

慢性心不全における非薬物療法の展開とその機械的意味

Non-Pharmacological Supports on the Failing Heart: Recent Advances and Their Mechanical Implications

木原 康樹*
Yasuki KIHARA, MD, FJCC*

広島大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学

要約

慢性心不全の病態解明が進み、交感神経系やレニン・アンジオテンシン系を中心にそれらに対する薬物治療は格段の進歩を示した。しかしながら患者の予後は未だに不良であり、心不全患者数が急増している現代において、従来の薬物療法を補完する多面的な対応が求められている。補助循環、心室再同期療法、持続陽圧呼吸などが提示した臨床成果の中に、元来心臓が有する機械的・物理的特性に適合したこれら非薬物的治療法の利点を読み取ることができる。複雑な心不全に対して多角的・統合的な治療戦略を考えてゆくにあたり、その骨子を概括する。

<Keywords> 慢性心不全
非薬物療法
補助循環

心室再同期療法
持続陽圧呼吸

J Cardiol Jpn Ed 2011; 6: 196 – 203

慢性心不全に対する薬物療法の到達点

1997年 Braunwaldは Shattuck レクチャーにおいて、急性心筋梗塞の治療戦略をほぼ確立した20世紀循環器学を讃えつつ一方で、21世紀においては「脳卒中を免れた左室肥大患者の心房細動と、急性期不整脈死を免れた心筋梗塞患者の心不全」が次なる課題として我々の前に立ちはだかるであろうと予言した¹⁾。幾分比喩的な言い回しではあるが、先進国が一様に高齢化社会を迎えるこの時代に、慢性心不全に対して根本的な治療手段を持たない現実を鋭く看破した発言であった。事実北米における心不全患者は520万人で年間55万人ずつ増加を続けているといわれ²⁾、Braunwaldの予言が現実のものとなっている。心不全（心筋損傷にともなう循環傷害）の本質は一元的でなく、1) 心筋細胞の再生力欠如と形質変容、2) 送血ポンプたる心室の形状変化とその壁を形成する組織アーキテクチャーの病的変化、それに3) 心臓とカップルする血管系の動脈硬化・抵抗増大などが原因

としてあり³⁾、それらの因子が疾患・症例ごとに複雑に絡み合っている。1980年代後半から1990年代にかけてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系（RAAS）や交感神経系活性の慢性心不全における重要な役割が実験的、臨床的に解明された⁴⁻⁸⁾。それら神経体液性因子に対する薬物介入が、心負荷軽減作用とともに有用であり、心不全患者の予後改善に役立つことが示されたため、慢性心不全患者の治療は大きな進歩を遂げた⁹⁻¹⁵⁾。しかしながら図1に示されるV-HeFT I & IIの結果からも理解されるように¹¹⁾、薬物治療介入により生命予後の改善が得られたとはいえ、本質的な改善という観点からは未だほど遠い現実が窺える。残念ながらその後の20年間において、ACE阻害薬、アルドステロン拮抗薬やβ遮断薬を凌ぐ画期的な心不全治療薬は開発されていない。従って、心不全に対する薬物療法は必須であることに疑いはないが、その効果は限定的であると言わざるを得ない。

慢性心不全に対する力学的評価と機械的代償

心臓は管腔臓器である。それが周期的な電気活動に沿って収縮・弛緩という形状変化を繰り返すことにより、血液を

* 広島大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学
734-8551 広島市南区霞 1-2-3
E-mail: ykihara@hiroshima-u.ac.jp
2011年4月19日受付, 2011年4月19日受理

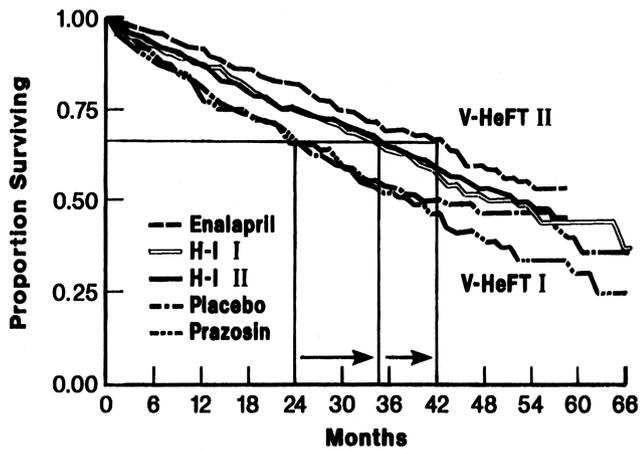


図1 中等度慢性心不全患者を対象としたV-HeFT IとV-HeFT IIの生命予後曲線。

ACE阻害薬enalaprilは予後を改善したが、その程度はかならずしも満足できるレベルではない。

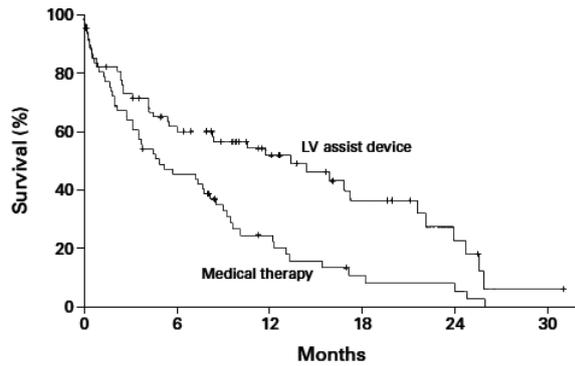
血管系に駆動し循環を形成する。ポンプという述語に喩えられ、その作用は熱力学や流体力学によって規定されている。1960年から80年代にかけてその物理学的特性が詳細に検討、記述されてきた。例えば管腔臓器として活動のインテグリティの重要性は、虚血性心疾患（冠動脈による局所心筋血流供給の相対的低下やその結果としての心筋壊死）において局所壁運動障害が心臓の外的仕事量を減少させることや左室拡張性を損なうことについて心臓力学特性から論じられた^{16,17}。また心室性期外収縮や心室ペースングなど、局所における心筋の興奮-収縮伝播の変化も同様に左室ポンプ機能総体に対して大きな負の影響をもたらすことが示された¹⁸。一方、その時代における力学的定量的評価法の進展にもかかわらず、「損なわれた心機能をどうしたら回復できるのか」については解答を見いだすことが困難であった。左室慢性負荷に対する「心筋肥大」が唯一代償を司る機序として提示されたが^{19,20}、機械的代償を獲得する反面、組織における神経体液性諸因子の活性化やその結果としての生化学的あるいは細胞内シグナリング的破綻といった過大な犠牲を払わざるを得ないことがその後の諸研究で明示された。臨床・疫学研究においても疾患に対応しようとする心臓の臓器としての挙動＝心肥大が適切な対応というよりむしろ誤った代償機転であり、個体の予後悪化因子であることが繰り返し確認された³。心筋のエネルギー消費を節約しながら収縮力を回復させる可能性がカルシウムセンシタイザ

と称される一連の陽性変力作用薬に求められた時期もあったが、それらの臨床試験結果は一様に期待に沿うものではなかった²¹。

一方、従来困難と考えられていた損なわれた心臓力学特性の回復が1990年代後半において2つの側面から報告された。一つは体外補助循環を受けた心移植待機患者の心臓が補助されている期間に機能改善を果たし、結果として体外補助循環を離脱したり心移植が不要になったりする症例が報告されたことであり、もう一つは心室内伝導遅延を有し心臓収縮の非同期性が顕著な患者に対して、左室側後壁から心室ペースングを行うことにより左室収縮の同期性を回復すると、慢性期には心収縮そのものの改善が示されたことである。

補助循環と心筋回復

末期心不全でありながら心臓移植の適応とならない患者に対して、薬物治療と補助人工心臓（VAD; ventricular assist device）とをランダム化して比較したREMATCH試験の結果は2001年に公表された²²。図2に示すごとく薬物治療群での1年生存率は高々22%であったが、補助循環の使用によりその予後は53%にまで改善しており不全心に対する機械的対応の優位性が明白であった。これらの背景には1990年代中期より、VADを慢性的に装着した患者の左室圧-容量曲線（LVPVR）が改善を示し²³、実際にVADから離脱に成功した患者が報告され²⁴、5年にわたる経過観察においても生存率が78%と高率であったことなどに基づいている²⁵。VADとりわけ左室脱血を行うLVADは、左室に対して薬物治療では達成できないレベルの顕著な前後負荷の軽減を行いつつ、臓器への血流維持を図るデバイスであるが、その結果左室肥大は縮小し、心室拡大（リモデリング）も軽減する。同時にベータ受容体反応や頻度-収縮応答が回復することが明らかにされ、その細胞内機序として筋小胞体カルシウム放出チャネルのリン酸化をはじめとするカルシウムサイクリングに関与する蛋白発現・機能の胎児型化が正常化すると報告されている²⁶。これらを総称してリバース・リモデリングと呼び、VAD装着後に自己心臓による循環回復を目指す考え方“bridge-to-recovery”が限定的ではあれ確立した²⁷。興味深いことに、LVAD装着患者の右室心筋では筋小胞体カルシウム放出チャネルのリン酸化改善とベータ受容体反応の改善は認められるものの頻度-収縮応答に変



No. AT Risk						
LV assist device	68	38	22	11	5	1
Medical therapy	61	27	11	4	3	0

図2 心臓移植の適応を外れた重症心不全患者を対象とした左室補助循環装置と内科的治療との比較予後曲線。内科的治療の劣勢が明らかである。

化がないことが報告されている(図3)²⁸⁾。このことは局所における機械的負荷(心筋ストレッチ)が神経体液性因子とは独立して収縮・弛緩動態を決定している部分があることを示唆している。

心室再同期療法(CRT)の展開

心室性期外収縮、とりわけ左脚ブロック型の興奮伝播はLVPVRに顕著な影響を及ぼし、左室仕事量のみならず拡張能を悪化させる¹⁸⁾。左脚ブロックを恒常的に有する患者では、早期に興奮する左室前壁領域は負荷が軽減し心筋酸素消費も減少するが、遅れて興奮する側壁領域では逆に過剰負荷が生じている²⁹⁾。大多数の左脚ブロック患者は左室機能不全を示すとともに左室拡大に伴って心室内興奮伝播遅延はさらに増悪する。この心室同期不全を是正するため1990年代後半に開発されたのがCRTである。CRTは左室収縮の再同期を実現したばかりでなく、臨床において左室収縮能・拡張能やエネルギー効率を改善することが示された³⁰⁾。さらには患者の運動耐容能や生命予後を長期的に改善することがMiracle, Care-HFといった大規模臨床試験で証明され(図4)^{31,32)}、同期不全を伴う左室収縮不全患者の治療方法として定着した。

心室同期不全の細胞内機序やCRTの効用機序を研究するためJohns Hopkins大学のグループは左脚ブロックを誘導した成犬に慢性頻脈ペーシングを施すことで同期不全モデルを作成した。同モデルから得た局所左室心筋における遺

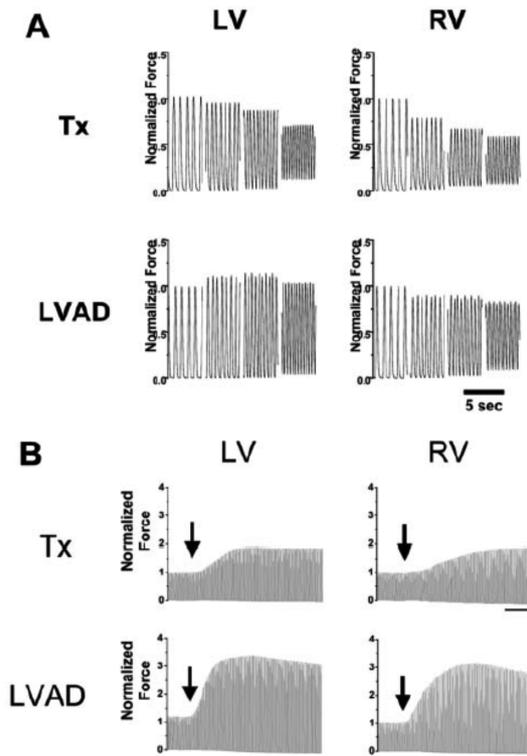
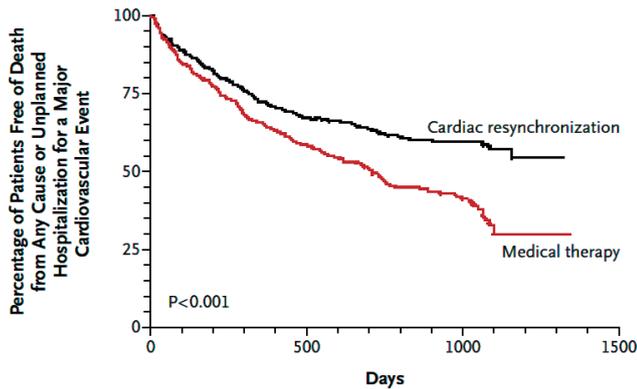


図3 心臓移植患者(Tx)と左室補助循環装置(LVAD)患者左室(LV)・右室(RV)心筋の頻度刺激応答(A)とカテコラミン刺激応答(B)。LVADでは両心室のカテコラミン刺激応答は改善しているが、右室の頻度刺激応答がみられない。

伝子発現を検討したところ、アポトーシス関連遺伝子は左室全域で一様に活性化されていたが、p38-MAP kinaseやTNF α など一部の遺伝子は前壁と側壁で異なる挙動を示すことが示唆された³³⁾。その後、同じモデルにおいて、犬遺伝子用44K(211×206マトリックス)マイクロアレイを用いてKEGG(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes)経路に登録された遺伝子群の発現状態を網羅的に検索すると、やはりMAP kinase系や細胞外マトリックス系の遺伝子を中心に多数遺伝子発現が前壁と側壁で相反する抑制・活性を示していることが確認された(図5a)。CRTにより同モデルに介入すると、左室機能改善がわずかに認められる段階においても、これら局所遺伝子挙動の不均一性が是正されることが示された(図5b)³⁴⁾。その結果としてCRTは、同期不全モデルにおいて前壁と側壁間で顕著であった活動電位やカルシウムトランジェント持続時間差を改善し、左室全体の収縮弛緩特性を改善するとともにearly after-



No. at Risk						
Cardiac resynchronization	409	323	273	166	68	7
Medical therapy	404	292	232	118	48	3

図4 心室非同期の証明された重症心不全患者を対象とした再同期療法と内科的治療との比較予後曲線 (Care-CHF)。

depolarizationなどの不整脈素因を抑制していると推測されている³⁵⁾。これら一連の研究成果は、左室運動形態や応力関係が、その局所領域の蛋白発現や機能を直接遺伝子レベルで決定していることを示唆している。心室のインテグリティが局所機械的負荷の総和としてあることの重要性を、臨床を診る者たちへ再度投げかける成果と考える。

睡眠時無呼吸への呼吸器介入

慢性心不全患者に呼吸障害が合併する頻度が高いことは以前よりよく知られており、チェイン・ストークス呼吸を呈するものは心不全患者の40%に達するとの報告もある³⁶⁾。幾つかの小規模研究では、それら呼吸障害が心不全患者予後を増悪させる可能性も示唆されている。慢性心不全にチェイン・ストークス呼吸など中枢性呼吸障害が合併する理由は必ずしも明白ではない。さまざまな研究の結果を総合すると、中枢における二酸化炭素化学受容器の過剰反応や閾値不安定化、肺うっ血に伴う過換気、それに循環時間の遷延による中枢-末梢応答の解離などの因子が絡み合っていることが想像される³⁷⁾。心不全患者の多くは二酸化炭素化学受容器の閾値低下を有しており、睡眠は呼吸ドライブ抑制を促すためそれをより顕在化させる。一方、睡眠中の呼吸停止は血中酸素分圧を急速に低下させるため、心機能に更なる悪影響を与えるのみならず強力な交感神経活性を惹起する。結果として心拍数や後負荷の増大がもたらされるとともに、患者は繰り返し覚醒モードに復し、熟睡感を獲得することがで

きない。覚醒時においても、不眠、抑うつ気分、易疲労感、慢性的交感神経活動持続により患者はさらに苦しめられる。無呼吸後の過換気は呼吸筋の酸素消費を増大させ、呼吸筋疲労、息苦しさの増大も合併する。

CHF-HOT研究グループは中枢性無呼吸を合併した慢性心不全患者51名を2群に分け在宅酸素療法 (HOT) 52週間の効果を検討した。両群間に予後や心事故に関する差異は認められなかったものの、HOT群では末梢動脈血中二酸化炭素分圧の低下が示され、それは患者の自覚症状、左室機能、運動耐容能、無酸素・低酸素指標 (AHI; apnea-hypoxia index) の改善を伴っていた³⁸⁾。HOTにより慢性心不全患者の化学受容体反応の改善が得られることを示唆した最初の研究と思われる。一方、呼吸補助装置の進歩により、非挿管経鼻的に持続的陽圧呼吸を施行し、気道の閉塞や末梢肺胞のコラプスを抑制し急性期心不全患者の呼吸管理を行う技術が進歩してきたため、それを慢性期心不全患者の非薬物治療手段として応用しようとする試みが1990年代末より始められた。トロント大学の睡眠センターでNYHAIIIの比較的重症な66名の心不全患者を対象に行われた持続陽圧呼吸器 (CPAP) によるランダム化比較試験は2000年に公表されたが、中枢性無呼吸の合併がある患者群において平均2.2年間のCPAP介入は患者の左室機能を改善し、心臓移植のない生存率を60%と著明に向上させることが報告された³⁹⁾。この結果を受けて、同じトロント大学のグループを中心に、慢性心不全に対するCPAP治療の長期成績をみるCANPAP試験が企画された。2005年にN Engl J Med誌に公表された結果によると、CPAP群では夜間脱酸素化レベル、血中カテコラミン、6分間歩行距離、左室駆出率のいずれにおいてもCPAP非使用群に対して有意に改善が示されたが、心臓移植のない生存率については5年間の観察期間で差異を示すことができなかった (図6)⁴⁰⁾。期待に沿わないCANPAPの成績ではあったが、後付け解析では、CPAPに早期から反応を示した者 (AHIが15/h以下に改善) と無反応者にCPAP使用群を2分してみたところ、反応者では67%の生存率改善が示されたのに対して無反応者ではCPAP非使用群と同等な予後であり、CPAP群が一樣なグループで形成されてはならず、CPAPのみでは血行動態の改善が得られない患者群が混在していた可能性が示唆されている⁴¹⁾。

もうひとつのCPAPの問題点はこの呼吸補助装置の慢性

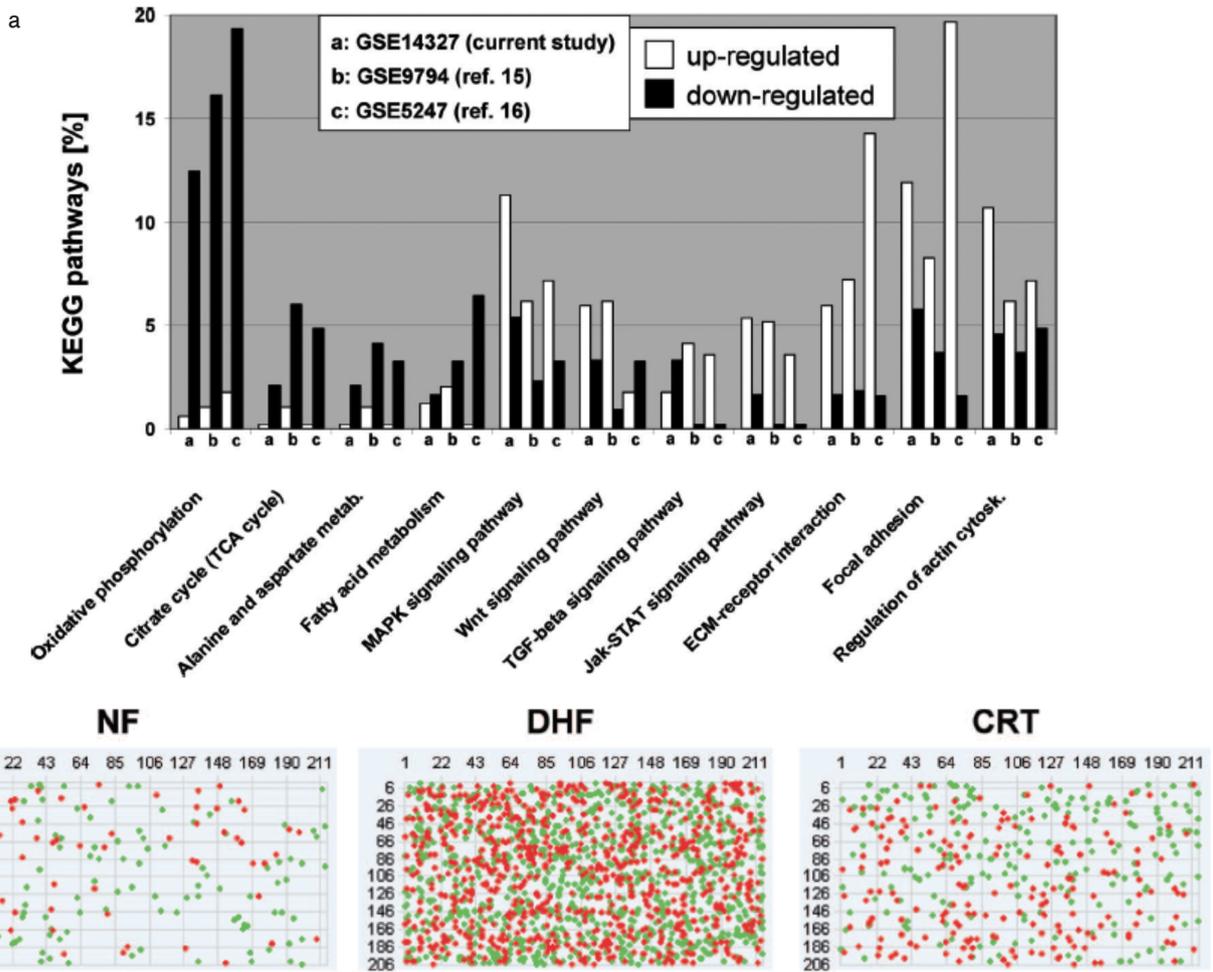
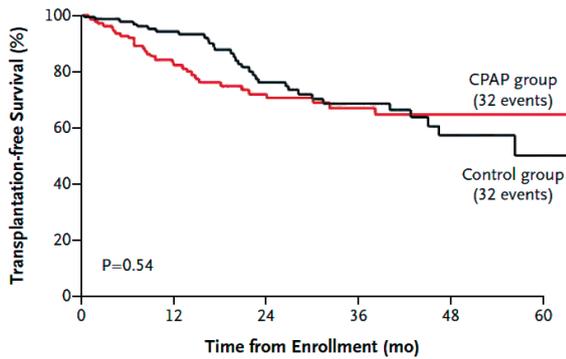


図5 心室非同期心不全モデルにおける局所心筋遺伝子群発現.

a: 心室非同期心不全動物モデルにおける左室前壁と後壁における遺伝子群の転写発現様式. 局所ごとに発現型が著しく異なっている.
 b: 同モデルにおける左室前壁と後壁で逆転した転写様式を示した遺伝子数. 心不全(DHF)でその個数は著明に増加しているが、ペーシング再同期(CRT)を加えると減少し遺伝子発現形式の均一化が示唆される.

期忍容性が必ずしも高くはないことである. この問題を解消するために、患者の呼吸パターンを学習し、それに適合した呼吸補助を非定期・随時実施できるサーボ機能を有する陽圧呼吸器(ASV; adaptive servo ventilation)が開発・実用化された. KasaiらJASV研究グループは、中枢性無呼吸があり、左室駆出率が50%以下、NYHA分類II度以上の慢性心不全患者31名を対象として無作為にCPAP群とASV群に割り付け、3カ月間観察を行った⁴²⁾. AHIは両群で改善を認めたが、急性期にCPAP群は38.6/hから9.6/hであったのに対してASVでは4.7/hにまで低下した. また3

カ月目ではCPAP群では15.4/hへと再上昇し長期忍容性が良好とはいえないことが示唆された. 一方、ASV群では1.9/hへと更なる抑制が示された(図7). 左室駆出率はCPAP群では1.9%増とベースラインと有意差を示されなかったが、ASV群では9.1%改善し、両群を通して左室駆出率の改善度は装置の夜間使用時間の総和と正の相関関係を示した. 即ち、CPAPに忍容性を示した一部の患者では心機能が確かに改善したが、大多数のCPAP使用患者では忍容性が十分とはいえず、長期使用が困難で治療効果を挙げるに至っていないことが明らかにされた. このような研究結果は、



No. at Risk	
CPAP group	128 104 79 59 49 42 33 24 20 12 6
Control group	130 117 96 79 59 46 37 27 19 12 4

図6 CANPAP 研究における持続陽圧呼吸 (CPAP) 介入心不全患者群と非介入群との予後・心臓移植回避率曲線。

CPAPもASVも血行力学的観点と理論的治療効果においては、大きな差異は認められないものの、慢性治療介入の手段としてはASVの方がより使用者にとって身近で扱いやすい装置であることを示している。Koyamaらは最近の研究において、6週間のASVの使用は慢性心不全患者の左室駆出率を改善するばかりでなく、hs-CRPやBNP値を改善することを示し、hs-CRPの改善度と左室駆出率改善度が相関すると報告している⁴³⁾。また12カ月の追跡により、ASV使用群が非使用群よりも心不全による死亡・入院を半減させることや、その改善度は呼吸障害の程度によらないことも報告している⁴⁴⁾。Haradaらは中枢性無呼吸を有する慢性心不全患者の骨格筋において節後遠位交感神経活性を30分間の短期ASV使用前後に記録した。その結果、交感神経節後インパルスはASV使用中と使用後において有意に抑制され、その程度は呼吸頻度の低下や呼吸サイクルの抑制と相関した⁴⁵⁾。

以上の様々な研究報告を概括すると、中枢性無呼吸を中心とする呼吸障害が従来気づかれなかった作用機序をもって心不全の増悪に関与していたことは疑いようがない。IT技術の進歩により、それに対して介入を行うことのできる機械的手段を今日われわれは手に入れつつある。呼吸障害への機械的補助は、胸腔内圧を介して心臓の前後負荷を軽減し、交感神経活性を遮断し、疲労した呼吸筋の回復を促すと想像される。さらにはそれらが、心機能そのものや不整脈、あるいは患者のQOL・精神的側面にも広く作用することが期待される。未だ証明はされていないが、それらの機械的補助を強力に遂行すれば、VADやCRTなどの循環補助の

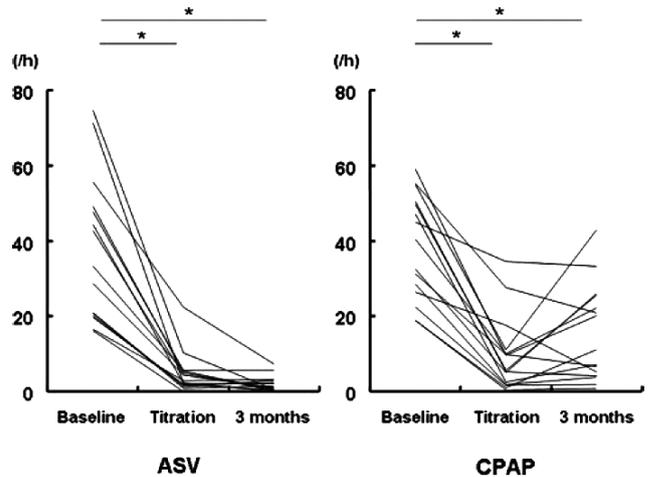


図7 慢性心不全患者に対するASV(adaptive servo-ventilation)と持続陽圧呼吸(CPAP)との比較。

CPAP群では3カ月目にAHI(apnea-hyoxia index)の再上昇傾向が示される。

効果を相乗的に高めることが可能であるかもしれない。また、呼吸障害のない心不全患者においてもその効果を見いだすことが可能であるかもしれないと想像する。現在、本邦の慢性心不全患者を対象としたASV慢性使用効果を検討する多施設前向き試験SAVIOR-Cが開始されようとしている。

まとめ

慢性心不全患者の治療や予後は、最近20年間の神経体液性因子の関与に関する多くの知識の集積・進歩により大いに改善されるものと期待されていた。しかしながら、そこには未だ十分乗り越えられていない様々な障害が控えている。患者が爆発的に増加しつつある現在、抗神経体液性因子を中心とした薬物療法にも一定の限界が示唆される。それを補完する手段として元来心臓自体がもつ機械的・物理的特性への関心が再び高まっている。本小論では、循環に対する機械的補助や収縮の同期性回復、あるいは呼吸様式是正の可能性などに触れた。しかし、それらをより統合した形で提供するものとして、心臓リハビリテーションや和温療法、あるいはそれらの進化形がありうることを念頭に置く必要がある。複雑な心不全に対処するには、われわれも多角的にして統合的であらねばならないと考えている。

文献

- 1) Braunwald E. Shattuck lecture--cardiovascular medicine at

- the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
- 2) Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenland K, Haase N, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lloyd-Jones D, McDermott M, Meigs J, Moy C, Nichol G, O'Donnell CJ, Roger V, Rumsfeld J, Sorlie P, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smolter S, Hong Y; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007; 115: e69-171.
 - 3) Katz AM. Cardiomyopathy of overload. A major determinant of prognosis in congestive heart failure. *N Engl J Med* 1990; 322: 100-110.
 - 4) Schunkert H, Ingelfinger JR, Dzau VJ. Evolving concepts of the intrarenal renin-angiotensin system in health and disease: contributions of molecular biology. *Ren Physiol Biochem* 1991; 14: 146-154.
 - 5) Dzau VJ. Local expression and pathophysiological role of renin-angiotensin in the blood vessels and heart. *Basic Res Cardiol* 1993; 88: 1-14.
 - 6) Magy L, Vincent F, Faure S, Messerli FH, Wang JG, Achard JM, Fournier A. The renin-angiotensin systems: evolving pharmacological perspectives for cerebroprotection. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 3275-3291.
 - 7) Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747-803.
 - 8) Iwanaga Y, Kihara Y, Inagaki K, Onozawa Y, Yoneda T, Kataoka K, Sasayama S. Differential effects of angiotensin II versus endothelin-1 inhibitions in hypertrophic left ventricular myocardium during transition to heart failure. *Circulation* 2001; 104: 606-612.
 - 9) Cohn JN. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *Eur Heart J* 1988; 9 (Suppl A): 171-173.
 - 10) Cohn JN. Lessons from V-HeFT: questions for V-HeFT II and the future therapy of heart failure. *Herz* 1991; Sep;16 Spec No 1: 267-271.
 - 11) Ziesche S, Cobb FR, Cohn JN, Johnson G, Tristani F. Hydralazine and isosorbide dinitrate combination improves exercise tolerance in heart failure. Results from V-HeFT I and V-HeFT II. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87(6 Suppl): VI56-64.
 - 12) Swedberg K, Kjeksus J. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure: results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *Am J Cardiol* 1988; 62: 60A-66A.
 - 13) Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, Martinez FA, Dickstein K, Camm AJ, Konstam MA, Riegger G, Klingner GH, Neaton J, Sharma D, Thiyagarajan B. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: randomised trial--the Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet* 2000; 355: 1582-1587.
 - 14) Maggioni AP, Anand I, Gottlieb SO, Latini R, Tognoni G, Cohn JN; Val-HeFT Investigators (Valsartan Heart Failure Trial). Effects of valsartan on morbidity and mortality in patients with heart failure not receiving angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1414-1421.
 - 15) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Palensky J, Wittes J. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure: Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 3341: 709-717.
 - 16) Serizawa T, Carabello BA, Grossman W. Effect of pacing-induced ischemia on left ventricular diastolic pressure-volume relations in dogs with coronary stenoses. *Circ Res* 1980; 46: 430-439.
 - 17) Sasayama S, Nonogi H, Miyazaki S, Sakurai T, Kawai C, Eiho S, Kuwahara M. Changes in diastolic properties of the regional myocardium during pacing-induced ischemia in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 599-606.
 - 18) Sasayama S, Zhang WN, Kihara Y, Ohyagi A, Lee JD, Osakada G, Kawai C. Dynamic changes in left ventricular regional wall thickness during premature ventricular contraction in conscious dogs. *Int J Cardiol* 1986; 10: 263-275.
 - 19) Lee JD, Sasayama S, Kihara Y, Ohyagi A, Fujisawa A, Yui Y, Kawai C. Adaptations of the left ventricle to chronic volume overload induced by mitral regurgitation in conscious dogs. *Heart Vessels* 1985; 1: 9-15.
 - 20) Kihara Y, Sasayama S, Miyazaki S, Onodera T, Susawa T, Nakamura Y, Fujiwara H, Kawai C. Role of the left atrium in adaptation of the heart to chronic mitral regurgitation in conscious dogs. *Circ Res* 1988; 62: 543-553.
 - 21) Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, Ivanhoe RJ, DiBianco R, Zeldis SM, Hendrix GH, Bommer WJ, Elkayam U, Kukin ML, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475.
 - 22) Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, Heitjan DF, Stevenson LW, Dembitsky W, Long JW, Ascheim DD, Tierney AR, Levitan RG, Watson JT, Meier P, Ronan NS, Shapiro PA, Lazar RM, Miller LW, Gupta L, Frazier OH, Desvigne-Nickens P, Oz MC, Poirier VL; Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443.
 - 23) Levin HR, Oz MC, Chen JM, Packer M, Rose EA, Burkhoff D. Reversal of chronic ventricular dilation in patients with end-stage cardiomyopathy by prolonged mechanical unloading. *Circulation* 1995; 91: 2717-2720.
 - 24) Müller J, Wallukat G, Weng YG, Dandel M, Spiegelsberger S, Semrau S, Brandes K, Theodoridis V, Loebe M, Meyer R, Hetzer R. Weaning from mechanical cardiac support in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circulation* 1995; 91: 2717-2720.

- tion 1997; 96: 542-549.
- 25) Dandel M, Weng Y, Siniawski H, Potapov E, Lehmkühl HB, Hetzer R. Long-term results in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy after weaning from left ventricular assist devices. *Circulation* 2005; 112: 137-45.
 - 26) Mancini D, Burkhoff D. Mechanical device-based methods of managing and treating heart failure. *Circulation* 2005; 112: 438-448.
 - 27) Mann DL, Willerson JT. Left ventricular assist devices and the failing heart: a bridge to recovery, a permanent assist device, or a bridge too far? *Circulation* 1998; 98: 2367-2369.
 - 28) Barbone A, Holmes JW, Heerdt PM, The' AH, Naka Y, Joshi N, Daines M, Marks AR, Oz MC, Burkhoff D. Comparison of right and left ventricular responses to left ventricular assist device support in patients with severe heart failure: a primary role of mechanical unloading underlying reverse remodeling. *Circulation* 2001; 104: 670-675.
 - 29) Vernooij K, Verbeek XA, Peschar M, Crijns HJ, Arts T, Cornelussen RN, Prinzen FW. Left bundle branch block induces ventricular remodeling and functional septal hypoperfusion. *Eur Heart J* 2005; 26: 91-98.
 - 30) Kass DA, Chen CH, Curry C, Talbot M, Berger R, Fetcs B, Nevo E. Improved left ventricular mechanics from acute VDD pacing in patients with dilated cardiomyopathy and ventricular conduction delay. *Circulation* 1999; 99: 1567-1573.
 - 31) St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, Smith AL, DeLurgio DB, Leon AR, Loh E, Kocovic DZ, Fisher WG, Ellestad M, Messenger J, Kruger K, Hilpisch KE, Hill MR; Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-1990.
 - 32) Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, Freemantle N, Gras D, Kappenberger L, Tavazzi L; Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-1549.
 - 33) Chakir K, Daya SK, Tunin RS, Helm RH, Byrne MJ, Dimaano VL, Lardo AC, Abraham TP, Tomaselli GF, Kass DA. Reversal of global apoptosis and regional stress kinase activation by cardiac resynchronization. *Circulation* 2008; 117: 1369-1377.
 - 34) Barth AS, Aiba T, Halperin V, DiSilvestre D, Chakir K, Colantuoni C, Tunin RS, Dimaano VL, Yu W, Abraham TP, Kass DA, Tomaselli GF. Cardiac resynchronization therapy corrects dyssynchrony-induced regional gene expression changes on a genomic level. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 371-378.
 - 35) Aiba T, Hesketh GG, Barth AS, Liu T, Daya S, Chakir K, Dimaano VL, Abraham TP, O' Rourke B, Akar FG, Kass DA, Tomaselli GF. Electrophysiological consequences of dyssynchronous heart failure and its restoration by resynchronization therapy. *Circulation* 2009; 119: 1220-1230.
 - 36) Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, Giannuzzi P. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-1440.
 - 37) Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail* 1996; 2: 223-240.
 - 38) Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, Matsumori A, Asanoi H, Momomura S, Seino Y, Ueshima K; CHF-HOT Study Group. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 1255-1262.
 - 39) Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-66.
 - 40) Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033.
 - 41) Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD; CANPAP Investigators. 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). *Circulation* 2007; 115: 3173-3180.
 - 42) Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, Yamaguchi T, Yamashina A, Momomura SI; JASV Investigators. 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; 3:140-148.
 - 43) Koyama T, Watanabe H, Kobukai Y, Makabe S, Munehisu Y, Iino K, Kosaka T, Ito H. Beneficial effects of adaptive servo ventilation in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2010; 74: 2118-2124.
 - 44) Koyama T, Watanabe H, Igarashi G, Terada S, Makabe S, Ito H. Short-term prognosis of adaptive servo-ventilation therapy in patients with heart failure. *Circ J* 2011; 75: 710-712.
 - 45) Harada D, Joho S, Oda Y, Hirai T, Asanoi H, Inoue H. Short term effect of adaptive servo-ventilation on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Auton Neurosci* 2011; 161: 95-102.