

【ダイジェスト版】

# 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薬学研究部  
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 心血管外科	安齊 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 心血管外科	野田 崇 国立循環器病研究センター 心血管内科	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	14
I. はじめに	8	3. バイオマーカー	15
1. 推奨・エビデンスレベル	8	3.1 交感神経系	15
2. 本ガイドラインの主要な改訂点	9	3.2 レニン・アンジオテンシン・ アルドステロン系	16
II. 総論	9	3.3 ナトリウム利尿ペプチド	16
1. 定義・分類	9	3.4 心筋傷害マーカー	17
1.1 心不全の定義	9	3.5 炎症性マーカー	17
1.2 心不全の進展ステージ	10	3.6 酸化ストレスマーカー	18
1.3 心不全の分類	11	3.7 尿酸	18
2. 疫学・原因・予後	11	3.8 バソプレシン	18
III. 診断	14	3.9 その他	18
1. 診断 (アルゴリズム)	14	4. 胸部単純 X 線写真	18
		5. 心エコー法	18
		5.1 心機能の評価	19

5.2 血行動態の評価	20	2.3 遠隔モニタリング	37
5.3 負荷心エコー法	21	<b>3. 呼吸補助療法</b>	37
5.4 原因疾患の評価	21	<b>4. 運動療法</b>	38
5.5 急性心不全において評価すべき項目	21	4.1 運動療法の効果	38
<b>6. 画像 (MRI, CT, 核医学検査, PET)</b>	21	4.2 特別な病態の心不全	38
6.1 心臓 MRI	21	4.3 運動トレーニング様式	38
6.2 心臓 CT	22	4.4 運動療法の禁忌	39
6.3 核医学検査	23	4.5 運動処方	39
6.4 PET	23	<b>VIII. 基礎疾患ごとの治療</b>	<b>39</b>
<b>7. 心臓カテーテル法 (血行動態・生検など)</b>	23	1. 基本的な治療戦略	39
<b>8. 運動耐容能</b>	23	2. 治療戦略に修飾をかける基礎疾患	39
8.1 NYHA 心機能分類	23	3. ステージを進展させる併存症	39
8.2 身体活動能力指数	24	<b>IX. 併存症の病態と治療</b>	<b>40</b>
8.3 6分間歩行試験	24	1. 心房細動	40
8.4 心肺運動負荷試験	25	1.1 病態	40
<b>IV. 心不全予防</b>	<b>26</b>	1.2 治療	40
1. 高血圧	26	2. 心室不整脈	42
2. 冠動脈疾患	26	3. 徐脈性不整脈	43
3. 肥満・糖尿病	26	4. 冠動脈疾患	43
4. 喫煙	26	4.1 病態	43
5. アルコール	26	4.2 治療	43
6. 身体活動・運動	27	5. 弁膜症	45
7. その他	27	5.1 僧帽弁閉鎖不全	45
<b>V. 心不全治療の基本方針</b>	<b>28</b>	5.2 三尖弁閉鎖不全	45
1. 心不全の治療目標	28	5.3 大動脈弁狭窄	46
2. 心不全治療のアルゴリズム	28	6. 高血圧	46
<b>VI. 薬物治療</b>	<b>29</b>	6.1 病態	46
1. LVEF の低下した心不全 (HFrEF)	29	6.2 治療	46
1.1 HFrEF の治療薬	29	7. 糖尿病	47
1.2 LVEF が軽度低下した心不全 (HFmrEF) の薬物治療	31	7.1 病態	47
1.3 心不全ステージ別の薬物治療	31	7.2 治療	47
2. LVEF の保たれた心不全 (HFpEF)	33	8. CKD・心腎症候群	48
2.1 負荷軽減療法	33	8.1 病態	48
2.2 負荷軽減を直接のターゲットとしない介入	33	8.2 治療	48
<b>VII. 非薬物治療</b>	<b>34</b>	9. 高尿酸血症・痛風	49
1. 植込み型除細動器	34	9.1 病態	49
1.1 突然死の二次予防	34	9.2 治療	49
1.2 突然死の一次予防	34	10. COPD・喘息	50
2. 心臓再同期療法	35	10.1 病態	50
2.1 臨床効果	35	10.2 治療	50
2.2 適用に際しての留意点	35	11. 貧血	51
		12. 睡眠呼吸障害	51
		12.1 病態	51
		12.2 治療	51

<b>X. 急性心不全</b> .....	<b>53</b>	<b>XII. 疾患管理</b> .....	<b>72</b>
1. 定義・分類 .....	53	1. プログラム（教育など）とチーム医療 .....	72
1.1 定義 .....	53	1.1 多職種チームによる疾病管理プログラム .....	72
1.2 分類 .....	53	1.2 疾病管理プログラムの具体的な内容 .....	72
2. 診断 .....	54	2. 包括的心臓リハビリテーション .....	74
2.1 診断 .....	54	2.1 疾病管理プログラムとしての外来心臓	
2.2 症状・徴候 .....	55	リハビリテーションの意義 .....	74
3. 治療方針・フローチャート .....	55	2.2 疾病管理プログラムとしての外来心臓	
3.1 初期対応 .....	55	リハビリテーションの実際 .....	74
3.2 急性期治療の基本方針 .....	57		
3.3 急性心不全の病態と治療方針 .....	57	<b>XIII. 緩和ケア</b> .....	<b>76</b>
3.4 急性心不全から慢性期へ .....	58	1. アドバンス・ケア・プランニングと意思決定支援 .....	76
3.5 退院から外来治療 .....	58	2. 心不全終末期の判断と緩和ケアの対象 .....	76
4. 薬物治療 .....	59	3. チーム医療の重要性 .....	77
4.1 鎮静 .....	59	4. 末期心不全における症状と対処法 .....	77
4.2 利尿薬 .....	59	4.1 呼吸困難 .....	78
4.3 血管拡張薬 .....	61	4.2 疼痛 .....	78
4.4 強心薬・昇圧薬 .....	62	4.3 全身倦怠感 .....	78
4.5 心筋保護薬 .....	63	4.4 抑うつ・不安 .....	78
5. 非薬物治療 .....	63	4.5 せん妄 .....	79
5.1 人工呼吸管理 .....	63	4.6 終末期の苦痛 .....	79
5.2 ペーシング（心臓再同期療法および		4.7 医療機器の停止 .....	79
他のペーシング）による管理 .....	64	5. 心不全緩和ケアの早期導入 .....	79
5.3 急性血液浄化治療 .....	64		
5.4 急性心不全時の手術適応と方法		<b>XIV. 今後期待される治療</b> .....	<b>80</b>
（心タンポナーデ、急性弁膜症） .....	64	1. ivabradine（Ifチャネル阻害薬） .....	80
5.5 急性心筋梗塞の機械的不全の治療 .....	65	2. sacubitril/valsartan（ARNI） .....	80
5.6 急性心不全のリハビリテーション .....	66	3. vericiguat（sGC活性化薬） .....	80
		4. omecamtiv mecarbil（心筋ミオシン活性化薬） .....	81
		5. 経皮的僧帽弁接合不全修復システム	
		（MitraClip <sup>®</sup> ） .....	81
		6. ヒト（自己）骨格筋由来細胞シート	
		（ハートシート <sup>®</sup> ） .....	82
		7. 和温療法 .....	82
<b>XI. 手術療法</b> .....	<b>67</b>	<b>付表</b> .....	<b>83</b>
1. 手術・TAVI .....	67		
1.1 左室形成術 .....	67	<b>文献</b> .....	<b>92</b>
1.2 TAVI .....	67		
2. 補助循環 .....	68		
2.1 重症心不全の分類 .....	68		
2.2 急性心不全に対する経皮的補助循環 .....	68		
2.3 開胸を要する機械的補助循環 .....	69		
3. 心臓移植 .....	71		

（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
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 <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>	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 <sub>2</sub>		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

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2012<sup>1)</sup>や米国心臓協会 (American Heart Association; AHA) ガイドライン改訂の流れを受け、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」<sup>2)</sup>として発行され、その後2001年<sup>3)</sup>、2005年<sup>4)</sup>、2009年<sup>5)</sup>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2008<sup>6)</sup>をふまえ「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<sup>7)</sup>と2017年<sup>8)</sup>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」<sup>9)</sup>が、1997年に治療に関するガイドライン「The treatment of heart failure」<sup>10)</sup>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」<sup>11)</sup>として改訂され、2005年にも再改訂された<sup>12)</sup>。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」<sup>13)</sup>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」<sup>6)</sup>として統一され、さらに2012年<sup>1)</sup>と2016年<sup>14)</sup>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。

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。

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) <sup>2)</sup>	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) <sup>9)</sup>
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) <sup>10)</sup>
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 <sup>3)</sup>	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) <sup>11)</sup>
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 <sup>4)</sup>	Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure(Chair: Swedberg)改訂 <sup>12)</sup> 急性心不全ガイドライン:Guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure(Chair: Nieminen) <sup>13)</sup>
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) <sup>6)</sup>
2009		改訂「Hospitalized Patient」のセクションを追加 <sup>5)</sup>	
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) <sup>1)</sup> 改訂
2013		2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure(Chair: Yancy) <sup>7)</sup>	
2016			ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2016(Chair: Ponikowski) <sup>14)</sup> 改訂
2017		2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure(Chair: Yancy) <sup>8)</sup> 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		

# 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)。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)<sup>15)</sup>。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

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。

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)。

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、臨床上の適用性、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, 2007<sup>15)</sup>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, 2007<sup>15)</sup>より)

## 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)。
- 2) 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)。
- 3) 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)。
- 4) 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)。
- 5) 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)。
- 6) 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)。
- 7) 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)。
- 8) 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)。
- 9) 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)。
- 10) 緩和ケアに関する記載を充実させた (XIII. 緩和ケア)。

## 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 (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、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) /AHA<sup>7)</sup>、ESC<sup>16)</sup>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)<sup>7, 16)</sup>。

### 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。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。

### 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<sup>17)</sup>。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<sup>18)</sup>。

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、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。

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)<sup>19)</sup>。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。

## 1.2 心不全の進展ステージ

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<sup>7)</sup>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

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。

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; <b>HFrEF</b> )	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; <b>HFpEF</b> )	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; <b>HFmrEF</b> )	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; <b>HFpEF improved</b> または heart failure with recovered EF; <b>HFrecEF</b> )	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. 2013<sup>7)</sup>, Ponikowski P, et al. 2016<sup>16)</sup>を参考に作表)

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**」と定義される (図1)<sup>20)</sup>。

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<sup>7, 20a)</sup>。

### 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)<sup>21)</sup>。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。

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)<sup>22)</sup>。

## 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<sup>23)</sup>。一方、循環器疾患診療実態調査報告書 (JROAD 2015)<sup>24)</sup>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、2020年には120万人に達するとされている<sup>25)</sup>。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<sup>26, 27)</sup>、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)<sup>28)</sup>、CHART-1 (登録期間2000～2004年)<sup>29)</sup>、CHART-2研究 (登録期間2006～2010年)<sup>30, 31)</sup>がある。登録患者の平均年齢はJCARE-

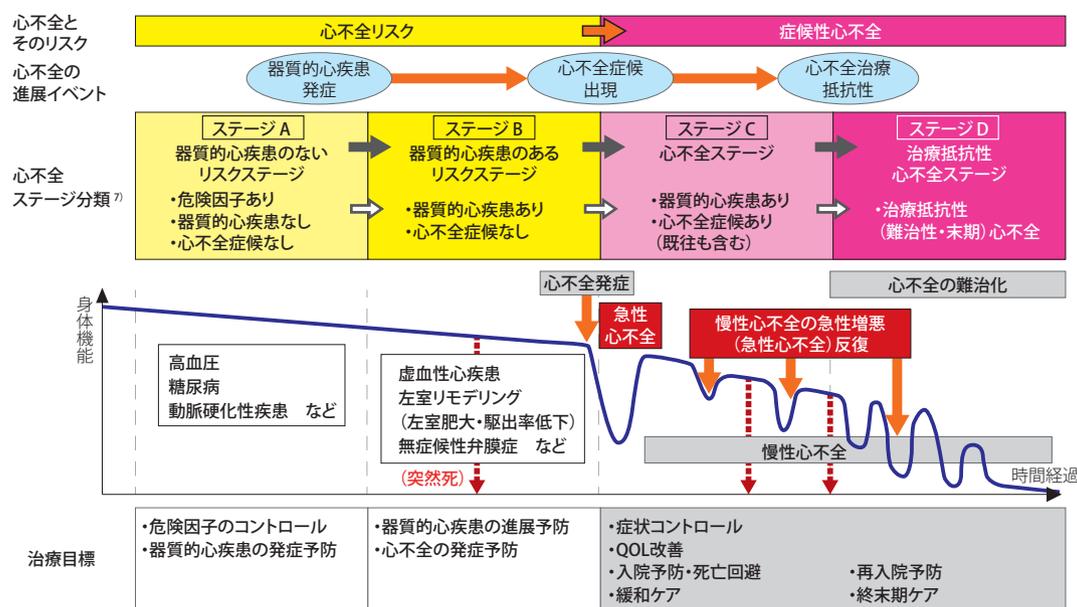


図1 心不全とそのリスクの進展ステージ

(厚生労働省, 2017<sup>20)</sup>より改変)

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 <sup>20a)</sup>
<b>A</b> 器質的心疾患のない リスクステージ	該当なし
<b>B</b> 器質的心疾患のある リスクステージ	該当なし
<b>C</b> 心不全ステージ	<b>I</b> 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。
	<b>II</b> 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。
	<b>III</b> 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。
	<b>IV</b> 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。
<b>D</b> 治療抵抗性 心不全ステージ	<b>III</b> 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。
	<b>IV</b> 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. 2013<sup>7)</sup>を参考に作表)

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<sup>17)</sup>。日本においても、HFpEFの割合は50%以上で、近年、増加傾向にあると考えられている<sup>30)</sup>。HFpEFの予後については、HFrEFと同等またはそれに準ずるくらいに不良であるといわれ<sup>32,33)</sup>、さらに今後は超高齢社会においてHFpEFが増加していく

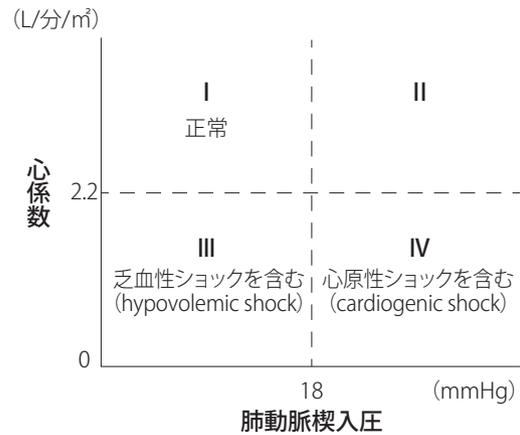
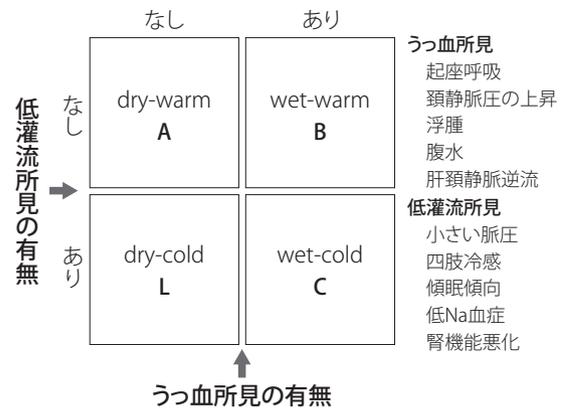


図 2 Forrester 分類

(Forrester JS, et al. 1976<sup>21)</sup>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. 2003<sup>22)</sup>より改変)

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)。ほとんどすべての心疾患が心不全の原因となるほか、全身性の疾患や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すべきである。心不全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、である<sup>28-30)</sup>。なかでも虚血性心疾患の率が近年上昇しているが<sup>29)</sup>、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いる<sup>34)</sup>。

予後については、JROAD 2015における心不全患者の院

表9 心不全の原因疾患

心筋の異常による心不全
<b>虚血性心疾患</b> 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
<b>心筋症 (遺伝子異常を含む)</b> 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
<b>心毒性物質など</b> ・ 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
<b>感染性</b> ・ 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
<b>免疫疾患</b> 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
<b>妊娠</b> ・ 周産期心筋症 産褥心筋症を含む
<b>浸潤性疾患</b> 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
<b>内分泌疾患</b> 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
<b>代謝性疾患</b> 糖尿病
<b>先天性酵素異常</b> ファブリー病, ポンペ病, ハーラー症候群, ハンター症候群
<b>筋疾患</b> 筋ジストロフィ, ラミノパチー

内死亡率は約8%と報告されている<sup>24)</sup>。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%と高い。また, 心不全憎悪による再入院率が高いことも問題である。

急性心不全のわが国の実態について, JROAD報告では, 2013年の急性心不全の入院患者数は8万5,512人であったが, 2016年には10万7,049人と明らかな増加を認めた<sup>24)</sup>。

血行動態の異常による心不全
<b>高血圧</b>
<b>弁膜症, 心臓の構造異常</b> ・ 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
<b>心外膜などの異常</b> 収縮性心外膜炎, 心タンポナーデ
<b>心内膜の異常</b> 好酸球性心内膜疾患, 心内膜弾性線維症
<b>高心拍出心不全</b> 重症貧血, 甲状腺機能亢進症, パジェット病, 動静脈シャント, 妊娠, 脚気心
<b>体液量増加</b> 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

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<sup>35)</sup>, JCARE-CARD研究<sup>28)</sup>, ATTENDレジストリー<sup>36)</sup>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<sup>37, 38)</sup>。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。わが国の登録研究でも欧米のデータにおいても, 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ることが示されている<sup>39-41, 42)</sup>。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。

# 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。

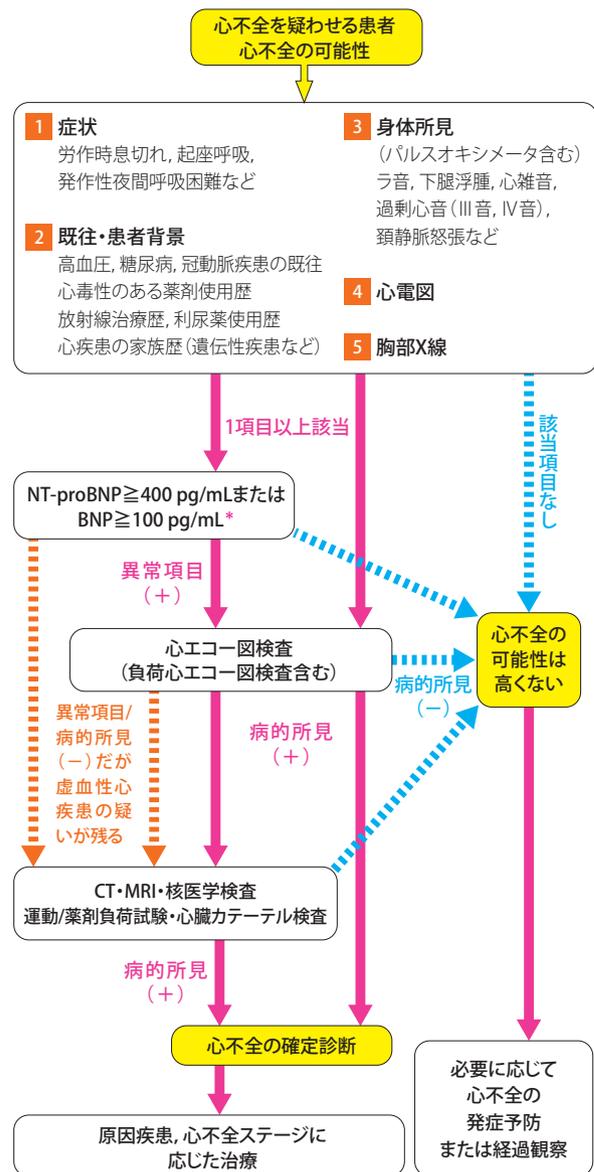
次に行うべき検査は、血中BNP/N末端プロBNP（N-terminal pro-brain natriuretic peptide; NT-proBNP）値の測定である。診断のためのカットオフの参考値は図4に示すが<sup>43)</sup>、軽度の心不全患者や高度肥満を有する心不全患者などではこの値を下回ることもある。したがってBNP 35~40 pg/mLあるいはNT-proBNP 125 pg/mL以上の値を認め、症状、既往・患者背景、身体所見、心電図や胸部X線などから心不全の可能性が強く疑われる場合も、心エコー法を行うことは妥当である。総合的に評価し、追加検査の要否を判断すべきである。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。心エコー図で原因疾患の診断に至らない場合などは、コンピュータ断層撮影（computed tomography; CT）、磁気共鳴像（magnetic 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、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。

## 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



\*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

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)<sup>44)</sup>、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。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5cm上方にあり、胸骨角から内頸静脈拍動までの垂直距離が3cm以上あれば静脈圧は上昇していると考え。

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<sup>7)</sup>、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8<sup>7)</sup>[p.12]および本章8.1 NYHA心機能分類[p.23]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8<sup>7)</sup>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4.5kg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 <sub>2</sub> 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. 1971<sup>44)</sup>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	

### 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、なかでも、BNPとNT-proBNPは心不全のバイオマーカーとしての意義が大きく、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。一方、うっ血などによりノルアドレリンのクリアランスが低下し、血中のノルアドレナリンが増加する。このため、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<sup>45)</sup>。

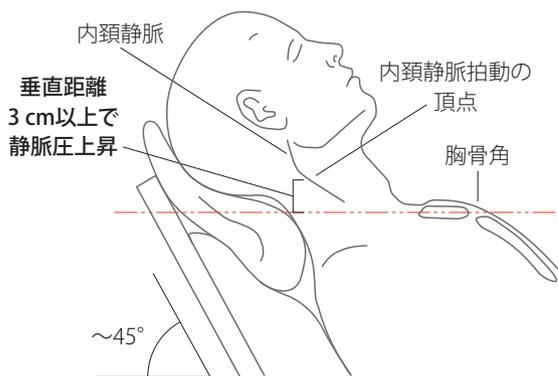


図5 静脈圧の推定法

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
<b>血漿BNP・血清NT-proBNP</b>				
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
<b>血漿ANP</b>				
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
<b>心筋トロポニン (T, I)*・血漿ノルアドレナリン*</b>				
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
<b>アルドステロン*・血漿レニン活性*</b>				
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	-	-	-	-
<b>神経体液性因子 (上記以外)*</b>				
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。

### 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。これらのことは、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<sup>46-48)</sup>。

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えない面がある。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<sup>49-51)</sup>。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。

### 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心房性 (A型) ナトリウム利尿ペプチド (atrial natriuretic peptide; 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<sup>52-54</sup>。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<sup>54-57</sup>。

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)。

心不全の補助診断法として感度、特異度の双方でBNPがANPを上回る<sup>58</sup>。BNP(またはNT-proBNP)は、心不全の存在診断、重症度診断のほか、予後診断にも有用である<sup>59-64</sup>。一方、治療効果の判定マーカーとしては、他者との比較が難しい病態もあり、個人内の経時的変化の指標として一定の意義がある。

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)<sup>43</sup>。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<sup>65</sup>)、多施設共

同研究J-ABS<sup>66</sup>を参考に、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て40 pg/mLを定めている(NT-proBNPでは125 pg/mLに相当<sup>43</sup>)。BNPには若干個人差が存在し、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。

### 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、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<sup>67,68</sup>。高感度トロポニン濃度測定系は急性冠症候群の診断に有用であるが<sup>69,70</sup>、慢性心不全のリスク評価での有用性も期待されている<sup>71,72</sup>。

### 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)- $\alpha$ 、インターロイキン(interleukin; IL)-6が血中に増加し、予後とも関係する<sup>73-75</sup>。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

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	$\leq 18.4$ pg/mL	$\leq 55$ 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。

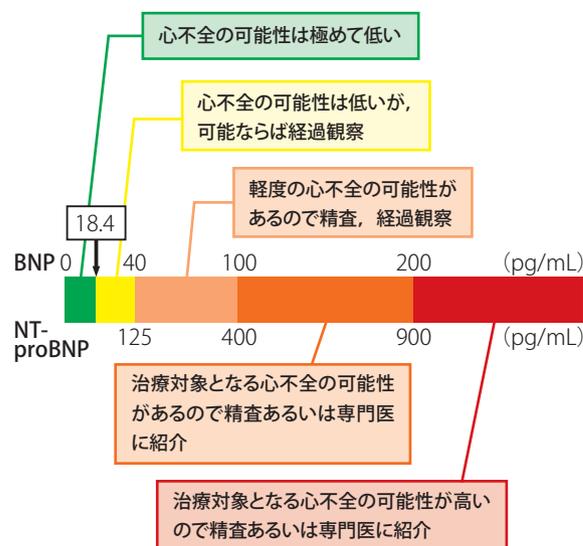


図6 BNP、NT-proBNP値の心不全診断へのカットオフ値(日本心不全学会<sup>43</sup>より)

しているとの報告がある<sup>76)</sup>。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<sup>77)</sup>。

### 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 F<sub>2α</sub> (8-iso-PGF<sub>2α</sub>, 8-isoprostane) や8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG) などが報告されている<sup>78-80)</sup>。

### 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<sup>81-84)</sup>、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はない。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、V<sub>1</sub>受容体を介して血管収縮、V<sub>2</sub>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<sup>85)</sup>。

### 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<sup>86-88)</sup>。

エンドセリン (endothelin; ET) は強力な血管平滑筋収縮を引き起こす<sup>89)</sup>。血漿ET-1, big-ET-1濃度はLVEFとは逆相関し、死亡率の規定因子の1つである<sup>90,91)</sup>。

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<sup>92)</sup>。心臓の

みならず全身の血管床から産生され、細胞保護的に働いている。

## 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り、そ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。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。胸水貯留は両心不全で多く、右心単独不全では少ない<sup>93)</sup>。また、胸水や肺水腫は右側により多くみられる<sup>94)</sup>。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。

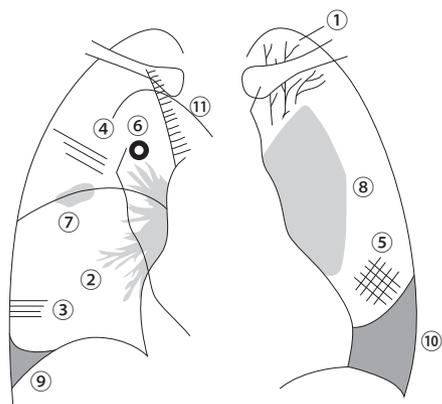
表 14 心不全における胸部単純 X 線写真の推奨とエビデンスレベル

	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

## 5.

## 心エコー法

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、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<sup>95,96)</sup>。



- 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)
- ⑥peribronchovascular 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 (シエーマ)

## 5.1 心機能の評価

### 5.1.1 左室収縮能評価

左室収縮能の指標としてはLVEFが用いられ、心不全はLVEFの保たれた心不全 (HFpEF) と、LVEFが低下した心不全 (HFrEF) に分類される。LVEFの計測には、ディスク法 (modified Simpson法) を用いる。

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。スペックルトラッキング法を用いた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<sup>97)</sup>。

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ビ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

### 5.1.2 左室拡張能評価

拡張能は、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に分けられる。また、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。

拡張能評価法として用いられている心エコー図指標は、二次的に生じている左房圧の上昇や形態変化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)

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。E/A比が低下し、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')

e'波は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'

左室流入血流速度波形の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<sup>98)</sup>。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<sup>99)</sup>。

### 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する<sup>100)</sup>。

### 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。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)<sup>101)</sup>。拡張能障害があると診断した場合には、LVEF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収縮性心膜炎においては、左室および右室流入血流速度波形のE波が増高し、その呼吸性変動が大となる。

### 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)<sup>102)</sup>。

## 5.1.3

### 右室機能評価

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。右室はその複雑な形態により断層心エコー図で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。

## 5.2

### 血行動態の評価

#### 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・右房圧較差に右房圧を加えることにより、右室収縮期圧 (肺動脈収縮期圧) を推定できる。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

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、流出路断面積と駆出血流速波形の時間速度積分値 (velocity-time integral; VTI) の積より得られる。

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 <sup>2</sup> )	53 ± 11	49 ± 11
左室収縮末期容積係数 (mL/m <sup>2</sup> )	19 ± 5	17 ± 5
左室駆出率 (%)	64 ± 5	66 ± 5
左室重量係数 (g/m <sup>2</sup> )	76 ± 16	70 ± 14
左房径 (mm)	32 ± 4	31 ± 3
左房容積係数 (mL/m <sup>2</sup> )	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. 2008<sup>95)</sup>, Lang RM, et al. 2015<sup>96)</sup>より作表)

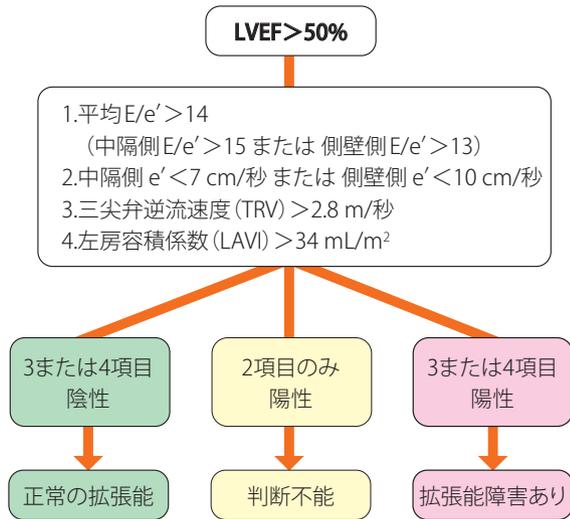


図8 HFpEF患者における拡張能障害の診断  
(Nagueh SF, et al. 2016<sup>101</sup>)を参考に作図)

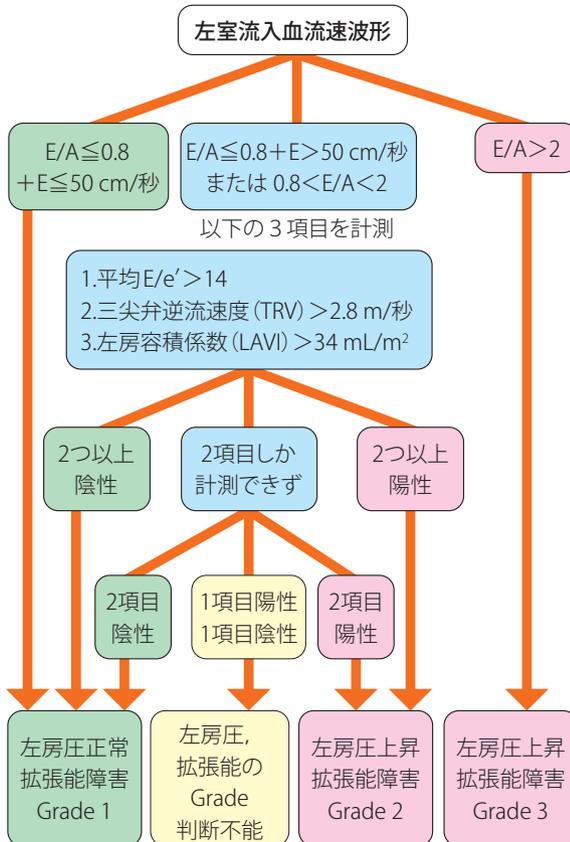


図9 心エコー図による左房圧上昇の判定  
(Anderson OS, et al. 2017<sup>102</sup>)より改変)

### 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、労作時息切れを有する症例における拡張能障害、肺高血圧の検出にも運動負荷心エコー図が有用である<sup>103)</sup>。

### 5.4 原因疾患の評価

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。感染性心内膜炎を疑うものの体表心エコー図では所見がない患者、弁膜症術後患者などにおいては、必要に応じて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、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。

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ヵ所における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<sup>104)</sup>。

## 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

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
<b>MRI</b>				
<b>MRIによる心形態・心機能 評価</b> 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
<b>遅延造影MRI</b> 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
<b>遅延造影MRI</b> 非虚血性心筋症における基礎 心疾患の同定	IIa	C	B	IVb
<b>MRI T2強調画像</b> 心筋の炎症の評価	IIa	C	B	V
<b>CT</b>				
<b>冠動脈CT</b> 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
<b>核医学</b>				
<b>塩化タリウムまたはテクネチ ウム標識製剤を用いたSPECT</b> 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
<b>塩化タリウムまたはテクネチ ウム標識製剤を用いたSPECT</b> 拡張型心筋症における心筋血 流の評価	IIb	C	C1	IVa

	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
<b>核医学 (続き)</b>				
<b>心電図同期SPECT</b> 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
<b>I-123-BMIPPシンチグラフィ</b> 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
<b>I-123-MIBGシンチグラフィ</b> 心不全の重症度評価	IIa	C	B	IVb
<b>I-123-MIBGシンチグラフィ</b> 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
<b>心プールシンチグラフィ</b> 他の検査にて評価が困難な場 合の、LVEFの評価	I	B	B	III
<b>心プールシンチグラフィ</b> 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
<b>FDG PET</b> 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
<b>FDG PET</b> 心サルコイドーシスの活動性 病変の検出	I	C	A	IVb

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<sup>105)</sup>。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である<sup>106,107)</sup>。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<sup>108)</sup>。しかしながら、時間・費用と画像解析における専門性の問題から、心エコー法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<sup>105,107)</sup>。

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<sup>109)</sup>。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<sup>107)</sup>。

## 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。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<sup>110, 111)</sup>。

## 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<sup>111-113)</sup>。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きる。

#### 6.3.2

##### I-123 BMIPPとI-123 MIBG

I-123- $\beta$ -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。また、心不全患者ではI-123-メタヨードベンジルグアニジン (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<sup>114-118)</sup>。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<sup>119-121)</sup>、拡張型心筋症における $\beta$ 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も有用である<sup>122-124)</sup>。

#### 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、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<sup>125)</sup>。

#### 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<sup>123-125)</sup>。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索に用いられる<sup>107, 112)</sup>。

#### 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<sup>112, 126)</sup>。左室拡張機能の評価が可能である<sup>126)</sup>。また、複雑な形態を有する右室機能評価にも有用である<sup>127, 128)</sup>。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。

## 6.4

### PET

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と心サルコイドーシスの活動性病変の検出が可能である<sup>129, 130)</sup>。

## 7.

### 心臓カテーテル法 (血行動態・生検など)

心不全患者における右心カテーテル法、左心カテーテル法、心内膜心筋生検の主な適応を表18にまとめた。

## 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。

#### 8.1

##### NYHA心機能分類 (表8)<sup>7)</sup>

日常生活の身体活動能力に基づいた重症度分類であり<sup>131)</sup>、患者のQOLを反映している。一方、定量性・客観性に乏しい点が欠点である。

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
<b>冠動脈造影</b> 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
<b>侵襲的肺動脈圧モニタリング</b> 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
<b>冠動脈造影</b> 心不全の原因として虚血が疑われる場合	IIa	C	B	V
<b>侵襲的肺動脈圧モニタリング</b> 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
<b>心内膜心筋生検</b> 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
<b>侵襲的肺動脈圧モニタリング</b> 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
<b>冠動脈造影または心内膜心筋生検</b> 心不全患者に対するルーチン検査として	III	C	D	VI

## 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)<sup>132, 133)</sup>。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。

## 8.3

### 6分間歩行試験

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

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. ぞうきんがけはできますか? (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. 1992<sup>132)</sup>, 難病情報センター<sup>133)</sup> より抜粋)

験である。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<sup>134)</sup>。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<sup>135)</sup>、予後の予測にも有用であると報告されている<sup>136)</sup>。

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  $\dot{V}O_2$ ) は心肺運動負荷試験 (cardiopulmonary exercise testing; CPX) で評価し<sup>137)</sup>、予後評価<sup>138-141)</sup>、心臓移植候補者の決定<sup>138, 141-143)</sup>、重症度評価<sup>144)</sup>のための適切な方法である。14 mL/kg/分未満の症例は生命予後が不良であり<sup>138)</sup>、なかでも 10 mL/kg/分未満の症例はきわめて予後が不良である。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<sup>145)</sup>。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)<sup>133)</sup>。

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は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<sup>137, 146)</sup>、心不全患者の運動許容範囲の設定や<sup>147)</sup> 運動処

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作成した分類の目安である。(難病情報センター<sup>133)</sup> より)

方の作成に用いられる<sup>148)</sup>。

$\dot{V}E/\dot{V}CO_2$  slope は一定の  $CO_2$  排泄に要する換気量を示し、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<sup>149)</sup>。

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 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、心理的状态、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）。また、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。

### 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<sup>150-153</sup>。減塩や減量などの生活習慣の修正に加えて、降圧薬（アンジオテンシン変換酵素 [angiotensin converting enzyme; ACE] 阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 [angiotensin II receptor blocker; ARB]、利尿薬、β遮断薬など）による治療を行う<sup>154</sup>。

### 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<sup>155</sup>。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<sup>156-158</sup>、β遮断薬<sup>159</sup>、スタチン<sup>160-162</sup>、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor antagonist; MRA)<sup>163-165</sup>を投与する<sup>166</sup>。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<sup>167,168</sup>。

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<sup>169</sup>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<sup>170-173</sup>、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<sup>174</sup>。

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<sup>175-177</sup>。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%が心血管高リスク一次予防症例で、66%が心血管病既往例）の心不全入院を抑制した<sup>178</sup>。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<sup>179-181</sup>、飲酒者においては適量の飲酒習慣を維持する。

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
<b>高血圧</b>				
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
<b>冠動脈疾患</b>				
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
<b>肥満・糖尿病</b>				
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(エンパグリフロジン**, 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
<b>その他</b>				
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(エンパグリフロジン)<sup>175)</sup>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)<sup>178)</sup>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。

## 6.

## 身体活動・運動

身体活動量と心不全発症リスクは用量依存性に逆相関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の十分な患者(家族)教育、社会的支援などによる包括的なプログラム(教育など)とチーム医療を実施する必要がある。

## V. 心不全治療の基本方針

### 1.

#### 心不全の治療目標 (図1)

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はほかならない。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1<sup>20</sup> [p. 11])。

### 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

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1<sup>20</sup> [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)

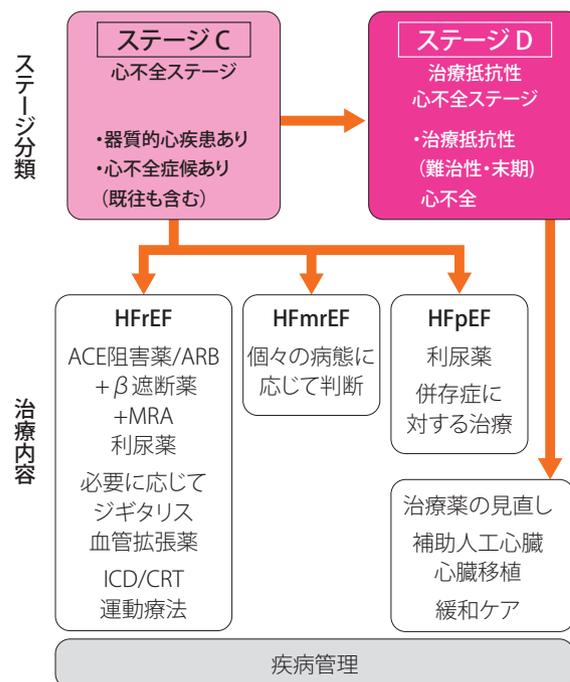


図10 心不全治療アルゴリズム

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)

### 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CONSENSUS<sup>182)</sup>、SOLVD<sup>183, 184)</sup>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<sup>185)</sup>、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。

#### 1.1.2

### アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB)

これまでに行われた大規模臨床試験の結果<sup>186-188)</sup>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。

#### 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、スピロラクトンおよびエプレレノンの有用性が確認された<sup>163, 164, 189, 190)</sup>。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とスピロラクトン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<sup>191)</sup>。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。

#### 1.1.4

### β遮断薬

過去に行われた大規模臨床試験により、ピソプロロール、metoprolol succinate、α<sub>1</sub>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<sup>192-195)</sup>。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。

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。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

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
<b>ACE阻害薬</b>				
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
<b>ARB</b>				
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
<b>β遮断薬</b>				
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
<b>MRA</b>				
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
<b>ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬</b>				
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
<b>バソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬</b>				
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
<b>炭酸脱水酵素阻害薬・浸透圧利尿薬など</b>				
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

度の低血圧や徐脈の出現に注意する。

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<sup>196)</sup>。初期用量を開始し、以後外来で増量する。また、β遮断薬治療中に心不全増悪をきたした場合、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<sup>197)</sup>。

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

	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
<b>ジギタリス</b>				
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
<b>経口強心薬</b>				
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
<b>アミオダロン</b>				
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
<b>硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用</b>				
ACE阻害薬、あるいはARBの代用としての投与	IIb	B	C2	II
<b>その他</b>				
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

断薬はカルベジロール、ビソプロロール、metoprolol succinateであるが、このうちカルベジロールとビソプロロールがわが国では保険適用となっている。

### 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。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<sup>198-201</sup>。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<sup>202</sup>。

バソプレシン V<sub>2</sub> 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 V<sub>2</sub> 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 V<sub>2</sub> 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<sup>203, 204</sup>。

### 1.1.6

#### 抗不整脈薬

アミオダロンは心室頻拍および心室細動など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。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<sup>205, 206</sup>。わが国では積極的には使用されていない。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。

### 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<sup>207</sup>、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。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。

### 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<sup>208, 209</sup>、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。

## 1.2

### LVEF が軽度低下した心不全 (HFmrEF) の薬物治療

HFmrEF においては  $\beta$  遮断薬など HFrEF の治療薬が有効とのデータも存在する<sup>34</sup>。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  $\beta$  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、 $\beta$  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、ホスホジエステラーゼ (phosphodiesterase; PDE) III 阻害薬、

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 <sup>210)</sup>

利尿薬、カルベ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。

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	
エナラプリル	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。

### 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. 71] 表 70, 71<sup>522)</sup>, 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. 76] 参照).

## 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. 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.

#### 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. ループ利尿薬が多用されるが, 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 (アゼセミド) 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<sup>202)</sup>. 現在わが国では, 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.

##### 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. 46) 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<sup>211)</sup>, ARB<sup>212, 213)</sup>,  $\beta$  遮断薬<sup>214)</sup>, MRA<sup>215)</sup>, ジギタリス<sup>216)</sup> 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/ARB<sup>217)</sup>,  $\beta$  遮断薬<sup>218, 219)</sup> 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<sup>215)</sup>.

これら HFpEF 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<sup>220)</sup>. 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<sup>221)</sup>.

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
<b>利尿薬</b>				
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
<b>ACE 阻害薬/ARB</b>				
臨床イベント発生抑制を目標 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
<b><math>\beta</math> 遮断薬</b>				
臨床イベント発生抑制を目標 して $\beta$ 遮断薬を忍容性のある なかでできるだけ増量	IIb	C	C1	III
<b>MRA</b>				
臨床イベント発生抑制を目標 して MRA を忍容性のある なかでできるだけ増量	IIb	C	C1	III
<b>硝酸薬</b>				
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

\*トルバプ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.

## 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、冠動脈疾患に伴う致死的不整脈に対し、植込み型除細動器 (implantable cardioverter defibrillator; ICD) が高い二次予防効果を示す<sup>222-224)</sup>。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<sup>14, 225, 226)</sup>。ただし、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<sup>227)</sup>。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も再発する危険性があり、ICDの適応となる<sup>226, 227)</sup>。

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ICDのデータは少ないが<sup>8)</sup>、効果は冠動脈疾患例と同等であると考えられる<sup>222-224)</sup>。

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

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<sup>228)</sup>、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)

冠動脈疾患を対象としたMADIT-I<sup>229)</sup>、MADIT-II<sup>230)</sup>、MUSTT<sup>231)</sup>、DINAMIT<sup>232)</sup>、非虚血性拡張型心筋症を対象としたDEFINITE<sup>233)</sup>、双方の疾患を対象としたSCD-HeFT<sup>234)</sup>など、北米を中心に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でのICDの有用性を示している<sup>14, 226)</sup>。

一方、わが国の冠動脈疾患患者の予後を観察した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おり、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が得られない可能性がある。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<sup>229-231)</sup>。また、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、5つの臨床試験<sup>233-237)</sup> (n=1,854) のメタ解析では、相対死亡率はICDによって有意に低減された。近年のDANISH<sup>238)</sup>を含めたメタ解析でも同様の結果であった。

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が、慢性心不全患者の予後を観察したコホート研究<sup>35)</sup>やCHART<sup>239)</sup>によると、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。

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
<b>ICDの使用</b> 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
<b>ICDの使用</b> 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
<b>ICDの使用</b> 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
<b>WCDの使用</b> （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

## 2.

## 心臓再同期療法（表 29）

## 2.1

## 臨床効果

2001年以降、心臓再同期療法（cardiac resynchronization

therapy; CRT) に関するランダム化前向き試験が実施された<sup>237, 240-247)</sup>。その結果、運動耐容能を含めたQOLや左室リモデリングの改善のみならず、総死亡または心不全入院の減少も示された。メタ解析でも、CRTは総死亡を減少させた<sup>248)</sup>。一方、RD-CHF<sup>249)</sup>やBLOCK HF<sup>250)</sup>では、心不全を呈するペースメーカ適応患者でのCRTの有用性が示された。

## 2.2

## 適用に際しての留意点

## 2.2.1

## 除細動機能の付加

ペーシング機能のみの両心室ペースメーカ（CRT-P）と両室ペーシ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<sup>237)</sup>や欧州4施設の前向き登録研究<sup>251)</sup>では、CRT-DがCRT-Pに比して心臓突然死を減少させた。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。

## 2.2.2

## 心房細動への対応

MUSTIC-AF試験<sup>242)</sup>では、慢性徐脈性心房細動に対してペーシング適応のある心不全症例においてCRTの有用性が示された。一方、心房細動のレートコントロール後の心室ペーシング率も重要であり、HRS/EHRA/APHS/SOLAECEのエキスパートコンセンサス<sup>252)</sup>では、両室ペーシング率は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、ペーシ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<sup>14)</sup>。

## 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onder”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<sup>253)</sup>。一方、QRS幅については、RethinQ<sup>254)</sup>やEchoCRT<sup>255)</sup>の結果からは、QRS幅が130ミリ秒未満の患者ではその効果は低いと考えられる<sup>14, 226)</sup>。

## 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<sup>256)</sup>、MADIT-CRT<sup>257)</sup>、

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
<b>NYHA 心機能分類 III/IV 度</b>				
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 高頻度に心室ペーシングに 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 高頻度でペーシングが可能 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
<b>NYHA 心機能分類 II 度</b>				
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 高頻度に心室ペーシングに 依存することが予想される 場合	IIa	B	B	II
<b>NYHA 心機能分類 I 度</b>				
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 高頻度に心室ペーシングに 依存することが予想される 場合	IIb	B	B	II
<b>NYHA 心機能分類 I ~ IV 度</b>				
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

RAFT<sup>258)</sup>では、軽症心不全 (NYHA心機能分類II度以上) 患者でのCRTの有用性が示され、とくにQRS幅150ミリ秒以上の患者はCRTの適応となる。

### 2.2.5

#### 薬物療法の併用

CRT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<sup>259)</sup>、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。

### 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、デバイスの不具合や不整脈の検出が早期に可能である<sup>260-264)</sup>。さらに、心不全患者を対象としたIN-TIME<sup>265)</sup>では、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が、介入方法を含め、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呼吸補助療法、とくに陽圧呼吸療

法にて、1) 肺うっ血の改善と左室前負荷の軽減、2) 左室後負荷の軽減、3) 交感神経の抑制などから、睡眠呼吸障害の改善と独立した慢性心不全の血行動態と症状改善が得られる。陽圧呼吸療法のうち持続的陽圧呼吸 (持続的気道陽圧法) (continuous positive airway pressure; CPAP) は、うっ血の強い症例の心拍出量を増加させる急性効果があるが、睡眠呼吸障害がない (または軽症な) 慢性心不全に対する長期の有効性を示すエビデンスはない。適応補助換気 (adaptive servo-ventilation; ASV) も同様の急性効果があり<sup>266)</sup>、換気量を一定に保つことなどから、前述の3) に関してより効果的とされている<sup>267,268)</sup>。実際にわが国から、長期効果として、睡眠呼吸障害の有無を問わずASVが導入された心不全患者における心イベントの減少などが報告されている<sup>269)</sup>。また、わが国で睡眠呼吸障害の有無を問わず慢性心不全患者におけるASVの効果を検討したSAVIOR-C試験では、一次エンドポイントであるLVEFの群間比較では差がなかったが、二次エンドポイントの複合臨床応答はASV群で対照群に比較して有意に改善した<sup>270)</sup>。このことから、平成28年度診療報酬改訂で心不全患者のうっ血に対するASVの使用が条件付きで認められ、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)<sup>271)</sup>において、対象とすべき患者像が明確にされた。一方で、ASV治療群で心血管死亡が増加する可能性が示唆されたSERVE-HF試験<sup>272)</sup> (p. 52参照) の対象患者と合致する場合には、とくにASV導入後に心不全が安定化したら、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ない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)**

4.1

**運動療法の効果 (付表2)<sup>148)</sup>**

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<sup>273-283)</sup>。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<sup>279)</sup>、骨格筋代謝および機能の改善<sup>278, 284)</sup>、呼吸筋機能の改善<sup>285, 286)</sup>やNO産生増加を介した内皮機能改善効果<sup>287, 288)</sup>による末梢血管などの末梢機序を介するものと考えられている<sup>275, 279)</sup>。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CRP<sup>289)</sup>、サイトカイン (TNF- $\alpha$ , IL-6 など)<sup>290)</sup>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<sup>291-293)</sup>。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<sup>273, 276, 282, 294)</sup>。

ExTraMATCH研究では、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<sup>295)</sup>。大規模ランダム化比較試験であるHF-ACTION研究<sup>296)</sup>では、心血管イベントや予後については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、心血管死亡または心不全入院のリスクが15%低下した。さらに、Cochraneのメタ解析では、心不全の運動療法は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<sup>297)</sup>。

4.2

**特別な病態の心不全**

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<sup>298-300)</sup>および1件のメタ解析<sup>301)</sup>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。デバイス装着患者における運動療法については、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<sup>302, 303)</sup>。また、肺高血圧症患者については、近年ランダム化比較試験<sup>304)</sup>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<sup>305)</sup>。

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
<b>HF<sub>r</sub>EF患者</b> 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
<b>HF<sub>r</sub>EF患者</b> 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
<b>運動耐容能低下を示すHF<sub>p</sub>EF患者</b> 運動耐容能改善を目的として実施	IIa	C	B	IVa
<b>ICDまたはCRT-D植込み後の心不全患者</b> 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
<b>薬物治療により安定した肺高血圧症患者</b> 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
<b>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</b> 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

4.3

**運動トレーニング様式**

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<sup>306-310)</sup>。近年、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が<sup>311)</sup>、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<sup>312)</sup>。

## 4.4

## 運動療法の禁忌

運動療法の禁忌を付表3<sup>148)</sup>に示す。

## 4.5

## 運動処方

心不全の運動療法は、基本的に運動処方(付表4)<sup>148)</sup>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(peak  $\dot{V}O_2$  の40～60%)でも運動療法の効果が得られる<sup>148, 280, 313)</sup>。

## VIII. 基礎疾患ごとの治療

## 1.

## 基本的な治療戦略

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。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のが一般的である。

## 2.

## 治療戦略に修飾をかける基礎疾患

一部の基礎心疾患では、管理の順序立てなどに工夫が求められる。1つは病態自体が時々刻々と変化する疾患であり、原因治療を状態治療と同時に進行させる。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、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心疾患があり、慎重なうっ血解除が求められる。大動脈弁狭窄など高度な圧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ステージAの代表的な因子であるが、ステージC、Dでの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<sup>314)</sup>。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<sup>315)</sup>。しかし、急性期では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。心房細動自体の治療としては、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。

### 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、血行動態に悪影響を与えている可能性が高い場合には、すみやかに電気的除細動を施行する。適切な抗凝固療法が行われておらず、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<sup>316-318)</sup>。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、ジギタリスの静脈投与が用いられる<sup>319)</sup>。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が報告され、保険適用となっている<sup>320)</sup>。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<sup>16)</sup>。

### 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<sup>315)</sup>。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<sup>321)</sup>。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<sup>322)</sup>。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<sup>323)</sup>。

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ビソプロロールが選択肢にあげられるが、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

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
<b>急性心不全に合併した頻脈性心房細動に対する治療</b>				
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
<b>リズムコントロール</b>				
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

作用を有するが、 $\beta$ 遮断薬とは異なり主に夜間帯の心拍数を低下させる<sup>324, 325)</sup>。

### 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。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<sup>326)</sup>、保険が

	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
<b>レートコントロール</b>				
経口 $\beta$ 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 $\beta$ 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
<b>抗凝固療法</b>				
CHADS <sub>2</sub> 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

適用されている。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<sup>327)</sup>。

### 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

CHADS<sub>2</sub>スコア(付表5)<sup>328)</sup>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CHADS<sub>2</sub>スコアが採用されている。一方で、CHADS<sub>2</sub>スコアが最低の0点でも年間脳梗塞発症リスクは1.9%と高く<sup>328)</sup>。欧米諸国では本当の低リスク群を抽出するためにCHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VAScスコアが用いられている(付表6)<sup>329,330)</sup>。心不全合併心房細動の場合には最低でもCHADS<sub>2</sub>スコアで1点となるため、禁忌のないかぎり抗凝固療法の導入を考慮する。

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、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<sup>331-334)</sup>。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<sup>335,336)</sup>。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<sup>337)</sup>。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注意する。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)<sup>337a)</sup>

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<sup>338)</sup>。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<sup>339)</sup>。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<sup>338)</sup>。

## 2.

### 心室不整脈(表34)

心不全に合併する心室不整脈のなかでも、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。抗不整脈薬としては、アミオダ

ロン・ニフェカランの静脈投与は即効性があり、高い予防効果が期待できる<sup>340,341)</sup>。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、治療する。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。QT延長に伴う多形性心室頻拍<sup>342)</sup>、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<sup>343)</sup>。

植込み型除細動器(ICD)の作動を契機に、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。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<sup>344,345)</sup>。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<sup>192-194)</sup>。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<sup>346)</sup>、副

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
ニフェカラン・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

作用の懸念もあり、注意深い経過観察が必要である。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<sup>234)</sup>、抗不整脈薬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。

### 3. 徐脈性不整脈 (表35)

心不全患者では、薬剤が原因で徐脈に伴う脳虚血症状や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<sup>16)</sup>。心房細動の場合には、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。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する。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. 35] を参照)。

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

## 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<sup>347)</sup>。心不全の背景疾患・併存症としての冠動脈疾患の頻度は、2000～2004年登録のCHART-1研究における23%から、2006～2010年登録のCHART-2研究では47%に増加し<sup>30,348)</sup>、急性心不全のATTEND研究<sup>349)</sup>では31%、JCARE-CARD研究<sup>32)</sup>では32%と報告されている。また近年、LVEFが保たれた虚血性心不全が増加している<sup>31)</sup>。

CHART-1研究では心筋梗塞後の心不全患者の3年死亡率は29%であり、非虚血性心不全症例の12%に比べて高率であった<sup>350)</sup>。またATTEND研究では、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<sup>351)</sup>。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%に改善している<sup>31)</sup>。

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。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. 55] 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. 必要に応じて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を考慮する (XI. 手術療法 2.2. 急性心不全に対する経皮的補助循環 [p. 68] 参照). さらに, 長期的なり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<sup>352)</sup>, 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<sup>353)</sup>. 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. 40] 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. 65]) を参照のこと.

### b. 虚血性心不全の急性増悪

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<sup>354)</sup>. 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<sup>355)</sup>, 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り<sup>356)</sup>, 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, 慢性的な心筋虚血による収縮機能低下 (心筋ハイバネーション) が存在する場合も<sup>357)</sup>, 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

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
<b>ACE 阻害薬</b>				
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
<b>ARB</b>				
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
<b>β 遮断薬</b>				
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
<b>MRA</b>				
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

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,  $\beta$ 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<sup>192-194, 215, 358-360</sup> (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。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<sup>205</sup>, 心不全の症状や血行動態の改善効果が示されており<sup>361</sup>, 狭心症治療薬としては第一に選択される薬剤である。また必要に応じてニコランジル, 利尿薬の使用を考慮する。

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<sup>362, 363</sup>。PCIとCABGの成績の優劣に関しては, 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<sup>364</sup>。また, 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) における推奨に従い, 一次予防目的にICDの適応を考慮する<sup>365</sup>。

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. 46] ~ 9. 高尿酸血症・痛風, VII. 非薬物治療 4. 運動療法 [p. 38]) 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。

## 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 (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]<sup>366</sup>を参照)。一方, 拡張型心筋症など他の基礎心疾患で二次的に発症した弁膜症においてまず行うべき治療は, 基礎心疾患に対する基本的治療である。

### 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。しかし, 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。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, 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<sup>367</sup>。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<sup>368</sup>。

### 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<sup>369</sup>。二次

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 <sup>2</sup> , 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ブタミンないし運動負荷エコー	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

性三尖弁閉鎖不全では、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、三尖弁輪形成術をあわせて行うことが推奨されている<sup>366, 370, 371</sup>。

### 5.3

## 大動脈弁狭窄

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大動脈弁狭窄 (aortic stenosis; 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。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タミン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 (transcatheter aortic valve implantation; TAVI) または経カテーテル的大動脈弁置換術 (transcatheter aortic valve replacement; TAVR) については、XI. 手術療法 1. 手術・TAVI (p. 67) を参照されたい。

## 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<sup>172, 372</sup>。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<sup>150-152</sup>。

### 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<sup>154</sup>。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。降圧目標値をめぐっては従来議論が多く<sup>373, 374</sup>、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<sup>375</sup>、わが国においても同様の数値を降圧目標値とする。

### 6.2.1

## 高血圧を合併した HFrEF (表38)

ACE阻害薬<sup>182, 184, 376</sup>、β遮断薬<sup>193-195, 377, 378</sup>) 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<sup>168, 187, 188</sup>。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<sup>163, 164, 189</sup>。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<sup>379</sup>、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。

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)

一般にLVEFの保たれた心不全 (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<sup>380, 381</sup>。

高血圧はHFpEFの主要な基礎疾患の1つであるため<sup>382</sup>、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。

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. 53) 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<sup>383)</sup>。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<sup>384)</sup>、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<sup>385)</sup>。

糖尿病は心不全の独立した危険因子であることから<sup>386)</sup>、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<sup>187, 387, 388)</sup>。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<sup>389, 390)</sup>。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<sup>164, 391)</sup>。

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、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。

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 (サキサグリプチン)<sup>392)</sup>では、心不全入院がサキサグリプチン投与群において有意に増加した<sup>393)</sup>。

SGLT2 阻害薬に関して、エンパグリフロジン<sup>175)</sup>およびカナグリフロジン<sup>178)</sup>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、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<sup>176, 177)</sup>。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、同クラスの他剤を用いた大規模臨床試験の結果を待つ必要がある。また、後期高齢者などでの有効性については今後の課

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)<sup>175)</sup> 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)<sup>178)</sup> 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。

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。

## 8.

### CKD・心腎症候群

#### 8.1

##### 病態

心不全症例は腎機能低下を合併していることが多く、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。

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/1.73m<sup>2</sup> 未満の症例は、ステージ3；eGFR 30～59 mL/分/1.73m<sup>2</sup>，ステージ4；eGFR 15～29 mL/分/1.73m<sup>2</sup>，ステージ5；eGFR < 15 mL/分/1.73m<sup>2</sup> 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。

##### 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COPERNICUS<sup>394)</sup>とCAPRICORN<sup>159)</sup>を用いた腎機能低下症例のメタ解析では、eGFRが45～60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>のCKDステージ3の症例で有意に予後を改善した<sup>395)</sup>。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/1.73m<sup>2</sup> 未満の症例、eGFR 45～60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>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<sup>396)</sup>。また、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も、β遮断薬の内服が生命予後を有意に改善した<sup>397)</sup>。

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
<b>CKD ステージ3 (eGFR 30～59 mL/分/1.73m<sup>2</sup>)</b>				
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
<b>CKD ステージ4～5 (eGFR &lt; 30 mL/分/1.73m<sup>2</sup>)</b>				
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

##### 8.2.2

###### ACE阻害薬とARB

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。CONSENSUS<sup>182)</sup>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/1.73m<sup>2</sup>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<sup>398)</sup>。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<sup>397)</sup>。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<sup>399)</sup>。

### 8.2.3

#### MRA

MRAは、心不全例においてその有用性がRALES<sup>189)</sup>やEPHESUS-HF<sup>163)</sup>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/1.73m<sup>2</sup>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/1.73m<sup>2</sup>未満の症例であり、それらの群においてはeGFR 60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>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<sup>400,401)</sup>。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<sup>200,402)</sup>、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

ジギタリスの効果について、血清クレアチニン値3.0 mg/dL以上の症例でのエビデンスはなく、腎機能低下症例では中毒症の発現に留意すべきである<sup>403)</sup>。直接的レニン阻害薬であるアリスキレンは、ASTRONAUT<sup>404)</sup>で腎機能増悪の副作用が報告された。

### 8.2.6

#### 主に急性心不全、急性増悪時に使用される薬剤

わが国では急性心不全でカルペリチドの使用頻度が高いが、その腎保護効果については結論が出ていない<sup>405)</sup>。バソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬のトルバプタンでは、少数例の研究ではあるが、eGFR 15～60 mL/分/1.73m<sup>2</sup>のCKDステージ3～4の症例でフロセミドの使用量を減らせたとの報告もある<sup>406)</sup>。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。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<sup>407)</sup>。心不全患者の血清尿酸値は健常者に比較し高い<sup>84)</sup>。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<sup>81)</sup>。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<sup>408)</sup>。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<sup>407)</sup>。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

気管支喘息は胸部X線にて異常所見を認めることは少なく、喘息発作時に顕著となる<sup>409)</sup>。

COPDは左心不全患者の約20～30%に併存し<sup>410-412)</sup>、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<sup>413,414)</sup>。心不全とCOPDの増悪による呼吸不全の鑑別においては、BNPあるいはNT-proBNPが診断の助けとなる<sup>412,415)</sup>。

### 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<sup>410,412)</sup>。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<sup>192,412,415-417)</sup>。導入時はβ<sub>1</sub>選択性が高いβ遮断薬を少量からゆっく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遮断薬の使用に注意が必要である<sup>418)</sup>。

#### 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<sup>409,419)</sup>。

#### 10.2.3 心不全合併のCOPD治療

長時間作用型のβ<sub>2</sub>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<sup>410)</sup>。

#### 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<sup>409)</sup>。

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
<b>検査法</b>				
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
<b>治療法</b>				
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 <sub>1</sub> 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)

心不全患者は、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。また、貧血は心不全患者の独立した予後規定因子である<sup>420, 421)</sup>。

心不全患者における貧血の治療については、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。心不全に併存する貧血治療の推奨とエビデンスレベルを表44に示す。

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) の主要な病態は睡眠時無呼吸 (sleep apnea) であり、上気道閉塞に起因する閉塞型睡眠時無呼吸 (obstructive sleep apnea; OSA) と呼吸ドライブの消失による中枢性睡眠時無呼吸 (central sleep apnea; CSA) がある。心不全に合併する CSA は、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

OSA は心不全を含む心血管疾患で高率に合併する。心不全では OSA のみならず CSR-CSA も高率 (50% 前後) に認め<sup>422-426)</sup>、両者が混在している場合が多い。

## 12.1.2

## SDB が心不全の発症・進展に及ぼす影響

OSA 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、さまざまな機序を介して心血管疾患を発症・増悪させ<sup>427-429)</sup>、心不全の発症に関与する<sup>430)</sup>。CSR-CSA は肺うっ血による CO<sub>2</sub> 分圧の低下とそれへの過剰反応<sup>427, 431)</sup>、循環時間の延長がその発生要因となる。夜間下肢から上半身への体液シフトも<sup>432)</sup>、上気道浮腫による気道の狭小化で OSA、肺うっ血の増強で CSA の悪化に関与する。

## 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中等度以上の OSA は予後悪化と関連し<sup>433)</sup>、CSR-CSA の合併は軽症レベルから心不全の予後規定因子となる<sup>434)</sup>。

## 12.2

## 治療

## 12.2.1

## 心不全に合併する SDB のスクリーニング

心不全患者では SDB の症状が現れないことが多いので<sup>435)</sup>、とくに心不全症状の改善が得られない症例では、病態把握の観点から SDB のスクリーニングを行うことがすすめられる。詳細は、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<sup>427)</sup>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

る生活習慣の修正が心不全自体にも有用であるため、まず行うべきである。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。

### 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を合併しLVEFの低下した心不全患者を対象としたCPAPのランダム化比較試験では、メタ解析を含め、LVEFの改善が報告されている<sup>436, 437)</sup>。予後改善が得られるとの観察研究の結果もあるが<sup>438, 439)</sup>、大規模臨床試験はこれまで行われていない。

現時点では、心不全患者でもOSAは既存のSDB診療のガイドラインに従って治療されるべきであり、とくに中等度以上の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を考慮すべきである。

#### b. CSR-CSAを伴う心不全に対する陽圧呼吸療法 (表46)

通常は心不全治療の徹底後もCSR-CSAが残存する症例で考慮される。CSR-CSAを伴うHFrEF患者(LVEF ≤ 45%)の予後に対するCPAPの効果を検証したCANPAP<sup>440)</sup>では、CPAP群でCSR-CSAの重症度は半減、LVEFの増加などが認められたものの、生命予後の改善効果は認めなかった。ただし、3ヵ月後にCPAP使用下でCSAの軽減がみられた群では、対照群とくらべて予後は良好であった<sup>441)</sup>。

CSR-CSAをより軽減できるASVに関しては、ランダム

化比較試験やメタ解析においてCSR-CSA合併HFrEF(LVEF ≤ 45%)患者のLVEFが改善し、BNPが低下することが示されている<sup>442-445)</sup>。前向き観察研究では、ASVによる予後改善の可能性も報告されているが<sup>446)</sup>、CSA優位のSDBを合併するLVEF ≤ 45%の慢性心不全患者におけるASVのランダム化試験であるSERVE-HF<sup>272)</sup>では、ASV群で長期予後の改善は得られなかったどころか、総死亡と心血管死亡はむしろ有意に増加していた。そのため、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、CSA主体のLVEF ≤ 45%の慢性心不全患者に対してASV使用は推奨されないとされた<sup>8, 14)</sup>。しかし、わが国では同様の患者に対しても一定の制限のもとにASVを使用することが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)<sup>271)</sup>。

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
<b>CPAP療法</b> 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
<b>ASV療法</b> 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患者に対して自覚症状、運動耐容能改善を目的	IIa	B	B	II
<b>ASV療法</b> 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 ≤ 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
<b>漫然としたASV療法の継続</b> CSR-CSAを合併するHFrEF患者(LVEF ≤ 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

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。

## 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; PaO<sub>2</sub>) の上昇は、中枢の CO<sub>2</sub> 感受性の亢進を軽減し、換気亢進の是正から PaCO<sub>2</sub> のわずかな上昇をきたし<sup>447)</sup>、結果として CSR-CSA は減少する。夜間酸素療法については、短期間の検討で、慢性心不全患者の CSR-CSA の消失、交感神経活性の抑制、運動耐容能の改善、BNP の低下が報告されている<sup>448, 449)</sup>。わが国における CSR-CSA を有する HFrEF (LVEF ≤ 45%) 患者に対する酸素療法の効果を検証した多施設研究では、3 ヶ月の酸素投与で CSR-CSA の重症度が軽減、身体活動指数が改善し、1 年間の長期観察でもこれらの有効性が確認された<sup>450, 451)</sup>。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、無呼吸低呼吸指数 (apnea hypopnea index; AHI) ≥ 20 の CSR を認める場合に、保険診療下での導入が認められている。

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

## 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。

## 1.2

## 分類

## 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

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 (表 48)<sup>452)</sup>。

## 1.2.2

## 急性心不全病態分類

- 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)

## 1.2.3

## 心不全入院歴による分類

- 1) 新規心不全 (心不全入院歴なし)

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 充満圧上昇による急性発症</li> <li>・ 血管性要因が関与</li> <li>・ 全身性浮腫は軽度</li> <li>・ 体液量が正常または低下している場合もある</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 慢性的の充満圧/静脈圧/肺動脈圧上昇による緩徐な発症</li> <li>・ 臓器障害/腎・肝障害/貧血/低アルブミン血症</li> <li>・ 肺水腫は軽度</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発症様式は急性あるいは緩徐</li> <li>・ 全身性浮腫/肺水腫は軽度</li> <li>・ 低血圧/ショックの有無により2つの病型あり</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性心不全の症状・徴候</li> <li>・ トロポニン単独の上昇ではCS 4に分類しない</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 発症様式は急性あるいは緩徐</li> <li>・ 肺水腫なし</li> <li>・ 右室機能障害</li> <li>・ 全体的静脈うっ血徴候</li> </ul>

(Mebazaa A, et al. 2008<sup>452)</sup>より改変)

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. 1967<sup>453)</sup>より作表)

2) 再入院心不全 (心不全入院歴あり)

### 1.2.4

#### Killip 分類 (表 49)<sup>453)</sup>

急性心筋梗塞後の他覚的所見による分類である。心不全の増悪因子の同定も重要である (表 50)。

## 2. 診断

### 2.1 診断 (表 51)

急性心不全は症状・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。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<sup>43)</sup>。

表 50 心不全の増悪因子

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 急性冠症候群</li> <li>・ 頻脈性不整脈 (心房細動, 心房粗動, 心室頻拍など)</li> <li>・ 徐脈性不整脈 (完全房室ブロック, 洞不全症候群など)</li> <li>・ 感染症 (肺炎, 感染性心内膜炎, 敗血症など)</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 急性肺血栓塞栓症</li> <li>・ 慢性閉塞性肺疾患の急性増悪</li> <li>・ 薬剤 (NSAIDs, 陰性変力作用のある薬剤, 癌化学療法など)</li> <li>・ 過度のストレス・過労</li> <li>・ 血圧の過剰な上昇</li> <li>・ 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)</li> <li>・ 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)</li> </ul>
---

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，すなわち肺水腫および全身的な体液貯留を主訴に入院する。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。

## 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。

## 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

患者搬入後の初期対応の目的は，表52のとおりである。血液ガス分析を必要に応じて行い，適切な酸素化を迅速に行う(表53)。

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)<sup>454</sup>。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り，尿量モニターは必要である。初期対応として心原性ショックの

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

有無と呼吸不全の有無を見極め，適切に対応する。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な病態の除外である。CCU/ICUの適応は，表54のような症例である。

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<sup>455</sup>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

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 <sub>2</sub> , 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 <sub>2</sub> < 90%または PaO <sub>2</sub> < 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 <sub>2</sub> < 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 <sub>2</sub> < 60 mmHg) ・CO <sub>2</sub> 貯留 (PaCO <sub>2</sub> > 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

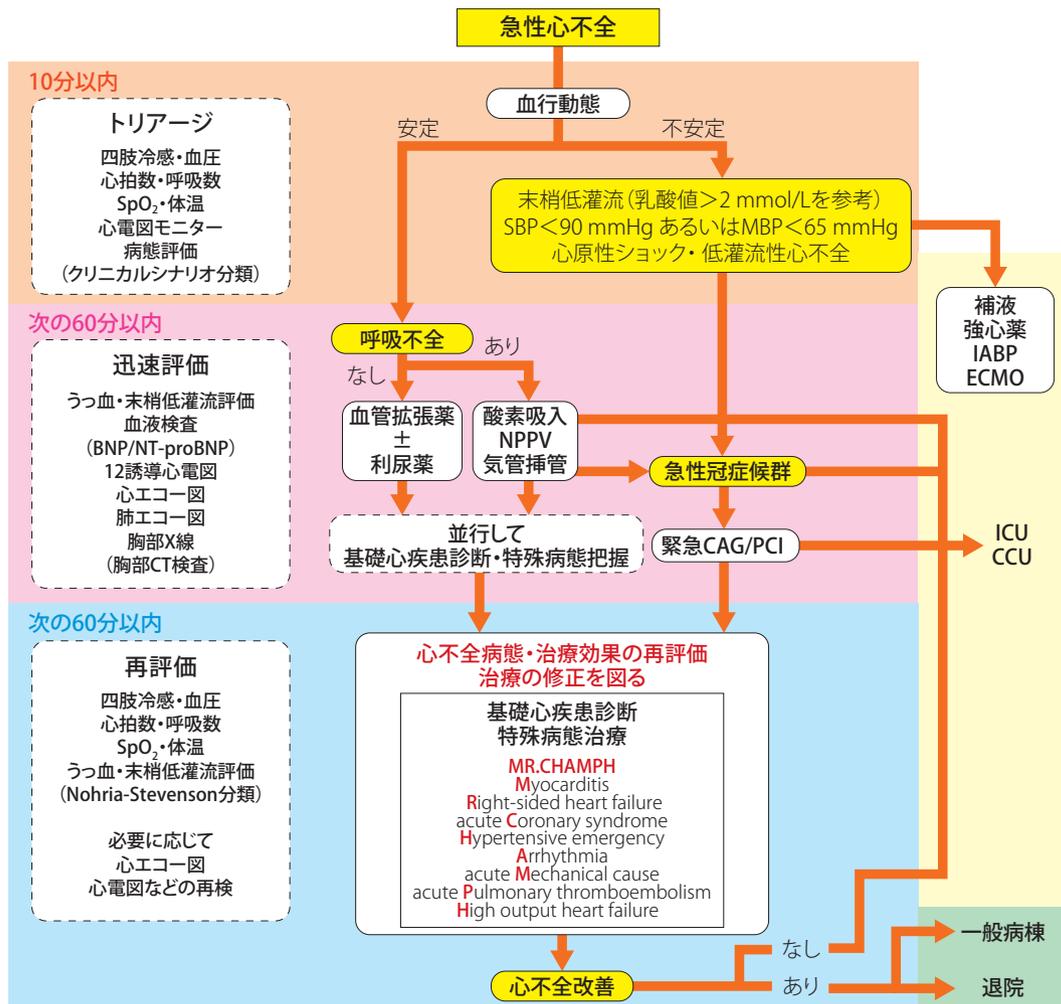


図 11 急性心不全に対する初期対応から急性期対応のフローチャート

(Mebazaa A, et al. 2016<sup>454</sup>)を参考に作図)

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

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<sup>456</sup>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<sup>457</sup>に準じて行う。
- 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<sup>®</sup>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ーを挿入する。
- 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、緊急手術が必要なことが多い。
- 7) **急性肺血栓塞栓症 (acute Pulmonary thromboembolism)**：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<sup>458</sup>に準じて行う。
- 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。

### 3.2

#### 急性期治療の基本方針(表55, 図12<sup>452, 459</sup>)

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。

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

### 3.3

#### 急性心不全の病態と治療方針(図12)<sup>452, 459</sup>

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。

#### 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、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)が90%未満であることが多い。非侵襲的陽圧換気(noninvasive positive pressure ventilation; 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<sup>460</sup>、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。

#### 3.3.2

##### 全身的な体液貯留

CS 2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では、利尿薬を中心に加療を行う。

#### 3.3.3

##### 低心拍出・低灌流

CS 3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。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<sup>461</sup>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)

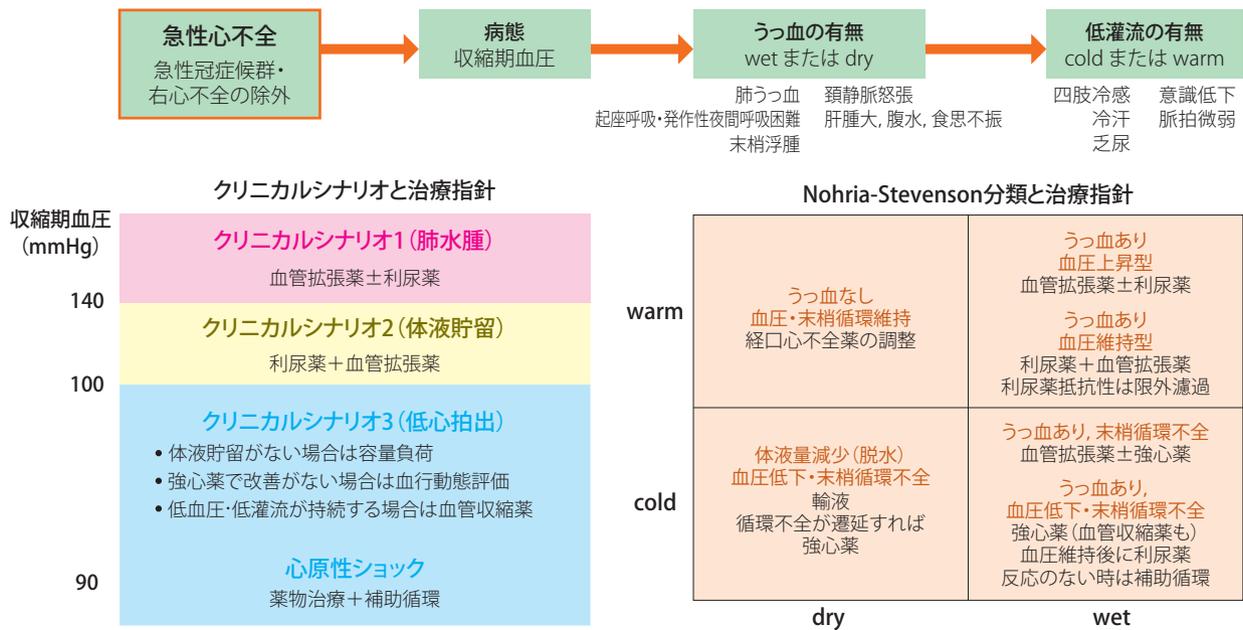


図 12 急性心不全の初期対応から急性期病態に応じた治療の基本方針

(Mebazaa A, et al. 2008<sup>452</sup>, Stevenson LW. 1999<sup>459</sup>)を参考に作図)

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)<sup>456</sup>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)<sup>457</sup>に準ずる。

を参考に、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。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、両心不全の場合はPDEIII阻害薬の併用を検討する。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。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。

### 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。

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することが重要であり、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。

### 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

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 $\beta$ 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、標準的薬物療方は確立されておらず、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。

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。

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 $\beta$ 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。

## 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<sup>462)</sup>。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。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。予後に対する効果の報告から<sup>463,464)</sup>、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<sup>465)</sup>。欧米のガイドライン<sup>7,16)</sup>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。わが国における観察研究から、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<sup>466)</sup>。

とくに、重症心不全の腎機能障害合併例の治療には通常より高用量を必要とする<sup>467)</sup>。1回静注投与で満足の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<sup>468)</sup>。

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、ボラス投与群と持続点滴群の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。LVEFの違いなど病態に合わせた投与量の検討も必要である。

ループ利尿薬は、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の併用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V<sub>2</sub>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。低ナトリウム血症を抑制する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。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。副作用として、口渇感とそれに伴う高ナトリウム血症に注意する。

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
<b>利尿薬</b>				
<b>ループ利尿薬</b>				
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
<b>バソプレシンV<sub>2</sub>受容体拮抗薬（トルバプタン）</b>				
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
<b>MRA</b>				
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
<b>サイアザイド系利尿薬</b>				
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
<b>血管拡張薬</b>				
<b>硝酸薬</b>				
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
<b>ニコランジル</b>				
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
<b>カルベリチド</b>				
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
<b>カルシウム拮抗薬</b>				
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
<b>強心薬・昇圧薬</b>				
<b>ドブタミン</b>				
ポンプ失調を有する肺うっ血患者への投与	IIa	C	B	II
<b>ドパミン</b>				
尿量増加や腎保護効果を期待しての投与	IIb	A	C2	II
<b>ノルアドレナリン</b>				
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
<b>PDEIII阻害薬</b>				
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
<b>心拍数調節薬</b>				
<b>ジギタリス</b>				
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
<b>ランジオロール</b>				
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

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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始、0.5～20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続投与。中止時は漸減し、最少量・最短期間を心がける
ドブタミン	0.5～5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始、0.5～20 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続投与。中止時は漸減し、最少量・最短期間を心がける
ノルアドレナリン	0.03～0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、持続投与
ミルリノン	0.05～0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、0.05～0.75 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続投与
オルプリノン	0.05～0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、0.05～0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続投与
コルホルシンダロパート	0.1～0.25 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、持続投与
ニトログリセリン	0.5～10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、持続投与
カルペリチド	0.0125～0.05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ までの用量で持続投与
ランジオロール	1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で開始し、心拍数、血圧により漸増・漸減し1～10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ で持続投与

## 4.3

### 血管拡張薬

利尿薬と同様に、血管拡張薬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る。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、大動脈弁狭窄合併例では血圧の低下に注意を要する。

#### 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は、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(表58)。硝酸薬は、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。

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

ニコランジルは静脈系拡張作用と動脈系拡張作用を有し、硝酸薬と同様に肺動脈楔入圧を低下させる。硝酸薬にくらべて薬剤耐性を生じにくく<sup>469,470)</sup>、過度な降圧をきたしにくい<sup>471)</sup>。

#### 4.3.3

##### カルペリチド

カルペリチド(遺伝子組み換えhANP)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。急性心不全におけるカルペリチドの投与については、他の血管拡張薬と同様に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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$  [場合により0.0125  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ])から持続静脈内投与する。わが国の前向き調査では、0.05～0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の投与量で使用されていることが多く(最大0.2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ まで使用可能)、有効性は82%と報告されている<sup>472)</sup>。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。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。

#### 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 ( $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) と結合して種々の生理作用を示す。心筋に存在する $\beta$ 受容体の大部分は $\beta_1$ 受容体であり、心筋収縮増強、心筋弛緩速度増加、心拍数増加、刺激伝導速度増加作用を発揮する。一方、血管平滑筋に存在する $\beta_2$ 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 $\alpha_1$ 受容体刺激は血管収縮を示し、心筋 $\alpha_1$ 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、 $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ,  $\alpha_1$ 受容体刺激作用を有する。 $\beta_2$ 受容体刺激作用については、 $5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 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、 $10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下では心拍数の上昇も軽度であり、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。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<sup>473)</sup>。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。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<sup>474)</sup>。中止に際しては、段階的な減量が必要である。ドブタミン投与の長期予後への影響の検討で心事故発生率を高める可能性が示されており<sup>475)</sup>、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 ( $2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 以下) では腎動

脈拡張作用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 ( $2 \sim 10 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) では陽性変力作用、心拍数増加、血管収縮作用を示し、高用量 ( $10 \sim 20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ ) では血管抵抗が上昇する。

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、尿量増加効果や腎保護効果などの有用性は明らかではない<sup>476-479)</sup>。

#### 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、 $\beta_1$ 刺激作用に加え末梢の $\alpha$ 受容体にも働いて強力な末梢血管収縮作用を示す。心原性ショックからの離脱が困難な患者に $0.03 \sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ の持続点滴静注で開始する。敗血症性ショック患者はよい適応である。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。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。

#### 4.4.2

### ジギタリス

ジゴキシンの急性効果として、血行動態の改善に有用である<sup>480)</sup>。長期予後に関しても、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<sup>207)</sup>。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る。

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) 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<sup>481)</sup>。

$\beta$ 遮断薬が投与されている慢性心不全の急性増悪では、 $\beta$ 受容体を介さないPDE阻害薬や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<sup>482)</sup>。

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、必要最少量を最短期間で使用する。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。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する。

#### 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、心筋収縮力増強と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。救命できる状況を確保できたなら、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。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. 29) 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<sup>483)</sup>。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を改善することが急務となる。

#### 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。PaO<sub>2</sub> 80 mmHg (SpO<sub>2</sub> 95%) 未満、またはPaCO<sub>2</sub> 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CO<sub>2</sub>や呼吸困難が続く場合にはbi-level PAPに変更する。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。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<sup>484, 485)</sup>。

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

<b>NPPV の一般的適応条件</b>
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
<b>NPPV 禁忌事項</b>
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
<b>NPPV から気管挿管への移行基準</b>
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

### 5.1.3

#### 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)。

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 cmH<sub>2</sub>O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(PaCO<sub>2</sub> 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。挿管直後は吸入酸素濃度(fraction of inspiratory oxygen; FiO<sub>2</sub>) 1.0から始め、PaO<sub>2</sub> 80 mmHg以上に維持されるようFiO<sub>2</sub>を設定する。酸素障害予防のためにFiO<sub>2</sub>は0.5以下にすることが望ましい。

### 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、FiO<sub>2</sub> < 0.5、PEEP < 5～10 cmH<sub>2</sub>OでPaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHgであれば人工呼吸管理からの離脱を検討する(表61)<sup>486)</sup>。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<sup>487)</sup>。

## 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

表 61 急性心不全に対する人工呼吸器の離脱条件

<ol style="list-style-type: none"> <li>急性期の病態改善</li> <li>適切な咳ができる</li> <li>十分な酸素化能 (FiO<sub>2</sub> &lt; 0.5でPaO<sub>2</sub> ≥ 60 mmHg)</li> <li>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)</li> <li>発熱がない (体温 38℃以下)</li> <li>呼吸性アシドーシスがない</li> <li>適切なヘモグロビン量 (8～10 g/dL以上)</li> <li>適切な精神状態</li> <li>適切な電解質</li> </ol>
--

(MacIntyre NR, et al. 2001<sup>486)</sup>を参考に作表)

た報告はいまだみられない。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. 35] 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)。

## 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)。

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にのみ適応があると考えられる。

## 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

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

す病態である。

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。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。

#### 5.4.2

### 急性弁膜症

#### a. 急性大動脈弁逆流症<sup>488)</sup>

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では外科治療の適応について早急に検討する。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。IABPは禁忌である。

#### b. 急性僧帽弁閉鎖不全症<sup>488)</sup>

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。経食道エコーはカラードプラをより正確に描出する。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。

## 5.5

### 急性心筋梗塞の機械的不全の治療

#### 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<sup>489)</sup>。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。

#### 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。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。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。

#### 5.5.3

#### 僧帽弁乳頭筋不全<sup>490)</sup> (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。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。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。

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
<b>血液濾過</b>				
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
<b>血液透析</b>				
血液透析	IIb	B	C2	II
腹膜透析	IIb	B	C2	II
<b>血液透析濾過</b>				
持続的血液濾過透析 (CHDF)	IIb	B	C2	II

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<sup>148)</sup>。

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<sup>148)</sup>。

## 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<sup>49)</sup>。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

### 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<sup>492)</sup>、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<sup>493)</sup>。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こ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105~150 mL/m<sup>2</sup>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<sup>494)</sup>、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<sup>495)</sup>、心筋バイアピ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<sup>4)</sup>で本術式の推奨レベルはクラス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<sup>370, 371, 496)</sup>。

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

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<sup>497-500</sup>。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<sup>499-502</sup>。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<sup>497, 500-503</sup>。

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<1cm<sup>2</sup>, LVEF<40%, 平均圧較差<40mmHg)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<sup>504, 505</sup>。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<sup>506</sup>。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<sup>507, 508</sup>、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<sup>509, 510</sup>、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。

## 2. 補助循環

### 2.1 重症心不全の分類

重症心不全の重症度判別にINTERMACS分類<sup>511</sup>またはJ-MACS分類<sup>512</sup>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をmodifier Aと呼ぶ。

### 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に対する外科的修復前のみならず、ルーチンでの使用は推奨されないもののprofile 1または2に属する重症心不全全般に適応となる。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

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100m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"	100m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. 2009<sup>511</sup>、日本胸部外科学会<sup>512</sup>より作表)

どには禁忌である。

#### 2.2.2 経皮的心肺補助装置 (PCPS)

PCPS または veno-arterial extracorporeal membrane

oxygenation (VA-ECMO) は profile 1 または 2 に対して IABP とともに考慮される。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 が、現在わが国で心原性ショックに対して経皮的 VAD として承認されている。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。

## 2.3

### 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 装着後も全身状態の改善が十分でなく、さらに補助循環を必要とする場合や、穿刺部出血などの合併症で継続困難と考えられる場合などに、体外循環用の遠心ポンプによる VA-ECMO もしくは左心バイパスが使用可能である。

現在 VAD としては保険適用されていないため、より長期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。

#### 2.3.2

##### VAD の種類と特徴

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。多くの場合は左室補助であり、左心補助人工心臓 (left ventricular assist device; LVAD) とよぶ。体外設置型 VAD による右室補助も可能で、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ていない。

体外設置型 VAD はわが国においては院内使用限定である。また脳血管障害や感染症など合併症が重篤になりやすく、ポンプ内血栓や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 (表 68) に示すように、VAD を使用した治療戦略にはその目標に応じた適応判断が求められる<sup>513)</sup>。

### 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。わが国の主要施設における体外設置型 VAD 術後の 1 年生存率はおよそ 50~80% と報告されている<sup>514-516)</sup>。

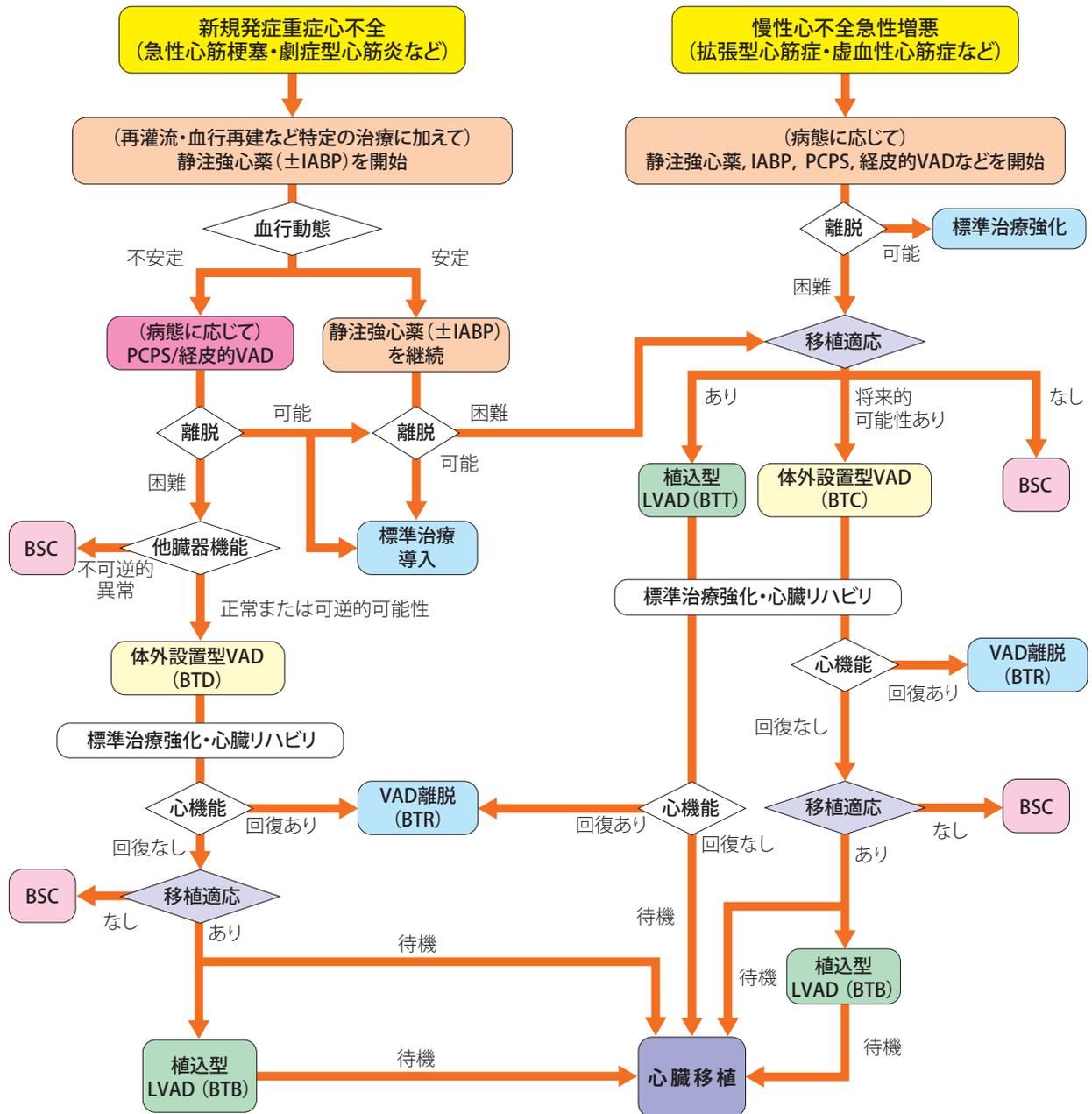
### 2.3.5

#### 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<sup>517)</sup>を示す (表 69)。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<sup>518)</sup>。合併症として血栓塞栓症 (脳血管障害やデバイス血栓症) やドライブライン感染症が再入院の原因となっているが<sup>519)</sup>、消化管動脈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。

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



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

### 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<sup>520)</sup>。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<sup>521)</sup>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。

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

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

### 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

表 71 心臓移植の適応

<b>1. 適応となる疾患</b>
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)
<b>2. 適応条件</b>
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) 長期間またはく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
<b>3. 除外条件</b>
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
<b>4. 適応の決定</b>
・ 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, 2013<sup>522)</sup> より抜粋)

る。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涯継続することができることである (表71)<sup>522)</sup>。加えて、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度から改善しない心不全であり、また、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で、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。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。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。2016年6月までに284人に施行され<sup>523)</sup>、これらの患者の予後は、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。

る。国際心肺移植学会登録データの年次報告<sup>524)</sup>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

### 1.1

## 多職種チームによる疾病管理プログラム

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。

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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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)</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
構成要素	<ul style="list-style-type: none"> <li>薬物治療、非薬物治療</li> <li>運動療法</li> <li>アドヒアランスとセルフケアを重視した患者教育</li> <li>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</li> <li>退院調整・退院支援、社会資源の活用</li> <li>退院後のフォローアップ</li> <li>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)</li> <li>患者、家族および介護者に対する心理的サポートの提供</li> </ul>

### 1.2

## 疾病管理プログラムの具体的な内容 (表74, 75)

### 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

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	教育内容	具体的な教育・支援方法
心不全に関する知識		アルコール	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・定義、原因、症状、病の軌跡</li> <li>・重症度の評価（検査内容）</li> <li>・増悪の誘因</li> <li>・合併疾患</li> <li>・薬物治療、非薬物治療</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・過度のアルコール摂取の危険性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>
セルフモニタリング		禁煙	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・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</li> <li>・セルフモニタリングのスキル</li> <li>・患者手帳の活用</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・禁煙の必要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・「禁煙ガイドライン2010年改訂版」を参照。</li> </ul>
増悪時の対応		身体活動	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・増悪時の症状と評価</li> <li>・増悪時の医療者への連絡方法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・呼吸困難、浮腫、3日間で2kg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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・安定期の適切な身体活動の必要性</li> <li>・症状悪化時の安静、活動制限の必要性</li> <li>・過度な安静による弊害（運動耐容能の低下など）</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・運動耐容能、骨格筋を評価する。</li> <li>・定期的に日常生活動作を評価する。</li> <li>・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。</li> </ul>
治療に対するアドヒアランス		入浴	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・薬剤名、薬効、服薬方法、副作用</li> <li>・処方通りに服用することの重要性</li> <li>・デバイス治療の目的、治療に関する生活上の注意事項</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・定期的アドヒアランスを評価する。</li> <li>・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。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・適切な入浴方法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・重症度や生活環境に応じた方法を指導する。</li> </ul>
感染予防とワクチン接種		旅行	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・心不全増悪因子としての感染症</li> <li>・インフルエンザ、肺炎に対するワクチン接種の必要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・日常生活上の感染予防に関する知識を提供する。</li> <li>・予防接種の実施時期に関する情報を提供する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・旅行中の注意事項（服薬、飲水量、食事内容、身体活動量）</li> <li>・旅行に伴う心不全増悪の危険性</li> <li>・旅行中の急性増悪時の対処方法</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・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。</li> <li>・旅行前の準備に関する情報提供を行う。</li> </ul>
塩分・水分管理		性生活	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・過度の飲水の危険性</li> <li>・重症心不全患者における飲水制限</li> <li>・適正な塩分摂取（6g未満/日）</li> <li>・適正体重の維持の重要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・飲水量の計測方法について具体的に説明する。</li> <li>・効果的な減塩方法について、教材などを用いて説明する。</li> <li>・減塩による食欲低下などの症状を観察する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・性行為が心不全に及ぼす影響</li> <li>・心不全治療薬と性機能の関係</li> <li>・勃起障害治療薬の服用について</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・性行為により心不全悪化の可能性のあることを説明する。</li> <li>・必要時、専門家を紹介する。</li> </ul>
栄養管理		心理的支援	
<ul style="list-style-type: none"> <li>・バランスのよい食事の必要性</li> <li>・合併疾患を考慮した食事内容</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・定期的に栄養状態を観察する。</li> <li>・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。</li> <li>・食事量の減少や食欲低下は、心不全増悪の徴候の可能性のあることを説明する。</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・心不全と心理精神的变化</li> <li>・日常生活におけるストレスマネジメント</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・継続的に精神症状を評価する。</li> <li>・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。</li> <li>・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。</li> </ul>
		定期的な受診	
		<ul style="list-style-type: none"> <li>・定期的な受診の必要性</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・退院前に退院後の受診日程を確認する。</li> <li>・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。</li> <li>・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）</li> </ul>

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<sup>525-527)</sup>。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<sup>528, 529)</sup>。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<sup>530)</sup>、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<sup>531)</sup>。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。

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) うっ血（体液貯留）の増悪、2) 非心臓性併存疾患、3) アドヒアランス不良<sup>532)</sup>、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<sup>14)</sup>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<sup>533)</sup>。

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<sup>534)</sup>、システマティック・レビュー<sup>535)</sup>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、未解決の課題も多い<sup>536-539)</sup>。包括的外来心臓リハビリテーション（以下、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、その有用性も示されている<sup>540, 541)</sup>。

### 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）

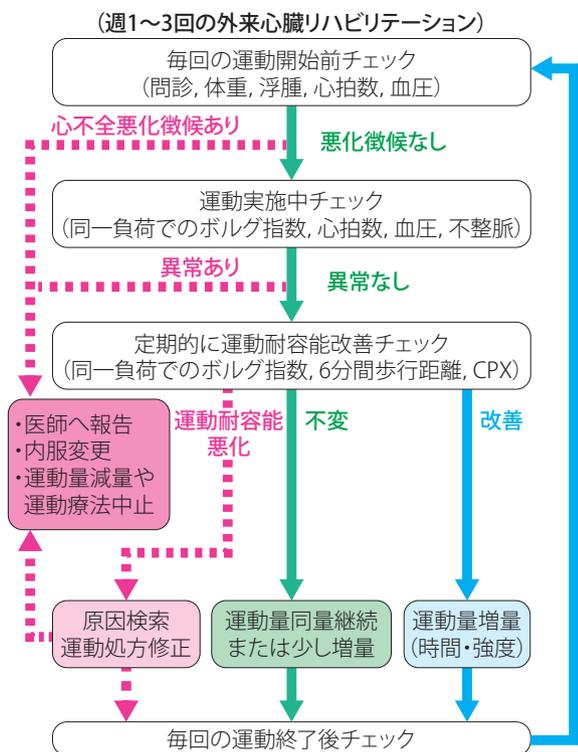
外来心リハにおける運動療法と心不全モニタリングの具体的手順の例を示す（図14）<sup>542)</sup>。患者は外来心リハに来院するたびに、運動開始前チェック・運動実施中チェック・運動耐容能改善チェック・運動終了時チェックを受け（表77）、心不全悪化を示唆する所見が認められた場合は担当医に連絡し、運動量の一時減量や水分制限強化、利尿薬の一時的増量などの対策を実施することにより心不全増悪の防止を図る<sup>543)</sup>。疾病管理プログラムとしての包括的外来心リハでは、外来診察室での安静時身体所見にくらべ、運動中の自覚症状・身体所見・心電図変化を観察することにより心不全増悪兆候をより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

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)、低心拍出微候(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 <sub>2</sub> モニター	運動中の呼吸数過多、SpO <sub>2</sub> 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(VE/VCO <sub>2</sub> slope)の悪化



CPX: 心肺運動負荷試験

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, 2014<sup>542</sup>)より改変

## XIII. 緩和ケア

緩和ケアは、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。2014年のWHOの報告によると、緩和ケアを必要とする疾患のうち循環器疾患が40%近くを占めている<sup>544)</sup>。

### 1.

### アドバンス・ケア・プランニング と意思決定支援

高齢心不全患者は年々増加しているが、患者自身の予後に対する認識には現実と解離があることが知られている<sup>545)</sup>。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) 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計画するプロセス全体を指す。実施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)<sup>546)</sup>。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、非癌患者を対象としたランダム化比較試験でもその有用性が示されている<sup>547)</sup>。

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に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

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. 2012<sup>546)</sup>より抜粋)

なくなった場合の意思決定代行者を指名する。2007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)<sup>548)</sup>。

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<sup>549)</sup>。また、2016年には日本集中治療医学会から「DNAR指示のあり方についての勧告」が発表され<sup>550)</sup>、表面的なDNAR指示の取得ではなく、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が重要であるとされている。

### 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<sup>551)</sup>。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、終末期の判断がしばしば困難である (図16)<sup>552)</sup>。

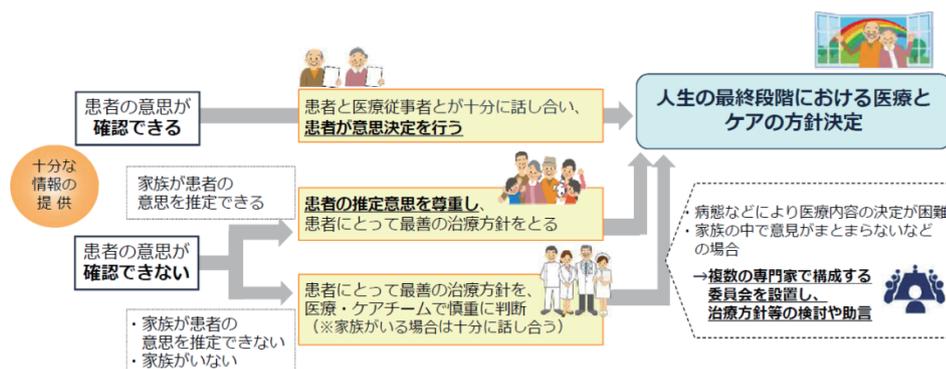


図 15 人生の最終段階における医療とケアの話し合いのプロセス

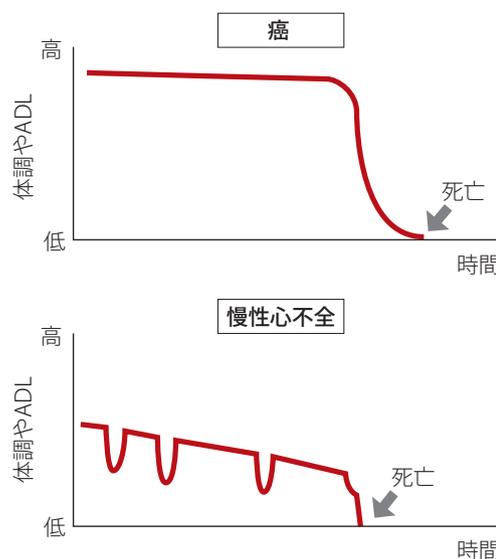
(厚生労働省, 2007<sup>548)</sup>より)

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<sup>553)</sup>。2016年のESCガイドラインでは、終末期ケア (end-of-life care) を要する心不全を表79のように定めている<sup>14)</sup>。わが国においては、2010年に日本循環器学会が「循環器疾患における末期医療に関する提言」を公表している<sup>554)</sup>。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)<sup>555)</sup>。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りに評価することが重要である(表80)。

### 3.

## チーム医療の重要性

心不全における全人的苦痛 (total pain) 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。



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. 2001<sup>552)</sup>より改変)

### 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%

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に介助を要する
- ・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. 2016<sup>14)</sup>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. 2002<sup>555)</sup>より改変)

に全身倦怠感、35～78%に疼痛が認められる<sup>556-558)</sup>。また、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<sup>559)</sup>。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

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<sup>560,561)</sup>。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、呼吸抑制もまれではあるが生じる可能性がある。

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

#### 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い<sup>562)</sup>。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、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

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。薬物療法が奏効しないことが多く、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<sup>563)</sup>。

#### 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<sup>564)</sup>。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<sup>565)</sup>、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<sup>566-568)</sup>。三環系抗うつ薬は、QT延長や抗コリン作用などに注意が必要である。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。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<sup>569,570)</sup>。

#### 4.5

### せん妄

せん妄は、とくに高齢の終末期心不全患者に起こりやすく、認知症、抑うつと鑑別し、早期介入により重症化を回避する。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

緩和困難な苦痛を伴う患者に対する最終手段として、ベンゾジアゼピン系薬剤のミダゾラムが適切な量で使用される場合がある。

#### 4.7

### 医療機器の停止

心不全が終末期に移行した際には、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<sup>571)</sup>。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」では<sup>572)</sup>、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、本人の意思を事前指示書として残すように記載されている。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)<sup>573)</sup>。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<sup>517)</sup>、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<sup>574)</sup>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。

## 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、通常的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。

## 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<sup>575)</sup>。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<sup>576)</sup>。

### 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(angiotensin receptor neprilysin inhibitor; 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阻害薬エナブ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<sup>577)</sup>、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<sup>14, 578)</sup>。

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<sup>579)</sup>。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<sup>580)</sup>、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)

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<sup>581-583)</sup>。

最近開発されたvericiguat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との相乗効果も有しているsGC stimulatorである<sup>581, 583)</sup>。

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<sup>584)</sup>、その結果も報告されている<sup>585)</sup>。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である12週後の対数変換したNT-proBNP値の治療前値との変化は、vericiguat群で有意ではなかったが、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。

以上のように、vericiguatのHFrEF症例における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<sup>586)</sup>。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による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、ミオシンとアクチン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ため<sup>587)</sup>、細胞内カルシウム増加を伴わず、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ている。

HFrEF患者を対象とした第II相臨床試験では<sup>588)</sup>、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、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-AHF<sup>589)</sup>で、606人のLVEF40%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、omecamtiv mecarbilが3段階に増量投与された。その結果、omecamtiv mecarbil群ではプラセボ群に比べ高用量群で呼吸困難が有意に改善したが、血漿トロポニンbは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、448人のHFrEFを対象としたCOSMIC-HF<sup>590)</sup>では薬物動態を見ながら50mgまで増量した群で20週目の駆出時間がプラセボ群に比べて延長し、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。

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<sup>591)</sup>。

#### 5.

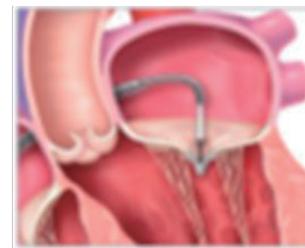
### 経皮的僧帽弁接合不全 修復システム (MitraClip®)

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、MitraClip®を用いることが可能となった(図18)。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比べ優れている。

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、 $6 \times 10^7$ 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。移植した筋芽細胞シートより肝細胞増殖因子、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<sup>592</sup>。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<sup>593</sup>。また、虚血性心筋症においては、臨床研究<sup>594</sup>、多施設共同企業治験<sup>595</sup>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。

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。

## 7.

## 和温療法

和温療法はわが国独自の治療法で<sup>596</sup>、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ある。

和温療法の心不全に対する効果として、血行動態の改善<sup>597</sup>、左心機能の改善<sup>598-601</sup>、心不全症状の改善<sup>598, 600, 602</sup>、QOLおよび運動耐容能の改善<sup>600</sup>、末梢血管内皮機能の改善<sup>600, 602</sup>、心拍変動の改善<sup>603, 604</sup>などが報告されている。さらに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後ろ向き研究の報告もある<sup>605</sup>。多施設共同ランダム化比較試験 WAON-CHF<sup>606</sup>では、19施設から149人が組み入れられ、和温療法群(1日1回、10日間)で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の変化については対照群と比較して有意差が示されなかった。

現在、和温療法に関してはわが国での心不全に対する保険適用はまだ認められていない状況にある。

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 (中核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 <sup>1,2)</sup> 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 <sup>3)</sup> と SERVE-HF 試験 <sup>4)</sup> 、SAVIOR-C 試験 <sup>5)</sup> 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囲に含まない。
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、SAVIOR-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<sup>271)</sup>より)

付表 2 心不全の運動療法の効果

<p>1) 運動耐容能：改善</p> <p>2) 心臓への効果</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>c) 左室リモデリング：悪化させない（むしろ抑制），BNP 低下</p> <p>3) 末梢効果</p> <p>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</p> <p>b) 呼吸筋：機能改善</p> <p>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</p> <p>4) 神経体液性因子</p> <p>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</p> <p>b) 換気応答：改善，呼吸中枢 CO<sub>2</sub> 感受性改善</p> <p>c) 炎症マーカー：炎症性サイトカイン（TNF-<math>\alpha</math> など）低下，CRP 低下</p> <p>5) QOL：健康関連 QOL 改善</p> <p>6) 予後：心不全入院減少</p>
---

（日本循環器学会<sup>148</sup>より改変）

付表 3 心不全の運動療法の禁忌

<p><b>I. 絶対的禁忌</b></p> <p>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</p> <p>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</p> <p>3) 手術適応のある重症弁膜症，とくに大動脈弁狭窄症</p> <p>4) 重症の左室流出路狭窄（閉塞性肥大型心筋症）</p> <p>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）</p> <p>6) 活動性の心筋炎・心膜炎</p> <p>7) 急性全身性疾患または発熱</p> <p>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）</p>
<p><b>II. 相対的禁忌</b></p> <p>1) NYHA 心機能分類 IV 度または血行動態不安定な心不全</p> <p>2) 最近 1 週間以内の体重 2 kg 以上の増加</p> <p>3) 運動により収縮期血圧が低下</p> <p>4) 中等症の左室流出路狭窄</p> <p>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）</p> <p>6) 高度房室ブロック，運動誘発性 Mobitz II 型房室ブロック</p> <p>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）</p>
<p><b>III. 禁忌でないもの</b></p> <p>1) 高齢者</p> <p>2) 左室駆出率低下</p> <p>3) 補助人工心臓（LVAD）装着</p> <p>4) 心臓植込み型デバイス（ICD，CRT-D など）装着</p>

（日本循環器学会<sup>148</sup>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	<ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>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</li> </ul>
運動強度	<p><b>【開始初期】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> </ul>
	<p><b>【安定期到達目標】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>最高酸素摂取量（peak <math>\dot{V}O_2</math>）の 40～60%，または嫌気性代謝域値（AT）の心拍数</li> <li>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%</li> <li>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</li> </ul>
運動時間	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> </ul>
頻度	<ul style="list-style-type: none"> <li>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）</li> <li>週 2～3 回程度の低強度レジスタンス運動の併用可</li> </ul>
注意事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> </ul>

（日本循環器学会<sup>148</sup>より改変）

付表5 CHADS<sub>2</sub> 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 <sub>2</sub> 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<sup>328</sup>) より作表)付表6 CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-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 <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> -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<sup>329</sup>, Camm AJ, et al. 2010<sup>330</sup>) より抜粋)

付表7 HAS-BLED スコア

	臨床像	スコア
H	高血圧 <sup>*1</sup>	1
A	腎機能障害・肝機能障害 (各 1 点) <sup>*2</sup>	2
S	脳卒中	1
B	出血 <sup>*3</sup>	1
L	不安定な PT-INR <sup>*4</sup>	1
E	高齢者 (> 65 歳)	1
D	薬剤, アルコール (各 1 点) <sup>*5</sup>	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

<sup>\*1</sup> 収縮期血圧 > 160 mmHg.<sup>\*2</sup> 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 &gt; 正常上限 × 2 倍, AST/ALT/ALP &gt; 正常上限 × 3 倍).

<sup>\*3</sup> 出血歴, 出血傾向 (出血素因, 貧血など).<sup>\*4</sup> INR 不安定, 高値または TTR (time in therapeutic range) < 60%.<sup>\*5</sup> 抗血小板薬や NSAIDs 併用, アルコール依存症.(Pister R, et al. 2010<sup>337a</sup>) より抜粋)

付表 8 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 バイオロニックジャ 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 イーザイ 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 富士フィルム 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 バイオロニックジャ 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 プス	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 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 大塚製薬 小野薬品工業			第一三共 ブリistol・マイヤ 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 ズスクイブ アステラス・アムジェ ン・バイオフィーマ 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 ルアナトラウム 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

- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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.
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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-Soumu-ka/0000173149.pdf>
- 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.
- 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](#)
- 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](#)
- 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>
- 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-cir.or.jp/jittai\\_chosa/jittai\\_chosa2015web.pdf](http://www.j-cir.or.jp/jittai_chosa/jittai_chosa2015web.pdf)
- 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](#)
- American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics — 2005 Update. Dallas, Tex; American Heart Association; 2005.
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
- 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](#)
33. 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](#)
  34. 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](#)
  35. 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](#)
  36. 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](#)
  37. 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](#)
  38. 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](#)
  39. 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](#)
  40. 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](#)
  41. 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](#)
  42. 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](#)
  43. 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>
  44. 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](#)
  45. 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](#)
  46. Kawaguchi H, Kitabatake A. Renin-angiotensin system in failing heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27: 201-209. PMID: [7760344](#)
  47. Iwai N, Shimoike H, Kinoshita M. Cardiac renin-angiotensin system in the hypertrophied heart. *Circulation* 1995; 92: 2690-2696. PMID: [7586374](#)
  48. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-77. PMID: [11136688](#)
  49. Young M, Fullerton M, Dille R, et al. Mineralocorticoids, hypertension, and cardiac fibrosis. *J Clin Invest* 1994; 93: 2578-2583. PMID: [8200995](#)
  50. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res* 2004; 61: 663-670. PMID: [14985063](#)
  51. 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](#)
  52. Sudoh T, Kangawa K, Minamino N, et al. A new natriuretic peptide in porcine brain. *Nature* 1988; 332: 78-81. PMID: [2964562](#)
  53. 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](#)
  54. 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](#)
  55. 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](#)
  56. 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](#)
  57. Maisel AS, Nakao K, Ponikowski P, et al. Japanese-Western consensus meeting on biomarkers. *Int Heart J* 2011; 52: 253-265. PMID: [22008432](#)
  58. 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](#)
  59. Tsutamoto 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](#)
  60. 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](#)
  61. 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](#)
  62. 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](#)
  63. 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](#)
  64. 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](#)
  65. 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](#)
  66. 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](#)
  67. 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](#)
  68. 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](#)
  69. 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](#)
  70. 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](#)
  71. 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](#)
  72. Tsutamoto 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](#)
  73. 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](#)
  74. 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](#)
  75. Tsutamoto 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](#)
76. 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](#)
77. 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](#)
78. Tsutamoto 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](#)
79. Tsutsui T, Tsutamoto 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](#)
80. 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](#)
81. 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](#)
82. Sakai H, Tsutamoto 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](#)
83. 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](#)
84. 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](#)
85. Neuhof 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](#)
86. 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](#)
87. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart* 2006; 92: 1420-1424. PMID: [16621874](#)
88. Tsutamoto 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](#)
89. 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](#)
90. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukui 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](#)
91. 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: [15599839](#)
92. 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](#)
93. 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](#)
94. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004; 125: 669-682. PMID: [14769751](#)
95. 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](#)
96. 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](#)
97. 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](#)
98. 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](#)
99. 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](#)
100. 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](#)
101. 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](#)
102. 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](#)
103. 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](#)
104. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016; 37: 2097-2104. PMID: [27174289](#)
105. 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](#)
106. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_doi_h.pdf)
107. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_tomoike_h.pdf)
108. 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](#)
109. 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](#)
110. Ghostine 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](#)
111. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_yamagishi_h.pdf)
112. 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.
113. 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](#)
114. 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](#)
115. Schofer J, Spielmann R, Schuchert A, et al. Iodine-123 metaiodobenzylguanidine 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](#)
116. Matsuo S, Nakamura Y, Tsutamoto 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](#)
117. 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](#)
118. 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](#)
119. Nakata T, Nakajima K, Yamashina S, et al. A pooled analysis of mul-

- ticenter 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](#)
120. Tamaki N, Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP, for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2011; 18: 135-143. PMID: [21082300](#)
121. Kasama S, Toyama T, Kurabayashi M. Usefulness of Cardiac Sympathetic Nerve Imaging Using (123)Iodine-Metaiodobenzylguanidine Scintigraphy for Predicting Sudden Cardiac Death in Patients With Heart Failure. *Int Heart J* 2016; 57: 140-144. PMID: [26973278](#)
122. 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](#)
123. 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](#)
124. 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](#)
125. Maurer MS. Noninvasive Identification of ATTRwt Cardiac Amyloid: The Re-emergence of Nuclear Cardiology. *Am J Med* 2015; 128: 1275-1280. PMID: [26091765](#)
126. Höiland-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](#)
127. Sakata K, Yoshino H, Kurihara H, et al. Prognostic significance of persistent right ventricular dysfunction as assessed by radionuclide angiocardiology in patients with inferior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000; 85: 939-944. PMID: [10760330](#)
128. 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](#)
129. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_h.pdf)
130. 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](#)
131. 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.
132. Sasayama S, Asano 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.
133. 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>
134. 天西洋三, 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.
135. 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](#)
136. 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](#)
137. Cheatham 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](#)
138. 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](#)
139. 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](#)
140. 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](#)
141. 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](#)
142. 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](#)
143. 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](#)
144. 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](#)
145. 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](#)
146. Wasserman K, Hansen JE, Sue D. Physiology of Exercise. In: Principles of Exercise Testing and Interpretation. Lea & Febiger, 1994.
147. 日本循環器学会. 心疾患患者の学校、職域、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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2008_nagashima_h.pdf)
148. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_nohara_h.pdf)
149. 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](#)
150. 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](#)
151. 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](#)
152. 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](#)
153. 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](#)
154. 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.
155. 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](#)
156. 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](#)
157. 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](#)
158. 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](#)
159. 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](#)
160. 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](#)
161. 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](#)
162. Afilalo 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](#)
163. 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](#)
  164. 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](#)
  165. 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](#)
  166. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_ogawah_h.pdf)
  167. Dickstein K, Kjeksus 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](#)
  168. 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](#)
  169. 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](#)
  170. 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](#)
  171. 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](#)
  172. 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](#)
  173. 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](#)
  174. 日本糖尿病学会. 糖尿病治療ガイド 2016-2017. 文光堂 2016.
  175. 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](#)
  176. 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](#)
  177. 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](#)
  178. 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](#)
  179. 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](#)
  180. 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](#)
  181. Gémes 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](#)
  182. 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](#)
  183. 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](#)
  184. 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](#)
  185. 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](#)
  186. 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](#)
  187. 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](#)
  188. 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](#)
  189. 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](#)
  190. 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](#)
  191. 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](#)
  192. 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](#)
  193. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13. PMID: [10023943](#)
  194. 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](#)
  195. 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](#)
  196. 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](#)
  197. 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](#)
  198. 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](#)
  199. 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](#)
  200. 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](#)
  201. 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](#)
  202. 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](#)
  203. Gheorghiadu 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](#)
  204. Konstam MA, Gheorghiadu 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](#)
205. 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](#)
  206. 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](#)
  207. 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](#)
  208. 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](#)
  209. 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](#)
  210. 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](#)
  211. 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](#)
  212. 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](#)
  213. 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](#)
  214. 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](#)
  215. 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](#)
  216. 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](#)
  217. 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](#)
  218. 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](#)
  219. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of  $\beta$ -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2014; 312: 2008-2018. PMID: [25399276](#)
  220. 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](#)
  221. 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](#)
  222. 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](#)
  223. 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](#)
  224. 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](#)
  225. 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](#)
  226. 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](#)
  227. 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](#)
  228. 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](#)
  229. 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](#)
  230. 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 fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883. PMID: [11907286](#)
  231. 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](#)
  232. 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](#)
  233. 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](#)
  234. 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](#)
  235. 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](#)
  236. 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](#)
  237. 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](#)
  238. 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](#)
  239. Shiba N, Shimokawa H. Chronic heart failure in Japan: implications of the CHART studies. *Vasc Health Risk Manag* 2008; 4: 103-113. PMID: [18629369](#)
  240. 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](#)
  241. 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](#)

242. 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](#)
243. 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](#)
244. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE ICD) Trial Investigators. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioverter defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694. PMID: [12771115](#)
245. 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](#)
246. 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](#)
247. 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](#)
248. 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](#)
249. 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](#)
250. 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](#)
251. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Multicenter Longitudinal Observational Study (MLOS) 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](#)
252. Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, et al. Document Reviewers. 2015 HRS/EHRA/APHS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing. *Europace* 2016; 18: 159-183. PMID: [26585598](#)
253. 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](#)
254. 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](#)
255. 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](#)
256. 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](#)
257. 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](#)
258. 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](#)
259. Mullens W, Kepe 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](#)
260. 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](#)
261. 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](#)
262. 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](#)
263. 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](#)
264. Slotwiner 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](#)
265. 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](#)
266. 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](#)
267. 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](#)
268. 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](#)
269. 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](#)
270. 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](#)
271. 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\\_tekiseiryou\\_rep2.pdf](http://www.j-circ.or.jp/information/ASV_tekiseiryou_rep2.pdf)
272. 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](#)
273. 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](#)
274. Stolen KQ, Kempainen 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](#)
275. 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](#)
276. 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](#)
277. 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](#)
278. 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](#)
279. 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](#)
280. 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](#)
281. 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](#)
282. 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](#)
283. 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](#)
  284. 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](#)
  285. 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](#)
  286. 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](#)
  287. 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](#)
  288. 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](#)
  289. Kaspis 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](#)
  290. 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](#)
  291. 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](#)
  292. 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](#)
  293. Adamopoulos S, Ponikowski P, Cerquetani 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](#)
  294. 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](#)
  295. 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](#)
  296. 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](#)
  297. 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](#)
  298. 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](#)
  299. 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](#)
  300. Kitzman DW, Brubaker PH, Harrington 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](#)
  301. 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](#)
  302. 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](#)
  303. 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](#)
  304. Mereles D, Ehlken N, Kreuscher 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](#)
  305. 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](#)
  306. 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](#)
  307. 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](#)
  308. 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](#)
  309. 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](#)
  310. 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](#)
  311. 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](#)
  312. 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](#)
  313. 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](#)
  314. 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](#)
  315. 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](#)
  316. 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](#)
  317. Hart RG, Halperin JL. Atrial fibrillation and thromboembolism: a decade of progress in stroke prevention. *Ann Intern Med* 1999; 131: 688-695. PMID: [10577332](#)
  318. 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](#)
  319. Fresco C, Proclemer A. Clinical challenge. II. Management of recent onset atrial fibrillation. PAFIT-2 Investigators. *Eur Heart J* 1996; 17 Suppl 3: 41-47. PMID: [8809538](#)
  320. 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  $\beta$ -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77: 908-916. PMID: [23502991](#)
  321. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of  $\beta$ -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](#)
  322. Rawles JM. What is meant by a "controlled" ventricular rate in atrial fibrillation? *Br Heart J* 1990; 63: 157-161. PMID: [2183858](#)
  323. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_inoue_h.pdf)

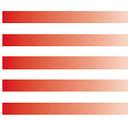
324. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-1951. PMID: [14662257](#)
325. Fauchier L, Grimard C, Pierre B, et al. Comparison of beta blocker and digoxin alone and in combination for management of patients with atrial fibrillation and heart failure. *Am J Cardiol* 2009; 103: 248-254. PMID: [19121446](#)
326. 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](#)
327. 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](#)
328. 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](#)
329. 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](#)
330. 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](#)
331. 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](#)
332. 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](#)
333. 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](#)
334. 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](#)
335. 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](#)
336. 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 systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1192-1200. PMID: [26335355](#)
337. 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](#)
- 337a. 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](#)
338. 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](#)
339. 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](#)
340. Shiga T, Kasanuki H. Drug therapy for ventricular tachyarrhythmia in heart failure. *Circ J* 2007; 71 Suppl: A90-A96. PMID: [17587746](#)
341. 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](#)
342. 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](#)
343. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-397. PMID: [3338130](#)
344. 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](#)
345. 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](#)
346. 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](#)
347. 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](#)
348. Sakata Y, Shimokawa H. Epidemiology of heart failure in Asia. *Circ J* 2013; 77: 2209-2217. PMID: [23955345](#)
349. 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](#)
350. 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](#)
351. 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](#)
352. 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](#)
353. Califf RM, Likhnygina 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](#)
354. 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](#)
355. 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](#)
356. 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](#)
357. Slezak J, Tribulova N, Okruhlicova L, et al. Hibernating myocardium: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 252-265. PMID: [19370079](#)
358. 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](#)
359. 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](#)
360. 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](#)
361. 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](#)
362. 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](#)
363. 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 Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-2197. PMID: [10362225](#)

364. 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](#)
365. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2011_okumura_h.pdf)
366. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_ookita_h.pdf)
367. 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](#)
368. 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](#)
369. 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](#)
370. 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](#)
371. 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](#)
372. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562. PMID: [8622246](#)
373. Messerli FH, Mancia 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](#)
374. 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](#)
375. 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](#)
376. 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](#)
377. 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](#)
378. 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](#)
379. 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](#)
380. 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](#)
381. 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](#)
382. Udelson JE. Heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation* 2011; 124: e540-e543. PMID: [22105201](#)
383. Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 170-192. PMID: [18225964](#)
384. 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](#)
385. 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](#)
386. 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](#)
387. 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](#)
388. 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](#)
389. 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](#)
390. 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](#)
391. Fernandez HM, Leipzig RM. Spironolactone in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2000; 342: 132; author reply 133-134. PMID: [10636750](#)
392. 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](#)
393. 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](#)
394. 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](#)
395. 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](#)
396. 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](#)
397. 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](#)
398. 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](#)
399. 日本腎臓学会. CKD診療ガイド 2012. 東京医学社 2012.
400. 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](#)
401. 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](#)
402. 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](#)

403. 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](#)
404. Gheorghiane 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](#)
405. 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](#)
406. 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](#)
407. 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.
408. 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](#)
409. 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>
410. 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/>
411. Bhatt SP, Dransfield MT. Chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Transl Res* 2013; 162: 237-251. PMID: [23727296](#)
412. 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](#)
413. 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](#)
414. 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](#)
415. 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](#)
416. 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](#)
417. Lipworth B, Wedzicha J, Devereux G, et al. Beta-blockers in COPD: time for reappraisal. *Eur Respir J* 2016; 48: 880-888. PMID: [27390282](#)
418. Morales DR, Jackson C, Lipworth BJ, et al. Adverse respiratory effect of acute  $\beta$ -blocker exposure in asthma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2014; 145: 779-786. PMID: [24202435](#)
419. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax* 2003; 58: 556-558. PMID: [12832663](#)
420. 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](#)
421. 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](#)
422. 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](#)
423. 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](#)
424. 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](#)
425. Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997; 111: 1488-1493. PMID: [9187161](#)
426. 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](#)
427. 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.
428. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 2012; 126: 1495-1510. PMID: [22988046](#)
429. 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](#)
430. 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](#)
431. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 78-85. PMID: [22824295](#)
432. 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](#)
433. 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](#)
434. 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](#)
435. 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](#)
436. 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](#)
437. 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](#)
438. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690-696. PMID: [18198253](#)
439. 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](#)
440. 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](#)
441. 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](#)
442. 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](#)
443. 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](#)
444. 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](#)
445. 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](#)
446. 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](#)
447. 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](#)
448. 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](#)
449. 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](#)
450. 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](#)
451. 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](#)
452. Mebazaa A, Gheorghiadu 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](#)
453. 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](#)
454. 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](#)
455. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_izumi_h.pdf)
456. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kimura_h.pdf)
457. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2012_kimura_h.pdf)
458. 日本循環器学会. 肺血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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2009_andoh_h.pdf)
459. Stevenson LW. Tailored therapy to hemodynamic goals for advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 1999; 1: 251-257. PMID: [10935671](#)
460. 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](#)
461. 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](#)
462. 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](#)
463. 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](#)
464. 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](#)
465. 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](#)
466. 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](#)
467. Ellison DH. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132-143. PMID: [11805380](#)
468. 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](#)
469. 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](#)
470. 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](#)
471. 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](#)
472. 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](#)
473. ドパミン研究会. ポンプ不全に対するドパミン. 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.
474. Spear GS. Eosinophilic explant carditis with eosinophilia: ?Hypersensitivity to dobutamine infusion. *J Heart Lung Transplant* 1995; 14: 755-760. PMID: [7578186](#)
475. 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](#)
476. 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: [21111980](#)
477. 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](#)
478. 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](#)
479. 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](#)
480. 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](#)
481. 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](#)
482. 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](#)
483. 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](#)
484. 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](#)
485. Brochard L. Mechanical ventilation: invasive versus noninvasive. *Eur Respir J Suppl* 2003; 47: 31s-37s. PMID: [14621115](#)
486. 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](#)
487. 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](#)
488. 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](#)
489. 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](#)
490. 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 revascularized Occluded Coronaries in cardiogenic shock? *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1104-1109. PMID: [10985712](#)
491. 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.
492. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endovascular 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](#)
493. 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](#)
494. 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](#)
495. 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](#)
496. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2014_nakanishi_h.pdf)
497. 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](#)
498. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2485-2491. PMID: [25788231](#)
499. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 113-121. PMID: [26055947](#)
500. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-1798. PMID: [24678937](#)
501. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198. PMID: [21639811](#)
502. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2477-2484. PMID: [25788234](#)
503. 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](#)
504. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003; 108: 319-324. PMID: [12835219](#)
505. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1466-1472. PMID: [18402902](#)
506. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356-1363. PMID: [11955855](#)
507. Bauer F, Coutant V, Bernard M, et al. Patients with severe aortic stenosis and reduced ejection fraction: earlier recovery of left ventricular systolic function after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical valve replacement. *Echocardiography* 2013; 30: 865-870. PMID: [23489257](#)
508. Pilgrim T, Wenaweser P, Meuli F, et al. Clinical outcome of high-risk patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction undergoing medical treatment or TAVI. *PLoS One* 2011; 6: e27556. PMID: [22102909](#)
509. Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, et al. Increased mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction: a meta-analysis of 6898 patients. *Int J Cardiol* 2014; 176: 32-39. PMID: [25042666](#)
510. Eleid MF, Goel K, Murad MH, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2015; 116: 989-994. PMID: [26195275](#)
511. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 535-541. PMID: [19481012](#)
512. 日本胸部外科学会. J-MACS Statistical Report (2010年6月-2017年7月). <http://www.jpats.org/uploads/uploads/files/J-MACS%20Statistical%20Report%E6%BC%882010%E5%B9%B4%E6%9C%88-2017%E5%B9%B4%E6%9C%88%E6%BC%89.pdf>
513. Kinugawa K. How to treat stage D heart failure? - When to implant left ventricular assist devices in the era of continuous flow pumps? *Circ J* 2011; 75: 2038-2045. PMID: [21817817](#)
514. Saito S, Matsumiya G, Sakaguchi T, et al. Fifteen-year experience with Toyobo paracorporeal left ventricular assist system. *J Artif Organs* 2009; 12: 27-34. PMID: [19330502](#)
515. Sasaoka T, Kato TS, Komamura K, et al. Improved long-term performance of pulsatile extracorporeal left ventricular assist device. *J Cardiol* 2010; 56: 220-228. PMID: [20615667](#)
516. Shiga T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Age and preoperative total bilirubin level can stratify prognosis after extracorporeal pulsatile left ventricular assist device implantation. *Circ J* 2011; 75: 121-128. PMID: [21116070](#)
517. 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン 2013. 重症心不全に対する植込型補助人工心臓治療ガイドライン. [http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013\\_kyo\\_h.pdf](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2013_kyo_h.pdf)
518. Nakatani T, Sase K, Oshiyama H, et al. J-MACS investigators. Japanese registry for Mechanically Assisted Circulatory Support: First report. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 1087-1096. PMID: [28942783](#)
519. Kirklin JK, Pagani FD, Kormos RL, et al. Eighth annual INTERMACS report: Special focus on framing the impact of adverse events. *J Heart Lung Transplant* 2017; 36: 1080-1086. PMID: [28942782](#)
520. Rose EA, Gelijns AC, Moskowitz AJ, et al. Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure (REMATCH) Study Group. Long-term use of a left ventricular assist device for end-stage heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1435-1443. PMID: [11794191](#)
521. Slaughter MS, Rogers JG, Milano CA, et al. HeartMate II Investigators. Advanced heart failure treated with continuous-flow left ventricular assist device. *N Engl J Med* 2009; 361: 2241-2251. PMID: [19920051](#)
522. 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植レシピエントの適応. <http://www.j-circ.or.jp/hearttp/HTRecCriteria.html>
523. Fukushima N, Ono M, Saiki Y, et al. Registry Report on Heart Transplantation in Japan (June 2016). *Circ J* 2017; 81: 298-303. PMID: [28070058](#)
524. Stehlik J, Bavaria JE, Bax J, et al. Heart, lung, and vascular registries: Evolving goals, successful approaches, and ongoing innovation. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1149-1157. PMID: [27772667](#)
525. 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](#)
526. 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](#)
527. 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](#)
528. 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](#)
529. 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](#)
530. 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](#)
531. 日本心不全学会. 心不全手帳. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/20130301.html>



532. 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](#)
533. 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](#)
534. 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](#)
535. Holland R, Battersby J, Harvey I, et al. Systematic review of multidisciplinary interventions in heart failure. *Heart* 2005; 91: 899-906. PMID: [15958358](#)
536. Fonarow GC. Heart failure disease management programs: not a class effect. *Circulation* 2004; 110: 3506-3508. PMID: [15583088](#)
537. 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](#)
538. 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](#)
539. 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](#)
540. 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](#)
541. 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](#)
542. 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.
543. 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.
544. 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>
545. 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](#)
546. 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](#)
547. 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](#)
548. 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>
549. 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](http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/Statement_HeartFailure.pdf)
550. 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>
551. 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](#)
552. 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](#)
553. 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](#)
554. 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](http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2010_nonogi_h.pdf)
555. Gibbs JS, McCoy AS, Gibbs LM, et al. Living with and dying from heart failure: the role of palliative care. *Heart* 2002; 88 Suppl: i136-i139. PMID: [12213799](#)
556. 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](#)
557. 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](#)
558. 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](#)
559. 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](#)
560. 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](#)
561. 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](#)
562. Evangelista LS, Sackett E, Dracup K. Pain and heart failure: unrecognized and untreated. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2009; 8: 169-173. PMID: [19150255](#)
563. Schaefer KM, Shober Potylycki MJ. Fatigue associated with congestive heart failure: use of Levine's Conservation Model. *J Adv Nurs* 1993; 18: 260-268. PMID: [8436716](#)
564. 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](#)
565. Fosbøl EL, Gislason GH, Poulsen HE, et al. Prognosis in heart failure and the value of  $\beta$ -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](#)
566. 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](#)
567. 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](#)
568. 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](#)
569. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med* 2007; 120: 799-806. PMID: [17765050](#)
570. 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](#)
571. Padeletti L, Arnar 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](#)
572. 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>
573. 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](#)
574. 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](http://www.jaam.jp/html/info/2014/pdf/info-20141104_02_01_02.pdf)
575. 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](#)
576. 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](#)
577. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enal-

- april in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004. PMID: [25176015](#)
578. 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](#)
579. 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](#)
580. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejection n 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](#)
581. Gheorghiuade 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](#)
582. Greenberg B. Novel Therapies for Heart Failure - Where Do They Stand? *Circ J* 2016; 80: 1882-1891. PMID: [27545139](#)
583. 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](#)
584. Pieske B, Butler J, Filippatos G, et al. SOCRATES Investigators and Coordinators. Rationale and design of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heArT failurE Studies (SOCRATES). *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1026-1038. PMID: [25056511](#)
585. Gheorghiuade 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](#)
586. A Study of Vericiguat in Participants With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFREF) (MK-1242-001) (VICTORIA). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT02861534>
587. 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](#)
588. 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](#)
589. 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](#)
590. 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](#)
591. 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>
592. Sawa Y, Miyagawa S. Present and future perspectives on cell sheet-based myocardial regeneration therapy. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 583912. PMID: [24369013](#)
593. 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](#)
594. 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](#)
595. 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](#)
596. Tei C. Waon therapy: soothing warmth therapy. *J Cardiol* 2007; 49: 301-304. PMID: [17633566](#)
597. 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](#)
598. Tei C, Tanaka N. Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol* 1996; 27: 29-30. PMID: [8683432](#)
599. 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](#)
600. 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](#)
601. 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](#)
602. 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](#)
603. 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](#)
604. 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](#)
605. 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](#)
606. 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](#)