

Topics 3

Adaptive servo
ventilation加藤 隆生^a/ 成井 浩司^{b,c}/ 葛西 隆敏^{a~c}

要旨：Adaptive servoventilation (ASV) は、慢性心不全に合併する Cheyne-Stokes呼吸 (CSR) を特異的に治療する非侵襲的陽圧換気療法として開発されたものである。慢性心不全患者において ASV は CSR のみならず閉塞性睡眠時無呼吸を含む睡眠呼吸障害を抑制し、心機能障害を改善することが報告されている。現在、ASV は重要な心不全治療のひとつのオプションとして循環器領域で世界的に普及している。さらに最近では、ASV は慢性心不全の睡眠呼吸障害以外の病態やさまざまな状況下でも使用されるようになってきた。ここでは、ASV の詳細、報告された数々の効果、さらには今後のポテンシャルについて述べる。

キーワード：心不全，睡眠呼吸障害，チェーンストークス呼吸，閉塞性睡眠時無呼吸，複合型睡眠時無呼吸症候群
Heart failure, Sleep-disordered breathing,
Cheyne-Stokes respiration, Obstructive sleep apnea,
Complex sleep apnea syndrome

連絡先：葛西 隆敏

〒113-8421 東京都文京区本郷 2-1-1

^a 順天堂大学大学院医学研究科循環器内科学

^b 同 循環呼吸睡眠医学講座

^c 国家公務員共済組合連合会虎の門病院睡眠センター

(E-mail: tkasai@juntendo.ac.jp)

はじめに

睡眠呼吸障害 (sleep disordered breathing : SDB), 特に上気道閉塞に起因する閉塞性睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea : OSA) に対しては経鼻マスクを介した持続気道陽圧 (continuous positive airway pressure : CPAP) の高い有用性が知られており, 我が国でも広く普及してきている. SDBに関しては, 近年, 慢性心不全患者で高頻度に合併し, 予後悪化因子となりうるものがたびたび話題となっており, SDBへの治療が慢性心不全の状態や予後が改善する可能性が示されていることから, 心不全治療の一つになるのではと循環器領域において注目を集めている¹⁾. 慢性心不全に合併するSDBには, OSAに加えて, 心不全そのものが原因で起こると考えられているチェンストークス呼吸 (Cheyne-Stokes respiration : CSR) がある. これは一般的に, 中枢性無呼吸低呼吸と換気量が漸増漸減するパターンの過呼吸を周期的に繰り返す周期性異常呼吸であり, 慢性心不全では中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea : CSA) がこのCSRパターンで認められることがほとんどであることから, 心不全ではCSAとCSRは同義で扱われることが多い. このCSRに対して, 上気道閉塞が主な原因ではないもののおそらく胸腔内圧を上げることで心負荷を軽減するという機序を介して, CPAPが有効 (呼吸状態の正常化に関して) であることが古くから知られている. 2005年に報告されたCanadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP) 試験では, このような慢性心不全患者のCSRへのCPAP予後に対する有効性が検討されたが, 結果として予後改善効果は認められなかった¹⁾. 後の追加解析で, CPAPではCSRが抑制しきれない症例 (non-responder) が約50%認められ, CPAP治療群の中でnon-responderの予後は悪く, 抑制された症例 (responder) では予後がよいという違いが出ており, このことが結果に影響したことが報告された¹⁾. CPAPで抑制されないCSRに関しては以前から報告されており, このCANPAP試験の結果が報告される以前から, CSRの呼吸パターンを正常化するための非侵襲的陽圧呼吸療法 (non-invasive positive airway pressure : NPPV) としてadaptive servo ventilation (ASV) の開発が行われており, 2001年には, CSRの抑制に関して, CPAPや従来の二層性気道陽圧 (bi-level positive airway pressure :

bi-level PAP) などに比べ有意に効果的であることが報告されている¹⁾. その後ヨーロッパを中心に, ASVによるCSRの抑制に基づく心不全自体の改善効果を検証する無作為化比較試験が散発的に行われ, その可能性が示されてきたが, 我が国では2006年からASVが臨床の現場に導入された. その後, 海外だけでなく我が国でもASVに関してのさまざまな臨床研究が報告され, 心不全に合併したCSRの治療としてだけでなく, さまざまな病態や局面で応用されるようになってきている. ここでは, ASVについての基本的な解説とこれまで報告された慢性心不全に合併したCSRに対する有用性ととも, そのほかの病態, 局面での応用などを述べることにする.

ASVとは

ASVは前述のように慢性心不全に伴うCSRに対する専用のNPPVとして開発され, 2001年に初めて論文として報告された¹⁾. 現在のところ在宅用のNPPV専用機種でのみ使用可能なモードであり, これまでのNPPVのように鼻マスク, 鼻口マスクなどのインターフェイスを介して, bi-level PAPと同様に吸気時気道陽圧 (inspiratory positive airway pressure : IPAP) と呼気時気道陽圧 (expiratory positive airway pressure : EPAP) を供給し, 無呼吸時には必要に応じてバックアップ換気を行うものである. 直近のフローもしくは換気量をモニタリングして患者の呼吸状態を評価し, それに応じてIPAPを変化させ, IPAPとEPAPの差であるpressure supportが1呼吸ごとに自動調節される (図1). CSRにおけるCSAの際には, バックアップ換気を行うがこのタイミングなども自動調節される. さらに呼吸のフローパターンを学習して患者の呼吸に同調し, 自然呼吸に近いなめらかな波形のサポート圧を供給する機種もある. 慢性心不全患者ではCSRのみならず, OSAが同時に合併することもまれではないが, OSAの主因である上気道閉塞が解除されていることがASVで自動調節されるpressure supportを有効に機能させるうえで重要であり, 上気道を開存しうるEPAPの設定が鍵となる. したがって, 最近ではOSAの治療として用いられ, 上気道の状態を検知して供給する圧を可変させるオートCPAPのアルゴリズムが応用され, オートEPAPの機能が備わっている機種が主流になっている.

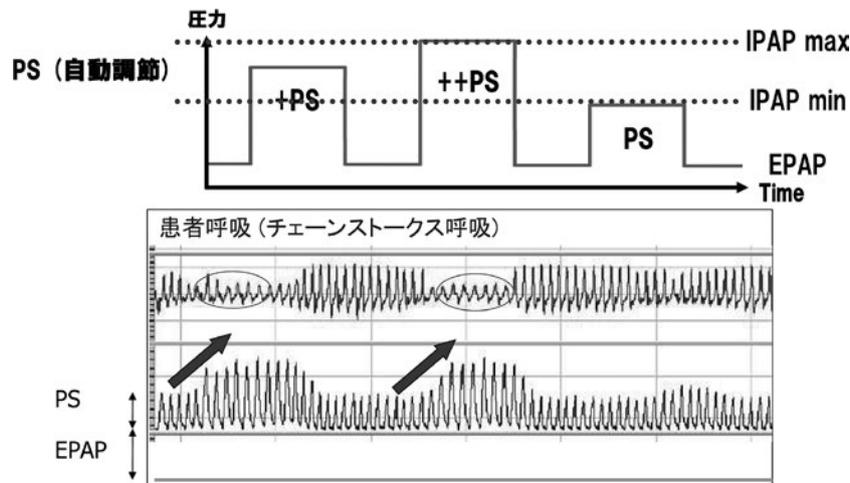


図1 ASVのPS調節のアルゴリズム。直近のフローもしくは換気量をモニタリングして患者の呼吸状態を評価し、それに応じて吸気時気道陽圧 (inspiratory positive airway pressure : IPAP) レベルは最大 (IPAP max) から最小 (IPAP min) まで可変で、IPAPと呼気時気道陽圧 (expiratory positive airway pressure : EPAP) の差である pressure support (PS) が1呼吸ごとに自動調節される。

ASVによる治療が考慮される病態・局面

ASVによる治療が考慮される病態・局面としては、第一に慢性心不全に合併したCSRがあげられるが、最近ではOSAも含むSDB全体でも有用である可能性が報告されており、我が国とアメリカ合衆国以外では慢性心不全患者におけるCSRもしくはSDB全体の治療として使用されている。アメリカ合衆国では心不全のSDBに対しては基本的に使用が認められておらず、後述する複合型睡眠時無呼吸症候群 (complex sleep apnea syndrome : Comp SAS) が主な適応となっている。我が国においては、適応基準が明確でなかったため、NPPVとして従来の在宅bi-level PAPと同じように呼吸不全で使用されたり、これまでのデータに基づき心不全のCSRに対し使用されたり、心不全の治療として、気道陽圧を加え心臓負荷減少を目的としてSDBの存在の有無を問わず使用されてきた。2014年の診療報酬改定やそれに対する疑義解釈などで保険適応として条件がつけられ、SDBのうち無呼吸低呼吸指数 (apnea-hypopnea index : AHI) ≥ 20 で、NYHAクラスIII以上のCSRを合併した心不全に対して、CPAPの指導管理料+在宅人工呼吸器機器加算という診療報酬のカテゴリーを暫定的に用いることになった

が、今後の改定でASV独自の診療報酬が定められることが期待されている。慢性心不全のCSRやSDBに対するASVの有効性、Comp SASに対する有効性、心不全や呼吸不全における可能性については後述する。

これら以外で効果が報告されている病態・局面として、海外から特発性CSRやオピオイドによるCSAなどでもASVが有効であることを示す報告がなされているが²⁾³⁾、我が国ではこれらに対してASVを使用することは、前述の保険適応の問題や患者数が少ないこともありほとんどない。我が国の循環器領域では、小型で携帯型の電源を使用して使用しながら持ち運びもできるため救急外来やそこから集中治療室への移動などでの使用⁴⁾、患者の呼吸状態に同期しやすい可能性もあるということでNPPVの代わりに急性心不全に使用している施設もあるようだが、エビデンスが確立しておらず急性期専用のNPPVデバイスのほうが患者の呼吸状態のモニターなどに優れていることから、急性期専用のNPPVデバイスが使用できない場合での使用にとどまっている。また、心房細動に対するカテーテル焼灼術の際に、静脈麻酔に関連して呼吸状態が乱れるケースがあり、乱れた呼吸運動 (特にOSAがある症例での無呼吸直後の大きな呼吸時など) に関連して焼灼用のカテーテルの先端の位置がずれることもあり、これによる焼灼の不成功が起こることが懸念される。そのため、換気量が一定になるよ

うに自動調節する ASV を用いて、胸郭運動の振幅をある程度一定に保ち、焼灼用のカテーテルの安定性を向上させ、手技の安全性、確実性などを向上させようというデータが我が国から報告されている⁵⁾。これも一般化するには今後のデータの蓄積が必要である。

チェンストークス呼吸 (CSR) および中枢性睡眠時無呼吸 (CSA)

慢性心不全患者の 50% 程度に SDB が存在するといわれている。一般的には自覚症状の有無に関わらず AHI ≥ 5 であれば SDB と定義され、閉塞型呼吸イベントが優位であれば OSA、中枢型呼吸イベントが優位であれば CSA と分類される。前述のように心不全では CSA は CSR パターンをとることがほとんどであり、同義として扱う。

OSA では、非心不全と同様に CPAP による治療が主流であるが、CSA 特に CSR への治療においても CPAP は胸腔内圧を陽圧化し静脈還流量を減少させ、心臓前後負荷を軽減させて肺うっ血の軽減をきたし、CSR 自体の治療となりうるということが知られている¹⁾。ただしこの効果が得られるのは CSR を呈する慢性心不全患者の約半数であり (responder)、残りの半数では中等度以上の CSR が残存する (non-responder)¹⁾。しかしながら、これまでのいくつかの小規模の研究において、CSR を伴う慢性心不全患者に対し数ヶ月間 CPAP 治療を行うと、AHI の低下に加え、左室駆出率が改善し、さらに長期間フォローを行った単施設での小規模無作為化比較試験では、CPAP を適切に使用した場合予後も改善すると報告されている¹⁾。他方、CSR 合併の慢性心不全患者に対する CPAP による予後改善効果を検証した無作為化比較試験である CANPAP 試験では、前述のような CPAP による有効性を示すことはできずに終わった¹⁾。その後の CANPAP 試験の追加解析にて効果が得られなかった理由として、CPAP 介入群における約半数の症例での CSR の残存があげられている。つまり、CPAP 介入群のうち responder では、対照群と比べて有意に予後がよかったものの、non-responder では対照群と同様かさらに悪いという結果であった¹⁾。このことから、より多くの症例で残存する呼吸イベントをさらに抑制しうる ASV が今後の可能性を秘める治療として脚光を浴びるようになった。ASV

は CANPAP 試験までの間に慢性心不全に合併する CSR を軽減し、数ヶ月間の使用にて神経体液性因子の低下や左室駆出率の改善をもたらしたことが報告されており¹⁾、最近の我が国からの小規模の無作為化比較試験の結果では、non-responder を対象に CPAP モードの ASV で継続するか、ASV モードで使用するかの 2 群に割り付け 3ヶ月後の左室駆出率の変化を比較したところ、ASV モードでを使用した群でのみ左室駆出率の改善や神経体液性因子の改善などを認めている⁶⁾。2010 年ころからは、慢性心不全に合併する SDB 全体 (OSA と CSR を混在する症例) を対象にして、ASV の効果を調べた研究が報告され、左室駆出率の増加や神経体液性因子の改善などが報告されている¹⁾。このような小規模の心機能自体に対する短期的ベネフィットの再現性と、より長期での予後の改善に寄与するか否かを検証するために、現在、慢性心不全に合併した SDB への ASV による長期予後改善効果を検証する複数の大規模臨床試験が海外の施設で進行中であり、その結果によっては慢性心不全の SDB に対しては ASV が標準的治療となる可能性がある。

複合型睡眠時無呼吸症候群 (Comp SAS)

OSA が主体と診断された患者の CPAP 治療時に CSA が生じてくる現象を Comp SAS という。CPAP タイトレーション時や耳鼻科領域の術後に生じることは知られていたが、海外の OSA 患者の 15~25% 程度、日本の OSA 患者の 5% 程度にみられることが報告されている。AHI、覚醒指数、最適 CPAP が高いことなどが発生リスクにあげられ、循環器疾患患者に多いという報告もある⁷⁾。

Comp SAS の発生機序については明らかになってはいないが、CPAP 開始後数ヶ月で睡眠検査などにより再検査すると、多くの患者で CSA が軽減または消失し Comp SAS の状態ではなくなることが指摘されており、CPAP 開始に伴う急激な肺の伸展に対する神経反射による中枢性の呼吸抑制などが一因である可能性が考えられている。また心不全など、もともと CSR のような周期性異常呼吸があり、上気道の狭小化も同時に存在する場合、現状の睡眠検査の解析に基づく周期性のある OSA と判断され、CPAP で上気道が開存し保たれるため、OSA のコンポーネントは激減し CSA コンポーネントが顕在化

し Comp SAS の状態になることもある。

Comp SAS の治療としては、前述のようにアメリカ合衆国では ASV が適応とされ、それを支持するデータが報告されているが⁸⁾、我が国では保険適応として使用することは困難であること、多くの症例で CPAP のみの治療により、数ヶ月の間に CSA が消失することから、CPAP 治療のみで経過をみていくことが一般的である。しかしながら、長期間観察しても Comp SAS が改善しない症例で、特に Comp SAS に関連する自覚症状があるような症例では ASV を考慮することも必要である。どのようなタイプの患者で CPAP のみで改善するのか、またどれくらいの期間経過観察すると治療効果判断できるのかは現時点では不明である。

心不全、呼吸不全への応用

SDB の合併がない慢性心不全患者において、ASV や CPAP を行うことが有効かどうかについてはさらなる検討が必要であるが、小規模の単一施設内で行われた無作為化比較試験のサブ解析では CSR のない（もしくは非常に軽症な）慢性心不全に対する CPAP 治療による長期予後の改善は認めておらず、これまではこのような症例で慢性期に在宅で気道陽圧療法が検討されることはなかった⁹⁾。しかしながら、在宅管理できるレベルではあるが肺うっ血が慢性的に存在し肺動脈楔入圧が比較的高い状態で推移している慢性心不全患者や、急激なうっ血の悪化に伴い再入院を繰り返す症例などでは、気道陽圧療法によって利益が得られると考えられるケースをしばしば経験する。過去の研究で CPAP による効果が得られなかったこと、我が国の ASV の適応基準が明確でなかったことなどから、このような症例で ASV を入院中から在宅まで継続的に使用するという試みがなされた。これは、CSR の基準を満たさないような不規則な呼吸状態が心不全症例では認められることもあり、CPAP では困難であるが ASV ではこのような不規則な呼吸を一定に保ち、換気量を一定化することで、交感神経活性の過度な活性化を抑えることにつながる可能性が示されたことにも起因する¹⁰⁾。これに関しては、我が国で行われた ASV 使用患者の多施設後ろ向き調査 Retrospective Cohort Study on Effects of Adaptive-Servo Ventilator in Patients with Congestive Heart Failure—Real World Study— (SAVIOR-R) など非 SDB もしくはごく軽症

の SDB 症例でも左室駆出率の改善などが得られることが報告されている。それと同時に行われた、慢性心不全患者全体に対する ASV 介入による左室駆出率への効果を検証する多施設無作為化比較試験である Randomized Controlled Study of Adaptive-servo Ventilator in Patients with Congestive Heart Failure; Confirmatory Trial of Efficacy on Cardiac Function (SAVIOR-C) 試験の結果が 2015 年春ころに発表予定であり、その結果によっては心不全自体の治療としての ASV の位置づけが高まる可能性がある。

また、我が国では呼吸不全に対しても ASV が使用されていることがしばしばある。基本的に ASV は、無呼吸、過換気という相反する呼吸状態をその間の一定の換気量になるように調節するものであり、直近の患者の呼吸状態からターゲットとなる換気量を定めて一定になるように pressure supportなどを調整する。したがって、もともと呼吸が弱く換気不十分で（呼吸不全）高炭酸ガス血症を呈している症例では、換気量が思ったほど増加しないということがあり注意が必要である。一方で急激な換気の亢進による炭酸ガスレベルの急激な低下も問題となることがあり、そのような場合で ASV のほうがより有効である可能性もある。また、現在のところ bi-level PAP でバックアップ換気を負荷できる装置で EPAP がオート調節されるものは ASV のみであり、上気道の狭小化・閉塞などの解除に重きをおきオート調節をしたい症例などで使用されることもある。

おわりに

慢性心不全に合併する SDB の治療、特に CSR の治療に対しては ASV の効果が確立しているといっても過言ではない。しかしながら、CPAP でも 50% 程度の症例では AHI を十分に軽減し、予後もよい可能性があること (CANPAP 試験の結果から)、機器自体のコストが CPAP よりかなりかかることから、現状では、CPAP を第一選択にして、non-responder では ASV にするという形が望ましい。また、それ以外の使用方法に関してもエビデンスレベルの高いデータがまだまだ少ないため、よい装置であることは理解されているが、使用はまだ限定的である。今後のデータの蓄積、特に慢性心不全の SDB の治療に関しては大規模無作為化比較試験の結果によって適正使用が確立し、ベネフィットに見合うようなコストにな

ることが今後の使用拡大にとって必要である。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：葛西 隆敏；寄付講座（帝人ファーマ，フクダ電子，フィリップス・レスピロニクス）。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 78-85.
- 2) Banno K, et al. Adaptive servo-ventilation in patients with idiopathic Cheyne-Stokes breathing. *J Clin Sleep Med* 2006; 2: 181-6.
- 3) Javaheri S, et al. Adaptive servoventilation for treatment of opioid-associated central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 637-43.
- 4) Nakano S, et al. The effect of adaptive servo-ventilation on dyspnoea, haemodynamic parameters and plasma catecholamine concentrations in acute cardiogenic pulmonary oedema. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2014 [Epub ahead of print].
- 5) Murakami T, et al. Adaptive-servo ventilation combined with deep sedation is an effective strategy during pulmonary vein isolation. *Europace* 2013; 15: 951-6.
- 6) Kasai T, et al. Adaptive servo-ventilation in cardiac function and neurohormonal status in patients with heart failure and central sleep apnea nonresponsive to continuous positive airway pressure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 58-63.
- 7) Rao H, et al. Complex sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2013; 15: 677-91.
- 8) Morgenthaler TI, et al. The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep* 2014; 37: 927-34.
- 9) Sin DD, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-6.
- 10) Harada D, et al. Short term effect of adaptive servo-ventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Auton Neurosci* 2011; 161: 95-102.

Abstract

Adaptive servo ventilation

Takao Kato^a, Koji Narui^{b,c} and Takatoshi Kasai^{a-c}

^aDepartment of Cardiology, Juntendo University Graduate School of Medicine

^bCardiorespiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine

^cSleep Center, Toranomon Hospital

Adaptive servo ventilation (ASV) has been developed as one form of the noninvasive positive pressure ventilation specifically for treating Cheyne-Stokes respiration (CSR) in patients with chronic heart failure. It was reported that in such patients, ASV suppressed sleep-disordered breathing, including both CSR and obstructive sleep apnea, and improved underlying cardiac dysfunction. Therefore ASV is now globally used as an important option of heart-failure therapy in the cardiology field. Recently, ASV is also applied to treatments of patients under various conditions and situations. We describe herein the details of ASV, reported beneficial effects, and potentials of ASV.