

心不全研究のオピニオンリーダー

慢性心不全に対する陽圧呼吸療法

百村 伸一

自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科 教授

私が睡眠時無呼吸を認識したのは、1998年に虎の門病院の循環器内科部長として赴任してからであった。当時、睡眠時無呼吸という病名を聞いたことがある程度で正確な知識もなかった。ところが虎の門病院ではシドニーのSullivan先生に師事された成井浩司先生がすでに積極的に睡眠時無呼吸診療に取り組んでおられ、睡眠時無呼吸、睡眠呼吸障害が理解できるようになった。当時、睡眠時無呼吸と循環器疾患の関連はまだ認識されていなかったが、その後徐々に二つの病態の深い関連が明らかになっていった。睡眠時無呼吸の多くは気道の閉塞による閉塞性睡眠時無呼吸（OSA）であるが、一方、心不全患者においてはもう一つのタイプの睡眠時無呼吸である中枢性睡眠時無呼吸（CSA）が高頻度に合併すると報告された。このCSAに対する夜間の在宅酸素療法（HOT）の有効性を検証するためにわが国で行われたのが我々の施設も参加したCHF-HOTであった¹⁾。ある程度まとまった症例数で厳格な試験計画に基づいて行われたこの比較的短期試験ではHOTによるCSAの減少と左室駆出率の増加、QOLの改善が認められた。さらに2009年にはCHF-HOTの第二弾として1年間の予後に対するHOTの効果も検証された²⁾。残念ながら明確な予後改善効果は証明されなかったが、やはり左室駆出率や身体活動能力の改善は確認された。これらの臨床試験をもってわが国ではCSA合併するNYHA III度以上のHFrEF患者にHOTの保険適応が認められた。

一方で、CSA合併心不全患者に対する陽圧呼吸の効果も検討されてきた。CPAPはOSAに対するスタンダード治療法であるが、それをCSA合併心不全患者に用いて予後が改善するかどうかを検証するためにCANPAP試験がおこなわれたが、CPAPは予後を改善しないという結果に終わった³⁾。そこにCSAに対する切り札とし

て大きな期待とともに登場したのがASVであった。それより以前に我々がCSA合併心不全患者においてCPAPで無呼吸が改善しない患者にBilevel-PAP（2層式気道陽圧）治療を行ったところ、左室駆出率が改善しBNPも低下することを報告した⁴⁾。Bilevel PAPはおもにII型呼吸不全に用いられる陽圧機器であるが、吸気時に圧サポートを加える点でCPAPよりも有効にCSAを抑制するのではないかと考えられた。ASVについてはまず国外からCSA合併心不全患者に対する有効性に関する複数の報告がなされた。われわれもまず少数例でASVの効果を確認したうえで⁵⁾ CPAPとASVの効果を比較するために多施設による無作為研究JASVを行った⁶⁾。JASVではASV群ではCPAP群に比べてSDB（睡眠呼吸障害）の改善度が大きく、またコンプライアンスが良好で左室駆出率の改善は有意に大であった。さらに、我々はCSA合併HFrEF患者の中でCPAP治療によりAHIが15未満に改善しない患者をASVに切り替え、そのままCPAPモードで継続する群とASVモードで治療を行う群に無作為振り分け比較し、ASVモード群で12週間後の左室駆出率の改善率はより大きく、コンプライアンスも良好であることを確認した⁷⁾。この背景にはCPAPでCSAが改善する群とそうではないnon-responderがあり、後者の予後が不良であったというCANPAP試験のサブ解析の結果⁸⁾がある。また、これはわが国のガイドラインで推奨されているSDB合併心不全患者の診療アルゴリズムを裏付けるものでもあった。

このように比較的小規模のエビデンスが積み重ねられている中で、CSA合併HFrEF患者を対象としたASVの大規模臨床試験であるSERVE-HFが行われた。その結果は2016年にNEJMに発表されたが⁹⁾、一次複合エンドポイント（死亡、救命的心血管介入、心不全の悪化によ

る入院)はASVで改善されなかったばかりか、心血管死亡率は逆に増加してしまうという予想に反するものであった。SERVE-HFがなぜこのような結果に終わったかについてはサブ解析結果が出されているものの明らかにはなっていない。いずれにしてもCSA合併HFrEF患者に不用意にASVを使用し続けると不良な転帰につながる可能性を示唆したという点でSERVE-HFの結果は真摯に受け止めるべきであろう。OSAに対するCPAPの心血管二次予防効果を検証したSAVE試験¹⁰⁾、さらに最近発表されたSDB合併心不全入院患者を対象としたCAT-HF試験¹¹⁾も全体としてネガティブな結果に終わり、睡眠呼吸障害に対する陽圧治療の分野は混乱状態にある。わが国の施設も参加して現在行われているSDB合併HFrEF患者を対象としたもうひとつのASVの大規模臨床試験であるADVENT-HFがどのような結果になるか非常に気になるところである。

一方、陽圧呼吸が睡眠時無呼吸の程度にかかわらず心不全を改善するという臨床研究結果がわが国から相次いで報告され、ASVが睡眠時無呼吸の抑制とは別の機序で心不全を改善するのではと考えられるようになった。その主な機序としては、胸腔内陽圧に伴う左室前負荷の軽減と肺うっ血の改善、同じく胸腔内陽圧に伴う左室後負荷の軽減、さらに肺の膨張による交感神経緊張の緩和などが想定されている。

そこで我々は睡眠呼吸障害の程度と関連なくASVが心不全を改善するという仮説を検証するために多施設共同無作為試験であるSAVIOR-Cを行った¹²⁾。これに先立って我々はSAVIOR-R試験においてレトロスペクティブにASV使用例のデータを収集し、使用前後でLVEFは増加し、NYHA機能分類が改善することを報告している¹³⁾。SAVIOR-Cでは睡眠時無呼吸の重症度にかかわらずHFrEFを対象としてASVの心不全改善効果の評価を行った。一次エンドポイントであるLVEFは24週間のASV治療後に有意に増加したが、対照群(通常治療群)でもLVEFが改善したためASVの優越性を証明できず、BNPも同様の結果であった。ただし二次エンドポイントである臨床複合応答(NYHA機能分類の変化と臨床イベントで構成される)は有意に改善した。このように、エビデンスレベルはいまだ高くないがASVが睡眠時無呼吸の治療以外の機序で心不全を改善することを期待してわが国の医療現場では使用されている場合も多い。

そのような状況を勘案して日本循環器学会および日本心不全学会から出されたASV適正使用に関するステートメント第2報¹⁴⁾では条件付きで平成28年度の診療報酬改定では睡眠時無呼吸の有無にかかわらず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ASVが使用され、奏功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との内容が盛り込まれ、平成28年度診療報酬改定でも追認された。

ASVがどのような患者にどのような方法で使用されるべきかは未だ不明確な部分も多く、今後のレジストリーや前向き研究によるデータの蓄積が必要であると思われる。

- 1) Sasayama S, Izumi T, Seino Y et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J.* 2006;70:1-7
- 2) Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M et al. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J.* 2009;73:1255-62.
- 3) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Eng J Med* 2005;353:2025-2033.
- 4) Dohi T, Kasai T, Narui K et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J.* 2008;72:1100-5.
- 5) Kasai T, Narui K, Dohi T et al. First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with congestive heart failure: report of 4 clinical cases. *Circ J.* 2006;70:1148-54.
- 6) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T et al. Effect of flow-triggered adaptive servo-ventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Circ Heart Fail.* 2010;3:140-8.

-
- 7) Kasai T, Kasagi S, Maeno K et al. Adaptive servo-ventilation in cardiac function and neurohormonal status in patients with heart failure and central sleep apnea nonresponsive to continuous positive airway pressure. *JACC Heart Fail.* 2013;1:58-63.
 - 8) Arzt M, Floras JS, Logan AG 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). 2007;115:3173-80.
 - 9) Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373:1095-105.
 - 10) McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2016;375:919-31.
 - 11) O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M et al. Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69:1577-1587
 - 12) Momomura S, Seino Y, Kihara Y 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.
 - 13) Momomura S, Seino Y, Kihara Y et al. Adaptive servo-ventilation therapy using an innovative ventilator for patients with chronic heart failure: a real-world, multicenter, retrospective, observational study (SAVIOR-R). *Heart Vessels.* 2015;30:805-17.)
 - 14) <http://www.j-circ.or.jp/information/tekiseishiyou2.htm>;
<http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/20161024.html>

若手医師の研究紹介

遠藤 仁

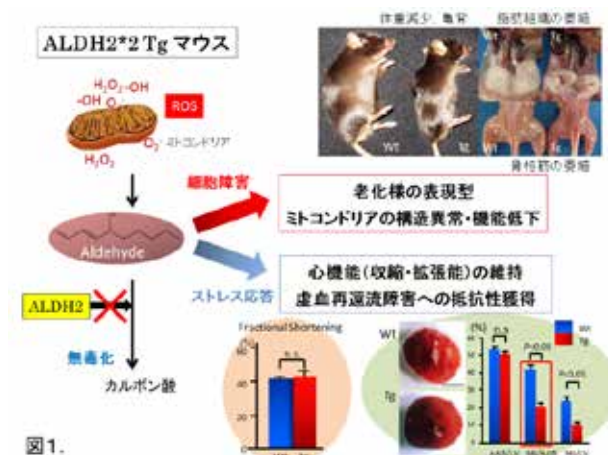
慶應義塾大学医学部 循環器内科 特任講師

心臓は休むことなく拍動し続ける臓器であるため、絶えずさまざまなストレスにさらされています。このストレスを代償し心不全に陥らないよう、心臓にはいくつものストレス応答機構が内蔵されていることが知られています。私はこれまでの研究から、心臓が糖や脂質の代謝経路を調整し、その代謝物を上手に利用することでさまざまな保護作用を獲得していることを明らかにしてきました。本紙面をお借りして、ご紹介させていただきたいと思います。

私は、平成 14 年に慶應義塾大学医学部を卒業し、同大学病院および足利赤十字病院で臨床研修を行なったのち、同大学大学院循環器内科教室に入学・入局しました。大学院在学時は、循環器内科医として臨床の研鑽をつみながら、福田恵一先生（現循環器内科教室教授）の研究室の門をたたき、佐野元昭先生の指導のもと、基礎研究に従事しました。携わった研究のひとつに、脂質の最終代謝物であるアルデヒドに注目した研究があります。ミトコンドリアを豊富に有する心筋細胞は、恒常的にミトコンドリアから産生される活性酸素に曝露されるため、酸化反応によって膜脂質から多量のアルデヒドを含む脂質酸化物が産生されます。アルデヒドが心臓にどのような影響を及ぼしているのか明らかにするため、アルデヒド解毒酵素 ALDH2 の優性阻害型である ALDH2*2 を遺伝学的に発現させ、全身にアルデヒドが蓄積する ALDH2*2 Tg マウスを作出しました。このマウスは、アルデヒドの蓄積によりミトコンドリアの構造異常、機能低下を来し、低体重、骨格筋・脂肪の萎縮、亀背等を示し、いわゆる加齢を示唆する形態を呈しました。しかし、ALDH2*2 Tg マウスの心臓は虚血再灌流障害に対し強い抵抗性を示し、恒常的なアルデヒドの蓄積によって心臓が外的なストレスに対する抵抗性を獲得していることが

示唆されました。ALDH2*2 Tg マウスの心臓について、転写・代謝の両面からオミックス解析を行なったところ、抗酸化物質グルタチオンの供給を増加させるため、アミノ酸の合成酵素とトランスポーター群が合目的に発現が増加し、酸化ストレスにより受動的に産生される脂質酸化物アルデヒドは、心臓において有害なだけでなく、対抗的にストレス抵抗性を惹起する鍵分子としても機能することを明らかにしました（図 1：Circulation Research 2009）。

上記の研究から得られた知見をもとに、「心臓の脂質酸化物の多様な生理活性および代謝を介した心保護機構」についてさらに研究を進展させるため、私は東京大学薬学部衛生化学教室 新井洋由先生、有田誠先生のもとに日本学術振興会特別研究員として国内留学しました。古くから魚油に多く含まれる ω 3 脂肪酸は心血管保護作用を有することが広く知られていますが、その分子機構については依然不明な点が多いです。哺乳類は体内で ω 3 脂肪酸を合成することができないため、体内の脂



脂肪酸組成を調整するためには栄養学的手段を用いる他なく、 ω -3 脂肪酸の心保護効果において、どの細胞またはどの組織が重要であり、またどのような分子学的機構を介して作用するのかという問いに答えることができませんでした。しかし、我々は、線虫が有する ω 3 脂肪酸合成酵素 fat-1 を全身に発現させたユニークな遺伝子改変マウスを用いることで、遺伝学的に脂肪酸組成を ω -3 脂肪酸優位に調整することを可能にし、心臓リモデリングにおける細胞・組織個々の脂肪酸組成の意義について詳細な解析を行いました。圧負荷心肥大・心不全を誘導するため大動脈縮窄術を fat-1 Tg マウスに施行したところ、fat-1 Tg マウスは野生型に比し、間質の線維化および炎症細胞浸潤の減少、心機能低下の抑制といった心臓リモデリングに対する強い抵抗性を示しました。次に、fat-1 Tg マウスがもつ心保護的作用の責任細胞を明らかにするため骨髄移植実験を行なったところ、驚くことに、心筋細胞や間質細胞といった心臓を構成する細胞ではなく、心臓に集積している骨髄由来細胞が ω 3 脂肪酸優位であることが、心保護作用に重要であることがわかりました。また、LC-MS/MS を用いた脂肪酸代謝物の網羅的な一斉定量（リポドミクス解析）も併用することで、心臓に局在するマクロファージが ω 3 脂肪酸エイコサペンタエン酸（EPA）の代謝物 18-HEPE を特徴的に産生していることを見出しました。18-HEPE は、EPA 製剤を内服したヒト血漿中においても選択的に上昇しており、in vitro および in vivo において強力な抗炎症・抗線維化作用を示すことから、新しい創薬シードとしての可能性

が示されました。本研究から、 ω 3 脂肪酸の心臓保護効果には、マクロファージが重要な役割を担い、それらが心臓局所で 18-HEPE を産生して、心臓リモデリングの背景にある慢性炎症および線維化を積極的に抑制し、心機能の悪化を抑制していることが示されました（図 2： *Journal of Experimental Medicine* 2014）。

現在、慶應義塾大学において臨床では心エコー検査室に所属しながら、基礎研究では継続して、脂肪酸および脂肪酸代謝物もつ心臓の病態における役割について興味をもって研究を進めております。また、二次性心筋症である心アミロイドーシスの早期診断・診療を積極的に行なっており、いままで培ってきた基礎研究の経験を生かして、この難病の病態解明・治療開発に寄与できないかと奮闘しております。

私の研究が循環器・心不全医療の一助になれるようこれからも精進していく所存です。今後とも諸先生方のご指導ご鞭撻のほど何卒よろしくお願い申し上げます。

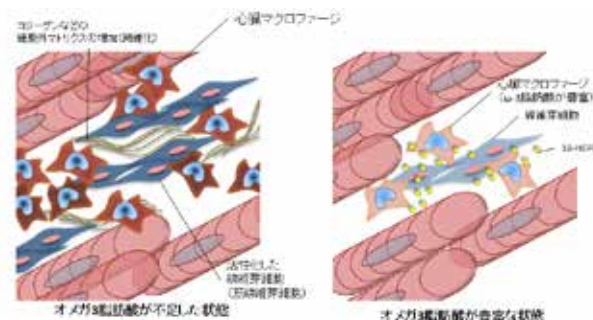


図2. ω -3脂肪酸の心臓リモデリング抑制作用のメカニズム

心不全認定看護師が行く

阿嘉 直美

琉球大学医学部附属病院 慢性心不全看護認定看護師

1. 当院の胸部心臓血管外科病棟の特徴

当院は沖縄県内唯一の大学病院として、高度で専門的な医療を提供する役割を担っています。私は胸部心臓血管外科病棟に所属し、虚血性心疾患や弁膜症などに対する開心術（年間約 150 件）や補助人工心臓（VAD）治療、経カテーテル大動脈弁留置術（年間約 25 件）等の周手術期ケアのみならず、術後心不全を発症し再入院を来した患者のケアを行っています。外科病棟において心不全増悪で再入院する患者は毎年延べ 30～40 名ほどです。また、病棟で勤務する傍ら、看護外来として週 1 回の看護面談や 2 か月に 1 回の心不全教室の開催を担っています。

2. 合併症を回避するための急性期ケア

私たち外科病棟においては患者指導と同様に急性期ケアにも力を入れ、“心不全を悪化させない”、“二次的合併症を起こさない”ことを目標にしています。刻一刻と変化する徴候に気づき対処する力が求められスタッフの看護技術の底上げは必要不可欠です。しかしながら、若手看護師をはじめ、急性期ケアに苦手意識を持つ看護師が少なくありません。病棟で勉強会を重ねてきましたが、スタッフが実践では十分に活かしきれず、資料での心不全知識と観察力・実践力を統合してケアに活かす力が不足していると感じました。そこで、勉強会のスタイルを変え“考える場”や“振り返る場”を提供しました。病棟所属の看護師だからこそ、活かされる手段だと考えます。最近では、スタッフのケア方法が変わったりケアの相談が増えたりと変化がみられるようになってきました。

心リハスタッフ（PT・OT）や薬剤師、栄養士、歯科口腔衛生士といった多職種との連携も重要になってきます。早期からのリハビリや口腔ケア、食事形態の選択な

ど様々な多職種カンファレンスを開催し、2016 年度は誤嚥性肺炎の低減、術後早期の ADL アップ、平均在院日数が前年度より 1.5 日短縮しました。また、下肢筋力の低下した高齢者や離床期の転倒を回避するために、2016 年 7 月より心リハスタッフ・薬剤師と共に転倒ラウンドを開始しました。身体活動評価やリハビリの進捗状況、薬剤による転倒リスクを患者と医療者で共に共有し、患者指導を行い、転倒低減に向けて働きかけています。

3. 外来での支援

週 1 回活動日を設け、術後心不全管理に難渋した患者や生活調整の支援が必要な患者、入退院を繰り返す患者、VAD を装着している患者に対して外来で看護面談を行っています。日常生活に増悪因子が潜む心不全患者にとって、入院中に指導されたことを生活にうまく馴染ませることが可能か、一つずつ確認をしています。面談を予定している患者以外にも、外来にて徐々に身体活動の低下や痩せてきている患者、いわゆるフレイルの状態になっている患者を見かけます。しかし家族に話を伺うと、患者の状態の変化に気づきながらも対処法が分かっていない事をしばしば経験しました。患者・家族は、栄養状態の改善法、本人の状態に見合った運動の継続、介護申請をするタイミングや方法など情報を知る機会が少ないことも明らかになりました。状況を外来看護師にフィードバックしつつ心不全患者の特徴などを伝え、協働しながら患者を拾い上げ、支援していく必要があると考えます。

現在、5 名の VAD 患者が外来に通院しています。退院後は、生活の変化から入院中には予測ができなかったトラブルを来しやすくなります。その状態の変化をいち早くキャッチし、注意点を伝えていきます。合併症

の予防だけでなく、在宅療養中に抱く患者・家族の不安を丁寧に聞き取り、必要時調整を行います。また、利用している訪問看護・リハビリテーションには、外来中に指導した内容や、院内で行われている多職種カンファレンスの現状を文書で地域スタッフに伝え、ともに在宅での療養を支えています。

4. 地域との連携強化

当院では地域包括ケアの実現を目指して、2015年10月より『在宅療養支援に係る看護職の実践力養成事業』が始まりました。この事業では①急性期病院における在宅療養支援の実践力向上を目的とした訪問看護実習、②訪問看護で必要とされる最新の処置・ケア技術取得を目的とした訪問看護師の実習受け入れ、③病院と訪

問看護ステーション等の相互連携システムの強化を目的とした集合研修の開催等を行っています。認定看護師としては3施設からの訪問看護師の病棟実習を受け入れ、VAD患者の療養支援を中心に、他にも術後心不全管理が難渋した患者への指導やフィジカルアセスメントの実際を見学・実践してもらいました。実習の成果として、2施設3事例のVAD装着患者・心不全患者を訪問看護に結びました。また、その地域特有の情報や在宅療養における支援のコツ、社会資源などを伝授してもらい双方向に充実した研修となりました。退院時の共同指導や同行訪問だけでなくこのような事業を活用しながら、顔の見える関係づくりを行い自宅に帰ることが困難な症例を支援していきたいと考えています。

