

2025年改訂版 心不全診療ガイドライン

JCS/JHFS 2025 Guideline on Diagnosis and Treatment of Heart Failure

合同研究班参加学会

日本循環器学会 日本心不全学会 日本心臓病学会
日本心臓血管インターベンション治療学会 日本不整脈心電学会
日本心臓リハビリテーション学会 日本心エコー図学会
日本胸部外科学会 日本心臓血管外科学会

班長

加藤 貴雄

京都大学医学部附属病院
先端医療研究開発機構

班員

北井 豪

国立循環器病研究センター
心不全・移植部門 心不全部

香坂 俊

慶應義塾大学医学部
循環器内科

秋山 英一

かわぐち心臓呼吸器病院
循環器内科

安藤 政彦

東京大学医学部附属病院
心臓外科

泉 知里

国立循環器病研究センター
心不全・移植部門

井手 友美[#]

九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

岩崎 雄樹

日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学

大野 洋平

東海大学医学部
内科学系循環器内科学

奥村 貴裕

名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科学

小笹 寧子

高の原中央病院
循環器内科

加地 修一郎

関西電力病院
循環器内科

柏村 健

新潟大学大学院医歯学総合研究科
循環器内科学

北岡 裕章^{*}

高知大学医学部
老年病・循環器内科学

衣笠 良治

鳥取大学医学部附属病院
循環器・内分泌代謝内科学分野

絹川 真太郎

九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

戸田 宏一

獨協医科大学埼玉医療センター
心臓血管外科

永井 利幸

北海道大学大学院医学研究院
循環病態内科学教室

中村 牧子

富山大学附属病院
第二内科

彦惣 俊吾

奈良県立医科大学
循環器内科学

南澤 匡俊

信州大学医学部
循環器内科学教室

若狭 哲

北海道大学大学院医学研究院
心臓血管外科学教室

日本循環器学会ガイドラインシリーズ【アプリ版】

本ガイドラインは、アプリで図表・推奨をいつでも確認できます。QRコード読み取り、もしくは「日本循環器学会ガイドラインシリーズ、アプリ版」で検索してください。



iOS版



Android版

協力員

<p>庵地 雄太 国立循環器病研究センター 心不全・移植部門</p>	<p>大石 醒悟 医療法人まほし会 真星病院 循環器内科</p>	<p>岡田 明子 北里大学 看護学部</p>	<p>小保方 優* 群馬大学医学部附属病院 循環器内科</p>
<p>鍵山 暢之* 順天堂大学医学部附属順天堂医院 循環器内科</p>	<p>加藤 恵理 京都大学医学部附属病院 循環器内科・先制医療・生活習慣病研究センター</p>	<p>加藤 尚子 リンショーピン大学 健康医学ケア科学</p>	<p>河野 隆志 杏林大学医学部 循環器内科学</p>
<p>佐藤 希美* 筑波大学附属病院 循環器内科</p>	<p>佐藤 琢真 国立循環器病研究センター 心不全・移植部門</p>	<p>白石 泰之* 慶應義塾大学医学部 循環器内科</p>	<p>田巻 庸道 天理よろづ相談所病院 循環器内科</p>
<p>田村 雄一 国際医療福祉大学 医学部 循環器内科学</p>	<p>寺本 佳楠子 国立循環器病研究センター研究所 医学統計研究部</p>	<p>長央 和也 京都大学大学院医学研究科 循環器内科学</p>	<p>長友 祐司 防衛医科大学校 循環器内科学</p>
<p>仲村 直子 神戸市立医療センター中央市民病院 看護部</p>	<p>後岡 広太郎 東北大学病院 循環器内科</p>	<p>野村 章洋 金沢大学融合研究域 融合科学系 / 循環器内科</p>	<p>野村 征太郎* 東京大学医学部附属病院 循環器内科・先端循環器医科学講座</p>
<p>堀内 優 社会福祉法人 三井記念病院 循環器内科</p>	<p>水野 篤 聖路加国際病院 循環器内科・医療の質管理室</p>	<p>村井 亮介 神戸市立医療センター中央市民病院 循環器内科</p>	<p>夜久 英憲 ノースウェスタン大学医学部 循環器内科</p>

外部評価委員

<p>猪又 孝元 新潟大学大学院医歯学総合研究科 循環器内科学</p>	<p>絹川 弘一郎 富山大学学術研究部医学系 内科学（第二）講座</p>	<p>桑原 宏一郎 信州大学医学部 循環器内科学教室</p>	<p>坂田 泰史 大阪大学大学院医学系研究科 内科学講座 循環器内科学</p>
<p>筒井 裕之 国際医療福祉大学 医学部</p>			

*ガイドライン作成に必要な不可欠な人材であり、班員/協力員として参画したが、過去3年間のCOIに「金額区分③/寄附講座所属」に該当する自己申告が含まれることから、ガイドラインの公正性および透明性を担保するため、ガイドライン策定に関する議決権は有しない。

故人（2024年5月逝去）

（構成員の所属は2025年3月現在）

目次

略語一覧 12

改訂にあたって

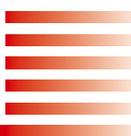
16

第1章 はじめに

17

- 1. 推奨クラスとエビデンスレベルについて .. 17
- 2. クリニカルクエスチョン（CQ）の作成プロセス 17
- 3. 主要な改訂点 18

- 表1 推奨クラス 17
- 表2 エビデンスレベル 17



第 2 章 定義 19

1. 心不全の定義・ステージ分類	19	表 3 心不全の定義	19
1.1 心不全の定義	19	図 1 心不全の定義の概念図	19
1.2 心不全とそのリスクの進展ステージ	19	図 2 心不全ステージの治療目標と病の軌跡	20
1.3 心不全増悪 WHF と非代償状態 decompensation についての定義	22	図 3 心不全のステージ分類	20
2. 左室駆出率 (LVEF) による分類	22	表 4 心不全ステージ分類の定義と基準	21
2.1 LVEF の低下した心不全 (HFrEF)	23	表 5 心不全ステージ B における構造的な疾患および 左室内圧上昇の目安	22
2.2 LVEF の軽度低下した心不全 (HFmrEF)	23	図 4 心不全増悪 WHF と非代償性心不全・急性非代償 性心不全の概念図	22
2.3 LVEF の保たれた心不全 (HFpEF)	24	表 6 LVEF による心不全の分類	23
2.4 LVEF の経時的変化と LVEF の改善した 心不全 (HFimpEF)	24	図 5 初回評価時の LVEF と LVEF の経時的変化による 心不全の分類	23
3. 原因疾患による分類・右心不全	24	図 6 LVEF の保たれている心不全疑い患者を診断する 手順	24
3.1 心不全の原因疾患	24	表 7 心不全の原因疾患による分類	25
3.2 右心不全	25	表 8 左室と比較した右室の特徴	26
		表 9 右心不全の原因	26
		表 10 右心不全の症状と徴候	26

第 3 章 疫学・予後 27

1. わが国における心不全の疫学	27	図 7 年齢・性調整心不全患者数の推定	27
1.1 心不全患者数	27	表 11 わが国における心不全の急性増悪による入院を対 象とした観察研究ならびに慢性心不全の観察研究 (登録期間年代順)	28
1.2 心不全患者の背景	28		
2. 心不全の予後	28		
3. 心不全の医療費	29		

第 4 章 診断と経時的評価 29

1. 診断アルゴリズム	29	図 8 心不全の診断プロセス	30
2. 症状・身体所見・心電図・胸部単純 X 線写真	30	図 9 初診の心不全の検査の目的とその位置づけ	31
2.1 症状 (病歴聴取)	30	表 12 心不全の症状と身体所見	31
2.2 身体所見	32	図 10 頸静脈怒張の診察法	32
2.3 心電図	33	推奨表 1 心不全患者の病歴聴取と身体診察	33
2.4 胸部単純 X 線	33	図 11 心不全の胸部単純 X 線写真 (シエーマ)	33
3. バイオマーカー	34	推奨表 2 心不全患者の心電図と胸部 X 線写真	33
3.1 ナトリウム利尿ペプチド	34	図 12 BNP/NT-proBNP を用いた心不全診断や循環器専 門医への紹介基準のカットオフ値	34
3.2 その他のバイオマーカー	35	表 13 ナトリウム利尿ペプチド上昇のカットオフ値と上 昇・低下の要因	35
4. 心エコー	36	推奨表 3 心不全患者における BNP/NT-proBNP 測定	35
4.1 心機能・形態・血行動態評価	36	推奨表 4 心不全患者における心エコー検査	38
4.2 負荷心エコー検査	38	推奨表 5 心不全患者における負荷心エコー検査	39
4.3 その他のエコー指標	40		

5. その他の画像診断	42	図 13 心不全に関する肺エコー所見	40
5.1 CT	42	図 14 腎内静脈エコー	41
5.2 MRI	44	表 14 収縮性心膜炎を示唆する心エコー指標	41
5.3 核医学検査・PET	45	推奨表 6 心不全患者における臓器うっ血評価	42
6. 侵襲的検査	47	表 15 心不全の原因疾患と CT 検査の目的, 認められる所見	43
6.1 右心カテーテル検査	47	図 15 心臓 CT による心機能・形態評価	43
6.2 冠動脈造影・左室造影	48	図 16 心不全を示唆する胸部 CT 所見	43
6.3 心内膜心筋生検	49	推奨表 7 心不全における CT 検査	44
7. NYHA 心機能分類・運動耐容能・身体機能の評価	49	図 17 肥大型心筋症におけるシネ画像と遅延造影	45
7.1 NYHA 心機能分類	49	図 18 拡張型心筋症における遅延造影	45
7.2 運動耐容能の評価	50	推奨表 8 心不全の診断における心臓 MRI	45
7.3 身体機能の評価	51	表 16 心不全の原因疾患と MRI 検査の目的および特徴的な所見	46
8. 遺伝学的検査	52	推奨表 9 心不全の診断における核医学・PET 検査	47
8.1 遺伝学的検査の意義	52	推奨表 10 心不全における右心カテーテル検査	48
8.2 心不全患者に対する遺伝学的検査の実施	53	推奨表 11 心不全患者における冠動脈造影	48
8.3 遺伝学的検査に基づいた心不全治療	53	推奨表 12 心内膜心筋生検	49
9. ADL・QOL 評価	55	図 19 NYHA 心機能分類と身体活動	50
9.1 心不全における ADL/QOL 評価の重要性	55	図 20 心不全患者の NYHA 心機能分類・運動耐容能・身体機能評価のフローチャート	51
9.2 患者報告アウトカム (PRO)	56	推奨表 13 心不全患者における問診・NYHA 心機能分類・運動耐容能・身体機能の評価	52
9.3 PRO を評価する臨床的意義	56	図 21 心不全の基礎疾患・発症機序に関連する遺伝学的検査	53
10. リスクスコア	57	図 22 心不全患者の遺伝学的検査のフローチャート	54
10.1 心不全領域におけるリスクスコアの意義	57	推奨表 14 心不全患者に対する遺伝学的検査	54
10.2 急性非代償性心不全	57	表 17 遺伝子変異と臨床的特徴から考慮される診断と治療	55
10.3 慢性心不全	57	推奨表 15 心不全における症状 /ADL/QOL 評価としての患者報告アウトカム	56
		推奨表 16 心不全のリスクスコア	57

第 5 章	心不全予防	58	
1. 発症予防 (ステージ A: 心不全リスク)	58	図 23 心不全予防アルゴリズム	58
1.1 生活習慣の管理	58	推奨表 17 心不全発症予防のためのステージ A (心不全リスク) に対する介入	61
1.2 高血圧治療	59	推奨表 18 心不全進展予防のためのステージ B (前心不全) に対する介入	62
1.3 ACE 阻害薬	59		
1.4 SGLT2 阻害薬	59		
1.5 GLP-1 受容体作動薬	60		
1.6 フィネレノン	60		
1.7 BNP/NT-pro BNP を用いた心不全スクリーニング	60		
2. 進展予防 (ステージ B: 前心不全)	61		
2.1 ACE 阻害薬	61		

2.2	ARB	61
2.3	β 遮断薬	61
2.4	MRA	62
2.5	ARNI	62
2.6	SGLT2 阻害薬	62
2.7	スタチン	62
2.8	現状と今後の展望	62

第6章

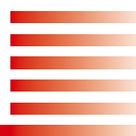
心不全に対する治療

63

1.	心不全治療の基本方針（ステージ C・D）	63
1.1	心不全治療の治療目標	63
1.2	心不全治療のアルゴリズム	63
1.3	うっ血管理における利尿薬	64
1.4	BNP/NT-proBNP ガイド治療：うっ血の治療や GDMT の調整のガイドとしての BNP/NT-proBNP の測定	65
2.	薬物治療	66
2.1	LVEF の低下した心不全（HFrEF）	66
2.2	LVEF の保たれた心不全（HFpEF）	74
2.3	LVEF の軽度低下した心不全（HFmrEF）	77
2.4	LVEF の改善した心不全（HFimpEF）	78
3.	非薬物治療	79
3.1	運動療法	79
3.2	植込み型心臓電気デバイス治療	79
3.3	虚血性心疾患に対する介入	85
3.4	弁膜症に対する介入	86
3.5	心房細動に対する介入	90
3.6	その他の外科治療・再生医療	94

図 24	心不全治療のアルゴリズム	64
推奨表 19	心不全患者に対する GDMT	64
推奨表 20	心不全患者における利尿薬	65
推奨表 21	心不全患者に対する BNP/NT-proBNP ガイド治療	65
表 18	HFrEF 薬物治療に関する主要な臨床試験	67
表 19	HFrEF 治療薬の種類、用量、用法	69
推奨表 22	HFrEF における薬物治療	73
推奨表 23	HFpEF における薬物治療	77
推奨表 24	HFmrEF における薬物治療	78
推奨表 25	HFimpEF における薬物治療	78
推奨表 26	心不全患者における ICD の突然死二次予防	79
推奨表 27	心不全患者における ICD の突然死一次予防	80
表 20	致死性不整脈・突然死の予測指標	80
推奨表 28	心不全患者における WCD	81
表 21	HFrEF に対する心臓再同期療法の適応	81
図 25	心臓再同期療法の適応に関するフローチャート	82
推奨表 29	心臓再同期療法	83
推奨表 30	ペースメーカー / ICD の適応がある、もしくは植込み後の患者に対する CRT・CSP 適応	84
推奨表 31	虚血性心疾患を合併する心不全患者に対する介入	86
推奨表 32	心不全を呈する重症大動脈弁狭窄症に対する介入	87
図 26	心室性機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する介入の適応	88
推奨表 33	心不全を呈する僧帽弁閉鎖不全症（MR）に対する手術適応	89
推奨表 34	心不全を呈する三尖弁閉鎖不全（TR）に対する介入の適応	90
図 27	心機能が低下した心不全に併存する心房細動症例に対する治療戦略	90
推奨表 35	心不全の併存症としての心房細動治療	92
推奨表 36	心不全を伴う心房細動に対するカテーテルアブレーション	93
推奨表 37	虚血性心筋症患者に対する左室形成術	94

第7章 急性非代償性心不全		95
1. 定義	95	図 28 心不全増悪と DHF・ADHF の時間経過 95
1.1 定義	95	図 29 急性非代償性心不全の予後に対する影響 95
1.2 ADHF におけるうっ血と組織低灌流の評価	95	表 22 ADHF におけるうっ血と低心拍出の評価 96
1.3 非代償 (decompensation) の目安	96	図 30 急性非代償性心不全の初期対応のフローチャート 97
1.4 他の観点からの分類	96	表 23 急性非代償性心不全の契機となる主な病態 97
2. 疫学・予後	96	図 31 急性非代償性心不全における腎機能悪化の機序 98
3. 治療	96	図 32 急性非代償性心不全患者におけるうっ血の評価と管理のフローチャート 100
3.1 初期対応の方針	96	推奨表 38 急性非代償性心不全患者におけるうっ血の評価と管理 100
3.2 急性非代償性心不全の病態と治療	98	表 24 心原性ショックの診断基準 (米国心血管インターベンション学会 (SCAI)) 101
3.3 急性期の管理・モニタリング	101	推奨表 39 心原性ショック患者の管理 101
3.4 薬物治療	105	図 33 心原性ショック患者の管理に関するフローチャート 102
3.5 非薬物治療	110	図 34 急性非代償性心不全 (疑い) 症例に対する右心カテーテル検査適応検討のフローチャート 103
4. 非代償期から代償期への移行期管理	113	表 25 右心カテーテル検査で得られる侵襲的血行動態指標 103
4.1 脆弱期における包括的管理の重要性	113	表 26 収縮性心膜炎の診断のための指標とその診断能 104
4.2 適切な診断・治療・増悪要因に対する管理	113	推奨表 40 心不全における右心カテーテル検査による侵襲的評価法 104
4.3 標準的薬物治療の早期導入と最適化	114	推奨表 41 急性非代償性心不全における心拍数管理 104
4.4 退院前・退院後早期の観察	115	推奨表 42 急性非代償性心不全患者における静脈血栓塞栓症 (VTE) 予防 105
4.5 退院支援と継続的ケア (移行期ケア) の重要性	115	図 35 急性非代償性心不全患者における利尿薬治療戦略のフローチャート 106
		推奨表 43 急性非代償性心不全患者における利尿薬 107
		推奨表 44 急性非代償性心不全患者に対する血管拡張薬 108
		推奨表 45 急性非代償性心不全患者に対する強心薬・109 カテコラミン使用
		表 27 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 111
		推奨表 46 急性非代償性心不全患者に対する酸素投与、呼吸管理 111
		推奨表 47 心原性ショックにおける一時的機械的補助循環 112
		表 28 急性心不全患者における急性血液浄化療法の適応 112
		表 29 間欠腎代替療法と持続的腎代替療法の比較 112
		推奨表 48 急性非代償性心不全における血液浄化療法 113
		図 36 心不全の非代償期から代償期への移行期管理 114
		表 30 心不全患者の移行期ケアの構成要素 116
		推奨表 49 心不全増悪で入院した患者に対する移行期管理 116



第 8 章 治療抵抗性心不全		117
1. 定義：治療抵抗性心不全（ステージ D）	117	表 31 治療抵抗性心不全（ステージ D）の定義 117
2. 治療目標の設定	117	表 32 移植施設や VAD 施設への紹介を検討する基準 — I NEED HELP — 118
2.1 ステージ D の治療目標	117	推奨表 50 治療抵抗性心不全（ステージ D）の治療目 標の設定 119
2.2 ステージ D の治療目標設定における 注意点	118	図 37 治療抵抗性心不全治療のフローチャート 119
3. 強心薬・カテコラミン	119	推奨表 51 治療適応性心不全患者における強心薬・カ テコラミン使用 120
3.1 適応となる患者	119	表 33 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイス選択 121
3.2 状況ごとの強心薬・カテコラミンの使用	119	表 34 補助人工心臓による治療戦略 121
4. 機械的補助循環・補助人工心臓・心臓移植	120	図 38 重症心不全における補助循環治療アルゴリズム 123
4.1 機械的補助循環と補助人工心臓	120	表 35 植込型 LVAD の Bridge to transplantation (BTT) 適応基準 124
4.2 心臓移植	126	表 36 植込型 LVAD の Destination therapy (DT) 適応 基準 124
5. 症状緩和	126	表 37 Destination therapy (DT) のリスクスコア 124
5.1 症状緩和の重要性	126	推奨表 52 重症心不全における植込型 LVAD および一 時的機械的補助循環治療 125
5.2 症状の評価と介入	126	推奨表 53 治療抵抗性心不全における心臓移植 126
		表 38 人生の最終段階の身体・精神症状 126
		推奨表 54 心不全患者における症状緩和 127
第 9 章 特別な病態・疾患		127
1. 肥大型心筋症	127	図 39 肥大型心筋症の定義 127
1.1 定義	127	表 39 肥大型心筋症の表現型の分類 128
1.2 分類	128	推奨表 55 肥大型心筋症における血液検査による臨床 的評価 128
1.3 診断と検査	128	図 40 肥大型心筋症患者の植込み型除細動器植込み適応 フローチャート 129
1.4 治療	129	図 41 肥大型心筋症の治療フローチャート 130
2. 心アミロイドーシス	130	推奨表 56 閉塞性肥大型心筋症の圧較差軽減のための 治療薬 131
2.1 心不全における心アミロイドーシス	131	表 40 心アミロイドーシス治療薬 132
2.2 心アミロイドーシスの診断	131	推奨表 57 ATTR 心アミロイドーシスの治療 132
2.3 心アミロイドーシスの治療	131	図 42 心臓サルコイドーシスにおける ¹⁸ F-FDG-PET 撮 像プロトコル 134
3. 心臓サルコイドーシス	133	推奨表 58 心臓サルコイドーシスの診断 135
3.1 病態・疫学・予後	133	推奨表 59 心臓サルコイドーシスにおける薬物治療・ 非薬物治療 136
3.2 診断	133	図 43 心臓サルコイドーシスにおける突然死予防および 心室性不整脈治療に関する診療アルゴリズム 137
3.3 リスク層別	134	推奨表 60 心臓サルコイドーシスにおける突然死予防 および心室性不整脈治療 138
3.4 治療	135	
4. 高齢者・フレイル・サルコペニア・カヘキシア	138	
4.1 特徴、疫学	138	
4.2 診断・評価	139	
4.3 予防・管理	140	
5. 肺高血圧症	141	

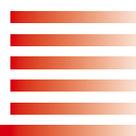
5.1	左心疾患に伴う肺高血圧症 (PH-LHD) の病態・定義・疫学	141
5.2	PH-LHD の診断	141
5.3	PH-LHD の治療	142
6.	心房心筋症	142
6.1	定義・分類	142
6.2	評価・原因	143
6.3	治療	143
7.	妊娠・周産期・周産期心筋症	144
7.1	心不全患者の妊娠	144
7.2	周産期心筋症	144
8.	中性脂肪蓄積心筋血管症	145
8.1	病態	145
8.2	診断	145
8.3	治療	146
9.	腫瘍循環器	146
9.1	腫瘍循環器学の動向と腫瘍循環器疾患の治療に関する基本的考え方	146
9.2	がん治療関連心機能障害のモニタリングと治療	147

図 44	フレイルを合併した心不全	139
表 41	心不全患者における主なフレイル・認知症・うつ の評価法	140
表 42	フレイルを有する心不全患者に対する管理・予防	140
図 45	左心疾患に伴う肺高血圧症の診断アルゴリズム	141
推奨表 61	左心疾患に伴う肺高血圧症 (PH-LHD) の 診断と治療	142
表 43	心房機能障害の原因	143
表 44	妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を 避けることが強く望まれる心疾患	144
推奨表 62	心不全患者の妊娠・周産期・周産期心筋症	145
表 45	中性脂肪蓄積心筋血管症の診断基準	146
図 46	がん診療における心血管評価	147
表 46	がん患者の心血管リスク因子	147
推奨表 63	腫瘍循環器領域の心不全診療	148

第 10 章 併存症

1.	心血管系併存症	149
1.1	冠動脈疾患	149
1.2	弁膜症	149
1.3	不整脈・伝導障害	151
1.4	高血圧	152
2.	非心血管系併存症	154
2.1	慢性腎臓病・心腎症候群	154
2.2	貧血・鉄代謝	156
2.3	電解質異常	159
2.4	糖尿病	161
2.5	肥満	162
2.6	脂質異常症	164
2.7	高尿酸血症・痛風	164
2.8	慢性閉塞性肺疾患・喘息	165
2.9	睡眠呼吸障害	166
2.10	抑うつ・認知機能障害・精神心理的問題	167

推奨表 64	冠動脈疾患合併心不全の評価と治療	149
表 47	心不全を呈する弁膜症治療の基本方針	150
推奨表 65	弁膜症合併心不全患者における薬物治療	151
推奨表 66	心不全患者に併発する徐脈性不整脈に対す るペースメーカー治療	152
推奨表 67	心不全患者に併発する心室不整脈に対す る治療	152
推奨表 68	高血圧を合併した心不全患者に対する降圧 治療	153
表 48	心腎症候群 (CRS) 分類	154
表 49	CKD ステージ別の腎機能を考慮した薬剤の選択	154
推奨表 69	CKD を合併した心不全患者に対する薬物 治療	156
表 50	心不全患者を対象に静注鉄剤の有効性を検討した 無作為化比較試験 (症例数 100 名以上の試験)	158
推奨表 70	貧血・鉄欠乏を合併した心不全患者の治療	159
図 47	心不全患者に対する高カリウム血症管理アルゴリ ズム	160
推奨表 71	高カリウム血症を合併した心不全患者に対 する治療	160
推奨表 72	糖尿病を合併した心不全患者における薬剤 治療	162
表 51	肥満症の診断	163



推奨表 73	肥満合併心不全	164
推奨表 74	心不全を伴う高尿酸血症の管理	165
推奨表 75	心不全患者に合併する COPD・喘息	166
推奨表 76	睡眠呼吸障害合併心不全患者に対する治療	168
推奨表 77	抑うつ・認知機能障害・精神心理的問題を合併した心不全患者	169

第 11 章 疾病管理 169

1. 多職種介入・患者教育・セルフケア	169	
1.1 多職種チームによる心不全管理	169	
1.2 患者教育・セルフケア	170	
2. 栄養管理	174	
2.1 心不全患者に必要な栄養管理	174	
2.2 栄養評価法	174	
2.3 低栄養の管理	176	
2.4 栄養療法	176	
3. 遠隔モニタリング・デジタルヘルス	177	
3.1 心不全遠隔モニタリングシステム	177	
3.2 ウェアラブルデバイスを用いた心不全予防・管理・治療	177	
3.3 心不全に関する治療アプリケーション	179	
3.4 実用における注意と課題	179	
4. 運動療法・包括的心臓リハビリテーション	180	
4.1 包括的心臓リハビリテーションの構成要素	180	
4.2 包括的心臓リハビリテーションの意義	180	
4.3 わが国での包括的心臓リハビリテーションの現状	180	
4.4 運動療法	180	
5. 社会復帰と就労支援	184	
5.1 医療者に求められる社会的処方役割	184	
5.2 社会復帰・就労支援のための介入	184	
5.3 社会復帰・就労支援のための事業・制度	184	
6. 心不全療養指導士の役割	185	
6.1 資格設立の目的	185	
6.2 求められる役割	185	
表 52	心不全患者の疾病管理プログラムの特徴と構成要素	170
表 53	心不全患者・家族および介護者に対する教育・支援内容	171
表 54	心不全のセルフケアを阻害する要因に対する評価・介入・支援方法	173
推奨表 78	心不全患者における疾病管理・セルフケア	174
表 55	心不全患者の栄養アセスメント項目	175
表 56	心不全患者の栄養評価ツール	175
推奨表 79	心不全患者の栄養管理	177
表 57	心不全遠隔モニタリングシステムとエビデンス	178
推奨表 80	心不全患者における遠隔モニタリング・デジタルヘルス	180
図 48	各時相における包括的心臓リハビリテーション	181
推奨表 81	心不全患者における包括的心臓リハビリテーション・運動療法	183
表 58	心不全患者の就労における健康格差に対する介入例	184
表 59	社会的ニーズのスクリーニング項目	184
推奨表 82	心不全患者の社会復帰・就労支援	184
表 60	心不全療養指導士の役割	185

第 12 章 緩和ケア 186

1. 緩和ケアの定義と対象	186	
1.1 緩和ケアの定義	186	
推奨表 83	心不全患者における緩和ケア	186
表 61	心不全患者の緩和ケアの構成要素ともたらす効果	187

1.2 心不全の緩和ケアの特徴 …… 186

1.3 緩和ケアの構成要素ともたらず効果 …… 186

2. アドバンス・ケア・プランニング (ACP) と意思決定支援 …… 187

2.1 ACP に関連する概念の整理 …… 187

2.2 ACP の効用と害 …… 188

2.3 ACP の対象の選定と開始 …… 188

2.4 ACP とプロセスガイドライン …… 189

3. 心不全における症状と対処法 …… 189

3.1 心不全の病みの軌跡と症状の経過 …… 189

3.2 心不全における身体症状と対処法 …… 190

3.3 心不全における精神症状と対処法 …… 191

3.4 耐え難い苦痛に対する鎮静薬の使用 …… 191

3.5 緩和ケアにおける強心薬使用 …… 192

4. 臨床倫理：治療の中止と差し控え …… 192

4.1 臨床倫理とは …… 192

4.2 心不全における治療の中止と差し控えをめぐる議論 …… 193

5. 多職種介入による全人的ケア …… 194

5.1 終末期心不全における多職種介入 …… 194

5.2 多職種介入における調整役の役割 …… 194

表 62 アドバンス・ケア・プランニング (ACP) の定義 187

図 49 アドバンス・ケア・プランニング (ACP) の概念図 188

推奨表 84 心不全患者におけるアドバンス・ケア・プランニング (ACP) と意思決定支援 189

図 50 心不全とがんの病みの軌跡の違い 189

表 63 わが国で使用可能なオピオイドと開始時の投与方法 190

推奨表 85 心不全患者における症状緩和 192

図 51 臨床倫理の4分割法 193

推奨表 86 心不全治療の中止と差し控え 194

推奨表 87 心不全における多職種介入による全人的ケア 194

第 13 章 地域連携・地域包括ケア 195

1. 地域連携・地域包括ケアの重要性 …… 195

2. 地域連携・地域包括ケアの実際 …… 195

2.1 かかりつけ医との連携 …… 195

2.2 福祉・介護との連携 …… 196

2.3 標準化された情報共有の重要性 …… 196

2.4 今後の課題 …… 197

表 64 心不全のステージ別に求められる地域連携のケアモデル 195

表 65 心不全患者の在宅サービスを利用した連携方法 196

推奨表 88 心不全患者の地域連携・地域包括ケア 197

第 14 章 心不全診療における質の評価 197

1. 欧米での心不全における医療の質の評価 …… 197

2. わが国における QI 遵守の検証と今後の課題 …… 198

表 66 心不全患者に対する医療の質指標 198

第 15 章 エビデンスギャップと今後の方向性 199

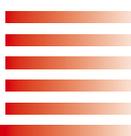
1. 今後期待される心不全に関する新しいトピック …… 199

1.1 新しいデバイス …… 199

1.2 遺伝学的検査・核酸医薬・遺伝子編集治療 …… 199

1.3 デジタル医療・治療用アプリの心不全への応用 …… 200

表 67 日本の心不全におけるエビデンスギャップおよびアンメットニーズ、今後の研究の方向性 201



2. 日本の心不全における今後の臨床課題，エビデンスギャップ，アンメットニーズおよび今後の研究の方向性	200
2.1 代償期の心不全患者に対する日本人における適切な塩分摂取量	200
2.2 SGLT2 阻害薬投与と高齢心不全	200

第 16 章 市民・患者への情報提供 203

1. 心不全ってどんな病気ですか？	203	図 52 心不全の軌跡	203
2. 心不全にならないためにはどうしたらいいでしょうか？	203	図 53 心不全症状のサイン	204
3. 心不全の症状ってどんなものがありますか？	204	図 54 人生会議（これからの医療やケアに関する話し合い）	206
4. 心不全の診断や治療はどのように行われますか？	205		
5. 心不全とうまく付き合うコツは何ですか？	205		
6. 心不全になったときから家族と医療者と話し合いましょう	205		

CQ 207

CQ1 eGFR 30 mL/分/1.73m ² 未満の心不全患者への SGLT2 阻害薬の投与開始は推奨されるか？	207
CQ2 フレイル合併心不全患者への SGLT2 阻害薬の投与開始は推奨されるか？	208
CQ3 代償期の心不全患者に対する水分制限を推奨すべきか？	209

付表付図 211

付表 1 CQ1 作成過程：データベース検索式と検索結果	211
付表 2 CQ1 作成過程：二次スクリーニング後の一覧表	212
付表 3 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心血管死	213
付表 4 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心不全入院	214
付表 5 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心不全増悪	215
付表 6 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心不全入院または心血管死	216
付表 7 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心不全増悪または心血管死	218
付表 8 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）KCCQ-CSS の変化量	219
付表 9 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）腎複合イベント	220
付表 10 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）eGFR の変化量	221
付表 11 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）介入中止に至った有害事象の発生	222
付表 12 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）エビデンス総体	223
付図 1 CQ1 作成過程：データベース検索結果	224
付表 13 CQ2 作成過程：データベース検索式と検索結果	225
付表 14 CQ2 作成過程：二次スクリーニング後の一覧表	225
付表 15 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）心血管死	226
付表 16 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）心不全入院	227

付表 17	CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）心不全増悪または心血管死	228
付表 18	CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）KCCQ-CSS の変化量	229
付表 19	CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）エビデンス総体	230
付図 2	CQ2 作成過程：データベース検索結果	230
付表 20	CQ3 RC-1 推奨文草案（Individual perspective）	231
付表 21	CQ3 RC-5 推奨作成の経過	232
付表 22	CQ3 Stein らによるメタ解析に関する AMSTAR2 による評価	234
付表 23	CQ3 RC-7 EtD フレームワーク（Clinical recommendation: Individual perspective）	235
付表 24	臨床研究名一覧	238
付表 25	班構成員の利益相反（COI）に関する開示	242

文献		246
----	--	-----

(無断転載を禁ずる)

略語一覧

ACC	American College of Cardiology	米国心臓病学会
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
ADHF	acute decompensated heart failure	急性非代償性心不全
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AF	atrial fibrillation	心房細動
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AHF	acute heart failure (HF)	急性（非代償性）心不全
AL	amyloid light-chain	免疫グロブリン軽鎖
ANP	atrial natriuretic peptide	心房性ナトリウム利尿ペプチド
AR	aortic regurgitation	大動脈弁閉鎖不全症
ARB	angiotensin II receptor blocker (antagonist, inhibitor)	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARNI	angiotensin receptor blocker/ neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体拮抗薬/ネプリリysin 阻害薬
AS	aortic stenosis	大動脈弁狭窄症
ASE	American Society of Echocardiography	米国心エコー図学会
ASV	adaptive servo-ventilation	適応補助換気
ATTR	amyloid transthyretin (transthyretin amyloid)	トランスサイレチン型アミロイド
ATTRv	hereditary ATTR amyloidosis	遺伝性 ATTR アミロイド

ATTRwt	wild-type ATTR amyloidosis	野生型 ATTR アミロイドーシス
AVP	arginine vasopressin	アルギニン・バソプレシン
BAV	percutaneous balloon aortic valvuloplasty	経皮的バルーン大動脈弁形成術
BIA	bioelectrical impedance analysis	生体電気インピーダンス法
BMI	body mass index	体格指数
BNP	brain natriuretic peptide	脳性ナトリウム利尿ペプチド
BTB	bridge to bridge	植込型 VAD までの橋渡し
BTC	bridge to candidacy	移植登録となるまでの橋渡し
BTD	bridge to decision	治療方針決定までの橋渡し
BTR	bridge to recovery	心機能回復までのブリッジ
BTT	bridge to transplantation	心臓移植へのブリッジ
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CA125	carbohydrate antigen-125	糖鎖抗原 125
CABG	coronary artery bypass grafting	冠動脈バイパス
CAD	coronary artery disease	冠動脈疾患
CAG	coronary angiography (arteriography)	冠動脈造影
CCU	coronary care unit	冠動脈疾患集中治療室
CFS	Clinical Frailty Scale	

cGMP	cyclic guanosine monophosphate, cyclic GMP	環状グアノシンリン酸
CHDF	continuous hemodialysis and filtration	持続血液濾過透析
CHF	chronic heart failure	慢性心不全
CHS	Cardiovascular Health Study	
CI	cardiac index	心係数
CIED	cardiac implantable electronic device	植込み型心臓電気デバイス
CK	creatin kinase	クレアチンキナーゼ
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CMR	cardiac (cardiovascular) magnetic resonance	心血管 MRI 検査
CNP	C-type natriuretic peptide	C型ナトリウム利尿ペプチド
CO	cardiac output	心拍出量
CONUT	controlling nutritional status	
COPD	chronic obstructive pulmonary (lung) disease	慢性閉塞性肺疾患
COVID-19	coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CPAP	continuous positive airway pressure	持続的気道陽圧法
CpcPH	combined pre- and post-capillary PH	
CPX	cardiopulmonary exercise test	心肺運動負荷試験
CQ	clinical question	クリニカルクエスチョン
CRISPR/Cas9	clustered regularly interspaced short palindromic repeats / CRISPR associated proteins	
CRP	C-reactive protein	C反応性蛋白
CRRT	continuous renal replacement therapy	持続的腎機能代替療法
CRS	cardio-renal syndrome	心腎症候群
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CRTD	cardiac resynchronization therapy defibrillator	両心室ペースキング機能付き植込み型除細動器
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
CSA-CSR	CSA with Cheyne-Stokes respiration	チェーン・ストークス呼吸パターンを伴うCSA
CSP	conduction system pacing	刺激伝導系ペースキング
CT	computerized tomography	コンピュータ断層撮影

CTEPH	chronic thromboembolic pulmonary hypertension	慢性血栓塞栓性肺高血圧症
CTRCD	cancer therapeutics-related cardiac dysfunction	がん治療関連心機能障害
CV	central venous	中心静脈
CVD	cardiovascular disease	心血管疾患
CVVH	continuous veno-venous hemofiltration	持続的静脈静脈血液濾過
DASH	Dietary Approaches to Stop Hypertension	
DXA	dual energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定法
D-HCM	dilated phase hypertrophic cardiomyopathy	拡張相肥大型心筋症
DHF	decompensated heart failure	非代償性心不全
DNA	deoxyribonucleic acid	デオキシリボ核酸
DOAC	direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
DPC	Diagnosis Procedure Combination	診断群分類包括評価
DPP-4	dipeptidyl peptidase-4	ジペプチジルペプチダーゼ-4
DT	destination therapy	長期在宅補助人工心臓治療
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation	体外膜型人工肺による酸素化
ECUM	extracorporeal ultrafiltration method	体外限外濾過法
ECV	extracellular volume	細胞外液分画
EF	ejection fraction	駆出分画 (率)
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量 (値)
EPS	electrophysiologic(al) study	電気生理学的検査
ERS	European Respiratory Society	欧州呼吸器学会
ES	embryonic stem	胚性幹 [細胞]
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
ESV	end-systolic volume	収縮終 (末) 期容積
FAC	fractional area change	
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FDG	F-18 deoxyglucose, fluorodeoxyglucose	フッ素 (F) -18 デオキシグルコース, フルオロデオキシグルコース
FLC	free light chain	遊離軽鎖
GAL-3	Galectin-3	ガレクチン-3
GDF-15	growth differentiation factor-15	増殖分化因子 15

GDMT	guideline-directed medical therapy	診療ガイドラインに基づいた標準治療
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過値（率）
GIP	glucose-dependent insulintropic polypeptide	グルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド
GLP-1	glucagon-like peptide 1	グルカゴン様ペプチド-1
GLS	global longitudinal strain	
GNRI	geriatric nutritional index	
H ₂ FPEF	heavy, hypertensive, atrial fibrillation, pulmonary hypertension, elder, filling pressure	
HAD	hospital acquired disability	入院関連機能障害
HAM-D	Hamilton Depression Scale	ハミルトンうつ病評価尺度
hANP	human atrial natriuretic peptide	ヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド
HBP	His bundle pacing	ヒス束ペーシング
HCM	hypertrophic cardiomyopathy	肥大型心筋症
HFA-PEFF	Heart Failure Association, Pretest assessment, Echocardiographic and natriuretic peptide score, Functional testing, Final aetiology	
HFimpEF	heart failure with improved ejection fraction	左室駆出率の改善した心不全
HFmrEF	heart failure with mildly-reduced ejection fraction	左室駆出率の軽度低下した心不全
HFNC	high flow nasal cannula	高流量鼻カニューラ酸素療法
HF _n EF	heart failure with normal EF	左室駆出率が正常な心不全
HF _p EF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心不全
HF _r EF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
HFSA	Heart Failure Society of America	米国心不全学会
HF _{sn} EF	heart failure with supra-normal EF	左室駆出率が正常より高い心不全
^{99m} Tc-HMDP	^{99m} Tc-hydroxymethylene diphosphonate	^{99m} Tc-ヒドロキシメチレンジホスホン酸
HOcm	hypertrophic obstructive cardiomyopathy	閉塞性肥大型心筋症
HOT	home oxygen therapy	在宅酸素療法
HR	heart rate	心拍数
hs-CRP	high sensitive C-reactive protein	高感度 C 反応性蛋白
IABP	intra[-]aortic balloon pumping	大動脈内バルーンパンピング

IADL	instrumental activities of daily living	手段的日常生活動作
IASD	inter-atrial shunt device	心房（間）シャントデバイス
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
ICT	information and communication technology	情報通信技術
ICU	intensive care unit	集中治療室
IL	interleukin	インターロイキン
IoT	internet of things	モノのインターネット
IPC	intermittent pneumatic compression	間欠的空気圧迫法
IpcPH	isolated post capillary PH	
iPS	induced pluripotent stem	人工多能性幹[細胞]
IRRT	intermittent renal replacement therapy	間欠的腎代替療法
ISFC	International Society and Federation of Cardiology	国際心臓連合
IT	Information Technology	情報技術
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire	カンザス市心筋症質問票
LAVI	left atrial volume index	左房容積係数
LBBB	left bundle branch block	左脚ブロック
LBBP	left bundle branch pacing	左脚ペーシング
LDL	low density lipoprotein	低比重リポ蛋白
LGE	late gadolinium enhancement	遅延造影
LOS	low output syndrome	低心拍出症候群
LV	left ventricle	左 [心] 室
LVAD	left ventricular assist device	左心補助人工心臓
LVEDP	left ventricular end-diastolic pressure	左室拡張終（末）期圧
LVEDV	left ventricular end-diastolic volume	左室拡張終（末）期容積
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出分画（率）
LVESVI	left ventricular end-systolic volume index	左室収縮終（末）期容積係数
LVMI	left ventricular mass index	左室心筋重量係数
LVOTO	left ventricular outflow tract obstruction	左室流出路閉塞
LVSD	left ventricular systolic dysfunction	
MAP	mean arterial (blood) pressure	平均血圧
MCI	mild cognitive impairment	軽度認知障害
MCS	mechanical circulatory support	機械的補助循環

METs	metabolic equivalents	メッツ
MIBG	¹²³ I-metaiodobenzylguanidine	¹²³ I-メタヨードベンジルグアジニジン
MLHFQ	Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire	ミネソタ心不全 QOL 質問票
MMSE	Mini-Mental State Examination	ミニメンタルステート検査
MR	mitral regurgitation	僧帽弁閉鎖不全症
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 (イメージング)
MSW	medical social worker	メディカルソーシャルワーカー
MVO	midventricular obstruction	心室中部閉塞
NPPV	noninvasive positive pressure ventilation	非侵襲的陽圧呼吸
NSAID	nonsteroidal antiinflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
NT-proBNP	N-terminal prohormone of 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	閉塞性睡眠時無呼吸
PaCO ₂	arterial partial pressure of carbon dioxide	動脈血二酸化炭素分圧
PADP	pulmonary artery diastolic pressure	肺動脈拡張期圧
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧 (症)
PAP	pulmonary artery pressure	肺動脈圧
PASP	pulmonary artery systolic pressure	肺動脈収縮期圧
PAWP	pulmonary artery wedge pressure	肺動脈楔入圧
PCI	percutaneous coronary intervention	経皮的冠 [状] 動脈インターベンション
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PEEP	positive end-expiratory pressure	呼気終末陽圧 [呼吸]
PH-LHD	pulmonary hypertension due to left heart disease	左心性心疾患に伴う肺高血圧症
PHQ	Patient Health Questionnaire	患者健康調査票
PICC	peripherally inserted central venous catheter	末梢挿入型中心静脈カテーテル
POCUS	point-of-care ultrasound	ポイントオブケア超音波
PRO	patient-reported outcome	患者報告アウトカム
PROM	patient-reported outcome measure	

PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 - 国際標準比
PTE	pulmonary thromboembolism	肺血栓塞栓症
PVC	premature ventricular contraction	心室期外収縮
PYP	pyrophosphate	ピロリン酸
QI	Quality Indicators	
QOL	Quality of life	生活の質
RAAS	renin-angiotensin-aldosterone system	レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系
RAP	right atrial pressure	右房圧
RAS	renin-angiotensin system	レニン・アンジオテンシン系
RCT	randomized controlled trial	無作為化比較試験
RV	right ventricle	右 [心] 室
RVAD	right ventricular assist device	右心 (室) 補助人工心臓
RVEDP	right ventricular end-diastolic pressure	右室拡張終 (末) 期圧
RVSP	right ventricular systolic pressure	右室収縮期圧
RWT	relative wall thickness	相対的壁厚
SAVR	surgical aortic valve replacement	外科的大動脈弁置換術
SCAI	Society for Cardiovascular Angiography & Interventions	米国心血管インターベンション治療学会
SDB	sleep disordered breathing	睡眠呼吸障害
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送体2
SHFM	Seattle Heart Failure Model	シアトル心不全モデル
S-ICD	subcutaneous implantable cardioverter defibrillator	皮下植込み型除細動器
SPPB	short physical performance battery	簡易身体測定バッテリー
SVR	surgical ventricular reconstruction	左室形成術
SVR	systemic vascular resistance	体血管抵抗
SZC	sodium zirconium cyclosilicate	ジルコニウム・シクロケイ酸ナトリウム
TAVI	transcatheter aortic valve implantation	経カテーテルの大動脈弁留置 [術]
TEER	transcatheter edge-to-edge repair	経皮的カテーテル弁形成術
TGCV	triglyceride deposit cardiomyopathy	中性脂肪蓄積心筋血管症
TMT	trail making test	トレイルメイキングテスト
TR	tricuspid regurgitation	三尖弁閉鎖不全症

TRV	tricuspid regurgitation velocity	三尖弁逆流速度
TTR	transthyretin	トランスサイレチン
VAD	ventricular assist device	補助人工心臓
VF	ventricular fibrillation	心室細動
VT	ventricular tachycardia	心室頻拍

VTE	venous thromboembolism	静脈血栓塞栓症
WCD	wearable cardioverter defibrillator	着用型自動除細動器
WHF	worsening heart failure	心不全増悪
6MWD	six-minute walk distance	6分間歩行距離

改訂にあたって

近年の薬物治療・非薬物治療の進歩により、心不全診療は大きく変貌を遂げている。しかし、依然として心不全診療には未解決の重要な課題が数多くある。心不全は多様な病因や病態を有するため、個々の症例に応じた適切な治療選択が必要となるが、複数の合併症を有する患者や、特に近年急増している高齢者心不全では、治療選択がさらに複雑化している。

心不全診療では、生命予後の改善のみならず、生活の質 (QOL) の維持・向上にも注力が必要であり、患者教育、疾病管理、共同意思決定も重要な要素となる。ガイドラインの作成においては、患者個別化の課題や特定の患者群に対するエビデンス不足、地域差・国際差などが問題になることが多い。今回のガイドライン改訂では、治療アプローチの一貫性と包括性を重視し、患者 QOL の向上、さらに日本における診療形態を配慮して作成した。

本ガイドライン「2025年改訂版心不全診療ガイドライン」は、2018年に日本循環器学会と日本心不全学会の合同で策定された「急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)」¹⁾と「2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療」²⁾を、最新の知見を取り入れて全面的に改訂したものである。

今回の改訂にあたり、日本循環器学会と日本心不全学会に加え、7学会 (日本心臓病学会、日本心血管インターベンション学会、日本心エコー学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本不整脈心電学会、日本心臓血管外科学会、日本胸部外科学会) から推薦いただいた班員・協力員に執筆を依頼した。ガイドライン作成組織構成員のCOI

は巻末の付表に掲載した。

2021年のフォーカスアップデート以降、欧州心臓病学会 (ESC) から「2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure」³⁾とそれをアップデートした「2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure」⁴⁾が、また米国ではAHA/米国心臓病学会 (ACC)/米国心不全学会 (HFSA) から「2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure」⁵⁾が発行された。さらに、日本心不全学会、米国心不全学会、欧州心不全学会の3学会合同での「Universal definition and classification of heart failure」⁶⁾が策定された。

本ガイドラインでは、これら欧米のガイドラインの改訂内容に加え、最新の知見・エビデンスを盛り込んで改訂した。また、世界的にも高齢化が進行する日本における心不全診療の課題や特異性にも注目し、実臨床の場で質の高い心不全診療が提供されるための指針となることを目指した。本ガイドラインでは、従来の形式を踏襲しつつ、各推奨に推奨クラスとエビデンスレベルを明記した。また、一部の重要な臨床課題 (クリニカルクエスション) については、疑問形式で提示し、それに回答する形式で記載した。

本ガイドラインは、診療チームが実臨床で診療やケアを行う際の指針を示すものであり、具体的な診療における個別的な判断は、個々の患者の状態および診療チームと患者・家族との協議を経て行われることが重要である。本ガイドラインがその一助となれば幸いである。

第1章 はじめに

1. 推奨クラスとエビデンスレベルについて

本ガイドラインでは、推奨クラスとエビデンスレベルについて、表1および表2のとおり分類した。

表1 推奨クラス

I	手技・治療が有効・有用であるというエビデンスがある、または見解が広く一致している
IIa	エビデンス・見解から、有効・有用である可能性が高い
IIb	エビデンス・見解から、有効性・有用性がそれほど確立されていない
III No benefit	手技・治療が有効・有用でないとのエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している
III Harm	手技・治療が、有害であるとのエビデンスがある、あるいは見解が広く一致している

表2 エビデンスレベル

A	複数の無作為化臨床試験またはメタ解析で実証されたもの
B-R (Randomized)	単一の無作為化臨床試験で実証されたもの
B-NR (Non-randomized)	単一の大規模な無作為でない臨床試験で実証されたもの
C-LD (Limited data)	小規模臨床研究(後ろ向き研究および登録を含む)で実証されたもの
C-EO (Expert opinion)	臨床経験に基づき、専門家間でコンセンサスが得られたもの

2. クリニカルクエスチョン (CQ) の作成プロセス

システマティック・レビュー (SR) を行うチーム (CQ班) は、診療ガイドライン作成委員会とは独立したものとした。まず、重要臨床課題の選定、CQ作成、アウトカムの選定、その重大性の決定を行った。各CQ班によるSRののち、推奨文、evidence to decision tableを作成し、それに基づき班員・協力員による合意形成を行った。その後、外部委員による内容の査読、班会議の議論に基づき、適宜、推奨文、解説を改訂し最終化した。

作成プロセスの各ステップ

ステップ1：重要臨床課題の抽出

ガイドライン作成メンバー全員からCQとして取り上げるべき項目案を出し合い、臨床的重要性と実現可能性を考慮し、班会議で3つの臨床課題CQを抽出した。

ステップ2：SR、エビデンス総体の作成

1つのCQに対し3人のCQ班員が質的および量的SRを試みた。CQ班員が検索式を作成し、検索に含める論文基準は、無作為化比較研究、一部のCQでは観察研究(前向き、後ろ向き)とした。また、直近にSRがある場合には、それを参照し以後に追加すべき研究を含める方法も可とした。

ステップ3：推奨作成

CQ班でevidence to decision table草案、推奨文草案を作成した。推奨文草案に関し、本ガイドライン作成メンバー全員が修正デルファイ法 (RAND法) で評価 (1点から9点) した。1～3点は同意できない (1点：完全非同意)、4～6点は不確定、7～9点は同意できる (9点：完全同意)、7点未満の場合、理由を記載した。得点の中央値、見解不一致指数 (DI) を算出した。中央値7以上、 $DI < 1$ 、かつ重大な意見がない場合は合意形成とした。ガイドライン作成メンバー会議では、草案をもとに益と害のバランス、エビデンス総体の確実性、利用者の容認性、実施可能性を検討したのち、再度修正デルファイ法 (RAND法) で合意

を形成した。外部評価委員による内容の査読、班会議の議論に基づき3つのCQを記載し、2つについて今後の臨床課題として記載する方針とした。

ステップ4：診療ガイドラインの評価、最終化

外部評価委員の意見をもとに、ガイドライン作成メンバー会議で修正した。

3.

主要な改訂点

本ガイドラインでは、下記の主要な改訂を行った。

- 1) 心不全診療において、急性期からの切れ目のない治療の重要性と、急性期と慢性期の明確な区別が困難であることを鑑み、今回の改訂では「急性・慢性心不全診療ガイドライン」の表記から、「心不全診療ガイドライン」へと変更した。
- 2) 心不全の定義・分類について「Universal definition and classification of heart failure」⁶⁾の記載に基づき改訂した。また、心不全への進展防止や早期の治療介入の重要性を考慮して、ステージA（心不全リスク）・ステージB（前心不全）の記載を充実させ、特に慢性腎臓病（CKD）をステージAに加えた。
- 3) 2021年のフォーカスアップデート版²⁾以降の知見を加えて、心不全の薬物治療の推奨をHFrEF, HFmrEF, HFpEFそれぞれについて追加した。特に、HFmrEF/HFpEFにおけるSGLT2阻害薬、MRA（フィネレノン）の推奨を追加し、肥満合併心不全に対するインクレチン製剤の推奨を追加した。
- 4) 心不全の原疾患となる心筋症のうち特に治療の進歩がみられる肥大型心筋症、心アミロイドーシス、心臓サルコイドーシスに関して、それぞれ心筋症診療ガイドライン（2018年改訂版⁷⁾、心アミロイドーシス診療ガイドライン（2020年版⁸⁾、2016年心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン⁹⁾に最近の知見を加え、新たな治療としてマバカムテンやプトリシラン、アコラミジスなどの推奨を追加した。さらに、特別な病態・疾患として、心房心筋症・中性脂肪蓄積心筋血管症（TGCV）・高齢者/フレイル・腫瘍循環器について新規に記述を追加した。
- 5) 心不全の診断・治療において、遺伝学的検査・ADL/QOL評価と患者報告アウトカム（PRO）・リスクスコアの項目を新たに追加し、現在の知見および推奨を記載した。
- 6) 近年重要性を増している社会福祉的な視点から、地域連携・地域包括ケアの章を新設し、デジタルヘルスや社会復帰・就労支援についての記載も追加した。
- 7) 急性非代償性心不全の病態評価と治療について、心不全増悪（worsening heart failure）と非代償状態（decompensation）の定義の追加、また非代償性心不全から代償性心不全への移行期の管理についての知見・推奨を新規に追加した。
- 8) 急性期の運動療法・リハビリテーションに関する記載を追加し、心不全診療におけるリハビリテーションの包括的な記述と推奨を行った。
- 9) 心不全診療で特に問題となる併存症として、慢性腎臓病、肥満、貧血・鉄欠乏、抑うつ・認知機能障害について、記載および推奨を追加した。
- 10) 心不全診療における医療の質の評価についての章を欧米の診療ガイドラインに準じて新設した。
- 11) 市民・患者への情報提供の章を追加した。
- 12) 重大な臨床課題についてCQを設定し推奨を記載した。また、エビデンスギャップについてもまとめて記載した。

第2章 定義

1. 心不全の定義・ステージ分類

1.1 心不全の定義

「心不全」とは「心臓の構造・機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇、およびあるいは心拍出量低下や組織低灌流をきたし、呼吸困難、浮腫、倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群」と定義される(表3)。Universal definitionでは、構造的あるいは機能的な心臓の異常を原因とする症状や徴候を呈し、心原性のナトリウム利尿ペプチド高値あるいは肺または全身性のうっ血の客観的証拠が、現在または過去に認められる臨床症候群と定義されている(図1⁶⁾。

1.2 心不全とそのリスクの進展ステージ

心不全の適切な治療介入やケア、早期発見の目的のために、心不全の病期の進行について、全体を軌跡として捉えることが重要である(図2)。現在、心不全の病期の進行については心不全ステージ分類が用いられることが多い(表4⁹⁾、図3⁹⁾。

ステージA(心不全リスク)は、心不全の危険因子^{10,11)}を有するが、症状や構造的・機能的異常を伴う心疾患、心筋障害のバイオマーカーの上昇がない状態である。高血圧、

表3 心不全の定義

ガイドラインとしての定義	心臓の構造・機能的な異常により、うっ血や心内圧上昇、およびあるいは心拍出量低下や組織低灌流をきたし、呼吸困難、浮腫、倦怠感などの症状や運動耐容能低下を呈する症候群
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

動脈硬化性疾患(末梢動脈疾患、大動脈疾患、壁運動異常をきたさない冠動脈疾患、脳梗塞などが含まれる)・糖尿病・慢性腎臓病(CKD)・メタボリックシンドロームと肥満・心毒性物質への暴露・心筋症の遺伝子変異を有する・心筋症の家族歴を有する、などが含まれる。

ステージB(前心不全)は、心不全の症状はないが、次の1つ以上を有する状態である。

1つめは、構造的な心疾患(機能的異常または構造的異常)すなわち、駆出率の低下、ストレイン値の低下などに代表される左室または右室機能障害、心室肥大、心房・心室拡大、壁運動異常、弁膜症を有する状態で、構造的・機能的異常をきたした不整脈疾患は、このステージBの心疾患の範疇に入る。

2つめは、侵襲的・非侵襲的検査による心内圧上昇の所見がある、もしくは推定される状態である。

3つめは、心不全の危険因子を有し、バイオマーカーの上昇を生じる他の疾患(急性冠症候群や慢性腎臓病、肺動脈血栓塞栓症、心筋炎など)がない状態での、BNP/NT-proBNPの高値または心筋トロポニンの持続的高値がある状態である。

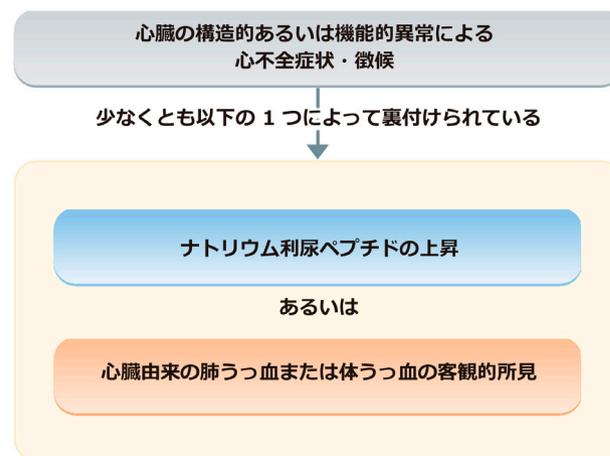


図1 心不全の定義の概念図

(Bozkurt B, et al. 2021⁶⁾より)

Bozkurt B, et al. Eur J Heart Fail. 2021; 23: 352-380. Copyright © 2021 European Society of Cardiology and Elsevier, Inc. Reproduced with permission of John Wiley & Sons Ltd.

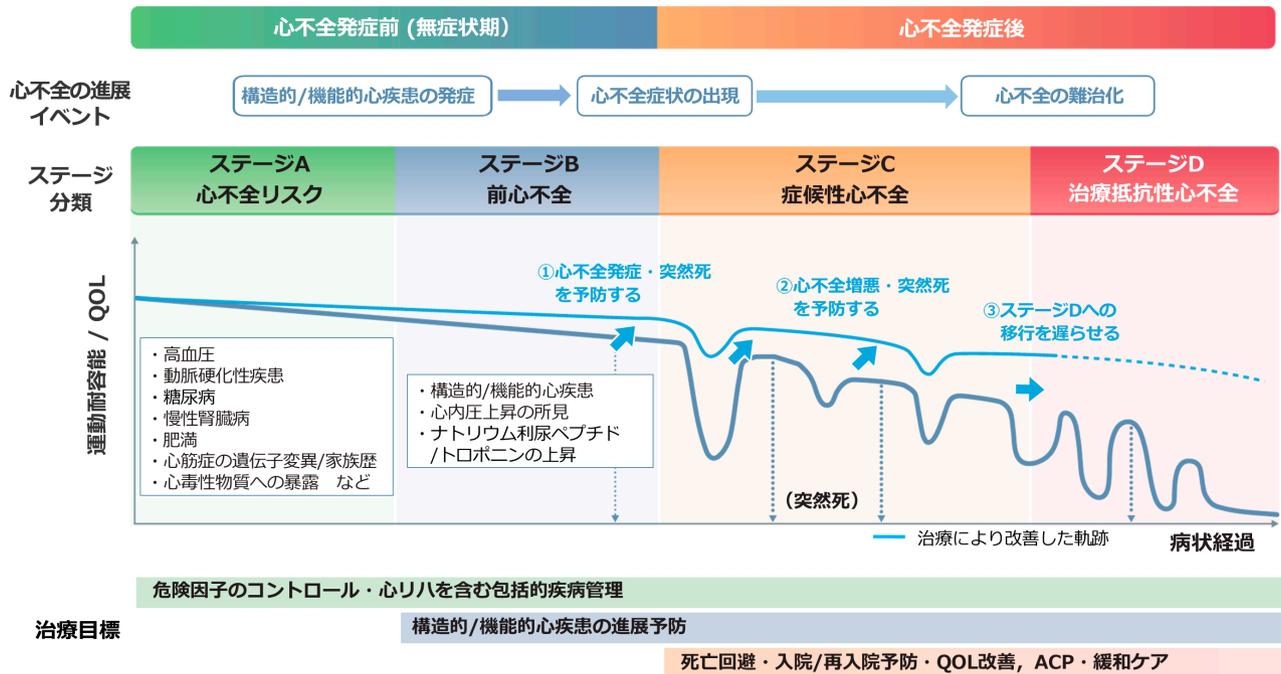


図2 心不全ステージの治療目標と病の軌跡

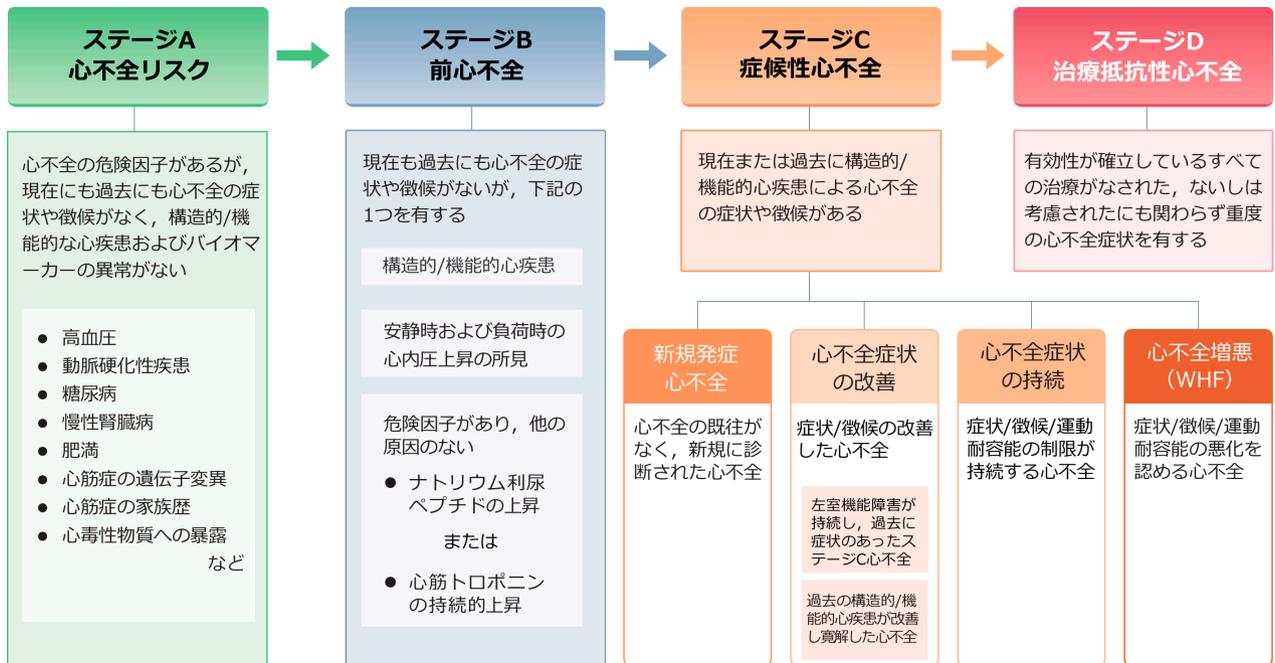


図3 心不全のステージ分類

(Heidenreich PA, et al. 2022⁹⁾を参考に作図)

たとえば、左室駆出率が低く症状がない場合は、ステージB前心不全に分類されるが、真に心不全症状がないか、十分な評価が必要である。ステージB前心不全における構造的な心疾患（機能的異常または構造的異常）および心内圧

上昇の目安を表5⁵⁾で提示する。

ステージC（症候性心不全）は、前述の心不全の定義を満たす状態である。すなわち、構造的あるいは機能的な心臓の異常を原因とする症状や徴候を呈し、心原性のBNP/

表4 心不全ステージ分類の定義と基準

ステージ	定義と基準
ステージA 心不全リスク	<ul style="list-style-type: none"> 心不全の危険因子を有するが、症状や構造的・機能的疾患（構造的・機能的異常を伴う心疾患）、心筋障害のバイオマーカーの高値がない 高血圧 動脈硬化性疾患* 糖尿病 慢性腎臓病（CKD） メタボリック症候群と肥満 心毒性物質への暴露 心筋症の遺伝子変異を有する 心筋症の家族歴を有する など
ステージB 前心不全	<ul style="list-style-type: none"> 心不全の症状や徴候はないが下記の1つ以上を有する 構造的・機能的異常や構造的・機能的異常を伴う心疾患 左室または右室機能障害（駆出率の低下、ストレインの低下など） 心室肥大 心房・心室拡大 壁運動異常 弁膜症・陳旧性心筋梗塞・高血圧性心疾患・心筋症・先天性心疾患 など 構造的・機能的異常をきたす不整脈 心内圧上昇の所見 侵襲的血液動態測定による（右心カテーテル検査） 非侵襲的画像検査による推定（例：ドプラ心エコー） 危険因子を有し、ナトリウム利尿ペプチド（BNP・NT-proBNP）の高値または心筋トロポニンの持続的高値を認め、急性冠症候群やCKD、肺動脈血栓塞栓症、心筋炎などのバイオマーカーの高値を生じる他の疾患がない
ステージC 症候性心不全	<ul style="list-style-type: none"> 構造的および/または機能的な心臓の異常を原因とする症状や徴候を呈し、ナトリウム利尿ペプチド高値あるいは肺または全身性のうっ血の客観的証拠が、現在または過去に認められる。 ステージCは下記の4つに大別される
	<ul style="list-style-type: none"> 新規発症心不全 新規に診断された心不全 心不全の既往がない
	<ul style="list-style-type: none"> 心不全症状の改善 症状/徴候の改善した心不全 構造的/機能的異常が持続し、過去に症状のあったステージC心不全 過去の構造的/機能的疾患が改善し寛解した心不全
	<ul style="list-style-type: none"> 心不全症状の持続 症状/徴候/運動耐容能の制限が持続する心不全
ステージD 治療抵抗性心不全	<ul style="list-style-type: none"> 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された、ないしは治療が考慮されたにもかかわらず、NYHA心機能分類III度より改善せず、日常生活に支障をきたす重度の心不全症状を有する状態

*末梢動脈疾患、大動脈疾患、壁運動異常をきたさない冠動脈疾患、脳梗塞などが含まれる
(Heidenreich PA, et al. 2022⁹⁾を参考に作表)

NT-proBNP高値あるいは心原性の肺または全身性のうっ血の客観的証拠が、現在または過去に認められる状態である⁶⁾。ステージCは新規発症心不全、心不全症状の改善、心不全症状の持続、心不全増悪の4つの状態と定義される(表4)⁵⁾。

ステージD(治療抵抗性心不全)は、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された、ないしは治療が考慮されたにもかかわらず、NYHA心機能分類III度より改善せず、日常生活に支障をきたす重度の心不全症状を有する状態と定義される。このステージでは、GDMTの最適化を図っても心不全入院を繰り返す。

表5 心不全ステージBにおける構造的疾患および左室内圧上昇の目安

形態	左房容積係数 LAVI > 34 mL/m ² 左室心筋重量係数 LVMI > 115/95 g/m ² (男性/女性) 相対的壁厚 RWT > 0.42 左室壁厚 ≥ 12 mm
左室収縮能	左室駆出率 < 50% Global longitudinal strain < 16%
左室拡張能	E (僧帽弁口血流速度波形の拡張早期波) / e' (僧帽弁輪運動速度波形拡張早期波) > 14 中隔 e' < 7 cm/s 側壁 e' < 10 cm/s 三尖弁逆流速度 > 2.8 m/s 推定収縮期肺動脈圧 > 35 mmHg
バイオマーカー	BNP ≥ 35 pg/mL* NT-proBNP ≥ 125 pg/mL*

*心房細動・高齢者・CKD患者ではより高い閾値が推奨される(第4章3 バイオマーカーの項参照)

(Heidenreich PA, et al. 2022⁹⁾を参考に作表)

1.3

心不全増悪 WHF と非代償状態 decompensation についての定義

心不全増悪 (WHF) や非代償性心不全 (DHF), 急性心不全, 急性非代償性心不全の語句の使い方が統一されていない^{3,5,12-14)}。ステージCの心不全増悪は、通常の治療にもかかわらず、悪化をきたす一連の軌跡と捉えられる。したがって、心不全増悪には次のような状態を含む¹⁴⁾。なお、GDMTの最適化自体は代償期の心不全でも常に行われるべきものである。

- ・通常の安定した心不全治療にもかかわらず悪化する心不全症状や心不全徴候
- ・症状変化の有無にかかわらず臨床的に意義のある他覚的所見の悪化 (症状変化のない左室駆出率の低下や心拡大, BNP/NT-proBNPの上昇, 臓器障害としての腎機能の悪化, 心内圧上昇の所見, 明確な自覚に乏しい運動耐容能やQOLの低下を含む)
- ・繰り返す不整脈イベントや悪化する不整脈イベント

上記には、場所 (入院/外来/救急外来) や急性・慢性の概念を含まない。心不全増悪は、さらなるガイドライン推奨治療の最適化, 専門家への相談, フォローアップの強化, 高度な治療に対する共同意思決定, 予後不良であることの認識や, より密な患者サポートやケアが必要になるタイミングとして重要である¹³⁾。心不全増悪は、GDMTの導入や最適化, 経口利尿薬の調整で対処できる程度の状態



図4 心不全増悪 WHF と非代償性心不全・急性非代償性心不全の概念図

から、非代償性心不全までを含んでいる (図4)。

非代償性心不全とは、「症状・徴候や血行動態の悪化をきたし、GDMTの導入および最適化に加えて、治療強化が必要な状態」と定義される (図4)。非代償性の具体的な閾値の例を示すと、不安定な血行動態への対応や経口利尿薬の大幅な増量・利尿薬の静脈注射を必要とする、予定外の外来受診や場合によっては入院が必要な状態である^{12,13,15)}。したがって、新規の心不全発症や、ステージCの心不全増悪の中に非代償性心不全の病態が含まれる。非代償という定義自体には、心不全増悪と同様に、場所や時間軸の概念を含まない。疾患の重篤性から、時間軸を意識した対応が必要な場合が多く、「非代償性心不全のなかで、緊急の治療強化対応、特に生命の危機を回避する治療 (救命的な治療) を必要とするもの」が急性非代償性心不全 (ADHF) と定義される (図4)。

2.

左室駆出率 (LVEF) による分類

日米欧の心不全学会から提唱された Universal definition and classification of heart failure⁶⁾を参考に、LVEFによる心不全の分類を作成した (表6)。LVEFを心不全の分類に用いる最大の理由は、これまでの無作為化比較試験の知見から、LVEFが生命予後を改善させる治療に反応する患者群を区別できるからである^{3,5,16-20)}。このため、

初回評価によるLVEF値によって、LVEFの低下した心不全(HFrEF)、LVEFの軽度低下した心不全(HFmrEF)、LVEFの保たれた心不全(HFpEF)と、経時的評価に基づいてLVEFの改善した心不全(HFimpEF)の4つに分類することを提唱する(表6, 図5)。

一方で、心エコー図のディスク法によるLVEFの計測誤差のため²¹⁾、HFrEFとHFpEFからHFmrEFを区別するほど正確に定量化できない可能性があり、恣意的なカットオフ値を定める必要がないのではという意見もあり、今後さらなる議論が必要である。

表6 LVEFによる心不全の分類

表現型	LVEF
LVEFの低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)	40%以下
LVEFの軽度低下した心不全 (heart failure with mildly-reduced ejection fraction: HFmrEF)	41~49%
LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)	50%以上
LVEFの改善した心不全 (heart failure with improved ejection fraction: HFimpEF)	初回40%以下かつ経過で10%以上改善し40%を超える

(Bozkurt B, et al.⁶⁾を参考に作表)

2.1

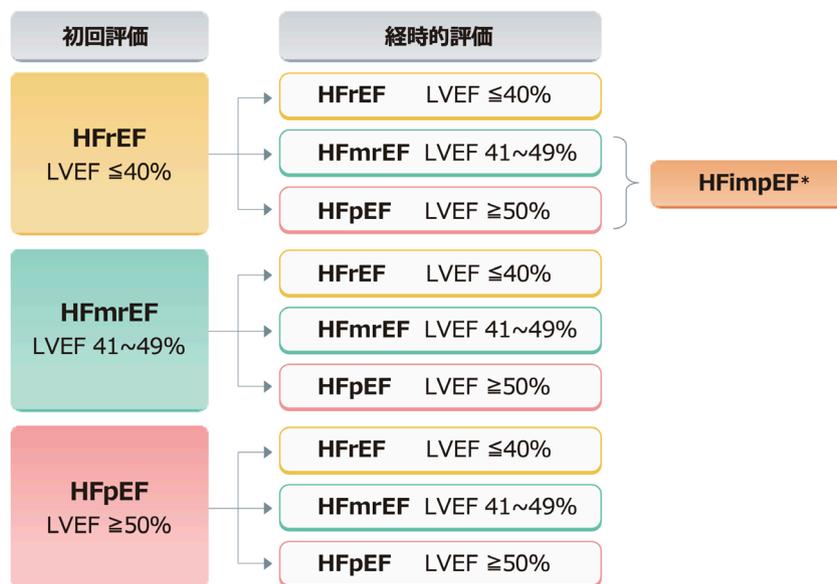
LVEFの低下した心不全 (HFrEF)

これまで、さまざまな大規模臨床試験で、HFrEFの定義としてLVEF 35~40%以下を選択基準として使われてきた^{16, 22-24)}。本ガイドラインではHFrEFをLVEF 40%以下と定義する⁶⁾。HFrEFでは、左室拡大を認めることが多く、LVEF低下で表される左室収縮機能障害のみならず拡張障害も伴うことが多い。わが国のHFrEFの主要な原因として、かつては拡張型心筋症など心筋疾患の比率が高かったが、次第に虚血性心疾患が原因の心不全の占める比率が高くなってきている²⁵⁾。

2.2

LVEFの軽度低下した心不全 (HFmrEF)

LVEFを基にHFrEFとHFpEFのいずれかに明確に分けることは難しいと認識されており²⁶⁾、本ガイドラインではLVEFが41~49%の心不全患者群をHFmrEFと定義する⁶⁾。HFmrEFに属する患者の年齢や男女比、心房細動合併率をみるとHFrEFとHFpEFの中間に位置するデータを示しているが、基礎心疾患の分布はHFrEFに近く虚血性心疾患の占める割合が高いことが報告されている²⁷⁻²⁹⁾。生存率については、以前よりLVEFと関連はないとする研究がある一方で^{26, 30, 31)}、HFmrEFはHFpEFに近くHFrEFよりは予後がよいとする報告もある²⁷⁻³²⁾。HFmrEFについて



*初回40%以下かつ経過で10%以上改善し40%を超える

図5 初回評価時のLVEFとLVEFの経時的変化による心不全の分類

は、HFrEFやHFpEFとは異なる特徴の病態を有する患者群なのか、HFpEFに含まれるべき患者とHFrEFに含まれるべき患者がこの患者群の中に混在しているだけでHFmrEFとしての固有の特徴は認めないのか、あるいはLVEFの動的な時間的変化を反映しているのか、今後の検討が待たれる。

2.3

LVEFの保たれた心不全 (HFpEF)

LVEFが50%以上の心不全患者をHFpEFと定義する⁶⁾。これまで、HFpEFは心不全の約半数を占めると考えられてきたが、高齢化や生活習慣病の増加によってその頻度は増加している。わが国の疫学研究では、ステージCの69%、ステージDの51%がHFpEFと報告されており³³⁾、心不全の主要な表現型になっていると言える。HFpEFと強く関連のある背景因子として高齢、高血圧、心房細動、冠動脈疾患、糖尿病、肥満などがあげられ³⁴⁻³⁹⁾、HFpEFは心臓、血管、肺や骨格筋などの非心血管系の異常が混在する複雑な病態である^{40,41)}。

病因を検索することはLVEFの分類に限らず重要であるが、特にLVEFの保たれている心不全疑い患者を診断する際に意識すべき手順を図6に示す⁴²⁾。LVEFの保たれた心不全であると診断がついたら、特定の病因がないかを評価する⁴²⁻⁴⁴⁾。病因診断が必要な最大の理由は、特定の治療法を検討できる場合があるからである。心アミロイドーシスは特に注意すべき病因の1つであり、原疾患の治療がなされない場合がある^{42,44-47)}。

・LVEFの正常な心不全 (HFnEF) あるいは正常より高い心不全 (HFsnEF)

HFpEFの中でも、特にLVEFの正常な心不全 (HFnEF) あるいは正常より高い心不全 (HFsnEF) が別の表現型である可能性が示唆されている^{17,33,48-50)}。LVEFの正常値は明確に定まっておらず、男女でカットオフ値が異なる可能性も指摘されている^{48,51,52)}。LVEFが正常よりも高い患者では予後が悪いことが示唆されている^{49,51-53)}。

2.4

LVEFの経時的変化とLVEFの改善した心不全 (HFimpEF)

心不全患者では、LVEFは経時的に変化する^{54,55)}。以前はLVEFの改善した心不全をHF with recovered EFと呼んでいたが、Universal definitionに合わせ、初回評価のLVEFが40%以下で、経時的評価によってLVEFが10%以上増加し、かつLVEF > 40%である心不全患者をHFimpEFと定義する⁶⁾。それ以外の変化は、経時的評価

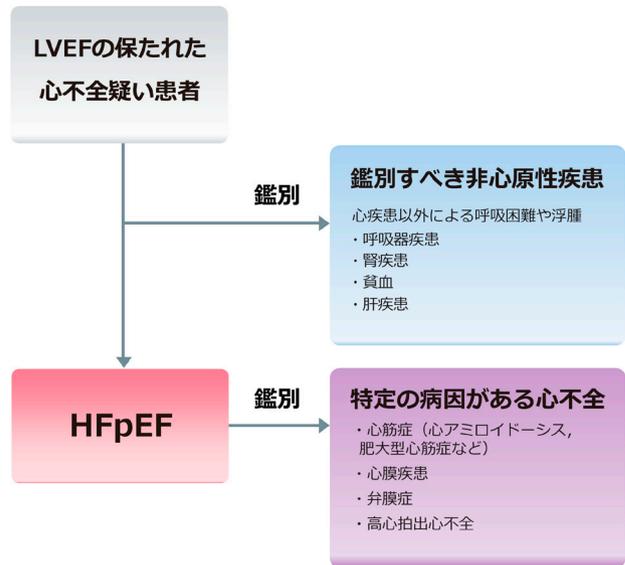


図6 LVEFの保たれている心不全疑い患者を診断する手順

をした時点でのLVEF区分で判断する(図5)。

類拍誘発性心筋症や虚血性心疾患、拡張型心筋症などでは、心不全発症時に比べて加療によりLVEFの改善を認める場合がある。これまでの報告では、経時的にHFrEFの2~4割程度がHFmrEFあるいはHFpEFに移行し、HFmrEFの2~4割程度がHFpEFに移行することが示されている^{27,56-58)}。経時的なLVEFの改善は予後良好因子であり、HFimpEF患者の予後は比較的良好である^{27,55,56)}。一方で、拡張型心筋症患者で薬物治療によりLVEFが改善したとき、薬物治療を中断ないし減量すると、LVEFが再低下、左室の再拡大を認めることが報告されており⁵⁹⁾、経時的なLVEFの低下は予後不良因子である^{27,56,60)}。そのため、HFimpEFは疾患が根治し、投薬が不要となることを意味しているわけではないことに注意する必要がある。

3.

原因疾患による分類・右心不全

3.1

心不全の原因疾患

心不全の原因疾患は多岐にわたり、病態機序や病変の首座により表7のように分類される。また心不全の定義から、心不全の原因には疾患のみならず心不全を引き起こす病態が含まれ、あわせて原因疾患の表7に入れている。第2章2に記したように、心不全の原因疾患を検索し、原因の是

表7 心不全の原因疾患による分類

虚血性心疾患
高血圧 高血圧性心疾患、後負荷不整合
弁膜症
心筋症（遺伝子異常を含む） 肥大型心筋症、拡張型心筋症、拘束型心筋症、不整脈原性右室心筋症 左室緻密化障害
不整脈による心不全 頻脈性不整脈（心房細動、心房頻拍、心室頻拍など） 徐脈性不整脈（洞不全症候群、房室ブロックなど） 右室ペーシング、頻発するPVC
先天性心疾患
ストレス誘発性心筋症（たこつぼ症候群）
浸潤性疾患 サルコイドーシス、アミロイドーシス、ヘモクロマトーシス、悪性腫瘍浸潤
先天性酵素異常・蓄積性疾患 ファブリー病、ボンベ病、ハーラー症候群、ハンター症候群 など
薬剤性心筋症・がん治療関連心機能障害 抗癌剤（アントラサイクリン、分子標的薬、免疫チェックポイント阻害薬）、免疫抑制薬、抗うつ薬、抗不整脈薬、NSAIDs、麻酔薬 など
心毒性物質など ・習慣性物質：アルコール、コカイン、アンフェタミン、アナボリックステロイド など ・重金属 ・放射線障害
感染性・炎症性 ・心筋炎：好酸球性心筋炎、リンパ球性心筋炎、巨細胞性心筋炎、ウイルス性、細菌性、リケッチア感染、シャーガス病
心外膜などの異常 収縮性心膜炎、心タンポナーデ
心内膜の異常 好酸球性心内膜疾患、心内膜弾性線維症
高心拍出性心不全 重症貧血、甲状腺機能亢進症、バジェット病、動静脈シャント、妊娠、脚気心
免疫性疾患 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、多発筋炎、混合性結合組織病、強皮症、ANCA関連血管炎 など
妊娠 周産期心筋症
内分泌疾患 甲状腺機能亢進症、クッシング病、褐色細胞腫、副腎不全、成長ホルモン分泌異常 など
代謝疾患 糖尿病、セレン欠乏 など
筋疾患・ミトコンドリア病 筋ジストロフィー、ラミノパチー、ミトコンドリア病、他の神経筋疾患（フリードリッヒ失調・重症筋無力症 など）

正が可能な場合は原因疾患の治療を行うことが重要である。

3.2

右心不全

右心不全は、心臓の構造的、もしくは機能的障害により右室の充満や右室前方への血液の拍出が障害される臨床

表8 左室と比較した右室の特徴

<ul style="list-style-type: none"> • 肺循環は低圧系であるため、右室の筋線維は少なく、右室壁は薄い • 静脈還流の変動に対応するため、コンプライアンスが高く、拡張末期圧が変動しにくい • 後負荷の影響を受けやすく、後負荷の上昇により1回心拍出量が著明に低下する⁶⁴⁾ • 右室は心室中隔を介し左室と互いに影響し合っている(心室間相互作用)⁶⁵⁾ • 右室の拡大や後負荷の増大は心室中隔を偏位させ、心外膜による左室の圧迫をきたす • 心室間相互作用は左室形態を変え、左室の前負荷や収縮性を低下させる
--

症候群と定義される⁶¹⁾。従来、心不全の臨床・研究では左室機能に比して右室機能はあまり注目されてこなかった。近年、左心不全における長期予後や運動耐容能に右室機能が関連していることが報告されるようになり^{62,63)}、右室機能の重要性が認識されるようになってきた。

左室と比較した右室の特徴を表8にあげる^{64,65)}。右心不全の病因として最も頻度が高いのは、左心不全による後方障害(左心不全に伴う肺高血圧症)である。その他にも、右室の構造的あるいは機能的障害のみを原因とする右心不全など、右心不全の原因は多数存在する^{61,66,67)}(表9)。右心不全の症状を表10にあげる。右室の機能評価については第4章4心エコーを参照されたい。

右心不全の治療は、原因となる病態生理により異なる⁶⁸⁾。体うっ血(静脈系のうっ滞)に対して、特に利尿薬が用いられる。うっ血がない場合は慎重な輸液が考慮される。末梢組織の低灌流、持続する低血圧時には強心薬を使用し、改善がない場合は腎代替療法や右室補助人工心臓(RVAD)を含めた機械的サポートなどが考慮される。

表9 右心不全の原因

機序	原因
後負荷の増大	左室後方不全(左心疾患に伴う肺高血圧) 肺動脈血栓塞栓症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症 肺動脈性肺高血圧症 慢性肺疾患 急性肺障害/ARDS 睡眠時無呼吸症候群、肥満低換気症候群 人工呼吸 右室流出路狭窄、右室二腔症
収縮機能の低下	右室の虚血/右室梗塞 SIRSに伴う右室障害 心筋炎 心筋症(不整脈原性右室心筋症、拡張型心筋症、肥大型心筋症など) Ebstein奇形
前負荷の異常	心タンポナーデ 左右シャント(心房中隔欠損症、肺静脈還流異常など) 三尖弁閉鎖不全、肺動脈弁閉鎖不全症 カルチノイド症候群
心膜疾患	心タンポナーデ 収縮性心膜炎
調律の異常	徐脈性不整脈 頻脈性不整脈

表10 右心不全の症状と徴候

前方障害による症状	低灌流による全身倦怠感や運動耐容能の低下
後方障害による症状	体うっ血による 四肢の浮腫、腹部膨満感/早期満腹感、食欲低下
徴候	頸静脈圧の上昇・腹水および肝腫大・胸水貯留・顕著なS2(P2)・右側S3ギャロップ・下部胸骨左縁での全収縮期雑音(三尖弁閉鎖不全による)

第3章 疫学・予後

1. わが国における心不全の疫学

1.1 心不全患者数

わが国における死因別死亡総数として、心疾患による死亡は悪性新生物（がん）に次いで第2位の原因である。心疾患の中で、心不全は最も死亡数が多い⁶⁹⁾。わが国は、総人口に占める65歳以上の者の割合（高齢化率）が一貫して上昇を続け、2022年には29%にのぼると推計され、高齢化に伴い心不全患者数が増加することが予想される^{69,70)}。

循環器疾患診療実態調査報告書（JROAD2022）によると、全国1,516施設の循環器専門施設・研修関連施設にお

いて、2023年の心不全入院患者数は28.5万件で、そのうち急性心不全による入院は13.3万人である。心不全入院中の死亡率は9.1%であり、入院数、死亡数ともに年々増加している⁷¹⁾。

わが国では一般健常人を対象とし、心不全発症を追跡したコホートがないため、頻度や発症率を推定するリソースに乏しい。心不全による入院患者数の推計としては、地域コホートにおける高齢者人口から推計する必要がある。淡路の地域コホートであるKUNIUMI研究では、わが国における新規心不全入院患者数は、2025年で21万人、2040年には25万人と予測している（図7）⁷²⁾。慢性心不全を含めた患者に関する正確な罹患率となると、その推計はさらに困難であるが、2030年には130万人に達するとの予測もある⁷³⁾。

世界的にみても、心不全患者は2600万人が罹患し、欧米では毎年100万人以上が入院すると推定されている⁷⁴⁻⁷⁶⁾。

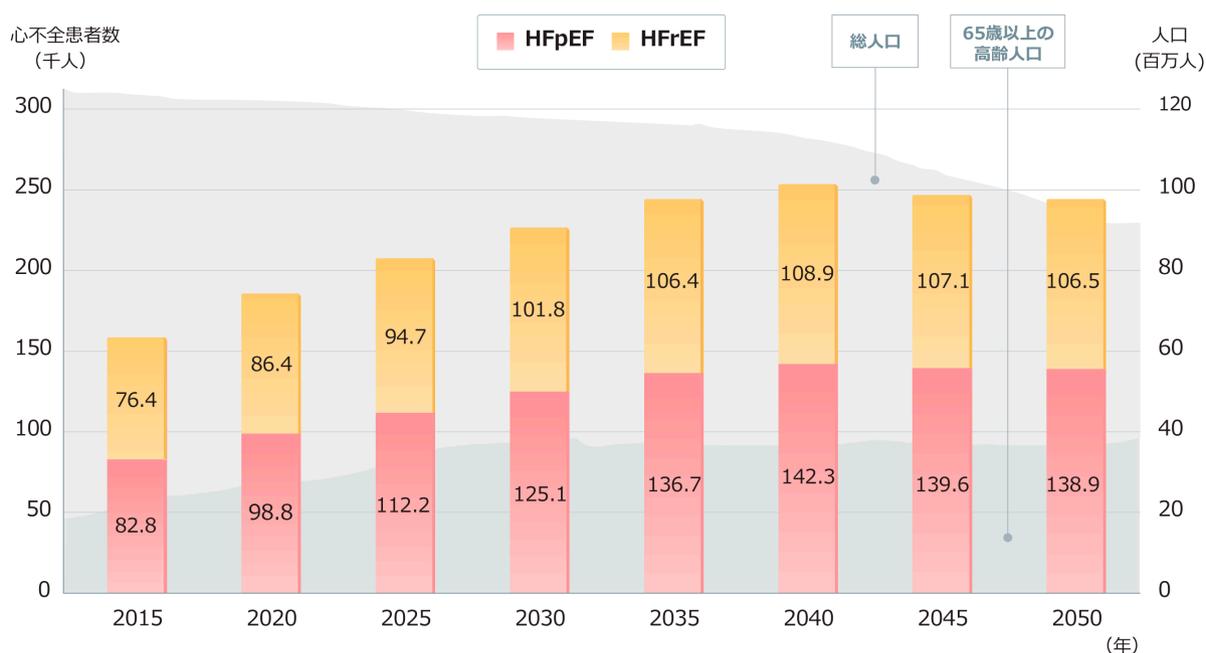


図7 年齢・性調整心不全患者数の推定

(Fujimoto W, et al. 2021⁷²⁾を参考に作図)

欧米での代表的な心不全レジストリー研究では、心不全発症率は人口1000人あたり0.7～5.3人と推定され、先進国では発症率は比較的一定あるいは、わずかに減少傾向と報告されている⁷⁷⁻⁸¹⁾。

1.2

心不全患者の背景

わが国の心不全の急性増悪による入院を対象とした主な観察研究、慢性心不全の観察研究を表11に示す^{33, 72, 82-88)}。登録患者の平均年齢は年々上昇し、入院した心不全患者の高齢化が認められる。また、約10年にわたる同一コホート内の登録患者の変遷をみた研究でも、平均年齢は2011～2012年の75.2歳から、2020～2021年の76.4歳へと、心不全患者の高齢化は明らかである⁸⁹⁾。さらに、高齢化に伴いHFpEFの割合が増加している^{33, 84)}。高齢者の心不全は、また入退院を繰り返すことから、QOLが低下し、介護や社会的サポートを有すること、予後が不良であることから、

医療経済的にも問題になっている。

近年のレジストリー研究によると、心不全の基礎疾患としては、虚血性が27～35%と最も多く、弁膜症、不整脈、高血圧、心筋症と続く。心房細動は41～47%、糖尿病は34～37%、慢性腎不全は39～45%に合併しており、心不全患者の多くが全身性の合併症を有する^{33, 83-88)}。また、以前に心不全の入院歴を有する患者が登録患者の35%程度を占めており、入院回数が多くなるほどその予後は不良である⁹⁰⁾。

2.

心不全の予後

さまざまな大規模臨床試験で心不全患者は再入院も多く、総死亡率も高い。入院後、1年以内の全死亡率は、最近のレジストリーでは約20%であり、退院患者のうち、1

表11 わが国における心不全の急性増悪による入院を対象とした観察研究ならびに慢性心不全の観察研究（登録期間年代順）

研究名	CHART-1 ⁸⁶⁾	JCARE-CARD ⁸²⁾	CHART-2 ³³⁾	ATTEND ⁸³⁾	WET-HF ⁸⁴⁾	JROADHF ⁸⁵⁾	REALITY ⁸⁶⁾	KCHF ⁸⁷⁾	KUNIUMI ⁷²⁾
対象患者	CHF	ADHF	CHF	AHF	AHF	AHF	AHF	AHF	CHF
症例数	1078	2675	4735	4842	2551	13238	1682	4056	852
症例登録期間	2000-2005	2004-2005	2006-2010	2007-2011	2011-2015	2013	2014-2015	2014-2016	2019-2021
患者平均年齢	69 ± 13	71 ± 13	69 ± 12	73 ± 14	75 ± 13	78 ± 13	78 ± 12	78 ± 12	79 ± 11
女 (%)	35	40	32	32	41	50	45	45	42
LVEF (平均, %)	51 ± 16	42 ± 18	57 ± 16	—	45 ± 15	47 ± 17	47 ± 16	46 ± 16	50 ± 14
HFrEF (%)	—	50	—	53	41	37	37	38	44 (EF < 50%)
原因疾患 虚血性 (%)	26	32	47	31	29	27	30	27	35
合併症 糖尿病 (%)	20	30	24	34	36	34	37	37	34
CKD (%)	50	71	47	—	—	39	—	45	—
AF (%)	42	35 (含AFL)	31	40 (含AFL)	47	43	39	41 (含AFL)	46
入院日数		15		21 [14-32]	14 [9-22]	18 [12-28]	16 [10-25]	16 [11-25]	
院内死亡 (%)				6.4	4.7	7.7	5.1	6.7	8.4
1年以内の総死亡 (%)		10.6		18.4	18.6	22.3	22.2		18.4
1年以内の再入院		26.8		24.4	27.1	29.4	27.1		28.3

(文献33, 72, 82-88より作表)

年以内の再入院率は27～29%と極めて高い。心不全増悪による入院から4年間での生存率は49%であり、心不全で入院した患者の約半数は、4年以内に死亡する⁸⁵⁾。死因としては、心血管死がHFrEF、HFmrEF、HFpEFで主要な要因であること、HFpEFでも、HFrEFやHFmrEFと同様に突然死を認めることが報告されている⁹¹⁾。また85歳以上のHFpEF患者では、非心血管死の割合が多いことが知られており、高齢HFpEFへの治療戦略が求められている⁹²⁾。

一方、これらの結果を国際的にみると、欧米や東南アジアの予後と比較した解析^{93,94)}と同程度か、むしろ良好である。諸外国での統計に使われた患者平均年齢が67歳であること、わが国は先進国では最も早く高齢化社会を経験していることを考慮すると、わが国の医療制度やインフラ、社会背景、文化や食習慣の違いも含めて、国際的な比較としてはわが国の心不全患者の生命予後は良好であるといえよう。

諸外国では、収入・教育・地域差等による心不全への予後の格差が報告されているが、わが国のエビデンスは乏しく今後の課題であり、詳細は「2024年改訂版 多様性に配慮した循環器診療ガイドライン」を参照いただきたい⁹⁵⁾。

3.

心不全の医療費

2012年の調査では、世界で心不全の医療費は約16兆円、心不全患者1人あたりの年間医療費の平均値は約350万円と推定されている^{74,96)}。日本でも年間約106万円と概算⁹⁷⁾されることから、わが国の心不全患者の医療費コストは国際的には安価といえる。また、諸外国と比べて、日本では入院期間が長い(入院期間の中央値：米国4日、英国7日、台湾9日に対して、わが国17日)一方で、30日間の全死亡率・再入院率が低いことも特徴であり⁹⁸⁾、十分な患者教育や内服薬の適正化などによる十分な入院期間が、予後に影響している可能性もある。それでも、心不全患者の増加に伴う医療費の負担は大きく、地域包括ケアをはじめ効率的で質の高い医療提供体制の整備が課題である。コストの削減と効率よい治療の実現には、それぞれの国や地域により対策が異なるが⁹⁹⁾、容易ではなく、社会制度や医療者の労働の効率化など多方面の施策と連携が必要であるといえよう。

第4章 診断と経時的評価

1.

診断アルゴリズム

心不全の診断では、自覚症状、病歴、身体所見、心電図、胸部X線、血液検査をまず検討する(図8)。病歴では、心不全発症のリスク因子となる既往歴(冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、心房細動、化学療法歴など)や家族歴(遺伝性疾患の有無)を聴取する。

心不全を疑う場合、血中BNP/NT-proBNP値の測定は重要である。心原性の肺うっ血、あるいは全身性(もしくは体)うっ血の客観的エビデンスが明らかであれば、BNP/NT-proBNPの測定は必須ではないが、急性呼吸促進症候

群などの他疾患との鑑別のため測定を推奨する。心不全を疑うBNP/NT-proBNPのカットオフ値を図8に示す^{3,5,100)}。詳細は第4章3-1を参照されたい。心エコー検査は心不全の評価に重要であり、LVEFの評価と心臓の構造的/機能的異常の有無・重症度を評価できる。これによって、心不全患者のLVEFによる病型分類を行うとともに、弁膜症や心筋症、虚血性心疾患などの心不全の原因精査の検索も可能である(図8)。MRIは形態だけでなく、機能や組織性状がわかるため、原因精査の主要なモダリティであり、構造的な疾患の同定や心筋症が疑われた場合の画像検査として重要である。また、特定の疾患に対して発症原因としての遺伝子検査も考慮する。二次性心筋症が疑われる場合は、心筋生検が考慮される(図9)。

心エコー検査でLVEFが保持されており、左室拡張障害

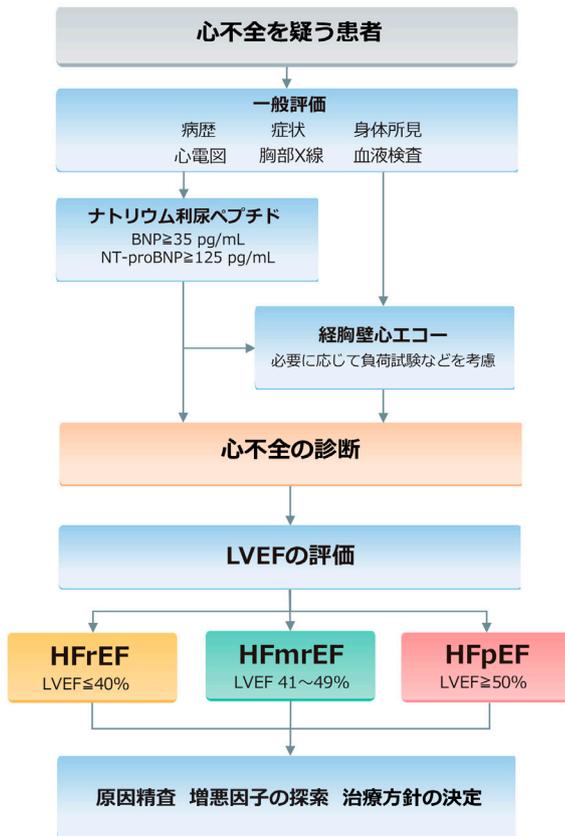


図8 心不全の診断プロセス

などの機能的あるいは構造的異常が明らかでなく、労作時呼吸困難がある症例では、心不全の診断が難しい場合がある（第2章2定義：LVEFによる分類の項参照）¹⁰¹⁻¹⁰³。心不全疑い患者の検査前確率を評価するために、H₂FPEFスコアやHFA-PEFFアルゴリズムが使用できる^{102,104,105}。H₂FPEFスコアは、年齢、BMI、降圧剤数、心房細動の有無と心エコー検査によるE/e'比と推定収縮期肺動脈圧によって点数づけをした合計点でHFpEFの検査前確率を判断する¹⁰⁴。HFA-PEFFアルゴリズムは、4段階でHFpEFの診断を進め、ステップ2で心エコー検査とBNP/NT-proBNP値でHFA-PEFFスコアを算出しHFpEFの検査前確率を評価し、診断が曖昧な場合にはステップ3で運動負荷試験を追加する。しかしながら、日本人と欧米人のHFpEFには肥満の頻度など背景に大きな違いがあり、日本人に特化したリスクスコアが必要である¹⁰⁶。

労作時呼吸困難や運動耐容能の低下が主訴の患者では、安静時に左房圧は正常範囲内、運動などの負荷時のみに左房圧の上昇を呈する場合が多い^{103,107-109}。このような患者では、負荷試験によって負荷時に出現する左房圧上昇を同定する必要があり、主にエルゴメーターなどを使った生理的な運動負荷が推奨されている。運動負荷試験には、運

動負荷右心カテーテル検査と運動負荷心エコー検査がある。運動負荷右心カテーテル検査は、負荷で上昇する左房圧（肺動脈楔入圧）を直接測定できる長所があるが、侵襲的である^{102,103,109-116}。

2. 症状・身体所見・心電図・胸部単純X線写真

2.1 症状（病歴聴取）

自覚症状の確認は、心不全の診断や病態把握のうえで重要である（表12）⁶。肺うっ血の症状として、初期は労作時の息切れを呈するが、安静時には無症状である。重症化すると、発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸を生じ、安静時でも息苦しさを伴う。体うっ血の症状としては、下腿浮腫やそれ以外の部位の浮腫、食欲低下、腹部膨満感、食後腹満感などがある。前かがみになると息苦しさを感ずる前屈呼吸苦（Bendopnea）は、頻度は多くはないが¹¹⁷、体うっ血でも肺うっ血でもみられ、もともと心房圧が高い患者で、心房圧がさらに上昇するための症状で、30秒以内、多くは10秒前後で出現する^{118,118a}。靴紐を結ぶときに苦しくならないかを聞いてみる。低心拍出・組織低灌流に基づく症状としては、易疲労感、倦怠感、めまい・失神、認知機能低下、せん妄などがある。心不全の自覚症状の重症度を示す分類にNYHA心機能分類（I～IV度）があり、その変化は病状の進行や治療の効果をあらわすのに用いられる。適正な治療下でも高度な（III度）あるいはいかなる身体活動も制限される（IV度）心不全症状は、治療抵抗性心不全を示唆する所見である^{6,119}。

遺伝性心筋症を診断するうえで、3世代に渡る家族歴の聴取は重要である^{120,121}。家族歴として、心不全の有無を確認するだけでなく、心臓の異常を指摘されていたかどうかを、平易な言葉を用いて（例：心臓が弱い・大きい、心臓の壁が厚い）確認する。ペースメーカーや植込み型除細動器使用、突然死の家族歴も確認する。原因が判然としない心筋症では、家族歴の定期的な聞き取りが望ましい。血縁者の心筋症が顕在化することで、遺伝性心筋症の診断に至ることがある。

非代償性心不全と診断されたら、心不全の増悪因子を推定するための病歴を聴取する。医学的要因（心筋虚血、不整脈、貧血、感染、急性肺血栓塞栓症、薬剤〔非ステロイド系抗炎症薬、陰性変力作用のある薬剤、抗がん剤など〕、血圧の過度な上昇、甲状腺疾患など）を示唆する症



図9 初診の心不全の検査の目的とその位置づけ

表12 心不全の症状と身体所見

病態	症状		身体所見	
	典型的	非典型的	特異的	非特異的
組織低灌流/低心拍出	易疲労, 倦怠感 運動耐容能低下	めまい・失神 認知機能低下 せん妄 うっ	Cheyne-Stokes呼吸	末梢冷感 脈圧狭小 尿量減少 体重減少 筋量減少/悪液質
肺うっ血/左房圧上昇	息切れ 起坐呼吸 発作性夜間呼吸困難 前屈呼吸苦 (Bendopnea)	夜間咳嗽 気道狭窄音	3音 ギャロップリズム 心尖拍動左側偏移 Cheyne-Stokes呼吸	頻呼吸 肺ラ音
体うっ血/右房圧上昇	下腿浮腫 下腿以外の浮腫 前屈呼吸苦 (Bendopnea)	腹部膨満感 食後満腹感 食欲低下	頸静脈怒張	末梢浮腫 (下腿, 臀部, 陰囊) 体重増加 (> 2kg/週) 下肺野の呼吸音減弱/ 打診濁音(胸水) 肝腫大/腹水

※表では、各症状・徴候を極力1つの代表的な病態にあてはめたが、別の病態や複数の病態により生じることもある

※上記身体所見のほか、頻脈・不整脈、心雑音は、いずれの病態もありうる

状を確認するとともに、生活関連要因（水分・塩分の摂取過多、怠業や過活動）を評価して、心不全の増悪因子を推定する。健康の社会的決定要因（social determinants of health: 社会経済状態/就労問題、教育レベル/リテラシー、病院へのアクセス、コミュニティからのソーシャルサポートなど）の評価も重要である。

2.2

身体所見

2.2.1

心不全の診断

肺うっ血では、左房圧上昇の反映であるIII音やIV音を聴取する。特にIII音は特異度が高い¹²²⁾。肺のラ音や頻呼吸は感度や特異度が高くないが^{6, 122)}、その理由として、左房圧が上昇していても肺間質や肺実質（肺胞腔）への血漿成分の漏出が起こらない症例や、肺炎や急性呼吸促進症候群が原因で肺胞内に液体が貯留している症例があるためである。

肺うっ血で特異度が高いのは、頸静脈怒張であり、心不全入院や心臓死と関連する¹²³⁾。右房圧上昇を軽度から評価したいときは、45度程度の座位で右内頸静脈拍動の頂点を観察するとよい。右心房から胸骨角までの垂直距離は体位によらず一定と考えられており¹²⁴⁾、胸骨角から垂直方向に3 cm以上の高い位置に頂点があれば頸静脈怒張ととらえる。しかし、45度程度の座位での観察は煩雑である。通常座位での頸静脈怒張も、右房圧を反映し、心不全入院を予想できること¹²⁵⁾が示されており、比較的高い右房圧でないと鎖骨上に出現しないが意義はある（図10）。頸静脈怒張の経時的変化をみてうっ血をコントロールすることは実臨床で有用である。この拍動が吸気や腹部圧迫に

よって明瞭化する所見（Kussmaul徴候、肝頸静脈逆流）も体うっ血を示唆する¹²⁶⁾。外頸静脈怒張も体うっ血で起こることがあるが、呼吸性変動を伴うことが多く、呼吸性変動がない場合は心外閉塞・拘束性ショックなど別の要因を考慮すべきである。末梢浮腫、体重増加、胸水、腹水や肝腫大は、体うっ血を示唆するが、腎疾患や肝疾患などで生じることもあり、非特異的な所見である⁶⁾。

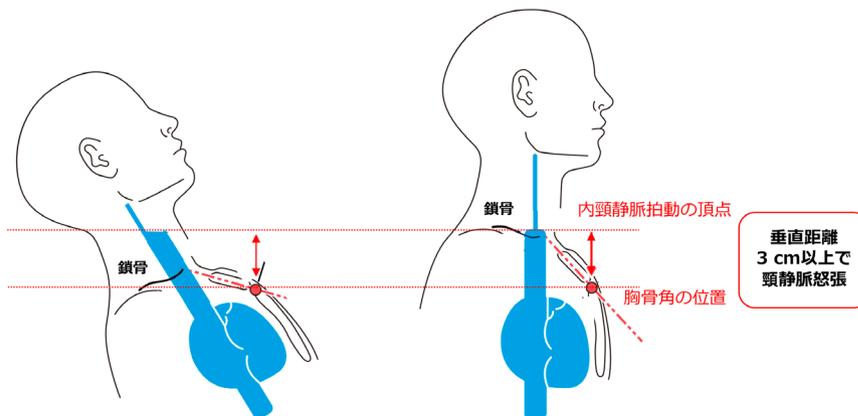
うっ血を複数の所見でスコア化することで心不全再入院や生命予後を予測できる¹²⁷⁻¹³³⁾。適切な治療につなげるために、重篤な心不全の所見¹³⁴⁻¹³⁹⁾の有無を含め経時的に観察する。

低心拍出による組織灌流低下では、診察時に末梢冷感、脈圧狭小などがみられるが、末梢動脈疾患や出血など他疾患との鑑別が必要である。ショックや低血圧は重篤な低心拍出/組織灌流低下を示唆し速やかな対応を要する。また、長期低心拍出は悪液質、筋量減少、体重減少を生じるが、特異性は乏しい⁶⁾。Cheyne-Stokes呼吸は低心拍出に伴う循環時間の延長により化学受容体へのフィードバックが遅れることが主因であり、特異性が高いが、循環時間の延長だけでなく、化学受容体の感受性亢進が背景にあり、肺うっ血でも生じる^{139a)}。

2.2.2

心不全の原因推定

診察では心不全の原因も意識する。心拡大のほかに、収縮期や拡張期の心雑音とその性状は弁膜症の特定に役立つ。また、心不全を合併しうる全身性疾患（アミロイドーシス、サルコイドーシス、ファブリー病、膠原病など）、心不全の誘因となる疾患（貧血や内分泌疾患など）を意識して診察することは、特異的治療につながるため重要である^{140, 141)}。



A：座位45度程度での診察

B：通常座位での診察

図10 頸静脈怒張の診察法

推奨表1 心不全患者の病歴聴取と身体診察に関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
心不全患者では、利尿薬やその他薬剤を調整するため、診察ごとに、バイタルサインとうっ血を評価する ¹²⁷⁻¹³³⁾	I	B-NR
症候性心不全患者では、病歴聴取と身体所見により、心不全の重症所見を確認する ¹³⁴⁻¹³⁹⁾	I	B-NR
心筋症患者では、遺伝性疾患を考慮して、3世代にわたる家族歴を聴取する ^{120, 121)}	I	B-NR
心不全患者では、特異的治療のある基礎疾患を考慮して、病歴聴取と身体診察を行う ^{140, 141)}	I	B-NR
心不全患者では、心臓疾患と非心臓疾患、心不全を助長するライフスタイル、行動様式、健康の社会的決定要因を考慮して、病歴聴取と身体診察を行う	I	C-EO

2.3

心電図

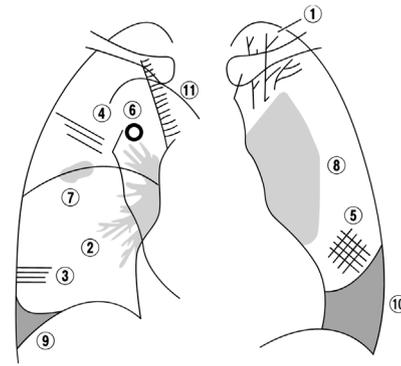
心電図は、心不全の病態評価における基本評価項目の一部である。心電図で低心拍出は読み取れないが、心房圧や心室圧を反映した変化は得られる。急性非代償性心不全では、速やかに心電図を実施し、急性冠症候群や不整脈の有無を確認する。不整脈、心筋虚血、心筋障害、伝導障害を有する症例や疑われる症例では心不全治療の適正化につながり、繰り返し評価することが肝要である。

2.4

胸部単純X線

胸部単純X線は肺炎などの呼吸器疾患との鑑別に有用である^{122, 142, 143)}。

肺うっ血の重症度、すなわち肺動脈楔入圧を胸部単純X線のみで正確に判断することは難しいが、目安を図11に示す^{1, 144, 145)}。立位での撮影では、重力の影響で肺血管影は下肺優位であるが、肺うっ血では上肺の血管も拡張する血流再分布 (redistribution) を呈する。臥位では、うっ血がなくとも redistribution に見えるので注意が必要である。間質の浮腫像は毛細血管の静水圧上昇による血漿成分の漏出によるが、経過の長い左心不全では肺リンパ管が発達し、漏出成分が回収されて肺うっ血像をきたしにくいことがある¹⁴⁶⁾。胸水貯留は単独の右心不全では少なく、両心不全で多い。壁側胸膜は体静脈へと灌流するが、臓側胸膜は肺静脈へ灌流するためと考えられている¹⁴⁷⁾。また、肺



- ① cephalization (角出し像)
肺尖部への血流の再分布所見 (肺静脈圧 15~20 mmHg)
- ② perivascular cuffing (肺血管周囲の浮腫)
- ③ Kerley's B line (カーリー-B線)
- ④ Kerley's A line (カーリー-A線)
- ⑤ Kerley's C line (カーリー-C線)
- ⑥ peribronchial 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)
- ⑦ vanishing tumor (一過性腫瘤状陰影)
胸水
- ⑧ butterfly shadow (蝶形像)
肺泡性肺水腫所見 (肺静脈 30 mmHg 以上)
- ⑨ ⑩ costophrenic angle (肋骨横隔膜角) の鈍化
胸水
- ⑪ 上大静脈の突出

図11 心不全の胸部単純X線写真 (シエマ)

推奨表2 心不全患者の心電図と胸部X線写真に関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
心不全患者では、症状出現の初診時に、治療適正化のために12誘導心電図を行う	I	C-EO
心不全が疑われる場合や急性増悪時には、心拡大とうっ血の評価や、心肺疾患の鑑別のため、胸部単純X線写真を行う ^{122, 142, 143)}	I	C-EO

水腫や胸水は右側により多くみられるが、右肺は灌流容積が大きく、左肺はリンパ管が太いためとされる¹⁴⁸⁾。

心陰影では4つの心腔の大きさや形態をみるが、心胸郭比が大きいと予後不良である¹⁴⁹⁾。また、縦隔影は心膜液貯留、心膜石灰化、大血管異常などを反映し、心不全の原因診断の補助に有用である。

3.

バイオマーカー

3.1

ナトリウム利尿ペプチド

3.1.1

心不全の診断

心不全のバイオマーカーは多岐にわたるが、ナトリウム利尿ペプチドは心不全のバイオマーカーとして最も重要で、かつ日常臨床において心不全のスクリーニングから診断、予後予測、治療効果判定まで汎用されている。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(ANP)、脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド(BNP)、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)がある。ANP、CNPについては本稿では割愛し、BNPについて解説する。

BNPは主に左室への伸展刺激によって心室から合成・分泌されるため、心不全を鋭敏に反映するバイオマーカーとなる^{150,151}。BNP、NT-proBNP値はともに血行動態とよく相関することから、外来の心不全疑い患者や緊急入院時の心不全の診断補助に有用である^{150,152,153}。特に陰性的中率が非常に高いため(94~98%)、心不全の除外に有用である¹⁵⁴⁻¹⁵⁹。日本心不全学会の「血中BNPやNT-proBNPを用いた心不全診療に関するステートメント2023年改訂

版」では、心不全の可能性のあるカットオフ値としてBNP 35 pg/mL、NT-proBNP 125 pg/mL以上としている(図12)¹⁰⁰。このカットオフ値以上では、構造的あるいは機能的異常の進行予防、心不全の発症予防や治療が必要となる可能性があるため、心不全の危険因子を有する症例では、胸部X線、心電図、心エコー図検査を実施することが推奨される。対応が難しい場合は循環器専門医への紹介も検討することが提唱される。一方、この基準に満たない場合、心不全の危険因子を有している症例でも、ただちに治療が必要となる心不全の可能性は低いと判断される¹⁶⁰⁻¹⁶²。

血中BNP、NT-proBNP値は心不全以外の要因にも影響を受ける。ナトリウム利尿ペプチドが上昇、あるいは低下する心原性・非心原性の要因を表13に示す^{3,5,6}。腎機能低下は、日常臨床でありふれた血中BNP、NT-proBNP値が上昇する要因であり、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の症例では増加の程度が大きくなる^{162a}。肥満者では非肥満者に比べてBNP、NT-proBNPとも低値になるため、心不全患者であっても両バイオマーカーが基準以下になることがある^{35,163-167}。肥満を合併したHFpEF患者ではナトリウム利尿ペプチドが正常値の場合があり、その値のみで安易に心不全を除外しないよう注意が必要である^{35,164-167}。診断が曖昧な場合には、運動負荷心エコー検査や運動負荷右心カテーテル検査が有用なことがある^{35,103,168}。ナトリウム利尿ペプチドの測定は簡便、迅速、安価であるが、値の解釈にはこれらの要因も考慮し、常に病歴、身体所見や他の検査結果も参考にしながら心不全を評価すべきである。

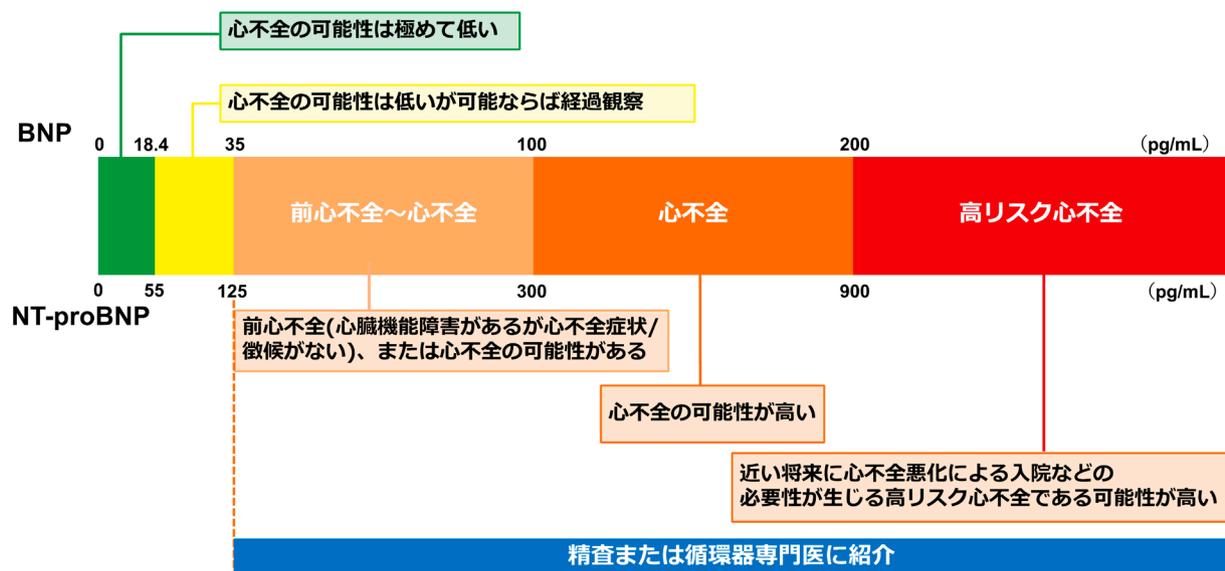


図12 BNP/NT-proBNPを用いた心不全診断や循環器専門医への紹介基準のカットオフ値

(日本心不全学会, 2023¹⁰⁰より)

表13 ナトリウム利尿ペプチド上昇のカットオフ値と上昇・低下の要因

ナトリウム利尿ペプチド上昇のカットオフ値		
	外来でのカットオフ値	入院/心不全増悪時のカットオフ値
BNP	≥ 35 pg/mL	≥ 100 pg/mL
NT-proBNP	≥ 125 pg/mL	≥ 300 pg/mL
心不全以外でナトリウム利尿ペプチドが上昇する要因		
心原性	急性冠症候群, 急性心筋梗塞 肺塞栓症 心筋炎 肥大型心筋症 弁膜症 先天性心疾患 上室性・心室性不整脈 心臓挫傷, 心臓浸潤, 心臓悪性腫瘍 除細動後・ICD作動後 心膜疾患 侵襲的あるいは外科的心臓手技 肺高血圧症や右心不全 心筋炎・炎症性心筋症	
非心原性	高齢者 貧血 腎疾患 敗血症 虚血性あるいは出血性脳卒中 肺疾患 (肺炎, COPD, 閉塞性睡眠時無呼吸) 肝疾患 重症貧血 重症熱傷 重症代謝性疾患 (甲状腺中毒症, 糖尿病性ケトアシトシス, 重症熱傷)	
ナトリウム利尿ペプチドが低下する要因		
	肥満あるいはBMIの増加 心膜疾患*	

*心膜疾患ならびに心膜液のある患者ではナトリウム利尿ペプチドが低いことがあり、心嚢穿刺によって上昇する

3.1.2 入院時測定・退院時測定による予後予測

BNPが心不全の診断補助法として特に優れているのは、心不全の診断のみならず、重症度評価や予後予測にも有用なためである^{35,169)}。多くの研究で、血中BNP、NT-proBNP値と予後との関係が報告されている¹⁷⁰⁻¹⁷⁴⁾。入院時測定は、HFrEF、HFpEFにかかわらず、院内死亡などの短期的予後と関連する^{157,175,176)}。また、退院時の値は、退院後の死亡や心不全再入院などの長期的予後と関連していることが報告されている¹⁷⁷⁻¹⁸¹⁾。ナトリウム利尿ペプチドの測定は心不全入院の入院時、退院時ともに予後的価値があるが、退院後の予後予測には入院時測定よりも、退院時測定のほうが有用であったことが報告されている¹⁸¹⁻¹⁸³⁾。また、入院時から

推奨表3 心不全患者におけるBNP/NT-proBNP測定に関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
心不全が疑われる患者に、心不全の診断や除外目的でBNP/NT-proBNPを測定する ¹⁵²⁻¹⁵⁹⁾	I	A
心不全患者に、予後評価目的でBNP/NT-proBNPを測定する ^{157,170,172-183)}	I	A
心不全発症リスクのある患者に、専門医診療やチーム医療につなげ、左室機能低下や心不全発症を予防する目的でBNP/NT-proBNPの測定を考慮する ^{186,187)}	IIa	B-R
心不全患者において、うっ血の早期発見やうっ血治療の強化、GDMTの最適化の指標とする目的でBNP/NT-proBNPの測定を考慮する ^{100,150,188,189)}	IIa	C-LD

退院時までの値の変化も予後を反映する¹⁸²⁻¹⁸⁵⁾。入院時から退院時までにはNT-proBNP値が30%以上上昇したうっ血性心不全患者は、入院中に30%以上低下した患者に比べて、退院後の死亡あるいは心不全再入院リスクが約6倍に上昇したことが報告されている¹⁸³⁾。

3.1.3 治療ガイドとしての測定

治療ガイドとしての測定については第6章1を参照されたい。

3.2 その他のバイオマーカー

3.2.1 総論

心不全は多様な側面をもち、単一のバイオマーカーだけで全容を把握するのが難しい¹⁹⁰⁾。したがって、心不全の複雑な病態生理を総合的に捉え、個別化治療を実現するためには、系統の異なった複数のバイオマーカーを組み合わせ、病態の全体像を捉える包括的なアプローチが重要視されている。

従来、心不全に関連するバイオマーカーの分類は、血行動態(容量負荷や神経ホルモンなど)、心筋損傷(心筋障害、炎症、酸化ストレスなど)、およびリモデリング(細胞外マトリックスのリモデリングなど)といった病態生理に基づいて行われてきた¹⁹¹⁾。しかし、これらはしばしば重複し、明確な分類は困難である。また、かつては心筋特異的なバイオマーカーが重視されていたが、心不全は単一の臓器疾患だけに留まらず、多臓器にわたる影響を及ぼす病態であるため、患者の全身的な状態や心腎連関を評価可能とする

バイオマーカーへの関心も高まっている¹⁹¹⁾。

心不全に関連する新規バイオマーカー候補は多数存在するが、中でもフラミンガム研究でその有用性が実証されている心筋トロポニン、high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)、soluble suppression of tumorigenicity-2 (sST2)、growth differentiation factor 15 (GDF-15)、galectin-3 (GAL-3)、および Carbohydrate antigen-125 (CA125) は特に注目されている^{192, 193)}。また、interleukin (IL) -1 や IL-6、アドレノメデュリンなどの古典的バイオマーカーや insulin-like growth factor binding protein-7 (IGFBP-7) を含む新規バイオマーカーの有用性も注目されている¹⁹⁴⁾。これらのバイオマーカーを病因や病態に応じて選択し、応用することにより、心不全治療のより効果的な戦略を策定することが可能になると期待されている。

3.2.2

代表的な心不全のバイオマーカー (ナトリウム利尿ペプチド以外)

a. 心筋トロポニンI/T

虚血性・非虚血性を問わず、トロポニン高値であると予後不良であることが示されていたが¹⁹⁵⁻¹⁹⁷⁾、高感度トロポニンのメタ解析でも予後不良を示している^{198, 199)}。さらに、高感度トロポニンは心不全発症リスクのある患者で心不全発症を予測できると考えられている²⁰⁰⁾。

b. hs-CRP, IL-6

hs-CRPとIL-6は、心不全における炎症反応の重要なバイオマーカーとして認識されている。Hs-CRPは主に肝臓で産生される急性期タンパクであり、IL-6により誘導される。IL-6は心筋リモデリングや線維化プロセスに関与する。全死亡、心不全発症の予測因子として期待されており^{201, 202)}、抗炎症薬の心イベント抑制試験における炎症マーカーとしても用いられている^{203, 204)}。

c. sST2

うっ血や炎症により血管内皮や肺で産生され、IL-33とST2の結合と競合し、炎症や線維化を進行させる^{194, 205)}。慢性心不全²⁰⁶⁾および急性心不全²⁰⁷⁾における全死亡、心血管死、心不全入院の予測因子であることがメタ解析で示されており、わが国からの報告もある²⁰⁸⁾。

d. GDF-15

ほとんどの臓器で広く発現しており、低酸素、機械的ストレス、酸化ストレス、炎症で増加する²⁰⁵⁾。さまざまな患者層において全死亡、心血管死、心不全入院の予測因子であることがメタ解析で示されている²⁰⁹⁻²¹¹⁾。

e. GAL-3

マクロファージなどによって分泌され、心臓の線維化と炎症の媒介をする¹⁹⁴⁾。全死亡、心不全発症の予測因子で

ある²¹²⁾。

f. CA125

うっ血や機械刺激により、胸膜、腹膜、心膜の中皮細胞から放出される¹⁹⁴⁾。卵巣がんのマーカーとして用いられてきたが、BIOSTAT-CHF研究²¹³⁾などで心不全のうっ血と関連することが示されている²¹⁴⁾。CA125ガイドの静注利尿薬調整により、CHANCE-HF試験では主に心不全入院を減らすことで死亡との複合アウトカムを低下させ²¹⁵⁾、他の試験では腎機能低下を伴う急性心不全で72時間後の腎機能がコントロール群に比して良好であった²¹⁶⁾。

g. IGFBP-7

腎臓を主体として全身で産生され腎障害や炎症で増加する²¹⁷⁾。インスリン抵抗性を高め、老化や線維化に関わること²¹⁸⁾や免疫系に関わること²¹⁹⁾が示唆され、ナトリウム利尿ペプチドや心筋トロポニンに加えて測定することで、全死亡や心不全入院の予測精度を上げることが期待される^{217, 220)}。

4.

心エコー

4.1

心機能・形態・血行動態評価

4.1.1

心機能・形態の評価

心エコーは心不全診療における最も基本的かつ重要な画像診断であり、心不全が疑われる患者における心機能評価、形態、弁膜症や心筋症などの併存疾患の評価のために心エコーを行う。

a. 左室収縮能の評価

心不全症例では、左室駆出率に基づく心不全分類を行うことが治療方針の決定に重要である^{112, 221, 222)}。そのため、左室駆出率の評価は全例で行う。左室駆出率の計測に関して、Teicholz法は心不全のような場合は推奨されず、2D disk summation法が標準的であるが、3Dによる解析は良好な画像が取得できれば正確で再現性に優れる可能性がある²²³⁾。近年ではAIを用いた自動計測が行われるようになり、こちらも良好な画像が取得できれば再現性や客観性の面で優れる可能性がある^{224, 225)}。左室駆出率は、弁膜症やシャント疾患の存在下では正常値が通常よりも高くなること、肥大大心では収縮能を過大評価することなど注意点もある²²⁶⁾。スペックルトラッキング法を用いたGLSは一般的に初期心内膜筋の障害を捉えると考えられ、再現性がよく、左室駆出率より

も予後予測能が高いとされており^{227,228)}、心不全のタイプを問わず、リスク層別化のために計測を考慮してもよい。一方でストレイン解析はエコー機種による差や画質依存性の問題が存在することを認識したうえで使用することも重要である。

b. 左室拡張能の評価

左室拡張能は、左室弛緩能、左室スティッフネスからなり、それらが障害された結果としての左室充滿圧上昇を評価することが臨床的に重要となる^{229,230)}。これらを1つのパラメータで評価することは困難で、下記のパラメータとアルゴリズムも用いて総合的に判断する。HFrEFでは予後因子として有用であり²³¹⁾、またHFpEFでは診断の中核をなしている⁴²⁾。

個別のパラメータに関して、 e' は左室弛緩を表す指標で、拡張能の最も基本となる²³²⁾。年齢によって正常値が大きく異なるため、それを考慮に入れて判断をすべきである²³³⁾。 E/A は左室弛緩と左房圧によって規定される。 E/A は左室機能正常例では左房圧の指標とならないが、拡張障害/収縮障害がある場合の左房圧の指標として有用である。 E/e' は左房圧と相関する指標であり²³²⁾、簡便で広く用いられているが、その相関は比較的疎である²³⁴⁾。左房容積係数は直接的な拡張能ではないが、積年の左房圧上昇による構造的変化を反映する²³⁵⁾。心房細動や僧帽弁疾患の存在下では拡張能や左房圧と無関係に拡大しうるため注意が必要である。三尖弁逆流最大速度は、右室-右房圧較差を表し、肺動脈弁狭窄症のない場合に収縮期肺動脈圧を反映する。左房圧上昇が続くと、肺循環に影響を及ぼし、二次性の肺高血圧を呈するため、肺動脈性肺高血圧のない症例で間接的な左房圧の上昇所見と捉えられる。

これらの指標を統合したアルゴリズムが米国心エコー図学会(ASE)や循環器超音波検査の適応と判読ガイドラインで推奨されている^{236,237)}。しかし、高齢者でも画一的な e' のカットオフを使用することや、他の原因による左房容積拡大の可能性を考慮しきれないなどの問題点もあり、アルゴリズムのみによる画一的な拡張能、左房圧の評価は難しく、各指標の特性を理解したうえで、症例ごとのアセスメントが必要となる。

c. 右室機能の評価

右室機能はHFpEF、HFrEFどちらにおいても予後因子として重要であり^{238,239)}、また肺高血圧症や三尖弁逆流症などの右室機能が優位に障害される疾患ではさらに重要である^{240,241)}。右室は三日月型の複雑な形態をしており、心エコーでの評価が難しいため、複数のパラメータからその機能を包括的に検討する。

個別のパラメータに関して、TAPSE、 s' は簡便な指標で

あるが、右室の弁輪部だけの評価であることに注意が必要である。右室面積とそのFACは右室自由壁の動きも加味されているが、断面依存性が高く、再現性にも問題がある。3Dを用いた右室容量および駆出率は右室の全体を評価することができ、形態や機能の評価として望ましいが、普及率および解析の煩雑さ、画質依存性に問題がある。スペックルトラッキング法を用いた自由壁の長軸方向ストレインはさまざまな疾患で予後と相関するが、3D同様に普及率および解析の煩雑さ、画質依存性に問題がある^{242,243)}。このように個別のパラメータにはおのおのの限界点があり、そのパラメータが何を反映するかを理解したうえでの包括的アプローチが重要である。

d. 心房機能の評価

心房機能もHFrEF、HFpEFを問わずに重要な予後因子として認識されるようになってきている²⁴⁴⁾。心房の大きさは必ずしも前後径と一致しないため、心不全症例ではなるべく左房容積係数を測定する。近年注目される左房機能指標であるスペックルトラッキング法の左房長軸方向ストレイン(特にリザーバストレイン)は息切れ症例でHFpEFか非心原性息切れか悩ましい場合に、鑑別のために有用な可能性がある²⁴⁵⁾。このように、心房機能障害は左室機能障害によって起こる最も初期の変化である一方で、心房が主として障害される病態もあり、予後予測のみならず、病態の把握のためにも心房機能の評価は重要である。心房心筋症についての詳細は、第9章6.心房心筋症を参照されたい。

4.1.2

血行動態の評価

心不全における心エコーの重要な役割として、流量と圧の推定を中心とした、血行動態の評価があげられる。

a. 心拍出の評価

左室流出路の径およびドプラ法で求める速度時間積分値を用いて1回拍出量を評価することが可能である。ただし、左室流出路には計測誤差もあるが、同一症例では大きな変化が少ないため、速度時間積分値の経時的な変化を比較することも可能であり、心不全の予後を反映するとも報告されている²⁴⁶⁻²⁴⁸⁾。

b. 心内圧の推定

心内圧の推定は心不全診療において重要である。心エコーでは直接の圧の測定はできないが、下記のような指標から、ある程度の推定をすることが有用である。

心不全における肺動脈圧の上昇は左室充滿圧の上昇による二次的なものを中心であるが、左室充滿圧の指標と乖離が大きいつきは肺血管抵抗の上昇を示唆し、肺動脈性の肺高血圧を考えることも重要である。収縮期肺動脈圧の推

定のために、三尖弁逆流最大速度を用いるが、三尖弁逆流最大速度は逆流が少ないときや、多すぎて層流となっているときは不正確な可能性があり²⁴⁹⁾、右室流出路血流波形の立ち上がり時間、左室のD-shapeなどの指標を参考にする²⁵⁰⁾。

右房圧は、右室の拡張期圧として右室機能を反映するのみでなく、中心静脈圧として全身の循環体流量を反映する。利尿薬の必要性を検討するためにも重要な所見である。右房圧の推定には下大静脈の長軸像における径と呼吸性変動を用いた方法が一般的であるが、精度が高いとは言えず、体格による補正や短軸像による長径・短径比を用いてもよい^{251, 252)}。

4.1.3

心房細動における評価

心房細動症例における心エコー評価のエビデンスは限られている。心房細動では、心拍ごとに心腔容積、駆出率や心腔内圧を含む多くのパラメータが変動する。前拍および前々拍のRR間隔が一定である拍で測定することや²⁵³⁾、5～10拍の平均の値をとることで予後の推定などに有用な評価ができるとされており²³⁷⁾、さらなる研究が必要であるが、現状ではこれらの方法を用いることが妥当である。

4.1.4

評価のタイミング

心エコーは侵襲がなく繰り返しの検査が可能で、心不全の経過とともに所見が変化するため、繰り返しの評価が有用である。初診時や薬物治療やデバイス治療を行う前に心エコーを記録しておくことが重要であり、また患者の状態変化があった場合や、治療を行った場合に心エコーを再度行うべきである。どのタイミングで心エコーを行うべきかに関するエビデンスは少ない。しかし、心臓再同期療法や心不全の薬物治療を行う際、逆りモデリングはおおむね6ヵ月以内に現れることが多いため²⁵⁴⁻²⁶⁰⁾、6から12ヵ月程度の時期に心エコーをフォローアップすることが妥当である。

その他の非薬物治療、特に弁膜症に対する外科手術や経カテーテル治療を行った場合、急性期の治療効果の確認やその後の経時変化を評価するために、退院前に心エコーを行うことを考慮する。一方で、安定していて変化のない患者では、目的のはっきりしない定期的な心エコーは不要な場合が多い。

心不全増悪時には、原因や血行動態の把握のために必要に応じて心エコーを行う。急性期には、房室弁逆流の増加や、うっ血を表して下大静脈の拡大、E/Aや三尖弁逆流最大速度の増加、また心拍出低下を表して左室流出路速度時間積分値の低下などが認められる^{261, 262)}。また、退院

推奨表 4 心不全患者における心エコー検査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
心不全患者は、全例で左室駆出率の評価を行う ^{112, 221, 222)}	I	B-NR
心不全増悪が疑われる患者において、増悪の原因や血行動態の把握が必要な場合、心エコーを行う ^{261, 262)}	I	C-LD
心不全が疑われる患者に、心機能評価・形態・弁膜症や心筋症などの併存疾患の評価のため心エコーを行う	I	C-EO
薬物治療やデバイス治療を行う心不全患者に対し、治療開始前に心エコーによる評価を行う	I	C-EO
心臓再同期療法やリバースリモデリングを期待する薬物治療を行った場合、6～12ヵ月後を目安にフォローアップの心エコーを考慮する	IIa	C-EO
構造的疾患に対する非薬物療法を行った場合、急性期の治療効果の確認およびフォローアップ時の指標として退院前に心エコーを考慮する	IIa	C-EO
うっ血の評価とリスク層別化のために、心不全増悪による入院の退院前に心エコーを考慮してもよい	IIb	C-EO

時所見は入院時所見よりも再入院などに強く関連していると報告され^{263, 266)}、心エコーで残存うっ血の評価を行う有用性も報告されており^{265, 266)}、退院時にも心エコーを考慮してもよい。

4.2

負荷心エコー検査

4.2.1

HFpEF診断のための運動負荷心エコー検査

HFpEFに比べて、HFpEFの診断が難しいことが認識されてきた^{103, 107)}。身体所見や胸部X線などの画像所見でうっ血所見が乏しい慢性の労作時呼吸困難患者の場合、構造的異常あるいは左室充満圧の上昇などの機能的異常によって心不全を疑う必要がある⁶⁾。LVEFが保持された患者では、症状の原因が呼吸器疾患、腎不全、肥満などの非心原性疾患か、HFpEFを含めた心原性疾患かの鑑別を要する(第2章2参照)¹⁰⁾。さらに、労作時呼吸困難や運動耐容能の低下が主訴の患者では、安静時に左房圧が上昇しておらず、安静時の検査では異常を呈さない場合がある^{103, 107, 110)}。労作時のみに出現する左室拡張予備能の低下やそれに続発する左房圧上昇や肺高血圧の検出のために、運動負荷心エコー

検査の有用性が認識されてきており^{103, 109, 110, 267, 268)}、安静時の検査でHFpEFの診断がつかない症例は負荷心エコー検査のよい適応である^{102, 103, 111, 269)}。欧米からの提言では、安静時の検査でHFpEFの可能性(検査前確率)が中等度の症例に対して運動負荷心エコー検査が推奨されており、検査前確率の評価にH₂FPEFスコアやHFA-PEFFスコアを使うことが推奨されている^{101, 102, 104)}。

負荷の方法は、主に運動負荷と薬物負荷に分けられる。労作時呼吸困難症例の診断目的の負荷心エコー検査では、生理的負荷である運動負荷が選択される場合が多い。運動負荷にはハンドグリップなどの等尺性運動とトレッドミルやエルゴメーターなどの等張性運動がある。HFpEFの診断を目的とした運動負荷心エコー検査(Diastolic stress echocardiography)では、仰臥位エルゴメーター負荷が推奨される²⁶⁷⁾。エルゴメーター負荷が推奨される理由として、負荷中に連続して画像取得が可能である点、トレッドミルに比べて安全な点(転倒のリスクが低い)、高齢者であっても低負荷から実施できる点があげられる。負荷プロトコルや実施体制は成書を参照されたい。負荷プロトコルは確立していないが、多段階もしくはランブ負荷で行われることが多い。運動負荷心エコー検査の安全性は確立されているが、救急カート、血圧計、12誘導心電図モニター、除細動器、酸素を準備し、十分なスペースを確保して施行することが望ましい²⁷⁰⁾。

運動負荷心エコー検査でのHFpEFの評価では、僧帽弁輪部拡張早期波(e'), E/e', 三尖弁逆流最大速度(TRV)が中心となる。米国心エコー図学会と欧州心血管画像協会のガイドラインでは、安静時のe'の低下、負荷時のE/e'とTRVの上昇の基準がすべて合致した場合に左房圧上昇所見ありと診断することを提言している²³⁷⁾。欧州心不全学会では、HFA-PEFFスコアに、運動負荷時のE/e'とTRVの値によって得点を加算する方法を推奨している¹⁰²⁾。一方で、運動負荷心エコー検査でHFpEFを診断する基準は確立していない。運動負荷心エコー検査はHFpEFの診断だけでなく、予後予測や、心肺負荷試験と組み合わせることで運動耐容能の評価にも有用であることが報告されている^{114, 268, 271-273)}。

4.2.2

その他の負荷心エコー検査

僧帽弁閉鎖不全症(MR)では、症状の確認および予後予測を目的として、主に運動負荷心エコー検査が行われている。重症だが無症状の症例、または労作時呼吸困難などの症状を有するもののMRが重症とは診断されない中等度の症例において負荷心エコー検査を考慮する²⁶⁹⁾。運動負荷時には、症状の有無、逆流の重症度、収縮期肺動脈圧

の上昇、左室および右室収縮予備能の評価を行う。運動誘発性のMR増悪や運動誘発性肺高血圧は、一次性・二次性MRともに心血管イベントの予後予測因子となる²⁷⁴⁻²⁷⁷⁾。MRは臥位エルゴメーター運動負荷やトレッドミル運動負荷だけではなく、ハンドグリップ負荷によっても増悪することが報告されており^{278, 279)}、運動負荷心エコー検査が困難な施設もしくは症例においてはハンドグリップ負荷を考慮する。エルゴメーター運動負荷とハンドグリップ負荷で増悪するMRは必ずしも一致しないことが報告されている²⁷⁸⁾。一方、治療方針決定における負荷心エコー検査の有用性についてはまだエビデンスがない。

無症候性重症大動脈弁狭窄症に対して、無症状であることの確認、運動時の血行動態反応の評価、またはその後の心事故のリスク層別化を目的とした運動負荷心エコー検査が推奨される^{280, 281)}。なお、有症候性重症ASに対する運動負荷は禁忌である。左室収縮不全を伴った低流量低圧較差ASでは、真の重症AS(true severe AS)と偽性重症AS(pseudo severe AS)との鑑別、および収縮予備能の確認を目的として、ドブタミン負荷心エコー検査が推奨される^{280, 282-285)}。低流量低圧較差ASにおけるドブタミン負荷心エコー検査では、ドブタミン負荷(最大投与量20μg/kg/分)によって1回心拍出量を20%以上増加させた際に、大動脈弁面積が1.0 cm²を超えず、最大血流速度が4 m/秒以上または平均圧較差30~40 mmHg以上になる場合はtrue severe ASとし、超えないものをpseudo severe ASとする^{280, 282)}。また、ドブタミン負荷により1回心拍出量が20%以上増加するかどうかで左室収縮予備能を評価する。ドブタミン負荷心エコー検査は心筋バイアリティ評価のためにも使われる²⁸⁶⁾。

推奨表5 心不全患者における負荷心エコー検査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
左室駆出率50%未満の低流量低圧較差ASでは、真の重症ASと偽性重症ASとの鑑別、収縮予備能の評価を目的としてドブタミン負荷心エコー検査を考慮する ²⁸¹⁻²⁸⁴⁾	IIa	B-NR
労作時呼吸困難などの心不全を疑う症状があるが、安静時の評価でHFpEFの診断がつかない場合に運動負荷心エコー検査を考慮する ^{102, 103, 109, 114, 268, 269, 272)}	IIa	C-LD
有症候性中等度の一次性・二次性MRでは、負荷時の血行動態把握のために運動負荷心エコー検査を考慮する ^{274-277, 280)}	IIa	C-LD

4.3

その他のエコー指標

4.3.1 POCUS

救急外来や普段の外来、病棟におけるベッドサイドチェックなどの状況で限られた項目のみを観察する、Point-Of-Care UltraSound (POCUS) が広がっている²⁸⁷⁻²⁹⁰⁾。心不全領域でも、心筋梗塞や肺塞栓症などの除外やうっ血の把握のためのPOCUSの有用性も報告されている²⁹¹⁾。POCUSでは、細かな測定よりも定性的なパターンの判断が重要であるが、検査の質が重要でないということではなく、通常のエコー検査と同様に精度の高い検査を普及させるために教育や標準プロトコルの確立が課題である。POCUSの施行においても、後から所見を確認するために画像を保存し、所見をカルテに記載することが望ましい。

4.3.2 心不全における臓器うっ血をあらわす臓器エコー指標

a. 肺エコー

肺エコーでは、胸壁と胸膜、およびその深部に肺実質の空気におけるエコーの散乱によるアーチファクト像が観察され、アーチファクトの中には胸膜の多重反射であるAラインが認められる。胸膜より深部に向かいAラインを打ち消しつつ真っ直ぐに伸びるBラインは、水成分により肥厚した小葉間隔壁の肥厚を反映しており、1視野に3本以上のBラインは異常とされている²⁹²⁻²⁹⁴⁾ (図13)。心不全を疑う状況で、肺うっ血の有無を評価するために肺エコーを考

慮してもよい。特に、この所見は簡便で非常に素早く撮像することができ、陰性的中率も高い^{293, 295-298)}。ただし、肺炎や非心原性肺水腫でもBラインは陽性となるため、他の疾患との鑑別には注意を要する。また、退院前のBラインで残存うっ血の評価をすることがリスク層別化に有用であると報告されている^{266, 299)}。

b. 腎内静脈エコー

心不全の腎うっ血を評価するため、エコーによる腎内静脈血流の評価を考慮してもよい。腎内静脈の波形パターンは右房圧を反映して変化する。連続波、二峰性、単峰性と変化するにつれて、心不全症例の予後が悪化することが示されている^{292, 300-303)}。この波形パターンは中心静脈圧と関連があり、適切な心不全治療によりパターンが変化する³⁰³⁻³⁰⁷⁾ (図14)。

4.3.3 特徴的な心エコー所見を呈する心不全関連疾患

a. 左室再同期療法に関する心エコー指標

エコーによる左室同期不全はCRT症例の予後因子であることはよく知られており、特に septal flash と apical rocking は、断層像で簡便に認められる左室同期不全の指標としてCRTによる予後改善に関連しており、またCRTの術後にこれらの指標が改善することが予後の改善と関連すると報告されている^{308, 309)}。しかし、一方で narrow QRS かつエコーによる左室同期不全を認めた症例へのCRTの効果を検証した大規模無作為化比較試験では、CRT群の死亡率が増加したため、このような症例に対して心エコーによる左室同期不全を根拠にCRTを植え込むべきではない³¹⁰⁾。術後は第4章4.1.4 評価のタイミングで解説したように、フォローアップ検査を行う。

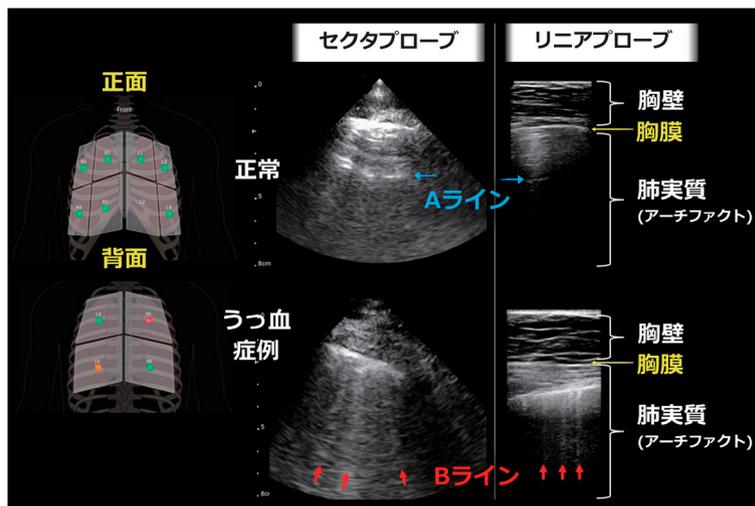


図13 心不全に関する肺エコー所見

CRTデバイス植込み後に左室流入血流のE-A間隔を基にしたAV delayの設定や、右室流出路/左室流出路のDoppler波形を元にしたVV delayの設定を最適化することは、再現性が低く³¹¹⁾、観察研究で、固定された設定や機器による自動調節設定と比べて、CRTによる逆リモデリングや予後に影響しないことが示されており^{311,312)}、ルーチンでの評価は必要ない。

b. 心アミロイドーシスを示唆する心エコー指標

心エコーは、心アミロイドーシスのスクリーニングとして最も重要な画像検査の1つである。心アミロイドーシスを示唆する指標として、12 mm以上の左室壁肥厚、右室壁肥厚、心房中隔肥厚、著しい心室拡張能障害、granular sparkling、大動脈弁の肥厚や少量の心膜液貯留、スペクトルトラッキング法による左室基部のストレイン低下(apical sparing)などがあげられる^{313,314)}。

Apical sparingは、感度や特異度の非常に高い所見とされているが、必ずしも心アミロイドーシスに特異的な所見ではないことも報告されており³¹⁵⁾、心エコーによる心アミロイドーシスのスクリーニングは複数のパラメータを総合

的に判断して行うべきである。ATTRwt/v心アミロイドーシスとAL心アミロイドーシスを比較すると、ATTRwtが最も左室壁が厚くLVEFが低いなどの報告はあるが³¹⁶⁾、いずれのタイプの心アミロイドーシスも上記の所見を同様に認め、心エコーによるタイプの鑑別は現実的ではない。また心エコーによって心アミロイドーシスの確定診断をすることはできず、疑いを持った症例は心筋生検やピロリン酸心筋シンチグラム、M蛋白の検出などの精査に進むべきである。LVEFの低下、拡張能障害、TAPSEなど右室機能の低下、心房機能低下、apical sparingパターンなどは、いずれも心アミロイドーシスの予後因子としても報告されている³¹⁷⁻³²²⁾。

c. 収縮性心膜炎を示唆する心エコー指標

収縮性心膜炎は外科的心膜剥皮術など特別な治療が必要となる可能性があり、心エコーを中心としてその特徴的な血行動態を注意深くスクリーニングすることが重要である。収縮性心膜炎の血行動態として、高度の心室拡張障害により心房および下大静脈の拡大が認められること、固い心膜内の限られたスペースで左室・右室が拡張し、右室が拡大する吸気時に左室は流入血流の減少もあり小さくなるという心室間相互作用を認めることなどがあげられる³²³⁾。収縮性心膜炎では、左室側壁側の心膜が周囲組織と癒着した像を断層像で認め、また側壁側の僧帽弁輪の拡張が妨げられ、代償的に中隔側の僧帽弁輪が過大な運動をする。そのため通常は側壁のほうが大きいe'が逆転し、中隔側が大きくなる現象が認められる³²³⁾。これらの所見を表14^{324,325)}にまとめる。収縮性心膜炎の右心カテーテル検査のカットオフは、第7章

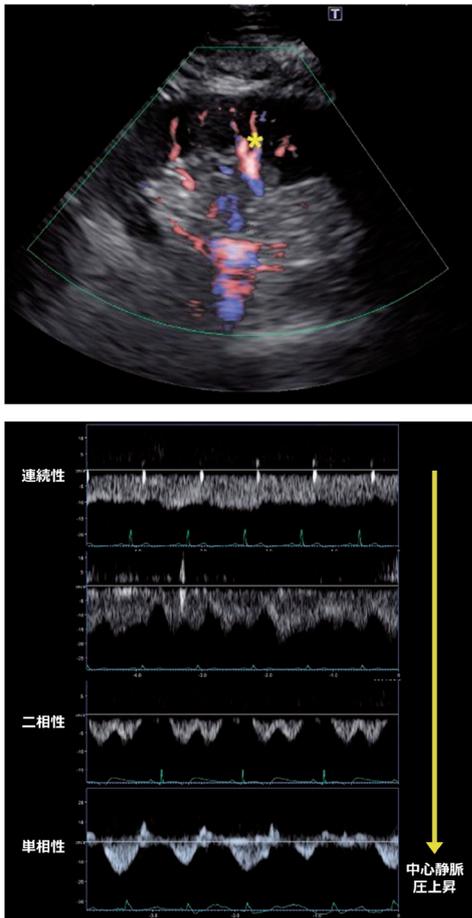


図14 腎内静脈エコー

表14 収縮性心膜炎を示唆する心エコー指標

MモードおよびBモード心エコー
両心房の拡大と心室の狭小化 左室後壁心内膜の拡張期の平坦化 心膜の周囲組織との癒着(心膜の滑りの消失) Septal shift(吸気に右室拡大と左室狭小化を認め呼気に逆となる) Septal bounce(拡張早期に心室中隔が急速に左室側に振れる)
ドブラ
下大静脈および肝静脈の顕著な拡張と呼吸性変動の消失 肝静脈の呼気時拡張末期逆行血流速度/前進血流速度 ≥ 0.8 左室および右室流入血流の拘束性パターン 自然呼吸吸気後の最初の拍動にて僧帽弁流入速度の25~40%以上の減少と三尖弁速度の50~60%以上の増加 呼気時優位の肝静脈波形の逆流と血流速度の減少
組織ドブラ
Annulus paradoxus(正常または増加した僧帽弁輪速度 (medial > 9 cm/s or lateral > 8 cm/s)) Annulus reversus(中隔e' $>$ 側壁e')

(Welch TD, et al. 2014³²⁴⁾, Dal-Bianco JP, et al. 2009³²⁵⁾を参考に作表)

推奨表 6 心不全患者における臓器うっ血評価に関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
心不全が疑われる患者に、肺うっ血の評価目的に肺エコーの施行を考慮する ²⁹³⁻²⁹⁸	IIa	B-NR
心不全の腎うっ血を評価するため、腎内静脈エコーを考慮してもよい ³⁰¹⁻³⁰⁷	IIb	C-LD

3.3.1を参照されたい。

5.

その他の画像診断

5.1

CT

心臓CT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。心エコーや心臓MRIで評価が困難な場合には、心形態・心機能の評価を行うことも可能である。また、呼吸困難の症例に対して、呼吸器疾患や心不全以外の病態を鑑別するためにCT検査が行われる場合があり、肺うっ血を示唆する所見の検出や心不全の原因となる病態の鑑別にも用いることができる。本項では、心不全診療におけるCTの評価法について概説する。

5.1.1

冠動脈病変の評価

冠動脈CTは冠動脈狭窄を非常に良好に検出可能であることが報告されており^{326,327}、虚血性または非虚血性心筋症の鑑別に有用である。しかしながら、米国で行われた原因不明の心不全症例を対象としたIMAGE-HF 1C試験では、冠動脈CTは冠動脈造影と比して医療費の有意な削減にはつながらなかったことが報告されている³²⁸。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に冠動脈CTを考慮する^{329,330}。

5.1.2

心形態・心機能の評価

心電図同期心臓CTによる心室容積の定量化は心臓MRIと比較しても高い再現性が報告されており、心エコーや心臓MRIで評価が困難な場合の有効な評価法である^{331,332}。局所壁運動異常の評価でも、心臓MRIと比較して良好であったことが報告されている³³²。なお、冠動脈CTと同時

に行う場合には、脈拍のコントロールのために使用されるβ遮断薬の影響により、左室駆出率や心拍出量の低下を認めることが報告されており、結果の解釈に注意が必要である³³³。

右室機能評価についても、心臓MRIと比較しても良好な結果を認めたことが報告されており³³¹、他の方法で評価が難しい場合に検討される。

ガドリニウム遅延造影を用いた心臓MRIによる心筋組織性状評価はその有用性が広く認められている。一方で、心臓CTでもヨード造影剤を用いた遅延相の評価で同様の評価が可能であることが報告されており³³⁴、心臓MRIが施行困難な場合の代替の検査方法として検討される³³⁵。肥大型心筋症などの非虚血性心筋症では、遅延造影の検出、定量化において心臓MRIと比較して遜色ない結果を認めたことが示されている^{336,337}。虚血性心疾患でも、梗塞領域の定量化における有用性や、広範な遅延造影が予後と関連したことが報告されている³³⁸。一方で、心臓CTによる遅延造影はMRIよりも画質が低く、被曝を伴うこと、これまでの報告は症例数の少ない単施設からの報告に留まり、造影剤投与や撮像のプロトコールが確立されていないことが課題である³³⁹。したがって、心臓CTによる遅延造影評価は心臓MRIの代替であることを認識する必要がある。なお、MRIではT1マッピングを用いて評価されるECVについても、心臓CTで評価可能であることが報告されている³⁴⁰。

さらに、心臓CTは弁膜症や心膜疾患、先天性心疾患などの病態ならびに形態評価にも用いられる。大動脈弁狭窄症における大動脈弁の石灰化スコアは重症度評価に用いられ²⁸⁰、心電図同期下の大動脈弁複合体の評価は経カテーテル的大動脈弁留置術の術前スクリーニング、治療プランの決定に重要である²⁸⁰。心膜疾患では、心臓と心膜、さらにその周囲の組織の情報を得ることに適しており、収縮性心膜炎では心膜肥厚や石灰化の分布の評価に有用である³⁴²。表15、図15に心不全に関連する病態とその心臓CT所見をまとめる。

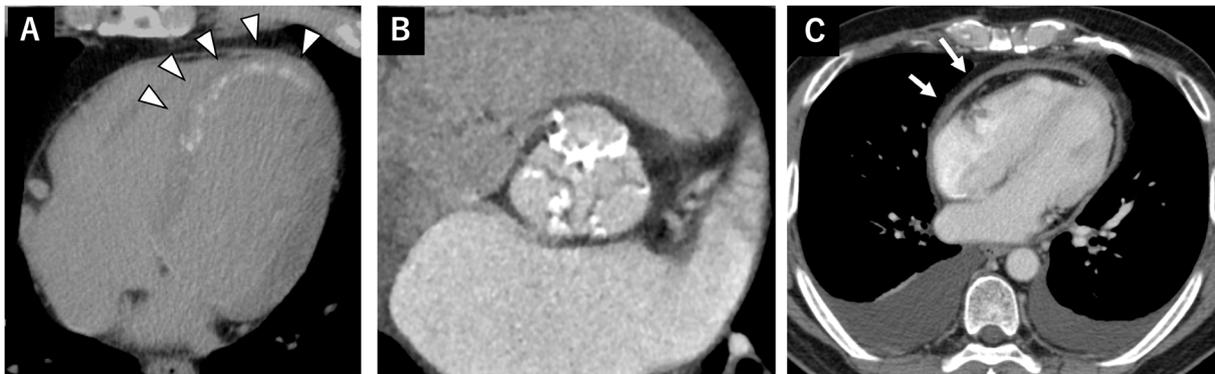
5.1.3

心臓以外の評価

急性心不全の症例では、呼吸困難の鑑別目的にCT評価が行われることがある。呼吸不全を主訴に受診した症例の評価では、肺塞栓や急性冠症候群、大動脈解離、呼吸器感染症の評価のためにCT検査が行われることが少なくない。CTにより、肺塞栓症や大動脈解離の検出あるいは除外が可能である³⁴³。CTで検出可能な心不全に関連した所見として、すりガラス状影、小葉間隔壁肥厚、気管支血管周囲間質肥厚(気管支血管束肥厚)、血管径拡大、葉間胸

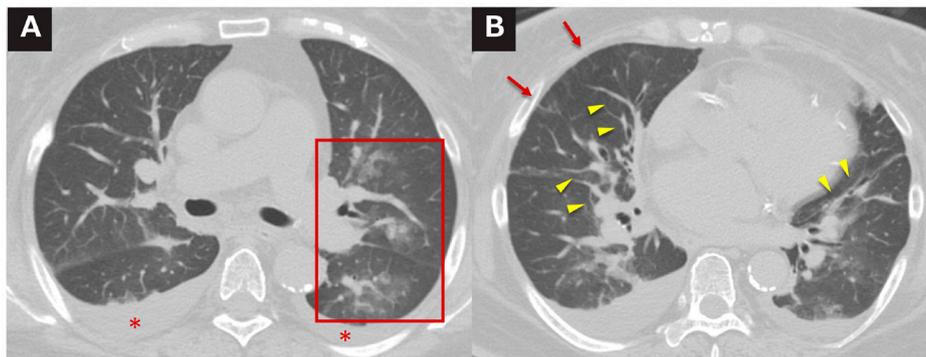
表 15 心不全の原因疾患とCT検査の目的, 認められる所見

原因	疾患	CT検査の目的	所見
冠動脈病変	心筋梗塞, 狭心症, 虚血性心筋症	冠動脈評価(虚血評価が必要な場合はFFR-CT)	冠動脈狭窄/閉塞, 冠動脈石灰化
弁膜症	大動脈弁狭窄症	形態評価, 石灰化評価	大動脈弁石灰化
心筋症	拡張型心筋症, 肥大型心筋症など	(心臓MRIが困難な場合の)心形態, 機能評価 遅延造影	LVEDV, ESV, EF 疾患特異的な遅延造影パターン
心膜疾患	収縮性心膜炎	心膜形態・性状評価	心膜石灰化, 心膜肥厚, 胸水貯留
炎症性疾患	血管炎	血管病変の局在評価	大動脈壁肥厚, 狭窄, 石灰化



A: 心筋梗塞症例における梗塞部の遅延造影像(白矢印)
 B: 大動脈弁石灰化
 C: 収縮性心膜炎における心膜肥厚(白矢印), 両側性の胸水貯留

図 15 心臓 CT による心機能・形態評価



胸部単純CT肺野条件

A: 中枢側優位のすりガラス影(赤四角), 葉間胸膜の肥厚, 両側性胸水(*)を認める。すりガラス影だけでなく浸潤影を呈する場合もある

B: 下肺野では, 背側の両側性すりガラス影に加えて, 気管支周囲間質肥厚と血管径拡大(黄矢頭), 小葉間隔壁肥厚(赤矢印)も認める

図 16 心不全を示唆する胸部 CT 所見

膜の肥厚, 胸水などが報告されている³⁴⁴⁾(図16)。2022年に発表された急性呼吸不全を対象とした検討では, 心拡大, 両側性の間質肥厚, 両側性胸水, 血管径拡大, 両側

性のすりガラス状影の5つの所見が心不全の診断には重要と報告されている³⁴⁵⁾。ただし, すりガラス状影や胸水などは心不全に特異的ではなく, 肺炎など他の病態でも認めら

推奨表 7 心不全における CT 検査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
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、または非侵襲的負荷検査で判定困難な患者に、冠動脈疾患の除外のために冠動脈 CT を考慮する ^{326, 329, 330)}	IIa	C-LD
心エコー、心臓 MRI での評価が困難な場合に、心室形態・機能の評価に心臓 CT を考慮する ^{331, 332, 337)}	IIa	C-LD

れることから総合的に判断する必要がある。

5.2 MRI

心臓 MRI は組織コントラストが高く再現性が高いため心臓の形態評価と左室および右室機能評価に優れている^{3, 5)}。そのため心不全診療では、心エコー図による評価が困難な症例の心形態・心機能評価に推奨されている。また、遅延造影撮像や T1 および T2 マッピングといった、多様な撮像法で心筋組織性状を評価することが可能であり、心不全の基礎疾患として心筋症を疑った場合の鑑別に有用である³⁴⁷⁾。さらに、心機能を正確に評価したい場合にも有用である。

5.2.1 心臓 MRI による心形態・心機能の評価

心臓 MRI による Simpson 法を用いた左室容量、左室駆出率の評価は正確で再現性が高く、左室機能評価のゴールドスタンダードと考えられている³⁴⁸⁾。したがって、心不全の治療方針を決めるにあたり心エコー図による評価が困難な場合や、左室駆出率を正確に評価したい場合に有用である。また、心内膜と内腔のコントラストが鮮明なことから、壁運動異常の評価にも優れている。

左室機能評価に対して心臓 MRI による右室機能評価は、右室の形態が複雑であるため解析が難しく、普及しているとは言いがたかった。近年、心エコー図で使用される feature tracking 法によるストレイン解析が、心臓 MRI のシネ画像でもできるようになり、正確な右室機能評価が可能となった^{349, 350)}。こうした右室機能評価は肺高血圧例で有用である。

一方、シネ画像は任意断面の一心拍の形態変化を評価することが可能であり、特に心筋の肥厚などの形態評価に適している。心エコー図に比べて、心尖部を正確に描出することができることや組織コントラストが高いため、肥大

型心筋症の検出や形態評価に優れている^{351, 352)}。

5.2.2 心臓 MRI による心筋組織性状評価

心臓 MRI は、遅延造影画像や T1 および T2 マッピングという手法で心筋組織性状を評価できるという他のモダリティにはない特徴を持ち、基礎疾患が同定されていない心不全例を精査する際に有用である。遅延造影撮像では、心筋線維化に一致して高信号の遅延造影が認められ、この分布様式をみることによって、虚血性、非虚血性心筋症の鑑別や心筋バイアピリティの評価が可能である³⁵³⁾。たとえば、HFrEF 例に多く認められる心アミロイドーシス^{354, 355)}と肥大型心筋症³⁵⁶⁾は、比較的特異的な心筋の遅延造影様式を持つため、鑑別可能である。また、特発性拡張型心筋症や心臓サルコイドーシスも、形態や心機能だけでは鑑別できないが、遅延造影様式で鑑別がある程度可能になる。一方、虚血性心疾患の遅延造影様式は心内膜側を中心にする特徴的なものであり、他の心筋症との鑑別は容易である。

これらの心筋症疾患における遅延造影は診断に有用であるだけでなく、定量化することにより予後評価に役立つことが報告されている。肥大型心筋症を対象に行われた多施設共同研究では、心筋全体に対する遅延造影の範囲が増加するほど突然死のリスクが高くなり、逆に遅延造影がなければ低リスクであった³⁵⁷⁾。一方、拡張型心筋症も、肥大型心筋症と同じく遅延造影の有無が予後を左右することが報告されている。ただし、拡張型心筋症では、わずかな遅延造影であっても突然死や総死亡リスクが大きく上昇することが特徴であり、遅延造影の量に比例してリスクが増加する肥大型心筋症とは異なる³⁵⁸⁾。また、心臓サルコイドーシスでも拡張型心筋症と同様に、遅延造影が認められると、心室性不整脈および総死亡のリスクが増加することが報告されている³⁵⁹⁾。図 17 と図 18 に肥大型心筋症および拡張型心筋症のシネ MRI 画像と遅延造影画像を示す。

遅延造影は、心筋組織性状を推定するのに有用な方法であるが、心筋の組織性状を定量的に評価することは難しい。一方、近年開発された T1 および T2 マッピングは、一定の磁場における心筋の T1 値（縦緩和時間）および T2 値（横緩和時間）を測定してピクセルごとに表示したものであるが^{360, 361)}、T1 マッピングは心筋組織性状評価に有用であり³⁶²⁻³⁶⁴⁾、T2 マッピングは心筋炎や心筋梗塞超急性期に組織の浮腫や炎症を評価するのに有用である。

一般に、心筋浮腫や繊維化、アミロイド蛋白沈着で T1 値は延長し、脂質や鉄の沈着で短縮する。また、T1 マッピングでは造影前後の T1 値から細胞外液分画 (ECV) を求めることができる。心不全診療では、特に、心アミロイ

ドーシスを診断する際に、T1マッピングが有用である^{363,364}。心アミロイドドーシスでは心筋全体にアミロイドが沈着している場合、正常心筋の部位が少なく、遅延造影撮像が難しいが、T1マッピングでT1値およびECVが高度に上昇していることが診断の一助になる。また、心アミロイドドーシスではECVが上昇している例ほど予後が悪いことが報告されている³⁶³。一方、心ファブリー病³⁶⁵やヘモクロマトーシス³⁶⁶ではT1値は減少する。なお、T1マッピングは有用であるが、T1値は装置によって異なるため、施設ごとの正常値を確認しておくことが必要であることに留意すべきである。

一方、T2マッピングはT1マッピングと同様に組織のT2値を測定しピクセルごとに表示したものであるが、心筋の水分量を反映しているため、急性心筋炎や心筋梗塞後の炎症の評価に有用である。また、心臓サルコイドーシスにおける心筋浮腫の評価が可能である。一方、T2* (T2スター) 値は横緩和時間と磁場の不均一により生じる信号の減衰過程を反映し、T2*マッピングは局所の鉄含有量の評価や出血などの評価に有用である³⁶⁷。表16に心不全の原因疾患とMRI検査の目的および特徴的な所見をまとめた。

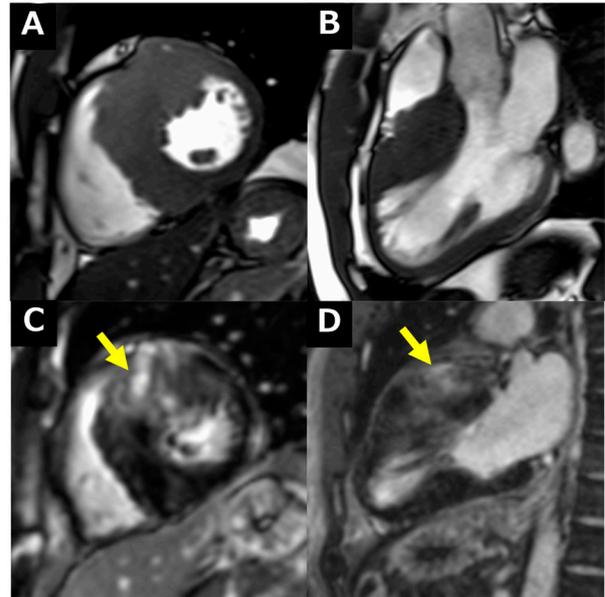
推奨表 8 心不全の診断における心臓 MRI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル
心エコーによる心形態・心機能評価が困難な症例に対し、心臓 MRI を行う ^{3, 5, 348}	I	C-LD
虚血性心筋症と非虚血性心筋症の鑑別の目的で、心臓 MRI の遅延造影を評価する ^{3, 5, 347, 348}	I	C-LD
心アミロイドーシス、心サルコイドーシスなどの非虚血性心筋症における心筋組織性状評価目的に、心臓 MRI を考慮する ^{354, 355, 360-366}	IIa	B-NR

5.3

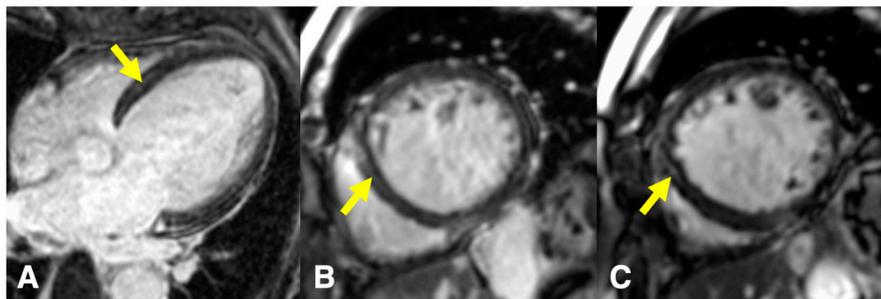
核医学検査・PET

心不全診療における核医学検査の役割は、心不全の重症度評価、他の検査方法で評価が難しい場合の心機能評価に加えて、心不全の原因となる病態の特定など多岐にわたる。核医学検査・ポジトロン (陽電子) 放出型断層撮影 (PET) の原理や撮像法などの詳細については、日本循環器学会の慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂



A: 左室短軸断面シネ画像
心中部、心基部の顕著な壁肥厚を認める。
B: 左室三腔断面シネ画像
前壁から心室中隔、下壁の著明な壁肥厚を認める。特に前壁中隔が顕著である。心基部は一部、左室流出路に張り出している
C: 左室短軸断面遅延造影画像
肥厚した前壁中隔の壁中部に斑状の遅延造影 (黄矢印) を認める
D: 左室三腔断面遅延造影画像
心基部の肥厚した部位に一致して遅延造影 (黄矢印) を認める

図 17 肥大型心筋症におけるシネ画像と遅延造影



A: 左室四腔断面像。心室中隔の壁中部に線状の遅延造影 (黄矢印) を認める
B, C: 左室短軸断面像。四腔断面像と同様に、心室中隔の壁中部に線状の遅延造影 (黄矢印) を認める

図 18 拡張型心筋症における遅延造影

表 16 心不全の原因疾患と MRI 検査の目的および特徴的な所見

原因	疾患	MRI 検査の目的	所見
冠動脈病変	心筋梗塞, 狭心症, 虚血性心筋症	Perfusion MRIによる心筋虚血評価	心筋血流の低下
弁膜症	大動脈弁狭窄症	形態評価	大動脈弁口面積の減少
心筋症	肥大型心筋症	形態評価, 左室・右室機能評価 遅延造影やT1およびT2マッピングによる心筋組織性状評価	心室壁の肥厚 特異的な遅延造影パターン
	拡張型心筋症	形態評価, 左室・右室機能評価 遅延造影やT1およびT2マッピングによる心筋組織性状評価	左室の拡大と左室収縮能の高度低下 壁中部に認められる遅延造影
	心臓サルコイドーシス	形態評価, 左室・右室機能評価 遅延造影やT1およびT2マッピングによる心筋組織性状評価	特異的な遅延造影パターン 冠動脈支配に一致しない壁の菲薄化
	心アミロイドーシス	形態評価, 左室・右室機能評価 遅延造影やT1およびT2マッピングによる心筋組織性状評価	全周性の遅延造影 T1値上昇 ECV上昇
心膜疾患	収縮性心膜炎	心膜形態・性状評価	心膜肥厚, 心嚢水貯留

版)にも詳細に示されており、あわせて参照いただきたい³³⁰⁾。

5.3.1 心室機能解析

テクネチウム (technetium) -99m (^{99m}Tc) またはタリウム (thallium) -201 (²⁰¹Tl) 標識製剤などを用いて行われる心筋血流イメージングでは、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³⁶⁸⁾。他の検査法による評価とも良好な整合性が得られており³⁶⁹⁻³⁷¹⁾、心エコー、心臓CT、心臓MRIなどによる評価が困難な場合に考慮する。

Tc標識赤血球を用いた心プールシンチグラフィは左室駆出率の高い再現性が報告されており^{330,372)}、他の検査法での評価が困難な場合に検討される。

5.3.2 心筋血流イメージング (^{99m}Tc, ²⁰¹Tl)

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^{99m}Tcまたは²⁰¹Tl標識製剤を用いて行う^{330,373,374)}。前述のSPECTを用いることで、同時に心機能解析も可能である。拡張型心筋症では²⁰¹Tlによる心筋血流評価は、心機能・心筋線維化あるいは予後と相関するとの報告もある³⁷⁵⁾。

冠動脈疾患では、虚血心筋量の増大に伴い予後が悪化するため定量的評価が重要である³³⁰⁾。虚血性心筋症に対する心筋バイアビリティの評価は、SPECT以外に、ドプタミン負荷エコー、心臓MRI、PETが利用される。多くの観

察研究でバイアビリティを有する場合に血行再建により生命予後が改善することが報告されている^{330,373,374,376)}。一方で、左室駆出率が低下した虚血性心筋症に対する冠動脈バイパス術、経皮的冠動脈形成術の有効性をそれぞれ評価したSTICH試験、REVIVED-BCIS2試験で行われたバイアビリティ評価のサブ解析では、心筋バイアビリティと血行再建後の予後との間に関連は示されなかった³⁷⁷⁻³⁷⁹⁾。STICH試験ではSPECTとドプタミン負荷エコーが、REVIVED-BCIS2試験では心臓MRIとドプタミン負荷エコーが評価に用いられたが、¹⁸F-フルオロデオキシグルコース (FDG) PETによるバイアビリティ評価に基づいた治療と通常治療を比較した無作為化比較試験であるPARR-2試験でも、心血管イベントの改善を認めなかった³⁸⁰⁾。なお、STICH試験ではサブ解析の対象のバイアビリティの有無に偏りがあることから統計学的な制約の可能性が指摘されている。また、PARR-2試験のサブ解析では、冬眠心筋の領域が大きい例で血行再建による予後改善が示され³⁸¹⁾、REVIVED-BCIS2試験では、バイアビリティを有さない領域の大きさと予後や左室機能改善との関連は示されている³⁷⁹⁾。

これらの結果からはバイアビリティ評価は全例に推奨されるものではなく、血行再建のハイリスク症例や保存的加療で改善が認められない心不全症例など、適応を考慮する必要があると考えられる。

5.3.3 心筋脂肪酸代謝イメージング (¹²³I-BMIPP シンチグラフィ)

¹²³I-β-methyl-p-iodophenyl-pentadecanoic acid (BMIPP)

は心筋脂肪酸代謝について評価することが可能であり、梗塞あるいは虚血心筋、非虚血性心筋症における心筋障害の検出に用いることができる。たこつば心筋症では、発症早期には心筋血流イメージングに比して脂肪酸代謝異常がより高度に現れることが報告されており、血流の評価と併用することで病態の鑑別を非侵襲的に行うことができる³⁸²⁾。血流と脂肪酸代謝の乖離と脂肪酸代謝異常の広がりには種々の心筋症で予後と関連することが報告されているが、疾患特異性には限界がある³³⁰⁾。中性脂肪蓄積心筋血管症では中性脂肪分解障害によりBMIPPシンチグラフィの洗い出し率(washout rate: WR)低下が報告されており、診断の重要な根拠とされる(詳細については第9章8を参照されたい)³⁸³⁾。

5.3.4

心筋交感神経イメージング (^{123}I -MIBGシンチグラフィ)

^{123}I -メタヨードベンジルグアジニジン(MIBG)により心臓交感神経活性の評価が可能である。心不全患者では、基礎心疾患によらず、左室機能の低下、交感神経活性の亢進に一致してMIBGのWRが上昇、後期像心筋/縦隔比(H/M)が低下するため、重症度評価ならびに予後予測に用いることができる³⁸⁴⁻³⁸⁷⁾。

5.3.5

骨シンチグラフィ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸シンチグラフィ, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMDPシンチグラフィ)

$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸(PYP)は、壊死心筋の検出に有用であり、従来、心筋梗塞の診断・予後評価・再灌流法の評価に用いられてきた。近年は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸を使用した骨シンチグラフィが心アミロイドーシスの診断において重要な役割を果たしており、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用いられる^{8, 388-391)}。 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸以外の骨シンチグラフィのトレーサーも $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ピロリン酸と同等の診断能を有していることが報告されており^{388, 391)}、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ヒドロキシメチレンジホスホン酸(HMDP)については2022年に保険適用となった。

5.3.6

ガリウムシンチグラフィ

心臓サルコイドーシス、心筋炎、感染性心内膜炎などの炎症性疾患、悪性リンパ腫における心病変検索などに用いられる^{9, 392)}。心不全の原因として、これらの病態が疑われる場合に検討される。心臓サルコイドーシスの病変検出では、診断感度はFDG PETに劣るとされる。

5.3.7

PET

PETは ^{18}F -FDGを用いた心筋糖代謝イメージングと ^{13}N -

推奨表9 心不全の診断における核医学・PET検査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
心不全の原因としてATTR心アミロイドーシスが疑われる場合に骨シンチグラフィ($^{99\text{m}}\text{Tc}$ -PYP, HMDP)を行う ^{8, 388-391)}	I	B-NR
虚血性心筋症では、心筋虚血の評価に心筋血流イメージングを考慮する ^{330, 373, 374)}	IIa	B-NR
心不全の重症度評価に ^{123}I -MIBGシンチグラフィを考慮する ³⁸⁴⁻³⁸⁷⁾	IIa	C-LD
左室機能が低下した虚血性心筋症では、心筋バイアビリティ評価に心筋血流イメージング・FDG-PETを考慮してもよい ^{330, 373, 374, 376-381)}	IIb	B-NR

アンモニアを用いた心筋血流評価が可能である。循環器領域としては、 ^{18}F -FDGを用いた心筋バイアビリティの評価、心臓サルコイドーシスにおける炎症部位の診断、および大血管炎における炎症部位の診断、 ^{13}N -アンモニアを用いた心筋血流評価が保険収載されている。 ^{18}F -FDGによる心筋バイアビリティの評価は、左室機能が低下した虚血性心疾患で再灌流療法の効果を予測するために行われるが、その有用性については議論が続いている^{330, 373, 374, 376, 380, 381)}。わが国では、冠動脈疾患による心不全患者において、心筋血流SPECTで心筋バイアビリティが判定困難な場合のみ保険適用となる。 ^{13}N -アンモニアによる心筋血流評価は、他のモダリティで判定が困難な場合のみ保険適用となっている。診断能はSPECTと比較しても優れていることが報告されている^{393, 394)}。なお、 ^{13}N -アンモニアは施設内合成が必要なため、行えるのは国内ではごく一部の施設に限られるのが現状である。また、FDGは心筋の活動性炎症病変に集積するため、心臓サルコイドーシスの活動性病変の検出に用いられる^{9, 395)}。詳細は第9章3に譲るが、心臓サルコイドーシスの活動性病変の検出の場合は、一定時間の絶食が必要など心筋バイアビリティ評価と前処置の方法が異なることに注意が必要である³⁹⁵⁾。

6.

侵襲的検査

6.1

右心カテーテル検査

右心カテーテル検査は肺動脈カテーテル検査とも呼ば

れ、先端にバルーンをついたスワン・ガンツカテーテルを頸部、肘部、鎖骨下あるいは大腿部から経静脈的に挿入し、右心房から右心室を経て肺動脈まで進める。各部位での圧評価（右房圧、右室圧、肺動脈圧、肺動脈楔入圧）や心拍出量測定（熱希釈法、Fick法）、血液サンプリング（混合静脈血酸素飽和度、各部位での酸素飽和度など）を行うことで、血行動態評価が可能となる³⁹⁶⁾。

右心カテーテル検査が考慮される病態

心不全患者において、心拍出量や1回拍出量、左室拡張末期圧や体液量の評価が不十分なときには、右心カテーテル検査による血行動態評価が考慮される。心臓移植の適応検討症例³⁹⁷⁾や、収縮性心膜炎、拘束型心筋症、先天性心疾患や高拍出性心不全が疑われる場合、肺高血圧が疑われる症例には、右心カテーテル検査が推奨される^{398, 399)}。なお、心不全患者におけるルーチン検査としての右心カテーテル検査による血行動態評価は、有用性および侵襲度の観点からも推奨されない⁴⁰⁰⁾。

心原性ショックを疑う症例、劇症型心筋炎といった進行性に心機能低下が予測される場合、機械的補助循環（MCS）の適応を検討する際には、右心カテーテル検査による血行動態評価が望ましい⁴⁰¹⁾。急性非代償性心不全における右心カテーテル検査の適応と評価の詳細については、第7章3.3.1を参照されたい。

また、HFpEF患者では、安静時には左室充満圧が正常で運動時のみに上昇する症例も認めることから、HFpEF診断における運動負荷試験（運動負荷心エコー検査および運動負荷右心カテーテル検査）の重要性が認識されてきている⁴⁰²⁾。安静時および運動負荷心エコー検査による左室充満圧の評価が不十分な症例では、安静もしくは運動負荷

右心カテーテル検査による侵襲的評価が考慮されることがある¹⁰²⁾。運動負荷右心カテーテル検査は、運動時のみならず左室充満圧が上昇しないHFpEFの診断に有用であるが、限られた施設でしか実施できず、実臨床でまだ一般的とはいえない。

6.2

冠動脈造影・左室造影

心不全を有する患者では、早期血行再建により利益が得られる可能性があるため⁴⁰³⁾、早期の冠動脈評価の必要性が考慮されるべきである。検査前確率が低～中等度の患者ではスクリーニング検査としてまず非侵襲的画像検査を行い⁸⁶⁷⁾、冠動脈疾患が疑われる場合、または十分に評価できない場合に冠動脈造影を行う⁴⁰⁵⁾。また、心筋虚血が心不全の要因である可能性があり血行再建により心不全治療効果が期待される場合にも、冠動脈造影を考慮する。具体的には、薬物治療抵抗性の心不全や症候性心室性不整脈あるいは心停止を合併した心不全患者では、冠動脈造影による原因の特定を行う。一方で、併存症や侵襲的治療に進む積極的意思の欠如のため血行再建の対象ではない心不全患者に対し、リスク評価目的のみの侵襲的冠動脈造影を行うべきではない。

左室造影は、左心カテーテル法あるいは冠動脈造影が必要と考えられる患者で施行してもよい。心エコー検査やMRIでの左室形態・左室容積・左室駆出率の評価が一般的であり、左室造影の適応となる状況は限られている。具体的には、タコツボ型心筋症が疑われる場合や心エコーでの逆流量の評価の難しい僧帽弁閉鎖不全症などがあげられる。

推奨表 10 心不全における右心カテーテル検査に関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
心臓移植および左室補助人工心臓の適応検討のために、右心カテーテル検査を行う	I	C-EO
収縮性心膜炎、拘束型心筋症、先天性心疾患や高拍出性心不全が疑われる症例に右心カテーテル検査を考慮する	IIa	C-EO
HFpEFの診断に右心カテーテル検査を考慮する	IIa	C-EO
心不全に伴う肺高血圧症の病型診断のために右心カテーテル検査を考慮する	IIa	C-EO
心不全患者に対してルーチンに右心カテーテル検査を行うことは推奨されない ⁴⁰⁰⁾	III No benefit	B-R

推奨表 11 心不全患者における冠動脈造影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
薬物治療抵抗性の心不全や症候性心室性不整脈あるいは心停止を合併した心不全患者では、冠動脈造影による原因の特定を行う	I	C-EO
心筋虚血が心不全の要因である可能性があり血行再建により心不全治療効果が期待される心不全患者に対し、冠動脈造影を考慮する	IIa	C-EO
併存症や侵襲的治療に進む積極的意思の欠如のため血行再建の対象ではない心不全患者に対し、リスク評価目的のみの侵襲的冠動脈造影を行うべきではない	III Harm	C-EO

6.3

心内膜心筋生検

心内膜心筋生検は、右室中隔側あるいは左室内膜より検体を採取する。組織情報の有用性や合併症の頻度など、右室生検と左室生検の優劣は必ずしも定まてはいない。しかしながら、心筋炎あるいは心筋症が疑われる755人の患者を対象とした研究では、両心室からの生検は、左室または右室単独の生検に比べて診断精度が向上することが示されている⁴⁰⁶⁾。また、心臓MRIなど他の診断モダリティを生検前に行い、病変の局在を把握しておくことで、心内膜心筋生検の診断能を向上しうるとの報告もある⁴⁰⁷⁾。サンプリングエラーは、本検査の診断に大きな影響を及ぼす。病巣を有する疾患や心臓腫瘍が疑われる場合には、エラーリスク軽減のために、異なる部位から複数(5検体以上)のサンプルを採取することが推奨される⁴⁰⁸⁾。重要な合併症としては、心タンポナーデ、脚ブロック、脳塞栓、血管損傷、腱索断裂による弁逆流悪化が挙げられる。通常の光学顕微鏡病理診断では、心筋細胞の肥大や変性、核の異常、心筋配列の異常、間質の線維化、炎症細胞浸潤、心内膜肥厚の程度などを評価する。また、疑われる疾患によって、それぞれに応じた特殊染色を追加する。心アミロイドーシスやファブリー病、ミトコンドリア心筋症などでは、電子顕微鏡を用いた心筋や間質の微細構造評価も有用である。

心内膜心筋生検は、原疾患の診断、とりわけ治療に直接影響を及ぼすような心筋炎、心臓サルコイドーシス、心アミロイドーシス、ファブリー病などの二次性心筋症の鑑別に有用とされる⁷⁾。心筋生検が施行可能な環境が整っている場合、重症心不全あるいは心原性ショックを伴い急性心筋炎が疑われる例、急性心不全・心室不整脈あるいは高度房室ブロックを伴い急性心筋炎が疑われる例では、心内膜心筋生検は強く推奨される⁴⁰⁸⁻⁴¹²⁾。また、二次性心筋症が疑われ、他の検査法で診断ができない場合にも考慮される。適切な治療にもかかわらず心室機能障害が増悪し、心不全が進行する場合にも積極的な施行が推奨される^{408, 410)}。

その他、心臓移植後の急性拒絶反応の診断・評価、心臓腫瘍の診断にも有用である^{408, 410, 413)}。心筋病理所見が逆りモデリングの予測に有用であるとの報告もあるが⁴¹⁴⁻⁴¹⁶⁾、いまだ十分なエビデンスは確立していない。一方、侵襲度の高い本検査は、すべての心不全患者に対するルーチン検査としての有用性は確立しておらず、推奨されない^{408, 410, 417, 418)}。わが国の心臓移植適応判定申請においては、明らかな虚血性心筋症を除いては、心内膜心筋生検による心筋症の鑑別診断が必須とされる^{419, 1287)}。

推奨表 12 心内膜心筋生検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
急性心筋炎が疑われる患者において、心筋生検が施行可能な環境が整っている場合、心筋生検を行う ⁴⁰⁸⁻⁴¹²⁾	I	C-LD
治療に直接影響を及ぼすような二次性心筋症などが疑われる患者に対し、診断確定目的に心内膜心筋生検を考慮する ^{408, 410)}	IIa	C-LD
心不全患者におけるルーチン検査としての心内膜心筋生検は推奨されない ^{408, 410, 417, 418)}	III No benefit	C-LD

7.

NYHA心機能分類・運動耐容能・身体機能の評価

身体活動能力の評価では、運動耐容能と身体機能の両側面からの評価が重要である。運動耐容能は心拍出量の増大と末梢骨格筋の酸素利用能で規定され⁴⁰⁷⁾、身体機能は主に末梢骨格筋を用いた運動能力を反映し、日常生活動作・活動と直接に結び付く評価指標である。ADL(日常生活動作)は日常生活を送るために最低限必要な動作に関する具体的な項目(食事、移動、排泄、更衣、入浴、整容など)を指し、それらが遂行可能か否かで生活能力や身体活動能力を測る目安となる。

7.1

NYHA心機能分類

NYHA心機能分類は、心不全の重症度を身体活動に伴う自覚症状(症状閾値)によって簡便に分類する指標であり、治療前後の評価や個々の治療における対象患者選定に広く用いられている。NYHA心機能分類に基づき、症状の増悪を伴うことなく実施可能な最低限の身体活動について示す(図19)⁴²¹⁻⁴²³⁾。LVEFによらず予後層別化に有用であり⁴²⁴⁾、非代償性心不全でも予後予測に役立つ⁴²⁵⁾。

治療方針の決定や治療効果の判定、さらに施設における診療の質の判定に繋がる重要な参考因子として、NYHA心機能分類の評価と記録が推奨される^{5, 426)}。

簡便性が利点であるが、定量性や客観性が乏しい点が欠点である^{421, 427, 428)}。非代償期(急性期)のように短期間で病態変化が生じる場合には、NYHA心機能分類による重症度評価の意義は乏しい。ほとんどの代償性心不全患者はNYHA II度とIII度に分類されてしまい、さらに、それらの間では客観的な指標との相関が限定的である⁴²⁰⁾。NYHA

NYHA 心機能分類	I	II	III	IV
症状の増悪なく 実施可能な 最低限の 身体活動				
	<ul style="list-style-type: none"> ・時速8kmのジョギング ・階段を急ぎ足で昇る ・11kg程度の重量物をもって階段を昇る ・バスケットボールやスカッシュ 	<ul style="list-style-type: none"> ・時速6kmの平地歩行 ・階段1階分を普通速度で昇る ・中断のない性交 	<ul style="list-style-type: none"> ・時速4kmの平地歩行 ・階段1階分を昇る ・休憩をはさまないシャワー ・衣服の着脱 ・ゴルフ 	<ul style="list-style-type: none"> ・どのような身体活動でも症状が出現する ・安静時でも症状が出現する
	≥6 METs	3.5-5.9 METs	2-3.4 METs	≤2 METs

図 19 NYHA 心機能分類と身体活動

心機能分類III～IV度に相当する重症心不全患者では、より詳細に重症度判定法が示されているINTERMACS分類を併用する^{429,430}。NYHA心機能分類は、症状の出現する具体的な運動強度や身体活動をMETsの換算表を用いて、1MET=酸素摂取量($\dot{V}O_2$)3.5 ml/kg/minに相当する運動強度で評価が可能である。NYHA心機能分類II度の患者の評価では、身体活動能力指数(Specific Activity Scale: SAS)による評価が補完的に有用である⁴²⁹。

7.2

運動耐容能の評価

7.2.1

運動耐容能の評価の意義

運動耐容能の低下は心不全の主徴の1つであり、心不全の重症度だけでなく、日常生活の活動度の低下や生活の質(QOL)の悪化とも密接に関連する。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、その評価は、重症度や予後予測だけでなく、治療効果判定、手術などの際のリスク評価、日常活動や就労に関する患者指導などに重要である。心不全患者における運動耐容能・身体機能評価のフローチャートを示す(図20)。運動耐容能の評価は、検査結果だけでなく、日常生活における息切れや動悸などの自覚症状について問診(症状閾値)から得られた情報もあわせて総合的に行う¹⁾。

7.2.2

6MWD

6MWDは、簡便な亜最大負荷試験指標である⁴³²。日常生活動作(ADL)の1つとして重要な歩行における運動耐容能を客観的に評価する^{432,433}。NYHA心機能分類およびCPXにより得られた $\text{peak } \dot{V}O_2$ と相関することが報告され

ており、6MWD=300mがおおよそCPXで得られた $\text{peak } \dot{V}O_2=12 \text{ ml/kg/min}$ に相当し⁴³⁴⁻⁴³⁶、6MWD<300mは予後不良の指標と考えられている^{437,438}。わが国の高齢者心不全の後向き観察研究では、6MWD=242mが予後不良と関連するカットオフ値として報告されている⁴³⁹。

また、治療前後での50m以上の6MWDの改善は治療効果や予後良好の指標となることが報告されている⁴⁴⁰。

7.2.3

心肺運動負荷試験(CPX)

CPXの目的は、①労作時呼吸困難や運動耐容能規定因子の判定^{441,442,447}、②手術適応決定や予後予測、治療効果判定、③心臓リハビリテーション・運動療法における運動処方など多岐にわたる。 $\text{peak } \dot{V}O_2$ はCPXにおけるもっとも客観的な評価指標である^{420,421,434,436}。 $\text{peak } \dot{V}O_2$ の代わりに、同年代の基準値に対する百分率である% $\text{peak } \dot{V}O_2$ もしばしば活用されるが、80歳以上の高齢者では実測データに基づく $\text{peak } \dot{V}O_2$ の年齢別標準値は示されておらず⁴⁴⁴、年齢別標準値に対する予測率(% $\text{peak } \dot{V}O_2$)を用いた評価の解釈には注意する必要がある。亜最大負荷で得られる嫌気性代謝閾値(Anaerobic threshold: AT)は心不全患者の日常生活において過負荷とならずに実施できる活動強度の目安となり、運動処方に活用される^{445,446}。その他のCPX指標の活用や解釈の留意点などについては、2021年改訂版心血管疾患のリハビリテーションに関するガイドライン⁴⁴⁷を参照されたい。

7.2.4

CPXを用いた重症心不全患者の予後予測・治療適応の判定

CPXによって得られた $\text{peak } \dot{V}O_2 < 14 \text{ ml/kg/min}$ は心臓

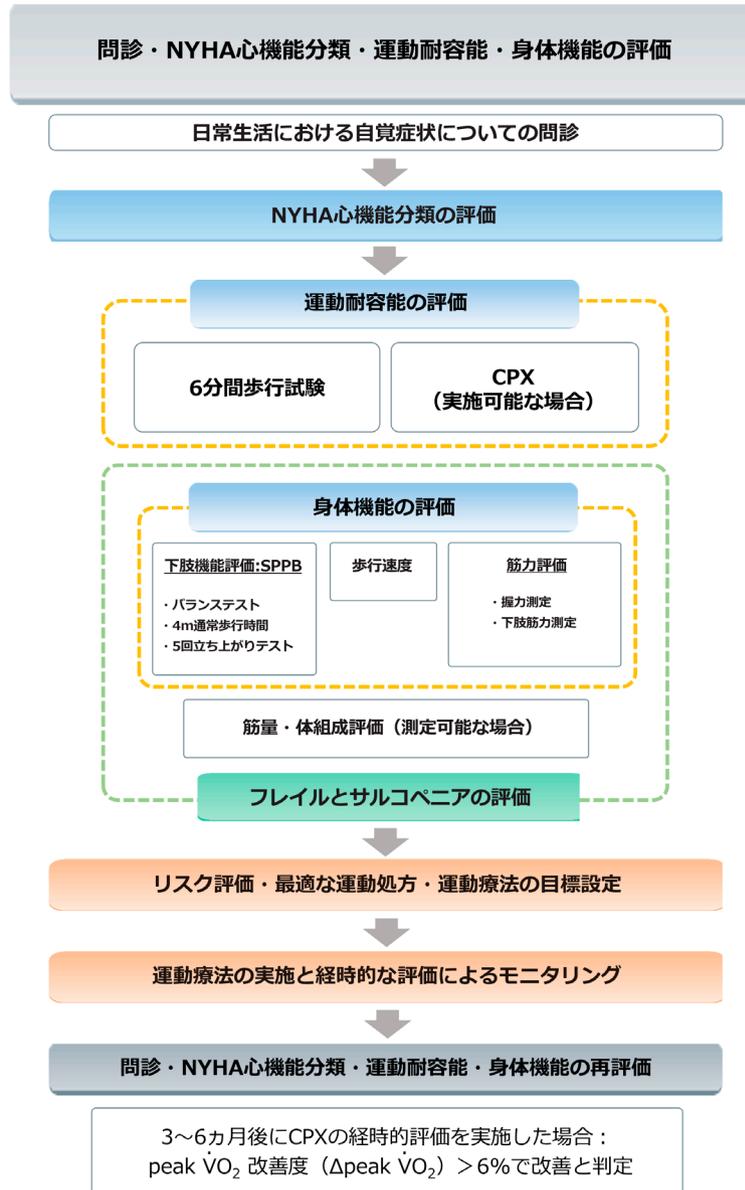


図20 心不全患者のNYHA心機能分類・運動耐容能・身体機能評価のフローチャート

移植適応の判定基準の一つとして活用されており、 $peak \dot{V}O_2 < 12 \text{ ml/kg/min}$ はINTERMACS分類におけるNYHA心機能分類IV度の判定基準の1つである。特に、 $< 10 \text{ ml/kg/min}$ となるようなHFrEF患者では予後が不良である⁴⁴⁸⁻⁴⁵¹。また $peak \dot{V}O_2$ はHFmrEFやHFpEF患者でも、予後との関連が示されているが^{452, 453}、CPXで最大負荷が得られない症例では、 $\dot{V}E/\dot{V}CO_2 \text{ slope}$ やoscillatory ventilation, 酸素摂取効率勾配 (Oxygen Uptake Efficiency Slope) などの $peak \dot{V}O_2$ 以外の指標もあわせて判断する⁴⁵⁴。

HFrEF患者を対象に運動療法の導入前後にCPXでの評価を行い、 $peak \dot{V}O_2$ の改善が得られた患者群(検査間誤

差を考慮して $\Delta peak \dot{V}O_2 > 6\%$ を改善と判断する)では、非改善群と比較して予後良好であったことが報告されている⁴⁵⁴⁻⁴⁵⁸。

7.3 身体機能の評価

7.3.1 包括的下肢機能評価 (SPPB, 4m歩行試験)

SPPBは高齢者の下肢機能を中心に包括的に身体機能評価を行う方法である⁴⁵⁹。高齢心不全入院患者では、SPPB < 4 点は自宅退院困難の予測因子であり、SPPB < 7 点は退

院後のイベントと関連することが示されている⁴³⁹⁾。

7.3.2

1秒あたりの歩行速度

歩行速度は快適（通常）歩行速度を用いて評価する。6MWDと同等の予後予測能を有し⁴⁶⁰⁾、6MWD試験やCPXの実施が困難な症例では評価を行うことが推奨される。高齢心不全患者では、歩行速度が低下していることが多く⁴⁶¹⁾、歩行速度低下と手段の日常生活動作（IADL）の低下は予後予測因子である⁴⁶²⁾。

7.3.3

筋力評価（握力測定）

心疾患患者でも握力は独立した予後予測因子であり⁴⁶³⁾、特に、わが国の男性慢性心不全患者では生命予後との関連が示唆されている⁴⁶⁴⁾。握力と他の指標（6MWDやQOL）を組み合わせることで、心血管イベントリスクの層別化が可能となることも報告されており、総合的な身体機能の評価の指標として有用である⁴⁶⁵⁾。

推奨表 13 心不全患者における問診・NYHA 心機能分類・運動耐容能・身体機能の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
問診による身体機能、心理的状态、併存疾患、認識能力、社会経済的環境などの評価を行う ^{1, 442)}	I	B-NR
治療適応の決定の根拠として、心不全患者において NYHA 心機能分類の評価と記録を行う ^{5, 423, 426)}	I	B-NR
労作時呼吸困難や易疲労性の原因の鑑別目的に CPX を行う ^{438, 441, 442)}	I	B-NR
補助人工心臓・心臓移植やその他の高度な治療の適応を検討する目的に CPX を行う ⁴⁴⁵⁾	I	B-R
心不全患者の予後評価目的に CPX が実施可能な場合に CPX を行う ^{440, 449, 450)}	I	B-NR
CPX が禁忌もしくは施行できない心不全患者において、6分間歩行距離による予後の評価、治療効果の判定を考慮する ^{433, 435, 436)}	IIa	B-NR
心不全患者の運動処方作成のために CPX を考慮する ^{442, 446)}	IIa	B-NR
心不全患者の総合的な身体機能・筋力の簡易評価目的として握力測定を考慮する ^{448, 464)}	IIa	B-NR
フレイル/サルコペニアが疑われる患者・CPX や 6分間歩行試験が困難な患者において、SPPB、4m歩行時間、バランス機能の評価など、総合的な下肢機能の評価を考慮する ^{95, 455)}	IIa	B-NR

7.3.4

フレイル・サルコペニアの評価と診断

サルコペニアは、加齢に伴う骨格筋量の減少によって、身体機能の低下した状態を表す概念である。慢性疾患、特に心不全患者では高齢者が多いことに加えて、低活動、低栄養、さらには心不全に伴う慢性炎症などを背景にサルコペニアを合併しやすい。AWGS (Asian Working Group for Sarcopenia) 2019 のサルコペニア診断基準⁴⁶⁶⁾では、①筋量（二重エネルギー X線吸収測定 [DEXA] 法または生体電気インピーダンス [BIA] 法による）、②筋力（握力）、③身体機能（6m歩行速度、5回椅子立ち上がりテスト、SPPBのいずれか）の3つの尺度から診断される。BIA法を用いた筋量の評価は、植込型心内デバイス留置後患者などでは利用できないことに留意する必要がある。また、心不全患者では浮腫の影響が生じた場合に筋量の過大評価が生じやすく、評価結果がBIA法とDEXA法で乖離することに留意を要する⁴⁶⁷⁾。

フレイル (Frailty) は要介護状態に陥る前段階の“虚弱な”状態であり、身体的フレイルのみならず、精神・心理的フレイルや社会的フレイルなどの概念を包括する。わが国では、改訂 J-CHS 基準が代表的診断法として用いられ^{95, 468)}、①体重減少、②筋力低下（握力）、③疲労感、④歩行速度低下（通常歩行速度）、⑤身体活動減少の5項目のうち、3項目以上の該当を「フレイル」、1～2項目に該当を「プレフレイル」としている。詳細は第9章4を参照されたい。

8.

遺伝学的検査

8.1

遺伝学的検査の意義

遺伝学的検査は、1) 診断を確定させること、2) 原因遺伝子変異に基づいて疾患特異的な治療につなげること、3) カスケードスクリーニングにより血縁者の早期診断・治療につなげることを目的として行われる^{335, 469, 470)}。LVEFを基準とした薬物治療、特にHFrEFに対する治療戦略が確立していることもあり、基礎疾患の鑑別診断を行わずとも心不全の診療がある程度できてしまう場合がある。しかし、均一にみえる心不全患者でも、原因遺伝子変異によって臨床経過や治療応答性が大きく異なることがわかってきた。すなわち、遺伝学的検査により原因遺伝子変異を明らかにすることは、心不全患者における基礎疾患の診断の確定、予後予測、精

密医療の実施における強力な根拠となる。そして、遺伝学的検査は遺伝性心疾患による心不全発症の原因を明らかにするものであるため、遺伝学的検査で発端者における原因遺伝子変異が特定される場合には、その遺伝的リスクを発端者の血縁者で調べることによって、血縁者への早期診断・治療介入が可能となる。

8.2

心不全患者に対する遺伝学的検査の実施

特徴的な臨床所見等により遺伝性心疾患が疑われる場合には、遺伝カウンセリングが可能な施設において、発端者に対する遺伝学的検査、その前後の遺伝カウンセリングを含めた遺伝学的評価を行うことが必要である⁴⁷¹⁻⁴⁷³。心不全患者において、おおまかな基礎心疾患について診断を行った後に、遺伝学的検査の実施を考慮する特徴的所見がないかを確認する(図21)⁴⁷⁴。若年発症あるいは家族歴を有する場合は遺伝性心疾患を疑う根拠となるが、家族歴のない孤発例であっても原因遺伝子変異を特定する例は少なくなく、特徴的所見に注意する必要がある⁴⁷⁵。そして、特徴的所見に対応した検索すべき遺伝子を対象として遺伝学的検査を実施し、それらを総合して基礎疾患の診断を行い、遺伝学的検査の結果に基づいて治療法を考慮すべ

きである。各種ガイドラインを参照のうえ、倫理面に配慮した診療姿勢も欠かせない^{8, 470, 476-478}。

また、アルコール性心筋症⁴⁷⁹・周産期心筋症⁴⁸⁰・心筋炎⁴⁸¹・がん治療関連心機能障害⁴⁸²といった非虚血性心筋症の一部には、拡張型心筋症・肥大型心筋症・神経筋疾患とオーバーラップする遺伝子変異が認められ、それらに後天的要因(飲酒・妊娠出産・抗がん剤治療など)が加わることで発症閾値を超えている可能性があり、これらにも遺伝学的検査を考慮すべきである。

さらに、発端者において疾患発症の原因となる遺伝子変異が検出された場合には、その血縁者に対する遺伝学的カスケードスクリーニングの実施も考慮される(図22)。実施に際しては、遺伝子変異ごとの浸透率や表現型の出現年齢についても考慮しながら、定期的なフォローアップを行っていく必要がある^{483, 484}。

8.3

遺伝学的検査に基づいた心不全治療

心不全における遺伝学的検査の重要な役割の1つは、疾患発症の原因を特定して病態を層別化し、臨床的特徴だけでは予測が難しい臨床経過を推測し、精密医療の提供につなげることである。同定される遺伝子変異に基づいた診断

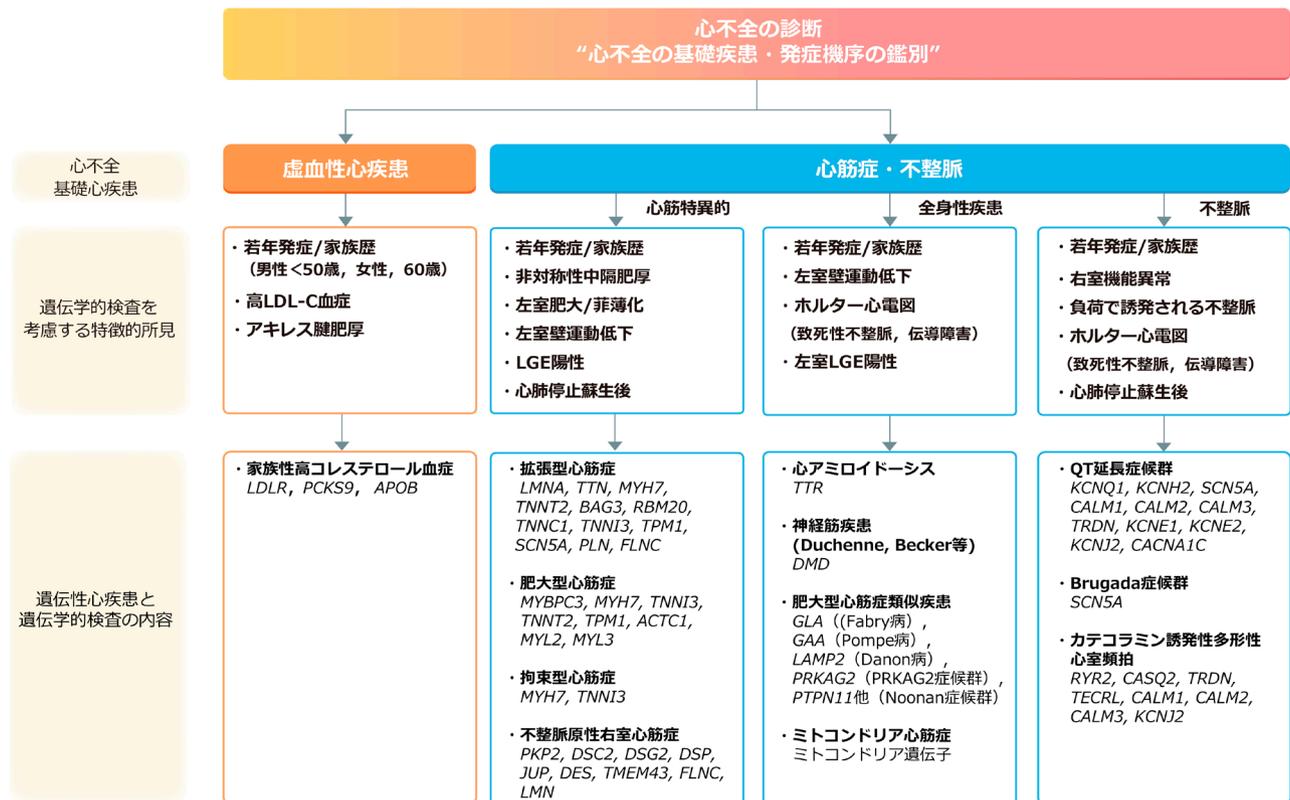


図21 心不全の基礎疾患・発症機序に関連する遺伝学的検査

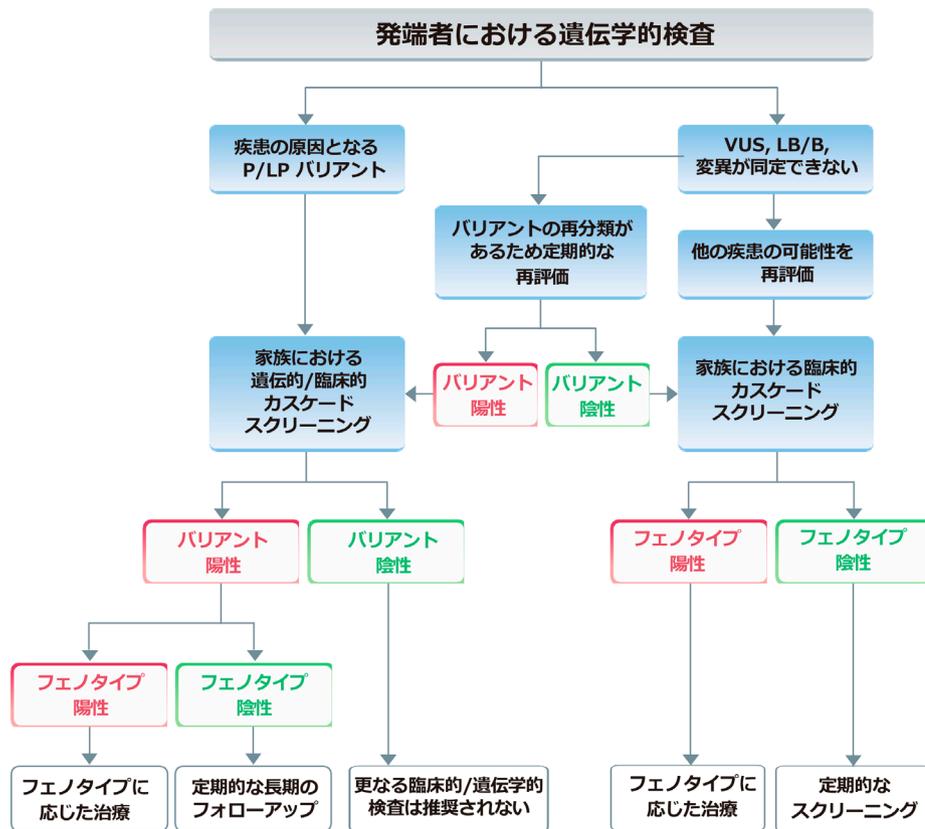


図 22 心不全患者の遺伝学的検査のフローチャート

LB : Likely benign, B : Benign, P : Pathogenic, LP : Likely pathogenic, VUS : Variant of uncertain significance

推奨表 14 心不全患者に対する遺伝学的検査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
遺伝学的検査を行う際には、遺伝カウンセリングを提供する、または紹介する体制を整える	I	B-NR
遺伝学的検査の有用性が示されている遺伝性心筋症(肥大型心筋症・拡張型心筋症・遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス・Fabry病・PRKAG2症候群・Danon病・Pompe病など)の診断を目的として遺伝学的検査を行う ³³⁵⁾	I	A
特徴的な臨床所見等により遺伝性心疾患が疑われる場合は、診断・治療・予後予測に役立つために、発端者に対する遺伝学的検査を考慮する ⁴⁶⁹⁾	IIa	B-NR
発端者に遺伝学的検査により病的バリエーションが検出された場合は、診断・治療・予後予測に役立つために、その血縁家族に対する遺伝学的スクリーニングを行う ⁴⁷⁰⁾	I	B-NR

および治療法について表17にまとめた。たとえば、肥大型心筋症でサルコメア遺伝子変異を有する患者は心不全や心室不整脈の発症頻度が高く、事前に植込み型除細動器による治療を検討できる^{483, 485, 486)}。また、拡張型心筋症でLMNA遺伝子変異の患者は治療抵抗性であり、重症心不全への移行リスクが高いことに加え、致死的不整脈の合併率が高く^{487, 488)}、植込み型除細動器による治療を検討すべきである⁴⁸⁶⁾。

遺伝学的検査は、二次性心筋症(遺伝性トランスサイレチン(TTR)型心アミロイドーシス、Fabry病、Noonan症候群など)を診断して疾患特異的治療を実施するうえでも重要である⁴⁷¹⁾。遺伝学的検査の実施に際しては、検査前確率を意識しておくことも重要である。肥大型心筋症については、5つの陽性予測因子(診断時年齢、最大壁厚、肥大型心筋症の家族歴の有無、突然死の家族歴の有無、左室のリバースカーブの形態の有無)と1つの陰性予測因子(高血圧の有無)の項目を用いた検査前確率の予測スコアが提唱されている⁴⁸⁹⁾。スコアの上昇に相関してサルコメア遺伝子変異の検出率が高まり、日本人でも有用であること

表 17 遺伝子変異と臨床的特徴から考慮される診断と治療法

遺伝子変異	臨床的特徴	診断	考慮される治療法
MYBPC3, MYH7, TNNI3, TNNT2, TPM1, ACTC1, MYL2, MYL3	心室不整脈, 心不全, 心臓突然死	肥大型心筋症	植込み型除細動器
LMNA	骨格筋障害, 房室ブロック, 心房細動, 心室不整脈, 重症心不全	拡張型心筋症	植込み型除細動器, ペースメーカー, 左室補助人工心臓, 心臓移植
DMD	骨格筋障害, 血清CK上昇, 後外側偽壊死パターン 後外側または下外側無動症, X連鎖遺伝	筋ジストロフィー	ステロイド, 遺伝子治療
TTR	心肥大, 両側手根管症候群, 腰部脊柱管狭窄症, 自律神経機能障害, 末梢神経障害, 伝導障害, 異常Q波, 心電図低電位	遺伝性トランスサイレチン型心アミロイドーシス	タファミジス, パチシラン, プトリシラン, アコラミディス
GLA	心肥大, 胃腸症状, 被角血管腫, 渦巻さ状角膜変性, 慢性腎臓病, タンパク尿, 感音難聴, 脳卒中/一過性脳虚血発作, 神経障害性疼痛, X連鎖遺伝, 心電図PR間隔の短縮, 心臓CMRの native T1 低値, α -ガラクトシダーゼA酵素活性低値, 血漿 lyso-Gb3 高値	Fabry病	酵素補充療法, ミガラスタット
PRKAG2	心肥大, 心電図PR間隔の短縮, WPW症候群, 若年性心房細動, 房室ブロック, 血清CK高値, 常染色体優性遺伝	PRKAG2症候群	該当なし
LAMP2	心電図PR間隔の短縮, 広範な心肥大, 骨格筋障害, 血清CK上昇, 知的障害, X連鎖遺伝	Danon病	該当なし
GAA	肝腫大, ALT上昇, 運動発達の遅れ, 筋緊張低下, 心電図PR間隔の短縮, 高度心肥大	Pompe病	酵素補充療法
LDLR, PCSK9, APOB	黄色腫, アキレス腱肥厚, 高コレステロール値, 冠動脈疾患	家族性高コレステロール血症	スタチン, エゼチミブ, LDLアフェレシス, PCSK9阻害薬
PTPN11, SOS1, RAF1, RIT1, KRAS, NRAS, SHOC2, CBL, BRAF, SOS2, MRAS, RRAS, LZTR1, RRAS2, HRAS, MAP2K1, MAP2K2, PPP1CB	顔貌異常, 停留精巣, 肺動脈弁狭窄症, 先天性心疾患, 心電図右軸偏位, リンパ管拡張症, 出血性素因, カフェオレ斑, 成長発達遅延, 感音性難聴	Noonan症候群	外科的手術, 成長ホルモン
ミトコンドリア遺伝子	心電図PR間隔の短縮, 乳酸アシドーシス, 感音難聴, 糖尿病, 脳卒中様症状	ミトコンドリア心筋症	ビタミン補充療法, タウリン

が検証されている⁴⁹⁰⁾。

9. ADL・QOL 評価

9.1 心不全におけるADL/QOL評価の重要性

ADL (日常生活動作)・QOL (生活の質) の向上は, 予後の改善と同様に心不全患者の重要な治療目標である。

① ADL評価は, 生活支援・介護の必要度を判断してゆ

くうえで重要な尺度である。ADLの主な評価尺度として, FIM (Functional Independence Measure), Barthel IndexやKatz Indexなどを用いて他覚的評価が行われる。ADLの低下は心不全再入院や死亡の独立したリスク因子となることが報告されており⁴⁹¹⁻⁴⁹³⁾, 低ADL患者への適切な早期介入が求められる。

② QOLは広義では, さまざまな要素を総括しての幸福度や満足度を示す概念である。医療分野で用いられる狭義のQOLは経済状態や社会環境による影響を考慮しない健康関連 QOL (Health-related QOL: HRQOL) として評価される。

心不全患者にとってADLやQOLは重要な指標であり,

種々の臨床試験のアウトカムとして使用される機会が増えている⁴⁹⁴⁻⁴⁹⁹。また、QOLを適切に評価するためには、患者が自ら評価する必要がある。このような背景から、近年患者報告アウトカム（PRO）という概念が提唱されている。

9.2

患者報告アウトカム（PRO）

診療の現場においてよく用いられるNYHA心機能分類などの指標は、上述のとおり医療者側からみた医療者の主観的評価に基づく評価方法であり、観察者間での解釈のばらつきに加え、患者個人の認識は反映されないという問題点がある^{428,500}。

一方、PROは「医療者や他の誰の解釈も介さず、患者から直接得られる患者の健康状態に関する報告」と定義され、患者側からみた患者の主観的評価に基づく指標のことである。その測定尺度（PROM）としては、特定の疾患と関係なく健康関連QOLの測定ができる36-Item Short Form Survey（SF-36）やEuroQol 5-dimensions 5-levels（EQ-5D-5L）、あるいは心不全症状により焦点を当てた疾患特異的な質問票であるKCCQやMLHFQがある⁵⁰¹。なかでも、KCCQは心不全臨床試験のアウトカムに使用されることが多い。このKCCQは、症状・身体活動の制限・社会的生活の制限・QOLの4つのドメインから構成され、23問の質問からなるKCCQ-23と、必要最低限の12問にしばって回答所要時間を短縮化したKCCQ-12がある^{502,503}。

9.3

PROを評価する臨床的意義

症状や健康状態などに関して、患者・医療者間の認識の乖離を改善する、あるいは治療を最適化するためにPROを評価することが有用であるとする研究成果が近年増えている^{504,505}。たとえば、KCCQやMLHFQの連続的な評価は、患者・医療者間の意思疎通を促し、患者QOLの変化を把握することで、心不全専門施設への紹介や積極的な緩和ケアの導入などの、心不全ケアを改善しうることが示唆されている⁵⁰⁶。KCCQやMLHFQは入院や全死亡のリスクとも密接に関連するという報告も多い⁵⁰⁷⁻⁵¹⁶。また、HFref患者を対象とした観察研究（CHAMP-HF registry）の報告では、患者自身が評価したKCCQの改善は死亡率の低下および死亡または心不全再入院の複合アウトカムと独立して関連していたが、医療者が評価したNYHA心機能分類の改善はそのような関連がなく、KCCQの変化はNYHA心機能分類の変化よりも予後予測に有用であるという結果であった⁵⁰⁴。

このようにPROの臨床使用は大きな期待がある一方

推奨表 15 心不全における症状 / ADL / QOL 評価としての患者報告アウトカムに関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
心不全患者の健康状態や症状・予後を把握するために、標準化された質問紙票を使用して患者報告アウトカム（Patient-Reported Outcome）を評価することを考慮する ⁵⁰⁰⁻⁵²¹	IIa	C-LD

で⁵¹⁷、日常診療へのPRO導入に成功している施設は非常に少なく⁵¹⁸、臨床使用での有用性についてのエビデンスもまだ限定的である⁵¹⁹。患者や医師のPRO情報の収集に対する負担、および患者の認知機能やヘルスリテラシーの問題も大きい。

実際、米国では外来心不全患者を対象にKCCQ-12を割付後1年間受診毎に記入してもらい、その結果を電子カルテ上で医師に開示することが、通常診療群と比較して割付1年後のKCCQ、心不全ケア、アウトカムの改善に貢献しうるか否かを明らかにする無作為化比較試験が実施された（PRO-HF試験）⁵¹⁹。その結果、PRO測定群と通常診療群で1年後のKCCQ-OSS（総合要約スコア）に有意差を認めず、PROの測定を外来診療にてルーチンで行うことには中立的な見解が得られた。ただ、事後解析において、介入（PROの取得や開示）とベースラインのKCCQとの間に相互作用が認められ、ベースラインのKCCQ-OSSが高い（80点以上）または低い（60点未満）群では介入によるPRO改善効果は認められなかったが、中程度のQOL障害を有する患者（KCCQ-OSSが60点以上80点未満でNYHA心機能分類II-III度と一致する群）では、介入によるPRO改善効果が得られる可能性が示唆された⁵⁰⁵。

一方、わが国でも、電子媒体上で患者がPRO情報を入力し、医師と患者が情報を確認しながら診療を行う効果を検証した無作為化比較試験（ePRO試験）が行われ、診療に対する患者の満足度向上や医師から提供される情報の質の向上が認められた⁵²⁰。今後はデジタル心不全モニタリングツールを用いた在宅でのPRO評価も期待されており⁵²¹、PRO測定と介入が結び付き、結果的に予後を改善できれば、PROの評価が日常診療に広がる可能性はある。

10. リスクスコア

10.1 心不全領域におけるリスクスコアの意義

心不全診療の現場におけるリスクスコアの使用は、患者の診断、治療、および予後評価において重要な役割を果たす。

10.2 急性非代償性心不全

急性非代償性心不全におけるリスクスコアの実勢的な用途としては以下があげられる。

- ① 急性期の予後評価：高リスク患者に対してはより積極的な治療やモニタリングを実施し、逆に低リスク患者に対しては入院加療の必要性の判断材料として用いる。
- ② 退院後の管理：リスクスコアに基づいて急性期治療・退院後のフォローアップ計画を立て、再入院のリスクを低減する。

2023年に発表されたCOACH (Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure) 試験が初めて心不全患者でリスクスコアの導入によるアウトカムの改善を証明し、注目を集めた⁵²²⁾。COACH試験ではオンタリオ州(カナダ)の10の病院を無作為に対照期間(通常ケア)から介入期間へのクロスオーバーを実施し、介入期間には死亡リスクに応じて分類するためのアルゴリズムが導入された(低リスク患者は早期[3日以内]に退院、高リスク患者は退院後早期の外来フォローなど)。結果として、アルゴリズムの導入は30日死亡・再入院率を低下させることが示された。わが国では、このCOACH試験で用いられたEHMRG30-STスコア(急性心不全患者の30日死亡率を予測)の検証は行われていないが、Get With The Guideline-Heart Failureリスク

推奨表 16 心不全のリスクスコ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
心不全患者の予後改善を目的として、急性期に標準化されたリスクスコアを使用して予後予測を行うことを考慮する ⁵²²⁾	IIa	B-R

スコアの検証は行われており⁵²³⁾、またわが国独自のリスクスコアもいくつか提唱されている⁵²⁴⁻⁵²⁶⁾。

10.3 慢性心不全

慢性心不全におけるリスクスコアの実勢的な用途としては以下があげられる。

- ① 長期の予後評価：数年という期間で生存率を予測し、患者の長期的な治療計画を立てる際の参考とする。
- ② 患者教育と自己管理の強化：患者自身が自分の病状を理解し、自己管理を行うためのツールとしても有効と考えられ、将来的に治療への遵守率が向上することが期待される。
- ③ 治療の選択：デバイス治療、補助循環治療、心臓移植等を検討する際に、リスクスコアによって適切な介入を選ぶことの根拠とする。

この分野では、従来からシアトル心不全モデル(SHFM)が広く用いられてきた⁵²⁷⁾。SHFMは、1年、2年、5年の生存率を予測するツールであり、個々の患者の予後についての意思決定、最適な治療戦略を策定する目的、あるいは臨床試験の設計等の際に患者選択やリスク分類のために使用されてきた。具体的には、1年間の予測生存率が85%を下回る心不全患者が、一般的に左室循環補助や心臓移植の適応の1つの基準となるとされている⁵²⁸⁾。SHFMについては、わが国のレジストリを用いた検証が行われており⁵²⁹⁾、また欧州で同様の目的で開発されたMAGGICスコアについても同様に検証されている⁵³⁰⁾。リスクスコアを実装していく方法については無作為化による検証も進んでおり^{522, 531)}、わが国の診療システム上での運用や検証も待たれている。

第5章 心不全予防

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治療、構造的/機能的疾患に対する治療など多方面からの介入により、心不全の発症・進展を予防できる(図23)。ステージA・Bは症候性心不全の発症予防において重要な病期だが、無症候性であるため見逃されやすいことに加え、治療アドヒアランスが不十分となりがちである点には注意を要する。十分な患者(家族)教育を通して、心不全リスクや前心不全の概念の理解を促すとともに、生活習慣の管理、服薬アドヒアランス、体重や血圧などの患者モニタリングを継続的に指導・確認することは重要である。なお、ステージC・Dにおける心不全に対する治療では、心不全症状や生命予後の改善に加えて、心不全の進行(増悪)・再発予防を図ることも重点がおかれ、心不全の予防と治療を明確に区別することは困難でもある。

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)による継続的なチーム医療を実

践することが、心不全予防・治療を問わず重要であり、詳細は第11章 疾病管理も参照されたい。

1. 発症予防(ステージA:心不全リスク)

ステージA(心不全リスク)では、心不全の危険因子(高血圧、糖尿病、CKD、肥満など)のコントロールと構造的/機能的疾患の発症予防に重点が置かれる。ステージAからBへの進展を見逃さないためには、ナトリウム利尿ペプチドによるスクリーニングが有用である。

1.1 生活習慣の管理

健康的な生活習慣の継続が、心不全予防において重要である。定期的な運動や身体活動、体重管理、健康的な食

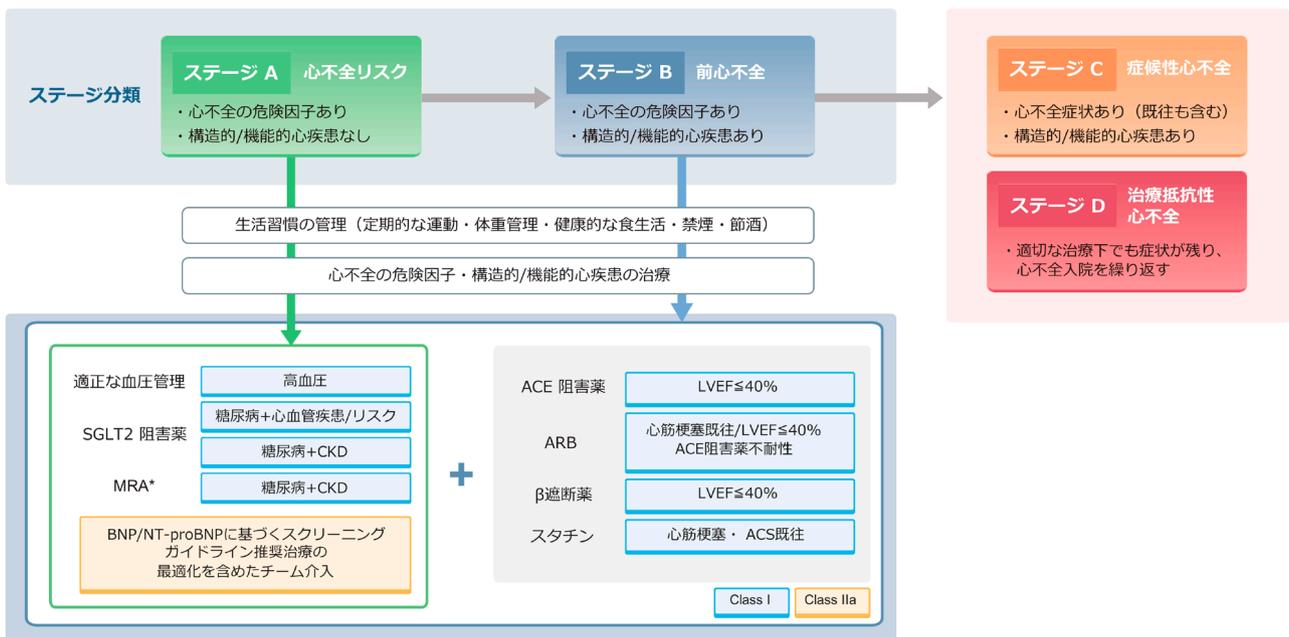


図23 心不全予防アルゴリズム

生活、禁煙、節酒などが、心不全発症リスク低下と関連することについて、以下に記載する。

1.1.1 身体活動・運動・体重管理

身体活動・運動習慣については、コホート研究のメタ解析において、身体活動量と心不全発症リスクが用量依存性に逆相関し、非運動群にくらべ、500 MET・分/週の身体活動で心不全発症リスクが10%低下、1,000 MET・分/週で19%低下することが示されている⁵³²⁾。一般に心不全の発症リスクは、身体活動強度と負の相関^{532, 533)}、BMIと正の相関があり⁵³⁴⁾、その傾向はHFrEFよりHFpEFの発症のほうが顕著である⁵³⁵⁾。肥満は心不全の発症に関連することから^{536, 537)}、減量や運動療法などの一般的な生活習慣の改善による包括的なリスク管理を行う。

1.1.2 食生活

植物性食品を中心とした食生活、野菜摂取頻度が多い食生活、DASH食(野菜、果物、低脂肪乳製品が豊富な食事パターン)は、心不全発症の低下と関連することから⁵³⁸⁻⁵⁴⁰⁾、健康的な食生活が推奨される。高血圧やCKDに対しては、減塩が必要である。

1.1.3 禁煙

喫煙は心血管疾患の危険因子であり、心不全患者において禁煙が死亡率や心不全を含む心血管疾患の再入院率を軽減することから⁵⁴¹⁾、喫煙者に対しては禁煙治療が強く推奨される。

1.1.4 節酒

軽度のアルコール摂取は心不全の発症リスクを軽減するが⁵⁴²⁻⁵⁴⁴⁾、過度なアルコール摂取は心不全発症の危険因子とする報告もあることから避ける⁵⁴⁵⁾。多量飲酒はアルコール性心筋症の原因となり、その場合には断酒が必要である。

1.2 高血圧治療

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⁵⁴⁶⁻⁵⁵²⁾。SPRINT試験では、収縮期血圧120 mmHg未満を目標とする厳格治療が、140 mmHgを目標とする通常治療に比較して、心不全の発症や死亡率を軽減した⁵⁴⁹⁻⁵⁵¹⁾。STEP試験では、60歳から80歳の高齢者高血圧を対象とし、110~129 mmHgを降圧目標とする治療が、130~149 mmHgを目標とする治療に比較して、心不全発症や死亡率を抑制した⁵⁵²⁾。メタ解析でも、血圧管理が心不全発症予防に寄与することが示された⁵⁴⁸⁾。したがって、

高血圧治療ガイドライン(JSH2019)に基づき⁵⁵³⁾、減塩や減量などの生活習慣の修正に加えて、降圧薬による治療を行い、収縮期および拡張期血圧を管理することが推奨される。

サイアザイド系利尿薬は心不全発症予防の効果が高いとされており⁵⁵⁴⁻⁵⁵⁶⁾、サイアザイド系利尿薬と他のクラスの降圧薬の高血圧患者に対する効果の比較が、20件の無作為化比較試験のシステマティック・レビューで検証された。サイアザイド系利尿薬は、β遮断薬やACE阻害薬と比較して心不全発症率に有意差はなかったが、カルシウム拮抗薬やα遮断薬と比較すると心不全発症率を有意に低下させた⁵⁵⁷⁾。

1.3 ACE阻害薬

左室収縮障害や症候性心不全を有さない安定型冠動脈疾患患者を対象とした3件の無作為化比較試験のメタ解析では、ACE阻害薬は、全死亡、非致死性心筋梗塞・脳卒中の発生率低下に加えて、心不全入院の発生率も軽減した⁵⁵⁸⁾。しかしながら、これらの試験での心筋梗塞既往率が55~65%と高率であり、高血圧合併率が27~46%であることから、ステージAでACE阻害薬が高血圧治療を介さずに心不全予防に有効かは判然としない。

1.4 SGLT2阻害薬

心血管疾患(冠動脈疾患、脳卒中、末梢閉塞性動脈疾患)の既往のある2型糖尿病患者において、エンパグリフロジンは、心不全入院率および心不全死亡率を減少させた⁵⁵⁹⁾。カナグリフロジンやダパグリフロジンでも、高い心血管リスクを有する2型糖尿病患者における心不全入院率の低下が示された^{560, 561)}。これらの試験では、ベースラインにおける心不全既往症例は10~14%に留まっていることから、SGLT2阻害薬による心不全の予防効果を示している。以上の知見をふまえ、2型糖尿病かつ心血管疾患の既往のある患者もしくは心血管リスクの高い患者において、心不全発症予防のためにSGLT2阻害薬の投与は推奨される。なお、これらの試験の登録基準を満たす割合は、わが国の国民健康保険データベースにおける血糖降下薬使用例の11~43%とされ⁵⁶²⁾、すべての糖尿病患者でSGLT2阻害薬が推奨されるものではない。

糖尿病・非糖尿病CKD患者において、ダパグリフロジンは、腎複合エンドポイント、心不全入院あるいは心血管死亡の複合エンドポイントの発生率を軽減し⁵⁶³⁾、エンパグリフロジンは、腎疾患の進行あるいは心血管死の複合エン

ドポイントを軽減した⁵⁶⁴。なお、これらの試験ではCKDの標準的治療としてレニン・アンジオテンシン系阻害薬(RASI)が85～97%で使用された。これらの試験を含むメタ解析では、SGLT2阻害薬による心不全入院および心血管死亡の複合エンドポイントの発生率低下は、糖尿病群で有意であった⁵⁶⁵。以上の知見をふまえ、2型糖尿病かつCKDを有する患者において、心不全発症あるいは心血管死亡予防のために、SGLT2阻害薬の投与は推奨される。

1.5

GLP-1 受容体作動薬

アテローム動脈硬化性心血管疾患もしくはその高リスクを有する2型糖尿病患者を対象とした単独の無作為化比較試験では、GLP-1受容体作動薬の心不全入院に対する予防効果は示されていないものが多い^{566,567}。一方で、7件の試験(ベースラインにおける心不全既往率が9～24%)のメタ解析では⁵⁶⁸、GLP-1受容体作動薬は、心血管死や心不全入院の発生率を中程度軽減し、その効果はアテローム動脈硬化性心血管疾患を有する群でより顕著な傾向を示した。心血管疾患既往を有し糖尿病を合併しない肥満患者(心筋梗塞既往率76%、心不全既往率24%)を対象としたSELECT試験では、二次エンドポイントである心不全複合エンドポイント発生に対するハザード比はセマグルチド群で0.82(95%信頼区間0.71-0.96)であった⁵⁶⁹。CKDを伴う2型糖尿病患者(心不全既往率19%)を対象としたFLOW試験では、セマグルチドが心不全イベントの発生率を軽減した⁵⁷⁰。

以上より、GLP-1受容体作動薬の有効性が示唆されるが、心不全予防の顕著な効果が期待される症例群の同定が今後期待される。

1.6

フィネレノン

2型糖尿病を伴うCKD患者を対象として、標準治療下(血糖降下療法やRAS阻害薬の最大忍容量を含む)での非ステロイド型選択的MRAであるフィネレノンの心不全入院予防効果が示された^{571,572}。FIDELIO-DKD試験によると、2型糖尿病を伴うCKDで、持続性アルブミン尿の中等度上昇(尿中アルブミン/クレアチニン比30～300 mg/g)かつeGFR 25～60 mL/分/1.73m²、または持続性アルブミン尿の高度上昇(尿中アルブミン/クレアチニン比300～5000 mg/g)かつeGFR 25～75 mL/分/1.73m²の患者で、フィネレノンは、心血管複合エンドポイント(心血管死、非致死性心筋梗塞・脳卒中、心不全入院)の発生率を減少させたが、心不全入院単独では統計学的に有意な軽減効

果はなかった⁵⁷¹。FIGARO-DKD試験によると、2型糖尿病を伴うCKDで、持続性アルブミン尿の中等度上昇かつeGFR 25～90 mL/分/1.73m²、または持続性アルブミン尿の高度上昇かつeGFR 60 mL/分/1.73m²以上の患者で、フィネレノンによる心不全入院の抑制が示された⁵⁷²。両試験の統合解析では、心血管複合エンドポイントの発生率に加えて、心不全入院の発生率の軽減がフィネレノン群で認められた^{573,574}。

以上の知見をふまえて、2型糖尿病かつCKDを有する患者において、心不全発症予防のために、フィネレノンの投与は推奨される。

1.7

BNP/NT-pro BNPを用いた心不全スクリーニング

STOP-HF試験では、心不全の危険因子(高血圧、脂質異常症、肥満、血管疾患、糖尿病、治療を要する不整脈、中等度から重度の不整脈)を有する40歳以上を対象として、BNPスクリーニング・プログラム(年1回の測定)およびプライマリケア医と専門医の共同ケアの有効性が検証された。介入群では、BNPが50 pg/mL以上の場合に心エコーと共同ケアが実施され、無症候性の左室機能障害(収縮または拡張障害)または心不全による緊急入院の発生率が軽減された¹⁸⁷。また小規模の単施設無作為化比較試験では、NT-pro BNP値が上昇し(>125 pg/mL)糖尿病を有するが心疾患を有さない症例で、RAS阻害薬やβ遮断薬の積極的な用量調整が心イベントを軽減した¹⁸⁶。米国糖尿病学会のコンセンサスレポートでは⁵⁷⁵、糖尿病症例では毎年ナトリウム利尿ペプチドを測定し、早期心不全ステージを把握し、症候性心不全を予防するための介入が推奨されている。

以上をふまえて、心不全の危険因子(高血圧、動脈硬化性疾患、糖尿病、肥満など)を有する無症候性症例では、心不全発症予防を目的として、ナトリウム利尿ペプチドによるスクリーニングに基づき、ガイドラインが推奨する治療の最適化を含めたチーム介入が考慮される。「血中BNPやNT-proBNPを用いた心不全診療に関するステートメント2023年改訂版」¹⁰⁰と第4章3.バイオマーカーも参照されたい。

推奨表 17 心不全発症予防のためのステージ A (心不全リスク) 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
心不全発症予防のために、定期的な運動や身体活動、体重管理、健康的な食生活、禁煙、節酒などの健康的な生活習慣を維持する ⁵³²⁻⁵⁴⁵⁾	I	B-NR
高血圧患者に対して、心不全発症予防のために、高血圧治療ガイドラインに基づく治療により血圧を管理する ⁵⁴⁶⁻⁵⁵³⁾	I	A
2型糖尿病かつ心血管疾患の既往のあるもしくは心血管リスクの高い患者に対して、心不全発症予防のために、SGLT2 阻害薬を使用する ⁵⁵⁹⁻⁵⁶¹⁾	I	A
2型糖尿病かつ慢性腎臓病患者に対して、心不全発症あるいは心血管死亡予防のために、SGLT2 阻害薬を使用する ⁵⁶³⁻⁵⁶⁵⁾	I	A
2型糖尿病かつ慢性腎臓病患者に対して、心不全発症予防のために、フィネレノンを使用する ⁵⁷¹⁻⁵⁷⁴⁾	I	A
心不全発症リスクを有する患者に対して、左室障害や心不全発症予防のために、ナトリウム利尿ペプチドに基づくスクリーニング後に、ガイドラインが推奨する治療の最適化を含めたチーム介入をすることを考慮する ^{186, 187, 575)}	IIa	B-NR

2. 進展予防 (ステージ B : 前心不全)

ステージ B (前心不全) では、構造的/機能的な心疾患の進展および症候性心不全の発症予防に重点が置かれ、これらの適切な治療は進展予防において重要である。ステージ C への移行の診断には、症状・徴候の評価に加えて、ナトリウム利尿ペプチド、心エコー (負荷心エコーも含む)、心肺運動負荷試験などの客観的な評価も重要である。

本項では、無作為化比較試験により検証されている、無症候性左室駆出率低下症例や急性心筋梗塞後症例に対する薬物治療について主に記載する。なお、第5章1発症予防 (ステージ A : 心不全リスク) で言及した無作為化比較試験には、構造的/機能的な心疾患やナトリウム利尿ペプチド値の上昇を有する症例も含まれている。ステージ B の症例でも、心不全の危険因子に対する治療は、ステージ A での記載に準じて行う。

2.1 ACE 阻害薬

無症候性左室駆出率低下症例において、心不全発症予防のために ACE 阻害薬が有用であることが示されている。SAVE 試験や TRACE 試験によると、急性心筋梗塞後の無症候性左室収縮障害 (左室駆出率 <35~40%) 患者では、ACE 阻害薬は心不全再入院や生命予後を改善した^{576, 577)}。また、SOLVD prevention 試験によると、無症候性左室収縮障害症例では (約 20% が非冠動脈疾患症例)、エナラプリルは心不全入院と生命予後を改善した^{578, 579)}。

2.2 ARB

心筋梗塞後症例で、ARB と ACE 阻害薬の比較が検証されている。VALIANT 試験では、心筋梗塞後の左室収縮障害例 (約 25% が無症候性) で、バルサルタンの予後改善や他の心血管イベントに対する効果は、カプトプリルと同等であった⁵⁸⁰⁾。一方で、OPTIMAAL 試験では、ロサルタンは、カプトプリルに対して非劣性を示せなかったが⁵⁸¹⁾、ロサルタン投与量上限が 50 mg と少なかったことが起因した可能性が考えられた⁵⁸²⁾。なお、心筋梗塞の既往のない左室収縮障害に対する ARB の効果は、これまでに検証されていない。

2.3 β 遮断薬

β 遮断薬は、心筋梗塞後の無症候性左室駆出率低下症例に対して、左室リモデリングや予後の改善効果が示されている。CAPRICORN 試験によると、心筋梗塞後で左室駆出率が低下した症例で、カルベジロールは左室リモデリングを軽減し⁵⁸³⁾、予後を改善した⁵⁸⁴⁾。また SOLVD prevention 試験 (80% が心筋梗塞の既往あり) や SAVE 試験における無症候性左室収縮障害症例での二次解析で、β 遮断薬が、死亡率や再入院率の低下と関連することが示されている^{585, 586)}。

心筋梗塞既往のない無症候性左室駆出率低下症例では、β 遮断薬の効果を検証したエビデンスは限られる。非虚血症例を含む無症候性の左室収縮障害患者 141 例では、β 遮断薬が左室リモデリングを抑制した²⁵⁹⁾。SOLVD prevention 試験 (20% 非虚血性症例を含む) の事後解析では、β 遮断薬は死亡率の低下や、死亡率あるいは症候性心不全の入院率の低下と関連した⁵⁸⁵⁾。症候性 HF rEF での心不全入院率の軽減効果を考えると、β 遮断薬は、左室駆出率低下例で症候性心不全の発症予防の目的での使用が推

奨される。

左室駆出率の保持された心筋梗塞に対するβ遮断薬の検証が近年報告されている。CAPITAL-RCT試験では、経皮的冠動脈インターベンションを実施されたST上昇型心筋梗塞症例801例で、カルベジロール群とコントロール群で、全死亡、心筋梗塞、心不全や急性冠症候群による入院からなる複合エンドポイントの発生率に有意差はなかった⁵⁸⁷⁾。REDUCE-AMI試験では、左室駆出率の保持された心筋梗塞では、β遮断薬投与群と非投与群は、全死亡や新たな心筋梗塞発生の複合エンドポイントや心不全入院の発生率で有意差はなかった⁵⁸⁸⁾。ABYSS試験では、左室駆出率の保持された心筋梗塞の既往がありβ遮断薬治療を受けている例で、β遮断薬中断群と継続群で、死亡、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中または心血管疾患による入院の複合エンドポイントで有意差はなかった⁵⁸⁹⁾。現在進行している大規模無作為化比較試験によるさらなる検証が待たれる⁵⁹⁰⁾。

2.4

MRA

心筋梗塞後症例でのMRAの有効性は、症候性HFrEFで認められたが、無症候性症例では不明な点が多い。EPHESUS試験では、心筋梗塞発症後3日以降14日以内で有症候性心不全と左室収縮障害を有する症例で、エプレレノンが複合エンドポイント（全死亡、心血管入院）の発生率を低下させた⁵⁹¹⁾。一方で、REMINDER試験では、心筋梗塞後24時間以内で症候性心不全および左室収縮障害を有さない例で、エプレレノンは心血管複合エンドポイント発症率を軽減させたが、その効果は主にナトリウム利尿ペプチド値の軽減作用であった⁵⁹²⁾。

2.5

ARNI

心筋梗塞発症後1～7日で心不全あるいは左室駆出率40%低下症例を対象としたPARADISE-MI試験で、ラミプリルに比して、ARNIは心血管複合エンドポイント（心血管死、心不全）の発症率を低下させなかった⁵⁹³⁾。

2.6

SGLT2阻害薬

DAPA-MI試験では、糖尿病や慢性心不全の既往のない急性心筋梗塞後の左室収縮障害例で、ダパグリフロジンは糖尿病診断や体重減少などの心代謝系アウトカムを改善したが、心不全入院を含む心血管イベントの発症率が想定よりも少なく、急性心筋梗塞後からのSGLT2阻害薬開始に

よる心不全予防効果は明らかでない⁵⁹⁴⁾。EMPACT-MI試験では、急性心筋梗塞後で左室駆出率が45%未満あるいは入院中に治療を要するうっ血があり、心不全リスクがある患者で、エンパグリフロジンは全死亡または心不全入院の複合エンドポイントの発生率を減少させなかった⁵⁹⁵⁾。また、急性心筋梗塞に対するPCI後早期のエンパグリフロジンの効果を検証したEMMY試験では、投与開始26週までのNT-proBNP変化量および左室駆出率の改善度はプラセボと比較して有意に良好であった⁵⁹⁶⁾。

2.7

スタチン

スタチンは、心筋梗塞、急性冠症候群、心血管リスクの高い症例において、冠動脈疾患イベント発生を抑制するが、心不全発症率も抑制することが示されている^{597,598)}。急性冠症候群症例を対象としたメタ解析では、スタチンによる治療が心不全入院率を抑制した⁵⁹⁷⁾。またスタチンによる一次・二次予防目的の17件の無作為化比較試験のメタ解析では、スタチンが心不全入院を中程度低下させた⁵⁹⁹⁾。

2.8

現状と今後の展望

以上の結果をふまえて、無症候性左室収縮障害症例でも、特に左室駆出率が40%以下の患者に対して、ACE阻害薬・ARB・β遮断薬の使用は、禁忌のないすべての患者

推奨表 18 心不全進展予防のためのステージ B（前心不全）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
左室駆出率 40%以下の患者に対して、心不全発症予防と死亡率低下のために、ACE 阻害薬を投与する ⁵⁷⁶⁻⁵⁷⁹⁾	I	A
最近の心筋梗塞かつ左室駆出率 40%以下で ACE 阻害薬に不耐性である患者に対して、心不全発症予防と死亡率低下のため、ARB を投与する ⁵⁸⁰⁾	I	B-R
最近あるいは以前の心筋梗塞あるいは急性冠症候群症例で左室駆出率 40%以下の患者に対して、死亡率低下のために、β 遮断薬を投与する ⁵⁸³⁻⁵⁸⁶⁾	I	B-R
左室駆出率 40%以下の患者に対して、心不全発症予防のために、β 遮断薬を投与する ^{259, 585)}	I	C-LD
最近あるいは以前の心筋梗塞あるいは急性冠症候群症例に対して、心不全や心血管イベント発症予防のために、スタチンを投与する ⁵⁹⁷⁻⁵⁹⁹⁾	I	A

に対して心不全の予防目的で推奨される。一方で、左室駆出率が保たれた心筋梗塞後患者に対して、これら薬剤の心不全予防効果は不明であり、ESCの急性冠症候群ガイドラインでエビデンスギャップとして記載され⁶⁰⁰、β遮断薬では有効性を示さなかった報告も散見されており、今後の検証が待たれる。

MRAの使用は、無症候性左室収縮障害例に対して推奨する根拠は乏しい。ARNIやSGLT2阻害薬による急性心

筋梗塞後患者での検証結果からは、再灌流療法などの治療の発展により急性心筋梗塞後の予後が改善しており、新規薬剤が有効性を示すことが困難になってきている可能性が示唆されている。現状は、急性心筋梗塞で心不全ハイリスク症例に対してMRA・ARNI・SGLT2阻害薬をルーチンで使用することは推奨されないが、ステージB症例でこれら薬剤の有効性を示す症例群の検証が今後期待される。

第6章 心不全に対する治療

1. 心不全治療の基本方針 (ステージC・D)

1.1 心不全治療の治療目標

心不全治療の目標は、予後の改善・QOLの改善である。各ステージにおいて、ステージの進行を抑制しイベントを予防することが重要である。ステージC(症候性心不全)では予後の改善と症状を軽減しQOLを改善し、その状態をできるだけ維持することを目標とし、ステージD(治療抵抗性心不全)でも同様であるが、症状の軽減が主たる目標となる時期が含まれる(図24)。

1.2 心不全治療のアルゴリズム

いずれのステージにおいても、多職種による疾病管理・運動療法・心不全教育や緩和ケアを行う。これは心不全に対する包括的な疾病管理の概念そのものである。さらに、心不全全般に渡るQOLの向上や治療法選択に関する意思決定支援を目的として、ステージC早期からのアドバンス・ケア・プランニングの実施、緩和ケア導入を考慮する。ステージDでも、ステージCの薬物治療・非薬物治療はすべ

て適応となる(図24)。

ステージCの薬物治療、特にHFrEF患者に対するGDMTは、基本となる4種類の薬剤(ACE阻害薬・ARB・ARNI、β遮断薬、MRA、SGLT2阻害薬)を中心に、必要に応じて初期用量(低用量)で開始する。これらは、慎重な注意を払いながら同時期に併用して^{189,601,602}。あるいは順次開始することができる。その順序は臨床的または他の要因によって決定されるが、次の薬剤を開始する前に目標用量を達成する必要はない^{603,604}。投薬量は忍容性に応じて目標量まで増量すべきである^{16,22,24,605-610}。全身状態の変化に応じた治療薬の見直し、適切かつ十分な薬物治療について常に意識し薬物治療の最適化を行うべきであり、速やかな調整も望まれる^{189,601}。HFrEF患者に対する治療の最も重要な点は、予後改善が示されている基本の4種類の薬剤(ACE阻害薬・ARB・ARNI、β遮断薬、MRA、SGLT2阻害薬)を、前述したように、できるだけ早く導入し、忍容性があるかぎり目標量まで増量することである^{16,22,24,605-610}。

HFpEF患者に対する推奨治療薬剤は、エビデンスのあるSGLT2阻害薬を中心に^{611,612}、左室駆出率55～60%までは、ARNI、ARB、MRAを考慮してもよい。また、併用薬として、心不全患者の多くでうっ血症状の改善には利尿薬が必要であり、生命予後を改善するという明らかなエビデンスはないが、血行動態をモニタリングし「利尿薬治療・調整」を他の心不全治療強化とともに行うことで心不全増悪を防げるというエビデンスが出てきており⁶¹³⁻⁶¹⁵、

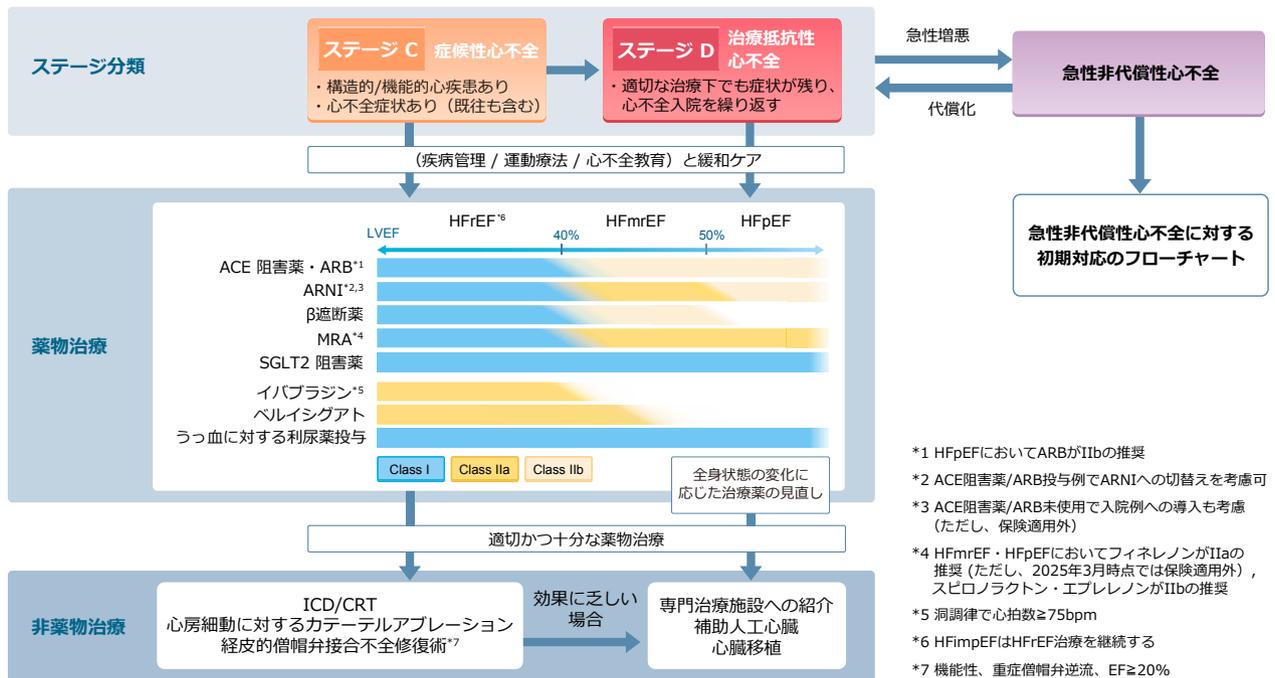


図 24 心不全治療のアルゴリズム

うっ血に応じて用量を調整することが重要である。

植込み型除細動器は突然死の一次予防および二次予防の観点から適応を決定する。CRTや心房細動に対するカテーテルアブレーションを検討し、重症機能性僧帽弁閉鎖不全症が残存し、左室駆出率20%以上の場合に経皮的僧帽弁接合不全修復術を検討する。HFimpEFは基本的にはHFrEFの治療薬の継続を行う⁵⁹⁾。

患者の価値観や目標、選好に応じて、生命予後の延長よりも苦痛の軽減とQOLが重要視される場合があり、個々に治療目標を設定する。疾病管理に加えて緩和ケアを検討する。

ステージDは、有効性が確立しているすべての薬物・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、NYHA心機能分類III度より改善せず、おおむね年間2回以上の心不全入院を繰り返す状態、と定義される。多臓器障害の進行をきたす前に、機械的補助循環・補助人工心臓・心臓移植を含めた治療選択肢を適切なタイミングで患者と家族に説明しフォローアップができるよう、心不全専門施設へ紹介することを推奨する。希望する患者には心不全を専門とするチームに紹介し、治療の見直しや補助人工心臓、心臓移植の適応評価、緩和ケアの導入や緩和的強心薬の使用など、適切な治療方針を決定することを推奨する。

推奨表 19 心不全患者に対する GDMT 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
心不全患者において、GDMTの導入および至適用量への調整を、できるだけ早期に行う ^{16, 22, 24, 189, 605-612)}	I	A

1.3 うっ血管理における利尿薬

左室駆出率にかかわらず、うっ血に基づく心不全症状を軽減するために利尿薬は有効であり、ループ利尿薬が基本となる。実際、HFpEFを対象とした無作為比較試験やレジストリー研究でも70～80%以上の症例で登録時に何らかの利尿薬が使用されている報告が多い^{17, 18, 26, 616-618)}。心不全代償期におけるループ利尿薬のエビデンスは少ないが、わが国で行われた長時間作用型ループ利尿薬であるアゾセミドと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⁶¹⁹⁾。TRANSFORM-HF試験では、フロセミドに対するトラセミドの優位性は示されなかった⁶²⁰⁾。また、ループ利尿薬の単独使用はRAS阻害薬・MRA・β遮断薬併用と比較して用量依存性に予後不良と関連していたことが報告されており、心不全治療において、ループ利尿薬の単剤投与は注意が必要である⁶²¹⁾。

推奨表 20 心不全患者における利尿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
体液貯留を伴う心不全患者において、うっ血の解除、症状改善、心不全増悪予防のためループ利尿薬を投与する ^{1, 634)}	I	C-LD
ループ利尿薬に抵抗性のうっ血を有する患者に対して、うっ血の解除を目的としてサイアザイド系利尿薬の投与を考慮する ⁶²²⁾	IIa	B-R
ループ利尿薬に抵抗性のうっ血を有する患者に対して、うっ血の解除を目的としてバソプレシン V ₂ 受容体拮抗薬の投与を考慮する ^{623-625, 627, 628)}	IIa	B-R

ループ利尿薬に反応しないうっ血症状を有する患者に対して、うっ血の解除を目的としてサイアザイド系利尿薬⁶²²⁾の使用を考慮すべきである。ヒドロクロロチアジドをフロセミドに併用した場合の利尿・体重減少効果は欧州での無作為化比較試験 (CLOROTIC 試験) で示された⁶²²⁾。

ループ利尿薬に抵抗性のうっ血を有する患者に対して、うっ血の解除を目的としてバソプレシン V₂ 受容体拮抗の投与を考慮する^{623-625, 627, 628)}。バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬 (トルバプタン) 追加による尿量増加・うっ血解除効果は、腎機能障害を合併した患者において日本での無作為化比較試験 (AQUAMARINE 試験, K-STAR 試験) で示された^{623, 624)}。また、トルバプタンの急性非代償性心不全患者を対象としたプラセボとの無作為化比較試験 (EVEREST 試験) では、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^{631, 632)}。他の複数の臨床試験やメタ解析でも通常利尿薬に併用した場合や急性期のうっ血解除効果が示されており⁶²⁴⁻⁶²⁸⁾、息切れの改善効果を認めないものの、体重減少・尿量増加を得られた試験も報告されている^{629, 630)}。わが国において近年バソプレシン V₂ 受容体拮抗薬の急性増悪期心不全への使用は増えているが予後の改善は認めておらず、慢性期には慎重に使用すべきである⁶³³⁾。急性非代償性心不全におけるうっ血管理の詳細については、第7章2.4.1を参照されたい。これら利尿薬の使用時には電解質異常を伴うことが多いため定期的な血液検査によるモニタリングが必要である。

1.4

BNP/NT-proBNP ガイド治療：うっ血の治療や GDMT の調整のガイドとしての BNP/NT-proBNP の測定

これまで、BNP/NT-proBNP をガイドとして心不全治療

を行う試みがなされ、最近のメタ解析では、死亡率の低下や心不全再入院の抑制への効果が示唆される^{100, 150, 188)}。ただし研究により結果が一貫しておらず、とくに75歳以上の患者での効果は乏しい可能性がある^{635, 636)}。BNP/NT-proBNP の目標を、測定値にするのか、変化率にするのか、またその値や率をいくつにするのか、変化率の場合のコントロール値は急性非代償性心不全時の値なのか慢性期の値なのかなど、個々の研究で異なっているため参照するには注意が必要である⁶³⁷⁾。さらに BNP/NT-proBNP が目標に達しないときの治療は、うっ血改善なのか心保護薬の強化なのかでも結果が異なり、臨床の現場では双方のバランスが求められる¹⁰⁰⁾。アウトカムについても、死亡や心不全入院のほか、QOL や費用対効果にも目が向けられエビデンスの蓄積が望まれる⁶³⁸⁾。

代表的な試験として、GUIDE-IT 試験では、HFReEF (LVEF<40%) の外来患者を、NT-proBNP 1000 pg/ml 未満を目標にしたガイド群と従来治療群に無作為割付けしたが、初回心不全入院までの期間や心血管死に有意差はなく、NT-proBNP の低下の程度にも有意差はなかった⁶³⁹⁾。PRIMA II 試験では、急性非代償性心不全で入院して状態が落ちついた患者を対象に、NT-proBNP をさらに30%下げることを目指す群と従来治療群に無作為割付けしたが、180日までの観察で、死亡と心不全再入院に差はなかった⁶⁴⁰⁾。

一方、STRONG-HF 試験では、急性非代償性心不全で入院して退院前の NT-proBNP が1,500 pg/ml 以上の患者に、レニン・アンジオテンシン系阻害薬、β遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬をガイドラインの推奨量にする治療強化群と従来治療群に無作為割付けしたところ、治療強化群で心不全入院または全死亡の複合エンドポイントが有意に少なく、NT-proBNP 値も有意に低かった¹⁸⁹⁾。この際、退院後に NT-proBNP が退院前より10%以上増加した場合はβ遮断薬を増量せず利尿薬の増量が考慮された⁶⁴¹⁾。

これらの結果を受けて、日米欧の心不全3学会合同のステートメント¹⁵⁰⁾と日本心不全学会からのステートメント¹⁰⁰⁾で、うっ血の早期発見やうっ血治療の強化、GDMT の最

推奨表 21 心不全患者に対する BNP/NT-proBNP ガイド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
心不全患者において、うっ血の早期発見やうっ血治療の強化、GDMT の最適化の指標とする目的で BNP/NT-proBNP の測定を考慮する ^{100, 150, 188, 189)}	IIa	C-LD

適化の指標とする目的でBNP/NT-proBNPを測定することが提案されている。

2. 薬物治療

2.1 LVEFの低下した心不全 (HFrEF)

2.1.1 HFrEFの治療薬

収縮機能の低下による心不全では、神経体液性因子の活性化が、心筋リモデリングを進行させ、体液貯留や血管抵抗上昇などを介して心不全の進展、悪化に寄与している。そのため、長らくこれらの神経体液性因子を標的とした治療が中心であった。しかし、近年、心不全を改善する方向に作用するナトリウムペプチド経路を活性化するARNIや、糖尿病治療薬として開発され心不全への有効性が明らかとなったSGLT2阻害薬など、新たな治療標的に対する薬剤が使用可能となり、心不全薬物治療の幅が大きく広がった。

本項では、個々の薬剤の特徴やエビデンスをまとめ、個々の薬剤の推奨とその根拠を説明し、治療薬選択の参考となる情報を提供したい。なお、表18にエビデンスとなる主要な臨床試験の概要、表19に個々の薬剤の具体的な用量・用法をまとめたので参考にされたい。

2.1.2 ACE阻害薬

ACE阻害薬のHFrEF患者に対する生命予後、および種々の心血管イベントに対する効果はCONSENSUS、SOLVDなどの大規模臨床試験により確立されている^{607,642}。ACE阻害薬は禁忌に該当しないかぎりすべてのHFrEF患者に用いられるべきである。一方で、咳嗽の有無、血圧、血清クレアチニン値、血清カリウム値の確認が必要である。ATLAS試験においてACE阻害薬の高用量と低用量を比較した場合、死亡単独では差がないものの、心不全入院イベントを含めると高用量でより効果が得られているため、薬剤の忍容性があるかぎり増量を試みる⁶⁴³。

2.1.3 ARB

ARBはアンジオテンシンⅡの作用をより確実にブロックする薬剤として、HFrEF患者に用いられ、ACE阻害薬と同等の心血管イベント抑制効果を有する⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁷。ACE阻害薬が忍容性などの点で投与できない場合には、将来的なARNIへの切り替えも念頭に置きながらARBを用いるべ

きである。ACE阻害薬とARBの併用について付加的な有効性は確認されておらず、ACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬の3剤併用についてはVal-HeFT⁶⁴⁵やSUPPORT⁶⁴⁸では否定的な結果であったが、CHARM-added⁶⁴⁹では肯定的な結果となり、一定の見解が得られていない。

2.1.4 ARNI

ARNIは、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サクビトリルを1:1で結合含有させたアンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬である。PARADIGM-HF試験によりHFrEF患者に対してARNIがACE阻害薬エナラプリルを上回る生命予後改善効果を有することが明らかとなった¹⁶。また、ARNIの左室への逆リモデリング効果が複数の介入研究から示されている^{650,651}。さらに、PARADIGM-HF試験のサブ解析では心不全死のみならず突然死を予防する効果も示唆された⁶⁵²。一方で日本人HFrEF患者を対象とした第Ⅲ相試験であるPARALLEL-HF試験では、主要評価項目の心血管死または心不全による初回入院においてACE阻害薬に対する有意な差は認められなかったが、副次評価項目のNT-proBNPは有意に低下していた⁶⁵³。PARADIGM-HF試験のサブ解析からは、腎機能障害・収縮期血圧低値・NT-proBNP高値・虚血性心不全が初期の脱落と関連していた⁶⁵⁴。PIONEER-HF試験では、急性非代償性心不全かつLVEF40%以下の患者において、血行動態が安定後の退院前にARNIが投与されたところ、対照のエナラプリル群よりも退院8週後のNT-proBNPの有意な低下が認められ、心不全再入院も抑制した⁶⁵⁵。これらの患者の約半数が登録時点においてACE阻害薬またはARBを服用していなかった。

わが国では、ARNIの効能または効果に関連する注意として「本剤は、アンジオテンシン変換酵素阻害薬又はアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬から切り替えて投与すること」とされている。しかし、海外ガイドラインの推奨をふまえて、本ガイドラインでは急性非代償性心不全かつLVEF 40%以下で血行動態が安定した後の退院前にNYHA心機能分類Ⅱ-Ⅲ度の患者に対して、心不全再入院予防を目的とした第一選択薬としてARNIを投与することを推奨クラスⅡaとした。

2.1.5 β 遮断薬

HFrEFにおける β 遮断薬の効果は、1990年代から2000年代の数々の無作為化比較試験^{605,656-658}で検証され、逆リモデリング効果、死亡、心不全入院等の臨床イベント抑制効果が一貫して示されている。わが国では、MUCHA試

表 18 HFrEF 薬物治療に関する主要な臨床試験

試験名	薬剤	主な組み入れ基準	主要な結果
ACE阻害薬			
CONSENSUS	エナラプリル (n=127) vs. プラセボ (n=126)	うっ血性心不全, NYHA IV, 心陰影拡大	全死亡率: 6ヵ月時点でエナラプリルがプラセボに対して発生率が40%減少 (P=0.002)
SOLVD	エナラプリル (n=1285) vs. プラセボ (n=1284)	NYHA I-III, LVEF ≤ 35%	全死亡率: エナラプリルのプラセボに対するハザード比16%減少 (95%信頼区間5~26%, P=0.0036)
ATLAS	高用量リシノプリル (n=1568) vs. 低用量リシノプリル (n=1596)	LVEF ≤ 30%, NYHA II-IV	全死亡: 低用量に対して高用量群で有意差は認めずも発生率8%低下 (P=0.13)
ARB			
CHARM-Added	カンデサルタン (n=1276) vs. プラセボ (n=1272)	LVEF ≤ 40%, NYHA II-IV, ACE阻害薬が投与されている	心血管死と心不全入院の複合エンドポイント: 発生率が15%低下 (P=0.001)
CHARM-Alternative	カンデサルタン (n=1013) vs. プラセボ (n=1015)	LVEF ≤ 40%, NYHA II-IV, ACE阻害薬に忍容性なし	心血管死と心不全入院の複合エンドポイント: 発生率が23%低下 (P < 0.001)
Val-HeFT	バルサルタン (n=2511) vs. プラセボ (n=2499)	LVEF ≤ 40%, NYHA II-IV, ACE阻害薬が投与されている, LVIDD > 2.9 cm/BSA	全死亡: 2群間に有意差なし, 全死亡と心停止, 心不全入院または強心薬もしくは外来での4時間以上の血管拡張薬の静脈投与の複合エンドポイント発生率が13%低下 (P=0.009)
ARNI			
PARADIGM-HF	サクビトリル/バルサルタン (n=4187) vs. エナラプリル (n=4212)	NYHA II-IV, LVEF ≤ 40%, BNP ≥ 150pg/mL または NT-proBNP ≥ 600pg/mL, もしくは心不全入院が12ヵ月以内であれば BNP ≥ 100pg/mL または NT-proBNP ≥ 400pg/mL	心血管死または心不全入院の複合エンドポイント: エナラプリルに対してサクビトリル/バルサルタン群で発生率が20%低下
β遮断薬			
COPERNICUS	カルベジロール (n=1156) vs. プラセボ (n=1133)	LVEF < 25%, NYHA IV	主要評価項目: 全死亡 カルベジロールのハザード比0.65 (11% vs. 17%, P < 0.001) 副次評価項目: 全死亡とあらゆる原因による入院の複合 カルベジロールのハザード比0.76 (P < 0.001)
CIBIS-II	ビソプロロール (n=1327) vs. プラセボ (n=1320)	LVEF ≤ 35%, NYHA III-IV	主要評価項目: 全死亡 ビソプロロールのハザード比0.66 (12% vs. 17%, P < 0.001) 副次評価項目: 心血管死と心血管イベント入院の複合 ビソプロロールのハザード比0.79 (P < 0.001).
MRA			
RALES	スピロラクトン (n=822) vs. プラセボ (n=841)	LVEF ≤ 35%, NYHA III-IV, 6週間を越えて心不全の診断をうけている	全死亡: プラセボに対するスピロラクトンのイベント発生率が30%減少 (P < 0.001)
EMPHASIS-HF	エプレレノン (n=1364) vs. プラセボ (n=1373)	NYHA II, LVEF < 30% または LVEF 30-35%, かつ QRS > 130 ms, 6ヵ月以内の心不全入院歴がある, または BNP ≥ 250pg/ml または NT-proBNP ≥ 500 pg/ml (男性), ≥ 750 pg/ml (女性)	心血管死または心不全入院の複合エンドポイント発生率が26%減少 (P < 0.001)

SGLT2阻害薬			
DAPA-HF	ダパグリフロジン (n=2373) vs. プラセボ (n=2371)	LVEF ≤ 40%, NYHA II ~ IV, 糖尿病の有無は関係ない	心血管死と心不全入院の複合エンドポイント ダパグリフロジンのプラセボに対するハザード比 0.74 (95%信頼区間0.65~0.85, P<0.001)
EMPEROR-Reduced	エンバグリフロジン (n=1863) vs. プラセボ (n=1867)	LVEF ≤ 40%, NYHA II ~ IV, 糖尿病の有無は関係ない	心血管死と心不全入院の複合エンドポイント エンバグリフロジンのプラセボに対するハザード比 0.75 (95%信頼区間0.65~0.86, P<0.001)
利尿薬			
TRANSFORM-HF	EF40%以下 トラセミド (n=935) vs. フロセミド (n=901)	心不全で入院, 24ヵ月以内のLVEF ≤ 40%またはBNP (NT-proBNP)の上昇がある	全死亡: フロセミドに対するトラセミドのハザード比1.14 (0.94-1.37) 検定なし
バソプレシンV ₂ 受容体拮抗薬			
EVEREST	トルバプタン (n=2072) vs. プラセボ (n=2061)	LVEF ≤ 40%, 溢水所見がある, NYHA III-IV, 48時間以内に心不全で入院	全死亡: プラセボに対するトルバプタンのハザード比0.98 (95%信頼区間0.87-1.11, P=0.68)
HCN チャネル遮断薬			
SHIFT	イブラジン (n=3268) vs. プラセボ (n=3290)	LVEF ≤ 35%, NYHA II ~ IV, 12ヵ月以内の心不全入院歴, 洞調律で心拍数 ≥ 70回/分	主要評価項目: 心血管死と心不全入院の複合 イブラジンのハザード比0.82 (24% vs. 29%, P<0.001)
ベレイシグアト			
VICTORIA	ベレイシグアト (n=2526) vs. プラセボ (n=2524)	LVEF ≤ 45%, NYHA II-IV, 最近の心不全入院歴あり	心血管死と心不全入院の複合: イベント発生率が10%低下 (P=0.002)
ジゴキシン			
DIG	ジゴキシン (n=3397) vs. プラセボ (n=3403)	LVEF ≤ 45%, 洞調律	主要評価項目: 全死亡 ジゴキシンのプラセボに対するリスク比0.99 (95%信頼区間0.91-1.07, P=0.80)
経口強心薬			
Vesnarinone trial	ベスナリノン (n=292) vs. プラセボ (n=242)	LVEF ≤ 30%, NYHA III or IV	主要評価項目: 全死亡 プラセボ18.9% vs. ベスナリノン30mg 21.0% vs. 60mg 22.9% ベスナリノン60mg vs. プラセボ (P=0.02)
PROMISE	ミルリノン (n=561) vs. プラセボ (n=527)	LVEF ≤ 35%, NYHA III or IV	主要評価項目: 全死亡 プラセボ24% vs. ミルリノン30% (P=0.038)
PICO	ピモベンダン (n=209) vs. プラセボ (n=108)	LVEF ≤ 45%, NYHA II or III	主要評価項目: 運動時間 ピモベンダン2.5mg, 5.0mgともにプラセボと比較して6%の運動時間延長 (P=0.03, 0.05)
EPOCH	ピモベンダン (n=138) vs. プラセボ (n=138)	LVEF ≤ 45%, NYHA II or III	主要評価項目: 心不全死, 突然死, 心不全悪化による入院の複合 ピモベンダンのハザード比0.63 (95%信頼区間0.30-1.29, P=0.202)
アミオダロン			
SCD-HeFT	アミオダロン (n=845), ICD (n=829), プラセボ (n=847)	LVEF ≤ 35%, NYHA II or III	主要評価項目: 全死亡 アミオダロンのプラセボに対するハザード比1.06 (P=0.53)

表 19 HFrEF 治療薬の種類, 用量, 用法

薬剤名	用量・用法
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
ARNI	
サクビトリルバルサルタン	100 mg/日より開始, 維持量100, 200または400 mg/日, 忍容性があれば目標用量まで徐々に増量1日2回投与
β遮断薬	
カルベジロール	2.5 mg/日(重症例では1.25 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(重症例では0.3125 mg/日)より開始, 維持量1.25~5 mg/日, 1日1回投与
MRA	
スピロラクトン	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
SGLT2阻害薬*	
ダバグリフロジン	10mg/日, 1日1回
エンパグリフロジン	10mg/日, 1日1回
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
トリクロルメチアジド	2~8 mg/日, 1日1回投与
バンブレンシンV ₂ 受容体拮抗薬	
トルバプタン	7.5~15 mg/日, 1日1回投与
HCNチャンネル遮断薬	
イバブラジン	5 mg/日より開始, 維持量5, 10または15 mg/日, 目標安静時心拍数50~60回/分に用量調節, 1日2回投与
ペルイシグアト	
ペルイシグアト	2.5 mg/日, 1日1回から開始, 2週間間隔で1回投与量を5 mgおよび10 mgに段階的に増量, 血圧等患者の状態に応じて適宜減量
ジゴキシン	
ジゴキシン	0.125~0.25 mg/日, 1日1回投与 血中濃度を0.5~0.9 ng/mlに調整
経口強心薬	
ピモベンダン	2.5~5.0 mg/日, 1日2回投与
アミオダロン	
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

*ダバグリフロジン 5 mg, エンパグリフロジン 25 mgは心不全での保険適用外

験でカルベジロール投与は左室の逆りモデリング効果をもたらし、5 mg /日でも死亡または心血管イベントによる入院の複合イベントを有意に抑制した⁶⁵⁹。これらのエビデンスに則り、HFrEFに対してβ遮断薬は死亡や心不全リスクの低減を目的として禁忌がないかぎり全例に導入する（推奨クラスI, エビデンスレベルA）。しかし、β遮断薬の効果はクラスエフェクトではないと考えられており、カルベジロール、ビソプロロールを使用する。カルベジロールと酒石酸メトプロロールの無作為化比較試験であるCOMET試験⁶⁶⁰では、カルベジロール群で死亡率が有意に低かったが、メトプロロールの使用量が少なかった可能性が指摘されており、β遮断薬の薬剤間でのイベント抑制効果の違いについて結論は出ていない。

実際の投与においては心不全が代償化、体液量が適正となっていることを確認のうえ、少量から導入する。忍容性や心不全の悪化徴候がないことを確認しながら数日～2週間ごとに増量し、可能なかぎり最大用量を目指して増量していくことが望ましい。低心機能例やNYHA心機能分類III度以上の患者は入院での導入がより安全である。β遮断薬の無作為化比較試験をまとめたメタ解析では、用量でなく、投与後の心拍数減少が死亡率の減少と関連していた⁶⁶¹。わが国で行われたJ-CHF試験⁶⁶²では、カルベジロールの目標用量（2.5 mg, 5 mg, 20 mg/日）の3群間に、リバースリモデリング、臨床イベントにおいて有意差は認められなかった。追加解析にて、カルベジロールの目標用量ではなく、投与後の心拍数減少がイベント減少と関連していた⁶⁶²。これらの知見から、β遮断薬治療では心拍数をみながら投与量を調整することが望ましい。目標心拍数は、現時点で確立したものはないが、β遮断薬の無作為化比較試験のメタ解析⁶⁶³や、イバブラジンの無作為化比較試験（SHIFT試験）において、心拍数<60拍/分の患者群が最もイベントが低率であった⁶⁶⁴ことから、心拍数<60拍/分は目標心拍数の1つの目安と考えられる。しかし、わが国の保険適用上の最大用量はカルベジロール20 mg/日、ビソプロロール5 mg/日であり、これ以上の用量についてはデータがない。CIBIS-III試験⁶⁶⁵では、ACE阻害薬、β遮断薬未導入のHFrEF患者がACE阻害薬先行群とβ遮断薬先行群に無作為に割付されたが、両群間に主要評価項目（全死亡+あらゆる原因による入院）に有意差はなく、ACE阻害薬とβ遮断薬、どちらを優先すべきかを推奨するデータはない。

心房細動合併例ではβ遮断薬による生命予後改善効果がないとの報告があるが⁶⁶⁶、死亡率軽減効果は認められるとの相反する報告もなされている⁶⁶⁷。一方で、心房細動例では心拍数減少が逆りモデリングやその後のイベント抑

制と関連しないとする報告があり^{663,668}、心房細動では洞調律より高めの心拍数が必要である可能性⁶⁶⁹や、心房細動では安静時心拍数の測定のみでは1日の総心拍数を反映できていない可能性⁶⁷⁰などが指摘されている。これらの知見から、β遮断薬は心房細動例でも推奨されるが、心拍数の目標値はより不明確と考えられる。腎機能障害、糖尿病、COPD合併患者におけるβ遮断薬使用は副作用や有害事象の発現が懸念されていたが、メタ解析では腎機能障害⁶⁷¹、糖尿病^{672,673}、COPD⁶⁷⁴のいずれにおいても生命予後の改善に有用であり、慎重に投与を検討する。COPD合併例ではβ1選択性が高いビソプロロールが優先される。β遮断薬投与後の逆りモデリング効果については個人差があり、予測因子として虚血性/非虚血性⁶⁷⁵、貧血⁶⁷⁶、β1受容体の遺伝子多型^{677,678}、自己抗体の存在⁶⁷⁹などがある。

β遮断薬内服中に心不全急性増悪のため入院した患者でβ遮断薬継続群と中止群に割付した無作為化比較試験では、β遮断薬を中止しなくても入院後の症状、BNP改善には有意差はみられなかった⁶⁸⁰。むしろ中止群では3ヵ月後のβ遮断薬投与率が低率であったことが報告⁶⁸⁰されており、心不全急性増悪期でもβ遮断薬についてはなるべく継続が推奨される。

2.1.6

MRA

MRAであるスピロラクソンおよびエプレレノンは、HFrEFに対する複数の大規模臨床試験で、軽症心不全（EMPHASIS-HF）から重症心不全（RALES, EPHEBUS）まで有効性が示されている^{22,591,609,681}。心不全死のみならず突然死も減少することが示されている^{22,591,609}。eGFR<30 mL/分/1.73m²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。血清カリウム値5.5 mEq/LまではHFrEF患者に対するスピロラクソンの有効性は維持されることがRALES試験のサブ解析より示唆されている⁶⁸²。

2.1.7

SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬は、2つの大規模無作為化比較試験により、糖尿病の有無にかかわらずHFrEF患者への効果が検討され、予後改善効果が相次いで報告された。

DAPA-HF試験²⁴で、ダパグリフロジンは、主要評価項目である心不全増悪および心血管死の複合イベントを有意に改善し、心血管死も有意に減少、またKCCQで検討した自覚症状も改善した⁶⁸³。さらに、主要評価項目に対する効果は部分集団解析において、糖尿病の有無をはじめとする検討されたほぼすべての患者背景に関係なく認められた²⁴。EMPEROR-Reduced試験でも、LVEF≤40%の患

者において、エンパグリフロジンは主要評価項目である心不全入院と心血管死からなる複合エンドポイントを有意に改善し、副次評価項目である心不全入院を有意に改善したが、心血管死は減少させなかった⁶¹⁰。本試験でも、主要評価項目に対するエンパグリフロジンの効果は糖尿病合併の有無に関係なく認められた。DAPA-HF試験とEMPEROR-Reduced試験のメタ解析では、SGLT2阻害薬により全死亡が13%、心血管死が14%、心不全再入院と心血管死の複合イベントが25%それぞれ減少し、腎複合イベントは38%減少した。この効果は、心不全重症度や人種により若干の交互作用が認められるものの、年齢、性別、糖尿病の有無など幅広い患者背景に関係なく認められた⁶⁸⁴。DAPA-HF試験におけるダパグリフロジンの突然死への効果を検討したサブ解析では、ダパグリフロジン群で致死的不整脈、心停止、突然死が有意に低率であり、突然死予防効果もあることが示唆された⁶⁸⁵。以上より、ダパグリフロジン、エンパグリフロジンは、糖尿病の有無にかかわらず、症候性のHFrEF患者に対する心不全入院および心血管死の抑制を目指した投与が推奨される。

心不全亜急性期に対する効果について、EMPULSE試験では、急性心不全で入院した患者の安定後早期にエンパグリフロジンを投与することにより、投与開始90日後のclinical benefitがプラセボと比較して有意に良好であった⁶⁸⁶。また、亜急性期からの投与でも安全性にはとくに問題は認められなかった⁶⁸⁶。これらの結果から、心不全の急性期からのSGLT2阻害薬の投与が予後を改善する可能性が示唆されるが、イベント抑制効果についてはまだデータがなく、今後の更なる検討が必要と考えられる。

フレイルを合併する症例に対する効果について、HFrEF、HFpEFのいずれにおいてもフレイルを有さない症例とほぼ同等か、むしろより高い治療効果が示されているが^{687,688}、日本人のフレイルの患者像が欧米とは大きく異なることをふまえると、フレイルを合併する患者に対しての投与は慎重にすることが妥当であろう。一方で日本人に多い低体重例に対する効果については、これまでにHFpEFにおいてBMI 20以上に関しては治療効果にBMIによる大きな違いはないことが報告されているが⁶⁸⁹、日本人でとくに多いBMI 20以下のHFrEF患者におけるデータはないため、今後の検討が望ましい。

2.1.8 HCNチャネル遮断薬

HFrEF患者において心拍数が重要な予後規定因子であることは、観察研究の結果など国内外から多数報告されている^{664,690}。HFrEFに対するイバブラジンの無作為化比較試験(SHIFT試験)⁶⁹¹では、イバブラジン投与によりプラ

セボ群と比して心拍数の有意な低下とともに有意な臨床イベント(心血管死+心不全入院)の抑制効果が確認された。また、ベースライン心拍数>75拍/分の集団に対して行われた事後解析では、全死亡、心血管死もイバブラジン投与により有意に抑制された。わが国で心拍数>75拍/分の患者を対象として行われたJ-SHIFT試験⁶⁹²では、プラセボに比べてイバブラジン投与により心血管死と心不全入院の複合エンドポイントは、有意差はないものの減少傾向を示した。SHIFT試験と傾向が一貫していた結果を受けて、洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75拍/分以上の慢性心不全が保険適用として記載された。また、イバブラジン投与後に逆りモデリング効果が得られることがSHIFT試験のサブ解析⁶⁹³、J-SHIFT試験⁶⁹²で示されている。それ以前はβ遮断薬による心拍数減少が予後改善をもたらすのか、その他の多面的効果の副次的効果なのかは議論があったが、本試験により心拍数減少自体がもたらす利益が明らかとなった。

これらの知見を受け、最大忍容量のβ遮断薬を含むGDMTがなされている状況下で有症候(NYHA心機能分類≥2度)のHFrEF(EF≤35%)、かつ洞調律で心拍数>75拍/分の患者に対して心不全入院および心血管死のリスク低減を目的としてイバブラジンの投与が推奨される(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB-R)。SHIFT試験では心拍数50~60拍/分を目標に漸増、用量調節するプロトコルになっており、28日時点での心拍数<60拍/分の患者群が最もイベント(心臓死+心不全入院)が低率であった⁶⁶⁴。このことから、心拍数50~60拍/分を目標として用量調節するのが適切と考えられる。

本薬剤はβ遮断薬と異なり血圧低下、心抑制作用が少なく、β遮断薬にくらべて運動耐容能の改善が良好であったことが報告されている⁶⁹⁴。低心機能、低血圧症例でも慎重に使用することが可能である。それゆえβ遮断薬の導入、増量が困難な状況下でも投与が可能であることが特徴であり、β遮断薬と相補的な役割を果たしうる。副作用として光視症のほか、心房細動が増加する可能性が指摘されており注意が必要である^{691,695}。

2.1.9 ベルイシグアト

可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬の1つであるベルイシグアトの有効性を検証するため、わが国を含めたプラセボ対照無作為化比較国際試験(VICTORIA)が行われた。同試験ではLVEF≤45%の5,050人の患者が登録され、全体の平均年齢は67.3歳で、男性が76.1%であった。ベルイシグアトはプラセボと比較し一次エンドポイントの心血管死と心不全入院の複合エンドポイントにおいて

有意な効果が認められた²³⁾。ベルイシグアトの有効性は心不全入院抑制が主であった。そのため、GDMTがなされている状況下で心不全増悪をきたしたNYHA心機能分類II～IV度のHFrEF患者に対して、心血管死または心不全入院のリスク低減を目的としてベルイシグアトの投与を考慮する。

一方VICTORIA試験では、NT-proBNP 5,314 pg/mLを越えるHFrEF患者においてベルイシグアトの有効性は示されなかったため、NT-proBNPが同程度の患者へのベルイシグアトの投与は慎重に検討されるべきである。

2.1.10 ジゴキシン

DIG試験では、LVEF45%以下のNYHA心機能分類II～III度の洞調律の患者に対するジゴキシン投与により全死亡は減少しなかったが、心不全悪化による死亡は減少する傾向を認め、心不全悪化による入院は有意に減少した⁶⁹⁾。そのため、有症候性の洞調律のHFrEF患者では、心不全悪化による死亡または心不全入院を防ぐ目的で使用することを考慮してもよい。

心房細動を合併する心不全患者に対する大規模臨床試験はない。観察研究のメタ解析では、ジゴキシンの全死亡に対する効果は明らかでなかった⁶⁹⁾。RATE-AF試験では、心不全症状を有する心房細動患者において、投与開始後のQOLはジゴキシンとピソプロロールで同等であった⁶⁹⁾。そのため、心房細動を有する心不全患者に対するジゴキシンの有効性は明らかではないが、β遮断薬と同等に使用可能と考えられ、投与を考慮してもよい。

一方で、DIG試験における血中ジゴキシン濃度と治療効果を検討した報告では、血中濃度が0.5～0.9 ng/mlの範囲であれば全死亡、心不全悪化による死亡は有意な減少が認められたが、1.6～2.0 ng/mlでは有意に増加していた⁶⁹⁾。そのため、ジゴキシンを使用する場合は低用量で開始し血中濃度のモニタリングを行い、0.9 ng/mlを超えない範囲で使用する。

DIG試験は、現在の心不全治療とはかなり異なった状況下での試験であった。そのため、ジギタリスのHFrEFにおける効果については再検討が進んでおり、洞調律と心房細動をとともに対象としたDIGIT-HF試験⁷⁰⁾やDECISION試験(NCT03783429)などが進行中である。

2.1.11 経口強心薬

PDEIII阻害薬であるミルリノンやベスナリノンは、過去の無作為化比較試験において生存率を改善しなかったことから⁷⁰⁾、欧米では慢性心不全に対する経口強心薬の使用は推奨されていない。しかし、ベスナリノンは有意に

QOLを改善していること、心不全の治療目的が生存率だけではなく自覚症状の改善も重要であること、また死亡率が改善しない理由がβ遮断薬が標準的治療薬となっていなかった時代の致死的不整脈の増加であること、を考えると、不整脈に対する予防に配慮しながら自覚症状の改善を目的とする経口強心薬の使用について、今後の検討が待たれる。わが国で現在認可されている経口強心薬は、ピモベンダン、デノパミン、ドカルパミンがある。

ピモベンダンはPDE III阻害作用を持つ経口強心薬であり、心不全患者の運動耐容能を改善し⁷⁰³⁾、心不全関連イベントを有意に減少させた⁷⁰⁴⁾。また、β遮断薬の導入中止が減少する傾向が認められた⁷⁰⁵⁾。これらをふまえると、QOLの改善、静注強心薬からの離脱、β遮断薬導入時の補助としての使用は意義があるが、無症状の患者に対する長期投与は推奨されない。デノパミン、ドカルパミンについては知見が乏しく、推奨を検討できる状況ではない。

2.1.12 その他の薬剤

a. 抗不整脈薬 (アミオダロンとその他)

アミオダロンのHFrEFにおける突然死予防、予後改善効果については報告が一定しない。無作為化試験(SCD-HEFT)⁷⁰⁶⁾ではプラセボ群と比して有意なイベント抑制は認められなかった一方で、メタ解析⁷⁰⁷⁾では突然死、心血管死の減少が報告されている。これらから重症心室不整脈と心停止の既往のある患者に経口アミオダロン投与は考慮される(推奨クラスIIa, エビデンスレベルB-R)が、突然死予防にはICD植込みの検討が重要と考えられる。

CAST試験⁷⁰⁸⁾では、心筋梗塞後の心室性期外収縮抑制に投与したIc群抗不整脈薬により死亡率が増加した。心筋梗塞後以外への影響は不明だが、陰性変力作用もあることからHFrEF患者への投与は避けるべきである(推奨クラスIII-harm, エビデンスレベルA)。Ia, Ib群薬の効果は検討されていないが、やはり陰性変力作用、催不整脈作用などが懸念される。

b. ω-3脂肪酸

GISSI-HF試験では、HFrEFと主とした心不全患者に対するω-3脂肪酸投与が統計学的調整後の死亡率を減少させたが、粗死亡率では境界域の結果であった⁷⁰⁹⁾。また、動脈硬化性疾患もしくは糖尿病に他のリスク因子を有する患者を対象にω-3脂肪酸投与の有効性を検証したREDUCE-IT⁷¹⁰⁾のサブ解析では、心不全患者に対するω-3脂肪酸投与の一次エンドポイント(心血管死、心筋梗塞、脳卒中、冠血行再建、不安定狭心症の複合)に対する効果は全体解析と同様に境界域の結果となった⁷¹¹⁾。

推奨表 22 HFrEF におけ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
ACE 阻害薬		
禁忌を除くすべての患者に死亡や心不全リスクの低減を目的として ACE 阻害薬を投与する ^{607, 642, 643)}	I	A
ARB		
ACE 阻害薬または ARNI に忍容性のない患者に対して、死亡や心不全リスクの低減を目的として ARB を投与する ⁶⁴⁴⁻⁶⁴⁷⁾	I	A
ARNI		
急性非代償性心不全かつ左室駆出率 40% 以下の患者において、血行動態が安定後の退院前に NYHA 心機能分類 II-III の患者に対して、心不全再入院予防を目的として ARNI の投与を考慮する ⁶⁵⁵⁾	IIa	B-R
ACE 阻害薬（または ARB）が投与されている、NYHA 心機能分類 II-III の症候性心不全に対して、死亡や心不全リスクの低減を目的として ACE 阻害薬（ARB）から ARNI へ切り替えを行う ¹⁶⁾	I	B-R
β 遮断薬		
HFrEF に対して禁忌がない限り全例に死亡や心不全リスクの低減を目的として β 遮断薬（カルベジロール、ビソプロロール）を投与する ^{605, 656-659)}	I	A
頻脈性心房細動を有する患者へ心拍数調節を目的として β 遮断薬の少量から漸増投与を考慮する ⁶⁶³⁾	IIa	B-R
MRA		
NYHA 心機能分類 II-IV の患者（LVEF ≤ 40%）に対して MRA（スピロラクトン・エプレレノン）を投与する ^{22, 591, 609)}	I	A
SGLT2 阻害薬		
糖尿病の有無にかかわらず、症候性の HFrEF に対して、心血管死および心不全入院の抑制を目的として、SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジン、ダグリフロジン）を投与する ^{24, 610)}	I	A
利尿薬		
体液貯留を伴う心不全患者において、うっ血の解除、症状改善、心不全増悪予防のためループ利尿薬を投与する ^{1, 634)}	I	C-LD
ループ利尿薬に抵抗性のうっ血を有する患者に対して、うっ血の解除を目的としてサイアザイド系利尿薬の投与を考慮する ⁶²²⁾	IIa	B-R

ループ利尿薬に抵抗性のうっ血を有する患者に対して、うっ血の解除を目的としてパソプレシン V ₂ 受容体拮抗薬の投与を考慮する ^{623-625, 627, 628)}	IIa	B-R
イバブラジン		
最大耐用量の β 遮断薬を含むガイドライン推奨治療にもかかわらず、NYHA 心機能分類 II-IV の HFrEF 患者（LVEF ≤ 35%）、かつ洞調律で心拍数 >75bpm の患者に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的としてイバブラジンの投与を考慮する ^{664, 690)}	IIa	B-R
ベルイシグアト		
十分なガイドライン推奨治療にもかかわらず心不全増悪をきたした NYHA 心機能分類 II-IV の HFrEF 患者（LVEF <45%）に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的としてベルイシグアトの投与を考慮する ²³⁾	IIa	B-R
ジゴキシン		
洞調律患者に対して、心不全悪化による死亡または心不全入院の抑制を目的として、ジゴキシンの投与を考慮してもよい。ただし低用量での使用を推奨する ⁶⁹⁶⁾	IIb	B-R
心房細動合併患者に対して、死亡を減少させることを目的としてジゴキシンの投与を考慮してもよい	IIb	C-EO
経口強心薬		
QOL 改善や経静脈的強心薬からの離脱、β 遮断薬導入の補助としての短期投与を考慮する ⁷⁰³⁻⁷⁰⁵⁾	IIa	B-R
無症状の患者に対する長期投与は推奨されない ^{701, 702)}	III No benefit	B-R
抗不整脈薬		
HFrEF に対して Ic 群薬を投与すべきではない ⁷⁰⁸⁾	III Harm	A
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いて、心室性不整脈の抑制を目的として経口アミオダロンの投与を考慮する ⁷⁰⁷⁾	IIa	B-R
その他		
ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は狭心症または高血圧を合併していない HFrEF 患者に対して推奨されない ⁷¹⁹⁾	III No benefit	A
非ジヒドロピリジン系 Ca 拮抗薬は HFrEF の治療薬として投与すべきではない ⁷²⁰⁾	III Harm	A

*わが国における効能効果の範囲：成人は慢性心不全であるが、慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。小児は慢性心不全である

c. 抗凝固薬

洞調律のHFpEFに対してワルファリンの効果を検討した無作為化比較試験 (HELAS⁷¹², WASH⁷¹³) では優位性は示されなかった。WARCEF⁷¹⁴では、ワルファリンはアスピリンに対して有意に虚血性脳卒中の発生を抑制したが、逆に大出血の発生が高率となり、主要評価項目である全死亡、虚血性脳卒中、脳出血の複合エンドポイントには有意差はみられなかった。メタ解析⁷¹⁵では、ワルファリンの全死亡に対する有意な効果はみられず、大出血が増加していた。また、虚血性心疾患合併HFpEFをリバーロキサバンとプラセボに割付けした無作為化比較試験 (COMMANDER HF trial)⁷¹⁶では、主要評価項目である全死亡、心筋梗塞、脳卒中の複合エンドポイントに有意差は認められず、出血イベントはリバーロキサバン群で高率であった。

よって現時点では、洞調律のHFpEFに対して抗凝固療法を積極的に勧めるデータはない。左室内血栓の危険因子が指摘されており、これら危険因子を有する例では抗凝固療法が考慮される⁷¹⁷。

d. カルシウム拮抗薬

ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬アムロジピンはPRAISE-1⁷¹⁸の部分集団解析で非虚血性心筋症に対して全死亡を低下させたが、非虚血性心筋症のみを対象としたPRAISE-2⁷¹⁹では死亡率の低下は認めなかった。これらから、HFpEFに対する狭心症もしくは高血圧の治療を目的とした場合以外でのジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与は勧められない。また、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は陰性変力作用があり心機能を低下させるため、HFpEF患者では禁忌である⁷²⁰。

2.2

LVEFの保たれた心不全 (HFpEF)

HFpEFの薬物治療に関しては、長らく予後を改善する薬剤が明らかではなく、本ガイドラインの2021年フォーカスアップデート版²⁾でもうっ血に対する利尿剤の使用と併存症に対する治療が推奨されているだけであった。しかし、2021年にEMPEROR-Preserved試験⁶¹¹、2022年にDELIVER試験⁶¹²で、SGLT2阻害薬がHFpEF患者の予後を改善しうる薬剤として報告され、HFpEFに対する標準的治療薬として位置づけられるようになり、HFpEFに対する薬物治療は大きな変革を迎えた。ただ、その他のHFpEFに対する標準的治療薬については、これまで行われてきた多くの大規模無作為化比較試験において主要評価項目を達成した薬剤がなく、これらの薬剤のHFpEF治療における位置づけはいまだに明確ではない。その原因と

して、HFpEFの患者像が非常に多様であるため、患者の層別化とそれに応じた治療が必要である可能性が考えられており、今後の検討が待たれる。

一方で、従来から推奨されているうっ血に対する利尿薬投与と併存疾患の治療は、HFpEFの症状緩和と病態修飾因子に対する治療として重要であり、引き続き、基本的治療として行うことが推奨される。

2.2.1

併存疾患の評価と治療

HFpEFは併存疾患が多いことが特徴であり、高血圧、心房細動、冠動脈疾患、糖尿病、慢性腎臓病、貧血、睡眠時無呼吸症候群などが高率に合併しており、複数の併存疾患を有していることも多い。これらの併存疾患は、HFpEFの発症原因、もしくは病態修飾因子として関連していると考えられる¹⁰¹。そのため、併存疾患を適切に評価し治療を行うことは、HFpEFの症状や予後を改善するのに有用であると考えられ、積極的に推奨される^{101, 563, 722, 723}。具体的な評価、治療法は、それぞれの疾患の診療ガイドラインを参照されたい。

2.2.2

SGLT2阻害薬

2021年に結果が公表されたEMPEROR-Preserved試験は⁶¹¹、LVEF > 40%のNYHA心機能分類II～IV度、NT-proBNP > 300 pg/ml (洞調律) もしくは900 pg/ml (心房細動) を満たす慢性心不全患者を糖尿病の有無にかかわらず登録し、心不全入院もしくは心血管死の複合エンドポイントを主要評価項目としてエンパグリフロジン10 mgとプラセボの効果を比較検討した。結果、エンパグリフロジンはプラセボに比べて21%の有意なリスク軽減を示した。主なリスク軽減は心不全入院であり、心血管死は有意に減少しなかった。また、リスク軽減効果は糖尿病の有無によらず、年齢、性別、基礎疾患、腎機能などにもよらなかった⁶¹¹。

さらに2022年にはDELIVER試験で、ダパグリフロジンがLVEF > 40%のNYHA心機能分類II～IV度、NT-proBNP > 300 pg/ml (洞調律) もしくは600 pg/ml (心房細動) を満たす慢性心不全患者における心血管死と心不全増悪 (心不全入院もしくは心不全増悪による緊急受診) のリスクを有意に軽減することが報告された⁶¹²。この試験でも、その効果は糖尿病の有無に関わらなかった。DELIVER試験では、以前にLVEF < 40%であった症例や入院症例なども含まれており、より幅広い症例での有効性が認められたといえる。

この2つの試験の結果を受けて行われたEMPEROR-Preserved試験とDELIVER試験の統合解析にて、SGLT2阻害薬 (エンパグリフロジン、ダパグリフロジン) で心血

管死もしくは心不全入院の複合イベントの有意なリスク低下が認められた⁷²⁴⁾。この統合解析でも、心不全入院に対しては26%減少し、有意なリスク低下が認められたが、心血管死に対しては有意なリスク低下が認められなかった。また、DELIVER試験とHFrEFに対する無作為化比較試験であるDAPA-HF試験の統合解析では、LVEF<40%から>60%まで幅広い患者群でダパグリフロジンが有効であることが示された⁷²⁵⁾。さらに、ダパグリフロジンはKCCQで評価したQOLをプラセボと比較して有意に改善した⁷²⁶⁾。

SGLT2阻害薬は幅広い患者群で有用であることがさまざまなサブ解析で示されている。フレイルの合併率は高齢者に多いHFpEF患者に特に高いとされ、臨床現場ではSGLT2阻害薬を導入すべきかどうか迷うことがある。しかし、ダパグリフロジンは、HFrEFと同様にHFpEFでも、フレイルを合併している症例に対しても有効と報告されている⁶⁸⁷⁾。エンパグリフロジンも同様の報告がある⁷²⁷⁾。しかし、欧米のフレイル合併例はむしろBMIが高く表現型が異なること、日本人に多い低体重例に対する効果についてはデータがないことはHFrEFと同様である⁶⁸⁹⁾。また、末梢血管障害を合併する症例にも有効であることが示されている⁷²⁸⁾。

以上の知見をふまえ、心不全入院または心血管死のイベント抑制を目的としたエンパグリフロジンもしくはダパグリフロジンの投与は、禁忌のないすべての症候性HFpEF患者に対して推奨される。投与時期に関しては、EMPEROR-Preserved試験では外来患者が対象であるが、DELIVER試験では入院患者も含まれていること、さらに急性心不全で入院した患者の安定後早期に導入した効果を検討したEMPULSE試験(LVEF>40%の患者が32%含まれている)などの結果から⁶⁸⁶⁾、急性心不全入院の安定後から外来での安定期まで幅広いタイミングで導入可能と考えられる。

2.2.3

ACE阻害薬/ARB/サクビトリルバルサルタン(アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬: ARNI)

ACE阻害薬、ARB、ARNIはHFrEFにおける予後改善効果が明らかな標準治療薬であり、HFpEFでも予後を改善することが期待されて検討が行われてきた。

ACE阻害薬については、PEP-CHF試験でLVEF>40%の心不全を対象に、全死亡および心不全関連入院の複合イベントに対するペリンドプリルの効果が検討されたが、有意なリスク軽減効果は認められなかった⁷²⁹⁾。ARBについては、I-PRESERVE試験⁶¹⁶⁾、CHARM-Preserved試験¹⁹⁾で、いずれも主要評価項目の改善を認めなかった。なお、CHARM-Preserved試験では、副次評価項目である心

不全再入院のリスク軽減効果が認められた¹⁹⁾。

サクビトリルバルサルタンについては、PARAGON-HF試験でLVEF>40%の患者に対する効果が検討されたが、対照薬であるバルサルタンと比較して主要評価項目を有意に改善できなかった¹⁷⁾。一方で、PARAGLIDE-HFにおいて、LVEF≥40%で30日以内に心不全増悪入院歴のある患者に対するサクビトリルバルサルタンの投与は、バルサルタンよりもNT-proBNPを有意に低下させた⁷³⁰⁾。また、PARALLAX試験でも、LVEF>40%の心不全で、サクビトリルバルサルタンは対照薬と比較してNT-proBNPを有意に低下させた⁷³¹⁾。一方で、サクビトリルバルサルタンはLVEFの違いによっても効果が異なることが報告されており、PARAGON-HF試験とPARADIGM-HF試験の統合解析で、LVEFが57%以下ではサクビトリルバルサルタンが心血管死および心不全入院の複合イベントを有意に改善していた⁷³²⁾。

これらのデータをふまえて、米国FDAは、LVEFが正常範囲以下のHFpEFに対するサクビトリルバルサルタンの使用を支持する声明を発出した。また、サクビトリルバルサルタンの効果には性差が認められることが報告されており、男性では有意な効果は認められなかったが、女性では有意な心血管死および心不全入院の複合イベント抑制効果が認められた⁷³³⁾。以上のことから、現時点ではLVEFが正常範囲以下のHFpEFに対するサクビトリルバルサルタンの投与は検討する価値があると考えるのが妥当であろう。また、ARNIの代替としてARBを用いることも考慮してもよい。

2.2.4

MRA

TOPCAT試験でステロイド型MRAであるスピロノラクトンはLVEF≥45%の心不全患者に対し主要評価項目(心血管死、心不全入院、心停止からの蘇生からなる複合エンドポイント)を有意に減少させなかったが、副次評価項目である心不全入院は有意に減少させた¹⁸⁾。一方で、事後解析ではスピロノラクトンの効果に大きな地域差が認められ、北南米からの登録症例では有意にリスクを低下させた⁷³⁴⁾。その要因として、登録症例の重症度のばらつきなど、試験実施方法の地域による違いがあった可能性も考えられている。また、LVEFが正常範囲以下の症例や女性ではスピロノラクトンが有意に予後を改善する可能性が示唆されている^{654, 735)}。非ステロイド型MRAであるフィネレノンは、LVEF≥40%の症候性心不全患者において、主要評価項目である心血管死および心不全増悪イベント(心不全入院および緊急受診)を有意に減少させた⁷³⁶⁾。同時にステロイド型および非ステロイド型MRAの心不全に対する効果を

検討した4試験の統合解析が発表され、HFpEF患者でMRAによる有意なリスク軽減効果が認められた⁷³⁷⁾。なお、ステロイド型MRAについては、HFpEFにおける効果を改めて検証する複数の無作為化比較試験(SPIRIT-HF(NCT04727073)、SPIRRIT-HFpEF(NCT02901184))が進行中であり、その結果が待たれる。

2.2.5 β遮断薬

HFpEFに対するβ遮断薬の効果は、研究により結果が異なり、一定した結果が得られていない。J-DHFはわが国のLVEF>40%に対するカルベジロールの効果を検討した無作為化比較試験であるが、予後改善効果は認められなかった⁷³⁸⁾。TOPCAT試験のサブ解析では、LVEF50%以上で、β遮断薬の使用は心不全入院の有意な増加と関連していた⁷³⁹⁾。OPTIMIZE-HFレジストリでは、9712例のLVEF>40%の患者で、β遮断薬の有無で予後に違いは認められなかった⁷⁴⁰⁾。一方で、スウェーデンのレジストリからの報告では、LVEF≥40%の患者で、β遮断薬は全死亡のリスク低下と関連していたが、全死亡と心不全入院の複合イベントには低下を認めなかった⁷⁴¹⁾。また韓国のSTRATS-AHFレジストリからの報告では、LVEF≥40%の患者1969例において、global longitudinal strain (GLS)が14%未満の患者ではβ遮断薬は全死亡のリスク低下と関連していたが、14%以上の患者では関連していなかった⁷⁴²⁾。このように、HFpEFに対するβ遮断薬の効果は研究により一定せず、統一した推奨を提示するのが困難である。併存症である心房細動に対するレートコントロールや虚血性心疾患のコントロール目的など、併存症に対する治療として用いることは必要と考えられるが、全例に一律に投与することは慎重に考える必要がある。

特にHFpEFでは、運動に対する心拍応答が低下する変時不全(chronotropic incompetence)を有する症例が40～80%と多く^{115,743)}、そのような症例でβ遮断薬を服用している場合は中止することにより運動時の最大酸素摂取量が改善したと報告されている⁷⁴⁴⁾。一方で、変時不全を有するHFpEF症例で新たに埋め込まれた心拍応答機能付きペースメーカ(右房ペースング)による運動時の心拍数増加の効果を検討した無作為化比較試験(RAPID-HF)では、運動耐容能の改善につながらなかった⁷⁴⁵⁾。一方、洞不全症候群等で既に心拍応答機能付きペースメーカを装着しているHFpEF患者に対する加速生理的ペースング治療は、通常の設定と比較して、QOL、NT-proBNP、身体活動量を改善することが別の無作為化比較試験(myPACE)で報告された⁷⁴⁶⁾。なお、ペースメーカ適応のないHFpEF患者(EF≥55%)に対するこのペースング治療の安全性と有効

性を検証するPACE HFpEF試験が現在進行中である⁷⁴⁷⁾。このように、変時不全を有する症例に対する有効な治療については、今後のさらなる検討が必要である。

2.2.6 GLP-1受容体作動薬、GIP/GLP-1受容体作動薬

GLP-1受容体作動薬であるセマグルチドは、長期体重管理薬として承認されており、肥満の患者において大幅な体重減少をもたらし、心代謝危険因子に良好な影響を及ぼすことが示されてきた^{748,749)}。その後、肥満合併HFpEFに対するセマグルチドの効果がSTEP-HFpEF試験にて検証され、LVEF≥45%かつBMI≥30kg/m²の症候性HFpEFで、QOLを有意に改善させ、体重を有意に減少させた⁷⁵⁰⁾。また、2型糖尿病を有する肥満合併HFpEFを対象としたSTEP-HFpEF DM試験でも同様の結果であった⁷⁵¹⁾。なお、STEP-HFpEF DM試験では、SGLT2阻害薬を投与された患者と投与されなかった患者でセマグルチドの心不全関連転帰に対する効果は一貫していた。これらは、肥満合併HFpEFという1つの表現型の患者群に対するセマグルチドの有用性を示唆する。なお、肥満症に対するセマグルチドの用量は糖尿病に対する用量とは異なっており、注意が必要である。また、GIP/GLP-1共受容体作動薬であるチルゼパチドについても、肥満合併HFpEFに対する効果を検証したSUMMIT試験で、プラセボと比較して心血管死もしくは心不全増悪イベントの複合イベントを有意に減少させ、QOLを改善することが示された⁷⁵²⁾。(詳細は、第10章2.5肥満を参照)

2.2.7 硝酸薬、PDE5阻害薬、ベルイシグアト

さまざまなヒトおよび動物モデルにおける検討から、HFpEFでNO-cGMP経路の活性低下が病態に関係しているものと考えられており⁷⁵³⁾、これらの経路への介入による治療が検討されてきた。

NEAT-HFpEF試験は、LVEF≥50%のHFpEF患者における硝酸イソソルビドの活動量に対する効果を検討したが、活動量はむしろ硝酸イソソルビド投与群で低下する傾向であった⁷⁵⁴⁾。cGMPの分解を抑制し濃度を上昇させるPDE5阻害薬であるシルデナフィルは、RELAX研究でLVEF≥50%のHFpEF患者の運動耐容能を改善しなかった⁷⁵⁵⁾。sGC刺激薬であるベルイシグアトについても、VITALITY-HFpEF試験、SOCRATES-PRESERVED試験で、それぞれ運動耐容能、NT-proBNPの変化を検討されたが、いずれも有意な効果を認めなかった^{756,757)}。これらの知見より、硝酸薬、PDE5阻害薬、ベルイシグアトのHFpEF患者への投与は有益ではなく推奨されない。

推奨表 23 HFpEFにおけ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
合併疾患の適切な評価と治療を行う ^{101, 563, 722, 723)}	I	C-LD
症候性のHFpEFに対して、うっ血の改善を目的として利尿薬を投与する ⁶³⁴⁾	I	C-LD
症候性のHFpEFに対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的としてSGLT2阻害薬（エンパグリフロジンまたはダパグリフロジン）を投与する ^{611, 612)}	I	A
症候性の左室駆出率が正常以下のHFpEFに対して、心不全入院の抑制を目的としてARNIの投与を考慮してもよい ^{17, 730, 732)}	IIb	B-R
症候性の左室駆出率が正常以下のHFpEFに対して、心不全入院の抑制を目的としてARNIの代替としてARBの投与を考慮してもよい ¹⁹⁾	IIb	B-R
症候性のHFpEFに対して、心血管死または心不全増悪イベントの抑制を目的としてMRA（フィネレノン）の投与を考慮する ⁷³⁶⁾	IIa	B-R
症候性のHFpEFに対して、心不全入院の抑制を目的として、MRA（スピロラクトン、エプレレノン）の投与を考慮してもよい ^{18, 734)}	IIb	B-R

2.3

LVEFの軽度低下した心不全（HFmrEF）

HFmrEF（LVEF 40～49%）のみを対象とした無作為化比較試験はなく、HFmrEFの治療薬に関するデータはすべてHFmrEF患者を含む無作為化比較試験を用いたサブ解析からのものである。それらの解析では、一貫してHFrEFの治療薬が有効な傾向が認められている。なお、HFmrEFでは、HFrEFから移行したのか、HFpEFから移行したのか、また今後どうLVEFが変化するのか、という経過の把握が治療を検討するうえできわめて重要な情報であるため、繰り返しLVEFを評価する必要がある。

2.3.1

SGLT2阻害薬

エンパグリフロジンを用いたEMPEROR-Preserved試験のHFmrEFに関するサブ解析で、主要評価項目である心不全入院もしくは心血管死の複合エンドポイントはプラセボに比べて29%の有意なリスク軽減を示し、初回およびすべての心不全入院はHFpEFよりもリスク軽減効果が高い傾向があった⁷⁵⁸⁾。ダパグリフロジンも、DAPA-HF試験

とDELIVER試験の事前規定統合解析で、LVEFによらず心血管死および心不全入院のリスクを軽減した⁷²⁵⁾。

以上をふまえ、症候性HFmrEFに対して、心不全入院および心血管死のリスク軽減を目的としたエンパグリフロジンもしくはダパグリフロジンの投与は、禁忌のないすべての患者に対して推奨される。

2.3.2

サクビトリルバルサルタン（ARNI）

PARAGON-HF試験の事前規定サブグループ解析で、41～49%のHFmrEFが含まれるLVEF 57%以下の患者では、サクビトリルバルサルタンはバルサルタンと比較して主要評価項目（心血管死および心不全によるすべての入院の複合イベント）に対し有意なリスク軽減効果を示した¹⁷⁾。その後PARADIGM-HF試験とPARAGON-HF試験の事前規定統合解析、仮想プラセボ解析で、LVEFが低い患者ほどサクビトリルバルサルタンのリスク軽減効果が高いことが示された^{732, 759)}。また、PARAGLIDE-HF試験に登録された患者とPARAGON-HF試験に登録された30日以内に心不全増悪入院歴のある患者を統合した事前規定解析の結果、サクビトリルバルサルタンはバルサルタンと比較して、主要評価項目である心血管死およびすべての心不全増悪イベントを有意に改善したが、治療効果はLVEFが60%以下の患者でより大きかった⁷⁶⁰⁾。さらに、前述のPARALLAX試験で示されたサクビトリルバルサルタンのNT-proBNP改善効果はHFmrEFでも結果は一致していた。

以上の知見をふまえ、症候性HFmrEFにおいて、心不全入院および心血管死リスク軽減を目的としたサクビトリルバルサルタンの投与は、禁忌のないすべての患者に対して考慮される。

2.3.3

その他（ACE阻害薬、ARB、MRA、 β 遮断薬、利尿薬、併存疾患への介入）

ACE阻害薬を用いたPEP-CHF試験⁷²⁹⁾におけるHFmrEFに関する解析は報告されていないが、ARBについては、HFmrEFを含めたCHARM試験全体のデータを用いたサブ解析が報告されている⁷⁶¹⁾。その結果によると、カンデサルタンは、HFrEF同様にHFmrEFでも、プラセボと比較して主要評価項目である心血管死または心不全入院の有意なリスク軽減効果を示した。

また、MRAについては、TOPCAT試験のサブ解析で、LVEFが50%未満の患者は3444例中520例と少なく、HFmrEFにおける治療効果の検証には検出力不足であったが、LVEFが低いほどスピロラクトンの潜在的有益性は大きく、HFrEFに類似した挙動を示す可能性が示唆された⁷⁶²⁾。一方で、非ステロイド型MRAであるフィネレノ

推奨表 24 HFmrEF におけ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
合併疾患の適切な評価と治療を行う ^{563, 722, 723, 765-768)}	I	C-LD
症候性の HFmrEF に対して、うっ血の改善を目的として利尿薬の投与を行う ⁶³⁴⁾	I	C-LD
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的として SGLT2 阻害薬（エンパグリフロジンまたはダパグリフロジン）の投与を行う ^{725, 758)}	I	A
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的として ARNI の投与を考慮する ^{732, 759, 760)}	IIa	B-NR
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的として ARB の投与を考慮してもよい ⁷⁶¹⁾	IIb	B-NR
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的として ACE 阻害薬の投与を考慮してもよい ⁷²⁹⁾	IIb	C-LD
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全増悪イベントの抑制を目的として MRA（フィネレノン）の投与を考慮する ⁷³⁶⁾	IIa	B-R
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的として MRA（スピロラクトン、エプレレノン）の投与を考慮してもよい ^{762, 763)}	IIb	B-NR
症候性の HFmrEF に対して、心血管死または心不全入院の抑制を目的として β 遮断薬の投与を考慮してもよい ⁷⁶⁴⁾	IIb	B-NR

ンは、前述のとおり HFmrEF を含む LVEF $\geq 40\%$ の症候性心不全において、心血管死または心不全増悪イベントを有意に抑制した⁷³⁶⁾。また、わが国での前向き登録観察研究である KCHF レジストリでも、HFmrEF を含めた急性心不全患者に対する MRA 投与が心不全入院リスク軽減と関連していた⁷⁶³⁾。

β 遮断薬については、11 の心不全臨床試験の統合メタ解析で、洞調律で LVEF が 40～49% の集団において、主要評価項目である全死亡および心血管死のリスク減少が認められた⁷⁶⁴⁾。また、HFrEF、HFpEF と同様、うっ血による症状や徴候を緩和するための利尿薬⁶³⁴⁾、鉄欠乏⁷⁶⁵⁻⁷⁶⁷⁾、高血圧⁷⁶⁸⁾、慢性腎臓病^{563, 723)}、睡眠時無呼吸症候群⁷²²⁾ などの併存疾患に対する介入も基本的治療として行うことが推奨される。

2.4

LVEF の改善した心不全 (HFimpEF)

HFSA/HFA/JHFS から提唱された心不全の国際定義と分類 (Universal definition and classification of heart failure) では、ベースライン時の 40% 以下から 10% 以上改善し 40% 超となった心不全患者群を HF with improved EF (HFimpEF) と定義している⁷⁶⁹⁾。

HFimpEF は GDMT の最適化を達成できた症例に多く⁷⁷⁰⁻⁷⁷²⁾、LVEF が改善しなかった群と比較し予後がよいことが知られている^{773, 774)}。HFimpEF の予測因子としては、若年、女性、非虚血性心筋症、うっ血期間が短いこと、併存疾患が少ないこと、などが挙げられる^{775, 776)}。また、LVEF 改善後でも左室の構造的異常が完全に正常化はせず、経過中に LVEF 低下や心不全再発を認めることも少なくない^{773, 774)}。このように HFimpEF における心機能の「改善」は「治癒」でないため、欧米のガイドラインでは GDMT を中止、減量しないことが推奨されている^{3, 777)}。この根拠となっているのが、非盲検無作為化試験の TRED-HF 試験である。本試験では無症候で LVEF が 40% 未満から 50% 以上に改善した拡張型心筋症患者で GDMT を中止したところ、44% で心不全指標の悪化がみられた⁵⁹⁾。一方で、本試験ではループ利尿薬、MRA、 β 遮断薬、ACE 阻害薬/ARB の順に減量または中止し、6 ヶ月間ですべての心保護薬を中止するプロトコルであった。したがって、薬剤別中止/減量の可能性、またはより緩徐な減量・中止については明確な答えがない。また、GDMT の推奨用量が日本とは異なるため、わが国の臨床感覚とは異なることにも留意が必要である。さらに、本試験では拡張型心筋症を対象としていたが、病態が異なる HFimpEF については明確な答えはない。たとえば周産期心筋症では、心保護薬の中止が心不全入院や LVEF の低下に至らないことを示すデータもあり⁷⁷⁸⁾。今後、心不全の薬物療法を安全に中止・減量可能な患者群の同定やプロトコルの検討が必要である。一方で、TRED-HF が示すとおり、拡張型心筋症における短期間での GDMT 中止は推奨されない。

なお、HFimpEF 患者における GDMT のエビデンスは限

推奨表 25 HFimpEF におけ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
拡張型心筋症に関しては左室駆出率改善後も短期間での心不全治療薬の減量、中止をすべきではない ⁵⁹⁾	III Harm	B-R

られている。DELIVER試験では、LVEFが40%超の6,263例の患者のうち1,151例(18%)がHFimpEFであった⁷⁷⁹⁾。HFimpEFを対象とした事前解析において、ダバグリフロジンは主要評価項目の心不全入院もしくは心血管死の複合エンドポイントをプラセボと比較し26%と、非HFimpEF患者と同程度に軽減させた。ただし、この試験でのHFimpEFの定義は「過去にLVEFが40%以下であった症例」であり、LVEFの改善度(10%以上の改善)を規定していないため、厳密には国際的定義と異なり、解釈には注意が必要である。今後、他剤でもHFimpEFでのエビデンス構築に期待したい。

3. 非薬物治療

3.1 運動療法

運動耐容能の低下は心不全の主たる臨床像であり、運動耐容能の改善を直接的に意図した運動療法は非薬物治療の中でも、重要かつ原理的な位置づけを持つ。左室駆出率による分類にかかわらず、運動療法による運動耐容能やQOLの改善効果は確立しており^{780,781)}、すべての心不全患者での実施が推奨される。

運動療法の詳細に関しては、第11章4 運動療法・包括的心臓リハビリテーションを参照されたい。

3.2 植込み型心臓電気デバイス治療

3.2.1 植込み型除細動器

a. 心不全患者の突然死リスク・突然死の一次予防と二次予防

心不全患者の突然死の二次予防に関しては、ICD(植込み型除細動器)がその再発リスクを低下させる⁷⁸²⁻⁷⁸⁴⁾。よって、電解質異常や解除可能な心筋虚血など可逆的要因がなく、かつ血行動態の破綻をきたした持続性心室頻拍もしくは心室細動、心停止からの蘇生後に対しては、ICDの植込みが推奨される。ただし、ICDの植込みを検討する際には、患者の慢性疾患に伴う身体機能制限や併存疾患を含めた生命予後などを総合的に考慮する必要がある⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷⁾。

一次予防においても、特に左室駆出率(LVEF)が35%以下の心不全患者に対しては、ICDの適応が複数の前向き介入研究(MADIT-II, SCD-HeFT)によって検討され、特に

虚血性心疾患症例での有効性が示されてきた^{706,788)}。ただし、DINAMIT試験では、急性心筋梗塞後40日未満はICDの植込みによって不整脈死は予防できたものの、総死亡ではICDの有益性は認められておらず⁷⁸⁹⁾、少なくとも急性心筋梗塞発症40日以降にICD植込みについて検討する。

一方で、近年心不全治療におけるGDMTの進展とともに、この一次予防のためのICDの適応に関する議論は複雑化している。具体的には心不全患者における突然死の割合は継続的に減少しており^{89,790)}、さらにICDの適切作動そのものも減少傾向にある。2016年に発表されたDANISH試験では、非虚血性心筋症患者における一次予防としてのICDの有用性が検討された。その結果、心血管死と突然死のリスクはICDにより低下したものの主要エンドポイントである全死亡でその効果は認められなかった⁷⁹¹⁾。このことをふまえ、本ガイドラインではGDMTが3ヵ月以上適切に実施され、NYHA心機能分類II度以上、LVEF 35%以下の心不全患者に対する一次予防ICD植込みについて、虚血性心不全患者は推奨クラスI、非虚血性心不全患者は推奨クラスIIaで推奨する。現在、虚血性心不全患者に対してもPROFID EHRA試験の登録が開始されており、その結果が待たれる(3,595人を登録し4年間追跡、2027年前半に発表予定：<https://profid-project.eu/>)。

実臨床の場では、心不全に対するGDMTを完全に行えている患者は一部に過ぎないということもあり、依然として多くの患者で突然死のリスクは存在する^{685,792)}。こうした状況をふまえると、一次予防におけるICDの適応決定では、患者個々の致死性不整脈による突然死と非不整脈死のリスクを慎重に検討し、ICDが特に有用とされる患者集団の特定が重要であると提案されている。このリスク評価のため、いくつかのスコアリングシステムが開発され、またMRIの発展的な活用等が提案されている(表20)⁷⁹³⁻⁷⁹⁸⁾。

こうした研究結果は、虚血性・非虚血性を問わず、心不

推奨表 26 心不全患者におけるICDの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
可逆的要因によらない血行動態が破綻する持続性心室頻拍もしくは心室細動からの蘇生後にICDの植込みを行う ^{※782-784)}	I	A
血行動態が破綻する持続性心室頻拍もしくは心室細動に対して、末期の心不全や慢性疾患による身体機能制限がある場合、余命が1年未満の患者に対してICD植込みは推奨されない ⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷⁾	III No benefit	C-LD

*ただし、急性心筋梗塞後48時間未満は除く

推奨表 27 心不全患者における ICD の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
GDMT が3ヵ月以上適切に実施されている、NYHA 心機能分類 II 度以上かつ左室駆出率 35% 以下の虚血性心不全患者に対して、死亡リスクの低減、突然死の一次予防目的で ICD 植込みを行う ^{* 706, 788)}	I	A
GDMT が3ヵ月以上適切に実施されている、NYHA 心機能分類 II 度以上かつ左室駆出率 35% 以下の非虚血性心不全患者に対して、死亡リスクの低減、突然死の一次予防目的で ICD 植込みを考慮する ^{791, 809-811)}	IIa	A
心不全患者での突然死のリスク評価には、確立されたスコアリングシステム（例：MADIT-ICD Benefit Score や Seattle Proportional Hazard Score）や MRI 画像検査の使用を考慮する ⁷⁹⁴⁻⁷⁹⁶⁾	IIa	B-NR
突然死一次予防の ICD 植込みの適応に該当するが、末期の心不全や慢性疾患による身体機能制限がある場合、余命が1年未満の患者に対して ICD 植込みは推奨されない ⁷⁸⁵⁻⁷⁸⁷⁾	III No benefit	C-LD

*ただし、急性心筋梗塞後48時間未満は除く

全患者の致死性不整脈発生リスクをLVEFだけで予測することの限界を示している。実際のICDの適応決定では、スコアリングシステムや画像検査の結果を基にして、致死性不整脈の発生リスクを定量的に考慮することが必要である。そのうえで、ICDのメリットとデメリットを総合的に判断し、その有益性を評価することが求められる。また、十分な情報提供を行い、患者中心の意思決定を支援することが重要である。

b. 着用型自動除細動器と皮下植込み型除細動器

i. 着用型自動除細動器 (WCD)

低心機能症例は心臓突然死の高リスク群であるが、心筋虚血の急性期や心不全発症初期ではICD植込みにより予後が悪化することが示されており^{789, 799)}、一次予防のためのICD植込み適応が確定するまでのブリッジとしてWCDが用いられ、わが国で「WCDの使用を考慮すべき病態」としてステートメントが報告されている⁸⁰⁰⁾。GDMTの発展と普及に伴い、虚血性心疾患患者では、急性心筋梗塞後の突然死リスクが従来よりも低くなっている。VEST試験では、急性心筋梗塞と左室駆出率が35%以下の患者に対して、GDMTの下でWCD治療による、全死亡の有意な低下は認められなかった。しかし、本試験ではWCDの着用時間が低い点が指摘されており、WCDの着用アドヒアランスを高める患者教育が重要となる。非虚血性心筋症に伴

表 20 致死性不整脈・突然死の予測指標

MADIT-ICD Benefit Score
<ul style="list-style-type: none"> MADIT-ICD Benefit Scoreでは、8つの心室性不整脈リスク因子 (LVEF ≤ 25%、心房性不整脈、脈拍 > 75 拍/分、血圧 < 140 mmHg、心筋梗塞、75歳未満、男性、NSVTの既往) と7つの非不整脈死リスク因子 (ICDかCRT-Dか、NYHA心機能分類 > II度、糖尿病、BMI < 23 kg/m²、心房性不整脈、LVEF ≤ 25%、75歳以上) から一次予防ICDの有用性を検討している⁷⁹³⁾。同システムでスコアが高い群 (76~100) では、致死性不整脈発生のリスクが非不整脈死のリスクの3倍であった (20% vs 7%、P < 0.001) 一方でこのスコアに対し、基礎データに突然死のリスクが低いとされているアジア人がほとんど含まれていないことや、無作為化試験の組み入れ基準を満たさない症例 (複数の合併症を持つ症例や心機能が比較的保たれている症例) が含まれていないという限界も指摘されている⁷⁹⁴⁾
Seattle Proportional Risk Model
<ul style="list-style-type: none"> Seattle Proportional Risk ModelはICD非植込みの心不全患者9,885例から患者背景を基に作成された突然死と非突然死の比率の予測モデルであり、NYHA、糖尿病、ジゴキシンの使用、年齢、BMI、LVEF、収縮期血圧、血清Na値、血清Cr値を評価因子として使用する。Bilchickらは、米国の循環器病データベースであるNCDRを用いて、SPRMの妥当性を検討している⁷⁹⁵⁾。98,846例の低心機能心不全患者 (LVEF ≤ 35%、ICD植込み87,914例、ICD非植込み10,932例) を、SPRMにより算出されたリスクに基づき5群に分けて比較が行われた。ICDによる死亡率低下に関しては、その効果が最も低い群では19%であったのに対して、最も高い群では40%であり、約2倍の差があった。 わが国でのSPRMの心不全患者に対する妥当性は検討されており、667例の低心機能症例 (LVEF ≤ 35%) で、SPRMで突然死のリスクが高い症例では、ICDにより30%の死亡率低減が期待できることを報告されている⁷⁹⁶⁾
画像検査 (MRI)
<ul style="list-style-type: none"> 非虚血性心筋症に関する2,948例のメタ解析では、一次予防ICD症例の42%で心臓MRIによる遅延造影が認められ、致死性不整脈の年間発生率は遅延造影のある群で、それがない群に比べて有意に高かった (17.2% vs 2.1%、ハザード比7.8、P=0.007) が、遅延造影とLVEFには相関がなかった (P=0.22)⁷⁹⁷⁾ さらに、1,020例の非虚血性心筋症に関する報告でも、致死性不整脈発生は心臓MRIの遅延造影と有意に関連していたが、LVEFの低下 (≤ 35%) との相関はなかった⁷⁹⁸⁾

(Younis A, et al. 2021⁷⁹³⁾, Fukuoka R, et al. 2021⁷⁹⁴⁾, Bilchick KC, et al. 2017⁷⁹⁵⁾, Fukuoka R, et al. 2020⁷⁹⁶⁾, Di Marco A, et al. 2017⁷⁹⁷⁾, Klem I, et al. 2021⁷⁹⁸⁾ を参考に作表)

う急性心不全発症後GDMTの導入期間90日以内で突然死のリスクが高いと判断される病態では、WCDの使用を考慮してもよい。また、たこつぼ心筋症、周産期心筋症、急性心筋炎は心機能低下が一過性であることが多く、回復までの期間のWCDによる突然死予防の有用が報告されており、同様に突然死のリスクが高いと判断される場合にはWCDの使用を考慮してもよい⁸⁰¹⁻⁸⁰⁶。

ii. 皮下植込み型除細動器 (S-ICD)

S-ICDは、血管内ヘリードを留置する必要がない。ペースングの適応がない症例では、経静脈的ICDと比較して、

推奨表 28 心不全患者におけるWCD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
LVEF ≤ 35%で、NYHA心機能分類II-III度の心不全症状を有する急性心筋梗塞発症後40日以内の症例もしくは冠動脈バイパス後または経皮的冠動脈インターベンション後90日以内の症例に対して、WCDの使用を考慮してもよい ^{812, 813}	IIb	B-R
LVEF ≤ 35%で、非虚血性急性心不全発症後90日以内の突然死のリスクが高いと判断される症例に対して、WCDの使用を考慮してもよい ^{804, 813}	IIb	B-NR
急性心筋炎・たこつぼ心筋症・周産期心筋症に伴い心機能が低下した症例に対して、心機能の回復までの期間に突然死のリスクが高いと判断される場合、WCDの使用を考慮してもよい ^{801, 802, 806}	IIb	C-LD

デバイス関連合併症と不適切作動に対して非劣性であることが示され⁸⁰⁷、その他リード関連の合併症が少ない利点が挙げられる⁸⁰⁸。しかし、徐脈性不整脈に対するペースング機能はなく、心室頻拍に対する高頻拍ペースングもできない欠点があるため心不全症例には適さない場合も多い。そのため、経静脈的ICD植込みのための血管アクセスが困難な場合や、若年、感染リスクが高い、経静脈ICDの抜去後の症例などで検討される。

c. 終末期医療におけるICDデバイス交換の共同意思決定

終末期におけるICDデバイス交換の際、患者との共同意思決定(Shared-Decision Making)が重要なステップとなる。具体的には、医学的な妥当性(各選択肢のリスクとベネフィット)や患者・家族の価値観(ICDに期待するケアの目標、懸念や不安、許容できる状況や苦痛など)を医療者、患者、家族が共有し、意思決定を行うことが求められる。このプロセスで、特に患者がリスクを十分理解することが不可欠であり、そうしたリスクの説明は、「高い」、「低い」といった形容詞やリスク比(例:「通常の2倍」といった表現)や確率ではなく、自然頻度(例:「100人のうちX人が心臓合併症で死亡し、Y人が心不全を合併する」といった表現)を用いることが理解を促進することが知られている。

また、終末期における緩和ケアは、QOLの向上を目指した治療アプローチであることを十分に認識する必要がある。ICD交換前には、ケアの目標、万が一状況が重篤化した場合の事前指示、代理意思決定者の選定などを含むアドバンス・ケア・プランニングを行うことが推奨される。

表 21 HFrEF に対する心臓再同期療法の適応

NYHA 心機能分類	最適な薬物治療	LVEF (%)	QRS 波形	QRS (msec)	調律	推奨クラス
III ~ IV度	○	≤ 35	LBBB	≥ 120	洞調律	I
	○	≤ 35	非LBBB	≥ 150	洞調律	IIa
	○	≤ 35	非LBBB	120~149	洞調律	IIb
II度	○	≤ 30	LBBB	≥ 150	洞調律	I
	○	≤ 30	非LBBB	≥ 150	洞調律	IIa
	○	≤ 35	LBBB	120~149	洞調律	IIa
	○(女性)	≤ 35	LBBB	120~149	洞調律	I
	○	≤ 30	非LBBB	120~149	洞調律	IIb
III ~ IV度	○	≤ 35	LBBB	≥ 120	AF	IIa
	○	≤ 35	非LBBB	≥ 150	AF	IIa
I ~ IV度	慢性疾患による身体制限、または1年以上の余命が期待できない					III No benefit

3.2.2

心臓再同期療法

a. HFrEFに対するCRT (表21)

心不全患者に対する心臓再同期療法 (CRT) の効果は、LVEFが35%以下でQRS幅が130 msec以上の心不全患者を対象としたMIRACLE試験で、死亡率を減少させることが報告された⁸¹⁴⁾。また、CRTの臨床試験のメタ解析では、QRS幅150 msec以上の完全左脚ブロック波形でCRTの効果があることが示された⁸¹⁵⁾。一方で、右脚ブロックを含む非左脚ブロック波形ではCRT効果は十分でないと結論づけられており、推奨クラスIIaとなる (図25)⁸¹⁶⁻⁸¹⁸⁾。

QRS幅が120~149 msecでは、CRTの効果が期待できないノンレスポナーの割合が高くなる。EchoCRT試験

では、LVEF ≤ 35%、QRS幅 ≤ 130 msecかつ心エコーで左室同期不全を認めた症例を対象とし、全例にCRTデバイスを植込み、CRT-on群とCRT-off群の2群を比較している。その結果、両群間で一次エンドポイントである心不全入院および死亡の発生率に有意差は認めず、むしろ死亡率はCRT-on群で有意に高かった³¹⁰⁾。

一方で、わが国からの多施設共同データベース研究では、120 msec ≤ QRS幅 < 150 msecであっても、半数以上にCRTの良好な反応が得られている⁸¹⁹⁾。アジア人心不全症例を対象とした登録研究であるAdvanced CRT研究で、mid-range QRS群でCRTの有用性が示され、身長で修正したQRS幅がCRTの有効性と強く相関することが認められた⁸²⁰⁾。

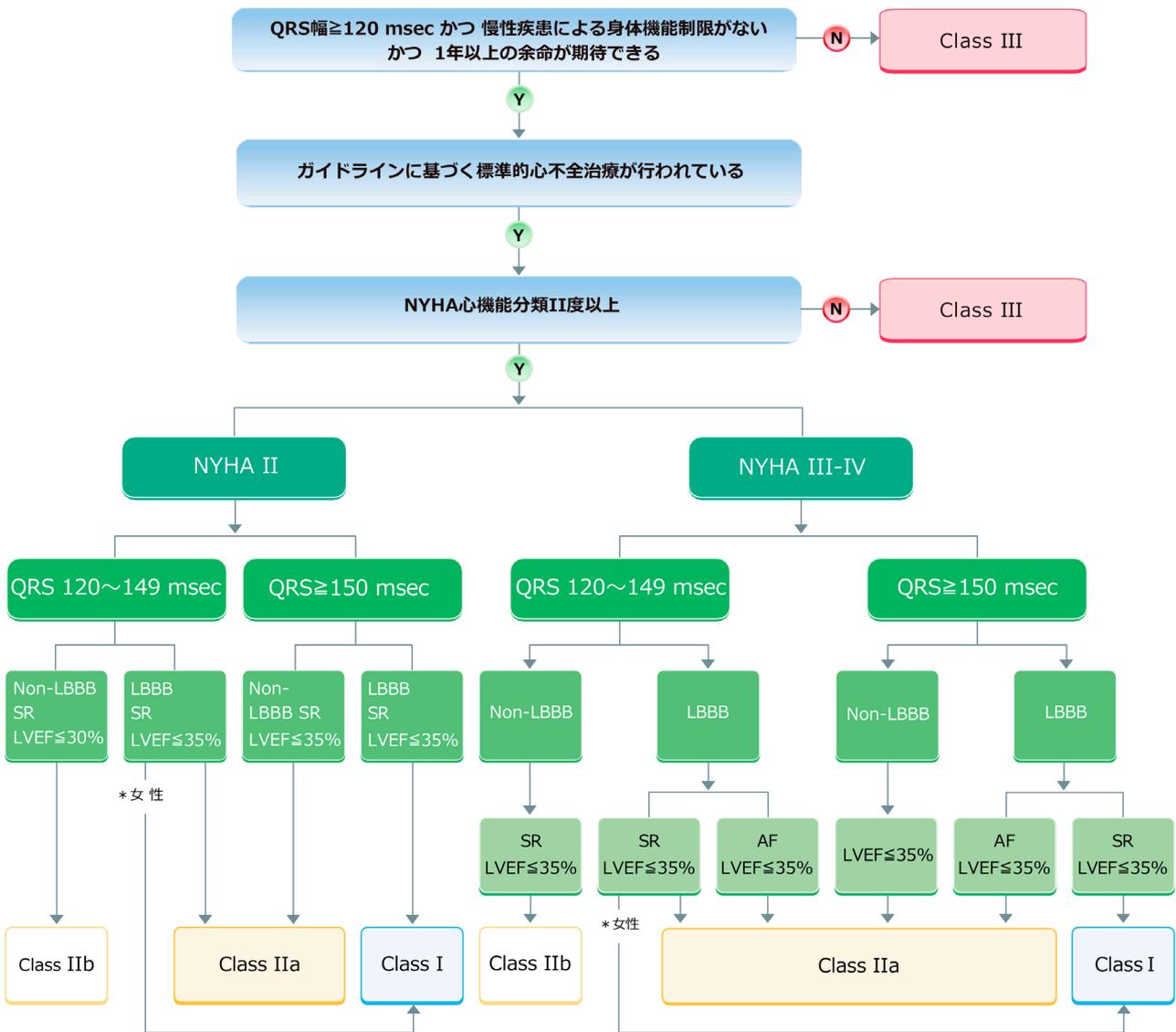


図 25 心臓再同期療法の適応に関するフローチャート

推奨表 29 心臓再同期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
NYHA 心機能分類 III-IV 度		
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを行う GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS ≥ 150 msec ^{815, 816, 830, 857, 863}	I	A
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・非LBBB・QRS ≥ 150 msec ^{815-817, 830, 857, 863}	IIa	B-R
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを行う GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS 120~149 msec・女性 ^{816, 821, 853, 859, 860}	I	A
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS 120~149 msec ^{816, 819, 821, 853, 859, 860}	IIa	B-R
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮してもよい GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・非LBBB・QRS 120~149 msec ^{819, 853, 859, 860}	IIb	B-NR
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する GDMT・心房細動（高頻度で両心室ペーシングが可能な場合）・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS ≥ 120 msec ^{818, 861}	IIa	B-NR
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する GDMT・心房細動（高頻度で両心室ペーシングが可能な場合）・LVEF ≤ 35%・非LBBB・QRS ≥ 150 msec ^{818, 861}	IIa	B-NR
NYHA 心機能分類 II 度		
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを行う GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS ≥ 150 msec ^{815, 816, 830, 857, 863}	I	A
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・非LBBB・QRS ≥ 150 msec ^{815-817, 830, 857, 863}	IIa	B-NR
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを行う GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS 120~149 msec・女性 ^{816, 821, 853, 859, 860}	I	A
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する GDMT・洞調律・LVEF ≤ 35%・LBBB・QRS 120~149 msec ^{816, 819, 821, 853, 859, 860}	IIa	B-R

以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮してもよい GDMT・洞調律・LVEF ≤ 30%・非LBBB・QRS 120~149 msec ^{819, 853, 859, 860}	IIb	B-NR
房室結節アブレーションを必要とする頻脈		
薬物でコントロール困難な頻脈に対して房室結節アブレーションが必要となる左心機能が低下した症例に対して CRT の植込みを考慮してもよい ⁸²⁶	IIb	B-NR

RAFT, MADIT-CRT, REVERSE のメタ解析では、LBBB 症例における心不全入院または死亡に対する CRT の有益性について、QRS 幅で層別化を行い性差の影響を検討し、女性では 130 msec ≤ QRS 幅 < 150 msec で CRT の有益性が有意に高かった⁸²¹。また、CRT の有効性を示す心エコーの指標とされる Septal flash が QRS 幅 120~130 msec で、欧米と比較すると比較的体格が小さい、わが国を含むアジアの心不全患者（特に女性）については、mid-range の QRS 幅でも CRT の効果が十分に期待できると判断され、LBBB 型の QRS 幅の下限を 120 msec とし、女性では推奨クラス I となる。

一方で、mid-range QRS の非 LBBB 型については十分なエビデンスがなく、NYHA 心機能分類 III 度以上では LVEF 35% 以下、同分類 II 度では LVEF 30% 以下で推奨クラス IIb となる。

b. 心房細動症例への CRT (表 21)

HFrEF 症例に心房細動が合併は CRT 適応患者の 27% にも上ると報告されているが⁸²²、心房細動を併存する心不全患者に対する CRT の十分なエビデンスはない。MADIT-CRT のサブ解析では、心房性頻脈で QRS 幅 130 msec 以上、LVEF 30% 以下の左脚ブロック症例を ICD 群と CRT-D 群の 2 群に分類し、心不全発症と死亡リスクについて、CRT-D 群で有意に低下する事が示された⁸²³。一方で、RAFT 試験のサブグループ解析では、永続性心房細動に対する CRT-D は、ICD と比較して心不全入院に差は認められなかった⁸²⁴。また COMPANION のサブグループ解析でも、心房細動・心房粗動を併存する症例において CRT の有用性は示されていない⁸²⁵。心房細動を有する CRT 症例を対象とした CERTIFY 試験では房室結節アブレーションを行った群では薬物治療群と比較して予後が良好であり、洞調律例とはほぼ同様の生命予後が得られている⁸²⁶。したがって、両心室ペーシング率を 100% にすることが重要であり、CRT の適応となる症例で、薬物治療によっても房室伝導能が良好でペーシング率が低い場合には、房室結節アブレーションを考慮してもよい。また心房細動を併発する CRT 症例では、年齢・心房拡大・罹患期

間等を勘案し、洞調律維持が期待できるのであれば、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療が選択肢として挙げられる^{827,828}。

c. CRT-Dについて

CRTは心不全死を抑制するが、心臓突然死予防効果はないことが報告されている⁸²⁹。一方で、CRT-Dは、CRTの適応となる症例の心臓突然死リスクを強力に低下させる⁸³⁰。ただし、全死亡に関してはいずれの臨床試験でもCRT-Dの優位性は示されていない^{830,831}。特に、虚血・非虚血を問わず心機能低下症例の高齢者では、不整脈による突然死よりも非不整脈死の頻度が高くなるため、一次予防目的でのICDによる予後改善効果は限定される^{809,832}。ICD植込みと同様に、不整脈死と非不整脈死のリスクを評価するMADIT-ICD ベネフィットスコア・Seattle Proportional Risk Modelによるスコアリングは、CRT症例における除細動付加機能の必要性の判断材料の一助となる。

CRT-Dの推奨に関しては、CRTに加えたICDの適応に則り植込みを検討するが、個々の患者の臨床的リスク、生命予後、合併症のリスク、および患者の希望や生活の質に対する考慮など、複数の要因を総合的に評価し、共有意思決定のプロセスを通じて治療を選択することが重要である。

推奨表 30 ペースメーカー / ICD の適応がある、もしくは植込み後の患者に対する CRT・CSP 適応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
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する ・ GDMT・NYHA 心機能分類 II-IV 度・LVEF ≤ 50%・ペースメーカーもしくは ICD の適応・高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合 ^{862,863}	IIa	B-R
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮する ・ GDMT・NYHA 心機能分類 II-IV 度・LVEF ≤ 35%・既存のペースメーカーあるいは ICD を有し、高頻度に心室ペースングに依存し心不全の増悪をきたした場合 ^{834,864}	IIa	B-NR
以下の条件をすべて満たす場合に CRT の植込みを考慮してもよい ・ GDMT・NYHA 心機能分類 I 度・LVEF ≤ 50%・ペースメーカーもしくは ICD の適応・高頻度に心室ペースングに依存することが予想される場合 ⁸⁶³	IIb	B-NR
永久ペースメーカー植込み適応の房室ブロック症例で軽度～中等度の LVEF 低下 (36～50%) を合併する場合、刺激伝導系ペースングを考慮する ^{865,866}	IIa	C-LD

d. ペースメーカー・ICD 適応、植込み後の患者に対する CRT 適応

2018年不整脈非薬物治療のガイドラインでは、新たにペースメーカーを植え込む患者については、LVEF 50%以下で高頻度に心室ペースングが予想される場合に、推奨クラス IIa となる⁸³³。一方、既存のペースメーカーや ICD を有する患者については、右室ペースング依存、LVEF ≤ 35%、心不全増悪の3つを満たす場合にのみ、CRT へのアップグレードが推奨クラス IIa となっている。

BUDAPEST CRT は、LVEF ≤ 35%、paced QRS ≥ 150 msec、右室ペースング率 ≥ 20% の HFrEF 患者 360 例を CRT-D アップグレード群と、ICD アップグレード群に分類し、1年間での総死亡・心不全入院・LVESV が 15% 未満の低下を主要エンドポイントとして比較した試験である。CRT-D 群では、HR 0.11 で有意にイベント発生が少なかったことが示された⁸³⁴。しかし、多くの CRT アップグレードに関する臨床試験は LVEF が 35% 以下の症例を対象としており、中等度の心機能低下例では十分なエビデンスはない。

デバイス交換に伴う死亡や合併症のリスクは CRT へのアップグレードが新規植込みと比較して有意に高くなることが報告されている^{835,836}。したがって、全体的な植込み手技に伴う感染・合併症のリスクを考慮すると、中等度の心機能低下症例への CRT アップグレードは電池交換の際には治療選択の1つとして考慮されるが、ルーチンでのアップグレードは慎重に検討する必要がある。

e. 刺激伝導系ペースング

右室心尖部ペースングは、ペースング誘発性心筋症に伴う心不全を生じる場合がある⁸³⁷。ヒス束ペースングは生理的な心室内興奮が得られ⁸³⁸、LVEF の改善、心不全入院の予防や QOL の改善が示されているが⁸³⁹、手技の成功率の低いことが問題であった⁸⁴⁰。近年では、ヒス束以外に、左脚領域を直接捕捉することにより生理的な心室興奮を得る方法が報告され、ヒス束に限らず刺激伝導系 (右脚、左脚本幹ならびに左脚枝) を直接捕捉するペースング法を刺激伝導系ペースング (CSP) と呼び、手技成功率も向上している。房室ブロックに対してペースメーカー適応症例で、LVEF が 36～50% で高度の心室ペースングが予想される場合には、CSP を考慮する。また、LVEF が 50% より高い症例でも、高頻度のペースングによって左室収縮能が低下する可能性が考えられる場合には CSP を考慮してもよい。

一方で、CRT が適応となる心不全症例について CSP と CRT とで比較した観察研究では、CSP で心不全入院を減少させたが、手技成功率が低いことが報告されている⁸⁴¹。CRT が適応となる症例については原則 CSP は推奨されな

い、頻脈性心房細動で薬物治療によるコントロールが困難な場合には、カテーテルアブレーションによる房室ブロック作成術が行われる。房室ブロック作成後のCRTは通常の右室ペースングと比較してLVEFが維持される^{842,843}。CSPでもCRTと同様の効果が認められており⁸⁴⁴、房室ブロック作成術を必要とする症例に対して、刺激伝導系ペースングを考慮してもよい。刺激伝導系ペースングの詳細については、2024年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療⁸⁴⁵を参照されたい。

f. 植込み型心臓電気デバイス治療による遠隔モニタリング

植込み型心臓電気デバイス(CIED)による治療を受けている患者は、定期的にバッテリーやリードの状態、ペースングの設定、心内波形、閾値などを確認する必要があるが、多くのCIEDでは遠隔モニタリングによって、これらの情報が取得可能である。遠隔モニタリングを用いた患者管理は、従来の対面診察と比較して安全性に問題がなく、デバイスチェックのための医療費を削減でき、さらに不整脈やリード、デバイスの不具合に関してはより早期に診断できることが報告されている⁸⁴⁶⁻⁸⁴⁹。

また、とくに心不全患者では心拍数の変化や身体活動度、胸郭インピーダンスを用いた体液貯留の変化などを確認することにより、心不全増悪の徴候をとらえることができる。心不全患者を対象とした研究では、遠隔モニタリングを利用した患者管理は従来の管理と比較して死亡率が低いことが報告されている⁸⁵⁰⁻⁸⁵²。よってCIED植込み患者に対する遠隔モニタリングは標準的な管理手段として導入が推奨される。

しかし、遠隔モニタリングにより得られる多くの情報に対応することが医療スタッフの過度な負担となる可能性があり、また遠隔モニタリングにより得られた患者の状態の変化をどのように解釈し、いつから、どのように介入すべきかはいまだに一定の見解がなく、今後の課題である。

3.3

虚血性心疾患に対する介入

3.3.1

持続する狭心症状に対する介入

虚血性心疾患は心不全と相互に関連しており、虚血性心疾患に対する薬物治療および非薬物治療、特に血行再建術を検討する必要がある。心不全に合併した虚血性心疾患に対して、心血管イベント回避目的に「2022年フォーカスアップデート版 安定冠動脈疾患の診断と治療」⁸⁶⁷などに基づき、抗血小板薬・脂質低下療法などのガイドラインに準拠した薬物療法を実践することは必須である^{868,869}。ま

た、血行再建術に適した冠動脈形態で、心不全を合併した狭心症状を有する虚血性心疾患の患者で、ガイドラインに基づく至適薬物療法にもかかわらず、持続する狭心症、またはそれに相当する症状を緩和するために冠動脈血行再建術を考慮する⁸⁷⁰⁻⁸⁷²。

3.3.2

心不全予後改善のための介入

心不全に虚血性心疾患を持つ患者に対して、血行再建術と薬物療法を比較した5つの無作為化比較試験によるメタ解析において、冠動脈血行再建術は薬物療法に比較して有意に全死亡を減少させ、心血管死亡に関しても減少させるが、効果量は小さく、95%信頼区間の上端が1に近く強固なエビデンスとはいいがたい結果であった⁸⁷³。実臨床の現場では、虚血性心疾患合併心不全患者の多くが、症状、心機能、および長期的な転帰を改善することを期待してPCIまたはCABGにて冠動脈血行再建術を受けることが多いが、薬物療法のみを行う場合に比べて、狭心症状緩和・QOLの改善以外の効果は明らかでない。

STICH試験のデータでは、最適な内科的治療のみと比較して、CABGと最適な内科的治療の組み合わせは、中央値56ヶ月の主要エンドポイントである全死亡を減少させなかった。しかし、10年のフォローアップで、CABG+最適な内科的治療は、LVEF \leq 35%および虚血性心筋症患者における全死亡、心血管死、および心血管イベント入院による死亡の有意な減少をもたらした^{871,874}。さらに、後向きの解析では、最適な内科的治療のみと比較して、最適な内科的治療に加えてCABGを受けた患者では、初回および再発のすべての、心血管および心不全入院が10年間で有意に減少したことが示された⁸⁷⁵。

この心不全に虚血性心疾患を持つ患者におけるPCIによる血行再建の同様の効果は、無作為化比較試験ではまだ示されていない。2022年に発表されたREVIVED-BCIS2試験では、同様のコホートでPCI+最適な内科的治療を最適な内科的治療のみと比較した⁸⁷⁶。この試験の特徴は、LVEF \leq 35%および重症度の高い冠動脈疾患、さらには心筋viabilityを有している患者のみを対象としたことである。追跡期間41ヶ月での全死亡あるいは心不全入院の主要複合エンドポイントにおいて、PCIの有益性を示すことができなかった。最近のデータでは、左室機能不全のある糖尿病患者、そして左主幹部病変および中等度～重度左室機能不全をもつ患者で、PCIに対するCABGの有益性が続けて示された⁸⁷⁷⁻⁸⁷⁹。

CABGは、心不全を合併した左主幹部病変または左主幹部相当病変を有する患者の転帰を改善することが示されている。長期フォローアップにより、左室機能不全を有す

推奨表 31 虚血性心疾患を合併する心不全患者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
左室駆出率の低下した (LVEF < 35%) の心不全患者に合併する冠動脈病変に対しては、CABGに適した解剖および全身状態であれば、症状、心血管イベントによる入院、長期死亡率を改善する目的でCABGを行う ^{871, 874, 875, 880)}	I	B-R
心不全を合併した狭心症状を有する虚血性心疾患患者において、血行再建術に適した冠動脈形態であり、ガイドラインに基づく至適薬物療法にもかかわらず持続する狭心症またはそれに相当する症状を緩和するために、冠動脈血行再建術を考慮する ⁸⁷⁰⁻⁸⁷²⁾	IIa	B-R
左室駆出率の低下した (LVEF < 35%) の心不全患者に合併する冠動脈病変に対して、冠動脈の解剖、併存疾患、外科手術リスクをふまえてハートチームによる評価を行った上でCABGの代替として、PCIを考慮してもよい ^{873, 877-879)}	IIb	B-NR

る患者でCABGおよび最適な内科的治療を受けた場合、最適な内科的治療のみと比較して、全死亡、心血管死および心不全入院が減少することが示されている。より進行した虚血性心筋症、すなわち、低い左室駆出率や三枝病変合併の患者で効果が大きく、年齢が上がるにつれてその効果は減少する。CABGはまた、最適な内科的治療のみと比較してQOLを改善した⁸⁸⁰⁾。

これらの結果から、左室駆出率の低下した (LVEF<35%) の心不全患者に合併する冠動脈病変に対しては、CABGに適した解剖および全身状態であれば、症状、心血管イベントによる入院、長期死亡率を改善する目的で、最適な内科的治療に加えてCABGによる血行再建を考慮すべきである^{871, 874, 875, 880)}。また、左室駆出率の低下した (LVEF<35%) の心不全患者に合併する冠動脈病変において、冠動脈の解剖、併存疾患、外科手術リスクをふまえてハートチームによる評価を行ったうえで、CABGの代替手段として最適な内科的治療に加えてPCIを考慮してもよい^{873, 877-879)}。

PCIとCABGを比較する無作為化研究では、HFrEF患者が除外されており、HFrEFにおいてどちらの血行再建が優れるかは明らかではない。多枝病変を有するHFrEF患者4616例の前向きレジストリでは、傾向スコアマッチング比較により、PCIとCABG群において同等の生存率が示されたが、心筋梗塞リスクはPCI群で不完全血行再建となった患者で高く、脳卒中リスクはCABG群で高かった⁸⁸¹⁾。また、2つのメタ解析では、CABGはPCI+最適な内科的

治療と比較して、死亡率・心筋梗塞・再血行再建発生率の良好な結果に関連していた^{882, 883)}。

3.4

弁膜症に対する介入

本ガイドラインでは、心不全を呈した大動脈弁狭窄症 (AS)、僧帽弁閉鎖不全症 (MR)、三尖弁閉鎖不全症 (TR) に対する非薬物治療の適応について記載するため、その他の治療推奨に関しては弁膜症ガイドラインを参照されたい²⁸⁰⁾。

3.4.1

大動脈弁狭窄症 (AS)

a. ASに対する介入 (外科手術および経カテーテル治療) の適応

重症ASに対して予後を改善させる薬物治療はなく、ASが原因と考えられる心不全に対しては、非薬物治療による介入を行うべきである⁸⁸⁴⁻⁸⁹⁰⁾。ただし、全身状態が悪く、重症ASに対する介入によってもADLの改善や1年以上の予後が望めない症例に対しては介入すべきではない。

b. 外科的大動脈弁置換術 (SAVR) と経カテーテル大動脈弁留置術 (TAVI) の選択

SAVRとTAVIの選択は、患者背景因子と予後、解剖学的要素、治療関連リスクなどの多くの因子を加味し、さらに自施設の手術成績、外科治療とインターベンション治療の双方の利点と欠点を公平に提示したうえで患者の希望も考慮して、ハートチームで決定する。

当初は、手術ができない、または高リスクの患者 (STS score または EURO score II > 8%) が TAVI の適応とされた⁸⁸⁴⁻⁸⁸⁷⁾ が、中等度リスク⁸⁹¹⁻⁸⁹³⁾、さらに低リスク患者⁸⁹⁴⁻⁸⁹⁶⁾ においても、TAVI の SAVR に対する非劣性が報告され、日本でも 2021 年から低リスク患者にも TAVI の適応が認められた。

年齢のおおまかな目安としては、日本人の平均寿命も考慮して、75歳未満はSAVR、80歳以上はTAVIが優先されるが、人工弁のサイズや将来の再インターベンションの可能性を考え、患者のライフタイムマネジメントに即して決定するべきである。

c. 経皮的バルーン大動脈弁形成術 (BAV) の適応

BAVは、血行動態の不安定な重症心不全や感染症の合併例などで、SAVRやTAVIまでの応急処置として行われることはあるが、TAVIが広く普及するようになって、その適応は限定的になった。

有症候性重症ASで、全身状態や血行動態が悪くSAVRやTAVIがハイリスクの症例や、1年後の予後が期待できるか判断ができない場合に、SAVRやTAVIまでの応急処

推奨表 32 心不全を呈する重症大動脈弁狭窄症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
SAVR および TAVI の選択において、患者背景、解剖学的要因、患者の希望などを加味し、ハートチームで議論して決定する	I	C-EO
症候性の重症 AS 患者に対して、SAVR または TAVI を施行する ⁸⁸⁴⁻⁸⁹⁰⁾	I	B-R
全身状態・併存疾患などから、AS に介入しても ADL の改善や 1 年以上の予後が望めない症例に対する介入は推奨されない	III No benefit	C-EO
症候性の重症 AS 患者で、全身状態や血行動態が悪く SAVR や TAVI がハイリスクの症例や、1 年後の予後が期待できるか判断ができない場合に、SAVR や TAVI へのブリッジとして BAV を考慮してもよい	IIb	C-EO
症候性の重症 AS 患者で、血行動態が悪く早急に AS に対する介入が必要だが、制御できていない感染症の合併など、人工弁留置が適していない症例に対して BAV を考慮してもよい	IIb	C-EO

置や治療後の再評価を目的に BAV を施行してもよい⁸⁹⁷⁻⁹⁰²⁾。また、血行動態が悪く早急に AS に対する介入が必要だが、制御できていない感染症の合併など、人工弁留置が適していない症例に対して BAV を施行してもよい⁸⁹⁷⁻⁹⁰²⁾。

3.4.2

僧帽弁閉鎖不全症 (MR)

a. 一次性 MR

i. 慢性一次性重症 MR に対する介入 (外科手術および経カテーテル治療) の適応

有症候性重症 MR を保存的に経過観察した場合の予後は不良であり、治療介入を行う⁹⁰³⁻⁹⁰⁵⁾。弁置換術に比し弁形成術の長期予後が良好であり⁹⁰⁶⁻⁹⁰⁸⁾、僧帽弁形成が可能な症例では弁形成術を選択する。経皮的カテーテル弁形成術 (TEER) と外科治療の無作為化試験である EVEREST II 試験では、一次性有症候性重症 MR 患者を多く含んでいる。両群で生存率に差異は認められなかったが、再発・残存による 1 年以内の MR 外科手術施行率は TEER 治療群が有意に高値であった。一方で、1 年を超えると TEER 治療群でも MR 再発による再手術の率は低いという結果であり、手術ハイリスク患者または手術ができない症例で、TEER に適した弁形態の場合に TEER を考慮する⁹⁰⁹⁻⁹¹²⁾。

ii. 急性 MR

急性 MR は、腱索断裂、感染性心内膜炎などで生じ、そ

の急性の経過から代償的な左房・左室拡大が起こらず、急激な左房圧上昇から内科的に心不全のコントロールが困難な場合が多い。手術介入の適応について早急に検討する必要がある。

b. 二次性 (機能性) MR

二次性 MR は、駆出率の低下に伴う僧帽弁テザリングが主因の心室性機能性 MR と、心房細動などに伴う心房・弁輪拡大が主因の心房性機能性 MR とに分けられる。

i. 心室性機能性 MR に対する介入 (外科手術および経カテーテル治療) の適応

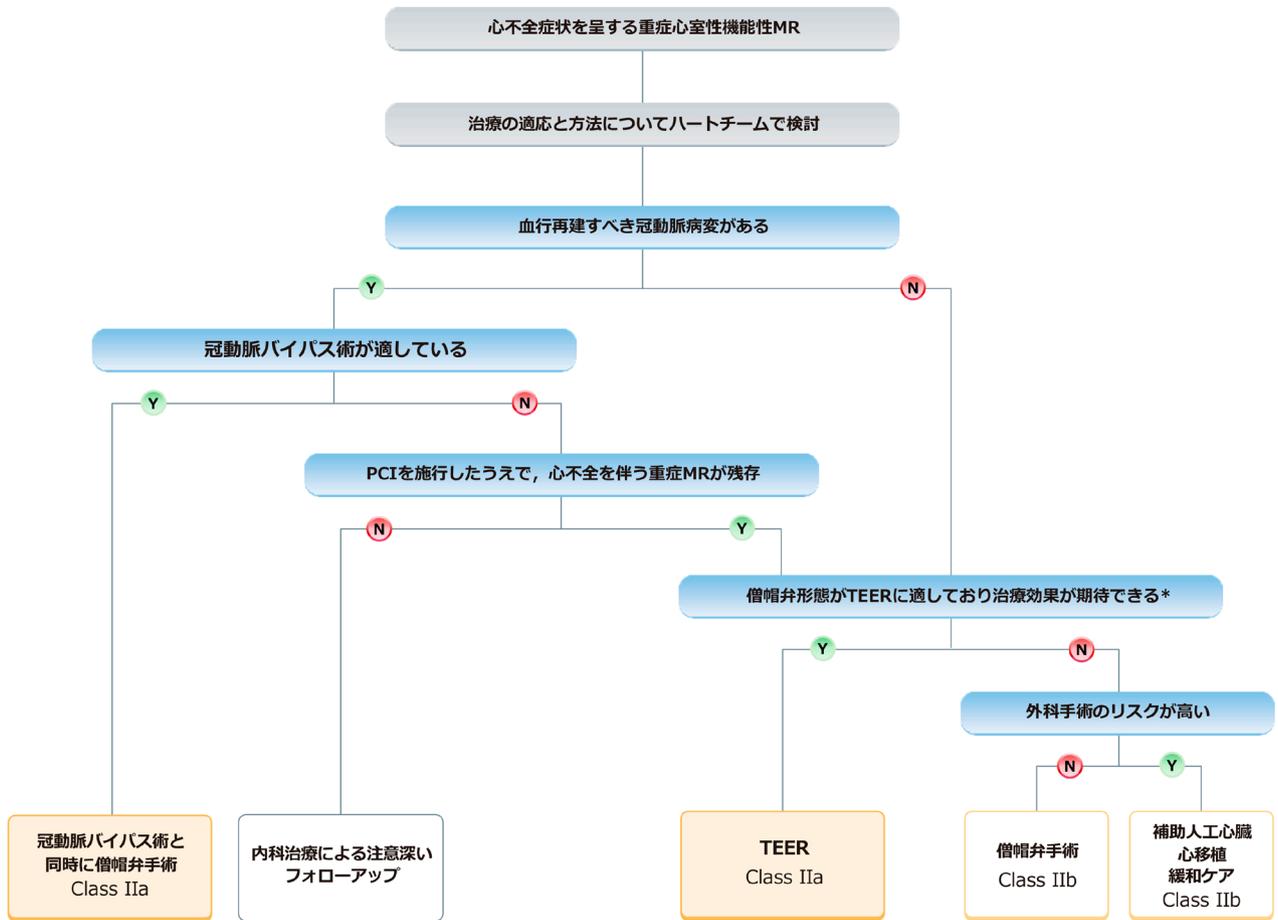
心室性機能性 MR は、心室の疾患であり、左室に病変の本体があるため、MR を制御することが必ずしも本質的な疾患の治療になるわけではない。そのため、HF_rEF に対する十分な薬物治療、適応があれば心臓再同期療法などの心不全に対する十分な内科治療が前提となる。そのうえで、MR への治療介入で得られる効果についてハートチームで十分議論することが重要である (図 26)。

① GDMT の重要性と僧帽弁介入の意義

COAPT 試験および RESHAPE-HF2 試験で、心室性機能性 MR に対する TEER の生命予後もしくは心血管イベント率改善効果が示された^{913, 914)}。一方、MITRA-FR 試験では、その有意性を認めなかったが⁹¹⁵⁾、GDMT が不十分であったことや、遺残 MR が COAPT 試験に比して多かったことが指摘されている⁹¹⁶⁾。COAPT 試験では、GDMT のみでも MR の改善がみられたが、遺残する重症 MR は僧帽弁への介入の有無にかかわらず予後不良因子であった⁹¹⁷⁾。また、外科治療でも遺残あるいは再発 MR は生存率や心不全の改善、逆りモデリングに悪影響を与えるとされている^{918, 919)}。したがって、十分な薬物治療をしたうえでも残存する有症候性重症 MR に対しては、僧帽弁への介入について検討するべきである。またその際には、生命予後改善や心不全再入院抑制、逆りモデリング誘導や MR 遺残再発抑制などの治療効果や、同時に血行再建すべき冠動脈病変の有無等を考慮して介入とその方法を決定し、術後も適切な GDMT が継続されるべきである。一方で、左室拡大や右室機能不全が進行すると MR の程度が予後に影響しなくなるため⁹²⁰⁾、MR 制御による治療効果は乏しくなる。治療効果が望めない場合には、心臓移植や補助人工心臓、Best Supportive Care (BSC) が考慮されるべきである。

② 僧帽弁への介入方法の選択

現状、わが国の保険医療で実施可能な僧帽弁への介入選択肢は TEER、外科的弁形成術、外科的弁置換術である。TEER と外科的弁形成術^{910, 921, 922)}の比較では生存率に差は認めなかったが、TEER は外科的弁形成術に比して侵襲が小さく、術後出血などの有害事象は少ないものの、



*EF 20～50%, 左室収縮末期径≤70 mm, 収縮期肺動脈圧≤70 mmHg, MR 遺残・再発のリスクが低い

図 26 心室性機能性僧帽弁閉鎖不全症に対する介入の適応

MR再発率が高いことが示された。また外科的弁形成術と完全弁下温存弁置換術の比較では⁹¹⁸⁾、生存率に有意差を認めないが、外科的弁形成術でMR再発率が高いことが示された。COAPT試験の結果を受けて欧米のガイドラインでは、重症MR、左室駆出率20～50%、左室収縮末期径70 mm未満をTEERの治療効果が期待できる条件としている^{923, 924)}。一方でMR再発リスクとして、TEERについては術前重症MRや左室拡大ならびに遺残MRが^{917, 925)}、外科的弁形成術については術前左室拡大や高度テザリングが指摘されている⁹²⁶⁾。また、治療に際しては術後の僧帽弁口面積確保にも配慮が求められる。TEER後の僧帽弁狭窄は予後不良因子とされ⁹²⁷⁾、外科的弁形成術でも術後に機能的僧帽弁狭窄症を来たしうることが指摘されている⁹²⁸⁾。このように、患者側の至適条件や再発リスク要因、治療の侵襲度ならびにリスクを考慮したうえで、治療効果と耐久性の高い治療法が選択されるべきである。外科的弁形成術の際には、乳頭筋等の僧帽弁下組織への同時介入により弁形成術後のMR再発軽減や左室逆りモデリングの誘導効

果が報告されており⁹²⁹⁾、MR再発リスクが高い症例ではこうした追加介入や完全弁下温存弁置換術が考慮される。

③ 血行再建すべき冠動脈病変がある場合

併存する虚血性心疾患の治療方針の原則については、第6章3.3 虚血性心疾患への介入を参照されたい。STICH試験のサブ解析では、LVEFが低下した虚血性MR症例に対するCABGに僧帽弁形成を追加することによる生命予後改善効果が示唆されており⁹³⁰⁾、CABG施行時に併存する重症虚血性MRに対して外科的同時介入を考慮する。

COAPT試験では、虚血性MR症例が約60%を占め、そのほとんどにCABGあるいはPCIの既往を認めた。したがって、CABGまたはPCI後に残存/増悪した重症虚血性MRに対してTEERを考慮する。一方で、虚血性MRでは非虚血性MRに比してTEER後の逆りモデリングが起りやすく⁹³¹⁾、瘢痕組織の量が予後に影響することから⁹³²⁾、瘢痕組織組織のexclusionを目的とした左室への外科的介入も考慮される余地がある。

推奨表 33 心不全を呈する僧帽弁閉鎖不全症 (MR) に対する手術適応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
一次性 MR		
有症候性重症 MR 症例に対して僧帽弁への介入を行う ⁹⁰³⁻⁹⁰⁵⁾	I	B-NR
僧帽弁形成術が可能と考えられる症例では僧帽弁形成術を選択する ⁹⁰⁶⁻⁹⁰⁸⁾	I	B-NR
手術ハイリスク患者または手術ができない症例で、TEER に適した形態である症例に対して TEER を考慮する ⁹⁰⁹⁻⁹¹²⁾	IIa	B-R
左室機能低下による重症心室性機能性 MR		
GDMT を含む適切な内科治療にもかかわらず心不全症状が持続する重症心室性機能性 MR に対し、僧帽弁への介入とその方法についてハートチームで検討する	I	C-EO
冠動脈バイパス術を受ける患者に合併する重症心室性機能性 MR に対して同時に僧帽弁手術を考慮する ⁹³⁰⁾	IIa	B-NR
血行再建すべき冠動脈病変を有する虚血性 MR 症例において冠動脈バイパス術が適していない場合に、PCI を施行した上で TEER の適応を考慮する	IIa	C-EO
僧帽弁形態が TEER に適しており治療効果が期待できる場合に TEER を考慮する ⁹¹³⁾	IIa	B-R
TEER により十分な治療効果が得られないと予測される場合、あるいは形態が TEER に適していない場合に、外科的介入を考慮してもよい ^{910, 917, 921)}	IIb	B-NR
TEER や外科治療の適応がない場合、補助人工心臓、心移植、あるいは緩和ケアを考慮してもよい	IIb	C-EO
心房性機能性 MR		
有症候性心房性機能性 MR の心房細動例に対して、洞調律が維持できる可能性があれば、カテーテルアブレーションによる洞調律化治療を考慮する ⁹³³⁻⁹³⁷⁾	IIa	B-NR
十分な薬物治療によっても心不全症状を繰り返す重症心房性機能性 MR に対して、僧帽弁手術 (必要に応じて三尖弁や AF に対する同時介入) を考慮する ⁹³⁸⁻⁹⁴³⁾	IIa	B-NR
十分な薬物治療によっても心不全症状を繰り返す重症心房性機能性 MR で手術ハイリスクまたは手術不可能な例に対して、TEER が形態的に可能な場合であれば、MR および症状の改善目的に TEER を考慮してもよい	IIb	C-EO

ii. 心房性機能性 MR に対する介入 (外科手術および経カテーテル治療) の適応

心房細動に対するカテーテルアブレーションによって、洞調律を保持した症例では心房性機能性 MR が改善することが報告されている⁹³³⁻⁹³⁷⁾。一方、僧帽弁に対する外科手術によって症状が改善することが報告されており、薬物治療、適応があれば、心房細動に対するアブレーション治療後も心不全を呈する重症 MR 症例では僧帽弁に対する介入を考慮する⁹³⁸⁻⁹⁴²⁾。わが国からのエビデンスでも、重症例への僧帽弁手術による BNP の低下やイベント率の減少が示唆されている⁹⁴³⁾。多くの症例で、合併する二次性 TR に対する介入、MAZE 手術や左心耳閉鎖術などを併施できる外科手術が優先されるが、手術高リスクまたは手術不能例の重症 MR に対して、TEER が形態的に可能な場合は TEER を考慮してもよい⁹⁴⁴⁻⁹⁴⁶⁾。

3.4.3 三尖弁閉鎖不全症 (TR)

右心不全症状を呈する TR への三尖弁単独の手術成績は左心系の弁手術に比して悪いとされる⁹⁴⁷⁻⁹⁵⁰⁾。孤立性 TR の外科治療が内科治療と比べて予後を改善しないという後ろ向き観察研究もあるが、一方で、手術時期の遅れが手術成績の悪さに関与しているとの指摘もあり、より早期に非薬物治療を考慮すべきとの動きもある^{951, 952)}。周術期のリスク予測モデルが報告されている^{953, 954)}が、日本人における妥当性や、手術が許容される右室機能の基準に関しても、いまだ定まっていないのが現状である。

a. 一次性 TR

右心不全症状を伴う重症一次性 TR に対して三尖弁手術を考慮する⁹⁵⁵⁻⁹⁵⁷⁾。

b. 二次性 TR

左心不全に伴う肺高血圧、肺動脈性肺高血圧などによって生じる二次性 TR は、原疾患の治療が基本であり、三尖弁単独手術の適応にはならないことが多い。僧帽弁疾患など心臓手術後患者や心房細動を伴う高齢者は、二次性 TR に対する介入が主目的である外科治療を行う対象とされる。心房細動による二次性 TR に関する日本の観察研究では、その平均年齢は 70 代後半である⁹⁵⁸⁻⁹⁶⁰⁾。

利尿薬を中心とした薬物治療下でも、右心不全を繰り返す重症二次性 TR は予後が不良である^{956, 958, 961-963)}。また、心臓手術後の重症二次性 TR は、手術介入になれば再手術となることや、肺高血圧を伴っている症例も多く、心房細動に伴う重症二次性 TR よりも周術期リスクが高い。前述のごとく、二次性 TR の適切な手術時期に関してはいまだエビデンスが不足しているが^{964, 965)}、本ガイドラインでは、2020 年改訂版弁膜症治療のガイドライン²⁸⁰⁾に準拠した推

推奨表 34 心不全を呈する三尖弁閉鎖不全 (TR) に対する介入の適応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
右心不全症状を呈する重症一次性 TR に対して三尖弁手術を考慮する ⁹⁵⁵⁻⁹⁵⁷⁾	IIa	C-LD
十分な薬物治療にもかかわらず右心不全を繰り返す、心房細動に伴う重症二次性 TR に対して三尖弁手術を考慮する ^{956, 961-963)}	IIa	C-LD
十分な薬物治療にもかかわらず右心不全を繰り返す、高度な右心機能低下、不可逆性の高度肺高血圧または肝機能障害をきたしていない心臓手術後の重症二次性 TR に対して三尖弁手術を考慮する ^{956, 961-965)}	IIa	C-LD

奨とする。

c. 経カテーテル治療の将来的展望

現在、クリップによる経皮的三尖弁形成術や経皮的三尖弁置換術など、経カテーテル三尖弁治療の治験が行われ、外科治療のリスクが高い TR に対する治療として期待されている^{966, 967)}。

3.5

心房細動に対する介入

3.5.1

心不全と心房細動の病態

心房細動と心不全はお互いに合併することが多く、その関係性は非常に複雑である^{968, 969)}。心房細動患者における心不全の発症リスクは心房細動がない患者に比べて2~5倍高い^{970, 971)}。また、新規心房細動患者の3分の1以上が心不全を持ち、新規心不全患者の半数以上が心房細動を持っていると報告されている⁹⁷²⁾。日本では、心房細動診断後の心不全発症率が年間約1.5~2%であると報告されている。心不全では、左室拡張末期圧が上昇し左房伸展刺激が加わり有効不応期が短縮することに加えて、心房筋線維化による構造的リモデリングにより、心房筋伝導速度が遅延する。また自律神経・神経体液性因子活性が亢進し、心房細動が生じやすい状態となる。心房細動の発症に伴い、脈は不整となり、多くは心拍数が増加し、拡張時間の短縮により心拍出量が低下し、容易に心不全が悪化する⁹⁷³⁻⁹⁷⁵⁾。このように心不全の病態は、心房細動を発症・持続させやすくし、また心房細動発症により心不全をより悪化させるという悪循環に陥る。また、高血圧・心筋症・弁膜症・睡眠時無呼吸症候群など、心房細動と心不全発症の共通する危険因子を有しており、両者の関連性をより密接にしている。

心房細動を発症する心不全患者の割合は、年齢と心不

全の重症度が増すにつれて増加する。心房細動自体が誘因となり心不全を引き起こす心房細動起因性心筋症の場合には、治療介入による洞調律維持で心機能は改善する⁹⁷⁶⁾。対照的に、慢性心不全患者における心房細動の発症は、脳卒中発症や死亡のリスクが高くなる⁹⁷⁷⁻⁹⁷⁸⁾。心房細動と心不全の病態は複雑であるが、個々の症例で修飾可能な危険因子を同定して治療介入を行う必要がある。

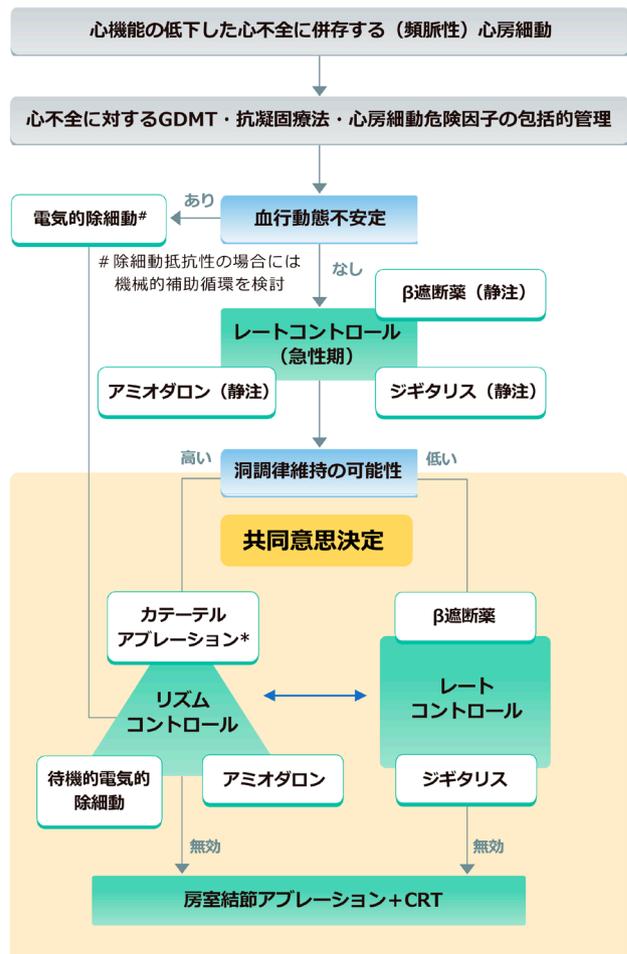
3.5.2

心不全に併存する心房細動の治療 (図27)

a. 薬物治療

i. レートコントロールとリズムコントロール

頻脈性心房細動を併発する急性心不全患者において、抗凝固療法が未実施の場合にはレートコントロールを優先する。レートコントロールのための静注薬として、まずランジオロールを考慮する⁹⁸⁰⁾。ランジオロールが無効もしくは使用ができない場合にはジゴキシンを考慮する^{981, 982)}。



* HF+EFに併存する非弁膜症性AFに対するカテーテルアブレーション治療の推奨表36を参照

図 27 心機能が低下した心不全に併存する心房細動症例に対する治療戦略

また、リズムコントロールの可能性を検討しながら頻脈性心房細動のレートコントロールを試みる場合には、静注アミオダロンが用いられることがある（※保険適用外）。

心不全の急性期が過ぎた後に症状の改善を目的とした治療が行われる。以前は、心房細動を併発している慢性心不全に対してレートコントロール治療が優先されていた^{669, 983}。現在は、適切な薬物治療やカテーテルアブレーションの普及によって心不全に併存する心房細動治療の幅が広がり、洞調律維持の可能性を勘案しリズムコントロールとレートコントロールの選択を行う。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の観点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を試みる。心不全患者での心機能低下例で使用するリズムコントロールの第一選択薬はアミオダロンとなる⁹⁸⁴。病態に応じた両方の治療の有益性と危険性について患者・家族と共同意思決定のもとに治療方針を選択する。

HFrEFに対するレートコントロールに用いられる経口の β 遮断薬は心拍数を低下させる一方で、心不全を悪化させる可能性があり、心不全患者においては少量から投与を開始する。長期にわたる経口ジゴキシン投与は有害であると考えられてきたが、RATE-AF試験では、ジゴキシンはビソプロロールと比較して、投与6ヵ月後の安静時心拍数に統計学的有意差はなく、主要評価項目であるQOLも同様であった。また、投与12ヵ月の時点でのNT-proBNP値やNHYA心機能分類はジゴキシン投与群で有意に低く、有害事象もジゴキシン投与群で有意に少なかった⁶⁹⁸。この結果をふまえて、ジゴキシンは β 遮断薬が使用できないか、使用しても心拍数の低下が得られない場合には使用を考慮してもよい^{697, 698}。ただし、腎機能低下を有する心不全患者に対しては、病状に応じて血中濃度が変化することに注意する。ジギタリスの副作用を予防するために、定期的にジゴキシン血中濃度を測定し投与量を調整することが重要となる。心不全に併発する心房細動症例に使用する薬剤の中には陰性変力作用を有するものがあり、HFrEF症例に対して、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、ナトリウムチャンネル遮断薬は投与を控えなくてはならない。

ii. 抗凝固療法

心房細動患者の脳梗塞・全身塞栓症のリスク評価に、CHADS₂スコア⁹⁸⁵および、CHA₂DS₂-VAScスコアが用いられるが^{986, 987}、わが国では、女性・65～74歳、血管病変については危険因子とならないことが示され、CHADS₂スコアの使用が推奨されている。抗凝固薬としては、長らくワルファリンが使用されてきたが、直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulant: DOAC）は、年齢・体重・腎機

能等で投与量が固定されている。ワルファリンと有効性は同等である一方で⁹⁸⁸⁻⁹⁹¹、頭蓋内出血を含む出血性合併症が少なく安全面で優れている^{992, 993}。心不全に併存する非弁膜症性心房細動症例には、ワルファリンよりもDOACを第一選択として考慮する。保険適用は非弁膜症性心房細動例に対してのみであり、高度僧帽弁狭窄や人工弁（機械弁）症例は適応外である⁹⁹⁴。どの種類のDOACでも、腎機能低下例では減量あるいは中止が必要である。

なお、CHADS₂スコアの評価では、心不全の定義に議論がある。CHADS₂スコアの原著論文では、心不全は“最近心不全を発症した患者”と定義されており、心不全発症から30日以内の脳梗塞発症リスクが高いとする既報の報告⁹⁹⁵⁻⁹⁹⁸と一致する。一方、左室駆出率40%未満、NYHA心機能分類II度以上、3～6ヵ月以内の心不全症状のいずれかを満たす場合を心不全と定義している研究も多く⁹⁹⁹、安定した心不全患者では脳梗塞発症リスクを過大に評価している可能性がある。しかし、心不全患者の病態は経時的に変化する可能性があり、低心機能の低下した心不全患者ではCHADS₂スコアを1点とし抗凝固療法が推奨される。

b. 電氣的除細動

心不全に併存する心房細動の治療として、電氣的除細動はリズムコントロール、洞調律復帰のための重要な治療法である。まず、頻脈性心房細動によって血行動態が不安定な急性心不全患者に対しては、血行動態改善のために、経静脈麻酔下の緊急的R波同期の電氣的除細動が推奨される。なお、一度電氣的除細動に成功しても心房細動が再発する場合や、再発が予想される場合には抗不整脈薬使用下での電氣的除細動が試みられる。心機能の低下した心不全患者ではアミオダロンが第一選択となる。

心房細動に対する電氣的除細動の利点は、即効性と高い成功率にあり¹⁰⁰⁰、除細動により洞調律化が得られることで、心機能、心不全症状が改善することも多く¹⁰⁰¹⁻¹⁰⁰³、リズムコントロールを選択する根拠となる。しかし心不全患者では、電氣的除細動後に半年間で約50%に心房細動再発することが報告されており^{1004, 1005}、カテーテルアブレーションを含めた心不全に対する最適なガイドライン推奨治療を実施・継続することが重要となる。適切な経口抗凝固薬の投与を受けておらず、心房細動発症から48時間以上経過している、あるいは発症時期が明らかでない患者では、電氣的除細動の前に少なくとも3週間の抗凝固治療または経食道心エコー検査による左房内血栓がないことを確認し実施する必要がある¹⁰⁰⁶。

c. カテーテルアブレーション

心房細動に対するカテーテルアブレーションは医療技術の進歩によって、有効性・安全性が向上し心不全に併存す

推奨表 35 心不全の併存症としての心房細動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
急性心不全に合併した頻脈性心房細動に対する急性期治療		
薬物治療で心拍数調節が困難な、血行動態の破綻する頻脈性心房細動に対して緊急的な電氣的除細動を行う	I	C-EO
心拍数調節を目的としたランジオロール静注を考慮する ⁹⁸⁰⁾	IIa	B-R
心拍数調節を目的としたジゴキシン静注を考慮する(ランジオロール無効の場合) ⁹⁸⁰⁾	IIa	B-NR
心拍数調節を目的としたアミオダロン静注を考慮してもよい ¹⁰²⁴⁾	IIb	B-R
心機能低下例に対する心拍数調節を目的とした静注非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与を行うべきではない ¹⁰²⁵⁾	III Harm	C-LD
心機能低下例に対する洞調律復帰・除細動後の洞調律維持を目的とした(遮断作用の強い)静注ナトリウムチャンネル遮断薬の投与を行うべきではない ^{1026, 1027)}	III Harm	B-R
HFrEF (LVEF < 40%) に併存する心房細動に対する洞調律維持療法		
洞調律維持を目的としたアミオダロン経口投与を考慮する ^{984, 996, 1028)}	IIa	B-R
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に対する待機的電氣的除細動を考慮する ¹⁰⁰⁷⁾	IIa	C-EO
洞調律復帰・除細動後の洞調律維持を目的とした(遮断作用の強い)経口ナトリウムチャンネル遮断薬の投与を行うべきではない ^{1027, 1029)}	III Harm	C-EO
HFrEF (LVEF < 40%) に併存する心房細動に対する心拍数調節療法		
心拍数調節を目的に経口β遮断薬を少量から漸増投与を考慮する ⁶⁶³⁾	IIa	B-R
薬剤による心拍数調節が困難な心房細動に対する両心室ペースング療法+房室結節アブレーションを考慮してもよい ⁸²⁶⁾	IIb	B-R
ジゴキシン血中濃度を定期的に管理している場合、心拍数調整またはQOLの改善を目的としたジゴキシンの経口投与を考慮してもよい ⁶⁹⁸⁾	IIb	B-R
心拍数調節を目的とした経口非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与を行うべきではない ^{5, 720, 1030)}	III Harm	B-R

心不全に併存する心房細動に対する抗凝固療法		
心不全に合併した心房細動に対する経口抗凝固療法を実施し、使用可能であればワルファリンよりもDOACを選択する ⁹⁹²⁾	I	A
薬理的・電氣的除細動を予定している48時間以上持続している心房細動患者に、施行前3週間、施行後4週間以上の抗凝固療法を行う ¹⁰³¹⁻¹⁰³³⁾	I	B-NR
薬理的・電氣的除細動を予定している抗凝固療法が行われていない心房細動患者に対して、経食道心エコー検査による心内血栓の除外後にヘパリン投与による電氣的除細動を行う ¹⁰³⁴⁾	I	B-NR
CHADS ₂ スコアによる抗凝固療法に伴う脳梗塞・全身塞栓症のリスク評価を行う ⁹⁸⁵⁾	I	C-EO

る心房細動に対する重要な治療の選択肢の1つとして位置づけられている。

心機能の低下した心不全に併存する心房細動は、CHADS₂スコアで1点以上となるため、原則としてDOACによる抗凝固療法が推奨される¹⁰⁰⁷⁾。心不全に対する薬物治療を開始し、心房細動発症の要因となる危険因子のスクリーニングと管理を行い、心房細動に対する包括的な治療を実施する⁸⁴⁵⁾。心房細動が持続している病態が血行動態に悪影響を及ぼす場合には、すみやかに電氣的除細動により洞調律化を試みる¹⁰⁰⁷⁾。血行動態が安定していれば、心房細動罹患期間・症状の強さ・心房拡大の程度の評価を行い、洞調律維持の可能性について検討する。心機能が低下した心不全に併存する心房細動患者は、心房細動の持続によって呼吸困難や全身浮腫などの心不全症候が悪化するリスクについても考慮する必要がある、また健康寿命の延伸という中長期的な観点での治療戦略が求められる。

治療の選択肢については薬物治療から非薬物治療まで幅広くあり、それぞれの治療における有益性と危険性を考慮し、患者との共同意思決定のもと治療方針を決定する¹⁰⁰⁸⁾。洞調律が困難もしくは患者が積極的な非薬物治療を希望しない場合には、レートコントロールを選択しβ遮断薬、ジギタリス製剤などでの薬物治療を行う。洞調律維持を断念する理由がなく、患者が希望する場合には、薬物治療・待機的電氣的除細動・カテーテルアブレーションを選択する。これらの治療によっても洞調律維持が難しいと判断した場合には、レートコントロールに変更する。リズムコントロールが不成功の場合で、薬剤によるレートコントロールが困難な場合は、房室結節アブレーションおよびCRTの植込みを考慮する。

i. HFrEFに併存する心房細動に対するカテーテルアブレーション治療

CASTLE-AF試験⁸²⁷⁾以降、心機能低下症例における薬物治療と比較した心房細動カテーテルアブレーションの有効性が数多く報告され、複数のメタ解析の結果では、全死亡、左室駆出率、QOLの改善が示されている^{1009,1010)}。一方RAFT-AF試験では、LVEFやQOLの改善およびNT-proBNP値の低下は認められたが、全死亡・心不全入院の複合エンドポイントでは統計学的有意差が得られなかった¹⁰¹¹⁾。また、左室駆出率35%未満の心不全症例に併発した持続性心房細動に対して、カテーテルアブレーション治療が心機能の改善に有効かを検討したAMICA試験では、洞調律維持率はアブレーション治療群で有意に高かったものの、LVEFの改善はアブレーション治療群で8.8%、薬物治療群で7.3%と両群間で差は認められなかった¹⁰¹²⁾。登録された症例の中央値のLVEFが26.1%であり、心不全進行している症例についてはアブレーションの治療効果が限定される可能性を示している。

CASTLE-HTxは治療抵抗性心不全に有症候性心房細動を併発する心臓移植もしくは左心補助人工心臓が検討される症例を対象とした試験であるが、無作為割り付け後の1年の時点でカテーテルアブレーション治療の有効性が示され、早期に試験が中止された。観察期間18ヵ月でカテーテルアブレーション追加治療群は薬物治療群と比較し、全死亡、左心補助人工心臓の植込み、緊急心臓移植の複合エンドポイントを76%減少させた⁸²⁸⁾。したがって、HFrEFを有する心房細動患者では、死亡率や入院率を低下させる目的でカテーテルアブレーションを行うことを考慮する。ただし、左室駆出率が25%未満の症例ではカテーテルアブレーションの効果は認められておらず、また単施設による報告のため今後の検討が必要である。

頻脈性心房細動による、頻拍誘発性心筋症あるいは不整脈誘発性心筋症と呼ばれる病態がある^{1013,1014)}。心臓造影MRIで明らかな遅延造影を認めない症例では、カテーテルアブレーション治療による洞調律化が心機能を改善させることが報告されている。CAMERA-MRI試験のサブグループ解析の結果では、心房細動アブレーションによってT1マッピングにおけるT1値が有意に短縮し、左心機能の改善と相関し、心房細動自体が心機能低下に影響を与える病態が示された¹⁰¹⁵⁾。心エコーで左室拡張末期径の拡大を認めない¹⁰¹⁶⁾、あるいは心臓MRIで右室の収縮能が低下している症例¹⁰¹⁷⁾は、頻拍誘発性心筋症の予測因子であると報告されている。検査所見で明らかな基礎心疾患が認められず、心房細動以外に低左心機能を来す病態が認められない症例では、心機能改善目的でのカテーテルアブレーション

推奨表 36 心不全を伴う心房細動に対するカテーテルアブレーションに関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
明らかな基礎心疾患を伴わず、心房細動起因性の低左心機能が強く疑われる心房細動患者において、心機能を改善させ、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーションを行う ^{1014, 1015, 1035)}	I	C-LD
GDMTが行われている心房細動合併HFrEF患者の一部において、死亡率や入院率を低下させるためにカテーテルアブレーションを考慮する ^{827, 1009, 1010)}	IIa	A
心不全の要因となる合併疾患がない心房細動合併HFpEF患者において、症状およびQOL改善目的にカテーテルアブレーションを考慮する ^{1018, 1019, 1021-1023)}	IIa	B-NR

ションは推奨される¹⁰⁰⁶⁾。

ii. HFpEFに併存する心房細動に対するカテーテルアブレーション治療

HFrEFと比較するとHFpEFに対するカテーテルアブレーション治療の臨床試験は限られているが、わが国からのAF FrontierアブレーションレジストリとHokuriku-Plus AFレジストリの統合解析より、HFmrEFもしくはHFpEFに併存する心房細動に対するカテーテルアブレーション治療は、薬物治療と比較して、心血管死もしくは心不全入院の発生率の有意な低下と関連していたことが報告された¹⁰¹⁸⁾。HFpEFに併存する心房細動に対するカテーテルアブレーション治療の効果を検証した少数例での無作為化比較試験の検討では、カテーテルアブレーション治療群は薬物治療群と比較して6ヵ月後の血行動態(運動時肺毛細管楔入圧、心拍出量)および運動耐容能、QOLを有意に改善することが明らかとなった¹⁰¹⁹⁾。米国のガイドラインでは、HFpEFに併存する症候性心房細動に対する症状およびQOL改善を目的とした心房細動カテーテルアブレーション治療は推奨クラスIIaの位置づけとなっている¹⁰²⁰⁾。観察研究を用いたメタ解析の結果では、カテーテルアブレーション治療が洞調律維持や心不全再入院減少に対して有益であるという報告^{1021,1022)}がある一方で、無作為化比較試験を用いたメタ解析の結果では、総死亡や心不全イベント抑制効果は認められないという報告¹⁰²³⁾があり、一定した見解が得られていない。

現在のエビデンスからは、リズムコントロールの選択肢の1つとして、HFpEFを有する心房細動患者において自覚症状の改善やQOLの向上を目的としたカテーテルアブレーションを考慮するクラスIIaの推奨となる。HFpEFの病態

は多様であり、かつ危険因子の管理も心房細動の進展と予防には重要となるため、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療の成績も一様ではなく、症例ごとの慎重な解釈が必要である。

3.6

その他の外科治療・再生医療

3.6.1

左室形成術

心不全患者における著明な左室拡大は予後不良因子であり、左室の逆リモデリングを目的に左室形成術 (SVR) が実施されてきた。米国での無作為比較試験 (STICH 試験) では、虚血性心筋症患者 (LVEF<35%) に対する CABG 単独と CABG+SVR を比較し、SVR 追加による生命予後改善効果は認められないと結論づけた¹⁰³⁶⁾。同試験では最終的な手術適応や SVR の実施方法が当初の試験デザインと異なっていたため、SVR の効果を十分評価できていないとの指摘もある¹⁰³⁷⁾。

わが国では、SVR に関する 2 つの後向き多施設共同研究が実施された。国内 11 施設 596 例の SVR 症例を対象とした J-STICH 研究は、術後死亡のリスク因子として術前年齢、心不全重症度、LVEF、MR 重症度を同定し、これを用いたリスクスコアと予後予測モデルを提示した¹⁰³⁸⁾。国内 16 施設 293 例の CABG 症例 (LVEF ≤ 40%) を対象とした SURVIVE 研究では、SVR を追加することで LVEF が改善し LVESVI が低下することを示した。また、術後 LVESVI が一定範囲 (40~80 mL/m²) に収まる症例では術後 LVEF が高いほど予後が良好であることから、SVR 追加による予後改善が期待できると結論づけた¹⁰³⁹⁾。また、術後 LVESVI は年齢や性別、術式、左室瘤の有無の他、術前左室リモデリングの程度から予測可能であり、術前中等度左室リモデリング群において SVR の有効性が期待できるとした。

中等度リモデリング症例に対する SVR の有効性について

推奨表 37 虚血性心筋症患者に対する左室形成術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
虚血性心筋症患者に対する CABG 施行時に、適応をよく検討したうえで左室形成術の同時施行を考慮してもよい ¹⁰³⁸⁻¹⁰⁴²⁾	IIb	B-NR

では、わが国の単一施設研究でも同様の結果が報告されている^{1040, 1041)}。また、SVR により左室瘢痕組織量が減少すること、術後左室瘢痕組織が少ない程予後が良好であることから¹⁰⁴²⁾、一定以上の瘢痕組織を有する中等度左室リモデリング症例で、リスクが高くないと判断される場合には、SVR 追加による予後改善効果が期待できる可能性が示唆されるが、結論は出ていない。また、非虚血性心筋症例に対する SVR の有効性については証明されていない。

3.6.2

再生医療

不可逆的な心機能障害を呈した心不全に対する治療法として、心筋再生医療は古くから着目されてきた。これまでに自己筋芽細胞¹⁰⁴³⁾、骨髄間葉系幹細胞¹⁰⁴⁴⁾、胚性幹 (ES) 細胞由来心筋細胞等を用いた細胞移植治療に関する研究が行われてきたが¹⁰⁴⁵⁾、いまだ臨床試験で明確な有効性は示されていない。一方、国内で開発された iPS 細胞を用いた心筋細胞シート移植や、iPS 細胞由来の心筋細胞約 1,000 個ずつを塊にした“心筋球”移植の開発が進んでおり、大動物心不全モデルにおける有効性が示されるとともに^{1046, 1047)}、心筋細胞シート移植は 2019 年から、心筋球移植は 2022 年から、虚血性心筋症に対する医師主導試験がわが国で開始されている。免疫抑制や移植後の心室性不整脈発生の可能性などの課題もあるが、安全性・不全心に対する治療効果を含め、今後の研究結果が期待されている。

第7章 急性非代償性心不全

1. 定義

1.1 定義

非代償性心不全 (DHF) の定義については第2章1 定義を参照されたい。DHFの中で「緊急の治療強化対応、特に生命の危機を回避する治療(救命的な治療)を必要とするもの」が急性非代償性心不全 (ADHF) と定義される。つまり、外来での治療強化で対応可能な増悪ではなく、救急外来の受診を要する場合や静注利尿薬での治療、または入院治療を要するものが通常ADHFと呼ばれる^{1048, 1049)} (図28)。ADHFの中でも、増悪の程度によりその後の予後は異なる可能性が報告されている (図29)¹⁰⁵⁰⁾。

1.2

ADHFにおけるうっ血と組織低灌流の評価

ADHFにおけるうっ血の評価として、肺うっ血、体うっ

血を評価する。また低心拍出/組織低灌流の評価も行うが (第4章および表22)、これらの進展スピードはさまざまである。どの状態も次項に示す「非代償性の目安」を超えた時点で、治療強化・救命の治療が必要である。腎臓や肺、肝臓などの全身の臓器において、臓器うっ血や低灌流は急性障害をきたしうるため、疾病管理のうえで嚴重な注意を

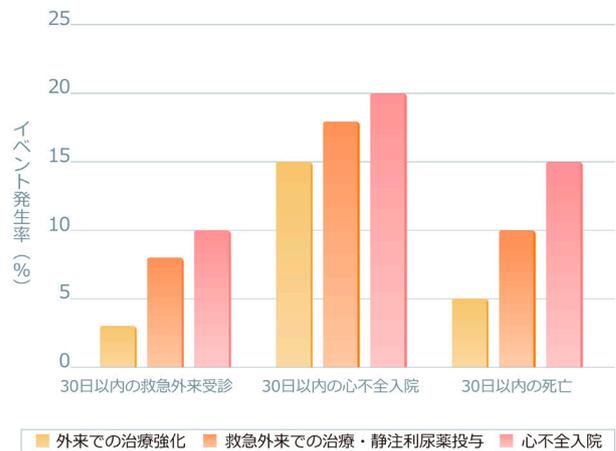


図29 急性非代償性心不全の予後に対する影響 (Ambrosy AP, et al. 2022¹⁰⁵⁰⁾を参考に作図)

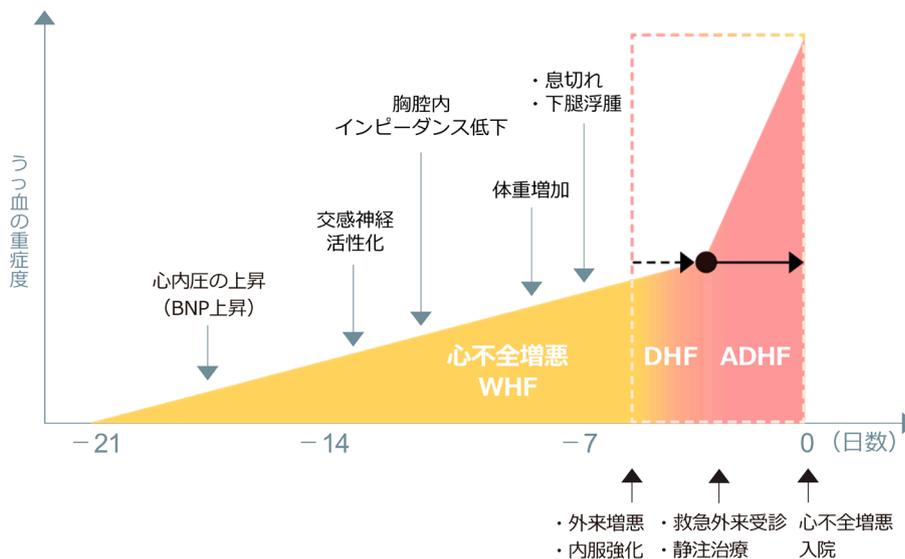


図28 心不全増悪とDHF・ADHFの時間経過

表 22 ADHF におけるうっ血と低心拍出の評価

	うっ血		低心拍出 / 組織低灌流*
	肺うっ血	体うっ血	
ADHF での 特徴的な症状・徴候	起坐呼吸 夜間発作性呼吸困難 前屈呼吸苦 (Bendopnea) 肺ラ音 過剰心音 (Ⅲ・Ⅳ音) 心原性肺水腫	頸静脈怒張 下肢・全身浮腫 胸腹水貯留 肝頸静脈逆流	脈圧狭小 四肢冷感 傾眠傾向 乏尿・腎機能悪化 心原性ショック
診断・検査手法	胸部X線, BNP/NT-proBNP測定, 乳酸値測定, 心・他エコー, 右心カテーテル		
主な原因 [§]	水分貯留+水分再分布	水分貯留	低心拍出
主な発症様式	緩徐～急速 (数分・時間～数週間)	緩徐 (数日～数週間)	緩徐～急速

*循環血漿量の減少や細動脈・抵抗血管の過収縮、動静脈間シャントなどの要因は含まない

[§]心臓に構造的および/あるいは機能的異常が生じていることが前提

注) これらの病態は1人の患者において重なり合うことが多い

要する。詳しくは、本章の病態および治療の各項を参照されたい。

1.3

非代償 (decompensation) の目安

心不全の非代償性を判断する目安について提示する。

肺うっ血：最適化されたGDMT下で悪化する労作時呼吸困難，または，呼吸困難が重篤でかつ血行動態が不安定であり，人工呼吸器や，非侵襲的陽圧換気 (NPPV)，高流量鼻カニューラ酸素療法，酸素投与が必要な状態

体うっ血：最適化されていた治療から，内服利尿薬の大幅な増量もしくは静注利尿薬の投与強化が必要な状態

低心拍出／組織低灌流：低血圧や症状が強く，強心薬や，機械的サポートが必要なショックもしくはその前段階の状態

1.4

他の観点からの分類

急性心不全としてさまざまな観点から分類がされており，急性非代償性心不全の分類としても利用できるが，それぞれには作成された意図があるため，それを十分理解したうえで利用することが重要である。クリニカルシナリオ (CS) 分類は，初期対応のために提唱された¹⁰⁵¹⁾。Killip分類は，急性心筋梗塞後の他覚的所見から分類するもので，1967年に提唱され¹⁰⁵²⁾，肺野の聴診所見を主体とする重症度が予後に関連することが示されている¹⁰⁵³⁾。なお，身体所見による血行動態的分类 (Nohria-Stevenson分類)，スワン・ガンツカテーテルによる血行動態的分类 (Forrester

分類) は成書を，身体機能による分類 (NYHA心機能分類) については第4章7を参照されたい。

2.

疫学・予後

急性非代償性心不全の疫学・予後に関しては，第3章疫学・予後に包括して記載する。

3.

治療

3.1

初期対応の方針

3.1.1

初期治療対応フローチャート

急性非代償性心不全 (ADHF) は生命に関わる循環器救急疾患の1つであり，迅速かつ各病態に応じた適切な治療介入が必要である。

心原性ショックや心原性肺水腫を含む呼吸不全など，急速に心肺停止に移行する可能性のある逼迫した状態では，時間軸を意識した治療介入を行い (図30)，早期に循環動態と呼吸状態の安定化を図る必要がある。同時に，急性非代償性心不全の診断を的確に行う。その際に，できるだけ早期に心不全入院歴や治療歴，既往歴などの患者背景情

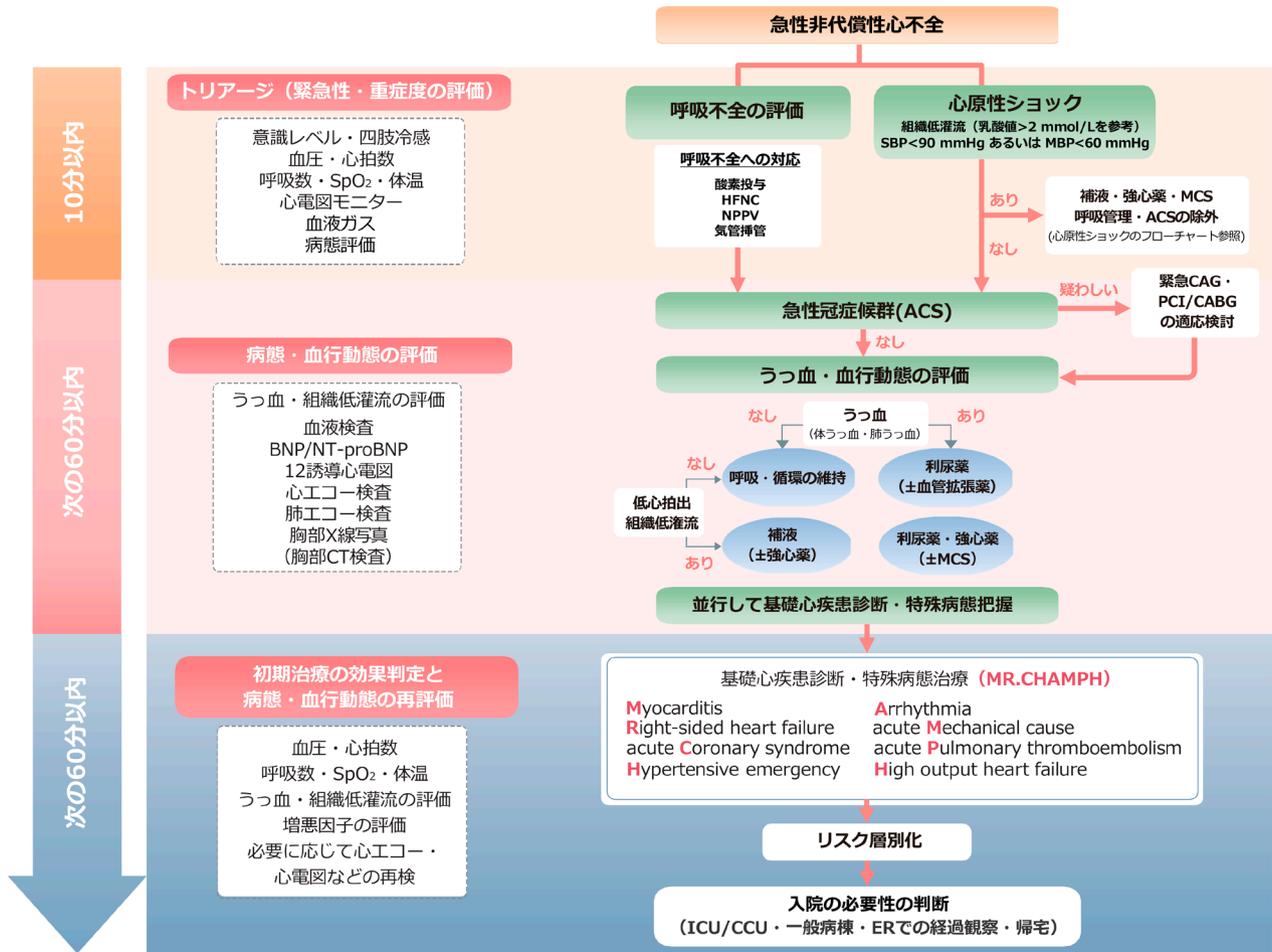


図 30 急性非代償性心不全の初期対応のフローチャート

報を収集し、症状と身体所見を確認し、そして12誘導心電図を記録する。ナトリウム利尿ペプチド (BNP/NT-proBNP) を測定し^{154, 1054}、可及的速やかに心エコーを行うことでよりの確な診断および病態把握が可能となる。また、肺水腫の鑑別診断や病態把握において、胸部X線写真や肺エコーが有用である。急性非代償性心不全の診断とともに、状態の把握(肺うっ血, 体うっ血, 低心拍出/組織低灌流の評価)を行い治療方針を決定する。

同時に、急性非代償性心不全に陥った原因を診断することを絶えず念頭に置くことが重要である(図30および表23)。怠薬や塩分摂取過多など患者側の因子以外にも、心筋虚血、不整脈や感染症などさまざまな病態が心不全非代償化に関与する¹⁰⁵⁵⁻¹⁰⁵⁹。急性非代償性心不全の予後改善には、原疾患および増悪要因に対する治療を並行して行うことが重要である。

酸素投与、呼吸管理については、呼吸不全の原因として肺水腫あるいは慢性呼吸器疾患を合併する場合は、動脈血または静脈血のpH、CO₂の測定を行う。また、組織低

表 23 急性非代償性心不全の契機となる主な病態

急性非代償性心不全の契機となる因子
心筋虚血 (例: 急性冠症候群)
不整脈 (例: 心房粗動, 心房細動, 心室頻拍, 完全房室ブロック, 洞不全症候群など)
感染症 (例: 肺炎, 尿路感染症など)
貧血 (例: 消化管出血, 腎性貧血など)
新規の心疾患合併 (例: 弁膜症, 感染性心内膜炎など)
急性肺血栓塞栓症
血圧の過剰な上昇
慢性腎臓病の悪化
代謝異常 (例: 甲状腺機能亢進・低下, 副腎機能低下, 脚気など)
治療アドヒアランス不良 (例: 怠薬・塩分摂取過多・過活動)
薬剤 (例: NSAIDsによる塩分貯留, 抗不整脈薬による陰性変力作用, 癌化学療法による心毒性)

灌流の評価のために乳酸の測定を行う。心原性ショックでは、動脈血ガス分析を施行する。急性非代償性心不全で経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) < 90% または動脈血酸素分圧 (PaO₂) < 60 mmHg の患者に対しては酸素投与を行い、呼吸困難の改善が認められない (呼吸回数 > 25 回/分, SpO₂ < 90%) 場合はすみやかに第一選択として NPPV (非侵襲的陽圧呼吸) を導入、場合によっては高流量鼻カニューラ酸素療法 (nasal high flow) を検討し、改善を図る。それでも改善を認めない場合は気管挿管が推奨される。

病院到着時に心肺停止状態である場合には、二次救命処置 (advanced cardiac life support: ACLS) に準じた救命処置を行う。初期対応として、心原性ショックおよび呼吸不全の有無を見極めて適切に対応する。強心薬に反応しないショックあるいは循環動態が不安定な患者、重症呼吸不全が改善しない患者では、呼吸や循環サポートができる CCU/ICU への移送あるいは高次医療施設への転院をすみやかに行うことも重要である。他に重要なこととして、急性冠症候群 (ACS) 等の特殊病態の除外がある。それぞれ診断がつか次第、該当するガイドラインを参考にすみやかに対応する。それ以外の原因疾患に対する特異的治療が必要な患者も、その治療のための高次医療施設への転院を進める (図 30)。

3.1.2 入院時のリスク評価

救急外来受診時および初期治療への反応性を考慮し、患者毎の絶対リスクを評価し (リスク層別化)、その後の治療方針を決定する (図 30)。リスク評価については、各医師の経験則のみに委ねるのは過少評価につながる事が多く、複数のリスク因子を組み合わせた包括的なリスクモデルの使用が有用である。包括的なリスク評価を行い、入院病床の決定 (ICU・CCU や一般病床)、あるいは入院治療の必要性を検討する⁵²⁾。ただし、個々の医療機関・地域の医療資源や体制を鑑みて、患者の安全性を十分に確保したうえで治療方針を決定することが重要である。

3.2 急性非代償性心不全の病態と治療

3.2.1 うっ血の評価と管理

a. うっ血

急性非代償性心不全患者の多くはうっ血症状を主訴に来院し、うっ血は心不全治療の主要なターゲットである。国内外の複数の大規模研究のサブ解析や観察研究の結果、入院時のうっ血所見・徴候の程度や、退院時のうっ血所見・徴候の残存が予後不良と関連することが示されており、

入院中にうっ血を改善することの重要性が示唆される^{123, 127, 631, 1060-1065)}。

i. 体うっ血と肺うっ血

心不全におけるうっ血は、左心系および右心系の心室充満圧の上昇、すなわち左房圧 (肺動脈楔入圧) および右房圧上昇に由来し、それぞれ肺うっ血と体うっ血を生じる。中心静脈圧の上昇に伴い腎静脈圧が上昇すると腎うっ血となり、腎間質圧の上昇や腎血流の低下から糸球体ろ過量の低下を生じる (図 31)。腎うっ血は心不全経過中の腎機能悪化の主要因の1つである¹⁰⁶⁶⁾。肝臓内のうっ血は、肝組織の圧排や胆汁排泄能の低下による肝胆道系酵素の上昇を伴い、心不全の予後とも関連する^{1067, 1068)}。左室充満圧の上昇が右心系に影響を及ぼすと、右室充満圧も上昇し、肺うっ血、体うっ血の両方の徴候を呈するが、心不全患者の 20~30% で、右室充満圧の上昇と左室充満圧の上昇がそれぞれ単独で存在することが報告されている^{1068a, 1068b, 1068c)}。

ii. 体液再分布型と体液貯留型

うっ血は、体液再分布型と体液貯留型とに大別することもできる。腹部臓器の静脈網には、全血液量の 20~50% の血液が貯留される¹⁰⁶⁹⁾。通常、腹部臓器に貯蔵される静脈血 (reservoir 血液) は中心静脈圧には寄与しないが (unstressed volume)、交感神経系の異常な賦活化により腹部臓器の静脈に急激な血管収縮が生じると、reservoir 血液が循環静脈に向かって一気に流れ込む (stressed volume へ

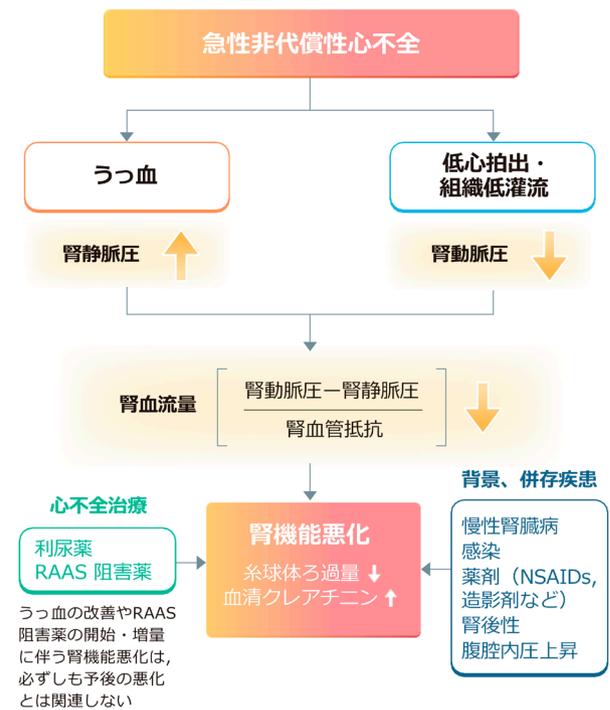


図 31 急性非代償性心不全における腎機能悪化の機序

の移行)。このような体液再分布型は、急激な血管内うっ血を生じ急性肺水腫をきたす¹⁰⁷⁰⁾。

一方、交感神経活性や神経体液性因子が持続的に亢進すると、輸入細動脈収縮による糸球体濾過量の低下やナトリウム・水の再吸収亢進をきたし、全身的な体液貯留が生じる。静脈圧、毛細管圧の上昇が続けば、間質にも水分が漏出し、間質・組織のうっ血が生じる。このようなうっ血が体液貯留型であり、比較的緩徐に進行し、胸腹水貯留や末梢浮腫を生じる^{1071, 1072)}。

b. うっ血の評価

急性非代償性心不全の加療ではうっ血の重症度を評価し、その改善経過を把握することが重要である。治療不応性の症例や、呼吸不全が心原性が判断がつかない症例では、右心カテーテルによる右房圧、肺動脈楔入圧の測定を行い、うっ血を評価する。

i. 症状・身体所見 (第4章1参照)

起坐呼吸は、急性非代償性心不全における肺うっ血の評価として最も感度の高い症状の1つである。頸静脈怒張は体うっ血の評価に有用な身体所見である。

ii. 血液検査 (第4章2参照)

血中ナトリウム利尿ペプチドは、心室圧負荷を反映し、うっ血症状と関連する。ただし、心不全患者では慢性的に上昇していることも多く、また腎機能や全身炎症などうっ血以外の要因も影響するため注意を要する。うっ血の改善に伴うヘモグロビンやヘマトクリットの上昇を認める症例は退院後の予後が良好であることが報告されている^{1063, 1073)}。うっ血を反映するその他バイオマーカーとして、CA125, Soluble CD146, biologically active adrenomedullinなどが報告されているが¹⁰⁷¹⁾、実臨床での使用には至っていない。

iii. 心エコー検査 (第4章3参照)

下大静脈径の拡大や呼吸性変動の有無、肝静脈の拡張や逆流の有無、僧帽弁流入血流パターン、三尖弁逆流血流速度、組織ドップラーなどにより、右房圧や左室充満圧を評価する。

iv. その他 (第4章3参照)

肺エコー、腎静脈エコー、肝硬度測定装置を用いて、それぞれ、肺うっ血、腎うっ血、右房圧を推定できることが報告されている^{301, 1074, 1075)}。

c. うっ血の管理 (図32)

肺うっ血による呼吸困難を解消することは、急性非代償性心不全初期治療の重要な目的である。うっ血治療の中心は利尿薬であり、体液貯留の所見が確認されれば速やかにループ利尿薬を静脈内投与する。利尿薬投与後数時間で尿量を評価し、必要に応じて利尿薬の投与量を調整する。急性期のループ利尿薬反応性の指標として、尿量以外に

尿中ナトリウム濃度の有用性が報告されている^{1076, 1077)}。以降も、呼吸状態、頸静脈怒張や体重の減少などの身体所見、胸部X線写真や心エコー検査などを用いて、うっ血の評価を継続する。

肺うっ血を有する心不全患者の中でも、体液再分布が主体の急性心原性肺水腫の症例では、著明な低酸素血症を呈することが多く、呼吸管理にNPPVが効果的である。このような例では高血圧を伴う場合が多く、急激な血圧低下に注意しながら血管拡張薬の投与を検討する。いずれの病態でも、うっ血解除の過程で過度の循環血液量減少・前負荷の減少に伴い低心拍出・組織低灌流が出現する可能性があるため注意する。低心拍出が顕著な症例では、腎血流低下により十分な利尿が得られない場合がある。低心拍出・組織低灌流を合併した場合には、強心薬の併用や機械的補助循環を検討する。特に大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症の症例では、利尿薬や血管拡張薬の使用後に急速にショックに陥る場合があるため、慎重に経過観察を行う (図32)。

心不全患者では入院治療の経過中、しばしば腎機能の悪化を認める。これには、腎うっ血、低心拍出や血圧低下に伴う腎血流低下、薬剤性、感染、腎後性など多くの要因が関連する (図31)。このため、腎機能悪化時には、経過を整理し、治療の内容や症状・所見の変化、利尿やうっ血との関連を注意深く評価する必要がある。うっ血の改善やRA系阻害薬の開始・増量に伴って生じる血清クレアチニン値の上昇は、必ずしも予後の悪化とは関連しないことが報告されており¹⁰⁷⁸⁾、軽微な腎機能悪化を理由に心不全治療薬を安易に減量・中止してはならない。利尿や腎機能の変化、RA系阻害薬の開始・増量に伴い、血清カリウムやナトリウムなどの電解質も変化するため、あわせて評価し適切に補正を行う。

至適体液量 (Euvolemia) に到達すれば、その維持を目指した利尿治療に切り替える。Euvolemiaを決定する明確な臨床指標は定まっておらず、うっ血所見の消失をもとに判断することになる。体液貯留による体重増加を伴う例では、心不全増悪前の体重や前回心不全入院時の退院時体重が参考になることもある。呼吸困難の解消は、安静時のみならず、6分間歩行や心臓リハビリテーション時など労作時にも評価することが重要である。判断が困難な場合には、右心カテーテル検査による評価を検討する。

3.2.2

組織低灌流・心原性ショックの評価と管理

a. 組織低灌流・心原性ショックの評価

心原性ショックとは、心拍出量の減少により組織低灌流、臓器障害をきたした状態である。わが国の最近の報告¹⁰⁷⁹⁾

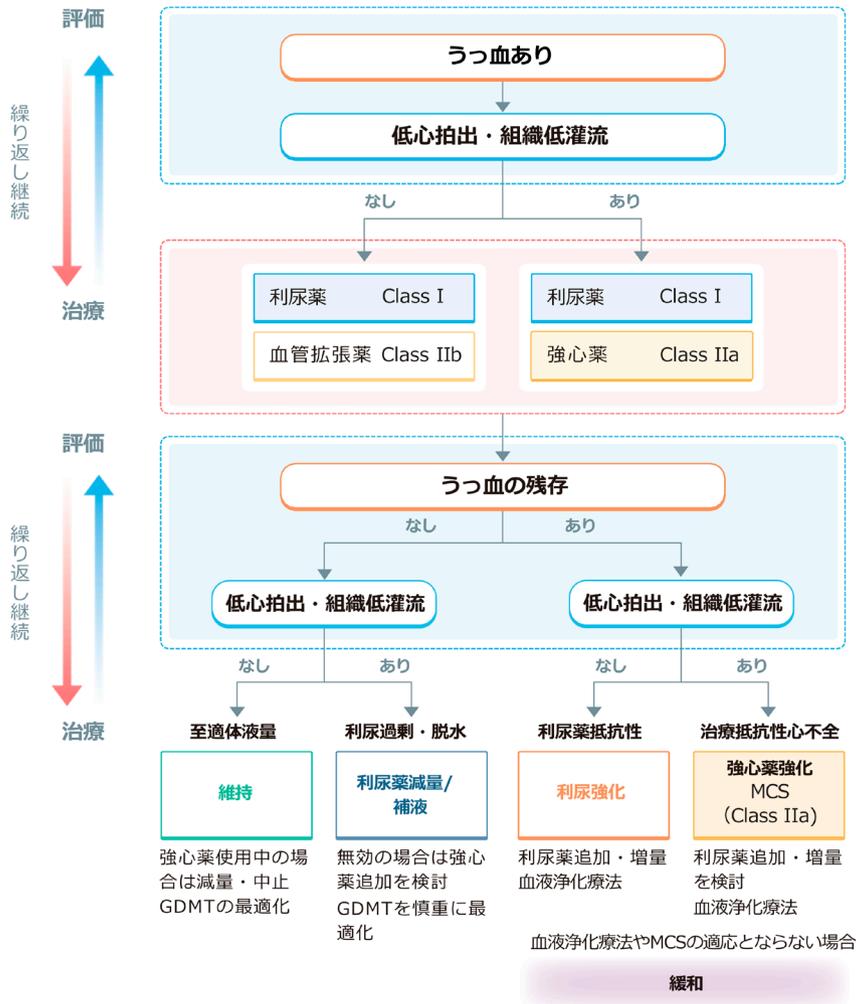


図 32 急性非代償性心不全患者におけるうっ血の評価と管理のフローチャート

推奨表 38 急性非代償性心不全患者におけるうっ血の評価と管理に関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
心不全症状、身体所見、尿量、画像・血液検査所見により、うっ血の状態を継続的に評価し、治療の指標とする ^{123, 127, 631, 1060-1065)}	I	B-NR
うっ血治療に際して腎機能および電解質を経時的に評価する ¹⁰⁶⁶⁻¹⁰⁶⁹⁾	I	B-NR

では、機械的補助循環を要した心原性ショックの症例の院内死亡率は約30%と極めて高く予後不良の症候群であるため、早期の診断、リスク層別化と原疾患に対する治療介入、血行動態の安定化が重要である。

心原性ショックは低血圧(収縮期血圧<90 mmHg, 平均動脈圧<60 mmHg, もしくは基礎値から30 mmHg以上

低下), および、組織低灌流所見(意識障害, 四肢冷感, 尿量低下[<30 mL/時], 血中乳酸値上昇[>2 mmol/L])の有無によって診断する。米国心血管インターベンション学会(SCAI)から提唱された古典的な心原性ショックの基準を表24に示す¹⁰⁸⁰⁾。血圧は組織低灌流に対する代償メカニズムとしての血管収縮により保たれている場合があること¹⁰⁸¹⁾、慢性心不全の有無や感染などの併存症により心係数、乳酸値の絶対値と臨床所見の関連が症例によって異なることなどから、これらの基準は絶対的なものではなく、臓器の低灌流所見とあわせ総合的に評価することが重要である。

心原性ショックに関するSCAIショック分類では¹⁰⁸⁰⁾、ステージA(At risk)は、重症心筋梗塞、心筋炎など心原性ショックの高リスク段階であり、血圧や組織灌流は保たれた状態である。ステージB(Beginning)は、血圧は低下しているが、組織灌流は保たれているpre-shock段階である。

低血圧でも組織灌流が保たれていれば必ずしも予後は悪くないと考えられているが、経過により組織低灌流が出現する可能性があるため厳重なフォローアップが必要である。ステージ C (Classic) は、古典的な心原性ショックに該当

表 24 心原性ショックの診断基準 (米国心血管インターベンション学会 (SCAI))

臨床診断基準	
低血圧	<ul style="list-style-type: none"> 収縮期血圧 < 90 mmHg または平均血圧 < 60 mmHg の 30 分以上の持続 基礎値より 30 mmHg 以上の低下 収縮期血圧 ≥ 90 mmHg の維持に昇圧剤を要する状態
低灌流所見	<ul style="list-style-type: none"> 意識障害 四肢冷感、網状皮斑 尿量減少 (< 30 mL/h) 血中乳酸値上昇 (> 2 mmol/L)
血行動態診断基準	
低血圧	収縮期血圧 < 90 mmHg または平均血圧 < 60 mmHg
低心拍出	心係数 (CI) < 2.2 L/min/m ²
高肺静脈楔入圧	肺静脈楔入圧 (PAWP) > 15 mmHg
その他の基準	
Cardiac power output [(CO x MAP) / 451] ≤ 0.6 Pulmonary artery pulse index [(PASP - PADP) / RAP] < 1.85 RAP/PCWP ≥ 0.8	

(Baran DA, et al. 2019¹⁰⁸⁰) を参考に作表)

推奨表 39 心原性ショック患者の管理に関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
補助循環の管理できる設備の整った ICU/CCU への搬入 (転院搬送) を行う	I	C-EO
心電図と動脈血圧の連続モニタリングを行う	I	C-EO
体液貯留が認められない患者に対して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) を考慮する	IIa	C-EO
心拍出量、組織灌流を維持するために強心薬の投与を行うことを考慮する ^{1079, 1083)}	IIa	B-NR
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補助循環を短期に使用することを考慮する	IIa	C-EO

し、低血圧、組織低灌流所見、腎機能や肝機能異常を認め、冷汗を伴う四肢冷感、皮膚色調不良、網状皮斑、ラ音や静脈圧上昇所見を伴う。ステージ C の治療に反応せず悪化傾向にある状態であるステージ D (Deteriorating/doom)、および、心肺蘇生や ECMO を要する心肺停止状態であるステージ E (Extremis) では極めて予後が悪い (院内死亡率: ステージ A 3.0%, ステージ B 7.1%, ステージ C 12.4%, ステージ D 40.4%, ステージ E 67.0%¹⁰⁸²⁾。

b. 組織低灌流・心原性ショックの管理 (図 33)

心原性ショックの原因は多岐にわたる。このため、循環動態の維持と同時に可及的速やかに原因の同定を行い、適切な介入を開始する。急性心筋梗塞が疑われる場合には、緊急血行再建術が可能な心臓カテーテル室に搬送を行う。

循環動態の維持として、心拍出量増加、組織灌流改善の目的で強心薬の点滴静注投与を考慮する¹⁰⁸³⁾。強心作用を有する薬剤として、ドブタミンや PDEIII 阻害薬が単独または併用で使用される。血圧の維持の目的ではノルアドレナリン投与を行う。体液貯留が認められない患者に対しては、生理食塩水またはリンゲル液の急速補液を考慮する。モニタリングや治療体制の詳細については、第7章 3.1.1 を参照されたい。

初期薬物治療による改善が乏しい場合には、患者の年齢、高次脳神経機能、合併症、社会的要因を考慮して補助循環装置の使用を検討する。こうした介入には、集学的チームアプローチが望ましい。ただし、心原性ショックを合併した急性心筋梗塞患者に大動脈バルーンパンピング (IABP) の有効性が認められなかったとする報告 (IABP-SHOCKII 試験¹⁰⁸⁴⁾) があり、IABP のルーチンでの使用は推奨されない。

3.3

急性期の管理・モニタリング

3.3.1

右心カテーテルの適応と使い方

a. 右心カテーテル検査の適応

左室拡張末期圧や体液量評価が不十分なきや急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) が疑われるときは、右心カテーテル検査が推奨される。ESCAPE 試験⁴⁰⁰⁾ やメタ解析¹⁰⁸⁵⁾ では、心不全に対するルーチンの右心カテーテル検査の有用性は否定的と結論づけられ、これらの試験結果より右心カテーテル検査をルーチンに行うことは推奨されない。しかし、観察研究ではあるが、メタ解析を含めた最近のデータでは、ショック症例のうち右心カテーテル併用が低い院内死亡率と関連していたことも報告されている^{1086, 1087)}。心原性ショックなど血行動態が不安定なきや心不全治療に反

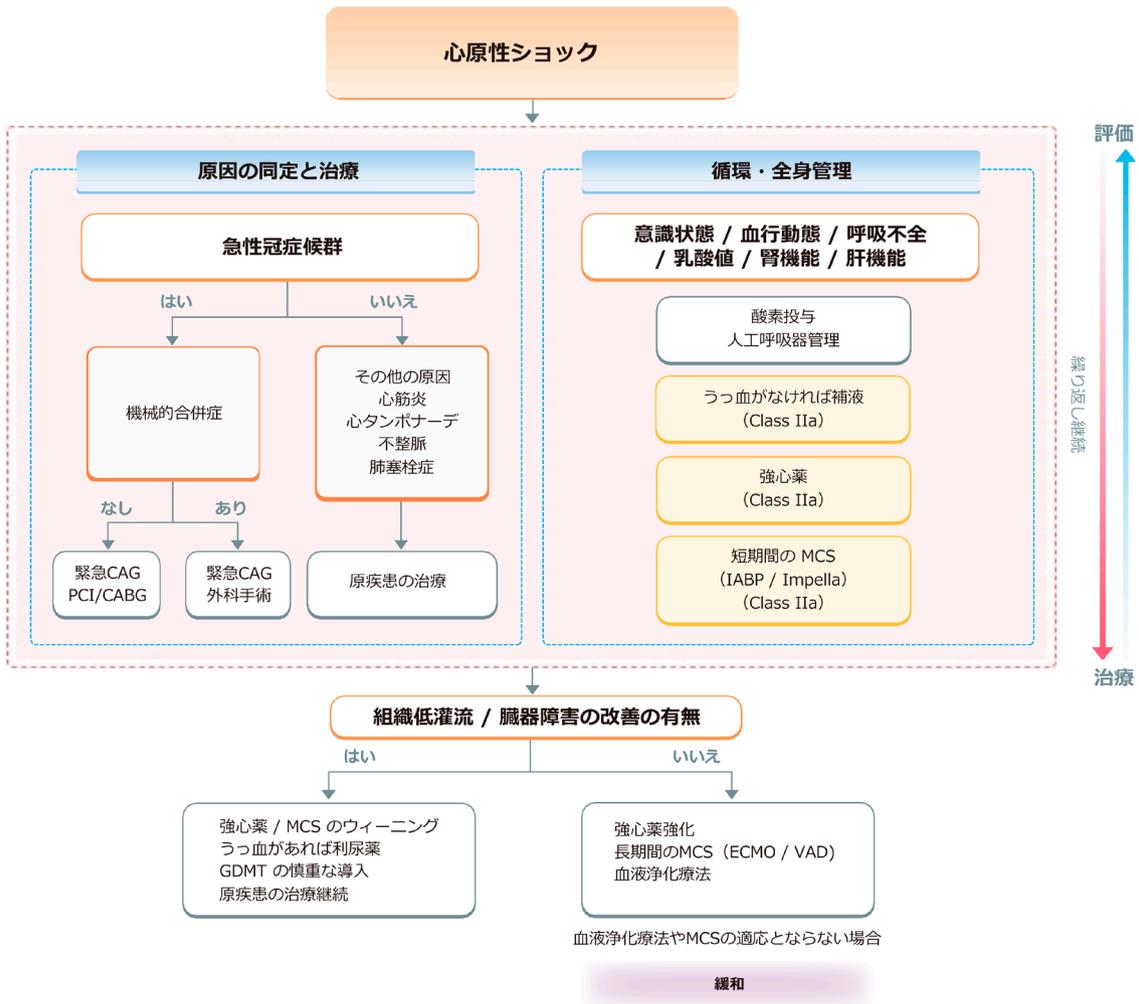


図 33 心原性ショック患者の管理に関するフローチャート

応しないときに血行動態を把握し治療方針を決定するために、右心カテーテル検査は有用と考えられる。心原性ショックを疑う症例や劇症型心筋炎など、進行性に心機能低下が予測される場合など、機械的補助循環 (MCS) の適応を検討する際には右心カテーテル検査による血行動態評価が望ましい。また、MCS併用中の症例については、観察研究では、右心カテーテル検査使用例で死亡率が低かったことが報告されており¹⁰⁸⁸⁾、病態の重症度、血行動態の複雑さから右心カテーテル検査の施行が望ましいと考えられる。特殊な病態として、収縮性心膜炎、拘束型心筋症、先天性心疾患や高拍出性心不全が疑われる場合にも右心カテーテル検査が考慮される。急性非代償性心不全疑い症例に対する右心カテーテル検査適応検討のフローチャートを図34に示す。

b. 右心カテーテルを指標とした治療

血行動態正常化 (Forrester 分類 I 群, PAWP < 18

mmHg, CI > 2.2 L/min/m²)¹⁰⁸⁹⁾ を目標に治療を行う。その他、心拍出の低下、右室機能障害、肺血管傷害を評価する侵襲的 blood flow 指標がある (表25)¹⁰⁹⁰⁾。また、上述の特殊な病態のうち、収縮性心膜炎では右心不全優位の難治性心不全を呈することが多いが、特徴的な所見に乏しいことから、ときに診断が困難であり、診断に右心カテーテル検査が有用である。また、鑑別が必要な疾患として拘束型心筋症があり、この両者鑑別のための指標を表26に示す¹⁰⁹¹⁾。特に左室圧と右室圧の呼吸性変動 (心室間相互作用, discordant pattern) が診断に有用であると報告されている^{1091, 1092)}。

3.3.2

心拍数・血圧の管理

a. 心拍数のコントロール

頻脈に対する心拍数コントロールについては、まず調律による違いに留意する必要がある。洞調律の場合、心拍数

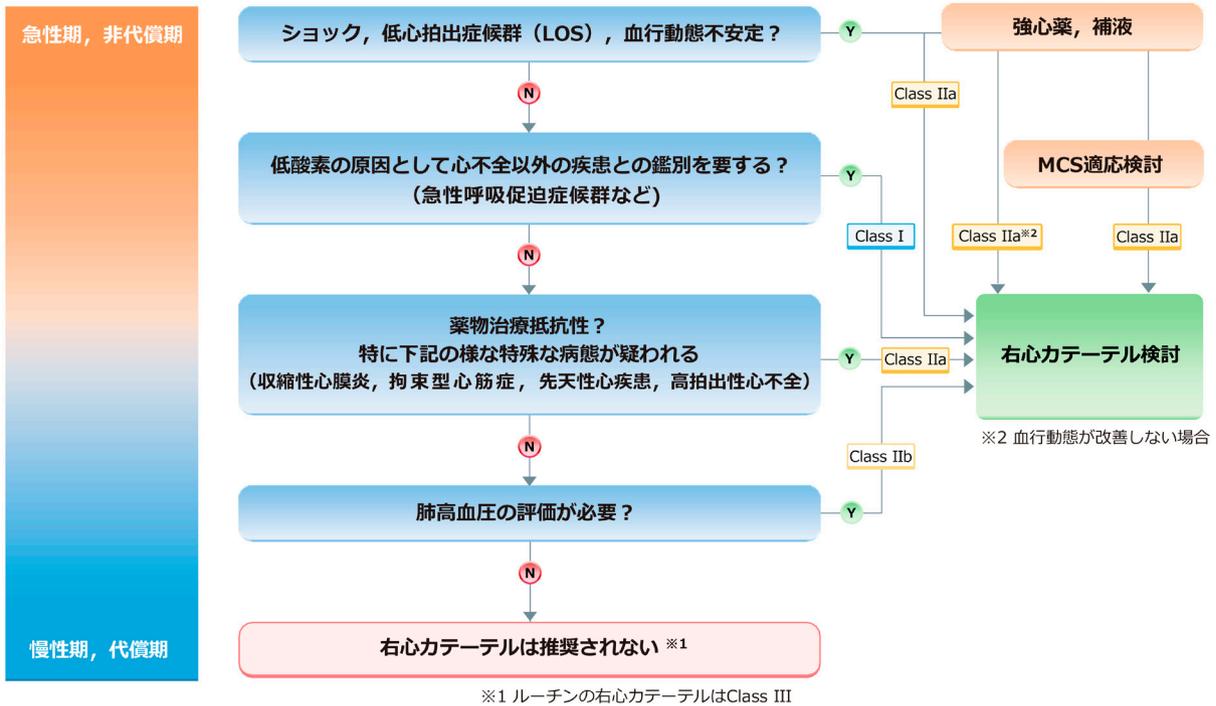


図 34 急性非代償性心不全（疑い）症例に対する右心カテーテル検査適応検討のフローチャート
MCS: mechanical circulatory support, 機械的循環補助

表 25 右心カテーテル検査で得られる侵襲的血行動態指標

心原性ショックの指標	カットオフ値	計算式
心係数 {Cardiac Index (CI)}	$\leq 2.2 \text{ L/min/m}^2$	心拍出量 / 体表面積
Cardiac power output (CPO)	$< 0.6 \text{ W}$	$(\text{MAP} \times \text{CO}) / 451$
Cardiac power index (CPI)	$< 0.4 \text{ m}^2$	$(\text{MAP} \times \text{CI}) / 451$
脈圧 {Pulse pressure}	$< 25 \text{ mmHg}$	Systolic – diastolic BP
体血管抵抗 {Systemic vascular resistance (SVR)}		$[(\text{MAP} - \text{CVP}) / \text{CO}] \times 80$
肺血管傷害の指標	カットオフ値	計算式
Transpulmonary pressure gradient (TPG)	$\geq 12 \text{ mmHg}$	mPAP – PAWP
Diastolic pulmonary gradient (DPG)	$\geq 7 \text{ mmHg}$	PADP – PAWP
右室機能障害の指標	カットオフ値	計算式
右房圧 {Right atrial pressure (RAP)}	$> 10/15 \text{ mmHg}$	
右房圧 / 肺動脈楔入圧 {RAP / pulmonary artery wedge pressure (PAWP)}	> 0.86 (急性心筋梗塞) > 0.63 (LVAD管理中)	
Pulmonary artery pulsatility index (PAPi)	≤ 0.9 (急性心筋梗塞) < 1.85 (LVAD管理中)	$(\text{PASP} - \text{PADP}) / \text{RAP}$
Right ventricular stroke work index (RVSWI)	$< 6 \text{ g/m/beat/m}^2$	$0.0136 \times \text{SVi} \times (\text{mPAP} - \text{RAP})$

(Geller BJ, et al. 2022¹⁰⁹⁰)を参考に作表)

の上昇は低拍出の代償である可能性があり，急性期の心拍数コントロールの意義は未確立である。急性非代償性心不全における経口β遮断薬の新規投与や非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬⁷²⁰の投与は禁忌である。イブプラジンは血圧

上昇や，心拍出量増加など心行動態に有益な効果をもたらす可能性があるが，ケースシリーズによる報告にとどまり，いまだその意義は確立していない。

一方で，心房細動の場合，高度の頻脈では左室流入が

表 26 収縮性心膜炎の診断のための指標とその診断能

収縮性心膜炎の指標	感度 (%)	特異度 (%)	PPV (%)	NPV (%)
LV/RV interdependence	100	95	94	100
PCWP/LV 拡張期最大圧較差の呼吸性変動 ≥ 5 mmHg	93	81	78	94
LV rapid filling wave ≥ 7 mmHg	93	57	61	92
RAP呼吸性変動 < 3 mmHg	93	48	58	92
RVEDP/RVSP $> 1/3$	93	38	52	89
PASP < 55 mmHg	93	24	47	25
LVEDP - RVEDP ≤ 5 mmHg	60	38	4	57

(Hurrell DG, et al. 1996¹⁰⁹¹)を参考に作表)

推奨表 40 心不全における右心カテーテル検査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
ARDS や循環不全を呈する患者で、左室拡張末期圧や体流量評価が不十分なときに右心カテーテル検査を行う	I	C-EO
薬物治療にもかかわらず心不全症状が持続、または血行動態が不安定な急性心不全患者に右心カテーテル検査を考慮する	IIa	C-EO
心原性ショックを疑う症例や進行性の心機能低下が予測される場合など、機械的補助循環の適応を検討するために右心カテーテル検査による血行動態評価を考慮する	IIa	C-EO
機械的補助循環併用時に右心カテーテル検査を考慮する ¹⁰⁸⁸	IIa	B-NR
肺高血圧症を伴う心不全に右心カテーテル検査を考慮してもよい	IIb	C-EO
心不全患者に対してルーチンに右心カテーテル検査を行うことは推奨されない ^{400, 1085}	III No benefit	B-R

阻害されるため心拍数コントロールによるメリットがある。わが国の多施設無作為割付試験であるJ-LAND studyでは、頻脈性心房細動合併HFrEFに対し、ランジオロールもしくはジゴキシンを用いてHR 110/分以下を目標として心拍数コントロールを行った結果、ランジオロールはジゴキシンと比較して2時間後の心拍数を有意に低下させたが、NYHA、腎機能、BNPなどの指標に有意差はみられなかった⁹⁸⁰。ランジオロールは心拍数コントロールに推奨されるが、使用中は血圧、心拍数、心不全徴候について持続的なモニタリングが必要である。また、心拍数の目標値は確立していない。ジキタリスは陰性変力作用がなく心拍数コントロールに使用しやすいが、ジゴキシン血中濃度 ≥ 1.2 ng/mLで死亡率が増加すること、血中濃度は死亡率と正の相

推奨表 41 急性非代償性心不全における心拍数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
頻脈性心房細動ではランジオロールを用いて心拍数調節を行うことを考慮する ⁹⁸⁰	IIa	B-R
頻脈性心房細動では心拍数調節を目的にジゴキシンの投与を考慮する	IIa	C-EO
心機能が低下した頻脈性心房細動に対して、急性期に静注アミオダロン*を用いて心拍数調節を行うことを考慮してもよい	IIb	C-EO
心機能低下例に対して、血行動態が不安定な非代償性に心拍数調節を目的に経口 β 遮断薬の投与を行うべきではない	III Harm	C-EO
心機能低下例に対する心拍数調節を目的に非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与を行うべきではない ⁷²⁰	III Harm	C-LD

*保険適用外

関が認められたことが報告されており¹⁰⁹³、血中濃度測定は重要である。頻脈性心房細動に対するアミオダロンの静注薬はジゴキシンと比して良好な心拍数コントロールが得られることが報告されており¹⁰⁹⁴、欧米諸国では多く用いられているが^{3, 1020}、わが国では保険適用外である。

徐脈の場合、原因となる可能性のある薬剤の休薬・調整、原因となりうる心筋虚血の解除の可能性について考慮する。心不全の原因となる徐脈性不整脈に対して、一時的ペースメーカーの挿入を考慮する。

b. 血圧のコントロール

重症高血圧による急性心不全、高血圧緊急症では早期の適切な降圧が必要である。急性心不全患者に対する硝酸イソソルビド、フロセミドの無作為化試験では、硝酸イソソルビド群でより速やかに酸素化の改善が得られ、人工呼吸器装着、急性心筋梗塞発症が有意に低率であっ

た¹⁰⁹⁵。急性心不全における早期血圧降下と腎機能悪化の関連が報告されているが^{1096, 1097}、後ろ向きの検討のみであり、低めに設定した降圧目標が転帰不良と関連するかについては明確なデータが存在しない。また、降圧の目標値は確立していない。さらに、心原性ショックではノルアドレナリンを中心とした昇圧薬での適切な昇圧が必要である。

3.3.3

血栓塞栓症の管理と予防

a. 急性非代償性心不全における血栓症のリスク

血栓形成の要因として、Virchowの三徴、すなわち血流のうっ滞・内皮機能障害・血液凝固能の亢進がある。急性非代償性心不全(ADHF)では、低灌流やうっ血により血流のうっ滞があり、炎症や酸化ストレス、交感神経の活性化に伴い内皮機能障害や血液凝固能の亢進をきたすため、Virchowの三徴が揃っており血栓形成のリスクが高い¹⁰⁹⁸。

b. 急性非代償性心不全における静脈血栓塞栓症のリスクと予防

ADHFにおける静脈血栓塞栓症(VTE)のリスクは、一般的な内科の急性疾患患者に比較して高いことが報告されている^{1099, 1100}。そのため、わが国の「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(2017年改訂版)」(以下、PTE/DVTガイドライン)¹¹⁰¹でも、うっ血性心不全はVTEの高リスクとされている。VTEの予防のために、ADHFで入院した患者は心不全や呼吸状態の悪化に注意しながら早期にリハビリテーションを開始し離床を行う。弾性ストッキングと間欠的空気圧迫法(IPC)は、内科の急性疾患患者での効果を検証した研究は少なく、ADHF患者での効果を示した研究はない。いずれの使用も静脈還流量増加による心不全増悪の可能性があり、使用する場合には注意が必要である。

欧米では、ADHFを含む内科の急性疾患患者の無作為化比較試験の結果に基づき、VTE予防の目的で低分子量ヘパリン投与が強く推奨されている^{1102, 1103}。わが国では低分子量ヘパリンは保険適用外であり低用量未分画ヘパリンの使用を考慮するが¹¹⁰¹、わが国でADHFに合併するVTEの頻度の報告はなく、欧米と同様に、抗凝固療法による予防が必要なのか不明である。また、わが国の観察研究では、未分画ヘパリンの使用は出血イベントを増大するとの報告もあり、注意を要する¹¹⁰⁴。

c. 急性非代償性心不全における脳梗塞のリスクと予防

わが国のADHFのレジストリーでは、入院中の虚血性脳卒中の発生率は1.6%であった。虚血性脳卒中患者のうち、心房細動合併率は46.0%であり、ADHF全体の心房細動合併率と同等であった¹¹⁰⁵。ヘパリンの投与の有無による虚血性脳卒中の発生率に有意差は認めなかったが、出血は

推奨表 42 急性非代償性心不全患者における静脈血栓塞栓症(VTE)予防に関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
急性非代償性心不全で入院した患者にVTE予防の目的で早期離床を行う	I	C-EO

ヘパリン投与群で有意に増加していた。

心房細動を合併したADHFに関しては、心不全が血栓形成リスクの高い状態であることから抗凝固療法が推奨される。洞調律のADHF患者における虚血性脳卒中予防のための抗凝固療法を検討した無作為化研究はない。

d. 急性非代償性心不全における左室内血栓合併症例の治療

左室機能障害を有する心不全患者では左室内血栓のリスクがあり、左室内血栓の頻度は左室駆出率と逆相関すると報告されている¹¹⁰⁶。急性心筋梗塞に合併した左室内血栓の症例に対するワルファリンの有効性は確立しており、非虚血性心筋症でもそれに準じてワルファリンによる抗凝固療法を行う^{717, 1107}。出血合併症がなければ3~6ヵ月間の抗凝固療法を行い、血栓消失例、LVEFが改善した症例では中止を考慮する。急性期にはワルファリンが有効域に達するまでの間は未分画ヘパリンの投与も考慮する。観察研究のメタ解析ではDOACはワルファリンと同様の有効性・安全性を示しているが¹¹⁰⁸、無作為化比較試験は行われていない。左室内血栓症例に対する手術療法の適応や施行時期は確立していない。

3.4

薬物療法

3.4.1

利尿薬

a. 急性非代償性心不全における利尿薬の役割

ループ利尿薬静注はうっ血の症状を速やかに改善するため急性非代償性心不全患者の治療の第一選択となる。実際に、わが国でも急性非代償性心不全で入院した患者のおよそ8割以上でループ利尿薬の静脈内投与が実施されている^{84, 87}。近年、ループ利尿薬静注による初期治療開始や適切な用量までの増量の遅れ^{86, 1109, 1110}、利尿薬を中心とする急性期治療に対する初期の反応性(尿量、BNP低下)不良^{1111, 1112}が予後悪化と関連することが報告されており、『時間軸』を意識した迅速かつ確かな病態把握と治療開始、強化が重要である。

b. 急性非代償性心不全における利尿薬治療戦略

急性非代償性心不全患者における利尿薬治療戦略のフ

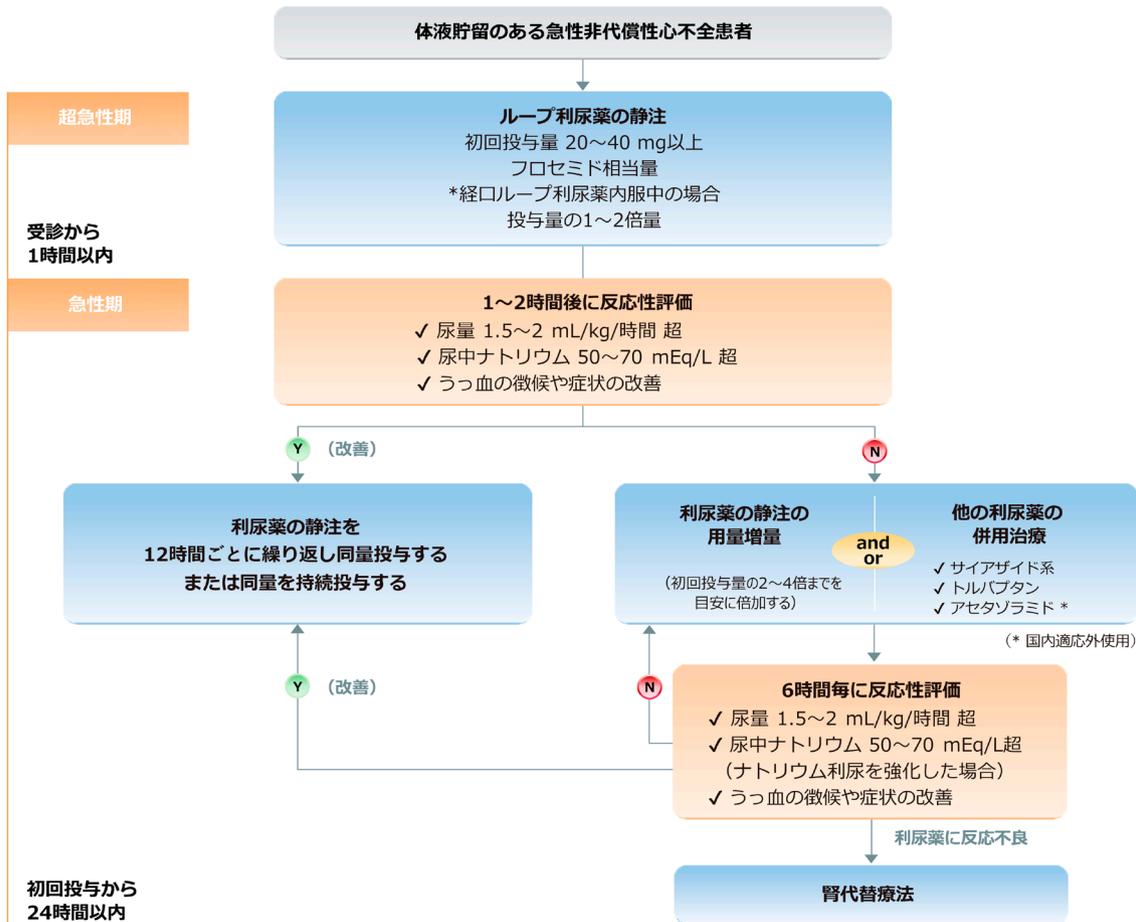


図 35 急性非代償性心不全患者における利尿薬治療戦略のフローチャート

ローチャートを図35に示す。うっ血症状を確認次第、速やか（ER到着から1時間以内）にループ利尿薬の初回投与を行い、可能であれば1～2時間以内、遅くとも6時間以内の尿量を指標に利尿薬反応性を評価する。ループ利尿薬の初回投与に反応が不十分だった場合には、利尿薬強化（ループ利尿薬の投与量倍増あるいは他作用機序の利尿薬併用）とともに、腎臓以外の利尿薬抵抗性の原因（低心拍出/組織低灌流、低血圧、貧血、感染、低アルブミン血症、低ナトリウム血症など）の検索と適切な治療を行う¹¹¹³⁾。近年、急性期のループ利尿薬反応性の指標として尿中ナトリウム濃度の有用性が報告されているが^{1076, 1077)}、トルバプタンが頻用されるわが国での有用性は十分に検証されていない。

十分な尿量が得られた場合には、同量のループ利尿薬1日2～3回投与または併用療法の投与量を維持して至適体液量（Euvolemia）まで継続する（第7章3.2.1参照）。その後は必要最低限の維持量の経口利尿薬へと切り替え、退院後も継続する（第7章4参照）。

c. ループ利尿薬初期投与に反応が不十分な場合の利尿薬強化

急性非代償性心不全患者では、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の活性化によりナトリウム利尿閾値が上昇しているため、より高用量のループ利尿薬を必要とする¹¹¹⁴⁾。また、遠位尿細管でのナトリウム再吸収の亢進も起こるため、より下流（または上流）でのナトリウム再吸収阻害を目的とした利尿薬併用療法も理にかなっている。

ループ利尿薬増量、他機序の利尿薬併用のエビデンスと注意点を以下に示す。

i. ループ利尿薬増量

急性非代償性心不全患者を対象として急性期の72時間で評価したDOSE試験¹¹¹⁵⁾では、副次評価項目で高用量フロセミド静注群は低用量群に比較して、体液量の減少、体重減少を認めた一方で、血清クレアチニン値の0.3 mg/dLより大きな上昇の頻度は高率であった。主要評価項目の自覚症状スコアの改善では、優位な傾向にあったが、統計学的な有意差には至らなかった。以上より、ループ利尿薬の

推奨表 43 急性非代償性心不全患者における利尿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
体液貯留のある急性非代償性心不全患者に対して、うっ血症状の軽減のためにループ利尿薬の静脈内投与を行う	I	C-EO
初回ループ利尿薬投与に利尿薬抵抗性を示す患者に対して、ループ利尿薬の投与量増量あるいは他利尿薬（トルバプタン、サイアザイド系利尿薬など）の併用投与を考慮する ^{84, 86, 87, 1109-1112}	IIa	B-R

増量に一定の効果は示されているが、一方でナトリウム利尿薬閾値を超えた後は、ループ利尿薬増量の効果は最大効果用量 (ceiling) に向けて一定となること¹¹¹⁴)や、入院中に高用量のループ利尿薬静注を要した患者は予後不良であることが報告されている¹¹¹⁶)。したがって、ループ利尿薬初回投与量の2~4倍まで増量して十分な尿量が得られない場合には、利尿薬抵抗性の原因検索とともに利尿薬併用療法や血液浄化療法を検討する。

ボーラス投与群と持続点滴群では呼吸困難の改善、腎機能などに有意な群間差を認めず¹¹¹⁵)、症例や個々の施設の状況に合わせて最適な投与方法を選択する。

高用量のループ利尿薬投与により低血圧、腎機能障害、血中尿素窒素上昇、低Na血症、低カリウム血症などの副作用の発現に注意する。特に低カリウム血症は致死性心室性不整脈、心房細動、筋痙攣などの誘因となるため、適宜カリウム補充を行うとともに、低~正常カリウム血症の患者では早期からミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の併用を考慮する。

ii. バソプレシンV₂受容体拮抗薬

トルバプタンは、アルギニン・バソプレシン (AVP) タイプ2受容体拮抗薬であり、腎臓集合管での水の再吸収を抑制して利尿効果を示す。

EVEREST試験やその他国内外での複数の無作為化比較試験で短期間の尿量増加や体重減少の効果は一貫して示されている^{623, 629-631})。一方で、早期からの自覚症状の改善効果については相反する結果が報告されており^{623, 629-631})、また、生命予後の改善効果も示されていない⁶³²)。ループ利尿薬への反応が不十分な例での体液管理には有用であり、わが国の臨床現場での使用が増えている^{633, 1117})。至適体液量 (Euvolemia) を達成した後、退院後の継続の必要性を検討する (第7章4参照)。

収縮期血圧や腎機能、血清ナトリウム値維持に対する安全性の観点からは、従来のNa利尿薬の増量、併用に比較

して安全性は高いと考えられるが、口渇感を感じにくい高齢者では高ナトリウム血症の発現に注意してより低用量から開始する。

トルバプタンのプロドラッグであるトルバプタンリン酸エステルナトリウムの静注薬は、経口トルバプタンと同等の有効性、安全性を示しており、経口摂取困難な患者でもより早期からの使用が可能となっている^{1118, 1119})。

iii. サイアザイド系およびサイアザイド類似利尿薬

以前よりループ利尿薬への反応が不十分な患者に併用投与が行われてきたが、確立したエビデンスはなかった。近年報告されたCLOROTIC試験⁶²²)では、ループ利尿薬静注にヒドロクロロチアジドを追加投与することで、プラセボに比較して有意に体重が減少した一方で、腎機能障害や低カリウム血症の発症頻度は高率であった。

サイアザイド系利尿薬の追加により、ループ利尿薬の副作用である低ナトリウム血症や低カリウム血症を助長する可能性があり¹¹²⁰)、より慎重なフォローアップと適正な補正が必要である。

iv. アセタゾラミド静注 (静注薬は心不全では保険適用外)

ADVOR試験¹¹²¹)では、フロセミド静注に加えたアセタゾラミド500mg点滴静注はプラセボに比較して、尿量増加、3日間での臨床的なうっ血改善を認め、入院期間を有意に短縮した。一方で、複合腎イベントはアセタゾラミド群で多い傾向であった。急性非代償性心不全のうっ血治療に有用な選択肢と考えられるが、わが国では静注薬は心不全では保険適用外である。

3.4.2 血管拡張薬

血管拡張薬は静脈系容量血管の拡張 (前負荷軽減) と、動脈系抵抗血管の拡張 (後負荷軽減) により心拍出量を増加させることで、急性非代償性心不全患者の肺うっ血による自覚症状 (呼吸困難、起坐呼吸) を改善する^{1122, 1123})。急性心原性肺水腫の患者の初期対応において、血管拡張薬は利尿薬治療に比較して有効な可能性がある¹⁰⁹⁵)。しかし、急性非代償性心不全患者に対する高容量の血管拡張薬による早期からの集中的な治療や^{1124, 1125})、血管拡張作用に加えて臓器保護作用を持つ血管拡張薬による治療¹¹²⁶⁻¹¹²⁸)は、通常の治療と比較して患者の予後を改善させなかった。よって現在では、血管拡張薬をルーチンに使用することが急性非代償性心不全患者の予後を改善させるエビデンスはなく、主に血圧が保たれた急性非代償性心不全患者に対して、呼吸困難などの肺うっ血による症状を軽減させる目的で用いられる。特に高度な肺うっ血 (起坐呼吸) の症例、著明な高血圧の症例、中等度以上の僧帽弁逆流を有す

推奨表 44 急性非代償性心不全患者に対する血管拡張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
血圧の保たれた急性非代償性心不全に対するうっ血症状の改善のために血管拡張薬の投与を考慮してもよい ^{1095, 1122-1124)}	IIb	B-NR
重篤な低血圧, 心原性ショック, 脱水症, 急性右室梗塞患者に対する投与を行うべきではない	III Harm	C-EO

※主に高度な肺うっ血(起座呼吸)の症例, 著明な高血圧の症例, 中等度以上の僧帽弁逆流を有する症例で考慮する

る症例などで有用な可能性がある。

血管拡張薬の投与は血圧低下を伴うことがあるため, 重篤な低血圧, 心原性ショック, 脱水症, 急性右室梗塞患者に対して, 血管拡張薬の投与を行うべきではない。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, 低用量より慎重に開始し, 投与後はうっ血症状, 血圧や尿量のモニタリングを行って用量調整を行う¹¹²⁹⁻¹¹³²⁾。重症大動脈弁狭窄症や閉塞性肥大型心筋症患者では, 血管拡張による前負荷の低下により著明な血圧低下をきたす場合があるため, 注意が必要である。

a. 硝酸薬

重症肺水腫患者を対象に実施された無作為化比較試験において, 高用量硝酸薬静注反復投与+低用量フロセミド投与の併用は, 高用量フロセミド投与+低用量硝酸薬持続静注の併用と比較して, 人工呼吸管理導入や急性心筋梗塞発症の頻度が少なかったことが報告されている¹⁰⁹⁵⁾。24時間以上の使用により耐性が発現することが知られており, 注意を要する。

b. ニコランジル

ニコランジルは静脈系拡張作用に加えて動脈拡張作用, 冠微小循環改善作用を有する。硝酸薬に比較して過度の降圧をきたしにくく, また耐性を生じにくい。

c. カルペリチド

カルペリチドは静脈系優位の血管拡張作用に加えて, ナトリウム利尿作用, レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系抑制作用などを有する。わが国で行われた少数例の急性非代償性心不全患者を対象とした無作為化比較試験では, 18ヵ月間の経過観察期間で死亡あるいは再入院はカルペリチド投与群で少なかった¹¹³³⁾と報告されている一方で, カルペリチド投与が院内死亡率の上昇と関連があったとの後ろ向き観察研究の報告がある^{1129, 1134)}。さらに, DPCデータを利用した検討でも予後改善効果や医療コスト軽減効果は明らかでなく¹¹³⁵⁾, わが国から最近報告された, 247

例の急性非代償性心不全患者を対象とした無作為化比較試験(LASCAR-AHF試験)では, 急性期での低用量カルペリチドの使用は2年以内の死亡あるいは心不全増悪, 72時間以内の自覚症状, 尿量, 腎機能, BNP値の変化いずれでも有益な効果が得られない可能性が示唆された^{1136, 1137)}。

以上より, 急性非代償性心不全患者におけるカルペリチド投与は, 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, 急性非代償性心不全患者に対するルーチン使用は推奨されない。

3.4.3 強心薬

a. 強心薬・昇圧薬の概要

強心薬は, 低心拍出, 組織低灌流・末梢循環不全を有する肺うっ血患者に適応となる。短期的な血行動態や臨床所見の改善に有効な可能性がある一方で, 心筋酸素需要の増大, 心筋カルシウム負荷を介して, 不整脈, 心筋虚血, 心筋障害をきたし, 生命予後を不良にすることがある。適正な体液量下でもショック, 低血圧を呈する患者へは昇圧薬の投与を考慮する。

わが国における最近の急性心不全レジストリ^{86, 523, 1138)}では, およそ16~20%に強心薬が使用されている。KCHFレジストリでも, 来院時, 約20%の患者で収縮期血圧90 mmHg未満または組織低灌流所見を呈しており, 来院後24時間以内にコホート全体の15%で強心薬・昇圧薬が使用されていた。調整死亡リスクは, 収縮期血圧90 mmHg未満または組織低灌流 cold profileでは強心薬・昇圧薬使用群と非使用群で差がなかったが, 90 mmHg以上かつ warm profileの患者では1.36倍の有意なリスク上昇を認めた¹¹³⁹⁾。米国のADHERE試験でも, 強心薬の使用は高い院内死亡リスクと関連が認められた¹¹⁴⁰⁾。強心薬や昇圧薬の使用法は施設間での違いが非常に大きいことが報告されており¹¹⁴¹⁾, 安易な使用を控え, 病態に応じて適切に薬剤を選択したうえで, 最小限の用量とし, 慎重なモニタリング下で使用することが望ましい。低心拍出, 組織低灌流やショックを伴わない患者に対するルーチンでの強心薬・血管作動薬使用は控えるべきである。

b. カテコラミン・強心薬の特徴と使い方

① ドブタミン

ドブタミンは, 他のカテコラミン薬に比べ心筋酸素消費量の増加も少なく, 虚血性心疾患にも使用しやすい。わが国では, ドパミン, ドブタミンの開発当初に急性心筋梗塞に伴う心ポンプ失調患者を対象に多施設共同無作為化およびクロスオーバー比較試験が行われ, ドブタミンはドパミンに比べ, 肺動脈拡張期圧を低下し, 肺うっ血の軽減にも

有効であることが示されている¹¹⁴²⁾。しかし、血圧維持が不十分の場合には、ドパミンまたはノルアドレナリンとの併用を検討する必要がある。なお、カルベジロール内服中の患者に対する使用は、心拍出量増加効果が減弱し、血行動態に与える影響が変化する可能性が報告されており、注意が必要である¹¹⁴³⁾。急激な減量や中止は血行動態悪化のリスクとなるため、通常、段階的に減量する。FIRST試験のサブ解析では、ドブタミン投与が長期予後を悪化させる可能性が示されており¹¹⁴⁴⁾、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。

② ドパミン

心不全患者における低用量ドパミンの腎臓への効果に関しては、少量のプロセミドとの併用による腎保護効果の可能性を示す報告などがあり¹¹⁴⁵⁾、かつては利尿効果を期待して低用量ドパミンの投与が多用されていた。しかしながら、その後行われたROSE試験などの複数の無作為化試験では、尿量増加効果や腎保護効果などの有用性は示されなかった¹¹⁴⁶⁻¹¹⁴⁸⁾。また、ROSE試験のサブグループ解析では、LVEF > 50%でむしろドパミンの使用によって尿量反応性の悪くなる可能性も示されており、病態に応じた選択にも十分注意を払う必要がある。

③ ノルアドレナリン

速やかな昇圧が必要な患者に対しては第一選択となる。他の強心薬の使用ならびに循環血液量の補正によっても心原性ショックからの改善が困難な患者に0.03～0.3μg/kg/分の持続点滴静注で開始する。敗血症性ショックを合併している患者はよい適応である。末梢血管抵抗の増加により平均動脈圧は増加するが、後負荷の増大や心筋酸素消費量の増加をきたし、腎、脳、内臓の血流量も減少させるので強心薬としての単独使用は控え、できるだけ少量を短期間用いることを心掛けなくてはならない。肺うっ血と同時に収縮期血圧が70 mmHg未満の患者では、ドパミンとノルアドレナリンを併用もしくはドブタミンとノルアドレナリンの併用を行い、さらに必要に応じて機械的循環補助を行う。ショック患者を対象にノルアドレナリンとドパミンを比較したSOAP-II試験では、28日死亡率は全体で差を認めなかったものの、心原性ショック患者のサブ解析ではドパミン使用群で死亡率、不整脈イベントが有意に高かった¹¹⁴⁹⁾。

④ ホスホジエステラーゼIII (PDE III) 阻害薬

PDE III阻害薬の長所は、1) β受容体を介さずに効果を発揮するので、カテコラミン抵抗状態にも有効、2) 血管拡張作用と強心作用を併せ持ち、心筋酸素消費量の増加がカテコラミン薬に比し軽度、3) 硝酸薬に比し耐性が生じにくいことである。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¹¹⁵⁰⁾。腎排泄型であり、腎機能低下患者への使用には注意を要する。

β遮断薬が投与されている慢性心不全の急性増悪では、アドレナリン受容体がブロックされているため、ドパミンやドブタミンなどの強心効果は制限される。一方、β受容体を介さないPDE III阻害薬は、優れた心拍出量増加と肺毛細管圧低下作用を発揮する¹¹⁵¹⁾。

ADHEREでの検討では、ミルリノン投与例の院内予後がドブタミン投与例よりも良好であった¹¹⁵²⁾。心原性ショック患者を対象にミルリノンとドブタミンの有効性と安全性を比較した単施設小規模無作為化二重盲検試験DOREMIでは、全院内死亡、心停止、心臓移植/機械的循環補助、非致死的心筋梗塞、一過性脳虚血発作/脳卒中、腎代替療法で規定される主要複合アウトカムに有意な差を認めず、両群の有効性と安全性に明らかな差は示されなかった¹¹⁵³⁾。一方、プラセボを対照としたミルリノンの比較試験OPTIME-CHFでは、60日以内の心血管疾患による再入院または死亡は両群間に差を認めず、ミルリノン投与群で血圧低下、新規の心房性不整脈の副作用が多く認められた¹¹⁵⁴⁾。また、病因別の検討では、虚血性心疾患患者ではミルリノン群でむしろイベントが多い傾向にあるとの報告がある¹¹⁵⁵⁾。

以上のように、急性心不全患者におけるPDE III阻害薬

推奨表 45 急性非代償性心不全患者に対する強心薬・カテコラミン使用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
低心拍出、組織低灌流を有する肺うっ血患者へドブタミンの投与を考慮する ¹¹⁴²⁾	IIa	C-LD
適正な体液量下でもショック、低血圧を呈する患者へノルアドレナリンの投与を考慮する ¹¹⁴⁹⁾	IIa	B-R
非虚血性の低心拍出、組織低灌流を有する肺うっ血患者へPDE III阻害薬の投与を考慮する ¹¹⁵³⁻¹¹⁵⁵⁾	IIa	B-R
虚血性の低心拍出、組織低灌流を有する肺うっ血患者へPDE III阻害薬の投与を考慮してもよい ¹¹⁵³⁻¹¹⁵⁵⁾	IIb	B-R
腎機能障害を有するHFmrEFもしくはHFmrEF患者において、尿量の増加を期待してドパミンの投与を考慮してもよい ^{1145, 1147)}	IIb	B-R
低心拍出、組織低灌流、ショックを伴わない患者に対して、ルーチンに強心薬を使用すべきでない	III Harm	C-EO

投与は、必ずしも予後を改善するとはいえず、これらのことからカテコラミン強心薬と同様に、病態に応じた適応、投与量、投与期間に十分注意を払い、必要最小量を最短期間で使用する必要がある。一般的には、血圧低下や不整脈の出現に注意しながら持続静注にて開始する。

⑤ ジギタリス

ジゴキシンの強心効果は他のカテコラミン薬に比べて劣るが、急性効果を検討した非対照試験では血行動態の改善に有用であった¹¹⁵⁶。DIG試験では、洞調律の心不全で、ジギタリスはプラセボと比較して心不全悪化を減じており⁶⁹⁶、血中濃度に注意すれば、生命予後改善効果は見込めないものの再入院予防に有用である。

急性心不全では、頻脈性心房細動を有する心機能低下例に適応とされる。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。通常、頻脈性心房細動の心拍数コントロールを目的に、0.125～0.25 mgを緩徐に静注し、中毒に注意しながら適宜使用する。現在では、急速静注飽和療法は一般的でない。ジギタリス投与の禁忌例として、徐脈、第2～3度房室ブロック、洞不全症候群、WPW症候群、閉塞性肥大型心筋症、低カリウム血症、高カルシウム血症があげられる。

3.4.4

その他の薬物

a. 鎮静薬（塩酸モルヒネ）

モルヒネは中枢性に働き呼吸困難や不安の自覚症状を軽減する。NPPV使用中に患者の忍容性を改善する目的で鎮静薬として用いられることもある。交感神経系の抑制により体静脈や細動脈を拡張し、前負荷、後負荷を軽減することにより肺うっ血の軽減が報告されている一方で¹¹⁵⁷、過度の低血圧や徐脈には注意を要する。また、嘔気や呼吸抑制の副作用がある。いずれの副作用も用量依存性であり、高齢者や腎不全患者では、より低用量から慎重に用いる。後ろ向きの観察研究では、モルヒネ投与が気管挿管や死亡率の増加と関連したとの報告があり¹¹⁵⁸⁻¹¹⁶¹、ルーチンでの投与は推奨されない。

b. 漢方薬

浮腫を伴ううっ血性心不全患者の心不全症状改善を目的として、木防已湯、五苓散、牛車腎気丸などの浮腫に対して適応のある漢方薬が有用である可能性が報告されている¹¹⁶²。木防已湯は、入院を要した急性非代償性心不全患者を対象とした無作為化比較試験において、従来治療群と比較して、心不全症状を有意に改善したとの報告がある¹¹⁶³。既存の利尿薬でうっ血管理に難渋する症例では、うっ血や心不全症状改善目的に、浮腫に対して適応のある漢方薬の投与が有効である可能性がある。現在、急性非代

償性心不全による入院中にループ利尿薬に五苓散を追加投与することの有効性を検証する多施設無作為化比較試験（GOREISAN-HF）が進行中であり、結果が待たれる¹¹⁶⁴。

c. 炎症反応（CRP上昇）に対する対応

感染症は急性非代償性心不全の主な誘因の1つであり、感染症を誘因とする、もしくは入院中に感染症を合併した症例では、入院期間の延長や死亡率の増加が報告されている¹¹⁶⁵⁻¹¹⁶⁷。このため、CRPは細菌感染症、急性心筋炎の合併の有無をスクリーニングする目的で入院時や入院中に広く測定されている¹¹⁶⁶⁻¹¹⁶⁹。細菌感染症が疑われる場合には、必要に応じて細菌培養検査や各種画像検査を施行し、適切な診断と抗菌薬加療を開始する。歯科治療や外科手術などの病歴、血液培養陽性、経胸壁心エコーによる疣贅や新規の弁逆流などから感染性心内膜炎が疑われる場合には、経食道心エコーの施行や経験的なもしくは培養結果に基づいた抗菌薬治療を考慮する³⁹²。

一方で近年、TNF- α 、IL-6などによる炎症や酸化ストレスが心筋リモデリングや内皮機能障害を介して心不全（とくにHFpEF）の病態に深く関わっていることに注目が集まっており^{753, 1170a, 1170b}、急性非代償性心不全という病態にも炎症の関与が示唆されている¹¹⁷¹⁻¹¹⁷³。ASCEND-HF試験からの報告によると、急性非代償性心不全入院時の高感度CRP値は、喘息や慢性閉塞性肺疾患の急性増悪時に観察されるレベルと同等で、不安定狭心症で観察されるレベルと同等かそれ以上であった¹¹⁷⁴。このように、急性非代償性心不全では感染症の合併がなくともCRP上昇を認めることは稀ではなく、抗菌薬の不適切使用を避けるためにも、適切な診断を行うことが重要である。なお、高感度CRPが上昇した心不全に対するIL-6阻害薬（Ziltivekimab）の有効性を検証するHERMES試験（NCT05636176）が現在進行中である。

3.5

非薬物治療

3.5.1

酸素投与・呼吸管理

a. 酸素投与

酸素化不良を認める急性心不全患者に対しては、鼻カニューレやフェイスマスクなどで酸素投与を行う。この際に慢性閉塞性肺疾患などⅡ型呼吸不全がある患者では、CO₂ナルコーシスによる呼吸抑制を生じる可能性があるため、血液ガス分析によりpHやPaCO₂をモニタリングする必要がある。

b. 非侵襲的陽圧換気

気管挿管を行わずにフェイスマスクや鼻カニューレを介

して行う非侵襲的な陽圧換気方法が、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) である。酸素療法によっても呼吸困難もしくは酸素化不良が改善しない場合は、速やかにNPPVによる治療を開始する。心原性肺水腫に対するNPPVの使用は、酸素化不良を改善し、呼吸筋疲労の軽減をもたらす。また、静脈還流量の低下による前負荷軽減と、胸腔内陽圧による後負荷の軽減効果がある。これらの効果により、NPPVは従来の酸素療法と比較して呼吸困難を改善し、気管挿管の必要性と死亡率を低下させることが無作為化比較試験やメタ解析で報告されている¹¹⁷⁵⁻¹¹⁷⁷。ATTENDレジストリや東京CCUネットワークからの報告では、急性心不全で入院した患者のNPPVの使用率は約24%であった^{82, 1178}。使用するモードは持続的陽圧呼吸 (持続的気道陽圧法: CPAP) を第一選択とするが、CPAPを行っても高CO₂や呼吸困難が続く場合にはbi-level PAPに変更する。NPPVの使用にあたっては、前負荷の減少による血圧低下に注意が必要である。

高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC)

高流量鼻カニューラ酸素療法 (HFNC) は、マスクを用いずに専用の鼻カニューラを用いて加温加湿した高流量の酸素と空気の混合ガスを投与するNPPVの1つである。通常の鼻カニューラによる酸素投与と異なり、呼気終末陽圧 (PEEP) をかけることができ、上気道の死腔と呼吸仕事量を軽減する利点がある。また、マスクによるNPPVより簡便で、患者の快適性も高いが、換気補助を行うことはできない。小規模な無作為化比較試験のメタ解析では、呼吸困

表 27 急性非代償性心不全に対する NPPV の適応・禁忌・気管挿管への移行基準

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

難や酸素化不良の改善や気管挿管の回避に有用な可能性が示されている¹¹⁷⁹。NPPVの適応と考えられるが、患者の忍容性などの理由でフェイスマスクの装着が困難な場合のHFNCを用いた酸素投与を考慮してもよい。

c. 気管挿管による人工呼吸

酸素投与やNPPVによっても呼吸状態の改善が認められない場合は、気管挿管による人工呼吸管理を行う。心肺もしくは呼吸停止、意識レベルの悪化、気道確保の必要、血行動態不安定な状態が持続するときなどは、NPPVを用いずに最初から気管挿管による人工呼吸を行う (表27)。

3.5.2 補助循環

a. 心原性ショックの定義

心原性ショックは低血圧に加えて心機能低下による低灌流所見、臓器障害がみられる状態と定義される (第7章3.2.2 モニタリングの項参照)¹⁰⁸⁰。静注強心薬による初期治療に反応が乏しい場合は、薬物治療の適正化ならびに機械的補助循環の適応を検討する。なお、最も適切な循環補助装置を評価するために実施された無作為化試験はわずかで、サンプルサイズも小さく、非盲検試験デザインならびに短

推奨表 46 急性非代償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
呼吸不全患者 (呼吸数 > 25 回 / 分, SpO ₂ < 90%) に対する速やかな陽圧呼吸 (NPPV) の導入による呼吸困難の改善と気管挿管の回避を行う ¹¹⁷⁵⁻¹¹⁷⁷	I	A
SpO ₂ < 90% または PaO ₂ < 60 mmHg の患者に対する低酸素補正のための酸素投与を行う	I	C-EO
呼吸不全患者に対する上記の治療下でも、低酸素 (PaO ₂ < 60 mmHg) ・ CO ₂ 貯留 (PaCO ₂ > 50 mmHg) ・ 呼吸性アシドーシス (pH < 7.35) の改善が得られない場合に気管挿管を行う	I	C-EO
心肺もしくは呼吸停止、意識レベルの悪化、気道確保の必要、血行動態が不安定な状態が持続する場合にNPPVによる治療を介さない気管挿管を行う	I	C-EO
肺水腫あるいは COPD を合併する患者における静脈血 pH, CO ₂ , 乳酸の測定、心原性ショック患者では動脈血での計測を考慮する	IIa	C-EO
NPPV の適応と考えられるが、患者の忍容性などの理由でフェイスマスクの装着が困難な場合の HFNC を用いた酸素投与を考慮してもよい ¹¹⁷⁹	IIb	C-LD

推奨表 47 心原性ショックにおける一時的機械的補助循環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
薬物治療抵抗性の心原性ショックに対し、一時的機械的補助循環の導入を考慮する ^{3, 5, 1080, 1084, 1180-1186}	IIa	B-R
心原性ショックでは、経験豊富な施設による集学的管理を考慮する ¹¹⁹⁰⁻¹¹⁹⁴	IIa	B-NR

期間の追跡調査、代替エンドポイントにより、解釈・評価は限定的となっている。

b. 心原性ショックにおいて適応される一時的機械的補助循環

心原性ショックにおいて静注強心薬など薬物治療を行っても臓器障害が進行する症例に、一時的機械的補助循環が適応される^{3, 5, 1180}。補助循環にはIABP、V-A ECMO、Impella（循環補助用心内留置型ポンプカテーテル）などがあり、これらを直接比較した試験はわずかであるが、デバイスごとに血行動態改善効果が報告されており、近年その使用は急激に増加している（第8章4 機械的補助循環の項参照）^{1084, 1181-1185}。2024年4月にDanGer Shock試験の結果が発表され、急性心筋梗塞による心原性ショック症例において、Impella CP+標準治療群で、標準治療群に比して6ヵ月生存の優位性が示された¹¹⁸⁶。一方、血管合併症や出血、神経学的合併症もこれら一時的機械的補助循環に共通して認められるため¹¹⁸⁶⁻¹¹⁸⁹、適応に先だて、患者の意向・病歴と予後、治療に伴うリスクを評価する。

INTERMACS (J-MACS) profile分類と適応されるデバイス選択（第8章4の表33）および重症心不全における補助循環アルゴリズム（第8章4の図38）に基づき、適応を決定する。なおこれら一時的機械的補助循環治療は、米国では経験豊富な施設で各施設のプロトコルに従い集学的管理が行われた結果、良好な成績であったことが報告されており、心原性ショックでは経験豊富な施設による集学的管理を検討する¹¹⁹⁰⁻¹¹⁹⁴。わが国ではImpellaは施設基準が設けられており、慎重に導入された。認定施設および適応症例は年々増加している¹¹⁹⁵。

3.5.3

腎代替療法

a. 急性血液浄化療法の適応

十分な利尿薬治療を行っても利尿が得られずに、腎機能が悪化し、うっ血が改善しない患者では急性血液浄化療法の適応を検討する¹¹⁹⁶。急性血液浄化療法はうっ血の改善に加え、アシドーシスの補正、尿毒素の除去、電解質の補正などの目的で行われる（表28）。

b. 急性血液浄化療法の種類

急性非代償性心不全に対する急性血液浄化療法として、電解質などの尿毒素や水分の除去を主目的とする血液透析と、水分のみの除去を目的とした体外限外濾過法（ECUM）が用いられている。うっ血の改善に加え、電解質異常、尿毒症症状、アシドーシスの改善を目的とする場合は血液透析が用いられる。

また、施行タイミングの違いとして、間欠的に行う間欠的腎代替療法（IRRT）と、持続的に行われる持続的腎機能代替療法（CRRT）が存在する。持続血液濾過透析（CHDF）は、血行動態に与える影響を抑えながら、緩徐に溶質や水分を除去することが可能であり、重症心不全患者に使用されることが多い。持続的に水分のみを除去する場合は、持続的静脈-静脈血液濾過（CVVH）も検討される。CRRTには長期間の安静が必要であること、体液異常の是正が遅いこと、持続的に抗凝固療法の投与が必要なことなどのデメリットも存在する。これらの方法を患者の状態にあわせて使い分けることが重要である（表29）¹¹⁹⁷。

c. 急性非代償性心不全患者における急性血液浄化療法のエビデンス

急性血液浄化療法を積極的に行い、症状の改善やうっ

表 28 急性心不全患者における急性血液浄化療法の適応

体液量過剰	十分な利尿薬治療を行ってもうっ血が改善しない場合
急性腎障害	腎機能の悪化により尿量が低下し、うっ血の改善が困難な場合
電解質異常	重篤な高K血症などの電解質異常
尿毒症症状	他に原因のない尿毒症症状、心膜炎
重度の代謝性アシドーシス	

（AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016¹¹⁹⁷を参考に作表）

表 29 間欠腎代替療法と持続的腎代替療法の比較

	利点	欠点
IRRT	<ul style="list-style-type: none"> 急速に体液異常の是正が可能 患者の拘束時間が短い 抗凝固薬の暴露が少ない コストが安い 	<ul style="list-style-type: none"> 循環変動が大きい 治療終了後のリバウンド現象
CRRT	<ul style="list-style-type: none"> 循環動態が安定 生体恒常性を維持しやすい 	<ul style="list-style-type: none"> 体液異常の是正が遅い 持続的に抗凝固薬の投与が必要 長時間患者を拘束する コストが高い 24時間監視可能なマンパワーと設備が必要

IRRT：間欠腎代替療法，CRRT：持続的腎代替療法

（AKI（急性腎障害）診療ガイドライン2016¹¹⁹⁷より）

推奨表 48 急性非代償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
十分な利尿薬治療を行っても利尿が得られず、腎機能が悪化しうっ血が改善しない患者において急性血液浄化療法を考慮する	IIa	C-EO
うっ血に対するルーチンの血液浄化療法（血液ろ過、血液透析、血液透析ろ過）を行うべきではない ¹¹⁹⁹⁾	III Harm	B-R

血による臓器障害の軽減、腎機能の保護などを目的とした臨床試験がこれまで行われてきた。2007年のUNLOAD試験は、容量負荷を認める急性非代償性心不全患者をECUM群と利尿薬静注療法群に割付けした無作為化比較試験であり、ECUM群で体重と体液量が有意に減少した¹¹⁹⁸⁾。自覚症状や腎機能に有意差を認めなかったものの、ECUM群では90日後の再入院率や予定外の来院率を減少させた。

一方、CARRESS-HF試験では、容量負荷があり腎機能悪化を伴う急性非代償性心不全患者を、ECUM群と利尿薬静注療法群に無作為化し、体重減少は両群で有意な差は認められなかった¹¹⁹⁹⁾。さらに、ECUM群は利尿薬治療群と比較し、クレアチニン値の上昇が大きく、カテーテルに関連したアクセス部位の出血や感染など有害事象が高頻度で発生した。したがって、ECUMは、十分な利尿薬治療を含む薬物療法をもってしても、うっ血の改善が困難もしくは不可能な症例で、低血圧や重症感染症などの禁忌がない場合に、はじめて考慮されるべきである。

3.5.4 急性期リハビリテーション

急性非代償性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リハビリテーションは推奨されないが¹²⁰⁰⁾、人工呼吸器や機械的補助循環、あるいは心血管作動薬の持続静注管理中であっても血行動態自体が安定していれば、リハビリテーションを開始できることが報告されている¹²⁰¹⁾。デコンディショニングの予防と基本的動作能力の改善を目的としたストレッチングやバランス運動、ADL訓練、低強度の筋力トレーニングなどの理学療法¹²⁰²⁾、有酸素運動やレジスタンストレーニングなどの運動療法を患者の状態にあわせて進めていくことが重要である¹²⁰³⁻¹²⁰⁶⁾。急性期を含めた運動療法・心臓リハビリテーションの詳細は、第11章4運動療法・包括的心臓リハビリテーションを参照されたい。

4.

非代償期から代償期への移行期管理

4.1

脆弱期における包括的管理の重要性

心不全で入院した患者の1年以内の死亡率は20～23%、退院後の心不全悪化による再入院率は25～30%に達することが報告されている^{84,85)}。心不全再入院や死亡の多くは退院から3～6ヵ月以内に発症し、特に退院後早期(90日以内)に再入院した患者は死亡リスクが高い^{99,1207,1208)}。退院直後は心不全が悪化しやすく脆弱で、注意深い管理・支援が必要なことから、この時期を脆弱期と呼ぶ¹²⁰⁹⁻¹²¹¹⁾(図36)。心不全増悪で入院した患者の25%は入院を契機に身体機能が低下し(hospital acquired disability: HAD)、HADを合併した患者は、退院後の再入院、死亡リスクが高い¹²¹²⁾。また、自宅退院できた患者と比べ自宅退院できなかった患者の予後は不良である¹²¹³⁾。以上のことから、非代償期から代償期への移行期管理のゴールは、①身体機能の維持と自宅退院を目指すこと、②退院後の脆弱期を心イベントなく乗り切ることである。

退院直後に心イベントが多い理由は様々である。心機能・身体機能の回復が不十分なため入院から在宅への環境の変化にうまく対応できないことに加え、心不全の診断や治療が不適切であること^{1214,1215)}、退院後のフォローアップが不十分といった医療者側の問題がある¹⁸⁹⁾。また、退院後の自己管理の問題や社会的なサポート不足も大きな要因である¹²¹⁶⁻¹²²¹⁾。入院中から退院後も包括的な心不全管理を切れ目なく継続することが重要である^{1222,1223)}。わが国の後ろ向きの観察研究では、退院後の外来診察間隔が長いと再入院が多いことが報告されている¹²²⁴⁾。脆弱期は個々の症例のリスクに応じて適切な間隔で心不全徴候の注意深い評価・観察が不可欠である^{1209,1210)}。

4.2

適切な診断・治療・増悪要因に対する管理

心不全の治療は、個々の患者でさまざまな原因病態を考慮する必要がある(第2章3原因疾患による分類を参照)。たとえば、甲状腺機能亢進症の患者ではHFrEF(2.3%)やHFpEF(3.1%)を合併することが報告されている¹²²⁵⁾。原因疾患である甲状腺機能亢進症を見落とし、HFrEFやHFpEFに対する型にあてはめた薬物治療を行っても治療効果は期待できない。また、HFpEFと診断された患者の

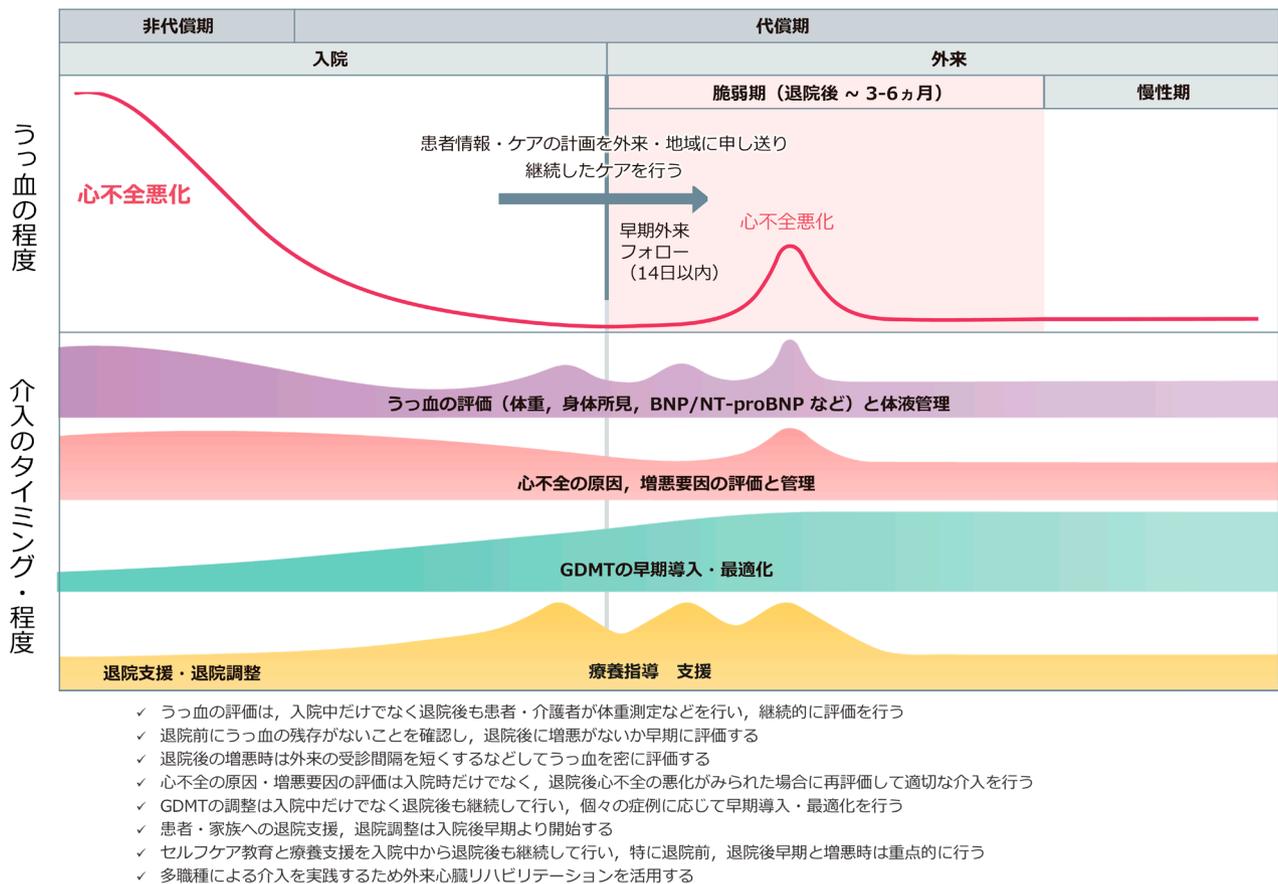


図 36 心不全の非代償期から代償期への移行期管理

13%にATTR心アミロイドーシスが隠れており、治療抵抗性の原因となるため、適切な診断・治療が必要である¹²²⁶⁾。

心不全悪化の原因には、医学的な問題や自己管理の問題などさまざまな要因が関与する(第7章 急性非代償性心不全3-1の表23を参照)。増悪要因を取り除かず、うっ血をとる対症療法だけでは心不全の悪化を繰り返す。治療に反応しない、再入院を繰り返す場合は、心不全の原因疾患・増悪要因を再評価し、安易に患者のアドヒアランス不良と決めつけず、常に客観的に評価する姿勢が重要である¹²²²⁾。

4.3 標準的薬物治療の早期導入と最適化

CHAMP-HFレジストリ研究によると、ACE阻害薬/ARB/ARNI、β遮断薬、MRAの適応となるHFrEF症例で、各薬剤の処方率は73%、66%、33%にとどまり¹²²⁷⁾、その後の12ヵ月のフォローアップ期間中にも、多くの症例で薬剤増量が行われず、推奨用量に達する患者の割合は低く¹²²⁸⁾、心不全診療におけるエビデンスと実践とのギャップが指摘されている。また、日本、スウェーデン、米国が

参加した観察研究であるEVOLUTION-HF試験でも、心不全入院から退院後12ヵ月の間にGDMTの増量は十分にされず、中止される場合も多いとの報告がある¹²²⁹⁾。

急性心不全の入院中は、GDMTを開始・継続・最適化するうえで重要な機会である。心不全入院中にGDMTを継続した患者は中止した患者に比べ、退院後の死亡および再入院リスクが有意に低く、入院中にGDMTを開始することの有効性も、多数の観察研究で示されている¹²³⁰⁾。わが国の急性心不全レジストリの統合解析では、入院前からHFrEFまたはHFmrEFと診断されていた症例で、入院時から退院時にかけてGDMT(ACE阻害薬/ARB、β遮断薬、MRA)がより実践されることが、心不全再入院および全死亡の複合エンドポイントの低下と関連していた^{603,604)}。近年、ARNIやSGLT2阻害薬を急性心不全入院中に開始することの有効性や安全性が、無作為化比較試験で示されている^{655,686)}。

以上のことから、急性心不全の入院中は、禁忌がないかぎり、GDMTを可能な限り継続することが望ましい。血行動態の不安定化、症候性低血圧、高度腎機能障害を呈す

る場合は、減量や中止を考慮し、急性期治療によって血行動態が安定した後は、GDMTを最適化する。

STRONG-HF試験は、急性心不全で入院した症例に対してGDMT (RAS阻害薬、 β 遮断薬、MRA)を早期に最適化を目指す治療戦略の有効性と安全性を検証した試験である。高強度治療群では、退院前2日以内に、各薬剤を少なくとも推奨用量の半量まで増量し、退院後2週間以内に推奨用量まで増量することが試みられ、薬剤の忍容性・安全性を確認するため、無作為化後1, 2, 3, 6週間後にNT-proBNP値測定を含むフォローアップ受診がなされた。その結果、180日後の心不全再入院と全死亡の複合エンドポイントが、高強度治療群で通常治療群に比べ有意に低下し、特に心不全再入院の減少が顕著であり、重度な副作用の発生率は両群間で同等であった¹⁸⁹⁾。GDMTの早期導入と退院後の密なフォローアップが再入院の予防に有効である可能性が強く示唆される一方で、STRONG-HF試験で用いられたプロトコルが日本の臨床現場でどの程度実践可能かは今後の検証が必要である。

4.4

退院前・退院後早期の観察

退院時のうっ血の残存は、再入院および全死亡のリスクが高くなるため^{127, 128, 1231)}、退院前後にうっ血の有無を、身体所見に加え検査所見により確認することが重要である。わが国の単施設後ろ向き観察研究では、退院前に心エコー評価やBNP値の測定によりうっ血を評価することが、全死亡および心不全再入院の複合エンドポイントの低下と関連していた¹²³²⁾。うっ血を解除して退院できるよう、利尿薬の調節やGDMTを最適化する必要がある¹²¹⁰⁾。退院前後では、利尿薬やGDMTの調整が積極的に行われるため¹²³³⁾、血清電解質、BUN、クレアチニンの評価が重要である。利尿薬治療によるクレアチニン0.3 mg/dLまでの上昇は、うっ血残存の場合を除いて、予後悪化と関連がなく、軽度のクレアチニン変化を理由に安易に利尿薬を減量・中止すべきではない^{1078, 1234)}。

日本では、欧米に比べて急性心不全の入院期間が長いにもかかわらず、欧米と同様に退院後30日以内の再入院が最も頻度が高いことが報告されている^{99, 1207, 1208)}。心不全に対してGDMTを実施した状況下でも、入院中に比べて退院後は利尿剤の必要量が多くなることが報告されている⁶⁵⁾。退院後の早期外来フォローアップにより利尿剤などの薬剤の最適化を行うことは、非代償期から代償期の移行期管理で極めて重要である。

OPTIMIZE-HFおよびGWTG-HFレジストリや、米国での保険データベースによる心不全入院患者を対象とした

観察研究で、退院後7日以内にフォローアップ(外来受診や電話連絡)を受けた心不全患者は、30日以内の再入院率が低かった^{1235, 1236)}。わが国の単施設後ろ向き観察研究(平均入院日数19.9日)では、退院後2週間以内にフォローアップを受けた患者は、そうでない患者に比べ心不全再入院が少なかった¹²³⁷⁾。

退院後のフォローアップの重要性は、欧米の心不全診療ガイドラインでも強調されている^{3, 5, 499, 1238)}。しかし、そのタイミングは、米国では退院後1週以内を推奨しているが、欧州では1~2週以内を推奨している。医療制度の違いから、適正なフォローアップ期間も国によって異なる可能性は考えられる。退院後にGDMTを速やかに調整することの有用性が近年示され¹⁸⁹⁾、日本では上記の研究結果を鑑みると、退院後14日以内でのフォローアップが望ましい。

4.5

退院支援と継続的ケア(移行期ケア)の重要性

心不全患者は高齢者が多く、身体的問題¹²³⁹⁾、自己管理の問題、抑うつや不安などの精神的問題を抱えていることが多い^{1221, 1240)}。また、独居や社会的な支援が不足している場合もある^{1221, 1241, 1242)}。健康の社会的決定要因(social determinants of health)と呼ばれる、経済的な問題、教育環境、医療へのアクセス、近隣環境などの問題も抱えている¹²⁴³⁾。多様かつ複雑な問題を抱える心不全患者が、病院から在宅へ療養を移行するためには、入院中にこれらの要因を十分に評価し包括的な退院支援を行うことが重要である。

退院支援とは、患者や家族と話し合い、患者が望む退院後の療養生活を過ごせるように意思決定を支えることである^{1244, 1245)}。入院早期から身体的・精神的・社会的問題を評価して、退院後に必要な社会資源、サービスを調整し、環境を整えることを退院調整という^{1244, 1245)}。入院から外来、病院から在宅、急性期病院から回復期病院、同じ施設内でも医療・ケアのレベルが異なる場所への移動など、ケアの提供者や提供場所が変わる期間(移行期)にケアが途切れると、心不全が悪化するリスクが高まる。したがって、医療やケアの連携と継続性を確保することが不可欠であり、そのための一連の活動を移行期ケアと呼ぶ¹²⁴⁶⁾。

表30に移行期ケアの具体的な介入方法を示す^{1210, 1223, 1247)}。欧米を中心に心不全の移行期ケアプログラムの有効性が報告されており、入院早期から患者のニーズや患者と家族の心不全に関する知識・理解度を評価し、患者・家族への療養指導や支援、心不全治療薬の最適化、退院後の早期・継続的フォローアップ、標準化された情報共有と医療・介護

連携を行うことで、心不全による再入院を予防し¹²⁴⁸⁾、死亡率の低下^{1249, 1250)}、QOLを向上させることが報告されている¹²⁵⁰⁾。心不全入院患者の退院後の移行期ケアモデルを比較したメタ解析では、訪問看護による在宅ケアや心不全専門外来での多職種チームによる包括的な外来管理が予後の改善・再入院予防に有効であることが報告されている¹²⁴⁹⁾。欧米で実施されている多職種チームによる心不全専門外来は、日本でまだ十分に普及していないが¹²⁵¹⁾、代替の介入策として外来心臓リハビリテーションにおける多職種による包括的な外来管理が心不全再入院、死亡リスク低下に有効である¹²⁵²⁾。

2024年からは、退院直後の支援を強化する目的で心不全の増悪により1年以内に再入院した患者に対して、退院後1ヵ月以内に看護師等が療養指導を行った場合、在宅療

養指導料が算定でき、心疾患による入院歴のある心不全患者に対して薬剤師が服薬指導を行うことで、調剤後薬剤管理指導料も算定できるようになった。多職種による外来療養指導や支援の推進が期待され、病院、外来、在宅、地域の医療・介護施設間でフォローアップ計画を共有し、ケアの提供者や提供場所が変わっても、継続的な療養指導や支援を提供することが重要である。移行期ケアの詳細は第13章 地域連携・地域包括ケアを参照されたい。

推奨表 49 心不全増悪で入院した患者に対する移行期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
心不全再入院、死亡リスク低下、QOL向上のため、退院支援と継続的ケア（移行期ケア）を行う ^{499, 1249, 1250)}	I	A
心不全再入院や死亡リスクを低下させるため、GDMTの導入をできるだけ早期に行い、至適用量への調整を退院後も継続して行う ^{189, 603, 604, 655, 686)}	I	B-R
HFrEF患者では、GDMTを忍容性に応じて継続し、中止・減量した場合は早期に再開し最適用量に調節する ¹²³⁰⁾	I	B-NR
退院前にうっ血の評価を行い、うっ血が残っていれば薬物治療を最適化する ^{127, 128, 1231, 1232)}	I	B-NR
心不全再入院のリスクを低下させるため、退院後14日以内に外来診察を行い、うっ血の評価と心不全治療の最適化を考慮する ^{99, 189, 1207, 1208, 1235-1237)}	IIa	B-NR
心不全再入院のリスクを低下させるため、退院後3～6ヵ月以内（脆弱期）は心不全徴候の注意深い評価を考慮する ^{99, 189, 1207, 1208, 1224)}	IIa	C-LD

表 30 心不全患者の移行期ケアの構成要素

- 患者のニーズ、患者と家族の心不全に関する知識・理解度を入院早期から評価する¹²²³⁾
- 合意された基準とプロトコルを用いた退院計画^{1223, 1247)}
- 適切な薬物療法の実施^{1210, 1223, 1247)}
- 患者、家族、介護者への教育と支援^{1210, 1223, 1247)}
- 退院前のうっ血の評価¹²¹⁰⁾
- 退院サマリの質向上と遅延ない作成¹²⁴⁷⁾
- 診療情報提供書や退院サマリに含める情報の標準化・引き継ぎの質向上^{1223, 1247)}
- 退院後の早期・継続的フォローアップ（電話、ICT [Information and Communication Technology]、訪問、デバイスモニタリングを含む）^{1210, 1223, 1247)}
- 心不全専門外来での多職種によるフォロー（外来心臓リハビリテーションを含む）¹²¹⁰⁾
- 訪問看護による在宅ケア¹²¹⁰⁾
- 病院の救急部門にホットラインを設置する¹²⁴⁷⁾
- 複雑なニーズを抱える人にケアマネジャーが支援する¹²⁴⁷⁾
- かかりつけ医の関与を増やす¹²⁴⁷⁾

第8章 治療抵抗性心不全

1.

定義：治療抵抗性心不全 (ステージD)

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された、ないしは治療が考慮されたにもかかわらず NYHA 心機能分類 III 度より改善せず、日常生活に支障をきたす重度の心不全症状を有する状態は「ステージD 治療抵抗性心不全ステージ」と定義される (表31)¹²⁵³⁾。1年死亡率は25～75%と予後不良であり、これらの患者は、補助人工心臓や心臓移植などを含む特別な治療や、緩和ケアが適応となる^{3,5)}。

2.

治療目標の設定

2.1

ステージDの治療目標

ステージDでは、症状および生命予後改善のため、補助人工心臓 (VAD) や心臓移植など特別な治療と緩和ケアが検討される。循環動態を維持するために、強心薬の持続点滴や一時的機械的補助循環を要する例は、適切なタイミングで患者と家族に治療選択肢を説明し、治療目標の設定ができるよう、心臓移植施設や補助人工心臓実施施設への紹介が推奨される^{3,5,1254)}。

患者の背景や価値観により、生命予後の延長よりも生活の質 (QOL) が重要視される場合もあり、患者と家族の QOL および QOD (Quality of death, 最期を迎えるときのあり方) を十分に考える。移植実施施設や植込型 VAD 実施施設への紹介を検討する基準として、I-NEED-HELP が提唱されている (表32)^{3,5,1254)}。一見安定しているようにみえるステージD症例でも、予期せぬ経過で他臓器障害の進行や心原性ショックの併発により、それから植込型 VAD

表31 治療抵抗性心不全 (ステージD) の定義

ガイドラインで推奨されるすべての心不全治療が試みられた、ないしは検討されたにもかかわらず以下を認める
1. 高度に持続する心不全症状 (NYHA III度またはIV度)
2. 以下のうち1つ以上を満たす心機能低下を有する <ul style="list-style-type: none"> • LVEF \leq 30% • 単独の右室機能障害 • 手術困難な重度の弁膜症 • 手術困難な重度の先天性心疾患 • LVEF \geq 40%、拡張機能障害がありナトリウム利尿ペプチド (BNP, NTproBNP) 高値
3. 以下のため過去12ヵ月以内に入院または予定外の受診歴を有する <ul style="list-style-type: none"> • 高用量の静注利尿薬、または利尿薬の併用を要するうっ血 • 強心薬や血管作動薬の投与を要する低心拍出 • 難治性不整脈
4. 高度の運動耐容能低下：6分間歩行距離 < 300 m または peak $VO_2 < 14$ mL/kg/min

(McDonagh TA, et al. 2021³⁾, Heidenreich PA, et al. 2022³⁴⁸⁾ を参考に作表)

施設や心臓移植実施施設へ紹介しても追加治療の適応外となる可能性がある³⁾。そのためステージDの判断や紹介時期が遅くなりすぎないように、I-NEED-HELPが提唱された。これらを要約すると以下の4点となる (表32)。

- 1) 心不全を代償させるために (一時的にでも) 静注強心薬の使用を要する。
- 2) 持続的なBNP高値 (> 740 pg/mL) を認める。
- 3) ガイドラインで推奨されるすべての心不全治療が試みられた、ないしは検討されたにもかかわらず、低血圧 (≤ 90 mmHg) や腎機能障害 (Cre > 1.8 mg/dL または BUN > 43 mg/dL) が出現する¹²⁵⁴⁾、またはそのために心保護薬の減量を要する。
- 4) 年に2回以上の心不全入院を有する。

2のBNPのカットオフ値に関しては、ステージD心不全と診断されBNP高値でも静注強心薬の持続投与やVADの植込みを要せずに外来通院可能であった心臓移植登録症例のうち、BNP > 740 pg/mLの症例では、その後に繰り返すICD適正作動 (modifier A)・心室細動・突然死、緊急補助人工装着に至った例が多く、4年生存率が有意に不良であったとの報告¹²⁵⁵⁾があるため、BNP > 740 mg/dLを

表 32 移植施設や VAD 施設への紹介を検討する基準—I NEED HELP—

移植施設や VAD 施設への紹介を検討する基準—I NEED HELP—		
I	Intravenous inotropes	心不全の代償に静注強心薬の投与を要する状態
N	NYHA class III/IV or persistently elevated natriuretic peptides	NYHA IIIからIV度の心不全症状を有する、または持続的なBNP高値の状態
E	End-organ dysfunction	腎機能障害の合併 (Cre > 1.8 mg/dL, またはBUN > 43 mg/dL)
E	Ejection fraction ≤ 35%	左室駆出率 ≤ 35%
D	Defibrillator shocks	繰り返すICDショック治療
H	Hospitalizations > 1	年間に2回以上の心不全入院
E	Edema despite escalating diuretics	利尿薬増量にもかかわらず残存するうっ血・浮腫
L	Low systolic blood pressure (≤ 90 mmHg), high heart rate	低血圧 (≤ 90 mmHg), 高心拍数
P	Prognostic medication; progressive intolerance or down-titration of GDMT	以前に忍容されていたGDMTの用量に忍容性がなくなり、減量を要する状態
簡易版 I NEED HELP ガイドラインで推奨されるすべての心不全治療が試みられた、ないしは検討されたにもかかわらず以下を認める		
1	心不全を代償させるために静注強心薬の投与を要する	
2	持続的なBNP高値 (> 740 pg/mL) を認める	
3	低血圧 (収縮期血圧 ≤ 90 mmHg) や腎機能障害 (Cre > 1.8 mg/dl または BUN > 43 mg/dL) が出現する、またはそのために心保護薬の減量を要する	
4	年に2回以上の心不全入院がある	

(McDonagh TA, et al. 2021³⁾, Heidenreich PA, et al. 2022⁵⁾, Yancy CW, et al. 2017¹²⁵⁴⁾ を参考に作表)

指標とする。

基準を満たし、希望する患者には、心臓移植実施施設や植込型VAD実施施設へ紹介し、治療の見直しや、心臓移植またはDTの適応評価検討を受けることが推奨されるほか、症状緩和を目的とした強心薬の使用なども考慮される。医療者は、患者が現在の病状および治療選択肢を適切に理解して治療の選択ができるよう、支援することが推奨される⁵⁾。なお、病状や予後の伝達、治療目標の設定・検討を含めアドバンス・ケア・プランニングを進める際には、患者の準備状態(レディネス)にあわせて行う¹²⁵⁶⁾。

またコントロール困難な心不全症状を有する治療抵抗性心不全患者を対象に、通常的心不全ケアに緩和ケアチームによる介入を加えることでQOLの改善が得られたことが報告されており¹²⁵⁷⁾、苦痛の軽減(症状緩和)を目的として、緩和ケアチームへの相談も考慮する¹²⁵⁷⁻¹²⁵⁹⁾。

2.2

ステージDの治療目標設定における注意点

ステージDの治療目標設定では、生命予後と患者のQOLを考慮した議論が求められるが、その際に臨床倫理に関する検討や患者の意思決定能力の評価なども必要である。

臨床倫理とは治療方針の決定など診療において生じる倫理的課題を認識し、分析して解決を試みることにより患者のケアの質を向上させることである。具体的には「臨床倫理4分割法」が提唱されており、「医学的適応」「患者の意向」「QOL」「周囲の状況」という4つの項目に分類して、それぞれの問題点を抽出し、異なる立場の人が一緒に議論することで、解決策を見出す方法論である(詳細は第12章緩和ケアの項参照)^{1260, 1261)}。

患者の意思決定能力は、1. 各治療選択肢のリスクとベネフィットなど情報を適切に理解する能力、2. 自分のことと認識し治療が有益であることを認識する能力、3. 治療効果や他の治療との比較、治療の結果もたらされる日常生活への影響について論理的に考える能力、4. 自分の考えや結論を伝える能力、の4つが中核要素となる¹²⁶²⁻¹²⁶³⁾。治療目標の設定にあたっては、これらの客観的評価ならびに患者の意思決定能力を高める支援もまた重要である。

本人の意思が確認できない場合は、家族等が本人の意思を推定できるかどうかを確認して、その推定意思を尊重し、家族等が本人の意思を推定できない場合は、本人にとって何が最善であるかについて医療・ケアチームは本人に代わるものとして家族等と十分に話し合い、本人にとっ

推奨表 50 治療抵抗性心不全（ステージD）の治療目標の設定に関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
治療抵抗性心不全患者では、治療の見直しや、心臓移植・補助人工心臓の適応を評価するために、心臓移植実施施設や植込型補助人工心臓実施施設への紹介を検討する ^{3, 5, 1254}	I	C-LD
治療抵抗性心不全患者では、QOLの改善と苦痛軽減のため、患者の準備状態（レディネス）に合わせて、予後の伝達、治療目標の明確化、意思決定の支援を行う ^{5, 1256}	I	C-LD
治療抵抗性心不全患者では、QOLの改善および症状緩和を目的として、緩和ケアチームへのコンサルトを考慮する ¹²⁵⁷⁻¹²⁵⁹	Ila	B-R

て最善の方針をとることを基本とする¹²⁶⁴。また、患者本人が心身の状態等で医療・ケアの決定が困難である場合や家族の意見がまとまらない場合には、複数の専門家で構成する話し合いの場を設置し、方針の検討や助言を行う¹²⁶⁴（詳細は、人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン平成30年改定版および第12章 緩和ケア参照）。

3. 強心薬・カテコラミン

強心作用を有する薬剤（カテコラミン、PDEIII阻害薬）は、短期的には循環動態を改善させ得るため、うっ血や臓器障害を伴う重症心不全患者にも適応となる¹²⁶⁵。しかしながら、治療抵抗性心不全治療における強心薬の有効性に関するエビデンスは確立しておらず、むしろ心筋酸素需要の増大、心筋カルシウム負荷により、不整脈、心筋虚血、心筋障害をきたし、生命予後を悪化させるリスクがある¹¹⁴⁴。このため、強心薬は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。

一方、治療抵抗性心不全、特に心臓移植や補助人工心臓治療の適応にならない例では、生命予後の改善のみが治療の最終目的ではなく、QOL維持や症状緩和も重要である。こうした例で強心薬が心不全症状の緩和に欠かせない場合には、継続投与も選択肢となりうる。個々の症例で、病態や状況に応じた適応の判断が必要である。

3.1 適応となる患者

治療抵抗性心不全患者に対する強心薬・カテコラミンの治療の適応として、以下のような状況が考えられる（図37）。

- 1) GDMTや利尿薬治療では循環動態の改善が得られず、うっ血や低心拍出・臓器低灌流による症状、所見が改善しない。
- 2) 心臓移植またはDTの適応とならない患者における症状の改善・緩和
- 3) 機械的補助循環や心臓移植のブリッジとして血行動態の維持、改善
- 4) 機械的補助循環によるサポート中もしくは離脱時の血行動態の維持
- 5) 心臓移植またはDTの適応を検討する際の、臓器障害の可逆性の評価

3.2 状況ごとの強心薬・カテコラミンの使用

3.2.1 循環動態悪化時のレスキューとして使用する場合

治療抵抗性心不全における循環動態破綻時のレス

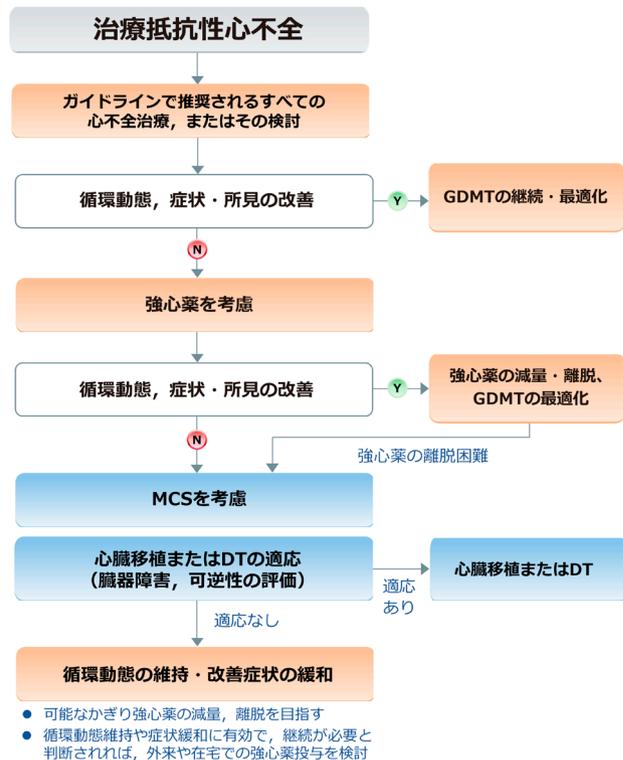


図 37 治療抵抗性心不全治療のフローチャート

キューとして、また、補助人工心臓や心臓移植の適応となる例で、ブリッジとして強心薬・カテコラミンを使用する場合には、血行動態や不整脈、臓器障害の程度を慎重にモニターしながら対応する必要がある。

血行動態の改善を認めれば、可能なかぎり強心薬・カテコラミンの減量、離脱を目指す。しかしながら治療抵抗性心不全患者では、強心薬・カテコラミンを減量に伴い血行動態や臓器障害が悪化し、循環動態が維持できない例も多く、長期の投与や機械的補助循環によるサポートを要することもある。

3.2.2

QOL維持や心不全症状の緩和のために使用する場合

心臓移植またはDTの適応とならない例で、QOL維持や心不全症状の緩和のために強心薬投与が欠かせない例では、経口強心薬の継続も考慮される^{704, 1266)}。

また、静注強心薬に依存状態の治療抵抗性心不全で心臓移植またはDTの適応とならない例では、QOLの維持、改善を目的とした外来や在宅での静注強心薬継続も検討される¹²⁶⁷⁾。外来・在宅での静注強心薬投与の有効性、安全性に関する66の研究を対象としたシステマティックレビューでは、74%の研究でドブタミンが使用されており、対照群と比較して、間欠的もしくは持続強心薬使用群で、NYHA心機能分類の改善を認め、両群の間で死亡率に差はなかったとされている¹²⁶⁵⁾。ただし、ほとんどの研究が小規模の観察研究であり、解釈には注意を要する。

在宅静注強心薬投与を行う場合には、介護者(同居する家族など)による支援、および公的サービスや、自費サービスなどによる支援が得られることが要件となる。また、患者や患者の介護者が、静注強心薬療法について十分に理解し、急変時の対応方針、人生の最終段階における医療・ケアについて理解・承諾をしており、その内容について事前に多職種間で共有しておく必要がある¹²⁶⁷⁾。在宅静注強心薬投与は、原則として、末梢挿入型中心静脈カテ

推奨表 51 治療適応性心不全患者における強心薬・カテコラミン使用に関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
治療抵抗性心不全でDTまたは心臓移植の適応となる患者におけるブリッジとして、強心薬・カテコラミンの使用を考慮する ¹²⁶⁵⁾	IIa	C-LD
治療抵抗性心不全でDTまたは心臓移植の適応とならない患者における症状や身体機能、QOLの改善を目的とした強心薬・カテコラミンの使用を考慮してもよい ^{704, 1144, 1265-1267)}	IIb	C-LD

テル(PICC)や皮下埋め込み型中心静脈アクセスポート(CVポート)を含めた中心静脈カテーテルから輸液ポンプを用いて行う。在宅静注強心薬投与を開始する医療機関、および在宅療養を管理・支援する医療機関では、静注強心薬療法の十分な知識と経験を有している医師が当該患者の診療に従事し、多職種(担当医・介護支援専門員・訪問看護師・薬局薬剤師・その他サービス事業所など)による管理体制を構築する必要がある¹²⁶⁷⁾。

4.

機械的補助循環・補助人工心臓・心臓移植

4.1

機械的補助循環と補助人工心臓

4.1.1

機械的補助循環の適応

ステージD(治療抵抗性心不全)では、血行動態を維持するために静注強心薬のほか、機械的補助循環を要する例がある。機械的補助循環の適応は、通常NYHA心機能分類III度からIV度の心不全患者を状態と経過により細分化したINTERMACS profile分類⁴³⁰⁾に基づいて決定される。わが国では同様の分類としてJ-MACS分類が用いられている(表33)^{2, 430, 1267a, 1268)}。なお、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場合(おおむね1週間に2回以上の作動、なお作動とはショック治療のみで抗頻拍ペーシングは含まれない)、修飾因子としてmodifier Aと呼び、profile 4Aのように記述する⁴³⁰⁾。

4.1.2

補助人工心臓による治療戦略

補助人工心臓(VAD)を用いた治療戦略を以下に示す(表34)。

a. BTT

事前に日本循環器学会の心臓移植適応判定を受けて、または経験豊富な心臓移植実施施設で自施設内適応判定を経て、日本臓器移植ネットワークへ登録を済ませた後に実施される植込型補助人工心臓(LVAD)治療。

b. BTC

臓器障害やその他の併存症で、現時点では心臓移植の適応にはならないものの、循環動態が改善すれば他臓器機能あるいは併存症の問題が解決し、心臓移植の適応を満たすことを期待して植込型LVADを施行すること。なお、植込型LVADによるBTCは、保険上後述のDTに含まれる。

表 33 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイス選択

Profile	INTERMACS	J-MACS	状態	デバイス選択
1	Critical cardiogenic shock "Crash and burn"	重度の心原性ショック	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, V-A ECMO, 循環補助用 心内留置型ポンプカテーテル, Impella, 体外設置型VAD
2	Progressive decline despite inotropic support "Sliding on inotropes"	進行性の衰弱	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, V-A ECMO, 体外循環用 遠心ポンプ, Impella, 体外設置型VAD, 植込型LVAD
3	Stable but inotrope-dependent "Dependent stability"	安定した強心薬依存	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
4	Resting symptoms "Frequent flyer"	安静時症状	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 (特に modifier A の場合)
5	Exertion intolerant "House-bound"	運動不耐容	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
6	Exertion limited "Walking wounded"	軽労作可能状態	外出可能であるが, ごく軽い労作以上は困難で100 m程度の歩行で症状が生じる状態	modifier A の場合は植込型LVADを検討
7	Advanced NYHA III "Placeholder"	安定状態	100 m程度の歩行は倦怠感なく可能であり, また最近6ヵ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

(Stevenson LW, et al. 2009⁴³⁰⁾, Kinugawa K, et al. 2020^{1267a)} を参考に作表)

表 34 補助人工心臓による治療戦略

治療戦略名		意味
BTT	Bridge to transplantation	心臓移植登録が完了した後の心臓移植までの橋渡し
BTC	Bridge to candidacy	循環動態改善により他臓器障害あるいは併存症の問題が解決し, 心臓移植の適応になることを期待して植込型LVADを植込みすること (保険上DTに含まれる)
BTD	Bridge to decision	重度の心原性ショック例に救命のために体外設置型VADやcentral ECMOの装着, あるいはImpellaの留置を行うこと
BTB	Bridge to bridge	BTCやBTDでVAD装着後, あるいはImpella挿入後に心臓移植適応を取得し植込型LVADへブリッジすること
BTR	Bridge to recovery	VAD装着により自己心機能が回復しVADを離脱できること
DT	Destination therapy	心臓移植の適応がない患者への恒久的な植込型LVAD治療

c. BTD

重度の心原性ショック例に救命のために体外設置型VADや, central ECMOなど開胸を要する一時的機械的補助循環の装着や経皮的LVADであるImpella (循環補助用心内留置型ポンプカテーテル) の留置を行うこと, IABP (大動脈内バルーンポンプ) や peripheral V-A ECMO (経皮的心肺補助) を挿入する場合は慣例としてBTDとは呼称しない,

d. BTB

BTCやBTDで体外設置型VADを装着後, あるいはImpellaを留置後に心臓移植適応を取得し植込型LVADへブリッジすること,

e. BTR

VAD装着・挿入により自己心機能が回復しVADを離脱できること,

f. DT

心臓移植の適応がない患者への恒久的な植込型LVADによる循環補助, 長期在宅治療をいう。米国では2001年にREMATCH試験¹²⁷⁰⁾で植込型LVADが内科治療よりよい生命予後が示され, 以後DTが臨床応用され, その後拍動流ポンプから連続流ポンプ(軸流ポンプ)へ, デバイスの改良とともに治療成績が向上した¹²⁷¹⁾。さらにはMOMENTUM 3試験で, BTT, DTいずれも含めたcohort (BTTは約2割)において, 完全磁気浮上型遠心ポンプであるHeartMate 3の5年生存率は, 軸流ポンプであるHeartMate IIの5年生存率43.7%に対して, 58.4%と良好な成績を示した¹²⁷²⁾。2022年の米国におけるDT患者数は全LVAD患者の82.3%に増加しており¹²⁷³⁾, BTT, DTにかかわらず, 静注強心薬や一時的補助循環に依存している治療抵抗性心不全 (INTERMACS profile 2-3)で適応のある症例に対し, 植込型LVADはclass Iの推奨となっている⁵⁾。わが国では, 2021年5月に植込型LVADのDT使用がHeartMate 3で保険償還された¹²⁷⁴⁾。

4.1.3

一時的機械的補助循環

一時的機械的補助循環には, IABP, (peripheral) V-A ECMO, central ECMO, Impella, 体外循環用遠心ポンプ, 体外設置型VADがある。心原性ショックに対し, IABP, V-A ECMO, Impella CPなどで初期治療を開始したものの, 補助循環の離脱が困難で治療方針の決定に時間を要すると考えられる例は, BTDとして耐用日数が30日で腋窩/鎖骨下動脈から人工血管を介して挿入されるImpella 5.5へのアップグレードや, アクセス血管径が細くImpella 5.5の挿入が困難な例には体外設置型VADへのブリッジが検討される(図38)。

4.1.4

植込型補助人工心臓(植込型LVAD)

わが国における植込型LVADの適応は, BTTとDTがあり, BTTの基準を表35に示す^{1, 1275-1276)}。HeartMate 3はMOMENTUM3試験においてBTT, DTに関係なく5年生存率の改善を示しており, 静注強心薬や一時的補助循環に依存し, BTT/DT適応のあるINTERMACS (J-MACS) profile 2-3の症例では, 生命予後およびQOLの改善を目的として植込型LVADが推奨される。

a. BTT適応基準

BTT適応基準は, わが国における心臓移植の適応に準じており, 年齢は65歳未満, 心不全の重症度は, ガイドラインで推奨される標準的な治療が実施された, ないしは検討されたにもかかわらずNYHA心機能分類IV度で, 静注強心薬, IABP, Impella, 体外設置型VADに依存してい

るINTERMACS profile 2または3が適応となる。より軽症であるprofile 4~6では, 薬物治療抵抗性の心室不整脈がありICDの頻回な適正作動を有する状態(modifier A)は適応となることがある。また服薬アドヒアランスが得られ, 禁酒禁煙が継続可能で, VADの限界や併発症を理解し, 患者の協力のもとに家族の理解と支援が得られる, という適応条件のほか, 植込型LVAD治療を受けることで高いQOLが得られ, 長期在宅治療が行え, 社会復帰が期待できる, という選択基準がある。

なお, 従来植込型LVADで治療中, 患者と同居のケアギバーがいることが必要とされてきた。しかし, LVAD機器の治療成績・安全性が向上したことから2024年に管理体制が見直され, 同居によるケアギバーを必須とする期間は初回退院後6ヵ月程度となった¹²⁷⁶⁾。もちろん6ヵ月以降もケアギバーの同居によるサポートの継続が望ましい。精神的・経済的サポート, 遠方外出時の付き添いなどの患者のケアは6ヵ月以降も原則必須とされる。

BTTの除外基準としては, 悪性腫瘍や膠原病など予後不良な全身疾患がある。併存疾患により規定される余命が5年以上あることもBTT適応条件である。従来悪性腫瘍の既往を有する例に対しては, 完全寛解後5年間無再発が確認されるまで移植登録はできなかった。しかし, 2021年10月にその基準が改定され, 根治的がん治療後のホルモン療法などの併用がん治療が不要で, 地域がん診療連携拠点病院基準以上の認可をうけた医療機関のキャンサーボードにおいて, 5年無再発生存率が95%以上と推定されると判定された症例も移植適応となった¹²⁷⁷⁾。

肝硬変など不可逆的な臓器障害を有する例は移植およびBTTの除外基準となるほか, 腎機能に関してはおよそクレアチニンクリアランス >30 mL/minが必要となる¹²⁷⁸⁾。肥満も移植の除外基準となっており, わが国の基準ではBMI >25 kg/m²が肥満に該当する。またBTTでもDTでも, 植込型LVAD患者は生涯にわたり禁酒, 禁煙が必要である。

b. DTの適応基準

わが国のDT適応基準を表36に示す。DTでは, INTERMACS profile 2-3に加えてprofile 4も適応となるほか, 65歳以上では, 血行動態・他臓器機能・栄養状態・高次機能などをより慎重に考慮して適応を判断する¹²⁷⁹⁾。Profile 4に関しては, ROADMAP試験で至適薬物治療よりもLVAD治療のほうが生命予後およびQOLの改善が得られやすいという結果¹²⁸⁰⁾に基づいている。

リスク評価として, 年齢・栄養状態・肝腎機能を含めたJ-HeartMate Risk Scoreがある(表37)¹²⁷⁴⁾。この式はもとも米国でHeartMate IIの実績をもとに算出された

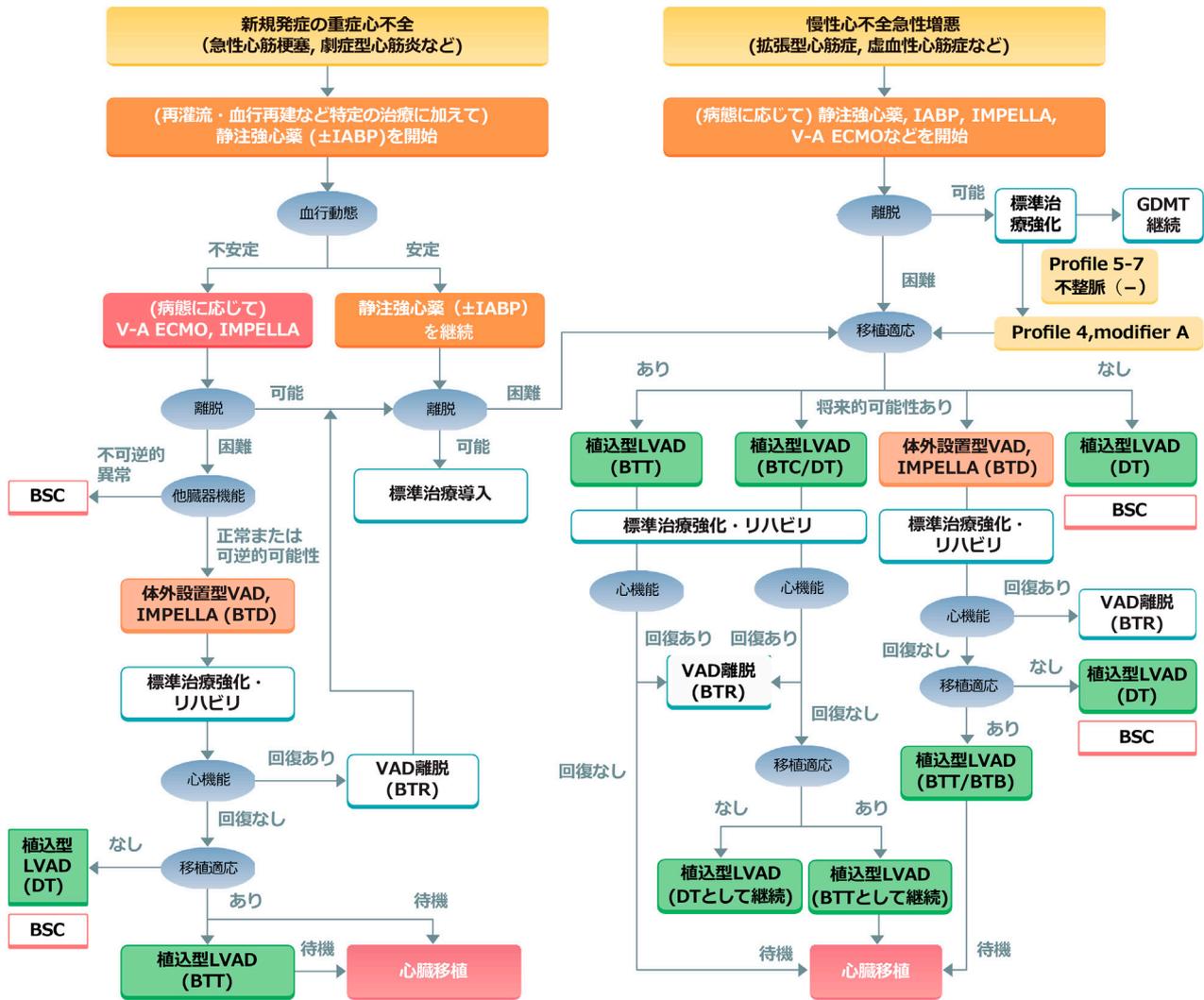


図 38 重症心不全における補助循環治療アルゴリズム

HeartMate Risk Scoreを参考にしたもので、現在主流となっている HeartMate 3 によるデータではない。HeartMate 3はHeartMate IIに比べて抗血栓性や耐久性に優れ、5年生存率の優位性が報告されている^{1272, 1281)}。そのため、このリスクスコアをそのままHeartMate 3が植込みされるDT症例に応用できるものではないが、高齢者、肝腎機能障害を有する例、低栄養例は、手術リスクが高くなると推測される。DTの適応検討に際しては、J-HMRSがhigh riskでないことが望ましいとされている。また65歳以上では、profile 2での植込みは推奨されないが、術前の安定化をはかるためのIABPやImpellaは、J-HMRSがlow riskであれば可とされている¹²⁷⁹⁾。

他のリスクスコアとして、HeartMate 3 Risk Score¹²⁸²⁾、J-MACS risk score¹²⁸³⁾ (表37)がある。HeartMate 3 risk scoreはMOMENTUM 3試験の結果をもとに算出されたり

リスクスコア¹²⁸²⁾で、左室径や右心機能もリスク因子に含まれている。

J-MACS risk scoreは、わが国の植込型LVADのレジストリ(J-MACS)データから算出されたりリスクスコアである¹²⁸³⁾。解析対象患者がBTTのみの若年者で、またHeartMate 3以外のLVAD治療成績結果から算出されているが、HeartMate 3 risk scoreと同様、年齢、開心術の既往、右心機能低下がリスク因子となり、腎機能障害や低心拍出に関連する指標として、尿素窒素および血清ナトリウム値に代わり血清クレアチニン値が用いられている。DT適応検討にあたりハイリスクでないことが望ましいとされている¹²⁷⁴⁾。

DTでも退院後6ヵ月は、同居によるサポートが可能なケアギバーが必要である。当然ながら6ヵ月以降もケアギバーまたは公的サービスによる介護の継続が望ましい。機器取り扱い能力および自己管理能力の指標として、65歳以

表 35 植込型 LVAD の Bridge to transplantation (BTT) 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、NYHA III-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
	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、Impella または 体外設置型 VAD 依存状態、modifier A (特に INTERMACS profile 4 の場合)
	社会的適応	植込型 LVAD を受けることで高い QOL が得られ、社会復帰が期待できる。服薬アドヒアランスが得られ、禁酒禁煙が継続可能で、LVAD 治療の限界や併存症を理解し患者の協力のともに家族の理解と支援が得られる
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、合併症を有する重症糖尿病、慢性腎不全による維持透析例、重度の出血傾向
	循環器疾患	開心術後早期、胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔欠損、修復不可能な中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症、生体弁に置換不可能な大動脈弁位機械弁、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	デバイスの自己管理困難が予想される脳障害、精神または神経筋疾患、著明な肥満、活動性重症感染症、薬物・アルコール依存症、抗がん剤投与中

(日本循環器学会, 日本心不全学会, 2018¹⁾, 植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準 (BTT 版)¹²⁷⁶⁾, Mehra MR, et al. 2016¹²⁷⁸⁾ を参考に作表)

表 36 植込型 LVAD の Destination therapy (DT) 適応基準

対象	疾患・病態	重症心不全であるが、心臓移植の不適応となる条件がある患者
適応基準	INTERMACS profile	2-4 (65歳以上の場合 profile 2 は原則除外、ただし安定している IABP や Impella は、リスクスコアが low の場合は可)
	J-HeartMate Risk Score, J-MACS risk score	適応判断に際して参考とする、high risk でないことが望ましい
	年齢	65歳以上は血行動態・他臓器機能・栄養状態・高次機能などをより慎重に考慮
	介護サポート	初回退院後6ヵ月程度の同居によるサポートが可能なケアギバーがいること (6ヵ月以降も介護の継続が可能であることが望ましい)
	自己管理能力	65歳以上の場合、術前に MMSE 24点以上かつ TMT-B 300秒以下であること 退院前に十分な自己管理能力が維持されているかどうかで、ケアギバーの介護レベルを計画する
	終末期医療に対する理解	患者と家族が DT の終末期医療について理解・承諾をしていること
除外基準	循環器疾患	術後右心不全のため退院困難なことが予想される症例
	精神神経障害	デバイスの自己管理困難が予想される脳障害、精神疾患、または神経筋疾患
	その他の臓器不全	維持透析中、肝硬変など
	その他	著しい肥満、低用量ステロイド以外の免疫抑制剤投与中、抗がん剤投与中

(「植込型補助人工心臓」DT 実施基準, 2023¹²⁷⁴⁾, 絹川弘一郎, 2022¹²⁷⁹⁾ を参考に作表)

表 37 Destination therapy (DT) のリスクスコア

	リスクスコアの式	Low risk	Medium risk	High risk
J-HeartMate Risk Score ¹²⁷⁴⁾	$0.0274 \times \text{年齢 (歳)} - 0.723 \times \text{Alb (g/dL)} + 0.74 \times \text{Cre (mg/dL)} + 1.136 \times \text{PT INR}$	< 1.58	1.58-2.48	> 2.48
J-MACS risk score ¹²⁸²⁾	$0.105 \times \text{年齢 (歳)} + 2.06$ (開心術の既往があれば) $+ 3.56 \times \text{Cre (mg/dL)} + 2.61$ (CVP/PAWP > 0.71 であれば)	< 10.2	10.2-13.7	≥ 13.7
HeartMate 3 Risk Score ¹²⁸³⁾	$0.03496 \times \text{年齢 (歳)} + 0.53029$ (開心術の既往があれば) $- 0.04112 \times (\text{Na (mmol/L)} - 136) + 0.01093 \times \text{BUN (mg/dL)} + 0.62149$ (LVDd < 55mm であれば) $+ 0.44785$ (RAP/PAWP > 0.6 であれば)	< 2.41	2.41-2.97	> 2.97

(「植込型補助人工心臓」DT 実施基準, 2023¹²⁷⁴⁾, Mehra MR, et al. 2022¹²⁸²⁾, Imamura T, et al. 2023¹²⁸³⁾ を参考に作表)

上の症例では術前にMMSE 24点以上かつトレイルメイキングテスト (TMT) -B 300秒以下、という基準が設けられている。またデバイスの自己管理困難が予想される精神神経障害を有する例は除外となる。

植込型LVADは左室補助のみであるため、術前からの高度右心機能低下例や著しい狭小左室など、術後右心不全のために退院困難が予想される症例はDTの除外基準となる。維持透析、肝硬変など不可逆的な肝腎機能障害を有する例も除外となる。MOMENTUM 3試験で示された5年生存率を鑑み、併存症に関しては予後がおおむね5年以上見込まれる例がDTの適応となる。抗がん剤投与中の症例は除外となる。低用量ステロイド (おおむねプレドニゾロン 10 mg/day 以下) 以外の免疫抑制剤の投与を必要とする例も、原則除外となるが、原病がコントロールされ、かつ免疫抑制による感染リスクが制御可能と考えられる場合は適応となる可能性がある。

DTでは、患者本人と家族が終末期医療について理解・承諾をしている必要がある。代理意思決定者を設定する事前指示書を、なるべくは術前に、おそくとも術後6ヵ月までを目途に取得しておくことが望ましい。

4.1.5

一時的機械的補助循環と植込型LVADの推奨

急性冠症候群による心原性ショックでは、IABP-SHOCK II 試験でIABPの予後改善効果は示されなかった¹⁰⁸⁴⁾が、非虚血性の心原性ショック例において、IABPは静注強心薬に比して混合静脈血酸素飽和度およびcardiac power output (心拍出量 (L/min) × 平均動脈圧 (mmHg) /451) (W) を有意に改善したとの報告がある¹²⁸⁴⁾。Impellaは、IABPに比して生存率改善を示した無作為化比較試験は報告されていないが、血行動態の改善 (平均血圧の上昇や乳酸値の低下) におけるImpellaの優位性は報告されている¹¹⁸¹⁾。またV-A ECMO挿入症例に対し、より早期に左室ベントを追加することで、ECMOの離脱および短期予後の改善が得られる可能性が報告されている¹²⁸⁵⁾。体外設置型VADの比較試験はないが、従来BTRとして、あるいは植込型LVADへのブリッジ (BTB) として用いられてきた。これら一時的機械的補助循環は、BTR、BTDとして有用である¹²⁸⁶⁾。

HeartMate 3は、MOMENTUM 3試験において、BTT・DTいずれも含む治療抵抗性心不全症例の5年生存率は54.0%と良好な成績を示しており¹²⁷²⁾、静注強心薬や一時的補助循環に依存し、適応のある症例に対してはBTT、DTにかかわらず植込型LVADが推奨される。

4.1.6

重症心不全におけるVAD治療のアルゴリズム

重症心不全 (治療抵抗性心不全および新規発症の心原性ショック例) におけるVAD治療のアルゴリズムを示す (図38)。慢性心不全の急性増悪例には、病態に応じて静注強心薬、IABP、Impella、V-A ECMOなどを開始する。離脱可能であれば標準治療を強化し、離脱困難であれば心臓移植の適応を評価する。心臓移植登録が完了している症例や、心臓移植の適応取得可能であれば、BTTで植込型LVADを植込みする。移植適応がない例でも適応を満たせばDTで植込型LVADを植込みし、適応がなければベストサポータティブケア (BSC) となる。

65歳未満で将来的に移植適応取得の可能性があるが、当面の間は適応取得が困難でDTの適応を満たす症例は、BTCとして植込型LVADを植込みし、その後移植適応を満たすようになれば、心臓移植登録申請を行いBTTに変更することができる。また将来的に移植適応取得の可能性のあるものの、神経学的予後の評価に時間を要する例や、J-HeartMate Risk Scoreのハイリスクなど、DTの適応もすぐには得られない例には、BTDとして体外設置型VADやImpellaを適応する。一定期間、補助循環治療とリハビリテーションを行った後にも心機能の回復が得られていない例は、心臓移植の適応およびDTの適応を評価し、植込型LVADへのブリッジ (BTB) か、BSCかを選する。

推奨表 52 重症心不全における植込型LVADおよび一時的機械的補助循環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
静注強心薬や一時的機械的補助循環に依存し、BTT/DT適応のある治療抵抗性心不全のHFrEF患者 (J-MACS profile 2-3) に、身体機能およびQOL・生命予後の改善を目的に植込型LVAD治療を行う ^{5, 1272-1274)}	I	A
DT適応のある治療抵抗性心不全のHFrEF患者 (J-MACS profile 4) に、自覚症状、身体機能の改善と死亡率低下を目的に植込型LVAD治療を考慮する ¹²⁸⁰⁾	IIa	B-R
薬物治療抵抗性の心原性ショックを合併したHFrEF患者 (J-MACS profile 1-2) に、BTRあるいはBTDとして、循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (Impella) や体外設置型VADを含む一時的機械的補助循環の導入を考慮する ^{1084, 1181, 1284-1286)}	IIa	B-NR

4.2

心臓移植

4.2.1

心臓移植の適応

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、虚血性心疾患、心筋炎後心筋症、心サルコイドーシス、先天性心疾患などが含まれる。適応基準は、①最大限の内科的治療が試みられた、または十分に検討されたにもかかわらず、長期間あるいは繰り返し入院治療を要する、または運動耐容能が低下した非可逆性の心機能障害を有する、②年齢は65歳未満が望ましい、③患者本人の移植に対する理解と家族のサポートが十分にあり心臓移植に耐えられる社会的環境にある、④免疫抑制療法や心筋生検などの検査を移植後一生継続することができる、などがある¹⁾。

絶対的除外条件として、肝硬変や維持透析など不可逆的な臓器障害、活動性の感染症、重症肺高血圧症、喫煙・飲酒を含む薬物依存症、悪性疾患が含まれる。相対的除外条件は、肝腎機能障害、活動性消化性潰瘍、単純網膜症より進行した網膜症を有する糖尿病、精神神経症などがある^{1, 1278)} (詳細は2025年改訂版 心臓移植に関するガイドライン¹²⁸⁷⁾を参照)。

4.2.2

心臓移植の推奨

わが国では1999年2月に法律下で心臓移植が行われて以来、2023年12月までに819人に施行された¹²⁸⁸⁾。2010年7月に改正臓器移植法が施行されてからは移植数が増加し、COVID-19パンデミック時に一時減少したものの、年間80～100例に移植が行われている¹²⁸⁸⁾。しかしながらドナー不足は続いており、移植待機期間は5年を超えようとしている。2022年12月までに移植を受けた704人の予後は、5年92.9%、10年88.8%と良好である。わが国の移植後死亡の原因としては、感染症(16例)、悪性腫瘍等(12例)が多い¹²⁸⁹⁾。

心臓移植の比較試験は存在しない。国際心肺移植学会登録データの年次報告によると、成人の心臓移植レシピエント

推奨表 53 治療抵抗性心不全における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
治療抵抗性心不全で適応のある患者に、生命予後とQOLの改善を目的に心臓移植を行う ^{3, 5)}	I	C-LD

トの平均生存期間中央値は12年を超え^{1290, 1291)}、重症心不全の治療として長期にわたり非常に優れた成績であることが示されている。

5.

症状緩和

5.1

症状緩和の重要性

心不全における緩和ケアはステージCの段階から予後改善治療と並行して提供されるべきものであり、終末期でも心不全治療は継続される^{1292, 1293)}。ステージDでは、臓器うっ血と組織低灌流による症状が特に強く、専門的緩和ケアチームと協働しながら、症状緩和を目的とした薬物・非薬物治療の追加介入を検討する。終末期でも時に患者・家族の予後に対する認識は現実と解離しており、適切な緩和ケアを提供するためには、意向の確認は重要な要素であり、多職種による包括的な介入が求められる¹²⁹⁴⁾。

5.2

症状の評価と介入

心不全患者は、呼吸困難、疼痛、倦怠感、抑うつ、不安、睡眠障害、認知障害、食欲不振、いらいらなど多彩な症状を示す¹²⁹⁵⁾。終末期には平均で6～7種類の身体、精神症状を有していることが報告されており¹²⁹⁶⁾、がん患者と比しても少なくないことが知られている(表38)¹²⁹⁷⁾。終末期では半数以上が腎不全やCOPD、糖尿病などの併存症を持つため¹²⁹⁸⁾、薬剤使用量の制限があり、その結果、約7割の患者が症状緩和の不足を認識している¹²⁹⁹⁾。症状緩和に繋がる治療を継続しながら、治療抵抗性の症状が存在する

表 38 人生の最終段階の身体・精神症状

症状	がん (%)	心不全 (%)
倦怠感	23～100	42～82
痛み	30～94	14～78
悪心・嘔吐	2～78	2～48
呼吸困難感	16～77	18～88
不眠	3～67	36～48
せん妄・認知機能障害	2～68	15～48
抑うつ	4～80	6～59
不安	3～74	2～49

(日本循環器学会, 日本心不全学会. 2021¹²⁹⁴⁾より)

場合は、オピオイドなどの追加薬物治療や非薬物治療を検討する。そのうえで、耐えがたい苦痛が残存する場合には、妥当性を判断したうえで鎮静薬の使用を検討する¹³⁰⁰⁾。終末期心不全における身体および精神症状と対処法については、第12章3心不全における症状と対処法を参照されたい。

推奨表 54 心不全患者における症状緩和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
心不全患者に随伴する様々な身体および精神的症状に対して、症状緩和のための治療を行う ¹²⁹⁴⁾	I	C-LD
治療抵抗性の呼吸困難を有する心不全患者に、自覚症状の改善を目的として心不全治療と並行してオピオイドの使用を考慮する ^{1294, 1302, 2103)}	IIa	C-LD
オピオイドの使用に際しては、腎機能障害の程度、嘔気、低換気などの副作用の出現に注意し、用量調節を考慮する ^{1294, 1302, 2103)}	IIa	C-LD

第9章 特別な病態・疾患

1.

肥大型心筋症

本稿は、心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)⁷⁾における肥大型心筋症に関する記載に最近の知見を加えてアップデートするものである^{335, 1304)}。

1.1

定義(図39)

肥大型心筋症(HCM)は、「(1)左室ないしは右室心筋の肥大と(2)心肥大に基づく左室拡張能低下を特徴とする疾患群」と定義される⁷⁾。心エコー検査もしくは心血管MRI検査(CMR)で、15 mm以上の最大左室壁厚(肥大型心筋症の家族歴がある場合は13 mm以上)を認める場合、本症を疑う^{7, 335, 1304)}。1)サルコメア関連遺伝子などに病因変異が同定されている場合(Sarcomeric HCM)¹³⁰⁵⁾、2)サルコメア関連遺伝子などに病因変異が同定されないが、基礎疾患ないし全身性の異常に続発し類似した病態を示す二次性心筋症(「特定心筋症」(1995年WHO/ISFCの「特定心筋疾患」に該当))が否定されている場合(Sarcomere-



図39 肥大型心筋症の定義

(日本循環器学会, 日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン2018年改訂版, 2019⁷⁾より色, 矢印を変更した)

negative HCM), 3) 遺伝子検査は施行できていないが、二次性心筋症が否定されている場合に本症と診断する。

表 39 肥大型心筋症の表現型の分類

1. 閉塞性肥大型心筋症 (HOCM) ・ HOCM (basal obstruction) 安静時に 30 mmHg 以上の左室流出路圧較差を認める ・ HOCM (labile/provocable obstruction) 安静時に圧較差は 30 mmHg 未満であるが、運動などの生理的な誘発で 30 mmHg 以上の圧較差を認める
2. 非閉塞性肥大型心筋症 (non-obstructive HCM) 安静時および誘発時に 30 mmHg 以上の圧較差を認めない
3. 心室中部閉塞性心筋症 (MVO) 肥大に伴う心室中部での 30 mmHg 以上の圧較差を認める
4. 心尖部肥大型心筋症 (apical HCM) 心尖部に局限して肥大を認める
5. 拡張相肥大型心筋症 (dilated phase of HCM; D-HCM/HCM with LV systolic dysfunction) 肥大型心筋症の経過中に、肥大した心室壁厚が減少・菲薄化し、心室内腔の拡大を伴う左室収縮力低下 (左室駆出率 50% 未満) をきたし、拡張型心筋症様病態を呈する

(日本循環器学会, 日本心不全学会, 2019⁷⁾より)

1.2

分類

肥大型心筋症の表現型の分類を表 39 に示す。本症の経過中に認める左室駆出率 50% 未満の左室収縮不全を認める状態は、わが国では拡張相肥大型心筋症 (dilated phase of HCM) という用語が使用されてきた。しかし、左室収縮不全を認めるものの左室拡張を認めない症例もあり、諸外国では End-stage HCM や Burned-out phase of HCM という用語が使用されることも多い。最近、HCM with LVSD という用語が提唱されている⁴⁸⁴⁾。

1.3

診断と検査

1.3.1

心電図, 心エコー検査

詳細については心筋症診療ガイドライン (2018 年改訂版)⁷⁾ 参照。

1.3.2

血液検査

肥大型心筋症を疑った場合、ルーチン検査に加え、AL アミロイドーシスの診断のために M 蛋白、ファブリー病診断のために α -galactosidase (特に男性)、ミトコンドリア病診断のために乳酸、ピルビン酸、カルニチンなどを測定する^{8, 484, 1306, 1307, 1309-1313)}。肥大型心筋症においても、ナトリウム利尿ペプチドは、全死亡の推測や治療のモニタリングに有用である^{335, 1306, 1307, 1312, 1313)}。高感度トロポニンの測定も、アミロイドーシスの補助診断や肥大型心筋症の予後の推測に有用である (保険適用外)¹³¹¹⁻¹³¹³⁾。

推奨表 55 肥大型心筋症における血液検査による臨床的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
病態の把握や鑑別診断のためのルーチン採血 / 検尿検査を行う ³³⁵⁾	I	B-NR
肥大型心筋症の鑑別として、男性患者においてファブリー病診断のため α -galactosidase 活性の測定を行う ^{335, 1309)}	I	B-NR
肥大型心筋症の鑑別として AL アミロイドーシス診断のための血清免疫グロブリン、血清および尿免疫固定法 (または電気泳動)、血清遊離軽鎖 (FLC) の測定を行う ⁸⁾	I	B-NR
肥大型心筋症の鑑別としてアミロイドーシス診断補助ための高感度トロポニンの測定を考慮する ³³⁵⁾	Ila	B-NR
肥大型心筋症の全死亡の予測や治療のモニタリングとしての BNP/NT-proBNP の測定を考慮する ^{1306, 1307, 1310-1314)}	Ila	B-NR

1.3.3

心血管 MRI 検査 (CMR)

CMR は、肥大型心筋症の診断に重要な役割を果たす。形態評価として、特に心エコー検査で観察の難しい左室心尖部や側壁の肥大、心尖部瘤の診断に有用である。造影 CMR における遅延造影 (LGE) の多くは線維化を示すと考えられる。LGE は肥大部の mid-wall や心室中隔と右室自由壁との接合部に patchy に認められる。Network meta-analysis でも、LGE の存在は予後と関連している¹³¹⁴⁾。特に、広範な LGE の存在は、突然死や心不全の発症と関係する^{335, 1304)}。LGE に加えて、T1、T2 mapping による心筋性状の定量的評価が心筋症の診療に重要である。

CMR による臨床的評価の推奨とエビデンスレベルは第 4 章 5.2 MRI の項を参照のこと。

1.3.4

核医学・PET

トランスサイレチン型心アミロイドーシスの診断における骨シンチの有用性および心サルコイドーシスの診断における¹⁸F-FDG-PET の有用性は確立されている^{8, 1315)}。

核医学検査・PET 検査の推奨とエビデンスレベルは、第 4 章 5.3 核医学検査・PET の項を参照のこと。

1.3.5

心臓 CT, 心臓カテーテル検査, 心内膜心筋生検

詳細については心筋症診療ガイドライン (2018 年改訂版)⁷⁾ 参照。

1.3.6 遺伝学的検査および家族スクリーニング

2022年、本症に対する遺伝子検査が保険収載されたため、今後わが国でも肥大型心筋症における遺伝子検査を意識した診療が重要である¹³¹⁶⁾。肥大型心筋症における遺伝子検査のプロセスを第4章8の図22に示す。遺伝子検査により、特定の遺伝子変異が肥大型心筋症の予後を正確に予測することは困難であるが、sarcomeric HCMは、sarcomere-negative HCMに比べ予後が悪い^{1317, 1318)}。臨床所見から、サルコメア遺伝子変異の有無を推測するスコアも提唱されている^{490, 1319)}。サルコメア遺伝子変異を複数有すると心疾患イベントの発症率が高いことが知られている¹³²⁰⁾。遺伝子検査については第4章8. 遺伝子検査も参照されたい。

1.4 治療

1.4.1 突然死予防

肥大型心筋症の突然死の予測にはいまだ一定の限界が

ある。実際、米国以外に比べ、米国では約2倍の割合で植込み型除細動器が使用されているが、全く作動していない植込み型除細動器が多いことも報告されている¹³²¹⁾。心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)⁷⁾以降、AHA/ACCガイドライン、ESCガイドラインが改訂された^{335, 1304)}。心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)の肥大型心筋症患者の植込み型除細動器植込み適応フローチャートに示す(図40)⁷⁾。どのガイドラインの推奨が最も感度、特異度が優れているかは現時点では明らかではない。今後のさらなる検討とより高い精度の予測スコアの開発が望まれる。

1.4.2 心不全

a. 左室流出路圧較差

i. 薬物療法

従来β遮断薬、非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬、Naチャンネル遮断薬に加え、心筋ミオシン阻害薬であるマバカムテンの有用性が報告された。マバカムテンは、心筋細胞のミオシンに対する選択的および可逆的なアロステリック阻害薬であり、on-actin状態に入ることが

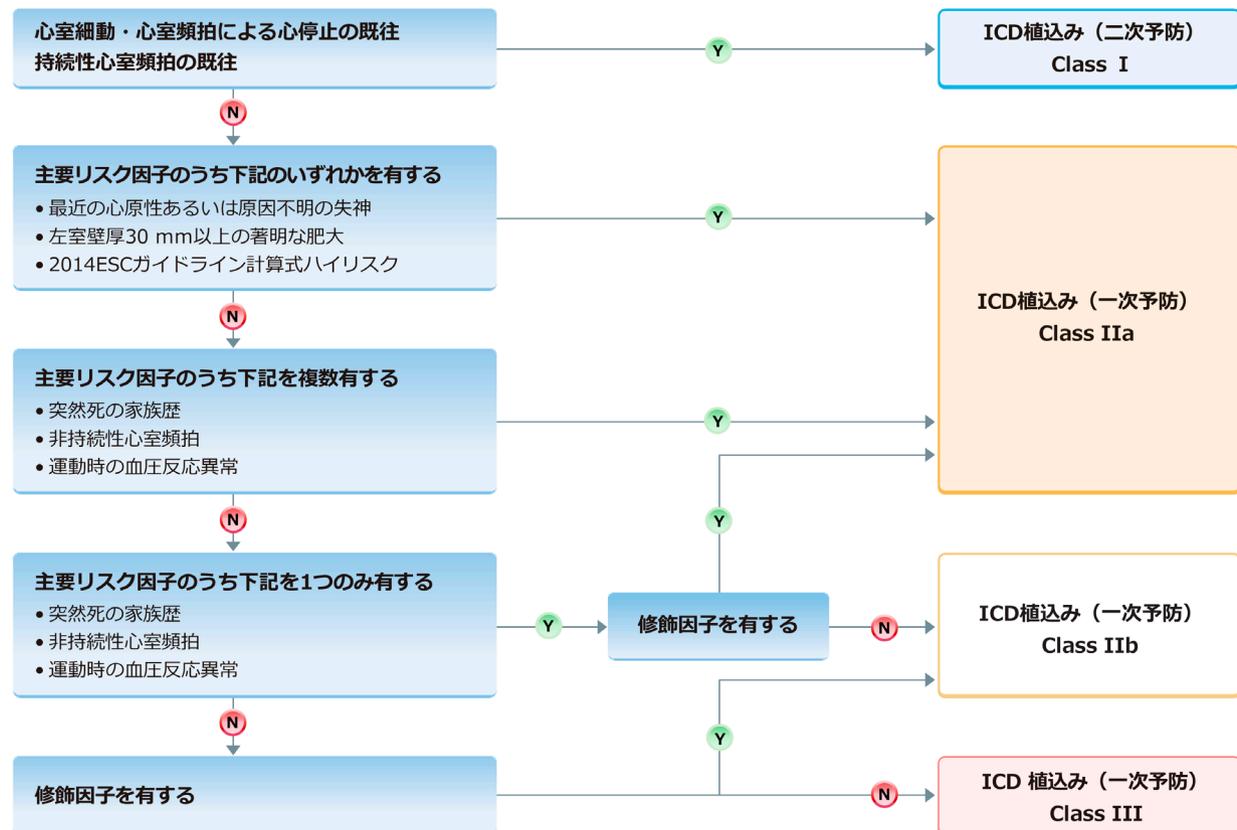


図40 肥大型心筋症患者の植込み型除細動器植込み適応フローチャート

(日本循環器学会, 日本心不全学会, 心筋症診療ガイドライン2018年改訂版, 2019⁷⁾よりタイトル, 色, 表記(Yes, No, クラス)の変更, 註の削除を行った)
修飾因子: 左室流出路閉塞, CMRで広範囲なガドリニウム遅延造影, 拡張相肥大型心筋症, 心室瘤

できるミオシン頭部の数を制御し、アクチンとミオシンの架橋形成を抑制する^{1322, 1323}。第3相試験であるEXPLORER-HCM試験では、主要評価項目(最高酸素摂取量の1.5 mL/kg/分以上の増加かつNYHA心機能分類のI度以上の改善, または3.0 mL/kg/分以上の増加かつNYHA心機能分類の悪化がないこと)の有意な改善が示された¹³²⁴。さらに、運動後の左室流出路圧較差, 安静時圧較差, バルサルバ負荷による左室流出路圧較差は減少し, 血中NT-pro BNPおよび高感度トロポニンTも有意に低下した。CMRや心エコー検査によるサブ解析では, 左室肥大などの構造的異常や左室拡張能の改善が報告されている¹³²⁵。VALOR-HCM試験は, 中隔縮小術の適応患者に対してマバカムテンを投与し, 16週時点での中隔縮小術の施行もしくはガイドラインに基づいた中隔縮小術の適応に該当するかを主要評価項目として検討した。主要評価項目の発生率は, プラセボ群の76.8%に対し, マバカムテン群では17.9%で有意に良好であった¹³²⁶。この結果を受けて, 米国ではNYHA心機能分類II-III度の圧較差を有する肥大型心筋症において, 運動耐容および症状の改善のためのマバカムテンの使用を認可した。

わが国では, 第3相試験であるHorizon-HCM試験の結果が報告された¹³²⁷。安静時もしくは負荷(バルサルバ負荷もしくは運動負荷)で50 mmHg以上の圧較差を認める症候性閉塞性肥大型心筋症36例にマバカムテンが30週投与された。主要評価項目である運動後の圧較差は, 61 mmHgの減少を認めた。よって, 閉塞性肥大型心筋症の圧較差軽減のための治療薬の推奨とエビデンスレベルを改訂する(図41)。

ii. 非薬物治療

中隔縮小術の適応に関しては, 「2021年改訂版 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」における中隔縮小治療の推奨とエビデンスレベルを踏襲する¹³²⁸。

b. 左室流出路圧較差を認めない左室駆出率50%未満の患者

本病態に対する臨床データは限られる。本ガイドラインの左室駆出率の低下した心不全患者に対する推奨とエビデンスレベルを参考にする。

c. 左室流出路圧較差を認めない左室駆出率50%以上の患者

本疾患に対するSGLT2阻害薬の臨床データは限られており, 現時点ではその効果は明らかでない。図41に肥大型心筋症における心不全治療のフローチャートを示す。

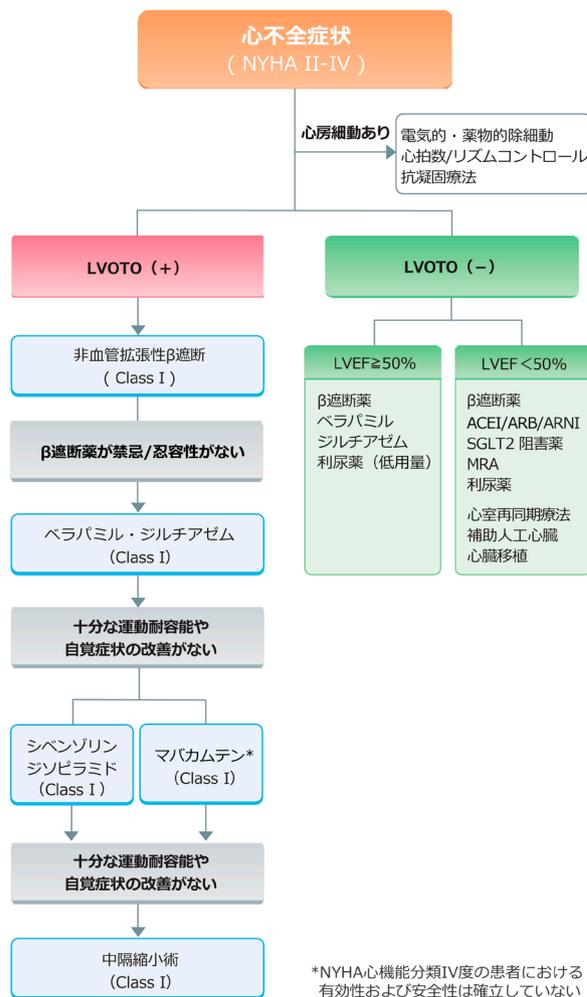


図 41 肥大型心筋症の治療フローチャート

1.4.3

心房細動

詳細については心筋症診療ガイドライン(2018年改訂版)⁷⁾参照。肥大型心筋症の心房細動に対する抗凝固療法として, CHADS₂ scoreやCHA₂DS₂-VASc scoreに関係なく抗凝固療法を勘案すべきである。抗凝固療法としては, direct oral anticoagulantはワルファリンに比べ, 患者の満度や長期予後の改善に優るとの報告がある^{1304, 1329-1331}。

2.

心アミロイドーシス

本稿は, 心アミロイドーシス診療ガイドライン(2020年版)⁸⁾の記載に最近の知見を加えてアップデートするものである。

推奨表 56 閉塞性肥大型心筋症の圧較差軽減のための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
非血管拡張性 β 遮断薬の安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的とした投与、および忍容性のあるなかでできるだけ増量を行う ^{7, 335, 1304}	I	B-NR
非血管拡張性 β 遮断薬を使用できない安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的としたベラパミルの投与、および忍容性のあるなかでできるだけ増量を行う ^{7, 335, 1304}	I	B-NR
非血管拡張性 β 遮断薬あるいはベラパミルに加えてシベンゾリンおよびジソピラミドの安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的とした投与、および忍容性のあるなかでできるだけ増量を行う ^{7, 335, 1304}	I	B-NR
非血管拡張性 β 遮断薬あるいはベラパミルに加えて安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善、および運動耐容性の改善を目的としたマバカムテンを投与する ^{335, 1304, 1323-1328}	I	B-R
低血圧および肺水腫を伴う重症誘発性左室流出路閉塞に対する経口および静注非血管拡張性 β 遮断薬と強心作用を有さない血管収縮薬を考慮する ^{7, 1304}	IIa	C-LD
無症候の安静時および誘発性左室流出路閉塞の圧較差減少を目的とした非血管拡張性 β 遮断薬あるいはベラパミルの投与を考慮してもよい ⁷	IIb	C-EO
症候性の安静時および誘発性左室流出路閉塞を伴う労作時息切れ改善目的の低用量のループあるいはサイアザイド利尿薬の投与を考慮してもよい ^{7, 335, 1304}	IIb	C-EO
非血管拡張性 β 遮断薬およびベラパミルを使用できない安静時および誘発性左室流出路閉塞に伴う症状の改善を目的としたジルチアゼムの投与、および忍容性のあるなかでできるだけ増量を考慮してもよい ⁷	IIb	C-EO
左室流出路閉塞を有する患者における血管拡張作用のある薬剤や陽性変力作用を有する薬剤（ジギタリスなど）を投与すべきではない ^{7, 335, 1304}	III Harm	C-LD

2.1

心不全における心アミロイドーシス

心アミロイドーシスは、心臓の間質にアミロイド線維が沈着し、形態的かつ/または機能的な異常をきたす疾患群であ

る。心アミロイドーシスをきたす主要な病型は免疫グロブリン軽鎖(AL)アミロイドーシスとトランスサイレチン(ATTR)アミロイドーシスに大別され、ATTRアミロイドーシスには前駆蛋白TTRをコードする遺伝子に変異がある遺伝性ATTR variant (ATTRv)と遺伝子変異を伴わない野生型ATTR wild type (ATTRwt)に分類される⁸⁾。

心アミロイドーシス診療ガイドライン(2020年版)⁸⁾の発表以降、診断目的としての骨シンチグラフィの保険収載、新たな疾患修飾療法に関する有効性が報告された。画像診断法の進歩と疾患修飾療法の出現、疾患概念の認知とともに希少疾患とされてきた心アミロイドーシスの診断数が増加している¹³³²⁾。

2.2

心アミロイドーシスの診断

心アミロイドーシスの診断には、心アミロイドーシスを疑うRed-flag所見(手根管症候群/脊柱管狭窄症の既往、心電図での低電位・前胸部誘導R波増高不良、心エコーでの左室肥大を伴う高齢心不全、大動脈弁狭窄症など)を理解し、「骨シンチ(^{99m}Tcピロリン酸またはHMDP)による評価」と「M蛋白(1:遊離軽鎖測定free light-chain, 2:血清免疫固定法, 3:尿免疫固定法)の評価」を組み合わせることが重要である。アミロイドーシスの診断基準には、生検組織でアミロイド沈着を同定し、免疫組織染色にてALあるいはTTRのアミロイドタイプングを確認したDefinite診断と、生検組織以外の骨シンチ、M蛋白の評価を組み合わせたProbable診断がある。

ATTR心アミロイドーシスでは遺伝性または野生型の鑑別目的にTTR遺伝子検査を実施する。高齢ATTRアミロイドーシス患者の多くは野生型であるが、近年、特定の集積地(熊本県、長野県)から報告されてきた末梢神経障害を主徴とする若年発症の遺伝性(Val30Met変異)に加えて、50歳以上で発症する高齢発症の遺伝性が非集積地にも存在することが報告され、孤発例も多く注意が必要である。遺伝学的検査は、血縁者への早期診断・早期治療介入につながる可能性の観点からも重要である。

2.3

心アミロイドーシスの治療(表40)

病型に応じ疾患修飾療法による特異的治療薬が異なる。ATTR心アミロイドーシスに対するTTR四量体安定化薬として、タフファミジスの有効性を示したATTR-ACT試験が報告されているが、別のTTR四量体安定化薬であるアコラミジスの有効性、安全性を検討した多施設共同国際第3相試験のATTRibute-CM試験の結果では、アコラミジス(800

表 40 心アミロイドーシス治療薬

病型		症状	疾患修飾療法	対症療法
ATTR	遺伝性 ATTR	神経症 (末梢神経)	1. タファミジス内服 (ビンダケル® 20 mg) 2. パチシラン点滴静注 (オンパットロ®) 3. プトリシラン皮下注 (アムヴトラ®)	心不全管理 不整脈管理 血栓管理
		心症状	1. タファミジス内服 (ビンダケル®80 mg) / (ビンマック® 61 mg) 2. アコラミジス (ビヨントラ® 1回800 mgを1日2回) 3. プトリシラン皮下注 (アムヴトラ®) *	
		その他 (眼症状, 中枢神経)	—	
	野生型 ATTR	心症状	1. タファミジス内服 (ビンダケル® 80 mg) / (ビンマック® 61 mg) 2. アコラミジス (ビヨントラ® 1回800 mgを1日2回) 3. プトリシラン皮下注 (アムヴトラ®) *	
		その他	—	
AL	AL	心症状	Dara-CyBorD ダラツムマブ皮下注併用 (ダラキューロ®)	
		その他	Dara-CyBorD ダラツムマブ皮下注併用 (ダラキューロ®)	

*プトリシランの適応症はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーであり、ATTR心アミロイドーシスに関しては日本では保険適用外 (2025年3月時点) である

mg 1日2回) 投与群はプラセボ群と比較し、全死亡、心血管事象に関連する入院頻度、NT-proBNP値の変化、6分間歩行距離の変化を組み合わせた階層的な主要評価項目で統計的に有意な心血管イベント抑制効果が報告された¹³³³。また、ATTR-ACT試験のサブグループ解析で、NYHA心機能分類III度の患者には心血管事象関連による入院への有効性は確認できなかったが、延長試験ではタファミジスの有効性が示唆された^{1334, 1335}。

遺伝性ATTRアミロイドーシスの神経症に対しては、核酸医薬の低分子干渉RNA製剤であるパチシランの有効性が報告されたAPOLLO試験¹³³⁶以降、2022年9月より第2世代低分子干渉RNA製剤プトリシランがHELIOS-A試験結果 (パチシランと同様の末梢神経障害の進行停止効果ならびに血中TTR濃度減少効果¹³³⁷)を受け、トランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーに対し認可された。ATTR心アミロイドーシスに対するパチシランの有効性を検討したAPOLLO-B試験では、主要評価項目である12ヵ月時の6分間歩行距離の低下抑制を認めたが、副次評価項目である12ヵ月間の全死亡、心血管イベントおよび6分間歩行距離の変化の複合エンドポイントでは有効性を認めなかった¹³³⁸。ATTR心アミロイドーシス (655例、遺伝性12%、野生型88%)へのプトリシランの心血管イベントに対する有効性を検討したHELIOS-B試験では、主要評価項目である36ヵ月間の全死亡、心血管事象に関連する入院頻度で有意な心血管イベント抑制効果が報告された。また、副次評価項目である全死亡単独でも有効性を認めた¹³³⁹。これらの無作為化比較試験の結果を受けて、ATTR心アミロイ

推奨表 57 ATTR心アミロイドーシスの治療に関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
心不全の原因としてATTR心アミロイドーシスが疑われる場合に骨シンチグラフィ (^{99m} Tc-PYP, HMDP) を行う ^{8, 388-391}	I	B-NR
NYHA心機能分類I/II度のATTR心アミロイドーシス患者 (遺伝性, 野生型ともに) に対して、TTR四量体安定化薬 (タファミジスまたはアコラミジス) を投与する ^{1333, 1335}	I	A
NYHA心機能分類III度のATTR心アミロイドーシス患者 (遺伝性, 野生型ともに) に対して、TTR四量体安定化薬 (タファミジスまたはアコラミジス) の投与を考慮する ^{1333, 1335}	IIa	B-R
NYHA心機能分類I-III度のATTR心アミロイドーシス患者 (遺伝性, 野生型ともに) に対して、低分子干渉RNA製剤 (プトリシラン*) の投与を考慮する ¹³³⁹	IIa	B-R

*プトリシランの適応症はトランスサイレチン型家族性アミロイドポリニューロパチーであり、ATTR心アミロイドーシスに関しては日本では保険適用外 (2025年3月時点) である

ドーシスに対する疾患修飾療法 (TTR四量体安定化薬, 低分子干渉RNA製剤) の推奨とエビデンスレベルを改訂する。

ALアミロイドーシスでは、2021年に全身性ALアミロイドーシスに対するヒト型抗CD38モノクローナル抗体 (ダラツムマブ (Dara-)) 皮下注射製剤のCyBorD (シクロフォス

ファミド (Cy), ボルテゾミブ (Bor), デキサメタゾン) 療法への上乗せ効果を検討する第3相試験 (ANDROMEDA) にて, Dara-CyBorD群で高い血液学的完全奏功 (free light-chainの値と比が正常化, 血清および尿中免疫固定法でM蛋白が消失)と臓器効果 (心, 腎ともに) が示され, 2021年8月に全身性ALアミロイドーシスに対して Dara-CyBorD療法が認可された¹³⁴⁰⁾。

疾患修飾療法とともに支持療法として, 心不全, 不整脈, 血栓対策が重要である (心アミロイドーシス診療ガイドライン2020年版⁸⁾の表29参照)。心不全標準治療薬の無作為化比較試験では既知の心アミロイドーシス患者は除外されており, 左室駆出率にかかわらず, 心アミロイドーシス患者に対するSGLT2阻害薬やARNI含めたGDMTによる予後改善効果は定かではない¹³⁴¹⁾。

3.

心臓サルコイドーシス

本項では, 日本循環器学会2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン⁹⁾発表以降に蓄積されたエビデンスおよび2024年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版 不整脈治療⁸⁴⁵⁾の記載内容を中心にアップデートし, 診断および治療に関する推奨を可能なかぎり行った。

3.1

病態・疫学・予後

心臓サルコイドーシスの臨床像は, 左室機能障害による心不全, 高度房室ブロックや致死性心室性不整脈 (心室頻拍 [VT] /心室細動 [VF]) による心臓突然死に特徴づけられる¹³⁴³⁾。完全房室ブロックは肉芽腫炎症, VT/VFは組織線維化による癒痕形成に起因することが多いが, 炎症が直接関連する可能性も示唆されている^{1344, 1345)}。

近年の国内外における比較的大規模な疫学調査では, 本症における主要有害事象のなかでも, VT/VFや突然死の発生率が高いことが明らかとなった^{1346, 1347)}。また, 一次予防を目的とした植込み型除細動器 (ICD) 植込み例での検討でも, 拡張型心筋症と比較して, VT/VFがICD植込み早期から頻回に生じることが報告されている¹³⁴⁸⁾。フィンランドの351人を対象とした多施設後向き研究では, 約14%に心臓突然死が認められ, 死因の約80%を占めていた¹³⁴⁶⁾。また, わが国における多施設後向き研究でも, 診断後5年間におけるVT/VFあるいは心臓突然死の発生率は約20%と報告されている^{1347, 1349)}。一方で, 心不全は初回診断時の約15%に認められ¹³⁴⁶⁾、診断後5年

以内の心不全増悪による入院は約13%であった¹³⁴⁷⁾。生命予後に関しては, 近年の心不全治療の進歩やICDによる突然死予防の普及により, 日本およびフィンランドの5年生存率は90~96%, 10年生存率は81~86%と報告されている^{1347, 1349, 1350)}。

3.2

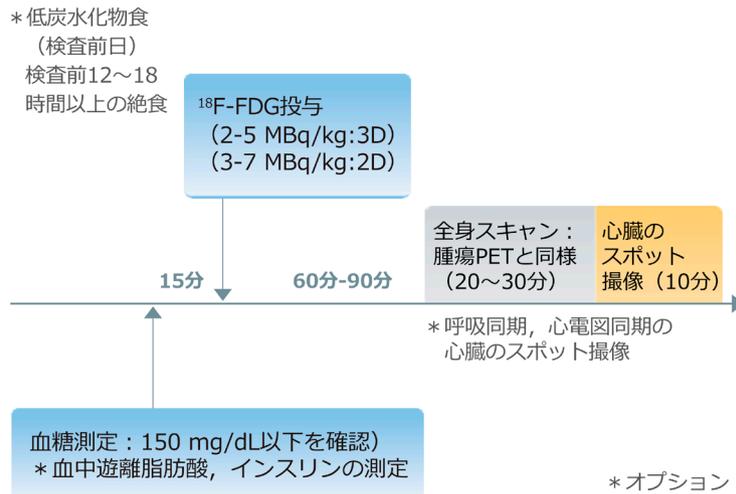
診断

心臓サルコイドーシスの診断は, 日本循環器学会2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン⁹⁾の診断基準に基づいて診断を行う (診断の詳細に関しては同ガイドラインを参照)。わが国のガイドラインの診断基準は欧米の診断基準と整合性に欠く部分は存在するが¹³⁵¹⁾、組織診断の有無にかかわらず心臓サルコイドーシスの予後に大きな差がないことも報告されており¹³⁵²⁾、臨床診断を早期に得ることが重要である。心臓限局性サルコイドーシスに関しては, 診断主項目のうち, ⁶⁷gallium (⁶⁷Ga) あるいは¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (¹⁸F-FDG-PET) による活動性炎症の証明を必須としているため, 他の項目をすべて満たし, 本症である可能性が極めて高いにもかかわらず診断に至らない症例や, 他臓器の検索を十分に行うことなく診断に至っている症例が散見される。したがって, 心臓限局性サルコイドーシスを診断する場合は, 他科コンサルトのうち, 他臓器の検索を十分行った後に, 他臓器で組織診断が得られない場合は, 心臓限局性サルコイドーシスの過剰診断を可能なかぎり避けるため, 心筋生検の施行も考慮することが必要である。

なお, CMRにおける遅延造影は臨床診断基準の主項目であるが, 近年T1, T2マッピングによるT1, T2値を用いることにより, サルコイドーシス患者における心臓病変の検出や, びまん性間質線維化の定量が可能であることが報告されている¹³⁵³⁻¹³⁵⁵⁾。しかしながら, T1, T2弛緩時間の診断やリスク層別における有用性は不明である。また, 同じく診断基準の要となる¹⁸F-FDG-PETに関しては, 生理的集積を可能なかぎり避けるため, 日本心臓核医学会「心臓サルコイドーシスに対する¹⁸F-FDG-PET検査の手引き2018年改訂版」のプロトコル (図42) に基づき, 心筋への生理的集積を可能なかぎり抑制する前処置を行ったうえで評価を行うべきである¹³⁵⁶⁾。

また, 近年免疫組織化学染色を用いた解析により, 他心筋症との比較において, 心臓サルコイドーシス患者では, *P. acnes*に対する抗体の陽性率が高く¹³⁵⁷⁾、浸潤するマクロファージのM1/M2比と樹状細胞数が多く¹³⁵⁸⁾、リンパ管増生がより顕著であることが報告されており¹³⁵⁹⁾、肉芽腫を認めない場合でも補助的診断に有用である可能性がある。

PET/CT Imaging

図 42 心臓サルコイドーシスにおける ^{18}F -FDG-PET 撮像プロトコル(日本心臓核医学会, 2019¹³⁵⁶)を参考に作図)

3.3

リスク層別

初回診断時の LVEF < 40%，右室機能障害，VT/VF の既往，BNP 高値が不良な予後と関連することが報告されている^{1347, 1360-1364}。最大の予後規定因子である VT/VF の発生と関連する代表的因子としては，① LVEF ≤ 35%^{1349, 1360}，②高度房室ブロック^{1365, 1366}，③CMR における右室あるいは左室の遅延造影¹³⁶⁷⁻¹³⁷⁰，④炎症残存があげられる。LVEF が比較的保たれた症例においても VT/VF や突然死が生じることがあり，このような症例では EPS^{1371, 1372}，CMR における遅延造影¹³⁷⁰，心臓 ^{18}F -FDG-PET や ^{67}Ga シンチグラフィによるリスク層別の有用性が報告されている^{1370, 1373, 1374}。

Mehta らは，心臓外サルコイドーシスが組織学的に診断され，かつ ^{18}F -FDG-PET，CMR で異常所見を有する無症候の 76 例を対象とし，EPS の予後予測能力を検討した。8 例 (11%) で VT/VF が誘発され，経過観察中 (中央値 5 年) に 6 例に VT/VF あるいは死亡が認められた。一方，VT/VF が誘発されなかった 68 例における死亡は 1 例のみであった¹³⁷⁵。したがって，EPS をリスク評価目的に用いることは妥当と考えられる。

なお，近年 CMR における遅延造影の定量評価が可能となり，VT/VF や突然死の予測における有用性が複数報告されているが^{1368, 1376, 1377}，確実なコンセンサスが得られた定量評価法は確立されていない。しかしながら，LVEF が保たれた心臓外サルコイドーシス患者において，CMR による心臓病変のスクリーニングで認められた軽微な遅延造

影のイベントリスクは極めて低いことが報告されている¹³⁷⁸。また，心臓サルコイドーシス患者において，免疫抑制薬投与後，炎症がコントロールされた後でも，おおむね心筋重量の 20% 以上に遅延造影が認められるものを広範囲と定義し，これらをハイリスクであるとするものが多い^{1347, 1368, 1376, 1377}。このように，CMR は心臓サルコイドーシス患者の予後リスク層別において強力なツールとなるが，恒久的ペースメーカ植込み後，体内金属植込み後や腎機能障害などで CMR による遅延造影の評価ができない場合もある。推奨に十分なエビデンスではないものの，12 誘導心電図における Fragmented QRS^{1379, 1380}，T-peak to T-end interval to QT interval 比¹³⁸¹，心エコーにおける心室中隔基部菲薄化は VT/VF の発生と有意に関連することが報告されている¹³⁸²。

^{18}F -FDG-PET や ^{67}Ga シンチグラフィに関しては，前述のようにリスク層別における有用性を示唆する報告は存在するものの^{1373, 1374, 1383}，否定的な報告もあり¹³⁸⁴，単独でのリスク評価は困難である。特に， ^{18}F -FDG-PET 撮像については，標準摂取率 (SUV) 値が施設間での差異が大きく，定量化が難しいため，予防的な ICD 植込みの適応判断に用いることは現状困難であると考えられる。しかし，右室への FDG 集積がある場合や，血流シンチグラフィによる異常部位への炎症残存例が特にハイリスクであるという報告もあり¹³⁸³，免疫抑制薬に不応性の炎症が残存すると判断された症例では，心機能，CMR における遅延造影，EPS を参考に突然死リスクの評価がなされるべきである。

推奨表 58 心臓サルコイドーシスの診断に関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
診断およびリスク層別を目的として心エコー図検査を行う ⁹⁾	I	B-NR
診断およびリスク層別を目的とした遅延造影心臓 MRI を行う ⁹⁾	I	B-NR
心臓 MRI の T1 マッピングを用いて心筋線維化 / 浮腫の評価を考慮してもよい ¹³⁵⁴⁾	IIb	C-LD
心臓 MRI の T2 マッピングもしくは T2 強調像を用いて心筋浮腫の評価を考慮してもよい ^{1354, 1355)}	IIb	C-LD
診断を目的とした ¹⁸ F-FDG-PET を行う ^{9, 1356)}	I	B-NR
リスク層別を目的とした ¹⁸ F-FDG-PET を考慮する ⁹⁾	IIa	B-NR
¹⁸ F-FDG-PET の施行が困難な施設において、診断を目的とした ⁶⁷ Ga シンチグラフィを行う ⁹⁾	I	B-NR
心臓外臓器で組織診断が得られない場合、心筋生検の施行を考慮する ⁹⁾	IIa	C-EO
心臓限局性サルコイドーシスが疑われる場合、他科コンサルトを行い、心臓外臓器病変の有無を可能な限り検索する ⁹⁾	I	C-EO

3.4

治療

心臓サルコイドーシスに対する治療の基本は、基礎となる心筋炎症を制御するための免疫抑制療法に加え、併存する心不全や不整脈の管理そして突然死予防を目的とした薬物・非薬物治療である。

3.4.1

免疫抑制療法

本症は炎症が病態の首座であるため、治療の中心はステロイドを含む免疫抑制療法である^{1385, 1386)}。副腎皮質ステロイド(以下ステロイド)は本症における第一選択の免疫抑制薬として広く使用されている。ステロイドの適応および投与は日本循環器学会2016年版心臓サルコイドーシスの診療ガイドラインのプロトコルに基づいて行うが、開始量30 mg/日、維持量5~7.5 mg/日で管理する施設が比較的多い⁹⁾。高度に心機能の低下した症例や、⁶⁷Gaや¹⁸F-FDG-PETの心筋への異常集積がない場合はステロイドの効果が乏しいと考えられているが、それらとは無関係にステロイドの効果を示唆する報告^{1349, 1360, 1385)}や、

¹⁸F-FDG-PET陰性例で心筋組織に肉芽腫が証明された報告¹³⁸⁷⁾もあり、確定診断が得られた段階で、原則全例に対し、禁忌のないかぎり投与を開始すべきである。

ステロイド開始後に関しては、開始後のトロポニン値の高値持続がその後の有害事象と有意に関連するという報告があるが¹³⁸⁸⁾、活動性炎症を反映しているか否かは不明である。また、ルーチンでの¹⁸F-FDG-PETによる活動性評価の繰り返しは生存率やQOLの改善とは関連しておらず、むしろ患者に累積されるイオン化放射線の曝露をもたらす可能性がある¹³⁸⁹⁾。さらに、ステロイド開始後の⁶⁷Gaや¹⁸F-FDG-PETにおける画像上の再燃所見はその後の有害事象と有意に関連していなかったとする報告もある¹³⁹⁰⁾。したがって、現時点で心臓病変活動性の評価に関する確実なバイオマーカーや画像診断は確立されていないため、ステロイド治療開始後の減量は機械的に行われているのが実際である。心臓病変の進展や再燃の判断は必ずしも容易ではないが、臨床所見の推移を軸として、画像診断を含めて総合的に判断してステロイドの増量や減量を決定する⁹⁾。ステロイドの中止が可能な症例も存在する可能性はあるものの、安易な途中中止はその後の心臓死増加と関連するという報告もあり¹³⁸⁶⁾、現時点では維持量を長期にわたって継続することが多く、中止する場合は注意深くフォローすることが重要である。

わが国では、第二選択の治療として、ステロイドの効果が不十分な症例や、副作用でステロイドが使用できない、または増量できない症例に、単独あるいはステロイドとの併用で少量のメトトレキサートを用いることがあるが、週1回5~8 mg 投与されることが多い⁹⁾。現在、心臓サルコイドーシスの初回診断時から低用量のプレドニゾン-メトトレキサートの組み合わせが標準用量のプレドニゾンと同様の効果を有するかを検証するCHASM-CS試験が日本を含む4ヵ国で進行中であり¹³⁹¹⁾、結果が待たれる。

第三選択の治療薬として、海外では抗TNF- α 抗体Infliximab¹³⁹²⁾、Bリンパ球を標的としたRituximab¹³⁹³⁾、IL-1受容体拮抗薬であるAnakinraの効果を検証した試験が報告されており¹³⁹⁴⁾、顆粒球マクロファージコロニー刺激因子を標的としたAmilumabの臨床試験も進行中であるが(NCT05351554)、いずれも心臓サルコイドーシスに対する実用段階ではない。

3.4.2

心不全の管理

心臓サルコイドーシスの患者のみを対象とした心不全薬の臨床試験は副次解析も含めてこれまで行われていないため、GDMTに関しては、一般的な心不全患者と同様に行う^{9, 1395)}。心臓再同期療法(CRT)に関しても、他の心筋症

と同様に適応判断がなされるべきとされている⁹⁾。しかしながら、最近の報告では、CRTを施行された心臓サルコイドーシス患者55例(CRT-D 94.5%)で、施行後6ヵ月間のLVEF改善が認められなかったとされており、さらに4.1±3.7年の観察期間中に、十分な薬物療法下でも、34.5%の患者が死亡、左室補助人工心臓あるいは心臓移植が施行されたと報告されている¹³⁹⁶⁾。原因として、心筋線維化の進展によるペースング不全などが考えられている¹³⁹⁷⁾。また、女性患者では男性と比較してCRT施行後の有害事象が少ない可能性が報告されており、性差に関する今後の検討が待たれる¹³⁹⁸⁾。補助人工心臓や心臓移植の適応は、他章を参照されたい。心臓移植後における移植心のサルコイドーシス再発は5%以下であり、移植後の予後は他疾患とほぼ同等と報告されている¹³⁹⁹⁻¹⁴⁰¹⁾。

3.4.3 不整脈の管理・突然死予防

心臓サルコイドーシスに高頻度で合併する不整脈は、房室ブロックと致死性心室性不整脈である。房室ブロックに関しては、日本循環器学会の不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)に従って恒久的ペースメーカの適応を判断することが原則である⁸³³⁾。致死性心室性不整脈に関しては、適切な不整脈管理と突然死予防が極めて重要である。心臓サルコイドーシス患者におけるVTは、斑状の肉芽腫浸潤や、心筋組織における活動性炎症と線維性瘢痕の複雑な重複を起源としているため、他の心筋症と比較して、複数形態のVTを有する頻度が高いことが報告されて

いる^{1402, 1403)}。また、VTアブレーションの適応となる患者の13~40%では心外膜アブレーションが必要であったとの報告もある¹⁴⁰³⁾。

抗不整脈薬に関しては、原則β遮断薬、アミオダロンあるいはソタロールが使用されるが、クラスIa, Icの使用は避けるべきである^{1007, 1395, 1405)}。VTアブレーションに関して、Adhadukらの報告では、心臓サルコイドーシス86例に対するVTアブレーション施行後平均2年のフォローアップで、45.7%が再発性のVTから解放され、88.4%が臨床的な改善が得られたとされている¹⁴⁰⁶⁾。他のメタ解析では、初回アブレーション後のVT再発率は55%、2回目以降の再発率は37%と報告されている¹⁴⁰²⁾。このように、心臓サルコイドーシス患者は他の心筋症患者よりも概してVTアブレーションの初期成功率そして再発率が高いことが知られている^{1402, 1403, 1406)}。そのため、VTアブレーションは、ICDによる突然死予防を講じた後に、適切な抗不整脈薬による管理下でもVT再発頻度が高い場合に考慮される^{486, 1405)}。

心臓サルコイドーシスに対するICDの有用性に関しては、これまで一次・二次予防ともに多くの報告が存在する¹⁴⁰⁷⁻¹⁴¹⁰⁾。一次予防を目的としたICD植込みに関しては、LVEF≤35%の症例に特に有用であることが以前から示されてきており^{1360, 1407)}、欧米のガイドラインでも強く推奨されている(推奨クラスI)^{486, 1410)}。また、上述したとおり、高度房室ブロックで恒久的ペースメーカが適応となる場合(特にNSVTを認める場合)、あるいは心臓MRIで広範囲の遅延造影を認める場合にはVT/VFあるいは心臓突然死の発生リスクが有意に増大することが明らかとなっており^{359, 1370, 1408)}、ICD植込みを考慮すべきである^{486, 1410)}。

Kazmirczakらは、ACC/AHA/HRSガイドラインを用い、これらの危険因子を290人の後ろ向きコホートで検証した。ICD適応推奨クラスIあるいはIIaに該当する症例では、それぞれ年率19.4~81.7%、2.1~19.6%の心臓突然死あるいはVT/VFの発生を認め、ガイドラインの妥当性が示唆された³⁵⁹⁾。わが国における後ろ向きコホート188人を対象とした検証でも、米国ガイドラインのICD適応推奨クラスIあるいはIIaに該当する症例では、それぞれ年率3.9~6.8%、2.4~2.5%の心臓突然死あるいはVT/VFの発生を認め、おおむねその妥当性を支持する結果であった¹⁴¹¹⁾。Nordenswanらは、米国ガイドラインの推奨クラスIあるいはIIa適応を満たさない心臓サルコイドーシス患者における突然死の5年発生率は4.8%と、決して低くないことを示しており¹³⁵⁰⁾、より精密なリスク層別法の開発が待たれる。

以上のことから、わが国における心臓サルコイドーシス

推奨表 59 心臓サルコイドーシスにおける薬物治療・非薬物治療に関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
免疫抑制療法の第一選択として、診断時からステロイドの投与を開始する ⁹⁾	I	B-NR
ステロイド投与開始後は、臨床所見の推移を軸として、画像診断を含めて総合的に判断してステロイドの増量や減量を決定する ⁹⁾	I	C-LD
ステロイドは維持量を長期にわたり継続することを考慮する ^{9, 1386)}	IIa	C-LD
ステロイドの効果が不十分な症例や、副作用でステロイドが使用できない、または増量できない症例に、単独あるいはステロイドとの併用で少量のメトトレキサートを用いることを考慮する ⁹⁾	IIa	C-EO
心不全を合併する症例では、一般的な心不全患者と同様の基準でGDMTや心臓再同期療法を行う ^{9, 1395)}	I	A

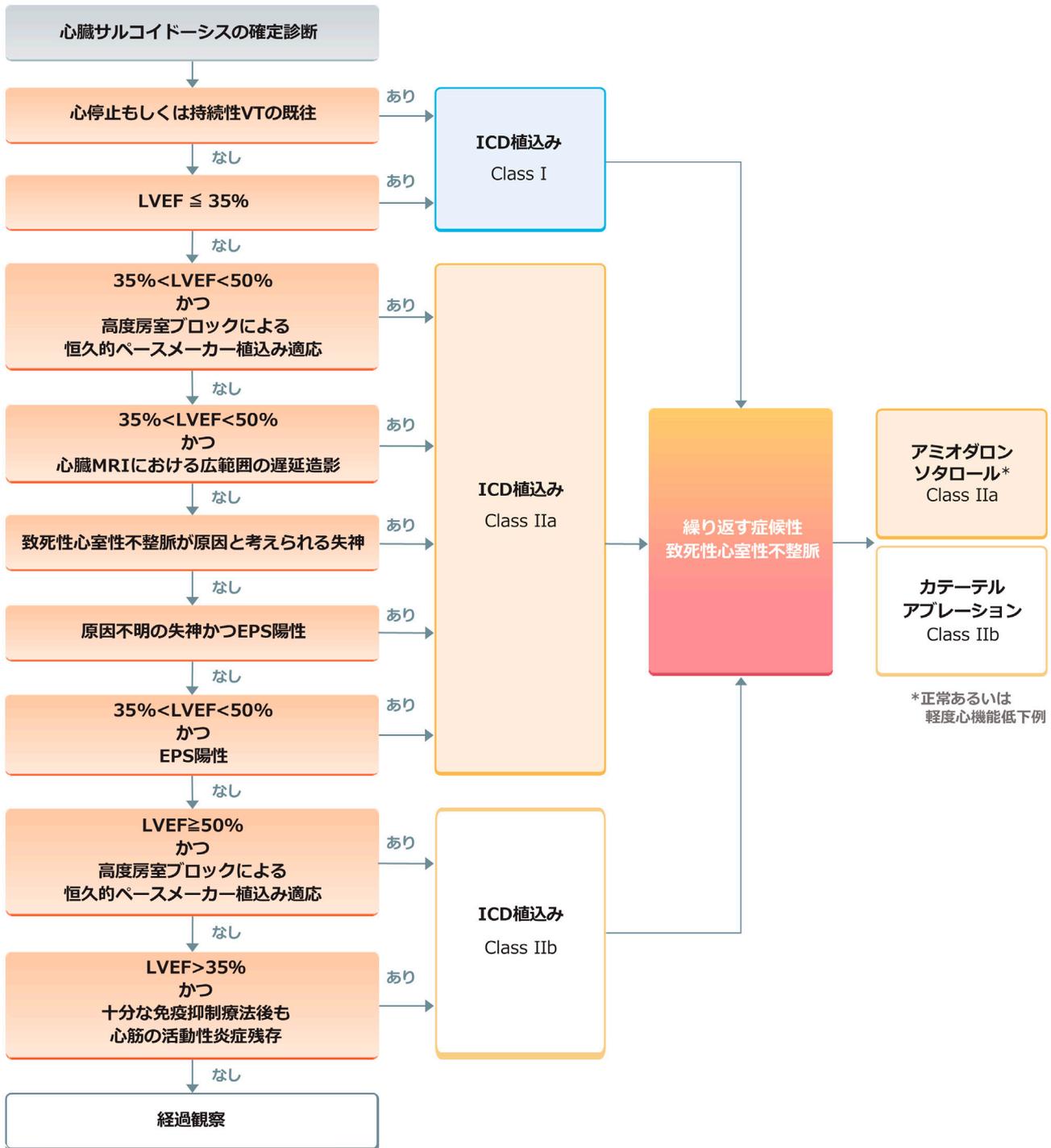


図 43 心臓サルコイドーシスにおける突然死予防および心室性不整脈治療に関する診療アルゴリズム

のICD植込み適応をエビデンスに基づき判断する場合、欧米のガイドラインと基本的事項に関しては一致する。日本循環器学会の2024年JCS/JHRSガイドラインフォーカスアップデート版不整脈治療⁸⁴⁵⁾の記載内容を踏襲したうえ

で、心臓サルコイドーシスにおける突然死予防および心室性不整脈治療に関する推奨とエビデンスレベルに関するアルゴリズムを図43に示す。

推奨表 60 心臓サルコイドーシスにおける突然死予防
および心室性不整脈治療に関する推奨と
エビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル
心停止もしくは持続性 VT の既往がある場合、ICD の植込みを行う ^{845, 1407-1409, 1412)}	I	B-R
LVEF ≤ 35% の場合、ICD の植込みを行う ^{486, 845, 1360, 1407, 1410, 1412)}	I	B-R
35% < LVEF < 50%、かつ高度房室ブロックによる恒久的ペースメーカ植込みが適応となる場合、ICD (CRT-D) の植込みを考慮する ^{486, 845, 1365, 1366, 1408, 1410, 1412)}	IIa	B-NR
35% < LVEF < 50%、かつ心臓 MRI で広範囲の遅延造影を認めると判断される場合、ICD の植込みを考慮する ^{359, 486, 845, 1367-1370, 1408, 1410, 1412)}	IIa	B-NR
致死性心室性不整脈 (VT/VF などの頻脈性心室性不整脈) が原因と考えられる失神の場合、ICD の植込みを考慮する ^{486, 845, 1410)}	IIa	B-NR
原因不明の失神、かつ電気生理学的検査で持続性 VT あるいは VF が誘発された場合、ICD の植込みを考慮する ^{486, 845, 1410)}	IIa	B-NR
35% < LVEF < 50%、かつ電気生理学的検査で持続性 VT あるいは VF が誘発された場合、ICD の植込みを考慮する ^{486, 845, 1371, 1372, 1410)}	IIa	C-LD
LVEF ≥ 50%、かつ高度房室ブロックによる恒久的ペースメーカ植込みが適応となる場合、ICD の植込みを考慮してもよい ^{845, 1365)}	IIb	C-LD
LVEF > 35%、かつステロイド剤を含む十分な免疫抑制療法後においても、 ¹⁸ F-FDG-PET あるいは ⁶⁷ Ga シンチグラフィにおいて活動性炎症の十分な抑制が得られない場合は ICD の植込みを考慮してもよい ⁸⁴⁵⁾	IIb	C-EO
症候性の VT/VF を繰り返す場合、アミオダロンあるいはソタロール*の使用を考慮する ^{8, 486, 1395)}	IIa	C-EO
ICD 植込み後に症候性の持続性単形性 VT、持続性単形性 VT に対する ICD 作動を呈する患者で、かつアミオダロンやソタロール無効、禁忌あるいは不耐を認める場合はカテーテルアブレーションを考慮してもよい ^{486, 1405)}	IIb	C-LD

(注釈) 厚生労働省が定めた医科診療報酬 (K 599 植込型除細動器移植術: 保医発 1228 第 2 号) および特定保険医療材料 (植込型除細動器: 保医発 0305 第 5 号) の算定条件には、一次予防目的での ICD 使用は明記されていない。その一方で、各社 ICD の添付文書にはその使用目的として「心室性の不整脈による突然死リスクが高い」という条件が記載され、一次予防適応を否定していない。また、わが国で示された多くのエビデンスは欧米と同等の ICD 一次予防の有効性を示し、添付文書の基準を重要視した一次予防適応が医学的にも社会的にも広く認められている

* 正常あるいは軽度心機能低下例

4.

高齢者・フレイル・サルコペニア・カヘキシア

4.1

特徴, 疫学

高齢者心不全は、心筋、血管系、骨格筋の機能的・構造的変化、フレイルなどの老化特有のプロセスと密接に関連している。また、高齢者心不全では多数の併存症をもつ患者や2つ以上の慢性疾患が併存している多疾患併存患者が増加してきており¹⁴¹³⁻¹⁴¹⁵⁾、心臓だけを診ていても高齢者心不全治療はうまくいかず、フレイルや栄養状態の評価、介護や精神的・社会的ケアを含めた患者中心の包括的な疾病管理が重要となる¹⁴¹⁶⁾。

特にフレイルは、概念や病態生理、また診断から予防における観点でその重要性が近年注目されている。フレイルによる脆弱性の亢進は、転倒、施設入所、自立障害、死亡のリスク増加につながる^{1417, 1418)}。フレイルは、日常生活を営むために必要な身体能力が衰える身体的フレイル、軽度認知機能障害や抑うつなどの認知・精神・心理的フレイル、独居や外出頻度低下などにより社会との繋がりが希薄になる社会的フレイルの3領域から構成される(図44)。精神・心理的フレイルは、定義が明確には定まっていない。社会的フレイルの定義も明確には定まっていないが、研究においては、独居、外出頻度、友人や家族との接触などについての質問で2つ以上問題がある場合に社会的フレイルと定義されることが多い¹⁴¹⁹⁾。

フレイルの合併率は加齢とともに増加し、わが国における入院を要した65歳以上の高齢心不全患者1180例(年齢81歳[中央値]、女性43.6%)を対象とした前向き観察研究で、身体的フレイルは56.1%、社会的フレイルは66.4%、認知機能低下は37.1%に認められ、より多くの領域のフレイルを合併するほど予後が悪いことが報告された¹²³⁹⁾。

身体的フレイルに関連する概念として、サルコペニア(加齢に伴い骨格筋量が減少し、筋力や身体機能が低下している状態)とカヘキシア(体重減少、炎症状態、食欲不振、疲労感、筋力低下を主徴とした慢性心不全などの慢性疾患に伴う代謝不均衡)がある。サルコペニアは筋肉量と筋力の減少、カヘキシアは体重の減少が主体であるが、両者はその病態やメカニズムにおいて共通している点が多く、同じ患者に共存することもある¹⁴²⁰⁾。なお、サルコペニアのほうがカヘキシアよりも心不全の経過でより早い段階で起こることが一般的である¹⁴²¹⁾。心カヘキシアの有病率は、欧州からの報

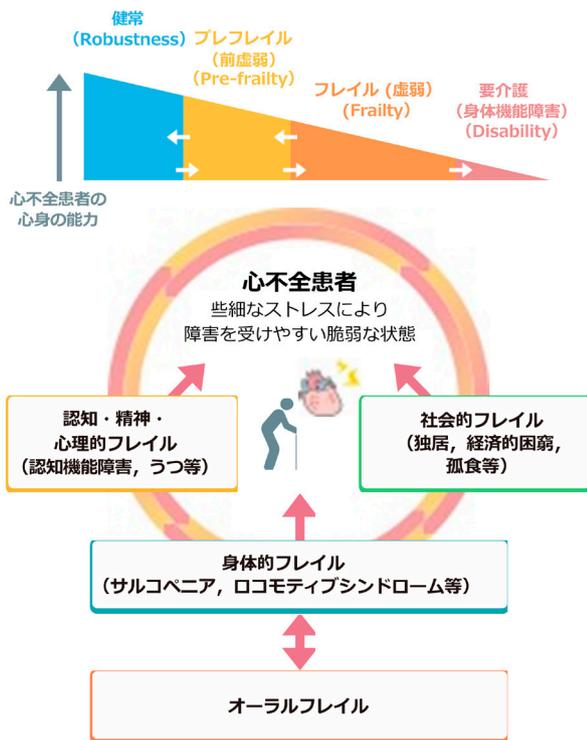


図 44 フレイルを合併した心不全

告によると、重症心不全患者で15%¹⁴²²⁾、HF_rEF患者で18%であった¹⁴²³⁾。サルコペニアの有病率は、HF_rEF患者で19.5%¹⁴²⁴⁾、HF_pEF患者で19.7%との報告がある¹⁴²⁵⁾。

また、身体的フレイル、サルコペニアおよびカヘキシアを誘発する危険因子として口腔機能に着目したオーラルフレイルという概念も提唱されている¹⁴²⁶⁾。65歳以上の高齢者でオーラルフレイルが認められた人は、そうでない人と比べて身体的フレイル発症リスクが2.41倍、サルコペニア発症リスクが2.13倍、要介護認定率が2.35倍、そして総死亡リスクも2.09倍になるとの報告があり¹⁴²⁷⁾、高齢者心不全では早期から認識すべききわめて重要な概念である。

4.2

診断・評価

フレイルは、健康な状態から要介護状態に至る中間的な段階として位置づけられており、フレイルに陥った高齢者を早期に発見し適切な介入により再び健康な状態に戻るといった動的で可逆的な要素が包含されている。よって、その早期発見のために、70歳以上の高齢者や体重が過去1年間で5%以上減少した高齢者では、フレイルの評価を定期的に行うことが推奨されている^{1428, 1429)}。このフレイルの判定指標は複数存在するが、現在妥当性の示された主な基準・評価法としては、大きく分けて表現型モデル (phenotype

model) に基づく CHS 基準や臨床虚弱尺度 (CFS) と、欠損累積型モデル (deficit accumulation model) に基づく Frailty Index が存在する¹⁴³⁰⁻¹⁴³⁴⁾。

CHS 基準は、身体的フレイルの代表的な診断法と位置づけられ、わが国では原法を修正した日本版 CHS 基準 (J-CHS 基準) が提唱されている。体重減少、筋力低下、疲労感、歩行速度、身体活動の5項目のうち3項目以上が該当する場合をフレイルと分類し、1~2項目が該当する場合をプレフレイル (フレイル前段階)、該当なしをロバスト (健康) と分類する。CFS は患者の歩行様式や生活状態などに関して、主に検者の主観的評価に基づいて9段階に判定され、CFS 4以上が臨床的に問題となるフレイルと診断される。なお、フレイルより進んだ段階の歩行が不可能な患者はCFS 7以上に分類されるため、簡便な指標である。疾病を有する患者はCFS 3以上に該当するため、有症候性心不全患者のCFSは3~9の7段階の分類となる¹⁴³⁵⁾。CHS 基準やCFSを用いたフレイル分類は将来の転倒や生命予後との関連など学術的検討にも多く用いられており¹⁴³⁶⁻¹⁴⁴⁰⁾、CFSは重症弁膜症を有する心不全患者の侵襲的治療方針決定や予後推定にも広く用いられている^{280, 1441)}。これら表現型モデルは評価が比較的簡便であることが利点であるが、自己申告や評価者の印象など主観的指標が含まれるため、判定の一致性や再現性の課題を残している。近年、機械学習を用いて417例の高齢心不全患者の歩行動画から10名の専門医が修正デルファイ法により厳密に判定したCFSを高精度で自動推定可能なプログラムアプリケーションが開発されており、臨床応用が期待されている^{1441a)}。

一方、欠損累積型モデルは、フレイルを加齢に伴って疾患や障害が積み重なった状態とみなした包括的な指標である。Frailty Indexは、複数の領域からなる30項目以上の高齢者特有の症候、身体機能障害、認知機能障害など複数の領域にわたる健康障害の蓄積を評価したものであり、評価した項目数に占める該当数の割合を計算し、0から1の実数でフレイルを判定する¹⁴⁴²⁾。

認知・精神・心理的フレイル、社会的フレイルの評価法には統一した基準はなく、表41に示したフレイル評価法の中から、該当する評価法を選択し、診断・評価を行う。

サルコペニアは、アジアのサルコペニアワーキンググループ (Asian Working Group for Sarcopenia) から診断基準が提唱されている⁴⁶⁶⁾。この基準は、筋力 (握力)、身体機能 (歩行速度、5回椅子立ち上がりテスト、もしくはSPPB)、骨格筋量 (生体電気インピーダンス法もしくは二重エネルギーX線吸収法) から構成されており、低筋量+低筋力もしくは低身体機能であればサルコペニア、低筋量+低筋力+低身体機能であれば重度サルコペニアと診断さ

表 41 心不全患者における主なフレイル・認知症・うつの評価法

名称	特徴
身体的フレイル評価法	
CHS基準 (Fried基準)	体重減少, 筋力低下, 疲労感, 歩行速度低下, 低活動の5項目を検討し, 3項目以上該当をフレイル, 1または2点をプレフレイルと判定
日本版CHS基準	体重減少, 筋力低下, 疲労感, 歩行速度, 身体活動のうち, 3項目以上をフレイル, 1~2項目をプレフレイルとする
うつ, 認知症, 認知・精神・心理的フレイル評価法	
The Mini-Cog・Clinical Dementia Rating (CDR)・Mini-Mental State Examination (MMSE)	The Mini-Cogは3語の即時再生と遅延再生と時計描画を組み合わせたスクリーニング検査である ¹⁴¹⁹⁾ . Mini-Cogは2点以下が認知症疑い(感度76~99%, 特異度83~93%)であり, MMSEと同様の妥当性を有する. 軽度認知障害(MCI)は, CDRやMMSEで診断する
PHQ-2, PHQ-9	うつ病のスクリーニングとして, PHQ-9は, 9項目の質問(0~27点)からなり, 10点以上はうつ病の可能性あり, PHQ-2(二質問法)は, PHQ-9の冒頭2項目での簡易検査法
Item Geriatric Depression Scale (GDS)	高齢者の抑うつ症状のアセスメントとして, 30項目GDS, 短縮版として15項目(15-GDS), 5項目(5-GDS)が用いられる
社会的フレイル評価法	
Makizako's 5 questions・Yamada's questions	独居であるか, 外出頻度, 家族や友人に関連した5項目のうち, 2つ以上に該当する場合を社会的フレイル, 1つに該当する場合を社会的プレフレイルとする. Yamadaらの質問は, 経済的状況, 独居, 社会活動, 近所付き合いを加味している ^{1442a)}
多面的フレイル (Multidimensional frailty) 評価法	
Clinical Frailty Scale (臨床虚弱尺度)	全体的な健康状態のスクリーニング, 「虚弱」の程度を評価するためのスケール(非常に健康~人生の最終段階までの9段階)
Frailty Index (FI-CD, FI-CGA)	複数のドメインからなる30以上の高齢者特有の症状, 兆候, 問題を検討し, 0~1の実数に換算しフレイルを判定
基本チェックリスト(基本CL)・後期高齢者質問票	厚生労働省が介護予防のために作成した25項目ないし15項目(後期高齢者)の質問票
簡易フレイル・インデックス	体重減少, 歩行速度, 運動, 記憶, 疲労感の5項目で3点以上がフレイル, 1~2点がプレフレイルと判定
Edmonton Frailty Scale (EFS)	11項目, 17点での質問票での評価(0, 1, 2点)8点以上がフレイル

れる。カヘキシアの診断については、アジア人向けカヘキシア診断基準がアジアのカヘキシアワーキンググループ (Asian Working Group for Cachexia) から提唱されており、慢性消耗性疾患 (心不全, 慢性腎臓病など) と BMI 21 未満または過去3~6ヵ月間で2%超の体重減少を必須項目とし、食思不振, 握力低下 (男性28 kg 未満, 女性18 kg 未満), CRP 0.5 mg/dl 超のいずれかを満たす場合にカヘキシアと診断される¹⁴⁴³⁾。

4.3

予防・管理

心不全患者におけるフレイル予防としては、危険因子に対する適切な介入が重要である。フレイルの危険因子としては、生活習慣 (運動不足など), 身体的因子 (ポリファーマシー, 難聴など), 心理的因子 (意欲低下, 抑うつなど), 環境因子 (独居, 配偶者のフレイルなど), 口腔リテラシー低下, 併存疾患があげられる。フレイルを伴う心不全患者

では、総合的なサポートに加え、個々人のフレイルの構成要素から具体的なニーズを特定し、それらに合わせた多面的な介入を行う必要がある。一般的なフレイルを有する高齢者に対する介入のエビデンスは得られつつあり¹⁴³³⁾、心不全患者に対するフレイルへの多面的介入による心不全予後や患者 QOL への影響を検討する試験が必要ではあると考えられるが、患者個人の実情や価値観, 家族環境にあわせた適切な介入が必要であることはいままでの間 (表 42)¹⁴¹⁷⁾。オーラルフレイルを合併している場合は、かかり

表 42 フレイルを有する心不全患者に対する管理・予防

- 栄養, 運動, 認知に関する適切な介入 (包括的心臓リハビリテーション)
- 転倒予防に対する環境整備 (バリアフリー, 障害物の除去)
- 不適切なポリファーマシーに対する対策
- 入院期間の短縮
- セルフケア, デジタルヘルスを活用した疾病管理の検討
- 地域コミュニティ, 家族に対するサポート

(Richter D, et al. 2022¹⁴¹⁷⁾を参考に作表)

つけの歯科医師をもち、定期的な歯科検診を受けることが望ましい。

5. 肺高血圧症

本項では、心不全診療に特に関わる左心疾患に伴う肺高血圧症 (PH-LHD) について示す。

5.1 左心疾患に伴う肺高血圧症 (PH-LHD) の病態・定義・疫学

左心疾患では、左室充満圧、あるいは左房圧の上昇が、肺毛細血管を介して肺動脈系に伝播されることによって肺高血圧が生じる。その機序から“post-capillary PH”と称されることもある。ESC/ERSの肺高血圧症診断・治療ガイドライン2022では第2群(左心疾患に伴う肺高血圧症: PH-LHD)に分類される²⁰⁾。その原因によって、左心不全、弁膜症、先天性/後天性の病態に細分される。肺高血圧症の中では最も多い病態であり、わが国の右心カテーテル検査に基づく報告では、左心不全患者の20~40%で肺高血圧症の合併を認めた^{1444, 1445)}。病態別では、国内外の報告でHFrEFでは40~72%、HFpEFでは36~83%に肺高血圧症の合併を認めることが明らかにされている¹⁴⁴⁶⁻¹⁴⁵¹⁾。左心不全や大動脈弁狭窄症あるいは閉鎖不全症では、左室充満圧の上昇を認め、僧帽弁狭窄症あるいは閉鎖不全症では、左房圧の上昇が肺高血圧症の原因となる。

PH-LHDのほとんどは、左心疾患に伴う肺静脈圧の上昇に見合った程度のものであるが、中には左心不全に伴う肺静脈圧の上昇のみでは説明できない肺高血圧を呈する症例が存在する。このような場合には、肺血管リモデリングなど、肺動脈性肺高血圧症に類似したpre-capillaryな要素も合併していると考えられ、純粋なpost-capillaryの病態であるIpcPHと区別して、CpcPHと呼ばれる。

PH-LHDは、心不全患者の予後不良因子となることが知られており^{1450, 1452)}、中等度以上の肺高血圧症は、心臓移植適応の除外基準とされている。弁膜症患者でも、予後との関連が報告されており、カテーテル治療における予後予測因子となる¹⁴⁵³⁻¹⁴⁵⁶⁾。

5.2 PH-LHDの診断

PH-LHDの診断は、肺高血圧の評価が必要となる。心エコー図検査は左心疾患の評価に加えて、肺動脈圧の推

定や肺高血圧症を示唆する所見を評価することができ、有用である。なお、右室サイズ、左室形態、下大静脈、E/e'などの複数指標を組み合わせたスコアが、pre-capillary PHとPH-LHDの鑑別に有用であることが報告されている^{1457, 1458)}。

PH-LHDの診断には、原因となる左心疾患の診断に加え、右心カテーテル検査で肺高血圧症の存在ならびに肺動脈楔入圧 (PAWP) の上昇が証明される必要がある。病態の正確な評価のために、心不全の原因となる左心疾患の治療を十分行い、安定した状態で行うことが望ましい^{20, 341, 1459)}。従来、肺高血圧症の基準は平均肺動脈圧 (PAP) ≥ 25 mmHgが用いられてきたが、欧州のガイドラインに準じて²⁰⁾、本ガイドラインでも、PH-LHDの診断基準として平均 PAP > 20 mmHg, PAWP > 15 mmHgの使用を推奨する。IpcPHとCpcPHの鑑別には、diastolic pressure gradient ≥ 7 mmHg (DPG: 拡張期 PAP-PAWP) が用いられる場合もあるが、信頼性に乏しいとの報告や¹⁴⁶⁰⁻¹⁴⁶³⁾、予後予測における有用性が定まらないことなどから¹⁴⁵⁹⁾、最新のESC/ERSガイドラインでは肺血管抵抗 (PVR) による鑑別が推奨されている²⁰⁾。PVR ≤ 2.0 Wood単位であればIpcPH, PVR > 2 Wood単位であればCpcPHと診断される。本ガイドラインにおけるPH-LHDの診断アルゴリズムを図45に示す。

血行動態指標のうち、PAPとPVRは重症度と予後と関連し¹⁴⁶³⁻¹⁴⁶⁷⁾、特にPVR > 5 Wood単位はHFrEFなどの左心疾患で予後と関連することが報告されており^{1447, 1465, 1468)}、臨床的に重要である。なお、左心疾患にpre-capillary PHの病態である肺動脈性肺高血圧症 (PAH) や慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (CTEPH) などが合併し、肺高血圧症を呈す

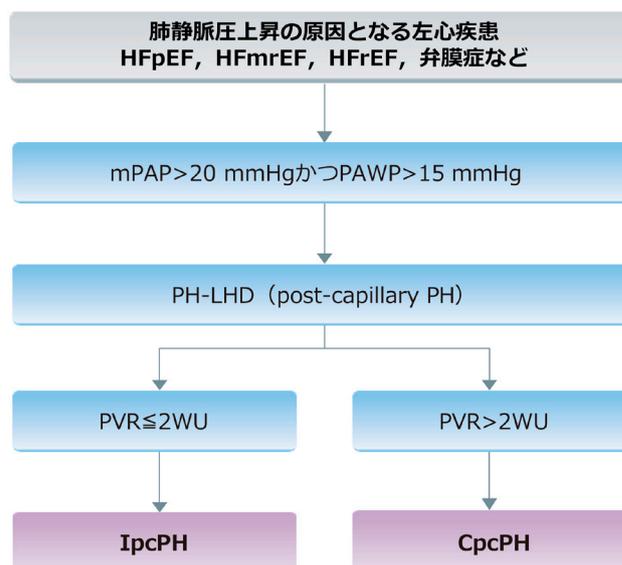


図45 左心疾患に伴う肺高血圧症の診断アルゴリズム

る場合もあるため、左心疾患に比してPVRが高い場合などにはこれらを除外する必要がある。左心疾患の重症度に対して肺高血圧が重篤であり、PAHやCTEPHが疑われる場合、CpcPHが疑われる場合、心移植が念頭に置かれるような重症心不全の症例では、治療法決定や予後予測の観点から右心カテーテル検査を検討することが推奨される。

5.3

PH-LHDの治療

原因となる左心疾患に対して適切な治療を行い、左室充満圧あるいは左房圧を下げるのが最も重要である^{1469, 1470}。PH-LHDに対する肺高血圧治療薬の有用性については過去に複数の無作為化比較試験が行われてきたが、これまでにその有用性を明確に示した試験は存在しない。肺高血圧症を有するHFrEF¹⁴⁷¹およびHFpEF¹⁴⁷²を対象にエンドセリン受容体拮抗薬のボセンタンを用いた臨床試験、弁膜症治療後に残存する肺高血圧症に対しホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬のシルデナフィルを用いた試験¹⁴⁷³では、いずれの薬剤も予後改善効果を示すことはできなかった。グアニル酸シクラーゼ刺激剤リオシグアトを用いてHFrEFを対象とした試験¹⁴⁷⁴でも改善は認めなかった。IpcPHを有するHFpEFを対象として、シルデナフィル¹⁴⁷⁵とリオシグアト¹⁴⁷⁶を用いた試験が行われたが、いずれも臨床的な有効性は示されていない。したがって、現状ではPH-LHDに対する肺血管拡張薬の投与は推奨されない。

CpcPH患者を対象とした臨床試験としては、エンドセリン受容体拮抗薬を用いて、主にHFpEFの症例を対象とした単施設試験が行われたが、有効性は認めず体液貯留の

推奨表 61 左心疾患に伴う肺高血圧症 (PH-LHD) の診断と治療に関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
肺高血圧症の合併が疑われる心不全患者では、治療方針の決定のために、必要に応じて右心カテーテル検査を行う ^{* 20}	I	C-LD
PH-LHD が疑われる場合、心不全の原因となる左心疾患の治療を十分に行ったうえで肺高血圧症の評価を行う ^{20, 341}	I	A
PH-LHDの原因となっている左心疾患に対する治療を行う ^{20, 1469, 1470}	I	C-LD
肺血管拡張薬の PH-LHD に対する使用は推奨されない ^{1471-1475, 1477}	III No benefit	A

* CpcPHとIpcPHの鑑別、肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓性肺高血圧症などのPH-LHD以外の肺高血圧症の除外を目的として行う

悪化を認めるという結果であった¹⁴⁷⁷。一方で、PDE5阻害薬はCpcPHを合併するHFpEFを対象とした単施設試験で、血行動態、右心機能、QOLの改善効果を認め¹⁴⁷⁸、観察研究でも運動耐容能の改善効果が示唆されているが^{1479, 1480}、大規模な多施設臨床試験など、質の高いエビデンスは欠如している。CpcPHを有する心不全症例、特にHFpEFに対する肺血管拡張薬の有用性に関しては、複数の臨床試験が進行中であることから、今後さらなるエビデンスの蓄積が待たれるところである。

6.

心房心筋症

6.1

定義・分類

心房心筋症は、「臨床的に関連する症状を引き起こす可能性のある、心房に影響を及ぼす構造的、器質的変化、収縮機能障害、電気生理学的変化の複合体」と定義され¹⁴⁸¹、心房細動や心不全（特にHFpEF）の発症リスクを高める可能性があるとして認識が高まってきている¹⁴⁸¹⁻¹⁴⁸³。心房心筋症という概念は、1972年に初めて提唱され、心房と房室伝導系だけに影響を及ぼす家族性の症候群を説明するために用いられた¹⁴⁸⁴。1997年にZipesらによる論説のなかで、心房心筋症が心房細動と初めて関連付けられて用いられた¹⁴⁸⁵。その後、心房細動と心房心筋症の関係はより複雑であることが示された。たとえば、心房心筋症は心房細動がなくとも存在し、心房細動や脳梗塞の発症リスクを高めることが報告されてきた^{1482, 1486-1488}。また、心房心筋症はHFpEFの病態とも関連し、左室拡張機能障害をそれほど認めない症例でも、HFpEFの発症リスクが高まると報告されている¹⁴⁸⁹。さらに、左房心筋症患者では肺血管疾患や右心不全などの合併頻度が高く、HFpEFの予後不良因子の1つとされている^{1446, 1490-1494}。HFpEFでは発症早期から右房のリザーバー機能が低下していること¹⁴⁹⁵、左房と同様に右房も心房細動により拡大すること¹⁴⁹⁶、右房拡大や右房圧上昇が独立した心不全の予後予測因子であること¹⁴⁹⁷などから、右房心筋症という概念も近年重要視されている。

心房心筋症のリスク因子としては、加齢、炎症、容量または圧負荷による心房の伸展、酸化ストレスなどがあり、これらに曝され続けることで、心房の線維化や構造的・電気生理学的・自律神経系のリモデリングが起り、心房心筋症が発症する¹⁴⁸²。ただ、この段階ではまだ無症状であ

り、その後心房リモデリングがより進行することで、心房細動や脳梗塞という形で心筋症が顕在化する。なお、心房心筋症による機能的・組織的・電気生理学的変化が、心房の血流・壁運動障害および内皮機能障害を引き起こし、血栓形成を促進するという報告もある¹⁴⁹⁸⁾。実際、植込み型心臓電気デバイス装着患者を登録したASSERT試験で、脳梗塞患者の16%は、心房細動が脳梗塞前には検出されておらず、脳梗塞後に発症していたことが示された¹⁴⁹⁹⁾。このことは、心房細動の有無にかかわらず、心房心筋症自体が脳梗塞発症の主要な要因であった可能性が考えられ、今後さらなる研究が期待される。

心房心筋症の組織学的および病態生理学的分類としては、以下の4分類がEHRAS working groupから提唱されている。1) 心筋細胞の変化が主体(例:孤立性心房細動、遺伝的疾患、糖尿病)、2) 線維性変化が主体(例:加齢、喫煙)、3) 心筋細胞の変化と線維性変化が混合(例:うっ血性心不全、弁膜症)、4) 非コラーゲン浸潤が主体(心筋細胞の変化の有無にかかわらず)(例:限局性心房性アミロイドーシス、肉芽腫症、心筋炎等による炎症細胞浸潤、スフィンゴ糖脂質)¹⁴⁸¹⁾。

この分類は経時的に変化し、患者によっては心房部位で異なることがある。また、この分類は画像診断技術などから得られた結果と病理学的変化を相関させるのに有用と考えられる。

6.2 評価・原因

心房機能・形態・性状を評価する指標としては、心電図パラメータ(P波のタイミング、持続時間、形態など)、心エコーパラメータ(心房径、心房容積、肺静脈血流速度波形、僧帽弁血流速度波形パターン、組織ドップラー速度、左房容積から算出されるLA emptying fraction、スペックルトラッキング法による左房ストレイン解析など)、心臓MRパラメータ(feature tracking法による心房ストレイン解析、遅延造影、T1マッピングなど)および右心カテーテル検査によって測定された血行動態パラメータ(PAWPトレーシング波形など)がある¹⁵⁰⁰⁻¹⁵⁰²⁾。特に左房ストレイン解析は、リザーバー機能、導管機能、ブースターポンプ機能という3つの心房機能それぞれを反映するパラメータが測定可能である。そのなかでも、左房リザーバーストレインは左房のコンプライアンスを反映しており、心房心筋症の診断のみならず、HFpEFで強い予後予測能を有している^{272, 1493, 1503)}。また、早期診断を行う方法として、下肢挙上を含めた運動負荷検査の有用性が報告されている^{272, 1504)}。

表 43 心房機能障害の原因

1) ブースターポンプおよびリザーバー機能障害
<ul style="list-style-type: none"> 急速で乱れた心房興奮 心房細動、局所型リエントリー性心房頻拍 広範な心房線維化 高度心房リモデリング、アブレーション後の広範な癒着化、心房心筋梗塞
2) 導管機能障害
<ul style="list-style-type: none"> 著明な心房拡大 球状心房変形 経僧帽弁圧較差の変化
3) 電氣的同期障害
<ul style="list-style-type: none"> 房室同期障害 左脚ブロック、一度房室ブロック、最適ではないペースメーカープログラミング 心房同期障害 高度心房内ブロック、心房内伝導速度遅延

心房心筋症を引き起こす心房機能障害の主な原因を表43にまとめた¹⁴⁹⁸⁾。その他、遺伝的な要素の関与を示唆する報告もある¹⁵⁰⁵⁾。また、二次的な要因として、左室機能障害、僧帽弁逆流、心房間相互作用障害、外部からの物理的な心房圧迫などがある。

6.3 治療

心房心筋症に対する治療としては、上記で述べた危険因子、高血圧、睡眠時無呼吸症候群、心房細動、弁膜症等の原因に対する早期介入、また心不全発症後であれば心不全治療薬(利尿薬、SGLT2阻害薬、MRAなど)が主となる。

今後期待される治療としては、心房間シャントデバイスがあり、特に運動等による負荷時の左房圧上昇を減少させる効果が期待されている¹⁵⁰⁶⁾。REDUCE LAP-HF II試験は、左房圧上昇を認めるLVEF 40%以上の症候性心不全患者626例(日本人を含む)を対象に、心房間シャントデバイスの有効性・安全性を検証した無作為化シヤム対照比較試験である¹⁵⁰⁷⁾。結果としては、12ヵ月の時点で心血管死または非致死性虚血性脳卒中、24ヵ月までの全心不全イベント発生率、12ヵ月時点の健康状態(カンザスシティ心筋症調査票[KCCQ]の全要約スコアの変化量)の階層的な主要複合評価項目に群間差は認めず、ニュートラルな結果であった。ただし、サブ解析で、運動負荷時に肺血管抵抗が上昇しない群またはペースメーカーが留置されていない群では、シャント治療がシヤム対照群と比較して主要評価項目を有意に抑制していたことが報告され¹⁵⁰⁸⁾、現在そのような集団を対象に本デバイスの有効性を再検証する

RESPONDER-HF試験が進行中である。また、別のサブ解析で、運動負荷時のみ左房圧が上昇する群では、心筋リモデリングがあまり進行しておらず、上記レスポナーの特徴を有する症例が多いことが報告され¹⁵⁰⁹⁾、早期の心房心筋症に対する治療法の1つとなることが期待される。

7.

妊娠・周産期・周産期心筋症

7.1

心不全患者の妊娠

7.1.1

心不全合併妊娠のリスク評価

妊娠中は循環血漿量が妊娠前の40～50%増加し、また催奇形性のリスクのため、ACE阻害薬・ARB・ARNIなどの心不全治療薬を中止せざるを得ない。そのため、妊娠に伴い心不全が悪化するリスクがあり、妊娠による母体死亡のリスクもある^{1510, 1511)}。したがって、妊娠前に妊娠・出産時の問題点、リスクに関してカウンセリングを行うことが望ましい。妊娠のリスク評価法について種々の研究があるが、modified WHO分類にわが国の現状を加味した日本版modified WHO分類でリスクを評価するのが適切であると考えられる¹⁵¹⁰⁾。詳細については、心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン(2018年改訂版)¹⁵¹⁰⁾を参照されたい。同ガイドラインにおける妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患を表44¹⁵¹⁰⁾に示す。

7.1.2

妊娠中に避けるべき心不全治療薬

慢性心不全の治療薬のうち、ACE阻害薬・ARB・ARNI・SGLT2阻害薬・イブプラジンは、妊娠中は禁忌であり中止が必要である^{1510, 1512)}。MRAは、通常の投与

表44 妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患

● 肺高血圧症 (Eisenmenger症候群)
● 流出路狭窄 (大動脈弁高度狭窄平均圧較差 > 40～50 mmHg)
● 心不全 (NYHA心機能分類III～IV度, LVEF < 35～40%)
● Marfan症候群 (上行大動脈拡張期径 > 40 mm)
● 機械弁
● チアノーゼ性心疾患 (SpO ₂ < 85%)

(日本循環器学会, 日本産科婦人科学会, 2019¹⁵¹⁰⁾より)

量では、安全であると考えられている。β遮断薬は、胎児発育不全や新生児低血糖を惹起するため、慎重な経過観察が必要となるが、催奇形性はなく母体に対する治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与してもよい。

7.1.3

妊娠中の心不全管理

心不全急性増悪時には妊娠時に禁忌でない薬剤を使用しながら、基本的には非妊娠患者と同様に心不全治療を行う¹⁵¹⁰⁾。心不全増悪は妊娠第2三半期の後半や第3三半期に起こることが多い。ループ利尿薬、hANP(ヒト心房ナトリウムペプチド製剤)、カテコラミンの使用は妊娠中も可能である。うっ血に対する利尿薬の使用では、過度の利尿による子宮循環低下、羊水過少や胎児利尿による脱水や電解質バランスの異常に注意する。カテコラミン投与が必要なほど心不全が増悪した場合には、妊娠中断を考慮する。また、心不全増悪により安静や利尿薬投与が必要になった症例には、心室内血栓や深部静脈血栓症のリスクがあり未分画ヘパリンによる抗凝固療法を検討する。

7.2

周産期心筋症

周産期心筋症は、心筋疾患の既往のない妊産婦が妊娠後半から産後に左室収縮能低下をきたし、心不全を発症する原因不明の心筋症である。画一的な診断基準はないが、わが国の「周産期心筋症診療の手引き」では、①妊娠中から分娩後6ヵ月以内に新たに左室収縮能の低下・心不全を発症し、②他に左室収縮能低下・心不全の原因となる疾患がなく、③発症まで心筋疾患の既往がなく、④左室駆出率 ≤ 45%の4項目を満たすものとされている¹⁵¹³⁾。

周産期心筋症の発症率は、国・地域や人種により大きく異なる。わが国での発症率は、2万分娩に1例と報告されており¹⁵¹⁴⁾、世界で最も低い発症率で、遺伝的背景・生活習慣・多産の減少・医療環境などの寄与が考えられる¹⁵¹⁵⁾。一方で、地理的・人種的に近い韓国(1741分娩に1例)や台湾(4725分娩に1例)の行政データを用いた報告よりも低く、質問紙調査によるバイアスの影響も考えられる。周産期心筋症の危険因子として、高齢、妊娠高血圧症候群、子宮収縮抑制薬(β刺激薬)の使用や多胎妊娠があり、6割以上の患者がこれらの危険因子を合併している¹⁵¹⁴⁾。

周産期心筋症の病因はいまだ解明されておらず、血管障害因子説、ウイルス性心筋炎、妊娠に対する免疫反応の異常、血管ホルモン説など様々な仮説が立てられてきた。近年、動物モデルの研究結果から、切断プロラクチンによる血管障害因子説が注目されている¹⁵¹⁶⁾。また、周産期心筋

症に対して抗プロラクチン作用を有するプロモクリプチンが有効である可能性が小規模の観察研究と無作為化比較試験で報告されている^{1517, 1517a)}。特に、診断時の左室駆出率<30%の患者に対しての抗プロラクチン療法の有効性が示唆されているが¹⁵¹⁷⁾、プロモクリプチンには血管攣縮や血圧上昇の副作用があり、米国では、産婦への使用が認められていない。また、わが国でも、周産期心筋症の最大の危険因子である妊娠高血圧症候群の患者では、添付文書上は使用禁忌であり、投与は慎重に判断するべきである。

一方、周産期心筋症は、心収縮能低下と周産期の凝固能亢進が重なり、心室内血栓リスクが高いことが知られている¹⁵¹⁸⁾。そのため高度心機能低下症例では禁忌項目がないかぎり、抗凝固療法を行う。DOACは左室内血栓に対するエビデンスが無く、妊娠・授乳中の安全性が確立していない。また、ワルファリンも妊娠中は禁忌である。授乳が左室駆出率の改善と関連していたとの報告があり、臨床的に安定している産婦では授乳は積極的には禁止とはされていない¹⁵¹⁹⁾。ただし、母乳授乳そのものが母体の負担となるため、心不全管理の観点から必要に応じて断乳を行う¹⁵²⁰⁾。

慢性期には、HFrEFの薬物治療、すなわちACE阻害薬やARB、β遮断薬、利尿薬などの投与が行われる。わが国では、周産期心筋症患者の約6割が1年以内に正常心機能に回復する一方、約1割が母体死亡や心臓移植待機の転帰をたどり、約3割に心機能低下が残存する¹⁵¹⁴⁾。心機能回復症例における慢性期心不全治療の継続の是非については、定まった見解はない。慢性期内服治療を中止後、再度心機能が低下する症例があるため、薬剤を漸減・中止する際には、注意深い経過観察が必要である。また、中止後の心機能が保たれていても、10年間は年1回の経過観察が勧められている¹⁵²¹⁾。

なお、周産期心筋症罹患後の次回妊娠の予後に関する見解は定まっていない。左室機能低下が残存する場合の次

回妊娠リスクは母体死亡を含め高いため、妊娠を避けるべきとされている。左室機能が正常化していても、必ずしも安全とは言えず、周産期心筋症の再発リスクが高い¹⁵²¹⁾。そのため、次回妊娠に関して十分なカウンセリングを受けることが重要である。

8.

中性脂肪蓄積心筋血管症

8.1

病態

中性脂肪蓄積心筋血管症(TGCV)(Orphanet ORPHA code: 692305)は、わが国から報告された疾患概念である^{1522, 1523)}。長鎖脂肪酸は生体のエネルギー源として重要であるが、TGCVでは細胞内中性脂肪の分解障害により長鎖脂肪酸が遊離されずに心筋細胞や血管平滑筋細胞等に中性脂肪が蓄積し、心不全、冠動脈疾患、心室性不整脈等を呈する¹⁵²³⁻¹⁵²⁶⁾。TGCVは、細胞内中性脂肪分解酵素であるadipose triglyceride lipase(ATGL)遺伝子のホモ型変異に基づく原発性TGCV(常染色体性潜性遺伝形式)と、ATGL遺伝子に変異を認めず、現時点では遺伝的背景が明らかでない特発性TGCVに分類される。厚生労働省TGCV研究班によると、2024年10月現在、累積診断数は991例(原発性15例、特発性976例)である。心不全の表現型としては、原発性、特発性ともに拡張型心筋症様、肥大型心筋症様のいずれをも呈しうる¹⁵²⁵⁾。

8.2

診断

厚労省TGCV研究班から診断基準が示されている(表45)^{1526, 1527)}。確定診断のためには、細胞内中性脂肪分解障害の指標である3つの必須項目のうち1つ以上を満たし、かつ大項目を1つ以上満たす必要がある。必須項目の1つである心筋脂肪酸代謝シンチグラフィにおける¹²³I-BMIPP洗い出し率10%未満は、TGCV患者の9割における診断根拠となっている^{1524, 1526, 1527)}。大項目の1つである末梢血の典型的Jordans異常(顆粒球の90%以上に大きさ1μm以上の複数の空胞像)は原発性TGCVに特異的で、それを認めれば遺伝子診断なしで原発性TGCVと診断できる¹⁵²⁶⁾。本症では、血清中性脂肪値や体格指数(body mass index)は診断的価値がない^{1522, 1523, 1526)}。

推奨表 62 心不全患者の妊娠・周産期・周産期心筋症に関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
心不全を有する女性に妊娠前カウンセリングを行う	I	C-EO
周産期心筋症でLVEF<30%の場合は、抗凝固療法を考慮してもよい	IIb	C-EO
妊娠中のHFrEF患者に対して、ACE阻害薬/ARB/ARNI/SGLT2阻害薬/イバブラジンの投与を行うべきではない	III Harm	C-EO

表 45 中性脂肪蓄積心筋血管症の診断基準

中性脂肪蓄積心筋血管症 (TGCV) の診断基準	
必須項目	以下のいずれか1つを満たすこと 1. 心筋 BMIPP シンチグラフィにおける脂肪酸代謝障害 (洗い出し率 10% 未満) ^{*1, 2} 2. 心筋生体組織診断 (生検) における心筋細胞内脂肪蓄積 ^{*3} 3. 心臓 CT ^{*4} , MR スペクトロスコピー ^{*5} における心筋脂肪蓄積
大項目	以下のいずれか1つを満たすこと 1. 左室駆出率 40% 未満 2. びまん性冠動脈硬化 ^{*6, 7} 3. 典型的 Jordans 異常 ^{*8}
確定診断 (definite) : 必須項目と大項目それぞれを少なくとも 1 つ満たす場合 疑診 (probable) : 必須項目を 1 つでも満たす場合	

^{*1} ¹²³I-BMIPP 心筋シンチグラフィの撮像, 洗い出し率算出は日本核医学会, 日本心臓核医学会の推奨論文を参照 ¹⁵²⁷⁾

^{*2} トリカプリン栄養療法, トリスデカノイン製剤において増加することが知られており, 診断には摂取/投与以前のデータを採用すること

^{*3} パラフィン切片においてペリリピン2の免疫染色による脂肪面積が50%以上を陽性とする

^{*4} 造影前の心臓 CT において「貫壁性の低 CT 値 (35 Hounsfield unit 未満) を心筋全体に認めるもの」を陽性とする

^{*5} 心筋中性脂肪含量 4.5% 以上を陽性とする

^{*6} 有意狭窄の有無は考慮しない

^{*7} 冠攣縮誘発試験によるびまん性冠攣縮は本項目に合致する

^{*8} 末梢血スメア標本のメイグムザ染色により顆粒球の90%以上に大きさ $1 \mu\text{m}$ 以上の明瞭な空胞が複数個存在する

(Hirano K, et al. 2025 ¹⁵²⁶⁾, Nakajima K, et al. 2023 ¹⁵²⁷⁾ を参考に作成)

8.3

治療

既存の内科的・外科的治療に抵抗性を示す。日本医療研究開発機構 TGCV 研究班のレジストリ調査によると、5 年生存率は約 70% であり、死因の大半は心臓血管死亡である ¹⁵²⁸⁾。心筋中性脂肪分解障害の改善が報告されているトリスデカノイン (トリカプリン ¹⁵²⁶⁾ を主成分とする治験薬 CNT-01 が、厚生労働省による先駆け審査指定制度ならびに希少疾病用医薬品指定制度の対象医薬品として指定され、開発が進んでいる。

9.

腫瘍循環器

9.1

腫瘍循環器学の動向と腫瘍循環器疾患の治療に関する基本的考え方

9.1.1

腫瘍循環器学とは

悪性新生物 (がん) に対する治療の進歩により「がんサバイバー」が増加し、またその予後も改善している ^{1529, 1530)}。がんサバイバーには、がん治療を終えた方だけでなく治療中や経過観察中の方なども含むが、7 割が 65 歳以上と高齢化が進んでおり ¹⁵²⁹⁾、また治療に伴って心血管合併症がしばしば認められる。がんサバイバーは一般人口よりも心血管合併症の頻度が多く、がん種によっては心血管病ががんサバイバーの死因として最も多い合併症 (がんそのものに次ぐ) となっている ¹⁵³¹⁻¹⁵³⁴⁾。

腫瘍循環器学は 2000 年代に米国で生まれた学問・診療領域で、がん薬物療法・放射線治療 (縦隔または左胸部への照射) などのがん治療による心血管合併症、心血管病をもつ患者のがん治療、および腫瘍そのものによる心血管系への影響を対象とする ¹⁵³⁵⁾。腫瘍循環器学領域で問題となる心血管合併症は多岐にわたる。本ガイドラインではこれらの中で、心不全と密接に関連するがん治療関連心機能障害 (CTRCD) を中心に解説する。

9.1.2

腫瘍循環器疾患に関する基本的な考え方

CTRCD の定義は各ガイドラインで異なってきたが ^{3, 5, 1536, 1537)}、近年の臨床腫瘍学会/日本腫瘍循環器学会の Onco-cardiology ガイドライン ¹⁵³⁸⁾ や欧米のガイドライン ^{3, 5, 1537)} を参照し、本ガイドラインでは、CTRCD の定義を、がん治療中の有症候性の心不全発症、もしくは画像診断による心機能低下 (LVEF < 50% かつ、ベースラインよりも 10% 以上の低下) とする。CTRCD の発症はがんサバイバーの重要な予後不良因子であり、CTRCD を発症した患者では、心血管リスクとがん治療中止による原病悪化のリスクをふまえ、がん治療医と循環器内科医を含む複数分野の専門家 (多職種協働) によって、がん治療の継続、中止を含めたマネージメントを行う ¹⁵³⁹⁻¹⁵⁴¹⁾。CTRCD のエビデンスはアントラサイクリン系薬剤や抗 HER2 抗体など、比較的限られた薬剤およびがん種を中心に蓄積されていることを認識して診療にあたる必要がある。

9.2

がん治療関連心機能障害のモニタリングと治療

9.2.1

リスク層別化とモニタリング

がん治療開始前のリスク層別化のために、心血管合併症の可能性のあるがん治療を行う症例は、全例で心電図、心エコー図、バイオマーカー（ナトリウム利尿ペプチドとトロポニン測定）を含む包括的心リスク評価を考慮すべきである（図46）。心血管合併症を速やかに発見し、適切な治療を行うことはきわめて重要である一方で、がん治療を受ける症例は、がん治療自体の精神的、身体的な負担があり、低リスク患者に過剰な検査をすることは慎むべきである。心血管リスク評価の結果をふまえて、すべてのがん患者に一律にモニタリングを行うのではなく、抗がん剤の種類や



図 46 がん診療における心血管評価

患者の背景を元にサーベイランスを行う。リスクとなる因子は心血管の状態およびがん治療の種類によって異なり、詳細はHFA-ICOSリスクスコア¹⁵⁴²⁾などのスコアを参照することができるが、一般に考慮される因子を表46に示す^{5, 1543)}。

アントラサイクリン系薬剤、抗HER2抗体など心毒性の可能性の高い抗がん剤を投与される患者に関しては、投与期間中にも心エコー図、バイオマーカー測定によりモニタリングすることによりCTRCDが早期に発見される可能性がある。特にアントラサイクリン系薬剤は用量依存的に心血管リスクが上がり、累積100～249 mg/m²で中等度リスク、250～399 mg/m²で高リスク、それ以上で超高リスクとされており、累積容量が250 mg/m²を超えるなど容量が増えていく段階でモニタリングをすることも妥当である^{1537, 1544-1546)}。

心エコーのスペクトルトラッキング法を用いたGLSは近年、抗がん剤による微細な心筋障害を反映でき、CTRCDのリスク層別化や早期検出に有用な指標と考えられている¹⁵³⁷⁾。

9.2.2 予防

症候性のCTRCDを一度発症すると予後不良であるため、可能な限り高リスク患者では予防的措置を取ることが望まれる^{1539, 1547)}。ACE阻害薬/ARB、ベータ遮断薬、MRAを用いたCTRCD予防のための無作為化比較試験が行われ、それらのメタ解析の結果では、アントラサイクリン系薬剤や抗HER2抗体などの心毒性の可能性の高い抗がん剤を投与される高リスク患者で、上記いずれの薬剤もLVEFの低下を有意に抑制はするものの、心不全や死亡といった臨床的

表 46 がん患者の心血管リスク因子

がん患者の心血管リスク因子		
抗がん剤の種類*	高リスク	ドキシソルピシン (アントラサイクリン系薬剤)、ダウノルピシン (アントラサイクリン系薬剤)、エピルピシン (アントラサイクリン系薬剤)、イダルピシン (アントラサイクリン系薬剤)、シクロフォスファミド (アルキル化剤)、イホスファミド (アルキル化剤)、クロファラビン (代謝拮抗薬)、トラスツズマブ (抗HER2抗体)
	中等度リスク	ドセタキセル (微小管阻害薬)、ベルツズマブ (抗HER2抗体)、スニチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬)、ソラフェニブ (チロシンキナーゼ阻害薬)
	低リスク	ベバシズマブ (抗VEGF抗体)、イマチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬)、ラパチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬)、ダサチニブ (チロシンキナーゼ阻害薬)
	超低リスク	エトボシド (トポイソメラーゼ阻害薬)、リツキシマブ (抗CD20抗体)、サリドマイド (免疫調整剤、血管新生阻害薬)
患者要因**	年齢60歳以上、黒人、冠動脈疾患、高血圧、糖尿病、既存の心筋症、アントラサイクリンの曝露歴、過去の胸部放射線治療歴、治療前のトロポニン値の上昇	

* Herrmann J, et al. 2014¹⁵⁴³⁾

** 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. 2022⁵⁾

アウトカムは改善しなかった¹⁵⁴⁸⁻¹⁵⁵²。近年ではSGLT2阻害薬により、アントラサイクリン系薬剤を投与される糖尿病症例の心不全発症リスクやCTRCDを発症してからの予後が改善する可能性が指摘されている^{1553, 1554}。

9.2.3 治療とフォローアップ

CTRCDを呈した患者に限定して、特定の薬剤による心機能や生命予後の改善を調べた無作為化比較試験はないが、観察研究ではβ遮断薬やACE阻害薬/ARBといった治療をなるべく早期に開始することの重要性が示唆されている^{1545, 1546}。一度CTRCDを発症した場合は、原則的には原因となった薬剤を中止し、ACE阻害薬/ARBとβ遮断薬を中心として、HFrEFに準じた薬物治療を行うことを考慮する。近年、CTRCD患者への心臓リハビリテーションが心肺機能、症状を改善し、予後により影響があると観察、介入研究で報告されており¹⁵⁵⁵⁻¹⁵⁵⁷、CTRCDを呈した患者では運動耐容能改善のために心臓リハビリテーションを考慮する。

また、近年は免疫チェックポイント阻害薬による多彩な心血管有害事象が報告されているが、特に心筋炎は致死率が高いため¹⁵⁵⁸⁻¹⁵⁶⁰、ステロイドによる治療が行われる場合が多く、発症後早期の十分量の投与がMACE低減に関連すると報告されている¹⁵⁶¹。一方でサーベイランスの普及により心血管死亡率のそれほど高くない非重症心筋炎を認めることが増えている¹⁵⁶²。

欧州の2625例という大規模なアントラサイクリン系薬剤を投与された患者の追跡では、9%がCTRCDを発症し、その98%が投与終了後1年以内に発症している¹⁵⁴⁵。そのため、心毒性の高い抗がん剤を投与した患者に関して、投

推奨表 63 腫瘍循環器領域の心不全診療に関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
CTRCDを発症した患者においては、心血管リスクと、がん治療中止による原病悪化のリスクをふまえ、がん治療医と循環器内科医を含む多職種協働によって、がん治療の継続、中止を含めたマネジメントを行う ¹⁵³⁹⁻¹⁵⁴¹	I	C-EO
がん治療を行う患者で、心血管合併症の可能性のある場合、治療開始時に心電図、心エコー検査、バイオマーカー（ナトリウム利尿ペプチドとトロポニン）の測定を考慮する ^{1537, 1540, 1542, 1543}	IIa	B-NR
CTRCDと診断された患者に対し、運動耐容能改善のために心臓リハビリテーションを考慮する ¹⁵⁵⁵⁻¹⁵⁵⁷	IIa	B-NR
CTRCDと診断された患者に対し、ACE阻害薬/ARBとβ遮断薬を中心として、HFrEFに準じた薬物治療を行うことを考慮する	IIa	C-EO
アントラサイクリン系のような心毒性の高い抗がん剤を投与した高リスク患者に関して、投与終了後1年目を目安に、フォローアップの心血管モニタリングを考慮する ^{1537, 1545}	IIa	C-LD

与終了後1年目を目安にフォローアップとして心エコーやバイオマーカー測定などを考慮する。放射線治療後の症例では、心不全、弁膜症、不整脈などの晩期障害を呈する可能性があるため、心臓への照射線量が多い症例などではフォローアップを考慮する。

第10章 併存症

1. 心血管系併存症

1.1 冠動脈疾患

1.1.1 心不全に合併した冠動脈疾患の評価

冠動脈疾患を合併した心不全患者の予後は、左室駆出率にかかわらず不良であることが報告されている^{1563, 1563a, 1563b, 1565}。また、心不全合併の冠動脈疾患の予後も不良であり、早期の冠動脈造影と血行再建により予後が改善する可能性が示唆されている⁴⁰³。したがって、新規発症の心不全患者において冠動脈疾患の合併を評価する必要がある。

冠動脈疾患の検査前確率の低～中等度の患者では、スクリーニングとして冠動脈CTや負荷検査を考慮する。心不全患者の場合は、運動耐容能の低下のため十分な負荷ができない可能性があり、冠動脈CTでの評価を考慮する¹⁵⁶⁶。非侵襲的検査で冠動脈疾患が疑われる患者もしくは検査前確率が高い患者では、冠動脈造影を行う。冠動脈造影の施行は、冠動脈疾患の早期診断につながり、至適な薬物治療を開始する契機となり、心不全の予後を改善する可能性がある¹⁵⁶⁷。

推奨表 64 冠動脈疾患合併心不全の評価と治療に関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
新規発症の心不全患者に対して、冠動脈疾患の評価を考慮する ¹⁵⁶⁷	IIa	B-NR
心血管イベントを減らすために低用量アスピリンによる抗血栓療法と目標値を目指した脂質低下療法を行う ^{868, 1564}	I	A

1.1.2 心不全に合併した冠動脈疾患に対する薬物治療

冠動脈疾患の治療では、至適な薬物治療が予後改善に重要である¹⁵⁶⁸。HFrEFに対するCABGの効果を検討したSTICH試験のサブ解析でも、至適な薬物治療はCABGによる血行再建とは独立して死亡率低下効果を示した¹⁵⁶⁹。心不全に合併した冠動脈疾患に対しても安定冠動脈疾患と同様の至適薬物治療が推奨される。

a. 抗血栓薬

抗血栓薬は血小板活性・凝集および凝固を阻害することで安定冠動脈疾患患者の予後を改善する。洞調律を伴うすべての安定CADの患者に対して、低用量(75～100 mg/日)アスピリンの投与が強く推奨され、アスピリン不耐の患者には、クロピドグレル75 mg/日が推奨される¹⁵⁷⁰。近年、薬剤溶出性ステント留置後の遠隔期の抗血小板薬単剤療法は、低用量アスピリンよりもクロピドグレルのほうが心血管イベントおよび出血イベントを減らすという報告があるが¹⁵⁷¹、出血に関しては有意な差はないとの報告もあり¹⁵⁷²、評価は定まっていない。

b. 脂質低下薬

安定冠動脈疾患を有し心血管イベントリスクの超高リスク患者、あるいは中等度・重度の虚血(虚血エリア>10%)を伴った患者には、高用量スタチンを用いてLDL-C値の低下 $\geq 50\%$ かつ目標LDL-C値<70 mg/dLの両者を満たすことを推奨する。心血管イベントの超高リスク患者とは、複数回の粥状硬化性心血管疾患(ASCVD)イベント既往を有する、もしくは1回の重症ASCVDイベント既往と複数の高リスク因子(高齢、ヘテロ型家族性高コレステロール血症、および糖尿病)を有する患者を指す⁴⁰⁴。LDL-C値<70 mg/dLが達成できない場合には、エゼチミブやエボロクマブの併用を考慮する。

1.2 弁膜症

1.2.1 弁膜症の動向と弁膜症治療の基本的考え方(表47)

高齢社会において弁膜症、特に動脈硬化と関連するAS

表 47 心不全を呈する弁膜症治療の基本方針

弁の異常が心不全の主病態である場合
<ul style="list-style-type: none"> • 基本的に心不全を呈する重症弁膜症は介入（外科治療または経カテーテル治療）の適応である • 心不全を呈する中等症弁膜症に対して、弁膜症以外に心不全の原因がないかの検索、重症度の過小評価の可能性、負荷をかけることによる重症化の有無などの評価を行う
心筋障害または弁輪拡大が心不全の主病態である場合
<ul style="list-style-type: none"> • 心不全に対する薬物治療を最大限に行い、そのうえで弁膜症に対する介入やその他の非薬物治療の可否をハートチームで話し合う • 弁膜症が重症で、心不全増悪に大きく関わっていると判断すれば、弁膜症に対する介入も考慮する

や、左室機能低下や心房細動と関連するMRが増加しているが、十分に診断されていない^{1573, 1574}。弁膜症を原因とする心不全は、根本治療ができる可能性があるため、正しく診断することが重要である。

心不全という観点から弁膜症治療を考える際、1) 弁の異常が心不全の主病態である場合（ASや大動脈弁閉鎖不全症（AR）、一次性MRなど）と、2) 心筋障害や弁輪拡大が心不全の主病態であり、その結果、二次的に弁膜症が生じる場合（二次性MR、二次性TR）に分けて考える。

a. 弁の異常が心不全の主病態である場合

基本的に心不全を呈する重症弁膜症は介入（外科治療または経カテーテル治療）の適応である。利尿薬や降圧薬が症状の改善に有用であることもあるが、薬物治療を行うことによりむやみに手術時期を遅らせるべきではない。

中等症弁膜症に心不全が合併している場合、現時点では基本的に、弁に対する介入の適応はないため¹⁵⁷⁵、心不全に対する薬物治療を強化する。ただし、MSは中等症でも心不全の原因となり、介入の適応となる。弁膜症以外に心不全の原因がないかの検索、重症度の過小評価の可能性、負荷検査での評価を行う。

b. 心筋障害が心不全の主病態である二次性弁膜症の場合

心不全に対する薬物治療を最大限に行い、そのうえで弁膜症に対する介入やその他の非薬物治療の必要性をハートチームで話し合う。弁膜症が重症で、心不全増悪に大きく関わっていると判断すれば、弁膜症に対する介入も考慮される。

心機能低下を伴う弁膜症では、弁膜症に対する介入後もHFrEFに対する心不全薬物治療を引き続き最大限に行うことが重要である。

1.2.2

AS

重症ASでは左室の求心性肥大、進行すると左室心筋障害による左室壁運動低下を生じる。

a. 重症ASの定義と低流量低圧較差ASの診断

重症ASは大動脈弁最大流速（ > 4 m/s）、平均圧較差（ ≥ 40 mmHg）、弁口面積（ < 1.0 cm² または < 0.6 cm²/m²）、超重症ASはそれぞれ > 5 m/s, ≥ 60 mmHg, < 0.6 cm² で定義される³⁴¹。

低流量のため圧較差が低い弁口面積は狭い低流量低圧較差重症ASの場合は、CTでの大動脈弁石灰化スコアも参考にし、駆出率低下症例（古典的低圧較差AS）ではドプタミンストレスエコーを行い、真性重症ASか偽性重症ASかを鑑別する。

b. 重症ASの治療

重症ASに対して予後を改善させる薬物治療はなく、非薬物治療が主体となる（第6章参照）。全身状態が悪く手術ができない症例で心不全時に利尿薬を用いるが、重症ASで血圧が低い症例では、薬物治療で改善させることは難しい。

1.2.3

AR

重症ARでは左室の拡大、遠心性肥大、進行すると左室心筋障害による左室壁運動低下を生じ、術後の予後に関与する¹⁵⁷⁶。

重症ARの治療としては、薬物治療でむやみに手術時期を遅らせないことが原則である（手術適応に関しては2020年改訂版弁膜症治療ガイドライン³⁴¹参照）が、血管拡張薬や β 遮断薬が有効であるとの報告もある¹⁵⁷⁷⁻¹⁵⁸²。全身状態などから外科手術による治療が困難である場合には、利尿薬、血管拡張薬を用いる。診断時に左室機能低下を伴っている症例では、ACE阻害薬、ARBなどを投与するが、 β 遮断薬は徐脈を引き起こし、AR症例では逆流量が増加する場合もあり、注意が必要である。術前に左室機能低下を示した症例では、術後の左室機能低下残存や再発がみられることも報告されている¹⁵⁸³。術後の心機能低下例に対しては、HFrEFに準じた心不全薬物治療を続行する。

1.2.4

MR

a. 一次性MR

一次性重症MRでは、薬物治療でむやみに手術時期を遅らせないことが原則であるが（外科的または経カテーテル治療に関しては第6章参照）、全身状態などから外科手術やカテーテルによる治療が困難である場合には、症状改善目的に利尿薬、血管拡張薬を用いる。

b. 二次性（機能性）MR

LVEFの低下に伴う僧帽弁テザリングが原因の心室性機能性MRと、心房細動などに伴う心房・弁輪拡大が原因の心房性機能性MRとに分けられる。

i. 心室性機能性MRの治療

左室に病変の本体があるため、MRを止めることが必ずしも本質的な疾患の治療になるわけではない。したがって、左室機能低下に対する十分な薬物治療が最も重要である^{1584, 1585}。非薬物治療に関しては、第6章3非薬物治療の項参照されたい。非薬物治療後の心機能低下に対して、HFrEFに準じた心不全薬物治療を続行する^{1586, 1587}。

ii. 心房性機能性MRの治療

有症候性の心房性機能性MRでは、まず心房細動および心不全に対する薬物治療を十分に行う。僧帽弁に対する介入や心房細動に対する介入に関しては第6章参照

1.2.5

僧帽弁狭窄症（MS）

従来、リウマチ性が主体であったが、近年、高齢者で見られる弁輪石灰化などの変性によるものが増加している。

頻拍は拡張時間を短縮し、十分な左室充満ができずに左房-左室圧較差の上昇を伴うため、心拍数コントロールは特に重要である。うっ血に対する利尿薬や心拍数コントロールのためのβ遮断薬やカルシウム拮抗薬、ジギタリス製剤、抗凝固療法などを行う。β遮断薬は心拍数コントロールに有効であるが、陰性変力作用もあり、洞調律のMS症例では運動耐容を悪化させるという報告もあるため、注意を有する^{1588, 1589}。非薬物治療に関しては2020年改訂版弁膜症治療ガイドライン³⁴¹を参照。

推奨表 65 弁膜症合併心不全患者におけ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
左室機能低下による機能性僧帽弁閉鎖不全症では、HFrEFの治療に準じた薬物治療を行う ¹⁵⁸⁴⁻¹⁵⁸⁷	I	A
有症候性の心房性機能性僧帽弁閉鎖不全症では、まず、心房細動および心不全に対する薬物治療を行う	I	C-EO
左室機能低下を伴う大動脈弁閉鎖不全症では、ACE阻害薬/ARBの投与を考慮する	IIa	C-EO
機能性三尖弁閉鎖不全症による下腿浮腫や臓器うっ血、腹水などの右心不全症状に対して、利尿薬の使用を考慮する	IIa	C-EO
弁膜症に対する介入後に心機能低下が残存する、あるいは新たに認める場合、HFrEFに準じた心不全薬物治療を行う	I	C-EO

1.2.6

TR

高齢化とともに、心房細動に伴って生じるTRとデバイス関連TRが増加している。TRは多くの心臓病における予後規定因子となる^{1590, 1591}。

手術成績が優れないことから、利尿薬を中心とした内科的治療が基本であったが、より早期に非薬物治療を考慮すべきとの意見がある（非薬物治療に関しては第6章参照）。ループ利尿薬が有効であることが多いが、不十分な場合は、バソプレシンV₂受容体拮抗薬を含めた他の種類の利尿薬が有効である場合がある¹⁵⁹²。

1.3

不整脈・伝導障害

1.3.1

徐脈性不整脈

心不全患者では、β遮断薬など徐脈をきたす薬剤を併用することが多く、徐脈に伴う脳虚血症状や徐脈による心不全症状の増悪に留意を要する。治療上必要不可欠な薬剤（β遮断薬や抗不整脈薬）に関連する症候性徐脈で、薬剤の減量や中止の不利益が大きいと考えられる場合には、永久ペースメカ植込みも選択肢となる。ただし、心不全患者に対するβ遮断薬の投与による徐脈予防目的のみでのペースメカ植込みは控えなくてはならない。その他の適応に関しては、一般的な徐脈性不整脈に対するペースメカ治療の適応と同等であり、詳細に関しては不整脈非薬物治療ガイドライン（2018年改訂版）⁸³³を参照されたい。

LVEFの保たれた構造的/機能的心疾患を有さない永久ペースメカ植込み症例についての後ろ向き観察研究^{1593, 1594}では、約12～14%でLVEFの経時的な低下を認め、ペースメカ依存度の高い例や左脚ブロック波形例が心機能低下のリスク因子と報告されている。このため、左室収縮能が保たれている心不全患者であっても、永久ペースメカ植込み遠隔期に心機能が低下する可能性があることに留意し、心機能低下を疑う場合には心エコー検査等で心機能を確認する必要がある。右室ペースメカ植込みはペースメカ時の心室内伝導遅延が心機能低下の誘因と考えられており¹⁵⁹⁵、心臓再同期療法（CRT）もしくは刺激伝導系ペースメカ植込み（ヒス束ペースメカ植込み[HBP]もしくは左脚領域ペースメカ植込み[LBBP]）の有用性が注目されている。詳細に関しては、第6章3.2.2心臓再同期療法のe.刺激伝導系ペースメカ植込みの項を参照されたい。

1.3.2

心室性不整脈

心室性不整脈の管理にあたっては、その発生を助長する

推奨表 66 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ー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
洞不全症候群あるいは運動時の心拍応答不全、もしくは房室ブロック(第2度・高度・第3度)が原因の徐脈(長期間必要不可欠な薬剤投与に関連する場合も含む)による心不全症状の改善目的に永久ペースメーカー植込みを行う ⁸³³⁾	I	C-LD
徐脈性心房細動(長期間必要不可欠な薬剤投与に関連する場合も含む)による心不全症状の改善目的に永久ペースメーカー植込みを行う ⁸³³⁾	I	C-LD
永久ペースメーカー植込み適応の房室ブロック症例で中等度のLVEF低下(LVEF 36~50%)を合併する場合、刺激伝導系ペーシングを考慮してもよい ^{833, 865, 866, 1596-1598)}	IIb	C-LD

ような可逆的な誘因について検索を行い除去・改善を行う。また、心室細動・血行動態が破綻する持続性心室頻拍に対して速やかな電氣的除細動を行い、再発予防のためにアミオダロン・ニフェカランの静脈投与を考慮する^{1599, 1600)}。III群薬抵抗性の頻発する致死性心室性不整脈に対しては、ランジオロール投与の有効性が、わが国で実施されたJ-LANDII試験で示されている¹⁶⁰¹⁾。

心臓突然死の二次予防にはICD植込みを行うが⁷⁸²⁻⁷⁸⁴⁾、その詳細については不整脈非薬物治療ガイドライン(2018年改訂版)⁸³³⁾を参照されたい。ICD植込み後の心機能低下例に対して、致死性心室性不整脈の再発予防のためにβ遮断薬に加え経口アミオダロンの投与を考慮する^{1602, 1603)}。心機能が保たれている場合には、経口ソタコールの投与を考慮してもよい¹⁶⁰³⁾。心機能低下例に対する抗不整脈薬投与に際し、QT延長に伴う催不整脈作用や心外副作用に注意し、陰性変力作用を有する薬剤は使用してはならない。ICD植込後心不全患者の頻回の致死性不整脈に対して、カテーテルアブレーション治療はアミオダロン投与に比較して致死性不整脈の再発を抑制し、ICD作動回数を減少させることが複数の無作為比較試験で報告されており、薬剤抵抗性の場合にはカテーテルアブレーション治療を行うことを推奨する¹⁶⁰⁴⁻¹⁶⁰⁷⁾。

心室期外収縮の出現頻度が増加するにつれ心機能が低下する心室期外収縮誘発性心筋症と呼ばれる病態があり、構造的疾患はなく、心室期外収縮の治療により心機能は改善する^{1608, 1609)}。心室期外収縮の出現頻度はホルター心電図で評価するが¹⁶¹⁰⁾、日差変動もあるため注意を要する。1日の心室期外収縮数が1日総心拍数の10%未満であれば、

推奨表 67 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
心室不整脈の誘因となる因子(精神的・肉体的ストレスや苦痛、電解質異常、心筋虚血など)の除去・改善を行う ^{1616, 1617)}	I	A
心室細動・血行動態が破綻する持続性心室頻拍に対して電氣的除細動を行う ¹⁶¹⁸⁾	I	C-LD
心室頻拍・心室細動の再発予防目的にニフェカラン・アミオダロンの静脈内投与を考慮する ^{1599, 1600)}	IIa	B-NR
III群抗不整脈薬抵抗性の再発性心室頻拍・心室細動の抑制目的にランジオロールの静脈内投与を考慮する ^{1600, 1619)}	IIa	B-R
ICD植込み後心不全患者の頻回の薬剤抵抗性致死性不整脈発症に伴うICD作動の回避目的に経口アミオダロンの投与を考慮する ^{1600, 1603)}	IIa	B-R
ICD植込み後心不全患者の頻回の薬剤抵抗性致死性不整脈発症に伴うICD作動の回避目的にカテーテルアブレーションを行う ¹⁶⁰⁴⁻¹⁶⁰⁷⁾	I	A
心不全発症の原因と考えられる薬物治療抵抗性の頻発性かつ単形性の心室期外収縮に対してカテーテルアブレーションを行う ^{833, 1614, 1615, 1620, 1621)}	I	B-NR

心機能の低下はみられず、10%を超えると心室期外収縮誘発性心筋症のリスクが高くなる^{833, 838, 1611)}。不整脈自体が心機能低下の主要因であるかの鑑別も重要であり、その際にはガドリニウム造影心臓MRIが有用である^{1612, 1613)}。

心機能の低下した心室期外収縮に対するカテーテルアブレーションは、心不全症状およびLVEFを改善させ心不全入院を予防することが報告されている^{486, 1614, 1615)}。心不全発症の原因と考えられる薬物治療抵抗性の頻発性(1日総心拍数の10%以上)かつ単形性の心室期外収縮に対して、カテーテルアブレーション治療を行うことを推奨する。また、構造的疾患に頻発する心室期外収縮により心機能低下を助長することがあり、アミオダロン投与およびカテーテルアブレーション治療を考慮する。

1.4 高血圧

1.4.1 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¹⁶²²⁾。また、収縮期血圧、拡張期血圧ならびに脈圧が高値の心不全患者では、生命予後

の悪化が示されている¹⁶²³。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⁵⁵³。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させる^{546,547}。SPRINT試験では、140 mmHg未満を目標とする通常治療群と比べて、120 mmHgを目標とする厳格治療群で心不全を含む複合心血管イベントの発症が有意に低下した⁵⁴⁹。同試験では糖尿病や脳卒中、明らかな心不全症例などが除外されている点、米国で行われた試験である点、厳格治療群で低血圧や失神、電解質異常、急性腎障害などの有害事象が有意に増加した点から、この結果をそのままわが国に適用できるかどうかはさらなる議論が必要である。

一方、心不全患者ではしばしば高血圧を示さず、むしろ低血圧の症例を認める。そのような症例において、降圧薬は必ずしも降圧が目的ではなく、心不全患者のQOLを改善させ、心不全そのものの予後を改善させることに主眼が置かれることから、忍容性の許すかぎり心不全治療薬としての降圧薬の投与が推奨される。

1.4.2

高血圧を合併したHFrEFの治療

ACE阻害薬^{607,608,642}、 β 遮断薬^{605,606,657,658,1624}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^{580,647,844}。 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、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^{22,591,609}。ARNIのACE阻害薬（エナラプリル）に対する心血管死および心不全入院抑制における優位性は、ベースラインの収縮期血圧によらず一貫していた^{16,1625}。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に安全に使用できる⁷¹⁸。その他の陰性変力作用を有するカルシウム拮抗薬の使用は避けるべきである。また、心不全患者のみを対象とした試験ではないが、心血管疾患リスクを有する高血圧患者に対する α 遮断薬には心不全の予防効果はない¹⁶²⁶。

高血圧を合併するHFrEF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。米国の高血圧ガイドラインでは130/80 mmHg未満での管理が支持されているが¹⁶²⁷、心血管リスクと密接に関連する糖尿病やCKD、冠動脈疾患などの併存疾患ごとに示されている降圧目標値を目安とし、それぞれの患者の病態に応じた適切な降圧治療を実施するのが現状では妥当であろう⁵⁵³。基本的にHFrEFで高血圧を合併している場合には生命予後を改善させるエビデ

ンスのある薬剤を増量できる機会として考える⁵。

1.4.3

高血圧を合併したHFpEFの治療

高血圧を合併したHFpEFに対する治療戦略には十分なエビデンスが得られていない。高血圧はHFpEFの主要な基礎疾患の1つであり、予後の増悪と強く関連しているため¹⁶²⁸、血圧管理が必須と考えられる。予後改善のエビデンスは十分ではないが、米国ならびにわが国の高血圧治療ガイドラインでは収縮期血圧130 mmHg未満での管理が推奨されている^{553,1627}。無作為化比較試験のメタ解析では、収縮期血圧130 mmHg未満と心不全入院の減少の関連が示されており¹⁶²⁹、PARAGON-HFのサブ解析では、試験期間中に収縮期血圧120～129 mmHgを達成した患者が最も心血管死あるいは心不全入院のイベント発生率が低かったことが報告されている¹⁶³⁰。このような背景から、本ガイドラインでもHFpEFの降圧目標値として収縮期血圧130 mmHg未満を推奨する。

一方で、HFpEF患者ではHFrEF患者に比べて血管拡張薬によって過度な低血圧をきたすことがある¹⁶³¹。前述のPARAGON-HFのサブ解析でも、120～129 mmHgを達成した患者に比べて、収縮期血圧120 mmHg未満の患者では全死亡が有意に増加したことから¹⁶³⁰、過度な降圧には注意が必要である。

HFpEFを対象とした臨床試験^{17-19,1630,1632}の結果から、ACE阻害薬、ARB、ARNI、MRAがHFpEFにおける降圧薬の候補となるであろう⁵。わが国ではARNIは高血圧適応を有しており、ARBに対して降圧や左室肥大への効果が高いことが報告されており^{17,1632,1633}、ステージA-Bからの治療にも適している可能性がある。

β 遮断薬に関しては、わが国で行われたJ-DHF試験においてカルベジロールの予後改善効果は示されなかったが、サブ解析では低用量群（平均2.9 mg/日）に比して通常用量群（平均14.6 mg/日）で心血管死と心血管疾患による入院が有意に抑制された⁷³⁸。一方で、 β 遮断薬は心拍応答不全を介して運動耐容能を低下させる懸念があるため^{115,1634}、陳旧性心筋梗塞や症候性の冠動脈疾患、頻脈性の心房細動を合併した高血圧患者に考慮される⁵。

推奨表 68 高血圧を合併した心不全患者に対する降圧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
HFpEF患者において、心不全入院の抑制のために、収縮期血圧130 mmHg未満を目標に血圧を管理する ^{553,1627-1629}	I	C-LD

2.

非心血管系併存症

2.1

慢性腎臓病・心腎症候群

2.1.1

心腎連関総論

心不全患者の約35～70%に慢性腎臓病を合併していることが報告されており¹⁶³⁵⁾、急性・慢性心不全いずれでも、腎機能は最も強力な予後規定因子である¹⁶³⁶⁾。心腎連関は、心臓と腎臓の相互作用によって引き起こされる臨床症候群であり、特に心不全患者の治療戦略と患者管理の最適化を考えるうえで重要である。

心腎連関の病態は、心腎症候群 (CRS) として知られており、5つのサブタイプに分類される¹⁶³⁷⁾ (表48)。eGFR値、およびeGFRの変化率は心血管リスク、心不全リスク、死亡率の強力な予後予測因子であることが知られている^{1636, 1638-1641)}。また、アルブミン尿および尿中アルブミン/クレアチニン比は日常診療で測定できる簡便な検査であり、心血管死、心不全増悪リスクの重要な指標である^{1642, 1643)}。CKDの重症度は心血管疾患リスクを層別化するために、原因 (Cause : C) と、腎機能 (GFR : G) の6区分 (G1～G5)、蛋白尿 (アルブミン尿 : A) の3区分 (A1～A3) により18段階に分けられたCGA分類で評価される。

2.1.2

腎機能を考慮した薬剤選択

これまで急性・慢性心不全を対象にした大規模臨床試験が多数実施されているが、多くの臨床試験で腎機能が低

下した症例は除外されてきたため、CKDステージG4、G5に関するエビデンスが少ない。このような症例では、腎機能やカリウム値を慎重にモニタリングしながら薬剤を使用する必要がある (表49)。

a. ACE阻害薬/ARB

HFrEF患者を対象としたACE阻害薬またはARBの心不全アウトカム試験ではCKDステージG3患者が含まれていたが、主要評価項目において腎機能による交互作用は認められなかった¹⁶⁴⁴⁾。一方で、心不全を合併したCKDステージG4、G5の患者を対象としたACE阻害薬またはARBを用いた無作為化比較試験は存在せず、観察研究で一部同様の有用性が報告されているものの¹⁶⁴⁵⁾、明確な結論は得られていない。ACE阻害薬やARBは、投与開始初期に急速なeGFRの低下 (initial drop) や、高カリウム血症に陥るリスクがあり、腎機能低下患者への投与に際しては、慎重にモニタリングする必要がある。

CKDステージG4、G5の患者におけるACE阻害薬およ

表48 心腎症候群 (CRS) 分類

CRS タイプ	要因	概要
タイプ1	急性心腎症候群	急性心不全による腎機能障害
タイプ2	慢性心腎症候群	慢性心不全に伴う腎機能障害
タイプ3	急性腎心症候群	急性腎不全による心機能障害
タイプ4	慢性腎心症候群	慢性腎不全による心機能障害
タイプ5	二次性心腎症候群	全身状態の影響を受けて心と腎が同時に機能障害をきたす

(Ronco C, et al. 2010¹⁶³⁷⁾を参考に作成)

表49 CKDステージ別の腎機能を考慮した薬剤の選択

薬剤名	CKD ステージ G1～3	CKD ステージ G4	CKD ステージ G5
	eGFR ≥ 30 mL/分/1.73m ²	eGFR 15～29 mL/分/1.73m ²	eGFR < 15 mL/分/1.73m ²
ACE阻害薬/ARB	◎	○	△
β遮断薬	◎	○	○
ARNI	◎	○	△
MRA	◎	○	△
SGLT2阻害薬	◎	◎ (eGFR ≥ 20 mL/分/1.73m ²)	△
イバブラジン	◎	◎	△
ペルイシグアト	◎	○	△

◎:十分なエビデンスがあり投与可能, ○:十分なエビデンスはないが、有用性が安全性を上回る場合には投与を検討してよい, △:十分なエビデンスがなく、明確な結論が得られていない

びARBの腎保護効果については明確なエビデンスが確立されていない¹⁶⁴⁶。また、観察研究ではACE阻害薬の中止により、全死亡と心血管リスクが増大することが報告されているが¹⁶⁴⁷、無作為化比較試験では同様の結果は認められず¹⁶⁴⁶、継続にあたってはリスクも含めた総合的な判断が必要である。なお、HFpEFでは、ACE阻害薬やARBの腎保護作用や予後改善効果は認められていない^{1648, 1649}。

b. β 遮断薬

β 遮断薬は、他の心保護薬と対照的に、腎機能のinitial dropや腎機能への長期的なリスクは少ない薬剤と考えられている。 β 遮断薬は、CKDステージG3, G4を合併したHFmrEF, HFrEFにおいて、全死亡率をプラセボと比較し有意に低下させることが報告されている¹⁶⁵⁰。また、透析のHFrEF症例でもカルベジロールの内服が生命予後を有意に改善することが小規模の無作為化比較試験で報告されているが¹⁶⁵¹、HFpEF患者では同様の効果は認められなかった^{1650, 1652-1654}。薬剤の選択に関して、カルベジロールは脂溶性で肝代謝であるのに対して、ビソプロロールは脂溶性・水溶性を併せもち、腎排泄も関わるため、重度の腎機能低下症例では投与量を調節する必要がある。

c. ARNI

ナトリウム利尿薬が体液貯留改善とともに腎血流とGFRの低下を伴うのに対して、ARNIによって分解が抑制されるナトリウム利尿ペプチド系には軽度のナトリウム利尿作用による体液貯留改善とともに、腎血流量とeGFRが上昇することが報告されている^{1655, 1656}。

ARNIは、心血管イベント、心血管死または心不全入院の低減に加えて腎複合イベント（eGFR 50%以上の低下、末期腎不全の発症、腎疾患による死亡）を有意に抑制し、腎機能低下速度の軽減効果も示した¹⁶⁵⁶⁻¹⁶⁵⁸。この効果は糖尿病性腎症およびCKD症例で特に顕著であったが¹⁶⁵⁹、その一方で低血圧と尿中アルブミンの増加が認められた^{760, 1642, 1657, 1658, 1660}。また、ARNIとミネラルコルチコイド受容体拮抗薬（MRA）を併用した場合、ACE阻害薬と比較して、高カリウム血症の発生率が減少し、ループ利尿薬の必要量を減少させた¹⁶⁶¹。このことから、ARNIにはMRAの忍容性を高める効果を有する可能性が示唆される^{1662, 1663}。

一方で、eGFRが20~60 ml/分/1.73 m²のCKD患者を対象としてARNIとイルベサルタンに無作為化したUK HARP-III試験では、ARNIはイルベサルタンと比較して腎機能およびアルブミン尿への効果は同等であった¹⁶⁶³。また、これまでの大規模臨床試験では、ARNIの血中濃度上昇リスクを懸念し、CKDステージG4以上の患者は試験対象から除外されている。このような患者では、ARNI投

与の可否を慎重に判断し、投与の際には血圧、血清カリウム値および腎機能等を十分にモニタリングすることが推奨される。

d. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬

MRAは、CKDステージG3レベルまでであれば、CKDの有無にかかわらずHFrEF患者の予後を改善することが示されているが^{591, 609, 1664, 1665}、心不全患者を対象とした大規模臨床試験ではCKDステージG4以上が除外されているため、同グループのエビデンスは少ない¹⁶⁶⁶。

わが国では、スピロラクソンあるいはエプレレノンが心不全患者に使用されている。最近では、第三世代のMRAとして非ステロイド型構造の特徴を有するエサキセレノンとフィネレノンが、それぞれ高血圧、2型糖尿病を合併する慢性腎臓病に対して保険適用承認された。特に、フィネレノンは*in vivo*で抗線維化作用および抗炎症作用を示し、心臓および腎臓に対する臓器保護作用を有することが確認されている。2型糖尿病合併CKD患者を対象とした第III相臨床試験FIDELIO-DKD, FIGARO-DKDの事前規定された統合解析FIDELITY研究の結果、フィネレノンは心血管複合アウトカムをプラセボと比較して14%低減し、心不全による入院も22%減少させた。また、腎複合アウトカムはプラセボと比較して23%低減した⁵⁷⁴。さらに、透析患者では、MRAの使用により総死亡、心血管死亡が減少するというメタアナリシスの結果が報告されている¹⁶⁶⁷。しかしながら、MRAをACE阻害薬やARBを併用すると、高カリウム血症や腎機能の悪化をきたしやすいため、注意を要する。

e. SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬による心保護効果の機序の1つとして、SGLT2阻害薬の腎保護効果による心腎連関へのベネフィットがあげられる。SGLT2阻害薬は、糖尿病合併の有無、心血管リスクの有無、アルブミン尿の有無、腎機能にかかわらず、CKDまたは心不全患者における腎機能の低下を遅らせ、急性腎障害のリスクを低減させることが報告されているため、積極的な使用が考慮される^{559-561, 563-565, 1668-1670}。

SGLT2阻害薬（ダパグリフロジンあるいはエンバグリフロジン）は、CKDを合併した心不全患者において、心不全入院/心血管死の複合エンドポイントを有意に改善した¹⁶⁷¹。個別のエンドポイントに関しては、心不全入院を有意に低下させたが、心血管死はSGLT2阻害薬群で低い傾向は認められたものの、統計学的有意差は認められなかった。これらの効果はCKDの有無にかかわらず同様であった¹⁶⁷¹。

HFrEFを対象としたDAPA-HF試験、HFmrEF、HFpEFを対象としたDELIVER試験では、それぞれeGFR

30 mL/分/1.73m²未満, eGFR 25 mL/分/1.73m²未満が除外基準であり, いずれの試験でもダバグリフロジンは腎機能にかかわらず心不全入院を減少させた^{24, 612, 1672, 1673}。また, HFrEFを対象とした EMPEROR-Reduced 試験と HFpEFを対象とした EMPEROR-Preserved 試験では, eGFR 20 mL/分/1.73m²未満が除外基準であり, ダバグリフロジンと同様に, エンバグリフロジンの有用性, 安全性は腎機能にかかわらず一貫していたことが報告されている^{1674, 1675}。

f. 利尿薬

CRSタイプ1およびタイプ2では, 腎静脈圧の上昇や腹腔内圧の上昇, レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)や交感神経系, 炎症サイトカインにより腎うっ血とGFRの低下をきたすため, 速やかなうっ血の解除と同時に腎機能の保持が求められ, 適切な利尿薬の使用を必要とする。

一方で, 利尿薬は, 交感神経系の活性化, RAASの活性化, 近位尿細管圧, 腎間質圧, 腎盂圧, 体液量状態などの変化, 糸球体フィードバックなどの変化やネフロンリモデリングにより糸球体濾過率を減少させる¹⁶⁷⁶。急性心不全患者を対象とした大規模臨床試験では, ループ利尿薬を使用した患者の約18%でAKIを発生したことが報告されているが¹⁶⁷⁷, 良好な利尿反応がある場合は, 利尿剤使用時の正常な腎反応(diuretic adaptation)であり, 不良な予後とは関連しないことが知られている^{1677, 1678}。ただ腎機能の悪化は, しばしば利尿薬の不適切な中止や尿量減少によるうっ血解除不足につながる¹⁶⁷⁹。また, 退院時の不十分なうっ血解除は, 心不全の再入院または全死亡と強く関連していることが知られているため¹⁶⁸⁰, 病態の十分な理解と適切な薬剤選択が重要である。

CKDの多くは食塩感受性高血圧を呈するため, 尿中Na排泄を促進する利尿薬はCKD患者の降圧に優れ, CKDに合併するCVDの発症も抑制する。利尿薬の降圧作用は少量で発揮され, 副作用は用量依存性に増加するため可能な限り低用量で用いる。

g. その他の薬剤 (イブプラジン, ベルイシグアト, ジギタリス, GLP-1 受容体作動薬)

イブプラジンとベルイシグアトは, HFrEF患者において, 腎機能にかかわらず(ベルイシグアトはeGFR > 15 mL/分/1.73m²)心保護効果を認める一方, 両薬剤とも明確な腎保護効果は報告されていない^{1681, 1682}。ジギタリスに関しては, DIG試験において腎機能にかかわらずHFrEF患者の心不全増悪による入院を減少させたことが報告されているが, ARNIやSGLT2阻害薬など現在の標準治療薬が使用されていない時代のデータであり, 解釈には注意が必要

推奨表 69 CKDを合併した心不全患者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
CKD*を合併した心不全患者に, 心不全入院または心血管死リスク低減を目的として, SGLT2阻害薬(ダバグリフロジンあるいはエンバグリフロジン)を投与する ^{24, 612, 1671-1675}	I	A
CKD**を合併したHFrEF患者に, 心不全入院または心血管死リスク低減を目的として, MRA, ARNI, β遮断薬を投与する ^{591, 609, 1650, 1656, 1664, 1665, 1667}	I	A
CKDを合併した心不全患者では血圧, 腎機能, K値を定期的に測定する ¹⁶⁸⁴	I	A

*eGFR 20 mL/分/1.73 m²以上

**MRA, ARNIはeGFR 30 mL/分/1.73m²以上

である¹⁶⁸³。また, 治療域と中毒(副作用)域が接しており, 血中濃度あるいは薬物代謝の変化で副作用(ジギタリス中毒)が発現する。消失半減期が36~48時間と長い特徴があり, 血液透析では除去されないことにも注意が必要である。

GLP-1受容体作動薬セマグルチドはCKD合併2型糖尿病患者を対象としたFLOW試験で, プラセボ群と比較し心不全イベントおよび心血管死のリスクを27%有意に低減した。この心血管保護効果は, ベースラインのeGFRや尿中アルブミン/クレアチニン比にかかわらず一貫しており, セマグルチドの心保護効果がCKDの重症度に依存しない可能性を示唆した⁵⁷⁰。

2.2

貧血・鉄代謝

2.2.1

病態

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。わが国の観察研究では, 心不全急性増悪による入院患者の約60%¹⁶⁸⁵⁻¹⁶⁸⁸, 慢性心不全で外来通院患者の約35%に貧血を認め¹⁶⁸⁹, いずれの患者群でも独立した予後規定因子である。

心不全における貧血の成因については, 鉄欠乏, 腎機能低下, 炎症, 体液貯留による血液希釈など多くの病態因子が関与する。なかでも鉄欠乏は, 貧血を引き起こすのみならず, 貧血とは独立して心不全患者のQOLや予後と関連する。鉄欠乏は心不全患者に高頻度に合併し, 貧血の有無にかかわらず心不全症状や運動耐容能の低下と関連し, 心

不全入院や死亡のリスクとなるため、鉄動態のスクリーニングが重要である^{3, 1690}。心不全患者の鉄欠乏の基準として、血清フェリチン<100 ng/mL、または血清フェリチン100~300 ng/mLかつTSAT<20%と定義されることが多い^{765-767, 1691-1698}。

鉄欠乏を有するHFrEF患者において、鉄静注薬投与による心不全症状やQOLの改善効果が無作為化比較試験にて示されている。

2.2.2

治療 (表50)

765-767, 1691, 1692, 1696

a. 鉄剤

鉄欠乏(貧血の有無を問わない)を有するHFrEF/HFmrEF患者に対して静注鉄剤(カルボキシマルトース第二鉄)の有効性及び安全性を検討した無作為化二重盲検試験(FAIR-HF, CONFIRM-HF)では、主要評価項目である心不全の自覚症状改善、6分間歩行距離の延長、QOLの改善を認めた^{765, 767}。一方、心血管イベント抑制効果(心血管死および心不全入院など)を検討したAFFIRM-AHF試験(急性心不全入院患者1108例, LVEF≤50%, カルボキシマルトース第二鉄静注), IRONMAN試験(1137例, LVEF≤45%, デルイソマルトース第二鉄静注)では主要評価項目を達成しなかったが、心不全悪化入院の減少が示唆された^{766, 1692}。FAIR-HF, CONFIRM-HF, AFFIRM-AHF, IRONMANを含むメタ解析では、心不全再入院と心血管死の複合エンドポイントの改善効果が示された¹⁶⁹³⁻¹⁶⁹⁵。

しかし、その後に報告されたHEART-FID試験(3065例, LVEF≤40%, カルボキシマルトース第二鉄静注)では、全死亡(12ヵ月間)、心不全入院(12ヵ月間)、6分間歩行距離(6ヵ月後)の階層的複合主要評価項目、心不全入院抑制などの副次評価項目、いずれも有効性を認めなかった¹⁶⁹⁶。HEART-FID試験を含むメタ解析では、TSAT<15~20%群で心血管イベント抑制効果が強いことが報告されており¹⁶⁹⁷、静注鉄剤の有効性における鉄欠乏の再定義を含め¹⁶⁹⁸、さらなる前向き臨床試験が必要である。

一方、経口鉄剤は、鉄欠乏合併HFrEF患者に対するIRONOUT-HF試験で、16週間の相当量の経口鉄剤(多糖鉄)投与にもかかわらず鉄欠乏の改善は限定的で、運動耐容能の改善効果は示されなかった¹⁶⁹⁹。他の経口鉄剤や16週よりも長期的な服用により、静注鉄剤と同様の効果が得られるかは現在のところ不明である。HFpEFを対象とした鉄補充の臨床試験FAIR-HFpEF(NCT03074591)やIRONMET-HFpEF(NCT04945707)が現在進行中である。

わが国の保険診療では、鉄静注投与の対象は鉄欠乏性貧血の患者に限られているが、心不全における静注鉄剤の

QOLや運動耐容能に対する効果は、必ずしも貧血の改善を介したものではなく、貧血を有さない患者でも有効性が報告されている。わが国における今後の臨床試験の蓄積が期待される。鉄過剰は酸化ストレス、悪性腫瘍との関連も報告されており^{1700, 1701}、鉄投与に際しては、定期的に血算、鉄動態を確認し、鉄補充が必要な程度を総合的に判断することが重要である。

b. 赤血球輸血

血行動態の安定している重症患者や心臓外科手術患者、心血管疾患患者では、血中ヘモグロビン値が7.0~8.0 g/dL未満の例で赤血球輸血の妥当性が報告されている^{1702, 1703}。一方、貧血を有する急性心筋梗塞の患者に赤血球輸血を施行する場合の血中ヘモグロビンの基準値を検討した大規模無作為化二重盲検試験のMINT試験では、統計的な有意差は認めなかったものの、血中ヘモグロビン値10.0 g/dL未満を基準値とした群が、7.0~8.0 g/dLを基準値とした群に比べ、死亡や心筋梗塞のリスクが低い傾向が認められた¹⁷⁰⁴。これまで、心不全患者に対する輸血の明確な実施基準は確立されておらず、血圧や心拍数などのバイタルサイン、息切れなどの症状や運動耐容能、貧血進行の速度、心筋虚血の有無、血管内容量、患者の嗜好などを考慮しながら、適応を判断する必要がある。

c. 赤血球造血刺激因子製剤(ESA)

心不全に合併する貧血の成因の1つに、内因性エリスロポエチン産生低下がある。そこで、Hb9~12 g/dLの貧血を有するHFrEF患者を対象とした大規模無作為化二重盲検試験RED-HF¹⁷⁰⁵で、ESA(ダルベポエチンアルファ)投与による貧血治療(ヘモグロビン目標値13g/dL)の有効性が検討されたが、プラセボ群と比較して全死亡・心不全悪化入院率改善効果は示されなかった。さらに、本試験ではESA群で合併症として血栓塞栓症の発症が観察された。このため、他疾患でESAの適応がない心不全患者に対する、貧血改善を介した心血管イベント抑制目的でのESA投与は推奨されない。

d. HIF-PH阻害薬

HIF-PH阻害薬は、内因性エリスロポエチンの産生と鉄代謝の改善を促すことで、腎性貧血を改善する薬剤である。保存期慢性腎臓病患者や透析患者におけるヘモグロビン上昇効果は、従来のヒト組み換えエリスロポエチン製剤と比較して非劣性であることが確認されているが、心不全患者におけるHIF-PH阻害薬の有効性に関するエビデンスは確立していない。今後の臨床現場におけるエビデンスの蓄積が期待される。

表 50 心不全患者を対象に静注鉄剤の有効性を検討した無作為化比較試験（症例数 100 名以上の試験）

試験名	FAIR-HF ⁷⁶⁵⁾	CONFIRM-HF ⁷⁶⁷⁾	EFFECT-HF ¹⁶⁹¹⁾	AFFIRM-AHF ⁷⁶⁶⁾	IRONMAN ¹⁶⁹²⁾	HEART-FID ¹⁶⁹⁶⁾
治療薬 (平均投与量)	カルボキシマルトース第二鉄 vs. プラセボ	カルボキシマルトース第二鉄 (1500 mg) vs. プラセボ	カルボキシマルトース第二鉄 (1204 mg) vs. 通常治療群	カルボキシマルトース第二鉄 (1352 mg) vs. プラセボ	デルイソマルトース第二鉄 (1978 mg) vs. 通常治療群	カルボキシマルトース第二鉄 (1500 mg) vs. プラセボ
症例数, 盲検化	459名, あり	304名, あり	172名, なし	1108名, あり	1137名, なし	3065名, あり
観察期間	24週	52週	24週	52週	140週(94-187週) 2.7年(1.8-3.6年)	1.9年(1.3-3.0年)
鉄欠乏定義	1) フェリチン < 100 ng/mL, または 2) フェリチン 100-299 ng/mL かつ TSAT < 20%	1) フェリチン < 100ng/mL, または 2) フェリチン 100-300 ng/mL かつ TSAT < 20%	1) フェリチン < 100ng/mL, または 2) フェリチン 100-300 ng/mL かつ TSAT < 20%	1) フェリチン < 100ng/mL, または 2) フェリチン 100-300 ng/mL かつ TSAT < 20%	1) フェリチン < 100ng/mL, または 2) フェリチン < 400 ng/mL かつ TSAT < 20%	1) フェリチン < 100 ng/mL, または 2) フェリチン 100-300 ng/mL かつ TSAT < 20%
主要適格基準	慢性心不全 LVEF ≤ 45% NYHA II-III Hb 9.5-13.5 g/dL	慢性心不全 LVEF ≤ 45% NYHA II-III Hb < 15 g/dL	慢性心不全 LVEF ≤ 45% NYHA II-III Hb < 15 g/dL	急性心不全 LVEF ≤ 50% Hb 8-15 g/dL	12ヶ月以内の心不全入院歴 または NT-proBNP > 250 pg/mL LVEF ≤ 45% Hb 9-14 g/dL	外来患者 12ヶ月以内の心不全入院歴 または NT-proBNP > 600 pg/mL LVEF ≤ 40% Hb < 15 g/dL
平均年齢, 女性	68歳, 54%	69歳, 47%	64歳, 25%	71歳, 45%	73歳, 26%	69歳, 34%
主要評価項目	Patient global assessment NYHA Class (24週)	6分間歩行距離 (24週)	最大酸素摂取量 (24週)	複合エンドポイント: 心血管死と全心不全入院	複合エンドポイント: 心血管死と全心不全入院	階層的複合エンドポイント: 全死亡 (12ヶ月間), 全心不全入院 (12ヶ月間), 6分間歩行距離 (6ヶ月後)
主要評価項目結果	達成: Patient global assessment改善: OR 2.51 (1.75-3.61) NYHA Class I改善: OR 2.40 (1.55-3.71)	達成: 6分間歩行距離群間差 (24週): 33 ± 11 m改善	達成: 実薬群 - 0.16 ± 0.37 mL/min/kg 通常治療群 - 1.19 ± 0.39 mL/min/kg	非達成: 実薬群 57.2/100人年 vs. プラセボ群 72.5/100人年 RR 0.79 (0.62-1.01)	非達成: 実薬群 22.4/100人年 vs. 通常治療群 27.5/100人年 RR 0.82 (0.66-1.02)	非達成: Win ratio 1.10 (0.99-1.23)
副次評価項目・結果	6分間歩行距離群間差: 35 m改善 KCCQ群間差: 7ポイント改善	6分間歩行距離群間差 (52週): 36 m改善 (52週) NYHA Class改善 (24週, 52週)	NYHA Class改善 Patient global assessment改善	心血管死: HR 0.96 (0.70-1.32) 全心不全入院: RR 0.74 (0.58-0.94) 心血管死と初回心不全入院: HR 0.80 (0.66-0.98)	心血管死: HR 0.86 (0.67-1.10) 全心不全入院: RR 0.80 (0.62-1.03) 心血管死と初回心不全入院: HR 0.84 (0.70-1.02)	心血管死: HR 0.86 (0.72-1.03) 心血管死と初回心不全入院: HR 0.93 (0.81-1.06)
心血管イベント評価の有無	心血管死: あり 心不全再入院: あり	心血管死: あり 心不全再入院: あり	心血管死: あり 心不全再入院: あり	心血管死: あり 心不全再入院: あり	心血管死: あり 心不全再入院: あり	心血管死: あり 心不全再入院: あり
平均LVEF	32 ± 6%	37 ± 8%	33 ± 9%	33 ± 10%	32 (25-37) %	31 ± 7%
RAS 阻害薬 (ACE阻害薬 / ARB/ARNI)	92%	ACE阻害薬: 77% ARB: 23%	93%	76%	87%	89%
β遮断薬	85%	91%	98%	83%	89%	93%
MRA	N.A.	N.A.	70%	66%	56%	56%
SGLT2阻害薬	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	2.6%	7.5%
ループ利尿薬	91%	90%	94%	86%	81%	N.A.

(FAIR-HF 2009⁷⁶⁵⁾, CONFIRM-HF 2015⁷⁶⁷⁾, EFFECT-HF 2017¹⁶⁹¹⁾, AFFIRM-AHF 2020⁷⁶⁶⁾, IRONMAN 2022,¹⁶⁹²⁾ HEART-FID 2023¹⁶⁹⁶⁾ を参考に作表)

推奨表 70 貧血・鉄欠乏を合併した心不全患者の治療に関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
心不全患者に対する血球数、血清フェリチン濃度、トランスフェリン飽和度(TSAT)による貧血、鉄欠乏のスクリーニングを行う ^{3, 1690)}	I	C-EO
鉄欠乏を有する HFrEF/HFmrEF 患者に対する心不全症状や運動耐容能改善を目的とした静注鉄剤(カルボキシマルトース第二鉄, デルイソマルトース第二鉄)を考慮する ^{* 765, 767)}	IIa	B-R
高度貧血を有する心不全患者に対する心血管イベントの抑制を目的とした赤血球輸血を考慮してもよい ¹⁷⁰³⁾	IIb	C-LD
貧血を有する心不全患者に対する心血管イベントの抑制を目的としての ESA 投与は推奨されない ¹⁷⁰⁵⁾	III No benefit	B-R

*静注鉄剤はわが国では鉄欠乏性貧血のみに保険適用であり、貧血がない症例に関しては保険適用外である。また心血管イベント抑制効果(心血管死や心不全入院)に関する有効性は海外データを主としており、わが国での有効性のデータはまだ確立していない

2.3

電解質異常

2.3.1

心不全と電解質異常

心不全患者は各臓器の機能低下に加え、多数の薬剤を服用するため電解質異常を惹起しやすい¹⁷⁰⁶⁾。心不全患者でよく遭遇する電解質異常として、カリウム異常、ナトリウム異常、クロール異常、マグネシウム異常がある¹⁷⁰⁶⁻¹⁷¹²⁾。特に、血清カリウム値と死亡リスクの間にはU字型の非線形の関係が認められ、高カリウム血症、低カリウム血症とともに死亡リスクの上昇と関連し、血清カリウム値4~5 mEq/Lで死亡リスクが低い¹⁷⁰⁹⁻¹⁷¹¹⁾。

2.3.2

高カリウム血症

高カリウム血症は、通常血清カリウム値 > 5.0 mEq/Lもしくは > 5.5 mEq/Lとして定義され、一般的に軽度($> 5.0 \sim < 5.5$ mEq/L)、中等度($5.5 \sim 6.0$ mEq/L)、または重度(> 6.0 mEq/L)に分類される^{3, 1713)}。

心不全患者における高カリウム血症の発生率は高く、慢性心不全患者を1年間追跡した研究の結果、最大40%に高カリウム血症が認められた^{682, 1709, 1714, 1715)}。また、高カリウム血症は、不整脈や入院、死亡の発生リスク増加との関連が指摘されており^{682, 1716-1720)}、RAAS阻害薬(ARNI/ACE阻害薬/ARBおよびMRA)の過少投与(不十分な投与量

や投与期間)につながることが多い^{1711, 1721, 1722)}。その一方で、心不全患者における高カリウム血症に起因するRAAS阻害薬の減量または中止は、その後の心血管イベント発生リスク上昇と関連するという報告もあり^{1710, 1723-1725)}、RAAS阻害薬の過小投与自体が高カリウム血症を合併した心不全患者の予後不良因子である可能性も示唆されている。また、RALES試験でMRAのHFrEFに対する予後改善効果は血清カリウム値5.5 mEq/L以下では維持されること⁶⁸²⁾、MRAはプラセボと比較して高カリウム血症(> 5.5 mEq/L)の発生率が高かったが、死亡率は低いことがEMPHASIS-HF試験から報告されている¹⁷²⁶⁾。

RAAS阻害薬内服中の心不全患者に対して、血清カリウム値や腎機能のモニタリングを行い、高カリウム血症を認めた場合、原因検索に加えてカリウム吸着薬などによる適切な早期介入を行うことで、RAAS阻害薬の投与量や投与期間が最適化されることが期待される。カリウム吸着薬による治療とRAAS阻害薬の減量・中止のどちらを優先して行うかは定まった見解はないが、血清カリウム値に応じた対応が推奨される^{1713, 1727-1729)}(図47)。なお、ARNIやSGLT2阻害薬の服用が従来治療薬と比較して高カリウム血症の発生リスク低下と関連することも報告されている^{1661, 1730)}。

カリウム吸着薬については、従来のカリウム吸着薬と比較して、血清カリウム値正常化までの時間が短く、便秘などの消化器合併症が少ない新たな非ポリマー消化管カリウム吸着薬(ジルコニウム・シクロケイ酸ナトリウム[SZC])やパチロマーソルビテックスカルシウムの有用性が報告されている¹⁷³¹⁾。高カリウム血症を有する、もしくは既往のあるRAAS阻害薬服用中のHFrEF患者に対して、パチロマーソルビテックスカルシウムはプラセボと比較して血清カリウム値を有意に低下させ、高カリウム血症の発現を35%抑制し、MRAを含むRAAS阻害薬の目標用量の維持を可能とした¹⁷³²⁾。またPEARL-HF試験にて、RAAS阻害薬の投与中止を必要とする高カリウム血症の既往もしくはCKDを合併するHFrEF患者に対して、パチロマーソルビテックスカルシウムはプラセボと比較してスピロラクソンの目標用量50 mg/日への増量達成率を有意に向上させた¹⁷³³⁾。SZCは、高カリウム血症を有する心不全患者に対し、プラセボと比較して48時間以内に血清カリウム値を正常値まで有意に低下させ、その後も正常カリウム値(< 5.1 mEq/L)を維持した割合が高いことがHARMONIZE試験にて示された^{1734, 1735)}。また、高カリウム血症合併もしくは高リスクのHFrEF患者で、SZCの併用がプラセボと比較してMRAの最適化と長期継続を可能にすることが、REALIZE-K試験で報告されている¹⁷³⁶⁾。

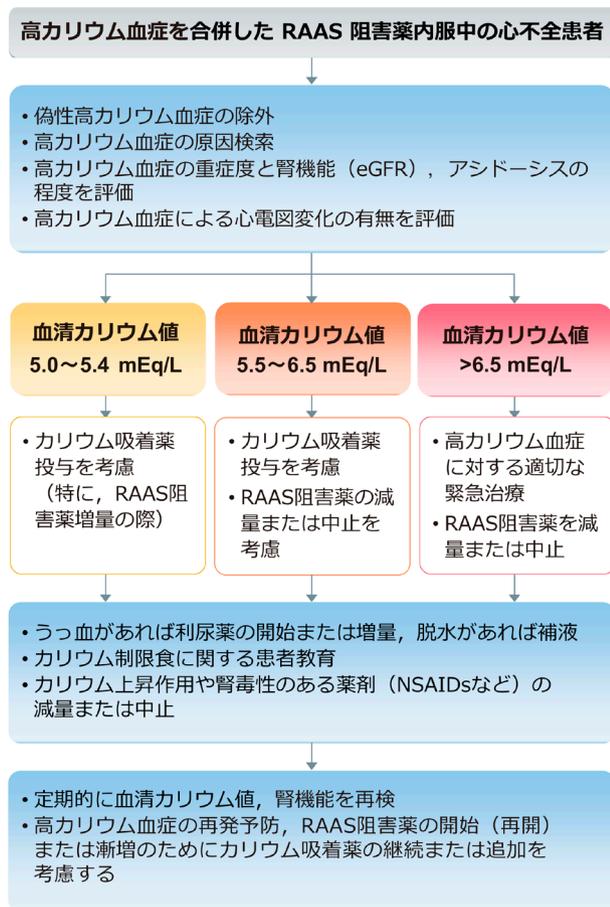


図 47 心不全患者に対する高カリウム血症管理アルゴリズム

2.3.3 低カリウム血症

低カリウム血症は、通常血清カリウム値<3.5 mEq/Lとして定義される。慢性心不全患者では、低カリウム血症は不整脈、突然死、総死亡率の上昇と関連する¹⁷¹⁵⁾。低カリウム血症を認めた場合、まずは偽性低カリウム血症の除外を行い、その後さらなる原因検索を進めていくことになる。心不全患者で最も多い原因は、ループ利尿薬やサイアザイド投与による薬剤性である。なお、低カリウム血症患者の40~60%で低マグネシウム血症を合併するとされており、低マグネシウム血症を補正しなければ、低カリウム血症が治療抵抗性となりうるため、血清マグネシウム値も同時に測定することが重要である¹⁷³⁷⁾。

心不全患者における低カリウム血症に対する治療としては、上記のとおり低カリウム血症の原因精査を行ったうえで、うっ血が十分解除されていれば、利尿薬の減量を考慮するとともに、血清カリウム値上昇作用もあるRAAS阻害薬(ACE阻害薬/ARB, ARNI, MRA)の開始または増量を行う。これらの薬剤を開始・増量するも低カリウム血症

推奨表 71 高カリウム血症を合併した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
高カリウム血症を合併した RAAS 阻害薬服用中の心不全患者に対して、RAAS 阻害薬 (特に MRA) による治療最適化のために、カリウム吸着薬の使用を考慮する ^{1732, 1733, 1736)}	Ila	B-R

が持続する場合、または心電図異常や筋力低下など早急な補正を必要とする場合には経口カリウム製剤(経口が不可能な場合はカリウム製剤の経静脈投与)の投与を行う。

2.3.4 低ナトリウム血症

低ナトリウム血症は、通常血清ナトリウム値<136 mEq/Lとして定義され、一般的に軽度(130~135 mEq/L)、中等度(125~129 mEq/L)、または重度(<125 mEq/L)に分類される¹⁷³⁸⁾。低ナトリウム血症は、急性心不全で入院した患者の約20~30%に認められる。入院後に低ナトリウム血症を新規発症する患者が約15~25%に認められる。低ナトリウム血症は心不全入院や死亡リスク増加と関連する^{91, 1707, 1739-1742)}。

低ナトリウム血症の原因として、心不全患者ではRAAS系の亢進、アルギニンバソプレシンの分泌亢進による水利尿不全による希釈性、ループ利尿薬やサイアザイド投与による薬剤性などの複合的要因があげられる。選択的バソプレシンV₂受容体拮抗薬(トルバプタン)はアルギニンバソプレシンが結合するV₂受容体をブロックし、アルギニンバソプレシンによる水の再吸収を抑制し、血清ナトリウム濃度を上昇させる(わが国では低ナトリウム血症に関してはSIADHのみが保険適用)。急性心不全入院患者に対するトルバプタンの急性効果および長期予後効果を検証した無作為化比較試験(EVEREST試験)では、生命予後を改善しなかったが、うっ血症状は改善した^{626, 629, 630, 632)}。急性心不全入院中に導入されたトルバプタン使用継続群では、長期的にループ利尿薬の減量を認めたが¹⁷⁴³⁾、長期予後の改善に関しては不明である。ループ利尿薬併用下での高張性食塩水投与が血清ナトリウム値と利尿作用の上昇に関連したとの少数例の報告もある^{1744, 1745)}。

2.3.5 低クロール血症

低クロール血症は、通常血清クロール値<96mEq/Lとして定義される^{1712, 1746)}。心不全患者では、低クロール血症は低ナトリウム血症と独立した予後予測因子であり、総死亡率の上昇と関連する¹⁷⁴⁷⁻¹⁷⁵⁰⁾。低クロール血症はRAAS系

の亢進やループ系利尿薬の応答を低下させる¹⁷⁵¹。炭酸脱水酵素阻害薬（アセタゾラミド）はクロールの再吸収を亢進させ、近位尿細管の重炭酸とナトリウム分泌を促し、利尿作用を呈す。体液貯留を伴う急性心不全患者を対象とした無作為化比較試験（ADVOR試験）では、アセタゾラミド投与が短期間のうっ血指標の改善を認めたが¹¹²¹、予後改善効果に関しては定まっていない。

2.4

糖尿病

2.4.1

心不全と糖尿病

糖尿病は心不全の発症と深く関連しており、心不全は糖代謝異常者における生命予後を規定する重要な因子の1つである^{1753, 1754}。糖尿病患者では、非糖尿病患者と比較して心不全発症リスクが約2～4倍と高く^{1754, 1755}、心不全患者の約20%から45%に糖尿病が合併していることが報告されている^{33, 77, 87, 1138, 1756, 1757}。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¹⁷⁵⁸、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¹⁷⁵⁹。さらに急性冠症候群患者でも、新規心不全発症を含む心血管アウトカムに対して、糖尿病は心血管疾患の既往と同等の予後規定因子であり、両者は相乗的にアウトカムの悪化へ寄与する^{1754, 1760}。以上のように、糖尿病は心不全の独立した危険因子であることから、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。

2.4.2

心不全合併の糖尿病治療

心不全を合併した糖尿病患者に対して、厳格な血糖管理が心血管イベントの発生に及ぼす影響については依然として議論がある^{1761, 1762}。これには、低血糖による交感神経の賦活化や炎症などを介した心血管系への悪影響が想定されている¹⁷⁶³。近年では、インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬¹⁷⁶⁴⁻¹⁷⁶⁸、GLP-1受容体作動薬^{566, 567, 1769-1774}）やSGLT2阻害薬^{24, 559-561, 610-612, 1669, 1670, 1775}に対する大規模臨床試験の結果が相次いで報告され、心血管予後の改善を見据えた糖尿病治療を行ううえで、重要な知見をもたらしている。

a. ビグアナイド薬

糖尿病治療に広く用いられているビグアナイド薬は、心不全を合併した糖尿病患者の心不全入院や死亡を低下させることが欧米の研究で示されているが¹⁷⁷⁶⁻¹⁷⁸⁰、わが国では非代償性心不全患者ならびに重度の腎機能障害（eGFR 30 mL/分/1.73m²未満）のある患者または透析患者では禁

忌とされている。

b. チアゾリジン薬

チアゾリジン薬による心機能抑制や心筋傷害の報告はないものの、腎臓でのナトリウム再吸収亢進により体液貯留を誘発するため、症候性の心不全症例に対しては投与禁忌である¹⁷⁸¹⁻¹⁷⁸³。

c. スルホニル尿素薬

スルホニル尿素薬に関しては、一般に心不全合併例で有害性の報告はないものの、低血糖や体重増加に注意が必要である。

d. インクレチン関連薬（DPP-4阻害薬、GLP-1受容体作動薬など）

DPP-4阻害薬は、心血管アウトカム試験における副次評価項目の心不全入院においてプラセボと比較して非劣性であった。また、その効果は心不全入院歴の有無にかかわらず一貫していた。以上から、DPP-4阻害薬を心不全合併例の糖尿病治療として考慮してもよい¹⁷⁶⁵⁻¹⁷⁶⁷。しかし、DPP-4阻害薬であるサキサグリプチンを用いたSAVORTIMI 53試験^{1764, 1784}では、プラセボと比較して心不全入院がサキサグリプチン投与群で有意に増加したことから（危険因子は両群ともに心不全の既往や中等度以上の腎機能障害）、NYHA心機能分類III～IV度の心不全や中等度以上の腎機能障害の患者には注意を要する。

一方で、GLP-1受容体作動薬を用いた7つの心血管アウトカム試験のメタ解析では、GLP-1受容体作動薬投与群で心不全入院リスクの有意な低下が認められた。しかしながら、Harmony Outcome試験（albiglutide [日本未承認]）を除く個々の試験では、心不全入院リスクの統計学的有意な減少はなかった¹⁷⁸⁵。さらに、急性心不全で入院したHF_rEF患者を対象としたFIGHT試験（リラグルチド）¹⁷⁸⁶では、糖尿病合併例で心不全リスクの増大傾向がリラグルチド投与群でみられた。しかし、2024年に発表されたSTEP-HF_pEF DMでは、2型糖尿病を有するBMIが ≥ 30 kg/m²のHF_pEF患者で、GLP-1受容体作動薬セマグルチド2.4 mgはプラセボと比較して、心不全に関連する症状、および身体的制限を改善し、体重を減少させたことが報告された⁷⁵¹。

以上のとおり、インクレチン関連薬の心不全リスクに関してはまだ結果がでていないが、一部の薬剤と病態によっては、個別に心不全リスクへの配慮が必要である。特にGLP-1受容体作動薬の心不全合併患者における安全性・有効性については、さらなる検証が必要である。

e. SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬は、心血管疾患の高リスク糖尿病患者で、心不全合併の有無やLVEFにかかわらず心不全入院を低下

させたが、これらの無作為化比較試験では心不全合併患者の登録割合は全体の10～15%と少なかった^{559-561, 1787}。一方で、後続の心不全アウトカム試験でも、SGLT2阻害薬（エンパグリフロジンあるいはダパグリフロジン）は2型糖尿病やLVEFにかかわらず心不全アウトカムを有意に低下させ、幅広い患者群で有用であることが示された^{24, 610-612, 724}。また、心不全増悪入院した糖尿病患者を対象としたSOLOIST-WHF試験¹⁶⁶⁹では、ソタグリフロジン（SGLT1/2阻害薬：日本未承認）を退院前または退院後早期に開始したところ、心血管死と心不全による入院・緊急受診の総数が、プラセボと比較して有意に少なかった。さらにEMPULSE試験¹⁷⁸⁸では、急性心不全（新規または非代償性慢性心不全）で入院し、状態が安定した後にエンパグリフロジンを導入した結果、糖尿病患者における主要評価項目（全死亡率、心不全イベント発現率、初回の心不全イベントまでの期間、および治療から90日後の症状の複合エンドポイント）が、エンパグリフロジン群で有意に低かった。

以上から、SGLT2阻害薬は急性心不全入院の安定後から慢性期まで幅広いタイミングで導入可能と考えられる。一方で、SGLT2阻害薬の高齢者やフレイル合併症例に対する有効性、安全性のエビデンスは一部あるものの^{687, 1789}、高齢者では個人差が大きく、個別症例での検討が必要である。

f. まとめ

以上より、心不全合併患者の糖尿病治療では低血糖を避け、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。そのなかで、2020年3月に公表された日本循環器学会と日本糖尿病学会の「糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント」では、心不全の新規発症および増悪の抑制を考慮した糖尿病治療として、生活習慣改善と危険因子に対する包括的介入に加えて、ステージBの潜在的な心不全高リスク群や、ステージC/Dの症候性心不全などに対してSGLT2阻害薬を推奨している^{1790, 1791}。

推奨表 72 糖尿病を合併した心不全患者における薬剤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
糖尿病を合併した慢性心不全患者または心不全の既往がある患者に対して、心不全・心血管死予防目的にSGLT2阻害薬の投与を推奨する ^{24, 559-561, 610-612, 724}	I	A
症候性の心不全患者にチアソリジン薬を投与すべきではない ¹⁷⁸¹⁻¹⁷⁸³	III Harm	A

2.5

肥満

2.5.1 発症リスク

世界保健機関では、BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ を過体重、BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ を肥満と定義しているが、アジア人では比較的低いBMIで2型糖尿病や脂質異常症などの肥満関連の合併症をもつリスクが増加する^{1792, 1793}。このため、わが国ではBMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ が肥満の基準として採用されている^{1793, 1794}。わが国の2019年の調査では、BMI $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ の肥満者は成人男性で33%、成人女性で22.3%であり、男性で増加傾向である¹⁷⁹⁵。

肥満は直接的あるいは肥満関連の合併症を介した間接的な心血管系への影響によって心不全を引き起こすと考えられている^{166, 1796}。機序として、過剰な脂肪の蓄積による体流量と心拍出量の増加作用や、神経体液性因子の異常や慢性炎症を介した左室拡大や肥大および左室充満圧の上昇への影響^{35, 1797-1804}、冠動脈や全身の微小血管内皮障害や粗密化等が示唆されている^{753, 1805}。

肥満は心不全のリスクのみならず、併存疾患としても重要である^{43, 1804}。非肥満のHFpEF患者に比べて、肥満を合併したHFpEF患者は若年であるものの運動耐容能・QOLともに低下しており、心室間相互作用の亢進、右心系のリモデリングなどの特徴的な異常を有し、心不全入院リスクも高い^{35, 43, 1804, 1806, 1807}。肥満患者では非肥満患者に比べてナトリウム利尿ペプチド濃度が低いことが多い^{35, 164}。左房容積係数やE/e⁻比などの心エコー図指標も肥満患者で非肥満患者よりも小さい、あるいは低い^{103, 106, 164, 1807-1809}。

2.5.2

治療介入

肥満を合併した心不全患者に対して、減量が予後を改善させるかについてはデータが十分ではないが、食事療法や運動療法などによる一般的な生活習慣の改善は推奨されている^{1794, 1796}。減量手術は内科的治療と比較して効果的な体重減少が長期的に維持可能であり、減量手術後に内臓脂肪と心外膜脂肪の縮小に加え、左室リモデリングの改善が示されている¹⁸¹⁰。

a. GLP-1受容体作動薬・GIP/GLP-1受容体デュアルアゴニスト

GLP-1受容体作動薬は糖尿病治療と肥満症治療に用いられることがあるが、経口や皮下注、用法用量、保険適用の範囲が異なるため注意が必要である。GLP-1受容体作動薬のセマグルチドは体重減少作用が大きい。糖尿病のな

い(糖尿病の既往がない、もしくはHbA1c 6.5%未満) BMI ≥ 30 kg/m²の左室駆出率45%以上の心不全患者を対象としたSTEP-HFpEF試験では、52週間のセマグルチド 2.4mgの週1回皮下投与はプラセボと比較して心不全に関連する症状、および身体的制限(KCCQ-CSS)を改善し6分間歩行距離を改善させた⁷⁵⁰。続けて発表されたSTEP-HFpEF DM試験では、2型糖尿病を有するBMIが ≥ 30 kg/m²のLVEF $\geq 45\%$ の心不全患者で、セマグルチドはプラセボと比較して、KCCQ-CCSを改善し、体重を減少させたことが報告された⁷⁵¹。心血管系疾患の既往を有し、糖尿病の既往歴のない45歳以上の過体重または肥満の成人に対して、セマグルチドの効果をプラセボと比較したSELECT試験では、心不全悪化を含む複合エンドポイントや全死亡を約20%減少させた⁵⁶⁹。また、SELECT試験の心不全既往患者のサブ解析では、HFrEF、HFpEFにかかわらずリスクを減少させた¹⁸¹¹。心血管合併症のある肥満患者や、肥満合併の心不全患者におけるセマグルチド皮下注射の有用性が示されたが、急性心不全で入院したHFrEF患者を対象としたFIGHT試験(リラグルチド)では、糖尿病合併例において心不全リスクの増大傾向がリラグルチド投与群でみられたため¹⁷⁸⁶、HFrEF患者における有用性やGLP-1受容体作動薬の種類・剤型・用量によって有用性が異なるかは、現時点では不明である。GLP-1受容体とグルコース依存性インスリン分泌刺激ポリペプチド(GIP)のデュアルアゴニスト製剤も糖尿病に対してすでに臨床使用されており、40歳以上でBMI ≥ 30 kg/m²、LVEF $\geq 50\%$ の心不全患者を対象にチルゼパチド(週1回皮下注射、最大15 mgまで漸増)の有効性を検証したSUMMIT試験では、心血管死または心不全悪化や自覚症状の改善を認めた⁷⁵²。なお、組み入れ患者の約半数が糖尿病患者であった⁷⁵²。

海外では肥満に対する治療薬は、GLP-1受容体作動薬を含め数種類存在しており、薬物治療の重要性が広く認識されている。セマグルチドがやせ薬として社会問題化したこともあり、独立行政法人医薬品医療機器総合機構、日本肥満学会他が策定した「最適使用推進ガイドライン セマグルチド(遺伝子組み換え)」が公表された¹⁸¹²。本薬剤は「肥満症」の治療薬であり、減量と減量による健康障害の改善が医学的に必要な対象に限って適正に使用されるべき薬剤だと示された。わが国における保険適用は、「肥満症。ただし、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず」かつ「BMIが27 kg/m²以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する」あるいは「BMIが35 kg/m²以上」に該当する場合に限られている¹⁸¹²。

肥満症とは、「肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする疾患」(肥満症診療ガイドライン2022)¹⁷⁹⁴であり、「肥満症」と「肥満」は区別される。具体的には、肥満(BMI 25 kg/m²以上)に加え、減量によりその予防や病態改善が期待できる「肥満症の診断基準に必須の11の健康障害」のいずれかを伴うものを肥満症と診断する(表51)¹⁷⁹⁴。施設基準・処方の条件については最適使用推進ガイドライン¹⁸¹²を参照されたい。前述したように、臨床試験で有用性を示された患者群と保険適用を考慮すると、BMI 30 kg/m²以上のLVEF $\geq 45\%$ の肥満症の心不全患者で、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られない場合に治療が考慮される、と要約できる。チルゼパチドのわが国における適応は、2型糖尿病および肥満症であり、2型糖尿病に対しては「通常、成人には、チルゼパチドとして週1回5 mgを維持用量とし、皮下注射する。ただし、週1回2.5 mgから開始し、4週間投与した後、週1回5 mgに増量する。なお、患者の状態に応じて適宜増減するが、週1回5 mgで効果不十分な場合は、4週間以上の間隔で2.5 mgずつ増量できる。ただし、最大用量は週1回15 mgまでとする」とされている。また、肥満症に対しては「週1回2.5 mgから開始し、4週間の間隔で2.5 mgずつ増量し、週1回10 mgを皮下注射する。なお、患者の状態に応じて、週1回5 mgまで減量、又は4週間以上の間隔で2.5 mgずつ週1回15 mgまで増量できる」とされており、最適使用推進ガイドラインを参照されたい。臨床試験で有用性を示された患

表51 肥満症の診断

肥満症の診断
肥満症とは、肥満に起因ないし関連する健康障害を合併するか、その合併が予測され、医学的に減量を必要とする疾患である。具体的には、肥満(BMI 25 kg/m ² 以上)に加え、減量によりその予防や病態改善が期待できる「肥満症の診断基準に必須の11の健康障害」のいずれかを伴うものを肥満症と診断する。
健康障害
<ol style="list-style-type: none"> 1. 耐糖能障害(2型糖尿病・耐糖能異常など) 2. 脂質異常症 3. 高血圧 4. 高尿酸血症・痛風 5. 冠動脈疾患 6. 脳梗塞・一過性脳虚血発作 7. 非アルコール性脂肪性肝疾患 8. 月経異常・女性不妊 9. 閉塞性睡眠時無呼吸症候群・肥満低換気症候群 10. 運動器疾患(変形性関節症：膝関節・股関節・手指関節、変形性脊椎症) 11. 肥満関連腎臓病

(日本肥満学会・2022¹⁷⁹⁴より改変)

推奨表 73 肥満合併心不全におけ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
肥満症 ^{*1} のLVEF ≥ 45%の心不全患者に対して心血管死減少・再入院予防を目的としてGLP-1受容体作動薬（セマグルチド）の投与 ^{*2} を考慮する ^{*3, *4 750, 751, 1811}	IIa	B-R
肥満症 ^{*1} のLVEF ≥ 50%の心不全患者に対して心血管死減少・再入院予防を目的としてGIP/GLP-1受容体作動薬（チルゼパチド）の投与を考慮する ^{*3, *4 752, 1795}	IIa	B-R

^{*1}元となるエビデンスはBMI 30 kg/m²以上

^{*2}日本における肥満症に対する用法・用量を遵守すること。具体的には、成人には、セマグルチド（遺伝子組換え）として0.25 mgから投与を開始し、週1回皮下注射する。その後は4週間の間隔で、週1回0.5 mg, 1.0 mg, 1.7 mgおよび2.4 mgの順に増量し、以降は2.4 mgを週1回皮下注射する

^{*3}肥満症に対する適応は、「肥満症、ただし、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られず、以下に該当する場合に限る。▽BMIが27 kg/m²以上であり、2つ以上の肥満に関連する健康障害を有する。▽BMIが35 kg/m²以上」の場合に限られるため、BMI 30 kg/m²以上の肥満症のLVEF ≥ 45%（セマグルチド）または50%（チルゼパチド）の心不全患者で、ただし、高血圧、脂質異常症または2型糖尿病のいずれかを有し、食事療法・運動療法を行っても十分な効果が得られない場合に治療が考慮される

^{*4}肥満症に対するチルゼパチドは、ゼップバウンド[®]で、適応を考慮するとBMI 30 kg/m²以上の肥満症のLVEF ≥ 50%の心不全患者となる。添付文書上の肥満症での用量は、「週1回2.5 mgから開始し、4週間の間隔で2.5 mgずつ増量し、週1回10 mgを皮下注射する。なお、患者の状態に応じて、週1回5 mgまで減量、又は4週間以上の間隔で2.5 mgずつ週1回15 mgまで増量できる」となっている

者群を考慮すると、BMI 30 kg/m²以上の肥満症のLVEF ≥ 50%の心不全患者に考慮すべきである。

GLP-1/GIP/グルカゴンのトリプルアゴニストの開発も進んでおり、GLP-1受容体アゴニストに関連する領域では今後の新しい知見が待たれる。

b. SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬であるエンパグリフロジンとダパグリフロジンは体重低下作用を有し¹⁸¹³、HFrEF、HFpEFともに心血管死あるいは心不全増悪を抑制することが示された^{24, 610-612}。

2.6

脂質異常症

脂質異常症は心不全の重要な併存症の1つであり、わが国の後ろ向き登録研究であるJROADHFによると、その約30%に脂質異常症を合併していた⁸⁵。脂質異常症は心不全発症における独立したリスク因子であると報告されているが¹⁸¹⁴、心不全患者における脂質異常症治療薬の予後改善

効果は確立していない。虚血性心疾患を背景とする心不全患者を対象としたロスバスタチンの心血管イベント抑制効果を検討したCORONA試験では、心血管死、非致死的心筋梗塞、および非致死の脳卒中のイベント抑制効果はなかった¹⁸¹⁵。非虚血性心疾患を含む心不全患者が含まれたGISSI-HF試験でも、ロスバスタチンの予後改善効果はなかった¹⁸¹⁶。これら2つの大規模臨床試験と複数の観察研究を含むメタ解析で、心不全患者におけるスタチン製剤による全死亡、心血管死亡、および心血管疾患による入院抑制効果を示唆するものも存在するが¹⁸¹⁷、心不全患者の予後改善を目的としたスタチン製剤の使用を推奨するに足りるエビデンスが確立しているとは言えない。

心不全患者におけるn-3多価不飽和脂肪酸の全死亡、および心血管死亡の抑制効果に関しては、GISSI-HF試験でプラセボ群に対しエイコサペンタエン酸とドコサヘキサエン酸の併用が有用であることが示されている⁷⁰⁹。しかし、効果が比較的小さいうえに、脳卒中や心筋梗塞に対する抑制効果は乏しく、心不全患者における推奨には至らない。強力なLDLコレステロール低下作用を有するPCSK9阻害薬に関してもエビデンスは乏しい。高用量、または最大耐用量のスタチン製剤による治療下でも、脂質コントロールが不良な急性冠症候群既往患者における、アリロクマブの心血管イベント抑制効果を評価したODYSSEY OUTCOMES試験のサブ解析では、心不全患者における主要心血管イベントの抑制効果はなかった¹⁸¹⁸。なお、心不全患者における脂質異常症治療薬の使用が有害であるとするエビデンスも乏しいため、その中止も推奨されない。

2.7

高尿酸血症・痛風

2.7.1

病態

高尿酸血症は、血清尿酸値が7.0 mg/dLを超える状態と定義される¹⁸¹⁹。わが国の慢性心不全患者の56%に高尿酸血症が認められ¹⁸²⁰、HFrEF、HFpEFともに心不全の予後不良因子である^{1821, 1822}。特に、心不全患者では、血清尿酸値9.5 mg/dL以上は生命予後不良マーカーとなりうると報告されている¹⁸²¹。

高尿酸血症が心不全の予後を悪化させるメカニズムは、キサンチンオキシダーゼ(XO)活性に伴う過剰な酸化ストレスの産生や尿酸が内皮機能を障害することによるものと考えられている¹⁸²³。XOは、尿酸産生過程の最終段階に関与する酵素で、心筋細胞にもわずかに存在し、心筋虚血や心不全では、XO活性が亢進し尿酸の産生が過剰となる。また、腎血流量・糸球体濾過量の減少による尿酸排泄能の

低下に加え¹⁸²⁴⁾、利尿薬や β 遮断薬の使用により尿酸排泄が障害される。一方、心不全治療薬であるARNIやSGLT2阻害薬、ARBのロサルタンには血清尿酸値低下作用が報告されている¹⁸²⁵⁻¹⁸³⁰⁾。

2.7.2 治療

現時点で、高尿酸血症に対する治療が心不全の予後を改善する明確なエビデンスはない。尿酸生成抑制薬(XO阻害薬)であるアロプリノールを用いて血清尿酸値を低下させても、心不全患者の心血管疾患による入院や全死亡を改善させないことが報告されている^{1831, 1832)}。痛風や心不全を含む心血管疾患を有する患者を対象としたCARES試験では、XO阻害薬であるアロプリノールとフェブキソスタットの比較が行われ、フェブキソスタットが投与された患者はアロプリノールが投与された患者よりも死亡率が高く有害な可能性が指摘された。しかし、脱落患者や中断患者の影響がある可能性が指摘され¹⁸³³⁾、その後、痛風と心血管リスクを有する患者を対象としたFAST試験で、フェブキソスタットはアロプリノールと同等の安全性が示された¹⁸³⁴⁾。

近年、新規尿酸降下薬が多数開発されているが、心不全患者の予後改善効果はまだ明らかでない¹⁸³⁵⁾。一方、心不全患者に合併が多い慢性腎臓病では、XO阻害薬で尿酸を下げると腎機能悪化が抑制されることがメタアナリシスで報告されており¹⁸³⁶⁾、わが国の慢性腎臓病診療ガイドラインでは、腎機能悪化抑制目的の尿酸降下療法が提案されている¹⁸³⁷⁻¹⁸³⁹⁾。しかし、心不全患者単独のエビデンスは乏しく、依然として議論が分かれる。

わが国の高尿酸血症・痛風の治療ガイドラインでは、生活指導を行ったうえで、以下の場合に血清尿酸値6.0mg/dL以下を目標に薬物治療を行うことが提唱されている¹⁸¹⁹⁾。
①痛風関節炎の既往がある場合、②無症候でも血清尿酸値が8.0mg/dL以上で高血圧、虚血性心疾患、糖尿病、慢性腎臓病などの合併症がある場合、③無症候で合併症がなくても9.0mg/dL以上の場合。心不全患者で、予後の改善・心血管イベント抑制を目的とした高尿酸血症治療は推奨されないが、腎機能低下の抑制や痛風発症の予防を目的とした治療介入は考慮してもよい^{1819, 1835, 1836, 1840-1842)}。心不全患者の高尿酸血症の管理目標値に関してはさらなる検討が必要であるが、現時点では高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン¹⁸¹⁹⁾に従い、6.0mg/dL以下を目指すのが妥当と考えられる。痛風発作時は、非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)の使用は腎機能低下により心不全が増悪するリスクが高くなるため、低用量コルヒチンの使用が推奨される³⁾。コルヒチンの効果が不十分でNSAIDsを使用する場合は、副作用

推奨表 74 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
腎機能低下抑制および痛風発作予防を目的として、高尿酸血症に対する治療を考慮してもよい ^{1819, 1823, 1835-1842)}	IIb	C-LD

を避けるため短期に使用を留めることが望ましい。

2.8

慢性閉塞性肺疾患・喘息

2.8.1

疫学、病態、検査

慢性閉塞性肺疾患(COPD)や喘息は、心不全の国内レジストリーでは4.2~14.4%に合併しているが^{26, 1218, 1843-1845)}、欧米の20~30%^{3, 1846)}に比して少ない。COPDや喘息では気道や全身に炎症所見を伴っており^{1847, 1848)}、心不全患者にCOPDが合併すると死亡リスクが高くなる^{1849, 1850)}。また、COPD/喘息に心不全が合併しても予後が悪くなる^{1851, 1852)}。COPD/喘息は右心不全や3群肺高血圧の予備群であることにも注意が必要である。

心不全患者でCOPD/喘息の合併の有無を確認するには、スパイロメトリーによる呼吸機能検査を行うことが推奨される。ただし、肺うっ血では検査値に影響がでるので注意が必要である^{1853, 1854)}。COPD/喘息の患者で心不全合併の有無を確認するには、BNPあるいはNT-proBNPの陰性的中率が高く、陰性であれば心不全除外の助けとなる^{1847, 1855, 1856)}が、HFpEF患者での有用性は確立していない。心エコー検査も心不全合併の有無の確認に推奨される^{1857, 1858)}。胸部X線はCOPD患者では異常が出ないこともあるため、弱く推奨するにとどめる¹⁸⁵⁸⁾。

2.8.2

治療

a. COPD・喘息合併の心不全治療

COPDを合併した心不全患者であっても、HFpEFの標準的な治療薬である利尿薬、RAS系阻害薬、 β 遮断薬への忍容性があるとされており¹⁸⁵⁹⁾、国際的なCOPDの診断・治療ガイドラインでも標準的な心不全治療が推奨されている¹⁸⁴⁸⁾。ACE阻害薬は、肺動脈血管拡張作用、気管支拡張作用、肺胞でのガス交換改善作用などを有することが知られている¹⁸⁶⁰⁾。 β 遮断薬は、COPDを併存した心不全患者でも予後を改善するとされており^{674, 1861-1863)}、 β 遮断薬の選択性は問わないという報告もある¹⁸⁶³⁾。一方で、心不全を含む心血管疾患を有する喘息患者における非心選択性 β

推奨表 75 心不全患者に合併する COPD・喘息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
COPD・喘息を合併した HFrEF の診断補助のために BNP/NT-proBNP を測定する ^{1847, 1855, 1856}	I	A
COPD を合併した HFrEF に対して β 遮断薬を投与する ^{674, 1861-1863}	I	A
COPD・喘息を合併した HFrEF に対して ACE 阻害薬 / ARB を投与する ^{1848, 1859, 1860}	I	B-NR
喘息を合併した HFrEF に対して β_1 選択性が高い β 遮断薬の慎重投与を考慮する ^{1847, 1864}	IIa	B-NR
COPD・喘息の治療と HFrEF の治療を並行して継続することを考慮する	IIa	C-EO

遮断薬の使用は、喘息の増悪と関連としていたとの報告がある¹⁸⁶⁴。日本呼吸器学会の「難治性喘息 診断と治療の手引き 2023」や日本アレルギー学会の「喘息予防・管理ガイドライン 2021」では、 β 遮断薬を用いるときには心選択性の高いものを最小用量から慎重に使用することが勧められている^{1865, 1866}。ARNI や SGLT2 阻害薬などの比較的新しい心不全治療薬に関しては、COPD の併存にかかわらず同等の予後改善効果が報告されている^{1867, 1868}。

b. 心不全合併の COPD・喘息治療

COPD の診断・治療ガイドラインでは、心不全を合併する患者でも、長時間作用型抗コリン薬、長時間作用型 β_2 刺激薬、およびその配合剤による COPD 治療の平行治療が推奨されている¹⁸⁶⁹。心血管リスクを有する COPD 患者において、吸入ステロイド製剤と長時間作用型 β_2 受容体刺激薬による治療は、全死亡や心血管エンドポイントを増加させず、1 秒率低下速度を遅くさせたという報告があるが¹⁸⁷⁰、LVEF が 30% 未満の心不全患者は除外されており、心不全患者におけるエビデンスは乏しい¹⁸⁴⁸。心不全を合併する喘息患者でも、吸入ステロイドは安全に投与できるとされており、前記の「難治性喘息 診断と治療の手引き 2023」や「COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2022」でも β 遮断薬との併用を考慮するよう記載されているが^{1865, 1869}、エビデンスの蓄積が待たれる。

2.9

睡眠呼吸障害

睡眠呼吸障害の主要な病態は睡眠時無呼吸 (sleep apnea) である。心不全患者では日中の過度の眠気など睡眠呼吸障害の症状が顕在化しづらく¹⁸⁷¹、心不全に対する

内科的治療の効果が不十分な症例では、睡眠呼吸障害の積極的なスクリーニングが推奨される¹⁸⁷²。

睡眠時無呼吸は、1 時間あたりの無呼吸と低呼吸を合わせた無呼吸低呼吸指数 (AHI) が 5 以上のものをいう。

2.9.1

病態

睡眠呼吸障害は、左室収縮能にかかわらず、心不全患者の 60～70% 前後に合併する¹⁸⁷¹。睡眠呼吸障害は、閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA) と中枢性睡眠時無呼吸 (CSA) に分類され、チェーン・ストークス呼吸パターンを伴う CSA は CSA with Cheyne-Stokes respiration (CSA-CSR) と呼ばれる。睡眠呼吸障害の確定診断には、睡眠ポリグラフ検査が有用である^{1871, 1872}。

OSA は主に心不全のリスク因子である。一方で、CSA は心不全の結果と位置づけられている¹⁸⁷¹。心不全では、末梢および中枢の化学応答性が充進して過換気による低二酸化炭素血症を促進する一方、低二酸化炭素血症による無呼吸の閾値が上昇しており、CSA をきたしやすい。さらに、低心拍出は循環時間延長により応答を遅らせ、CSA-CSR の要因と考えられる^{1873, 1874}。OSA を伴う心不全患者に比して、CSA を伴う心不全患者は、男性が多く、高齢で、BMI が低く、心房細動の頻度が高く、利尿薬の使用頻度が高く、動脈血二酸化炭素濃度が低く^{139a, 1876}、肺動脈楔入圧が高い¹⁸⁷⁷とされている¹⁸⁷¹。睡眠呼吸障害は、心不全の予後不良因子^{1871, 1872}とされる一方で、無呼吸低呼吸指数 (AHI) よりも、低酸素血症の重症度のほうが生命予後に関連するとの報告がある¹⁸⁷⁸。

2.9.2

治療

a. 心不全に合併する OSA の治療

OSA のリスク因子となる生活習慣の是正は、心不全自体にも有用であり、食事療法、身体活動量の増加や、有酸素運動による運動療法、認知行動療法、睡眠衛生指導を組み合わせたプログラムが提案されている¹⁸⁷⁹。また、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用は、上気道開大筋の弛緩や低酸素への換気応答が低下し、OSA の重症化が懸念される。ベンゾジアゼピン系睡眠薬の使用を避け、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、オレキシン受容体拮抗薬の使用を考慮する¹⁸⁷²。

HFrEF 患者に合併する OSA への持続的陽圧呼吸 (CPAP) の使用は、自覚症状や運動耐容能のほか、AHI¹⁸⁸⁰ や LVEF¹⁸⁸¹ を改善させることが示されている。OSA を合併する心不全患者を対象とした CPAP の予後改善効果を評価した大規模臨床試験はこれまでに行われていないが、生命予後を改善させる可能性を示唆する報告があり^{1882, 1883}、

CPAPの使用が考慮される。なお、CPAPは一般的に4時間以上の使用が効果的とされている¹⁸⁸⁴⁻¹⁸⁸⁶。

HFpEF患者に合併するOSAの治療については、十分なエビデンスが蓄積されていない。しかし、HFpEFの病態形成と関わる左室肥大・拡張障害や併存疾患は睡眠呼吸障害と密接に関連している。そのためOSA自体の改善を目的としたCPAPの使用が推奨される。また、明らかな循環器疾患を伴わないOSA患者でも、CPAPの使用による心臓の構造的異常の改善が期待できることから、中等症以上のOSAを伴うHFpEF患者では、自覚症状、運動耐容能、心機能、併存疾患などの病態関連因子の改善を目的とするCPAPの使用が有用である可能性が高い¹⁸⁸⁷。なお、生命予後の改善効果については、CPAPの使用が有効とするエビデンスが存在しない。

b. 心不全に合併するCSA (CSA-CSR) の治療

CSAは心不全の結果として位置づけられており、ガイドラインに準拠した心不全治療の最適化が推奨される。心不全治療を徹底した後も、CSA-CSRが残存する症例には陽圧呼吸療法が考慮される。

HFrEF患者に合併したCSA-CSRにおけるCPAPの使用は、自覚症状、運動耐容能、左室機能を改善するとされているが^{1888, 1889}、生命予後を改善する効果は証明されていない。適応補助換気 (ASV) は、過呼吸と無呼吸を周期的に繰り返すCSRや周期性呼吸に対して、呼吸状態に合わせpressure supportの程度を変動させ換気量や呼吸数を安定させることが期待される¹⁸⁷²。しかし、CSA優位の睡眠呼吸障害を合併するHFrEF患者 (LVEF ≤ 45%) を対象にASVの予後改善効果を検討した大規模臨床試験 (SERVE-HF試験¹⁸⁹⁰) の結果が2015年に発表されており、その中でASV群では対照群と比較して、一次エンドポイントの総死亡、救命の心血管介入、予期せぬ心不全入院を複合した心血管イベントに有意差はなく、副次エンドポイントの総死亡と心血管死亡はむしろASV群で有意に増加した。

2015年発表のわが国のSAVIOR-C試験¹⁸⁹¹では、睡眠呼吸障害合併の有無を問わないHFrEF患者を対象に、ASVの心機能改善効果を検討し、ASV群は対照群と比較して、左室収縮能の改善に有意差はみられなかったものの、副次評価項目であったNYHAクラスやADLには有意な改善がみられた。このため2016年、日本循環器学会および日本心不全学会は共同ステートメント¹⁸⁹²で、CSA優位の睡眠呼吸障害を伴うLVEF < 45%の患者へのASVの使用について、禁忌ではないが慎重を期する必要があるとし、まずCPAPで睡眠時無呼吸の改善が不十分な場合やCPAPに認容性のない場合に導入することが望ましいとした。

2023年発表のADVENT-HF試験のCSAが優位なサブ

グループにおいて¹⁸⁹³、ASV群は対照群と比較して、一次エンドポイントの総死亡、心血管疾患での入院、新規の心房粗細動、除細動器の適切作動の複合イベントや全死亡に有意差はなかったが、QOLは有意に改善した。現状ではSERVE-HF試験の報告をふまえて、ASVで心不全が改善または安定した場合でも漫然とASV治療を継続すべきではない。

在宅酸素療法 (HOT) の使用に関しても、予後改善効果を示すエビデンスは乏しいものの、HOTの使用が自覚症状やLVEFを改善することが報告されている^{1894, 1895}。

HFpEF患者に合併したCSA-CSRの治療については、十分なエビデンスが蓄積されていない。CPAP治療に限定した研究は報告されていない。HFpEFの睡眠呼吸障害 (またはSDB) にCPAPまたはASVを用いた研究¹⁸⁸⁶では、全死亡を減らし右心機能や6分間歩行距離が改善しているが、CSA-CSRに限定した研究ではなく、またCSA-CSRではCPAPでなく主にASVが使用されている。

急性非代償性心不全で入院した症例の睡眠呼吸障害に対するASV治療の効果を確認したCAT-HF研究⁷²²では、HFpEF群に限定してASVの効果が検討された。その結果、6ヵ月での死亡、心血管イベントでの入院、6分間歩行距離の変化を複合したエンドポイントがASV群で良好であった。しかし、HFpEF群でCSA-CSRが優位であったかは示されていない。

またわが国の報告¹⁸⁹⁶では、HFpEF患者でASV群はコントロール群に比して死亡と心不全増悪の複合エンドポイントが少ないことが、CSA-CSR優位の患者群で示されているが、CSA-CSRは組み入れ基準としていない。ASVの適否の議論が続くなか、国内多施設でHFpEFとHFrEFを含む心不全患者に対するASVの効果をみた前向き研究 (SAVIOR-L) の結果が2024年に発表され、ASV群はnon-ASV群に対する優位性は示せなかった¹⁸⁹⁷。したがってエビデンスが乏しいなか、睡眠呼吸障害のガイドライン¹⁸⁷²に準じて、ASVを行うのは、CPAPに認容性がないかCPAP治療が無効な場合とするが、今後のさらなるエビデンスが待たれる。

2.10

抑うつ・認知機能障害・精神心理的問題

2.10.1

抑うつ・不安

心不全患者に最もよくみられる併存疾患・予後規定因子の1つとして、抑うつ (36.2%) が知られている¹⁹⁰⁷。また、心不全患者の56%に何らかの不安が認められ、そのうち臨床上顕著な不安は29%、不安症は13%にみられると報告

推奨表 76 睡眠呼吸障害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
心不全治療		
CSA-CSR を伴う HFrEF 患者に、CSA-CSR の改善を目的として、心不全治療薬を最適化する ^{1878, 1898-1901}	I	A
CPAP 治療		
中等度以上の CSA-CSR を伴う HFrEF 患者に、自覚症状・運動耐容能・心機能改善を目的として、CPAP 治療を考慮する ^{1888, 1889}	IIa	B-R
中等症以上の OSA を伴う HFrEF 患者に、心機能改善を目的として、CPAP 治療を考慮する ^{1881, 1902, 1903}	IIa	A
中等度以上の OSA を伴う HFrEF 患者に、生命予後改善を目的として、CPAP 治療を考慮してもよい ^{1882, 1883}	IIb	B-NR
中等度以上の OSA を伴う HFpEF 患者に、自覚症状・運動耐容能・心機能の改善を目的として、CPAP 治療を考慮する	IIa	C-EO
中等度以上の OSA を伴う HFpEF 患者に、生命予後改善を目的として、CPAP 治療を考慮してもよい	IIb	C-EO
ASV 治療		
中等度以上の CSA-CSR を伴う HFpEF 患者で、CPAP 治療に忍容性がない、あるいは CPAP 治療が無効な場合、自覚症状・運動耐容能・心機能の改善を目的として、ASV 治療を考慮する ^{722, 1887}	IIa	B-R
中等度以上の CSA-CSR を伴う HFrEF 患者 (LVEF ≤ 45%) で、CPAP 治療に忍容性がない、あるいは CPAP 治療が無効な場合、自覚症状・運動耐容能・心機能の改善を目的として、ASV 治療を考慮してもよい ^{1891, 1892, 1904-1906}	IIb	B-R
中等度以上の CSA-CSR を伴う HFpEF 患者で、CPAP 治療に忍容性がない、あるいは CPAP 治療が無効な場合、生命予後改善を目的として、ASV 治療を考慮してもよい ¹⁸⁹⁶	IIb	B-NR
CSA-CSR を伴う HFrEF 患者 (LVEF ≤ 45%) に、漠然と、心不全の改善または安定化後も ASV 治療の継続を行うべきではない* ¹⁸⁹⁰	III Harm	B-R
HOT 治療		
中等度以上の CSA-CSR を伴う NYHA 心機能分類 III 度以上の HFrEF 患者 (LVEF ≤ 45%) に、自覚症状・心機能の改善を目的として、HOT を考慮する ^{1894, 1895}	IIa	B-R

*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

されている¹⁹⁰⁸。抑うつ、不安、心理的苦痛は QOL の低下、再入院、動脈硬化の進行、動脈硬化危険因子への悪影響、心血管イベントの増加、セルフケア不良、全死亡と関係する¹⁹⁰⁹。抑うつ、不安などの従来とは異なる心血管危険因子は、男性よりも女性の心臓病発症に大きく寄与している可能性が示唆されている¹⁹¹⁰。また、植込み型除細動器 (ICD) による治療を受ける患者の 11～26% に不安症、11～28% に抑うつが生じ、ICD 作動リスクが増大することが示されている^{1911, 1912}。

抑うつ、不安に対する心理社会的介入、薬物療法、疾患管理プログラム、運動療法と包括的心臓リハビリテーション、グループサポート、マインドフルネスに基づく心理療法などにより、精神症状の改善、心理社会的な苦痛の改善、患者の幸福、自己管理の改善、心血管危険因子の改善、総死亡を含む心血管イベントの減少が認められることが、複数の無作為化比較試験およびメタ解析で示されている¹⁹¹³⁻¹⁹²⁴。一方、観察研究では、β遮断薬と抗うつ薬である選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) の同時投与で死亡率上昇も報告されており¹⁹²⁵、抑うつを有する心不全患者に対する治療法についてのコンセンサスはまだ得られていない¹⁹¹⁶。なお、三環系抗うつ薬は低血圧、心不全の悪化、不整脈を引き起こす可能性があるため、心不全の抑うつ治療には避けるべきである^{1926, 1927}。

抑うつのアセスメントは、主に心不全診療にかかわる医師、看護師、その他の医療者が抑うつの簡易スクリーニングを行う場合、PHQ-2 などの“心理的健康を評価するためのスクリーニングの質問票”の使用が推奨される。メンタルヘルスにかかわる医師、看護師、専門職等が心不全患者の抑うつを評価する場合には、HAM-D、BDI、PHQ-9 が推奨される¹⁹⁰⁷。なお、「抑うつ」は状態像であり、診断基準に基づく「うつ病」とは薬物治療の適応を含め異なることには、注意が必要である。

2.10.2 認知機能障害 (せん妄を含む)

心不全患者に最もよくみられる併存疾患・予後規定因子の 1 つとして、認知機能障害が知られている¹⁹⁰⁷。認知機能障害には認知症、軽度認知機能障害 (MCI)、せん妄が含まれる。心不全では 25～75% と高率に認知機能障害を合併し、MCI は 24% に、明確な認知症は 15% にみられる^{1928, 1929}。心不全患者に認知機能障害が高率に合併する理由としては、①高血圧や糖尿病などの認知機能障害の危険因子の合併、②血行動態ストレスや心拍出量低下による脳灌流圧低下の影響、の 2 つが考えられる^{1930, 1931}。認知機能障害の合併率と重症度は心不全の重症度と正相関する^{1932, 1933}。

せん妄は急性の脳機能障害であり、意識と注意の障害を中核症状とする。高齢の急性心不全患者では、17%にせん妄の合併がみられたとの報告がある¹⁹³⁴⁾。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ことが重要となり、専門家へのコンサルテーションを考慮する¹⁹³⁵⁻¹⁹³⁷⁾。心不全にせん妄が合併する要因としては、心機能低下、脳灌流圧低下、代謝障害、電解質異常、感染症、ベンゾジアゼピン系薬剤使用があげられる^{1928, 1938)}。せん妄は長期的には認知症に繋がる可能性も示唆され¹⁹³⁹⁾、心不全患者の死亡リスク、再入院率の上昇、入院の長期化につながることも指摘されており、的確な診断が重要となる^{1934, 1940, 1941)}。せん妄の予防には早期離床と環境調整が重要である¹⁹⁴²⁾。

2.10.3

心理的ストレス・そのほか考慮すべき精神心理的問題

心理的ストレスは冠動脈疾患のリスク因子として知られているが、ストレスマネジメントトレーニングと運動療法との組み合わせにより、総死亡を含む心血管複合イベントの抑制効果が示されている¹⁹²⁰⁾。

妊娠中の心疾患は、先進国における妊産婦死亡の主な原因となっている¹⁹⁴³⁾、妊娠を計画している女性に対しては、患者（およびそのパートナー）の抑うつ、不安、認知機能障害などの併存による疾病理解や意思決定への影響

を適切に評価し、妊娠・出産に伴うリスク認識とセルフケア能力の獲得を促進したうえで、十分な心理社会的支援を実施する必要がある^{1510, 1944)}。

精神・心理的フレイルは加齢、社会的役割の変化、近親者との離別などを契機として、抑うつや軽度認知機能低下などを呈する状態を指す。フレイルは可逆性の特徴をもつ状態であることから、包括的介入により回復を目指すことが肝要である。なお、精神・心理的フレイルの評価については、MMSE、Mini-Cog、MoCA-J、5-GDSなどの評価ツールの使用が推奨される^{95, 1945)}。社会的孤立および孤独感の評価には、LSNS-6の使用が推奨される¹⁹⁴⁶⁾。高齢心不全患者では社会的孤立が生存率と関連したことが示されている¹⁹⁴⁶⁾。

推奨表 77 抑うつ・認知機能障害・精神心理的問題を合併した心不全患者へ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
心不全患者に対して、抑うつ、不安、認知機能障害などのメンタルヘルスの適切な評価を考慮する ^{1510, 1907)}	IIa	B-R
メンタルヘルスを改善するための薬物治療・非薬物治療について専門家へのコンサルテーションを考慮する ^{1910-1925, 1936, 1937)}	IIa	B-R

第11章 疾病管理

1.

多職種介入・患者教育・セルフケア

1.1

多職種チームによる心不全管理

近年、心不全患者の高齢化がすすみ、抱える問題が多様化・複雑化している^{1239, 1947)}。心不全患者の多様なニーズへ対応するには、多職種による多方面からのアプローチ

が求められる¹⁹⁴⁸⁾。心不全管理プログラムは多角的な心不全ケアを実践するためのケアモデルである(表52)。多職種による心不全ケアをシステム化し^{1949, 1950)}、心不全増悪による入院、死亡率の低下、QOLの向上に有用である^{1223, 1232, 1248-1250, 1951-1954)}。ただし、画一的な介入ではなく、患者のニーズに応じた患者中心の個別化したケアが本質である³⁾。わが国では、心不全管理プログラムと心不全患者を対象とした包括的な心臓リハビリテーション(後述)は同義であり、心臓リハビリテーションプログラムを活用することが推奨される^{1952, 1955)}。

表 52 心不全患者の疾病管理プログラムの特徴と構成要素

プログラムの目的
心不全の進展・増悪を予防し、QOLや生存率向上を目指す
プログラムの特徴
1. 患者中心のケア 2. 多職種チーム（患者、家族、介護者、循環器医、心臓血管外科医、看護師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士、作業療法士、公認心理師、ソーシャルワーカー、かかりつけ医、介護従事者など）による包括的な介入 3. 教育・支援を中心とした多方面からの介入により、患者のセルフケアを高める 4. 入院から外来、病院から在宅・地域に療養の場所がかわっても継続してケアを提供する
プログラムの構成要素
1. ガイドラインに基づく治療の最適化 2. 患者のセルフケアを高めるための教育・支援 3. 患者、家族、介護者、医療・介護従事者による心不全症状のモニタリングと増悪時の対応 4. 患者、家族、介護者に対する精神・社会的な支援 5. 栄養・運動療法 6. 退院支援・退院調整・社会的資源の活用（地域連携・包括的ケア） 7. 緩和ケアと意志決定支援

1.2

患者教育・セルフケア

心不全管理プログラムの中心的な介入が、セルフケアの向上を目的とした教育と支援である。塩分や水分の管理、服薬の遵守、定期的な運動、感染症予防などのセルフケアが不十分だと心不全増悪のリスクが高まる^{1055, 1208, 1217}。メタ解析では、セルフケアの向上に焦点をあてた心不全管理プログラムが、入院や死亡のリスクを低減し¹⁹⁵⁶⁻¹⁹⁶⁰、QOLを改善することが示されている^{1957, 1959}。わが国でもセルフケア支援によって心不全患者のアウトカムが改善することが示唆されている^{1232, 1953, 1961}。

1.2.1

セルフケアを高めるための効果的な教育

患者とセルフケアを妨げる要因や高める方法について話し合い、個別性に配慮したセルフケア教育を行う。家族や介護者は、患者のセルフケアを支えるうえで重要な役割を担う¹⁹⁶²。高齢者、独居者、認知機能障害者など、セルフケア能力に限界がある患者には、家族への教育支援とともに、訪問診療や訪問看護などの社会資源を積極的に活用する¹⁹⁶²。患者教育は、教育資材を用い、理解度やヘルスリテラシーを考慮し多職種で協働して実施することが望ましい^{1956, 1963, 1964}。理解度の確認には、“teach back”（医療者が説明した内容を患者や家族に説明し返してもらう方法）が役立つ¹⁹⁶⁵。行動変容を促すための支援として、自己効力

感の向上や動機づけ面接を活用した教育の有効性が報告されている^{1966, 1967}。

1.2.2

教育・支援の内容

表53に教育および支援の内容を示す^{447, 1055, 1960, 1968-1984}。心不全の病態や治療・ケアに関する誤った認識や知識不足は、不十分なセルフケアにつながるため、心不全の知識、病の軌跡、予後について話し合う¹⁹⁶⁸。セルフケアを日常生活の中に取り入れるために個々の患者に合わせた支援も重要である¹⁹⁶⁹。

心不全患者に必要なセルフケアは、セルフケアメンテナンス、セルフケアモニタリング、セルフケアマネジメントの3つの概念に分類される^{1969, 1985}。

a. セルフケアメンテナンス

セルフケアメンテナンスとは、身体や精神の健康を維持するために必要な行動で、栄養管理、服薬管理、運動、感染予防、心理的ケア、睡眠、節酒・禁煙、適切な休暇や余暇の調整などが含まれる¹⁹⁶⁹。

塩分の過剰摂取は心不全増悪の誘因となるため¹⁹⁸⁶、患者の食習慣などをふまえて個別化した塩分管理を行う。水分制限も、減塩と同様に個別化した対応が必要である^{1970, 1987}。高齢者では、加齢とともに口渴中枢の機能が低下することを考慮して、適切な飲水の支援を行う。

服薬アドヒアランスは心不全治療の要となる¹⁹⁶⁰。メタ解析では、薬剤師による服薬指導やセルフケア教育により服薬アドヒアランスが向上し、心不全の再入院リスクが減少することが報告されている¹⁹⁸⁸。

適切な身体活動や定期的な運動は、身体機能やQOLを改善し、再入院の予防に役立つ¹⁹⁷¹。

インフルエンザ、肺炎球菌、COVID-19などの呼吸器感染症は心不全患者の予後を悪化させる^{1055, 1974, 1975}。心不全患者を対象とした前向き介入試験において、インフルエンザワクチンの接種はインフルエンザ流行期の死亡率を低下させることが示されており、接種を勧める¹⁹⁷⁶。肺炎球菌やCOVID-19ワクチンも、観察研究で心不全患者の死亡率の低下が示されており、接種を考慮する^{1977, 1978}。

睡眠の質は、セルフケア行動に影響する¹⁹⁸⁰。睡眠状況と不眠の原因を評価し、改善に向けた支援を行う。

飲酒は、少量であっても生活習慣病の健康リスクを高めるため、可能な限り飲酒機会を減らし、少量の摂取に留める¹⁹⁸⁹。アルコール性心筋症が疑われる場合、禁酒が不可欠である¹⁹⁶⁹。

旅行やレジャーは身体能力を考慮して計画する。航空機旅行は、NYHA心機能分類II度では7時間以内^{1969, 1981}、NYHA心機能分類III・IV度でも、1時間以内は可能とさ

表 53 心不全患者・家族および介護者に対する教育・支援内容

教育の内容	具体的な教育・支援方法
心不全に関する知識	
・心不全の病態、治療	・教育資料などを用い、心不全の定義、原因、症状、併存症、増悪要因、重症度の評価、治療などを個々の状態に応じて説明する
・心不全の軌跡、予後	・診断時、治療選択の意思決定時、病状が変化した時や患者が希望した時などに話し合う ¹⁹⁶⁸⁾
セルフケアメンテナンス	
栄養管理	
・バランスのよい食事の必要性	・低栄養、塩分過多による心不全増悪のリスク、適切な栄養状態を維持することの重要性を説明する ¹⁹⁶⁹⁾
・栄養管理の具体的な方法	・栄養状態や併存疾患に応じた栄養指導（適切なエネルギー、たんぱく質の摂取、過剰な塩分摂取を控える）、定期的に栄養状態を評価する ⁴⁴⁷⁾
水分管理	
・飲水管理の必要性	・過度な水分摂取の危険性、水分制限による脱水の危険性を説明する ¹⁹⁷⁰⁾
・飲水管理の具体的な方法	・飲水量の計測方法や体調や気候条件に応じた水分管理の必要性と方法を説明する
服薬管理	
・服薬の意義	・指示通りの用法・用量を守り服薬を継続することの必要性、医療者へ連絡が必要な副作用を説明する ¹⁹⁶⁰⁾
・服薬管理の方法	・定期的に服薬アドヒアランスを評価し、アドヒアランスを高める方法を話し合う
身体活動・運動	
・適切な身体活動、定期的な運動の重要性	・適切な身体活動や運動は、身体機能低下や再入院の予防に有用であること、低活動・過活動による弊害を説明する ¹⁹⁷¹⁾
・身体活動の留意点、運動の方法	・心機能に応じた身体活動、運動（種類、強度、時間、頻度）を指導する ⁴⁴⁷⁾ 。身体機能、転倒リスクを評価する
性生活	
・性的活動と心不全増悪のリスク	・心機能に応じた性生活への助言、性的活動に関する不安や恐怖心への支援 ^{1972, 1973)} ・勃起障害治療薬など、性的問題に対する薬剤の情報提供、必要時専門家を紹介する
感染予防とワクチン接種	
・感染による心不全増悪のリスク ^{1055, 1974, 1975)}	・日常生活上の感染予防の重要性と方法を説明する
・呼吸器感染症に対するワクチン接種の必要性 ¹⁹⁷⁶⁻¹⁹⁷⁸⁾	・予防接種の実施時期や接種場所に関する情報を提供する
喫煙・アルコール	
・過度のアルコール摂取の危険性	・心不全の原因を含め個別性を考慮し、飲酒量に関する助言を行う（アルコール性心筋症が疑われる場合は禁酒を勧める） ¹⁹⁶⁹⁾
・禁煙の必要性	・喫煙はあらゆる心疾患の危険因子であるため、禁煙するよう指導する。「禁煙ガイドライン 2010年改訂版」を参照 ¹⁹⁷⁹⁾
睡眠	
・睡眠と休息の重要性 ¹⁹⁸⁰⁾	・睡眠状況および睡眠障害の原因を評価する
・睡眠の最適化	・睡眠の質を高める方法や工夫、睡眠薬の効果と注意点を話し合う
旅行	
・旅行に伴う心不全増悪の危険性	・航空機旅行、高地への旅行、気候や湿度が異なる地域への旅行には注意が必要であることを説明する ^{1969, 1981-1983)}

・旅行中の注意事項	・旅行時の食事内容や食事時間の変化、運動量の変化などが心不全に及ぼす影響を説明する ・実用的なアドバイスを提供する（薬は手荷物に入れる、一般名での治療薬の種類、投薬量がわかる資料を持参するなど）
入浴	
・適切な入浴の重要性	・不適切な入浴は心負担になることを説明する
・適切な入浴方法	・温度は40～41℃、鎖骨下までの深さの半座位浴で、時間は10分以内が望ましい ¹⁹⁸⁴⁾
精神心理的問題	
・心不全と精神心理的变化	・心不全では、気分の落ち込みやうつ症状、不安など精神心理的問題が生じうることを説明する ¹⁹⁶⁹⁾
・日常生活におけるストレスマネジメント	・定期的に精神症状を評価し、精神症状の悪化が疑われる場合は、専門家へのコンサルテーションを実施する
定期的な受診	
・定期的な受診の必要性	・通院の中断により心不全が増悪するリスクを説明する ・定期的な受診を困難にする要因を評価する ・受診が困難な患者については、電話相談や訪問診療、オンライン診療の活用など、医療へのアクセスを簡便にする方法を検討する
セルフケアモニタリング・セルフケアマネジメント	
・症状や徴候のモニタリングを実施することの必要性	・心不全増悪の早期発見・早期治療のためモニタリングの必要性を説明する
・モニタリングの方法	・血圧、脈拍、体重、心不全症状・徴候の観察方法と記録の必要性を説明する。家族・介護者に必要時モニタリングの支援を依頼する
・症状増悪時の対応	・呼吸困難、3日間で2 kg以上の体重増加などを認めた場合の医療機関への受診の必要性と増悪時の対処方法を説明する ¹⁹⁶⁹⁾

(文献447, 1055, 1960, 1968-1984を参考に作表)

れている^{1982, 1983)}。

塩分管理、栄養管理、運動療法、睡眠呼吸障害、精神心理的問題に関する詳細は、本ガイドラインの各章を参照されたい。

b. セルフケアモニタリング

セルフケアモニタリングとは、心不全増悪に伴う症状や徴候を観察することである¹⁹⁶⁹⁾。心不全増悪を早期に発見し、すみやかな受診と早期の治療開始を可能にする。セルフケア能力に限界があり、観察や対処が難しい患者では¹⁹⁹⁰⁾、家族や医療・介護従事者による観察が望ましい。手帳などの記録媒体や遠隔モニタリング技術を活用することで、心不全増悪の早期発見、心不全入院のリスク低下が期待される^{1953, 1991)}。

c. セルフケアマネジメント

セルフケアマネジメントとは、症状や徴候の出現時の対処行動を指す。対処方法には、利尿薬の調整（追加内服）、安静、塩分・水分の制限、家族や介護者に支援を求めると、医療機関への相談・受診がある。患者と家族・介護者に急性増悪時の症状や徴候とその対処方法について、十分に説明する。

1.2.3 セルフケアを妨げる要因

心不全患者は、健康的・社会的なさまざまな問題を抱えている。これらの問題は心不全のセルフケアを妨げるため、患者が抱える問題を正しく理解し、教育や支援のあり方を見直すことが重要である^{1962, 1992)}。健康的・社会的因子には、患者の個別的問題（うつ、認知機能障害、フレイル）や、社会的、環境的な問題（健康の社会的決定要因など）があり、心不全患者の生活やセルフケアに影響する^{5, 1243, 1957, 1993, 1994)}。表54に、心不全のセルフケアを阻害する要因に対する評価・介入・支援方法を示す^{5, 447, 468, 1243, 1294, 1419, 1434, 1979, 1994-2010)}。これらの因子を考慮して、個別化したセルフケアの支援を行う。

表 54 心不全のセルフケアを阻害する要因に対する評価・介入・支援方法

セルフケアを阻害する要因	評価方法の例	介入・支援方法
医学的障壁		
認知機能障害 ^{5, 1294, 1994-1998)}	<ul style="list-style-type: none"> ・ミニメンタルステート検査 (MMSE) ・日本語版モントリオール認知機能評価 (MoCA-J) ・Mini-cog など 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法 ・行動および心理社会的な介入・支援 ・専門家への紹介 (専門医, 専門/認定看護師, 公認心理師, ソーシャルワーカーなど) ・行政や福祉等のサービスの活用 (認知症疾患医療センターや地域包括支援センターなど) ・地域支援の取り組みやネットワークの活用 (患者会, 家族会など)
うつ ^{5, 1294, 1999, 2000)}	<ul style="list-style-type: none"> ・ハミルトンうつ病評価尺度 (HAM-D) ・ベックうつ病目録-II (BDI-II) ・患者健康調査票 (PHQ-9) など 	<ul style="list-style-type: none"> ・薬物療法 ・行動および心理社会的な介入・支援 ・専門家への紹介 (専門医, 専門/認定看護師, 公認心理師, ソーシャルワーカーなど)
物質使用障害 ^{5, 447, 1979, 2001-2003)}	<ul style="list-style-type: none"> ・ニコチン依存度スクリーニングテスト (TDS) ・アルコール使用障害同定テスト (AUDIT) ・薬物依存症スクリーニングテスト (DAST-Japanese) 	<ul style="list-style-type: none"> ・禁煙外来や依存症診療を専門分野とする精神科等の紹介 ・行動および心理社会的な介入・支援 ・地域支援の取り組みやネットワークの活用 (患者会, 家族会など) ・専門家への紹介 (専門医, 専門/認定看護師, 公認心理師, ソーシャルワーカーなど)
フレイル ^{5, 447, 468, 1434)}	<ul style="list-style-type: none"> ・日本版フレイル基準 (J-CHS) ・臨床フレイルスケールなど 	<ul style="list-style-type: none"> ・心臓リハビリテーション
社会的障壁		
経済的負担 ^{5, 2004)}	参考: がん患者が経験する経済的苦境を表す患者報告のアウトカム尺度 (FACIT-COST)	<ul style="list-style-type: none"> ・退院支援/退院調整看護師, メディカルソーシャルワーカー (MSW) への紹介 ・医療保険 (健康保険) 制度の活用
食料不安 ^{5, 2005)}	参考: Hunger Vital Sign, U.S. Household Food Security Survey Module	<ul style="list-style-type: none"> ・宅配食の活用 ・管理栄養士による栄養評価 ・退院支援/退院調整看護師, メディカルソーシャルワーカー (MSW) への紹介 ・行政, 福祉, 地域支援等のサービスの活用
ホームレスまたは住宅不安 ^{5, 2006)}	参考: VA Homelessness Screening Clinical Reminder (HSCR)	<ul style="list-style-type: none"> ・退院支援/退院調整看護師, メディカルソーシャルワーカー (MSW) への紹介 ・行政, 福祉, 地域支援等のサービスの活用
親族やパートナー等からの暴力, 高齢者虐待 ^{1243, 2007)}	参考: Humiliation, Afraid, Rape, Kick (HARK) questionnaire, Partner Violence Screen (PVS), Woman Abuse Screening Tool (WAST)	<ul style="list-style-type: none"> ・行政, 福祉, 地域支援等のサービスの活用
言語的な障壁 (外国籍の患者など) ^{5, 2008)}	<ul style="list-style-type: none"> ・患者や患者の生活を知る人との面談や聞き取り, 関係先からの周辺情報の収集 	<ul style="list-style-type: none"> ・患者が日常的に用いる言語に対応した通訳サービスの活用 ・適切な言語で作成された教材の活用 ・在外公館を含めた行政, 福祉, 地域支援等のサービスの活用
ヘルスリテラシー ^{5, 2009)}	参考: Short Assessment of Health Literacy (SAHL), Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine-Short Form (REALM-SF), Brief Health Literacy Screen (BHLS)	<ul style="list-style-type: none"> ・行動および心理社会的な支援 ・理解度に応じた工夫された教材や資料の活用¹²⁴³⁾
社会的孤立, 社会的支援の不足 ^{5, 1419, 2010)}	<ul style="list-style-type: none"> ・Makizakoの基準 	<ul style="list-style-type: none"> ・退院支援/退院調整看護師, メディカルソーシャルワーカー (MSW) への紹介 ・行政, 福祉, 地域支援等のサービスの活用
(通院などにかかる) 移動の不自由や制約 ⁵⁾	<ul style="list-style-type: none"> ・患者や患者の生活を知る人との面談や聞き取り, 関係先からの周辺情報の収集 	<ul style="list-style-type: none"> ・退院支援/退院調整看護師, メディカルソーシャルワーカー (MSW) への紹介 ・行政, 福祉, 地域支援等のサービスの活用 ・遠隔診療や遠隔モニタリング, 訪問診療などの検討

(文献5, 447, 468, 1243, 1294, 1419, 1434, 1979, 1994-2010を参考に作表)

推奨表 78 心不全患者における疾病管理・セルフケアに関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
心不全入院や死亡リスク低下のため、患者および家族、介護者に多職種チームでセルフケア教育と支援を含めた包括的介入を行う ^{1232, 1957, 1959, 1961}	I	A
死亡リスク低下のため、インフルエンザワクチンの接種を行う ¹⁹⁷⁶	I	B-R
心不全増悪の早期発見・早期治療のため、患者、家族、介護者、医療・介護従事者が、心不全の症状・徴候をモニタリングする ^{1953, 1991}	I	B-NR
死亡リスク低下のため、肺炎球菌やCOVID19のワクチン接種を考慮する ^{1977, 1978}	Ila	B-NR
適切なセルフケア支援のため、セルフケア不良の危険因子（うつ、認知機能障害、フレイル、健康の社会的決定要因）の評価を考慮する ^{5, 1243, 1957, 1993, 1994}	Ila	B-NR

2. 栄養管理

2.1 心不全患者に必要な栄養管理

心不全の栄養管理では、定期的に栄養状態を評価し低栄養状態の早期発見に努め、年齢、基礎代謝量、活動量に応じた適切なエネルギー摂取量、たんぱく質やビタミン・微量元素の摂取量、併存疾患について考慮することが望ましい。心不全治療では、従来の薬物療法や運動療法に加え管理栄養士を含めた個別性をふまえた栄養療法の重要性が指摘されているが、心不全ステージ、重症度に応じた心不全患者に対する具体的な介入方法については十分なエビデンスがなく、今後の研究が待たれる^{2011, 2012}。

2.2 栄養評価法

すべての心不全患者に病歴、身長、体重などの容易に入手できる情報を用いて栄養スクリーニングを行い、嚥下機能障害や消化器手術の既往、食欲や食事量の低下など栄養障害のリスクがある患者や低栄養状態の患者に対しては、定期的な栄養アセスメントを行い適切な栄養療

法を計画する²⁰¹¹。栄養評価のための指標やツールはそれぞれ特徴があるため、複数の方法を組み合わせて評価する²⁰¹¹（表55、表56）。

2.2.1 栄養アセスメント項目

a. 身体計測値

体重を用いた栄養評価は最も簡便であるが、体液貯留の影響も受けるため、心不全症状および徴候とともに評価する。BMIは、除脂肪、脂肪、体液量の区別ができない²⁰¹³ため、除脂肪体重が変化しているのかを考慮する²⁰¹⁴。上腕周囲長、上腕三頭筋部皮下脂肪厚、上腕筋周囲長、上腕筋面積は、長期的な栄養状態の把握に有用である²⁰¹¹。高齢者は加齢による生理的な骨格筋量減少を認めるため、体重の推移とともに上腕筋周囲長や上腕筋面積を評価する²⁰¹¹。下腿周囲長は、下腿の骨格筋の評価に有効であり、浮腫のない状態で計測する。握力の増加は、筋肉機能改善の指標となる。栄養状態が改善されるときは筋肉量よりも先に筋肉機能が改善されるため、栄養評価法として優れている。体重減少率、BMI低値、筋肉量の減少はGLIM (global leadership initiative on malnutrition) 基準やアジア・カヘキシア・ワーキンググループ (AWGC) によるアジア人向け悪液質診断基準に含まれる項目であり、低栄養判定やカヘキシアの診断における重要な指標である。

b. 体組成分析

体組成分析は、除脂肪、脂肪、体液量を区別して評価することができる²⁰¹³。二重エネルギーX線吸収測定法 (dual energy X-ray absorptiometry: DXA) は最も信頼できる体組成計測法である²⁰¹¹が、専用の装置が必要である。生体電気インピーダンス法 (bioelectrical impedance analysis: BIA) は簡易で低侵襲な評価法である²⁰¹⁵が、姿勢、食後、運動後などの測定条件で測定値は異なり、デバイス植込み患者では測定が困難である。BIAで得られる細胞外水分量と総体水分量の比が心不全重症患者の体液分布の評価や予後予測に有用であるとの報告がある²⁰¹⁶⁻²⁰¹⁹。ただし、体液過剰がある場合、筋肉量が過大評価されるため、心不全増悪時の評価には注意が必要である。

c. 生化学検査

血清アルブミン値3.4 g/dL未満は、全死亡の独立した予測因子である^{2020, 2021}。プレアルブミン (トランスサイレチン) は、アルブミンに比べ半減期が短く、短期的な栄養評価の指標として使用されている²⁰¹¹。プレアルブミンの低下は死亡率の上昇や急性心不全患者の予後予測因子になると報告されている^{2022, 2023}。ただし、アルブミンおよびプレアルブミンは、炎症疾患の場合に低値を示すため、単一

表 55 心不全患者の栄養アセスメント項目

項目	内容
病歴	現病歴, 既往歴, 手術歴, 内服歴, 社会経済的状況 など
身体計測値	身長, 体重, BMI 上腕周囲長, 上腕三頭筋部皮下脂肪厚, 上腕筋周囲長, 上腕筋面積, 下腿周囲長, 握力 など
栄養歴	食欲, 食事内容, 食事摂取量の変化, 体重の変化, 消化器症状, 嗜好, 食物アレルギー など
体組成分析	二重エネルギーX線吸収測定法 (DXA), 生体電気インピーダンス法 (BIA) など
生化学検査	アルブミン, プレアルブミン (トランスサイレチン), トランスフェリン, レチノール結合タンパク, 総コレステロール, 肝機能検査, 腎機能検査 など
身体診察	浮腫, 腹水, 特定の栄養素欠乏に関連した所見 など
身体機能評価	呼吸機能, 嚥下機能, 日常生活動作 (ADL) など

項目として使用する場合には注意を要する²⁰¹¹⁾。総コレステロールは動脈硬化のリスク因子であるが、低値の場合は長期的な栄養障害を反映する²⁰¹¹⁾。

2.2.2 栄養評価ツール

MNA (mini nutritional assessment) で評価した栄養状態は、死亡と再入院を予測することが報告されている²⁰²⁴⁻²⁰²⁶⁾。GNRI (geriatric nutritional index) は、心血管死または心不全再入院率と関連しており²⁰²⁷⁾、わが国でも GNRI の値がカットオフ値である 92 未満の場合、死亡率の上昇と関連していた^{2028, 2029)}。MNA, CONUT (controlling nutritional status), PNI (prognostic nutritional index), GNRI など複数の栄養評価ツールを組み合わせで評価した低栄養は、死亡率や再入院率を予測することが報告されている^{2030, 2031)} (表 56)。しかしながら、CONUT, PNI, GNRI など血清アルブミンが評価に使われている指標は、アルブミン値の低下が必ずしも低栄養ではなく、疾患の重症度を反映している場合があり、栄養評価の指標としては

表 56 心不全患者の栄養評価ツール

種類	評価項目	特徴
MNA・MNA-SF	過去3ヵ月間での食事量の減少, 体重減少の有無, 自力で歩けるかどうか, 過去3ヵ月間での精神的ストレスや急性疾患の有無, 神経・精神的問題の有無 など	聞き取りによる簡便なスクリーニング法である
GNRI	血清アルブミン値, 体重	以下の計算式により求めた数値により栄養状態を評価する。 GNRI=14.89×血清アルブミン値 (g/dL) + 41.7×(現体重/理想体重) ないし GNRI=14.89×血清アルブミン値 (g/dL) + 41.7×(BMI/22)
CONUT	血清アルブミン値, 総リンパ球数, 総コレステロール値	各指標をスコア化して栄養状態を評価する。低栄養の早期スクリーニングとして有用な指標だが、脂質異常症治療薬を服用している場合には、解釈に注意が必要である
PNI	血清アルブミン値, 総リンパ球数	以下の計算式により求めた数値により栄養状態を評価する。 PNI=10×血清アルブミン (g/dL) + 0.005×総リンパ球数 (mm ³)
GLIM基準	現症 (体重減少率, BMI 低値, 骨格筋指数), 病因 (食事量減少または吸収障害, 疾患による負荷または炎症の程度)	低栄養診断基準 低栄養の診断は, SGA などを用いたリスクスクリーニングと現症および病因によるアセスメントの2段階で行われる
SGA	体重変化, 食事摂取量の変化, 消化器症状, 機能性, 疾患, 栄養必要量 など	聞き取りや身体検査から情報を得て評価する。簡便に実施できるため, 栄養スクリーニングとして広く使用されている
NRS	体重減少, BMI, 食事摂取量, 疾患の重症度	栄養状態の重症度と疾患の重症度をスコア化して評価する

不十分なことが指摘されている。わが国からGLIM基準が心不全患者の予後と関連していたと報告されている²⁰³²。GLIM基準は、世界初の低栄養診断基準であり、心不全患者においてもGLIM基準に準じた栄養評価が推奨される。

2.3

低栄養の管理

低栄養を示す病態にサルコペニア、フレイル、心臓悪液質(カヘキシア)があり、低栄養は予後の悪化を招く^{2013, 2033, 2034}。低栄養状態の早期発見と早期介入のため、少なくとも年に一度は栄養スクリーニングを行うことが望ましい^{2012, 2035}。メタ解析で、個別性の高い栄養介入は予後や再入院を改善する可能性が示されている²⁰³⁶。低栄養の心不全入院患者に対して栄養の最適化を6ヵ月間実施したPICNIC試験では、介入により死亡・心不全再入院が55%低減した²⁰³⁷。また、65歳以上の低栄養の心不全入院患者を対象としたNOURISH試験では、たんぱく質のサプリメント摂取により90日死亡率が低減した²⁰³⁸。EFFORT試験の2次解析によると、栄養士主導の個別的介入が30日死亡率の低下に関連していた²⁰³⁹。米国では、低栄養および心臓悪液質の患者は1日あたり1.1 g/kg以上のたんぱく質摂取が推奨されている^{2012, 2040}。

低栄養・低栄養の高リスク状態の心不全患者への栄養管理では、管理栄養士を含めた多職種による包括的な栄養療法とともに適切な運動療法を合わせて行うことも重要である^{2012, 2013, 2041, 2042}。

2.4

栄養療法

心不全ステージA,Bの栄養療法として心血管イベントの予防に有用な食事パターンとして地中海食、Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)食、日本食パターンが報告されている²⁰⁴³。心不全ステージC, Dの具体的な栄養介入に対する方法論は確立されていない。急性心不全患者に対する目標投与栄養量の十分なエビデンスはなく、本項では、慢性心不全患者に対する目標投与栄養量の一部について記載する。他項は「2021年改訂版 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」⁴⁴⁷を参照されたい。

2.4.1

必要エネルギー摂取量

心不全患者では、エネルギー摂取量の不足による低栄養と、過剰なエネルギー摂取による肥満を予防するためにエネルギー摂取量を適切に管理する必要がある。肥満は、高血圧や冠動脈疾患の危険因子であることに加え、心不全

の発症リスクを高める²⁰⁴⁴。BMIが高いほど予後がよいObesity paradoxが報告されているが²⁰⁴⁵、その存在を否定する研究結果もある²⁰⁴⁶。心不全の予防という観点から肥満のコントロールは重要であるが、慢性心不全患者の至適BMIについて確立されたエビデンスはない。

目標摂取エネルギー量の決定には、体重あたり25～30 kcal/日として計算する簡易式や、Harris-Benedictの式などが広く使用されている²⁰¹¹。心不全を含むすべての高齢者に対する必要エネルギー摂取量について、欧州臨床栄養代謝学会のガイドラインでは30 kcal/kg/日²⁰⁴⁷、日本静脈経腸栄養学会(現・日本臨床栄養代謝学会)のガイドラインでは20～30 kcal/kg/日²⁰¹⁴を目標としている。心不全ステージB・Cの心不全患者、左室補助人工心臓装着中のステージDの重症心不全患者を対象とした観察研究から、それぞれの安静時エネルギー代謝率を22～24 kcal/kg/日、18 kcal/kg/日と推定し、これに活動係数を乗じて必要エネルギー摂取量を推定する方法も提案されている⁴⁴⁷。

2.4.2

たんぱく質摂取

心不全による蛋白異化・同化の不均衡に加えて、心不全患者ではサルコペニアと身体的フレイルの発症リスクが高い。心不全患者はたんぱく質の異化亢進を考慮し、中等度異常以上の腎機能障害がない場合は、たんぱく質の摂取量は少なくとも1.1 g/kg/日²⁰⁴⁸、高齢者では1.2～1.5 g/kg/日とすることが推奨されている^{2011, 2047}。

食欲低下のため十分なエネルギー・たんぱく質を摂取できない場合は経口栄養補助食品(oral nutritional supplement: ONS)の投与も検討される^{2049, 2050}。慢性腎臓病グレード3bの中等度以上の腎機能障害の場合、0.6～0.8 g/kg/日のたんぱく質制限も考慮されるが²⁰⁵¹、サルコペニアや身体的フレイルにも注意し、十分なエネルギー量の摂取が推奨される。CKD診療ガイドライン2023では、一律のたんぱく質の目標値は設定されず、個別性を考慮することが提唱されている¹⁸³⁷。

2.4.3

塩分摂取

塩分の過剰摂取は心不全増悪の誘因となりうるが、心不全患者における適切な塩分摂取量のエビデンスは確立していない。ESCの心不全ガイドライン(2021)では食塩相当量で1日5gを超える塩分過剰は避けるように、AHA/ACC/HFSAの心不全ガイドライン(2022)では塩分過剰を避けるよう推奨されている^{3,5}。個々の症例で食事摂取量などを考慮し、個別化した塩分管理を行うことが重要である。第15章2.1も参照されたい。

推奨表 79 心不全患者の栄養管理に関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
低栄養の状態を早期発見するために身体計測・測定法や栄養評価ツールを用いて低栄養と低栄養リスク評価を行う ^{2011, 2014, 2030-2032)}	I	B-NR
適切な栄養管理を行うため、個別性をふまえた栄養指導を行う ²⁰³⁶⁻²⁰³⁹⁾	I	B-NR
過剰な塩分摂取を避け、個別性をふまえた塩分管理を考慮する	Ila	C-EO

3.

遠隔モニタリング・デジタルヘルス

3.1

心不全遠隔モニタリングシステム

3.1.1

遠隔モニタリングの基本的考え方

心不全は怠薬、塩分や水分過多などの生活の乱れ、感染症などにより寛解増悪を繰り返す症候群であり、一般に増悪の際はその数日～数週間前からバイタルサインの乱れなど、増悪の兆候が認められる²⁰⁵²⁾。遠隔モニタリングにより増悪の兆候が認められた場合、適切に患者に連絡を取り、適切な治療につなげることが重要であるが、どの患者にも画一的な増悪の兆候や適切な対応があるわけではなく、個人に最適化された対応が必要となる。近年のメタ解析では、遠隔モニタリングが全死亡や心不全入院を減らす可能性が示唆されているが、研究により介入の閾値やその種類、結果にばらつきがあり、これらをいかに個人に最適化するかに関して、今後のさらなる研究が望まれている²⁰⁵³⁻²⁰⁵⁵⁾。

3.1.2

遠隔モニタリングの種類とエビデンス

心不全遠隔モニタリングシステムには表 57^{613-615, 851, 852, 2056-2070)}に示されるように、さまざまな種類があり、各々異なったエビデンスが認められる。非侵襲型モニタリングデバイスは、古くは電話による臨床情報収集に始まり、E-mail やウェブサイトを用いたもの、転送用通信機器を介したもの、そして近年は埋め込み型デバイスやウェアラブルデバイスを用いて生体データを断続的、あるいは連続的に取得、収集、転送するデバイスが出現し、その種類は多

岐に渡っている。侵襲型モニタリングデバイスは、主に埋め込み型デバイス(ペースメーカ、ICD/CRT、ループレコーダー)、ならびに心内留置型血行動態評価デバイス(肺動脈圧モニタリングデバイスなど)を指す。

非侵襲的な体重やバイタルサインの遠隔モニタリングを用いた研究は、メタ解析やCochran reviewで死亡を減らすという結果が得られているが、研究ごとにその効果は一貫していなかった^{2071, 2072)}。これらのデバイスによって得られる単一の指標の変化は、心不全に非特異的で、また心不全増悪の直前まで変化しないことがこの一貫性のなさの一因として考えられている²⁰⁷³⁾。同様に、埋め込み型デバイスによって測定しうる胸郭インピーダンスは、心不全における肺うっ血を早期から捉えることが期待されていたが、特異度が低く、これまでの研究では単一指標として不十分である²⁰⁶⁶⁾。一方、埋め込み型デバイスを用いて、胸郭インピーダンスや脈拍数、心拍変動、心音、呼吸数などの多数のパラメータを組み合わせたアルゴリズムにより、心不全の増悪を予測できる可能性が示され注目されているが、こちらも偽陽性が少なくないことに注意が必要である^{2068, 2074, 2075)}。また、埋め込み型の肺動脈圧モニタリングは日本ではまだ使用ができないが、GDMTにも限らず強い症状を呈するような心不全症例で心不全入院および死亡の減少が認められている⁶¹³⁾。近年では、非侵襲的に遠隔で心音や胸郭インピーダンスを測定できるデジタルデバイスが開発され、侵襲的デバイスと同様のmultiparametricモニタリングを非侵襲的に行うことが試されている²⁰⁶³⁾。

3.2

ウェアラブルデバイスを用いた心不全予防・管理・治療

ウェアラブルデバイスとは、身体に装着(wear)し、生体情報を取得するためのセンサーを搭載した非侵襲型のモバイル端末を指し、モノのインターネット(IoT)技術の1つとされる。時計型に始まり、パッチ型、着衣型などの、常時体に身につけることで健康情報を取得するウェアラブルデバイスが一般に普及することに伴い、遠隔モニタリングをはじめとして、それだけにとどまらないさまざまな医療、健康上の局面で活用され始めている。特にウェアラブルデバイスから得られる情報は、利用者本人が自らの行動を客観的に確認することで運動量が増え、体重・ウエスト周囲径・BMIが減り、有酸素運動時間が増え、生活の質も向上する可能性が報告されている²⁰⁷⁶⁾。

現在のウェアラブルデバイスの心不全を含む医療応用に向けたアプローチには、まずは遠隔モニタリングとしての使用と、取得データの機械学習等を介した解析、ならびに

表 57 心不全遠隔モニタリングシステムとエビデンス

測定するシグナル	特徴	心不全増悪を表す変化	モニタリングの有効性に関するエビデンス	文献
バイタルサイン, 体重, 症状	従来から行われており, 特別な器具が不要な場合が多い	体重の増加, 脈拍数の増加, 症状の悪化が心不全増悪イベントより数日から数週間前から認められる	複数のRCTで, これら単体のモニタリングによる心不全イベント抑制効果は十分でないことが示唆されている	2056-2059)
心音	近年の小型デジタル聴診器の発展により, 患者が家で心音を記録できるようになった。また埋め込み型デバイスもIII音の検出などが可能である	心不全増悪イベントに先駆けて, III音やIV音の増強, Q波からI音やII音までの時間の延長などが認められる	観察研究のみで, 介入研究による検証はない	2060-2063)
胸郭インピーダンス	主に埋め込み型デバイスを用いて, 胸郭の電氣的抵抗を測定する	心不全増悪イベントに先駆けて胸郭の水分含有量が増加し, インピーダンスが低下する	複数のRCTで, 単体のモニタリングによる心不全イベント抑制効果は十分でないことが示唆されている	2064-2067)
血管内圧モニタリング	専用のデバイスを肺動脈内や左房に挿入し, 持続的に圧をモニタリングする	心不全増悪イベントに先駆けて心腔内圧の上昇が認められる	NYHA IIIを対象とした2つのRCTでは, 心不全入院および死亡の減少が認められた。一方で, NYHA IIを中心としたRCTでは有意なイベント抑制効果が認められなかった	613-615)
埋め込み型デバイスによる多パラメータ統合指標	埋め込みデバイスを用いて, 胸郭インピーダンス, 心音, 加速度, 脈拍数などの複数のパラメータを統合したアルゴリズムにより心不全増悪を予測する	統合指標の増減で閾値を設定する	多パラメータアルゴリズムは感度, 特異度, 陰性的中率に優れ, 心不全イベントの予兆を早期に発見する可能性が複数の研究で指摘されている。またRCTのメタ解析では, このようなアルゴリズム仕様で死亡または心不全入院を減少させることが示唆された	851, 852, 2068)
ウェアラブルデバイスによる活動量を含めた多パラメータ指標	バイタルサイン, 体重, 症状などのシグナルに加えて, 活動量, 心拍数, 睡眠時間, 不整脈の数や, 心音などを持続的にモニタリングする	現状では各指標各々の変化をみて, 心不全増悪イベントの予兆を探索する。将来的には統合的アルゴリズムが期待される	いくつかの観察研究で, このようなデバイスの実現可能性が示されているが, 明らかな有用性を示すエビデンスはまだ乏しい	2069, 2070)

(文献613-615, 851, 852, 2056-2070を参考に作表)

その解析結果の可視化を充実させる動きがある。身体活動が少ないことは心不全の発症と心不全の予後不良に関連することから, ウェアラブルデバイスによる自身の身体活動の客観的把握と運動量増加は, 心不全の予防・管理に役立つ可能性がある。

1例として, 米国では専用のウェアラブルデバイスを用い, そこから得られた生体データから機械学習を用いて1ヵ月先の心不全入院確率をインデックス(指標)として算出し, その確率をもとに心不全アラートを出すことで治療の追加, あるいは医療機関受診を促すシステムの開発が進められている^{2077, 2078)}。また, 聴診器に取り付けられた心電計から得られる単極誘導心電図の情報から, 機械学習を介して左室駆出率の低下の有無を判定する聴診器型デバイスが, 2024年に米国FDAの承認を受けている²⁰⁷⁹⁾。さらに

は, ベッド下に敷いて用いる圧シートセンサーデバイスを用い, 得られた圧波形から機械学習を用いて算出した呼吸安定時間(RST)の推移を心不全増悪に関連するインデックスとすることで, 心不全患者における28日以内の心不全再入院を感度90%, 特異度81.7%で予測しうることが報告されている²⁰⁸⁰⁾。しかしながら, 現時点で心不全の診断・予防・治療に特化したウェアラブルデバイスについて薬事承認を受けたものはなく, 心不全患者に限定したウェアラブルデバイス単独の有効性を評価した研究は極めて限定的である。

一方, コンシューマーベースのウェアラブルデバイス(Apple watch, Fitbitなど)を医療現場で使用する場合, 医療機器としての認証を得て取得できる生体データに限りがある(現状は心電計・脈拍計であればApple watchが

class IIで取得した3品目、血圧計はOmron Heart GuideとHuawei Watch Dの2品目)。そのため、このような項目以外の生体データに関する精度管理と活用方法については未知の部分が多く、当然ながら、それらの心不全患者に対する使用に伴う安全性ならびに臨床的効果を評価する研究データも現時点では著しく乏しい。

3.3

心不全に関する治療アプリケーション

近年、デジタルセラピューティクス(DTx)と呼ばれる分野が台頭してきている。DTxとは、デジタル機器を介して病気の治療を提供するプログラムによる新しい治療法を指す。特にスマートフォンなど等のアプリを用いて疾患の治療を目的とするものを「治療用アプリ」と呼び、内服治療、外科的治療に続く第3の治療法として注目されている²⁰⁸¹⁾。治療用アプリは、これまで病院やクリニックといった医療機関で提供される医療と比較し、モバイル端末を介して患者の日常生活の中でも治療介入ができることを特徴とする。

現在の治療用アプリの心不全へのアプローチは、この利点を生かし、スマホアプリ単独あるいは前述のウェアラブルデバイスを含むIoT機器と連携した遠隔モニタリングをベースに、①ガイドラインに基づく標準治療(GDMT)の徹底を目指すものと、②遠隔心臓リハビリテーションの充実を目指すもの、の2つに大別される。心不全そのものを対象とした治療用アプリケーションは、現時点では規制当局から承認されたものはないが、開発そのものは進められている。1例として、GDMTに基づいた心不全治療薬のタイトレーションを目指す治療用アプリの臨床的有効性を検討した探索的研究では、治療用アプリ開始前後におけるHFrEF患者のGDMTに準じた治療薬の導入率が有意に改善したことが報告されている²⁰⁷⁷⁾。また、心不全の遠隔リハビリテーションの充実に向けた研究としては、循環器専門医・看護師による電話サポートとコンシューマー向けウェアラブル端末と連携した遠隔モニタリング用アプリを組み合わせたもの²⁰⁸⁰⁾、あるいは遠隔モニタリング用アプリがインストールされたタブレット端末付き専用IoTエルゴメーターを自宅で患者が使用し、それを遠隔で病院の循環器専門医が見守るタイプのものが報告されている²⁰⁸²⁾。

心不全のリスク因子に対する治療用アプリは、すでに日本でも薬事承認、保険収載がされているものが2種類ある。1つは、ニコチン依存症治療用アプリであり、日本では保険診療として行われている12週間で計5回の対面あるいはオンライン診療で構成される標準禁煙治療プログラムにおいて、診療と診療の間の日常生活下における喫煙に関連

する心理的依存に対する介入と支援を目的としている。本アプリの臨床効果を評価した治験では、ニコチン依存症治療用アプリ介入群は対照群よりも有意に主要評価項目である9週から24週までの継続禁煙率が高く(63.9%対50.5%, $P = 0.001$)、その効果は少なくとも52週目まで継続したことが示された²⁰⁸³⁾。

もう1つは、高血圧治療補助アプリであり、外来受診に加えて医療機関に通院していない日常生活の中でも、高血圧に対する治療を継続的に提供することで降圧効果を発揮する治療用アプリである。本アプリの臨床的効果を評価したHERB-DH1検証試験では、主要評価項目である12週時点の自由行動下血圧測定で24時間収縮期血圧の両群差は -2.4 mmHg ($P = 0.024$)であり、高血圧治療補助アプリ介入群のほうが対照群と比較して有意に血圧降下の程度が大きい結果であった²⁰⁸⁴⁾。

いずれの治療用アプリも病院外での診療と診療の間の空白期間、つまり患者の日常生活のさなかでも、患者の行動変容を自主的にサポートし、修正後の生活を真に習慣化させることによって、生活習慣の修正が本来持ちうる治療効果を最大限に発揮することを目指している。しかしながら、このような治療用アプリも、特に心不全患者を対象とした臨床的効果について検討したものは皆無であり、引き続き臨床的安全性・有効性に関するエビデンスの積み重ねが必要である。

3.4

実用における注意と課題

3.4.1

情報のアップデートと人的リソースへの配慮

この章でとりあげたデバイス・遠隔モニタリング・デジタルヘルスを用いた診療は、発展途上であり、新しいデバイスやエビデンスが頻繁に出現するため、その使用においては常に情報をアップデートすることが望ましい。また、現段階ではいずれの介入も完全に自動化はされておらず、デバイスから集められる情報をチェックし、実際のアクションへ繋げるための人の手による介入が必要となる。そのため導入に至っては人的リソースを十分に確保することが肝要である。

3.4.2

デジタルディバイド(デジタル格差)

遠隔モニタリングやデジタル療法を中心としたデジタル技術が心不全診療において期待されている一方で、高齢者を中心として、使用方法の習得に困難を感じる層や、低所得者を中心としてインターネットおよび端末へのアクセスが制限される層が存在し、さらなる格差が生じるのでは

推奨表 80 心不全患者における遠隔モニタリング・デジタルヘルスに関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
デジタル療法・デジタルデバイスの適応を考慮する際には、個人の社会的背景やデジタルリテラシーに配慮し、各個人に使いやすいシステムを用いることを考慮する	IIa	C-EO
植込み型心臓電気デバイス治療が適用されている心不全症例に関して、心不全増悪を早期に診断するため、多パラメータを用いた遠隔モニタリングを考慮してもよい ^{851, 852, 2068)}	IIb	B-R

ないかと懸念されている²⁰⁸⁵⁾。

日本は先進国の中でもスマートフォンなど小型通信端末、およびブロードバンド通信の普及が最も高い国の1つであるが、70代、80代以上の高齢者では急激にスマートフォンの普及率が低下し、また世帯収入が200万円以下の世帯では4割近くがインターネットを利用していない²⁰⁸⁶⁾。このような層が従来以上の大きな格差にさらされないように、個人の社会的背景やデジタルリテラシーに配慮し、個人が使いやすいシステムを考慮することが必要である。

4.

運動療法・包括的心臓リハビリテーション

4.1

包括的心臓リハビリテーションの構成要素

心不全患者に対する包括的心臓リハビリテーション(心リハ)は単独プログラムの集合体ではなく、多職種チームが協調して実践する長期にわたる多面的・包括的プログラムと定義されている⁴⁴⁷⁾。心リハの目的として、運動耐容能・身体機能の改善だけでなく、QOLおよびWell-beingの向上、再入院防止・フレイル予防・抑うつ改善も重要である。心リハに関わるチームを質の高い協働体に高めていくためには、定期的な多職種カンファレンスの実施によるスタッフ間の情報共有が鍵となる^{1232, 2087)}。

循環器病対策基本法に基づく循環器病対策推進基本計画においても、リハビリテーションの充実や急性期～回復期～生活期・維持期の連携が示されている。心不全の心リハでも同様に、病院と地域のシームレスな連携が期待される(図48)。

4.2

包括的心臓リハビリテーションの意義

心不全患者に対する心リハの効果として、健康関連QOLの改善^{781, 1971, 2088, 2089)}や心不全再入院の回避^{1956, 1971, 2090)}、生命予後改善^{1252, 2091-2093)}が示されている。特に高齢心不全患者では、体系的な評価に基づく情報共有や²⁰⁸⁷⁾、多職種チームによる患者教育により院内アウトカムだけでなく、退院後の死亡・心不全再入院の回避効果が得られたことも報告されており¹²³²⁾、体系的なプログラムとしての提供が推奨される。

また、急性非代償性心不全により入院中の患者に対して実施される短期的な介入についても、身体機能/ADL低下予防のみならず、死亡率や心不全再入院リスク低減との関連性が報告されている²⁰⁹⁴⁻²⁰⁹⁶⁾。これらの有効性は運動療法のみではなく、包括的プログラムの効果として評価される。

4.3

わが国での包括的心臓リハビリテーションの現状

日本循環器学会研修施設を対象とした調査研究によると、心リハ実施患者数や施設数は経年的に増加傾向にある²⁰⁹⁷⁾。一方で、運動療法が中心の心リハとなり、疾病管理支援などの多職種による介入が十分提供されない場合も多く、十分に有効性の高い心リハプログラムとなっていない懸念がある²⁰⁹⁸⁾。また、わが国の心不全患者での心リハ実施率は低く、入院中でも40%に留まり、外来心リハの実施率は約7%と極めて低い²⁰⁹⁹⁾。高齢、女性、低BMI、複数の併存症、低ADLやフレイル、移動手段の問題が外来心リハ非実施と関連する^{2097, 2100)}。また、施設要因としては循環器専門医の在籍数や病院規模が大きいくほど、入院・外来ともに心リハ実施率が高いことが示されている²⁰⁹⁷⁾。

4.4

運動療法

心不全に対する運動療法の臨床的效果は多くの研究で示されており、非薬物治療の中でもとりわけ重要度の高い治療法である^{447, 1955)}。

4.4.1

早期心臓リハビリテーション・早期運動 (Early mobilization) : 急性期～前期回復期

非代償性心不全で入院となった患者では、過度の安静臥床による身体的および精神的デコンディショニングがしばしば問題となる。急性期でも、血行動態の悪化や不整脈等に留意したうえで、入院早期(入院後48時間以内)から

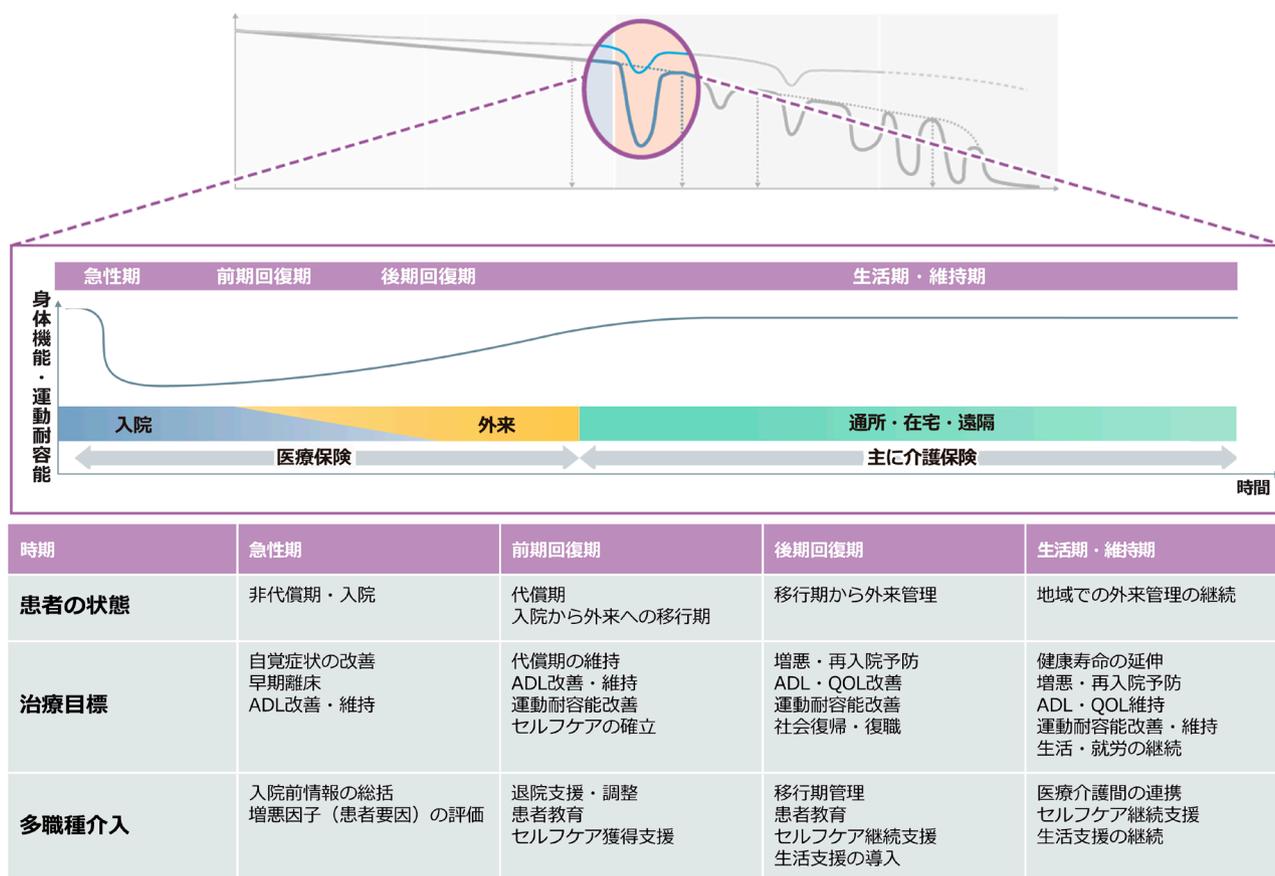


図 48 各時相における包括的心臓リハビリテーション

ベッドサイドでの早期運動プログラムを開始し、デコンディショニングを予防することが推奨される。早期運動によって、入院日数の短縮やADLの維持、せん妄予防、呼吸器合併症の予防、再入院抑制の効果が得られる²¹⁰¹⁻²¹⁰³。わが国で行われた急性心不全患者に対する多施設無作為化比較対照試験（ACTIVE-ADHF試験）では、入院早期からの理学療法や有酸素運動、身体活動量管理などが、6分間歩行距離や身体・認知機能、退院後のQOL改善に有効であることが示された¹²⁰⁶。

急性期は段階的に離床プログラムを進め、前期回復期の心リハへのスムーズな移行を図る。重症心不全や静注強心薬投与中の症例を対象とした心リハに関する研究はまだ少数であるが、低強度の有酸素運動やレジスタンストレーニングにより骨格筋機能の低下予防、骨格筋量の維持と運動耐容能低下の予防が可能と報告されており^{2104, 2105}、心不全の悪化に留意して慎重に運動療法を導入することを検討する。

前期回復期には、総合的な身体機能の評価に基づく運動処方、監視下運動療法の実施が推奨される。特に高齢入院患者において、1日歩数を指標とする身体活動量低下

は退院時のADL低下につながる²¹⁰⁶、入院中のADLの低下は心不全再入院との関連することが示されている^{2107, 2108}。わが国で行われたレジストリでも、急性心不全患者の約37%に入院関連機能障害（HAD）を、約56%に退院時の廃用症候群やADL低下がみられた²¹⁰⁹。

4.4.2

外来心臓リハビリテーション（回復期運動療法）：後期回復期～維持期

後期回復期～維持期の運動療法は、包括的心リハプログラムの一環として外来で実施される。HF_rEFとHF_pEFのいずれでも、運動耐容能の改善効果が示されており、平均で17%のpeak $\dot{V}O_2$ 向上が得られることが示されている²¹¹⁰。この効果は、心機能改善のみではなく、骨格筋の酸素利用能、末梢血管抵抗低下や血管内皮機能、自律神経機能などの末梢因子の改善も大きく寄与している²¹¹⁰⁻²¹¹⁶。

運動療法を中心とした心リハによるQOLの改善効果、生存率の改善、総死亡とすべての入院の複合エンドポイントの発生率低下との関連が複数のメタ解析によって示されている^{781, 1971, 2091, 2114, 2117}。HF_rEF患者対象とした大規模無作為化比較試験であるHF-ACTION研究では、一次エン

ドポイントである生命予後改善効果は示されなかったが、背景因子の補正後に全死亡と心不全再入院の複合イベント発生リスクを15%低下した²¹¹⁷⁾。Cochraneのメタ解析では、全死亡のリスク低減効果は有意ではないが、すべての入院と心不全入院を有意に減少されることが示された¹⁹⁷¹⁾。このメタ解析にはHFpEF患者を含む試験も解析対象としているが、その割合は低いため、HFpEFにおける予後改善効果については今後のさらなる検討が望まれる。急性非代償性心不全で入院となったフレイルを呈する高齢心不全患者を対象に、3ヵ月間の外来心リハと在宅運動療法の併用効果が、REHAB-HF試験で検証された。入院中から運動療法を開始・継続することで、包括的下肢機能の改善効果が得られ、フレイルの高度な患者ほど顕著な機能改善が示されている^{2118, 2119)}。外来心リハ通院が困難な場合には、回復期病棟・地域包括ケア病棟・在宅における心リハを考慮する^{2120, 2121)}。

4.4.3 運動療法の適応と禁忌

回復期～維持期運動療法の適応は、心不全が代償されており全身状態が改善傾向の症例である。運動療法の相対的禁忌に該当する場合やNYHA心機能分類IV度の症例については、運動耐容能・身体機能改善を目的とした運動療法は控え、自覚症状の悪化に留意して、ストレッチングや低強度レジスタンストレーニング、ADL訓練などデコンディショニングを最小限に抑える介入を中心とする^{447, 2122, 2123)}。植込み型除細動器留置後、心臓再同期療法後、補助人工心臓装着中、心臓移植後なども運動療法の禁忌ではないが、留意すべき事項に関しては後述する。

4.4.4 運動処方と運動療法の実際

運動療法開始時には、個々の患者の医学的評価および身体機能評価を含む包括的な生活機能評価を行ったうえで、個々の患者のニーズに適合した運動処方を行うことが重要である。心不全患者では運動の安全閾値が狭いため、運動処方はCPX評価に基づいて実施することが望ましい。特に高度左室機能低下例では監視下運動療法を基本とし、自覚症状・血圧・心電図や血液検査結果などにより心不全の悪化がないことをモニタリングすることが望ましい。

運動処方の詳細は「2021年改訂版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」を参照されたい⁴⁴⁷⁾。心不全の増悪が無く中強度の運動が安定して実施できる患者では、監視下で高強度の運動処方を考慮してもよい。中強度と高強度の運動を交互に行う高強度インターバルトレーニングについて、CPXによるリスク評価に基づき、監視下で行えば、より効率的に運動耐容能の改善が得

られる可能性が示唆されている²¹²⁴⁻²¹²⁶⁾。

身体機能の低下した高齢者やフレイル・サルコペニアを合併した症例では、個別的なプログラムに基づく運動療法によって、身体機能の改善や心不全再入院リスク低減が期待できる^{1204, 1252, 2119)}。通常の有酸素運動を実施することが困難な患者では、チェア・エクササイズによるエアロビクスやアシスト機能付きエルゴメーターを用いた低強度の有酸素運動の有効性が示されている^{2116, 2127)}。また、座位・立位・歩行動作の安定を目標とした、体幹・下肢の筋力を改善させるレジスタンストレーニングが重要である。この場合のレジスタンストレーニングは少量頻回を原則とする。複数種類のレジスタンストレーニングに加え、パワートレーニング、バランス運動、動作訓練などを組み合わせたマルチコンポーネント運動プログラムにより、筋力および筋パワーの改善を図る^{433, 1205, 2128)}。

4.4.5 特殊な病態・患者群での心臓リハビリテーション

a. 植込み型除細動器留置後、心臓再同期療法後

メタ解析の結果によると、植込み型除細動器留置後や心臓再同期療法後の心不全患者でも運動療法による運動耐容能の改善が認められるため²¹²⁹⁻²¹²³⁾、運動療法の実施を考慮する。植込み型除細動器留置後では、ショック作動を約30%減少させる効果が示されている²¹³⁴⁾。運動療法中のショック作動率は0.9%と報告されているが、植込み型除細動器の不適切作動を回避するために、頻拍治療の下限設定心拍数を10～30 bpm下回る心拍数を上限とした運動処方を行う^{1955, 2134)}。心臓再同期療法の非レスポonderでも運動療法による運動耐容能の改善が示唆されており^{2135, 2136)}、運動療法中の最大心拍数がデバイスの上限設定心拍数を超えないように、運動処方における心拍数を設定する¹⁹⁵⁵⁾。

b. 補助人工心臓 (VAD) 装着術後

VADの適応例では、運動耐容能の高度低下に加えて、筋力や栄養状態、精神心理状態が高度に低下しており、包括的心リハの必要性が高い。VAD術後例に対する心リハによるQOLや運動耐容能改善効果が報告されている^{447, 2134-2140)}。わが国でのVAD患者に対する心リハの知見は不十分だが、DTが保険償還され、今後VAD装着患者に対する心リハが増加する可能性があり、そのプログラムと効果については今後多数例で検討される必要がある。

c. 心臓移植後

心臓移植後は多くの患者で運動耐容能は低下しており²¹⁴¹⁾、術後早期からの運動療法の実施が推奨される。心臓移植後の患者では運動療法によりpeak $\dot{V}O_2$ が26%の運動耐容能の改善効果が示されており^{2142, 2143)}、米国の観察

研究では心リハ実施群で非実施群よりもすべての再入院リスクが約3割低かったと報告されている²¹⁴⁴⁾。移植心は除神経心であり、運動開始・終了に伴う心拍数と心収縮力が内因性カテコラミンによって制御されることから、運動中の心拍応答が緩徐であり、遅延することに留意する。運動強度の設定は自覚的運動強度もしくはpeak $\dot{V}O_2$ の40～60%を目安に設定する⁴⁴⁷⁾。なお、少数例での研究で、高強度インターバルトレーニングが中強度運動療法と比較して、運動耐容能の改善効果が高かったとの報告がなされており、今後追加での検討が求められる^{2142, 2145-2147)}。

4.4.6

心臓リハビリテーションにおいて今後期待されるコンセプトと手法（在宅や遠隔での心リハ）

a. コンセプトの変革

これまでの心リハは施設での通院を中心として、運動耐容能や長期予後の改善を主眼に置いたコンセプトで提供されてきた。しかしながら、特に多疾患併存状態の高齢心不全患者では、身体機能とADLの維持改善やQOLを保った生活の維持支援を重視し、医療者の心リハに対する認識を移行させる必要性が提唱されている²¹⁴⁸⁾。地域連携や介護との連携は有効な手段の1つであり、今後はより重要となると考えられる（第13章 地域連携・地域包括ケアを参照）。

b. 在宅や遠隔での心リハ

従前から行われている外来通院型心リハ（Center-base）と対比して、在宅心リハ（Home-based）や外来心リハ+在宅心リハ（Hybrid）、地域の運動療法施設で行う心リハなどさまざまな実施方法が生まれている。これまで在宅心リハは患者自身による非監視下在宅運動療法の他に、セラピストが居宅に訪問する（訪問在宅リハ）が実施可能であった。今後、インターネットを介してリアルタイム通話・通信を用いる形態（いわゆる遠隔心リハ）が普及する可能性がある。在宅心リハの有効性について、いくつかの無作為化比較試験、およびメタ解析で検証されている^{2149, 2150)}。HFrEF患者を対象とした24の試験結果を含むメタ解析の結果、在宅心リハと通院心リハの比較では死亡率への影響、運動耐容能改善効果は同等に有効であると報告されている²¹⁵¹⁾。

以上のように、国内外で在宅心リハの有効性が示されつつあり、後期回復期における通院外来心リハが困難な症例では、遠隔心リハが有用である可能性がある。一方で遠隔運動療法の知見については、低リスク心不全患者を中心に有効性が報告されているが、高リスク患者や高齢者、多疾患併存患者での検討は不十分であり、対象患者の選定には留意を要する。

また、患者評価へのICTの活用についても、専用の歩数

計や活動量計を用いる場合や汎用のウェアラブルデバイスやスマートフォンのアプリケーションなど種々の手段が用いられている。わが国のフレイル合併慢性心不全患者において、ウェアラブルデバイスを用いた在宅運動療法と栄養管理の実施により、通常の外来診療群と比較して6分間歩行距離の改善が得られたことが報告されている²¹⁵²⁾。

現状ではこれらの先進的な心リハは研究段階であり、実臨床で広く普及が得られている段階ではなく、臨床現場での人員の確保や費用負担、IT環境などが今後の課題となりうる。また、心不全患者に関する遠隔患者教育・指導の方法に関しては系統的な方法が確立しているとは言えず、

推奨表 81 心不全患者における包括的心臓リハビリテーション・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
入院中の身体機能/ADL低下予防、合併症および再入院予防を目的とした早期離床・個別的運動療法・多職種介入を行う ^{1955, 2099)}	I	B-NR
血行動態の安定した重症心不全/静注強心薬投与中患者にデコンディショニングの進行予防を目的としたリハビリテーションの実施を考慮してもよい ²¹⁰⁴⁾	IIb	B-NR
ADLの改善や予後改善を目的とした急性期（急性非代償性心不全の入院中かつ代償後）からの運動療法の実施を考慮する ^{2095, 2117, 2118)}	IIa	B-R
EFによる分類に拠らず、運動耐容能・QOLの改善を目的とした回復期の運動療法を行う ^{781, 1971)}	I	A
QOLおよび心不全による再入院予防を目的とした多職種による回復期の包括的心臓リハビリテーションを行う ^{781, 1971, 2095, 2096)}	I	A
HFrEFにおける生命予後の改善と再入院予防を目的とした回復期の運動療法を考慮する ^{2091, 2117)}	IIa	B-R
フレイル・サルコペニアを合併する高齢またはデコンディショニングが進んだ心不全における回復期のレジスタンストレーニング・マルチコンポーネント運動を行う ^{2118, 2119)}	I	B-R
HFrEFにおける中強度の運動療法を安全に実施できている患者において、運動耐容能の改善を目的として、監視下での高強度インターバルトレーニングを考慮してもよい ^{2121, 2125)}	IIb	B-R
外来通院心臓リハビリテーションの実施が難しい場合、低リスク症例かつ患者背景が適した症例では遠隔心臓リハビリテーションの導入を考慮してもよい ^{2149, 2151)}	IIb	B-NR

今後の検討が必要である。遠隔心リハの実施に関する要件や詳細に関しては、日本心臓リハビリテーション学会より「心血管疾患における遠隔リハビリテーションに関するステートメント」が報告されている²¹⁵³⁾。

5.

社会復帰と就労支援

5.1

医療者に求められる社会的処方役割

心不全患者では、失業や貧困、孤立など社会的問題を持つことが少なくない。医療保険の有無は医療のアクセスの制限、全死亡および心不全死と密接に関連する^{2154, 2155)}。わが国の急性心不全入院患者の就業率は13%と極めて低く⁶⁷⁾、生活保護受給率は5.6%と日本国民全体の1.6%の約3倍である²¹⁵⁶⁾。さらに、心不全発症後は身体機能低下の進行により、職業や生活への復帰は困難となりやすい。デンマークの就労可能年齢の心不全患者11,880人(18~60歳)を対象とした研究では、初回心不全入院より1年後の職場復帰率は68%に留まっていた²¹⁵⁷⁾。失業は心血管疾患リスクの強い関連因子である^{1224, 2158, 2159)}。心不全診療にかかわる医療者には、心不全患者の社会復帰と就労支援を可能にするために患者教育を行うだけでなく、健康の社会的決定要因(SDH: social determinants of health)に対する代弁者(ヘルス・アドボケイト: health advocate)として、「個々の患者の健康に必要な医療以外のニーズに対応すること(社会的処方)」が求められる。

5.2

社会復帰・就労支援のための介入

失業中の心不全患者に対する介入例を表58に示す¹²⁴³⁾。心疾患罹患による損失は、患者の失職による経済的損失だけでなく、家族(ケアギバー)の時間的・経済的損失も加味しなければならない。心不全患者の社会復帰・就労支援を可能にするためにはセルフケア・自己管理能力の向上、就労に対する自己肯定感および自己健康感の向上が前提となるが、医療者が患者・家族と面談し社会的処方を行う有用性が示されている^{2160, 2161)}。個々の患者の経済状況を含めた社会的ニーズをスクリーニングし²¹⁶²⁾(表59)、医療へのアクセスを確保するための介入が求められる。

5.3

社会復帰・就労支援のための事業・制度

2020年循環器病対策推進基本計画に「治療と仕事の両立支援・就労支援」が盛り込まれ、2022年度の診療報酬改定で「療養・就労両立支援指導料」に心疾患が追加されている。これは患者・事業者・主治医が連携し勤務情報および診療情報を共有し、両立支援のための指導を実施する仕組みであり、オンライン診療で行っても保険算定対象となっている^{2163, 2164)}。

表58 心不全患者の就労における健康格差に対する介入例

- 就労機会の増加：患者の失職による経済的損失、家族(ケアギバー)の損失への配慮
- 復職支援体制：医師、看護師、理学療法士、社会福祉士、公認心理師などチーム体制による復職支援
- 就労方法：フレックス制度やオンラインワークの活用
- 宿泊・休養施設：療養のために利用可能な施設の提案
- 患者教育・認知行動療法：療養行動実践のトレーニング
- 生活指導：感染対策など心不全増悪をきたしやすいリスク・行動に対する指導
- 危険因子の管理：禁煙・栄養の見直し・ストレスマネジメント等の指導と実践
- セルフケア・自己管理指導：疾患の安定、症状改善による就労機会の増加
- 医療機関：出張時などにも必要時に医療を受けられる施設の確保

表59 社会的ニーズのスクリーニング項目

- 住居：安定した住まいがあるか、構造に問題はないか
- 食生活：経済的理由などで食事療法が実施できない可能性はないか
- 交通手段：通院方法は確保できているか
- 就労状況：仕事があるか、就労支援が必要か
- 経済状況：治療費を含む日々の支払いで困ることはないか
- ライフライン：電気・ガス・水道などは問題なく活用できる状況か
- 医療へのアクセス：無保険状態などで医療が受けにくい状況がないか
- ストレス：ストレスにより治療に取り組めない状況はないか
- 教養・ヘルスリテラシー：セルフケア・自己管理の必要性を理解できるか
- 社会的孤立：療養生活を支援してくれる人が周囲にいるか
- 個人の安全：身体的暴力や虐待などを受けていないか

推奨表 82 心不全患者の社会復帰・就労支援に関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
心不全診療に関わる医療者は、社会復帰と就労支援を可能にするために患者・家族への面談を考慮する ^{1243, 2160, 2161)}	IIa	B-NR

6.

心不全療養指導士の役割

6.1

資格設立の目的

超高齢社会を迎えているわが国において、心不全患者は増加の一途を辿っており、現在の診療体制では多くの病院が心不全患者であふれることが危惧されている。また、治療の進歩により心不全の予後は改善されたものの、患者には心不全発症および進展を予防するための長期にわたる疾病管理が求められている。そのため、急性期の治療だけでなく、回復期、慢性期まで継続的に支援を行う体制の整備とそのための人材の育成が不可欠である。

心不全療養指導士は、2016年12月に日本循環器学会、日本脳卒中学会により策定された「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」における人材育成の取り組みの1つとして創設された。本資格は、医師以外の看護師、保健師、理学療法士、作業療法士、薬剤師、管理栄養士、公認心理師、臨床工学技士、歯科衛生士、社会福祉士などの医療専門職が心不全に関する共通の知識、技術を獲得することにより、心不全患者に対し、多職種が協働して包括的な支援を行うことを目的としている。

6.2

求められる役割

心不全療養指導士に求められる役割を表60に示す。心不全療養指導士は、心不全の概念、病態などを理解し、個々の患者の病状を把握したうえで、患者および家族などの介護者に対して療養指導を実施し、心不全発症および進展予防に必要な知識や技術を身につけられるよう支援する。また、地域住民に対して啓発活動を実施することにより、心疾患の有無にかかわらず、心不全についての正しい情報を広く伝えることも必要である。さらに、身体的、精神・心理的、社会的、スピリチュアルな苦痛を抱える心不

表 60 心不全療養指導士の役割

- 心不全の発症・進展の予防の重要性を理解し、その予防や啓発のための活動に参画することができる
- 心不全の概念や病態、検査、治療について理解し、それをもとに病状などを把握することができる
- 心不全の進展ステージに応じた予防・治療を理解し、基本的かつ包括的な療養指導を実施することができる
- 医療機関あるいは地域での心不全に対する診療において、医師や他の医療専門職と円滑に連携し、チーム医療の推進に貢献することができる
- 心不全患者の意思決定支援と緩和ケアに関する基本的知識を有している

全患者のQOLを維持・向上し、患者の意向に沿った治療・ケアを提供するために、心不全療養指導士は、意思決定支援や緩和ケアに関する基本的知識を有していることが求められる。

それぞれの医療専門職が専門領域に関する知識を生かしながら、心不全の療養指導や意思決定支援、緩和ケアに関する共通の知識および技術を獲得し、連携して心不全患者を支援することで、チーム医療の推進に貢献することが求められる。また、病院、在宅、地域など、さまざまな場で心不全管理に携わる心不全療養指導士、慢性心不全看護認定看護師、心臓リハビリテーション指導士などが協働し、心不全患者を支援していくことも望まれる。心不全療養指導士は、患者中心のチーム医療のキープレーヤーとなることが期待される。

資格の取得要件

心不全療養指導士の資格は、看護師、保健師、理学療法士、作業療法士、薬剤師、管理栄養士、公認心理師、臨床工学技士、歯科衛生士、社会福祉士の国家資格を有している者、それ以外の国家資格保有者については、学会専門医の推薦を受け、委員会が承認した者に与えられる。認定試験の受験に際しては、心不全の療養指導に必要な基本的知識を有し、それを活用し実践していることを証明するために、症例報告書5例の提出が必要である。症例報告書の審査および認定試験に合格をした者に心不全療養指導士の資格が与えられる。

第12章 緩和ケア

1. 緩和ケアの定義と対象

1.1 緩和ケアの定義

緩和ケアとは、苦痛を予期し、予防し、治療することによって、健康関連のQOLを最適化する患者・家族中心のケアと定義され、すべての心不全患者のケアに組み込まれるべきである²¹⁶⁵。緩和ケアは、終末期の症状緩和に限定されず、質の高いコミュニケーション、予後予測、不確実性への対処、医学的に適切な治療選択肢に関する意思決定の共有、アドバンス・ケア・プランニング(ACP)、身体的、精神的・心理的苦痛への配慮、苦痛の緩和、患者ケアへの家族介護者の参加と死別時の家族介護者のニーズへの配慮が含まれる²¹⁶⁶。

緩和ケアは、心不全の病期全体にわたり役割があり、病気の経過の初期に始まり、介護者に対する死別後のケア(グリーフケア)にまで及ぶ。

より困難なニーズのある患者とその家族を協働でケアするために、緩和ケア領域の専門家へのコンサルテーションが望ましい場合もある²¹⁶⁷が、普段患者と関わるチームメンバーは日常的なケアの中に緩和ケアの要素を取り入れるように心掛ける必要がある。

1.2 心不全の緩和ケアの特徴

心不全は増悪と寛解を繰り返しながら進行する経過を辿るが、病期が進行するにつれて、強心薬の持続静脈投与、植込み型除細動器、機械的補助循環、腎代替療法など、生命を維持する可能性のある治療法の開始、継続、中止のような重大な決定がなされることが多くなる。植込み型除細動器や左室補助人工心臓の使用中止などの話題に積極的に取り組むことで、患者の意向に基づいた意思決定が可能となり、終末期における苦痛の緩和につながる可能性が

ある¹⁸⁴⁶。

1.3 緩和ケアの構成要素ともたらす効果

緩和ケアの構成要素を表61¹⁸⁴⁶)に示す。質の高いコミュニケーションは患者や介護者との関係性を構築し、不確実性を伴う予後の伝達、意思決定の共有を繰り返しながらケアの目標を明らかにする。症状緩和もその過程の中で必要に応じて提供する。患者の死後まで介護者をケアすることも重要な緩和ケアの構成要素である。

緩和ケアによりもたらされる効果を検証した無作為化比較試験では、緩和ケアは、再入院を減少し、緩和ケアの対象となる患者が頻繁に経験する症状(うつ症状を含む)を改善したが、死亡率とQOLの改善は認めなかったことが報告されている²¹⁶⁸。

推奨表 83 心不全患者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
すべての心不全患者に対して、苦痛の緩和を通してQOLを改善するために、予後の伝達、ケアの目標の明確化、症状の緩和、介護者の支援を患者および介護者の意向を確認しながら提供する ²¹⁶⁹	I	C-LD
延命治療が検討されている、もしくは既に延命治療を受けている心不全患者について、治療開始からの過程における医学的状況変化を再評価し、必要に応じて治療中止や差し控えを含めたケアの目標変更について議論する ^{2170, 2171}	I	C-LD
強心薬や一時的な機械的補助循環を要するような高度な治療が検討されている治療抵抗性心不全患者・症状がコントロールできない患者・重大な医学的決断を迫られる患者・多疾病患者・フレイル患者・認知機能障害患者に対し、QOLを改善し、苦痛を和らげるために、緩和ケア専門職へのコンサルテーションを考慮する ^{1257, 1258, 1913}	IIa	B-R

表 61 心不全患者の緩和ケアの構成要素ともたらす効果

緩和ケアの構成要素	緩和ケアが心不全管理全体にもたらす効果
質の高いコミュニケーション	コミュニケーション技法と患者や介護者との関係性を築く方法論は緩和ケアのアプローチの中心的役割であり、コミュニケーションにおいて多大な効果をもたらす
予後の伝達	緩和ケアの提供は疾患、治療、予後に関する患者や介護者の理解が深まることにつながる。患者は生存期間を過大評価する傾向があり、治療による潜在的利益を過大評価する傾向がある。客観的なリスクモデルは期待値を示すことができるが、予後に関する会話には不確実性に関する議論が伴うべきである
ケアの目標の明確化	心不全患者が末期となり、死が間近に迫ってきた際には、延命を目的とした治療（ICD、入院、経管栄養など）をいつ中止するか、死を早める可能性のある痛みや苦痛を軽減する治療（麻薬など）をいつ開始するか、死亡場所、在宅サービス、ホスピスケアの利用に関する希望などのケアの目標を明確化する必要がある。医師主導の議論を通じて、患者の希望、価値観、ニーズ、懸念、手段、要望を探ることは、患者および介護者の価値観と治療内容の違いを明確にし、医学的意思決定を改善することができる
意思決定の共有	共同意思決定（Shared decision-making）とは、患者と臨床医が協力して、患者にとって最も重要なことに沿った、医学的に妥当な選択肢から最適な医療を決定するプロセスである。共同意思決定には、介入なしを含む各選択肢のリスク、有益性、負担に関する偏りのない医学的エビデンス、個々の患者に合わせたエビデンスの伝達と調整に関する臨床家の専門知識、患者の目標と情報を得たうえでの選択（informed preference）が求められる
症状管理	呼吸困難、疲労、疼痛、吐き気、抑うつ、不安、および治療に抵抗性の心不全の症状は、ガイドラインに基づく治療（GDMT）に加えて緩和的アプローチによって部分的に改善することができる
介護者の支援	心不全患者のケアは、その患者の死後が含まれ、その対象は患者の愛する人にまで及び、家族にサポートを提供し、喪失感に対処する手助けをすべきである

(Heidenreich PA, et al. 2022¹⁸⁴⁶) を参考に作表)

2.

アドバンス・ケア・プランニング (ACP) と意思決定支援

2.1

ACPに関連する概念の整理

ACPとは、患者の個人的価値観、人生の目標、将来の医療に関する希望を理解し、患者・家族と医療チームが共有することを支援するプロセスである。主な構成要素には、患者の価値観についての話し合い、医療処置内容の文書化、代理意思決定者の指定、および時間経過における治療およびケア内容の再検討が含まれる¹⁸⁴⁶。

ACPには大きく分けて狭義のACP、広義のACPの2つの考え方がある。前者はACPを「患者が意思決定できなくなったときに備えて」行うものとする考え方である。一方で、後者はACPの話し合いの内容は意思決定能力がなくなったときに限定されず、患者が現在、そして近い将来どのような治療・ケアを望んでいるかという話し合いと不可分であるという考え方である¹²⁹⁴。

ACPの拡張された定義、簡略化された定義を表62に示す²¹⁷²。ここで示された定義では、意思決定できなくなったときに備えてという文言は含まれておらず、広義のACP

表 62 アドバンス・ケア・プランニング (ACP) の定義

ACP の定義	
拡張された定義	ACPIは、意思決定能力のある個人が、自分の価値観を明らかにし、重篤な病気のシナリオの意味と結果を考察し、将来の医療とケアに関する目標と希望を定め、家族や医療提供者と話し合うことを可能にするものである。ACPIは、身体的、心理的、社会的、スピリチュアルな領域にわたる個人の懸案事項に対処する。代理意思決定者を指定し、希望を記録し、定期的に見直すことで、自分で意思決定ができなくなった場合においても、その希望が考慮される
簡略化された定義	ACPとは、個人が将来の医療やケアに関する目標や希望を定め、その目標や希望を家族や医療提供者と話し合い、適切であればその希望を記録し、見直すことを可能にするものである

(Rietjens JAC, et al. 2017²¹⁷²) より)

Reprinted from The Lancet Oncol., 18, Rietjens JAC, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care., e543-e551, Copyright (2017) Elsevier Ltd., with permission from Elsevier. <https://www.thelancet.com/journals/lanonc/home>

の概念が示されている。

End of life discussion (EOLD) は死が近づいたときに患者が受けたい医療やケアに関する目標、具体的な希望を明確にするための話し合いを指し、ACPの構成要素の1つである。

Shared decision making (SDM) は、共同意思決定と訳される、患者と医療やケア専門職の2名以上の人々が協力し意思決定を行うプロセスのことであり、①患者と専門職の少なくとも2人が参加すること、②両当事者が情報を共有すること、③両当事者が選択肢の存在とそれらの詳細を承知すること、④両当事者が意思決定基準を共有しながら決定の合意をすることの4要素から構成される²¹⁷³⁾。SDMの手法は、治療やケアについて患者に相談のうえ選択・決定し、実行する patient-centered care の考え方が基になっており、ACPにおける基本的意思決定支援手法である。

アドバンス・ディレクティブ (Advance directives: AD) は事前指示と訳され、将来意思決定能力を失った際に、自らに行われる医療行為に対する意向を前もって示すことである。事前指示には、患者がどのような治療・ケア (特に生命維持治療) を受けたいか、受けたくないかを示す「リビングウィル」と、患者が意思決定能力を失った際の代理意思決定者を表明しておくことの2種類がある。事前指示とACPの大きな違いは、後者がその意思決定のプロセスそのものを指し、患者と代理意思決定者および医療従事者間で患者の価値観や希望を共有することに重点が置かれていることである。

図49のACPの概念図では、広義のACP、狭義のACP、アドバンス・ディレクティブ、生命維持治療に関する希望について示している¹²⁹⁴⁾。

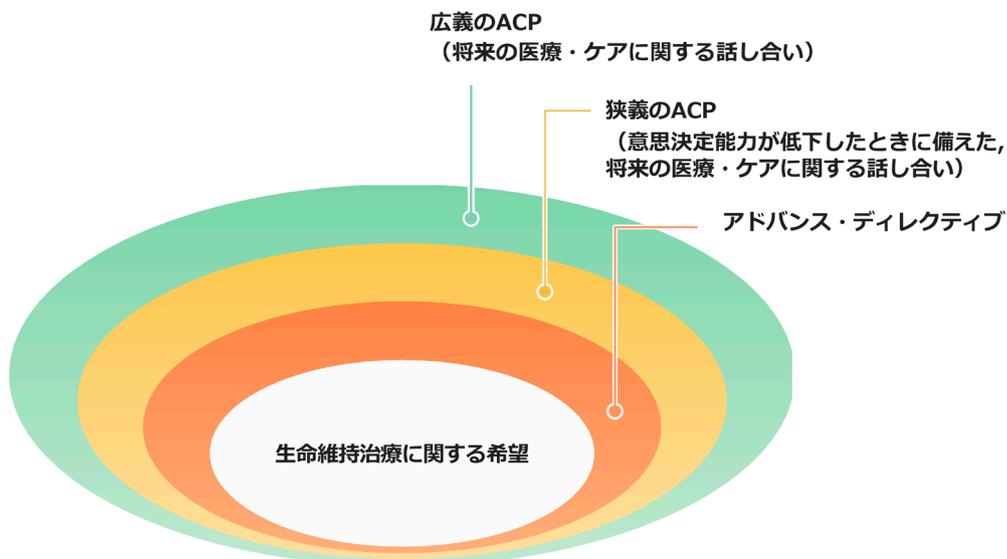


図49 アドバンス・ケア・プランニング (ACP) の概念図

(日本循環器学会, 日本心不全学会. 2021年改訂版 循環器疾患における緩和ケアについての提言. 2021. ¹²⁹⁴⁾よりタイトルと色を変更し, 引き出し線を使用した)

2.2

ACPの効用と害

ACPにより、患者の自己コントロール感が高まること、病院死が減少すること、代理意思決定者と医師間のコミュニケーションが改善すること、より患者の意向が尊重されたケアが実践され、患者と家族の満足度が向上し、遺族の不安や抑うつが減少することなどの効用がある可能性が示されている²¹⁷⁴⁻²¹⁷⁷⁾。

一方で、心理的負担になる可能性があり、無危害の原則が守れない可能性があること、時間的な制約があることなど、有害なものとなりうることも指摘されている²¹⁷⁸⁾。

さらに、ACPは患者の意向を中心として対話のプロセスを繰り返すことで、患者の希望と一致した終末期ケアにつながるという仮定に基づき、ACPを促進する取り組みが進められてきたが、エビデンスは十分に示されていない。ACPの結果としての文書化が終末期の話し合いの有効な質指標ではないとする報告もあり²¹⁷⁹⁾、ACPのあり方については継続した議論を要する。

2.3

ACPの対象の選定と開始

狭義のACPを誰に行うのが適切かについて検証した質の高い研究はないが、適切なタイミングで患者の準備状態 (レディネス) に応じて進めるのが原則である。

医学的に適切なタイミングを図る方法として、サプライ

ズ・クエスチョン (SQ) が知られ、広く用いられている。SQは「患者が1年以内に亡くなったら驚くか」と医師が自問自答し、「驚かない」場合にスクリーニング陽性とするものであり、狭義のACPを進める契機として利用される。心不全で入院した際にSQ陽性であれば、病状が安定した退院前の時期に患者の病状理解を尋ねることと並行してその後の希望する医療について話し合うことはACPのプロセスとして有用であろう。SQの妥当性は、70歳以下の左室駆出率低下患者でNYHA心機能分類III/IV度の患者で高いと報告されている²¹⁸⁰⁾。

2.4

ACPとプロセスガイドライン²¹⁸¹⁾

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は、わが国で疾患を問わず意思決定支援の拠り所となり、その中でACPの重要性が強調されている。主なポイントとして、①本人の人生観や価値観等をできるだけ

推奨表 84 心不全患者におけるアドバンス・ケア・プランニング (ACP) と意思決定支援に関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
患者を主体とし、家族等の信頼できる人や医療者がともに将来の治療やケアについて話し合うプロセスであるACPを通じ、患者の価値観の共有を考慮する ⁵⁾	IIa	C-LD
ACPを進めるにあたり、患者の準備状態(レディネス)を考慮する ⁵⁾	IIa	C-LD
価値観や希望は時間とともに変化する可能性があるため、患者の病状や環境の変化などに応じて、ACPや意思決定の内容や文章の定期的な更新を考慮する ⁵⁾	IIa	C-LD

け把握する、②本人や家族などと十分に話し合う、③話し合った内容をそのつど文書にまとめ共有することが挙げられており、段階をふんで方針決定を行っていく流れが示されている。決定が困難な場合には、複数の専門家て構成される臨床倫理委員会などへ助言を求めることも示されている。

増悪と緩和を繰り返す心不全患者とその家族に適切に緩和ケアが提供されるためには、病院と在宅の連携の中でACPを紡いでいくことが求められる。

3.

心不全における症状と対処法

3.1

心不全の病みの軌跡と症状の経過

心不全患者は、急性非代償性心不全の退院時や外来において多様な症状を有しており^{2182, 2183)}、心不全における緩和ケアは、ステージCの段階から予後改善治療と並行して提供される¹²⁹⁴⁾。また、心不全は進行性の病気であり、社会生活が縮小し孤独感を生じることが多く、急性増悪の呼吸困難の不安がさらに孤立性を高めていたとの報告もある²¹⁸⁴⁾。病状は進行とともに変化し、全人的苦痛が重なり、影響しあって症状として現れる(図50)²¹⁸⁴⁾。心不全の病みの軌跡における他の症状との関連性を多面的に評価し、必要な時期に適切なケアを提供していく視点が求められる。心不全の症状緩和は、心不全治療が適切に行われ、心不全をコントロールすることが重要であり、治療や疾病管理の詳細については他章を参照されたい。

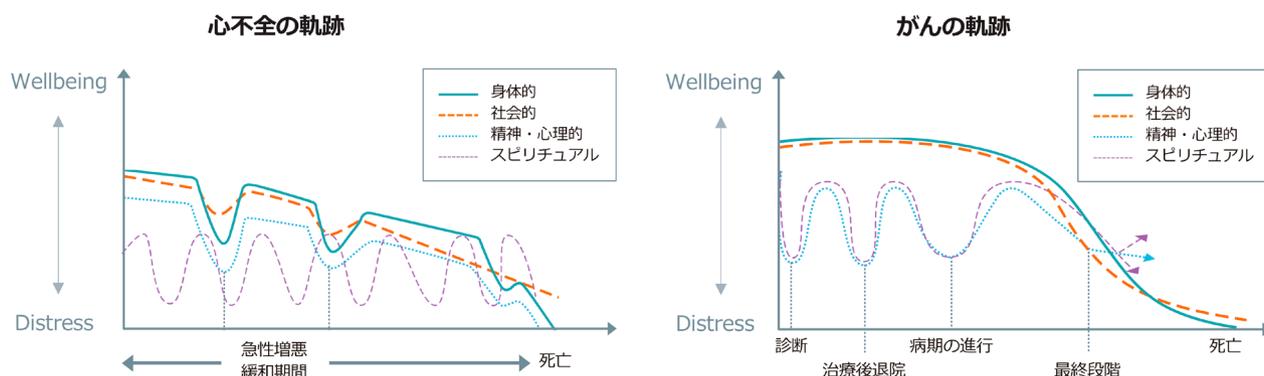


図50 心不全とがんの病みの軌跡の違い

(Murray SA, et al. 2007²¹⁸⁴⁾を参考に作図)

3.2

心不全における身体症状と対処法

各症状の評価も大切であるが、包括的症状評価尺度である IPOS (Integrated Palliative care Outcome Scale) を用いることで、症状が生活に支障をきたしている程度を評価することができる。

3.2.1

息切れ・息苦しさ（呼吸困難）

呼吸困難は心不全患者で最も高頻度に認められる症状であり、終末期において対処を要する場合が多い。呼吸不全など、心不全以外の病態や不安で増強することもあるため、包括的評価（心理的苦痛・スピリチュアルな苦痛、社会的苦痛）、臨床的評価（併存疾患、パニック発作、胸腹水の有無など）が必要となる。

労作時の息切れは、活動の合間に休息をとることや、呼吸法をリハビリで習得することでコントロールできることもある。夜間の息苦しさは、静脈還流が増加することで生じているものであり、少し頭を高くして休むなどの工夫も効果的である。さらに、利尿薬投与・胸水穿刺など、病態に合わせた治療を検討したうえで、治療抵抗性の呼吸困難に対してはオピオイド使用が選択肢となる。末期心不全患者に対するオピオイド使用はエビデンスに乏しいが、がん領域では痛みと比して少量で呼吸困難は緩和されることが知られており、心不全でも少量で使用されている現状がある。

具体的にわが国で使用可能な薬剤と投与方法について表63にまとめる¹²⁹⁴。塩酸モルヒネは、難治性呼吸困難に対するエビデンスが豊富であり（フェンタニルは推奨されていない）、心不全では保険適用はないが、激しい咳、疼痛に対して保険診療上使用可能である。ただし、塩酸モルヒネは腎代謝であるため、腎障害時は半量や1/4量で使用するなどの工夫が必要となる。オピオイド使用が長期にわたる場合には、代謝物が蓄積する可能性があるため、副作用を継続的に評価し、オピオイド投与中に呼吸回数が10回/分以下となる場合や意識障害が遷延する場合には減量や中止の検討が推奨されている。せん妄や消化器症状を呈し、内服が困難な場合にはハロペリドール（セレネース®）を1日2.5 mg程度で塩酸モルヒネと混注し、使用することも有用である¹²⁹⁴。

3.2.2

倦怠感（だるさ・動きにくさ）

心不全に伴う倦怠感は治療抵抗性の症状であり、低カリウム血症、β遮断薬使用、睡眠障害、貧血、うつ、デコンディショニングの影響など、介入可能な因子を検討する。

表63 わが国で使用可能なオピオイドと開始時の投与方法

一般名	用量	備考
コデインリン酸塩*	10 mg/回 頓用 もしくは1日3回 使用	処方量によっては麻薬扱い
経口塩酸モルヒネ**	2.5 mg/回 頓用 もしくは1日4回 使用	腎障害時は半量より開始
塩酸モルヒネ注**	5～10 mg/日 持続静注/皮下注 投与	腎障害時は半量より開始 高度腎障害時は1/4量への 減量や他のオピオイドの 使用も検討

*呼吸器疾患に伴う鎮咳には保険適用があるが、心不全には適用がない。

**心不全には保険適用はないが激しい咳嗽の症状に対して使用可能。わが国で使用可能な経口塩酸モルヒネは10 mg錠であり、粉末での使用を要する。

（日本循環器学会、日本心不全学会、2021年改訂版 循環器疾患における緩和ケアについての提言、2021。¹²⁹⁴より塩酸モルヒネ注の備考に追記を行った）

病状に合わせて薬剤の調整、輸血、心理療法、リハビリテーションなどが対処法としてあげられる。ステロイド剤の投薬は溢水の増悪やせん妄を惹起する可能性があり、基本的には控えるべきである。

3.2.3

眠気・不眠

心不全では交感神経が活性化していることが多く、夜間頻尿、不眠を訴える患者が多い。日本睡眠学会の「睡眠薬の適正使用ガイドライン2014」²¹⁸⁵では、まず睡眠衛生のための指導が重要とされている。日中に適度な運動をすること、寝室環境を整えること、就寝前にアルコールやカフェインの摂取を控えることなどを指導する。そのうえで不眠が持続する場合は、非ベンゾジアゼピン系睡眠薬、メラトニン受容体作動薬などの投与を検討する。

3.2.4

口渇

利尿薬を服用している心不全患者には多くみられる症状である。重症心不全患者の場合は、水分の摂り過ぎには注意が必要であり、ジュースは後から口直しをしたくなることもあり、摂取する水分の種類を検討する。氷を口に含むことで水分摂取を抑えることができる。

3.2.5

便秘

利尿薬の服用による慢性的な水分不足と腸管浮腫、低灌流に伴う腸蠕動の低下などから、便秘は心不全患者によくみられる症状である。便秘の原因となる疾患がない機能的便秘症に関しては、まずは生活習慣の改善と食事療法が推奨されている。キウイフルーツ、プルーン、オオバコなどの摂取が便秘改善に効果があるといわれており、運動療

法も有効である。それでも便秘が解消しない場合は、浸透圧下剤、上皮機能変容薬、胆汁酸トランスポーター阻害薬、刺激性下剤などの薬物療法を検討する。浸透圧下剤の1つであるマグネシウム製剤は、高齢者や腎機能低下の患者にはマグネシウムの血中濃度が上昇しすぎないように注意が必要である。

3.2.6 食欲不振

心不全増悪時には、消化管への低灌流、腸管浮腫による腹部膨満感などさまざまな理由から食欲不振が生じ、食事摂取量が低下する。食事摂取量の低下は、低栄養や病状進行時には心臓悪液質につながる恐れがあり、対策が必要である。詳細は疾病管理や栄養管理を参照されたい。

3.3 心不全における精神症状と対処法

前述したIPOSによる評価でも不安、抑うつを有している患者は18～20%と少なくない^{2182, 2183}。また抑うつは、心不全の重症度によって異なり、NYHA心機能分類I度の患者では11%、II度では20%、III度では38%、IV度では42%と、心不全が重症であるほど高率になると報告されている²¹⁸⁶。また、過活動性せん妄以外に、抑うつや認知症と勘違いされることのある低活動性せん妄があり、精神科以外の医師が診断するのは難しいと報告されており^{1935, 1936}、抑うつやせん妄など心不全における精神症状は、専門家との協働が望ましい²¹⁸²。

精神症状は精神・心理的苦痛として疾病に伴う全人的苦痛の主要な構成要素であるが、その経過は心不全の病状とともに動揺する(図50)²¹⁸⁴ため、精神症状に介入する際に患者の治療経過ならびに身体的苦痛、社会的苦痛、喪失体験などの状況を確認し、共有しておく必要がある。

3.3.1 抑うつ・不安²¹⁸⁷

抑うつ (depression) は、抑うつ気分 (気分の落ち込み) を伴う心身の状態をあらわし、さまざまなライフイベントに応じて誰しも経験しうるものである。一方で不安 (anxiety) は、将来自分に対して起こりそうな危険や苦痛の可能性を感じて生じる不快な情動現象の総称であり、健康状態にかかわらず誰しも経験するものであり、特異的な症状ではない。

抑うつ・不安の診断で重要なことは、精神疾患として評価することではなく、精神・心理的苦痛の存在を疑いスクリーニングを行うこと、必要時に専門家と連携・相談することである。そのためには、適切なスクリーニングが重要であり、米国心臓協会は Patient Health Questionnaire

(PHQ-2, PHQ-9) を用いたうつ病のスクリーニングを推奨している。

運動療法、認知行動療法、ストレスマネジメント教育、リラクゼーション法は抑うつ・不安症状を改善し、QOLを向上させる効果が報告されており、理学療法士や心理士の参画も望ましい。心不全患者では循環不全に伴い薬物の吸収、代謝、排泄が低下し、向精神薬による重篤な副作用 (鎮静、せん妄、血圧低下など) が生じるリスクが高いため、通常用量に比べて少量から開始し、副作用を監視しながら慎重に漸増する、長時間作用型の薬剤を避けること、処方する薬剤数をできるだけ減らすこと、QT延長が認められる薬剤を避けることなどに注意を要する。

3.3.2 せん妄

せん妄は身体疾患や薬物の影響などによって起こる意識の障害であり、心不全自体が危険因子であり、すべてを予防することは困難であるため、早期発見、早期対処により重症化する前に対処することが目標となる。せん妄の非薬物療法の治療戦略は、せん妄の要因に焦点をあて軽減・除去することであり、薬物療法と併用されるのが一般的である。

「せん妄の臨床指針」²¹⁸⁸では、できるだけ早期から非薬物療法的介入を、家族への協力も含めた多職種による医療チームで行うことが推奨されている。内容として、①認知機能や見当識への対策、②身体要因への対策、③不動化への対策、④視覚、聴覚障害への対策、⑤睡眠障害への対策があげられている。

せん妄に対する薬物療法の第一選択は抗精神病薬であるが、標的となるのは過活動型せん妄であり、低活動型せん妄に対する薬物療法は確立されていない。

3.4 耐え難い苦痛に対する鎮静薬の使用

薬物療法・非薬物療法を含む、さまざまな方法でも耐え難い苦痛が残存する場合には、「2021年改訂版循環器疾患における緩和ケアについての提言」¹²⁹⁴を参考に多職種で検討し、患者・家族とも十分に話し合ったうえで、鎮静薬を使用することも選択肢の1つとなる。使用目的に応じて、Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) などを用い、目標とする鎮静の深さ、鎮静時間を共有し、薬剤を選択する。さらに、使用開始後も必要に応じて持続的な深い鎮静への切り替えを検討し、適宜漸増・漸減する。

鎮静薬の使用に関しても、麻薬と同様に心不全を対象とした患者群での報告は乏しく、今後の知見の蓄積が待たれる。

3.5

緩和ケアにおける強心薬使用

呼吸困難や倦怠感に対する症状緩和および生活の質の向上を目的とした強心薬の静脈内投与について、ケアの目標を明確にしたうえで使用することは妥当であり、検討されうる。一方で、漫然とした長期使用は不整脈を誘発することや予後不良因子となることが示唆されており、望ましくないため、投与目的を明らかにする必要がある³⁾。

わが国では、静注強心薬依存状態の重症心不全患者のうち、医療機関への長期間にわたる入院でQOLが低下するが、在宅での静注強心薬治療の継続によりQOLの改善が期待でき、かつそれを患者が強く希望し、患者および施設要件を満たす場合に保険算定可能である²¹⁸⁹⁾。

推奨表 85 心不全患者における症状緩和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
心不全患者に随伴する様々な身体および精神的症状に対して、症状緩和のための治療を行う ¹²⁹⁴⁾	I	C-LD
可能なかぎり、患者が亡くなるまで、患者と家族のQOLを改善もしくは維持することに焦点を当てる ¹²⁹⁴⁾	I	C-LD
病状経過に応じて、進行した心不全やその他の併存疾患から生じる症状（呼吸困難や疼痛を含む）を頻りに評価し、治療を継続しながら、症状の緩和に重点を置く ¹³⁰⁰⁾	I	C-LD
治療抵抗性の呼吸困難を有する心不全患者に、自覚症状の改善を目的として心不全治療と並行してオピオイドの使用を考慮する ¹²⁹⁴⁾	IIa	C-LD
オピオイドの使用に際しては、腎機能障害の程度、嘔気、低換気などの副作用の出現に注意し、用量調節を考慮する ¹²⁹⁴⁾	IIa	C-LD
症状の緩和とQOLの向上を目的とした治療法の見直しの際には、状況に応じて推奨されている治療法の中止を考慮する ²¹⁹⁰⁾	IIa	C-LD

4.

臨床倫理：治療の中止と差し控え

4.1

臨床倫理とは

4.1.1

臨床倫理の原則

米国で1960年代より、倫理、哲学法律といった医療以外の研究者を中心とした脳死、臓器移植、遺伝子治療などの先端医療の倫理的問題を議論している中から、生命倫理(bioethics)という学問が発展し、下記の4原則が示された。

- 1) 自律性尊重(respect for autonomy)：本人の自由意志による決定の尊重
- 2) 無危害(nonmaleficence)：患者に危害を加えない
- 3) 与益(beneficence)：患者のために最善を尽くす
- 4) 公正・正義(justice)：患者を対等に扱い、専門知識に基づき、医療資源の配分を正しく行うこと

さらに、1980年代以降、臨床に根ざした倫理的な問題検討の必要性について医療者から問題提起がなされ、臨床倫理(clinical ethics)という考え方が発展してきた。

4.1.2

臨床倫理の目的と方法論

臨床倫理の目的は、日常診療で生じる倫理的課題を認識し、分析し、解決を試みることにより、患者のケアの質を向上させること²¹⁹¹⁾であり、その臨床応用の方法として「臨床倫理4分割法」がJonsenらによって提示された。4分割法は、**図51**のように「医学的適応」、「患者の意向」、「QOL」、「周囲の状況」という4つの項目に分類し、問題点の抽出を行うものであり、その各項目に生命倫理の原則が内包されている^{1260, 1261)}。

いくつもの枠に関わる問題は複数の枠に入れ、どの枠に入れるかわからない問題はとりあえず周囲の状況に入れる。4つの枠組みに規定することで、それ以外の問題点を考えなくなるのではないかという批判はあるが、特に医師は医学的適応だけで判断する傾向にあり、4つの枠を作ることで多面的に課題を考えるようになる利点があり、解決法を見出すために有用である。

a. 医学的適応 (Medical Indication)

主に医師が考え、一般に討議されてきた内容であり、医療者としてこの部分をおろそかにすることは許されない。この部分の検討がきちんとできただけで、その他のさまざまな臨床倫理の検討が始まる。

臨床倫理の4分割法



図 51 臨床倫理の4分割法

b. 患者の意向 (Patient Preferences)

自律性尊重の原則を背景にしており、本項目の整理により家族の意向により意思決定されていることが浮き彫りになることも多い。本項を整理しておくことで、本人の意思決定が基本であることに立ち返り、課題を解決していく契機となる。

c. 周囲の状況 (Contextual Features)

医療は、周囲事項である家族、社会が複雑にからみ合っ提供されており、それらを整理する。

d. QOL

最終的に何が患者のQOLにとって最善かを評価する。患者を中心に評価するのが前提となるが、判断力がない患者では代理決定が必要となる。

問題点を一定の方法に基づき整理、共有し、議論することは、患者へのよい医療、ケアの提供につながる。全員の納得する対応策を見つけることは、臨床が不確実性を含む以上、不可能であるかもしれないが、ここで取り上げた臨床倫理4分割法は患者、家族、関わる医療者の判断を補助し、最適解を提供しうる方法論である。

4.2

心不全における治療の中止と差し控えをめぐる議論

4.2.1

心不全診療において臨床倫理を意識する場面

心不全診療において、経過の中で救命を目的とした医療の提供が行われることも多いが、すべての患者の救命は困

難であり、治療の強化や差し控えの判断を行う必要に迫られることも多く経験する。われわれは、提供している医療の適切性に加え、患者や家族の意向などの要素を含めて検討し、方針を決定していく必要がある。

具体的には、人工呼吸器や補助循環装置のような生命維持治療の差し控え (withholding) や中止 (withdrawal)、植込み型除細動器 (ICD) の除細動機能中止、ペースメーカ挿入・ジェネレーター交換、慢性貧血に対しての輸血、鎮静薬の使用など、特に人生の最終段階に関わる問題を取り扱う場合に臨床倫理の方法論は有用である²¹⁹²⁾。

4.2.2

侵襲的治療の中止および差し控え

心不全における意思決定支援を考える際に、わが国における侵襲的治療の中止、差し控えについてさまざまなガイドラインや提言があり、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²¹⁹³⁾は臨床の現場で活用される。

同ガイドラインは終末期の定義を示すとともに、終末期には現状の治療が延命措置に該当するという判断のもとに患者が終末期 (人生の最終段階) であると判断された場合、あらゆる補助装置の継続は延命処置となり、そのような場合、①維持 (新たな治療は差し控える)、②減量 (すべてあるいは一部を減量する)、③終了がある。患者や家族らの意向はいつでも変更できること、患者の苦痛を取るなどの緩和的な措置は継続すること、筋弛緩薬投与などの手段により死期を早めることは行わないことについて言及されている。

本人の意向が不明な場合、人生の最終段階における医

推奨表 86 心不全治療の中止と差し控えに関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
治療の差し控えや中止を検討する際には、臨床倫理の観点から問題抽出を行い多職種で議論を行い、緩和ケアを含めたアプローチの提供を考慮する	IIa	C-EO

療の決定プロセスに関するガイドラインでは、施設倫理委員会（臨床倫理委員会など）で判断の妥当性を検討することも勧められており、倫理的課題について検討可能な組織を持つことが望ましい¹²⁶⁴⁾。

臨床倫理を意識する場面は心不全の臨床で多く遭遇するにもかかわらず、臨床倫理に関しての教育、ファシリテーターの養成は十分ではない。日本心不全学会により提供されている医師を対象とした心不全緩和ケアトレーニングコース（HEPT）²¹⁹⁴⁾では、グループワーク形式で臨床倫理を学ぶモジュールが組み立てられており、日本集中治療学会でも定期的に臨床倫理に関する講座が企画されている²¹⁹⁵⁾。

5.

多職種介入による全人的ケア

5.1

終末期心不全における多職種介入²¹⁹⁶⁾

心不全患者に対する多職種介入は患者教育、患者のセルフケア、ケアプランの遵守などを通じて、再入院を減少し、生存率を改善することが知られている²¹⁹⁷⁾。一方で、QOLの向上、症状緩和、医療資源の利用率の減少、経済的および介護者負担の軽減などの末期心不全に関連した転帰の改善における集学的緩和ケアの有効性を評価した研究はほとんどなく、どのような介入が望ましいかについての方法論は未成熟である。

がん患者では、エビデンスの蓄積と教育により、早期からの治療と緩和ケアと統合する統合的緩和ケアアプローチが一般化し、進行がん患者の転帰が改善されつつあるが、循環器領域ではエビデンスが乏しく、ガイドラインやコン

センサス・ステートメントの推奨においてがん治療の研究結果を用いてきた。しかし、末期心不全患者は進行がん患者と比較して、身体症状、精神症状が同等かそれ以上であるにもかかわらず、緩和ケアへのアクセスやホスピスの利用が少なく、そのことが医療資源の利用や積極的な治療の割合が高いことと関連していると報告されている²¹⁹⁸⁾。

プライマリケア、循環器、緩和ケアの3つの専門分野の連携により、患者とのコミュニケーション改善と目標設定への理解、専門医への紹介の合理化、よりよい終末期医療の提供を可能とし、症状改善薬の処方を増やし、再入院率、入院期間、医療費削減につながるとされている²¹⁹⁷⁾。疾患進行の初期には、主導的な役割は一般開業医や循環器内科に委ねられ、必要に応じて緩和ケアに相談する。終末期では、緩和ケアの専門家がより中心的な役割を担うかもしれない。

一方で、緩和ケアの専門家は対象疾患が増えるにもかかわらず不足しており、プライマリケア領域や循環器領域の医療専門家は緩和ケア領域との交流や学習を通じて全人的ケアを行っていく必要がある。

5.2

多職種介入における調整役の役割

チームは、組織とリーダーシップおよび調整役の構造を明確に理解していなければ効果的に機能しない。実際に終末期心不全における多職種介入を行う際には、調整役が重要な役割を果たす。具体的な役割としては、患者とのコミュニケーションを図り、医療上の意思決定が患者の価値観、目標、嗜好に合わせて行われることを保証し、提供するサービスの調整を行う²¹⁹⁹⁾。調整役を誰が担うのか、それぞれの組織で検討していくことが望ましいと思われる。

推奨表 87 心不全における多職種介入による全人的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
心不全患者の苦痛を軽減するために多職種により多面的に苦痛への介入を行うことを考慮する	IIa	C-EO

第13章 地域連携・地域包括ケア

1. 地域連携・地域包括ケアの重要性

「脳卒中・心臓病その他の循環器病に係わる対策に関する基本法」が制定され、地域で心不全の医療体制の充実が進められている²²⁰⁰。表64に心不全のステージ別に求められる地域連携のケアモデルを示す^{187, 1223, 2201-2204}。連携の中でも心不全増悪で入院した患者の退院後の移行期ケアは、地域で包括的な疾病管理が求められる。複雑な問題を抱える高齢心不全患者の治療は、身体的、精神的、社会的な側面から包括的な評価と支援が必要である¹²³⁹。したがって、循環器専門医とプライマリーケアを担う地域のかかりつけ医や医療・福祉・介護従事者との連携が不可欠である^{1223, 1249, 2205, 2206}。

2. 地域連携・地域包括ケアの実際

2.1 かかりつけ医との連携

日本では、心不全で入院した高齢者の多くは、病院の循

環器医ではなく、地域のかかりつけ医によって退院後のケアを受けることが報告されている^{2207, 2208}。全国アンケート調査によると、循環器を専門としないかかりつけ医は、循環器医よりもGDMTの処方や、体重やナトリウム利尿ペプチドを用いたモニタリングの実施率が低く、心不全管理の質向上を目指した連携が必要である²²⁰⁹。一方、かかりつけ医は、多疾患併存症の管理、フレイルやポリファーマシーの評価、介護サービスの導入などに精通しており²²⁰⁹、病院の循環器医よりも包括的なケアを提供できる可能性がある²²¹⁰。

カナダの後ろ向き観察研究では、心不全増悪で救急外来を受診した患者の外来フォローを循環器医とかかりつけ医が連携診療を行うことで、心不全治療薬の導入率が増え、予後が良好であったことが報告されている²²¹¹。日本のレジストリー研究では、心不全入院患者の退院後の外来を、病院の循環器医が単独で診るよりも、病院の循環器医とかかりつけ医が連携して診るほうが心不全再入院は少なかった²²⁰⁷。また、日本の後ろ向き観察研究によると、患者手帳を用いた健康観察、病院からかかりつけ医への診療情報提供書の標準化、非循環器医向けの心不全マニュアルの作成など、地域の心不全管理を標準化し、連携活動を行うことで、心不全の再入院が経年的に減少していた²²¹²。再入院の減少は、介護保険で要支援・要介護と認定されている高齢患者や、循環器を専門としないかかりつけ医との連携でより顕著であった^{2212, 2213}。

表 64 心不全のステージ別に求められる地域連携のケアモデル

心不全ステージ	連携の目的	連携の内容
A	心不全発症予防	高血圧、糖尿病、肥満の是正や運動の促進、慢性腎臓病の進展予防などを地域で推進し、心不全発症のリスクを減らす ²²⁰²
B-C	心不全早期診断・治療	BNP/NT-proBNPを用いてスクリーニングを行い、かかりつけ医と循環器専門医が連携して心不全の早期診断と治療介入を行う ¹⁸⁷
C	心不全入院後の包括的ケア	地域のかかりつけ医・福祉・介護と連携した退院後の包括的なケア ¹²²³
D	治療抵抗性心不全のケア	専門施設と連携した高度心不全治療の提供（心臓移植・左室補助人工心臓・肺高血圧治療・成人先天性心疾患） ²²⁰³
	人生の最終段階のケア	在宅の緩和ケア ²²⁰⁴

(Ledwidge M, et al. 2013¹⁸⁷, Albert NM, et al. 2015¹²²³, Lloyd-Jones DM, et al. 2022²²⁰², Yin MY, et al. 2020²²⁰³, Roberts B, et al. 2021²²⁰⁴)を参考に作表)

以上より、循環器医とかかりつけ医が連携診療を行い、それぞれの特性を活かして介入することで心不全診療の質向上が期待される。

2.2

福祉・介護との連携

65歳以上の左室駆出率の低下した心疾患患者は、一般高齢住民と比較して、要支援・要介護状態に陥る危険性が1.5倍高く²²¹⁴⁾、心不全で入院した患者の約半数が要支援、要介護状態であることが報告されている⁸⁷⁾。高齢者・独居者・認知機能障害者など、セルフケアに支援を必要とする患者には^{1993, 1994)}、家族による支援や社会的資源の活用が重要である^{1223, 1249, 1962, 2205, 2206)}。介護保険サービスの利用は心不全の再入院²²¹⁵⁾や介護負担の減少に有効な可能性が報告されている²²¹⁶⁾。表65に示す在宅サービスを利用した介入方法は有効性が期待される^{1951, 1962, 2043, 2217-2221)}。地域連携のゴールの1つに、患者が望む療養場所でのケアの提供があげられる。人生の最終段階の心不全患者に対して、在宅での緩和ケアは患者のQOL向上、医療費の削減に有用である²²⁰⁴⁾。日本で行われた後ろ向き観察研究では、地域で連携活動を継続的に行うことで、経年的に在宅の看取りが増えたことが報告されている²²¹²⁾。

このように、地域の社会資源を活用し、患者や家族のニーズにあわせた全人的なケアを多職種で協力して行うことが不可欠である。地域連携に関する患者、家族、医療・福祉・介護従事者向けの資料が、厚生労働科学研究費補助金「地域におけるかかりつけ医等を中心とした心不全の診療提供体制構築のための研究班」²²²²⁾や、厚生労働省脳卒中・心臓等総合支援センターモデル事業のホームページ²²²³⁾から利用可能である。

2.3

標準化された情報共有の重要性

医療・福祉・介護従事者間の情報共有は継続したケアに不可欠である。しかし、情報の質に問題が指摘されている。米国の観察研究によると、退院後フォローする医療機関に診療情報が送られないことや、記載内容が不十分なことが30日以内の再入院のリスクとなることが報告されている²²²⁴⁾。日本の全国アンケート調査でも、病院の循環器医は、かかりつけ医が診療情報提供書に求める情報を十分に提供できていない可能性が指摘されている^{2209, 2225)}。かかりつけ医の希望が多い情報のうち、退院前の体重、入院中の指導内容、身体機能、生活機能の4つは、循環器医の記載が少ない²²²⁵⁾。また、かかりつけ医の半数以上がアドバンス・ケア・プランニングに関する情報を希望しているのに対し、記載している病院循環器医は18.9%と少ない²²⁰⁹⁾。

退院前カンファレンスは地域との情報共有の場として重要である。しかし、在宅診療や訪問看護を導入する際の退院前カンファレンス（対面・Webを問わず）の実施率は30%程度であることが報告されている²²⁰⁹⁾。カンファレンスへの医師の参加率は低く、病院勤務医は38%、かかりつけ医で18～21%であり、医師不在のカンファレンスとなっている。日本の訪問看護ステーションを対象としたアンケート調査では、病院からの情報提供に関して介護スタッフの過半数（66.2%）が、あまり満足していないと回答している²²²⁶⁾。病院から希望する情報として、①退院時の投薬、②病歴、③飲水制限量、④症状・徴候・増悪時の対応、⑤理想体重などが報告されている²²²⁶⁾。標準化された情報共有は移行期ケアの重要な構成要素の1つであり^{1223, 1247, 2227)}、地域のニーズに応じた標準化された情報共有を行い、継続したケアを提供する必要がある。

表 65 心不全患者の在宅サービスを利用した連携方法

在宅サービス	介入効果
訪問診療	通院の外来診療よりも、訪問診療を受けている患者のほうがケアへのアクセスが向上し、心不全増悪による入院が少ない ²²¹⁷⁾
訪問看護	看護師が、自宅で症状観察・教育・カウンセリングを行うことで、心不全再入院の減少や、抑うつや不安などの心理的負担の軽減に有用 ¹⁹⁵¹⁾
訪問薬剤指導	薬剤師が、自宅で患者教育と心不全症状・徴候の評価、薬物療法の調整と最適化を行うこと、服薬アドヒアランスの向上や心不全再入院の減少に有用 ^{2218, 2219)}
訪問リハビリテーション	在宅での心臓リハビリテーションは、外来心臓リハビリテーションと同等の運動耐容能改善や予後改善への効果がある ²²²⁰⁾
デイケア	週2回以上デイケアを利用している高齢フレイル患者は死亡リスクが低い ²²²¹⁾
宅配食	減塩宅配食（DASH食）の利用は心不全再入院の減少に有用 ²⁰⁴³⁾

(Tsuchihashi-Makaya M, et al. 2013¹⁹⁵¹⁾, Hummel SL, et al. 2018²⁰⁴³⁾, Sun Y, et al. 2021²²¹⁷⁾, Holland R, et al. 2007²²¹⁸⁾, Ponniah A, et al. 2007²²¹⁹⁾, Thomas RJ, et al. 2019²²²⁰⁾, Kuzuya M, et al. 2006²²²¹⁾を参考に作表)

2.4

今後の課題

地域連携・地域包括ケアに関する課題として、地域スタッフの心不全に対する知識、経験不足と苦手意識が指摘されている。日本で行われたかかりつけ医へのアンケート調査によると、ステージCの心不全患者をクリニックで診ることを希望するかかりつけ医の割合は半数未満(44%)であった²²²⁸⁾。また、介護従事者を対象としたアンケート調査では、介護従事者の心不全知識が少ないことや心不全を学ぶ機会が少ないことが指摘されている^{2226, 2229)}。カナダで行われた多施設共同の移行期ケア介入試験のPACT-HFトライアルでは、介入プログラムの効果は施設間でばらつきがあり、ケアにかかわるチームの成熟度はアウトカムに影響する可能性がある²²³⁰⁾。日本循環器学会が主導する心不全療養指導士の認定制度は、さまざまな医療専門職が質の高い心不全療養指導を通じて病院から在宅、地域医療まで幅広い心不全患者のサポートを目指す人材の育成と普及を目指すものであり、心不全の地域連携推進が期待される。

対面での情報共有は、時間や労力を必要とするため、デジタル医療技術の活用は連携向上の1つの方策と考えられている²²⁰⁹⁾。心不全入院治療後の退院14日以内のかかりつけ医への外来受診を遠隔診療で行っても、外来受診を全く行わなかった場合と比較して30日以内の心不全再入院が

有意に減少したとの報告がある²²³¹⁾。しかし、遠隔診療は対面診療と比較して、心不全治療に必要な薬剤の導入が不十分であったという研究結果もある²²³²⁾。遠隔診療の方法によっても予後が変わる可能性が示唆されている。電話による心不全遠隔診療は、対面診療と比較して90日以内の全死亡が増加し、一方ビデオ通話による診療では死亡率の増加はみられなかったことも報告されている²²³²⁾。このように、デジタル医療技術を組み合わせた移行期医療はいまだ黎明期であり、引き続き臨床的安全性と有効性を検討した、さらなる研究が待たれる。

推奨表 88 心不全患者の地域連携・地域包括ケアに関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
心不全増悪で入院した患者に対して、入院担当医は、退院後にかかりつけ医と連携して包括的な心不全ケアを提供することを考慮する ^{2207, 2208, 2211-2213)}	IIa	C-LD
高齢者、独居者、認知機能障害者など、セルフケアに支援を必要とする患者に対して社会資源の活用を行う ^{1223, 1249, 1962, 1993, 1994, 2205, 2206, 2215)}	I	A
地域で継続的なケアを行うため、連携する医療・福祉・介護従事者と標準化された情報共有を行う ^{1223, 2224-2226)}	I	C-LD

第14章 心不全診療における質の評価

1.

欧米での心不全における医療の質の評価

医療の質評価に関してAHA/ACCは早い時期からPerformance Measures (PM) やQuality Indicators (QI) を開発・公表している。PMには決まった方法論を使用して開発・公開され、第三者評価などに用いられることが目的に含まれている一方で²²³³⁾、QIは医療関係者や病院レベル

での自己評価と品質向上をサポートするために開発されている。

心不全領域では、米国で2020年にPMやQI指標が発表され、2024年にアップデートされたものが最新となる^{2234, 2235)}。欧州では、近年のリアルワールドデータ活用の流れをふまえ、2024年に最新のQIが公表されているが、米国と異なりPM/QIといった区別は設けられていない²²³⁶⁾。米国・欧州の2つの質評価指標には共通して採用されている部分(左室駆出率の測定、HFREFにおけるGDMT、植込み型除細動器/心臓再同期療法の適応評価、患者のセル

フケア教育、健康関連QOL測定など)が多い。

2.

わが国におけるQI遵守の検証と今後の課題

欧米で提唱されたQIの遵守状況は、わが国の全国レベルのデータベースで検証されており、特に薬剤処方率で病院間のばらつきが顕著であることが知られている²²³⁷⁾。そのほか、急性心不全入院患者ではGDMTの処方率が、高齢になるにつれ低くなり、さらに年齢依存性にその有効性が減少することも知られている²²³⁸⁾。外来心臓リハビリテーション実施率についても検証がなされており、現状の実施率は7%に留まることが広く知られている^{2099, 2239)}。

わが国特有の保険診療体制や患者特性をふまえた心不全診療に関するQIの作成は、今後も課題である²²⁴⁰⁾。わが国の心不全診療に関して推奨されるQI指標を表66に示す。2022年からはDPCの調査データに心不全患者の左室駆出率が追加されており、さらなるシステムの整備が期待される。ただ、増加する高齢者の心不全患者に関しては、概してエビデンスが乏しいことから^{2241, 2242)}、QIを議論するうえで配慮が必要である。

QI作成の基盤として適切性基準 (appropriate use criteria: AUC) の作成も行われている²²⁴³⁾。2020年にわが国で作成されたAUCでは、薬物治療では年齢・腎機能・心拍数で分けたシナリオごとに3段階で適切性を提示している。この中では、QIではないが、臨床現場で重要な項目も検討され、たとえば75歳以上のフレイル評価は心不全のステージに関わらず開始することが適切と判定されている。

表 66 心不全患者に対する医療の質指標

心不全患者に診療ガイドラインに基づいた標準治療 (GDMT) を行う
<ul style="list-style-type: none"> 左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に対するβ遮断薬の導入率 左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に対するACE阻害薬またはARBまたはARNIの導入率 左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に対するARNIの導入率 左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に対するMRAの導入率 左室駆出率の低下した心不全 (HFrEF) に対するSGLT2阻害薬の導入率
心不全患者の症状もしくは活動レベル (NYHA, KCCQ, MLHFQ など) を評価する
<ul style="list-style-type: none"> 心不全患者における症状・活動レベルの評価率 (診断時) 心不全外来患者における症状・活動レベルの評価率 (1年に1回)
心不全患者に心臓リハビリテーションを行う
<ul style="list-style-type: none"> 心不全治療目的の入院患者に対する心臓リハビリテーション導入率 心不全治療目的の入院患者に対する、退院後の外来心臓リハビリテーションの導入率
心不全患者にセルフケアを指導する
<ul style="list-style-type: none"> 心不全患者に対するセルフケア指導率 (診断時)
ガイドラインの推奨に準拠してICD/CRT植込み適応を考慮する
<ul style="list-style-type: none"> ガイドラインに準拠した治療がされているLVEF<35%におけるICD植込みに関する相談率 ガイドラインに準拠した治療がされているLVEF<35%、左脚ブロック、QRS幅>150 msecにおけるCRT植込みに関する相談率

第15章 エビデンスギャップと今後の方向性

1.

今後期待される心不全に関する新しいトピック

1.1

新しいデバイス

劇的な方向転換が可能なデバイスによる心不全治療やモニタリングは今後大きく発展する可能性がある。本稿では、臨床応用が近いと考えられるデバイスについて取り上げた。

1.1.1

CardioMEMS™ HF system

肺動脈内に植え込まれたセンサーによって遠隔地でも肺動脈圧をモニタリングできるシステムであり、米国でエビデンスが蓄積され^{613, 614}、2014年にFDA承認され、市販後調査の結果^{2244, 2245}、2022年には、NYHA心機能分類II度の患者に適応拡大されている。異なる医療システムでの長期検証が必要であったが、オランダからの報告でも入院歴のあるNYHA心機能分類III度の心不全患者で自覚症状の改善を認めた⁶¹⁵。誰がどのタイミングでデータ確認・介入を行うかなど問題点もあるが、より患者特性にあったモニタリングと治療が期待できる。

1.1.2

心房シャントデバイス

心房中隔に交通路を作って左房圧を下げるデバイス (IASD) で、HFpEFの治療として期待されている。特に運動時の左房圧上昇を防ぎ、運動耐容能の改善を目指す。左室駆出率が40%以上の心不全患者44例を無作為化した試験では、対照群に比べて介入群の運動負荷時の肺動脈楔入圧が有意に低下した²²⁴⁶。それを受けて大規模に行われた試験では、QOL指標を含めた臨床的なアウトカムに関して有用性を示す結果は得られなかったが¹⁵⁰⁷、サブ解析の結果から、肺血管障害がない患者群で効果があることが示唆された¹⁵⁰⁸。右心負荷や左室の心拍出量低下の可能性などの懸念や対症療法的アプローチであることから、好適

例の検討が待たれる。

1.2

遺伝学的検査・核酸医薬・遺伝子編集治療

心不全は臨床的にさまざまな基礎疾患に基づいて誘導されるが、そのいずれにおいても遺伝的な要因が発症に寄与することが明らかとなってきた²²⁴⁷。心不全診療におけるレアバリエント (疾患発症患者に特異的な稀なゲノム変異) を対象とした遺伝学的検査については「4章8 遺伝子検査」を参照されたい。一方で、最近になってコモンバリエント (一般人口にも認められるゲノム変異) の組み合わせによって疾患発症のリスクを推測するポリジェニック・リスクスコアが構築されてきた²²⁴⁸⁻²²⁵⁰。ポリジェニック・リスクスコアが高い患者を対象に選択的に治療を施すことによって費用対効果の高い治療が可能となることも示されている²²⁵¹。今後は患者ごとにレアバリエントとコモンバリエントを統合的に評価して最適治療法を決定していくことが求められる。

核酸医薬は、デオキシリボ核酸 (DNA) やリボ核酸 (RNA) の構成成分であるヌクレオチド、およびその誘導体を基本骨格とする医薬品の総称であり、患者の心不全の根本的な原因分子 (たとえば mRNA など) が明らかである場合に有効である。肝細胞のアシアロ糖タンパク質受容体 (ASGPR) と強く結合する N-アセチルガラクトサミン (GalNAC) を siRNA に連結することによって、肝細胞を標的とした siRNA デリバリーが可能となっている²²⁵²。

また、ゲノム編集治療法の開発も世界中で急速に進んでいる。ヒトにおいて、肝臓を標的としたナノ粒子の中に TTR 遺伝子のゲノム編集を行う CRISPR/Cas9 を組み込んで投与することで、異常 TTR タンパク質を激減させることに成功している²²⁵³。動物実験レベルでも、肝臓における PCSK9 遺伝子の CRISPR ゲノム編集で脂質異常症の改善が認められ²²⁵⁴、心筋症の原因遺伝子変異をゲノム編集することで治療効果が認められることが報告されている²²⁵⁵。その他にも、CAR-T 細胞治療・遺伝子治療・ワクチン²²⁵⁶ などでも新規の心不全治療法が開発されつつある。

1.3

デジタル医療・治療用アプリの心不全への応用

現在、デジタル医療を用いた心不全の管理・診断・治療を目指すソフトウェア・アプリケーションの開発が進められている²⁰⁸¹⁾。治療用アプリは、現時点ではスマートフォン上で使用するものが主流であるが、継続的な日常生活における生体データ取得を目的にウェアラブル端末を併用するものもみられる²⁰⁸¹⁾。

治療用アプリとしては、現時点では主にモバイル端末であることの利点を生かした遠隔モニタリングをベースに、①GDMTの徹底を目指すものと、②遠隔心臓リハビリテーションの充実を目指すもの、の2つに分けられる。GDMTに基づいた心不全治療薬の最適化を目指す治療用アプリの臨床的有効性を検討した探索的研究では、治療用アプリ開始前後におけるHFrEF患者のGDMTに準じた治療薬の導入率が有意に改善したと報告されている²⁰⁷⁷⁾。また、心不全患者に対して遠隔心臓リハビリテーションの充実と実施率向上を目指す治療用アプリの研究として、循環器専門医・看護師による電話サポートとコンシューマー向けウェアラブル端末と連携した遠隔モニタリング用アプリを組み合わせたもの²²⁵⁷⁾、あるいは遠隔モニタリング用アプリがインストールされたタブレット端末付き専用エルゴメーターを自宅で患者が使用し、それを遠隔で病院の循環器専門医が見守るタイプのもの²⁰⁸²⁾が報告されている。

このようにデジタル技術の医療応用はさまざまな面で包括的心不全診療と治療の実現に貢献することが期待される。

2.

日本の心不全における今後の臨床課題、エビデンスギャップ、アンメットニーズおよび今後の研究の方向性

今後の臨床課題の中で特に重要なものを下記に挙げる。

2.1

代償期の心不全患者に対する日本人における適切な塩分摂取量

塩分の過剰摂取は心不全増悪の誘因となりうるが、代償期の心不全患者における適切な塩分摂取量のエビデンスは確立していない。1日摂取量5～7.5 g (ナトリウム換算2,000～3,000 mg) の塩分制限に限定してCQを設定したが、本ガイドラインでCQの推奨を示すに足る十分なエビデンスがなかったため、社会的メッセージも勘案し、今後の臨床課題として取り扱った。エビデンスの少ない部分であり、適切な対照群を設定した臨床試験が望まれる。

2.2

SGLT2阻害薬投与と高齢心不全

SGLT2阻害薬は、左室駆出率を問わず高い推奨度での利用が推奨されているが、高齢心不全患者での有効性に関しては良質なエビデンスが不足している。本ガイドライン作成にあたり、80歳以上の心不全患者におけるSGLT2阻害薬投与の有効性についてCQを設定しシステマティックレビューを試みたが、個々のリサーチエビデンスで検証された年齢や左室駆出率に違いがみられ、推奨に至る十分なエビデンスが得られなかった。また、高齢者の個人差も大きい中で、特定の年齢を抽出し心不全治療について議論することに対する異論もあり、本ガイドラインとしてはCQとして扱わず、今後の臨床課題として取り扱った。今後、個人差を考慮した臨床試験が望まれる。

その他、エビデンスギャップおよび、アンメットニーズ、および今後の研究の方向性を表67に列挙した。

表 67 日本の心不全におけるエビデンスギャップおよびアンメットニーズ、今後の研究の方向性

(1) 疾患の定義と疫学
<ol style="list-style-type: none"> 1. HFrEFとHFpEFの臨床的特徴、病態生理、および診断基準に関するエビデンス 2. 治療に伴い左室収縮機能が回復する事例の発生率とその病態生理、長期管理戦略の確立 3. Supra-normal EF (左室駆出率>65%等)を含むHFpEFの個別化医療に向けた病態細分化とその診断基準の確立
(2) 診断
<ol style="list-style-type: none"> 1. 心不全診療における遺伝学的検査・ポリジェニックリスクスコアの有用性に関するエビデンス 2. 心不全の確定診断、補助診断、リスク層別化、モニタリング、あるいは最適な治療法選択に寄与する各種バイオマーカーのエビデンス 3. 心不全の管理における既存の診療情報にゲノム・オミックス解析、あるいは経時的な生体データ取得情報等を取り入れた個別化医療の確立
(3) 薬物治療
<ol style="list-style-type: none"> 1. HFrEFの治療薬を追加する順序に関するエビデンス 2. 腎機能の低下した (eGFRが30 mL/分/1.73m²未満) 患者でのHFrEFの薬物治療、あるいは非薬物療法の導入と使用に関するエビデンス 3. 特定心疾患に付随する心不全病態 (心筋炎、薬剤性心筋症、遺伝性心筋症、アミロイドーシス、サルコイドーシス等) の治療に関するエビデンス 4. 心不全患者の至適血圧、至適心拍数の目標値に関するエビデンス 5. 超高齢心不全患者に対するGDMTの有用性についてのエビデンス 6. ガイドラインに即した治療を行っても症状が残存する心不全患者に対する追加治療 (漢方薬を含む) の有効性についてのエビデンス 7. HFrEFとHFpEFそれぞれに特徴的な治療法の確立 8. 症候性の心不全への進展を防ぐための無症候性左室機能障害への治療の確立 9. 右心不全の診断と管理戦略の確立 10. 新規心不全治療薬の登場に伴う、医療費・医療経済への影響・健康の社会的決定要因 (social determinants of health) に関する研究
(4) デバイスによる非薬物療法
<ol style="list-style-type: none"> 1. 心房細動を有する心不全患者における心臓再同期療法の効果についてのエビデンス 2. 弁膜症に対する経皮的カテーテルインターベンション治療に関するQOLを含む患者予後に関するエビデンス 3. 心不全患者におけるCardiac contractility modulation, 迷走神経刺激, 自律神経調整, 腎デナベーション, 脾臓神経アブレーション等の安全性と有効性に関するエビデンス 4. 三尖弁閉鎖不全症に対する経皮的カテーテルインターベンション治療あるいは外科的介入の安全性と有効性についてのエビデンス 5. 急性非代償性心不全患者に対する High-flow nasal cannula therapy による呼吸管理の有用性についてのエビデンス 6. 心不全を呈する各種病態ごとの植込み型除細動器候補者の最適な選択方法の確立 7. 経皮的カテーテルインターベンション治療, 機械的補助循環・補助人工心臓・心臓移植の候補者の最適かつタイムリーな選択法の確立 8. 生理的ペーシングの最適な選択方法の確立 9. 遠隔モニタリングにおける適切なパラメータ設定とアラート時の介入方法の確立
(5) 疾病管理
<ol style="list-style-type: none"> 1. 心不全と高血圧が併存する患者における至適血圧目標値についてのエビデンス 2. 肥満を合併する心不全患者における減量管理目標・治療についてのエビデンス 3. 遠隔心臓リハビリテーション, モバイル・ウェアラブル端末, ならびに治療用アプリを用いた外来診療の心不全患者予後改善についてのエビデンス 4. 性別, ジェンダー, 人種, 民族集団などにおけるエビデンスギャップの改善に取り組む研究 5. 心不全緩和ケアの管理戦略の確立 6. 入院患者の退院前後にGDMTを最適化する地域包括ケアシステムの特徴 (たとえば, 分野や人員配置, 電子カルテ, ケアモデル) に関する研究 7. 地域連携 (病病, 病診) の至適モデルの構築と予後・効果に関する研究 8. 至適な栄養管理の確立
(6) 急性非代償性心不全, 進行した心不全への対応
<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性非代償性からの予後改善薬の開始時期等, GDMTの開始方法についてのエビデンス 2. 急性非代償性心不全治療における個別化医療の確立 3. ICU退室後, あるいは退院後の臨床的予後を改善する治療法の確立 4. 心原性ショック患者のためのエビデンスに基づいた治療選択肢と治療アルゴリズムの確立 5. 出血, 血栓塞栓症, 感染のリスクを減らす戦略を含む長期機械的補助循環に関する研究 6. 機械的補助循環・補助人工心臓・心臓移植を受けることができない患者のための医学の進歩, 包括的治療戦略, 先進的な心不全治療薬の確立 7. 利尿薬抵抗性への治療戦略の確立

(7) 併存症
<ol style="list-style-type: none"> 1. がん治療にかかる心毒性・心不全の早期診断、予防、治療、ならびにQOLへの影響についてのエビデンス 2. 心不全に合併した中等度弁膜症の影響と治療法についてのエビデンス 3. 心不全に合併する心室性不整脈の治療に関する最善手法の確立
(8) 臨床的アウトカム
<ol style="list-style-type: none"> 1. 心不全地域包括ケアに関する患者報告アウトカムの有用性についてのエビデンス 2. 臨床試験に参加していない心不全患者集団における治療法の一般化に向けたリアルワールドエビデンス
(9) 心不全に対する新規戦略
<ol style="list-style-type: none"> 1. 経皮的挿入可能、ならびに耐久性を向上させた新しいデバイスの開発 2. テレヘルス、デジタルヘルス、ソフトウェアアプリケーション、ウェアラブルデバイス、人工知能/機械学習を用いた心不全研究 3. 複数の心血管系、代謝経路、再灌流、病態生理学的メカニズムを同時に標的とする治療法の確立 4. 心不全患者を特定し（例：電子カルテの自然言語処理、心臓画像データの自動解析）、実証済みの介入を行う・モニタリングする先制医療に向けた技術開発 5. 個々の心不全患者の病態の分子機序を標的とした新規治療法の開発 6. 心筋細胞球をはじめとする、注射やカテーテルを用いた再生医療の開発

第16章 市民・患者への情報提供

本ガイドラインは、心不全について診療指針を記述していますが、心不全の検査や治療を受けられる患者さんやそのご家族にも病気のことをよく知っていただく必要があると考え、今回の改訂版から本章を設けました。心不全に関して、全部で6問の設問を設けて、診断や治療について情報を提供させていただきます。この章を通じて、心不全という病気を国民に認知していただき、心不全にならないために注意し、心不全になってしまったら病気と上手につき合っていく一助となることを願っています。

1. 心不全ってどんな病気ですか？

心不全とは、心臓の機能が悪いために息切れやむくみが起こり、だんだん悪くなり、生命を縮める病気です。心臓に病気がない状態（ステージA）から、心臓自体に何らかの障害・病気（たとえば、心筋梗塞や弁膜症、心筋症など）を生じた状態（ステージB）、1度でも心不全を起こしたことのある状態（ステージC）、治療を続けていても心不全の症状が改善しなくなる状態（ステージD）へとステージが徐々に進行していきます²²⁵⁸（図52）。

心不全は息切れやむくみを代表とした症状を呈する症候群です。心不全を発症しても、適切な治療を受けることで症状は改善します。ただし、心不全を何度も繰り返すことで、心臓の機能は徐々に低下し、容易に心不全を起こすようになります。治療の効果が乏しくなり、命に関わる状態に移行していくことがあります。適切な治療と療養行動により、心不全ステージの進行を遅らせることができます。何に気をつけて、どのような生活を送ればよいのか、考えてみましょう。

なるべく心不全を悪くしないようにすることが大切です

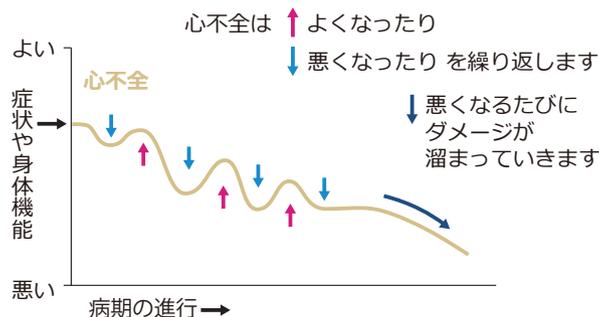


図52 心不全の軌跡

（心不全と上手につき合うには²²⁵⁸を参考に作図）

2. 心不全にならないためにはどうしたらいいのでしょうか？

高血圧、糖尿病、脂質異常症などの病気や、肥満、喫煙、運動不足などの生活習慣の乱れは

直接心臓とは関係ないように感じるかもしれませんが、これらは冠危険因子と言われ、狭心症や心筋梗塞の発症リスクが高まります。つまり、心不全の予備群です。

高血圧、糖尿病、脂質異常症の診断を受けている方は、まずはこれらの病気のコントロールを厳密に行うことが重要です。正しい服薬、食生活の改善、運動習慣の獲得が効果的です。血圧が下がったからといって勝手に降圧薬をやめてしまわず、医師に指示された内服薬を飲み忘れなく、きちんと服用することが大切です。高血糖の予防、肥満の改善のためにカロリーの摂り過ぎに注意し、塩分摂取を控えるようにしましょう。運動は週3、4回、1回30分程度の有酸素運動がお勧めです。かかりつけ医の指示を守って、規則正しい生活をするのが心不全の発症予防につながります。

3. 心不全の症状ってどんなものがありますか？

心不全症状は、身体の中に水が溜まって起こるうっ血の症状と、心臓から血液を送り出せないことによって起こる症状の2つが特徴的です。心不全になると、身体のあらゆるところに水が溜まります。胸、肺に溜まれば、動いたときの息切れ、夜間の呼吸困難が生じます。お腹に溜まれば、腹部膨満感、食欲不振、便秘などが起こることもあります。重力に従って水は下の方から溜まってくるので、両下肢にむくみを生じ、靴下の跡が残るようになります。体重は、1週間で2、3 kg増加します。

心臓から血液が十分に送りだせないことによって起こる症状は、倦怠感・疲れやすさなどです。消化管への血流が不足すれば、食欲不振、嘔気などが生じます。腎臓の血流が不足すれば、尿量が減り、トイレに行く回数が減ります。頭（脳）の血流が不足すれば、集中力が低下し、物覚えが悪いような感じがすることもあります。人によって起こる症状はさまざまです。気になる症状を感じたときには、主治医に相談しましょう。

心不全症状の中で注意する必要がある症状は、夜間呼吸困難と安静時呼吸困難です。夜間横になって眠れない、夜中に急に息が苦しくなって目が覚めるなどは救急受診が必要な症状です。また普段ならば100 mくらい息切れなく歩いていたのに、室内のトイレに移動するだけでも息切れを生じたり、さらに進行すると食事や会話だけでも息切れ、呼吸困難を感じたりするようになります。自宅内の生活だけで息苦しさを感じた場合も、早期受診が必要です。信号に例えると、黄信号、赤信号の症状には注意しましょう（図53）²²⁵⁸。

**心不全の悪化を認めたら
医師・看護師に相談しましょう**

心不全はどのように悪化するのでしょうか？

注 意！	要 注 意！	危 険！
 体重増加 (症状なし)	 体重増加 + 息切れの悪化 むくみの悪化	 安静でも 息が苦しい
<ul style="list-style-type: none"> ● 体に水がたまり体重が増える ● この時点では症状なし 	<ul style="list-style-type: none"> ● 軽い心不全症状が出現 ● 我慢していると… 	<ul style="list-style-type: none"> ● 心不全症状が増強 ● 我慢できず…



救急入院

図 53 心不全症状のサイン
(心不全と上手に付き合うのは²²⁵⁸より)

4. 心不全の診断や治療はどのように行われますか？

心不全の状態を把握するために、血液検査や胸部X線写真、心電図に加え、状態に応じて心臓エコーなどの検査が行われます。初めて心不全を起こしたときには、心不全になった原因を探すため、心臓カテーテル検査や心臓CTやMRI、心筋生検など特殊な検査が行われることもあります。リスクを伴う検査もありますので、医師の説明をしっかりと聞いてください。

心不全の主な治療は、心臓を長持ちさせるための薬と、今生じている心不全の症状を和らげるための薬による薬物治療です。内服管理が何より重要になります。自覚症状が改善したからといって勝手に内服薬を中断すると、再び心不全を起こしてしまい、心臓自体も弱ってしまうことがあります。医師から指示された薬は、飲み忘れなく、正しく服用しましょう。患者さんに応じて、薬物治療に加えてカテーテルや手術などを追加する場合があります。また症状が強くなれば、在宅酸素療法や呼吸補助療法などの導入も検討されます。心不全が安定している場合は、かかりつけ医での診療が可能ですが、病状の進行、変化がある場合は、循環器内科専門医の診断や治療が必要になる場合もあります。主治医の指示に従い、定期的な診察・治療を欠かさず受けましょう。

5. 心不全とうまく付き合うコツは何ですか？

心不全悪化の原因は薬の飲み忘れ、塩分の摂り過ぎ、過労・ストレス、感染、喫煙など生活の中に潜んでいます。

まず減塩に心がけましょう。加工食品や漬物、みそ汁、丼物など塩分が多く含まれる食品を控え、減塩醤油に変更したり、レモンなどを活用したりすることで減塩ができます。心不全が悪化してくると食欲が低下して、栄養不足になることがあるため、日ごろからバランスの取れた食事を心がけることが重要です。過労も運動不足も心不全を悪化させる一因となります。心臓が悪いから動いてはいけないというのは間違いです。適度な運動を心がけましょう。自分にとってどれくらいが適度な運動に当たるのか、医師や理学療法士に確認しましょう。禁煙に取り組むのはもちろんのこと、感染予防として手洗い、うがい、マスクの着用も必要です。新型コロナウイルスも感染症分類がインフルエンザと同じ5類となりましたが、心不全の重症化のリスクは高いため、感染予防行動を継続してください。

どんなに注意していても心不全になってしまうことがあります。心不全になったときに早く気づいて、対処（受診）することができれば重症化することを防げます。そのため、毎日血圧や体重を測定し、心不全手帳に記載するなどモニタリングの習慣を身に付けましょう。自分の体調の変化に気づくことが重要です。定期受診を欠かさないことはもちろん、調子が悪いときに早期受診をしたり、我慢せずに救急受診の判断ができたりすることも大切です。

6. 心不全になったときから家族と医療者と話し合しましょう

前述したように、心不全はよくなったり、悪くなったりしながら、生命を縮める病気です。もしものときに備え、家族と医療者と定期的に話し合しましょう。心不全が悪くなったときに呼吸困難で自分の希望を言えなくなっていることや不整脈などで意識消失していることも考えられます。命に関わるようなことが起こったとき、心臓マッサージなどの蘇生を希望するのか、人工呼吸器や透析、補助循環といわれる機械的なサポートを受ける意思があるのか、どんな治療を受けたいのか、受けたくないのかを話し合しましょう。心不全の治療には長い入院期間を要したり、入退院を何度も繰り返すうちに家で過ごす時間が短くなったりすることも少なくありません。心不全の治療が限界に近づいたとき、どこで過ごしたいのか、何を最も優先したい

のかを話し合うことが大切です²²⁵⁸⁾ (図54).

話し合いの進めかた (例)

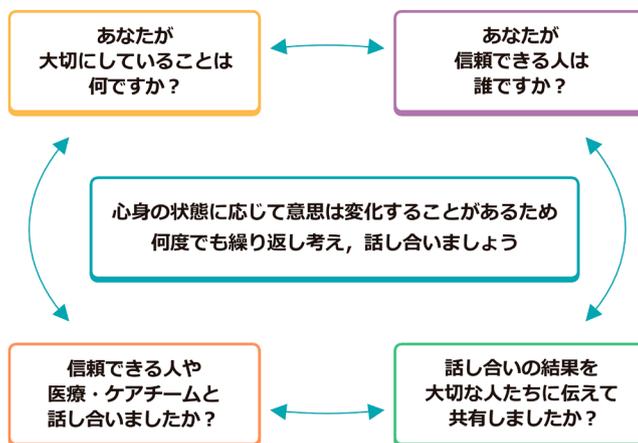


図 54 人生会議（これからの医療やケアに関する話し合い）

CQ 1

eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始は推奨されるか？

推奨

CKD合併心不全患者での有益性を示唆するエビデンスは認めるが、eGFR 20 mL/分/1.73m²未満のRCTでのエビデンスはない。eGFR 30 mL/分/1.73m²未満のCKD合併心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始はeGFR 20 mL/分/1.73m²以上に限って条件付きで推奨する。

(エビデンスレベル：C [弱])

解説 >>>

SGLT2阻害薬の有用性はCKDを有する心不全患者でも示されているが、腎機能が高度に低下した心不全患者におけるエビデンスは十分でない。本CQでは、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の代償期の心不全患者におけるSGLT2阻害薬の投与開始の有用性を検証するために、質的および量的システマティックレビュー (SR) を試みた。

本CQに対する推奨を検討するにあたり、対象をeGFR 30 mL/分/1.73m²未満の代償期の心不全患者、介入因子をSGLT2阻害薬、比較対象をSGLT2阻害薬の投与なしと設定し、益に関するアウトカム (心血管死、心不全入院もしくは心不全増悪、KCCQ-CSSの変化量、腎イベント、eGFRの変化量) と害に関するアウトカム (全死亡、心血管死、有害事象) について、PubMedによる文献検索を行った。その結果、エンパグリフロジンとダパグリフロジンに関する6つのRCT (EMPEROR-Preserved, EMPEROR-Reduced, DAPA-HF, DELIVER, PRESERVED-HF, DEFINE-HF) とサブ解析5本 (DAPA-CKD, EMPIRE-HFを含む) が採用された。

心血管死に関しては、DELIVER試験のサブ解析でeGFR 25～45 mL/分/1.73m²の患者におけるダパグリフロジンの効果について、EMPEROR-Preserved試験のサブ解析でeGFR 20～60 mL/分/1.73m²の患者におけるエンパグリフロジンの効果についてそれぞれ報告されている^{1,2)}。しかし、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の患者のみを検討した場合の有用性は報告されていない。

心不全入院に関しては、EMPEROR-Preserved試験のサブ解析でeGFR 20～30 mL/分/1.73m²未満の患者におけるエンパグリフロジンの効果について、DAPA-CKD試験のサブ解析で心不全の既往があるeGFR 25～75 mL/分/1.73m²の患者におけるダパグリフロジンの効果について、DELIVER試験のサブ解析でeGFR 25～45 mL/分/1.73m²の患者におけるダパグリフロジンの効果について報告されている^{1,3)}。

心不全増悪に関しては、DELIVER試験のサブ解析でeGFR 25～45 mL/分/1.73m²の患者におけるダパグリフロジンの効果について報告されている¹⁾。

また、心血管死との複合エンドポイントとしてもエンパグリフロジンとダパグリフロジンの効果がそれぞれ報告されている^{1,7)}。しかし、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の患者のみを検討した場合の有用性に関する報告は限られている。

QOLの改善に関しては、KCCQ-CSSの介入前後での変化量が評価され、eGFR 60 mL/分/1.73m²未満の心不全患者におけるエンパグリフロジン、ダパグリフロジンそれぞれの効果について報告されている^{8,9)}。しかし、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の患者のみを検討した場合の有用性は報告されていない。

腎複合イベントに関しては、EMPEROR-Preserved試験のサブ解析で、eGFR 20～30 mL/分/1.73m²未満の患者において、血液透析、腎移植、eGFR 40%以上の低下、eGFR 10 mL/分/1.73m²未満への低下の複合エンドポイントにおけるエンパグリフロジンの効果について報告されている²⁾。DAPA-CKD試験のサブ解析では、eGFR 25～75 mL/分/1.73m²の慢性心不全患者でeGFR 50%以上の低下、末期腎不全、腎臓もしくは心血管死亡の複合エンドポイントにおけるダパグリフロジンの効果について報告されている³⁾。DELIVER試験のサブ解析では、eGFR 25～45 mL/分/1.73m²の患者でeGFR 50%以上の低下、末期腎不全、腎臓死亡の複合エンドポイントにおけるダパグリフロジンの影響について報告されている¹⁾。

eGFRの低下に関しては、EMPEROR-Preserved試験のサブ解析で、eGFR 20～30 mL/分/1.73m²未満の患者において、プラセボと比較したエンパグリフロジン群のeGFR低下に対する効果について報告されている²⁾。また、EMPIRE-HF試験、DELIVER試験のサブ解析で、エンパグリフロジンとダパグリフロジンのeGFRの低下に対する効果が報告されている^{1,10)}。しかし、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満の患者のみを検討した場合の有用性は報告されてい

ない。

採用されたりサーチエビデンスは、いずれもRCTのサブ解析であるためバイアスリスクは低い一方で、腎機能障害の程度やLVEFに違いが認められ、中等度の非直接性が存在する(エビデンス総体の確実性C(弱))。以上から、いずれのアウトカムに関しても定量的SRを行うに至らなかった。RCTのinclusion criteria(エンパグリフロジンではeGFR 20 mL/分/1.73m²以上、ダパグリフロジンでは、

eGFR 25 mL/分/1.73m²以上)を満たす範囲の腎機能障害ではSGLT2阻害薬の有益性を示す報告が認められたが、eGFR 20 mL/分/1.73m²未満のRCTでのエビデンスはない。ゆえに、eGFR 30 mL/分/1.73m²未満のCKD合併心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始はeGFR 20 mL/分/1.73m²以上に限って条件付きで推奨する。

(得点の中央値9, 見解不一致指数0.12)

文献

1. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 56-65. PMID: [36326604](#)
2. Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1337-1348. PMID: [37062851](#)
3. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 807-820. PMID: [34446370](#)
4. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461. PMID: [34449189](#)
5. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. PMID: [32865377](#)
6. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. PMID: [31535829](#)
7. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098. PMID: [36027570](#)
8. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27: 1954-1960. PMID: [34711976](#)
9. Nassif ME, Windsor SL, Gosch K, et al. Dapagliflozin Improves Heart Failure Symptoms and Physical Limitations Across the Full Range of Ejection Fraction: Pooled Patient-Level Analysis From DEFINE-HF and PRESERVED-HF Trials. *Circ Heart Fail* 2023; 16: e009837. PMID: [37203441](#)
10. Jensen J, Omar M, Kistorp C, et al. Effects of empagliflozin on estimated extracellular volume, estimated plasma volume, and measured glomerular filtration rate in patients with heart failure (Empire HF Renal): a prespecified substudy of a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 106-116. PMID: [33357505](#)

CQ 2

フレイル合併心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始は推奨されるか？

推奨

フレイル合併心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始を弱く推奨する。

(エビデンスレベル：C [弱])

解説

SGLT2阻害薬は、左室収縮能を問わず高い推奨度で利用が求められているが、フレイル合併心不全患者における高質なエビデンスは不足している。

本CQでは、フレイルを合併する代償期の心不全患者におけるSGLT2阻害薬の投与開始の有用性を検証するために、質的、および量的システマティックレビュー(SR)を試みた。本CQに対する推奨を検討するにあたり、対象をフレイル合併心不全患者(代償期の心不全に限る)、介入因子をSGLT2阻害薬、比較対象をSGLT2阻害薬の投与なしと設定し、益に関するアウトカム(心血管死、心不全増悪による

入院、QOLの改善)と害に関するアウトカム(全死亡、心血管死、有害事象)について、PubMedによる文献検索を行った。その結果、ダパグリフロジンに関する2つのRCTのサブ解析(Butt 2022[DAPA-HF]¹⁾とButt 2022[DELIVER]²⁾が採用された。いずれの論文でも、フレイルはFrailty indexによって評価されており、高度フレイルはFrailty index \geq 0.311と定義されていた。

心血管死に関しては、いずれのサブ解析でも、Frailty index \geq 0.311の心不全患者においてダパグリフロジンの有用性が認められなかった。また、元となるそれぞれのRCTにおける対象者のLVEFが異なるため、定量的SRは行う

ことができなかった。

心不全入院に関しては、単独での報告、および心不全増悪または心血管死との複合エンドポイントにおいて、いずれのサブ解析でも、Frailty index ≥ 0.311 の心不全患者でダパグリフロジンの有用性が報告されている^{1,2)}。しかし、元となるそれぞれのRCTにおける対象者のLVEFが異なるため、定量的SRは行うことができなかった。

QOLの改善に関しては、両サブ解析で介入前後8ヵ月時点でのKCCQ-CSSの変化量が評価され、Frailty index ≥ 0.311 の心不全患者におけるダパグリフロジンの有用性が示されている^{1,2)}。しかし、元となるそれぞれのRCTにおける対象者のLVEFが異なるため、定量的SRは行うことができなかった。

有害事象については、両サブ解析で、Frailty index ≥ 0.311 を含むすべてのFrailtyグループにおいてダパグリフロジン群とプラセボ群で有害事象の発生頻度に違いは認められなかった^{1,2)}。

2つのリサーチエビデンスは、いずれもRCTのサブ解析であるため、バイアスリスクは低い一方で、検証された心不全患者のLVEFに違いが認められ、中等度の非直接性が存在する(エビデンス総体の確実性C(弱))。以上から、いずれのアウトカムに関しても定量的SRを行うに至らなかった。しかし、Frailty indexで定義されたフレイル合併に基づくサブ解析に限定されるものの、フレイル合併心不全患者で心不全入院に対するSGLT2阻害薬の有益性を示す報告があり、フレイル合併心不全患者であってもSGLT2阻害薬が有効である可能性があると考えられた。ゆえに、本CQに対しては、弱い推奨とする。なお、Frailty indexはフレイルと関連する症状や兆候、併存疾患、身体機能障害、検査値異常の多寡を数値化したものであり、わが国における代表的診断法であるJ-CHS基準(第9章4.2フレイル・サルコペニアの評価と診断参照)とは異なるものである点には留意が必要である。

(得点の中央値8, 見解不一致指数0.26)

文献

1. Butt JH, Dewan P, Merkely B, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction : A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med* 2022; 175: 820-830. PMID: [35467935](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35467935/)

2. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022; 146: 1210-1224. PMID: [36029465](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36029465/)

CQ 3

代償期の心不全患者に対する水分制限を推奨すべきか？

推奨

代償期の心不全における1日水分摂取量1～1.5Lを目標とした水分制限を弱く推奨する。

(エビデンスレベル：A [弱])

解説

代償期心不全患者における水分制限の必要性は長らく議論されてきた。米国のガイドライン¹⁾では具体的な水分摂取に関する推奨が明記されていないが、欧州心臓病学会(ESC)は、過剰な水分摂取を避けるよう推奨している²⁾。しかしながら、水分制限の有効性や安全性についてのエビデンスは依然として限られている。

スコopingレビューおよびアンブレラレビューを行った結果、代償期心不全患者における水分制限の効果を調査したシステマティックレビューとメタ解析は2つ^{3,4)}のみで、予後への影響を検証したものはSteinらのメタ解析³⁾のみであった。AMSTAR2での評価(付表22)により、

Steinらのメタ解析は、今回の推奨を検討するにあたって最低限の条件が満たされていると考えられた。このメタ解析では、水分制限が全死亡率および入院率の相対リスクを有意に減少させることが示されており³⁾、今回のCQに対する回答の根拠として使用できるものと考えられた。

Holstらの研究によると、代償期心不全患者に対する1500 mL/日の水分制限がより強い口渇感をもたらすと報告された⁵⁾。しかし、Albertらは、低ナトリウム血症(≤ 137 mg/dL)を合併した入院心不全患者に対する1000 mL/日の水分制限が30日および60日間のフォローアップで口渇感に有意な違いをもたらさなかったこと、さらに退院後の生活の質(QOL)スコアを改善することを報告した⁶⁾。具

体的には、症状負担に対するQOLスコア、全体的なQOLサマリースコア、および臨床的QOLスコアのいずれも有意な改善がみられた。これら2つのRCTを分析したメタ解析では、水分制限が口渇感に与える影響は統計学的には有意ではなかった⁴⁾。

これらのエビデンスから、患者の状態に応じた1～1.5 L/日までの水分制限は心不全患者の全死亡および入院リスクの減少に有益である可能性がある⁷⁾。ただし、メタ解析で出版バイアスの可能性が十分に評価されていないこと、サンプル数が少ない少数の研究に限られること、個々のRCTの古さ(いずれも10年以上前のもの)、さらに研究ごとに介入群の水分制限量(1～1.5 L)や対照群の水分摂取量に違いがあることから、エビデンス総体の確実性はC(弱)と評価した⁷⁾。これらの点を考慮すると、わが国における適用性が限られる可能性があり、本CQに対しては、弱い推奨とした。

なお、通常体重あたりの推奨水分摂取量も設定されるべきと考えられるが、上記メタ解析に採用された試験におけ

る介入群の水分摂取量はすべて一律1 L/日ないし1.5 L/日の設定となっており、今回の推奨で体重あたりの設定は困難と判断した。水分制限の適用には、個別の患者の症状や状態を慎重に評価する必要がある。わが国では、特に重症例でトルバプタンの使用が多く、同薬を内服中の患者では過度の水分制限により脱水、高ナトリウム血症発症のリスクがあり、注意を要する。これら合併症のリスクに関しては慎重に対応する必要がある、患者教育の中で水分制限の利点と欠点を適切に説明する必要がある。

現在、慢性心不全患者(特にNYHA心機能分類II～III度に該当する患者)に対して、3ヵ月間の自由な水分摂取と水分制限(1日1.5 L)を比較し、QOLに与える影響を調査するための無作為化比較試験のFRESH-UP試験(NCT04551729)が企画されている。当然のことながら、新たな臨床研究の結果により、推奨を再考・アップデートすることは必要になると想定される。

(得点の中央値8, 見解不一致指数0.26)

文献

1. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032. PMID: [35363499](#)
2. McDonagh TA, Metra M, et al. Authors/Task Force Members; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 4-131. PMID: [35083827](#)
3. Stein C, Helal L, Migliavaca CB, et al. Are the recommendation of sodium and fluid restriction in heart failure patients changing over the past years? A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 129-137. PMID: [35623804](#)
4. Simão DO, Júlia da Costa R, Fonseca Verneque BJ, et al. Sodium and/or fluid restriction and nutritional parameters of adult patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trial. *Clin Nutr ESPEN* 2021; 45: 33-44. PMID: [34620336](#)
5. Holst M, Strömberg A, Lindholm M, et al. Liberal versus restricted fluid prescription in stabilised patients with chronic heart failure: result of a randomised cross-over study of the effects on health-related quality of life, physical capacity, thirst and morbidity. *Scand Cardiovasc J* 2008; 42: 316-322. PMID: [18609051](#)
6. Albert NM, Nutter B, Forney J, et al. A randomized controlled pilot study of outcomes of strict allowance of fluid therapy in hyponatremic heart failure (SALT-HF). *J Card Fail* 2013; 19: 1-9. PMID: [23273588](#)
7. Kato NP, Nagatomo Y, Kawai F, et al. Fluid Restriction for Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Perspectives. *J Pers Med* 2024; 14: 741. PMID: [39063995](#)

付図・付表

CQ1 作成過程

付表 1 CQ1 作成過程：データベース検索式と検索結果

CQ	eGFR 30 mL/分/1.73m ² 未満の心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始は推奨されるか？
データベース	PubMed
日付	2023/11/15
検索者	KT

#	検索式	文献数
1	("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure"[All Fields])	266,107
2	((("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[tiab] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[tw]) OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("empagliflozin"[Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]))	9,099
3	#1 AND #2	2,697
4	#3 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type])) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])	388

付表2 CQ1 作成過程：二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	対象患者のLVEF
#326 - McMurrayJJV 2019 [DAPA-HF]	RCT	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	composite of CV death or worsening HF	≤ 40%
#131 - Solomon [DELIVER]	RCT	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	composite of CV death or worsening HF	>40%
#327 - Nassif 2019 [DEFINE-HF]	RCT	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	change in KCCQ-OS or NT-proBNP reduction	≤ 40%
#286 - Packer 2020 [EMPEROR-Reduced]	RCT	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Empagliflozin	Placebo	composite of CV death or hospitalization for HF, composite kidney outcome	≤ 40%
#196 - Anker 2021 [EMPEROR-Preserved]	RCT	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Empagliflozin	Placebo	composite of CV death or hospitalization for HF, composite kidney outcome, change in eGFR	>40%
#254 - Jensen 2021 [Empire HF Renal]	RCTサブ解析	<79, ≥ 79 mL/分/1.73m ²	Empagliflozin	Placebo	change in eGFR	≤ 40%
#186 - Nassif 2021 [PRESERVED-HF]	RCT	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	KCCQ-CSS	≥ 45%
#74 - Nassif 2023	RCTサブ解析 [DEFINE-HF + PRESERVED-HF]	<60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	KCCQ-CSS	"LVEF ≤ 40% in DEFINE-HF LVEF ≥ 45% in PRESERVED-HF"
#79 - Sharma 2023	RCTサブ解析 [EMPEROR-Preserved]	≥90, 60 to <90, 45 to <60, 30 to <45, <30 mL/分/1.73m ²	Empagliflozin	Placebo	composite of cardiovascular death or hospitalization for HF, composite kidney outcome, change in eGFR	>40%
#108 - McCausland 2023	RCTサブ解析 [DELIVER]	<45, 45 to <60, ≥ 60 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	composite of CV death or worsening HF, composite kidney outcome, change in eGFR	>40%
#199 - McMurrayJJV 2021	RCTサブ解析 [DAPA-CKD]	25 to 75 mL/分/1.73m ²	Dapagliflozin	Placebo	composite of CV death or hospitalization for HF, composite kidney outcome, change in eGFR	no record

付表3 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心血管死

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	eGFR<30 mL/分/1.73m ² の心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		心血管死																								
個別研究		バイアスリスク*																								
		選択バイアス	バイアス実行	バイアス検出	バイアス症例減少	その他			非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)															
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	盲検化	盲検化	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	介入群分母	介入群分子	介入群分母	介入群分子	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間	
#79 - Sharma 2023	介入研究 EMPEROR-Preservedのサブ解析	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	1583	152	1615	151	9.6	1615	151	HR	0.99	0.79-1.25
#108 - McCausland 2023	介入研究 DELIVERのサブ解析	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	eGFR 45-60: 831 eGFR 25-45: 723	eGFR 45-60: 68 eGFR 25-45: 85	eGFR 45-60: 826 eGFR 25-45: 890	eGFR 45-60: 71 eGFR 25-45: 10.1	eGFR 45-60: 59 eGFR 25-45: 70	HR	eGFR 45-60: 0.87 eGFR 25-45: 0.87	eGFR 45-60: 0.61-1.23 eGFR 25-45: 0.64-1.20		
#199 - McMurrayJV 2021	介入研究 DAPA-CKDのサブ解析	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	233	26	235	18	11.2	235	18	HR	0.65	0.36-1.20

コメント (該当するセルに記入)

研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	盲検化	盲検化	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	介入群分母	介入群分子	介入群分母	介入群分子	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間	
#79 - Sharma 2023	介入研究 EMPEROR-Preservedのサブ解析											eGFR<60 mL/分/1.73m ² LVEF>40%														
#108 - McCausland 2023	介入研究 DELIVERのサブ解析											eGFR 45-60 mL/分/1.73m ² eGFR 25-45 mL/分/1.73m ² LVEF>40%														
#199 - McMurrayJV 2021	介入研究 DAPA-CKDのサブ解析											eGFR 25-75 mL/分/1.73m ² LVEF測定あり、非既往心不全患者のサブ解析														

付表6 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）心不全入院または心血管死

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	eGFR<30 mL/分/1.73m ² の心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		心不全入院または心血管死																									
個別研究	研究デザイン	バイアスリスク*											非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)												
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアス減少	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間			
#196 - Anker 2021	介入研究 EMPEROR-Preservedの結果	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	1484	321	21.6	1504	263	17.5	HR	0.78	0.66-0.91
#79 - Sharma 2023	介入研究 EMPEROR-Preservedのサブ解析	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	161	55	34.2	148	45	30.4	HR	0.81	0.55-1.21
#199 - McMurray JV 2021	介入研究 DAPA-CKDのサブ解析	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	233	48	20.6	235	36	15.3	HR	0.68	0.44-1.05
#286 - Packer 2020	介入研究 EMPEROR-Reducedの結果	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	906	237	26.2	893	202	22.6	HR	0.83	0.69-1.00

付表8 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）KCCQ-CSSの変化量

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	eGFR<30 mL/分/1.73m ² の心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
（バイアスリスク、非直接性、まとめ）

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		KCCQ-CSSの変化量（12週時点）																								
個別研究		バイアスリスク*											非直接性*		リスク人数（アウトカム率）											
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアス減少	その他	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母									対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	I-T-T	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	（%）	介入群分母	介入群分子	（%）	効果指標（種類）	効果指標（値）	信頼区間	
#186 - Nassif 2021	介入研究 PRESERVED-EFの結果	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	低(0)	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	mean effect	6.0	1.3-10.7
#74 - Nassif 2023	介入研究 DEFINITION-PRESERVED-EFの統合解析	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	mean effect	4.07	0.70-7.43	

コメント（該当するセルに記入）

#186 - Nassif 2021	介入研究											eGFR<60かつLVEF≥45%														
#74 - Nassif 2023	Pooled patient-level analysis											eGFR<60														

付表 10 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）eGFR の変化量

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	eGFR<30 mL/分/1.73m ² の心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		eGFRの変化量											効果指標(種類)	効果指標(値)	信頼区間											
個別研究	研究デザイン	バイアスリスク*						非直接性*			リスク人数(アウトカム率)															
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	バイアス減少	その他		対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	介入群分母	介入群分子										
#254 - Jensen 2021	介入研究 EMPEROR-HFの結果	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	中/疑い(-1)	高(-2)	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	Mean effect	-6.0	-11.7, -0.4
#108 - McCausland 2023	介入研究 DELIVERのサブ解析	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	中/疑い(-1)	高(-2)	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	Mean effect	-1.0	-1.3, -0.8
#79 - Sharma 2023	介入研究 EMPEROR-Preservedのサブ解析	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	低(0)	中/疑い(-1)	高(-2)	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	Absolute difference	0.2	-1.30 to 1.75

コメント(該当するセルに記入)

#254 - Jensen 2021	介入研究 EMPEROR-HFの結果											eGFR<79かつLVEF<40%		eGFR<79かつLVEF<40%	mean change between baseline and 12 weeks											
#108 - McCausland 2023	介入研究 DELIVERのサブ解析											バイアスリスク報告なし LVEF>40%		バイアスリスク報告なし LVEF>40%	mean change between baseline and 36 months											
#79 - Sharma 2023	介入研究 EMPEROR-Preservedのサブ解析											eGFR<30かつLVEF>40%		eGFR<30かつLVEF>40%	Slope of change in eGFR											

付表 12 CQ1 作成過程：評価シート（介入研究）エビデンス総体

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	eGFR<30 mL/分/1.73m ² の心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

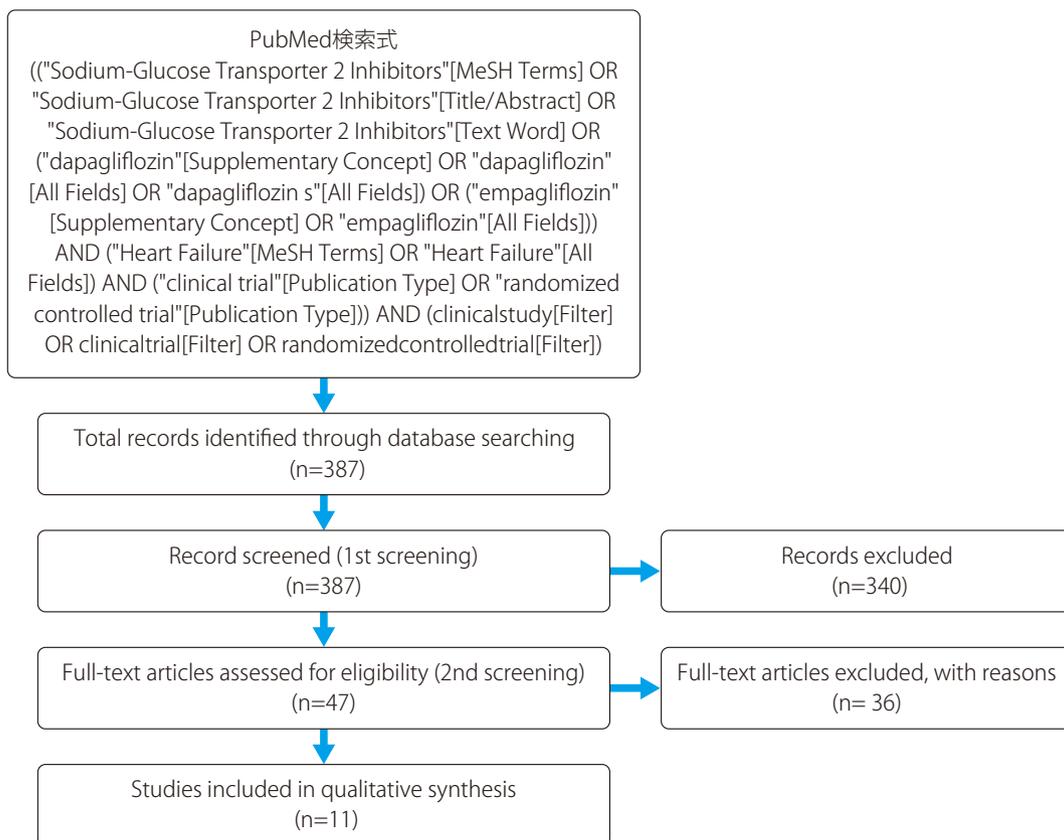
*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

エビデンスの強さ

強 (A)
中 (B)
弱 (C)
非常に弱 (D)

エビデンス総体		リスク人数 (アウトカム率)										95%信頼区間	エビデンスの強さ	アウトカムの重要性	コメント			
アウトカム	研究デザイン(研究数)	バイアスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母					介入群分子	(%)	
心血管死	RCTサブ解析3本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	9	eGFRのカットオフ値がCQと大きく異なっており、またLVEF>40%の患者群もしくは心不全既往のある患者に限られる
心不全入院	RCTサブ解析3本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	8	eGFR<30の報告が1本あるものの、その他の報告ではカットオフ値がCQと大きく異なっており、試験間でLVEFの値に相違がある
心不全増悪	RCTサブ解析1本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	8	Dapagliflozinの結果のみで、LVEF>40%に限られる
心不全入院または心血管死	RCT 2本 + RCTサブ解析2本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	8	eGFR<30の報告が1本あるものの、その他の報告ではカットオフ値がCQと大きく異なっており、試験間でLVEFの値に相違がある
心不全増悪または心血管死	RCT 2本 + RCTサブ解析1本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	8	Dapagliflozinの結果のみで、LVEFも2本のRCTで異なる
KCCQ-CSSの変化量(12週時点)	RCT 1本 + RCTサブ解析1本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	7	アウトカムの報告が不十分で定量評価が困難
腎複合イベント	RCTサブ解析3本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	7	eGFR<30の報告が1本あるものの、その他の報告ではカットオフ値がCQと大きく異なっており、試験間でLVEFの値やアウトカムに相違がある
eGFRの変化量	RCTサブ解析3本	低(0)	低(0)	中/疑い(-1)	中/疑い(-1)	低(0)										弱(C)	6	eGFR<30の報告が1本あるものの、その他の報告ではカットオフ値がCQと大きく異なっており、試験間でLVEFの値やアウトカムに相違がある



付図1 CQ1 作成過程：データベース検索結果

CQ2 作成過程

付表 13 CQ2 作成過程：データベース検索式と検索結果

CQ	フレイル合併心不全患者へのSGLT2阻害薬の投与開始は推奨されるか.
データベース	PubMed
日付	2023/11/15
検索者	KT

#	検索式	文献数
1	("Heart Failure"[Mesh] OR "Heart Failure"[All Fields])	266,107
2	((("Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[Mesh] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[tiab] OR "Sodium-Glucose Transporter 2 Inhibitors"[tw]) OR ("dapagliflozin" [Supplementary Concept] OR "dapagliflozin"[All Fields] OR "dapagliflozin s"[All Fields]) OR ("empagliflozin" [Supplementary Concept] OR "empagliflozin"[All Fields]))	9,099
3	#1 AND #2	2,697
4	#3 AND ("clinical trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[Publication Type]) AND (clinicalstudy[Filter] OR clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter])	388

付表 14 CQ2 作成過程：二次スクリーニング後の一覧表

文献	研究デザイン	P	I	C	O	対象患者のLVEF
#157 - Butt 2022	RCTサブ解析 [DAPA-HF]	FI class \leq 0.21, 0.21-0.30, \geq 0.31	Dapagliflozin	Placebo	CV death	\leq 40%
#130 - Butt 2022	RCTサブ解析 [DELIVER]	FI class \leq 0.21, 0.21-0.30, \geq 0.31	Dapagliflozin	Placebo	composite of worsening HF or CV death	>40%

付表 15 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）心血管死

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	フレイル合併心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		心血管死																							
個別研究		バイアスリスク*											非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			対象	介入	対照	アウトカム			まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間	
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
#157 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	358	56	15.6	386	58	15.0	HR	0.97	0.67-1.40
#130 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	766	91	11.9	725	69	9.5	HR	0.79	0.58-1.08

コメント (該当するセルに記入)

#157 - Butt 2022	介入研究 DAPAエフのサブ解析					コ算出がでなかった症例を除外 DAPAエフ自体は「したが、コ算出がでなかった症例を除外」						FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%			FI ≥ 0.311 群における対象と介入						FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量
#130 - Butt 2022	介入研究 DELIVERのサブ解析					コ算出がでなかった症例を除外 DELIVER自体は「したが、コ算出がでなかった症例を除外」						FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%			FI ≥ 0.311 群における対象と介入						FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量

付表 16 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）心不全入院

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	フレイル合併心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		心不全入院																							
個別研究		バイアスリスク*											非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)										
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			対象	介入	対照	アウトカム			対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
#157 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	358	84	23.5	386	65	16.8	HR	0.68	0.49-0.94
#130 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	766	169	22.1	725	115	15.9	HR	0.69	0.54-0.87

コメント (該当するセルに記入)

#157 - Butt 2022	介入研究 DAPAエフのサブ解析					コ算出がでなかったら症例を除外 DAPAエフ自体は「したが、コ算出がでなかったら症例を除外」						FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%			FI ≥ 0.311 群における対象と介入						FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量
#130 - Butt 2022	介入研究 DELIVERのサブ解析					コ算出がでなかったら症例を除外 DELIVER自体は「したが、コ算出がでなかったら症例を除外」						FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%			FI ≥ 0.311 群における対象と介入						FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量

付表 17 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）心不全増悪または心血管死

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	フレイル合併心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		心不全増悪または心血管死																							
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)											
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間		
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間
#157 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	358	119	33.2	386	96	24.9	HR	0.71	0.54-0.93
#130 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	766	227	29.6	725	167	23.0	HR	0.74	0.61-0.91

コメント (該当するセルに記入)

#157 - Butt 2022	介入研究 DAPAエフのサブ解析					コ算出がでなかったら症例を除外 DAPAエフ自体は「したが、コ算出がでなかったら症例を除外」						FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%											FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量	
#130 - Butt 2022	介入研究 DELIVERのサブ解析					コ算出がでなかったら症例を除外 DELIVER自体は「したが、コ算出がでなかったら症例を除外」						FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%												FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量

付表 18 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）KCCQ-CSS の変化量

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	フレイル合併心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)
中/疑い (-1)
低 (0)

アウトカム		KCCQ-CSSの変化量 (8ヵ月時点)																						
個別研究		バイアスリスク*										非直接性*		リスク人数 (アウトカム率)			効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間					
		選択バイアス	実行バイアス	検出バイアス	症例減少バイアス	その他			対象	介入	対照	アウトカム	対照群分子	介入群分子	介入群分子									
研究コード	研究デザイン	ランダム化	コンシールメント	盲検化	盲検化	ITT	アウトカム不完全報告	選択的アウトカム報告	早期試験中止	その他のバイアス	まとめ	対象	介入	対照	アウトカム	まとめ	対照群分子	介入群分子	介入群分子	(%)	効果指標 (種類)	効果指標 (値)	信頼区間	
#157 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	NA	NA	NA	NA	NA	8ヵ月時点のヘイスランからの変化(ニセ薬補正)	4.2	1.4-7.1
#130 - Butt 2022	介入研究	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	低 (0)	中/疑い (-1)	NA	NA	NA	NA	NA	8ヵ月時点のヘイスランからの変化(ニセ薬補正)	2.2	0.1-4.2

コメント (該当するセルに記入)

#157 - Butt 2022	介入研究 DAPAエルのサブ解析					コ算出ができたが、DAPAエルの症例を除外						FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF ≤ 40%			FI ≥ 0.311 群における対象と介入				FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量		
#130 - Butt 2022	介入研究 DELIVERのサブ解析					コ算出ができたが、DELIVERの症例を除外						FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%		FI ≥ 0.311 群 LVEF > 40%			FI ≥ 0.311 群における対象と介入				FI ≥ 0.311 群における Dapagliflozin のプラセボに対する効果量		

付表 19 CQ2 作成過程：評価シート（介入研究）エビデンス総体

診療ガイドライン	心不全診療ガイドライン
対象	フレイル合併心不全患者
介入	SGLT2阻害薬
対照	プラセボ

*各項目の評価
(バイアスリスク、非直接性、まとめ)

高 (-2)

中/疑い (-1)

低 (0)

エビデンスの強さ

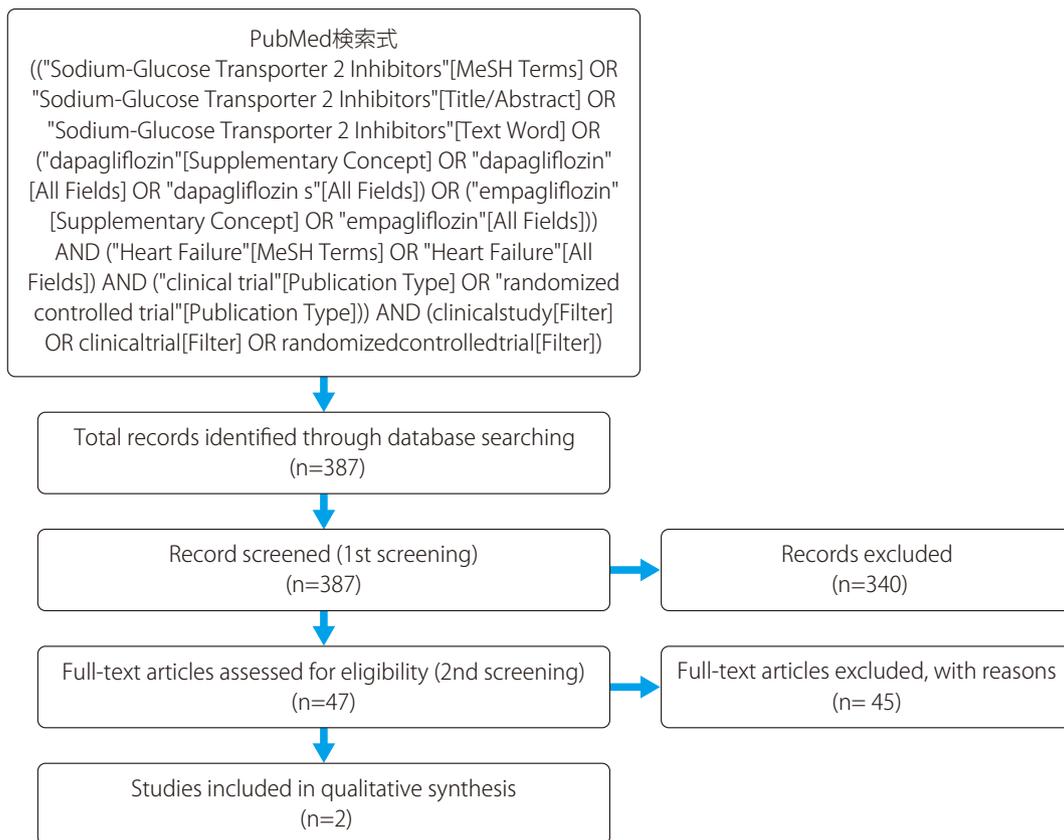
強 (A)

中 (B)

弱 (C)

非常に弱 (D)

アウトカム	研究デザイン/研究数	リスク人数 (アウトカム率)										エビデンスの強さ	アウトカムの重要性	コメント			
		バイアスリスク	非一貫性	不精確性	非直接性	その他(出版バイアスなど)	上昇要因(観察研究)	対照群分母	対照群分子	(%)	介入群分母				介入群分子	(%)	
心血管死	RCT サブ解析 2本	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	中/疑い (-1)	低 (0)									弱 (C)	9	いずれもダバグリフロジンのRCTのサブ解析研究であるが、検証対象患者の左室収縮能が異なる
心不全入院	RCT サブ解析 2本	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	中/疑い (-1)	低 (0)									弱 (C)	8	いずれもダバグリフロジンのRCTのサブ解析研究であるが、検証対象患者の左室収縮能が異なる
心不全増悪または心血管死亡	RCT サブ解析 2本	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	中/疑い (-1)	低 (0)									弱 (C)	8	いずれもダバグリフロジンのRCTのサブ解析研究であるが、検証対象患者の左室収縮能が異なる
KCCQ-CSSの变化量 (8カ月時点)	RCT サブ解析 2本	低 (0)	低 (0)	中/疑い (-1)	中/疑い (-1)	低 (0)									弱 (C)	7	いずれもダバグリフロジンのRCTのサブ解析研究であるが、検証対象患者の左室収縮能が異なる



付図 2 CQ2 作成過程：データベース検索結果

CQ3 作成過程

付表 20 CQ3 RC-1 推奨文草案 (Individual perspective)

1. CQ		
心不全患者における水分制限を推奨すべきか？		
2. 推奨文草案		
代償期の心不全における水分制限を考慮することを(弱く)推奨する。		
3. 作成グループにおける、推奨に関連する価値観や意向(検討したアウトカム別に、一連の価値観を想定する)		
まず心不全においての水分制限は慢性期に限定し、重要なアウトカムとしては心血管イベント、再入院および死亡を想定している。水分制限に特徴的な負のアウトカムとして口渇が挙げられる。		
4. CQ に対するエビデンス総体の総括(重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)		
○ A (強) ○ B (中) ● C (弱) ○ D (非常に弱い)		
5. 推奨の強さを決定するための評価項目(下記の項目について総合して判定する)		
推奨の強さに影響する要因	判定	説明
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。 ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。	○ はい ● いいえ	メタ解析においても有効性が示されているが、それぞれの研究の質が高いとは言いがたく、大規模臨床試験がない。
益と害のバランスが確実(コストは含まず) ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。 ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいかほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。	○ はい ● いいえ	害としての口渇感があり、有益性とのバランスが難しい。
推奨の強さに考慮すべき要因		
患者・市民の価値観・希望や好み、負担の確実さ(あるいは相違)、医療費のうち自己負担分、患者の立場から見たその他の資源利用など：		
患者の嗜好・水分制限に対する世界的な風潮を考慮する必要がある		
6. 費用対効果の観点からの留意事項(費用対効果を検討した場合のみ記載するが、臨床的な推奨とは別に取り扱う)：		
検討なし。		

明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。

Andrews JC, et al. GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation-determinants of a recommendation's direction and strength. J Clin Epidemiol 2013; 66: 726-735. より作成

付表 21 CQ3 RC-5 推奨作成の経過

1. スコーピングレビュー：ガイドラインの状況

現在のガイドラインにおける心不全における水分制限の記述を表にまとめた。これまでの日本の心不全ガイドラインでは、水分制限に関する推奨事項に触れていない。米国 (ACC/AHA/HFSA) のガイドライン¹⁾、欧州心臓病学会 (ESC)²⁾では、高度心不全および低ナトリウム血症患者における水分制限に関して推奨を行っている。しかしながら、画一的な水分制限や、過剰の水分摂取のどちらかに偏ることなく、症例毎に調整することが求められている。一般的に、通常の水分摂取量は1.5～2.5 L/日 (15～30 mL/kg/日) である。これを超えてくると水分摂取は自由な水分摂取や、大量の水分摂取とみなされ、逆にこれより少ない範囲を一般的に水分制限と考えることが多い。

本CQにおいて後述するスコーピングレビュー・AMSTAR2の評価を行っている際に、ESCのHeart Failure Associationによる日々の水分・塩分制限に関するコンセンサスステートメントが発行された (Mullens W, et al. Eur J Heart Fail. 2024; 26: 730-741. PMID: [38606657](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38606657/))。これは現在の臨床現場で水分・塩分制限が重要なトピックであることを示す1つの根拠となるものである。

表 心不全患者に対する水分制限に関する現在のガイドライン推奨事項

ガイドライン	日本循環器学会	ACC/AHA/HFSA ¹⁾	ESC ²⁾
推奨事項	特定の推奨なし	高度心不全および低ナトリウム血症患者に対するうっ血症状の軽減のための水分制限	過剰の水分摂取を避ける。水分制限は重度の心不全または低ナトリウム血症の患者に対して症状とうっ血を緩和するために1.5～2 L/日まで考慮されるかもしれない
COR		クラスIIb	CORなし

ACC: American College of Cardiology (米国心臓病学会), AHA: American Heart Association (米国心臓協会), HFSA: Heart Failure Society of America (米国心不全学会), ESC: European Society of Cardiology (欧州心臓病学会), COR: 推奨クラス

2. スコーピングレビュー：Umbrella review

心不全患者における水分制限が臨床結果および患者報告アウトカムに与える影響を探るために、2023年10月にPubMedで次の検索語を使用してシステマティックレビュー (SR) を検索した: 「heart failure」[MeSH] AND (「Water restriction」または「fluid restriction」) AND (「systematic」[Filter] または「Meta-Analysis」[Publication Type])。これらの検索語は、ノイズを減らすためにあらかじめ定義されたPICOTS-SD (人口, 介入, 比較対象, 結果, 設定, および研究デザイン) ガイドラインを使用して特定された。出版期間は2013年から2023年までである。

その結果、8つのSRが特定されたが、1つの論文はスペイン語で書かれていたため除外された。残りの7つのSRおよびメタ解析の無作為化比較試験のほとんどは、ナトリウムおよび水分制限を含む食事療法の介入に焦点を当てていた。また、心臓リハビリテーションにも焦点を当てており、食事、運動、および水分制限の遵守を強調していた。水分制限のみの影響を調査する分析を含むSRは2つだけであった。このうちSimaoらの研究⁴⁾は塩分制限に水分制限を加えるかということが主体であり、われわれのCQに合致しないと考えた。Steinらの研究³⁾は今回のわれわれのCQに合致すると考えたため、最終的にこの研究についてAMSTAR2により本SRを用いるかどうかについての検討を行うこととした。

さらに、コクランSRのデータベースをチェックしたが、追加のSRはみつからなかった。現在進行中の研究を評価するためにClinicalTrial.govでも同様のキーワードによる包括的な検索を行ったところ、FRESH-UP研究 (NCT04551729) が同定された。FRESH-UP研究は、3ヵ月間における自由な水分摂取もしくは水分制限 (1,500 mL/日) が外来心不全患者、特にNYHA心機能分類II-III度

に該当する患者の生活の質 (QOL) に与える影響を調査するために設計された多施設共同無作為化比較オープンラベル試験であり、506人の患者登録 (各グループ253人) を目標にしている。主要なアウトカムは、3ヵ月後のカンザスシティ心筋症質問票 (KCCQ) の全体概要スコアで評価されるQOLである。二次アウトカムには、口喝、KCCQ臨床要約スコア、および死亡や心不全入院などの安全性アウトカムが含まれる。この研究は、水分制限がQOLや他の患者報告アウトカムに与える影響についての重要な情報を提供すると考えられる。

3. Steinらによるメタ解析に関するAMSTAR2による評価と内容

レビューの質は、AMSTAR 2ツールを使用して3人の研究者 (AM, YN, NPK) によって独立して評価された (付表22)。3人の研究者に関しての評価で意見が分かれたところは3人で議論し、課題はあるものの、このメタ解析の結果は本ガイドラインにおけるCQに使用することが可能と判断した。このメタ解析の弱点として、著者がメタ解析の結果に対する個々の研究のバイアスリスクの影響を評価していない点が指摘された。分析に使用された研究の大多数が全体的なバイアスレベルが高いとされていたにもかかわらず、この点は未解決のままであった。さらに、このレビューが出版バイアスを評価していないことも弱点と考えられた。これは含まれる研究の数が少ないことに起因しているが、われわれのスコوپングレビューの際にもSteinらの検索期間および検索用語に合わせて再検索したが、これに加えることが可能な論文は同定されなかったため、現時点ではこの研究が本CQにおける推奨に用いるのに最適であると考えた。前述のとおりFRESH-UP研究などの結果が公表された段階や、またはそのほかの研究結果が発表されたときに再検討が必要だと考えられる。

Steinらによるメタ解析では、3つの無作為化比較試験に組み入れられた331人の心不全患者が解析された³⁾。その結果、水分制限のみが通常のカケアと比較して全死亡 (相対リスク0.32, 95% CI 0.13-0.82, $I^2=0\%$) および入院 (相対リスク0.46, 95% CI 0.27-0.77, $I^2=37\%$) の相対リスクを有意に減少させることが示された。逆に、ナトリウムおよび水分制限の組み合わせは、死亡 (相対リスク0.92, 95% CI 0.49-1.73, $I^2=7\%$) または入院 (相対リスク0.94, 95% CI 0.75-1.19, $I^2=0\%$) に対して何の利益も示さなかった。詳細は、Steinらによるメタ解析³⁾のFigure 2~5を参照されたい。

「口喝」のアウトカムについては、Steinらによるメタ解析³⁾では、VASが10点スケールとして標準化され、水分制限が口喝を有意に増悪させることが示された (加重平均差-2.08, 95% CI -3.81-0.34, $I^2=54\%$)。解析に含まれたHolstらの研究は、1500 mL/日の水分制限が代償期心不全患者 (NYHA心機能分類II度) の口喝を増悪させることを示した (無作為化クロスオーバー試験, $n=64$, 中間値51対23, $P<0.001$)⁵⁾。対照的に、Albertらは、急性非代償性心不全で入院した患者を1000 mL/日の水分制限グループと通常のカケアグループに割り付け、30日間、60日間のフォローアップで口喝に有意な違いはないことを報告した (30日, 中央値50対50, $P=0.77$; 60日, 40対50, $P=0.60$)⁶⁾。参加者の心不全の状態 (代償または非代償) の違いや、クロスオーバーデザインまたは無作為化比較試験などの研究デザインの違い、フォローアップ期間の違い、サンプルサイズの小ささなど、いくつかの要因による可能性がある。したがって、水分制限が口喝に与える影響を包括的に調査するためには、より大規模な無作為化比較試験が必要と考えられる。

Albertらは、1000 mL/日の水分制限が退院60日後のKCCQの症状負担に対するQOLスコア (中央値83.3対50, $p=0.018$)、全体的なQOLサマリースコア (中央値72.6対51.0, $p=0.038$)、および臨床的QOLスコア (中央値75.5対59.1, $P=0.039$) でよりよい結果をもたらすことを示した⁶⁾。

付表 22 CQ3 Stein らによるメタ解析に関する AMSTAR2 による評価

項目	CONSENSUS
1. Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	YES
2. Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Partial YES
3. Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	YES
4. Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Partial Yes
5. Did the review authors perform study selection in duplicate?	YES
6. Did the review authors perform data extraction in duplicate?	YES
7. Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Partial Yes
8. Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	YES
9. Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	YES
10. Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	NO
11. If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	YES
12. If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	NO
13. Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/ discussing the results of the review?	割れる意見 (Limitationで言及のみ)
14. Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	悩ましい判断であるが YESに近い
15. If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	NO
16. Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	YES

付表 23 CQ3 RC-7 EtD フレームワーク (Clinical recommendation: Individual perspective)

疑問

QQ :	代償期の心不全患者における水分制限を推奨すべきか？
集団	代償期心不全
介入	水分制限
比較対照	コントロール (制限なし)
主要なアウトカム	死亡・心血管死亡, 心不全再入院
セッティング	外来
視点	individual perspective
背景	水分制限は歴史的にも代償期心不全の重要な治療方法の1つ, セルフケアの1つとして考慮されているが, 実際にその有効性は患者の口喝などの副次的効果を含めて本当に高いのかについての議論に決着はついていない
利益相反	利益相反はCOI委員会により確認済み

評価

基準 1. 問題 この問題は優先事項か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく, いいえ <input type="radio"/> おそらく, はい <input checked="" type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	ESCのHeart Failure Associationによるコンセンサスステートメントが2024年に公表されているように, 現在非常に臨床現場で求められる内容である	FRESH-UP研究(NCT04551729)以外には, 現在主要な研究は実施されていない可能性がある
基準 2. 望ましい効果 予期される望ましい効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> 小さい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 大きい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	Steinらによるメタ解析結果を含めて全死亡・心不全再入院・QOL改善効果が期待される	
基準 3. 望ましくない効果 予期される望ましくない効果はどの程度のものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きい <input checked="" type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 小さい <input type="radio"/> わずか <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	口喝は有意に水分制限で多いことが示されている	
基準 4. エビデンスの確実性 効果に関する全体的なエビデンスの確実性はどの程度か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 非常に弱い <input checked="" type="radio"/> 弱 <input type="radio"/> 中 <input type="radio"/> 強 <input type="radio"/> 採用研究なし	ある程度効果が認められるが, 研究としての参加者のHF状態(代償または非代償)の違い, 研究開始時期, フォローアップ期間の違い, サンプルサイズの小ささなど確実性は低くなる	

基準 5. 価値観 人々が主要なアウトカムをどの程度重視するかについて重要な不確実性やばらつきはあるか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきあり <input checked="" type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきの可能性あり <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし <input type="radio"/> 重要な不確実性またはばらつきはなし	患者の口喝と全死亡/心不全再入院/QOLの比較は非常に難しいことと、水分制限自体のもつ個人の自由の制限という社会的難しさがある	
基準 6. 効果のバランス 望ましい効果と望ましくない効果のバランスは介入もしくは比較対照を支持するか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照が優れている <input type="radio"/> 比較対照がおそらく優れている <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> おそらく介入が優れている <input type="radio"/> 介入が優れている <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	価値観を考えなければ、介入を指示する	
基準 7. 費用対効果 その介入の費用対効果は介入または比較対照のどちらが優れているか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がよい <input type="radio"/> 比較対照の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入も比較対照もいずれも支持しない <input checked="" type="radio"/> 介入の費用対効果がおそらくよい <input type="radio"/> 介入の費用対効果がよい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 採用研究なし	水分制限自体にはコストがかからないため、心不全教育の一環として実施可能であり、費用対効果の先行研究はないが比較対象と費用が変わらないため費用対効果が優れていると考えられる (dominant)	
基準 8. 必要資源量 資源利用はどの程度大きいのか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> 大きな増加 <input type="radio"/> 中等度の増加 <input checked="" type="radio"/> 無視できるほどの増加や減少 <input type="radio"/> 中等度の減少 <input type="radio"/> 大きな減少 <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	記載ないが、通常セルフケア教育の一環である	
基準 9. 容認性 この選択肢は重要な利害関係者にとって妥当なものか？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input checked="" type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	患者自身にとっての口喝などを考えた価値観を判断することは難しい	
基準 10. 実行可能性 その介入は実行可能か？		
判断	リサーチエビデンス	追加的考察
<input type="radio"/> いいえ <input type="radio"/> おそらく、いいえ <input checked="" type="radio"/> おそらく、はい <input type="radio"/> はい <input type="radio"/> さまざま <input type="radio"/> 分からない	介入の実行は可能で、水分制限が個人でどこまで順守できるかについては薬剤等よりモニタリングが難しい	

判断の要約

問題	判断						
	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
望ましい効果	わずか	小さい	中	大きい		さまざま	分からない
望ましくない効果	大きい	中	小さい	わずか		さまざま	分からない
エビデンスの確実性	非常に弱い	弱	中	強			採用研究なし
価値観	重要な不確実性またはばらつきあり	重要な不確実性またはばらつきの可能性あり	重要な不確実性またはばらつきはおそらくなし	重要な不確実性またはばらつきはなし			
効果のバランス	比較対照が優れている	比較対照がおそらく優れている	介入も比較対照もいずれも支持しない	おそらく介入が優れている	介入が優れている	さまざま	分からない
費用対効果	比較対照の費用対効果がよい	比較対照の費用対効果がおそらくよい	介入も比較対照もいずれも支持しない	介入の費用対効果がおそらくよい	介入の費用対効果がよい	さまざま	採用研究なし
必要資源量	大きな増加	中等度の増加	無視できるほどの増加や減少	中等度の減少	大きな減少	さまざま	分からない
容認性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない
実行可能性	いいえ	おそらく、 いいえ	おそらく、 はい	はい		さまざま	分からない

推奨のタイプ

当該介入に反対する強い推奨	当該介入に反対する条件付きの推奨	当該介入または比較対照のいずれかについての条件付きの推奨	当該介入の条件付きの推奨	当該介入の強い推奨
○	○	○	●	○

結論

推奨
解説文参照
正当性
解説文参照
サブグループに関する検討事項
設定なし
実施に関わる検討事項
解説文参照
監視と評価
解説文参照
研究上の優先事項
解説文参照

出典：Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, Oxman A, editors. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from guidelinedevelopment.org/handbook. より作成

付表 24 臨床研究名一覧

ABYSS	Assessment of Beta-Blocker Interruption 1 Year after an Uncomplicated Myocardial Infarction on Safety and Symptomatic Cardiac Events Requiring Hospitalization
ACTIVE-ADHF	Effects of acute phase intensive exercise training in patients with acute decompensated heart failure
ADHERE	Acute Decompensated Heart Failure National Registry
ADVENT-HF	Effect of Adaptive Servo Ventilation (ASV) on Survival and Hospital Admissions in Heart Failure
ADVOR	Acetazolamide in Decompensated Heart Failure With Volume Overload
AF Frontier	Atrial Fibrillation registry to Follow the long-teRm Out comes and use of aNTIcoagulants after Ablation
AFFIRM-AHF	Randomised, Double-blind Placebo Controlled Trial Comparing the Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hospitalizations and Mortality in Iron Deficient Subjects Admitted for Acute Heart Failure
AMICA	Atrial Fibrillation Management in Congestive Heart Failure With Ablation
ANDROMEDA	Efficacy and Safety of Daratumumab in Combination with Cyclophosphamide, Bortezomib and Dexamethasone (CyBorD) Compared With CyBorD Alone in Newly Diagnosed Systemic AL Amyloidosis
APOLLO	Efficacy and Safety of ALN-TTR02 in Transthyretin(TTR)-Mediated Polyneuropathy
APOLLO-B	Study to Evaluate Patisiran in Patients with Transthyretin-type Amyloidosis with Cardiomyopathy (ATTR amyloidosis with cardiomyopathy)
AQUAMARINE	Answering the Question of Tolvaptan's Efficacy for Patients With Acute Decompensated Heart Failure and Renal Failure
ASCEND-HF	Acute Study of Clinical Effectiveness of Nesiritide in Decompensated Heart Failure
ATTEND Registry	Acute Decompensated Heart Failure Syndromes registry
ATTR-ACT	Tafamidis in Transthyretin Cardiomyopathy Clinical Trial
ATTRIBUTE-CM	Efficacy and Safety of AG10 in Subjects With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy
BIOSTAT-CHF	Biology Study to Tailored Treatment in Chronic Heart Failure
BUDAPEST CRT	Biventricular Upgrade on left ventricular reverse re modelling and clinical outcomes in patients with left ventricular Dysfunction and intermittent or permanent APical/SepTal right ventricular pacing Upgrade CRT
CAMERA-MRI	Catheter Ablation Versus Medical Rate Control in Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction-Magnetic Resonance Imaging

CAPITAL-RCT	Carvedilol Post-Intervention Long-Term Administration in Large-scale Randomized Controlled Trial
CAPRICORN	Carvedilol Post Infarction Survival Control in Left Ventricular Dysfunction
CARES	Cardiovascular Safety of Febuxostat and Allopurinol in Participants With Gout and Cardiovascular Comorbidities
CARRESS-HF	Cardiorenal Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure
CASTLE-AF	Catheter Ablation vs. Standard Conventional Treatment in Patients With LV Dysfunction and AF
CASTLE-HTx	Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Patients With End-Stage Heart Failure and Eligibility for Heart Transplantation
CAT-HF	Cardiovascular Improvements With MV-ASV Therapy in Heart Failure
CERTIFY	Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry
CHAMP-HF	Change the Management of Patients with Heart Failure
CHANCE-HF	Carbohydrate Antigen-125-guided Therapy in Heart Failure
CHARM	Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-
CHARM-Preserved	Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity-Preserved
CHART	Chronic Heart failure Analysis and Registry in the Tohoku district
CHASM-CS	Cardiac Sarcoidosis Multi-Center Randomized Controlled Trial
COLOROTIC	Combination of Loop With Thiazide-type Diuretics in Patients With Decompensated Heart Failure
COACH	Comparison of Outcomes and Access to Care for Heart Failure Trial
COAPT	Cardiovascular Outcomes Assessment of the Mitra-Clip Percutaneous Therapy for Heart Failure Patients With Functional Mitral Regurgitation
COMPANION	Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure
CONFIRM-HF	Ferric Carboxymaltose Evaluation on Performance in Patients With Iron Deficiency in Combination With Chronic Heart Failure
CORONA	Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure
DanGer Shock	Danish-German Cardiogenic Shock
DANISH	Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients With Non-ischemic Systolic Heart Failure on Mortality
DAPA-HF	Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure

DAPA-MI	Dapagliflozin in patients with MI
DELIVER	Dapagliflozin Evaluation to Improve the Lives of Patients With Preserved Ejection Fraction Heart Failure
DIG	Digitalis Investigation Group
DINAMIT	Defibrillator in Acute Myocardial Infarction Trial
DOREMI	Dobutamine Compared with Milrinone
DOSE	Diuretic Optimization Strategies Evaluation
EchoCRT	Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy
EFFORT	Effect of Early Nutritional Therapy on Frailty, Functional Outcomes and Recovery of Undernourished Medical Inpatients Trial
EMMY	Empagliflozin in Patients With Acute Myocardial Infarction
EMPACT-MI trial	Effect of Empagliflozin on Hospitalization for Heart Failure and Mortality in Patients with Acute Myocardial Infarction
EMPEROR-Preserved	Empagliflozin Outcome Trial in Patients With Chronic Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
EMPEROR-Reduced	Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction
EMPULSE	Empagliflozin in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure Who Have Been Stabilized Heart Failure
EPHESUS	Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study
ESCAPE	Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness
EVEREST	Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure Outcome Study With Tolvaptan
EVEREST II	Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair Study II
EVOLUTION-HF	Utilization of Dapagliflozin and Other Guideline Directed Medical Therapies in Heart Failure Patients: A Multinational Observational Study Based on Secondary Data
EXPLORER-HCM	Adults With Symptomatic Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy
FAIR-HF	Ferinject Assessment in Patients with Iron Deficiency and Chronic Heart Failure
FAIR-HFpEF	Effect of IV Iron in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
FAST	Febuxostat versus Allopurinol Streamlined
FIDELIO-DKD	Flnerenone in reducing kidney failure and disease progression in Diabetic Kidney Disease
FIDELITY	Combined FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD Trial Programme

FIGARO-DKD	Flnerenone in reducing cardiovascular mortality and morbidity in Diabetic Kidney Disease
FIGHT	Functional Impact of GLP-1 for Heart Failure Treatment
FIRST	Flofan International Randomized Survival Trial
FLOW	Research Study To See How Semaglutide Works Compared to Placebo in People With Type 2 Diabetes and Chronic Kidney Disease
GISSI-HF	Effects of n-3 PUFA and Rosuvastatin on Mortality-Morbidity of Patients with Symptomatic CHF
GOREISAN-HF	Goreisan for Heart Failure
GUIDE-IT	Guiding Evidence Based Therapy Using Biomarker Intensified Treatment in Heart Failure
GWTHG-HF	Get With The Guideline-Heart Failure
Harmony Outcomes	Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease
HEART-FID	Randomized Placebo-controlled Trial of FCM as Treatment for Heart Failure With Iron Deficiency/and Sub-Study
HELIOS-B	Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Vutrisiran in Patients With Transthyretin Amyloidosis With Cardiomyopathy (ATTR Amyloidosis With Cardiomyopathy)
HERB-DH1	HERB Digital Hypertension 1
HERMES	Effects of ziltekimab versus placebo on morbidity and mortality in patients with heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction and systemic inflammation
HF-ACTION	Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure
Hokuriku-Plus AF	Hokuriku-plus Heart Failure Registry Study
Horizon-HCM	Mavacamten in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy
IABP-SHOCK II	Intraaortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock II
I-PRESERVE	Irbesartan in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
IRONMAN	Effectiveness of Intravenous Iron Treatment vs. Standard Care in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency
IRONMET-HFpEF	Impact of Intravenous Iron Repletion On Mechanisms of Exercise Intolerance in HFpEF
IRONOUT-HF	Oral Iron Repletion Effects on Oxygen Uptake in Heart Failure
JCARE-CARD	Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology
J-DHF	Japanese Diastolic Heart Failure Study
J-LAND study	Japan Landiolol study

J-LAND II	Japan Landiolol study II
JROAD	Japanese Registry of All Cardiac and Vascular Diseases
JROADHF	Japanese Registry of Acute Decompensated Heart Failure
J-STICH	Japanese Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
KCHF Registry	Kyoto Congestive Heart Failure Registry
K-STAR	Kanagawa Aquaresis Investigators Trial of Tolvaptan on Heart Failure Patients with Renal Impairment
KUNIUMI Registry	Kobe University Heart Failure Registry in Awaji Medical Center Registry
LASCAR-AHF	Low-dose Administration of Carperitide for Acute Heart Failure
MADIT II	Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial II
MADIT-CRT	Multicenter Automatic Defibrillator Implantation With Cardiac Resynchronization Therapy
MINT	Myocardial Ischemia and Transfusion
MIRACLE	Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation
MITRA-FR	Percutaneous Repair with the MitraClip Device for Severe Functional/Secondary Mitral Regurgitation
MOMENTUM3	MagLev Technology in Patients Undergoing Mechanical Circulatory Support Therapy with HeartMate 3
myPACE	Personalized Pacing: A New Paradigm for Patients With Diastolic Dysfunction or Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
NEAT-HFpEF	Nitrate's Effect on Activity Tolerance in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
NOURISH	Oral Nutritional Supplement in Older Hospitalized Patients
ODYSSEY OUTCOMES	Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab
OPTIMAAL	Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan
OPTIME-CHF	Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure
OPTIMIZE-HF	Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients With Heart Failure
PACE HFpEF	Physiologic Accelerated Pacing as Treatment for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
PARADIGM-HF	Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure
PARADISE-MI	Prospective ARNI versus ACE Inhibitor Trial to Determine Superiority in Reducing Heart Failure Events after Myocardial Infarction

PARAGLIDE-HF	Prospective comparison of ARNI with ARB Given following stabilization In DEcompensated HFpEF
PARAGON-HF	Prospective Comparison of ARNI With ARB Global Outcomes in HF With Preserved Ejection Fraction
PARALLAX	Prospective Comparison of ARNI vs Comorbidity-Associated Conventional Therapy on Quality of Life and Exercise Capacity
PARR-2	Positron Emission Tomography and Recovery Following Revascularization-2
PEARL-HF	efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebocontrolled study in patients with chronic heart failure
PEP-CHF	Perindopril for Elderly People With Chronic Heart Failure
PRIMA II trial	Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?
PROFID EHRA	Prevention of Sudden Ccardiac Death after Myocardial Infarction by Defibrillator Implantation European Heart Rhythm Association
RAFT	Resynchronization–Defibrillation for Ambulatory Heart Failure Trial
RAFT-AF	Rhythm Control– Catheter Ablation With or Without Anti-arrhythmic Drug Control of Maintaining Sinus Rhythm Versus Rate Control With Medical Therapy and/or Atrio-ventricular Junction Ablation and Pacemaker Treatment for Atrial Fibrillation
RAPID-HF	Rate-Adaptive Atrial Pacing in Diastolic Heart Failure
REALITY-AHF	Registry Focused on Very Early Presentation and Treatment in Emergency Department of Acute Heart Failure
REALIZE-K	Efficacy and Safety of SZC for the Management of High Potassium in Patients with Symptomatic HFrEF Receiving Spironolactone
RED-HF	Reduction of Events by Darbeoetin Alfa in Heart Failure
REDUCE-AMI	Randomized Evaluation of Decreased Usage of Beta-Blockers after Acute Myocardial Infarction
REHAB-HF	Rehabilitation Therapy in Older Acute Heart Failure Patients
RELAX	Phosphodiesterase-5 Inhibition to Improve Clinical Status and Exercise Capacity in Diastolic Heart Failure
REMATCH	Randomized Evaluation of Mechanical Assistance for the Treatment of Congestive Heart Failure
REMINDER	Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial Evaluating Safety And Efficacy Of Early Treatment With Eplerenone in Patients With Acute Myocardial Infarction

RESHAPE-HF2	Randomized Investigation of the MitraClip Device in Heart Failure: 2nd Trial in Patients with Clinically Significant Functional Mitral Regurgitation
RESPONDER-HF	Re-Evaluation of the Corvia Atrial Shunt Device in a Precision Medicine Trial to Determine Efficacy in Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction Heart Failure
REVERSE	Resynchronization Reverses Remodeling in Systolic Left Ventricular Dysfunction
REVIVED-BCIS2	Revascularization for Ischemic Ventricular Dysfunction
ROADMAP	Risk Assessment and Comparative Effectiveness of Left Ventricular Assist Device and Medical Management in Ambulatory Heart Failure Patients
ROSE	Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade
SAVE	Survival and Ventricular Enlargement
SAVIOR-C	Japanese Randomized Controlled Study of Adaptive-servo Ventilator in Patients With Congestive Heart Failure: Confirmatory Trial of Efficacy on Cardiac Function
SAVIOR-L	Prospective cohort Study of Adaptive servo-ventilation therapy on prognosis In repeatedly hospitalized patients with chronic heart failure: Longitudinal observational study of effects on re-admission and mortality
SAVOR-TIMI 53	Saxagliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus - Thrombolysis in Myocardial Infarction 53
SCD-HeFT	Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial
SELECT	Semaglutide Effects on Cardiovascular Outcomes in People with Overweight or Obesity
SERVE-HF	Treatment of Predominant Central Sleep Apnoea by Adaptive Servo Ventilation in Patients With Heart Failure
SOCRATES-PRESERVED	SOluble guanylate Cyclase stimulatO in heArT failurE patientS with PRESERVED EF
SOLOIST-WHF	Effect of Sotagliflozin on Cardiovascular Events in Patience With Type 2 Diabetes Post Worsening Heart Failure
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction
SPIRIT-HF	Spironolactone in the Treatment of Heart Failure

SPIRRIT-HFpEF	Spironolactone Initiation Registry Randomized Interventional Trial in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction
SPRINT	Systolic Blood Pressure Intervention Trial
STEP	Strategy of Blood Pressure Intervention in Elderly Hypertensive Patients
STEP-HFpEF	Semaglutide Treatment Effect in People with obesity and HFpEF
STEP-HFpEF DM	Semaglutide Treatment Effect in People with obesity and HFpEF and type 2 diabetes
STICH	Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure
STOP-HF	St. Vincent's Screening To Prevent Heart Failure Study
STRATS-AHF	Strain for Risk Assessment and Therapeutic Strategies in Patients With Acute Heart Failure
STRONG-HF	Safety, Tolerability and Efficacy of Rapid Optimization, Helped by NT-proBNP Testing, of Heart Failure Therapies
SUMMIT	Study of Tirzepatide (LY3298176) in Participants With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (HFpEF) and Obesity
SURVIVE	SURgical VentrIcular reconstruction for severe VEntrIcular dysfunction
TOPCAT	Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist
TRACE	Trandolapril Cardiac Evaluation
TRANSFORM-HF	Torsemide Comparison With Furosemide for Management of Heart Failure
TRED-HF	Therapy Withdrawal in Recovered Dilated Cardiomyopathy – Heart Failure
UNLOAD	Ultrafiltration Versus Intravenous (IV) Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure
VALIANT	Valsartan in Acute Myocardial Infarction
VALOR-HCM	Study to Evaluate Mavacamten in Adults With Symptomatic Obstructive HCM Who Are Eligible for Septal Reduction Therapy
VEST	Vest Prevention of Early Sudden Death Trial
VITALITY-HFpEF	Vericiguat-treated Patients With HFpEF
WET-HF	West Tokyo Heart Failure

付表25 2025年改訂版 心不全診療ガイドライン：班構成員の利益相反 (COI) に関する開示
(2022年1月1日～2024年12月31日)

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班員： 北井 豪				アストラゼネカ 大塚製薬 小野薬品工業 ツムラ ファイザー		興和 明治安田生命保 険								
班員： 香坂 俊				ブリistol・マイ ヤーズ スクイブ ノバル ティス ファーマ ファイザー										
班員： 泉 知里				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		第一三共 LSIメディエンス ファイザー アボットメディカ ルジャパン テルモ 日本イーライリ ラー ブリistol・マイ ヤーズ スクイブ アレクシオン ファーマ								
班員： 大野 洋平				日本メドトロニック アボットメディカ ルジャパン										
班員： 奥村 貴裕				アストラゼネカ 日本 ベーリン ガーインゲルハ イム ファイザー ノバル ティス ファーマ										田辺三菱 製薬
班員： 小笹 寧子				ツムラ		ツムラ								
班員： 柏村 健														新潟県厚生 農業協同組 合連合会
班員： 北岡 裕章				アストラゼネカ ファイザー ブリistol・マイ ヤーズ スクイブ アルナイラム アレクシオン ファーマ										
班員： 衣笠 良治				ベーリンガー インゲルハイム アストラゼネカ										
班員： 絹川 真太郎						興和								日本ライフ ライン
班員： 永井 利幸				協和キリン バイエル薬品 ヴァアトリス製薬 日本 ベーリン ガーインゲルハ イム ブリistol・マイ ヤーズ スクイブ		ファイザー								田辺三菱製薬 ロシュ・ダイア グノスティック ス
班員： 彦惣 俊吾				アストラゼネカ 日本ベーリンガ ーインゲルハイム 第一三共 ノバル ティス ファーマ										

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班員： 南澤 匡俊				日本ベーリン ガーインゲルハ イム										
班員： 若狭 哲							日本ライフ ライン SMC 医療法人札 幌ハートセン ター札幌心臓 血管クリニック 泉工医科工業 日本メドトロ ニック							
協力員： 大石 醒悟				第一三共 大塚製薬										
協力員： 小保方 優				大塚製薬 ノバルティス ファーマ 日本イーライリ リー 日本ベーリン ガーインゲルハ イム アストラゼネカ		日本ベーリン ガーインゲルハ イム AMI								
協力員： 鍵山 暢之				日本イーライリ リー ノバルティス ファーマ 大塚製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム プリストル・マイ ヤーズ スクイブ		AMI EchoNous Inc. アストラゼネカ		フクダ電子 フィリップス・ ジャパン 京セラ インターリハ 旭化成メ ディカル AMI 東邦ホール ディングス バラマウン トベッド						
協力員： 加藤 恵理				日本イーライリ リー ノボ ノルディス クファーマ										
協力員： 河野 隆志				大塚製薬 バイエル薬品 日本ベーリン ガーインゲルハ イム 帝人ヘルスケア										
協力員： 佐藤 希美				ヤンセンファーマ				ディーブイ エックス 日本メドトロ ニック 日本ライフ ライン アステック アポットメ ディカルジャ パン ポストン・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						

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
協力員: 白石 泰之				アストラゼネカ 日本ベーリン ガーインゲルハイム 大塚製薬				日本メドトロニック バイオトロニック ジャパン アポットメディカル ジャパン						
協力員: 田村 雄一	カルディオ インテリジェンス			バイエル薬品 ヤンセンファーマ 日本新薬 MSD 第一三共										
協力員: 後岡 広太郎				サノフィ		NECソリューション インノベータ								
協力員: 野村 章洋						CureApp バイオニクス								
協力員: 野村 征太郎							ネクスラ ファーマ ノボノルディスク ファーマ トーアエイヨー タカラバイオ 日本ベーリン ガーインゲルハイム バイオストリーム							
協力員: 堀内 優				日本イーライリリー		朝日インテック								
外部評価委員: 猪又 孝元				第一三共 大塚製薬 ファイザー バイエル薬品 ノバルティス ファーマ ブリistol・マイヤーズ スクイブ アストラゼネカ ベーリンガーインゲルハイム 日本メドトロニック アルナイラム			大塚製薬 日本ベーリン ガーインゲルハイム 日本メドトロニック							
外部評価委員: 絹川 弘一郎				大塚製薬 ノバルティス ファーマ 第一三共 アストラゼネカ ニプロ 日本メドトロニック アポットメディカル ジャパン バイエル薬品 ノボノルディスク ファーマ 日本アビオメッド	大塚製薬									

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員： 桑原 宏一郎				アストラゼネカ 小野薬品工業 大塚製薬 協和キリン 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリリー 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 アステラス製薬 ファイザー ノボ ノルディスクファーマ		興和 アストラゼネカ ヤンセンファーマ 奈良県立医科大学 アムジェン ノボ ノルディスクファーマ パレクセルインターナショナル	大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	アボットメディカルジャパン 日本メドトロニック バイオトロニックジャパン ボストン・サイエンティフィックジャパン 日本ライフライン テルモ ニプロ カーディナルヘルス ジャパン コーディス ジャパン						
外部評価委員： 坂田 泰史				アストラゼネカ 大塚製薬 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 ヤンセンファーマ 小野薬品工業 ノボ ノルディスクファーマ		ロシュ・ダイアグノスティクス ソニー PDRファーマ プリストル・マイヤーズ スクイブ トーアエイヨー ニプロ アボットメディカルジャパン（治験） アボットメディカルジャパン（産学共同研究） インテグラル ミツフジ エドワーズライフサイエンス リモハブ Biosense Webster 日本メジフィジックス 大塚メディカルデバイス 日本アビオメッド ボストン・サイエンティフィック ジャパン テルモ ヤンセンファーマ	アボットメディカルジャパン 大塚製薬 武田薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム バイエル薬品 バイオトロニックジャパン ボストン・サイエンティフィック ジャパン 田辺三菱製薬 三和化学研究所 日本メドトロニック							
外部評価委員： 筒井 裕之				ヴィアトリス製薬 バイエル薬品 大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	メジカルビュー社	メディネット ジョンソン・エンド・ジョンソン メディカルイノベーション九州	日本ライフライン アボットメディカルジャパン							

※法人表記は省略

※以下の構成員については申告事項無し

班長：加藤 貴雄	班員：戸田 宏一	協力員：佐藤 琢真	協力員：仲村 直子
班員：秋山 英一	班員：中村 牧子	協力員：田巻 庸道	協力員：水野 篤
班員：安藤 政彦	協力員：庵地 雄太	協力員：寺本 佳楠子	協力員：村井 亮介
班員：岩崎 雄樹	協力員：岡田 明子	協力員：長友 和也	協力員：夜久 英憲
班員：加地 修一郎	協力員：加藤 尚子	協力員：長友 祐司	

※本ガイドライン作成に掛かるすべての費用は日本循環器学会が負担しており、民間企業からの資金提供は受けていない。

文献

- 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版).
- 日本循環器学会, 日本心不全学会. 2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療.
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021; 42: 3599-3726. PMID: [34447992](#)
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023; 44: 3627-3639. PMID: [37622666](#)
- Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2022; 145: e895-e1032. PMID: [35363499](#)
- Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 352-380. PMID: [33605000](#)
- 日本循環器学会, 日本心不全学会. 心筋症診療ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/08/JCS2018_tsutsui_kitaoka.pdf
- 日本循環器学会. 2020年版 心アミロイドーシス診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2020_Kitaoka.pdf
- 日本循環器学会. 2016年版 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2016_terasaki_h.pdf
- Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2011; 8: 30-41. PMID: [21060326](#)
- He J, Ogden LG, Bazzano LA, et al. Risk factors for congestive heart failure in US men and women: NHANES I epidemiologic follow-up study. *Arch Intern Med* 2001; 161: 996-1002. PMID: [11295963](#)
- Bozkurt B. Proposed New Conceptualization for Definition of Decompensated HF: Taking the Acute Out of Decompensation. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 368-371. PMID: [36889885](#)
- Bozkurt B. Differentiation Between Worsening Heart Failure and Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 859-861. PMID: [37407159](#)
- Greene SJ, Bauersachs J, Brugs JJ, et al. Worsening Heart Failure: Nomenclature, Epidemiology, and Future Directions: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 413-424. PMID: [36697141](#)
- Lala A, Hamo CE, Bozkurt B, et al. HF-ARC (Heart Failure Collaboratory and Academic Research Consortium). Standardized Definitions for Evaluation of Acute Decompensated Heart Failure Therapies: HF-ARC Expert Panel Paper. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 1-15. PMID: [38069997](#)
- McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004. PMID: [25176015](#)
- Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepriylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609-1620. PMID: [31475794](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J* 2022; 43: 3618-3731. PMID: [36017548](#)
- Thavendiranathan P, Grant AD, Negishi T, et al. Reproducibility of echocardiographic techniques for sequential assessment of left ventricular ejection fraction and volumes: application to patients undergoing cancer chemotherapy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 77-84. PMID: [23199515](#)
- 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](#)
- Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893. PMID: [32222134](#)
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. PMID: [31535829](#)
- 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](#)
- 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](#)
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126: 65-75. PMID: [22615345](#)
- Takei M, Kohsaka S, Shiraishi Y, et al. Heart Failure With Mid-range Ejection Fraction in Patients Admitted for Acute Decompensation: A Report from the Japanese Multicenter Registry. *J Card Fail* 2019; 25: 666-673. PMID: [31129270](#)
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269. PMID: [16855266](#)
- van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1498-1506. PMID: [23500300](#)
- Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J* 2018; 39: 1770-1780. PMID: [29390051](#)
- 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](#)
- Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 279-286. PMID: [23271790](#)
- Obokata M, Reddy YNV, Pislaru SV, et al. Evidence Supporting the Existence of a Distinct Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2017; 136: 6-19. PMID: [28381470](#)
- Nagata R, Obokata M, Matsui M, et al. Pathophysiologic Contributions of Visceral Adiposity to Left Ventricular Diastolic Dysfunction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2023; 10: 247. PMID: [37367412](#)
- Reddy YNV, Obokata M, Verbrugge FH, et al. Atrial Dysfunction in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1051-1064.

- PMID: [32854840](#)
38. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Myocardial Injury and Cardiac Reserve in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 29-40. PMID: [29957229](#)
 39. Reddy YNV, Andersen MJ, Obokata M, et al. Arterial Stiffening With Exercise in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 136-148. PMID: [28683960](#)
 40. Shah SJ, Kitzman DW, Borlaug BA, et al. Phenotype-Specific Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Multiorgan Roadmap. *Circulation* 2016; 134: 73-90. PMID: [27358439](#)
 41. Kagami K, Harada T, Ishii H, et al. Key Phenotypes of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiologic Mechanisms and Potential Treatment Strategies. *Cardiol Clin* 2022; 40: 415-429. PMID: [36210128](#)
 42. Obokata M, Reddy YNV, Borlaug BA. Diastolic Dysfunction and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Understanding Mechanisms by Using Noninvasive Methods. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13: 245-257. PMID: [31202759](#)
 43. Borlaug BA. Evaluation and management of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 559-573. PMID: [32231333](#)
 44. Ho JE, Redfield MM, Lewis GD, et al. Deliberating the Diagnostic Dilemma of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020; 142: 1770-1780. PMID: [33136513](#)
 45. Hahn VS, Yanek LR, Vaishnav J, et al. Endomyocardial Biopsy Characterization of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Prevalence of Cardiac Amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 712-724. PMID: [32653448](#)
 46. Oghina S, Bougouin W, Bézard M, et al. The Impact of Patients With Cardiac Amyloidosis in HFpEF Trials. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 169-178. PMID: [33549560](#)
 47. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 709-716. PMID: [31302046](#)
 48. Horiuchi Y, Asami M, Ide T, et al. Prevalence, characteristics and cardiovascular and non-cardiovascular outcomes in patients with heart failure with supra-normal ejection fraction: Insight from the JROADHF study. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 989-998. PMID: [37191180](#)
 49. Ohte N, Kikuchi S, Iwashita N, et al. EASY HFpEF Investigators. Unfavourable outcomes in patients with heart failure with higher preserved left ventricular ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023; 24: 293-300. PMID: [36464890](#)
 50. Ohte N, Kikuchi S, Iwashita N, et al. EASY HFpEF investigators. Distinctive left ventricular-arterial and right ventricular-pulmonary arterial coupling observed in patients with heart failure and a higher left ventricular ejection fraction range. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024; 25: 774-781. PMID: [38284416](#)
 51. Saab FA, Steg PG, Avezum A, et al. Can an elderly woman's heart be too strong? Increased mortality with high versus normal ejection fraction after an acute coronary syndrome. The Global Registry of Acute Coronary Events. *Am Heart J* 2010; 160: 849-854. PMID: [21095271](#)
 52. Wehner GJ, Jing L, Haggerty CM, et al. Routinely reported ejection fraction and mortality in clinical practice: where does the nadir of risk lie? *Eur Heart J* 2020; 41: 1249-1257. PMID: [31386109](#)
 53. Gebhard C, Maredziak M, Messerli M, et al. Increased long-term mortality in women with high left ventricular ejection fraction: data from the CONFIRM (CORONARY CT Angiography Evaluation For Clinical Outcomes: An International Multicenter) long-term registry. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2020; 21: 363-374. PMID: [31985803](#)
 54. Aoyanagi H, Nochioka K, Sakata Y, et al. CHART-2 Investigators. Temporal changes in left ventricular ejection fraction and their prognostic impacts in patients with Stage B heart failure. *Int J Cardiol* 2020; 306: 123-132. PMID: [32113664](#)
 55. Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 510-518. PMID: [27434402](#)
 56. Savarese G, Vedin O, D'Amario D, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 306-317. PMID: [30852236](#)
 57. 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](#)
 58. Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 680-686. PMID: [24129973](#)
 59. Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61-73. PMID: [30429050](#)
 60. Nakamaru R, Shiraishi Y, Kohno T, et al. Treatment patterns and trajectories in patients after acute heart failure hospitalization. *ESC Heart Fail* 2024; 11: 692-701. PMID: [38098210](#)
 61. Konstam MA, Kiernan MS, Bernstein D, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Evaluation and Management of Right-Sided Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 137: e578-e622. PMID: [29650544](#)
 62. Murninkas D, Alba AC, Delgado D, et al. Right ventricular function and prognosis in stable heart failure patients. *J Card Fail* 2014; 20: 343-349. PMID: [24486926](#)
 63. Bosch L, Lam CSP, Gong L, et al. Right ventricular dysfunction in left-sided heart failure with preserved versus reduced ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1664-1671. PMID: [28597497](#)
 64. MacNee W. Pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part One. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 833-852. PMID: [8087359](#)
 65. Haddad F, Doyle R, Murphy DJ, et al. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation* 2008; 117: 1717-1731. PMID: [18378625](#)
 66. Arrigo M, Huber LC, Winnik S, et al. Right Ventricular Failure: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment. *Card Fail Rev* 2019; 5: 140-146. PMID: [31768270](#)
 67. 谷口達典, 坂田泰史. 右心不全のモニタリング. *心臓* 2014; 46: 831-835.
 68. Houston BA, Brittain EL, Tedford RJ. Right Ventricular Failure. *N Engl J Med* 2023; 388: 1111-1125. PMID: [36947468](#)
 69. 厚生労働省. 令和4年(2022)人口動態統計月報年計(概数)の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikon/hw/jinkou/geppo/nengai22/index.html>
 70. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, et al. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 884-892. PMID: [26222508](#)
 71. 日本循環器学会. 2022年循環器疾患診療実態調査報告書. https://www.j-circ.or.jp/jittai_chosa/media/jittai_chosa2021web_ver2_revise20241015.pdf
 72. Fujimoto W, Toh R, Takegami M, et al. Estimating Incidence of Acute Heart Failure Syndromes in Japan — An Analysis From the KUNIUMI Registry. *Circ J* 2021; 85: 1860-1868. PMID: [33678754](#)
 73. 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](#)
 74. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: lessons learned from hospitalized heart failure registries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1123-1133. PMID: [24491689](#)
 75. Seferović PM, Vardas P, Jankowska EA, et al. The Heart Failure Association Atlas: Heart Failure Epidemiology and Management Statistics 2019. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 906-914. PMID: [33634931](#)
 76. Conrad N, Judge A, Tran J, et al. Temporal trends and patterns in heart failure incidence: a population-based study of 4 million individuals. *Lancet* 2018; 391: 572-580. PMID: [29174292](#)
 77. Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) Database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76-84. PMID: [16386668](#)
 78. O'Connor CM, Abraham WT, Albert NM, et al. Predictors of mortality after discharge in patients hospitalized with heart failure: an analysis from the Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF). *Am Heart J* 2008; 156: 662-673. PMID: [18926148](#)
 79. Peterson PN, Rumsfeld JS, Liang L, et al. American Heart Association Get With the Guidelines-Heart Failure Program. A validated risk score for in-hospital mortality in patients with heart failure from the American Heart Association get with the guidelines program. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2010; 3: 25-32. PMID: [20123668](#)
 80. 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](#)
81. Chioncel O, Mebazaa A, Harjola VP, et al. ESC Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Clinical phenotypes and outcome of patients hospitalized for acute heart failure: the ESC Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1242-1254. PMID: [28463462](#)
 82. Hamaguchi S, Kinugawa S, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Characteristics, management, and outcomes for patients during hospitalization due to worsening heart failure—A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *J Cardiol* 2013; 62: 95-101. PMID: [23672787](#)
 83. Sato N, Kajimoto K, Keida T, et al. TEND Investigators. Clinical features and outcome in hospitalized heart failure in Japan (from the ATTEND Registry). *Circ J* 2013; 77: 944-951. PMID: [23502987](#)
 84. Shiraishi Y, Kohsaka S, Sato N, et al. 9-Year Trend in the Management of Acute Heart Failure in Japan: A Report From the National Consortium of Acute Heart Failure Registries. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008687. PMID: [30371201](#)
 85. Ide T, Kaku H, Matsushima S, et al. JROADHF Investigators. Clinical Characteristics and Outcomes of Hospitalized Patients With Heart Failure From the Large-Scale Japanese Registry Of Acute Decompensated Heart Failure (JROADHF). *Circ J* 2021; 85: 1438-1450. PMID: [33853998](#)
 86. 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](#)
 87. Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, et al. KCHF Study Investigators. Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan — Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J* 2018; 82: 2811-2819. PMID: [30259898](#)
 88. 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](#)
 89. Nakamaru R, Kohsaka S, Shiraishi Y, et al. Temporal Trends in Heart Failure Management and Outcomes: Insights From a Japanese Multicenter Registry of Tertiary Care Centers. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e031179. PMID: [37929712](#)
 90. Akita K, Kohno T, Kohsaka S, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Prognostic Impact of Previous Hospitalization in Acute Heart Failure Patients. *Circ J* 2019; 83: 1261-1268. PMID: [30944274](#)
 91. Kitai T, Miyakoshi C, Morimoto T, et al. Mode of Death Among Japanese Adults With Heart Failure With Preserved, Midrange, and Reduced Ejection Fraction. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e204296. PMID: [32379331](#)
 92. Nakamaru R, Shiraishi Y, Sandhu AT, et al. Cardiovascular vs. non-cardiovascular deaths after heart failure hospitalization in young, older, and very old patients. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 673-684. PMID: [36436825](#)
 93. Tromp J, Bamadhaj S, Cleland JGF, et al. Post-discharge prognosis of patients admitted to hospital for heart failure by world region, and national level of income and income disparity (REPORT-HF): a cohort study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e411-e422. PMID: [32087174](#)
 94. Shiraishi Y, Nagai T, Kohsaka S, et al. Outcome of hospitalised heart failure in Japan and the United Kingdom stratified by plasma N-terminal pro-B-type natriuretic peptide. *Clin Res Cardiol* 2018; 107: 1103-1110. PMID: [29785543](#)
 95. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心臓リハビリテーション学会, 日本胸部外科学会. 2024年改訂版 多様性に配慮した循環器診療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Tsukada_Tetsuo.pdf
 96. Savarese G, Lund LH. Global Public Health Burden of Heart Failure. *Card Fail Rev* 2017; 3: 7-11. PMID: [28785469](#)
 97. Kanaoka K, Okayama S, Nakai M, et al. Hospitalization Costs for Patients With Acute Congestive Heart Failure in Japan. *Circ J* 2019; 83: 1025-1031. PMID: [30918219](#)
 98. Sundaram V, Nagai T, Chiang CE, et al. Hospitalization for Heart Failure in the United States, UK, Taiwan, and Japan: An International Comparison of Administrative Health Records on 413,385 Individual Patients. *J Card Fail* 2022; 28: 353-366. PMID: [34634448](#)
 99. Kitakata H, Kohno T, Kohsaka S, et al. Prognostic Implications of Early and Midrange Readmissions After Acute Heart Failure Hospitalizations: A Report From a Japanese Multicenter Registry. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014949. PMID: [32378443](#)
 100. 日本心不全学会. 血中BNP や NT-proBNP を用いた心不全診療に関するステートメント 2023年改訂版. <https://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp20231017.html>
 101. Kittleson MM, Panjath GS, Amancherla K, et al. 2023 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1835-1878. PMID: [37137593](#)
 102. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297-3317. PMID: [31504452](#)
 103. Obokata M, Kane GC, Reddy YN, et al. Role of Diastolic Stress Testing in the Evaluation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Simultaneous Invasive-Echocardiographic Study. *Circulation* 2017; 135: 825-838. PMID: [28039229](#)
 104. Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018; 138: 861-870. PMID: [29792299](#)
 105. Reddy YNV, Kaye DM, Handoko ML, et al. Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Among Patients With Unexplained Dyspnea. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 891-899. PMID: [35830183](#)
 106. Obokata M, Sorimachi H, Harada T, et al. Epidemiology, Pathophysiology, Diagnosis, and Therapy of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction in Japan. *J Card Fail* 2023; 29: 375-388. PMID: [37162126](#)
 107. Borlaug BA, Nishimura RA, Sorajja P, et al. Exercise hemodynamics enhance diagnosis of early heart failure with preserved ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 588-595. PMID: [20543134](#)
 108. Obokata M, Olson TP, Reddy YNV, et al. Haemodynamics, dyspnoea, and pulmonary reserve in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2018; 39: 2810-2821. PMID: [29788047](#)
 109. Harada T, Obokata M, Kagami K, et al. Utility of E/e' Ratio During Low-Level Exercise to Diagnose Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 145-155. PMID: [36752422](#)
 110. Harada T, Kagami K, Kato T, et al. Echocardiography in the diagnostic evaluation and phenotyping of heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2022; 79: 679-690. PMID: [34857430](#)
 111. Harada T, Kagami K, Kato T, et al. Exercise Stress Echocardiography in the Diagnostic Evaluation of Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Cardiovasc Dev Dis* 2022; 9: 87. PMID: [35323635](#)
 112. Borlaug BA, Sharma K, Shah SJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1810-1834. PMID: [37137592](#)
 113. Yang JH, Harada T, Choi KH, et al. Peripheral Venous Pressure-Assisted Exercise Stress Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Hypertension During Exercise in Patients With Suspected Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e009028. PMID: [35189688](#)
 114. Saito Y, Obokata M, Harada T, et al. Disproportionate exercise-induced pulmonary hypertension in relation to cardiac output in heart failure with preserved ejection fraction: a non-invasive echocardiographic study. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 792-802. PMID: [36915276](#)
 115. Yuasa N, Obokata M, Harada T, et al. Characterization and prognostic importance of chronotropic incompetence in heart failure with preserved ejection fraction. *J Cardiol* 2024; 83: 113-120. PMID: [37419310](#)
 116. Kagami K, Obokata M, Harada T, et al. Incremental diagnostic value of post-exercise lung congestion in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023; 24: 553-561. PMID: [36691846](#)
 117. Nakade T, Maeda D, Matsue Y, et al. Bendopnea prevalence and prognostic value in older patients with heart failure: FRAGILE-HF-SONIC-HF post hoc analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2024; 31: 1363-1369. PMID: [38573843](#)
 118. Thibodeau JT, Turer AT, Gualano SK, et al. Characterization of a novel symptom of advanced heart failure: bendopnea. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 24-31. PMID: [24622115](#)
 - 118a. Baeza-Trinidad R, Mosquera-Lozano JD, El Bikri L. Assessment of bendopnea impact on decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 111-115. PMID: [27427508](#)
 119. Crespo-Leiro MG, Metra M, Lund LH, et al. Advanced heart failure: a position statement of the Heart Failure Association of the

- European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1505-1535. PMID: [29806100](#)
120. Waddell-Smith KE, Donoghue T, Oates S, et al. Inpatient detection of cardiac-inherited disease: the impact of improving family history taking. *Open Heart* 2016; 3: e000329. PMID: [26925241](#)
 121. Marume K, Noguchi T, Tateishi E, et al. Prognosis and Clinical Characteristics of Dilated Cardiomyopathy With Family History via Pedigree Analysis. *Circ J* 2020; 84: 1284-1293. PMID: [32624524](#)
 122. Wang CS, FitzGerald JM, Schulzer M, et al. Does this dyspneic patient in the emergency department have congestive heart failure? *JAMA* 2005; 294: 1944-1956. PMID: [16234501](#)
 123. Niimi N, Kohsaka S, Shiraishi Y, et al. Which congestion presentation pattern on the physical findings is associated with future adverse events? A cluster analysis in the multicenter acute heart failure registry. *Clin Res Cardiol* 2023; 112: 1108-1118. PMID: [37046152](#)
 124. Seth R, Wagner P, Matzinger F, et al. How far is the sternal angle from the mid-right atrium? *J Gen Intern Med* 2002; 17: 852-856. PMID: [12406357](#)
 125. Sinisalo J, Rapola J, Rossinen J, et al. Simplifying the estimation of jugular venous pressure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1779-1781. PMID: [18082526](#)
 126. Shako D, Kawasaki T, Kasai K, et al. Jugular Venous Pressure Response to Inspiration for Risk Assessment of Heart Failure. *Am J Cardiol* 2022; 170: 71-75. PMID: [35277252](#)
 127. Aida K, Nagao K, Kato T, et al. Prognostic Value of the Severity of Clinical Congestion in Patients Hospitalized for Decompensated Heart Failure: Findings From the Japanese KCHF Registry. *J Card Fail* 2023; 29: 1150-1162. PMID: [36690136](#)
 128. Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, et al. EVEREST Trial Investigators. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013; 34: 835-843. PMID: [23293303](#)
 129. Selvaraj S, Claggett B, Pozzi A, et al. Prognostic Implications of Congestion on Physical Examination Among Contemporary Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: PARADIGM-HF. *Circulation* 2019; 140: 1369-1379. PMID: [31510768](#)
 130. Selvaraj S, Claggett B, Shah SJ, et al. Utility of the Cardiovascular Physical Examination and Impact of Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006125. PMID: [31220936](#)
 131. Caldentey G, Khairy P, Roy D, et al. Prognostic value of the physical examination in patients with heart failure and atrial fibrillation: insights from the AF-CHF trial (atrial fibrillation and chronic heart failure). *JACC Heart Fail* 2014; 2: 15-23. PMID: [24622114](#)
 132. Simonavičius J, Sanders van-Wijk S, Rickenbacher P, et al. Prognostic Significance of Longitudinal Clinical Congestion Pattern in Chronic Heart Failure: Insights From TIME-CHF Trial. *Am J Med* 2019; 132: e679-e692. PMID: [31051151](#)
 133. Fudim M, Parikh KS, Dunning A, et al. Relation of Volume Overload to Clinical Outcomes in Acute Heart Failure (From ASCEND-HF). *Am J Cardiol* 2018; 122: 1506-1512. PMID: [30172362](#)
 134. Anker SD, Negassa A, Coats AJ, et al. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077-1083. PMID: [12672310](#)
 135. 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](#)
 136. Gorodeski EZ, Chu EC, Reese JR, et al. Prognosis on chronic dobutamine or milrinone infusions for stage D heart failure. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 320-324. PMID: [19808355](#)
 137. Kittleson M, Hurwitz S, Shah MR, et al. Development of circulatory-renal limitations to angiotensin-converting enzyme inhibitors identifies patients with severe heart failure and early mortality. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2029-2035. PMID: [12798577](#)
 138. Poole JE, Johnson GW, Hellkamp AS, et al. Prognostic importance of defibrillator shocks in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2008; 359: 1009-1017. PMID: [18768944](#)
 139. Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007; 154: 260-266. PMID: [17643574](#)
 - 139a. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* 2012; 60: 78-85. PMID: [22824295](#)
 140. González-López E, Gagliardi C, Dominguez F, et al. Clinical characteristics of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis: disproving myths. *Eur Heart J* 2017; 38: 1895-1904. PMID: [28329248](#)
 141. Lousada I, Comenzo RL, Landau H, et al. Light Chain Amyloidosis: Patient Experience Survey from the Amyloidosis Research Consortium. *Adv Ther* 2015; 32: 920-928. PMID: [26498944](#)
 142. Badgett RG, Mulrow CD, Otto PM, et al. How well can the chest radiograph diagnose left ventricular dysfunction? *J Gen Intern Med* 1996; 11: 625-634. PMID: [8945695](#)
 143. Knudsen CW, Omland T, Clopton P, et al. Diagnostic value of B-Type natriuretic peptide and chest radiographic findings in patients with acute dyspnea. *Am J Med* 2004; 116: 363-368. PMID: [15006584](#)
 144. Baumstark A, Swensson RG, Hessel SJ, et al. Evaluating the radiographic assessment of pulmonary venous hypertension in chronic heart disease. *AJR Am J Roentgenol* 1984; 142: 877-884. PMID: [6609566](#)
 145. McHugh TJ, Forrester JS, Adler L, et al. Pulmonary vascular congestion in acute myocardial infarction: hemodynamic and radiologic correlations. *Ann Intern Med* 1972; 76: 29-33. PMID: [5021552](#)
 146. Mahdyouon H, Klein R, Eyster W, et al. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1989; 63: 625-627. PMID: [2919567](#)
 147. 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](#)
 148. Gehlbach BK, Geppert E. The pulmonary manifestations of left heart failure. *Chest* 2004; 125: 669-682. PMID: [14769751](#)
 149. Giamouzis G, Sui X, Love TE, et al. A propensity-matched study of the association of cardiothoracic ratio with morbidity and mortality in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2008; 101: 343-347. PMID: [18237597](#)
 150. Tsutsui H, Albert NM, Coats AJS, et al. Natriuretic peptides: role in the diagnosis and management of heart failure: a scientific statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 616-631. PMID: [37098791](#)
 151. 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](#)
 152. Booth RA, Hill SA, Don-Wauchope A, et al. Performance of BNP and NT-proBNP for diagnosis of heart failure in primary care patients: a systematic review. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 439-451. PMID: [24969534](#)
 153. Hill SA, Booth RA, Santaguida PL, et al. Use of BNP and NT-proBNP for the diagnosis of heart failure in the emergency department: a systematic review of the evidence. *Heart Fail Rev* 2014; 19: 421-438. PMID: [24957908](#)
 154. Cowie MR, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997; 350: 1349-1353. PMID: [9365448](#)
 155. Zaphiriou A, Robb S, Murray-Thomas T, et al. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of the UK natriuretic peptide study. *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 537-541. PMID: [15921792](#)
 156. Kelder JC, Cramer MJ, Verweij WM, et al. Clinical utility of three B-type natriuretic peptide assays for the initial diagnostic assessment of new slow-onset heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 729-734. PMID: [21872142](#)
 157. Maisel A, Hollander JE, Guss D, et al. Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial investigators. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT). A multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333. PMID: [15364340](#)
 158. Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study. *Eur Heart J* 2006; 27: 330-337. PMID: [16293638](#)
 159. Januzzi JL Jr, Chen-Tournoux AA, Christenson RH, et al. ICON-RELOADED Investigators. N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Department: The ICON-RELOADED Study. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1191-1200. PMID: [29544601](#)
 160. 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](#)
161. Niinuma H, Nakamura M, Hiramori K. Plasma B-type natriuretic peptide measurement in a multiphasic health screening program. *Cardiology* 1998; 90: 89-94. PMID: [9778544](#)
162. Fuat A, Murphy JJ, Hungin AP, et al. The diagnostic accuracy and utility of a B-type natriuretic peptide test in a community population of patients with suspected heart failure. *Br J Gen Pract* 2006; 56: 327-333. PMID: [16638247](#)
- 162a. McCullough PA, Duc P, Omland T, et al. B-type natriuretic peptide and renal function in the diagnosis of heart failure: An analysis from the Breathing Not Properly Multinational Study. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 571-579. PMID: [12612980](#)
163. Anjan VY, Loftus TM, Burke MA, et al. Prevalence, clinical phenotype, and outcomes associated with normal B-type natriuretic peptide levels in heart failure with preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2012; 110: 870-876. PMID: [22681864](#)
164. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Uncoupling between intravascular and distending pressures leads to underestimation of circulatory congestion in obesity. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 353-361. PMID: [34755429](#)
165. Reddy YNV, Obokata M, Testani JM, et al. Adverse Renal Response to Decongestion in the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail* 2020; 26: 101-107. PMID: [31618698](#)
166. Harada T, Obokata M. Obesity-Related Heart Failure with Preserved Ejection Fraction: Pathophysiology, Diagnosis, and Potential Therapies. *Heart Fail Clin* 2020; 16: 357-368. PMID: [32503758](#)
167. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation* 2004; 109: 594-600. PMID: [14769680](#)
168. Verbrugge FH, Omote K, Reddy YNV, et al. Heart failure with preserved ejection fraction in patients with normal natriuretic peptide levels is associated with increased morbidity and mortality. *Eur Heart J* 2022; 43: 1941-1951. PMID: [35139159](#)
169. Dao Q, Krishnaswamy P, Kazanegra R, et al. Utility of B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in an urgent-care setting. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 379-385. PMID: [11216950](#)
170. 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](#)
171. 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](#)
172. 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](#)
173. 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](#)
174. Nishii M, Inomata T, Takehana H, et al. Prognostic utility of B-type natriuretic peptide assessment in stable low-risk outpatients with nonischemic cardiomyopathy after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 2329-2335. PMID: [18549918](#)
175. Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-1950. PMID: [17498579](#)
176. van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1217-1224. PMID: [16979009](#)
177. O'Connor CM, Hasselblad V, Mehta RH, et al. Triage after hospitalization with advanced heart failure: the ESCAPE (Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness) risk model and discharge score. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 872-878. PMID: [20185037](#)
178. Logeart D, Thabut G, Jourdain P, et al. Predischarge B-type natriuretic peptide assay for identifying patients at high risk of re-admission after decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 635-641. PMID: [14975475](#)
179. Hamatani Y, Nagai T, Shiraishi Y, et al. Investigators for the WET-NADEF Collaboration Project. Long-Term Prognostic Significance of Plasma B-Type Natriuretic Peptide Level in Patients With Acute Heart Failure With Reduced, Mid-Range, and Preserved Ejection Fractions. *Am J Cardiol* 2018; 121: 731-738. PMID: [29394996](#)
180. Yang LT, Kado Y, Nagata Y, et al. Timing on echocardiography and blood laboratory test is important for future outcome association in hospitalized heart failure patients. *J Cardiol* 2018; 71: 71-80. PMID: [28546016](#)
181. O'Brien RJ, Squire IB, Demme B, et al. Pre-discharge, but not admission, levels of NT-proBNP predict adverse prognosis following acute LVF. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 499-506. PMID: [12921811](#)
182. Kociol RD, Horton JR, Fonarow GC, et al. Admission, discharge, or change in B-type natriuretic peptide and long-term outcomes: data from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF) linked to Medicare claims. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 628-636. PMID: [21743005](#)
183. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J, et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. *Circulation* 2004; 110: 2168-2174. PMID: [15451800](#)
184. Kagiyaama N, Kitai T, Hayashida A, et al. Prognostic Value of BNP Reduction During Hospitalization in Patients With Acute Heart Failure. *J Card Fail* 2019; 25: 712-721. PMID: [30965102](#)
185. Verdiani V, Ognibene A, Rutili MS, et al. NT-ProBNP reduction percentage during hospital stay predicts long-term mortality and readmission in heart failure patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2008; 9: 694-699. PMID: [18545069](#)
186. Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, et al. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1365-1372. PMID: [23810874](#)
187. Ledwidge M, Gallagher J, Conlon C, et al. Natriuretic peptide-based screening and collaborative care for heart failure: the STOP-HF randomized trial. *JAMA* 2013; 310: 66-74. PMID: [23821090](#)
188. McLellan J, Bankhead CR, Oke JL, et al. Natriuretic peptide-guided treatment for heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Evid Based Med* 2020; 25: 33-37. PMID: [31326896](#)
189. Mebazaa A, Davison B, Chioncel O, et al. Safety, tolerability and efficacy of up-titration of guideline-directed medical therapies for acute heart failure (STRONG-HF): a multinational, open-label, randomised, trial. *Lancet* 2022; 400: 1938-1952. PMID: [36356631](#)
190. Braunwald E. Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2148-2159. PMID: [18480207](#)
191. Chow SL, Maisel AS, Anand I, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Role of Biomarkers for the Prevention, Assessment, and Management of Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1054-e1091. PMID: [28446515](#)
192. Wang TJ, Wollert KC, Larson MG, et al. Prognostic utility of novel biomarkers of cardiovascular stress: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2012; 126: 1596-1604. PMID: [22907935](#)
193. Ho JE, Liu C, Lyass A, et al. Galectin-3, a marker of cardiac fibrosis, predicts incident heart failure in the community. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1249-1256. PMID: [22939561](#)
194. Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1610-1632. PMID: [34498368](#)
195. 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](#)
196. 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](#)
197. Kociol RD, Pang PS, Gheorghiadu M, et al. Troponin elevation in heart failure prevalence, mechanisms, and clinical implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1071-1078. PMID: [20863950](#)
198. Aimo A, Januzzi JL Jr, Vergaro G, et al. Prognostic Value of High-Sensitivity Troponin T in Chronic Heart Failure: An Individ-

- ual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2018; 137: 286-297. PMID: [29335288](#)
199. Yousufuddin M, Abdalrhim AD, Wang Z, et al. Cardiac troponin in patients hospitalized with acute decompensated heart failure: A systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 2016; 11: 446-454. PMID: [26889916](#)
 200. Evans JDW, Dobbin SJH, Pettit SJ, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin and New-Onset Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis of 67,063 Patients With 4,165 Incident Heart Failure Events. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 187-197. PMID: [29331272](#)
 201. Berger M, März W, Niessner A, et al. IL-6 and hsCRP predict cardiovascular mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2024; 11: 3607-3615. PMID: [39003598](#)
 202. Markousis-Mavrogenis G, Tromp J, Ouwerkerk W, et al. The clinical significance of interleukin-6 in heart failure: results from the BIOSTAT-CHF study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 965-973. PMID: [31087601](#)
 203. Pascual-Figal D, Núñez J, Pérez-Martínez MT, et al. COLICA investigators. Colchicine in acutely decompensated heart failure: the COLICA trial. *Eur Heart J* 2024; 45: 4826-4836. PMID: [39211951](#)
 204. Biegus J, Cotter G, Davison BA, et al. The Effects of Burst Steroid Therapy on Short-term Decongestion in Acute Heart Failure Patients With Pro-inflammatory Activation: A Post Hoc Analysis of the CORTAHF Randomized, Open-label, Pilot Trial. *J Card Fail* 2024 Sep 29; S1071-9164(24)00376-2. PMID: [39353506](#)
 205. Bayes-Genis A, Aimo A, Jhund P, et al. Biomarkers in heart failure clinical trials. A review from the Biomarkers Working Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1767-1777. PMID: [36073112](#)
 206. Aimo A, Vergaro G, Ripoli A, et al. Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 287-296. PMID: [28189578](#)
 207. Aimo A, Vergaro G, Passino C, et al. Prognostic Value of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 in Chronic Heart Failure: A Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 280-286. PMID: [27816512](#)
 208. Yamamoto M, Seo Y, Ishizua T, et al. Comparison of Soluble ST2, Pentraxin-3, Galectin-3, and High-Sensitivity Troponin T of Cardiovascular Outcomes in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27: 1240-1250. PMID: [34129951](#)
 209. Anand IS, Kempf T, Rector TS, et al. Serial measurement of growth-differentiation factor-15 in heart failure: relation to disease severity and prognosis in the Valsartan Heart Failure Trial. *Circulation* 2010; 122: 1387-1395. PMID: [20855664](#)
 210. Cotter G, Voors AA, Prescott MF, et al. Growth differentiation factor 15 (GDF-15) in patients admitted for acute heart failure: results from the RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1133-1143. PMID: [26333529](#)
 211. Kato ET, Morrow DA, Guo J, et al. Growth differentiation factor 15 and cardiovascular risk: individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2023; 44: 293-300. PMID: [36303404](#)
 212. Ghorbani A, Bhambhani V, Christenson RH, et al. Longitudinal Change in Galectin-3 and Incident Cardiovascular Outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 3246-3254. PMID: [30573026](#)
 213. Núñez J, Bayés-Genis A, Revuelta-López E, et al. Clinical Role of CA125 in Worsening Heart Failure: A BIOSTAT-CHF Study Sub-analysis. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 386-397. PMID: [32171764](#)
 214. Li KHC, Gong M, Li G, et al. International Health Informatics Study (IHIS) Network. Cancer antigen-125 and outcomes in acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Heart Asia* 2018; 10: e011044. PMID: [30402141](#)
 215. Núñez J, Llàcer P, Bertomeu-González V, et al. CHANCE-HF Investigators. Carbohydrate Antigen-125-Guided Therapy in Acute Heart Failure: CHANCE-HF: A Randomized Study. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 833-843. PMID: [27522630](#)
 216. Núñez J, Llàcer P, García-Blas S, et al. CA125-Guided Diuretic Treatment Versus Usual Care in Patients With Acute Heart Failure and Renal Dysfunction. *Am J Med* 2020; 133: 370-380. PMID: [31422111](#)
 217. Tan ESJ, Chan SP, Choi YC, et al. Regional Handling and Prognostic Performance of Circulating Insulin-Like Growth Factor Binding Protein-7 in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 662-674. PMID: [37286261](#)
 218. Ko T, Nomura S, Yamada S, et al. Cardiac fibroblasts regulate the development of heart failure via Htra3-TGF- β -IGFBP7 axis. *Nat Commun* 2022; 13: 3275. PMID: [35672400](#)
 219. Bracun V, van Essen B, Voors AA, et al. Insulin-like growth factor binding protein 7 (IGFBP7), a link between heart failure and senescence. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 4167-4176. PMID: [36088651](#)
 220. Adamson C, Welsh P, Docherty KF, et al. IGFBP-7 and Outcomes in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Findings From DAPA-HF. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 291-304. PMID: [36592046](#)
 221. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 2020; 324: 488-504. PMID: [32749493](#)
 222. Savarese G, Stolfo D, Sinagra G, et al. Heart failure with mid-range or mildly reduced ejection fraction. *Nat Rev Cardiol* 2022; 19: 100-116. PMID: [34489589](#)
 223. Dorosz JL, Lezotte DC, Weitzkamp DA, et al. Performance of 3-dimensional echocardiography in measuring left ventricular volumes and ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1799-1808. PMID: [22575319](#)
 224. He B, Kwan AC, Cho JH, et al. Blinded, randomized trial of sonographer versus AI cardiac function assessment. *Nature* 2023; 616: 520-524. PMID: [37020027](#)
 225. Ouyang D, He B, Ghorbani A, et al. Video-based AI for beat-to-beat assessment of cardiac function. *Nature* 2020; 580: 252-256. PMID: [32269341](#)
 226. Grayburn PA, Smith RL 2nd. Left ventricular ejection fraction in mitral regurgitation because of flail leaflet. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 220-221. PMID: [24642919](#)
 227. Karlens S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17: 18. PMID: [31477137](#)
 228. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart* 2014; 100: 1673-1680. PMID: [24860005](#)
 229. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *N Engl J Med* 2004; 350: 1953-1959. PMID: [15128895](#)
 230. Leite-Moreira AF. Current perspectives in diastolic dysfunction and diastolic heart failure. *Heart* 2006; 92: 712-718. PMID: [16614298](#)
 231. Benfari G, Miller WL, Antoine C, et al. Diastolic Determinants of Excess Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 808-817. PMID: [31401099](#)
 232. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, et al. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1527-1533. PMID: [9362412](#)
 233. Okura H, Takada Y, Yamabe A, et al. Age- and gender-specific changes in the left ventricular relaxation: a Doppler echocardiographic study in healthy individuals. *Circ Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 41-46. PMID: [19808563](#)
 234. 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](#)
 235. 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](#)
 236. 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](#)
 237. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314. PMID: [27037982](#)
 238. Melenovsky V, Hwang SJ, Lin G, et al. Right heart dysfunction in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2014; 35: 3452-3462. PMID: [24875795](#)
 239. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Prognostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Superiority of Longitudinal Strain Over Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion. *Circ Cardiovasc Imaging* 2018; 11: e006894. PMID: [29321212](#)
 240. Ryan JJ, Archer SL. The right ventricle in pulmonary arterial hypertension: disorders of metabolism, angiogenesis and adrenergic signaling in right ventricular failure. *Circ Res* 2014; 115: 176-188. PMID: [24951766](#)
 241. Rana BS, Robinson S, Francis R, et al. Tricuspid regurgitation and the right ventricle in risk stratification and timing of intervention. *Echo Res Pract* 2019; 6: R25-R39. PMID: [30763278](#)
 242. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the Euro-

- pean Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 685-713. PMID: [20620859](#)
243. Hahn RT, Lerakis S, Delgado V, et al. Multimodality Imaging of Right Heart Function: JACC Scientific Statement. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1954-1973. PMID: [37164529](#)
244. Thomas L, Marwick TH, Popescu BA, et al. Left Atrial Structure and Function, and Left Ventricular Diastolic Dysfunction: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1961-1977. PMID: [31000000](#)
245. Reddy YNV, Obokata M, Egbe A, et al. Left atrial strain and compliance in the diagnostic evaluation of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 891-900. PMID: [30919562](#)
246. Tan C, Rubenson D, Srivastava A, et al. Left ventricular outflow tract velocity time integral outperforms ejection fraction and Doppler-derived cardiac output for predicting outcomes in a select advanced heart failure cohort. *Cardiovasc Ultrasound* 2017; 15: 18. PMID: [28673293](#)
247. Blanco P. Rationale for using the velocity-time integral and the minute distance for assessing the stroke volume and cardiac output in point-of-care settings. *Ultrasound J* 2020; 12: 21. PMID: [32318842](#)
248. Gentile F, Sciarone P, Panichella G, et al. Echocardiography-Derived Forward Left Ventricular Output Improves Risk Prediction in Systolic Heart Failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2024; 37: 937-946. PMID: [38942218](#)
249. Topilsky Y, Bae R, Nkomo V, et al. An Integrative, Multiparametric Approach to Tricuspid Regurgitation Evaluation: A Case-Based Illustration. *JACC Case Rep* 2023; 25: 102050. PMID: [38094205](#)
250. Parasuraman S, Walker S, Loudon BL, et al. Assessment of pulmonary artery pressure by echocardiography—A comprehensive review. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2016; 12: 45-51. PMID: [28616542](#)
251. Taniguchi T, Ohtani T, Nakatani S, et al. Impact of Body Size on Inferior Vena Cava Parameters for Estimating Right Atrial Pressure: A Need for Standardization? *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 1420-1427. PMID: [26272698](#)
252. Seo Y, Iida N, Yamamoto M, et al. Estimation of Central Venous Pressure Using the Ratio of Short to Long Diameter from Cross-Sectional Images of the Inferior Vena Cava. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 461-467. PMID: [28065586](#)
253. Kusunose K, Yamada H, Nishio S, et al. Index-beat assessment of left ventricular systolic and diastolic function during atrial fibrillation using myocardial strain and strain rate. *J Am Soc Echocardiogr* 2012; 25: 953-959. PMID: [22763085](#)
254. Marsan NA, Bleeker GB, van Bommel RJ, et al. Comparison of time course of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic versus nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2009; 103: 690-694. PMID: [19231335](#)
255. Paolini C, Mugnai G, Dalla Valle C, et al. Effects and clinical implications of sacubitril/valsartan on left ventricular reverse remodeling in patients affected by chronic heart failure: A 24-month follow-up. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2021; 35: 100821. PMID: [34179333](#)
256. Murphy SP, Ward JH, Piña IL, et al. Age Differences in Effects of Sacubitril/Valsartan on Cardiac Remodeling, Biomarkers, and Health Status. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 976-988. PMID: [36456072](#)
257. Greenberg B, Quinones MA, Koilpillai C, et al. Effects of long-term enalapril therapy on cardiac structure and function in patients with left ventricular dysfunction. Results of the SOLVD echocardiography substudy. *Circulation* 1995; 91: 2573-2581. PMID: [7743619](#)
258. Doughty RN, Whalley GA, Gamble G, et al. Australia-New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group. Left ventricular remodeling with carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1060-1066. PMID: [9120160](#)
259. Colucci WS, Koliadis TJ, Adams KF, et al. REVERT Study Group. Metoprolol reverses left ventricular remodeling in patients with asymptomatic systolic dysfunction: the REversal of VEntricular Remodeling with Toprol-XL (REVERT) trial. *Circulation* 2007; 116: 49-56. PMID: [17576868](#)
260. Reis Filho JR, Cardoso JN, Cardoso CM, et al. Reverse Cardiac Remodeling: A Marker of Better Prognosis in Heart Failure. *Arg Bras Cardiol* 2015; 104: 502-506. PMID: [26131706](#)
261. Uchiyama S, Toki M, Kitai T, et al. Dynamic changes in echocardiographic parameters in acute decompensated heart failure: REALITY-ECHO. *J Cardiol* 2024; 83: 258-264. PMID: [37884192](#)
262. Ramasubbu K, Deswal A, Chan W, et al. Echocardiographic changes during treatment of acute decompensated heart failure: insights from the ESCAPE trial. *J Card Fail* 2012; 18: 792-798. PMID: [23040115](#)
263. Badagliacca R, Ghio S, Correale M, et al. Prognostic significance of the echocardiographic estimate of pulmonary hypertension and of right ventricular dysfunction in acute decompensated heart failure. A pilot study in HFREF patients. *Int J Cardiol* 2018; 271: 301-305. PMID: [30166068](#)
264. Papadimitriou L, Georgiopolou VV, Kort S, et al. Echocardiography in Acute Heart Failure: Current Perspectives. *J Card Fail* 2016; 22: 82-94. PMID: [26277267](#)
265. Tanaka H, Nabeshima Y, Kitano T, et al. OPTIMAL investigators. Optimal timing of echocardiography for heart failure inpatients in Japanese institutions: OPTIMAL Study. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 4213-4221. PMID: [33006275](#)
266. Zisis G, Yang Y, Huynh Q, et al. Nurse-Provided Lung and Inferior Vena Cava Assessment in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 513-523. PMID: [35902175](#)
267. Lancellotti P, Pellicca PA, Budts W, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017; 30: 101-138. PMID: [28164802](#)
268. Verwerft J, Soens L, Wynants J, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: relevance of a dedicated dyspnoea clinic. *Eur Heart J* 2023; 44: 1544-1556. PMID: [36924194](#)
269. 日本循環器学会, 2021年改訂版 循環器超音波検査の適応と判読ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Ohte.pdf
270. Hirano Y, Amano M, Obokata M, et al. Practice guidance for stress echocardiography. *J Echocardiogr* 2024; 22: 1-15. PMID: [38358595](#)
271. Sugimoto T, Bandera F, Generati G, et al. Left Atrial Function Dynamics During Exercise in Heart Failure: Pathophysiological Implications on the Right Heart and Exercise Ventilation Inefficiency. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 1253-1264. PMID: [28017395](#)
272. Harada T, Kagami K, Shina T, et al. Diagnostic value of reduced left atrial compliance during ergometry exercise in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1293-1303. PMID: [37062872](#)
273. Saito Y, Obokata M, Harada T, et al. Prognostic benefit of early diagnosis with exercise stress testing in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2023; 30: 902-911. PMID: [37094815](#)
274. Suzuki T, Izumo M, Suzuki K, et al. Prognostic value of exercise stress echocardiography in patients with secondary mitral regurgitation: a long-term follow-up study. *J Echocardiogr* 2019; 17: 147-156. PMID: [30374661](#)
275. Suzuki K, Izumo M, Yoneyama K, et al. Influence of exercise-induced pulmonary hypertension on exercise capacity in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *J Cardiol* 2015; 66: 246-252. PMID: [25533424](#)
276. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise pulmonary hypertension in asymptomatic degenerative mitral regurgitation. *Circulation* 2010; 122: 33-41. PMID: [20566950](#)
277. Lancellotti P, Troisfontaines P, Toussaint AC, et al. Prognostic importance of exercise-induced changes in mitral regurgitation in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction. *Circulation* 2003; 108: 1713-1717. PMID: [12975251](#)
278. Kagiya N, Toki M, Yuri T, et al. Physiological and prognostic differences between types of exercise stress echocardiography for functional mitral regurgitation. *Open Heart* 2021; 8: e001583. PMID: [33888592](#)
279. Spieker M, Lagarden H, Sidabras J, et al. Prevalence, mechanisms, and prognostic impact of dynamic mitral regurgitation assessed by isometric handgrip exercise. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2024; 25: 240-248. PMID: [37740790](#)
280. 日本循環器学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会, 日本心臓血管外科学会. 2020年改訂版 弁膜症治療のガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/04/JCS2020_Izumi_Eishi.pdf
281. Otto CM, Pearlman AS, Kraft CD, et al. Physiologic changes with maximal exercise in asymptomatic valvular aortic stenosis assessed by Doppler echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1160-1167. PMID: [1401617](#)
282. Blais C, Burwash IG, Mundigler G, et al. Projected valve area at normal flow rate improves the assessment of stenosis severity in patients with low-flow, low-gradient aortic stenosis: the multicenter TOPAS (Truly or Pseudo-Severe Aortic Stenosis) study. *Circulation* 2006; 113: 711-721. PMID: [16461844](#)

283. 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](#)
284. 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](#)
285. Lin SS, Roger VL, Pascoe R, et al. Dobutamine stress Doppler hemodynamics in patients with aortic stenosis: feasibility, safety, and surgical correlations. *Am Heart J* 1998; 136: 1010-1016. PMID: [9842014](#)
286. Kamaran M, Teague SM, Finkelhor RS, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients referred because of suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76: 887-891. PMID: [7484826](#)
287. Singh Y, Tissot C, Fraga MV, et al. International evidence-based guidelines on Point of Care Ultrasound (POCUS) for critically ill neonates and children issued by the POCUS Working Group of the European Society of Paediatric and Neonatal Intensive Care (ESPNIC). *Crit Care* 2020; 24: 65. PMID: [32093763](#)
288. Kimura BJ. Point-of-care cardiac ultrasound techniques in the physical examination: better at the bedside. *Heart* 2017; 103: 987-994. PMID: [28259843](#)
289. Kirkpatrick JN, Grimm R, Johri AM, et al. Recommendations for Echocardiography Laboratories Participating in Cardiac Point of Care Cardiac Ultrasound (POCUS) and Critical Care Echocardiography Training: Report from the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2020; 33: 409-422. PMID: [32122742](#)
290. Moore CL, Copel JA. Point-of-care ultrasonography. *N Engl J Med* 2011; 364: 749-757. PMID: [21345104](#)
291. Zanobetti M, Scorpiniti M, Gigli C, et al. Point-of-Care Ultrasonography for Evaluation of Acute Dyspnea in the ED. *Chest* 2017; 151: 1295-1301. PMID: [28212836](#)
292. Pellicori P, Platz E, Dauw J, et al. Ultrasound imaging of congestion in heart failure: examinations beyond the heart. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 703-712. PMID: [33118672](#)
293. Gargani L, Frassi F, Soldati G, et al. Ultrasound lung comets for the differential diagnosis of acute cardiogenic dyspnoea: a comparison with natriuretic peptides. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 70-77. PMID: [18077210](#)
294. Price S, Platz E, Cullen L, et al. Acute Heart Failure Study Group of the European Society of Cardiology Acute Cardiovascular Care Association. Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 427-440. PMID: [28447662](#)
295. Platz E, Lattanzi A, Agbo C, et al. Utility of lung ultrasound in predicting pulmonary and cardiac pressures. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1276-1284. PMID: [22962280](#)
296. Liteplo AS, Marill KA, Villen T, et al. Emergency thoracic ultrasound in the differentiation of the etiology of shortness of breath (ETUDES): sonographic B-lines and N-terminal pro-brain-type natriuretic peptide in diagnosing congestive heart failure. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 201-210. PMID: [19183402](#)
297. Anderson KL, Fields JM, Panebianco NL, et al. Inter-rater reliability of quantifying pleural B-lines using multiple counting methods. *J Ultrasound Med* 2013; 32: 115-120. PMID: [23269716](#)
298. Maw AM, Hassanin A, Ho PM, et al. Diagnostic Accuracy of Point-of-Care Lung Ultrasonography and Chest Radiography in Adults With Symptoms Suggestive of Acute Decompensated Heart Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e190703. PMID: [30874784](#)
299. Gargani L, Pang PS, Frassi F, et al. Persistent pulmonary congestion before discharge predicts rehospitalization in heart failure: a lung ultrasound study. *Cardiovasc Ultrasound* 2015; 13: 40. PMID: [26337295](#)
300. Husain-Syed F, Birk HW, Ronco C, et al. Doppler-Derived Renal Venous Stasis Index in the Prognosis of Right Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e013584. PMID: [31630601](#)
301. Iida N, Seo Y, Sai S, et al. Clinical Implications of Intrarenal Hemodynamic Evaluation by Doppler Ultrasonography in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 674-682. PMID: [27179835](#)
302. Rola P, Miralles-Aguilar F, Argaziz E, et al. Clinical applications of the venous excess ultrasound (VExUS) score: conceptual review and case series. *Ultrasound J* 2021; 13: 32. PMID: [34146184](#)
303. Seo Y, Iida N, Yamamoto M, et al. Doppler-Derived Intrarenal Venous Flow Mirrors Right-Sided Heart Hemodynamics in Patients With Cardiovascular Disease. *Circ J* 2020; 84: 1552-1559. PMID: [32669529](#)
304. Ter Maaten JM, Dauw J, Martens P, et al. The Effect of Decongestion on Intrarenal Venous Flow Patterns in Patients With Acute Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27: 29-34. PMID: [32927066](#)
305. Husain-Syed F, Singam NSV, Viehman JK, et al. Changes in Doppler-Derived Kidney Venous Flow and Adverse Cardiorenal Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e030145. PMID: [37577933](#)
306. de la Espriella R, Núñez-Marín G, Cobo M, et al. Intrarenal Venous Flow Pattern Changes Do Relate With Renal Function Alterations in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 304-318. PMID: [37676214](#)
307. Yamamoto M, Seo Y, Iida N, et al. Prognostic Impact of Changes in Intrarenal Venous Flow Pattern in Patients With Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27: 20-28. PMID: [32652246](#)
308. Stankovic I, Prinz C, Ciarka A, et al. Relationship of visually assessed apical rocking and septal flash to response and long-term survival following cardiac resynchronization therapy (PREDICT-CRT). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016; 17: 262-269. PMID: [26588984](#)
309. Bennett S, Tafuro J, Duckett S, et al. Septal Flash as a Predictor of Cardiac Resynchronization Therapy Response: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cardiovasc Echogr* 2021; 31: 198-206. PMID: [35284222](#)
310. 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](#)
311. Whinnett ZI, Francis DP, Denis A, et al. Comparison of different invasive hemodynamic methods for AV delay optimization in patients with cardiac resynchronization therapy: implications for clinical trial design and clinical practice. *Int J Cardiol* 2013; 168: 2228-2237. PMID: [23481908](#)
312. Abraham WT, Gras D, Yu CM, et al. FREEDOM Steering Committee. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of frequent optimization of cardiac resynchronization therapy: the Frequent Optimization Study Using the QuickOpt Method (FREEDOM) trial. *Am Heart J* 2010; 159: 944-948. PMID: [20569704](#)
313. Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart* 2012; 98: 1442-1448. PMID: [22865865](#)
314. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, et al. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 413-426. PMID: [32042139](#)
315. Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2017; 38: 2879-2887. PMID: [29019612](#)
316. Quarta CC, Solomon SD, Uraizee I, et al. Left ventricular structure and function in transthyretin-related versus light-chain cardiac amyloidosis. *Circulation* 2014; 129: 1840-1849. PMID: [24563469](#)
317. Austin BA, Duffy B, Tan C, et al. Comparison of functional status, electrocardiographic, and echocardiographic parameters to mortality in endomyocardial-biopsy proven cardiac amyloidosis. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1429-1433. PMID: [19427441](#)
318. Mohty D, Damy T, Cosnay P, et al. Cardiac amyloidosis: updates in diagnosis and management. *Arch Cardiovasc Dis* 2013; 106: 528-540. PMID: [24070600](#)
319. Mohty D, Pibarot P, Dumesnil JG, et al. Left atrial size is an independent predictor of overall survival in patients with primary systemic amyloidosis. *Arch Cardiovasc Dis* 2011; 104: 611-618. PMID: [22152513](#)
320. Klein AL, Hatle LK, Taliercio CP, et al. Prognostic significance of Doppler measures of diastolic function in cardiac amyloidosis. A Doppler echocardiography study. *Circulation* 1991; 83: 808-816. PMID: [1999031](#)
321. Koyama J, Falk RH. Prognostic significance of strain Doppler imaging in light-chain amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010; 3: 333-342. PMID: [20394893](#)
322. Senapati A, Sperry BW, Grodin JL, et al. Prognostic implication of relative regional strain ratio in cardiac amyloidosis. *Heart* 2016; 102: 748-754. PMID: [26830665](#)
323. Syed FF, Schaff HV, Oh JK. Constrictive pericarditis—a curable diastolic heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11: 530-544. PMID: [25072910](#)
324. Welch TD, Ling LH, Espinosa RE, et al. Echocardiographic diagnosis of constrictive pericarditis: Mayo Clinic criteria. *Circ Cardiovasc Imaging* 2014; 7: 526-534. PMID: [24633783](#)
325. Dal-Bianco JP, Sengupta PP, Mookadam F, et al. Role of echocar-

- diography in the diagnosis of constrictive pericarditis. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 24-33. PMID: [19130999](#)
326. Schroeder S, Achenbach S, Bengel F, et al. Cardiac computed tomography: indications, applications, limitations, and training requirements: Report of a Writing Group deployed by the Working Group Nuclear Cardiology and Cardiac CT of the European Society of Cardiology and the European Council of Nuclear Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 531-556. PMID: [18084017](#)
 327. Kofoed KF, Engström T, Sigvardsen PE, et al. Prognostic Value of Coronary CT Angiography in Patients With Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 1044-1052. PMID: [33632478](#)
 328. Chow BJW, Coyle D, Hossain A, et al. IMAGE-HF Investigators. Computed tomography coronary angiography for patients with heart failure (CTA-HF): a randomized controlled trial (IMAGE-HF 1C). *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2021; 22: 1083-1090. PMID: [32588042](#)
 329. 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](#)
 330. 日本循環器学会. 慢性冠動脈疾患診断ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/10/JCS2018_yamagishi_tamaki.pdf
 331. Maffei E, Messalli G, Martini C, et al. Left and right ventricle assessment with Cardiac CT: validation study vs. Cardiac MR. *Eur Radiol* 2012; 22: 1041-1049. PMID: [22270140](#)
 332. Kaniewska M, Schuetz GM, Willun S, et al. Noninvasive evaluation of global and regional left ventricular function using computed tomography and magnetic resonance imaging: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2017; 27: 1640-1659. PMID: [27510625](#)
 333. Jensen CJ, Jochims M, Hunold P, et al. Assessment of left ventricular function and mass in dual-source computed tomography coronary angiography: influence of beta-blockers on left ventricular function: comparison to magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2010; 74: 484-491. PMID: [19375878](#)
 334. Mendoza DD, Joshi SB, Weissman G, et al. Viability imaging by cardiac computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2010; 4: 83-91. PMID: [20430338](#)
 335. Arbelo E, Protonotarios A, Gimeno JR, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2023; 44: 3503-3626. PMID: [37622657](#)
 336. Zhao L, Ma X, Feuchtnr GM, et al. Quantification of myocardial delayed enhancement and wall thickness in hypertrophic cardiomyopathy: multidetector computed tomography versus magnetic resonance imaging. *Eur J Radiol* 2014; 83: 1778-1785. PMID: [25022976](#)
 337. Andreini D, Conte E, Mushtaq S, et al. Comprehensive Evaluation of Left Ventricle Dysfunction by a New Computed Tomography Scanner: The E-PLURIBUS Study. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 175-188. PMID: [36444769](#)
 338. Sato A, Nozato T, Hikita H, et al. Prognostic value of myocardial contrast delayed enhancement with 64-slice multidetector computed tomography after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 730-738. PMID: [22340265](#)
 339. Oyama-Manabe N, Oda S, Ohta Y, et al. Myocardial late enhancement and extracellular volume with single-energy, dual-energy, and photon-counting computed tomography. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2024; 18: 3-10. PMID: [38218665](#)
 340. Han D, Lin A, Kuronuma K, et al. Cardiac Computed Tomography for Quantification of Myocardial Extracellular Volume Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 1306-1317. PMID: [37269267](#)
 341. Izumi C, Eishi K, Ashihara K, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JSCS/JATS/JSVS 2020 Guidelines on the Management of Valvular Heart Disease. *Circ J* 2020; 84: 2037-2119. PMID: [32921646](#)
 342. Adler Y, Charron P, Imazio M, et al. ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2015; 36: 2921-2964. PMID: [26320112](#)
 343. Čelutkienė J, Lainscak M, Anderson L, et al. Imaging in patients with suspected acute heart failure: timeline approach position statement on behalf of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 181-195. PMID: [31815347](#)
 344. Storto ML, Kee ST, Golden JA, et al. Hydrostatic pulmonary edema: high-resolution CT findings. *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165: 817-820. PMID: [7676973](#)
 345. Miger K, Fabricius-Bjerre A, Overgaard Olesen AS, et al. Chest computed tomography features of heart failure: A prospective observational study in patients with acute dyspnea. *Cardiol J* 2022; 29: 235-244. PMID: [35146729](#)
 347. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry—multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15: 9. PMID: [23331632](#)
 348. Doherty JU, Kort S, Mehran R, et al. ACC/AATS/AHA/ASE/ASNC/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2019 Appropriate Use Criteria for Multimodality Imaging in the Assessment of Cardiac Structure and Function in Nonvalvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 488-516. PMID: [30630640](#)
 349. Lin ACW, Seale H, Hamilton-Craig C, et al. Quantification of biventricular strain and assessment of ventriculo-ventricular interaction in pulmonary arterial hypertension using exercise cardiac magnetic resonance imaging and myocardial feature tracking. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49: 1427-1436. PMID: [30353959](#)
 350. Oyama-Manabe N, Sato T, Tsujino I, et al. The strain-encoded (SENC) MR imaging for detection of global right ventricular dysfunction in pulmonary hypertension. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013; 29: 371-378. PMID: [22864961](#)
 351. Maron MS, Maron BJ, Harrigan C, et al. Hypertrophic cardiomyopathy phenotype revisited after 50 years with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 220-228. PMID: [19589434](#)
 352. Maron MS. Clinical utility of cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14: 13. PMID: [22296938](#)
 353. 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](#)
 354. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2101-2110. PMID: [18036445](#)
 355. Vogelsberg H, Mahrholdt H, Deluigi CC, et al. Cardiovascular magnetic resonance in clinically suspected cardiac amyloidosis: noninvasive imaging compared to endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1022-1030. PMID: [18325442](#)
 356. Rickers C, Wilke NM, Jerosch-Herold M, et al. Utility of cardiac magnetic resonance imaging in the diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2005; 112: 855-861. PMID: [16087809](#)
 357. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, et al. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2014; 130: 484-495. PMID: [25092278](#)
 358. Halliday BP, Baksis AJ, Gulati A, et al. Outcome in Dilated Cardiomyopathy Related to the Extent, Location, and Pattern of Late Gadolinium Enhancement. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1645-1655. PMID: [30219397](#)
 359. Stevenson A, Bray JHH, Tregidgo L, et al. Prognostic Value of Late Gadolinium Enhancement Detected on Cardiac Magnetic Resonance in Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2023; 16: 345-357. PMID: [36752432](#)
 360. Haaf P, Garg P, Messroghli DR, et al. Cardiac T1 Mapping and Extracellular Volume (ECV) in clinical practice: a comprehensive review. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016; 18: 89. PMID: [27899132](#)
 361. Messroghli DR, Moon JC, Ferreira VM, et al. Clinical recommendations for cardiovascular magnetic resonance mapping of T1, T2, T2* and extracellular volume: A consensus statement by the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) endorsed by the European Association for Cardiovascular Imaging (EACVI). *J Cardiovasc Magn Reson* 2017; 19: 75. PMID: [28992817](#)
 362. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 475-484. PMID: [23498674](#)
 363. Martinez-Naharro A, Treibel TA, Abdel-Gadir A, et al. Magnetic Resonance in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 466-477. PMID: [28728692](#)
 364. Karamitsos TD, Piechnik SK, Bannyersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *JACC Car-*

- diovasc Imaging* 2013; 6: 488-497. PMID: [23498672](#)
365. Sado DM, White SK, Piechnik SK, et al. Identification and assessment of Anderson-Fabry disease by cardiovascular magnetic resonance noncontrast myocardial T1 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 392-398. PMID: [23564562](#)
366. Sado DM, Maestrini V, Piechnik SK, et al. Noncontrast myocardial T1 mapping using cardiovascular magnetic resonance for iron overload. *J Magn Reson Imaging* 2015; 41: 1505-1511. PMID: [25104503](#)
367. Wang TKM, Ayoub C, Chetrit M, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Techniques and Applications for Pericardial Diseases. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15: e014283. PMID: [35861978](#)
368. Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med* 1995; 36: 2138-2147. PMID: [7472611](#)
369. Shojaeifard M, Ghaedian T, Yaghoobi N, et al. Comparison of Gated SPECT Myocardial Perfusion Imaging with Echocardiography for the Measurement of Left Ventricular Volumes and Ejection Fraction in Patients With Severe Heart Failure. *Res Cardiovasc Med* 2016; 5: e29005. PMID: [26889455](#)
370. Ioannidis JP, Trikalinos TA, Dianas PG. Electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography versus cardiac magnetic resonance imaging for the assessment of left ventricular volumes and ejection fraction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 2059-2068. PMID: [12084609](#)
371. Schepis T, Gaemperli O, Koepfli P, et al. Comparison of 64-slice CT with gated SPECT for evaluation of left ventricular function. *J Nucl Med* 2006; 47: 1288-1294. PMID: [16883007](#)
372. de Geus-Oei LF, Mavinkurve-Groothuis AM, Bellersen L, et al. Scintigraphic techniques for early detection of cancer treatment-induced cardiotoxicity. *J Nucl Med* 2011; 52: 560-571. PMID: [21421717](#)
373. Orlandini A, Castellana N, Pascual A, et al. Myocardial viability for decision-making concerning revascularization in patients with left ventricular dysfunction and coronary artery disease: a meta-analysis of non-randomized and randomized studies. *Int J Cardiol* 2015; 182: 494-499. PMID: [25617608](#)
374. Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, et al. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-1158. PMID: [11923039](#)
375. Li LX, Nohara R, Okuda K, et al. Comparative study of 201Tl-scintigraphic image and myocardial pathologic findings in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Nucl Med* 1996; 10: 307-314. PMID: [8883706](#)
376. Garcia MJ, Kwong RY, Scherrer-Crosbie M, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Radiology and Intervention and Council on Clinical Cardiology. State of the Art: Imaging for Myocardial Viability: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Imaging* 2020; 13: e000053. PMID: [32833510](#)
377. 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](#)
378. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, et al. Myocardial Viability and Long-Term Outcomes in Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2019; 381: 739-748. PMID: [31433921](#)
379. Perera D, Ryan M, Morgan HP, et al. REVIVED-BCIS2 Investigators. Viability and Outcomes With Revascularization or Medical Therapy in Ischemic Ventricular Dysfunction: A Prespecified Secondary Analysis of the REVIVED-BCIS2 Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 1154-1161. PMID: [37878295](#)
380. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, et al. PARR-2 Investigators. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: A randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 2002-2012. PMID: [17996568](#)
381. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, et al. PARR-2 Investigators. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: A substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009; 2: 1060-1068. PMID: [19761983](#)
382. Citro R, Okura H, Ghadri JR, et al. Multimodality imaging in takotsubo syndrome: a joint consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Japanese Society of Echocardiography (JSE). *J Echocardiogr* 2020; 18: 199-224. PMID: [32886290](#)
383. Kobayashi K, Sakata Y, Miyauchi H, et al. Japan TGCV Study Group. The Diagnostic Criteria 2020 for Triglyceride Deposit Cardiomyovasculopathy. *Ann Nucl Cardiol* 2020; 6: 99-104. PMID: [37123492](#)
384. 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](#)
385. Agostini D, Ananthasubramaniam K, Chandna H, et al. ADMIRE-HF investigators. Prognostic usefulness of planar ¹²³I-MIBG scintigraphic images of myocardial sympathetic innervation in congestive heart failure: Follow-Up data from ADMIRE-HF. *J Nucl Cardiol* 2021; 28: 1490-1503. PMID: [31468379](#)
386. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, et al. ADMIRE-HF Investigators. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2212-2221. PMID: [20188504](#)
387. Verschure DO, Veltman CE, Manrique A, et al. For what endpoint does myocardial ¹²³I-MIBG scintigraphy have the greatest prognostic value in patients with chronic heart failure? Results of a pooled individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014; 15: 996-1003. PMID: [24686260](#)
388. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy Diagnosis of Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2016; 133: 2404-2412. PMID: [27143678](#)
389. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter Study of Planar Technetium 99m Pyrophosphate Cardiac Imaging: Predicting Survival for Patients With ATTR Cardiac Amyloidosis. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 880-889. PMID: [27557400](#)
390. Tini G, Sessarego E, Benenati S, et al. Yield of bone scintigraphy screening for transthyretin-related cardiac amyloidosis in different conditions: Methodological issues and clinical implications. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e13665. PMID: [34390490](#)
391. Treglia G, Glaudemans AWJM, Bertagna F, et al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1945-1955. PMID: [29687207](#)
392. 日本循環器学会. 感染性心内膜炎の予防と治療に関するガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/07/JCS2017_nakatani_h.pdf
393. Parker MW, Iskandar A, Limone B, et al. Diagnostic accuracy of cardiac positron emission tomography versus single photon emission computed tomography for coronary artery disease: a bivariate meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012; 5: 700-707. PMID: [23051888](#)
394. Chen A, Wang H, Fan B, et al. Prognostic value of normal positron emission tomography myocardial perfusion imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Br J Radiol* 2017; 90: 20160702. PMID: [28306335](#)
395. 汲田伸一郎, 吉永恵一郎, 宮川正男, 他. 心臓サルコイドーシスに対する ¹⁸F-FDG PET検査の手引き 2018年改訂. *心臓核医学* 2019; 21: 22-27.
396. Gristein J, Houston BA, Nguyen AB, et al. Standardization of the Right Heart Catheterization and the Emerging Role of Advanced Hemodynamics in Heart Failure. *J Card Fail* 2023; 29: 1543-1555. PMID: [37633442](#)
397. Feldman D, Pamboukian SV, Teuteberg JJ, et al. The 2013 International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for mechanical circulatory support: executive summary. *J Heart Lung Transplant* 2013; 32: 157-187. PMID: [23352391](#)
398. Veeram Reddy SR, Nugent AW, Zellers TM, et al. Invasive Hemodynamics of Adult Congenital Heart Disease: From Shunts to Coarctation. *Interv Cardiol Clin* 2017; 6: 345-358. PMID: [28600089](#)
399. Humbert M, Kovacs G, Hoeper MM, et al. ESC/ERS Scientific Document Group. 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2023; 61: 2200879. PMID: [36028254](#)
400. Binanay C, Califf RM, Hasselblad V, et al. ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness: the ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-1633. PMID: [16204662](#)
401. Garan AR, Kanwar M, Thayer KL, et al. Complete Hemodynamic Profiling With Pulmonary Artery Catheters in Cardiogenic Shock Is Associated With Lower In-Hospital Mortality. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 903-913. PMID: [33121702](#)
402. Rajagopalan N, Borlaug BA, Bailey AL, et al. Practical Guidance for Hemodynamic Assessment by Right Heart Catheterization in Management of Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 1141-

1156. PMID: [38960519](#)
403. Lopes RD, Alexander KP, Stevens SR, et al. Initial Invasive Versus Conservative Management of Stable Ischemic Heart Disease in Patients With a History of Heart Failure or Left Ventricular Dysfunction: Insights From the ISCHEMIA Trial. *Circulation* 2020; 142: 1725-1735. PMID: [32862662](#)
404. Nakano S, Kohsaka S, Chikamori T, et al. JCS Joint Working Group. JCS 2022 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circ J* 2022; 86: 882-915. PMID: [35283401](#)
405. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 380-406. PMID: [24355759](#)
406. Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance. *Circulation* 2010; 122: 900-909. PMID: [20713901](#)
407. Kandolin R, Lehtonen J, Graner M, et al. Diagnosing isolated cardiac sarcoidosis. *J Intern Med* 2011; 270: 461-468. PMID: [21535250](#)
408. Seferović PM, Tsutsui H, McNamara DM, et al. Heart Failure Association of the ESC, Heart Failure Society of America and Japanese Heart Failure Society Position statement on endomyocardial biopsy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 854-871. PMID: [34010472](#)
409. 日本循環器学会. 2023年改訂版 心筋炎の診断・治療に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nagai.pdf
410. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116: 2216-2233. PMID: [17959655](#)
411. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. *Circulation* 2018; 138: 1088-1099. PMID: [29764898](#)
412. Bennett MK, Giloira NA, Harrington C, et al. Evaluation of the role of endomyocardial biopsy in 851 patients with unexplained heart failure from 2000-2009. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 676-684. PMID: [23733916](#)
413. Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology. *Cardiovasc Pathol* 2012; 21: 245-274. PMID: [22137237](#)
414. Ishii S, Inomata T, Fujita T, et al. Clinical significance of endomyocardial biopsy in conjunction with cardiac magnetic resonance imaging to predict left ventricular reverse remodeling in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Heart Vessels* 2016; 31: 1960-1968. PMID: [26920939](#)
415. Kanamori H, Yoshida A, Naruse G, et al. Impact of Autophagy on Prognosis of Patients With Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 789-801. PMID: [35210034](#)
416. Dai Z, Ko T, Fujita K, et al. Myocardial DNA Damage Predicts Heart Failure Outcome in Various Underlying Diseases. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 648-661. PMID: [37930291](#)
417. Deckers JW, Hare JM, Baughman KL. Complications of transvenous right ventricular endomyocardial biopsy in adult patients with cardiomyopathy: a seven-year survey of 546 consecutive diagnostic procedures in a tertiary referral center. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 43-47. PMID: [1729344](#)
418. Veress G, Bruce CJ, Kutzke K, et al. Acute thrombus formation as a complication of right ventricular biopsy. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1039-1044. PMID: [20868954](#)
419. 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: 心臓移植に関する提言.
420. 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](#)
421. Lim FY, Yap J, Gao F, et al. Correlation of the New York Heart Association classification and the cardiopulmonary exercise test: A systematic review. *Int J Cardiol* 2018; 263: 88-93. PMID: [29678511](#)
422. Yap J, Lim FY, Gao F, et al. Correlation of the New York Heart Association Classification and the 6-Minute Walk Distance: A Systematic Review. *Clin Cardiol* 2015; 38: 621-628. PMID: [26442458](#)
423. Wu YC, Chen CN. Physical Therapy for Adults with Heart Failure. *Phys Ther Res* 2023; 26: 1-9. PMID: [37181483](#)
424. Dalos D, Mascherbauer J, Zotter-Tufaro C, et al. Functional Status, Pulmonary Artery Pressure, and Clinical Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 189-199. PMID: [27386773](#)
425. Asano R, Kajimoto K, Oka T, et al. investigators of the Acute De-compensated Heart Failure Syndromes (ATTEND) registry. Association of New York Heart Association functional class IV symptoms at admission and clinical features with outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *Int J Cardiol* 2017; 230: 585-591. PMID: [28057363](#)
426. Madsen BK, Hansen JF, Stokholm KH, et al. Chronic congestive heart failure. Description and survival of 190 consecutive patients with a diagnosis of chronic congestive heart failure based on clinical signs and symptoms. *Eur Heart J* 1994; 15: 303-310. PMID: [8013501](#)
427. Williams BA, Doddamani S, Troup MA, et al. Agreement between heart failure patients and providers in assessing New York Heart Association functional class. *Heart Lung* 2017; 46: 293-299. PMID: [28558929](#)
428. Raphael C, Briscoe C, Davies J, et al. Limitations of the New York Heart Association functional classification system and self-reported walking distances in chronic heart failure. *Heart* 2007; 93: 476-482. PMID: [17005715](#)
429. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, et al. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981; 64: 1227-1234. PMID: [7296795](#)
430. 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](#)
431. Tsutsui H, Isobe M, Ito H, et al. Japanese Circulation Society and the Japanese Heart Failure Society Joint Working Group. JCS 2017/JHFS 2017 Guideline on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure — Digest Version. *Circ J* 2019; 83: 2084-2184. PMID: [31511439](#)
432. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 111-117. PMID: [12091180](#)
433. Agarwala P, Salzman SH. Six-Minute Walk Test: Clinical Role, Technique, Coding, and Reimbursement. *Chest* 2020; 157: 603-611. PMID: [31689414](#)
434. Uszko-Lencer NHMK, Mesquita R, Janssen E, et al. Reliability, construct validity and determinants of 6-minute walk test performance in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2017; 240: 285-290. PMID: [28377186](#)
435. Opasich C, Pinna GD, Mazza A, et al. Six-minute walking performance in patients with moderate-to-severe heart failure; is it a useful indicator in clinical practice? *Eur Heart J* 2001; 22: 488-496. PMID: [11237544](#)
436. Guazzi M, Dickstein K, Vicenzi M, et al. Six-minute walk test and cardiopulmonary exercise testing in patients with chronic heart failure: a comparative analysis on clinical and prognostic insights. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 549-555. PMID: [19919979](#)
437. Rostagno C, Olivo G, Comeglio M, et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure: comparison with other methods of functional evaluation. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 247-252. PMID: [12798821](#)
438. Fujimoto Y, Maeda D, Kagiya N, et al. Prognostic implications of six-minute walking distance in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2023; 379: 76-81. PMID: [36914073](#)
439. Kitai T, Shimogai T, Tang WHW, et al. Short physical performance battery vs. 6-minute walking test in hospitalized elderly patients with heart failure. *Eur Heart J Open* 2021; 1: oead006. PMID: [35919089](#)
440. Passantino A, Lagioia R, Mastropasqua F, et al. Short-term change in distance walked in 6 min is an indicator of outcome in patients with chronic heart failure in clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 99-105. PMID: [16814655](#)
441. Reddy YNV, Olson TP, Obokata M, et al. Hemodynamic Correlates

- and Diagnostic Role of Cardiopulmonary Exercise Testing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 665-675. PMID: [29803552](#)
442. Guazzi M, Arena R, Halle M, et al. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation* 2016; 133: e694-e711. PMID: [27143685](#)
443. Makita S, Yasu T, Akashi YJ, et al. Japanese Circulation Society, Japanese Association of Cardiac Rehabilitation Joint Working Group. JCS/JACR 2021 Guideline on Rehabilitation in Patients With Cardiovascular Disease. *Circ J* 2022; 87: 155-235. PMID: [36503954](#)
444. Itoh H, Ajisaka R, Koike A, et al. Committee on Exercise Prescription for Patients (CEPP) Members. Heart rate and blood pressure response to ramp exercise and exercise capacity in relation to age, gender, and mode of exercise in a healthy population. *J Cardiol* 2013; 61: 71-78. PMID: [23182944](#)
445. Poggio R, Arazi HC, Giorgi M, et al. Prediction of severe cardiovascular events by VE/VCO₂ slope versus peak VO₂ in systolic heart failure: a meta-analysis of the published literature. *Am Heart J* 2010; 160: 1004-1014. PMID: [21146651](#)
446. Meyer T, Görges G, Schwaab B, et al. An alternative approach for exercise prescription and efficacy testing in patients with chronic heart failure: a randomized controlled training study. *Am Heart J* 2005; 149: e1-e7. PMID: [15894947](#)
447. 日本循環器学会, 日本心臓リハビリテーション学会. 2021年改訂版 心臓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. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Makita.pdf
448. 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](#)
449. 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](#)
450. 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](#)
451. 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](#)
452. Sato T, Yoshihisa A, Kanno Y, et al. Cardiopulmonary exercise testing as prognostic indicators: Comparisons among heart failure patients with reduced, mid-range and preserved ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1979-1987. PMID: [29086584](#)
453. Magri D, Gallo G, Parati G, et al. Risk stratification in heart failure with mild reduced ejection fraction. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27 Suppl: 59-64. PMID: [33238737](#)
454. Corrà U, Agostoni PG, Anker SD, et al. Role of cardiopulmonary exercise testing in clinical stratification in heart failure. A position paper from the Committee on Exercise Physiology and Training of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 3-15. PMID: [28925073](#)
455. Keteyian SJ, Brawner CA, Ehrman JK, et al. PEERLESS-HF Trial Investigators. Reproducibility of peak oxygen uptake and other cardiopulmonary exercise parameters: implications for clinical trials and clinical practice. *Chest* 2010; 138: 950-955. PMID: [20522572](#)
456. Swank AM, Horton J, Fleg JL, et al. HF-ACTION Investigators. Modest increase in peak VO₂ is related to better clinical outcomes in chronic heart failure patients: results from heart failure and a controlled trial to investigate outcomes of exercise training. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 579-585. PMID: [22773109](#)
457. Murata M, Yanai S, Nitta S, et al. Improved Peak Oxygen Uptake Reduces Cardiac Events After 3 Weeks of Inpatient Cardiac Rehabilitation for Chronic Heart Failure Patients. *Circ Rep* 2023; 5: 238-244. PMID: [37305791](#)
458. Nakanishi M, Nakao K, Kumasaka L, et al. Improvement in Exercise Capacity by Exercise Training Associated With Favorable Clinical Outcomes in Advanced Heart Failure With High B-Type Natriuretic Peptide Level. *Circ J* 2017; 81: 1307-1314. PMID: [28428488](#)
459. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol* 1994; 49: M85-M94. PMID: [8126356](#)
460. Kamiya K, Hamazaki N, Matsue Y, et al. Gait speed has comparable prognostic capability to six-minute walk distance in older patients with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 212-219. PMID: [28990422](#)
461. Ozawa T, Yamashita M, Seino S, et al. Standardized gait speed ratio in elderly patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 3557-3565. PMID: [34245132](#)
462. Lo AX, Donnelly JP, McGwin G Jr, et al. Impact of gait speed and instrumental activities of daily living on all-cause mortality in adults ≥65 years with heart failure. *Am J Cardiol* 2015; 115: 797-801. PMID: [25655868](#)
463. Pavasini R, Serenelli M, Celis-Morales CA, et al. Grip strength predicts cardiac adverse events in patients with cardiac disorders: an individual patient pooled meta-analysis. *Heart* 2019; 105: 834-841. PMID: [30455175](#)
464. Izawa KP, Watanabe S, Osada N, et al. Handgrip strength as a predictor of prognosis in Japanese patients with congestive heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2009; 16: 21-27. PMID: [19237993](#)
465. Yamada S, Kamiya K, Kono Y. Frailty may be a risk marker for adverse outcome in patients with congestive heart failure. *ESC Heart Fail* 2015; 2: 168-170. PMID: [28834671](#)
466. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. *J Am Med Dir Assoc* 2020; 21: 300-307.e2. PMID: [32033882](#)
467. Saito H, Matsue Y, Maeda D, et al. Prognostic values of muscle mass assessed by dual-energy X-ray absorptiometry and bioelectrical impedance analysis in older patients with heart failure. *Geriatr Gerontol Int* 2022; 22: 610-615. PMID: [35751442](#)
468. Satake S, Arai H. The revised Japanese version of the Cardiovascular Health Study criteria (revised J-CHS criteria). *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 992-993. PMID: [33003255](#)
469. Ommen SR, Ho CY, Asif IM, et al. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149: e1239-e1311. PMID: [38718139](#)
470. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本小児循環器学会. 2024年改訂版 心臓血管疾患における遺伝学的検査と遺伝カウンセリングに関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Imai.pdf
471. Kontorovich AR. Approaches to Genetic Screening in Cardiomyopathies: Practical Guidance for Clinicians. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 133-142. PMID: [36754525](#)
472. Sturm AC, Knowles JW, Gidding SS, et al. Clinical Genetic Testing for Familial Hypercholesterolemia: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 662-680. PMID: [30071997](#)
473. Wilde AAM, Semsarian C, Márquez MF, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA)/Heart Rhythm Society (HRS)/Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS)/Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS) Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for Cardiac Diseases. *Heart Rhythm* 2022; 19: e1-e60. PMID: [35390533](#)
474. Musunuru K, Hershberger RE, Day SM, et al. American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Genetic Testing for Inherited Cardiovascular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Genom Precis Med* 2020; 13: e000067. PMID: [32698598](#)
475. Heymans S, Lakdawala NK, Tschöpe C, et al. Dilated cardiomyopathy: causes, mechanisms, and current and future treatment approaches. *Lancet* 2023; 402: 998-1011. PMID: [37716772](#)
476. Harada-Shiba M, Arai H, Ohmura H, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Adult Familial Hypercholesterolemia 2022. *J Atheroscler Thromb* 2023; 30: 558-586. PMID: [36682773](#)
477. Kitaoka H, Tsutsui H, Kubo T, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2018 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Cardiomyopathies. *Circ J* 2021; 85: 1590-1689. PMID: [34305070](#)
478. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2022年改訂版 不整脈の診断とリスク評価に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Takase.pdf
479. Ware JS, Amor-Salamanca A, Tayal U, et al. Genetic Etiology for Alcohol-Induced Cardiac Toxicity. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2293-2302. PMID: [29773157](#)
480. Ware JS, Li J, Mazaika E, et al. IMAC-2 and IPAC Investigators. Shared Genetic Predisposition in Peripartum and Dilated Cardio-

- myopathies. *N Engl J Med* 2016; 374: 233-241. PMID: [26735901](#)
481. Kontorovich AR, Patel N, Moscati A, et al. Myopathic Cardiac Genotypes Increase Risk for Myocarditis. *JACC Basic Transl Sci* 2021; 6: 584-592. PMID: [34368507](#)
482. Garcia-Pavia P, Kim Y, Restrepo-Cordoba MA, et al. Genetic Variants Associated With Cancer Therapy-Induced Cardiomyopathy. *Circulation* 2019; 140: 31-41. PMID: [30987448](#)
483. Ho CY, Day SM, Ashley EA, et al. Genotype and Lifetime Burden of Disease in Hypertrophic Cardiomyopathy: Insights from the Sarcomeric Human Cardiomyopathy Registry (SHaRe). *Circulation* 2018; 138: 1387-1398. PMID: [30297972](#)
484. Marstrand P, Han L, Day SM, et al. SHaRe Investigators. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction: Insights From the SHaRe Registry. *Circulation* 2020; 141: 1371-1383. PMID: [32228044](#)
485. Fujita T, Fujino N, Anan R, et al. Sarcomere gene mutations are associated with increased cardiovascular events in left ventricular hypertrophy: results from multicenter registration in Japan. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 459-466. PMID: [24621997](#)
486. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022; 43: 3997-4126. PMID: [36017572](#)
487. Tobita T, Nomura S, Fujita T, et al. Genetic basis of cardiomyopathy and the genotypes involved in prognosis and left ventricular reverse remodeling. *Sci Rep* 2018; 8: 1998. PMID: [29386531](#)
488. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *Eur Heart J* 2018; 39: 853-860. PMID: [29095976](#)
489. Bos JM, Will ML, Gersh BJ, et al. Characterization of a phenotype-based genetic test prediction score for unrelated patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 727-737. PMID: [24793961](#)
490. Moriki T, Kubo T, Sugiura K, et al. A Validation Study of the Mayo Clinic Phenotype-Based Genetic Test Prediction Score for Japanese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 2021; 85: 669-674. PMID: [33487615](#)
491. Takabayashi K, Kitaguchi S, Iwatsu K, et al. A decline in activities of daily living due to acute heart failure is an independent risk factor of hospitalization for heart failure and mortality. *J Cardiol* 2019; 73: 522-529. PMID: [30598389](#)
492. Iwata K, Kitai T, Yoshimura Y, et al. Clinical impact of functional independent measure (FIM) on 180-day readmission and mortality in elderly patients hospitalized with acute decompensated heart failure. *Heart Vessels* 2021; 36: 1536-1541. PMID: [33834270](#)
493. Yaku H, Kato T, Morimoto T, et al. Risk factors and clinical outcomes of functional decline during hospitalisation in very old patients with acute decompensated heart failure: an observational study. *BMJ Open* 2020; 10: e032674. PMID: [32066601](#)
494. Savarese G, Lindenfeld J, Stolfo D, et al. Use of patient-reported outcomes in heart failure: from clinical trials to routine practice. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 139-151. PMID: [36644876](#)
495. Basch E, Barbera L, Kerrigan CL, et al. Implementation of Patient-Reported Outcomes in Routine Medical Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018; 38: 122-134. PMID: [30231381](#)
496. Sisodia RC, Dankers C, Orav J, et al. Factors Associated With Increased Collection of Patient-Reported Outcomes Within a Large Health Care System. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e202764. PMID: [32286657](#)
497. Snowdon DA, Srikanth V, Beare R, et al. A landscape assessment of the use of patient reported outcome measures in research, quality improvement and clinical care across a healthcare organisation. *BMC Health Serv Res* 2023; 23: 94. PMID: [36707827](#)
498. Garcia RA, Spertus JA. Using Patient-Reported Outcomes to Assess Healthcare Quality: Toward Better Measurement of Patient-Centered Care in Cardiovascular Disease. *Methodist Debakey Cardiovasc J* 2021; 17: e1-e9. PMID: [34104328](#)
499. Heidenreich PA, Fonarow GC, Breathett K, et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2527-2564. PMID: [33153861](#)
500. Goode KM, Nabb S, Cleland JG, et al. A comparison of patient and physician-rated New York Heart Association class in a community-based heart failure clinic. *J Card Fail* 2008; 14: 379-387. PMID: [18514929](#)
501. Green CP, Porter CB, Bresnahan DR, et al. Development and evaluation of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire: a new health status measure for heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1245-1255. PMID: [10758967](#)
502. Spertus JA, Jones PG, Sandhu AT, et al. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 2379-2390. PMID: [33183512](#)
503. Spertus JA, Jones PG. Development and Validation of a Short Version of the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 469-476. PMID: [26307129](#)
504. Greene SJ, Butler J, Spertus JA, et al. Comparison of New York Heart Association Class and Patient-Reported Outcomes for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2021; 6: 522-531. PMID: [33760037](#)
505. Sandhu AT, Zheng J, Kalwani NM, et al. Impact of Patient-Reported Outcome Measurement in Heart Failure Clinic on Clinician Health Status Assessment and Patient Experience: A Substudy of the PRO-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2023; 16: e010280. PMID: [36334312](#)
506. Brown-Johnson C, Calma J, Amano A, et al. Evaluating the Implementation of Patient-Reported Outcomes in Heart Failure Clinic: A Qualitative Assessment. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2023; 16: e009677. PMID: [37114990](#)
507. Heidenreich PA, Spertus JA, Jones PG, et al. Cardiovascular Outcomes Research Consortium. Health status identifies heart failure outpatients at risk for hospitalization or death. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 752-756. PMID: [16487840](#)
508. Pokharel Y, Khariton Y, Tang Y, et al. Association of Serial Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire Assessments With Death and Hospitalization in Patients With Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction: A Secondary Analysis of 2 Randomized Clinical Trials. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 1315-1321. PMID: [29094152](#)
509. Soto GE, Jones P, Weintraub WS, et al. Prognostic value of health status in patients with heart failure after acute myocardial infarction. *Circulation* 2004; 110: 546-551. PMID: [15262843](#)
510. Arnold SV, Spertus JA, Vemulapalli S, et al. Association of Patient-Reported Health Status With Long-Term Mortality After Transcatheter Aortic Valve Replacement: Report From the STS/ACC TVT Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2015; 8: e002875. PMID: [26643740](#)
511. Johansson I, Joseph P, Balasubramanian K, et al. G-CHF Investigators. Health-Related Quality of Life and Mortality in Heart Failure: The Global Congestive Heart Failure Study of 23 000 Patients From 40 Countries. *Circulation* 2021; 143: 2129-2142. PMID: [33906372](#)
512. Hu D, Liu J, Zhang L, et al. Health Status Predicts Short- and Long-Term Risk of Composite Clinical Outcomes in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 861-873. PMID: [34509406](#)
513. Alla F, Briançon S, Guillemin F, et al. EPICAL Investigators. Self-rating of quality of life provides additional prognostic information in heart failure. Insights into the EPICAL study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 337-343. PMID: [12034160](#)
514. Moser DK, Yamokoski L, Sun JL, et al. Escape Investigators. Improvement in health-related quality of life after hospitalization predicts event-free survival in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2009; 15: 763-769. PMID: [19879462](#)
515. Carson P, Tam SW, Ghali JK, et al. Relationship of quality of life scores with baseline characteristics and outcomes in the African-American heart failure trial. *J Card Fail* 2009; 15: 835-842. PMID: [19944359](#)
516. Rector TS, Carson PE, Anand IS, et al. I-PRESERVE Trial Investigators. Assessment of long-term effects of irbesartan on heart failure with preserved ejection fraction as measured by the minnesota living with heart failure questionnaire in the irbesartan in heart failure with preserved systolic function (I-PRESERVE) trial. *Circ Heart Fail* 2012; 5: 217-225. PMID: [22267751](#)
517. Wohlfahrt P, Zickmund SL, Slager S, et al. Provider Perspectives on the Feasibility and Utility of Routine Patient-Reported Outcomes Assessment in Heart Failure: A Qualitative Analysis. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013047. PMID: [31937195](#)
518. Stehlik J, Rodriguez-Correa C, Spertus JA, et al. Implementation of Real-Time Assessment of Patient-Reported Outcomes in a Heart Failure Clinic: A Feasibility Study. *J Card Fail* 2017; 23: 813-816. PMID: [28982635](#)
519. Sandhu AT, Calma J, Skye M, et al. Clinical Impact of Routine Assessment of Patient-Reported Health Status in Heart Failure Clinic: The PRO-HF Trial. *Circulation* 2024; 149: 1717-1728. PMID: [38583147](#)
520. Yamashita S, Katsumata S, Kohsaka S, et al. Implementing an Electronic Patient-Reported Outcome Reporting System in Outpatient Cardiovascular Care: A Pilot Multicenter Randomized Trial.

- JAMA Netw Open 2025; 8: e2454084. PMID: [39808432](#)
521. Azizi Z, Golbus JR, Spaulding EM, et al. Challenge of Optimizing Medical Therapy in Heart Failure: Unlocking the Potential of Digital Health and Patient Engagement. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e030952. PMID: [38226520](#)
522. Lee DS, Straus SE, Farkouh ME, et al. COACH Trial Investigators. Trial of an Intervention to Improve Acute Heart Failure Outcomes. *N Engl J Med* 2023; 388: 22-32. PMID: [36342109](#)
523. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Validation of the Get With The Guideline-Heart Failure risk score in Japanese patients and the potential improvement of its discrimination ability by the inclusion of B-type natriuretic peptide level. *Am Heart J* 2016; 171: 33-39. PMID: [26699598](#)
524. Nakada Y, Kawakami R, Matsushima S, et al. Simple Risk Score to Predict Survival in Acute Decompensated Heart Failure—A2B Score. *Circ J* 2019; 83: 1019-1024. PMID: [30842361](#)
525. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, et al. Derivation and Validation of Clinical Prediction Models for Rapid Risk Stratification for Time-Sensitive Management for Acute Heart Failure. *J Clin Med* 2020; 9: 3394. PMID: [33113911](#)
526. Satogami K, Katayama Y, Ozaki Y, et al. Long-term risk stratification for hospitalized patients with acute heart failure at a single rural cardiovascular centre. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 1717-1725. PMID: [36840441](#)
527. Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation* 2006; 113: 1424-1433. PMID: [16534009](#)
528. Paled Y, Ducharme A, Kittleson M, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Evaluation and Care of Cardiac Transplant Candidates-2024. *J Heart Lung Transplant* 2024; 43: 1529-1628. e54. PMID: [39115488](#)
529. Shiraishi Y, Kohsaka S, Nagai T, et al. Validation and Recalibration of Seattle Heart Failure Model in Japanese Acute Heart Failure Patients. *J Card Fail* 2019; 25: 561-567. PMID: [30099192](#)
530. Sawano M, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Performance of the MAGGIC heart failure risk score and its modification with the addition of discharge natriuretic peptides. *ESC Heart Fail* 2018; 5: 610-619. PMID: [29520978](#)
531. Ahmad T, Desai NR, Yamamoto Y, et al. Alerting Clinicians to 1-Year Mortality Risk in Patients Hospitalized With Heart Failure: The REVEAL-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 905-912. PMID: [35947362](#)
532. Pandey A, Garg S, Khunger M, et al. Dose-Response Relationship Between Physical Activity and Risk of Heart Failure: A Meta-Analysis. *Circulation* 2015; 132: 1786-1794. PMID: [26438781](#)
533. Echouffo-Tcheugui JB, Butler J, Yancy CW, et al. Association of Physical Activity or Fitness With Incident Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 853-861. PMID: [26175539](#)
534. Aune D, Sen A, Norat T, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation* 2016; 133: 639-649. PMID: [26746176](#)
535. Pandey A, LaMonte M, Klein L, et al. Relationship Between Physical Activity, Body Mass Index, and Risk of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1129-1142. PMID: [28254175](#)
536. 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](#)
537. 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](#)
538. Wang Y, Tuomilehto J, Jousilahti P, et al. Lifestyle factors in relation to heart failure among Finnish men and women. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 607-612. PMID: [21914814](#)
539. Lara KM, Levitan EB, Gutierrez OM, et al. Dietary Patterns and Incident Heart Failure in U.S. Adults Without Known Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2036-2045. PMID: [31023426](#)
540. Levitan EB, Wolk A, Mittleman MA. Consistency with the DASH diet and incidence of heart failure. *Arch Intern Med* 2009; 169: 851-857. PMID: [19433696](#)
541. Suskin N, Sheth T, Negassa A, et al. Relationship of current and past smoking to mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1677-1682. PMID: [11345383](#)
542. 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](#)
543. 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](#)
544. Gêmes K, Janszky I, Ahnve S, et al. Light-to-moderate drinking and incident heart failure—the Norwegian HUNT study. *Int J Cardiol* 2016; 203: 553-560. PMID: [26569362](#)
545. Wood AM, Kaptoge S, Butterworth AS, et al. Emerging Risk Factors Collaboration/EPIC-CVD/UK Biobank Alcohol Study Group. Risk thresholds for alcohol consumption: combined analysis of individual-participant data for 599 912 current drinkers in 83 prospective studies. *Lancet* 2018; 391: 1513-1523. PMID: [29676281](#)
546. 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](#)
547. 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](#)
548. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering treatment. 6. Prevention of heart failure and new-onset heart failure — meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2016; 34: 373-384. PMID: [26780184](#)
549. Wright JT Jr, 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](#)
550. Upadhyya B, Rocco M, Lewis CE, et al. SPRINT Research Group. Effect of Intensive Blood Pressure Treatment on Heart Failure Events in the Systolic Blood Pressure Reduction Intervention Trial. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003613. PMID: [28364091](#)
551. Lewis CE, Fine LJ, et al. SPRINT Research Group. Final Report of a Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2021; 384: 1921-1930. PMID: [34010531](#)
552. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. STEP Study Group. Trial of Intensive Blood-Pressure Control in Older Patients with Hypertension. *N Engl J Med* 2021; 385: 1268-1279. PMID: [34491661](#)
553. Umemura S, Arima H, Arima S, et al. The Japanese Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension (JSH 2019). *Hypertens Res* 2019; 42: 1235-1481. PMID: [31375757](#)
554. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981-2997. PMID: [12479763](#)
555. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial Collaborative Research Group. Diuretic versus α -blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003; 42: 239-246. PMID: [12925554](#)
556. DeCarolis DD, Gravely A, Olney CM, et al. Impact of Antihypertensive Drug Class on Outcomes in SPRINT. *Hypertension* 2022; 79: 1112-1121. PMID: [35259925](#)
557. Reinhart M, Puil L, Salzwedel DM, et al. First-line diuretics versus other classes of antihypertensive drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 7: CD008161. PMID: [37439548](#)
558. 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](#)
559. 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](#)
560. 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](#)
561. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE—TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. PMID: [30415602](#)
562. Kohsaka S, Kumamaru H, Nishimura S, et al. Incidence of adverse cardiovascular events in type 2 diabetes mellitus patients after initiation of glucose-lowering agents: A population-based community study from the Shizuoka Kokuho database. *J Diabetes Investig* 2021; 12: 1452-1461. PMID: [33345452](#)
563. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. PMID: [32970396](#)
564. Herrington WG, Staplin N, Wanner C, et al. EMPA-KIDNEY Col-

- laborative Group. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2023; 388: 117-127. PMID: [36331190](#)
565. Nuffield Department of Population Health Renal Studies Group; SGLT2 inhibitor Meta-Analysis Cardio-Renal Trialists' Consortium. Impact of diabetes on the effects of sodium glucose co-transporter-2 inhibitors on kidney outcomes: collaborative meta-analysis of large placebo-controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 1788-1801. PMID: [36351458](#)
566. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. PMID: [27633186](#)
567. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Trial Investigators. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. PMID: [27295427](#)
568. Sattar N, Lee MMY, Kristensen SL, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2021; 9: 653-662. PMID: [34425083](#)
569. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med* 2023; 389: 2221-2232. PMID: [37952131](#)
570. Pratley RE, Tuttle KR, Rossing P, et al. FLOW Trial Committees and Investigators. Effects of Semaglutide on Heart Failure Outcomes in Diabetes and Chronic Kidney Disease in the FLOW Trial. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84: 1615-1628. PMID: [39217553](#)
571. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 2219-2229. PMID: [33264825](#)
572. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular Events with Finerenone in Kidney Disease and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2021; 385: 2252-2263. PMID: [34449181](#)
573. Filippatos G, Pitt B, Agarwal R, et al. FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes with and without heart failure: a prespecified subgroup analysis of the FIDELIO-DKD trial. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 996-1005. PMID: [35239204](#)
574. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al. FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022; 43: 474-484. PMID: [35023547](#)
575. Pop-Busui R, Januzzi JL, Bruemmer D, et al. Heart Failure: An Underappreciated Complication of Diabetes. A Consensus Report of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2022; 45: 1670-1690. PMID: [35796765](#)
576. Pfeffer MA, Braunwald E, Moyé LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 669-677. PMID: [1386652](#)
577. 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](#)
578. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. 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](#)
579. 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](#)
580. 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](#)
581. Dickstein K, Kjekshus J. OPTIMAAL Steering Committee of the OPTIMAAL Study Group. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002; 360: 752-760. PMID: [12241832](#)
582. Mann DL, Deswal A. Angiotensin-receptor blockade in acute myocardial infarction — a matter of dose. *N Engl J Med* 2003; 349: 1963-1965. PMID: [14610159](#)
583. Doughty RN, Whalley GA, Walsh HA, et al. CAPRICORN Echo Substudy Investigators. Effects of carvedilol on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction: the CAPRICORN Echo Substudy. *Circulation* 2004; 109: 201-206. PMID: [14707020](#)
584. 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](#)
585. Exner DV, Dries DL, Waclawiw MA, et al. Beta-adrenergic blocking agent use and mortality in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a post hoc analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 916-923. PMID: [10091816](#)
586. Vantrimpont P, Rouleau JL, Wun CC, et al. SAVE Investigators. Additive beneficial effects of beta-blockers to angiotensin-converting enzyme inhibitors in the Survival and Ventricular Enlargement (SAVE) Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 229-236. PMID: [9014971](#)
587. Watanabe H, Ozasa N, Morimoto T, et al. CAPITAL-RCT investigators. Long-term use of carvedilol in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *PLoS One* 2018; 13: e0199347. PMID: [30153268](#)
588. Yndigegn T, Lindahl B, Mars K, et al. REDUCE-AMI Investigators. Beta-Blockers after Myocardial Infarction and Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024; 390: 1372-1381. PMID: [38587241](#)
589. Silvain J, Cayla G, Ferrari E, et al. ABYSS Investigators of the ACTION Study Group. Beta-Blocker Interruption or Continuation after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024; 391: 1277-1286. PMID: [39213187](#)
590. Jernberg T. Routine Beta-Blockers in Secondary Prevention — Approaching Retirement? *N Engl J Med* 2024; 391: 1356-1357. PMID: [39213193](#)
591. 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](#)
592. 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](#)
593. Pfeffer MA, Claggett B, Lewis EF, et al. PARADISE-MI Investigators and Committees. Angiotensin Receptor-Nephrilysin Inhibition in Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1845-1855. PMID: [34758252](#)
594. James S, Erlinge D, Storey RF, et al. Dapagliflozin in Myocardial Infarction without Diabetes or Heart Failure. *NEJM Evid* 2024; 3: EVID0a2300286. PMID: [38320489](#)
595. Butler J, Jones WS, Udell JA, et al. Empagliflozin after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2024; 390: 1455-1466. PMID: [38587237](#)
596. von Lewinski D, Kolesnik E, Tripolt NJ, et al. Empagliflozin in acute myocardial infarction: the EMMY trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 4421-4432. PMID: [36036746](#)
597. 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](#)
598. 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](#)
599. Preiss D, Campbell RT, Murray HM, et al. The effect of statin therapy on heart failure events: a collaborative meta-analysis of unpublished data from major randomized trials. *Eur Heart J* 2015; 36: 1536-1546. PMID: [25802390](#)
600. Byrne RA, Rossello X, Coughlan JJ, et al. ESC Scientific Document Group. 2023 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2023; 44: 3720-3826. PMID: [37622654](#)
601. Shen L, Jhund PS, Docherty KF, et al. Accelerated and personalized therapy for heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J* 2022; 43: 2573-2587. PMID: [35467706](#)
602. McDonald M, Virani S, Chan M, et al. CCS/CHFS Heart Failure Guidelines Update: Defining a New Pharmacologic Standard of Care for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Can J Car-*

- diol* 2021; 37: 531-546. PMID: [33827756](#)
603. Ohata T, Niimi N, Shiraishi Y, et al. Initiation and Up-Titration of Guideline-Based Medications in Hospitalized Acute Heart Failure Patients — A Report From the West Tokyo Heart Failure Registry. *Circ J* 2023; 88: 22-30. PMID: [37914282](#)
604. Ito M, Maeda D, Matsue Y, et al. Association between class of foundational medication for heart failure and prognosis in heart failure with reduced/mildly reduced ejection fraction. *Sci Rep* 2022; 12: 16611. PMID: [36198895](#)
605. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9-13. PMID: [10023943](#)
606. 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](#)
607. Yusuf S, Pitt B, Davis CE, et al. 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](#)
608. 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](#)
609. 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](#)
610. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. PMID: [32865377](#)
611. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al. EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2021; 385: 1451-1461. PMID: [34449189](#)
612. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al. DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1089-1098. PMID: [36027570](#)
613. Abraham WT, Adamson PB, Bourge RC, et al. CHAMPION Trial Study Group. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 377: 658-666. PMID: [21315441](#)
614. Lindenfeld J, Zile MR, Desai AS, et al. Haemodynamic-guided management of heart failure (GUIDE-HF): a randomised controlled trial. *Lancet* 2021; 398: 991-1001. PMID: [34461042](#)
615. Brugs JJ, Radhoe SP, Clephas PRD, et al. MONITOR-HF investigators. Remote haemodynamic monitoring of pulmonary artery pressures in patients with chronic heart failure (MONITOR-HF): a randomised clinical trial. *Lancet* 2023; 401: 2113-2123. PMID: [37220768](#)
616. 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](#)
617. Tromp J, Teng TH, Tay WT, et al. ASIAN-HF Investigators. Heart failure with preserved ejection fraction in Asia. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 23-36. PMID: [30113120](#)
618. Oeun B, Hikoso S, Nakatani D, et al. OCVC-Heart Failure Investigators. Prognostic Impact of Echocardiographic Diastolic Dysfunction on Outcomes in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction - Insights From the PURSUIT-HF Registry. *Circ J* 2021; 86: 23-33. PMID: [34456213](#)
619. 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](#)
620. Mentz RJ, Anstrom KJ, Eisenstein EL, et al. TRANSFORM-HF Investigators. Effect of Torsemide vs Furosemide After Discharge on All-Cause Mortality in Patients Hospitalized With Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 214-223. PMID: [36648467](#)
621. Miura M, Sugimura K, Sakata Y, et al. CHART-2 Investigators. Prognostic Impact of Loop Diuretics in Patients With Chronic Heart Failure — Effects of Addition of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors and β -Blockers. *Circ J* 2016; 80: 1396-1403. PMID: [27170200](#)
622. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. CLOROTIC trial investigators. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 411-421. PMID: [36423214](#)
623. 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](#)
624. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Kanagawa Aquaresis Investigators. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment - Results From the K-STAR Study. *Circ J* 2017; 82: 159-167. PMID: [28835586](#)
625. Pratama V, Budiono J, Thobari JA, et al. The role of tolvaptan add-on therapy in patients with acute heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Front Cardiovasc Med* 2024; 11: 1367442. PMID: [38873266](#)
626. Matsue Y, Ter Maaten JM, Suzuki M, et al. Early treatment with tolvaptan improves diuretic response in acute heart failure with renal dysfunction. *Clin Res Cardiol* 2017; 106: 802-812. PMID: [28540483](#)
627. Udelson JE, Bilsker M, Hauptman PJ, et al. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study of tolvaptan monotherapy compared to furosemide and the combination of tolvaptan and furosemide in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2011; 17: 973-981. PMID: [22123358](#)
628. Udelson JE, McGrew FA, Flores E, et al. Multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the effect of oral tolvaptan on left ventricular dilation and function in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2151-2159. PMID: [17543634](#)
629. Felker GM, Mentz RJ, Cole RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized With Acute Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1399-1406. PMID: [27654854](#)
630. Konstam MA, Kiernan M, Chandler A, et al. SECRET of CHF Investigators, Coordinators, and Committee Members. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1409-1419. PMID: [28302292](#)
631. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC Jr, 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](#)
632. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, 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](#)
633. Yamazaki Y, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. Temporal trends in tolvaptan use after revision of national heart failure guidelines in Japan. *Sci Rep* 2021; 11: 19360. PMID: [34588492](#)
634. Faris R, Flather M, Purcell H, et al. Current evidence supporting the role of diuretics in heart failure: a meta analysis of randomised controlled trials. *Int J Cardiol* 2002; 82: 149-158. PMID: [11853901](#)
635. Pfisterer M, Buser P, Rickli H, et al. TIME-CHF Investigators. BNP-guided vs symptom-guided heart failure therapy: the Trial of Intensified vs Standard Medical Therapy in Elderly Patients With Congestive Heart Failure (TIME-CHF) randomized trial. *JAMA* 2009; 301: 383-392. PMID: [19176440](#)
636. Troughton RW, Frampton CM, Brunner-La Rocca HP, et al. Effect of B-type natriuretic peptide-guided treatment of chronic heart failure on total mortality and hospitalization: an individual patient meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 1559-1567. PMID: [24603309](#)
637. Stienen S, Salah K, Eurlings LW, et al. Challenging the two concepts in determining the appropriate pre-discharge N-terminal pro-brain natriuretic peptide treatment target in acute decompensated heart failure patients: absolute or relative discharge levels? *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 936-944. PMID: [26222618](#)
638. Mark DB, Cowper PA, Anstrom KJ, et al. Economic and Quality-of-Life Outcomes of Natriuretic Peptide-Guided Therapy for Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2551-2562. PMID: [30466512](#)
639. Felker GM, Anstrom KJ, Adams KF, et al. Effect of Natriuretic Peptide-Guided Therapy on Hospitalization or Cardiovascular Mortality in High-Risk Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318: 713-720. PMID: [28829876](#)
640. Stienen S, Salah K, Moons AH, et al. NT-proBNP (N-Terminal pro-B-Type Natriuretic Peptide)-Guided Therapy in Acute Decompensated Heart Failure: PRIMA II Randomized Controlled Trial (Can NT-ProBNP-Guided Therapy During Hospital Admission for Acute

- Decompensated Heart Failure Reduce Mortality and Readmissions?). *Circulation* 2018; 137: 1671-1683. PMID: [29242350](#)
641. Kimmoun A, Cotter G, Davison B, et al. Safety, Tolerability and efficacy of Rapid Optimization, helped by NT-proBNP and GDF-15, of Heart Failure therapies (STRONG-HF): rationale and design for a multicentre, randomized, parallel-group study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1459-1467. PMID: [31423712](#)
642. 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](#)
643. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318. PMID: [10587334](#)
644. 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](#)
645. Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-1675. PMID: [11759645](#)
646. 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](#)
647. 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](#)
648. Sakata Y, Shiba N, Takahashi J, et al. SUPPORT Trial Investigators. Clinical impacts of additive use of olmesartan in hypertensive patients with chronic heart failure: the supplemental benefit of an angiotensin receptor blocker in hypertensive patients with stable heart failure using olmesartan (SUPPORT) trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 915-923. PMID: [25637937](#)
649. 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](#)
650. Januzzi JL Jr, Prescott MF, Butler J, et al. PROVE-HF Investigators. Association of Change in N-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Following Initiation of Sacubitril-Valsartan Treatment With Cardiac Structure and Function in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JAMA* 2019; 322: 1085-1095. PMID: [31475295](#)
651. Desai AS, Solomon SD, Shah AM, et al. EVALUATE-HF Investigators. Effect of Sacubitril-Valsartan vs Enalapril on Aortic Stiffness in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1077-1084. PMID: [31475296](#)
652. Desai AS, McMurray JJ, Packer M, et al. Effect of the angiotensin-receptor-neprilysin inhibitor LCZ696 compared with enalapril on mode of death in heart failure patients. *Eur Heart J* 2015; 36: 1990-1997. PMID: [26022006](#)
653. Tsutsui H, Momomura SI, Saito Y, et al. PARALLEL-HF Investigators. Efficacy and Safety of Sacubitril/Valsartan in Japanese Patients With Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction — Results From the PARALLEL-HF Study. *Circ J* 2021; 85: 584-594. PMID: [33731544](#)
654. Desai AS, Solomon S, Claggett B, et al. Factors Associated With Noncompletion During the Run-In Period Before Randomization and Influence on the Estimated Benefit of LCZ696 in the PARADIGM-HF Trial. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e002735. PMID: [27296397](#)
655. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepriylisin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539-548. PMID: [30415601](#)
656. 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](#)
657. MERIT-HF Study Group. 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](#)
658. 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](#)
659. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. MUCHA Investigators. Low-dose carvedilol improves left ventricular function and reduces cardiovascular hospitalization in Japanese patients with chronic heart failure: the Multicenter Carvedilol Heart Failure Dose Assessment (MUCHA) trial. *Am Heart J* 2004; 147: 324-330. PMID: [14760332](#)
660. 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](#)
661. McAlister FA, Wiebe N, Ezekowitz JA, et al. Meta-analysis: β -blocker dose, heart rate reduction, and death in patients with heart failure. *Ann Intern Med* 2009; 150: 784-794. PMID: [19487713](#)
662. Okamoto H, Hori M, Matsuzaki M, et al. J-CHF Investigators. Minimal dose for effective clinical outcome and predictive factors for responsiveness to carvedilol: Japanese chronic heart failure (J-CHF) study. *Int J Cardiol* 2013; 164: 238-244. PMID: [23245621](#)
663. 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](#)
664. 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](#)
665. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. CIBIS III Investigators. Effect on survival and hospitalization of initiating treatment for chronic heart failure with bisoprolol followed by enalapril, as compared with the opposite sequence: results of the randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation* 2005; 112: 2426-2435. PMID: [16143696](#)
666. Kotecha D, Holmes J, Krum H, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235-2243. PMID: [25193873](#)
667. Cadrin-Tourigny J, Shohoudi A, Roy D, et al. Decreased Mortality With Beta-Blockers in Patients With Heart Failure and Coexisting Atrial Fibrillation: An AF-CHF Substudy. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 99-106. PMID: [28089316](#)
668. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, et al. J-CHF Investigators. Differential Response to Heart Rate Reduction by Carvedilol in Heart Failure and Reduced Ejection Fraction Between Sinus Rhythm and Atrial Fibrillation — Insight From J-CHF Study. *Circ Rep* 2020; 2: 143-151. PMID: [33693221](#)
669. Van Gelder IC, Groeneweld HF, Crijns HJ, et al. RACE II Investigators. Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2010; 362: 1363-1373. PMID: [20231232](#)
670. Luo X, Xiong Q, Xu J, et al. Differences in Heart Rate Response and Recovery After 6-Minute Walk Test Between Patients With Atrial Fibrillation and in Sinus Rhythm. *Am J Cardiol* 2018; 122: 592-596. PMID: [29958713](#)
671. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1152-1161. PMID: [21884954](#)
672. Haas SJ, Vos T, Gilbert RE, et al. Are β -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](#)
673. Garcia-Egido A, Andrey JL, Puerto JL, et al. Beta-blocker therapy and prognosis of heart failure patients with new-onset diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2015; 69: 550-559. PMID: [25707623](#)
674. Du Q, Sun Y, Ding N, et al. Beta-blockers reduced the risk of mortality and exacerbation in patients with COPD: a meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2014; 9: e113048. PMID: [25427000](#)
675. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT, et al. MOCHA Investigators. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function and survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-2816. PMID: [8941106](#)
676. Nagatomo Y, Yoshikawa T, Okamoto H, et al. J-CHF Investigators. Anemia Is Associated With Blunted Response to β -Blocker Thera-

- py Using Carvedilol — Insights From Japanese Chronic Heart Failure (J-CHF) Study. *Circ J* 2018; 82: 691-698. PMID: [28883225](#)
677. Liggett SB, Miale-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved β -adrenergic receptor motif alters cardiac function and β -blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11288-11293. PMID: [16844790](#)
678. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits β -adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008; 14: 510-517. PMID: [18425130](#)
679. Nagatomo Y, McNamara DM, Alexis JD, et al. IMAC-2 Investigators. Myocardial Recovery in Patients With Systolic Heart Failure and Autoantibodies Against β -Adrenergic Receptors. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 968-977. PMID: [28231950](#)
680. Jondeau G, Neuder Y, Eicher JC, et al. B-CONVINCED Investigators. B-CONVINCED: Beta-blocker CONTinuation Vs. Interruption in patients with Congestive heart failure hospitalized for a decompensation episode. *Eur Heart J* 2009; 30: 2186-2192. PMID: [19717851](#)
681. 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* 2017; 82: 148-158. PMID: [28824029](#)
682. Vardeny O, Claggett B, Anand I, et al. Randomized Aldactone Evaluation Study (RALES) Investigators. Incidence, predictors, and outcomes related to hypo- and hyperkalemia in patients with severe heart failure treated with a mineralocorticoid receptor antagonist. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 573-579. PMID: [24812304](#)
683. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020; 141: 90-99. PMID: [31736335](#)
684. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819-829. PMID: [32877652](#)
685. Curtain JP, Docherty KF, Jhund PS, et al. Effect of dapagliflozin on ventricular arrhythmias, resuscitated cardiac arrest, or sudden death in DAPA-HF. *Eur Heart J* 2021; 42: 3727-3738. PMID: [34448003](#)
686. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022; 28: 568-574. PMID: [35228754](#)
687. Butt JH, Jhund PS, Belohlávek J, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Patients With Heart Failure: A Prespecified Analysis of the DELIVER Trial. *Circulation* 2022; 146: 1210-1224. PMID: [36029465](#)
688. Butt JH, Dewan P, Merkely B, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin According to Frailty in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Post Hoc Analysis of the DAPA-HF Trial. *Ann Intern Med* 2022; 175: 820-830. PMID: [35467935](#)
689. Adamson C, Kondo T, Jhund PS, et al. Dapagliflozin for heart failure according to body mass index: the DELIVER trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 4406-4417. PMID: [36029309](#)
690. Takada T, Sakata Y, Miyata S, et al. CHART-2 Investigators. Impact of elevated heart rate on clinical outcomes in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction: a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 309-316. PMID: [24464774](#)
691. 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](#)
692. Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al. J-SHIFT Study Investigators. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure — J-SHIFT Study. *Circ J* 2019; 83: 2049-2060. PMID: [31391387](#)
693. Tardif JC, O'Meara E, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Effects of selective heart rate reduction with ivabradine on left ventricular remodelling and function: results from the SHIFT echocardiography substudy. *Eur Heart J* 2011; 32: 2507-2515. PMID: [21875858](#)
694. Volterrani M, Cice G, Caminiti G, et al. Effect of Carvedilol, Ivabradine or their combination on exercise capacity in patients with Heart Failure (the CARVIVA HF trial). *Int J Cardiol* 2011; 151: 218-224. PMID: [21764469](#)
695. Martin RI, Pogoryelova O, Koref MS, et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart* 2014; 100: 1506-1510. PMID: [24951486](#)
696. 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](#)
697. Ziff OJ, Lane DA, Samra M, et al. Safety and efficacy of digoxin: systematic review and meta-analysis of observational and controlled trial data. *BMJ* 2015; 351: h4451. PMID: [26321114](#)
698. Kotecha D, Bunting KV, Gill SK, et al. Rate Control Therapy Evaluation in Permanent Atrial Fibrillation (RATE-AF) Team. Effect of Digoxin vs Bisoprolol for Heart Rate Control in Atrial Fibrillation on Patient-Reported Quality of Life: The RATE-AF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 2497-2508. PMID: [33351042](#)
699. Adams KF Jr, Butler J, Patterson JH, et al. Dose response characterization of the association of serum digoxin concentration with mortality outcomes in the Digitalis Investigation Group trial. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1072-1081. PMID: [27492641](#)
700. Bavendiek U, Berliner D, Dávila LA, et al. DIGIT-HF Investigators and Committees. Rationale and design of the DIGIT-HF trial (DIG-itoxin to Improve ouTcomes in patients with advanced chronic Heart Failure): a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 676-684. PMID: [30892806](#)
701. Packer M, Carver JR, Rodeheffer RJ, et al. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med* 1991; 325: 1468-1475. PMID: [1944425](#)
702. 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](#)
703. Sasayama S, Asanoi H, Kihara Y, et al. Clinical effects of long-term administration of pimobendan in patients with moderate congestive heart failure. *Heart Vessels* 1994; 9: 113-120. PMID: [8056717](#)
704. EPOCH Study Group. Effects of pimobendan on adverse cardiac events and physical activities in patients with mild to moderate chronic heart failure: the effects of pimobendan on chronic heart failure study (EPOCH study). *Circ J* 2002; 66: 149-157. PMID: [11999639](#)
705. Yoshikawa T, Baba A, Suzuki M, et al. Keio Interhospital Cardiology Study (KICS) Group. Effectiveness of carvedilol alone versus carvedilol + pimobendan for severe congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1495-1497. PMID: [10856401](#)
706. 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](#)
707. Piccini JP, Berger JS, O'Connor CM. Amiodarone for the prevention of sudden cardiac death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 1245-1253. PMID: [19336434](#)
708. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 321: 406-412. PMID: [2473403](#)
709. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of n-3 polyunsaturated fatty acids in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1223-1230. PMID: [18757090](#)
710. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al. REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380: 11-22. PMID: [30415628](#)
711. Selvaraj S, Bhatt DL, Steg PG, et al. REDUCE - IT Investigators. Impact of Icosapent Ethyl on Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Heart Failure in REDUCE-IT. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e024999. PMID: [35377160](#)
712. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. HELAS investigators. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428-432. PMID: [16737850](#)
713. Cleland JG, Findlay I, Jafri S, et al. The Warfarin/Aspirin Study in Heart failure (WASH): a randomized trial comparing antithrombotic strategies for patients with heart failure. *Am Heart J* 2004; 148: 157-164. PMID: [15215806](#)
714. Homma S, Thompson JL, Pullicino PM, et al. WARCEF Investigators. Warfarin and aspirin in patients with heart failure and sinus rhythm. *N Engl J Med* 2012; 366: 1859-1869. PMID: [22551105](#)
715. Shantsila E, Kozielec M, Lip GY. Anticoagulation versus placebo for heart failure in sinus rhythm. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 5: CD003336. PMID: [34002371](#)
716. Zannad F, Anker SD, Byra WM, et al. COMMANDER HF Investigators. Rivaroxaban in Patients with Heart Failure, Sinus Rhythm, and Coronary Disease. *N Engl J Med* 2018; 379: 1332-1342. PMID: [30146935](#)

717. Levine GN, McEvoy JW, Fang JC, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Stroke Council. Management of Patients at Risk for and With Left Ventricular Thrombus: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: e205-e223. PMID: [36106537](#)
718. 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](#)
719. Packer M, Carson P, Elkayam U, et al. PRAISE-2 Study Group. Effect of amlodipine on the survival of patients with severe chronic heart failure due to a nonischemic cardiomyopathy: results of the PRAISE-2 study (prospective randomized amlodipine survival evaluation 2). *JACC Heart Fail* 2013; 1: 308-314. PMID: [24621933](#)
720. Goldstein RE, Boccuzzi SJ, Cruess D, et al. Adverse Experience 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](#)
721. Inomata T, Ikeda Y, Kida K, et al. Kanagawa Aquaresis Investigators. Effects of Additive Tolvaptan vs. Increased Furosemide on Heart Failure With Diuretic Resistance and Renal Impairment - Results From the K-STAR Study. *Circ J* 2017; 82: 159-167. PMID: [28835586](#)
722. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, et al. Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 1577-1587. PMID: [28335841](#)
723. McMurray JJV, Wheeler DC, Stefánsson BV, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of Dapagliflozin in Patients With Kidney Disease, With and Without Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 807-820. PMID: [34446370](#)
724. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022; 400: 757-767. PMID: [36041474](#)
725. Jhund PS, Kondo T, Butt JH, et al. Dapagliflozin across the range of ejection fraction in patients with heart failure: a patient-level, pooled meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Nat Med* 2022; 28: 1956-1964. PMID: [36030328](#)
726. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021; 27: 1954-1960. PMID: [34711976](#)
727. Coats AJS, Butler J, Tsutsui H, et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction according to frailty status in EMPEROR-Preserved. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2024; 15: 412-424. PMID: [38158636](#)
728. Butt JH, Kondo T, Yang M, et al. Heart failure, peripheral artery disease, and dapagliflozin: a patient-level meta-analysis of DAPA-HF and DELIVER. *Eur Heart J* 2023; 44: 2170-2183. PMID: [37220172](#)
729. Cleland JG, Tendera M, Adams 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](#)
730. Mentz RJ, Ward JH, Hernandez AF, et al. PARAGLIDE-HF Investigators. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Patients With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction and Worsening Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 1-12. PMID: [37212758](#)
731. Pieske B, Wachter R, Shah SJ, et al. PARALLAX Investigators and Committee members. Effect of Sacubitril/Valsartan vs Standard Medical Therapies on Plasma NT-proBNP Concentration and Submaximal Exercise Capacity in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The PARALLAX Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021; 326: 1919-1929. PMID: [34783839](#)
732. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020; 141: 352-361. PMID: [31736342](#)
733. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation* 2020; 141: 338-351. PMID: [31736337](#)
734. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. *Circulation* 2015; 131: 34-42. PMID: [25406305](#)
735. Merrill M, Sweitzer NK, Lindenfeld J, et al. Sex Differences in Outcomes and Responses to Spironolactone in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of TOPCAT Trial. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 228-238. PMID: [30819379](#)
736. Solomon SD, McMurray JJV, Vaduganathan M, et al. FIN-EARTS-HF Committees and Investigators. Finerenone in Heart Failure with Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2024; 391: 1475-1485. PMID: [39225278](#)
737. Jhund PS, Talebi A, Henderson AD, et al. Mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure: an individual patient level meta-analysis. *Lancet* 2024; 404: 1119-1131. PMID: [39232490](#)
738. Yamamoto K, Origasa H, Horii M. 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](#)
739. Silverman DN, Plante TB, Infeld M, et al. Association of β -Blocker Use With Heart Failure Hospitalizations and Cardiovascular Disease Mortality Among Patients With Heart Failure With a Preserved Ejection Fraction: A Secondary Analysis of the TOPCAT Trial. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e1916598. PMID: [31800067](#)
740. Hernandez AF, Hammill BG, O'Connor CM, et al. Clinical effectiveness of beta-blockers in heart failure: Findings from the OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 184-192. PMID: [19130987](#)
741. Lund LH, Benson L, Dahlström U, et al. Association between use of β -blockers and outcomes in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JAMA* 2014; 312: 2008-2018. PMID: [25399276](#)
742. Park JJ, Choi HM, Hwang IC, et al. Myocardial Strain for Identification of β -Blocker Responders in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2019; 32: 1462-1469. PMID: [31540679](#)
743. Redfield MM, Borlaug BA. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Review. *JAMA* 2023; 329: 827-838. PMID: [36917048](#)
744. Palau P, Seller J, Dominguez E, et al. Effect of β -Blocker Withdrawal on Functional Capacity in Heart Failure and Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 2042-2056. PMID: [34794685](#)
745. Reddy YNV, Koepp KE, Carter R, et al. Rate-Adaptive Atrial Pacing for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The RAPID-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023; 329: 801-809. PMID: [36871285](#)
746. Infeld M, Wahlberg K, Cicero J, et al. Effect of Personalized Accelerated Pacing on Quality of Life, Physical Activity, and Atrial Fibrillation in Patients With Preclinical and Overt Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: The myPACE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 213-221. PMID: [36723919](#)
747. Habel N, Infeld M, Bernknopf J, et al. Rationale and design of the PACE HFpEF trial: Physiologic accelerated pacing as a holistic treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Heart Rhythm O2* 2024; 5: 41-49. PMID: [38312209](#)
748. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, et al. STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med* 2021; 384: 989-1002. PMID: [33567185](#)
749. Kosiborod MN, Bhatta M, Davies M, et al. Semaglutide improves cardiometabolic risk factors in adults with overweight or obesity: STEP 1 and 4 exploratory analyses. *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 468-478. PMID: [36200477](#)
750. Kosiborod MN, Abildstrøm SZ, Borlaug BA, et al. STEP-HFpEF Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2023; 389: 1069-1084. PMID: [37622681](#)
751. Kosiborod MN, Petrie MC, Borlaug BA, et al. STEP-HFpEF DM Trial Committees and Investigators. Semaglutide in Patients with Obesity-Related Heart Failure and Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2024; 390: 1394-1407. PMID: [38587233](#)
752. Packer M, Zile MR, Kramer CM, et al. SUMMIT Trial Study Group. Tirzepatide for Heart Failure with Preserved Ejection Fraction and Obesity. *N Engl J Med* 2025; 392: 427-437. PMID: [39555826](#)
753. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 263-271. PMID: [23684677](#)
754. 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](#)
755. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical

- status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268-1277. PMID: [23478662](#)
756. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1512-1521. PMID: [33079152](#)
757. Pieske B, Maggioni AP, Lam CSP, et al. Vericiguat in patients with worsening chronic heart failure and preserved ejection fraction: results of the SOLuble guanylate Cyclase stimulator in heart failure patientS with PRESERVED EF (SOCRATES-PRESERVED) study. *Eur Heart J* 2017; 38: 1119-1127. PMID: [28369340](#)
758. Anker SD, Butler J, Usman MS, et al. Efficacy of empagliflozin in heart failure with preserved versus mid-range ejection fraction: a pre-specified analysis of EMPEROR-Preserved. *Nat Med* 2022; 28: 2512-2520. PMID: [36471037](#)
759. Vaduganathan M, Jhund PS, Claggett BL, et al. A putative placebo analysis of the effects of sacubitril/valsartan in heart failure across the full range of ejection fraction. *Eur Heart J* 2020; 41: 2356-2362. PMID: [32221596](#)
760. Vaduganathan M, Mentz RJ, Claggett BL, et al. Sacubitril/valsartan in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction: a pre-specified participant-level pooled analysis of PARAGLIDE-HF and PARAGON-HF. *Eur Heart J* 2023; 44: 2982-2993. PMID: [37210743](#)
761. Lund LH, Claggett B, Liu J, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction in CHARM: characteristics, outcomes and effect of candesartan across the entire ejection fraction spectrum. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1230-1239. PMID: [29431256](#)
762. Solomon SD, Claggett B, Lewis EF, et al. TOPCAT Investigators. Influence of ejection fraction on outcomes and efficacy of spironolactone in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2016; 37: 455-462. PMID: [26374849](#)
763. Yaku H, Kato T, Morimoto T, et al. KCHF Study Investigators. Association of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use With All-Cause Mortality and Hospital Readmission in Older Adults With Acute Decompensated Heart Failure. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e195892. PMID: [31225889](#)
764. Cleland JGF, Bunting KV, Flather MD, et al. Beta-blockers in Heart Failure Collaborative Group. Beta-blockers for heart failure with reduced, mid-range, and preserved ejection fraction: an individual patient-level analysis of double-blind randomized trials. *Eur Heart J* 2018; 39: 26-35. PMID: [29040525](#)
765. Anker SD, Comin Colet J, Filippatos G, et al. FAIR-HF Trial Investigators. Ferric carboxymaltose in patients with heart failure and iron deficiency. *N Engl J Med* 2009; 361: 2436-2448. PMID: [19920054](#)
766. Ponikowski P, Kirwan BA, Anker SD, et al. AFFIRM-AHF investigators. Ferric carboxymaltose for iron deficiency at discharge after acute heart failure: a multicentre, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2020; 396: 1895-1904. PMID: [33197395](#)
767. Ponikowski P, van Veldhuisen DJ, Comin-Colet J, et al. CONFIRM-HF Investigators. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J* 2015; 36: 657-668. PMID: [25176939](#)
768. Lee TT, Chen J, Cohen DJ, et al. The association between blood pressure and mortality in patients with heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 76-83. PMID: [16368295](#)
769. Bozkurt B, Coats A, Tsutsui H. Universal Definition and Classification of Heart Failure. *J Card Fail* 2021; 27: 387-413. PMID: [33662581](#)
770. Kim GH, Uriel N, Burkhoff D. Reverse remodelling and myocardial recovery in heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2018; 15: 83-96. PMID: [28933783](#)
771. Saraon T, Katz SD. Reverse Remodeling in Systolic Heart Failure. *Cardiol Rev* 2015; 23: 173-181. PMID: [25839990](#)
772. Hellawell JL, Margulies KB. Myocardial reverse remodeling. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: 172-181. PMID: [21108773](#)
773. Basuray A, French B, Ky B, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: clinical description, biomarkers, and outcomes. *Circulation* 2014; 129: 2380-2387. PMID: [24799515](#)
774. Merlo M, Stolfo D, Anzini M, et al. Persistent recovery of normal left ventricular function and dimension in idiopathic dilated cardiomyopathy during long-term follow-up: does real healing exist? *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001504. PMID: [25587018](#)
775. Ghimire A, Fine N, Ezekowitz JA, et al. Frequency, predictors, and prognosis of ejection fraction improvement in heart failure: an echocardiogram-based registry study. *Eur Heart J* 2019; 40: 2110-2117. PMID: [31280320](#)
776. Wilcox JE, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Factors associated with improvement in ejection fraction in clinical practice among patients with heart failure: findings from IMPROVE HF. *Am Heart J* 2012; 163: 49-56. PMID: [22172436](#)
777. Writing Committee Members: ACC/AHA Joint Committee Members. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail* 2022; 28: e1-e167. PMID: [35378257](#)
778. Amos AM, Jaber WA, Russell SD. Improved outcomes in peripartum cardiomyopathy with contemporary. *Am Heart J* 2006; 152: 509-513. PMID: [16923422](#)
779. Vardeny O, Fang JC, Desai AS, et al. Dapagliflozin in heart failure with improved ejection fraction: a prespecified analysis of the DELIVER trial. *Nat Med* 2022; 28: 2504-2511. PMID: [36522606](#)
780. Molloy C, Long L, Mordi IR, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2024; 3: CD003331. PMID: [38451843](#)
781. Taylor RS, Walker S, Smart NA, et al. ExTraMATCH II Collaboration. Impact of Exercise Rehabilitation on Exercise Capacity and Quality-of-Life in Heart Failure: Individual Participant Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1430-1443. PMID: [30922474](#)
782. 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](#)
783. Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al. AVID, CASH and CIDS studies investigators. Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. *Eur Heart J* 2000; 21: 2071-2078. PMID: [11102258](#)
784. 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](#)
785. Sanders GD, Hlatky MA, Owens DK. Cost-effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators. *N Engl J Med* 2005; 353: 1471-1480. PMID: [16207849](#)
786. Miller RJ, Howlett JG, Exner DV, et al. Baseline Functional Class and Therapeutic Efficacy of Common Heart Failure Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2015; 31: 792-799. PMID: [26022990](#)
787. Steinberg BA, Al-Khatib SM, Edwards R, et al. Outcomes of implantable cardioverter-defibrillator use in patients with comorbidities: results from a combined analysis of 4 randomized clinical trials. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 623-629. PMID: [25306452](#)
788. 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](#)
789. 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](#)
790. Shen L, Jhund PS, Petrie MC, et al. Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 41-51. PMID: [28679089](#)
791. 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](#)
792. Rohde LE, Chatterjee NA, Vaduganathan M, et al. Sacubitril/Valsartan and Sudden Cardiac Death According to Implantable Cardioverter-Defibrillator Use and Heart Failure Cause: A PARADIGM-HF Analysis. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 844-855. PMID: [32919916](#)
793. Younis A, Goldberger JJ, Kutyla V, et al. Predicted benefit of an implantable cardioverter-defibrillator: the MADIT-ICD benefit score. *Eur Heart J* 2021; 42: 1676-1684. PMID: [33417692](#)
794. Fukuoka R, Kawamura A, Kohsaka S. Prediction of sudden arrhythmic death in patients with heart failure: towards validation in a worldwide broader range of patients. *Eur Heart J* 2021; 42: 4772-4773. PMID: [33734360](#)
795. Bilchick KC, Wang Y, Cheng A, et al. Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 2606-2618. PMID: [28545633](#)
796. Fukuoka R, Kohno T, Kohsaka S, et al. Prediction of sudden cardiac death in Japanese heart failure patients: international validation of the Seattle Proportional Risk Model. *Europace* 2020; 22: 588-597. PMID: [32155253](#)

797. Di Marco A, Anguera I, Schmitt M, et al. Late Gadolinium Enhancement and the Risk for Ventricular Arrhythmias or Sudden Death in Dilated Cardiomyopathy: Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 28-38. PMID: [28017348](#)
798. Klem I, Klein M, Khan M, et al. Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 143: 1343-1358. PMID: [33478245](#)
799. Steinbeck G, Andresen D, Seidl K, et al. IRIS Investigators. Defibrillator implantation early after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361: 1427-1436. PMID: [19812399](#)
800. Niwano S, Sekiguchi Y, Ishii Y, et al. Clinical Usefulness of Wearable Cardioverter Defibrillator (WCD) and Current Understanding of Its Clinical Indication in Japan. *Circ J* 2018; 82: 1481-1486. PMID: [29445060](#)
801. Saltzberg MT, Szymkiewicz S, Bianco NR. Characteristics and outcomes of peripartum versus nonperipartum cardiomyopathy in women using a wearable cardiac defibrillator. *J Card Fail* 2012; 18: 21-27. PMID: [22196837](#)
802. Peters S, Klein HU. WCD LifeVest: risk stratification in a case of Tako-Tsubo cardiomyopathy with QT interval prolongation. *Herz* 2012; 37: 219-221. PMID: [21437701](#)
803. Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis. *Circulation* 2008; 118: 639-648. PMID: [18645053](#)
804. Singh M, Wang NC, Jain S, et al. Utility of the Wearable Cardioverter-Defibrillator in Patients With Newly Diagnosed Cardiomyopathy: A Decade-Long Single-Center Experience. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2607-2613. PMID: [26670060](#)
805. Salehi N, Nasiri M, Bianco NR, et al. The Wearable Cardioverter Defibrillator in Nonischemic Cardiomyopathy: A US National Database Analysis. *Can J Cardiol* 2016; 32: 1247.e1-1247.e6. PMID: [26975224](#)
806. Blaschke F, Lacour P, Dang PL, et al. Wearable cardioverter-defibrillator: friend or foe in suspected myocarditis? *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2591-2596. PMID: [33932118](#)
807. Knops RE, Olde Nordkamp LRA, Delnoy PHM, et al. PRAETORIAN Investigators. Subcutaneous or Transvenous Defibrillator Therapy. *N Engl J Med* 2020; 383: 526-536. PMID: [32757521](#)
808. Knops RE, Peppinkhuizen S, Delnoy PPHM, et al. Device-related complications in subcutaneous versus transvenous ICD: a secondary analysis of the PRAETORIAN trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 4872-4883. PMID: [36030464](#)
809. Zabel M, Willems R, Lubinski A, et al. EU-CERT-ICD Study Investigators. Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERT-ICD controlled multicentre cohort study. *Eur Heart J* 2020; 41: 3437-3447. PMID: [32372094](#)
810. 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](#)
811. Beggs SAS, Jhund PS, Jackson CE, et al. Non-ischaemic cardiomyopathy, sudden death and implantable defibrillators: a review and meta-analysis. *Heart* 2018; 104: 144-150. PMID: [28986406](#)
812. Olgin JE, Pletcher MJ, Vittinghoff E, et al. VEST Investigators. Wearable Cardioverter-Defibrillator after Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 2018; 379: 1205-1215. PMID: [30280654](#)
813. Goetz G, Wernly B, Wild C. Wearable cardioverter defibrillator for preventing sudden cardiac death in patients at risk: An updated systematic review of comparative effectiveness and safety. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2023; 45: 101189. PMID: [37025482](#)
814. 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](#)
815. 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. PMID: [22305845](#)
816. 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](#)
817. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Kontak CD trials. *Heart Rhythm* 2005; 2: 611-615. PMID: [15922268](#)
818. Sapp JL, Sivakumar S, Redpath CJ, et al. RAFT Long-Term Study Team. Long-Term Outcomes of Resynchronization-Defibrillation for Heart Failure. *N Engl J Med* 2024; 390: 212-220. PMID: [38231622](#)
819. Oka T, Inoue K, Tanaka K, et al. Effect of QRS Morphology and Duration on Clinical Outcomes After Cardiac Resynchronization Therapy — Analysis of Japanese Multicenter Registry. *Circ J* 2018; 82: 1813-1821. PMID: [29628460](#)
820. Varma N, Wang JA, Jaswal A, et al. CRT Efficacy in "Mid-Range" QRS Duration Among Asians Contrasted to Non-Asians, and Influence of Height. *JACC Clin Electrophysiol* 2022; 8: 211-221. PMID: [34838518](#)
821. Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 1340-1348. PMID: [25090172](#)
822. Tolosana JM, Hernandez Madrid A, Brugada J, et al. SPARE Investigators. Comparison of benefits and mortality in cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation versus patients in sinus rhythm (Results of the Spanish Atrial Fibrillation and Resynchronization [SPARE] Study). *Am J Cardiol* 2008; 102: 444-449. PMID: [18678303](#)
823. Ruwald AC, Pietrasik G, Goldenberg I, et al. The effect of intermittent atrial tachyarrhythmia on heart failure or death in cardiac resynchronization therapy with defibrillator versus implantable cardioverter-defibrillator patients: a MADIT-CRT substudy (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial With Cardiac Resynchronization Therapy). *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1190-1197. PMID: [24333490](#)
824. Healey JS, Hohnloser SH, Exner DV, et al. RAFT Investigators. Cardiac resynchronization therapy in patients with permanent atrial fibrillation: results from the Resynchronization for Ambulatory Heart Failure Trial (RAFT). *Circ Heart Fail* 2012; 5: 566-570. PMID: [22896584](#)
825. Kalscheur MM, Saxon LA, Lee BK, et al. Outcomes of cardiac resynchronization therapy in patients with intermittent atrial fibrillation or atrial flutter in the COMPANION trial. *Heart Rhythm* 2017; 14: 858-865. PMID: [28323173](#)
826. Gasparini M, Leclercq C, Lunati M, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with atrial fibrillation: the CERTIFY study (Cardiac Resynchronization Therapy in Atrial Fibrillation Patients Multinational Registry). *JACC Heart Fail* 2013; 1: 500-507. PMID: [24622002](#)
827. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417-427. PMID: [29385358](#)
828. Sohns C, Fox H, Marrouche NF, et al. CASTLE HTx Investigators. Catheter Ablation in End-Stage Heart Failure with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2023; 389: 1380-1389. PMID: [37634135](#)
829. Rivero-Ayerza M, Theuns DA, Garcia-Garcia HM, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006; 27: 2682-2688. PMID: [16966347](#)
830. 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](#)
831. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Multicenter Longitudinal Observational Study (MILOS) Group. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 232-238. PMID: [17223424](#)
832. Elming MB, Nielsen JC, Haarlo J, et al. Age and Outcomes of Primary Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators in Patients With Nonischemic Systolic Heart Failure. *Circulation* 2017; 136: 1772-1780. PMID: [28877914](#)
833. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami.pdf
834. Merkely B, Hatala R, Wrancic JK, et al. Upgrade of right ventricular pacing to cardiac resynchronization therapy in heart failure: a randomized trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 4259-4269. PMID: [37632437](#)
835. Cheung JW, Ip JE, Markowitz SM, et al. Trends and outcomes of cardiac resynchronization therapy upgrade procedures: A comparative analysis using a United States National Database 2003-2013. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1043-1050. PMID: [28214565](#)
836. Beca B, Sapp JL, Gardner MJ, et al. Mortality and Heart Failure After Upgrade to Cardiac Resynchronization Therapy. *CJC Open* 2019; 1: 93-99. PMID: [32159089](#)
837. Somma V, Ha FJ, Palmer S, et al. Pacing-induced cardiomyopathy:

- A systematic review and meta-analysis of definition, prevalence, risk factors, and management. *Heart Rhythm* 2023; 20: 282-290. PMID: [36356656](#)
838. Deshmukh P, Casavant DA, Romanyshyn M, et al. Permanent, direct His-bundle pacing: a novel approach to cardiac pacing in patients with normal His-Purkinje activation. *Circulation* 2000; 101: 869-877. PMID: [10694526](#)
839. Abdelrahman M, Subzposh FA, Beer D, et al. Clinical Outcomes of His Bundle Pacing Compared to Right Ventricular Pacing. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2319-2330. PMID: [29535066](#)
840. Zanon F, Ellenbogen KA, Dandamudi G, et al. Permanent His-bundle pacing: a systematic literature review and meta-analysis. *Europace* 2018; 20: 1819-1826. PMID: [29701822](#)
841. Diaz JC, Sauer WH, Duque M, et al. Left Bundle Branch Area Pacing Versus Biventricular Pacing as Initial Strategy for Cardiac Resynchronization. *JACC Clin Electrophysiol* 2023; 9: 1568-1581. PMID: [37212761](#)
842. Doshi RN, Daoud EG, Fellows C, et al. PAVE Study Group. Left ventricular-based cardiac stimulation post AV nodal ablation evaluation (the PAVE study). *J Cardiovasc Electrophysiol* 2005; 16: 1160-1165. PMID: [16302897](#)
843. Orlov MV, Gardin JM, Slawsky M, et al. Biventricular pacing improves cardiac function and prevents further left atrial remodeling in patients with symptomatic atrial fibrillation after atrioventricular node ablation. *Am Heart J* 2010; 159: 264-270. PMID: [20152225](#)
844. Huang W, Wang S, Su L, et al. His-bundle pacing vs biventricular pacing following atrioventricular nodal ablation in patients with atrial fibrillation and reduced ejection fraction: A multicenter, randomized, crossover study—The ALTERNATIVE-AF trial. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1948-1955. PMID: [35843465](#)
845. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2024年JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈治療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2024/03/JCS2024_Iwasaki.pdf
846. 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](#)
847. 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](#)
848. 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](#)
849. 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](#)
850. Saxon LA, Hayes DL, Gilliam FR, et al. Long-term outcome after ICD and CRT implantation and influence of remote device follow-up: the ALTTITUDE survival study. *Circulation* 2010; 122: 2359-2367. PMID: [21098452](#)
851. 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](#)
852. Hindricks G, Varma N, Kacet S, et al. Daily remote monitoring of implantable cardioverter-defibrillators: insights from the pooled patient-level data from three randomized controlled trials (IN-TIME, ECOST, TRUST). *Eur Heart J* 2017; 38: 1749-1755. PMID: [29688304](#)
853. 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](#)
854. Nery PB, Ha AC, Keren A, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with left ventricular systolic dysfunction and right bundle branch block: a systematic review. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1083-1087. PMID: [21300176](#)
855. Sipahi I, Carrigan TP, Rowland DY, et al. Impact of QRS duration on clinical event reduction with cardiac resynchronization therapy: meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 2011; 171: 1454-1462. PMID: [21670335](#)
856. 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](#)
857. 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](#)
858. 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](#)
859. De Pooter J, Kamoen V, El Haddad M, et al. Gender differences in electro-mechanical characteristics of left bundle branch block: Potential implications for selection and response of cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2018; 257: 84-91. PMID: [29506744](#)
860. Varma N, Sogaard P, Bax JJ, et al. Interaction of Left Ventricular Size and Sex on Outcome of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With a Narrow QRS Duration in the EchoCRT Trial. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e009592. PMID: [29807890](#)
861. 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](#)
862. Curtis AB. Biventricular pacing for atrioventricular block and systolic dysfunction. *N Engl J Med* 2013; 369: 579. PMID: [23924013](#)
863. 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](#)
864. Gage RM, Burns KV, Bank AJ. Echocardiographic and clinical response to cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with and without previous right ventricular pacing. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 1199-1205. PMID: [25132044](#)
865. Kronborg MB, Mortensen PT, Poulsen SH, et al. His or para-His pacing preserves left ventricular function in atrioventricular block: a double-blind, randomized, crossover study. *Europace* 2014; 16: 1189-1196. PMID: [24509688](#)
866. Slotwiner DJ, Raitt MH, Del-Carpio Munoz F, et al. Impact of Physiologic Pacing Versus Right Ventricular Pacing Among Patients With Left Ventricular Ejection Fraction Greater Than 35%: A Systematic Review for the 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2019; 140: e483-e503. PMID: [30586773](#)
867. 日本循環器学会. 2022年JCS ガイドライン フォーカスアップデート版 安定冠動脈疾患の診断と治療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/03/JCS2022_Nakano.pdf
868. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860. PMID: [19482214](#)
869. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015; 385: 1397-1405. PMID: [25579834](#)
870. Trikalinos TA, Alsheikh-Ali AA, Tatsioni A, et al. Percutaneous coronary interventions for non-acute coronary artery disease: a quantitative 20-year synopsis and a network meta-analysis. *Lancet* 2009; 373: 911-918. PMID: [19286090](#)
871. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, et al. STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1607-1616. PMID: [21463150](#)
872. Petrie MC, Jhund PS, She L, et al. STICH Trial Investigators. Ten-Year Outcomes After Coronary Artery Bypass Grafting According to Age in Patients With Heart Failure and Left Ventricular Systolic Dysfunction: An Analysis of the Extended Follow-Up of the STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *Circulation* 2016; 134: 1314-1324. PMID: [27573034](#)
873. Iaconelli A, Pellicori P, Dolce P, et al. Coronary revascularization for heart failure with coronary artery disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1094-1104. PMID: [37211964](#)
874. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, et al. STICHES Investigators. Coronary-Artery Bypass Surgery in Patients with Ischemic Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2016; 374: 1511-1520. PMID: [27040723](#)
875. Howlett JG, Stebbins A, Petrie MC, et al. STICH Trial Investigators. CABG Improves Outcomes in Patients With Ischemic Cardiomyopathy: 10-Year Follow-Up of the STICH Trial. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 878-887. PMID: [31521682](#)

876. Perera D, Clayton T, O'Kane PD, et al. REVIVED-BCIS2 Investigators. Percutaneous Revascularization for Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *N Engl J Med* 2022; 387: 1351-1360. PMID: [36027563](#)
877. Park S, Ahn JM, Kim TO, et al. IRIS-MAIN Registry Investigators. Revascularization in Patients With Left Main Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1395-1406. PMID: [32943156](#)
878. Tam DY, Dharma C, Rocha R, et al. Long-Term Survival After Surgical or Percutaneous Revascularization in Patients With Diabetes and Multivessel Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1153-1164. PMID: [32883408](#)
879. Nagendran J, Bozso SJ, Norris CM, et al. Coronary Artery Bypass Surgery Improves Outcomes in Patients With Diabetes and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 819-827. PMID: [29471931](#)
880. Mark DB, Knight JD, Velazquez EJ, et al. Quality-of-life outcomes with coronary artery bypass graft surgery in ischemic left ventricular dysfunction: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2014; 161: 392-399. PMID: [25222386](#)
881. Bangalore S, Guo Y, Samadashvili Z, et al. Revascularization in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease and Severe Left Ventricular Systolic Dysfunction: Everolimus-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation* 2016; 133: 2132-2140. PMID: [27151532](#)
882. Wolff G, Dimitroulis D, Andreotti F, et al. Survival Benefits of Invasive Versus Conservative Strategies in Heart Failure in Patients With Reduced Ejection Fraction and Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003255. PMID: [28087687](#)
883. Gaudino M, Hameed I, Khan FM, et al. Treatment strategies in ischaemic left ventricular dysfunction: a network meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2020; ezaa319. PMID: [33085752](#)
884. 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](#)
885. 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](#)
886. Makkar RR, Fontana GP, Jilaihawi H, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement for inoperable severe aortic stenosis. *N Engl J Med* 2012; 366: 1696-1704. PMID: [22443478](#)
887. 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](#)
888. Turina J, Hess O, Sepulcri F, et al. Spontaneous course of aortic valve disease. *Eur Heart J* 1987; 8: 471-483. PMID: [3609042](#)
889. Kelly TA, Rothbart RM, Cooper CM, et al. Comparison of outcome of asymptomatic to symptomatic patients older than 20 years of age with valvular aortic stenosis. *Am J Cardiol* 1988; 61: 123-130. PMID: [3337000](#)
890. Lund O. Preoperative risk evaluation and stratification of long-term survival after valve replacement for aortic stenosis. Reasons for earlier operative intervention. *Circulation* 1990; 82: 124-139. PMID: [2364510](#)
891. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609-1620. PMID: [27040324](#)
892. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387: 2218-2225. PMID: [27053442](#)
893. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321-1331. PMID: [28304219](#)
894. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-1705. PMID: [30883058](#)
895. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706-1715. PMID: [30883053](#)
896. Thyregod HGH, Ihlemann N, Jørgensen TH, et al. Five-Year Clinical and Echocardiographic Outcomes From the NOTION Randomized Clinical Trial in Patients at Lower Surgical Risk. *Circulation* 2019; 139: 2714-2723. PMID: [30704298](#)
897. Szerlip M, Arsalan M, Mack MC, et al. Usefulness of Balloon Aortic Valvuloplasty in the Management of Patients With Aortic Stenosis. *Am J Cardiol* 2017; 120: 1366-1372. PMID: [28865895](#)
898. Elmariah S, Arzamendi D, Palacios IF. Balloon Aortic Valvuloplasty in the Transcatheter Aortic Valve Replacement Era. *Interv Cardiol Clin* 2012; 1: 129-137. PMID: [28582063](#)
899. Boskovski MT, Gleason TG. Current Therapeutic Options in Aortic Stenosis. *Circ Res* 2021; 128: 1398-1417. PMID: [33914604](#)
900. Kleczynski P, Kulbat A, Brzywczy P, et al. Balloon Aortic Valvuloplasty for Severe Aortic Stenosis as Rescue or Bridge Therapy. *J Clin Med* 2021; 10: 4657. PMID: [34682783](#)
901. Bularga A, Bing R, Shah AS, et al. Clinical outcomes following balloon aortic valvuloplasty. *Open Heart* 2020; 7: e001330. PMID: [32907920](#)
902. Dawson L, Huang A, Selkrig L, et al. Utility of balloon aortic valvuloplasty in the transcatheter aortic valve implantation era. *Open Heart* 2020; 7: e001208. PMID: [32341170](#)
903. Kang DH, Heo R, Lee S, et al. Initial surgery versus conservative management of symptomatic severe mitral regurgitation in the elderly. *Heart* 2018; 104: 849-854. PMID: [28982717](#)
904. Delahaye JP, Gare JP, Viguier E, et al. Natural history of severe mitral regurgitation. *Eur Heart J* 1991; 12 Suppl: 5-9. PMID: [1936025](#)
905. David TE, David CM, Tsang W, et al. Long-Term Results of Mitral Valve Repair for Regurgitation Due to Leaflet Prolapse. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1044-1053. PMID: [31439213](#)
906. Vassileva CM, Mishkel G, McNeely C, et al. Long-term survival of patients undergoing mitral valve repair and replacement: a longitudinal analysis of Medicare fee-for-service beneficiaries. *Circulation* 2013; 127: 1870-1876. PMID: [23569153](#)
907. Lazam S, Vanoverschelde JL, Tribouilloy C, et al. MIDA (Mitral Regurgitation International Database) Investigators. Twenty-Year Outcome After Mitral Repair Versus Replacement for Severe Degenerative Mitral Regurgitation: Analysis of a Large, Prospective, Multicenter, International Registry. *Circulation* 2017; 135: 410-422. PMID: [27899396](#)
908. Jung JC, Jang MJ, Hwang HY. Meta-Analysis Comparing Mitral Valve Repair Versus Replacement for Degenerative Mitral Regurgitation Across All Ages. *Am J Cardiol* 2019; 123: 446-453. PMID: [30471709](#)
909. Mauri L, Foster E, Glower DD, et al. EVEREST II Investigators. 4-year results of a randomized controlled trial of percutaneous repair versus surgery for mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 317-328. PMID: [23665364](#)
910. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. EVEREST II Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2844-2854. PMID: [26718672](#)
911. Feldman T, Foster E, Glower DD, et al. EVEREST II Investigators. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *N Engl J Med* 2011; 364: 1395-1406. PMID: [21463154](#)
912. Sorajja P, Vemulapalli S, Feldman T, et al. Outcomes With Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States: An STS/ACC TVT Registry Report. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2315-2327. PMID: [29096801](#)
913. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-2318. PMID: [30280640](#)
914. Anker SD, Friede T, von Bardeleben RS, et al. RESHAPE-HF2 Investigators. Transcatheter Valve Repair in Heart Failure with Moderate to Severe Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2024; 391: 1799-1809. PMID: [39216092](#)
915. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297-2306. PMID: [30145927](#)
916. Pibarot P, Delgado V, Bax JJ. MITRA-FR vs. COAPT: lessons from two trials with diametrically opposed results. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 620-624. PMID: [31115470](#)
917. Kar S, Mack MJ, Lindenfeld J, et al. Relationship Between Residual Mitral Regurgitation and Clinical and Quality-of-Life Outcomes After Transcatheter and Medical Treatments in Heart Failure: COAPT Trial. *Circulation* 2021; 144: 426-437. PMID: [34039025](#)
918. Goldstein D, Moskowitz AJ, Gelijs AC, et al. CTSN. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2016; 374: 344-353. PMID: [26550689](#)

919. Crabtree TD, Bailey MS, Moon MR, et al. Recurrent mitral regurgitation and risk factors for early and late mortality after mitral valve repair for functional ischemic mitral regurgitation. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 1537-1543. PMID: [18442534](#)
920. Higuchi S, Orban M, Stolz L, et al. Impact of Residual Mitral Regurgitation on Survival After Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2021; 14: 1243-1253. PMID: [33992551](#)
921. Okuno T, Praz F, Kassar M, et al. Surgical versus transcatheter repair for secondary mitral regurgitation: A propensity score-matched cohorts comparison. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2023; 165: 2037-2046.e4. PMID: [34446288](#)
922. Baldus S, Doenst T, Pfister R, et al. MATTERHORN Investigators. Transcatheter Repair versus Mitral-Valve Surgery for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2024; 391: 1787-1798. PMID: [39216093](#)
923. Otto CM, Nishimura RA, Bonow RO, et al. 2020 ACC/AHA Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 143: e72-e227. PMID: [33332150](#)
924. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. ESC/EACTS Scientific Document Group. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* 2022; 43: 561-632. PMID: [34453165](#)
925. Sugiura A, Kavsar R, Spieker M, et al. Recurrent Mitral Regurgitation After MitraClip: Predictive Factors, Morphology, and Clinical Implication. *Circ Cardiovasc Interv* 2022; 15: e010895. PMID: [35193380](#)
926. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 307-332. PMID: [20435783](#)
927. De Felice F, Paolucci L, Musto C, et al. Outcomes in Patients With High Transmitral Gradient After Mitral Valve Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Mitral Regurgitation. *Am J Cardiol* 2022; 182: 46-54. PMID: [36075753](#)
928. Kubota K, Otsuji Y, Ueno T, et al. Functional mitral stenosis after surgical annuloplasty for ischemic mitral regurgitation: importance of subvalvular tethering in the mechanism and dynamic deterioration during exertion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 617-623. PMID: [20122701](#)
929. Nappi F, Lusini M, Spadaccio C, et al. Papillary Muscle Approximation Versus Restrictive Annuloplasty Alone for Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2334-2346. PMID: [27199056](#)
930. Deja MA, Grayburn PA, Sun B, et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation* 2012; 125: 2639-2648. PMID: [22553307](#)
931. Adamo M, Godino C, Giannini C, et al. Left ventricular reverse remodelling predicts long-term outcomes in patients with functional mitral regurgitation undergoing MitraClip therapy: results from a multicentre registry. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 196-204. PMID: [30549159](#)
932. Tayal B, Debs D, Nabi F, et al. Impact of Myocardial Scar on Prognostic Implication of Secondary Mitral Regurgitation in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2021; 14: 812-822. PMID: [33341417](#)
933. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1474-1481. PMID: [21939832](#)
934. Yamauchi R, Morishima I, Okumura K, et al. Association Between Catheter Ablation for Nonparoxysmal Atrial Fibrillation and Functional Mitral Regurgitation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2023; 207: 192-201. PMID: [37742539](#)
935. Masuda M, Sekiya K, Asai M, et al. Influence of catheter ablation for atrial fibrillation on atrial and ventricular functional mitral regurgitation. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1901-1913. PMID: [35293159](#)
936. Wu JT, Zhao DQ, Zhang FT, et al. Effect of catheter ablation on clinical outcomes in patients with atrial fibrillation and significant functional mitral regurgitation. *BMC Cardiovasc Disord* 2021; 21: 587. PMID: [34876011](#)
937. Nishino S, Watanabe N, Ashikaga K, et al. Reverse Remodeling of the Mitral Valve Complex After Radiofrequency Catheter Ablation for Atrial Fibrillation: A Serial 3-Dimensional Echocardiographic Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2019; 12: e009317. PMID: [31594407](#)
938. Takahashi Y, Abe Y, Sasaki Y, et al. Mitral valve repair for atrial functional mitral regurgitation in patients with chronic atrial fibrillation. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2015; 21: 163-168. PMID: [25980774](#)
939. Vohra HA, Whistance RN, Magan A, et al. Mitral valve repair for severe mitral regurgitation secondary to lone atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 634-637. PMID: [22323495](#)
940. Kilic A, Schwartzman DS, Subramaniam K, et al. Severe functional mitral regurgitation arising from isolated annular dilatation. *Ann Thorac Surg* 2010; 90: 1343-1345. PMID: [20868842](#)
941. Takahashi Y, Shibata T, Hattori K, et al. Extended posterior leaflet extension for mitral regurgitation in giant left atrium. *J Heart Valve Dis* 2014; 23: 88-90. PMID: [24779333](#)
942. Anyanwu AC. Mitral valve repair for atrial functional mitral valve regurgitation due to atrial fibrillation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42: 638-639. PMID: [22766962](#)
943. Kagiya N, Kaneko T, Amamo M, et al. Clinical Outcomes of Mitral Valve Surgery in Atrial Functional Mitral Regurgitation in the REVEAL-AFMR Registry. *JAMA Netw Open* 2024; 7: e2428032. PMID: [39145976](#)
944. Tanaka T, Sugiura A, Öztürk C, et al. Transcatheter Edge-to-Edge Repair for Atrial Secondary Mitral Regurgitation. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 1731-1740. PMID: [36075644](#)
945. Sodhi N, Asch FM, Ruf T, et al. Clinical Outcomes With Transcatheter Edge-to-Edge Repair in Atrial Functional MR From the EXPAND Study. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 1723-1730. PMID: [36075643](#)
946. Yoon SH, Makar M, Kar S, et al. Outcomes After Transcatheter Edge-to-Edge Mitral Valve Repair According to Mitral Regurgitation Etiology and Cardiac Remodeling. *JACC Cardiovasc Interv* 2022; 15: 1711-1722. PMID: [36075642](#)
947. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery. Shimizu H, Endo S, Natsugoe S, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan in 2016 : Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2019; 67: 377-411. PMID: [30877649](#)
948. Alqahtani F, Berzingi CO, Aljohani S, et al. Contemporary Trends in the Use and Outcomes of Surgical Treatment of Tricuspid Regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e007597. PMID: [29273638](#)
949. Zack CJ, Fender EA, Chandrashekar P, et al. National Trends and Outcomes in Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2953-2960. PMID: [29241483](#)
950. Axtell AL, Bhambhani V, Moonsamy P, et al. Surgery Does Not Improve Survival in Patients With Isolated Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 715-725. PMID: [31071413](#)
951. Kawsara A, Alqahtani F, Nkomo VT, et al. Determinants of Morbidity and Mortality Associated With Isolated Tricuspid Valve Surgery. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e018417. PMID: [33399012](#)
952. Sala A, Lorusso R, Zancanaro E, et al. Mid-term outcomes of isolated tricuspid valve surgery according to preoperative clinical and functional staging. *Eur J Cardiothorac Surg* 2022; 62: ezacl172. PMID: [35266511](#)
953. Dreyfus J, Audureau E, Bohbot Y, et al. TRI-SCORE: a new risk score for in-hospital mortality prediction after isolated tricuspid valve surgery. *Eur Heart J* 2022; 43: 654-662. PMID: [34586392](#)
954. Wang TKM, Akyuz K, Mentias A, et al. Contemporary Etiologies, Outcomes, and Novel Risk Score for Isolated Tricuspid Regurgitation. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 731-744. PMID: [34922866](#)
955. Lee JW, Song JM, Park JP, et al. Long-term prognosis of isolated significant tricuspid regurgitation. *Circ J* 2010; 74: 375-380. PMID: [20009355](#)
956. Hamandi M, Smith RL, Ryan WH, et al. Outcomes of Isolated Tricuspid Valve Surgery Have Improved in the Modern Era. *Ann Thorac Surg* 2019; 108: 11-15. PMID: [30951698](#)
957. Messika-Zeitoun D, Thomson H, Bellamy M, et al. Medical and surgical outcome of tricuspid regurgitation caused by flail leaflets. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 128: 296-302. PMID: [15282468](#)
958. Takahashi Y, Izumi C, Miyake M, et al. Diagnostic accuracy of the Embolic Risk French Calculator for symptomatic embolism with infective endocarditis among Japanese population. *J Cardiol* 2017; 70: 607-614. PMID: [28506640](#)
959. Nakagawa S, Takahama H, Hoshino K, et al. Prevalence and predictive factors for clinical outcomes of isolated functional tricuspid regurgitation. *J Cardiol* 2023; 82: 8-15. PMID: [36565994](#)
960. Nishiura N, Kitai T, Okada T, et al. Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Severe Tricuspid Regurgitation. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e025751. PMID: [36565178](#)
961. Kim YJ, Kwon DA, Kim HK, et al. Determinants of surgical out-

- come in patients with isolated tricuspid regurgitation. *Circulation* 2009; 120: 1672-1678. PMID: [19822809](#)
962. Kim JB, Jung SH, Choo SJ, et al. Clinical and echocardiographic outcomes after surgery for severe isolated tricuspid regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 146: 278-284. PMID: [22871566](#)
963. Kadri AN, Menon V, Sammour YM, et al. Outcomes of patients with severe tricuspid regurgitation and congestive heart failure. *Heart* 2019; 105: 1813-1817. PMID: [31422359](#)
964. Pfanmüller B, Misfeld M, Borger MA, et al. Isolated reoperative minimally invasive tricuspid valve operations. *Ann Thorac Surg* 2012; 94: 2005-2010. PMID: [22959578](#)
965. Staab ME, Nishimura RA, Dearani JA. Isolated tricuspid valve surgery for severe tricuspid regurgitation following prior left heart valve surgery: analysis of outcome in 34 patients. *J Heart Valve Dis* 1999; 8: 567-574. PMID: [10517400](#)
966. Hahn RT, Brener MI, Cox ZL, et al. Tricuspid Regurgitation Management for Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 1084-1102. PMID: [37611990](#)
967. Sorajja P, Whisenant B, Hamid N, et al. TRILUMINATE Pivotal Investigators. Transcatheter Repair for Patients with Tricuspid Regurgitation. *N Engl J Med* 2023; 388: 1833-1842. PMID: [36876753](#)
968. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, et al. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 447-456. PMID: [31146871](#)
969. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, et al. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol* 2016; 13: 131-147. PMID: [26658575](#)
970. Odutayo A, Wong CX, Hsiao AJ, et al. Atrial fibrillation and risks of cardiovascular disease, renal disease, and death: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016; 354: i4482. PMID: [27599725](#)
971. Vermond RA, Geelhoed B, Verweij N, et al. Incidence of Atrial Fibrillation and Relationship With Cardiovascular Events, Heart Failure, and Mortality: A Community-Based Study From the Netherlands. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1000-1007. PMID: [26314526](#)
972. Santhanakrishnan R, Wang N, Larson MG, et al. Atrial Fibrillation Begets Heart Failure and Vice Versa: Temporal Associations and Differences in Preserved Versus Reduced Ejection Fraction. *Circulation* 2016; 133: 484-492. PMID: [26746177](#)
973. Gorenek B, Halvorsen S, Kudaiberdieva G, et al. Atrial fibrillation in acute heart failure: A position statement from the Acute Cardiovascular Care Association and European Heart Rhythm Association of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 348-357. PMID: [31976747](#)
974. Kotecha D, Lam CS, Van Veldhuisen DJ, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction and Atrial Fibrillation: Vicious Twins. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 2217-2228. PMID: [27855811](#)
975. Slawik J, Adrian L, Hohl M, et al. Irregular pacing of ventricular cardiomyocytes induces pro-fibrotic signalling involving paracrine effects of transforming growth factor beta and connective tissue growth factor. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 482-491. PMID: [30675967](#)
976. Smit MD, Moes ML, Maass AH, et al. The importance of whether atrial fibrillation or heart failure develops first. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 1030-1040. PMID: [22733981](#)
977. Mogensen UM, Jhund PS, Abraham WT, et al. PARADIGM-HF and ATMOSPHERE Investigators and Committees. Type of Atrial Fibrillation and Outcomes in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 2490-2500. PMID: [29145948](#)
978. Swedberg K, Olsson LG, Charlesworth A, et al. Prognostic relevance of atrial fibrillation in patients with chronic heart failure on long-term treatment with beta-blockers: results from COMET. *Eur Heart J* 2005; 26: 1303-1308. PMID: [15767288](#)
979. Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. Time course and mechanisms. *Circulation* 1996; 94: 2968-2974. PMID: [8941128](#)
980. Nagai R, Kinugawa K, Inoue H, et al. J-Land Investigators. Urgent management of rapid heart rate in patients with atrial fibrillation/flutter and left ventricular dysfunction: comparison of the ultra-short-acting β -selective blocker landiolol with digoxin (J-Land Study). *Circ J* 2013; 77: 908-916. PMID: [23502991](#)
981. Bavishi C, Khan AR, Ather S. Digoxin in patients with atrial fibrillation and heart failure: A meta-analysis. *Int J Cardiol* 2015; 188: 99-101. PMID: [25900519](#)
982. Vamos M, Erath JW, Hohnloser SH. Digoxin-associated mortality: a systematic review and meta-analysis of the literature. *Eur Heart J* 2015; 36: 1831-1838. PMID: [25939649](#)
983. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Engl J Med* 2008; 358: 2667-2677. PMID: [18565859](#)
984. 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](#)
985. 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](#)
986. 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](#)
987. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. 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](#)
988. Houston DS, Zarychanski R. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 2671-2675. PMID: [20042760](#)
989. Pearson S, Troughton R, Richards AM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 2334-2335. PMID: [22168653](#)
990. 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](#)
991. 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](#)
992. 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](#)
993. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1192-1200. PMID: [26335355](#)
994. 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](#)
995. Witt BJ, Brown RD Jr, Jacobsen SJ, et al. Ischemic stroke after heart failure: a community-based study. *Am Heart J* 2006; 152: 102-109. PMID: [16824838](#)
996. Alberts VP, Bos MJ, Koudstaal P, et al. Heart failure and the risk of stroke: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol* 2010; 25: 807-812. PMID: [21061046](#)
997. Adelborg K, Szépligeti S, Sundbøll J, et al. Risk of Stroke in Patients With Heart Failure: A Population-Based 30-Year Cohort Study. *Stroke* 2017; 48: 1161-1168. PMID: [28377383](#)
998. Iguchi M, Tezuka Y, Ogawa H, et al. Incidence and Risk Factors of Stroke or Systemic Embolism in Patients With Atrial Fibrillation and Heart Failure — The Fushimi AF Registry. *Circ J* 2018; 82: 1327-1335. PMID: [29526914](#)
999. Okumura K, Tomita H, Nakai M, et al. J-RISK AF Research Group. Risk Factors Associated With Ischemic Stroke in Japanese Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e202881. PMID: [32293685](#)
1000. Van Gelder IC, Crijns HJ, Tieleman RG, et al. Chronic atrial fibrillation. Success of serial cardioversion therapy and safety of oral anticoagulation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2585-2592. PMID: [8951302](#)
1001. Schach C, Körzl T, Wachter R, et al. Echocardiographic Evaluation of LV Function in Patients with Tachyarrhythmia and Reduced Left Ventricular Function in Response to Rhythm Restoration. *J Clin Med* 2021; 10: 3706. PMID: [34442000](#)
1002. Zimmermann AJ, Bossard M, Aeschbacher S, et al. Effects of sinus rhythm maintenance on left heart function after electrical cardioversion of atrial fibrillation: implications for tachycardia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2015; 31: 36-43. PMID: [25547548](#)
1003. Karlsson LO, Erixon H, Ebbens T, et al. Post-cardioversion Improvement in LV Function Defined by 4D Flow Patterns and Energetics in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Physiol* 2019; 10: 659. PMID: [31191353](#)
1004. Lip GY, Laroche C, Ioachim PM, et al. Prognosis and treatment of atrial fibrillation patients by European cardiologists: one year follow-up of the EURObservational Research Programme-Atrial

- Fibrillation General Registry Pilot Phase (EORP-AF Pilot registry). *Eur Heart J* 2014; 35: 3365-3376. PMID: [25176940](#)
1005. Nergårdh AK, Rosenqvist M, Nordlander R, et al. Maintenance of sinus rhythm with metoprolol CR initiated before cardioversion and repeated cardioversion of atrial fibrillation: a randomized double-blind placebo-controlled study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1351-1357. PMID: [17329409](#)
1006. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021; 42: 373-498. PMID: [32860505](#)
1007. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2020年改訂版 不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf
1008. Whitney SN, McGuire AL, McCullough LB. A typology of shared decision making, informed consent, and simple consent. *Ann Intern Med* 2004; 140: 54-59. PMID: [14706973](#)
1009. Şaylık F, Çınar T, Akbulut T, et al. Comparison of catheter ablation and medical therapy for atrial fibrillation in heart failure patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Lung* 2023; 57: 69-74. PMID: [36084398](#)
1010. Simader FA, Howard JP, Ahmad Y, et al. Catheter ablation improves cardiovascular outcomes in patients with atrial fibrillation and heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Europace* 2023; 25: 341-350. PMID: [36305545](#)
1011. Parkash R, Wells GA, Rouleau J, et al. Randomized Ablation-Based Rhythm-Control Versus Rate-Control Trial in Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Results from the RAFT-AF trial. *Circulation* 2022; 145: 1693-1704. PMID: [35313733](#)
1012. Kuck KH, Merkely B, Zahn R, et al. Catheter Ablation Versus Best Medical Therapy in Patients With Persistent Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure: The Randomized AMICA Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007731. PMID: [31760819](#)
1013. Martin CA, Lambiase PD. Pathophysiology, diagnosis and treatment of tachycardiomyopathy. *Heart* 2017; 103: 1543-1552. PMID: [28855272](#)
1014. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, et al. Mechanisms and Clinical Significance of Arrhythmia-Induced Cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2018; 34: 1449-1460. PMID: [30404750](#)
1015. Prabhu S, Costello BT, Taylor AJ, et al. Regression of Diffuse Ventricular Fibrosis Following Restoration of Sinus Rhythm With Catheter Ablation in Patients With Atrial Fibrillation and Systolic Dysfunction: A Substudy of the CAMERA MRI Trial. *JACC Clin Electrophysiol* 2018; 4: 999-1007. PMID: [30139501](#)
1016. Fujino T, Yamashita T, Suzuki S, et al. Characteristics of congestive heart failure accompanied by atrial fibrillation with special reference to tachycardia-induced cardiomyopathy. *Circ J* 2007; 71: 936-940. PMID: [17526993](#)
1017. Okada A, Nakajima I, Morita Y, et al. Diagnostic Value of Right Ventricular Dysfunction in Tachycardia-Induced Cardiomyopathy Using Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Circ J* 2016; 80: 2141-2148. PMID: [27557713](#)
1018. Tsuda T, Kato T, Usuda K, et al. Effect of Catheter Ablation for Atrial Fibrillation in Heart Failure With Mid-Range or Preserved Ejection Fraction — Pooled Analysis of the AF Frontier Ablation Registry and Hokuriku-Plus AF Registry. *Circ J* 2023; 87: 939-946. PMID: [36464278](#)
1019. Chieng D, Sugumar H, Segan L, et al. Atrial Fibrillation Ablation for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Randomized Controlled Trial. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 646-658. PMID: [36868916](#)
1020. Joglar JA, Chung MK, Armbruster AL, et al. 2023 ACC/AHA/ACCP/HRS Guideline for the Diagnosis and Management of Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2024; 149: e1-e156. PMID: [38033089](#)
1021. Gu G, Wu J, Gao X, et al. Catheter ablation of atrial fibrillation in patients with heart failure and preserved ejection fraction: A meta-analysis. *Clin Cardiol* 2022; 45: 786-793. PMID: [35544952](#)
1022. Aldaas OM, Lupercio F, Darden D, et al. Meta-analysis of the Usefulness of Catheter Ablation of Atrial Fibrillation in Patients With Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2021; 142: 66-73. PMID: [33290688](#)
1023. Oraii A, McIntyre WF, Parkash R, et al. Atrial Fibrillation Ablation in Heart Failure With Reduced vs Preserved Ejection Fraction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiol* 2024; 9: 545-555. PMID: [38656292](#)
1024. Hofmann R, Steinwender C, Kammler J, et al. Effects of a high dose intravenous bolus amiodarone in patients with atrial fibrillation and a rapid ventricular rate. *Int J Cardiol* 2006; 110: 27-32. PMID: [16046015](#)
1025. Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988; 319: 385-392. PMID: [2899840](#)
1026. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med* 1991; 324: 781-788. PMID: [1900101](#)
1027. Antiarrhythmic Drug Evaluation Group (A.D.E.G.). A multicentre, randomized trial on the benefit/risk profile of amiodarone, flecainide and propafenone in patients with cardiac disease and complex ventricular arrhythmias. *Eur Heart J* 1992; 13: 1251-1258. PMID: [1396837](#)
1028. Shelton RJ, Clark AL, Goode K, et al. A randomised, controlled study of rate versus rhythm control in patients with chronic atrial fibrillation and heart failure: (CAFE-II Study). *Heart* 2009; 95: 924-930. PMID: [19282313](#)
1029. Pyeritz RE. Marfan syndrome: 30 years of research equals 30 years of additional life expectancy. *Heart* 2009; 95: 173-175. PMID: [19001001](#)
1030. Kim MH, Yuan SL, Lee KM, et al. Investigators for KAMIR. Clinical Outcomes of Calcium-Channel Blocker vs Beta-Blocker: From the Korean Acute Myocardial Infarction Registry. *JACC Asia* 2023; 3: 446-454. PMID: [37396422](#)
1031. Prystowsky EN, Benson DW Jr, 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](#)
1032. Berger GS, Udry JR, Hendricks CH. Regionalized perinatal care: an estimate of potential effect on racial differences in perinatal mortality in North Carolina. *N C Med J* 1975; 36: 476-479. PMID: [1057733](#)
1033. 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](#)
1034. Klein AL, Grimm RA, Murray RD, et al. Assessment of Cardioversion Using Transesophageal Echocardiography Investigators. Use of transesophageal echocardiography to guide cardioversion in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1411-1420. PMID: [11346805](#)
1035. Brembilla-Perrot B, Ferreira JP, Manenti V, et al. Predictors and prognostic significance of tachycardiomyopathy: insights from a cohort of 1269 patients undergoing atrial flutter ablation. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 394-401. PMID: [26833591](#)
1036. 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](#)
1037. Buckberg GD, Athanasuleas CL. The STICH trial: misguided conclusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 1060-1064.e2. PMID: [19837213](#)
1038. 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. PMID: [23968870](#)
1039. Wakasa S, Matsui Y, Kobayashi J, et al. Estimating postoperative left ventricular volume: Identification of responders to surgical ventricular reconstruction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2018; 156: 2088-2096. PMID: [30195600](#)
1040. Yamazaki S, Doi K, Numata S, et al. Ventricular volume and myocardial viability, evaluated using cardiac magnetic resonance imaging, affect long-term results after surgical ventricular reconstruction. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 50: 704-712. PMID: [27354255](#)
1041. Kainuma S, Taniguchi K, Toda K, et al. Restrictive mitral annuloplasty with or without surgical ventricular reconstruction in ischemic cardiomyopathy: impacts on neurohormonal activation, reverse left ventricular remodelling and survival. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 189-200. PMID: [24464828](#)
1042. Cho Y, Ueda T, Kotani S, et al. AATS 2023: Left ventricular restoration with scar exclusion in the surgical treatment for ischemic heart failure. *Int J Cardiol* 2023; 391: 131277. PMID: [37598910](#)
1043. Menasché P, Alfieri O, Janssens S, et al. The Myoblast Autologous Grafting in Ischemic Cardiomyopathy (MAGIC) trial: first randomized placebo-controlled study of myoblast transplantation. *Circula-*

- tion 2008; 117: 1189-1200. PMID: [18285565](#)
1044. Patel AN, Henry TD, Quyyumi AA, et al. ixCELL-DCM Investigators. Ixmyelocel-T for patients with ischaemic heart failure: a prospective randomised double-blind trial. *Lancet* 2016; 387: 2412-2421. PMID: [27059887](#)
1045. Menasché P, Vanneau V, Hagège A, et al. Transplantation of Human Embryonic Stem Cell-Derived Cardiovascular Progenitors for Severe Ischemic Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 429-438. PMID: [29389360](#)
1046. Kawamura M, Miyagawa S, Miki K, et al. Feasibility, safety, and therapeutic efficacy of human induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocyte sheets in a porcine ischemic cardiomyopathy model. *Circulation* 2012; 126 Suppl: S29-S37. PMID: [22965990](#)
1047. Kobayashi H, Tohyama S, Ichimura H, et al. Regeneration of Non-human Primate Hearts With Human Induced Pluripotent Stem Cell-Derived Cardiac Spheroids. *Circulation* 2024; 150: 611-621. PMID: [38666382](#)
1048. Adamson PB. Pathophysiology of the transition from chronic compensated and acute decompensated heart failure: new insights from continuous monitoring devices. *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6: 287-292. PMID: [19948098](#)
1049. Arrigo M, Nijst P, Rudiger A. Optimising Heart Failure Therapies in the Acute Setting. *Card Fail Rev* 2018; 4: 38-42. PMID: [29892475](#)
1050. Ambrosy AP, Parikh RV, Sung SH, et al. Analysis of Worsening Heart Failure Events in an Integrated Health Care System. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 111-122. PMID: [35798445](#)
1051. Mebazaa A, Gheorghiane 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 Suppl: S129-S139. PMID: [18158472](#)
1052. Killip T 3rd, 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](#)
1053. Halkin A, Singh M, Nikolsky E, et al. Prediction of mortality after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction: the CADILLAC risk score. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1397-1405. PMID: [15862409](#)
1054. Roberts E, Ludman AJ, Dworzynski K, et al. NICE Guideline Development Group for Acute Heart Failure. The diagnostic accuracy of the natriuretic peptides in heart failure: systematic review and diagnostic meta-analysis in the acute care setting. *BMJ* 2015; 350: h910. PMID: [25740799](#)
1055. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, et al. Precipitating Clinical Factors, Heart Failure Characterization, and Outcomes in Patients Hospitalized With Heart Failure With Reduced, Borderline, and Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2016; 4: 464-472. PMID: [27256749](#)
1056. Arrigo M, Gayat E, Parenica J, et al. GREAT Network. Precipitating factors and 90-day outcome of acute heart failure: a report from the intercontinental GREAT registry. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 201-208. PMID: [27790819](#)
1057. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Hospitals. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008; 168: 847-854. PMID: [18443260](#)
1058. Ichihara YK, Shiraishi Y, Kohsaka S, et al. West Tokyo Heart Failure Registry. Association of pre-hospital precipitating factors with short- and long-term outcomes of acute heart failure patients: A report from the WET-HF2 registry. *Int J Cardiol* 2023; 389: 131161. PMID: [37437664](#)
1059. Shiraishi Y, Kohsaka S, Abe T, et al. Tokyo CCU Network Scientific Committee. Impact of Triggering Events on Outcomes of Acute Heart Failure. *Am J Med* 2018; 131: 156-164. PMID: [28941748](#)
1060. 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](#)
1061. Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, et al. ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry Investigators. Acute heart failure congestion and perfusion status — impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1338-1352. PMID: [31127678](#)
1062. Kociol RD, McNulty SE, Hernandez AF, et al. NHLBI Heart Failure Network Steering Committee and Investigators. Markers of decongestion, dyspnea relief, and clinical outcomes among patients hospitalized with acute heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 240-245. PMID: [23250981](#)
1063. Testani JM, Brisco MA, Chen J, et al. Timing of hemoconcentration during treatment of acute decompensated heart failure and subsequent survival: importance of sustained decongestion. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 516-524. PMID: [23747773](#)
1064. Groarke JD, Stevens SR, Mentz RJ, et al. Clinical Significance of Early Fluid and Weight Change During Acute Heart Failure Hospitalization. *J Card Fail* 2018; 24: 542-549. PMID: [29337281](#)
1065. Yaku H, Seko Y, Kato T, et al. Prognostic Implications of Residual Pleural Effusions at Discharge in Patients with Acute Decompensated Heart Failure. *Eur J Intern Med* 2021; 85: 133-135. PMID: [33277139](#)
1066. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 589-596. PMID: [19215833](#)
1067. Nikolaou M, Parisis J, Yilmaz MB, et al. Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34: 742-749. PMID: [23091203](#)
1068. Harjola VP, Mullens W, Banaszewski M, et al. Organ dysfunction, injury and failure in acute heart failure: from pathophysiology to diagnosis and management. A review on behalf of the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 821-836. PMID: [28560717](#)
- 1068a. Drazner MH, Brown RN, Kaiser PA, et al. Relationship of right- and left-sided filling pressures in patients with advanced heart failure: a 14-year multi-institutional analysis. *J Heart Lung Transplant* 2012; 31: 67-72. PMID: [22071240](#)
- 1068b. Campbell P, Drazner MH, Kato M, et al. Mismatch of right- and left-sided filling pressures in chronic heart failure. *J Card Fail* 2011; 17: 561-568. PMID: [21703528](#)
- 1068c. Horiuchi Y, Tanimoto S, Aoki J, et al. Mismatch between right- and left-sided filling pressures in heart failure patients with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2018; 257: 143-149. PMID: [29506686](#)
1069. Gelman S. Venous function and central venous pressure: a physiologic story. *Anesthesiology* 2008; 108: 735-748. PMID: [18362606](#)
1070. Burkhoff D, Tyberg JV. Why does pulmonary venous pressure rise after onset of LV dysfunction: a theoretical analysis. *Am J Physiol* 1993; 265: H1819-H1828. PMID: [8238596](#)
1071. Boorsma EM, Ter Maaten JM, Damman K, et al. Congestion in heart failure: a contemporary look at physiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17: 641-655. PMID: [32415147](#)
1072. Zile MR, Bennett TD, St John Sutton M, et al. Transition from chronic compensated to acute decompensated heart failure: pathophysiological insights obtained from continuous monitoring of intracardiac pressures. *Circulation* 2008; 118: 1433-1441. PMID: [18794390](#)
1073. van der Meer P, Postmus D, Ponikowski P, et al. The predictive value of short-term changes in hemoglobin concentration in patients presenting with acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1973-1981. PMID: [23500313](#)
1074. Taniguchi T, Sakata Y, Ohtani T, et al. Usefulness of transient elastography for noninvasive and reliable estimation of right-sided filling pressure in heart failure. *Am J Cardiol* 2014; 113: 552-558. PMID: [24315116](#)
1075. Taniguchi T, Ohtani T, Kioka H, et al. Liver Stiffness Reflecting Right-Sided Filling Pressure Can Predict Adverse Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 955-964. PMID: [29361489](#)
1076. Ter Maaten JM, Beldhuis IE, van der Meer P, et al. Natriuretic-guided diuretic therapy in acute heart failure: a pragmatic randomized trial. *Nat Med* 2023; 29: 2625-2632. PMID: [37640861](#)
1077. Dauw J, Charaya K, Lelonek M, et al. Protocolized Natriuretic-Guided Decongestion Improves Diuretic Response: The Multi-center ENACT-HF Study. *Circ Heart Fail* 2024; 17: e011105. PMID: [38179728](#)
1078. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation* 2010; 122: 265-272. PMID: [20606118](#)
1079. Kondo T, Araki T, Imaizumi T, et al. Prognosis in Patients With Cardiogenic Shock Who Received Temporary Mechanical Circulatory Support. *JACC Asia* 2023; 3: 122-134. PMID: [36873766](#)
1080. Baran DA, Grines CL, Bailey S, et al. SCAI clinical expert consensus statement on the classification of cardiogenic shock: This document was endorsed by the American College of Cardiology (ACC), the American Heart Association (AHA), the Society of Critical Care Medicine (SCCM), and the Society of Thoracic Surgeons (STS) in April 2019. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;

- 94: 29-37. PMID: [31104355](#)
1081. Jentzer JC, Burstein B, Van Diepen S, et al. Defining Shock and Preshock for Mortality Risk Stratification in Cardiac Intensive Care Unit Patients. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e007678. PMID: [33464952](#)
1082. Jentzer JC, van Diepen S, Barsness GW, et al. Cardiogenic Shock Classification to Predict Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2117-2128. PMID: [31548097](#)
1083. Belletti A, Castro ML, Silveti S, et al. The Effect of inotropes and vasopressors on mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Br J Anaesth* 2015; 115: 656-675. PMID: [26475799](#)
1084. Thiele H, Zeymer U, Neumann FJ, et al. IABP-SHOCK II Trial Investigators. Intraaortic balloon support for myocardial infarction with cardiogenic shock. *N Engl J Med* 2012; 367: 1287-1296. PMID: [22920912](#)
1085. Rajaram SS, Desai NK, Kalra A, et al. Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 2013: CD003408. PMID: [23450539](#)
1086. Kadosh BS, Berg DD, Bohula EA, et al. Pulmonary Artery Catheter Use and Mortality in the Cardiac Intensive Care Unit. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 903-914. PMID: [37318422](#)
1087. Yoo TK, Miyashita S, Davoudi F, et al. Clinical impact of pulmonary artery catheter in patients with cardiogenic shock: A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Revasc Med* 2023; 55: 58-65. PMID: [37100652](#)
1088. Radaideh Q, Abusnina W, Ponamgi S, et al. Meta-Analysis of Use of Pulmonary Artery Catheter and Mortality in Patients With Cardiogenic Shock on Mechanical Circulatory Support. *Am J Cardiol* 2022; 180: 165-166. PMID: [35945039](#)
1089. 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](#)
1090. Geller BJ, Sinha SS, Kapur NK, et al. American Heart Association Acute Cardiac Care and General Cardiology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia. Escalating and De-escalating Temporary Mechanical Circulatory Support in Cardiogenic Shock: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: e50-e68. PMID: [35862152](#)
1091. Hurrell DG, Nishimura RA, Higano ST, et al. Value of dynamic respiratory changes in left and right ventricular pressures for the diagnosis of constrictive pericarditis. *Circulation* 1996; 93: 2007-2013. PMID: [8640975](#)
1092. Talreja DR, Nishimura RA, Oh JK, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: novel criteria for diagnosis in the cardiac catheterization laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 315-319. PMID: [18206742](#)
1093. Lopes RD, Rordorf R, De Ferrari GM, et al. ARISTOTLE Committees and Investigators. Digoxin and Mortality in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1063-1074. PMID: [29519345](#)
1094. Sethi NJ, Nielsen EE, Safi S, et al. Digoxin for atrial fibrillation and atrial flutter: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomised clinical trials. *PLoS One* 2018; 13: e0193924. PMID: [29518134](#)
1095. Cotter G, Metzko R, 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](#)
1096. Voors AA, Davison BA, Felker GM, et al. Pre-RELAX-AHF study group. Early drop in systolic blood pressure and worsening renal function in acute heart failure: renal results of Pre-RELAX-AHF. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 961-967. PMID: [21622980](#)
1097. Matsue Y, Sama IE, Postmus D, et al. Association of Early Blood Pressure Decrease and Renal Function With Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 890-903. PMID: [34627724](#)
1098. Lin AY, Dinatolo E, Metra M, et al. Thromboembolism in Heart Failure Patients in Sinus Rhythm: Epidemiology, Pathophysiology, Clinical Trials, and Future Direction. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 243-253. PMID: [33714744](#)
1099. Tang L, Wu YY, Lip GY, et al. Heart failure and risk of venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol* 2016; 3: e30-e44. PMID: [26765646](#)
1100. Tebbe U, Schellong SM, Haas S, et al. Certoparin versus unfractionated heparin to prevent venous thromboembolic events in patients hospitalized because of heart failure: a subgroup analysis of the randomized, controlled CERTIFY study. *Am Heart J* 2011; 161: 322-328. PMID: [21315215](#)
1101. 日本循環器学会. 肺血栓塞栓症および深部静脈血栓症の診断, 治療, 予防に関するガイドライン (2017年改訂版).
1102. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800. PMID: [10477777](#)
1103. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, et al. PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004; 110: 874-879. PMID: [15289368](#)
1104. Hamatani Y, Kato T, Morimoto T, et al. KCHF Registry investigators. Association of intravenous heparin administration with in-hospital clinical outcomes among hospitalized patients with acute heart failure. *Int J Cardiol* 2023; 370: 229-235. PMID: [36375594](#)
1105. Iguchi M, Kato T, Yaku H, et al. Ischemic Stroke in Acute Decompensated Heart Failure: From the KCHF Registry. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e022525. PMID: [34689603](#)
1106. Dries DL, Rosenberg YD, Waclawiw MA, et al. Ejection fraction and risk of thromboembolic events in patients with systolic dysfunction and sinus rhythm: evidence for gender differences in the studies of left ventricular dysfunction trials. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1074-1080. PMID: [9120162](#)
1107. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1004-1009. PMID: [8409034](#)
1108. Kitano T, Nabeshima Y, Kataoka M, et al. Therapeutic efficacy of direct oral anticoagulants and vitamin K antagonists for left ventricular thrombus: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0255280. PMID: [34310654](#)
1109. Ouwerkerk W, Tromp J, Cleland JGF, et al. Association of time-to-intravenous furosemide with mortality in acute heart failure: data from REPORT-HF. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 43-51. PMID: [36196060](#)
1110. Shiraishi Y, Kurita Y, Matsukawa M, et al. Real-World Intravenous Diuretic Use to Treat Congestion in Patients With Heart Failure — An Observational Study Using a Research Database. *Circ Rep* 2023; 5: 27-37. PMID: [36818522](#)
1111. Horiuchi Y, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, et al. Relation of Decongestion and Time to Diuretics to Biomarker Changes and Outcomes in Acute Heart Failure. *Am J Cardiol* 2021; 147: 70-79. PMID: [33617811](#)
1112. Kuroda S, Damman K, Ter Maaten JM, et al. Very Early Diuretic Response After Admission for Acute Heart Failure. *J Card Fail* 2019; 25: 12-19. PMID: [30219549](#)
1113. Shiraishi Y, Kurita Y, Mori H, et al. Time to intravenous diuretic administration in patients hospitalized with heart failure: An observational study. *ESC Heart Fail* 2024; 11: 4061-4070. PMID: [39105376](#)
1114. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 377: 1964-1975. PMID: [29141174](#)
1115. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797-805. PMID: [21366472](#)
1116. Peacock WF, Costanzo MR, De Marco T, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators. Impact of intravenous loop diuretics on outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: insights from the ADHERE registry. *Cardiology* 2009; 113: 12-19. PMID: [18931492](#)
1117. Kuragaichi T, Sato Y. Temporal trends of a vasopressin V₂ receptor antagonist in heart failure using a nationwide database in Japan. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 527-538. PMID: [33185011](#)
1118. Sato N, Uno S, Kurita Y, et al. OPTION-HF Investigators. Efficacy and safety of intravenous OPC-61815 compared with oral tolvaptan in patients with congestive heart failure. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 3275-3286. PMID: [35794067](#)
1119. Kinugawa K, Nakata E, Hirano T, et al. Tolerability of the Intravenously Administered Tolvaptan Prodrug, OPC-61815, in Patients With Congestive Heart Failure Who Have Difficulty With, or Are Incapable of, Oral Intake (TRITON-HF) - A Phase III, Multicenter, Open-Label Trial. *Circ J* 2022; 86: 1068-1078. PMID: [35264514](#)
1120. Yamazoe M, Mizuno A, Kohsaka S, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators Tokyo, Japan. Incidence of hospital-acquired hyponatremia by the dose and type of diuretics among patients with acute heart failure and its association with long-term

- outcomes. *J Cardiol* 2018; 71: 550-556. PMID: [29519546](#)
1121. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. ADVOR Study Group. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022; 387: 1185-1195. PMID: [36027559](#)
1122. Ishihara S, Gayat E, Sato N, et al. Similar hemodynamic decongestion with vasodilators and inotropes: systematic review, meta-analysis, and meta-regression of 35 studies on acute heart failure. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 971-980. PMID: [27314418](#)
1123. Publication Committee for the VMAC Investigators (Vasodilatation in the Management of Acute CHF). Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1531-1540. PMID: [11911755](#)
1124. Kozhuharov N, Goudev A, Flores D, et al. GALACTIC Investigators. Effect of a Strategy of Comprehensive Vasodilation vs Usual Care on Mortality and Heart Failure Rehospitalization Among Patients With Acute Heart Failure: The GALACTIC Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 2292-2302. PMID: [31846016](#)
1125. Freund Y, Cachanado M, Delannoy Q, et al. Effect of an Emergency Department Care Bundle on 30-Day Hospital Discharge and Survival Among Elderly Patients With Acute Heart Failure: The ELISABETH Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1948-1956. PMID: [33201202](#)
1126. O'Connor CM, Starling RC, Hernandez AF, et al. Effect of nesiritide in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 365: 32-43. PMID: [21732835](#)
1127. Metra M, Teerlink JR, Cotter G, et al. RELAX-AHF-2 Committees Investigators. Effects of Serelexin in Patients with Acute Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 381: 716-726. PMID: [31433919](#)
1128. Packer M, O'Connor C, McMurray JJV, et al. TRUE-AHF Investigators. Effect of Ularitide on Cardiovascular Mortality in Acute Heart Failure. *N Engl J Med* 2017; 376: 1956-1964. PMID: [28402745](#)
1129. Shiraiishi Y, Kohsaka S, Katsuki T, et al. for Tokyo CCU Network Scientific Committee. Benefit and harm of intravenous vasodilators across the clinical profile spectrum in acute cardiogenic pulmonary oedema patients. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2020; 9: 448-458. PMID: [31995391](#)
1130. Kitai T, Tang WHW, Xanthopoulos A, et al. Impact of early treatment with intravenous vasodilators and blood pressure reduction in acute heart failure. *Open Heart* 2018; 5: e000845. PMID: [30018782](#)
1131. Dotare T, Maeda D, Matsue Y, et al. Early drop in systolic blood pressure is associated with poor diuretic response and prognosis in patients with acute heart failure. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2022; 11: 749-757. PMID: [36063446](#)
1132. Arao Y, Sawamura A, Nakatochi M, et al. Early Blood Pressure Reduction by Intravenous Vasodilators Is Associated With Acute Kidney Injury in Patients With Hypertensive Acute Decompensated Heart. *Circ J* 2019; 83: 1883-1890. PMID: [31316033](#)
1133. Hata N, Seino Y, Tsutamoto T, et al. Effects of carperitide on the long-term prognosis of patients with acute decompensated chronic heart failure: the PROTECT multicenter randomized controlled study. *Circ J* 2008; 72: 1787-1793. PMID: [18812677](#)
1134. Matsue Y, Kagiya M, Yoshida K, et al. Carperitide Is Associated With Increased In-Hospital Mortality in Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matched Analysis. *J Card Fail* 2015; 21: 859-864. PMID: [25999241](#)
1135. Mizuno A, Iguchi H, Sawada Y, et al. The impact of carperitide usage on the cost of hospitalization and outcome in patients with acute heart failure: High value care vs. low value care campaign in Japan. *Int J Cardiol* 2017; 241: 243-248. PMID: [28476514](#)
1136. Nagai T, Honda Y, Nakano H, et al. Rationale and Design of Low-dose Administration of Carperitide for Acute Heart Failure (LASCAR-AHF). *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 551-557. PMID: [29098501](#)
1137. Honda S, Nagai T, Honda Y, et al. Effect of Low-dose Administration of Carperitide for Acute Heart Failure: the LASCAR-AHF trial. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2024 Dec 4; zuae140. PMID: [39656827](#)
1138. Sato N, Kajimoto K, Asai K, et al. ATTEND Investigators. Acute decompensated heart failure syndromes (ATTEND) registry. A prospective observational multicenter cohort study: rationale, design, and preliminary data. *Am Heart J* 2010; 159: 949-955. PMID: [20569705](#)
1139. Nagao K, Kato T, Yaku H, et al. Current use of inotropes according to initial blood pressure and peripheral perfusion in the treatment of congestive heart failure: findings from a multicentre observational study. *BMJ Open* 2022; 12: e053254. PMID: [35058261](#)
1140. Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, et al. ADHERE Scientific Advisory Committee and Investigators; ADHERE Study Group. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64. PMID: [15992636](#)
1141. Shiraiishi Y, Niimi N, Kohsaka S, et al. Hospital Variability in the Use of Vasoactive Agents in Patients Hospitalized for Acute Decompensated Heart Failure for Clinical Phenotypes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2025; e011270. PMID: [39866101](#)
1142. 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: 1657-1671.
1143. Metra M, Nodari S, D'Aloia A, et al. Beta-blocker therapy influences the hemodynamic response to inotropic agents in patients with heart failure: a randomized comparison of dobutamine and enoximone before and after chronic treatment with metoprolol or carvedilol. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1248-1258. PMID: [12383572](#)
1144. 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](#)
1145. 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](#)
1146. 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](#)
1147. 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](#)
1148. 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](#)
1149. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779-789. PMID: [20200382](#)
1150. 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](#)
1151. 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](#)
1152. Costanzo MR, Johannes RS, Pine M, et al. The safety of intravenous diuretics alone versus diuretics plus parenteral vasoactive therapies in hospitalized patients with acutely decompensated heart failure: a propensity score and instrumental variable analysis using the Acutely Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE) database. *Am Heart J* 2007; 154: 267-277. PMID: [17643575](#)
1153. Mathew R, Di Santo P, Jung RG, et al. Milrinone as Compared with Dobutamine in the Treatment of Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2021; 385: 516-525. PMID: [34347952](#)
1154. Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr, et al. Outcomes of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF) Investigators. Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1547. PMID: [11911756](#)
1155. Felker GM, Benza RL, Chandler AB, et al. OPTIME-CHF Investigators. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from the OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003. PMID: [12651048](#)
1156. 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](#)
1157. 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](#)
1158. 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](#)

1159. Gil V, Dominguez-Rodríguez A, Masip J, et al. Morphine Use in the Treatment of Acute Cardiogenic Pulmonary Edema and Its Effects on Patient Outcome: A Systematic Review. *Curr Heart Fail Rep* 2019; 16: 81-88. PMID: [31183779](#)
1160. Miró O, Gil V, Martín-Sánchez FJ, et al. ICA-SEMES Research Group. Morphine Use in the ED and Outcomes of Patients With Acute Heart Failure: A Propensity Score-Matching Analysis Based on the EAHFE Registry. *Chest* 2017; 152: 821-832. PMID: [28411112](#)
1161. Caspi O, Naami R, Halfin E, et al. Adverse dose-dependent effects of morphine therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2019; 293: 131-136. PMID: [31239212](#)
1162. Yaku H, Kaneda K, Kitamura J, et al. Kampo medicine for the holistic approach to older adults with heart failure. *J Cardiol* 2022; 80: 306-312. PMID: [34974939](#)
1163. Ezaki H, Ayaori M, Sato H, et al. Effects of Mokuboito, a Japanese Kampo medicine, on symptoms in patients hospitalized for acute decompensated heart failure — A prospective randomized pilot study. *J Cardiol* 2019; 74: 412-417. PMID: [31272834](#)
1164. Yaku H, Kato T, Morimoto T, et al. GOREISAN-HF trial Investigators. Rationale and study design of the GOREISAN for heart failure (GOREISAN-HF) trial: A randomized clinical trial. *Am Heart J* 2023; 260: 18-25. PMID: [36841318](#)
1165. Seko Y, Kato T, Morimoto T, et al. KCHF Study Investigators. Newly Diagnosed Infection After Admission for Acute Heart Failure: From the KCHF Registry. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e023256. PMID: [34730004](#)
1166. Chen CY, Lee CH, Lin HW, et al. Impact of infection-related admission in patients with heart failure: a 10 years national cohort study. *Sci Rep* 2023; 13: 6941. PMID: [37117486](#)
1167. Bezati S, Velliou M, Ventoulis I, et al. Infection as an under-recognized precipitant of acute heart failure: prognostic and therapeutic implications. *Heart Fail Rev* 2023; 28: 893-904. PMID: [36897491](#)
1168. Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions. *Nat Rev Cardiol* 2021; 18: 169-193. PMID: [33046850](#)
1169. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007405. PMID: [33176455](#)
1170. Nakatani S, Ohara T, Ashihara K, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2017 Guideline on Prevention and Treatment of Infective Endocarditis. *Circ J* 2019; 83: 1767-1809. PMID: [31281136](#)
- 1170a. Matsubara J, Sugiyama S, Nozaki T, et al. Pentraxin 3 is a new inflammatory marker correlated with left ventricular diastolic dysfunction and heart failure with normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 861-869. PMID: [21310324](#)
- 1170b. Akiyama E, Sugiyama S, Matsuzawa Y, et al. Incremental prognostic significance of peripheral endothelial dysfunction in patients with heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1778-1786. PMID: [23040568](#)
1171. Givertz MM, Colucci WS. New targets for heart-failure therapy: endothelin, inflammatory cytokines, and oxidative stress. *Lancet* 1998; 352 Suppl: S134-S138. PMID: [9736478](#)
1172. Werdan K. The activated immune system in congestive heart failure—from dropsy to the cytokine paradigm. *J Intern Med* 1998; 243: 87-92. PMID: [9566635](#)
1173. Colombo PC, Onat D, Sabbah HN. Acute heart failure as "acute endothelitis"—Interaction of fluid overload and endothelial dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 170-175. PMID: [18279772](#)
1174. Kalogeropoulos AP, Tang WH, Hsu A, et al. High-sensitivity C-reactive protein in acute heart failure: insights from the ASCEND-HF trial. *J Card Fail* 2014; 20: 319-326. PMID: [24530944](#)
1175. Masip J, Betbesé AJ, Páez J, et al. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 2126-2132. PMID: [11191538](#)
1176. Vital FM, Saconato H, Ladeira MT, et al. Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary edema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; CD005351. PMID: [18646124](#)
1177. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, et al. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991; 325: 1825-1830. PMID: [1961221](#)
1178. Shiraiishi Y, Kohsaka S, Harada K, et al. Tokyo CCU Network Scientific Committee. Correlation of Pre- and In-Hospital Systolic Blood Pressure in Acute Heart Failure Patients and the Prognostic Implications — Report From the Tokyo Cardiac Care Unit Network Emergency Medical Service Database. *Circ J* 2016; 80: 2473-2481. PMID: [27795486](#)
1179. Yan L, Lu Y, Deng M, et al. Efficacy of high-flow nasal cannula in patients with acute heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med* 2023; 23: 476. PMID: [38017474](#)
1180. 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本心臓病学会, 日本心血管インターベンション治療学会. 2023年JCS/JSCVS/JCC/CVITガイドライン フォーカスアップデート版 PCPS/ECMO/循環補助用心内留置型ポンプカテーテルの適応・操作. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_nishimura.pdf
1181. Thiele H, Jobs A, Ouweneel DM, et al. Percutaneous short-term active mechanical support devices in cardiogenic shock: a systematic review and collaborative meta-analysis of randomized trials. *Eur Heart J* 2017; 38: 3523-3531. PMID: [29020341](#)
1182. Prondzinsky R, Lemm H, Swyter M, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: the prospective, randomized IABP SHOCK Trial for attenuation of multiorgan dysfunction syndrome. *Crit Care Med* 2010; 38: 152-160. PMID: [19770739](#)
1183. Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1584-1588. PMID: [19007597](#)
1184. Ouweneel DM, Eriksen E, Sjaauw KD, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 278-287. PMID: [27810347](#)
1185. Thiele H, Sick P, Boudriot E, et al. Randomized comparison of intra-aortic balloon support with a percutaneous left ventricular assist device in patients with revascularized acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Eur Heart J* 2005; 26: 1276-1283. PMID: [15734771](#)
1186. Møller JE, Engström T, Jensen LO, et al. DanGer Shock Investigators. Microaxial Flow Pump or Standard Care in Infarct-Related Cardiogenic Shock. *N Engl J Med* 2024; 390: 1382-1393. PMID: [38587239](#)
1187. Schrage B, Ibrahim K, Loehn T, et al. Impella Support for Acute Myocardial Infarction Complicated by Cardiogenic Shock. *Circulation* 2019; 139: 1249-1258. PMID: [30586755](#)
1188. Bogerd M, Ten Berg S, Peters EJ, et al. Impella and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 2021-2031. PMID: [37671582](#)
1189. Thiele H, Freund A, Gimenez MR, et al. ECLS-SHOCK Investigators. Extracorporeal life support in patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock — Design and rationale of the ECLS-SHOCK trial. *Am Heart J* 2021; 234: 1-11. PMID: [33428901](#)
1190. Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 1173-1183. PMID: [31025538](#)
1191. Taleb I, Koliopoulou AG, Tandar A, et al. Shock Team Approach in Refractory Cardiogenic Shock Requiring Short-Term Mechanical Circulatory Support: A Proof of Concept. *Circulation* 2019; 140: 98-100. PMID: [31549877](#)
1192. Tehrani BN, Truesdell AG, Sherwood MW, et al. Standardized Team-Based Care for Cardiogenic Shock. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1659-1669. PMID: [30947919](#)
1193. Lee F, Hutson JH, Boodhwani M, et al. Multidisciplinary Code Shock Team in Cardiogenic Shock: A Canadian Centre Experience. *CJC Open* 2020; 2: 249-257. PMID: [32695976](#)
1194. Shaefi S, O'Gara B, Kociol RD, et al. Effect of cardiogenic shock hospital volume on mortality in patients with cardiogenic shock. *J Am Heart Assoc* 2015; 4: e001462. PMID: [25559014](#)
1195. Toda K, Ako J, Hirayama A, et al. J-PVAD registry study investigators. Three-year experience of catheter-based micro-axial left ventricular assist device, Impella, in Japanese patients: the first interim analysis of Japan registry for percutaneous ventricular assist device (J-PVAD). *J Artif Organs* 2023; 26: 17-23. PMID: [35467195](#)
1196. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 137-155. PMID: [30600580](#)
1197. AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン作成委員会 編. AKI (急性腎障害) 診療ガイドライン 2016. 東京医学社 2016.

1198. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. UNLOAD Trial Investigators. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-683. PMID: [17291932](#)
1199. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Heart Failure Clinical Research Network. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med* 2012; 367: 2296-2304. PMID: [23131078](#)
1200. Unoki T, Hayashida K, Kawai Y, et al. Committee for the Clinical Practice Guidelines of Early Mobilization and Rehabilitation in Intensive Care of the Japanese Society of Intensive Care Medicine. Japanese Clinical Practice Guidelines for Rehabilitation in Critically Ill Patients 2023 (J-ReCIP 2023). *J Intensive Care* 2023; 11: 47. PMID: [37932849](#)
1201. 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.
1202. Kono Y, Sakurada K, Iida Y, et al. J-Proof HF Scientific Committee. Real-World Evidence of Feasible Assessment and Intervention in Cardiovascular Physical Therapy for Older Patients With Heart Failure — Insight From the J-Proof HF of the Japanese Society of Cardiovascular Physical Therapy. *Circ Rep* 2024; 6: 441-447. PMID: [39391550](#)
1203. 猪熊正美, 生須義久, 坂斎亮佑, 他. フレイル心疾患患者に対する急性期レジスタンストレーニングの内容と効果を検証する. *心臓リハビリテーション* 2021; 27: 20-27.
1204. Reeves GR, Whellan DJ, O'Connor CM, et al. A Novel Rehabilitation Intervention for Older Patients With Acute Decompensated Heart Failure: The REHAB-HF Pilot Study. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 359-366. PMID: [28285121](#)
1205. American College of Sports Medicine. ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription, 11th ed. Wolters Kluwer, 2021.
1206. Kamiya K, Tanaka S, Saito H, et al. Effects of Acute Phase Intensive Exercise Training in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2025 Jan 22: S2213-1779(24)00869-2. PMID: [39846909](#)
1207. Ishihara S, Kawakami R, Nogi M, et al. Incidence and Clinical Significance of 30-Day and 90-Day Rehospitalization for Heart Failure Among Patients With Acute Decompensated Heart Failure in Japan — From the NARA-HF Study. *Circ J* 2020; 84: 194-202. PMID: [31875584](#)
1208. Fujimoto W, Konishi A, Iwasaki M, et al. Precipitating factors and clinical impact of early rehospitalization for heart failure in patients with heart failure in Awaji Island, Japan. *J Cardiol* 2021; 77: 645-651. PMID: [33419613](#)
1209. Cotter G, Davison B, Cohen-Solal A, et al. Targeting the 'vulnerable' period — first 3-6 months after an acute heart failure admission — the light gets brighter. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 30-34. PMID: [36519644](#)
1210. Metra M, Adamo M, Tomasoni D, et al. Pre-discharge and early post-discharge management of patients hospitalized for acute heart failure: A scientific statement by the Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1115-1131. PMID: [37448210](#)
1211. Deniau B, Costanzo MR, Sliwa K, et al. Acute heart failure: current pharmacological treatment and perspectives. *Eur Heart J* 2023; 44: 4634-4649. PMID: [37850661](#)
1212. Saitoh M, Takahashi Y, Okamura D, et al. Prognostic impact of hospital-acquired disability in elderly patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 1767-1774. PMID: [33838022](#)
1213. Washida K, Kato T, Ozasa N, et al. Risk Factors and Clinical Outcomes of Nonhome Discharge in Patients With Acute Decompensated Heart Failure: An Observational Study. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020292. PMID: [34325523](#)
1214. Komajda M, Anker SD, Cowie MR, et al. QUALIFY Investigators. Physicians' adherence to guideline-recommended medications in heart failure with reduced ejection fraction: data from the QUALIFY global survey. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 514-522. PMID: [27095461](#)
1215. Page RL 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, et al. American Heart Association Clinical Pharmacology and Heart Failure and Transplantation Committees of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2016; 134: e32-e69. PMID: [27400984](#)
1216. van der Wal MH, van Veldhuisen DJ, Veeger NJ, et al. Compliance with non-pharmacological recommendations and outcome in heart failure patients. *Eur Heart J* 2010; 31: 1486-1493. PMID: [20436049](#)
1217. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—A study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-959. PMID: [11194290](#)
1218. Nagai T, Yoshikawa T, Saito Y, et al. JASPER Investigators. Clinical Characteristics, Management, and Outcomes of Japanese Patients Hospitalized for Heart Failure With Preserved Ejection Fraction — A Report From the Japanese Heart Failure Syndrome With Preserved Ejection Fraction (JASPER) Registry. *Circ J* 2018; 82: 1534-1545. PMID: [29576598](#)
1219. Calvillo-King L, Arnold D, Eubank KJ, et al. Impact of social factors on risk of readmission or mortality in pneumonia and heart failure: systematic review. *J Gen Intern Med* 2013; 28: 269-282. PMID: [23054925](#)
1220. Kawada K, Kubo T, Ishida T, et al. Assisted Living and Medication Adherence in Super-aged Patients With Heart Failure in the Japanese Population. *J Cardiovasc Pharmacol* 2022; 79: 467-471. PMID: [34983904](#)
1221. Tsuchihashi-Makaya M, Kato N, Chishaki A, et al. Anxiety and poor social support are independently associated with adverse outcomes in patients with mild heart failure. *Circ J* 2009; 73: 280-287. PMID: [19096191](#)
1222. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1966-2011. PMID: [31526538](#)
1223. Albert NM, Barnason S, Deswal A, et al. American Heart Association Complex Cardiovascular Patient and Family Care Committee of the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Clinical Cardiology, Council on Quality of Care and Outcomes Research. Transitions of care in heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 384-409. PMID: [25604605](#)
1224. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Medical and socio-environmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: E7. PMID: [11579371](#)
1225. Naser JA, Pislaru S, Stan MN, et al. Incidence, risk factors, natural history and outcomes of heart failure in patients with Graves' disease. *Heart* 2022; 108: 868-874. PMID: [34489313](#)
1226. González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015; 36: 2585-2594. PMID: [26224076](#)
1227. Greene SJ, Butler J, Albert NM, et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 351-366. PMID: [30025570](#)
1228. Greene SJ, Fonarow GC, DeVore AD, et al. Titration of Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2365-2383. PMID: [30844480](#)
1229. Savarese G, Kishi T, Vardeny O, et al. Heart Failure Drug Treatment-Inertia, Titration, and Discontinuation: A Multinational Observational Study (EVOLUTION HF). *JACC Heart Fail* 2023; 11: 1-14. PMID: [36202739](#)
1230. Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. Initiation, Continuation, Switching, and Withdrawal of Heart Failure Medical Therapies During Hospitalization. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 1-12. PMID: [30414818](#)
1231. Rubio-Gracia J, Demissei BG, Ter Maaten JM, et al. Prevalence, predictors and clinical outcome of residual congestion in acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2018; 258: 185-191. PMID: [29544928](#)
1232. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Multidisciplinary intensive education in the hospital improves outcomes for hospitalized heart failure patients in a Japanese rural setting. *BMC Health Serv Res* 2014; 14: 351. PMID: [25134951](#)
1233. Faselis C, Arundel C, Patel S, et al. Loop Diuretic Prescription and 30-Day Outcomes in Older Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 669-679. PMID: [32762901](#)
1234. Metra M, Cotter G, Senger S, et al. Prognostic Significance of Creatinine Increases During an Acute Heart Failure Admission in Patients With and Without Residual Congestion: A Post Hoc Analysis of the PROTECT Data. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004644. PMID: [29748350](#)
1235. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC, et al. Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 2010; 303: 1716-1722. PMID: [20442387](#)

1236. Lee KK, Yang J, Hernandez AF, et al. Post-discharge Follow-up Characteristics Associated With 30-Day Readmission After Heart Failure Hospitalization. *Med Care* 2016; 54: 365-372. PMID: [26978568](#)
1237. Matsukawa R, Masuda S, Matsuura H, et al. Early follow-up at outpatient care after discharge improves long-term heart failure re-admission rate and prognosis. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 3002-3013. PMID: [33934538](#)
1238. Aktaa S, Polovina M, Rosano G, et al. European Society of Cardiology quality indicators for the care and outcomes of adults with heart failure. Developed by the Working Group for Heart Failure Quality Indicators in collaboration with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 132-142. PMID: [35083826](#)
1239. Matsue Y, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic impact of the coexistence of multiple frailty domains in elderly patients with heart failure: the FRAGILE-HF cohort study. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2112-2119. PMID: [32500539](#)
1240. Kato N, Kinugawa K, Yao A, et al. Relationship of depressive symptoms with hospitalization and death in Japanese patients with heart failure. *J Card Fail* 2009; 15: 912-919. PMID: [19944369](#)
1241. Jujo K, Kagiya N, Saito K, et al. Impact of Social Frailty in Hospitalized Elderly Patients With Heart Failure: A FRAGILE-HF Registry Subanalysis. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019954. PMID: [34472374](#)
1242. Santos GC, Liljeroos M, Dwyer AA, et al. Symptom perception in heart failure: a scoping review on definition, factors and instruments. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2020; 19: 100-117. PMID: [31782668](#)
1243. White-Williams C, Rossi LP, Bittner VA, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention. Addressing Social Determinants of Health in the Care of Patients With Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e841-e863. PMID: [32349541](#)
1244. 宇都宮宏子. 退院支援・退院調整を理解するための3段階プロセス. 宇都宮宏子, 三輪恭子 編. これからの退院支援・退院調整. 日本看護協会出版会 2011.
1245. 永田智子. 療養場所の円滑な移行に向けた退院支援方策の開発とその評価. *看護科学研究* 2015; 13: 18-21.
1246. Coleman EA, Boult C. American Geriatrics Society Health Care Systems Committee. Improving the quality of transitional care for persons with complex care needs. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 556-557. PMID: [12657079](#)
1247. World Health Organization (WHO). Transitions of Care: Technical Series on Safer Primary Care. 2016. <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/252272/9789241511599-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
1248. Li Y, Fu MR, Luo B, et al. The Effectiveness of Transitional Care Interventions on Health Care Utilization in Patients Discharged From the Hospital With Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2021; 22: 621-629. PMID: [33158744](#)
1249. Van Spall HGC, Rahman T, Mytton O, et al. Comparative effectiveness of transitional care services in patients discharged from the hospital with heart failure: a systematic review and network meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1427-1443. PMID: [28233442](#)
1250. Li Y, Fu MR, Fang J, et al. The effectiveness of transitional care interventions for adult people with heart failure on patient-centered health outcomes: A systematic review and meta-analysis including dose-response relationship. *Int J Nurs Stud* 2021; 117: 103902. PMID: [33662861](#)
1251. Greene SJ, Adusumalli S, Albert NM, et al. Heart Failure Society of America Quality of Care Committee. Building a Heart Failure Clinic: A Practical Guide from the Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2021; 27: 2-19. PMID: [33289664](#)
1252. Kamiya K, Sato Y, Takahashi T, et al. Multidisciplinary Cardiac Rehabilitation and Long-Term Prognosis in Patients With Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006798. PMID: [32986957](#)
1253. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. Writing Committee Members. 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](#)
1254. Yancy CW, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 201-230. PMID: [29277252](#)
1255. Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, et al. Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support. *Circ J* 2014; 78: 1396-1404. PMID: [24694771](#)
1256. Sudore RL, Lum HD, You JJ, et al. Defining Advance Care Planning for Adults: A Consensus Definition From a Multidisciplinary Delphi Panel. *J Pain Symptom Manage* 2017; 53: 821-832.e1. PMID: [28062339](#)
1257. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 331-341. PMID: [28705314](#)
1258. O'Donnell AE, Schaefer KG, Stevenson LW, et al. Social Worker-Aided Palliative Care Intervention in High-risk Patients With Heart Failure (SWAP-HF): A Pilot Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 516-519. PMID: [29641819](#)
1259. Sobanski PZ, Alt-Epping B, Curow DC, et al. Palliative care for people living with heart failure: European Association for Palliative Care Task Force expert position statement. *Cardiovasc Res* 2020; 116: 12-27. PMID: [31386104](#)
1260. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Clinical Ethics: A practical Approach to Ethical Decisions in Clinical Medicine, 3rd ed. McGraw-Hill, 1992.
1261. 赤林朗, 大井玄 監訳. 臨床倫理学: 臨床医学における倫理的決定のための実践的なアプローチ. 新興医学出版社 1997.
1262. Appelbaum PS. Clinical practice. Assessment of patients' competence to consent to treatment. *N Engl J Med* 2007; 357: 1834-1840. PMID: [17978292](#)
1263. 日本総合病院精神医学会臓器不全・臓器移植関連委員会. 臓器移植希望者(レシビエント)の心理社会的評価に関する提言. *総合病院精神医学* 2021; 33: 246-285.
1264. 厚生労働省. 人生の最終段階における医療・ケアの決定プロセスに関するガイドライン(改訂平成30年3月). <https://www.mhlw.go.jp/file/04-Houdouhappyou-10802000-Iseikyoku-Shidouka/0000197701.pdf>
1265. Nizamic T, Murad MH, Allen LA, et al. Ambulatory Inotrope Infusions in Advanced Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 757-767. PMID: [30007556](#)
1266. Lubsen J, Just H, Hjalmarsson AC, et al. Effect of pimobendan on exercise capacity in patients with heart failure: main results from the Pimobendan in Congestive Heart Failure (PICO) trial. *Heart* 1996; 76: 223-231. PMID: [8868980](#)
1267. 日本心不全学会, 日本在宅医療連合学会. 重症心不全患者への在宅静注強心薬持続投与指針 第1版. 2024. <https://www.jahcm.org/assets/images/pdf/statement20240326.pdf>
1268. 日本胸部外科学会J-MACS委員会. J-MACS Statistical Report (2022年3月). https://www.jpats.org/lib/files/society/jmacs/statistical_report_201006-202112.pdf
1269. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2021年JCS/JHRS ガイドライン フォーカスアップデート版 不整脈非薬物治療. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Kurita_Nogami.pdf
1270. 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](#)
1271. 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](#)
1272. Mehra MR, Goldstein DJ, Cleveland JC, et al. Five-Year Outcomes in Patients With Fully Magnetically Levitated vs Axial-Flow Left Ventricular Assist Devices in the MOMENTUM 3 Randomized Trial. *JAMA* 2022; 328: 1233-1242. PMID: [36074476](#)
1273. Jorde UP, Saeed O, Koehl D, et al. The Society of Thoracic Surgeons Intermacs 2023 Annual Report: Focus on Magnetically Levitated Devices. *Ann Thorac Surg* 2024; 117: 33-44. PMID: [37944655](#)
1274. 補助人工心臓治療関連学会協議会. 「植込型補助人工心臓」DT実施基準(2021.3.19策定, 2022.4.18改定, 2023.8.7改定).
1275. 日本循環器学会, 日本心臓血管外科学会, 日本胸部外科学会, 日本血管外科学会. 2021年改訂版 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. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Ono_Yamaguchi.pdf
1276. 補助人工心臓治療関連学会協議会(VAD協議会). 植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準(BTT版). [https://j-vad.jp/document/植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準\(BTT版\).pdf](https://j-vad.jp/document/植込型補助人工心臓の使用に係る体制等の基準(BTT版).pdf)
1277. 日本循環器学会心臓移植委員会. 悪性腫瘍既往のある患者に対する心臓移植適応の基本方針. 2021. <https://www.j-circ.or.jp/>

- cms/wp-content/uploads/2021/10/akusei_shuyou_ishoku_tekiyou.pdf
1278. Mehra MR, Canter CE, Hannan MM, et al. International Society for Heart Lung Transplantation (ISHLT) Infectious Diseases, Pediatric and Heart Failure and Transplantation Councils. The 2016 International Society for Heart Lung Transplantation listing criteria for heart transplantation: A 10-year update. *J Heart Lung Transplant* 2016; 35: 1-23. PMID: [26776864](#)
1279. 絹川弘一郎. わが国における Destination Therapy の夜明け. 循環器専門医 2022; 31: 22-30.
1280. Shah KB, Starling RC, Rogers JG, et al. ROADMAP Investigators. Left ventricular assist devices versus medical management in ambulatory heart failure patients: An analysis of INTERMACS Profiles 4 and 5 to 7 from the ROADMAP study. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 706-714. PMID: [29275844](#)
1281. Mehra MR, Uriel N, Naka Y, et al. MOMENTUM 3 Investigators. A Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device — Final Report. *N Engl J Med* 2019; 380: 1618-1627. PMID: [30883052](#)
1282. Mehra MR, Nayak A, Morris AA, et al. Prediction of Survival After Implantation of a Fully Magnetically Levitated Left Ventricular Assist Device. *JACC Heart Fail* 2022; 10: 948-959. PMID: [36456068](#)
1283. Imamura T, Kinugawa K, Nishimura T, et al. J-MACS Investigators. Novel Scoring System to Risk Stratify Patients Receiving Durable Left Ventricular Assist Device From J-MACS Registry Data. *Circ J* 2023; 87: 1103-1111. PMID: [37258218](#)
1284. den Uil CA, Van Mieghem NM, B Bastos M, et al. Primary intra-aortic balloon support versus inotropes for decompensated heart failure and low output: a randomised trial. *EuroIntervention* 2019; 15: 586-593. PMID: [31147306](#)
1285. Al-Fares AA, Randhawa VK, Englesakis M, et al. Optimal Strategy and Timing of Left Ventricular Venting During Venous-Arterial Extracorporeal Life Support for Adults in Cardiogenic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e006486. PMID: [31718322](#)
1286. den Uil CA, Akin S, Jewbali LS, et al. Short-term mechanical circulatory support as a bridge to durable left ventricular assist device implantation in refractory cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017; 52: 14-25. PMID: [28472406](#)
1287. 日本循環器学会, 日本心不全学会, 日本小児循環器学会. 2025年改訂版 心臓移植に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2025/03/JCS2025_Saiki.pdf
1288. 日本心臓移植研究会. 心臓移植レジストリ報告 (1999年2月～2023年12月31日). https://jshtx.or.jp/wp-content/uploads/2024/06/20231231_日本の心臓移植レジストリJSHT.pdf
1289. 日本心臓移植研究会. 心臓移植レジストリ報告 (1999年2月～2023年8月31日). https://jshtx.or.jp/wp-content/uploads/2024/06/20230831_日本の心臓移植レジストリJSHT.pdf
1290. Khush KK, Cherikh WS, Chambers DC, et al. International Society for Heart and Lung Transplantation. The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult heart transplantation report — 2019; focus theme: Donor and recipient size match. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 1056-1066. PMID: [31548031](#)
1291. Colvin M, Smith JM, Hadley N, et al. OPTN/SRTR 2018 Annual Data Report: Heart. *Am J Transplant* 2020; 20 Suppl: 340-426. PMID: [31898418](#)
1292. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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](#)
1293. 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](#)
1294. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 2021年改訂版 循環器疾患における緩和ケアについての提言. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Anzai.pdf
1295. Goodlin SJ, Wingate S, Pressler SJ, et al. Investigating pain in heart failure patients: rationale and design of the Pain Assessment, Incidence & Nature in Heart Failure (PAIN-HF) study. *J Card Fail* 2008; 14: 276-282. PMID: [18474339](#)
1296. Nordgren L, Sörensen S. Symptoms experienced in the last six months of life in patients with end-stage heart failure. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2003; 2: 213-217. PMID: [14622629](#)
1297. Moens K, Higginson IJ, Harding R. EURO IMPACT. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage* 2014; 48: 660-677. PMID: [24801658](#)
1298. Johnson M, Gibbs L. Symptom relief for advanced heart failure. In: Johnson M, Lehman R. Heart failure and palliative care: A team approach. Radcliffe Publishing, 2006: 62.
1299. McCarthy M, Lay M, Addington-Hall J. Dying from heart disease. *J R Coll Physicians Lond* 1996; 30: 325-328. PMID: [8875378](#)
1300. Gibbs JS, McCoy AS, Gibbs LM, et al. Living with and dying from heart failure: the role of palliative care. *Heart* 2002; 88 Suppl: ii36-ii39. PMID: [12213799](#)
1301. Anzai T, Sato T, Fukumoto Y, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS/JHFS 2021 Statement on Palliative Care in Cardiovascular Diseases. *Circ J* 2021; 85: 695-757. PMID: [33775980](#)
1302. Kawaguchi J, Hamatani Y, Hirayama A, et al. Experience of morphine therapy for refractory dyspnea as palliative care in advanced heart failure patients. *J Cardiol* 2020; 75: 682-688. PMID: [32061472](#)
1303. Hamatani Y, Iguchi M, Moriuchi K, et al. Effectiveness and safety of morphine administration for refractory dyspnoea among hospitalised patients with advanced heart failure: the Morphine-HF study. *BMJ Support Palliat Care* 2024; 13: e1300-e1307. PMID: [37169517](#)
1304. Ommen SR, Ho CY, et al. Writing Committee Members. 2024 AHA/ACC/AMSSM/HRS/PACES/SCMR Guideline for the Management of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 2324-2405. PMID: [38727647](#)
1305. Watkins H. Time to Think Differently About Sarcomere-Negative Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circulation* 2021; 143: 2415-2417. PMID: [34152793](#)
1306. Geske JB, McKie PM, Ommen SR, et al. B-type natriuretic peptide and survival in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 2456-2460. PMID: [23602778](#)
1307. Coats CJ, Gallagher MJ, Foley M, et al. Relation between serum N-terminal pro-brain natriuretic peptide and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2013; 34: 2529-2537. PMID: [23455360](#)
1308. Kitaoka H, Izumi C, Izumiya Y, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2020 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Amyloidosis. *Circ J* 2020; 84: 1610-1671. PMID: [32830187](#)
1309. 日本先天代謝異常学会. ファブリー病診療ガイドライン 2020. 診断と治療社 2021.
1310. 日本ミトコンドリア学会. ミトコンドリア病診療マニュアル 2023. 診断と治療社 2023.
1311. Kubo T, Kitaoka H, Yamanaka S, et al. Significance of high-sensitivity cardiac troponin T in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1252-1259. PMID: [23623916](#)
1312. Matthia EL, Setteducato ML, Elzeneini M, et al. Circulating Biomarkers in Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e027618. PMID: [36382968](#)
1313. Jansen M, Algül S, Bosman LP, et al. Blood-based biomarkers for the prediction of hypertrophic cardiomyopathy prognosis: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 3418-3434. PMID: [35842920](#)
1314. Georgiopoulos G, Figliozzi S, Pateras K, et al. Comparison of Demographic, Clinical, Biochemical, and Imaging Findings in Hypertrophic Cardiomyopathy Prognosis: A Network Meta-Analysis. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 30-41. PMID: [36599547](#)
1315. Garcia-Pavia P, Rapezzi C, Adler Y, et al. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: a position statement of the ESC Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2021; 42: 1554-1568. PMID: [33825853](#)
1316. Kubo T, Kitaoka H. Genetic Testing for Cardiomyopathy in Japan 2022: Current Status and Issues of Precision Medicine. *J Card Fail* 2023; 29: 805-814. PMID: [37169422](#)
1317. Li Q, Gruner C, Chan RH, et al. Genotype-positive status in patients with hypertrophic cardiomyopathy is associated with higher rates of heart failure events. *Circ Cardiovasc Genet* 2014; 7: 416-422. PMID: [24909666](#)
1318. Nakashima Y, Kubo T, Sugiura K, et al. Lifelong Clinical Impact of the Presence of Sarcomere Gene Mutation in Japanese Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Circ J* 2020; 84: 1846-1853. PMID: [32830170](#)
1319. Murphy SL, Anderson JH, Kapplinger JD, et al. Evaluation of the

- Mayo Clinic Phenotype-Based Genotype Predictor Score in Patients with Clinically Diagnosed Hypertrophic Cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res* 2016; 9: 153-161. PMID: [26914223](#)
1320. Burns C, Bagnall RD, Lam L, et al. Multiple Gene Variants in Hypertrophic Cardiomyopathy in the Era of Next-Generation Sequencing. *Circ Cardiovasc Genet* 2017; 10: e001666. PMID: [28790153](#)
1321. Nauffal V, Marstrand P, Han L, et al. Worldwide differences in primary prevention implantable cardioverter defibrillator utilization and outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2021; 42: 3932-3944. PMID: [34491319](#)
1322. Ostrominski JW, Guo R, Elliott PM, et al. Cardiac Myosin Inhibitors for Managing Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: JACC: Heart Failure State-of-the-Art Review. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 735-748. PMID: [37407153](#)
1323. Braunwald E, Saberi S, Abraham TP, et al. Mavacamten: a first-in-class myosin inhibitor for obstructive hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2023; 44: 4622-4633. PMID: [37804245](#)
1324. Olivetto I, Oreziak A, Barriales-Villa R, et al. EXPLORER-HCM study investigators. Mavacamten for treatment of symptomatic obstructive hypertrophic cardiomyopathy (EXPLORER-HCM): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020; 396: 759-769. PMID: [32871100](#)
1325. Saberi S, Cardim N, Yamani M, et al. Mavacamten Favorably Impacts Cardiac Structure in Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy: EXPLORER-HCM Cardiac Magnetic Resonance Substudy Analysis. *Circulation* 2021; 143: 606-608. PMID: [33190524](#)
1326. Desai MY, Owens A, Geske JB, et al. Myosin Inhibition in Patients With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy Referred for Septal Reduction Therapy. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 95-108. PMID: [35798455](#)
1327. Kitaoka H, Ieda M, Ebato M, et al. Phase 3 Open-Label Study Evaluating the Efficacy and Safety of Mavacamten in Japanese Adults With Obstructive Hypertrophic Cardiomyopathy — The HORIZON-HCM Study. *Circ J* 2024; 89: 130-138. PMID: [39505542](#)
1328. 日本循環器学会, 日本心臓病学会, 日本心臓血管外科学会, 日本血管外科学会, 日本胸部外科学会. 2021年改訂版 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. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2021/03/JCS2021_Sakamoto_Kawamura.pdf
1329. Noseworthy PA, Yao X, Shah ND, et al. Stroke and Bleeding Risks in NOAC- and Warfarin-Treated Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy and Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 3020-3021. PMID: [27339501](#)
1330. Dominguez F, Climent V, Zorio E, et al. Direct oral anticoagulants in patients with hypertrophic cardiomyopathy and atrial fibrillation. *Int J Cardiol* 2017; 248: 232-238. PMID: [28811092](#)
1331. Kitaoka H, Carroll R, Eugene N, et al. Oral anticoagulation in patients with hypertrophic cardiomyopathy and non-valvular atrial fibrillation in Japan. *ESC Heart Fail* 2025; 12: 326-337. PMID: [39300752](#)
1332. Takashio S, Morioka M, Ishii M, et al. Clinical characteristics, outcome, and therapeutic effect of tafamidis in wild-type transthyretin amyloid cardiomyopathy. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 2319-2329. PMID: [37073415](#)
1333. Gillmore JD, Judge DP, Cappelli F, et al. ATTRibute-CM Investigators. Efficacy and Safety of Acoramidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2024; 390: 132-142. PMID: [38197816](#)
1334. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2018; 379: 1007-1016. PMID: [30145929](#)
1335. Elliott P, Drachman BM, Gottlieb SS, et al. Long-Term Survival With Tafamidis in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e008193. PMID: [34923848](#)
1336. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379: 11-21. PMID: [29972753](#)
1337. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, et al. HELIOS-A Collaborators. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 2023; 30: 1-9. PMID: [35875890](#)
1338. Maurer MS, Kale P, Fontana M, et al. APOLLO-B Trial Investigators. Patisiran Treatment in Patients with Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *N Engl J Med* 2023; 389: 1553-1565. PMID: [37888916](#)
1339. Fontana M, Berk JL, Gillmore JD, et al. HELIOS-B Trial Investigators and Collaborators. Vutrisiran in Patients with Transthyretin Amyloidosis with Cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2025; 392: 33-44. PMID: [39213194](#)
1340. Kastiris E, Palladini G, Minnema MC, et al. ANDROMEDA Trial Investigators. Daratumumab-Based Treatment for Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385: 46-58. PMID: [34192431](#)
1341. Cheng RK, Vasbinder A, Levy WC, et al. Lack of Association Between Neurohormonal Blockade and Survival in Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e022859. PMID: [34729989](#)
1342. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al. Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis — Digest Version. *Circ J* 2019; 83: 2329-2388. PMID: [31597819](#)
1343. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac Sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 411-421. PMID: [27443438](#)
1344. Banba K, Kusano KF, Nakamura K, et al. Relationship between arrhythmogenesis and disease activity in cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1292-1299. PMID: [17905334](#)
1345. Kusano KF, Satomi K. Diagnosis and treatment of cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016; 102: 184-190. PMID: [26643814](#)
1346. Ekström K, Lehtonen J, Nordenswan HK, et al. Sudden death in cardiac sarcoidosis: an analysis of nationwide clinical and cause-of-death registries. *Eur Heart J* 2019; 40: 3121-3128. PMID: [31230070](#)
1347. Nabeta T, Kitai T, Naruse Y, et al. Risk stratification of patients with cardiac sarcoidosis: the ILLUMINATE-CS registry. *Eur Heart J* 2022; 43: 3450-3459. PMID: [35781334](#)
1348. Takaya Y, Kusano K, Nishii N, et al. Early and frequent defibrillator discharge in patients with cardiac sarcoidosis compared with patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Int J Cardiol* 2017; 240: 302-306. PMID: [28438355](#)
1349. Kusano K, Ishibashi K, Noda T, et al. Prognosis and Outcomes of Clinically Diagnosed Cardiac Sarcoidosis Without Positive Endomyocardial Biopsy Findings. *JACC Asia* 2021; 1: 385-395. PMID: [36341209](#)
1350. Nordenswan HK, Pöyhönen P, Lehtonen J, et al. Incidence of Sudden Cardiac Death and Life-Threatening Arrhythmias in Clinically Manifest Cardiac Sarcoidosis With and Without Current Indications for an Implantable Cardioverter Defibrillator. *Circulation* 2022; 146: 964-975. PMID: [36000392](#)
1351. Ribeiro Neto ML, Jellis C, Hachamovitch R, et al. Performance of diagnostic criteria in patients clinically judged to have cardiac sarcoidosis: Is it time to regroup? *Am Heart J* 2020; 223: 106-109. PMID: [32240829](#)
1352. Kitai T, Nabeta T, Naruse Y, et al. Comparisons between biopsy-proven versus clinically diagnosed cardiac sarcoidosis. *Heart* 2022; 108: 1887-1894. PMID: [35790370](#)
1353. Greulich S, Kitterer D, Latus J, et al. Comprehensive Cardiovascular Magnetic Resonance Assessment in Patients With Sarcoidosis and Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e005022. PMID: [27903537](#)
1354. Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, et al. T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis. *Radiology* 2017; 285: 63-72. PMID: [28448233](#)
1355. Crouser ED, Ruden E, Julian MW, et al. Resolution of abnormal cardiac MRI T2 signal following immune suppression for cardiac sarcoidosis. *J Invest Med* 2016; 64: 1148-1150. PMID: [27354042](#)
1356. Kumita S, Yoshinaga K, Miyagawa M, et al. Committee for diagnosis of cardiac sarcoidosis using 18F-FDG PET, Japanese Society of Nuclear Cardiology. Recommendations for ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging for diagnosis of cardiac sarcoidosis—2018 update: Japanese Society of Nuclear Cardiology recommendations. *J Nucl Cardiol* 2019; 26: 1414-1433. PMID: [31197741](#)
1357. Asakawa N, Uchida K, Sakakibara M, et al. Immunohistochemical identification of Propionibacterium acnes in granuloma and inflammatory cells of myocardial tissues obtained from cardiac sarcoidosis patients. *PLoS One* 2017; 12: e0179980. PMID: [28686683](#)
1358. Honda Y, Nagai T, Ikeda Y, et al. Myocardial Immunocompetent Cells and Macrophage Phenotypes as Histopathological Surrogates for Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis in Japanese. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e004019. PMID: [27856486](#)
1359. Oe Y, Ishibashi-Ueda H, Matsuyama TA, et al. Lymph Vessel Proliferation on Cardiac Biopsy May Help in the Diagnosis of Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010967. PMID: [30636545](#)
1360. Kandolin R, Lehtonen J, Airaksinen J, et al. Cardiac sarcoidosis: epidemiology, characteristics, and outcome over 25 years in a nationwide study. *Circulation* 2015; 131: 624-632. PMID: [25527698](#)
1361. Chow KL, O'Donnell JL, Crozier I. Prevalence, incidence and sur-

- vival outcomes of cardiac sarcoidosis in the South Island, New Zealand. *Int J Cardiol* 2022; 357: 128-133. PMID: [35395288](#)
1362. Cacoub P, Chapelon-Abrie C, Resche-Rigon M, et al. Cardiac sarcoidosis: A long term follow up study. *PLoS One* 2020; 15: e0238391. PMID: [32946452](#)
1363. Fussner LA, Karlstedt E, Hodge DO, et al. Management and outcomes of cardiac sarcoidosis: a 20-year experience in two tertiary care centres. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1713-1720. PMID: [30378224](#)
1364. Higgins AY, Annareddy AR, Wang Y, et al. Risk and predictors of mortality after implantable cardioverter-defibrillator implantation in patients with sarcoid cardiomyopathy. *Am Heart J* 2022; 246: 21-31. PMID: [34968442](#)
1365. Nordenswan HK, Lehtonen J, Ekström K, et al. Outcome of Cardiac Sarcoidosis Presenting With High-Grade Atrioventricular Block. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2018; 11: e006145. PMID: [30354309](#)
1366. Takaya Y, Kusano KF, Nakamura K, et al. Outcomes in patients with high-degree atrioventricular block as the initial manifestation of cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2015; 115: 505-509. PMID: [25529542](#)
1367. Nadel J, Lancefield T, Voskoboinik A, et al. Late gadolinium enhancement identified with cardiac magnetic resonance imaging in sarcoidosis patients is associated with long-term ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015; 16: 634-641. PMID: [25617029](#)
1368. Ekström K, Lehtonen J, Hänninen H, et al. Magnetic Resonance Imaging as a Predictor of Survival Free of Life-Threatening Arrhythmias and Transplantation in Cardiac Sarcoidosis. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e003040. PMID: [27139734](#)
1369. Murtagh G, Laffin LJ, Beshai JF, et al. Prognosis of Myocardial Damage in Sarcoidosis Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction: Risk Stratification Using Cardiovascular Magnetic Resonance. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003738. PMID: [26763280](#)
1370. Coleman GC, Shaw PW, Balfour PC Jr, et al. Prognostic Value of Myocardial Scarring on CMR in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017; 10: 411-420. PMID: [27450877](#)
1371. Okada DR, Smith J, Derakhshan A, et al. Electrophysiology study for risk stratification in patients with cardiac sarcoidosis and abnormal cardiac imaging. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 23: 100342. PMID: [31321283](#)
1372. Zipse MM, Tzou WS, Schuller JL, et al. Electrophysiologic testing for diagnostic evaluation and risk stratification in patients with suspected cardiac sarcoidosis with preserved left and right ventricular systolic function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 1939-1948. PMID: [31257683](#)
1373. Segawa M, Fukuda K, Nakano M, et al. Time Course and Factors Correlating With Ventricular Tachyarrhythmias After Introduction of Steroid Therapy in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9: e003353. PMID: [27301264](#)
1374. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 329-336. PMID: [24140661](#)
1375. Mehta D, Mori N, Goldberg SH, et al. Primary prevention of sudden cardiac death in silent cardiac sarcoidosis: role of programmed ventricular stimulation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 43-48. PMID: [21193539](#)
1376. Crawford T, Mueller G, Sarsam S, et al. Magnetic resonance imaging for identifying patients with cardiac sarcoidosis and preserved or mildly reduced left ventricular function at risk of ventricular arrhythmias. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 1109-1115. PMID: [25266311](#)
1377. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2014; 100: 1165-1172. PMID: [24829369](#)
1378. Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, et al. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 2014; 146: 1064-1072. PMID: [24853830](#)
1379. Ogura S, Nakamura K, Morita H, et al. Fragmented QRS as a predictor of cardiac events in patients with cardiac sarcoidosis. *J Cardiol* 2022; 79: 446-452. PMID: [34799215](#)
1380. Hagiwara H, Watanabe M, Kadosaka T, et al. Fragmented QRS on 12-lead electrocardiogram predicts long-term prognosis in patients with cardiac sarcoidosis. *Heart Vessels* 2023; 38: 803-816. PMID: [36635468](#)
1381. Kobayashi Y, Nagai T, Takenaka S, et al. Long-Term Prognostic Significance of Ventricular Repolarization Dispersion in Patients with Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2021; 152: 125-131. PMID: [34127248](#)
1382. Nagano N, Nagai T, Sugano Y, et al. Association Between Basal Thinning of Interventricular Septum and Adverse Long-Term Clinical Outcomes in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Circ J* 2015; 79: 1601-1608. PMID: [25947001](#)
1383. Bekki M, Tahara N, Tahara A, et al. Localization of myocardial FDG uptake for prognostic risk stratification in corticosteroid-naïve cardiac sarcoidosis. *J Nucl Cardiol* 2022; 29: 2132-2144. PMID: [34228338](#)
1384. Gowani Z, Habibi M, Okada DR, et al. Utility of Cardiac Magnetic Resonance Imaging Versus Cardiac Positron Emission Tomography for Risk Stratification for Ventricular Arrhythmias in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2020; 134: 123-129. PMID: [32950203](#)
1385. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of Corticosteroid Therapy on Long-Term Clinical Outcome and Left Ventricular Function in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *Circ J* 2015; 79: 1593-1600. PMID: [25877828](#)
1386. Nagai T, Nagano N, Sugano Y, et al. Effect of Discontinuation of Prednisolone Therapy on Risk of Cardiac Mortality Associated With Worsening Left Ventricular Dysfunction in Cardiac Sarcoidosis. *Am J Cardiol* 2016; 117: 966-971. PMID: [26805658](#)
1387. Tanaka TD, Nagai T, Nagoshi T, et al. Diagnosis of cardiac sarcoidosis despite negative findings on serial late gadolinium enhancement with cardiac magnetic resonance imaging/¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography examinations. *J Nucl Cardiol* 2020; 27: 2149-2153. PMID: [31773564](#)
1388. Kazui S, Takenaka S, Nagai T, et al. Association of longitudinal cardiac troponin trajectory with adverse events in patients with cardiac sarcoidosis. *Int J Cardiol* 2023; 389: 131268. PMID: [37591415](#)
1389. Rojulpote C, Bhattaru A, Jean C, et al. Effect of Immunosuppressive Therapy and Biopsy Status in Monitoring Therapy Response in Suspected Cardiac Sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; 15: 1944-1955. PMID: [36357136](#)
1390. Kaneta K, Takahama H, Tateishi E, et al. Clinical Outcomes of Radiologic Relapse in Patients With Cardiac Sarcoidosis Under Immunosuppressive Therapies. *Am J Cardiol* 2023; 188: 24-29. PMID: [36462271](#)
1391. Birnie D, Beanlands RSB, Nery P, et al. Cardiac Sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS- RCT). *Am Heart J* 2020; 220: 246-252. PMID: [31911261](#)
1392. Chung ES, Packer M, Lo KH, et al. Anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure Investigators. Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α , in patients with moderate-to-severe heart failure: results of the anti-TNF Therapy Against Congestive Heart Failure (ATTACH) trial. *Circulation* 2003; 107: 3133-3140. PMID: [12796126](#)
1393. Elwazir M, Krause ML, Bois JP, et al. Rituximab for the Treatment of Refractory Cardiac Sarcoidosis: A Single-Center Experience. *J Card Fail* 2022; 28: 247-258. PMID: [34320381](#)
1394. Kron J, Crawford T, Mihalick V, et al. Interleukin-1 blockade in cardiac sarcoidosis: study design of the multimodality assessment of granulomas in cardiac sarcoidosis: Anakinra Randomized Trial (MAGiC-ART). *J Transl Med* 2021; 19: 460. PMID: [34749739](#)
1395. Lehtonen J, Uusitalo V, Pöyhönen P, et al. Cardiac sarcoidosis: phenotypes, diagnosis, treatment, and prognosis. *Eur Heart J* 2023; 44: 1495-1510. PMID: [36924191](#)
1396. Shabtaie SA, Sehrawat O, Lee JZ, et al. Cardiac resynchronization therapy response in cardiac sarcoidosis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33: 2072-2080. PMID: [35870183](#)
1397. Chicos AB. Does cardiac resynchronization help patients with cardiac sarcoidosis? *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33: 2081-2082. PMID: [35870191](#)
1398. Nakasuka K, Ishibashi K, Hattori Y, et al. Sex-related differences in the prognosis of patients with cardiac sarcoidosis treated with cardiac resynchronization therapy. *Heart Rhythm* 2022; 19: 1133-1140. PMID: [35257978](#)
1399. Bobbio E, Björkenstam M, Nwaru BI, et al. Short- and long-term outcomes after heart transplantation in cardiac sarcoidosis and giant-cell myocarditis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 2022; 111: 125-140. PMID: [34402927](#)
1400. Asleh R, Briasoulis A, Doulamis I, et al. Outcomes after heart transplantation in patients with cardiac sarcoidosis. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1167-1174. PMID: [35032102](#)
1401. Jackson KC, Youmans QR, Wu T, et al. Heart transplantation outcomes in cardiac sarcoidosis. *J Heart Lung Transplant* 2022; 41:

- 113-122. PMID: [34756511](#)
1402. Adhaduk M, Paudel B, Liu K, et al. Meta-Analysis of Catheter Ablation Outcomes in Patients With Cardiac Sarcoidosis Refractory Ventricular Tachycardia. *Am J Cardiol* 2022; 174: 136-142. PMID: [35504741](#)
1403. Siontis KC, Santangeli P, Muser D, et al. Outcomes Associated With Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JAMA Cardiol* 2022; 7: 175-183. PMID: [34787643](#)
1404. Ono K, Iwasaki YK, Akao M, et al. Japanese Circulation Society and Japanese Heart Rhythm Society Joint Working Group. JCS/JHRS 2020 Guideline on Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J* 2022; 86: 1790-1924. PMID: 35283400
1405. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014; 11: 1305-1323. PMID: [24819193](#)
1406. Kumar S, Barbhaiya C, Nagashima K, et al. Ventricular tachycardia in cardiac sarcoidosis: characterization of ventricular substrate and outcomes of catheter ablation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 87-93. PMID: [25527825](#)
1407. Kron J, Sauer W, Schuller J, et al. Efficacy and safety of implantable cardiac defibrillators for treatment of ventricular arrhythmias in patients with cardiac sarcoidosis. *Europace* 2013; 15: 347-354. PMID: [23002195](#)
1408. Azoulay LD, Waintraub X, Haroche J, et al. Factors associated with implantable cardioverter defibrillators appropriate therapy in cardiac sarcoidosis: a meta-analysis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2020; 37: 17-23. PMID: [33093765](#)
1409. Mohsen A, Jimenez A, Hood RE, et al. Cardiac sarcoidosis: electrophysiological outcomes on long-term follow-up and the role of the implantable cardioverter-defibrillator. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2014; 25: 171-176. PMID: [24433308](#)
1410. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2018; 138: e210-e271. PMID: [29084733](#)
1411. Kazmirczak F, Chen KA, Adabag S, et al. Assessment of the 2017 AHA/ACC/HRS Guideline Recommendations for Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation in Cardiac Sarcoidosis. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007488. PMID: [31431050](#)
1412. Takenaka S, Kobayashi Y, Nagai T, et al. Applicability of the AHA/ACC/HRS Guideline for Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation in Japanese Patients With Cardiac Sarcoidosis. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 1410-1418. PMID: [34217654](#)
1413. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012; 380: 37-43. PMID: [22579043](#)
1414. Forman DE, Maurer MS, Boyd C, et al. Multimorbidity in Older Adults With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 2149-2161. PMID: [29747836](#)
1415. Khunti K, Sathanapally H, Mountain P. Multiple long term conditions, multimorbidity, and co-morbidities: we should reconsider the terminology we use. *BMJ* 2023; 383: 2327. PMID: [37832952](#)
1416. Gorodeski EZ, Goyal P, Hummel SL, et al. Geriatric Cardiology Section Leadership Council, American College of Cardiology. Domain Management Approach to Heart Failure in the Geriatric Patient: Present and Future. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1921-1936. PMID: [29699619](#)
1417. Richter D, Guasti L, Walker D, et al. Frailty in cardiology: definition, assessment and clinical implications for general cardiology. A consensus document of the Council for Cardiology Practice (CCP), Association for Acute Cardio Vascular Care (ACVC), Association of Cardiovascular Nursing and Allied Professions (ACNAP), European Association of Preventive Cardiology (EAPC), European Heart Rhythm Association (EHRA), Council on Valvular Heart Diseases (VHD), Council on Hypertension (CHT), Council of Cardio-Oncology (CCO), Working Group (WG) Aorta and Peripheral Vascular Diseases, WG e-Cardiology, WG Thrombosis, of the European Society of Cardiology, European Primary Care Cardiology Society (EPCCS). *Eur J Prev Cardiol* 2022; 29: 216-227. PMID: [34270717](#)
1418. Vitale C, Jankowska E, Hill L, et al. Heart Failure Association/European Society of Cardiology position paper on frailty in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1299-1305. PMID: [31646718](#)
1419. Makizako H, Shimada H, Tsutsumimoto K, et al. Social Frailty in Community-Dwelling Older Adults as a Risk Factor for Disability. *J Am Med Dir Assoc* 2015; 16: 1003.e7-1003.e11. PMID: [26482055](#)
1420. von Haehling S, Ebner N, Dos Santos MR, et al. Muscle wasting and cachexia in heart failure: mechanisms and therapies. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 323-341. PMID: [28436486](#)
1421. von Haehling S. The wasting continuum in heart failure: from sarcopenia to cachexia. *Proc Nutr Soc* 2015; 74: 367-377. PMID: [26264581](#)
1422. Carson MA, Reid J, Hill L, et al. Exploring the prevalence, impact and experience of cardiac cachexia in patients with advanced heart failure and their caregivers: A sequential phased study. *Palliat Med* 2022; 36: 1118-1128. PMID: [35729767](#)
1423. Valentova M, von Haehling S, Bauditz J, et al. Intestinal congestion and right ventricular dysfunction: a link with appetite loss, inflammation, and cachexia in chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37: 1684-1691. PMID: [26865478](#)
1424. Fülster S, Tacke M, Sandek A, et al. Muscle wasting in patients with chronic heart failure: results from the studies investigating co-morbidities aggravating heart failure (SICA-HF). *Eur Heart J* 2013; 34: 512-519. PMID: [23178647](#)
1425. Bekfani T, Pellicori P, Morris DA, et al. Sarcopenia in patients with heart failure with preserved ejection fraction: Impact on muscle strength, exercise capacity and quality of life. *Int J Cardiol* 2016; 222: 41-46. PMID: [27454614](#)
1426. 国立長寿医療研究センター. 平成25年度 老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進等事業「食（栄養）および口腔機能に着目した加齢症候群の概念の確立と介護予防（虚弱化予防）から要介護状態に至る口腔ケアの包括的対策の構築に関する調査研究事業」事業実施報告書（平成26年3月）。2014.
1427. Tanaka T, Takahashi K, Hirano H, et al. Oral Frailty as a Risk Factor for Physical Frailty and Mortality in Community-Dwelling Elderly. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018; 73: 1661-1667. PMID: [29161342](#)
1428. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, et al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14: 392-397. PMID: [23764209](#)
1429. Dent E, Lien C, Lim WS, et al. The Asia-Pacific Clinical Practice Guidelines for the Management of Frailty. *J Am Med Dir Assoc* 2017; 18: 564-575. PMID: [28648901](#)
1430. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56: M146-M156. PMID: [11253156](#)
1431. Rockwood K, Mitnitski A. Frailty in relation to the accumulation of deficits. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2007; 62: 722-727. PMID: [17634318](#)
1432. Walston JD, Bandeen-Roche K. Frailty: a tale of two concepts. *BMC Med* 2015; 13: 185. PMID: [26265077](#)
1433. Rockwood K, Theou O. Using the Clinical Frailty Scale in Allocating Scarce Health Care Resources. *Can Geriatr J* 2020; 23: 210-215. PMID: [32904824](#)
1434. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. *CMAJ* 2005; 173: 489-495. PMID: [16129869](#)
1435. 日本老年医学会. CLINICAL FRAILITY SCALE - JAPANESE : 臨床虚弱尺度. https://jpn-geriat-soc.or.jp/tool/pdf/tool_14.pdf
1436. Makizako H, Shimada H, Doi T, et al. Impact of physical frailty on disability in community-dwelling older adults: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2015; 5: e008462. PMID: [26338685](#)
1437. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, et al. Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17: 1163.e1-1163.e17. PMID: [27886869](#)
1438. Op Het Veld LPM, Beurskens AJHM, de Vet HCW, et al. The ability of four frailty screening instruments to predict mortality, hospitalization and dependency in (instrumental) activities of daily living. *Eur J Ageing* 2019; 16: 387-394. PMID: [31543731](#)
1439. Zamudio-Rodriguez A, Letenneur L, Féart C, et al. The disability process: is there a place for frailty? *Age Ageing* 2020; 49: 764-770. PMID: [32365166](#)
1440. Zhang Q, Zhao X, Liu H, et al. Frailty as a predictor of future falls and disability: a four-year follow-up study of Chinese older adults. *BMC Geriatr* 2020; 20: 388. PMID: [33023480](#)
1441. Shimura T, Yamamoto M, Kano S, et al. OCEAN-TAVI Investigators. Impact of the Clinical Frailty Scale on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *Circulation* 2017; 135: 2013-2024. PMID: [28302751](#)
- 1441a. Mizuguchi Y, Nakao M, Nagai T, et al. Machine learning-based gait analysis to predict clinical frailty scale in elderly patients with

- heart failure. *Eur Heart J Digit Health* 2023; 5: 152-162. PMID: [38505484](#)
1442. Searle SD, Mitnitski A, Gahbauer EA, et al. A standard procedure for creating a frailty index. *BMC Geriatr* 2008; 8: 24. PMID: [18826625](#)
- 1442a. Yamada M, Arai H. Social Frailty Predicts Incident Disability and Mortality Among Community-Dwelling Japanese Older Adults. *J Am Med Dir Assoc* 2018; 19: 1099-1103. PMID: [30471801](#)
1443. Arai H, Maeda K, Wakabayashi H, et al. Diagnosis and outcomes of cachexia in Asia: Working Consensus Report from the Asian Working Group for Cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2023; 14: 1949-1958. PMID: [37667992](#)
1444. Ibe T, Wada H, Sakakura K, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease: The prognostic implications of diastolic pulmonary vascular pressure gradient. *J Cardiol* 2016; 67: 555-559. PMID: [26299611](#)
1445. Tatebe S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Clinical significance of reactive post-capillary pulmonary hypertension in patients with left heart disease. *Circ J* 2012; 76: 1235-1244. PMID: [22313804](#)
1446. Lam CS, Roger VL, Rodeheffer RJ, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1119-1126. PMID: [19324256](#)
1447. Miller WL, Grill DE, Borlaug BA. Clinical features, hemodynamics, and outcomes of pulmonary hypertension due to chronic heart failure with reduced ejection fraction: pulmonary hypertension and heart failure. *JACC Heart Fail* 2013; 1: 290-299. PMID: [24621932](#)
1448. Leung CC, Moondra V, Catherwood E, et al. Prevalence and risk factors of pulmonary hypertension in patients with elevated pulmonary venous pressure and preserved ejection fraction. *Am J Cardiol* 2010; 106: 284-286. PMID: [20599017](#)
1449. Shah AM, Shah SJ, Anand IS, et al. TOPCAT Investigators. Cardiac structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: baseline findings from the echocardiographic study of the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist trial. *Circ Heart Fail* 2014; 7: 104-115. PMID: [24249049](#)
1450. Ghio S, Gavazzi A, Campana C, et al. Independent and additive prognostic value of right ventricular systolic function and pulmonary artery pressure in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 183-188. PMID: [11153735](#)
1451. Tampakakis E, Leary PJ, Selby VN, et al. The diastolic pulmonary gradient does not predict survival in patients with pulmonary hypertension due to left heart disease. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 9-16. PMID: [25453535](#)
1452. Kjaergaard J, Akkan D, Iversen KK, et al. Prognostic importance of pulmonary hypertension in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1146-1150. PMID: [17437745](#)
1453. Lurz P, Orban M, Besler C, et al. Clinical characteristics, diagnosis, and risk stratification of pulmonary hypertension in severe tricuspid regurgitation and implications for transcatheter tricuspid valve repair. *Eur Heart J* 2020; 41: 2785-2795. PMID: [32176280](#)
1454. Luçon A, Oger E, Bedossa M, et al. Prognostic implications of pulmonary hypertension in patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve implantation: study from the FRANCE 2 Registry. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 240-247. PMID: [24569597](#)
1455. Miyamoto J, Ohno Y, Kamioka N, et al. OCEAN-TAVI Investigators. Impact of Periprocedural Pulmonary Hypertension on Outcomes After Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1601-1613. PMID: [36265955](#)
1456. Tigges E, Blankenberg S, von Bardeleben RS, et al. Implication of pulmonary hypertension in patients undergoing MitraClip therapy: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 585-594. PMID: [29575435](#)
1457. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. A simple echocardiographic score for the diagnosis of pulmonary vascular disease in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2017; 18: 237-243. PMID: [27841823](#)
1458. D'Alto M, Romeo E, Argiento P, et al. Echocardiographic prediction of pre- versus postcapillary pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr* 2015; 28: 108-115. PMID: [25441329](#)
1459. Vachiéry JL, Tedford RJ, Rosenkranz S, et al. Pulmonary hypertension due to left heart disease. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801897. PMID: [30545974](#)
1460. Wright SP, Moayedi Y, Foroutan F, et al. Diastolic Pressure Difference to Classify Pulmonary Hypertension in the Assessment of Heart Transplant Candidates. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e004077. PMID: [28912262](#)
1461. Hanna EB, Smart FW, Hanna Deschamps E. Mechanisms of Discrepancy Between Pulmonary Artery Wedge Pressure and Left Ventricular End-Diastolic Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 267-269. PMID: [29496029](#)
1462. Dickinson MG, Lam CS, Rienstra M, et al. Atrial fibrillation modifies the association between pulmonary artery wedge pressure and left ventricular end-diastolic pressure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1483-1490. PMID: [28948687](#)
1463. Caravita S, Dewachter C, Soranna D, et al. Haemodynamics to predict outcome in pulmonary hypertension due to left heart disease: a meta-analysis. *Eur Respir J* 2018; 51: 1702427. PMID: [29439019](#)
1464. Maron BA, Brittain EL, Hess E, et al. Pulmonary vascular resistance and clinical outcomes in patients with pulmonary hypertension: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 873-884. PMID: [32730752](#)
1465. Bermejo J, González-Mansilla A, Mombiela T, et al. SIOVAC ("Sildenafil for Improving Outcomes after VALvular Correction") Investigators. Persistent Pulmonary Hypertension in Corrected Valvular Heart Disease: Hemodynamic Insights and Long-Term Survival. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019949. PMID: [33399006](#)
1466. Vanderpool RR, Saul M, Nouraei M, et al. Association Between Hemodynamic Markers of Pulmonary Hypertension and Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 298-306. PMID: [29541759](#)
1467. Crawford TC, Leary PJ, Fraser CD 3rd, et al. Impact of the New Pulmonary Hypertension Definition on Heart Transplant Outcomes: Expanding the Hemodynamic Risk Profile. *Chest* 2020; 157: 151-161. PMID: [31446063](#)
1468. Murali S, Kormos RL, Uretsky BF, et al. Preoperative pulmonary hemodynamics and early mortality after orthotopic cardiac transplantation: the Pittsburgh experience. *Am Heart J* 1993; 126: 896-904. PMID: [8213447](#)
1469. Selim AM, Wadhvani L, Burdorf A, et al. Left Ventricular Assist Devices in Pulmonary Hypertension Group 2 With Significantly Elevated Pulmonary Vascular Resistance: A Bridge to Cure. *Heart Lung Circ* 2019; 28: 946-952. PMID: [29895486](#)
1470. Gaemperli O, Moccetti M, Surder D, et al. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart* 2012; 98: 126-132. PMID: [21983251](#)
1471. Kaluski E, Cotter G, Leitman M, et al. Clinical and hemodynamic effects of bosentan dose optimization in symptomatic heart failure patients with severe systolic dysfunction, associated with secondary pulmonary hypertension—a multi-center randomized study. *Cardiology* 2008; 109: 273-280. PMID: [17873492](#)
1472. Koller B, Steringer-Mascherbauer R, Ebner CH, et al. Pilot Study of Endothelin Receptor Blockade in Heart Failure with Diastolic Dysfunction and Pulmonary Hypertension (BADDHY-Trial). *Heart Lung Circ* 2017; 26: 433-441. PMID: [27816421](#)
1473. Bermejo J, Yotti R, Garcia-Orta R, et al. Sildenafil for Improving Outcomes after VALvular Correction (SIOVAC) investigators. Sildenafil for improving outcomes in patients with corrected valvular heart disease and persistent pulmonary hypertension: a multi-center, double-blind, randomized clinical trial. *Eur Heart J* 2018; 39: 1255-1264. PMID: [29281101](#)
1474. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Left Ventricular Systolic Dysfunction Associated With Pulmonary Hypertension Riociguat Trial (LEPHT) Study Group. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation* 2013; 128: 502-511. PMID: [23775260](#)
1475. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2565-2573. PMID: [26188003](#)
1476. Dachs TM, Duca F, Rettl R, et al. Riociguat in pulmonary hypertension and heart failure with preserved ejection fraction: the haemodynamic trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 3402-3413. PMID: [35909264](#)
1477. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701886. PMID: [29437943](#)
1478. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164-174. PMID: [21709061](#)
1479. Kramer T, Dumitrescu D, Gerhardt F, et al. Therapeutic potential of phosphodiesterase type 5 inhibitors in heart failure with preserved

- ejection fraction and combined post- and pre-capillary pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 2019; 283: 152-158. PMID: [30777406](#)
1480. Opitz CF, Hoepfer MM, Gibbs JS, et al. Pre-Capillary, Combined, and Post-Capillary Pulmonary Hypertension: A Pathophysiological Continuum. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 368-378. PMID: [27443433](#)
1481. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, et al. EHRA/HRS/APHS/SO-LAECCE expert consensus on atrial cardiomyopathies: definition, characterization, and clinical implication. *Europace* 2016; 18: 1455-1490. PMID: [27402624](#)
1482. Shen MJ, Arora R, Jalife J. Atrial Myopathy. *JACC Basic Transl Sci* 2019; 4: 640-654. PMID: [31768479](#)
1483. Goldberger JJ, Arora R, Green D, et al. Evaluating the Atrial Myopathy Underlying Atrial Fibrillation: Identifying the Arrhythmogenic and Thrombogenic Substrate. *Circulation* 2015; 132: 278-291. PMID: [26216085](#)
1484. Nagle RE, Smith B, Williams DO. Familial atrial cardiomyopathy with heart block. *Br Heart J* 1972; 34: 205. PMID: [5007810](#)
1485. Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562-564. PMID: [9024138](#)
1486. Kottkamp H. Fibrotic atrial cardiomyopathy: a specific disease/syndrome supplying substrates for atrial fibrillation, atrial tachycardia, sinus node disease, AV node disease, and thromboembolic complications. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 797-799. PMID: [22554187](#)
1487. Guo J, Wang D, Jia J, et al. Atrial cardiomyopathy and incident ischemic stroke risk: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2023; 270: 3391-3401. PMID: [37014420](#)
1488. Guichard JB, Nattel S. Atrial Cardiomyopathy: A Useful Notion in Cardiac Disease Management or a Passing Fad? *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 756-765. PMID: [28774383](#)
1489. Patel RB, Lam CSP, Svedlund S, et al. Disproportionate left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction among participants of the PROMIS-HFpEF study. *Sci Rep* 2021; 11: 4885. PMID: [33649383](#)
1490. Gorter TM, Obokata M, Reddy YNV, et al. Exercise unmasks distinct pathophysiologic features in heart failure with preserved ejection fraction and pulmonary vascular disease. *Eur Heart J* 2018; 39: 2825-2835. PMID: [29947750](#)
1491. Obokata M, Reddy YNV, Melenovsky V, et al. Deterioration in right ventricular structure and function over time in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2019; 40: 689-697. PMID: [30544228](#)
1492. Tamargo M, Obokata M, Reddy YNV, et al. Functional mitral regurgitation and left atrial myopathy in heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 489-498. PMID: [31908127](#)
1493. Freed BH, Daruwalla V, Cheng JY, et al. Prognostic Utility and Clinical Significance of Cardiac Mechanics in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Importance of Left Atrial Strain. *Circ Cardiovasc Imaging* 2016; 9: e003754. PMID: [26941415](#)
1494. Zakeri R, Chamberlain AM, Roger VL, et al. Temporal relationship and prognostic significance of atrial fibrillation in heart failure patients with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circulation* 2013; 128: 1085-1093. PMID: [23908348](#)
1495. Kagami K, Harada T, Yoshida K, et al. Impaired Right Atrial Reserve Function in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 2022; 35: 836-845. PMID: [35283241](#)
1496. Ikoma T, Obokata M, Okada K, et al. Impact of Right Atrial Remodeling in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Card Fail* 2021; 27: 577-584. PMID: [33385523](#)
1497. Nagata R, Harada T, Omote K, et al. Right atrial pressure represents cumulative cardiac burden in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1454-1462. PMID: [35166056](#)
1498. Bisbal F, Baranchuk A, Braunwald E, et al. Atrial Failure as a Clinical Entity: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 222-232. PMID: [31948652](#)
1499. Brambatti M, Connolly SJ, Gold MR, et al. ASSERT Investigators. Temporal relationship between subclinical atrial fibrillation and embolic events. *Circulation* 2014; 129: 2094-2099. PMID: [24633881](#)
1500. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 493-505. PMID: [24291276](#)
1501. 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](#)
1502. Obokata M, Reddy YNV, Yang JH, et al. Left Atrial Contracture or Failure to Dilate. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e005163. PMID: [30354368](#)
1503. Jain S, Kuriakose D, Edelstein I, et al. Right Atrial Phasic Function in Heart Failure With Preserved and Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019; 12: 1460-1470. PMID: [30343071](#)
1504. Obokata M, Negishi K, Kurosawa K, et al. Incremental diagnostic value of la strain with leg lifts in heart failure with preserved ejection fraction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6: 749-758. PMID: [23747067](#)
1505. Nielsen JB, Thorolfsson RB, Fritsche LG, et al. Biobank-driven genomic discovery yields new insight into atrial fibrillation biology. *Nat Genet* 2018; 50: 1234-1239. PMID: [30061737](#)
1506. Litwin SE, Borlaug BA, Komtebedde J, et al. Update on Atrial Shunt Therapy for Treatment of Heart Failure. *Struct Heart* 2022; 6: 100090. PMID: [37288123](#)
1507. Shah SJ, Borlaug BA, Chung ES, et al. REDUCE LAP-HF II investigators. Atrial shunt device for heart failure with preserved and mildly reduced ejection fraction (REDUCE LAP-HF II): a randomised, multicentre, blinded, sham-controlled trial. *Lancet* 2022; 399: 1130-1140. PMID: [35120593](#)
1508. Borlaug BA, Blair J, Bergmann MW, et al. REDUCE LAP-HF-II Investigators. Latent Pulmonary Vascular Disease May Alter the Response to Therapeutic Atrial Shunt Device in Heart Failure. *Circulation* 2022; 145: 1592-1604. PMID: [35354306](#)
1509. Litwin SE, Komtebedde J, Hu M, et al. REDUCE LAP-HF Investigators and Research Staff. Exercise-Induced Left Atrial Hypertension in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2023; 11: 1103-1117. PMID: [36939661](#)
1510. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/06/JCS2018_akagi_ikeda.pdf
1511. Mehta LS, Warnes CA, Bradley E, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Stroke Council. Cardiovascular Considerations in Caring for Pregnant Patients: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2020; 141: e884-e903. PMID: [32362133](#)
1512. Sliwa K, van der Meer P, Petrie MC, et al. Risk stratification and management of women with cardiomyopathy/heart failure planning pregnancy or presenting during/after pregnancy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 527-540. PMID: [33609068](#)
1513. 厚生労働科学研究(難治性疾患政策研究事業)「周産期(産褥性)心筋症の、早期診断検査確立研究の継続と診断ガイドライン作成」班, 「特発性心筋症に関する調査研究」班 編集. 周産期心筋症診療の手引き. 中外医学社 2019.
1514. Kamiya CA, Kitakaze M, Ishibashi-Ueda H, et al. Different characteristics of peripartum cardiomyopathy between patients complicated with and without hypertensive disorders - Results from the Japanese Nationwide survey of peripartum cardiomyopathy—. *Circ J* 2011; 75: 1975-1981. PMID: [21617320](#)
1515. Isogai T, Kamiya CA. Worldwide Incidence of Peripartum Cardiomyopathy and Overall Maternal Mortality. *Int Heart J* 2019; 60: 503-511. PMID: [31019181](#)
1516. Hilfiker-Kleiner D, Kaminski K, Podewski E, et al. A cathepsin D-cleaved 16 kDa form of prolactin mediates postpartum cardiomyopathy. *Cell* 2007; 128: 589-600. PMID: [17289576](#)
1517. Hilfiker-Kleiner D, Haghikia A, Berliner D, et al. Bromocriptine for the treatment of peripartum cardiomyopathy: a multicentre randomized study. *Eur Heart J* 2017; 38: 2671-2679. PMID: [28934837](#)
- 1517a. Tremblay-Gravel M, Marquis-Gravel G, Avram R, et al. BRO-HF investigators. The effect of bromocriptine on left ventricular functional recovery in peripartum cardiomyopathy: insights from the BRO-HF retrospective cohort study. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 27-36. PMID: [30565890](#)
1518. Sliwa K, Mebazaa A, Hilfiker-Kleiner D, et al. Clinical characteristics of patients from the worldwide registry on peripartum cardiomyopathy (PPCM): EURObservational Research Programme in conjunction with the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on PPCM. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1131-1141. PMID: [28271625](#)
1519. Safirstein JG, Ro AS, Grandhi S, et al. Predictors of left ventricular recovery in a cohort of peripartum cardiomyopathy patients recruited via the internet. *Int J Cardiol* 2012; 154: 27-31. PMID: [20863583](#)
1520. Bauersachs J, König T, van der Meer P, et al. Pathophysiology, di-

- agnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 827-843. PMID: [31243866](#)
1521. Sliwa K, Petrie MC, Hilfiker-Kleiner D, et al. Long-term prognosis, subsequent pregnancy, contraception and overall management of peripartum cardiomyopathy: practical guidance paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on Peripartum Cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 951-962. PMID: [29578284](#)
1522. Hirano K, Ikeda Y, Zaima N, et al. Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy. *N Engl J Med* 2008; 359: 2396-2398. PMID: [19038890](#)
1523. Li M, Hirano KI, Ikeda Y, et al. Japan TGCV study group. Triglyceride deposit cardiomyovascularopathy: a rare cardiovascular disorder. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 134. PMID: [31186072](#)
1524. Ikeda Y, Hirano K, Fukushima N, et al. A novel type of human spontaneous coronary atherosclerosis with triglyceride deposition. *Eur Heart J* 2014; 35: 875. PMID: [24334715](#)
1525. Higashi M, Hirano K, Kobayashi K, et al. Distinct cardiac phenotype between two homozygotes born in a village with accumulation of a genetic deficiency of adipose triglyceride lipase. *Int J Cardiol* 2015; 192: 30-32. PMID: [25985012](#)
1526. Hirano K, Okamura S, Sugimura K, et al. Long-term survival and durable recovery of heart failure in patients with triglyceride deposit cardiomyovascularopathy treated with tricraprin. *Nat Cardiovasc Res* 2025 Feb 13. (In press). PMID: [39948308](#)
1527. Nakajima K, Miyauchi H, Hirano KI, et al. Practice recommendation for measuring washout rates in ¹²³I-BMIPP fatty acid images. *Ann Nucl Med* 2024; 38: 1-8. PMID: [37691078](#)
1528. Hirano KI, Miyauchi H, Nakano Y, et al. Japan TGCV Study Group. Overall Survival Rate of Patients With Triglyceride Deposit Cardiomyovascularopathy. *JACC Adv* 2023; 2: 100347. PMID: [38938259](#)
1529. Shapiro CL. Cancer Survivorship. *N Engl J Med* 2018; 379: 2438-2450. PMID: [30575480](#)
1530. The Lancet. Cancer care: beyond survival. *Lancet* 2022; 399: 1441. PMID: [35430006](#)
1531. Strongman H, Gadd S, Matthews A, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet* 2019; 394: 1041-1054. PMID: [31443926](#)
1532. Gon Y, Zha L, Sasaki T, et al. Heart Disease Mortality in Cancer Survivors: A Population-Based Study in Japan. *J Am Heart Assoc* 2023; 12: e029967. PMID: [38014664](#)
1533. Ning Y, Shen Q, Herrick K, et al. Abstract LB-339: Cause of death in cancer survivors. *Cancer Research* 2012; 72: LB-339.
1534. Patnaik JL, Byers T, DiGiuseppe C, et al. Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: a retrospective cohort study. *Breast Cancer Res* 2011; 13: R64. PMID: [21689398](#)
1535. Albini A, Pennesi G, Donatelli F, et al. Cardiotoxicity of anticancer drugs: the need for cardio-oncology and cardio-oncological prevention. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 14-25. PMID: [20007921](#)
1536. Onishi T, Fukuda Y, Miyazaki S, et al. Guideline Committee of the Japanese Society of Echocardiography. Practical guidance for echocardiography for cancer therapeutics-related cardiac dysfunction. *J Echocardiogr* 2021; 19: 1-20. PMID: [33159650](#)
1537. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). *Eur Heart J* 2022; 43: 4229-4361. PMID: [36017568](#)
1538. 日本臨床腫瘍学会, 日本腫瘍循環器学会. Onco-cardiology ガイドライン. 南江堂 2023.
1539. Wang SY, Long JB, Hurrria A, et al. Cardiovascular events, early discontinuation of trastuzumab, and their impact on survival. *Breast Cancer Res Treat* 2014; 146: 411-419. PMID: [24951268](#)
1540. Guarneri V, Lenihan DJ, Valero V, et al. Long-term cardiac tolerability of trastuzumab in metastatic breast cancer: the M.D. Anderson Cancer Center experience. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4107-4115. PMID: [16908934](#)
1541. Copeland-Halperin RS, Al-Sadawi M, Patil S, et al. Early Trastuzumab Interruption and Recurrence-Free Survival in ERBB2-Positive Breast Cancer. *JAMA Oncol* 2020; 6: 1971-1972. PMID: [33057570](#)
1542. Lyon AR, Dent S, Stanway S, et al. Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardiotoxic cancer therapies: a position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology in collaboration with the International Cardio-Oncology Society. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1945-1960. PMID: [32463967](#)
1543. Herrmann J, Lerman A, Sandhu NP, et al. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-oncology. *Mayo Clin Proc* 2014; 89: 1287-1306. PMID: [25192616](#)
1544. U.S. BL 103792 Supplement: Trastuzumab [X] Genentech, Inc. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/103792s5250lbl.pdf
1545. Cardinale D, Colombo A, Bacchiani G, et al. Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy. *Circulation* 2015; 131: 1981-1988. PMID: [25948538](#)
1546. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 213-220. PMID: [20117401](#)
1547. Esteban-Fernández A, Carvajal Estupiñán JF, Gavira-Gómez JJ, et al. Clinical Profile and Prognosis of a Real-World Cohort of Patients With Moderate or Severe Cancer Therapy-Induced Cardiac Dysfunction. *Front Cardiovasc Med* 2021; 8: 721080. PMID: [34778393](#)
1548. Huang S, Zhao Q, Yang ZG, et al. Protective role of beta-blockers in chemotherapy-induced cardiotoxicity—a systematic review and meta-analysis of carvedilol. *Heart Fail Rev* 2019; 24: 325-333. PMID: [30523513](#)
1549. Vaduganathan M, Hirji SA, Qamar A, et al. Efficacy of Neurohormonal Therapies in Preventing Cardiotoxicity in Patients with Cancer Undergoing Chemotherapy. *JACC CardioOncol* 2019; 1: 54-65. PMID: [33083790](#)
1550. Caspani F, Tralongo AC, Campiotti L, et al. Prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a systematic review and meta-analysis. *Intern Emerg Med* 2021; 16: 477-486. PMID: [33011930](#)
1551. Macedo AVS, Hajjar LA, Lyon AR, et al. Efficacy of Dextrazoxane in Preventing Anthracycline Cardiotoxicity in Breast Cancer. *JACC CardioOncol* 2019; 1: 68-79. PMID: [34396164](#)
1552. Li X, Li Y, Zhang T, et al. Role of cardioprotective agents on chemotherapy-induced heart failure: A systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 2020; 151: 104577. PMID: [31790821](#)
1553. Abdel-Qadir H, Carrasco R, Austin PC, et al. The Association of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors With Cardiovascular Outcomes in Anthracycline-Treated Patients With Cancer. *JACC CardioOncol* 2023; 5: 318-328. PMID: [37397088](#)
1554. Avula V, Sharma G, Kosiborod MN, et al. SGLT2 Inhibitor Use and Risk of Clinical Events in Patients With Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 67-78. PMID: [37897456](#)
1555. Fakhraei R, Peck BK in SS, Abdel-Qadir H, et al. Research Quality and Impact of Cardiac Rehabilitation in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JACC CardioOncol* 2022; 4: 195-206. PMID: [35818551](#)
1556. Viamonte SG, Joaquim AV, Alves AJ, et al. Cardio-Oncology Rehabilitation for Cancer Survivors With High Cardiovascular Risk: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 1119-1128. PMID: [37819656](#)
1557. Williamson T, Moran C, Chirico D, et al. Cancer and cardiovascular disease: The impact of cardiac rehabilitation and cardiorespiratory fitness on survival. *Int J Cardiol* 2021; 343: 139-145. PMID: [34506825](#)
1558. Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Myocarditis: Pathophysiological Characteristics, Diagnosis, and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e013757. PMID: [31960755](#)
1559. Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant Myocarditis with Combination Immune Checkpoint Blockade. *N Engl J Med* 2016; 375: 1749-1755. PMID: [27806233](#)
1560. Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet* 2018; 391: 933. PMID: [29536852](#)
1561. Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major Adverse Cardiovascular Events and the Timing and Dose of Corticosteroids in Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis. *Circulation* 2020; 141: 2031-2034. PMID: [32539614](#)
1562. Itzhaki Ben Zadok O, Levi A, Divakaran S, et al. Severe vs Nonsevere Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis: Contemporary 1-Year Outcomes. *JACC CardioOncol* 2023; 5: 732-744. PMID: [38205012](#)
1563. Rossi JS, Flaherty JD, Fonarow GC, et al. Influence of coronary artery disease and coronary revascularization status on outcomes in

- patients with acute heart failure syndromes: a report from OPTIMIZE-HF (Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 1215-1223. PMID: [19006680](#)
- 1563a. Chunawala ZS, Qamar A, Arora S, et al. Prognostic significance of obstructive coronary artery disease in patients admitted with acute decompensated heart failure: the ARIC study community surveillance. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 2140-2149. PMID: [35851711](#)
- 1563b. Ferreira JP, Rossignol P, Demissei B, et al. Coronary angiography in worsening heart failure: determinants, findings and prognostic implications. *Heart* 2018; 104: 606-613. PMID: [28798192](#)
1564. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681. PMID: [21067804](#)
1565. Hwang SJ, Melenovsky V, Borlaug BA. Implications of coronary artery disease in heart failure with preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2817-2827. PMID: [24768876](#)
1566. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41: 407-477. PMID: [31504439](#)
1567. Zheng J, Heidenreich PA, Kohsaka S, et al. Long-Term Outcomes of Early Coronary Artery Disease Testing After New-Onset Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2023; 16: e010426. PMID: [37212148](#)
1568. Iqbal J, Zhang YJ, Holmes DR, et al. Optimal medical therapy improves clinical outcomes in patients undergoing revascularization with percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: insights from the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial at the 5-year follow-up. *Circulation* 2015; 131: 1269-1277. PMID: [25847979](#)
1569. Wolfe NK, Mitchell JD, Brown DL. The independent reduction in mortality associated with guideline-directed medical therapy in patients with coronary artery disease and heart failure with reduced ejection fraction. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; 7: 416-421. PMID: [32324852](#)
1570. Nakamura M, Kimura K, Kimura T, et al. JCS 2020 Guideline Focused Update on Antithrombotic Therapy in Patients With Coronary Artery Disease. *Circ J* 2020; 84: 831-865. PMID: [32173684](#)
1571. Koo BK, Kang J, Park KW, et al. HOST-EXAM investigators. Aspirin versus clopidogrel for chronic maintenance monotherapy after percutaneous coronary intervention (HOST-EXAM): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, multicentre trial. *Lancet* 2021; 397: 2487-2496. PMID: [34010616](#)
1572. Watanabe H, Morimoto T, Natsuaki M, et al. STOPDAPT-2 Investigators. Clopidogrel vs Aspirin Monotherapy Beyond 1 Year After Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 17-31. PMID: [37879491](#)
1573. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, et al. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* 2006; 368: 1005-1011. PMID: [16980116](#)
1574. Iung B, Baron G, Butchart EG, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* 2003; 24: 1231-1243. PMID: [12831818](#)
1575. Spitzer E, Van Mieghem NM, Pibarot P, et al. Rationale and design of the Transcatheter Aortic Valve Replacement to UNload the Left ventricle in patients with ADvanced heart failure (TAVR UNLOAD) trial. *Am Heart J* 2016; 182: 80-88. PMID: [27914503](#)
1576. Amano M, Izumi C, Imamura S, et al. Pre- and Postoperative Predictors of Long-Term Prognosis After Aortic Valve Replacement for Severe Chronic Aortic Regurgitation. *Circ J* 2016; 80: 2460-2467. PMID: [27829587](#)
1577. Elder DH, Wei L, Szejewski BR, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system blockade on heart failure outcomes and mortality in patients identified to have aortic regurgitation: a large population cohort study. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 2084-2091. PMID: [22051330](#)
1578. Zendaoui A, Lachance D, Roussel E, et al. Usefulness of carvedilol in the treatment of chronic aortic valve regurgitation. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 207-213. PMID: [21216836](#)
1579. Sampat U, Varadarajan P, Turk R, et al. Effect of beta-blocker therapy on survival in patients with severe aortic regurgitation results from a cohort of 756 patients. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 452-457. PMID: [19628121](#)
1580. Shah RM, Singh M, Bhuriya R, et al. Favorable effects of vasodilators on left ventricular remodeling in asymptomatic patients with chronic moderate-severe aortic regurgitation and normal ejection fraction: a meta-analysis of clinical trials. *Clin Cardiol* 2012; 35: 619-625. PMID: [22707241](#)
1581. Röthlisberger C, Sareli P, Wisenbaugh T. Comparison of single-dose nifedipine and captopril for chronic severe aortic regurgitation. *Am J Cardiol* 1993; 72: 799-804. PMID: [8213512](#)
1582. Mahajerin A, Gurm HS, Tsai TT, et al. Vasodilator therapy in patients with aortic insufficiency: a systematic review. *Am Heart J* 2007; 153: 454-461. PMID: [17383279](#)
1583. Amano M, Izumi C, Imamura S, et al. Late recurrence of left ventricular dysfunction after aortic valve replacement for severe chronic aortic regurgitation. *Int J Cardiol* 2016; 224: 240-244. PMID: [27661413](#)
1584. Milwidsky A, Mathai SV, Topolsky Y, et al. Medical Therapy for Functional Mitral Regurgitation. *Circ Heart Fail* 2022; 15: e009689. PMID: [35862021](#)
1585. Kang DH, Park SJ, Shin SH, et al. Angiotensin Receptor Neprilysin Inhibitor for Functional Mitral Regurgitation. *Circulation* 2019; 139: 1354-1365. PMID: [30586756](#)
1586. Higuchi S, Orban M, Adamo M, et al. EuroSMR Investigators. Guideline-directed medical therapy in patients undergoing transcatheter edge-to-edge repair for secondary mitral regurgitation. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 2152-2161. PMID: [35791663](#)
1587. Tanaka T, Kavsar R, Spieker M, et al. Guideline-directed medical therapy after transcatheter edge-to-edge mitral valve repair. *Heart* 2022; 108: 1722-1728. PMID: [35672114](#)
1588. Stoll BC, Ashcom TL, Johns JP, et al. Effects of atenolol on rest and exercise hemodynamics in patients with mitral stenosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 482-484. PMID: [7863993](#)
1589. Patel JJ, Dyer RB, Mitha AS. Beta adrenergic blockade does not improve effort tolerance in patients with mitral stenosis in sinus rhythm. *Eur Heart J* 1995; 16: 1264-1268. PMID: [8582390](#)
1590. Nath J, Foster E, Heidenreich PA. Impact of tricuspid regurgitation on long-term survival. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 405-409. PMID: [15013122](#)
1591. Amano M, Izumi C, Taniguchi T, et al. Impact of concomitant tricuspid regurgitation on long-term outcomes in severe aortic stenosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2019; 20: 353-360. PMID: [30085068](#)
1592. Murakami T, Nakamura N, Natsumeda M, et al. Impact of tolvaptan on improvement of tricuspid regurgitation and right ventricular dimension in patients with right-sided heart failure. *Heart Vessels* 2022; 37: 1153-1161. PMID: [35050407](#)
1593. Kiehl EL, Makki T, Kumar R, et al. Incidence and predictors of right ventricular pacing-induced cardiomyopathy in patients with complete atrioventricular block and preserved left ventricular systolic function. *Heart Rhythm* 2016; 13: 2272-2278. PMID: [27855853](#)
1594. Cho SW, Gwag HB, Hwang JK, et al. Clinical features, predictors, and long-term prognosis of pacing-induced cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 643-651. PMID: [30734436](#)
1595. Huizar JF, Kaszala K, Tan A, et al. Abnormal Conduction-Induced Cardiomyopathy: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 1192-1200. PMID: [36948737](#)
1596. Vijayaraman P, Ponnusamy S, Cano O, et al. Left Bundle Branch Area Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy: Results From the International LBBAP Collaborative Study Group. *JACC Clin Electrophysiol* 2021; 7: 135-147. PMID: [33602393](#)
1597. Gin J, Chow CL, Voskoboink A, et al. Improved outcomes of conduction system pacing in heart failure with reduced ejection fraction: A systematic review and meta-analysis. *Heart Rhythm* 2023; 20: 1178-1187. PMID: [37172670](#)
1598. Kaza N, Htun V, Miyazawa A, et al. Upgrading right ventricular pacemakers to biventricular pacing or conduction system pacing: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2023; 25: 1077-1086. PMID: [36352513](#)
1599. 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](#)
1600. Shiga T, Kasanuki H. Drug therapy for ventricular tachyarrhythmia in heart failure. *Circ J* 2007; 71 Suppl: A90-A96. PMID: [17587746](#)
1601. Ikeda T, Shiga T, Shimizu W, et al. J-Land II Study Investigators. Efficacy and Safety of the Ultra-Short-Acting β 1-Selective Blocker Lendiolol in Patients With Recurrent Hemodynamically Unstable Ventricular Tachyarrhythmias — Outcomes of J-Land II Study. *Circ J* 2019; 83: 1456-1462. PMID: [31118364](#)
1602. Connolly SJ, Dorian P, Roberts RS, et al. Optimal Pharmacological Therapy in Cardioverter Defibrillator Patients (OPTIC) Investigators. Comparison of β -blockers, amiodarone plus β -blockers, or sotalol for prevention of shocks from implantable cardioverter de-

- fibrillators: the OPTIC Study: a randomized trial. *JAMA* 2006; 295: 165-171. PMID: [16403928](#)
1603. Ferreira-González I, Dos-Subirá L, Guyatt GH. Adjunctive antiarrhythmic drug therapy in patients with implantable cardioverter defibrillators: a systematic review. *Eur Heart J* 2007; 28: 469-477. PMID: [17227788](#)
1604. Della Bella P, Baratto F, Vergara P, et al. Does Timing of Ventricular Tachycardia Ablation Affect Prognosis in Patients With an Implantable Cardioverter Defibrillator? Results From the Multicenter Randomized PARTITA Trial. *Circulation* 2022; 145: 1829-1838. PMID: [35369700](#)
1605. Fong KY, Chan YH, Wang Y, et al. Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmia in Patients With an Implantable Cardioverter-Defibrillator: A Systematic Review and Meta-analysis. *Can J Cardiol* 2023; 39: 250-262. PMID: [36521729](#)
1606. Kheiri B, Barbarawi M, Zayed Y, et al. Antiarrhythmic Drugs or Catheter Ablation in the Management of Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007600. PMID: [31698933](#)
1607. Santangeli P, Muser D, Maeda S, et al. Comparative effectiveness of antiarrhythmic drugs and catheter ablation for the prevention of recurrent ventricular tachycardia in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Rhythm* 2016; 13: 1552-1559. PMID: [26961297](#)
1608. Marcus GM. Evaluation and Management of Premature Ventricular Complexes. *Circulation* 2020; 141: 1404-1418. PMID: [32339046](#)
1609. Duffee DF, Shen WK, Smith HC. Suppression of frequent premature ventricular contractions and improvement of left ventricular function in patients with presumed idiopathic dilated cardiomyopathy. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 430-433. PMID: [9581582](#)
1610. Voskoboinik A, Hadjis A, Alhede C, et al. Predictors of adverse outcome in patients with frequent premature ventricular complexes: The ABC-VT risk score. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1066-1074. PMID: [32109563](#)
1611. Baman TS, Lange DC, Ilg KJ, et al. Relationship between burden of premature ventricular complexes and left ventricular function. *Heart Rhythm* 2010; 7: 865-869. PMID: [20348027](#)
1612. Yokokawa M, Siontis KC, Kim HM, et al. Value of cardiac magnetic resonance imaging and programmed ventricular stimulation in patients with frequent premature ventricular complexes undergoing radiofrequency ablation. *Heart Rhythm* 2017; 14: 1695-1701. PMID: [28688990](#)
1613. Aquaro GD, Pingitore A, Strata E, et al. Cardiac magnetic resonance predicts outcome in patients with premature ventricular complexes of left bundle branch block morphology. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1235-1243. PMID: [20883930](#)
1614. Berruezo A, Penela D, Jáuregui B, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace* 2019; 21: 1079-1087. PMID: [30904923](#)
1615. Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 187-193. PMID: [24157533](#)
1616. Tzivoni D, Banai S, Schuger C, et al. Treatment of torsade de pointes with magnesium sulfate. *Circulation* 1988; 77: 392-397. PMID: [3338130](#)
1617. 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](#)
1618. Rankin AC, Rae AP, Cobbe SM. Misuse of intravenous verapamil in patients with ventricular tachycardia. *Lancet* 1987; 330: 472-474. PMID: [2887775](#)
1619. Wada Y, Aiba T, Tsujita Y, et al. Practical applicability of landiolol, an ultra-short-acting β 1-selective blocker, for rapid atrial and ventricular tachyarrhythmias with left ventricular dysfunction. *J Arrhythm* 2016; 32: 82-88. PMID: [27092187](#)
1620. Nogami A, Kurita T, Abe H, et al. JCS/JHRS Joint Working Group. JCS/JHRS 2019 Guideline on Non-Pharmacotherapy of Cardiac Arrhythmias. *Circ J* 2021; 85: 1104-1244. PMID: [34078838](#)
1621. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace* 2019; 21: 1143-1144. PMID: [31075787](#)
1622. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure. *JAMA* 1996; 275: 1557-1562. PMID: [8622246](#)
1623. Lip GY, Skjøth F, Overvad K, et al. Blood pressure and prognosis in patients with incident heart failure: the Diet, Cancer and Health (DCH) cohort study. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 1088-1096. PMID: [26111867](#)
1624. 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](#)
1625. Böhm M, Young R, Jhund PS, et al. Systolic blood pressure, cardiovascular outcomes and efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: results from PARADIGM-HF. *Eur Heart J* 2017; 38: 1132-1143. PMID: [28158398](#)
1626. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *JAMA* 2000; 283: 1967-1975. PMID: [10789664](#)
1627. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2018; 138: e426-e483. PMID: [30354655](#)
1628. Jackson AM, Jhund PS, Anand IS, et al. Sacubitril-valsartan as a treatment for apparent resistant hypertension in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42: 3741-3752. PMID: [34392331](#)
1629. Kawano H, Fujiwara A, Kai H, et al. Effects of blood pressure lowering in patients with heart failure with preserved ejection fraction: a systematic review and meta-analysis. *Hypertens Res* 2019; 42: 504-513. PMID: [30948821](#)
1630. Selvaraj S, Claggett BL, Böhm M, et al. Systolic Blood Pressure in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Treated With Sacubitril/Valsartan. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 1644-1656. PMID: [32192799](#)
1631. Schwartzberg S, Redfield MM, From AM, et al. Effects of vasodilation in heart failure with preserved or reduced ejection fraction implications of distinct pathophysiologies on response to therapy. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 442-451. PMID: [22281246](#)
1632. Solomon SD, Zile M, Pieske B, et al. Prospective comparison of ARNI with ARB on Management Of heart failUre with preserved ejectionN 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](#)
1633. Schmieder RE, Wagner F, Mayr M, et al. The effect of sacubitril/valsartan compared to olmesartan on cardiovascular remodelling in subjects with essential hypertension: the results of a randomized, double-blind, active-controlled study. *Eur Heart J* 2017; 38: 3308-3317. PMID: [29029087](#)
1634. Borlaug BA, Melenovsky V, Russell SD, et al. Impaired chronotropic and vasodilator reserves limit exercise capacity in patients with heart failure and a preserved ejection fraction. *Circulation* 2006; 114: 2138-2147. PMID: [17088459](#)
1635. Shiba N, Shimokawa H. Chronic kidney disease and heart failure - Bidirectional close link and common therapeutic goal. *J Cardiol* 2011; 57: 8-17. PMID: [21030212](#)
1636. Damman K, Valente MA, Voors AA, et al. Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455-469. PMID: [24164864](#)
1637. Ronco C, McCullough P, Anker SD, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. Cardio-renal syndromes: report from the consensus conference of the acute dialysis quality initiative. *Eur Heart J* 2010; 31: 703-711. PMID: [20037146](#)
1638. McAlister FA, Ezekowitz J, Tonelli M, et al. Renal insufficiency and heart failure: prognostic and therapeutic implications from a prospective cohort study. *Circulation* 2004; 109: 1004-1009. PMID: [14769700](#)
1639. Ninomiya T, Kiyohara Y, Kubo M, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in a general Japanese population: the Hisayama Study. *Kidney Int* 2005; 68: 228-236. PMID: [15954912](#)
1640. Hein AM, Scialla JJ, Sun JL, et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Variability in Patients With Heart Failure and Chronic Kidney Disease. *J Card Fail* 2021; 27: 1175-1184. PMID: [33971291](#)
1641. Oka T, Hamano T, Ohtani T, et al. Variability in estimated glomeru-

- lar filtration rate and patients' outcomes in a real-world heart failure population. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4976-4987. PMID: [34554643](#)
1642. Irie F, Iso H, Sairenchi T, et al. The relationships of proteinuria, serum creatinine, glomerular filtration rate with cardiovascular disease mortality in Japanese general population. *Kidney Int* 2006; 69: 1264-1271. PMID: [16501489](#)
1643. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. HOPE Study Investigators. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286: 421-426. PMID: [11466120](#)
1644. Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 853-871. PMID: [24334210](#)
1645. 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](#)
1646. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. STOP ACEi Trial Investigators. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2022; 387: 2021-2032. PMID: [36326117](#)
1647. Qiao Y, Shin JJ, Chen TK, et al. Association Between Renin-Angiotensin System Blockade Discontinuation and All-Cause Mortality Among Persons With Low Estimated Glomerular Filtration Rate. *JAMA Intern Med* 2020; 180: 718-726. PMID: [32150237](#)
1648. Beldhuis IE, Streng KW, Ter Maaten JM, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition, Worsening Renal Function, and Outcome in Heart Failure Patients With Reduced and Preserved Ejection Fraction: A Meta-Analysis of Published Study Data. *Circ Heart Fail* 2017; 10: e003588. PMID: [28209765](#)
1649. Damman K, Perez AC, Anand IS, et al. Worsening renal function and outcome in heart failure patients with preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 1106-1113. PMID: [25212644](#)
1650. Kotecha D, Gill SK, Flather MD, et al. Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Impact of Renal Impairment on Beta-Blocker Efficacy in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2893-2904. PMID: [31806133](#)
1651. Cice G, Ferrara L, Di Benedetto A, et al. Dilated cardiomyopathy in dialysis patients—beneficial effects of carvedilol: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 407-411. PMID: [11216954](#)
1652. 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](#)
1653. Fu EL, Uijl A, Dekker FW, et al. Association Between β -Blocker Use and Mortality/Morbidity in Patients With Heart Failure With Reduced, Midrange, and Preserved Ejection Fraction and Advanced Chronic Kidney Disease. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e007180. PMID: [33070637](#)
1654. 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](#)
1655. Wang TD, Tan RS, Lee HY, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan (LCZ696) on Natriuresis, Diuresis, Blood Pressures, and NT-proBNP in Salt-Sensitive Hypertension. *Hypertension* 2017; 69: 32-41. PMID: [27849566](#)
1656. Damman K, Gori M, Claggett B, et al. Renal Effects and Associated Outcomes During Angiotensin-Nephrilysin Inhibition in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 489-498. PMID: [29655829](#)
1657. Voors AA, Gori M, Liu LC, et al. PARAMOUNT Investigators. Renal effects of the angiotensin receptor neprilysin inhibitor LCZ696 in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 510-517. PMID: [25657064](#)
1658. Mc Causland FR, Lefkowitz MP, Claggett B, et al. Angiotensin-Nephrilysin Inhibition and Renal Outcomes in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2020; 142: 1236-1245. PMID: [32845715](#)
1659. Packer M, Claggett B, Lefkowitz MP, et al. Effect of neprilysin inhibition on renal function in patients with type 2 diabetes and chronic heart failure who are receiving target doses of inhibitors of the renin-angiotensin system: a secondary analysis of the PARADIGM-HF trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 547-554. PMID: [29661699](#)
1660. Xu Y, Chen Y, Zhao JW, et al. Effect of Angiotensin-Nephrilysin Versus Renin-Angiotensin System Inhibition on Renal Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pharmacol* 2021; 12: 604017. PMID: [34867310](#)
1661. Desai AS, Vardeny O, Claggett B, et al. Reduced Risk of Hyperkalemia During Treatment of Heart Failure With Mineralocorticoid Receptor Antagonists by Use of Sacubitril/Valsartan Compared With Enalapril: A Secondary Analysis of the PARADIGM-HF Trial. *JAMA Cardiol* 2017; 2: 79-85. PMID: [27842179](#)
1662. Jering KS, Zannad F, Claggett B, et al. Cardiovascular and Renal Outcomes of Mineralocorticoid Receptor Antagonist Use in PARADIGM-HF. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 13-24. PMID: [33189633](#)
1663. Haynes R, Judge PK, Staplin N, et al. Effects of Sacubitril/Valsartan Versus Irbesartan in Patients With Chronic Kidney Disease. *Circulation* 2018; 138: 1505-1514. PMID: [30002098](#)
1664. The RALES Investigators. Effectiveness of spironolactone added to an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a loop diuretic for severe chronic congestive heart failure (the Randomized Aldactone Evaluation Study [RALES]). *Am J Cardiol* 1996; 78: 902-907. PMID: [8888663](#)
1665. 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](#)
1666. Hammer F, Malzahn U, Donhauser J, et al. MiEnDa Study Group. A randomized controlled trial of the effect of spironolactone on left ventricular mass in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2019; 95: 983-991. PMID: [30712923](#)
1667. Quach K, Lvtvyn L, Baigent C, et al. The Safety and Efficacy of Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients Who Require Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 68: 591-598. PMID: [27265777](#)
1668. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 323-334. PMID: [27299675](#)
1669. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117-128. PMID: [33200892](#)
1670. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-139. PMID: [33200891](#)
1671. Usman MS, Siddiqi TJ, Anker SD, et al. Effect of SGLT2 Inhibitors on Cardiovascular Outcomes Across Various Patient Populations. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 2377-2387. PMID: [37344038](#)
1672. Jhund PS, Solomon SD, Docherty KF, et al. Efficacy of Dapagliflozin on Renal Function and Outcomes in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: Results of DAPA-HF. *Circulation* 2021; 143: 298-309. PMID: [33040613](#)
1673. Mc Causland FR, Claggett BL, Vaduganathan M, et al. Dapagliflozin and Kidney Outcomes in Patients With Heart Failure With Mildly Reduced or Preserved Ejection Fraction: A Prespecified Analysis of the DELIVER Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 56-65. PMID: [36326604](#)
1674. Sharma A, Ferreira JP, Zannad F, et al. Cardiac and kidney benefits of empagliflozin in heart failure across the spectrum of kidney function: Insights from the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1337-1348. PMID: [37062851](#)
1675. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. Cardiac and Kidney Benefits of Empagliflozin in Heart Failure Across the Spectrum of Kidney Function: Insights From EMPEROR-Reduced. *Circulation* 2021; 143: 310-321. PMID: [33095032](#)
1676. Ellison DH, Felker GM. Diuretic Treatment in Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 684-685. PMID: [29443667](#)
1677. Emmens JE, Ter Maaten JM, Matsue Y, et al. Worsening renal function in acute heart failure in the context of diuretic response. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 365-374. PMID: [34786794](#)
1678. Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening Renal Function in Patients With Acute Heart Failure Undergoing Aggressive Diuresis Is Not Associated With Tubular Injury. *Circulation* 2018; 137: 2016-2028. PMID: [29352071](#)
1679. Mullens W, Damman K, Testani JM, et al. Evaluation of kidney function throughout the heart failure trajectory — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 584-603. PMID: [31908120](#)
1680. Lala A, McNulty SE, Mentz RJ, et al. Relief and Recurrence of Congestion During and After Hospitalization for Acute Heart Failure: Insights From Diuretic Optimization Strategy Evaluation in Acute Decompensated Heart Failure (DOSE-AHF) and Cardiorenal

- Rescue Study in Acute Decompensated Heart Failure (CARESS-HF). *Circ Heart Fail* 2015; 8: 741-748. PMID: [26041600](#)
1681. Voors AA, van Veldhuisen DJ, Robertson M, et al. SHIFT investigators. The effect of heart rate reduction with ivabradine on renal function in patients with chronic heart failure: an analysis from SHIFT. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 426-434. PMID: [24504937](#)
1682. Voors AA, Mulder H, Reyes E, et al. VICTORIA Study Group. Renal function and the effects of vericiguat in patients with worsening heart failure with reduced ejection fraction: insights from the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with HFrEF) trial. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1313-1321. PMID: [33999486](#)
1683. 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](#)
1684. Collins AJ, Pitt B, Reaven N, et al. Association of Serum Potassium with All-Cause Mortality in Patients with and without Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and/or Diabetes. *Am J Nephrol* 2017; 46: 213-221. PMID: [28866674](#)
1685. 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](#)
1686. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Anemia is an independent predictor of long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. A report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1901-1908. PMID: [19652398](#)
1687. Tanaka S, Kamiya K, Saito H, et al. Prevalence and prognostic value of the coexistence of anaemia and frailty in older patients with heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 625-633. PMID: [33295134](#)
1688. Fukuoka R, Kohsaka S, Shiraiishi Y, et al. Sudden cardiac death after acute decompensation in heart failure patients: implications of discharge haemoglobin levels. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 3917-3928. PMID: [34323007](#)
1689. 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](#)
1690. Masini G, Graham FJ, Pellicori P, et al. Criteria for Iron Deficiency in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 341-351. PMID: [35086656](#)
1691. van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, van der Meer P, et al. EF-FECT-HF Investigators. Effect of Ferric Carboxymaltose on Exercise Capacity in Patients With Chronic Heart Failure and Iron Deficiency. *Circulation* 2017; 136: 1374-1383. PMID: [28701470](#)
1692. Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, et al. IRONMAN Study Group. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet* 2022; 400: 2199-2209. PMID: [36347265](#)
1693. Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Effect of intravenous iron replacement on recurrent heart failure hospitalizations and cardiovascular mortality in patients with heart failure and iron deficiency: A Bayesian meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 1080-1090. PMID: [37062867](#)
1694. Graham FJ, Pellicori P, Kalra PR, et al. Intravenous iron in patients with heart failure and iron deficiency: an updated meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 528-537. PMID: [36823953](#)
1695. Bhatia K, Sabharwal B, Gupta K, et al. Clinical outcomes of intravenous iron therapy in patients with heart failure and iron deficiency: Meta-analysis and trial sequential analysis of randomized clinical trials. *J Cardiol* 2024; 83: 105-112. PMID: [37380069](#)
1696. Mentz RJ, Garg J, Rockhold FW, et al. HEART-FID Investigators. Ferric Carboxymaltose in Heart Failure with Iron Deficiency. *N Engl J Med* 2023; 389: 975-986. PMID: [37632463](#)
1697. Ponikowski P, Mentz RJ, Hernandez AF, et al. Efficacy of ferric carboxymaltose in heart failure with iron deficiency: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J* 2023; 44: 5077-5091. PMID: [37632415](#)
1698. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Redefining Iron Deficiency in Patients With Chronic Heart Failure. *Circulation* 2024; 150: 151-161. PMID: [38733252](#)
1699. Lewis GD, Malhotra R, Hernandez AF, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effect of Oral Iron Repletion on Exercise Capacity in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Iron Deficiency: The IRONOUT HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 317: 1958-1966. PMID: [28510680](#)
1700. Kawabata T. Iron-Induced Oxidative Stress in Human Diseases. *Cells* 2022; 11: 2152. PMID: [35883594](#)
1701. Torti SV, Manz DH, Paul BT, et al. Iron and Cancer. *Annu Rev Nutr* 2018; 38: 97-125. PMID: [30130469](#)
1702. Carson JL, Stanworth SJ, Dennis JA, et al. Transfusion thresholds for guiding red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; CD002042. PMID: [34932836](#)
1703. Carson JL, Stanworth SJ, Guyatt G, et al. Red Blood Cell Transfusion: 2023 AABB International Guidelines. *JAMA* 2023; 330: 1892-1902. PMID: [37824153](#)
1704. Carson JL, Brooks MM, Hébert PC, et al. MINT Investigators. Restrictive or Liberal Transfusion Strategy in Myocardial Infarction and Anemia. *N Engl J Med* 2023; 389: 2446-2456. PMID: [37952133](#)
1705. Swedberg K, Young JB, Anand IS, et al. RED-HF Committees and Investigators. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2013; 368: 1210-1219. PMID: [23473338](#)
1706. Urso C, Brucculeri S, Caimi G. Acid-base and electrolyte abnormalities in heart failure: pathophysiology and implications. *Heart Fail Rev* 2015; 20: 493-503. PMID: [25820346](#)
1707. Verbrugge FH, Steels P, Grieten L, et al. Hyponatremia in acute decompensated heart failure: depletion versus dilution. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 480-492. PMID: [25660927](#)
1708. Ter Maaten JM, Damman K, Hanberg JS, et al. Hypochloremia, Diuretic Resistance, and Outcome in Patients With Acute Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003109. PMID: [27507112](#)
1709. Aldahl M, Jensen AC, Davidsen L, et al. Associations of serum potassium levels with mortality in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2017; 38: 2890-2896. PMID: [29019614](#)
1710. Rossignol P, Lainscak M, Crespo-Leiro MG, et al. Heart Failure Long-Term Registry Investigators Group. Unravelling the interplay between hyperkalaemia, renin-angiotensin-aldosterone inhibitor use and clinical outcomes. Data from 9222 chronic heart failure patients of the ESC-HFA-EORP Heart Failure Long-Term Registry. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1378-1389. PMID: [32243669](#)
1711. Linde C, Qin L, Bakhal A, et al. Serum potassium and clinical outcomes in heart failure patients: results of risk calculations in 21 334 patients in the UK. *ESC Heart Fail* 2019; 6: 280-290. PMID: [30629342](#)
1712. Zandijk AJL, van Norel MR, Julius FEC, et al. Chloride in Heart Failure: The Neglected Electrolyte. *JACC Heart Fail* 2021; 9: 904-915. PMID: [34857174](#)
1713. Rosano GMC, Tamargo J, Kjeldsen KP, et al. Expert consensus document on the management of hyperkalaemia in patients with cardiovascular disease treated with renin angiotensin aldosterone system inhibitors: coordinated by the Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2018; 4: 180-188. PMID: [29726985](#)
1714. Desai AS, Liu J, Pfeffer MA, et al. Incident Hyperkalemia, Hypokalemia, and Clinical Outcomes During Spironolactone Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Analysis of the TOPCAT Trial. *J Card Fail* 2018; 24: 313-320. PMID: [29572190](#)
1715. Savarese G, Xu H, Trevisan M, et al. Incidence, Predictors, and Outcome Associations of Dyskalemia in Heart Failure With Preserved, Mid-Range, and Reduced Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 65-76. PMID: [30553905](#)
1716. Gettes LS. Electrolyte abnormalities underlying lethal and ventricular arrhythmias. *Circulation* 1992; 85 Suppl: 170-176. PMID: [1728508](#)
1717. Butler J, Vijayakumar S, Pitt B. Need to revisit heart failure treatment guidelines for hyperkalaemia management during the use of mineralocorticoid receptor antagonists. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1247-1251. PMID: [29882618](#)
1718. Núñez J, Bayés-Genís A, Zannad F, et al. Long-Term Potassium Monitoring and Dynamics in Heart Failure and Risk of Mortality. *Circulation* 2018; 137: 1320-1330. PMID: [29025765](#)
1719. Rossignol P, Duarte K, Girerd N, et al. Cardiovascular risk associated with serum potassium in the context of mineralocorticoid receptor antagonist use in patients with heart failure and left ventricular dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1402-1411. PMID: [31919958](#)
1720. Ferreira JP, Mogensen UM, Jhund PS, et al. Serum potassium in the PARADIGM-HF trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2056-2064. PMID: [32809261](#)
1721. Savarese G, Carrero JJ, Pitt B, et al. Factors associated with underuse of mineralocorticoid receptor antagonists in heart failure with reduced ejection fraction: an analysis of 11 215 patients from

- the Swedish Heart Failure Registry. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1326-1334. PMID: [29578280](#)
1722. Ferreira JP, Butler J, Rossignol P, et al. Abnormalities of Potassium in Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2836-2850. PMID: [32498812](#)
1723. Albert NM, Yancy CW, Liang L, et al. Use of aldosterone antagonists in heart failure. *JAMA* 2009; 302: 1658-1665. PMID: [19843900](#)
1724. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, et al. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015; 21 Suppl: S212-S220. PMID: [26619183](#)
1725. Trevisan M, Fu EL, Xu Y, et al. Stopping mineralocorticoid receptor antagonists after hyperkalemia: trial emulsion in data from routine care. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 1698-1707. PMID: [34196082](#)
1726. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail* 2014; 7: 51-58. PMID: [24297687](#)
1727. Wang AY. Optimally managing hyperkalemia in patients with cardiorenal syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34 Suppl: iii36-iii44. PMID: [31800079](#)
1728. Clase CM, Carrero JJ, Ellison DH, et al. Potassium homeostasis and management of dyskalemia in kidney diseases: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2020; 97: 42-61. PMID: [31706619](#)
1729. Kitai T, Maruyama S, Kuwahara K, et al. Establishing cross-specialty expert consensus on the optimal management of hyperkalemia in patients with heart failure and chronic kidney disease. *Circ J* 2025 Mar 12. PMID: [40074356](#).
1730. Ferreira JP, Zannad F, Butler J, et al. Empagliflozin and serum potassium in heart failure: an analysis from EMPEROR-Pooled. *Eur Heart J* 2022; 43: 2984-2993. PMID: [35687107](#)
1731. Packham DK, Rasmussen HS, Lavin PT, et al. Sodium zirconium cyclosilicate in hyperkalemia. *N Engl J Med* 2015; 372: 222-231. PMID: [25415807](#)
1732. Butler J, Anker SD, Lund LH, et al. Patiromer for the management of hyperkalemia in heart failure with reduced ejection fraction: the DIAMOND trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 4362-4373. PMID: [35900838](#)
1733. Pitt B, Anker SD, Bushinsky DA, et al. PEARL-HF Investigators. Evaluation of the efficacy and safety of RLY5016, a polymeric potassium binder, in a double-blind, placebo-controlled study in patients with chronic heart failure (the PEARL-HF) trial. *Eur Heart J* 2011; 32: 820-828. PMID: [21208974](#)
1734. Anker SD, Kosiborod M, Zannad F, et al. Maintenance of serum potassium with sodium zirconium cyclosilicate (ZS-9) in heart failure patients: results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1050-1056. PMID: [26011677](#)
1735. Kosiborod M, Rasmussen HS, Lavin P, et al. Effect of sodium zirconium cyclosilicate on potassium lowering for 28 days among outpatients with hyperkalemia: the HARMONIZE randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 312: 2223-2233. PMID: [25402495](#)
1736. Kosiborod MN, Cherney D, Connelly K, et al. Sodium Zirconium Cyclosilicate in HF with Reduced Ejection Fraction and Hyperkalemia: REALIZE-K Design and Baseline Characteristics. *JACC Heart Fail* 2024; 12: 1707-1716. PMID: [38878009](#)
1737. Touyz RM, de Baaij JHF, Hoenderop JGJ. Magnesium Disorders. *N Engl J Med* 2024; 390: 1998-2009. PMID: [38838313](#)
1738. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol* 2014; 170: G1-47. PMID: [24569125](#)
1739. Farmakis D, Filippatos G, Parissis J, et al. Hyponatremia in heart failure. *Heart Fail Rev* 2009; 14: 59-63. PMID: [18758941](#)
1740. Rodriguez M, Hernandez M, Cheungpasitporn W, et al. Hyponatremia in Heart Failure: Pathogenesis and Management. *Curr Cardiol Rep* 2019; 15: 252-261. PMID: [30843491](#)
1741. Konishi M, Haraguchi G, Ohigashi H, et al. Progression of hyponatremia is associated with increased cardiac mortality in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2012; 18: 620-625. PMID: [22858077](#)
1742. Shchekochikhin DY, Schrier RW, Lindenfeld J, et al. Outcome differences in community- versus hospital-acquired hyponatremia in patients with a diagnosis of heart failure. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 379-386. PMID: [23512983](#)
1743. Oka T, Hamano T, Ohtani T, et al. Renoprotection by long-term low-dose tolvaptan in patients with heart failure and hyponatremia. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4904-4914. PMID: [34554640](#)
1744. Licata G, Di Pasquale P, Parrinello G, et al. Effects of high-dose furosemide and small-volume hypertonic saline solution infusion in comparison with a high dose of furosemide as bolus in refractory congestive heart failure: long-term effects. *Am Heart J* 2003; 145: 459-466. PMID: [12660669](#)
1745. Griffin M, Soufer A, Goljo E, et al. Real World Use of Hypertonic Saline in Refractory Acute Decompensated Heart Failure: A U.S. Center's Experience. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 199-208. PMID: [32035891](#)
1746. Cuthbert JJ, Pellicori P, Rigby A, et al. Low serum chloride in patients with chronic heart failure: clinical associations and prognostic significance. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 1426-1435. PMID: [29943886](#)
1747. Grodin JL, Simon J, Hachamovitch R, et al. Prognostic Role of Serum Chloride Levels in Acute Decompensated Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 659-666. PMID: [26248993](#)
1748. Marchenko R, Sigal A, Wasser TE, et al. Hypochloreaemia and 30 day readmission rate in patients with acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 903-907. PMID: [32286008](#)
1749. Misumi K, Matsue Y, Nogi K, et al. Usefulness of Incorporating Hypochloremia into the Get With The Guidelines-Heart Failure Risk Model in Patients With Acute Heart Failure. *Am J Cardiol* 2022; 162: 122-128. PMID: [34763832](#)
1750. Kurashima S, Kitai T, Matsue Y, et al. Trajectory of serum chloride levels during decongestive therapy in acute heart failure. *Int J Cardiol* 2023; 375: 36-43. PMID: [36584943](#)
1751. Hanberg JS, Rao V, Ter Maaten JM, et al. Hypochloremia and Diuretic Resistance in Heart Failure: Mechanistic Insights. *Circ Heart Fail* 2016; 9: e003180. PMID: [27507113](#)
1753. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. REACH Registry Investigators. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015; 132: 923-931. PMID: [26152709](#)
1754. 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](#)
1755. Nichols GA, Hillier TA, Erbey JR, et al. Congestive heart failure in type 2 diabetes: prevalence, incidence, and risk factors. *Diabetes Care* 2001; 24: 1614-1619. PMID: [11522708](#)
1756. 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](#)
1757. Gheorghide M, Abraham WT, Albert NM, et al. OPTIMIZE-HF Investigators and Coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226. PMID: [17090768](#)
1758. 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](#)
1759. 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](#)
1760. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000; 102: 1014-1019. PMID: [10961966](#)
1761. Iribarren C, Karter AJ, Go AS, et al. Glycemic control and heart failure among adult patients with diabetes. *Circulation* 2001; 103: 2668-2673. PMID: [11390335](#)
1762. Aguilar D, Bozkurt B, Ramasubbu K, et al. Relationship of hemoglobin A1C and mortality in heart failure patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 422-428. PMID: [19628117](#)
1763. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, et al. Cardiovascular Implications of Hypoglycemia in Diabetes Mellitus. *Circulation* 2015; 132: 2345-2350. PMID: [26667098](#)
1764. 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](#)
1765. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. PMID: [23992602](#)
1766. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. PMID: [26052984](#)
1767. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. PMID: [30418475](#)
1768. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1166. PMID: [31536101](#)
1769. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. PMID: [26630143](#)
1770. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. PMID: [28910237](#)
1771. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. PMID: [30291013](#)
1772. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. PMID: [31189511](#)
1773. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. PMID: [31185157](#)
1774. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323. PMID: [31497854](#)
1775. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. VERTIS CV Investigators. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2020; 383: 1425-1435. PMID: [32966714](#)
1776. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351. PMID: [16186261](#)
1777. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546-2553. PMID: [20838985](#)
1778. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 53-58. PMID: [20952583](#)
1779. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402. PMID: [23508758](#)
1780. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017; 166: 191-200. PMID: [28055049](#)
1781. Hernandez AV, Usmani A, Rajamanickam A, et al. Thiazolidinediones and risk of heart failure in patients with or at high risk of type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis and meta-regression analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Am J Cardiovasc Drugs* 2011; 11: 115-128. PMID: [21294599](#)
1782. Giles TD, Miller AB, Elkayam U, et al. Pioglitazone and heart failure: results from a controlled study in patients with type 2 diabetes mellitus and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2008; 14: 445-452. PMID: [18672190](#)
1783. Komajda M, McMurray JJ, Beck-Nielsen H, et al. Heart failure events with rosiglitazone in type 2 diabetes: data from the RECORD clinical trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 824-831. PMID: [20118174](#)
1784. 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](#)
1785. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. PMID: [31422062](#)
1786. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 500-508. PMID: [27483064](#)
1787. Kato ET, Silverman MG, Mosenzon O, et al. Effect of Dapagliflozin on Heart Failure and Mortality in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation* 2019; 139: 2528-2536. PMID: [30882238](#)
1788. Biegus J, Voors AA, Collins SP, et al. Impact of empagliflozin on decongestion in acute heart failure: the EMPULSE trial. *Eur Heart J* 2023; 44: 41-50. PMID: [36254693](#)
1789. Yabe D, Shiki K, Homma G, et al. EMPA-ELDERLY Investigators. Efficacy and safety of the sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor empagliflozin in elderly Japanese adults (≥65 years) with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled, 52-week clinical trial (EMPA-ELDERLY). *Diabetes Obes Metab* 2023; 25: 3538-3548. PMID: [37622398](#)
1790. 日本循環器学会, 日本糖尿病学会. 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント. 2020. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2022/01/jcs_jds_statement_20220114.pdf
1791. Araki E, Tanaka A, Inagaki N, et al. Diagnosis, prevention, and treatment of cardiovascular diseases in people with type 2 diabetes and prediabetes: a consensus statement jointly from the Japanese Circulation Society and the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int* 2021; 12: 1-51. PMID: [33479578](#)
1792. Deurenberg-Yap M, Yian TB, Kai CS, et al. Manifestation of cardiovascular risk factors at low levels of body mass index and waist-to-hip ratio in Singaporean Chinese. *Asia Pac J Clin Nutr* 1999; 8: 177-183. PMID: [24394159](#)
1793. World Health Organization Regional Office for the Western Pacific; IASO International Association for the Study of Obesity; International Obesity TaskForce. The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Health Communications Australia Pty Limited, 2000.
1794. 日本肥満学会. 肥満症診療ガイドライン 2022. ライフサイエンス出版 2022.
1795. 厚生労働省. 令和元年 国民健康・栄養調査結果の概要. <https://www.mhlw.go.jp/content/10900000/000687163.pdf>
1796. Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, et al. American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021; 143: e984-e1010. PMID: [33882682](#)
1797. Reddy YNV, Melenovsky V, Redfield MM, et al. High-Output Heart Failure: A 15-Year Experience. *J Am Coll Cardiol* 2016; 68: 473-482. PMID: [27470455](#)
1798. Sorimachi H, Obokata M, Takahashi N, et al. Pathophysiologic importance of visceral adipose tissue in women with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2021; 42: 1595-1605. PMID: [33227126](#)
1799. Wu CK, Lee JK, Hsu JC, et al. Myocardial adipose deposition and the development of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 445-454. PMID: [31696627](#)
1800. Koepp KE, Obokata M, Reddy YNV, et al. Hemodynamic and Functional Impact of Epicardial Adipose Tissue in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 657-666. PMID: [32653449](#)
1801. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, et al. Obesity-induced hypertension: interaction of neurohumoral and renal mechanisms. *Circ Res* 2015; 116: 991-1006. PMID: [25767285](#)
1802. Packer M. Leptin-Aldosterone-Nephrilysin Axis: Identification of Its Distinctive Role in the Pathogenesis of the Three Phenotypes of Heart Failure in People With Obesity. *Circulation* 2018; 137: 1614-1631. PMID: [29632154](#)
1803. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, et al. Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 85-97. PMID: [21252989](#)
1804. Borlaug BA, Jensen MD, Kitzman DW, et al. Obesity and heart failure with preserved ejection fraction: new insights and pathophysiological targets. *Cardiovasc Res* 2023; 118: 3434-3450.

- PMID: [35880317](#)
1805. Redfield MM. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2016; 375: 1868-1877. PMID: [27959663](#)
1806. Reddy YNV, Rikhi A, Obokata M, et al. Quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: importance of obesity, functional capacity, and physical inactivity. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1009-1018. PMID: [32150314](#)
1807. Litwin SE, Komtebedde J, Seidler T, et al. REDUCE LAP-HF Investigators and Research Staff. Obesity in heart failure with preserved ejection fraction: Insights from the REDUCE LAP-HF II trial. *Eur J Heart Fail* 2024; 26: 177-189. PMID: [37989800](#)
1808. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett BL, et al. Association of Natriuretic Peptides With Cardiovascular Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Secondary Analysis of the TOP-CAT Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2018; 3: 1000-1005. PMID: [30140899](#)
1809. Reddy YNV, Lewis GD, Shah SJ, et al. Characterization of the Obese Phenotype of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A RELAX Trial Ancillary Study. *Mayo Clin Proc* 2019; 94: 1199-1209. PMID: [31272568](#)
1810. Sorimachi H, Obokata M, Omote K, et al. Long-Term Changes in Cardiac Structure and Function Following Bariatric Surgery. *J Am Coll Cardiol* 2022; 80: 1501-1512. PMID: [36229085](#)
1811. Deanfield J, Verma S, Scirica BM, et al. SELECT Trial Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with obesity and prevalent heart failure: a prespecified analysis of the SELECT trial. *Lancet* 2024; 404: 773-786. PMID: [39181597](#)
1812. 厚生労働省. 最適使用推進ガイドライン セマグルチド (遺伝子組換え) (令和5年11月). <https://www.pmda.go.jp/files/000265450.pdf>
1813. Anker SD, Khan MS, Butler J, et al. Weight change and clinical outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: insights from EMPEROR-Reduced. *Eur J Heart Fail* 2023; 25: 117-127. PMID: [36325584](#)
1814. Velagaleti RS, Massaro J, Vasan RS, et al. Relations of lipid concentrations to heart failure incidence: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2009; 120: 2345-2351. PMID: [19933936](#)
1815. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. CORONA Group. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2248-2261. PMID: [17984166](#)
1816. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. GISSI-HF Investigators. Effect of rosuvastatin in patients with chronic heart failure (the GISSI-HF trial): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372: 1231-1239. PMID: [18757089](#)
1817. Bielecka-Dabrowa A, Bytyci I, Von Haehling S, et al. Association of statin use and clinical outcomes in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Lipids Health Dis* 2019; 18: 188. PMID: [31672151](#)
1818. White HD, Schwartz GG, Szarek M, et al. ODYSSEY OUTCOMES Investigators. Alirocumab after acute coronary syndrome in patients with a history of heart failure. *Eur Heart J* 2022; 43: 1554-1565. PMID: [34922353](#)
1819. 日本痛風・核酸代謝学会 ガイドライン改訂委員会 編. 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン 第3版. 診断と治療社 2018.
1820. 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](#)
1821. 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](#)
1822. Nishino M, Egami Y, Kawanami S, et al. Osaka CardioVascular Conference (OCVC) - Heart Failure Investigators. Lowering Uric Acid May Improve Prognosis in Patients With Hyperuricemia and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e026301. PMID: [36129035](#)
1823. Benn CL, Dua P, Gurrrell R, et al. Physiology of Hyperuricemia and Urate-Lowering Treatments. *Front Med (Lausanne)* 2018; 5: 160. PMID: [29904633](#)
1824. Ogino K, Kato M, Furuse Y, et al. Uric acid-lowering treatment with benzbromarone in patients with heart failure: a double-blind placebo-controlled crossover preliminary study. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 73-81. PMID: [19933411](#)
1825. Mogensen UM, Køber L, Jhund PS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Sacubitril/valsartan reduces serum uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in PARADIGM-HF. *Eur J Heart Fail* 2018; 20: 514-522. PMID: [29193563](#)
1826. McDowell K, Welsh P, Docherty KF, et al. Dapagliflozin reduces uric acid concentration, an independent predictor of adverse outcomes in DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2022; 24: 1066-1076. PMID: [35064721](#)
1827. Doehner W, Anker SD, Butler J, et al. Uric acid and sodium-glucose cotransporter-2 inhibition with empagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction: the EMPEROR-reduced trial. *Eur Heart J* 2022; 43: 3435-3446. PMID: [35788657](#)
1828. Wolff ML, Cruz JL, Vanderman AJ, et al. The effect of angiotensin II receptor blockers on hyperuricemia. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6: 339-346. PMID: [26568810](#)
1829. Matsumura K, Arima H, Tominaga M, et al. COMFORT Investigators. Effect of losartan on serum uric acid in hypertension treated with a diuretic: the COMFORT study. *Clin Exp Hypertens* 2015; 37: 192-196. PMID: [25051056](#)
1830. Ferreira JP, Zannad F, Kiernan MS, et al. High- versus low-dose losartan and uric acid: An analysis from HEAAL. *J Cardiol* 2023; 82: 57-61. PMID: [37030532](#)
1831. 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](#)
1832. Qin S, Xiang M, Gao L, et al. Uric acid is a biomarker for heart failure, but not therapeutic target: result from a comprehensive meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2024; 11: 78-90. PMID: [37816496](#)
1833. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. CARES Investigators. Cardiovascular Safety of Febuxostat or Allopurinol in Patients with Gout. *N Engl J Med* 2018; 378: 1200-1210. PMID: [29527974](#)
1834. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. FAST Study Group. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2020; 396: 1745-1757. PMID: [33181081](#)
1835. Chen Q, Wang Z, Zhou J, et al. Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020; 15: 1576-1586. PMID: [33055192](#)
1836. Luo Y, Song Q, Li J, et al. Effects of uric acid-lowering therapy (ULT) on renal outcomes in CKD patients with asymptomatic hyperuricemia: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol* 2024; 25: 63. PMID: [38395818](#)
1837. 日本腎臓学会 編. エビデンスに基づくCKD診療ガイドライン 2023. 東京医学社 2023.
1838. Tsukamoto S, Okami N, Yamada T, et al. Prevention of kidney function decline using uric acid-lowering therapy in chronic kidney disease patients: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2022; 41: 911-919. PMID: [34642880](#)
1839. Sapankaw T, Thadanipon K, Ruenroengbun N, et al. Efficacy and safety of urate-lowering agents in asymptomatic hyperuricemia: systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Nephrol* 2022; 23: 223. PMID: [35739495](#)
1840. Shekelle PG, Newberry SJ, FitzGerald JD, et al. Management of Gout: A Systematic Review in Support of an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* 2017; 166: 37-51. PMID: [27802478](#)
1841. Campion EW, Glynn RJ, DeLabry LO. Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the Normative Aging Study. *Am J Med* 1987; 82: 421-426. PMID: [3826098](#)
1842. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al. Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 2005; 353: 2450-2461. PMID: [16339094](#)
1843. Wakabayashi K, Ikeda N, Kajimoto K, et al. ATTEND investigators. Trends and predictors of non-cardiovascular death in patients hospitalized for acute heart failure. *Int J Cardiol* 2018; 250: 164-170. PMID: [29169753](#)
1844. Takabayashi K, Terasaki Y, Okuda M, et al. The clinical characteristics and outcomes of heart failure patient with chronic obstructive pulmonary disease from the Japanese community-based registry. *Heart Vessels* 2021; 36: 223-234. PMID: [32770265](#)
1845. Takeuchi S, Kohno T, Goda A, et al. West Tokyo Heart Failure Registry Investigators. Multimorbidity, guideline-directed medical therapies, and associated outcomes among hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2500-2510. PMID: [35561100](#)
1846. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: e263-e421. PMID: [35379503](#)
1847. Global Initiative for Asthma. 2023 GINA MAIN REPORT: Global Strategy for Asthma Management and Prevention (2023 update).

- https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2023/07/GINA-2023-Full-report-23_07_06-WMS.pdf
1848. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. 2024 GOLD Report: Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD: 2024 Report. <https://goldcopd.org/2024-gold-report/>
1849. Miró O, Conde-Martel A, Llorens P, et al. EAHFE and the RICA research investigators. The influence of comorbidities on the prognosis after an acute heart failure decompensation and differences according to ejection fraction: Results from the EAHFE and RICA registries. *Eur J Intern Med* 2023; 111: 97-104. PMID: [36914535](#)
1850. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction — A report from the JASPER registry. *J Cardiol* 2019; 73: 459-465. PMID: [30718015](#)
1851. Miller J, Edwards LD, Agustí A, et al. Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints (ECLIPSE) Investigators. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med* 2013; 107: 1376-1384. PMID: [23791463](#)
1852. Ingebrigtsen TS, Marott JL, Vestbo J, et al. Coronary heart disease and heart failure in asthma, COPD and asthma-COPD overlap. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7: e000470. PMID: [33371008](#)
1853. Caravita S, Vachiéry JL. Obstructive Ventilatory Disorder in Heart Failure-Caused by the Heart or the Lung? *Curr Heart Fail Rep* 2016; 13: 310-318. PMID: [27817003](#)
1854. Magnussen H, Canepa M, Zambito PE, et al. What can we learn from pulmonary function testing in heart failure? *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1222-1229. PMID: [28805996](#)
1855. Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. *Am J Cardiol* 2005; 95: 948-954. PMID: [15820160](#)
1856. Hesse K, Bourke S, Steer J. Heart failure in patients with COPD exacerbations: Looking below the tip of the iceberg. *Respir Med* 2022; 196: 106800. PMID: [35306385](#)
1857. Freixa X, Portillo K, Paré C, et al. PAC-COPD Study Investigators. Echocardiographic abnormalities in patients with COPD at their first hospital admission. *Eur Respir J* 2013; 41: 784-791. PMID: [23018914](#)
1858. Halbert RJ, Isonaka S. International Primary Care Respiratory Group (IPCRG) Guidelines: integrating diagnostic guidelines for managing chronic respiratory diseases in primary care. *Prim Care Respir J* 2006; 15: 13-19. PMID: [16701755](#)
1859. Canepa M, Franssen FME, Olschewski H, et al. Diagnostic and Therapeutic Gaps in Patients With Heart Failure and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 823-833. PMID: [31521680](#)
1860. Forth R, Montgomery H. ACE in COPD: a therapeutic target? *Thorax* 2003; 58: 556-558. PMID: [12832663](#)
1861. Sin DD, McAlister FA. The effects of beta-blockers on morbidity and mortality in a population-based cohort of 11,942 elderly patients with heart failure. *Am J Med* 2002; 113: 650-656. PMID: [12505115](#)
1862. Staszewsky L, Wong M, Masson S, et al. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. Clinical, neurohormonal, and inflammatory markers and overall prognostic role of chronic obstructive pulmonary disease in patients with heart failure: data from the Val-HeFT heart failure trial. *J Card Fail* 2007; 13: 797-804. PMID: [18068611](#)
1863. Mentz RJ, Wojdyla D, Fiuzat M, et al. Association of beta-blocker use and selectivity with outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease (from OPTIMIZE-HF). *Am J Cardiol* 2013; 111: 582-587. PMID: [23200803](#)
1864. Morales DR, Lipworth BJ, Donnan PT, et al. Respiratory effect of beta-blockers in people with asthma and cardiovascular disease: population-based nested case control study. *BMC Med* 2017; 15: 18. PMID: [28126029](#)
1865. 日本呼吸器学会難治性喘息診断と治療の手引き第2版作成委員会 編. 難治性喘息診断と治療の手引き第2版2023. メディカルレビュー社 2023.
1866. 日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会 監修. 喘息予防・管理ガイドライン 2021. 協和企画 2021.
1867. Ehteshami-Afshar S, Mooney L, Dewan P, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Insights From PARADIGM-HF. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e019238. PMID: [33522249](#)
1868. Dewan P, Docherty KF, Bengtsson O, et al. Effects of dapagliflozin in heart failure with reduced ejection fraction and chronic obstructive pulmonary disease: an analysis of DAPA-HF. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 632-643. PMID: [33368858](#)
1869. 日本呼吸器学会COPDガイドライン第6班作成委員会 編. COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン 2022 第6版. https://www.jrs.or.jp/publication/file/COPD6_20220726.pdf
1870. Vestbo J, Anderson JA, Brook RD, et al. SUMMIT Investigators. Fluticasone furoate and vilanterol and survival in chronic obstructive pulmonary disease with heightened cardiovascular risk (SUMMIT): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1817-1826. PMID: [27203508](#)
1871. 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](#)
1872. 日本循環器学会. 2023年改訂版 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. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2023/03/JCS2023_kasai.pdf
1873. 日本呼吸器学会. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班 監修. 睡眠時無呼吸症候群 (SAS) の診療ガイドライン 2020. 南江堂 2020.
1874. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226-236. PMID: [18250216](#)
1876. 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](#)
1877. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106. PMID: [10508793](#)
1878. Solin P, Bergin P, Richardson M, et al. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1574-1579. PMID: [10096933](#)
1879. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, et al. American Thoracic Society Assembly on Sleep and Respiratory Neurobiology. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 198: e70-e87. PMID: [30215551](#)
1880. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, et al. Spanish Group of Sleep Breathing Disorders. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep Med* 2008; 9: 660-666. PMID: [17904420](#)
1881. 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](#)
1882. 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](#)
1883. 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](#)
1884. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, et al. Spanish Sleep Network. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407-2415. PMID: [24327037](#)
1885. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, et al. Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 307: 2161-2168. PMID: [22618923](#)
1886. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, et al. Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181: 718-726. PMID: [20007932](#)
1887. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamauchi H, et al. Beneficial Effects of Positive Airway Pressure Therapy for Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure Patients With Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Clin Cardiol* 2015; 38: 413-421. PMID: [25966016](#)
1888. 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](#)
1889. Voigt J, Emani S, Gupta S, et al. Meta-Analysis Comparing Outcomes of Therapies for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol* 2020;

- 127: 73-83. PMID: [32430162](#)
1890. 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](#)
1891. 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](#)
1892. 日本循環器学会, 日本心不全学会. 心不全症例における ASV 適正使用に関するステートメント (第2報) (2016年10月19日). http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/info_20161024.pdf
1893. Bradley TD, Logan AG, Lorenzi Filho G, et al. ADVENT-HF Investigators. Adaptive servo-ventilation for sleep-disordered breathing in patients with heart failure with reduced ejection fraction (ADVENT-HF): a multicentre, multinational, parallel-group, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2024; 12: 153-166. PMID: [38142697](#)
1894. 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](#)
1895. 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](#)
1896. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T, et al. Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 543-550. PMID: [23250911](#)
1897. Fukumoto Y, Tada T, Suzuki H, et al. SAVIOR-L Investigators. Chronic Effects of Adaptive Servo-Ventilation Therapy on Mortality and the Urgent Rehospitalization Rate in Patients Experiencing Recurrent Admissions for Heart Failure - A Multicenter Prospective Observational Study (SAVIOR-L). *Circ J* 2024; 88: 692-702. PMID: [38569914](#)
1898. Jaffuel D, Nogue E, Berdague P, et al. Sacubitril-valsartan initiation in chronic heart failure patients impacts sleep apnea: the ENTRESTO-SAS study. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 2513-2526. PMID: [34102018](#)
1899. Tamura A, Kawano Y, Naono S, et al. Relationship between β -blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007; 131: 130-135. PMID: [17218566](#)
1900. Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J* 2009; 73: 295-298. PMID: [19122306](#)
1901. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440-446. PMID: [17699130](#)
1902. Mansfield DR, Gologly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-366. PMID: [14597482](#)
1903. 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](#)
1904. 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](#)
1905. 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](#)
1906. 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](#)
1907. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, et al. Writing Committee Members. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2023; 82: 833-955. PMID: [37480922](#)
1908. Easton K, Coventry P, Lovell K, et al. Prevalence and Measurement of Anxiety in Samples of Patients With Heart Failure: Meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs* 2016; 31: 367-379. PMID: [25930162](#)
1909. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. American Heart Association Statistics Committee of the Council on Epidemiology and Prevention and the Council on Cardiovascular and Stroke Nursing. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 1350-1369. PMID: [24566200](#)
1910. Medina-Inojosa JR, Vinnakota S, Garcia M, et al. Role of Stress and Psychosocial Determinants on Women's Cardiovascular Risk and Disease Development. *J Womens Health (Larchmt)* 2019; 28: 483-489. PMID: [30457922](#)
1911. Whang W, Albert CM, Sears SF Jr, et al. TOVA Study Investigators. Depression as a predictor for appropriate shocks among patients with implantable cardioverter-defibrillators: results from the Triggers of Ventricular Arrhythmias (TOVA) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1090-1095. PMID: [15808769](#)
1912. Kobayashi S, Nishimura K, Suzuki T, et al. Post-traumatic stress disorder and its risk factors in Japanese patients living with implantable cardioverter defibrillators: A preliminary examination. *J Arrhythm* 2014; 30: 105-110.
1913. Bekelman DB, Allen LA, McBryde CF, et al. Effect of a Collaborative Care Intervention vs Usual Care on Health Status of Patients With Chronic Heart Failure: The CASA Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 511-519. PMID: [29482218](#)
1914. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. What Are Effective Program Characteristics of Self-Management Interventions in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-analysis. *J Card Fail* 2016; 22: 861-871. PMID: [27374838](#)
1915. Kalogirou F, Forsyth F, Kyriakou M, et al. Heart failure disease management: a systematic review of effectiveness in heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 2020; 7: 194-212. PMID: [31978280](#)
1916. Berkman LF, Blumenthal J, Burg M, et al. Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients Investigators (ENRICH). Effects of treating depression and low perceived social support on clinical events after myocardial infarction: the Enhancing Recovery in Coronary Heart Disease Patients (ENRICH) Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289: 3106-3116. PMID: [12813116](#)
1917. 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](#)
1918. Milani RV, Lavie CJ. Impact of cardiac rehabilitation on depression and its associated mortality. *Am J Med* 2007; 120: 799-806. PMID: [17765050](#)
1919. Rutledge T, Redwine LS, Linke SE, et al. A meta-analysis of mental health treatments and cardiac rehabilitation for improving clinical outcomes and depression among patients with coronary heart disease. *Psychosom Med* 2013; 75: 335-349. PMID: [23630306](#)
1920. Blumenthal JA, Sherwood A, Smith PJ, et al. Enhancing Cardiac Rehabilitation With Stress Management Training: A Randomized, Clinical Efficacy Trial. *Circulation* 2016; 133: 1341-1350. PMID: [27045127](#)
1921. Nijjar PS, Connett JE, Lindquist R, et al. Randomized Trial of Mindfulness-Based Stress Reduction in Cardiac Patients Eligible for Cardiac Rehabilitation. *Sci Rep* 2019; 9: 18415. PMID: [31804580](#)
1922. Ski CF, Jelinek M, Jackson AC, et al. Psychosocial interventions for patients with coronary heart disease and depression: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2016; 15: 305-316. PMID: [26475227](#)
1923. Zhang Y, Liang Y, Huang H, et al. Systematic review and meta-analysis of psychological intervention on patients with coronary heart disease. *Ann Palliat Med* 2021; 10: 8848-8857. PMID: [34328010](#)
1924. Ostuzzi G, Turrini G, Gastaldon C, et al. Efficacy and acceptability of antidepressants in patients with ischemic heart disease: systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2019; 34: 65-75. PMID: [30531552](#)
1925. Fosbol EL, Gislason GH, Poulsen HE, et al. Prognosis in heart failure and the value of β -blockers are altered by the use of antidepressants and depend on the type of antidepressants used. *Circ Heart Fail* 2009; 2: 582-590. PMID: [19919983](#)
1926. Bollini M, Fiuzat M, Cani D, et al. Depression and heart failure: the lonely comorbidity. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2007-2017. PMID: [32468714](#)
1927. Jha MK, Qamar A, Vaduganathan M, et al. Screening and Management of Depression in Patients With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1827-1845.

- PMID: [30975301](#)
1928. Ampadu J, Morley JE. Heart failure and cognitive dysfunction. *Int J Cardiol* 2015; 178: 12-23. PMID: [25464210](#)
1929. Gure TR, Blaum CS, Giordani B, et al. Prevalence of cognitive impairment in older adults with heart failure. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 1724-1729. PMID: [22882000](#)
1930. Reiss AB, Voloshyna I. Regulation of cerebral cholesterol metabolism in Alzheimer disease. *J Investig Med* 2012; 60: 576-582. PMID: [22367100](#)
1931. Cheng G, Huang C, Deng H, et al. Diabetes as a risk factor for dementia and mild cognitive impairment: a meta-analysis of longitudinal studies. *Intern Med J* 2012; 42: 484-491. PMID: [22372522](#)
1932. Jefferson AL, Himali JJ, Beiser AS, et al. Cardiac index is associated with brain aging: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2010; 122: 690-697. PMID: [20679552](#)
1933. Festa JR, Jia X, Cheung K, et al. Association of low ejection fraction with impaired verbal memory in older patients with heart failure. *Arch Neurol* 2011; 68: 1021-1026. PMID: [21825237](#)
1934. Uthamalingam S, Gurm GS, Daley M, et al. Usefulness of acute delirium as a predictor of adverse outcomes in patients >65 years of age with acute decompensated heart failure. *Am J Cardiol* 2011; 108: 402-408. PMID: [21757045](#)
1935. Yamada K, Hosoda M, Nakashima S, et al. Psychiatric diagnosis in the elderly referred to a consultation-liaison psychiatry service in a general geriatric hospital in Japan. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12: 304-309. PMID: [22122371](#)
1936. Yasugi D, Tamune H, Sawamura J, et al. Accuracy of oncologist assessments of psychiatric problems in cancer inpatients. *Palliat Support Care* 2018; 16: 41-49. PMID: [28464966](#)
1937. Hayashi A, Kobayashi S, Matsui K, et al. The accuracy of delirium assessment by cardiologists treating heart failure inpatients: a single center retrospective survey. *Biopsychosoc Med* 2020; 14: 15. PMID: [32760437](#)
1938. Mathillas J, Olofsson B, Lövheim H, et al. Thirty-day prevalence of delirium among very old people: a population-based study of very old people living at home and in institutions. *Arch Gerontol Geriatr* 2013; 57: 298-304. PMID: [23711428](#)
1939. Huang H, Li H, Zhang X, et al. Association of postoperative delirium with cognitive outcomes: A meta-analysis. *J Clin Anesth* 2021; 75: 110496. PMID: [34482263](#)
1940. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics - 2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e146-e603. PMID: [28122885](#)
1941. Sakaguchi T, Watanabe M, Kawasaki C, et al. A novel scoring system to predict delirium and its relationship with the clinical course in patients with acute decompensated heart failure. *J Cardiol* 2018; 71: 564-569. PMID: [29287809](#)
1942. Nydahl P, Jeitiner MM, Vater V, et al. Early mobilisation for prevention and treatment of delirium in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Crit Care Nurs* 2023; 74: 103334. PMID: [37440187](#)
1943. Creanga AA, Syverson C, Seed K, et al. Pregnancy-Related Mortality in the United States, 2011-2013. *Obstet Gynecol* 2017; 130: 366-373. PMID: [28697109](#)
1944. Dawson AJ, Krastev Y, Parsonage WA, et al. Experiences of women with cardiac disease in pregnancy: a systematic review and metasynthesis. *BMJ Open* 2018; 8: e022755. PMID: [30269070](#)
1945. Tamura Y, Ishikawa J, Fujiwara Y, et al. Prevalence of frailty, cognitive impairment, and sarcopenia in outpatients with cardiometabolic disease in a frailty clinic. *BMC Geriatr* 2018; 18: 264. PMID: [30400831](#)
1946. Saito H, Maeda D, Kagiya N, et al. Prognostic Value of Objective Social Isolation and Loneliness in Older Patients With Heart Failure: Subanalysis of FRAGILE-HF and Kitasato Cohort. *J Am Heart Assoc* 2024; 13: e032716. PMID: [38726923](#)
1947. Takabayashi K, Ikuta A, Okazaki Y, et al. Clinical Characteristics and Social Frailty of Super-Elderly Patients With Heart Failure — The Kitakawachi Clinical Background and Outcome of Heart Failure Registry. *Circ J* 2016; 81: 69-76. PMID: [27904019](#)
1948. Sato Y, Kuragaichi T, Nakayama H, et al. Developing Multidisciplinary Management of Heart Failure in the Super-Aging Society of Japan. *Circ J* 2023; 88: 2-9. PMID: [36567108](#)
1949. Krumholz HM, Currie PM, Riegel B, et al. A taxonomy for disease management: a scientific statement from the American Heart Association Disease Management Taxonomy Writing Group. *Circulation* 2006; 114: 1432-1445. PMID: [16952985](#)
1950. Faxon DP, Schwamm LH, Pasternak RC, et al. Improving quality of care through disease management: principles and recommendations from the American Heart Association's Expert Panel on Disease Management. *Circulation* 2004; 109: 2651-2654. PMID: [15173048](#)
1951. Tsuchihashi-Makaya M, Matsuo H, Kakinoki S, et al. J-HOMECARE Investigators. Home-based disease management program to improve psychological status in patients with heart failure in Japan. *Circ J* 2013; 77: 926-933. PMID: [23502992](#)
1952. Kitagawa T, Hidaka T, Naka M, et al. REAL-HF Investigators. Current Medical and Social Issues for Hospitalized Heart Failure Patients in Japan and Factors for Improving Their Outcomes — Insights From the REAL-HF Registry. *Circ Rep* 2020; 2: 226-234. PMID: [33693234](#)
1953. Nakane E, Kato T, Tanaka N, et al. Association of the induction of a self-care management system with 1-year outcomes in patients hospitalized for heart failure. *J Cardiol* 2021; 77: 48-56. PMID: [32758386](#)
1954. Kawase Y, Yoshida K, Matsushita S, et al. Trends in prognosis after hospitalization for acute heart failure in Kurashiki Central hospital 2015-2018: single-center prospective study. *Heart Vessels* 2022; 37: 2014-2028. PMID: [35748908](#)
1955. Izawa H, Yoshida T, Ikegame T, et al. Japanese Association of Cardiac Rehabilitation Standard Cardiac Rehabilitation Program Planning Committee. Standard Cardiac Rehabilitation Program for Heart Failure. *Circ J* 2019; 83: 2394-2398. PMID: [31708554](#)
1956. 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](#)
1957. 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](#)
1958. Jovicic A, Holroyd-Leduc JM, Straus SE. Effects of self-management intervention on health outcomes of patients with heart failure: a systematic review of randomized controlled trials. *BMC Cardiovasc Disord* 2006; 6: 43. PMID: [17081306](#)
1959. Rice H, Say R, Betihavas V. The effect of nurse-led education on hospitalisation, readmission, quality of life and cost in adults with heart failure. A systematic review. *Patient Educ Couns* 2018; 101: 363-374. PMID: [29102442](#)
1960. Ruppert TM, Cooper PS, Mehr DR, et al. Medication Adherence Interventions Improve Heart Failure Mortality and Readmission Rates: Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Trials. *J Am Heart Assoc* 2016; 5: e002606. PMID: [27317347](#)
1961. Kato NP, Kinugawa K, Sano M, et al. How effective is an in-hospital heart failure self-care program in a Japanese setting? Lessons from a randomized controlled pilot study. *Patient Prefer Adherence* 2016; 10: 171-181. PMID: [26937177](#)
1962. Riegel B, Moser DK, Buck HG, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Self-Care for the Prevention and Management of Cardiovascular Disease and Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e006997. PMID: [28860232](#)
1963. 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](#)
1964. Deek H, Itani L, Davidson PM. Literacy critical to heart failure management: a scoping review. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 1413-1419. PMID: [32314084](#)
1965. Oh EG, Lee JY, Lee HJ, et al. Effects of discharge education using teach-back methods in patients with heart failure: A randomized controlled trial. *Int J Nurs Stud* 2023; 140: 104453. PMID: [36827745](#)
1966. Riegel B, Dickson VV, Faulkner KM. The Situation-Specific Theory of Heart Failure Self-Care: Revised and Updated. *J Cardiovasc Nurs* 2016; 31: 226-235. PMID: [25774844](#)
1967. Ghizzardi G, Arrigoni C, Dellafiore F, et al. Efficacy of motivational interviewing on enhancing self-care behaviors among patients with chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 1029-1041. PMID: [33866487](#)
1968. Jaarsma T, Beattie JM, Ryder M, et al. Advanced Heart Failure Study Group of the HFA of the ESC. Palliative care in heart failure: a position statement from the palliative care workshop of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 433-443. PMID: [19386813](#)
1969. Jaarsma T, Hill L, Bayes-Genis A, et al. Self-care of heart failure patients: practical management recommendations from the Heart

- Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2021; 23: 157-174. PMID: [32945600](#)
1970. Stein C, Helal L, Migliavaca CB, et al. Are the recommendation of sodium and fluid restriction in heart failure patients changing over the past years? A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN* 2022; 49: 129-137. PMID: [35623804](#)
1971. Long L, Mordi IR, Bridges C, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adults with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 1: CD003331. PMID: [30695817](#)
1972. Levine GN, Steinke EE, Bakaeen FG, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Sexual activity and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 1058-1072. PMID: [22267844](#)
1973. Jaarsma T. Sexual function of patients with heart failure: facts and numbers. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 3-7. PMID: [28217306](#)
1974. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med* 2021; 46: 204-211. PMID: [33071085](#)
1975. Panhwar MS, Kalra A, Gupta T, et al. Effect of Influenza on Outcomes in Patients With Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 112-117. PMID: [30611718](#)
1976. Loeb M, Roy A, Dokainish H, et al. Influenza Vaccine to Prevent Adverse Vascular Events investigators. Influenza vaccine to reduce adverse vascular events in patients with heart failure: a multinational randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Glob Health* 2022; 10: e1835-e1844. PMID: [36400089](#)
1977. Marques Antunes M, Duarte GS, Brito D, et al. Pneumococcal vaccination in adults at very high risk or with established cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2021; 7: 97-106. PMID: [32259237](#)
1978. Ioannou GN, Locke ER, O'Hare AM, et al. COVID-19 Vaccination Effectiveness Against Infection or Death in a National U.S. Health Care System : A Target Trial Emulation Study. *Ann Intern Med* 2022; 175: 352-361. PMID: [34928700](#)
1979. 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 (2009年度合同研究班報告): 禁煙ガイドライン (2010年改訂版). <https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2010murohara.h.pdf>
1980. Spedale V, Luciani M, Attanasio A, et al. Association between sleep quality and self-care in adults with heart failure: A systematic review. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2021; 20: 192-201. PMID: [33909891](#)
1981. Grün G, Holm AH, Luks N, et al. Impact of Cabin Pressure on Aspects of the Well-Being of Aircraft Passengers—A Laboratory Study. ICAS (International Council of the Aeronautical Sciences) 2008.
1982. Hobkirk JP, Damy T, Walters M, et al. Effects of reducing inspired oxygen concentration for one hour in patients with chronic heart failure: implications for air travel. *Eur J Heart Fail* 2013; 15: 505-510. PMID: [23321950](#)
1983. Agostoni P, Cattadori G, Guazzi M, et al. Effects of simulated altitude-induced hypoxia on exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Am J Med* 2000; 109: 450-455. PMID: [11042233](#)
1984. 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](#)
1985. Riegel B, Jaarsma T, Strömberg A. A middle-range theory of self-care of chronic illness. *ANS Adv Nurs Sci* 2012; 35: 194-204. PMID: [22739426](#)
1986. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011; 93: 332-337. PMID: [21084647](#)
1987. Kato NP, Nagatomo Y, Kawai F, et al. Fluid Restriction for Patients with Heart Failure: Current Evidence and Future Perspectives. *J Pers Med* 2024; 14: 741. PMID: [39063995](#)
1988. Parajuli DR, Kourbelis C, Franzon J, et al. Effectiveness of the Pharmacist-Involved Multidisciplinary Management of Heart Failure to Improve Hospitalizations and Mortality Rates in 4630 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Card Fail* 2019; 25: 744-756. PMID: [31351119](#)
1989. 厚生労働省. 健康に配慮した飲酒に関するガイドライン. <https://www.mhlw.go.jp/content/12200000/001223643.pdf>
1990. Okada A, Tsuchihashi-Makaya M, Kang J, et al. Symptom Perception, Evaluation, Response to Symptom, and Delayed Care Seeking in Patients With Acute Heart Failure: An Observational Study. *J Cardiovasc Nurs* 2019; 34: 36-43. PMID: [30303891](#)
1991. Kuan PX, Chan WK, Fern Ying DK, et al. Efficacy of telemedicine for the management of cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Digit Health* 2022; 4: e676-e691. PMID: [36028290](#)
1992. Moser DK, Dickson V, Jaarsma T, et al. Role of self-care in the patient with heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2012; 14: 265-275. PMID: [22437374](#)
1993. Nakhjiri LZ, Darvishpour A, Pourghane P, et al. The relationship between frailty syndrome and self-care ability in the elderly with heart failure. *J Educ Health Promot* 2021; 10: 475. PMID: [35233422](#)
1994. Lovell J, Pham T, Noaman SQ, et al. Self-management of heart failure in dementia and cognitive impairment: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2019; 19: 99. PMID: [31035921](#)
1995. Patel A, Parikh R, Howell EH, et al. Mini-cog performance: novel marker of post discharge risk among patients hospitalized for heart failure. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 8-16. PMID: [25477431](#)
1996. Cannon JA, Moffitt P, Perez-Moreno AC, et al. Cognitive Impairment and Heart Failure: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Card Fail* 2017; 23: 464-475. PMID: [28433667](#)
1997. 日本神経学会. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 医学書院 2017.
1998. 厚生労働省 認知症施策推進関係関係会議. 認知症施策推進大綱 (令和元年6月18日).
1999. Zambrano J, Celano CM, Januzzi JL, et al. Psychiatric and Psychological Interventions for Depression in Patients With Heart Disease: A Scoping Review. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e018686. PMID: [33164638](#)
2000. 日本うつ病学会 気分障害の治療ガイドライン検討委員会. 日本うつ病学会治療ガイドライン: 高齢者のうつ病治療ガイドライン.
2001. Nishimura M, Bhatia H, Ma J, et al. The Impact of Substance Abuse on Heart Failure Hospitalizations. *Am J Med* 2020; 133: 207-213. PMID: [31369724](#)
2002. 厚生労働科学研究費補助金 障害者対策総合研究事業 (障害者政策総合研究事業 (精神障害分野)) 「アルコール依存症に対する総合的な医療の提供に関する研究」アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドライン. 2016. https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2016/162091/201616025A_upload/201616025A0022.pdf
2003. 日本アルコール・アディクション医学会, 日本アルコール関連問題学会. 新アルコール・薬物使用障害の診断治療ガイドラインに基づいたアルコール依存症の診断治療の手引き【第1版】(2018年12月).
2004. Smith GH, Shore S, Allen LA, et al. Discussing Out-of-Pocket Costs With Patients: Shared Decision Making for Sacubitril-Valsartan in Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e010635. PMID: [30592239](#)
2005. Sun Y, Liu B, Rong S, et al. Food Insecurity Is Associated With Cardiovascular and All-Cause Mortality Among Adults in the United States. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014629. PMID: [32975173](#)
2006. Sims M, Kershaw KN, Breathett K, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Importance of Housing and Cardiovascular Health and Well-Being: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13: e000089. PMID: [32673512](#)
2007. Chandan JS, Thomas T, Bradbury-Jones C, et al. Risk of Cardiometabolic Disease and All-Cause Mortality in Female Survivors of Domestic Abuse. *J Am Heart Assoc* 2020; 9: e014580. PMID: [32063124](#)
2008. Rawal S, Srighanthan J, Vasantharopan A, et al. Association Between Limited English Proficiency and Revisits and Readmissions After Hospitalization for Patients With Acute and Chronic Conditions in Toronto, Ontario, Canada. *JAMA* 2019; 322: 1605-1607. PMID: [31638666](#)
2009. Magnani JW, Mujahid MS, Aronow HD, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Health Literacy and Cardiovascular Disease: Fundamental Relevance to Primary and Secondary Prevention: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2018; 138: e48-e74. PMID: [29866648](#)
2010. Manemann SM, Chamberlain AM, Roger VL, et al. Perceived Social Isolation and Outcomes in Patients With Heart Failure. *J Am Heart Assoc* 2018; 7: e008069. PMID: [29794038](#)
2011. 日本心不全学会ガイドライン委員会. 心不全患者における栄養評価・管理に関するステートメント. 2018.

2012. Vest AR, Chan M, Deswal A, et al. Nutrition, Obesity, and Cachexia in Patients With Heart Failure: A Consensus Statement from the Heart Failure Society of America Scientific Statements Committee. *J Card Fail* 2019; 25: 380-400. PMID: [30877038](#)
2013. Driggin E, Cohen LP, Gallagher D, et al. Nutrition Assessment and Dietary Interventions in Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2022; 79: 1623-1635. PMID: [35450580](#)
2014. 日本静脈経腸栄養学会 編. 静脈経腸栄養ガイドライン: 静脈・経腸栄養を適正に実施するためのガイドライン 第3版. 照林社 2013.
2015. McManus ML, Churchwell KB, Strange K. Regulation of cell volume in health and disease. *N Engl J Med* 1995; 333: 1260-1266. PMID: [7566004](#)
2016. Sergi G, Lupoli L, Volpato S, et al. Body fluid distribution in elderly subjects with congestive heart failure. *Ann Clin Lab Sci* 2004; 34: 416-422. PMID: [15648783](#)
2017. Ohashi Y, Otani T, Tai R, et al. Assessment of body composition using dry mass index and ratio of total body water to estimated volume based on bioelectrical impedance analysis in chronic kidney disease patients. *J Ren Nutr* 2013; 23: 28-36. PMID: [22406124](#)
2018. Lee Y, Kwon O, Shin CS, et al. Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clin Nutr Res* 2015; 4: 32-40. PMID: [25713790](#)
2019. Sergi G, Lupoli L, Enzi G, et al. Reliability of bioelectrical impedance methods in detecting body fluids in elderly patients with congestive heart failure. *Scand J Clin Lab Invest* 2006; 66: 19-30. PMID: [16464784](#)
2020. Uthamalingam S, Kandala J, Daley M, et al. Serum albumin and mortality in acutely decompensated heart failure. *Am Heart J* 2010; 160: 1149-1155. PMID: [21146671](#)
2021. Liu M, Chan CP, Yan BP, et al. Albumin levels predict survival in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2012; 14: 39-44. PMID: [22158777](#)
2022. Lourenço P, Silva S, Friões F, et al. Low prealbumin is strongly associated with adverse outcome in heart failure. *Heart* 2014; 100: 1780-1785. PMID: [24986895](#)
2023. Suzuki N, Kida K, Suzuki K, et al. Assessment of transthyretin combined with mini nutritional assessment on admission provides useful prognostic information in patients with acute decompensated heart failure. *Int Heart J* 2015; 56: 226-233. PMID: [25740580](#)
2024. Sargento L, Satendra M, Almeida I, et al. Nutritional status of geriatric outpatients with systolic heart failure and its prognostic value regarding death or hospitalization, biomarkers and quality of life. *J Nutr Health Aging* 2013; 17: 300-304. PMID: [23538649](#)
2025. Lin H, Zhang H, Lin Z, et al. Review of nutritional screening and assessment tools and clinical outcomes in heart failure. *Heart Fail Rev* 2016; 21: 549-565. PMID: [26920682](#)
2026. Yost G, Gregory M, Bhat G. Short-form nutrition assessment in patients with advanced heart failure evaluated for ventricular assist device placement or cardiac transplantation. *Nutr Clin Pract* 2014; 29: 686-691. PMID: [24866345](#)
2027. Minamisawa M, Seidelmann SB, Claggett B, et al. Impact of Malnutrition Using Geriatric Nutritional Risk Index in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 664-675. PMID: [31302049](#)
2028. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013; 77: 705-711. PMID: [23182759](#)
2029. Kaneko H, Suzuki S, Goto M, et al. Geriatric nutritional risk index in hospitalized heart failure patients. *Int J Cardiol* 2015; 181: 213-215. PMID: [25528314](#)
2030. Sze S, Pellicori P, Kazmi S, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Malnutrition Using 3 Scoring Systems Among Outpatients With Heart Failure: A Comparison With Body Mass Index. *JACC Heart Fail* 2018; 6: 476-486. PMID: [29753673](#)
2031. Narumi T, Arimoto T, Funayama A, et al. Prognostic importance of objective nutritional indexes in patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2013; 62: 307-313. PMID: [23806549](#)
2032. Hirose S, Matsue Y, Kamiya K, et al. Prevalence and prognostic implications of malnutrition as defined by GLIM criteria in elderly patients with heart failure. *Clin Nutr* 2021; 40: 4334-4340. PMID: [33551220](#)
2033. Yoshihisa A, Kanno Y, Watanabe S, et al. Impact of nutritional indices on mortality in patients with heart failure. *Open Heart* 2018; 5: e000730. PMID: [29344381](#)
2034. Lv S, Ru S. The prevalence of malnutrition and its effects on the all-cause mortality among patients with heart failure: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021; 16: e0259300. PMID: [34710169](#)
2035. Fernández-Pombo A, Rodríguez-Carnero G, Castro AI, et al. Relevance of nutritional assessment and treatment to counteract cardiac cachexia and sarcopenia in chronic heart failure. *Clin Nutr* 2021; 40: 5141-5155. PMID: [34461588](#)
2036. Habaybeh D, de Moraes MB, Slee A, et al. Nutritional interventions for heart failure patients who are malnourished or at risk of malnutrition or cachexia: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 2021; 26: 1103-1118. PMID: [32124164](#)
2037. Bonilla-Palomas JL, Gámez-López AL, Castillo-Domínguez JC, et al. Nutritional Intervention in Malnourished Hospitalized Patients with Heart Failure. *Arch Med Res* 2016; 47: 535-540. PMID: [28262195](#)
2038. Deutz NE, Matheson EM, Matarese LE, et al. NOURISH Study Group. Readmission and mortality in malnourished, older, hospitalized adults treated with a specialized oral nutritional supplement: A randomized clinical trial. *Clin Nutr* 2016; 35: 18-26. PMID: [26797412](#)
2039. Hersberger L, Dietz A, Bürgler H, et al. Individualized Nutritional Support for Hospitalized Patients With Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 2307-2319. PMID: [33958128](#)
2040. Aquilani R, Opasich C, Verri M, et al. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1218-1223. PMID: [14522484](#)
2041. Prokopiadis K, Isanejad M, Akpan A, et al. Exercise and nutritional interventions on sarcopenia and frailty in heart failure: a narrative review of systematic reviews and meta-analyses. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2787-2799. PMID: [35840310](#)
2042. Boureau AS, Annweiler C, Belmin J, et al. Practical management of frailty in older patients with heart failure: Statement from a panel of multidisciplinary experts on behalf the Heart Failure Working Group of the French Society of Cardiology and on behalf French Society of Geriatrics and Gerontology. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 4053-4063. PMID: [36039817](#)
2043. Hummel SL, Karmally W, Gillespie BW, et al. Home-Delivered Meals Postdischarge From Heart Failure Hospitalization. *Circ Heart Fail* 2018; 11: e004886. PMID: [30354562](#)
2044. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Starling RC, et al. Obesity, inflammation, and heart failure: links and misconceptions. *Heart Fail Rev* 2022; 27: 407-418. PMID: [33829388](#)
2045. Horwich TB, Fonarow GC, Clark AL. Obesity and the Obesity Paradox in Heart Failure. *Prog Cardiovasc Dis* 2018; 61: 151-156. PMID: [29852198](#)
2046. Butt JH, Petrie MC, Jhund PS, et al. Anthropometric measures and adverse outcomes in heart failure with reduced ejection fraction: revisiting the obesity paradox. *Eur Heart J* 2023; 44: 1136-1153. PMID: [36944496](#)
2047. Volkert D, Beck AM, Cederholm T, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019; 38: 10-47. PMID: [30005900](#)
2048. Kuehneman T, Gregory M, de Waal D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Evidence-Based Practice Guideline for the Management of Heart Failure in Adults. *J Acad Nutr Diet* 2018; 118: 2331-2345. PMID: [29759644](#)
2049. Hegerová P, Dědková Z, Sobotka L. Early nutritional support and physiotherapy improved long-term self-sufficiency in acutely ill older patients. *Nutrition* 2015; 31: 166-170. PMID: [25466662](#)
2050. Philipson TJ, Snider JT, Lakdawalla DN, et al. Impact of oral nutritional supplementation on hospital outcomes. *Am J Manag Care* 2013; 19: 121-128. PMID: [23448109](#)
2051. 日本腎臓学会 編. 慢性腎臓病に対する食事療法基準 2014 年版. 東京医学社 2014.
2052. McBeath KCC, Angermann CE, Cowie MR. Digital Technologies to Support Better Outcome and Experience of Care in Patients with Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep* 2022; 19: 75-108. PMID: [35486314](#)
2053. Scholte NTB, Gürgöze MT, Aydin D, et al. Telemonitoring for heart failure: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2023; 44: 2911-2926. PMID: [37216272](#)
2054. Stevenson LW, Ross HJ, Rathman LD, et al. Remote Monitoring for Heart Failure Management at Home. *J Am Coll Cardiol* 2023; 81: 2272-2291. PMID: [37286258](#)
2055. Zhu Y, Gu X, Xu C. Effectiveness of telemedicine systems for adults with heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart Fail Rev* 2020; 25: 231-243. PMID: [31197564](#)
2056. Chaudhry SI, Matterna JA, Curtis JP, et al. Telemonitoring in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 2301-2309. PMID: [21080835](#)
2057. Ong MK, Romano PS, Edgington S, et al. Better Effectiveness After Transition—Heart Failure (BEAT-HF) Research Group. Effectiveness of Remote Patient Monitoring After Discharge of Hospi-

- talized Patients With Heart Failure: The Better Effectiveness After Transition-Heart Failure (BEAT-HF) Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 310-318. PMID: [26857383](#)
2058. Koehler F, Winkler S, Schieber M, et al. TIM-HF Investigators. Telemedical Interventional Monitoring in Heart Failure (TIM-HF), a randomized, controlled intervention trial investigating the impact of telemedicine on mortality in ambulatory patients with heart failure: study design. *Eur J Heart Fail* 2010; 12: 1354-1362. PMID: [21098580](#)
2059. Koehler F, Koehler K, Deckwart O, et al. Efficacy of telemedical interventional management in patients with heart failure (TIM-HF2): a randomised, controlled, parallel-group, unmasked trial. *Lancet* 2018; 392: 1047-1057. PMID: [30153985](#)
2060. Shitara J, Kasai T, Murata N, et al. Temporal changes of cardiac acoustic biomarkers and cardiac function in acute decompensated heart failure. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 4037-4047. PMID: [34184415](#)
2061. Giordano N, Rosati S, Balestra G, et al. A Wearable Multi-Sensor Array Enables the Recording of Heart Sounds in Homecare. *Sensors (Basel)* 2023; 23: 6241. PMID: [37448089](#)
2062. Jin-Gang W, Xiao-Bo S, Ping W, et al. Remote heart sound monitoring system. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2005; 2005: 2138-2140. PMID: [17282652](#)
2063. Kagiya N, Kasai T, Murata N, et al. Feasibility of self-measurement telemonitoring using a handheld heart sound recorder in patients with heart failure - SELPH multicenter pilot study. *J Cardiol* 2024; 84: 266-273. PMID: [38701945](#)
2064. Packer M, Abraham WT, Mehra MR, et al. Prospective Evaluation and Identification of Cardiac Decompensation by ICG Test (PREDICT) Study Investigators and Coordinators. Utility of impedance cardiography for the identification of short-term risk of clinical decompensation in stable patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2245-2252. PMID: [16750691](#)
2065. Kamath SA, Drazner MH, Tasissa G, et al. Correlation of impedance cardiography with invasive hemodynamic measurements in patients with advanced heart failure: the BioImpedance CardioGraphy (BIG) substudy of the Evaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) Trial. *Am Heart J* 2009; 158: 217-223. PMID: [19619697](#)
2066. Böhm M, Drexler H, Oswald H, et al. OptiLink HF Study Investigators. Fluid status telemedicine alerts for heart failure: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 3154-3163. PMID: [26984864](#)
2067. Domenichini G, Rahneva T, Diab IG, et al. The lung impedance monitoring in treatment of chronic heart failure (the LIMIT-CHF study). *Europace* 2016; 18: 428-435. PMID: [26683599](#)
2068. Boehmer JP, Hariharan R, Devecchi FG, et al. A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices: Results From the MultiSENSE Study. *JACC Heart Fail* 2017; 5: 216-225. PMID: [28254128](#)
2069. Stehlik J, Schmalfuss C, Bozkurt B, et al. Continuous Wearable Monitoring Analytics Predict Heart Failure Hospitalization: The LINK-HF Multicenter Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006513. PMID: [32093506](#)
2070. Iqbal SMA, Mahgoub I, Du E, et al. Development of a wearable belt with integrated sensors for measuring multiple physiological parameters related to heart failure. *Sci Rep* 2022; 12: 20264. PMID: [36424377](#)
2071. Dierckx R, Inglis SC, Clark RA, et al. Telemedicine in heart failure: new insights from the Cochrane meta-analyses. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 304-306. PMID: [28251777](#)
2072. Lin MH, Yuan WL, Huang TC, et al. Clinical effectiveness of telemedicine for chronic heart failure: a systematic review and meta-analysis. *J Investig Med* 2017; 65: 899-911. PMID: [28330835](#)
2073. Martens P, Dupont M, Verbrugge FH, et al. Urinary Sodium Profiling in Chronic Heart Failure to Detect Development of Acute Decompensated Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 404-414. PMID: [31047021](#)
2074. D'Onofrio A, Solimene F, Calò L, et al. Combining home monitoring temporal trends from implanted defibrillators and baseline patient risk profile to predict heart failure hospitalizations: results from the SELENE HF study. *Europace* 2022; 24: 234-244. PMID: [34392336](#)
2075. Hernandez AF, Albert NM, Allen LA, et al. MANAGE-HF Study. Multiple cardiac seNsors for mAnAgeMent of Heart Failure (MANAGE-HF) — Phase I Evaluation of the Integration and Safety of the HeartLogic Multisensor Algorithm in Patients With Heart Failure. *J Card Fail* 2022; 28: 1245-1254. PMID: [35460884](#)
2076. Ferguson T, Olds T, Curtis R, et al. Effectiveness of wearable activity trackers to increase physical activity and improve health: a systematic review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Digit Health* 2022; 4: e615-e626. PMID: [35868813](#)
2077. Wong CK, Un KC, Zhou M, et al. Daily ambulatory remote monitoring system for drug escalation in chronic heart failure with reduced ejection fraction: pilot phase of DAVID-HF study. *Eur Heart J Digit Health* 2022; 3: 284-295. PMID: [36713022](#)
2078. Un KC, Wong CK, Lau YM, et al. Observational study on wearable biosensors and machine learning-based remote monitoring of COVID-19 patients. *Sci Rep* 2021; 11: 4388. PMID: [33623096](#)
2079. Attia ZI, Dugan J, Rideout A, et al. Automated detection of low ejection fraction from a one-lead electrocardiogram: application of an AI algorithm to an electrocardiogram-enabled Digital Stethoscope. *Eur Heart J Digit Health* 2022; 3: 373-379. PMID: [36712160](#)
2080. Sakoda M, Asanoi H, Ohtani T, et al. Early Detection of Worsening Heart Failure in Patients at Home Using a New Telemonitoring System of Respiratory Stability. *Circ J* 2022; 86: 1081-1091. PMID: [34897189](#)
2081. Nomura A. Digital health, digital medicine, and digital therapeutics in cardiology: current evidence and future perspective in Japan. *Hypertens Res* 2023; 46: 2126-2134. PMID: [37258624](#)
2082. Kikuchi A, Taniguchi T, Nakamoto K, et al. Feasibility of home-based cardiac rehabilitation using an integrated telerehabilitation platform in elderly patients with heart failure: A pilot study. *J Cardiol* 2021; 78: 66-71. PMID: [33579602](#)
2083. Masaki K, Tateno H, Nomura A, et al. A randomized controlled trial of a smoking cessation smartphone application with a carbon monoxide checker. *NPJ Digit Med* 2020; 3: 35. PMID: [32195370](#)
2084. Kario K, Nomura A, Harada N, et al. Efficacy of a digital therapeutics system in the management of essential hypertension: the HERB-DH1 pivotal trial. *Eur Heart J* 2021; 42: 4111-4122. PMID: [34455443](#)
2085. Dijk Jv. *The Digital Divide*. Polity Press, 2020: 184.
2086. 総務省. 令和3年版情報通信白書 (PDF版). <https://www.soumu.go.jp/johotsusintokei/whitepaper/ja/r03/pdf/01honpen.pdf>
2087. Katano S, Yano T, Numazawa R, et al. Impact of Radar Chart-Based Information Sharing in a Multidisciplinary Team on In-Hospital Outcomes and Prognosis in Older Patients With Heart Failure. *Circ Rep* 2023; 5: 271-281. PMID: [37431515](#)
2088. Taylor RS, Walker S, Ciani O, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for chronic heart failure: the EXTRAMATCH II individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess* 2019; 23: 1-98. PMID: [31140973](#)
2089. Arjunan P, Trichur RV. The Impact of Nurse-Led Cardiac Rehabilitation on Quality of Life and Biophysiological Parameters in Patients With Heart Failure: A Randomized Clinical Trial. *J Nurs Res* 2020; 29: e130. PMID: [33031130](#)
2090. 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](#)
2091. 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. PMID: [14729656](#)
2092. Keteyian SJ, Leifer ES, Houston-Miller N, et al. HF-ACTION Investigators. Relation between volume of exercise and clinical outcomes in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1899-1905. PMID: [23062530](#)
2093. Thygesen LC, Zinckernagel L, Dalal H, et al. Cardiac rehabilitation for patients with heart failure: association with readmission and mortality risk. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 8: 830-839. PMID: [34850879](#)
2094. Scalvini S, Grossetti F, Paganoni AM, et al. Impact of in-hospital cardiac rehabilitation on mortality and readmissions in heart failure: A population study in Lombardy, Italy, from 2005 to 2012. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 808-817. PMID: [30813817](#)
2095. Enzan N, Matsushima S, Kaku H, et al. Propensity-Matched Study of Early Cardiac Rehabilitation in Patients With Acute Decompensated Heart Failure. *Circ Heart Fail* 2023; 16: e010320. PMID: [37026462](#)
2096. Adachi T, Iritani N, Kamiya K, et al. FLAGSHIP collaborators. Prognostic Effects of Cardiac Rehabilitation in Patients With Heart Failure (from a Multicenter Prospective Cohort Study). *Am J Cardiol* 2022; 164: 79-85. PMID: [34848049](#)
2097. Kanaoka K, Iwanaga Y, Fukuma N, et al. Trends and Factors Associated With Cardiac Rehabilitation Participation — Data From Japanese Nationwide Databases. *Circ J* 2022; 86: 1998-2007. PMID: [35644536](#)
2098. Ohtera S, Kanazawa N, Ozasa N, et al. Proposal of quality indicators for cardiac rehabilitation after acute coronary syndrome in Ja-

- pan: a modified Delphi method and practice test. *BMJ Open* 2017; 7: e013036. PMID: [28132004](#)
2099. Kamiya K, Yamamoto T, Tsuchihashi-Makaya M, et al. Nationwide Survey of Multidisciplinary Care and Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure in Japan - An Analysis of the AMED-CHF Study. *Circ J* 2019; 83: 1546-1552. PMID: [31189753](#)
2100. Iritani N, Adachi T, Iwatsu K, et al. FLAGSHIP collaborators. Reasons for Nonparticipation in Outpatient Cardiac Rehabilitation Among Older Patients with Heart Failure: A Report of the Flagship Study. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2023; 43: 303-305. PMID: [37014942](#)
2101. Kakutani N, Fukushima A, Kinugawa S, et al. Progressive Mobilization Program for Patients With Acute Heart Failure Reduces Hospital Stay and Improves Clinical Outcome. *Circ Rep* 2019; 1: 123-130. PMID: [33693126](#)
2102. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med* 2018; 46: e825-e873. PMID: [30113379](#)
2103. Kono Y, Izawa H, Aoyagi Y, et al. Predictive impact of early mobilization on rehospitalization for elderly Japanese heart failure patients. *Heart Vessels* 2020; 35: 531-536. PMID: [31559458](#)
2104. Amiya E, Taya M. Is Exercise Training Appropriate for Patients With Advanced Heart Failure Receiving Continuous Inotropic Infusion? A Review. *Clin Med Insights Cardiol* 2018; 12: 1179546817751438. PMID: [29326534](#)
2105. Nakamura M, Imamura T, Izumida T, et al. Feasibility and Efficacy of Exercise Training Concomitant with Re-Assessment of Medical Therapy in Patients with Heart Failure Receiving Intravenous Inotropes. *Int Heart J* 2023; 64: 641-646. PMID: [37518345](#)
2106. 増本枝里子, 小笹寧子, 佐藤達也, 他. 高齢心不全患者における入院中の身体活動量低下は退院時の日常生活動作低下と関連する. *心臓リハビリテーション* 2021; 27: 221-227.
2107. Nemoto S, Kasahara Y, Izawa KP, et al. Hospital-acquired disability in older heart failure patients decreases independence and increases difficulties in activities of daily living. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2023; 22: 355-363. PMID: [36219174](#)
2108. Motoki H, Nishimura M, Kanai M, et al. Impact of inpatient cardiac rehabilitation on Barthel Index score and prognosis in patients with acute decompensated heart failure. *Int J Cardiol* 2019; 293: 125-130. PMID: [31279661](#)
2109. Takahashi T, Iwata K, Morisawa T, et al. Incidence of Hospitalization-Associated Disability in Older Patients With Heart Failure. *Circ J* 2024; 88: 672-679. PMID: [38220172](#)
2110. Smart N. Exercise Training for Heart Failure Patients with and without Systolic Dysfunction: An Evidence-Based Analysis of How Patients Benefit. *Cardiol Res Pract* 2010; 2011: 837238. PMID: [20953365](#)
2111. Del Buono MG, Arena R, Borlaug BA, et al. Exercise Intolerance in Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 2209-2225. PMID: [31047010](#)
2112. Haykowsky MJ, Brubaker PH, Stewart KP, et al. Effect of endurance training on the determinants of peak exercise oxygen consumption in elderly patients with stable compensated heart failure and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 120-128. PMID: [22766338](#)
2113. Fleg JL, Cooper LS, Borlaug BA, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Working Group. Exercise training as therapy for heart failure: current status and future directions. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 209-220. PMID: [25605639](#)
2114. Fukuta H, Goto T, Wakami K, et al. Effects of drug and exercise intervention on functional capacity and quality of life in heart failure with preserved ejection fraction: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 78-85. PMID: [25520380](#)
2115. Tucker WJ, Lijauco CC, Hearon CM Jr, et al. Mechanisms of the Improvement in Peak VO₂ With Exercise Training in Heart Failure With Reduced or Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ* 2018; 27: 9-21. PMID: [28870770](#)
2116. Ozasa N, Morimoto T, Bao B, et al. Effects of machine-assisted cycling on exercise capacity and endothelial function in elderly patients with heart failure. *Circ J* 2012; 76: 1889-1894. PMID: [22664754](#)
2117. 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](#)
2118. Kitzman DW, Whellan DJ, Duncan P, et al. Physical Rehabilitation for Older Patients Hospitalized for Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 385: 203-216. PMID: [33999544](#)
2119. Pandey A, Kitzman DW, Nelson MB, et al. Frailty and Effects of a Multidomain Physical Rehabilitation Intervention Among Older Patients Hospitalized for Acute Heart Failure: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2023; 8: 167-176. PMID: [36598761](#)
2120. Kato M, Mori Y, Watanabe D, et al. Discharge disposition and 1-year readmission in acute-phase hospitalized patients with heart failure: a retrospective observational multi-center study. *Heart Vessels* 2022; 37: 1551-1561. PMID: [35391584](#)
2121. Morisawa T, Ueno K, Fukuda Y, et al. Significance of sequential cardiac rehabilitation program through inter-hospital cooperation between acute care and rehabilitation hospitals in elderly patients after cardiac surgery in Japan. *Heart Vessels* 2017; 32: 1220-1226. PMID: [28451835](#)
2122. Piepoli MF, Conraads V, Corrà U, et al. Exercise training in heart failure: from theory to practice. A consensus document of the Heart Failure Association and the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. *Eur J Heart Fail* 2011; 13: 347-357. PMID: [21436360](#)
2123. Groehs RV, Antunes-Correa LM, Nobre TS, et al. Muscle electrical stimulation improves neurovascular control and exercise tolerance in hospitalised advanced heart failure patients. *Eur J Prev Cardiol* 2016; 23: 1599-1608. PMID: [27271264](#)
2124. 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](#)
2125. 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](#)
2126. Pattyn N, Beulque R, Cornelissen V. Aerobic Interval vs. Continuous Training in Patients with Coronary Artery Disease or Heart Failure: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis with a Focus on Secondary Outcomes. *Sports Med* 2018; 48: 1189-1205. PMID: [29502328](#)
2127. Owen A, Croucher L. Effect of an exercise programme for elderly patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2000; 2: 65-70. PMID: [10742705](#)
2128. Kutsuna T, Sugawara H, Kurita H, et al. The influence of low-intensity resistance training combined with neuromuscular electrical stimulation on autonomic activity in healthy adults: A randomized controlled cross-over trial. *Hong Kong Physiother J* 2021; 41: 15-23. PMID: [34054253](#)
2129. Nielsen KM, Zwisler AD, Taylor RS, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation for adult patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 2: CD011828. PMID: [30746679](#)
2130. Guo R, Wen Y, Xu Y, et al. The impact of exercise training for chronic heart failure patients with cardiac resynchronization therapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021; 100: e25128. PMID: [33787595](#)
2131. Ye LF, Wang SM, Wang LH. Efficacy and Safety of Exercise Rehabilitation for Heart Failure Patients With Cardiac Resynchronization Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol* 2020; 11: 980. PMID: [32973547](#)
2132. Pedretti RFE, Iliou MC, Israel CW, et al. Comprehensive multi-component cardiac rehabilitation in cardiac implantable electronic devices recipients: a consensus document from the European Association of Preventive Cardiology (EAPC; Secondary prevention and rehabilitation section) and European Heart Rhythm Association (EHRA). *Europace* 2021; 23: 1336-1337. PMID: [33636723](#)
2133. Mullens W, Auricchio A, Martens P, et al. Optimized implementation of cardiac resynchronization therapy: a call for action for referral and optimization of care: A joint position statement from the Heart Failure Association (HFA), European Heart Rhythm Association (EHRA), and European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 2349-2369. PMID: [33136300](#)
2134. Steinhaus DA, Lubitz SA, Noseworthy PA, et al. Exercise Interventions in Patients With Implantable Cardioverter-Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2019; 39: 308-317. PMID: [31397767](#)
2135. Misumi K, Nakanishi M, Miura H, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation Improves Exercise Capacity Regardless of the Response to Cardiac Resynchronization Therapy in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *Circ J* 2021; 86: 49-57. PMID: [34193751](#)

2136. Yanagi H, Nakanishi M, Konishi H, et al. Effect of Exercise Training in Heart Failure Patients Without Echocardiographic Response to Cardiac Resynchronization Therapy. *Circ Rep* 2019; 1: 55-60. PMID: [33693114](#)
2137. Kerrigan DJ, Williams CT, Ehrman JK, et al. Cardiac rehabilitation improves functional capacity and patient-reported health status in patients with continuous-flow left ventricular assist devices: the Rehab-VAD randomized controlled trial. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 653-659. PMID: [25447348](#)
2138. Mahfood Haddad T, Saurav A, Smer A, et al. Cardiac Rehabilitation in Patients With Left Ventricular Assist Device: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2017; 37: 390-396. PMID: [28727672](#)
2139. Amstad T, Taeymans J, Englberger L, et al. Cardiac Rehabilitation in Patients With Ventricular Assist Device. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2022; 42: 97-102. PMID: [34753874](#)
2140. Schlöglhofer T, Gross C, Moscato F, et al. Exercise Performance and Quality of Life of Left Ventricular Assist Device Patients After Long-Term Outpatient Cardiac Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2023; 43: 346-353. PMID: [37014949](#)
2141. Squires RW, Bonikowske AR. Cardiac rehabilitation for heart transplant patients: Considerations for exercise training. *Prog Cardiovasc Dis* 2022; 70: 40-48. PMID: [34942234](#)
2142. Kourek C, Karatzanos E, Nanas S, et al. Exercise training in heart transplantation. *World J Transplant* 2021; 11: 466-479. PMID: [34868897](#)
2143. Anderson L, Nguyen TT, Dall CH, et al. Exercise-based cardiac rehabilitation in heart transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 4: CD012264. PMID: [28375548](#)
2144. Bachmann JM, Shah AS, Duncan MS, et al. Cardiac rehabilitation and readmissions after heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 467-476. PMID: [28619383](#)
2145. Nytrøen K, Rustad LA, Aukrust P, et al. High-intensity interval training improves peak oxygen uptake and muscular exercise capacity in heart transplant recipients. *Am J Transplant* 2012; 12: 3134-3142. PMID: [22900793](#)
2146. Yardley M, Gullestad L, Bendz B, et al. Long-term effects of high-intensity interval training in heart transplant recipients: A 5-year follow-up study of a randomized controlled trial. *Clin Transplant* 2017; 31: e12868. PMID: [27865004](#)
2147. Nytrøen K, Rolid K, Andreassen AK, et al. Effect of High-Intensity Interval Training in De Novo Heart Transplant Recipients in Scandinavia. *Circulation* 2019; 139: 2198-2211. PMID: [30773030](#)
2148. Forman DE, Arena R, Boxer R, et al. American Heart Association Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Prioritizing Functional Capacity as a Principal End Point for Therapies Oriented to Older Adults With Cardiovascular Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e894-e918. PMID: [28336790](#)
2149. Dalal HM, Taylor RS, Jolly K, et al. The effects and costs of home-based rehabilitation for heart failure with reduced ejection fraction: The REACH-HF multicentre randomized controlled trial. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 262-272. PMID: [30304644](#)
2150. Lundgren KM, Langlo KAR, Salvesen Ø, et al. Feasibility of telerehabilitation for heart failure patients inaccessible for outpatient rehabilitation. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 2406-2417. PMID: [37221704](#)
2151. McDonagh ST, Dalal H, Moore S, et al. Home-based versus centre-based cardiac rehabilitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2023; 10: CD007130. PMID: [37888805](#)
2152. Nagatomi Y, Ide T, Higuchi T, et al. Home-based cardiac rehabilitation using information and communication technology for heart failure patients with frailty. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 2407-2418. PMID: [35534907](#)
2153. 日本心臓リハビリテーション学会. 心血管疾患における遠隔リハビリテーションに関するステートメント. 2023.
2154. Cainzos-Achirica M, Capdevila C, Vela E, et al. Individual income, mortality and healthcare resource use in patients with chronic heart failure living in a universal healthcare system: A population-based study in Catalonia, Spain. *Int J Cardiol* 2019; 277: 250-257. PMID: [30413306](#)
2155. Reinier K, Stecker EC, Vickers C, et al. Incidence of sudden cardiac arrest is higher in areas of low socioeconomic status: a prospective two year study in a large United States community. *Resuscitation* 2006; 70: 186-192. PMID: [16814445](#)
2156. Nishimoto Y, Kato T, Morimoto T, et al. Public assistance in patients with acute heart failure: a report from the KCHF registry. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1920-1930. PMID: [35289117](#)
2157. Rørth R, Wong C, Kragholm K, et al. Return to the Workforce After First Hospitalization for Heart Failure: A Danish Nationwide Cohort Study. *Circulation* 2016; 134: 999-1009. PMID: [27507406](#)
2158. Katz M, Bosworth HB, Lopes RD, et al. A time-series analysis of the relation between unemployment rate and hospital admission for acute myocardial infarction and stroke in Brazil over more than a decade. *Int J Cardiol* 2016; 224: 33-36. PMID: [27611915](#)
2159. Dupre ME, Nelson A, Lynch SM, et al. Socioeconomic, Psychosocial and Behavioral Characteristics of Patients Hospitalized With Cardiovascular Disease. *Am J Med Sci* 2017; 354: 565-572. PMID: [29208253](#)
2160. Gallagher R, Luttik ML, Jaarsma T. Social support and self-care in heart failure. *J Cardiovasc Nurs* 2011; 26: 439-445. PMID: [21372734](#)
2161. Luttik ML, Jaarsma T, Moser D, et al. The importance and impact of social support on outcomes in patients with heart failure: an overview of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 2005; 20: 162-169. PMID: [15870586](#)
2162. Center for Medicare and Medicaid Services, Accountable Health Communities. A Guide to Using the Accountable Health Communities Health-Related Social Needs Screening Tool: Promising Practices and Key Insights. Updated December 2023. <https://www.cms.gov/priorities/innovation/media/document/ahcm-screeningtool-companion>
2163. 厚生労働省. 事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン(令和6年3月版). <https://www.mhlw.go.jp/content/11200000/001225327.pdf>
2164. 厚生労働省. 働く世代のあなたに心疾患の治療と仕事お役立ちノート. https://www.mhlw.go.jp/content/shinsikkan3_s.pdf
2165. Braun LT, Grady KL, Kutner JS, et al. American Heart Association Advocacy Coordinating Committee. Palliative Care and Cardiovascular Disease and Stroke: A Policy Statement From the American Heart Association/American Stroke Association. *Circulation* 2016; 134: e198-e225. PMID: [27503067](#)
2166. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ* 2016; 353: i1010. PMID: [27079896](#)
2167. Schichtel M, Wee B, Perera R, et al. The Effect of Advance Care Planning on Heart Failure: a Systematic Review and Meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2020; 35: 874-884. PMID: [31720968](#)
2168. Xu Z, Chen L, Jin S, et al. Effect of Palliative Care for Patients with Heart Failure. *Int Heart J* 2018; 59: 503-509. PMID: [29681574](#)
2169. Datla S, Verberkt CA, Hoye A, et al. Multi-disciplinary palliative care is effective in people with symptomatic heart failure: A systematic review and narrative synthesis. *Palliat Med* 2019; 33: 1003-1016. PMID: [31307276](#)
2170. Goldstein N, Carlson M, Livote E, et al. Brief communication: Management of implantable cardioverter-defibrillators in hospice: A nationwide survey. *Ann Intern Med* 2010; 152: 296-299. PMID: [20194235](#)
2171. McIlvennan CK, Jones J, Allen LA, et al. Bereaved Caregiver Perspectives on the End-of-Life Experience of Patients With a Left Ventricular Assist Device. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 534-539. PMID: [26998594](#)
2172. Rietjens JAC, Sudore RL, Connolly M, et al. Definition and recommendations for advance care planning: an international consensus supported by the European Association for Palliative Care. *Lancet Oncol* 2017; 18: e543-e551. PMID: [28884703](#)
2173. Charles C, Gafni A, Whelan T. Shared decision-making in the medical encounter: what does it mean? (or it takes at least two to tango). *Soc Sci Med* 1997; 44: 681-692. PMID: [9032835](#)
2174. Morrison RS, Chichin E, Carter J, et al. The effect of a social work intervention to enhance advance care planning documentation in the nursing home. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 290-294. PMID: [15673354](#)
2175. Degenholtz HB, Rhee Y, Arnold RM. Brief communication: the relationship between having a living will and dying in place. *Ann Intern Med* 2004; 141: 113-117. PMID: [15262666](#)
2176. Teno JM, Gruneir A, Schwartz Z, et al. Association between advance directives and quality of end-of-life care: a national study. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55: 189-194. PMID: [17302654](#)
2177. 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](#)
2178. Barnes KA, Barlow CA, Harrington J, et al. Advance care planning discussions in advanced cancer: analysis of dialogues between patients and care planning mediators. *Palliat Support Care* 2011; 9: 73-79. PMID: [21352620](#)
2179. Morrison RS, Meier DE, Arnold RM. What's Wrong With Advance Care Planning? *JAMA* 2021; 326: 1575-1576. PMID: [34623373](#)

2180. Gonzalez-Jaramillo V, Arenas Ochoa LF, Saldarriaga C, et al. The 'Surprise question' in heart failure: a prospective cohort study. *BMJ Support Palliat Care* 2024; 14: 68-75. PMID: [34404746](#)
2181. 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」の改訂について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000197665.html>
2182. Matsunuma R, Matsumoto K, Yamaguchi T, et al. Comprehensive Palliative Care Needs in Outpatients with Chronic Heart Failure: A Japanese Cross-Sectional Study. *Palliat Med Rep* 2022; 3: 65-74. PMID: [35558864](#)
2183. Hamatani Y, Iguchi M, Ikeyama Y, et al. Comprehensive symptom assessment using Integrated Palliative care Outcome Scale in hospitalized heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2022; 9: 1963-1975. PMID: [35307988](#)
2184. Murray SA, Kendall M, Grant E, et al. Patterns of social, psychological, and spiritual decline toward the end of life in lung cancer and heart failure. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 393-402. PMID: [17616334](#)
2185. 厚生労働科学研究・障害者対策総合研究事業「睡眠薬の適正使用及び減量・中止のための診療ガイドラインに関する研究班」および日本睡眠学会・睡眠薬使用ガイドライン作成ワーキンググループ編. 睡眠薬の適正な使用と休薬のための診療ガイドライン—出口を見据えた不眠医療マニュアル(2013年年10月22日改訂). <https://jssr.jp/files/guideline/suiminyaku-guideline.pdf>
2186. Feng L, Li L, Liu W, et al. Prevalence of depression in myocardial infarction: A PRISMA-compliant meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14596. PMID: [30813183](#)
2187. Tepley RM, Packard KA, White ND, et al. Treatment of Depression in Patients with Concomitant Cardiac Disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2016; 58: 514-528. PMID: [26562328](#)
2188. 日本総合病院精神医学会せん妄指針改訂班編. 増補改訂 せん妄の臨床指針: せん妄の治療指針 第2版. 星和書店 2015: 1-32.
2189. 日本心不全学会, 日本在宅医療連合学会. 重症心不全患者への在宅静注強心薬持続投与指針 第1版. 2024. <https://www.asas.or.jp/jhfs/topics/files/statement20240326.pdf>
2190. Writing Committee, Maddox TM, Januzzi JL Jr, et al. 2021 Update to the 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2021; 77: 772-810. PMID: [33446410](#)
2191. Siegler M, Pellegrino ED, Singer PA. Clinical medical ethics. *J Clin Ethics* 1990; 1: 5-9. PMID: [2131058](#)
2192. Warraich HJ, Hernandez AF, Allen LA. How Medicine Has Changed the End of Life for Patients With Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1276-1289. PMID: [28859792](#)
2193. 日本集中治療医学会, 日本救急医学会, 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～(平成26年11月4日). <https://www.jsicm.org/pdf/1guidelines1410.pdf>
2194. 日本心不全学会. HEPT (心不全緩和ケアトレーニングコース). <https://hept.jp/>
2195. 日本集中治療医学会. 臨床倫理講座. <https://www.jsicm.org/seminar/terminal/>
2196. Fendler TJ, Swetz KM, Allen LA. Team-based Palliative and End-of-life Care for Heart Failure. *Heart Fail Clin* 2015; 11: 479-498. PMID: [26142643](#)
2197. Grady KL, Dracup K, Kennedy G, et al. Team management of patients with heart failure: A statement for healthcare professionals from The Cardiovascular Nursing Council of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102: 2443-2456. PMID: [11067802](#)
2198. Setoguchi S, Glynn RJ, Stedman M, et al. Hospice, opiates, and acute care service use among the elderly before death from heart failure or cancer. *Am Heart J* 2010; 160: 139-144. PMID: [20598984](#)
2199. Boyd KJ, Worth A, Kendall M, et al. Making sure services deliver for people with advanced heart failure: a longitudinal qualitative study of patients, family carers, and health professionals. *Palliat Med* 2009; 23: 767-776. PMID: [19926645](#)
2200. Kuwabara M, Mori M, Komoto S. Japanese National Plan for Promotion of Measures Against Cerebrovascular and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2021; 143: 1929-1931. PMID: [34085868](#)
2201. National Heart Programme. National Heart Failure Model of Care 2021.
2202. Lloyd-Jones DM, Allen NB, Anderson CAM, et al. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: e18-e43. PMID: [35766027](#)
2203. Yin MY, Strege J, Gilbert EM, et al. Impact of Shared Care in Remote Areas for Patients With Left Ventricular Assist Devices. *JACC Heart Fail* 2020; 8: 302-312. PMID: [32241537](#)
2204. Roberts B, Robertson M, Ojukwu EI, et al. Home Based Palliative Care: Known Benefits and Future Directions. *Curr Geriatr Rep* 2021; 10: 141-147. PMID: [34849331](#)
2205. Feltner C, Jones CD, Cené CW, et al. Transitional care interventions to prevent readmissions for persons with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2014; 160: 774-784. PMID: [24862840](#)
2206. Driscoll A, Meagher S, Kennedy R, et al. What is the impact of systems of care for heart failure on patients diagnosed with heart failure: a systematic review. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16: 195. PMID: [27729027](#)
2207. Washida K, Kato T, Ozasa N, et al. A comparison between hospital follow-up and collaborative follow-up in patients with acute heart failure. *ESC Heart Fail* 2023; 10: 353-365. PMID: [36237154](#)
2208. Satogami K, Katayama Y, Ozaki Y, et al. Characteristics of Discharged Elderly Patients with Acute Heart Failure Followed by Board-Certified-Cardiologists in a Rural Area of Japan. *Int Heart J* 2023; 64: 1105-1112. PMID: [37967981](#)
2209. Kinugasa Y, Saitoh M, Ikegame T, et al. Research Team for the Provision of Heart Failure Care Centered on General Practitioners in the Community. Differences in Priorities for Heart Failure Management Between Cardiologists and General Practitioners in Japan. *Circ J* 2021; 85: 1565-1574. PMID: [34234052](#)
2210. Raat W, Smeets M, Janssens S, et al. Impact of primary care involvement and setting on multidisciplinary heart failure management: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 802-818. PMID: [33405392](#)
2211. Lee DS, Stukel TA, Austin PC, et al. Improved outcomes with early collaborative care of ambulatory heart failure patients discharged from the emergency department. *Circulation* 2010; 122: 1806-1814. PMID: [20956211](#)
2212. Kinugasa Y, Nakamura K, Hirai M, et al. Association of a Transitional Heart Failure Management Program With Readmission and End-of-Life Care in Rural Japan. *Circ Rep* 2024; 6: 168-177. PMID: [38736846](#)
2213. Kinugasa Y, Nakamura K, Hirai M, et al. Regional Collaboration for Heart Failure Patients Certified as Needing Support or Care in Long-Term Care Insurance System. *Circ J* 2024; 89: 109-119. PMID: [39183036](#)
2214. Fujiki S, Kashimura T, Okura Y, et al. Incidence and Risk Factors of Future Need for Long-Term Care Insurance in Japanese Elderly Patients With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circ J* 2021; 86: 158-165. PMID: [34789610](#)
2215. Takabayashi K, Fujita R, Iwatsu K, et al. Impact of home- and community-based services in the long-term care insurance system on outcomes of patients with acute heart failure: Insights from the Kitakawachi Clinical Background and Outcome of Heart Failure Registry. *Geriatr Gerontol Int* 2020; 20: 967-973. PMID: [32815272](#)
2216. Umegaki H, Yanagawa M, Nonogaki Z, et al. Burden reduction of caregivers for users of care services provided by the public long-term care insurance system in Japan. *Arch Gerontol Geriatr* 2014; 58: 130-133. PMID: [24035002](#)
2217. Sun Y, Iwagami M, Komiyama J, et al. The Effect of Home Care Support Clinics on Hospital Readmission in Heart Failure Patients in Japan. *J Gen Intern Med* 2023; 38: 2156-2163. PMID: [36650335](#)
2218. Holland R, Brooksby I, Lenaghan E, et al. Effectiveness of visits from community pharmacists for patients with heart failure: HeartMed randomised controlled trial. *BMJ* 2007; 334: 1098. PMID: [17452390](#)
2219. Ponniah A, Anderson B, Shakib S, et al. Pharmacists' role in the post-discharge management of patients with heart failure: a literature review. *J Clin Pharm Ther* 2007; 32: 343-352. PMID: [17635336](#)
2220. Thomas RJ, Beatty AL, Beckie TM, et al. Home-Based Cardiac Rehabilitation: A Scientific Statement From the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation, the American Heart Association, and the American College of Cardiology. *Circulation* 2019; 140: e69-e89. PMID: [31082266](#)
2221. Kuzuya M, Masuda Y, Hirakawa Y, et al. Day care service use is associated with lower mortality in community-dwelling frail older people. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1364-1371. PMID: [16970643](#)
2222. 厚生労働科学研究費補助金 循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業 地域におけるかかりつけ医等を中心とした心不全の診療提供体制構築のための研究班. 地域におけるかかりつけ医等を中心とした心不全の診療提供体制構築のための研究. <https://plaza.umin.ac.jp/isobegroup/>
2223. 厚生労働省. 資料紹介 脳卒中・心臓病等総合支援センターモデル事業作成. https://www.mhlw.go.jp/stf/newpage_33937.html
2224. Salim Al-Damulji M, Dzara K, Hodshon B, et al. Association of

- discharge summary quality with readmission risk for patients hospitalized with heart failure exacerbation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2015; 8: 109-111. PMID: [25587092](#)
2225. Kinugasa Y, Saitoh M, Ikegame T, et al. Research Team for the Provision of Heart Failure Care Centered on General Practitioners in the Community. Quality Indicators in Patient Referral Documents for Heart Failure in Japan. *Int Heart J* 2022; 63: 278-285. PMID: [35296618](#)
2226. Shimomoto R, Kubo T, Yamanaka F, et al. Current state of knowledge and information sharing among home healthcare professionals involved in heart failure management. *J Cardiol* 2023; 81: 292-296. PMID: [36526024](#)
2227. Kinugasa Y, Fukuki M, Hirota Y, et al. Differences in needs for community collaboration for heart failure between medical and nursing care staff. *Heart Vessels* 2022; 37: 969-975. PMID: [34816312](#)
2228. Tsukada YT, Kodani E, Asai K, et al. Status of Medical Care and Management Requirements of Elderly Patients With Heart Failure in a Comprehensive Community Health System - Survey of General Practitioners' Views. *Circ Rep* 2021; 3: 77-85. PMID: [33693293](#)
2229. Kinugasa Y, Adachi T, Fukuki M, et al. Factors affecting the willingness of nursing care staffs for cooperation with heart failure care and the role of internet video education. *J Gen Fam Med* 2024; 25: 19-27. PMID: [38239992](#)
2230. Van Spall HGC, Lee SF, Xie F, et al. Effect of Patient-Centered Transitional Care Services on Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Heart Failure: The PACT-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 753-761. PMID: [30806695](#)
2231. Xu H, Granger BB, Drake CD, et al. Effectiveness of Telemedicine Visits in Reducing 30-Day Readmissions Among Patients With Heart Failure During the COVID-19 Pandemic. *J Am Heart Assoc* 2022; 11: e023935. PMID: [35229656](#)
2232. Yuan N, Botting PG, Elad Y, et al. Practice Patterns and Patient Outcomes After Widespread Adoption of Remote Heart Failure Care. *Circ Heart Fail* 2021; 14: e008573. PMID: [34587763](#)
2233. Spertus JA, Eagle KA, Krumholz HM, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. American College of Cardiology and American Heart Association methodology for the selection and creation of performance measures for quantifying the quality of cardiovascular care. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1147-1156. PMID: [15808779](#)
2234. Heidenreich PA, Fonarow GC, Breathett K, et al. 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2020; 13: e000099. PMID: [33136435](#)
2235. Writing Committee Members. Kittleson MM, Breathett K, et al. 2024 Update to the 2020 ACC/AHA Clinical Performance and Quality Measures for Adults With Heart Failure: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Performance Measures. *J Am Coll Cardiol* 2024; 84: 1123-1143. PMID: [39127953](#)
2236. Abdin A, Wilkinson C, Aktas S, et al. European Society of Cardiology quality indicators update for the care and outcomes of adults with heart failure. The Heart Failure Association of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2024; 26: 1867-1875. PMID: [38995217](#)
2237. Nakao K, Yasuda S, Noguchi T, et al. Association of hospital performance measures with readmissions for patients with heart failure: A report from JROAD-DPC study. *Int J Cardiol* 2021; 340: 48-54. PMID: [34419528](#)
2238. Nakai M, Iwanaga Y, Kanaoka K, et al. Age-dependent association of discharge heart-failure medications with clinical outcomes in a super-aged society. *Biomed Pharmacother* 2022; 155: 113761. PMID: [36271549](#)
2239. Kanaoka K, Iwanaga Y, Nakai M, et al. Multifactorial Effects of Outpatient Cardiac Rehabilitation in Patients with Heart Failure: A Nationwide Retrospective Cohort Study. *Eur J Prev Cardiol* 2022; zwac274. PMID: [36378557](#)
2240. Suzuki T, Kitai T, Kohno T, et al. Quality Metrics for Heart Failure - A Guideline-Driven Indicator Development using a modified Delphi Process and Its Applicability to Contemporary Japanese Practice. *Circ J* 2025 Feb 14. PMID: [39956586](#)
2241. Maddox TM, Januzzi JL Jr, Allen LA, et al. 2024 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2024; 83: 1444-1488. PMID: [38466244](#)
2242. Rich MW, Chyun DA, Skolnick AH, et al. Knowledge Gaps in Cardiovascular Care of the Older Adult Population: A Scientific Statement From the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Geriatrics Society. *Circulation* 2016; 133: 2103-2122. PMID: [27067230](#)
2243. Shoji S, Kohsaka S, Shiraiishi Y, et al. Appropriateness rating for the application of optimal medical therapy and multidisciplinary care among heart failure patients. *ESC Heart Fail* 2021; 8: 300-308. PMID: [33201597](#)
2244. Angermann CE, Assmus B, Anker SD, et al. MEMS-HF Investigators. Pulmonary artery pressure-guided therapy in ambulatory patients with symptomatic heart failure: the CardioMEMS European Monitoring Study for Heart Failure (MEMS-HF). *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 1891-1901. PMID: [32592227](#)
2245. Shavelle DM, Desai AS, Abraham WT, et al. CardioMEMS Post-Approval Study Investigators. Lower Rates of Heart Failure and All-Cause Hospitalizations During Pulmonary Artery Pressure-Guided Therapy for Ambulatory Heart Failure: One-Year Outcomes From the CardioMEMS Post-Approval Study. *Circ Heart Fail* 2020; 13: e006863. PMID: [32757642](#)
2246. Feldman T, Mauri L, Kahwash R, et al. REDUCE LAP-HF I Investigators and Study Coordinators. Transcatheter Interatrial Shunt Device for the Treatment of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction (REDUCE LAP-HF I [Reduce Elevated Left Atrial Pressure in Patients With Heart Failure]): A Phase 2, Randomized, Sham-Controlled Trial. *Circulation* 2018; 137: 364-375. PMID: [29142012](#)
2247. Wong J, Peters S, Marwick TH. Phenotyping heart failure by genetics and associated conditions. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2023; 24: 1293-1301. PMID: [37279791](#)
2248. O'Sullivan JW, Raghavan S, Marquez-Luna C, et al. American Heart Association Council on Genomic and Precision Medicine; Council on Clinical Cardiology; Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Peripheral Vascular Disease. Polygenic Risk Scores for Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2022; 146: e93-e118. PMID: [35862132](#)
2249. Koyama S, Ito K, Terao C, et al. Population-specific and trans-ancestry genome-wide analyses identify distinct and shared genetic risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet* 2020; 52: 1169-1177. PMID: [33020668](#)
2250. Miyazawa K, Ito K, Ito M, et al. BioBank Japan Project. Cross-ancestry genome-wide analysis of atrial fibrillation unveils disease biology and enables cardioembolic risk prediction. *Nat Genet* 2023; 55: 187-197. PMID: [36653681](#)
2251. Kiflen M, Le A, Mao S, et al. Cost-Effectiveness of Polygenic Risk Scores to Guide Statin Therapy for Cardiovascular Disease Prevention. *Circ Genom Precis Med* 2022; 15: e003423. PMID: [35904973](#)
2252. Springer AD, Dowdy SF. GalNAc-siRNA Conjugates: Leading the Way for Delivery of RNAi Therapeutics. *Nucleic Acid Ther* 2018; 28: 109-118. PMID: [29792572](#)
2253. Solomon A. CRISPR-Cas9 In Vivo Gene Editing for Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2021; 385: 1721-1722. PMID: [34706179](#)
2254. Musunuru K, Chadwick AC, Mizoguchi T, et al. In vivo CRISPR base editing of PCSK9 durably lowers cholesterol in primates. *Nature* 2021; 593: 429-434. PMID: [34012082](#)
2255. Chai AC, Cui M, Chemello F, et al. Base editing correction of hypertrophic cardiomyopathy in human cardiomyocytes and humanized mice. *Nat Med* 2023; 29: 401-411. PMID: [36797478](#)
2256. Katoh M, Nomura S, Yamada S, et al. Vaccine Therapy for Heart Failure Targeting the Inflammatory Cytokine Igfbp7. *Circulation* 2024; 150: 374-389. PMID: [38991046](#)
2257. Nakayama A, Takayama N, Kobayashi M, et al. Remote cardiac rehabilitation is a good alternative of outpatient cardiac rehabilitation in the COVID-19 era. *Environ Health Prev Med* 2020; 25: 48. PMID: [32891113](#)
2258. 厚生労働科学研究費補助金「循環器疾患・糖尿病等生活習慣病対策総合研究事業」地域におけるかかりつけ医等を中心とした心不全の診療提供体制構築のための研究。心不全と上手に付き合うには～心不全自己管理のすすめ～。 <https://plaza.umin.ac.jp/isobegroup/common/upload/Episode1-4.pdf>