

「睡眠時無呼吸症候群と心血管リスク」

睡眠呼吸障害と心不全の関係

弓野 大* 指田 由紀子 芹澤 直紀 南 雄一郎 鈴木 豪 水野 雅之 志賀 剛 萩原 誠久
 Dai YUMINO, MD*, Yukio SASHITA, MD, Naoki SERIZAWA, MD, Yuichiro MINAMI, MD, Go SUZUKI, MD,
 Masayuki MIZUNO, MD, Tsuyoshi SHIGA, MD, Nobuhisa HAGIWARA, MD
 東京女子医科大学病院心臓センター循環器内科

要約

睡眠呼吸障害は心不全に高率に合併するだけでなく、発症や予後と密接な関係にある。また一方で心不全の重症度により、睡眠呼吸障害のタイプや重症度も変化する可能性をもつ (alternating sleep apnea)。これらの特徴をふまえた治療選択を行う必要がある。

<Keywords> 睡眠呼吸障害
心不全
体液移動

閉塞性睡眠時無呼吸症
中枢性睡眠時無呼吸症

J Cardiol Jpn Ed 2012; 7: 50 – 53

はじめに

生活習慣病や虚血性心疾患の治療の著しい進歩、また高齢化社会に伴い、心不全の罹患率は増加の一途を辿っており、その高い再入院・死亡率からも社会的な問題となっている。このため、心不全の発症や増悪に寄与する“treatable factor”を同定することは重要である。そのひとつに睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing: SDB) があげられるかもしれない。最近の報告から、SDBは高血圧や虚血性心疾患、そして心不全の病態に高率に合併するだけでなく、それらの発症や予後と密接な関係にあることが明らかになってきた。しかしながら、一方で心不全の病態自体がSDBの発症にも深く関わるということが報告されている。本稿では、「睡眠呼吸障害と心不全の関係」について、自験例をふまえていくつかのエビデンスのもとに私見を述べる。

心不全における睡眠呼吸障害の合併頻度

SDBは、上気道の閉塞による閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA)、心不全による肺うっ血を主な要因とする中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) に大別される。米国の一般人口を対象とした疫学調

査では、重症度分類である1時間あたりの無呼吸低呼吸回数 (AHI) を用いると、OSAの割合はAHI \geq 10~15/hrにおいて、約7%~10%であることがいわれているが、CSAは1%以下と稀である¹⁾。一方で、収縮不全を伴う慢性心不全における合併頻度はSDBの診断基準により変わるが、OSAは11%~56%、CSA 15%~40%である^{2,3)}。このように一般人口と比較して、心不全患者にSDBは高率に合併している。心不全症例に合併したSDBの特徴として、a) 健常者と比較して、SDBの合併が多いこと、b) 全ての症例が一晩のうちで中枢型イベントのみ (pure CSA) や閉塞型イベントのみ (pure OSA) をもつわけでなく、一晩の間でも閉塞型と中枢型の無呼吸低呼吸が混在している症例が多いこと⁴⁾ (mixed OSA/CSA)、c) 心不全の重症度などにより閉塞型と中枢型の割合が変動すること⁵⁾ (alternating OSA/CSA) がいわれている (図1)。

睡眠呼吸障害と心不全の関係

前述のように、一般人口と比較して心不全症例においてSDBは明らかに高率に併存している。この原因として、SDBが心不全発症の因子のひとつであること、また一方で心不全の病態自体もSDB発症に寄与していると考えられる。OSAの換気の減少や消失が低酸素血症、高炭酸ガス血症を生じ、また睡眠からの頻回の覚醒が交感神経活性化状態を起し、

*東京女子医科大学病院心臓センター循環器内科
162-8666 東京都新宿区河田町8-1
E-mail: dai.yumino@gmail.com

一過性の血圧や脈拍の上昇を生じる。これに咽頭虚脱による努力性呼吸が胸腔内陰圧の増悪に加わり、心臓への前負荷および後負荷を増大させる。これら低酸素血症（高炭酸ガス血症）、交感神経活性、胸腔内陰圧の増悪の因子が血行動態以外にも、ホルモン、炎症や酸化ストレスなど様々な経路で心臓に悪影響を及ぼし、高血圧や冠動脈疾患への進展ま

たはその予後の増悪につながり、心不全発症のリスクにもなる⁶⁾(図2)。実際に米国の前向き観察研究 (Sleep Heart Health Study) の横断・縦断観察研究において、OSAは他の危険因子と独立して、心不全発症のリスクになると報告されている⁷⁾。最近のACC/AHAの慢性心不全ガイドラインにおいては、心不全の原因のひとつとしてSDBの存在が明記されている。また心不全に合併したOSAに関して、前述のOSAの病態生理からも、心不全の進展をきたし、OSAの存在が予後不良因子のひとつであることが報告されている。また持続気道陽圧 (CPAP) の治療介入にて、交感神経活性や脈拍、血圧、心室性不整脈の低下、左室駆出率や生活の質の改善が認められており、積極的な治療介入が推奨されている⁶⁾。

一方で、心不全の病態自体がOSA発症に寄与する可能性がある。OSAの主要な危険因子として肥満が知られているが、一般人口と比較し、心不全患者はOSA合併率が高いにもかかわらず肥満度が低いことが報告されている⁸⁾。このことは、OSAの成因に肥満度以外の要素が深く関わっていることを示している。その主因として、体液の過貯留が関与しているかもしれない。Toronto大学のBradleyらのグループでは、健常者において夜間の下肢から上気道周囲間質への体液移動が、OSAの病態生理である上気道閉塞と関連していることを報告

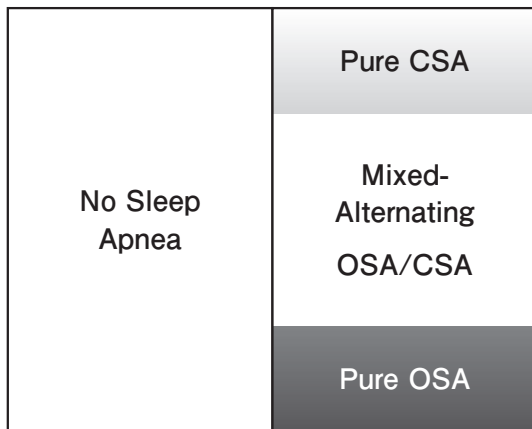


図1 心不全患者における睡眠呼吸障害。
CSA : obstructive sleep apnea, CSA : central sleep apnea.

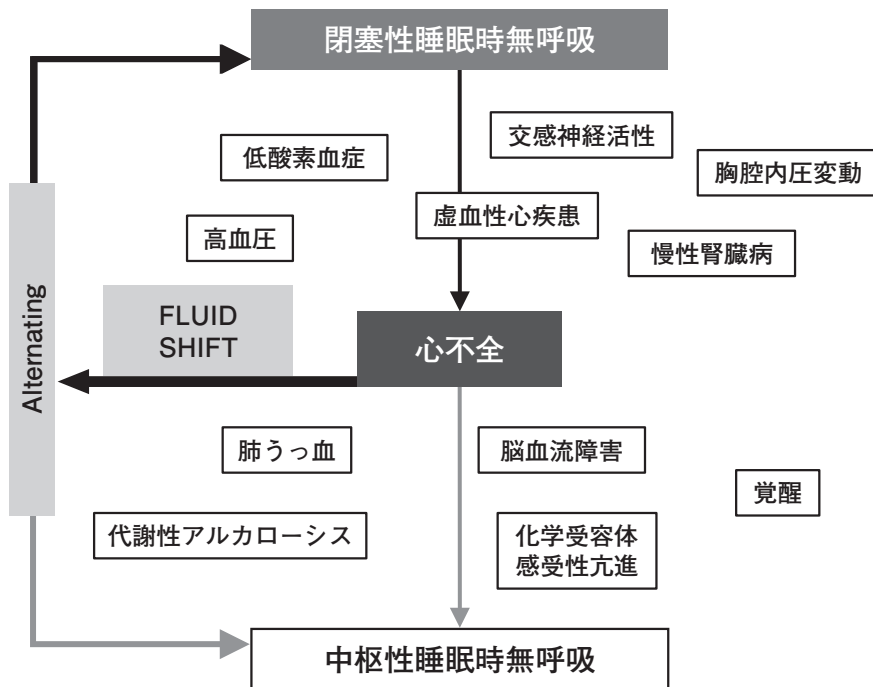


図2 睡眠呼吸障害と心不全の関係。

している⁹⁾。またその夜間の体液移動は、心不全症例でも同様であり、OSAとCSAの2つの違う無呼吸に共通した重要な因子であることを示している¹⁰⁾。さらに、CSAはOSAの2倍量の体液移動量を示し、そのタイプの違いにも関与している。他にも夜間の下肢からの体液移動と睡眠時無呼吸症との関係を更に後押しする臨床研究として、非代償性心不全症例に利尿剤を投与することにより、AHIの改善を認め¹¹⁾、最近の報告では、慢性腎不全患者において、夜間の腹膜透析から持続性腹膜透析へ変更したことによりOSAの重症度がかわり、また体液除去量とMRIによる上気道径との関係を認めている¹²⁾。このように心不全におけるOSAとCSAは、体液の過貯留がその病態に深く関わっている。実際に心不全症例では一晩の間に閉塞型イベントから中枢型イベントへタイプが移行する例が多く、心不全の重症度によりこの2つのタイプの比率が変わることがある。

CSAは、心不全の帰結であることがいわれており、CSAの重症度は肺動脈楔入圧と正相関し、 β 遮断薬や両室ペースメーカーなどの心不全治療により、CSAの改善が報告されている³⁾。つまり、CSAの合併頻度は心不全の重症度により変動することをも示しており、その診断に評価時期を考慮しなければならぬ。CSAは、心不全患者が睡眠中に臥床状態にあると、下肢から心臓に戻る静脈還流量の増大が、肺への体液貯留や肺うっ血となり、肺における迷走神経刺激受容体を刺激し、過換気反射を引き起こす。それにより換気の急性増加やPCO₂の減少、覚醒が起これ、PCO₂が呼吸を刺激する閾値レベル以下に低下すると、中枢ドライブにより呼吸筋や気流が停止してCSAが起きることが言われている³⁾。CSAの発症において心不全の増悪による体液の過貯留による肺うっ血やPCO₂の値は重要な因子である。CSAの心不全への影響に関して、OSAと比較し胸腔内圧低下を生じないため、血行動態的な増悪は生じず、CSA自体が心不全に与える影響はいまだ明らかではない。しかしながら、CSA患者においては、無呼吸中にその周期に一致した筋交感神経活性、心拍変動、体血圧、心拍数、脳血流の周期的変動が観察されている。

おわりに

このように心不全においてSDBを高率に合併するのは、OSAが心不全発症のリスクになり、心不全の病態自体がOSA、CSAの発症にも関わりをもつことによると考えられる。心不全患者におけるSDBの治療介入を考慮するうえで、その

特徴であるOSAに加えCSAが多く存在すること、多くの症例においてOSAとCSAが混在していること、心不全の重症度に伴いSDBのタイプ(OSA/CSA)や重症度(AHI)が変動する可能性を念頭においた診断、管理が必要である。

文 献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235.
- 2) Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, Parker JD, Bradley TD. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279-285.
- 3) Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226-236.
- 4) Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103: 238-243.
- 5) Vazir A, Hastings PC, Papaioannou I, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Morrell MJ, Simonds AK. Variation in severity and type of sleep-disordered breathing throughout 4 nights in patients with heart failure. *Respir Med* 2008; 102: 831-839.
- 6) Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82-93.
- 7) Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-360.
- 8) Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1716-1722.
- 9) Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in non-obese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 241-246.
- 10) Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598-1605.
- 11) Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, Cicolin A. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440-446.

12) Tang SC, Lam B, Lai AS, Pang CB, Tso WK, Khong PL, Ip MS, Lai KN. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced air-

way congestion and better uremic clearance. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 410-418.