

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 2 報)

2016 年 10 月 19 日

先般 SERVE-HF 試験のプレス発表(2015 年 5 月 13 日)を受け、『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(2015 年 6 月)』を暫定処置として公表した(1)。

この第 1 報においては、

- ① SERVE-HF 試験の被験者と同じ状態の患者へ睡眠時無呼吸の治療を目的とした ASV の新規導入は控える。
- ② ASV 導入が奏効した高度のうっ血を有する心不全患者で ASV 中止によって心不全悪化の可能性がある場合は ASV を継続使用してもよい。
- ③ ASV 使用中で心不全が安定していると判断される場合は ASV 離脱が可能か検討する。特に中枢型優位の睡眠時無呼吸を伴い ASV を開始した患者では、ASV 離脱、他の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。

が要点であった。

その後、2015 年 9 月 SERVE-HF 論文が公表された(2)。公表後、本研究結果に関する考察、問題点が複数指摘され、特に ASV 群と対照群における治療のクロスオーバーがあまりに大きいことから、結果の解釈については多数の意見が出されるとともに、関係学会、行政機関も様々な反応を示している(3-10)。欧州心臓病学会(ESC)の最新の心不全ガイドラインでは中枢性優位の睡眠時無呼吸を合併する左室駆出率の低下した心不全に対する ASV は推奨されないと記載された。一方、米国睡眠医学会(AASM)でも中枢性優位の睡眠時無呼吸を有する左室駆出率 $\leq 45\%$ の心不全患者に対して無呼吸低呼吸指数の正常化を目的として ASV を使用しないことを推奨しているが、米国の循環器系学会(AHA、ACC、HFSA)からはガイドラインを含め ASV 使用に関する見解は出されておらず、行政機関であるアメリカ食品医薬品局(FDA)からは現在のところ ASV 使用規制の勧告は出されていない。また、閉塞型優位の睡眠時無呼吸や左室収縮能の保持された心不全に対する SERVE-HF 試験の結果の拡大解釈は避けるべきという意見が多い(3-10)。

現在のところ、睡眠時無呼吸を合併した心不全に対する ASV に関しての指針は世界的にも定まっておらず、欧米と診療や使用実態の異なるわが国においては SERVE-HF 試験の結果のみによる診療指針の決定には問題があることから、わが国のこれまでの ASV に関する複数の小規模臨床試験と SAVIOR-C 試験の結果(11)の再考察とともに、現在進行中の ADVENT-HF 試験(12)の結果も含めた検討が今後も引き続き行われる必要がある。一方で、SERVE-HF の公表でもたらされた臨床現場における混乱にも配慮し、現時点における ASV 適正使用に関するステートメントの第 2 報を公表することとした。

一般社団法人日本循環器学会
代表理事 小室 一成
一般社団法人日本心不全学会
理事長 筒井 裕之

1) SERVE-HF 試験の被験者と同じ状態の患者(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 \leq 45%]に基づく心不全患者)への ASV

これらの患者に対する ASV の導入・継続は禁忌ではないが、慎重を期する必要がある。実臨床においては、わが国のガイドライン(13, 14)に明示されているように、まず CPAP の導入を検討し、CPAP では睡眠時無呼吸の改善が不十分な場合や CPAP に忍容性がない場合に、ASV 導入を考慮することが望ましい。ASV 継続中も、経過を慎重に観察し CPAP へ変更可能と判断される症例では CPAP への変更を考慮する。いずれにしても、わが国のガイドラインのみならずこれまでの複数の小規模臨床試験(10)と SERVE-HF 試験(2)、SAVIOR-C 試験(11)の結果や欧米でのガイドライン、行政機関による使用規制の状況を対象患者およびその家族に説明し同意を得た上での導入および継続が必須である。

2) 上記 1)に該当しないが睡眠時無呼吸を有する心不全患者(閉塞型優位の睡眠時無呼吸を伴う心不全患者、睡眠時無呼吸を有する左室収縮能の保持された心不全患者 [LVEF $>$ 45%]など)への ASV

現在のところ、これらの患者への ASV の導入・継続を制限する理由はない。ただし安全性を考慮して、導入・継続後の経過を慎重に観察する必要がある。導入に際しては CPAP で治療可能か検討した上で必要症例に限って ASV を導入することが望ましい(保険適応に関しては、個別に考慮する必要がある)。

3) 睡眠時無呼吸の有無と関係なく高度のうっ血に対して ASV が使用され奏効した心不全患者への ASV

心不全による入院中に、通常の内科治療を行っても高度のうっ血があるため睡眠時無呼吸の有無と関係なく ASV が使用され、奏効した心不全患者のうち、ASV の中止により心不全の悪化が予想される患者では、ASV を継続使用してもよい。ただし、経過中、臨床的に心不全が安定化していると判断された時点で、または ASV 導入後 6 ヶ月が経過した時点で必ず ASV からの離脱や ASV 以外の治療へ変更可能か再検討する必要がある。この際、可及的に睡眠時無呼吸の有無を評価し、睡眠時無呼吸を合併する症例に関しては上記 1,2)に従うものとする。

4) 上記 1-3)以外の患者への ASV

上記 1-3)以外での ASV の使用に関しては、その是非を含め今回のステートメントの範疇に含まない。

5) 臨床研究における ASV

SERVE-HF 試験の被験者と同じ状態の患者であっても、各施設の倫理規定に基づいて行われる臨床研究において ASV の使用は制限されない。しかしながら、臨床研究以外での使用状況や、これまでの複数の小規模臨床試験と SERVE-HF 試験、SAVIOR-C 試験の結果が、被験者またはその家族に説明がなされた上で同意が得られていることが必要である。また、すでに進行中の ASV を使用する臨床研究においては SERVE-HF 試験の結果を安全性に関する新たな情報として各施設の該当部署へ報告する必要がある。

6) その他の注意事項

1-5)の記述に関して SERVE-HF 試験やその他の研究から新たな情報が明らかになった場合は適宜修正、加筆が行われるものとする。

参考文献

1. 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ー: 日本循環器学会・日本心不全学会; 2015. Available from: <http://www.j-circ.or.jp/information/tekiseishiyoun.htm>. [last access, 2016 年 10 月 19 日]
2. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095-105.
3. Ayas NT, Patil SP, Stanchina M, Malhotra A. Treatment of Central Sleep Apnea with Adaptive Servoventilation in Chronic Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192:132-3.
4. Magalang UJ, Pack AI. Heart Failure and Sleep-Disordered Breathing--The Plot Thickens. *N Engl J Med*. 2015;373:1166-7.
5. Mehra R, Gottlieb DJ. A paradigm shift in the treatment of central sleep apnea in heart failure. *Chest*. 2015;148:848-51.
6. Emdin M, Passino C, Giannoni A. After the SERVE-HF Trial, Is There Still a Need for Treatment of Central Apnea? *J Card Fail*. 2015;21:903-5.
7. Yogasundaram H, Oudit GY. Increased Mortality Associated With Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure Patients With Central Sleep Apnea in the Halted SERVE-HF Trial. *Can J Cardiol*. 2015;31:1202-3.
8. Kihara Y, Seino Y, Momomura S, investigators S-C. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;374:687-8.
9. Bradley TD, Floras JS. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;374:689.
10. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, et al. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: "The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses". *J Clin Sleep Med*. 2016;12:757-61.
11. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, Adachi H, Yasumura Y, Yokoyama H, et al. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J*. 2015;79:981-90.
12. Effect of Adaptive Servo Ventilation (ASV) on Survival and Hospital Admissions in Heart Failure (ADVENT-HF). Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01128816?term=ADVENT-HF&rank=1>. [last access, 2016 年 10 月 19 日]

13. 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. *Circ J.* 2010;74(Suppl. II):963-1051.

14. NPPV(非侵襲的様圧換気療法)ガイドライン. 改訂第2版 ed. 東京: 南江堂; 2015 2015 年 2 月 10 日.