



## 5. 循環器科医が行う 合併症管理

葛西 隆敏<sup>1, 2)</sup>

### 要 旨

睡眠時無呼吸に対する持続気道陽圧（CPAP）の指導管理において循環器科医が行うべき合併症管理は、①生活習慣病・循環器疾患の予防、②並存する生活習慣病・循環器疾患の管理、③循環器疾患を有する症例で高頻度に認められる中枢性睡眠時無呼吸の管理、④CPAP使用中に新たに出現する中枢性睡眠時無呼吸の管理などが挙げられる。

● **Keyword** 睡眠呼吸障害，生活習慣病，循環器疾患，持続気道陽圧（CPAP），中枢性睡眠時無呼吸

### はじめに

わが国では、睡眠時無呼吸（sleep apnea：SA）に対する治療として持続気道陽圧（continuous positive airway pressure：CPAP）が保険診療下で導入されている。わが国の保険診療下では定期的な外来診療が必須であり、患者は治療継続のための指導と管理を受ける必要がある。このような指導管理においてはCPAP治療に関するものが中心ではあるが、循環器科医として指導管理を行う場合、SAにおいては循環器疾患とそのリスク因子となる生活習慣病の合併が多く、SAがそれらの疾患の発症や悪化に関与することから、生活習慣病・循環器疾患といった合併症管理を念頭に置く必要がある（表1）。具体的には、生活習慣病・循環器疾患を有していない症例におけるそれらの予防、すでに並存している生活習慣病・循環器疾患の管理、循環器疾患を有する症例で高頻度に認め

られる中枢性睡眠時無呼吸（central sleep apnea：CSA）の管理、CPAP使用中に新たに出現するCSAの管理などが挙げられる。本項ではこれらの実際について述べる。

### 生活習慣病・循環器疾患の予防

#### 1. CPAPアドヒアランスの維持

生活習慣病・循環器疾患の予防としては、SA自体がそれらの発症に関与することから、まずCPAPでしっかりとSAを抑制することが求められる。しかしながら、CPAPによるSA抑制が、高血圧、糖尿病など生活習慣病・循環器疾患の予防となりうるかは、CPAPのアドヒアランス次第であり、一晩あたり4時間以上CPAPをすることがCPAPによるそれらの疾患の予防効果を得るために必要であることが示唆されている<sup>2)</sup>。したがって、まずそのことに関する患者の理解を深めることが重要である。

1) 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学（〒113-843 東京都文京区本郷3丁目1番地3号）

2) 順天堂大学医学部附属順天堂医院 睡眠・呼吸障害センター（〒113-843 東京都文京区本郷3丁目1番地3号）

表1 循環器疾患を念頭に置いたCPAPフォロー

- 家庭血圧の聞き取り
- 外来血圧測定（患者の意識を高めるため）
- 体重チェック（診察室だとぶれる、時間がかかる、自己測定の習慣づけ）
- 時々採血・健診結果確認（耐糖能障害・脂質代謝異常チェック）
- CPAPアドヒアランス（血圧・血糖・CVアウトカムへ影響）
- 残存AHIの確認（特に心房細動、心不全で）
- リークの有無、心房細動の出現（検脈・動悸の有無）、心不全・肺うっ血の評価
- 治療不十分・アドヒアランス不良ならASV・酸素吸入も（心不全で）

## 2. 肥満の予防・体重のさらなる増加に対するケア

CPAP導入の際に、体重増加による上気道周囲の脂肪蓄積がSAの一因であることを説明すると、患者の多くは体重が低下すればSAが改善する可能性があるとして理解することが多い。実際に、米国Wisconsin Sleep Cohortにおける690名の4年後の追跡データによると、体重の変化から推定されるSAの重症度〔無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index：AHI）〕は年齢、性別、喫煙量の変化、もともとの体格などで補正して、体重-5%でAHI-14%、体重-10%でAHI-26%、体重-20%でAHI-48%となっている<sup>14)</sup>。このデータをみる限り、重症のSAがCPAP治療をやらなくてよいレベル（軽症レベルで症状がない）に至るには、少なくとも20%の体重減少が必要であるためかなり困難である。したがって、体重減少は根本的な治療につながる唯一の手段であるが、相当な努力が必要であることは初めに強調しておく必要がある。一方で、CPAP治療導入後も体重減少によるCPAP治療離脱の可能性があることは、もともと肥満傾向が強い症例では常に念頭に置いて指導管理をすることが求められる。

反対に前述の報告では体重+5%でAHI+15%、体重+10%でAHI+32%、体重+20%でAHI+70%であり、CPAP導入後に体重増加したケースでは、もともとのSAの悪化により、場合によってはCPAPの設定変更が必要なこともある。一般的に、睡眠の量が確保され質も向上すれば、摂食ホルモンであるレプチン（食欲

抑制）とグレリン（食欲亢進）のバランスが変化し食事量や内容が変わり痩せやすくなる可能性があり、CPAP導入によって睡眠の量と質が担保されるようになってこういった変化が起こる可能性がある<sup>17)</sup>。また、睡眠の量と質が保たれることで日中の身体活動性も上がるため、痩せる方向に進む可能性がある。しかしながら、一方でSA患者では無呼吸による基礎代謝の亢進があり、CPAPによる無呼吸の抑制で亢進していた基礎代謝が低下して体重が増加しやすくなることに注意が必要である。実際に海外のCPAP治療患者の登録研究では、CPAP導入後に太るケースが少なくないことが示されている<sup>4)</sup>。わが国のデータでも、無呼吸による基礎代謝の亢進がCPAPによって是正されることが示されているが<sup>18)</sup>、一方で、CPAP導入後に導入前に比べ基礎代謝が落ちているため、食事量が変わらないままであれば、むしろ太りやすくなる可能性があることに留意する必要がある。

“CPAPを導入すると太る”というCPAP治療を受けるモチベーションが下がる可能性もあり、そうではなくCPAP導入して痩せる場合もあるが、その多くは食事の量や内容、運動量などが変わるきっかけになったためであり、食事導入後も量や内容が変わらなければ体重は変わらず、むしろ油断して太る人も多いことを患者にしっかり伝えることが重要である。

SAでは、CPAP導入後も自然に体重変化が起こるためには、生活習慣に対する行動変容が行われることが必要であり、CPAPを離脱できるレベルまでの体重低下は困難ではあるが、継続的に指導することが求められる。

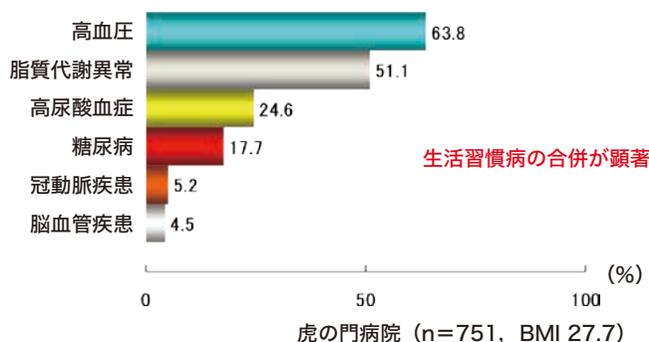


図1 CPAP治療中患者の併存症・合併症

### 3. インスリン抵抗性、メタボリックシンドロームの併存

SAでは、交感神経活性化によるインスリンの効果減弱などからインスリン抵抗性が形成される。インスリン抵抗性に関してはSAの重症度が上がるにつれてインスリン抵抗性が増強されることが示されている<sup>19)</sup>。またSAでは内臓脂肪の蓄積に関連したインスリン抵抗性の形成と、それを背景にしたメタボリックシンドロームを呈する症例も多い。CPAP導入後もこれらの評価として定期的な血液検査などを考慮する。メタボリックシンドロームは、多くの場合で、健診で1年に1度各項目を検査していることが多いため、その結果を外来時に持参してもらい確認する。経過中に高血圧や糖尿病の診断基準を満たすようになってくるなど治療を検討しないといけないことも多く、実際にSA自体が肥満などと独立して高血圧や糖尿病の新規発症のリスク因子となることも長期の観察研究の結果として示されている<sup>12)</sup>。このような生活習慣病の発症から循環器疾患のリスクが蓄積するとともに、SA自体がそれらと独立して循環器疾患発症に寄与するメカニズムや観察研究の結果も示されていることから、一次予防として循環器科医によって包括的リスク管理が行われることが求められる。

メタボリックシンドロームに対する特異的な治療はないが、各コンポーネントに対しての治療に加え、肥満の解消が重要である。これにつ

いては前述したとおりである。一方で、CPAPを導入することでメタボリックシンドロームが解消されるか否かは、明確なエビデンスがなかった。しかし、2022年にブラジルのグループから、CPAPと鼻腔拡大テープを用いる対照群に無作為に割付した研究成果が報告された。それによるとメタボリックシンドロームが解消された患者の割合は対照群で4%だったのに対しCPAP群で18%と有意に多く、各コンポーネントのうち血圧低下の寄与が大きいことが示されている<sup>6)</sup>。アドヒアランスが影響するか否かは明確に示されたデータはないが、血圧への効果として考えると、ここでもアドヒアランスを維持することは重要であるといえよう。

## 併存する生活習慣病・循環器疾患の管理

### 1. 併存する高血圧の管理

CPAP治療中の患者における調査では60～70%に高血圧が併存しており(図1)<sup>12)</sup>、生活習慣病・循環器疾患の中で最も頻度が高い。したがって、CPAP治療中の患者では全例に血圧測定を行うことをお勧めしたい(表1)。SA患者では白衣現象が多いという報告もあるため<sup>5)</sup>、外来での測定に加え家庭血圧の測定をしっかりと行ってもらい外来時にそれらを報告してもらう。SAでは早朝高血圧が多いため、起床時の血圧の確認と、夜間高血圧も多いことが

ら必要に応じて24時間自由行動下血圧測定検査も検討する<sup>12)</sup>。

CPAP導入前から高血圧があることも多く、CPAPによって血圧が下がることも示されているものの、実際には高血圧の診断基準を下回ったり、良好な血圧コントロールレベルにまで下がる患者ばかりではない。これまでの報告では、もともとの血圧が高い患者、眠気の自覚症状が強い患者、治療抵抗性高血圧患者では血圧低下が得られやすく、その程度も大きいことが示されているが<sup>12)</sup>、経験上は肥満度が高く、軽度であっても慢性腎臓病がある患者はCPAP導入後も血圧コントロールが不良であることが多い。また、CPAPアドヒアランスとCPAPによる降圧効果には相関関係があり<sup>2)</sup>、一晩のCPAP使用時間 $\geq 4$ 時間が降圧を得るための閾値であり、それより長く使用できているとより降圧効果大きい。これらのことから高血圧のあるCPAP使用患者では、血圧の測定とともにアドヒアランスの確認とそれを向上させる指導管理が重要で、CPAP治療が血圧低下にも関係しており、使用状況が不良であるとせいかくの効果が得られにくくなるということを説明することで、使用状況の改善や血圧測定をまめに行う習慣がつくこともある。

## 2. 併存する糖尿病の管理

CPAP治療中の患者における調査では20～30%に糖尿病が併存しているとされているが(図1)<sup>12)</sup>、診断検査が行われていないことも多いため、ブドウ糖負荷試験を含む検査をしっかりと行うと併存している患者はもっと多く、半数近いのではないかと推測される。CPAP治療中の患者全例で負荷試験を行うのは現実的ではないが、定期的な血糖値関連の検査、少なくとも定期健診の結果確認は行いたい。

CPAP導入前から糖尿病があることも少なくない。血圧と同じくCPAPによって、インスリン抵抗性が改善したり、血糖値が下がりHbA1cが低下することも示されている。これ

らの報告をまとめたメタ解析では、インスリン抵抗性の改善は有意であったが、HbA1cの低下については有意ではなかった<sup>9, 21)</sup>。この理由として、HbA1c $> 7\%$ に限ると有効というデータもあり血圧同様もともとの血糖コントロールが比較よい場合は効果が乏しい可能性、CPAPによって得られる効果がHbA1cではインスリン抵抗性ほど直接的でなく時間もかかる可能性などが考えられるが、CPAPアドヒアランスが影響していることを示唆するデータも報告されている。Babuらの報告では一晩あたりの平均使用時間が4時間を超える群では、CPAPを使用した日数が多ければ多いほどHbA1cが低下しているが、4時間以下の群では、そのような関係性はなかった<sup>1)</sup>。糖尿病のあるCPAP使用患者では、血糖やHbA1cの測定とともに、やはりアドヒアランスの確認とそれを向上させる指導管理が重要で、ここでも患者にCPAPによる血糖低下作用を得るためにはCPAP治療に対するアドヒアランスを向上させる必要があることを説明し、理解してもらうことが求められる。

## 3. 併存する心房細動の管理

SA患者全体の中で心房細動(atrial fibrillation: AF)を有する患者はそれほど多くないが、AF患者におけるSAの合併頻度は50～70%とされており<sup>12)</sup>、循環器科医の中での関心の高まりも相まってSAの除外目的でのAF患者の紹介が増え、睡眠検査を受ける患者においてAFが併存するケースは近年増加している。特にAFの治療管理においてSAがあることは不利になることが多く、SA患者では発作性AFへの薬物療法による発作抑制効果が乏しいことや、AFに対する電氣的除細動後の再発、カテーテルアブレーションによる肺静脈隔離術(pulmonary vein isolation: PVI)後の再発に関与することが示されており<sup>12)</sup>、AFの治療管理に関するガイドラインでは、SAの拾い上げはクラスIとなっている。CPAPなどのSA治療によ

るAF治療管理に対するメリットに関しては多くの観察研究で有効であると示唆されており、AFの治療管理の一環としてのSA治療もクラスIIaで推奨されている<sup>12)</sup>。SA治療がクラスIになっていないのは無作為化試験で示されていないことが理由であったが、最近、カテーテルアブレーションで紹介された発作性AF患者のアブレーション前の期間を活用して、発作抑制にCPAPによるSA治療が有効かを検証する無作為化試験が報告された。その結果は、予想していたAF発作が思ったほど多くなく検出力が低かったことが影響し有意な効果を見出せなかった<sup>20)</sup>。さらに、その研究をそのまま延長しPVIを行った後の再発も調査されたがCPAP群ではPVI前のCPAPの影響もあって、PVIが行われなかったケースが33%もおり（対照群では15%）、サンプルサイズが少ないうえに、再発の頻度も予想より少なかったことも影響しこちらも有意な効果を見出せなかった<sup>8)</sup>。研究としては検出力に明らかな問題があったが、観察研究との結果の乖離に関しては、観察研究ではCPAPによる効果ではなく、CPAPが導入でき長期間使用できた症例はそもそもヘルスリテラシーが高く、その他のAFリスク因子（肥満、飲酒、喫煙など）の管理が徹底されていたからではないかという議論もあり、AFの管理においてCPAPによるSA管理だけでは不十分で他の因子も含めた包括的管理をしないといけないことを示しているのかもしれない。実際に、PVI後の再発に対してSA管理を含む包括的リスク管理を行った場合は、情報を与えるだけで積極的な管理を強要しない対照群との間で大きな差があり、包括的な管理の効果が大きいことが示されている<sup>13)</sup>。AFが併存するCPAP患者の管理においても、このことを念頭に置いた指導が求められる。

### 循環器疾患患者における CSAの管理

CSAを有する循環器疾患患者として多いの

は心不全である。収縮能の低下した心不全でも収縮能の保たれた心不全でもSAを有する割合は全体で50~60%であり、CSAはそのうちの半分を占める。その他、AF（PVI後でも17%にチェーンストークス呼吸（Cheyne-Stokes respiration：CSR）の混在あり）<sup>16)</sup>、心筋梗塞、弁膜症など肺うっ血をきたし心不全となりやすい病態に加え、糖尿病でも自律神経障害を介して換気応答が亢進しCSAが混在する。一方でこれらの患者集団では閉塞性睡眠時無呼吸（obstructive sleep apnea：OSA）も多く、一般人口における有病率の3倍以上の頻度ともいわれている<sup>12)</sup>。心不全やそのリスクを有する循環器疾患患者では、OSA優位であれば、OSAに関連する自覚症状の改善と循環器疾患自体へのメリットを考慮してCPAP治療の導入を考慮する<sup>12)</sup>。多少のCSAの混在があってもCPAPでそのまま抑制されることも多いが、経過中にCPAPでは抑制できないCSAが出現することもあるため注意が必要である。これに関しては次項で述べる。心不全やそのリスクを有する循環器疾患患者では、その後の循環器疾患関連の予後においてCPAPのアドヒアランスが影響することが示されており<sup>12)</sup>、ここでも一晩あたり平均4時間を超えて使用することが求められる。一方で、このような循環器疾患患者では、循環器疾患自体によって交感神経活性がさらに上昇し中枢に影響を及ぼし覚醒が刺激され日中の眠気が少ないことが知られている<sup>11)</sup>。心不全患者における検討では、主観的眠気が乏しい症例ほどその後の予後が悪いことも示されており<sup>10)</sup>、おそらく高まっている交感神経活性が悪影響を及ぼしているものと推測されるため、CPAPでSAを抑制し少しでも交感神経活性が下がることが望ましく、眠気がない場合でもSA治療の適応がないということにはならない。しかしながら、眠気がないとCPAPを使用するモチベーションが上がらずアドヒアランスが不良となることが多い。ここでは、症状の改善目的ではなく、循環器疾患の安定化の効果を期待して治療

を行っている側面もあるということを説明し、病態の安定化を示唆する血圧低下、期外収縮を含めた不整脈の減少、バイオマーカーの改善などがあればそれを引き合いに出しCPAP治療に対するモチベーションを上げるための指導管理を行う。

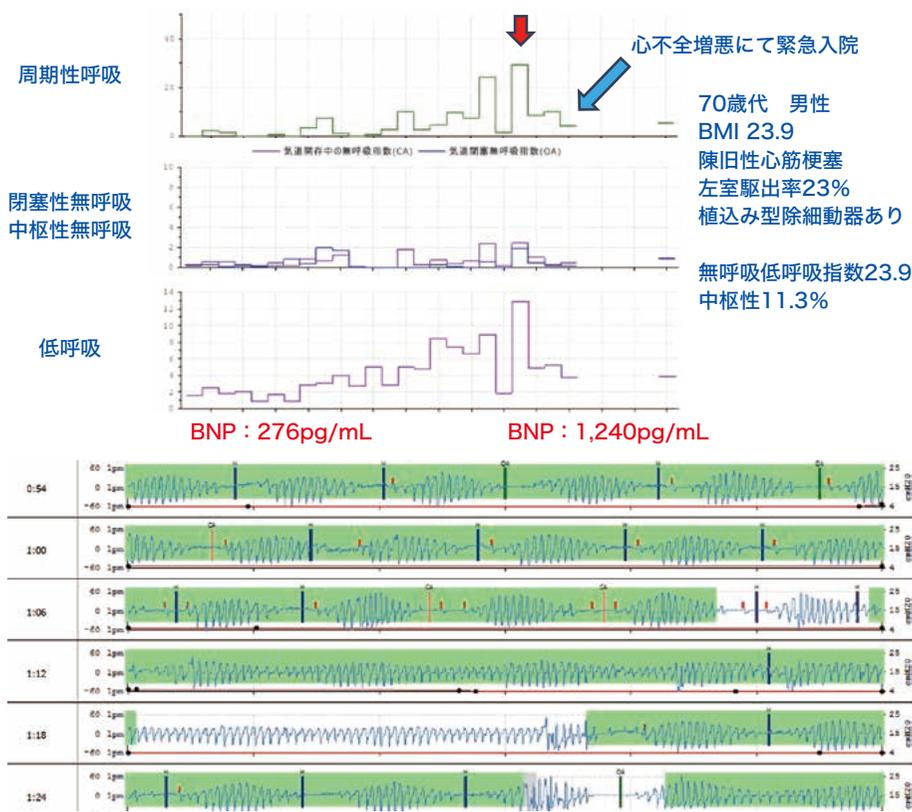
CSAが優位な場合もCPAPで抑制される可能性があるのでまずはCPAPの導入を考慮する。CPAPを使用してもCSAが抑制しきれず中等症以上残存している心不全症例では、心不全症状も考慮しadaptive servo-ventilation (ASV)の導入を検討する<sup>12)</sup>。CSAが優位な症例でのASVの導入においては、収縮能の低下した心不全におけるASVを用いた臨床研究で予後悪化の可能性があることが示されたこともあり注意が必要である<sup>12)</sup>。その後の研究では必ずしも予後が悪化するわけではないことが示されており、生活の質の改善が期待できるなどのデータもあるため<sup>3)</sup>、ASVの導入は積極的に考慮されるべきと思われるが、適応の判断が複雑なため新規導入は専門施設で行うことが望ましい。このような症例でASV導入後の管理を専門施設から引き継ぐことはあると思われるが、その場合も収縮能の変化や心不全の病態を示す各種検査と、ASVの使用状況の確認と共に現状のCSAの状態がどうなっているのか確認をすることが求められる<sup>12)</sup>。経過中にOSA優位となることもあり、その場合はASVのモードをCPAPに変えてSAが抑制できているようであれば、CPAPへ切り替えることも考慮する。収縮能の保たれた心不全ではASVによる予後悪化を示す研究結果はなく、むしろ少数例ではあるが無作為化試験でバイオマーカーの改善とともに予後も改善することが示されているため<sup>12)</sup>、CPAPで抑えられない場合はASVへの切り替えを考慮する。導入後の管理に関しては、前述のように状態を悪化させるようなデータはないものの、収縮能の低下した心不全に準じる。

心不全のCSAに関しては、CPAPやASVなど

の導入を最初から望まない患者や忍容性に問題があるような場合は、夜間の酸素吸入療法もQOLや運動耐容能の改善を期待して導入を検討する<sup>12)</sup>。受け入れはCPAPやASVに比べ良好で、CPAPよりは費用がかかるものの選択肢として提示することを忘れないようにしたい。注意点としてはOSAの混在が多い症例では、持続時間の長い呼吸イベントが増加する可能性があるため、導入後に簡易モニターでもよいので確認検査を行う。

### CPAP使用中に出現するCSAの管理

循環器疾患を有するSA症例でCPAP導入後にCSAが顕在化する、もしくはCSAが増加する症例がある。これらは、①もともとCSAで認められるCSRのような周期性呼吸が潜在的にあり、上気道の狭小化がCPAPで改善し、OSAは消失するが周期性呼吸が残りCSAが出現したようにみえる場合、②もともと周期性呼吸やCSAはないがCPAPによる様々なメカニズムでCSAが出現する場合、③もともと周期性呼吸やCSAはないが心不全が出現または悪化してCSAが出現する場合などがあり、一般的に①と②は治療起因性CSA (treatment emergent CSA: TECSA) といわれる<sup>12)</sup>。TECSAで②の場合はCPAPに慣れてくると消失することが多いため特別な治療を要することは少ないが、マスクリークなどによる影響や圧設定が高すぎる、オートCPAPでは機械の誤認などに起因することも多いので、マスクフィットの確認、圧設定や固定圧への変更をまず試す。CPAP使用下での睡眠ポリグラフ検査によってこれらの問題点が明らかとなることも多いため、CPAPを使用している再検査を行うことも考慮する。①の可能性に関しては、診断検査のデータを再度確認し<sup>7)</sup>、混合型無呼吸が多い場合や、閉塞型イベントとされているケースでもよく見直すとCSR様の周期性呼吸があることもあるため、データの見直しを行うか、再度診断検査を行い



周期性呼吸と低呼吸のピーク時(赤矢印)におけるCPAP詳細データでのチェーンストークス呼吸

図2 循環器疾患の経過中のCSAの悪化

症例提示にあたり、患者本人より同意を得て、プライバシーに配慮して行っている。

波形などを十分に確認する。同時に循環器疾患の状態の評価を行う。これらの判断は経験が必要であり、専門的な検査を要することもあり早い段階で専門施設に紹介することをお勧めしたい。③に関しては、心不全傾向の表れとして出現するものであり、対処としては心不全をはじめとする循環器疾患の治療の適正化が必要である。それらによって再びCPAPでしっかりとSAが抑制できるようになるため、治療対象というよりは循環器疾患の状態変化を示すマーカーととらえ(図2)<sup>15)</sup>、悪化がみられた場合は、日中の息切れなどを聴取し循環器疾患そのものへの対処を行う。また、大動脈解離などでは心不全の傾向がなくても発症後に同じ条件でCPAPを使用している場合でもCSAが目立つケースを

経験する。機序は明らかでないが大動脈の圧受容体などを介する自律神経系の活動の変化が関与していると推測される。

CSAは加齢がリスク因子でもあり長期間CPAP使用している場合では単に年齢が上がってきてCSAが混在してくるようになることもある。腎機能の悪化や糖尿病の発症によってCSAが出現する可能性もあるため、血液検査などを行いそのような病態の出現・悪化がないか確認することも必要である。CPAP治療の経過中にオピオイド系の鎮痛薬が導入されオピオイド起因性CSAが出現することもある。これに特化した治療はなく、基本的にオピオイドの減量や中止が必要である。また、もともとの診断検査が簡易検査で行われており、CSAの

混在が同定されていないことも多いので、疑問をもったらCPAPなしで再度診断検査を行うことを考慮する。

## おわりに

循環器科医によるCPAPの指導管理ではCPAPのアドヒアランス維持と関連し、通常の循環器外来で行われるべき診察や検査や加療は患者の状態に応じて積極的に考慮し、血圧測定などは経過中に新たに高血圧が出現する可能性もあり、できれば外来受診ごとに測定または家庭血圧の確認ができることが望ましい(表1)。CSAが混在する症例では専門施設へ早めに紹介することも検討したい。CPAP治療中にCSAが出現する場合は、まずマスクフィットの確認、設定変更などを行い、改善しない場合は循環器疾患の精査や再評価を行う。いずれにしても外来管理においてはCPAP使用状況の確認だけでなく、SAと循環器疾患との関係が密接であることを念頭に置いたフォローを行うことが重要である。

なお、本論文に関連して開示すべきCOIはない。

## 文 献

- 1) Babu AR et al : Type2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. Arch Intern Med, 2005 ; 165 : 4, 447-452.
- 2) Bazzano LA et al : Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. Hypertension, 2007 ; 50 : 2, 417-423.
- 3) Bradley TD et al : Adaptive servo-ventilation for sleep-disordered breathing in patients with heart failure with reduced ejection fraction (ADVENT-HF) : a multicentre, multinational, parallel-group, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med, 2024 ; 12 : 2, 153-166.
- 4) Drager LF et al : Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea : a meta-analysis of randomised trials. Thorax, 2015 ; 70 : 3, 258-264.
- 5) Garcia-Río F et al : White coat hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. Chest, 2004 ; 125 : 3, 817-822.
- 6) Giampá SQC et al : Effects of CPAP on Metabolic syndrome in patients with OSA : a randomized trial. Chest, 2022 ; 161 : 5, 1370-1381.
- 7) Higuchi M et al : A case of obstructive sleep apnea with dissociation between apnea termination and arousal : Is this a hint for complex sleep apnea? Sleep Med, 2009 ; 10 : 9, 1063-1065.
- 8) Hunt TE et al : Effect of continuous positive airway pressure therapy on recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation in patients with obstructive sleep apnea : a randomized controlled trial. Heart Rhythm, 2022 ; 19 : 9, 1433-1441.
- 9) Iftikhar IH and Blankfield RP : Effect of continuous positive airway pressure on hemoglobin A (1c) in patients with obstructive sleep apnea : a systematic review and meta-analysis. Lung, 2012 ; 190 : 6, 605-611.
- 10) Kasai T et al : Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to mortality in heart failure patients with sleep apnoea. ESC Heart Fail, 2020 ; 7 : 5, 2448-2454.
- 11) Taranto Montemurro L et al : Inverse relationship of subjective daytime sleepiness to sympathetic activity in patients with heart failure and obstructive sleep apnoea. Chest, 2012 ; 142 : 5, 1222-1228.
- 12) 日本循環器学会(葛西隆敏他) : 2023年改訂版循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. [https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023\\_kasai.pdf](https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_kasai.pdf)
- 13) Pathak RK et al : Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation : the ARREST-AF cohort study. J Am Coll Cardiol, 2014 ; 64 : 21, 2222-2231.
- 14) Peppard PE et al : Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA, 2000 ; 284 : 23, 3015-3021.
- 15) Saito K and Takamatsu Y : Cheyne-stokes breathing as a predictive indicator of heart failure in patients with obstructive sleep apnea : a retrospective case control study using continuous positive airway pressure remote monitoring data. Front Cardiovasc Med, 2022 ; 9 : 790331.

- 16) Sato A et al : Correlates of sleep-disordered breathing and Cheyne-Stokes respiration in patients with atrial fibrillation who have undergone pulmonary vein isolation. *Heart Vessels*, 2025 ; 40 : 2, 140-148.
- 17) Spiegel K et al : Brief communication : sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med*, 2004 ; 141 : 11, 846-850.
- 18) Tachikawa R et al : Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016 ; 194 : 6, 729-738.
- 19) Tomo Y et al : The correlation between the severity of obstructive sleep apnea and insulin resistance in a Japanese population. *J Clin Med*, 2024 ; 13 : 11, 3135.
- 20) Traaen GM et al : Effect of continuous positive airway pressure on arrhythmia in atrial fibrillation and sleep apnea : a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2021 ; 204 : 5, 573-582.
- 21) Yang D et al : Effects of continuous positive airway pressure on glycemic control and insulin resistance in patients with obstructive sleep apnea : a meta-analysis. *Sleep Breath*, 2013 ; 17 : 1, 33-38.