

## ● 特別講演

## 睡眠障害の診断と治療にペースメーカーは有効か

## Protagonist の立場から

愛知医科大学循環器内科 水谷 登

## はじめに

睡眠時無呼吸症候群とは無呼吸と低呼吸を含む睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing ; SDB) が 1 時間に 5 回以上出現し、昼間に日常生活に支障をきたすほどの眠気や全身倦怠感などの自覚症状を伴う場合と定義されている。米国では成人男性の 4%、女性の 2% に閉塞性睡眠時無呼吸を認めると報告されている<sup>1)</sup>。また、心不全の患者では 50 ~ 80% の割合で中枢性の無呼吸を認めるとされている<sup>2,3)</sup>。さらに、無呼吸は夜間の迷走神経緊張をもたらすため徐脈の危険因子と考えられており<sup>4)</sup>、徐脈性不整脈を基礎に有するペースメーカー植え込み患者は睡眠障害をきたす特殊な患者群とも考えられる。必然的にペースメーカー患者が心不全を合併すると睡眠時無呼吸の割合はさらに高くなることが想像できる。

閉塞性睡眠時無呼吸の治療に薬物療法はほとんど効果がなく、CPAP (経鼻的持続気道陽圧) 療法が第一選択の治療法として確立し始めており、適応があれば耳鼻科的に口蓋垂軟口蓋咽頭形成術を行っている。

## 1 睡眠時無呼吸の診断はペースメーカーで可能か

睡眠時無呼吸症候群を診断するには症状や体型を参考にエプワース眠気尺度<sup>5)</sup>を用いることである程度診断可能であるが、確定診断には睡眠ポリソムノグラフィーを用いる必要がある。この検査により大きく閉塞性無呼吸と中枢性無呼吸に分類できる (図 1)。鼻呼吸流量がフラットであるが腹壁や胸郭の運動を認める場合には閉塞性、鼻呼吸流量がフラットで腹壁や胸郭の運動もフラットである場合には中枢性と診断できる。

ペースメーカーでは呼吸、分時換気量、酸素飽和度といったレート応答センサーの使用で呼吸状態を判断できる。分時換気量は  $MV = TV \times RR$  といった式で表すことができる。一回換気量 (TV) はペースメーカーからリード線に微小電流を流し胸郭インピーダンスの変化を測定することでその値を知ることができる。たとえば、Ela 社の Talent 3 ペースメーカーでは安静時分時換気量のレベルが 3 時間以上続くとペースメーカーは睡眠状態であると判断する。

無呼吸の検出はペースメーカーが睡眠感知状

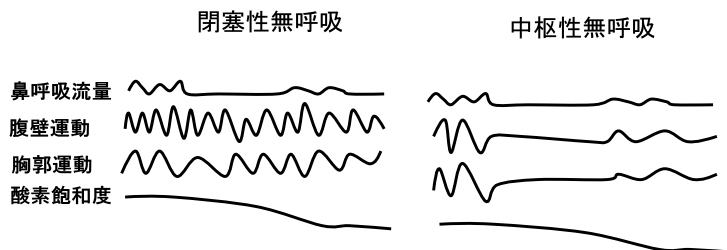


図 1 中枢性無呼吸と閉塞性無呼吸の呼吸気量パターン

態にあり、先行する呼吸サイクルの変動が2回以上ある場合で呼吸サイクルの変化が10秒以上60秒以内で認められない場合と定義している。また、低呼吸はペースメーカーが睡眠感知状態にあり、先行する呼吸サイクルの変動が2回以上あり8呼吸サイクルの変化が10秒以上60秒以内で50%減少する場合と定義している。胸郭インピーダンスから測定されたAHI(無呼吸・低呼吸指数; apnea hypopnea index)と睡眠ポリグラフィから測定されたAHIは $r = 0.869$ と高い相関にあり、ペースメーカーのインピーダンスによる睡眠時無呼吸の診断が有用である<sup>6)</sup>ことも報告されている。

## 2 睡眠障害の病態

睡眠障害や睡眠時無呼吸をきたすと迷走神経の緊張が亢進し徐脈、低心拍出量状態に陥る。この結果、肺動脈楔入圧が上昇し肺間質組織の圧が上昇して肺組織からの求心性迷走神経線維の刺激が亢進する。一方、心拍出量の低下は換気量の増加と循環時間の延長を引き起こすが、 $\text{PaCO}_2$ が減少して容易に無呼吸閾値を下回ることになり中枢性無呼吸へと進んでいく。また、迷走神経の緊張は上部気道領域の筋肉の弛緩の亢進や呼吸換気量の変動から上部気道の虚脱を招きやすい。これに加えて心拍出量の低下から上部気道領域の局所換気量が減少すると上部気道の虚脱から閉塞性の無呼吸へ進行することも考えられる。事実徐脈や低心拍出量状態をきたすペースメーカー患者では高率に睡眠時無呼吸を合併することが知られており最近注目されてきている<sup>7,8)</sup>。

## 3 睡眠障害の治療にペーシング治療は有効か

Garrigueらは2002年に心房のオーバードライブペーシングが睡眠時無呼吸の治療に有効であることを報告し、注目を集めた<sup>9)</sup>。安部らも心筋梗塞後の持続性心室頻拍に植え込み型除細動器を植え込んだ75歳の患者で心室ペーシングにより中枢性無呼吸が著明に改善した症例を報告している<sup>10)</sup>。

心房のオーバードライブペーシングが睡眠時無呼吸の治療に有効である機序として、Garrigueらは心房高頻度刺激により夜間の徐脈と低心拍出量状態が改善されることを挙げている。夜間の心拍数増加により迷走神経過緊張状態が改善し心拍出量の増大がもたらされる。これにより呼吸換気量の変動が改善するとともに咽頭の迷走神経誘発弛緩が減少し、上部気道の虚脱が改善して閉塞性無呼吸が改善される。また、心拍出量の増大は肺動脈の楔入圧を低下させ求心性迷走神経線維の刺激を低下させることや過換気の抑制から中枢性無呼吸を改善すると報告している<sup>11)</sup>。

## 4 睡眠障害に対するペーシングモードの影響

前述のごとく脈拍を増加させるペースメーカー治療は睡眠障害を改善する可能性がある。しかし、ペーシングモードがどのように睡眠に影響するかの検討は見あたらない。そこで、われわれは初回DDDペースメーカー植え込みを行った9例(完全房室ブロック5例、洞不全症候群4例)で、睡眠ポリグラフィ検査を用いてVVIモードとDDDモードの計2回検査を行ったが、first night effectを排除する目的で第一夜の記録は施行患者の順にVVIとDDDモードを交互に選択した。睡眠ポリグラフィ検査は脳波、眼電図、オトガイ筋筋電図、鼻腔気流、腹壁運動、心電図、酸素飽和度を記録した。ペーシング心拍数の設定はVVIモード、DDDモードの両方で夜間の自己平均心房心拍より10PPM高い値をプログラムした。

VVIモードとDDDモードの間で有意な差を認めた睡眠ポリグラフィ検査の項目は入眠潜時(VVIモード $32 \pm 25$ 分、DDDモード $14 \pm 12$ 分)、中途覚醒の回数(VVIモード $12.1 \pm 7.7$ 回、DDDモード $4.5 \pm 3.2$ 回)、睡眠効率(VVIモード $73 \pm 6\%$ 、DDDモード $84 \pm 9\%$ )であった。また、中途覚醒の総時間は有意ではなかったがDDDモードで短縮する傾向を認めた。総睡眠時間は両群で変化を認めなかった。また、REM睡眠の時間が両群ともに短かったことは、対象患

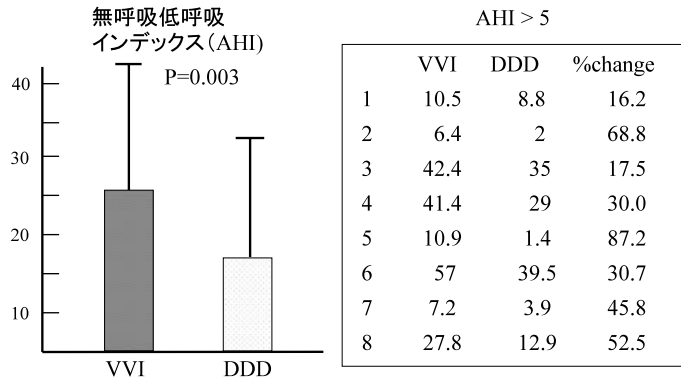


図 2 DDD モードと VVI モード変更時の AHI (無呼吸低呼吸インデックス) の変化

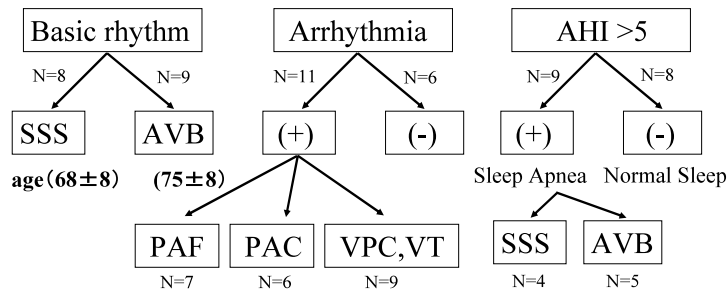


図 3 SAS (睡眠時無呼吸) 群と非 SAS 群の不整脈検出頻度  
対象症例数 17 例, 平均年齢 72 ± 9 歳, 男性 9 例, 女性 8 例

者の年齢が72歳と高齢であったこと, 病院生活のため入眠が午後9時, 覚醒が午前4~5時であり REM 期が好発する早朝覚醒時の記録が少ないことに起因すると考えられた。無呼吸の総時間, 無呼吸インデックス, AHI も両群間で差を認めなかったが, AHI  $\geq 5$  を示す4例の睡眠時無呼吸症候群患者に限るとAHIは改善傾向 ( $p = 0.064$ ) を認めた (図 2)。

## 5 DDDペーシングにおける睡眠障害改善と不整脈の関与

前述の検討ではペースメーカー植え込み患者で高率に睡眠障害を認め, ペーシングモード選択の違いにより睡眠時無呼吸症候群が改善することが判明した。しかし, その改善機序は依然として不明である。そこでDDDモードによる睡眠障害改善の機序を不整脈の関与を中心として

検討した。DDDペースメーカーを植え込んだ完全房室ブロック9例, 洞不全症候群8例の計17例を対象とした。

AHI  $> 5$  以上の睡眠障害を伴った症例 (SAS 群) は9例で, 残り8例は睡眠障害を認めなかった (non-SAS 群)。SAS 群ではDDDモードを選択するとVVIモードに比べAHIは著明に改善した。不整脈を認めた症例は全17例中11例であったが, SAS 群では発作性心房細動3例, 心房期外収縮4例, 心室期外収縮4例, 心室頻拍3例であった (図 3)。不整脈を認めた群と認めなかった群ではAHIの値およびVVIからDDDモードへの変更によるAHIの改善度に有意差はなかった。SAS 群で発作性心房細動を認めた3例の睡眠障害は2例が中枢性, 1例が混合性で末梢性の症例はなかった。

SAS 群でDDDモードを選択するとVVIモー

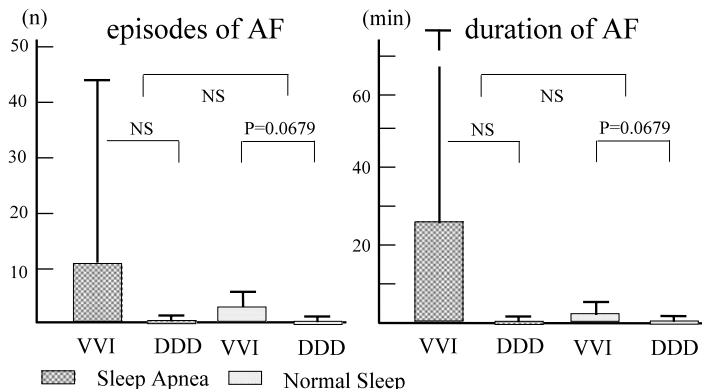


図 4 AS(睡眠時無呼吸)群と非SAS群における発作性心房細動の出現頻度と持続時間 (Mizutani N. Ther Res 2005;26:471)

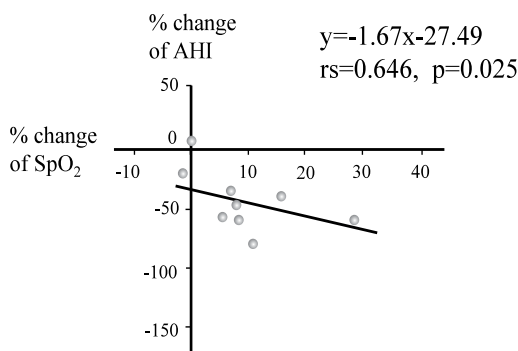


図 5 AHI(無呼吸低呼吸インデックス)とPO<sub>2</sub>の関係 (Mizutani N. Ther Res 2005;26:471)

ドに比べ発作性心房細動の発作回数減少と持続時間の減少を認めたが症例数が少ないため有意な変化ではなかった(図4)。DDDモードの選択でVVIモードに比べ心房期外収縮と心室期外収縮が減少傾向を認めた。また、非持続性心室頻拍の3例はDDDモードへの変更ですべてが消失した。発作性心房細動、心房性不整脈を認めた症例で睡眠障害の程度をDDDモードとVVIモードで比較したが有意差は認めなかった。SpO<sub>2</sub>はSAS群、non-SAS群ともに改善したがSAS群の改善効果はnon-SAS群と比べて有意に大きかった。そしてSAS群に限るとDDDモード選択時にSpO<sub>2</sub>の改善はAHIの改善と $r_s = 0.646, p = 0.025$ の有意な相関を認めた(図5)。

SAS群では深睡眠深度を表すS3+S4の時間はVVIからDDDへモードを変更すると増加する傾向を認めたが、non-SAS群では有意な変化を示さなかった。

睡眠障害患者に不整脈が合併することはよく知られた事実である<sup>12~14</sup>。睡眠障害を伴わない健常成人でも睡眠中に洞停止やウエンケバッハ型の房室ブロック等の徐脈性不整脈を認めることは珍しくないとの報告もある<sup>15</sup>。SDBをもつ患者では徐脈性不整脈を高率に認めるが<sup>16</sup>、睡眠時無呼吸そのものが迷走神経の緊張を助長することより徐脈性不整脈の危険因子であると考えられている<sup>17,18</sup>。これに反して、睡眠障害時に心房細動や心房粗動が多発するという報告は少ない<sup>19,20</sup>。しかし、洞不全症候群に心房細動が合併することは以前よりよく知られている<sup>21,22</sup>。われわれの検討では発作性心房細動はVVIモードを選択したSAS群9例中3例に認め、non-SAS群8例では認めていない。この事実は睡眠時無呼吸に心房細動が関与している可能性を示唆したものと考えている。そして、発作性心房細動を認めたSAS群の3例はモードをVVIからDDDへ変更することで発作性心房細動の消失を認めている。DDDモード選択により発作性心房細動が抑制された機序は、心房のオーバードライブペーシングにより心房細動のトリガーとなる心房期外収縮を抑制したことに加え



て、房室同期による生理的なペーシングにより血行動態が改善して低酸素血症を改善した結果とも考えられる。

われわれの検討で、SAS 群における VVI モードから DDD モード変更による睡眠障害の改善機序は心房性不整脈の改善によるものとは結論づけられなかった。心房性不整脈の改善による睡眠障害の改善機序は完全に否定されたと考えてはいないが、少数例の検討であり、今後さらなる検討が必要である。

## 6 睡眠時無呼吸症候群に対するペーシング治療の問題点

前述のように睡眠時無呼吸症候群に対する心房オーバードライブペーシング治療の有効性が報告される一方、無効であったとの報告<sup>8,23)</sup>もある。睡眠時無呼吸症候群に対して心房オーバードライブペーシング治療が無効であったとの報告は心機能が正常な閉塞性無呼吸症候群を対象にしており、心機能がやや低下した中枢性無呼吸患者を含んだ Garrigue らの検討とは患者背景を異にした可能性がある。中枢性睡眠時無呼吸症候群を高率に合併する心不全症例に限れば、心拍出量低下が睡眠時無呼吸の発症の重要な因子であるためペーシング療法は有効との報告<sup>9,24)</sup>があり、今後心臓再同期療法(両心室ペーシング)が注目を集めていくものと考えている。

ペーシング適応のない睡眠時無呼吸患者に対するペーシング治療は現在のところ確立された治療法とはいえない。また、ペーシング適応のある睡眠時無呼吸患者に対しても睡眠時無呼吸の治療法の一つとしてペーシング治療を考える場合には、さらなるペーシング機能の進化が必要と考えている。たとえば、酸素飽和度測定センサーなどを用いて睡眠時無呼吸発生の発症機序を認知し、心拍数の減少傾向を認めたときのみ数秒間心房オーバードライブペーシングを行うことで過剰な迷走神経の緊張を抑制し、睡眠時無呼吸に移行することを阻止できるかもしれない。しかし、現在使用されているペースメーカーは一部に睡眠時無呼吸の診断機能をも

つものがあるが、いずれも治療のためのアルゴリズムをもったものはない。このような現状では睡眠時無呼吸症候群にペーシング治療が有効か否かの判断を下すことはできない。ペーシング治療が睡眠時無呼吸の新たな治療手段になりうる可能性を求めてさらなる検討が必要と考えている。

## 文 献

- 1) Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrund J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- 2) Tremel F, Pepine JL, Veale D, Wuyam B, Siche JP, Mallion JM, et al. High prevalence and persistence of sleep apnea in patients referred for acute left ventricular failure and medically treated over 2 months. *Eur Heart J* 1999;20:1201-9.
- 3) Fung JL, Li TS, Choy DK, Yip GW, Ko FW, Sanderson JE, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with left ventricular diastolic dysfunction. *Chest* 2002;121:422-9.
- 4) Koehler U, Funck R, Fus F, Grimm W, Heitmann J, Hoffmann J, et al. Bradycardia in sleep-related respiratory disorders. Clinical relevance, pathogenesis and therapy (in German). *Dtsch Wochenschr* 1995;120:1369-73.
- 5) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
- 6) Scharf C, Cho YK, Bloch KE, Brunckhorst C, Duru F, Balaban K, et al. Diagnosis of sleep-related breathing disorders by visual analysis of transthoracic impedance signals in pacemakers. *Circulation* 2004; 110:2562-7.
- 7) Fietze I, Rötting J, Quispe-Bravo S, Riedel F, Witte J, Baumann G, et al. Sleep apnea syndrome in patients with cardiac pacemaker. *Respiration* 2000; 67:268-71.
- 8) Pépin J-L, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Lévy P. Overdrive atrial pacing dose not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343-7.
- 9) Garrigue S, Bordier P, Jaïs P, Shah DC, Hocini M, Raheirsson C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.
- 10) Abe H, Kitamura T, Oginosawa Y, Nakashima Y. Alleviation of central sleep apnea by ventricular pacing in a patient with an implantable cardioverter

- defibrillator. *PACE* 2004;27:1447-8.
- 11) Garrigue S, Bordier P, Clémenty J. Sleep apnea syndrome and cardiac pacing: what mechanisms and which patients (in French)? *Annales de Cardiologie et d'angéiologie* 2003;52:239-45.
  - 12) Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
  - 13) Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra Ugo, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 2003;107:727-32.
  - 14) Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
  - 15) Fleg JL, Kennedy HL. Cardiac arrhythmias in a healthy elderly population. *Chest* 1982;81:302-7.
  - 16) Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 1982;69:1286-92.
  - 17) Koehler U, Funck R, Fus E, Grim W, Heitmann J, Hoffmann J, et al. Bradycardia in sleep-related respiratory disorders. Clinical relevance, pathogenesis and therapy (in German). 1995;86:1753-9.
  - 18) Lazarus A, Py A, Guérin F, Valtz J, Le Heuzey JY. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome: mechanisms, and usefulness of 24h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984;I:126-31.
  - 19) Bartall HZ, Tye KH, Roper P, Dessler KB, Benchimol A. Atrial flutter associated with obstructive sleep apnea syndrome. *Arch Intern Med* 1980;140:121-2.
  - 20) Porthan KM, Melin JH, Kupila JT, Kalervo KK, Partinen MM. Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation. *Chest* 2004;125:879-85.
  - 21) Gann D, Tolentino A, Samet P. Electrophysiologic evaluation of elderly patients with sinus bradycardia: a long-term follow-up study. *Ann Intern Med* 1979;90:24.
  - 22) Breivik K, Ohm O-J, Segadal L. Sick sinus syndrome treated with permanent pacemaker in 109 patients: a follow-up study. *Acta Med Scand* 1979;206:153.
  - 23) Lüthje L, Unterberg-Buchwald, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuß G, Andreas S. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:118-22.
  - 24) Sinha AM, Skobel EC, Markus KU, Breithardt OA, Breuer C, Koos R, et al. Cardiac resynchronization therapy improves the apnoe-hypopnea-index in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *PACE* 2003;26:1082.