

急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

Guidelines for Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure
(JCS 2017/JHFS 2017)

合同研究班参加学会・研究班

日本循環器学会 日本心不全学会 日本胸部外科学会
日本高血圧学会 日本心エコー図学会 日本心臓血管外科学会
日本心臓病学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本超音波医学会
日本糖尿病学会 日本不整脈心電学会

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班

日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」研究班

班長

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

班員

磯部 光章
榊原記念病院

小野 稔
東京大学大学院医学系研究科
心臓外科

後藤 葉一
公立八鹿病院

坂田 泰史
大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科学

清水 渉
日本医科大学
内科学 循環器内科学

肥後 太基
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

室原 豊明
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科

山本 一博
鳥取大学医学部
病態情報内科学

伊藤 宏
秋田大学大学院医学系研究科
循環器内科学・呼吸器内科学

北風 政史
国立循環器病研究センター
臨床研究部

小室 一成
東京大学大学院医学系研究科
循環器内科学

佐藤 直樹
日本医科大学武蔵小杉病院
循環器内科・集中治療室

下川 宏明
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学

平山 篤志
日本大学医学部
内科学系循環器内科学分野

百村 伸一
自治医科大学附属さいたま医療センター

吉川 勉
榊原記念病院
循環器内科

伊藤 浩
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
機能制御学（循環器内科）

絹川 弘一郎
富山大学大学院医学系研究部
内科学第二

齋木 佳克
東北大学大学院医学系研究科
心臓血管外科学分野

澤 芳樹
大阪大学大学院医学系研究科
心臓血管外科学

清野 精彦
日本医科大学千葉北総病院

眞茅 みゆき
北里大学大学院看護学研究科
地域・看護システム学

矢野 雅文
山口大学大学院医学系研究科
器官病態内科学

吉村 道博
東京慈恵会医科大学
内科学講座 循環器内科

奥村 謙
済生会熊本病院
心臓血管センター循環器内科

木原 康樹
広島大学大学院医歯薬保健学研究科
循環器内科学

斎藤 能彦
奈良県立医科大学
循環器内科

塩瀬 明
九州大学病院
心臓血管外科

野出 孝一
佐賀大学医学部
循環器内科

増山 理
兵庫医科大学
内科学循環器内科

山崎 健二
東京女子医科大学心臓病センター
心臓血管外科

協力員

秋山 正年 東北大学病院 心臓血管外科	安斉 俊久 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学	石原 嗣郎 日本医科大学武蔵小杉病院 循環器内科	猪又 孝元 北里大学北里研究所病院 循環器内科
今村 輝彦 シカゴ大学 循環器内科	岩崎 雄樹 日本医科大学 循環器内科	大谷 朋仁 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学	大西 勝也 大西内科ハートクリニック
葛西 隆敏 順天堂大学大学院医学研究科 循環器内科・心血管睡眠呼吸医学講座	加藤 真帆人 日本大学医学部 内科学系循環器内科学分野	川井 真 東京慈恵会医科大学 内科学講座 循環器内科	衣笠 良治 鳥取大学医学部附属病院 循環器内科
絹川 真太郎 北海道大学大学院医学研究院 循環病態内科学	倉谷 徹 大阪大学大学院医学系研究科 低侵襲循環器医療学	小林 茂樹 山口大学大学院医学系研究科 器官病態内科学	坂田 泰彦 東北大学大学院医学系研究科 循環器内科学分野
田中 敦史 佐賀大学医学部 循環器内科	戸田 宏一 大阪大学大学院医学系研究科 心臓血管外科	野田 崇 国立循環器病研究センター 心臓血管内科	後岡 広太郎 東北大学病院 循環器内科
波多野 将 東京大学医学部附属病院 循環器内科	日高 貴之 広島大学 循環器内科	藤野 剛雄 九州大学大学院医学研究院 重症心肺不全講座	牧田 茂 埼玉医科大学国際医療センター 心臓リハビリテーション科
山口 修 大阪大学大学院医学系研究科 循環器内科学			

外部評価委員

池田 宇一 長野市市民病院	木村 剛 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学	香坂 俊 慶應義塾大学医学部 循環器内科	小菅 雅美 横浜市立大学附属市民総合医療センター 心臓血管センター内科
山岸 正和 金沢大学医薬保健研究域医学系 循環器病態内科学	山科 章 東京医科大学 医学教育推進センター		

(五十音順，構成員の所属は2017年11月1日現在)

目次

改訂にあたって	6	2. 症状・身体所見	17
I. はじめに	8	2.1 自覚症状	17
1. 推奨・エビデンスレベル	8	2.2 身体所見	18
2. 本ガイドラインの主要な改訂点	8	3. バイオマーカー	18
II. 総論	10	3.1 交感神経系	18
1. 定義・分類	10	3.2 レニン・アンジオテンシン・ アルドステロン系	19
1.1 心不全の定義	10	3.3 ナトリウム利尿ペプチド	20
1.2 心不全の進展ステージ	11	3.4 心筋傷害マーカー	21
1.3 心不全の分類	12	3.5 炎症性マーカー	21
2. 疫学・原因・予後	12	3.6 酸化ストレスマーカー	21
III. 診断	16	3.7 尿酸	21
1. 診断（アルゴリズム）	16	3.8 バンブレスリン	21
		3.9 その他	22
		4. 胸部単純X線写真	22

5. 心エコー法	23	1.1 突然死の二次予防	44
5.1 心機能の評価	23	1.2 突然死の一次予防	44
5.2 血行動態の評価	25	2. 心臓再同期療法	46
5.3 負荷心エコー法	26	2.1 臨床効果	46
5.4 原因疾患の評価	26	2.2 適用に際しての留意点	47
5.5 急性心不全において評価すべき項目	26	2.3 遠隔モニタリング	48
6. 画像 (MRI, CT, 核医学検査, PET)	26	3. 呼吸補助療法	49
6.1 心臓 MRI	26	4. 運動療法	50
6.2 心臓 CT	27	4.1 運動療法の効果	50
6.3 核医学検査	27	4.2 特別な病態の心不全	51
6.4 PET	28	4.3 運動トレーニング様式	51
7. 心臓カテーテル法 (血行動態・生検など)	28	4.4 運動療法の禁忌	51
7.1 右心カテーテル法	28	4.5 運動処方	52
7.2 左心カテーテル法	29		
7.3 心内膜心筋生検	29	VIII. 基礎疾患ごとの治療	53
8. 運動耐容能	29	1. 基本的な治療戦略	53
8.1 NYHA 心機能分類	30	2. 治療戦略に修飾をかける基礎疾患	53
8.2 身体活動能力指数	30	3. ステージを進展させる併存症	53
8.3 6分間歩行試験	30		
8.4 心肺運動負荷試験	30	IX. 併存症の病態と治療	54
IV. 心不全予防	32	1. 心房細動	54
1. 高血圧	32	1.1 病態	54
2. 冠動脈疾患	32	1.2 治療	54
3. 肥満・糖尿病	32	2. 心室不整脈	57
4. 喫煙	33	3. 徐脈性不整脈	58
5. アルコール	33	4. 冠動脈疾患	59
6. 身体活動・運動	33	4.1 病態	59
7. その他	33	4.2 治療	59
V. 心不全治療の基本方針	34	5. 弁膜症	61
1. 心不全の治療目標	34	5.1 僧帽弁閉鎖不全	62
2. 心不全治療のアルゴリズム	34	5.2 三尖弁閉鎖不全	62
VI. 薬物治療	35	5.3 大動脈弁狭窄	62
1. LVEF の低下した心不全 (HFrEF)	35	6. 高血圧	63
1.1 HFrEF の治療薬	35	6.1 病態	63
1.2 LVEF が軽度低下した心不全 (HFmrEF) の薬物治療	39	6.2 治療	63
1.3 心不全ステージ別の薬物治療	39	7. 糖尿病	64
2. LVEF の保たれた心不全 (HFpEF)	42	7.1 病態	64
2.1 負荷軽減療法	42	7.2 治療	65
2.2 負荷軽減を直接のターゲットとしない介入	42	8. CKD・心腎症候群	66
VII. 非薬物治療	44	8.1 病態	66
1. 植込み型除細動器	44	8.2 治療	66
		9. 高尿酸血症・痛風	68
		9.1 病態	68
		9.2 治療	69
		10. COPD・喘息	69
		10.1 病態	69

10.2 治療	69	2.2 急性心不全に対する経皮的補助循環	97
11. 貧血	70	2.3 開胸を要する機械的補助循環	99
11.1 病態	70	3. 心臓移植	102
11.2 治療	70	XII. 疾患管理	104
12. 睡眠呼吸障害	71	1. プログラム（教育など）とチーム医療	104
12.1 病態	71	1.1 多職種チームによる疾病管理プログラム	104
12.2 治療	72	1.2 疾病管理プログラムの具体的な内容	104
X. 急性心不全	75	2. 包括的心臓リハビリテーション	108
1. 定義・分類・疫学	75	2.1 疾病管理プログラムとしての外来心臓 リハビリテーションの意義	108
1.1 定義	75	2.2 疾病管理プログラムとしての外来心臓 リハビリテーションの実際	109
1.2 分類	75	XIII. 緩和ケア	111
1.3 疫学	76	1. アドバンス・ケア・プランニングと意思決定支援	111
2. 診断	77	2. 心不全終末期の判断と緩和ケアの対象	112
2.1 診断	77	3. チーム医療の重要性	113
2.2 症状・徴候	77	4. 末期心不全における症状と対処法	114
3. 治療方針・フローチャート	78	4.1 呼吸困難	114
3.1 初期対応	78	4.2 疼痛	114
3.2 急性期治療の基本方針	80	4.3 全身倦怠感	114
3.3 急性心不全の病態と治療方針	81	4.4 抑うつ・不安	114
3.4 急性心不全から慢性期へ	82	4.5 せん妄	114
3.5 退院から外来治療	83	4.6 終末期の苦痛	115
4. 薬物治療	83	4.7 医療機器の停止	115
4.1 鎮静	83	5. 心不全緩和ケアの早期導入	115
4.2 利尿薬	83	XIV. 今後期待される治療	116
4.3 血管拡張薬	84	1. ivabradine (If チャネル阻害薬)	116
4.4 強心薬・昇圧薬	85	2. sacubitril/valsartan (ARNI)	116
4.5 心筋保護薬	88	3. vericiguat (sGC 活性化薬)	117
5. 非薬物治療	89	4. omecamtiv mecarbil (心筋ミオシン活性化薬)	117
5.1 人工呼吸管理	89	5. 経皮的僧帽弁接合不全修復システム (MitraClip®)	118
5.2 ペーシング（心臓再同期療法および 他のペーシング）による管理	91	6. ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート (ハートシート®)	119
5.3 急性血液浄化治療	91	7. 和温療法	119
5.4 急性心不全時の手術適応と方法 (心タンポナーデ、急性弁膜症)	92	付表	120
5.5 急性心筋梗塞の機械的不全の治療	93	文献	131
5.6 急性心不全のリハビリテーション	95		
XI. 手術療法	96		
1. 手術・TAVI	96		
1.1 左室形成術	96		
1.2 TAVI	96		
2. 補助循環	97		
2.1 重症心不全の分類	97		

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACLS	advanced cardiac life support	二次救命処置
ACP	advance care planning	アドバンス・ケア・プランニング
ACS	acute coronary syndrome	急性冠症候群
ADL	activities of daily livings	日常生活動作
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AHI	apnea hypopnea index	無呼吸低呼吸指数
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性 (A 型) ナトリウム利尿ペプチド
AR	aortic (valve) regurgitation	大動脈弁逆流 (症)
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗 (遮断) 薬
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体 / ネプリライシン阻害薬
AS	aortic stenosis	大動脈弁狭窄
ASV	adaptive servo-ventilation	適応補助換気
BNP	brain natriuretic peptide	脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス術
CAG	coronary angiography	冠動脈造影
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
COPD	chronic obstructive pulmonary disease	慢性閉塞性肺疾患
CPAP	continuous positive airway pressure	持続的陽圧呼吸 (持続的気道陽圧法)
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CS	clinical scenario	クリニカルシナリオ
CSA	central sleep apnea	中枢性睡眠時無呼吸
CSR	Cheyne-Stokes respiration	チェーン・ストークス呼吸
CT	computed tomography	コンピュータ断層撮影
DOAC	direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺 (膜型人工肺による酸素化)
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過値
ESA	erythropoiesis stimulating agent	赤血球造血刺激因子製剤
ESC	European Society of Cardiology	欧州心臓病学会
FiO ₂	fraction of inspiratory oxygen	吸入酸素濃度

HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction	左室駆出率が軽度低下した心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心不全
HFrecEF	heart failure with recovered ejection fraction	左室駆出率が改善した心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
IABP	intra-aortic balloon pump	大動脈内バルーンポンプ
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
IL	interleukin	インターロイキン
LVAD	left ventricular assist device	左心補助人工心臓
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MBP	mean arterial pressure	平均動脈圧
MR	mitral (valve) regurgitation	僧帽弁逆流 (症)
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴像
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧換気
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	N 末端プロ脳性 (B 型) ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
OSA	obstructive sleep apnea	閉塞型睡眠時無呼吸
PaO ₂	arterial partial pressure of oxygen	動脈血酸素分圧
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠動脈インターベンション
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心肺補助装置
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
QOL	quality of life	生活の質
RAA	renin-angiotensin-aldosterone	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン
SBP	systolic blood pressure	収縮期血圧
SDB	sleep-disordered breathing	睡眠呼吸障害
SGLT	sodium glucose cotransporter	ナトリウム・グルコース共輸送体
SPECT	single-photon emission computed tomography	単光子放出型コンピュータ断層撮影
SpO ₂		経皮的動脈血酸素飽和度
TAVI	transcatheter aortic valve implantation	経カテーテル的大動脈弁留置術
TAVR	transcatheter aortic valve replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
VAD	ventricular assist device	補助人工心臓

改訂にあたって

循環器疾患において最良の治療を選択するためには、大規模臨床試験や登録観察研究によるエビデンスを十分に認識し、それらをもとに判断する、すなわち、evidence-based medicine (EBM) を実践する必要がある。しかしながら、実際の臨床の現場で、EBMのもとになる膨大なデータをすべて熟知しておくには限界があり、エビデンスに基づいたガイドラインを活用するのが現実的である。その際には、日本はもちろんのこと、欧米におけるガイドラインも参考になる。一方で、大規模臨床試験は選択基準・除外基準に合致した患者さんを対象に実施されたものであり、報告されている成績はあくまでも平均的な成績である。合併症をはじめ多種多様な要因が存在する個々の患者さんに診療ガイドラインがどこまで適用できるかの判断は容易ではない。特に高齢者が多く複数の合併症や併存症を有する心不全に対する適用には難しい場面も多い。また、そもそも日本人を対象とした大規模臨床試験によるエビデンスが乏しいという問題もある。欧米人と日本人との人種差や薬物の投与量などの違いもある。欧米のガイドラインによる推奨を、人種も医療制度も異なるわが国の患者さんにはそのまま適用できないという課題がある。したがって、欧米の臨床試験も含むエビデンスに基づくガイドラインを日本人の患者さんにどのように適用するかを判断する能力も、医師の重要な技術の1つである。現時点では、欧米のエビデンスを日本人にどこまで適用できるかも含めて判断することが求められている。

診療ガイドラインは医師が実地診療において疾患を診断、治療するうえでの指針であり、最終的な判断は患者さんの病態を把握したうえで主治医が下すべきである。仮にガイドラインに従わない診断や治療が選択されたとしても、個々の患者さんの状況を考慮した主治医の判断が優先されるべきであり、実際の臨床の現場では、診療ガイドラインを遵守しつつも、主治医が個々の患者さんに特有な臨床的背景や社会的状況を十分考慮したうえで判断を下すことのほうが重要である。

その一方で、自ら判断・選択した医療をチェックし検証する作業も努力して行うべきである。自施設の治療の標準化、他施設の成績との比較、さらにはガイドラインで示さ

れた標準医療 (Standard of Care; SoC) との差を診療の質の指標 (quality indicator) として設定し、評価することによって、自身の医療を標準化することが可能となり、今後の診療にフィードバックされ診療の質が向上する。

わが国においては、2000年に日本循環器学会より「慢性心不全治療ガイドライン」と「急性重症心不全治療ガイドライン」が発行され、そのあとに得られたあらたなエビデンスが加えられて、「慢性心不全治療ガイドライン」は2005年と2010年に改訂版が発行された。また、「急性重症心不全治療ガイドライン」は2011年に「急性心不全治療ガイドライン」として改訂され、欧州心臓病学会 (European Society of Cardiology; ESC) ガイドライン2012¹⁾や米国心臓協会 (American Heart Association; AHA) ガイドラインの改訂の流れを受け、心不全全体をカバーする内容となった(表1)。米国においては、1995年に米国心臓病学会 (American College of Cardiology; ACC) /AHA より「Guidelines for the evaluation and management of heart failure」²⁾として発行され、その後2001年³⁾、2005年⁴⁾、2009年⁵⁾に改訂版が発行された。2009年の改訂の際には、ESCガイドライン2008⁶⁾をふまえて「The Hospitalized Patient」のセクションが追加され、急性心不全もカバーするよう範囲が拡大され、さらに2013年⁷⁾と2017年⁸⁾に再改訂された。欧州では、ESCより1995年に診断に関するガイドライン「Guidelines for the diagnosis of heart failure」⁹⁾が、1997年に治療に関するガイドライン「The treatment of heart failure」¹⁰⁾が発行され、2001年には診断と治療を合わせ、心不全の診断と治療に関するガイドライン「Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure」¹¹⁾として改訂され、2005年にも再改訂された¹²⁾。また、2005年には急性心不全に関するガイドライン「Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure」¹³⁾が発行され、2008年には慢性心不全と急性心不全の両者を合わせたガイドライン「Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure」⁶⁾として統一され、さらに2012年¹⁾と2016年¹⁴⁾に改訂された。ESCガイドラインのこのような考え方は、その後のAHAガイドラインおよび日本循環器学会急性心不全ガイドラインに大きな影響を与えた。

表1 わが国および欧米における心不全ガイドラインの変遷

年	日本(日本循環器学会)	米国(ACC/AHA)	欧州(ESC)
1995		ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of heart failure(Chair: Williams) ²⁾	診断ガイドライン:Guidelines for the diagnosis of heart failure(The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology) ⁹⁾
1997			治療ガイドライン:The treatment of heart failure(Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology) ¹⁰⁾
2000	慢性心不全治療ガイドライン (班長:松崎益徳) 急性重症心不全治療ガイドライン (班長:竹越襄)		
2001		ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult(Chair: Hunt)改訂 ³⁾	診断と治療を合わせたガイドライン:Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure(Co-Chair: Remme and Swedberg) ¹¹⁾
2005	慢性心不全治療ガイドライン (班長:松崎益徳)改訂	ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult(Chair: Hunt)改訂 ⁴⁾	Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure(Chair: Swedberg)改訂 ¹²⁾ 急性心不全ガイドライン:Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure(Chair: Nieminen) ¹³⁾
2006	急性心不全治療ガイドライン (班長:丸山幸夫)改訂		
2008			慢性・急性心不全を合わせたガイドライン改訂:Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure(Chair: Dickstein) ⁶⁾
2009		改訂「Hospitalized Patient」のセクションを追加 ⁵⁾	
2010	慢性心不全治療ガイドライン (班長:松崎益徳)改訂		
2011	急性心不全治療ガイドライン (班長:和泉徹)改訂		
2012			ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012(Chair: McMurray) ¹⁾ 改訂
2013		2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure(Chair: Yancy) ⁷⁾	
2016			ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016(Chair: Ponikowski) ¹⁴⁾ 改訂
2017		2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure(Chair: Yancy) ⁸⁾ 改訂	
2018	急性・慢性心不全診療ガイドライン (班長:筒井裕之)改訂		

今回、わが国の心不全診療ガイドラインの改訂が行われたが、本改訂版は日本循環器学会と日本心不全学会の2学会の合同ガイドラインとして作成された。従来のガイドライン作成班の班員・協力員に加え、上記の2学会を含む11学会（日本循環器学会、日本心不全学会、日本胸部外科学会、日本高血圧学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本超音波医学会、日本糖尿病学会、日本不整脈心電学会）から推薦いただいた班員で研究班を組織した。また、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」と、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設

登録観察研究」班の2研究班にも参画いただいた。

本ガイドラインは、2016年10月よりガイドライン作成作業を開始し、2017年1月の初稿作成以降、班員・協力員相互による総数885項目に及ぶ査読およびそれに対する回答をふまえて5回の改訂を行い、外部評価委員による総数141項目のコメントをふまえて、3回にわたる班会議での討議を経て完成したものである。欧米の最新のガイドラインをふまえつつ、わが国におけるエビデンスや実臨床の経験も取り入れることにより、急性・慢性心不全診療の標準を示すガイドラインとなるよう目指した。

本ガイドラインが、心不全診療に携わるすべての医療従事者に活用されることを願っている。

I. はじめに

1.

推奨・エビデンスレベル

推奨クラスとエビデンスレベルの記載は、従来の心不全ガイドラインを踏襲し、ACC/AHAやESCのガイドラインと同様に記載した（表2, 3）。これらはこれまでの国内外の公表論文に基づいて執筆者が判断し、最終的には班員および外部評価員の査読会議により決定したものである。わが国の循環器領域では、従来の推奨クラス分類とエビデンスレベルが広く普及しており、海外のガイドラインとの整合性も取りやすい。一方で、日本医療機能評価機構が運営する医療情報サービス事業 Minds（マインズ）では、『Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007』において推奨グレードとエビデンスレベルとして異なる記載を行っている（表4, 5）¹⁵⁾。そこで、本ガイドラインでは、特定の診断や治療内容について、可能なかぎり両者を併記し、表としてわかりやすく表示した（推奨クラス・エビデンスレベルとMinds推奨グレード・Mindsエビデンス分類）。従来のガイドラインのエビデンスレベルの表記では、無作為介入臨床試験の結果は登録研究よりエビデンスレベルが高い

という考えを基本としているのに対し、Mindsのエビデンス分類は、エビデンスのもととなった試験や研究の種類を示したものであり、これらの表記内容は同一ではない。したがって、本ガイドラインにおけるMinds推奨グレード・Mindsエビデンス分類は、あくまでも参考として記載したものである。

2.

本ガイドラインの主要な改訂点

今回の改訂における最大の変更点は、従来から急性心不全と慢性心不全に分かれていた心不全診療ガイドラインが1本化されたことである。これは、急性心不全の多くが慢性心不全の急性増悪であり、急性期から慢性期までシームレスな治療の継続が必要であることから、診療ガイドラインも急性と慢性の2つに区分するのは現実的でないという認識に基づくものである。

今回の心不全診療ガイドラインにおいて改訂した内容の主要なポイントは以下のとおりである。

- 1) 心不全の定義を明確化するとともに、一般向けにわかりやすい定義もあらたに記載した（II. 総論 1. 定義・分類）。

表 2 推奨クラス分類

クラス I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。
クラス II	手技・治療の有効性・有用性に関するエビデンスあるいは見解が一致していない。
クラス IIa	エビデンス・見解から有用・有効である可能性が高い。
クラス IIb	エビデンス・見解から有用性・有効性がそれほど確立されていない。
クラス III	手技・治療が有効、有用でなく、ときに有害であるとのエビデンスがあるか、あるいは見解が広く一致している。

表 3 エビデンスレベル

レベル A	複数の無作為介入臨床試験、またはメタ解析で実証されたもの。
レベル B	単一の無作為介入臨床試験、または大規模な無作為介入でない臨床試験で実証されたもの。
レベル C	専門家、および/または小規模臨床試験（後向き試験および登録を含む）で意見が一致したもの。

- 心不全とそのリスクの進展のステージと治療目標をあらたに記載した (II. 総論 1. 定義・分類, V. 心不全治療の基本方針)。
- 心不全を、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction; LVEF) が低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF) と LVEF が保たれた心不全 (HF with preserved EF; HFpEF) に加え、LVEF 40～49% を HF with mid-range EF (HFmrEF) に分類して記載した。さらに、HFpEF, improved (または HF with recovered EF) についても記載した (II. 総論 1. 定義・分類)。
- 心不全診断アルゴリズムをあらたに作成した (III. 診断 1. 診断)。
- 心不全進展のステージをふまえ、心不全予防の項をあらたに設定した (IV. 心不全予防)。
- 心不全治療アルゴリズムをあらたに作成した (V. 心不全治療の基本方針)。
- 併存症の病態と治療に関する記載を充実させた (IX. 併存症の病態と治療)。
- 急性心不全の治療において時間経過と病態をふまえたフローチャートをあらたに作成した (X. 急性心不全)。
- 重症心不全における補助人工心臓治療のアルゴリズムをあらたに作成した (XI. 手術療法)。
- 緩和ケアに関する記載を充実させた (XIII. 緩和ケア)。

表 4 Minds 推奨グレード

グレード A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
グレード B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
グレード C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
グレード C2	科学的根拠はなく、行わないよう勧められる。
グレード D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

推奨グレードは、エビデンスのレベル・数と結論のばらつき、臨床的有効性の大きさ、臨床上的適用性、害やコストに関するエビデンスなどから総合的に判断される。

(Minds 診療ガイドライン選定部会, 2007¹⁵⁾ より)

表 5 Minds エビデンス分類
(治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)

I	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験
III	非ランダム化比較試験
IVa	分析疫学的研究 (コホート研究)
IVb	分析疫学的研究 (症例対照研究, 横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会, 2007¹⁵⁾ より)

II. 総論

1.

定義・分類

1.1

心不全の定義

「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される。

従来、「急速に心ポンプ機能の代償機転が破綻し、心室拡張末期圧の上昇や主要臓器への灌流不全をきたし、それに基づく症状や徴候が急性に出現、あるいは悪化した病態」を急性心不全、「慢性の心ポンプ失調により肺および/または体静脈系のうっ血や組織の低灌流が継続し、日常生活に支障をきたしている病態」を慢性心不全と定義し、区別していた。しかし、明らかな症状や兆候が出る以前からの早期治療介入の有用性が確認されている現在では、この急性・慢性の分類の重要性は薄れている（表6）。

そもそも「心不全」は心腔内に血液を充満させ、それを駆出するという心臓の主機能のなんらかの障害が生じた結果出現するため、心外膜や心筋、心内膜疾患、弁膜症、冠動脈疾患、大動脈疾患、不整脈、内分泌異常など、さまざまな要因により引き起こされるものである。しかしながら、

表6 心不全の定義

ガイドラインとしての定義	なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群。
一般向けの定義（わかりやすく表現したもの）	心不全とは、心臓が悪いために、息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です。

心不全の多くの症例においては、左室機能障害が関与していることが多く、また臨床的にも左室機能によって治療や評価方法が変わってくるため、これに則った定義、分類をしていく必要がある。

そこで今回、日本循環器学会でも急性心不全・慢性心不全のガイドラインを統合して発行するにあたり、米国心臓病学会財団（American College of Cardiology Foundation; ACCF）/AHA⁷⁾、ESC¹⁶⁾のガイドラインを参考に、心不全の分類として左室収縮能による分類が多用されることになった。以下に、左室駆出率（LVEF）が低下した心不全（HFrEF）ならびに LVEF の保たれた心不全（HFpEF）の定義を示す（表7）^{7,16)}。

表7 LVEF による心不全の分類

定義	LVEF	説明
LVEFの低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction; HFrEF)	40%未満	収縮不全が主体。現在の多くの研究では標準的心不全治療下での LVEF 低下例が HFrEF として組み入れられている。
LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction; HFpEF)	50%以上	拡張不全が主体。診断は心不全と同様の症状をきたす他疾患の除外が必要である。有効な治療が十分には確立されていない。
LVEFが軽度低下した心不全 (heart failure with mid-range ejection fraction; HFmrEF)	40%以上 50%未満	境界型心不全。臨床的特徴や予後は研究が不十分であり、治療選択は個々の病態に応じて判断する。
LVEFが改善した心不全 (heart failure with preserved ejection fraction, improved; HFpEF improved または heart failure with recovered EF; HFrecEF)	40%以上	LVEF が 40% 未満であった患者が治療経過で改善した患者群。HFrEF とは予後が異なる可能性が示唆されているが、さらなる研究が必要である。

(Yancy CW, et al. 2013⁷⁾, Ponikowski P, et al. 2016¹⁶⁾ を参考に作表)

1.1.1 HFrEF

さまざまな大規模臨床試験において、HFrEFの定義としてLVEFが35%以下、もしくは40%未満の患者を選択基準としている。そのため、諸外国のガイドラインではHFrEFの基準として同様の基準を採用しているものが多い¹⁷⁾。本ガイドラインではHFrEFを、LVEF 40%未満と定義することとする。

HFrEFの特徴は、半数以上の症例で左室拡大が認められること、ならびに比較的多くの症例で拡張障害も伴うことである。HFrEFの主要な原因として冠動脈疾患があげられるが、わが国においては増加傾向にあるとはいえ、その比率は諸外国に比較すると依然として低く、拡張型心筋症など心筋疾患の関与を考えることも重要である。

1.1.2 HFpEF

これまでの臨床試験の結果、臨床上心不全症状を呈する症例の約半数がLVEFが正常、もしくは保たれた心不全であることが示されている¹⁸⁾。その診断基準として、さまざまなものが種々の論文により提起されているが、1) 臨床的に心不全症状を呈し、2) LVEFが正常もしくは保たれている、3) ドプラ心エコー法もしくは心臓カテーテル検査で左室拡張能障害が証明されている、の3点を基準として考えるのが現在では標準的である¹⁹⁾。本ガイドラインでは、HFrEFとの対比もあり、LVEFが50%以上と定義する。HFpEFの原因としては、心房細動などの不整脈や冠動脈疾患、糖尿病、脂質異常症などもあげられるが、もっとも多い原因は高血圧症である²⁰⁾。

しかしながら、これらのHFrEF、HFpEFという分類も完璧なものではない。三尖弁疾患や肺動脈性肺高血圧症に伴う純粋な右心不全の病態はHFpEFと分類されることになるが、上記のHFpEFとは異なる病態であり、注意が必要である。

また、LVEFが軽度低下している症例は収縮機能障害もある程度あるものの、実臨床上はHFpEFに近い病態を示す症例が多い。しかし、HFpEFとは異なり、収縮機能障害に対してはHFrEF患者で十分エビデンスが確立されている治療法が、これら境界領域の患者に有効である可能性も考えられる。そのため、諸外国のガイドラインにおいてもこれらの症例群はLVEFが軽度低下した心不全(HFmrEF)、もしくはHFpEF borderlineと定義されている。本ガイドラインにおいてはLVEFが40～49%の群をHFmrEFと定義する。この群についての臨床的特徴は十分

には明らかになっておらず、治療の選択は個々の病態に応じて判断する。

また、心不全症状を呈した当初はLVEFが低下していたものの、治療や時間経過とともにLVEFが改善する症例群もある(HFpEF improved, または HF with recovered EF; HFrecEF)²¹⁾。頻脈性心房細動などによる頻脈誘発性心筋症(tachycardia-induced cardiomyopathy)や虚血性心疾患、β遮断薬で心機能が回復した拡張型心筋症などがこの症例群に該当するものと考えられ、左室収縮能、拡張能や心胸郭比(cardiothoracic ratio; CTR)、脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)が正常化することもある。これらの臨床的特徴や長期予後などについては予後良好とする報告も散見されるが、いまだ十分な知見が得られていない。この群については今後さらなる研究が求められている。

1.2

心不全の進展ステージ

心不全は前述のとおり、臨床症候群であり、その心不全の程度や病状の進行具合、重症度や運動耐容能を示す分類など、その分類基準は多数存在する。そのため、何を評価するかによって適切な分類を選択することが重要である。

現在、心不全の病期の進行についてはACCF/AHAの心不全ステージ分類⁷⁾が用いられることが多い。このステージ分類は適切な治療介入を行うことを目的にされており、無症候であっても高リスク群であれば早期に治療介入することが推奨されている。本ガイドラインでは、同分類と同様に、リスク因子をもつが器質的心疾患がなく、心不全症候のない患者を「**ステージA 器質的心疾患のないリスクステージ**」、器質的心疾患を有するが、心不全症候のない患者を「**ステージB 器質的心疾患のあるリスクステージ**」、器質的心疾患を有し、心不全症候を有する患者を既往も含め「**ステージC 心不全ステージ**」と定義する。さらに、おおむね年間2回以上の心不全入院を繰り返し、有効性が確立しているすべての薬物治療・非薬物治療について治療ないしは治療が考慮されたにもかかわらずニューヨーク心臓協会(New York Heart Association; NYHA)心機能分類III度より改善しない患者は「**ステージD 治療抵抗性心不全ステージ**」と定義され、これらの患者は、補助人工心臓や心臓移植などを含む特別の治療、もしくは終末期ケアが適応になる(図1)²²⁾。

運動耐容能を示す指標であるNYHA心機能分類も頻用されている^{22a, 23)}。心不全ステージ分類とNYHA心機能分類の対比の目安を表8に示す⁷⁾。ACCF/AHAステージ分

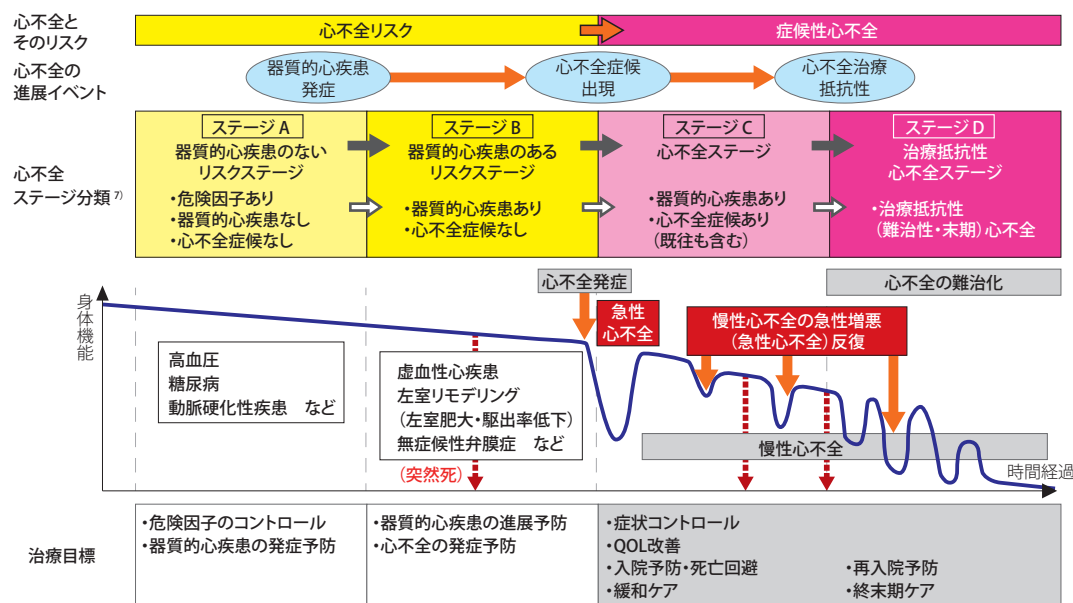


図1 心不全とそのリスクの進展ステージ

(厚生労働省, 2017²²⁾より改変)

類のステージCは既往の症状も含んでおり、NYHA心機能分類に照らし合わせると軽症から重症までの症候性心不全が該当することになり、ステージ分類のみでは重症度の評価は困難な場合があることにも留意する必要がある。

1.3

心不全の分類

重症度を示す指標として血行動態指標によるForrester分類がある(図2)²⁴⁾。このForrester分類は急性心筋梗塞における急性心不全の予後を予測する目的で作成された分類であり、病型の進行に伴い死亡率が増加することが示されている。臓器灌流とうっ血を客観的指標で評価するこのForrester分類は、虚血以外の心不全の病態把握にも有用であるが、観血的測定を前提に作成されたものであり、侵襲度が高い。また、加齢に伴い低下する心係数について年齢補正がされておらず、さらに肺動脈圧・肺血管抵抗などの指標は含まれていないため、慢性心不全患者の重症度分類を行う際、その解釈には注意を要する。

そのため、身体所見からより簡便に病態を評価するために最近頻用されている分類がNohria-Stevenson分類であり、末梢循環および肺聴診所見に基づいた心不全患者のリスクプロファイルとして優れている(図3)²⁵⁾。Profile AからLまで4分類したところ、短期間での死亡例(心臓移植を含む)はProfile CとBに多かった。

同様に、急性非代償性心不全の初期治療導入の指標に

頻用されているのがクリニカルシナリオ (clinical scenario; CS) 分類である²⁶⁾(X. 急性心不全 1. 定義・分類・疫学 表48 [p. 75] 参照)。CS分類は循環器専門医以外の医師が救急外来での初期対応導入を迅速に行えるように作成されたものである。現在までのところ、明確なエビデンスが確立されているものではないが、急性心不全患者の初期収縮期血圧を参考に、その病態を把握してすみやかに治療を開始するアプローチ法を提案したものであり、今後検証が待たれる。注意点として、血圧値のみから治療方針を決定してはならないこと、初期治療導入後には病態を再評価し、適切な二次治療に移行する必要があることがあげられる。

2.

疫学・原因・予後

日本における死因別死亡総数の順位では、心疾患による死亡は悪性新生物(癌)に次ぎ2番めに多い。そのなかでも、心不全による死亡は心疾患の内訳のなかでもっとも死亡数が多い疾患である²⁷⁾。一方、循環器疾患診療実態調査報告書(JROAD 2015)²⁸⁾によると、2015年度の循環器専門施設・研修関連施設における心不全による入院患者数は23万8,840人で、年に1万人以上の割合で増加している。内訳では、急性心不全と慢性心不全の割合は約半々であった。日本全体における心不全患者の総数に関する正確な統計はないが、推計では2005年において約100万人、

表 8 心不全ステージ分類と NYHA 心機能分類の対比

心不全ステージ分類	NYHA 心機能分類 ^{22a)}
A 器質的心疾患のない リスクステージ	該当なし
B 器質的心疾患のある リスクステージ	該当なし
C 心不全ステージ	I 心疾患はあるが身体活動に制限はない。 日常的な身体活動では著しい疲労、動悸、 呼吸困難あるいは狭心痛を生じない。
	II 軽度ないし中等度の身体活動の制限がある。 安静時には無症状。 日常的な身体活動で疲労、動悸、呼吸困 難あるいは狭心痛を生じる。
	III 高度な身体活動の制限がある。安静時に は無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労、動 悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
	IV 心疾患のためいかなる身体活動も制限さ れる。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在す る。わずかな労作でこれらの症状は増悪 する。
D 治療抵抗性 心不全ステージ	III 高度な身体活動の制限がある。安静時に は無症状。 日常的な身体活動以下の労作で疲労、動 悸、呼吸困難あるいは狭心痛を生じる。
	IV 心疾患のためいかなる身体活動も制限さ れる。 心不全症状や狭心痛が安静時にも存在す る。わずかな労作でこれらの症状は増悪 する。

NYHA心機能分類とはニューヨーク心臓協会 (New York Heart Association) が作成し、身体活動による自覚症状の程度により心疾患の重症度を分類したもので、心不全における重症度分類として広く用いられている。II度はさらにII度: 身体活動に軽度制限のある場合、III度: 身体活動に中等度制限のある場合に分類される。
(Yancy CW, et al. 2013⁷⁾を参考に作表)

2020年には120万人に達するとされている²⁹⁾。米国では2005年の心不全患者数は約500万人と推計されているので^{30, 31)}、人口比を勘案しても日本における心不全の罹患率は米国に比較して多少低い可能性があるが、今後、わが国でも高齢化にともない心不全患者数が増加していくことは間違いない。

わが国の心不全に関する大規模登録研究には、JCARE-CARD (登録期間2004～2005年)³²⁾、CHART-1 (登録期間2000～2004年)³³⁾、CHART-2研究 (登録期間2006～2010年)^{34, 35)}がある。登録患者の平均年齢はJCARE-

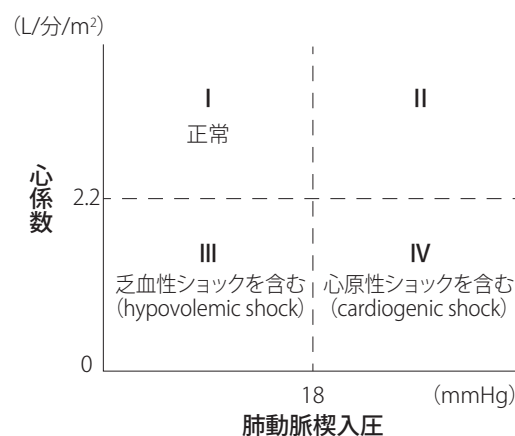
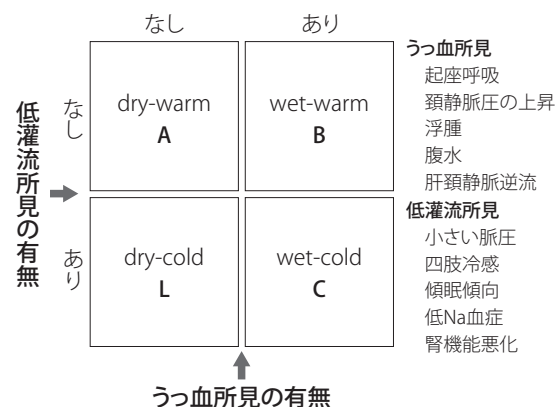


図 2 Forrester 分類

(Forrester JS, et al. 1976²⁴⁾より作図)



Profile A: うっ血や低灌流所見なし (dry-warm)

Profile B: うっ血所見はあるが低灌流所見なし (wet-warm)

Profile C: うっ血および低灌流所見を認める (wet-cold)

Profile L: 低灌流所見を認めるがうっ血所見はない (dry-cold)

図 3 Nohria-Stevenson 分類

(Nohria A, et al. 2003²⁵⁾より改変)

CARDが71歳、CHART-1が69歳、CHART-2のステージC/D症例で69歳と、いずれの調査でも登録患者の多くが高齢であった。

HFpEFについては、欧米の観察研究において、LVEFが50%以上に保持された心不全の全心不全患者に占める割合が半数近くにのぼると報告されている¹⁸⁾。日本においても、LVEFが50%以上の心不全患者の割合は、CHART-1研究では50.6%、追って行われたCHART-2研究では68.7%と上昇している³⁴⁾。HFpEFの予後については、JCARE-CARDではHFrEFとの間に全死亡あるいは

心不全増悪による再入院率に大きな差はなかった³⁶⁾。欧米からも同様のデータが多く報告されてきたが³⁶⁾、最近のメタ解析³⁷⁾では、HFpEFの予後はHFrEFに比して多少良好であることが示されたほか、日本のCHART-2研究でも同様の解析結果が報告された³⁸⁾。しかしながら前者のメタ解析³⁷⁾でも、高齢になるとHFpEFとHFrEFの予後の差は縮小するというデータが示されている。いずれにしろ日本においても高い割合でHFpEFの患者が存在し、予後はHFrEFと同等またはそれに準ずるくらい悪いこと、そして今後は超高齢社会においてHFpEFが増加していくことが考えられるので、注意が必要である。

心不全の原因疾患は多岐にわたる(表9)。心筋梗塞や心筋症のように心筋組織が直接的に障害を受けて心不全を発症する場合、弁膜症や高血圧などにより心筋組織に長期的に負荷が加わり機能障害から心不全を発症する場合、頻脈性ないし徐脈性不整脈により血行動態の悪化を招く場合などがある。また、全身性の内分泌・代謝疾患、炎症性疾患などの一表現型としての心不全、栄養障害や薬剤、化学物質といった外的因子による心筋障害から発症する心不全など、心不全の根本原因が心臓以外に存在する場合もあるので注意が必要である。日本におけるデータでは、入院した心不全患者の原因疾患として多いものは順に、1) 虚血性心疾患、2) 高血圧、3) 弁膜症、であった³²⁻³⁴⁾。なかでも虚血性心疾患の率が近年上昇していることは登録研究でも示されており、外来での登録症例を主体としたCHART-1研究³³⁾ではその頻度は23%であったが、CHART-2研究では47%に増加していることが報告されている。ただし、HFpEFについては、原因疾患として高血圧が多いと考えられており(JCARE-CARD研究³⁶⁾では44%で第1位、CHART-2研究では虚血性心疾患に次いで第2位)、原因疾患としての高血圧の占める割合がHFrEFにくらべて高いことが示されている³⁸⁾。

予後については、JROAD 2015における心不全患者の院内死亡率は約8%と報告されている²⁸⁾。また心不全患者の1年死亡率(全死亡)はJCARE-CARD、CHART-1ともに7.3%、JCARE-CARDにおける心不全増悪による再入院率は、退院後6ヵ月以内で27%、1年後では35%であり、心不全は再入院率が高いことがわかる。ただし、心不全患者の3年以内の心不全増悪による再入院率は、CHART-1研究の30%からCHART-2研究の17%へと改善、総死亡率はCHART-1研究の24%からCHART-2研究の15%へ改善を認めたというデータがあり、わが国の心不全の予後は改善してきている可能性がある³⁵⁾。

急性心不全のわが国の実態について、JROAD報告では、2013年(1,612施設)の急性心不全の入院患者数は、8万

5,512人であったが、2016年(1,573施設)には10万7,049人と明らかな増加を認め、同年の急性心筋梗塞患者数の7万1,803人に比しても明らかに多かった²⁸⁾。

わが国における代表的な急性心不全に関する疫学調査には、施行された年代順に、HIJC-HF研究³⁹⁾、JCARE-CARD研究³²⁾、ATTENDレジストリー⁴⁰⁾がある。いずれも登録患者の平均年齢は70歳以上と高齢で、高血圧、糖尿病、脂質異常症、心房細動の合併が多かった。また急性心不全の原因としては、虚血性心疾患がいずれの調査でも30%を超え、最多であった。世界各国の疫学研究と比較しても、わが国の急性心不全患者の年齢、性別、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの合併率は大きくは変わらない^{41, 42)}。ただし、基礎心疾患である虚血性心疾患の頻度は日本では欧米と比較して低く、高血圧性心疾患の割合が高いことは、特記すべきである。

心不全診療においては性差を考慮することも大切である。米国のフラミンガム心臓研究では、女性に心不全の発症時の年齢が高い一方で、男性に比較して予後が良好であるが⁴³⁾、生涯における心不全発症リスクは男女ともに5人に1人と同等に高率であること⁴⁴⁾が報告されている。欧州のロッテルダム研究では、女性は男性と比較して心不全の発症頻度は低いものの、55歳以降の心不全発症リスクは男性33%、女性29%とほぼ同等であり⁴⁵⁾、70歳以上では男性に比較して女性の心不全発症率が高いこと⁴⁵⁾が示されている。わが国における急性心不全発症後の全死亡率は、ATTEND研究では観察期間中央値524日間で女性20.1%、男性18.4%であった⁴⁶⁾。わが国のCHART-2研究に登録された慢性心不全症例では、男性にくらべて女性ではLVEFが保持されており、虚血性心疾患の既往頻度が低い一方で弁膜症の頻度が高く、NYHA心機能分類は重症でBNP値が高いことが報告されている⁴⁷⁾。予後に関しては、CHART-2研究では粗死亡率は女性で52.4/1,000人・年、男性で47.3/1,000人・年とほぼ同等であったが、患者背景で補正すると男性にくらべて女性の予後は良好であり(調整ハザード比0.79)、これまでの欧米の報告と一致する結果であった⁴⁷⁾。しかしながら、心不全症例の死因に関しては男性に比較して女性では心不全死亡が多い一方で癌死亡は少なく、性差が指摘されている⁴⁷⁾。超高齢社会を迎えたわが国では、今後高齢者を中心とした女性の心不全の増加が想定されるが、心不全診療における性差のエビデンスはまだ限られているのが現状である。過去には心不全症例におけるβ遮断薬⁴⁸⁾やアンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme; ACE)阻害薬⁴⁹⁾の效果に性差の存在を示唆する報告もあり、心不全における性差に関して今後さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

表 9 心不全の原因疾患

心筋の異常による心不全
虚血性心疾患 虚血性心筋症、スタニング、ハイパネーション、微小循環障害
心筋症（遺伝子異常を含む） 肥大型心筋症、拡張型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症、緻密化障害、たこつぼ心筋症
心毒性物質など ・ 習慣性物質 アルコール、コカイン、アンフェタミン、アナボリックステロイド ・ 重金属 銅、鉄、鉛、コバルト、水銀 ・ 薬剤 抗癌剤（アントラサイクリンなど）、免疫抑制剤、抗うつ薬、抗不整脈薬、NSAIDs、麻酔薬 ・ 放射線障害
感染性 ・ 心筋炎 ウイルス性・細菌性・リケッチア感染など、シャーガス病など
免疫疾患 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、混合性結合組織病など
妊娠 ・ 周産期心筋症 産褥心筋症を含む
浸潤性疾患 サルコイドーシス、アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス、悪性腫瘍浸潤
内分泌疾患 甲状腺機能亢進症、クッシング病、褐色細胞腫、副腎不全、成長ホルモン分泌異常など
代謝性疾患 糖尿病
先天性酵素異常 ファブリー病、ポンペ病、ハーラー症候群、ハンター症候群
筋疾患 筋ジストロフィ、ラミノパチー

血行動態の異常による心不全
高血圧
弁膜症、心臓の構造異常 ・ 先天性 先天性弁膜症、心房中隔欠損、心室中隔欠損、その他の先天性心疾患 ・ 後天性 大動脈弁・僧帽弁疾患など
心外膜などの異常 収縮性心外膜炎、心タンポナーデ
心内膜の異常 好酸球性心内膜疾患、心内膜弾性線維症
高心拍出心不全 重症貧血、甲状腺機能亢進症、バジェット病、動静脈シャント、妊娠、脚気心
体液量増加 腎不全、輸液量過多
不整脈による心不全
・ 頻脈性 心房細動、心房頻拍、心室頻拍など ・ 徐脈性 洞不全症候群、房室ブロックなど

III. 診断

1.

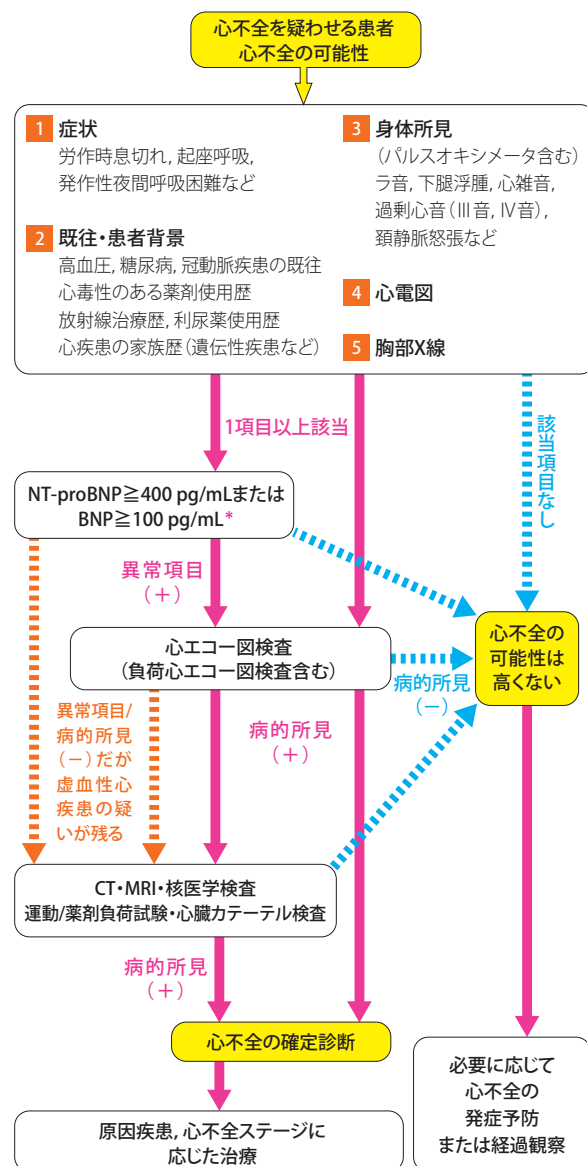
診断（アルゴリズム）（図4）

心不全の診断では、自覚症状、既往歴、家族歴、身体所見、心電図、胸部X線をまず検討する。既往歴とは、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、化学療法歴など、心不全発症のリスク因子として知られているものを指す。家族歴では遺伝性疾患の有無などをチェックする。健康診断を除くと、患者はなんらかの自覚症状、あるいは心電図や胸部X線の異常があるために医療機関を受診するので、医療現場ではここまでの段階で心不全を否定できることは少ない。

慢性心不全を疑う場合、次に行うべき検査は血中BNP/N末端プロBNP（NT-proBNP）値の測定である。診断のためのカットオフの参考値は図4に示すが⁵⁰⁾、軽度の心不全患者や高度肥満を有する心不全患者などではこの値を下回ることもある。したがってBNP 35~40 pg/mLあるいはNT-proBNP 125 pg/mL以上の値を認め、症状、既往・患者背景、身体所見、心電図や胸部X線などから心不全の可能性が強く疑われる場合も、心エコー法を行うことは妥当である。検査のカットオフ値を高く設定すると感度の低下と特異度の上昇に結びつき、カットオフ値を低く設定すると感度は上がり特異度が下がる。BNP/NT-proBNPは年齢、性、腎機能などにも影響を受けるため、患者に応じてカットオフ値を考えるべきであると同時に、この値のみで短絡的に心不全の有無を判断すべきではない。総合的に評価し、追加検査の要否を判断すべきである。

BNP/NT-proBNPが異常値の場合はもとより、身体所見で弁膜症を疑わせる心雑音が聴取される場合や、明らかに陳旧性心筋梗塞を示す心電図異常を認める場合などは、BNP/NT-proBNPの値にかかわらず心エコー法を行う。

安静時の心エコー図所見と自覚症状に乖離がある場合は、負荷心エコー法の実施も考慮する。心エコー図で左室の構造的/機能的異常を認めるものの原因疾患の診断に至らない場合などは、疑う疾患に応じてコンピュータ断層撮影（computed tomography; CT）、磁気共鳴像（magnetic



*NT-proBNPが125~400 pg/mLあるいはBNPが35ないし40~100 pg/mLの場合、軽度の心不全の可能性を否定しえない。NT-proBNP/BNPの値のみで機械的に判断するのではなく、NT-proBNP/BNPの標準値は加齢、腎機能障害、貧血に伴い上昇し、肥満があると低下することなどを念頭に入れて、症状、既往・患者背景、身体所見、心電図、胸部X線の所見とともに総合的に勘案して、心エコー図検査の必要性を判断するべきである。

図4 慢性心不全の診断フローチャート

resonance imaging; MRI), 核医学検査など他のモダリティを用いる。なお、虚血性心疾患患者において主訴が労作時息切れのみの場合があり、このような患者では、BNP/NT-proBNPの上昇を認めず安静時心エコー図でも明らかな異常を認めないことが少なからずある。虚血性心疾患を否定しえない場合は運動負荷や薬剤負荷を用いて心筋虚血評価を行う。

心不全と確定したら、原因疾患および心不全ステージに応じた心不全治療を行う。なお、現段階で心不全の可能性が低いと判断された場合でも、心不全の一次予防に向けた介入が必要な患者に対しては、適切な治療を開始する。また、現段階では介入対象となる異常所見を認めない場合でも、今後心不全を発症する可能性があると考えられる場合は、生活習慣の指導を行ったうえで経過観察を行う。

過去に心不全の既往のある患者は心不全患者として扱うべきであり、もしも治療が中断しているようであれば、現在の状態を評価したうえで、原因疾患および心不全ステージに応じた心不全治療を開始する。

2.

症状・身体所見

急性心不全を呈すると、左室拡張末期圧や左房圧の上昇に伴う肺静脈のうっ血、および/または右房圧の上昇に伴う体静脈のうっ血、さらには心拍出量減少に伴う症状が認められる。フラミンガム研究における心不全の診断基準は左心不全、右心不全、低心拍出の症状・所見が混在したものであり(表10)⁵¹⁾、これらを分けて考えることが患者の病態把握に有用である(表11)。両心不全の患者においては左心不全の症状・所見および右心不全の症状・所見の両者を呈する。

心不全の自覚症状から重症度を示す分類にはNYHA心機能分類がある。NYHA心機能分類は症状に応じてI度からIV度に分類しており、一方、ACCF/AHAのガイドラインでは⁷⁾、心不全のリスクはあるが症状がない状態(ステージA)から、安静時にも症状がある治療抵抗性の状態(ステージD)までステージ分類をしている(II. 総論 1. 定義・分類 表8⁷⁾ [p. 13] および本章8.1 NYHA心機能分類 [p. 30] 参照)。両者の概念は厳密には異なるものであるが、おおむね表8⁷⁾のように対応する。

表 10 フラミンガム研究における心不全の診断基準

大基準	大または小基準	小基準
発作性夜間呼吸困難	治療に反応して5日間で4.5 kg以上の体重減少(これが心不全治療による効果なら大基準1つ、それ以外ならば小基準1つとみなす)	下腿浮腫
頸静脈怒張		夜間咳嗽
肺ラ音		労作性呼吸困難
胸部X線での心拡大		肝腫大
急性肺水腫		胸水貯留
拡張早期性ギャロップ(III音)		肺活量減少(最大量の1/3以下)
中心静脈圧上昇(> 16 cmH ₂ O)		頻脈(≥ 120 拍/分)
循環時間延長(25秒以上)		
肝・頸静脈逆流		
(剖検での肺水腫、内臓うっ血や心拡大)		

2つ以上の大基準、もしくは1つの大基準と2つ以上の小基準を満たす場合に心不全と診断する。

(Mckee PA, et al. 1971⁵¹⁾を参考に作表)

表 11 心不全の自覚症状、身体所見

うっ血による自覚症状と身体所見		
左心不全	自覚症状	呼吸困難、息切れ、頻呼吸、起座呼吸
	身体所見	水泡音、喘鳴、ピンク色泡沫状痰、III音やIV音の聴取
右心不全	自覚症状	右季肋部痛、食思不振、腹満感、心窩部不快感
	身体所見	肝腫大、肝胆道系酵素の上昇、頸静脈怒張、右心不全が高度なときは肺うっ血所見が乏しい
低心拍出量による自覚症状と身体所見		
自覚症状		意識障害、不穏、記憶力低下
身体所見		冷汗、四肢冷感、チアノーゼ、低血圧、乏尿、身の置き場がない様相

2.1

自覚症状

「左房圧上昇による肺うっ血」の症状として、初期においては労作時の息切れや動悸、易疲労感を呈するが、安静時には無症状である。重症化すると夜間発作性呼吸困難や起座呼吸を生じ、安静時でも動悸や息苦しさを伴う。「右房圧上昇による体静脈うっ血」の症状としては、食欲不振、

便秘、悪心・嘔吐、腹部膨満感、下腿・大腿浮腫、体重増加などがある。「低心拍出量」に基づく症状としては、易疲労感、脱力感、腎血流低下に伴う乏尿・夜間多尿、チアノーゼ、四肢冷感、記憶力低下、集中力低下、睡眠障害、意識障害などがある。ただし、以上の症状はいずれの患者でも等しく認められるものではなく、自覚していないことも多いので注意が必要である。

2.2

身体所見

聴診所見においてはIII音によるギャロップ（奔馬調律）、すなわち拡張早期性ギャロップが特徴的である。原因疾患の病態を反映してI音やII音の異常、心房性ギャロップ（IV音）、それに収縮期雑音あるいは拡張期雑音などが聴取される。肺の聴診では、軽症では座位にて吸気時に下肺野の水気音（coarse crackles）を聴取し、心不全の進展に伴い肺野全体で聴取される。急性肺水腫に陥ると頸静脈怒張、チアノーゼや冷汗を伴う喘鳴、ラ音を伴う起座呼吸、ピンク色・血性泡沫状喀痰を認める。心原性ショックでは収縮期血圧90 mmHg未満、もしくは通常血圧より30 mmHg以上の低下がみられ、意識障害、乏尿、四肢冷感、チアノーゼがみられる。低心拍出量を反映して末梢循環不全が著明な患者ほど四肢は冷たく湿潤し、血色が悪く、蒼白で、口唇や爪床にチアノーゼを認める。尿量の減少、チェーン・ストークス呼吸や意識障害を伴うこともある。脈拍は微弱で頻脈となり、しばしば交互脈や上室および心室不整脈、頻脈性および徐脈性不整脈による脈拍異常を認める。脈拍を触れず、失神や痙攣、あるいは意識消失を伴っていれば心停止（心室細動、無脈性心室頻拍、心静止、無脈性電気活動）である。体静脈のうっ血により頸静脈怒張、下腿の浮腫、肝腫大、肝頸静脈逆流を認める。心不全患者は座位や臥位で休んでいることが多いため、皮下浮腫ははじめ臀部や背部を中心にみられるが、さらに進行すると上肢や顔面にまで及ぶ。心不全により惹起される浮腫は、肝性浮腫、貧血、腎性浮腫などと鑑別する必要がある。心臓性浮腫は呼吸困難などの左心不全症状を伴うことが多い。浮腫に伴う体重増加は通常数kgに達し、3日以内に2 kg以上の体重増加を認める場合には利尿薬の増量が必要と考えられる。診察で静脈圧を推定するには、上半身を45度拳上した状態で、胸骨角から内頸静脈拍動（頭側）の頂点までの垂直距離を計測する（図5）。胸骨角は右房から約5 cm上方にあり、胸骨角から内頸静脈拍動までの垂直距離が3 cm以上あれば静脈圧は上昇していると考えられる。急性心不全患者における症状・身体所見の診断精度も報告されてい

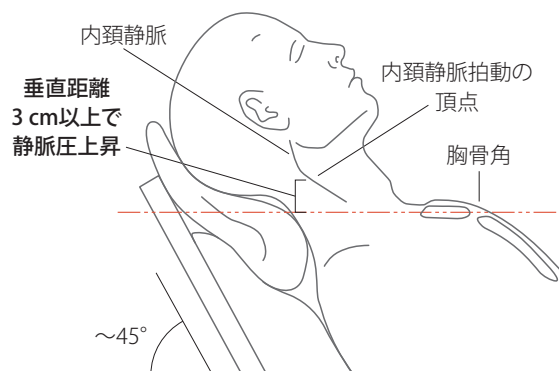


図5 静脈圧の推定法

る。症状・身体所見の感度は十分ではないが特異度は高い。また感度は症状のほうが優れているが、特異度は身体所見のほうがまざっている⁵²⁾。

3.

バイオマーカー（表12）

心不全のバイオマーカーは多岐にわたるが、本項では、心不全の日常診療で測定されることが多く、また、病態を考えるうえで参考となるものを取り上げる。なかでも、BNPとNT-proBNPは心不全のバイオマーカーとしては別格であり、スクリーニングから診断、予後予測まで幅広く用いられている。

3.1

交感神経系

心不全では交感神経活動が亢進している。その原因の1つとして圧受容体（頸動脈洞・大動脈弓）の異常が考えられている。つまり、心不全では圧受容体の感受性が低下し、交感神経の亢進に対する抑制が減弱している。一方、心房や肺静脈壁からの交感神経求心路を介して交感神経が亢進している。また、心不全では血管運動中枢自体の活性も亢進している。肺や腎のうっ血が生じるとノルアドレリンのクリアランスが低下し、結果的に血中のノルアドレナリンが増加する。このような交感神経の亢進は、急性心不全時には重要な代償機転として働くが、亢進が慢性化すると心臓の負荷を増大し、不整脈誘発や直接的な筋障害をきたし心機能を悪化させる。血漿ノルアドレナリン濃度は全身の交感神経指標であり、生命予後の指標となる⁵³⁾。心不全ではとくに心臓交感神経活性の評価が重要であり、この

評価の方法としてノルアドレナリンのアナログを用いたメタヨードベンジルグアニジン (metaiodobenzylguanidine; MIBG) シンチがある⁵⁴⁾。

3.2

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

心不全ではレニン・アンジオテンシン・アルドステロン (renin-angiotensin-aldosterone; RAA) 系が賦活化され、アンジオテンシンIIが過剰に産生される。軽度の心機能障害でも血漿レニン活性値が上昇している例がある。一方で、重症心不全でも上昇していない場合もある。SAVE試験においても血漿レニン活性値、ノルアドレナリン、バソプレシン、心房性 (A型) ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; ANP) は正常から高値まで広い範囲にわたり、各

神経体液性因子間には相関は認められなかった⁵⁵⁾。それにもかかわらず、ACE阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker; ARB) が心不全患者に効果的であることは、循環RAA系とは独立に組織RAA系が賦活化しており、心臓のリモデリングに関与していることを示唆している⁵⁶⁻⁵⁸⁾。しかし、現時点では組織RAA系を評価する臨床的手法はない。

一方、心不全において血中のアルドステロン濃度は必ずしも高値を示すわけではなく、それゆえに心不全の重症度の鋭敏なマーカーとはいいがたい面がある。しかしながら、心不全におけるアルドステロンの分泌や作用に関しては不明な点が数多く残されており、ミネラルコルチコイド受容体の活性化を含めてアルドステロン/ミネラルコルチコイド受容体カスケードの意義を過少評価してはならない⁵⁹⁻⁶¹⁾。高血圧診療ではレニン活性とアルドステロン濃度測定が強く推奨されており、心不全においてもそれらの測定は心不

表 12 心不全におけるバイオマーカーの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
血漿BNP・血清NT-proBNP				
診断	I	A	A	I
重症度	I	A	A	I
予後評価	I	A	A	I
治療効果判定	IIa	B	B	II
スクリーニング目的	IIa	C	B	II
血漿ANP				
診断	I	A	A	I
重症度	IIa	B	B	II
予後評価	IIa	B	B	II
治療効果判定	IIb	C	C1	III
スクリーニング目的	IIb	C	C1	III
心筋トロポニン (T, I) *・血漿ノルアドレナリン*				
診断	-	-	-	-
重症度	IIa	B	B	II
予後評価	IIa	B	B	II
治療効果判定	-	-	-	-
スクリーニング目的	-	-	-	-

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
アルドステロン*・血漿レニン活性*				
診断	-	-	-	-
重症度	IIa	C	B	III
予後評価	IIa	C	B	III
治療効果判定	-	-	-	-
スクリーニング目的	-	-	-	-
神経体液性因子 (上記以外) *				
診断	-	-	-	-
重症度	IIb	C	C1	V
予後評価	IIb	C	C1	V
治療効果判定	-	-	-	-
スクリーニング目的	-	-	-	-

*日本では心不全に対しては保険適用はないが、米国心臓病学会 (ACC)、米国心臓協会 (AHA)、米国心不全協会 (HFSA) におけるガイドラインでは、トロポニン測定は、推奨クラスI、エビデンスレベルAであり、欧州心臓病学会 (ESC) におけるガイドラインでは、推奨クラスI、エビデンスレベルCである。

#日本では心不全に対しては保険適用はない。

全の原因ならびに病態の深い理解につながると思われる。アルドステロンに関連して、心筋線維化の指標としてI型、III型プロコラーゲン濃度⁶²⁻⁶⁵⁾などの有用性も報告されているが、心不全のバイオマーカーとしての意義についてはさらなる検討を要する。

3.3

ナトリウム利尿ペプチド

ナトリウム利尿ペプチドにはANP、BNP、C型ナトリウム利尿ペプチド(C-type natriuretic peptide; CNP)がある。ANPは主として心房で、BNPは主として心室で合成される心臓ホルモンである⁶⁶⁻⁶⁸⁾。ANPは心房の伸展刺激により、BNPは主として心室の負荷により分泌が亢進し、血中濃度が上昇する。つまり、BNPは心室への負荷の程度を鋭敏に反映する生化学的マーカーとなる⁶⁸⁻⁷¹⁾。CNPは神経ペプチドとして中枢神経系にも存在するほか、血管内皮細胞や単球・マクロファージでもその発現が確認され、血管壁ナトリウム利尿ペプチド系の主たるリガンドである。現時点ではCNPの臨床応用はなされていない。

培養心筋細胞を、伸展刺激、カルシウム負荷、アンジオテンシンII、エンドセリン(endothelin; ET)、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor; LIF)、カルディオトロフィン、インターロイキン(interleukin; IL)-1 β などで刺激するとBNP遺伝子発現は亢進する^{68,72,73)}。したがって、血漿BNP濃度の上昇には、心筋の伸展刺激に加えて神経体液性因子による刺激も加わっていると考えられるべきであろう。

ANP、BNPは、ナトリウム利尿、血管拡張、レニンやアルドステロン分泌抑制作用、さらに心臓では心筋肥大抑制作用や線維化抑制作用を有している。これらの働きは、アンジオテンシンIIやアルドステロンの作用とあらゆる部位で機能的に拮抗しており、ANP、BNPの心保護作用がうかがえる。

心不全では血漿ANP、BNP濃度が上昇するが、その理由として心臓での合成亢進に加えて、血中からのクリアランスが遅延していることがあげられる。ANP、BNPはクリアランス受容体(ナトリウム利尿ペプチド受容体[natriuretic peptide receptor; NPR-C])に結合した後に内部化によって分解される場合と、中性エンドペプチダーゼ(neutral endopeptidase; NEP)によって分解される場合がある。代謝と病態との関係はまだ十分には解明されていないが、腎機能低下によりクリアランスが低下する。腎機能低下による影響は、分子量の大きいBNP前駆体のN端側フラグメント、NT-proBNPのほうがBNPより受けやすい(表13)。なお、近年米国において新規の心不全治療薬LCZ696(ア

ンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬[angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ARNI])が承認され、臨床応用され始めている^{74,75)}。ARBの効果とNEPの1つであるネプリライシンを阻害し、内因性ナトリウム利尿ペプチドの分解を阻害してその濃度を上昇させるため、これらの濃度変化には薬剤使用の有無を考慮する必要があるかもしれない。

血漿ANP濃度やBNP濃度は血行動態とよく相関するが、BNPのほうが左室負荷をよく反映することから、心不全の補助診断法として感度、特異度の双方でANPより優位である⁷⁶⁾。BNPが心不全の補助診断法としてとくに優れているのは、心不全の存在診断、心不全の重症度診断であるが、心不全の予後診断にも有用である。BNP濃度(NT-proBNPも含む)と予後の関係についての報告は枚挙に暇がない⁷⁷⁻⁸²⁾。急性および慢性心不全の治療効果の判定マーカーとしても一定の有用性はあるが、この場合、個人内での変動を重要視すべきであり、他者との比較が難しい病態もある。その理由は、BNP濃度(およびNT-proBNP濃度)は肥満などの影響を受けるために、もともと個人差が大きいためである。

日本心不全学会より「血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について」と題してステートメントが発信されている(図6)⁵⁰⁾。このなかで、血漿BNP濃度のもっとも厳格な基準値としては18.4 pg/mLが使用されているが(NT-proBNPでは55 pg/mLに相当⁸³⁾)、国内で行われた多施設共同研究J-ABS⁸⁴⁾なども参考に、心不全に陥りやすい症例の血漿BNP濃度測定のカットオフ値とし

表13 BNPとNT-proBNPの対比

	BNP	NT-proBNP
分子量	約3,500	約8,500
ホルモン活性	+	-
交叉性	proBNP	
半減期	約20分	約120分
クリアランス	NPR-C, NEP, 腎臓	腎臓
採血法	EDTA加血漿	血清/ヘパリン加・EDTA加血漿
添付文書記載基準値	≤ 18.4 pg/mL	≤ 55 pg/mL
濃度増加因子*	心機能低下・腎機能低下・高齢・全身炎症	
濃度低下因子*	肥満	

* 濃度増加因子と低下因子に関しては、主なものだけを示している。また、BNPとNT-proBNPのあいだで若干異なる可能性があるが、今後の検討課題である。

て40 pg/mLを定めている (NT-proBNPでは125 pg/mLに相当⁵⁰⁾). この値は、少し緩やかな値となっており、現実的で日常臨床に役立つであろう。本ステートメントでは、先に述べた如く、BNPには個人差が存在するという注意点にも触れられている。とくに、肥満があるとBNP濃度は上昇しにくい傾向にあるので、心不全の程度を実際より低く評価してしまう可能性があり、注意を要する。BNPの測定は、簡便、迅速、安価であるが、BNPだけで心不全を判断せず、常に全身状態や他の検査も参考にすべきである。

3.4

心筋傷害マーカー

心筋梗塞のバイオマーカーでもある心筋特異的トロポニン (I, T) 濃度は、虚血性心疾患でのリスク指標としての有用性は確立されているが、非虚血性心筋疾患でも上昇することが指摘され、持続的な上昇が予後不良の指標となる可能性が指摘されている^{85,86)}。最近、高感度トロポニン濃度測定系が急性冠症候群の診断に有用であるとの報告もあり^{87,88)}、その慢性心不全のリスク評価での有用性が期待される^{89,90)}。

3.5

炎症性マーカー

心不全の発症に免疫細胞、およびそれらが産生するサイトカインの関与が指摘されている。実際、心不全患者にお

いて腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor; TNF)- α 、IL-6が血中に増加し、予後とも関係する⁹¹⁻⁹³⁾。これらのサイトカインは直接的な陰性変力作用、 β 受容体に対する反応抑制、一酸化窒素の産生を介する心筋細胞障害によって心機能を抑制する。さらに筋肉の疲弊による心臓悪液質や血管の透過性亢進、末梢血管抵抗増大、心不全患者の運動耐容能低下にも関与する。また、高感度C反応性蛋白 (C-reactive protein; CRP) 濃度測定が基礎疾患の有無にかかわらず予後と関連しているとの報告がある⁹⁴⁾。欧米ではST2 (IL-1ファミリーに属するIL-33の受容体) の迅速キットが用いられており、その血中濃度が急性心不全患者において上昇することが報告されていることから、心不全の予後予測指標として期待されている⁹⁵⁾。

3.6

酸化ストレスマーカー

心不全では、酸化ストレスが亢進し、内皮障害や心機能障害増悪の要因とされる。その指標として、血中酸化低比重リポ蛋白 (low density lipoprotein; LDL) 濃度、血中-尿中8-iso-prostaglandin F₂ α (8-iso-PGF₂ α , 8-isoprostane) や8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) などが報告されている⁹⁶⁻⁹⁸⁾。酸化ストレス亢進は、交感神経系やRAA系、炎症性反応などの経路の下流に位置すると考えられるが、多臓器不全を合併する心不全では、その由来細胞や臓器が特定できない点が問題である。

3.7

尿酸

高い尿酸値は心不全との関連が深いとされているが⁹⁹⁻¹⁰²⁾、心不全のバイオマーカーとしての感度と特異度はあまり高くない。その利用方法を含めて今後の研究成果が待ち望まれる。

3.8

バソプレシン

バソプレシンは脳下垂体後葉から分泌されるホルモンで、心不全で分泌が亢進し、V₁受容体を介して血管収縮、V₂受容体を介して体液調節をしている。バソプレシンの前駆体のフラグメントであるコペプチン濃度は、心不全患者で予後と関連すると報告されている¹⁰³⁾。

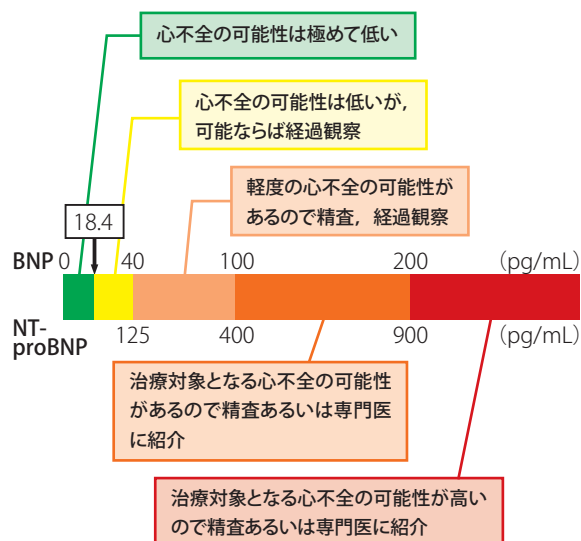


図6 BNP, NT-proBNP 値の心不全診断へのカットオフ値 (日本心不全学会⁵⁰⁾より)

3.9

その他

メタボリックシンドロームは、虚血性心疾患の危険因子であり心不全のリスクでもある。メタボリックシンドローム関連アディポサイトカインの1つであるアディポネクチン濃度は心不全で上昇し、予後と関連すると報告されている¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾。

ETは血管内皮細胞培養上清中から発見された、強力かつ持続的な血管平滑筋収縮性ペプチドである¹⁰⁷⁾。構造と薬理活性の異なる3種類のアイソペプチドのうち、ET-1は心不全の重症度が増すにつれて高値を示す。とくにNYHA心機能分類IV度で上昇する。血漿ET-1、big-ET-1濃度はLVEFとは逆相関して、死亡率の規定因子の1つである^{108, 109)}。

アドレノメデュリンは、心不全の重症度が増すにつれて血中濃度が増加し、心不全の予後不良と関係する¹¹⁰⁾。IL-1、TNF- α などのサイトカインにより分泌を刺激され、心臓のみならず全身の血管床から産生され、オートクリン、パラクリンに細胞保護的に働いている。心不全の病態生理の解明には重要なホルモンである。

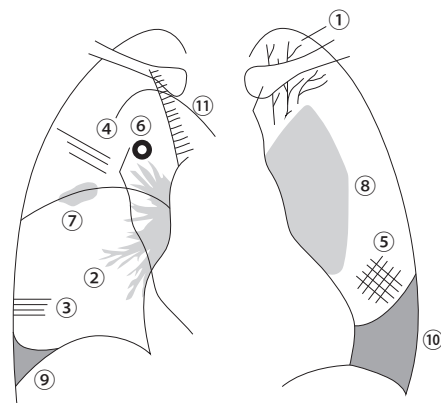
4.

胸部単純X線写真

心不全の存在および重症度診断に、いまなお胸部単純X線写真は有用である(表14)。なかでも、左心不全における肺うっ血像が重要である。救急現場で心陰影拡大とともに肺静脈拡張像がみられた場合、心不全である可能性が高くなる⁵²⁾。また、肺炎などの呼吸器疾患との鑑別に有用であり、肺うっ血の重症度も判断できる(図7)。すなわち、軽度(肺静脈圧15~20 mmHg)では肺尖部への血流再分布所見(cephalization: 角出し像)を認める。重力に逆らう上方への肺静脈拡張像であり、立位像で判定する。ただし実臨床では、救急患者や重症例はポータブル撮影、とくに臥位撮影で行われ、また十分な吸気止めができないことから、正確な評価が難しいことも少なからずある。間質性肺水腫(肺静脈圧20~30 mmHg)になると、肺気管周囲(peribronchial)や肺血管周囲(perivascular)の浮腫(cuffing sign)やカーリー(Kerley's) A, B, C線が出現する。さらに進行すると、肺胞性肺水腫(肺静脈圧30 mmHg以上)となり蝶形像(butterfly shadow)がみられる。ただし、間質の浮腫は毛細血管の静水圧上昇による血漿成分の漏出像であるが、肺静脈圧が高くとも経過の長い左心不全

表 14 心不全における胸部単純X線写真の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心不全の新規発症や急性増悪の際の胸部単純X線写真	I	C	B	V



①cephalization (角出し像)

肺尖部への血流の再分布所見(肺静脈圧15~20 mmHg)

②perivascular cuffing (肺血管周囲の浮腫)

③Kerley's B line (カーリーB線)

④Kerley's A line (カーリーA線)

⑤Kerley's C line (カーリーC線)

⑥peribronchial cuffing (気管支周囲の浮腫)

②-⑥: 間質性肺水腫所見(肺静脈圧20~30 mmHg)

⑦vanishing tumor (一過性腫瘤状陰影)

胸水

⑧butterfly shadow (蝶形像)

肺胞性肺水腫所見(肺静脈圧30 mmHg以上)

⑨⑩costophrenic angle (肋骨横隔膜角) の鈍化

胸水

⑪上大静脈の突出

図7 心不全の胸部単純X線写真（シェーマ）

では肺リンパ管が発達し、漏出成分の回収により肺うっ血像をきたしにくい例がある¹¹¹⁾。一方、臓側胸膜は肺静脈へ、壁側胸膜は体静脈へと還流する二重支配のため、胸水貯留は両心不全で多く、右心単独不全では少ない¹¹²⁾。また、胸水や肺水腫は右側により多くみられるが、右肺は灌流容積が大きく、左肺はリンパ管が太いためとされる¹¹³⁾。なお、肺炎が心不全の誘因となることも多く、胸部単純X線写真で診断がつかないときは胸部単純CT検査を必要とする。

縦隔陰影としては、左房拡大、右室拡大、肺動脈陰影

拡大が観察されるが、心エコー図の診断能を上回るものではない。心胸郭比の推移は低圧系心腔の容量変化の総和であり、うっ血の現況を判定するだけでなく、予後予測能も有する¹¹⁴⁾。胸部単純X線写真側面像は、右心系と左心系との分離および心外膜石灰化の診断に有用である。

5. 心エコー法

心不全の診療において心エコー法はもっとも重要な診断的検査である。心エコー法により、心機能の評価、血行動態評価、原因疾患の診断と重症度評価を行う。また、患者の病態に変化があった場合や治療の前後など、経時的に検査を行うことにより、治療効果判定や予後評価にも有用である(表15)。心機能評価を行ううえでの必要な主たる経胸壁心エコー・ドプラ検査指標の日本人における正常値を表16に示す^{115, 116)}。

表 15 心不全における心エコー法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心不全が疑われる患者における心機能評価、左室壁運動、弁膜症、右室機能、肺高血圧の評価のための心エコー	I	C	A	IVb
薬剤治療やデバイス治療を行う心不全患者の心機能評価のための心エコー	I	C	A	IVb
病態に変化のあった心不全患者における心エコー検査の繰り返し	I	C	A	IVb
HFrEF患者における心筋バイアリティの評価のための負荷心エコー	IIa	B	B	IVb
身体活動の制限が心機能異常に起因するかの評価のための心エコー	IIa	B	B	IVb
状態に変化がない心不全患者のルーチンのフォローアップ心エコー検査	III	B	D	IVb
経胸壁心エコー法で診断、評価が可能な患者における経食道心エコー法	III	B	D	IVb

5.1

心機能の評価

5.1.1

左室収縮能評価

心エコー法の左室収縮能の指標としては、その簡便性によりLVEFが用いられる。LVEFは必ずしも左室収縮能を正確に表す指標ではないが、LVEFにより心不全の病態分類が行われ、心不全は大きく、LVEFの保たれた心不全(HFpEF)とLVEFが低下した心不全(HFrEF)とに分類される。LVEFの計測には、心尖部四腔像、二腔像の2断面から心内膜面をトレースして容積を求める、ディスク法(modified Simpson法)を用いる。Mモード法や断層法で計測した左室径を用いてTeichholz法によりLVEFを求める手法もあるが、虚血性心疾患や奇異性運動を認める症例など局所の壁運動異常が認められる場合には不正確であり、推奨されない。

表 16 心機能評価に用いる心エコー図指標の日本人正常値

	男性	女性
左室拡張末期径 (mm)	48 ± 4	44 ± 3
左室収縮末期径 (mm)	30 ± 4	28 ± 3
左室拡張末期容積係数 (mL/m ²)	53 ± 11	49 ± 11
左室収縮末期容積係数 (mL/m ²)	19 ± 5	17 ± 5
左室駆出率 (%)	64 ± 5	66 ± 5
左室重量係数 (g/m ²)	76 ± 16	70 ± 14
左房径 (mm)	32 ± 4	31 ± 3
左房容積係数 (mL/m ²)	24 ± 7	25 ± 8
右室拡張末期径 (心尖部四腔断面基部) (mm)	31 ± 5	28 ± 5
右室面積変化率 (FAC, %)	44 ± 13	46 ± 11
三尖弁輪部移動距離 (TAPSE, mm)	24 ± 3.5	
三尖弁輪部s'波 (cm/秒)	14.1 ± 2.3	
E/e' (中隔)	7.4 ± 2.2	7.9 ± 2.2
e' (中隔, cm/秒)	10.0 ± 2.8	10.8 ± 3.2
E/e' (側壁)	5.5 ± 1.8	6.2 ± 1.8
e' (側壁, cm/秒)	13.5 ± 3.9	13.7 ± 4.1

(Daimon M, et al. 2008¹¹⁵⁾, Lang RM, et al. 2015¹¹⁶⁾ より作表)

LVEFは左室収縮能のみを反映するのではなく、心拍数、血圧、左室容積など他因子の影響も受けることから、それらも考慮してLVEFを用いた収縮能評価を行わなくてはならない。とくに僧帽弁および大動脈弁閉鎖不全におけるLVEFを用いた評価では、収縮能の過大評価とならないように注意を要する。また、左室壁肥厚を有する場合（高血圧性心疾患、肥大型心筋症など）にもLVEFは収縮能を過大評価しており、このような場合にはmid-wall fractional shorteningの算出が望ましい¹¹⁷⁾。虚血性心疾患などでは左室の収縮性は均一に障害されるわけではない。心不全の病因の診断および病態把握のため、LVEFによる左室全体の収縮性の評価とともに、局所の壁運動評価も必要である。スペクトルトラッキング法を用いたストレイン解析は、より鋭敏に収縮能低下を評価しうる手法として臨床応用が進んでいる。エコー機器や解析ソフトによる値のばらつきなどの問題点が残るが、長軸方向の左室全体ストレイン(global longitudinal strain; GLS)は再現性がよく、疾患の早期診断に有用である¹¹⁸⁾。

5.1.2

左室拡張能評価

左室が大動脈に駆出する血液量に相当する流入血液量を、拡張期に左房から受け入れる機能が拡張能である。拡張能は大きく、拡張早期の流入を規定する左室弛緩能と、拡張中期から後期の血液の流入を規定する左室スティフネスとに分けられる。左室心筋障害による拡張能障害のみならず、右室拡大、収縮性心膜炎、心タンポナーデなどに基づく圧迫により左室拡張、流入が制限される場合もある。

左室拡張能の指標としては、左室弛緩の指標である左室弛緩時定数(Tau; τ)、左室スティフネスの指標であるスティフネス定数がゴールドスタンダードとされている。しかし、その計測には左室圧記録が必須となり、繰り返して経過追跡を行うことが困難である。現在、拡張能評価法として広く用いられている心エコー図指標は、直接的に拡張能を評価しておらず、拡張能障害のために二次的に生じている左室充満圧・左房圧の上昇や形態変化、あるいは拡張能障害の原因となる組織学的変化の有無などを評価している。このため、単一で拡張能を評価しうる指標はなく、以下に述べるようないくつかの指標を組み合わせ、総合的に判断することが重要である。

a. 左室流入血流速波形(E/A)

左房から左室への血液の流入動態をパルスドプラ法で記録すると、洞調律患者では拡張早期の流入血流速波形E波、心房収縮期の流入血流速波形A波が認められる。この両波のピーク血流速の比E/Aが低下し、E波の減速時間

(deceleration time; DT)が延長した「弛緩障害波形」が拡張能障害初期に現れる。拡張能障害が進行し左房圧が上昇すると、E波が増高、E/Aが増加し、正常波形と類似した「偽正常化波形」となり、さらに拡張能障害が進行し左房圧がより上昇すると、E/Aのさらなる増高により「拘束型波形」となる。

b. 僧帽弁輪部拡張早期波(e')

僧帽弁輪部運動を組織ドプラ法で記録すると、収縮期のs'波、拡張早期のe'波、心房収縮期のa'波が得られる。拡張早期e'波は τ と相関し、弛緩能の障害に伴い低下する。僧帽弁中隔側、側壁側、あるいはその平均を用いる。

c. E/e'

左室流入血流速波形のE波と僧帽弁輪部速度波形のe'波のピーク速度の比E/e'はLVEFの影響を受けず、左房圧と正相関することから、心不全診断に有用である¹¹⁹⁾。しかしながらその相関は疎であり、とくに肥大型心筋症ではE/e'が高値を呈しても左房圧の上昇を伴っていない場合がある¹²⁰⁾。

d. 左房容積係数(left atrial volume index; LAVI)

左房拡大は、拡張能障害に基づく慢性的な左房負荷を反映すると考えられ、拡張能障害の程度と相関し、心不全患者ではLVEFの低下がなくても拡大がある¹²¹⁾。

e. 三尖弁逆流速度

左房圧の上昇から二次性の肺高血圧、右室収縮期圧上昇をきたす。右室収縮期圧は三尖弁逆流血流速より求められる収縮期右室・右房圧較差により推定することから、三尖弁逆流速度(tricuspid regurgitation velocity; TRV)は、肺動脈性肺高血圧のない症例において左房圧上昇の指標となりうる。

f. HFpEFにおける拡張能評価

LVEFが正常の患者における拡張能障害の有無はE/e'、e'、TRV、LAVIにより評価する(図8)¹²²⁾。拡張能障害があると診断した場合には左室収縮能が低下している例に準じて左房圧の推定を行う。なお、心筋障害に基づく拡張能障害との鑑別を要する病態の1つに収縮性心膜炎がある。左室および右室流入血流速波形のE波が増高し、その呼吸性変動が大であれば収縮性心膜炎を疑う。

g. HFrEFにおける拡張能評価

LVEFが低下している場合には基本的に拡張能障害は存在すると考えられ、E/A、E波高、E/e'、TRV、LAVIなどにより左房圧上昇の有無を評価する(図9)¹²³⁾。エコー指標を用いた左房圧上昇の診断は、感度、特異度ともに高く、LVEF低下の有無にかかわらず有用であったことが示されており、臨床所見とエコー指標を組み合わせることにより、精度の高い病態評価が可能である。

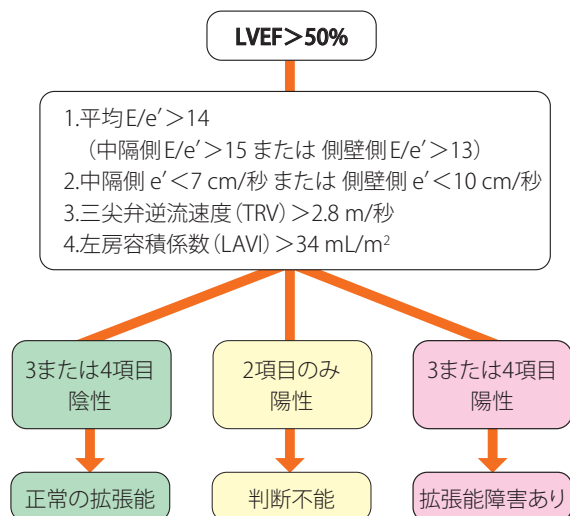


図 8 HFpEF 患者における拡張能障害の診断

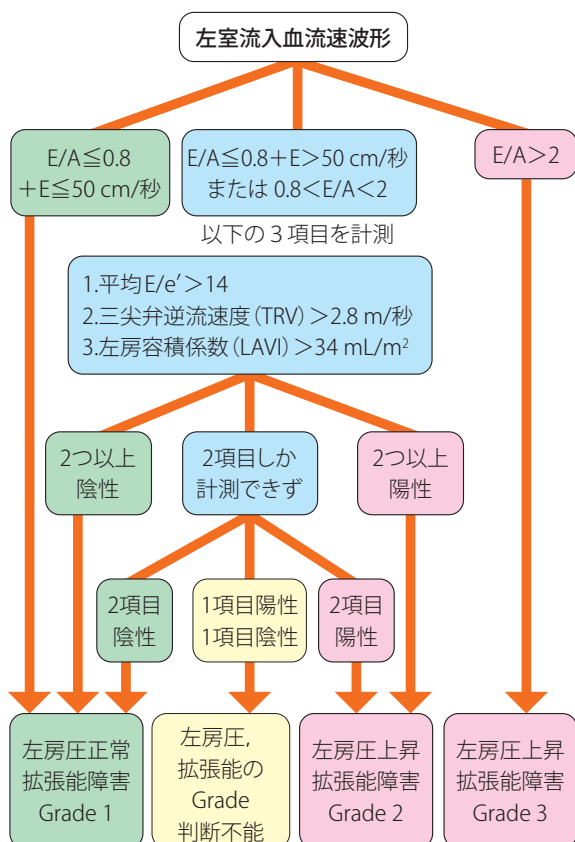
(Nagueh SF, et al. 2016¹²²) を参考に作図)

図 9 心エコー図による左房圧上昇の判定

(Anderson OS, et al. 2017¹²³) より改変)

5.1.3

右室機能評価

右室機能は心不全例の予後を決める重要な因子である。右室は解剖学的に複雑な形態をしているために断層心エコー図で右室容量を測定することは困難であるが、三次元心エコー法を用いることにより右室容量および駆出率を計測することが可能である。断層心エコー図では、心尖部四腔断面像により右房、右室拡大を評価する。また、心尖四腔像における右室面積変化率 (fractional area change; FAC) や、三尖弁輪部移動距離 (tricuspid annular plane systolic excursion; TAPSE)、三尖弁輪部運動速波形の収縮期 s' 波は、比較的簡便な右室機能の指標である。

5.2

血行動態の評価

心不全患者の血行動態は、治療や経過により容易に刻一刻と変化する。心エコー図は非侵襲的に血行動態を評価しえる手法であり、心不全診療においては病態の変化にともない経時的に計測、評価を行う。

a. 右室収縮期圧 (肺動脈収縮期圧)

三尖弁逆流血流速度より求められる収縮期右室・右房圧較差に、下大静脈径とその呼吸変動より推定した右房圧を加えることにより、右室収縮期圧を推定できる。右室収縮期圧は肺動脈弁や肺動脈に狭窄がなければ、肺動脈収縮期圧と一致する。ただし、三尖弁が離解し、逆流速波形が層流となった場合には推定は困難である。また、著明に右心機能が低下した症例では低心拍出状態のため肺動脈収縮期圧が中等度の上昇、あるいは正常の場合もあることに留意する。

b. 右房圧

血管内容積の評価は心不全診療において重要である。右房から 1~2 cm の部位で計測した下大静脈径、またその呼吸変化の有無により右房圧を推定できる。

c. 心拍出量

一回拍出量は、断層像にて流出路断面積を算出し、パルスドプラ法を用いて求めた駆出血流速波形から一心拍あたりの時間速度積分値 (velocity-time integral; VTI) を求め、これらの積より得られる。ただし一回拍出量の精度は流出路径やドプラ法による駆出血流速波形の正確度に左右される。

5.3

負荷心エコー法

収縮予備能や心筋バイアビリティの評価を行う場合には安静時の検討では限界があり、ドプタミン負荷あるいは運動負荷心エコー法が有用である。また、拡張能障害のために労作時に容易に左房圧が上昇し、運動耐容能が制限されている心不全患者であっても、安静時に左房圧が上昇していなければ、安静時の検査では異常値を呈さない。このような症例における拡張能障害、肺高血圧の検出には運動負荷心エコー図が有用と考えられる¹²⁴⁾。

5.4

原因疾患の評価

心エコー法は、画像診断として、またドプラ機能を用いた血行動態評価などから、心不全の原因疾患を探る。虚血性心疾患、高血圧性心疾患、心筋症、器質的弁膜症、感染性心内膜炎など、心不全の原因疾患の診断とその重症度評価を行うことが重要である。心内膜が侵されている所見（弁尖または心内膜壁に付着した可動性腫瘍（疣腫）、弁輪部および弁周囲膿瘍、生体弁植込み患者でのあらたな人工弁裂開）、新規の弁閉鎖不全、弁閉鎖不全の急性増悪などは感染性心内膜炎の徴候である。感染性心内膜炎を疑うものの体表面心エコー図では所見がない患者、弁輪部および弁周囲膿瘍を疑う患者、および人工弁の音響特性によるアーチファクトで十分に診断できない患者では、必要に応じて診断感度と特異度に優れる経食道心エコー法を行う。

5.5

急性心不全において評価すべき項目

急性期の臨床現場においては、病態に応じて左室機能や左室充満圧指標など、優先すべき項目から評価を行う。この際、目視によるLVEFも有用である。しかし、とくに収縮能が保たれている患者においては目視によるLVEFは過小評価する傾向にある。

心膜液貯留を診たときは心タンポナーデを疑う。心膜液貯留に加えて一過性の心室壁肥厚とびまん性壁運動低下、併せて血液生化学検査上の炎症所見と心筋構成蛋白の血中上昇があれば心筋炎を疑う。

肺水腫の診断において肺エコーの有用性が報告されており、左右の胸部あわせて8カ所におけるB-lineの評価を行うことにより、感度94%、特異度92%で、急性心不全と

他の原因による呼吸困難とを鑑別できたとされている¹²⁵⁾。

6.

画像(MRI, CT, 核医学検査, PET)
(表17)

6.1

心臓MRI

6.1.1

心形態・心機能の評価

心臓MRIは、正確さと再現性の点から、左右心室の形態と駆出率、左室心筋重量の測定においてもっとも信頼度の高い検査であると認識されている¹²⁶⁾。患者側の条件に依存することなく画像を得ることができ、任意の断面による形態評価が可能である。形態評価やシネイメージによる心室壁運動評価に基づいて心不全の原因疾患の診断が可能となる場合がある^{127, 128)}。心エコー法では評価が難しい右室や複雑先天性心疾患の評価において、MRIの有用性は高い¹²⁹⁾。検査に要する時間・費用と画像解析における専門性を考慮し、心エコー法による心形態・心機能評価が困難な場合に、その代替として用いる。

6.1.2

心筋組織評価

ガドリニウム遅延造影が、心筋線維化に一致して認められる。遅延造影の分布様式は、虚血性または非虚血性心筋症の鑑別、心筋バイアビリティの評価に有用である^{126, 128)}。虚血性心疾患においては、冠動脈支配に一致して心内膜下から貫壁性に分布する遅延造影像が認められる。虚血性心筋症以外の心筋疾患においても、特有の遅延造影の分布様式を示す場合があり、基礎心疾患の診断に有用な情報を得ることができる¹³⁰⁾。遅延造影像は、心サルコイドーシスでは、心基部心室中隔や左室側壁に心外膜側または全層性に局在することが多く¹³¹⁾、肥大型心筋症では、肥大した領域や心室中隔と右室壁の接合部に多く¹³²⁾、心アミロイドーシスでは貫壁性または心内膜下に左室全周性に認められることが多い¹³³⁾。T1マッピングでは造影剤を使用せず同様の評価が可能であるため、現在、利用が拡がりつつある¹³⁴⁾。T2強調画像では、浮腫に一致した信号を得ることができるため、急性心筋梗塞、急性心筋炎、心サルコイドーシスに伴う炎症を評価することができる¹²⁸⁾。

6.2

心臓CT

心臓CTでは、冠動脈の解剖学的形態に加えて心形態・心機能について評価することができる。冠動脈の評価は、虚血性または非虚血性心筋症の鑑別に有用である。虚血性心疾患の診断に対する高い特異性を考慮して、低～中等度の検査前確率を有する心不全患者、あるいは他の非侵襲的負荷試験では判定困難な患者において、冠動脈疾患を除外するための使用を考慮する^{135, 136)}。心エコー法で評価困難な場合、冠動脈評価と併せて、心形態・心機能の評価を行うことも可能である¹²⁹⁾。

表 17 心不全における画像診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
MRI				
MRIによる心形態・心機能評価 心エコー図検査による評価が困難な症例、先天性心疾患、右室の評価	I	C	A	IVb
遅延造影MRI 他の検査にて評価が困難な場合の、虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別	I	C	A	IVb
遅延造影MRI 非虚血性心筋症における基礎心疾患の同定	IIa	C	B	IVb
MRI T2強調画像 心筋の炎症の評価	IIa	C	B	V
CT				
冠動脈CT 虚血性心疾患に対する低～中等度の検査前確率を有する心不全患者における冠動脈疾患の除外	IIa	C	B	IVa
核医学				
塩化タリウムまたはテクネチウム標識製剤を用いたSPECT 虚血性心筋症における心筋虚血と心筋バイアビリティの評価	I	B	A	II
塩化タリウムまたはテクネチウム標識製剤を用いたSPECT 拡張型心筋症における心筋血流の評価	IIb	C	C1	IVa

6.3

核医学検査

6.3.1

タリウムまたはテクネチウム

虚血性心筋症の患者において、心筋虚血と心筋バイアビリティの評価を塩化タリウムまたはテクネチウム (technetium; Tc) 標識製剤を用いて行う¹³⁶⁻¹³⁸⁾。心電図同期単光子放出型コンピュータ断層撮影 (single-photon emission computed tomography; SPECT) を用いることによって、同時に左心室容積や駆出率などの心機能に関する情報を得ることがで

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
核医学 (続き)				
心電図同期SPECT 心エコー図検査によって評価困難な場合の、左室容積とLVEFの評価	IIa	C	B	IVb
I-123-BMIPPシンチグラフィ 血流とI-123-BMIPP集積の乖離による虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別	IIb	C	C1	IVb
I-123-MIBGシンチグラフィ 心不全の重症度評価	IIa	C	B	IVb
I-123-MIBGシンチグラフィ 拡張型心筋症における薬物治療の忍容性・効果予測と効果判定	I	A	A	II
心プールシンチグラフィ 他の検査にて評価が困難な場合の、LVEFの評価	I	B	B	III
心プールシンチグラフィ 他の検査にて評価が困難な場合の、右室の機能形態評価	IIa	B	B	IVa
FDG PET 他の方法によって評価が困難な場合の、心筋バイアビリティ評価	IIb	C	C1	IVb
FDG PET 心サルコイドーシスの活動性病変の検出	I	C	A	IVb

きるため、心エコー法にて評価困難な場合に考慮する^{137, 139)}。拡張型心筋症では、塩化タリウムによる心筋血流評価は、心機能・心筋線維化あるいは予後と相関するとの報告もある。

6.3.2

I-123 BMIPP と I-123 MIBG

I-123- β -methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP) は心筋脂肪酸代謝について評価することが可能であり、梗塞あるいは虚血心筋、非虚血性心筋症における心筋障害の検出に用いることができる。血流と脂肪酸代謝の乖離と脂肪酸代謝異常の拡がりは種々の心筋症において予後と関連することが報告されているが、疾患特異性には限界がある¹³⁷⁾。

I-123-メタヨードベンジルグアジニジン (MIBG) により心臓交感神経活性の評価が可能である。心不全患者では、基礎心疾患によらず、左室機能の低下、交感神経活性の亢進に一致して MIBG の washout rate (WR) が上昇、後期像心筋/縦隔比 (H/M) が低下するため、重症度の評価に用いることができる¹⁴⁰⁻¹⁴⁴⁾。さらに、拡張型心筋症・肥大型心筋症による心不全の予後予測^{54, 145, 146)}、拡張型心筋症における β 遮断薬に対する忍容性や効果の予測と薬物治療の効果判定の指標としての有用性が報告されている¹⁴⁷⁻¹⁴⁹⁾。

6.3.3

Tc-99m ピロリン酸

Tc-99m ピロリン酸 (pyrophosphate; PYP) は、壊死心筋の検出に有用であり、従来、心筋梗塞の診断・予後評価・再灌流療法の評価に用いられてきた¹⁴⁵⁾。近年は、心アミロイドーシスの診断における有用性が再認識されてきた。なかでも、変異または野生型トランスサイレチン沈着による心アミロイドーシスの診断に有用であることが報告されている¹⁵⁰⁾。

6.3.4

ガリウムシンチグラフィ

心サルコイドーシスの新病変検出に用いられるが、診断感度はフルオロデオキシグルコース ポジトロン (陽電子) 放出型断層撮影 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography; FDG PET) に劣るとされる¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾。心筋炎・感染性心内膜炎といった炎症性疾患、悪性リンパ腫における心病変検出に用いられる^{128, 137)}。

6.3.5

心プールシンチグラフィ

Tc 標識ヒト血清アルブミンまたは Tc 標識赤血球を用いた LVEF の測定は、高い再現性を有する^{137, 151)}。左室拡張機能の評価も可能であることが報告されている¹⁵¹⁾。また、複雑な形態を有する右室機能評価における有用性が報告されている^{152, 153)}。近年は、心エコー法、MRI、CT、心電図同期 SPECT による評価が困難な症例において用いられる場合がある。現在、国内においてヒト血清アルブミン製剤は供給中止となっており、Tc により標識された PYP による Tc 標識赤血球を用いた方法が使用可能である。

6.4

PET

わが国では現在、虚血性心筋症を対象として、N-13 アンモニアを用いた心筋虚血評価、F-18 FDG を用いた心筋バイアビリティ評価に対する使用が保険収載されている。いずれも他の方法を用いても診断しえない場合にのみ算定可能である。FDG による心筋バイアビリティ評価は高い感度を有しており、血行再建による予後改善を予測しうる検査として期待される¹⁵⁴⁻¹⁵⁶⁾。サイクロトロンを必要とせず現地で精製可能なトレーサーであるルビジウム-82 が、心筋血流の評価法として一部施設で開始されている。また、FDG は心筋の活動性炎症病変に集積するため、心サルコイドーシスの活動性病変の検出に用いられる^{131, 157)}。

7.

心臓カテーテル法 (血行動態・生検など) (表18)

7.1

右心カテーテル法

侵襲的肺動脈圧モニタリングが心不全の管理に有効であるか否かに関しては、確立したエビデンスは得られていない¹⁵⁸⁾。急性呼吸窮迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) や循環不全を呈する患者で、他の臨床的評価から心拍出量、左室拡張末期圧、血管内ボリュームの評価が困難なとき、侵襲的肺動脈圧モニタリングが積極的に推奨される (推奨クラス I, エビデンスレベル C)¹⁵⁸⁻¹⁶⁰⁾。尿量、身体所見、心エコー図などの非侵襲的データに基づきながら標準的治療を行っても心不全症状が改善しない患

者では、1) 体液貯留、心拍出量、全血管抵抗、肺動脈血管抵抗が不確かな場合、2) 収縮期血圧が低く初期治療に反応しない場合、3) 腎機能が増悪する場合、4) 非経口の血管作動薬を必要とする場合、5) 機械的補助循環装置や心移植の検討が必要な場合においては、侵襲的肺動脈圧モニタリングによる血行動態の管理がすすめられる（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）¹⁵⁸⁻¹⁶⁰。一方、利尿薬や血管拡張薬に良好に反応する正常血圧の急性非代償性心不全患者では、ルーチンの侵襲的血行動態モニタリングは推奨されない（推奨クラス III, エビデンスレベル B）¹⁵⁸⁻¹⁶⁰。最近、埋込型圧センサーによる無線肺動脈圧モニタリングが開発されており、この無線モニタリングを用いた心不全治療群では、対照群に比し、心不全患者の入院率が33%低下したと報告されている¹⁶¹。

7.2

左心カテーテル法

冠動脈造影を含む左心カテーテル法は心不全や虚血性心疾患の患者に適応がある。また、狭心症はなくても左室機能障害のある患者にも有用である¹⁶⁰。左室造影の適応は、左心カテーテル法あるいは冠動脈造影が必要と考えられる患者において、術者あるいは主治医の裁量にゆだねられる¹⁶²。薬物抵抗性の心不全あるいは狭心症を合併した患者や、症候性心室不整脈あるいは心停止を合併した心不全患者では、冠動脈造影による原因の特定が推奨される（推奨クラス I, エビデンスレベル C）^{14, 163-169}。また、心筋虚血が心不全の要因である可能性があり、血行再建により心不全治療効果が期待される場合には冠動脈造影が推奨される（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）^{160, 162, 167-169}。一方、左室機能障害の原因として心筋虚血が考えにくい心不全患者に対するルーチン検査としての冠動脈造影は推奨されない^{160, 167-169}。

7.3

心内膜心筋生検

心内膜心筋生検は、治療に直接影響を及ぼすような特殊な診断（心筋炎、心サルコイドーシス、心アミロイドーシス、ファブリー病など）を確定させる際に有用である。とくに、2週間以内に心不全が新規に発症した場合や、適切な治療にもかかわらず心室機能障害が増悪し、心不全が進行するような場合には積極的な施行が推奨される¹⁷⁰。また、心臓移植後の急性心臓拒絶状態が疑われる場合にも有用である（推奨クラス IIa, エビデンスレベル C）。ただし、ルーチン検

表 18 心不全における心臓カテーテルによる侵襲的評価法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
冠動脈造影 薬物抵抗性の心不全や狭心症を合併した患者、または有症候性心室不整脈あるいは心停止を合併した心不全患者	I	C	B	IVb
侵襲的肺動脈圧モニタリング ARDSや循環不全を呈する患者で、臨床的評価が不十分なとき	I	C	B	IVb
冠動脈造影 心不全の原因として虚血が疑われる場合	IIa	C	B	V
侵襲的肺動脈圧モニタリング 心不全症状が持続、または血行動態が不安定な急性心不全患者	IIa	C	B	IVa
心内膜心筋生検 治療に直接影響を及ぼすような特殊な疾患の診断確定目的	IIa	C	B	V
侵襲的肺動脈圧モニタリング 利尿薬や血管拡張薬に対し良好に反応する正常血圧の有症候性急性心不全患者	III	B	D	II
冠動脈造影または心内膜心筋生検 心不全患者に対するルーチン検査として	III	C	D	VI

査としての心内膜心筋生検は、診断に限界があることや手技に関連した合併症を考慮すると、すべての心不全患者には推奨されない（推奨クラス III, エビデンスレベル C）¹⁷⁰。

8.

運動耐容能

心不全患者の活動能力を規定するもっとも重要な因子は運動耐容能である。運動耐容能の低下は心不全の主要な病態の1つであり、心不全の重症度を反映するだけでなく、日常生活の活動度の低下や生活の質（quality of life; QOL）の悪化とも密接に関係する。運動耐容能の改善は心不全の治療の主要目的の1つであり、運動耐容能の改善によって予

後の改善も期待される。運動耐容能の評価は、心不全の重症度や予後の推定¹⁷¹⁾に有用だけでなく、日常活動の許容範囲、職種や業務内容の選択における指導、手術に際してのリスクの評価などに重要である¹⁷²⁾。

8.1

NYHA心機能分類 (表8)⁷⁾

日常生活の身体活動能力に基づいた重症度分類である²³⁾。この方法は簡便であり、患者のQOLを反映している。一方、それぞれのクラスの判断基準となる具体的な日常活動レベルが曖昧であり、定量性・客観性に乏しい点が欠点である。とくに心不全の病歴が長い患者は、自らの活動を制限していることがあり、注意が必要である (II. 総論 1. 定義・分類 [p. 10] 参照)。

8.2

身体活動能力指数

日常生活の具体的な活動を特定し、その運動量を metabolic equivalents (METs) に対応させた指標が身体活動能力指数 (Specific Activity Scale; SAS) である (表19)^{173,174)}。この指標は心不全症状が出現する最小運動量を酸素消費により定量的に判定しようとするものである。心不全治療目標の1つが患者のおおの生活レベルを達成させることであるから、この指標は患者の行動様式を詳細に把握するうえで非常に有用である。とくに日常生活で自覚症状が出現する中等症から重症の慢性心不全の運動能力評価に有用である¹⁷⁵⁾。

8.3

6分間歩行試験

6分間歩行試験 (six-minute walk test) は、特殊な設備が不要な簡便法として、最大努力による6分間の歩行距離を測定する最大負荷試験である。年齢や性別、身長、体重などの影響を受けることが知られており、海外では男女別の正常域の推定式が報告されているが¹⁷⁶⁾、日本人の正常域 (m) は $[454 - 0.87 \times \text{年齢(歳)} - 0.66 \times \text{体重(kg)}] \pm 82$ (2標準偏差) に身長 (m) を乗じたものが提唱されている¹⁷⁷⁾。この検査で得られた歩行距離と NYHA 心機能分類や最高酸素摂取量は良好に相関することが報告されており¹⁷⁸⁾、予後の予測にも有用であると報告されている¹⁷⁹⁾。また、同一患者における6分間歩行距離の改善度が治療効果や予後良好の指標となることも報告されている¹⁸⁰⁾。一方で、患者の

年齢や体格の影響を受けるという性質上、異なる患者間での比較をする場合には注意が必要である。

8.4

心肺運動負荷試験

運動耐容能のもっとも客観的な指標は最大運動時の酸素摂取量である。最高酸素摂取量 (peak oxygen uptake; peak $\dot{V}O_2$) はトレッドミルや自転車エルゴメータを用いた症候限界性多段階漸増負荷法による心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing; CPX) で評価する¹⁸¹⁾。酸素摂取量は全身の機能 (心機能、肺機能、末梢機能、および肺・体循環機能) を統合した指標であり¹⁸²⁾、予後評価^{171, 183-185)}、心臓移植候補者の決定^{171, 185-187)}、重症度評価¹⁸⁸⁾に有用である。最高酸素摂取量 14 mL/kg/分未満の症例は生命予後が不良であり¹⁷¹⁾、なかでも 10 mL/kg/分未満の症例はさわめて予後が不良である。心肺運動負荷試験における運動終点は被験者の運動努力に依存することから、不十分な負荷による検査結果の信頼性が問題になりえるが、最大負荷時の呼吸商が 1.1 を超える場合には信頼度が高い。また、年齢や性別の影響を除外するために、最高酸素摂取量の年齢別標準値に対する予測率を用いた場合、%最高酸素摂取量 50% 未満は予後不良とされる¹⁸⁹⁾。NYHA 心機能分類、SAS および %最高酸素摂取量の比較の目安を示す (表20)¹⁷⁴⁾。また労作時息切れによって運動が制限されている患者において、その運動制限が心不全によるものかどうかを鑑別する際に有用である¹⁸²⁾。

さらに、有酸素運動単独から無酸素運動が加わるポイントである嫌気性代謝閾値も重症度の良い指標である^{181, 182)}。最大運動能力のおよそ 50～55% にあたり、日常の活動レベルを表す指標として用いられる^{181, 182)}。嫌気性代謝閾値以上の活動によって交感神経活性が起こることが知られている。したがって、嫌気性代謝閾値を知ることによって、心不全患者の運動許容範囲を設定することができる¹⁹⁰⁾。さらに、心不全患者において運動療法は予後や運動耐容能を改善する治療法であるが、運動処方作成にあたっては嫌気性代謝閾値が参考になりうる¹⁹¹⁾。

最近、しばしば使われる指標が最大負荷まで行わなくとも得られる $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope である。この指標は一定の CO_2 排泄に要する換気量を示すので、換気効率ともよばれ、心不全の労作時呼吸困難に関連する指標と考えられている。 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope が 35 を超える場合に予後不良とされている¹⁹²⁾。

心不全における運動耐容能評価の推奨とエビデンスレベルをまとめた (表21)。

表 19 身体活動能力質問表

下記の項目について問診し、「はい」「つらい」「?（わからない）」のいずれかで回答してもらう。「つらい」という答えがはじめて現れた項目の運動量 (METs の値) が、症状が出現する最小運動量となり、その患者の身体活動能力指標 (Specific Activity Scale; SAS) となる。

1. 夜、楽に眠れますか? (1 MET 以下)
2. 横になっていると楽ですか? (1 MET 以下)
3. 一人で食事や洗面ができますか? (1.6 METs)
4. トイレは一人で楽にできますか? (2 METs)
5. 着替えが一人でできますか? (2 METs)
6. 炊事や掃除ができますか? (2~3 METs)
7. 自分で布団を敷けますか? (2~3 METs)
8. ぞうきんがけができますか? (3~4 METs)
9. シャワーを浴びても平気ですか? (3~4 METs)
10. ラジオ体操をしても平気ですか? (3~4 METs)
11. 健康な人と同じ速度で平地を 100~200 m 歩いても平気ですか? (3~4 METs)
12. 庭いじり (軽い草むしりなど) をしても平気ですか? (4 METs)
13. 一人で風呂に入れますか? (4~5 METs)
14. 健康な人と同じ速度で 2 階まで昇っても平気ですか? (5~6 METs)
15. 軽い農作業 (庭堀りなど) はできますか? (5~7 METs)
16. 平地で急いで 200 m 歩いても平気ですか? (6~7 METs)
17. 雪かきはできますか? (6~7 METs)
18. テニス (または卓球) をしても平気ですか? (6~7 METs)
19. ジョギング (時速 8 km 程度) を 300~400 m しても平気ですか? (7~8 METs)
20. 水泳をしても平気ですか? (7~8 METs)
21. なわとびをしても平気ですか? (8 METs 以上)
症状が出現する最小運動量 _____ METs

(Sasayama S, et al. 1992¹⁷³⁾, 難病情報センター¹⁷⁴⁾ より抜粋)

表 20 心不全における運動耐容能指標の対比の目安

NYHA 心機能分類	身体活動能力指数 (Specific Activity Scale; SAS)	%最高酸素摂取量 (% peak $\dot{V}O_2$)
I	6 METs 以上	基準値の 80%以上
II	3.5~5.9 METs	基準値の 60~80%
III	2~3.4 METs	基準値の 40~60%
IV	1~1.9 METs 以下	施行不能あるいは 基準値の 40%未満

NYHA 心機能分類に厳密に対応する SAS はないが、「室内歩行 2 METs, 通常歩行 3.5 METs, ラジオ体操・ストレッチ体操 4 METs, 速歩 5~6 METs, 階段 6~7 METs」をおおよその目安として分類した。専門家のコンセンサスのもとで作成した分類の目安である。

(難病情報センター¹⁷⁴⁾より)

表 21 心不全における運動耐容能評価の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
問診 運動能力, 心理的状態, 認識能力, 社会的環境などの把握	I	B	B	IVa
心肺運動負荷試験 心移植やその他の高度な治療適応の検討	I	B	B	II
心肺運動負荷試験 労作時呼吸困難や易疲労性が運動制限因子となっている患者での原因の鑑別	I	B	B	IVb
最高酸素摂取量測定 予後評価	I	B	B	II
心肺運動負荷試験 運動処方作成のため	IIa	B	B	II
心肺運動負荷試験 心房細動, ペースメーカー患者の心拍応答や至適プログラム決定, 運動時の血圧, 不整脈, 身体活動の程度の評価, 運動能力の変化と治療の評価など	IIa	B	B	II
心肺運動負荷試験 ルーチン検査として	III	C	C2	VI

IV. 心不全予防

心不全は、食事、運動などの生活習慣の管理に加えて、心不全の危険因子に対する適切な治療、無症候性心不全例に対する投薬など多方面からの介入により、発症・進行（増悪）・再発を予防できる（表22）。ステージA/Bでは心不全の発症予防に重点がおかれ、ステージC/Dでは心不全症状の改善に加えて、心不全の進行（増悪）・再発予防、生命予後の改善を図ることに重点がおかれるため（図1）²²⁾、心不全の予防と治療を明確に区別することは困難である。つまり、前者（ステージA/B）が狭義の心不全予防であり、後者（ステージC/D）も含めたものが広義の心不全予防であることから、両者を含めた心不全予防について記載する。

また、心不全予防では、心不全患者の病態・病期などに応じて多職種（医師・看護師・薬剤師・栄養士・理学療法士など）が病診連携のもと、継続的なチーム医療（病院・地域・在宅など）を実践することが重要であるため、XII. 疾患管理 1. プログラム（教育など）とチーム医療の項（p. 104）も参照されたい。

1. 高血圧

高血圧治療は心不全発症を抑制し、生命予後の延長につながる¹⁹³⁻¹⁹⁶⁾。減塩や減量などの生活習慣の修正に加えて、降圧薬（ACE阻害薬、ARB、利尿薬、β遮断薬など）による治療を行う¹⁹⁷⁾。とくにサイアザイド系利尿薬は心不全の発症予防効果が高い^{195, 198, 199)}。

2. 冠動脈疾患

冠動脈疾患患者には、心不全を含めた心血管イベントの発症抑制と生命予後改善のため、ACE阻害薬を投与する²⁰⁰⁾。心筋梗塞後の二次予防においても、心不全の発症予防のためにACE阻害薬²⁰¹⁻²⁰³⁾、β遮断薬²⁰⁴⁾、スタチン²⁰⁵⁻²⁰⁷⁾、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（mineralocorticoid

receptor antagonist; MRA）²⁰⁸⁻²¹⁰⁾を投与する²¹¹⁾。なおARBは、ACE阻害薬に忍容性がない例で、とくに左室機能障害のある例に投与する^{212, 213)}。また、JCAD研究²¹⁴⁾において、有意な冠動脈狭窄を有し、ニコランジルを投与されていた患者群において、心臓死や心筋梗塞などとともに心不全発症が低率であったと報告されている。

経皮的冠動脈インターベンション（percutaneous coronary intervention; PCI）による心不全予防効果に関しては、OAT研究²¹⁵⁾において、LVEF 50%未満の急性心筋梗塞患者に対して発症3日以降28日以内に完全閉塞の梗塞責任血管にPCIを実施しても、その後4年間に心不全を含む心事故防止効果は認められなかった。

3. 肥満・糖尿病

肥満や糖尿病は心不全の発症に関連し²¹⁶⁻²¹⁹⁾、インスリン抵抗性を基盤とした糖尿病やメタボリックシンドロームはいずれも心血管疾患の主要な危険因子であることから、減量や運動療法などの一般的な生活習慣の改善に加えて薬物治療による包括的なリスク管理を行う²²⁰⁾。一般に心不全の発症リスクは、身体活動強度と負の相関^{221, 222)}、BMIと正の相関があり²²³⁾、その傾向はHF_rEFよりHF_pEFの発症のほうが顕著である²²⁴⁾。

従来は糖尿病治療薬は、心不全に対する予防効果を示すエビデンスは乏しかったが、EMPA-REG OUTCOME試験においてナトリウム・グルコース共輸送体2（sodium-glucose cotransporter 2; SGLT2）阻害薬であるエンパグリフロジン²²⁵⁾は、心血管病既往のある2型糖尿病患者の心不全入院および心不全死を抑制し、さらに心不全の既往のない患者群に対しても心不全入院を抑制した²²⁵⁻²²⁷⁾。同様に、カナグリフロジンをを用いたCANVAS試験においても、心血管高リスク2型糖尿病（全体の34%が心血管高リスク二次予防症例で、66%が心血管病既往例）の心不全入院を低下させた²²⁸⁾。さらに、SGLT2阻害薬による治療を受けた2型糖尿病患者（全体の87%が一次予防症例）に対するコ

ホート研究であるCVD-REAL Studyにおいても、SGLT2阻害薬は心不全入院、および心血管死を低下させた^{229, 230)}。以上より、SGLT2阻害薬は心血管病既往のある2型糖尿病患者の心不全予防に有効であるが、一次予防症例や後期高齢者などでの有効性については今後の課題である。

4. 喫煙

喫煙は心血管疾患の危険因子であり、心不全患者において禁煙が死亡率や心不全を含む心血管疾患の再入院率を軽減することから²³¹⁾、喫煙者に対しては禁煙治療が強く推奨される。

5. アルコール

アルコール摂取量と心不全の発症率はUカーブを示すことから²³²⁻²³⁴⁾、飲酒者においては適量の飲酒習慣を維持する。その一方で、多量飲酒はアルコール性心筋症の原因となり、その場合には断酒が必要である。

6. 身体活動・運動

身体活動・運動習慣に関して、コホート研究のメタ解析²²¹⁾において、身体活動量と心不全発症リスクが用量依存性に逆相関し、非運動群にくらべ、500 MET・分/週の身体活動で心不全発症リスクが10%低下、1,000 MET・分/週で19%低下することが示されている。

7. その他

安定したステージCの心不全例において、心不全増悪による再入院の予防を図ることも重要である。心不全再入院の独立した予測因子は、通院不良、心不全入院歴、無職、長期入院、高血圧である²³⁵⁾。つまり、心不全の再入院を予防するためには、心不全の特徴や服薬アドヒアランスの意義など十分な患者（家族）教育、社会的支援など、体重や血圧などの在宅レベルでの患者モニタリングによる包括的

表 22 心不全予防のための危険因子に対する介入の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
高血圧				
減塩や減量も含めた高血圧治療	I	A	A	I
サイアザイド系利尿薬	I	A	A	I
冠動脈疾患				
冠動脈疾患患者に対するACE阻害薬*	I	A	A	I
冠動脈疾患患者に対するスタチン	I	A	A	I
左室収縮不全患者に対するACE阻害薬	I	B	A	II
心筋梗塞患者に対するβ遮断薬	I	B	A	II
心筋梗塞患者に対するMRA	I	B	A	II
心筋梗塞発症3日以降28日までの完全閉塞梗塞責任冠動脈に対するPCI	III	B	C2	II
肥満・糖尿病				
減量や身体活動量の増加などによる一般的な生活習慣の改善	I	A	A	I
心血管病既往のある2型糖尿病患者に対するSGLT2阻害薬(エンバグリフロジン**, カナグリフロジン***)	I	A	B	II
禁煙	I	C	B	IVb
節酒	IIa	C	C1	VI
身体活動・運動習慣	I	B	B	IVa
その他				
多職種による包括的なプログラム(教育など)とチーム医療	I	C	C1	VI
ワクチン接種などによる感染症予防	IIa	C	B	IVb

* ACE阻害薬不耐例（とくに左室機能障害例）では、ARBの投与が推奨される。

** EMPA-REG OUTCOME試験(エンバグリフロジン)²²⁵⁾では、全例が心血管病既往例であった。

*** CANVAS試験(カナグリフロジン)²²⁸⁾では、全体の34%が心血管高リスク一次予防例で、66%が心血管病既往例であった。また同試験では、わが国未承認用量も含まれていた。

なプログラム（教育など）とチーム医療を実施し、薬物療法による効果を補完する必要がある。また、心不全患者では、感染症を契機に症状の増悪をきたすことが多いため、手洗

いやマスクなどの感染症予防に加えて、インフルエンザや肺炎球菌に対するワクチンを接種することが望ましい。

V. 心不全治療の基本方針

1.

心不全の治療目標（図1）²²⁾

本ガイドラインでは、心不全の発症・進展を4つのステージに分類しているが、ステージAとBは明らかに心不全ではなく、心不全発症リスクのステージである。このような心不全発症前のリスクであるステージにおける治療を、心不全の治療ガイドラインにあえて含めるのは、その予防がきわめて重要であるからにほかならない。本ステージ分類は2005年のACC/AHAガイドラインで初めて提唱されたものに準拠しているが、このコンセプトの重要性は、10年以上経過した現在においても、またわが国においても変わらない。

各ステージにおける治療目標はステージの進行を抑制することにある。すなわち、ステージA（リスクステージ）では心不全の原因となる器質的心疾患の発症予防、ステージB（器質的心疾患ステージ）では器質的心疾患の進展抑制と心不全の発症予防、そしてステージC（心不全ステージ）では予後の改善と症状を軽減することを目標とする。ステージD（治療抵抗性心不全ステージ）における治療目標は、基本的にはステージCと同様であるが、終末期心不全では症状の軽減が主たる目標となる。このような治療目標を達成するためにステージごとに治療を実施する（II. 総論 1. 定義・分類 図1²²⁾ [p. 12]）。

2.

心不全治療のアルゴリズム（図10）

心不全の経過は多くの場合、慢性・進行性である。大多数の心不全は急性心不全として発症するが、代償化され慢性心不全（ステージC心不全ステージ）に移行する。その後は慢性に進行するが、急性増悪により非代償性急性心不全を反復しやすい。急性増悪を反復することにより徐々に重症化していく。さらに経過中に突然死をきたすことも

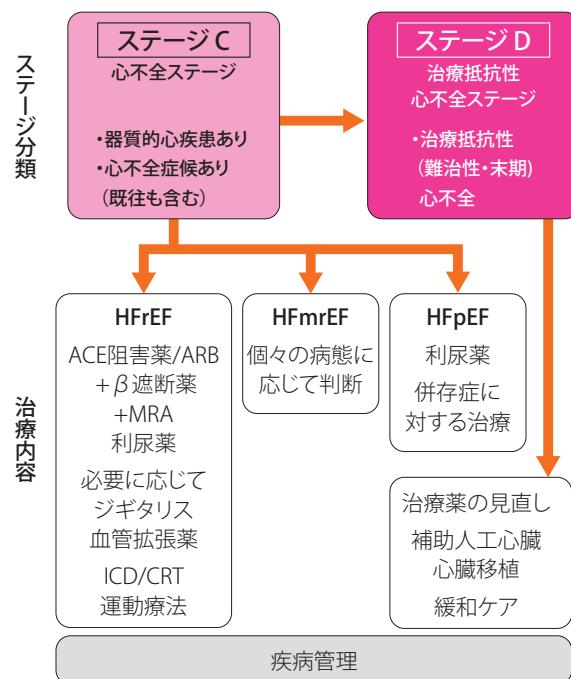


図10 心不全治療アルゴリズム

ある。このように心不全はステージCからステージD（治療抵抗性心不全ステージ）へと直線的に増悪する経過をとるのではなく、かつそのような経過の予測がきわめて困難であることが重要な点である（II. 総論 1. 定義・分類 図1²²⁾ [p. 12]）。このような心不全の経過は悪性腫瘍のそれとは大きく異なる。標準治療に対する反応が乏しく増悪を反復するようになると、ステージDへと進展する。さらに、ステージCからDにおける経過は、原因となる基礎心疾患の重症度や併存症により個人差が大きく、一様ではない。このことは、心不全の経過の予測をさらに困難なものにしている。

ステージCにおける治療には、慢性心不全治療と急性増悪時における急性心不全の両方が含まれる。心不全患者

の多くはステージCであり、症候が改善してもステージCにとどまるため、急性期から慢性期治療への移行が重要である。ステージCにおける治療はLVEFの低下した心不全（HFrEF）とLVEFの保たれた心不全（HFpEF）に応じて選択する（図10）。LVEFが軽度低下した心不全（HFmrEF）の治療については研究が不十分であり、現時点では個々の病態に応じて判断する。心不全患者の多くで症状の改善には利尿薬が必要であるが、生命予後を改善するという明確なエビデンスがなく、臓器うっ血に応じて用量を調整することが重要である。ステージCにおける治療を十分に行っても安静時に高度な症状を認め、増悪による入院を反復する状況になるとステージDとしての治療を選択する。

VI. 薬物治療

1.

LVEFの低下した心不全（HFrEF）

（表23, 24, 25）

収縮機能障害による心不全（HFrEF）の原因は、非虚血性の拡張型心筋症といわれる虚血性心筋症に大別できる。これらの疾患においては交感神経系、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系が賦活化され、進行性の左室拡大と収縮性の低下、すなわちリモデリングが生じ、死亡、心不全の悪化などのイベントにつながると考えられている。したがって、このような神経内分泌系を阻害することにより左室リモデリングを抑制し、心不全の予後を改善することが最近の慢性心不全治療の中心となっている。ここではこのような傾向をふまえたうえで、わが国の事情に即した薬物治療のガイドラインを提供することを目標とした。

アミオダロン以外の抗不整脈薬については他の項（IX. 併存症の病態と治療 2. 心室不整脈 [p. 57]）を、また慢性心不全の急性増悪時の治療については、X. 急性心不全 4. 薬物治療（p. 83）を参照されたい。

1.1

HFrEFの治療薬

1.1.1

ACE阻害薬

このクラスの薬剤の左心機能不全に基づく心不全患者の生命予後、および種々の心血管イベントに対する効果はCONSENSUS²³⁶⁾、SOLVD^{237, 238)}などの大規模臨床試験により確立されている。無症候の左室収縮機能不全についても、心不全の入院を抑制し、生命予後を改善することがその後の長期経過観察で明らかになっているので²³⁹⁾、すべての左室収縮機能低下患者に用いられるべきである。また高用量と低用量を比較した場合、死亡率には差がないものの、死亡または入院に関しては高用量でより効果が得られるとのATLAS試験の結果もあることから²⁴⁰⁾、薬剤の忍容性があるかぎり（咳嗽の有無、血圧、血清クレアチニン値、血清カリウム値のチェック）、増量を試みる。他の心血管系治療薬と同じく、わが国ではACE阻害薬の投与量も低用量である（表25 [p. 41]）。

1.1.2

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）

ヒトではアンジオテンシンⅠからⅡへの変換のかかなりの部分はACE系ではなく、キマーゼ系によるものであると考えられている。したがって、アンジオテンシンⅡの作用をより確実にブロックする薬剤として、ARBが心不全治療に試みられるようになった。これまでに行われた大規模臨床試験の結果²⁴¹⁻²⁴³⁾より、ARBは左室収縮機能低下に基づく慢性心不全患者においてACE阻害薬と同等の心血管イベント抑制効果を有する。したがってACE阻害薬が忍容性などの点で投与できない場合にはARBを用いるべきである。ただし、腎機能に及ぼす影響や高カリウム血症、低血圧などについてはACE阻害薬と同様の注意が必要である。また、わが国での投与量が欧米にくらべて低用量である点は、ACE阻害薬と同様である。ACE阻害薬とARBの併用について付加的な有効性は確認されていない。またACE阻害薬、ARB、β遮断薬の3剤併用についてはVal-HeFTでは否定的な結果であったが²⁴⁴⁾、その後のCHARM-addedでは肯定的な結果となり²⁴⁵⁾、いまだ一定の見解が得られていない。わが国で行われたSUPPORT試験では、高血圧を合併した心不全患者で上記の3剤併用は臨床転帰を改善せず、腎機能を悪化させると報告されている²⁴⁶⁾。

1.1.3

ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）

収縮不全を対象とした2つの大規模臨床試験およびわが国の臨床試験により、スピロラク톤およびエプレレノンの有用性が確認された^{208, 209, 247, 247a)}。したがって、LVEF 35%未満の有症状例には、禁忌がないかぎり全例にMRAの投与が推奨される。しかし、ACE阻害薬あるいはARBとスピロラク톤の積極的併用により血清カリウムの上昇に伴う死亡、入院などが増加するとの報告がある²⁴⁸⁾。これら3剤の併用は避けるべきである。推算糸球体濾過値（estimated glomerular filtration rate; eGFR）<30 mL/分あるいは血清カリウム値5.0 mEq/L以上の場合には、投与開始にあたっては慎重でなければならない。投与を開始するときは、初期用量を12.5 mg/日（エプレレノンの場合は25 mg/日）とすること、カリウム製剤や非ステロイド系抗炎症薬との併用を避けることなどがあげられる。開始後3日目、1週後、以後3ヵ月後までは毎月血清カリウム値とクレアチニン値を測定することが望ましい。非ステロイド系MRAのfinerenoneはミネラルコルチコイド受容体への親和性に優れ、高カリウム血症や腎機能障害などの副作用が少ないことが期待されている²⁴⁹⁾。

1.1.4

β遮断薬

過去に行われた大規模臨床試験により、ビソプロロール、metoprolol succinate、α₁受容体遮断作用を併せもつカルベジロールの生命予後改善効果が明らかにされた^{48, 250-252)}。個々のβ遮断薬の効果を比較した試験は少ないが、COMET試験ではカルベジロールとメトプロロール酒石酸塩の効果が比較され、カルベジロール群で死亡率が有意に低かった²⁵³⁾。

一方、心不全症状のない左室機能不全患者に対するβ遮断薬のエビデンスも得られている。CAPRICORNでは、LVEFの低下した心筋梗塞患者にカルベジロールを投与し、死亡率が低下した²⁰⁴⁾。したがって有症状の心不全患者のみならず、無症状の左室収縮機能低下患者においてもβ遮断薬導入を試みるのがすすめられる。

わが国でもβ遮断薬の臨床試験が行われ、一定のエビデンスを得ている^{254, 255)}。β遮断薬の効果には用量反応性があるとされるが、β遮断薬投与下の心拍数と予後との関係を検討した研究によれば、安静時心拍数75拍/分未満が至適なレベルであることが示されている²⁵⁶⁾。これに対して、わが国での観察研究では心臓死はカルベジロール高用量投与群に少なかったと報告されている²⁵⁷⁾。

β遮断薬の投与に際しては、NYHA心機能分類Ⅲ度以上の心不全患者は原則として入院とし、体液貯留の兆候がなく、患者の状態が安定していることを確認したうえで、ごく少量より時間をかけて数日～2週間ごとに段階的に増量していくことが望ましい。β遮断薬の開始にあたっては、投与禁忌となる合併疾患がないことを確認する。血漿BNP濃度はその忍容性や有効性の指標となる²⁵⁸⁾。

カルベジロールを用いる場合は、初期用量を2.5 mg/日（分2）とし、重症例では1.25 mg/日とする。以後、3.75 または5 mg/日→7.5 mg/日→10 mg/日→15 mg/日→20 mg/日と増量する²⁵⁴⁾。

ビソプロロールの場合は、初期用量を0.625 mg/日とし、1.25 mg/日→2.5 mg/日→（3.75 mg/日）→5 mg/日と増量する（これらの増量はあくまでも目安であり、個々の患者により異なる）²⁵⁹⁾。

増量に際しては自覚症状、脈拍、血圧、心胸比、および心エコー図による心内腔の大きさなどを参考にし、心不全の増悪、過度の低血圧や徐脈の出現に注意する。ACE阻害薬と同様、欧米の臨床試験での目標用量とわが国の常用量とのあいだにかなりの開きがあり、心拍数をはじめとして薬剤忍容性をみながら増量する。

β遮断薬開始のタイミングは心不全急性増悪からの回復

期で、入院中が望ましい²⁶⁰⁾。初期用量を開始し、以後外來で増量する。また、β遮断薬治療中に心不全増悪をきたした場合、強心薬を使用するときには、ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; PDE) 阻害薬が望ましい。とくにカルベジローラ投与中の場合、ドブタミンの使用は血行動態を悪化させることが示されている²⁶¹⁾。β遮断薬はなるべく継続したほうが良いが、心不全の程度によってはβ遮断薬を中止せざるを得ない場合もある。病態が安定したら入院中には可能なかぎり再開する²⁶²⁾。

β遮断薬の効果を予測する指標として、さまざまな検討がなされてきたが、一定の見解は得られていない。最近ではアドレナリン受容体シグナル伝達に関わる遺伝子多型がレスポンス予測に有用との報告がなされているが^{263, 264)}、わが国におけるコンセンサスは得られていない。

なお、慢性心不全における大規模試験のエビデンスのあるβ遮断薬はカルベジローラ、ビソプロロール、metoprolol succinateであるが、このうちカルベジローラとビソプロロールがわが国では保険適用となっている。

従来の大規模臨床試験では心房細動例を含む心不全例でその有用性が証明されてきた。しかし、最近になって心房細動例ではその効果を認めないとのメタ解析が報告された²⁶⁵⁾。心房細動例ではβ遮断薬によって十分に心拍数がコントロールされなかったなどの理由が考えられるが、今後の検討が必要である。その後、心房細動例でもβ遮断薬の死亡率軽減効果は認められるとの報告もなされている^{266, 267)}。洞調律では心拍数依存性に予後改善効果があるが、心房細動患者ではそのような効果がないことも報告されている²⁶⁸⁾。少なくとも、徐脈のないかぎり、心房細動例でβ遮断薬を控える根拠はない。

1.1.5 利尿薬

心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫などの症状を軽減するためにもっとも有効な薬剤である。ループ利尿薬を基本に、ループ利尿薬単独で十分な利尿が得られない場合にはサイアザイド系利尿薬との併用を試みてもよい。ただしこれらの利尿薬は低カリウム血症、低マグネシウム血症をきたしやすく、ジギタリス中毒を誘発しやすいばかりでなく、重症心室不整脈を誘発することもある。したがってこれらの利尿薬の使用時には血清カリウムおよびマグネシウムの保持を心がける。

ループ利尿薬は急性増悪期のうっ血解除の目的で汎用されてきた。慢性心不全例にあっても多くの場合長期投与がなされてきたのが現状である。それにもかかわらず、慢性心不全におけるループ利尿薬のエビデンスはほとんど存在

しない。この現象は、ループ利尿薬がEBMの時代が到来するより前に日常診療に浸透してしまった経緯による。一部のメタ解析の結果では心不全の予後改善に寄与するとの報告もあるが²⁶⁹⁾、大規模臨床試験のデータベースを用いた後ろ向きの解析結果では、フロセミドを中心とするループ利尿薬は生命予後悪化につながるとの結果であった²⁷⁰⁻²⁷³⁾。その機序として、ループ利尿薬は低カリウム血症を惹起することにより、致死的心室不整脈やジギタリス中毒を伴うことや、交感神経、RAA系を活性化すること²⁷⁴⁾があげられる。長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドは循環動態変動作用が緩徐で、神経体液性因子などへの影響が少ないと考えられる。わが国で行われたフロセミドとの比較試験では、一次エンドポイントである心血管死あるいは心不全増悪による入院件数はアゾセミド投与群のほうが少なかった²⁷⁵⁾。

バソプレシンV₂受容体拮抗薬(トルバプタン)は、髄質集合管にあるバソプレシンV₂受容体を遮断することにより、純粋な水利尿作用を有する。急性増悪期心不全例を対象としたプラセボとのランダム化比較試験(EVEREST)では、バソプレシンV₂受容体拮抗薬はうっ血症状を改善するが、長期予後は改善しないとの結果であった^{276, 277)}。バソプレシンV₂受容体拮抗薬は急性増悪期から開始され、慢性期にも継続されるケースが増えつつある。入院中早期のバソプレシンV₂受容体拮抗薬導入は腎機能悪化を予防するが、それが長期予後改善につながるかについてはいまだ明確ではない^{278, 279)}。

1.1.6 抗不整脈薬

心臓突然死は、心不全の増悪による死亡とならんで心不全の二大死因であり、その基礎となっているのは心室頻拍および心室細動などの重症心室不整脈である。アミオダロンはこれらの重症心室不整脈を抑え、心不全患者の突然死を予防することが期待される。各種の臨床試験では必ずしも一貫した結果が得られていないが^{280, 281)}、過去の臨床試験のメタ解析では、全死亡率および不整脈死を減少させることが報告されている²⁸²⁾。ただし、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator; ICD)との比較を行った大規模試験SCD-HeFTでは、プラセボと比較して有効性がなかった²⁸³⁾。使用に際しては、特異的な副作用(甲状腺機能障害、間質性肺炎、角膜色素沈着、肝機能値の異常)の早期検出のため、定期的な甲状腺機能および肺機能評価、胸部X線撮影、血中KL-6測定、眼科受診などが必要である。一方、アミオダロンは心不全に合併する心房細動に対しても保険が適用され、洞調律維持や心拍数コ

ントロール目的で使用される。

1.1.7 血管拡張薬

欧米のガイドラインでは、種々の原因によりACE阻害薬を用いることのできない患者において生命予後の改善を目的として硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用が推奨されている^{284, 285)}。しかし、これはジギタリス薬と利尿薬のみが投与された心不全患者を対象とした小規模かつ古いデータに基づくものである。ACE阻害薬・β遮断薬・MRAが投与されたNYHA心機能分類III～IV度のアフリカ系アメリカ人においても有用性を示した研究成果はあるが²⁸⁶⁾、わが国では積極的には使用されていない。硝酸薬単独の使用では、急性期血行動態の改善は期待できるが、予後改善効果については不明である。

一般にカルシウム拮抗薬は、長期に用いると心不全を悪化させる危険性があり、すすめられない。血管選択性の高いジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、このような有害事象が少ないとされるが、長期予後を改善するとのコンセンサスは得られていない²⁸⁷⁾。非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は陰性変力作用を有し、収縮不全による心不全には禁忌である。

1.1.8 ジギタリス

1997年にDIG試験の結果が発表され、ジゴキシンは洞調律心不全患者の心不全増悪による入院を減らす予後は改善しないことが明らかとなったが²⁸⁸⁾、不整脈に関連した死亡をむしろ増加させる傾向にあった。DIGのサブスタディーではジゴキシン血中濃度に比例して死亡率が増加することが明らかにされており、LVEF 45%以下の洞調律の心不全患者の至適血中濃度として、0.5～0.8 ng/mLが提案されている²⁸⁹⁾。ジゴキシンは女性心不全患者においてはむしろ予後を悪化させるというエビデンスも得られているので²⁹⁰⁾、これらの患者群における使用は注意を要する。

一方、心房細動を伴う心不全患者においては、心拍数をコントロールし、十分な左室充満時間を得るためにジギタリスが用いられる。これは臨床症状の改善を目的とするものであって、心房細動を伴う左室収縮機能不全患者においてジギタリスが予後を改善するかどうかに関するエビデンスはない。後ろ向き解析ではあるが、ジゴキシンの使用は心不全の有無を問わず心房細動患者の予後不良に寄与したとの報告もある²⁹¹⁾。また、左室収縮機能低下に基づく心不全患者の心房細動のレートコントロールにジギタリスが最適であるかどうかについても、エビデンスは得られていない。

ジゴキシン以外のジギタリス製剤が心不全のコントロールにおいてジゴキシンよりも優れているという明らかなエビデンスは得られていない。

1.1.9 経口強心薬

1980年代から行われた種々の経口強心薬の大規模臨床試験は、ことごとく否定的な結果に終わり^{292, 293)}、米国では経口強心薬について否定的な見方がなされている。しかしながら、生命予後の改善効果のみが慢性心不全治療の最終目的ではないとの見解にたてば、経口強心薬の臨床的有用性についても再考慮すべきであろう。とくに、重症例におけるQOLの改善^{294, 295)}を目的とする場合や、静注強心薬からの離脱時、またはβ遮断薬導入時の使用はその有用性に検討の余地がある²⁹⁶⁾。わが国におけるNYHA心機能分類IImまたはIII度の心不全患者を対象としたピモベンダンの臨床試験、EPOCHでは、52週間の試験期間中、ピモベンダン群でプラセボ群に比較して複合エンドポイントが大きく減少し、Specific Activity Scaleで評価した身体活動能力は改善した²⁹⁷⁾。経口強心薬として現在わが国ではピモベンダン、デノパミン、ドカルパミンが認可されている。

1.1.10 レニン阻害薬

心不全例におけるアリスキレンの有効性に関する検討が行われたが、その有用性を見いだすことはできなかった。高カリウム血症、低血圧、腎機能悪化はアリスキレン投与群に多かった²⁹⁸⁾。現時点では、レニン阻害薬を心不全に推奨することはできない。

1.1.11 ω-3脂肪酸

欧米の臨床試験では、ω-3脂肪酸の有用性が示唆されている。心筋梗塞後心機能低下例を対象としたGISSI予防試験では、エイコサペンタエン酸 (eicosapentaenoic acid; EPA) とドコサヘキサエン酸 (docosahexaenoic acid; DHA) の併用により、一次エンドポイントである死亡あるいは非致死的心筋梗塞・脳卒中は10%減少した²⁹⁹⁾。GISSI-HF試験では、NYHA心機能分類II度からIV度の慢性心不全患者 (HFpEFも含む) を無作為割り付けした。EPAとDHAの併用により、死亡あるいは心血管系入院は9%減少した³⁰⁰⁾。わが国のエビデンスはないが、心不全に対して考慮すべき余地はある。

1.1.12 スタチン

スタチンが心不全例に有効との観察研究がいくつか報告されている。その機序として、抗炎症作用、酸化ストレス抑制作用、血管内皮機能改善効果などが推定されてきた。しかし、大規模臨床試験でその効果は明らかではなかった^{301, 302)}。わが国では、ピタバスタチンを用いた臨床研究があるが、一次エンドポイントに差はなかった。ただし、LVEF $\geq$ 30%の症例ではピタバスタチンの有用性が観察された³⁰³⁾。現時点では、スタチン薬のエビデンスは乏しく、HFrEFによる心不全治療薬としては推奨できない。

1.1.13 抗凝固薬

心不全では血流のうっ滞によって心臓内血栓をきたしやすい。心房細動を伴う場合は、抗凝固薬が必要である。RELY, ARISOTLE, ROCKET-AF, ENGAGE AF-TIMI など過去に行われた心房細動患者を対象とする新規抗凝固薬とワルファリンの比較試験のメタ解析では、心不全例においても非心不全例と同様に塞栓症や出血性合併症は新規抗凝固薬のほうが少ないと報告されている³⁰⁴⁾。洞調律の場合、抗凝固薬が有効とのエビデンスはない^{305, 306)}。ただし、心臓内血栓による塞栓症予防にはワルファリンを使用すべきである。

1.1.14 その他

エンパグリフロジンなどナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬は糖尿病治療薬として認可されているが、心不全増悪による入院を減らすことが報告されている²²⁵⁾。これを受けて、心不全患者を対象とした臨床試験が開始されている。欧米で認可されているわが国では未承認の薬剤として、ivabradine、アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 (ARNI) などがあるが、これらを含め開発中の治療薬については、XIV. 今後期待される治療 (p. 116) を参照されたい。

1.2 LVEFが軽度低下した心不全 (HFmrEF) の薬物治療

収縮不全に対する薬物治療のエビデンスのほとんどはLVEF 35～40%未満を対象としている。従来、LVEF 40～50%以上を収縮機能の保たれた心不全 (HFpEF) として

きたが、この領域は収縮不全としての要素も混在するため、別途HFmrEFと区別する動きもある。この領域のエビデンスはほとんどがHFpEFとして一括されてきた。後述するように、HFpEFについては有効な治療薬はほとんど確立されていないが、HFmrEFにおいては β 遮断薬などHFrEFの治療薬が有効とのデータも存在する³⁸⁾。この領域の心不全例でのデータはまだ確実なものがなく、今後の検討を要する。

1.3 心不全ステージ別の薬物治療

1.3.1 ステージC (心不全ステージ)

NYHA心機能分類II度：ACE阻害薬に加えて β 遮断薬導入を行う。肺うっ血所見や全身浮腫など体液貯留による症状が明らかである場合には、利尿薬を用いる。LVEF<35%では、MRAを追加する。

NYHA心機能分類III度：NYHA心機能分類II度と同様、ACE阻害薬、 β 遮断薬、利尿薬を用いる。LVEF<35%では、MRAを追加する。

NYHA心機能分類IV度：入院とする。カテコラミン、PDEIII阻害薬、利尿薬、カルペリチドなどの非経口投与を行い、状態の安定化を図る。状態の安定化が得られたならACE阻害薬、利尿薬、MRA、ジギタリスなどの経口心不全治療薬への切り替えを行い、さらに β 遮断薬導入を試みる。

1.3.2 ステージD (治療抵抗性心不全ステージ)

体液管理と薬物治療が適正か、もう一度見直す。心臓移植の適応について検討する (XI. 手術療法3. 心臓移植 [p. 102] 表70, 71⁸³⁶⁾, 72参照)。心臓移植や補助人工心臓の適応でない場合は、本人や家族の同意のもとで苦痛の解除を主眼とする緩和ケアを行う (詳細はXIII. 緩和ケア [p. 111] 参照)。

表 23 HFrEF における治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE阻害薬				
禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）	I	A	A	I
ARB				
ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与	I	A	A	I
ACE阻害薬との併用	IIb	B	C2	II
β遮断薬				
有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与	I	A	A	I
無症状の左室収縮機能不全患者に対する投与	IIa	B	A	II
頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
MRA				
ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF < 35%の患者に対する投与	I	A	A	I
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬				
うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与	I	C	C1	III
バソプレシンV₂受容体拮抗薬				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合に、心不全における体液貯留に基づく症状の改善を目的として入院中に投与開始	IIa	B	B	II
炭酸脱水酵素阻害薬・浸透圧利尿薬など				
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、MRA以外の利尿薬	IIb	C	C2	III

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ジギタリス				
洞調律の患者に対する投与（血中濃度0.8 ng/mL以下に維持）	IIa	B	C1	II
頻脈性心房細動を有する患者に対するレートコントロールを目的とした投与	IIa	B	B	II
経口強心薬				
QOLの改善、経静脈的強心薬からの離脱を目的とした短期投与	IIa	B	C1	II
β 遮断薬導入時の投与	IIb	B	C1	II
無症状の患者に対する長期投与	III	C	D	III
アミオダロン				
重症心室不整脈とそれに基づく心停止の既往のある患者における投与	IIa	B	C1	II
硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用				
ACE阻害薬、あるいはARBの代用としての投与	IIb	B	C2	II
その他				
カルシウム拮抗薬の、狭心症、高血圧を合併していない患者に対する投与	III	B	C2	II
Vaughan Williams分類I群抗不整脈薬の長期経口投与	III	B	D	III
α 遮断薬の投与	III	B	D	II

表 24 HFrEF における推奨クラスごとの治療薬

推奨クラス I
ACE阻害薬：禁忌を除くすべての患者に対する投与（無症状の患者も含む）
ARB：ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与
β 遮断薬：有症状の患者に対する予後の改善を目的とした投与
MRA：ループ利尿薬、ACE阻害薬がすでに投与されているNYHA心機能分類II度以上、LVEF<35%の患者に対する投与
ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬：うっ血に基づく症状を有する患者に対する投与
推奨クラス IIa
β 遮断薬：無症状の左室収縮機能不全患者における投与
β 遮断薬またはジギタリス：頻脈性心房細動を有する患者へのレートコントロールを目的とした投与
バソプレシン受容体拮抗薬：ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合に心不全における体液貯留に基づく症状の改善を目的として入院中に投与開始
ジギタリス（血中濃度0.8 ng/mL以下に維持）：洞調律の患者に対する投与
経口強心薬：QOLの改善、経静脈的強心薬からの離脱を目的に短期投与
アミオダロン：重症心室不整脈とそれに基づく心停止の既往のある患者における投与
推奨クラス IIb
ARB：ACE阻害薬との併用
硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用：ACE阻害薬、あるいはARBの代用としての投与
経口強心薬： β 遮断薬導入時の併用
炭酸脱水酵素阻害薬・浸透圧利尿薬など：ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、MRA以外の利尿薬
推奨クラス III
経口強心薬：無症状の患者に対する長期投与
カルシウム拮抗薬：狭心症、高血圧を合併していない患者に対する投与
Vaughan Williams分類 I 群抗不整脈薬の長期経口投与
α 遮断薬の投与 ³⁰⁷⁾

表 25 HFrEF の薬物治療：薬剤名と用法・用量

薬剤*	用法・用量
ACE 阻害薬	
エナブラリル	2.5 mg/日より開始，維持量5～10 mg/日 1日1回投与
リシノプリル	5 mg/日より開始，維持量5～10 mg/日 1日1回投与
ARB	
カンデサルタン	4 mg/日より開始（重症例・腎障害では2 mg/日） 維持量4～8 mg/日（最大量12 mg/日） 1日1回投与
MRA	
スピロノラクトン	12.5～25 mg/日より開始，維持量25～50 mg/日1日1回投与
エプレレノン	25 mg/日より開始，維持量50 mg/日 1日1回投与
β 遮断薬	
カルベジロール	2.5 mg/日より開始**，維持量5～20 mg/日 1日2回投与
ビソプロロール	0.625 mg/日より開始**，維持量1.25～5 mg/日1日1回投与
利尿薬	
フロセミド	40～80 mg/日1日1回投与
アゾセミド	60 mg/日1日1回投与
トラセミド	4～8 mg/日1日1回投与
トルバプタン	7.5～15 mg/日1日1回投与
トリクロルメチアジド	2～8 mg/日1日1回投与
抗不整脈薬	
アミオダロン	400 mg/日より開始，維持量200 mg/日 1日1～2回投与
ジギタリス	
ジゴキシン	0.125～0.25 mg/日1日1回投与
経口強心薬	
ピモベンダン	2.5～5.0 mg/日1日1回投与

* 保険適用のある薬剤に限る。

** 重症例では半量より開始。

2.

LVEFの保たれた心不全 (HFpEF)
(表 26)

これまで HFpEF に対する薬物療法として、死亡率や臨床イベント発生率の低下効果が前向き介入研究で明確に示されたものはない。したがって、現段階では原疾患に対する基本的治療を基本とし、心不全症状を軽減させることを目的とした負荷軽減療法、心不全増悪に結びつく併存症に対する治療を行うことが基本である。併存症に対する治療は、IX. 併存症の病態と治療 (p. 54) を参照されたい。

表 26 HFpEF における治療薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
利尿薬				
うっ血に伴う自覚症状軽減 目的での利尿薬投与	I	C	C1	VI
ループ利尿薬を選択する際 には、長時間作用型を選択	IIb	C	C1	III
急性心不全入院中に導入さ れたトルバプタンを、うっ 血コントロールを目的とし て退院後も継続投与*	IIa	C	C1	IVb
ACE 阻害薬/ARB				
臨床イベント発生抑制を目 指して ACE 阻害薬/ARB を 忍容性のあるなかでできる だけ増量	IIb	C	C1	III
β 遮断薬				
臨床イベント発生抑制を目 指して β 遮断薬を忍容性 のあるなかでできるだけ増量	IIb	C	C1	III
MRA				
臨床イベント発生抑制を目 指して MRA を忍容性 のあるなかでできるだけ増量	IIb	C	C1	III
硝酸薬				
予後改善や活動度の向上を 目指して硝酸薬を投与	III	B	D	II

* トルバパタンの導入は入院中に限る。その長期投与の有効性・安全性のデータはない。

2.1

負荷軽減療法

2.1.1

うっ血に対する介入

利尿薬はうっ血に基づく自覚症状の改善に有用である。HFpEF 患者の経過中に肺動脈圧上昇を検出して介入を行うと、心不全増悪による入院阻止に結びつくが、その際にもっとも多用された薬剤も利尿薬である³⁰⁸⁾。ループ利尿薬が多用されるが、薬剤間での効果の差異については、これまであまり議論がなされていない。わが国で行われた J-MELODIC 試験によると、短時間作用型利尿薬（フロセミド）より長時間作用型利尿薬（アゾセミド）のほうが予後改善効果、とくに心不全の再増悪を抑制する効果が大きかった²⁷⁵⁾。この研究は HFpEF のみを対象としたものではないが、過半数の対象患者の LVEF が 50% 以上であり、結論は LVEF に影響を受けないことが示されている。海外でも、長時間作用型であり生物学的利用度が高く抗アルドステロン作用も有するとされるトラセミドは、フロセミドに比しイベント発生率低下効果が優れているとする報告が複数ある³⁰⁹⁾。

わが国では、急性心不全による入院加療中にトルバプタンが導入され、退院後も継続して処方されるケースが増加している。トルバプタンが再入院を減少させることを示唆する報告も見受けられるが³¹⁰⁾、長期予後改善効果は確立されていない。

2.1.2

高血圧に対する介入

IX. 併存症の病態と治療 6. 高血圧 (p. 63) を参照されたい。

2.2

負荷軽減を直接の
ターゲットとしない介入

ACE 阻害薬³¹¹⁾、ARB^{312, 313)}、β 遮断薬³¹⁴⁾、MRA³¹⁵⁾、ジギタリス³¹⁶⁾は、HFpEF を対象とした前向き介入研究で、いずれも設定した一次エンドポイントの発生率低下をもたらさなかった。しかしながら、対象患者数の多い観察研究やメタ解析では、ACE 阻害薬/ARB³¹⁷⁾、β 遮断薬^{318, 319)}が HFpEF の予後を改善するとの報告もある。また、MRA も心不全入院を有意に低下させた³¹⁵⁾。

これら HFrEF の基本治療薬以外では、前向き介入研究である NEAT-HFpEF 試験において、硝酸薬は HFpEF 患者の運動耐容能を改善せず、活動度を低下させることが示されている³²⁰⁾。さらに大規模な観察研究 Swedish Heart Failure Registry においても、硝酸薬は予後を悪化させることが示されている³²¹⁾。

観察研究と介入研究では年齢、性、心不全重症度、併存疾患など患者背景に差異があり、これが少なからず結論の相違に寄与しているとされる。多くの場合、観察研究のほうを実臨床現場の患者背景を反映している。また、薬物療法の効果に関する研究結果を解釈するうえで、とくに観察研究では、薬剤の投与量や投与・観察期間の相違が結論に与える影響を十分に検討できているか否かも注視する必要がある。たとえばβ遮断薬の効果を否定した観察研究のほとんどは、投与量、観察期間の影響を考慮しないまま結論を導き出しているのに対し、有効性を示した研究は高用量であれば有効性が期待できること、観察期間を長くすると有効性が明らかとなってくることを報告している³²²⁻³²⁴⁾。わが国で行われた介入試験である J-DHF 試験を見ると、β遮断薬投与群（カルベジロールを使用）と非投与群のあいだでイベント発生率に差異を認めなかったが、β遮断薬投与群におけるカルベジロール平均投与量が目標投与量の

50%未満にとどまっていた³¹⁴⁾。そこでβ遮断薬投与群をカルベジロール投与量の中央値で2群に分け検討したところ、低用量投与群と非投与群にイベント発生率の相違を認めないが、高用量（心不全治療の観点では標準投与量）投与群では非投与群に比し複合エンドポイント（心血管死または心血管系の原因による入院）発生率が有意に低下していた。J-DHF 試験ではこのようにβ遮断薬投与群を2群に分けて解析することを前もって計画していなかったため、エビデンスレベルの低いデータではあるが、これまでの観察研究の結果に合致する。わが国で行われた観察研究である CHART-2 研究では、β遮断薬の投与量が不明であるためか HFpEF におけるその有用性は示されていないが、HFpEF では HFrEF 以上に心拍数上昇が心血管イベント増加に結びつくことが示されており、やはり高用量のβ遮断薬を用いると有効である可能性が示唆されている³²⁵⁾。介入研究、観察研究の結論が一致している場合は問題ないが、異なる結論が導き出されている場合は臨床現場に反映させる際に慎重な解釈を要する。

なお、ほぼすべての介入研究が一次エンドポイントに「死亡」を入れているが、高齢患者の多い HFpEF で死亡率低下効果がなければ意味のない治療と断じていいのか、この点も問い直す必要がある。

VII. 非薬物治療

1.

植込み型除細動器

1.1

突然死の二次予防 (表27)

心不全に伴う持続性心室頻拍、心室細動、心臓突然死からの蘇生例は、不整脈再発の高リスク例であり、とくに器質的心疾患を有する場合、2年間の再発率は10～20%と報告されている³²⁶⁾。突然死予防として、アミオダロンを中心とした抗不整脈薬の投与、手術療法、カテーテルアブレーションなどがあるが³²⁷⁻³⁴¹⁾、植込み型除細動器(implantable cardioverter defibrillator; ICD)と薬物の効果を比較した大規模試験の結果では、器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍、心室細動患者に対し、ICDは抗不整脈薬よりも生命予後を改善させた³⁴²⁻³⁴⁴⁾。器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍、心室細動例を対象として、AVID³⁴²⁾、CASH³⁴³⁾、CIDS³⁴⁴⁾の各臨床試験が行われた。ICDの予後改善効果を統計的に証明できたのはAVIDのみであるが、いずれにおいても器質的心疾患の種類にかかわらず、ICDは薬物治療に比して予後を改善させる傾向を示した。AVID、CASH、CIDSをまとめたメタ解析では、アミオダロンと比較してICDは死亡率を有意に低下させ、6年間で27%の相対死亡率の低下が示された³⁴⁵⁾。AVID、CASH、CIDSでは70～80%の患者が冠動脈疾患を有しており、ICDが冠動脈疾患に伴う致死的不整脈に高い二次予防効果を示すことは明らかである³⁴²⁻³⁴⁴⁾。とくにLVEF≤35%の心不全患者において、より高い効果が期待できる^{14, 345, 346)}。

急性冠症候群の急性期(発症48時間以内)に出現する持続性心室頻拍や心室細動は、虚血の解除やその後の不整脈基質の安定化により再発の可能性は低く、必ずしもICDの適応とならない³⁴⁷⁾。心筋梗塞発症から48時間後以降に出現する持続性心室頻拍や心室細動はその後再発する危険性があり、ICDの適応について考察されるべきで

表 27 ICD による突然死二次予防の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
以下の両方を満たす患者 ① 器質的心疾患に伴う心不全患者 ② 持続性心室頻拍、心室細動、心臓突然死からの蘇生例	I	A	A	I
以下のいずれかを満たす患者 ① 慢性疾患による身体機能制限 ② 余命が1年以上期待できない例	III	C	C2	VI

ある^{14, 346, 347)}。

一方、非虚血性拡張型心筋症に伴う心不全患者での突然死二次予防に関するデータは少ない。AVID、CIDSの非虚血性拡張型心筋症256人のメタ解析の結果では、ICDにより31%の死亡率改善が認められたものの、統計学的な有意差を認めなかった($P=0.22$)³⁴⁸⁾。症例数が少ないことが影響していると考えられるが、これまでの前向き臨床試験において、ICDは抗不整脈薬よりも高い生命予後改善効果を示すことが認めてられおり、その効果は冠動脈疾患例と同等であると考えられる³⁴²⁻³⁴⁴⁾。

カテーテルアブレーションは血行動態的に不安定な心室頻拍や心室細動に対しても行われるようになったが³⁴⁹⁾、根治性に限界があり、たとえ手技に成功したと判断されても原則としてICDの適用が考慮されるべきである。

1.2

突然死の一次予防 (表28)

器質的心疾患を有する患者における心臓突然死の最大のリスク要因は心機能や心不全の程度であり、LVEFの低下、またはNYHA心機能分類II～III度の心不全を有する患者を対象とした前向き大規模臨床試験により、ICDの突然死予防効果が検証された。冠動脈疾患を対象としたMADIT-I³⁵⁰⁾、MADIT-II³⁵¹⁾、MUSTT³⁵²⁾、DINAMIT³⁵³⁾、

非虚血性拡張型心筋症を対象としたDEFINITE³⁵⁴⁾、双方の疾患を対象としたSCD-HeFT²⁸³⁾などがある。MADIT-IIは、心機能が低下した患者(LVEF<30%)を対象とし、平均20ヵ月の観察期間においてICDによる有意な死亡率の低下(31%)が確認された³⁵¹⁾。また、8年にわたる長期追跡調査結果が発表され、遠隔期になるほどICDの有効性が高まることが示されている³⁵⁵⁾。SCD-HeFTは虚血、非虚血の双方を含む前向きランダム化比較試験である²⁸³⁾。主な登録基準は、

- 1) 3ヵ月以上の心不全歴がある
- 2) ACE阻害薬、β遮断薬による心不全標準治療を受けている
- 3) LVEF ≤ 35%
- 4) NYHA心機能分類がⅡ～Ⅲ度

の4項目であり、非持続性心室頻拍や心室期外収縮多発などの条件は除外された。冠動脈疾患が全体の52%を占め、ICD群ではプラセボ、アミオダロン群に比して約20%死亡率が低下した。このように北米を中心にして行われた臨床試験の結果は、LVEF低下を伴う冠動脈疾患患者に対して積極的なICD適応を支持している^{14, 346)}。

一方、わが国の冠動脈疾患患者の予後を観察していくつかのコホート研究は比較的良好な生命予後を示している。4,133人の心筋梗塞患者の前向き登録観察研究であるHIJAMI-IIでは、平均4.1年の観察期間中の突然死は1.2%であり、MADIT-IIの登録基準であるLVEF<30%の患者(全体の4.8%)の突然死は5年で5.1%に過ぎなかった³⁵⁶⁾。TannoらはMADIT-IIの登録基準に合致する患者90人の30ヵ月間の追跡で、突然死はわずか2人であったとしている³⁵⁷⁾。またCHART-2では、虚血および非虚血性心疾患を含むLVEF<30%の185人の予後が検討されているが、平均27年の観察期間で突然死は4.9%であった³⁵⁸⁾。MADIT-IIでは死亡例の約半数が突然死で、対照群の突然死発生率は年間約5%であったことを考慮すると³⁵⁹⁾、MADIT-IIのICD適応基準では、わが国ではそれほど高い費用対効果度が得られない可能性がある。MADIT-IやMUSTTで示されたような、電気生理検査などの冠動脈疾患患者リスク層別化に有効な検査法の結果を利用することが推奨される³⁵⁰⁻³⁵²⁾。一方、CHART-2では心房細動の合併と左室拡張末期径65 mm以上が独立した突然死のリスクであり、ICDの適応を検討する際に考慮される。

心筋梗塞後の不整脈基質は急性期であるほど不安定で、突然死発生のリスクが大きいと考えられ、DINAMIT試験では心筋梗塞発生後早期(6～40日)の低心機能(LVEF ≤ 35%)患者に対するICDの有効性が検討された³⁵³⁾。その結果、ICD群では非ICD群に比し不整脈死は有意に少

なかったが、不整脈以外の心臓死が有意に多く、総死亡は両群で差がなかった。急性期に血行再建を行うことで逆りモデリングから心機能が改善することも予測される。心筋梗塞後に一次予防としてICDの適応を検討する場合は、少なくとも発症後40日以上生存の患者に対して判断されるべきである。

非虚血性拡張型心筋症に関しては、DEFINITEでは、ICD群で薬物治療のみの群に比して総死亡が35%減少したものの有意ではなかった($P=0.08$)³⁵⁴⁾。SCD-HeFTの対象は48%が非虚血性心不全患者であるが、ICDの優位性が示

表 28 ICD および WCD による突然死一次予防の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ICDの使用 以下のすべてを満たす患者 ①冠動脈疾患(心筋梗塞発症から40日以上経過)または非虚血性拡張型心筋症 ②十分な薬物治療 ③NYHA心機能分類Ⅱ度以上の心不全症状 ④LVEF ≤ 35% ⑤非持続性心室頻拍	I	A	B	Ⅱ
ICDの使用 以下のすべてを満たす患者 ①冠動脈疾患(心筋梗塞発症から40日以上経過)または非虚血性拡張型心筋症 ②十分な薬物治療 ③NYHA心機能分類Ⅱ度以上の心不全症状 ④LVEF ≤ 35%	Ⅱa	B	B	Ⅱ
ICDの使用 以下のいずれかを満たす患者 ①慢性疾患による身体機能制限 ②余命が1年以上期待できない例	Ⅲ	C	C2	Ⅵ
WCDの使用 (ICD適応判定・治療までの期間、急性心筋梗塞発症後40日未満、血行再建術後3ヵ月未満、心不全薬物治療導入後3ヵ月未満) 以下のすべてを満たす患者 ①急性心筋梗塞例や低心機能に対し冠血行再建術を行った例、心不全に対して新規に薬剤導入を行った例 ②突然死の高リスク例 ③経過中に心機能が変化する可能性がある例	Ⅱa	C	B	Ⅲ

された。しかし、非虚血性心不全例でのプラセボ群の総死亡は虚血性心不全例に比して少なく（非虚血性27%/5年、虚血性43%/5年）、ICD群ではプラセボ群に比し総死亡が27%減少したが有意ではなかった（ $P=0.06$ ）²⁸³。その後のDANISH³⁶⁰では、1) 収縮不全（LVEF $\leq 35\%$ ）、2) 症候性心不全（NYHA心機能分類II～III度、CRTが予定されているIV度）、3) NT-proBNP > 200 pg/mL、4) 標準的心不全治療、をみたす患者を対象とし、ランダム化比較試験により検証された。追跡期間中央値は68ヵ月で、主要評価項目である全死亡率は、ICD群と非ICD群とで有意差はなかった。一方で、2004年に非虚血性拡張型心筋症に対するICDの効果のメタ解析が報告されており³⁴⁸、ランダム化比較試験を含む5つの臨床試験^{283, 354, 361–363}（ $n=1,854$ ）のメタ解析では、相対死亡率はICDによって31%低減された。

わが国の非虚血性心不全患者について、突然死の頻度を示したデータは多くはない。しかし、慢性心不全患者の予後を観察したコホート研究では、日本人の心不全患者の7割が非虚血性心不全であり、その総死亡は3年で20～30%と報告されている³⁹。CHARTによると、LVEF $< 30\%$ の心不全患者では3年で15%に心臓突然死を認めた³⁶⁴。したがって、非虚血性拡張型心筋症の心不全予後や突然死の発生率は海外と同等と考えられ、同様にICDの適応を考慮してよいと判断できる。

最近、急性心筋梗塞発症後や冠血行再建術後、非虚血性心筋症による急性心不全に対する薬物治療導入直後の高リスク例に対し、いまだICDの適応とはならない期間（急性心筋梗塞発症後40日未満；冠血行再建術後3ヵ月未満；薬物治療導入後3ヵ月未満）における着用型自動除細動器（wearable implantable cardioverter defibrillator; WCD）の有用性が報告されている。ICDの適応判定・植込みまでの期間のブリッジ治療としてWCDが考慮される^{365–368}。

2.

心臓再同期療法（表29）

左室収縮不全は、しばしば房室伝導障害や心室内伝導障害を合併する。伝導障害は左室拡大（左室リモデリング）をきたし、僧帽弁閉鎖不全を助長し、生命予後を悪化させる³⁶⁹。心室内伝導障害は通常QRS幅の延長として認識されるが、慢性心不全例の約1/3が120ミリ秒以上のQRS波を示し、その多くは左脚ブロックである^{280, 370}。

2.1

臨床効果

1990年代に左室収縮のdyssynchronyを伴った心不全の治療として両室ペーシングが開始され^{371, 372}、心臓再同期療法（cardiac resynchronization therapy; CRT）と定義された。2001年以降CRTに関するランダム化前向き試験が実施された^{363, 373–380}。主に薬物治療抵抗性のNYHA心機能分類III度またはIV度の重症心不全で、LVEF $\leq 35\%$ 、洞調律、QRS幅が120～150ミリ秒以上の症例を対象としている。その結果、CRTは運動耐容能を含めたQOLを改善し、左室内径を縮小し（左室リモデリングの改善）、LVEFを増加することが示された¹⁴。さらにCOMPANION³⁶³は総死亡または心不全入院の減少を、CARE-HF³⁸⁰は総死亡の減少を示した。メタ解析でも、CRTは総死亡を26%減少させた³⁸¹。

多くの臨床研究がQRS幅120ミリ秒以上の例を対象としているが、COMPANION³⁶³、CARE-HF³⁸⁰では、それぞれ148ミリ秒以上、160ミリ秒以上の例で死亡率が有意に減少しており、生命予後の観点からは幅広いQRS（150ミリ秒以上）の症例ほど効果が顕著といえる。なお、右脚ブロック例に対するCRTの効果として、MIRACLE³⁷⁴のサブ解析では、とくに左脚前枝または後枝ブロックを伴う例においてCRTは心機能やQOLを改善した³⁸²。しかしながら、MIRACLE³⁷⁴とCONTAK-CD³⁷⁸のプールされたデータの解析では右脚ブロック例では効果がなかった³⁸³。

一方、徐脈に対してペースメーカーが適応となる場合、右室ペーシングでは心房細動や心不全発症を介して生命予後が悪化することが知られている^{384, 385}。RD-CHFは、NYHA心機能分類III度、IV度の心不全患者を対象として、右室ペーシングと両室ペーシングの効果を比較検討し、CRTへのアップグレードの有用性を示した³⁸⁶。またBLOCK HFでは、房室ブロックに伴うペースメーカー適応があり、NYHA心機能分類I～III度かつLVEF $\leq 50\%$ を満たす患者を対象とし、両室ペーシング（CRT）と右室単独ペーシングでの比較が行われた。平均観察期間37ヵ月において、総死亡もしくは急性心不全もしくは左室リモデリングの悪化を両室ペーシングが有意に減少させ、CRTの有用性を示した³⁸⁷。

2.2

適用に際しての留意点

2.2.1

除細動機能の付加

ICDは、高度左室機能低下例（LVEF＜30～35％）の生命予後を改善する^{283, 350, 351, 388}。CARE-HF試験をさらに8ヵ月間延長し、観察した検討では、CRTにより突然死が46％減少した³⁸⁹。一方、CRT臨床試験のメタ解析の結果では、ペースング機能のみの両心室ペースメーカ（CRT-P）には心臓突然死の予防効果はなかった³⁹⁰。CRT-Pと両室ペースング機能付き植込み型除細動器（CRT-D）の効果を比較検討した研究はないが、COMPANIONでの心臓突然死（/100人・年）についてみると、CRT-P群の5.9に対してCRT-D群は2.2であった。欧州4施設の前向き登録研究³⁹¹では、CRT-DがCRT-Pに比して死亡率を20％（ $P=0.284$ ）、心臓突然死を96％（ $P<0.002$ ）減少させた。以上から、多くの症例ではCRT-Dが推奨されるが、CRT-DはCRT-Pに比して高額であり、費用対効果も考慮しなければならない。欧州のガイドラインでは、CRT-Dの適応となるのは良好な身体機能が1年以上期待できる場合とされている¹⁴。

2.2.2

心房細動への対応

CRTの効果に関する臨床研究のほとんどは洞調律例を対象として実施された。心房細動例におけるCRTの効果はいまだ十分に検討されていない。MUSTIC-AF試験³⁷⁵では、慢性徐脈性心房細動に対してペースング適応のある例において右室VVIペースングとCRTの効果が比較され、運動耐容能を含めQOLや入院頻度に関してCRTがまさっていた。一方、心房細動のレートコントロール後の心室ペースング率も重要であり、HRS/EHRA/APHRS/SOLAECEのエキスパートコンセンサス³⁹²では、両室ペースング率は98％以上が推奨されている。慢性心房細動例にCRTを適用する場合、ペースング率を十分に確保できない場合は房室接合部アブレーションも考慮される。欧州のガイドラインでは、慢性心房細動例で、房室接合部アブレーションの適応となる場合をCRTのClass IIaとしている¹⁴。

2.2.3

QRS波形およびQRS幅によるCRTの効果

CRTの植込みを行っても、その3～4割の患者が、CRTの効果が十分でない、いわゆる“ノンレスポnder”となる

ことが判明している。QRS波形に関するメタ解析では、左脚ブロック波形の患者でのみ、CRTの有用性が示されている³⁹³。一方、QRS幅については、CRTの効果を検討したメタ解析³⁹⁴やDESIRE³⁹⁵で、QRS幅が比較的狭い症例でも心エコー法でdyssynchronyが検出された心不全例では、CRTによりQOLやLVEFの改善が得られた。一方、NYHA心機能分類III度、LVEF≤35％、QRS幅が130ミリ秒未満で、心エコー法にてdyssynchronyを認めた心不全例を対象としたRethinQ³⁹⁶では、CRTは効果がなかった。さらにEchoCRT³⁹⁷では、QRS幅が130ミリ秒未満の患者では、総死亡もしくは心不全入院についてはCRT-on群とCRT-off群で有意な差はなかった。以上から、QRS幅が比較的狭い患者（＜130ミリ秒）でのCRTの効果は少ないと考えられる^{14, 346}。

2.2.4

軽症心不全例への適応

軽症心不全を対象としたREVERSEでは、NYHA心機能分類I度またはII度で、LVEF≤40％、QRS幅120ミリ秒以上の心不全例に対するCRTの効果が検討され、CRTはLVEFを改善し、心不全による入院のリスクを減少させた³⁹⁸。MADIT-CRTでは、NYHA心機能分類I度またはII度の心不全患者で、LVEF≤30％、QRS幅130ミリ秒以上の症例において、CRT-DがICDと比較して総死亡もしくは心不全入院のイベントを減少させた³⁹⁹。とくにQRS幅が150ミリ秒以上の症例で効果が認められた。同様の報告はRAFTでも確認され⁴⁰⁰、NYHA心機能分類II度以上の心不全症状を有する、QRS幅150ミリ秒以上の心不全例では、CRTが有用と考えられる。

2.2.5

薬物療法の併用

心不全患者では、β遮断薬などの薬剤の導入で心機能の改善や左室の逆リモデリングを生じる症例もあるため、その適応は十分な薬物療法を行ったあとに考慮すべきである。とくに、血行再建術後3ヵ月未満および新規の心不全薬物治療導入後3ヵ月未満は、特別な状況以外はCRTの適応とはならない。一方、CRT導入後にβ遮断薬の増量などが行える症例もあるため⁴⁰¹、常に最適な薬物療法がなされているかも考慮しなければならない。

表 29 CRT の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
NYHA 心機能分類 III/IV 度				
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 左脚ブロック QRS 幅 120 ミリ秒以上 ④ 洞調律	I	A	A	I
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 非左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 洞調律	IIa	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 非左脚ブロック QRS 幅 120～149 ミリ秒 ④ 洞調律	IIb	B	C1	III
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF < 50% ③ ペースメーカーあるいは ICD の適応 ④ 高頻度に心室ペースングに 依存することが予想される 場合	IIa	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 35% ③ 左脚ブロック QRS 幅 120 ミリ秒以上 もしくは 非左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 高頻度でペースングが可能 な心房細動	IIa	B	B	II

NYHA 心機能分類 III/IV 度と II 度では、推奨される対象患者（洞調律の場合）に以下のような相違点がある。

- 1) LVEF のカットオフ値：NYHA 心機能分類 III/IV 度では LVEF ≤ 35% に対し、II 度では LVEF ≤ 30%
- 2) QRS 幅 120～149 ミリ秒の場合：NYHA 心機能分類 III/IV 度では左脚ブロックはクラス I、非左脚ブロックはクラス IIb に対し、II 度では左脚ブロック、非左脚ブロックにかかわらずクラス IIb

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
NYHA 心機能分類 II 度				
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 30% ③ 左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 洞調律	I	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 30% ③ 非左脚ブロック QRS 幅 150 ミリ秒以上 ④ 洞調律	IIa	B	B	II
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF ≤ 30% ③ QRS 幅 120～149 ミリ秒 ④ 洞調律	IIb	B	C1	III
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF < 50% ③ ペースメーカーあるいは ICD の適応 ④ 高頻度に心室ペースングに 依存することが予想される 場合	IIa	B	B	II
NYHA 心機能分類 I 度				
以下のすべてを満たす患者 ① 最適な薬物治療 ② LVEF < 50% ③ ペースメーカーあるいは ICD の適応 ④ 高頻度に心室ペースングに 依存することが予想される 場合	IIb	B	B	II
NYHA 心機能分類 I～IV 度				
以下のいずれかを満たす患者 ① 慢性疾患による身体機能制限 ② 余命が 1 年以上期待できない例	III	C	C2	VI

2.3

遠隔モニタリング (表30)

近年の心臓植込み型デバイス (ICD や CRT-P・CRT-D など) には、不整脈イベントやデバイス機器の情報などを

転送する遠隔モニタリング機能が備えられている。遠隔モニタリングによるデータの精度は高く、リードやバッテリーをはじめとするデバイスの不具合、心房細動を含む不整脈の検出および治療内容の確認などが、従来の対面診療にくらべて早期に可能となっている⁴⁰²⁻⁴⁰⁶⁾。さらに、遠隔モニタリングを採用することによる外来の臨時受診の削減⁴⁰⁷⁾、

入院期間の短縮⁴⁰⁸⁾、および生命予後改善効果も報告されている⁴⁰⁹⁾。ICD/CRT-P・CRT-Dの遠隔モニタリングを使用した心不全管理については、ICD/CRT-D植込みを行った心不全患者664人を対象としたIN-TIMEにおいて⁴¹⁰⁾、遠隔モニタリングによる心不全管理にて全死亡が有意に減少した。一方、デバイスの遠隔モニタリングにて、心不全患者の予後は改善しないとの報告もあり^{411, 412)}、介入方法を含め、検討が必要である。また、心臓植込みデバイスのモニタリング機能の有用性についても報告されている。胸郭インピーダンスは、肺動脈楔入圧と相関することが報告されたが⁴¹³⁾、SENSE-HF⁴¹⁴⁾やDOT-HF⁴¹⁵⁾では心不全悪化の感度および陽性適中率が低いことや、アラートによる心不全の管理によっても心不全入院および死亡の早期検出は統計学的に有意ではなかったことなどから、胸郭インピーダンスのモニタリングのみによる心不全の診断精度には限界があると考えられている。近年では、さまざまなパラメータを組み合わせた心不全統合指標の有用性が報告されているが⁴¹⁶⁾、より多くの症例での検討が必要である。また、わが国での遠隔モニタリングの運用については、多くの病院でいまだ整備されていない状態であり、遠隔モニタリングから得られたデータを活用した医療については、今後の課題である。

表 30 植込み型デバイスの遠隔モニタリングの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心臓植込み型デバイス装着患者での遠隔モニタリングの導入とその管理	IIa	A	B	I

3.

呼吸補助療法 (表31)

急性非代償性心不全および睡眠呼吸障害を対象とした呼吸補助療法についてはそれぞれの項で述べられるので、ここでは慢性心不全に対する呼吸補助療法について述べる。

慢性重症心不全では、利尿薬をはじめとするガイドラインに則った治療の最適化が行われてもなお肺うっ血が十分にコントロールできず、呼吸困難などの症状が持続する重症心不全患者に対して、呼吸補助療法とくに陽圧呼吸療法を行うことにより症状の改善が得られることが経験される。このような陽圧呼吸療法の効果は睡眠時無呼吸の抑制を介

して起こると考えられてきたが、最近、睡眠呼吸障害の程度にかかわらず陽圧呼吸療法が心不全の病態を改善するのではないかと考えられている。持続的陽圧呼吸（持続的気道陽圧法）（continuous positive airway pressure; CPAP）あるいは適応補助換気（adaptive servo-ventilation; ASV）などの陽圧呼吸療法の血行動態に対する作用として、1) 肺うっ血の改善および左室前負荷の軽減、2) 左室後負荷の軽減、3) 交感神経の抑制、などがあげられる。

CPAP治療には血行動態を改善する急性効果があり、とくにうっ血の強い症例では心拍出量を増加させることが示されているが⁴¹⁷⁾、CPAP治療群と対照群における心移植回避生存率に差はないという報告もあり⁴¹⁸⁾、睡眠呼吸障害がない（もしくは軽症な）慢性心不全に対して、長期間のCPAP治療を行うことの有効性を示すエビデンスはない。

近年、ASV治療でもCPAP治療と同様に血行動態を改善する急性効果があることが示され⁴¹⁹⁾、さらにはCPAPと異なり吸気時にもpressure supportを加えることや、換気量を一定に保つことから、前述の3)に関してより効果的である可能性が示され^{420, 421)}、CPAP治療では得られていない長期的な効果が期待されるようになった。そのような背景のもと、NYHA心機能分類II度以上でLVEF 55%未満の心不全患者を中等度以上の睡眠呼吸障害を有するグループと軽症睡眠呼吸障害または睡眠障害のないグループに分けてそれぞれ1年間追跡した結果、中等度以上の睡眠呼吸障害群および軽症以下のいずれの患者においてもASV治療に伴い心イベントは有意に減少し、LVEFは有意に増加、BNPは有意に低下したという報告⁴²²⁾や、内科治療の最適化が行われた心不全患者連続症例を対象に、睡眠呼吸障害の重症度にかかわらずASV治療を追加し1年間の追跡を行ったところ、多変量解析で予後を規定するのは睡眠呼吸障害の重症度やLVEF、BNPではなく、ASVに対するアドヒアランスであったとの報告⁴²³⁾がわが国からなされている。

さらにわが国で行われた多施設共同ランダム化比較試験（SAVIOR-C試験）では、200人以上のLVEF 40%以下、NYHA心機能分類II度以上のLVEFが低下した心不全（HFrEF）患者を対象にASVの効果が検証され、一次エンドポイントであるLVEFはASV群で有意に増加したが、対照群との群間比較では差がなかった。二次エンドポイントのBNPについても同様の結果であったが、もう1つの二次エンドポイントである複合臨床応答（NYHA心機能分類と臨床イベントからなる）は対照群に比較して有意に改善した⁴²⁴⁾。

以上のように、ASV治療においてもランダム化比較試験ではLVEFの改善効果および生命予後改善効果は証明できていないが、SAVIOR-C試験での複合臨床応答にお

ける効果や、標準的治療を行ってもうっ血に基づく症状が改善しない重症心不全患者に対してASVを主体とする非侵襲的陽圧換気 (noninvasive positive pressure ventilation; NPPV) を行うことによって、症状のみならず心機能が安定する症例が経験されることから⁴²⁵⁾、わが国では重症心不全患者に対してうっ血に基づく症状の緩和などを目的として使用されてきた。わが国におけるそのような使用の現状を考慮し、平成28年度診療報酬改訂では睡眠時無呼吸の重症度にかかわらず心不全患者にASVを使用することが条件付きで認められ、その後日本循環器学会および日本心不全学会からASVの適正使用に関するステートメント (第2報) (付表1)⁴²⁶⁾において、対象とすべき患者像がより明確にされた。一方で、うっ血に基づく症状の緩和のために用いたとしても、その患者が中枢性睡眠時無呼吸を合併しており、SERVE-HF試験⁴²⁷⁾ (p. 73参照) の登録基準に合致する場合には、漫然と使用し続けることにより心血管死亡が増加する可能性を否定できないことから、ASV導入後一定の期間が経過した時点で心不全が安定化しているようであれば、漫然と使用し続けるのではなく離脱あるいはCPAPへの切り替えの可能性を検討すべきである。

表 31 心不全における ASV の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ガイドラインに基づく心不全治療の最適化が行われている心不全入院患者に対するうっ血に基づく症状軽減を目的としたASV	IIa	B	B	II
上記の患者でASVが有効であり、それを中止することにより再度症状が悪化することが予想される場合のASVの継続	IIa	C	B	VI
心不全の改善後も必要性を再検討することなしにASVを継続使用	III	C	C1	VI

4.

運動療法 (表32)

慢性心不全に対する運動療法の臨床的効果は以前から認識されていたが、その生理学的機序、ならびに安全性やQOL、生命予後、および医療経済的效果について明らかになったのは比較的最近である。運動療法を含む包括的心臓リハビリテーションは、慢性心不全の治療や予防ばかりでなく疾病管理プログラムとして今後重要性が増すと考えられる (表32)。以下に述べるエビデンスは欧米での報告が多くを占めており、今後はわが国のエビデンス構築が望まれる。

4.1

運動療法の効果 (付表2)¹⁹¹⁾

LVEF平均20～30%、peak $\dot{V}O_2$ 10～20 mL/分/kgの慢性心不全患者に対して、中等度の運動強度 (peak $\dot{V}O_2$ の40～70%程度) で2～6ヵ月間の運動療法を施行すると、peak $\dot{V}O_2$ で15～30% (平均約20%) の増加が得られ、嫌気性代謝閾値 (anaerobic threshold; AT) も改善する⁴²⁸⁻⁴³⁸⁾。この運動耐容能改善効果はβ遮断薬服用中の患者においても認められる^{439, 440)}。

運動療法により心不全患者の運動負荷時の心拍出量反応は改善するが⁴³⁰⁾、安静時のLVEFは変わらないか^{441, 442)}、またはわずかに改善するとされる^{443, 444)}。一方、左室拡張機能指標のうち、拡張早期流入速度や弛緩速度は改善する^{435, 436, 445)}。また、血中BNPおよびNT-proBNPは低下することが報告されている^{446, 447)}。

運動療法による運動耐容能増加効果の多くは、骨格筋の筋肉量・ミトコンドリア容積の増加⁴³⁴⁾、骨格筋代謝および機能の改善^{433, 448)}、呼吸筋機能の改善^{449, 450)}やNO産生増加を介した内皮機能改善効果^{451, 452)}による末梢血管などの末梢機序を介するものであると考えられている^{430, 434)}。また、神経体液性因子への効果としては、炎症性物質であるCRP⁴⁵³⁾、サイトカイン (TNF- α 、IL-6など)⁴⁵⁴⁾の低下や、予後指標として重要な自律神経機能異常が改善する⁴⁵⁵⁻⁴⁵⁷⁾。運動療法が心不全患者の不安、抑うつを軽減し、QOLを改善することはほぼ確立されている^{428, 431, 437, 447)}。

ExTraMATCH研究でのメタ解析では、生存率ならびに生存または入院回避率ともに運動療法群が有意に良好であり、運動療法が心不全患者の予後を改善することが示された⁴⁵⁸⁾。大規模ランダム化比較試験であるHF-ACTION研

究⁴⁵⁹⁾では、外来通院中の心不全患者2,331人を通常治療群とそれに運動療法を追加する群に無作為割り付けし、30ヵ月間追跡した結果、運動療法群でQOLの有意な改善がみられた。心血管イベントや予後については一次解析で有意な改善はみられなかったが、背景因子の補正後に総死亡または入院のリスクが11%低下 ($P=0.03$)、心血管死亡または心不全入院のリスクが15%低下した ($P=0.03$)。さらに、Cochraneのメタ解析では、心不全の運動療法は総死亡の減少効果は有意ではないが、あらゆる入院と心不全入院を有意に減少させることが示された⁴⁶⁰⁾。

4.2

特別な病態の心不全

4.2.1

HFpEF

これまで述べた報告は、主としてHFrEFを対象とした報告であるが、LVEFの保たれた心不全 (HFpEF) については、複数のランダム化比較試験⁴⁶¹⁻⁴⁶³⁾および1件のメタ解析⁴⁶⁴⁾において、運動トレーニングが最高酸素摂取量で示される運動耐容能を高め、QOLを向上させることが示されている。

4.2.2

デバイス (ICD/CRT-D) 装着後

デバイス装着患者における運動療法については、BelardinelliとPatwalaの約50人を対象としたランダム化比較試験の報告があり、運動トレーニング群で有意に最高酸素摂取量、NYHA心機能分類、QOLスコアなどが改善した^{465, 466)}。

4.2.3

肺高血圧症

肺高血圧症患者に対する運動療法は従来は禁忌とされていたが、近年ランダム化比較試験⁴⁶⁷⁾において運動療法実施群で非実施群よりも運動耐容能とQOLの改善が良好と報告され、2015年ESC/ERSガイドラインでも監視下運動療法がクラスIIaとして推奨されている⁴⁶⁸⁾。ただし、実施にあたっては、薬物療法により安定状態にある中等症以下の肺高血圧症に対して、経験のある施設において監視下で実施する運動療法がすすめられる。また、症状を伴う過剰な身体活動はすすめられない。

4.3

運動トレーニング様式

4.3.1

低強度レジスタンストレーニング

レジスタンストレーニングは骨格筋の筋力、筋持久力、筋量を増す効果がある。低強度レジスタンストレーニングの安全性が確認され、筋力の低下した慢性心不全患者においては、大筋群の筋力が増すことにより、上下肢を用いる日常労作が容易になりQOLが改善する。また、作業骨格筋の相対的運動強度が低下することによって、血圧、心拍数の上昇が抑えられ心血管系への負荷を減ずる。さらなるエビデンスが望まれるが、デコンディショニングを有する者や筋力水準が低い高齢者ならびにサルコペニア・フレイルを有する者にはレジスタンストレーニングの有効性が高いと考えられる⁴⁶⁹⁻⁴⁷³⁾。

4.3.2

高強度インターバルトレーニング

近年、有酸素インターバルトレーニング (aerobic interval training; AIT) もしくは高強度インターバルトレーニング (high-intensity interval training; HIT) と称されるトレーニング方法の効果を検証する研究がなされている⁴⁷⁴⁾。AITと通常トレーニングを比較した7つの研究のメタ解析では、AITがpeak $\dot{V}O_2$ を改善するのに有意であったと報告されており⁴⁷⁵⁾、いくつかのレビューでもAITの優位性を述べているが、生命予後や再入院予防に関する報告はまだない^{476, 477)}。最近、従来の一定強度の持続的トレーニングとくらべ運動耐容能増加や左室リモデリング抑制の優位性はなかったとするランダム化比較試験が報告された⁴⁷⁸⁾。

4.4

運動療法の禁忌

運動療法の禁忌を示す (付表3)¹⁹¹⁾。NYHA心機能分類IV度に関しては、全身的な運動療法の適応にはならないが、局所的個別的なレジスタンストレーニングの適応となる可能性はある¹⁹¹⁾。高齢者、補助人工心臓装着中の心不全、ICD植込みなどは禁忌ではない。

4.5

運動処方

心不全の運動療法は、基本的に運動処方に従って行われるべきであり、とくに高齢者や左室機能の著明低下例、危険な不整脈や虚血出現の可能性がある例などでは監視下で行われる。運動強度としては低～中強度 ($\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ の 40～60%) でも運動療法の効果が得られる^{191, 435, 440)}。ATは $\text{peak } \dot{V}\text{O}_2$ の 40～60%に相当し、その生理学的特徴から理論的に心不全の運動強度として安全であり適切とされる¹⁹¹⁾。導入期は個々の患者の原疾患や重症度、合併症に注意しながらきめ細かい運動処方を作成し、安定期においては1回20～60分、週3～5回を目標とする。また週に2～3回程度の低強度レジスタンストレーニングも推奨されている (附表4)¹⁹¹⁾。

表 32 心不全における運動療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
HFrEF患者 自覚症状の改善と運動耐容能改善を目的として、薬物療法と併用して実施	I	A	A	I
HFrEF患者 QOLの改善および心事故減少、生命予後改善を目的として実施	IIa	B	B	II
運動耐容能低下を示す HFrEF患者 運動耐容能改善を目的として実施	IIa	C	B	IVa
ICDまたはCRT-D植込み後の心不全患者 運動耐容能改善およびQOL改善効果を目的として実施	IIa	C	B	IVa
薬物治療により安定した肺高血圧症患者 運動耐容能改善およびQOL改善を目的として、経験のある施設において監視下運動療法を考慮	IIa	B	B	II
デコンディショニングの進んだ患者や身体機能の低下した患者 筋力ならびに筋持久力改善により日常生活活動やQOLの向上を目的としてレジスタンストレーニングを実施	IIa	C	B	IVb

VIII. 基礎疾患ごとの治療

1.

基本的な治療戦略

心不全とは、状態名であって、疾患名ではない。結果として心不全をきたす原因疾患があり、また、心不全に影響を与える修飾要因が存在する。したがって、心不全を管理する際には、常に大きな2つの柱を意識する。1つは、心不全という状態への介入、そして、もう1つは心不全をもたらす原因への介入である。この際、この二本柱への介入をどのように順序立て、互いの介入にどのような調整を加えるかが重要となる。

心不全の症状や徴候が露見している際には、患者の愁訴やときに生命危機に直結するのは心不全という状態であり、原因はともあれ、まず心不全という状態への介入を優先する。そのうえで心不全が軽減や安定に向かったら、次に原因疾患を同定し、必要な介入を加える。これが、一般的な管理の順序である。

2.

治療戦略に修飾をかける基礎疾患

上述した基本的な治療戦略では不十分もしくは不適切な基礎疾患が一部に存在し、順序立てや管理の特殊性が求められる。1つは、病態自体が時々刻々と変化し、原因へ

の即時介入そのものが心不全という状態の改善や進展予防に有用な基礎疾患である。この際には、原因治療を状態治療と同時に進行させることになる。血行再建が有用な急性冠症候群や肺血栓塞栓症、除細動やペースメーカーが有用な不整脈、転帰が予測困難な急性心筋炎などがあげられる。一方、状態としての心不全の管理、とくにうっ血解除の際に手心を加えるべき基礎疾患がある。安易に血管内容量を減量させると血行動態の破綻につながる可能性があるものであり、大動脈弁狭窄など高度な圧較差を有する器質的心疾患、高度な右室機能障害や肺血管抵抗が著高する右心系疾患、収縮性心膜炎や拘束型心筋症といった顕著な心拡張障害などがあげられる。

3.

ステージを進展させる併存症

高血圧、糖尿病、脂質異常症といった生活習慣病は、心不全への進展要因としてその予防学的な意義は確立され、ステージAの代表的な因子である。一方、ステージC、Dといった有症候心不全においても合併率が高く重要な修飾要因であるが、管理法に関わるエビデンスは乏しい。慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) や慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD) といった他臓器疾患の存在もまた重要な修飾要因であり、臓器連関として注目されるが、心不全合併に特化させた対処法は十分に確立できていない。

IX. 併存症の病態と治療

1.

心房細動 (表33)

1.1

病態

心房細動は、心不全患者にもっとも多く併発する不整脈の1つであり、心機能や血行動態に悪影響を及ぼし、さらに心不全を悪化させることが知られている⁴⁷⁹⁾。重症の慢性心不全患者に併発する心房細動に対してβ遮断薬には予後改善効果がないことが、メタ解析で明らかとなった。それに加えて、洞調律でみられた心拍数低下に依存して予後が改善する効果は、心房細動症例では認められなかった²⁶⁸⁾。一方で、急性心不全に併存する心房細動では大規模研究が少なく、わが国からの観察研究であるCHART-2研究では、心不全患者に新規に発症した心房細動は予後不良因子であることが示された⁴⁸⁰⁾。これらの症例に対するβ遮断薬などによる心拍数への介入や洞調律維持療法による予後改善効果は明らかでないが、心房細動に伴う急激な血行動態の悪化や自覚症状の増悪、またはそれが予想される場合には、適切な治療介入が必要と考えられる。一方、心房細動により脳梗塞、全身塞栓症発症のリスクが高まるため⁴⁸¹⁾、心不全に合併した心房細動患者においては抗凝固療法も重要である。

心房細動自体の治療としては、心不全に心房細動をすでに合併している場合と、心不全加療中に心房細動が新規に発症した場合とで対応が異なるが、心房細動を容認して心拍数コントロールを行う「心拍数調節療法(レートコントロール)」と、洞調律に復帰させ維持を目指す「洞調律維持療法(リズムコントロール)」とに大きく分けられる。心房細動が血行動態に与える影響は、急性心不全と慢性心不全とで異なるため、それぞれの病態に応じた治療法を選択する必要がある。治療の選択如何にかかわらず、甲状腺機能、電解質バランス、弁膜症、高血圧、心筋虚血、外科手術後、

呼吸器疾患などの心房細動発症や維持を助長する因子を検索し、是正可能なものに関しては適切な治療を行う¹⁶⁾。また、肺うっ血や浮腫など体液貯留がある場合には、体液管理を並行して行う。

1.2

治療

1.2.1

急性心不全に合併した 頻脈性心房細動に対する治療

急性心不全加療中に心房細動を発症した場合は、心房収縮の消失と、不規則に心拍数が増加することにより、血行動態が悪化する。また、突然の動悸症状が先行し心不全を発症した場合にも心房細動自体が心不全発症の契機となり、また増悪に関与する可能性が高く、心房細動自体の治療が重要となる。そのため、心不全の病態や重症度に応じて心房細動治療の優先度を考慮する。頻脈性心房細動自体が明らかに血行動態に悪影響を与えている可能性が高い場合には、すみやかに電氣的除細動を施行する。3週間以上の適切な抗凝固療法が行われておらず、心房細動が48時間以上持続している場合や心房細動の持続時間が不明の場合には、経食道超音波検査により左心房内血栓がないことを確認して除細動を行う必要がある⁴⁸²⁻⁴⁸⁴⁾。心不全に伴う自覚症状があり、すみやかな心拍数調節を行う場合には静注製剤を用いる。従来から心機能低下症例ではジギタリスの静脈投与が使用されることが多く、現在でも心不全治療として用いられる⁴⁸⁵⁾。わが国より、心機能低下症例に合併した頻脈性心房細動・心房粗動に対するランジオロールの有用性をジゴキシンと比較した報告があり、ランジオロールの使用を考慮する⁴⁸⁶⁾。血行動態の評価を適宜行い、低血圧や徐脈などの合併症予防に留意して投与量を調節する。LVEFが25%未満の低心機能症例への使用や長期間使用のエビデンスはなく、注意を要する。また、可能なかぎり早期からの経口のβ遮断薬への移行を念頭に置き治療にあたる。非代償性心不全例への非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬(ベラパミル・ジルチアゼム)の使

用は、陰性変力作用による心不全悪化の危険性があり禁忌である¹⁶⁾。頻脈性心房細動に対するアミオダロンの静注薬は欧米諸国では多く用いられているが、わが国では保険適用外である。他の治療で効果不十分な場合や他の治療が適用できない状況で用いられることがあり、有用性が示されている⁴⁸⁷⁾。

1.2.2

レートコントロール

心房細動が併存する慢性心不全に対してβ遮断薬には予後改善効果が認められないことが欧米諸国の臨床試験のメタ解析で明らかとなったが、多くはNYHA心機能分類III度もしくはIV度、LVEFが30%未満の重症例を対象としている²⁶⁸⁾。このような母集団では、心拍数ではなく心房細動自体が予後に影響を及ぼしている可能性が考えられる。一方で、心房細動を伴う中等症から重症の心不全を対象としたレジストリー研究では、β遮断薬は総死亡を有意に抑制し、さらに心房細動の心拍数との関連では、心拍数が100拍/分を超えれば死亡率が有意に増加することが示された⁴⁸⁸⁾。したがって、実臨床での治療に際しては、心不全の重症度によりβ遮断薬の予後改善効果に差が生じる可能性があることを考慮することが重要である。動悸などの心房細動に伴う自覚症状が強い場合や、心房細動の心拍数が130拍/分以上に増加し持続することにより心不全をきたしうるため、心拍数調節を行う必要がある⁴⁸⁹⁾。わが国の心房細動治療（薬物）ガイドラインでは、心不全がない症例では安静時心拍数を110拍/分未満と設定し、自覚症状や心機能の改善がみられない場合には安静時心拍数を80拍/分未満、中等度運動時心拍数を110拍/分未満にするとされている⁴⁹⁰⁾。J-Land試験では、目標心拍数を110拍/分と設定し、ランジオロールにより48%の症例で目標心拍数に到達できているが⁴⁸⁶⁾、心不全に合併した心房細動患者を対象とした至適心拍数はいまだ明らかでない。今後は心不全症例における心房細動の目標心拍数と長期予後や心不全再発のリスクなどの関係を明らかにしていくことが重要となる。

AF-CHF試験は、LVEF 35%未満の心不全患者をリズムコントロール群とレートコントロール群の2群に無作為に割り付け、予後を追跡した研究であり⁴⁹¹⁾、心血管死亡、心不全入院、脳梗塞発症について両群間に差は認められなかった。電氣的除細動に必要な鎮静や抗不整脈薬の副作用などを考慮すると、慢性心不全で心房細動を併発しているが自覚症状が軽度で、血行動態も安定している場合には、心房細動の状態でのレートコントロールを最初に考慮する。経口β遮断薬としてカルベジロールもしくはピソプロロールが選択肢にあげられ、ピソプロロールはβ₁選択性が

高く心拍数低下作用が強い。一方で、カルベジロールは非選択性であり、高齢者で緩やかなレートコントロールを行う際に有用である。両薬剤ともに、レートコントロールを第一目的とした用量で開始すると逆に心不全を悪化させることがあり、心不全の状態を考慮しつつ少量から投与する必要がある。経口のジゴキシンは心拍数調節に加えて強心作用を有し、心不全患者に投与されるが、β遮断薬とは異なり主に夜間帯の心拍数を低下させる^{492, 493)}。

1.2.3

リズムコントロール

薬剤によるレートコントロールが困難な場合や、洞調律維持が血行動態や心不全管理から有益であると判断される場合には、リズムコントロールが選択される。急性心不全に合併する心房細動では、一度電氣的除細動に成功しても心房細動が再発する場合や、再発が予想される場合には抗不整脈薬使用下での電氣的除細動が試みられる。心機能低下症例でのリズムコントロールに使用できる経口薬剤は、アミオダロンが第一選択となる。わが国では、心不全に合併した心房細動に対する低用量アミオダロンの洞調律維持効果および心拍数抑制効果が報告されており⁴⁹⁴⁾、保険が適用されている。ペプリジルはアミオダロンと比較すると十分なエビデンスはないが、左室機能低下症例に対するペプリジルの有用性がわが国から報告されており、17人の持続性心房細動症例のうち9人で洞調律への復帰が得られている⁴⁹⁵⁾。ニフェカントは臨床使用量では純粋なカリウムチャネル（IKr）遮断薬であり、陰性変力作用がなく低心機能症例でも使用可能で、重症心不全症例の心房細動に対する有用性が報告されている⁴⁹⁶⁾。ただし、保険適用外使用であり、QT延長に伴うtorsade de pointesの可能性もあり注意を要する。急性心不全、慢性心不全を問わず、心房細動の洞調律維持療法として、陰性変力作用が懸念されるナトリウム遮断薬を用いてはならない⁴⁹⁷⁾。

有症候性の薬剤抵抗性発作性心房細動に対する待機的な高周波カテーテルアブレーション⁴⁹⁸⁾は、根治治療としてクラスIの適応となっている^{499, 500)}。一方で、心不全症例や心機能低下症例に対するカテーテルアブレーションの効果については十分な検討がされていない。心不全合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーションのメタ解析では、LVEFの改善や、NT-proBNP値の低下が報告されているが⁵⁰¹⁾、長期予後に関する成績は明らかでない。薬物治療と異なり副作用の懸念はないが、カテーテル治療に伴う合併症リスクや心房細動再発もあり、慎重に適応を検討する。

頻脈性心房性不整脈が引き金となり心機能低下を惹起する頻拍誘発性心筋症という病態があり⁵⁰²⁾、頻拍の消失

により心機能が改善する特徴を有する。急性期には、拡張型心筋症などの基礎心疾患を有する場合との鑑別が難しく、結果的に心機能が回復した場合に本症と診断することも多い。心房細動に対するカテーテルアブレーションによる洞調律化が心機能の回復に有効との報告もある⁵⁰⁾。

1.2.4

抗凝固療法

心房細動患者の脳梗塞・全身塞栓症の発症リスクとしてCHADS₂スコア(付表5)⁴⁸⁾が臨床で広く用いられており、わが国では抗凝固療法の導入に際してCHADS₂スコアが採用されている。一方で、CHADS₂スコアが最低の0点で

表 33 心不全の併存症としての心房細動管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
急性心不全に合併した頻脈性心房細動に対する治療				
緊急的な電氣的除細動 薬物治療で心拍数コントロールが困難な、血行動態の破綻する頻脈性心房細動	I	C	C1	VI
ランジオロール 心拍数調節を目的	IIa	B	B	II
ジゴキシン 心拍数調節を目的	IIa	C	B	II
経口・静注非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 心拍数調節を目的	III	C	D	II
ナトリウムチャンネル遮断薬(遮断作用の強い) 洞調律復帰・除細動後の洞調律維持を目的	III	C	D	II
リズムコントロール				
経口アミオダロン 洞調律維持を目的	IIa	B	B	II
待機的電氣的除細動 持続が1年未満で著明な左房拡大がない持続性心房細動	IIa	C	C1	VI
カテーテルアブレーション 心拍数調節療法および心不全薬物治療に抵抗性の有症候性の心不全合併心房細動	IIb	C	B	II
経口ナトリウムチャンネル遮断薬(遮断作用の強い) 洞調律復帰・除細動後の洞調律維持を目的	III	A	D	II

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
レートコントロール				
経口β遮断薬・経口ジゴキシン 心拍数調節を目的	IIa	B	A	I
経口アミオダロン β遮断薬、ジゴキシンの単独あるいは併用投与で心拍数調節困難な症例への心拍数調節を目的	IIb	C	C1	VI
経口非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 心拍数調節を目的	III	C	D	II
抗凝固療法				
CHADS ₂ スコア、HAS-BLEDスコアによる抗凝固療法に関する評価	I	B	A	II
心不全患者に合併した心房細動に対する経口抗凝固療法(禁忌を除く)	I	A	A	I
薬理的・電氣的除細動を予定し、48時間以上持続している心房細動患者への施行前3週間、施行後4週間以上の抗凝固療法	I	B	A	II
抗凝固療法が行われていない心房細動患者に対する経食道心エコー法による心内血栓除外後のヘパリン投与による電氣的除細動	I	C	A	II
DOACを第一選択として考慮	IIa	B	A	II
虚血性心疾患を有する心不全患者で、冠動脈インターベンション施行後のDAPTと抗凝固療法の併用	IIb	C	C2	II
人工弁(機械弁・生体弁)、リウマチ性僧帽弁疾患に対するDOACの使用	III	B	D	II

も年間脳梗塞発症リスクは1.9%と高く⁴⁸¹⁾。欧米諸国では本当の低リスク群を抽出するためにCHA₂DS₂-VAScスコアが用いられている(付表6)^{503, 504)}。心不全合併心房細動の場合には最低でもCHADS₂スコアで1点となる。抗凝固療法における心不全の定義は一定したものはないが、心不全症状や心不全を示す検査所見を認める場合、あるいは心不全に対する薬物治療を行っている場合に心不全ありと判断し、禁忌のないかぎり抗凝固療法の導入を考慮する。しかし、急性心不全症例におけるCHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコアのエビデンスはなく、急性心不全に対する急性期の抗凝固療法については今後の検証により明らかにしていく必要がある。

心不全に併発する心房細動に対しては従来ワルファリンによる抗凝固療法が行われてきたが、ビタミンKや薬剤の相互作用によって効果が変化するため、プロトロンビン時間国際標準比(prothrombin time - international normalized ratio; PT-INR)値を確認し投与量を調整する必要があった。一方、直接経口抗凝固薬(direct oral anticoagulant; DOAC)の登場により、心不全を合併した心房細動患者に対する抗凝固療法も変化してきた⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁸⁾。心不全患者において、DOACはワルファリンと比較して有効性は同等であるが、頭蓋内出血をはじめとする大出血が少なく安全面でより優れている^{509, 510)}。DOACの適応は非弁膜症性心房細動の患者に限定されるため、高度僧帽弁狭窄症や人工弁(機械弁、生体弁)の患者にはワルファリンを投与する必要がある⁵¹¹⁾。心不全患者では、病状変化や治療経過に伴って腎機能が変化することがあり、とくにDOACを選択した場合には、減量基準や慎重投与に該当してくることもあるため注意を要する。したがって、とくに初発の心不全患者では、腎機能に加えて弁膜症の有無を評価することが薬剤選択に重要となる。抗凝固療法に伴う出血リスクの評価については、HAS-BLEDスコアが用いられている(付表7)⁵¹²⁾。HAS-BLEDスコアには、心不全自体は評価項目に含まれていないが、CHADS₂スコアと共通するリスク項目があり、抗凝固療法の有益性と危険性を考慮する。HAS-BLEDスコアはワルファリンが抗凝固薬として用いられていた時期のものであり、DOACが普及した現在では出血リスク評価の結果が異なる可能性もある。

心不全患者では、抗凝固療法未実施ですみやかな除細動を必要とすることがあるが、その際には経食道心エコー法で左房内血栓がないことを確認してヘパリンを投与し、電氣的除細動を施行する⁵¹³⁾。心不全の原因疾患として虚血性心疾患を有する症例では、経皮的冠動脈インターベンション(percutaneous coronary intervention; PCI)のため抗血小板薬2剤併用療法(dual antiplatelet therapy;

DAPT)が用いられることが多い。さらに心房細動を併発すると抗凝固薬が加わり出血のリスクが高まることが報告されている⁵¹⁴⁾。欧州心臓病学会(ESC)のガイドラインでは、脳卒中のリスク、出血リスク、臨床背景に応じて、抗凝固療法・抗血小板療法の内容や期間を分類している⁵¹⁵⁾。WOEST試験では、ワルファリンを内服している安定狭心症を対象に、PCI施行後3剤併用(ワルファリン・アスピリン・クロピドグレル)群と2剤併用(ワルファリン・クロピドグレル)群で出血イベント・血栓塞栓イベントを比較したところ、全死亡および出血イベントは2剤併用群で有意に低く、心筋梗塞や脳卒中、ステント血栓症の発生率に両群間で差は認められなかった⁵¹⁴⁾。RE-DUAL-PCI試験では、PCIを施行した患者において、ダビガトランと抗血小板薬(クロピドグレルもしくはチカグレロル)の2剤併用群は、ワルファリンと抗血小板薬2種類(アスピリン+クロピドグレルもしくはチカグレロル)の3剤併用群に比較して、出血事象は有意に減少し、血栓塞栓症を含む複合エンドポイントで非劣性であることが示された⁵¹⁶⁾。わが国においては、虚血性心疾患に対するステント留置症例に心房細動が併存している場合のDOACを含む抗凝固療法と抗血小板療法併用のエビデンスはいまだ十分でなく、DAPTの期間を短くすることを心がける。心房粗動は心房細動を合併することが多く、心房粗動の洞調律復帰時の脳梗塞発症の報告もあり⁵¹⁷⁾、抗凝固療法の治療方針については心房細動と同様に取り扱う。

2.

心室不整脈(表34)

心不全に合併する心室不整脈として、心室期外収縮・非持続性心室頻拍・心室頻拍・心室細動があげられる。陳旧性心筋梗塞や拡張型心筋症などの器質的心疾患に合併し血行動態の破綻する持続性心室頻拍および心室細動には、すみやかに電氣的除細動を施行する。再発する心室頻拍・心室細動に対しては抗不整脈薬が用いられるが、カリウムチャネル遮断薬であるアミオダロン・ニフェカルントの静脈投与は即効性があり、高い予防効果が期待できる^{518, 519)}。無症候性の心室不整脈に対する薬物治療は予後を悪化させる可能性があり、投与すべきではない。低カリウム血症、低マグネシウム血症などの電解質補正や、催不整脈作用を有する薬剤の中止など、致死性心室不整脈の誘因や助長因子を同定し、可能なものについては補正する。心筋虚血が不整脈発生に関与している場合には、血行再建による虚血の解除も重要となる。心不全患者では利尿薬

の使用などにより低カリウム血症を認めることが多く、QT延長に伴う多形性心室頻拍⁵²⁰⁾、torsade de pointes時には低カリウム血症、低マグネシウム血症などの電解質補正とともに、硫酸マグネシウムの点滴静注が有効である⁵²¹⁾。

植込み型除細動器 (ICD) が植え込まれている患者での適切作動・不適切作動のショックを契機に、疼痛や精神的不安感により頻回のICD作動につながることもある。十分な鎮痛・鎮静、必要によっては人工呼吸器による管理も考慮する。とくに、24時間以内に3回以上の致死性心室不整脈を認める状態を「電氣的ストーム (“electrical storm”)」と呼び、除細動抵抗性の場合には経皮的心肺補助装置 (percutaneous cardiopulmonary support; PCPS) を装着し、循環動態を維持しつつ不整脈に対する対応を行う。薬物治療によっても致死性心室不整脈をコントロールできない場合には、カテーテルアブレーションによる治療も考慮される^{522, 523)}。慢性心不全患者に発症する致死性心室不整脈の再発・突然死予防には、経口β遮断薬が有用である^{48, 250, 251)}。β遮断薬に加え経口アミオダロンも治療選択肢にあげられるが²⁸²⁾、長期間の使用による副作用の懸念もあり、注意深

く経過を見る必要がある。また、ソタロールはカリウムチャネル遮断作用に加えてβ遮断薬の作用も有しており、低心機能症例には陰性変力作用が懸念されるため注意を要する。心不全患者の突然死予防はICDによる非薬物治療が主体となり²⁸³⁾、抗不整脈薬による治療は不整脈発作頻度を減少させる補助的な目的で用いられることを念頭に置く。

3.

徐脈性不整脈 (表35)

心不全患者では、β遮断薬やジギタリス製剤など徐脈をきたす薬剤を併用することが多く、徐脈に伴う脳虚血症状を有する場合や、徐脈が関連する心不全症状を有する場合には、まず薬剤の減量を考慮する。ESCのガイドラインでは、3秒以上の洞停止、洞調律で50拍/分以下、心房細動で60拍/分以下の徐脈となった場合には、徐脈を助長する薬剤の投与量を検討することが推奨されている¹⁶⁾。心房細動の場合には、β遮断薬の心拍数減少による予後改善効果は明らかでなく^{265, 491)}、まず安静時の心拍数110拍/分以下を目標とする。β遮断薬などの薬剤が心不全治療に有効であり、継続や増量が必要不可欠であると判断される場合には、ペースメーカの植込みを考慮することもある。一方

表 34 心不全患者に併発する心室不整脈に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心室不整脈誘因の除去 精神的・肉体的ストレスや 苦痛の軽減、電解質補正、 心筋虚血の改善	I	A	C1	VI
電氣的除細動 心室細動、血行動態が破綻 する持続性心室頻拍	I	C	C1	VI
ニフェカレント・アミオダ ロンの静脈内投与 心室頻拍・心室細動の再発 予防目的	IIa	C	B	IVb
経口アミオダロン ICD植込み後の心不全患者 の致死性不整脈発症予防に よるICD作動の回避目的	IIa	B	B	I
カテーテルアブレーション ICD植込み後の心不全患者 の頻回の致死性不整脈発症 に伴うICD作動の回避目的	IIb	C	B	IVa
経口抗不整脈薬 低心機能症例における無症 候性心室不整脈	III	A	D	II

表 35 心不全患者に併発する徐脈性不整脈に対するペース
メーカ治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
徐脈による心不全症状があり、それが洞機能低下に基づく徐脈、洞房ブロック、洞停止あるいは運動時の心拍応答不全によるものであることが確認された場合、もしくは第2度、高度、第3度房室ブロックによるものであることが確認された場合 (長期間必要不可欠な薬剤投与に関連する場合も含む)	I	C	A	VI
徐脈性心房細動に伴う心不全症状がある場合 (長期間必要不可欠な薬剤投与に関連する場合も含む)	I	C	A	VI
心不全症状があるが徐脈性不整脈との関連が明らかでない場合	IIa	C	B	VI

で心不全に対する β 遮断薬投与目的のみで、あらかじめペースメーカを植込んではならない。ペースメーカの適応となる徐脈性不整脈の心不全患者では、永続性心房細動でないかぎり心房心室同期ペーシングを選択し、徐脈を理由に十分な β 遮断薬が投与できていなかった症例では増量を行う。心不全患者の徐脈性不整脈に対するペースメーカ治療により、幅の広いペーシング波形となり両心室ペーシングが必要となる症例もある（詳細についてはVII. 非薬物治療 2. 心臓再同期療法 [p. 46] を参照）。

4.

冠動脈疾患（表36）

4.1

病態

心不全の背景疾患として、冠動脈疾患は高血圧や拡張型心筋症とともに頻度が高い⁵²⁴⁾。とくにわが国においては、近年、心不全の背景疾患・併存症としての冠動脈疾患の頻度の増加が報告されており、2000～2004年に登録を行ったCHART-1研究ではその頻度は23%であったが、2006～2010年に登録を行ったCHART-2研究では47%に増加している^{34, 525)}。一方、急性心不全においては、2007～2011年に4,842人を登録したATTEND研究⁵²⁶⁾ではその頻度は31%、2004～2005年に登録したJCARE-CARD研究³⁶⁾では32%であった。また近年、LVEFが保たれた虚血性心不全が増加している。ATTEND研究に登録されたLVEFが40%以上に保たれた急性心不全1,601人における虚血性心不全の頻度は29%、JCARE-CARD研究に登録されたLVEF 50%以上の心不全症例429人では25%であり、外来症例を中心に登録するCHART研究ではLVEFが50%以上の症例における虚血性心不全の割合はCHART-1研究からCHART-2研究にかけて19%から45%へと増加を認めている³⁵⁾。

わが国の虚血性心不全の予後に関する報告は少ないが、CHART-1研究の報告では心筋梗塞後に発症した心不全患者の3年死亡率は29%であり、非虚血性心不全症例の12%にくらべて高率であった⁵²⁷⁾。またATTEND研究の報告では、虚血性心疾患に由来する急性心不全症例の死亡率は、LVEFが40%以上に保たれた症例では他の基礎疾患に基づく症例と同等であったが、LVEFが40%以下に低下した症例では心臓弁膜症に基づく症例と並び高かった⁵²⁸⁾。CHART研究に登録されたNYHA心機能分類II度

以上の症状を有する虚血性心不全症例の3年死亡率は、CHART-1からCHART-2にかけて29%から15%に改善しており、心臓血管死亡率と心不全増悪による入院率もそれぞれ20%から8%、35%から16%に改善を認めた³⁵⁾。これらはいずれもCHART-1研究では有症候性の非虚血性心不全症例に比較して高率であったが、CHART-2研究ではすべてほぼ同等となっている³⁵⁾。

心筋虚血は収縮機能と拡張機能の双方を障害し、心筋梗塞による心筋傷害は心室機能不全の原因となる。そのため心不全に狭心症を合併すると、運動耐容能はさらに低下し、心筋虚血は心不全を増悪させる一方で、心不全は心筋虚血を増強して悪循環を形成する。心筋虚血や心筋障害に伴う不整脈の出現はときに致死的であり、また血行動態を破綻させる。また、生活習慣病など冠危険因子の合併は動脈硬化や心機能障害と関連するため注意が必要である。すなわち虚血性心不全の治療においては、1) 心機能、2) 心筋虚血、3) 不整脈イベント、4) 冠危険因子の管理、を念頭に置く。

4.2

治療

4.2.1

急性心不全

a. 急性心筋梗塞に伴う心不全

急性心筋梗塞による急性心不全の原因は急激な心ポンプ機能失調である。そのため、酸素および血管拡張薬の投与などの急性心不全に対する治療も並行して行う（X. 急性心不全 3. 治療方針・フローチャート [p. 78] 参照）。可能なかぎりすみやかに再灌流療法を施行し、ポンプ機能の改善を図ることを念頭に置く⁵²⁹⁾。慢性心不全の急性増悪とは異なり、体液量は適正であることが多く、利尿薬の過剰な使用は控える。ポンプ失調による血圧低下を認める患者では、主要臓器への急激な灌流低下を避けるためにカテコラミンによるポンプ機能の補助と昇圧が必要となる（X. 急性心不全 3. 治療方針・フローチャート [p. 78] 参照）。必要に応じてスワン・ガンツカテーテルなどによる血行動態モニタリングを行い、可能なかぎり早期にPCIや冠動脈バイパス術（coronary artery bypass grafting; CABG）、血栓溶解療法など適切な再灌流療法を施行して心筋虚血を解除し、急性期より左室リモデリング抑制を考慮した追加療法を行う。現在、ニコランジル^{530, 531)}、カルペリチド^{532, 533)}に梗塞サイズ縮小効果をもたらす虚血耐性獲得効果が報告されている。薬物治療によっても臓器血流が保たれない患者は、大動脈内バルーンポンプ（intra-aortic balloon pump; IABP）

などの補助循環装置の適応となる（XI. 手術療法 2.2. 急性心不全に対する経皮的補助循環 [p. 97] 参照）。さらに長期的なリモデリングを予防するためには急性期からの ACE 阻害薬の投与を⁵³⁴⁾、また、血行動態が安定した早期よりβ遮断薬の投与を開始する⁵³⁵⁾。広範囲心筋梗塞の急性期には心破裂もしくは心タンポナーデなどによる急激な心拍出量低下が出現することもある⁵³⁶⁾。聴診をはじめ心エコー検査を頻回に行い確認する。心筋梗塞後の僧帽弁閉鎖不全症は虚血による乳頭筋不全および断裂、もしくは腱索断裂などが関与しており⁵³⁷⁾、急性肺水腫を伴う場合には緊急手術を検討する⁵³⁸⁾。不整脈治療、機械的合併症や虚血性僧帽弁閉鎖不全症に対する外科的な治療に関しては他項（IX. 併存症の病態と治療 [p. 54] 1. 心房細動～3. 徐脈性不整脈, X. 急性心不全 5.5. 急性心筋梗塞の機械的不全の治療 [p. 93]）を参照のこと。

b. 虚血性心不全の急性増悪

陳旧性心筋梗塞は慢性虚血性心不全の重要な基礎心疾患である。陳旧性心筋梗塞症例において狭窄もしくは閉塞した責任冠動脈の灌流領域を超えて広範な左室壁運動低下をきたした状態を虚血性心筋症と呼び、長期間にわたる神経体液性因子の過剰分泌などによるリモデリングの結果と考えられている^{539), 540)}。

虚血性心不全患者では冠動脈病変の進展のみならず、冠攣縮や消化管出血などによる貧血、発作性心房細動による頻脈、もしくは過剰な日常活動の結果、心筋での酸素の供給と需要のバランスが崩れ、心筋虚血（心内膜下虚血）が出現し、急激な拡張障害および収縮障害による急性心不全が発症する⁵⁴¹⁾。とくに糖尿病や高血圧に心肥大を併存する患者では心内膜下虚血が生じやすく⁵⁴²⁾、急激な拡張障害による電撃的な肺水腫をきたすため注意が必要である⁵⁴³⁾。こ

表 36 冠動脈疾患を合併した心不全に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE阻害薬				
うっ血性心不全や左室収縮障害を有する患者に対する投与	I	B	A	I
左心機能低下（LVEFが40%未満）や心不全を有するリスクの高い急性心筋梗塞患者に対する発症24時間以内の投与	I	A	A	I
心筋梗塞後の左心機能低下例に対する投与	I	A	A	I
左心機能低下はないが、高血圧や糖尿病の合併、あるいは心血管事故の発生リスクが中等度から高度の心筋梗塞患者への投与	I	A	A	I
すべての急性心筋梗塞患者に対する発症後24時間以内の投与	IIa	B	B	II
心機能低下がなく心血管事故のリスクの低い心筋梗塞患者への投与	IIa	B	B	II

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ARB				
ACE阻害薬不耐例で、心不全徴候を有するかLVEFが40%以下の心筋梗塞例に対する急性期からの投与	I	A	A	I
腎機能悪化の懸念の少ない左室収縮不全を有する心筋梗塞症例に対するACE阻害薬と組み合わせた投与	IIb	B	C2	II
β遮断薬				
低リスク*以外で禁忌のない患者に対する投与	I	A	A	I
中等度～高度の左心機能低下のある患者に対する漸増投与	I	B	A	II
低リスク*の患者に対する投与	IIa	B	B	II
冠攣縮の関与が明らかな患者に対する単独投与	III	B	C2	V
MRA				
中等度～高度の心不全において低用量で腎機能障害や高カリウム血症がない場合の投与	IIa	B	B	II

*心筋梗塞責任血管の再灌流療法に成功し、左心機能が正常かほぼ正常で、重篤な心室不整脈のないもの

うした症例には硝酸薬スプレーおよび冠拡張薬の使用が効果的であるが、必要に応じて適切にPCIまたはCABGにより血行再建を行う。また虚血性心筋症では慢性的な心筋虚血による収縮機能低下（心筋ハイパネーション）が存在する場合があります⁵⁴⁴⁾、心筋バイアビリティ評価により心筋ハイパネーションを疑う患者ではPCIまたはCABGの適応を考慮する。

4.2.2

慢性心不全

慢性の虚血性心不全の加療は基本的に他の心不全と同様であり、心機能（心保護）および心筋虚血の評価、不整脈イベントの予防、冠危険因子の管理が中心となる。

LVEFの低下した虚血性心不全症例における心保護に関しては、他のLVEFの低下した心不全と同様にβ遮断薬とレニン・アンジオテンシン系阻害薬（ACE阻害薬、ARB、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬〔MRA〕）が中心となる^{48, 250, 251, 253, 315, 545, 546)}（表36）。しかし、投与にあたっては心不全増悪を配慮して少量より開始する。また、冠攣縮性狭心症合併例では、増悪もありうるため、β遮断薬の単剤使用には十分な注意が必要である⁵⁴⁷⁾。

硝酸薬は、長期予後改善効果については明らかではないが²⁸⁴⁾、心不全の症状や血行動態の改善効果が示されており⁵⁴⁸⁾、狭心症治療薬としては第一に選択される薬剤である。長時間作用型のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、顕性心不全患者の長期予後改善の効果は示されていないものの悪影響はないと考えられ、硝酸薬とともに狭心症治療薬として用いられる。わが国では、長期の心不全予防にも効果が期待されている^{547, 549)}。これらの薬剤で狭心症に対する効果が不十分な場合には、ニコランジルの併用も行われる。うっ血症状のある症例では利尿薬を投与する。強心薬については心拍数の増加に伴う狭心症や心筋虚血の増悪、あるいは不整脈の誘発が危惧され、冠動脈疾患合併心不全例では使用上注意を要する。

非薬物治療に関しては、冠動脈疾患を合併した心不全症例における狭心症治療・血行再建の効果について確立されたエビデンスは存在しない。しかし、血行再建による心機能の回復効果は十分に期待されるため^{550, 551)}、狭心症症状を有する症例や、虚血が心機能低下の原因と証明された症例では、PCIまたはCABGの適応を考慮する^{552, 553)}。なお、PCIとCABGの成績の優劣に関しては議論が多いが、重症冠動脈疾患を有する心不全症例においてはCABGの成績が優れることがわが国のコホート研究で示唆されている⁵⁵⁴⁾。

致死性不整脈に関しては、心筋梗塞に伴う心室期外収

縮、非持続性心室頻拍は致死性不整脈のトリガーとなり突然死を惹起する可能性が高い⁵⁵⁵⁾。わが国の報告でもLVEFの低い症候性慢性心不全の突然死の頻度は高いとされている³⁹⁾。日本循環器学会の不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011年改訂版）では、NYHA心機能分類II度以上かつLVEFが35%以下の虚血性心疾患症例における一次予防目的のICD植込みはクラスIあるいはIIaとして推奨されているが⁵⁵⁵⁾、実際に一次予防目的にICD植込みが行われた頻度はクラスI症例で30%、クラスIIa症例で7%と低いことがCHART研究で報告されている³⁵⁸⁾。

冠危険因子の管理ならびに運動療法については他項（IX. 併存症の病態と治療 6. 高血圧〔p. 63〕～9. 高尿酸血症・痛風, VII. 非薬物治療 4. 運動療法〔p. 50〕）を参照されたい。本ガイドラインに記載されていない脂質異常症・喫煙の管理に関しては、他のガイドラインに準じる。脂質異常症に関しては、血清中のLDLコレステロール値100 mg/dL未満、高比重リポ蛋白（HDL）コレステロール値40 mg/dL以上、中性脂肪値150 mg/dL未満を管理目標にヒドロキシメチルグリタリル・コエンザイム（hydroxymethylglutaryl-coenzyme A; HMG-CoA）還元酵素阻害薬であるスタチンを中心とした薬物療法および生活指導を行う。また厳格な禁煙指導も行う。

5.

弁膜症（表37）

弁膜症を合併する心不全患者は高リスク群であり、その治療方針の決定には多面的な検討が必要である。

心不全の主たる基礎疾患が弁膜症そのものである場合は、弁膜症に対する治療方針に沿った治療を行う。多くの場合は弁置換術/形成術など非薬物治療の適応となる（弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン〔2012年改訂版〕⁵⁵⁶⁾を参照）。ここで留意すべきことは、弁置換術/形成術後も適切な心不全薬物療法を行う必要があるという点である。術後もLVEFが低下している場合はLVEFが低下した心不全（HFrEF）の治療方針に沿った薬物治療を行うべきである。

一方、拡張型心筋症など他の基礎心疾患が心不全に至る過程で二次的に発症した弁膜症に対する治療方針は異なる。この場合は基礎心疾患に対する基本的治療を行うことが基本であり、これに加えて弁膜症に対する介入をどのように考えるのかを以下に簡単に記載する

5.1

僧帽弁閉鎖不全

拡張型心筋症、虚血性心筋症などにおいて、僧帽弁の tethering、僧帽弁輪の拡大などによる二次性僧帽弁閉鎖不全は、さらなる血行動態の悪化に結びつく。これまでの観察研究から、原因によらず僧帽弁閉鎖不全が存在すると HFrEF 患者の予後はさらに不良となることが明らかとなっている^{557, 558)}。重症度評価の基準値は器質的僧帽弁閉鎖不全と二次性僧帽弁閉鎖不全で異なる。器質的僧帽弁閉鎖不全では有効逆流弁口面積 0.40 cm^2 、僧帽弁逆流量 60 mL が重度の基準であるが、二次性僧帽弁閉鎖不全では、器質的僧帽弁閉鎖不全と同じ有効逆流弁口面積や僧帽弁逆流量でも予後がさらに不良である。したがって、器質的僧帽弁閉鎖不全では中等度と判断する有効逆流弁口面積 0.20 cm^2 、僧帽弁逆流量 30 mL 以上を二次性僧帽弁閉鎖不全では重度と判断するべきとされている⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹⁾。

しかし、予後悪化因子となる中等度から高度の二次性僧帽弁閉鎖不全を有する患者において、僧帽弁閉鎖不全に対する直接的な介入により予後が改善するか否かについては、コンセンサスは得られていない。日本循環器学会 (2012 年発表)⁵⁵⁶⁾、ESC (2012 年発表)⁵⁶¹⁾、ACC/AHA (2014 年発表)⁵⁶⁰⁾ の弁膜症の治療に関するガイドラインでは、高度の二次性僧帽弁閉鎖不全を有する患者が CABG など開心術を受ける際には、合わせて僧帽弁に対する手術介入を行うことをクラス I ないし IIa として強く推奨している。心不全症状を有する高度の二次性僧帽弁閉鎖不全患者において僧帽弁のみを手術治療介入対象とする方針を、日本循環器学会のガイドラインはクラス I ないし IIa として推奨し、ESC と ACC/AHA のガイドラインはクラス IIb にとどめている。中等度の二次性僧帽弁閉鎖不全を有する患者が CABG を行う場合、僧帽弁に対する手術介入を日本循環器学会と ESC のガイドラインはクラス IIa として推奨し、ACC/AHA のガイドラインはクラス IIb にとどめている。このように同じ病態の患者に対する治療方針においてガイドラインごとに差異がある理由はエビデンスが欠如しているからであり、現在のガイドラインの記述は“expert consensus”に該当すると理解すべきである。これらのガイドラインが発表されたあとの 2016 年には、Cardiothoracic Surgical Trials Network による介入研究において、中等度の二次性僧帽弁閉鎖不全を有する虚血性心疾患患者に対して CABG の際に僧帽弁に手術介入を加えても予後が改善しないことが報告された⁵⁶²⁾。さらに、僧帽弁に対する介入群では非介入群に比し神経イベント (脳梗塞など)、上

室不整脈の発生率が有意に高かった。これを受けて 2017 年に部分改訂された ACC/AHA の弁膜症の治療に関するガイドラインでは、中等度の二次性僧帽弁閉鎖不全を有する虚血性心疾患患者に対して CABG の際に僧帽弁に手術介入を行う有用性は定かではないと記載している⁵⁶³⁾。二次性僧帽弁閉鎖不全は心不全を増悪させる修飾因子の一部に過ぎず、これに直接的に介入すること自身は心不全の根本的な治療ではない。ガイドラインの記述を盲信することなく、手術介入に伴うメリットとリスクを患者ごとに判断して方針を決定すべきである。

5.2

三尖弁閉鎖不全

左心不全、肺高血圧などに伴う右室負荷の結果として、三尖弁輪拡大、三尖弁の tethering により二次性三尖弁閉鎖不全を認めることは多く、予後悪化因子となる⁵⁵⁷⁾。二次性三尖弁閉鎖不全は、左心不全、肺高血圧に対する治療により血行動態が改善すると軽減しうるものであり、まずは心不全の原因疾患に対する治療が最優先である。左心系の弁膜症に対する手術時であれば、二次性三尖弁閉鎖不全が高度あるいは三尖弁輪拡大を伴う中等度逆流の場合は三尖弁輪形成術をあわせて行うことが推奨されている^{556, 560, 561)}。これ以外のケースで三尖弁閉鎖不全による右心不全症状が強い場合は、患者ごとに手術介入の適否を判断する。

5.3

大動脈弁狭窄

変性による大動脈弁狭窄 (aortic stenosis; AS) は加齢とともに発症、進行する。したがって他の心疾患を有している患者において、加齢に伴い AS が併発してくる場合がある。もともと存在していた心疾患が原因で左室収縮機能が低下している状態に AS を併発した場合は、AS の重症度評価に注意が必要である。大動脈弁口面積 $< 1.0 \text{ cm}^2$ であるが、一回拍出量が低下しているために大動脈弁の圧較差が重度の基準を下回っていることがある (low-flow, low-gradient aortic stenosis)。このような患者のなかで、一回拍出量の増加とともに大動脈弁口面積が増大でき、大動脈弁圧較差が上昇しない場合は、大動脈弁に対する直接的介入は必要ない。したがって、LVEF 低下を伴う low-flow, low-gradient aortic stenosis の患者の治療方針決定にはドプラー負荷心エコー法を行い、一回拍出量を増加させた際の大動脈弁口面積、大動脈弁圧較差の変化を評価して方針を決定する。

経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI) または経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) については、XI. 手術療法 1. 手術・TAVI (p. 96) を参照されたい。

表 37 心不全を伴う弁膜症の治療に対する推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
高度な器質的僧帽弁あるいは大動脈弁疾患が基礎疾患である心不全の場合の弁置換/弁形成術 (手術リスクが極度に高い場合を除く)	I	B	B	III
二次性 (機能性) 僧帽弁閉鎖不全を有する心不全患者での、標準的心不全治療 (薬物療法、CRTなど) を十分に行うことによる僧帽弁逆流の低減	I	C	C1	IVb
症状を伴うLVEFが低下した low-flow, low-gradient の大動脈弁狭窄 (大動脈弁面積 < 1.0 cm ² , 大動脈弁の平均圧較差 < 40 mmHg) における大動脈弁置換術の適応を判断するためのドプタミンなし運動負荷エコー	IIa	C	C1	IVb
高度大動脈弁狭窄に基づく心不全であるが手術リスクが高いとハートチームで結論付けられ、余命が1年以上期待できる患者に対するTAVI	I	B	B	II

6.

高血圧

6.1

病態

高血圧は、年齢や左室機能障害の有無を問わず心不全の重要な危険因子である^{218, 564}。高血圧に対する適切な治療は、心不全の発症リスクを減少する¹⁹³⁻¹⁹⁵。さらに、心不全患者において、収縮期血圧、拡張期血圧ならびに脈圧が高値の症例では、生命予後の悪化が示されていることから、適切な血圧管理が重要である⁵⁶⁵。しかし、心不全

患者ではしばしば高血圧を示さず、むしろ低血圧の症例を認めるが、そのような症例において、降圧薬は必ずしも降圧が目的ではなく、心不全患者のQOLを改善させ、心不全そのものの予後を改善させることに主眼が置かれることから、忍容性の許すかぎり心不全治療薬としての降圧薬の投与が推奨される。

6.2

治療

心血管病を有する高血圧患者は高リスク群に分類され、生活習慣の修正 (塩分制限を含めた食生活の改善、運動、肥満者に対する減量、アルコール摂取量の適正化など) と同時に、ただちに降圧薬治療を開始することが推奨されている¹⁹⁷。しかし、心不全はその病因や病態が多岐にわたるため、高血圧を合併する心不全患者の降圧目標値に関する明確なエビデンスは存在しない。そのため、心血管リスクと密接に関連する糖尿病や慢性腎臓病 (CKD)、冠動脈疾患などの併存疾患ごとに示されている降圧目標値を目安とし、それぞれの患者の病態に応じた適切な降圧治療を実施するのが現状では妥当であろう。そのなかで、降圧目標値をめぐる従来議論が多く^{566, 567}、一概に降圧目標値を設定することは困難であるが、米国では収縮期血圧 110～130 mmHgでの管理が支持されていることから⁵⁶⁸、わが国においても同様の数値を降圧目標値とする。なお、SPRINT試験¹⁹⁶においては、140 mmHg未満を目標とする通常治療群とくらべて、120 mmHgを目標とする厳格治療群で心不全を含む複合心血管イベントの発症が有意に低下した。しかし、同試験では糖尿病や脳卒中、明らかな心不全症例などが除外されている点、米国で行われた試験である点、厳格治療群において低血圧や失神、電解質異常、急性腎障害などの有害事象が有意に増加した点から、この結果をそのままわが国に応用できるかどうかはさらなる議論が必要である。

6.2.1

高血圧を合併したHFrEF (表38)

ACE阻害薬^{236, 238, 569}、β遮断薬^{250-252, 570, 571}は心不全患者の長期予後を改善し、単独ないし併用療法が第一選択である。ACE阻害薬に忍容性がない場合は、ARBの投与も可能である^{213, 242, 243}。β遮断薬は少量から開始し、忍容性を確認しながら漸増する。降圧が不十分な場合や臓器うっ血を伴う心不全では利尿薬が併用され、重症例においては標準治療にMRAを追加することでさらなる予後改善効果も期待される^{208, 209, 247}。アンジオテンシン受容体/ネブ

リライシン阻害薬 (angiotensin receptor neprilysin inhibitor; ARNI, LCZ696) は、ACE阻害薬 (エナラプリル) に対する優越性が示され⁵⁷²⁾、欧米ではすでに標準治療の代替療法としての有用性を期待されてガイドラインに収載されており^{14, 573)}、わが国でも承認へ向けた治験が進行中である。カルシウム拮抗薬は、長時間作用型のジヒドロピリジン系は心不全の予後を増悪させず安全に使用できるが²⁸⁷⁾、その他の陰性変力作用を有するカルシウム拮抗薬の使用は避けるべきである。また、心不全患者のみを対象とした試験ではないが、心血管疾患リスクを有する高血圧患者に対する α 遮断薬には心不全の予防効果は認められていない⁵⁷⁴⁾。

表 38 高血圧を合併した HFrEF に対する薬物療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ACE阻害薬	I	A	A	I
ARB (ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与)	I	A	A	I
β 遮断薬	I	A	A	I
MRA	I	A	A	II
利尿薬	I	B	A	I
カルシウム拮抗薬*	IIa	B	B	II

*長時間作用型のジヒドロピリジン系以外は陰性変力作用のため使用を避けるべきである。

6.2.2

高血圧を合併した HFpEF (表 39)

高血圧合併の有無にかかわらず、LVEFの保たれた心不全 (HFpEF) に対する治療戦略には十分なエビデンスが得られていない。一般に HFpEF の病因は、心血管系 (心房細動、高血圧、冠動脈疾患、肺高血圧など) と非心血管系 (糖尿病、CKD、貧血、COPD など) のいずれにも由来することから、それら基礎疾患の探索を行い、それぞれの病因に対する適切な治療介入を行う^{575, 576)}。

高血圧は HFpEF の主要な基礎疾患の1つであるため⁵⁷⁷⁾、血圧管理が必須と考えられるが、個別に推奨される降圧薬や目標血圧値に関しては十分なエビデンスが得られていないため、個別の症例に応じた適切な血圧管理を実施する。

心不全患者を対象とした臨床試験では、CHARM-Preserved (カンデサルタン)³¹²⁾と TOPCAT (スピロノラク

トン)³¹⁵⁾において、心不全入院が有意に減少したものの、死亡率の低下は認められなかった。利尿薬は心不全に伴う症状/兆候の改善に有効性が認められている⁵⁷⁸⁾。また、わが国で行われた J-DHF (カルベジロール)³¹⁴⁾において、全体ではカルベジロールに有効性は認められなかったものの、低用量群 (平均 2.9 mg/日) とくらべて通常用量群 (平均 14.6 mg/日) で心血管死と心血管疾患による入院が有意に抑制された。さらに、大規模なレジストリーに基づく解析では、ACE阻害薬/ARB³¹⁷⁾と β 遮断薬³¹⁹⁾は死亡率の抑制効果があることも示された。また、PARAMOUNT (LCZ696)⁵⁷⁹⁾において、バルサルタン群とくらべて、LCZ696群では12週後の NT-proBNP の低下と血圧の低下が認められており、さらなる知見の集積が期待される。

表 39 高血圧を合併した HFpEF に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
適切な血圧管理	I	B	B	II
基礎疾患の探索と治療	I	C	B	VI

6.2.3

急性心不全

クリニカルシナリオ (CS) 3 を除く急性心不全においては、血管拡張薬や利尿薬が病態に応じて投与される。なお、詳細については、X. 急性心不全 (p. 75) を参照されたい。

7.

糖尿病

7.1

病態

糖尿病を合併する心不全症例は増加しており、その頻度は 13% (1989 年) から 47% (1999 年) へ増加している⁵⁸⁰⁾。わが国からの報告では、心不全症例の糖尿病合併率は JCARE-CARD³²⁾では 30%、CHART-2³⁴⁾では 23% であった。さらに、急性心不全症例においても 34～44% と高頻度であった⁵⁸¹⁻⁵⁸³⁾。また、糖尿病患者の約半数が左室拡張機能障害を有するとされており⁵⁸⁴⁾、そのような症例では心不全を含む心血管アウトカムが不良である⁵⁸⁵⁾。急性冠症

候群患者においても、新規心不全発症を含む心血管アウトカムに対して、糖尿病は心血管疾患の既往と同等の予後規定因子であり、両者は相乗的にアウトカムの悪化へ寄与する^{217, 586)}。さらに、インスリン抵抗性も心不全と負の連鎖を形成している⁵⁸⁷⁾。またCHART-2では、とくに虚血性心不全患者における微量アルブミン尿は予後規定因子であり、その傾向は糖尿病症例において顕著であった⁵⁸⁸⁾。

以上のように、糖尿病と心不全は密接に関連していると同時に、糖尿病は心不全の独立した危険因子であることから⁵⁸⁹⁾、心不全の発症予防や進展抑制を目的とした糖尿病への治療介入が必要である。

7.2 治療

7.2.1 糖尿病合併の心不全治療

心不全治療でエビデンスが確立しているACE阻害薬、ARB、β遮断薬の効果を、糖尿病を合併する心不全症例のみを対象として評価した臨床試験はいまだ報告されていないが、ACE阻害薬やARBを用いた大規模試験のサブ解析では、糖尿病の有無にかかわらず同等の効果が報告されている^{49, 242, 245)}。β遮断薬に関しても、糖尿病の有無にかかわらず同等の効果が期待される^{590, 591)}。一方で、β遮断薬は糖代謝への悪影響や低血糖症状をマスクすると危惧されたこともあるが、同薬がもつ死亡率低下効果を考慮すると、糖尿病合併の症候性慢性心不全の治療においてβ遮断薬を中止すべきではない⁵⁹²⁾。また、β遮断薬が糖代謝に及ぼす影響はすべてのβ遮断薬で同等ではなく、高血圧患者におけるカルベジロールとメトプロロール酒石酸塩の比較では、カルベジロール投与群においてインスリン抵抗性が改善し、微量アルブミン尿も減少した⁵⁹³⁾。さらに、MRAも糖尿病の有無にかかわらず心不全への有効性が認められている^{209, 594)}。

以上より、糖尿病合併例での心不全治療は、糖尿病非合併例と同様である。

7.2.2 心不全合併の糖尿病治療 (表40)

心不全を合併した糖尿病患者に対して、厳格な血糖管理が心血管イベントの発生に及ぼす影響については依然として議論がある^{595, 596)}。これには、低血糖による交感神経の賦活化や炎症などを介した心血管系への悪影響が想定されている⁵⁹⁷⁾。したがって、低血糖の発生を避けると同時

に、日本糖尿病学会の糖尿病治療ガイド²²⁰⁾に則したHbA1cの管理目標値を設定することが妥当であろう。米国では、心不全合併症例(妊婦を除く)におけるHbA1cの管理目標を7%と設定しており⁵⁶⁸⁾、わが国の糖尿病治療ガイドにおける「糖尿病の合併症予防のための管理目標」に該当している。

心不全合併例における具体的な糖尿病治療戦略の確固たるエビデンスはないが、食事や運動など一般的な生活習慣の改善に加えて、個別の病態に応じてわが国の糖尿病治療ガイドに準じた糖尿病治療薬を用いた治療による包括的なアプローチが重要である。しかし、糖尿病治療薬のなかには心不全症例に対する有害性が指摘されている薬剤もある。チアゾリジン薬は心不全症例に対して投与禁忌である^{598, 599)}。また、インスリンには尿中ナトリウム排泄低下作用があることから、心不全の増悪には注意が必要である²¹⁷⁾。ビグアナイド薬に関しては、乳酸アシドーシスの発症が懸念されたことから、心血管系や肺機能に高度の障害を有する患者では投与禁忌とされてきた。しかし、近年の欧米の研究で心不全を合併した糖尿病に対してビグアナイド薬が心不全入院率や死亡率を有意に改善することが示されたことを受け⁶⁰⁰⁻⁶⁰⁴⁾、欧米では投与禁忌が解除され、腎機能が正常な慢性心不全では第一選択薬とされている⁶⁰⁵⁾。しかし、欧米においても急性心不全など血行動態が不安定な心不全には禁忌であり、日本では慢性心不全患者において有効性を示す明確なエビデンスに乏しいことから原則禁忌となっている。スルホニル尿素薬に関しては、一般に心不全合併例において有害性の報告はないものの、低血糖や体重増加に注意が必要である。

米国食品医薬品局(FDA)が新規の糖尿病治療薬の承認にあたり、心血管アウトカム試験の実施を課した2008年以降、インクレチン関連薬(ジペプチジルペプチダーゼ-4 [dipeptidyl peptidase-4; DPP-4] 阻害薬⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸⁾、グルカゴン様ペプチド-1 [glucagon-like peptide-1; GLP-1] 受容体作動薬⁶⁰⁹⁻⁶¹¹⁾やナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬^{225, 228)}に対する大規模臨床試験の結果が近年相次いで報告されている。対象者は心血管高リスク2型糖尿病患者であり、その一部に心不全合併例が含まれているに過ぎないが、心血管予後の改善を見据えた糖尿病治療を行ううえで、重要な知見をもたらしている。インクレチン関連薬の大部分の心血管アウトカム試験において心不全に対する有効性および心不全リスクの増大は認められなかったものの、SAVOR-TIMI 53 (サキサグリブチン)⁶⁰⁶⁾では、心不全入院がサキサグリブチン投与群において有意に増加し、NT-proBNP高値例、心不全既往例、CKD例などがそのリスク因子であった⁶¹²⁾。また、急性心不全で入院したHFrEF

を対象としたFIGHT (リラゲルチド)⁶¹³⁾においても、心不全に対する有効性および心不全リスクの有意な増大は認められなかった。

SGLT2阻害薬に関して、エンパグリフロジン²²⁵⁾およびカナグリフロジン²²⁸⁾は心血管高リスク2型糖尿病患者の心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中からなる複合主要心血管イベントおよび心不全入院を低下させた。このような効果は、インスリン抵抗性の改善など代謝面への作用だけではなく、利尿作用に基づく血行動態への影響も含めた多面的な作用が想定されており^{614, 615)}、心不全合併の有無にかかわらず心血管高リスク2型糖尿病患者に対する心血管予後の改善が期待される^{226, 227)}。しかし、これらの大規模試験における心不全合併患者の登録割合は全体の10～15%と少なく、心不全自体に対する治療効果に関しては今後の臨床試験の結果が待たれる。さらに、これらの結果がSGLT2阻害薬全体のクラス効果であるかどうかのエビデンスは現時点では存在しないため、同クラス他剤を用いた大規模臨床試験の結果を待つ必要があり、2019年にダパグリフロジンの結果が公表される予定である。また、後期高齢者などでの有効性については今後の課題である。

以上より、心不全合併の糖尿病治療においては、低血糖を避け、糖尿病治療薬の特性や、これまでの臨床試験の結果を参考に、各病態に応じた治療薬の選択を行う。

表 40 心不全を合併した糖尿病に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的なアプローチ	I	A	A	I
SGLT2阻害薬 (エンパグリフロジン [*] , カナグリフロジン ^{**})	IIa	A	B	II
チアゾリジン薬	III	A	D	I

^{*} EMPA-REG OUTCOME試験 (エンパグリフロジン)²²⁵⁾ では、全例が心血管病既往例であった。

^{**} CANVAS 試験 (カナグリフロジン)²²⁸⁾ では、全体の34%が心血管高リスク一次予防症例で、66%が心血管病既往例であった。また同試験では、わが国未承認用量も含まれていた。

8.

CKD・心腎症候群

8.1

病態

心不全症例では腎機能低下を合併していることが多く、急性心不全・慢性心不全ともに腎機能低下がもっとも重要な予後規定因子となっている⁶¹⁶⁾。また、CKD症例においても心不全を含む心血管イベントがもっとも頻度の高い死亡原因である。このように、心臓病と腎臓病は密接な関係にあり、心腎連関 (cardio-renal syndrome) の重要性が強調されている。CKD症例の治療は、主にレニン・アンジオテンシン (RA) 系阻害薬を含めた降圧加療であり、心不全を合併した場合でもCKD自体の治療が変わると思われないが、心不全症例の治療においては、腎機能の臨床的指標である推算糸球体濾過値 (eGFR) を加味して治療戦略を立てることが望まれる。

なお、CKDは蛋白尿や腎臓の形態変化、あるいはeGFRが60 mL/分/1.73m²未満のいずれかが3ヵ月以上持続することで診断する。蛋白尿などに言及した心不全の大規模臨床研究は乏しく、本ガイドラインではeGFR値に沿ったCKDステージに合わせて各薬剤を評価する。eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の症例は、ステージ3；eGFR 30～59 mL/分/1.73m²、ステージ4；eGFR 15～29 mL/分/1.73m²、ステージ5；eGFR < 15 mL/分/1.73m²に分類される。

8.2

治療 (表41)

これまで急性心不全・慢性心不全を対象にした多くの大規模臨床試験が実施されているが、その多くで腎機能低下症例が除外されている。一般的に、CKDステージ3の症例ではCKDを合併しない症例とほぼ同様に考えればよく、CKDステージ4～5では極端にエビデンスが少なく、個々の症例に適合した治療選択は専門医の知見や主治医の裁量に委ねられている。

また、急性期には、うっ血を回避するための利尿薬、造影剤を使用する手技を実施せざるを得ないときもあり、CKDで層別化したランダム化比較試験を実施すること自体が困難であり、たとえ実施されてもそこにはすでに現実とはかけ離れたサンプリングバイアスが存在していること

も事実である。

わが国では、HF_rEFとHF_pEFとを分類せずに心不全の適応が承認されるが、これは欧米と異なるところである。HF_pEFではいまだ生命予後を改善するエビデンスを有する薬剤は使用されておらず、HF_pEFに併存する疾病の治療が行われているのが現状である。したがって、CKDを合併するHF_pEF症例では、CKDを合併する際の併存症の治療方針を遵守していただきたい。

8.2.1

β遮断薬

β遮断薬は心不全治療薬としてその有効性が確立されている。カルベジロールの有効性を検証したCOPERNICUS⁶¹⁷⁾とCAPRICORN²⁰⁴⁾を用いた腎機能低下症例のメタ解析では、eGFRが45～60 mL/分/1.73m²のCKDステージ3の症例で有意に予後を改善した⁶¹⁸⁾。ビソプロロールの有効性を検証したCIBIS IIのサブ解析では、eGFR 45 mL/分/1.73m²未満の症例、eGFR 45～60 mL/分/1.73m²の症例とともにビソプロロールの予後改善効果を認めた⁶¹⁹⁾。透析症例でのβ遮断薬の有効性を調べたコホート研究では、β遮断薬の内服が生命予後を有意に改善した⁶²⁰⁾。カルベジロールは脂溶性で肝代謝であるのに対して、ビソプロロールは脂溶性・水溶性を併せもち、腎排泄も関わるため、重度の腎機能低下症例では用量を調節する必要がある。

8.2.2

ACE阻害薬とARB

ACE阻害薬やARBは、CKD症例において糸球体内圧の上昇を抑制することで蛋白尿を減少させ、腎障害の進行を抑える腎保護作用を有している。また、心不全症例におけるACE阻害薬とARBの有効性も確立されている。CKD合併心不全症例のエビデンスは少ないものの、大規模臨床研究のサブ解析などいくつかみられる。CONSENSUS²³⁶⁾では血清クレアチニン値3.4 mg/dL以上を除外しているが、対象症例の平均血清クレアチニン値は1.4 mg/dLであり、平均eGFRもおおよそ45 mL/分/1.73m²と多くのCKD症例を含んでいる。血清クレアチニン値の平均値の上下で2群に分けて検討したサブ解析によると、エナラプリルの効果は血清クレアチニン高値例でも低値例と同等であった。血清クレアチニン値2.4 mg/dL以上もしくはクレアチニンクリアランス30 mL/分未満のCKDステージ4～5にあたる心不全患者を対象にした研究においても、RA系抑制薬の投与で有意に予後が改善した⁶²¹⁾。また、β遮断薬を内服している透析症例において、RA系抑制薬内服群では非内服群に比して予後が改善したとの報告

がある⁶²⁰⁾。ACE阻害薬やARBは、CKDステージ4～5の症例や高齢者CKD症例では、まれに投与開始時に急速に腎機能が悪化したり、高カリウム血症に陥ったりする危険性があるため、初期量は少量から開始する⁶²²⁾。開始後は1週間以内に血清クレアチニン値を測定し、1) 前値とくらべて30%以上の上昇、2) クレアチニン値が2.0 mg/dL未満の症例では0.5 mg/dL以上の上昇、3) 血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以上の症例では1.0 mg/dL以上の上昇がないかを確認する。血清カリウム値の上昇にも合わせて注意を要する。上記以上の上昇が認められたときには、減量して再度血清クレアチニン値を1週間以内に測定する。ACE阻害薬を使用するときには腎代謝の薬剤より肝代謝の薬剤のほうが使いやすく、ARBはすべてが肝代謝である。透析症例では、腎代謝性ACE阻害薬は透析性を確かめる必要がある。ARBは透析でほとんど除去されないが、肝代謝なので用量を調節することなく使用することができる。

8.2.3

MRA

MRAは、心不全例においてその有用性がRALES²⁴⁷⁾やEPHESUS-HF²⁰⁸⁾で報告されたが、RALESでは血清クレアチニン値2.5 mg/dL以上の症例が、EPHESUS-HFではeGFR 30 mL/分/1.73m²未満の症例が除外されており、CKDステージ4～5相当に関するエビデンスはほぼない。そのなかにおいて、RALESの48%、EPHESUS-HFの33%がCKDステージ3のeGFR 60 mL/分/1.73m²未満の症例であり、それらの群においてはeGFR 60 mL/分/1.73m²以上の症例と同様に予後を改善することが示されている^{623, 624)}。CKDステージ3の症例において経時的にCKDステージ4～5に腎機能が低下してきた場合には、慎重なモニタリングによりMRAの減量・休薬も考慮すべきである。なお、エプレレノン⁶²⁵⁾は添付文章上、クレアチニンクリアランス30 mL/分未満の患者に対しては禁忌となっている。また、ACE阻害薬やARB併用症例では、とくに高カリウム血症や腎機能の悪化をきたしやすく注意を要する。

8.2.4

利尿薬

利尿薬は多くの心不全症例に使用されており、ループ利尿薬はうっ血性心不全の治療には欠かせない薬剤である。しかし、ループ利尿薬の過度な使用は腎機能を悪化し、予後を悪化させることが報告されており^{272, 625)}、必要最低限の使用にとどめるべきである。

8.2.5

その他の薬剤

ジギタリスは、DIGでは血清クレアチニン値3.0 mg/dL以上は除外されているが、その範囲の症例ではジギタリスの効果はGFR値による影響を受けなかった⁶²⁶⁾。腎機能低下症例では中毒症の発現に留意すべきである。

直接的レニン阻害薬であるアリスキレンは、ASTRO-NAUT⁶²⁷⁾で腎機能増悪の副作用がみられ、eGFRが60 mL/分/1.73m²未満の症例においても明らかな予後改善効果は認められなかった。

8.2.6

主に急性心不全、急性増悪時に使用される薬剤

急性心不全症例において、わが国ではカルベリチドの使用頻度が高い。カルベリチドの腎保護効果は開心術における腎保護、造影剤腎症の予防などにおいて認められる^{628, 629)}。急性心不全症例において、画一的に腎保護効果を示すか否かは結論が出ていない⁶³⁰⁾。

バソプレシンV₂受容体拮抗薬であるトルバプタンが新規利尿薬として広く使用されるようになっている。EVERESTのサブ解析⁶³¹⁾では、腎機能低下患者で腎機能悪化・血圧低下をきたさずに安全に使用できるとされており、

表 41 CKD 合併心不全に対する薬物治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
CKD ステージ3 (eGFR 30～59 mL/分/1.73m²)				
β遮断薬	I	A	A	I
ACE阻害薬	I	A	A	I
ARB	I	B	A	II
MRA	I	A	A	I
ループ利尿薬	I	C	C1	VI
CKD ステージ4～5 (eGFR < 30 mL/分/1.73m²)				
β遮断薬	IIa	B	B	II
ACE阻害薬	IIb	B	C1	III
ARB	IIb	C	C1	IVb
MRA	IIb	C	C2	V
ループ利尿薬	IIa	C	C1	VI

り、少数例の研究ではあるがeGFR 15～60 mL/分/1.73m²のCKDステージ3～4の症例でフロセミドの使用量が減らせたとの報告もある⁶³²⁾。

また、腎血流増加を認めるドパミンをはじめとする点滴強心薬が使用されることも実臨床では見受けられるが、心不全症例でドパミンの腎保護作用は確認されておらず、現時点で明らかに腎保護効果が証明された点滴薬剤はない⁶³³⁾。急性期に薬剤で十分な利尿と血行動態の改善、自覚症状の改善が得られない患者では血液浄化療法を考慮する。

9.

高尿酸血症・痛風

9.1

病態

高尿酸血症は、心不全患者にしばしば認められる併存症である。高尿酸血症は、血清尿酸値7.0 mg/dLを超えるものと定義され、性・年齢を問わない⁶³⁴⁾。心不全患者の血清尿酸値は健常者に比較し高い¹⁰²⁾。その機序として、尿酸の産生過剰と排泄低下の両面が考えられている。キサンチンオキシダーゼ (xanthine oxidase; XO) は、尿酸産生過程の最終段階に関与する酵素であり、心筋細胞にもわずかにXOが存在する。心筋虚血や心不全では、XO活性が亢進し尿酸産生が過剰となる。その一方、腎血流量・糸球体濾過量の減少により尿酸排泄が低下し、さらに心不全の治療に広く用いられるフロセミドやその他の利尿薬が尿酸排泄を障害し、血清尿酸値の上昇を悪化させる。

心不全患者において血清尿酸値と予後との関連が示唆されており、心不全における尿酸の病態生理学的意義が注目されているが、その詳細については不明な点が多い。Ankerらは、112人の心不全患者において尿酸値と生命予後との関連を前向きに調べた⁹⁹⁾。その結果、血清尿酸値9.5 mg/dL以上は予後不良のマーカーとなりうると報告した。一方で、その後に行われたアロプリノールを用いた心不全患者への介入試験では、尿酸値は低下させたものの、予後改善に関しての有効な成績は得られなかった⁶³⁵⁾。現在、フェブキソスタットやトピロキソスタットなどの新規尿酸生成抑制薬が心不全に及ぼす効果についても研究が進められているが、現時点で高尿酸血症自体やその治療薬剤が心不全の病態や予後に影響を与えるのか否かについての決定的なエビデンスはない(表42)。

9.2

治療

心不全患者の多くは、基礎疾患としての高血圧、虚血性心疾患あるいは糖尿病、慢性腎臓病などの合併症を有する。わが国では、血清尿酸値が7.0 mg/dLを超える痛風関節炎・痛風結節患者と、血清尿酸値8.0 mg/dL以上で腎機能障害、高血圧、虚血性心疾患、糖尿病などの合併症を有する患者において、高尿酸血症に対する生活指導後の薬物治療を考慮するのがよいとされる⁶³⁴⁾。これまでに、慢性心不全患者の血清尿酸値をどれくらいにコントロールすればよいのを示した明確なエビデンスはないが、上記の背景を考慮すると血清尿酸値7.0 mg/dL以下を目指すのが妥当であろう。

表 42 心不全を伴う高尿酸血症の管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
血清尿酸値の心不全の予後マーカーとしての利用	IIa	B	B	IVa
心不全患者における高尿酸血症への治療介入	IIb	B	C1	II

10.

COPD・喘息 (表43)

10.1

病態

気管支喘息は、心不全の急性増悪時に鑑別が必要な疾患である。気管支喘息は非発作時には胸部X線にて異常所見を認めることは少ないが、気道壁の肥厚と過膨張が認められ、喘息発作時に顕著となる⁶³⁶⁾。

COPDは全身性疾患であり、肺だけでなく全身性炎症を惹起し、酸化ストレスの増大を伴い、左心不全患者の約20～30%に併存する⁶³⁷⁻⁶³⁹⁾。COPDは左心不全の発症および心不全に伴う心血管死の独立した危険因子である^{640,641)}。COPDの併存は心不全安定期のスパイロメトリーによる1秒率の低下で診断できる^{637,642)}。肺うっ血がある場合、1秒率は約10～20%低下するため過小評価される危険性がある

り、肺うっ血改善6～8週後に評価することが望ましい⁶⁴²⁾。心不全とCOPDの増悪による呼吸不全の鑑別は困難であるが、BNPあるいはNT-proBNPが診断の助けとなる^{639,643)}。

10.2

治療

10.2.1

COPD合併の心不全治療

心不全とCOPDを併存した患者に対しても、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬、利尿薬が推奨される^{637,639)}。ACE阻害薬は、肺動脈の血管拡張作用、気管支拡張作用、肺胞でのガス交換改善作用を有する⁶⁴⁴⁾。β遮断薬は、COPDを併存した心不全患者の大多数においても安全に使用できる^{251,639,642,643,645)}。COPD併存心不全患者におけるβ₁選択性が高いビソプロロールとβ₁非選択性カルベジロールの切り替え試験において、両者とも心不全の増悪は認めなかったが、カルベジロールにおいて1秒率の低下を認めた⁶⁴⁶⁾。導入時はβ₁選択性が高いβ遮断薬を少量からゆつくりと増量することが望ましい。コントロールされていない喘息合併COPDにおいては、β遮断薬の使用は絶対的禁忌ではないが、注意が必要である⁶⁴⁷⁾。COPDや気管支喘息に対する長時間作用型のβ₂刺激薬投与下においても、β₁選択性が高いβ遮断薬は使用できる^{16,636)}。

10.2.2

気管支喘息合併の心不全治療

心不全と気管支喘息を併存した患者に対しても、ACE阻害薬、ARB、利尿薬が推奨される^{636,644)}。β遮断薬の有用性が高いと判断された気管支喘息合併の心不全患者に対して、β₁選択性が高いβ遮断薬を積極的に中止すべき根拠はない^{636,647,648)}。β₁選択性が高いβ遮断薬は忍容性が良好ではあるものの完全には安全ではないので、個々の患者でリスク評価をしたうえで最小用量から慎重に投与する。

10.2.3

心不全合併のCOPD治療

長時間作用型のβ₂刺激薬、長時間作用型の抗コリン薬、両者の併用というCOPDの治療は、原則として心不全治療と並行して継続する⁶³⁷⁾。長時間作用型の抗コリン薬は、心不全併存時の呼吸困難や呼吸機能を改善する⁶³⁷⁾。

10.2.4

心不全合併の気管支喘息治療

気管支喘息の治療としての吸入ステロイドは、安全で推奨される⁶³⁶⁾。経口ステロイド薬や短時間作用型の β_2 刺激薬は、心不全の増悪に注意しながら、原則として心不全治療と並行して継続する⁶³⁶⁾。

表 43 COPD・気管支喘息を合併した心不全に対する検査と治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
検査法				
COPD・気管支喘息を併存したHFrEFの診断のためのBNP測定	I	A	A	I
治療法				
COPD・気管支喘息を併存したHFrEFに対するACE阻害薬/ARB	I	A	A	I
COPDを併存したHFrEFに対する β 遮断薬	I	A	A	I
気管支喘息を併存したHFrEFに対する β_1 選択性が高い β 遮断薬の慎重投与	IIa	B	B	II
COPD・気管支喘息の治療のHFrEF治療と並行した継続	IIa	B	B	III

11.

貧血 (表44)

11.1

病態

心不全患者は、急性心不全、慢性心不全、どちらにおいても貧血 (WHOの貧血診断基準：血中ヘモグロビン値13.0 g/dL未満 [男性]、12.0 g/dL未満 [女性]) を合併することが多い。日本で行われた慢性心不全・急性増悪による入院患者を対象とした2つの臨床研究、ATTEND⁶⁴⁹⁾とJCARE-CARD⁶⁵⁰⁾においては全登録患者の約60%、慢性心不全の外來患者を対象とした臨床研究CHART-2⁶⁵¹⁾においては全登録患者の約35%が貧血を合併していたこと

が報告されている。

また、貧血は急性、慢性、どちらにおいても心不全患者の独立した予後規定因子である^{649, 651)}。心不全における貧血の成因については、体液貯留による血液希釈、慢性腎臓病合併によるエリスロポエチン生成低下、炎症性サイトカイン活性刺激による骨髓造血能低下、鉄欠乏など多くの因子の関与が報告されており、その成因は特定されていない。よって、貧血をいかに治療するかに関してはまだ確立したエビデンスはない。

11.2

治療

心不全患者における貧血の治療については、これまでに赤血球輸血、鉄剤、赤血球造血刺激因子製剤 (erythropoiesis stimulating agent; ESA) といった貧血改善療法が試みられている。

11.2.1

鉄剤

心不全患者は、貧血とともに急性心不全、慢性心不全、どちらにおいても鉄欠乏 (診断基準：血清フェリチン濃度100 μ g/L未満、あるいは血清フェリチン濃度100～299 μ g/Lかつトランスフェリン飽和度20%未満) を合併することが報告される^{652, 653)}。

心不全における鉄欠乏の合併が報告されていることもあり、慢性心不全患者を対象に静脈内鉄剤投与単独によるランダム化比較試験がいくつか試みられている。鉄欠乏を有するHFrEF患者を対象に鉄剤 (カルボキシマルトース鉄) 静注療法の有効性および安全性を検討したランダム化二重盲検試験、FAIR-HF⁶⁵⁴⁾、CONFIRM-HF⁶⁵⁵⁾の結果が発表されている。FAIR-HFでは、貧血の有無に限らず、鉄剤静注療法による症状改善が報告されている。また、CONFIRM-HFでは鉄剤静注により心不全患者の自覚症状改善、6分間歩行距離の延長、さらに心不全悪化入院の減少が示されている。しかし、どちらの試験においても予後改善効果は示されていない。一方、経口鉄剤については、鉄欠乏合併慢性HFrEF患者に対する経口鉄剤の大規模ランダム化二重盲検試験、IRONOUT-HFの結果が発表されているが、経口鉄剤による心不全改善効果は示されていない⁶⁵⁶⁾。いずれの試験においても、鉄剤長期投与の安全性およびHFrEF患者、急性心不全患者に対する鉄剤の有効性および安全性についてはこれまでに検討されておらず、現在のところ不明である。鉄不足はエネルギー代謝異常をきたしうるが、鉄過剰は酸化ストレス、悪性腫瘍の形成に

関わる。したがって、血中ヘモグロビン値正常化を目指して安易に鉄補充を行えばよいわけではない。

11.2.2

赤血球輸血

血中ヘモグロビン値が7.0 g/dL未満の血行動態安定例では、赤血球輸血の妥当性が報告されているが⁶⁵⁷⁾、現在のところ心不全患者への明確な赤血球輸血のガイドラインは存在しない。明らかに過度の貧血が心不全を悪化させており輸血で改善が期待される例に、輸血の適応がある。

11.2.3

ESA

心不全に合併する貧血の成因の1つに、内因性エリスロポエチン産生低下がある。そこで、これまで心不全患者に対するESAの効果を検討した試験が試みられている。少数例の検討では、ESAによるNYHA心機能分類や運動耐容能の改善が示されていたが、大規模ランダム化二重盲検試験RED-HF⁶⁵⁸⁾では、ESAのダルベポエチンアルファによる慢性HFrEF患者の全死亡・心不全悪化入院率改善効果は示されていない。さらに、本試験ではESA群で合併症として血栓塞栓症の発症が観察されており、他疾患でESAの適応がない心不全患者に対するESA投与は推奨されない。

表 44 心不全に合併する貧血に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
赤血球輸血 過度の貧血が心不全を悪化させており、輸血で改善が期待される例	IIb	C	C1	V
経口鉄剤	III	B	D	II
ESA	III	B	D	II

12.

睡眠呼吸障害

睡眠呼吸障害 (sleep-disordered breathing; SDB) は睡眠中に発生する呼吸障害の総称で、その主要な病態は睡眠時無呼吸 (sleep apnea) である。睡眠時無呼吸は、10秒以上

上の気流停止を無呼吸 (apnea)、気流の低下が10秒以上継続し低酸素または微小覚醒を伴う状態を低呼吸 (hypopnea) として、1時間あたりの無呼吸と低呼吸を合わせた無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index; AHI) が5以上 (つまり無呼吸ないし低呼吸が1時間あたり5回以上) のものをいう。睡眠時無呼吸には大きく分けて上気道閉塞に起因する閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) と呼吸中枢からの呼吸ドライブの消失による中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA) の2つのタイプがある。一般住民にみられる睡眠時無呼吸のほとんどはOSAで、過度の日中の眠気をはじめとするさまざまな症状を伴う場合には閉塞型睡眠時無呼吸症候群 (obstructive sleep apnea syndrome; OSAS) とよぶ。一方、中枢性無呼吸は一般住民にはまれで、多くは心不全や中枢神経疾患などに伴って起きる。心不全に合併する場合は、昼間にもみられる周期的な呼吸の変動であるチェーン・ストークス呼吸 (Cheyne-Stokes respiration; CSR) となることが多く、CSR-CSA (central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration) とよばれる。

12.1

病態

12.1.1

心不全に合併するSDBの頻度

SDB、とくにOSAは多くの心血管疾患に高率に合併することが知られているが、心不全患者におけるSDBの特徴は、OSAのみならずCSR-CSAについても左室収縮能低下の有無を問わず高率 (50%前後) に合併することである⁶⁵⁹⁻⁶⁶³⁾。

実際には心不全患者においてOSAのみ、CSR-CSAのみということはむしろまれであり、両者が混在している場合が多いが、一般的にすべての無呼吸ないし低呼吸を閉塞型と中枢型に分類したときに、どちらが半数以上であるかによってOSAあるいはCSR-CSAに分類されている場合が多い。

12.1.2

SDBが心不全の発症・進展に及ぼす影響

OSAあるいはCSR-CSAはいずれも心不全に高率に合併するが、それぞれのタイプの無呼吸が心不全の発症・進展に及ぼす影響は異なる。OSAは無呼吸に伴う低酸素血症、交感神経活性の亢進、胸腔内陰圧による左室後負荷増大、内皮機能障害、酸化ストレス、炎症、凝固機能の亢進、

さらには肥満、インスリン抵抗性などのさまざまな機序を介して血管機能障害、冠動脈プラークの破綻、心筋障害、不整脈などを惹起し、致死的、非致死的イベントへと導き⁶⁶⁴⁻⁶⁶⁶、心不全の発症リスクも高まり⁶⁶⁷、心不全の危険因子と位置づけられる。一方、CSR-CSAは心不全の結果として起きるもので、心不全に伴う肺うっ血から肺迷走神経刺激を介して起きる過呼吸の結果もたらされるCO₂分圧の低下に対する過剰な呼吸抑制によって起こり^{664, 668}、循環時間の延長による情報伝達の遅れがその発生を助長する。

さらに、心不全患者におけるOSAとCSAに対する共通の増悪因子として夜間の側位への体液シフトがある⁶⁶⁹。心不全患者では体液貯留が起こるが、昼間の活動時には立位をとることにより下肢に主に過剰な体液が蓄積される。しかし、夜間に患者が臥位をとることにより下肢から上半身への体液シフトが起こり、上気道の浮腫による気道の狭小化をもたらし、OSAを増悪し、肺うっ血を増強しCSAも悪化する。

12.1.3

心不全患者の予後に対するSDBの影響

心不全患者に併存するOSAが長期予後へ及ぼす影響をみた研究では、予後に影響しないという報告もあるものの⁶⁷⁰、中等度以上のOSAの合併は予後を悪化させるとの報告が支配的である⁶⁷¹。一方、CSR-CSAを合併する患者の予後も不良であり、心不全の予後規定因子となる⁶⁷²。こちらは軽症レベルから予後悪化と関連するという結果が多い。

12.2

治療

12.2.1

心不全に合併するSDBのスクリーニング

このようにSDBは心不全の病態に深く関わっており、心不全を悪化させ、さらには予後を不良にするが、心不全患者では日中の過度の眠気などのSDBの症状が顕著に現れないことが多い⁶⁷³。したがって慢性心不全患者においては、常にSDBの存在を念頭に置く必要があり、とくに内科的治療の最適化を行っても心不全症状の改善が得られない症例では、昼間の眠気などのSDBの症状の有無にかかわらず病態把握の観点からスクリーニングを行うことがすすめられる。SDBのスクリーニングおよび確定診断については循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン⁶⁶⁴を参照されたい。

12.2.2

心不全自体の治療

OSAについては、その危険因子あるいは増悪因子である肥満の治療、禁煙、節酒、適切な運動などの生活習慣の修正は心不全自体にも有用であるため、まず積極的に行うべきである。心不全自体の治療のなかで利尿薬がOSAを軽減するとの報告があるが⁶⁷⁴、これは体液の適正化により上気道周囲粘膜における浮腫が改善したことに加え、夜間の体液シフトの軽減も寄与したと考えられる。一方、CSR-CSAは心不全の結果もたらされる病態であることから心不全自体の治療の適正化がもっとも重要である。とくにLVEFの低下した心不全に対するβ遮断薬⁶⁷⁵、心臓再同期療法⁶⁷⁶はCSR-CSAを軽減することが報告されている。OSAと同様に利尿薬による体液の適正化は、肺うっ血の軽減によりCSR-CSAを軽減せしめると考えられる。

12.2.3

心不全に合併するSDBに対する陽圧呼吸療法

a. OSAに対する陽圧呼吸療法(表45)

OSAについては心不全の有無にかかわらず持続的陽圧呼吸(持続的気道陽圧法)(CPAP)を中心とした治療法がほぼ確立している⁶⁶⁴。心不全患者については比較的少数例の重症OSAを合併したLVEFの低下した心不全患者を対象としたランダム化比較試験によりLVEFの改善が報告されており⁶⁷⁷、メタ解析においても同様の効果が確認されている⁶⁷⁸。中等度以上のOSAをCPAPで治療することにより心不全の予後改善につながるとの観察研究の結果もあるが^{679, 680}、心不全患者にかかわらず多数の患者を対象としてCPAPによる心血管疾患の一次予防、二次予防効果を評価したランダム化比較試験はいずれもネガティブな結果に終わっており^{681, 682}、ましてOSA合併心不全患者を対象としたCPAPの予後改善効果についての大規模臨床試験はこれまで行われていない。現在、中等度以上のOSAもしくはCSR-CSAを合併したLVEFが45%未満の心不全患者860人を対象としたASVの多施設共同ランダム化臨床試験ADVENT-HF⁶⁸³が進行中で、その結果が待たれる。

現時点では、日中の眠気などOSAに関連する症状がある場合、つまりOSASの場合、心不全の有無にかかわらず既存のSDB診療のガイドラインに従って治療されるべきであり、また中等度以上のOSAを有するLVEFの低下した心不全患者に対しては、LVEFの改善を目的としてCPAP治療を考慮すべきである。

表 45 心不全に合併する OSA に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ガイドラインに準拠した CPAP 治療 症候性 OSA 患者	I	A	A	I
CPAP 治療 中等度*以上の OSA を伴う LVEF の低下した心不全患者 に対する左心機能の改善を 目的	IIa	A	B	I
CPAP 治療 中等度*以上の OSA を伴う 心不全患者の予後改善を目的	IIb	C	C2	III

*中等度は AHI ≥ 15 と定義されることが一般的であるが、わが国の保険適用レベルは AHI ≥ 20 である。

b. CSR-CSA を伴う心不全に対する陽圧呼吸療法 (表 46)

心不全に合併する CSR-CSA に対する陽圧呼吸療法の指針が確立されていない。心不全治療を徹底したあとも CSR-CSA が残存する症例は多く、このような場合に陽圧呼吸が考慮される。陽圧呼吸療法が CSR-CSA の減少に有効であると想定される機序は、SDB に対する直接作用に加えて気道陽圧により前負荷、後負荷を軽減して心仕事量を軽減し、左心機能の改善をもたらすことである。さらに肺を拡張させて反射性に交感神経活性を抑制し、CO₂ に対する感受性を低下させる機序や、呼吸終末残気量を増加させて低酸素血症を改善させる機序が想定される。しかしながら、CSR-CSA を伴う心不全患者の予後に対する CPAP の効果を検証した大規模多施設臨床試験 CANPAP⁶⁸⁴⁾では、対照群に比較して CPAP 群で AHI が半減し、LVEF の増加、6 分間歩行距離の短期的な改善が得られたものの、生命予後の改善効果は証明されなかった。そのため、CSR-CSA が優位な心不全患者に対してルーチンに CPAP で治療することは推奨できないとの結論となった。しかしながら、CANPAP の追加解析では、CPAP 開始 3 ヶ月後の再検査時に CPAP 使用下で AHI < 15 に改善した群 (CPAP responder) は、しなかった群より予後良好であり、そのような CPAP responder の予後は対照群とくらべて有意に良好であることが示されている⁶⁸⁵⁾。

CSR-CSA を CPAP よりもさらに有効に治療できる陽圧治療機器である ASV については、CSR-CSA を合併した LVEF の低下した心不全患者の LVEF や運動耐容能が改善し、BNP が低下するというランダム化比較試験やメタ解析

表 46 CSR-CSA 合併心不全患者に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心不全ガイドラインに準拠した心不全治療自体の最適化	I	A	A	I
CPAP 療法 中等度以上の CSR-CSA を合併する心不全患者に対して自覚症状、運動耐容能、左心機能改善を目的	IIa	B	B	II
ASV 療法 中等度以上の CSR-CSA を合併する心不全患者のうち CPAP に忍容性のない、あるいは CPAP が無効の HFpEF 患者に対して自覚症状、運動耐容能改善を目的	IIa	B	B	II
ASV 療法 中等度以上の CSR-CSA を合併する心不全患者のうち CPAP に忍容性のない、あるいは CPAP が無効の HFrEF 患者 (LVEF $\leq 45\%$) に対して自覚症状、運動耐容能、左心機能改善を目的	IIb	B	B	II
漫然とした ASV 療法の継続 CSR-CSA を合併する HFrEF 患者 (LVEF $\leq 45\%$) に対して心不全の改善または安定化後も CSR-CSA の治療を目的	III	A	C1	II

の結果が発表され⁶⁸⁶⁻⁶⁸⁹⁾、さらには予後も改善するとの少数例の前向き観察試験の結果も報告されていたが⁶⁹⁰⁾、AHI ≥ 15 の CSA 優位の睡眠呼吸障害を合併する LVEF $\leq 45\%$ の慢性心不全患者 1,325 人について ASV の予後改善効果を検討したランダム化大規模臨床試験 SERVE-HF⁴²⁷⁾では、予想に反して一次エンドポイントである総死亡、救命的心血管介入 (心移植、左心補助装置 [left ventricular assist device; LVAD] 植込み、心停止からの蘇生、ICD 適切作動)、心不全による予期せぬ入院は ASV 群で対照群と比較して有意に改善せず、総死亡と心血管死亡はむしろ有意に増加するという結果に終わり、2016 年 ESC ガイドラインおよび 2017 年 ACC/AHA/HFSA ガイドラインの改訂において、クラス III、CSA 主体の LVEF $\leq 45\%$ の慢性心不全患者に対して ASV 使用は推奨されない (“not recommended”) という位置づけとなった^{8,14)}。しかし、SERVE-HF という 1 つのランダム化臨床試験の結果のみで

ASVの評価を決定付けることは早計であるという考えも根強くあり、前述のASVのうち1つの大規模臨床試験ADVENT-HF⁶⁸³⁾の結果が待たれるところである。わが国では一定の制限のもとにASVを使用することは保険で認められており、日本循環器学会および日本心不全学会では2016年11月に保険適用も考慮した適正使用のためのステートメント(第2報)を発表している(付表1)⁴²⁶⁾。

12.2.4

酸素療法(表47)

酸素療法による動脈血酸素分圧(arterial partial pressure of oxygen; PaO₂)の上昇は、中枢のCO₂感受性の亢進を軽減し、動脈血二酸化炭素分圧(arterial partial pressure of carbon dioxide; PaCO₂)のゆらぎの振幅を低下させる。またPaO₂の上昇は換気努力を減少させ、分時換気量を低下させることで、正常呼吸時のPaCO₂が上昇し、無呼吸閾値から乖離させる⁶⁹¹⁾。結果としてCSR-CSAは減少し、交感神経活動が抑制され、睡眠構築の改善が認められる。夜間酸素療法の短期間の検討では、慢性心不全患者のCSR-CSAの消失、交感神経活性の抑制、運動耐容性の改善、血漿BNP濃度の低下が報告されている^{692, 693)}。わが国において慢性心不全患者に対する酸素療法の効果を検証した多施設共同研究では、CSR-CSAを有するLVEF ≤ 45%の慢性心不全患者(NYHA心機能分類II～III度)を酸素投与群と従来の薬物療法群に無作為に割付け3ヵ月間追跡した結果、酸素投与群でAHIが低下し、身

体活動指数で評価した自覚症状は有意に改善し、このことは1年間の比較臨床試験においても確認された^{694, 695)}。このような背景のもと、わが国では、酸素療法はNYHA心機能分類III度以上の慢性心不全患者で、睡眠中にCSR呼吸が認められ、AHIが20以上あることがポリソムノグラフィで確認された患者に対して保険診療が認められている。一方で、最近わが国で行われたランダム化臨床試験では、3ヵ月間の夜間酸素療法ではASVにくらべてAHIの低下は軽度であり、またLVEFの改善は有意ではなかった⁶⁹⁶⁾。

夜間酸素療法は、その簡便性から患者への負担が少なくコンプライアンスも良好であるが、慢性肺疾患や高度肥満例ではPaCO₂が上昇し意識障害を引き起こすことがまれにあるため、その流量の調節については慎重な判断と病態の理解が必要である。

表 47 SDB 合併心不全に対する在宅酸素療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
在宅酸素療法 中等度*以上のCSR-CSAを伴うNYHA心機能分類III度以上のHFrEF患者(LVEF ≤ 45%)に対する心機能および自覚症状の改善を目的	IIa	B	B	II

*中等度はAHI ≥ 15と定義されることが一般的であるが、わが国の保険適用レベルはAHI ≥ 20である。

X. 急性心不全

1. 定義・分類・疫学

1.1 定義

急性心不全とは、「心臓の構造的および/あるいは機能的異常が生じることで、心ポンプ機能が低下し、心室の血液充満や心室から末梢への血液の駆出が障害されることで、種々の症状・徴候が複合された症候群が急性に出現あるいは悪化した病態」である。ポンプ機能の低下は、大血管、弁、心膜、心筋、あるいは代謝などの異常に伴って引き起こされる。新規心不全発症も含む。

1.2 分類

急性心不全はさまざまな観点から分類が可能で、おのこの分類には作成された意図があるため、それを十分理解し活用する必要がある。以下に、主な分類を示す。

1.2.1

初期対応における臨床的分類： クリニカルシナリオ（CS）分類（表48）²⁶⁾

血圧を参考とした病態による分類で、初期対応のために提唱された。

1.2.2

急性心不全病態分類

CS分類における初期対応のための病態分類であり、下記の3つに分類される。

- 1) 急性肺水腫
- 2) 全身的な体液貯留（溢水）
- 3) 低心拍出・低灌流（心原性ショック含む）

CS 1, 2, 3の病態に相当する。当然ながら1つの病態で把握できるものではなく、1, 2, 3の複合の病態において現時点でどの病態が主体であるかの再評価を行いながら、治療に活かしていくことが重要である。

1.2.3

心不全入院歴による分類

重症度を反映する分類として重要である。

- 1) 新規心不全（心不全入院歴なし）
- 2) 再入院心不全（心不全入院歴あり）

急性心不全は再入院を繰返すことで予後不良になること

表 48 急性心不全に対する初期対応における CS 分類

CS 分類					
分類	CS 1	CS 2	CS 3	CS 4	CS 5
主病態	肺水腫	全身性浮腫	低灌流	急性冠症候群	右心機能不全
収縮期血圧	> 140 mmHg	100～140 mmHg	< 100 mmHg	—	—
病態生理	・充満圧上昇による急性発症 ・血管性要因が関与 ・全身性浮腫は軽度 ・体液量が正常または低下している場合もある	・慢性的な充満圧/静脈圧/肺動脈圧上昇による緩徐な発症 ・臓器障害/腎・肝障害/貧血/低アルブミン血症 ・肺水腫は軽度	・発症様式は急性あるいは緩徐 ・全身性浮腫/肺水腫は軽度 ・低血圧/ショックの有無により2つの病型あり	・急性心不全の症状・徴候 ・トロポニン単独の上昇ではCS 4に分類しない	・発症様式は急性あるいは緩徐 ・肺水腫なし ・右室機能障害 ・全身的静脈うっ血徴候

(Mebazaa A, et al. 2008²⁶⁾ より改変)

が示されており⁶⁹⁷⁾、入院歴をその回数も含めて明確にすることは予後を含めた重症度を判定するうえできわめて重要である。

1.2.4

Killip分類 (表49)⁶⁹⁸⁾

急性心筋梗塞後の他覚的所見から分類するもので、1967年に提唱され、肺野の聴診所見を主体とする重症度が予後に関連することが示されている。再灌流療法が積極的に行われる現在においても、その有用性が報告されている^{699, 700)}。

なお、身体所見による血行動態の分類(Nohria-Stevenson分類)、スワン・ガンツカテーテルによる血行動態の分類(Forrester分類)、心不全症状の重症度による分類(NYHA心機能分類)については、II. 総論 1. 定義・分類の項 (p. 10)を参照されたい。

心不全の増悪因子の同定も重要である (表50)。

表 49 Killip 分類

クラス I	心不全徴候なし
クラス II	軽度～中等度心不全 全肺野の 50%未満の範囲で、ラ音を聴取 あるいは III 音を聴取
クラス III	重症心不全 肺水腫、ラ音聴診領域が全肺野の 50%以上
クラス IV	心原性ショック 収縮期血圧 90 mmHg 未満、尿量減少、チアノーゼ、冷たく湿った皮膚、意識障害を伴う

(Killip T, et al. 1967⁶⁹⁸⁾ より作表)

表 50 心不全の増悪因子

- ・急性冠症候群
- ・頻脈性不整脈(心房細動、心房粗動、心室頻拍など)
- ・徐脈性不整脈(完全房室ブロック、洞不全症候群など)
- ・感染症(肺炎、感染症心内膜炎、敗血症など)
- ・アドヒアランス不良(塩分制限、水分制限、服薬遵守などができない)
- ・急性肺血栓塞栓症
- ・慢性閉塞性肺疾患の急性増悪
- ・薬剤(NSAIDs、陰性変力作用のある薬剤、癌化学療法など)
- ・過度のストレス・過労
- ・血圧の過剰な上昇
- ・ホルモン、代謝異常(甲状腺機能亢進・低下、副腎機能低下、周産期心筋症など)
- ・機械的合併症(心破裂、急性僧帽弁閉鎖不全症、胸部外傷、急性大動脈解離など)

1.3

疫学

1.3.1

患者背景

わが国における代表的な急性心不全疫学調査には、施行された年代順に、HIJC-HF研究³⁹⁾、JCARE-CARD研究⁷⁰¹⁾、ATTENDレジストリー⁴⁰⁾がある (付表8)。

1.3.2

世界各国の疫学研究との比較 (付表9)

わが国の急性心不全患者の年齢、性別、既往歴としての高血圧、糖尿病、脂質異常症などに、各国と比較して大きな相違は認められない。ただし、基礎心疾患である虚血性心疾患の頻度は低く、高血圧性心疾患の割合が比較的高い傾向が見受けられるが、各研究における原因疾患の定義が異なるために単純には比較ができない点も考慮して、この解釈には注意が必要である。いずれにしても、急性心不全の原因疾患として虚血性のがもっとも多いことに関しては、欧米と相違がない。

1.3.3

入院初期治療

治療に関しては、血管拡張薬の使用頻度が非常に多いことが特徴である。その内訳では、カルペリチドが58.2%と多く、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、ニコランジルの順に20.8%、14.5%、9.6%であった。強心薬の使用頻度は各国と比較して低く、ドブタミン、ドパミンがそれぞれ11.3%、8.8%、ミルリノンが3.3%、ノルエピネフリンが4.7%、ジゴキシンが6.9%であった。さらに、非侵襲的陽圧換気(NPPV)の使用頻度は24.4%と低く、また持続的陽圧呼吸(CPAP)と2相性陽圧換気(bi-level positive airway pressure; bi-level PAP)の使用頻度は同程度であり、今後その使用頻度、使用方法について再考が必要である。在院日数が欧米・韓国に比して長いことも特徴である。院内死亡率は6.4%であり、欧米・韓国と同様である。

2.

診断

2.1

診断 (表51)

急性心不全の診断基準については国際的に明確なものは存在しないが、症状・徴候およびナトリウム利尿ペプチド (BNPあるいはNT-proBNP) を参考に診断する。急性心不全の診断は、フラミンガム診断基準⁵¹⁾およびESCガイドライン¹⁴⁾を参考に行う。しかし、この診断基準による診断精度などの検証は行われてない。診断基準を明確にしない理由は、ある特定の身体所見のみで診断することは困難であり、注意深い問診とともに症状および徴候など、複数の指標をもって判断する必要があるからである⁷⁰²⁾。また、参考基準として表記したBNPやNT-proBNPなどのバイオマーカーは、診断・治療・予後の指標として重要である。診断に際して、BNP ≤ 100 pg/mLもしくはNT-proBNP ≤ 400 pg/mLの場合は急性心不全の可能性は低いと考えられるが⁵⁰⁾、完全に除外することはできないため、身体所見や各種検査を参考に診断する必要がある。血液検査として、腎機能、電解質、血糖、血算、肝機能、甲状腺機能の評価は心不全の重症度および原因疾患を把握するためにも重要である。

- 1) 心エコー法：収縮能・拡張能の評価、虚血性心疾患の可能性の評価、弁膜症の有無・重症度、心内圧の推定、血管内容量の推定を行う。
- 2) 肺エコー図検査：水成分により肥厚した小葉間隔壁の肥厚を反映するとされているKerley's B lineの有無を確認することで肺うっ血の評価を行う。肺エコーは肺水腫がないという陰性適中率がとくに高いと報告されている⁷⁰³⁾。注意点としては、メタ解析結果では特異度も高いと報告されているが⁷⁰⁴⁾、実臨床において判断が難しいこともあり、あくまで補助的な検査として利用し、他の身体所見や検査所見などをふまえて総合的に判断する必要がある。
- 3) 胸部X線：III. 診断 4. 胸部単純X線写真 (p. 22) を参照のこと。
- 4) 胸部CT検査：肺水腫および胸水貯留の判断に有用であるとともに、肺炎などの他の肺疾患の除外に有用である。とくに高分解能CT検査は有用で、小葉間隔壁の肥厚、肺胞性肺水腫の存在は肺うっ血の可能性をより強く示唆する。

表 51 急性心不全の診断の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
鑑別診断目的の来院時の、BNPあるいはNT-proBNPの測定	I	A	A	I
来院時の心電図・胸部X線・トロポニン・尿素窒素・クレアチニン・電解質・血糖・血算・肝機能・甲状腺機能の測定	I	C	B	VI
心エコー法による心機能評価	I	C	B	VI
肺エコー図検査による肺水腫および胸水貯留の評価	IIa	B	B	III

2.2

症状・徴候

2.2.1

うっ血

急性心不全患者のほとんどはうっ血を主訴に入院する。うっ血症状はベースラインからの心内圧の急激なさらなる上昇とともに出現する。うっ血所見は、左心系と右心系の2つに分けると理解しやすい。左房圧の上昇に伴い、初期は易疲労感、運動耐容能の低下などが出現する。進行すると発作性夜間呼吸困難、さらに進行すると起座呼吸など、安静時にも症状を自覚ようになる。これは2つの時間軸で構成される。急性のものとしては、静脈系のvenous reservoirが大きく関わる急性肺水腫である。低酸素血症が繰り返されることや急激な後負荷の増大で、交感神経系の賦活化とともに神経体液性因子の活性化などが相まって、血管収縮によりコンプライアンスの高いvenous reservoirから、つまり静脈系からの急激な体液再分布 (unstressed volumeからstressed volumeへの移行とも表現される) が起こり、肺水腫をきたす。これは短時間でも起こりうる。慢性的なうっ血として、全身的な体液貯留 (溢水) がある。これは交感神経系の刺激が腎臓に対して影響を与えることで、腎臓の血管収縮をきたし、糸球体濾過量を低下させることが機序の1つとして考えられる。また、神経体液性因子の亢進も加わり、刺激が長期にわたると水・ナトリウムの再吸収につながり、細胞外液量は増加し、浮腫をきたす。臓器うっ血も病態としては想定されるが、実臨床のなかで、それを程度も含めて的確に評価する方法は確立されていない。

2.2.2

低心拍出・低灌流

低心拍出の症状として、疲労感、脱力感、乏尿などがある。また、チアノーゼ、四肢冷感、食欲低下などがある。しかし、これらの症状はすべての患者に認められるわけではなく、複合された形で出現することに注意が必要である。

3.

治療方針・フローチャート

急性心不全の診断を含めた初期対応のなかで、病態把握を的確に行い、早期介入を目指して急性期治療へと引き継ぐ。その際に、適宜、病態評価を繰返しながら早期改善を目指すことが重要である。

3.1

初期対応

急性心不全は急性非代償性心不全 (acute decompensated heart failure; ADHF) とよばれ、急速に心原性ショックや心肺停止に移行する可能性のある逼迫した状態である。最寄りの冠動脈疾患集中治療室 (coronary care unit; CCU) あるいは集中治療室 (intensive care unit; ICU) を完備した高度な循環器診療ができる病院に搬送することが望ましい。

患者搬入後の初期対応の目的は、表52のとおりである。そのためには、最近提唱されている臨床ガイダンスを参考に作成したフローチャート (図11)⁷⁰⁵⁾ に準じて早期に治療介入し、循環動態と呼吸状態の安定化を図る必要がある。同時に、急性心不全の診断を的確に行う。その際に、できるだけ早期に心不全入院歴、治療歴、既往歴、安定期のバイタル、心機能などの患者背景情報の収集を行う。可及的すみやかに心エコーを行うことでよりの確な診断および病態把握が可能となる。また、肺水腫の鑑別診断において肺エコーによるBラインの感度は94.1%、特異度は92.4%であることが示されており、胸水の貯留も含めて可及的

表 52 急性心不全の初期対応の目的

1. 患者の救命と生命徴候の安定化
2. 血行動態の改善と酸素化の維持
3. 呼吸困難などのうっ血症状・徴候の改善
4. 急性心不全の診断と急性冠症候群や肺血栓塞栓症の除外
5. 心臓のみならず他臓器障害の進展予防
6. 早期介入・早期改善によるICU/CCU滞在期間の短縮

みやかに行い、診断の一助とする⁷⁰⁴⁾。急性心不全の診断とともにCS分類および病態分類に準じて治療方針を決定する。同時に、急性心不全に陥った原因を診断することを絶えず念頭に置くことが重要である。原因に対する治療こそが生命予後の改善につながるからである。

酸素投与、呼吸管理については、呼吸不全の原因として肺水腫あるいは慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を合併する場合は、静脈血pH、CO₂、乳酸の測定を行う (表53)。心原性ショックでは、動脈血ガス分析を施行する。急性心不全で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) < 90% または動脈血酸素分圧 (PaO₂) < 60 mmHg の患者に対しては酸素投与を行い、呼吸困難の改善が認められない (呼吸回数 > 25 回/分, SpO₂ < 90%) 場合はすみやかに陽圧呼吸を導入し、改善を図る。それでも改善を認めない場合は気管挿管が推奨される。

入院後すぐに、バイタルチェックとともに循環・呼吸動態を監視するモニターを装着し、末梢循環や臓器灌流が保たれているかチェックする (図11)⁷⁰⁵⁾。酸素飽和度、血圧、体温、呼吸数の計測と心電図モニターは必須である。尿量モニターは必要であるが、必ずしも尿道カテーテルを留置する必要はない。

病院到着時に心肺停止状態である場合には二次救命処置 (advanced cardiac life support; ACLS) に準じた救命処置を行う⁷⁰⁵⁾。初期対応として心原性ショックの有無と呼吸不全の有無を見極めて、適切に対応する。強心薬に反応しないショックあるいは循環動態が不安定な患者あるいは重症呼吸不全が改善しない患者では、呼吸や循環サポートができるCCU/ICUへの移送あるいはより高次施設への紹介や転院をすみやかに行うことも重要である。ここで重要なことは急性冠症候群 (acute coronary syndrome; ACS)、急性肺血栓塞栓症などの特殊病態の除外である。それぞれ診断がつき次第、該当するガイドラインを参考にすみやかに対応する。それ以外の原因疾患に対する特異的治療が必要な患者も、その治療のための高次施設への転院は躊躇してはならない (図11)。

CCU/ICUの適応は、表54のような症例である。その他の患者は一般病棟での管理も可能であるが、低心機能である場合は十分なモニタリングを行いながら対応する必要がある。急性心不全で緊急外来に来院した患者でも、うっ血が軽度で酸素投与や血管拡張薬、利尿薬の少量投与により症状が安定化すれば、そのまま帰宅させ、直近の外来でフォローすることも可能である。

特殊な病態に対する対応について、下記にまとめた。

1) 心筋炎 (Myocarditis) : 劇症型心筋炎の可能性を常に念頭に置き、心電図、心臓超音波などにより経過観察を行う。劇症型であっても早期治療を行い、対応を迅

速にすれば予後改善は可能であることも多い。適宜、人工心臓を含む補助循環装置を使用する。詳細については、急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン⁷⁰⁾を参照のこと。

- 2) 右心不全 (Right-sided heart failure) :** 右心不全に至った原因を同定し、それに合わせた治療戦略を選択することが重要である。肺動脈性肺高血圧症と診断された場合、重症であればプロスタサイクリン系静注薬を中心に、必要があれば3系統の肺高血圧治療薬の導入あるいは増量を考慮する。その際、心拍出量維持および改善のために必要に応じてドブタミンなどを併用する。収縮性心膜炎などの心疾患による右心不全も鑑別を要する。
- 3) 急性冠症候群 (acute Coronary syndrome) :** 診断と治療は、ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン⁷¹⁾および非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン⁷¹⁾に準じて行うが、急性心不全を合

併するACS患者は生命予後が不良であるため、迅速な冠動脈造影とPCIを行う。

- 4) 高血圧緊急症 (Hypertensive emergency) :** 血管拡張薬の静注によるすみやかな降圧が必要である。全身的な体液貯留を伴う場合は利尿薬を併用する。
- 5) 不整脈 (Arrhythmia) :** 心室頻拍などの頻脈性不整脈が原因の場合にはアミオダロン[®]の静注あるいは直流除細動が必要となる。高度の徐脈が急性心不全の原因であれば体外式ペースメーカを挿入する。繰り返す心室不整脈が急性心不全を悪化させる場合には、冠動脈造影などの原因精査とともに緊急アブレーションが必要な場合もある。
- 6) 機械的合併症 (acute Mechanical cause) :** ACSに合併する自由壁破裂、心室中隔穿孔、乳頭筋断裂、冠動脈閉塞や穿孔などのPCI合併症、急性大動脈解離、感染性心内膜炎や機械弁における弁機能不全、胸部外傷などがある。診断には心エコー法が必須であり、緊急

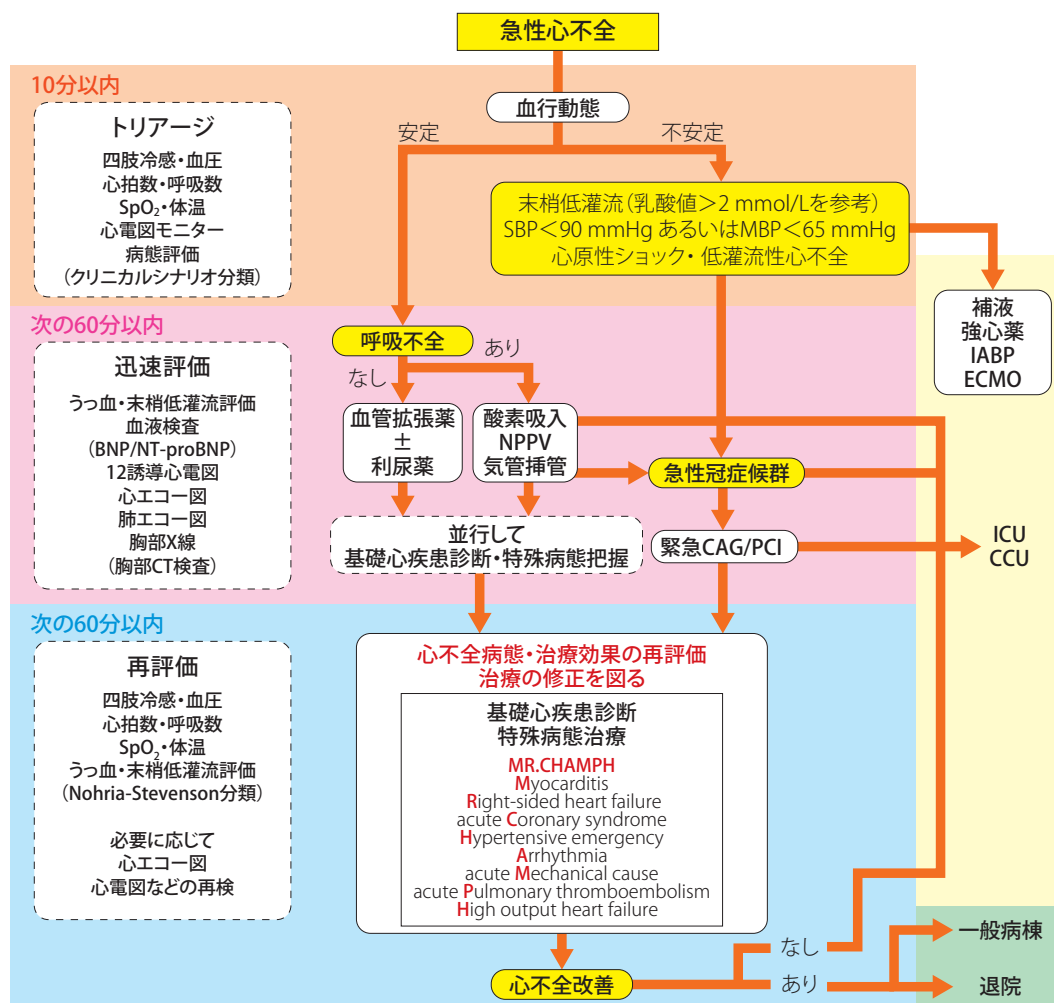


図 11 急性心不全に対する初期対応から急性期対応のフローチャート

(Mebazaa A, et al. 2016⁷⁰⁾を参考に作図)

手術が必要なことが多い。

7) 急性肺血栓塞栓症 (acute Pulmonary thrombo-embolism)：診断・治療は肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン^{70(a)}に準じて行う。血行動態が破綻した患者では、血栓溶解療法、カテーテルによる血栓吸引、体外式補助循環や外科的血栓除去術が必要な場合もある。

8) 高拍出性心不全 (High output heart failure)：原因疾患として敗血症、甲状腺中毒症、貧血、短絡性心疾患、脚気心、パジェット病などがある。まずは病態を評価し、原因疾患を診断し、それに対する治療を優先する。原因疾患の治療をしても病態が改善しない場合には、ほかに基礎疾患がないか検索することも重要である。

表 53 急性心不全患者に対する酸素投与、呼吸管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
肺水腫あるいはCOPDを合併する患者における静脈血 pH、CO ₂ 、乳酸の測定、心原性ショック患者では動脈血での計測	IIa	C	B	IVb
SpO ₂ < 90% または PaO ₂ < 60 mmHg の患者に対する低酸素補正のための酸素投与	I	C	B	VI
呼吸不全患者 (呼吸数 > 25 回 / 分、SpO ₂ < 90%) に対するすみやかな陽圧呼吸 (NPPV) の導入による呼吸苦の改善と気管挿管の回避	I	A	A	I
呼吸不全患者に対する上記の治療下でも ・低酸素 (PaO ₂ < 60 mmHg) ・CO ₂ 貯留 (PaCO ₂ > 50 mmHg) ・呼吸性アシドーシス (pH < 7.35) の改善が得られない場合の気管挿管	I	C	B	VI

表 54 急性心不全における CCU/ICU 管理の適応

1. 気管挿管を要する、あるいはすでに挿管
2. 収縮期血圧が 90 mmHg 未満、あるいは平均動脈圧が 65 mmHg 未満を満たす低血圧、ショック
3. 酸素投与しても酸素飽和度 < 90%
4. 努力性呼吸で呼吸数が > 25 / 分
5. 危険な不整脈の制御困難

3.2

急性期治療の基本方針 (表 55, 図 12^{26, 707)})

ICU/CCU に収容後、初期対応で開始した治療については、心不全症状および体重変化を含むうっ血評価による病態の変化を再評価し、必要に応じて修正を行うことが重要である。初期対応での評価の補足と病態変化の把握を行う。心不全症状、体重、体液バランス、腎機能や電解質の変化を評価する。血行動態が不安定な場合の動脈圧モニターを考慮する。病態把握が Nohria-Stevenson 分類によって

表 55 急性心不全患者のモニタリングの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
入院時および入院後毎日の体重測定とポリウムバランスの計測	I	C	B	VI
心不全症候 (呼吸困難、湿性ラ音、末梢浮腫、体重) の毎日の評価	I	B	B	IVb
腎機能 (血中尿素窒素、クレアチニン)、電解質 (Na, Cl) の測定 (とくに利尿薬、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬使用時)	I	B	B	IVb
心エコー法による血行動態の推定、原因疾患の評価	I	C	B	VI
血行動態が不安定な患者における動脈圧モニター	IIa	C	C1	VI
スワン・ガンツカテーテルによる血行動態計測 1) 適切な輸液にすみやかに反応しない心原性ショック 2) 適切な治療手段に反応しないショック/ニアショックに合併する肺水腫 3) 肺水腫が心原性であるか否かの診断	I	C	B	IVb
スワン・ガンツカテーテルによる血行動態計測 薬物治療にもかかわらず低血圧、低灌流状態を繰り返す患者	IIa	C	B	IVa
スワン・ガンツカテーテルによる血行動態計測 ルーチンの使用	III	B	D	II

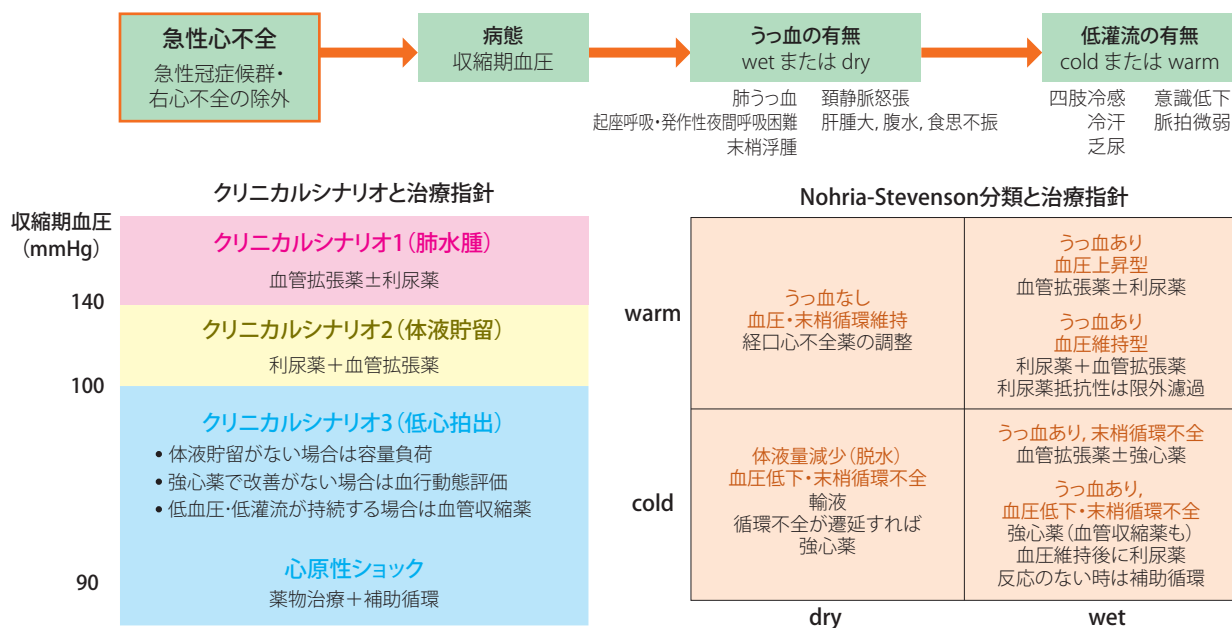


図12 急性心不全の初期対応から急性期病態に応じた治療の基本方針

(Mebazaa A, et al. 2008²⁶⁾, Stevenson LW. 1999⁷⁰⁷⁾を参考に作図)

評価が不十分であると判断した場合は、スワン・ガンツカテーテルによる評価法も含む適切な血行動態評価を行うべきである。ただし、ルーチンで導入することは推奨されていない。このような適切なモニタリングを行い治療経過において、心不全悪化をきたさぬようにすることが重要である。入院中を含めて心不全悪化は時期を問わず予後は悪化させる要因となるからである⁷⁰⁸⁾。この際、腎機能、電解質の測定を適宜行うことも重要である。

3.3

急性心不全の病態と治療方針(図12)^{26, 707)}

急性心不全を生じる原因疾患はさまざまであるが、病態は急性心原性肺水腫、全身的な体液貯留、低心拍出による低灌流の3つの病態に集約できる。ただし、CS分類にあるように、ACSと特異的な病態である右心不全の病態は治療方針が異なるので、その判断を早期に行うことが大切である。また、初期対応とともにその病態に合わせた治療を同時に行う必要がある。この際、臨床的うっ血を重症度を含めて参考に評価し、その改善経過をしっかりと把握することが重要である。心不全治療薬を服用している患者が急性心不全で入院しても基本的に服薬は継続すべきである。コントロールできない低血圧、組織低灌流、高度の徐脈、高カリウム血症、透析を要するような腎機能障害などでは服薬の減量あるいは中止が必要になることもある。しかし、病態が安定したら、服薬再開あるいは目標用量まで増量す

ることを忘れてはならない。とくに、β遮断薬は急性心不全になっても心原性ショックでなければそのまま継続することが望ましい。急性心不全で入院した患者においてβ遮断薬を中止すると院内死亡が増加し、短期の再入院や死亡も増加することがメタ解析で示されている⁷⁰⁹⁾。

3.3.1

急性心原性肺水腫

CS 1に相当する病態である。起座呼吸を示し、SpO₂が90%未満であることが多い。volume central shiftが主体であるため、呼吸管理と血管拡張による肺うっ血の解除が必要である。NPPVが症状軽減と動脈血の酸素化、血行動態の改善に効果的である(表53)。静脈ルートを確保する前にNPPVや硝酸薬舌下またはスプレーを使用し、迅速に呼吸困難および酸素化の改善を図る。それでも肺水腫の改善が不十分である場合は、急激な血圧低下に注意して血管拡張薬の持続静注を行う。利尿薬は体液貯留のある患者に限って投与する。

CS 1のなかでも約半数がLVEF低下例であり⁷¹⁰⁾、治療経過中に低心拍出に陥るリスクがあることは周知しておく必要がある。低心拍出に対してはドブタミンによる心拍出量増加を図るが、末梢血管抵抗高値の例にはホスホエステラーゼ(PDE) III阻害薬の投与あるいはドブタミンとの併用が有用であることがある(表56)。いずれも低用量から開始し適宜用量調整を行う。強心薬は血行動態の安定化に有用であるが、入院期間の短縮や生命予後の改善をもたら

すものではない。強心薬を投与しても循環動態が維持できない患者は増量するよりも大動脈内バルーンポンプ(IABP)などの補助循環管理を行う(表56)。モルヒネは患者の呼吸困難を改善し、肺うっ血を解除するために有用であるが、予後悪化に関連する可能性を示唆する報告もあり⁷¹⁾、急激な低血圧、呼吸抑制、アシドーシス進行に注意する。

3.3.2

全身的な体液貯留

CS2に相当する病態である。末梢浮腫を主体とする全身的な体液過剰の状態、利尿薬を中心に加療を行う。うっ血症状は徐々に進行している慢性心不全の悪化による例が代表的である。心不全の増悪因子(1.定義・分類・疫学 表50 [p.76])を参考に、それらに対する治療介入をすると効果的である。腎機能障害、貧血、低アルブミン血症を伴うこともあり、利尿に難渋する例もあるために、適宜、利尿薬あるいはカルペリチドを併用して対応する。うっ血の重症度をしっかりと把握し、改善を図る。

3.3.3

低心拍出・低灌流

CS3に相当する病態である。症状は、四肢冷感、倦怠感や食欲低下、活動性の低下で強い呼吸困難や浮腫を伴わないこともあるために、治療を開始する際には急激な血行動態変化をきたさぬように慎重に行う。不適切な介入が低心拍出を悪化させ、心原性ショックに陥らせてしまうことがあるからである。β遮断薬がすでに投与されている患者では、ショックの場合を除き、継続使用することが望ましい。そのような患者には必要に応じてPDEIII阻害薬⁷¹²⁾やドブタミンの使用も検討する。

3.3.4

心原性ショック(表56)

心原性ショックは、出血や脱水などに伴う循環血漿量の低下や前負荷不足を除外され、収縮期血圧が90 mmHg未満、あるいは平均動脈圧65 mmHg未満で組織低灌流サインが認められる状態である。組織低灌流のサインとして、身体所見のみならず、血中乳酸値上昇(2 mmol/L, 18 mg/dL)を参考にする。すべての心原性ショック患者には緊急で12誘導心電図と心エコー図検査を行い、原因疾患の同定およびそれに対する治療も並行して行う必要がある。動脈ラインによる持続的血压モニターは必要である。体液貯留が認められない患者では補液を試みる。第一選択はドブタミンで、昇圧を確実にするためにノルアドレナリンの併用が推奨される⁷¹³⁾。両心不全の場合は、PDEIII阻害薬の

表 56 心原性ショック患者に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
補助循環の装着できる設備の整ったICU/CCUへの搬入	I	C	B	VI
心電図と動脈血圧の連続モニター	I	C	B	VI
体液貯留が認められない患者における生理食塩水あるいはリンゲル液の急速輸液(15~30分で200 mL以上)	I	C	B	V
心拍出量を増加させるための強心薬(ドブタミン)投与	IIa	B	B	III
末梢循環不全が改善しない患者で収縮期血圧を維持するための血管収縮薬(ノルアドレナリン)投与	IIa	B	B	III
IABPのルーチン使用	III	B	D	II
患者の年齢、高次脳神経機能、合併症、社会的要因を考慮したうえでの補助循環の短期使用	IIb	C	C1	VI

ACSに関しては、ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン(2013年改訂版)⁷¹⁹⁾および非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン(2012年改訂版)⁷¹⁶⁾に準ずる。

併用を検討する。また、β遮断薬投与中の患者にもPDEIII阻害薬は選択肢となる。このような薬物治療が無効であれば、補助循環装置の使用を検討すべきである。しかしながら、心原性ショックを合併した急性心筋梗塞患者にIABPの有効性が認められなかったとする報告(IABP-SHOCK II試験)もあり⁷¹⁴⁾、IABPをルーチンに用いることは推奨されない。循環補助用心内留置型ポンプカテーテル(Impella[®])が承認されており、今後その使用方法や経験を積んでショック例に対する有用性を検証していく必要がある。患者の予後は、治療それ自体よりも心原性ショックの原因や病態に依存することが多い。なお、患者の年齢、高次脳神経機能、合併症、社会的要因を考慮して補助循環装置の継続を判断する。

3.4

急性心不全から慢性期へ

状態が安定し、CCU/ICUから一般病棟に転棟した患者には、引き続き原因疾患に対する治療を行う。心不全症状

表 57 急性心不全患者の慢性期に向けての治療

1. 心不全の原因と合併疾患の診断と治療。
2. 心不全症候および心機能改善を目的とした加療（利尿薬あるいは血管拡張薬など）。
3. HFrEF 患者に対しては、RAA系抑制薬と β 遮断薬を開始し、目標用量に向けて増量。HFpEF 患者に対しては、標準的薬物療法の確立されておらず、高血圧などのリスクに関する加療を強化。
4. 適応があればICD, CRT/CRT-Dなどのデバイス治療を考慮。

や徴候が軽快し、体液貯留が消失し（euvolemia）、解消されればガイドラインに準じた心不全治療薬の開始と到達目標への増量を試みる段階に進む。それとともに心臓リハビリテーションを早期から開始し、早期離床を目指す。

急性期から慢性期にかけての院内治療目標は表57のとおりである。いずれにおいても、心不全の悪化をきたさないように管理をすることと、心不全悪化をきたしてしまった際に早期に発見できるように患者教育および患者環境を整えることが重要である。退院時には、心不全症候である起座呼吸、頸静脈怒張、肺野 coarse crackle、末梢浮腫、倦怠感の改善度を的確に評価する。残存する心不全症候が多いほど、あるいはその程度が強いほど予後不良である⁷¹⁷⁾。

3.5

退院から外来治療

心不全増悪による再入院は退院後早期に多いと考えられるため、患者の状態に応じて早期の外来受診を考慮する必要がある。また、退院後も多職種を含む心不全チームによる診療が継続されることが望ましい。かかりつけ医に返す場合には、病診連携で密接に情報共有をしたうえで外来管理へとつなげる必要がある。

退院後の治療目標は、下記の通りである。

- 1) 症状の増悪、QOLの低下を予防し、生命予後の改善を得る。
- 2) 早期再入院を防ぐ。
- 3) 地域病院と連携した包括的地域連携パスを作成して、患者の生活習慣への介入を行う。
- 4) 退院後も β 遮断薬などの標準治療薬の目標量までの増量を試みる。
- 5) 必要であればデバイス治療の適応を考慮する。

なお、外来通院での心不全管理については慢性心不全の項（V. 心不全治療の基本方針 [p. 34] ～ IX. 併存症の病態と治療）を参照されたい。

4.

薬物治療

わが国で使用されている急性期の治療薬の適応と、用法・用量を示した（表58, 表59）。

4.1

鎮静

4.1.1

塩酸モルヒネ

モルヒネは中枢性に働き、交感神経緊張の著しい亢進を鎮静することによって細動脈や体静脈を拡張し、心拍数の減少により心筋の酸素需要は減少する。細動脈の拡張により後負荷は軽減し、また静脈系の拡張により静脈還流量は減少し、肺うっ血は軽減する⁷¹⁸⁾。血管の拡張が過度になると血圧は低下するため、低血圧、徐脈、高度房室ブロックを合併する患者では注意を要する。呼吸器系に対しては、呼吸回数の減少や呼吸仕事量の抑制により酸素需要を減少させるが、炭酸ガスに対する呼吸中枢の反応性低下により呼吸抑制が起こりやすく、脳内出血例、意識低下例、気管支喘息例、COPD例には原則として投与しない。予後に対する効果については、後ろ向き研究ではあるが、かわらない、もしくは悪化させると報告されており^{719, 720)}、ルーチンでの投与は推奨されない。

4.2

利尿薬

4.2.1

ループ利尿薬

a. フロセミド

ループ利尿薬は肺うっ血や浮腫などの心不全症状を軽減し、前負荷を減じて左室拡張末期圧を低下する。急性心不全患者において、その効果は即効性である⁷²¹⁾。2013年に改訂されたACC/AHA心不全診療ガイドライン⁷⁾、2016年に改訂されたESC心不全治療ガイドライン¹⁶⁾においても、症候性左室収縮性心不全に対し利尿薬の投与が推奨されている。わが国における多施設コホートによる観察研究では、救急搬送から60分未満にフロセミドが投与された早期治療症例は他の交絡因子に独立して院内死亡率が

低値であったことから、できるだけうっ血時間を短くし、早期に治療することが重要と考えられる⁷²²⁾。

とくに、重症心不全患者は腎機能障害を合併していることも少なからずあるが、腎機能障害例ではフロセミドの尿細管分泌が低下し、用量・反応曲線が右方偏位している。治療には通常より高用量を必要とする⁷²³⁾。1回静注投与で十分な利尿効果が得られない場合には、むしろ持続静注のほうが有効な場合もある。持続静注投与の場合には反応性ナトリウム貯留を抑え、結果的に前者に勝る利尿効果が得られることもある⁷²⁴⁾。

しかし、72時間の急性期で評価をしているDOSE試験⁷²⁵⁾において、ループ利尿薬の高用量静脈内投与は低用量に比し血清クレアチニンが0.3 mg/dLより大きく増加した患者の割合が多かったが、血清クレアチニンの変化に有意な群間差は認めなかった。体液の減少、体重の減少、呼吸困難の改善に差を認めたが、主要評価項目の症状全般の改善においては、統計学的な差には至らず、二次エンドポイントながら入院日数、入院期間を除く生存日数にも差はなかった。よって、ループ利尿薬の投与量は必要最小限とすべきである。また、ボーラス投与群と持続点滴群の比較でも同様に呼吸困難改善の程度、クレアチニン値の変化、入院日数、入院期間について有意な群間差がなかったことより、いずれの投与方法であっても予後改善効果は認められず、投与方法についても症例に合わせて最適な方法をとるべきと考えられる。また、LVEFの違いによって体液貯留のパターンが異なり、除水による腎機能への影響も異なる可能性が報告されており⁷²⁶⁾、病態に合わせた投与量の検討も必要である。

ループ利尿薬による急激かつ過度の利尿は骨格筋の痙攣を惹起する。カリウムの補充をしながら対応する。また、低血圧(収縮期血圧90 mmHg未満)、低ナトリウム血症、低アルブミン血症、アシドーシスを合併している患者では反応が不良となる。ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合には、作用部位の異なる利尿薬との併用(ループ系とサイアザイド、あるいはスピロラクソン)が有効な場合がある。ただし、電解質異常、血中尿素窒素の上昇をきたす頻度が高いので注意を要する。

4.2.2

バソプレシンV₂受容体拮抗薬 (AVP拮抗薬)

トルバプタンは、アルギニンバソプレシン (arginine vasopressin; AVP) タイプ2受容体を阻害する経口薬である。わが国では、他の利尿薬に対し抵抗性の認められる心不全症例において使用が認められている。AVP分泌亢進は腎臓集合管における水の再吸収を亢進して口渴感を増し、

著明な低ナトリウム血症の原因となる。低ナトリウム血症は心不全患者における重要な予後規定因子の1つであり、これを抑制するAVP拮抗薬は難治性心不全、とくに低ナトリウム性心不全患者がよい対象と考えられている。EVEREST試験とわが国における多施設共同非盲検ランダム化比較試験では、短期的には自覚症状や体重を改善したが^{276, 632)}、投与後の生命予後を改善するには至らなかった^{277, 727)}。近年行われたTACTICS-HF試験、SECRET-CHF試験においても体液貯留改善効果は認められたものの、症状軽減効果は限定的であった^{728, 729)}。よって、利尿薬抵抗性のため強いうっ血症状を呈する心不全患者の体液管理には有効と考えられるが、必要最小限の投与にとどめるべきである。小規模研究では、腎機能を悪化させない可能性^{278, 730-732)}、心係数を低下させずに右房圧を下げる可能性⁷³²⁾、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が活性化されにくい可能性²⁷⁹⁾が指摘されており、今後、効果、使用法についてさらなる検討が必要である。副作用として、口渴感とそれに伴う高ナトリウム血症に注意する。

4.3

血管拡張薬

利尿薬と同様、血管拡張薬(硝酸薬、カルペリチドなど)も、急性心原性肺水腫に有効である。一般的には、血管拡張薬が第一選択であるが、慢性心不全の急性増悪のように体液貯留によるうっ血が著明の場合には利尿薬主体の治療を行う。一方、血圧高値、心筋虚血を合併する患者、僧帽弁逆流症がある患者などは血管拡張薬が望ましい場合があり、個々の患者の病態生理に応じた薬剤の選択が重要である。ただし、左室収縮障害を伴う急性心不全の治療において、カルシウム拮抗薬の使用は推奨されない。わが国では硝酸薬の使用頻度が比較的少なく、カルペリチドの使用頻度が高いのが特徴であるが⁵⁸¹⁾、収縮期血圧90 mmHg未満の心原性ショック患者に対する血管拡張薬の使用は控えるべきである。また、過度の血圧低下は腎機能悪化を招くことがあるため、用量に注意し、投与後の経過観察も重要である。とくに、腎機能障害例や高齢者では血圧の低下に注意を要し、大動脈弁狭窄合併例では著明な血圧低下をきたす場合がある。

4.3.1

硝酸薬

ニトログリセリンや硝酸イソソルビドの舌下やスプレーおよび静注投与が、急性心不全や慢性心不全急性増悪時の肺うっ血の軽減に有効であることは旧ガイドライン、お

よびACC/AHAガイドラインにも提示されている(表58)。ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなどの硝酸薬は一酸化窒素を介して血管平滑筋細胞内のグアニル酸シクラーゼを刺激し、低用量では静脈系容量血管を、高用量では動脈系抵抗血管も拡張し、前負荷軽減効果(肺毛細管圧低下)および後負荷軽減効果(末梢血管抵抗低下に伴う心拍出量の軽度上昇)を発現する。また、冠動脈拡張作用により虚血性心疾患を原因疾患とする急性心不全に汎用される。心臓救急の場で重症肺水腫患者を対象に実施された高用量硝酸薬静注反復投与+低用量フロセミド投与の併用と、高用量フロセミド投与+低用量硝酸薬持続静注の併用の比較試験では、前者のほうが人工呼吸管理導入の頻度が低く、急性心筋梗塞発症の頻度も低かったことから⁷²¹⁾、硝酸薬のほうが有益であると解釈される。

硝酸薬の副作用として、血圧低下と肺内シャント増加に由来する動脈血酸素飽和度の低下があげられる。また、静注投与に伴って早期から耐性が発現するため注意が必要である。

4.3.2 ニコランジル

ニコランジルは、硝酸薬としての静脈系拡張作用にATP感受性カリウム(KATP)チャネル開口作用に起因する動脈系拡張作用を有する治療薬であり、硝酸薬と同様に肺動脈楔入圧を低下させる。ニコランジルはKATPチャネル開口作用が関与しているので、硝酸薬にくらべて薬剤耐性を生じにくい^{733, 734)}。さらに、過度な降圧をきたしにくい⁷³⁵⁾。ただし、心筋梗塞急性期におけるニコランジル投与によって、梗塞サイズならびに心臓死および心不全入院についてプラセボ群と有意差を認めなかった⁵³³⁾。

4.3.3 カルペリチド

血中ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(human atrial natriuretic peptide; hANP)濃度は心不全早期より上昇し、心房圧上昇に伴い心房筋より分泌される。カルペリチド(遺伝子組み換えhANP)は、1993年にわが国で開発されたナトリウム利尿ペプチドファミリーの1つで、1995年より臨床使用されている。本薬は血管拡張作用、ナトリウム利尿効果、レニンやアルドステロン合成抑制作用などにより減負荷効果を発現し、肺うっ血患者への適応とともに、難治性心不全に対してカテコラミンなどの強心薬と併用される。

わが国における急性心不全を対象としたカルペリチドのランダム化比較試験では、18ヵ月間の経過観察期間における死亡あるいは再入院件数はカルペリチド投与群に少な

かった⁷³⁶⁾。心筋梗塞急性期におけるカルペリチド投与は、梗塞サイズを有意に縮小し再灌流傷害も低下させた。さらに6~12ヵ月後のLVEFを有意に上昇させ、心臓死および心不全入院についてはプラセボ群にくらべて有意に低下した⁵³³⁾。冠動脈バイパス術(CABG)を施行する左室機能不全患者を対象としたカルペリチドのランダム化比較試験では、2~8年後の心臓死ならびに心イベント発生が有意に低下した⁷³⁷⁾。しかしながら急性心不全患者を対象とした後ろ向き研究においては、カルペリチド投与が院内死亡率の上昇と関連があると報告されており、とくに高齢者でより有害であった⁷³⁸⁾。さらに、Diagnosis Procedure Combination(DPC)データを利用した検討においても、重症例への投与が多く、予後改善効果・医療コスト軽減効果は明らかでなかった⁷³⁹⁾。以上より、急性心不全におけるカルペリチド投与については、他の血管拡張薬と同様、予後改善効果は確立されておらず、今後有効な患者の選択が重要であると考えられる。

カルペリチドの副作用として投与初期に血圧の低下を生じることがあるので、投与開始の際には低用量(0.025~0.05 µg/kg/分[場合により0.0125 µg/kg/分])から持続静脈内投与する。約3,800人を対象としたわが国の実臨床における前向き調査では、0.05~0.1 µg/kg/分の投与量で使用されていることが多く(最大0.2 µg/kg/分まで使用可能)、有効性は82%と報告されている⁷⁴⁰⁾。とくに心筋症、高血圧性心疾患、弁膜症などによる非代償性心不全患者では有効性が高い。これに対して重篤な低血圧、心原性ショック、急性右室梗塞患者、脱水症では禁忌である。

4.4 強心薬・昇圧薬

強心作用を有する薬剤は、血圧低下、末梢循環不全、循環血液量の補正に抵抗する患者にも適応される。強心薬は短期的には血行動態や臨床所見の改善に有効であり、一般的に左室拡大とLVEFが低下した患者に対して用いられることが多いが、心筋酸素需要を増大し、心筋カルシウム負荷を誘導するので、不整脈、心筋虚血、心筋傷害をきたし、生命予後を不良にすることがある。米国のADHERE試験における解析では、血圧などを補正しても強心薬を投与した患者群では血管拡張薬を投与した患者群よりも院内死亡率が高いことが報告されており⁷⁴¹⁾、病態に応じた適応、薬剤の選択、投与量、投与期間に十分注意を払い、必要最少量および最短期間での使用にとどめるのが望ましい。

4.4.1

カテコラミン強心薬

カテコラミンはアドレナリン受容体 (α_1 , α_2 , β_1 , β_2) と結合して種々の生理作用を示す。心筋に存在する β 受容体の大部分は β_1 受容体であり、心筋収縮増強作用 (陽性変力作用 [positive inotropic effect])、心筋弛緩速度増加 (変弛緩作用 [lusitropic effect])、心拍数増加 (変時作用 [chronotropic effect])、刺激伝導速度増加 (変伝作用 [dromotropic effect]) を発揮する。一方、血管平滑筋に存在する β_2 受容体刺激は末梢血管拡張作用を示す。主に血管平滑筋に存在する α_1 受容体刺激は血管収縮を示し、心筋 α_1 受容体刺激では軽度の収縮力の増強を示す。

a. ドブタミン

ドブタミンは合成カテコラミン薬であり、 β_1 , β_2 , α_1 受容体刺激作用を有する。血管平滑筋に対する α_1 と β_2 作用が相殺され、 β_1 受容体刺激作用を発揮する。 β_2 受容体刺激作用については、 $5 \mu\text{g/kg/分}$ 以下の低用量では軽度の血管拡張作用による全身末梢血管抵抗低下および肺毛細管圧の低下をもたらす。また、 $10 \mu\text{g/kg/分}$ 以下では心拍数の上昇も軽度であり、他のカテコラミン薬にくらべ心筋酸素消費量の増加も少なく、虚血性心疾患にも使用しやすい。わが国ではドパミン、ドブタミンの開発当初に急性心筋梗塞に伴う心ポンプ失調患者を対象に多施設共同ランダム化およびクロスオーバー比較試験が行われ、ドブタミンはドパミンにくらべ肺動脈拡張期圧を低下し、肺うっ血の軽減にも有効であることが示されている⁷⁴²⁾。しかし、血圧維持が不十分の場合にはドパミンまたはノルアドレナリンとの併用の検討が必要である。なお、カルベジロール内服中の患者に対して用いた場合には、心拍出量増加効果が減弱し、血行動態に与える影響が変化している可能性が報告されており、注意が必要である²⁶¹⁾。また、ドブタミン投与により心筋および血中の好酸球が増加することがある⁷⁴³⁾。中止に際しては、急激な減量や中止は血行動態の悪化をもたらすため、段階的な減量が必要である。ドブタミン投与による長期予後への影響については、FIRST試験のサブ解析によって心事故発生率を高める可能性が示されており⁷⁴⁴⁾、必要最小量および最短期間での使用にとどめるのが望ましい。

b. ドパミン

ドパミンは内因性カテコラミンであり、ノルアドレナリンの前駆物質である。低用量 ($2 \mu\text{g/kg/分}$ 以下) ではドパミンシナプス後 (DA1) 受容体を刺激し、腎動脈拡張作用による糸球体濾過量の増加と腎尿細管への直接作用により利尿効果を示し、中等度の用量 ($2 \sim 10 \mu\text{g/kg/分}$) では β_1 受容体刺激作用と心臓および末梢血管からのノルアドレナ

リン放出増加により陽性変力作用、心拍数増加、 α_1 受容体刺激による血管収縮作用を示し、高用量 ($10 \sim 20 \mu\text{g/kg/分}$) では α_1 刺激作用が優位となり血管抵抗が上昇することが、健常人や動物実験のデータで示されている。

心不全患者における低用量ドパミンの腎臓への効果に関しては、少量のプロセミドと併せて使用することでの腎保護効果の可能性を示す報告などがあるが⁷⁴⁵⁾、ROSE試験などの複数のランダム化試験では尿量増加効果や腎保護効果などの有用性は示されていない⁷⁴⁶⁻⁷⁴⁸⁾。また、ROSE試験のサブグループ解析では、 $\text{EF} > 50\%$ でむしろドパミンの使用によって尿量反応性の悪くなる可能性も示されており、病態に応じた選択にも十分注意を払う必要がある。

c. ノルアドレナリン

ノルアドレナリンは内因性カテコラミンであり、 β_1 刺激作用により陽性変力作用と陽性変時作用を示し、末梢の α 受容体にも働いて強力な末梢血管収縮作用を示す。他の強心薬の使用ならびに循環血液量の補正によっても心原性ショックからの離脱が困難な患者に $0.03 \sim 0.3 \mu\text{g/kg/分}$ の持続点滴静注で開始する。敗血症性ショックを合併している患者はよい適応である。末梢血管抵抗の増加により平均動脈圧は増加するが、後負荷の増大や心筋酸素消費量の増加をきたし、腎、脳、内臓の血流量も減少させるので強心薬としての単独の使用は控え、できるだけ少量を短期間用いることを心掛けなくてはならない。大量に用いなくてはならない患者では、早急にIABPや経皮的な心肺補助装置(PCPS)などによる機械的な補助循環に切り替え、ノルアドレナリンの使用量を減らす。肺うっ血と同時に収縮期血圧が 70 mmHg 未満の患者では、ドパミンとノルアドレナリンを併用、もしくはドブタミンとノルアドレナリンの併用を行い、さらに必要に応じてIABPやPCPSなどによる機械的な補助循環を行う。

4.4.2

ジギタリス

ジゴキシンは強心薬としては他のカテコラミン類似薬に比して劣るが、急性効果を検討した非対照試験では血行動態改善に有用であった⁷⁴⁹⁾。さらに長期予後に関するDIG試験を考慮に入れると²⁸⁸⁾、血中濃度に注意すれば、生命予後改善効果は見込めないものの再入院率は減少する。急性心不全では心房細動など頻脈誘発性心不全に対して適応とされる。急性心筋梗塞や心筋炎による急性心不全への投与は推奨できない。

心房細動などにおける心拍数コントロールを目的に、 $0.125 \sim 0.25 \text{ mg}$ を緩徐に静注し、中毒に注意しながら適宜使用する方法が一般的であり、急速静注飽和療法は現

表 58 急性心不全に使用する薬剤の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
利尿薬				
ループ利尿薬				
急性心不全における体液貯留に対する静注および経口投与	I	C	B	II
1回静注に抵抗性のある場合の持続静脈内投与	IIa	B	B	IVb
バソプレシンV₂受容体拮抗薬（トルバプタン）				
ループ利尿薬をはじめとする他の利尿薬で効果不十分な場合の体液貯留に対する投与（高ナトリウム血症を除く）	IIa	A	B	II
低ナトリウム血症を伴う体液貯留に対する投与	IIa	C	C1	II
MRA				
ループ利尿薬による利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
腎機能が保たれた低カリウム血症合併例に対する投与	IIa	B	B	II
腎機能障害、高カリウム血症合併例に対する投与	III	C	D	VI
サイアザイド系利尿薬				
フロセミドによる利尿効果減弱の場合の併用投与	IIb	C	C1	III
血管拡張薬				
硝酸薬				
急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血に対する投与	I	B	A	II
ニコランジル				
急性心不全や慢性心不全の急性増悪時の肺うっ血に対する投与	IIb	C	C1	II
カルベリチド				
非代償性心不全患者での肺うっ血に対する投与	IIa	B	B	II
難治性心不全患者での強心薬との併用投与	IIa	B	C1	II
重篤な低血圧、心原性ショック、急性右室梗塞、脱水症患者に対する投与	III	C	C2	VI
カルシウム拮抗薬				
高血圧緊急症に対するニフェジピンの舌下投与	III	C	D	IVb

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
強心薬・昇圧薬				
ドブタミン				
ポンプ失調を有する肺うっ血患者への投与	IIa	C	B	II
ドパミン				
尿量増加や腎保護効果を期待しての投与	IIb	A	C2	II
ノルアドレナリン				
肺うっ血と同時に低血圧を呈する患者へのカテコラミン製剤との併用投与	IIa	B	B	III
PDEIII阻害薬				
非虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIa	A	B	II
虚血性のポンプ失調と肺うっ血に対する投与	IIb	A	B	II
心拍出量の高度低下に対してのドブタミンとの併用投与	IIb	C	C1	IVb
心拍数調節薬				
ジギタリス				
頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロール目的での投与	I	A	B	II
ランジオロール				
頻脈誘発性心不全における心房細動の心拍数コントロール目的での投与	I	C	B	II

在では用いられることが少ない。

ジギタリス投与の禁忌例として、徐脈、第2～3度房室ブロック、洞不全症候群、WPW症候群、閉塞性肥大型心筋症、低カリウム血症、高カルシウム血症があげられる。

4.4.3

PDEIII阻害薬

PDEIII阻害薬の長所としては、1) β 受容体を介さずにサイクリックAMPの分解を阻害することで効果を発揮するの

表 59 急性心不全の急性期に静脈投与する薬剤の用法・用量

薬剤	用法・用量
モルヒネ	5～10 mg/Aを希釈して2～5 mgを3分かけて静注
フロセミド	10～120 mgを1回静注もしくは1～2 mg/時で開始し、1～5 mg/時で持続投与
カンレノ酸カリウム	1回100～200 mgを10～20 mLに溶解して緩徐に静注。漫然と長期にわたって投与せず、1日投与量として600 mgを越えないようにする
ジゴキシシン	0.125～0.25 mgを緩徐に静注
ドパミン	0.5～5 μ g/kg/分で開始、0.5～20 μ g/kg/分で持続投与。中止時は漸減し、最小量・最短期間を心がける
ドブタミン	0.5～5 μ g/kg/分で開始、0.5～20 μ g/kg/分で持続投与。中止時は漸減し、最小量・最短期間を心がける
ノルアドレナリン	0.03～0.3 μ g/kg/分で開始し、持続投与
ミルリノン	0.05～0.25 μ g/kg/分で開始し、0.05～0.75 μ g/kg/分で持続投与
オルプリノン	0.05～0.2 μ g/kg/分で開始し、0.05～0.5 μ g/kg/分で持続投与
コルホルシンドロパート	0.1～0.25 μ g/kg/分で開始し、持続投与
ニトログリセリン	0.5～10 μ g/kg/分で開始し、持続投与
硝酸イソソルビド	1～8 mg/時で開始し、持続投与
ニコランジル	0.05～0.2 mg/kg/時で開始し、持続投与
ニトロプルシド	0.5～3 μ g/kg/分で開始し、持続投与
カルベリチド	0.0125～0.05 μ g/kg/分で開始し、0.2 μ g/kg/分までの用量で持続投与
ランジオロール	1 μ g/kg/分で開始し、心拍数、血圧により漸増・漸減し1～10 μ g/kg/分で持続投与

で、カテコラミン抵抗状態にも有効、2) 血管拡張作用と強心作用を併せ持ち、心筋酸素消費量の増加がカテコラミン薬に比し軽度、3) 硝酸薬に比し耐性が生じにくいことがあげられる。急性心不全では静注投与開始後作用発現がすみやかであり、血行動態改善効果はほぼ用量依存性である⁷⁵⁰⁾。

β 遮断薬が投与されている慢性心不全の急性増悪では、交感神経受容体がブロックされているので、ドパミンやドブタミンなどの強心効果は制限される。一方、 β 受容体を介さないPDE阻害薬やコルホルシンドロパートなどのアデニル酸シクラーゼ賦活薬は、優れた心拍出量増加と肺毛細管圧低下作用を発揮する⁷⁵¹⁾。

ADHEREでの検討では、ミルリノン投与例の院内予後がドブタミン投与例よりも良好であったが⁷⁵²⁾、プラセボを対照としたミルリノンの比較試験OPTIME-CHFではミルリノン投与群に血圧低下、新規の心房性不整脈の副作用が多く認められた⁷⁵³⁾。本研究は、本来ミルリノンを必ずしも必要としない低リスク心不全患者を対象としたものであり、これらのことからカテコラミン強心薬と同様に病態に応じた適応、投与量、投与期間に十分注意を払い、必要最小量を最短期間で使用する必要がある。一般的には血圧低下や不整脈の出現に注意しながら持続静注にて開始する。

4.4.4

アデニル酸シクラーゼ賦活薬 (コルホルシンドロパート)

わが国でのみ使用可能な強心薬である。PDE阻害薬と同様に強心血管拡張薬 (inodilator) として作用するが、効果発現がPDE阻害薬にくらべ遅いこと、心拍数増加が大きいこと、催不整脈性などに留意しなければならない。PDE阻害薬との少量併用療法の有効性が示唆されている。

4.4.5

カルシウム感受性増強薬 (ピモベンダン)

ピモベンダンは、心筋収縮調節蛋白トロポニンのカルシウム感受性を増強することにより、細胞内カルシウム濃度の上昇をきたすことなく心筋収縮力を増強する。さらに、PDE活性を抑制することにより血管拡張作用を示し、心拍出量の増加と肺毛細管圧の低下が得られるが、急性心不全に対する明確なエビデンスはない。

4.5

心筋保護薬

急性心不全治療のもっとも優先すべき課題は救命である。その点から考えると急性心不全で用いられるいくつかの薬剤は、いわゆる心筋保護薬の薬理作用とは相反するも

のがある。たとえば、昇圧を目的とした薬剤が心原性ショックを合併する急性心不全治療に用いられるが、一方では心筋保護薬の多くが降圧作用を併せ持つ。したがって、救命できる状態を確保できたなら、次にその後の長期予後やQOLの改善を到達目標に掲げるべきである。慢性心不全においては心筋保護という概念が確立されているが、急性心不全においてもその多くが慢性心不全の急性増悪であることを考慮すると、急性期から慢性期の対応を考慮に入れて心筋保護に心掛ける。

詳細はVI. 薬物治療 (p. 35) を参照のこと。

5.

非薬物治療

5.1

人工呼吸管理

5.1.1

肺水腫の病態と酸素療法

急性心不全もしくは慢性心不全の急性増悪による肺水腫の発症機序は、肺毛細管圧、血漿膠質浸透圧 (colloid osmotic pressure; COP)、肺間質静水圧、肺間質COP、肺毛細管血管透過性、肺胞内圧、肺胞表面張力、リンパドレナージ (Qlyp) などの要因が関連する。肺毛細管と肺間質スペース間の血漿流量 (Q) は以下のスターリングの式で表現される。

$$Q = K \{ (\text{肺毛細管圧} - \text{間質静水圧}) - \delta (\text{血漿COP} - \text{間質COP}) - Q_{\text{lyp}} \}$$

正常状態では肺間質静水圧は陰圧なので、血漿COPと肺胞内圧、肺胞表面活性物質のみが血漿成分を血管内に保持するよう作用している。急性左心不全では肺毛細管圧が上昇し、高度の肺うっ血、あるいは肺水腫をきたす。血漿蛋白濃度が正常な場合には肺毛細管圧が24 mmHg以上になると、肺胞への血漿成分漏出が出現し、以後圧上昇とともに直線的に肺水腫は増悪する。しかし、血漿蛋白濃度が正常の半分まで低下すると、肺毛細管圧11 mmHgのレベルから肺水腫が発症する⁷⁵⁴⁾。肺水腫では直面する呼吸困難と低酸素血症、末梢組織への酸素運搬 (oxygen transport: 心拍出量×動脈血酸素含有量 [1.34×Hb×SaO₂]) を改善することが急務となる。

表 60 急性心不全に対する NPPV の適応・禁忌・気管挿管への移行基準

NPPV の一般的適応条件
① 意識があり、協力的である ② 気道が確保できている ③ 喀痰の排出ができる ④ 顔面の外傷がない ⑤ マスクをつけることが可能
NPPV 禁忌事項
① ドレナージされていない気胸がある ② 嘔吐、腸管の閉塞、活動性消化管出血がある ③ 大量の気道分泌物がある ④ 誤嚥の危険性が高い
NPPV から気管挿管への移行基準
① 患者の病態が悪化 ② 動脈血ガス分圧が改善しない、または悪化 ③ 気胸、痰の滞留、鼻梁のびらんなどのあらたな症状、または合併症の出現 ④ 症状が軽減しない ⑤ 意識レベルの悪化

5.1.2

酸素療法, NPPV

急性心不全患者では、まず鼻カニューレ、フェイスマスクなどで2～6 L/分の酸素吸入を開始する。PaO₂ 80 mmHg (SpO₂ 95%) 未満、または PaCO₂ 50 mmHg 以上の場合、あるいは頻呼吸、努力性呼吸、起座呼吸など臨床症状の改善がみられない、もしくは悪化する患者では、すみやかにマスクや加圧バッグを用いたNPPVを開始する (表60)。

使用するモードは持続的陽圧呼吸 (持続的気道陽圧法) (CPAP) を第一選択とするが、CPAPを行っても高CO₂や呼吸困難が続く場合にはbi-level PAPに変更する。

マスクはトータルフェイスあるいはフルフェイスタイプのものが顔への密着度がよく、開始しやすい。マスクを装着し、呼気終末陽圧呼吸 (positive end-expiratory pressure; PEEP) を5～7.5 cmH₂O、吸入酸素濃度 (fraction of inspiratory oxygen; FiO₂) 0.4以上で開始する。開始後短時間で酸素化を評価し、適正レベルをすみやかに決定する。高濃度酸素の投与は避け、SpO₂ 95%以上を設定目標とする。NPPVによる心原性肺水腫の治療目的は、肺間質の拡張障害、肺コンプライアンス低下、気道抵抗上昇に伴う機能的残気量の減少、肺胞内浮腫液漏出による死腔換気の増加、呼吸筋疲弊に伴う低換気による酸素化および換気障害への進展、低酸素血症に伴う心収縮力低下や肺血管抵抗上昇、さらに右室後負荷増大、という悪循環を断ち切ることにある。この有効性に関する多くのメタ解析があり、

気管挿管率の低下、ICU滞在日数の減少、院内死亡率の低下が示されている⁷⁵⁴⁻⁷⁵⁸⁾。

また、NPPVに対して治療抵抗性を示す患者については、すみやかに気管挿管を施行し、人工呼吸器管理を行う。移行基準を表60に示す。

ATTENDレジストリーでは、4,842人の急性心不全患者のうち起座呼吸を呈する患者は63.3%であったが、そのなかでNPPV使用症例は24.4%であり、その内訳はCPAP 15.4%、bi-level PAP 16%であったと報告されている⁴⁰⁾。

急性心原性肺水腫の呼吸管理を成功させるためには、いたずらに酸素投与のみで様子を見るべきではなく、低酸素血症に呼吸困難を伴っていればNPPVを早期に開始するべきである^{759, 760)}。

5.1.3

気管挿管による人工呼吸管理

NPPVによっても呼吸状態や動脈血液ガスの改善が認められない患者、あるいは意識障害、咳反射や喀痰排出困難な患者に対しては、気管挿管による人工呼吸管理が適応となる(表60)。

この方法は肺内ガス交換の改善、呼吸筋労作の軽減による自覚症状軽減、胃液逆流による誤嚥予防などに有効である。しかし、気道損傷、出血、肺過膨張による肺損傷などの合併症リスクを伴うこと、気管挿管や人工呼吸管理において麻酔薬や筋弛緩薬など循環器系に不利な影響を与える薬剤の使用が必要になること、挿管中の栄養管理、抜管までの離脱過程に時間を要することなどのあらたな課題が生じることも念頭に置くべきである。

気管挿管のための麻酔導入にはプロポフォールのような半減期の短い薬剤が適している。0.5 mg/kg/10秒の速度を目安に就眠が得られるまで静注する。人工呼吸中の鎮静には0.3 mg/kg/時間で持続静注を開始、全身状態をチェックしながら速度を調節する。通常0.3～3.0 mg/kg/時間で適切な鎮静深度が得られる。麻酔薬投与により血圧低下や呼吸抑制をきたすことがあるので、その場ですぐ気道確保、人工呼吸、循環管理できる体制で実施する。挿管後の人工呼吸管理中の鎮静には、プロポフォール以外にミダゾラム(0.03～0.06 mg/kg/時間より持続静注開始)やデクスメデトミジン(導入6 µg/kg/時間[10分以内]、維持0.2～0.7 µg/kg/時間[24時間まで])も使用される。

肺うっ血もしくは肺水腫を伴う急性非代償性心不全の患者には、とくに禁忌事項がないかぎり、末梢組織への酸素運搬が最大となるよう2～10 cmH₂O程度のPEEPをかけて管理を行う。基本的な換気条件としては1回換気量10～15 mL/kg、呼吸数10～20回/分(PaCO₂ 30～40 mmHg

を目標)、吸気：呼気比1～1.5：2とし、動脈血液ガス分析結果を見ながら調節する。挿管直後はFiO₂ 1.0から始め、PaO₂ 80 mmHg以上に維持されるようFiO₂を設定する。酸素障害予防のためにFiO₂は0.5以下にすることが望ましい。

PEEPの適応として以下がある。

- 1) 気管内挿管による人工呼吸管理でFiO₂が50%でPaO₂が60 mmHg以下
- 2) 急性肺水腫に対してNPPV、もしくは気管内挿管による呼吸管理がなされた場合
- 3) 急性心不全に対し、利尿薬、血管拡張薬、強心薬などの薬物治療を実施しても肺動脈楔入圧が高値であり、かつ呼吸不全の状態にある場合
- 4) 低心拍出量に対して補液による負荷をかける必要がある場合、肺水腫予防のため

侵襲的陽圧換気(invasive positive pressure ventilation; IPPV)では吸気時に陽圧をかけ、呼気時には平圧に戻ることにより呼気吸気の両相にわたって気道内圧を陽圧に保ち、血液の酸素化をより促進する。自発呼吸下に圧補助+PEEPを用いるか、機械的人工呼吸+PEEPのCPPVを用いることが多い。PEEPが動脈血酸素化を増大する機序として、1) 気道終末部の虚脱を予防し、機能的残気量および肺胞容量を増加する、2) 肺内シャントを減ずる、3) 肺コンプライアンスの低下を防ぐ、4) 肺胞内圧上昇により肺水腫を減ずることなどがあげられる。従来PEEPの血行動態に及ぼす影響は、1) 胸腔内圧の上昇により静脈還流が減少、2) 肺血管抵抗の上昇、3) 右室拡大に伴う左室充満障害、などのため心拍出量が低下するとされてきたが、前負荷過剰にある急性左心不全ではPEEPは動脈血酸素化のみならず、過剰な静脈還流を軽減することにより肺毛細管圧を低下させ、ポンプ機能を改善する⁷⁶¹⁾。

5.1.4

人工呼吸からの離脱と抜管

人工呼吸に至った原因が取り除かれ、FiO₂ < 0.5、PEEP < 5～10 cmH₂OでPaO₂ ≥ 60 mmHgであれば人工呼吸管理からの離脱を検討する(表61)⁷⁶²⁾。離脱は、まず鎮静を中止し意識がクリアになったのち、自発呼吸トライアル(spontaneous breathing trial; SBT)を開始し、SBTが成功した場合には抜管に備える。抜管基準は、1回換気量200 mL以上、CPAP 5 cmH₂OかつFiO₂ 0.4でPaO₂ ≥ 80 mmHgである。なお、人工呼吸管理が長期になり、呼吸状態に異常を認める患者では、必要に応じて同期間欠的強制換気(synchronized intermittent mandatory ventilation; SIMV)を用いて離脱・抜管する方法もある。自発呼吸下にCPAP

表 61 急性心不全に対する人工呼吸器の離脱条件

1. 急性期の病態改善
2. 適切な咳ができる
3. 十分な酸素化能 ($\text{FiO}_2 < 0.5$ で $\text{PaO}_2 \geq 60 \text{ mmHg}$)
4. 循環動態の安定 (心拍数 140 拍/分未満, 血圧の安定, 昇圧薬なし, あるいは最小限使用)
5. 発熱がない (体温 38°C 以下)
6. 呼吸性アシドーシスがない
7. 適切なヘモグロビン量 ($8 \sim 10 \text{ g/dL}$ 以上)
8. 適切な精神状態
9. 適切な電解質

(MacIntyre NR, et al. 2001⁷⁶²⁾ を参考に作表)

2～5 cmH₂O を加えて呼吸状態と血液ガスが十分に改善することを確認してから抜管する方法も有効である。米国呼吸器関連3学会が設置した委員会から離脱に関するガイドラインが発表された⁷⁶²⁾。また、最近では高流量鼻カニューラを使用した離脱方法も試みられている⁷⁶³⁾。

5.2

ペーシング（心臓再同期療法および他のペーシング）による管理

5.2.1

心臓再同期療法（CRT）

急性心不全患者の急性期における CRT の効果を検討した報告はいまだみられない。エビデンスとして CRT は慢性心不全患者を対象としており、急性心不全患者の植込み経験は少なく、植込み時期も不明である⁷⁶⁴⁾。急性心不全では、まず薬物治療を行い、慢性期に至ってから適応患者を決定する（VII. 非薬物治療 2. 心臓再同期療法 [p. 46] 参照）。

5.2.2

緊急一時ペーシング

血行動態の悪化や一過性の脳虚血症状を生じる徐脈があり、アトロピンに無反応な患者では原因疾患が何であれ緊急一時ペーシングを行う（表 62）。とくに、急性心筋梗塞や劇症型心筋炎においては、心静止、完全房室ブロック、洞性徐脈が認められやすい。個々の患者に応じた適応は、不整脈の非薬物治療ガイドライン（2011 年改訂版）⁵⁵⁵⁾、ST 上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン（2013 年改訂版）⁷¹⁵⁾、急性および慢性心筋炎の治療、診断に関するガイドライン（2009 年改訂版）⁷⁰⁶⁾ に準拠する。

表 62 急性心不全に対するペーシング（心臓再同期療法および他のペーシング）による管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
血行動態の悪化や一過性の脳虚血症状を生じる徐脈があり、アトロピンに無反応な場合の、すみやかな緊急一時ペーシング	I	C	C1	VI
急性心不全の超急性期における心臓再同期療法	IIb	C	C2	VI

5.3

急性血液浄化治療

急性非代償性うっ血性心不全では、肺うっ血や過剰な体液の貯留に伴いうっ血肝や浮腫が生じる。急性期の治療ではこれら体液過剰をすみやかに解消する必要があるが、腎機能が低下し、利尿が得られない患者では、急性血液浄化療法が適応となる（表 63）。

その目的としては、

- 1) 肺水腫の治療
- 2) アシドーシスの改善
- 3) 電解質異常の補正
- 4) 輸液スペースの確保
- 5) 体液性の介在物質 (humoral mediator) の除去などがあげられる。

1978 年に初めて心不全に対する限外濾過療法が報告されて以来⁷⁶⁵⁾、いくつかの臨床試験により容量負荷軽減や症状改善効果が報告されてきた。

2007 年に報告された UNLOAD 試験は、HFREF を基礎疾患とする非代償性心不全で容量負荷を認める患者を限外濾過療法群と利尿薬静注療法群に割り付けて行われたが、限外濾過療法にてより安全かつ有意に体重減少と除水がなされた。また、症状改善度、腎保護効果は利尿薬静注療法と有意差を認めなかったものの、90 日後の再入院率や予定外の来院率を減少させ、限外濾過療法の安全性と有用性が示された⁷⁶⁶⁾。

しかしながら 2012 年に報告された CARRESS-HF 試験では、体重減少については両群で有意差は認められず、限外濾過療法群のほうが薬物療法群よりもクレアチニン値上昇が大きく、さらに重篤な有害事象を発現した患者の割合は、限外濾過群のほうが薬物療法群よりも高いという結果になった⁷⁶⁷⁾。

表 63 急性心不全における血液浄化療法の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
血液濾過				
体外限外濾過法 (ECUM)	IIb	B	C2	II
持続的静脈静脈血液濾過 (CVVH)、ただし、容量負荷があり血行動態が安定している患者	IIb	B	C2	II
血液透析				
血液透析	IIb	B	C2	II
腹膜透析	IIb	B	C2	II
血液透析濾過				
持続的血液濾過透析 (CHDF)	IIb	B	C2	II

したがって現時点では、限外濾過療法については、いかなる薬物治療によっても除水が困難もしくは不可能な症例で、急性冠症候群、低血圧、昇圧薬投与中、貧血、抗凝固療法禁忌、重症感染症など、本治療の禁忌がない症例にのみ適応が考えられる。

急性非代償性心不全での使用は、血行動態への影響が少ない持続的静脈静脈血液濾過 (continuous veno-venous hemofiltration; CVVH) や持続的血液濾過透析 (continuous hemodiafiltration; CHDF) が広く用いられている。とくに CHDF は血行動態に与える影響が少なく重症心不全に使用される機会が多く、また肝性昏睡物質の持続的除去に有効であり、肝補助療法としても用いられている。さらにサイトカインの除去が可能であり、臓器傷害の発症予防や治療に有効であるとする見解もある。水分のみを除去したい場合は簡便で濾過液を用いない体外限外濾過法 (extracorporeal ultrafiltration method; ECUM) を用いる。

5.4

急性心不全時の手術適応と方法 (心タンポナーデ、急性弁膜症)

5.4.1

心タンポナーデ

心タンポナーデとは心膜液貯留により心嚢内圧が上昇し、拡張期の静脈還流が障害されて心室充満に支障をきたす病態である。心拍出量低下と静脈うっ血が生じ、急性経

過でしばしばショックに陥る。心嚢内には通常 50 mL 未満の心膜液が存在する。比較的少量の出血 (100 mL 程度) でも急激に貯留すると心タンポナーデを発症する。低圧である右心系は、初期から心膜液貯留による圧迫の影響を受けやすく、右室充満圧異常がもっとも早期に現れる。特徴的徴候としてベックの 3 徴 (Beck's triad; 頸静脈怒張、低血圧、心音減弱)、奇脈、クスマウル徴候 (Kussmaul sign) がある。臨床症状のみから診断を下すことは困難な例があり、疑われる場合は心膜液貯溜の確認に心エコー検査を行う^{768, 769)}。心膜液の貯留、右室と右房の虚脱が拡張早期に認められる。右室の拡張期虚脱所見は治療のタイミングを決定するうえで重要である^{754, 756)}。また、静脈圧上昇を反映した下大静脈の拡大と呼吸性変動の消失、心室中隔の異常運動、ドブラ所見ではクスマウル徴候を反映して左右心室流入血流速度の呼吸性変動が顕著となり、吸気時に拡張早期右室流入速度が増大し、左室流入速度は 15% 相当減少する⁷⁷⁰⁾。

急性ないし亜急性に発症し、迅速な対応が要求される心タンポナーデの原因は、外傷、解離性大動脈瘤、急性心筋梗塞 (ドレスラー症候群 [Dressler's syndrome] を含む)、心臓手術後の出血、診断治療手技の合併症 (冠動脈穿孔や心筋の穿孔) などがある。

緊急時にはベッドサイドにて心エコーガイド下に穿刺、ドレナージを行う。緊急時の強心薬投与は無効であり、出血性心タンポナーデで循環血液量が減少している状態であれば、ドレナージは一時的な血行動態の維持に有用である。人工呼吸は胸腔内圧が陽圧となり、心室充満が困難となることから急激な血圧低下を引き起こすことがある⁷⁷¹⁾。心膜穿刺は、通常、半座位にて施行する。ただし、半座位が困難な場合、以下の条件が確認できれば臥位で行うことも可能である。心窩部剣状突起下からのアプローチで、心エコーにて他臓器を損傷することなく、心膜液が確認でき (10 mm 以上が望ましい)、心周期での変動が少ない部位を探す。穿刺部位、深さ、方向を確認し、試験穿刺を行う。持続的に吸引する場合にはカテーテルを留置する。手技中および吸引中は心室不整脈の出現に注意する。心膜穿刺は冠動脈、心臓、肺、肝臓などの損傷を起こすことがあるので、注意を要する。心膜穿刺が不成功の患者や出血性心タンポナーデで再度心膜液貯留がみられる患者では、外科的に剣状突起下から、または開胸による心膜切開術を行う。大動脈解離、心筋梗塞後心破裂、外傷、心臓手術直後の心タンポナーデは緊急手術の適応である。

5.4.2

急性弁膜症

急性弁膜症はいずれの心臓弁でも発症しうる。ただし、左心系心臓弁膜症の発症率が高く、また緊急的な処置を必要とする。

a. 急性大動脈弁逆流症⁷⁷²⁾

急性発症の大動脈弁逆流症 (aortic valve regurgitation; AR) は、迅速な外科的処置を行わないと心原性ショックのおそれの強い緊急度の高い病態である。原因として大動脈解離や感染性心内膜炎、外傷、医原性による大動脈弁の障害がある。急性ARは、その原因疾患からみても内科的に心不全のコントロールが困難な状況下で発症しており、外科治療の適応について早急に検討する。とくに、高血圧を有する患者の大動脈解離、大動脈弁狭窄を有する患者の感染性心内膜炎や大動脈弁バルーン拡張術後の急性ARでは、急激にショック状態となる⁷⁷³⁾。また、左室拡張末期圧が上昇することで、左室壁が圧迫され冠動脈血流の低下をきたし、また逆流血液による容量負荷により、左室の急激な拡大と壁の伸展による菲薄化は心拍出量を低下させ、頻脈による心筋酸素需要の上昇とあいまって、著明な心筋虚血を惹起する。心エコー法は確定診断と重症度評価に必須であり、原因検索および肺高血圧の程度を推測できる。大動脈基部の解離による急性ARはとくに緊急外科的介入が必要であり、疑わしい患者では経食道心エコーが必要となる^{773, 774)}。血管拡張薬や強心薬は駆出血流を増加させ、左室拡張末期圧を減少させる。外科手術の準備が整うまでの間の血行動態維持に役立つ。IABPは禁忌である。感染性心内膜炎による急性ARで、低血圧や肺うっ血、それに低拍出量状態に陥っている患者では、外科的治療のタイミングを遅らせないように留意する。

b. 急性僧帽弁閉鎖不全症⁷⁷²⁾

急性発症の僧帽弁閉鎖不全症 (僧帽弁逆流症, mitral valve regurgitation; MR) では、急速な左室および左房への容量負荷が発生し、肺水腫や心原性ショックを呈する。血管拡張薬、カテコラミン薬の投与によって血行動態の改善が得られない患者では緊急手術の適応となる。IABPは手術を前提とした循環動態の維持に用いられる。原因は感染性心内膜炎、急性心筋梗塞、その他に特発性の腱索断裂や乳頭筋断裂による。心エコー検査は診断および重症度評価に有用である。カラードブラは逆流血流の方向により過小評価される可能性がある。経胸壁エコーにて左室が過収縮状態にあるにもかかわらず、急性心不全に陥っている患者は急性MRの可能性がある。経食道エコーはカラードブラをより正確に描出する。僧帽弁形態や重症度評価によ

り威力を発揮し、また外科的修復術に必要な僧帽弁の解剖学的データを得ることもできる。

急性発症の重症MR、とくに器質的・構造的MRに対する内科治療に反応しない患者では、すみやかに外科的治療に移行する。IABPは手術の準備が整うまでの間、患者の血行動態を安定させる。急性虚血ないし急性心筋梗塞に伴う機能性MRでは、血行再建によってはじめて逆流改善が期待できる。SHOCK研究では、急性冠動脈閉塞に伴う急性MRの重症度は短期予後および長期予後と負の相関を示し、早急な血行再建によるMR改善が重要とされた⁷⁷⁵⁾。心筋症による急性MRは適切な心不全治療により改善する可能性がある。

5.5

急性心筋梗塞の機械的不全の治療

急性心筋梗塞における機械的合併症は、急性期の脆弱な心筋組織の破綻により生じ、部位により左室自由壁破裂、心室中隔穿孔、僧帽弁乳頭筋不全がある。いずれも心原性ショックに陥る緊急度の高い病態で緊急手術の適応となる^{776, 777)}。

5.5.1

左室自由壁破裂

急性心筋梗塞患者の4～24%に発症し、治療成績はきわめて不良で、とくに初期死亡の20%に及ぶ⁷⁷⁸⁾。多くは発症1～7日までにみられる。発症には、徐々に血性心膜液が貯留して心タンポナーデ状態となるoozing (slow-rupture)型と急激に破裂するblow-out型がある。前者の場合にはショックに陥る前に診断が可能で、心膜ドレナージ後に手術を行う。しかし後者では、瞬時に無脈性電気活動 (pulseless electrical activity; PEA) となり致命的である。破裂後迅速に診断、PCPSを開始して全身循環を確保したうえで、ただちに外科的手術に移行する。

予後は迅速な診断と治療開始タイミングに依存する。自由壁破裂が疑われたらただちにベッドサイド心エコー検査を行い、心膜液貯留が認められれば心膜穿刺を行う。心膜液が血性であれば緊急手術が必要である。手術準備が整うまでの間、血行動態を安定させる目的で補液 (輸血)、強心薬、昇圧薬、心膜ドレナージによる心タンポナーデの解除を行い、IABPやPCPSを開始する。外科手技がすぐに可能であれば可及的すみやかに開胸し、小さな切開孔から心嚢血液を排除し、出血をコントロールしながら体外循環の準備を進める。全身循環の維持が得られたら体外循環に移行する。体外循環へ移行後は、破裂部位を特定し、梗

塞巢を中心に切開する。心肺停止下に行う方法と心拍動下で行う方法がある。前者では無血静止視野が得られるが梗塞部位の特定が困難である。梗塞巣へ力がかかる吻合を行うとカッティングが発生し、出血が管理できなくなる。そのため健常部に糸をかけ、梗塞巣を広くパッチで覆う。心尖部に限局した梗塞に基づく破裂では、切断術による修復が可能な場合がある。また、破裂に至っていかなくとも、仮性心室瘤は破裂の危険が高いため緊急手術の適応である。手術成績はblow-out型は不良であるが、外科的治療を適切・円滑に行えば長期生存も可能である。

5.5.2

心室中隔穿孔

心室中隔穿孔の発症頻度は自由壁破裂の約半数と報告されている。急性心筋梗塞発症後3～5日で発症することが多い。1枝梗塞で梗塞領域が広範囲（とくに左前下行枝の灌流領域が大きい患者）で、中隔への側副血行路の乏しい例では発生頻度が高い。多枝梗塞でも発生するが、初回梗塞で頻度が高い。前壁心筋梗塞では心尖部中隔に、下壁心筋梗塞では基部中隔に発生することが多い。中隔穿孔は正常心筋と壊死心筋の境界に起こることが多く、穿孔部の大きさが左-右シャント血流量を決定する。またその因子が生存率を支配する。中隔穿孔患者は通常、急激に血行動態が破綻し、低血圧、両心不全症状（ときに右心不全が主体）、それにあらたに発生した汎収縮期心雑音が認められるのが特徴である。確定診断は心エコー検査におけるシャント血流の存在や、右心カテーテルでの肺動脈での酸素飽和度ステップアップによりなされる。

外科的治療のタイミングは個々の患者に応じて検討が必要である。心原性ショックをきたしている患者では緊急手術が必要である。手術までは、血管拡張薬による後負荷軽減、左室圧減少、シャント血流量の減少、強心薬による心拍出量の増加、利尿薬、IABPにより血行動態の安定化を図る。心不全症状をきたしていない患者では慢性期（発症後数週間）まで待ち、待機的に手術を行う。2～3週以上経過すると穿孔部周辺部の線維化が進み、強い心筋組織となるため手術は比較的安全に行える。しかし、自然予後からみると発症後2～3週まで血行動態が安定している患者は少ない。待機期間中に予測不能な急激な血行動態の破綻をきたすこともまれではない。IABP補助下においても、心拍出量の低下、肺高血圧の進行、過剰な体液貯留、腎機能低下などの徴候があればすみやかに手術を行う。

手術成績は近年格段に向上し、GUSTO-I研究では外科的治療群の30日後および1年後の生存率は内科的治療群に比べきわめて良好である（30日生存率：外科治療群

53%、内科的治療群6%、1年生存率：外科的治療群47%、内科的治療群3%）。高齢患者や手術待機期間が長い患者では成績が悪い⁷⁷⁹⁾。外科手術時に冠動脈血行再建術を併せて行うことで長期生存率は向上する。

手術において、梗塞巣は脆弱であるため力がかかると裂けやすい。したがって、可能なかぎり健常部に糸をかけて梗塞巣を広くパッチで覆う。急性期手術では多少のシャントが残存しても救命を優先する。手術法としては、パッチを用いて心室中隔を形成するDaggett法と、左室内に心膜を用いてあらたな腔を作成して右室との交通を断つDavid法とがある。米田-David法では、左室内腔の比較的健常と思われる心筋に牛心膜を袋状に縫着し、右室との交通を断ち、かつ左室縫合部にかかる左室圧を軽減でき、良好な成績が報告されている。術後に高度の左-右シャント（肺体血流比2以上）と不安定な血行動態が認められれば再手術を考慮する。

5.5.3

僧帽弁乳頭筋不全⁷⁸⁰⁾（表64）

急性心筋梗塞における急性MRは、主に乳頭筋断裂ないしは腱索断裂が原因である。急性心筋梗塞後のMRの発症頻度は14%程度であり、ほとんどが軽度から中等度である。重度MRは3%の患者に認められ、死亡率が高い。SHOCK研究では、急性心筋梗塞による心原性ショック患者の39%が中等度以上のMRをきたし、軽度MRかMRを認めない患者に比べ1年後死亡率は有意に高かった⁷⁷⁵⁾。重度MRがあっても乳頭筋や腱索の断裂を伴わない患者では血行動態は安定している例がある。これらの患者では冠動脈再建術により虚血が改善されればMRも改善する可能性がある。一方、乳頭筋や腱索の断裂は致命的な急性心筋梗塞合併症であり、急性期死亡の5%に及ぶ。急性心筋梗塞2～7日後に発生することが多い。冠動脈灌流領域の違いにより、後内側乳頭筋の断裂は前外側乳頭筋に比して6～12倍多い。比較的梗塞領域が小さく側副血行路の発達していない患者にも認められ、50%の患者は1枝梗塞で初回梗塞例に多い。迅速な診断と内科的治療の開始およびすみやかな緊急手術が予後を左右する。内科的治療は積極的な血管拡張薬や利尿薬投与による後負荷軽減、またIABPが有効である。後負荷減少により逆流量が減少し、前方駆出の増大が期待される。内科的治療にて血行動態の安定を試みながら準備が整いしだい、外科的治療に移行する。手術死亡率は20～25%と報告されているが、保存的治療での救命は困難である。乳頭筋壊死がみられない場合にのみ僧帽弁形成や修復術を検討する⁷⁸¹⁾。外科的治療時に冠動脈再建術も行うことで長期予後も改善する。

表 64 急性心筋梗塞の急性 MR に対する侵襲的治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
早急なIABPの挿入による外科的修復	I	B	C1	IVa
CABGの追加	I	B	C1	IVa

5.6

急性心不全のリハビリテーション

5.6.1

急性心不全におけるリハビリテーションの意義

急性心不全における心臓リハビリテーションの目的は、

- 1) 早期離床による過剰な安静の弊害（身体的・精神的デコンディショニング、褥瘡、肺塞栓症など）の防止
- 2) 迅速かつ安全な退院と社会復帰プランの立案・共有と、実現
- 3) 運動耐容能の向上によるQOLの改善
- 4) 患者教育と疾病管理による心不全再発や再入院の防止

である。心不全患者では、長期安静臥床による身体的・精神的デコンディショニングや廃用症候群、さらには低栄養や炎症性サイトカイン上昇による骨格筋萎縮（心臓性悪液質 [cardiac cachexia]）をきたしやすいことから、急性心不全早期から理学療法・運動療法と教育・カウンセリングからなる心臓リハビリテーションを導入することが重要である。心不全安定後には、包括的心臓リハビリテーションプログラムを開始し、退院後に外来心臓リハビリテーションに移行して疾病管理を継続することが望ましい¹⁹¹⁾。

急性心不全に対する入院中のみの心臓リハビリテーションの長期予後改善効果は証明されていない。しかし退院後の包括的外来心臓リハビリテーションプログラムでは心不全患者の再入院防止効果が示されていることから、入院中の心臓リハビリテーションでは、単に早期離床・早期退院を目指すだけでなく、退院後の外来心臓リハビリテーションへの参加・継続の動機づけを図る。

また、ICUに入院した急性心不全患者は、突然の発症と緊急入院、侵襲的な救命処置、死への恐怖と将来への不安、家族と隔離された不慣れな環境などのため、不安が強く精神的に不安定な状況にある。さらに、侵襲的処置や安静保持による身体的苦痛、清拭や排泄介助への羞恥心や精神的苦痛も有している。したがって急性心不全急性期に

おける精神的サポートは、患者の精神的苦痛を軽減し、入院中のQOLを高めるうえで重要である。医療スタッフが早期発見に努め、心理カウンセリングを行うとともに、必要に応じて薬物治療や認知行動療法を考慮する¹⁹¹⁾。

5.6.2

ICUにおける重症心不全患者に対する早期心臓リハビリテーション（表65）

急性心不全または重症心不全で血行動態が不安定な場合や肺うっ血や発熱などのために安静時にも呼吸困難などの症状がある場合には、運動療法は推奨されない。しかし近年、人工呼吸器・IABP・CHDF管理や心血管作動薬の持続静注管理中の重症心不全患者であっても、血行動態が安定し安静時の症状がなければ、低強度の理学療法・運動療法による早期心臓リハビリテーションを安全に実施できることが報告されている⁷⁸²⁾。心電図やバイタルサインの監視下において、ベッド上またはベッドサイドで、たとえばゴムチューブやボールを用いてリズムカルな低強度レジスタンストレーニングを行う。自力座位が可能になれば、座位時間を徐々に延長し、立位訓練を行う。ベッドサイドに降りられるようになったら、ベッドサイドでのつま先立ち運動などを行う。

表 65 急性心不全のリハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
すべての患者に対する再発予防・自己管理についての教育プログラム	I	C	C1	VI
静注強心薬投与中で血行動態の安定した心不全患者に対する厳重な監視下での低強度レジスタンストレーニングなどのリハビリテーション	IIb	C	C1	V
すべての患者に対する心不全安定後の包括的心臓リハビリテーションプログラム	IIa	C	C1	VI

XI. 手術療法

1.

手術・TAVI

心不全に対する手術療法とは、不全心の原因となる冠疾患、弁膜症、心筋症に対する外科治療となる。冠疾患、弁膜症に対する外科治療に関しては、おのおのIX. 併存症の病態と治療4. 冠動脈疾患 (p. 59), 5. 弁膜症 (p. 61) に詳述されており、そちらを参照されたい。また心筋症に対する外科治療の中心は、2. 補助循環 (p. 97), 3. 心臓移植 (p. 102) に詳述されており、そちらを参照されたい。したがって、ここでは心筋症に対する左室形成術について記載する。

1.1

左室形成術

左室形成術は1980年代に左室瘤に対する手術として始まり、左室瘤を切除すれば、心収縮期に瘤の拡張のために失われていた心拍出量が有効な心拍出となることにより、心機能、症状の改善が示された。一方、心筋梗塞に対する再灌流療法がすみやかに行われるようになるに従い、貫壁性梗塞に起因する左室瘤症例は減少し、再灌流療法後の広範囲な心内膜下梗塞による壁運動消失 (akinesis) を伴った虚血性心筋症症例が増加した。Dorらは、これら akinesis を伴った虚血性心筋症に対しても左室形成術が長期予後を改善することを示し⁷⁸³⁾、以来さまざまな術式の工夫がなされてきた。この左室形成術の単独冠動脈バイパス術 (CABG) に対する付加効果を調べたランダム化比較試験である STICH 試験の結果が2009年に発表された⁷⁸⁴⁾。これによると LVEF 35% 以下の虚血性心筋症に対し、CABG に左室形成術を付加しても、運動耐容能、症状、生命予後すべてに関して有意な付加効果はないという予想外の結果が示された。この結果に対して多くの反論が発表されているが、外科的に左室を縮小させることがリモデリングを起している心筋に対する壁張力をいかに減少させ、リモデリングを戻しうるかはいまだ不明な点が多い。

わが国からのエビデンスとして、僧帽弁形成を必要とする虚血性心筋症では左室収縮末期容量係数が $105 \sim 150 \text{ mL/m}^2$ の症例において左室形成術の追加による効果が認められるという報告もあるが⁷⁸⁵⁾、わが国の左室形成術をまとめた J-STICH レジストリーにおいては重症僧帽弁閉鎖不全症 (MR) を伴った左室形成術の1年生存率は60%であり⁷⁸⁶⁾、心筋バイアビリティを考慮して手術適応を決める必要がある。一方で、非虚血性心筋症に対するバチスタ手術に代表される左室形成術の有効性は明らかではなく、2005年以降AHAの慢性心不全ガイドライン⁴⁾では本術式は推奨レベルクラスIIIとされており、わが国における施術も限定されている。

1.2

TAVI

現時点における経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI) または経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) の適応疾患は高度大動脈弁狭窄 (AS) で、その手術適応や手術時期については大動脈弁置換術に準じており (表66)、詳細については最近の各ガイドラインを参照されたい^{560, 561, 787)}。

一般に心不全を合併した患者は高リスク症例である可能性が高く、手術リスクを包括的に評価したうえで、各種治療法のリスク・ベネフィットを十分に検討し、最適な治療法を選択する。手術やカテーテルインターベンションによる治療を検討する必要がある弁膜疾患症例では、いわゆる“ハートチーム”による治療方針の決定が重要である^{788, 789)}。ハートチームは、弁膜疾患診療のスペシャリストで構成されるべきで、そのなかには循環器内科医、心臓外科医、構造的心疾患 (structural heart disease; SHD) インターベンション医、画像診断医、麻酔科医、老年科医、集中治療医などの多職種のスタッフが含まれる。治療リスクの評価については、手術関連のリスク評価には European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) や米国胸部外科学会 (Society of Thoracic Surgeons; STS) スコアが有用であるが^{790, 791)}、スコアに含まれない臓器合併症、放射線治療歴やporcelain aortaなどの手術を困難に

する因子、脆弱性 (frailty) などを考慮し、総合的に判断することが必要である^{560, 788, 792-795)}。

TAVIは、ハートチームにより手術不適と判断され、術後の生命予後が1年より長く期待される重症AS患者において推奨される⁷⁹⁶⁻⁷⁹⁹⁾。また、手術が適応可能であっても、個々のリスクや解剖学的条件から、‘ハートチーム’によってTAVIのほうが好ましいと判断された高リスク症例でもTAVIを検討すべきである⁷⁹⁸⁻⁸⁰¹⁾。一方で、治療により症状やQOLの改善が期待できない患者は適応から外れる^{788, 796-799)}。

TAVIの適応に関しては、上述の患者選択以外に解剖学的条件も重要である。弁輪部を含む大動脈基部解剖の描出に長ける心電図同期マルチスライスCTや心エコー法、冠動脈造影検査など、詳細な術前画像診断を行ったうえで、使用するデバイスや弁のサイズ、アプローチを総合的に判断する。一般にTAVIに適さない解剖学的要件として、TAVIデバイスで対応不能な大動脈弁輪径、左室内血栓、活動性の心内膜炎、冠動脈口閉塞のリスクが高い状態（不均一な分布の弁石灰化病変、冠動脈入口部低位や小さなバルサルバ洞など）、上行および弓部大動脈の可動性を伴うプラークなどがあげられる^{561, 787)}。解剖学的適応に関し

ては、TAVIデバイスの進化により大きく変化することが予想され、今後の動向に注意が必要である。

実際の患者選択や手技、周術期の管理に至るまで、ハートチーム全体で取り組むことが重要で、国内では経カテテル的大動脈弁置換術関連学会協議会が定める実施施設基準には、手術実績、設備機器、人員、施設の資格要件、レジストリー登録が定められており、人員の要件のなかにハートチームの形成が含まれている。これらをすべて満たした施設でのみTAVIの実施が可能となっている^{561, 802)}。

左室機能低下の高度AS症例では、low-flow, low-gradientの病態（弁口面積 $<1\text{ cm}^2$, LVEF $<40\%$, 平均圧較差 $<40\text{ mmHg}$ ）に注意が必要で、その鑑別にはドプタミン負荷エコーが有用である^{803, 804)}。後負荷増大が原因と限定できない左室機能低下例では、左室機能および症状の完全な改善は期待できないが、生命予後は改善する⁸⁰⁵⁾。低心機能症例に対するTAVIの成績に関しては、良好な術後早期成績を示す報告がある一方で^{806, 807)}、低心機能自体が術後の予後不良因子であるとする報告もあり^{808, 809)}、その有効性に関しては一定の見解が得られていないのが現状である。心機能低下例へのTAVIの適応については慎重な姿勢でのぞむ必要がある。

表 66 大動脈弁狭窄症に対する TAVI の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
多職種のメンバーより構成されるハートチームにより行われる TAVI	I	C	C1	VI
心臓血管外科を併設している施設でのみ実施される TAVI	I	C	C1	VI
開心術不能かつ術後の予後が12ヵ月以上期待できる大動脈弁狭窄症患者に対する TAVI	I	A	A	II
大動脈弁置換術の適応はあるが手術高リスクの患者における代替治療としての TAVI	IIa	A	B	II
大動脈弁狭窄症の治療により術後のQOLや予後の改善が期待できない患者に対する TAVI	III	A	D	II
LVEFの低下した大動脈弁狭窄症に対する TAVI	III	C	C2	IVa

2. 補助循環

2.1 重症心不全の分類

機械的補助の適応を検討するうえで、重症度の高い心不全をより細かく分類する必要があるが、INTERMACS分類⁸¹⁰⁾またはJ-MACS分類⁸¹¹⁾を用いることが多い(表67)。また、致死性心室不整脈により植込み型除細動器(ICD)の適正作動を頻回に繰り返す場合、修飾因子としてmodifier Aと呼び、profile 4Aのように記述する。

2.2 急性心不全に対する経皮的補助循環

2.2.1 大動脈内バルーンポンプ (IABP)

IABPの循環補助の機序は、大腿動脈から下行大動脈に留置したバルーンのカンターパルセーションによる後負荷

表 67 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイスの選択

P*	INTERMACS	状態	デバイス選択
	J-MACS		
1	Critical cardiogenic shock "Crash and burn"	静注強心薬の増量や機械的補助循環を行っても血行動態の破綻と末梢循環不全をきたしている状態	IABP, PCPS, 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル, 体外循環用遠心ポンプ, 体外設置型 VAD
	重度の心原性ショック		
2	Progressive decline despite inotropic support "Sliding on inotropes"	静注強心薬の投与によっても腎機能や栄養状態、うっ血徴候が増悪しつつあり、強心薬の増量を余儀なくされる状態	IABP, PCPS, 体外循環用遠心ポンプ, 体外設置型 VAD, 植込型 LVAD
	進行性の衰弱		
3	Stable but inotrope-dependent "Dependent stability"	比較的低用量の静注強心薬によって血行動態は維持されているものの、血圧低下、心不全症状の増悪、腎機能の増悪の懸念があり、静注強心薬を中止できない状態	植込型 LVAD
	安定した強心薬依存		
4	Resting symptoms "Frequent flyer"	一時的に静注強心薬から離脱可能であり退院できるものの、心不全の増悪によって容易に再入院を繰り返す状態	植込型 LVAD を検討（とくに modifier A** の場合）
	安静時症状		
5	Exertion intolerant "House-bound"	身の回りのことは自ら可能であるものの日常生活制限が高度で外出困難な状態	modifier A** の場合は植込型 LVAD を検討
	運動不耐容		
6	Exertion limited "Walking wounded"	外出可能であるが、ごく軽い労作以上は困難で 100 m 程度の歩行で症状が生じる状態	modifier A** の場合は植込型 LVAD を検討
	軽労作可能状態		
7	Advanced NYHA III "Placeholder"	100 m 程度の歩行は倦怠感なく可能であり、また最近 6 カ月以内に心不全入院がない状態	modifier A** の場合は植込型 LVAD を検討
	安定状態		

*プロフィール

**致死性心室不整脈により ICD の適正作動を頻回に繰り返すこと。
(Stevenson LW, et al. 2009⁸¹⁰, 日本胸外科学会⁸¹¹) より作表)

軽減と冠動脈血流増加である。わが国では 1～2 週間の補助が通常限界であるが、海外では鎖骨下動脈から挿入可能なタイプがあり⁸¹²、より長期間の留置に耐えうる。

元来 IABP の適応となるのは、急性心筋梗塞における再

灌流療法前後の補助または急性心筋梗塞の機械的合併症（心室中隔穿孔や急性僧帽弁逆流）に対する外科的修復前であるが、表 67^{810, 811} の重症度分類における profile 1 または 2 に属する重症心不全全般に対しても IABP は適応と考えられてきている。ランダム化試験において、IABP の使用は急性心筋梗塞による心原性ショックの予後を改善しておらず（IABP-SHOCK II 試験）^{714, 813}、ルーチンでの使用は推奨されないものの、一般に内科治療に反応しない重症心不全の場合、使用が考慮される。とくに前述の機序を考えると、僧帽弁逆流を伴う例や虚血性心疾患においてより効果が期待できる。一方で、不整脈や高度の頻脈を伴う時には、その補助効果は減弱する。また、圧補助手段であり、著しい血圧低下を伴う場合や心肺停止時には無効である。

禁忌として、中等度以上の大動脈弁逆流や大動脈解離を有する患者などがある。合併症として、とくにバルーン挿入側の下肢虚血に注意する。

2.2.2

経皮的心肺補助装置（PCPS）

重症度分類（表 67）^{810, 811} の profile 1 または 2 に対して、IABP とともに PCPS が考慮される。とくに profile 1 において IABP のみでは循環補助が不十分で PCPS を必要とすることが多い。PCPS は経皮的簡易人工心肺システムであり、経皮的挿入可能なカニューレと遠心ポンプおよび体外膜型人工肺（膜型人工肺による酸素化）（extracorporeal membrane oxygenation; ECMO）からなり、海外では veno-arterial ECMO（VA-ECMO）という呼称が一般的である。比較的簡便に使用可能で呼吸補助効果もあり、通常 1～2 週間の短期間の流量補助を目的に使用する。通常は大腿動静脈に送・脱血管を挿入するが、特殊な例では脱血部位として内頸静脈や、送血部位として腋窩動脈・鎖骨下動脈も考慮しうる。17 Fr の送血管、21 Fr の脱血管を使用した場合の流量は平均で 2～3 L/分であるが、流量は送血管・脱血管のサイズや位置に規定される。

PCPS に関するエビデンスは限られている。心原性ショックにおける PCPS と IABP を比較したメタ解析では、PCPS は安全に使用可能で血行動態を改善したものの、30 日間の生存率に有意差はなく、出血に関する合併症が多かった⁸¹⁴。PCPS 装着後の生存率は心肺停止患者に対しては 14～40%⁸¹⁵、心原性ショックに対しては 25～60%⁸¹⁶⁻⁸¹⁸ という報告がある。PCPS 使用後の生存率の予測には、Survival After Veno-arterial ECMO（SAVE）score が参考になる⁸¹⁹。

PCPS はあくまで短期的な補助デバイスであり、心不全および多臓器不全が改善するまで、または多臓器障害を安定させたのちに心臓移植登録やより長期的なデバイス（補

助人工心臓〔ventricular assist device; VAD〕など)へのブリッジングにおける一時的な流量サポートとして用いられる。左室脱血でないため、肺うっ血の強い症例では全身状態の改善が見込みがたいことがある。

2.2.3

循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (Impella®)

循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (Impella®) は左心補助用の2.5, 5.0, CP, 右心補助用のRPなどが市販されているが、現在わが国で経皮的VADとして承認されているのは2.5と5.0であり、それぞれ数字は最大補助流量(L/分)を表す。いずれも大腿動脈(海外では鎖骨下動脈からも挿入可能)から逆行性に上行大動脈に至り、大動脈弁を通過させて左室内に先端を留置する。小型の軸流ポンプを内蔵しており、左室内から脱血し上行大動脈へ送血することで左心バイパスを確立するため、肺うっ血の改善が期待できる。2.5は大腿動脈からシースによる挿入が可能であるが、5.0はカットダウンが必要である。米国では高リスク冠動脈形成術施行時にも使用可能であるが、わが国においては心原性ショックに使用が限定されている。急性心筋梗塞による心原性ショックに対するImpella 2.5®またはCP®をIABPとランダム化比較した2つの試験(ISAR-SHOCK試験⁸²⁰⁾、IMPRESS in Severe Shock試験⁸²¹⁾では、いずれも生命予後改善効果についてImpella®の優越性を示すことができなかった。

2.3

開胸を要する機械的補助循環

2.3.1

体外循環用遠心ポンプ

PCPS装着後、肺うっ血が改善しない場合や出血などの合併症で継続困難と考えられる場合、心機能の回復が十分でなく、さらに補助循環を継続する場合、選択肢として体外循環用の遠心ポンプを使用したVA-ECMOもしくは左心バイパスがある。開胸下に、VA-ECMOであれば右房に脱血カニューレを装着、左心バイパスであれば左室心尖部に脱血カニューレを装着し、いずれも上行大動脈に送血を確立するものである。左心バイパスは、システム的には体外設置型VADと同様であり、とくに肺うっ血の改善に優れる。心原性ショックの症例では右心不全や肺疾患を合併することも多く、左心バイパスでは十分な脱血が困難なこともある。そのような症例では、VA-ECMOのほうが十分な流量確保が期待できることもある。もしくは、左心バイ

パスに加えて右房(ときに右室)脱血・肺動脈送血による右心バイパスを追加することも有効である。

いずれも元来、開心術中の体外循環を想定したものであり、現在VADとしては保険適用されていない。そのため、2週間以上の補助循環を必要とする場合には後述の認可されたVADにスイッチされることが多い。重症心不全におけるこの体外循環用遠心ポンプの使用成績やエビデンスは得られていない。

2.3.2

VADの種類と特徴

最近では経皮的に挿入が可能なpercutaneous VADもいくつか登場しており、その1つは上述した循環補助用心内留置型ポンプカテーテルであるが、開胸を要する(surgical) VADについてはポンプが体外に露出しているか、体内に植え込まれているかで、体外設置型と植込型に分類される。

わが国で現在使用可能な体外設置型VADは拍動流ポンプを、植込型VADは非拍動流(連続流)ポンプを採用している。VADによる外科的左室補助は、左室心尖部から脱血を行い、駆動ポンプによって上行(ときに下行)大動脈に送血を行う。このシステムを左心補助人工心臓(LVAD)とよぶ。体外設置型VADによる右室補助も可能で、右房または右室から脱血し、肺動脈に送血を行う。このシステムは右心補助装置(RVAD)とよばれる。植込型RVADシステムは今のところ保険償還されたものはない。

体外設置型VADと植込型LVADにはその特性上大きな違いがある。ポンプを体外に設置しているため、体外設置型VADはわが国においては院内使用限定であり、長期補助の場合は患者のQOLが著しく損なわれる。また、送脱血管刺入部の感染症、ポンプ内血栓による塞栓症、高いINRの維持による出血などの合併症が重篤になりやすく、ポンプ故障による交換も多い。一方で植込型LVADはQOLと合併症の点で優れるものの、現在わが国においては保険償還上は心臓移植適応患者に限定されている。

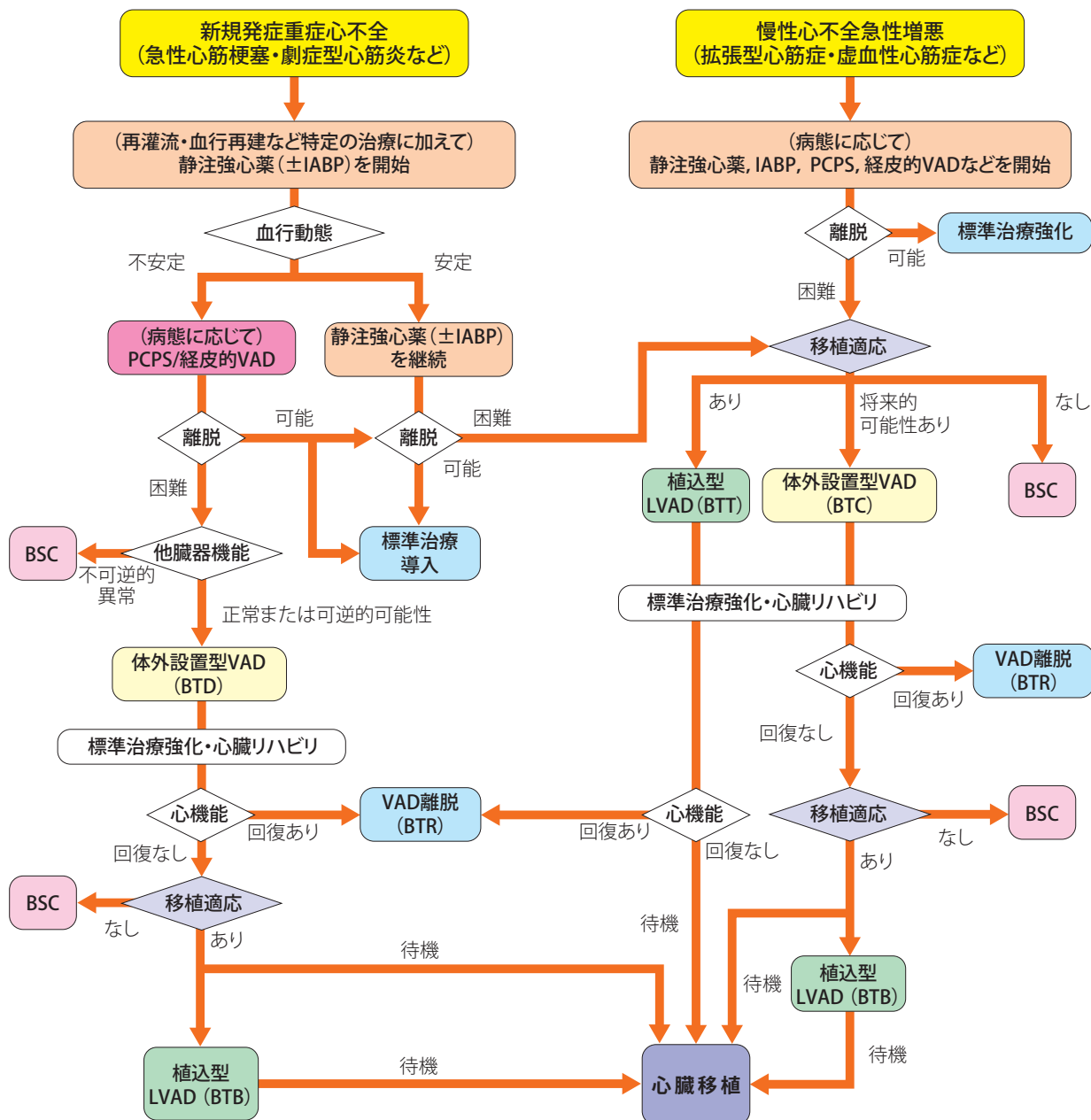
2.3.3

VADによる各種治療戦略

VAD治療のアルゴリズム(図13)とVADによる治療戦略⁸²²⁾(表68)をまとめた。急性心筋梗塞や劇症型心筋炎などによる急性発症の心原性ショックに対して、PCPSや循環補助用心内留置型ポンプカテーテル(図13では経皮的VADと記載)で治療が不十分であるとき、または離脱困難である場合、次の治療ステップを判断するまで血行動態を維持する目的で、体外設置型VADを用いる治療をbridge to decision (BTD)とよぶ。この場合、前述した体

外循環用遠心ポンプを用いた左心バイパスを施行することもある。一定期間のVAD補助や左心バイパス後、心機能が改善することでデバイスからの離脱が可能となることもあるが、そのような目的でVAD植込みを行うことをbridge to recovery (BTR) とよぶ。一定期間の循環補助と最適化された薬物治療によっても左心機能の改善が得られないものの、一方で移植登録が完了した場合に植込型LVADに付け替えることをbridge to bridge (BTB) とよぶ。慢性心

不全の急性増悪時に他臓器障害などを合併していて移植適応の決定が即座に行えない場合もLVAD治療を行うことがある。血行動態安定後、移植適応となれば登録するが、このように他臓器障害の改善を期待してLVAD治療を前倒しで行うことをbridge to candidacy (BTC) とよぶ。現在わが国における大部分のBTCは体外設置型VADを念頭に置いているが、profile 2における植込型LVAD治療事後検証システムはBTCの一種といえる。一方、欧米でのBTC



BSC: best supportive care

注) 主として収縮不全による重症心不全を想定しており、標準治療は本ガイドラインを参照して実施する。

図 13 重症心不全における VAD 治療のアルゴリズム

表 68 VAD を用いた治療戦略とその定義

略語	用語	定義
BTD	bridge to decision	主として急性発症の心原性ショック症例における次の治療ステップまでの橋渡しとして一時的にVADを使用する
BTR	bridge to recovery	VADによる循環補助により自己心機能の回復とそれに伴うVADからの離脱を目指す
BTB	bridge to bridge	体外設置型LVADから植込型LVADへ変更する
BTC	bridge to candidacy	移植適応取得のためにLVAD治療を行って臓器障害の改善を目指す
BTT	bridge to transplant	心臓移植を目指すものの内科治療では血行動態を維持することが困難であり、移植までの橋渡しとしてLVAD治療を行う
DT	destination therapy	心臓移植適応がない患者に対して恒久的なLVAD治療を心臓移植の代わりとして行う

はほとんど植込型LVADによるものである。適合するドナーが出現して心臓移植に至るまで安定した血行動態で待機するための橋渡し治療を bridge to transplant (BTT) とよぶ。わが国においては植込型LVADの適応は現在BTTに限定されている。悪性腫瘍の既往や高齢などが原因で移植適応基準に合致しない場合でも、恒久的な植込型LVAD治療を行うことがあり、destination therapy (DT) とよばれる。DTはとくに米国で積極的に行われており⁸²³⁾、最近わが国でも導入が検討されている⁸²⁴⁾。

2.3.4

体外設置型VADの適応と成績

体外設置型VADの適応は、profile 1でPCPSなどの補助循環でも血行動態が保てない場合のBTD、profile 2相当であるが移植適応判断を一時保留せざるをえない場合のBTCである。全身状態が不良のまま緊急手術になることも多く、とくに術後急性期には敗血症や多臓器不全による死亡率が高い。わが国の主要施設における体外設置型VAD術後の1年生存率はおおよそ50～80%と報告されている^{825～827)}。体外設置型VAD術後の生命予後予測因子に関しては、高齢、低栄養、臓器障害のほか、右心不全の合併やprofile 1などが報告されている^{827～830)}。

2.3.5

植込型LVADの適応と成績

わが国における植込型LVADの適応基準⁸³¹⁾を示す(表69)。現在わが国では心臓移植適応が65歳未満にしか認められていないため、BTT使用となる植込型LVADの適

表 69 植込型LVADのBTT (bridge to transplant) 適応基準

選択基準	病態	心臓移植適応基準に準じた末期重症心不全であり、原則NYHA心機能分類IV度、ガイドラインで推奨された標準治療を十分施行しているにもかかわらず進行性の症状を認めるステージD心不全
	年齢	65歳未満
	体表面積	デバイスごとに規定
	重症度	静注強心薬依存状態 (INTERMACS profile 2 または 3)、IABPまたは体外設置型LVAD依存状態、modifier A (とくにINTERMACS profile 4の場合)
	社会的適応	本人と介護者が長期在宅療養という治療の特性を理解し、かつ社会復帰も期待できる
除外基準	全身疾患	悪性腫瘍や膠原病など治療困難で予後不良な全身疾患
	呼吸器疾患	重度の呼吸不全、不可逆的な肺高血圧症
	臓器障害	不可逆的な肝腎機能障害、インスリン依存性重症糖尿病
	循環器疾患	治療困難な大動脈瘤、中等度以上で治療できない大動脈弁閉鎖不全症、生体弁に置換困難な大動脈機械弁、重度の末梢血管疾患
	妊娠	妊娠中または妊娠を予定
	その他	著明な肥満

応も65歳未満に限定される。また、ガイドラインで推奨される標準治療を十分施行しているにもかかわらず重度の心不全が存在することが前提になる。さらに、原則静注強心薬依存のprofile 2または3が適応とされる。一部例外はIABP依存状態と体外設置型LVAD依存状態であり、これはどちらも適応範囲である。より軽症のprofile 4についても植込型LVAD治療のほうが内科治療継続より生命予後に優れるという最近のデータもあり⁸³²⁾、今後の適応拡大も検討される。また、静注強心薬に依存しない症例のなかでも薬物治療抵抗性の心室不整脈発作に対してICDの適正作動を頻回に繰り返す場合には植込型LVAD治療が適用されることがある(modifier A⁸¹⁰⁾)。悪性腫瘍や膠原病などの根治不可能な全身疾患や不可逆的な臓器障害を併発している場合はLVAD治療を行っても生命予後の改善が期待できないとの理由で適応除外となることがある。また、基本的に長期の在宅治療となるという観点から、患者本人はもとより、介護者(家族または同居人)のデバイス操作への習熟やLVAD治療への理解と支援が必要となる。

わが国における植込型 LVAD 術後の生命予後は、J-MACS によると 1 年生存率 93.6%，2 年生存率 89.8% であり、体外設置型 LVAD よりも良好である⁸³³⁾。わが国の適応である BTT 同士で比較すると INTERMACS による米国の成績もほとんど同じであり、連続流 LVAD では 1 年生存率 87% である（ただし 31% の心臓移植施行例を含む）⁸²³⁾。合併症は体外設置型 VAD より少ないとはいえ、血栓塞栓症（脳血管障害やデバイス血栓症）やドライブライン感染症は依然として再入院の原因となっている⁸²³⁾。消化管動静脈奇形や消化管出血、晩発性右心不全、大動脈弁逆流など、拍動流ではあまり認識されていなかった連続流 LVAD により多いと思われる合併症も生じている。植込型 LVAD 術後の生命予後に対する危険因子としては、高齢、女性、肥満、profile 1、栄養障害や臓器障害、術前の右心不全、開心術の既往などがあげられる⁸²³⁾。

2.3.6

LVAD の推奨とエビデンス（表 70）

体外設置型 LVAD の比較試験はない。BTT 目的での植込型 LVAD 治療はランダム化試験による検証はないものの推奨されている。DT 目的では内科治療と拍動流植込型 LVAD のランダム化比較試験（REMATCH）により LVAD 治療の生命予後改善効果が示された⁸³⁴⁾。さらに拍動流植込型 LVAD と連続流植込型 LVAD のランダム化比較試験の結果⁸³⁵⁾を合わせると連続流植込型 LVAD がもっとも予後改善効果に優れるということになり、推奨されている。

3.

心臓移植

対象となる基礎疾患には、拡張型心筋症、拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、先天性心疾患などが含まれる。

表 70 植込型 LVAD 治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
心臓移植適応のあるステージ D の HFrEF 患者に対して移植までの待機期間中、死亡や心不全による入院のリスクを回避しつつ、QOL を改善させるための植込型 LVAD 治療	IIa	C	B	IVa

適応基準は、心臓移植以外に有効な治療手段がなく、患者・家族が移植治療を理解し、免疫抑制療法や心筋生検などの検査を移植後一生継続することができることである（表 71）⁸³⁶⁾。さらに適応条件として、長期間あるいは繰り返し入院治療を必要とする、β遮断薬および ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA 心機能分類 III ～ IV 度

表 71 心臓移植の適応

1. 適応となる疾患
心臓移植の適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患とする。 1) 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症 2) 虚血性心筋疾患 3) その他（日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患）
2. 適応条件
1) 不治の末期的状態にあり、以下のいずれかの条件を満たす場合 a) 長期間または繰り返し入院治療を必要とする心不全 b) β 遮断薬および ACE 阻害薬を含む従来の治療法では NYHA 心機能分類 III 度ないし IV 度から改善しない心不全 c) 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例 2) 年齢は 65 歳未満が望ましい 3) 本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られること
3. 除外条件
A) 絶対的除外条件 1) 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害 2) 活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む） 3) 肺高血圧症（肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても 6 Wood 単位以上） 4) 薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む） 5) 悪性腫瘍 6) HIV 抗体陽性 B) 相対的除外条件 1) 腎機能障害、肝機能障害 2) 活動性消化性潰瘍 3) インスリン依存性糖尿病 4) 精神神経症（自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、何ら改善がみられない場合に除外条件となることがある） 5) 肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変 6) 膠原病などの全身性疾患
4. 適応の決定
・当面は、各施設内検討会および日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会の 2 段階審査を経て公式に適応を決定する。心臓移植は適応決定後、本人および家族のインフォームドコンセントを経て、移植患者待機リストにのった者を対象とする。 ・上記適応疾患および適応条件は、内科的および外科的治療の進歩によって改訂されるものとする。 ・医学的緊急性については、合併する臓器障害を十分に考慮する。

（日本循環器学会心臓移植委員会、2013⁸³⁶⁾より抜粋）

から改善しない心不全、現存する治療法が無効な致死的重症不整脈を有する症例が含まれ、いずれも年齢は65歳未満が望ましい。絶対的除外条件は、重症不可逆性臓器障害、活動性感染、重症肺高血圧症、喫煙・飲酒を含む薬物依存症、悪性腫瘍およびヒト免疫不全ウイルス (human immunodeficiency virus; HIV) 抗体陽性である。また、相対的除外条件は、腎・肝機能障害、活動性消化性潰瘍、インスリン依存性糖尿病、精神神経症、肺梗塞症の既往あるいは肺血管閉塞病変および膠原病などの全身性疾患である。とくに他臓器障害や感染症は、移植後の管理を困難とするため注意が必要である。また、高度肺高血圧症のある症例では術後に移植心の右心不全が遷延し、一酸化窒素、PDEIII阻害薬などの血管拡張薬やRVAD、ECMOなどによる管理が必要となることがある。各種治療によっても6 Wood単位を超える非可逆性の肺高血圧症は心移植の適応とはならず、心肺移植を検討する。心臓移植待機中においても内科的治療を続け、適宜心臓移植の適応について再検討を行う。また、待機中に心不全が進行する場合には、他臓器機能不全を引き起こす前に、VAD装着を考慮する必要がある。

1999年2月に法律下で心臓移植が行われて以来、2016年6月までに284人に施行された⁸³⁷⁾。2010年7月に改正臓器移植法が施行されてからは移植数が増加し、年間40～50人に行われている。ドナー不足は深刻であり、移植待機期間は3年を超えようとしている。2016年6月までに移植を受けた284人の予後は、5年92.7%、10年89.6%と国際的にはもっとも優れた成績である。わが国の移植後死亡の原因としては、感染症(38%)と悪性腫瘍(19%)が多い。

心臓移植の比較試験は存在しない。国際心肺移植学会登録データの年次報告⁸³⁸⁾によって、重症心不全の治療として長期にわたりもっとも優れた成績であることが示されている。心臓移植の推奨とエビデンスを示す(表72)。

表 72 心臓移植の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
重症HFrEF患者が適切な薬物治療とデバイス治療に抵抗性である場合の心臓移植	IIa	C	B	IVa

XII. 疾患管理

1.

プログラム（教育など）と チーム医療（表73, 74, 75）

1.1

多職種チームによる疾病管理プログラム

患者教育、患者あるいは医療者による症状モニタリング、治療薬の調節、看護師による継続的なフォローアップなどで構成される疾病管理プログラムは、LVEFの保たれた心不全（HFpEF）、LVEFの低下した心不全（HFrEF）の生命予後やQOLの改善に有効である⁸³⁹⁻⁸⁴²。心不全患者に対する疾病管理の特徴および構成要素を示す（表73）。疾病管理は、多職種（医師・看護師・薬剤師・栄養士など）によるチーム医療により運営され、チームの構成員には、心不全の治療、管理、ケアに関する専門的知識、技術を有する医療従事者が複数含まれることが望ましい。また、疾病管理を効果的に運用するシステムとして、包括的心臓リハビリテーションを積極的に活用する。疾病管理の構成要素

表 73 心不全患者の疾病管理プログラムの特徴と構成要素

特徴	・多職種によるチームアプローチ（循環器医、心臓血管外科医、看護師、薬剤師、理学療法士、栄養士、ソーシャルワーカー、心理士など） ・専門的な教育を受けた医療従事者による患者教育、相談支援 ・包括的心臓リハビリテーションによるプログラムの実施
構成要素	・薬物治療、非薬物治療 ・運動療法 ・アドヒアランスとセルフケアを重視した患者教育 ・患者、家族、介護者あるいは医療従事者による症状モニタリング ・退院調整・退院支援、社会資源の活用 ・退院後のフォローアップ ・継続的な身体・精神・社会的機能の評価（体重、栄養状態、検査所見の結果、ADL、精神状態、QOLの変化など） ・患者、家族および介護者に対する心理的サポートの提供

として、ガイドラインに沿った標準的薬物・非薬物治療、運動療法、アドヒアランスとセルフケアを重視した患者教育・カウンセリング、症状モニタリング、退院調整・退院支援、適切な社会資源の活用、退院後のフォローアップ、継続的な身体・精神・社会的機能の評価、心理的サポートがあげられる。

1.2

疾病管理プログラムの具体的な内容

1.2.1

アドヒアランスとセルフケアを重視した患者教育

患者の適切なセルフケアは心不全増悪の予防に重要な役割を果たし、セルフケア能力を向上させることにより生命予後やQOLの改善が期待できる⁸⁴³⁻⁸⁴⁵。医療従事者は患者のセルフケアが適切に行われているかを評価し、患者および家族に対する教育、相談支援により患者のセルフケアの向上に努める^{846,847}。患者教育では、疾患に関する情報にアクセスし、理解し、活用する能力であるヘルスリテラシーを考慮しつつ⁸⁴⁸、患者の理解度に応じた教材を有効に活用することも重要である⁸⁴⁹。

心不全患者に対する治療および生活に関する教育・支援内容を示す（表74）。患者、家族あるいは介護者に対し、心不全の病態、基礎心疾患、息切れやむくみなど心不全の主要症候について情報提供を行う。とくに急性増悪時の症状とその対処方法については十分に説明する。労作時息切れおよび易疲労感の増強や安静時呼吸困難、下腿浮腫の出現のみならず食思不振や悪心、腹部膨満感、体重増加、倦怠感などが心不全増悪の症状であることを患者、家族および介護者に理解させることも重要である。

症状のセルフモニタリングは、心不全増悪の症状・徴候を早期に発見し、すみやかな受診と早期の治療開始を可能にするセルフケアの1つである。心不全の増悪症状の自己観察とともに、毎日の体重（毎朝、排尿後）、血圧、脈拍の測定は重要であり、とくに短期間で体重増加は体液貯留の徴候として、心不全の増悪を示唆する。高齢患者は症状

に気づきにくいいため、家族あるいは介護者による観察、評価が有効である。

患者自身が呼吸困難や浮腫などの症状に気づく、あるいは症状モニタリングの結果、急激に体重が増加するなど、心不全の増悪が疑わしい場合は、自ら活動制限、塩分制限を厳しくするとともに、すみやかな受診が必要であることを説明する。

服薬をはじめとする治療の中断は増悪誘因の1つであるとともに死亡や再入院のリスクを増大させる^{850, 851)}。治療アドヒアランスの維持は心不全に対する標準的治療の基盤をなす。服薬に関しては、患者、家族および介護者に対し、薬剤名、服薬方法に関する指示内容、副作用に関する情報提供を行う。さらに、定期的に治療アドヒアランスの評価、副作用のモニタリングなどを行い、必要に応じて、治療内容の是正、患者教育の強化などを実施する。

高齢者、独居者、認知機能障害の合併患者など、セルフケア能力に限界がある患者に対しては、家族への教育、支援とともに、訪問診療、訪問看護・介護など、社会資源の積極的活用が求められる。

1.2.2

社会活動と仕事

心不全患者の生活に及ぼす影響は、身体機能の低下のみならず心理的適応にも依存しており、患者が社会的あるいは精神的に隔離されないように注意しなければならない。活動能力に応じた社会的活動はすすめ、可能であれば運動能力に応じた仕事を続けることが望ましく、病態や症状に合わせた就労環境の調整ができるように支援をする。

1.2.3

塩分・水分管理

全細胞外液量は体内ナトリウム量により規定されており、慢性心不全では減塩によるナトリウム制限が重要である。ACCF/AHAの心不全ガイドライン(2013)ではステージCあるいはDの患者では1日3g未満とし、ESCのガイドライン(2016)では1日6gを超える塩分過剰は避けるよう推奨されているが^{7, 14)}、日本人の食生活の現状を考慮し、本ガイドラインにおける慢性心不全患者の減塩目標を1日6g未満とする。重症心不全ではより厳格な塩分制限を検討する。患者教育における減塩指導では、患者手帳や減塩食に関する教材を活用する。高齢者においては過度の減塩が食欲を低下させ栄養不良の原因となるため、適宜調節が必要である。

軽症の慢性心不全では自由水の排泄は損なわれておらず水分制限は不要であるが、口渇により過剰な水分摂取を

していることがあるので注意を要する。重症心不全で希釈性低ナトリウム血症をきたした場合には水分制限が必要となる。一方で、高齢患者では、加齢とともに口渇中枢の機能が低下することを考慮し、適切な飲水に対する支援が必要である。

1.2.4

栄養管理

心不全患者における低栄養状態は生命予後を悪化させる^{852, 853)}。心不全患者では腸管浮腫に伴う吸収障害や透過性の亢進、右心不全に伴う食欲低下が低栄養状態を引き起こす原因として考えられるが、高齢心不全患者では、さらにエネルギー摂取量の不足、エネルギー消費の増加、同化作用の障害により複合的に低栄養状態を形成し、水分貯留や感染を生じやすい⁸⁵⁴⁾。心不全患者の栄養評価方法として、Prognostic Nutritional Index (PNI)、Controlling Nutritional Status (CONUT)、Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)などがあげられており⁸⁵⁴⁾、定期的な栄養評価が実施されることが望ましい。心不全患者の病期あるいは重症度に応じた栄養管理方法は確立しておらず、今後の研究が待たれる。退院後の食事については、合併疾患を考慮しつつ、患者の生活環境に応じた栄養指導が必要である。

1.2.5

旅行

航空機旅行、高地あるいは高温多湿な地域への旅行では注意が必要である。一般的には短時間の航空機旅行は他の交通機関による旅行よりも好ましい。しかし、長時間の航空機旅行はNYHA心機能分類III度およびIV度の重症患者では増悪のリスクが高く、すすめられない。どうしても航空機旅行が必要な場合には、飲水量の調節、利尿薬の適宜使用、軽い体操が必要である。心不全患者が旅行をする場合は、旅行時の食事内容や食事時間の変化、気候の変化が水分バランスに悪影響を及ぼす可能性について情報提供を行う。

1.2.6

感染予防とワクチン接種

感染症、とくに呼吸器系感染症は心不全増悪のリスクになることを教育する。インフルエンザワクチン接種は冬季の死亡率低下に寄与することが示されており⁸⁵⁵⁾、病因によらずインフルエンザおよび肺炎球菌に対するワクチン接種を受けることが望ましい。

1.2.7

喫煙

喫煙はあらゆる心疾患の危険因子であり、心不全患者では禁煙により死亡率や再入院率が低減することが示されている^{231, 856)}。喫煙者に対しては禁煙治療をすすめる。具体的な禁煙支援方法は禁煙ガイドラインを参照されたい⁸⁵⁷⁾。

1.2.8

アルコール

アルコール性心筋症が疑われる場合、禁酒が不可欠である。他の患者においては、適切な飲酒習慣に努め、大量飲酒を避ける。

1.2.9

身体活動

非代償性心不全、急性増悪時には運動は禁忌であり、活動制限と安静が必要である。しかし、安定した慢性心不全では過度な安静によるデコンディショニングは運動耐容能の低下を引き起こし、労作時の易疲労感や呼吸困難などの症状を悪化させる要因となる。また、高齢患者においては、加齢による退行性変化および廃用性変化により、日常生活動作 (activity of daily living; ADL) が低下する。とくに、下肢筋力やバランス機能の低下が著しいため⁸⁵⁸⁾、歩行や階段昇降など移動動作が制限されやすく、容易に転倒し、排泄行動や家事、社会活動など、患者の日常生活全般に影響を及ぼす。したがって、ADLの評価は重要であり、自立歩行、階段昇降といった身体活動の評価とともに、排泄行動、入浴、食行動、家事などの日常生活動作能力を評価する。適度な運動は、運動耐容能を増して日常生活上の症状を改善し、QOLを高めることが明らかとなっており^{441, 458)}、ADLの維持、拡大にも有効である。運動療法の詳細については、VII. 非薬物治療 4. 運動療法 (p. 50) と、本章 2. 包括的心臓リハビリテーション (p. 108)、および心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版)¹⁹¹⁾を参照されたい。

1.2.10

入浴

入浴は慢性心不全患者において禁忌ではなく、適切な入浴法を用いればむしろ負荷軽減効果により臨床症状の改善をもたらす⁸⁵⁹⁾。熱いお湯は交感神経緊張をもたらすこと、深く湯につかると静水圧により静脈還流量が増加し、心内圧を上昇させることから、温度は40～41℃、鎖骨下までの深さの半座位浴で、時間は10分以内がよいとされる。

1.2.11

妊娠

心不全を有する妊婦は、その程度が強いほど死亡率が高く、児については、早期産および子宮内胎児発育不全が多く、死亡率が高いことが知られている⁸⁶⁰⁾。したがって、NYHA心機能分類III度以上の女性に対しては妊娠しないようにすすめる。たとえ妊娠しても早期に中絶を行うことが推奨されている。また、心不全治療薬の多くは、妊娠中の投与は禁忌である。詳細は、心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン (2010年改訂版)、III. 基礎心疾患別の病態 8. 心不全 (共通の病態として) および V. 母体の治療と注意点 2. 抗心不全治療⁸⁶⁰⁾を参考にされたい。

1.2.12

性生活

性生活に関する問題は心不全患者にとってまれではなく、患者および家族のQOLに影響を及ぼす^{861, 862)}。β遮断薬などの心不全治療薬は副作用として性機能障害を有し⁸⁶³⁾、心不全患者の60～70%に勃起障害 (erectile dysfunction; ED) を認めることが報告されている⁸⁶⁴⁾。運動強度としての性行為は、絶頂期前では2～3 METs、絶頂期では3～4 METsとされるが⁸⁶⁵⁾、心不全患者では性行為による症状の悪化や突然死の危険性があるため、心不全の程度に応じた指導が必要である。勃起障害治療薬の服用については主治医に相談することを説明する。

1.2.13

精神症状

抑うつや不安の合併は心不全患者の予後の悪化と関連している^{866, 867)}。また、抑うつは治療に対するアドヒアランスの低下、社会的孤立の誘因となる。抑うつ、不安などの精神症状は、病態や身体症状の変化、日常生活上の出来事に影響を受けるため、一時点の評価で判断せず、継続的に評価する必要がある。さらに、精神症状の介入の基本となるのは、患者との適切な関係性の構築 (ラポールの形成) と患者を個として尊重した細やかなコミュニケーション、受容的な関わりの積み重ねである。そのうえで心不全における精神症状に関する情報提供、精神症状を引き起こす原因の同定、ストレスへの対処方略の検討、感情コントロールなどのセルフマネジメント能力を高める関わりが必要である⁸⁶⁸⁾。さらに、抑うつなどの精神症状の重症度によっては、精神科医あるいは心療内科医による診断と専門的治療、および臨床心理士によるカウンセリングも考慮すべきである^{869, 870)}。

表 74 心不全患者、家族および介護者に対する治療および生活に関する教育・支援内容

教育内容	具体的な教育・支援方法
心不全に関する知識	
・定義、原因、症状、病の軌跡 ・重症度の評価（検査内容） ・増悪の誘因 ・合併疾患 ・薬物治療、非薬物治療	・理解度やヘルスリテラシーを考慮し、教育資料などを用い、知識を提供する。
セルフモニタリング	
・患者自身が症状モニタリングを実施することの必要性・重要性 ・セルフモニタリングのスキル ・患者手帳の活用	・患者手帳への記録を促すとともに、医療者は記録された情報を診療、患者教育に活用する。
増悪時の対応	
・増悪時の症状と評価 ・増悪時の医療者への連絡方法	・呼吸困難、浮腫、3日間で2 kg以上の体重増加など増悪の徴候を認めた場合の医療機関への受診の必要性と、具体的な方法を説明する。
治療に対するアドヒアランス	
・薬剤名、薬効、服薬方法、副作用 ・処方通りに服用することの重要性 ・デバイス治療の目的、治療に関する生活上の注意事項	・理解度やヘルスリテラシーを考慮し、教育資料などを用いて知識を提供する。 ・定期的にアドヒアランスを評価する。 ・アドヒアランスが欠如している場合は、医療者による教育、支援を行う。
感染予防とワクチン接種	
・心不全増悪因子としての感染症 ・インフルエンザ、肺炎に対するワクチン接種の必要性	・日常生活上の感染予防に関する知識を提供する。 ・予防接種の実施時期に関する情報を提供する。
塩分・水分管理	
・過度の飲水の危険性 ・重症心不全患者における飲水制限 ・適正な塩分摂取（6 g未満/日） ・適正体重の維持の重要性	・飲水量の計測方法について具体的に説明する。 ・効果的な減塩方法について、教材などを用いて説明する。 ・減塩による食欲低下などの症状を観察する。
栄養管理	
・バランスのよい食事の必要性 ・合併疾患を考慮した食事内容	・定期的に栄養状態を観察する。 ・嚥下機能などの身体機能や生活状況に応じた栄養指導に努める。 ・食事量の減少や食欲低下は、心不全増悪の徴候の可能性があるので説明する。

教育内容	具体的な教育・支援方法
アルコール	
・過度のアルコール摂取の危険性	・心不全の病因を含め個別性を考慮し、飲酒量に関する助言を行う。
禁煙	
・禁煙の必要性	・「禁煙ガイドライン2010年改訂版」を参照。
身体活動	
・安定期の適切な身体活動の必要性 ・症状悪化時の安静、活動制限の必要性 ・過度な安静による弊害（運動耐容能の低下など）	・運動耐容能、骨格筋を評価する。 ・定期的に日常生活動作を評価する。 ・身体機能とともに生活環境を考慮したうえで、転倒リスクなどを評価し、日常生活上の身体活動の留意点を具体的に指導する。
入浴	
・適切な入浴方法	・重症度や生活環境に応じた方法を指導する。
旅行	
・旅行中の注意事項（服薬、飲水量、食事内容、身体活動量） ・旅行に伴う心不全増悪の危険性 ・旅行中の急性増悪時の対処方法	・旅行時の食事内容や食事時間の变化、気候の变化、運動量の变化などが心不全に及ぼす影響を説明する。 ・旅行前の準備に関する情報提供を行う。
性生活	
・性行為が心不全に及ぼす影響 ・心不全治療薬と性機能の関係 ・勃起障害治療薬の服用について	・性行為により心不全悪化の可能性があるので説明する。 ・必要時、専門家を紹介する。
心理的支援	
・心不全と心理精神的变化 ・日常生活におけるストレスマネジメント	・継続的に精神症状を評価する。 ・日常生活におけるストレスマネジメントの必要性とその方法について説明する。 ・精神症状の悪化が疑われる場合は、精神科医、心療内科医、臨床心理士へのコンサルテーションを実施する。
定期的な受診	
・定期的な受診の必要性	・退院前に退院後の受診日程を確認する。 ・症状増悪時は、受診予定にかかわらず、すみやかに医療機関に連絡することを説明する。 ・医療者へのアクセスを簡便にする。（電話相談、社会的資源の活用）

1.2.14

退院調整および退院支援と継続的フォローアップ

入院後早期からの退院調整および退院支援は、心不全患者の退院後早期の再入院の回避に効果的である⁸⁷¹⁾。入院中の退院調整では、退院支援の必要性の評価、具体的な支援内容の検討を行うとともに、セルフケア能力を強化するための患者教育も同時に実施する。さらに、退院後の受診頻度は退院後の再入院のリスクと関連しており²³⁵⁾、退院後は継続的なフォローアップが必要である。

表 75 心不全に対する疾病管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
多職種によるチームアプローチを用いたアドヒアランスおよびセルフケアを向上させるための教育、支援：患者および家族、介護者に対して	I	A	A	I
退院支援と継続的フォローアップ	I	A	B	I
禁煙	I	C	B	IVb
症状モニタリング	I	C	C1	VI
精神症状のモニタリングと専門的治療	I	B	B	II
心不全増悪の高リスク患者への教育支援と社会資源の活用：独居者、高齢者、認知症合併者などに対して	I	A	A	I
1日6g程度の減塩食	IIa	C	C1	VI
節酒	IIa	C	C1	VI
感染症予防のためのワクチン接種	IIa	C	B	IVb

2.

包括的心臓リハビリテーション

2.1

疾病管理プログラムとしての
外来心臓リハビリテーションの意義

心不全患者の再入院の主な要因として、1) 管理不十分によるうっ血（体液貯留）の増悪、2) 感染・腎不全・貧血・糖尿病・COPDなどの非心臓性併存疾患（noncardiac comorbidities）、3) 薬物治療および非薬物治療に対するアドヒアランス不良（nonadherence）⁸⁷²⁾、が指摘されており、さらに高齢心不全患者の長期予後の規定因子としてサルコペニア・フレイル¹⁴⁾があげられている。したがって、再入院リスクの高い高齢・多臓器併存疾患保有心不全患者では、退院後に外来や在宅で、「QOL向上・運動耐容能向上」と「再入院防止・要介護化防止」を目指して、併存疾患を含めた全身的な疾病管理（disease management）とサルコペニア・フレイルを予防する運動介入が必要である⁸⁷³⁾。

これまでに心不全に対する多職種介入プログラム・疾病管理プログラムの有効性が多数報告され⁸⁷⁴⁾、システマティック・レビュー⁸⁷⁵⁾において多職種介入が心不全患者の再入院と総死亡率を有意に減少させることが示されているが、未解決の課題として、1) 多職種介入という点で共通であってもプログラム内容が標準化されていない^{876, 877)}、2) 心不全の自覚症状やQOLに深く関連する運動耐容能低下への介入（＝運動療法）が必ずしも組み込まれていない⁸⁷⁸⁾、3) 欧米と医療体制が異なるわが国で実施する場合に最適なチーム構成、介入時期、介入場所などが未確立である、4) 医療システムとして長期継続するためのコスト・ベネフィットの検討が不十分⁸⁷⁸⁾、があげられる。AHAステートメント⁸⁷⁹⁾でも、セルフケアへの患者アドヒアランスを高めることは容易ではないことと、セルフケア指導を医療システムのどこで実行するかが未解決であることを認めている。これに対し、心不全患者が定期的に多職種チームによる観察・指導を受ける外来心臓リハビリテーション（以下、外来心リハ）が、セルフケア・生活習慣改善指導を受ける理想的な場であると認識されつつある⁸⁸⁰⁾。

包括的外来心リハプログラムでは、再発予防のための生活指導や心不全病態のモニタリングも行われるので、心不全疾患管理プログラムとしての役割を期待できる。Davidsonら⁸⁸¹⁾は、入院した心不全患者を対象とする前向

き無作為割り付け試験により、外来心リハ介入（週1回の監視下運動療法、心不全専門看護師による心不全評価、多職種による教育指導・在宅運動療法指導・電話相談）を3ヵ月間実施した結果、外来心リハ介入群は通常治療群にくらべ、QOLと6分間歩行距離の改善に加え、1年後の心不全重症度の軽減と再入院率の減少が得られたと報告し、外来心リハプログラムが運動耐容能改善、QOL改善、心不全重症化・再入院防止を実現する心不全疾病管理プログラムとして有用であることを示した。

2.2

疾病管理プログラムとしての 外来心臓リハビリテーションの実際(表76)

包括的外来心リハでは、医師・看護師・理学療法士からなる多職種チームが、1) 運動処方に基づく運動療法を退院後に週1～3回の外来通院方式で継続、2) 慢性心不全の治療アドヒアランス遵守・自己管理への動機づけとその具体的方法を指導、3) 心不全増悪の早期兆候を発見し、心不全再入院を未然に防止する対策を実施する。外来心リハにおける運動療法と心不全モニタリングの具体的手順の例を示す(図14)⁸⁸²⁾。患者は外来心リハに来院するたびに、運動開始前チェック・運動実施中チェック・運動耐容能改善チェック・運動終了時チェックを受ける(表77)。来院してただちに運動を開始するのではなく、まず看護師が問診・体重測定を行い、そのあとに運動療法を開始する。運動開始前あるいは運動中に心不全悪化の兆候が認められれば、医師に連絡して適切な対処を行う。運動が終了し、運動耐容能が前週より向上していると判断される場合は次回に運動量を増量し、逆に運動耐容能が低下していると判断される場合は原因を検索する。経過中に運動負荷量が過大であるか、または心不全悪化を示唆する所見(表77)が認められた場合は担当医に連絡し、運動量の一時減量や水分制限強化、利尿薬の一時的増量などの対策を実施することにより心不全増悪の防止を図る⁸⁸³⁾。疾病管理プログラムとしての包括的外来心リハでは、外来診察室での安静時身体所見にくらべて、運動中の自覚症状・身体所見・心電図変化を観察することにより心不全増悪兆候をより早期に鋭敏に検出できる利点がある。

表 76 心不全に対する包括的外来心臓リハビリテーションの推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
HFrEF患者に対し、自覚症状改善と運動耐容能改善を目的とした外来心臓リハビリテーションでの運動療法の実施	I	A	A	I
HFrEF患者に対し、QOLの改善および再入院防止を目的とした外来心臓リハビリテーションでの運動療法の実施	IIa	B	B	II
入院した心不全患者に対し、退院後にQOL改善・運動耐容能改善・再入院防止を目的とした外来心臓リハビリテーションでの多職種による疾病管理	IIa	B	B	II

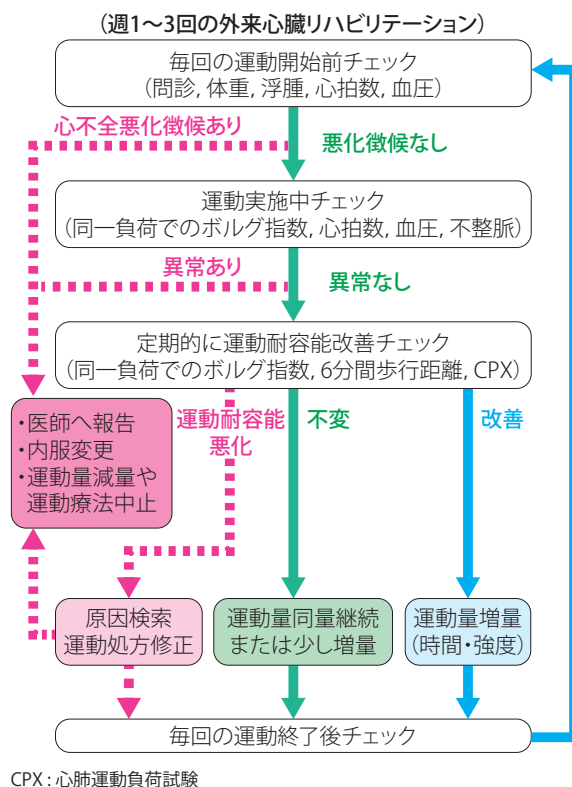


図 14 外来心臓リハビリテーションにおける心不全の運動療法と疾病管理

(後藤葉一, 2014⁸⁸²⁾より改変)

表 77 心不全の外来心臓リハビリテーションにおける
チェック項目と心不全増悪または負荷量過大の兆候

チェック項目		心不全増悪 / 負荷量過大の兆候
運動 開始前	自覚症状	倦怠感持続, 前日の疲労感の残存
	体重	体重増加傾向 (1週間で2 kg以上の増加)
	心拍数	安静時心拍数高値 (100拍/分以上), 前週にくらべ10拍/分以上の上昇
	血圧	前週にくらべ収縮期血圧20 mmHg以上の上昇または下降
	心電図モニター	不整脈 (発作性心房細動, 完全房室ブロック, 心室性期外収縮頻発, 心室頻拍), ST異常・左脚ブロックの新規出現
	血中BNP	前回よりも100 pg/mL以上の上昇 (月1回測定)
運動 実施中	自覚症状	運動中のボルグ指数14以上, または同一負荷量におけるボルグ指数が前週にくらべ2以上上昇 呼吸症状 (息切れ, 呼吸困難), 狭心症状 (胸部圧迫感, 胸痛), 低心拍出徴候 (めまい, 倦怠感), 整形外科的症状 (筋肉痛, 関節痛)
	心拍数	運動中心拍数高値 (130拍/分以上), または同一負荷量における心拍数が前週にくらべ10拍/分以上上昇
	血圧	運動中の収縮期血圧が前週にくらべ20 mmHg以上の上昇または下降
	心電図モニター	不整脈 (発作性心房細動, 完全房室ブロック, 心室期外収縮頻発, 心室頻拍), ST異常・左脚ブロックの新規出現
	呼吸・SpO ₂ モニター	運動中の呼吸数過多, SpO ₂ 低下 (90%未満)
運動 終了後	自覚症状	運動終了後も自覚症状が残存
	心電図モニター	運動終了後の安静時に不整脈 (発作性心房細動, 心室期外収縮頻発, 心室頻拍)
	運動耐容能	前回にくらべて運動耐容能 (最高酸素摂取量, 6分間歩行距離) の低下, 換気効率 ($\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope) の悪化

XIII. 緩和ケア

緩和ケアは、癌やエイズに対する終末期医療として発達してきたが、最近では、循環器疾患や呼吸器疾患など生命を脅かすすべての疾患に対して考慮すべきものとされ、身体的のみならず、心理社会的な苦痛などの問題を早期に発見し、的確なアセスメントと対処を行うことによって、苦しみを予防し和らげ、QOLを改善することの必要性が世界保健機関（WHO）で提唱されている。心不全患者は、しばしば全人的苦痛を抱えており、終末期に至る前の早期の段階から、患者・家族のQOL改善のためにも多職種チームによるサポートが重要である。また、生命予後を改善するさまざまな医療機器が普及してきた一方で、QOLを重視する終末期においては、医療機器の作動停止も考慮されるべき選択肢であり、これらの意思決定支援を行うことも緩和ケアの役割の1つである。2014年のWHOの報告によると、緩和ケアを必要とする疾患に循環器疾患が40%近くを占めているにも関わらず⁸⁸⁴⁾、わが国では十分に認知されているとはいえない。2016年には、厚生労働省より循環器疾患の緩和ケアの医療体制整備に取り組む方針が打ち出されており、今後、心不全に対する緩和ケアの必要性を医療従事者に啓蒙していくことも重要であると考えられる。

1.

アドバンス・ケア・プランニング と意思決定支援

高齢化社会の進行に伴い、急性増悪による入退院を繰り返す高齢心不全患者は年々増加しているが、急性増悪時の症状は多くの場合、治療によってすみやかに改善するため、患者・医療者はともに予後に対する認識に現実と解離があることが知られている⁸⁸⁵⁾。また、緩和ケア導入の時期を見極めることはしばしば困難であり、終末期を含めた将来の状態の変化に備えるためのアドバンス・ケア・プランニング（advance care planning; ACP）を行うことが重要とされる。ACPとは、意思決定能力が低下する前に、患者や家族が望む治療と生き方を医療者が共有し、事前に対話しながらい計画するプロセス全体を指し、終末期に至った際に、納得した人生を送ってもらうことを目標とする。実施

表 78 心不全患者に対し ACP の実施を考慮すべき臨床経過

- ・ 症状増悪やQOL低下
- ・ 運動耐容能の低下
- ・ 心不全入院、とくに再発
- ・ 利尿薬の漸増が続く
- ・ 症候性低血圧、高窒素血症（azotemia）、ACE阻害薬や β 遮断薬の減量や中止を必要とする不応性の体液貯留
- ・ 初回もしくは繰り返すICDショック作動
- ・ 静注強心薬の開始
- ・ 腎代替療法の考慮
- ・ 他の合併疾患、新規発症の悪性腫瘍など
- ・ 配偶者の死亡などの主なライフイベント

（Allen LA, et al. 2012⁸⁸⁶⁾より抜粋）

を考慮すべき時期としては、1年ごとの定期外来および入院後の臨床経過において再評価を促す節目となる出来事があった場合の退院前が推奨されている（表78）⁸⁸⁶⁾。ACPは、終末期に至った際に、患者・家族が本来望まない侵襲的治療を避け、死の質（quality of death）を高めるためのものであり、循環器疾患患者を含む高齢の非癌患者に対するACPの効果を検証したランダム化比較試験では、ACPによって患者の終末期における希望が反映される頻度が高まり、遺族調査の結果でも、うつや不安を示す割合が低下するとともに、満足度も高まることが示されている⁸⁸⁷⁾。

ACPは、患者の価値観、人生観、死生観を家族と医療従事者で共有することが本来の目的であるが、ACPの1つの側面として、終末期における事前指示（advance directive）がある。具体的には、蘇生のための処置を試みない（Do Not Attempt Resuscitation; DNAR）、終末期においてペースメーカー、植込み型除細動器（ICD）、心臓再同期療法（CRT）、植込み型左心補助装置（LVAD）などを停止するかどうかに関して、多職種チームにより意思決定支援を行い（shared decision making）、事前指示書を作成し、同時にその内容はその後も変更可能であることを伝える。また、必要に応じて患者本人の意思決定ができなくなった場合の意思決定代行者を指名する。事前指示がなく、本人の意思が不明な場合や、家族の意向によっては治療の継続が患者の尊厳を損なう恐れがある場合などには、多職種チームによる検討と家族との話し合いが必要になる。2007

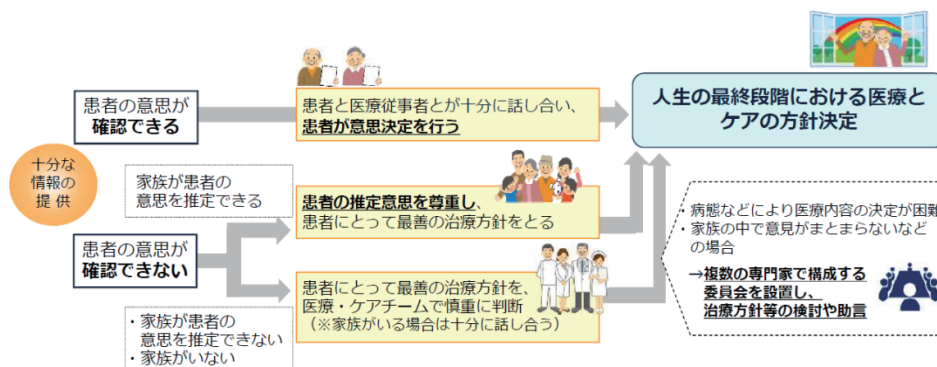


図15 人生の最終段階における医療とケアの話し合いのプロセス

(厚生労働省, 2007⁸⁸⁸⁾ より)

年、厚生労働省により策定された「人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン」においては、終末期における医療およびケアの方針決定のプロセスが示されている(図15)⁸⁸⁸⁾。

治療方針の決定に際し、医療・ケアチームのなかで病態などにより医療内容の決定が困難な場合や、患者と医療従事者との話し合いのなかで、妥当で適切な医療内容についての合意が得られない場合、家族のなかで意見がまとまらない場合、医療従事者との話し合いのなかで、妥当で適切な医療内容についての合意が得られない場合などについては、複数の専門家からなる委員会を別途設置し、治療方針などについての検討および助言を行うことが必要である。この手順を進めるうえでも、院内における多職種から構成される医療チームが必要である。日本心不全学会より2016年に発表された「高齢心不全患者の治療に関するステートメント」では、とくに高齢者の終末期医療においては、苦痛を与える医療処置を行うのではなく、苦痛を緩和する医療処置を行うことも念頭に置く必要があり、多職種カンファレンスとACPの重要性が示されている⁸⁵⁴⁾。また、2016年には日本集中治療医学会から「DNAR指示のもとに、安易な終末期医療が実践されている」として「DNAR指示のあり方についての勧告」が発表されたが⁸⁸⁹⁾、表面的なDNAR指示の取得に終始するのではなく、あくまでも患者の価値観・死生観を医療従事者と共有するプロセスそのものが重要である。

2.

心不全終末期の判断と緩和ケアの対象

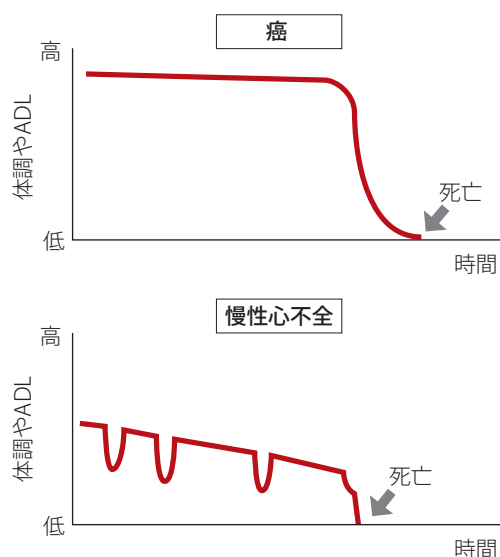
心不全の末期状態(end-stage)は、「最大の薬物治療や非薬物治療を施しても治療困難な状態」とされ、終末期(end-of-life)は、「繰り返す病像の悪化あるいは急激な増悪から、死が間近にせまり、治療の可能性のない状態」を指す⁸⁹⁰⁾。しかし、慢性心不全においては、癌とは異なる病みの軌跡を辿り、急性増悪による入退院を繰り返しながら、最期は急速に悪化するため、終末期の判断がしばしば困難である(図16)⁸⁹¹⁾。2013年のACC/AHAガイドラインでは、末期心不全をステージD(end-stage HF)と表記し、「非常に難治性の心不全で、補助循環、除水、持続的強心剤点滴投与、心移植、革新的な外科的治療、またはホスピスケアなどが必要な状態」と定義している⁸⁹²⁾。2016年のESCガイドラインでは、終末期ケア(end-of-life care)を要する症例として、「進行性の身体的・精神的機能低下を認め、日常生活のほとんどに介助を要し、適切な薬物・非薬物療法を行っているにもかかわらず、QOLの著しい低下を伴い、頻回の入院あるいは重篤な悪化を繰り返しながらも、心移植や補助人工心臓の適応がなく、心臓悪液質を認めるなど臨床的に終末期に近いと判断される場合」と定めている(表79)¹⁴⁾。わが国においては、2010年日本循環器学会は「循環器疾患における末期医療に関する提言」を発表し、心不全末期状態として

- 1) 適切な治療を行っても
- 2) 慢性的な心不全症状を訴え、点滴薬物療法が頻回に必要な

3) 6ヵ月に1回以上の入院や低LVEF

4) 終末期に近いと判断される

の項目をあげ定義している⁸⁹³⁾。いずれの定義においても、心不全に対する適切な治療が行われていることが前提となり、積極的な治療が終末期には行われない癌などとは異なり、症状を緩和するためには最期まで心不全や合併症に対する治療の継続が必要になる。さらに、緩和医療と終末期医療は同義ではなく、緩和ケアは終末期から始まるものではない(図17)⁸⁹⁴⁾。心不全が症候性となった早期の段階から実践すべきであり、早期の段階からACPを実施し、また多職種チームによる患者の身体的、心理的、精神的なニーズを頻回に評価することが重要である(表80)。



慢性心不全は、癌とは異なる病みの軌跡を辿り、急性増悪による入退院を繰り返しながら、最期は急速に悪化するため、終末期の判断がしばしば困難である。

図16 慢性心不全と癌の終末期に至る経過の比較

(Lynn J. 2001⁸⁹¹⁾より改変)

表79 緩和ケアが必要とされる終末期心不全
(2016 ESC ガイドライン)

- ・ 進行性の身体的・精神的機能低下を認め、日常生活のほとんどの介助を要する
- ・ 適切な薬物・非薬物治療を行っているにもかかわらず、QOLの著しい低下を伴う重症心不全
- ・ 適切な治療にもかかわらず、頻回の入院あるいは重篤な悪化を繰り返す
- ・ 心移植や補助人工心臓の適応がない
- ・ 心臓悪液質
- ・ 臨床的に終末期に近いと判断される

(Ponikowski P, et al. 2016¹⁴⁾より)



緩和ケアは終末期医療と同義ではなく、心不全が症候性となった早期の段階から実践し、心不全の治療に関しては最期まで継続される。

図17 心不全における緩和ケアのあり方

(Gibbs JS, et al. 2002⁸⁹⁴⁾より改変)

表80 終末期心不全における緩和ケアの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
意思決定能力が低下する前に、あらかじめ患者や家族と治療や療養について対話するプロセスであるACPの実施	I	B	B	II
心不全や合併症に対する治療の継続と、それらに伴う症状の緩和	I	C	B	II
多職種チームによる患者の身体的、心理的、精神的な要求に対する頻回の評価	II	C	C1	VI

3.

チーム医療の重要性

終末期においては、身体的苦痛以外に、心理的、社会的、スピリチュアルな苦痛など、全人的苦痛 (total pain) を伴う。これらのあらゆる苦痛を予防し取り除くためには、さまざまな方向から多面的にアプローチをする必要があり、それを解決する手段として、医師、看護師、薬剤師、臨床心理士、理学療法士、管理栄養士、医療ソーシャルワーカー、臨床工学技士など多職種チーム医療が存在する。多職種のメンバーが、それぞれの専門性を発揮し、協働して患者診療にあたることで、患者のもつ全人的な苦痛の解決と質の高い緩和ケアの提供が可能になる。

4.

末期心不全における症状と対処法

末期心不全における主要な症状は、呼吸困難、全身倦怠感、疼痛、食欲不振、抑うつなどである。過去の報告によると、終末期心不全の60～88%に呼吸困難、69～82%に全身倦怠感、35～78%に疼痛が認められる⁸⁹⁵⁻⁸⁹⁷⁾。また、抑うつ、不安、不眠などメンタルヘルスの失調をきたすことも多く、入院を要する終末期心不全患者では、抑うつ症状を70%に認めるといわれている⁸⁹⁸⁾。体液貯留や低心拍出に伴う心不全そのものがこれらの症状の原因となりうるため、ステージDにおける心不全治療を継続しつつ、以下のように症状の緩和を図る。

4.1

呼吸困難

もっとも頻度の高い症状であり、肺うっ血による要因を解除するために利尿薬、血管拡張薬が投与されるが、末期心不全においては、血圧低下や腎機能障害などさまざまな要因により症状の緩和がしばしば困難である。このような治療抵抗性の呼吸困難に対しては、少量のモルヒネなどオピオイドの有効性ならびに安全性が報告されている^{899,900)}。オピオイドは呼吸困難だけでなく疼痛や不安に対しても緩和効果が認められ、とくに頻呼吸の患者に対して有効である。ただし、嘔気・嘔吐、便秘などの副作用や、高齢者ならびに腎機能障害患者における過量投与には十分な注意が必要であり、少量から開始して症状の経過を見ながら適宜増量を行う。呼吸抑制もまれではあるが副作用として生じる可能性があり、呼吸状態が不安定な終末期患者においては、呼吸回数や呼吸パターンの変化を慎重に観察する。不安感など精神的要素の関与が強い場合にはベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与を考慮するが、オピオイドに比較して効果は限定的である。

4.2

疼痛

NYHA心機能分類が重症なほど疼痛の出現頻度は高く⁹⁰¹⁾、心不全そのものや併存症、精神的ストレスなどが原因とされているが、症状は多様であり原因同定が難しい場合も多い。非ステロイド系抗炎症薬 (NSAIDs) は、末期心不全患者において腎機能障害の悪化や体液貯留の増悪

のリスクがあるため、できるだけ使用を控える。非麻薬性鎮痛薬としてはアセトアミノフェンが推奨され、アセトアミノフェンで疼痛のコントロールが困難な場合にはオピオイドの追加投与が考慮される。

4.3

全身倦怠感

全身倦怠感をきたす原因について、低心拍出以外に、抑うつ、甲状腺機能低下症、貧血、利尿薬過量投与、電解質異常、睡眠時無呼吸、潜在性感染症などの有無を検索のうえ必要な治療介入を行うことが重要である。心不全による倦怠感は、薬物療法が奏効しないことが多く、有酸素運動や生活のなかでエネルギー消費を分配するエネルギー温存療法などの非薬物療法が有効な場合がある⁹⁰²⁾。

4.4

抑うつ・不安

心不全患者における抑うつは、予後を不良にする要因であるとともにQOLの低下と関連する⁹⁰³⁾。薬物治療としては、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor; SSRI)、セロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬、ノルアドレナリン・セロトニン作動性抗うつ薬などが選択されるが、近年β遮断薬とSSRIの同時投与で死亡率上昇の報告がなされており⁹⁰⁴⁾、心不全患者での最適な抗うつ薬は明らかとされておらず、また抗うつ薬を使用しても心不全の予後は必ずしも改善しないと報告されている^{869,905,906)}。三環系抗うつ薬は、QT延長や抗コリン作用など心血管系に対する副作用が多く、心不全患者への投与には注意が必要である。不安に対してはベンゾジアゼピン系抗不安薬が第一選択となるが、うつ状態が背後に存在する場合には抗うつ薬の投与も検討される。また、運動療法、多職種チームによる包括プログラムとしての心臓リハビリテーションや専門家によるカウンセリングなどの非薬物療法も有用である^{907,908)}。

4.5

せん妄

終末期心不全においては、とくに高齢患者において循環不全の影響を受け、せん妄が起りやすくなる。認知症、抑うつと鑑別し、早期介入によりせん妄の重症化を回避することが重要である。認知症や抑うつの場合には症状が比較的安定し動揺が少ないのに対して、典型的なせん妄では

症状が変動し、夜間に増悪する特徴がある。せん妄を誘発・悪化させる可能性のある環境や薬剤（降圧薬、β遮断薬、抗不整脈薬、ドパミン作動薬、交感神経刺激薬、抗コリン薬、睡眠薬、抗不安薬など）を見直し、安全確保に努め、重症例では精神科にコンサルトのうえ抗精神病薬を考慮する。

4.6

終末期の苦痛

心不全終末期で死を間近に控え、ほかの方法で緩和できない苦痛を伴う患者に対する最終手段として、適切な量の鎮静薬を用いて意識レベルを低下させることが選択される場合がある。第一選択としてベンゾジアゼピン系薬剤のミダゾラムが使用される。実践法としては、始めに頓用的な軽い鎮静から開始し、症状の持続がある場合に鎮静を増強する漸増法が行われる。

4.7

医療機器の停止

心不全が終末期に移行し、治療の目的が生命予後の改善からQOLの改善に大きく変化した際には、ICD、ペースメーカー、CRTに関して、本人、家族、緩和ケアチームによる十分な話し合いのうえに停止を考慮するが、本来はこの選択肢に関して植込み手術前にも話し合っておくべきである⁹⁰⁾。また、終末期においてバッテリー容量の低下を認めた場合には、QOLを十分考慮し、不必要な手術は控えるように留意する。近年、植込型LVADが普及し、心臓以外の要因により終末期に至る場合も多く、LVAD停止に対する事前の十分な説明と植込み後の対応が重要とされている。補助人工心臓治療関連学会協議会より発表された「我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方：Destination Therapy (DT) について」にも記載されているが⁹¹⁾、とくにDTにおいては、植込み手術前に終末期医療について本人、家族らに説明を行い、終末期に至った場合に植込型LVAD駆動中止などの延命中止の選択肢があることを伝える。そして延命治療に関して本人の意思を事前指示書として残す。ただし事前指示書は治療経過の途中で変更可能であることも伝える必要がある。LVADの停止を余儀なくされる状況としては、敗血症、脳塞栓、悪性腫瘍、腎不全、機器の不具合などがあげられるが、DTにおける潜在的課題（デバイス不全、LVAD関連の重篤な合併症、衰弱した併存疾患の状態、LVAD後の不十分なQOL）について十分に説明し、患者の人生観や価値観をふまえて、

将来起こりうる課題について選択できるように支援する（preparedness planning）⁹¹⁾。また、LVAD停止時においては、意識が清明であることが多く、停止後、血圧は急激に低下し、20分以内に死に至ることがほとんどであるため、本人・家族の十分な理解と準備、緩和ケアチームのサポートが必要である。DTにかかわらず循環器疾患の終末期における延命治療の中止に関しては、2013年日本循環器学会・日本心臓血管外科学会合同の植込型補助人工心臓ガイドライン⁸³⁾、2014年日本救急医療学会/日本集中治療医学会/日本循環器学会合同ガイドライン⁹¹²⁾においても、事前指示・家族意思に基づき多職種で判断し、プロセスを踏んで行うことが示されている。これらの学会指針に従って行なわれた循環器疾患終末期における延命治療の中止あるいは不開始に対して、刑事・民事告発された事例は報告されていない。しかしながら、終末期における延命治療の中止・不開始を認めた尊厳死法案（2012年に超党派による議員立法として立案されたが、いまだ国会提出されていない）などの法的整備がないなかで、臨床現場には延命治療の中止に対する戸惑いがあり、法的整備が待たれる。

5.

心不全緩和ケアの早期導入

心不全における緩和ケアは、治療を諦めるものではなく、患者、家族のQOLを改善させるためのものであり、通常の心不全治療と並行して行われる。したがって終末期に至ってから考慮するというよりも、早期の段階から導入することが望ましい。また、生命予後改善を目的とした各種医療機器が、多くの心不全患者に植え込まれているが、とくに高齢者においては、心不全以外の要因で終末期に至る可能性についても十分に考慮し、術前に患者、家族と医療従事者で将来の医療機器停止に関して話し合っておく必要がある。今後実施が見込まれる植込型LVADのDTにおいては、併存症やフレイルを十分に考慮したうえで、多職種チームにより症例選択を行い、終末期に関する患者・家族への十分な説明と医療機器停止に関する意思決定支援が重要である。高齢化社会の進行に伴い、循環器疾患領域における緩和ケアの重要性はますます高まるものと考えられ、緩和ケア診療の普及と質の均霑化に向けた取り組みが求められる。

XIV. 今後期待される治療

1.

ivabradine (Ifチャネル阻害薬)

ivabradineは洞結節細胞のIfチャネルを阻害することにより心拍数を低下させる薬剤である。洞調律の患者のみが対象となる。ivabradineは、推奨量あるいは最大投与量のβ遮断薬とACE阻害薬（あるいはARB）、MRAを投与されてもLVEFが35%未満、洞調律で安静時心拍数が70拍/分以上、過去1年以内に心不全入院の既往があるLVEFの低下した心不全（HFrEF）患者において、プラセボにくらべて死亡と心不全入院を有意に減少させた⁹¹³。この試験から明らかになったことは、洞調律のHFrEF患者では心拍数の増加がリスクであり、それを低下させること自体が治療ターゲットになるということである²⁵⁶。現在、わが国でivabradineは市販されていないが、同様のHFrEF患者を対象としたivabradineの第II相臨床試験が行われ、2.5 mgあるいは5 mgの安全性と有意な心拍数低下効果が証明された⁹¹⁴。現在、死亡と心不全入院をエンドポイントとした臨床試験（J-SHIFT）が進行中である。欧州におけるivabradineの適応はLVEFが35%以下の有症候性（NYHA心機能分類II～III度）のHFrEF患者で、最大用量あるいは患者が許容できる最大量のβ遮断薬を用い、さらにACE阻害薬（またはARB）、MRAなどの適切な薬物治療を行っても安静時心拍数が洞調律で70拍/分未満にならない患者とされている。

2.

sacubitril/valsartan (ARNI)

sacubitril/valsartan (LCZ696) は、1分子中にARBのバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるsacubitril (AHU-377) を1:1で結合含有させた化合物で、アンジオテンシン受容体/ネプリライシン阻害薬 (ARNI) とよばれる新しいタイプの薬剤である。sacubitrilは吸収後

3～4時間で活性体 (LBQ657) に変換され、ネプリライシン阻害作用を発揮する。LBQ657は、主として内因性ナトリウム利尿ペプチドの分解を阻害し、ACEやアミノペプチダーゼPは阻害しない。したがって、ブラジキニンの分解が弱く血管浮腫が少ないと期待される。LBQ657の半減期は12時間であるが、バルサルタンの半減期は14時間であるため1日2回投与である。

PARADIGM-HF試験によりsacubitril/valsartanがACE阻害薬エナラプリルを上回る生命予後改善効果を有することが明らかとなり⁵⁷²、欧米のガイドラインではACE阻害薬、β遮断薬、MRAによる標準治療でなお症状を有するHFrEF患者においてACE阻害薬からARNIへの変更やACE阻害薬やARBと同等に投与することが、クラスI、エビデンスレベルBの治療としてすでに明記されている^{14,573}。

有害事象として、sacubitril/valsartanのほうが症候性低血圧や重症ではない血管浮腫の発生率が高かったが、腎障害や高カリウム血症、咳の発生率はエナラプリルよりも低く、有害事象により治療を中止した割合も少なかった。ACE阻害薬とネプリライシン阻害の併用による血管浮腫のリスクを減少させるため、実際の使用にあたっては、sacubitril/valsartan開始36時間前にACE阻害薬を中止するよう勧告されている。また、ACE阻害薬またはARBとsacubitril/valsartanの併用は禁忌である。さらに、ネプリライシン阻害は、アルツハイマー病の発症に関与することが指摘されている脳アミロイドβの蓄積を引き起こす可能性がある⁹¹⁵。LBQ657は脳血管関門を通過し、脳脊髄液中のアミロイドβを増加させることが報告されているが、脳内での増加はみとめられていない。脳内アミロイドβの除去には多数の酵素経路が関与するため、ネプリライシンの長期的阻害が実際に脳内蓄積をもたらすのか明らかではない。現時点では認知症やそれに関連した有害事象の増加は認められていないが、認知機能の継続的な評価が必要である。

現在、わが国においては承認申請のための治験（PARALLEL-HF）が実施されている⁹¹⁶。また、LVEFが保たれた心不全（HFpEF）を対象にしたPARAMOUNT試験で12週後のNT-proBNPの低下がバルサルタンより大き

いことが報告され⁵⁷⁹⁾、現在、予後改善効果を検討する大規模臨床試験 (PARAGON-HF 試験) がわが国も含めて進行中である。今後、これらのARNIの大規模臨床試験の結果に基づくエビデンスが注目される。

3.

vericiguat (sGC 活性化薬)

HFrEFの予後は既存の心不全治療薬により改善したものの、いまだに不良であり、HFpEFに至っては予後を改善するエビデンスをもった薬剤はいまだに開発されていない。このような観点から、新規の心不全治療薬の開発が待たれるところである⁹¹⁷⁾。

心不全では、内皮機能障害や活性酸素種 (reactive oxygen species; ROS) 産生の増加により、一酸化窒素 (NO) の産生や利用効率が低下し、その受容体でもある可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase; sGC) の活性化が低下し、その結果環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate; cGMP) 産生が減少するだけでなく、ROSによりsGCはNO不応性の非活性型に変換されている。このような観点から、cGMPを介する細胞内情報伝達系が、HFrEF、HFpEFともに治療ターゲットとして注目されてきている⁹¹⁷⁻⁹¹⁹⁾。

最近、NO非依存性にsGCに作用する2種類の薬剤、sGC刺激薬とsGC活性化薬が開発された。sGC刺激薬は、NO非依存性にNO結合部位以外を介してsGCを直接刺激してNO産生を促進するだけでなく、NOとの相乗効果を有している。一方、sGC活性化薬は、酸化型あるいはヘムフリーのNO不応性の非活性型sGC (apo-sGCともよばれる) に結合して直接sGCを活性化する。本項で取り上げるvericiguatはsGC stimulatorである^{917, 919)}。

vericiguatは、LVEF 45%未満のHFrEF症例を対象に用量設定第II相ランダム化比較試験 (SOCRATES-REDUCED) が実施され⁹²⁰⁾、その結果も報告されている⁹²¹⁾。この試験では、2013～2015年に、4週以内に心不全症状の増悪が認められた症例の安定期にvericiguat 1.25 mg, 2.5 mg, 5 mg, 10 mgが各群91人に投与され、プラセボ群と比較された。一次エンドポイントは12週後の対数変換したNT-proBNP値の治療前値との変化とされ、用量の多い3群のプールされた症例とプラセボ群とで比較された。試験は全体の77%に相当する症例で脱落することなく遂行された。対数変換されたNT-proBNP値は、vericiguat群で治療前値が7.969, 12週後が7.567で変化は-0.402、幾何学平均値は治療前値が2,890 pg/mL, 12週後が1,932

pg/mLであった。プラセボ群では、対数変換NT-proBNP値は治療前値が8.283, 12週後が8.002で変化は-0.280、幾何学平均値は治療前値が3,955 pg/mL, 12週後が2,988 pg/mLであった。両群間の対数変換NT-proBNP値の変化の差は-0.122で90% CIが-0.32～0.07であり有意な差は認められなかった。しかし、二次エンドポイントであるvericiguatの用量とNT-proBNP値の低下の程度の間には用量依存関係が有意に認められた。また、有害事象の出現頻度については、最大用量のvericiguat群と偽薬群のあいだで差は認められなかった。

以上の結果より、vericiguatはHFrEF症例において忍容性が示されたことにより、現在は世界規模の第III相プラセボ対照ランダム化比較試験 (VICTORIA) が進行中である⁹²²⁾。この試験は全体で4,872人のLVEF > 45%, NYHA心機能分類II～IV度の心不全症例を登録予定で、2020年に登録を完成させ、平均3.5年の追跡が予定されており、一次エンドポイントは心血管死亡と心不全の入院の複合エンドポイントである。この試験にはわが国も参加している。

第III相試験の結果により、将来欧米のガイドラインも含め本薬剤の位置づけが明確になるものと思われる。

4.

omecamtiv mecarbil (心筋ミオシン活性化薬)

omecamtiv mecarbilは、ミオシンの触媒ドメインに結合し、ミオシンとアクチンとの強固な結合の割合を増加することにより心筋収縮力を増強する薬剤である⁹²³⁾。したがって、β受容体刺激薬やPDEIII阻害薬などのいわゆる“強心薬”とは異なり、細胞内カルシウム増加を伴わないため、従来の“強心薬”のように生命予後悪化をもたらすことなく心機能を高めることができると考えられ、新しい心不全治療薬として期待されている。単離心筋を用いた研究では、カルシウムトランジェントの増加を伴わない収縮の増強と収縮時間の延長がみられている⁹²³⁾。

omecamtiv mecarbilの最初のヒトを対象とした研究結果は2011年に発表され、健康人においてomecamtiv mecarbil静脈内投与により用量依存性に収縮期駆出時間が延長し、一回拍出量およびLVEFは増加することが確認された⁹²⁴⁾。ただし高濃度では、用量限界性にomecamtiv mecarbilによる収縮時間の延長に伴うと思われる心筋虚血の心電図や胸部症状が出現した症例もあった。

収縮機能不全に基づく心不全患者を対象とした第II相臨床試験結果も上記の報告と同時に発表され⁹²⁵⁾、二重盲検クロスオーバー法により比較的小数例を対象に実薬また

はプラセボが投与された結果、omecamtiv mecarbilの血中濃度に比例して左室駆出時間は延長し、一回拍出量は増加し、血漿濃度の高い患者では左室収縮末期および拡張末期容積が減少した。一方、心拍数はわずかながら有意に減少した。ただし、健常人を対象とした上記の報告と同様、やはり高用量では心筋虚血が出現した症例もあった。

次に行われた臨床試験は多数例を対象としたランダム化比較試験 ATOMIC-AHF⁹²⁶⁾で、606人のLVEF 40%以下で呼吸困難の症状があり、利尿ペプチドが上昇している急性心不全患者を対象として、プラセボまたは血中濃度115 ng/mL, 230 ng/mL, 310 ng/mLをそれぞれ目標値としてomecamtiv mecarbilが3段階に増量投与される群に割り付けられた。その結果、omecamtiv mecarbilは一次エンドポイントである呼吸困難の有意な改善を達成できなかったが、高用量群では48時間および5日目までの呼吸困難は有意に改善した。一方、有害事象および忍容性についてはomecamtiv mecarbil群はプラセボ群にくらべて変わりなく、不整脈が増加するということもなかった。ただし、血漿トロポニンがomecamtiv mecarbil群で有意に上昇した。

経口薬についての臨床試験も行われており、COSMIC-HF⁹²⁷⁾ではLVEF 40%以下の症候性の心不全患者448人がomecamtiv mecarbil 25 mg 1日2回投与群、薬物動態を見ながら50 mgまで増量する群、プラセボ群に無作為に割り付けられ20週間投与された。50 mgまで増量した群の20週目の駆出時間はプラセボ群にくらべて延長し、心拍出量は増加、左室拡張末期径は短縮、心拍数は減少した。なお、有害事象は3群間で有意差がなかった。

長期予後に関するデータはいまだ出ていないが、約8,000人のHFrEF患者を対象とし、心血管死亡または心不全イベントに対する効果を検証するための第III相試験、GALACTIC-HFが現在進行中である⁹²⁸⁾。

このように現時点では予後改善効果についてのエビデンスがなく、また高濃度ではトロポニンの上昇および心筋虚血が起こりうることに注意が必要で、上記のGALACTIC-HFの結果が待たれるところである。

第III相試験の結果により、将来欧米のガイドラインも含め本薬剤の位置づけが明確になるものと思われる。

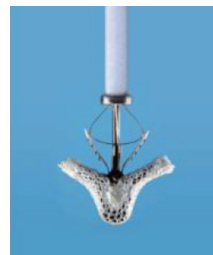
5.

経皮的僧帽弁接合不全 修復システム (MitraClip®)

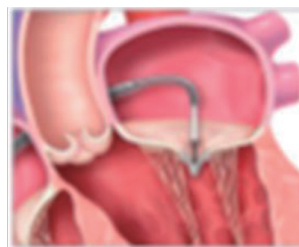
器質的あるいは二次性僧帽弁閉鎖不全を有する心不全患者のなかで、僧帽弁閉鎖不全に対する治療介入が自覚症状の軽減、QOL改善をもたらすと期待されるものの手

術リスクが高い患者において、経皮的僧帽弁形成術を考慮する。わが国では、経カテーテル的に心房中隔を経由して僧帽弁にデバイスを進め、僧帽弁前尖と後尖をクリッピングするMitraClip®を用いることが可能となった(図18)。欧米、アジアの一部の国を含め海外ではすでにMitraClip®は広く用いられており、心不全症状の軽減効果、治療手技の安全性、長期成績について報告されている⁹²⁹⁻⁹³¹⁾。施術後早期の離床が可能であり、施術後30日時点での患者の自覚症状の改善度は開心術にくらべて優れているが、長期効果や臨床イベントという観点に立つと、手術を含め既存の治療法にまさるというデータは今のところない。とくに二次性僧帽弁閉鎖不全患者においては、十分な薬物療法を行ったうえに本治療を加える意義に関するエビデンスがなく、前向き介入研究が現在進行中である。

MitraClip® の先端部



MitraClip® で僧帽弁前尖と後尖を挟んでいるところ



治療手技終了後の僧帽弁を左房側から見た図

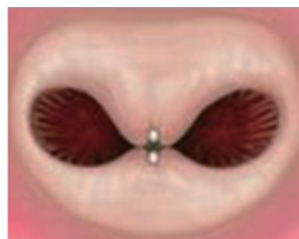


図 18 MitraClip® による僧帽弁閉鎖不全の修復
(アボット バスキュラー ジャパン (株) より提供)

6.

ヒト(自己)骨格筋由来細胞シート
(ハートシート®)

筋芽細胞シートは、重症心不全に対する細胞治療の一種であり、 6×10^7 個の筋芽細胞からなる一枚のシートを、左側方開胸にて5枚、左室前壁から側壁の広範囲の心外膜に移植する治療である。筋芽細胞は下腿の内側広筋から5～10 g程度の骨格筋を採取し、筋芽細胞を抽出、培養し、所定の細胞数がそろった後、冷凍保存を行い、手術日が決定すれば、細胞を解凍し、温度応答性培養皿にて、筋芽細胞シートを作製し、移植する。移植した筋芽細胞シートが、移植後虚血状態になり、hypoxia inducible factor (HIF) -1 遺伝子が発現し、同遺伝子発現に誘発されて、肝細胞増殖因子、血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor; VEGF)、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic fibroblast growth factor; bFGF)、stromal derived factor-1などのサイトカインが分泌され、同サイトカインによる血管新生、幹細胞誘導、線維化抑制などの作用により、心機能の改善が期待される⁹³²⁾。細胞培養室にてクリーンな状況下で細胞を培養するため、HIVや肝炎などのウイルスに罹患している患者には禁忌である。これまでの心不全動物を用いた基礎研究では、心機能の改善、生命予後の延長効果が認められている。

左室補助人工心臓を装着した拡張型心筋症患者4人に対して自己筋芽細胞シートを移植した報告では、2人の患者において心機能の改善が確認され、同患者は人工心臓より離脱した⁹³³⁾。また、虚血性心筋症においては、臨床研究⁹³⁴⁾、多施設共同企業治験⁹³⁵⁾を経て、同治療法の安全性および有効性が確認され、同治療法は早期承認制度のもとに世界初の心不全に対する再生医療等製品「ハートシート®」として保険償還された。

虚血性心筋症患者においては、単群試験で本治療を行うことにより症状および心機能の改善、心不全症状の軽減を認め、BNPの有意な減少、肺動脈圧、肺動脈血管抵抗の有意な減少を認めた。また、小児・成人の拡張型心筋症に対しても医師主導型治験が行われている。

現在、筋芽細胞シートは重症心不全患者すべてに有効性が検証されているわけではなく、今後、同治療法に反応する患者群の選定が必須である。

7.

和温療法

和温療法は、Teiらにより開発された心不全に対するわが国独自の治療法である⁹³⁶⁾。その方法は、乾式遠赤外線サウナ装置により60℃の均等乾式サウナ浴を15分間施行後、出浴後30分間の安静保温を行うもので、これにより深部体温が約1度上昇し、その結果さまざまな効果を発揮すると考えられている。

和温療法の心不全に対する効果として、肺動脈楔入圧の低下や心拍出量増加などの血行動態の改善⁸⁵⁹⁾、左室収縮機能⁹³⁷⁻⁹³⁹⁾および拡張心機能⁹⁴⁰⁾の改善、心不全症状の改善^{937, 939, 941)}、QOLの改善⁹³⁹⁾、運動耐容能の改善⁹³⁹⁾、BNPの低下⁹³⁸⁻⁹⁴²⁾、アルドステロン値の低下⁹⁴⁰⁾、末梢血管内皮機能の改善^{939, 941)}、心拍変動の改善^{943, 944)}、心不全患者における心室不整脈の減少⁹⁴⁴⁾などが報告されている。さらに心不全の予後に対する効果としては、退院後も外来で週2回程度和温療法を継続することにより、心不全患者の死亡や心不全による再入院を有意に減らし、予後を改善するという3施設からの後ろ向き研究の結果が発表されている⁹⁴⁵⁾。しかしながら、これらの報告は少数例のものやランダム化されていないものも含まれていたため、さらに厳格な試験デザインに基づいて計画された臨床試験によって和温療法の効果と安全性を検証するために行われたのが、多施設共同ランダム化比較試験 WAON-CHFである⁹⁴⁶⁾。WAON-CHF試験では19施設から入院時BNPが500 pg/mL超、さらに薬物療法を行っても300 pg/mL超の患者149人が和温療法群(1日1回、10日間)または対照群に組み入れられた。その結果、和温療法群でのみBNP、NYHA心機能分類、6分間歩行距離、心胸比の改善がみられ、安全性にも問題がないことが明らかになったが、一次エンドポイントであるBNPの変化については両群間で有意差が示されなかった。

このように数多くの報告があるが、和温療法に関しては、わが国での心不全に対する使用は保険適用外である。なお、和温療法は急性効果として心拍出量を有意に増加させるため、高度の大動脈弁狭窄症や肥大型閉塞性心筋症の重症例に対しては慎重に施行すべきであり、感染症がコントロールできていない患者や高熱患者には禁忌である。

付表 1 日本循環器学会および日本心不全学会による ASV の適正使用に関するステートメント（第 2 報）

1) SERVE-HF 試験の被験者と同じ状態の患者（中枢型優位の睡眠時無呼吸を伴い安定状態にある左室収縮機能低下 [左室駆出率 ≤ 45%] に基づく心不全患者）への ASV
これらの患者に対する ASV の導入・継続は禁忌ではないが、慎重を期する必要がある。実臨床においては、わが国のガイドライン ^{1,2)} に明示されているように、まず CPAP の導入を検討し、CPAP では睡眠時無呼吸の改善が不十分な場合や CPAP に忍容性がない場合に、ASV 導入を考慮することが望ましい。ASV 継続中も、経過を慎重に観察し CPAP へ変更可能と判断される症例では CPAP への変更を考慮する。いずれにしても、わが国のガイドラインのみならずこれまでの複数の小規模臨床試験 ³⁾ と SERVE-HF 試験 ⁴⁾ 、SAVIO-C 試験 ⁵⁾ の結果や欧米でのガイドライン、行政機関による使用規制の状況を対象患者およびその家族に説明し同意を得たうえでの導入および継続が必須である。
2) 上記 1) に該当しないが睡眠時無呼吸を有する心不全患者（閉塞型優位の睡眠時無呼吸を伴う心不全患者、睡眠時無呼吸を有する左室収縮能の保持された心不全患者 [LVEF > 45%] など）への ASV
現在のところ、これらの患者への ASV の導入・継続を制限する理由はない。ただし安全性を考慮して、導入・継続後の経過を慎重に観察する必要がある。導入に際しては CPAP で治療可能か検討したうえで必要症例に限って ASV を導入することが望ましい（保険適応に関しては、個別に考慮する必要がある）。
3) 睡眠時無呼吸の有無と関係なく高度のうっ血に対して ASV が使用され奏効した心不全患者への ASV
心不全による入院中に、通常の内科治療を行っても高度のうっ血があるため睡眠時無呼吸の有無と関係なく ASV が使用され、奏効した心不全患者のうち、ASV の中止により心不全の悪化が予想される患者では、ASV を継続使用してもよい。ただし、経過中、臨床的に心不全が安定化していると判断された時点で、または ASV 導入後 6 ヶ月が経過した時点で必ず ASV からの離脱や ASV 以外の治療へ変更可能か再検討する必要がある。この際、可及的に睡眠時無呼吸の有無を評価し、睡眠時無呼吸を合併する症例に関しては上記 1,2) に従うものとする。
4) 上記 1-3) 以外の患者への ASV
上記 1-3) 以外での ASV の使用に関しては、その是非を含め今回のステートメントの範疇に含まない。
5) 臨床研究における ASV
SERVE-HF 試験の被験者と同じ状態の患者であっても、各施設の倫理規定に基づいて行われる臨床研究において ASV の使用は制限されない。しかしながら、臨床研究以外での使用状況や、これまでの複数の小規模臨床試験と SERVE-HF 試験、SAVIO-C 試験の結果が、被験者またはその家族に説明がなされたうえで同意が得られていることが必要である。また、すでに進行中の ASV を使用する臨床研究においては SERVE-HF 試験の結果を安全性に関するあらたな情報として各施設の該当部署へ報告する必要がある。
6) その他の注意事項
1-5) の記述に関して SERVE-HF 試験やその他の研究からあらたな情報が明らかになった場合は適宜修正、加筆が行われるものとする。

1) 日本循環器学会. Circ J 2010; 74 (suppl. II): 963-1051.

2) NPPV（非侵襲的陽圧換気療法）ガイドライン改訂第 2 版. 南江堂 2015.

3) Aurora RN, et al. J Clin Sleep Med 2016; 12: 757-761.

4) Cowie MR, et al. N Engl J Med 2015; 373: 1095-1105.

5) Momomura S, et al. Circ J 2015; 79: 981-990.

(日本循環器学会⁴²⁶⁾より)

付表 2 心不全の運動療法の効果

- 1) 運動耐容能：改善
- 2) 心臓への効果
 - a) 左室機能：安静時左室駆出率不変または軽度改善，運動時心拍出量増加反応改善，左室拡張早期機能改善
 - b) 冠循環：冠動脈内皮機能改善，運動時心筋灌流改善，冠側副血行路増加
 - c) 左室リモデリング：悪化させない（むしろ抑制），BNP 低下
- 3) 末梢効果
 - a) 骨格筋：筋量増加，筋力増加，好氣的代謝改善，抗酸化酵素発現増加
 - b) 呼吸筋：機能改善
 - c) 血管内皮：内皮依存性血管拡張反応改善，一酸化窒素合成酵素（eNOS）発現増加
- 4) 神経体液性因子
 - a) 自律神経機能：交感神経活性抑制，副交感神経活性増大，心拍変動改善
 - b) 換気応答：改善，呼吸中枢 CO₂ 感受性改善
 - c) 炎症マーカー：炎症性サイトカイン（TNF- α など）低下，CRP 低下
- 5) QOL：健康関連 QOL 改善
- 6) 予後：心不全入院減少

（日本循環器学会^{191）}より改変）

付表 3 心不全の運動療法の禁忌

- I. 絶対的禁忌
 - 1) 過去 3 日以内の心不全の自覚症状（呼吸困難，易疲労性など）の増悪
 - 2) 不安定狭心症または閾値の低い（平地ゆっくり歩行 [2METs] で誘発される）心筋虚血
 - 3) 手術適応のある重症弁膜症，とくに大動脈弁狭窄症
 - 4) 重症の左室流出路狭窄（閉塞性肥大型心筋症）
 - 5) 未治療の運動誘発性重症不整脈（心室細動，持続性心室頻拍）
 - 6) 活動性の心筋炎・心膜炎
 - 7) 急性全身性疾患または発熱
 - 8) 運動療法が禁忌となるその他の疾患（中等症以上の大動脈瘤，重症高血圧，血栓性静脈炎，2 週間以内の塞栓症，重篤な他臓器疾患など）
- II. 相対的禁忌
 - 1) NYHA 心機能分類 IV 度または血行動態不安定な心不全
 - 2) 最近 1 週間以内の体重 2 kg 以上の増加
 - 3) 運動により収縮期血圧が低下
 - 4) 中等症の左室流出路狭窄
 - 5) 運動誘発性の中等症不整脈（非持続性心室頻拍，頻脈性心房細動など）
 - 6) 高度房室ブロック，運動誘発性 Mobitz II 型房室ブロック
 - 7) 運動による自覚症状の出現・悪化（疲労，めまい，発汗多量，呼吸困難など）
- III. 禁忌でないもの
 - 1) 高齢者
 - 2) 左室駆出率低下
 - 3) 補助人工心臓（LVAD）装着
 - 4) 心臓植込み型デバイス（ICD，CRT-D など）装着

（日本循環器学会^{191）}より改変）

付表 4 心不全の運動療法における運動処方

運動の種類	- 歩行（初期は屋内監視下）、サイクルエルゴメータ、軽いエアロビクス体操、低強度レジスタンス運動（筋力低下を認める場合） - ジョギング、水泳、激しいエアロビクスダンスは推奨されない
運動強度	【開始初期】 - 屋内歩行 50～80 m/分 × 5～10 分間、またはサイクルエルゴメータ 10～20 W × 5～10 分間 - 自覚症状や身体所見を目安に、1 ヶ月程度をかけて時間と運動強度を漸増する 【安定期到達目標】 - 最高酸素摂取量（peak $\dot{V}O_2$）の 40～60%，または嫌気性代謝域値（AT）の心拍数 - 心拍予備能（最大心拍数－安静時心拍数）の 30～50%，または最大心拍数の 50～70% - 自覚的運動強度（RPE、ボルグスコア）：11（楽である）～13（ややつらい）のレベル
運動時間	1 回 5～10 分 × 1 日 2 回程度から、1 日 30～60 分まで徐々に増加
頻度	- 週 3～5 回（重症例では週 3 回、安定していれば週 5 回程度まで増加可） - 週 2～3 回程度の低強度レジスタンス運動の併用可
注意事項	- 開始初期 1 ヶ月間はとくに低強度とし、心不全の増悪に注意する - 原則として初期は監視型、安定期では監視型と非監視型（在宅運動療法）の併用 - 経過中は、常に自覚症状、身体所見、体重、血中 BNP または NT-proBNP の変化に注意

（日本循環器学会^{191）}より改変）付表 5 CHADS₂ スコア

	臨床像	スコア
C	心不全	1
H	高血圧	1
A	75 歳以上	1
D	糖尿病	1
S	脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往	2

CHADS ₂ スコア	年間脳梗塞発症率 (%)
0	1.9
1	2.8
2	4.0
3	5.9
4	8.5
5	12.5
6	18.2

（Gage BF, et al. 2001^{481）}より作表）付表 6 CHA₂DS₂-VASc スコア

	臨床像	スコア
C	心不全	1
H	高血圧	1
A	75 歳以上	2
D	糖尿病	1
S	脳梗塞、一過性脳虚血発作の既往	2
V	血管疾患（心筋梗塞の既往、末梢動脈性疾患、大動脈プラーク）	1
A	65 歳以上 74 歳以下	1
Sc	性別（女性）	1

CHA ₂ DS ₂ -VASc スコア	年間脳梗塞発症率 (%)
0	0
1	1.3
2	2.2
3	3.2
4	4.0
5	6.7
6	9.8
7	9.6
8	6.7
9	15.2

（Lip GY, et al. 2010^{503）}, Camm AJ, et al. 2010^{504）}より抜粋）

付表 7 HAS-BLED スコア

	臨床像	スコア
H	高血圧 ^{*1}	1
A	腎機能障害・肝機能障害（各 1 点） ^{*2}	2
S	脳卒中	1
B	出血 ^{*3}	1
L	不安定な PT-INR ^{*4}	1
E	高齢者（＞ 65 歳）	1
D	薬剤、アルコール（各 1 点） ^{*5}	2

HAS-BLED スコア	重大な出血発症頻度（/100 人・年）
0	1.13
1	1.02
2	1.88
3	3.74
4	8.7
5	12.5

^{*1} 収縮期血圧＞ 160 mmHg.

^{*2} 腎機能障害：慢性透析や腎移植，血清クレアチニン 200 μmol/L (2.26 mg/dL) 以上.

肝機能異常：慢性肝障害（肝硬変など）または検査値異常（ビリルビン値＞正常上限× 2 倍，AST/ALT/ALP＞正常上限× 3 倍）.

^{*3} 出血歴，出血傾向（出血素因，貧血など）.

^{*4} INR 不安定，高値または TTR (time in therapeutic range) < 60%.

^{*5} 抗血小板薬や NSAIDs 併用，アルコール依存症.

(Pister R, et al. 2010⁵¹²) より抜粋)

付表 8 日本の急性心不全疫学研究による患者背景

	HIJC-HF I ¹⁾	JCARE-CARD ²⁾	ATTEND ³⁾
患者数(登録期間)	3,578 (2001–2002)	2,659 (2004–2005)	4,842 (2007–2011)
平均年齢(歳) [*]	70(14)	71(13)	73(14)
男性(%)	59	60	58
高血圧(%)	54	53	69
糖尿病(%)	31	30	34
脂質異常症(%)	26	25	37
心房細動(%)	36	35	40
慢性肺疾患(%)	—	7	10
慢性腎臓病(%)	23	—	—
心不全入院歴(%)	34	46	36
原因心疾患			
虚血性心疾患(%)	34	32	31
高血圧性心疾患(%)	12	24	18
心筋症(%)	21	20	13
弁膜症(%)	—	28	—
入院時現症			
心拍数(/分) [*]	—	71(12)	99(29)
収縮期血圧(mmHg) [*]	—	117(19)	146(37)
拡張期血圧(mmHg) [*]	—	66(12)	83(23)
LVEF(%) [*]	42(16)	44(17)	53%(<40%)
起座呼吸(%)	—	—	63
発作性夜間呼吸困難(%)	—	—	53
ラ音(%)	—	—	71
浮腫(%)	—	—	67
入院時検査所見			
ナトリウム(mEq/L) [*]	—	—	139(4)
クレアチニン(mg/dL) [*]	—	1.4(1.2)	1.4(1.6)
BNP(pg/mL)	247 (98–534) [#]	389 (507) [*]	707 (362–1,284) [#]
ヘモグロビン(g/dL) [*]	—	12(3.3)	12(3)

^{*}平均± SD

[#]中央値（四分位範囲）

1) Kawashiro N, et al. Circ J 2008; 72: 2015–2020.

2) Hashiguchi S, et al. Circ J 2009; 73: 2084–2090.

3) Sato N, et al. Circ J 2013; 77: 944–951.

付表 9 急性心不全疫学研究による患者背景の国際間比較

	ATTEND ¹⁾	KorAHF ²⁾	ADHERE ³⁾	EHFS II ⁴⁾
国	日本	韓国	米国	欧州
登録期間	2007–2011	2011–	2001–2004	2004–2005
患者数	4,733	2,066*	105,388	3,580
年齢(歳)**	73(14)	69(14)	72(14)	70(13)
男性(%)	58	55	48	61
高血圧(%)	69	59	73	63
糖尿病(%)	34	36	44	33
脂質異常症(%)	37	—	37	—
心房細動(%)	40	27	31	39
慢性肺疾患(%)	10	11	31	19
慢性腎臓病(%)	—	—	30	17
虚血性心疾患(%)	31	38	—	54
高血圧性心疾患(%)	18	6	—	11
心筋症(%)	13	—	—	19
LVEF<40%(%)**	53	56	34(14)	38(15)
ラ音(%)	71	—	66	—
浮腫(%)	67	—	65	—
ナトリウム(mEq/L)**	139(4)	—	—	—
クレアチニン(mg/dL)**	1.4(1.6)	1.5(1.6)	1.8(1.6)	—
BNP(pg/mL)†	707 (362–1,284)	—	840 (430–1,730)	—
ヘモグロビン(g/dL)**	12(3)	—	—	—
治療				
利尿薬(%)	76	72	92	84
血管拡張薬(%)	78	40	9	39
強心薬(%)	19	32	15	<29.8
PCI(%)	8	10	8	8.4
CABG(%)	1.3	2.1	—	1.8
ICD(%)	2.6	1.4	—	1.2
CRT(%)	2.3	1.3	—	—
在院日数(中央値)	21	8	4.3	9
院内死亡率(%)	6.4	6.1	3.8	6.7

* 2012 年 5 月時点, **平均±SD, †中央値 (四分位範囲)

1) Sato N, et al. Circ J 2013; 77: 944–951.

2) Lee SE, et al. Eur J Heart Fail 2014; 16: 700–708.

3) Adams KF, et al. Am Heart J 2005; 149: 209–216.

4) Nieminen MS, et al. Eur Heart J 2006; 27: 2725–2736.

付表 10 急性・慢性心不全診療ガイドライン：班構成員の利益相反（COI）に関する提示

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
班長： 筒井 裕之				MSD 大塚製薬 武田薬品工業 田辺三菱製薬 第一三共 日本ベーリンガーイン ゲルハイム ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー		日本たばこ産業 日本ベーリンガーイン ゲルハイム アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン	MSD 第一三共 田辺三菱製薬		
班員： 磯部 光章				第一三共		中外製薬 小野薬品工業	帝人ファーマ 大塚製薬 第一三共 小野薬品工業 田辺三菱製薬		
班員： 伊藤 浩				第一三共 田辺三菱製薬 MSD バイエル薬品 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 興和創薬		ノバルティスファーマ 興和創薬	第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 MSD バイエル薬品 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 興和創薬 大塚製薬 サノフィ 持田製薬 アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン ボストン・サイエンティ フィック ジャパン バイオトロニックジャ パン フクダ電子 セント・ジュード・メディ カル 日本メドトロニック		
班員： 奥村 謙				第一三共 日本ベーリンガーイン ゲルハイム ジョンソン・エンド・ジョ ンソン					
班員： 小野 稔							エドワーズライフサイ エンス テルモ アステラス製薬 アボット バスキュラー ジャパン 河野製作所		
班員： 北風 政史				アストラゼネカ 田辺三菱製薬 武田薬品工業 小野薬品工業		クレハ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 武田薬品工業 アストラゼネカ	武田薬品工業		
班員： 絹川 弘一郎				大塚製薬 テルモ アステラス製薬 第一三共 小野薬品工業 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 田辺三菱製薬 ニプロ			大塚製薬		

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の 報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
班員： 木原 康樹				医療法人社団一陽会 医療法人健康倶楽部 医療法人社団恵生会 庄原赤十字病院		EP クルーズ ヒュービットジェノミ クス	塩野義製薬 大塚製薬 興和創薬 フクダライフテック中 国 バイオエレクトロニクス ジャパン ファイザー MSD アステラス製薬 バイエル薬品 武田薬品工業 帝人ファーマ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム		
班員： 小室 一成				アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン MSD 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 小野薬品工業 トーアエイヨー		小野薬品工業	アステラス製薬 エドワーズライフサイ エンス 大塚製薬 興和創薬 第一三共 大日本住友製薬 武田薬品工業 田辺三菱製薬 帝人ファーマ ニプロ テルモ		
班員： 齋木 佳克							泉工医科工業 センチュリーメディカ ル テルモ心臓血管カンパ ニー CV グループ		
班員： 斎藤 能彦				ノバルティスファーマ 田辺三菱製薬 大塚製薬 興和創薬 第一三共 ファイザー		ノバルティスファーマ 小野薬品工業 テルモ セント・ジュード・メ ディカル バイエル薬品	第一三共 大塚製薬 協和発酵キリン 大日本住友製薬 アステラス製薬 武田薬品工業 小野薬品工業 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 エーザイ ゼリア新薬工業 ボストン・サイエンティ フィック ジャパン 塩野義製薬 MSD		
班員： 坂田 泰史				大塚製薬 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 日本メドトロニック 日本ベーリンガーイン ゲルハイム		エドワーズライフサイ エンス 富士フイルム RI ファー マ レグイミューン ロシュ・ダイアグノス ティックス	大塚製薬 ジョンソン・エンド・ジョ ンソン セント・ジュード・メディ カル 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 帝人ファーマ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム バイエル薬品 バイオエレクトロニクス ジャパン ボストン・サイエンティ フィック ジャパン 日本メドトロニック		
班員： 佐藤 直樹				大塚製薬 ノバルティスファーマ 小野薬品工業 第一三共	大塚製 薬	ノバルティスファーマ	バイエル薬品		

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
班員： 澤 芳樹		クオリ ブス	テルモ			テルモ アスピオファーマ ダイキン工業 アステラス製薬 ジェイテックコーポ レーション ナカライテスク エドワーズライフサイ エンス ノバルティスファーマ サンメディカル技術研 究所 ニプロ ジョンソン・エンド・ ジョンソン 日本メドトロニック 日本ゴア ボストン・サイエンティ フィック ジャパン	エドワーズライフサイ エンス 小西医療器 日本メドトロニック		
班員： 塩瀬 明							エドワーズライフサイ エンス カナヤ医科器械 セント・ジュード・メディ カル テルモ 心臓血管カンパ ニー CV グループ バイオトロニックジャ パン リヴァノヴァ キシヤ 泉工医科工業 日本ライフライン 平和物産		
班員： 清水 渉				第一三共 ブリistol・マイヤー ズ スクイブ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム バイエル薬品 ファイザー 田辺三菱製薬 小野薬品工業			第一三共 ブリistol・マイヤー ズ スクイブ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム ファイザー 田辺三菱製薬 大塚製薬 小野薬品工業 アボット バスキュラー ジャパン バイエル薬品		
班員： 下川 宏明				バイエル薬品 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 第一三共		バイエル薬品	MSD 日本新薬 第一三共 田辺三菱製薬 アストラゼネカ 協和発酵キリン 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 大日本住友製薬 ノバルティスファーマ バイエル薬品 アステラス製薬 大塚製薬 グラクソ・スミスクラ イン 興和創薬 塩野義製薬 武田薬品工業 中外製薬 持田製薬 日本光電工業 旭化成ファーマ		

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の 報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
(続き) 班員： 下川 宏明							テルモ テスコ 日本メドトロニック 日本ライフライン アボット バスキュラー ジャパン セント・ジュード・メディ カル 日立製作所		
班員： 野出 孝一						帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 米国イーライリリー アステラス製薬			
班員： 平山 篤志				トーアエイヨー 日本ベーリンガーイン ゲルハイム サノフィ アステラス製薬 大日本住友製薬 プリストル・マイヤー ズ スクイフ アステラス・アムジェ ン・バイオファーマ アストラゼネカ 第一三共 バイエル薬品			ボストン・サイエンティ フィック ジャパン 大塚製薬 フクダ電子 セント・ジュード・メディ カル 日本メドトロニック 日本ライフライン		
班員： 増山 理							アクテリオン ファーマ シューティカルズ ジャ パン アステラス製薬 MSD 大塚製薬 興和創薬 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 帝人ファーマ 日本新薬 日本ベーリンガーイン ゲルハイム ノバルティスファーマ バイエル薬品 ファイザー フクダ電子 セント・ジュード・メディ カル 日本メドトロニック		
班員： 室原 豊明				アストラゼネカ MSD 第一三共 武田薬品工業 田辺三菱製薬 バイエル薬品 ファイザー			日本ベーリンガーイン ゲルハイム ファイザー 大塚製薬 バイエル薬品 アステラス製薬 MSD サノフィ 第一三共 大日本住友製薬 バイオトロニックジャ パン 武田薬品工業 帝人ファーマ 田辺三菱製薬		

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学(奨励) 寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
班員： 百村 伸一				ノバルティスファーマ 日本ベーリンガーイン ゲルハイム バイエル薬品 第一三共 プリストル・マイヤー ズ スクイブ			ロシュダイアグノス ティックス		
班員： 矢野 雅文				小野薬品工業			大塚製薬 MSD ボストン・サイエンティ フィック ジャパン 小野薬品工業 第一三共 武田薬品工業 ファイザー アステラス製薬 プリストル・マイヤー ズ スクイブ ノバルティスファーマ		
班員： 山崎 健二	サンメディ カル技術研 究所						エドワーズライフサイ エンス センチュリーメディカ ル ルアナ トraum フロン ティアメディック		
班員： 山本 一博				大塚製薬 ノバルティスファーマ			バイオトロニックジャ パン ジョンソン・エンド・ジョ ンソン 日本ライフライン 大塚製薬 日本ベーリンガーイン ゲルハイム 田辺三菱製薬 武田薬品工業 ファイザー 第一三共 帝人ファーマ セント・ジュード・メディ カル		
班員： 吉村 道博				ファイザー 田辺三菱製薬 第一三共 持田製薬 興和創薬			塩野義製薬 帝人ファーマ アステラス製薬		
協力員： 安斉 俊久				大塚製薬			バイエル薬品		
協力員： 石原 嗣郎				バイオトロニックジャ パン					
協力員： 猪又 孝元				第一三共 大塚製薬 日本ベーリンガーイン ゲルハイム					
協力員： 今村 輝彦	帝人ファーマ								
協力員： 大谷 朋仁	武田薬品工 業								
協力員： 大西 勝也				武田薬品工業 田辺三菱製薬 第一三共 日本ベーリンガーイン ゲルハイム アストラゼネカ 大塚製薬					

著者	雇用または指導的地位 (民間企業)	株主	特許権 使用料	謝金	原稿料	研究資金提供	奨学（奨励）寄附金 / 寄附講座	その他の報酬	配偶者・一親等 内の親族、または 収入・財産を 共有する者につ いての申告
協力員： 葛西 隆敏						三和化学研究所 旭化成ファーマ	フィリップス・レスピロ ニクス合同会社 フクダ電子 レスメド		
協力員： 川井 真							第一三共		
協力員： 小林 茂樹				小野薬品工業					
協力員： 野田 崇				日本メドトロニック バイオトロニックジャ パン		日本メドトロニック ボストン・サイエンティ フィック ジャパン			
協力員： 波多野 将							大塚製薬 第一三共		
協力員： 藤野 剛雄							日本メドトロニック 社会医療法人財団池友 会 セント・ジュード・メディ カル ニプロ		

法人表記は省略。上記以外の班員・協力員については特になし。

班員：伊藤 宏 なし
 班員：後藤 葉一 なし
 班員：清野 精彦 なし
 班員：肥後 太基 なし
 班員：眞茅 みゆき なし
 班員：吉川 勉 なし
 協力員：秋山 正年 なし
 協力員：岩崎 雄樹 なし
 協力員：加藤 真帆人 なし
 協力員：衣笠 良治 なし
 協力員：絹川 真太郎 なし
 協力員：倉谷 徹 なし
 協力員：坂田 泰彦 なし
 協力員：田中 敦史 なし
 協力員：戸田 宏一 なし
 協力員：後岡 広太郎 なし
 協力員：日高 貴之 なし
 協力員：牧田 茂 なし
 協力員：山口 修 なし

文献

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 803-869. PMID: [22828712](#)
2. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-1398. PMID: [7594057](#)
3. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation; Endorsed by the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2001; 104: 2996-3007. PMID: [11739319](#)
4. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure): developed in collaboration with the American College of Chest Physicians and the International Society for Heart and Lung Transplantation: endorsed by the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2005; 112: e154-e235. PMID: [16160202](#)
5. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: e391-e479. PMID: [19324966](#)
6. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 933-989. PMID: [18826876](#)
7. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: [23741058](#)
8. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2017; 136: e137-e161. PMID: [28455343](#)
9. Guidelines for the diagnosis of heart failure. The Task Force on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1995; 16: 741-751. PMID: [7588917](#)
10. The treatment of heart failure. Task Force of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 1997; 18: 736-753. PMID: [9152644](#)
11. Remme WJ, Swedberg K. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur Heart J* 2001; 22: 1527-1560. PMID: [11492984](#)
12. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-1140. PMID: [15901669](#)
13. Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, et al. ESC Committee for Practice Guideline (CPG). Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416. PMID: [15681577](#)
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200. PMID: [27206819](#)
15. Minds診療ガイドライン選定部会 監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人 編. Minds診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007.
16. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. Authors/Task Force Members. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975. PMID: [27207191](#)
17. Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. Heart Failure Society of America. HFSA 2010 Comprehensive Heart Failure Practice Guideline. *J Card Fail* 2010; 16: e1-e194. PMID: [20610207](#)
18. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355: 251-259. PMID: [16855265](#)
19. Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-2121. PMID: [10790356](#)
20. Lee DS, Gona P, Vasan RS, et al. Relation of disease pathogenesis and risk factors to heart failure with preserved or reduced ejection fraction: insights from the framingham heart study of the national heart, lung, and blood institute. *Circulation* 2009; 119: 3070-3077. PMID: [19506115](#)
21. Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J Card Fail* 2011; 17: 527-532. PMID: [21703523](#)
22. 厚生労働省. 脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方に関する検討会. 脳卒中、心臓病その他の循環器病に係る診療提供体制の在り方について (平成29年7月). <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-10901000-Kenkoukyoku-Soumuka/0000173149.pdf>
- 22a. Criteria Committee of the New York Heart Association. Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for diagnosis, 6th edition. Little, Brown and Co., 1964: 112-13.
23. The criteria committee of the New York Heart Association. In: Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels 9th edn. Little Brown & Co, 1994: 253-256.
24. Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, et al. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 1404-1413. PMID: [790194](#)
25. Nohria A, Tsang SW, Fang JC, et al. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-1804. PMID: [12767667](#)
26. Mebazaa A, Gheorghide M, Piña IL, et al. Practical recommendations for prehospital and early in-hospital management of patients presenting with acute heart failure syndromes. *Crit Care Med* 2008; 36: S129-S139. PMID: [18158472](#)
27. 厚生労働省. 平成26年 (2014) 人口動態統計 (確定数) の概況. <http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/kakutei14/index.html>
28. 日本循環器学会. 循環器疾患診療実態調査報告書 (2016年度実施・公表). http://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf
29. Okura Y, Ramadan MM, Ohno Y, et al. Impending epidemic: future projection of heart failure in Japan to the year 2055. *Circ J* 2008; 72: 489-491. PMID: [18296852](#)
30. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics — 2005 Update. Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.
31. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955. PMID: [10362198](#)
32. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2006; 70: 1617-

1623. PMID: [17127810](#)
33. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. CHART Investigators. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; 68: 427-434. PMID: [15118283](#)
34. Shiba N, Nochioka K, Miura M, et al. CHART-2 Investigators. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011; 75: 823-833. PMID: [21436596](#)
35. Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan -- report from the CHART Studies. *Circ J* 2015; 79: 2396-2407. PMID: [26356834](#)
36. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1893-1900. PMID: [19644216](#)
37. Berry C. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2012; 33: 1750-1757. PMID: [21821849](#)
38. Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction-a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1258-1269. PMID: [28370829](#)
39. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, et al. Heart Institute of Japan--Department of Cardiology (HIJC) Investigators. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J* 2008; 72: 2015-2020. PMID: [18931450](#)
40. Sato N, Kajimoto K, Keida T, et al. ATTEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J* 2013; 77: 944-951. PMID: [23502987](#)
41. Adams KF, Fonarow GC, Emerman CL, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216. PMID: [15846257](#)
42. Nieminen MS, Brutsaert D, Dickstein K, et al. EuroHeart Survey Investigators. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006; 27: 2725-2736. PMID: [17000631](#)
43. Ho KK, Anderson KM, Kannel WB, et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107-115. PMID: [8319323](#)
44. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Framingham Heart Study. Lifetime risk for developing congestive heart failure: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2002; 106: 3068-3072. PMID: [12473553](#)
45. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614-1619. PMID: [15351160](#)
46. Kajimoto K, Minami Y, Sato N, et al. Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Gender Differences in Anemia and Survival in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2017; 120: 435-442. PMID: [28583679](#)
47. Sakata Y, Miyata S, Nochioka K, et al. Gender differences in clinical characteristics, treatment and long-term outcome in patients with stage C/D heart failure in Japan. Report from the CHART-2 study. *Circ J* 2014; 78: 428-435. PMID: [24317114](#)
48. Packer M, Bristow MR, Cohn JN, et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med* 1996; 334: 1349-1355. PMID: [8614419](#)
49. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-1538. PMID: [12742294](#)
50. 日本心不全学会予防委員会. 血中BNPやNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>
51. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, et al. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971; 285: 1441-1446. PMID: [5122894](#)
52. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005; 294: 1944-1956. PMID: [16234501](#)
53. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819-823. PMID: [6382011](#)
54. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of multicenter cohort studies of (123)I-MIBG imaging of sympathetic innervation for assessment of long-term prognosis in heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 772-784. PMID: [23845574](#)
55. Rouleau JL, de Champlain J, Klein M, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 390-398. PMID: [8101532](#)
56. Kawaguchi H, Kitabatake A. Renin-angiotensin system in failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 201-209. PMID: [7760344](#)
57. Iwai N, Shimoike H, Kinoshita M. Cardiac renin-angiotensin system in the hypertrophied heart. *Circulation* 1995; 92: 2690-2696. PMID: [7586374](#)
58. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-77. PMID: [11136688](#)
59. Young M, Fullerton M, Dilley R, et al. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-2583. PMID: [8200995](#)
60. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-670. PMID: [14985063](#)
61. Yamamuro M, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Direct effects of aldosterone on cardiomyocytes in the presence of normal and elevated extracellular sodium. *Endocrinology* 2006; 147: 1314-1321. PMID: [16373419](#)
62. Qin W, Rudolph AE, Bond BR, et al. Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circ Res* 2003; 93: 69-76. PMID: [12791709](#)
63. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Rales Investigators. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Circulation* 2000; 102: 2700-2706. PMID: [11094035](#)
64. Querejeta R, Varo N, López B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-1735. PMID: [10758057](#)
65. Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 403-411. PMID: [15470651](#)
66. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81. PMID: [2964562](#)
67. Mukoyama M, Nakao K, Hosoda K, et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans. Evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system, atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide. *J Clin Invest* 1991; 87: 1402-1412. PMID: [1849149](#)
68. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *J Hypertens* 1992; 10: 907-912. PMID: [1328371](#)
69. Yoshimura M, Yasue H, Okumura K, et al. Different secretion patterns of atrial natriuretic peptide and brain natriuretic peptide in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1993; 87: 464-469. PMID: [8425293](#)
70. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203. PMID: [8025996](#)
71. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, et al. Japanese-Western consensus meeting on biomarkers. *Int Heart J* 2011; 52: 253-265. PMID: [22008432](#)
72. Harada M, Itoh H, Nakagawa O, et al. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy: evidence for endothelin-1 as a paracrine hypertrophic factor from cardiac nonmyocytes. *Circulation* 1997; 96: 3737-3744. PMID: [9396478](#)
73. Kuwahara K, Saito Y, Harada M, et al. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation* 1999; 100: 1116-1124. PMID: [10477538](#)
74. Waeber B, Feihl F. Blood-pressure reduction with LCZ696. *Lancet* 2010; 375: 1228-1229. PMID: [20236699](#)
75. Gu J, Noe A, Chandra P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of LCZ696, a novel dual-acting angiotensin receptor-nepril-

- lysin inhibitor (ARNi). *J Clin Pharmacol* 2010; 50: 401-414. PMID: [19934029](#)
76. Yamamoto K, Burnett JC, Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994. PMID: [8952587](#)
 77. Tsutomoto T, Wada A, Maeda K, et al. Attenuation of compensation of endogenous cardiac natriuretic peptide system in chronic heart failure: prognostic role of plasma brain natriuretic peptide concentration in patients with chronic symptomatic left ventricular dysfunction. *Circulation* 1997; 96: 509-516. PMID: [9244219](#)
 78. Omland T, Persson A, Ng L, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2913-2918. PMID: [12460871](#)
 79. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. Val-HeFT Investigators. Changes in brain natriuretic peptide and norepinephrine over time and mortality and morbidity in the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *Circulation* 2003; 107: 1278-1283. PMID: [12628948](#)
 80. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation* 2004; 110: 1387-1391. PMID: [15353502](#)
 81. Price JF, Thomas AK, Grenier M, et al. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114: 1063-1069. PMID: [16940194](#)
 82. Nishii M, Inomata T, Takehana H, et al. Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with non-ischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2329-2335. PMID: [18549918](#)
 83. Seino Y, Ogawa A, Yamashita T, et al. Application of NT-proBNP and BNP measurements in cardiac care: a more discerning marker for the detection and evaluation of heart failure. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 295-300. PMID: [14987579](#)
 84. Kawai M, Yoshimura M, Harada M, et al. Determination of the B-type natriuretic peptide level as a criterion for abnormalities in Japanese individuals in routine clinical practice: the J-ABS Multi-Center Study (Japan Abnormal BNP Standard). *Intern Med* 2013; 52: 171-177. PMID: [23318845](#)
 85. Sato Y, Yamada T, Taniguchi R, et al. Persistently increased serum concentrations of cardiac troponin t in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy are predictive of adverse outcomes. *Circulation* 2001; 103: 369-374. PMID: [11157687](#)
 86. Ishii J, Cui W, Kitagawa F, et al. Prognostic value of combination of cardiac troponin T and B-type natriuretic peptide after initiation of treatment in patients with chronic heart failure. *Clin Chem* 2003; 49: 2020-2026. PMID: [14633873](#)
 87. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 868-877. PMID: [19710485](#)
 88. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-867. PMID: [19710484](#)
 89. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Val-HeFT Investigators. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-1249. PMID: [17698733](#)
 90. Tsutomoto T, Kawahara C, Nishiyama K, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 2010; 159: 63-67. PMID: [20102868](#)
 91. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1990; 323: 236-241. PMID: [2195340](#)
 92. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-1486. PMID: [7664430](#)
 93. Tsutomoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-398. PMID: [9462584](#)
 94. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. Val-HeFT Investigators. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428-1434. PMID: [16129801](#)
 95. Pascual-Figal DA, Ordoñez-Llanos J, Tornel PL, et al. MUSIC Investigators. Soluble ST2 for predicting sudden cardiac death in patients with chronic heart failure and left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 2174-2179. PMID: [19942089](#)
 96. Tsutomoto T, Wada A, Matsumoto T, et al. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2086-2092. PMID: [11419892](#)
 97. Tsutsui T, Tsutomoto T, Wada A, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 957-962. PMID: [11897436](#)
 98. Watanabe E, Matsuda N, Shiga T, et al. Significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Fail* 2006; 12: 527-532. PMID: [16952786](#)
 99. Anker SD, Doehner W, Rauchhaus M, et al. Uric acid and survival in chronic heart failure: validation and application in metabolic, functional, and hemodynamic staging. *Circulation* 2003; 107: 1991-1997. PMID: [12707250](#)
 100. Sakai H, Tsutomoto T, Tsutsui T, et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1006-1011. PMID: [16864933](#)
 101. Kittleson MM, Bead V, Fradley M, et al. Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 498-503. PMID: [17449420](#)
 102. Hamaguchi S, Furumoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. JCARE-CARD Investigators. Hyperuricemia predicts adverse outcomes in patients with heart failure. *Int J Cardiol* 2011; 151: 143-147. PMID: [20542341](#)
 103. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 266-272. PMID: [18634981](#)
 104. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-1762. PMID: [16157772](#)
 105. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1420-1424. PMID: [16621874](#)
 106. Tsutomoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 1723-1730. PMID: [17507366](#)
 107. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415. PMID: [2451132](#)
 108. Tsutomoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 803-808. PMID: [7572659](#)
 109. Van Beneden R, Gurné O, Selvais PL, et al. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Fail* 2004; 10: 490-495. PMID: [1559839](#)
 110. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101: 498-503. PMID: [10662746](#)
 111. Mahdhyoon H, Klein R, Eyler W, et al. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 625-627. PMID: [2919567](#)
 112. Wiener-Kronish JP, Matthay MA, Callen PW, et al. Relationship of pleural effusions to pulmonary hemodynamics in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 1253-1256. PMID: [3907444](#)
 113. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004; 125: 669-682. PMID: [14769751](#)
 114. Giamouzis G, Sui X, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of cardiothoracic ratio with morbidity and mortality in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 343-347. PMID: [18237597](#)
 115. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, et al. JAMP Study Investigators. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008; 72: 1859-1866. PMID: [18827372](#)
 116. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1-39.e14. PMID: [25559473](#)
 117. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, et al. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertension. *Circulation* 1991; 83: 1676-1684. PMID: [1827056](#)
 118. Voigt JU, Pedrizzetti G, Lysyansky P, et al. Definitions for a common

- standard for 2D speckle tracking echocardiography: consensus document of the EACVI/ASE/Industry Task Force to standardize deformation imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 183-193. PMID: [25623220](#)
119. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 2000; 102: 1788-1794. PMID: [11023933](#)
 120. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, et al. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007; 116: 2702-2708. PMID: [18025528](#)
 121. Pritchett AM, Mahoney DW, Jacobsen SJ, et al. Diastolic dysfunction and left atrial volume: a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 87-92. PMID: [15629380](#)
 122. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 1321-1360. PMID: [27422899](#)
 123. Andersen OS, Smiseth OA, Dokainish H, et al. Estimating Left Ventricular Filling Pressure by Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1937-1948. PMID: [28408024](#)
 124. Donal E, Lund LH, Oger E, et al. KaRen investigators. Value of exercise echocardiography in heart failure with preserved ejection fraction: a substudy from the KaRen study. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 106-113. PMID: [26082167](#)
 125. Picano E, Pelliccia PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016; 37: 2097-2104. PMID: [27174289](#)
 126. Karamitsos TD, Francis JM, Myerson S, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance imaging in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1407-1424. PMID: [19796734](#)
 127. 日本循環器学会. 肥大型心筋症の診療に関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_doi_h.pdf
 128. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2011. 拡張型心筋症ならびに関連する二次性心筋症の診療に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf
 129. Babu-Narayan SV, Giannakoulas G, Valente AM, et al. Imaging of congenital heart disease in adults. *Eur Heart J* 2016; 37: 1182-1195. PMID: [26424866](#)
 130. Karamitsos TD, Neubauer S. Cardiovascular magnetic resonance in heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2011; 13: 210-219. PMID: [21360113](#)
 131. 日本循環器学会. 循環器病ガイドラインシリーズ 2016年度版. 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_h.pdf
 132. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, et al. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26: 1461-1474. PMID: [15831557](#)
 133. Syed IS, Glockner JF, Feng D, et al. Role of cardiac magnetic resonance imaging in the detection of cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 155-164. PMID: [20159642](#)
 134. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 92-92. PMID: [24124732](#)
 135. Ghoshine S, Caussin C, Habis M, et al. Non-invasive diagnosis of ischaemic heart failure using 64-slice computed tomography. *Eur Heart J* 2008; 29: 2133-2140. PMID: [18385120](#)
 136. 日本循環器学会. 慢性虚血性心疾患の診断と病態把握のための検査法の選択基準に関するガイドライン (2010年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamagishi_h.pdf
 137. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 心臓核医学検査ガイドライン. *Circ J* 2005; 69 suppl IV: 1125-1202.
 138. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. STICH Trial Investigators. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1617-1625. PMID: [21463153](#)
 139. Shojafard M, Ghaedian T, Yaghoobi N, et al. Comparison of Gated SPECT Myocardial Perfusion Imaging with Echocardiography for the Measurement of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction in Patients With Severe Heart Failure. *Res Cardiovasc Med* 2016; 5: e29005. PMID: [26889455](#)
 140. Imamura Y, Ando H, Mitsuoka W, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine images reflect intense myocardial adrenergic nervous activity in congestive heart failure independent of underlying cause. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1594-1599. PMID: [7594091](#)
 141. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al. Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy: a noninvasive method to demonstrate myocardial adrenergic nervous system disintegrity in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1252-1258. PMID: [3170968](#)
 142. Matsuo S, Nakamura Y, Tsutamato T, et al. Impairments of myocardial sympathetic activity may reflect the progression of myocardial damage or dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 407-412. PMID: [12161717](#)
 143. Hongo M, Urushibata K, Kai R, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphic analysis of myocardial sympathetic innervation in patients with AL (primary) amyloidosis. *Am Heart J* 2002; 144: 122-129. PMID: [12094198](#)
 144. Tsutsui H, Ando S, Kubota T, et al. Abnormalities of cardiac sympathetic neuronal and left ventricular function in chronic mitral regurgitation: assessment by iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy. *Am J Card Imaging* 1996; 10: 14-22. PMID: [8680129](#)
 145. Tamaki N, Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP, for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2011; 18: 135-143. PMID: [21082300](#)
 146. Kasama S, Toyama T, Kurabayashi M. Usefulness of Cardiac Sympathetic Nerve Imaging Using (123I)Iodine-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Heart Failure. *Int Heart J* 2016; 57: 140-144. PMID: [26973278](#)
 147. Yamazaki J, Muto H, Kabano T, et al. Evaluation of beta-blocker therapy in patients with dilated cardiomyopathy--Clinical meaning of iodine 123-metaiodobenzylguanidine myocardial single-photon emission computed tomography. *Am Heart J* 2001; 141: 645-652. PMID: [11275933](#)
 148. Kasama S, Toyama T, Kumakura H, et al. Spironolactone improves cardiac sympathetic nerve activity and symptoms in patients with congestive heart failure. *J Nucl Med* 2002; 43: 1279-1285. PMID: [12368364](#)
 149. Takeishi Y, Atsumi H, Fujiwara S, et al. ACE inhibition reduces cardiac iodine-123-MIBG release in heart failure. *J Nucl Med* 1997; 38: 1085-1089. PMID: [9225795](#)
 150. Maurer MS. Noninvasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid: The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med* 2015; 128: 1275-1280. PMID: [26091765](#)
 151. Hoiland-Carlson PF, Lauritzen SL, Marving J, et al. The reliability of measuring left ventricular ejection fraction by radionuclide cardiography: evaluation by the method of variance components. *Br Heart J* 1988; 59: 653-662. PMID: [3395524](#)
 152. Sakata K, Yoshino H, Kurihara H, et al. Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiography in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 939-944. PMID: [10760330](#)
 153. Le Guludec D, Gauthier H, Porcher R, et al. Prognostic value of radionuclide angiography in patients with right ventricular arrhythmias. *Circulation* 2001; 103: 1972-1976. PMID: [11306526](#)
 154. Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, et al. PARR Investigators. Positron emission tomography and recovery following revascularization (PARR-1): the importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1735-1743. PMID: [12446055](#)
 155. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32: 375-410. PMID: [17560992](#)
 156. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, et al. PARR-2 Investigators. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: a substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1060-1068. PMID: [19761983](#)
 157. Youssef G, Leung E, Mylonas I, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and meta-analysis including the Ontario experience. *J Nucl Med* 2012; 53: 241-248. PMID: [22228794](#)
 158. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294: 1664-1670. PMID: [16204666](#)
 159. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-1633. PMID: [16204662](#)
 160. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: 1810-1852. PMID: [23741057](#)

161. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658-666. PMID: [21315441](#)
162. Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1995-2027. PMID: [22578925](#)
163. Authors/Task Force members. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541-2619. PMID: [25173339](#)
164. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003. PMID: [23996286](#)
165. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 267-315. PMID: [26320110](#)
166. Jolicoeur EM, Dunning A, Castelvécchio S, et al. Importance of angina in patients with coronary disease, heart failure, and left ventricular systolic dysfunction: insights from STICH. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2092-2100. PMID: [26541919](#)
167. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 124: e652-e735. PMID: [22064599](#)
168. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Coronary Revascularization: A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriateness Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, and the American Society of Nuclear Cardiology: Endorsed by the American Society of Echocardiography, the Heart Failure Society of America, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Circulation* 2009; 119: 1330-1352. PMID: [19131581](#)
169. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-1616. PMID: [21463150](#)
170. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. American Heart Association. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116: 2216-2233. PMID: [17959655](#)
171. Mancini DM, Eisen H, Kussmaul W, et al. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 1991; 83: 778-786. PMID: [1999029](#)
172. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Non-cardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: 1971-1996. PMID: [17901356](#)
173. Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S, et al. Evaluation of functional capacity of patients with congestive heart failure. In: Yasuda H, Kawaguchi H, editors. New aspects in the treatment of failing heart syndrome. Springer-Verlag, 1992: 113-117.
174. 難病情報センター. 特発性拡張型心筋症 (指定難病 57). <http://www.nanbyou.or.jp/entry/3986>
175. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-1234. PMID: [7296795](#)
176. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1384-1387. PMID: [9817683](#)
177. 大西洋三, 佐藤秀幸, 是恒之宏, 他. 6分間歩行試験の正常値の分布とその規定因子に関する検討. *Jpn Circ J* 1998; 61 (Suppl III): 856.
178. Bittner V, Weiner DH, Yusuf S, et al. SOLVD Investigators. Prediction of mortality and morbidity with a 6-minute walk test in patients with left ventricular dysfunction. *JAMA* 1993; 270: 1702-1707. PMID: [8411500](#)
179. Forman DE, Fleg JL, Kitzman DW, et al. 6-min walk test provides prognostic utility comparable to cardiopulmonary exercise testing in ambulatory outpatients with systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2653-2661. PMID: [23177293](#)
180. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, et al. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 99-105. PMID: [16814655](#)
181. Cheetham C, Taylor R, Burke V, et al. The 6-minute walk test does not reliably detect changes in functional capacity of patients awaiting cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 848-853. PMID: [15982612](#)
182. Wasserman K, Hansen JE, Sue D. Physiology of Exercise. In: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lea & Febiger, 1994.
183. Nakanishi M, Takaki H, Kumasaka R, et al. Targeting of high peak respiratory exchange ratio is safe and enhances the prognostic power of peak oxygen uptake for heart failure patients. *Circ J* 2014; 78: 2268-2275. PMID: [25056425](#)
184. Koike A, Koyama Y, Itoh H, et al. Prognostic significance of cardiopulmonary exercise testing for 10-year survival in patients with mild to moderate heart failure. *Jpn Circ J* 2000; 64: 915-920. PMID: [11194282](#)
185. Aaronson KD, Schwartz JS, Chen TM, et al. Development and prospective validation of a clinical index to predict survival in ambulatory patients referred for cardiac transplant evaluation. *Circulation* 1997; 95: 2660-2667. PMID: [9193435](#)
186. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21-31. PMID: [8509544](#)
187. Fletcher GF, Ades PA, Kligfield P, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Epidemiology and Prevention. Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 128: 873-934. PMID: [23877260](#)
188. Matsumura N, Nishijima H, Kojima S, et al. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1983; 68: 360-367. PMID: [6222847](#)
189. Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, et al. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 345-352. PMID: [8557904](#)
190. 日本循環器学会. 心疾患患者の学校、職場、スポーツにおける運動許容条件に関するガイドライン (2008年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_nagashima_h.pdf
191. 日本循環器学会. 心血管疾患におけるリハビリテーションに関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf
192. Arena R, Myers J, Aslam SS, et al. Peak VO₂ and VE/VCO₂ slope in patients with heart failure: a prognostic comparison. *Am Heart J* 2004; 147: 354-360. PMID: [14760336](#)
193. Kostis JB, Davis BR, Cutler J, et al. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of heart failure by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. *JAMA* 1997; 278: 212-216. PMID: [9218667](#)
194. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008; 358: 1887-1898. PMID: [18378519](#)
195. Sciarretta S, Palano F, Tocci G, et al. Antihypertensive treatment and

- development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med* 2011; 171: 384-394. PMID: [21059964](#)
196. Wright JT, Williamson JD, Whelton PK, et al. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103-2116. PMID: [26551272](#)
 197. 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2014. ライフサイエンス出版 2014.
 198. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. PMID: [12479763](#)
 199. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003; 42: 239-246. PMID: [12925554](#)
 200. Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet* 2006; 368: 581-588. PMID: [16905022](#)
 201. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. SAVE Investigators. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677. PMID: [1386652](#)
 202. Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, et al. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995; 333: 1670-1676. PMID: [7477219](#)
 203. Abdulla J, Barlera S, Latini R, et al. A systematic review: effect of angiotensin converting enzyme inhibition on left ventricular volumes and ejection fraction in patients with a myocardial infarction and in patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 129-135. PMID: [16829187](#)
 204. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1385-1390. PMID: [11356434](#)
 205. Kjekshus J, Pedersen TR, Olsson AG, et al. The effects of simvastatin on the incidence of heart failure in patients with coronary heart disease. *J Card Fail* 1997; 3: 249-254. PMID: [9547437](#)
 206. Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, et al. PROVE IT-TIMI 22 Investigators. Intensive statin therapy and the risk of hospitalization for heart failure after an acute coronary syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2326-2331. PMID: [16750703](#)
 207. Afzal J, Majdan AA, Eisenberg MJ. Intensive statin therapy in acute coronary syndromes and stable coronary heart disease: a comparative meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2007; 93: 914-921. PMID: [17277349](#)
 208. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309-1321. PMID: [12668699](#)
 209. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11-21. PMID: [21073363](#)
 210. Montalescot G, Pitt B, Lopez de Sa E, et al. REMINDER Investigators. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study. *Eur Heart J* 2014; 35: 2295-2302. PMID: [24780614](#)
 211. 日本循環器学会. 心筋梗塞二次予防に関するガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf
 212. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-760. PMID: [12241832](#)
 213. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial Investigators. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Engl J Med* 2003; 349: 1893-1906. PMID: [14610160](#)
 214. Horinaka S, Yabe A, Yagi H, et al. JCAD Study Investigators. Effects of nicorandil on cardiovascular events in patients with coronary artery disease in the Japanese Coronary Artery Disease (JCAD) study. *Circ J* 2010; 74: 503-509. PMID: [20081320](#)
 215. Hochman JS, Lamas GA, Buller CE, et al. Occluded Artery Trial Investigators. Coronary intervention for persistent occlusion after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2006; 355: 2395-2407. PMID: [17105759](#)
 216. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, et al. Obesity and the risk of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 305-313. PMID: [12151467](#)
 217. Nichols GA, Gullion CM, Koro CE, et al. The incidence of congestive heart failure in type 2 diabetes: an update. *Diabetes Care* 2004; 27: 1879-1884. PMID: [15277411](#)
 218. Wilhelmsen L, Rosengren A, Eriksson H, et al. Heart failure in the general population of men--morbidity, risk factors and prognosis. *J Intern Med* 2001; 249: 253-261. PMID: [11285045](#)
 219. Bibbins-Domingo K, Lin F, Vittinghoff E, et al. Predictors of heart failure among women with coronary disease. *Circulation* 2004; 110: 1424-1430. PMID: [15353499](#)
 220. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂 2016.
 221. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation* 2015; 132: 1786-1794. PMID: [26438781](#)
 222. Echouffo-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, et al. Association of Physical Activity or Fitness With Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 853-861. PMID: [26175539](#)
 223. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 2016; 133: 639-649. PMID: [26746176](#)
 224. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1129-1142. PMID: [28254175](#)
 225. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. PMID: [26378978](#)
 226. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526-1534. PMID: [26819227](#)
 227. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 363-370. PMID: [29020355](#)
 228. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. PMID: [28605608](#)
 229. Kosiborod M, Cavender MA, Fu AZ, et al. CVD-REAL Investigators and Study Group. Lower Risk of Heart Failure and Death in Patients Initiated on Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors Versus Other Glucose-Lowering Drugs: The CVD-REAL Study (Comparative Effectiveness of Cardiovascular Outcomes in New Users of Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors). *Circulation* 2017; 136: 249-259. PMID: [28522450](#)
 230. Birkeland KI, Jørgensen ME, Carstensen B, et al. Cardiovascular mortality and morbidity in patients with type 2 diabetes following initiation of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs (CVD-REAL Nordic): a multinational observational analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 709-717. PMID: [28781064](#)
 231. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1677-1682. PMID: [11345383](#)
 232. Dorans KS, Mostofsky E, Levitan EB, et al. Alcohol and incident heart failure among middle-aged and elderly men: cohort of Swedish men. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 422-427. PMID: [25872788](#)
 233. Gonçalves A, Claggett B, Jhund PS, et al. Alcohol consumption and risk of heart failure: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Eur Heart J* 2015; 36: 939-945. PMID: [25602025](#)
 234. Gêmes K, Janszky I, Ahnve S, et al. Light-to-moderate drinking and incident heart failure--the Norwegian HUNT study. *Int J Cardiol* 2016; 203: 553-560. PMID: [26569362](#)
 235. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Medical and socioenvi-

- ronmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: E7. PMID: [11579371](#)
236. CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med* 1987; 316: 1429-1435. PMID: [2883575](#)
 237. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-691. PMID: [1463530](#)
 238. SOLVD Investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 293-302. PMID: [2057034](#)
 239. Jong P, Yusuf S, Rousseau MF, et al. Effect of enalapril on 12-year survival and life expectancy in patients with left ventricular systolic dysfunction: a follow-up study. *Lancet* 2003; 361: 1843-1848. PMID: [12788569](#)
 240. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318. PMID: [10587334](#)
 241. Matsumori A. Assessment of Response to Candesartan in Heart Failure in Japan (ARCH-J) Study Investigators. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 669-677. PMID: [14607207](#)
 242. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772-776. PMID: [13678870](#)
 243. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. 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. PMID: [10821361](#)
 244. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675. PMID: [11759645](#)
 245. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767-771. PMID: [13678869](#)
 246. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, et al. SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 915-923. PMID: [25637937](#)
 247. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717. PMID: [10471456](#)
 - 247a. Tsutsui H, Ito H, Kitakaze M, et al. J-EMPHASIS-HF Study Group. Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Eplerenone in Japanese Patients With Chronic Heart Failure (J-EMPHASIS-HF). *Circ J* 2018; 82: 148-158. PMID: [28824029](#)
 248. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Engl J Med* 2004; 351: 543-551. PMID: [15295047](#)
 249. Pitt B, Kober L, Ponikowski P, et al. Safety and tolerability of the novel non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonist BAY 94-8862 in patients with chronic heart failure and mild or moderate chronic kidney disease: a randomized, double-blind trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 2453-2463. PMID: [23713082](#)
 250. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13. PMID: [10023943](#)
 251. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) *Lancet* 1999; 353: 2001-2007. PMID: [10376614](#)
 252. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival Study Group. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 344: 1651-1658. PMID: [11386263](#)
 253. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Carvedilol Or Metoprolol European Trial Investigators. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 7-13. PMID: [12853193](#)
 254. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-330. PMID: [14760332](#)
 255. Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, et al. J-CHF Investigators. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 2013; 164: 238-244. PMID: [23245621](#)
 256. Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-894. PMID: [20801495](#)
 257. Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokoshiki H, et al. JCARE-CARD Investigators. Beta-blocker use at discharge in patients hospitalized for heart failure is associated with improved survival. *Circ J* 2010; 74: 1364-1371. PMID: [20501958](#)
 258. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, et al. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Fail* 2004; 10: 310-315. PMID: [15309697](#)
 259. Hori M, Nagai R, Izumi T, et al. Efficacy and safety of bisoprolol fumarate compared with carvedilol in Japanese patients with chronic heart failure: results of the randomized, controlled, double-blind, Multistep Administration of bisoprolol IN Chronic Heart Failure II (MAIN-CHF II) study. *Heart Vessels* 2014; 29: 238-247. PMID: [23559359](#)
 260. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. IMPACT-HF Investigators and Coordinators. PredischARGE initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management PredischARGE: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1534-1541. PMID: [15120808](#)
 261. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-1258. PMID: [12383572](#)
 262. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-199. PMID: [18617067](#)
 263. Liggett SB, Miallet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta(1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11288-11293. PMID: [16844790](#)
 264. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008; 14: 510-517. PMID: [18425130](#)
 265. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235-2243. PMID: [25193873](#)
 266. Nielsen PB, Larsen TB, Gorst-Rasmussen A, et al. β -Blockers in Atrial Fibrillation Patients With or Without Heart Failure: Association With Mortality in a Nationwide Cohort Study. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002597. PMID: [26823497](#)
 267. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 99-106. PMID: [28089316](#)
 268. Kotecha D, Flather MD, Altman DG, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Heart Rate and Rhythm and the Benefit of Beta-Blockers in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2885-2896. PMID: [28467883](#)
 269. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149-158. PMID: [11853901](#)
 270. Domanski M, Norman J, Pitt B, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 705-708. PMID: [12932605](#)
 271. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; 27: 1431-1439. PMID: [16709595](#)
 272. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic

- dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759-1764. PMID: [16765130](#)
273. Domanski M, Tian X, Haigney M, et al. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *J Card Fail* 2006; 12: 327-332. PMID: [16762792](#)
 274. Bayliss J, Norell M, Canepa-Anson R, et al. Untreated heart failure: clinical and neuroendocrine effects of introducing diuretics. *Br Heart J* 1987; 57: 17-22. PMID: [3541995](#)
 275. Masuyama T, Tsujino T, Origasa H, et al. Superiority of long-acting to short-acting loop diuretics in the treatment of congestive heart failure. *Circ J* 2012; 76: 833-842. PMID: [22451450](#)
 276. Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332-1343. PMID: [17384438](#)
 277. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC, et al. Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan (EVEREST) Investigators. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-1331. PMID: [17384437](#)
 278. Shirakabe A, Hata N, Yamamoto M, et al. Immediate administration of tolvaptan prevents the exacerbation of acute kidney injury and improves the mid-term prognosis of patients with severely decompensated acute heart failure. *Circ J* 2014; 78: 911-921. PMID: [24553192](#)
 279. Juo K, Saito K, Ishida I, et al. Randomized pilot trial comparing tolvaptan with furosemide on renal and neurohumoral effects in acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2016; 3: 177-188. PMID: [27818782](#)
 280. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardíaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-498. PMID: [7914611](#)
 281. Massie BM, Fisher SG, Radford M, et al. CHF-STAT Investigators. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1996; 93: 2128-2134. PMID: [8925581](#)
 282. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424. PMID: [9371164](#)
 283. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225-237. PMID: [15659722](#)
 284. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986; 314: 1547-1552. PMID: [3520315](#)
 285. Cohn JN, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 303-310. PMID: [2057035](#)
 286. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al. African-American Heart Failure Trial Investigators. Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure. *N Engl J Med* 2004; 351: 2049-2057. PMID: [15533851](#)
 287. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 1107-1114. PMID: [8813041](#)
 288. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1997; 336: 525-533. PMID: [9036306](#)
 289. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878. PMID: [12588271](#)
 290. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 1403-1411. PMID: [12409542](#)
 291. Washam JB, Stevens SR, Lokhnygina Y, et al. ROCKET AF Steering Committee and Investigators. Digoxin use in patients with atrial fibrillation and adverse cardiovascular outcomes: a retrospective analysis of the Rivaroxaban Once Daily Oral Direct Factor Xa Inhibition Compared with Vitamin K Antagonism for Prevention of Stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation (ROCKET AF). *Lancet* 2015; 385: 2363-2370. PMID: [25749644](#)
 292. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. PROMISE Study Research Group. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475. PMID: [1944425](#)
 293. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. Vesnarinone Trial Investigators. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1998; 339: 1810-1816. PMID: [9854116](#)
 294. Sasayama S, Asanoi H, Kihara Y, et al. Clinical effects of long-term administration of pimobendan in patients with moderate congestive heart failure. *Heart Vessels* 1994; 9: 113-120. PMID: [8056717](#)
 295. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231. PMID: [8868980](#)
 296. Yoshikawa T, Baba A, Suzuki M, et al. Keio Interhospital Cardiology Study (KICS) Group. Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol + pimobendan for severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1495-1497. PMID: [10856401](#)
 297. EPOCH Study Group. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; 66: 149-157. PMID: [11999639](#)
 298. McMurray JJ, Krum H, Abraham WT, et al. ATMOSPHERE Committees Investigators. Aliskiren, Enalapril, or Aliskiren and Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 374: 1521-1532. PMID: [27043774](#)
 299. GISSI-Prevenzione Investigators (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico). Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI-Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354: 447-455. PMID: [10465168](#)
 300. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Gissi-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-1230. PMID: [18757090](#)
 301. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261. PMID: [17984166](#)
 302. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. Gissi-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239. PMID: [18757089](#)
 303. Takano H, Mizuma H, Kuwabara Y, et al. PEARL Study Investigators. Effects of pitavastatin in Japanese patients with chronic heart failure: the Pitavastatin Heart Failure Study (PEARL Study). *Circ J* 2013; 77: 917-925. PMID: [23502990](#)
 304. Savarese G, Giugliano RP, Rosano GM, et al. Efficacy and Safety of Novel Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 870-880. PMID: [27614940](#)
 305. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. WATCH Trial Investigators. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616-1624. PMID: [19289640](#)
 306. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366: 1859-1869. PMID: [22551105](#)
 307. Davis BR, Cutler JA, Furberg CD, et al. ALLHAT Collaborative Research Group. Relationship of antihypertensive treatment regimens and change in blood pressure to risk for heart failure in hypertensive patients randomly assigned to doxazosin or chlorthalidone: further analyses from the Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial. *Ann Intern Med* 2002; 137: 313-320. PMID: [12204014](#)
 308. Adamson PB, Abraham WT, Bourge RC, et al. Wireless pulmonary artery pressure monitoring guides management to reduce decompensation in heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 935-944. PMID: [25286913](#)
 309. Buggey J, Mentz RJ, Pitt B, et al. A reappraisal of loop diuretic choice in heart failure patients. *Am Heart J* 2015; 169: 323-333. PMID: [25728721](#)
 310. Imamura T, Kinugawa K. Tolvaptan Improves the Long-Term Prognosis in Patients With Congestive Heart Failure With Preserved Ejection Fraction as Well as in Those With Reduced Ejection Fraction. *Int Heart J* 2016; 57: 600-606. PMID: [27581675](#)
 311. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. PEP-CHF Investigators. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-2345. PMID: [16963472](#)
 312. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the

- CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781. PMID: [13678871](#)
313. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. I-PRESERVE Investigators. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2008; 359: 2456-2467. PMID: [19001508](#)
 314. Yamamoto K, Origasa H, Hori M, et al. J-DHF Investigators. Effects of carvedilol on heart failure with preserved ejection fraction: the Japanese Diastolic Heart Failure Study (J-DHF). *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 110-118. PMID: [22983988](#)
 315. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. TOPCAT Investigators. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2014; 370: 1383-1392. PMID: [24716680](#)
 316. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al. Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial. *Circulation* 2006; 114: 397-403. PMID: [16864724](#)
 317. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of renin-angiotensin system antagonists and mortality in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2012; 308: 2108-2117. PMID: [23188027](#)
 318. Liu F, Chen Y, Feng X, et al. Effects of beta-blockers on heart failure with preserved ejection fraction: a meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9: e90555. PMID: [24599093](#)
 319. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2014; 312: 2008-2018. PMID: [25399276](#)
 320. Redfield MM, Anstrom KJ, Levine JA, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Isosorbide Mononitrate in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2015; 373: 2314-2324. PMID: [26549714](#)
 321. Lim SL, Benson L, Dahlström U, et al. Association Between Use of Long-Acting Nitrates and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003534. PMID: [28377439](#)
 322. Dobre D, van Veldhuisen DJ, DeJongste MJ, et al. Prescription of beta-blockers in patients with advanced heart failure and preserved left ventricular ejection fraction. Clinical implications and survival. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 280-286. PMID: [17027334](#)
 323. Shah R, Wang Y, Foody JM. Effect of statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and beta blockers on survival in patients >65 years of age with heart failure and preserved left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2008; 101: 217-222. PMID: [18178410](#)
 324. El-Refai M, Peterson EL, Wells K, et al. Comparison of β -blocker effectiveness in heart failure patients with preserved ejection fraction versus those with reduced ejection fraction. *J Card Fail* 2013; 19: 73-79. PMID: [23384631](#)
 325. Takada T, Sakata Y, Miyata S, et al. CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 309-316. PMID: [24464774](#)
 326. Mitchell LB. Clinical trials of antiarrhythmic drugs in patients with sustained ventricular tachyarrhythmias. *Curr Opin Cardiol* 1997; 12: 33-40. PMID: [9132079](#)
 327. Aiba T, Yamagata K, Shimizu W, et al. Electrophysiologic study-guided amiodarone for sustained ventricular tachyarrhythmias associated with structural heart diseases. *Circ J* 2008; 72: 88-93. PMID: [18159106](#)
 328. Mirowski M, Reid PR, Winkle RA, et al. Mortality in patients with implanted automatic defibrillators. *Ann Intern Med* 1983; 98: 585-588. PMID: [6846971](#)
 329. Wilber DJ, Garan H, Finkelstein D, et al. Out-of-hospital cardiac arrest. Use of electrophysiologic testing in the prediction of long-term outcome. *N Engl J Med* 1988; 318: 19-24. PMID: [3336381](#)
 330. Kim YH, Sosa-Suarez G, Trouton TG, et al. Treatment of ventricular tachycardia by transcatheter radiofrequency ablation in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1994; 89: 1094-1102. PMID: [8124795](#)
 331. Gonska BD, Cao K, Schaumann A, et al. Catheter ablation of ventricular tachycardia in 136 patients with coronary artery disease: results and long-term follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 1506-1514. PMID: [7930283](#)
 332. Strickberger SA, Man KC, Daoud EG, et al. A prospective evaluation of catheter ablation of ventricular tachycardia as adjuvant therapy in patients with coronary artery disease and an implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 1997; 96: 1525-1531. PMID: [9315542](#)
 333. Anderson J. Implantable defibrillators are preferable to pharmacologic therapy for patients with ventricular tachyarrhythmias: an antagonist's viewpoint. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38: 393-400. PMID: [8604444](#)
 334. Saksena S, Madan N, Lewis C. Implanted cardioverter-defibrillators are preferable to drugs as primary therapy in sustained ventricular tachyarrhythmias. *Prog Cardiovasc Dis* 1996; 38: 445-454. PMID: [8638025](#)
 335. Kim SG. Evolution of the management of malignant ventricular tachyarrhythmias: the roles of drug therapy and implantable defibrillators. *Am Heart J* 1995; 130: 1144-1150. PMID: [7484752](#)
 336. Böcker D, Block M, Borggrefe M, et al. Defibrillators are superior to antiarrhythmic drugs in the treatment of ventricular tachyarrhythmias. *Eur Heart J* 1997; 18: 26-30. PMID: [9049512](#)
 337. Zipes DP. Are implantable cardioverter-defibrillators better than conventional antiarrhythmic drugs for survivors of cardiac arrest? *Circulation* 1995; 91: 2115-2117. PMID: [7697837](#)
 338. Sweeney MO, Ruskin JN. Mortality benefits and the implantable cardioverter-defibrillator. *Circulation* 1994; 89: 1851-1858. PMID: [8149550](#)
 339. Cox JL. Patient selection criteria and results of surgery for refractory ischemic ventricular tachycardia. *Circulation* 1989; 79: 1163-1177. PMID: [2655975](#)
 340. Thomas AC, Moser SA, Smutka ML, et al. Implantable defibrillation: eight years clinical experience. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 2053-2058. PMID: [2463587](#)
 341. Satomi K, Kurita T, Suyama K, et al. Catheter ablation of stable and unstable ventricular tachycardias in patients with arrhythmogenic right ventricular dysplasia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 469-476. PMID: [16684016](#)
 342. Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *N Engl J Med* 1997; 337: 1576-1583. PMID: [9411221](#)
 343. Kuck KH, Cappato R, Siebels J, et al. Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH). *Circulation* 2000; 102: 748-754. PMID: [10942742](#)
 344. Connolly SJ, Gent M, Roberts RS, et al. Canadian implantable defibrillator study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone. *Circulation* 2000; 101: 1297-1302. PMID: [10725290](#)
 345. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078. PMID: [11102258](#)
 346. Russo AM, Stainback RF, Bailey SR, et al. ACCF/HRS/AHA/ASE/HFSA/SCAI/SCCT/SCMR 2013 appropriate use criteria for implantable cardioverter-defibrillators and cardiac resynchronization therapy: a report of the American College of Cardiology Foundation appropriate use criteria task force, Heart Rhythm Society, American Heart Association, American Society of Echocardiography, Heart Failure Society of America, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1318-1368. PMID: [23453819](#)
 347. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. European Heart Rhythm Association. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e247-e346. PMID: [16949478](#)
 348. Desai AS, Fang JC, Maisel WH, et al. Implantable defibrillators for the prevention of mortality in patients with nonischemic cardiomyopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2004; 292: 2874-2879. PMID: [15598919](#)
 349. Kuck KH, Schaumann A, Eckardt L, et al. VTACH study group. Catheter ablation of stable ventricular tachycardia before defibrillator implantation in patients with coronary heart disease (VTACH): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 375: 31-40. PMID: [20109864](#)
 350. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. *N Engl J Med* 1996; 335: 1933-1940. PMID: [8960472](#)
 351. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection

- tion fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883. PMID: [11907286](#)
352. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1999; 341: 1882-1890. PMID: [10601507](#)
 353. Hohnloser SH, Kuck KH, Dorian P, et al. DINAMIT Investigators. Prophylactic use of an implantable cardioverter-defibrillator after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 2481-2488. PMID: [15590950](#)
 354. Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al. Defibrillators in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE) Investigators. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350: 2151-2158. PMID: [15152060](#)
 355. Goldenberg I, Gillespie J, Moss AJ, et al. Executive Committee of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. Long-term benefit of primary prevention with an implantable cardioverter-defibrillator: an extended 8-year follow-up study of the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II. *Circulation* 2010; 122: 1265-1271. PMID: [20837894](#)
 356. Shiga T, Hagiwara N, Ogawa H, et al. Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction-II (HIJAMI-II) Investigators. Sudden cardiac death and left ventricular ejection fraction during long-term follow-up after acute myocardial infarction in the primary percutaneous coronary intervention era: results from the HIJAMI-II registry. *Heart* 2009; 95: 216-220. PMID: [18728065](#)
 357. Tanno K, Miyoshi F, Watanabe N, et al. MADIT II. The Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. Are the MADIT II criteria for ICD implantation appropriate for Japanese patients? *Circ J* 2005; 69: 19-22. PMID: [15635196](#)
 358. Satake H, Fukuda K, Sakata Y, et al. CHART-2 Investigators. Current status of primary prevention of sudden cardiac death with implantable cardioverter defibrillator in patients with chronic heart failure--a report from the CHART-2 Study. *Circ J* 2015; 79: 381-390. PMID: [25476195](#)
 359. Greenberg H, Case RB, Moss AJ, et al. MADIT-II Investigators. Analysis of mortality events in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-II). *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1459-1465. PMID: [15093884](#)
 360. Køber L, Thune JJ, Nielsen JC, et al. DANISH Investigators. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2016; 375: 1221-1230. PMID: [27571011](#)
 361. Bänsch D, Antz M, Boczor S, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105: 1453-1458. PMID: [11914254](#)
 362. Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al. AMIOVIRT Investigators. Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1707-1712. PMID: [12767651](#)
 363. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-2150. PMID: [15152059](#)
 364. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 103-113. PMID: [18629369](#)
 365. 日本不整脈学会WCDワーキンググループ. 着用型自動除細動器(WCD)の臨床使用に関するステートメント(2015年4月改訂). http://new.jhrs.or.jp/pdf/guideline/statement201505_01.pdf
 366. Opreanu M, Wan C, Singh V, et al. Wearable cardioverter-defibrillator as a bridge to cardiac transplantation: A national database analysis. *J Heart Lung Transplant* 2015; 34: 1305-1309. PMID: [26094085](#)
 367. Zishiri ET, Williams S, Cronin EM, et al. Early risk of mortality after coronary artery revascularization in patients with left ventricular dysfunction and potential role of the wearable cardioverter defibrillator. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 117-128. PMID: [23275233](#)
 368. Chung MK, Szymkiewicz SJ, Shao M, et al. Aggregate national experience with the wearable cardioverter-defibrillator: event rates, compliance, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 194-203. PMID: [20620738](#)
 369. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1-62. PMID: [18498951](#)
 370. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Italian Network on Congestive Heart Failure Investigators. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405. PMID: [11868043](#)
 371. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17: 1974-1979. PMID: [7845801](#)
 372. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 395-404. PMID: [10936005](#)
 373. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Multisite Stimulation in Cardiomyopathies (MUSTIC) Study Investigators. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Engl J Med* 2001; 344: 873-880. PMID: [11259720](#)
 374. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-1853. PMID: [12063368](#)
 375. Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2002; 23: 1780-1787. PMID: [12419298](#)
 376. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Pacing Therapies in Congestive Heart Failure (PATH-CHF) Study Group. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2026-2033. PMID: [12084604](#)
 377. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694. PMID: [12771115](#)
 378. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459. PMID: [14563591](#)
 379. Abraham WT, Young JB, León AR, et al. Multicenter InSync ICD II Study Group. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868. PMID: [15505095](#)
 380. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. 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. PMID: [15753115](#)
 381. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronization may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004; 93: 101-103. PMID: [14975534](#)
 382. Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clin Cardiol* 2004; 27: 678-682. PMID: [15628109](#)
 383. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm* 2005; 2: 611-615. PMID: [15922268](#)
 384. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator Trial Investigators. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123. PMID: [12495391](#)
 385. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. M-Mode Selection Trial Investigators. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937. PMID: [12782566](#)
 386. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: S23-S30. PMID: [17302711](#)
 387. Curtis AB, Worley SJ, Adamson PB, et al. Biventricular versus Right Ventricular Pacing in Heart Failure Patients with Atrioventricular

- Block (BLOCK HF) Trial Investigators. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 368: 1585-1593. PMID: [23614585](#)
388. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. *N Engl J Med* 2000; 342: 1937-1945. PMID: [10874061](#)
 389. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-1932. PMID: [16782715](#)
 390. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006; 27: 2682-2688. PMID: [16966347](#)
 391. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 232-238. PMID: [17223424](#)
 392. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, et al. Document Reviewers. 2015 HRS/EHRA/APHRAS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace* 2016; 18: 159-183. PMID: [26585598](#)
 393. Sipahi I, Chou JC, Hyden M, et al. Effect of QRS morphology on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am Heart J* 2012; 163: 260-267.e3. PMID: [22305845](#)
 394. Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, et al. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiol J* 2008; 15: 230-236. PMID: [18651415](#)
 395. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, et al. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 273-280. PMID: [18314381](#)
 396. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. RethinQ Study Investigators. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2461-2471. PMID: [17986493](#)
 397. Ruschitzka F, Abraham WT, Singh JP, et al. EchoCRT Study Group. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with a narrow QRS complex. *N Engl J Med* 2013; 369: 1395-1405. PMID: [23998714](#)
 398. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. REVERSE (REsynchronization reVERses Remodeling in Systolic left vEntricular dysfunction) Study Group. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-1843. PMID: [19038680](#)
 399. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med* 2009; 361: 1329-1338. PMID: [19723701](#)
 400. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Resynchronization-Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2385-2395. PMID: [21073365](#)
 401. Mullens W, Kapa J, De Vusser P, et al. Importance of adjunctive heart failure optimization immediately after implantation to improve long-term outcomes with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2011; 108: 409-415. PMID: [21550578](#)
 402. Varma N, Epstein AE, Irimpen A, et al. TRUST Investigators. Efficacy and safety of automatic remote monitoring for implantable cardioverter-defibrillator follow-up: the Lumos-T Safely Reduces Routine Office Device Follow-up (TRUST) trial. *Circulation* 2010; 122: 325-332. PMID: [20625110](#)
 403. Watanabe E, Kasai A, Fujii E, et al. Reliability of implantable cardioverter defibrillator home monitoring in forecasting the need for regular office visits, and patient perspective. Japanese HOME-ICD study. *Circ J* 2013; 77: 2704-2711. PMID: [23903000](#)
 404. Guédon-Moreau L, Lacroix D, Sadoul N, et al. ECOST trial Investigators. A randomized study of remote follow-up of implantable cardioverter defibrillators: safety and efficacy report of the ECOST trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 605-614. PMID: [23242192](#)
 405. Parthiban N, Esterman A, Mahajan R, et al. Remote Monitoring of Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 2591-2600. PMID: [25983009](#)
 406. Slotwimer D, Varma N, Akar JG, et al. HRS Expert Consensus Statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm* 2015; 12: e69-e100. PMID: [25981148](#)
 407. Landolina M, Perego GB, Lunati M, et al. Remote monitoring reduces healthcare use and improves quality of care in heart failure patients with implantable defibrillators: the evolution of management strategies of heart failure patients with implantable defibrillators (EVOLVO) study. *Circulation* 2012; 125: 2985-2992. PMID: [22626743](#)
 408. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, et al. CONNECT Investigators. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: the value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 1181-1189. PMID: [21255955](#)
 409. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTITUDE survival study. *Circulation* 2010; 122: 2359-2367. PMID: [21098452](#)
 410. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, et al. IN-TIME study group. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 384: 583-590. PMID: [25131977](#)
 411. Klersy C, Boriani G, De Silvestri A, et al. Health Economics Committee of the European Heart Rhythm Association. Effect of telemonitoring of cardiac implantable electronic devices on healthcare utilization: a meta-analysis of randomized controlled trials in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 195-204. PMID: [26817628](#)
 412. Böhm M, Drexler H, Oswald H, et al. OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3154-3163. PMID: [26984864](#)
 413. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005; 112: 841-848. PMID: [16061743](#)
 414. Conraads VM, Tavazzi L, Santini M, et al. Sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring as a predictor of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 2266-2273. PMID: [21362703](#)
 415. van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, et al. DOT-HF Investigators. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation* 2011; 124: 1719-1726. PMID: [21931078](#)
 416. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, et al. PARTNERS Study Investigators. Combined heart failure device diagnostics identify patients at higher risk of subsequent heart failure hospitalizations: results from PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1803-1810. PMID: [20413029](#)
 417. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-382. PMID: [1736745](#)
 418. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-66. PMID: [10880416](#)
 419. Yamada S, Sakakibara M, Yokota T, et al. Acute hemodynamic effects of adaptive servo-ventilation in patients with heart failure. *Circ J* 2013; 77: 1214-1220. PMID: [23363644](#)
 420. Yoshida M, Kadokami T, Momii H, et al. Enhancement of cardiac performance by bilevel positive airway pressure ventilation in heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 912-918. PMID: [23207079](#)
 421. Ushijima R, Joho S, Akabane T, et al. Differing effects of adaptive servoventilation and continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. *Circ J* 2014; 78: 1387-1395. PMID: [24705391](#)
 422. 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: 710-712. PMID: [21266785](#)
 423. Takama N, Kurabayashi M. Effect of adaptive servo-ventilation on 1-year prognosis in heart failure patients. *Circ J* 2012; 76: 661-667. PMID: [22199136](#)
 424. Momomura S, Seino Y, Kihara Y, et al. SAVIOR-C investigators. Adaptive servo-ventilation therapy for patients with chronic heart failure in a confirmatory, multicenter, randomized, controlled study. *Circ J* 2015; 79: 981-990. PMID: [25912560](#)
 425. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, et al. Long-Term Adaptive Servo-Ventilator Treatment Prevents Cardiac Death and Improves Clinical Outcome. *Int Heart J* 2016; 57: 47-52. PMID: [26742883](#)
 426. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 心不全における ASV の適正

- 使用に関するステートメント（第2報）。http://www.j-circ.or.jp/information/ASV_tekiseiryoku_rep2.pdf
427. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095-1105. PMID: [26323938](#)
 428. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173-1182. PMID: [10069785](#)
 429. Stolen KQ, Kemppainen J, Ukkonen H, et al. Exercise training improves biventricular oxidative metabolism and left ventricular efficiency in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 460-467. PMID: [12575976](#)
 430. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131. PMID: [1591831](#)
 431. Piña IL, Apstein CS, Balady GJ, et al. Exercise and heart failure: A statement from the American Heart Association Committee on exercise, rehabilitation, and prevention. *Circulation* 2003; 107: 1210-1225. PMID: [12615804](#)
 432. Jetté M, Heller R, Landry F, et al. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1991; 84: 1561-1567. PMID: [1914097](#)
 433. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1101-1106. PMID: [8459063](#)
 434. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-1249. PMID: [7722116](#)
 435. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-982. PMID: [7560627](#)
 436. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91: 2775-2784. PMID: [7758184](#)
 437. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, et al. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart* 1996; 76: 42-49. PMID: [8774326](#)
 438. Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, et al. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 597-603. PMID: [9060899](#)
 439. 安村良男, 高木洋, 原泰志, 他. β 遮断薬服用中の慢性心不全患者に対する低レベル運動療法の試み. 心臓リハビリテーション 1998; 3: 72-75.
 440. Demopoulos L, Yeh M, Gentilucci M, et al. Nonselective beta-adrenergic blockade with carvedilol does not hinder the benefits of exercise training in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1764-1767. PMID: [9107160](#)
 441. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506-515. PMID: [3409495](#)
 442. Kruse M, Hochstrasser S, Zwisler AD, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation: a cost assessment based on a randomized clinical trial. *Int J Technol Assess Health Care* 2006; 22: 478-483. PMID: [16984681](#)
 443. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, et al. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2329-2336. PMID: [17572248](#)
 444. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corrà U, et al. ELVD-CHF Study Group. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 2003; 108: 554-559. PMID: [12860904](#)
 445. Myers J, Wagner D, Schertler T, et al. Effects of exercise training on left ventricular volumes and function in patients with nonischemic cardiomyopathy: application of magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002; 144: 719-725. PMID: [12360170](#)
 446. Passino C, Severino S, Poletti R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1835-1839. PMID: [16682309](#)
 447. Maria Sarullo F, Gristina T, Brusca I, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 812-817. PMID: [17001223](#)
 448. Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H, et al. Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart* 1997; 78: 437-443. PMID: [9415000](#)
 449. Mancini DM, Henson D, La Manca J, et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 320-329. PMID: [7805234](#)
 450. Chua TP, Anker SD, Harrington D, et al. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure. *Br Heart J* 1995; 74: 381-385. PMID: [7488451](#)
 451. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J* 2003; 67: 505-510. PMID: [12808267](#)
 452. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2709-2715. PMID: [9851957](#)
 453. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563-1569. PMID: [15893167](#)
 454. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 653-663. PMID: [11849865](#)
 455. Oya M, Itoh H, Kato K, et al. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1999; 63: 843-848. PMID: [10598888](#)
 456. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 67-73. PMID: [16449866](#)
 457. Adamopoulos S, Ponikowski P, Perquetani E, et al. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J* 1995; 16: 1380-1386. PMID: [8746907](#)
 458. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ* 2004; 328: 189-189. PMID: [14729656](#)
 459. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. HF-ACTION Investigators. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-1450. PMID: [19351941](#)
 460. Sagar VA, Davies EJ, Briscoe S, et al. Exercise-based rehabilitation for heart failure: systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2015; 2: e000163. PMID: [25685361](#)
 461. Edelmann F, Gelbrich G, Dungen HD, et al. Exercise training improves exercise capacity and diastolic function in patients with heart failure with preserved ejection fraction: results of the Ex-DHF (Exercise training in Diastolic Heart Failure) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1780-1791. PMID: [21996391](#)
 462. Nolte K, Herrmann-Lingen C, Wachter R, et al. Effects of exercise training on different quality of life dimensions in heart failure with preserved ejection fraction: the Ex-DHF-P trial. *Eur J Prev Cardiol* 2015; 22: 582-593. PMID: [24627449](#)
 463. Kitzman DW, Brubaker PH, Herrington DM, et al. Effect of endurance exercise training on endothelial function and arterial stiffness in older patients with heart failure and preserved ejection fraction: a randomized, controlled, single-blind trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 584-592. PMID: [23665370](#)
 464. Pandey A, Parashar A, Kumbhani D, et al. Exercise training in patients with heart failure and preserved ejection fraction: meta-analysis of randomized control trials. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 33-40. PMID: [25399909](#)
 465. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, et al. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 818-825. PMID: [17001224](#)
 466. Patwala AY, Woods PR, Sharp L, et al. Maximizing patient benefit from cardiac resynchronization therapy with the addition of structured exercise training: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2332-2339. PMID: [19539142](#)
 467. Mereles D, Ehlken N, Kreusser S, et al. Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. *Circulation* 2006; 114: 1482-1489. PMID: [16982941](#)
 468. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint

- Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119. PMID: [26320113](#)
469. Conraads VM, Beckers P, Vaes J, et al. Combined endurance/resistance training reduces NT-proBNP levels in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1797-1805. PMID: [15474694](#)
470. Beckers PJ, Denollet J, Possemiers NM, et al. Combined endurance-resistance training vs. endurance training in patients with chronic heart failure: a prospective randomized study. *Eur Heart J* 2008; 29: 1858-1866. PMID: [18515805](#)
471. Feiereisen P, Delagardelle C, Vaillant M, et al. Is strength training the more efficient training modality in chronic heart failure? *Med Sci Sports Exerc* 2007; 39: 1910-1917. PMID: [17986897](#)
472. Jewiss D, Ostman C, Smart NA. The effect of resistance training on clinical outcomes in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2016; 221: 674-681. PMID: [27423089](#)
473. Vigorito C, Abreu A, Ambrosetti M, et al. Frailty and cardiac rehabilitation: A call to action from the EAPC Cardiac Rehabilitation Section. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 577-590. PMID: [27940954](#)
474. Wisløff U, Støylen A, Loennechen JP, et al. Superior cardiovascular effect of aerobic interval training versus moderate continuous training in heart failure patients: a randomized study. *Circulation* 2007; 115: 3086-3094. PMID: [17548726](#)
475. Haykowsky MJ, Timmons MP, Kruger C, et al. Meta-analysis of aerobic interval training on exercise capacity and systolic function in patients with heart failure and reduced ejection fractions. *Am J Cardiol* 2013; 111: 1466-1469. PMID: [23433767](#)
476. Guiraud T, Nigam A, Gremaux V, et al. High-intensity interval training in cardiac rehabilitation. *Sports Med* 2012; 42: 587-605. PMID: [22694349](#)
477. Cornish AK, Broadbent S, Cheema BS. Interval training for patients with coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Appl Physiol* 2011; 111: 579-589. PMID: [20972578](#)
478. Ellingsen Ø, Halle M, Conraads V, et al. SMARTEX Heart Failure Study (Study of Myocardial Recovery After Exercise Training in Heart Failure) Group. High-Intensity Interval Training in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 135: 839-849. PMID: [28082387](#)
479. Schnabel RB, Sullivan LM, Levy D, et al. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): a community-based cohort study. *Lancet* 2009; 373: 739-745. PMID: [19249635](#)
480. Yamauchi T, Sakata Y, Miura M, et al. CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Atrial Fibrillation and New Risk Score of Its Onset in Patients at High Risk of Heart Failure - A Report From the CHART-2 Study. *Circ J* 2017; 81: 185-194. PMID: [28090009](#)
481. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870. PMID: [11401607](#)
482. Prystowsky EN, Benson DW, Fuster V, et al. Management of patients with atrial fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals. From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association. *Circulation* 1996; 93: 1262-1277. PMID: [8653857](#)
483. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-695. PMID: [10577332](#)
484. Mancini GB, Goldberger AL. Cardioversion of atrial fibrillation: consideration of embolization, anticoagulation, prophylactic pacemaker, and long-term success. *Am Heart J* 1982; 104: 617-621. PMID: [7113903](#)
485. Fresco C, Proclemer A. Clinical challenge. II. Management of recent onset atrial fibrillation. PAFIT-2 Investigators. *Eur Heart J* 1996; 17 Suppl C: 41-47. PMID: [8809538](#)
486. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β 1-selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77: 908-916. PMID: [23502991](#)
487. Horiuchi D, Sasaki S, Kinjo T, et al. Rhythm and rate control effects of intravenous amiodarone for atrial fibrillation complicated by acutely decompensated heart failure. *J Arrhythm* 2014; 30: 167-172.
488. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 871-879. PMID: [26243796](#)
489. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-161. PMID: [2183858](#)
490. 日本循環器学会. 心房細動治療 (薬物) ガイドライン (2013年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf
491. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677. PMID: [18565859](#)
492. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-1951. PMID: [14662257](#)
493. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248-254. PMID: [19121446](#)
494. Shiga T, Wakaumi M, Imai T, et al. Effect of low-dose amiodarone on atrial fibrillation or flutter in Japanese patients with heart failure. *Circ J* 2002; 66: 600-604. PMID: [12074281](#)
495. Nakazato Y. The Resurfacing of Bepridil Hydrochloride on the World Stage as an Antiarrhythmic Drug for Atrial Fibrillation. *J Arrhythm* 2009; 25: 4-9.
496. Hayashi M, Tanaka K, Kato T, et al. Enhancing electrical cardioversion and preventing immediate reinitiation of hemodynamically deleterious atrial fibrillation with class III drug pretreatment. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 740-747. PMID: [16050832](#)
497. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532. PMID: [1512329](#)
498. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666. PMID: [9725923](#)
499. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2012. カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_okumura_h.pdf
500. Inoue K, Murakawa Y, Nogami A, et al. Japanese Heart Rhythm Society Members. Current status of catheter ablation for atrial fibrillation—updated summary of the Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF). *Circ J* 2014; 78: 1112-1120. PMID: [24632790](#)
501. Anselmino M, Matta M, D'Ascenzo F, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1011-1018. PMID: [25262686](#)
502. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1714-1728. PMID: [26449143](#)
503. Lip GY, Frison L, Halperin JL, et al. Identifying patients at high risk for stroke despite anticoagulation: a comparison of contemporary stroke risk stratification schemes in an anticoagulated atrial fibrillation cohort. *Stroke* 2010; 41: 2731-2738. PMID: [20966417](#)
504. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31: 2369-2429. PMID: [20802247](#)
505. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. ENGAGE AF-TIMI 48 Investigators. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2013; 369: 2093-2104. PMID: [24251359](#)
506. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992. PMID: [21870978](#)
507. Houston DS, Zarychanski R. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 2671; author reply 2674-2675. PMID: [20042760](#)
508. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2334-2335; author reply 2335. PMID: [22168653](#)
509. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962. PMID: [24315724](#)
510. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1192-1200. PMID: [26335355](#)
511. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, et al. RE-ALIGN Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical

- heart valves. *N Engl J Med* 2013; 369: 1206-1214. PMID: [23991661](#)
512. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, et al. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100. PMID: [20299623](#)
 513. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-1420. PMID: [11346805](#)
 514. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW, et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. *Lancet* 2013; 381: 1107-1115. PMID: [23415013](#)
 515. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: [27567408](#)
 516. Cannon CP, Bhatt DL, Oldgren J, et al. RE-DUAL PCI Steering Committee and Investigators. Dual Antithrombotic Therapy with Dabigatran after PCI in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2017; 377: 1513-1524. PMID: [28844193](#)
 517. Irani WN, Grayburn PA, Afridi I. Prevalence of thrombus, spontaneous echo contrast, and atrial stunning in patients undergoing cardioversion of atrial flutter. A prospective study using transesophageal echocardiography. *Circulation* 1997; 95: 962-966. PMID: [9054758](#)
 518. Shiga T, Kasanuki H. Drug therapy for ventricular tachyarrhythmia in heart failure. *Circ J* 2007; 71 Suppl: A90-A96. PMID: [17587746](#)
 519. Katoh T, Mitamura H, Matsuda N, et al. Emergency treatment with nifekalant, a novel class III anti-arrhythmic agent, for life-threatening refractory ventricular tachyarrhythmias: post-marketing special investigation. *Circ J* 2005; 69: 1237-1243. PMID: [16195624](#)
 520. Itoh H, Crotti L, Aiba T, et al. The genetics underlying acquired long QT syndrome: impact for genetic screening. *Eur Heart J* 2016; 37: 1456-1464. PMID: [26715165](#)
 521. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-397. PMID: [3338130](#)
 522. Carbucicchio C, Santamaria M, Trevisi N, et al. Catheter ablation for the treatment of electrical storm in patients with implantable cardioverter-defibrillators: short- and long-term outcomes in a prospective single-center study. *Circulation* 2008; 117: 462-469. PMID: [18172038](#)
 523. Hayashi M, Miyauchi Y, Murata H, et al. Urgent catheter ablation for sustained ventricular tachyarrhythmias in patients with acute heart failure decompensation. *Europace* 2014; 16: 92-100. PMID: [23858022](#)
 524. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. JCARE-GENERAL Investigators. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007; 71: 449-454. PMID: [17384441](#)
 525. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J* 2013; 77: 2209-2217. PMID: [23955345](#)
 526. Kajimoto K, Sato N, Takano T. investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Relation of left ventricular ejection fraction and clinical features or co-morbidities to outcomes among patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2015; 115: 334-340. PMID: [25476557](#)
 527. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure following myocardial infarction--comparison with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69: 143-149. PMID: [15671603](#)
 528. Kajimoto K, Minami Y, Sato N, et al. Investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) Registry. Etiology of Heart Failure and Outcomes in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure With Preserved or Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2016; 118: 1881-1887. PMID: [27720439](#)
 529. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al. SHOCK Investigators. Early revascularization and long-term survival in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *JAMA* 2006; 295: 2511-2515. PMID: [16757723](#)
 530. Matsubara T, Minatoguchi S, Matsuo H, et al. Three minute, but not one minute, ischemia and nicorandil have a preconditioning effect in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 345-351. PMID: [10676679](#)
 531. Iwakura K, Ito H, Okamura A, et al. Nicorandil treatment in patients with acute myocardial infarction: a meta-analysis. *Circ J* 2009; 73: 925-931. PMID: [19325192](#)
 532. Asakura M, Kitakaze M. Cardioprotection in the clinical setting--lessons from J-WIND studies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 289-295. PMID: [20689987](#)
 533. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. J-WIND investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483-1493. PMID: [17964349](#) Erratum in: *Lancet*. 2008; 370: 2102.
 534. Ricci R, Coletta C, Ceci V, et al. RIMA Researchers. Effect of early treatment with captopril and metoprolol singly and together on post-infarction left ventricular remodeling. *Am Heart J* 2001; 142: E5. PMID: [11579369](#)
 535. Califf RM, Lokhnygina Y, Velazquez EJ, et al. Usefulness of beta blockers in high-risk patients after myocardial infarction in conjunction with captopril and/or valsartan (from the VALsartan In Acute Myocardial Infarction [VALIANT] trial). *Am J Cardiol* 2009; 104: 151-157. PMID: [19576338](#)
 536. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 急性心筋梗塞 (ST上昇型) の治療に関するガイドライン. *Circ J* 2008; 72 Suppl IV: 1348-1442.
 537. Figueras J, Calvo F, Cortadellas J, et al. Comparison of patients with and without papillary muscle rupture during acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 625-627. PMID: [9294995](#)
 538. Lemery R, Smith HC, Giuliani ER, et al. Prognosis in rupture of the ventricular septum after acute myocardial infarction and role of early surgical intervention. *Am J Cardiol* 1992; 70: 147-151. PMID: [1626498](#)
 539. 泰江弘文. 心不全と神経体液性因子. 医学書院 1999: 1-11.
 540. 木之下正彦. 心不全と循環ペプチド. *Cardiac Practice* 1999; 10: 259-263.
 541. Fearon WF, Shah M, Ng M, et al. Predictive value of the index of microcirculatory resistance in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 560-565. PMID: [18237685](#)
 542. Lorell BH, Isoyama S, Grice WN, et al. Effects of ouabain and isoproterenol on left ventricular diastolic function during low-flow ischemia in isolated, blood-perfused rabbit hearts. *Circ Res* 1988; 63: 457-467. PMID: [3396161](#)
 543. Isoyama S, Apstein CS, Wexler LF, et al. Acute decrease in left ventricular diastolic chamber distensibility during simulated angina in isolated hearts. *Circ Res* 1987; 61: 925-933. PMID: [3677344](#)
 544. Slezak J, Tribulova N, Okruhlicova L, et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 252-265. PMID: [19370079](#)
 545. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265. PMID: [8759064](#)
 546. Kitakaze M, Asanuma H, Funaya H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers synergistically increase coronary blood flow in canine ischemic myocardium: role of bradykinin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 162-166. PMID: [12103271](#)
 547. Japanese beta-Blockers and Calcium Antagonists Myocardial Infarction (JBCMI) Investigators. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969-973. PMID: [15081437](#)
 548. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 99: 2652-2657. PMID: [10338458](#)
 549. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B Study Group. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181-191. PMID: [15080377](#)
 550. Eleftheriades JA, Tolis G, Levi E, et al. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411-1417. PMID: [8227799](#)
 551. Baker DW, Jones R, Hodges J, et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1528-1534. PMID: [7966846](#)
 552. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Engl J Med* 1985; 312: 1665-1671. PMID: [3873614](#)
 553. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart As-

- sociation Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-2197. PMID: [10362225](#)
554. Marui A, Kimura T, Nishiwaki N, et al. CREDO-Kyoto PCI/CABG Registry Cohort-2 Investigators. Three-year outcomes after percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting in patients with heart failure: from the CREDO-Kyoto percutaneous coronary intervention/coronary artery bypass graft registry cohort-2†. *Eur J Cardiothorac Surg* 2015; 47: 316-321; discussion 321. PMID: [24662243](#)
 555. 日本循環器学会. 不整脈の非薬物治療ガイドライン (2011年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf
 556. 日本循環器学会. 弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf
 557. Koelling TM, Aaronson KD, Cody RJ, et al. Prognostic significance of mitral regurgitation and tricuspid regurgitation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Am Heart J* 2002; 144: 524-529. PMID: [12228791](#)
 558. Trichon BH, Felker GM, Shaw LK, et al. Relation of frequency and severity of mitral regurgitation to survival among patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *Am J Cardiol* 2003; 91: 538-543. PMID: [12615256](#)
 559. Grigioni F, Enriquez-Sarano M, Zehr KJ, et al. Ischemic mitral regurgitation: long-term outcome and prognostic implications with quantitative Doppler assessment. *Circulation* 2001; 103: 1759-1764. PMID: [11282907](#)
 560. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-2488. PMID: [24603192](#)
 561. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496. PMID: [22922415](#)
 562. Michler RE, Smith PK, Parides MK, et al. CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Moderate Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 1932-1941. PMID: [27040451](#)
 563. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-289. PMID: [28315732](#)
 564. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562. PMID: [8622246](#)
 565. Lip GY, Skjøth F, Overvad K, et al. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 1088-1096. PMID: [26111867](#)
 566. Messerli FH, Mancina G, Conti CR, et al. Dogma disputed: can aggressively lowering blood pressure in hypertensive patients with coronary artery disease be dangerous? *Ann Intern Med* 2006; 144: 884-893. PMID: [16785477](#)
 567. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA* 2010; 304: 61-68. PMID: [20606150](#)
 568. Bozkurt B, Aguilar D, Deswal A, et al. Contributory Risk and Management of Comorbidities of Hypertension, Obesity, Diabetes Mellitus, Hyperlipidemia, and Metabolic Syndrome in Chronic Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e535-e578. PMID: [27799274](#)
 569. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA* 1995; 273: 1450-1456. PMID: [7654275](#)
 570. Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, et al. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group. *JAMA* 2000; 283: 1295-1302. PMID: [10714728](#)
 571. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002; 106: 2194-2199. PMID: [12390947](#)
 572. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004. PMID: [25176015](#)
 573. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016; 134: e282-e293. PMID: [27208050](#)
 574. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-1975. PMID: [10789664](#)
 575. Senni M, Paulus WJ, Gavazzi A, et al. New strategies for heart failure with preserved ejection fraction: the importance of targeted therapies for heart failure phenotypes. *Eur Heart J* 2014; 35: 2797-2815. PMID: [25104786](#)
 576. Ferrari R, Böhm M, Cleland JG, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: uncertainties and dilemmas. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 665-671. PMID: [26079097](#)
 577. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124: e540-e543. PMID: [22105201](#)
 578. Faris RF, Flather M, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2012: CD003838. PMID: [22336795](#)
 579. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection fracTion (PARAMOUNT) Investigators. The angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in heart failure with preserved ejection fraction: a phase 2 double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1387-1395. PMID: [22932717](#)
 580. Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 170-192. PMID: [18225964](#)
 581. Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. ATTEND Investigators. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010; 159: 949-955.e1. PMID: [20569705](#)
 582. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76-84. PMID: [16386668](#)
 583. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226. PMID: [17090768](#)
 584. Boyer JK, Thanigaraj S, Schechtman KB, et al. Prevalence of ventricular diastolic dysfunction in asymptomatic, normotensive patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2004; 93: 870-875. PMID: [15050491](#)
 585. From AM, Scott CG, Chen HH. The development of heart failure in patients with diabetes mellitus and pre-clinical diastolic dysfunction a population-based study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 300-305. PMID: [20117433](#)
 586. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019. PMID: [10961966](#)
 587. Ingelsson E, Sundström J, Arnlöv J, et al. Insulin resistance and risk of congestive heart failure. *JAMA* 2005; 294: 334-341. PMID: [16030278](#)
 588. Bahrami H, Bluemke DA, Kronmal R, et al. Novel metabolic risk factors for incident heart failure and their relationship with obesity: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis) study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1775-1783. PMID: [18452784](#)
 589. Miura M, Sakata Y, Miyata S, et al. CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Diabetes Mellitus in Chronic Heart Failure According to Presence of Ischemic Heart Disease – With Special Reference to Nephropathy. *Circ J* 2015; 79: 1764-1772. PMID: [26004750](#)
 590. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are beta-blockers as efficacious in patients with diabetes mellitus as in patients without diabetes mellitus who have chronic heart failure? A meta-analysis of large-scale clinical trials. *Am Heart J* 2003; 146: 848-853. PMID: [14597934](#)

591. Deedwania PC, Giles TD, Klibaner M, et al. MERIT-HF Study Group. Efficacy, safety and tolerability of metoprolol CR/XL in patients with diabetes and chronic heart failure: experiences from MERIT-HF. *Am Heart J* 2005; 149: 159-167. PMID: [15660048](#)
592. Heart Failure Society Of America. Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: e86-e103. PMID: [16500576](#)
593. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. GEMINI Investigators. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236. PMID: [15536109](#)
594. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000; 342: 132; author reply 133-134. PMID: [10636750](#)
595. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-2673. PMID: [11390335](#)
596. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 422-428. PMID: [19628117](#)
597. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, et al. Cardiovascular Implications of Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Circulation* 2015; 132: 2345-2350. PMID: [26667098](#)
598. Guan Y, Hao C, Cha DR, et al. Thiazolidinediones expand body fluid volume through PPARgamma stimulation of ENaC-mediated renal salt absorption. *Nat Med* 2005; 11: 861-866. PMID: [16007095](#)
599. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 115-128. PMID: [21294599](#)
600. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351. PMID: [16186261](#)
601. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546-2553. PMID: [20838985](#)
602. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 53-58. PMID: [20952583](#)
603. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402. PMID: [23508758](#)
604. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017; 166: 191-200. PMID: [28055049](#)
605. Authors/Task Force Members, Rydén L, Grant PJ, Anker SD, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2013; 34: 3035-3087. PMID: [23996285](#)
606. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. PMID: [23992601](#)
607. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. PMID: [23992602](#)
608. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. PMID: [26052984](#)
609. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. PMID: [26630143](#)
610. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. PMID: [27295427](#)
611. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. PMID: [27633186](#)
612. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579-1588. PMID: [25189213](#)
613. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 500-508. PMID: [27483064](#)
614. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134: 752-772. PMID: [27470878](#)
615. Tanaka A, Node K. Emerging roles of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in cardiology. *J Cardiol* 2017; 69: 501-507. PMID: [28043708](#)
616. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455-469. PMID: [24164864](#)
617. Krum H, Roecker EB, Mohacs P, et al. Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) Study Group. Effects of initiating carvedilol in patients with severe chronic heart failure: results from the COPERNICUS Study. *JAMA* 2003; 289: 712-718. PMID: [12585949](#)
618. Wali RK, Iyengar M, Beck GJ, et al. Efficacy and safety of carvedilol in treatment of heart failure with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized trials. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 18-26. PMID: [21036889](#)
619. Castagno D, Jhund PS, McMurray JJ, et al. Improved survival with bisoprolol in patients with heart failure and renal impairment: an analysis of the cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II) trial. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 607-616. PMID: [20354032](#)
620. Tang CH, Wang CC, Chen TH, et al. Prognostic Benefits of Carvedilol, Bisoprolol, and Metoprolol Controlled Release/Extended Release in Hemodialysis Patients with Heart Failure: A 10-Year Cohort. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002584. PMID: [26738790](#)
621. Edner M, Benson L, Dahlström U, et al. Association between renin-angiotensin system antagonist use and mortality in heart failure with severe renal insufficiency: a prospective propensity score-matched cohort study. *Eur Heart J* 2015; 36: 2318-2326. PMID: [26069212](#)
622. 日本腎臓学会. CKD診療ガイド 2012. 東京医学社 2012.
623. Vardeny O, Wu DH, Desai A, et al. RALES Investigators. Influence of baseline and worsening renal function on efficacy of spironolactone in patients With severe heart failure: insights from RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study). *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2082-2089. PMID: [23083787](#)
624. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. EMPHASIS-HF Investigators. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1585-1593. PMID: [23810881](#)
625. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507-513. PMID: [12167392](#)
626. Shlipak MG, Smith GL, Rathore SS, et al. Renal function, digoxin therapy, and heart failure outcomes: evidence from the digoxin intervention group trial. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2195-2203. PMID: [15284305](#)
627. Gheorghiade M, Böhm M, Greene SJ, et al. ASTRONAUT Investigators and Coordinators. Effect of aliskiren on postdischarge mortality and heart failure readmissions among patients hospitalized for heart failure: the ASTRONAUT randomized trial. *JAMA* 2013; 309: 1125-1135. PMID: [23478743](#)
628. Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Influence of continuous infusion of low-dose human atrial natriuretic peptide on renal function during cardiac surgery: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1058-1064. PMID: [19744614](#)
629. Morikawa S, Sone T, Tsuboi H, et al. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1040-1046. PMID: [19298916](#)
630. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, et al. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 261-272. PMID: [19073785](#)
631. Vaduganathan M, Gheorghiade M, Pang PS, et al. EVEREST investigators. Efficacy of oral tolvaptan in acute heart failure patients with hypotension and renal impairment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2012; 13: 415-422. PMID: [22673023](#)
632. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, et al. Clinical Effectiveness of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *J Card Fail* 2016; 22: 423-432. PMID: [26915749](#)
633. Bock JS, Gottlieb SS. Cardiorenal syndrome: new perspectives. *Cir-*

- culation 2010; 121: 2592-2600. PMID: [20547939](#)
634. 日本痛風・核酸代謝学会ガイドライン改訂委員会. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン第2版. メディカルレビュー社 2010.
 635. Givertz MM, Anstrom KJ, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Xanthine Oxidase Inhibition in Hyperuricemic Heart Failure Patients: The Xanthine Oxidase Inhibition for Hyperuricemic Heart Failure Patients (EXACT-HF) Study. *Circulation* 2015; 131: 1763-1771. PMID: [25986447](#)
 636. Global Initiative for Asthma. 2016 GINA Report, Global Strategy for Asthma Management and Prevention. <http://ginasthma.org/wp-content/uploads/2016/04/wms-GINA-2016-main-report-final.pdf>
 637. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. GOLD 2017: Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. <http://goldcopd.org/gold-2017-global-strategy-diagnosis-management-prevention-copd/>
 638. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162: 237-251. PMID: [23727296](#)
 639. Le Jemtel TH, Padeletti M, Jelic S. Diagnostic and therapeutic challenges in patients with coexistent chronic obstructive pulmonary disease and chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 171-180. PMID: [17222727](#)
 640. Yoshihisa A, Takiguchi M, Shimizu T, et al. Cardiovascular function and prognosis of patients with heart failure coexistent with chronic obstructive pulmonary disease. *J Cardiol* 2014; 64: 256-264. PMID: [24674751](#)
 641. Chen W, Thomas J, Sadatsafavi M, et al. Risk of cardiovascular comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 631-639. PMID: [26208998](#)
 642. Hawkins NM, Virani S, Ceconi C. Heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: the challenges facing physicians and health services. *Eur Heart J* 2013; 34: 2795-2803. PMID: [23832490](#)
 643. Rutten FH, Cramer MJ, Grobbee DE, et al. Unrecognized heart failure in elderly patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Heart J* 2005; 26: 1887-1894. PMID: [15860516](#)
 644. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax* 2003; 58: 556-558. PMID: [12832663](#)
 645. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016; 48: 880-888. PMID: [27390282](#)
 646. Jabbour A, Macdonald PS, Keogh AM, et al. Differences between beta-blockers in patients with chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: a randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1780-1787. PMID: [20413026](#)
 647. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute β -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145: 779-786. PMID: [24202435](#)
 648. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017; 15: 18. PMID: [28126029](#)
 649. Kajimoto K, Sato N, Takano T. investigators of the Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Association between anemia, clinical features and outcome in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2015; 4: 568-576. PMID: [25315117](#)
 650. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1901-1908. PMID: [19652398](#)
 651. Yamauchi T, Sakata Y, Takada T, et al. CHART-2 investigators. Prognostic Impact of Anemia in Patients With Chronic Heart Failure-With Special Reference to Clinical Background: Report From the CHART-2 Study. *Circ J* 2015; 79: 1984-1993. PMID: [26050711](#)
 652. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31: 1872-1880. PMID: [20570952](#)
 653. Cohen-Solal A, Damy T, Terbah M, et al. High prevalence of iron deficiency in patients with acute decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 984-991. PMID: [25065368](#)
 654. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448. PMID: [19920054](#)
 655. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-668. PMID: [25176939](#)
 656. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 1958-1966. PMID: [28510680](#)
 657. McIntyre L, Timmoun AT, Fergusson DA. Blood component transfusion in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2013; 19: 326-333. PMID: [23817027](#)
 658. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. RED-HF Committees. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-1219. PMID: [23473338](#)
 659. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251-257. PMID: [17027333](#)
 660. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279-285. PMID: [19398074](#)
 661. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* 2006; 106: 21-28. PMID: [16321661](#)
 662. Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997; 111: 1488-1493. PMID: [9187161](#)
 663. Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 602-608. PMID: [19468022](#)
 664. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン. 循環器領域における睡眠呼吸障害の診断・治療に関するガイドライン. *Circ J* 2010; 74 Suppl II: 963-1084.
 665. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-1510. PMID: [22988046](#)
 666. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053. PMID: [15781100](#)
 667. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352-360. PMID: [20625114](#)
 668. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 78-85. PMID: [22824295](#)
 669. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598-1605. PMID: [20351237](#)
 670. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23: 735-740. PMID: [15176689](#)
 671. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631. PMID: [17433953](#)
 672. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-2034. PMID: [17512359](#)
 673. Arzt M, Young T, Finn L, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1716-1722. PMID: [16983049](#)
 674. Bucca CB, Brunsino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440-446. PMID: [17699130](#)
 675. Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J* 2009; 73: 295-298. PMID: [19122306](#)
 676. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace* 2011; 13: 1174-1179. PMID: [21561903](#)
 677. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241. PMID: [12660387](#)
 678. Sun H, Shi J, Li M, et al. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e62298. PMID: [23650511](#)
 679. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart fail-

- ure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696. PMID: [18198253](#)
680. Damy T, Margarit L, Noroc A, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1009-1019. PMID: [22730336](#)
681. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-2168. PMID: [22618923](#)
682. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, et al. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-931. PMID: [27571048](#)
683. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, et al. ADVENT-HF Investigators. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 579-587. PMID: [28371141](#)
684. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033. PMID: [16282177](#)
685. Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. 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. PMID: [17562959](#)
686. Kasai T, Kasagi S, Maeno K, et al. Adaptive servo-ventilation in cardiac function and neurohormonal status in patients with heart failure and central sleep apnea nonresponsive to continuous positive airway pressure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 58-63. PMID: [24621799](#)
687. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al. 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. PMID: [19933407](#)
688. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 1211-1221. PMID: [22722232](#)
689. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* 2012; 35: 17-40. PMID: [22215916](#)
690. Yoshihisa A, Shimizu T, Owada T, et al. Adaptive servo ventilation improves cardiac dysfunction and prognosis in chronic heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Int Heart J* 2011; 52: 218-223. PMID: [21828947](#)
691. Javaheri S. Pembrey's dream: the time has come for a long-term trial of nocturnal supplemental nasal oxygen to treat central sleep apnea in congestive heart failure. *Chest* 2003; 123: 322-325. PMID: [12576341](#)
692. Shigemitsu M, Nishio K, Kusuyama T, et al. Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea. *Int J Cardiol* 2007; 115: 354-360. PMID: [16806535](#)
693. Toyama T, Seki R, Kasama S, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 299-304. PMID: [19122308](#)
694. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al. CHF-HOT Study Group. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1-7. PMID: [16377916](#)
695. Sasayama S, Izumi T, Matsuzaki M, et al. 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. PMID: [19448327](#)
696. Murase K, Ono K, Yoneda T, et al. Adaptive servoventilation versus oxygen therapy for sleep disordered breathing in patients with heart failure: a randomised trial. *Open Heart* 2016; 3: e000366. PMID: [27099761](#)
697. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260-266. PMID: [17643574](#)
698. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-464. PMID: [6059183](#)
699. Miller WL, Wright RS, Grill JP, et al. Improved survival after acute myocardial infarction in patients with advanced Killip class. *Clin Cardiol* 2000; 23: 751-758. PMID: [11061053](#)
700. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1397-1405. PMID: [15862409](#)
701. Hamaguchi S, Yokoshiki H, Kinugawa S, et al. Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology Investigators. Effects of atrial fibrillation on long-term outcomes in patients hospitalized for heart failure in Japan: a report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 2084-2090. PMID: [19755750](#)
702. Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888. PMID: [2913385](#)
703. Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 70-77. PMID: [18077210](#)
704. Al Deeb M, Barbic S, Featherstone R, et al. Point-of-care ultrasonography for the diagnosis of acute cardiogenic pulmonary edema in patients presenting with acute dyspnea: a systematic review and meta-analysis. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 843-852. PMID: [25176151](#)
705. Mebazaa A, Tolppanen H, Mueller C, et al. Acute heart failure and cardiogenic shock: a multidisciplinary practical guidance. *Intensive Care Med* 2016; 42: 147-163. PMID: [26370690](#)
706. 日本循環器学会. 急性および慢性心筋炎の診断・治療に関するガイドライン (2009年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf
- 706a. 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断、治療、予防に関するガイドライン (2009年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf
707. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 251-257. PMID: [10935671](#)
708. Mentz RJ, Metra M, Cotter G, et al. Early vs. late worsening heart failure during acute heart failure hospitalization: insights from the PROTECT trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 697-706. PMID: [26083764](#)
709. Prins KW, Neill JM, Tyler JO, et al. Effects of Beta-Blocker Withdrawal in Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 647-653. PMID: [26251094](#)
710. Kajimoto K, Sato N, Sakata Y, et al. Acute Decompensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) investigators. Relationship between systolic blood pressure and preserved or reduced ejection fraction at admission in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol* 2013; 168: 4790-4795. PMID: [23962780](#)
711. Ellingsrud C, Agewall S. Morphine in the treatment of acute pulmonary oedema--Why? *Int J Cardiol* 2016; 202: 870-873. PMID: [26476045](#)
712. Bristow MR, Shakar SF, Linseman JV, et al. Inotropes and beta-blockers: is there a need for new guidelines? *J Card Fail* 2001; 7: 8-12. PMID: [11605160](#)
713. Levy B, Perez P, Perny J, et al. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study. *Crit Care Med* 2011; 39: 450-455. PMID: [21037469](#)
714. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. Intra-aortic Balloon Pump in cardiogenic shock II (IABP-SHOCK II) trial investigators. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial. *Lancet* 2013; 382: 1638-1645. PMID: [24011548](#)
715. 日本循環器学会. ST上昇型急性心筋梗塞の診療に関するガイドライン (2013年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf
716. 日本循環器学会. 非ST上昇型急性冠症候群の診療に関するガイドライン (2012年改訂版). http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf
717. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 835-843. PMID: [23293303](#)
718. Vismara LA, Leaman DM, Zelis R. The effects of morphine on venous tone in patients with acute pulmonary edema. *Circulation* 1976; 54: 335-337. PMID: [939031](#)
719. Iakobishvili Z, Cohen E, Garty M, et al. Heart Failure Survey in Israel (HFSIS) Investigators. Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary

- syndromes. *Acute Card Care* 2011; 13: 76-80. PMID: [21627393](#)
720. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, et al. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J* 2008; 25: 205-209. PMID: [18356349](#)
 721. Cotter G, Metzker E, Kaluski E, et al. Randomised trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-393. PMID: [9482291](#)
 722. Matsue Y, Damman K, Voors AA, et al. Time-to-Furosemide Treatment and Mortality in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 3042-3051. PMID: [28641794](#)
 723. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132-143. PMID: [11805380](#)
 724. Dormans TP, van Meyel JJ, Gerlag PG, et al. Diuretic efficacy of high dose furosemide in severe heart failure: bolus injection versus continuous infusion. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 376-382. PMID: [8800113](#)
 725. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805. PMID: [21366472](#)
 726. Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Effect of estimated plasma volume reduction on renal function for acute heart failure differs between patients with preserved and reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 527-532. PMID: [25737498](#)
 727. Matsue Y, Suzuki M, Torii S, et al. Prognostic impact of early treatment with tolvaptan in patients with acute heart failure and renal dysfunction. *Int J Cardiol* 2016; 221: 188-193. PMID: [27404673](#)
 728. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1409-1419. PMID: [28302292](#)
 729. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1399-1406. PMID: [27654854](#)
 730. Matsue Y, Suzuki M, Seya M, et al. Tolvaptan reduces the risk of worsening renal function in patients with acute decompensated heart failure in high-risk population. *J Cardiol* 2013; 61: 169-174. PMID: [23159210](#)
 731. Hanatani A, Shibata A, Kitada R, et al. Administration of tolvaptan with reduction of loop diuretics ameliorates congestion with improving renal dysfunction in patients with congestive heart failure and renal dysfunction. *Heart Vessels* 2017; 32: 287-294. PMID: [27385022](#)
 732. Watanabe K, Dohi K, Sugimoto T, et al. Short-term effects of low-dose tolvaptan on hemodynamic parameters in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 462-469. PMID: [23068288](#)
 733. Tsutamoto T, Kinoshita M, Nakae I, et al. Absence of hemodynamic tolerance to nicorandil in patients with severe congestive heart failure. *Am Heart J* 1994; 127: 866-873. PMID: [8154425](#)
 734. Tsutamoto T, Kinoshita M, Hisanaga T, et al. Comparison of hemodynamic effects and plasma cyclic guanosine monophosphate of nicorandil and nitroglycerin in patients with congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 75: 1162-1165. PMID: [7762505](#)
 735. Tanaka K, Kato K, Takano T, et al. Acute effects of intravenous nicorandil on hemodynamics in patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *J Cardiol* 2010; 56: 291-299. PMID: [20709498](#)
 736. Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, et al. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008; 72: 1787-1793. PMID: [18812677](#)
 737. Sezai A, Hata M, Niino T, et al. Continuous low-dose infusion of human atrial natriuretic peptide in patients with left ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass grafting: the NU-HIT (Nihon University working group study of low-dose Human ANP Infusion Therapy during cardiac surgery) for left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1844-1851. PMID: [20413036](#)
 738. Matsue Y, Kagiya N, Yoshida K, et al. Carperitide Is Associated With Increased In-Hospital Mortality in Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Card Fail* 2015; 21: 859-864. PMID: [25999241](#)
 739. Mizuno A, Iguchi H, Sawada Y, et al. The impact of carperitide usage on the cost of hospitalization and outcome in patients with acute heart failure: High value care vs. low value care campaign in Japan. *Int J Cardiol* 2017; 241: 243-248. PMID: [28476514](#)
 740. Suwa M, Seino Y, Nomachi Y, et al. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the 'real world' of therapy. *Circ J* 2005; 69: 283-290. PMID: [15731532](#)
 741. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64. PMID: [15992636](#)
 742. ドブタミン研究会. ポンプ不全に対するドブタミン. ドパミンの薬剤効果の比較—多施設共同研究の集計. 最新医学 1984; 39: 1657-1672.
 743. Spear GS. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: ?Hypersensitivity to dobutamine infusion. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 755-760. PMID: [7578186](#)
 744. O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, et al. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86. PMID: [10385768](#)
 745. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail* 2010; 16: 922-930. PMID: [2111980](#)
 746. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2139-2143. PMID: [11191541](#)
 747. Chen HH, Anstrom KJ, Givertz MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Low-dose dopamine or low-dose nesiritide in acute heart failure with renal dysfunction: the ROSE acute heart failure randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 2533-2543. PMID: [24247300](#)
 748. Triposkiadis FK, Butler J, Karayannis G, et al. Efficacy and safety of high dose versus low dose furosemide with or without dopamine infusion: the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure II (DAD-HF II) trial. *Int J Cardiol* 2014; 172: 115-121. PMID: [24485633](#)
 749. Ribner HS, Plucinski DA, Hsieh AM, et al. Acute effects of digoxin on total systemic vascular resistance in congestive heart failure due to dilated cardiomyopathy: a hemodynamic-hormonal study. *Am J Cardiol* 1985; 56: 896-904. PMID: [3904388](#)
 750. Seino Y, Momomura S, Takano T, et al. Japan Intravenous Milrinone Investigators. Multicenter, double-blind study of intravenous milrinone for patients with acute heart failure in Japan. *Crit Care Med* 1996; 24: 1490-1497. PMID: [8797620](#)
 751. Lowes BD, Tsvetkova T, Eichhorn EJ, et al. Milrinone versus dobutamine in heart failure subjects treated chronically with carvedilol. *Int J Cardiol* 2001; 81: 141-149. PMID: [11744130](#)
 752. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007; 154: 267-277. PMID: [17643575](#)
 753. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF, et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1547. PMID: [11911756](#)
 754. Guyton AC, Lindsey AW. Effect of elevated left atrial pressure and decreased plasma protein concentration on the development of pulmonary edema. *Circ Res* 1959; 7: 649-657. PMID: [13663218](#)
 755. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126-2132. PMID: [11191538](#)
 756. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825-1830. PMID: [1961221](#)
 757. Takeda S, Nejima J, Takano T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; 62: 553-558. PMID: [9741730](#)
 758. Vital FM, Sacconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005351. pub2. PMID: [18646124](#)
 759. Johnson A, Mackway-Jones K. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. Frusemide or nitrates in acute left ventricular failure. *Emerg Med J* 2001; 18: 59-60. PMID: [11310465](#)
 760. Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive.

- Eur Respir J Suppl* 2003; 47: 31s-37s. PMID: [14621115](#)
761. Takano T, Endo T, Tanaka K, et al. Effects of positive end-expiratory pressure ventilation and extracorporeal ultrafiltration method in patients with refractory heart failure. *Jpn Circ J* 1986; 50: 359-367. PMID: [3528548](#)
 762. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW, et al. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest* 2001; 120: 375S-395S. PMID: [11742959](#)
 763. Hernández G, Vaquero C, González P, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Conventional Oxygen Therapy on Reintubation in Low-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 1354-1361. PMID: [26975498](#)
 764. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90. PMID: [19358937](#)
 765. Asaba H, Bergström J, Fürst P, et al. Treatment of Diuretic-Resistant Fluid Retention with Ultrafiltration. *Act Med Scan* 1978; 204: 145-149.
 766. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-683. PMID: [17291932](#)
 767. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296-2304. PMID: [23131078](#)
 768. Little WC, Freeman GL. Pericardial disease. *Circulation* 2006; 113: 1622-1632. PMID: [16567581](#)
 769. Khandaker MH, Espinosa RE, Nishimura RA, et al. Pericardial disease: diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 572-593. PMID: [20511488](#)
 770. Leimgruber PP, Klopfenstein HS, Wann LS, et al. The hemodynamic derangement associated with right ventricular diastolic collapse in cardiac tamponade: an experimental echocardiographic study. *Circulation* 1983; 68: 612-620. PMID: [6872172](#)
 771. Appleton CP, Hatle LK, Popp RL. Cardiac tamponade and pericardial effusion: respiratory variation in transvalvular flow velocities studied by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11: 1020-1030. PMID: [3281990](#)
 772. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1-148. PMID: [16875962](#)
 773. Nienaber CA, von Kodolitsch Y, Nicolas V, et al. The diagnosis of thoracic aortic dissection by noninvasive imaging procedures. *N Engl J Med* 1993; 328: 1-9. PMID: [8416265](#)
 774. Smith MD, Cassidy JM, Souther S, et al. Transesophageal echocardiography in the diagnosis of traumatic rupture of the aorta. *N Engl J Med* 1995; 332: 356-362. PMID: [7823997](#)
 775. Picard MH, Davidoff R, Sleeper LA, et al. SHOCK Trial. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock? Echocardiographic predictors of survival and response to early revascularization in cardiogenic shock. *Circulation* 2003; 107: 279-284. PMID: [12538428](#)
 776. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation* 2008; 117: 296-329. PMID: [18071078](#)
 777. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation* 2004; 110: e340-e437. PMID: [15466654](#)
 778. Pappas PJ, Cernaianu AC, Baldino WA, et al. Ventricular free-wall rupture after myocardial infarction. Treatment and outcome. *Chest* 1991; 99: 892-895. PMID: [2009791](#)
 779. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, et al. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. *Circulation* 2000; 101: 27-32. PMID: [10618300](#)
 780. Thompson CR, Buller CE, Sleeper LA, et al. Cardiogenic shock due to acute severe mitral regurgitation complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK Trial Registry. Should we use emergently revascularize Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1104-1109. PMID: [10985712](#)
 781. Fasol R, Lakew F, Wetter S. Mitral repair in patients with a ruptured papillary muscle. *Am Heart J* 2000; 139: 549-554. PMID: [10689272](#)
 782. 玉城雄也, 小西治美, 堀池聖子, 他. 重症心不全患者に対する心臓集中治療室での早期心臓リハビリテーションプログラムの導入. *心臓リハビリテーション* 2016; 22: 71-76.
 783. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 50-59. PMID: [9671897](#)
 784. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. STICH Hypothesis 2 Investigators. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Engl J Med* 2009; 360: 1705-1717. PMID: [19329820](#)
 785. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, et al. Restrictive mitral annuloplasty with or without surgical ventricular reconstruction in ischaemic cardiomyopathy: impacts on neurohormonal activation, reverse left ventricular remodelling and survival. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 189-200. PMID: [24464828](#)
 786. Wakasa S, Matsui Y, Isomura T, et al. Risk scores for predicting mortality after surgical ventricular reconstruction for ischemic cardiomyopathy: results of a Japanese multicenter study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1868-1874, 1874.e1-e2. PMID: [23968870](#)
 787. 日本循環器学会. 循環器病ガイドシリーズ 2014年度版. 先天性心疾患、心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_nakanishi_h.pdf
 788. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008; 29: 1463-1470. PMID: [18474941](#)
 789. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33: 822-828, 828a, 828b. PMID: [21406443](#)
 790. Roques F, Nashef SA, Michel P. EuroSCORE study group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 572-577; discussion 577-578. PMID: [11603595](#)
 791. Ferguson TB Jr, Dziuban SW, Edwards FH, et al. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 680-691. PMID: [10750744](#)
 792. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1491-1505. PMID: [23291103](#)
 793. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 180-187. PMID: [18179938](#)
 794. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010; 121: 973-978. PMID: [20159833](#)
 795. Thourani VH, Chowdhury R, Gunter RL, et al. The impact of specific preoperative organ dysfunction in patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 838-845. PMID: [23245447](#)
 796. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607. PMID: [20961243](#)
 797. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement com-

- 151

840. Roccaforte R, Demers C, Baldassarre F, et al. Effectiveness of comprehensive disease management programmes in improving clinical outcomes in heart failure patients. A meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 1133-1144. PMID: [16198629](#)
841. Tsuchihashi-Makaya M, Matsuo H, Kakinoki S, et al. J-HOMECARE Investigators. Home-based disease management program to improve psychological status in patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2013; 77: 926-933. PMID: [23502992](#)
842. Kato NP, Kinugawa K, Sano M, et al. How effective is an in-hospital heart failure self-care program in a Japanese setting? Lessons from a randomized controlled pilot study. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 171-181. PMID: [26937177](#)
843. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. Do Self-Management Interventions Work in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2016; 133: 1189-1198. PMID: [26873943](#)
844. Otsu H, Moriyama M. Effectiveness of an educational self-management program for outpatients with chronic heart failure. *Jpn J Nurs Sci* 2011; 8: 140-152. PMID: [22117578](#)
845. Kato N, Kinugawa K, Nakayama E, et al. Insufficient self-care is an independent risk factor for adverse clinical outcomes in Japanese patients with heart failure. *Int Heart J* 2013; 54: 382-389. PMID: [24309448](#)
846. Lainscak M, Blue L, Clark AL, et al. Self-care management of heart failure: practical recommendations from the Patient Care Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 115-126. PMID: [21148593](#)
847. Kato N, Kinugawa K, Ito N, et al. Adherence to self-care behavior and factors related to this behavior among patients with heart failure in Japan. *Heart Lung* 2009; 38: 398-409. PMID: [19755190](#)
848. Matsuoka S, Tsuchihashi-Makaya M, Kayane T, et al. Health literacy is independently associated with self-care behavior in patients with heart failure. *Patient Educ Couns* 2016; 99: 1026-1032. PMID: [26830514](#)
849. 日本心不全学会. 心不全手帳. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/20130301.html>
850. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-959. PMID: [11194290](#)
851. Wu JR, Lennie TA, Dekker RL, et al. Medication adherence, depressive symptoms, and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Card Fail* 2013; 19: 317-324. PMID: [23663814](#)
852. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053. PMID: [9107242](#)
853. Kinugawa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013; 77: 705-711. PMID: [23182759](#)
854. 日本心不全学会ガイドライン委員会. 高齢心不全患者の治療に関するステートメント. 2016. http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailure.pdf
855. de Diego C, Vila-Córcoles A, Ochoa O, et al. EPIVAC Study Group. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 209-216. PMID: [18997178](#)
856. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1339-1342. PMID: [11113409](#)
857. 日本循環器学会. 禁煙ガイドライン (2010年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010murohara.h.pdf>
858. Reeves GR, Whellan DJ, Patel MJ, et al. Comparison of Frequency of Frailty and Severely Impaired Physical Function in Patients ≥60 Years Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure Versus Chronic Stable Heart Failure With Reduced and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2016; 117: 1953-1958. PMID: [27156830](#)
859. Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2582-2590. PMID: [7743620](#)
860. 日本循環器学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン (2010年改訂版). <http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010niwa.h.pdf>
861. Jaarsma T, Dracup K, Walden J, et al. Sexual function in patients with advanced heart failure. *Heart Lung* 1996; 25: 262-270. PMID: [8836742](#)
862. Mandras SA, Uber PA, Mehra MR. Sexual activity and chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 1203-1210. PMID: [17908527](#)
863. Rerkpattanapit P, Stanek MS, Kotler MN. Sex and the heart: what is the role of the cardiologist? *Eur Heart J* 2001; 22: 201-208. PMID: [11161931](#)
864. Bocchi EA, Guimarães G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-1103. PMID: [12196335](#)
865. Steinke EE, Wright DW, Chung ML, et al. Sexual self-concept, anxiety, and self-efficacy predict sexual activity in heart failure and healthy elders. *Heart Lung* 2008; 37: 323-333. PMID: [18790333](#)
866. Fan H, Yu W, Zhang Q, et al. Depression after heart failure and risk of cardiovascular and all-cause mortality: a meta-analysis. *Prev Med* 2014; 63: 36-42. PMID: [24632228](#)
867. Kato N, Kinugawa K, Yao A, et al. Relationship of depressive symptoms with hospitalization and death in Japanese patients with heart failure. *J Card Fail* 2009; 15: 912-919. PMID: [19944369](#)
868. Beattie J, Goodlin S. Supportive Care in Heart Failure. Oxford University Press, 2008: 286-287.
869. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, et al. SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 692-699. PMID: [20723799](#)
870. Freedland KE, Carney RM, Rich MW, et al. Cognitive Behavior Therapy for Depression and Self-Care in Heart Failure Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2015; 175: 1773-1782. PMID: [26414759](#)
871. Gonçalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD000313. PMID: [26816297](#)
872. van der Wal MH, Jaarsma T. Adherence in heart failure in the elderly: problem and possible solutions. *Int J Cardiol* 2008; 125: 203-208. PMID: [18031843](#)
873. Kitzman DW. Outcomes in patients with heart failure with preserved ejection fraction: it is more than the heart. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1006-1007. PMID: [22402072](#)
874. McAlister FA, Stewart S, Ferrua S, et al. Multidisciplinary strategies for the management of heart failure patients at high risk for admission: a systematic review of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 810-819. PMID: [15312864](#)
875. Holland R, Battersby J, Harvey I, et al. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005; 91: 899-906. PMID: [15958358](#)
876. Fonarow GC. Heart failure disease management programs: not a class effect. *Circulation* 2004; 110: 3506-3508. PMID: [15583088](#)
877. Powell LH, Calvin JE, Richardson D, et al. HART Investigators. Self-management counseling in patients with heart failure: the heart failure adherence and retention randomized behavioral trial. *JAMA* 2010; 304: 1331-1338. PMID: [20858878](#)
878. Galbreath AD, Krasuski RA, Smith B, et al. Long-term healthcare and cost outcomes of disease management in a large, randomized, community-based population with heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3518-3526. PMID: [15531765](#)
879. Riegel B, Moser DK, Anker SD, et al. State of the science: promoting self-care in persons with heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2009; 120: 1141-1163. PMID: [19720935](#)
880. Ades PA, Keteyian SJ, Balady GJ, et al. Cardiac rehabilitation exercise and self-care for chronic heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 540-547. PMID: [24622007](#)
881. Davidson PM, Cockburn J, Newton PJ, et al. Can a heart failure-specific cardiac rehabilitation program decrease hospitalizations and improve outcomes in high-risk patients? *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2010; 17: 393-402. PMID: [20498608](#)
882. 後藤葉一. 慢性心不全の疾病管理プログラムとしての外来心臓リハビリテーションをどう構築し運営するか? *Heart View* 2014; 18: 520-527.
883. 後藤葉一. 心不全に対する心臓リハビリテーションと運動療法. 齋藤宗靖, 後藤葉一, 編. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション改訂第4版. 南江堂 2009: 253-268.
884. World Health Organization. Organization. Global atlas of palliative care at the end of life. (2014年1月) <http://www.who.int/nmh/GlobalAtlasofPalliativeCare.pdf>
885. Allen LA, Yager JE, Funk MJ, et al. Discordance between patient-predicted and model-predicted life expectancy among ambulatory patients with heart failure. *JAMA* 2008; 299: 2533-2542. PMID: [18523222](#)
886. Allen LA, Stevenson LW, Grady KL, et al. Decision making in advanced heart failure: a scientific statement from the American Heart

- Association. *Circulation* 2012; 125: 1928-1952. PMID: [22392529](#)
887. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340: c1345. PMID: [20332506](#)
 888. 厚生労働省. 人生の最終段階における医療の決定プロセスに関するガイドライン (2007年5月, 改訂2015年3月). <http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10800000-Iseikyoku/0000078981.pdf>
 889. 日本集中治療学会. Do Not Attempt Resuscitation (DNAR) 指示のあり方についての勧告. 日集中医誌 2017; 24: 208-209. <http://www.jsicm.org/pdf/DNAR20170105.pdf>
 890. Qaseem A, Snow V, Shekelle P, et al. Evidence-based interventions to improve the palliative care of pain, dyspnea, and depression at the end of life: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2008; 148: 141-146. PMID: [18195338](#)
 891. Lynn J. Perspectives on care at the close of life. Serving patients who may die soon and their families: the role of hospice and other services. *JAMA* 2001; 285: 925-932. PMID: [11180736](#)
 892. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-e239. PMID: [23747642](#)
 893. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2011. 循環器疾患における末期医療に関する提言. http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_nonogi_h.pdf
 894. Gibbs JS, McCoy AS, Gibbs LM, et al. Living with and dying from heart failure: the role of palliative care. *Heart* 2002; 88 Suppl: ii36-ii39. PMID: [12213799](#)
 895. Krumholz HM, Phillips RS, Hamel MB, et al. Resuscitation preferences among patients with severe congestive heart failure: results from the SUPPORT project. Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments. *Circulation* 1998; 98: 648-655. PMID: [9715857](#)
 896. Levenson JW, McCarthy EP, Lynn J, et al. The last six months of life for patients with congestive heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48: S101-S109. PMID: [10809463](#)
 897. Solano JP, Gomes B, Higginson IJ. A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J Pain Symptom Manage* 2006; 31: 58-69. PMID: [16442483](#)
 898. Rutledge T, Reis VA, Linke SE, et al. Depression in heart failure: a meta-analytic review of prevalence, intervention effects, and associations with clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1527-1537. PMID: [17045884](#)
 899. Johnson MJ, McDonagh TA, Harkness A, et al. Morphine for the relief of breathlessness in patients with chronic heart failure--a pilot study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 753-756. PMID: [12453546](#)
 900. Williams SG, Wright DJ, Marshall P, et al. Safety and potential benefits of low dose diamorphine during exercise in patients with chronic heart failure. *Heart* 2003; 89: 1085-1086. PMID: [12923038](#)
 901. Evangelista LS, Sackett E, Dracup K. Pain and heart failure: unrecognized and untreated. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8: 169-173. PMID: [19150255](#)
 902. Schaefer KM, Shober Potlylycki MJ. Fatigue associated with congestive heart failure: use of Levine's Conservation Model. *J Adv Nurs* 1993; 18: 260-268. PMID: [8436716](#)
 903. Sherwood A, Blumenthal JA, Trivedi R, et al. Relationship of depression to death or hospitalization in patients with heart failure. *Arch Intern Med* 2007; 167: 367-373. PMID: [17325298](#)
 904. Fosbøl EL, Gislason GH, Poulsen HE, et al. Prognosis in heart failure and the value of β -blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 582-590. PMID: [19919983](#)
 905. May HT, Horne BD, Carlquist JF, et al. Depression after coronary artery disease is associated with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1440-1447. PMID: [19371828](#)
 906. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. MOOD-HF Study Investigators and Committee Members. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315: 2683-2693. PMID: [27367876](#)
 907. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med* 2007; 120: 799-806. PMID: [17765050](#)
 908. Tu RH, Zeng ZY, Zhong GQ, et al. Effects of exercise training on depression in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 749-757. PMID: [24797230](#)
 909. Padeletti L, Armar DO, Boncinelli L, et al. EHRA Expert Consensus Statement on the management of cardiovascular implantable electronic devices in patients nearing end of life or requesting withdrawal of therapy. *Europace* 2010; 12: 1480-1489. PMID: [20675674](#)
 910. 補助人工心臓治療関連学会協議会. 我が国における植込型補助人工心臓適応適正化の考え方: Destination Therapy について. <https://www.jacvas.com/view-dt>
 911. Swetz KM, Kamal AH, Matlock DD, et al. Preparedness planning before mechanical circulatory support: a "how-to" guide for palliative medicine clinicians. *J Pain Symptom Manage* 2014; 47: 926-935.e6. PMID: [24094703](#)
 912. 日本救急医学会, 日本集中治療医学会, 日本循環器学会. 救急・集中治療における終末期医療に関するガイドライン～3学会からの提言～. http://www.jaam.jp/html/info/2014/pdf/info-20141104_02_01_02.pdf
 913. Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885. PMID: [20801500](#)
 914. Tsutsui H, Momomura S, Yamashina A, et al. study investigators. Heart Rate Control With If Inhibitor, Ivabradine, in Japanese Patients With Chronic Heart Failure - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study. *Circ J* 2016; 80: 668-676. PMID: [26763489](#)
 915. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Neprilysin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015; 36: 902-905. PMID: [25636748](#)
 916. Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Rationale for and design of the randomized, double-blind PARALLEL-HF study. *J Cardiol* 2017; 70: 225-231. PMID: [28024961](#)
 917. Gheorghiadu M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Academic Research Team in Heart Failure (ART-HF). Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 123-134. PMID: [22622468](#)
 918. Greenberg B. Novel Therapies for Heart Failure - Where Do They Stand? *Circ J* 2016; 80: 1882-1891. PMID: [27545139](#)
 919. Nossaman B, Pankey E, Kadowitz P. Stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: review and potential therapeutic indications. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 290805. PMID: [22482042](#)
 920. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. SOCRATES Investigators and Coordinators. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure (SOCRATES). *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1026-1038. PMID: [25056511](#)
 921. Gheorghiadu M, Greene SJ, Butler J, et al. SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015; 314: 2251-2262. PMID: [26547357](#)
 922. A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF) (MK-1242-001) (VICTORIA). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02861534>
 923. Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439-1443. PMID: [21415352](#)
 924. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667-675. PMID: [21856480](#)
 925. Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, et al. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 676-683. PMID: [21856481](#)
 926. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, et al. ATOMIC-AHF Investigators. Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure: The ATOMIC-AHF Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444-1455. PMID: [27012405](#)
 927. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2895-2903. PMID: [27914656](#)
 928. A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of Omecamtiv Mecarbil on Mortality and Morbidity in Subjects With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (GALACTIC-HF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02929329>
 929. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. EVEREST II Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral

- Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2844-2854. PMID: [26718672](#)
930. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016; 37: 703-712. PMID: [26614824](#)
931. Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, et al. Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1129-1140. PMID: [26965532](#)
932. Sawa Y, Miyagawa S. Present and future perspectives on cell sheet-based myocardial regeneration therapy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 583912. PMID: [24369013](#)
933. Yoshikawa Y, Miyagawa S, Toda K, et al. Myocardial regenerative therapy using a scaffold-free skeletal-muscle-derived cell sheet in patients with dilated cardiomyopathy even under a left ventricular assist device: a safety and feasibility study. *Surg Today* 2018; 48: 200-210. PMID: [28821963](#)
934. Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, et al. Phase I Clinical Trial of Autologous Stem Cell-Sheet Transplantation Therapy for Treating Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e003918. PMID: [28381469](#)
935. Sawa Y, Yoshikawa Y, Toda K, et al. Safety and Efficacy of Autologous Skeletal Myoblast Sheets (TCD-51073) for the Treatment of Severe Chronic Heart Failure Due to Ischemic Heart Disease. *Circ J* 2015; 79: 991-999. PMID: [25912561](#)
936. Tei C. Waon therapy: soothing warmth therapy. *J Cardiol* 2007; 49: 301-304. PMID: [17633566](#)
937. Tei C, Tanaka N. Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol* 1996; 27: 29-30. PMID: [8683432](#)
938. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: results of a prospective multicenter study. *J Cardiol* 2008; 52: 79-85. PMID: [18922381](#)
939. Sobajima M, Nozawa T, Fukui Y, et al. Waon therapy improves quality of life as well as cardiac function and exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Int Heart J* 2015; 56: 203-208. PMID: [25740582](#)
940. Kisanuki A, Daitoku S, Kihara T, et al. Thermal therapy improves left ventricular diastolic function in patients with congestive heart failure: a tissue doppler echocardiographic study. *J Cardiol* 2007; 49: 187-191. PMID: [17460879](#)
941. Kihara T, Biro S, Imamura M, et al. Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 754-759. PMID: [11869837](#)
942. Fujita S, Ikeda Y, Miyata M, et al. Effect of Waon therapy on oxidative stress in chronic heart failure. *Circ J* 2011; 75: 348-356. PMID: [21173495](#)
943. Kuwahata S, Miyata M, Fujita S, et al. Improvement of autonomic nervous activity by Waon therapy in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2011; 57: 100-106. PMID: [20884178](#)
944. Kihara T, Biro S, Ikeda Y, et al. Effects of repeated sauna treatment on ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2004; 68: 1146-1151. PMID: [15564698](#)
945. Kihara T, Miyata M, Fukudome T, et al. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2009; 53: 214-218. PMID: [19304125](#)
946. Tei C, Imamura T, Kinugawa K, et al. WAON-CHF Study Investigators. Waon Therapy for Managing Chronic Heart Failure - Results From a Multicenter Prospective Randomized WAON-CHF Study. *Circ J* 2016; 80: 827-834. PMID: [27001189](#)