

原 著

## 慢性心不全患者の重症度による夜間無呼吸と 低酸素血症の比較

獨協医科大学 内科学 (心血管・肺)

有川 拓男 中元 隆明 原澤 寛 川崎 龍一 布施 大輔  
天野 裕久 吉田 武 町田 優 豊田 茂 鈴木 英彦  
星 俊安 堀江 康人 田口 功 杉村 浩之 金子 昇

**要 旨** 慢性心不全 (CHF) 患者の重症度による夜間の酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>) と無呼吸の比較について検討を行うために安定した慢性軽症心不全患者6例 (男4例, 女2例 63 ± 5.2歳, 左室駆出率: 49.8 ± 3.4%, NYHA class: IかII, mild-CHF群) と安定慢性重症心不全患者11例 (男9例, 女2例, 62 ± 11.9歳, 左室駆出率: 25.6 ± 8.6%, NYHA class: III, severe-CHF群) 患者を対象とし, 両群を比較することにより検討を行った. 全例において室内空気下にパルスオキシメーターを用いて24時間のSaO<sub>2</sub>と脈拍数を連続記録した. そして夜間のSaO<sub>2</sub>が3%あるいは4%以上低下した1時間あたりの回数 (3% ODI, 4% ODI), SaO<sub>2</sub>の最低値を各々分析した. さらにポリソムノグラフィーを用いてSaO<sub>2</sub>と睡眠に関する全てのデータを連続的に記録分析した. その結果, severe-CHF群のODIはmild-CHF群に比して有意に高値であった (4% ODI; 5.8 ± 5.1 vs 0.6 ± 0.5, p < 0.01. 3% ODI; 8.6 ± 7.1 vs 1.0 ± 0.9, p < 0.01). severe-CHF群のSaO<sub>2</sub>の最低値はmild-CHF群に比して有意に低かった (82.2 ± 7.1 vs 91.7 ± 1.0%, p < 0.01). severe-CHF群の夜間無呼吸は全例にみられ, 大多数が中枢型であった (74.0 ± 3.6%). 以上より安定した重症心不全では夜間に低酸素血症と無呼吸がみられ, これらが臨床病像の悪化に影響していることが示唆される.

**Key Words**: 心不全, 無呼吸, 低酸素血症, ポリソムノグラフィー, チェーン・ストークス呼吸

### 緒 言

近年, 慢性心不全 (以下, CHFと略す) においては, 夜間睡眠中無呼吸がしばしば出現し<sup>1-3)</sup> その出現頻度においては40-50%とされており<sup>3)</sup>, それが心不全の病態悪化に関与することが示唆されている. しかし, 心不全重症度による無呼吸出現頻度と低酸素血症の差異に関する報告はなく, 殊に薬物療法で安定したにもかかわらず低心機能を示す重症CHF患者での夜間睡眠中の酸素飽和度と無呼吸に関する出現頻度の詳細な報告はない.

そこで, 本研究では安定した重症心不全患者における夜間睡眠中の酸素飽和度と無呼吸に関する検討を行った.

### 方 法

対象は, Table 1に示す如く獨協医科大学心血管・肺内科入院心不全患者のうち, 薬物療法により症状が安定したNew York Heart Association (NYHA) 心機能分類 I-II度, 左室駆出分画 (LVEF) が40%以上と比較的心機能が保たれた安定・軽症心不全患者6例 (男4例, 女2例, 63 ± 5.2歳, 陳旧性心筋梗塞4例, 拡張型心筋症2例, mild-CHF群) と, 薬物療法が固定し, 症状が落ち着いたにもかかわらずNYHA III度のままでLVEFが40%以下の心機能が低下したままの安定・重症心不全患者11例 (男9例, 女2例, 平均年齢62 ± 11.9歳, 拡張型心筋症8例, 虚血性心筋症2例, 陳旧性心筋梗塞1例, severe-CHF群) の計17例である.

対象例は全例, 脳神経学的に異常はなく, 頭部CT検査が正常であったものであり, また, 呼吸器疾患, 耳鼻咽喉科的疾患がなく, 睡眠薬, 精神安定薬等の非服用者である. さらに, 3週間以上治療内容の変更がない患者

平成16年4月19日受付, 平成16年8月5日受理

別刷請求先: 有川拓男

〒321-0293 栃木県下都賀郡壬生町北小林880  
獨協医科大学 内科学 (心血管・肺)

**Table 1** Characteristics of 17 patients with chronic heart failure.  
 Characteristics of patients with mild and stable chronic heart failure (NYHA class = I or II, n = 6, mild-CHF group)

	Case	Sex	age	Diagnosis	NYHA	LVEF (%)	
	1	Y.O	M	65	OMI	I	52
	2	S.S	M	66	OMI	I	54
	3	M.T	M	62	OMI	I	49
	4	S.S	M	70	OMI	I	50
	5	M.K.	F	60	DCM	II	50
	6	U.M.	F	55	DCM	II	44
Means ± S.D.			63 ± 5.2		49.8 ± 3.4		
Characteristics of patients with severe and stable chronic heart failure (NYHA class = III, n = 11, severe-CHF group)							
	Case	Sex	age	Diagnosis	NYHA	LVEF (%)	
	1	M.M.	F	74	OMI	III	10
	2	S.K.	M	51	ICM	III	22
	3	I.S.	M	81	DCM	III	35
	4	Y.S.	M	46	DCM	III	34
	5	K.S.	M	49	DCM	III	34.8
	6	T.T.	F	71	DCM	III	34
	7	O.H.	M	59	DCM	III	15
	8	I.K.	M	53	ICM	III	23
	9	G.S.	M	58	DCM	III	30
	10	S.A.	M	65	DCM	III	22
	11	M.Y.	M	75	DCM	III	21.4
Means ± S.D.			62 ± 11.9		25.6 ± 8.6		

を選択した。

全対象例に対して、Oxygen saturation monitor (Pulsox-M24<sup>®</sup>, 帝人製)を用いて左第4指にセンサーを装着し、午後10時から翌日の午前6時までの酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) と脈拍数を連続測定した。ついでWindows 98にシステム化したpulsox解析プログラムを用いてSpO<sub>2</sub>と脈拍数を解析した。この検査にて夜間に低酸素血症を認めた severe-CHF患者11例のうち同意を得られた7例 (PSG群) においては、後日 Polysomnography (Sleep watcher<sup>®</sup>, Copumedics, CO, Australia. 以下 PSG と略す) を用いて夜間の低酸素血症と睡眠との関係についてより詳細に検討を行った。その実記録を Fig. 1 に示す。拡張型心筋症 (DCM) の患者での夜間 PSG の実記録である。上段より測定時間、睡眠ステージ、Arousalの有無、体位、酸素飽和度、いびきの有無、無呼吸のタイプ及び低呼吸の有無それぞれのトレンドグラム、さらに最下段に酸素飽和度のヒストグラムを示す。これらのパラメータのデータは本装置に接続されたコンピューターの解析ソフトより記録できる。尚、呼吸のセンサーはサーミスターセンサーを用いた。無呼

吸と低呼吸の定義に関しては、呼吸振幅の80%以上の低下を無呼吸とし、さらに呼吸振幅の50%以上の低下を低呼吸とし、その際Arousalは必要とせず、3%の oxygen desaturation は必要とした。この症例においては、周期的な SpO<sub>2</sub> の低下と矢印に示す時点の REM 睡眠期あるいは体位変換と思われる時期に一致して SpO<sub>2</sub> の低下が明らかに認められている。ついで矢印で無呼吸時の紙送り速度を速めて記録したものが Fig. 2 である。異常呼吸のパターンは漸増漸減型のチェーン・ストークス型を示している。

LVEF の測定は、全例において Pulsox-M24<sup>®</sup> による検査施行1週間以内に 99mTc 740 MBq を静注して15分後から10分間画像収集した心プールスキャン平衡時法を用いて求めた。

統計処理方法としては、結果は平均±標準偏差で示し、単変量解析には対応のないあるいは対応のある t 検定を用いた。それぞれ有意性は危険率 P < 0.05 とした。

## 結 果

まず、年齢、LVEF、睡眠時呼吸障害のスクリーニン

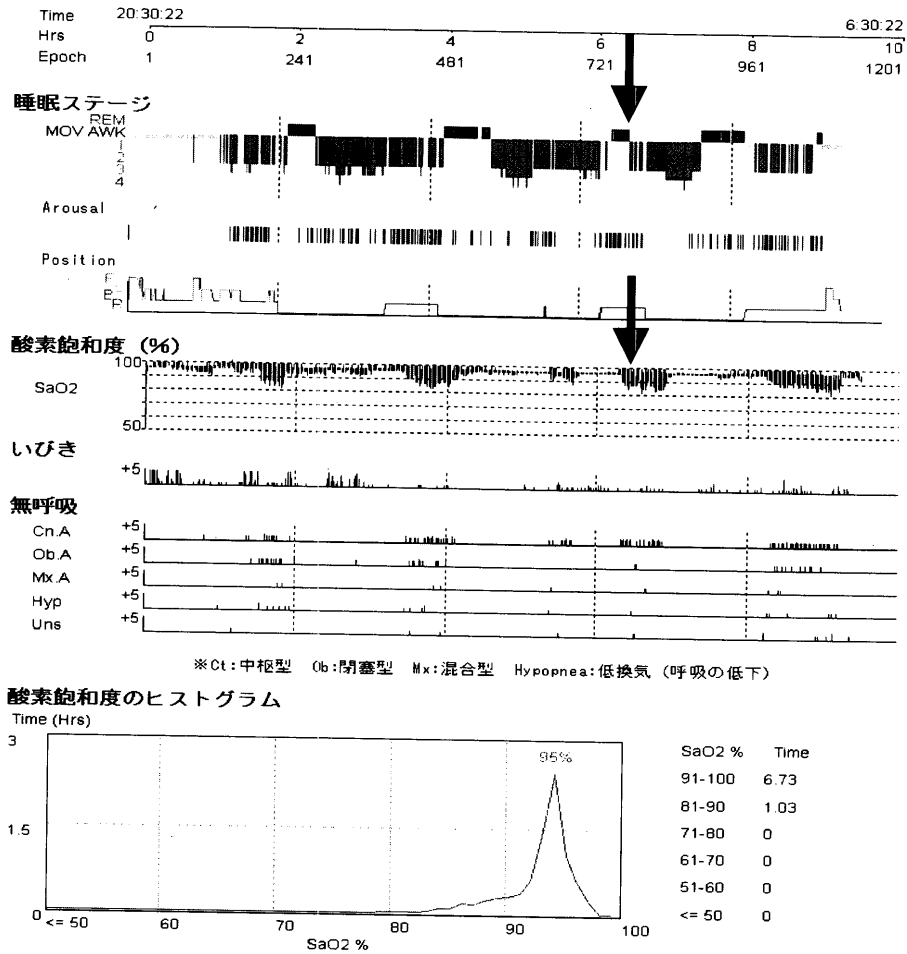


Fig. 1 A typical case summary report of polysomnography in a DCM patient with stable and severe CHF (Male, 59y, LVEF = 15%).  
 ↓ = rapid eye movement (REM) period and oxygen desaturation.

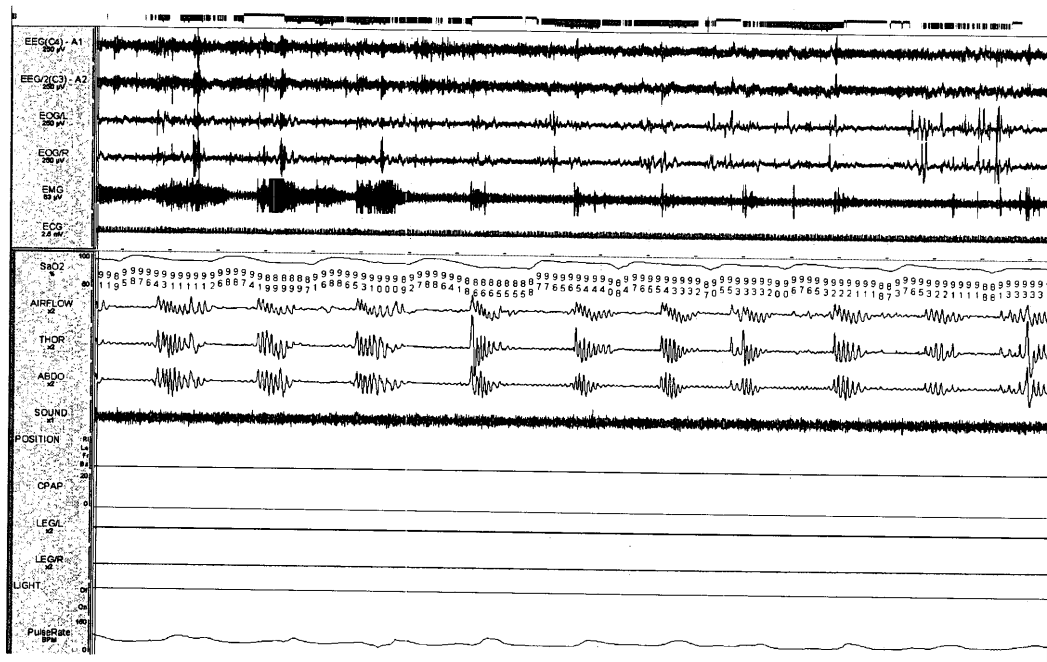
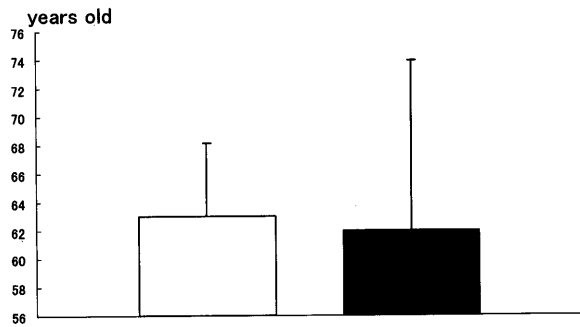
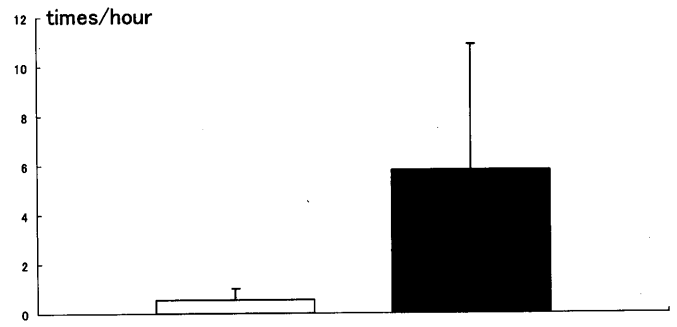


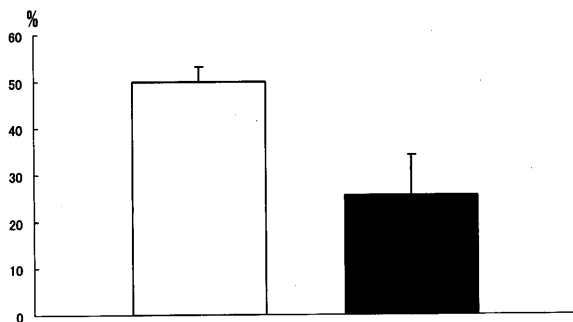
Fig. 2 Cheyne-Stokes respiration with crescendo-decrescendo pattern were shown during REM period (↓) in Fig. 1.



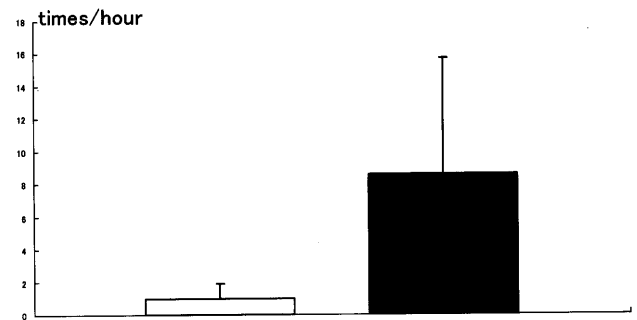
**Fig. 3** Age in mild-CHF (n = 6) and severe-CHF (n = 11) groups. No significant differences between both groups ( $63 \pm 5.2$  vs  $62 \pm 11.9$  years old). Data are shown as mean  $\pm$  S.D.  $\square$  = mild-CHF group.  $\blacksquare$  = severe-CHF group.



**Fig. 5** 4% ODI in mild-CHF (n = 6) and severe-CHF (n = 11) groups. A significant difference between both groups ( $5.8 \pm 5.1$  vs  $0.6 \pm 0.5$  times/hour,  $p < 0.01$ ). Data are shown as mean  $\pm$  S.D.  $\square$  = mild-CHF group.  $\blacksquare$  = severe-CHF group.



**Fig. 4** LVEF in mild-CHF (n = 6) and severe-CHF (n = 11) groups. A significant difference between both groups ( $49.8 \pm 3.4$  vs  $25.6 \pm 8.6$ %,  $p < 0.01$ ). Data are shown as mean  $\pm$  S.D.  $\square$  = mild-CHF group.  $\blacksquare$  = severe-CHF group.



**Fig. 6** 3% ODI in mild-CHF (n = 6) and severe-CHF (n = 11) groups. A significant difference between both groups ( $8.6 \pm 7.1$  vs  $1.0 \pm 0.9$  times/hour,  $p < 0.01$ ). Data are shown as mean  $\pm$  S.D.  $\square$  = mild-CHF group.  $\blacksquare$  = severe-CHF group.

グ検査法としての酸素飽和度低下指数 (ODI) のうち AHI と高い相関関係があるといわれる 1 時間あたりに酸素飽和度が 4% 以上低下する回数 (4% ODI) 及び 3% 低下する回数 (3% ODI)<sup>4)</sup>、夜間睡眠中にみられた最も低い酸素飽和度値 (lowest SpO<sub>2</sub>) を mild-CHF 群と severe-CHF 群にて比較検討を行った。

1). mild-CHF 群と severe-CHF 群における年齢の比較 (Fig. 3)

年齢は両群に差はみられなかった ( $63 \pm 5.2$  vs  $62 \pm 11.9$ ).

2). mild-CHF 群と severe-CHF 群における LVEF の比較 (Fig. 4)

LVEF は有意に severe-CHF 群で低下していた ( $49.8 \pm 3.4$  vs  $25.6 \pm 8.6$ %,  $p < 0.01$ ).

3). mild-CHF 群と severe-CHF 群における 4% ODI の比較 (Fig. 5)

4% ODI の出現は有意に severe-CHF 群で高頻度に見

られた ( $5.8 \pm 5.1$  vs  $0.6 \pm 0.5$  times/hour,  $p < 0.01$ ).

4). mild-CHF 群と severe-CHF 群における 3% ODI の比較 (Fig. 6)

3% ODI も有意に severe-CHF 群で高頻度であった ( $8.6 \pm 7.1$  vs  $1.0 \pm 0.9$  times/hour,  $p < 0.01$ ).

5). mild-CHF 群と severe-CHF 群における lowest SpO<sub>2</sub> の比較 (Fig. 7)

lowest SpO<sub>2</sub> は severe-CHF 群にて有意に低値であった ( $82.2 \pm 7.1$  vs  $91.7 \pm 1.0$ %,  $p < 0.01$ ).

6). PSG 群での無呼吸の結果

severe-CHF 群のうち PSG を行った PSG 群 7 例全例において無呼吸が認められ、これらの症例における AHI は  $24.6 \pm 2.2$  回で、この時の無呼吸のタイプは中枢型 (CSA)  $74.0 \pm 3.6$ %, 閉塞型 (OSA)  $16.3 \pm 6.3$ %, 混合型 (MSA)  $9.7 \pm 5.5$ % であり、PSG 群では CSA が最も多くみられた。

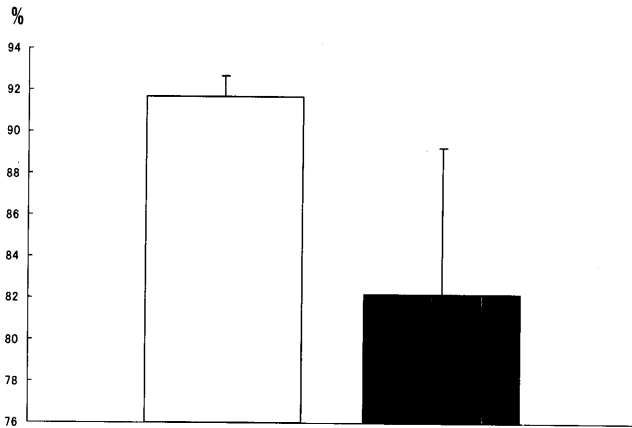


Fig. 7 Lowest SaO<sub>2</sub> in mild-CHF (n = 6) and severe-CHF (n = 11) groups. A significant difference between both groups (82.2 ± 7.1 vs 91.7 ± 1.0%, p < 0.01). Data are shown as mean ± S.D. □ = mild-CHF group. ■ = severe-CHF group.

## 考 察

今回の4%および3% ODI, あるいはlowest SpO<sub>2</sub>の成績 (Fig. 5, 6, 7) から心不全が重症になると夜間睡眠中には高頻度に低酸素血症を示し, 最低酸素値も高度となることがわかった。また, 夜間 PSG の結果から重症心不全患者では睡眠時呼吸障害, 殊に睡眠時無呼吸が頻回に出現することがわかった。

心不全患者において睡眠時頻回に低酸素血症がみられるのは, 仰臥位での肺うっ血の増悪に伴うガス交換に關する有効肺胞面積の減少, 睡眠時の呼吸障害, すなわち無呼吸, 低呼吸の出現あるいはチェーン・ストークス呼吸 (CSR) の出現等が深く關与していると思われる。心不全患者における呼吸障害の代表的なものとして CSR があるが, これに関する報告は 1987 年, Takasaki らが心不全に合併した CSR を報告し<sup>5)</sup>, 又, 同年 Yasuma らは本邦における慢性心不全での夜間睡眠中の呼吸異常, 殊に CSA について報告している<sup>6)</sup>。安定した重症心不全患者にみられる睡眠時の無呼吸の発生に關して, 今回の severe-CHF 患者のうち PSG を行った 7 例においては AHI は 24.6 ± 2.2 と比較的少なかったものの全例で認められた。そしてそのタイプは CSA が 74.0 ± 3.6%, OSA が 16.3 ± 6.3%, MSA が 9.7 ± 5.5% であった。今回の成績は無呼吸出現の頻度としては従来の報告<sup>3, 7)</sup> に比して高頻度であったが, CSA 発生頻度に関してはほぼ一致する成績であった。従って, CHF 患者では高率に睡眠時呼吸障害を伴うことは今回の成績からも支持される結果であった。

心不全における睡眠時無呼吸症候群のうち CSA の発生機序としては, 循環時間の延長, 肺のダンピング効果の減弱, 慢性低酸素血症による呼吸中枢の反応性亢進, 過換気と低炭酸ガス血症などが考えられている<sup>8, 9)</sup>。さらに心不全での OSA の発生機序としては, 上気道の炎症, 腫脹, 分泌物など, あるいは鼻腔, 咽頭, 喉頭疾患の合併が要因になるが, 本研究での対象例はかかる疾患の合併はなかった。Shepard らは心不全での OSA 合併機序として静脈圧の上昇による上気道のうっ血により OSA をきたすとしている<sup>10)</sup>。かかる機序が本研究対象者で関与したと考えられるが, 詳細は明らかでない。

以上の如く, 心不全に伴う CSA, OSA の合併機序は多様であり, 未だ確立したものはなく今後の検討課題といえる。

Hanly らは, 睡眠時 CSR を示す心不全患者は呼吸障害のない心不全患者より予後が悪いと報告しており<sup>11)</sup>, このことは夜間の低酸素血症と無呼吸が心不全の悪化に影響することを示唆している。従って慢性心不全患者において異常呼吸の合併を早期に察知することは心不全の病態悪化を防止することからも重要と考えられ, また, Javaheri らは, 夜間 CSR を示す心不全患者に夜間酸素吸入をさせると AHI, 中枢型無呼吸回数, 最低酸素飽和度, 酸素飽和度低下時間が改善すると報告している<sup>12)</sup>。さらに Bradly らは鼻マスク陽圧呼吸 (NCPAP) の有効性を報告している<sup>8)</sup>。以上より, 夜間呼吸障害を有する重症心不全患者において夜間酸素療法あるいは NCPAP をはじめとした非侵襲的人工呼吸を行うことは心不全の病態悪化の流れを断ち切るためにも有用と考えられ, 今後かかる非薬物的心不全治療法における有効性の詳細な評価の検討が必要と考える。

## 結 論

薬物療法により安定したにもかかわらず, 低心機能の重症心不全例においては, 夜間に低酸素血症と中枢型無呼吸が高頻度にみられ, これらが臨床病像の悪化に影響を与えることが示唆された。従って今後, これらの症例で酸素吸入, 非侵襲的治療によりどのように変化するか検討が必要と思われる。

## 文 献

- 1) Hanly PH, Miller TW, Steljes DG, et al: The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Int Med*, **111**: 777-782, 1989.
- 2) Yamashiro Y and Kriger MH: Heart failure and sleep Review: sleep in heart failure. *Sleep*, **16**: 513-523, 1993.

- 3) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al : Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. *Circulation*, **97** : 2154-2159, 1998.
- 4) 中野 博, 大西徳信, 千崎 香, 他 : 睡眠呼吸障害のスクリーニング検査法としてのパルスオキシメトリー解析方法. *呼吸*, **16** : 791-797, 1997.
- 5) Takasaki Y, Orr D, Popkin J Rutherford R, et al : Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*, **140** : 1578-1584, 1989.
- 6) Yasuma F, Nomura H, Hayashi H, et al : Breathing abnormalities during sleep in patients with chronic heart failure. *Jpn Circ J*, **53** : 1506-1510, 1989.
- 7) 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*, **160** : 1101-1106, 1999.
- 8) Bradley TD and Floras JS : Pathophysiology and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail*, **2** : 223-240, 1996.
- 9) Javaheri S : Central sleep apnea-syndrome in heart failure : Prevalence, impact, and treatment. *Sleep*, **19** : S229-S231, 1996.
- 10) Shepard JW et al : Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, **153** : 250, 1996.
- 11) Hanly PJ and Zuberi-Khokhar NS : Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*, **153** : 272-276, 1996.
- 12) Javaheri S : A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med*, **341** : 949-954, 1999.

## Estimation of Nocturnal Apnea and Oxygen Desaturation in Chronic Heart Failure

Takuo Arikawa, Takaaki Nakamoto, Hiroshi Harasawa, Ryuichi Kawasaki, Daisuke Fuse, Hirohisa Amano, Takeshi Yoshida, Suguru Machida, Shigeru Toyoda, Hidehiko Suzuki, Toshiyasu Hoshi, Yasuto Horie, Isao Taguchi, Hiroyuki Sugimura and Noboru Kaneko

*Department of Cardiology and Pneumology, Dokkyo University School of Medicine, Mibu, Tochigi, 321 - 0293 Japan*

**Background :** Patients with chronic heart failure (CHF) commonly experience Cheyne-Stokes respiration, central apnea, or obstructive apnea during sleep associated with oxygen desaturation. Nocturnal oxygen therapy and nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) reduce sleep-disordered breathing in stable CHF. However, the relation between sleep apnea and nocturnal desaturation inpatients with severe, stable CHF in Japan is unknown.

**Objectives :** To examine nocturnal oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and sleep apnea in Japanese patients with severe, stable CHF.

**Methods :** The subjects were 11 patients with severe, stable CHF (9 men and 2 women, LVEF = 25.6 ± 8.6%, NYHA class = III, severe CHF group) and 6 with mild, stable CHF (4 men and 2 women, LVEF = 49.8 ± 3.4%, NYHA class = I or II, mild CHF group). SaO<sub>2</sub> was continuously recorded with a pulse oximeter under room air, and 4% and 3% SaO<sub>2</sub> dip rate per hour (ODIs) and the SaO<sub>2</sub> nadir were analyzed. In

addition, SaO<sub>2</sub> and sleep variables were continuously recorded with a polysomnograph.

**Results :** ODI frequency in the severe CHF group was significantly higher than that in the mild CHF group (4% ODI, 5.8 ± 5.1 vs 0.6 ± 0.5 times/hour, respectively, p < 0.01 ; 3% ODI, 8.6 ± 7.1 vs 1.0 ± 0.9 times/hour, respectively, p < 0.01). SaO<sub>2</sub> nadir in the severe CHF group was significantly lower than that in the mild CHF group (82.2 ± 7.1 vs 91.7 ± 1.0%, p < 0.01). All severe patients had sleep apnea, predominantly of the central type (74.0 ± 3.6%).

**Conclusion :** The frequency of nocturnal hypoxemia and apnea increases in patients with severe, stable CHF. Nocturnal hypoxemia and apnea may adversely effect the clinical status of these patients.

**Key Words :** Heart failure, Apnea, Oxygen desaturation, Polysomnography, Cheyne-Stokes respiration