

睡眠時無呼吸を合併した心不全における中枢性呼吸イベントの頻度と臨床転帰の関係

研究分担者 葛西隆敏
順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科 准教授

研究要旨

心不全(HF)は予後不良の進行性の疾患である。これまでの研究で HF 患者の睡眠時無呼吸(SA)は予後不良因子であることが示されている。心不全に合併する睡眠時無呼吸として中枢性と閉塞性があり、両者が併存することが多いが、閉塞性呼吸イベントに混在する中枢性呼吸イベントの頻度が臨床転帰に関連するか否かは明らかではない。本研究は左室駆出率(LVEF)50%以下、NYHA 機能分類 II 以上の慢性心不全のうち中等症以上の SA を有する患者のデータを用いて、全死亡と HF 入院の複合イベントを臨床転帰とした後ろ向き観察研究である。中枢性呼吸イベント優位症例で予後不良であり、中枢性呼吸イベントの頻度の上昇は予後悪化リスクの上昇と関連していた。SA を有する HF において、中枢性呼吸イベントの頻度が多いことは全死亡と HF 入院を複合した臨床転帰の悪化に関連する因子であることが示された。

A. 研究目的

HFはさまざまな循環器疾患の進行した形であり、急性増悪することで再入院や死亡をきたす。HFの急性増悪はエビデンスに基づく薬物・非薬物療法がおこなわれていても起こる可能性があり、死亡や増悪に関連する因子を同定することは重要である。SAは中枢性SA(CSA)と閉塞性SA(OSA)に大別されるが、いずれもHFの予後悪化に関連することが報告されている。HFのCSAは二酸化炭素に対する中枢性化学受容体反応性亢進、繰り返す低換気・過呼吸、循環時間の延長で起こると考えられ、OSAに混在することも多い。しかしながら、中枢性呼吸イベントの割合が多いことが心不全の予後悪化に関与するかは明らかではない。我々は、中枢性呼吸イベントがHFの状態が悪いと増加することから、中枢性呼吸イベントの増加がHFの予後悪化と関連するという仮説を立て、これを検証するためにHFとSAを有する患者のデータを用いて、中枢性無呼吸低呼吸イベントの総呼吸イベントに対する割合(%C/T)と予後の関係を調査した。

B. 研究方法

2001年から2005年に虎の門病院でフォローされていたLVEF50%以下でNYHA機能分類II以上だが過去1か月で入院がなく適切な治療を受けている安定したHF患者のうち、睡眠ポリグラフにて無呼吸低呼吸指数(AHI)15以上の中等症以上のSAを有する症例を対象とした。このうち 20歳未満または80歳以上、未治療の悪性腫瘍、神経学的異常が残る脳卒中の既往、重度の慢性肺疾患の既往がある症例は除外された。すべての対象症例は%C/Tの中央値(30.1%)で二群に分類され、 ≥ 30.1 をCSA優位群、 < 30.1 を非CSA優位群とした。

無呼吸や低呼吸といった呼吸イベントの評価は AASM スコアリングマニュアル 2020 update に基づいて行われた。患者背景、睡眠ポリグラフ検査データ、臨床転帰(2006年3月までの全死亡とHF入院の複合)を評価した。CSA 優位群と非優位群の二群で比較を行い、カプランマイヤー法にて累積イベント回避生存曲線を作成しログランク検定で比較するとともに、ハザード比をCox 比例回帰分析にて算出した。Cox 比例ハザード分析では、単変量解析にて年齢、性別、BMI、LVEF、BNP レベル、血漿ノルエピネフリンレベル、NYHA 機能分類、収縮期・拡張期血圧、心拍数、HF の原因疾患、心房細動、エプワース眠気尺度、薬物療法、総 AHI、 $SO_2 < 90\%$ 時間、最低 SO_2 、徐波睡眠の割合、レム睡眠の割合、総睡眠時間、CPAP 導入の有無に加え、CSA

優位群か否かのカテゴリー、連続変数としての% C/T のハザード比を算出し、それに対する P 値 < 0.1 のものを多変量解析に投入し解析を行った。

C. 研究結果

合計144症例のデータを解析した。観察期間は中央値23.4ヶ月であった。患者背景因子のうちBNPレベル、NYHA機能分類、心房細動の合併はCSA優位群で多く、年齢もより高齢な傾向がみられた。睡眠ポリグラフデータでは、総AHI、% C/TがCSA優位群で高値であった。

カプランマイヤー曲線の比較では、CSA 優位群の予後は不良であった(ログランク検定 $p = 0.001$)。CSA 優位群か否かのカテゴリーを含めた多変量解析では、CSA 優位群であること、高いBNPレベル、心房細動が予後悪化因子であったが、収縮期血圧が高いこと、LVEFが高いこと、CPAP導入は予後良好な因子であった。% C/Tを連続値として用いた多変量解析でもほぼ同様であり、% C/Tが高いことは予後悪化因子であった。

D. 考察

本研究で、SAを有するHFにおいて% C/Tが高いことは予後悪化因子であることを示した。これまでの報告でSAそのものはHF患者の予後に対してネガティブな影響を与えることが示され、特にCSAが予後悪化と関連するという報告が多い。一般的にHFでは、HFの悪化とともにCSAがOSAに混在しがちであるが、CSAの頻度と予後の関係に関しては明らかではない。したがって、本研究は% C/T高値が予後悪化に関連することを示した最初の研究であるといえる。これまで、CSAに関しては、HFの状態悪化を反映するだけであるのか、CSAの存在そのものがHFの予後を悪化するのか明らかにされていない。CSAによる繰り返す一過性低酸素や覚醒反応が交感神経活性を亢進するであるとか、CSAで繰り返す認められる過換気が胸腔内圧の変化を介して左室壁に負荷をかけるであるとか言われているため、CSAの頻度が高いことそのものがHFの予後悪化を引き起こすと考えられるが、このような関係性をつなぐメカニズムは今後明らかにされていく必要がある。もちろん、本研究においてCSA優位群で背景因子的に不利な状況があり、多変量解析を行ってもこの影響がぬぐえなかったという可能性はある。

本研究において、% C/Tに対する介入を行うことが予後改善のためのターゲットになるのか否かは明らかにされていない。ただし多変量解析でCPAP導入は予後良好と関連があったことを考慮すると、そのような治療ターゲットとなりうる可能性があると考えられる。しかしながら、CPAPではCSAが抑制しきれない症例が存在し、そのような症例では予後が悪いことや、ASVのようにCSAをより有効に抑制できる装置で予後がむしろ悪くなったという報告もあるので、注意が必要である。

E. 結論

HF患者で中枢性呼吸イベントの頻度が高い場合は全死亡とHF入院に関する高いリスクを有していると考えられる。

F. 研究発表

1. 論文

Ryo Naito, Takatoshi Kasai, Koji Narui, Shin-Ichi Momomura. Association between Frequency of Central Respiratory Events and Clinical Outcomes in Heart Failure Patients with Sleep Apnea. J Clin Med. 2022 Apr 25;11(9):2403. PMID: 35566529 PMCID: PMC9104350 DOI: 10.3390/jcm1109240.



Article

Association between Frequency of Central Respiratory Events and Clinical Outcomes in Heart Failure Patients with Sleep Apnea

Ryo Naito ^{1,2}, Takatoshi Kasai ^{1,2,3,*} , Koji Narui ³ and Shin-Ichi Momomura ⁴

¹ Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo 113-8421, Japan; rnaitou@juntendo.ac.jp

² Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Graduate School of Medicine, Juntendo University, Tokyo 113-8421, Japan

³ Sleep Center, Toranomon Hospital, Tokyo 105-8470, Japan; k.narui.bv@juntendo.ac.jp

⁴ Department of Medicine, Saitama Citizens Medical Center, Saitama 331-0054, Japan; momoshin@omiya.jichi.ac.jp

* Correspondence: kasai-t@mx6.nisiq.net; Tel.: +81-3-3813-3111; Fax: +81-3-5689-0627

Abstract: Heart failure (HF) is a progressive cardiac disorder associated with high mortality and morbidity. Previous studies have shown that sleep apnea (SA) is associated with a poor prognosis in HF patients. When HF coexists with SA, both central and obstructive respiratory events often occur. However, few studies have investigated the association between the frequency of central respiratory events coexisting with obstructive events and clinical outcomes in patients with HF and SA. This was a retrospective observational study. Patients with stable HF, defined as a left ventricular ejection fraction of $\leq 50\%$, New York Heart Association class \geq II, and SA (apnea–hypopnea index of $\geq 15/h$ on overnight polysomnography) were enrolled. The primary endpoint was a composite of all-cause death and hospitalization for HF. Overall, 144 patients were enrolled. During a period of 23.4 ± 16 months, 45.8% of patients experienced the outcome. The cumulative event-free survival rates were higher in the central SA-predominant group. Multivariate analyses showed that a greater percentage of central respiratory events was associated with an increased risk of clinical outcomes. In patients with HF and SA, the frequency of central respiratory events was an independent factor for all-cause death and hospitalization for HF.

Keywords: heart failure; central sleep apnea; cardiovascular events



Citation: Naito, R.; Kasai, T.; Narui, K.; Momomura, S.-I. Association between Frequency of Central Respiratory Events and Clinical Outcomes in Heart Failure Patients with Sleep Apnea. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2403. <https://doi.org/10.3390/jcm11092403>

Academic Editor: Andras Bikov

Received: 18 March 2022

Accepted: 22 April 2022

Published: 25 April 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Heart failure (HF) is an advanced stage of cardiac disease and is associated with a high rate of mortality and hospitalization due to the exacerbation of HF. The exacerbation occurs despite providing evidence-based medical and non-pharmacological therapies [1,2]. The identification of factors that contribute to an increased risk of mortality could aid in improving survival rates in HF patients. Several studies have reported that sleep apnea (SA), regardless of the type, namely, central SA (CSA) or obstructive SA (OSA), is associated with a poor prognosis in HF patients [3,4]. CSA in HF patients occurs because of increased reactivity of central chemoreceptors of carbon dioxide, repeated hypo- and hyperventilation, and extended circulation time [4,5]. Often, CSA and OSA exist in HF patients. However, only a few studies have examined the association between the percentage of central to total respiratory events and prognosis in HF patients. We hypothesized that a higher frequency of CSA is associated with worse clinical outcomes in HF patients because a greater number of central respiratory (central apnea or hypopnea) events might occur under severe HF conditions [6]. Therefore, this study aimed to examine the association between the percentage of central apnea or hypopnea events to total events (% C/T) and prognosis in patients with HF and SA.

