

# 第21回 日本心臓リハビリテーション学会学術集会 ランチョンセミナー10

日時:2015年7月19日(日) 12:20~13:20

会場:福岡国際会議場 第3会場(502+503)

共催:第21回日本心臓リハビリテーション学会学術集会/フクダ電子株式会社/フクダライフテック株式会社

座長 竹石 恭知 先生

福岡県立医科大学 循環器・血液内科学講座 主任教授

演者 安藤 眞一 先生

九州大学病院 睡眠時無呼吸センター長 特任教授

演者 白石 裕一 先生

京都府立医科大学附属病院 循環器内科・リハビリテーション科 講師

## はじめに

心不全患者は、睡眠呼吸障害を多く合併する。睡眠呼吸障害、さらに心機能の改善効果が期待できる治療法として陽圧呼吸療法が挙げられる。特に、患者の呼吸状態に追従して換気量を変化できる適応補助換気(ASV: adaptive servo ventilation)の治療効果が注目されている。本セミナーでは、ASV治療の最新の大規模スタディの結果や、心肺運動負荷試験(CPX: cardiopulmonary exercise test)との関係についてご講演いただいた。

## 講演1 循環器領域における 陽圧呼吸療法の効果

九州大学病院 睡眠時無呼吸センター長 特任教授

監修 安藤 眞一 先生

### 心不全患者は 睡眠呼吸障害や 肺うっ血を多く合併する

心不全患者では、睡眠呼吸障害(SDB: sleep-disordered breathing)と肺うっ血が顕著に見られる。SDBに関しては、心不全の自覚症状が

ないstage Aとstage Bでは閉塞性睡眠時無呼吸(OSA: obstructive sleep apnea)を合併する患者が多く、慢性化するにつれて中枢性睡眠時無呼吸(CSA: central sleep apnea)を発症しやすくなる 図1。本講演では、肺

うっ血、OSAとCSAに対する陽圧呼吸療法の効果と心疾患改善について考えたい。

### 陽圧呼吸療法は 肺うっ血を改善する

肺うっ血は、左房圧が上昇して、肺周辺の血管中血液量が増加している状態を指す。肺うっ血が進むと、血管から肺胞へ水分が漏出して肺水腫ができる。肺うっ血や肺水腫によってガス交換が阻害されるため、呼吸障害が引き起こされる。

ここに陽圧呼吸療法を行うと、漏出した水分が物理的に押し戻されるために、肺うっ血や肺水腫が改善され、呼吸状態が改善される。また、静脈環流が減少することで、前負荷と後負荷が減少する。これらの改善効果は、マスク装

着から数十秒で起きると考えられている。そのため、特に急性期の患者に対する効果が大きいと言われている。

ただし、肺うっ血が顕著でない患者に対して陽圧呼吸療法を行うと、心機能を低下させてしまうことが報告されている<sup>[1]</sup>。肺動脈楔入圧(PAWP: pulmonary artery wedge pressure)が12mmHg以上であれば、陽圧呼吸療法による心機能の低下は起きないと言われている。肺うっ血に対して陽圧呼吸療法を実施するときには、この点に注意いただきたい。

### OSAに対する 陽圧呼吸療法は 心機能を改善する

OSAと心機能との関連性や、CPAPによる心機能の改

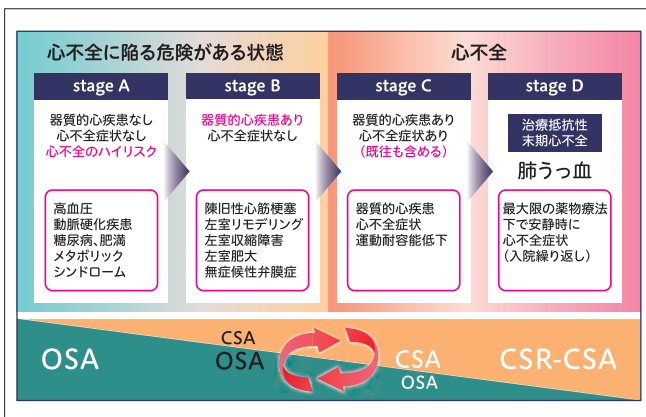


図1 慢性心不全の進展のステージと睡眠呼吸障害

※東京医科大学循環器内科学 高田佳准教授 文献より参照

善効果は多く報告されている。最近の報告では、無呼吸低呼吸指数(AHI: apnea hypopnea index)が15回/時以上の中等度以上のSDB患者では、心筋梗塞発症から3カ月後の左心室における壁運動の回復が遅かった<sup>[2]</sup>。また、心血管病で入院した65歳以上のOSA患者に対してCPAPを行った結果、予後が改善されたという報告がある<sup>[3]</sup>。

すなわち、OSAは心血管系に悪影響を及ぼしており、CPAPによって心機能を改善できると言えるだろう。

## ASVは慢性心不全患者における交感神経の亢進を抑制する

慢性心不全患者がCSAを多く合併する機序として、以下のように考えられている。まず、心不全が進行すると心拍出量が減少し、化学受容器への情報伝達が遅延する。更に心不全では交感神経系活動が亢進しており、その結果呼吸中枢交感神経が亢進して、呼吸中枢の二酸化炭素感受性が亢進する。また、肺うっ血によって肺胞内の神経が刺激され、浅い頻呼吸となる。これらが原因となり、CSA、あるいはチェーンストークス呼吸(Cheyne-Stokes respiration)を伴うCSA(CSR-CSA)が起きる。実際、心不全患者では、交感神経が亢進しているが、無呼吸中には交感神経活動は健常者より亢進し、血圧や心拍数が上昇する。

このような症状に対して、適応補助換気(ASV: adaptive servo ventilation)が有効であると言われてきた。呼吸状態が不安定な心不全患者にASVを施している間は、呼吸状態が安定するだけでなく、交感神経活動も抑制されたとする報告がある<sup>[4]</sup>。また、ASV治療を3カ月行なった結果、左室区出率(LVEF: left ventricular ejection fraction)、心室サイズ、交感神経活動量が改善されたとする報告もある<sup>[5]</sup>。

## ASV治療効果を検証する大規模スタディの結果

最近、慢性心不全患者に対するASVの有効性を検証する大規模スタディが行われた。

ひとつは、国内の心不全患者205名を対象としたSAVIOR-Cである<sup>[6]</sup>。LVEFが40%以下、NYHAがII度以上の患者をASV使用群と非使用群に分けて24週間フォローした結果、両群においてLVEFと脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: brain natriuretic peptide)が改善されたが、両群間に有意差は認められなかった。ただし、心不全入院・心不全死亡・突然死については、有意差はないもののわずかにASV使用群のほうが発生率が低かった。また、NYHAについては、ASV使用群で有意に改善された。

もうひとつの大規模スタディは、欧州・豪州を中心としたSERVE-HFである<sup>[7]</sup>。CSR

をもち、LVEFが45%以下、NYHAがIII度以上あるいは入院歴のあるII度の心不全患者約1,200名を対象として、ASV使用群と非使用群に分けて平均31か月フォローした多国籍多施設ランダム化比較試験の第IV相試験である。2015年5月13日に中間報告があったが、主要評価項目のうち、全死因死亡率と心不全悪化による入院では両群間で有意差が認められなかった。それどころか、年間の心血管死亡率、特に突然死が、ASV使用群で有意に高いという結果が得られた。有意差が発生した原因は現在のところ不明である。

これを受けてアメリカ睡眠医学会は、LVEFが45%以下のCSRを主体とした睡眠呼吸障害を有する心不全患者に対するASVの使用を禁止すること、また、ASVを使用する患者に心不全症状がある場合には、LVEFが45%以下でないか確認すべきだとするステートメントを発表した<sup>[8]</sup>。

国内でも、日本循環器学会と日本心不全学会が共同ステートメントを発表し、3点を呼びかけている<sup>[9]</sup>。(1)CSAが優位であるLVEF45%以下の心不全患者に対して、SDBの治療を目的としたASVの導入は控えること。(2)高度のうっ血があり、ASVによる治療効果が見られる患者に対しては、ASVを継続して使用してもよい。(3)心不全が安定している患者については、ASVの離脱

を検討すること。

なお、これらの呼びかけは経過措置であり、新たな情報が明らかになった場合には適宜修正されるとしている。

## おわりに

心不全患者に対する陽圧呼吸療法については、肺うっ血やOSAの治療には有効であると考えられる。また、CSAがある心不全患者においても、高度の肺うっ血がある患者にはASVが使用できるだろう。ASV治療の効果がある患者は確実に存在すると考えられるため、今後はどのような患者にどのように導入すべきか、見極めていくことが求められるだろう。

心不全患者における  
CSAと運動時  
周期性呼吸変動との関係

心不全患者におけるCSAと運動時周期性呼吸変動(EOV: exercise oscillatory ventilation)との関係について、症例を示しながら述べたい。

(症例1)73歳女性、肥大型心筋症・慢性心房細動・慢性心不全にて通院中

駆出率が保たれた心不全(HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction)の患者である。

心肺運動負荷試験(CPX: cardiopulmonary exercise test)を行いガス分析したところ、最高酸素摂取量(Peak VO<sub>2</sub>)が9.9 ml/kg/minと低く、CPX中の二酸化酸素排出量(VCO<sub>2</sub>)に対する分時換気量(VE)の比率であるVE/VCO<sub>2</sub> slopeは38.6と高い値であった。Peakの呼気終末二酸化炭素濃度(PETCO<sub>2</sub>)も

33.5 mmHgと低値であった。Peak VO<sub>2</sub>、VE/VCO<sub>2</sub> slope、PETCO<sub>2</sub>のいずれも、心不全の予後を規定する因子として知られている。また、CPX中において、VEが周期的変動(EOV)を示した 図2。

この患者に簡易ポリソムノグラフィ(PSG: polysomnography)検査を実施したところ、AHIが40.2回/時と、CSAを主とする重度のSDBであることがわかった。

そこで、ASVによる治療と外来心臓リハビリテーション(エルゴメータを週1回、20分)を5ヶ月間実施した結果、Peak VO<sub>2</sub>、VE/VCO<sub>2</sub> slopeはわずかに改善し、oscillationの改善も見られた 図3。ASVと心臓リハビリテーションが有効であったと考えている。

この症例のように、CPXにおけるガス分析結果とSDBには関連があると指摘されている。中等度から重度のOSA患者群では、OSAがない群に比べてPeak VO<sub>2</sub>が有意に

低いと報告されている<sup>[10]</sup>。また、LVEF平均35%のCHFを対象とした検討においてSDBが重症になるほど、安静時の脈拍数、CPX時の最大脈拍数、ボルグ指数、VEが高くなるとも報告されている<sup>[11]</sup>。

さらに、Corraらは慢性心不全の323名の患者(LVEFが40%未満)で、CPX中のEOVの出現率は12%であること、EOV群でない群と比べLVEF、Peak VO<sub>2</sub>、NYHAクラスは有意に悪く、心イベント率が多かったと報告している<sup>[12]</sup>。さらに、CSA患者ではCPXにおけるPeakでのVE/VCO<sub>2</sub>が高く、PETCO<sub>2</sub>がrestでもPeakでも低い、また、CPXのrestでの周期性呼吸はCSAあり群で有意に多いと特徴がある<sup>[13, 14]</sup>。

つまり、CPXで換気亢進を示すPeakでのPETCO<sub>2</sub>の低値やEOVが認められた場合、SDBが存在する可能性を疑ってPSG検査を考慮してもよいだろう。さらに、ASV装着でEOVが改善したという報告もあり(Kardiologia Polska 2011;69:1266-1271)さらに、心臓リハビリテーショ

ンを併用することで、運動耐容能やEOVを改善できる可能性もあると考える。

## ASVは心室頻拍を抑制する

もうひとつの症例として、心室頻拍(VT: ventricular tachycardia)の抑制にASVが有効であった症例を紹介する。

(症例2)61歳男性、不整脈源性右室心筋症・肝硬変・多発性嚢胞腎

2009年に除細動器付き心臓再同期療法(CRT-D: cardiac resynchronization therapy-defibrillator)を植え込んだものの、その後も徐々に腹水貯留が進行した患者である。簡易PSG検査の結果、AHIは20.1回/時という中等度のSDBであることがわかった。

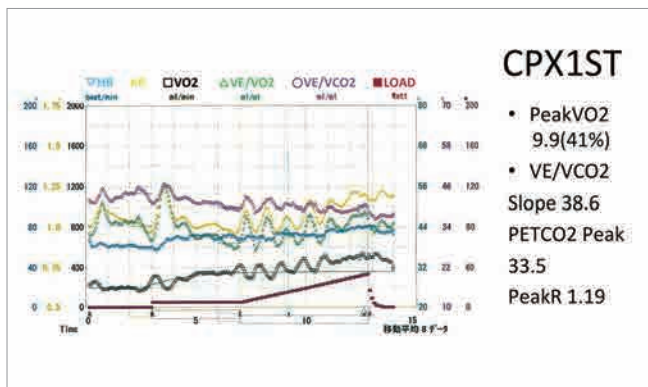


図2 症例1におけるCPXガス分析結果(ASV治療前)

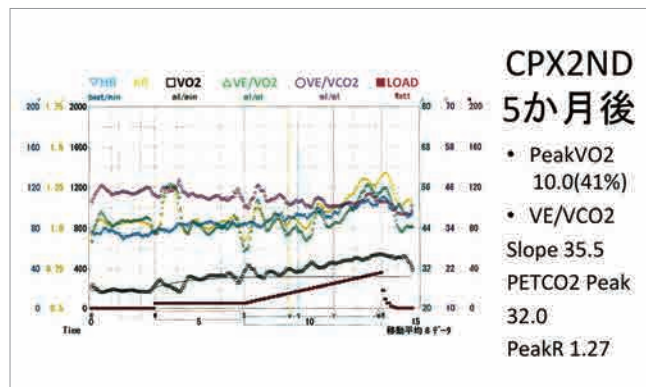


図3 症例1におけるCPXガス分析結果(ASV治療5か月後)

心室頻拍(VT: ventricular tachycardia)が頻発したため図4、2014年6月からASVを使用したところ、VTを抑制できた図5。2014年末に、感染症を理由とした入院時に心臓リハビリテー

ションを実施したが図6、この間もVTが発生することはなかった。

ASVのVTに対する有効性も報告されていることから<sup>[15]</sup>、ASVには過換気減少、心機能改善、交感神経抑制な

どの効果が期待できると考えられる。

## ASVが適応される症例を見極めるべき

今後、慢性心不全の予後改善へ向けてASVがどのよ

うな症例に有効であるのか、よく見極める必要があるだろう。SERVE-HFの更なる解析、および症例の蓄積が、ASV治療における新しい知見をもたらすと考えている。

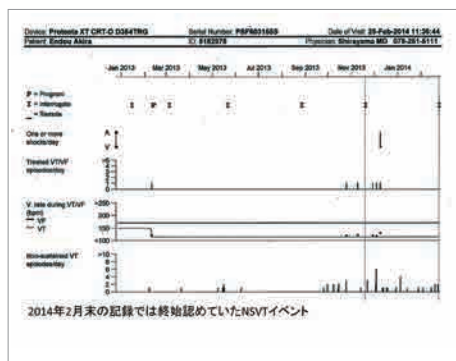


図4 症例2におけるCRT-DのVT記録(ASV治療前)

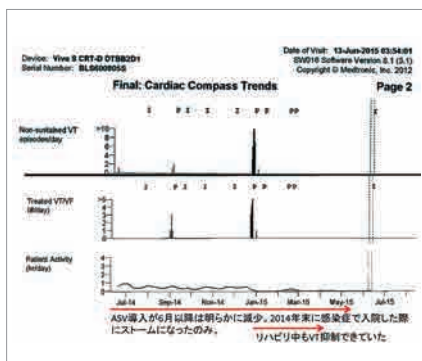


図5 症例2におけるCRT-DのVT記録(ASV治療後)

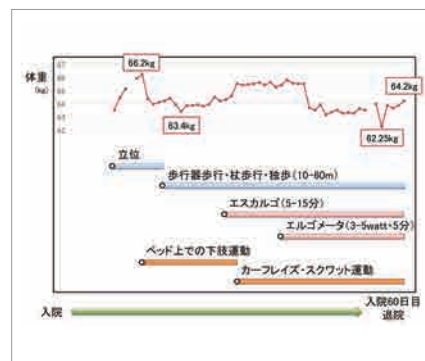


図6 症例2における心臓リハビリテーション経過(運動療法)

## 参考文献

- [1] Yoshida M, Kadokami T, Momii H, Hayashi A, Urashi T, Narita S, et al. (2012) Enhancement of Cardiac Performance by Bilevel Positive Airway Pressure Ventilation in Heart Failure. *Journal of Cardiac Failure* 18 (12): pp. 912–918.
- [2] Buchner S, Satzler A, Debl K, Hetzenegger A, Luchner A, Husser O, et al. (2014) Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *European Heart Journal* 35 (3): pp. 192–199.
- [3] Nishihata Y, Takata Y, Usui Y, Kato K, Yamaguchi T, Shiina K, et al. (2015) Continuous positive airway pressure treatment improves cardiovascular outcomes in elderly patients with cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Heart and Vessels* 30 (1): pp. 61–69.
- [4] Harada D, Joho S, Oda Y, Hirai T, Asanoi H, Inoue H (2011) Short term effect of adaptive servo-ventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Autonomic Neuroscience* 161 (1-2): pp. 95–102.
- [5] Joho S, Oda Y, Ushijima R, Hirai T, Inoue H (2012) Effect of Adaptive Servoventilation on Muscle Sympathetic Nerve Activity in Patients With Chronic Heart Failure and Central Sleep Apnea. *Journal of Cardiac Failure* 18 (10): pp. 769–775.
- [6] Momomura S, Seino Y, Kihara Y, Adachi H, Yasumura Y, Yokoyama H, et al. (2015) Adaptive Servo-Ventilation Therapy for Patients With Chronic Heart Failure in a Confirmatory, Multicenter, Randomized, Controlled Study. *Circulation* 129 (5): pp. 981–990.
- [7] ResMed (2015) ResMed provides update on phase IV SERVE-HF study of adaptive servo-ventilation (ASV) therapy in central sleep apnea and chronic heart failure.
- [8] the American Academy of Sleep Medicine (2015) Special Safety Notice: ASV therapy for central sleep apnea patients with heart failure.
- [9] 日本循環器学会、日本心不全学会 (2015) 心不全症例における ASV 適正使用に関するステートメント (第1報) —SERVE-HF 試験のプレス発表を受けて—
- [10] Beitler JR, Awad KM, Bakker JP, Edwards BA, DeYoung P, Djonlagic I, et al. (2014) Obstructive sleep apnea is associated with impaired exercise capacity: a cross-sectional study. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 10 (11): pp. 1199–1204.
- [11] Ng AC, Davis GM, Chow CM, Coats AJ, Sindone AP, Freedman B (2010) Impact of sleep disordered breathing severity on hemodynamics, autonomic balance and cardiopulmonary functional status in chronic heart failure. *International Journal of Cardiology* 141 (3): pp. 227–235.
- [12] Corrà U, Giordano A, Bosimini E, Mezzani A, Piepoli M, Coats AJ (2002) Oscillatory Ventilation During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. *Chest* 121 (5): 1572–1780.
- [13] Roche F, Maudoux D, Jamon Y, Barthelemy JC (2008) Monitoring of ventilation during the early part of cardiopulmonary exercise testing: The first step to detect central sleep apnoea in chronic heart failure. *Sleep Medicine* 9 (4): pp. 411–417.
- [14] Cundrie I Jr, Somers VK, Johnson BD, Scott CG, Olson LJ (2015) exercise end-tidal CO2 predicts central sleep apnea in patients with heart failure. *Chest* 147 (6): pp. 1566–1573.
- [15] Bitter T, Gutleben KJ, Nölker G, Westerheide N, Prinz C, Dimitriadis Z (2013) Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology* 24 (10): pp. 1132–1140.

**フクダ電子株式会社**

〒113-8483 東京都文京区本郷3-39-4 TEL (03) 3815-2121 (代)

フクダ電子ホームページ / <http://www.fukuda.co.jp/>

お客様窓口… ☎ (03) 5802-6600

受付時間: 月～金曜日(祝祭日、休日を除く) 9:00～18:00