

原 著

## うっ血性心不全のチェーン・ストークス呼吸に対する持続気道陽圧の効果

安間 文彦

**要旨：**うっ血性心不全の男性患者 6 例（心エコー上左室駆出率 < 30%）を対象に，3 カ月間の持続気道陽圧の効果を検討した．全例にチェーン・ストークス呼吸（中枢型の無呼吸 4 例，低呼吸 2 例）が認められた．5 cmH<sub>2</sub>O の持続気道陽圧による治療後，無呼吸・低呼吸指数は  $34.7 \pm 21.4$  から  $6.0 \pm 7.0$  に減少，徐波睡眠の割合は  $4.1 \pm 1.5\%$  から  $16.5 \pm 8.3\%$  に増加，心エコー上の左室駆出率は  $24.4 \pm 2.3\%$  から  $34.3 \pm 3.3\%$  に増加した（ $p < 0.05$ ）．持続気道陽圧は，うっ血性心不全患者のチェーン・ストークス呼吸，睡眠の質および心機能を改善し，その非薬物治療として有用と思われた．

**キーワード：**チェーン・ストークス呼吸，うっ血性心不全，持続気道陽圧，睡眠時無呼吸症候群，睡眠時呼吸障害

Cheyne-Stokes breathing, Congestive heart failure, Continuous positive airway pressure, Sleep apnea syndrome, Sleep disordered breathing

## 緒 言

睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome: SAS）の第一選択治療である持続気道陽圧（Continuous Positive Airway Pressure: CPAP）は，うっ血性心不全（Congestive Heart Failure: CHF）に合併したチェーン・ストークス呼吸（Cheyne-Stokes Breathing: CSB）などの睡眠時呼吸障害に対しても有効性が確認されつつあるが<sup>1,2)</sup>，本邦での報告は少ない．本研究では，安定した中高年の CHF 患者を対象として，3 カ月間の 5 cmH<sub>2</sub>O の CPAP 治療前後に睡眠ポリグラフィなど諸検査を行い，CHF の睡眠時呼吸障害とその心機能に対する効果を検討した．その結果，CPAP は CHF 患者の CSB，睡眠の質および心機能を改善し，CHF の非薬物治療として有用と思われた．

## 研究対象と方法

（1）対象：心エコー上左室駆出率（Left Ventricular Ejection Fraction: LVEF）が 30% 未満の男性 CHF 患者 6 例を対象とした．聴力障害，低心機能などのため，6 例中 4 例は，肺機能測定上，安定した最大呼出努力を行うことは困難であったが，胸部レントゲン写真，自覚症状，身体所見，聴診などの臨床所見より，慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患の合併は否定的であった．動脈血ガス分析値など，症例の概要を Table 1 にまとめた．

〒513 8501 鈴鹿市加佐登 3 2 1

国立療養所鈴鹿病院内科

（受付日平成 13 年 10 月 26 日）

対象は，利尿剤，ジギタリス，血管拡張剤を内服中で，最近 1 カ月間の処方変更はなかった．New York Heart Association (NYHA) の心機能分類は 3 度が 5 例，2 度が 1 例であった．

（2）治療前コントロール：睡眠ポリグラフィは ALICE-4（Healthdyne 社製）を用い，脳波，頤筋と前脛骨筋筋電図，眼電図，心電図，サーミスタによる鼻腔・口腔の気流，ストレインゲージによる胸郭・腹壁運動，パルスオキシメータによる動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）を記録した．標準的方法による睡眠・覚醒の自動判定の後，目視により修正した．無呼吸を気流の 10 秒以上停止，低呼吸を気流振幅の 50% 以上の減弱と SpO<sub>2</sub> の 3% 以上の低下とした．

睡眠ポリグラフィ当日，一晩の蓄尿中および早朝採血によるノルアドレナリン，心房由来ナトリウム利尿ペプチドと脳由来ナトリウムペプチド測定を行った．また，検査前日に，心エコー，ホルター心電図，胸部 X 線撮影を行って，LVEF および左室拡張末期径，24 時間平均心拍数，心胸郭比を算出した．

（3）CPAP による治療：CPAP を 4 cmH<sub>2</sub>O で開始し，5 cmH<sub>2</sub>O で夜間規則的に使用させ，使用時間を記録させた．外来通院，家庭訪問，SpO<sub>2</sub> 長時間測定により経過を観察した<sup>3)</sup>．観察中の内服薬剤と体重に変化はなかった．

（4）治療 3 カ月後の検査：3 カ月間の 5 cmH<sub>2</sub>O の CPAP 治療後，同じ検査を行った．

（5）統計処理：統計学的解析は，ノンパラメトリカル法で，Wilcoxon signed rank test により治療前後の指標

Table 1 Profiles of the subjects

Diagnosis	Age	Height	Weight	Arterial blood gases		
				PH	PCO <sub>2</sub>	PO <sub>2</sub>
HT	73	160	70	7.42	41.6	61.9
DCM	52	164	57	7.46	42.6	67.3
DCM, CPM	93	157	60	7.45	33.3	103.1
DCM, Af	72	158	62	7.42	43.7	80.3
DCM, Af	68	162	61	7.40	46.5	65.4
DCM	81	160	52.5	7.42	40.1	80.1
Mean	73.2	160.2	60.4	7.43	41.3	76.4
S.D.	13.6	2.6	5.8	0.02	4.5	15.2

Abbreviations: HT = hypertension, DCM = dilated cardiomyopathy, CPM = cardiac pacemaker implanted, Af = atrial fibrillation.

Table 2 Sleep data before and after CPAP

	Before	After	p-value
AHI	34.7 ± 21.4	6.0 ± 7.0	0.028
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	95.5 ± 1.4	97.0 ± 1.1	0.068
Mean SpO <sub>2</sub> (%)	81.2 ± 13.4	87.5 ± 5.2	0.208
TIB (min)	503.3 ± 43.2	495.1 ± 40.7	0.116
TST (min)	285.4 ± 70.3	317.2 ± 66.1	0.600
TST/TIB (%)	57.0 ± 14.6	64.6 ± 14.9	0.173
S1 + S2 (%)	48.2 ± 16.4	36.6 ± 10.3	0.116
SWS (%)	4.1 ± 1.5	16.5 ± 8.3	0.028
REM (%)	4.6 ± 3.6	11.7 ± 4.5	0.046

Abbreviations: AHI = apnea/hypopnea index, SpO<sub>2</sub> = arterial oxygen saturation, TIB = time in bed, TST = total sleep time, S1 + S2 = stage 1 + 2 during non-REM sleep, SWS = slow wave sleep (stage 3 + 4 during non-REM sleep) REM = rapid eye movement sleep.

Table 3 Cardiac parameters before and after CPAP

	Before	After	p-value
Mean HR (bpm)	76.5 ± 11.9	70.0 ± 12.3	0.138
CTR (%)	58.4 ± 3.7	55.0 ± 4.2	0.028
LVEF (%)	24.4 ± 2.3	34.3 ± 3.3	0.028
LVDD (mm)	61.4 ± 7.4	58.4 ± 8.0	0.116
ANP (pg/ml)	72.8 ± 46.3	59.8 ± 40.5	0.144
BNP (pg/ml)	124.1 ± 150.2	101.0 ± 94.3	0.893
NOR (ng/ml)	0.5 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.068
Urinary NOR (μg)	66.3 ± 41.2	49.9 ± 38.0	0.500
NYHA class	2.8 ± 0.4	2.0 ± 0.0	0.043

Abbreviations: Mean HR = mean heart rate, CTR = cardio-thoracic ratio, LVEF = left ventricular ejection fraction, LVDD = left ventricular end-diastolic diameter, ANP = atrial natriuretic peptide, BNP = brain natriuretic peptide, NOR = noradrenaline, NYHA = New York Heart Association.

を比較した。P < 0.05 により有意と判定した。

## 成 績

6例におけるコントロールのポリグラフィでは、CSB

の中枢型無呼吸が4例、CSBの中枢型低呼吸が2例に認められた。

ついで3カ月間、CPAPは6.0 ± 1.4 (平均 ± 標準偏差) 時間使用された。Table 2に、CPAP治療前後の無呼吸・

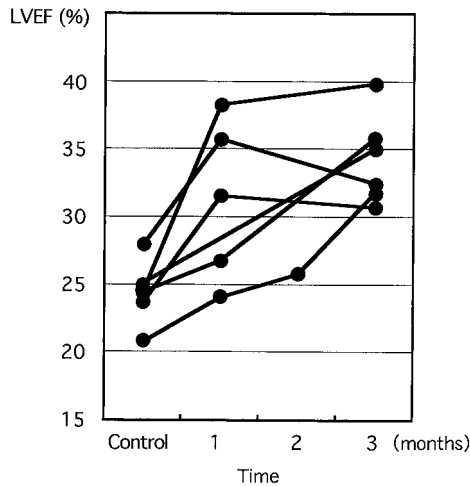


Fig. 1 Changes in left ventricular ejection fraction  
Abbreviation: LVEF = left ventricular ejection fraction.

低呼吸指数 (Apnea/Hypopnea Index: AHI: 1時間の睡眠あたりの無呼吸・低呼吸の回数), SpO<sub>2</sub> と睡眠構築をまとめた。CPAP 治療によって, AHI は低下, 徐波睡眠およびレム睡眠の割合は上昇した ( $p < 0.05$ )。

Table 3 に CPAP 治療前後の循環系検査をまとめた。CPAP 治療によって, 心胸郭比は低下, LVEF は上昇した ( $p < 0.05$ )。全例において, NYHA 心機能分類は 2 度と低下し ( $p < 0.05$ )、動悸, 息切れ, 疲労感などの CHF や睡眠時呼吸障害に関連した症状は軽減し, 覚醒時の爽快感が認められた。Fig. 1 に, 治療 3 カ月間の LVEF の変化をしめした。

## 考 察

本研究の所見の第一は, CHF 患者では高率に睡眠時呼吸障害をともなったことである。ここでは全症例が, American Academy of Sleep Medicine の分類による CSB 症候群であった<sup>4)</sup>。第二は, CPAP は CHF の CSB の治療に有効で, 睡眠構築 (睡眠の質) を改善させたことである。第三に, CPAP は CHF 患者の心機能の改善に有効であったことである。第四に, CPAP は, CSB と CHF に関連した症状を軽減し, CHF 患者の生活の質向上に役立ったことである。5 cmH<sub>2</sub>O の低圧 CPAP は, 障害心筋に悪影響をおよぼさず CSB を取りのぞき, おそらく気道・胸腔内陽圧が循環に直接作用することによって, CHF 患者の心機能と生活の質の改善に益すると思われた。

CHF は治療抵抗性疾患のひとつであり, 臨床医学の進歩にもかかわらず, 10 年単位の予後は改善していない<sup>5)</sup>。たとえば, 41 カ月の Enalapril 治療, 24 カ月の Spironolactone 治療による CHF の死亡率は約 35% と, 依

然高率である<sup>6,7)</sup>。

1989 年, 著者らは, 男性 CHF 患者の 67% に中枢型睡眠時無呼吸をともなう CSB を合併したことをしめした<sup>8)</sup>。American Academy of Sleep Medicine の分類によれば, CSB とは, 低換気 (中枢型の無呼吸・低呼吸) と過換気が交互におこる異常呼吸である<sup>4)</sup>。また, 同じ分類による睡眠時低換気症候群は, 睡眠中の動脈血炭酸ガス分圧の上昇とレム睡眠で増悪する持続的な低酸素血症を主徴とするが, 自験例には認められなかった<sup>9)</sup>。CSB などの睡眠時呼吸障害は, CHF 患者の 45~72% に合併し<sup>10,11)</sup>, その死亡率の独立した危険因子である<sup>12)</sup>。睡眠時呼吸障害による過剰な呼吸努力と胸腔内陰圧, 低酸素血症, 交感神経緊張, 睡眠障害などのマイナスの要素は, CHF 患者では心機能を一層悪化させるだろう<sup>13)</sup>。

呼吸調節システムにゆらぎをもたらす因子は, CHF に CSB を合併するメカニズムとして重要である。これらの因子は, 循環時間延長, 残気量減少による肺ダンピングの減弱, 慢性低酸素血症による中枢化学受容器感受性の亢進, 過換気と低炭酸ガス血症など多様である<sup>12)</sup>。自験例で共通した病因は, 心機能低下による循環時間延長であろうが, 著明な動脈血炭酸ガスの低下を示した自験 1 例では, 過換気と低炭酸ガス血症が CSB の病因として重要と思われた。逆に, これらの因子を取りのぞけば, CSB は軽減する。たとえば, 著者らは, 心臓弁膜症患者の外科治療後, CSB が消失したことを報告した<sup>14)</sup>。これは, 心機能改善による心拍出量増加, 心容量減少, 肺うっ血の補正によって呼吸調節システムが安定したためと思われたが, この CSB 軽減のメカニズムは, 本研究でも同様であろう。

1989 年, トロント大学の Bradley らのグループにより, CPAP が CHF を合併した SAS 患者の治療に用いられた<sup>15)</sup>。CPAP は, 上にのべた睡眠時呼吸障害をともなうマイナスの要素を取りのぞくことによって, 心機能を補助する。また, CPAP には, 薬剤投与と異なり, 重篤な副作用 (低血圧, 徐脈や頻脈, 肝障害, 腎障害など) は認められない。

Naughton らは, CPAP が, CSB をともなう CHF 患者の臨床症状と心機能を改善させることを報告した<sup>16)</sup>。これは, 本研究と同様である。CPAP は, 胸腔内圧の上昇によって, 左心室壁圧を低下させ, 左心後負荷を軽減する<sup>17)</sup>。左室充満圧の上昇した CHF 患者では, CPAP は心拍出量を増加させ<sup>18)</sup>, 左室容量を低下させる<sup>19)</sup>。これらの所見は, 本研究の循環系検査 (Table 3) から示唆されるところであろう。

CHF 患者の CPAP 圧設定について, 本研究では, 導入後の 3 カ月間 5 cmH<sub>2</sub>O の初期低圧を継続した。低圧 CPAP によっても, 臨床症状のみならず心機能が改善し

(Fig. 1), 頻回の SpO<sub>2</sub> 測定によっても, 夜間低酸素血症に改善が認められるなど治療効果が認められた. 一方 Bradley らは, 閉塞型睡眠時無呼吸に対するアプローチに準じて, 短期入院中に 5 cmH<sub>2</sub>O の初期圧から 10~12.5 cmH<sub>2</sub>O の目標圧まで上昇させた<sup>1)</sup>. 本研究と Bradley らのアプローチが異なった理由のひとつは, 自験全例が CSB による中枢型無呼吸・低呼吸を示したことである. CHF の有無にかかわらず, 閉塞型無呼吸では気道を開存させるには 10~12.5 cmH<sub>2</sub>O が必要となるが, 自験例には閉塞型無呼吸は含まれなかった. もうひとつは, 自験全例の LVEF は 30% 未満で, 81 歳と 93 歳の高齢者が含まれ, 対象の平均年齢は 73.2 歳であった. 一方, Bradley らによる CPAP の効果についての臨床治験における対象 CHF 患者の LVEF は 40% 未満, 年齢は 18 歳から 79 歳であったため<sup>20)</sup>. 本研究の対象は, より低心機能で高齢の CHF 患者であった.

CHF に合併した CSB に対する 5 cmH<sub>2</sub>O 程度の低圧 CPAP 治療について, 著者の知る限りでは, 検討されていない. 薬物治療の効果があまり期待できない高齢かつ心機能が著しく障害された CHF 患者では, CSB や心機能に対して CPAP が有効であれば, それを永続的に使用せざるをえない. 低圧 CPAP 治療が有効な場合, 当初から 10~12.5 cmH<sub>2</sub>O の通常圧 CPAP に比べて, 以下の特長があるだろう. たとえば, 低圧であるがゆえ, 導入も容易で良好なコンプライアンスを期待できるかもしれない. また, CPAP の受容限界圧が 15~20 cmH<sub>2</sub>O であることを考慮すると, 当初は初期低圧を維持し, LVEF が低下傾向をしめした時点で設定圧を 2~3 cmH<sub>2</sub>O ずつ徐々に上昇させるようなアプローチも可能であろう. 実際, 著者らはこのアプローチにより, 36 カ月間 CPAP が有効であった心筋梗塞後の拡張型心筋症患者 (LVEF は 19%, 81 歳) を報告した<sup>21)</sup>.

Enalapril, Spironolactone などの循環器治療によっても CHF の 3 分の 1 が約 3 年で死亡する現状<sup>6)7)</sup>, 高齢者社会の到来, 医療経済環境の変化を考慮すると, 高齢者や低心機能の CHF 患者にも, 安全かつ安価に供給できる非薬物治療がのぞまれていた. 本邦では 1998 年, SAS に対する CPAP が健康保険診療の適応となった. 在宅 CPAP 治療によって CHF 患者の入院治療回数が減るとされることは<sup>22)</sup>, CPAP が医療資源の有効活用にも役立つことを示唆する. 副作用も少なく, 高齢者や低心機能患者においても, 生活の質の向上をのぞみ得る CPAP 治療は, CHF の新たな非薬物的アプローチとして注目される.

謝辞: 本研究は, 国立療養所鈴鹿病院臨床検査科南谷昌弘技師をはじめ, 他にのべたように<sup>23)</sup>, 多くの方々のご協力を得た. 心から感謝したい.

## 文 献

- 1) Bradley TD, Floras JS: Pathophysiology and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: 223-240.
- 2) 安間文彦: うっ血性心不全のチェーン・ストークス呼吸 持続陽圧呼吸 (CPAP) による治療. 呼吸と循環 2000; 48: 693-700.
- 3) 安間文彦, 寺島正義, 中野千鶴子, 他: 動脈血酸素飽和度のパソコン解析 睡眠時呼吸障害のスクリーニング. *日本胸部臨床* 1993; 52: 214-219.
- 4) American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
- 5) Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al: Congestive heart failure in the community-Trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch Intern Med* 1999; 159: 29-34.
- 6) The SOLVD Investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302.
- 7) Pitt B, Zannod F, Remme WJ, et al: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
- 8) Yasuma F, Nomura H, Hayashi H, et al: Breathing abnormalities during sleep in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J* 1989; 53: 1506-1510.
- 9) 安間文彦: 睡眠時低換気症候群 (SHVS) の病態, 井上雄一, 山城義広編, 睡眠時呼吸障害 Update, 日本評論社, 東京, 2002: 39-45.
- 10) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
- 11) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
- 12) Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS: Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 272-276.
- 13) 安間文彦, 野田明子: 閉塞型睡眠時無呼吸と循環器疾患. 呼吸 1998; 17: 614-625.
- 14) Yasuma F, Hayashi H, Noda S, et al: A case of mitral regurgitation whose nocturnal periodic breathing was improved after mitral valve replacement.

- Jpn Heart J 1995 ; 36 : 267 272.
- 15 ) Takasaki Y, Orr D, Popkin J, et al : Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1989 ; 140 : 1578 1584.
- 16 ) Naughton MT, Liu PP, Benard DC, et al : Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995 ; 151 : 92 97.
- 17 ) Naughton MT, Rahman MA, Hara K, et al : Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressure in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1995 ; 91 : 1725 1731.
- 18 ) Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al : Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992 ; 145 : 377 382.
- 19 ) Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, et al : Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1549 1555.
- 20 ) Bradley TD, Logan AG, Floras JS, et al : Rationale and design of the Canadian continuous positive airway pressure trial for congestive heart failure patients with central sleep apnea. *Can J Cardiol* 2001 ; 17 : 677 684.
- 21 ) Yasuma F, Ogihara A : Long-term treatment of ischemic dilated cardiomyopathy with continuous positive airway pressure. *Internal Med* 2001 ; 40 : 1121 1127.
- 22 ) Parmar MS, Kanya-Forstner N : N-CPAP in the prevention of recurrent intubations and hospitalizations in a patient with refractory congestive heart failure. *Can J Cardiol* 1998 ; 14 : 1405 1408.
- 23 ) 安間文彦 : 心不全のチェーン・ストークス呼吸と持続陽圧呼吸 . *日本医事新報* 2000 ; 3981 : 58 59.

#### Abstract

### Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cheyne-Stokes Breathing in Congestive Heart Failure

Fumihiko Yasuma

Department of Internal Medicine, Suzuka National Hospital, 3 2 1 Kasado, Suzuka, 513 8501, Japan

To investigate the effects of a continuous positive airway pressure ( CPAP ) of 5 cmH<sub>2</sub>O for three months on sleep disordered breathing and cardiac function in congestive heart failure ( CHF ) we performed physiological tests before and after the CPAP treatment in six male patients with stable CHF, whose echocardiographic left ventricular ejection fraction ( LVEF ) was below 30%. The control polysomnography revealed that all six had Cheyne-Stokes breathing( with central sleep apnea in four, and central sleep hypopnea in two ) Prior to the CPAP, the number of episodes of apnea/hypopnea per hour of sleep, the contribution of slow wave sleep to total sleep time, LVEF and the cardio-thoracic ratio were  $34.7 \pm 21.4$ ,  $4.1 \pm 1.5\%$ ,  $24.4 \pm 2.3\%$  and  $58.4 \pm 3.7\%$  ( mean  $\pm$  SD ) respectively. After the CPAP, these values changed to  $6.0 \pm 7.0$ ,  $16.5 \pm 8.3\%$ ,  $34.3 \pm 3.3\%$  and  $55.0 \pm 4.2\%$ , respectively, all of which changes showed a statistical significance (  $p < 0.05$  ) We conclude that CPAP is an effective treatment for CHF with Cheyne-Stokes breathing, improving sleep disordered breathing, sleep quality and cardiac function, and providing a new non-pharmacological approach for CHF.