

# SERVE-HFに関する 緊急フォーラム in 大阪

日時： 2015年11月19日(木)

会場： ホテルグランヴィア大阪 20階 鶴寿

共催： レスメド株式会社／フクダライフテック株式会社



## SERVE-HF and Beyond



座長

**安斉 俊久 先生**

国立循環器病研究センター病院  
心臓血管内科部門



演者

**Olaf Oldenburg M.D., 先生**

PhD Heart and Diabetes Center North Rhine  
Westphalia, Germany

### はじめに

適応補助換気 (ASV: adaptive servo ventilation) は、重症心不全や睡眠呼吸障害に有効であると多く報告されている。しかし、欧州で行われたASV臨床試験「SERVE-HF」では、ASV導入により予後が有意に悪化するという結果が得

られた。この結果をどう解釈すればよいのだろうか。SERVE-HFにおいて全登録患者数の10%以上(133名)をフォローし、心不全患者におけるASV導入について豊富な臨床経験と多くのデータを保有するOlaf Oldenburg氏がドイツから来日し、SERVE-HFの結果やASVに関する今後の展望について講演を行った。



**Olaf Oldenburg M.D., 先生**  
 PhD Heart and Diabetes Center North Rhine  
 Westphalia, Germany

## 演題:『SERVE-HF and Beyond』

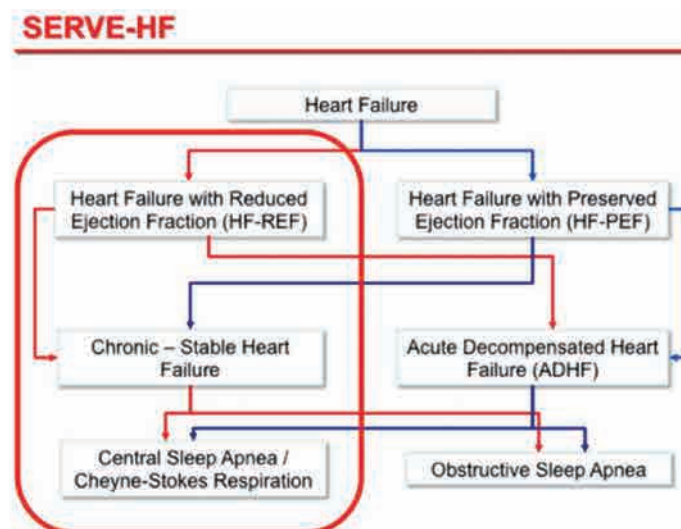
### SERVE-HFの背景

適応補助換気 (ASV: adaptive servo ventilation) は、重症心不全や睡眠呼吸障害 (SDB: sleep disordered breathing) に有効であると考えられており、これまでも多く報告されている<sup>[1]</sup>。ASVを使用した大規模なランダム化比較試験 (RCT: randomized controlled trial) が「SERVE-HF」試験である。2015年の5月に結果が公表され、9月には詳細なデータが『The New England Journal of Medicine』誌に掲載された<sup>[2]</sup>。本講演では、SERVE-HFの結果の解釈と、今後の治療方針について述べたい。

SERVE-HFの背景には「CANPAP」試験がある<sup>[3]</sup>。CANPAPでは、左室駆出率 (LVEF: left ventricular ejection fraction) が40%以下であり、中枢性睡眠時無呼吸 (CSA: central sleep

apnea) 優位な患者を対象に、持続的陽圧呼吸 (CPAP: continuous positive airway pressure) の効果を評価したRCTであった。CPAPはSDBやLVEFを有意に改善するものの、対照群と比較したときの再入院率と生存率には有意差が認められなかったが、その後の解析により、CPAPによって無呼吸低呼吸指数 (AHI: apnea hypopnea index) が15回/時未満までCSAを改善できた群では生存率の改善が認められた。

EFが低下した心不全 (HF-rEF: heart failure with reduced ejection fraction) 患者におけるCSA、およびCSAに伴うチェーン・ストークス呼吸 (CSR: Cheyne Stokes respiration) の治療という点においてASVはCPAPを含む他の治療法より優れているといわれている。そこで、CSA優位のHF-rEF心不全患者に対するASVの効果を評価するために、SERVE-HFが実施された **図1**。



**図1**

SERVE-HFの対象患者は、慢性のHF-rEFのうちCSA/CSRを合併する患者群 (赤枠内)

## SERVE-HFの対象患者

SERVE-HFの対象患者は、LVEFが45%以下、ニューヨーク心臓協会(NYHA: New York Heart Association)による心機能分類でIII度またはIV度(または直前の2年間で1回以上入院をしたII度)、AHIが15回/時でCSAの割合が50%以上とした。主要エンドポイントは、全死亡、心不全増悪による入院、心臓移植などの心血管治療の介入の3つの複合エンドポイントとした。2008年2月から2013年5月にかけて、1325名の患者が試験に参加した。

ベースラインにおける患者背景は、対照群およびASV導入群ともに、NYHAがIII度以上である患者が約70%、LVEFの平均は約32%であった。植え込みデバイスの利用率は両群とも約55%であり、この点は日本で行われたSAVIOR-C試験と異なる点である。なお、抗不整脈薬の使用についてのみ、対照群では13.5%、ASV導入群では9.2%と有意差が生じたが、結果には影響しないと考えられている。

## SERVE-HFの結果

ASV導入群では、ベースラインにおける平均AHIが31.2回/時だったが、導入4年後には平均AHIが6.2~6.8回/時にまで改善できた。CSAについても、平均25.2回/時から3.2~4.0回/時へと改善できた。ASVの使用時間は、60%の患者で1日あたり3時間以上であった。日本と比較して使用時間、すなわちコンプライアンスが低いと思われるかもしれない。この理由として、日本では毎月診断するが、ドイツでは3ヶ月おきに診断するというフォローアップ体制の違いに由来する可能性があるだろう。とはいえ、ASVはCSAには有効に作用することが示された。

主要エンドポイントに関しては、対照群とASV導入群の間に有意差が認められなかったものの、ASV導入群のほうが悪化する傾向にあった。ところがサブ解析の結果、CSRの割合が20%未満の場合には、ASV導入によって主要エンドポイントが改善したと判明した。ただCSRの割合は、正確な数値を算出したのではなく、20%未満、20~50%、50%以上のどれに分類されるかを医師の印象で分類したものである。

よりショックであったのは、ASV導入群のほうが全死亡率、心血管死亡率が有意に悪化するという結果であった。二次エンドポイントである心血管死亡のサブ解析の結果、LVEFが20%未満ではASV導入によって心血管死亡率が増加することがわかった。

SERVE-HFの結論は、CSA優位のHF-rEF患者にASVを導入すると、CSAの治療には有効であってもアウトカムの改善にはつながらないということである。しかし、この結果は対象患者群、すなわちCSA優位のHF-rEF患者のみに当てはまるということに注意すべきだ。EFが維持できている心不全(HF-pEF: heart failure with preserved ejection fraction)患者や、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA: obstructive sleep apnea)優位の心不全患者にまで一般化することはできない。また、急性期の心不全に対しても、今回のSERVE-HFの結果をそのまま当てはめることはできないだろう。

今後は、ASVの本来の治療効果を検証するための大規模RCTが必要になるだろう。そのためには、脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP: brain natriuretic peptide)など、新たなエンドポイントを設定することだ。また、SERVE-HFのショックな結果である全死亡、心血管死亡増加の理由を、病態生理学の観点から明らかにしなければならない。後述するが、CSRが代償機序かどうかも議論する必要があるだろう。

## SERVE-HF後の心不全治療

SERVE-HFの結果が判明する以前から、ドイツのガイドラインでは、慢性期のHF-rEF患者にSDBスクリーニングを推奨している<sup>[4]</sup>。そして、OSAを合併するHF-rEFにはCPAPが推奨されている。OSAは心不全を含む心血管疾患を増悪させる独立因子であり、何らかの代償機能とは考えられていないためである。しかしながら、OSAを合併するHF-rEF、HF-pEF、その他の心疾患患者におけるCPAPの効果について、明確にベネフィットを示したRCTはない。今後RCTを実施すべきだろう。

CSA/CSRを合併するHF-rEFにASVを導入することは、SERVE-HFの結果を受けて推奨されるべきではない。CSA/CSRを合併するHF-pEFには、ASVは予後改善に機能するのかもしれないが、RCTによって明確に示されてはいない。CSA/CSRを合併する心不全を治療する場合には、在宅酸素療法(HOT: home oxygen therapy)や横隔神経刺激など、他の選択肢も検討するのがよい。ただし、安全であり効果が得られることが前提であり、いずれはこれらの治療法をRCTで評価する必要があるだろう。

## 低呼吸の定義は広すぎる

次に、なぜSERVE-HFが予想と反する結果に終わったのか考察したい。ポイントのひとつに、低呼吸の定義の広さにあると考えている。SERVE-HFで定義したCSA優位とは、AHIが15回/時以上であり、中枢性のイベントが50%以上あること、中枢性のAHIが10回/時であることが、ポリグラフィ(PG: polygraphy)またはポリソムノグラフィ(PSG: polysomnography)で記録されたものであった。SERVE-HFにおける低呼吸の定義は、イベント前のベースラインからフローが

30%以上減少かつ酸素飽和度が3%以上低下する状況が10秒以上続くこと、もしくはフローが50%以上減少する状況が10秒以上続くこととされた。低呼吸の後者の条件では、酸素飽和度の低下は一切関係なく、低呼吸が広い病態をカバーしていたと考えられる。

低呼吸の定義によって、低呼吸の数値が変化してしまうことを我々は最近報告した<sup>[5]</sup>。この報告は、CSA/CSRを合併する慢性心不全を、アメリカ睡眠医学会(AASM: American Academy of Sleep Medicine)が2007年に配布したスコアリングルールと、2012年に改訂したスコアリングルールで算出したときの差異を評価したものである。報告では、特に低呼吸の頻度がスコアリングルールによって変化することを指摘している。2007年のスコアリングルールでは平均10.2回/時だが、2012年のスコアリングルールでは平均14.4回/時になってしまう(表1)。SERVE-HFにおける低呼吸の定義は、AASMの2012年のスコアリングルールに類似していた。このように、低呼吸の定義が広がったこと、すなわち広い病態をカバーしたことが、本来ASVの適応でなかった心不全患者もSERVE-HFに取り込んでしまった理由なのかもしれない。

## Liberal Definition of Respiratory Events

Mean ± standard deviation	AASM 2007		AASM 2012 revised
	Recommended	Alternative	
Apnea-hypopnea index, per hour	34.1±13.5	37.6±13.2**	38.3±3.2***
Apnea index, per hour	23.9±12.9	23.9±13.1	23.9±13.1
Central	21.7±12.7	21.9±12.9	21.6±12.8
Obstructive	1.6±2.3	1.6±2.2	1.6±2.4
Mixed	2.0±2.4	1.9±2.5	2.0±2.4
Hypopnea index, per hour	10.2±9.4	13.7±10.7***	14.4±11.0***
Central	—	—	4.5±5.5
Obstructive HI	—	—	10.1±8.7
Oxygen desaturation, %			
Mean	6.9±2.3	6.5±2.4***	6.4±2.4
Maximum	12.4±4.6	12.3±4.6	12.4±4.6
Oxygen saturation, %			
Mean	93.4±1.9	93.4±1.9	93.4±1.9
Minimum	81.7±5.3	81.7±5.3	81.7±5.3
Oxygen saturation <90%			
Minutes	44.8±51.8	44.7±51.4	44.6±51.6
Percent	12.2±14.7	12.3±15.0	12.3±15.0
Duration of CSR, minutes	170.1±115.0	182.2±117.0*	166.7±115.4***

表1 低呼吸の定義によって低呼吸指数が変化する(参考文献5より)

## CSRは敵か味方か

SERVE-HFでASVの効果を左右する要因のひとつにCSRの割合があった。Naughtonは近年、心不全におけるCSRは代償機序ではないかと提言しており、CSRに介入すべきか議論を呼んでいる<sup>[6]</sup>。

CSRは過換気である。我々のデータを振り返ると、HF-rEF患者の血行動態は過換気中で改善されていることが確かに示されている<sup>[7]</sup>。過換気中では心拍数が約1割上昇し（ベースラインは平均75.4bpm、過換気中は平均84.8bpm）、それによって心拍出量が有意に増加した（ベースラインは平均4.4 L/分、過換気中は平均5.0 L/分）。確かに短期的な観点からは、CSRは代償機序であるのかもしれない。しかし長期的には、心拍数の増加は心臓に大きな負担となる。我々がβブロッカーを投与するのは、心拍数を減少させて心筋消費エネルギーを節約するためである。心拍数の増加を放置することはできないので、長期的な観点からは、CSRはやはり有害であると考えられる。

CSRの治療にはASVが効果的だといわれている。ASVが無呼吸イベントを短期的かつ効果的に減少できることは、SERVE-HFの結果から見ても明らかだ。ASVはほぼ一晩でCSA/CSRを抑制できる。これは薬物療法にはない特徴である。しかしSERVE-HFの結果は、CSRの治療が生存率の改善に直結しないことを意味する。これはなぜであろうか。

ASVやCPAPなどの陽圧呼吸療法は胸腔内圧を上昇させ、前負荷と後負荷、特に右室の前負荷を軽減させると考えられている。そのため、急性期の非代償性慢性心不全にはベネフィットがあるだろう。しかし負荷が過剰でない患者では、むしろ心拍出量を減少させ、血行動態が不安定になる可能性がある<sup>[8]</sup>。ASVによる血行動態へ

の効果は右室機能に依存するという報告もあるが、SERVE-HFでは現在までに右室機能に着目した解析はなされていない。心房細動や洞律動との関係も含め、SERVE-HFで血行動態が改善された、あるいは悪化した患者群の特徴を同定する必要があるだろう。

Naughtonは、CSA/CSRでは上気道が閉塞されることで終末呼気の肺容量が増加し、内因性呼気終末陽圧 (auto PEEP: positive end-expiratory pressure) が発生するが、これらと似た血行動態作用がASVを含む陽圧換気にはあると主張する<sup>[6]</sup>。こうした前負荷の軽減は心不全増悪と関連する、BNP、ナトリウム排出の減少を引き起こす可能性はありうる。しかしSERVE-HFでは、心不全増悪による入院とASV導入との相関関係は示されていない。

なお、ASVの圧支持 (PS: pressure support) による換気量増加がアルカローシスにつながり、カリウム排出を促進することで致命的不整脈を引き起こしやすくなるという仮説もある。しかし、ASV導入によって除細動器のショック頻度は減少する結果が得られており、SERVE-HFでも同様の傾向が見られた。

個人的見解になるが、ASVによって夜間のCSRは抑制できるものの、その反動が日中に返ってくるのではないだろうか。夜間の無呼吸・低呼吸が改善できたとしてすぐにマスクを外してしまうと、過換気が発生したときの悪影響がより大きくなるという「リバウンド」が起きていると考える。仮説に過ぎないが、一考する余地はあるだろう。

## 治療ターゲットは低酸素血症か

最近我々が報告したデータを紹介しよう。CSRが独立した診断マーカーであるのか、そしてAHI以外に診断マーカーとなるべき指標はな

いか検討したものである<sup>[9]</sup>。2002年12月から2013年7月に当施設でSDBスクリーニングを受けた患者1万1782名のうち、SERVE-HFの条件に該当する患者を抽出し、PGやパルスオキシメータなどの詳細なデータが残っている患者963名のデータを解析した。患者背景は、平均年齢が65歳、平均BMIが27.0、全体の約8割が男性であった。NYHAがIII度もしくはIV度の患者が全体の約7割であり、平均LVEFは30%、平均AHIは22回/時であった。

フォローアップの中央値は7.4年、生存期間の中央値は6.5年であり、患者の約半数がフォローアップ期間内に死亡した。この数値は、心不全群では一般的な数値だろう。

100人あたりの年間死亡例をSDBの重症度で分類したところ、SDBがない患者は6.8人、軽度のSDBの患者は9.4人、中等度のSDBの患者は11.1人、重度のSDBの患者は13.4人であった。5年生存率を見ても、SDBがない患者は71%、軽度SDBの患者は63%、中等度SDBの患者は58%、重度SDBの患者は54%であった。これらの結果は、SDBが重篤化する、すなわちAHIが増加するほど生存率が悪化することを示唆するように見える。しかし、AHIのハザ

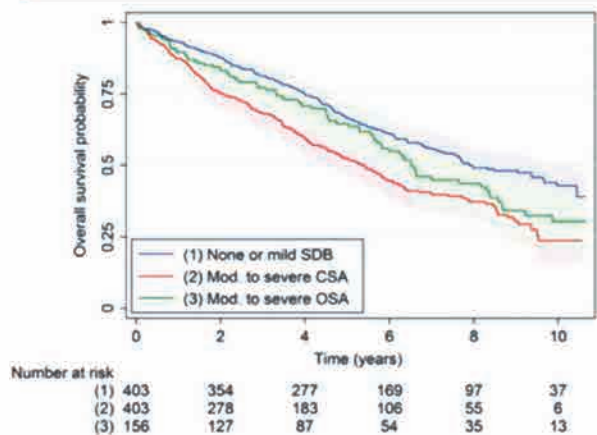
ード比(HR: hazard ratio)を算出すると、有意差はあるもののわずか1.011であった。それどころか、年齢、性別、BMI、NYHA分類、LVEFなどで補正すると、AHIのHRは1.005となり、有意差も認められなかった。

次に、SDBが軽度以下の群と、中等度から重度のOSA群と、中等度から重度のCSA群で生存率を比較した **図2**。その結果、中等度から重度のCSAの補正後HRは1.233であった(95%信頼区間は1.012~1.502、p値は0.038)。これは、CSAは有害因子であることを示唆するものである。

なぜHF-rEF患者をAHIで分類することに問題があるのだろうか。心不全が重症化するほど、無呼吸や低呼吸(呼吸イベント)の1回あたりの時間は長くなる。AHIは1時間当たりの無呼吸と低呼吸の回数を示す数値であるため、1回あたりの呼吸イベントの時間が長くなれば、1時間あたりに発生する呼吸イベントの回数には制限が生じる。すなわち、呼吸イベントの時間が長くなるほど、AHIの数値以上に重症である傾向になってしまう。

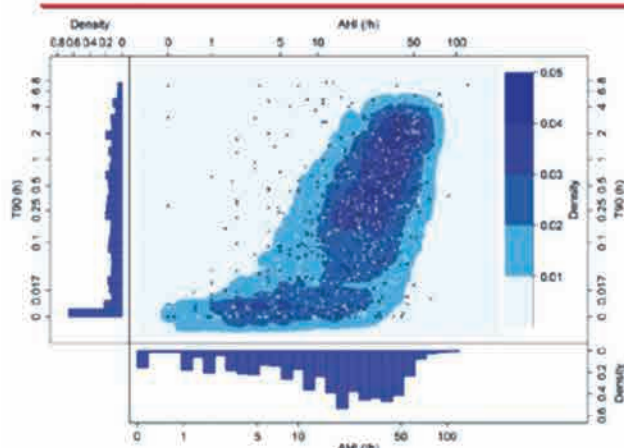
そこで我々は、呼吸イベントの長さも加味した指標を提案したい。呼吸イベントが引き起こし、

**Prognostic Marker of SDB in HF-REF**



**図2** 中等度から重度のCSAを合併するHF-rEF患者は予後が悪化する(参考文献9より)

**T90 and AHI in HF-REF**



**図3** AHIとT90との関係(参考文献9より)

通常の設定で計測できるものに低酸素血症がある。睡眠中に酸素飽和度が90%以下となった時間をT90と定義し、AHIとの関係を分析した結果を **図3** に示す。

さらに、T90の数値の低い順に患者を4群にわけて比較したところ、T90が高いほど生存率が悪化することがわかった **図4**。T90が1時間増したときのHRは1.161であった(95%信頼区間は1.086~1.242、p値は0.001以下)。これはHF-rEF患者において、T90がロバストで独立した予後因子であることを意味する。今後はAHIではなく、T90を指標とする低酸素血症を治療ターゲットにすべきではないかと考える。

なお、SERVE-HFの平均AHIは32回/時であったが、**図3** に照らし合わせると、AHI=32回/時ではT90の数値が広く分布することがわかる。すなわち、SERVE-HFの対象患者では、低酸素血症の症状において差が大きかった可能性が考えられる。最近、ST上昇の心筋梗塞患者について、酸素飽和度が十分な場合に酸素療法を実施すると心筋梗塞の再発頻度が増すという報告があった<sup>[10]</sup>。T90の低いSERVE-HFの患者にASVを導入したことは逆効果だった可能性が考えられる。この観点からも解析されるべきだろう。

そのほか、現時点の見解については2015年12月号の『Nature Reviews Cardiology』誌に掲載した。ぜひご覧いただきたい<sup>[11]</sup>。

### ほかのASV試験の結果を待つべき

SERVE-HFは、CSA優位のHF-rEF患者を対象にした試験である。他の患者群でASVがどう作用するのかは、他の試験の結果を待たなくてはならない。

急性非代償性心不全を対象とした試験は「CAT-HF」である。HF-rEF、HF-pEF両方を対象にしており、SDBの有無を問わない試験である。アメリカ人が主な対象であり、結果は2016年に公開される予定だ。

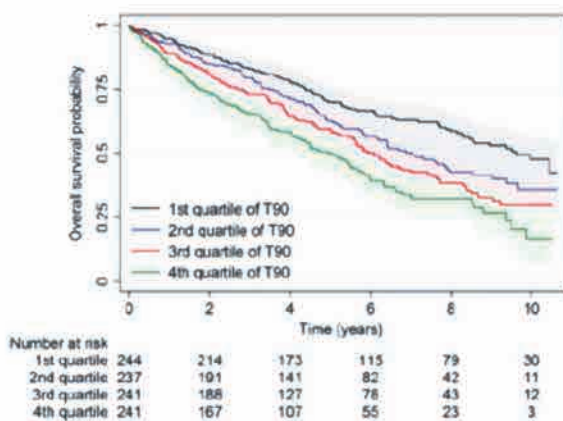
CSAを合併する慢性期のHF-pEF患者への試験には「PARADISE」がある。2施設で行われる小規模なパイロット試験だが、どのような結果が得られるのか注目である。

また、SDBがある心筋梗塞患者では、心筋救済が得られにくくなる。この患者群におけるASVの効果を評価するRCTが「TEAM-ASV」であり、ヨーロッパで実施中だ。

### 今後に向けて

ASVの導入にあたっては、安全であり、効果が期待できることが求められる。SERVE-HFにおいて、ASV導入によって予後が悪化する患者群と原因を明らかにし、SERVE-HFの患者群以外への適応についてもRCTで検討されるべきである。

### Hypoxemic Burden as the Most Robust Predictor of Mortality in HF-rEF



**図4** T90が高いほどHF-rEF患者は予後が悪化する(参考文献9より)

## 参考文献

---

- [1] Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, et al. (2015) Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology* 104 (3): pp. 208–216.
- [2] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. (2015) Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 373 (12): pp. 1095–1105.
- [3] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. (2005) Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *The New England Journal of Medicine* 353 (19): pp. 2025–2033.
- [4] Oldenburg O, Arzt M, Bitter T, Bonnemeier H, Edelmann F, Fietze I, et al. (2015) Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. *Der Kardiologe* 9 (2): pp. 140–158.
- [5] Heinrich J, Spießhöfer J, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O (2015) Implications of revised AASM rules on scoring apneic and hypopneic respiratory events in patients with heart failure with nocturnal Cheyne-Stokes respiration. *Sleep and Breathing* 19 (2): pp.489–494
- [6] Naughton MT (2012) Cheyne-Stokes respiration: friend or foe? *Thorax* 67 (4): pp. 357–360.
- [7] Oldenburg O, Spießhöfer J, Fox H, Bitter T, Horstkotte D (2015) Cheyne-Stokes respiration in heart failure: friend or foe? Hemodynamic effects of hyperventilation in heart failure patients and healthy volunteers. *Clinical Research in Cardiology* 104 (4): pp. 328–333.
- [8] Spießhöfer J, Fox H, Lehmann R, Efken C, Heinrich J, Bitter T, et al. (2015) Heterogenous haemodynamic effects of adaptive servoventilation therapy in sleeping patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration compared to healthy volunteers. *Heart and Vessels* doi: 10.1007/s00380-015-0717-6
- [9] Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. (2015) Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *European Heart Journal* doi: 10.1093/eurheartj/ehv624
- [10] Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. (2015) Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 131 (24): pp. 2143–2150.

**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