

## 心不全と睡眠時無呼吸

西畑 庸介

聖路加国際病院 心血管センター 循環器内科

### 要 旨

睡眠時無呼吸は心不全患者に高率に合併することが報告されているが、睡眠時無呼吸と心不全の関連は多様である。閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) は動脈硬化・左室肥大・心筋リモデリングを引き起こし心不全の原因となりえる一方、中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA) は心不全の重症度が増すと合併頻度が増加しCSAを合併した心不全は予後不良であることも知られているが、結果なのか代償機転なのか、結論が得られていない。

OSAに対するCPAP (continuous positive airway pressure) の有効性は既に多くの報告があるが、CSAに対する陽圧換気療法には期待がかかるもののcontroversialであり、その効果を理解するにはメカニズムの理解が欠かせない。本総説では睡眠時無呼吸が心血管に与える影響と陽圧換気療法の効果について概説する。

キーワード：Heart failure, sleep apnea, positive airway pressure, adaptive servo ventilation, hemodynamics

### はじめに

睡眠時無呼吸は心不全患者の47~76%に合併すると報告されている<sup>1-4)</sup>。一般的に心血管疾患には閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) の合併が多いとされるが、心不全ではOSAのみならず中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA) も高率に合併し、心不全の病状によってその表現型が変化し、一晩の間にも入眠初期から後期にかけてOSAからCSAへシフトすることや<sup>5)</sup>、夜毎にOSAとCSAのシフトが起こることも報告されている<sup>6)</sup>。

CSAへの治療機器として開発されたadaptive servo-ventilation (ASV) はCSA改善の効果が高いことから心不全治療への効果も期待されたが、SERVE-HF試験の結果、左室機能の低下した心不全患者においてASVは予後改善効果を示せなかっただけでなく、副次評価項目としての全死因死亡、心血管死のいずれをも有意に増加させるというnegative studyとなった<sup>7)</sup>。本試験の結果を解釈するには、OSA・CSAの特徴と心血管疾患との関連、および陽圧換気療法の効果とその機序を理解することが必要不可欠であり、今後の課題とともに概説する。

### 1. 定義と診断

閉塞性無呼吸・低呼吸は睡眠中に上気道が完全も

しくは部分的に虚脱することで引き起こされる。中枢性無呼吸・低呼吸は睡眠中に呼吸筋への中樞神経からの出力が停止もしくは減弱することで生じる。通常、OSAやCSAは終夜睡眠ポリソムノグラフィーにより診断されるが、無呼吸は10秒以上の気流停止、低呼吸は換気量が30%以上減弱する状態が10秒以上持続し、経皮的酸素飽和度の3%以上の低下を伴うか、覚醒反応により換気量の減弱が終了するものと定義される<sup>8)</sup>。無呼吸は、上気道の閉塞に抗って呼吸努力を伴うものを閉塞性、呼吸努力を伴わないものを中枢性と分類される。低呼吸は上気道における気流制限の兆候を伴うものを閉塞性、伴わないものを中枢性と分類される。無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index; AHI) は睡眠中1時間あたりの無呼吸・低呼吸の回数を示し、AHI < 5/hであれば睡眠時無呼吸なし、5/h ≤ AHI < 15/hであれば軽症、15/h ≤ AHI < 30/hであれば中等症、AHI ≥ 30/hであれば重症の睡眠時無呼吸と分類される。

### 2. 閉塞性睡眠時無呼吸

#### (OSA; obstructive sleep apnea)

30歳から70歳までの一般人口において、AHI ≥ 5/hをカットオフとした場合にOSAは男性の34%、女性の17%にみられ、AHI ≥ 15/hでは男性の13%、女性の6%にみられると報告されており<sup>9)</sup>、AHI ≥ 11/hのOSAが存在すると他の危険因子とは独立し

て心不全の発症リスクが2.38倍上昇すると言われている<sup>10)</sup>。心不全患者におけるOSAの有病率はAHI  $\geq 15/h$ をカットオフとした場合12~32%と報告により様々であるが<sup>2,4,11)</sup>、一般人口と比較すると有病率は高く、心不全患者においてはAHIとBMIの相関が一般人口と比較して弱いことが知られている<sup>12)</sup>。

OSAに代表される慢性的な睡眠呼吸障害は低酸素血症、酸化ストレス、レニン・アンギオテンシン・アルドステロン系の亢進、交感神経活性の亢進といった機序により直接的な心筋障害を引き起こす可能性を秘めているだけでなく、高血圧、糖尿病、冠動脈疾患、不整脈といった心不全のリスク因子に強く影響を及ぼす<sup>13)</sup>。

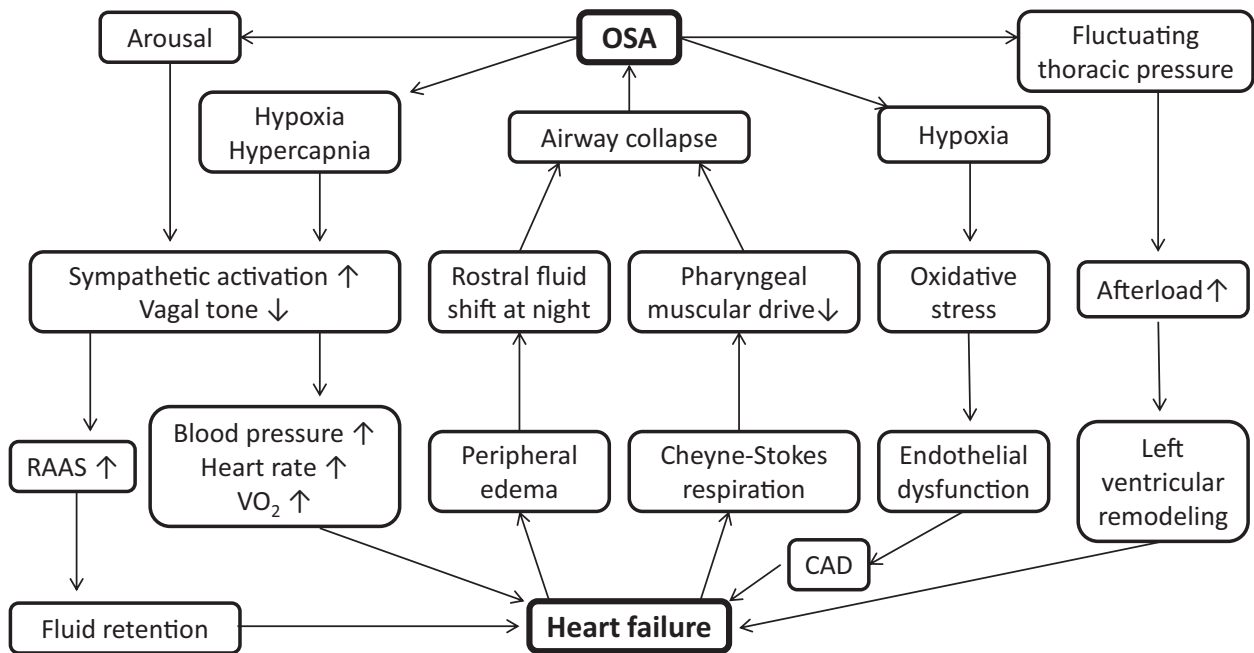
Marin JMらの報告では、重症OSAを有する成人男性では対象と比較して致死的心血管イベントの発生が2.87倍多く、重症OSAは心血管イベントの独立した危険因子であったとされる<sup>14)</sup>。また、OSAを有する患者では深夜の突然死<sup>15)</sup>や夜間の心房細動・心室性期外収縮・非持続性心室頻拍・洞不全・房室ブロックといった不整脈が増加し<sup>16)</sup>、冠動脈疾患治療後のMACE (major adverse cardiac events) が有意に多く<sup>17)</sup>、脳卒中発症後の神経学的予後が不良であること<sup>18)</sup>も報告されている。

OSAによる直接的な血行動態への影響も知られている。閉塞性無呼吸中は上気道が閉塞した状態で

胸郭が拡張しようとするため胸腔内に非常に高度の陰圧がかかり、左室のtransmural pressureを増大させ、左室後負荷が増大した状態となる。胸腔内陰圧により静脈還流は増加し右室の前負荷は増加した状態となるが、無呼吸による低酸素状態は低酸素性の肺動脈攣縮を惹起し、右室後負荷は増大する。前負荷・後負荷ともに増加した右室は拡張し心室中隔を介して左室を圧排することになるが、低酸素性肺動脈攣縮とあわせて左室充満が妨げられ、左室の前負荷減少・後負荷増大により一回拍出量・心拍出量は減少する<sup>19)</sup>。心不全患者では健常者と比較してOSAによる血行動態の変化がより顕著であることも報告されている<sup>20)</sup>。

OSAでは左室後負荷の増大により心筋酸素需要は増加するが、OSA中は低酸素状態となるだけでなく冠動脈血流も低下するため心筋虚血が誘発され<sup>20)</sup>、左室収縮障害・左室拡張障害に結びつく。このようなストレスが繰り返されることにより左室リモデリング、左室肥大が形成され、心不全の基礎が構築される (Figure 1)。

また、OSA患者では左室拡張障害とは独立して左房拡大が形成されることも報告されている<sup>21)</sup>。その機序としては、胸腔内陰圧により心房筋が引き伸ばされるだけでなく、静脈還流の増加により胸腔内に戻ってきた血液が心房内に流入することで心房の



**Figure 1.** Relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and heart failure (modified from reference 67)

Schematic representation of the mutual interactions between OSA and heart failure.

CAD = coronary artery disease; RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; VO<sub>2</sub> = oxygen consumption rate.

volume overloadが引き起こされ、これが左房拡大の主因であるとの報告がある<sup>22)</sup>。OSAに心房細動が合併しやすいのは低酸素血症や交感神経活性の亢進のみならず、OSAによる直接的な左房拡大が強く影響しているとされ、動物実験でOSA中に下大静脈をバルーンで閉塞させると左房拡大が抑制されるとともに心房細動誘発率の有意な低下が見られた<sup>22)</sup>。

OSAは心不全の基礎疾患となるだけでなく、心不全の予後不良因子でもある。OSAが軽症以下であった心不全患者と比較し、中等症以上のOSAを有する心不全患者では交絡因子で調整後も死亡率が有意に高かったと報告されている<sup>23)</sup>。これに対しOSAをCPAP (continuous positive airway pressure) で治療することで心機能の改善や心不全再入院・総死亡の減少が得られた<sup>24,25)</sup>。

### 3. 中枢性睡眠時無呼吸

#### (CSA; central sleep apnea)

一般人口におけるCSAの有病率は1%未満と非常に低い<sup>26)</sup>、心不全患者においては $AHI \geq 15/h$ をカットオフとすると15~37%と高くなり<sup>2,3,11)</sup>、男性、低 $CO_2$ 血症、心房細動、加齢がリスク因子とされる<sup>2)</sup>。

CSAの合併頻度は肺動脈楔入圧 (pulmonary capillary wedge pressure; PCWP) と正の相関、心係数 (cardiac index; CI) と負の相関を示す。つまり、心不全が重症であるほどCSAの合併率は高くなり<sup>27)</sup>、CSAを合併した心不全患者は予後不良であることも報告されている<sup>28)</sup>。しかし、 $\beta$ 遮断薬、抗アルドステロン薬、CRT (cardiac resynchronization therapy) といった心不全治療により心不全状態が改善するとCSAも軽減することが報告されており<sup>29-31)</sup>、その適切な評価時期は明らかでない。

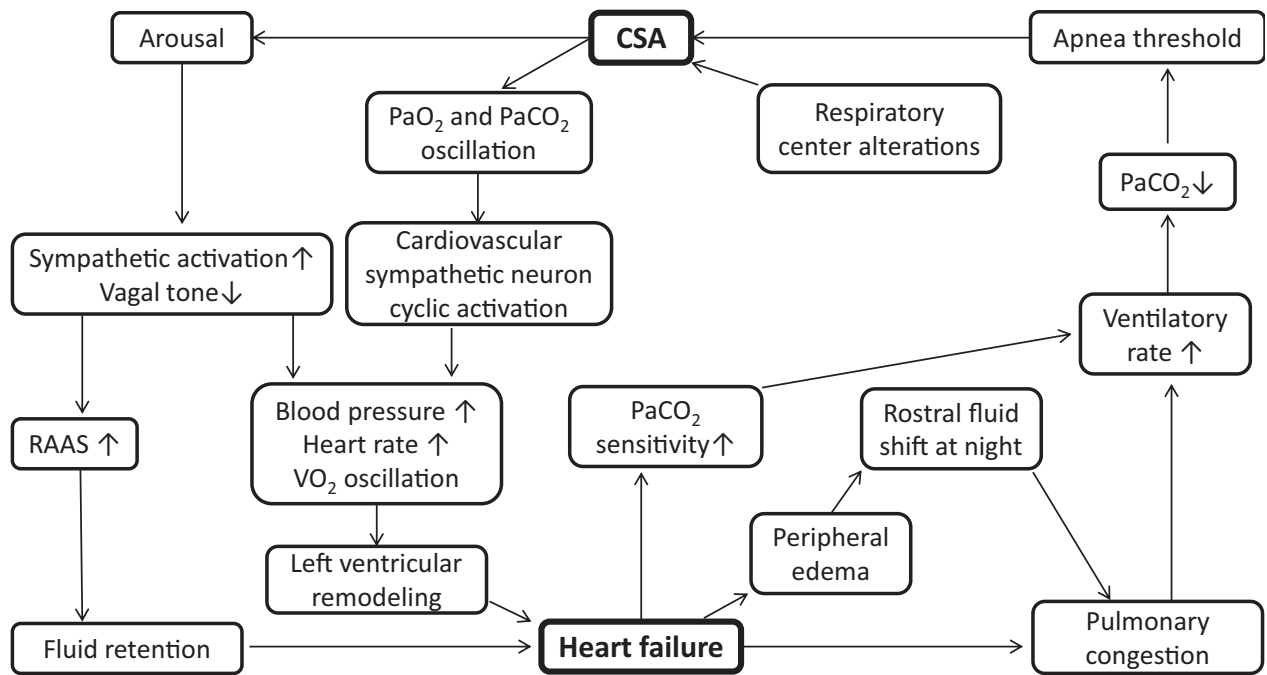
睡眠中の呼吸は動脈血中二酸化炭素濃度 ( $PaCO_2$ ) が刺激となっているが、 $PaCO_2$ がある閾値レベルを下回るとCSAが生じる<sup>32)</sup>。CSAを有する心不全患者は慢性的な過換気状態にあり、 $PaCO_2$ 低下に伴う低炭酸ガス血症を呈している<sup>33-34)</sup>。この状態で睡眠中に何らかの刺激により換気が亢進すると、 $PaCO_2$ が閾値レベルを下回り中枢神経から呼吸筋への指令が途絶または減弱し中枢性無呼吸・低呼吸を来すのである。慢性的肺うっ血による肺間質の変化や肺内血液量の増加により肺の弾性が低下すると、速く浅い呼吸様式をとることにより呼吸筋は仕事量を節約する。一方で心拍出量の減少により生理学的死腔量が増加し、肺ガス交換のゲインも増大する。また、原因は十分解明されていないが慢性心不全患者では中枢における $CO_2$ 化学反射感受性が亢進していることもあわさり<sup>35,36)</sup>、心不全患者における過換

気が形成される。

心不全に対するCSAの影響はOSAほど十分には解明されていないが、無呼吸・低呼吸による低酸素血症や覚醒反応により交感神経活性が亢進し、血圧や心拍数の上昇を来す<sup>37,38)</sup>。無呼吸・低呼吸中は肺の進展刺激が減少することで交感神経活性は更に亢進し<sup>39)</sup>、交感神経活性の亢進により心室の異所性興奮が引き起こされやすくなる<sup>40)</sup> (Figure 2)。

心不全に合併するCSAに対してCPAPを用いて介入した大規模臨床試験CANPAP trialでは、CPAP群でSDB (sleep disordered breathing) とLVEFの有意な改善を認めたものの予後改善効果は認められなかった<sup>41)</sup>。しかし、その後のサブ解析でCPAPによりSDBの改善 ( $AHI 15/h$ 未満) が得られたresponder群では予後改善効果が示され、CSAに対する治療介入に期待がもたれた<sup>42)</sup>。CSAの治療機器として開発されたadaptive servo ventilation (ASV) は自発呼吸の強弱に合わせてサポート圧を変動させることで最終的に自発呼吸を安定させる陽圧換気デバイスであるが、CPAP・BIPAP (biphasic positive airway pressure)・HOT (home oxygen therapy) といった従来治療と比較してCSAを効果的に治療可能である<sup>43)</sup>。CSA合併心不全患者に対するASV療法はCPAPと比較して治療コンプライアンスが良好で<sup>43)</sup>、LVEF・NT-pro BNP・運動耐容能の改善をもたらす<sup>44-47)</sup>、交感神経活性を抑制し<sup>48-50)</sup>、心臓死や心不全による再入院を抑制するとの報告が小規模ではあるが複数なされ、メタアナリシスでも同様の結果が得られた<sup>51-55)</sup>。しかし、ASVの効果を前向きに検証するために本邦で行われたSAIVOR-C試験では、ASV群もコントロール群も同様に左室機能の改善を認め群間差に有意性は立証できず、予後改善効果も有意性を証明できなかった<sup>56)</sup>。

CSA合併心不全 ( $LVEF \leq 45\%$ ) に対するASVの予後改善効果を検証した国際的多施設共同無作為比較試験SERVE-HFでは、primary end pointであるdeath from any causeおよびlifesaving cardiovascular interventionに有意差はつかなかったものの、コントロール群と比較してASV群で全死亡および心血管死が有意に多く発生し、期待が裏切られる結果であった。これを受け2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure<sup>57)</sup>ではLVEFの低下した心不全に対するASV療法はClass III (Level B)、禁忌とされた。しかしながら、LVEFの低下していない群ではASVのadverse effectは有意ではなく、後続のCAT-HF study<sup>58)</sup>では、SERVE-HFの結果を受けてentryが早期に中止され患者数が予定数に満たなかったため有意性は立証できなかったものの、左室



**Figure 2.** Relationship between central sleep apnea (CSA) and heart failure (modified from reference 67)

Schematic representation of the mutual interactions between CSA and heart failure.  
 PaCO<sub>2</sub> = arterial partial pressure of CO<sub>2</sub>; PaO<sub>2</sub> = arterial partial pressure of O<sub>2</sub>;  
 RAAS = renin-angiotensin-aldosterone system; VO<sub>2</sub> = oxygen consumption rate.

機能の保持された心不全患者においてはASVが心不全入院を抑制する傾向が見られた。

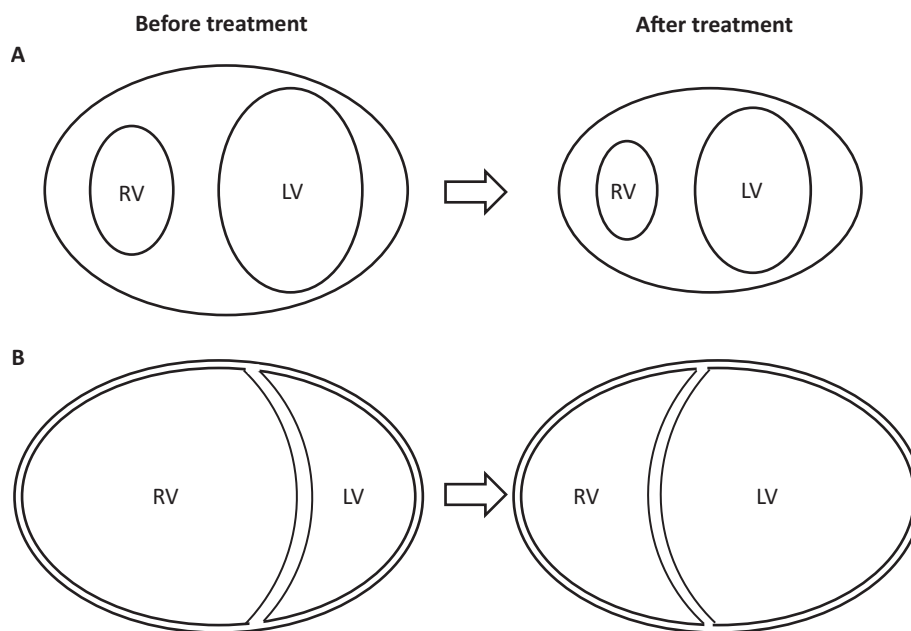
ASVを含む陽圧換気療法が混沌とする中、CSAに対する新たな治療手段として横隔神経刺激の効果が報告され<sup>59)</sup>、その前向き比較試験の良好な結果も公表された<sup>60)</sup>。結果としては横隔神経刺激により AHI 49.9 ± 15.1/h → 27.5 ± 18.3/h, CAI (central apnea index) 28.2 ± 15.0/h → 6.0 ± 9.2/hと有意な改善が12ヶ月後でも維持され (p < 0.001)、無呼吸関連症状や運動耐容能、QOLの改善が得られた。有害事象は41例中5例 (10.6%)に見られ、植込み手技関連の出血、デバイス位置異常、横隔神経刺激による非典型的胸痛、植込み部の皮膚菲薄化によるポケット再形成、リード不全が1例ずつ報告されている。横隔神経刺激によるCSAの治療で心不全の予後改善が得られるかどうか、更なる結果に期待がもたれる。

#### 4. 心不全と陽圧換気療法

SERVE-HFの試験結果を解釈するに当たり忘れてはならないことがある。陽圧換気療法は心不全の状態次第で血行動態に与える効果が大きく変化するのである。左室機能の低下した心不全患者に対してCPAP 5 cmH<sub>2</sub>Oの気道陽圧をかけた際、PCWP

≥ 12 cmH<sub>2</sub>OのHigh PCWP群ではCIが増加したのに対して、PCWP < 12 cmH<sub>2</sub>Oのlow PCWP群ではCIが低下したと報告されている<sup>61)</sup>。これはdiastolic ventricular interactionという機序で説明可能である<sup>62)</sup>。体液過剰や肺高血圧が存在する状況では拡大した右室により心室中隔を介して左室が圧排され左室拡張障害を来す。血管拡張薬を用いた静脈拡張もしくは利尿薬や陽圧換気による静脈還流量の減少により右室拡大を軽減すると、右室による左室の圧排が解除され左室が十分拡張できるようになる。左室が十分拡張すれば、Frank-Starlingの法則により心拍量の増加が得られるわけである (Figure 3)。ASVを用いた研究でも同様の結果が得られているが<sup>63-66)</sup>、逆にうっ血が解除された患者 (low PCWP) では気道陽圧を高くすればするほど右室・左室ともに前負荷減少を来しCIが低下することも知られている<sup>65)</sup>。

SERVE-HFはLVEF ≤ 45%かつAHI ≥ 15/hでCSA優位な患者を対象に、CSAを治療すること、つまりAHI < 10/hを達成できるよう呼気終末陽圧および最大吸気圧を適宜調節するというプロトコルで行われた試験であり、日本国内の使用状況と比較して高い気道陽圧がかけられていた。



**Figure 3.** Diastolic ventricular interaction  
(Modified from reference 61)

Schematic representation of changes in ventricular volumes after preload reduction  
by diuretics or vasodilators or positive airway pressure

A: Normal subjects.

B: Direct diastolic ventricular interaction in heart failure patients with pericardial constraint.

RV = right ventricle; LV = left ventricle.

SERVE-HFではASV群で院外突然死が増加したとの結果であったが、ICD (implantable cardioverter defibrillator) 植込み後の患者においてASV群ではICDの適切作動は減少傾向にあり (HR 0.71,  $p = 0.08$ ), 不整脈による突然死が増加したとは考えにくい。6分間歩行距離はASV群で徐々に短縮し48週経過時点で対照群と比較して有意な悪化を認めていた。CSAを消すことに注力するあまりASVによる気道陽圧が高圧となり、心拍出量が低下したことが6分間歩行距離の短縮、ひいては低心拍出・循環虚脱による突然死に結びついたのでないかと推測する。

冒頭で述べた通り、心不全と睡眠呼吸障害の関係は非常に複雑である。日中、下肢に貯留した水分が夜間臥床中に静脈還流として頸部から胸部に体液移動 (fluid shift) を来し、肺うっ血を増強することでCSAを悪化させ、更には喉頭浮腫によりOSAが悪化することが示されている<sup>66)</sup>。心不全治療によりCSAのみならずOSAも含めた睡眠呼吸障害が改善することはこのfluid shiftにより説明可能であり、fluid shiftが起こらなければ陽圧換気の効果にも期待しにくいのは容易に想像できる。陽圧換気そのものが心不全の予後を悪化させるわけではなく、血行動態を無視した闇雲な陽圧が心不全に暗雲をかけ

てしまうのであろう。現状では、左室機能が低下しCSAを合併した心不全患者に対して、CSAの改善を意図したASV療法は控えるべきであるが、血行動態、とくに肺うっ血の程度と心拍出量に注意して適度な陽圧をかけることは、難治性心不全患者に対する一条の光明になるものと期待したい。この適度な陽圧レベルと、陽圧をかけるべき状態を的確に判断するための指標を明確にすることが次なる課題の1つである。

### 利益相反関係の開示

著者は当該総説に不適切な影響を及ぼす恐れのある他の個人または組織との金銭的および個人的な関係を有さない。

### 参考文献

- 1) Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
- 2) Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
- 3) Javaheri S. *Int J Cardiol* 2006; 106: 21-28.
- 4) Vazir A, Hastings PC, Dayer M, et al. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 243-250.
- 5) Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, et al. *Circulation* 2001; 103: 238-43.



- 6) Vazir A, Hastings PC, Papaioannou I, et al. *Respir Med*. 2008; 102: 831-9.
- 7) Cowie MR, Woehrle H, Weqscheider k, et al. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-1105.
- 8) Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619.
- 9) Peppard PE, Young T, Barnet JH, et al. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006-1014.
- 10) Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
- 11) Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. *J Card Fail* 2009; 15: 279-85.
- 12) Arzt M, Young T, Finn L, et al. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1716-1722.
- 13) Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. *JAMA* 2003; 290: 1906.
- 14) Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
- 15) Gami AS, Howard DE, Olson EJ, et al. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1206-14.
- 16) Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-916.
- 17) Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, et al. *Am J Cardiol* 2007; 99: 26-30.
- 18) Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180: 36-41.
- 19) Kasai T, Bradley TD. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 119-127
- 20) Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. *Chest* 2001; 119: 1827-1835.
- 21) Imai Y, Tanaka N, Usui Y, et al. *Sleep Breath* 2015; 19: 1249-1255.
- 22) Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, et al. *Heart Rhythm* 2012; 9: 1409-1416.
- 23) Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
- 24) Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.
- 25) Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. *Chest* 2008; 133: 690-696.
- 26) Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 144-148.
- 27) Mortara A, Sleight P, Pinna GD, et al. *Am J Cardiol* 1999; 84: 900-904.
- 28) Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-2034.
- 29) Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579.
- 30) Oldenburg O, Faber L, Vogt J, et al. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 820-826.
- 31) Tamura A, Kawano Y, Kadota J. *Circ J* 2009; 73: 295-298.
- 32) Yumino D, Bradley TD. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226-236.
- 33) Hanly P, Zuberi N, Gray R. *Chest* 1993; 104: 1079-1084.
- 34) Naughton M, Benard D, Tam A, et al. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 330-338.
- 35) Javaheri S. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.
- 36) Solin P, Roebuck T, Johns DP, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2194-2200.
- 37) Trinder J, Merson R, Rosenberg JI, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 808-813.
- 38) Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RS, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1147-1154.
- 39) Somers VK, Mark AL, Zavala DC, et al. *J Appl Physiol* 1989; 67: 2095-2100.
- 40) Leung RS, Diep TM, Bowman ME, et al. *Sleep* 2004; 27: 1337-1343.
- 41) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
- 42) Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. *Circulation* 2007; 115: 3173-3180.
- 43) Teschler H, Döhring J, Wang YM, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-619.
- 44) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 140-148.
- 45) Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B, et al. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 581-586.
- 46) Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al. *Chest* 2012; 142: 1211-1221.
- 47) Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. *Sleep*; 2012; 35: 17-40.
- 48) Harada D, Joho S, Oda Y, et al. *Autono Neurosci* 2011; 161: 95-102.
- 49) Joho S, Oda Y, Ushijima R, et al. *J Card Fail* 2012; 18: 769-775.
- 50) Ushijima R, Joho S, Akabane T, et al. *Circ J* 2014; 78: 1387-1395.
- 51) Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, et al. *Int Heart J* 2011; 52: 218-223.
- 52) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al. *Circ J* 2011; 75: 710-712.
- 53) Takama N, Kurabayashi M. *Circ J* 2012; 76: 661-667.
- 54) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al. *Circ J* 2012; 76: 2606-2613.
- 55) Wu X, Fu C, Zhang S, et al. *Clin Respir J* 2015 Sep 25. Doi: 10.1111/crj.12390. [Epub ahead of print]
- 56) Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. *Circ J* 2015; 79: 981-990.
- 57) Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. *Eur J Heart Fail*. 2016; 18: 891-975.
- 58) Fiuzat M, Oldenberg O, Whellan DJ, et al. *Contemp Clin Trials* 2016; 47: 158-164.
- 59) Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O, et al. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 360-369.
- 60) Jagielski D, Ponikowski P, Augostini R, et al. *Eur J Heart Fail*. 2016;18:1386-1393.
- 61) Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-382.
- 62) Atherton JJ, Moore TD, Lele SS, et al. *Lancet* 1997; 349: 1720-1724.
- 63) Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, et al. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 1140-1146.
- 64) Asakawa N, Sakakibara M, Noguchi K, et al. *Int Heart J* 2015; 56: 527-532.
- 65) Yoshida M, Kadokami T, Momii H, et al. *J Card Fail* 2012; 18: 912-918.
- 66) Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. *Circulation* 2010; 121: 1598-1605.
- 67) Parati G, Lombardi C, Castagna F, et al. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 389-403.

## Heart Failure and Sleep Apnea

Yosuke Nishihata, M.D., Ph.D.

Department of Cardiology, Cardiovascular Center, St. Luke's International Hospital

### Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) and central sleep apnea (CSA) are more common in heart failure patients than in general population. OSA causes sympathetic nervous activation, atherosclerosis, left ventricular hypertrophy, and myocardial remodeling, contributing to the progression of heart failure. The prevalence of CSA increases with heart failure severity, and CSA is known as the poor prognostic factor of heart failure. The efficacy of positive airway pressure (PAP) treatment for OSA has been reported and established. On the other hand, it is controversial whether PAP treatment including adaptive servo ventilation for heart failure with CSA is effective or not. We should consider the mechanisms of the PAP efficacy and the conditions of heart failure. This review summarizes and discusses the influences of both OSA and CSA to heart failure, and the mechanisms and the effects of PAP treatment for heart failure patients.

Key words : Heart failure, sleep apnea, positive airway pressure, adaptive servo ventilation, hemodynamics

---