

●症 例

HEART PAP[®]で改善したチェーンストークス呼吸を伴う慢性心不全患者の1例陰下 敏昭¹⁾ 前田 均²⁾ 日下部祥人¹⁾ 土屋 貴昭¹⁾

要旨：症例：72歳，男性．2002年にSSS III型でペースメーカー植え込み術を施行．その後，2004年に混合型睡眠時無呼吸症候群と診断されCPAPを開始するも，徐々に長時間の使用が出来なくなっていた．2006年12月に心房粗動をきたし，心不全増悪で入院した際に終夜睡眠ポリソムノグラフィー再検を行ったところ，チェーンストークス呼吸が判明した．CPAPに呼吸が同調しなくなったことが心不全増悪の一因と考え，2007年3月9日にAdapted-Servo VentilationであるHEART PAP[®]を導入した．夜間マスクを外すこともなくなり，チェーンストークス呼吸，夜間の低酸素は消失，パラメーターの改善を認めた．その後，心不全の悪化はなく，HEART PAP[®]は心不全患者の呼吸状態の改善のみならず，心機能の改善の可能性が示唆された．CPAP不適応例はAdapted-Servo Ventilationを考慮すべきである．

キーワード：睡眠時無呼吸症候群，Cheyne-Stokes呼吸（CSR），慢性心不全，

Adapted-Servo ventilation（ASV），HEART PAP[®]

Sleep apnea syndrome，Cheyne-Stokes respiration（CSR），Chronic heart failure，

Adapted-Servo ventilation（ASV），HEART PAP[®]

はじめに

慢性心不全患者においては，しばしば睡眠障害を合併することが知られるようになってきたが，その治療法は定まっていないのが現状である．慢性心不全患者の約半数に睡眠時無呼吸症候群（Sleep Apnea Syndrome；SAS）が合併し¹⁾²⁾，チェーンストークス呼吸（Cheyne-Stokes respiration；CSR）/中枢型無呼吸（Central Sleep Apnea；CSA）の出現は予後不良因子と言われている³⁾．心不全の呼吸療法については，Continuous Positive Airway Pressure（CPAP）やNon-invasive Positive Pressure Ventilation（NPPV）における検討が試されているが⁴⁾⁵⁾，閉塞性無呼吸症候群（Obstructive Sleep Apnea；OSA）とCSR/CSAの両者を完全に抑えることは難しいとされてきた．Adapted-Servo Ventilation（ASV）は，供給圧を自動的に変動させ，呼吸状態に合わせて呼吸調節をすることを可能にしたものであり，混在するOSAとCSR/CSAの両者を有効に治療しうる機器として，近年注目されている⁶⁾．今回，我々は，混合型無呼吸症候群にCPAPを導入し，心不全の増悪に伴いCSR/CSAの出現を認め，CPAPの長時間使用が出来なくなった患者に対しASV

（HEART PAP[®]，Respironics社，USA）を使用し，良好な睡眠状態を得られるようになった症例を経験したので報告する．

症 例

72歳，男性．職業 無職．喫煙歴無し．BMI 24.9．

現症：2002年，洞不全症候群III型に対して永久的ペースメーカー埋め込み術が施行された．その後，不眠，睡眠中のいびき，無呼吸，日中の眠気等の自覚症状があり，2004年5月19日に呼吸器科を紹介受診．Epworth Sleepiness Scoreは5点であったが，臨床症状から睡眠時無呼吸症候群が疑われ，2005年6月16日に，終夜睡眠ポリソムノグラフィー（PSG）をAlice[®]4（Respironics社，USA）で施行した．Apnea Hypopnea Index（AHI）は53.6でCSAもINDEXが16.4と多発し，混合型睡眠時無呼吸症候群（MIX）と診断された（Fig. 1）．同年7月13日からAuto CPAP（Virtuoso[®]；Respironics社，USA）によりCPAPを開始し，引き続き同年7月25日，機種を新型（REM star[®] auto；Respironics社，USA）に更新したが，徐々に長時間の使用が出来なくなった，データ上，CPAP圧は過度な上昇は無く，最大圧は8cmH₂O以下であったため，8cmH₂O固定でランプ時間最大に設定したものの，2から3時間で覚醒してしまいマスクを外してしまう状態となった．同年11月2日から17日，両側胸水，両下肢浮腫が出現し，心房粗動（Atrial Flatter；AFL）による心不全と診断され入院となった．Trasemide

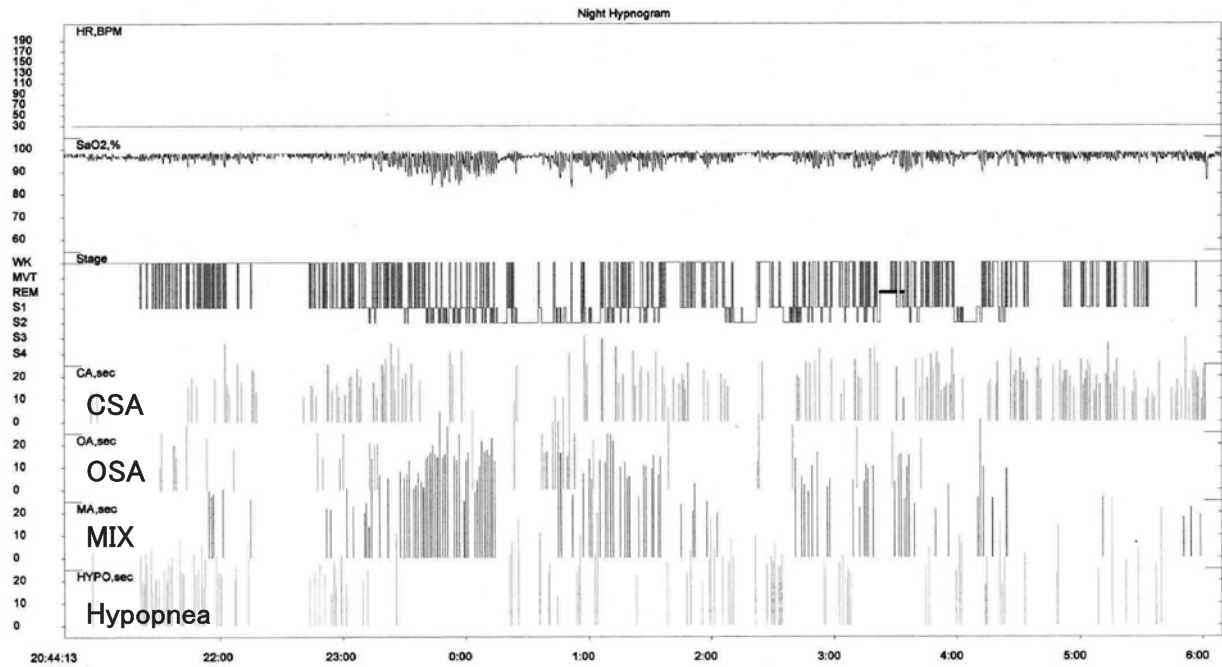
〒654-0155 神戸市須磨区西落合 3-1-1

¹⁾独立行政法人国立病院機構神戸医療センター呼吸器科

〒651-0084 神戸市中央区磯辺通 3-2-11

²⁾前田呼吸器科クリニック

（受付日平成20年3月10日）



CSA = central sleep apnea, OSA = obstructive sleep apnea, MIX = mixed type sleep apnea, Hypopnea = a $>50\%$ amplitude reduction of airflow compared with baseline or an evident airflow reduction associated with either an oxygen desaturation of $>4\%$ or arousal.

Fig. 1 The hypnogram of the first PSG in 2004.

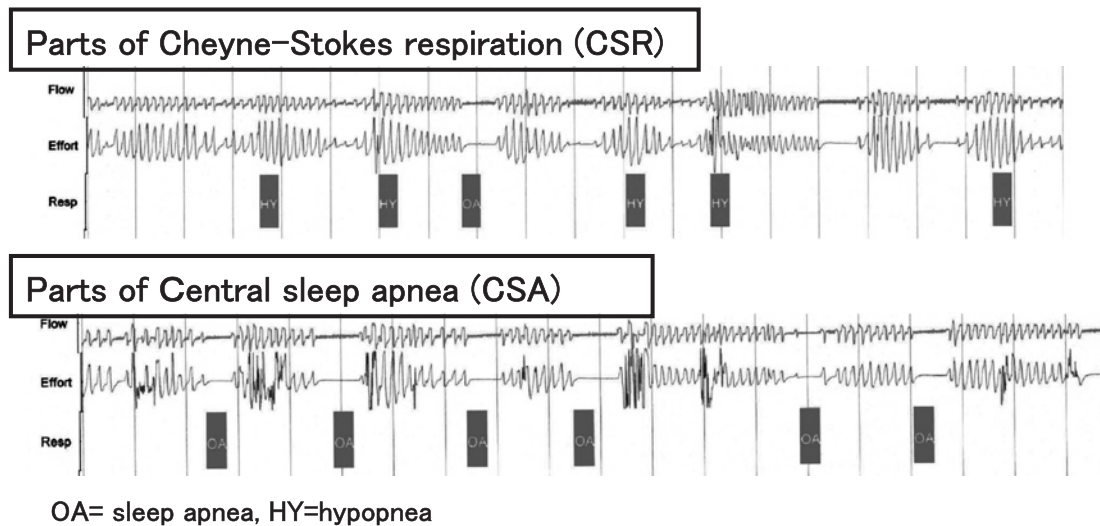


Fig. 2 Typical parts of CSR and CSA on the second PSG in 2006.

4mg/日, Losartan potassium 25mg/日の追加投与により改善し退院となったが, AFLは残存した. 2006年12月, AFLに対する電気的除細動を施行するため入院した.

その際, CPAP装着下で Stardust II[®] (Respirionics社, USA) にて行った PSG では, AHIは10.7と以前より改善していたが, CSR/CSAが出現していることが判明し

た (Fig. 2). 2007年1月頃からは再び眼瞼や両下肢に浮腫が出現し, Trasemide 8mg/日に増量された. CPAPの圧幅を調節したにもかかわらず長時間の装着が出来ないこと, CPAP導入後も心不全を起こしていることから, HEART PAP[®]の導入を試みた.

HEART PAP[®]タイトレーション: 2007年3月9日に HEART PAP[®]を導入した. タイトレーションは, Alice[®]

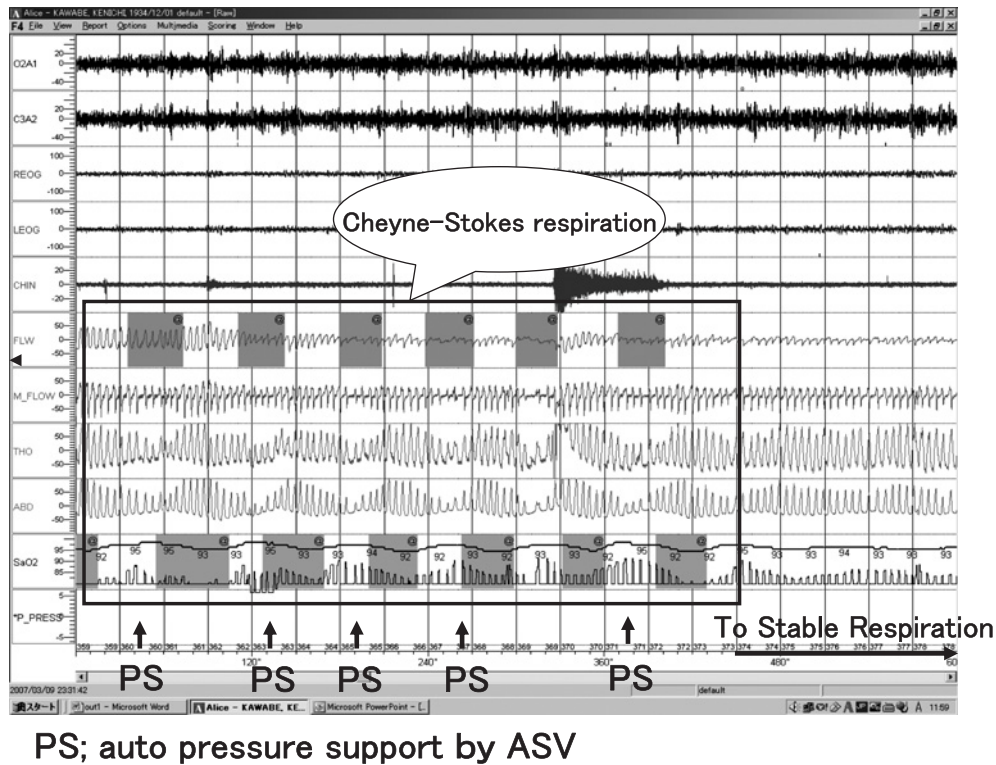


Fig. 3 Correction of CSR/CSA by HEART PAP®. CSR was corrected automatically by HEART PAP®, and the breathing pattern stabilized. CSR was soon corrected even when it re-appeared, and breathing remained stable.

5を使用し行った。ASVの設定条件は、HEART PAP®導入前のCPAPの設定値が、CPAP圧4~8cmH₂Oであり、ランプ時間無しの設定であったことから、ランプ設定はせず、EPAP、最小のIPAP圧(IPAP min)は、ともに8cmH₂Oから開始し、耐えうる最大のIPAP圧(IPAP max)を検索し、14cmH₂Oと設定した。呼吸回数はオート、吸気時間1.2秒、ライズタイム0.3秒とした。これにより、頻回に出現していたCSR/CSAは速やかに消失し、以後は、CSR/CSAが出現してもASVが働き安定した呼吸を続けることが出来た(Fig. 3)。尚、試みにIPAP minを徐々にあげてみたが、10cmH₂Oまであげた時点で、逆にCSR/CSAが増える結果となったため、設定は朝まで元の上記の条件とした。夜間、マスクを外すことはなく、朝まで検査を続けることが出来た。タイトレーション時のPSGの結果はAHI 15.3で、CSR/CSAが多く認められ、Complex Sleep Apnea Syndrome (complex SAS)の可能性もあった。

臨床経過：その後、下肢の浮腫など心不全兆候は認められず、朝までマスクを取らずにASVを続けることが出来るようになった。同年5月25日にASV下で行ったAlice®5でのPSGでは、AHIは7.9と減少していた。また、導入時と比較すると、すべてのデータにおいて改善が見られた(Table 1)。HEART PAP®導入前後の心

エコーの変化は、左室拡張末期径は45.1mmから37.9mmに縮小し、%Fractional Shortening(%FS)は40.4%から51.5%に改善した。また、僧帽弁逆流も減少していた。胸部X線の変化では、肺動脈陰影の軽減、両側胸水は消失し、心胸郭比も66.5%から64.3%に縮小していた(Table 2, Fig. 4)。

考 察

慢性心不全患者の30~40%にCSRが合併すると言われている¹⁾²⁾。Sinらは、450人の慢性心不全患者の33%に中枢型無呼吸が認められたと報告しており¹⁾、Lanfranchiらは、左室駆出率が35%以下の患者62名を平均28カ月観察し、AHIに有意な差があり、AHI 30以上の重症の無呼吸は、独立した予後悪化の予測因子であるとしている³⁾。さらに、慢性心不全へのCSR/CSAの合併は予後不良因子と言われている。

心不全の治療における呼吸療法については、在宅酸素(Home Oxygen Therapy; HOT)⁴⁾や補助換気療法であるCPAP⁵⁾⁶⁾やNPPV⁷⁾における検討が為されている。HOTについては、2005年に日本循環器学会から発表された慢性心不全治療ガイドラインにも中枢型睡眠時無呼吸を頻回に起こす心不全患者に奏功する極めて病態特異的な治療法の一つとして取り上げられている。現在、睡眠中

Table 1 Effects of HEART PAP® on the type of sleep apnea

07/03/09 (Titration of HEART PAP®)						
	CSA	OSA	MIX	apnea	hypopnea	total
frequency	5	0	1	6	75	81
Longest time (sec)	25.5	0.0	13.5	25.5	56.0	56.0
Average time (sec)	20.5	0.0	13.5	19.3	31.9	30.9
Index	0.9	0.0	0.2	1.1	14.2	15.3
07/05/25 (After 2 months)						
	CSA	OSA	MIX	apnea	hypopnea	total
frequency	0	0	0	0	37	37
Longest time (sec)	0.0	0.0	0.0	0.0	50.0	50.0
Average time (sec)	0.0	0.0	0.0	0.0	32.5	32.5
Index	0.0	0.0	0.0	0.0	7.9	7.9

CSA=central sleep apnea, OSA=obstructive sleep apnea, MIX=mixed type sleep apnea

Table 2 Effects of HEART PAP® on cardiac function

	At the titration of ASV (2007.1.12)	After 5 months (2007.8.16)
Echocardiography		
LVDd (mm)	45.1	37.9
LVDs (mm)	26.9	18.4
%FS (%)	40.4	51.5
IVS (mm)	13.1	12.9
PW (mm)	12	10.3
wall motion	asynergy (-)	asynergy (-)
valve regurgitation	MR II°	MR I°
range of pressure (mmHg)	24	23.3
E/A ratio	pacing rhythm	pacing rhythm
Chest X ray		
CTR (%)	66.5	64.3

LVDd: left ventricular dimension at end-diastole, LVDs: left ventricular dimension at end-systole, %FS: % fractional shortening, IVS: interventricular septal thickness, PW: posterior wall thickness, MR: mitral valve regurgitation, CTR: cardiothoracic ratio

の酸素飽和度を改善する治療として保険適応になり、検討も多く為されている⁸⁾。夜間 HOT は、無呼吸による低酸素血症や CSR/CSA を改善し、夜間のノルアドレナリンのレベルを減少させると報告されており⁴⁾、また、心機能の改善を見たとの報告⁸⁾もなされている。酸素投与は簡便であり、患者への侵襲も少なく、高齢者や補助換気療法への受け入れの悪い患者には良い適応となる可

能性がある。しかし、睡眠中の呼吸状態の本質までも改善をするものでもなく、長期予後の改善もいまだ証明されていない。

補助換気療法の是非はまだ定まっていないが、Kaneko らは、EF45% 以下の心不全患者に 1 カ月の CPAP 療法を行い、収縮期血圧と心拍数が低下し、それに伴い左室駆出率も改善したと報告しており⁵⁾、CSR/CSA を伴った心不全患者における CPAP の予後改善効果が期待されていた⁶⁾。しかし、2005 年に出た大規模臨床試験(CAN-PAP) では、短期的な心機能への効果は報告されているが⁹⁾、長期予後の改善は認めらなるとされている。むしろ、CPAP 施行にもかかわらず、中等症以上の睡眠障害が残存する一群の存在が明らかとなり、このような“non-responder”の予後は不良である事も報告されている¹⁰⁾。

NPPV においては、短期間で効果を発現し、一夜の使用でも呼吸障害指数が低下し、睡眠構築の改善が見られるとされる。さらに、3 カ月間の在宅夜間使用で、左室駆出率の増加が報告されており、心不全の予後改善に効果があるとされている⁷⁾。一方、CSR/CSA については CPAP や NPPV 等の補助換気療法の検討が行われているが¹¹⁾¹²⁾、OSA と CSR/CSA の両者を完全に抑えることは難しいとされている。

ASV である HEART PAP® は、NPPV 機能に加えて最大の IPAP 圧 (IPAP max)、最小の IPAP 圧 (IPAP min) を設定することで供給圧を自動的に変動させ、その時の呼吸状態に合わせて呼吸調節をすることを可能にしたものである。ASV は、混在する OSA と CSR/CSA の両者を有効に、治療しうる機器として注目されている。

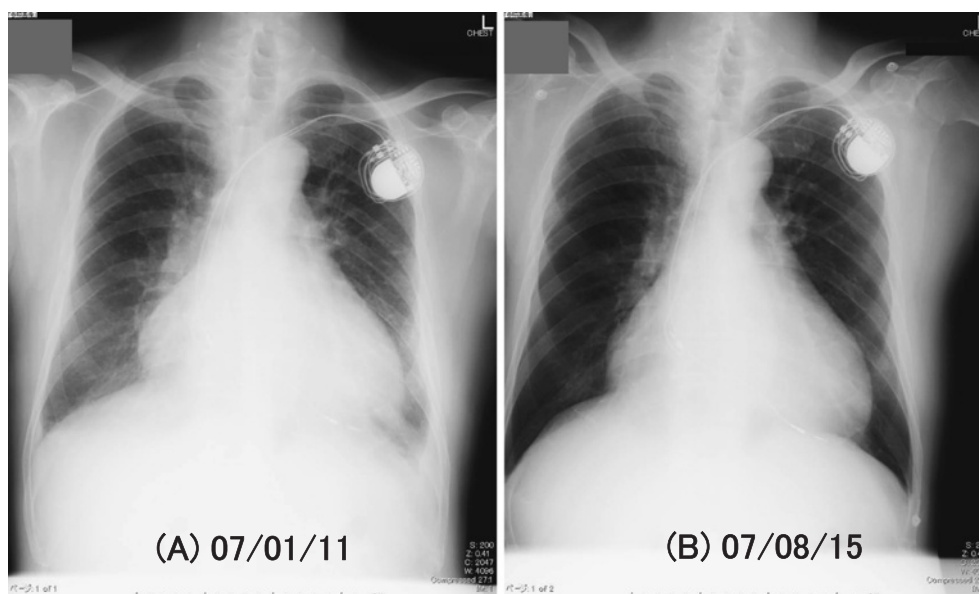


Fig. 4 Change of the Chest X rays. (A) was shown on admission, and (B) was shown using HEART PAP[®] after 6 months.

Teschlerらは、ASVは、CSRを伴った心不全の治療として、HOTやCPAP、NPPVのどれよりもarousal index、AHIを有意に改善したと報告している¹³⁾。また葛西らは、過去にCPAPもしくはNPPVでCSR/CSAのコントロールが不十分であった症例に対するASVの急性効果を検討し、速やかなCSR/CSAの改善を認めたと報告している¹⁴⁾。さらに、MorgenthalerらはCSR/CSA、MIXおよびcomplex SASにおいて、AHIやrespiratory arousal index (RAI)などすべての呼吸や睡眠のパラメーターをCPAPやNPPVより改善したと報告している¹⁵⁾。しかしHOT、CPAP、NPPV等のような心機能の改善効果の検討は、いまだ不十分であり、今後のデータ集積が待たれるところである。

Complex SASは、2006年にMorgenthalerらが提唱した新しい概念で、その定義は、基本病態時にはOSASでありながら、中枢性無呼吸やCSRが少なからず存在し、CPAPによって顕在化する病態とされている¹⁶⁾。定義と診断にはまだ、曖昧な点があり、慢性心不全を含めるかどうかは賛否のあるところである。しかし、本症例の様にMIXと診断され、CPAPの導入の後、CSR/CSAが増加するタイプは存在しており、MIXのCPAPの導入の際はComplex SASの可能性を念頭にいれる必要がある。

慢性心不全患者における睡眠呼吸状態は、心不全の進行に合わせOSAS優位から徐々にMIX、CSR/CSAに変化して行くというスパイラルな増悪を来すため、睡眠状態に合わせて治療器の変更や選択を考慮する必要があることが認識されてきた。本症例でも初めはCPAPで

補助換気療法を導入したが、長時間使用出来なくなり、逆に睡眠障害の増悪を来した。この理由として、CPAPの導入に伴ってCSR/CSAの出現に至り、逆にCPAPに同調せず呼吸困難を生じた為、長時間使用できなくなり、心不全の増悪を助長した可能性が高い。ASV導入後は、CPAP使用時には不可能であった夜間睡眠中のマスク装着も可能になり、PSGでもCSR/CSAは消失し、呼吸状態の大幅な改善を認めた。また、心機能の評価として、CTRの改善や、左室径や左室壁運動の改善が認められ (Table 2)、その後の心不全の悪化は見られていない。本症例のようなCSR/CSAの合併に陥っている心不全患者に対し、ASVは、睡眠障害と心不全状態の両者の改善に有効な換気療法であると考えられる。

まとめ

CSR/CSA合併に至った慢性心不全患者に、ASVが有効であった1例を経験した。CPAPでは夜間睡眠状態の改善が不十分であり、ASVの導入により、夜間睡眠中SPO₂、AHI、睡眠時間等すべてのパラメーターが改善し、熟睡感も得られるようになった。また、心機能の改善も得られた。ASVはCSR/CSAを伴う心不全患者の睡眠状態と心機能改善の両者に有効であると考えられた。心不全患者の無呼吸は、CSR/CSAへ変化している可能性があり、CPAPの効果が期待できない場合は、PSG再検の上、ASVへの変更を検討する必要があると思われる。

CSR/CSAは、生活習慣病としての虚血性心疾患の増加を背景に、少なからず発見される。今後は、慢性心不

全の治療に対し、酸素療法や ASV など呼吸管理において循環器科と呼吸器科とのチーム医療の確立も重要である。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154—2159.
- 3) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435—1440.
- 4) Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, et al. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19: 922—928.
- 5) Kaneko Y, John SF, Phil D, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Eng J Med* 2003; 348: 1233—1241.
- 6) Sin DD, Alexander GL, Fabia SF, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61—66.
- 7) Willson GN, Wilcox I, Piper AJ, et al. Treatment of central sleep apnea in congestive heart failure with nasal ventilation. *Thorax* 1998; 53 (suppl3): S41—S46.
- 8) Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1—7.
- 9) Bradley TD, Longan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous Positive Airway Pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025—2033.
- 10) Arzt M, Floras JS, Longan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for patients with central sleep apnea and Congestive Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173—3180.
- 11) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Efficacy of nasal bi-level positive airway pressure in congestive heart failure patients with Cheyne-Stokes Respiration and central sleep apnea. *Circ J* 2005; 69: 913—921.
- 12) Koito H. Heart Failure and NPPV. *ICU&CCU* 2005; 29: 189—199.
- 13) Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support Servo-Ventilation. A novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614—619.
- 14) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with congestive heart failure: report of 4 clinical cases. *Circ J* 2006; 70: 1148—1154.
- 15) Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N, et al. Adaptive servo ventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed, and complex sleep apnea syndromes. *Sleep* 2007; 30: 468—475.
- 16) Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, et al. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203—1209.

Abstract**HEART PAP® (Adapted-Servo Ventilation ; ASV) is effective for the ventilation of chronic heart failure patient with Cheyne-Stokes respiration**Toshiaki Kageshita¹⁾, Hitoshi Maeda²⁾, Yoshito Kusakabe¹⁾ and Takaaki Tsuchiya¹⁾¹⁾Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Kobe Medical Center²⁾Maeda Respiratory Clinic

Case report : A 72-year-old man with chronic heart failure had received implantation with a pacemaker for type III sick sinus syndrome in 2002. Mixed type sleep apnea syndrome (SAS) was diagnosed in 2004, and continuous positive airway pressure (CPAP) treatment was started. However, CPAP use become gradually difficult over the following 2 years. Atrial flutter was detected in December, 2006 and his heart failure became exacerbated. Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea (CSR-CSA) was additionally found by the examination of PSG at that time. It was thought that he could not adjust his breathing to CPAP ventilation, because of the heart failure exacerbation. We introduced the HEART PAP® (Respironics Inc. Murrysville, PA, USA) which was an adaptive-servo ventilator (ASV) on March 9, 2007. Mask wearing improved, and Cheyne-Stokes respiration and night hypoxemia disappeared. He showed improvement in sleep parameters and did not show the heart failure exacerbation diminished. It was recognized that the ASV yielded not only improvement of the respiratory status of this patient with heart failure but also an improvement of the cardiac function. Therefore, we should consider ASV for CSR-CSA patient who does not respond well to CPAP.