

# 心不全治療とSDBの関連 における最前線

## ～ASVの活用と展望～

ドイツの心臓糖尿病センターのOlaf Oldenburg先生が来日し、適応補助換気 (Adaptive servoventilation; ASV)と心不全に関する最先端の話題について、講演された。

ご自身の研究結果を交えながら、心不全と睡眠呼吸障害との関係や、植込型除細動器 (Implantable cardiac defibrillator; ICD)による睡眠呼吸障害のモニタリングに関する最新の知見を中心に紹介する。

また、心不全に対するASVの活用についても紹介。

心不全治療においてASVを活用することの将来への展望も以下にまとめる。



Olaf Oldenburg M. D., PhD  
Heart and Diabetes Center  
North Rhine Westphalia, Germany

### 心不全と 睡眠呼吸障害の関係

近年、心不全患者における睡眠呼吸障害 (Sleep-disordered breathing; SDB)が注目されている。SDBには、閉塞性睡眠時無呼吸 (Obstructive sleep apnea; OSA)と中枢性睡眠時無呼吸 (Central sleep apnea; CSA)の2つのタイプがあるが、心不全患者におけるSDBを併発している割合や特徴について分析した結果を記す。

**心不全が重篤するとCSA-CSR (Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea; 中枢性睡眠時無呼吸を伴うチェーン・ストークス呼吸)が増加**

まず、NYHAクラスII以上・左室駆出率 (Left ventricular ejection fraction; LVEF)40%以下の心不全患者700人を対象に分析すると、およそ半数の患者でOSAまたはCSA症状が確認された。

心不全の重篤度によって、OSA・CSAの併発頻度が変化すると考えられ、我々の仮説モデルとして、軽度の心不全患者にはOSAが多い一方

で、心不全が重篤化するとチェーン・ストークス呼吸に伴うCSAが多くなるということを提唱できる(図1)。

次に、心不全患者におけるSDBの特徴について、詳細に分析した。

分析するにあたり、無呼吸時間と呼吸時間の合計をcycle lengthと、またSpO<sub>2</sub>が減少していく時間をcirculatory delayと定義する。(図2)

**OSA併発の心不全患者はPCWPとCycle length (呼吸サイクル)に相関**

心不全患者のOSAと、心不全を持たない人のOSAを比較分析した。分析方法としては、侵襲的心行動態的なモニタリングを行った。

その結果、無呼吸低呼吸指数 (Apnea-hypopnea index; AHI)に関しては有意な差は見られなかったが(心不全患者は平均34.3、心不全を有しない患者は平均32.3)、心不全患者のほうが肺毛細血管楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure;

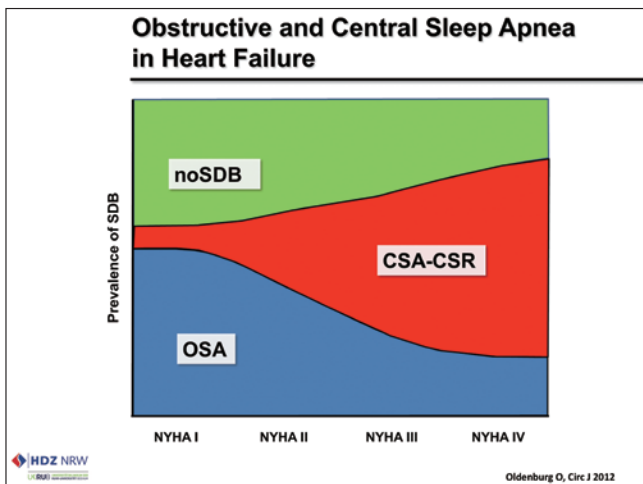


図1 心不全患者におけるOSAとCSA併発のモデル

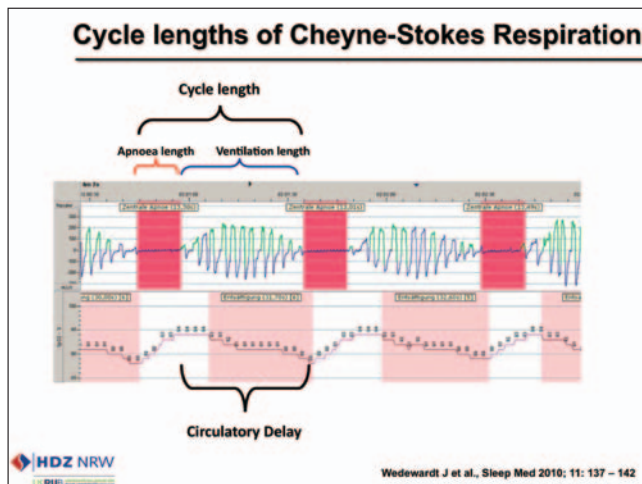


図2 チェーン・ストークス呼吸におけるcycle lengthとcirculation delayの定義

PCWP)が有意に高いことがわかった(心不全患者は平均17.7mmHg、心不全を有しない患者は平均9.5mmHg)。

さらに心不全患者にのみ、PCWPが高くなるほどcycle lengthまたは呼吸時間が長くなる相関関係が見られた(図3)。

同様に、circulatory delayとcycle

lengthまたは呼吸時間にも相関関係が見られた(図4)。

これらの相関関係は、心不全を有しないOSA患者には見られないことであった。また、cycle length・呼吸時間・無呼吸時間・circulatory delayが、心不全患者の方が長い傾向にあった(図5)。

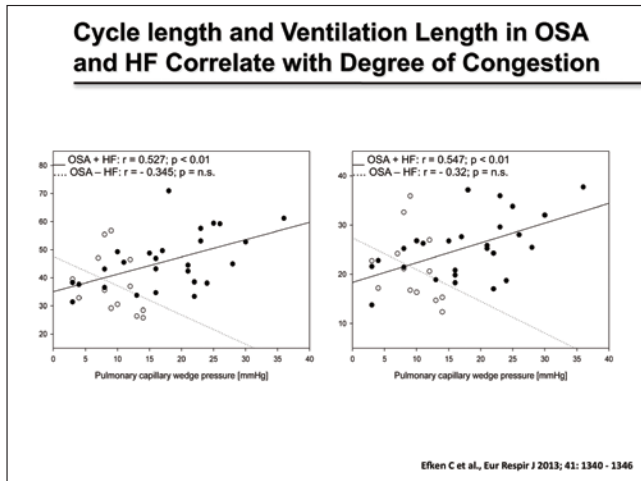


図3 心不全を有する OSA 患者におけるPCWPとcycle length・呼吸時間の相関関係

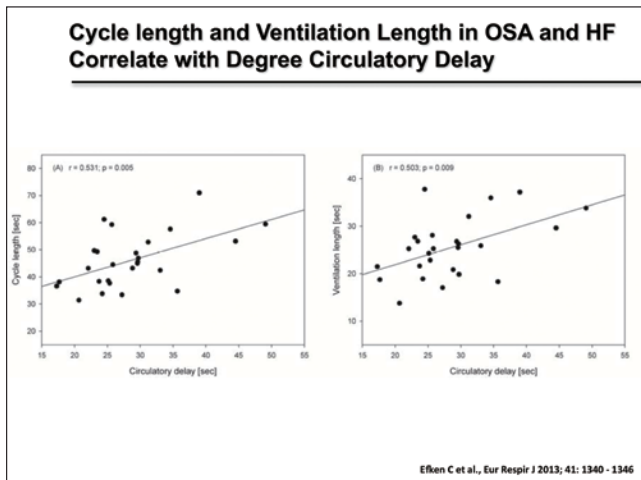


図4 心不全を有するOSA患者におけるcirculatory delayとcycle length・呼吸時間の相関関係

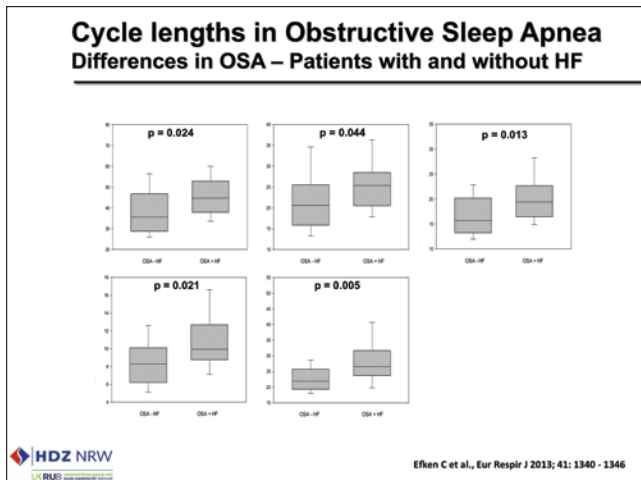


図5 OSA患者における心不全の有無によるcycle length・呼吸時間・無呼吸時間・circulatory delayの傾向

心不全を有するCSA-CSR患者は心不全が重篤化するほどAHIが低くなる(呼吸サイクルが長くなる)  
▼  
従来のSDB評価の指標には適さない!?

一方、チェーン・ストークス呼吸に伴うCSAについては、従来のcycle lengthの定義では60秒未満のものもあったが、我々は重篤な心不全患者では60秒以上のCSAを見ることもあったため、詳しく分析することにした。

チェーン・ストークス呼吸を持つ患者103人をLVEFでグループ分けして調べたところ、LVEF 50%以上のグループではAHIが平均37.2に対して、LVEF 20%以下のグループではAHIが平均30.7と、心不全が重篤化するほどAHIが低くなるという結果が得られた(図6)。これは、無呼吸時間と呼吸時間の合計であるcycle lengthが長くなる( LVEF 50%以上のグループではcycle lengthが平均49.1秒、LVEF 20%以下のグループでは平均85.7秒)。

そのため、1時間あたりで計算するAHIが、従来のSDB評価(AHIが高くなるほど重症)の指標には適さない場合もあることを示唆している結果になっている。

また、重篤化するほどcirculatory delayの時間も長くなるのがわかり(LVEF 50%以上のグループではcirculatory delayが平均29.0秒、LVEF 20%以下のグループでは平均49.3秒)、この研究成果は、アメリ

カ睡眠医学会のチェーン・ストークス呼吸イベントの新しい評価基準に取り入れられている。

OSA・CSAいずれの場合も、呼吸サイクルが心不全の進行との関係を示唆!?  
▼  
呼吸イベントによる心不全の診断やモニタリングに応用の可能性

### ApneaScan™によるSDBのモニタリング

SDBの測定には、一般的に睡眠ポリソムノグラフィ(Polysomnography; PSG)を使うのが正確ではあるが、SDBを植込みデバイスによって測定しようとする試みを紹介する。

植込デバイスが胸部インピーダンスの変化をとらえることで、呼吸の有無を検出することが可能だと考えられているからで、かつては、ペースメーカーでSDBを測定しようと試みたケースもありましたが、PSGほど正確には測定できないと報告されていた。

しかしながら、最近、Boston Scientific社から心臓再同期療法(Cardiac resynchronization therapy; CRT)で用いられる植込型除細動器(Implantable cardiac defibrillator; ICD) Incepta™が販売されている。

Incepta™からApneaScan™を通して、睡眠時無呼吸だけでなく呼吸レートや活動量を終日記録することができ、これらは心不全のパ

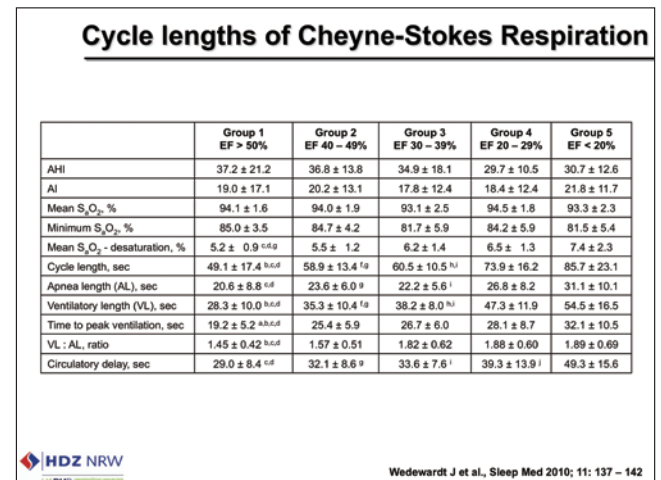


図6 チェーン・ストークス呼吸患者において EF の違いによる cycle length との関係

ラメータとして活用できる可能性があるため、ApneaScan™の性能を簡易ポリグラフィ(Polygraphy; PG)またはPSGと比較するために、2人のSDB患者に対してAHIの測定を2回行った(図7)。

Patient1はCSA患者であり、AHIの数値はApneaScan™とPGとほぼ同じであった(ApneaScan™では46と45、PGでは42と46)。

さらに追加して、適応補助換気(Adaptive servoventilation; ASV)使用時においても測定したが、AHIの数値はPSG測定値と近いものだった(ApneaScan™では17、PSGでは12)。

このことから、CSA患者に対しては、ApneaScan™はPGと同等レベルでAHIを測定できること、ASV使用による呼吸改善もPSGと同等レベルに認識できることがわかり、CSAに対しては、ApneaScan™による測定は有効であるといえる。

もう1人のPatient2はOSA患者であるが、ApneaScan™とPGではAHIの数値に大きな差が出た(ApneaScan™では30と32、PGでは15と11)。これは、OSA患者では肺の動作によって胸部インピーダンスが変化するため、特に低呼吸を認識しにくいのだと思われる。OSAに対してApneaScan™によって信頼できる結果を得るためには、cycle lengthのような別のパラメータを利用すべきであると考えられる。

## 不整脈とSDBの関連性

これまでの様々な調査により、慢性心不全患者にはLVEFの低下によるOSAまたはCSAの症状が多く見られることがわかっており、また、最近の研究によって、不整脈とSDBとの関連性も指摘されている。

不整脈の中でも早発性心室拍動は、日中に発生しやすいことが1973年にLownらによって報告されている。さらに、ICDを有する虚血性心筋症患者における持続性心室頻拍は、起床直後と午後17時前後のピークを迎えることが報告されており、いずれの不整脈のケースも、就寝中に発生する頻度は少ない。

しかしながら、AHIが10以上のSDB患者のグループを調べたところ、就寝中に心室性不整脈を頻発していることがZeidan-Shwiriらによって報告された(図8)。

これは、SDB症状を呈さない患者のグループとは異なる大きな特徴となっている。

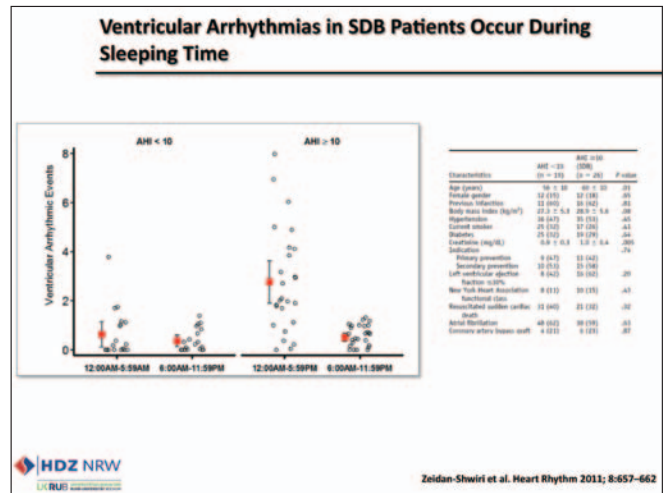


図8 SDB患者における心室性不整脈の起こる時間帯

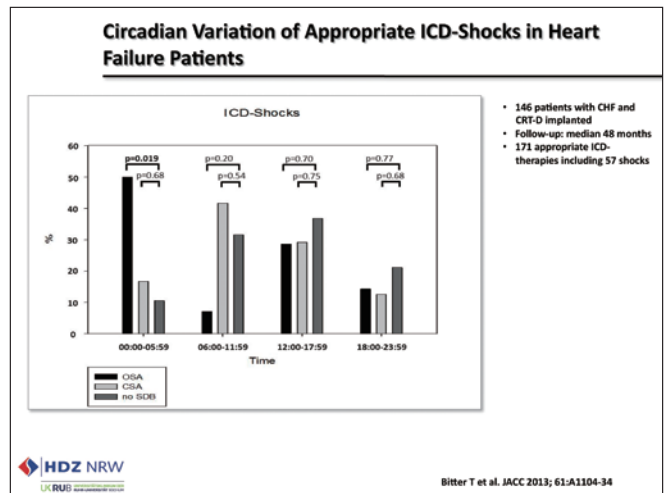


図9 心不全患者におけるICD刺激から見た呼吸イベントの分布

**心不全を有するOSA患者とCSA患者の不整脈が起こる時間帯の違いは、呼吸パターンと交感神経の興奮タイミングの違い**

**CSA併発の心不全は無呼吸ではなく、換気中の神経興奮に起因**

また、我々が心不全患者でOSA・CSA症状別に終日のICD刺激を分析した結果、OSA患者では心室性不整脈の半分近くが就寝中に起きていることがわかった(図9)。一方で、CSA患者やSDBを呈さない患者では、心室性不整脈は日中に起きやすいこともわかった。

この差は、呼吸パターンと交感神経の興奮タイミングの違いによって起きると考えられる。我々は、悪性不整脈イベントは交感神経の活動によって起こるのではないかと考え、神経興奮との関連性を調べた結果、OSA患者では、無呼吸の終わりになって交感神経が亢進することがわかった。無呼吸状態が続くと交感神経が活発となり、それが不整脈イベントのトリガーとなると我々は考えている。

これらのことから、OSA患者で就寝中に不整脈イベントが起きやすいのは、就寝中の無呼吸が原因となっている可能性があると考えられる。

しかし、CSA患者では、無呼吸時ではなく換気中(病態生理学的には過呼吸にあたる状態)に神経興奮が観察された。CSA患者の不整脈イベントが日中に起きやすいのは、無呼吸ではなく換気中による神経興奮が理由だと考えている。

Boston Scientific Incepta™ ApneaScan™ Trend						
AHI	1 <sup>st</sup> time measurement		2 <sup>nd</sup> time measurement		3 <sup>rd</sup> time measurement	
Method	AP Scan	PG	AP Scan	PG	AP Scan	PSG
Patient 1	46/h	42/h	45/h	46/h	17/h (on ASV)	12/h (on ASV)
Patient 2	30/h	15/h	32/h	11/h	-	-

図7 AHI から見る Boston Scientific 社の Incepta™ の ApneaScan™ 機能と簡易ポリグラフィ(PG)の性能比較

ところで、予後改善の視点から見ると、SDBの有無、さらに併発するのがOSAかCSAかどうかによってイベントフリー生存率が異なることが、我々の研究から明らかになりつつある。

心臓再同期治療除細動器 (Cardiac Resynchronization Therapy-Defibrillator; CRT-D) 植込患者を対象に分析したところ、

SDBなしの患者の死亡率が最も低く、CSAを呈する患者の死亡率が最も高い結果となった(図10)。

また、チェーン・ストークス呼吸を伴うCSA患者に対する療法として、我々はASV処置の効果を検討している。チェーン・ストークス呼吸に対してASV処置をしたところ、悪性不整脈を抑制できることがわかっている(図11)。

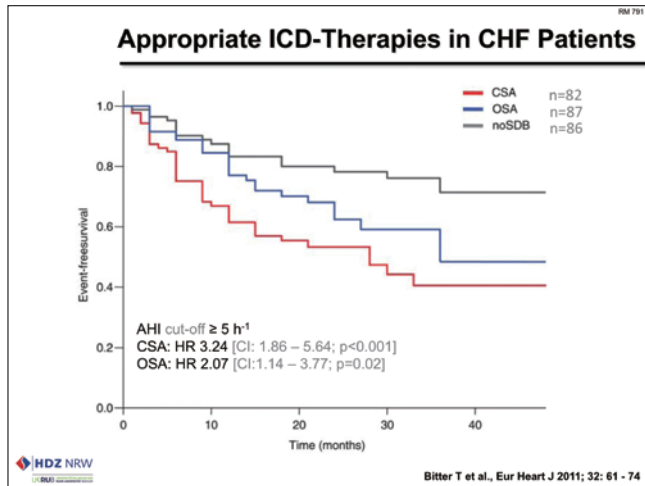


図10 慢性心不全患者におけるICD治療の予後

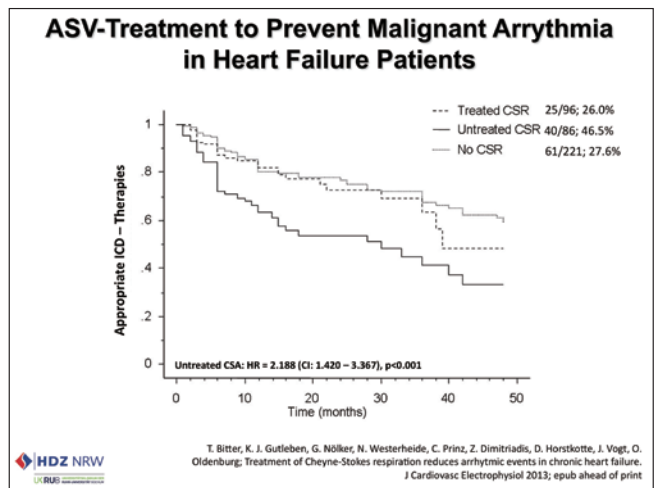


図11 心不全患者における悪性不整脈のためのASV療法

## 心不全患者におけるASV活用の展望

**ASV処置はCSA-CSR患者の不整脈を抑制させ、呼吸イベントさらに心不全の改善に期待**

これまで述べたように、呼吸サイクルと心不全の進行とは関係があり、また呼吸イベントと不整脈イベントとは密接な関係があると考えている。

そのため、呼吸イベントを改善することは、心不全の改善につながることで期待される。

特に、チェーン・ストークス呼吸を伴うCSA患者に対するASV処置のデータは、その可能性を示唆するものである。

しかしながら、真に不整脈の予後改善に貢献しているかどうかは、さらなる調査の蓄積が必要になるであろう。また、ASV装置は今後も新機種が登場していけらるが、その性能の確認や症例数の積み重ねも求められるであろう。