

第7回 函館循環器睡眠呼吸障害フォーラム
2014年10月24日 ベルクラシック函館

心不全治療機器としての オートセットCS (ASV)の可能性

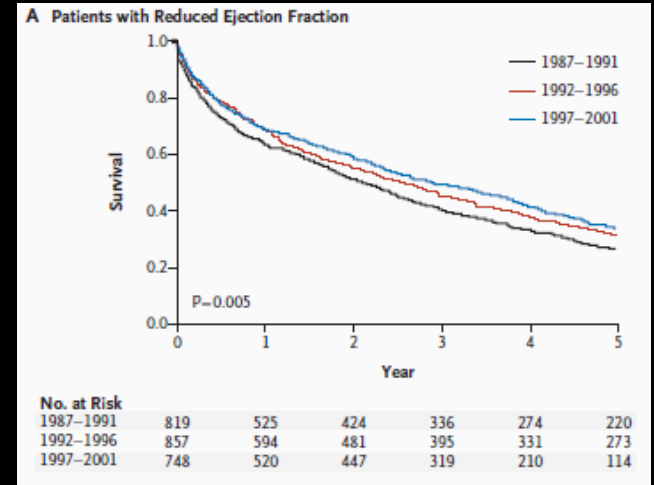
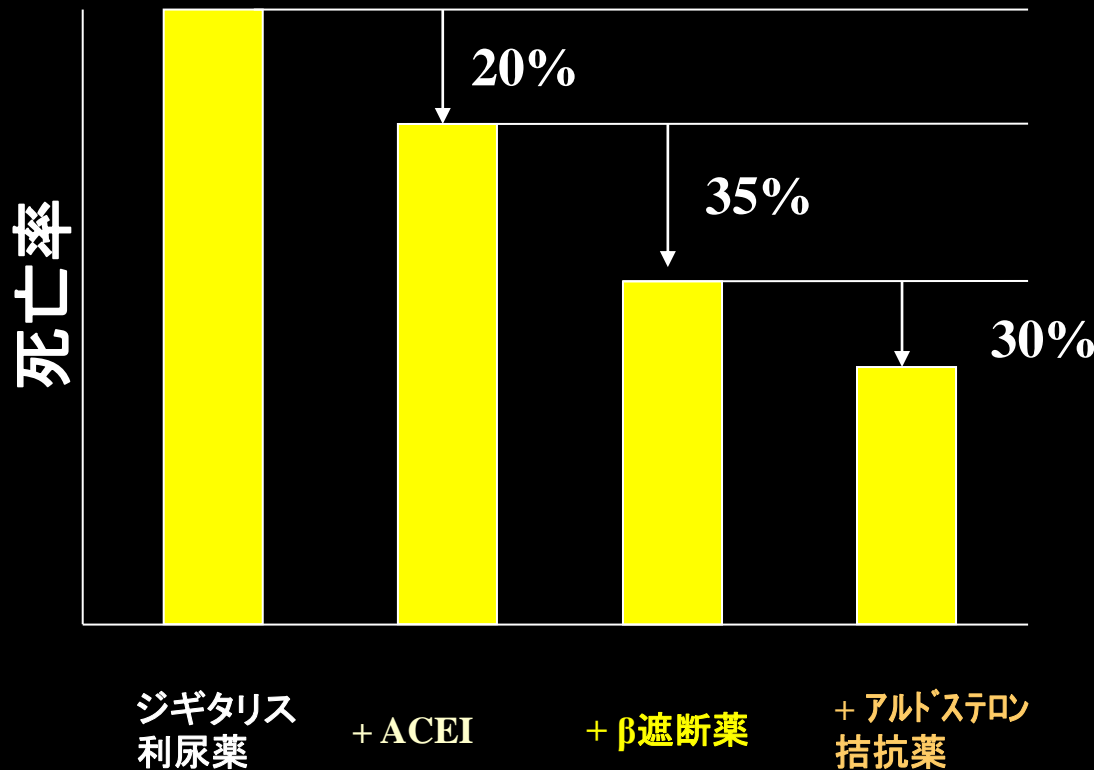
自治医科大学附属さいたま医療センター



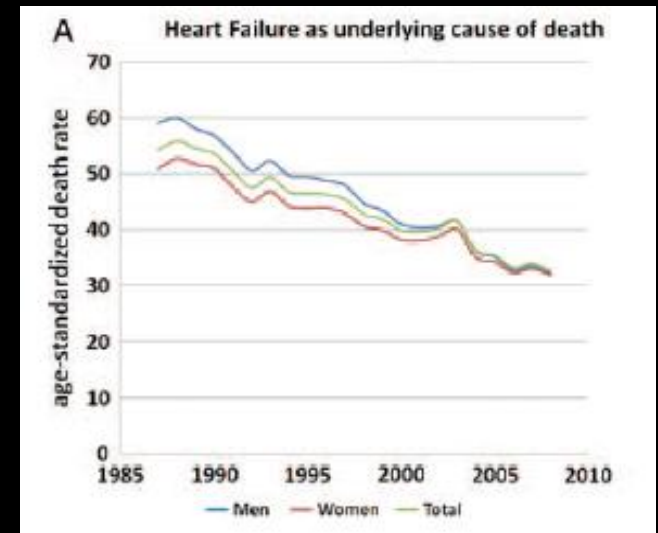
百村伸一



薬物療法の確立によって ある程度の予後改善は達成された



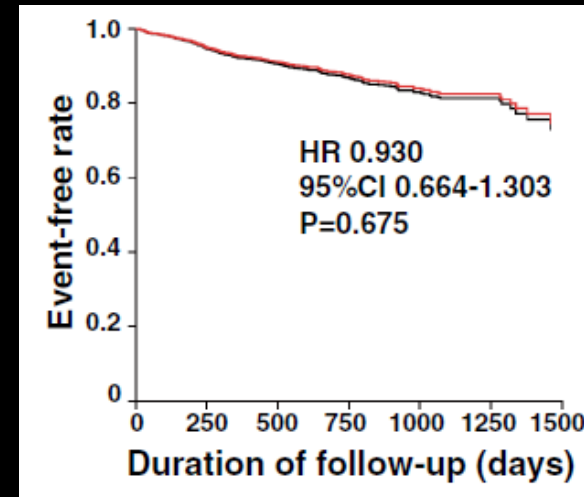
Owan et al: *N Engl J Med* 2006; 355:251-9



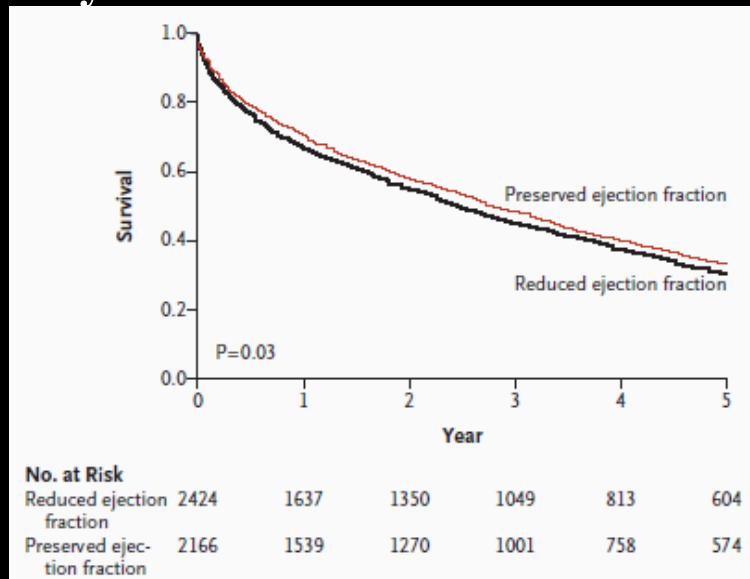
Laribi S et al. *European Journal of Heart Failure*
doi:10.1093/eurjhf/hfr182

心不全の予後は今なお不良

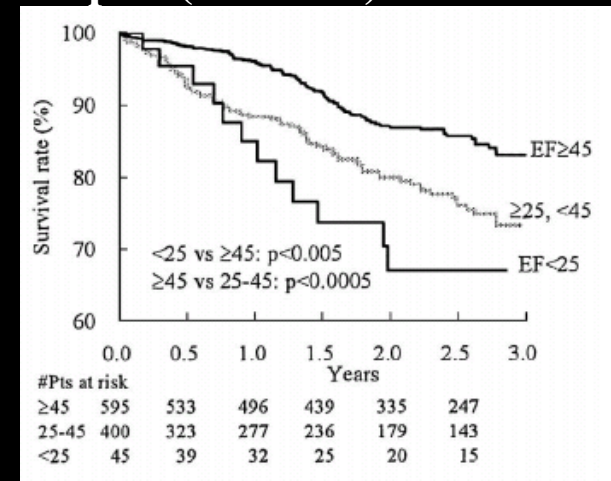
Japan (J-CARE CARD)⁽²⁾



Mayo Clinic⁽¹⁾



Japan (CHART)⁽³⁾



わが国においてさえも心不全患者の予後は未だに良好とはいえない

(1) Owan et al: *N Engl J Med* 2006; 355:251-9
(2) Tsuchihashi-Makay M et al. *Circ J* 2009; 73: 1893 – 1900
(3) Shiba et al. *Circ J* 2004; 68: 427 –434

心不全患者のアウトカムのさらなる改善が必要

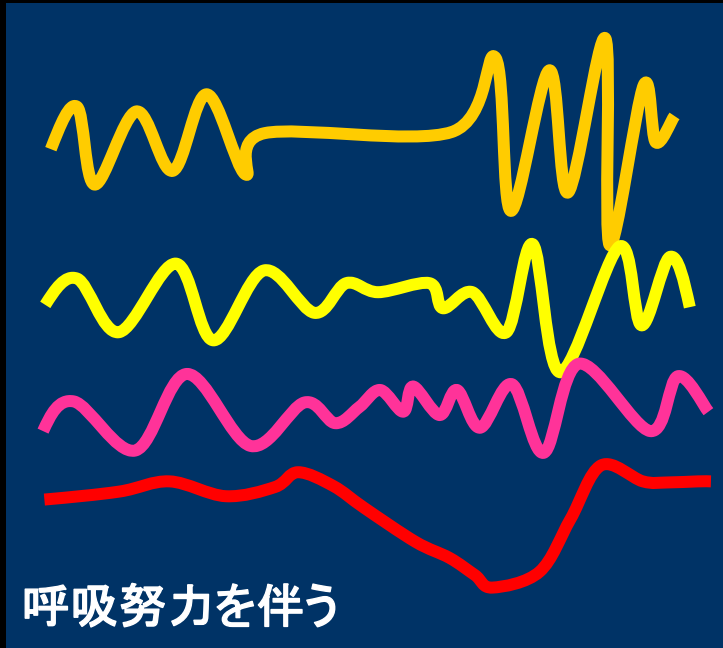
- 薬物治療の最適化
- ガイドライン遵守率の向上
- 包括的アプローチ
- 非薬物療法
- 新しい治療法

心不全の非薬物療法

- 運動療法、心臓リハビリテーション
- ICD/CRT/CRT-D
- 和温療法
- 睡眠時無呼吸/陽圧呼吸
- 外科的治療
- 補助循環
- 心移植
- 再生医療

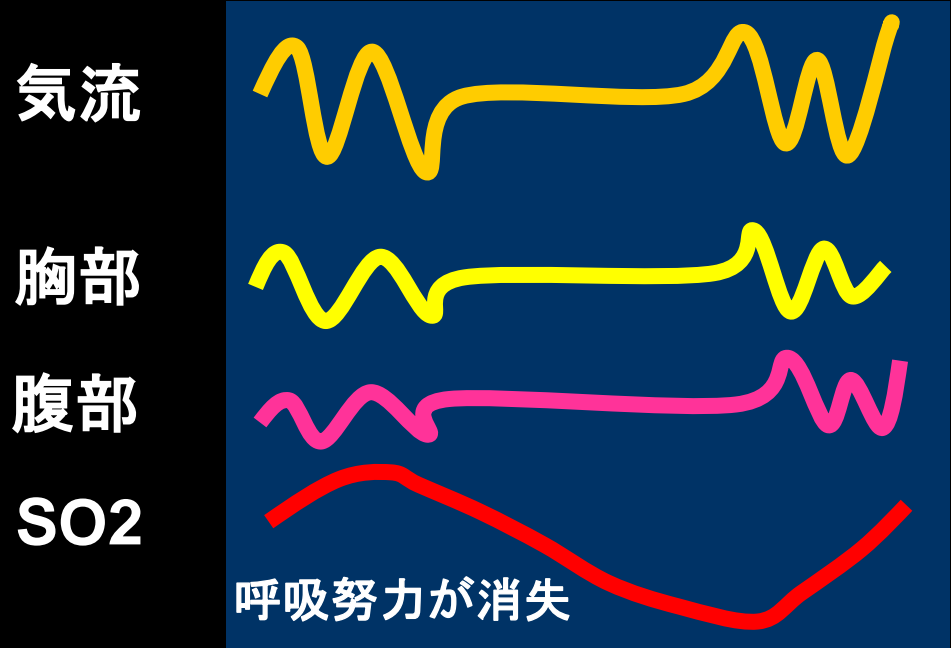
二つのタイプの睡眠時無呼吸

閉塞性睡眠時無呼吸
(OSA:obstructive sleep apnea)



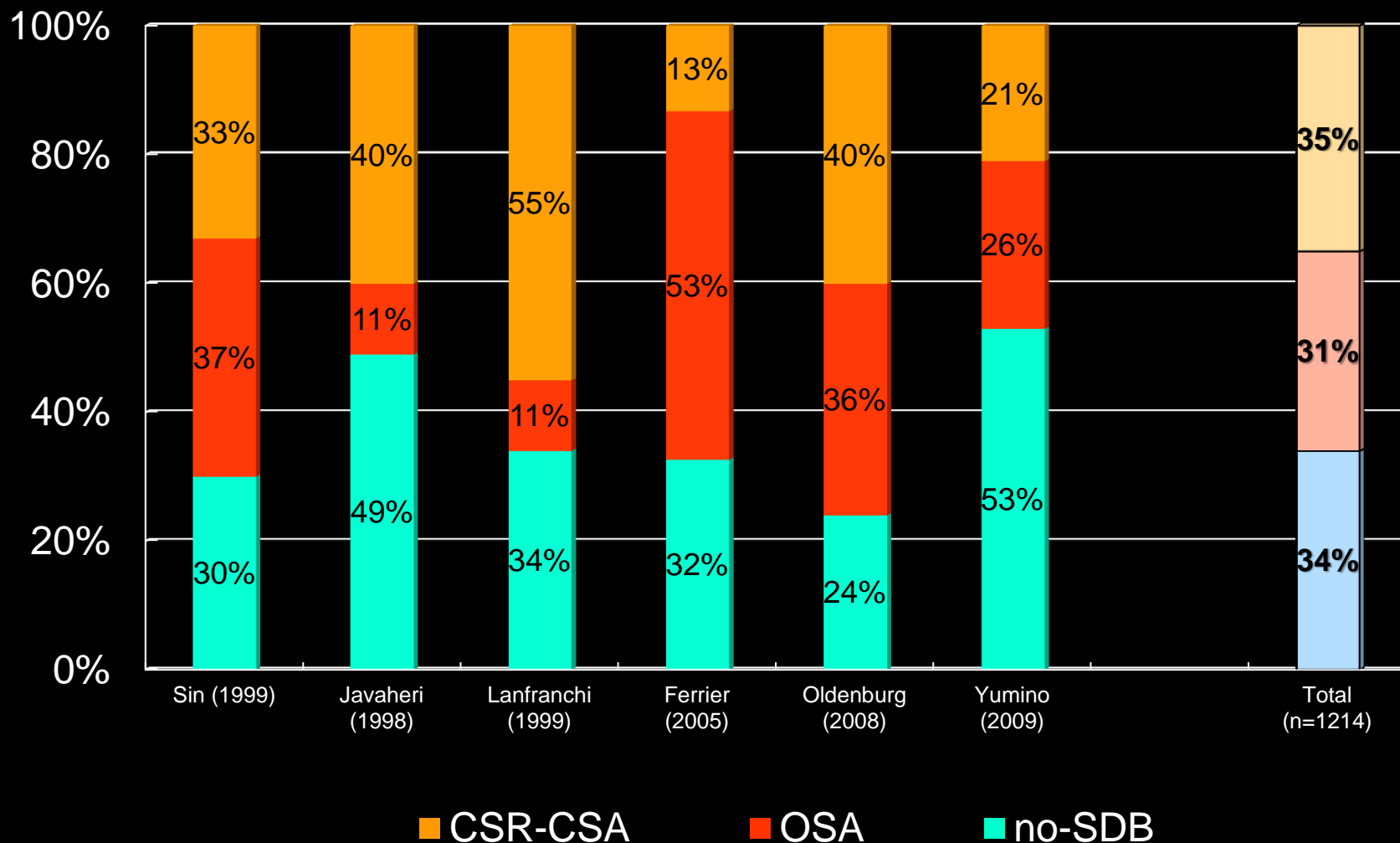
頻度が高い(成人男性の8~10%)
生活習慣病と関連
循環器疾患の発症および増悪に關与

中枢性睡眠時無呼吸
(CSA:central sleep apnea)



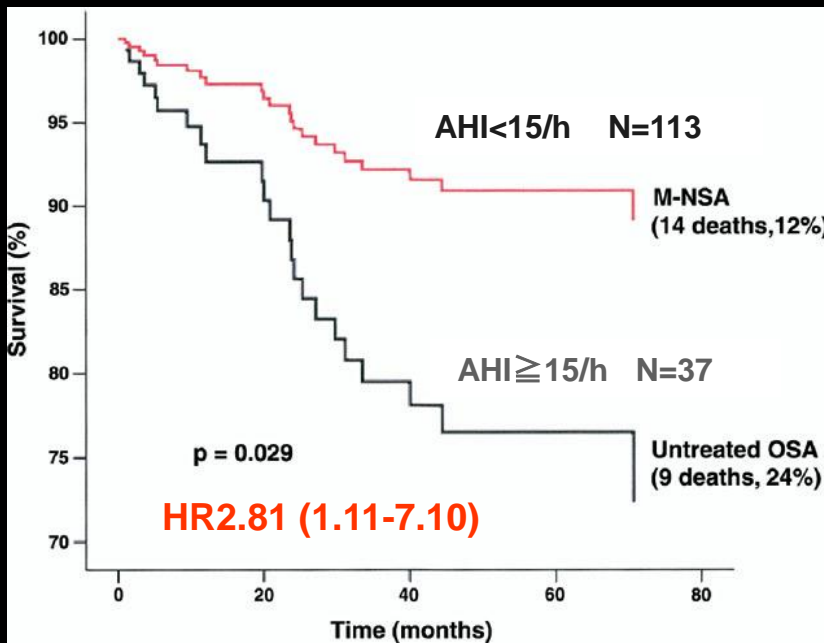
一般住民での頻度低い
心不全の結果起きる
Cheyne-Stokes呼吸(CSR)とあわせて
CSR-CSAと呼ばれることが多い

心不全患者には高率に睡眠時無呼吸を合併する

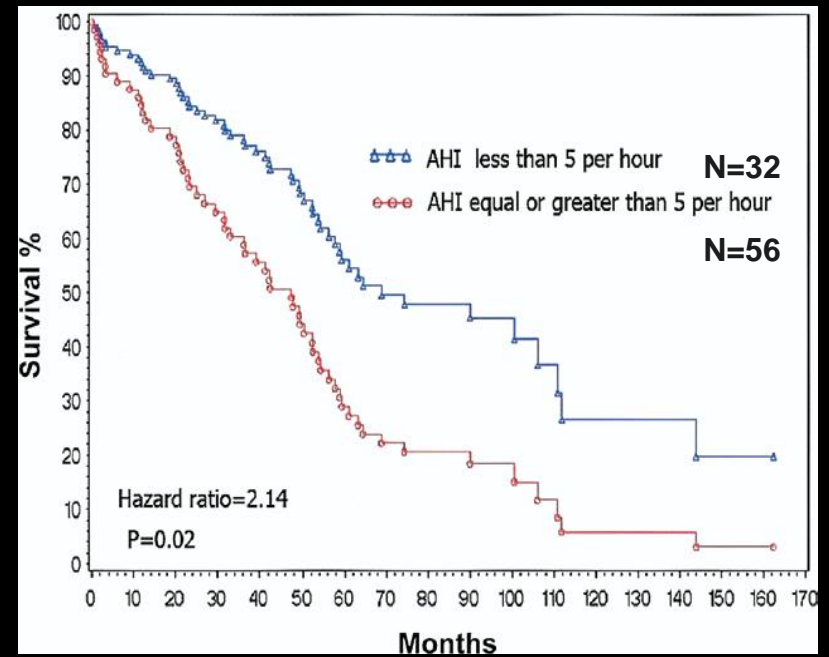


睡眠時無呼吸を合併すると 心不全の予後が悪くなる

閉塞性無呼吸の有無と心不全の予後¹⁾



中枢性無呼吸の有無と心不全の予後²⁾



1) Wang H, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 1625-1631
2) Javaheri S, et al. J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2028-2034

心不全に合併するOSAの治療

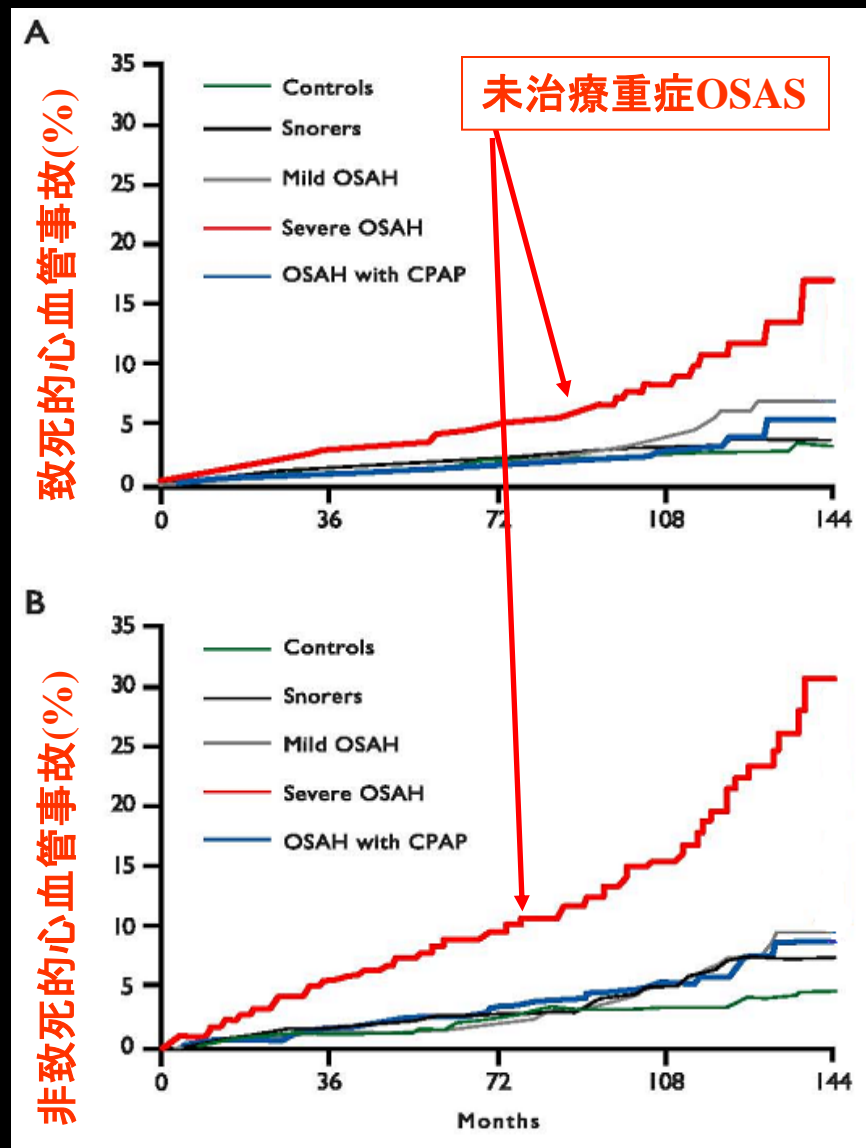
- 心不全自体のガイドラインに準拠した治療
 - とくに利尿薬の適正な使用によるうっ血の解除。
- OSA自体に対してはCPAPが第一選択。
 - これには大きな異論はないはず。

重症閉塞性睡眠時無呼吸患者では 心血管イベントが増加

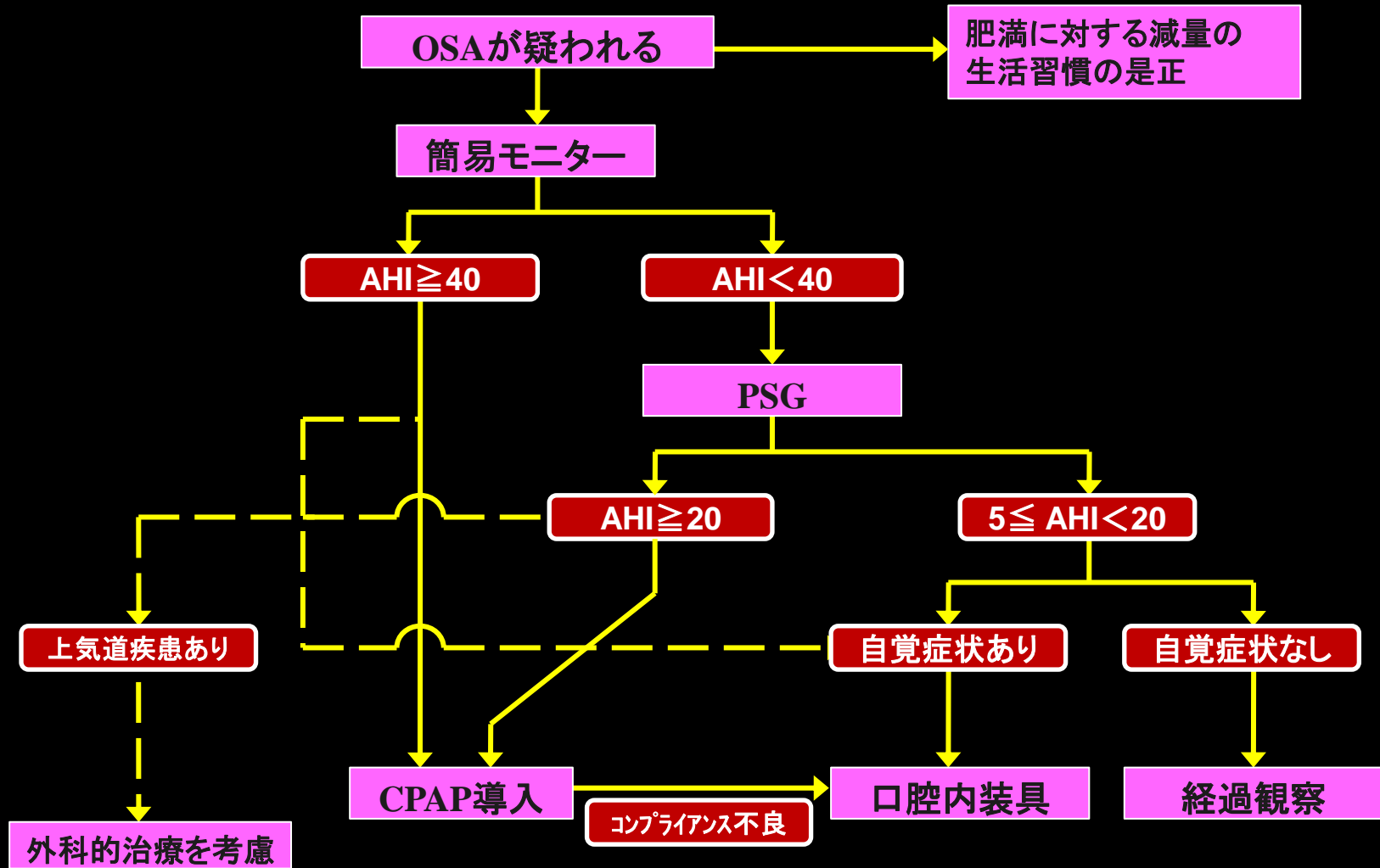
OSASを治療すると心血管イベントが減少し予後は改善する

	n
Controls:	264
Snorers:	377
Mild (-moderate) OSAH:	403
(Untreated) severe OSAH:	235
(Severe) OSA with CPAP:	372

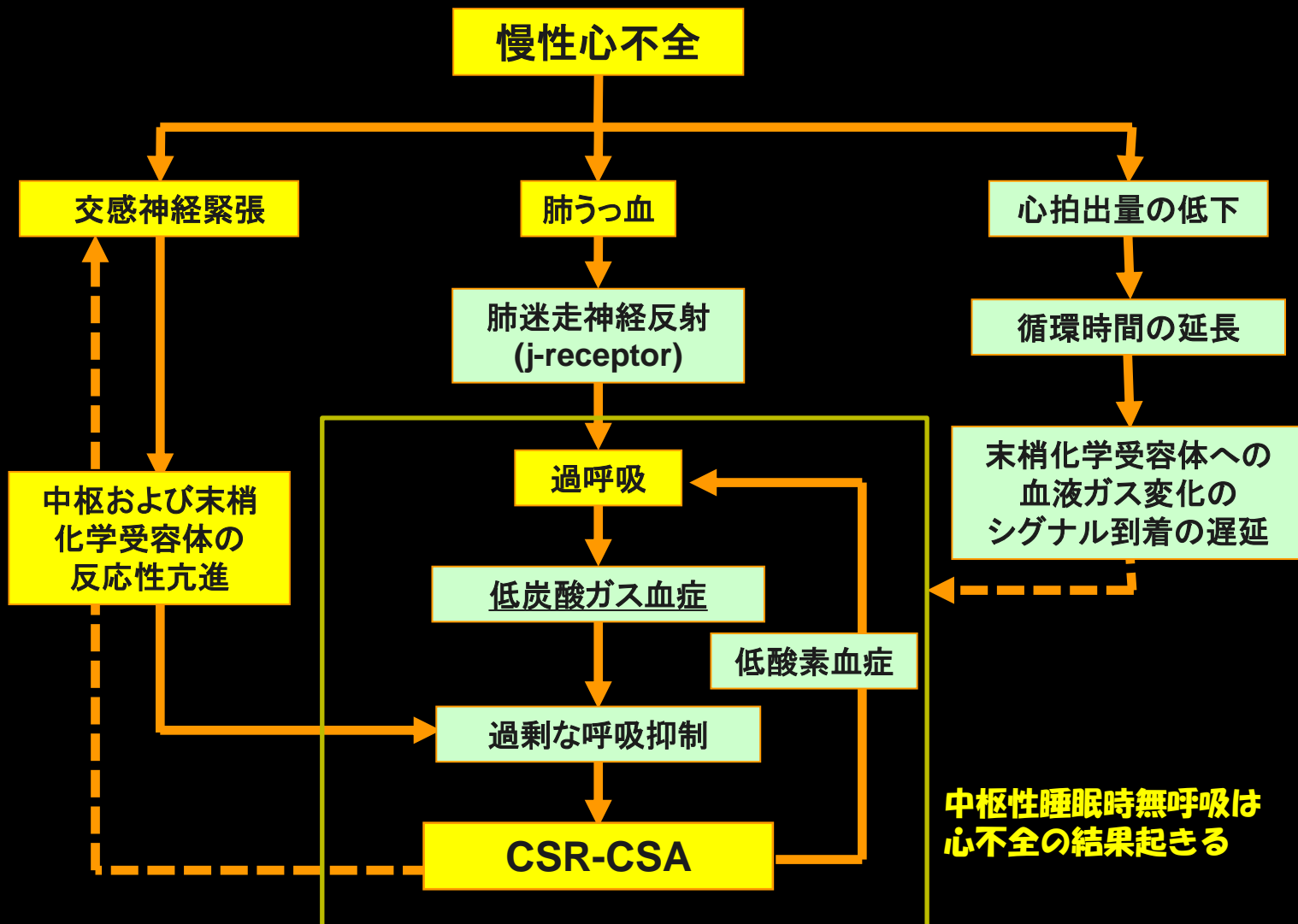
致死的心血管事故 2.87 倍
非致死的心血管事故 3.17倍



保険診療に準じたOSA治療



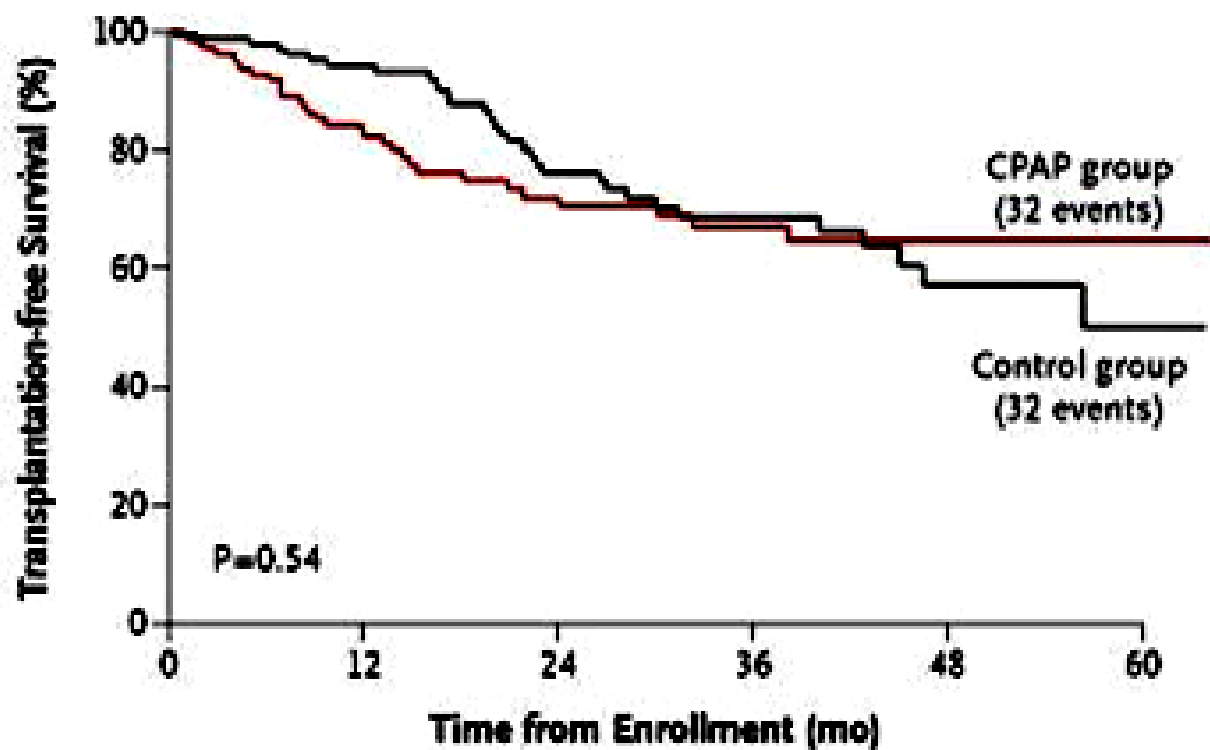
慢性心不全からCSR-CSAへ



CSR-CSAに対する治療

- 心不全に対する治療の強化
 - β遮断薬
 - 心臓再同期療法
- 酸素吸入療法
- CPAP
- N(I)PPV
 - ASV, bi-level PAP

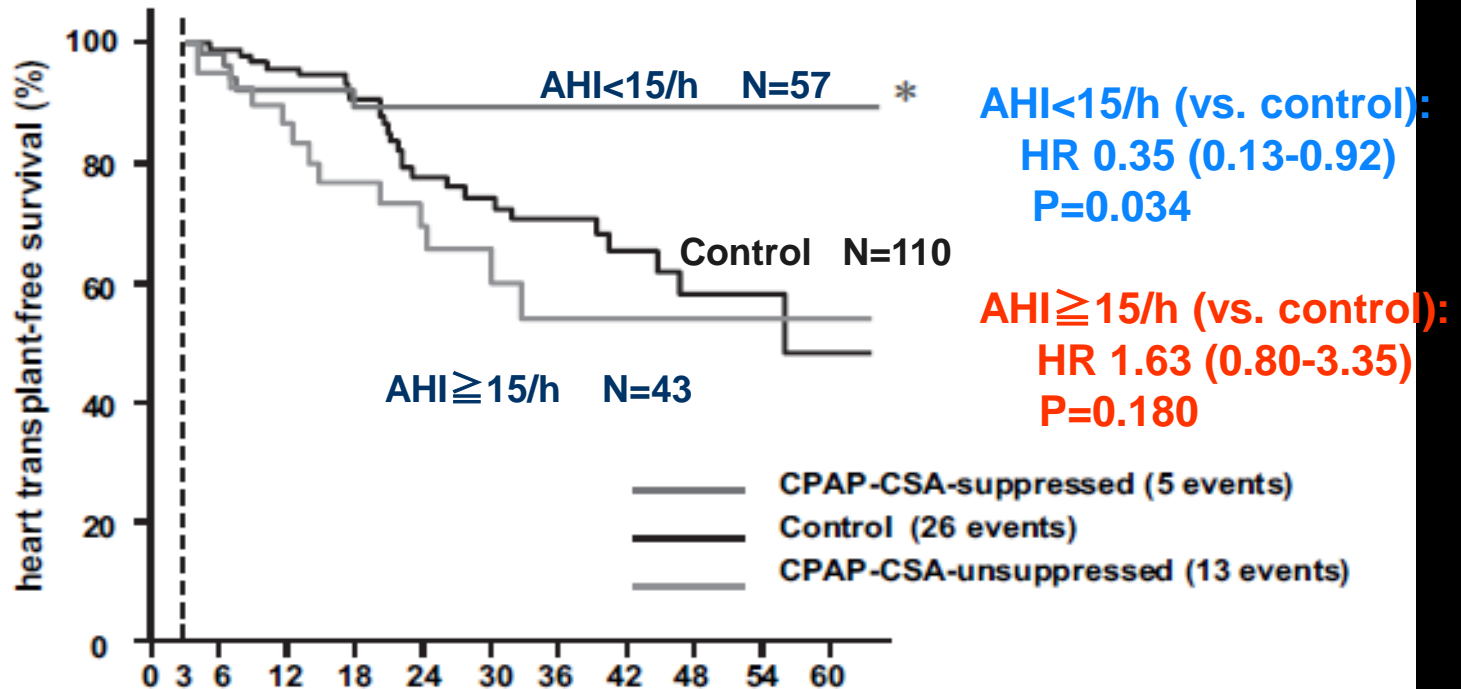
CANPAP: CPAPはCSR-CSA合併心不全の予後を改善できなかった



No. at Risk

CPAP group	128	104	79	59	49	42	33	24	20	12	6
Control group	130	117	96	79	59	46	37	27	19	12	4

CANPAPサブ解析



number at risk

Time from enrollment (mo)

CPAP-CSA-suppressed (n=57)	51	38	31	27	23	21	15	11	7	3
Control (n=110)	99	83	71	50	41	33	22	15	9	3
CPAP-CSA-unsuppressed (n=43)	36	27	22	18	12	9	6	6	4	2

なんで約半数でCPAPでCSR-CSAが良くなったのか？

オートセットCSの登場 (ASV: Adaptive Servo-ventilator)



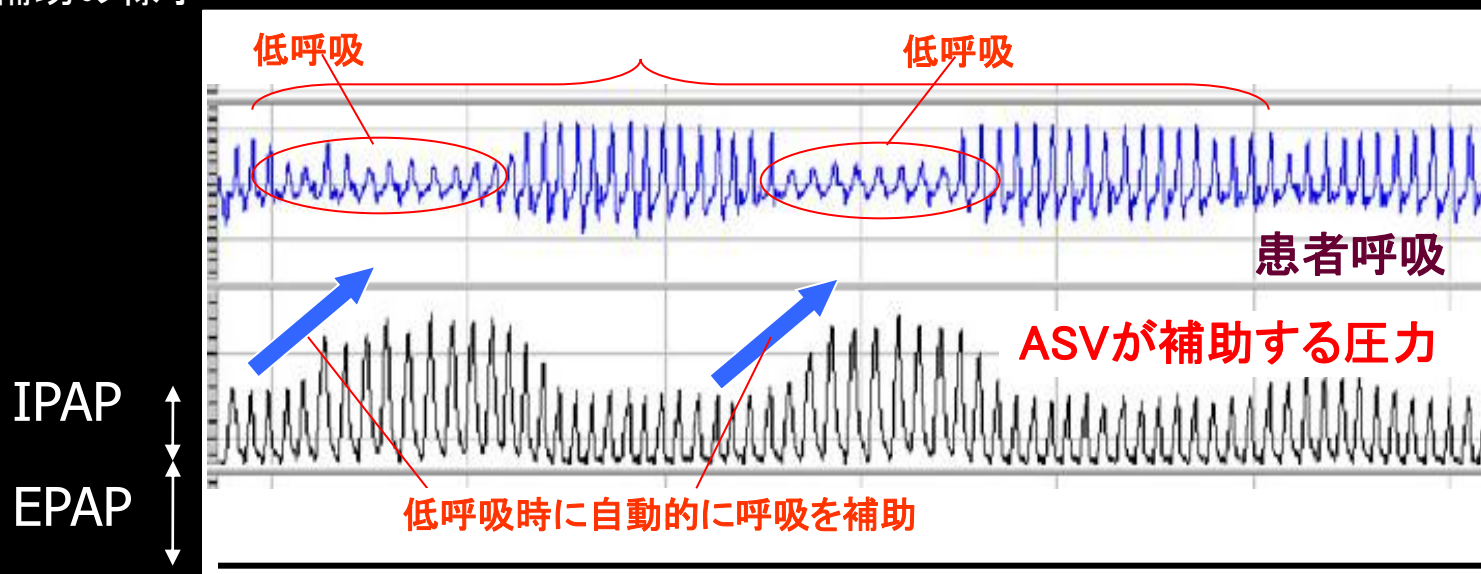
1. 使用目的

自発呼吸の減衰した患者の呼吸を補助する

2. 対象患者(欧米例)

周期性低換気(チェンストークス呼吸)、中枢型睡眠時無呼吸
コンプレックスSAS によって引き起こされる呼吸機能不全を有する心不全患者

3. 呼吸補助の様子

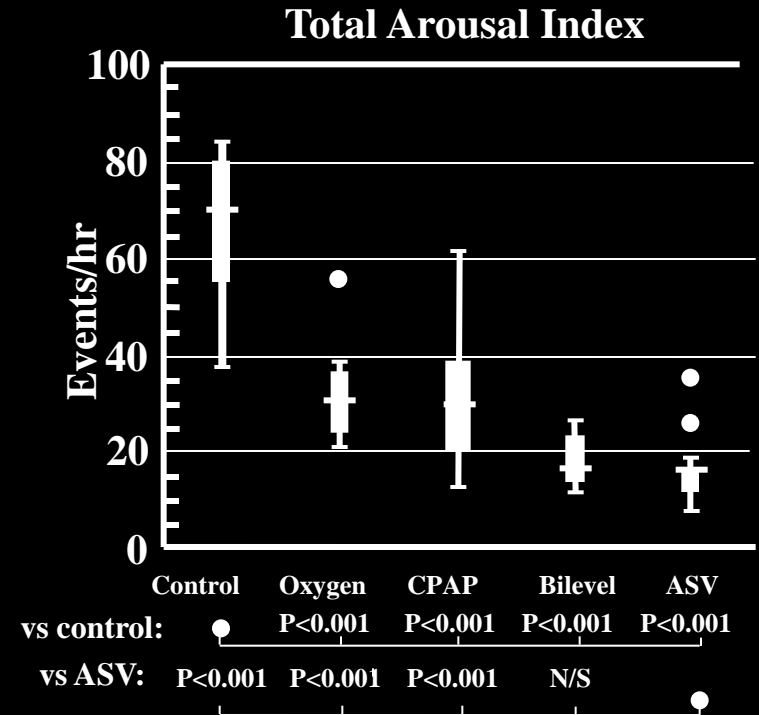
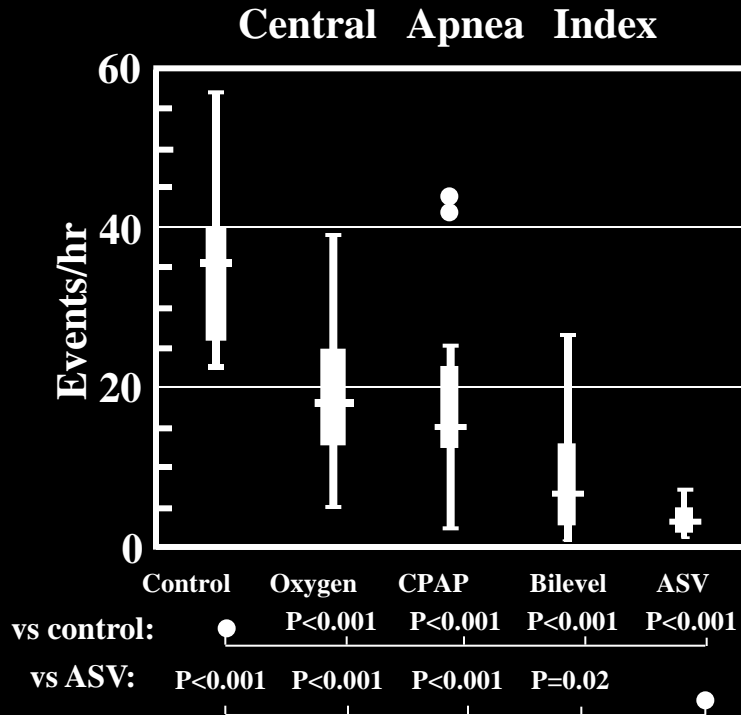


4. 欧米で報告されている医学的有効性

周期性低換気(チェンストークス呼吸)の低減 / 心機能の改善 / QOL向上

CHF患者のCSRに対するオートセットCS(ASV)の治療効果

- 無呼吸指数、覚醒指数に対して、ASV治療が他の治療(O₂、CPAP、Bilevel)と比較して、最も高い改善効果を示した。—

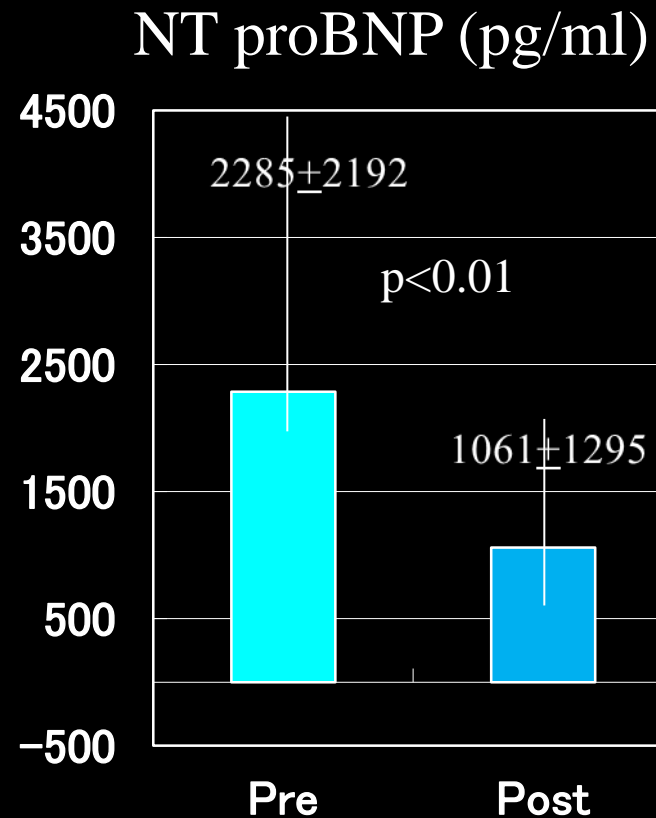
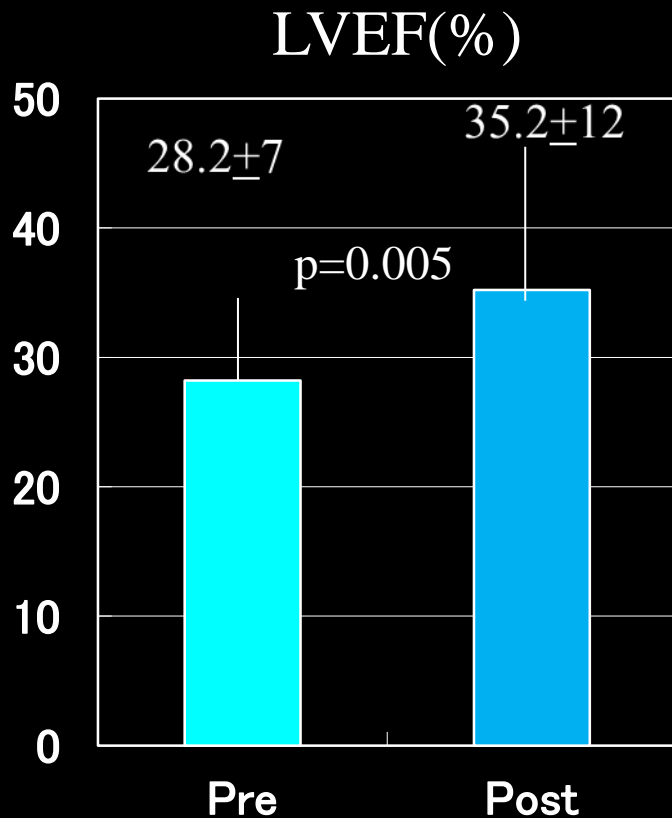


(n = 安定した心不全患者14名、NYHA II-III)

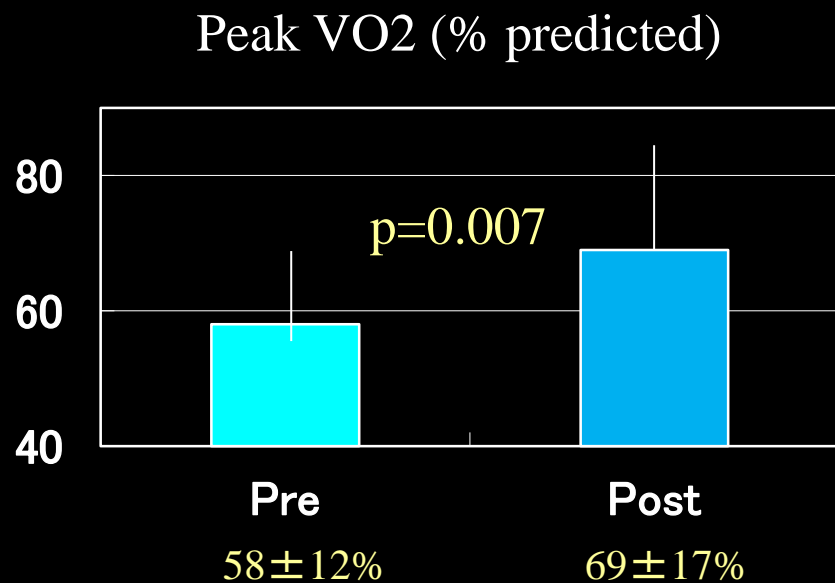
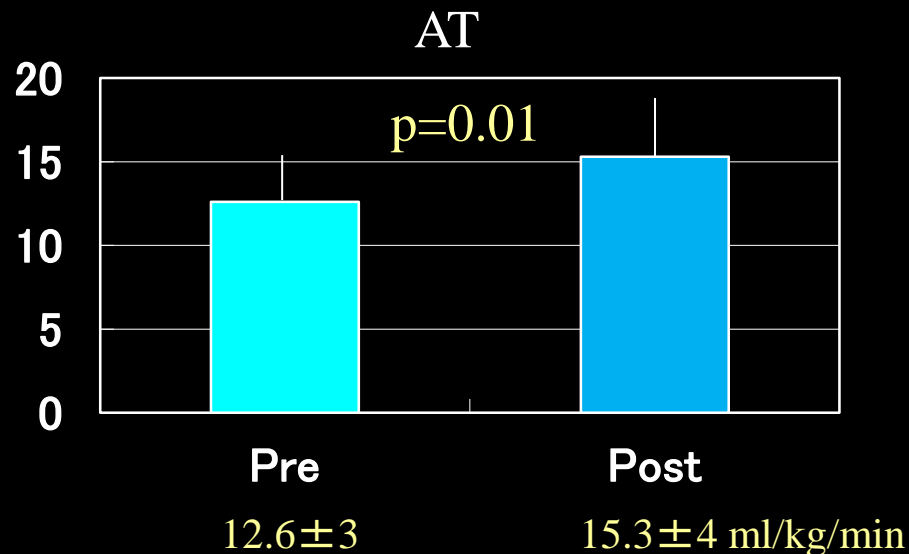
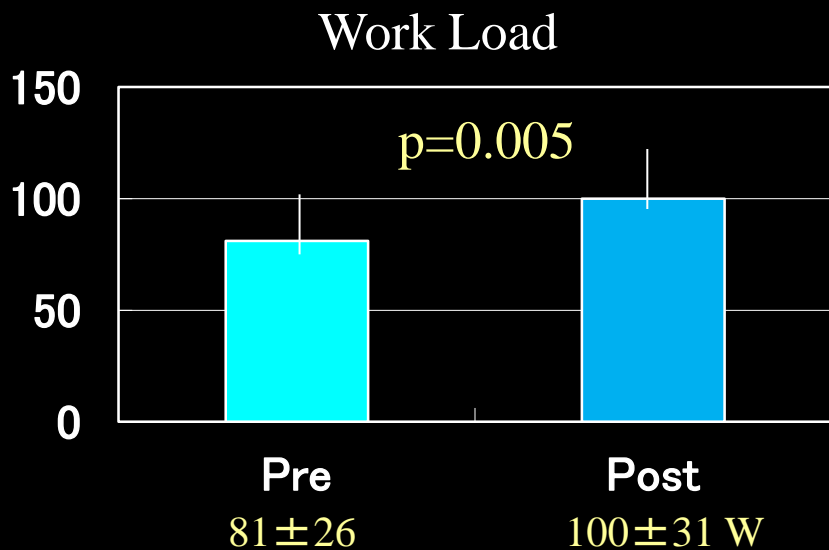
無治療、酸素療法(2L/M)、CPAP(平均圧9.25cmH₂O)、Bilevel(平均I/E: 13.5/5.2cmH₂O)、ASV(平均圧7-9cmH₂O)を1晩ずつPSG下で適用した。

Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration

29 male patients, Age: 63.9 ± 9 years,
NYHA \geq II, left ventricular ejection fraction [LV-EF] \leq 40%),
AHI: Baseline $37.4 \pm 9.4 \rightarrow 3.9 \pm 4 \rightarrow$ Follow-up: 5.8 ± 3.5
(median 5.7 months), $p < 0.001$



Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration

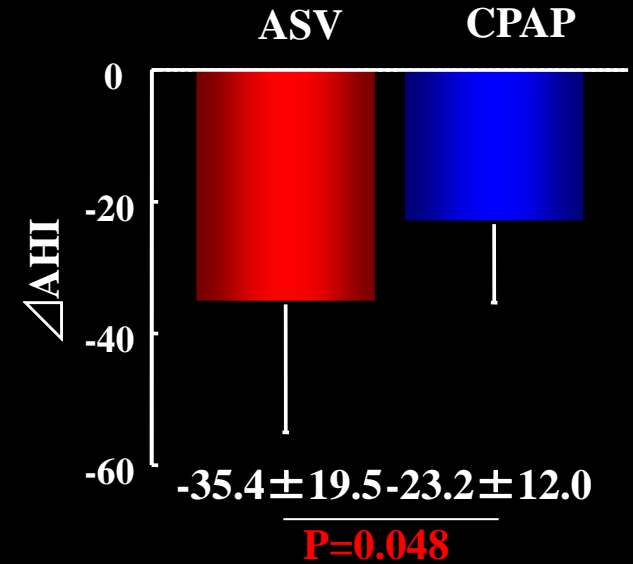
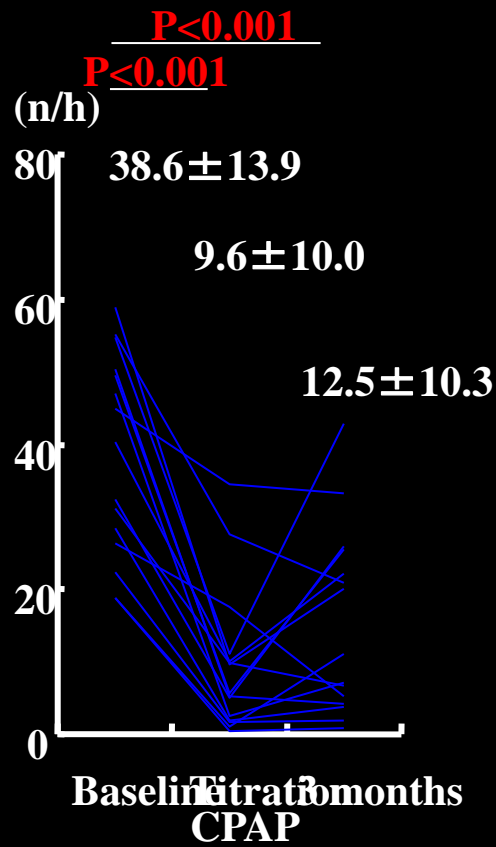
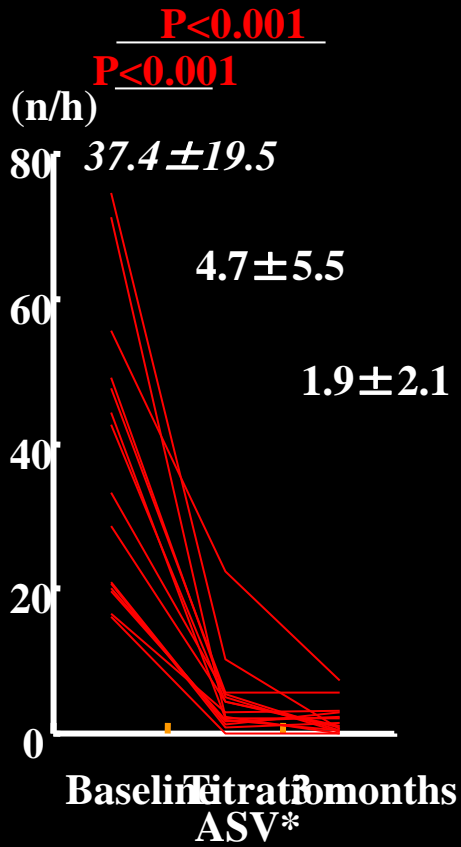


JASV:

CSR-CSAとOSAを同じ割合で合併する心不全患者

Sleep Study	ASV* group (N=16)	CPAP group (N=15)
TST <i>min</i>	341.2 ± 70.0	345.6 ± 61.2
Apnea-hypopnea index /h	36.3 ± 19.4	38.6 ± 13.9
Central events %	53.8 ± 29.3	52.8 ± 28.6
Lowest SO ₂ %	80.6 ± 4.7	80.2 ± 7.7
SO ₂ < 90% % of TST	22.7 ± 30.4	23.0 ± 25.6
Arousal Index /h	40.7 ± 20.4	38.7 ± 13.7
Sleep stage % of TST		
Slow wave sleep	9.5 ± 8.6	9.9 ± 5.1
Rapid eye movement sleep	10.7 ± 7.3	11.7 ± 4.4

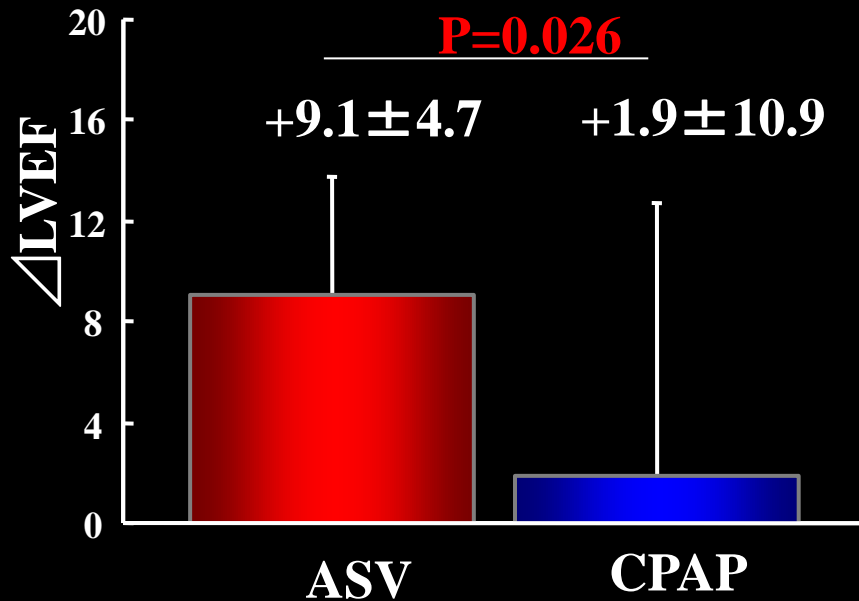
ASV*: この臨床試験で用いたのはいわゆる
automated servo ventilation



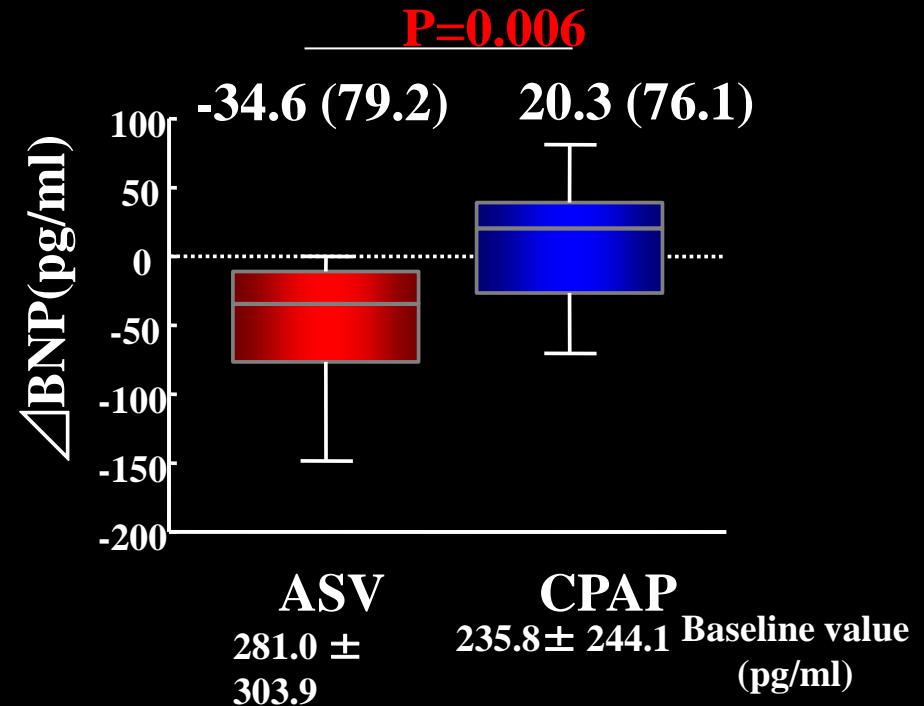
* Flow triggered type (HEART PAP®)

JASV : CSR-CSAとOSAが共存する心不全患者におけるASVの効果

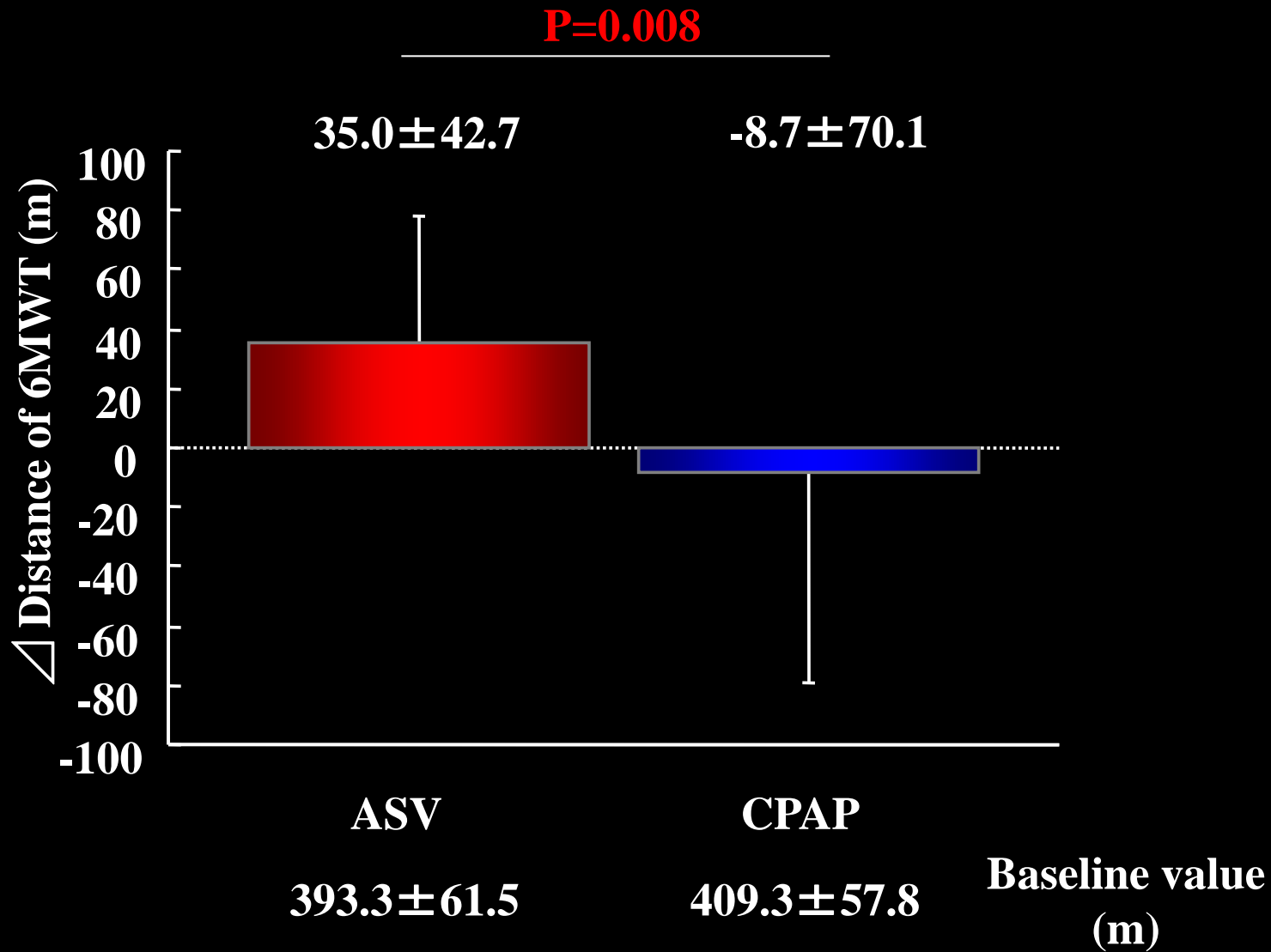
△ LVEF



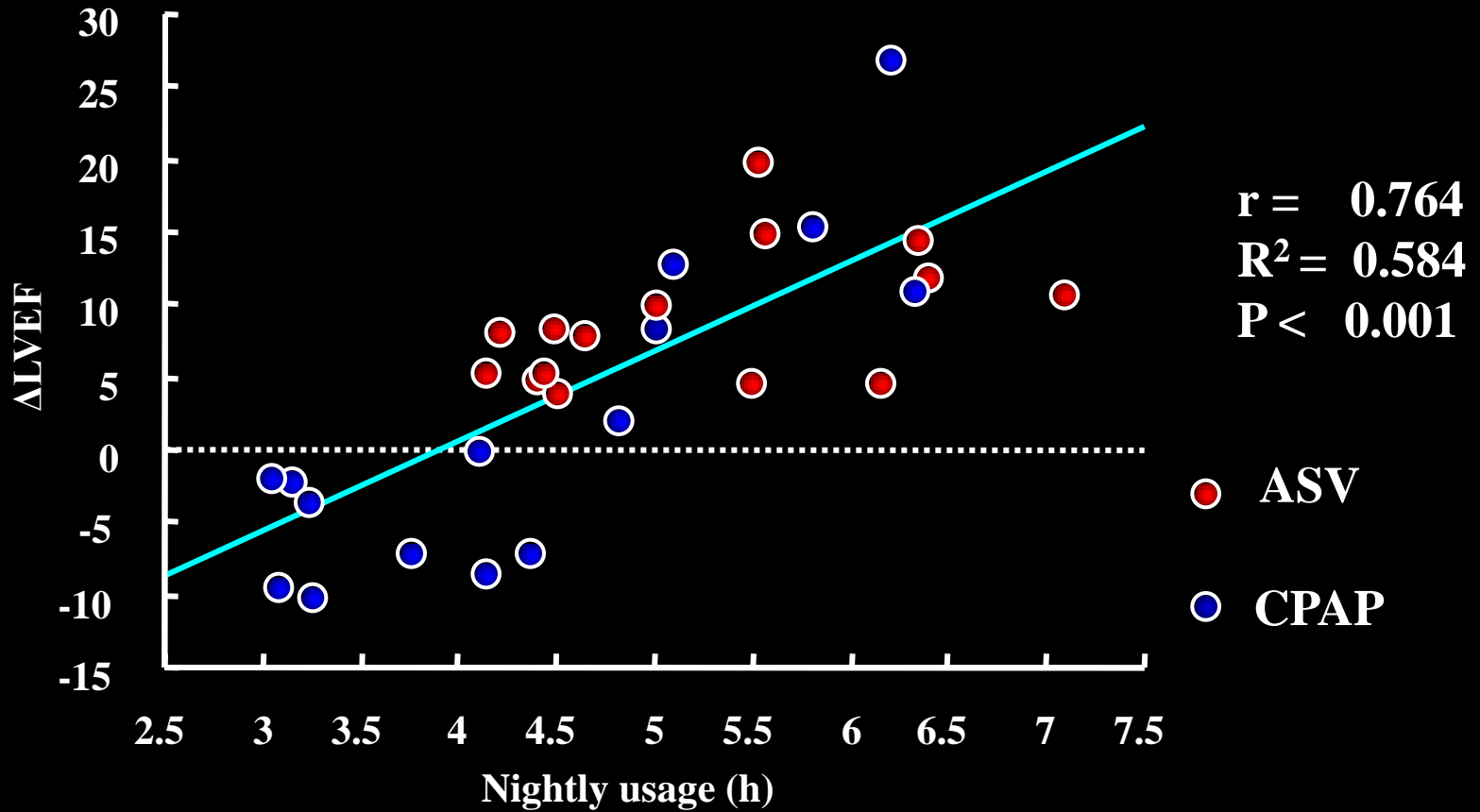
△ BNP



JASV: Δ Distance of 6MWT



△ LVEF & 平均使用時間



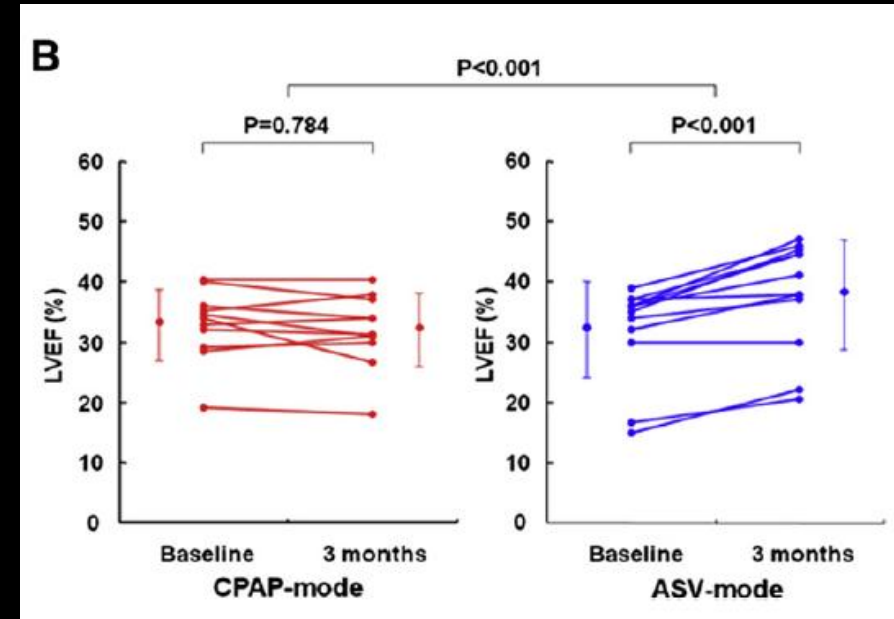
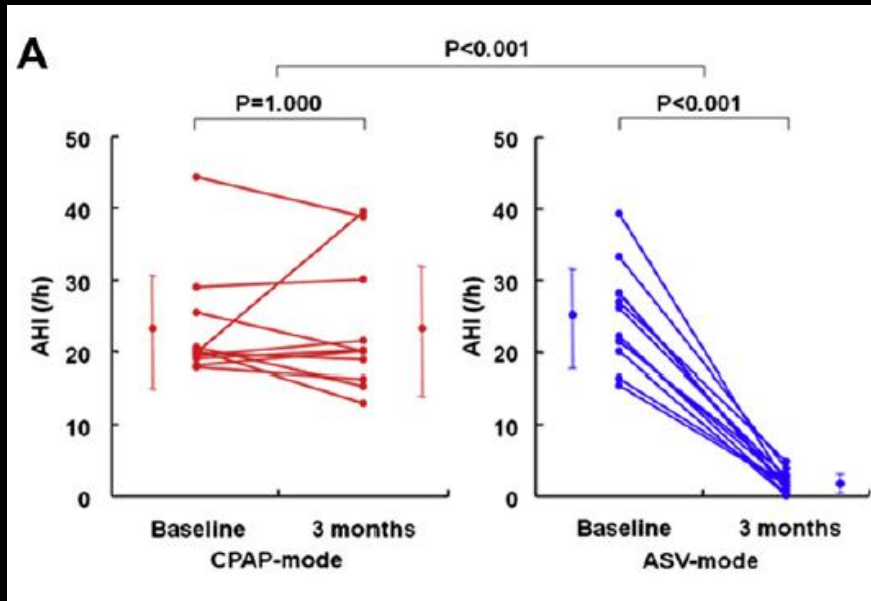
Adaptive Servo-Ventilation in Cardiac Function and Neurohormonal Status in Patients With Heart Failure and Central Sleep Apnea Nonresponsive to Continuous Positive Airway Pressure

CSR-CSAを伴う心不全患者

CPAPでAHI<15とならなかつた23例をCPAP継続群とASV群に無作為割り付け

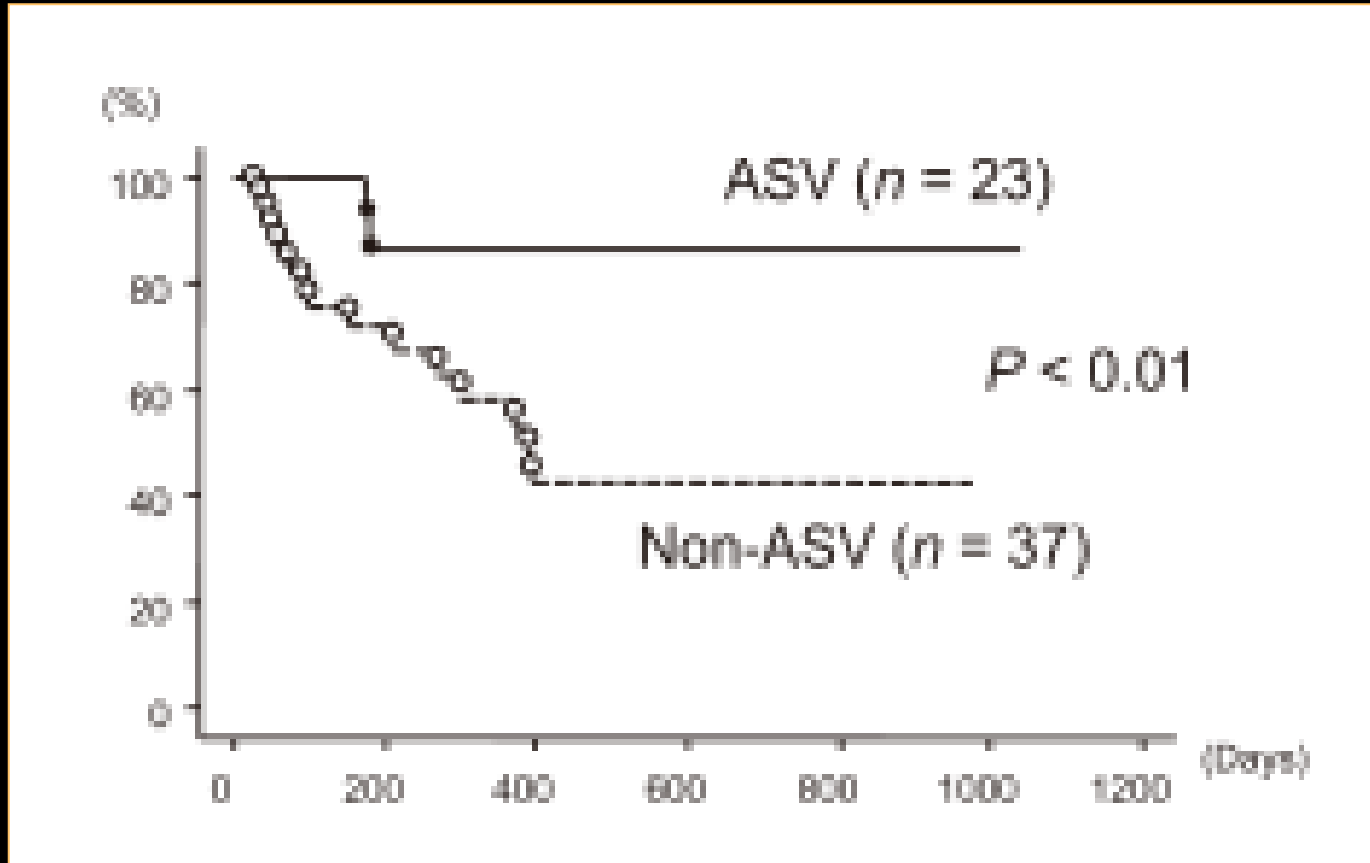
AHI

LVEF



ASVはCheyne-Stokes呼吸合併心不全患者の 予後を改善する

心臓死または再入院



平均LVEF 38.7 AHI 36.8

SDBに対するASVの効果

- 心不全のタイプに関係なく他の陽圧呼吸および酸素吸入に比べてもっとも強力に中枢性無呼吸を改善する。
- CSR-CSA患者において
 - LVEF増加、BNPは低下。
 - 運動耐容能を改善。
 - QOLを改善。
 - 予後を改善?(大規模臨床試験が進行中)

心不全症例

心不全治療の最適化

ACE阻害薬/アンジオテンシンII受容体拮抗薬
β遮断薬
利尿薬
抗アルドステロン薬
心臓再同期療法
外科的治療 etc

心不全に合併する睡眠呼吸障害の治療アルゴリズム

循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2008-2009年度合同研究班報告)

循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン
Guidelines for Diagnosis and Treatment of Sleep Disordered Breathing in Cardiovascular Disease (JCS 2010)

簡易計によるSDBスクリーニング

OSAが疑われる

CSR-CSAが疑われる

OSA治療へ

PSG

AHI < 15

AHI ≥ 15

経過観察

CPAPタイトレーション*

AHI < 15

AHI ≥ 15

忍容性良好

忍容性不良

CPAP療法継続

ASVまたはBilevel PAPタイトレーション

AHI < 15

AHI ≥ 15

忍容性良好

忍容性不良

ASV、Bilevel PAP療法継続

あり

OSA混在

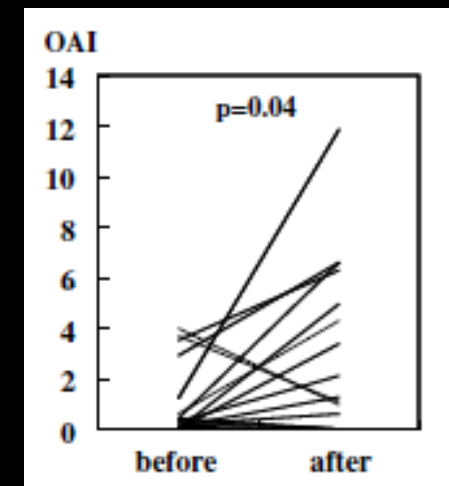
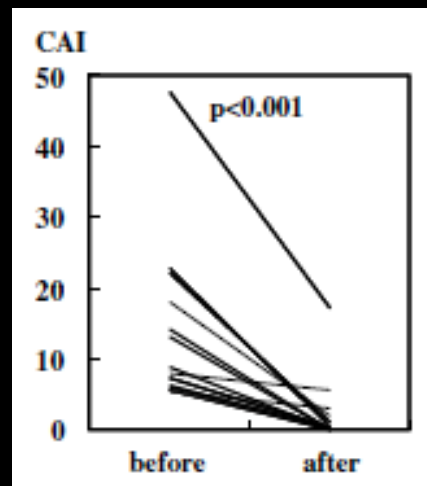
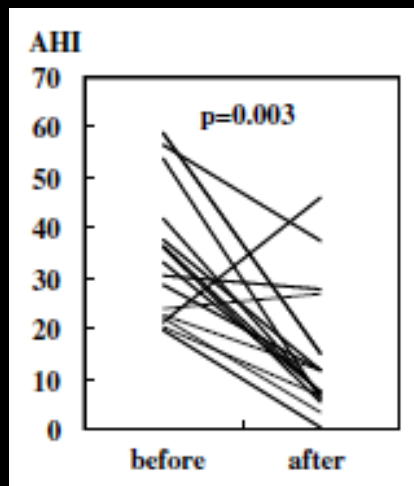
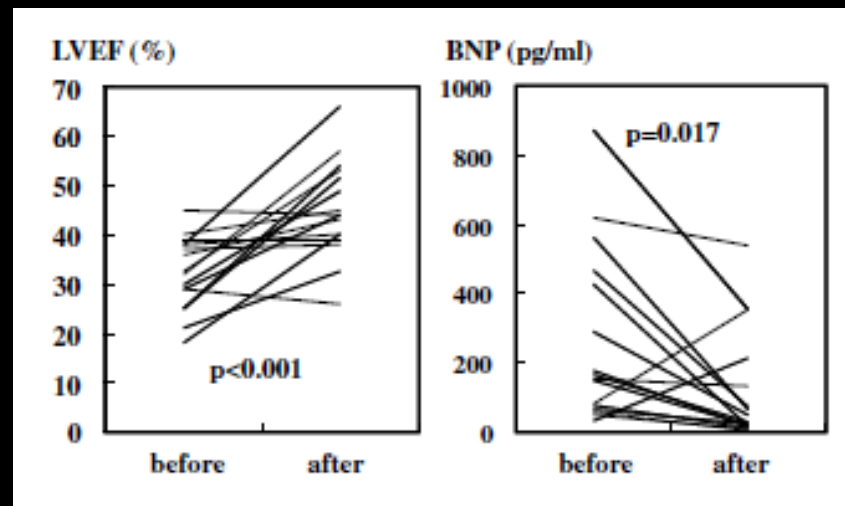
なし

夜間酸素療法の適応を満たす

夜間酸素療法

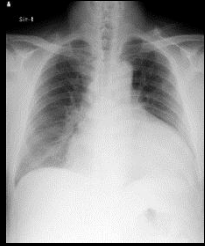
心不全に合併するCSR-CSAには
心不全自体の治療が基本

Carvedilol Reduces the Severity of Central Sleep Apnea in Chronic Heart Failure

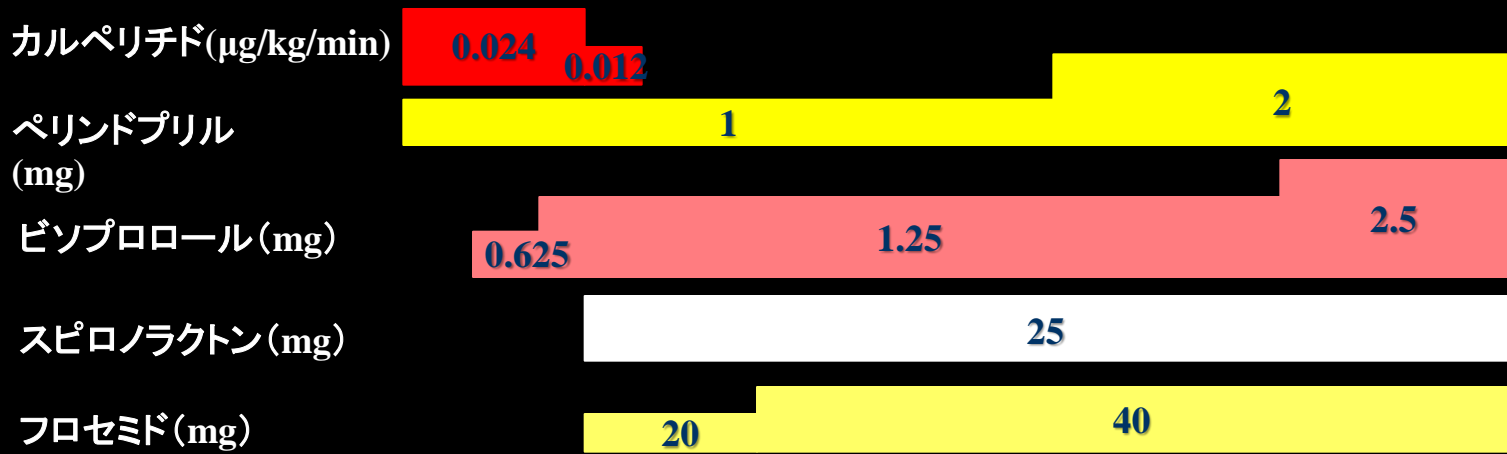
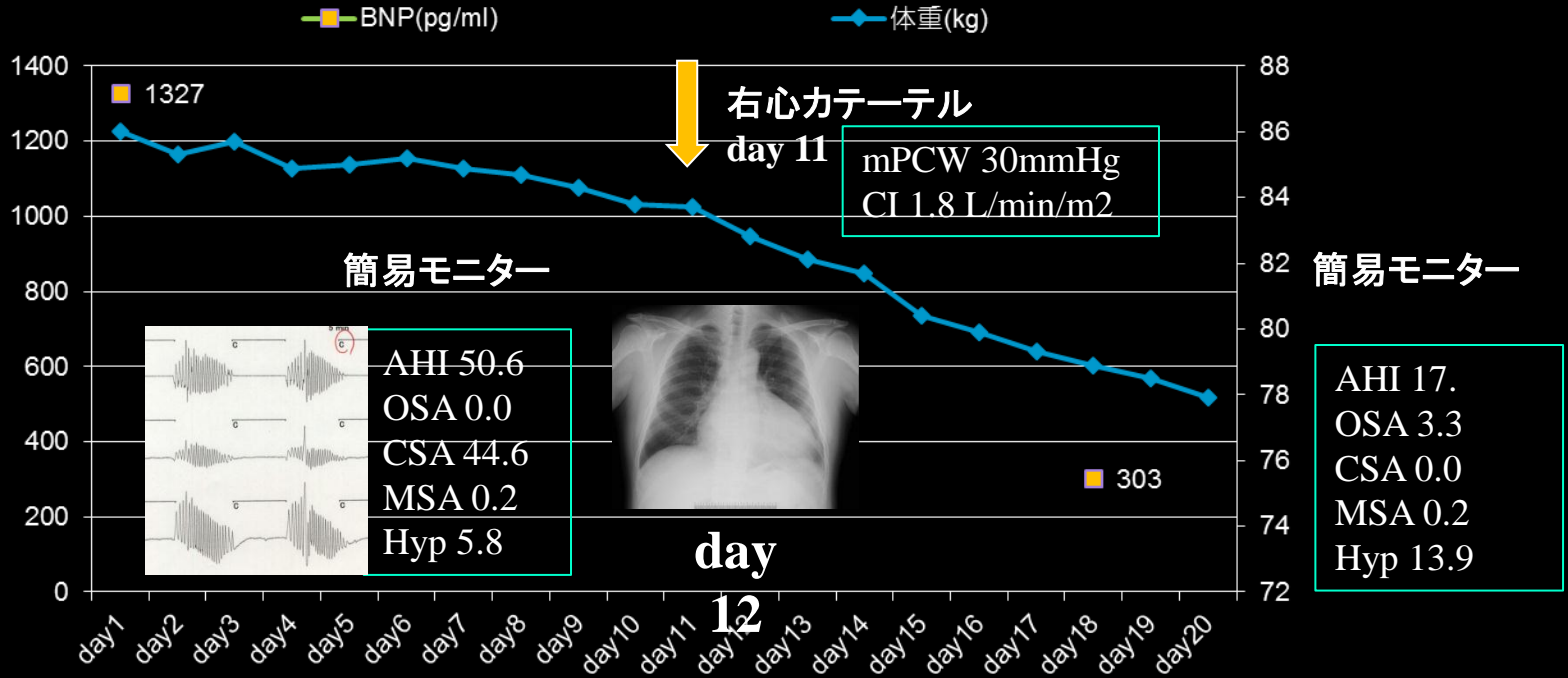


Carvedilol導入によって左心機能が改善。同時にCSR-CSAも改善

臨床経過



day 1



CSR-CSAに対するASV治療には 定期再評価が必要

- CSA-CSRは心不全の結果として起きる病態であり、心不全の改善とともに軽快する。
- したがってCSR-CSAの治療目的にASVを用いる場合は、心不全の改善とともにその適応を再評価する必要がある。

ASV

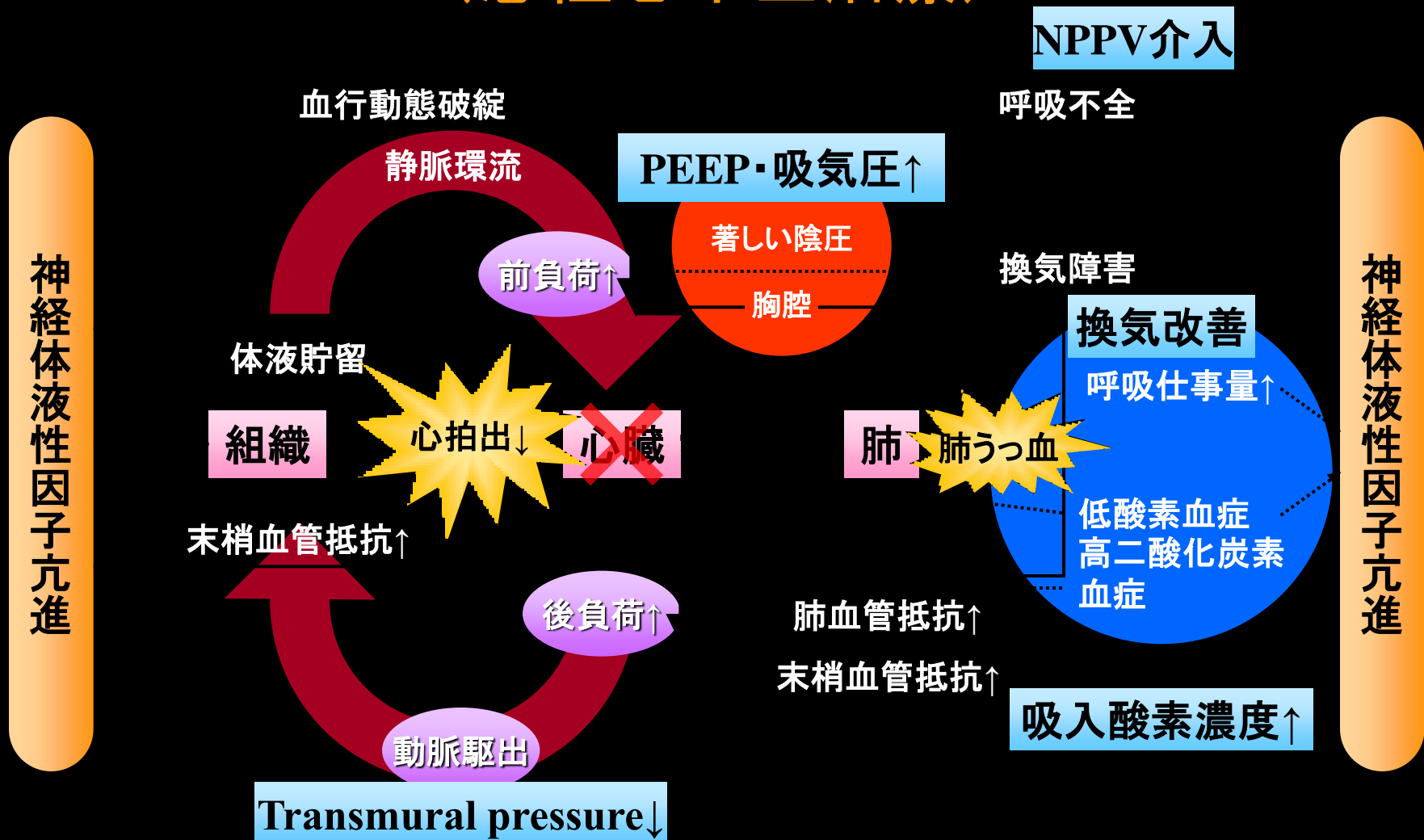
beyond SDB treatment

ASVの積極的適応の可能性

CCU	一般床	自宅
・中等度以上のCSAをターゲットとしたASV		
	内科治療最適化	ASV
・急性期をすぎても肺うっ血が高度(CSAの有無にかかわらず)		
	ASV	
・重症心不全のルーチン治療として(CSAの有無にかかわらず)		
	ASV	
・急性期CPAP, BiPAPからの移行		
CPAP/ BiPAP	ASV	
・急性期からCPAP/NIPPVの代用として使用		
ASV		

急性心不全(急性心原性肺水腫)

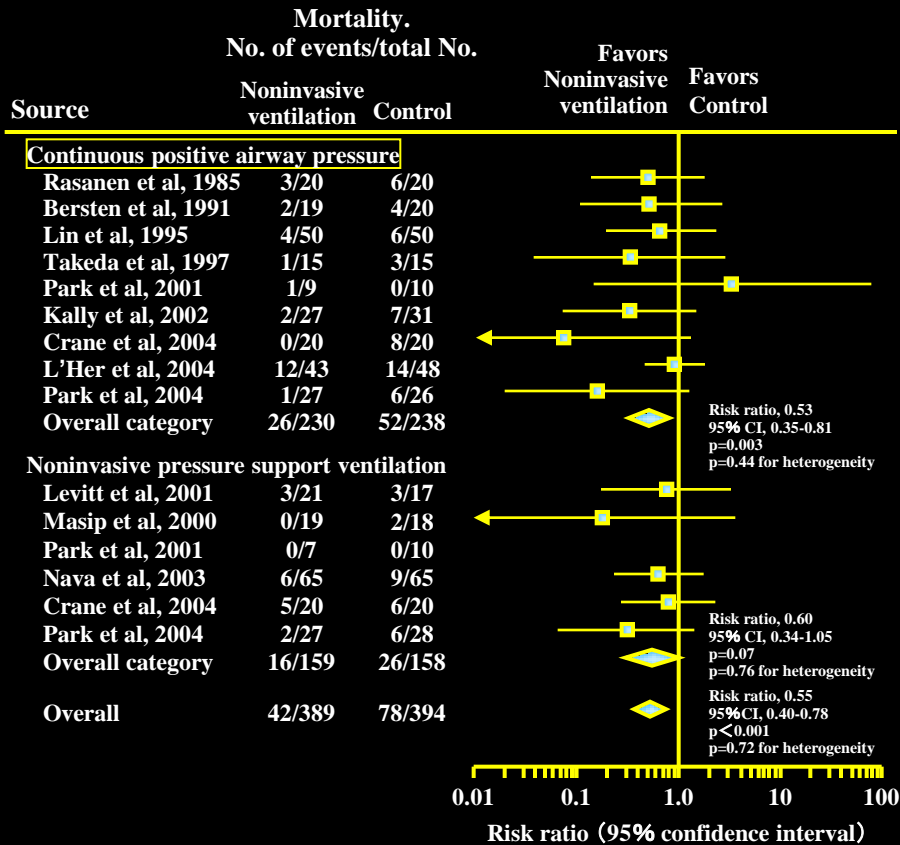
NPPVの作用機序 (急性心不全治療)



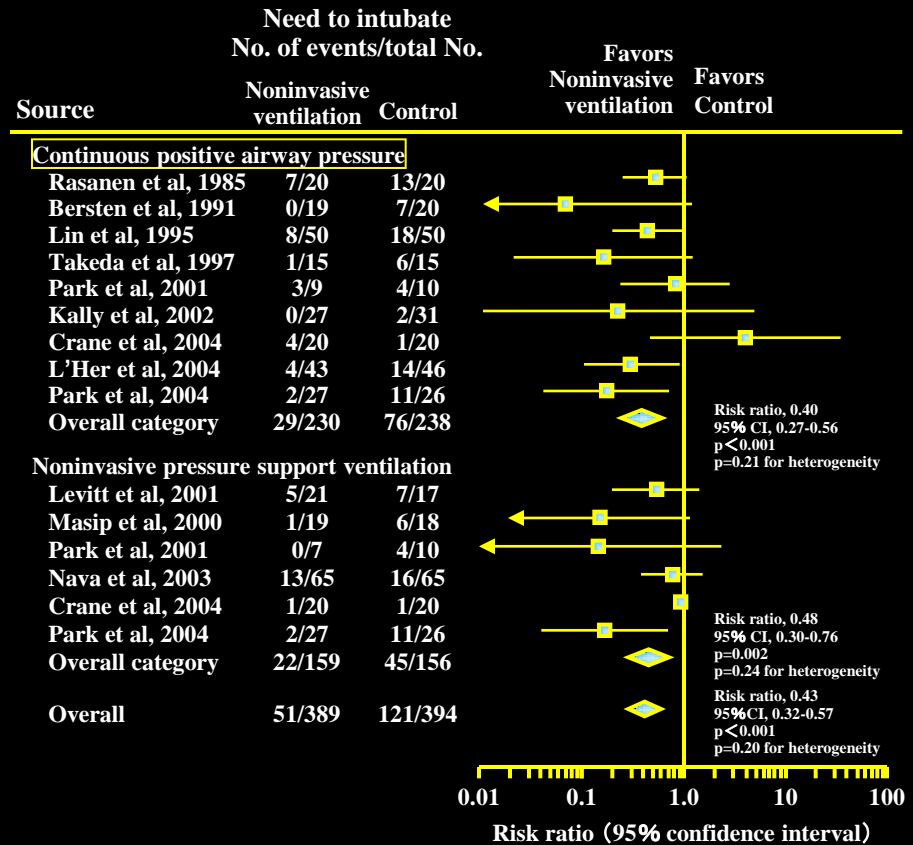
Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema

- CPAPもNPPVも急性心原性肺水腫の予後を改善し、挿管の必要性も減らした

Effects of noninvasive ventilation on death



Effects of noninvasive ventilation on need to intubate



Data markers are proportional to the amount of data contributed by each trial.

日本循環器学会 急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）

治療 急性心不全における呼吸管理

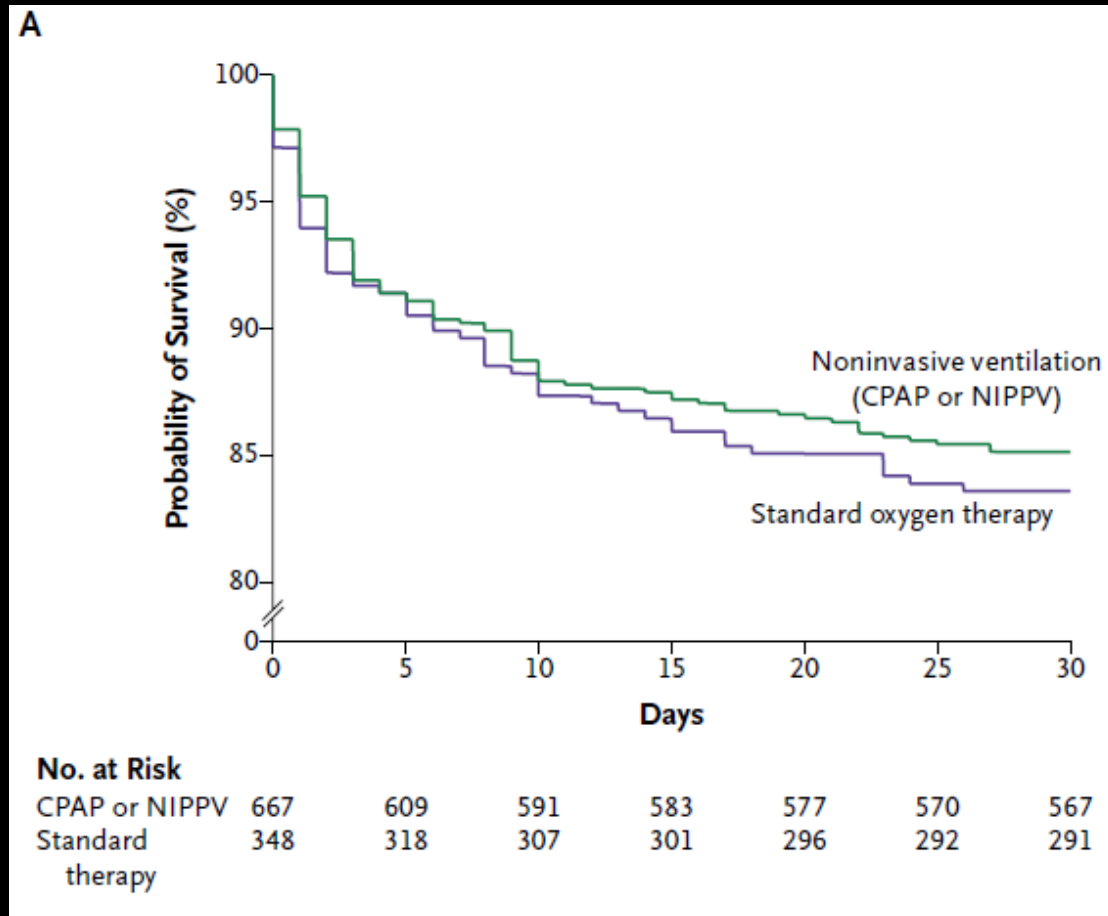
- クラス I

- 酸素投与で無効の場合のNPPV:レベルA

5 急性心不全の初期対応 3. 治療 ①呼吸管理

“鼻カニューレやフェイスマスクを用いた酸素投与でも改善されない頻呼吸、努力呼吸、低酸素血症は密着型のマスクによるNPPVを即座に開始する。最初からNPPVによる呼吸管理を適応してもよい。”

3CPO



Odds ratio: 0.97, 95%CI]:0.63 to 1.48; p= 0.87)

3CPO

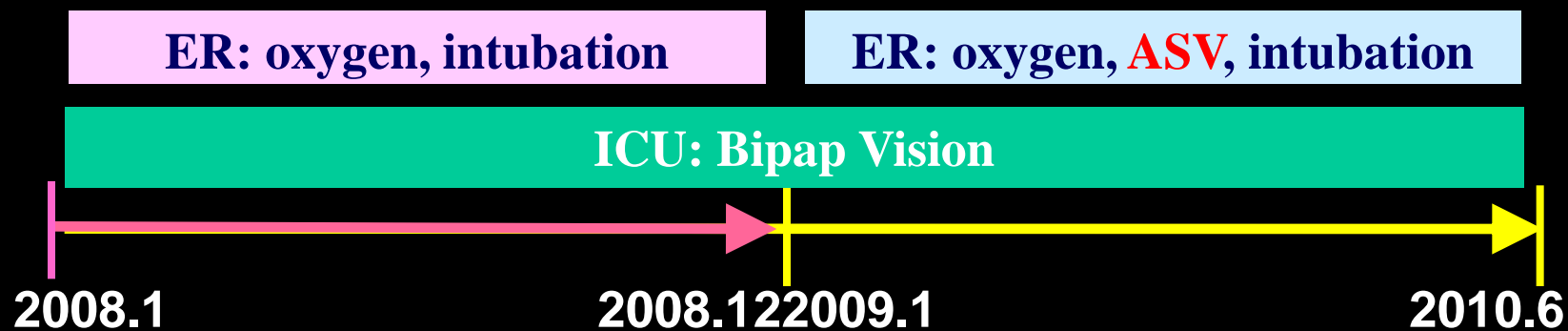
Variable	Standard oxygen treatment (n=367)	CPAP (n=346)	NIPPV (n=356)	All patients (n=1,069)	p value†
Initial treatment-% of patients					
Nitrates	93	88	91	90	0.11
Diuretics	90	89	89	89	0.89
Opioids	55	50	49	51	0.31
Inspired oxygen-L/min	12±4	12±4	12±4	12±4	0.44
Ventilation mode					
Standard treatment	367	346	356	1,069	
Completed	367	346	356	1,069	
Not completed	0	1	5	6	
Reason for not completing assigned treatment -no. (%)‡					
Patient discomfort	1 (0.3)	18 (5.2)	30 (8.4)	49 (4.6)	<0.001
Worsening arterial blood gas values	26 (7.1)	10 (2.9)	15 (4.2)	51 (4.8)	0.03
Respiratory distress	31 (8.4)	5 (1.4)	12 (3.4)	48 (4.5)	<0.001
Other	18 (4.9)	24 (6.9)	29 (8.1)	71 (6.6)	0.21

CPAPやNIPPVの治療継続困難の理由としては患者の不快感が多かった

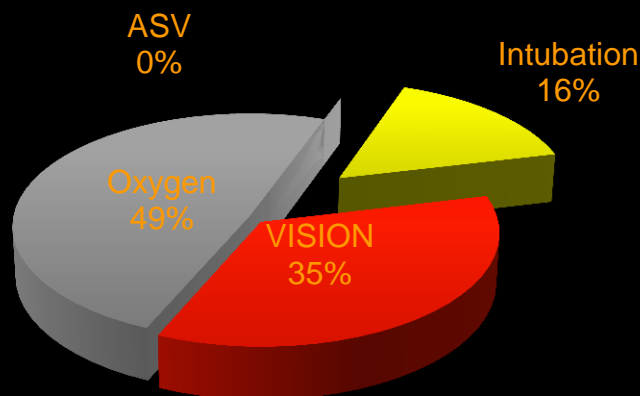


* Plus-minus values are means±SD. CPAP denotes continuous positive airway pressure, and NIPPV noninvasive intermittent positive-pressure ventilation.
 † p values are for the comparison among the three groups. ‡ Data were missing for six patients. § Data were missing for 14 patients.
 ¶ A patient may have had more than one reason for not completing the assigned treatment.

ERにおけるASVの心不全急性期使用は うっ血性心不全患者の気管内挿管を回避できるか？

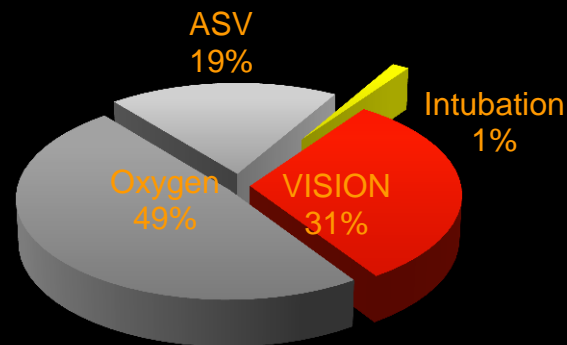


Group A (n=51)




■ Intubation ■ VISION ■ Oxygen ■ ASV

Group B (n=68)



■ Intubation ■ VISION ■ Oxygen ■ ASV

急性心原性肺水腫治療におけるASV (BiPAP/CPAPとの比較)

- 簡便である。
 - コンプライアンスが良好。
- 
- 初期治療として有用
 - ただし効果判定を早期に行い無効の場合はCPAP/bilevel-PAPへの切り替え、気管挿管を行う。
 - CPAP/bilevel-PAP離脱へのつなぎとしても有用

急性心原性肺水腫にASVを使用する際の問題点

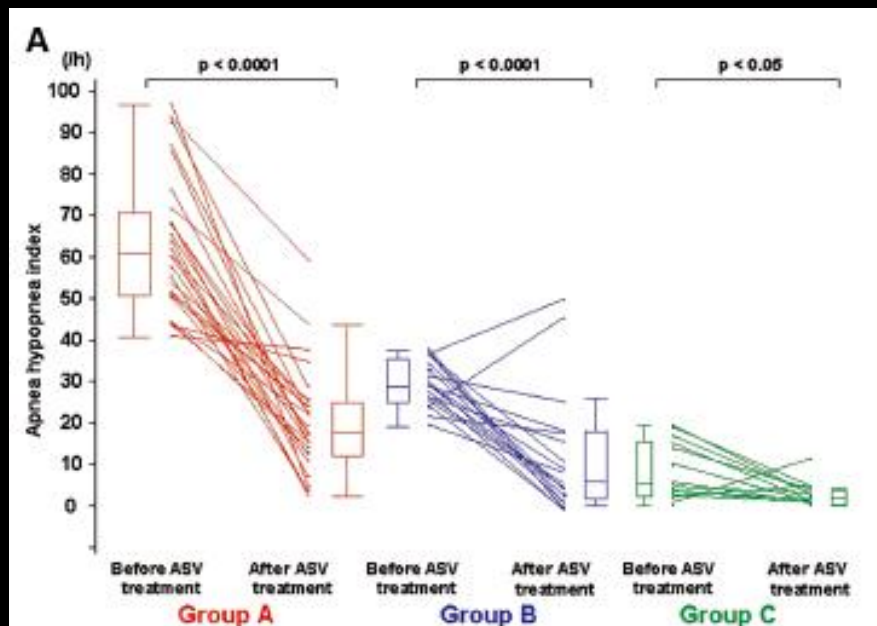
- 酸素濃度を正確に調節できない。
 - 酸素濃度の上限は約50%。
- CO₂排出効果はbilevel-PAPに劣る。
- 本来急性心原性肺水腫にはCPAPで十分である。
 - CPAP/bilevelPAPには豊富なエビデンスがある
- ASVがCPAP/bilevel-PAPよりも有効であるというエビデンスはない。
- 急性心原性肺水腫に対するASVとCPAPの randomized trialが必要。

慢性心不全に対するASV

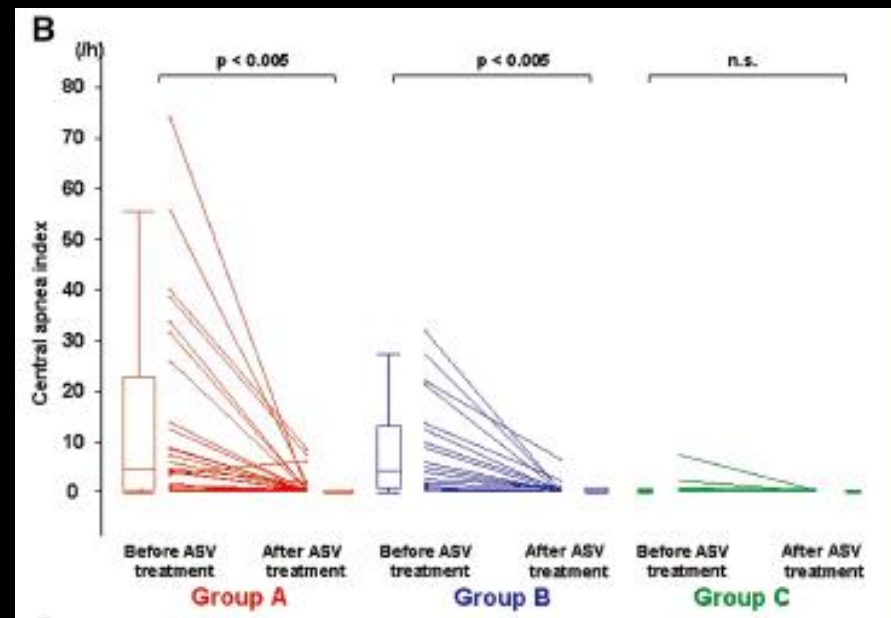
睡眠呼吸障害の程度にかかわらず ASVは心不全を改善する

6 months treatment with ASV

AHI



CAI



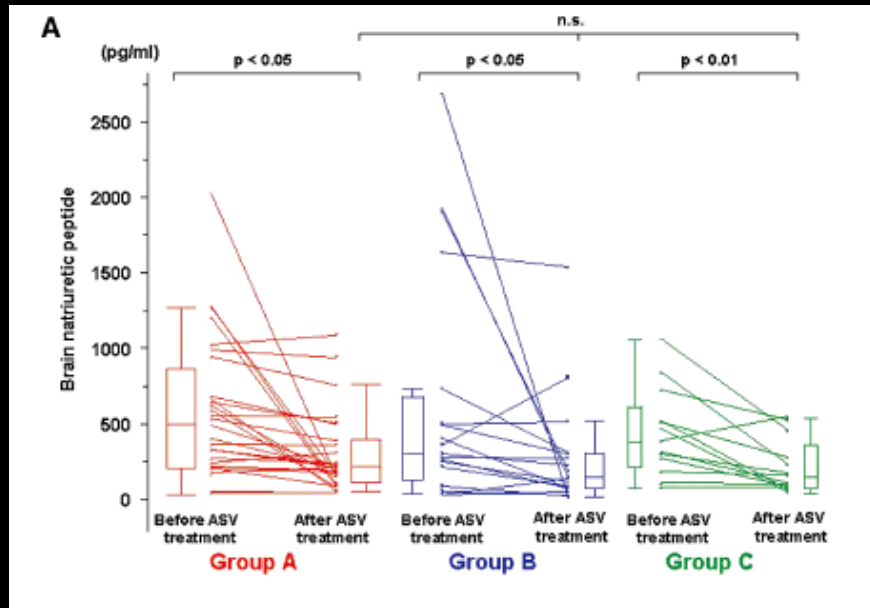
Group A: 28 patients with AHI $\geq 40/h$ (62.9 ± 16.2)

Group B: 20 patients with $40/h > \text{AHI} \geq 20/h$ (30.7 ± 5.6)

Group C: 13 patients with AHI $< 20/h$ (8.9 ± 7.1)

睡眠呼吸障害の程度にかかわらず ASVは心不全を改善する

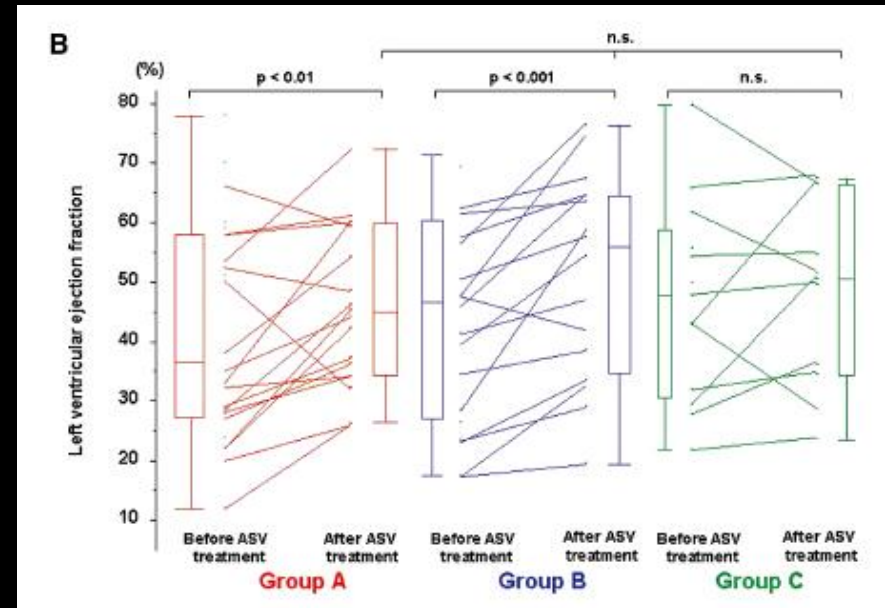
BNP



changes in BNP level:

group A, -313 ± 480 pg/ml
group B, -401 ± 801 pg/ml
group C, -225 ± 240 pg/ml
P=0.69

EF

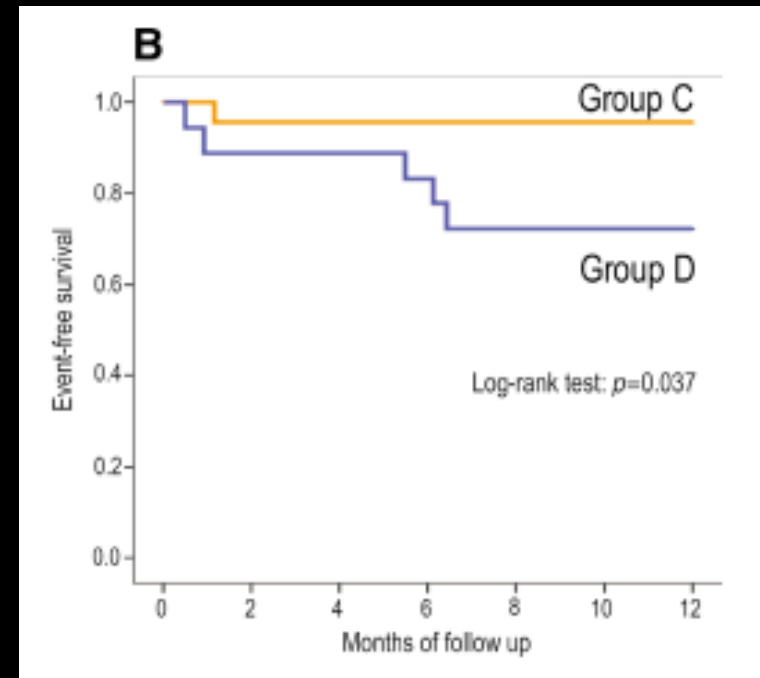
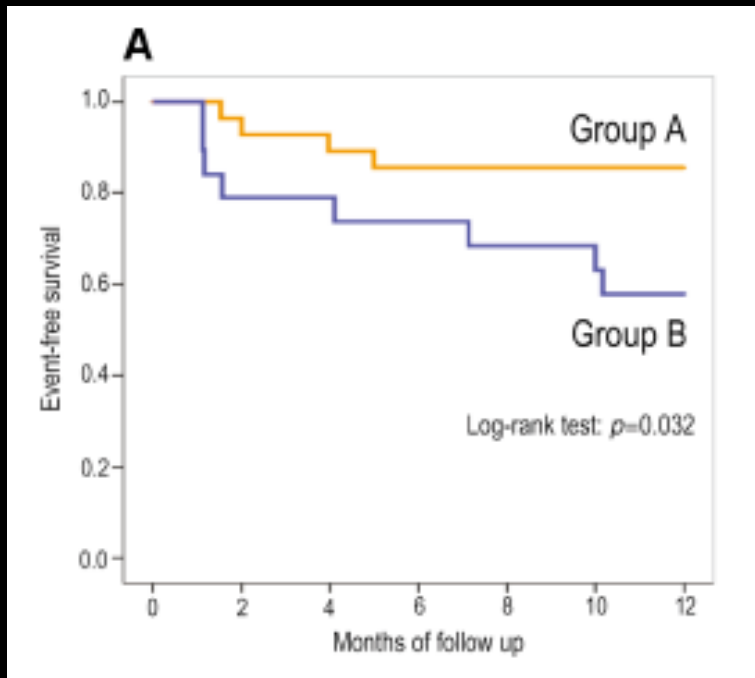


changes in LVEF level:

group A, $8.5 \pm 11.3\%$
group B, $10.5 \pm 9.6\%$
group C, $2.4 \pm 12.4\%$
P=0.17

心不全患者の短期予後にたいするASVの効果

Primary endpoint: death or hospitalization because of HF
moderate-to-severe SDB **non-to-mild SDB**

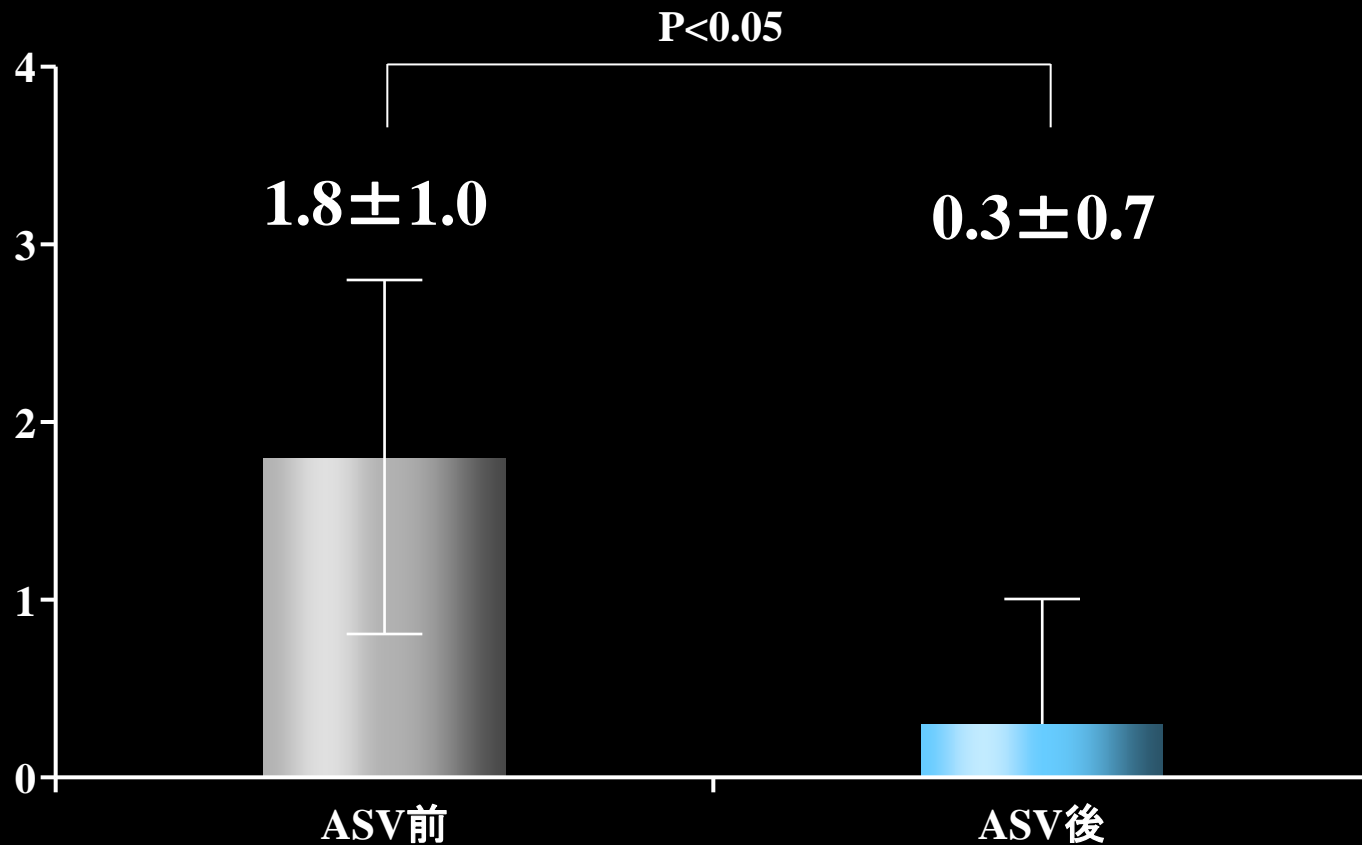


— ASV-treated — non-ASV-treated

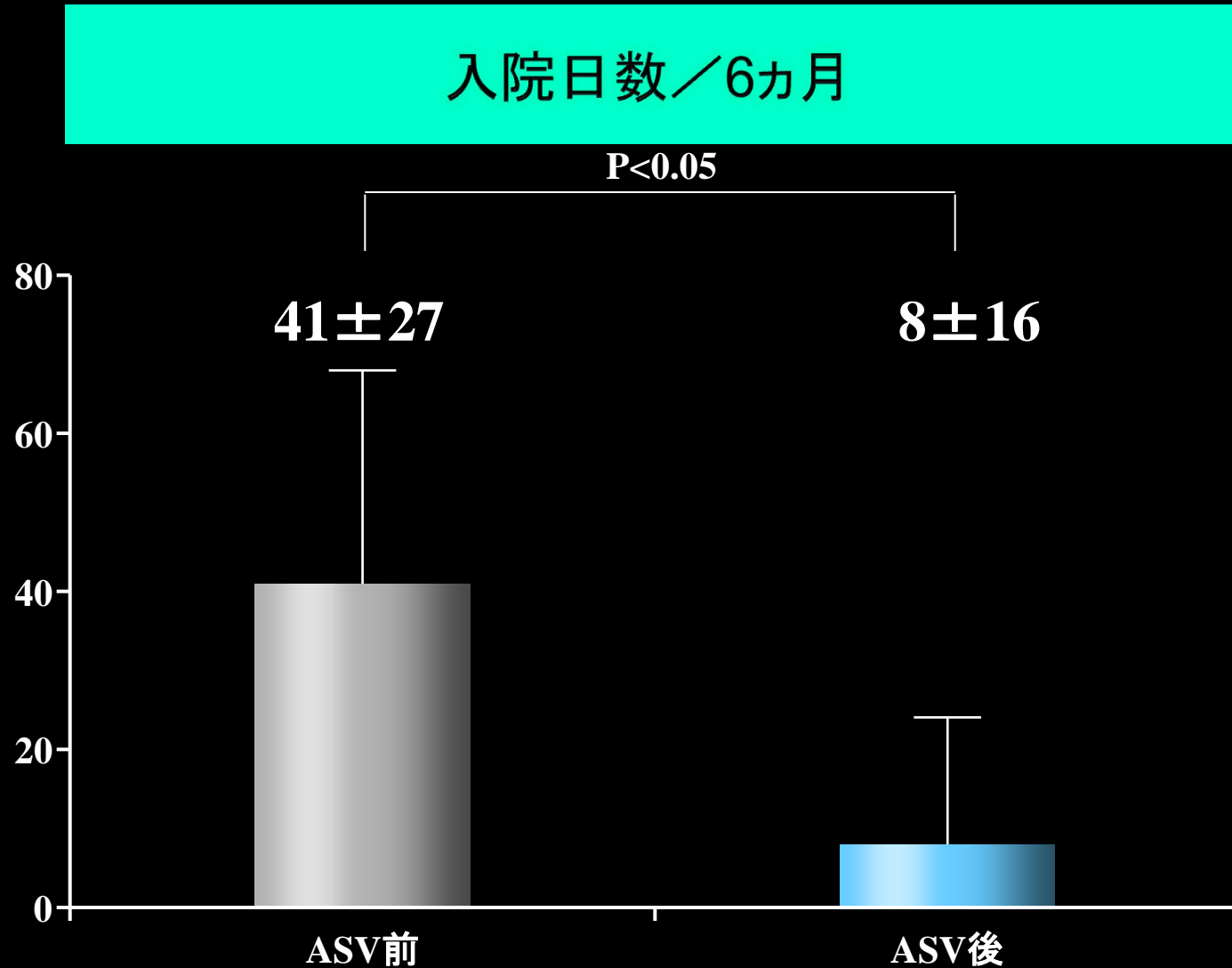
AHI Group A: 37.8 ± 6.7 Group B: 34.3 ± 7.6 Group C: 15.6 ± 4.2 Group D: 14.2 ± 4.7

入退院を繰り返す慢性心不全患者に対する ASVの効果

入院回数／6カ月



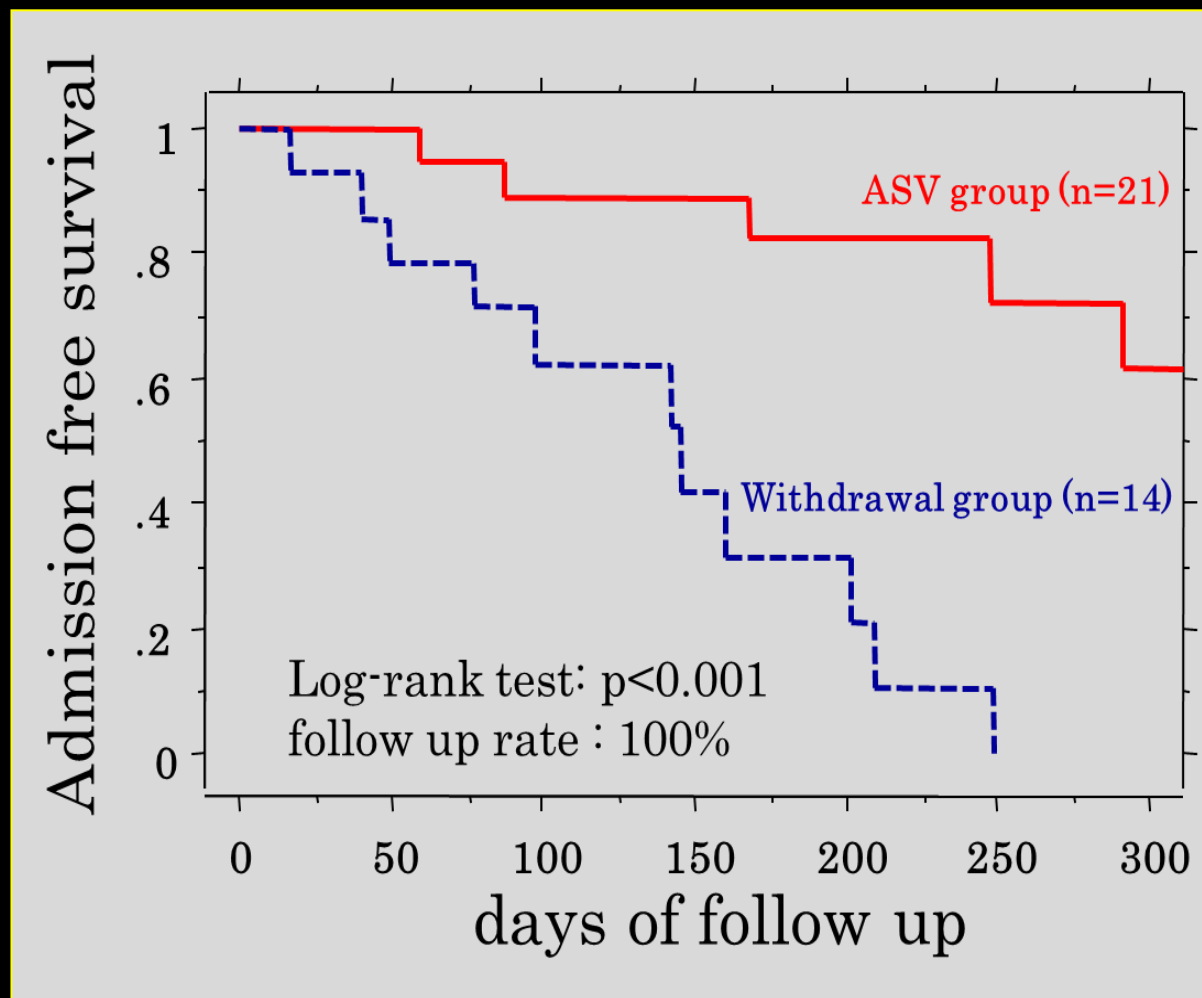
入退院を繰り返す慢性心不全患者に対するASV の効果



Effects of ASV on patients with advanced chronic heart failure

対象：心不全(NYHA III - IV、LVEF \leq 45%) 35名

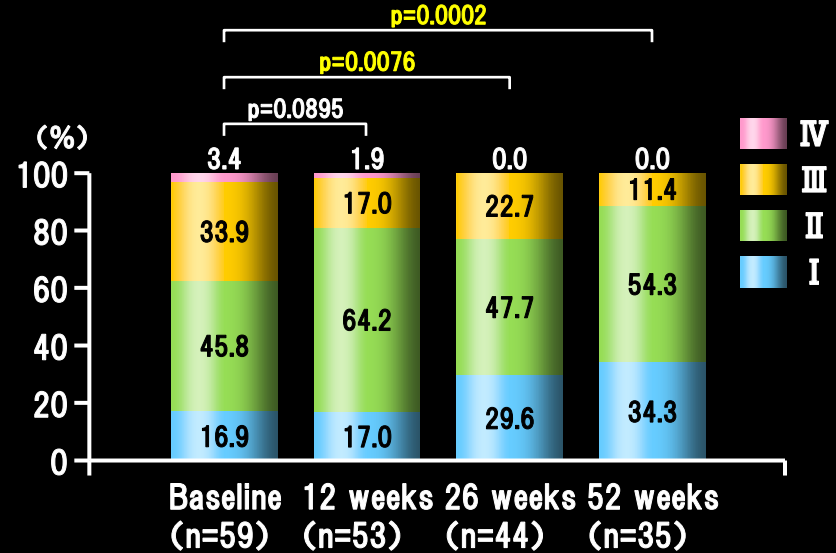
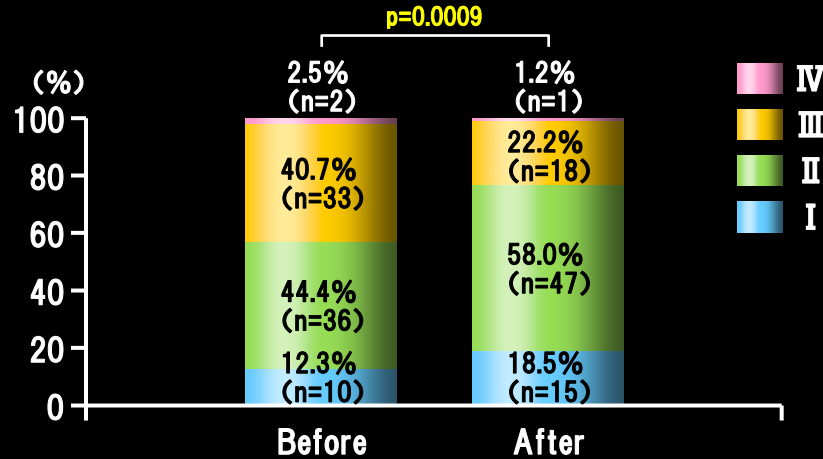
結果：ASV継続群は非継続群に比して、再入院の抑制が認められた。



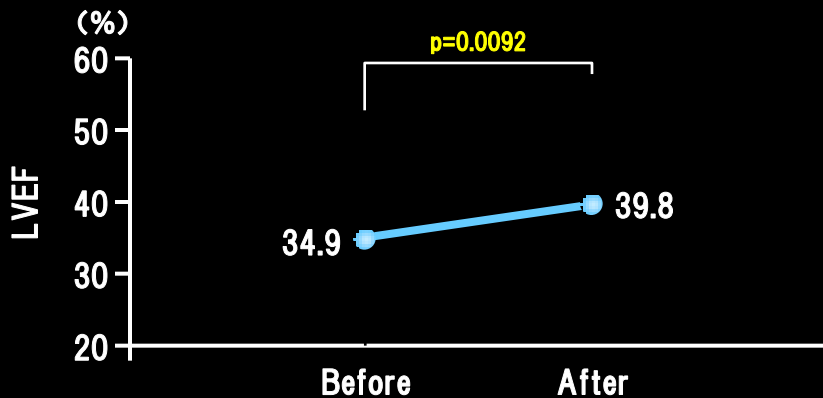
SAVOIR-C

Effect of ASV on NYHA, LVEF and LVDd

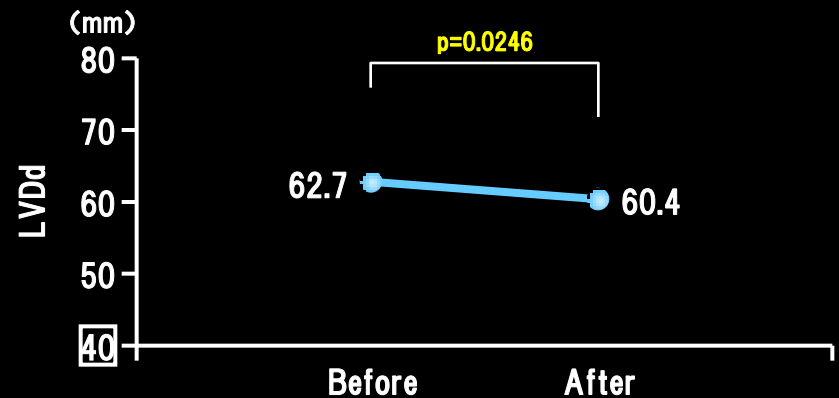
NYHA



LVEF

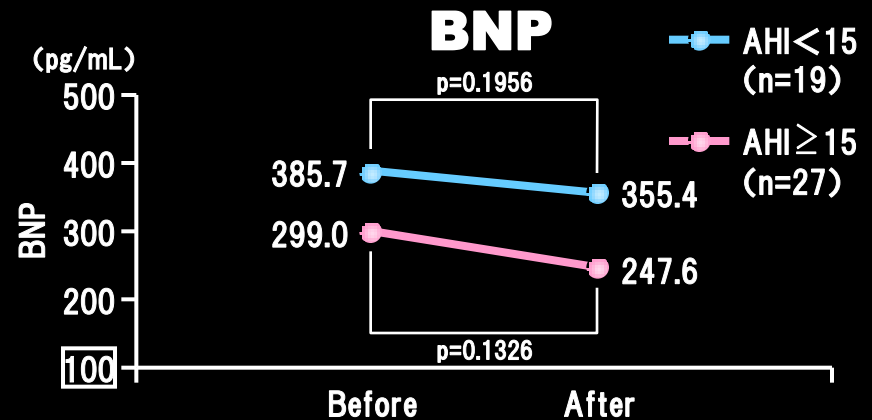
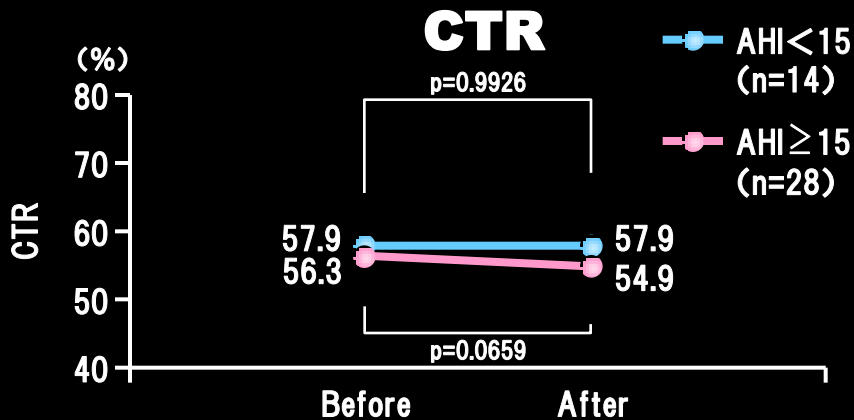
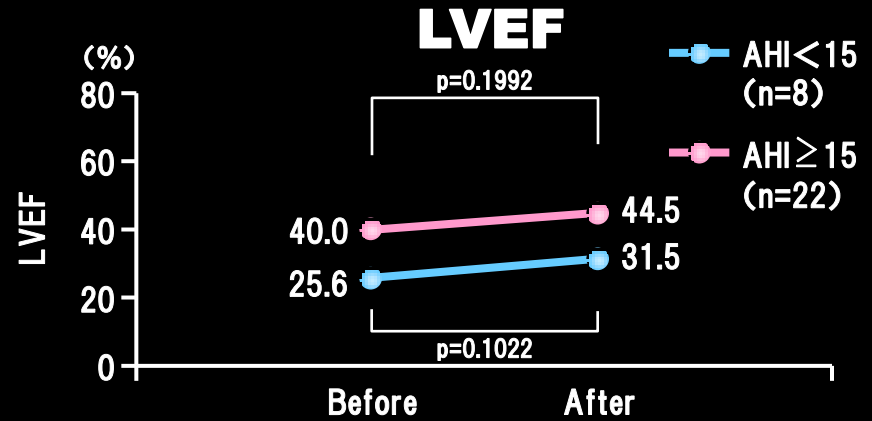
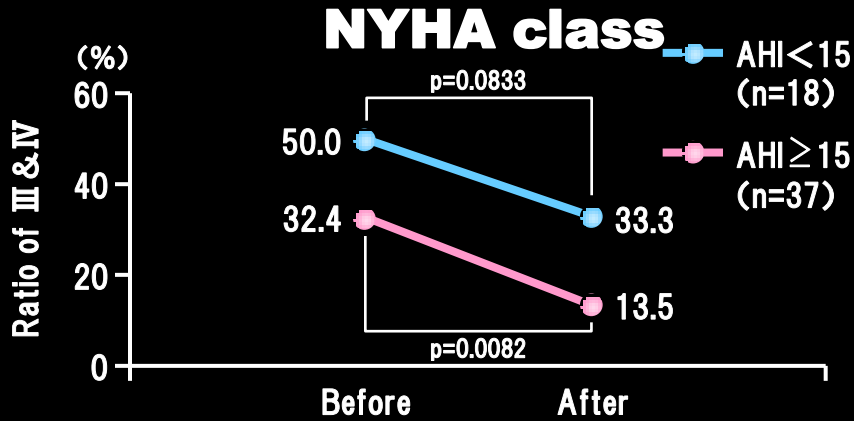


LVDd



SAVIOR-C

Stratified Analysis by AHI (Cutoff at AHI 15)

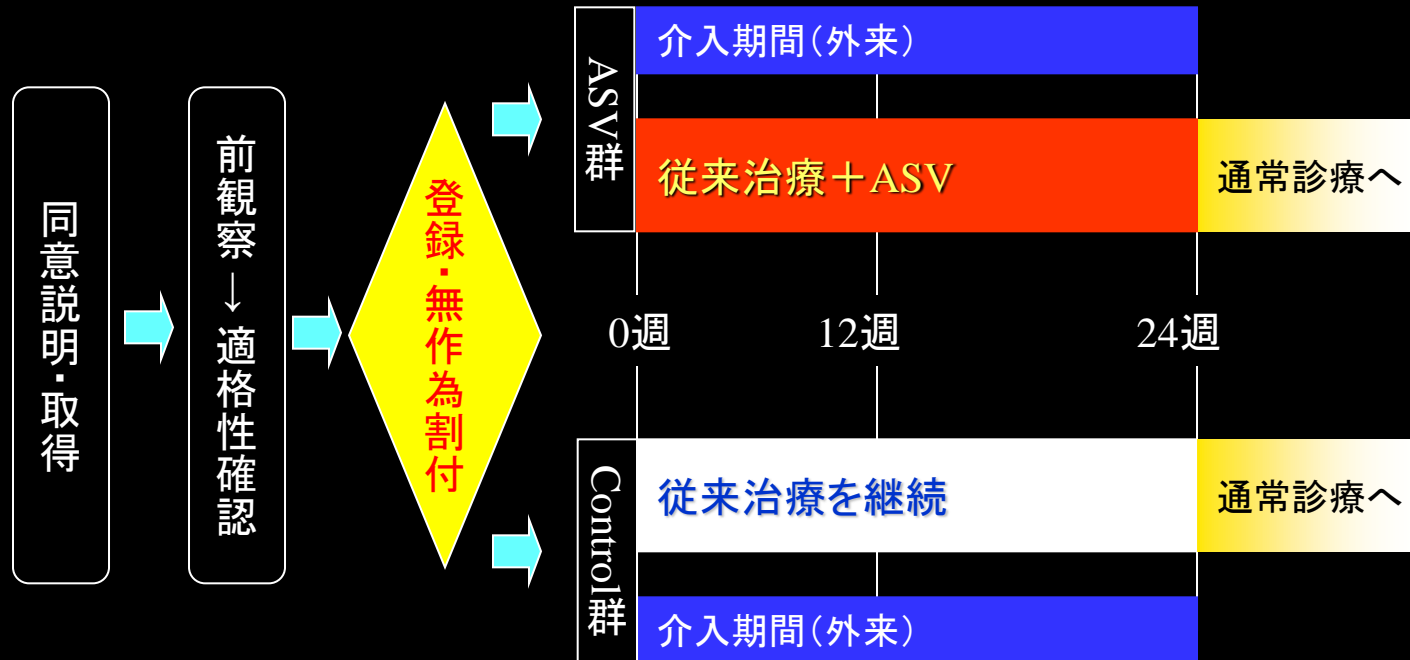


		AHI at baseline			
Stratified	n	Mean ± SD	Min	Median	Max
AHI < 15	27	6.2 ± 4.5	0.3	5.7	14.3
AHI ≥ 15	44	37.2 ± 17.6	15.1	32.6	94.8

(p value was calculated by paired t-test or one sample Wilcoxon test.)

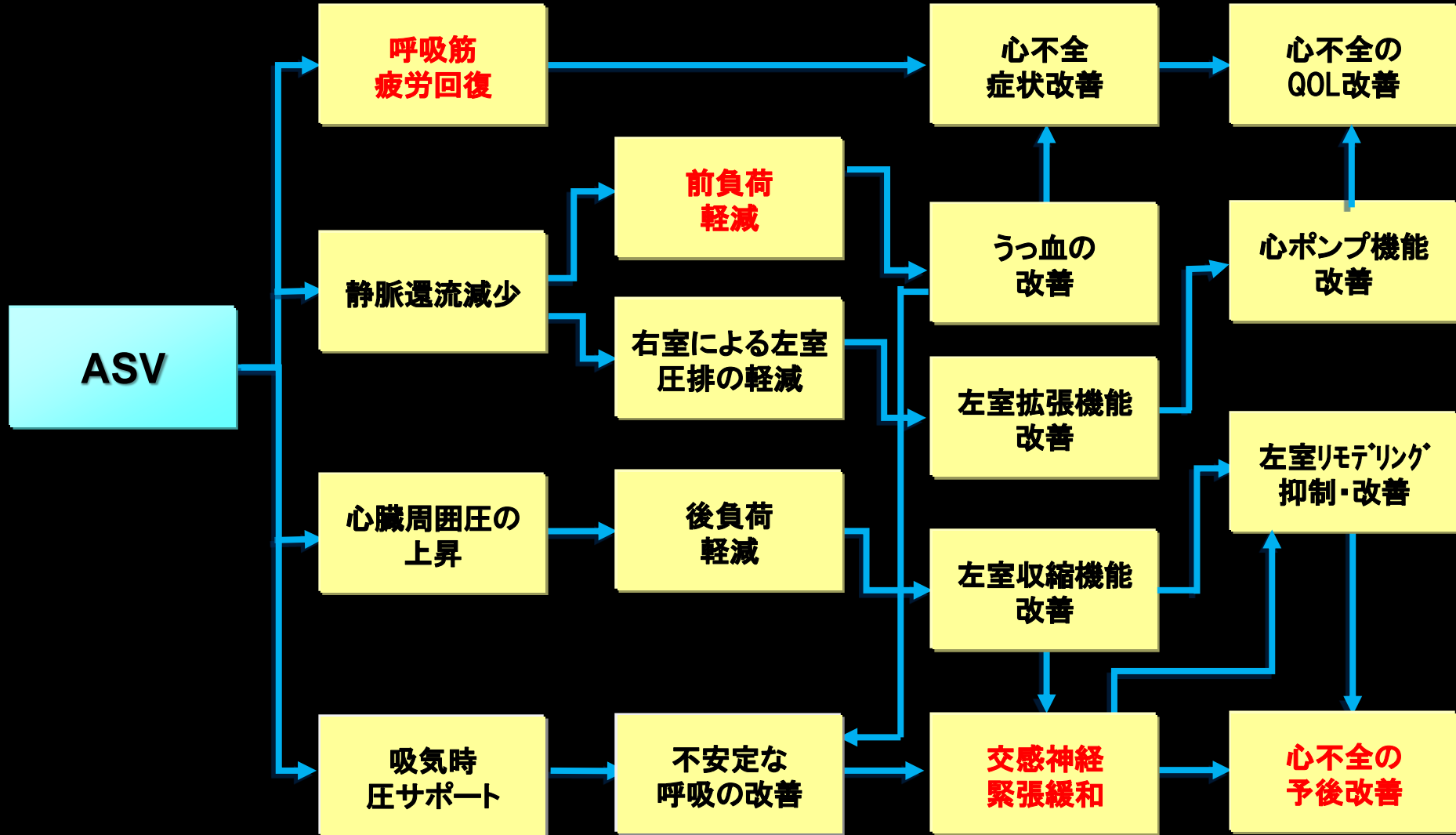
SAVOIR-C プロトコール概略

- 目的 : 睡眠呼吸障害の有無に関わらず、慢性心不全患者に対して、ASVを実施した場合はASVを実施しない場合より左室収縮機能および左室リモデリングの改善に関して優れることを検証する。
- 対象患者 : 適切な治療が実施されているにも関わらず、心機能が低下した有症状の慢性心不全の外来患者(成人)
- 目標症例数 : 200例
- 主要評価項目 : LVEF
- 調査項目 : 患者背景、睡眠呼吸検査、心エコー、イベント、症状・QOL、身体所見、バイタル、神経体液性因子、胸部X線、血液検査
- 研究デザイン : 前向き・無作為化・オープンラベル・並行群間比較・多施設共同介入研究(RCT)

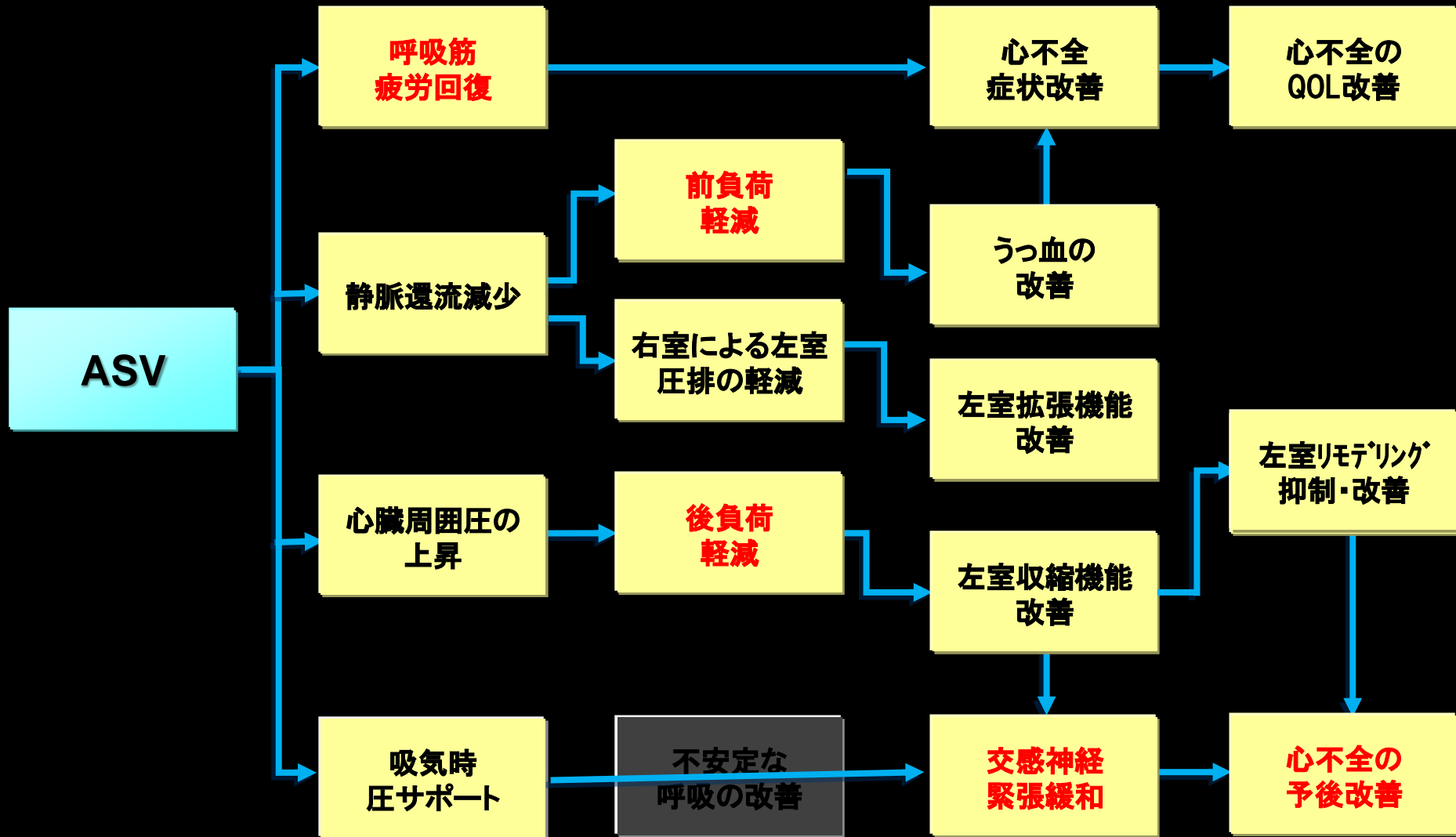


ASVが心不全を改善する機序

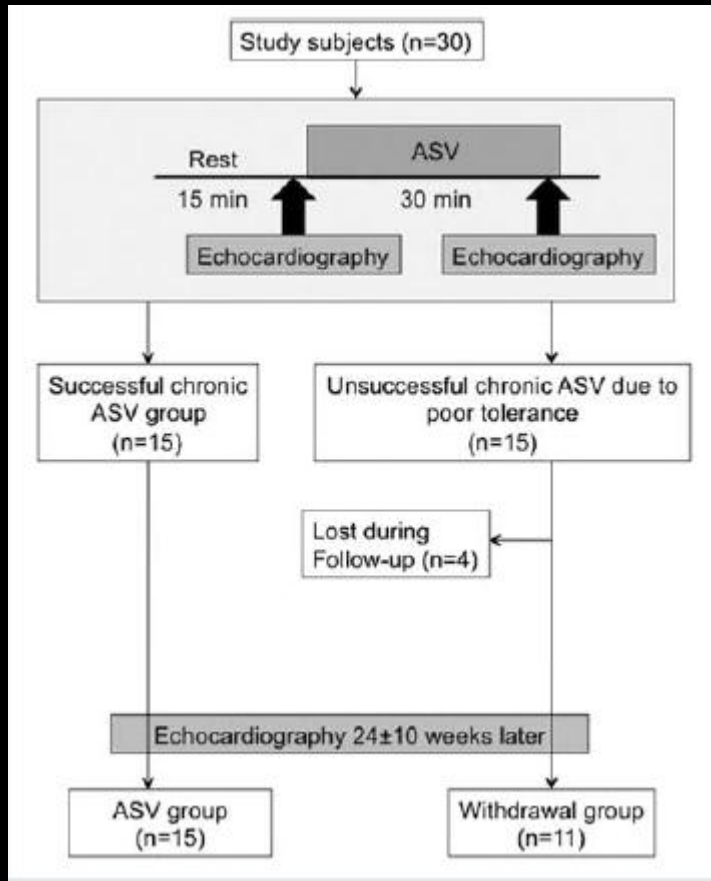
ASVの作用メカニズム(仮説)



ASVの作用メカニズム(仮説)



慢性心不全患者に対するASVの急性効果

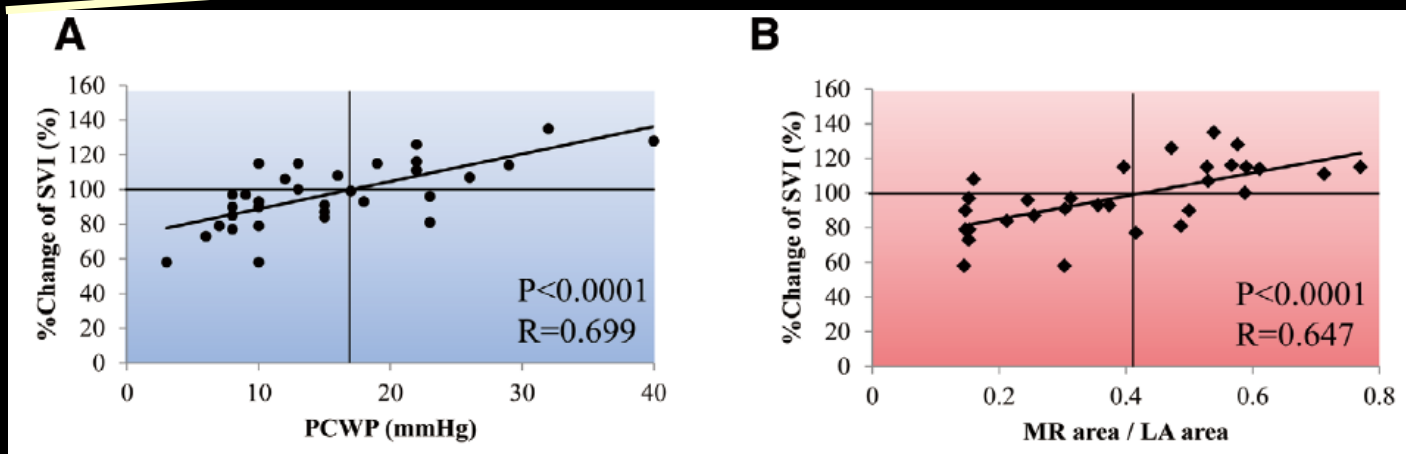
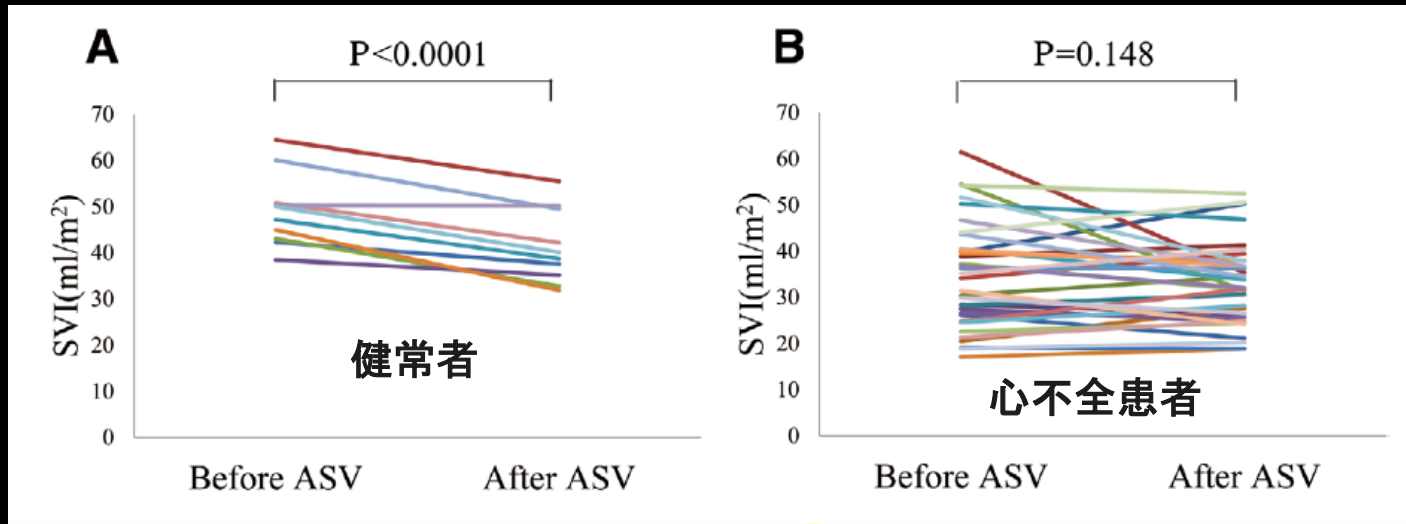


30名の慢性心不全患者
 CSR-CSA:平均AHI 26.6 ± 15.4
 OSAは除外

Acute Effect (覚醒時30分使用)

	Baseline	ASV 30 min	P value
Heart rate (bpm)	72 ± 14	69 ± 13	<0.0001
Systolic blood pressure (mmHg)	124 ± 21	111 ± 20	<0.0001
Diastolic blood pressure (mmHg)	74 ± 14	68 ± 14	<0.005
Stroke volume (mL)	45 ± 15	54 ± 18	<0.0001
Cardiac output (L/min)	3.1 ± 1.0	3.6 ± 1.1	<0.0001
LV/LA volumes			
LV end-diastolic volume (mL)	150 ± 56	149 ± 55	NS
LV end-systolic volume (mL)	102 ± 52	96 ± 52	<0.0001
LV ejection fraction (%)	34 ± 11	39 ± 13	<0.0001
Maximum LA volume (mL)	105 ± 46	100 ± 45	NS
Minimum LA volume (mL)	66 ± 45	68 ± 44	NS
LV diastolic function			
E wave (cm/s)	91 ± 37	89 ± 38	NS
A wave (cm/s)	62 ± 37	61 ± 34	NS
e' (cm/s)	4.2 ± 1.4	4.2 ± 1.4	NS
a' (cm/s)	4.7 ± 2.4	4.5 ± 2.6	NS
E/e'	23.3 ± 10.8	22.8 ± 10.1	NS
Mitral regurgitation vena contracta width (mm)	3.3 ± 1.5	3.2 ± 1.4	NS
Systemic arterial compliance (mL/mmHg)	0.96 ± 0.36	1.29 ± 0.51	<0.0001
Systemic vascular resistance (dyne/s/cm ⁵)	2539 ± 860	2026 ± 702	<0.0001

心不全患者の血行動態に対するASVの急性効果



Correlations Between Hemodynamic and Echocardiographic Parameters and Change of SVI by ASV Among the HF Patients

	R	P value
Hemodynamic parameters		
PCWP (mmHg)	0.699	<0.0001
PASP (mmHg)	0.663	<0.0001
RAP (mmHg)	0.573	<0.001
SVRI (dyne*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²)	0.025	0.890
PVRI (dyne*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²)	0.338	0.059
Echocardiographic parameters		
MR/LA area	0.647	<0.0001
LVDd (mm)	0.144	0.416
LVEF (%)	-0.168	0.341
E/A	0.480	0.008
DT (ms)	-0.138	0.452
E/e'	0.369	0.045
LV mass index (g/m ²)	-0.051	0.775
Sphericity index	0.450	0.004

心不全患者の血行動態に対するASVの急性効果

Table 2. Effects of ASV on Hemodynamics in Control and HF Patients

	Control (n=11)			HF (n=34)		
	Before ASV	During ASV	P value	Before ASV	During ASV	P value
Heart rate (beats/min)	65.7±10.1	65.0±9.3	0.420	70.7±13.9	69.9±13.8	0.357
Systolic BP (mmHg)	143.8±27.8	138.8±24.7	0.339	110.1±26.4	107.7±22.6	0.069
PCWP (mmHg)	8.4±2.1	9.3±1.9	0.185	15.7±8.2	16.3±7.9	0.390
PASP (mmHg)	25.2±4.4	25.5±6.3	0.747	37.4±12.9	36.4±12.1	0.240
RAP (mmHg)	5.3±3.3	6.9±2.8	0.023	6.2±5.4	8.2±4.6	<0.001
SVRI (dyne*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²)	2,448±598	2,919±765	<0.001	2,581±602	2,663±758	0.416
PVRI (dyne*s*cm ⁻⁵ *m ⁻²)	163±80	245±138	0.078	286.9±167.0	253.0±102.3	0.151

ASVによる胸腔内陽圧化に伴い右房圧は有意に上昇。
肺動脈楔入圧(PCW)も上昇傾向。

Haruki論文とYamada論文の 患者背景の比較

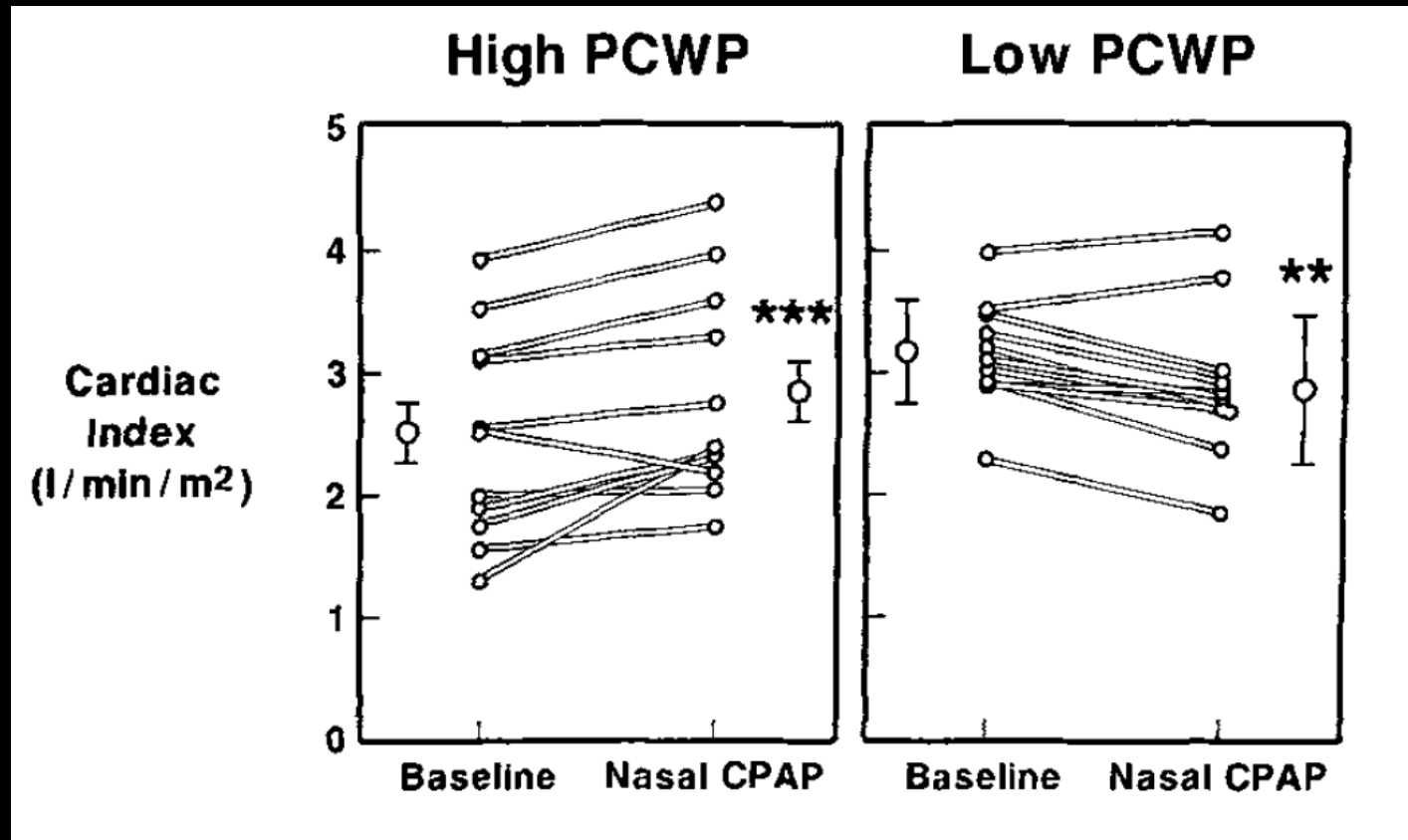
	Haruki et al	Yamada et al
Age	69	57
HR	74	71
SBP	117	110
SV	43	49
E/A	1.4	1.8
E/e'	27.1	13.1
EF	34	30

Haruki N et al. *Eur J Heart Fail* 2011;13:1140–1146

Yamada Y et al. *Circ J* 2013; 77: 1214 – 1220

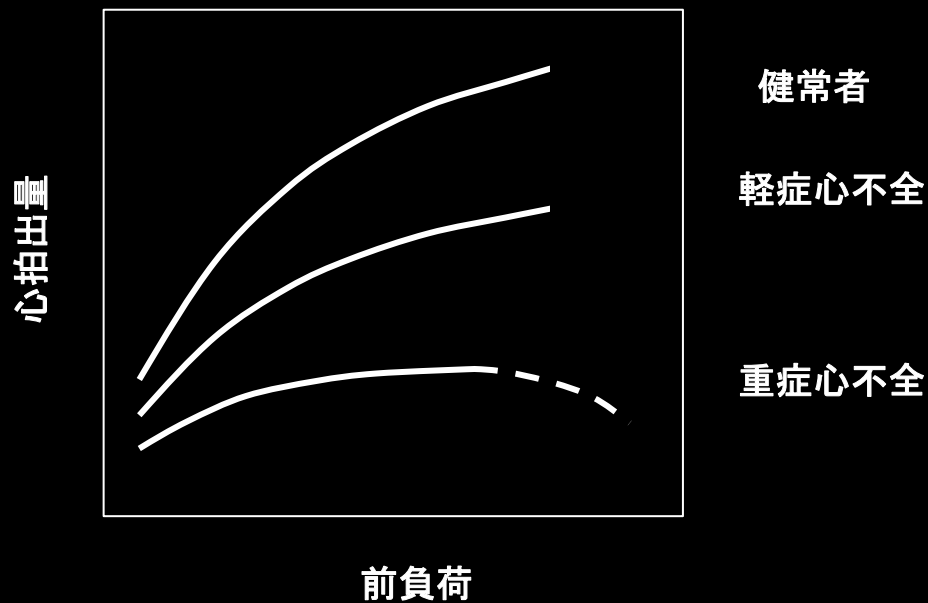
Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure

22 patients with congestive heart failure (CHF).



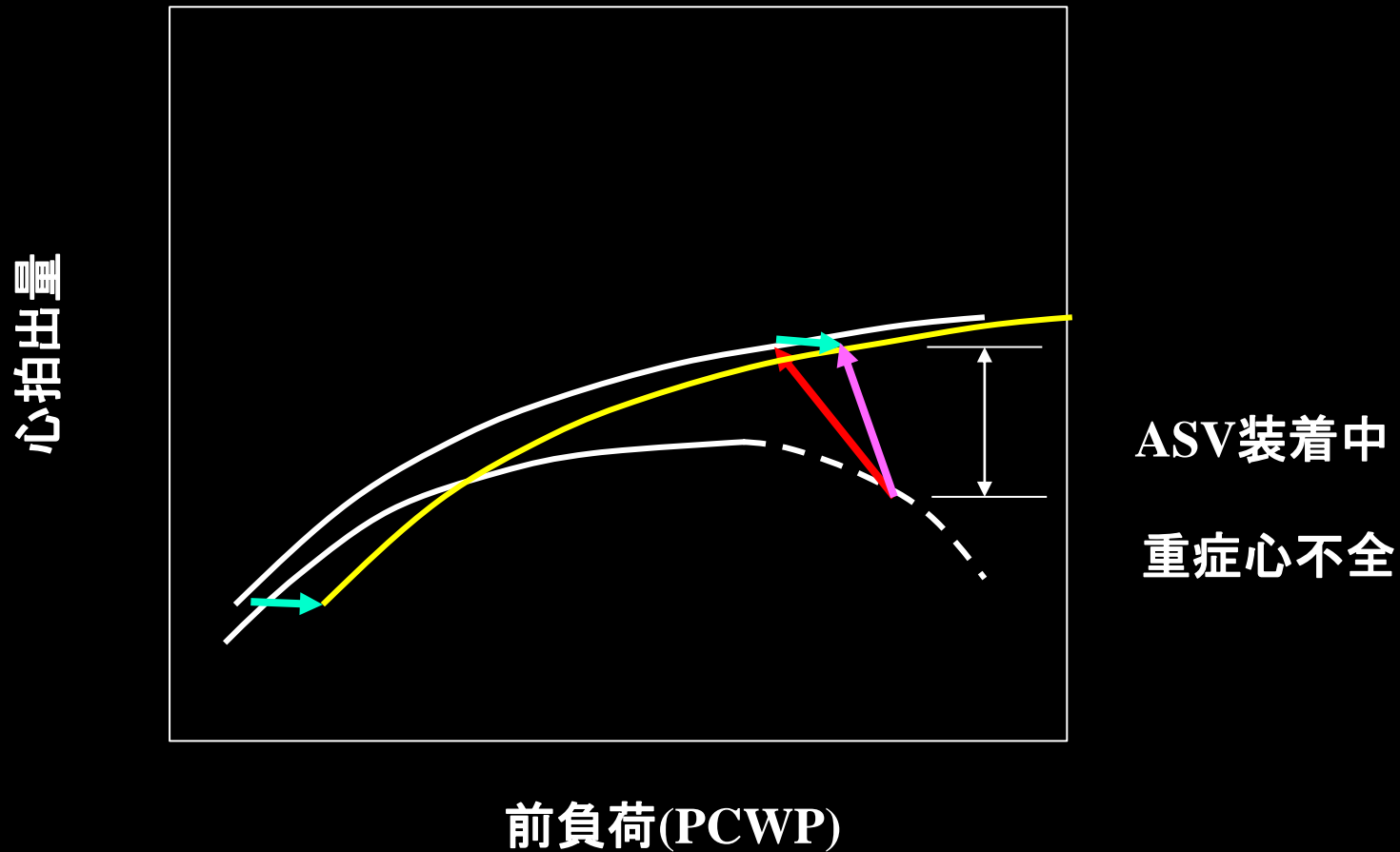
Multiple stepwise linear regression analysis revealed that the only significant correlate of the magnitude of change in CI in response to CPAP was baseline PCWP ($r = 0.50$, p less than 0.02).

Frank-Starling曲線からみた 重症心不全患者に対するASV(NPPV)の効果



Frank-Starling曲線からみたASVの効果

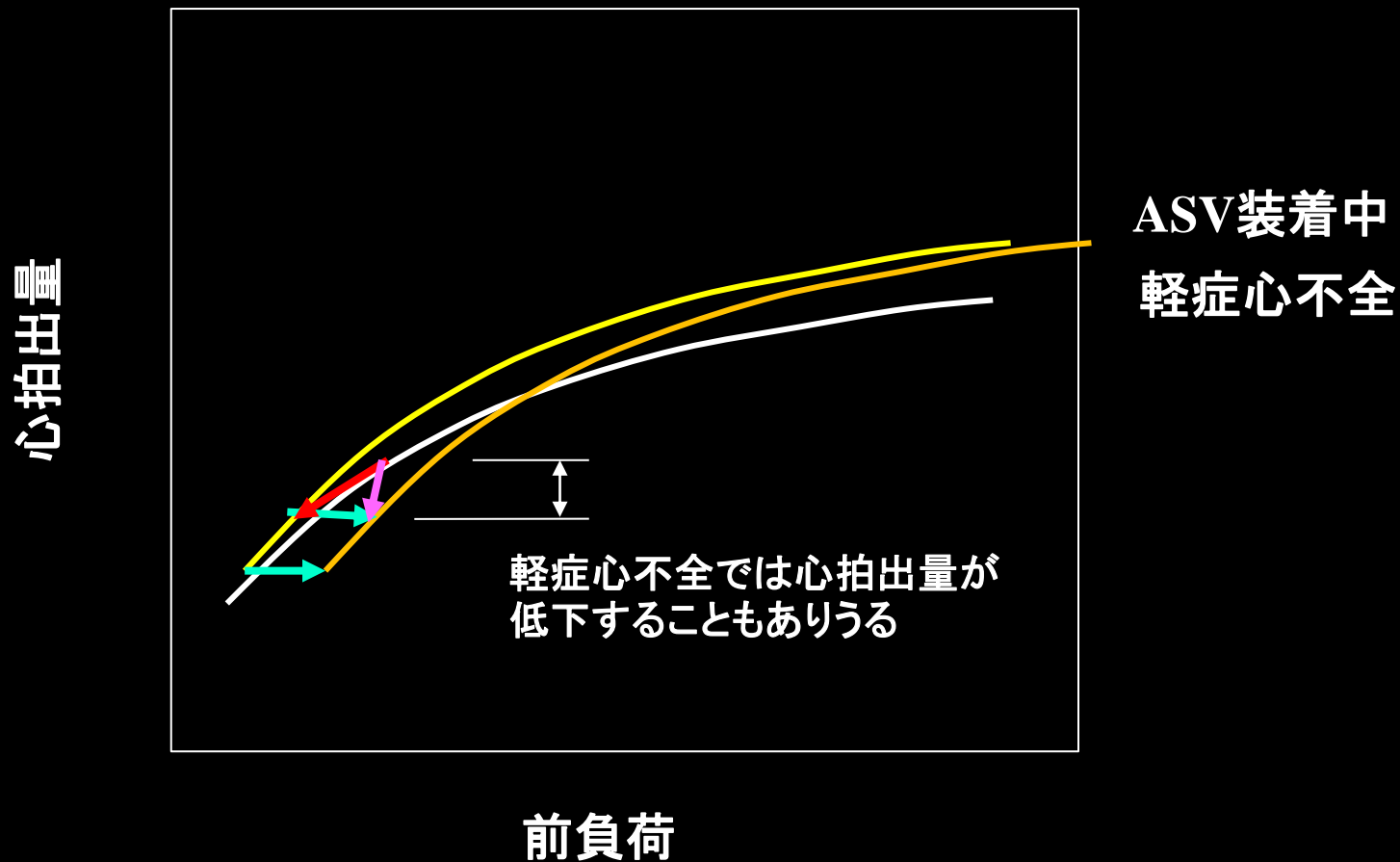
重症心不全の場合



→ 胸腔内陽圧に伴うFrank-Starling曲線の右方へのシフト

Frank-Starling曲線からみたASVの効果

軽症心不全の場合



→ 胸腔内陽圧に伴うFrank-Starling曲線の右方へのシフト

ASVとCPAPどこが違う？

- 胸腔内圧陽圧化に伴う減負荷効果にはあまり差がないはず
 - 静脈還流が増加する吸気時の圧サポート分は理に適っている
- コンプライアンス
 - 長時間使えることが重要
- Pressure supportの意義
 - ASVのほうが、より交感神経緊張を抑制する？

Raised Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure and Central Sleep Apnea Is Due to Heart Failure Severity

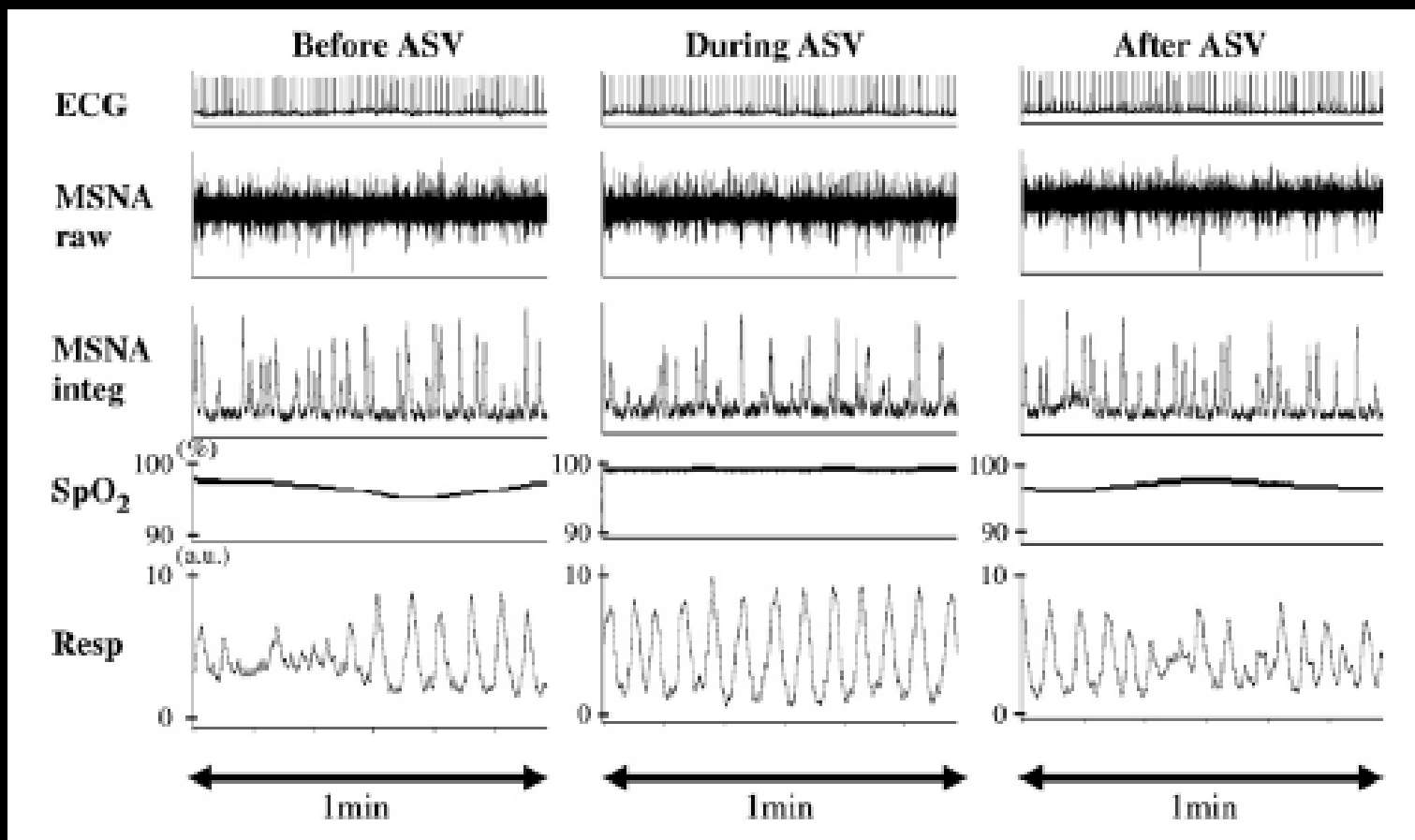
	Plasma NE	Total Body NE Spillover	Cardiac NE Spillover
RA pressure	0.41 (0.01)	0.32 (0.05)	0.22 (0.16)
PAP	0.51 (0.001)	0.34 (0.04)	0.44 (0.005)
PCWP	0.47 (0.002)	0.33 (0.05)	0.36 (0.02)
Cardiac index	-0.27 (0.10)	-0.22 (0.20)	-0.24 (0.13)
AHI	0.10 (0.66)	-0.13 (0.58)	0.20 (0.40)
Arousal index	-0.01 (0.97)	0.06 (0.80)	0.26 (0.25)
Mean Sp _o ₂	-0.28 (0.23)	-0.13 (0.60)	-0.39 (0.09)
Sp _o ₂ <90%	-0.23 (0.34)	-0.04 (0.89)	-0.17 (0.46)

Values are coefficients of correlation; *P* value is in parentheses. RA indicates right atrial; AHI, apnea-hypopnea index.

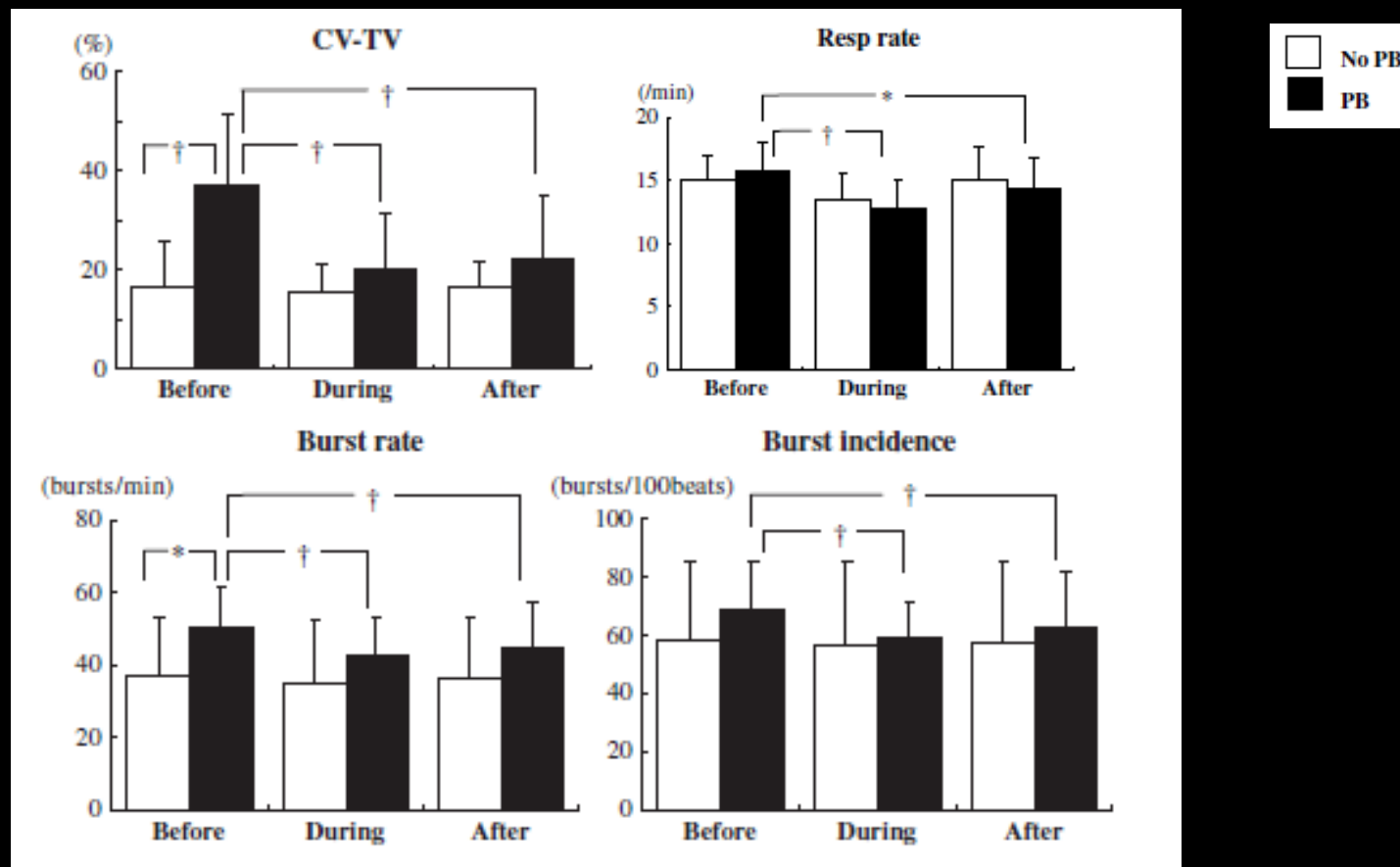
そもそも心不全患者の交感神経緊張の決定因子はCSR-CSAの重症度ではなく血行動態の重症度

Mansfield D et al. Circulation. 2003;107:1396-1400.)

心不全患者においてASVは交感神経緊張を緩和する



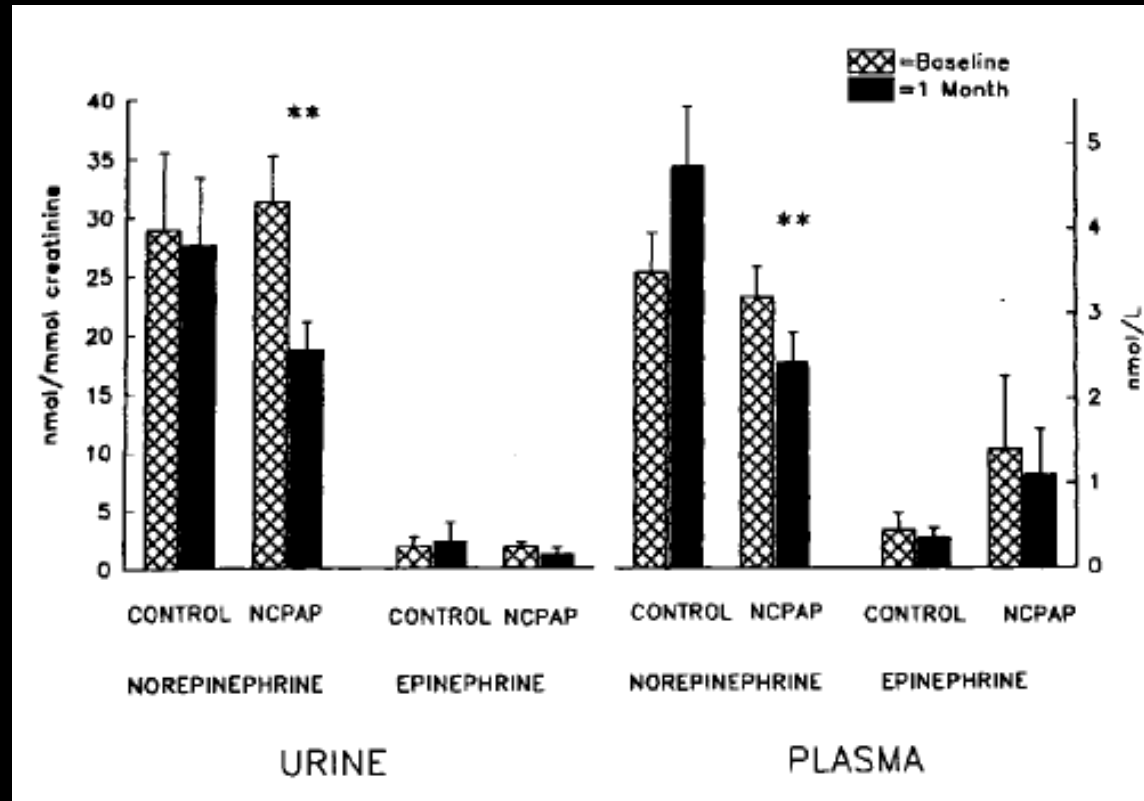
とくに呼吸の不安定性のある患者でASVの効果は大きい



CV-TV: Coefficient of variation of tidal volume

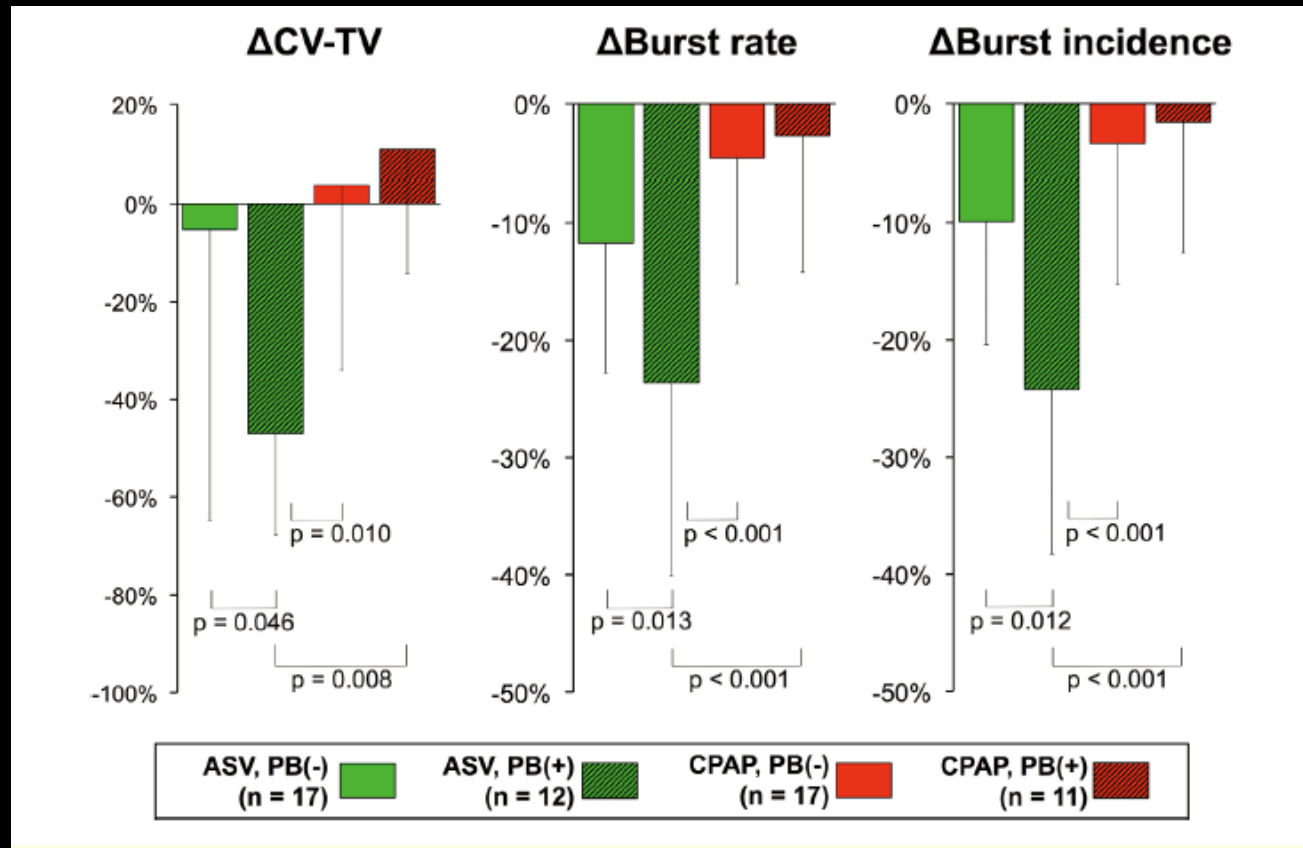
Effects of Nasal CPAP on Sympathetic Activity in Patients with Heart Failure and Central Sleep Apnea

CSR-CSA合併心不全患者17名



CPAPでも心不全患者の交感神経緊張は緩和できる

Differing Effects of ASV and CPAP on Muscle Sympathetic Nerve Activity in Patients With Heart Failure



Effects of Nasal CPAP on Sympathetic Activity in Patients with Heart Failure and Central Sleep Apnea

TABLE 3
CORRELATION COEFFICIENTS WITH p VALUES
SHOWN IN PARENTHESES

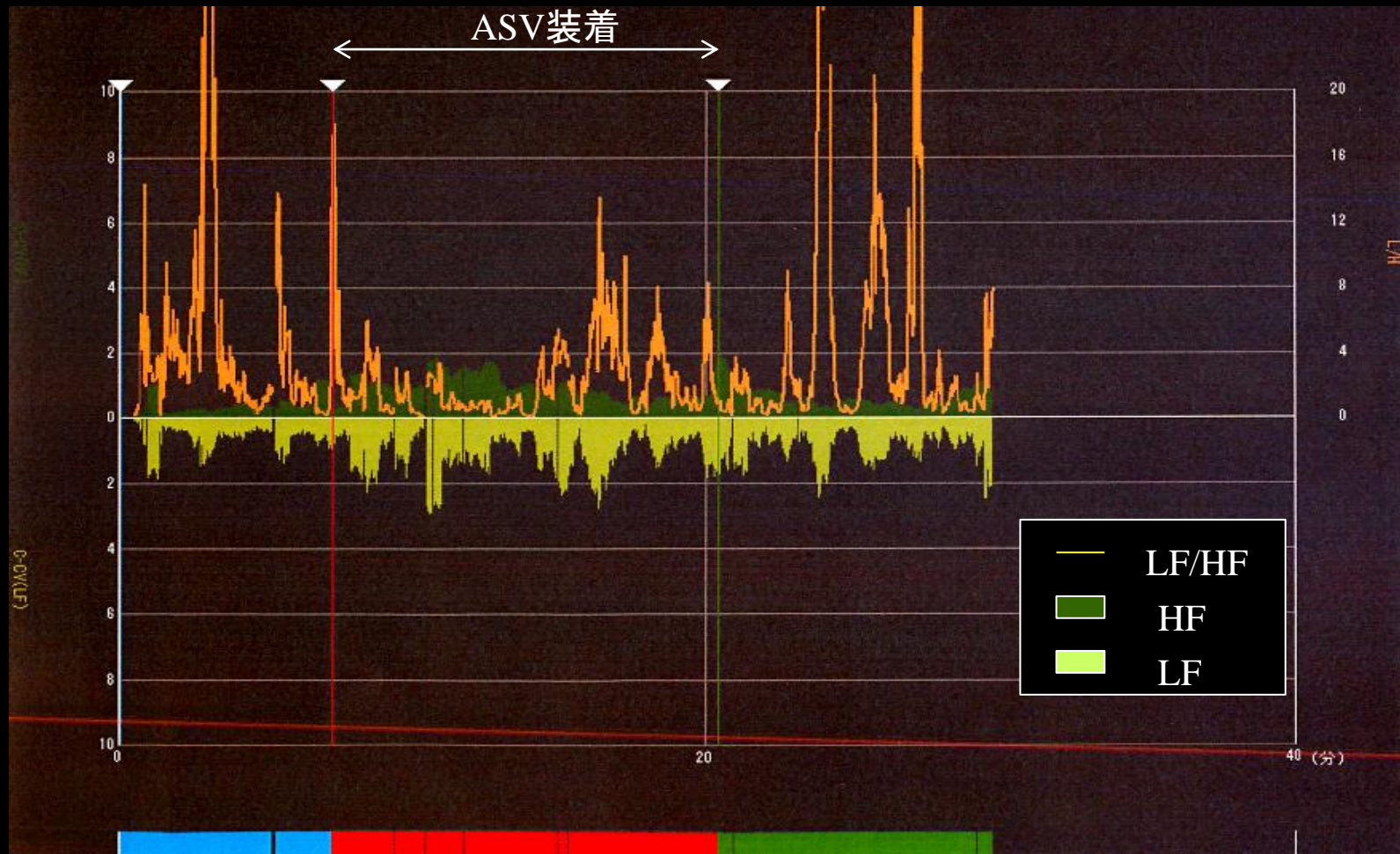
	UNE/CR	PNE	LVEF
UNE/CR	—	0.562 (0.008)	-0.059 (0.765)
PNE	0.562 (0.008)	—	-0.274 (0.186)
LVEF	-0.059 (0.765)	-0.274 (0.186)	—
HRsl	0.351 (0.053)	0.261 (0.207)	-0.109 (0.551)
ARI	0.381 (0.035)	0.438 (0.029)	0.067 (0.719)
AHI	0.286 (0.119)	0.227 (0.271)	-0.142 (0.438)
Mean SaO ₂	-0.281 (0.126)	0.160 (0.445)	0.210 (0.248)
Mean low SaO ₂	-0.388 (0.063)	0.081 (0.669)	0.212 (0.244)
Min SaO ₂	-0.368 (0.042)	0.039 (0.854)	-0.500 (0.786)
HRaw	0.315 (0.084)	0.345 (0.092)	-0.083 (0.652)

Definition of abbreviations: UNE/CR = urinary norepinephrine concentration normalized to urinary creatinine; PNE = plasma norepinephrine concentration; LVEF = left ventricular ejection fraction; HRsl = mean heart rate during sleep; ARI = arousal index; AHI = apnea-hypopnea index; mean SaO₂ = mean SaO₂ during sleep; mean low SaO₂ = mean of the lowest SaO₂ every 30 s throughout sleep; min SaO₂ = minimum SaO₂ during sleep; HRaw = mean heart rate while awake.

AHIは交感神経緊張の有意な規定因子ではない

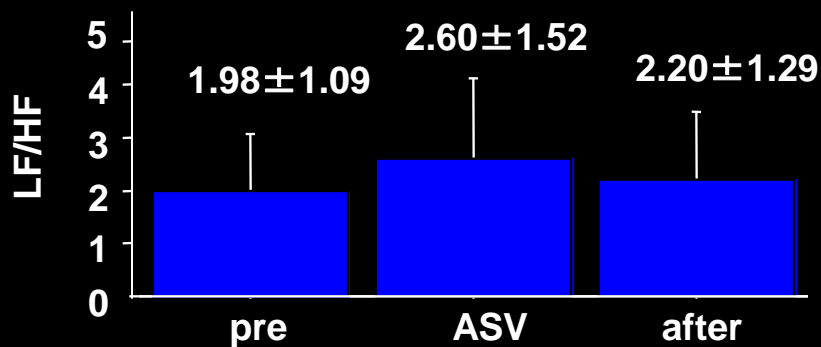
Cheyne-Stokes呼吸合併心不全ではなくても
ASVは交感神経を抑制する

CHF患者 5名、年齢 391 ± 2 歳、LVEF 28 ± 9 、
健常者6名

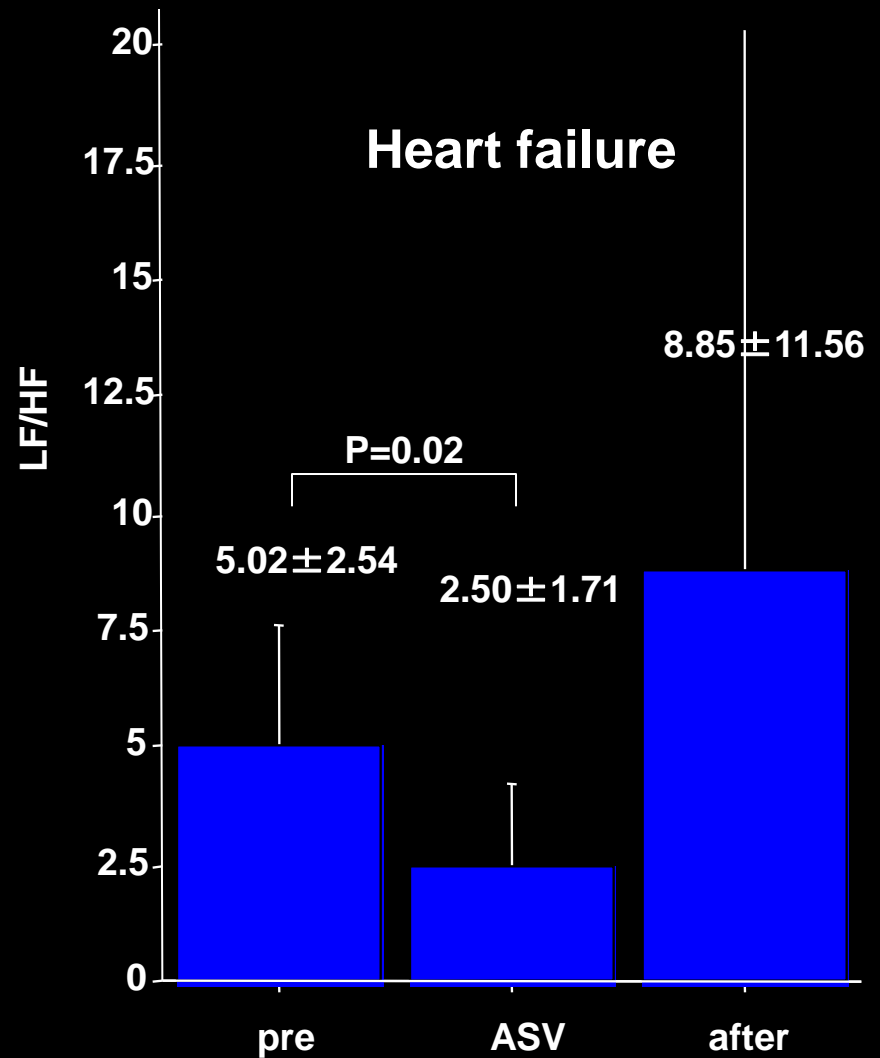


ASVのLF/HFに対する急性効果

Healthy volunteer

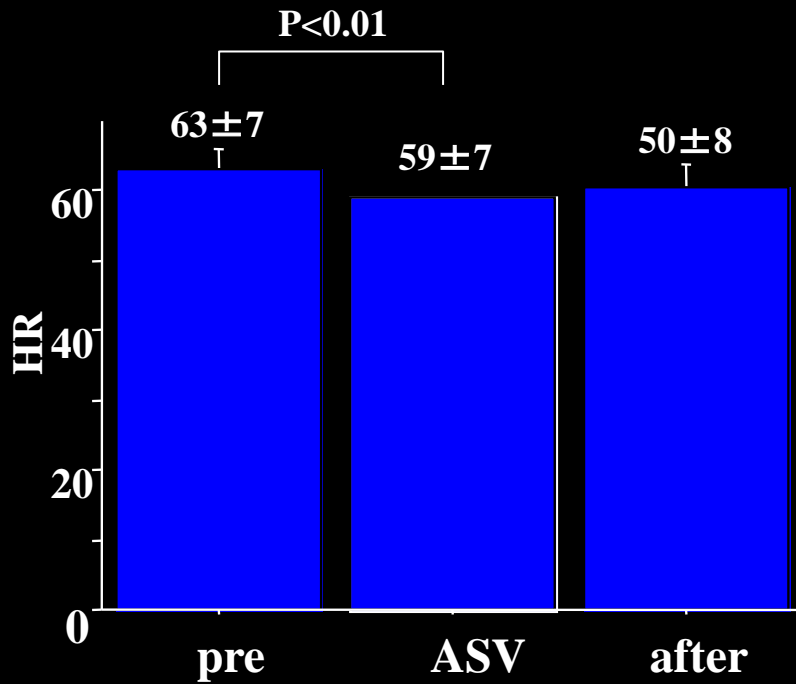


Heart failure

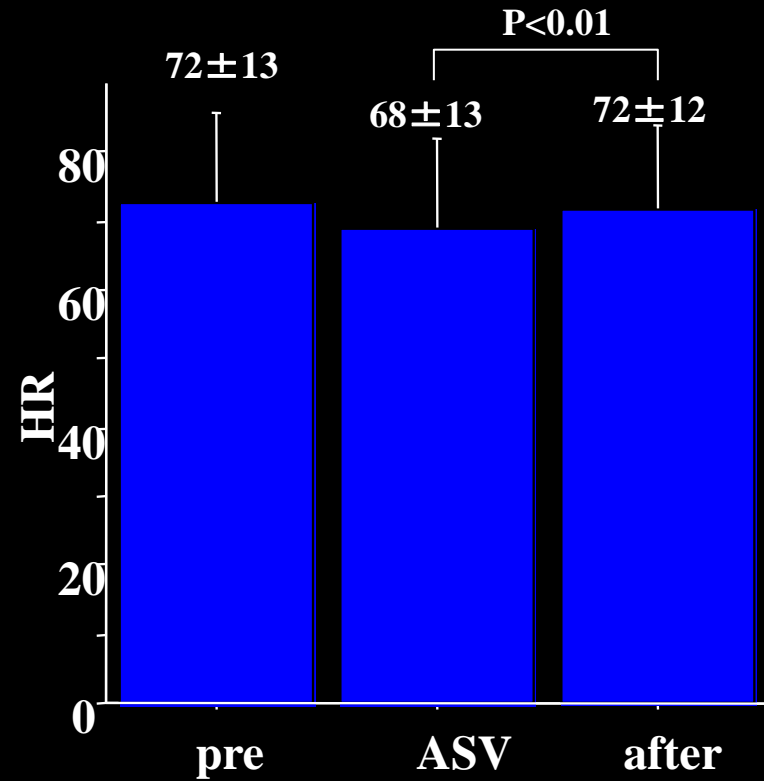


ASVのHRに対する効果

Healthy volunteer

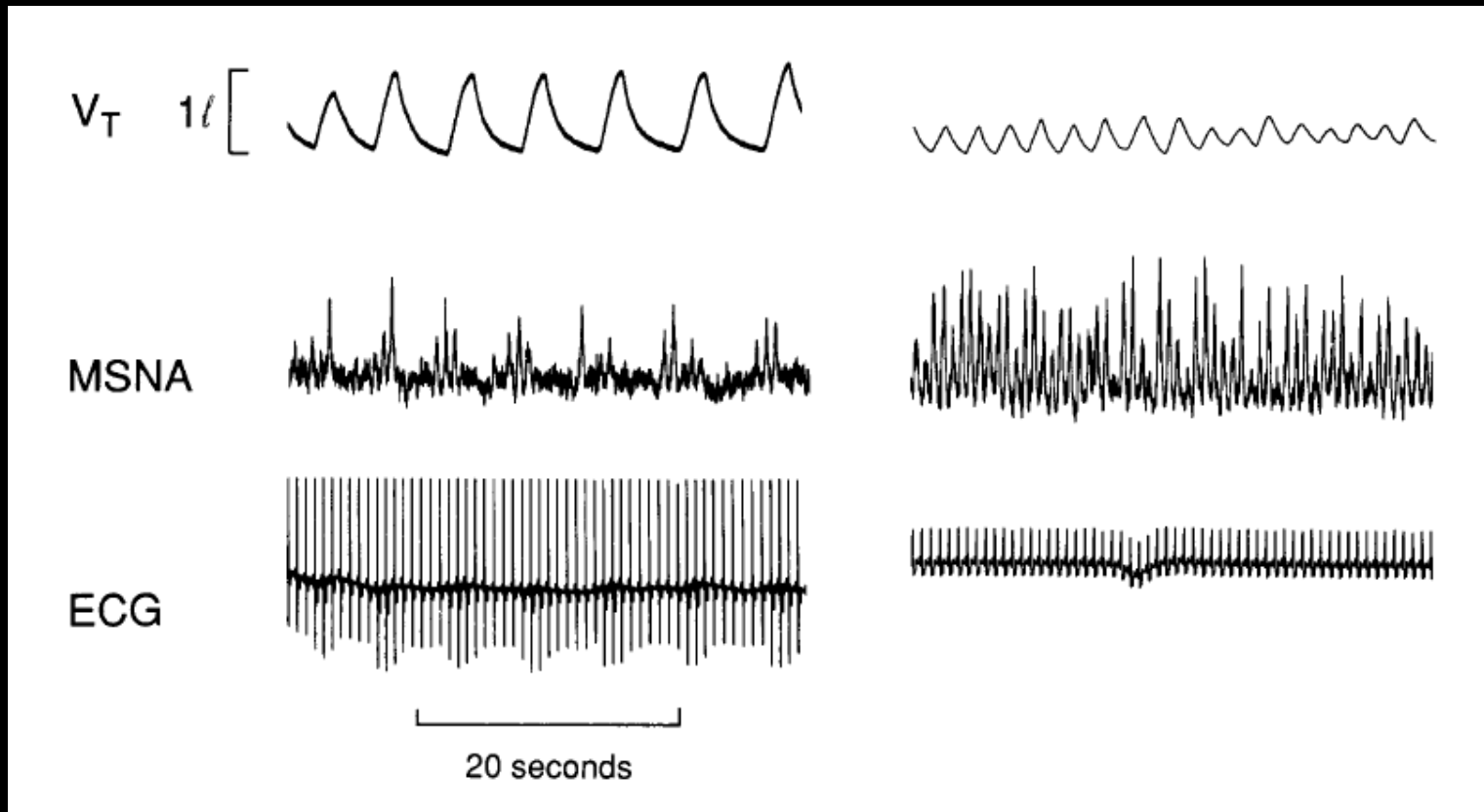


Heart failure



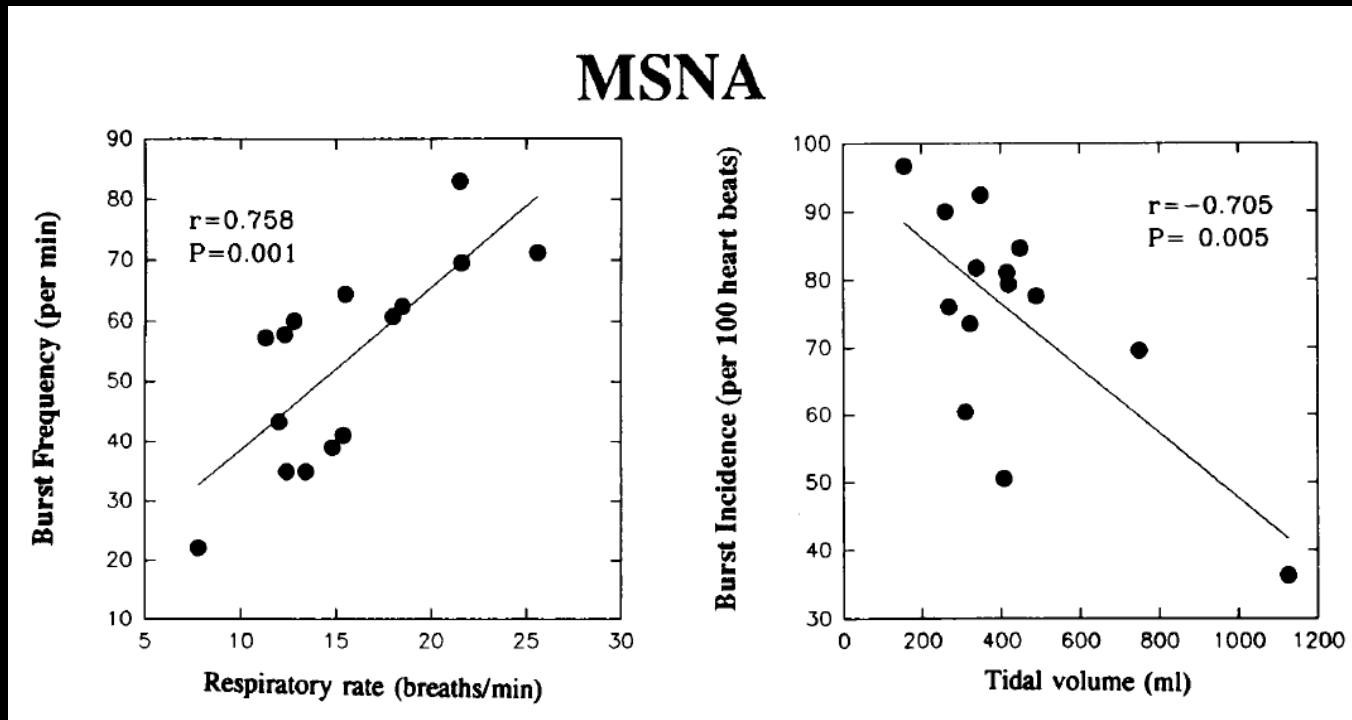
Respiratory correlates of muscle sympathetic nerve activity in heart failure

2人の心不全患者の記録



Baseline recordings of tidal volume (V_T), peroneal muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and ECG from two patients with CHF

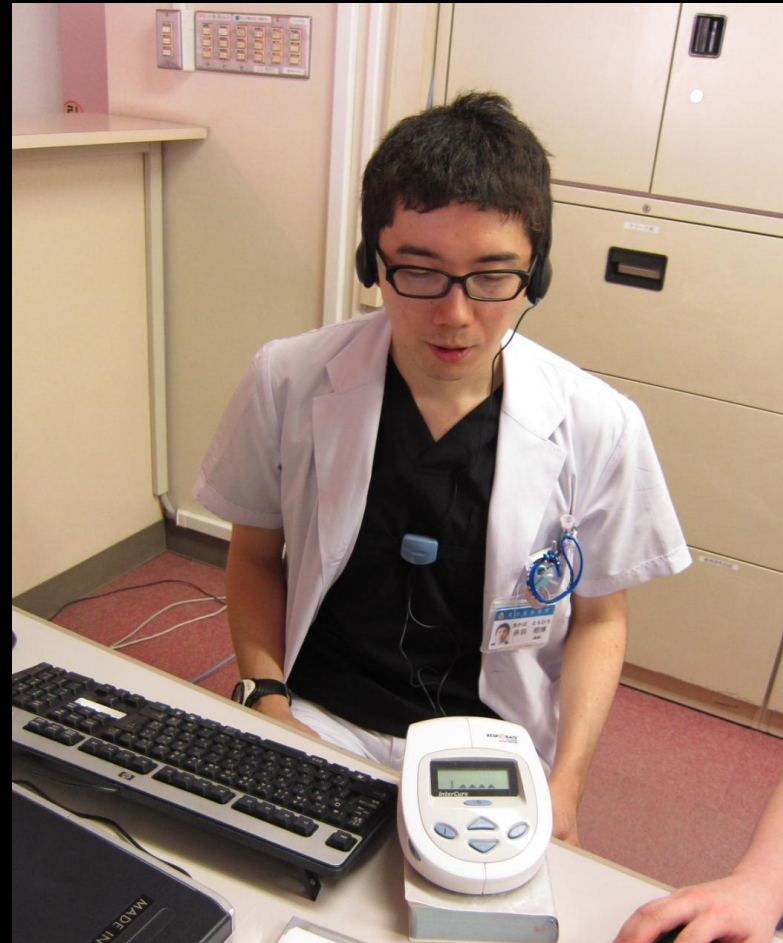
Respiratory correlates of muscle sympathetic nerve activity in heart failure



呼吸数が多いほど、またtidal volumeが小さいほどMSNAが高い

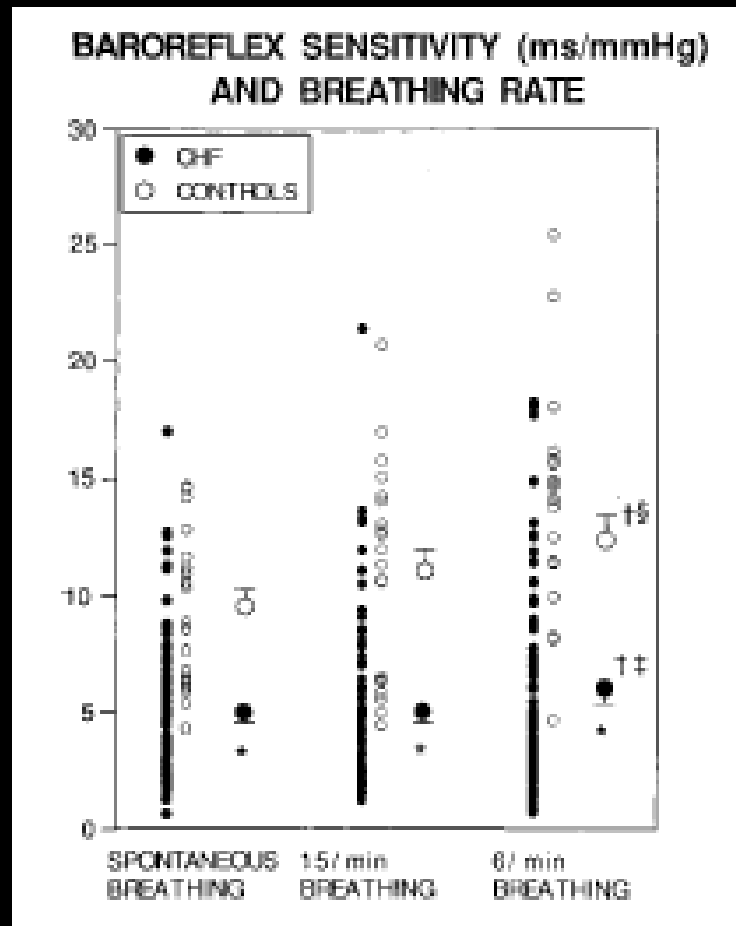
単に大きくゆっくりした呼吸だけでも
交感神経緊張は緩和される

Slow your breath



学音に合わせて呼吸回数を1分間に6回まで徐々に低下

Slow Breathing Increases Arterial Baroreflex Sensitivity in Patients With Chronic Heart Failure



Effect of slow rate of breathing (in the range of 6 breaths/min)

- Increases resting oxygen saturation, improves ventilation/perfusion mismatching
- Improves exercise tolerance by reducing the sensation of dyspnea¹⁾
- Reduces chemoreflex activation²⁾
- Reduces muscle nerve sympathetic activity³⁾
- Improves arterial baroreflex sensitivity in heart failure⁴⁾

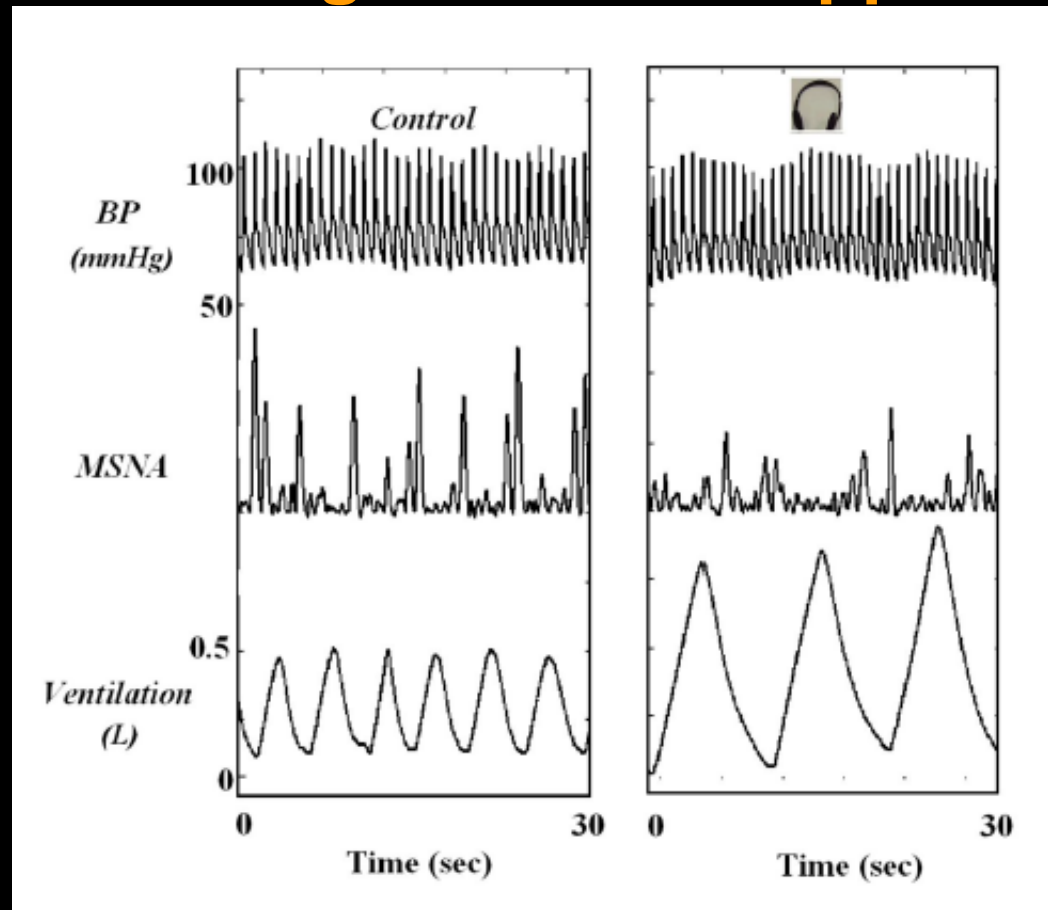
1) Bernardi L et al. *Lancet*. 1998;351:1308–1311.

2) Spicuzza LC et al. *Lancet*. 2000;356:1495–1496.

3) Goso Y et al. *Circulation* 2001;104:418–423.

4) Bernardi L et al. *Circulation*. 2002;105:143-145

Slow and Deep Respiration Suppresses Steady-State Sympathetic Nerve Activity in 3 Patients with Chronic Heart Failure: From Modeling to Clinical Application



Harada D et al. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* (August 15, 2014).
doi:10.1152/ajpheart.00109.2014

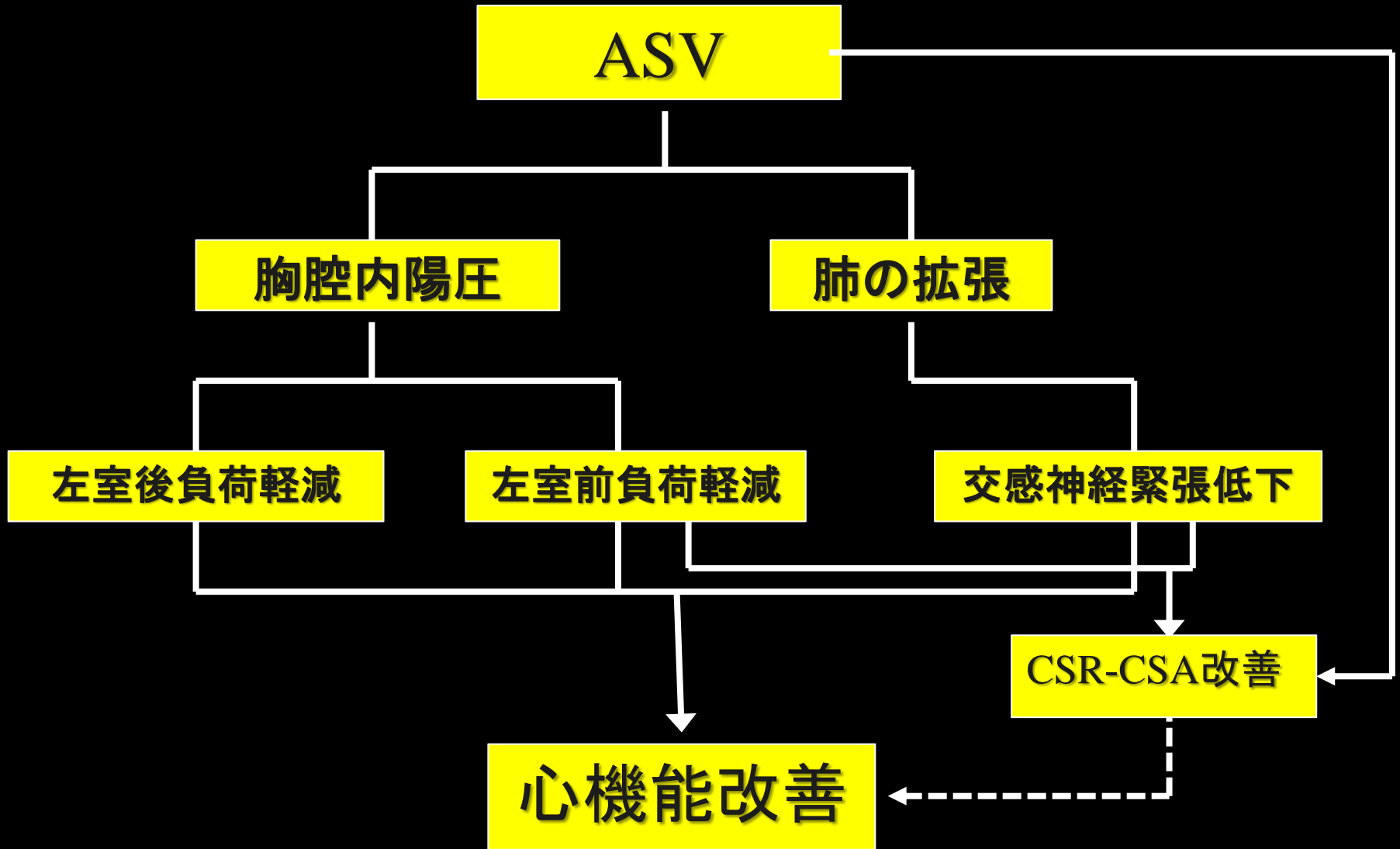
Slow and Deep Respiration Suppresses Steady-State Sympathetic Nerve Activity in 3 Patients with Chronic Heart Failure: From Modeling to Clinical Application

Table 2. Acute Effects of Device-Guided Respiratory Slowing on Sympathetic Nerve Activity

	control	slow respiration with guiding music		control	guiding music	
Respiratory rate(/min)	16.4±3.9	6.7±2.8	p<0.0001	15.7±2.5	16.7±6.2	ns
Tidal volume (ml)	499±206	1177±497	p<0.001	505±82	556±205	ns
Minute ventilation (L/min)	8.6±2.4	7.6±2.5	ns	7.8±1.3	8.7±3.1	ns
Mean BP (mmHg)	85±13	81±17	p= 0.08	79±14	79±13	ns
Mean HR (bpm)	65±14	66±15	ns	73±15	74±15	ns
MSNA bursts						
Incidence (/100bpm)	71±21	57±22	p<0.005	76±16	78±10	ns
Area (%/min)	1144±448	790±331	p<0.005	1084±315	1147±292	ns

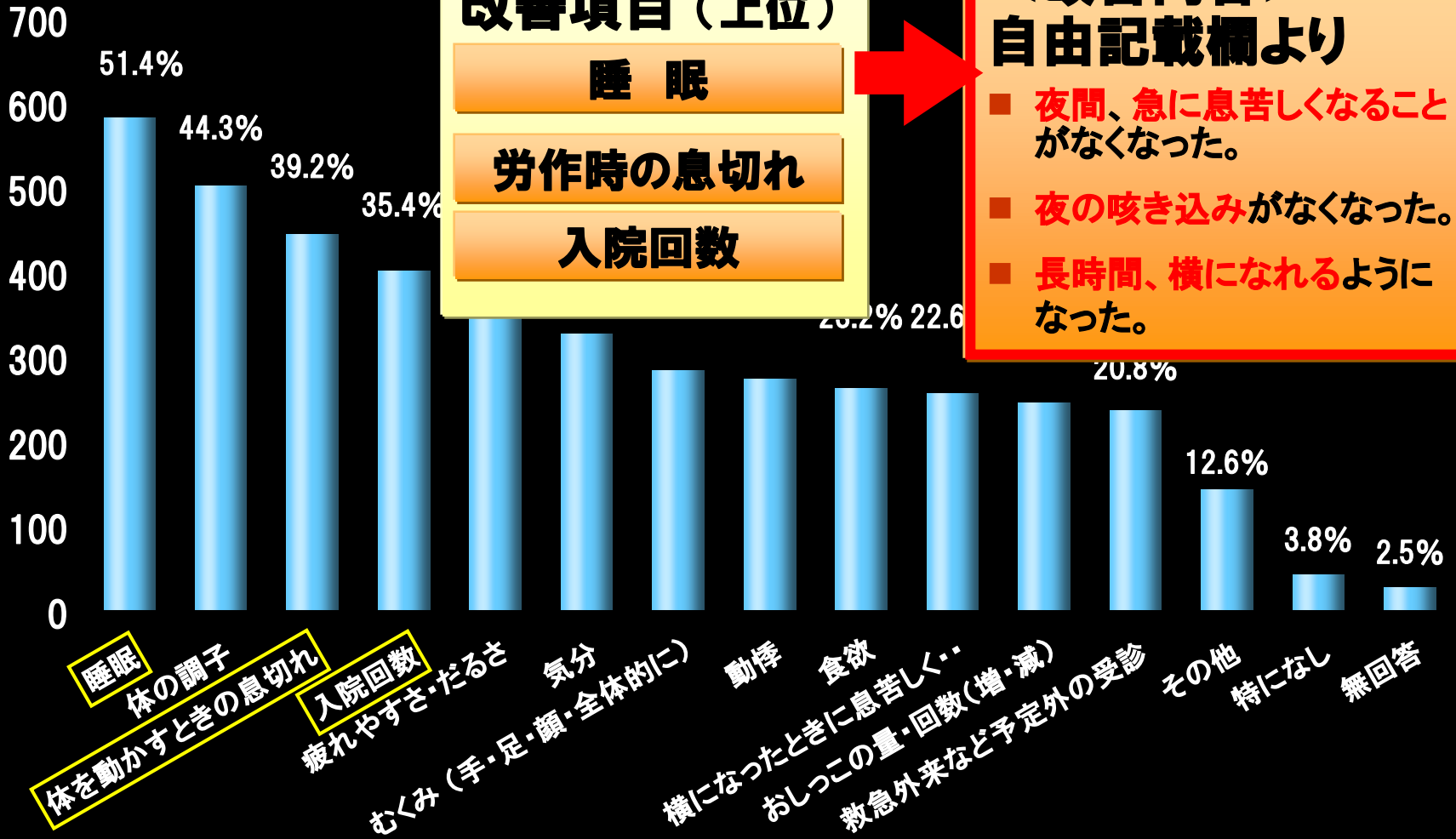
BP = blood pressure; HR= heart rate, MSNA= muscle sympathetic nerve activity

CSR-CSA改善はASVの効果の一部



ASVの使用後に改善した項目

- ASV使用患者アンケート調査結果 (n=1,136、調査期間：2012年12月～2013年10月)



心不全でASVを導入する場合

	CPAP	在宅酸素	ASV
保険適応基準	簡易検査で AHI \geq 40+自覚症状 睡眠ポリグラフで AHI \geq 20+自覚症状	①NYHA \geq III、CSR(AHI $>$ 20) ②チアノーゼ型先天性心疾患 ③呼吸不全	明確な基準なし 在宅人工呼吸器の扱い*
保険点数	指導管理料:250点 機器加算:1210点	指導管理料:2500点 機器加算:4000点	指導管理料:2800点 機器加算:6480
患者負担 再診料込みで3割負担	約5000円/月	約20000円/月	約30000円/月

C107 在宅人工呼吸指導管理料

- (1) 在宅人工呼吸とは、長期にわたり持続的に人工呼吸に依存せざるを得ず、かつ、安定した病状にあるものについて、在宅において実施する人工呼吸療法をいう。
- (2) 次のいずれも満たす場合に、当該指導管理料を算定する。
 ア患者が使用する装置の保守・管理を十分に行うこと(委託の場合を含む)。
 イ装置に必要な保守・管理の内容を患者に説明すること。
 ウ夜間・緊急時の対応等を患者に説明すること。
 エその他、療養上必要な指導管理を行うこと。
- (3) 対象となる患者は、病状が安定し、在宅での人工呼吸療法を行うことが適当と医師が認めた者とする。なお、睡眠時無呼吸症候群の患者は対象とならない。

長期にわたり持続的に人工呼吸に依存せざるを得ず...

→入退院を繰り返すなど治療抵抗性症例

療養上必要な指導管理を行うこと...

→これが徹底されているならば？

導入してもよいのか??

適正使用としては、まだエビデンスが乏しく費用対効果を考慮しての導入となる

<慢性心不全に対するASVの保険適用（現状）>

疑義解釈 8

どのような心不全患者にASVによる在宅人工呼吸管理が必要であるという適応の基準は無い

① 在宅人工呼吸療法を医師が必要と認めた慢性心不全患者

指導管理	在宅人工呼吸指導管理料	2,800点
材料加算	人工呼吸器	6,480点

疑義解釈3, 7

② 慢性心不全に対する在宅酸素療法の基準を満たす患者

CSR有 (AHI \geq 20), NYHA \geq Ⅲ

指導管理	在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料	250点
材料加算	人工呼吸器	6,480点

疑義解釈3, 7

③ CPAP適用の基準を満たす患者

指導管理	在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料	250点
材料加算	経鼻的持続陽圧呼吸療法用治療器加算	1,210点

◆各地の混乱例

- ✓ ASVはS A Sにしか使えない! ?
- ✓ AHIの測定が必要! ?
- ✓ ASVで在宅人工呼吸指導管理料はとれない! ?

S
A
S
治療目的

保険適応上の今後の課題

- SDBの重症度にかかわらずASVが“在宅人工呼吸器”として必要な重症心不全患者の特徴を明らかにする必要がある。
 - OMT
 - NYHA class III or ambulatory IV ?
 - BNP > 200 pg/ml ?
 - E/A > 1, E/e' > 12 ?
 - EF < 35% ?

まとめ

- ASVは中枢性睡眠呼吸障害を合併する心不全患者において心不全を改善する。
- ただしASVの効果はCSR-CSAの抑制のみではない。
- その効果は陽圧に伴う左室前負荷軽減、後負荷軽減、そして交感神経緊張緩和、つまり心不全の病態に対する効果そのものである。
- 在宅でASVを手放せない重症心不全患者が存在する。
- このような重症心不全患者がASVを安心して使用できるようにする必要がある。

つなが竜ヌウ(さいたま市PRキャラクター)



ご清聴ありがとうございました。

ASVの診療報酬

NPPV

Bi-level PAP



AutSet CS (ASV)

2014年度診療報酬改定以前

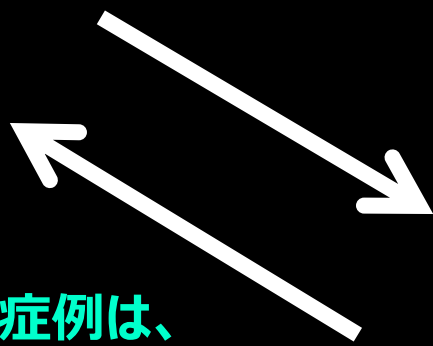
NPPV

平成24年度の診療報酬上の適用基準と保険点数

療法	適用基準	必要な睡眠検査	保険点数
NPPV オートセットCS NIPネーザル	在宅での人工呼吸療法を行うことが適当と医師が認めた者とする なお、睡眠時無呼吸の患者は対象とならない	必要ななし	[在宅] 9,280点 指導管理料 2,800点 材料加算 6,480点 [J045人工呼吸] ○30分まで242点 ○30分～5時間 242点+30分毎50点 ○5時間以上819点/日

<急性心不全治療>

うっ血コントロール・症状改善



自宅

うっ血増悪入院を繰り返す症例は、急性期の状態を自宅でも起こしている



呼吸・循環動態改善を目的としたオートセットCS活用



簡便・快適なNPPVとして

治療抵抗性で標準的な薬物治療で症状改善がみられないあるいは、入退院を繰り返す症例に、ご自宅にて、呼吸・循環動態改善を目的に、使用が簡便で快適なNPPVとしてオートセットCSが使用されている



1/29 中医協総会資料

個別改定項目について（その1）医科点数表の解釈の明確化の項に下記記載。

患者の呼吸状態を把握して適正な陽圧で呼吸を補助することにより、慢性心不全等に合併する中枢性の睡眠時無呼吸症候群（SAS）に対して、従来の陽圧換気装置よりも効果的とされる**ASV（Adaptive Servo Ventilation）**を用いて**SASの治療**を行った場合に、**在宅人工呼吸指導管理料を算定できないことを明確にする。**

3/5 官報通知

在宅人工呼吸指導管理料

対象となる患者は、病状が安定し、**在宅での人工呼吸療法を行うことが適当と医師が認めた者**とする。なお、**睡眠時無呼吸症候群の患者（Adaptive Servo Ventilation（ASV）を使用する者を含む。）は対象とならない。**



3 / 3 1 疑義解釈その1

(問67) C107在宅人工呼吸指導管理料にて「睡眠時無呼吸症候群の患者（Adaptive Servo Ventilation(ASV)）を使用する者を含む。」は対象とならない」とあるが、

- ① 閉塞性、中枢性又は混合型に関係なく睡眠時無呼吸症候群の患者は対象とならないのか。
- ② チェーンストークス呼吸を呈する心不全患者に対してASVを使用した場合は対象となるのか。

(答) ① そのとおり。
② 対象とならない。

4 / 1 0 疑義解釈その3

(問24) 在宅人工呼吸指導管理料の算定において、SASに対して、有効的とされるASVを用いた補助換気療法については、在宅人工呼吸指導管理料の対象とならない旨明確化されたが、この場合、慢性心不全の有無や重症度により、在宅酸素療法指導管理料又は在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料で算定されるものと解してよいか。

(答) そのとおり。



6/2 疑義解釈その7

(問7) 疑義解釈資料(その3)(平成26年4月10日)により、睡眠呼吸障害については、慢性心不全の有無や重症度等により「在宅酸素療法指導管理料」又は「在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料」を算定することとされたが、具体的に、

- ①「在宅酸素療法指導管理料」及び「在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料」の要件を満たす慢性心不全の患者に対してASVを使用した場合、どの「在宅療養指導管理料」・「在宅療養指導管理材料加算」を算定できるのか。
- ②「在宅酸素療法指導管理料」の要件は満たさないが、「在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料」の要件は満たす慢性心不全の患者に対してASVを使用した場合、どの「在宅療養指導管理料」・「在宅療養指導管理材料加算」を算定できるのか。

(答) ①「在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料」及び「人工呼吸器加算」の2を算定できる。
「在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料」及び「経鼻的持続陽圧呼吸療法用治療器加算」を算定できる。

「疑義解釈資料の送付について(その3)」(平成26年4月10日付事務連絡)の訂正；

(問24) 在宅人工呼吸指導管理料の算定において、SASに対して、有効的とされるASVを用いた補助換気療法については、在宅人工呼吸指導管理料の対象とならない旨明確化されたが、**その場合SASの患者に対しては**、慢性心不全の有無や重症度により、在宅酸素療法指導管理料又は在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料**も**が算定されるものと解してよいか。

(答) そのとおり。



7/10 疑義解釈その8

医療保険で訪問看護が受けられる患者等の資料

別添 4 医科診療報酬点数表関係（訪問看護） 別表 7 に掲げる疾病等の者

（問 3）「疑義解釈資料の送付について（その 1）（平成 26 年 3 月 31 日付事務連絡）」問 10 において、SAS に対する ASV や CPAP は、別表 7 の「人工呼吸器」には含まれないと整理されたが、慢性心不全の患者の場合は、「人工呼吸器」に含まれるのか。」

（答）「在宅人工呼吸指導管理料」、「人工呼吸器加算の 2」を算定している場合は別表 7 に掲げる疾病等の者の「人工呼吸器」に含まれることとする。なお、この取り扱いにより、保険種別が変更となる場合は、次回の介護保険のケアプラン見直し（1 ヶ月間）までの間に変更すること。

<慢性心不全に対するASVの保険適用（現状）>

疑義解釈 8

どのような心不全患者にASVによる在宅人工呼吸管理が必要であるという適応の基準は無い

① 在宅人工呼吸療法を医師が必要と認めた慢性心不全患者

指導管理	在宅人工呼吸指導管理料	2,800点
材料加算	人工呼吸器	6,480点

疑義解釈3, 7

② 慢性心不全に対する在宅酸素療法の基準を満たす患者

CSR有 (AHI \geq 20), NYHA \geq Ⅲ

指導管理	在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料	250点
材料加算	人工呼吸器	6,480点

疑義解釈3, 7

③ CPAP適用の基準を満たす患者

指導管理	在宅持続陽圧呼吸療法指導管理料	250点
材料加算	経鼻的持続陽圧呼吸療法用治療器加算	1,210点

S
A
S
治療目的

◆各地の混乱例

- ✓ ASVはS A Sにしか使えない! ?
- ✓ AHIの測定が必要! ?
- ✓ ASVで在宅人工呼吸指導管理料はとれない! ?

在宅酸素療法の適用基準

(1) チアノーゼ型先天性心疾患

ファロー四徴症、大血管転位症、三尖弁閉鎖症、総動脈幹症、単心室症などのチアノーゼ型先天性心疾患のうち、発作的に低酸素又は無酸素状態になる患者について、発作時に在宅で行われる救命的な酸素吸入療法

(2) その他の場合

下記a) b) c)のうち、安定した病態にある退院患者及び手術待機の患者について、在宅で患者自らが酸素吸入を実施するもの

a) 肺高血圧症の患者

b) 諸種の原因による高度慢性呼吸不全例



在宅酸素療法導入時に動脈血酸素分圧55mmHg以下の者及び動脈血酸素分圧60mmHg以下で睡眠時又は運動負荷時に著しい低酸素血症を来す者であって、医師が在宅酸素療法を必要であると認めたもの

c) 慢性心不全の患者

医師の診断により、NYHAⅢ度以上であると認められ、睡眠時のチェンストークス呼吸がみられ、無呼吸低呼吸指数(1時間当たりの無呼吸数及び低呼吸数をいう)が20以上であることが睡眠ポリグラフィー上確認されている症例

ASV使用の実際

ASV装置の機種別比較表

	BiPAP autoSV Advanced	Auto Set CS	VPAP Adapt SV
			
製造メーカー	フィリップス・レスピロニクス(米)	レスメド(豪)	
販売会社	フィリップス・レスピロニクス	帝人在宅医療	フクダライフテック
EPAP	Auto EPAP / 固定EPAP	固定EPAP	
オートプレッシャーサポート	○ (フローターゲット)	○ (ボリュームターゲット)	
吸気の送気	6段階設定 (100-600msec)	オーシャンウェーブ	
データマネージメント	○ (Encore Pro)	○ (ResScan)	
本体重量	1.8kg	3.7kg	

ASV療法を正しく導入する事が重要

～ASV導入の流れ～

ASVは入院中に導入し、退院時に持ち帰り在宅の人工呼吸が開始される。院内での導入時が“Key”

- 1.ASV療法に対する必要性・有用性の説明と理解を得る
- 2.マスク選択・フィッティング
- 3.ASV療法の開始
- 4.入院中の患者状態の観察(日中・夜間)
- 5.退院時の指導
- 6.フォローアップ

ASV療法に対する必要性・有用性の説明

開始前に治療に関する説明を十分に行い、患者のみならず、
家族の理解・受け入れを得る

<説明内容>

1. 検査の結果

(心機能、睡眠呼吸障害等)

2. ASV療法の必要性

3. 治療の効果

4. 在宅人工呼吸器の医療費

(2,800点＋6,480点: 3割負担で27,840円)

患者状態の観察ポイント(日中・夜間)

意識状態(意識レベル低下の有無)

精神状態(不穏・錯乱の有無)

呼吸パターン(同調しているかどうか)

＜頻呼吸, 低呼吸, 努力性呼吸, 奇異呼吸, ファイティング＞

気道クリアランス

舌根沈下の有無

バイタルサイン

動脈血ガス, SpO₂

マスク装着部の状態

患者の訴え

ASV療法の開始

患者は初めてマスクを見ます。はじめはマスクを手にとり、患者の鼻にあてがって呼吸を継続させる。その後、マスク・圧力に慣れてきたら、ヘッドギアでマスクを固定し数分程度から開始する。

1. 日中から開始する
2. 無理せず続けられる程度に使用時間を延ばしていく
3. 必要に応じて覚醒時は比較的低い圧から開始
4. 患者がマスク装着に慣れたら、夜間へと移行

分単位 → 時間単位 → 夜間

退院時の指導

自宅に帰ってからはさまざまな事が発生します。それに備え、退院時に指導をする事が重要。特に患者が高齢者の場合、家族への説明も実施する事が望ましい。

<指導内容>

1. 退院直前からは、患者自身でマスクの脱着を行わせる。
(自身で装着が行えない場合には、介護者の協力を仰ぐ)
2. ASVの回路の組み立て方法
3. 各部品の清掃と一般的なメンテナンス方法
4. 問題があった場合の対処方法と連絡先の確認
5. 月一度の外来受診の必要性

患者様へ

オートセットCS使用のポイント

1. マスクに慣れることが大切です
2. 毎日少しずつでも継続的に使用しましょう
(最初から無理に長い時間使わない場合もあります)
3. マスクの着脱や器械の操作に慣れるよう練習しましょう
4. 使用時に口やのどが渇くようであれば付属の加湿器を調整しましょう

看護師の皆さまへ

オートセットCS使用のポイント

1. マスクフィッティングが肝心です
適切なマスクやヘッドギアを選択します
2. 毎日短時間でも継続的に使用します
日中短時間の使用から徐々に夜間就寝時へ 移行拡大していく
場合もあります
3. マスク着脱や機器操作が自立できるようサポートします
4. 使用に伴う口渇に対して、付属の加湿器を渇きの程度に合わせて調整します

急性肺水腫に対する CPAP/NIPPVの代替として

NPPV



BiPAP/CPAP

➤ **NPPV: CPAP 10cm H₂O, Nitrates, Diuretics**

Baseline

PH 7.47

PaO₂/FiO₂=117

Post 1hour

PH 7.44

PaO₂/FiO₂=390

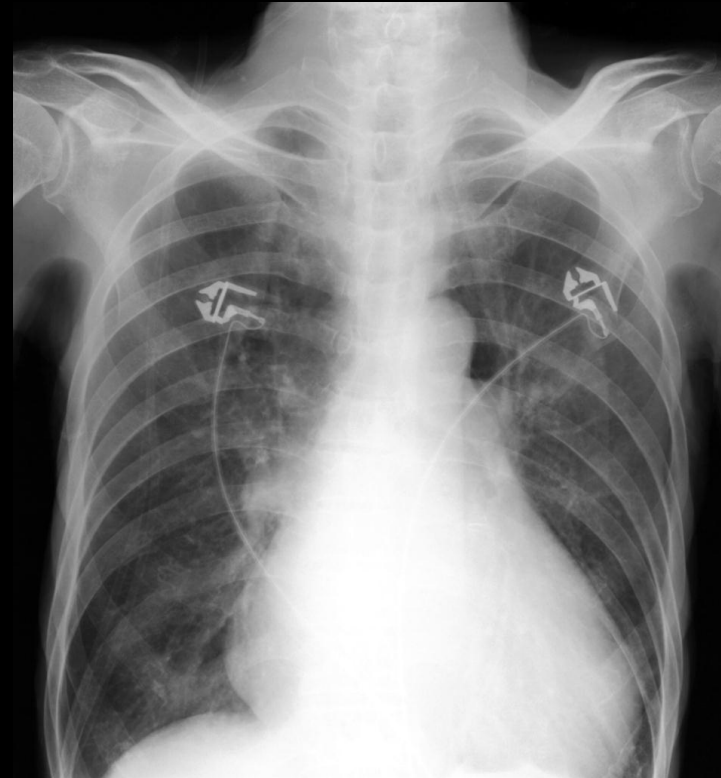
Post 6hours

PH 7.46

PaO₂/FiO₂=416

Baseline

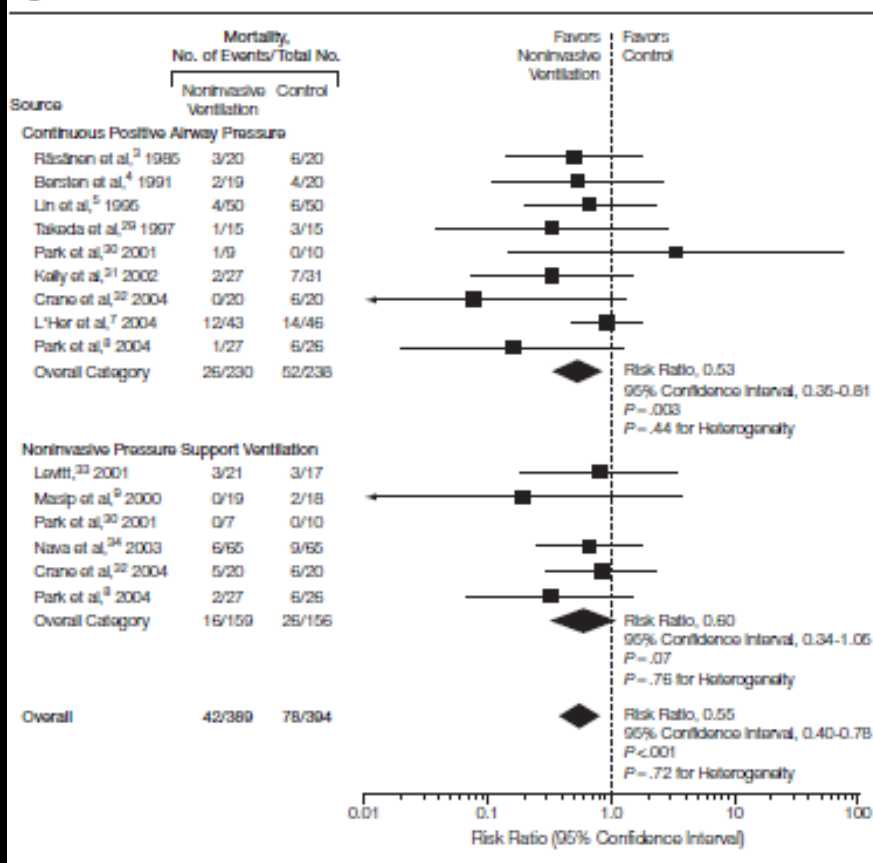
Post NPPV treatment 6 hours



Noninvasive Ventilation in Acute Cardiogenic Pulmonary Edema

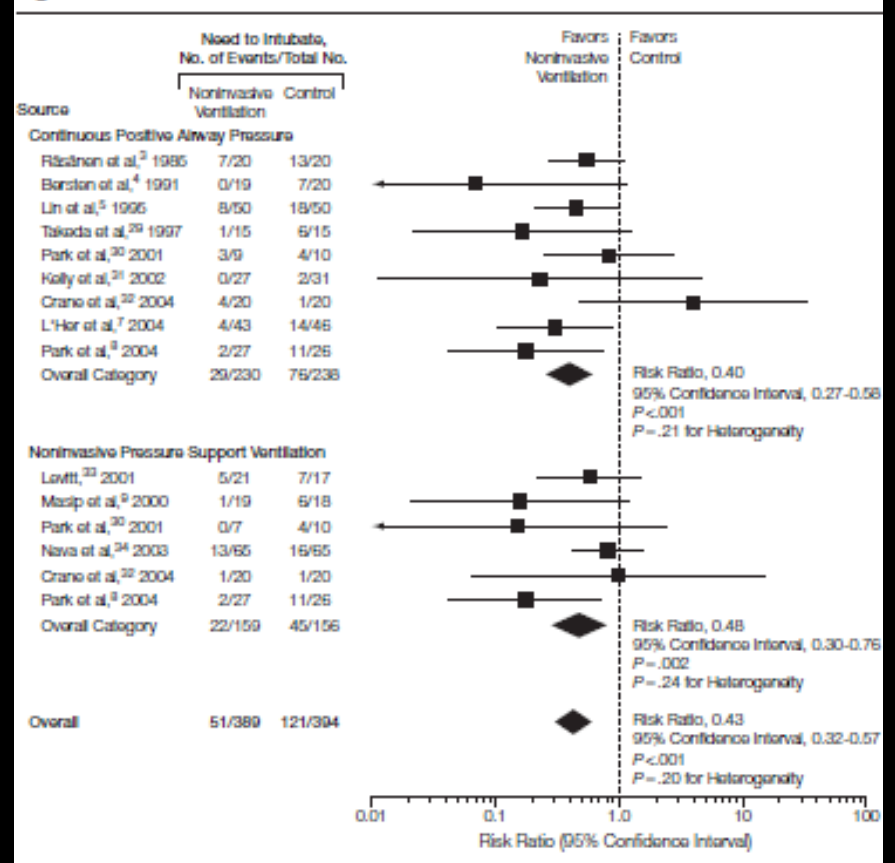
CPAPもNPPVも急性心原性肺水腫の予後を改善し、挿管の必要性も減らした。

Figure 2. Effects of Noninvasive Ventilation on Death



Data markers are proportional to the amount of data contributed by each trial.

Figure 3. Effects of Noninvasive Ventilation on Need to Intubate



急性心不全における呼吸管理

• クラスI

- 酸素投与 ($\text{SaO}_2 > 95\%$, $\text{PaO}_2 > 80\text{mmHg}$ を維持): レベルC
- 酸素投与で無効の場合のNPPV: レベルA
- NPPV抵抗性, 意識障害, 喀痰排出困難な場合の気管内挿管による人工呼吸管理: レベルC
- NPPVが実施できない場合の気管内挿管による人工呼吸管理: レベルC

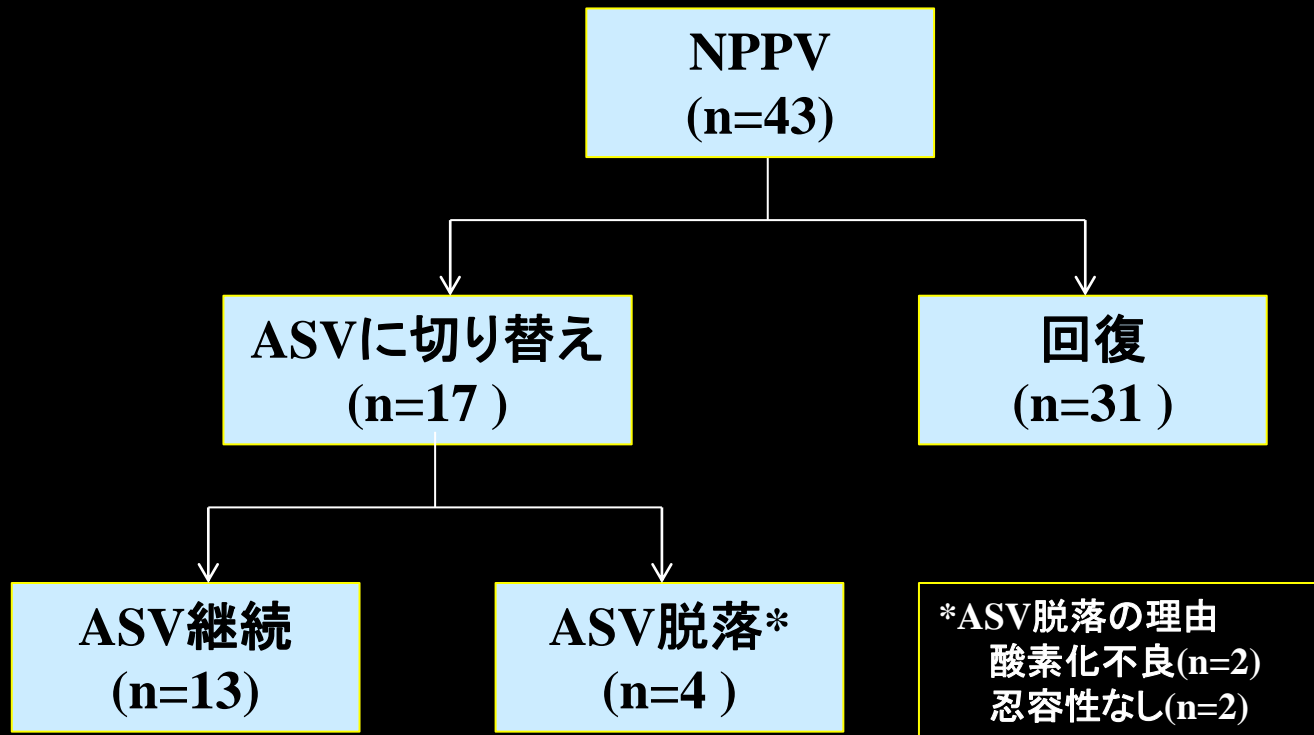
NPPV

①呼吸管理

- ・ 酸素療法は呼吸困難の改善と、臓器低灌流の改善のために必須の方法であり、95%以上の血中酸素飽和度、80mmHg以上の血中酸素分圧を目指す。鼻カニューレやフェイスマスクを用いた酸素投与でも改善されない頻呼吸、努力呼吸、低酸素血症は密着型のマスクによる非侵襲的陽圧呼吸 (noninvasive positive pressure ventilation: NPPV) を即座に開始する。最初からNPPVによる呼吸管理を適応してもよい。従来から換気モードには持続陽圧呼吸 (continuous positive airway pressure: CPAP) と吸気と呼気を別々の陽圧に設定する二層性気道陽圧 (bilevel positive airway pressure: Bilevel PAP) が用いられてきた。原則的にCPAPを優先させる。最近では、患者の呼吸に同調して陽圧をかけ、患者の換気量により自動的に適正サポートする順応性自動制御換気 (Adaptive servo-ventilation: ASV) が汎用され出した。

BiPAP visionからASVへの切り替え

急性非代償性心不全に対しNPPVを施行し患者43名
(2011年12月～and May 2012年3月)



ASVを急性心不全に用いる場合の メリット・デメリット(従来の機器と比較して)

• メリット

- 忍容性が良い。
- 小型・簡便である。
- 静粛性に優れる。



• デメリット

- 酸素濃度を100% ($FiO_2=1$)まであげることはいできない。
- $PaCO_2$ が高い症例では十分に是正できない可能性がある。
- OSAを合併する場合デフォルト値のEPAP($5cm^2$)では不十分の場合も多い。



睡眠呼吸障害の有無に関係なく
心不全の改善を目的とした慢性期の使用