

Journal Club

心不全に合併した 中枢性睡眠時無呼吸に対する ASV

東京ベイ・浦安市川医療センター
集中治療科
PGY3 田邊 菜摘

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2015

VOL. 373 NO. 12

Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure

Martin R. Cowie, M.D., Holger Woehrle, M.D., Karl Wegscheider, Ph.D., Christiane Angermann, M.D., Marie-Pia d'Ortho, M.D., Ph.D., Erland Erdmann, M.D., Patrick Levy, M.D., Ph.D., Anita K. Simonds, M.D., Virend K. Somers, M.D., Ph.D., Faiez Zannad, M.D., Ph.D., and Helmut Teschler, M.D.

背景

- EF低下型心不全患者の睡眠時無呼吸症候群有病率は50-75%と非常に高い

Eur J Heart Fail 2007; 9: 251-7.

- 閉塞性睡眠時無呼吸症候群は健常人の有病率よりも心不全患者の有病率の方が高い

Sleep Med Clin 2007; 2: 615-21.

- 中枢性無呼吸症候群はEF低下型心不全患者の25-40%で認められ、その有病率は心機能の低下と相関して増加する

Sleep Med Clin 2007; 2: 615-21.

背景

- 中枢性睡眠時無呼吸が心不全に影響を及ぼす理由としては、交感神経系の活動性が増すことや間歇的な低酸素血症をはじめとして様々な因子が関係している

Eur Heart J 2011; 32: 61-74

Circulation 2012;126: 1495-510

J Am Coll Cardiol 2008;52: 686-717

- 中枢性睡眠時無呼吸は心不全患者において独立した予後不良因子・死亡因子である

J Am Coll Cardiol 2007; 49: 2028-34

定義

- 睡眠障害 (Sleep disorder) : 日中の生活に支障をきたすなんらかの睡眠及び覚醒の障害
- 睡眠呼吸障害 (Sleep disordered breathing : SDB) : 睡眠中の異常な呼吸パターンや低換気によって日中の生活に支障をきたし、結果として臓器障害を伴うことがある症候群.

睡眠呼吸障害

- 無呼吸 : Apnea
 - 閉塞性無呼吸 (Obstructive apnea)
 - 中枢性無呼吸 (Central apnea)
 - 混合性無呼吸 (Mixed apnea)

空気流入量がベースラインの10%以下まで低下することが10秒以上続く場合
- 低呼吸 : Hypopnea
 - 閉塞性低呼吸
 - 中枢性低呼吸

空気流入量がベースラインの30%以下まで低下することが10秒以上続く場合
- 低換気 : Hypoventilation

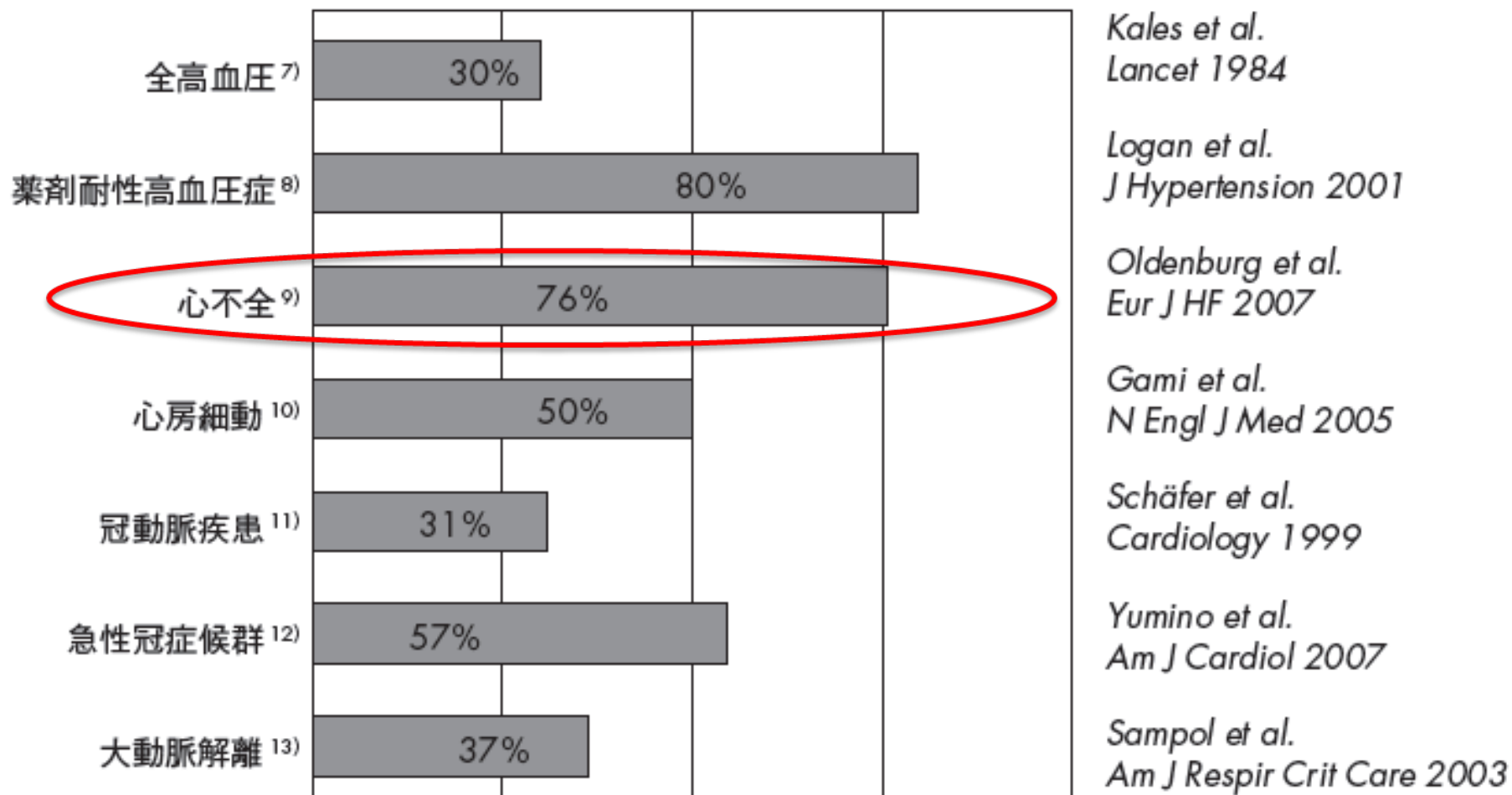
-睡眠中に10分以上
 $\text{PaCO}_2 > 55 \text{ mmHg}$ が持続する
-起床時より10分以上
 $\Delta \text{PaCO}_2 > 10 \text{ mmHg}$ かつ
 $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ が持続する
- チェーンストークス呼吸 : Cheyne-Stokes breathing

1サイクル40秒以上のチェーンストークス呼吸を3回以上繰り返す



睡眠呼吸障害と種々の循環器疾患

図2 各心血管疾患における睡眠時無呼吸合併頻度



心不全と睡眠呼吸障害

Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure
A contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients

Olaf Oldenburg^{a,*}, Barbara Lamp^a, Lothar Faber^a, Helmut Teschler^b,
Dieter Horstkotte^a, Volker Töpfer^a

^a Department of Cardiology, Heart and Diabetes Center North Rhine-Westphalia, Georgstrasse 11, D-32545 Bad Oeynhausen, Germany

^b Department of Pneumology and Sleep Medicine, Ruhrlandklinik, University Duisburg-Essen, Essen, Germany

Received 1 April 2006; received in revised form 28 June 2006; accepted 22 August 2006

Available online 5 October 2006

Eur J HF; 2006; 9: 251-57

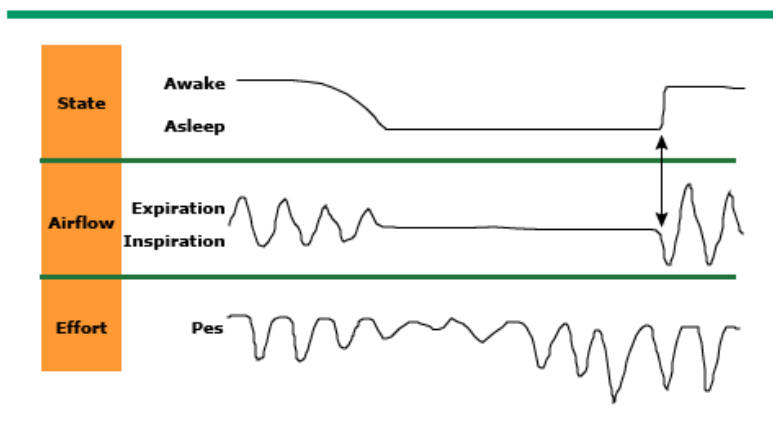
- NYHA class ≥ 4 , LV-EF $\leq 40\%$ の心不全患者700人に対して循環呼吸ポリグラフィーを使用して睡眠呼吸障害の有病率を検出
- 700人中531人(76%)が睡眠呼吸障害を伴っており、内訳は253人(40%)が中枢性睡眠時無呼吸、278人(36%)が閉塞性睡眠時無呼吸を合併していた

睡眠時無呼吸症候群の分類

SAS: Sleep Apnea Syndrome

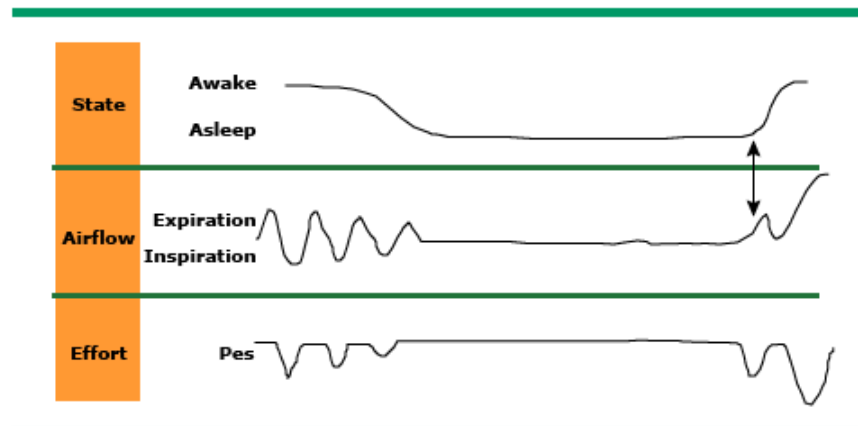
閉塞性睡眠時無呼吸
Obstructive SAS (OSAS)

呼吸努力があるにも関わらず睡眠中の空気流入量が減少する.



中枢性睡眠時無呼吸
Central SAS (CSAS)

呼吸努力がなく、睡眠中の空気流入量が減少する.



UpToDate “**Sleep related breathing disorders in adults: Definitions**”

http://www.uptodate.com/contents/sleep-related-breathing-disorders-in-adults-definitions?source=related_link

診断

臨床症状と睡眠時検査を用いて診断する

- 無呼吸低呼吸指数 (AHI: Apnea Hypopnea Index)
 - 睡眠中の無呼吸と低呼吸の総数を睡眠時間で除し、1 時間当たりとしたもの (/hr)
- 酸素飽和度低下指数 (ODI: Oxygen dip index)
 - SpO₂の低下の総数を睡眠時間で除し、1 時間当たりとしたもの (/hr)
- エプワース眠気尺度 (ESS: Epworth sleepness scale)
 - 日中の眠気についての問診事項

エプワース眠気尺度

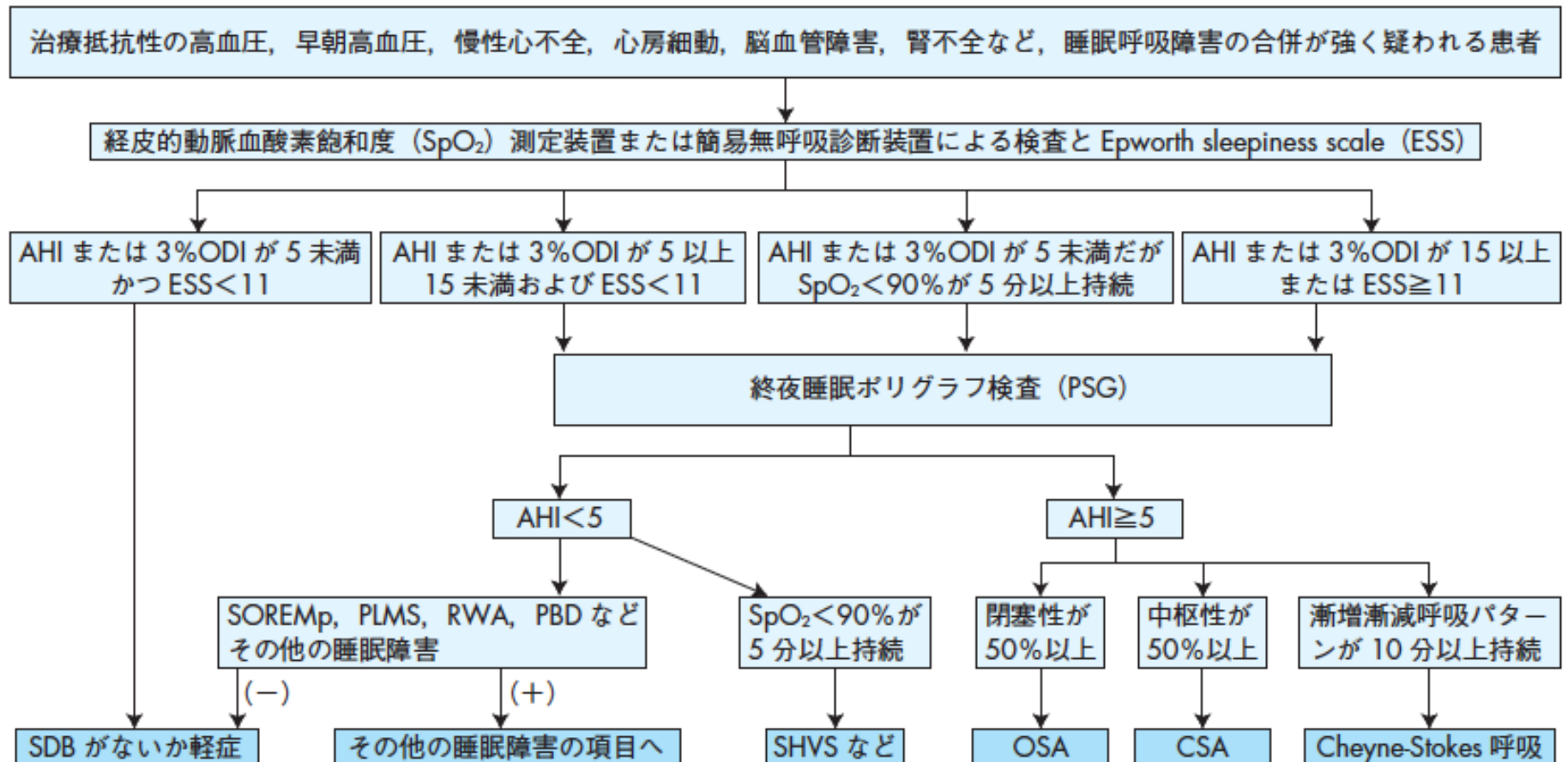
○ エプワース眠気尺度

(Epworth Sleepiness Scale)

	状態（どんなときに、眠ってしまいますか？）	結果（点数）			
		眠はっ なて いし ま う こ と	時 に 眠 っ て し ま う	し ま ば う し ば 眠 っ て し	だ っ て た い し い ま い う つ も 眠
1	座って読書をしているとき	0	1	2	3
2	テレビを見ているとき	0	1	2	3
3	人の大勢いる場所で座っているとき （例えば、会議や劇場などで）	0	1	2	3
4	他の人の運転する車に、休憩なしで1時間以上乗っているとき	0	1	2	3
5	午後に、横になって休憩をとっているとき	0	1	2	3
6	座って人と話をしているとき	0	1	2	3
7	飲酒をせずに昼食後、静かに座っているとき	0	1	2	3
8	自分で車を運転中に、渋滞や信号で数分間、止まっているとき	0	1	2	3

中枢性睡眠時無呼吸 診断

図25 いびきなどの症状のない循環器疾患患者での睡眠呼吸障害（SDB）診断アルゴリズム



心不全における中枢性無呼吸 (CSA)

- 心不全患者におけるCSAの合併率は21～40%と報告されている.

Am J Respir Crit Care Med 1999; 160: 1829-1836
Circulation 1998; 97: 2154-2159

- チェーンストークス呼吸 (CSR) は中枢性睡眠時無呼吸低呼吸に伴う呼吸パターンであり、収縮機能障害のある患者で多く認められる.

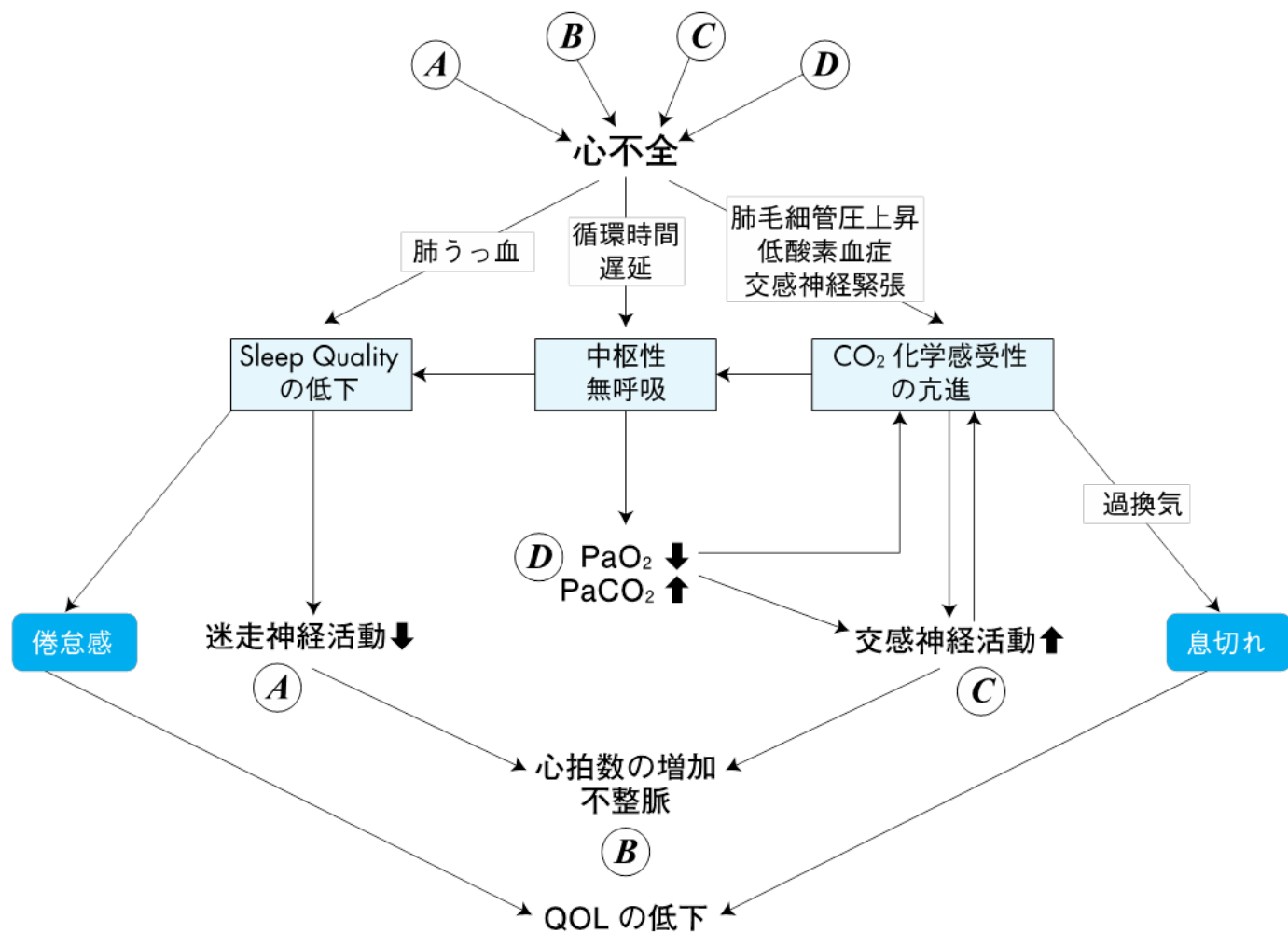
J Am Coll Cardiol 2007;49:2028-34

- CSA/CSRは主要な予後予測因子の1つであり死亡リスクを2.14倍上昇させる.

J Am Coll Cardiol 2007;49:2028-34



心不全における 中枢性無呼吸の成因と悪循環



CANPAP trial

ORIGINAL ARTICLE

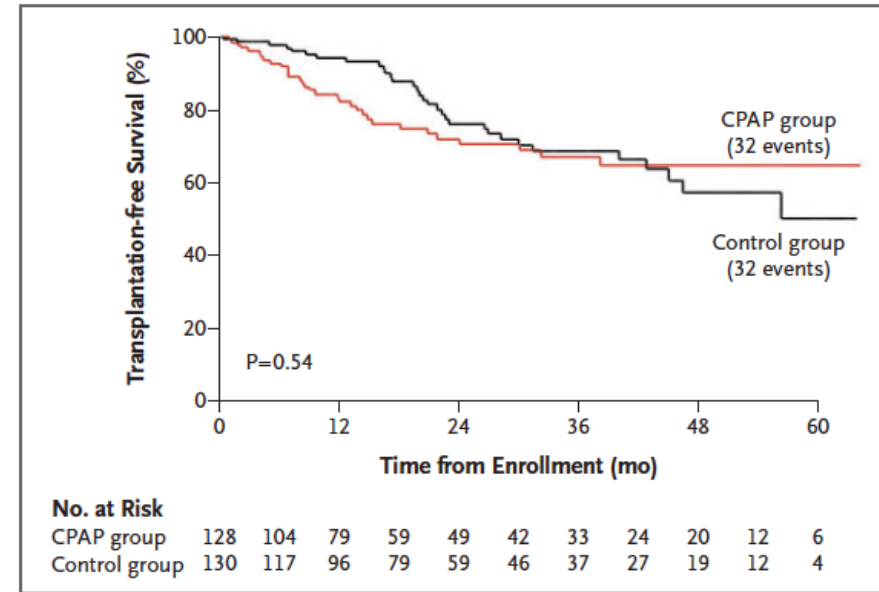
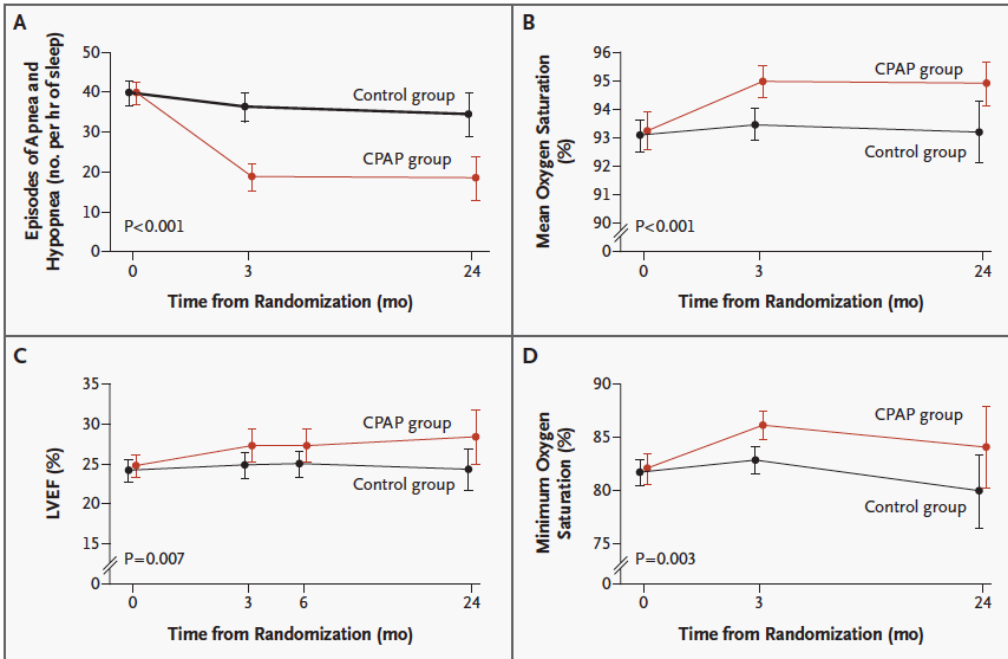
Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure

T. Douglas Bradley, M.D., Alexander G. Logan, M.D., R. John Kimoff, M.D.,
Frédéric Sériès, M.D., Debra Morrison, M.D., Kathleen Ferguson, M.D.,
Israel Belenkie, M.D., Michael Pfeifer, M.D., John Fleetham, M.D.,
Patrick Hanly, M.D., Mark Smilovitch, M.D., George Tomlinson, Ph.D.,
and John S. Floras, M.D., D. Phil., for the CANPAP Investigators*

N Engl J Med 2005; 353:2025-33

P	18歳から79歳までのNYHA class II～IV, EF<40%の心不全患者かつ中枢性無呼吸を合併している患者
I	CPAP使用
C	CPAP非使用
O	死亡率、夜間の酸素化、交感神経の活動性、左室駆出率、運動耐久性

CANPAP trial



CPAP導入群の方が夜間の無呼吸指数、酸素化、左室駆出率を改善させた ($p < 0.05$)

CPAP導入により死亡率は改善しなかった

中間解析の結果、CPAP非使用群の方が心移植非実施生存率が高かったことから途中で試験は中止された

CANPAP trial

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)

Michael Arzt, MD; John S. Floras, MD, DPhil; Alexander G. Logan, MD; R. John Kimoff, MD; Frederic Series, MD; Debra Morrison, MD; Kathleen Ferguson, MD; Israel Belenkie, MD; Michael Pfeifer, MD; John Fleetham, MD; Patrick Hanly, MD; Mark Smilovitch, MD; Clodagh Ryan, MD; George Tomlinson, PhD; T. Douglas Bradley, MD; for the CANPAP Investigators

Circulation. 2007; 115: 3173-80.

- CANPAP trial のpost hoc analysis
- CANPAP trialではCPAP使用群の使用開始後平均AHIが19/hrと、目標のAHI<15/hrを上回っており十分な睡眠時無呼吸の治療が行われていなかった可能性が高かった
- 本解析ではCANPAP trialでAHI<15/hrを達成できた患者のみを抽出して解析

【結果】

AHI<15/hrの群で有意にコントロール群(ASV非導入群)よりも左室駆出率と心移植非実施生存率が改善した (p=0.001, p=0.043)

本日の論文

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

SEPTEMBER 17, 2015

VOL. 373 NO. 12

Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure

Martin R. Cowie, M.D., Holger Woehrle, M.D., Karl Wegscheider, Ph.D., Christiane Angermann, M.D., Marie-Pia d'Ortho, M.D., Ph.D., Erland Erdmann, M.D., Patrick Levy, M.D., Ph.D., Anita K. Simonds, M.D., Virend K. Somers, M.D., Ph.D., Faiez Zannad, M.D., Ph.D., and Helmut Teschler, M.D.

背景

- CANPAP trialにより、CPAPがEF低下型心不全患者の予後を改善しないことが示された

N Engl J Med 2005; 353:2025-33

- Adaptive servo-ventilation (ASV: 適応補助換気) はPEEPとPSをかけることで効果的に中枢性睡眠時無呼吸を改善させる非侵襲的な換気方法である
- 本研究では、EF低下型心不全と中枢性睡眠時無呼吸を合併した患者に対して、ASVを使用した場合に生存率と心血管系イベントに対して影響を及ぼすか検討した

ASVとは？

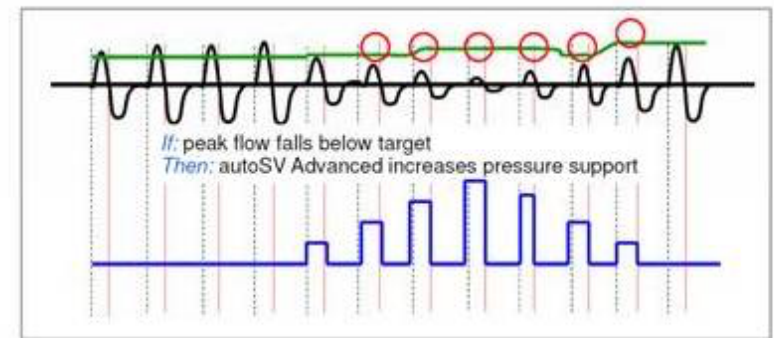
Adaptive Servo Ventilation

サーボ人工呼吸器

- サーボ呼吸ターゲット：患者の自己の長期の平均した呼吸をサンプリングして、その平均に基づいて装置は長期平均の90%になるように患者の現在の呼吸をサポート 調整する
- 患者の呼吸との同期：患者の呼吸を常に感知し、常に送気をしているためバックアップ換気のような突然の送気をしない

PHILIPS

Servo ventilation algorithm: Decreased peak flow



○ = Missed peak flow target (sdb)

Dynamic pressure support inversely proportionate to peak flow value

本論文のPICO

P	22歳以上ので症候性の慢性心不全患者 EF <45% , NYHA class Ⅲ, ⅣもしくはNYHA class Ⅱで 24ヶ月以内に入院を要するような心不全をきたした患者 中枢性無呼吸の基準を満たしている患者
I	ASV使用
C	ASV非使用
O	全死亡、救命目的の心血管系治療介入（心移植、長期的な心室補助装置挿入、心肺停止蘇生後、心室不整脈に対するICDの起動）、心不全増悪による予定外入院

方法

【対象】

- 全世界他施設共同研究
- ランダム化, parallel-group, event-driven study
- 22歳以上で症候性の慢性心不全患者
- EF <45%, NYHA class III, IVもしくはNYHA class IIでランダム化の24ヶ月以内に入院を要するような心不全をきたした患者
- 中枢性無呼吸の基準を満たしている患者 (AHI $\geq$ 15回/hr, イベントの半数以上はcentral eventでcentral AHI $\geq$ 10回/hr)

除外項目

- COPDがあり、ランダム化4週間以内に予想FEV1<50%
- 日中安静時の酸素飽和度 $\leq 90\%$
- 現在陽圧換気療法を行っている
- 慢性心不全に関連のない死亡を1年以内にすることが予想される患者
- 6ヶ月以内に心臓外科手術、経皮的冠動脈、心筋梗塞や不安定型狭心症を発症した患者
- 3ヶ月以内にTIAや脳卒中を発症した患者
- 血行動態が不安定となるような弁膜疾患がある、もしくは外科的手術が予想される弁膜疾患がある患者
- 6ヶ月以内に急性心筋炎、心膜炎がある患者
- 未治療もしくは再発性のレストレスレッグ症候群
- 症候性低血圧や著名な血管内脱水、気胸や縦隔気腫がありAutoSet CS2の使用が禁忌の患者
- 妊娠中

方法

【ASVの設定】

- ポリソムノグラフィもしくはポリグラフィックモニタリングを使用して設定を調節
- PEEP 5 cmH₂O
- PS 3 ~10 cmH₂O
- 1日5時間以上、週7日使用するよう指導
- 目標は使用開始後2週間以内にAHI <10になること

方法

【フォローアップ】

- 2週間後、3ヶ月後、12ヶ月後その後は研究終了まで12ヶ月毎
- 一次エンドポイントが目標値に達した時点（651名）で終了とし、最後のフォローアップを行った（データベースが閉まるまでに、可能な限りエンドポイントの集積ができるように最後の受診をアレンジ）

方法

【Primary study end point】（time-to-event analysis）

全死亡、救命目的の心血管系治療介入（心移植、長期的な心室補助装置挿入、心肺停止蘇生後、心室不整脈に対するICDの起動）、心不全増悪による予定外入院

【First secondary end point】

上記のうち、全死亡→心血管由来の死亡

【Second secondary end point】

上記のうち、心不全増悪による予定外入院→全予定外入院

統計解析

- サンプルサイズの計算
 - Primary end-point eventが、ASV群で20%減少するとして、power 80%、 α error 5%として計算
 - 両群合わせてprimary end-point eventが651名に発生する必要があると算出
- Intention-to-treat解析

結果

1325人がランダム化

659人がコントロール群に割り付け

666人がASV使用群に割り付け

578人がコントロール群として研究を完遂

584人がASV使用群として研究を完遂

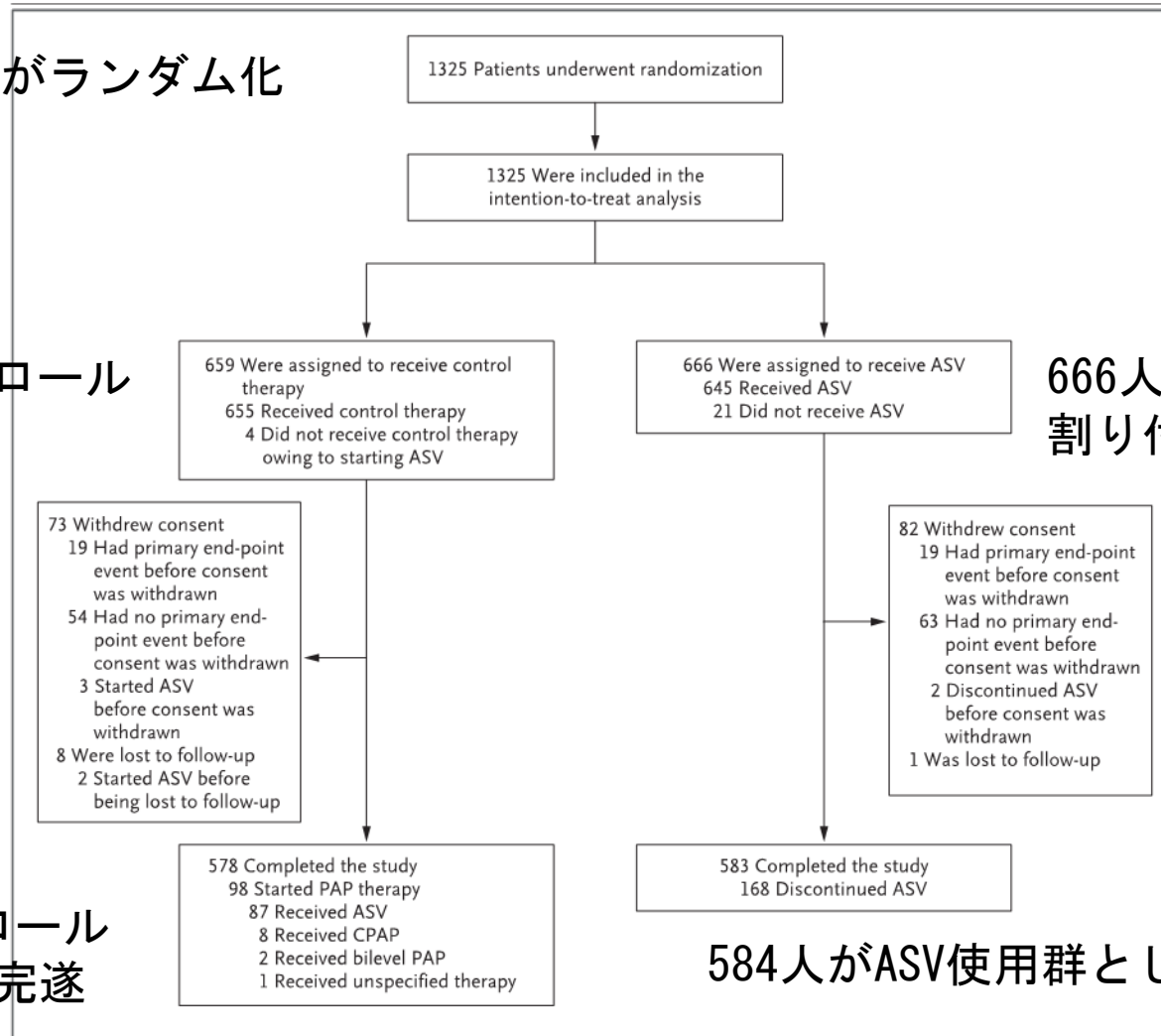


Figure 1. Randomization, Treatment, and Follow-up of the Patients.

Patients who withdrew consent did so for both study participation and follow-up (see the Supplementary Appendix). Of the 73 patients who withdrew consent in the control group, 3 had started adaptive servo-ventilation (ASV), and of the 82 who withdrew consent in the ASV group, 2 had discontinued ASV. CPAP denotes continuous positive airway pressure, and PAP positive airway pressure.

患者背景

参加者のほとんどは70歳代後半
90%が男性患者

NYHA class IIIが70%を占めた

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

Characteristic	Control (N = 659)	Adaptive Servo-Ventilation (N = 666)
Age — yr	69.3±10.4	69.6±9.5
Male sex — no. (%)	599 (90.9)	599 (89.9)
Body weight — kg	86.1±17.5	85.6±15.8
Body-mass index†	28.6±5.1	28.4±4.7
NYHA class — no./total no. (%)		
II	194/654 (29.7)	195/662 (29.5)
III	454/654 (69.4)	456/662 (68.9)
IV	6/654 (0.9)	11/662 (1.7)
Left ventricular ejection fraction — %‡		
Mean	32.5±8.0	32.2±7.9
Range	9.0–71.0	10.0–54.0
Diabetes mellitus — no./total no. (%)	252/653 (38.6)	254/660 (38.5)
Cause of heart failure — no./total no. (%)		
Ischemic	366/642 (57.0)	390/653 (59.7)
Nonischemic	276/642 (43.0)	263/653 (40.3)
Blood pressure — mm Hg		
Systolic	122.1±19.6	122.3±19.0
Diastolic	73.3±11.5	73.7±11.3
Electrocardiographic finding — no./total no. (%)		
Left bundle-branch block§	65/295 (22.0)	79/304 (26.0)
Sinus rhythm	395/646 (61.1)	372/650 (57.2)
Atrial fibrillation	147/646 (22.8)	178/650 (27.4)
Other	104/646 (16.1)	100/650 (15.4)

平均LVEF<40%

Implanted device — no. (%)	364 (55.2)	362 (54.4)
No device	295 (44.8)	304 (45.6)
Non-CRT pacemaker	29 (4.4)	32 (4.8)
ICD	161 (24.4)	163 (24.5)
CRT-P	21 (3.2)	14 (2.1)
CRT-D	153 (23.2)	153 (23.0)
Hemoglobin — g/dl	13.9±1.5	13.8±1.6
Creatinine — mg/dl¶	1.4±0.6	1.4±0.6
Estimated GFR — ml/min/1.73 m ²	59.3±20.8	57.8±21.1
6-Min walk distance — m	337.9±127.5	334.0±126.4
Concomitant cardiac medication — no./total no. (%)		
ACE inhibitor or ARB	603/659 (91.5)	613/666 (92.0)
Beta-blocker	611/659 (92.7)	612/666 (91.9)
Aldosterone antagonist	325/659 (49.3)	316/666 (47.4)
Diuretic	561/659 (85.1)	561/666 (84.2)
Cardiac glycoside	124/657 (18.9)	149/666 (22.4)
Antiarrhythmic drug	89/659 (13.5)	128/666 (19.2)

抗不整脈薬の使用のみ対照群で有意に多かった (p=0.005)

その他は二群間で有意差はなかった

結果

介入前の患者の睡眠時無呼吸の状態

Table 2. Respiratory Characteristics at Baseline.*		
Characteristic	Control (N = 659)	Adaptive Servo-Ventilation (N = 666)
Epworth Sleepiness Scale score†	7.1±4.6	7.0±4.3
AHI — no. of events/hr	31.7±13.2	31.2±12.7
Central apnea index/total AHI — %	46.5±30.0	44.6±28.9
Central AHI/total AHI — %	81.8±15.7	80.8±15.5
Oxygen desaturation index — no. of events/hr‡	32.8±19.0	32.1±17.7
Oxygen saturation — %		
Mean	92.8±2.5	92.8±2.3
Minimum	80.3±7.5	80.7±7.0
Time with oxygen saturation <90% — min	55.7±73.9	50.5±68.2

平均AHI 31/hr, ODI 32/hrと、重度のSAS患者が多く含まれていた

結果

- 平均追跡期間：31ヶ月（0～80ヶ月）
- 平均PEEP：使用開始時 5.5 cmH₂O
12ヶ月時点 5.7 cmH₂O
- 平均PS：使用開始時 9.7 cmH₂O
12ヶ月時点 9.8 cmH₂O
- ASV使用コンプライアンス：平均3時間/睡眠以上
- 12ヶ月時点での睡眠時無呼吸の評価：
平均AHI=6.6回/hr, ODI= 8.6回/hr

ASVのコンプライアンス

Table S3. Average adaptive servo-ventilation device usage over time

	Proportion of patients with average nightly usage – %						Average usage (h/night)
	<1 h	1–2 h	2–3 h	3–4 h	4–5 h	≥ 5 h	
Follow-up							
2 weeks	16.8	6.8	6.8	10.5	12.4	46.8	4.1
3 months	21.7	6.5	8.0	8.8	11.1	43.9	3.9
12 months	29.4	7.3	7.9	7.7	9.4	38.3	3.4
24 months	31.4	7.2	4.9	5.4	11.4	39.8	3.5
36 months	40.1	6.6	3.9	6.6	6.2	36.6	3.2
48 months	38.6	5.9	5.9	5.9	8.5	35.3	3.2
60 months	33.3	2.8	5.6	6.9	11.1	40.3	3.7
Total	26.7	6.7	6.6	8.0	10.5	41.5	3.7

ASVのコンプライアンスは目標の5時間/睡眠を下回っていた

ASV導入後のAHI, ODIの推移

Table S4. Respiratory effects of adaptive servo-ventilation therapy

	Baseline	3 months	12 months	24 months	36 months	48 months
AHI – /h	31.2 (10.3, 115.3)	6.7* (0.0, 71.9)	6.6* (0.0, 50.8)	6.2* (0.0, 46.4)	6.5* (0.0, 61.2)	6.8* (0.0, 37.7)
cAHI – /h	25.2 (0.0, 89.6)	4.0* (0.0, 54.4)	4.0* (0.0, 48.0)	3.2* (0.0, 46.4)	3.3* (0.0, 36.5)	3.2* (0.0, 32.2)
cAHI/total AHI – %	80.8 (0.0, 100.0)	53.3* (0.0, 100.0)	48.9* (0.0, 100.0)	40.4* (0.0, 100.0)	42.6* (0.0, 100.0)	39.7* (0.0, 100.0)
cAI/total AHI – %	44.6 (0.0, 100.0)	12.1* (0.0, 100.0)	12.8* (0.0, 100.0)	12.8* (0.0, 100.0)	14.3* (0.0, 100.0)	13.4* (0.0, 100.0)
ODI – /h	32.1 (0.0, 157.5)	8.9* (0.0, 78.5)	8.6* (0.0, 68.0)	9.2* (0.0, 66.3)	8.9* (0.0, 59.0)	9.9* (0.0, 66.3)
Minimum SaO ₂ – %	80.7 (43.0, 93.0)	86.0* (50.0, 100.0)	85.5* (40.0, 100.0)	86.7* (72.0, 97.0)	86.3* (70.0, 97.0)	86.0* (67.0, 97.0)
Mean SaO ₂ – %	92.8 (78.0, 99.0)	93.8* (84.0, 100.0)	93.7* (87.0, 100.0)	93.8* (88.3, 98.2)	93.7* (88.0, 97.8)	93.5* (88.9, 99.0)
Time with SaO ₂ <90% – min	50.7 (0.0, 458.6)	19.2* (0.0, 344.0)	19.9* (0.0, 268.6)	18.0* (0.0, 284.8)	18.8* (0.0, 291.0)	24.6* (0.0, 278.0)

ASV導入後、AHI, ODIは導入前と比較して著明に改善していた

結果

Table 3. Incidence of End-Point Events.*

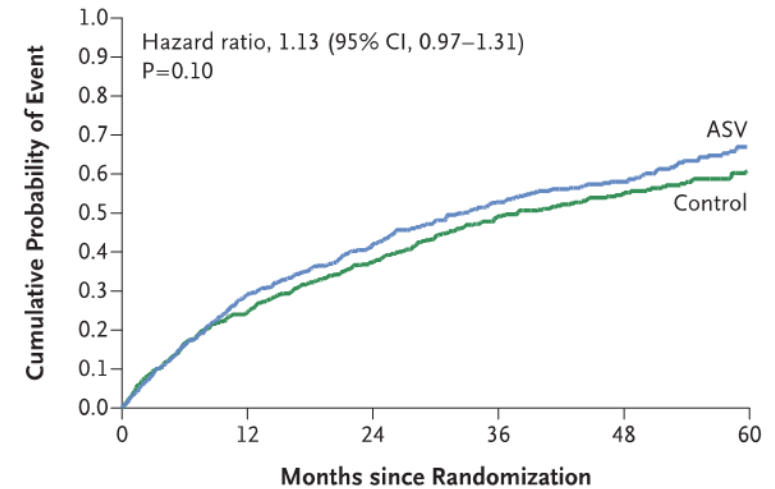
Event	Control (N = 659)		Adaptive Servo-Ventilation (N = 666)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)		
Primary end point†	335 (50.8)	0.212 (0.190–0.236)	360 (54.1)	0.245 (0.220–0.272)	1.13 (0.97–1.31)	0.10
First secondary end point†	317 (48.1)	0.200 (0.179–0.224)	345 (51.8)	0.235 (0.211–0.261)	1.15 (0.98–1.34)	0.08
Second secondary end point†	465 (70.6)	0.405 (0.369–0.444)	482 (72.4)	0.441 (0.403–0.483)	1.07 (0.94–1.22)	0.28
Death from any cause	193 (29.3)	0.093 (0.081–0.107)	232 (34.8)	0.119 (0.104–0.135)	1.28 (1.06–1.55)	0.01
Cardiovascular death	158 (24.0)	0.076 (0.065–0.089)	199 (29.9)	0.102 (0.088–0.117)	1.34 (1.09–1.65)	0.006
Hospitalization for any cause	448 (68.0)	0.384 (0.349–0.421)	452 (67.9)	0.411 (0.374–0.451)	1.05 (0.92–1.20)	0.47
Unplanned hospitalization for worsening heart failure	272 (41.3)	0.164 (0.145–0.185)	287 (43.1)	0.190 (0.169–0.214)	1.13 (0.95–1.33)	0.16
Heart transplantation	12 (1.8)	0.006 (0.003–0.010)	8 (1.2)	0.004 (0.002–0.008)	0.70 (0.28–1.70)	0.43
Implantation of long-term VAD	10 (1.5)	0.005 (0.002–0.009)	16 (2.4)	0.008 (0.005–0.013)	1.67 (0.76–3.68)	0.20
Resuscitation	19 (2.9)	0.009 (0.006–0.014)	25 (3.8)	0.013 (0.008–0.019)	1.40 (0.77–2.54)	0.27
Resuscitation for cardiac arrest	16 (2.4)	0.008 (0.004–0.013)	18 (2.7)	0.009 (0.005–0.015)	1.19 (0.61–2.34)	0.61
Appropriate shock	65 (9.9)	0.033 (0.026–0.043)	45 (6.8)	0.024 (0.017–0.032)	0.71 (0.48–1.04)	0.08
Noncardiovascular death	35 (5.3)	0.017 (0.012–0.024)	33 (5.0)	0.017 (0.012–0.024)	1.00 (0.62–1.62)	0.99

結果

Table 3. Incidence of End-Point Events.*

Event	Control (N = 659)		Adaptive Servo-Ventilation (N = 666)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)		
Primary end point†	335 (50.8)	0.212 (0.190–0.236)	360 (54.1)	0.245 (0.220–0.272)	1.13 (0.97–1.31)	0.10
First secondary end point†	317 (48.1)	0.200 (0.179–0.224)	345 (51.8)	0.235 (0.211–0.261)	1.15 (0.98–1.34)	0.08
Second secondary end point†	465 (70.6)	0.405 (0.369–0.444)	482 (72.4)	0.441 (0.403–0.480)	1.07 (0.93–1.23)	0.38
Death from any cause	193 (29.3)	0.093 (0.081–0.107)	232 (34.8)	0.119 (0.104–0.134)	1.26 (1.04–1.53)	0.02
Cardiovascular death	158 (24.0)	0.076 (0.065–0.089)	199 (29.9)	0.102 (0.088–0.116)	1.34 (1.10–1.63)	0.003
Hospitalization for any cause	448 (68.0)	0.384 (0.349–0.421)	452 (67.9)	0.411 (0.374–0.448)	1.07 (0.93–1.23)	0.38
Unplanned hospitalization for worsening heart failure	272 (41.3)	0.164 (0.145–0.185)	287 (43.1)	0.190 (0.169–0.211)	1.16 (1.00–1.34)	0.04
Heart transplantation	12 (1.8)	0.006 (0.003–0.010)	8 (1.2)	0.004 (0.002–0.006)	1.50 (0.45–5.13)	0.49
Implantation of long-term VAD	10 (1.5)	0.005 (0.002–0.009)	16 (2.4)	0.008 (0.005–0.011)	1.60 (0.53–4.91)	0.42
Resuscitation	19 (2.9)	0.009 (0.006–0.014)	25 (3.8)	0.013 (0.008–0.020)	1.43 (0.78–2.63)	0.24
Resuscitation for cardiac arrest	16 (2.4)	0.008 (0.004–0.013)	18 (2.7)	0.009 (0.005–0.013)	1.13 (0.50–2.54)	0.75
Appropriate shock	65 (9.9)	0.033 (0.026–0.043)	45 (6.8)	0.024 (0.017–0.031)	1.37 (0.97–1.93)	0.08
Noncardiovascular death	35 (5.3)	0.017 (0.012–0.024)	33 (5.0)	0.017 (0.012–0.024)	1.00 (0.64–1.57)	0.99

A Primary End Point



No. at Risk

Control	659	463	365	222	136	77
ASV	666	435	341	197	122	52

一次評価項目は二群間で有意差なし

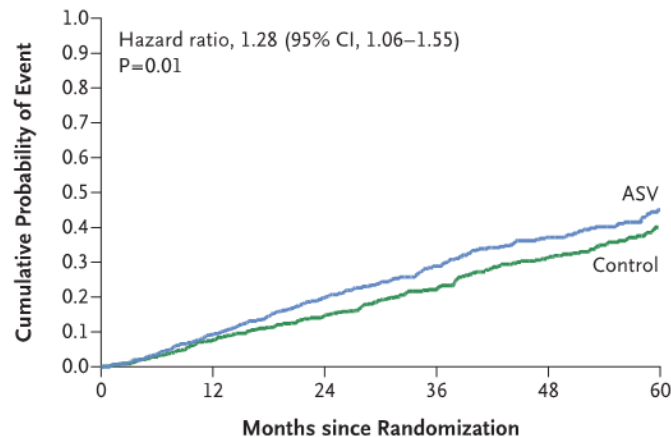
結果

Table 3. Incidence of End-Point Events.*

Event	Control (N = 659)		Adaptive Servo-Ventilation (N = 666)		Hazard Ratio (95% CI)	P Value
	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)	No. of Patients (%)	No. of Events/Yr (95% CI)		
Primary end point†	335 (50.8)	0.212 (0.190–0.236)	360 (54.1)	0.245 (0.220–0.272)	1.13 (0.97–1.31)	0.10
First secondary end point†	317 (48.1)	0.200 (0.179–0.224)	345 (51.8)	0.235 (0.211–0.261)	1.15 (0.98–1.34)	0.08
Second secondary end point†	465 (70.6)	0.405 (0.369–0.444)	482 (72.4)	0.441 (0.403–0.483)	1.07 (0.94–1.22)	0.28
Death from any cause	193 (29.3)	0.093 (0.081–0.107)	232 (34.8)	0.119 (0.104–0.135)	1.28 (1.06–1.55)	0.01
Cardiovascular death	158 (24.0)	0.076 (0.065–0.089)	199 (29.9)	0.102 (0.088–0.117)	1.34 (1.09–1.65)	0.006
Hospitalization for any cause	448 (68.0)	0.384 (0.349–0.421)	452 (67.9)	0.411 (0.374–0.451)	1.05 (0.92–1.20)	0.47
Unplanned hospitalization for worsening heart failure	272 (41.3)	0.164 (0.145–0.185)	287 (43.1)	0.190 (0.169–0.214)	1.13 (0.95–1.33)	0.16

全死亡率はASV導入群
で有意に高かった
心血管死亡率もASV導
入群で有意に高かった

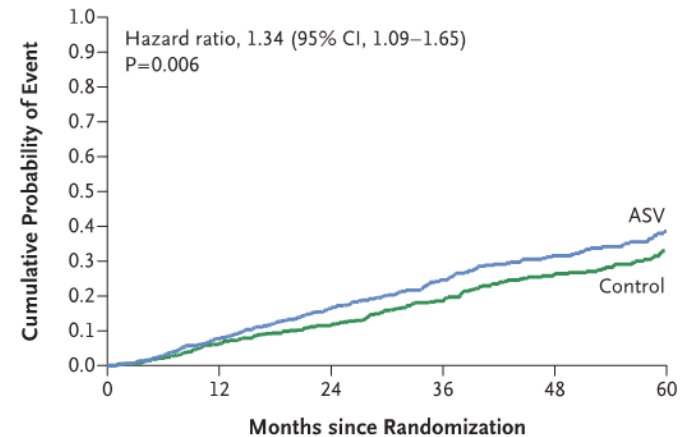
B Death from Any Cause



No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97

C Death from Cardiovascular Causes



No. at Risk

Control	659	563	493	334	213	117
ASV	666	555	466	304	189	97

結果

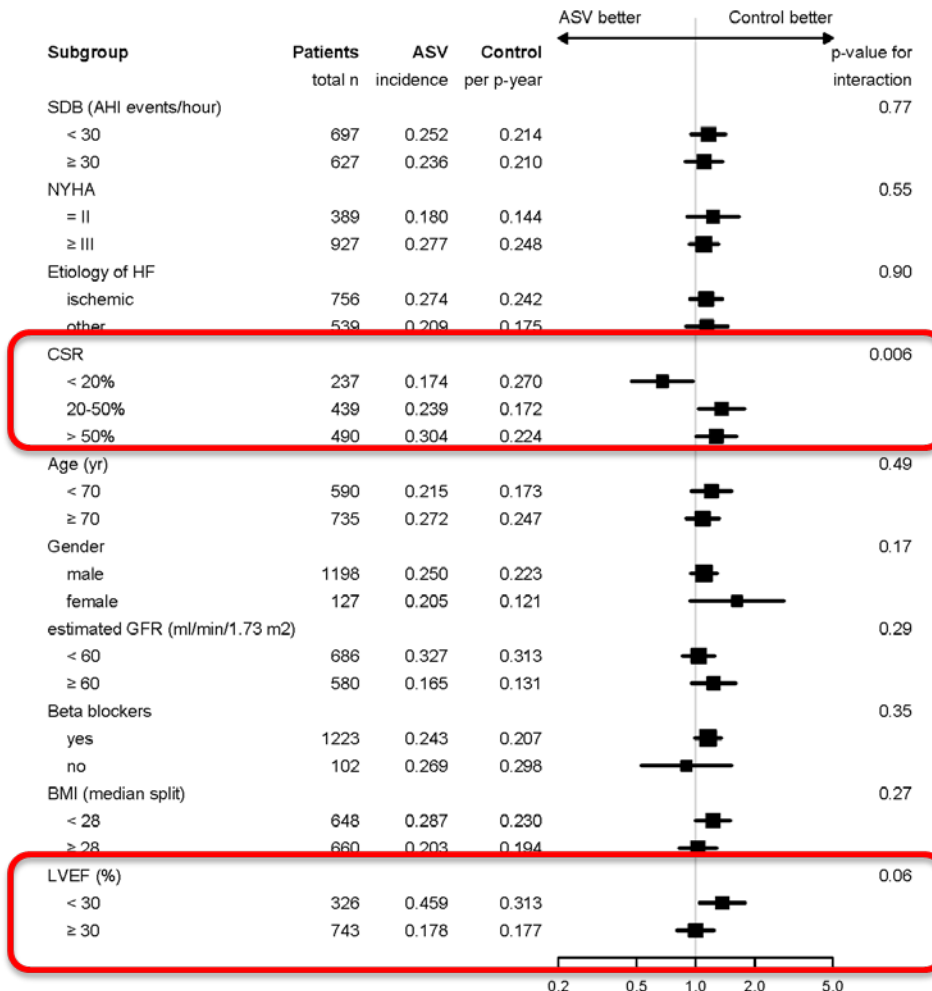
【サブグループ解析】

- 一次評価項目ではチェーンストークス呼吸の程度が有意差を示していた
- 心血管死では左室駆出率が有意差を示していた

【症状とQOL】

- QOLとNYHA classの変化に関しては二群間で差はなかった
- Epworth Sleepiness Scale ScoreはASV導入群で有意に改善した($p < 0.001$)
- 6分間歩行距離は両群において短縮したが、ASV導入群でより短縮した。

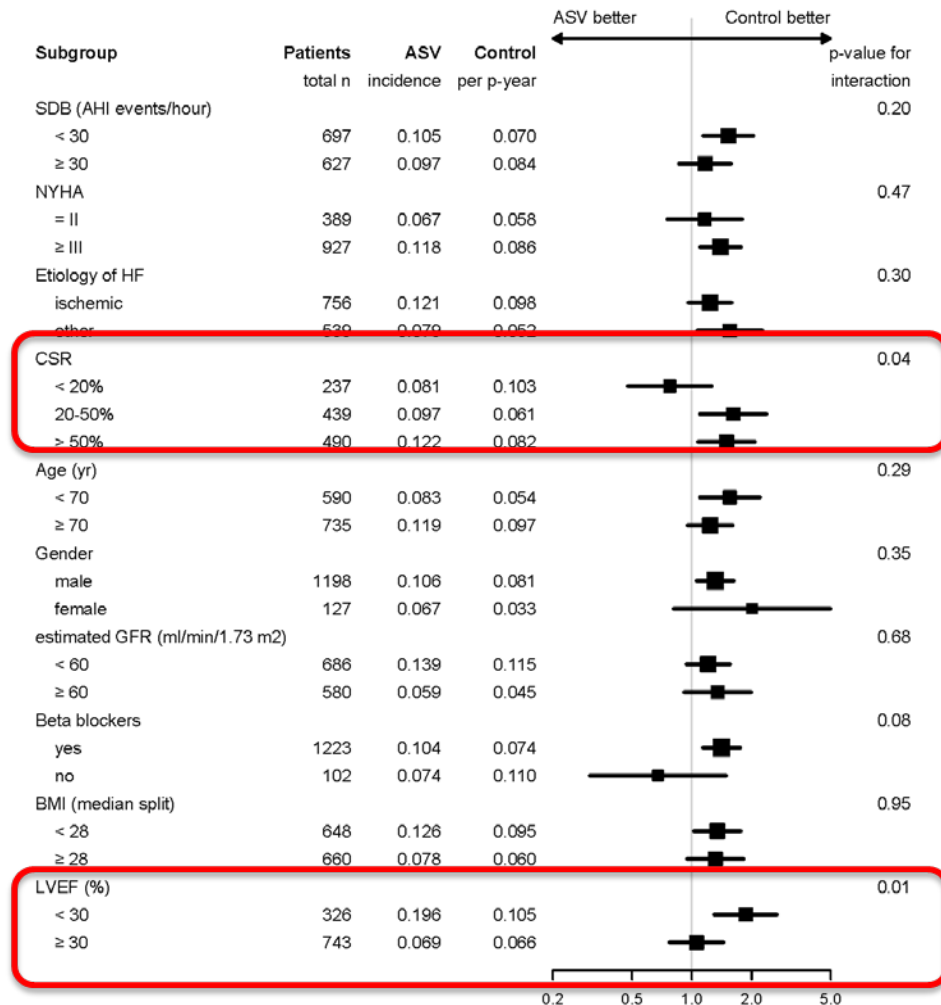
サブグループ解析 A



チェーンストークス呼吸を有する患者とEF<30%の患者ではASV導入により一次エンドポイントにおける有意差が認められた

一次エンドポイントにおけるサブグループ解析

サブグループ解析 B



チェーンストークス呼吸を有する患者とEF<30%の患者ではASV導入により心血管死亡率における有意差が認められた

死亡率の感度分析

Table S5. Sensitivity analysis (censoring at HTx, LTVAD or shock)

Control (n=659)			ASV (n=666)			
	n (%)	Incidence/year (95% CI)	n (%)	Incidence/year (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
End point (without prior life-saving CV intervention)						
All-cause mortality	161 (24.4)	0.084 (0.072, 0.098)	195 (29.3)	0.105 (0.090, 0.120)	1.25 (1.01, 1.54)	0.04
CV death	131 (19.9)	0.068 (0.057, 0.081)	165 (24.8)	0.088 (0.075, 0.103)	1.30 (1.03, 1.63)	0.03

Table S6. Sensitivity analysis (censoring at HTx, LTVAD, shock or resuscitation)

Control (n=659)			ASV (n=666)			
	n (%)	Incidence/year (95% CI)	n (%)	Incidence/year (95% CI)	HR (95% CI)	P-value
End point (without prior life-saving CV intervention)						
All-cause mortality	152 (23.1)	0.080 (0.067, 0.093)	183 (27.5)	0.099 (0.085, 0.114)	1.25 (1.01, 1.55)	0.04
CV death	123 (18.7)	0.064 (0.053, 0.077)	153 (23.0)	0.083 (0.070, 0.097)	1.29 (1.02, 1.63)	0.04

全死亡患者のうち、心移植とLTVAD導入、もしくはショック、蘇生を経て死亡した患者を除いた場合の各群の死亡率を感度分析
⇒この感度分析においてもASV導入群で全体死亡率、心血管死亡率が有意に高かった

結果のまとめ

- 中枢性睡眠時無呼吸を合併したEF低下型心不全患者では、標準的内科治療に加えてASVの導入によって中枢性睡眠時無呼吸症は改善を認めていても、予後改善には繋がらなかった
- QOL改善や症状改善にも影響を及ぼさなかった
- むしろ全死亡率および心血管死亡率はASV群で高かった
- 特にチェーンストークス呼吸およびEF<30%の患者ではASV群で予後不良であった



Limitation

- 非盲検化試験
- 女性の患者はほとんど含まれていない
- EF低下患者のみを対象としており、EF
の保たれた心不全患者には適応されない
- 閉塞性睡眠時無呼吸の患者には適応されない

考察

ASV介入により心血管系死亡率が上昇した結果は予想外の結果であった

①中枢性睡眠時無呼吸は心不全患者の代償機構である可能性がある

ASVの介入によって期待された効果

- － 呼吸筋の疲労予防
- － 交感神経の過活動防止
- － 呼吸性アシドーシスの回避
- － 過換気関連の呼気終末肺用量の増加
- － 陽圧換気

⇒ASV介入群では、チェーンストークス呼吸の重症度が高い患者ほど
予後が悪かった

⇒ASVの期待されていた効果が心不全患者の代償機構を破綻させている
のかもしれない（その詳細は不明である）

考察

②陽圧換気は心機能を低下させる可能性がある

- 心拍出量の低下した患者（特に肺動脈楔入圧）では陽圧換気療法は心機能に悪影響を及ぼす可能性がある
- しかし重度の心機能低下患者でも、短時間のBiPAP使用により左心機能が著しく改善する
- さらにいえば、短時間のBiPAP使用に対する安全性の懸念は今までにされたことがない。

Ongoing study

- A Multi-Centre, Randomized Study to Assess the Effects of Adaptive Servo Ventilation (ASV) on Survival and Frequency of Hospital Admissions in Patients With Heart Failure (HF) and Sleep Apnea (SA)–The ADVENT–HF Trial
- ASVの機械によるバックアップ換気のアлゴリズムの違いによって中枢性睡眠時無呼吸を合併した心不全患者の予後に差がでるか

結論

- EF低下型心不全患者のうち中枢性睡眠時無呼吸を合併している患者に対して、新規のASVの導入は推奨されない
- 特にEFが高度に低下した患者やチェーンストークス呼吸の多い患者では予後を悪化させることが予想されるため、導入を控えるべきである

日本循環器学会からのステートメント

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1報）

—SERVE-HF 試験のプレス発表を受けて—

- 1) 現時点では中枢型優位の睡眠時無呼吸を伴い安定状態にある左室収縮機能低下(左室駆出率[LVEF]≤45%)に基づく心不全にたいして睡眠時無呼吸低呼吸の治療を目的とした新たな ASV の導入は控える。
- 2) ただし通常の内科治療を行っても高度のうっ血があり、ASV が導入され功を奏し、ASV の中止により心不全の悪化が予想される患者に対しては ASV を継続して使用してもよい。
- 3) ASV を現在使用中の患者では心不全が安定化していると判断された場合、ASV の離脱が可能かどうかを検討する。特に中枢型優位の睡眠時無呼吸を伴い ASV を使用開始した患者に関しては、ASV の離脱、他治療への変更を考慮し、ASV を使用継続する場合には患者の理解を得る。