

第81回 日本循環器学会学術集会
ファイアーサイドセミナー 3

『心不全における 陽圧呼吸療法の展望』

- | 日時 | 2017年3月17日(金) 18:40~19:40
- | 会場 | 金沢都ホテルB2F セミナーホール(第9会場)
- | 共催 | 第81回日本循環器学会学術集会 / フクダ電子株式会社 /
フクダライフテック株式会社 / レスメド株式会社

座長

百村 伸一 先生

自治医科大学附属さいたま医療センター
センター長

演者1

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
特任教授

演者2

高間 典明 先生

群馬大学医学部附属病院
循環器内科 部内講師

➤ はじめに ◀

SERVE-HF試験の結果を受け、心不全症例における陽圧呼吸療法、特にASVのあり方が見直されている。本講演では、座長に百村伸一先生(自治医科大学附属さいたま医療センター センター長)、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 特任教授)と高間典明先生(群馬大学医学部附属病院 循環器内科 部内講師)を迎え、ASVを中心とした、心不全治療における呼吸補助療法について紹介いただいた。

演者1

『心不全におけるこれからの呼吸補助療法 ～CPAP/ASV/HOT～』

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 特任教授

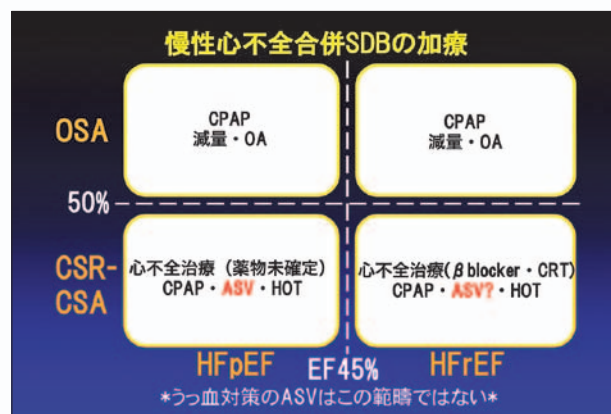
睡眠障害と心機能で慢性心不全を分類する

慢性心不全症例は、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA: obstructive sleep apnea)優位か中枢性睡眠時無呼吸(CSA: central sleep apnea)優位か、駆出率の低下した心不全(HFrEF: heart failure with reduced ejection fraction)か駆出率が維持された心不全(HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction)かで分類でき、現時点で、加療方法を選択すべきと考えている。(図1)。

そのため、慢性心不全症例においては睡眠呼吸障害(SDB: sleep disordered breathing)の評価が重要である。

2016年には保険診療改定により、ASV療法(ASV: adaptive servo ventilation)に対して在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料1(2250点)と在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料2(250点)が新たに設けられたが、適用される条件の一つに、睡眠ポリグラフィにより無呼吸低呼吸指数(AHI: apnea hypopnea index)が20回/時以上であると確認されることが挙げられている。また同年、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は『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』の第2報を発表したが、高度なうっ血に対するASV導入例において導入後6カ月を経過した時点で可及的にSDBを評価することとしている。

本講演では、SDBに注目しながら、心不全における陽圧呼吸療法の有効性や在宅酸素療法(HOT: home oxygen therapy)の可能性について紹介する。



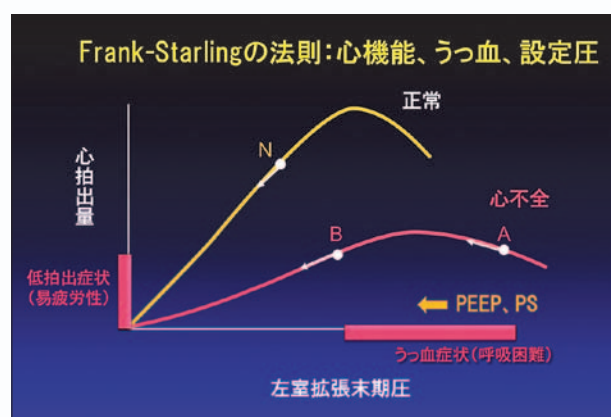
[図1] 慢性心不全症例をSDBとEFで分類

陽圧呼吸療法はSDBと肺うっ血に有効

陽圧呼吸療法は、SDBに対する呼吸管理療法として用いられている。それだけでなく、心不全症例においては、肺胞の水分貯留による肺うっ血を解除させ、心拍出量を改善させる効果も期待できる。そのため、陽圧呼吸療法の最適なターゲットは、SDBと肺うっ血の両者を伴う心不全症例であると考えられる。

心不全症例において陽圧呼吸療法を導入する際には、Frank-Starlingの法則を考慮する必要がある(図2)。高度な肺うっ血への陽圧呼吸療法は心拍出量を増加させるが、軽度以下の肺うっ血症例では、陽圧呼吸療法はむしろ心拍出量を低下させるリスクがある可能性が考えられる。また、Frank-Starlingの法則では心機能が低下するほど、左室拡張末期圧と心拍出量の関係を描くカーブが右下に移動する。

そのため、HFrEF症例への陽圧呼吸療法は、低心拍出量のリスクがより高くなる。このように、心不全症例に対する陽圧呼吸療法の心拍出量変化は、肺うっ血の程度、心機能の程度、そして設定する呼気終末陽圧(PEEP: positive end expiratory pressure)や圧補助(PS: pressure support)に影響される。



[図2] Frank-Starlingの法則

陽圧呼吸療法が有効な肺うっ血は、圧設定が4～8cmH₂Oの場合、楔入圧(wedge pressure)が12mmHg以上の場合だと考えられる^[1]。肺静脈圧の目安としては、胸部X線写真において角出し像(cephalization)が見られるときは15～20mmHg、肺血管周囲の浮腫(perivascular cuffing)やKerley's A/B/C lineが見られるときは20～30mmHgとされている^[2]。これらの所見がある場合には、肺うっ血に対する陽圧呼吸療法の適応となるだろう。

ただし、陽圧呼吸療法による実際の効果は症例によって異なるため、実施中にはバイタルサインの確認といった日常的な管理は必要である。

OSA合併心不全症例にはCPAPが有効な選択肢

気道閉塞を原因とするOSAは、胸腔内圧の陰性化を介して後負荷を増加させる^[3]。さらに、覚醒や低酸素血症による交感神経活性の亢進が血圧や心拍数の上昇、レニン・アンジオテンシン系の亢進を介する体液貯留をもたらす。

また、低酸素血症は酸化ストレスを亢進させ、動脈硬化を進行させる。これらが心不全を悪化させ、さらなるうっ血をもたらすことで悪循環を形成する。

OSAを合併する心不全症例に対しては、複数のランダム化比較試験(RCT: randomized controlled trial)において、持続気道陽圧(CPAP: continuous positive airway pressure)を導入することで左室駆出率(LVEF: left ventricular ejection fraction)を改善できることが報告されている^[4]。また、観察研究ではあるものの、予後を改善する傾向も示されている^[4]。OSAを合併する心不全症例においては、CPAPが有効な選択肢であると期待できる。

CSA合併心不全症例におけるASV

CSAは、心不全悪化による血流循環時間の遅延、化学受容体感受性の亢進、肺うっ血の悪化が原因だと考えられている。そのため、CSAやチェーン・ストークス呼吸(CSR: Cheyne-Stokes respiration)を合併する場合には、βブロッカーや心臓再同期療法(CRT: cardiac resynchronization therapy)が、心不全を治療ターゲットとした加療が推奨されており、SDB改善の効果も示されている^[5,6]。

さらに心不全が悪化するとCSRを引き起こす。CSRの治療目的として開発されたデバイスがASVであり、現在では心不全症状の改善効果も期待されている(図3)。

しかし、心不全症例に対しては、効果のある患者とない患者が存在するのも事実である。これには、うっ血の程度が関係していると考えられる。肺動脈楔入圧が高いほどCSRの頻度が増加し^[7]、その場合には高度なうっ血を呈しているとして陽圧呼吸療法が有効であると期待できる。しかしながら、軽度なうっ血症例においてもCSRが出現する場合があるため、CSRがあるからといって一律に陽圧呼吸療法を導入することにはリスクを伴う。心機能や睡眠を評価し、適応できる患者を見極める必要がある。ASVの適応については、SERVE-HF試験の結果だけでなく、SAVIOR-C試験や、現在行われているADVENT-HF試験など、他のRCTの動向を注視すべきだろう。

効果	急性期・短期 (数分-1日)	短期 (数カ月)	中期 (1-2年以内)	長期
1. SDB(OSA, CSR, CSA)、不安定呼吸改善	◎	◎	◎	◎
2. 肺うっ血解除、酸素化改善	◎	○	○	○
3. 心拍出量増加、心機能改善、MRの軽減	△	○	○	?
4. 交感神経活性化抑制	○	○	○	?
5. 抗炎症作用	?	○	○	?
6. 心筋障害軽減	○	○	○	?
7. 心室性不整脈抑制	○	○	○	?
8. 腎機能改善	○	○	○	?
9. 血管機能改善	?	?	○	?
10. 運動耐容能改善	?	○	○	?
11. 予後改善	-	○	○	×~?

[図3] ASVに期待できる心不全改善効果

CSA合併心不全症例ではHOTも選択肢になり得る

陽圧呼吸療法以外のCSA合併心不全治療法として、HOTも再考したい。CSA優位でLVEFが平均32%の心不全患者にHOTを52週間導入したCHF-HOT試験では、HOT導入群でAHIだけでなくニューヨーク心臓協会(NYHA: New York Heart Association)重症度分類やLVEFの改善が有意に認められた^[9]。サブ解析では、NYHAがIII度以上、AHIが20回/時以上の群では心室性期外収縮(PVC: premature ventricular contraction)の改善も有意に認められた^[9]。また、当施設で実施した試験では、CSA優位でLVEFが平均35%の心不全患者に、3日間連続で酸素療法またはASVを導入したところ、酸素療法導入群ではCSA、心拍数、尿中カテコラミン濃度、高感度トロポニンT濃度の改善が認められ、ASV導入群ではさらに心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP: atrial natriuretic peptide)とB型ナトリウム利尿ペプチド(BNP: brain natriuretic peptide)の濃度が改善した^[10]。交感神経活性抑制や心筋障害軽減など、治療目標によっては酸素療法も有力な選択肢の一つになり得るだろう。

HFpEF症例において陽圧呼吸療法は有用

一方、有効な薬物療法の確立していないHFpEFに対する陽圧呼吸療法の効果は今後期待される。HFpEF症例に対するCPAPによる左室拡張能改善や、CSR-CSA合併HFpEFにおけるASVによる左室拡張能、運動耐容能や心不全症状改善が報告されている。我々の検討でもCSAを含むSASを合併したHFpEF患者において、ASV治療にて6か月後に左室拡張能、動脈ステイフネスや血管内皮機能の改善を認め、心臓死および心不全再入院率が低下した(5.6% vs. 38.9%, $P < 0.01$)^[11]。またSAS合併HFpEF患者にCPAPやASVを適宜使用することで呼吸機能、右心機能、運動耐容能、予後が改善した^[12]。HFrEFに比してHFpEFでは、陽圧換気療法による低心拍出の危険性は少なく、より安全に心不全管理が行える可能性がある。また、陽圧換気療法による肥満、高血圧、糖尿病、心房細動、冠動脈疾患、腎機能障害などHFpEF関連因子への介入が可能となり、HFpEF患者の予後改善へつなげる可能性があるものと思われる。

患者の経過観察、幅広い視野をもった治療法の選択が重要

本講演では、CPAP、ASV、HOTの有効な心不全症例について紹介してきた。しかしながら、心不全治療や悪化によって、患者はOSAとCSA、あるいはHFrEFとHFpEFの間を行き来し、それぞれの病態によって最適な治療法は異なる。ASVは、肺の酸素化が期待できるデバイスであるが、CPAPやHOTも含めた呼吸補助療法の選択肢の一つと言える。臨床においては、患者の経過観察を行い、適宜幅広い視野をもって治療法を考えることが重要である。

● References

- [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] 急性心不全治療ガイドライン(2011年改訂版)
- [3] Parati G, Lombardi C, Castagna F, Mattaliano P, Filardi PP, Agostoni P, et al (2016) Heart failure and sleep disorders. *Nature Reviews Cardiology* 13: pp. 389–403.
- [4] Kasai K, Bradley TD (2011) Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology* 57 (2): pp. 119–127.
- [5] Tamura A, 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): pp. 130–135.
- [6] Lamba J, 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): pp. 1174–1179.
- [7] 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. *American Journal of Cardiology* 84 (8): 900–904.
- [8] Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, Matsumori A, Asanoi H, Momomura S, et al. (2009) Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circulation Journal* 73 (7): pp. 1255–1262.
- [9] Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S, Sasayama S (2016) Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart and Vessels* 31 (2): pp. 165–172.
- [10] Yoshihisa A, Suzuki S, Miyata M, Yamaki T, Sugimoto K, Kuni H, et al. (2012) 'A single night' beneficial effects of adaptive servo-ventilation on cardiac overload, sympathetic nervous activity, and myocardial damage in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing. *Circulation Journal* 76 (9): pp. 2153–2158.
- [11] Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. 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.* 2013;15(5):543-550.
- [12] Yoshihisa A, Suzuki S, Yamauchi H, et al. Beneficial Effects of Positive Airway Pressure Therapy for Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Cardiol.* 2015;38(7): 413-421.

演者2

『現状でいかにASVを用いた心不全治療を行うべきなのか?』

高間 典明 先生 群馬大学医学部附属病院 循環器内科 部内講師

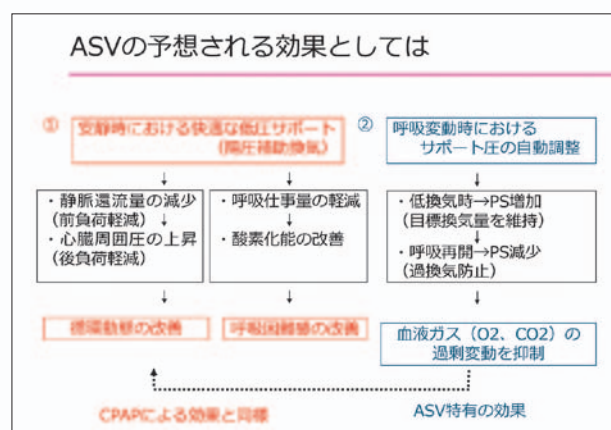
心不全症例ではSDBと心機能を把握すべき

心不全症例では一般的に、高値のAHI、夜間の酸素飽和度の低下が見られる。SDBは、高血圧症や脂質異常症などと並び、冠危険因子の一つである。そのため、心不全患者がどの程度のSDBに陥っているのかを把握することは不可欠である。SDBの評価は睡眠ポリグラフィで行うことが望ましいが、簡易的な測定装置でも構わないので、SDBを診断すべきである。

また、心不全、特に収縮不全症例では、強い陽圧をかける呼吸療法は低心拍出リスクを伴うため、一般的なOSA症例と同様の治療は危険であると考えられる。このことから、患者の心機能の把握もまた必要不可欠である。

ASVは、CPAPがもつ循環動態と呼吸困難感の改善効果に加えて、PSによる血液ガスの過剰変動を抑制する効果もあると期待されている(図4)。当施設では、本邦にASVが上市された2007年12月以降、2017年2月までに196症例でASVが導入されてきた。

しかしながら、特にSERVE-HF試験の結果が公開されて以降、ASVの扱いについて慎重を要するようになってきている。そこで本講演では、当施設のデータを示しながら、ASVの扱い方について紹介する。

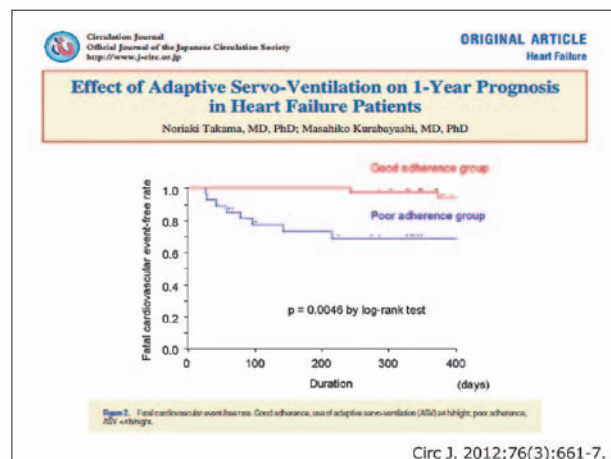


【図4】 CPAPとASVの予想される効果

SERVE-HF試験におけるアドヒアランスの問題

当施設において、LVEFが50%未満の重症収縮不全の患者76名に6カ月間ASVを導入した試験の結果を、SERVE-HF試験の結果公開前に報告した^[11]。この試験では、ASV導入6カ月後には、LVEFとBNPの有意な改善が認められた。別の試験では、HFrEF症例を標準薬物治療群とASV治療群に分けたところ、3年生存率について有意差は認められなかった。当施設のデータからは、HFrEF症例へのASV導入はリスクを増加させずに、LVEFやBNP改善を期待させるものであると推測できる。

SERVE-HF試験とは相反する結論が得られた理由の一つに、アドヒアランスがあると考えられる。当施設において、LVEFが平均41%の心不全患者85名にASVを導入した試験では、ASVを1日あたり4時間以上使用できた群は、4時間未満の群よりも1年生存率が有意に良好であった^[12](図5)。これは、ASVは1日あたり4時間以上使うことで効果が得られることを示唆するものである。なお、SERVE-HF試験では、ASVの使用時間が1日あたり4時間未満の症例が48%を占めていたのに対し^[13]、当施設の試験では30%以下に抑えられた。



【図5】 ASVアドヒアランス良好群では1年生存率が改善

SERVE-HF試験と当施設の試験の比較では、アドヒアランスの差を考慮する必要があり、一概に「心不全症例にASVを導入すべきではない」とは言えない。しかしながら、ASVのnon-responderやアドヒアランス不応例が存在するのも事実であるため、症例ごとに注意して導入する必要がある。

ASVアドヒアランス向上のためには

SERVE-HF試験の結果は、臨床現場の実感とは異なるものである。ただ、SERVE-HF試験では、ASVの圧がやや高めに設定されていた、使用時間が短かったという点は留意すべきだろう。また、SERVE-HF試験の対象患者は、CSA優位のHFREF患者という、心不全症例全体のうちごく一部の重症例のため、心不全症例全てに当てはめるべきではない。

特に注目すべきは、SERVE-HF試験におけるASVアドヒアランスの低さである。ASVは、ただ導入すればよいというものではなく、患者が継続的に使用し続けることが大切である。ASVは1日あたり4時間以上使うことで効果が得られるという当施設の研究からも明らかである。

そこで当施設では、ASVアドヒアランス向上のため、(1) コメディカルによるASV導入の説明とフォロー、(2) 治療目的の設定、(3) 無理な使用の回避、という「ASV導入の三大原則」を掲げている(図6)。患者向けの資料を見せながら説明するなど、導入目的を明確に説明し、継続的に使用していただくために指導すること、そしてASV治療の結果を把握することが、ASVの導入では重要であると考えられる。

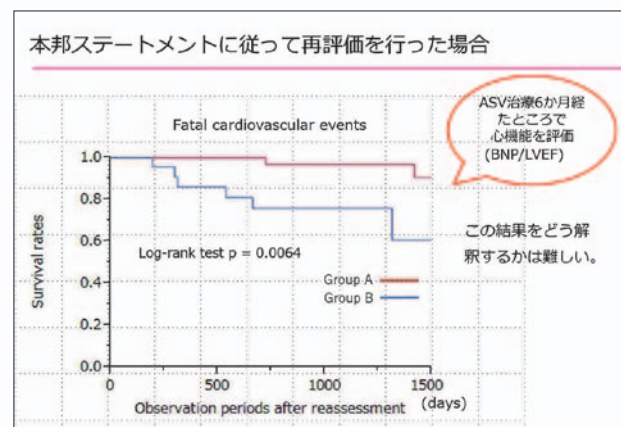


[図6] コメディカルによるASV指導

ASVの安全な離脱、継続の判断

今後、ASVを導入する際の注意点について考える。一般的には、日本循環器学会と日本心不全学会の『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』に従えばよいと考えるが、一部にはASV無効例や、致死的心血管系イベントを発症させる例があることも事実である。そのため、特にSERVE-HF試験の対象患者となったCSA優位の心不全症例においては、ASVが有効か無効か判断する必要がある。判断する方法の一つとして、体表面より測定できる心拍出量計の使用が挙げられる。ASVの使用前後で心拍出量の低下がないか確認することで、ASV導入によるリスクを評価できるだろう。

ステートメントには、高度のうっ血に対するASV導入の際には、導入6カ月の時点でASV離脱やASV以外の検討が必要と記載されている。ここに着目し、当施設においてASV導入6カ月後のBNPとLVEFの再評価をもとに予後を分析したところ、BNPとLVEF改善群では非改善群に比べて予後は有意に良好であった(図7)。この結果から、再評価のタイミングはASV導入6カ月後とするステートメントの記載は妥当なものであり、導入6カ月後にBNPとLVEFの改善が認められた症例は良好な予後が期待できると考えられる。ASV導入6カ月後においてLVEFとBNPの改善が不十分な症例への対応については、今後改めて検討すべきである。

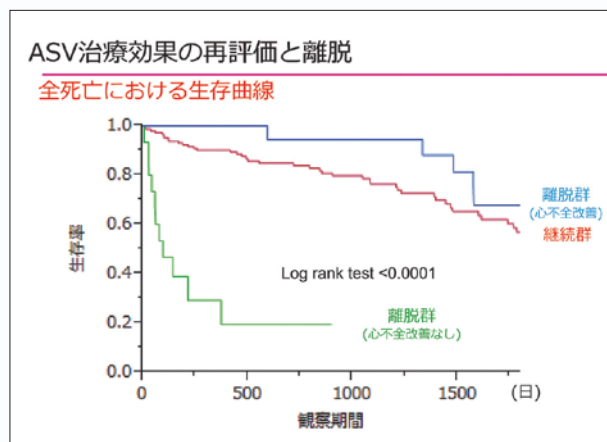


[図7] ASV導入6カ月後においてBNPとLVEF改善群では予後が良好

次に、ASVを安全に離脱するための評価方法について考えたい。当施設において、心不全を理由に入院し、ASVを導入した187名について平均1034日(221~1410日)の観察を行い、治療継続群、心不全が改善した治療離脱群、心不全が改善せずに離脱した群の3群に分けたところ、心不全が改善せずに離脱した群では予後が大きく不良であった(図8)。

そこで、ASVの治療経過中における治療指標を検討してきたが、最も簡便な方法はBNP値の把握であると考えている。BNPが200pg/ml以下であれば、ASVを安全に離脱できるだろう。なお、当施設では、ASV治療経過中にCPAPへダウングレードできた症例もあり、このような対応も必要になるだろう。

一方、高値なBNPが続く症例では、ASVを離脱すると致死的心血管系イベントのリスクが増大するため、他の方法の追加も検討しながら治療を継続すべきである。BNP評価のタイミングとしては、患者がASVを使用する頻度が減ってきたときが一つ挙げられる。



[図8] 心不全が改善されないままASVを離脱すると大きく予後が悪化した

将来に向けて

現在、ADVENT-HF試験が進行しており、その結果から改めてASVを評価しなければならない。現時点のASV治療における重要なことは、ステートメントの遵守である。そして、急性期か慢性期かを見極め、さらに可能な限りSDBを評価し、治療目的を明確にした上で導入する必要がある。そして、ASVの使用状況や心不全の状態を定期的に評価し、適切な使用を心がけるべきである。将来的には、このステートメントをもとにしたエビデンスを世界に発信できればよいと考える。

● References

- [11] Takama N, Kurabayashi M (2013) Safety and efficacy of adaptive servo-ventilation in patients with severe systolic heart failure. *Journal of Cardiology* 63 (4): pp. 302–307.
- [12] Takama N1, Kurabayashi M (2012) Effect of adaptive servo-ventilation on 1-year prognosis in heart failure patients. *Circulation Journal* 76 (3): pp. 661–667.
- [13] 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.

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