

## 学位論文の内容の要旨

( 加藤 寿光 ) 印

(学位論文のタイトル)

## Improvement of Oxygen Saturation Levels is associated with Response to Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure Patients

(心不全患者に対する持続的気道陽圧ユニット治療における効果と酸素化改善との関連)

(学位論文の要旨)

## 序論

心不全には、睡眠時呼吸障害(SDB)が高率に合併する。SDBは、致死性心血管イベントのリスク因子となる。心不全に合併するSDBに対する治療デバイスとして、持続的気道陽圧ユニット(ASV)が用いられる。ASV治療により、致死性心血管イベントが減少し、予後が改善することが報告されている。しかしながら、ASV治療を行っても予後が改善しない例も多く存在する。今回我々は、ASVの効果を予測する因子について検討した。

## 方法

本検討は、NYHA II～IVの心不全を発症して入院となった103名を対象とした後ろ向き研究である。十分な内服加療を行った後、ポリソムノグラフィー(PSG)で評価を行いASVを導入、外来で経過管理を行った。脳性ナトリウム利尿ペプチド(BNP)を、ASV導入直前と3ヵ月後に測定した。心不全患者の臨床症状と関係するBNP値の変化に基き、ASV開始3ヵ月後にBNP値が減少した例をレスポonder、増加した例をノンレスポonderと定義した。PSGにおける90%未満酸素低下時間比率を”modified CT90%”と定義した。

## 結果

レスポonder 82例(平均年齢69±11歳、男性54名)、ノンレスポonder 21例(平均年齢74±9、男性15名)となった。ASV開始前のBNP値(レスポonder 590±591pg/ml、ノンレスポonder 412±622pg/ml ;  $P=0.25$ )は両群に有意差は認めなかった。左室駆出率(レスポonder 41.9% ± 18.3%、ノンレスポonder 49.3% ± 15.0% ;  $P=0.07$ )に関しても有意差を認めなかった。その他、年齢、性別、BMI、内服、心血管リスク因子(高血圧症、脂質異常症、糖尿病)に有意差を認めなかった。ASV開始前のPSGの結果について、無呼吸低呼吸指数(AHI)(レスポonder 26.7 ± 15.3/h、ノンレスポonder 32.2 ± 16.7/h;  $P = 0.41$ )に有意差を認めなかった。中枢性無呼吸指数(CSA index)、閉塞性無呼吸指数(OSA index)、混合性無呼吸指数(mixed AI)、低呼吸指数(HI)、睡眠効率率、睡眠ステージ、最低酸素飽和度(min SpO<sub>2</sub>)、4%酸素低下指数(4% DOI)、modified CT90%(レスポonder 4.7% ± 9.2% ; ノンレスポonder 3.7% ± 6.0%;  $P = 0.68$ )にも有意差は認めなかった。

ASV開始後、レスポonder群ではNYHA分類、LVEF、AHI、CSA index、OSA index、mixed AI、HI、min SpO<sub>2</sub>、4% ODI、modified CT90%(ASV治療前 4.7% ± 9.2% ; ASV治療後 0.5 ± 1.1% ;  $P=0.01$ )が有意に改善した。ノンレスポonder群では、AHI、CSA index、OSA index、

min SpO<sub>2</sub>、4% ODIで有意に改善を認めたが、NYHA分類、LVEF、mixed AI、HI、modified CT90%(ASV治療前 3.7±6.0% ; ASV治療後 1.8±2.9% ; P=0.34)に改善を認めなかった。

ASV治療後における、レスポonder群とノンレスポonder群の比較を行った結果、modified CT90%(レスポonder 0.5±1.1% ; ノンレスポonder 1.8±2.9% ; P=0.01)のみに有意差を認めた。レスポonderは、ASVの使用時間が長い傾向(レスポonder 5.9±2.7h ; ノンレスポonder 4.6±3.4h ; P=0.15)、AHIが低い傾向(レスポonder 6.2±6.6/h ; ノンレスポonder 10.7±9.1/h ; P=0.06)、CSA indexが低い傾向、4% ODIが低い傾向があった。LVEF、OSA index、mixed AI、HI、min SpO<sub>2</sub>に有意差は認めなかった。

modified CT90%の正常値を<1と定義し、ロジスティック回帰解析を行った。"ASV使用時間"、"LVEF"、"AHI"、"min SpO<sub>2</sub>"、"4%ODI"、"modified CT90%<1に改善"について、単変量解析でのレスポonderとノンレスポonderの比較では、"modified CT90%<1に改善"のみに有意差(オッズ比 5.49, 95%信頼区間 1.18-25.5, P=0.029)を認めた。"ASV使用時間"と"modified CT90%<1に改善"について、多変量解析を行ったところ、"modified CT90%<1に改善"のみが独立した関連因子(オッズ比 7.48, 95%信頼区間 1.22-45.8, P=0.029)となった。

## 考察

ASV治療に対する反応性を予測する因子を分析した。ASVレスポonder群は、NYHA分類が著名に改善した一方、ASVノンレスポonder群は改善が見られなかった。この結果は、BNPでレスポonder、ノンレスポonderを定義した本検討の妥当性を示唆するものである。今回我々は、PSGにおける90%未満酸素低下時間比率を"modified CT90%"と命名した。CT90%は、簡易ポリグラフィーで計測される指標である。PSGでは、総検査時間ではなく、総睡眠時間となるため、より正確な値となる。CT90%の基準値は1%未満である。これに基き、modified CT90%の基準値も1%未満として検討を行った。

ASV治療に対する反応性は、酸素化能の改善、すなわちmodified CT90%の改善と関連していることが示された。ASV治療によりAHIが改善しても、心不全の予後は改善するとは限らない。夜間の肺うっ血、一過性の低酸素により、肺内の刺激受容体、中枢神経系の化学受容体の感受性が増大、交感神経系が賦活化し、睡眠呼吸障害の原因となると同時に、ASV治療の反応性へ影響を及ぼしていると考えられる。modified CT90%は、肺うっ血の程度を示唆するのみならず、心不全に合併した睡眠呼吸障害の重症度を反映し、睡眠中の酸素化能の最も鋭敏な指標となっている可能性が考えられる。これらの仮説に対し、今後さらなる検討が必要である。

今回の検討の限界は三点ある。第一は、一施設の検討であったことである。選択バイアスを最小限にするために、全てのNYHA II～IVの心不全で初回入院患者を対象とした。第二は、検討数、特にノンレスポonderが少なく、標準偏差が非常に大きくなったことである。第三は、検討期間が3ヶ月と短いことである。より長期の予後を前向きに検討していく必要がある。

## 結語

心不全患者に対するASVの効果は証明されているが、20.3%の患者がノンレスポonderとなる。今回の我々の検討により、3ヵ月後のmodified CT90%の1%未満への改善は、ASV治療のレスポonderと関連する指標であることが示された。