

References

1. 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. N Engl J Med. 373 (12) : pp. 1095-1105.
2. 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 2 報)
3. Yoshihisa A, Takeishi Y (2019) Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Diseases. J Atheroscler Thromb. 26 (4) :315-327
4. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017 年改訂版)
5. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. (2016) CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. N Engl J Med. 375 (10) :919-31.
6. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. (2019) The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: the Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. Eur Heart J. 40 (14) :1149-1157.
7. Tamura AI, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J (2007) Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. Chest. 131 (1) :130-135.
8. Lamba JI, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M, Baranchuk A (2011) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. Europace. 13 (8) :1174-1179.
9. 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. N Engl J Med. 353 (19) :2025-2033.
10. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. (2007) Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). Circulation. 115 (25) :3173-3180.
11. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A (2012) Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. Chest. 142(5):1211-1221.
12. 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. Clin Res Cardiol. 104 (3) :208-216.
13. Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. (2016) Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. Lancet Respir Med. 4 (11) :873-881.
14. Linz D, Fox H, Bitter T, SpieBhöfer J, Schöbel C, Skobel E, et al. (2016) Impact of SERVE-HF on management of sleep disordered breathing in heart failure: a call for further studies. Clin Res Cardiol. 105 (7) :563-570.
15. Mortara A, Sleight P, Pinna GD, Maestri R, Capomolla S, Febo O, et al. (1999) Association between hemodynamic impairment and Cheyne-Stokes respiration and periodic breathing in chronic stable congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. Am J Cardiol. 84 (8) :900-904.
16. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, et al. (2013) Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. Eur J Heart Fail. 15 (5) :543-550.
17. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, et al. (2017) Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. J Am Coll Cardiol. 69 (12) :1577-1587.
18. Daubert MA, Whellan DJ, Woehrle H, Tasissa G, Anstrom KJ, Lindenfeld J, et al. (2018) Treatment of sleep-disordered breathing in heart failure impacts cardiac remodeling: Insights from the CAT-HF Trial. Am Heart J. 201:40-48.
19. Piccini JP, Pokorney SD, Anstrom KJ, Oldenburg O, Punjabi NM, Fiuzat M, et al. (2019) Adaptive servo-ventilation reduces atrial fibrillation burden in patients with heart failure and sleep apnea. Heart Rhythm. 16 (1) :91-97.
20. Yoshida M, Ando SI, Kodama K, Ebihara K, Tanaka K, Hayashi A, et al. (2017) Adaptive servo-ventilation therapy reduces hospitalization rate in patients with severe heart failure. Int J Cardiol. 238:173-176.
21. Komori T, Eguchi K, Saito T, Hoshida S, Kario K (2017) Riser Pattern Is a Novel Predictor of Adverse Events in Heart Failure Patients With Preserved Ejection Fraction. Circ J. 81 (2) :220-226.
22. 高血圧治療ガイドライン 2019
23. Yu JJ, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. (2017) Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 318 (2) :156-166.

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 / <https://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

第 23 回日本心不全学会学術集会 ランチョンセミナー 8

日時: 2019 年 10 月 4 日 (金) 12:30 ~ 13:30

会場: 広島国際会議場 第 8 会場 (B2F ラン 2)

共催: 第 23 回日本心不全学会学術集会 / フクダ電子株式会社 /
フクダライフテック株式会社

「心不全の睡眠呼吸障害管理—過去・現在・未来—」



座長

安斉 俊久 先生

北海道大学大学院 医学研究院
循環病態内科学教室 教授



演者

義久 精臣 先生

福島県立医科大学
循環器内科学講座 / 心臓病先進治療学講座 教授

はじめに

慢性心不全合併睡眠呼吸障害に対する陽圧呼吸療法を検討する大規模試験が複数行われてきた。本セミナーでは、座長に安斉俊久先生(北海道大学大学院 医学研究院 循環病態内科学教室

教授)、演者に義久精臣先生(福島県立医科大学 循環器内科学講座 / 心臓病先進治療学講座 教授)に、心不全と睡眠呼吸障害における陽圧呼吸療法についてご講演いただいた。



義久 精臣 先生

福島県立医科大学 循環器内科学講座／心臓病先進治療学講座 教授

演題

「心不全の睡眠呼吸障害管理—過去・現在・未来—」

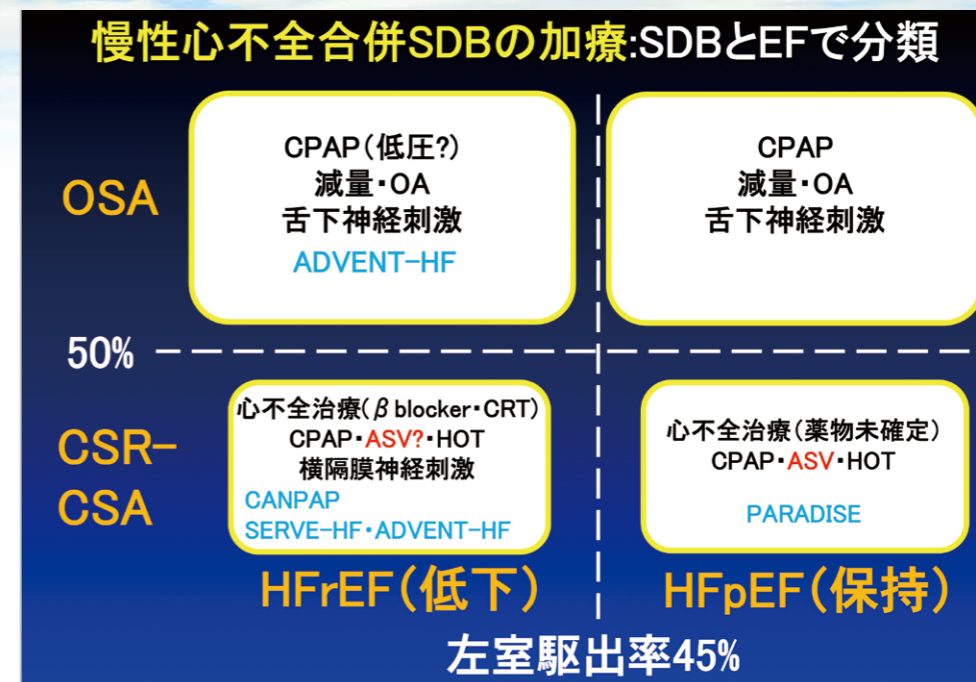
SERVE-HF 試験の結果を 全ての心不全に当てはめてはいけない

心不全における陽圧呼吸療法は、肺泡を拡張させることで肺うっ血や換気障害の改善、および心拍出量の増加が期待できる。また、心不全では睡眠呼吸障害 (SDB: sleep-disordered breathing) を合併することが多く、特に気道閉塞に対して陽圧呼吸療法は気道を開存する効果がある。そのため、心不全患者においては適切な呼吸管理として陽圧呼吸療法が導入される。近年では持続的気道陽圧 (CPAP: continuous positive airway pressure) や適応補助換気 (ASV: adaptive servo ventilation) の有用性を検証する臨床試験が多く報告されてきたが、その中でも 2015 年に報告された SERVE-HF 試験の結果は大きな問題を引き起こした。

SERVE-HF 試験は、左室駆出率 (LVEF: left ventricular ejection fraction) が 45% 以下で中枢性睡眠時無呼吸 (CSA: central sleep apnea) 優位の慢性心不全 1325 例を対象に、ASV の有用性を検討した国際多施設ランダム化試験である。全死亡、心不全増悪入院、心血管イベントの複合エンドポイントについては有意差は認められなかったものの ASV 群のほうが悪化する傾向にあり、さらに全死亡と心死亡は ASV 群のほうが有意に高かった [1]。

しかし、SERVE-HF 試験には複数の問題点が指摘されている。まず、対照群の約 15% は途中から ASV を導入し、ASV 群の約 29% は ASV の使用を中断したが、その変更がエンドポイントの算出に含まれてないことが挙げられる。また、ASV を 4 時間以上使った患者はおよそ半数に止まっていることも問題である。

SERVE-HF 試験の結果を受けて、日本循環器学会と日本心不全学会が合同で発表した『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 2 報)』では、以下のように指示している [2]。まず、SERVE-HF 試験に該当する、CSA 優位で LVEF が 45% 以下の患者にはまず CPAP を導入し、ASV 継続中の場合には CPAP への変更を考慮する。ただし、上記に該当しない患者、すなわち閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA: obstructive sleep apnea) 優位の睡眠時無呼吸症候群 (SAS: sleep apnea syndrome) 合併心不全患者、または SAS 合併で LVEF が 45% 以上の心不全患者に対しては、ASV 導入・継続を制限する理由はないものの、CPAP で治療可能か検討することとしている。また、SAS の有無と関係なく高度のうっ血に対する ASV は使用継続してもよいが、心不全が安定した時点または ASV 導入後 6 ヶ月が経過した時点で ASV の離脱や治療変更を検討すること、その際 SAS の評価を行うとしている。ASV 離脱を検討する理由として考えられるのは、うっ血がない状態で陽圧をかけることは低心拍出のリスクにつながることで、SERVE-HF 試験に該当する症例の有無を確かめること、安価な CPAP を考慮することである。



【図1】慢性心不全合併 SDB の加療 : SDB と LVEF で分類

今回は、慢性心不全に合併する SDB の加療について、LVEF の数値と SDB の種類で分ける (図 1)。LVEF が 45% 未満を駆出率の低下した心不全 (HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction)、45% 以上を駆出率が維持された心不全 (HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction) として、SDB については OSA 優位か CSA 優位か、その 4 分類で考える。

OSA 合併心不全では OSA を治療する

OSA は睡眠を分断させ、覚醒反応が頻回に起こる。また、間欠的な低酸素と、それに伴う高二酸化炭素血症を引き起こす。さらに、気道閉塞のために胸腔内圧は陰圧化する。これらが交感神経活性化、全身性炎症、凝固能亢進、代謝異常、酸化ストレス亢進、左房拡大、心筋酸素需要・供給不適合、血管内皮機能障害、動脈ステイフネス亢進を引き起こす。これらが高血圧、糖尿病、脂質異常症を誘発することを介して、あるいは直接的に心不全の発症や悪化に関わる [3]。また OSA は体液貯留により心不全を悪化させ、就寝時では fluid shift によって気道閉塞がさらに強まる悪

循環が形成される。気道閉塞は左室リモデリングを誘発し、さらに心不全を悪化させる原因となる。

『急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)』では、心不全を合併する SDB に対する CPAP 治療において、症候性 OSA 患者への使用は推奨クラス I、エビデンスレベル A としている [4]。中等度以上の OSA を伴う LVEF 低下患者に対する左心機能改善目的としては推奨クラス IIa、同患者の予後改善目的としては推奨クラス IIb としている。心不全を合併する OSA については、減量指導や口腔内装置とともに CPAP を導入して治療すべきである。

なお、中等症から重症の OSA を合併する虚血性心疾患または心血管疾患を対象に、標準治療に加えて CPAP を上乗せしたときの効果を検討した SAVE 試験において、主要エンドポイントである複合エンドポイント (心血管死、心筋梗塞、脳梗塞、不安定狭心症による入院、心不全、一過性虚血発作) では CPAP 上乗せによる有意な作用は認められなかった [5]。この試験では CPAP の平均使用時間が約 3 時間だったという問題もあるが、無呼吸低呼吸指数 (AHI: apnea-hypopnea index) がリスクの層別化にふさわしいかという疑問もある。

リスクの階層化については、低酸素の深さと時間が予後と相関する報告がある [6]。また、血行動態の評価も注目されている。心電図と SpO₂ センサーを用いて、動脈血が左心室から送り出される際の拍動が指先に到達するまでにかかる時間である脈波伝播時間 (PTT: pulse transit time) から脈波伝播速度 (PWV: pulse wave velocity) を算出し、それを元に PTT 血圧を算出できる。すなわち、1 心拍ごとに PTT 血圧を測定できる。指標には、一定時間内に 12 mmHg 以上血圧が上昇した回数を PTT 変動回数、これを 1 時間あたりに換算した PTT Index があり、PTT の変動が無呼吸に関連するものかどうかも判別できる。当施設では、CPAP の導入前後で AHI と最低 SpO₂ の改善だけでなく、PTT 変動回数と PTT Index の改善も確認できた [3]。このように血行動態を評価することで、AHI だけではない心血管リスクを評価できるのではないかと考えている。

CSA 合併 HFpEF への介入

CSA では、一回換気量の漸増漸減と無呼吸を繰り返すチェーン・ストークス呼吸 (CSR: Cheyne-Stokes respiration) が見られる。CSR-CSA では、低酸素や胸腔内圧の陰圧化の程度は OSA より軽い。

CSR-CSA は、心不全の原因というよりも結果であると考えられている。心不全による肺うっ血が肺の迷走神経を刺激して過換気を起こし、血中の二酸化炭素濃度が低下する。さらに低心拍出による循環時間の遅延が発生し、呼吸中枢では交感神経活性などの影響を受けて化学受容体が亢進するため、二酸化炭素濃度が上昇すると過剰に反応して無呼吸を引き起こす。そのため、CSR-CSA の介入では心不全治療が行われる。例えば β 遮断薬投与や心臓再同期療法がある [7, 8]。

これらの標準治療に CPAP を上乘せしたときの効果を検討したのが CANPAP 試験である。CSR-CSA を合併する心不全患者 258 例に行われ、使用後 3 ヶ月において AHI、平均 SpO₂、LVEF の改善が見られたが、生存率はやや悪化する傾向にあった [9]。しかしその後のサブ解析では、CSA が改善した群では生存率の改善が有意に認められた [10]。つまり、CSA を治療できれば予後改善が期待できると考えられた。そこで期待されたのが、患者の一回換気量に合わせてプレッシャーサポートを変動できる ASV である。

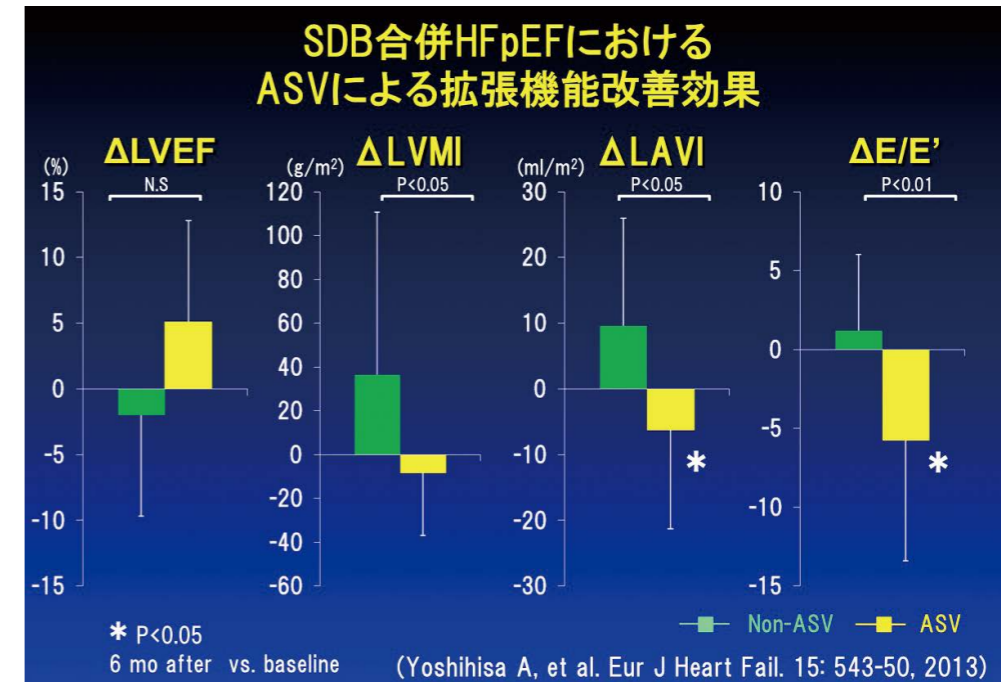
CSA 優位の心不全患者における ASV の検討は多く行われ、LVEF や全死亡を改善するというメタ解析の結果もある [11, 12]。この結果を受けて SERVE-HF 試験が行われたが、他にも CSA と OSA の両方が組み込まれている ADVENT-HF 試験が進行中であり、結果を待つ必要がある。

なお、SERVE-HF 試験のサブ解析では、心不全増悪入院については、LVEF が 30% 以下のグループでは ASV 導入により悪化するものの、LVEF が 36% 以上のグループではむしろ改善することが報告された [13]。また、CSR の比率が 50% を超えると心不全増悪入院は ASV 群のほうが多いこともわかった [13]。CSR については心不全の代償機序だとする意見もある。一過性の過換気は呼吸性アルカローシスによって心保護となり、呼吸努力は肺胞の虚脱防止や酸素化改善につながる、また一過性の無呼吸は筋疲労の予防と見なすこともできる [14]。ただし個人的な見解としては、短期的には代償機序だとしても交感神経活動の亢進は心不全を進行させるため、長期的には治療対象になると考えている。さらに、CSR は肺うっ血の強い患者に比較的多く見られるが、肺うっ血が弱く心係数の低い患者にも見られ [15]、後者に陽圧呼吸療法を行うと低心拍出を助長する可能性があることには注意していただきたい。

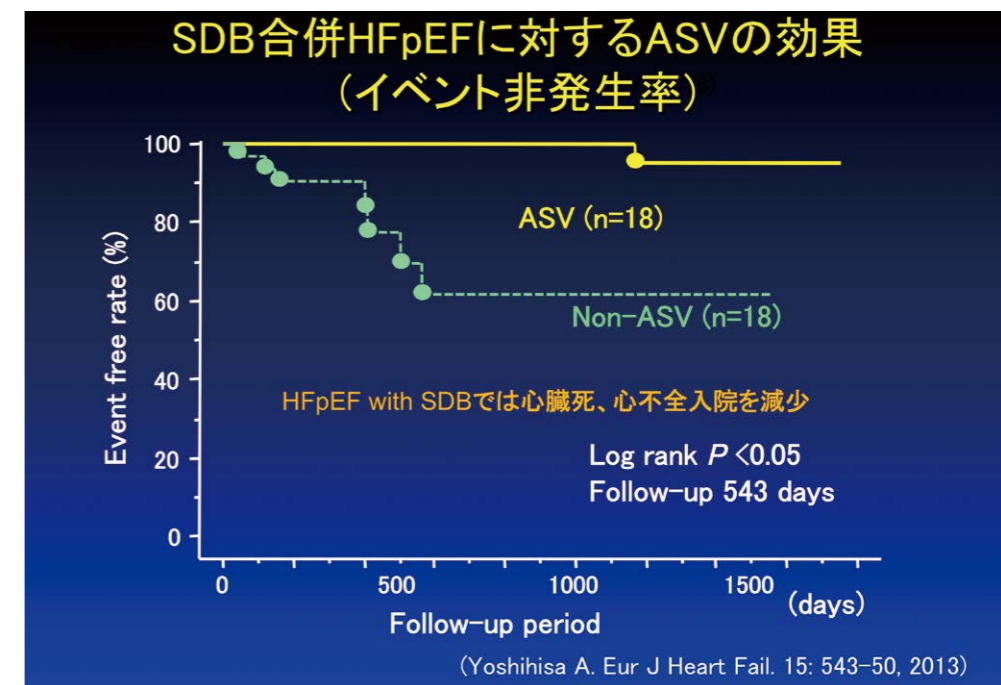
CSA 合併 HFpEF には ASV が有効かもしれない

最後に SDB 合併 HFpEF について考える。我々の施設において、中等症以上の SDB を合併する HFpEF 患者 36 例

を ASV 群と対照群に分けて 543 日間フォローアップした結果、ASV 群で心臓死と心不全入院が有意に減少した (図 2) [16]。また左室筋重量係数 (LVMI: LV mass index)、左房容積係数 (LA volume index)、E/E' も ASV 群で有意に改善した (図 3)。



【図2】 SDB 合併 HFpEF における ASV による拡張機能改善効果



【図3】 SDB 合併 HFpEF に対する ASV の効果 (イベント非発生率)

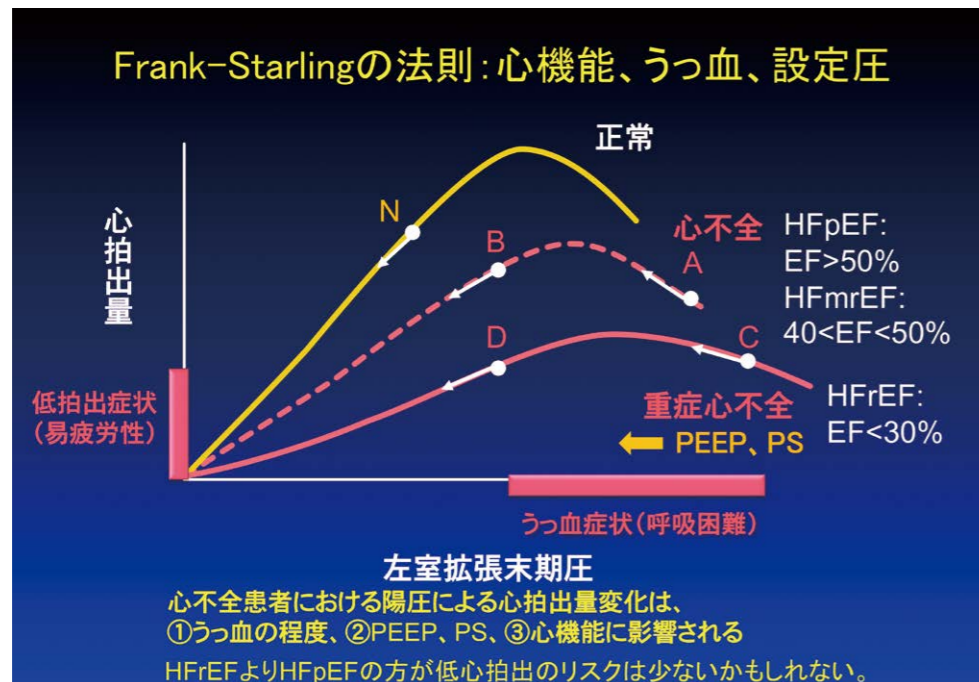
より規模の大きな試験として、中等症以上のSDBを合併する心不全へのASVを検討した多施設ランダム化試験にCAT-HF試験がある。この試験では至適薬物治療にASVを上乗せしており、6分間歩行距離、心血管入院、死亡の複合エンドポイントであるグローバルランクエンドポイントが、HFpEFのグループにおいてASVによる改善が見られた[17]。サブ解析によって、SDB合併HFpEFのASV上乗せ群では左房ボリュームの減少、左房のリモデリング促進が見られた[18]。またペースメーカーや植込み型除細動器(ICD: implantable cardioverter defibrillator)使用例では、心房細動や心室頻拍のような上室性不整脈の減少も認められた[19]。

本邦においても、うっ血性の心不全に対してASVの使用前後で入院回数の減少が認められ、特に心不全が重症であるほど効果が高かったという報告がある[20]。

では、なぜHFrEFとHFpEFで上述した差異が生じるのだろうか。これを説明するモデルとしてFrank-Starlingの法則がある(図4)。陽圧呼吸療法はうっ血症状を改善して心拍

出量を増加させる効果があるが、うっ血が解除されてからも陽圧をかけ続けると心拍出量の低下を招くと考えられ、全体的に心拍出量が低いHFrEFでは特に低心拍出のリスクが高いとされる。

また、HFpEFにはSDBのみならず、高血圧や糖尿病、貧血など多くの関連因子が存在する。例えば、HFpEFでは起床時に血圧が上昇するriserパターンが予後悪化因子であり、HFrEFではそのような傾向は見られない[21]。『高血圧治療ガイドライン2019』では、早朝・夜間高血圧の原因疾患の一つにSASを挙げている。HFpEFの血圧管理という側面においても陽圧呼吸療法が功を奏する可能性があり、その際にはPTT血圧の変化で評価して治療効果を確認することも可能かもしれない。



【図4】 Frank-Starlingの法則

陽圧呼吸療法を長く継続するために

10件7266例のランダム化臨床試験のメタ解析を行った結果では、CPAPまたはASVのフォローアップ期間が長いほど、あるいはアドヒアランスが高いほど心血管イベントが抑制され、またAHIが高いほど心血管イベント抑制の効果が高いことが明らかになった[22]。すなわち、重症患者ほど長期間CPAPまたはASVを使ってもらうことが重要である。当

施設では独自に作成した資料をもとに患者と家族に説明し、治療の意義を理解してもらうように努めている。また、複数のマスクを用意して、患者が快適と思うマスクを提供している。実際の使用を可視化するコンプライアンスデータを見ながらマスクを調整したり患者を称賛する工夫も行う。遠隔モニタリングなども活用しながら、患者の病態に合った適切な治療を届けることが予後改善につながると考えていく必要があるだろう。

