HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	心不全患者における順応性自動制御換気の血行動態に与える急性効果の機序に関する研究
Author(s)	浅川, 直也
Description	配架番号：2129
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第11647号
Issue Date	2015-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k11647
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/60977
Type	doctoral thesis
File Information	Naoya_Asakawa.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文

心不全患者における順応性自動制御換気の血行動態に与える急性効果の機序に関する研究

(Mechanism of Acute Hemodynamic Effects Using Adaptive Servo-Ventilation in Patients with Heart Failure)

2015 年　3 月

北　海　道　大　学

浅　川　直　也

学　位　論　文

心不全患者における順応性自動制御換気の血行動態に与える急性効果の機序に関する研究

(Mechanism of Acute Hemodynamic Effects Using Adaptive Servo-Ventilation in Patients with Heart Failure)

2015 年　3 月

北　海　道　大　学

浅　川　直　也

目次

Page No.

1. 発表論文目録および学会発表目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
2. 緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2
3. 略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5
4. 研究方法
   - 4.1. 研究 1：慢性心不全患者に対する ASV と CPAP における急性期血行動態に与える効果と使用機器の忍容性の比較に関する研究・・・・7
     - 4.1.1. 対象患者
     - 4.1.2. 研究プロトコール
     - 4.1.3. NPPV 機器の設定
     - 4.1.4. 統計学的分析方法
   - 4.2. 研究 2：慢性心不全患者に対する ASV 治療による血管内皮機能と血管径の変化に関する研究・・・・・・・・・・・・・12
     - 4.2.1. 対象患者
     - 4.2.2. 研究プロトコール
     - 4.2.3. 評価項目
     - 4.2.4. 統計学的分析方法
5. 研究結果
   - 5.1. 研究 1：慢性心不全患者に対する ASV と CPAP における急性期血行動態に与える効果と使用機器の忍容性の比較に関する研究・・・16
     - 5.1.1. 患者背景および臨床的特徴
     - 5.1.2. NPPV 機器による介入後の急性期血行動態の変化
     - 5.1.3. PCWP の基礎値と一回拍出量の変化における相互関係
     - 5.1.4. NPPV 機器の忍容性の比較
   - 5.2. 研究 2：慢性心不全患者に対する ASV 治療による血管内皮機能と血管径の変化に関する研究・・・・・・・・・・・・・22
     - 5.2.1. 患者背景および臨床的特徴
     - 5.2.2. ASV 治療前後における血管内皮機能および血管径の変化
     - 5.2.3. CHF 群における ASV 治療前後の血行動態変化
     - 5.2.4. CHF 群における ASV 治療前後の血管径変化と各指標の相互関係
6. 考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・30
   - 6.1. ASV と CPAP における急性期血行動態の比較
   - 6.2. ASV による血管内皮機能と血管径の変化

6.3. ASV による急性期血行動態改善効果の機序
6.4. 臨床的意義
6.5. 本研究の限界
7. 総括及び結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・34
8. 謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35
9. COI (conflicts of interest)開示 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・35
10. 引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・36

1. 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した

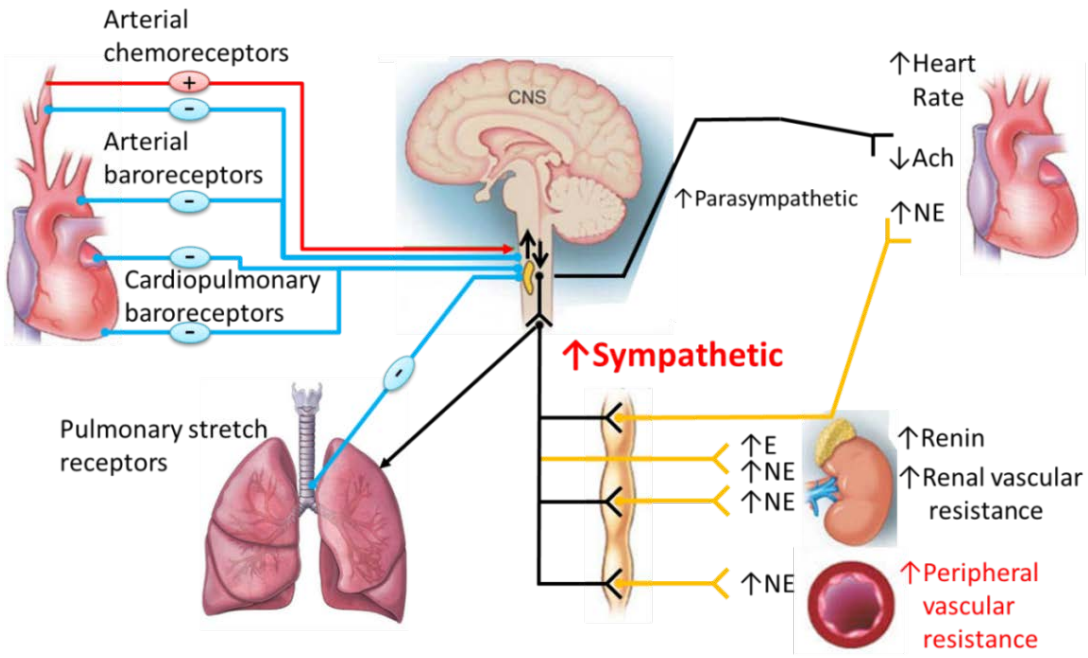
Naoya Asakawa, Mamoru Sakakibara, Keiji Noguchi, Kiwamu Kamiya, Shiro Yamada, Takashi Yoshitani, Kota Ono, Koji Oba, Hiroyuki Tsutsui
Adaptive Servo-ventilation has More Favorable Acute Effects on Hemodynamics than Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure;
Circulation journal (投稿中)

本研究の一部は以下の学会に発表した
Naoya Asakawa, Mamoru Sakakibara, Kiwamu Kamiya, Shiro Yamada, Takashi Yoshitani, Hiroyuki Tsutsui
Adaptive Servo-ventilation has Better Acute Effects on Hemodynamics than Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure
ICC CUHK-Mayo Clinic-Asia Cardiovascular Summit& 2nd Antithrombotic Pharmaceutical Symposium, 13-14 April 2013, Hong Kong, China

2. 緒言

心不全とは，狭義には心機能の異常に伴う末梢臓器の需要に応じた血液の供給が出来なくなる，もしくは臓器間で血流分布の不均衡が生じた結果生じる臨床症候群であり，器質的心疾患末期における共通の病態である．心機能が低下しても代償機転が作用することで無症状のこともあるが，一般的には労作時呼吸困難，息切れ，尿量減少，四肢の浮腫，肝腫大等の症状の出現により生活の質的低下が生じ，日常生活は制限されることが多い．慢性心不全では交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(renin-angiotensin-aldosterone; RAA)系に代表される神経体液性因子が著しく亢進し，その病態や予後を悪化させている．心不全患者における交感神経活動は，その重症度と相関して亢進している[1]．β遮断薬，アンジオテンシン変換酵素（angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬，アンジオテンシンII受容体拮抗薬(angiotensin II receptor blockers; ARB)，抗アルドステロン薬を始めとした心不全の薬物治療は交感神経系，RAA系へ介入し，心不全による再入院を減少させるのみならず，心事故の減少，予後改善に寄与していることからも，心不全における交感神経系の抑制が重要であることは明らかである[2,3]．心不全における交感神経系活性化の機序として，血行動態悪化による動脈圧受容器反射機能の低下[4,5]，中心静脈圧，左室充満圧，左室容積の上昇に対する心肺圧受容器反射機能の低下[6]などがその主要因として考えられている(図1)．

図1．心不全における交感神経活性化の機序



(Braunwald's Heart Disease 8th edition より改変引用)

また，心不全患者では睡眠呼吸障害（sleep disordered breathing; SDB)を高率に合併することが報告されており，上気道閉塞を原因とする閉塞性睡眠時無呼吸(obstructive sleep apnea; OSA)のみならず，呼吸努力の停止に伴う中枢性睡眠時無呼吸（central sleep apnea; CSA)とその亜系である Cheyne-Stokes 呼吸(CSR-CSA)の合併が多い[7]．心不全に伴う肺うっ血は肺迷走神経を刺激し過呼吸をもたらす，過呼吸は血中の二酸化炭素分圧を低下させ，化学受容体を刺激し，交感神経を活性化させ，呼吸抑制が起こる．無呼吸・低呼吸となり血中二酸化炭素分圧が上昇すると，再度過呼吸となり，無呼吸・低呼吸と過呼吸のサイクルを繰り返す．また，無呼吸により肺伸展受容体への刺激が低下すると，肺迷走神経反射が減弱し，相対的に交感神経活動が亢進する．このように CSR-CSA 発生の機序にも交感神経の活性化が深く関与している．

これまで SDB の治療として様々な非侵襲的陽圧換気(non-invasive positive pressure ventilation; NPPV)機器が開発されてきた．持続陽圧呼吸療法（continuous positive airway pressure; CPAP）は SDB に有効性が示されている NPPV の一つであり，１時間当たりの無呼吸，低呼吸の回数を表す指標である無呼吸低呼吸指数（apnea-hypopnea index; AHI）を改善させるだけでなく，重症の心不全患者において心拍出量（cardiac output; CO）や一回拍出量（stroke volume; SV）を上昇させ血行動態を改善させることが証明されている[8]．しかし，その後行われた大規模無作為化臨床試験である，the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure (CANPAP)試験において，CSA を伴う慢性心不全患者に対する CPAP 治療では，非 CPAP 治療群と比較して，死亡率や心臓移植までの期間には変化なかったことが報告された[9]．

CPAP の血行動態に与える急性効果に関しては，通常の設定圧である CPAP 4~8 cmH_2O においては血行動態改善効果が観察されたものの，CPAP 10 cmH_2O では肺のコンプライアンス，気道抵抗を十分改善させたにも関わらず，心係数（Cardiac index; CI），SV は変化しないと報告された[10]．

そのような背景のもと，近年，心不全患者における CSR-CSA に対する新規の治療デバイスとして順応性自動制御換気(adaptive servo-ventilation; ASV)が開発され，現在その有用性が期待されている．ASV は患者の呼吸回数，呼気の流速，分時換気量を解析し，一定の呼吸様式を維持するため，自動的にその陽圧を変化させる．患者の呼吸努力が停止した場合，吸気気道内圧(inspiratory positive airway pressure; IPAP)は最低の 3 cmH_2O から最大の 10 cmH_2O まで上昇する．逆に患者の呼吸様式が正常化した場合，過換気を避けるため IPAP は最低の 3 cmH_2O まで戻る．先行研究では，心不全患者において，ASV 治療は急性期の血行動態改善効果が得られるだけでなく[11]，SDB の有無にかかわらず，予後を改善させることが証明された[12]．また，我々は心不全患者に対する ASV 治療では，肺動脈楔入圧

（pulmonary capillary wedge pressure; PCWP）が高値である，もしくは，僧帽弁閉鎖不全症(mitral regurgitation; MR)が重症である患者は，一回拍出係数（stroke volume index; SVI）を上昇させることで，血行動態を改善させることを報告した[13].

しかし，心不全患者に対する NPPV 治療として ASV と CPAP の急性期血行動態に与える効果に関してはこれまで十分比較検討されていない．また，NPPV 治療による血行動態改善効果が，陽圧換気に伴う前負荷軽減に関与していることは，これまで多くの研究により証明されてきたが，ASV による血行動態改善効果が後負荷へいかに影響を与えるかに関しては十分検討されていない．そこで本研究では，心不全患者における ASV と CPAP の急性期血行動態変化を比較すること，さらに ASV が血行動態変化をきたす要因として，後負荷軽減効果を観察するため，正常健常人と心不全患者に対する ASV 治療による血管内皮機能や末梢血管に与える効果に関して検討することを目的とした.

本研究を遂行した結果，右心カテーテル法を用いた ASV と CPAP の急性期血行動態変化の直接比較では，ASV が CPAP と比較して優れた血行動態改善効果を持つこと，さらに血管エコーを用いた ASV 前後の血管径の比較では，ASV の血行動態改善効果が血管拡張に伴う後負荷軽減に関連するものであることを証明した.

3. 略語表

本文及び図中で使用した略語は以下の通りである.

AA	arachidonic acid
ADMA	asymmeteric dimethylarginen
AHI	apnea-hypopnea index
ALT	alanine aminotransferase
ARB	angiotensin II receptor blockers
AST	asparatate aminotransferase
ASV	adaptive servo-ventilation
BMI	body mass index
BNP	brain-type natriuretic peptide
CCVHF	coefficient of component variance of low frequency power
CHF	chronic heart failure
CI	cardiac index
CK	creatine kinase
CO	cardiac output
CPAP	continuous positive airway pressure
Cr	creatinine
CRP	C-reactive protein
CSA	central sleep apnea
CSR	Chane-Stokes respiration
DGLA	dihomo-gamma linolenic acid
DHA	docosahexaenoic acid
EPA	eicosapentaenoic acid
EPAP	expiratory positive airway pressure
E	epinephrine
FBS	fasting blood sugar
FMD	flow-mediated dilation
Hb	hemoglobin
HDL-C	high-density lipoprotein cholesterol
HF	high frequency
IP	inspiratory pressure
IPAP	inspiratory positive airway pressure
LDH	lactate dehydrogenase

LDL-C	low-density lipoprotein cholesterol
LF	low frequency
LVEF	left ventricular ejection fraction
MR	mitral regurgitation
NE	norepinephrine
NMD	nitroglycerin-mediated dilation
NPPV	non-invasive positive pressure ventilation
NYHA	New York Heart Association
OSA	obstructive sleep apnea
PAP	pulmonary artery pressure
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure
RAP	right atrial pressure
RBC	red blood cell
RHC	right heart catheterization
SDB	sleep disordered breathing
SV	stroke volume
SVI	stroke volume index
SVRI	systemic vascular resistance index
T-bil	total bilirubin
TG	triglyceride
TP	total protein
UA	uric acid
UN	urea nitrogen
WBC	white blood cell

4. 研究方法

4.1. 研究 1：慢性心不全患者に対する ASV と CPAP における急性期血行動態に与える効果と使用機器の忍容性の比較に関する研究

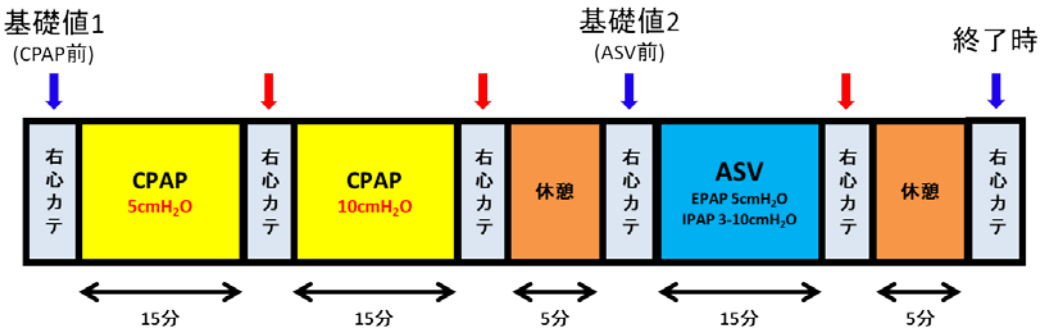
4.1.1. 対象患者

対象は, 2010 年 11 月から 2012 年 12 月の間に北海道大学に心不全の診断で入院し，心臓カテーテル検査を施行した患者とした．心不全は New York Heart Association (NYHA)心機能分類で class II～IV を呈する，もしくは一年以内に心不全の増悪による入院の既往がある，心エコー検査において左室駆出率(left ventricular ejection fraction; LVEF が 45%未満である, 血漿 brain-type natriuretic peptide (BNP)が 100 pg/ml 以上であることと定義した．除外基準は非代償期心不全である，重度の呼吸器疾患に伴う呼吸不全が存在する，重度の神経原性もしくは筋原性疾患が存在する，重度の三尖弁閉鎖不全症が存在する，心房中隔もしくは心室中隔欠損症などの先天性心疾患が存在することとした．本研究では全対象患者で心不全に対する適切な薬物療法が導入済みであり，自覚症状を含めた心不全の状態が安定していることを確認した上で介入試験を行った．本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され，十分な説明の後に患者本人の自由意思に伴う文章による承諾を得た.

4.1.2. 研究プロトコール

血行動態は右心カテーテル法を用いて計測した．右心カテーテルは大腿静脈より 7 フレンチのスワン-ガンズカテーテル(Edwards Lifesciences, CA, USA)を使用した．まず基礎値 1 となる PCWP，肺動脈圧(pulmonary artery pressure; PAP)，右房圧(right atrium pressure; RAP)，CI，SVI を，NPPV 機器を装着せず，覚醒させた状態で計測した．CI は熱希釈法を使用し計測した．その後 CPAP 5 cmH_2O, CPAP 10 cmH_2O, ASV をそれぞれ 15 分間装着し，各設定における血行動態の変化を評価した．CPAP 5 cmH_2O と CPAP 10 cmH_2O は基礎値 1 と，ASV は基礎値 2 と最終右心カテーテルとの比較により，各 NPPV 機器による介入前後の血行動態変化を評価した．CPAP と ASV の間，ASV 終了後に 5 分のインターバルを設定し，右心カテーテルにより血行動態の各種パラメーターが基礎値に回復していることを確認した(図 2).

図 2. 研究プロトコール



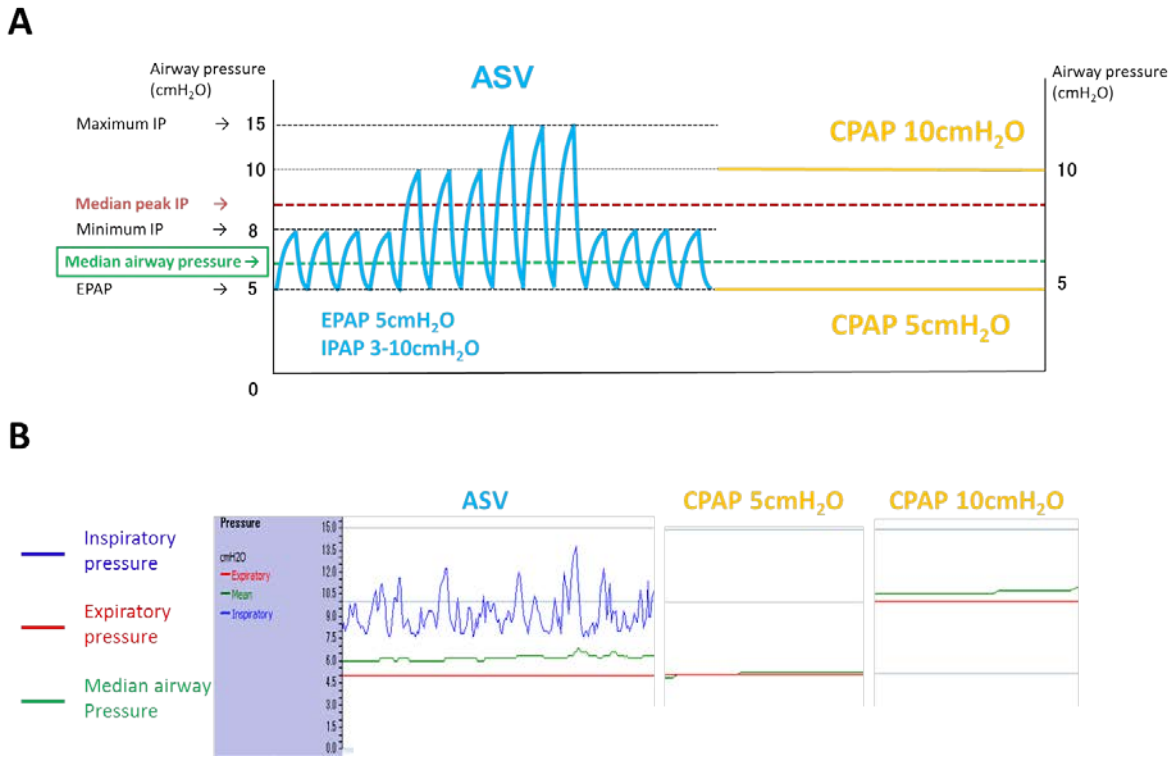
赤矢印：評価に使用した右心カテーテル検査
青矢印：基礎値に改善したことを確認する右心カテーテル検査

4.1.3. NPPV 機器の設定

CPAP と ASV はどちらも Auto Set CS (Teijin Pharma, Tokyo, Japan)とネーザルマスクである Mirage Activa LT (Teijin Pharma, Tokyo, Japan)を使用した. CPAP の設定圧となる呼気気道内圧(expiratory positive airway pressure; EPAP)はプロトコール通り 5 cmH_2O, もしくは 10 cmH_2O に固定した. ASV の設定圧は EPAP を 5 cmH_2O に固定し, IPAP を 3-10 cmH_2O に設定した(図 3A).

予備実験として 6 名の患者で気道内圧の中央値(median airway pressure)を Res-Scan™ (ResMed, Sydney, Australia)により測定した(図 3B). ASV 中における気道内圧の中央値は 6.32±0.26 cmH_2O であり, この数値は CPAP 10 cmH_2O と比較して有意に低値であり($P<0.001$), CPAP 5cmH_2O と比較して有意に高値であった($P<0.001$).

図 3. CPAP 5 cmH_2O，CPAP 10cmH_2O，ASV における圧設定の比較(A)．実際の症例における気道内圧の推移(B)



(A) ASV は EPAP を 5 cmH_2O に固定し，IPAP は患者の呼吸状態に合わせて 3 から 10 cmH_2O まで変化した．CPAP はプロトコールに合わせて 5 cmH_2O もしくは 10 cmH_2O に固定した．気道内圧の中央値(緑点線)は Res-Scan™ software (ResMed, Sydney, Australia)により算出した．

(B) 実際の症例における，吸気気道内圧(Inspiratory pressure；青線)，呼気気道内圧(Expiratory pressure；赤線)，気道内圧の中央値(Median airway pressure；緑線)．

4.1.4. NPPV 機器の忍容性の評価

各設定における忍容性を評価するため，全 NPPV 機器による介入終了後に，快適さに関するアンケートを行った．忍容性スコアを作成するため，最も快適であった設定に 3 点，2 番目に快適であった設定に 2 点，不快であった設定に 1 点を割り当てた．

4.1.5. 統計学的分析方法

得られたデータは平均±標準偏差で表記した．基礎値 1，CPAP 5 cmH_2O，CPAP 10 cmH_2O 間と基礎値 2，ASV，最終右心カテ間の血行動態変化は，それぞれ反復測定一元配置分散分析法を用いて解析した．さらに事後検定として Tukey の honestly significant difference 検定により群間比較を行った．同様に，基礎値 1，基礎値 2，最終右心カテーテル間の血行動態変化も反復測定一元配置分散分析法を用いて解析した．各基礎値に対する SVI の変化率（% of baseline SVI，以下%SVI と表現する)と PCWP の基礎値の間における相関はピアソンの相関係数を使用した．さらに被験者をランダム効果とした共分散分析を用いて，それぞれの設定における回帰直線の傾きを比較した．各設定間における忍容性の比較は Steel-Dwass 検定を使用した．すべての検定において，P 値< 0.05 を統計学的に有意と判断した．すべての統計解析は JMP 11 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した．

4.2. 研究 2：慢性心不全患者に対する ASV 治療による血管内皮機能と血管径の変化に関する研究

4.2.1. 対象患者

【慢性心不全(chronic heart failure; CHF)群】

対象は 2012 年 1 月から 2014 年 9 月の間に，北海道大学に心不全の診断で入院し，NYHA 心機能分類で class II～IV を呈する，もしくは 1 年以内に心不全の増悪による入院の既往がある，心エコー検査において LVEF が 45%未満である，血液検査で血漿 BNP が 100 pg/ml 以上であることとした．除外基準は非代償期心不全である，重度の呼吸器疾患に伴う呼吸不全が存在する，重度の神経原性もしくは筋原性疾患が存在する，重度の三尖弁閉鎖不全症が存在する，心房中隔もしくは心室中隔欠損症などの先天性心疾患が存在すること，肥満等の原因により血管エコーが観察不能である患者とした．

【非慢性心不全 (Control)群】

2012 年 1 月から 2014 年 9 月の間に, 器質的心疾患がなく, 血液検査で血漿 BNP が 100 pg/ml 未満である，正常健常人を対象とした．除外基準は CHF 群に同じ．

本研究では全対象患者で心不全に対する適切な薬物療法が導入済みであり，自覚症状を含めた心不全の状態が安定していることを確認した上で介入試験を行った．本研究の研究計画は北海道大学病院自主臨床研究審査委員会に承認され，十分な説明の後に患者本人の自由意思に伴う文章による承諾を得た．

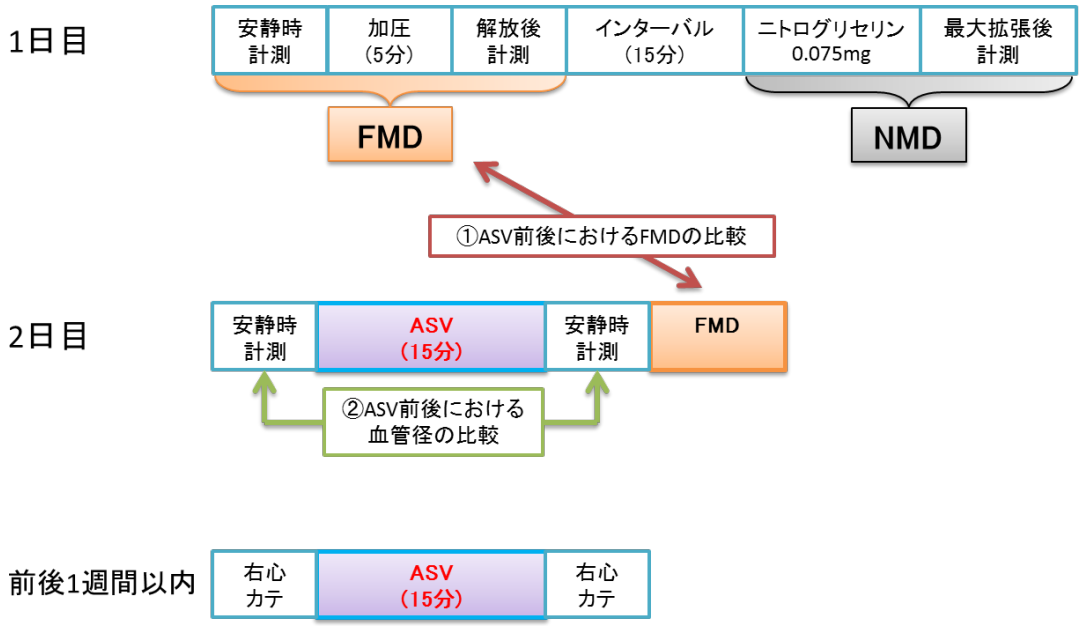
4.2.2. 研究プロトコール

血管内皮機能の測定は，上腕動脈を用いた，反応性充血時の上腕血管径の増加度(flow-mediated dilation; FMD)を利用した．ガイドラインに則って，被験者は 12 時間以上の絶食，カフェイン摂取の中断，禁煙の後に，臥位で 5 分間安静状態を保った上で測定を開始した[14]. 検査室は一定の照度, 室温 24℃, 静寂な状態を保った. CHF 群では内服を 12 時間以上休薬した．測定には 10 メガヘルツ，半自動計測リニア型超音波プローブ(UNEX EF 18G, Unex Company Ltd, Nagoya, Japan)を使用した．右上腕動脈の肘関節より 1-10 cm 中枢側を観察し，前壁と後壁の血管内皮が良好に観察できる部位を選択し，検査終了まで一定の体勢を保たせた．基礎値となる安静時血管径を測定し，あらかじめ計測した収縮期血圧より 50 mmHg 高い圧で右前腕を 5 分間駆血した．駆血解除後，最大拡張時の血管径を決定し，血管径の変化率；FMD を（最大拡張径－安静時血管径)/安静時血管径×100 と定義した.

また，ニトログリセリンを用いることで血管平滑筋の拡張反応である nitroglycerin-mediated dilation (NMD)を観察し，FMD 値の低下が内皮障害に特異的なものか血管平滑筋の機能低下に由来するものかを確認した．FMD 測定から 15 分後，安静時血管径が駆血前の基礎値に回復したのち，ニトログリセリン舌下錠 0.3mg (ニトロペン®, Nihon kayaku Ltd, Takasaki, Japan) 4 分の 1 錠を舌下投与後，動脈径を 5 分間再度記録した．このニトログリセリンを使用した血管径の変化率；NMD も FMD と同様に(最大拡張径－安静時血管径)/安静時血管径×100 と定義した.

図 4 に研究プロトコールを示す. 1 日目に基礎値となる FMD, NMD を計測した. 2 日目に 15 分間 ASV を装着し，その前後で①FMD の比較検討，②血管径の比較検討を行った．また，一般血液検査に加え，特殊血液・尿検査では，交感神経活性の指標として血中カテコラミン 3 分画，酸化ストレスマーカーとして，尿中 8-epi-prostaglandin F2α (isoprostane)，血中 asymmeteric dimethylarginen (ADMA)を測定した．CHF 群では，これらの介入の前後 1 週間以内に心臓カテーテル検査を施行し，血行動態の基礎値と 15 分間の ASV 装着の後に再度血行動態の変化を評価した.

図 4. 研究プロトコール


1日目
安静時計測
加圧（5分）
解放後計測
インターバル（15分）
ニトログリセリン0.075mg
最大拡張後計測
FMD
NMD
①ASV前後におけるFMDの比較
2日目
安静時計測
ASV（15分）
安静時計測
FMD
②ASV前後における血管径の比較
前後1週間以内
右心カテ
ASV（15分）
右心カテ

4.2.3. 評価項目

- 患者背景
- バイタルサイン
- 睡眠時無呼吸検査
- 一般採血(血算，生化学)
- 高感度 C-reactive protein (CRP)
- 血中カテコラミン 3 分画
- NOx(亜硝酸イオン)
- 酸化ストレスマーカー
  - 尿中 8-isoprostane
  - 血中 ADMA
- 血中レニン，アルドステロン
- 心エコー (LVEF)
- 心臓カテーテル検査 (PCWP, PASP, RAP, CI, SVI)
- FMD
- NMD
- ASV 治療前後における FMD，上腕動脈径，血行動態

4.2.4. 統計学的分析方法

得られたデータは平均±標準偏差で表記した．Control 群と CHF 群の各種パラメーターの比較は，間隔尺度，比例尺度に関しては対応のない t 検定を使用し，名義尺度に関しては Fisher の正確確率検定を使用した. 基礎値と ASV 治療後の FMD および血管径の変化は，対応のある t 検定を使用して比較した．CHF 群において，基礎値と比較した ASV 後の血管径変化率(%血管径)と各パラメーターの相関はピアソンの相関係数を使用した．すべての検定において，P 値< 0.05 を統計学的に有意と判断した．すべての統計解析は JMP 11 (SAS Institute, Cary, NC, USA)を使用した.

5. 研究結果

5.1. 研究 1：慢性心不全患者に対する ASV と CPAP における急性期血行動態に与える効果と使用機器の忍容性の比較に関する研究

5.1.1. 患者背景および臨床的特徴

本研究における患者背景と臨床的特徴を**表 1** に示す．心不全の原因疾患は，拡張型心筋症が 4 名(33%)，虚血性心疾患が 3 名(25%)，肥大型心筋症が 3 名(25%)，その他が 2 名(17%)であった．心電図における調律は，洞調律が 8 名(67%)，心臓再同期療法による両心室ペーシングが 3 名(25%), 心房細動が 1 名(8%)であった. NYHA 心機能分類は class II が 4 名(33%)，class III が 5 名(42%)，class IV が 3 名(25%)であった．血漿 BNP は 585.2±465.6 (pg/ml)，心エコーにおける左室駆出率は 30.5±10.2%と重症の心不全患者群であったことが示唆された．薬物療法に関しては，ACE 阻害薬/ARB が 12 名(100%)，β遮断薬が 11 名(92%)，利尿薬が 8 名(67%)に投与されていた.

表 1. 患者背景と臨床的特徴

N	12
年齢 (歳)	43.1±15.6
性別 (男性/女性)	8/4
BMI (kg/m²)	22.7±4.2
基礎心疾患	
拡張型心筋症, n(%)	4 (33)
虚血性心筋症, n(%)	3 (25)
肥大型心筋症, n(%)	3 (25)
その他心筋症, n (%)	2 (17)
糖尿病, n(%)	3 (25)
高血圧症, n(%)	3 (25)
脂質異常症, n(%)	4 (33)
ヘモグロビン (g/dl)	13.3±2.0
ビリルビン (mg/dl)	0.8±0.3
血清クレアチニン (mg/dl)	0.96±0.2
血漿 BNP (pg/ml)	585.2±465.6
左室駆出率 (%)	30.5±10.2
%肺活量	85.9±32.9
一秒率	81.3±12.1
内服治療	
ACE 阻害薬/ARB, n(%)	12 (100)
β遮断薬, n(%)	11 (92)
利尿薬, n(%)	8 (67)
アルドステロン拮抗薬, n(%)	9 (75)
スタチン, n(%)	5 (41)

5.1.2. NPPV 機器による介入後の急性期血行動態変化

血行動態の基礎値と NPPV 機器による介入後の値を**表 2** に示す．心拍数，収縮期血圧，PCWP，PASP，SVI は何れの設定においても基礎値と変化なかったが，SVI は各設定とも介入後に低下する傾向にあった．%SVI は各設定間で差はなかった．RAP は CPAP 10 cmH_2O において 3.6±3.3 から 6.7±1.6 mmHg (P=0.005)へ，ASV において 4.1±2.6 から 6.8±1.5 mmHg へと有意に上昇した(P=0.026)．CI は CPAP 10 cmH_2O において 2.3±0.4 から 1.9±0.3 mL/min/m^2 へと有意に低下した(P=0.048)．また，全パラメーターにおいて基礎値 1，基礎値 2，最終右心カテの間に統計学的有意差はなかった．

表 2．血行動態の基礎値と NPPV 介入後の変化

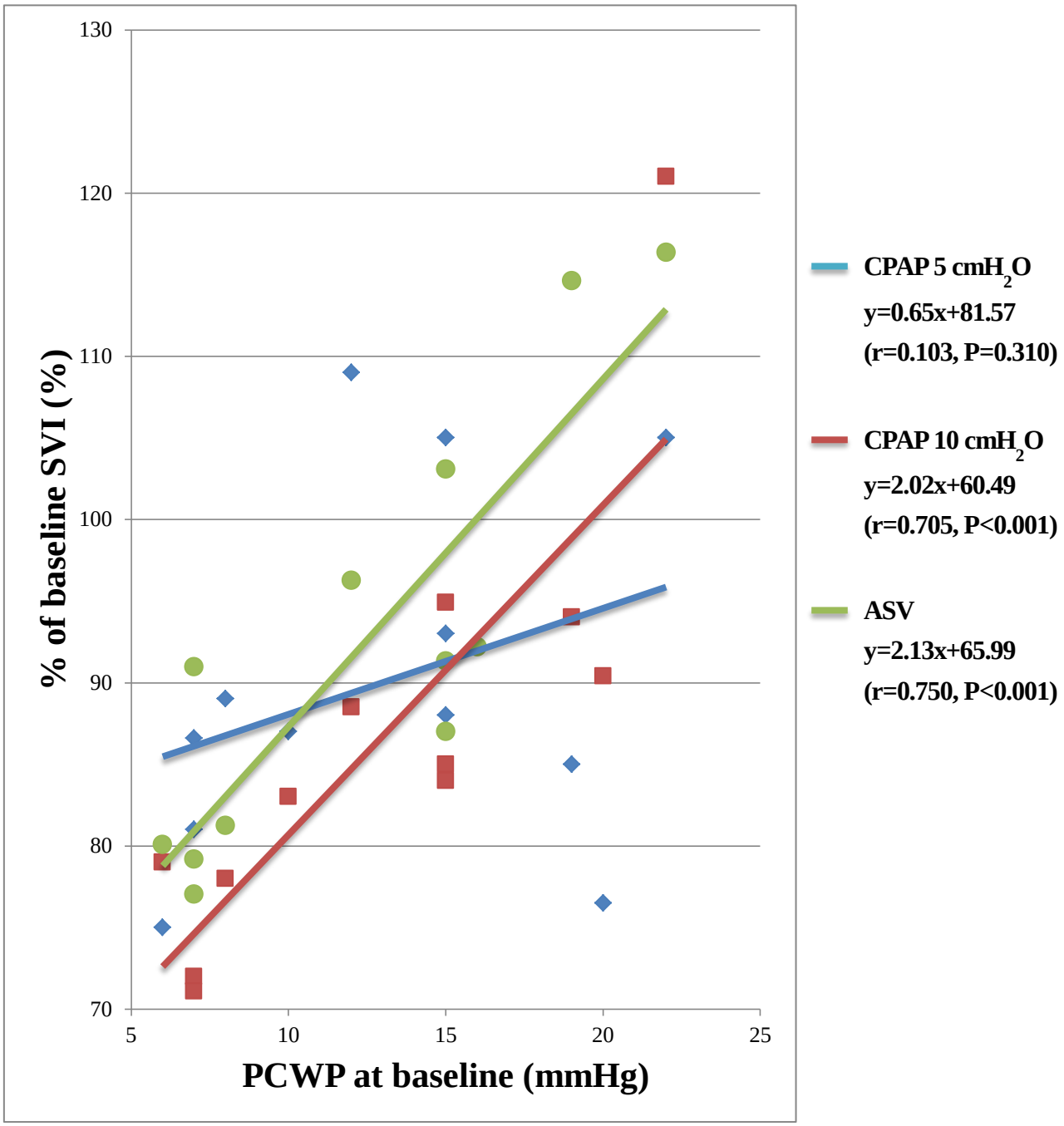
	基礎値 1 (CPAP 前)	CPAP 5 cmH_2O	CPAP 10 cmH_2O	基礎値 2 (ASV 前)	ASV	最終 RHC
Heart rate (beats/min)	66.3±10.4	63.5±9.1	65.8±9.9	66.6±10.7	65.2±9.6	66.6±10.7
Systolic BP (mmHg)	93.1±14.5	99.4±24.4	92.4±16.5	92.3±15.0	92.2±17.5	92.8±14.8
PCWP (mmHg)	13.0±5.5	14.6±7.0	13.3±5.6	12.4±5.4	12.7±5.2	13.0±5.5
PASP (mmHg)	31.8±6.8	34.8±14.3	31.8±7.7	31.5±6.9	31.5±7.4	32.0±7.0
RAP (mmHg)	3.6±3.3	5.4±1.2	6.7±1.6*	4.1±2.6	6.8±1.5†‡	4.0±3.2
CI (mL/min/m^2)	2.3±0.4	2.1±0.3	1.9±0.3*	2.3±0.4	2.0±0.3	2.3±0.5
SVI (ml/m^2)	35.9±10.6	32.5±7.2	30.2±6.2	34.8±10.5	31.2±6.2	35.6±11.1
% of Baseline SVI (%)	-	92.8±11.6	86.7±13.3	-	89.6±14.9	-

*は基礎値 1 に対して，†は基礎値 2 に対して，‡は最終 RHC に対して P<0.05.

5.1.3. PCWP の基礎値と一回拍出量の変化における相互関係

線形回帰分析を行ったところ(**図 5**)，PCWP の基礎値と% SVI の間に CPAP 10 cmH_2O (y=2.02x+60.49, r=0.705, P<0.001) と ASV (y=2.13x+65.99, r=0.750, P<0.001) において強い相関を認めた．しかし，CPAP 5 cmH_2O においては相関を認めなかった(y=0.65x+81.57, r=0.103, P=0.310)．さらに共分散分析により各設定間における交互作用項の検定を行った所，それらの回帰直線の傾きは CPAP 5 cmH_2O よりも ASV (P=0.037), CPAP 10 cmH_2O (P=0.022)で有意に高値であった．ASV と CPAP10 cmH_2O (P=0.915)の間に有意差は見られなかった．

図 5. PCWP の基礎値と NPPV 導入後一回拍出量変化の相関



5.1.4. NPPV 機器の忍容性の比較

各設定の忍容性に関するアンケートの結果を**表 3** に示す. 6 名（50%）が CPAP 5 cmH_2O, 5名（42%）が ASV を最も快適であった設定と回答した. 一方, 11 名（92%）が CPAP 10 cmH_2O は最も不快であったと回答した. 忍容性スコアに関しては, CPAP 10 cmH_2O (1.2±0.6)と比較して, CPAP 5 cmH_2O (2.4±0.7, P=0.001）と ASV (2.4±0.5, P<0.001）が有意に高値であったが, CPAP 5 cmH_2O と ASV の間には有意差はなかった.

表 3. NPPV の忍容性に関するアンケート結果

	CPAP 5cmH_2O	CPAP 10cmH_2O	ASV
快適であった設定, n (%)	6 (50.0%)	1 (8.3%)	5 (41.7%)
不快であった設定, n (%)	1 (8.3%)	11 (91.7%)	0 (0.0%)
忍容性スコア	2.4±0.7*	1.2±0.6	2.4±0.5*

*は CPAP 10 cmH_2O に対して P<0.05.

5.2. 研究 2：慢性心不全患者に対する ASV 治療による血管内皮機能と血管径の変化に関する研究

5.2.1. 患者背景および臨床的特徴

患者背景と左室駆出率，AHI，FMD，NMD，上腕動脈径を**表 4** に示す．Control 群と CHF 群で年齢，性別，体格に差はなかった．内服加療の影響で収縮期血圧は CHF 群で有意に低値であった. CHF 群の基礎心疾患は 2 次性心筋症が 4 例(40%)，拡張型心筋症が 3 例(30%)，虚血性心筋症が 2 例(20%)，心サルコイドーシスが 1 例(10%)であった．心電図における調律は，Control 群は全例で洞調律，CHF 群は洞調律が 9 名(90%), 心臓再同期療法による両心室ペーシングが 1 名(10%)であった. NYHA 心機能分類は class II が 7 名(70%)，class III が 3 名(30%)であった．CHF 群において, 心エコーでの左室駆出率は 27.4±6.6%であった. CHF 群では AHI18.4 ±9.5 回/時間と中等度の睡眠時無呼吸を合併していた．FMD は Control 群 7.3± 2.3%，CHF 群 4.1±1.3%と，CHF 群で有意に低値であった(P=0.002)．NMD，上腕動脈径に関しては，両群間に差はなかった．薬物療法に関しては，アンジオテンシン変換酵素阻害薬もしくはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬が，β 遮断薬が全症例，利尿薬が 6 名(60%)に投与されていた.

一般血液検査では，CHF 群において，赤血球数，ヘモグロビン，総蛋白，アルブミン，ナトリウム，カリウムは有意に低値であった(**表 5**)．また，尿素窒素は有意に高値であった．特殊血液・尿検査では，CHF 群において，血中ノルアドレナリン，レニン，BNP，8-isoprostane，ADMA が有意に高値であった(**表 6**).

表 4. 患者背景と臨床検査結果

	Control 群 (N=10)	CHF 群 (N=10)	P 値
年齢 (歳)	41.3±12.5	53.5±13.7	0.052
性別 (男性/女性)	2/8	7/3	0.582
BMI (kg/m^2)	21.0±1.8	22.1±2.7	0.286
脈拍 (回/分)	69.4±14.6	72.5±8.9	0.574
収縮期血圧 (mmHg)	121.4±5.9	100.0±5.9	0.020*
拡張期血圧 (mmHg)	74.3±12.2	63.6±15.0	0.097
基礎心疾患			
2 次性心筋症, n(%)	-	4 (40)	-
拡張型心筋症, n(%)	-	3 (30)	-
虚血性心筋症, n(%)	-	2 (20)	-
心サルコイドーシス, n(%)	-	1 (10)	-
糖尿病, n(%)	0 (0)	2 (20)	0.474
高血圧症, n(%)	0 (0)	5 (50)	0.033*
脂質異常症, n(%)	0 (0)	3 (30)	0.211
喫煙歴, n(%)	0 (0)	3 (30)	0.211
左室駆出率(%)	-	27.4±6.6	-
AHI (回/時間)	-	18.4±9.5	-
FMD (%)	7.3±2.3	4.1±1.7	0.002*
NMD (%)	19.4±4.2	14.1±6.4	0.056
上腕動脈血管径 (mm)	3.7±0.2	4.1±0.6	0.115
薬物療法			
ACE 阻害薬/ARB, n(%)	-	10 (100)	-
β 阻害薬, n(%)	-	10 (100)	-
利尿薬, n(%)	-	6 (60)	-
アルドステロン拮抗薬, n(%)	-	6 (60)	-
スタチン, n(%)	-	5 (50)	-

*は Control 群に対して $P<0.05$.

表 5. 一般血液検査

	Control 群 (N=10)	CHF 群 (N=10)	P 値
WBC (10^3/μl)	5.7±0.8	6.0±1.6	0.552
RBC (10^4/μl)	510.3±39.7	425.7±36.2	<0.001*
Hb (g/dl)	15.2±0.9	13.1±2.0	0.008*
T-bil (mg/dl)	1.0±0.6	0.9±0.4	0.804
TP (mg/dl)	7.2±0.3	6.6±0.7	0.015*
Alb (mg/dl)	4.7±0.2	3.8±0.5	<0.001*
AST (U/L)	23.0±6.9	21.8±6.0	0.683
ALT (U/L)	29.5±20.4	22.3±10.7	0.330
LDH (U/L)	172.1±12.0	201.4±12.0	0.094
UN (mg/dl)	15.6±4.7	26.6±6.9	<0.001*
Cr (mg/dl)	0.78±0.12	0.99±0.40	0.132
UA (mg/dl)	5.5±1.2	7.0±1.9	0.056
HbA1c (%)	5.1±0.3	6.1±0.9	0.003*
FBS (mg/dl)	94.0±10.7	104.8±23.3	0.199
CK (U/L)	101.7±26.5	105.7±168.3	0.116
TG (mg/dl)	106.0±57.0	93.7±43.5	0.594
LDL-C (mg/dl)	109.2±12.3	108.2±12.3	0.955
HDL-C (mg/dl)	55.8±17.8	52.7±14.3	0.623
Na (mEq/L)	141.4±1.4	136.7±3.7	0.002*
K (mEq/L)	4.9±0.1	4.3±0.1	<0.001*
Cl (mEq/L)	104.5±2.5	101.8±3.5	0.065
Ca (mEq/L)	9.2±0.2	9.2±0.3	0.502

*は Control 群に対して P<0.05.

表 6. 特殊血液・尿検査

	Control 群 (N=10)	CHF 群 (N=10)	P 値
血中脂肪酸分画			
DGLA (μg/ml)	32.4±12.7	26.6±4.6	0.191
AA (μg/ml)	178.6±31.9	161.7±49.4	0.374
EPA (μg/ml)	67.0±40.0	80.0±30.0	0.423
DHA (μg/ml)	103.8±47.0	133.9±54.6	0.203
EPA/AA 比	0.37±0.19	0.51±0.16	0.085
血中カテコラミン分画			
アドレナリン (pg/ml)	40.2±23.8	26.4±12.8	0.124
ノルアドレナリン (pg/ml)	253.1±98.9	472.6±297.0	0.040*
ドパミン (pg/ml)	8.9±4.5	14.7±8.9	0.084
アルドステロン (pg/ml)	128.0±56.7	249.5±262.9	0.167
レニン (ng/ml)	1.8±1.1	13.6±12.2	0.007*
BNP (pg/ml)	8.0±4.9	577.6±585.5	0.007*
8-isoprostane (pg/ml・Cr)	95.5±48.1	188.4±119.2	0.035*
ADMA (μmol/L)	0.46±0.04	0.54±0.08	0.007*
硝酸イオン (μmol/L)	41.5±26.9	76.4±47.0	0.056
高感度 CRP (mg/L)	2.2±1.5	7.3±6.9	0.057

*は Control 群に対して P<0.05.

5.2.2. ASV 治療前後における血管内皮機能および血管径の変化

ASV治療前後における各種パラメーターの変化を**表7**に示す. CHF群において, ASV 治療後の心拍数が有意に低下した(66.2±6.2 vs. 61.3±6.3 回/分, P=0.002). 一方 Control 群において, ASV 治療前後の脈拍に差は見られなかった. 血圧に関しては両群とも, ASV 治療前後で差は見られなかった.

FMD に関して, Control 群と CHF 群の比較では, ASV 治療前(7.3±2.3 vs. 4.0±1.8%, P=0.003), ASV 治療後(7.2±2.2 vs. 4.9±2.0%, P=0.029)共に CHF 群で有意に低値であった. しかし, ASV 治療前後における比較では, 両群とも統計学的有意差は見られなかった(**図 4**).

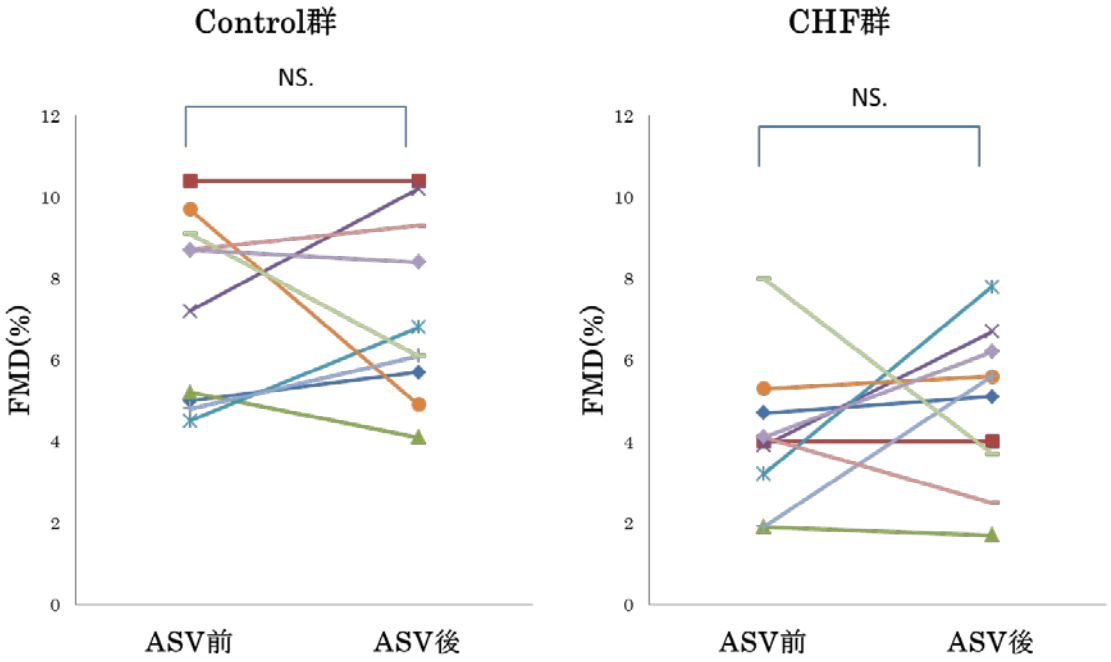
血管径に関して, Control 群と CHF 群の比較では, ASV 治療前は両群間に差は見られなかったが(3.8±0.2 vs. 4.2±0.6 mm, P=0.065), ASV 治療後は CHF 群で有意に高値であった(3.7±0.3 vs. 4.3±0.7 mm, P=0.008). 各群において, ASV 治療前後の血管径を比較した所, Control 群では, ASV 治療後に有意に血管径が縮小した(3.8±0.2 to 3.7±0.3 mm, P=0.012). 一方, CHF 群では ASV 治療後に有意に血管径が拡大した(4.2±0.6 to 4.3±0.7 mm, P=0.035) (**図 5**).

表 7. ASV 治療前後における FMD および血管径の変化

	Control 群		CHF 群	
	ASV 前	ASV 後	ASV 前	ASV 後
脈拍 (回/分)	66.5±6.5	62.3±7.7	66.2±6.2	61.3±6.3*
収縮期血圧 (mmHg)	116.4±11.1	117.5±12.4	108.6±20.9	103.6±20.1
拡張期血圧 (mmHg)	71.4±12.8	69.2±12.0	65.7±15.7	64.9±11.9
FMD (%)	7.3±2.3	7.2±2.2	4.0±1.8†	4.9±2.0†
⊿FMD (%)	-0.13±2.36		0.82±2.79	
血管径 (mm)	3.8±0.2	3.7±0.3*	4.2±0.6	4.4±0.7*†
⊿血管径 (mm)	-0.08±0.07		0.17±0.20†	

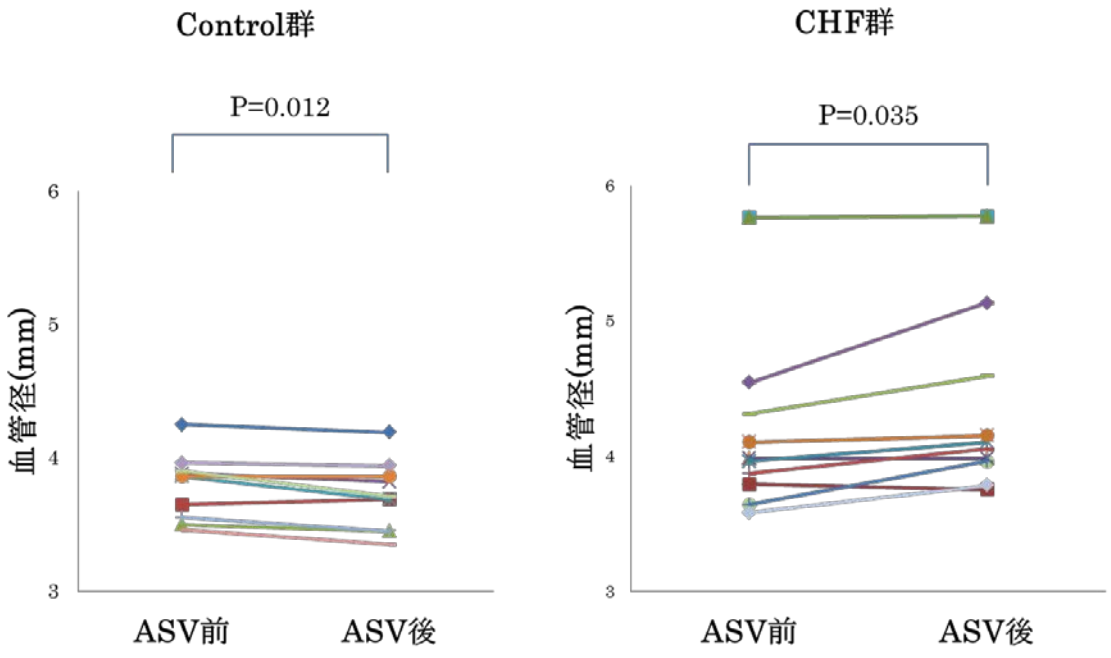
*は ASV 前に対して P<0.05. †は Control 群に対して P<0.05.

図 4. 各症例の ASV 治療前後における FMD 値の変化



NS, not significant

図 5. 各症例の ASV 治療前後における血管径の変化



5.2.3. CHF 群における ASV 治療前後の血行動態変化

CHF 群において，カテーテル検査による ASV 治療前後の血行動態変化を**表 8** に示す．RAP は 6.2±2.2 mmHg から 9.0±1.3 mmHg へと有意に上昇した．その他統計学的に有意な血行動態変化は見られなかったが，研究 1 と同様に，CI，SVI は低下傾向にあった．

表 8. ASV 前後における血行動態の変化

	ASV 前	ASV 後
Heart rate (beats/min)	67.5±6.1	65.2±9.6
Systolic BP (mmHg)	109.9±31.7	105.2±29.1
PCWP (mmHg)	18.9±7.0	22.2±9.0
PASP (mmHg)	40.0±14.4	46.0±14.0
RAP (mmHg)	6.2±2.2	9.0±1.3*
CI (mL/min/m²)	2.1±0.4	1.9±0.4
SVI (ml/m²)	32.0±5.0	29.4±4.0
% of Baseline SVI (%)	-	91.5±19.0

*は ASV 前に対して $P<0.05$

5.2.4. CHF 群における ASV 治療前後の血管径変化と各指標の相互関係

CHF 群における基礎値と比較した血管径の変化率(%血管径)と，交感神経，酸化ストレスに関連する特殊血液・尿検査，右心カテーテル検査のパラメーター間の相関を**表 9** に示す．単変量解析では，硝酸イオンとの間に負の相関(r=-0.761, P=0.002)，%SVI との間に正の相関(r=0.679, P=0.044)示した．しかし，多変量解析を施行した所，%血管径を予測する因子は同定できなかった.

表 9. ASV 治療前後の血管径変化と各指標の相互関係

	R	P 値
血液・尿検査		
アドレナリン (pg/ml)	-0.047	0.862
ノルアドレナリン (pg/ml)	-0.362	0.087
ドパミン (pg/ml)	-0.360	0.088
8-isoprostane (pg/ml・Cr)	0.135	0.331
ADMA (μmol/L)	0.056	0.539
硝酸イオン (μmol/L)	-0.761	0.002
高感度 CRP (mg/L)	0.001	0.926
右心カテーテル検査		
PCWP (mmHg)	0.360	0.088
PASP (mmHg)	-0.116	0.370
RAP (mmHg)	0.018	0.728
CI (mL/min/m2)	-0.031	0.649
SVI (ml/m2)	-0.092	0.427
% of Baseline SVI (%)	0.679	0.044

6. 考察

6.1. ASV と CPAP における急性期血行動態の比較

本研究で示された重要な点は, 心不全患者において, ASV と CPAP 10 cmH_2O による介入により，PCWP の基礎値と%SVI が相関したことである．さらに，それぞれの設定における回帰直線を比較し，ASV，CPAP 10 cmH_2O は CPAP 5 cmH_2O と比較して，より大きな傾きの直線を描くことが示された．これらの結果からは，ASV と CPAP 10 cmH_2O は患者の重症度に合わせて，NPPV 導入後の血行動態変化が予想しうることと，PCWP がより高値である症例ほど，SVI の上昇率が大きい事が示唆された．さらに，ASV の回帰曲線は CPAP 10 cmH_2O の上方に位置しており，ASV は同等の PCWP を示す患者において，CPAP 10 cmH_2O 以上の血行動態改善効果が期待できると考えられた．これらの所見は，我々の先行研究である，ASV 治療により, 正常心機能の患者においては SVI が低下し, PCWP が 12 mmHg 以上の重症心不全患者においては SVI が上昇したという結果と一致する [13]．さらに我々は先行研究において，MR と左室の sphericity index の重症度は，ASV による急性期血行動態改善効果を予測する因子であることを示した．これらの結果から，ASV は左室前負荷の減少により，左室内圧を減少，左室形態の改善から，機能的 MR の改善を介して，SVI を上昇させると考えられた．しかし，CPAP においても PCWP が高値の症例で血行動態改善効果があることは証明されている [8, 15]．

心拍出量は左室前負荷，左室後負荷，心収縮力で規定されており，ASV の血行動態改善に寄与する他の NPPV 機器と比較した上乗せ効果は, 後負荷減少に関与するものと考えられた．重症心不全患者において，心拍出量は前負荷よりも後負荷に強く影響されることが知られている [16]．一方正常心において，心拍出量は主として前負荷に影響を受けるため，陽圧換気を行った場合，Frank-Starling の法則から静脈還流量が減少し [17, 18]，左室充満圧が減少する [19] ことで心拍出量が減少する．PCWP が低値である心不全症例に関しては，CPAP や ASV により正常心と同様，心拍出量の低下を来したと考えられた．

本研究では CPAP 10 cmH_2O のみ CI の有意な低下を示し, また, 気道内圧は ASV と比較して高値であった．この高い設定圧は機器の忍容性にも関連していると考えられた．本研究で ASV と CPAP 5 cmH_2O は，CPAP 10 cmH_2O と比較して優れた忍容性を持つことを示した．この結果は，ASV と CPAP で機器の使用時間を比較検討した先行研究において，CPAP の使用時間は ASV より有意に短かったという結果と一致する [20]．

以上より，心不全患者において，ASV は CPAP と比較して，優れた血行動態改善効果と忍容性を持ち, 治療後の変化を予測しやすい治療機器であると考えられた．

6.2. ASV による血管内皮機能と血管径の変化

血行動態は心拍出量，循環体液量，血管抵抗などにより規定されている．ASV による血行動態改善効果のメカニズムとして，これまで前負荷軽減効果を右心カテーテルにより証明してきた．本研究では，後負荷軽減効果を証明するため，①酸化ストレス，一酸化窒素を介した血管内皮機能を評価する FMD，②血管平滑筋の収縮・拡張による血管径の変化を，血管エコーを用いて評価した．

本研究で示された重要な点は，ASV 治療により Control 群の血管径は縮小し，CHF 群の血管径が拡大したことである．また，CHF 群において%血管径と%SVI は有意な相関を示した．以上のことから CHF 群において，ASV 治療は末梢血管の拡張を介して，SVI を増大させたと考えられた．

また，Control 群では前負荷軽減による心拍出量の低下のみが前面に出た結果，動脈・圧受容器反射による negative feedback が働き，交感神経活動を亢進させ，血管収縮をきたしたと考えられた．回帰直線からは CHF 群においても SVI が低下した症例では血管収縮を来しており，研究 1 や本研究の Control 群と同様に前負荷軽減による心拍出量の低下の影響を強く受けているものと考えられた．

ASV による血行動態改善効果は，前述の前負荷軽減に加えて，特に不全心では後負荷軽減が重要な割合を占めるとされている．本研究の結果は我々の先行研究において，ASV 前後で全身血管抵抗係数(systemic vascular resistance index; SVRI)が Control 群では上昇し，CHF 群，特に ASV 反応群では有意に減少したという結果と一致する [13]．また，本研究では全例に施行することはできなかったが，ASV 前後におけるリアルタイムの心拍変動解析を行い，交感神経機能の指標である低周波数成分と高周波数成分の比(low frequency/ high frequency; LF/HF)が ASV 治療中に経時的に低下し，また，代償的に副交感神経の指標である coefficient of component variance of low frequency power (CCVHF)が相対的に上昇する傾向にあることを観察した．以上より，心不全患者において ASV 治療は末梢血管拡張による後負荷軽減を介して心拍出量を上昇させると考えられた．

本研究では，短期間の ASV 治療により FMD の変化は見られなかった．先行研究では，SDB を合併する心機能の保たれた心不全患者に対する 6 か月の ASV 治療により，非 ASV 治療群と比較して，有意に FMD を改善させたことが報告されている [21]．その他にも心不全に対する運動療法 [22] や，SDB に対する CPAP 治療 [23-25] により FMD が改善されたという報告があるが，いずれも 3~6 か月の観察期間を設定しており，血管内皮機能の変化は比較的長期の観察が必要であると考えられた．

6.3. ASV による急性期血行動態改善効果の機序

これまで様々な手法で ASV の急性期血行動態改善効果を評価した．まず研究 1 で述べたとおり，陽圧換気に伴う前負荷軽減効果が挙げられる．前負荷軽減による左室充満圧の減少，左室形態の変化，機能的 MR の減少などにより血行動態が改善すると考えられる．

ASV による後負荷軽減効果はいくつかの機序が考えられる．一つは陽圧換気に伴う胸腔内圧の増大による，transmural pressure の低下が示されているが [19]，この Johnston らの報告は呼気終末陽圧換気に関する研究であり，ASV，CPAP とも同等の効果があると考えられる．そのため，CPAP を上回る ASV 治療の効果としては，交感神経抑制の関与が考えられる．CANPAP 試験の事後解析では，心不全患者に対する 3 か月間の CPAP 治療は CSA を 53%の患者でしか改善させなかった [26]．CSA を合併する心不全患者では，無呼吸に伴う肺伸展受容器の不活性化と化学受容体への刺激により，低酸素，高二酸化炭素血症から交感神経の活性化を引き起こすと報告されている [27]．ゆえに CSA は交感神経の活性化を介して血管抵抗を上昇させ，その結果後負荷を増大させると考えられる．先行研究では，心不全患者に対する 30 分間の ASV 治療により，換気量のばらつき，筋交感神経活動が減少したが，CPAP ではそれらの効果は見られなかったと報告されている [28]．心不全患者において，ASV は一定の換気量を維持することで交感神経刺激を抑制し，CPAP 以上の効果を発揮するものと考えられた．以上より，心不全患者において ASV は主に交感神経を抑制し後負荷を軽減することで，優れた急性期の血行動態改善効果が得られると考えられた．

6.4. 臨床的意義

現行のガイドラインでは急性心不全に対する呼吸補助療法として CPAP が第一選択とされている [29]．しかし本研究では，心不全患者において，ASV は CPAP と比較して優れた急性期血行動態改善効果と忍容性を持ち，血行動態を悪化させることなく，治療後の変化を予測しやすい治療機器であることを示した．また，ASV の血行動態改善効果が血管拡張に伴う後負荷軽減と関連があることを確認した．したがって，急性心不全治療における呼吸補助療法の第一選択として ASV を使用することに，大きな利点があると考える．

6.5. 本研究の限界

本研究で考えられた限界として，第一に，ASV や CPAP は心不全治療のため，しばしば覚醒中に使用されることがあるため，被験者には研究中に覚醒を維持させたことである. したがって, 睡眠中における血行動態変化とは異なる可能性がある. 第二に，それぞれの NPPV による介入時間が 15 分間と血行動態や血管機能の変化を検出するためには短すぎる可能性がある．いくつかの同様の研究では，CPAP もしくは ASV の治療時間を 30 分に設定している [28,30]．しかし，我々の先行研究では 15 分間の ASV 治療で十分血行動態改善効果を証明できている [13]．第三に，研究 1 において，NPPV 機器を使用する順序が CPAP 5 cmH_2O，CPAP 10 cmH_2O，ASV と固定されていたため，CPAP における血行動態変化が ASV に影響を及ぼした可能性がある．しかし本研究では，CPAP と ASV の間に回復時間を設けており，さらに各種パラメーターが基礎値に回復したことを確認している．第四に，本研究では NPPV 機器による介入と同時に交感神経活性を示す指標を直接評価できていない．第五に，本研究は急性期効果を検証するよう計画されており，慢性期において ASV が血行動態に与える効果とは異なる可能性がある.

7. 総括及び結論

本研究では，心不全患者において，ASV と CPAP が急性期の血行動態に与える効果を比較した．また，ASV が末梢血管に与える効果を Control 群と CHF 群で比較した．ASV は CPAP と比較して優れた急性期血行動態改善効果と忍容性を持つ治療機器であることを示した．また，ASV は末梢血管の収縮・拡張を介して血行動態を変化させることを示した．今回の研究は，少数例の探索的研究であり，より多数の症例で今回の結果を裏付ける必要がある．さらに今回の研究は，急性期効果を検証するデザインであり，ASV 治療による慢性期における血行動態改善効果や生命予後についての検討も必要と考えられる．

8. 謝辞

本稿を終えるにあたり，本研究の機会を与えていただくとともに終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学 筒井裕之教授に深謝申し上げます．併せて本研究全般にわたり直接御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究科循環病態内科学　榊原守助教に深く感謝の意を表します．

本論文作成に当たり，多忙の中ご助言いただきました審査委員の先生には深く感謝いたします．

また，統計解析にあたり御指導いただきました，北海道大学病院 臨床研究開発センター 大野 浩太氏，東京大学大学院 医学系研究科 公共健康医学専攻 生物統計学分野 大庭幸治准教授に厚く御礼を申し上げます．

9. COI (conflicts of interest) 開示

本論文発表内容に関連し，開示すべき COI 関係にある企業などは無い．

10. 引用文献

1 Petersson, M. J. *et al.* Increased cardiac sympathetic drive in renovascular hypertension. *J. Hypertens.* **20**, 1181-1187 (2002).

2 Floras, J. S. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 375-385 (2009).

3 Triposkiadis, F. *et al.* The sympathetic nervous system in heart failure physiology, pathophysiology, and clinical implications. *J. Am. Coll. Cardiol.* **54**, 1747-1762 (2009).

4 Ferguson, D. W. *et al.* Effects of heart failure on baroreflex control of sympathetic neural activity. *Am. J. Cardiol.* **69**, 523-531 (1992).

5 Watson, A. M. *et al.* Increased cardiac sympathetic nerve activity in heart failure is not due to desensitization of the arterial baroreflex. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* **293**, H798-804 (2007).

6 Dibner-Dunlap, M. E., Smith, M. L., Kinugawa, T. & Thames, M. D. Enalaprilat augments arterial and cardiopulmonary baroreflex control of sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* **27**, 358-364 (1996).

7 Oldenburg, O. *et al.* Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur. J. Heart Fail.* **9**, 251-257 (2007).

8 Bradley, T. D. *et al.* Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am. Rev. Respir. Dis.* **145**, 377-382 (1992).

9 Bradley, T. D. *et al.* Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N. Engl. J. Med.* **353**, 2025-2033 (2005).

10 Lenique, F. *et al.* Ventilatory and hemodynamic effects of continuous positive airway pressure in left heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **155**, 500-505 (1997).

11 Haruki, N. *et al.* Comparison of acute and chronic impact of adaptive servo-ventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. *Eur. J. Heart Fail.* **13**, 1140-1146 (2011).

12 Koyama, T. *et al.* Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ. J.* **75**, 710-712 (2011).

13 Yamada, S. *et al.* Acute hemodynamic effects of adaptive

servo-ventilation in patients with heart failure. *Circ. J.* **77**, 1214-1220 (2013).

14 Corretti, M. C. *et al.* Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J. Am. Coll. Cardiol.* **39**, 257-265 (2002).

15 Yoshida, M. *et al.* Enhancement of cardiac performance by bilevel positive airway pressure ventilation in heart failure. *J. Card. Fail.* **18**, 912-918 (2012).

16 Pinsky, M. R., Matuschak, G. M. & Klain, M. Determinants of cardiac augmentation by elevations in intrathoracic pressure. *J. Appl. Physiol.* **58**, 1189-1198 (1985).

17 Fessler, H. E., Brower, R. G., Wise, R. A. & Permutt, S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. *Am. Rev. Respir. Dis.* **143**, 19-24 (1991).

18 Innes, J. A., De Cort, S. C., Kox, W. & Guz, A. Within-breath modulation of left ventricular function during normal breathing and positive-pressure ventilation in man. *The Journal of Physiology.* **460**, 487-502 (1993).

19 Johnston, W. E. *et al.* Mechanism of reduced cardiac output during positive end-expiratory pressure in the dog. *Am. Rev. Respir. Dis.* **140**, 1257-1264 (1989).

20 Philippe, C. *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**, 337-342 (2006).

21 Yoshihisa, A. *et al.* Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur. J. Heart Fail.* **15**, 543-550 (2013).

22 Wisloff, U. *et al.* Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* **115**, 3086-3094 (2007).

23 Bayram, N. A. *et al.* Endothelial function in normotensive men with obstructive sleep apnea before and 6 months after CPAP treatment. *Sleep* **32**, 1257-1263 (2009).

24 El-Solh, A. A. *et al.* Endothelial function in patients with post-CPAP residual sleepiness. *J. Clin. Sleep Med.* **6**, 251-255 (2010).

25 Ciccone, M. M. *et al.* Reversibility of the endothelial dysfunction after CPAP therapy in OSAS patients. *Int. J. Cardiol.* (2011).

26 Arzt, M. *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**, 3173-3180 (2007).

27 Mortara, A. *et al.* Abnormal awake respiratory patterns are common in chronic heart failure and may prevent evaluation of autonomic tone by measures of heart rate variability. *Circulation* **96**, 246-252 (1997).

28 Ushijima, R. *et al.* Differing effects of adaptive servoventilation and continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Circ. J.* **78**, 1387-1395 (2014).

29 McMurray, J. J. *et al.* ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **33**, 1787-1847 (2012).

30 Harada, D. *et al.* Short term effect of adaptive servo-ventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Auton. Neurosci.* **161**, 95-102 (2011).