

## 学位論文題名

## Acute Hemodynamic Effects of Adaptive Servo-Ventilation in Patients with Heart Failure

(心不全患者における順応性自動制御換気による

急性期の血行動態に対する効果の検討)

## 学位論文内容の要旨

## 【背景と目的】

心不全とは“慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要に見合う血液量を絶対的また相対的に拍出できず、肺、体静脈系または両系にうっ血を来たし日常生活に障害を生じた病態”と定義される。心不全に対して様々な治療法が確立されてはいるものの、依然として治療の反応性が不良で、入退院を繰り返す患者が多く存在する。近年呼吸をターゲットとした新しい心不全治療として、Adaptive Servo-Ventilation (ASV) が注目されている。ASV とは非侵襲的陽圧換気の一つであり、自発呼吸に近い陽圧形式を持つ。また、患者の呼吸分析に基づき自動的に気道内圧を調整することで、今までは抑制が困難であった Cheyne-Stokes 呼吸にも効果がある。心不全患者の 40~50% が Cheyne-stokes 呼吸を含めた睡眠呼吸障害を合併しており、ASV は睡眠呼吸障害のある心不全患者に対して心機能や運動耐容能を改善させることが知られている。近年睡眠呼吸障害を合併していない心不全患者に対しても ASV の有用性が報告され、ASV が前負荷や後負荷を軽減することで血行動態を改善する効果をもっている可能性がある。しかし心不全患者において ASV による急性期の血行動態に対する効果を評価した報告はない。我々は、心不全患者と正常心機能群に対し ASV を行い、血行動態を比較することで ASV の有用性を検討した。また、ASV により血行動態の改善が得られた心不全患者において、その効果が得られやすい要因を検討した。さらに、Continuous positive airway pressure : CPAP と比較して ASV が血行動態に与える効果に関して検討を行った。

## 【対象と方法】

## 研究 1

当院で右心カテーテル検査を施行した心不全患者 34 名 (57±15 歳, LVEF 30±8%) と正常心機能 11 名 (62±11 歳, LVEF 64±6%) に対し ASV 施行前と施行 15 分後に右心カテーテル検査を行い、ASV による急性期における血行動態の評価を行った。また ASV 施行前に心臓エコー検査と BNP 測定を行った。正常心機能群と心不全群で血行動態変化を比較し、心不全患者において ASV による血行動態改善に対する予見因子を同定した。

## 研究 2

心不全患者 10 名 (61±14 歳, LVEF 30±10%) に対し、ASV 施行前と施行 15 分後に心臓エコー検査を行い、ASV により左室の形態及び僧帽弁逆流 (Mitral regurgitation : MR) の程度の変化につき評価した。

## 研究 3

心不全患者 12 名 (43±16 歳, LVEF 30±10%) に対しベースライン、CPAP 5cmH<sub>2</sub>O、10cmH<sub>2</sub>O、ASV の 3 つの設定を各 15 分ずつ施行し、右心カテーテル検査で各設定間による血行動態の違いを評価した。また、検査終了後に最も快適、もしくは不快であった設定についてアンケートを行い、各設定における忍容性を評価した。

## 【結果】

## 研究 1

両群ともに ASV 前後で心拍数や血圧、肺動脈圧に変化はなかった。一回拍出量係数

(Stroke volume index : SVI) は正常心機能群において ASV により  $49.3 \pm 7.6$  から  $41.3 \pm 7.6 \text{ml/m}^2$  ( $P < 0.0001$ ) と低下したが、心不全群では SVI が上昇する患者 (15 名)、低下する患者 (19 名) が混在し、全体として変化は認めなかった ( $34.8 \pm 11.5 \rightarrow 32.8 \pm 8.9 \text{ml/m}^2$ ,  $P = 0.148$ )。線形回帰分析では心不全群においてベースラインにおける肺動脈楔入圧、肺動脈収縮期圧、右房圧、MR area / LA area, E/A, E/e', Sphericity index がより高値である患者において ASV により SVI は増加し、多変量解析ではベースラインにおける肺動脈楔入圧と MR area / LA area が高値であることが ASV により SVI を上昇させる独立した予見因子であった。また、SVI が上昇する群の予測因子を同定するために ROC 解析を行ったところ、肺動脈楔入圧、MR area / LA area, Sphericity index が ASV 反応群の予見因子であった。

#### 研究 2

ASV により左室拡張末期容積の縮小 ( $240 \pm 131 \rightarrow 205 \pm 132 \text{ml}$ ) や左房容積の縮小 ( $154 \pm 96 \rightarrow 127 \pm 90 \text{ml}$ )、MR area / LA area の改善 ( $0.48 \pm 0.20 \rightarrow 0.37 \pm 0.19$ ) や僧房弁逆流量の低下 ( $69 \pm 39 \rightarrow 48 \pm 26 \text{ml}$ ) を認めた。

#### 研究 3

血圧、心拍数、肺動脈楔入圧はベースラインと比較して各設定により変化はなく、各設定間でも有意な差は認めなかった。SVI は各設定ともにベースラインと比較して低下したが、各設定間では有意差は認めなかった。ベースラインにおける肺動脈楔入圧と各設定による SVI の変化率の間にいずれの設定においても正の相関関係を認め、ASV は CPAP  $5 \text{cmH}_2\text{O}$  と比較して肺動脈楔入圧が高値なほど SVI が上昇し、CPAP  $10 \text{cmH}_2\text{O}$  とは同等であった。忍容性に関して、CPAP  $10 \text{cmH}_2\text{O}$  が最も不快感が強かった。

#### 【考察】

本研究において ASV により正常心機能群で SVI の低下を認めた。正常な心臓では SVI は前負荷に依存していることが知られており、ASV による胸腔内圧の上昇が左室充満の減少を引き起こし SVI を減少させたと考えられた。これに対し心不全患者においては ASV により SVI が上昇する人と低下する人が混在した。我々は心不全患者において肺動脈楔入圧が高値、あるいは MR が高度であることが ASV による血行動態の改善効果に対する独立した予見因子であり、Sphericity index が高値であることも重要な因子であるということを示した。肺動脈楔入圧が高値である心不全患者において ASV により SVI が上昇したことは CPAP での以前の研究と一致するが、注目すべき点は、MR や Sphericity index が ASV による急性期血行動態改善の予見因子である可能性を示唆したことである。陽圧換気は前負荷を軽減させることで左室の容量を減少させる。そのため機能的 MR があるような重症な心不全患者において、ASV による左室容量の減少から機能的 MR が改善し、これにより SVI が上昇したと考えられた。また胸腔内の陽圧による transmural pressure の低下や肺の伸展受容器を介した交感神経抑制により後負荷が減少したことも、SVI を上昇させた要因かもしれない。

ASV と CPAP の血行動態に対する効果の違いに関して、比較する CPAP の設定は ASV の呼気圧である  $5 \text{cmH}_2\text{O}$  と吸気圧に近い  $10 \text{cmH}_2\text{O}$  とした。肺動脈楔入圧が高値の心不全患者にはより高い陽圧が必要であったが、ASV が CPAP  $10 \text{cmH}_2\text{O}$  と比較して全体としての圧力は小さいにもかかわらず同等の血行動態改善効果が得られた。忍容性に関しても ASV は CPAP  $10 \text{cmH}_2\text{O}$  より高く、ASV は急性期における心不全治療として CPAP より優れた device であると考えられた。

#### 【結論】

本研究において PCWP が高値、MR が高度、Sphericity index が高値である慢性心不全患者において ASV 治療が有効であった。また ASV は CPAP より優れた血行動態の改善効果が得られることが示された。

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 松 居 喜 郎  
副 査 教 授 丸 藤 哲  
副 査 教 授 筒 井 裕 之  
副 査 教 授 久 下 裕 司

## 学位論文題名

### Acute Hemodynamic Effects of Adaptive Servo-Ventilation in Patients with Heart Failure

(心不全患者における順応性自動制御換気による  
急性期の血行動態に対する効果の検討)

Adaptive Servo-Ventilation (ASV) は非侵襲的陽圧換気のひとつであり、近年心不全患者に対して有用性が報告されている。しかし心不全患者における ASV の急性期における血行動態に対する効果は明らかにされていない。この論文では 1. 右心カテーテル検査による ASV の血行動態に対する急性効果の検討、2. 心臓エコー検査による ASV の左室の形態に対する急性効果の検討、3. ASV と従来の陽圧換気療法である Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) による血行動態に対する効果の検討の 3 つの臨床研究を行い、慢性心不全患者において肺動脈楔入圧が高値、僧帽弁閉鎖不全が重度、あるいは Spherical heart であることが ASV により急性期において血行動態の改善が得られる予見因子であることを明らかにし、ASV により僧帽弁逆流の改善を含めた心臓の形態変化が生じることが血行動態の改善に関与していることを示した。さらに ASV は CPAP より優れた血行動態改善効果が得られる可能性を示した。これらの所見は、ASV 治療が有効である心不全患者を同定するのに有用である可能性があり、臨床において非常に大きな意義がある研究と考えられた。

以上のような研究内容について、主査および副査の教授より、以下のような質問や意見があった。

- ① ASV の急性効果の評価としてカテーテル検査の結果の再現性について
- ② 本研究における統計学的解析方法について、およびその表記法について
- ③ ASV による急性効果はどの程度持続するかについて
- ④ ASV により一回拍出量係数が上昇したことに關する意義について
- ⑤ ASV により前負荷が低下するにも関わらず右房圧や肺動脈楔入圧が低下しない理由について
- ⑥ 心不全患者において肺の伸展受容器による反射が生じやすい原因について
- ⑦ Sphericity index にターゲットを絞って解析をすればもう少し明確な提示ができたのではないか

上記質問や意見に対して申請者は以下のように説明した。

- ① に対して、心臓カテーテル検査は侵襲的な検査であり、同じ患者さんに対して同じ検

査を何度も行い再現性を確認することは非常に難しいこと、カテーテル検査による血行動態の評価はすでに一般化されている検査で、検査値の信頼性は高いことを説明した。

②に対しては各検査における統計学的な意義を適切に説明し、統計方法の記載の方法に関しては訂正して提出することとした。

③に関して、ASV に関してはどの程度の時間で急性効果が消失するかは検討してはいないが、CPAP において個人差はあるが概ね 10 分程度で効果がなくなることを確認していると返答した。

④に関しては、一回拍出量が上昇しても心筋酸素代謝が下がらなければ長期予後としては改善が見込めない可能性はあるが、急性効果としては一回拍出量が上昇することは十分有効な効果であると説明し、さらに過去の CPAP における文献で心筋酸素代謝も減少したことを示し、ASV でも心筋酸素代謝の改善、ひいては長期予後の改善は見込める可能性が高いと返答した。

⑤に関しては過去の文献から陽圧呼吸により肺泡を拡張することにより肺の末梢血管レベルでの前負荷を減少させるため、肺動脈以下の圧力はむしろ上昇する可能性を示した。また、陽圧時の左房圧の代用として肺動脈楔入圧ではなく左室拡張末期圧が適切な左房圧を反映していると考え、現在こちらに関しての研究を進めている旨も説明した。

⑥に関しては健常人と比較し、心不全患者においては肺うっ血あるいは肺の間質の繊維化などにより肺の伸展が常に妨げられている状況であり、陽圧によりこれが急激に解除されるため伸展反射が生じやすい可能性を説明した。

⑦に関しては今後そのような点も注目して検討を続けていきたいと返答した。

いずれの質問に対しても申請者の返答は自己の研究データや文献的考察に基づいており、概ね適切な回答であると判断した。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ、申請者が医学博士の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。