

陽圧呼吸療法にて抑制されない睡眠時無呼吸を有する慢性心不全患者の臨床転帰

研究分担者 葛西隆敏

順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科学 准教授

研究要旨

心不全患者に合併する睡眠時無呼吸(SA)は予後悪化と関連するが、陽圧呼吸療法による SA の抑制が心血管イベントリスクの軽減に有効か否かはいまだ明らかではない。大規模臨床試験の事後解析などから、陽圧呼吸療法の一つである持続気道陽圧(CPAP)によって抑制されない中枢性 SA(CSA)を有する症例は予後不良とされていることから、CPAP で抑制されない SA(CSA のみならず閉塞性 SA[OSA]も含む)は心不全患者の予後悪化と関連するか否かを検証した。観察研究のデータを後ろ向きに解析し、CPAP を導入された慢性心不全患者を対象に、CPAP 使用下での無呼吸低呼吸指数(AHI) ≥ 15 (抑制されない SA: unsuppressed SA)か < 15 で二群に分け、全死亡と心不全再入院に関しての予後を比較した。その結果、27 名の unsuppressed SA を含む 111 名の慢性心不全で CPAP が導入された SA を有する患者を 36.6 ヶ月追跡し、unsuppressed SA の予後が不良であり、多変量解析でも unsuppressed SA は予後悪化リスクに関連することを確認した(ハザード比 2.30; $p=0.011$)。これらの結果から CSA のみならず SA 全体でも CPAP で抑制されない SA を有する慢性心不全患者の予後は不良であると考えられる。

A. 研究目的

心不全はいまだ死亡率の高い疾患であり、死亡リスクに関与する患者要因や合併症を同定することが重要と考えられている。睡眠時無呼吸(SA)はそのような合併症の一つであり、実際にSAを有する心不全患者の予後は不良であることが報告されている。持続気道陽圧(CPAP)療法はSA、閉塞性SAおよび中枢性SAのいずれにおいても心機能の改善を来し、おそらく予後の改善にも寄与するものと考えられている。しかしながら、大規模臨床試験ではCPAPで有効に抑制されないCSA(unsuppressed CSA)の予後は不良であり、一つの研究において、unsuppressed CSAと予後悪化の関連性が示されている。また、CPAPで有効に抑制されない心不全のOSAについての検討はない。我々はCPAPで抑制されないOSAとCSAを含むSA(unsuppressed SA)が心不全患者の予後悪化と関連するとの仮説を立て、これを検証した。

B. 研究方法

虎の門病院でフォローされていた心不全で中等症以上の SA を有する連続症例を対象とした。組み入れ基準は LVEF $< 50\%$ (HFmrEF または HFrEF) で NYHA \geq II の慢性心不全で、過去一カ月以上前に適切な HF 治療薬が導入されており、無呼吸低呼吸指数(AHI) ≥ 15 、CPAP が導入されており導入 1 ヶ月後に CPAP 使用下で睡眠ポリグラフ検査(PSG)が行われている症例とした。除外基準は、年齢 < 20 または ≥ 80 歳、担癌患者、神経学的後遺症のある脳卒中患者、重度の呼吸器疾患患者とした。これらを満たす患者を unsuppressed 群(CPAP 下 AHI ≥ 15) と suppressed 群(CPAP 下 AHI < 15) に分類し比較した。

睡眠検査としては終夜 PSG が行われ、AHI ≥ 15 で $\geq 50\%$ が中枢性無呼吸低呼吸のものを CSA 優位と定義した。中等症以上の SA で CPAP 治療が提案され、個々の症例ごとに適切な圧設定が行われた。基本的に閉塞性呼吸イベントがしっかり抑制される圧で設定され 1 ヶ月在宅で使用し、CPAP 使用下での睡眠ポリグラフ検査が行われた。本研究ではこの 1 回目の検査データがベースラインデータとして用いられた。この CPAP 使用下での睡眠ポリグラフ検査後に CPAP を中止した症例は CPAP 脱落と判定された。

睡眠ポリグラフ検査データ以外に、BMI、血圧、心拍数、血漿BNPレベル、血漿ノルエピネフリンレベル、NYHAクラス、基礎心疾患、心房細動(AF)合併の有無、投薬内容などのデータが収集された。死亡と心不全再入院の頻度が追跡され、この二つの複合を評価項目とした。

二群間のベースラインの背景因子が比較され、イベント回避生存曲線はKaplan-Meier法で描画され、Log-rank検定で比較された。多変量解析として比例ハザード分析が行われ、年齢、性別、BMI、基礎心疾患、NYHAクラス、血圧、心拍数、LVEF、BNP、ノルエピネフリン、CPAP下の睡眠検査指標、unsuppressedか否か、CPAPドロップアウトケースか否かを含む解析が行われた。

C. 研究結果

合計111例が組み入れられ、中央値36.6ヶ月の観察期間で50件のイベントが発生した。unsuppressed群は、suppressed群と比べ、年齢が高齢で、拡張期血圧が低く、血漿ノルエピネフリン濃度が高く、AFの合併が多かった。睡眠検査指標に関しては、診断PSGにおいてunsuppressed群のAHIが有意に高値で、中枢性イベントの割合も高く、実際にCSA優位症例が有意に多かった。また、unsuppressed群では深睡眠の割合が有意に低かった。CPAPによって、両群とも各指標の多くは改善した。CPAP下でのPSG検査の後の経過中、suppressed群の13例(15.5%)とunsuppressed群の7例(25.9%)がCPAPから脱落したが群間差は有意ではなかった($P=0.345$)。イベント回避生存率はunsuppressed群で有意に不良であった(Log-rank検定 $P<0.001$)。多変量比例ハザード解析では、AFとCPAP脱落に加えて、unsuppressed群のイベント発生リスクが有意に高かった(ハザード比2.30、95%信頼区間1.21-4.38、 $P=0.011$)。

D. 考察

本研究において我々は中等症以上のSA(OSA優位、CSA優位のいずれも含む)を有する慢性心不全患者でCPAP下の $AHI \geq 15$ で定義されるunsuppressed SAが、AFの合併と経過中のCPAP脱落とともに不良な臨床転帰と関連することを示した。これまでの検討では心不全患者のSAは有害である可能性が示されてきた。これは無呼吸が繰り返されることによる覚醒、頻回な一過性低酸素/再酸素化エピソード、胸腔内圧の陰圧化、交感神経活性の後進が心負荷の後進につながるということが影響していると考えられている。優位なOSAを有する心不全患者と、優位なCSAを有する心不全患者の約半数において、CPAPは無呼吸や低呼吸といった呼吸イベントを抑制し、心機能を改善することが示されており、潜在的に予後の改善につながると思われる。しかしながら、優位なCSAを合併する心不全患者において、CPAPの予後への効果をみた前向き無作為化研究では、CPAPは死亡+心移植+心血管入院を合わせたイベントを減らすことはできなかった。興味深いことに、この研究の事後解析では、CPAP下の $AHI < 15$ になった症例の予後は、 $AHI \geq 15$ であった症例と比べ良好であった。本研究では、この事後解析のごとく、CPAP下 $AHI \geq 15$ であった症例の予後は不良であったが、優位なCSAだけでなくOSAも含む心不全集団において、このことを示したことに新規性がある。

unsuppressed群で予後が不良であったことは、患者背景因子がunsuppressed群で不良であったことが影響した可能性がある。たとえば、unsuppressed群はやや高齢で、拡張期血圧が低く、血漿ノルエピネフリンが高値で、AFが多かったなど。実際に、多変量解析ではAFの合併が予後悪化に関与していたが、これと独立してunsuppressed群がリスク増加に関与していたことは注目に値する。また、unsuppressed群の診断PSGにおいて、肺うっ血がより重篤であることを示す、より重度のAHIと、より多いCSAイベントがより多かったことを考慮すると、unsuppressed SAは、より体液貯留傾向があり肺うっ血があることやより心機能が悪いなど心不全の状態がより不良であるから予後が悪いということを示している可能性もある。

Unsuppressed群では呼吸イベントの頻度を表すAHIが高値であっただけでなく、低酸素負荷もより顕著であり、近年、呼吸イベントの頻度でなく低酸素負荷の程度がより臨床転帰に負のインパクトを与える可能性が話題であることから注目されるが、本研究では低酸素負荷の指標そのものは臨床転帰の悪化と関連していなかった。これに関しては今後の研究成果で明らかにされていくものと思われる。

本研究成果の臨床応用と今後の展望として、中等症以上のSAを有する心不全患者においてCPAPを導入した後も、AHIの残存に関しての確認をしっかりと行うことが重要なメッセージになると考えられる。PSGを複数回行うことは実臨床においては困難な場合も少なくないが、CPAPやその他の陽圧呼吸デバイスからAHIデータが抽出でき、比較的高い信頼性があることも報告されているので、これを利活用するのが現実的である。我々は以前の研究でunsuppressed SAに対して、CPAPをbi-level positive airway pressure (bi-level PAP)やadaptive servo-ventilation (ASV)などに切り替えることで、SAをしっかり抑制し心機能の改善が得られることを報告してきた。しかしながら、心不全患者において、このように十分にSAを抑制することが長期予後の改善につながることは示されていない。ASVに関しては、心不全のSAの抑制に関しては最も有効と考えられ、短期的な心機能改善も報告されているが、CSA優位なSAを有するHFrEFに対しての予後改善の効果を検証した無作為化試験(SERVE-HF試験)では、有効性を示すことができなかつただけでなく、副次評価項目ではあるが死亡率の増加の可能性が示された。CSA優位だけでなくOSA優位なSAも対象にしてHFrEF患者においてASVの予後への影響を検証するADVENT-HF試験でも、全体だけでなくOSA優位群、CSA優位群でも予後改善効果は示されなかつた。しかしながら、CSA優位群はSERVE-HF試験の影響で予定していた症例数より少ない数しか組み入れられず検出力が低くなったことが結果に影響した可能性がある。一方で、ASVによる十分なAHIの抑制に関しては、少なくとも死亡率を増やすことはなく、有意ではないかむしろ良い傾向がみられていることから、今後さらなる検証が期待される。

本研究の限界点としては、単施設の観察データの後ろ向き解析であることや、サンプルサイズが限られていることがあげられる。また、本研究は無作為化介入試験ではなくあくまで観察研究であるため、多変量解析で補正していても交絡因子の影響は否定できない。そのため、本研究結果の解釈においてはこれらの点を考慮に入れる必要がある。

E. 結論

本研究では、SAを有する慢性心不全に対してのCPAP治療が導入されていても、CPAP下でAHI<15になっている症例に比べ、AHI \geq 15の症例では予後が悪いことが示された。

F. 研究発表

1. 論文

Naito R, Kasai T, Tomita Y, Kasagi S, Narui K, Momomura SI. Clinical outcomes of chronic heart failure patients with unsuppressed sleep apnea by positive airway pressure therapy. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jun 16;10:1156353.

OPEN ACCESS

EDITED BY
Pietro Enea Lazzerini,
University of Siena, Italy

REVIEWED BY
Pengchao Tian,
Chinese Academy of Medical Sciences and
Peking Union Medical College, China
Paolo Sciarrone,
Gabriele Monasterio Tuscany Foundation
(CNR), Italy

*CORRESPONDENCE
Takatoshi Kasai
✉ kasai-t@mx6.nisiq.net

RECEIVED 01 February 2023
ACCEPTED 08 June 2023
PUBLISHED 16 June 2023

CITATION
Naito R, Kasai T, Tomita Y, Kasagi S, Narui K and
Momomura S-I (2023) Clinical outcomes of
chronic heart failure patients with
unsuppressed sleep apnea by positive airway
pressure therapy.
Front. Cardiovasc. Med. 10:1156353.
doi: 10.3389/fcvm.2023.1156353

COPYRIGHT
© 2023 Naito, Kasai, Tomita, Kasagi, Narui and
Momomura. This is an open-access article
distributed under the terms of the [Creative
Commons Attribution License \(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use,
distribution or reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s) and
the copyright owner(s) are credited and that the
original publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic practice.
No use, distribution or reproduction is
permitted which does not comply with these
terms.

Clinical outcomes of chronic heart failure patients with unsuppressed sleep apnea by positive airway pressure therapy

Ryo Naito^{1,2}, Takatoshi Kasai^{1,2,3*}, Yasuhiro Tomita³, Satoshi Kasagi³,
Koji Narui³ and Shin-Ichi Momomura⁴

¹Department of Cardiovascular Biology and Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ²Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan, ³Sleep Center, Toranomon Hospital, Tokyo, Japan, ⁴Department of Medicine, Saitama Citizens Medical Center, Saitama, Japan

Introduction: Heart failure (HF) is an advanced stage of cardiac disease and is associated with a high rate of mortality. Previous studies have shown that sleep apnea (SA) is associated with a poor prognosis in HF patients. Beneficial effects of PAP therapy that is effective on reducing SA on cardiovascular events, were not yet established. However, a large-scale clinical trial reported that patients with central SA (CSA) which was not effectively suppressed by continuous positive airway pressure (CPAP) revealed poor prognosis. We hypothesize that unsuppressed SA by CPAP is associated with negative consequences in patients with HF and SA, including either obstructive SA (OSA) or CSA.

Methods: This was a retrospective observational study. Patients with stable HF, defined as left ventricular ejection fraction of $\leq 50\%$; New York Heart Association class $\geq II$; and SA [apnea-hypopnea index (AHI) of $\geq 15/h$ on overnight polysomnography], treated with CPAP therapy for 1 month and performed sleep study with CPAP were enrolled. The patients were classified into two groups according to AHI on CPAP (suppressed group: residual AHI $\geq 15/h$; and unsuppressed group: residual AHI $< 15/h$). The primary endpoint was a composite of all-cause death and hospitalization for HF.

Results: Overall, data of 111 patients including 27 patients with unsuppressed SA, were analyzed. The cumulative event-free survival rates were lower in the unsuppressed group during a period of 36.6 months. A multivariate Cox proportional hazard model showed that the unsuppressed group was associated with an increased risk for clinical outcomes (hazard ratio 2.30, 95% confidence interval 1.21–4.38, $p = 0.011$).

Conclusion: Our study suggested that in patients with HF and SA including either OSA or CSA, presence of unsuppressed SA even on CPAP was associated with worse prognosis as compared to those with suppressed SA by CPAP.

KEYWORDS

heart failure, unsuppressed sleep apnea, continuous positive airway pressure therapy, death, clinical outcome

Introduction

Heart failure (HF) is an advanced stage of cardiac disease and is associated with a high rate of mortality (1, 2). Detection of patients' backgrounds that contribute to an increased risk of mortality could aid in improving survival rates in HF patients. Several studies have reported that the presence of sleep apnea (SA) is associated with a poor prognosis in patients with HF