

# 第 80 回日本循環器学会学術集会 ファイアサイドセミナー 5

日時：2016 年 3 月 18 日 (金) 18:10 ~ 19:10

会場：第 6 会場 仙台国際センター会議棟 3F「白樺 1」

共催：第 80 回日本循環器学会学術集会 / フクダ電子株式会社  
フクダライフテック株式会社 / レスメド株式会社

## Adaptive Servo Ventilation and Heart Failure, what's next after SERVE-HF



座長

**加藤 雅彦** 先生

鳥取大学医学部 統合内科医学講座  
病態情報内科学分野  
准教授・医学博士



演者

**Thibaud DAMY** 先生

Henri Mondor University Hospital,  
Creteil, France

### はじめに

ASV (adaptive servo ventilation) は心不全病態を改善し、予後の改善にもつながると期待されていた。ところが多施設ランダム化比較試験「SERVE-HF」では、ASV 導入によって左室収縮能が低下した心不全患者の予後が悪化する結果が得られ、心不全診療に携わる医師・

メディカルスタッフに大きな衝撃を与えた。本セミナーでは、SERVE-HF 試験に実際に参加された DAMY 先生をお招きし、SERVE-HF で注目すべきポイント、さらにフランス国内で実施されている心不全患者に対する ASV の臨床試験についてもご紹介いただいた。



## Thibaud DAMY 先生

Henri Mondor University Hospital, Creteil, France

### 演題

## Adaptive Servo Ventilation and Heart Failure, what's next after SERVE-HF

### 心不全患者の SDB を陽圧換気で治療する

睡眠呼吸障害 (SDB: sleep-disordered breathing) は心不全患者に併発する頻度が高く、死亡率と密接な関連があることが知られている<sup>[1]</sup>。SDB は、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA: obstructive sleep apnea) と中枢性睡眠時無呼吸 (CSA: central sleep apnea) に大別できる。OSA は気道閉塞によって胸腔内圧が陰圧になり、心内圧の相対的上昇から心負荷を増大させる。一方で、CSA は呼吸コントロール不全であり、昼夜に限らず発生しうる。CSA の中でもチェーン・ストークス呼吸 (CSR: Cheyne-Stokes respiration) は心不全患者に多く認められ、合併すると予後が不良であるとの報告がある。<sup>[2]</sup>

SDB を治療する方法の一つに、持続的陽圧換気 (CPAP: continuous positive airway pressure) がある。CSA を伴う心不全患者を対象にした CPAP の効果を検討した多施設ランダム化比較試験が CANPAP である。この試験では、CPAP によって左室駆出率 (LVEF: left ventricular ejection fraction) は改善したものの、死亡率、入院率、QOL は有意に改善しなかった<sup>[3]</sup>。しかしながら post-hoc 解析では、AHI を 15 回/時未満に改善できた群では死亡率の有意な改善が示された<sup>[4]</sup>。

CSA を改善する点においては、CPAP よりも ASV のほうがより優れていると考えられており、死亡率を改善できるとする小規模試験のメタ解析の報告もある<sup>[5]</sup>。そこで、CSA 優位かつ左室駆出率の低下した心不全 (HF rEF: heart failure with reduced ejection fraction) 患者を対象に、ASV が生命予後や心血管イベントを改善するかどうかを検討した多施設ランダム化比較試験が SERVE-HF である<sup>[6]</sup>。

なお日本では、心不全における肺うっ血の治療のために ASV を導入することが多いと聞が、欧州では SDB 治療のために ASV を導入し、その結果として心不全を治療する方針を取っている。この認識の違いは最初に留意していただきたい。

### SERVE-HF では ASV 導入による予後悪化が示された

SERVE-HF の SDB 診断は、フランス・イギリスなどではポリグラフィで、ドイツやオランダなどではポリソムノグラフィで行われた。対照群には標準的な治療を行い、ASV 導入群では標準的な治療に加えて ASV を導入した。ASV は入院中に使用され、初期設定は EPAP (expiratory positive airway pressure) が 5 cmH<sub>2</sub>O、PS (pressure support) が 3 ~ 10 cmH<sub>2</sub>O であり、これらの設定は病態に応じて随時調整された。フェイスマスクの使用が 76%、鼻マスクの使用が 15%、その他が 9%であった。

患者の背景は、両群とも LVEF の平均値が約 31% の慢性心不全、無呼吸低呼吸指数 (AHI: apnea hypopnea index) の平均値が約 31 回/時で CSA が全体の約 81%、ニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association) による分類で III または IV である患者が約 70%であった。抗不整脈の使用率に関してのみ、ASV 導入群のほうが 19%と有意に高かった。

試験の結果、ASV は SDB の治療には有効であることが示された。ASV 導入群において平均 AHI は、導入前の 31.2 回/時から導入 48 カ月後には 6.8 回/時に改善できた【図 1】。低酸素についても、動脈血酸素飽和度 (SaO<sub>2</sub>: saturation artery O<sub>2</sub>) の平均最低値は 80.7%から 86.0%に、SaO<sub>2</sub> が 90%未満の累積時間の平均値は 50.7 分から 24.6 分に改善できた。ただ後述するが、低酸素の改善はこれでも不十分であると考ええる。

一次エンドポイントは、全死亡、心血管疾患への介入、心不全悪化による入院の複合エンドポイントであったが、対照群、ASV 導入群の間で有意差は認められなかった。それどころか、二次エンドポイントである全死亡、心血管死亡は ASV 導入群のほうが有意に高かった。

サブグループ解析を行うと、CSR の割合が 20%未満の患者では ASV 導入によって一次複合エンドポイントが改善すること、LVEF が 30%未満の患者では ASV 導入によって心血管死亡のリスクが高まること示された。

## SERVE-HF の詳細な解析が継続されている

SERVE-HF の結果が最初に公表されてから約半年が経ち、詳細な解析が続けられている。いくつかの結果を紹介する。

SERVE-HF では、対照群 659 例のうち 87 例が途中から ASV を導入した。また、ASV 導入群 666 例のうち 168 例で ASV を中断した。このクロスオーバーが死亡率などの算出に影響したのではないかと考えられたが、per protocol 解析の結果、やはり ASV の導入が心血管死亡のリスクを高めることが明らかになった<sup>[7]</sup>。

ASV 導入群の死因について post-hoc 解析の結果、心不全の悪化ではなく退院後の突然死が多かった<sup>[8]</sup>。ところが、突然死の割合が多くなるのであれば植え込み型デバイスによるショックの頻度が多くなるはずだが、対照群と ASV 導入群の間でショック頻度の有意差は認められなかった。この理由は不明である。

現在、心エコー検査、心臓 MRI などのデータをもとにして、心室のリモデリング、心機能、睡眠中の呼吸、認知機能、うつ病の変化などを調べるサブスタディが実施されている。

## SERVE-HF の問題点

SERVE-HF の患者背景や ASV の使用方法についてはいくつかの問題があり、そのうち主なもの 3 点について述べる。

第一に圧設定である。患者によっては ASV の設定圧が高く設定され過ぎたために死亡率の上昇につながったのではないかという疑問がある。たしかに CPAP では、圧を 12cmH<sub>2</sub>O 以上に設定すると心拍出量が低下するという報告がある<sup>[9]</sup>。しかしながら、SERVE-HF の EPAP の平均値は 5.5 ~ 6.1 cmH<sub>2</sub>O であった。また委員会の調べによると、圧と死亡率の間に相関関係はなかったという。そのため圧設定と予後の関連性は低いと思われる。

第二に患者の多くが肺高血圧を呈していなかったかである。Olsson らは、肺高血圧の患者に ASV を導入すると心拍出量が低下すると報告した<sup>[10]</sup>。しかしながら、この報告における心拍出量の変化量は、前毛細血管性肺高血圧で -0.5 l/min、後毛細血管性肺高血圧で -0.3 l/min であった。その変化は小さく、仮に SERVE-HF でそのような患者が存在したとしても影響は小さいと考える。

第三に AHI は本当に予後を規定する因子なのか、治療ターゲットと考えるべきなのか、という疑問である。AHI は長年にわたり SDB の重症度を評価する指標として用いられてきた。

	Baseline	3 months	12 months	24 months	36 months	48 months
AHI - /h	31.2 (10.3, 115.3)	6.7* (0.0, 71.9)	6.6* (0.0, 50.8)	6.2* (0.0, 46.4)	6.5* (0.0, 61.2)	6.8* (0.0, 37.7)
cAHI - /h	25.2 (0.0, 89.6)	4.0* (0.0, 54.4)	4.0* (0.0, 48.0)	3.2* (0.0, 46.4)	3.3* (0.0, 36.5)	3.2* (0.0, 32.2)
cAHI/total AHI - %	80.8 (0.0, 100.0)	53.3* (0.0, 100.0)	48.9* (0.0, 100.0)	40.4* (0.0, 100.0)	42.6* (0.0, 100.0)	39.7* (0.0, 100.0)
cAI/total AHI - %	44.6 (0.0, 100.0)	12.1* (0.0, 100.0)	12.8* (0.0, 100.0)	12.8* (0.0, 100.0)	14.3* (0.0, 100.0)	13.4* (0.0, 100.0)
ODI - /h	32.1 (0.0, 157.5)	8.9* (0.0, 78.5)	8.6* (0.0, 68.0)	9.2* (0.0, 66.3)	8.9* (0.0, 59.0)	9.9* (0.0, 66.3)
Minimum SaO <sub>2</sub> - %	80.7 (43.0, 93.0)	86.0* (50.0, 100.0)	85.5* (40.0, 100.0)	86.7* (72.0, 97.0)	86.3* (70.0, 97.0)	86.0* (67.0, 97.0)
Mean SaO <sub>2</sub> - %	92.8 (78.0, 99.0)	93.8* (84.0, 100.0)	93.7* (87.0, 100.0)	93.8* (88.3, 98.2)	93.7* (88.0, 97.8)	93.5* (88.9, 99.0)
Time with SaO <sub>2</sub> <90% - min	50.7 (0.0, 458.6)	19.2* (0.0, 344.0)	19.9* (0.0, 268.6)	18.0* (0.0, 284.8)	18.8* (0.0, 291.0)	24.6* (0.0, 278.0)

\*P<0.001 compared with baseline. AHI, apnoea-hypopnoea index (calculated over the total recording time); cAI, central apnoea index; cAHI, central apnoea-hypopnoea index; ODI, oxygen saturation index; SaO<sub>2</sub>, oxygen saturation.

【図1】 SERVE-HF の ASV 導入群における AHI と酸素飽和度の変化

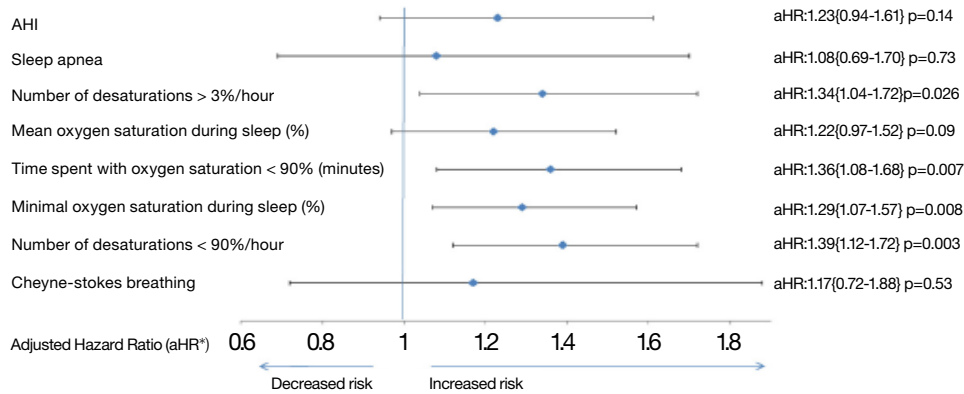
われわれが2016年に報告した論文では、LVEFが45%未満の慢性心不全376例を対象に予後規定因子を検討した<sup>[11]</sup>。複合エンドポイントを、全死亡、心臓移植、左室補助循環装置導入と定義した。患者背景は平均LVEFは30%、AHIの中央値は18回/時であった。AHIが15回/時以上の症例は207例であり、このうち63例でASV、22例でCPAP、3例でBiPAPが導入された。

3年間のフォローアップの結果、複合エンドポイントに至った患者は98例であった。そして、就寝中のSpO<sub>2</sub>が90%未満の累積時間(これをT90と定義する)、1時間あたりでSpO<sub>2</sub>が90%未満になる回数がイベントと相関することがわかった【図2】。一方で、AHIはイベントとの相関が認められなかった。最低SpO<sub>2</sub>のカットオフ値を算出すると88%であり、最低SpO<sub>2</sub>が88%未満の群では88%以上の群に比べて死亡率が有意に増加した【図3】。さらに、複合エンドポイントに至った患者98例を、AHI

が15回/時、最低SpO<sub>2</sub>が88%を基準にして4群に分類すると、最低SpO<sub>2</sub>が88%未満の群ではAHIの回数に関係なく、イベント発生率が約32%であった。これは、慢性心不全においてはAHIよりも最低SpO<sub>2</sub>のほうが予後予測マーカーとして適していることを示唆している。

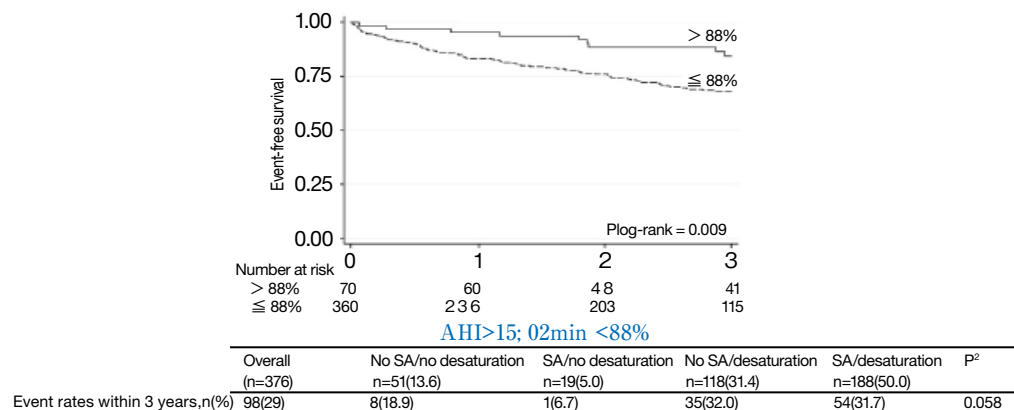
Oldenburgらも、SERVE-HFと同じ対象患者群において、AHIよりもT90のほうが予後予測マーカーとして適していると報告している<sup>[12]</sup>。この報告では、T90のカットオフ値を22分としている。

そこで改めてSERVE-HFの結果を振り返ると、ASV導入から48カ月後の最低SpO<sub>2</sub>の平均値は86%、T90の平均値は24.6分であり、いずれも前述のカットオフ値からリスクが高いと判断できる。すなわち、ASVは低酸素状態をある程度は改善するものの、その効果は十分とは言えないかもしれない。



Apnea - hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? International Journal of Cardiology 203(2016)1022-1028

【図2】 T90、1時間あたりでSpO<sub>2</sub>が90%未満になる回数は心イベントリスクの増加と相関する



Apnea - hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? International Journal of Cardiology 203(2016)1022-1028

【図3】 最低SpO<sub>2</sub>が88%未満の群では、88%以上の群に比べて死亡率が有意に増加する

## ASV が有効であった症例の紹介

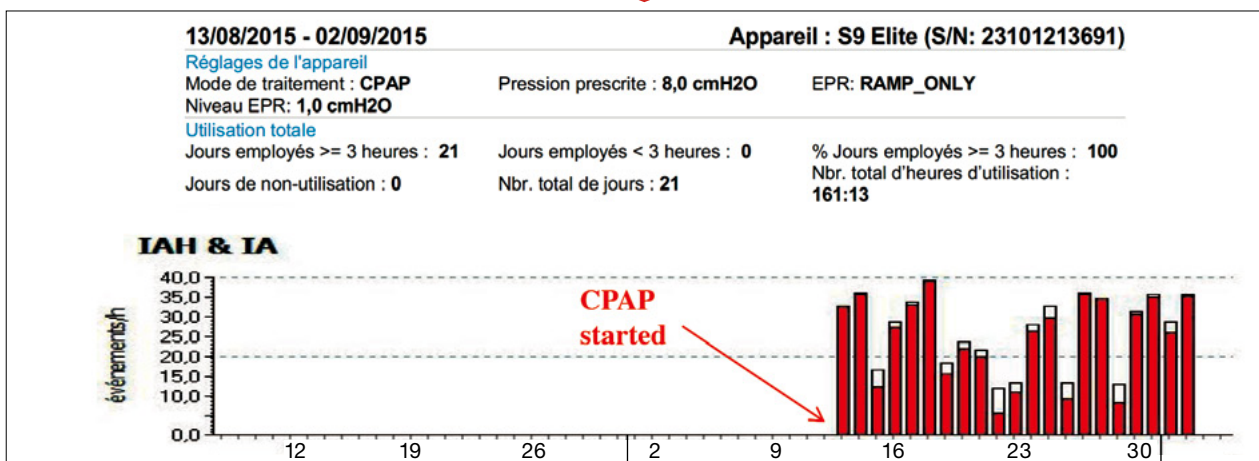
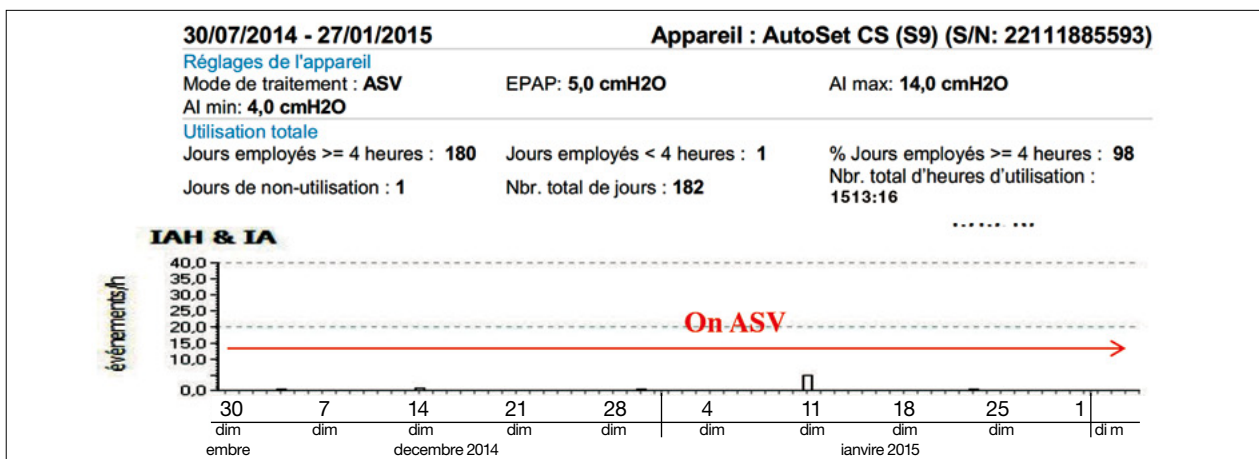
SERVE-HF の結果を受けて、欧米では SERVE-HF の対象に属する慢性心不全患者 (CSA 優位かつ LVEF が 45%未満) に ASV を導入することが非常に困難になった。当施設でも、SERVE-HF の結果が公表された時点で、CSA 優位かつ LVEF が 45%未満の心不全で ASV を導入していた患者が 52 名おり、ASV の中止を検討せざるを得なかった。しかしながら、われわれの患者の多くでは ASV が有効に作用しており、患者の QOL も高い。本当に全ての患者で ASV を中止してもよいのか、疑問をもっている。

そこでわれわれは次の手順に従い、患者の同意を得た上で改めて ASV を評価することにした。まず、ASV を中止する前に、ポリグラフィによる睡眠検査、心エコー検査、QOL 調査などを実施した。そして、一旦 ASV を中止し、7 日後と 90 日後に同じ検査を実施し、アウトカムを評価した。この手

順を最後まで踏んだ患者は 52 名中 20 名しかいなかったが、この 20 名のデータを分析している最中である。その中でも興味深い症例を 1 つ紹介する。

患者は虚血性心筋症の 70 代男性。慢性心不全で NYHA クラスは III、LVEF は 35%未満で CSA を有することから、SERVE-HF の条件を満たす患者である。ASV を導入している間は無呼吸が見られず、SpO<sub>2</sub> も 94%以上と問題はなかった。そして、前述の手順に従って ASV を中止したところ、中止から 10 日目のポリグラフィ検査で CSR を伴う CSA の再発 (AHI は 30 回/時以上) が明らかになった。SpO<sub>2</sub> が 85%になる場面もあり、低酸素状態が多く認められた。

この時点で患者から「ASV がないと眠れない」と訴えられた。われわれは ASV のリスクを考慮して CPAP を導入したが、SDB は改善されなかった【図 4】。それでわれわれは患者に、改めて SERVE-HF の結果を説明し、心血



【図 4】 SDB 治療に対して、ASV では有効だったが CPAP では無効だった症例

管死亡などのリスクがあることを示したうえで同意書にサインしていただき、ASVを再導入した。心血管死亡などが増加するリスクを含んでいることを考えると、難しい判断を迫られていると感じるが、現在のところASV導入によってSDBは改善しており、有効に作用していると思われる。

## LVEF45%以上の心不全患者も含めたフランスの多施設前向き試験

われわれはSERVE-HFと並行して、フランス国内5施設における前向き試験「FACE」を実施している。FACEの対象患者は、LVEFの値に関係なく慢性心不全であり、かつCSAをもつ361例であり、SERVE-HFとは異なるエントリー条件であることにご留意いただきたい。この試験は2年以上にわたって継続中であり、現在のフォローアップの中央値は11カ月である。一次エンドポイントは全死亡または心不全増悪による緊急入院とし、二次エンドポイントは心血管死亡、原因を問わない緊急入院、心血管または心不全による緊急以外の入院とした。

患者背景は、平均年齢は70.7歳、88%が男性、平均BMIは28.1、NYHAはIまたはIIが57%、背景疾患が虚血性心疾患である症例が55%であった。LVEFが45%未満のHFrEFが65%、LVEFが45%以上の心不全(HFpEF: heart failure with preserved ejection fraction)は35%であった。併存疾患は多く、高血圧が72%、脂質異常症が60%、中等症から重症の慢性腎不全が54%などであった。これはHFpEF患者には高齢者が多いため、

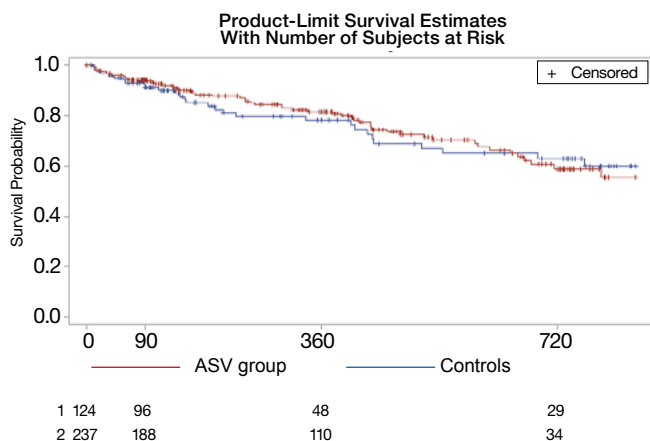
これらの疾患を併発する割合が高いと考えられる。ポリグラフィ検査によるSDB診断では、平均AHIは43回/時、中枢性AHIは25回/時であった。AHIが30回/時以上の重症SDB患者は全体の76%であり、SpO<sub>2</sub>が90%未満の累積時間であるT90の中央は79分であった。

対象患者361名のうち66%(237名)をASV導入群とし、ASV導入を拒否した残り34%(124名)を対照群とした。対照群はASV導入群と比較して、BMIの低値、LVEFの低値、AHIの低値、慢性心不全の診断がより最近であったという傾向があった。

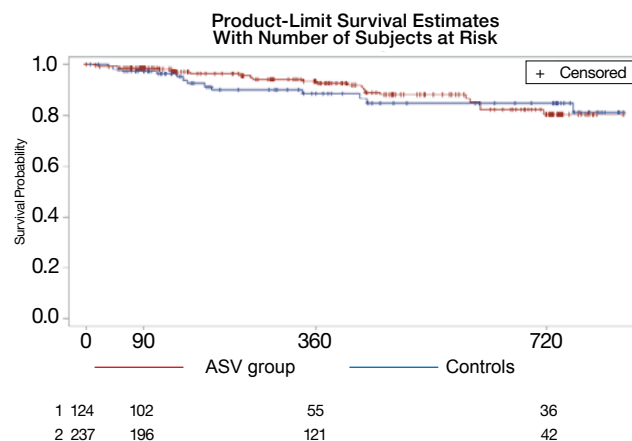
## ASVはCSAを伴うHFpEF患者には有効かもしれない

一次エンドポイントにおいて、対照群とASV導入群の間に有意差は認められなかった【図5】。また、二次エンドポイントのいずれにおいても両群間で有意差は認められなかった【図6】。これはSERVE-HFの結果と異なるものであり、興味深いと考える。

次に、FACEの対象患者を、SERVE-HFの対象に属する群(CSA優位のHFrEFの群)と、それ以外の群(CSAとOSA混合型のHFrEF、またはHFpEF全体)に分類し、それぞれの群におけるASVの効果を検討した。CSA優位のHFrEF患者群では、ASV導入によって一次複合エンドポイントが悪化した【図7】、(青が対照群、赤がASV導入群)。これはSERVE-HFの結果と酷似する。一方、CSAとOSA混合型のHFrEFまたはHFpEF全



【図5】 FACEでは、対照群とASV導入群の間に一次複合エンドポイント(全死亡または心不全増悪による緊急入院)の有意差がみられない



【図6】 FACEでは、対照群とASV導入群の間に心血管死亡の有意差がみられない

体の患者群では、ASV 導入によって一次複合エンドポイントが改善した【図7】、(緑が対照群、茶色がASV 導入群)。これは、ASV によってベネフィットを享受できる患者がいることを示唆する重要な結果である。

また、SpO<sub>2</sub> が90%未満の累積時間であるT90が低い順に4群に分類すると、ベースラインのT90が高いほど一次エンドポイントが悪化した【図8】。ASVの導入によるT90の変化や、それに伴う予後の改善効果は分析中である。

多変量解析の結果、FACEの患者群では予後悪化を規定する因子として、心拍数の増加、利尿剤や抗不整脈薬の服用歴、慢性閉塞肺疾患の併存があった。これらの詳細についても分析中である。

FACEは現在も実施中であり、今後もフォローアップを継続してASVの長期的な効果を評価する予定である。現在までの結果を見る限り、ASVはSERVE-HFとは異なる患者群、特にHFpEF患者群において有効に作用するのではないかと考えられる。日本においても、HFpEF患者36例を対象とした小規模な試験でASVの有効性が報告されており<sup>[13]</sup>、FACEも同様の結果が出ることを期待したい。

## 他のASV 評価試験の現状

SERVE-HFの結果公表後も、ASVを評価する大規模試験がいくつか行われている。

ADVENT-HFはOSAまたはCSAを伴うHFrEFを対象にした、ASVの臨床効果を評価する試験である。860例を対象にした大規模な試験であったが、CSAを

伴うHFrEF患者はSERVE-HFの対象に該当するため、ADVENT-HFは2016年2月に中断された。最終的にどのような結果が出るかわからないが、対象患者数は当初の半数以下になるのではないかとと思われる。

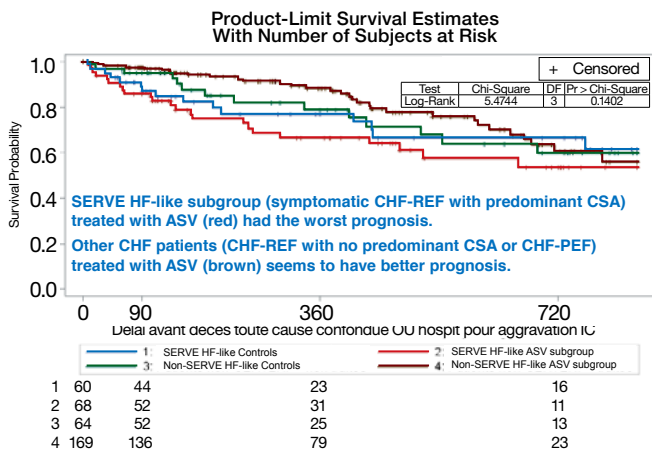
CAT-HFは急性心不全に焦点を当てた試験である<sup>[14]</sup>。対象患者は126例で、HFpEF、HFrEF、CSA、OSAいずれも含まれている。HFpEF患者は全体の20%程度であり、サブグループ解析などは数カ月以内に公表される予定である。

## ASVが有効な患者群を見極める

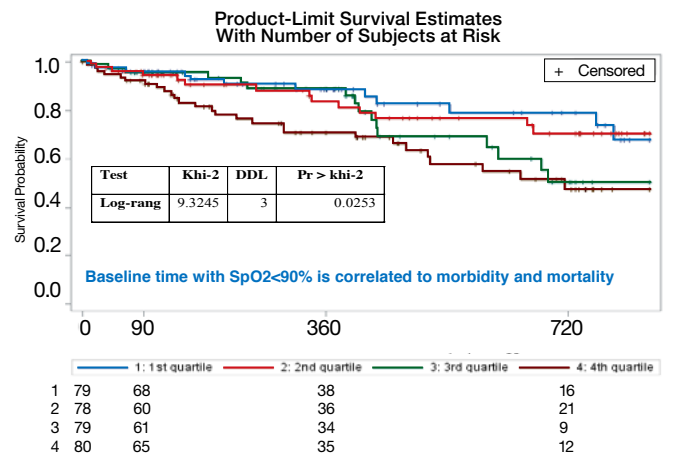
SERVE-HFの結果から、CSAを伴うHFrEF患者へのASV導入は死亡リスク、特に突然死のリスクを増加させることが明らかであり、これらの患者にASVを新たに導入することは許容できない。

しかしながら、SERVE-HFの結果を直ちにHFpEF患者にも適応すべきではない。FACE試験から、HFpEF患者にはASVが有効である可能性が示唆されている。また、OSAを伴うHFrEF患者におけるASVの評価も必要である。

心不全患者における夜間の睡眠呼吸障害について、今後さらに理解を深めることが求められている。そして、さまざまな慢性心不全患者に対するASV治療の可能性を見極めていきたい。



【図7】 SERVE-HFと同条件の患者ではASV 導入によって予後が悪化するが、SERVE-HFと異なる条件の患者では予後が改善する



【図8】 ベースラインのT90が高いほど予後が悪化する

## 略歴：Thibaud DAMY 先生

Start and End Dates	Title	Institution or Company	Country
2009-2014	Head of the Heart Failure-Transplants Unit and amyloidosis	CHU Henri Mondor, Créteil	France
Sept. 2008 – Dec. 2009	Senior Research Fellow, Cardiology Department	Castle Hill Hospital, University of Hull-Pr JGF Cleland	United Kingdom
Sept 2007 – August 2012	University Lecturer and Hospital Practitioner, Cardiology Department	CHU Henri Mondor, Créteil	France
Nov. 2005-2007	Assistant Head of Clinic, Cardiology Department	CHU Henri Mondor, Créteil	France
Nov. 2004 – Oct. 2005	Assistant Head of Clinic, Cardiology Department	HEGP, Paris	France
Nov. 2002 – Oct. 2004	Full-time INSERM Associate	Lariboisière Hospital, Paris	France
Nov 1996 – Oct 2003	Intern	Hospitals of Paris	France

## References

- [1] Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. (2012) Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *European Journal of Heart Failure* 14 (9) : pp. 1009 – 1019.
- [2] Levy P, Pepin JL, Tamisier R, Neuder Y, Baguet, JP, Javaheri S (2007) Prevalence and impact of central sleep apnea in heart failure. *Sleep Medicine Clinics* 2 (4) : pp. 615 – 621.
- [3] Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. (2005) Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *The New England Journal of Medicine* 353 (19) : pp. 2025 – 2033.
- [4] Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. (2007) 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* 115 (25) : pp. 3173 – 3180.
- [5] Nakamura S, Asai K, Kubota Y, Murai K, Takano H, Tsukada YT, et al. (2015) Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clinical Research in Cardiology* 104 (3) : pp. 208 – 216.
- [6] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. (2015) Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *The New England Journal of Medicine* 373 (12) : pp. 1095 – 1105.
- [7] Woehrle H, et al. accepted to ATS 2016
- [8] Eulenburg C, et al. submitted to ESC 2016
- [9] Combes N, Jaffuel D, Cayla G, Granier M, Borel JC, Corne P, et al. (2014) Pressure-dependent hemodynamic effect of continuous positive airway pressure in severe chronic heart failure: a case series. *International Journal of Cardiology* 171 (3) : e104 – 105.
- [10] Olsson KM, Sommer L, Fuge J, Welte T, Hoepfer MM (2015) Capillary pCO2 helps distinguishing idiopathic pulmonary arterial hypertension from pulmonary hypertension due to heart failure with preserved ejection fraction. *Respiratory Research* 16: 34
- [11] Gellen B, Canouï-Poitrine F, Boyer L, Drouot X, Le Thuaut A, Bodez D, et al. (2016) Apnea-hypopnea and desaturations in heart failure with reduced ejection fraction: Are we aiming at the right target? *International Journal of Cardiology* 203: pp. 1022 – 1028.
- [12] Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. (2015) Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *European Heart Journal* doi.org/10.1093/eurheartj/ehv624
- [13] Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, et al. (2013) Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *European Journal of Heart Failure* 15 (5) : pp. 543 – 550.
- [14] Fiuzat M, Oldenburg O, Whellan DJ, Woehrle H, Punjabi NM, Anstrom KJ (2016) Lessons learned from a clinical trial: Design, rationale, and insights from The Cardiovascular Improvements with Minute Ventilation-targeted Adaptive Servo-Ventilation (ASV) Therapy in Heart Failure (CAT-HF) Study. *Contemporary Clinical Trials* 47: pp. 158 – 164.

**フクダ電子株式会社**

〒113-8483 東京都文京区本郷3-39-4 TEL (03) 3815-2121 (代)

フクダ電子ホームページ / <http://www.fukuda.co.jp/>

お客様窓口… ☎ (03) 5802-6600

受付時間: 月～金曜日 (祝祭日, 休日を除く) 9:00～18:00