

Adaptive Servo-Ventilation (ASV) が著効した重症睡眠呼吸障害を合併する低拍出性心不全の1例

A Case of Low Output Heart Failure with Severe Sleep-disorder Breathing Successfully Treated with Adaptive Servo-Ventilation

加藤 浩太* 高田 佳史 白井 靖博 椎名 一紀 浅野 毅弘 橋村 雄城 猿原 大和 五十嵐 祐子
深澤 伸也 宮城 学 山科 章

Kota KATO, MD*, Yoshifumi TAKATA, MD, Yasuhiro USUI, MD, Kazuki SHIINA, MD, Kihiro ASANO, MD,
Yuki HASHIMURA, MD, Hirokazu SARUHARA, MD, Yuko IGARASHI, MD, Shinya FUKASAWA, MD,
Manabu MIYAGI, MD, Akira YAMASHINA, MD, FJCC

東京医科大学内科学第二講座

要約

症例は47歳、男性。うっ血性心不全のため入院。左室駆出率25%と高度の左心機能低下を認め、BNPは1,150 pg/mlであった。カルベジロールの増量により低心拍出性ショックとなり一時的にカテコラミン静注を要した。終夜睡眠ポリグラフにて、無呼吸低呼吸指数56.9/hで、閉塞性と中枢性の無呼吸が混合した重症の睡眠呼吸障害を認めたため、順応性自動制御換気 (adaptive servo-ventilation: ASV) を適正圧決定後に導入した。一夜で心拍数は95/分から75/分に低下し、ASV導入後はβ遮断薬を容易に増量することが可能となった。睡眠呼吸障害を合併する低拍出性心不全患者に対して、早期からASVを導入した結果、標準的心不全治療の最適化が可能となり、左室駆出率、BNP、運動耐容能の改善を認めた。

<Keywords> 睡眠時無呼吸
心不全

ASV
β遮断薬

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 64 – 68

はじめに

慢性心不全患者の約半数に合併する睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing: SDB) は、新たな心不全治療標的として注目されている。しばしば合併するチェーンストークス呼吸を伴う中枢性睡眠時無呼吸 (Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea; CSR-CSA) は、心不全治療により改善するため、心不全治療を最適化した上でCSR-CSAに治療介入することが推奨されている¹⁾。しかしながら、低心拍出性心不全では治療に難渋し、標準的な薬物治療、なかでもβ遮断薬の導入、増量が困難な症例をしばしば経験する。今回、合併する重症のSDBを早期に診断し、順応性自動制御換気 (adaptive servo-ventilation: ASV) を導入することにより、β遮断薬の増量が容易となり、良好な経過が得られた低心拍出性心不全の1例を経験した。心不全患者に対するASV治療

の有用性とともに、心不全患者にみられるSDBに対する治療介入の時期を考える上で示唆に富む症例と考え、報告する。

症例

症例 47歳、男性。

主 訴：咳嗽、夜間呼吸困難。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

現病歴：約1カ月前から咳嗽および夜間呼吸困難を自覚するようになり、日中にも呼吸困難が生じたため当院を受診した。胸部単純X線にて肺うっ血および心拡大を認め、心臓超音波検査では高度の左室収縮低下を認めたため、うっ血性心不全の診断にて緊急入院となった。

入院時現症：身長170.0 cm、体重77.0 kg、BMI 26.6 kg/m²、血圧126/94 mmHg、脈拍120/分、整。体温36.4度、動脈血酸素飽和度96% (大気下)。胸部聴診ではI音は減弱しIII音を聴取した。両肺野に湿性ラ音を聴取した。四肢冷感あり、頸静脈怒張および下腿浮腫を認めた。

血液・生化学検査：WBC 7,500/μl, RBC 518 × 10⁴/μl,

* 東京医科大学内科学第二講座

160-0023 東京都新宿区西新宿 6-7-1

E-mail: katokota@tokyo-med.ac.jp

2010年5月6日受付、2010年5月27日改訂、2010年6月1日受理

Hb 16.5 g/dl, Ht 48.9%, Plt $18.6 \times 10^4/\mu\text{l}$, TP 6.5 g/dl, Alb 3.7 g/dl, T-bil 1.04 mg/dl, LDH 304 IU/l, AST 43 IU/l, ALT 63 IU/l, BUN 22.1 mg/dl, Cr 1.28 mg/dl, T-CHO 177 mg/dl, HDL-C 64 mg/dl, TG 127 mg/dl, Na 143 mEq/l, K 4.5 mEq/l, Cl 112 mEq/l, CPK 152 IU/l, BS 129 mg/dl, HbA1c 5.6%, CRP 1.2 mg/dl, TSH 2.20 IU/ml, FT3 3.45 pg/ml, FT4 1.50 ng/dl, BNP 1,150 pg/ml.

動脈血液ガス (大気下): pH 7.348, PCO_2 41.8 torr, PO_2 71.7 torr, HCO_3 22.5 torr, SpO_2 93.5%.

胸部単純 X 線: 両肺野にうっ血像, 両側胸水を認め, 心胸郭比 64%.

標準 12 誘導心電図: 洞調律, 脈拍数 112 回/分, V1-V4 で R 波減高, 左房負荷所見あり.

心臓超音波検査: 左室壁運動はび漫性に低下, 左室拡張末期径 62 mm, 左室収縮末期径 55 mm, 左室駆出率 25%, 心室中隔壁厚 8 mm, 左室後壁厚 9 mm, 弁膜に異常なし.

心臓カテーテル検査: 冠動脈造影は正常, 左室造影ではびまん性に高度壁運動低下を認め, 拡張末期容積 116 ml, 収縮末期容積 85 ml, 左室駆出率 27%, 肺動脈楔入圧 19 mmHg, 心係数 $1.23 \text{ l}/\text{分}/\text{m}^2$.

心筋生検: 軽度の心筋細胞肥大は認めるも, 炎症細胞浸潤, 線維化は認めない.

心臓 MRI: ガドリニウム遅延造影は陰性.

心院経過概要: 心不全治療として carperitide (0.025 γ), ACE 阻害薬 (enalapril 5.0 mg), また適宜, 利尿薬 (furosemide 10-20 mg/day) を投与した. 第 4 病日より, β 遮断薬 (carvedilol 1.25 mg), 抗アルドステロン薬 (spironolactone 25 mg) を追加開始した. 心不全増悪徴候はないものの, 心拍数 110/分程度で推移した. 第 9 病日より carvedilol を 2.5 mg に増量したところ, 翌第 10 病日に安静時に呼吸困難を呈し, ショック状態に陥った. 血圧 68/50 mmHg, 心拍数 116/分, 身体所見は四肢の冷感を認め, 肺野に水泡音を聴取した. 心臓超音波検査上は入院時と同様, 左室の収縮低下を認めたが, 肺塞栓症を疑う右心負荷所見はなかった. 胸部造影 CT 検査を施行したが, 肺動脈内に血栓像は認めなかった. 血液検査では, BUN 29.9 mg/dl, Cr 1.44 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.8 mEq/l, Cl 104 mEq/l, D タイマー陰性であった. 血管拡張薬による減負荷治療と利尿薬による体液調整を行うなかで, β 遮断薬の陰性変力作用が重なったために低拍出状態が助長

され, 血行動態が破綻したと考えられた. 直ちにカテコラミンの投与を開始し, 血行動態は改善したが, 依然として低拍出状態で, 心拍数は 110/分で経過した (図 1).

第 23 病日に終夜睡眠ポリグラフ (polysomnography: PSG) を施行したところ, Mixed apnea 主体で, CSR-CSA を含む重症の SDB が認められた (apnea hypopnea index: AHI 56.9/h) (図 2). SDB に対して, ASV titration を行った. まず呼気時気道陽圧 (expiratory positive airway pressure: EPAP) 4 cmH₂O の低圧から開始し, 8 cmH₂O まで漸増し閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea: OSA) の消失が得られた. 吸気時気道陽圧 (inspiratory positive airway pressure: IPAP) は 8 ~ 18 cmH₂O の設定により CSR-CSA の消失が得られ, 適正圧と判断した. Titration 中に, 血圧低下などの血行動態の悪化は認めなかった. ASV 導入後は, 心拍数は 95/分から 75/分へ低下し, 血圧 98/60 mmHg であり, β 遮断薬の増量を容易に行うことができた (図 3). Carvedilol 10 mg, enalapril 2.5 mg, spironolactone 25 mg, digoxin 0.1 mg として退院となった (図 1).

退院時と退院 2 カ月後の運動耐容能の比較では, 最高酸素摂取量 (peak VO_2) は 9.6 から 25.6 ml/kg/min, Anaerobic Threshold (AT) VO_2 は 19.7 から 15.2 ml/kg/min に改善した. また BNP は 1,150 pg/ml から 126 pg/ml へ, 左室駆出率は 25% から 48% へ改善した. 以後も ASV の忍容性はよく, 心不全入院もなく経過しており, 6 カ月後の時点で BNP 55.2 pg/ml に改善している.

考 察

心不全患者に SDB が高頻度に合併しており, その割合はおおよそ 50 ~ 60% と報告^{2,3)}されている. 心不全患者にみられる SDB は, OSA と中枢性に無呼吸と頻呼吸を繰り返す CSR-CSA とに大別される. CSR-CSA は, 心不全の帰結とみなされているが, 心不全に伴う化学受容体感受性の亢進, 肺うっ血による過換気, 循環時間の遅延などの機序により発現し, 間歇的低酸素, 交感神経活性の亢進をきたし, 心不全の増悪を助長する. そのため, CSR-CSA へ直接的に治療介入することが注目されている.

しかしながら, 実際の臨床では, OSA と CSR-CSA が混在する症例が多く, 心不全の重症度に応じてその優位性は変化する⁴⁾. 薬物治療による左室充満圧の軽減に伴って, 中枢性無呼吸が改善することや⁵⁾, CSR-CSA を合併した心不

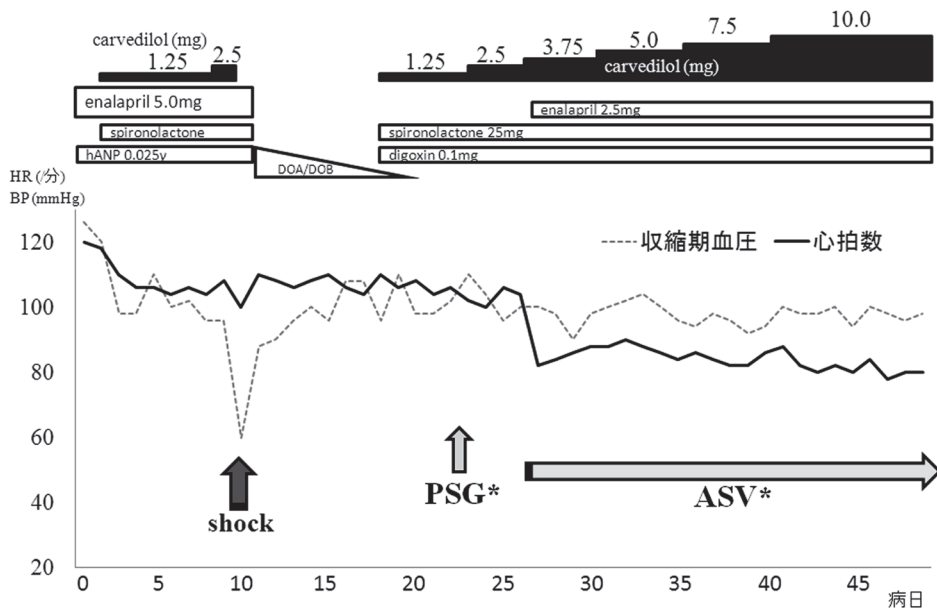


図1 入院経過.

*PSG : polysomnography, ASV : adaptive servo-ventilation.

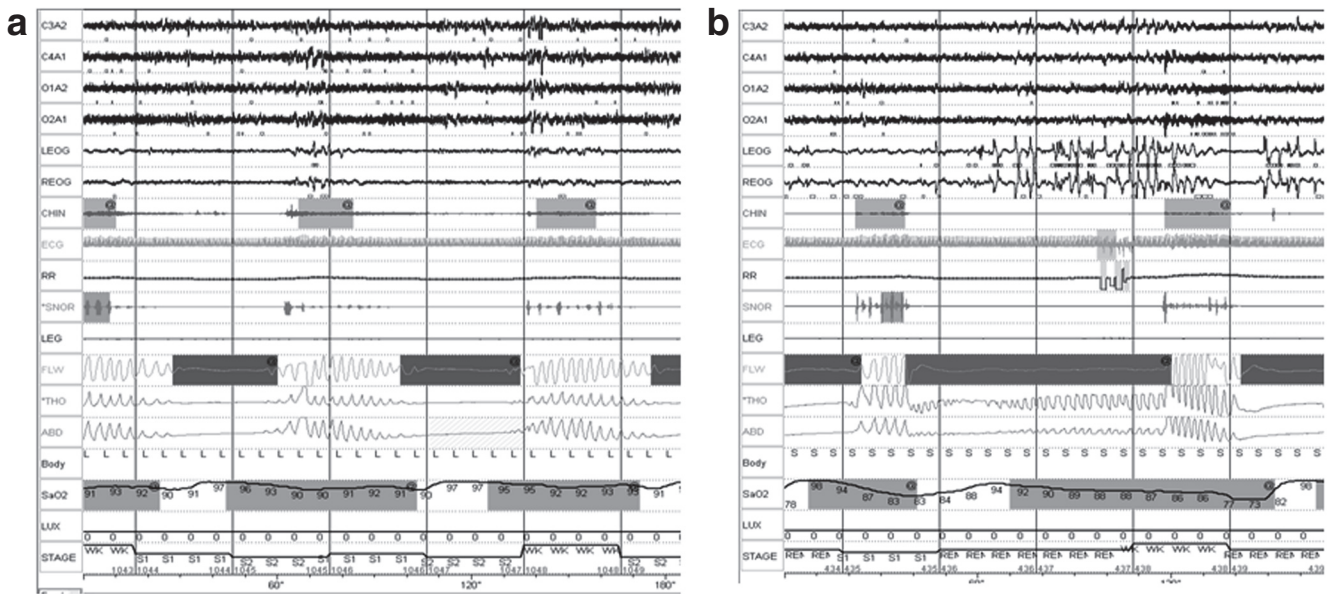


図2 第23病日に施行した終夜睡眠ポリグラフ.

AHI 56.9/h, CAI 8.6/h, OAI 0.5/h, MAI 42.3/h, Ari 56.5/h

中枢型睡眠時無呼吸 (a) を含む、混合型睡眠時無呼吸 (b) が主体の重症の睡眠呼吸障害を認める.

AHI: apnea hypopnea index, CAI: central apnea index, OAI: obstructive apnea index, MAI: mixed apnea index, Ari: Arousal Index.

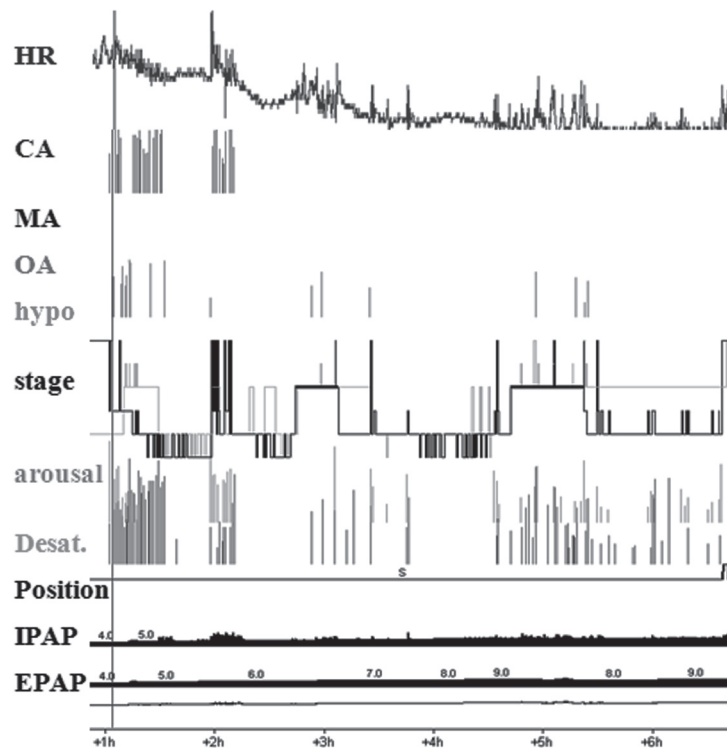


図3 第27病日に施行した Adaptive servo-ventilation タイトレーション。

就寝時の心拍数 (HR) は 95 / 分であるが, ASV 開始後には速やかに低下し, 75 / 分程度で安定しており, ASV 導入初日からの効果がみられる。

HR: heart rate, CA: central apnea, MA: mixed apnea, OA: obstructive apnea, hypo: hypopnea, Desat.: desaturation, IPAP: inspiratory positive airway pressure, EPAP: expiratory positive airway pressure, ASV: adaptive servo-ventilation.

全患者で β 遮断薬投与量に応じて中枢性無呼吸指数が減少することが報告されている⁶⁾。したがって, CSR-CSAを合併する心不全に対する治療指針として, 心不全に対する十分な薬物治療を行った上でSDBに対して治療介入することが基本であると考えられるが¹⁾, β 遮断薬の陰性変力作用などによりかえって病態の悪化を来し, その導入, 増量に難渋し, 薬物治療の最適化ができない心不全患者を経験する。本症例においても, 心不全に対する薬物治療として, carvedilol 1.25 mg から導入し, 2.5 mg へ増量した結果, 低拍出症候群によるショック状態へ陥った。本症例では, カテコラミン併用によってショック状態から離脱した第23病日にPSGを施行し, 重症のSDBの合併が確認されたが, このような低拍出心不全例においては, より早期からSDBの合併を検索し, 心不全の標準的な治療の一環としてSDBへの治療介入を行うことが重要と考えられた。

慢性心不全に合併するOSAの治療選択として, 経鼻的

持続陽圧換気 (nasal continuous positive airway pressure; nCPAP) 療法は, 左室収縮機能の改善に加え⁷⁾, その予後改善効果も報告されている⁸⁾。一方, CSR-CSA合併心不全に対する治療法として, 近年, 患者の呼吸に同調して自動的に適正圧やバックアップ換気回数を選択するASVが開発され, 急速に普及しつつある。適正なEPAPにより気道閉塞を防ぎOSAを改善させると同時に, CSR-CSAに対して無呼吸時に自動的にIPAPが上下してプレッシャーサポートが入り, バックアップ換気を行う。無呼吸時と過呼吸時に生じる大きな炭酸ガス分圧の変動を安定化させ, CSR-CSAを終息させる陽圧換気である。最近, わが国で, CSR-CSAを合併する慢性心不全患者に対する3カ月間のCPAPとの無作為割付試験が行なわれ, ASVの有効性が証明されている⁹⁾。

本症例は, 第23病日に施行したPSGの結果から, 薬物療法の調整と並行して, SDBに対する介入を行うこととし, 第27病日ASV titrationを行った。図3に示すように, 就寝時の

心拍数95/分であったが、ASV titrationを開始すると心拍数75/分まで低下を認めた。この時の心拍出量は測定されていないが、体血圧は維持されており、一回拍出量は増加していたと推測される。そして翌日以降も、日中夜間とも心拍数70-80/分で推移し、ASVの治療効果がみられた。さらにASV導入後には β 遮断薬の増量が容易となり、carvedilol 10 mgまで増量が忍容された。本症例のASV治療後早期からの心拍数の低下の機序は、陽圧換気による肺の伸展受容体が刺激され、交感神経活性の抑制につながったことに加え¹⁰⁾、睡眠中の覚醒反応が減少することで交感神経活性は抑制され、心不全に対してさらなる有益な効果をもたらしたと考えられる。すなわち、ASVは、陽圧呼吸治療としての前負荷、後負荷の軽減、酸素化の改善による心機能改善効果に加えて、交感神経活性を抑制することができる治療法と考えられる。

一般的に、ASVも含めて気道内陽圧療法では胸腔内圧が上昇するため、静脈灌流は低下する。そのため、顕著に心機能が低下した症例においては、気道内の陽圧治療が血行動態に悪影響を来す可能性があり、陽圧の設定には慎重を要する。本症例では、EPAP 4 cmH₂Oの低圧から開始し、血圧低下がないことを確認しながら圧を漸増し、最終的にはEPAP 8 cmH₂O、IPAP 8-18 cmH₂Oとすることで、血行動態の悪化なく、安全に導入することが可能であった。低拍出性心不全例に対するASV導入の安全性を確立するためには、多数例での検討が必要である。

本症例においては、心不全に対する薬物治療と並行して行ったCSR-CSAを含むSDBに対するASV治療が極めて有効であった。SDBを合併する心不全に対しては、標準的な薬物治療を行った上でSDBに介入することが基本とされているが、早期からSDBに治療介入することが、より早期の心不全治療の最適化がなされる例もあると考えられた。心不全患者を診療する際には、高率にSDBが合併することを念頭におき、SDBの診断、治療開始の時期を遅滞なく検討する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2008; 118: 1080-1111.
- 2) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
- 3) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. 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.
- 4) Kato K, Takata Y, Usui Y, Shiina K, Asano K, Hashimura Y, Saruhara H, Yamashina A. Standard Medical Therapy for Heart Failure Shift from Central to Obstructive on a dominance of Sleep Apnea. *J Cardiol Jpn Ed* 2008; 2: 236-240.
- 5) Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579.
- 6) Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007; 131: 130-135.
- 7) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.
- 8) Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, and Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696.
- 9) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, Yamaguchi T, Yamashina A, Momomura SI; JASV Investigators. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 140-148.
- 10) Bradley TD, Tkacova R, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Augmented sympathetic neural response to simulated obstructive apnoea in human heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2003; 104: 231-238.