

●解 説●

Adaptive Servo Ventilation (ASV) とは？

伊勢孝之・若槻哲三

はじめに

Adaptive Servo Ventilation (ASV) は、心不全に合併することが多い中枢性睡眠時無呼吸に対する治療器として 2003 年欧州において ResMed 社が世界で初めて発売（商品名 AutoSet CS）した新しいタイプの非侵襲的陽圧換気（non-invasive positive pressure ventilation : NPPV）装置である。我が国では AutoSet CS（帝人ファーマ）と VPAP adapt SV（フクダライフテック）として発売され、現在では世界 37 カ国で臨床に用いられている。その後、Philips 社により新たに開発された BiPAP auto SV も含め、いずれの ASV も海外では主に呼吸器科領域を中心に中枢性睡眠時無呼吸に対して使用されている。一方、我が国においては、その機能特性によってもたらされる快適な呼気末期陽圧（PEEP）により循環器科領域を中心に心不全に伴う肺うっ血や循環動態の改善目的で、心不全急性期から慢性期まで臨床使用される^{1~6)}。

I. ASV の機器特性について

従来の NPPV は吸気時気道陽圧と呼気時気道陽圧を設定された一定の値で供給するが、それに対し ASV はサーボ制御により患者の呼吸の変化に合わせて自動的にプレッシャーサポートを調節し換気量を安定化させる（図 1）。一般的に心不全患者は、中枢の二酸化炭素感受性が亢進しており、心拍出量の低下に伴う循環遅延による血液中二酸化炭素濃度（CO₂ レベル）の過剰変動が中枢性睡眠時無呼吸の発生に関与していると考えられている。ASV は換気量の安定化によって最終的

には血液中の CO₂ レベルの過剰変動を抑制することにより中枢性睡眠時無呼吸の発生を防ぎ心不全患者の呼吸を安定化させる。

現在、我が国において前記 2 種のタイプの ASV が臨床の現場で使用可能であり、その相違点を表 1 に示す。主な相違点は呼吸状態を推定するための評価方法にあり、換気量で推定する volume-triggered ASV（AutoSet CS, VPAP adapt SV）と、気流で推定する flow-triggered ASV（BiPAP auto SV）に分けられる。さらにマニュアルで設定変更できる範囲にも違いがあり、後者の方が設定調節可能な項目が多い。我が国では flow-triggered ASV の方が早く臨床導入されたが、世界的には volume-triggered ASV の方が歴史が長く、臨床データの蓄積や使用経験における報告は多い。

また、flow-triggered ASV は設定方法を熟知し、ある程度の使用経験が要求されるのに対し、volume triggered ASV は設定項目が少なく自動化されている。Volume-triggered ASV は、患者の呼吸をモニタリングし呼吸パターンを演算処理することにより患者個々の呼吸パターンに同調したプレッシャーサポートの供給（synchronization）を可能とする。また synchronization 機能によって作り出される供給圧は自然な呼吸パターンに近い滑らかな波形（ocean wave form）を呈し快適な陽圧換気を可能とした（図 2）。従来の NPPV は、元来、呼吸器疾患を対象として開発されたためプレッシャーサポートが換気効率を追求した矩形波となっているが、これが忍容性低下に繋がる場合も少なくない。Volume triggered ASV は synchronization と ocean wave form の機能が付加されたため、従来の持続気道陽圧（continuous positive airway pressure : CPAP）に比し大きく忍容性が改善した⁷⁾。

徳島大学病院 循環器内科

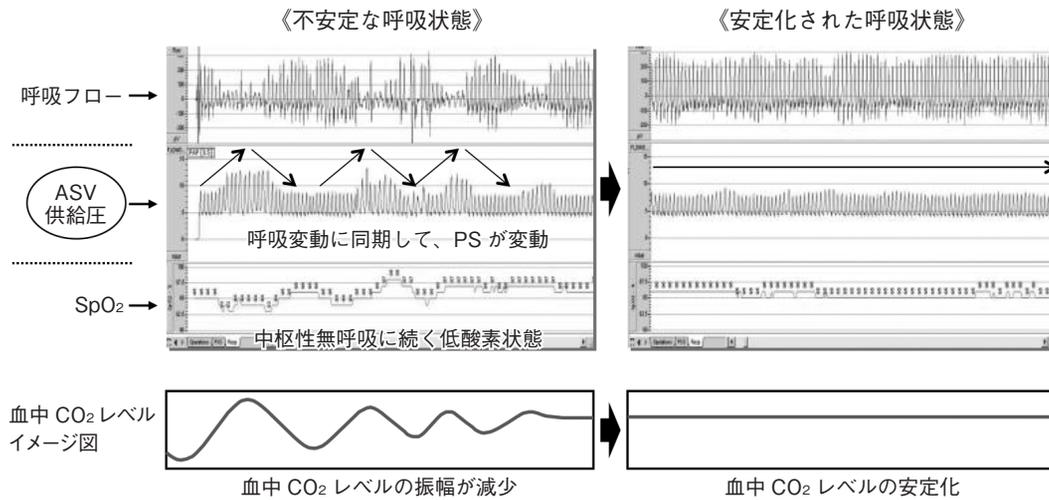


図1 ASV (AutoSet CS) による不安定な呼吸の安定化

ASV (AutoSet CS) は直近3分間の平均分時換気量から目標換気量(直近3分間の平均分時換気量の90%)を計算し、その目標値を維持するようにプレッシャーサポート(PS)を調整する(サーボ制御)。睡眠時無呼吸あるいは低呼吸により換気量が目標値を下回った場合、目標換気量を維持するように速やかにPSを上昇させ、換気量が目標値を上回れば過換気を防ぐため速やかにPSを低下させる。このようにASVは中枢性睡眠時無呼吸などの不安定な呼吸が発生した際、患者本来の最適な換気量を維持するように自動的にPSが調節され最終的には血中CO₂レベルの過剰変動を抑制し中枢性睡眠時無呼吸の発生を防ぐ。

表1 本邦で使用可能なASVの違い

	Flow-triggered ASV (BiPAP Auto SV)	Volume-triggered ASV (AutoSet CS, VPAP adapt SV)
呼吸状態推定の Target	peak flow	minutes ventilation の90%
推定方法	過去4分毎のピークフロー(移動平均)をモニターしてターゲットフローを設定	直近3分間の平均分時換気量からターゲットボリュームを設定
バックアップ換気	4~30回/分 autoモード(8~15回/分) 患者の自発呼吸割合、平均呼吸回数、平均分時換気量により自動で調節	15回±a/分
EPAP/EEP	4~25cmH ₂ O 閉塞イベントに対しEPAP圧を自動調整	4~10cmH ₂ O マニュアル設定
IPAP	EPAP level + 30cmH ₂ O 自動調節	EEP level + (PS min ~ PS max) 自動調節
PS	0~26cmH ₂ O ライズタイムを設定	PS min 3~6cmH ₂ O, PS max 8~16cmH ₂ O Synchronization (自動設定)
PS圧波形	矩形波	個々の呼吸に同調した自然な呼吸パターンに近いOcean Wave様の圧波形

EPAP: 呼気時気道陽圧、EEP: 呼気終末圧、IPAP: 吸気時気道陽圧、PS: プレッシャーサポート、PS min: PS最大値とPS max: PS最小値

Volume triggered ASVは、在宅で使用することを目的に設計されており、従来のNPPVに比しての快適なプレッシャーサポートの供給の利点に加え、運転音が静かでも専門的なスキルが不要で操作も簡便である。この機能特性を活かして、特にAutoSet CSは、

循環器科領域を中心に循環動態改善目的に心不全の急性期から慢性期に至るまでシームレスな継続的使用が広がってきている。以下、AutoSet CSの心不全に対する作用機序、臨床効果について紹介する。

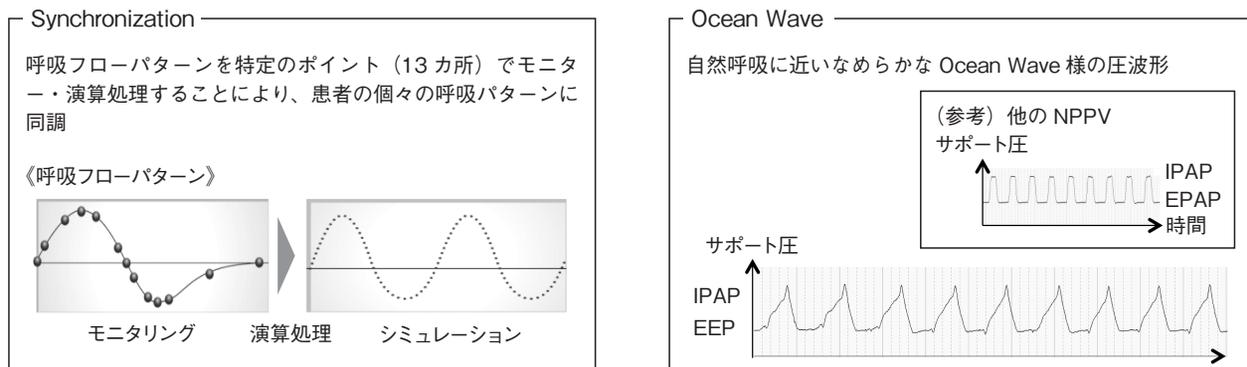


図2 ASVのプレッシャーサポート（SynchronizationとOcean Wave）のアルゴリズム

Synchronization：50Hzのサンプリングレートで患者の呼吸をモニタリングし呼吸パターンを認識する上で重要な13カ所を特定し演算処理することにより個々の呼吸パターンに同調したPSを可能とする。この圧供給パターンは患者の直近の一呼吸に加重を置いた8秒間の移動平均を基本として算出される。

Ocean Wave：Synchronizationによって作り出される供給圧は、自然な呼吸パターンに近い滑らかな波形（海の波の形に似るためOcean Waveと呼ばれる）を呈する。従来のNPPVに比し患者にとり快適な陽圧換気となる。ただし、Ocean Wave波形で供給されるPSは、従来のNPPV矩形波と比べて換気効率劣る。

EPAP：呼気時気道陽圧、IPAP：吸気時気道陽圧

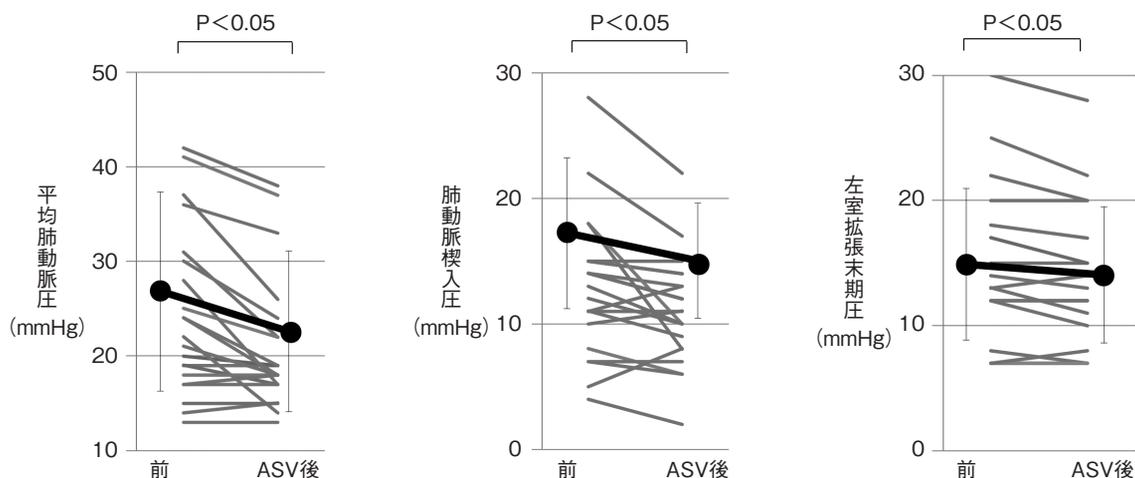


図3 心不全血行動態に対するASVの急性効果

AutoSet CSを20分装着後に評価

患者背景：NYHA II～IV、BNP 265 ± 181pg/mL、LVEF 38% ± 25%

II. ASVの心不全に対する作用機序

これまで欧米においては、ASVは心不全患者の睡眠時呼吸障害に介入することで低酸素血症の改善や交感神経活性を抑制し治療効果を得ると考えられてきた。しかし最近、我が国において、睡眠時呼吸障害を伴う心不全患者だけではなく、それが無い患者に対しても同様に有効との臨床データが散見されるようになり、睡眠時呼吸障害の有無にかかわらず持続的にPEEPを掛けること自体が心不全治療に有用である可能性が認識

されるようになった^{5,6)}。PEEPを加えることで胸腔内圧が上昇して静脈還流量が減少し心臓の前負荷が軽減される。また、心臓周囲圧が上昇し心臓収縮サポートやトランスミューラルプレッシャーの低下、交感神経活性の抑制により後負荷が軽減される。著者らの施設において、代償期慢性左心不全患者（20例）の血行動態に及ぼすASVの急性効果をカテーテル検査での圧データを用いて調べたところ、ASV導入20分後に平均肺動脈圧、肺動脈楔入圧、左室拡張末期圧はともに有意に低下し、自覚症状の改善も得られた（図3）⁸⁾。

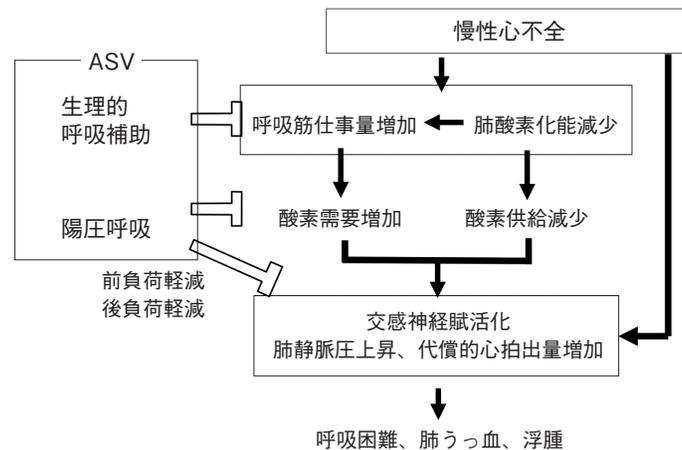


図4 ASVの心不全に対する作用機序

↓: 促進作用 および □: 抑制効果を示す。

過去の報告や自験例などから筆者らが考えるASVの心不全に対する作用機序を図4に示す。心不全を酸素需要・供給バランスという面から考えた場合、肺酸素化能の低下に伴って呼吸筋の仕事量が増え、酸素供給の減少と酸素需要の増大のミスマッチが生じている。その結果、交感神経系の活性化、肺静脈圧の上昇、代償的心拍出量の増加などが起こり、呼吸困難、肺うっ血、浮腫などの心不全症状を呈する。ASVは陽圧換気による肺酸素化能の改善と生理的で自然な呼吸パターンに近い波形の圧供給による長期の管理を可能にすることで酸素補給を保持しながら呼吸筋の仕事量を軽減させ末梢での酸素需要を抑制するとともに、心臓の前負荷・後負荷を軽減することで心不全における悪循環を断って酸素の需給バランスを好転させ心不全の自覚症状と病態を改善すると考えられる。

Ⅲ. 急性心不全に対する効果

急性心不全に対するNPPVの導入は、日本循環器学会の急性心不全治療ガイドライン（2011年改訂版）において、酸素無効の場合クラスI、エビデンスレベルAとなっており、特に急性心不全の約7割を占めるクリニカルシナリオ1および2に対して推奨されている。ASVは急性心不全治療において操作が簡便で治療コンプライアンスが向上した陽圧呼吸装置としてその初期治療においても使用が広がりつつある。

急性心不全の初期治療において重要なことは、発症後できるだけ速やかに酸素化の悪化を防ぎ、心拍出量低下・心内圧上昇を改善させて心筋細胞の障害を防ぐ

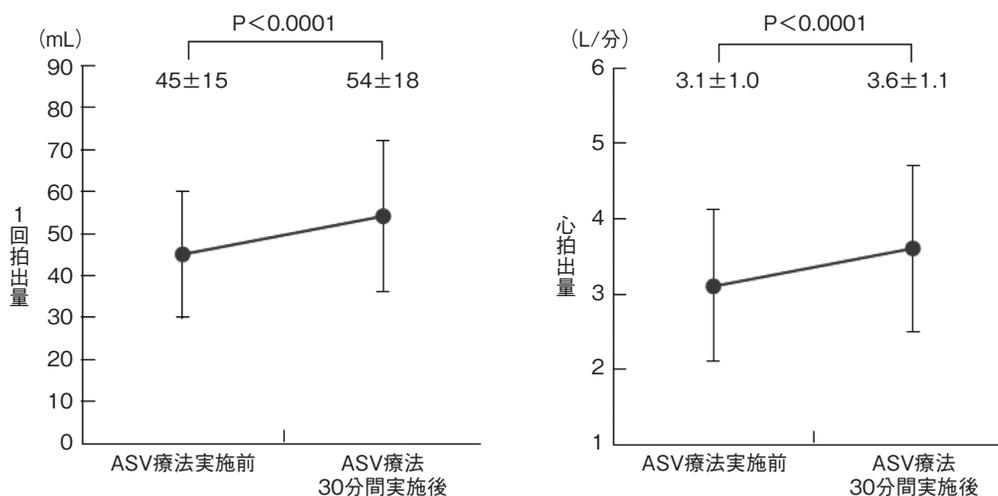
ことである。酸素化が急速に悪化し始めると数分で心内圧が上昇し、死に繋がることもある。そのため早期の陽圧呼吸の適用が求められるが、従来のNPPVでは設定が煩雑なことや患者の感覚として違和感が強いという欠点がある。それらの問題に対しASVでは、初期設定（呼气時気道陽圧EPAP 5cmH₂O、吸気時道陽圧IPAP 8 cmH₂O）で酸素を併用して使用を開始すれば約8割の患者が忍容性良く使用でき、心不全症状が改善したとの臨床データが複数の施設から報告されている^{1,2)}。また、救急処置室にASVを常設することにより気管挿管が著明に減少したとの報告も見られる³⁾。しかしながら、ASVは高濃度の酸素供給が維持できないため動脈血酸素飽和度を90%以上に保持できない場合は従来のNPPVまたは気管挿管に移行する必要もある。

Ⅳ. 慢性心不全に対する効果

ASVによる心不全の慢性期治療においては、心機能改善、自律神経活性安定化、不整脈の改善、運動耐容能の向上などが報告されている。

1. 心機能に対する効果

Harukiら⁴⁾はASVの慢性心不全患者に対する急性効果と慢性効果について報告しており、慢性心不全患者30例に対してASVを30分間装着し、前後の心エコーデータを用いて急性効果を調べた。心拍数、収縮期血圧、拡張期血圧は有意に低下、心エコーデータから求めた1回拍出量と心拍出量はともに有意に増加した（図5）。後負荷指標の全身動脈コンプライアンスと



(Haruki N, et al. Eur J Heart Fail 2011 ; 13 : 1140-6.)

図5 慢性心不全患者におけるASVの急性効果

表2 慢性心不全患者における6カ月間のASV療法による慢性効果

	ASV療法群 (n=15)			通常療法群 (n=11)		
	ベースライン時	フォローアップ時	P値	ベースライン時	フォローアップ時	P値
E/e'	27.1 ± 16.1	16.3 ± 8.7	0.0075	27.2 ± 10.0	25.8 ± 16.6	NS
左室拡張末期容積 (mL)	169 ± 66	129 ± 61	<0.0001	171 ± 60	158 ± 73	NS
左室収縮末期容積 (mL)	122 ± 63	79 ± 60	<0.0001	117 ± 58	106 ± 71	NS
左室駆出率 (%)	30 ± 11	43 ± 14	0.0001	33 ± 11	38 ± 13	NS
最大左房容積 (mL)	113 ± 54	85 ± 61	0.0006	100 ± 36	95 ± 50	NS
最小左房容積 (mL)	70 ± 56	50 ± 49	0.0111	61 ± 31	60 ± 46	NS

(Haruki N, et al. Eur J Heart Fail 2011 ; 13 : 1140-6.)

全身血管抵抗もともに有意な改善が認められた。また、心拡張機能の指標である左室流入血流速度・僧帽弁輪移動速度の比 (E/e') と ASV の効果には関連があることも示された。さらに慢性効果に関しては、平均 24 週の ASV 使用によって、左室・左房の拡大が改善し心収縮能の指標である左室駆出率や心拡張能の指標である E/e' がそれぞれ改善したことが示された (表 2)。他にも、心不全慢性期の ASV 使用により血中 BNP 値や左室駆出率改善を示す臨床データが複数の施設から報告されている^{5,6)}。また、拡張型心筋症の患者の冠血流量を ASV 装着前後で比較した報告では、ASV によって冠血流量が減少、すなわち冠血流予備能が改善することが見出され、これは心筋酸素需要を減少させている可能性がある⁹⁾と結論されている。

2. 自律神経に対する効果

陽圧呼吸は心不全患者における異常な自律神経活性

を安定化させることが知られている。ASV を慢性心不全患者に 1 カ月装着することによって交感神経活性の指標となる血中 metadrenaline が 15.4% 減少することが示されている¹⁰⁾。

また著者らの施設において、慢性心不全患者に ASV を 20 分装着し血中 adrenaline と noradrenaline 濃度を測定したところ、いずれにおいても有意な低下が認められ、ASV の交感神経活性に対する抑制作用が確認された (図 6)⁸⁾。

3. 不整脈に対する効果

複数の施設から、ASV により慢性心不全患者の心室頻拍の頻度が減少したり心房細動が洞調律に復帰するという症例提示が研究会レベルで報告されている。また、心房細動に対するカテーテルアブレーション後に ASV を使用すると、アブレーション後数日以内の心房細動再発を抑制するというデータが報告されている¹¹⁾。

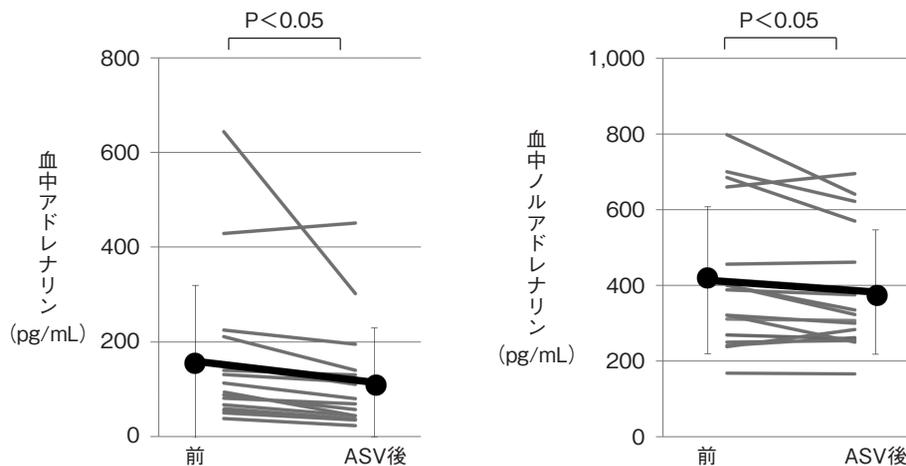


図6 ASVの交感神経抑制効果

AutoSet CSを20分装着後に評価

患者背景：NYHA II～IV、BNP 265 ± 181 pg/mL、LVEF $38\% \pm 25\%$

ASVなどの陽圧呼吸療法は心負荷を取るとともに自律神経活性を安定化させる。そのため、理論上はリエントリーや自動能亢進による不整脈も制御する可能性がある。

4. 運動耐容能に対する効果

慢性心不全患者105人に対してASVを平均6.7カ月間の使用したところ、嫌気性代謝閾値、最高酸素摂取量がそれぞれ15.5%、12.3%改善したとの報告がある¹²⁾。これらの改善率は両心室ペースング療法による改善¹³⁾を上回るものであり、ASVが非侵襲的である点を考慮すると特筆すべきものである。この報告において最高酸素摂取量はASVによって0.54METs増加した。心疾患患者において1METsの改善が死亡率を12%減少させる¹⁴⁾ことを考慮すると、ASVによる運動耐容能の改善は患者の予後改善にかなり寄与する可能性が考えられる。

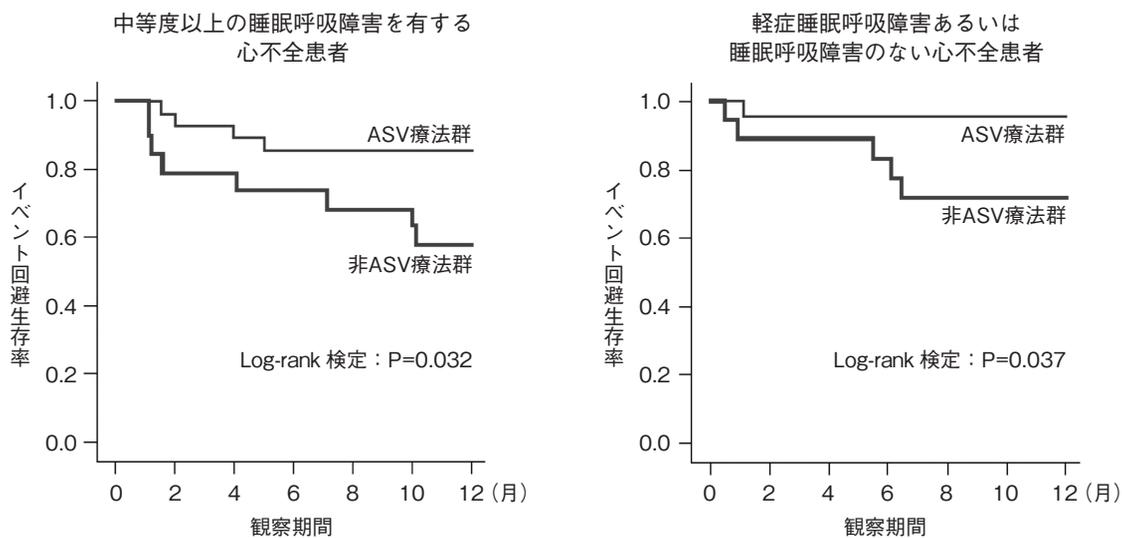
5. 腎障害に対する効果

近年、心不全における腎機能障害が心疾患の予後に関連することがわかり、腎機能の保持が心不全治療の重要なテーマの一つになっている。慢性心不全における腎機能障害は、腎血流障害と静脈圧上昇に起因する糸球体内圧上昇と、炎症に伴うサイトカインの増加が原因であると考えられている。慢性心不全患者に12カ月間ASVを使用した検討では、推算糸球体濾過量(eGFR)

が44.2から48.2 [mL/min/1.73m²]へと9.0%改善し、この改善は心収縮能の指標である左室駆出率と炎症の指標である高感度CRPの改善率が高いほど著明であることが示されている¹⁵⁾。このASVによる腎機能の改善には、血行動態改善と炎症反応に対する抑制が関与している可能性が考えられている。

6. 生命予後の検討

Koyamaらは、ASVが睡眠呼吸障害の程度にかかわらず慢性心不全の予後を改善するとことを報告している¹⁶⁾。ASVを開始する6カ月前までに入院歴のある88例の慢性心不全患者(NYHA分類II～III度、左室駆出率<55%)を対象に12カ月間観察し、睡眠呼吸障害の重症度により2群に分けてASV療法の有効性を比較した。睡眠呼吸障害が中等症以上のグループ(無呼吸・低呼吸指数(AHI)が20回/時以上、47例)ではASV療法群が28例、非ASV療法群が19例であり、睡眠呼吸障害が軽症あるいは睡眠呼吸障害のないグループ(AHIが20回/時未満、41例)ではそれぞれに23例、18例だった。その結果、主要評価項目(死亡と心不全入院)のKaplan-Meier曲線を見ると、いずれのグループでもASV療法群の方がイベント回避生存率は有意に高かった(図7)。以上より、ASVは睡眠呼吸障害の重症度と無関係に心不全患者の予後を改善する可能性があると考えられる。



(Koyama T, et al. Circ J 2011 ; 75 : 710-2.)

図7 ASVによる慢性心不全患者の予後改善効果

V. 今後の展望

ASVは心不全治療において急速に使用が拡大している。最近、本邦におけるASVによる心不全治療の実施状況を把握することを目的に、16施設で後ろ向きの観察研究(SAVIOR-R)が実施された¹⁷⁾。その結果、ASVは心不全患者に対して睡眠時呼吸障害の重症度にかかわらず心機能(左室駆出率)や心不全症状(NYHA分類)を改善し得る新たな非薬物療法となる可能性が示唆された。しかしながら、これら後ろ向き研究では心不全に対する効果が認められてきているものの、無作為化対照試験はこれまで実施されていない。現在、海外においては $AHI \geq 15$ 、NYHA分類Ⅱ度以上かつ左室駆出率が40%未満の慢性心不全症例に対し、ASVの効果を前向きに検討する多施設無作為化臨床試験(Serve-HF)が進行中である。また、本邦においても心機能が低下した有症状の慢性心不全患者を対象に前向き無作為化臨床試験(SAVIOR-C)が進行中である。

ASVは慢性心不全治療において、多くの場合、夜間睡眠時に使用されているが、コンプライアンスが悪く夜間に装着できない場合も多い。ASVは日中の短時間使用でも心機能や予後に対する効果があるとの報告もあり¹⁸⁾、日中の短時間使用から始めることがASV導入および継続率向上に繋がるのが予想され実際にそのような使用も広がりつつある。

慢性心不全の治療薬としてACE阻害薬と β 遮断薬

が導入され、その予後は飛躍的に向上したが、今なお重症例の予後は不良であり、薬物治療の有効性に限界が示唆される今日、ASVの心不全に対する非薬物療法としての期待は大きい。

まとめ

ASVの特性および心不全に対する有用性について概説した。今後さらなるエビデンスの構築による臨床的有用性の確立が望まれる。

本稿の全ての著者には規定されたCOIはない。

参考文献

- 1) 齊藤伸介, 白石浩一: 当院における急性心不全患者に対するASV(Adaptive Servo Ventilator)の治療成績. 日心臓病会誌. 2010; 5: 433.
- 2) Honda Y, Miyamoto T, Sasaki S: Clinical Experience of Adaptive-Servo Ventilation as Non-Invasive Positive Pressure Ventilation for Acute Heart Failure: What Patient is Effective? J Cardiac Fail. 2011; 19: 146.
- 3) Taguchi T, Adachi H, Nagasaka T, et al: Can acute use of adaptive servo-ventilation in ER avoid tracheal intubation in patients with congestive heart failure? Circ J. 2010; 75: 1425.
- 4) Haruki N, Takeuchi M, Kaku K, et al: Comparison of acute and chronic impact of adaptive servo-ventilation on left chamber geometry and function in patients with chronic heart failure. Eur J Heart Fail. 2011; 13: 1140-6.
- 5) Takama N, Kurabayashi M: Effectiveness of adaptive servo-ventilation for treating heart failure regardless of

- the severity of sleep-disordered breathing. *Circ J.* 2011 ; 75 : 1164-9.
- 6) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al : Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ J.* 2011 ; 75 : 710-2.
 - 7) Philippe C, Stoïca-Herman M, Drouot X, et al : Compliance with and effectiveness of adaptive servo ventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart.* 2006 ; 92 : 337-42.
 - 8) Ise T, Yagi S, Iwase T, et al : Acute Hemodynamic Effects of Adaptive Servo-Ventilation in Patients with Chronic Left Heart Failure. *Circulation.* 2012 ; 126 : A10597.
 - 9) Higashi H, Saito M, Okayama H, et al : Acute effects of adaptive servo ventilation on hemodynamics, coronary flow, and flow reserve in a patient with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2012 ; 28 : 611.
 - 10) Pepperell JC, Maskell NA, Jones OR, et al : A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 ; 168 : 1109-14.
 - 11) 中村啓二郎, 熊谷浩司, 中谷洋介ほか : 心房細動のカテーテルアブレーション治療における Adaptive-servo ventilation の急性効果. *日心臓病会誌.* 2012 ; 7 (Supple. I) : 334.
 - 12) Oldenburg O, Bitter T, Lehmann R, et al : Adaptive servo ventilation improves cardiac function and respiratory stability. *Clin Res Cardiol.* 2011 ; 100 : 107-15.
 - 13) Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al : C Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 1845-53.
 - 14) Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al : Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002 ; 346 : 793-801.
 - 15) Koyama T, Watanabe H, Terada S, et al : Adaptive servo-ventilation improves renal function in patients with heart failure. *Respir Med.* 2011 ; 105 : 1946-53.
 - 16) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al : Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ J.* 2011 ; 75 : 710-2.
 - 17) Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al : Adaptive Servo Ventilation Improved Symptoms and Cardiac Function in Patients with Chronic Heart Failure Regardless of Accompanying Sleep Disordered Breathing. *Circ J.* 2012 ; 76 : 204.
 - 18) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, et al : Effect of short-duration adaptive servo-ventilation therapy on cardiac function in patients with heart failure. *Circ J.* 2012 ; 76 : 2606-13.