

## 原 著 (第2回若手奨励賞受賞論文)

### 重症心不全患者における酸素療法と Adaptive-servo ventilator の効果の検討 (肺動脈性肺高血圧に伴う右心不全に対しての Adaptive-servo ventilator の効果)

近藤可菜<sup>1)</sup>, 高島 啓<sup>1)</sup>, 八木秀介<sup>2)</sup>, 赤池雅史<sup>2)</sup>, 岩瀬 俊<sup>2)</sup>,  
楠瀬賢也<sup>2)</sup>, 仁木敏之<sup>2)</sup>, 山口浩司<sup>2)</sup>, 小柴邦彦<sup>2)</sup>, 竹谷善雄<sup>2)</sup>,  
富田紀子<sup>2)</sup>, 山田博胤<sup>2)</sup>, 添木 武<sup>2)</sup>, 若槻哲三<sup>2)</sup>, 佐田政隆<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学病院卒後臨床研修センター, <sup>2)</sup>徳島大学ヘルスバイオサイエンス研究部器官病態修復医学講座循環器内科学分野

(平成21年11月13日受付)

(平成21年11月26日受理)

原発性・膠原病関連性の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) は原因不明の疾患で予後不良の疾患である。近年慢性うっ血性心不全に対して adaptive-servo ventilator (ASV) が, 在宅酸素療法に比べ, 高い治療効果を発揮することが報告されているが, PAH における ASV の効果については検証されていない。われわれは酸素療法に比べて ASV が自覚症状改善と肺高血圧改善に有効であった薬物療法抵抗性の PAH 症例を経験した。またこの症例を含めた6例の PAH 患者の検討でも同様の効果が認められた。治療抵抗性の PAH 患者に対し, ASV は自覚症状と肺高血圧を改善に有効であり, 新しい PAH 治療デバイスとなりうる。

原発性・膠原病関連性の肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) は, 原因不明で進行が急速であり, きわめて予後不良な疾患である<sup>1,2)</sup>。PAH に対してはエポプレステノールをはじめとしたさまざまな肺血管拡張薬が臨床応用され運動耐容能や予後改善効果が認められているが, PAH は依然として予後不良な疾患で, 薬物療法のみでは限界があり, 血管拡張薬以外の作用機序を持つ治療法が求められている。その一つとして, 経鼻的に酸素を持続吸入する在宅酸素療法が広く用いられており, 薬物療法以外の第一選択となっている<sup>3)</sup>。これに対して睡眠時無呼吸症候群に用いられている adaptive-servo ventilator (ASV) は酸素吸入を行いながら気道陽圧付加を供給する装置である (オートセット CS, 図1)。従来の吸気時圧付加を行わない持続的陽圧呼吸装置 (continuous positive airway pressure; CPAP) や

吸気時圧付加が矩形波である bi-level の陽圧装置に対し, ASV はより生理的なオーシャンウェーブ様の漸増型波形にて圧付加を行うことができる (図2)。また, 自発呼吸をモニターすることで最適な圧サポートを供給することが可能である。近年慢性うっ血性心不全に対して, ASV 等の陽圧呼吸装置が使用されるようになり, QOL, チェーンストークス呼吸, 運動耐容能, 心機能, 神経体液性因子の改善効果があることが報告されている<sup>4-7)</sup>。しかしながら PAH による右心不全に対してはその効果はこれまで全く検証されていない。われわれは ASV が有効であった PAH の症例を経験し, さらにこの症例を含めた6例に対して自覚症状, 血行動態を評価し PAH 患者に対する ASV の効果機序について初めて検討した。

#### オートセットCS



図1. ASV の外観

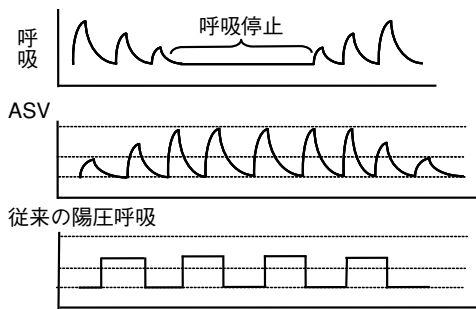


図2. ASV は自発呼吸をモニターし、生理的なサポート圧を供給する

症 例

60歳の女性。レイノー症状のため10年前に近医を受診し強皮症によるPAHと診断された。1年前から労作時呼吸困難や下腿浮腫も出現し増悪傾向のため、在宅酸素療法下でエンドセリン受容体拮抗薬とベラプロストによる血管拡張療法が行われたが、右心不全コントロールが困難であり当科に紹介された。理学所見ではII音肺動脈成分が亢進し、胸部X線では左2弓の突出、心電図では右心負荷所見を認めた(図3)。十分な薬物療法にも関わらずNYHA IVの状態で運動耐容能が著明に低下していたため、酸素療法に加えてASV導入を検討することにした。酸素療法とASVの短期効果を検討するため、スワン・ガンツ(SG)カテーテルを右大腿静脈から挿入下し、20分安静後にvisual analog scale(VAS)による自覚症状と血行動態(体血圧、心係数、肺動脈楔入圧、肺動脈圧、体血管抵抗係数、肺血管抵抗係数、動脈血液ガス、混合静脈血酸素飽和度)を評価した。次に鼻カニューレにて酸素(2L/分)を20分吸入し、最後に酸素併用下(3L/分)でASVによる陽圧呼吸を20分間行い、それぞれにおいて同様の項目を評価した。その結果、酸素療法に比べASV装着時は呼吸感難感が改善し、肺動脈圧の低下を認めた。また、心係数は低下傾向であるも肺血管抵抗および末梢での酸素供給と需要の指標である混合静脈血酸素飽和度の低下は認めず(図4)、また体血圧、体血管抵抗係数の低下はみられなかった。この結果を元に、酸素療法併用下でASV装着を開始し、運動耐容能の改善を認めNYHA IIIで退院した。現在も右心不全の増悪を認めることなく在宅でASVを継続中である。

本例を含めた薬物抵抗性PAH患者6例に同様のプロトコルにてASVの急性期効果を検討した。ASVは酸素療法と比べて著明な自覚症状(VAS)改善効果が認められ、SGカテーテルによる血行動態評価では、ASV

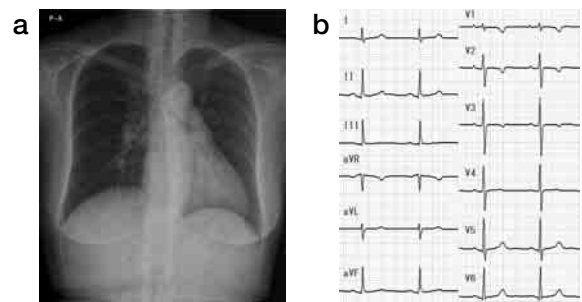


図3. a, 胸部レントゲン：左第2弓の突出がみられた  
b, 心電図：右室負荷所見を認めた

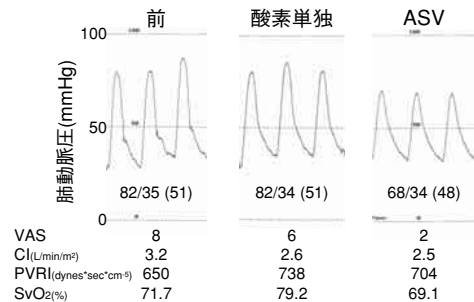


図4. ASVでは自覚症状を改善し、肺動脈圧を低下させる(VAS; visual analog scale, CI, cardiac index; 心係数, PVRI, pulmonary vascular resistance index; 肺動脈抵抗係数, SvO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation; 混合静脈血酸素飽和度)

は酸素療法と比較して、肺動脈収縮期圧の低下率が大きかった。ASVは酸素療法と比較し心係数は減少傾向であったが肺血管抵抗係数変化率と混合静脈血酸素飽和度変化率は不変であった。またASVは酸素療法と同様に酸素化能の指標である動脈酸素分圧を改善した(表1)。

表1. PAH患者6例のまとめ：ASVは酸素療法と比べてVASの著明な改善と肺動脈収縮期圧の低下が認められた

	前	HOT	ASV
VAS	5.0±0.0	4.7±0.5	2.8±1.6
sPA (mmHg)	60.8±17.2	56.7±19.6	51.5±19.7
CI (L/min/m <sup>2</sup> )	3.0±1.1	2.9±1.0	2.5±0.9
PVRI (dynes*sec*cm <sup>-5</sup> )	686±409	678±496	704±526
SvO <sub>2</sub> (%)	65.5±6.1	68.3±5.6	65.5±7.0
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	60.6±5.5	115.0±10.6	91.9±14.0

(VAS; visual analog scale, sPA, systolic pulmonary arterial pressure; 肺動脈収縮期圧, CI, cardiac index; 心係数, PVRI, pulmonary vascular resistance index; 肺動脈抵抗係数, SvO<sub>2</sub>, mixed venous oxygen saturation; 混合静脈血酸素飽和度, PaO<sub>2</sub>, partial pressure arterial oxygen; 動脈酸素分圧)

## 考 察

治療抵抗性のPAHに対してASVによって呼吸困難などの自覚症状改善効果と肺動脈収縮期圧の低下が認められた症例を経験した。またPAH患者6例の検討でも同様の効果が確認できた。

心不全では肺動脈楔入圧が12mmHg以下では、陽圧呼吸による前負荷低下作用から心拍出量が減少することが報告されている<sup>8)</sup>。したがって本症例のようなPAHでも心拍出減少が危惧されASVが導入できない可能性があった。しかし、心拍出量が減少したにも関わらず、予想外に自覚症状の改善と肺動脈収縮期圧の低下が得られた。

PAHでは肺動脈リモデリングにより肺血管抵抗が上昇する<sup>9)</sup>。また肺酸化能の低下によって末梢への酸素供給量が低下し、それを補うための呼吸努力によって呼吸筋での仕事量、すなわち末梢での酸素需要が増大する。このような酸素の需要と供給のアンバランスを補うために代償的に心拍出量が増加し、肺血管抵抗の上昇と合わさり、肺動脈圧が上昇する。その結果、右心不全をきたし、呼吸困難感が出現すると考えられる。

本例では、ASVにより動脈酸素分圧の改善が認められ、また心拍出量が低下したにも関わらず末梢での酸素需要と供給のバランスの指標である混合静脈血酸素飽和度の低下が認められなかった。呼吸不全患者では陽圧呼吸を行うことにより呼吸筋を補助することが報告されている<sup>10)</sup>。ASVは陽圧換気による肺酸化能の改善と生理的な漸増型の圧補助により、酸素供給を保ちながら、呼吸筋の仕事量を減少させ、末梢での酸素需要を抑制することによって、心拍出量の増加を抑制すると考えられた。また陽圧呼吸付加は右心系の前負荷の軽減にもつながる。この結果、肺動脈圧を低下させ、自覚症状を改善すると考えられた(図5)。

従来の陽圧呼吸装置はCheyne-Stokes呼吸の過呼吸時においても一定のパターンで圧を加え続ける点や、矩形波による急激な圧の増加様式心不全患者の呼吸を妨げることが指摘されていた。中枢性無呼吸を合併した心不全に対するCPAP療法は、心移植回避生存率の改善効果を示すことができなかった<sup>11)</sup>。一方、ASVはサーボ機構を用いた自動制御により患者の呼吸パターンに同調したサポート圧を供給することが可能なデバイスであり、過換気状態の時は陽圧を最低圧に減少させるなどの患者の呼吸状態に応じた呼吸補助ができる<sup>12)</sup>。またASVでは吸気末期にサポート圧が最大となるオーシャンウエーブ様の漸増型であり、矩形型と比較しより自然な呼吸パターンとなる。以上から患者呼吸をモニターし、生理的

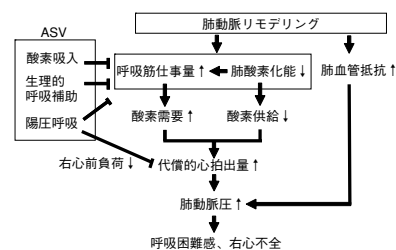


図5. 肺高血圧症に対するASV効果の推定機序：ASVは呼吸筋の仕事量を減少させ、末梢での酸素需要を抑制するとともに右心系の前負荷軽減により肺動脈圧を低下させる。

な呼吸パターンを持続させることで、呼吸筋疲労を減少させ、末梢酸素需要を減少させると考えられた。

ASVは簡便で非侵襲的な陽圧呼吸デバイスであり、うっ血性心不全のみならず、薬物治療抵抗性のPAH患者に有効である可能性がある。これらの効果を検証するためには前向きの大規模な臨床研究が必要である。

## おわりに

治療抵抗性のPAH患者に対し、ASVは自覚症状と肺高血圧を改善に有効であり、新しい治療デバイスであると考えられる。

## 文 献

- 1) D'Alonzo, G. E., Barst, R. J., Ayres, S. M., Bergofsky, E. *et al.*: Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann. Intern. Med.*, 115 : 343-9, 1991
- 2) Kawut, S. M., Taichman, D. B., Archer-Chicko, C. L., Palevsky, H. I., *et al.*: Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest*, 123 : 344-50, 2003
- 3) Barst, R. J., Gibbs, J. S., Ghofrani, H. A., Hooper, M. M., *et al.*: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 54 : S78-84, 2009
- 4) Arzt, M., Floras, J. S., Logan, A. G., Kimoff, R. J., *et al.*: 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). *Circulation*, 115 : 3173-80, 2007
- 5) Oldenburg, O., Schmidt, A., Lamp, B., Bitter, T., *et al.*:

- Adaptive servoventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur. J. Heart Fail.*, 10 : 581-6, 2008
- 6) Pepperell, J. C., Maskell, N. A., Jones, D. R., Langford-Wiley, B.A., *et al.*: A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 168 : 1109-14, 2003
- 7) Philippe, C., Stoica-Herman, M., Drouot, X., Raffestin, B., *et al.*: Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*, 92 : 337-42, 2006
- 8) Bradley, T. D., Holloway, R. M., McLaughlin, P. R., Ross, B. L., *et al.*: Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145 : 377-82, 1992
- 9) Rubin, L. J.: Pathology and pathophysiology of primary pulmonary hypertension. *Am. J. Cardiol.*, 75 : 51A-54A, 1995
- 10) Carrey, Z., Gottfried, S. B., Levy, R. D.: Ventilatory muscle support in respiratory failure with nasal positive pressure ventilation. *Chest*, 97 : 150- 8, 1990
- 11) Bradley, T. D., Logan, A. G., Kimoff, R. J., Series, F., *et al.*: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 353 : 2025-33, 2005
- 12) Teschler, H., Dohring, J., Wang, Y. M., Berthon-Jones, M.: Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164 : 614-9, 2001

*Adaptive-servo ventilator versus oxygen therapy in patients with heart failure (the effect of adaptive-servo ventilator on right heart failure with pulmonary arterial hypertension)*

Kana Kondo<sup>1)</sup>, Akira Takashima<sup>1)</sup>, Shusuke Yagi<sup>2)</sup>, Masashi Akaike<sup>2)</sup>, Takashi Iwase<sup>2)</sup>, Kenya Kusunose<sup>2)</sup>, Toshiyuki Niki<sup>2)</sup>, Koji Yamaguchi<sup>2)</sup>, Kunihiko Koshiba<sup>2)</sup>, Yoshio Taketani<sup>2)</sup>, Noriko Tomita<sup>2)</sup>, Hirotsugu Yamada<sup>2)</sup>, Takeshi Soeki<sup>2)</sup>, Tetsuzo Wakatsuki<sup>2)</sup>, and Masataka Sata<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, and <sup>2)</sup>Department of Cardiovascular Medicine, Institute of Health Biosciences, the University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan

## SUMMARY

Pulmonary arterial hypertension (PAH), including idiopathic or connective tissue disease-related PAH is very poor prognosis. Recently it has been reported that Adaptive-servo ventilator (ASV) is useful device for improving congestive heart failure compared with oxygen therapy; however, it has not been clear whether ASV is useful not only in congestive heart failure but also in PAH patients. We experienced a drug therapy-resistant PAH patient, whose subjective symptom and pulmonary arterial pressure were ameliorated by ASV. We also found that ASV was also effective on improving subjective symptoms and on decreasing pulmonary arterial pressure in 6 patients with PAH. These findings suggest that ASV is a useful and new device in patients with drug therapy-resistant PAH.

Key words : pulmonary arterial hypertension, adaptive-servo ventilator, oxygen therapy