

急性心不全(AHF)で入院中の患者における SDB の予後への影響

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 准教授

研究要旨

急性心不全(AHF)後に不良な臨床転帰をたどるリスクを有する患者を同定することは重要である。AHF で合併頻度高い睡眠呼吸障害(SDB)とそれに対する陽圧呼吸(PAP)療法による臨床転帰への影響に関するデータは少ない。したがって、AHF で入院中の左室駆出率(LVEF)50%未満の心不全患者に睡眠ポリグラフ(PSG)検査を行いSDBを同定し、無呼吸低呼吸指数(AHI) ≥ 15 の中等症以上のSDBとPAP療法による死亡および心不全入院への影響を調査した。全体で241症例のデータを解析し、73%に中等症以上のSDBを認め、29%がPAP療法を導入されていることを確認した。中央値1.7年の観察期間で、74件のイベント(死亡32例、再入院42例)が発生しており、多変量解析では非SDB群(AHI <15)に対して、PAP療法を導入されていないSDB群はイベント発生リスクが高いが(ハザード比[HR]1.79, $P=0.049$)、PAP療法を導入されているSDB群のイベント発生リスクは低減していることが示された(HR 0.78, $P=0.582$)。さらに言うとPAP療法を導入されているSDB群では、使用状況がより良好な群でイベント発生リスクが低いことが示された(HR 0.11, $P=0.012$)。AHF患者において、治療を受けていないSDBは不良な臨床転帰と関連していたが、PAP療法の導入によって改善する可能性が示された。しかしながら、PAP療法の使用状況が不良であるとこのような改善効果が減弱する可能性がある。

A. 研究目的

AHFに対する治療進歩は目覚ましいが、いまだに死亡や再入院のリスクが高いことが問題となっている。したがって、AHFの臨床転帰を改善する上で、リスクの高い症例を同定することや、リスク因子に対する介入は重要である。近年の研究結果から、AHFの約75%にSDBの合併を認め、閉塞性睡眠時無呼吸(OSA)、中枢性睡眠時無呼吸(CSA)のいずれもが認められることが明らかになってきた。OSAは高血圧、冠動脈疾患、心房細動発症のリスク因子であり、これらを介してAHFの発症にも寄与する。一方で、CSAはAHFの病態における左室充満圧の上昇と体液貯留による結果、出現・悪化するものと考えられている。AHFにおけるSDBの存在は臨床転帰の悪化に関与すると報告されている。PAP療法は心不全のSDBの抑制において最も有効な治療であり、予後の改善にもつながることが示唆されている。KhayatらはAHFのSDBに対するPAP治療が長期予後を改善する可能性があることを、簡易ポリグラフ(PG)検査でSDBを同定した研究データで示している。一方で、心不全のSDBの診断において標準検査とされ脳波によって睡眠状態を評価することができるPSG検査を用いて同定したSDBとAHFの臨床転帰との関係性を見た研究はない。したがってPSG検査によって同定したSDBが長期予後悪化と関連するか、入院中にSDBに対して導入したPAP療法は予後改善と関連するか、PAP療法に対するコンプライアンスが予後改善と関連するかを検討した。

B. 研究方法

2012年5月から2018年4月にAHFで順天堂医院へ入院となりAHFの初期回復後にPSG検査が行われた成人症例のうち、LVEF $<50\%$ 、酸素吸入が不要、過去4週以内に急性冠症候群か心臓外科手術が行われていない、非透析症例、神経学的異常のある脳血管疾患がない、予後に関連する癌や閉塞性肺疾患がなく、SDB

の診断を受けていない症例を対象とした。

全例で AHF の症状兆候の初期回復が得られた後の終日以内に Alice PDX を用いた終夜 PSG 検査が行われており、AASM のスコアリングマニュアルに基づき AHF が同定され、OSA と CSA も区別された。AHF \geq 15 を SDB 群、AHF $<$ 15 を非 SDB 群、呼吸イベントのうち \geq 50%が閉塞イベントのものを OSA 優位群、 \geq 50%が中枢イベントのものを CSA 優位群とした。

PAP 療法として、担当医と患者自身の判断で CPAP または ASV が導入されていた。1 カ月以上 PAP 使用した症例は PAP 療法を導入されている SDB 群とし、PAP 療法を導入されていない SDB 群と非 SDB 群の 3 群を比較した。さらに、PAP 療法を導入されている SDB 群を PAP 療法の一晩当たりの平均使用時間の中央値で二群に分けコンプライアンス良好群とコンプライアンス不良群とした。

PSG 検査時点のデータをベースラインデータとしてカルテ情報などから収集した。臨床転帰に関して全症例が当院で定期フォローされていたため、こちらからカルテ情報から 2019 年 4 月までの死亡と心不全悪化による入院の発生に関する情報を収集した。

イベント発生に関して Kaplan-Meier 曲線を描きログランク検定をおこなった。Cox 比例ハザード分析にて SDB の状態(PAP 療法を導入されている SDB、PAP 療法を導入されていない SDB、非 SDB 群)と予後の関係を解析し、患者背景因子のうち予後との関係で $P<0.1$ のものを含めた多変量解析を行った。OSA 優位か CSA 優位かに関しては交互作用の有無を確認した。PAP 療法を導入されている SDB に関しては、PAP 療法の使用状況と予後の関係を同様に解析した。こちらにおいては、1 か月ごと PAP 療法の使用状況を時間依存性変数とした時間依存性 Cox モデルによる解析も行った。

C. 研究結果

全 241 症例のうち 177 症例(73.4%)に SDB を認め、52 症例(29.4%)は PAP 療法が導入されていた (ASV : 27 症例[51.9%]、CPAP : 25 症例[40.1%])。AHF の初期改善から PSG 検査までの日数は中央値 3.0 日(四分位範囲 2.8 日)であった。中央値 1.7 年(四分位範囲 2.3 年)の観察期間で、74 件(31%)のイベント(死亡 32 例、再入院 42 例)が発生しており、16 件(22%)が非 SDB 群、8 件(11%)が PAP 療法を導入されている SDB 群、50 件(68%)が PAP 療法を導入されていない SDB で発生していた。3 群間の Kaplan-Meier 生存曲線は有意差があり($p < 0.001$)、PAP 療法を導入されている SDB 群は非 SDB 群より予後不良で、PAP 療法を導入されている SDB 群は非 SDB 群より予後が良好であった。多変量解析では、非 SDB 群に対して、PAP 療法を導入されていない SDB 群はイベント発生リスクが高いが(ハザード比[HR]1.79, $P=0.049$)、PAP 療法を導入されている SDB 群のイベント発生リスクは有意ではないものの低減していることが示された(HR 0.78, $P=0.582$)。OSA 優位か CSA 優位かは交互作用がなく、有意な SDB のタイプの違いで SDB の状態と予後との関係に差はないと考えられた。52 症例の PAP 療法を導入されている SDB 群では、8 例で PAP の使用状況のデータが欠落しており、44 症例で解析が行われた。一晩当たりの平均 PAP 使用時間の中央値は 4.2 時間であり(四分位範囲 2.7 時間)、22 症例がコンプライアンス良好(平均使用時間 6.1 ± 1.0 時間)で、22 症例がコンプライアンス不良(平均使用時間 3.0 ± 0.9 時間)に分類された。観察期間中、1 件のイベント(再入院 1 例)がコンプライアンス良好群で発生し、8 件のイベント(死亡 5 例、再入院 3 例)がコンプライアンス不良群で発生した。使用状況がより良好な群でイベント発生リスクが低いことが示された (HR 0.11, $P=0.012$)。OSA 優位か CSA 優位かは交互作用がなく、有意な SDB のタイプの違いでコンプライアンスと予後との関係に差はないと考えられた。さらに CPAP か ASV かも交互作用がなく、PAP 療法のタイプの違いでコンプライアンスと予後との関係に差はないと考えられた。平均の一晩当たりの使用時間を時間依存性変数として解析しても、使用状況が良好であれば予後も良好であることが示された(HR 0.48, $P = 0.012$)。

D. 考察

本観察研究で、LVEF の低下した AHF では SDB を有する場合、死亡と心不全再入院のリスクが高くなるものの、SDB が PAP 療法で治療されるとそのリスクは軽減するが、PAP 療法のコンプライアンスによって影響を受けることが示され、さらに言うとそのような関係は優位な SDB のタイプによって変わらないことが示された。

OSA や CSA といった SDB が予後悪化と関連することは収縮不全を有し安定した慢性心不全で報告されており、AHF で入院した患者においても同様に示されている。しかしながら AHF におけるデータに関しては、いずれも SDB が PG 検査で検出されている。実際に AHF の症例で SDB を検出する場合、PG 検査が有用であるが、心不全において PG 検査を用いた SDB の検出は推奨されておらず、実際に AHF における SDB の有病率を見た研究では、PG 検査では OSA がより多く、PSG 検査では CSA がより多いと報告されている。実際に PSG 検査で SDB が検出されている本研究においても CSA がより多い。したがって、SDB と予後の関係に関しても PG 検査で検出した SDB と PSG 検査で検出した SDB とでは異なる可能性があり、今回、PSG 検査で検出された SDB が予後悪化と関連することが初めて確認された本研究は価値がある。SDB は PAP 療法によって抑制可能であり、心不全で SDB を抑えることは心血管系へ良い影響を及ぼすものと考えられているが、心不全の標準治療の中に SDB に対する PAP 治療は含まれていない。多数の小規模の PAP 療法に関する無作為化試験で短期的な心機能の改善が報告されており、長期予後を見た観察研究でも PAP 療法導入群では予後良好であるものの、十分な検出力を有する無作為化試験で長期予後改善が示されていない。さらに言うと、収縮能の低下した安定した心不全において、ASV による CSA 治療は予後改善効果を示すことができず、全死亡や心血管死亡に関しては予後を悪化す可能性が示唆されたこともあり、そのような状況になっている。AHF に関しては、Khayat らによって PAP による SDB 治療の予後改善効果が PG 検査によって SDB が検出された観察研究で示されている。本研究は、PAP 療法による予後改善を PSG 検査によって検出された SDB で確認したのみならず、SDB のタイプによって影響を受けないことを示している。この結果に関してはさらなる無作為化試験によって確認されることが望ましい。また本研究では、PAP 療法の使用状況の良しあしと長期予後に関係性があり、これまでの安定した心不全における、OSA に対する CPAP 治療が長期予後と関連し使用状況の良しあしとも関連があることを示した報告と対象患者の状態が異なるものの矛盾しない結果であった。AHF 患者で早期に PAP 療法を導入することは、入院中に PAP 療法になれるためのトライアルが可能であり、PAP 療法の問題点の拾い上げもしやすいことから、初期の脱落を少なくできるのではないかと考えられる。

本研究の限界点としては、観察研究であり未知の交絡因子の影響が除外できないため、因果関係を調査するさらなる研究が必要なこと、PAP 療法の導入が無作為に割り付けられたものではなく、CPAP か ASV かも含めて選択バイアスがかかっている可能性があること、LVEF の保たれた心不全は除外されており、このデータをすべての AHF に適応をすることはできないこと、イベントの発生数が比較的少なく特にコンプライアンスの良しあしと予後の関係に関する検討では検出力に限界があることに注意する必要がある。

E. 結論

LVEF が低下した心不全を有し AHF で入院した患者では治療を受けていない SDB は死亡と心不全悪化による再入院の複合したイベント発生リスクの上昇と関連するが、PAP 療法の導入でリスクを軽減できる可能性がある。ただし、PAP 療法のコンプライアンスを維持することも重要である。

F. 研究発表

1. 論文

Ishiwata S, Kasai T, Sato A, Suda S, Matsumoto H, Shitara J, Yatsu S, Murata A, Shimizu M, Kato T, Hiki M, Matsue Y, Naito R, Daida H, Minamino T. Prognostic effect of sleep-disordered breathing



Prognostic effect of sleep-disordered breathing on hospitalized patients following acute heart failure

Sayaki Ishiwata^{1,2,3} · Takatoshi Kasai^{1,2,3,4} · Akihiro Sato^{1,2} · Shoko Suda^{1,3} · Hiroki Matsumoto¹ · Jun Shitara¹ · Shoichiro Yatsu¹ · Azusa Murata¹ · Megumi Shimizu¹ · Takao Kato¹ · Masaru Hiki¹ · Yuya Matsue^{1,2} · Ryo Naito^{1,2,3} · Hiroyuki Daida^{1,6} · Tohru Minamino^{1,5}

Received: 17 May 2021 / Accepted: 2 November 2021
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany 2021

Abstract

Background Identifying patients at risk for poor clinical outcomes following acute heart failure (AHF) is essential. However, data regarding the prognostic effect of sleep-disordered breathing (SDB) and treatment with positive airway pressure (PAP) on clinical outcomes of hospitalized patients following AHF is lacking.

Objectives This study investigated the prognostic effect of SDB, PAP treatment, and compliance with PAP treatment on patient clinical outcomes. Polysomnography was performed in hospitalized patients whose left ventricular ejection fraction was < 50%. Patients were divided into groups based on whether SDB was defined as an apnea–hypopnea index ≥ 15 and if they had received PAP treatment. Furthermore, patients with SDB and PAP were subdivided into more and less compliant groups. We assessed the incidences of deaths and rehospitalizations due to heart failure.

Results Overall, 241 patients were enrolled; 73% had SDB and 29% were initiated on PAP treatment. At a median follow-up of 1.7 years, 74 clinical events (32 deaths, 42 rehospitalizations) occurred. In the multivariable analysis, compared with the non-SDB group, SDB without PAP treatment was associated with an increased risk of clinical outcomes (hazard ratio [HR] 1.79, $P=0.049$), whereas SDB with PAP treatment was not (HR 0.78, $P=0.582$). Among patients with PAP treatment, a more compliant group was also inversely associated with clinical events (HR 0.11, $P=0.012$).

Conclusions In hospitalized patients with AHF, untreated SDB was associated with worse clinical outcomes that might be reversible by PAP treatment. However, this potential may be suppressed in less compliant patients.

Keywords Acute heart failure · Sleep-disordered breathing · Positive airway pressure

Introduction

Acute heart failure (AHF) is a major cause of mortality and readmission, despite improvements in treatment options [1]. Identification of high-risk AHF patients and mitigation of risk factors are crucial to improve clinical outcomes [2].

In recent studies, sleep-disordered breathing (SDB) was often observed in patients with AHF (about 75% cases), who develop either obstructive sleep apnea (OSA) or central sleep apnea (CSA) [3]. OSA is a risk factor for hypertension [4], coronary artery disease [5], and atrial fibrillation (AF) [6], all of which contribute to AHF pathogenesis. In contrast, CSA in patients hospitalized with AHF might be a consequence of increased left ventricular (LV) filling pressure and/or fluid retention [7]. The relationship between the presence of SDB and long-term clinical outcomes has been reported in patients with AHF

ent, Tokyo, Japan

⁶ Faculty of Health Science, Juntendo University, Tokyo, Japan

Published online: 11 November 2021

Springer