

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)

慢性心不全治療ガイドライン (2010年改訂版)

Guidelines for Treatment of Chronic Heart Failure (JCS 2010)

合同研究班参加学会：日本循環器学会，日本移植学会，日本胸部外科学会，日本高血圧学会，日本小児循環器学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓病学会，日本心臓リハビリテーション学会，日本心電学会，日本心不全学会，日本超音波医学会，日本内分泌学会，日本不整脈学会

| | | | |
|-------------|---------------------------|---------------|-------------------------------|
| 班 長 松 崎 益 徳 | 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 | 班 員 増 山 理 | 兵庫医科大学循環器内科 |
| 班 員 石 井 正 浩 | 北里大学小児科 | 宮 田 昌 明 | 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科循環器・呼吸器・代謝内科学 |
| 和 泉 徹 | 北里大学循環器内科学 | 室 原 豊 明 | 名古屋大学大学院医学系研究科循環器内科学 |
| 伊 東 春 樹 | 日本心臓血圧研究振興会附属榊原記念病院 | 百 村 伸 一 | 自治医科大学付属さいたま医療センター循環器科 |
| 伊 藤 宏 | 秋田大学大学院医学系研究科循環器・呼吸器内科学 | 山 下 武 志 | 心臓血管研究所付属病院循環器内科 |
| 上 田 裕 一 | 名古屋大学大学院医学系研究科心臓外科学 | 吉 村 道 博 | 東京慈恵会医科大学循環器内科 |
| 奥 村 謙 | 弘前大学大学院医学研究科循環器・呼吸器・腎臓内科学 | 協 力 員 池 田 安 宏 | 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 |
| 尾 辻 豊 | 産業医科大学第二内科 | 猪 又 孝 元 | 北里大学循環器内科 |
| 木 原 康 樹 | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科循環器内科学 | 大 草 知 子 | 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 |
| 許 俊 鋭 | 東京大学胸部外科 | 柴 信 行 | 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 |
| 齋 藤 能 彦 | 奈良県立医科大学第一内科 | 清 水 涉 | 国立循環器病センター心臓血管内科 |
| 下 川 宏 明 | 東北大学大学院医学系研究科循環器病態学 | 眞 茅 みゆき | 北海道大学大学院医学研究科循環器病態内科学 |
| 筒 井 裕 之 | 北海道大学大学院医学研究科循環器病態内科学 | 矢 野 雅 文 | 山口大学大学院医学系研究科器官病態内科学 |
| 蔦 本 尚 慶 | 滋賀医科大学循環器内科 | 山 本 一 博 | 大阪大学臨床理工学融合研究教育センター |
| 中 谷 武 嗣 | 国立循環器病センター臓器移植部 | 吉 川 勉 | 慶応義塾大学呼吸循環内科学 |

外部評価委員

| | | | |
|---------|----------------|---------|--------|
| 佐 地 勉 | 東邦大学医療センター大森病院 | 松 田 暉 | 兵庫医療大学 |
| 友 池 仁 暢 | 国立循環器病センター | 丸 山 幸 夫 | 星総合病院 |
| 堀 正 二 | 大阪府立成人病センター | | |

(構成員の所属は2010年6月現在)

目 次

| | | | |
|---------------|---|--------------|----|
| 改訂にあたって | 2 | 4. 末梢循環障害 | 13 |
| I. 慢性心不全病態と診断 | 3 | 5. 活動能力の評価 | 15 |
| 1. 総論 | 3 | II. 慢性心不全の治療 | 17 |
| 2. 慢性心不全診断の実際 | 3 | 1. 一般管理 | 17 |
| 3. 神経体液因子 | 9 | 2. 薬物療法 | 20 |

3. 高齢者の慢性心不全診療43
 4. 性差の違いを考慮した心不全治療45
 5. 胎児，乳幼児，小児の慢性心不全の治療45

6. 非薬物療法50
 文献64

（無断転載を禁ずる）

改訂にあたって

2000年秋，日本循環器学会学術委員会の指定研究班“慢性心不全治療ガイドライン作成研究班”（松崎益徳班長）から「慢性心不全治療ガイドライン」が出版され，2005年末の改訂版出版を経て，10年が経過した。初版および2005年改訂版ガイドライン作成においては，日本循環器学会をはじめとする7学会（日本循環器学会，日本心臓病学会，日本心不全学会，日本胸部外科学会，日本小児循環器学会，日本心電学会，日本高血圧学会）から推薦いただいた班員で研究班を組織しガイドラインを作成した。今回，2005年改訂から5年が経過したため，班員の一部を刷新し，2010年度改訂版を出版することとした。今回改訂版では，心不全治療における多面的な背景・治療戦略の進歩をふまえ，新たに日本移植学会，日本心臓血管外科学会，日本心臓リハビリテーション学会，日本超音波医学会，日本内分泌学会，日本不整脈学会を加えた13学会から班員を推薦いただき研究班を組織した。

2009年4月より開始した作成班会議においては，上記循環器関連学会から学術的にも臨床的にも慢性心不全治療分野において指導的立場で活躍されている16名の専門家に参加いただき，改訂版ガイドライン作成作業を行った。また，関連施設から協力員として計9名の先生方にも執筆作業に協力いただき，限られた時間と予算の中で可能な限りデータを収集し，日本人を対象とした慢性心不全治療ガイドライン作成に務めた。

2000年ガイドライン作成当時は，日本人を対象とした慢性心不全患者の治療に関する信頼できるEvidenc. Base. Medicine (EBM) が皆無に近く，欧米のデータを参考に作成せざるを得なかったが，この10年間で，日本人を対象にした心不全患者の診断・治療に関わるデータが徐々に蓄積してきた。まだ，十分なEBMがそろっていないとはいえないが，日本人を対象とした新しい知見に関しては今回改訂版に反映させた。また，エビデンスが十分でない領域については，現時点で考えられ得る最良の方法と考え得るものを研究班会議での議論に基づ

き記載した。

前版からの主な変更点は，治療推奨度を表すクラス分類において，**Class II** を**Class II a**，**Class II b**に分け，全体として4つの群に分類し直したこと，さらに治療戦略においてはその分類の根拠となる臨床試験の結果をふまえ，**エビデンスレベル**をA～Cとして付加した点である。すなわち，

治療推奨度

- Class I**：エビデンスから通常適応され，常に容認される
- Class II a**：エビデンスから有用であることが支持される
- Class II b**：有用であるエビデンスはまだ確立されていない
- Class III**：一般に適応とならない，あるいは禁忌である

エビデンスレベル

- A** 複数の無作為化臨床試験あるいはメタ解析で証明された結果
- B** 単独の無作為化臨床試験あるいは大規模な非無作為化試験で証明された結果
- C** 専門医の間での合意事項，または，症例報告・レトロスペクティブ解析・レジストリに基づく事項，標準的と考えられる治療等

とした。

さらに，欧米のデータであるが，非薬物療法として心臓再同期療法の進歩もガイドラインとして追加した。従来，酸素療法として記載していた心不全患者における睡眠呼吸障害の問題は，新たに心不全における合併症として項目を追加した。また，エビデンスはまだ十分でないところもあるが，他の非薬物療法として運動療法や和温療法の適応についても言及した。心不全患者の治療戦略ならびにその生命予後には性差が存在することが明らかとなり，性差をふまえた心不全治療についても新たに項

目として追加した。

また、このガイドラインでは、一般成人に対する治療ガイドラインとは別に、高齢者と幼児・小児の慢性心不全に対する治療ガイドラインとを分けて記述してきた。内容的には臨床の場での実践的な面を重視し、一般臨床医師だけでなく循環器専門医にも役立つ内容とした。記載した治療法や治療薬の中には、まだ我が国では保険適用となっていないものが含まれているが、日常の臨床現場で診療に従事する医師への最近の医療情報の提供、学習教材としての利用も本ガイドライン作成の趣旨として、世界的にコンセンサスの得られている治療法、治療薬については保険適用外であっても記述した。また、治療法の項では、非薬物療法として心臓外科領域の専門家にも補助循環、人工心臓、左室容積減少術および心臓移植についてその適応ガイドラインを示してもらった。現在、我が国ではまだ慢性心不全治療としては、承認され

ていない薬物や治療法でも明確なエビデンスが報告されているものには、未承認であることを示して記載した。

この20年間における慢性心不全の病態解析の進歩は著しく慢性心不全を単に心疾患とする概念から神経体液因子を含む広範な異常により生じる症候群であるという考え方が確立してきた。また、近年、心不全患者の高齢化に伴い、腎機能障害や貧血等合併症を有する病態に対する治療法の確立が喫緊の課題となっている。これらの点について、まだコンセンサスが得られる治療法が確立されていないものについては現時点での最良の指針となるべく記述を行った。

本ガイドラインは、現在までに報告されたEBMに基づき作成されたものであり、当然将来は再び改変される部分もあることを念頭に置き、日常診療の場で参考にいただければ幸甚である。

I 慢性心不全病態と診断

1 総論

慢性心不全とは狭義の意味からは、“慢性の心筋障害により心臓のポンプ機能が低下し、末梢主要臓器の酸素需要量に見合うだけの血液量を絶対的にまた相対的に拍出できない状態であり、肺、体静脈系または両系にうっ血を来し日常生活に障害を生じた病態”と定義する。労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大等の症状の出現により生活の質的低下（Quality of Life；QOLの低下）が生じ、日常生活が著しく障害される。また致死的不整脈の出現も高頻度にみられ、突然死の頻度も高い。心不全はすべての心疾患の終末的な病態でその生命予後は極めて悪い。従来は急性心不全と同様に血行動態的諸指標やうっ血の有無より診断、評価されていた。しかし、近年の病態解析の進歩により、慢性心不全では交感神経系やレニン・アンジオテンシン・アルドステロン（RAA）系に代表される神経内分泌因子が著しく亢進し、その病態を悪化させていることが判明した。その結果、慢性心不全は種々の神経内分泌因子が

複雑に関連し合った1つの症候群と考えられるようになった。

また、最近、心筋収縮性は比較的保たれているにもかかわらず、心室拡張性の低下により心不全症状が出現する、いわゆる“heart failure with preserved ejection fraction”の概念が確立されつつある。慢性圧負荷や前述した神経体液因子の亢進により生じる心室リモデリング（心肥大、心拡大）、心筋線維化、心内膜下虚血、心筋細胞内カルシウム動態の異常等が拡張障害の大きな要因であると言われているが、まだその病態の詳細は不明な点が多い。

慢性心不全の概念は医学の進歩とともに変遷してきており、今後21世紀にも概念がどのように変化していくのか見守る必要がある。

2 慢性心不全診断の実際

従来、心疾患患者の心機能評価を行う際には、左室収縮機能評価に重点が置かれていた。実際、慢性心不全の大規模臨床試験である V-HeFT I 試験においても、左室駆出率（LV ejection fraction：LVEF）が28%より低い症例はそれ以上の症例に比較して予後は悪い¹⁾。しかし、1980年代半ばから、心不全症例の30～40%ではLVEFで評価する左室収縮機能は保持されていることが報告され^{2)～9)}、このような症例では左室流入動態異常が認めら

れることから、心不全症状の出現に左室収縮機能障害とならび、左室拡張機能障害が大きく寄与していることが明らかとなった。一般には左室収縮性が低下した心不全を「収縮不全」と、また左室収縮性が低下していない心不全を「拡張不全」と分類される。しかし、心不全例ではほぼ全例で収縮機能も拡張機能も低下しており、明確に「収縮不全」と「拡張不全」を区別することは必ずしも容易でない。そこで、最近では「収縮不全」を「左室収縮性が低下した心不全」、「拡張不全」を「左室収縮性が保持された心不全」と呼ばれることが多くなってきた。個々の症例においては、心筋機能（収縮機能、拡張機能）・心膜機能・弁膜機能・心房機能等を評価して、それぞれの特徴を理解するよう努めることが重要である。

1 心不全の病因

心不全は左室収縮性が低下している症例と、収縮性が保持されているあるいは軽度低下にとどまっている症例に分けて論じられるが、両者は全く異なる病態ではない。両者に共通して基礎疾患となり得る心疾患も少なくない。そこで両者を合わせ、心不全の原因となり得る疾患名を表1に列挙した。心筋梗塞や心筋症のように心筋組織が直接的に障害を受け心不全を発症する場合、弁膜症や高血圧等により長期的に負荷が心筋組織に加わり機能障害から心不全を発症する場合、頻拍や徐脈等のリズム異常により血行動態の悪化を招く場合等がある。また、全身性の内分泌・代謝疾患、炎症性疾患、蓄積疾患等の一表現型としての心不全、栄養障害や薬剤、化学物質といった外的因子による心筋障害から発症する心不全等、心不全の根本原因が心臓以外に存在する場合もある。「心不全とは心臓疾患が原因」という単純な発想で診ていると、その背後にある大きな治療ターゲットを見逃してしまう。このような見逃しを防ぐためには、詳細な病歴の聴取が重要である。若い心不全患者では食生活等についても聴取する必要がある。リズム異常が認められる患者では、それが心不全の原因であるか結果であるかを鑑別できれば治療方針が大きく変わってくる。そこで、健診等でリズム異常を指摘された、または自覚した時期、等の聴取が重要である。家族歴の聴取は遺伝性疾患の鑑別に有用である。他の疾患に対する治療内容の確認も必須である。身体所見を取る際には、心臓に関する点ばかりではなく、体格や他臓器の異常の有無をチェックすることも重要である。

収縮不全患者で左室拡大と僧帽弁逆流を認めた場合、機能性僧帽弁逆流か、弁の器質的異常に基づく僧帽弁逆

表1 心不全の原因疾患

| |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> ・虚血性心疾患 ・高血圧 ・心筋症：遺伝性、後天性を含む 肥大型心筋症（HCM）、拡張型心筋症（DCM）、拘束型心筋症（RCM）、不整脈原性右室心筋症（ARVC）、緻密化障害等分類不能群 （心筋炎、産褥心筋症、たこつぼ心筋症等も含む） |
| <p>以下、全身疾患や外的因子との関係が強い心筋症</p> <ul style="list-style-type: none"> 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、免疫・結合組織疾患 内分泌・代謝疾患：糖尿病、甲状腺機能異常、クッシング症候群、副腎不全、成長ホルモン過剰分泌（下垂体性巨人症、先端肥大症）、褐色細胞腫、Fabry病、ヘモクロマトーシス、Pompe病、Hurler症候群、Hunter症候群等 栄養障害：ビタミンB1（脚気心）、カルニチン、セレニウム等の欠乏症、 薬剤：β遮断薬、カルシウム拮抗薬、抗不整脈薬、心毒性のある薬剤（ドキシソルピシン、トラスズマブ等）、 化学物質：アルコール、コカイン、水銀、コバルト、砒素等 その他：シャーガス病、HIV感染症 |
| <ul style="list-style-type: none"> ・弁膜症 ・先天性心疾患：心房中隔欠損、心室中隔欠損等 ・不整脈：心房細動、心房頻拍、心室頻拍等頻拍誘発性完全房室ブロック等徐脈誘発性 ・心膜疾患：収縮性心膜炎、心タンポナーデ等 ・肺動脈性肺高血圧症 |

流かを鑑別する必要がある。僧帽弁逆流の程度のみならず弁の器質的変化の有無等も心エコーにて検討する必要がある。

2 自覚症状、身体所見

慢性心不全の主病態は、左房圧上昇・低心拍出量に基づく左心不全と、浮腫、肝腫大等の右心不全に大別され、これらに伴う症状・所見を診断する必要がある。

左房圧上昇に伴う自覚症状としては、肺うっ血を原因とした呼吸困難感が主体となる。初期は安静時には無症状、労作時に軽度の息切れを自覚するのみであることも多い。また、進行例においても、安静が習慣となり、症状があることに気付かないことも少なくない。左心不全の進行につれて夜間の発作性呼吸困難、起座呼吸が出現する。身体所見として、Ⅲ音、Ⅳ音、肺野湿性ラ音を聴取する。

低心拍出量の自覚症状は、全身倦怠感、頭痛等の神経症状、食思不振等、非特異的なものも多い。身体所見としては、四肢冷感、夜間尿、乏尿を認める。脈圧の低下もみられる。

心不全により惹起される浮腫は、肝性浮腫、貧血、腎性浮腫等と鑑別する必要がある。心臓性浮腫は呼吸困難等の左心不全症状を伴うことが多い。浮腫に伴う体重増

加は通常2～3 kgに達する。

3 採血・検尿・心電図・胸部X線写真

症状・身体所見から慢性心不全が疑われた場合は、採血・検尿・心電図・胸部X線写真等を行い、診断の妥当性を検討する。心電図上、心房細動やQRS幅拡大の有無を観察する。胸部X線写真にて肺うっ血・胸水・心陰影の大きさや形を確認する。呼吸器疾患を否定するために、肺機能検査が役立つ。

4 心機能評価

心機能、特に収縮機能の評価は、収縮不全・拡張不全の診断に不可欠である。しかし、「正常な収縮機能」の診断には、(1)どのような指標を用いて収縮機能の評価するか、(2)どの値から正常と考えるかを決定する必要がある。一般的には、その簡便性よりLVEFが用いられ、収縮不全と拡張不全の鑑別には、40～50%以上が基準値として用いられることが多い。

① 収縮機能評価の実際

末梢臓器に必要とされる血液量の左室から大動脈への駆出を規定する機能が収縮機能である。最も広く用いられている収縮機能指標はLVEFであり、臨床現場ではこの値をもとに心不全の表現型を「左室収縮性が低下した心不全」「左室収縮性が保持された心不全」に分けることが多い。LVEF算出には、原因疾患の診断、左室形態の観察等も合わせて可能とする経胸壁心エコー・ドプラ法が最も広く用いられている。エコー画像を得がたい場合に限り、MRI、RI検査、CT、経食道エコー等他の画像診断法を用いる。一般的には、LVEFを求めることのみを目的として侵襲的な心臓カテーテル検査を行う必要はない。

LVEFは左室収縮機能のみを反映するのではなく、心拍数、血圧、左室容積等他因子の影響も受けるので、それらも考慮してLVEFを用いた収縮機能評価を行わなくてはならない。特に僧帽弁および大動脈弁閉鎖不全におけるLVEFを用いた評価では、収縮機能の過大評価とならないように注意を要する。また、左室壁肥厚を有する場合（高血圧性心疾患、肥大型心筋症等）にもLVEFは収縮機能を過大評価しておりmid-wall fractional shorteningの算出が望ましい¹⁰⁾。

虚血性心疾患等では左室の収縮性は均一に障害されるわけではないので、心不全の病因の診断および病態把握のため、LVEFによる左室全体の収縮性の評価とともに、局所の壁運動評価も必要である。また、局所収縮性の異

常の程度のみならず、各部位の収縮の協調性も左室全体の収縮機能に影響を与えることから、dyssynchronyの評価も病態を理解し治療方針を決定する上で重要である。収縮予備能や心筋viabilityの評価を行うには安静時の検討では限界があり、ドブタミン負荷あるいは運動負荷心エコーが有用である。

心臓に求められる最終的な仕事は末梢臓器が必要とする血液量を駆出することにあるため、病態評価の一環として心エコー法等を用いて一回拍出量を算出することも多い。ただし収縮機能障害が存在してもFrank-Starlingの法則に基づく代償機転により一回拍出量を維持することは可能であり、一回拍出量は必ずしも収縮機能の指標とはなり得ない。

等容性収縮期の左室圧の微分値から求めるpeak positive dp/dt、収縮末期圧－容積関係より求める収縮末期エラストランス (Ees) 等、生理学的にはLVEFに比し、より鋭敏に収縮機能を反映する指標がある。しかし、これらのデータを得るには侵襲的な左室圧測定が必要であるために、日常診療で用いることは稀である。

② 拡張機能評価の実際

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

左室拡張機能の指標としては、左室弛緩の指標である左室弛緩時定数 (Tau)、左室スティフネスの指標であるスティフネス定数がゴールドスタンダードとされている。しかし、その計測には左室圧記録が必須となり、繰り返して経過追跡を行うことが困難であるため、日常診療でこれらの指標を用いた拡張機能評価が行われることはほとんどない。

現在、拡張機能評価法として広く用いられている非侵襲的指標は、直接的に左室拡張機能を評価しておらず、拡張機能障害のために二次的に生じている左房圧の上昇や形態変化、あるいは拡張機能障害の原因となる組織学的変化の有無等々を評価している。左房圧は高いほど、拡張機能障害が進行していると判断される。

1) 左室収縮性が低下している症例

左房から左室への血液の流入動態をパルスドプラ法で記録すると、洞調律患者では拡張早期の流入血流速波形

E波、心房収縮期の流入血流速波形A波が認められる。この両波のピーク流速の比E/Aが低下しE波の減速時間（deceleration time: DT）が延長した「弛緩障害波形」がまず拡張機能障害初期に現れる。拡張機能障害が進行し左房圧が上昇するとE/Aが増加しDTが短縮し、正常波形と類似した「偽正常化波形」となり、さらに拡張機能障害が進行し左房圧がより上昇するとE/Aのさらなる増高とDTのさらなる短縮により「拘束型波形」となる。LVEFが低下している症例ではE/Aが高値でありDTが短縮しているほど左房圧が上昇していると解釈できる。ただし、加齢とともにE/Aは低下しDTは延長するため、評価する際には年齢を考慮する必要がある。

LVEFが低下している症例は心不全症状の有無にかかわらず加療対象となることから、医療機関で経過を追跡する対象となる。その際には、E/AやDTの絶対値のみならず、前回検査値との比較に留意する。

収縮不全における機能評価は、検査段階における病態把握とともに予後の推測にも有用である¹¹⁾。十分な治療を行った後におけるE/A高値あるいはDT低値は、LVEF低値、進行した左室拡大と左室肥大、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）高値、肺高血圧等とともに予後不良サインとされている。

2) 左室収縮性が保持されている症例

LVEFが保持されている場合、E/AやDTは左房圧や左室拡張末期圧と相関せず、左室流入血流速波形のみによる拡張機能評価は困難である¹⁵⁾。なお、心筋障害に基づく拡張機能障害との鑑別を要する病態の1つに収縮性心膜炎がある。左室および右室流入血流速波形のE波が増高し、その呼吸性変動が大であれば収縮性心膜炎を疑う。

① 左室流入血流速波形と僧帽弁弁輪部運動

僧帽弁弁輪部運動を組織ドプラ法で記録すると、収縮期のS'波、拡張早期のE'波、心房収縮期のA'波が得られる。左室流入血流速波形のE波とE'波のピーク速度の比E/E'はLVEFの影響を受けず、左房圧と正相関することから、心不全診断に有用である¹⁶⁾。しかしながらその相関は疎であり、特に肥大型心筋症ではE/E' > 15を呈しても左房圧の上昇を伴っていない場合がある¹⁷⁾。

一方、LVEF低下を有する重症心不全では左房圧評価においてE/Aの方が信頼性は高いことを示す報告もある¹⁸⁾。

② 左室流入血流速波形と肺静脈血流速波形

左房圧や左室拡張末期圧が上昇すると、肺静脈血流速波形の心房収縮期波の幅（RAd）は広がり、左室流入血流速波形の心房収縮期波の幅（Ad）は狭くなり、両者

の差（RAd-Ad）は増加する。この関係はLVEFに影響を受けない¹²⁾。

③ 左房径・容積

左房拡大は、拡張機能障害に基づく慢性的な左房負荷を反映すると考えられ、拡張機能障害の程度と相関し、心不全患者ではLVEFが低下がなくても拡大がある¹⁹⁾、²⁰⁾。簡便に得られる指標であり臨床的に有用であるが、その値は健常者と心不全患者の間でオーバーラップも大きい。

④ 左室重量係数

臨床的に心不全症状を呈している場合は、左室肥大は拡張機能障害の存在を示すと考えてよいとされている²¹⁾。ただし、左室収縮性が保持された心不全患者の60%では、左室肥大を伴っていないので、左室肥大の欠如から心不全を否定することはできない。

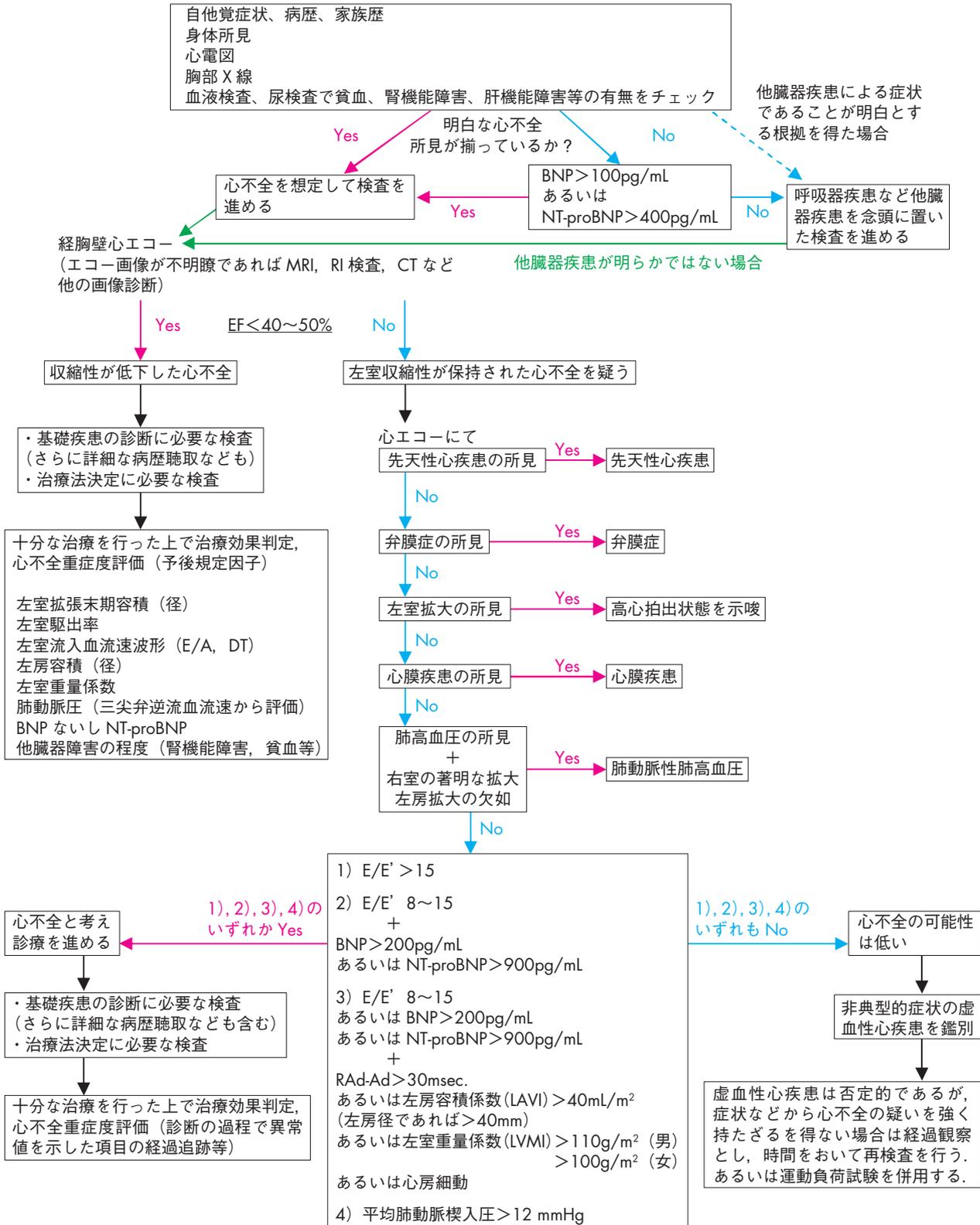
心機能評価を行う上で必要な主たる経胸壁心エコー・ドプラ検査指標の日本人における正常値を表2に示す²²⁾。なお、ここにあげた指標以外に、下大静脈径の測定も容量負荷の有無を評価する上で有用であり、下大静脈径が短径で15 mm以上、呼吸性変動50%以下の場合、中心静脈圧は10 mmHg以上と推定される。

ここまで述べた指標は既に医療現場では広く用いられており、これらの指標を用いた心不全診断のフローチャートを図1に示す。ただし注意すべきは、左室収縮性

表2 心機能評価に用いる指標の日本人の正常値
(経胸壁心エコー・ドプラ法を使用)

| | 男性 | 女性 |
|---------------------------------|-------------|-------------|
| 左室拡張末期径 (mm) | 48 ± 4 | 44 ± 3 |
| 左室収縮末期径 (mm) | 30 ± 4 | 28 ± 3 |
| 左室拡張末期容積係数 (mL/m ²) | 53 ± 11 | 49 ± 11 |
| 左室収縮末期容積係数 (mL/m ²) | 19 ± 5 | 17 ± 5 |
| 左室駆出率 (%) | 64 ± 5 | 66 ± 5 |
| 左室重量係数 (g/m ²) | 76 ± 16 | 70 ± 14 |
| 左房径 (mm) | 32 ± 4 | 31 ± 3 |
| 左房容積係数 (mL/m ²) | 24 ± 7 | 25 ± 8 |
| 右室拡張末期径 (mm) | 31 ± 5 | 28 ± 5 |
| (心尖部四腔断面像で計測) | | |
| 右室拡張末期面積 (cm ²) | 16 ± 4 | 13 ± 3 |
| (心尖部四腔断面像で計測) | | |
| 右室面積変化率 (%) | 44 ± 13 | 46 ± 11 |
| (心尖部四腔断面像で計測) | | |
| E/E' (中隔) | 7.4 ± 2.2 | 7.9 ± 2.2 |
| E' (中隔, cm/s) | 10.0 ± 2.8 | 10.8 ± 3.2 |
| E/E' (側壁) | 5.5 ± 1.8 | 6.2 ± 1.8 |
| E' (側壁, cm/s) | 13.5 ± 3.9 | 13.7 ± 4.1 |
| Tei index (左室) | 0.35 ± 0.10 | 0.33 ± 0.09 |

図1 心不全診断のフローチャート¹²⁾⁻¹⁴⁾



が保持された心不全患者を診断する場合に用いられる指標は、拡張機能障害により二次的に生じる左房圧上昇を反映し、拡張機能を直接的に評価しているわけではない。したがって、拡張機能障害のために労作時に容易に左房圧が上昇し、運動耐容能が制限されている心不全患者であっても、安静時に左房圧が上昇していなければ、安静時の検査では異常値を呈さない。このような症例における拡張機能障害の検出には運動負荷試験等が有用と考えられている。

③ 組織障害評価の実際

心機能障害は組織学的な変化と密接に関係しており、組織障害の程度が診断できれば心機能評価の一助となる。

心筋細胞の変性や肥大、線維化の評価、二次性心筋症の鑑別等を含め、組織学的検討を確実に行うには侵襲的な心筋生検が必要となる。ただし、カテーテル法による組織採取部位は心室中隔右室側、ないし左室後壁に制限されるため、これらの部位から取得した検体のデータをもとに左室全体の組織像について論じるには限界もある。

非侵襲的には、心エコーやMRI等を用いて左室重量係数を求め、これが増大していれば心筋細胞肥大の進行を示すと考えられる。心筋細胞肥大と並んで心機能に影響を及ぼす線維化の非侵襲的評価には、遅延造影MRIが有用とされている²³⁾。

④ その他の評価の実際

1) 総合的心機能評価（Tei index）

心不全例では収縮機能も拡張機能も低下しており、個々の症例により収縮機能主体の低下や拡張機能主体の低下があるために総合的な心機能の評価が必要がある。心エコー・ドプラ法の僧帽弁流入血流速度と大動脈弁駆出血流速度を用いて簡便にTei indexを求めることができる（図2）²⁴⁾。左室Tei indexの基準値は 0.35 ± 0.09 であり、Tei indexは拡張型心筋症等の種々の疾患で予後とよく相関する^{25), 26)}。

2) 僧帽弁機能

心不全例の半数以上において、機能性・虚血性僧帽弁逆流（MR）が出現し、予後を悪化させる独立した危険因子となる。左室が拡大し乳頭筋が外側へ変位し、この乳頭筋が僧帽弁尖を異常に強く牽引し（弁テザリング）、弁尖の閉鎖位置が左室心尖方向へ変位し弁尖閉鎖が不十分となり逆流が出現する²⁷⁾。弁尖閉鎖位置によりMRの原因診断が可能である（図3）。機能性・虚血性MRは

軽度であっても予後が悪化する。負荷により大きく重症度が変化するので、運動負荷によるMR悪化を評価することも重要である。

3) 心房機能

左房容量の増大が症例の予後とよく相関するので、左房容量の計測が重要である。左室容量の計測と同様に断層心エコー図を用いて2断面シンプソン法等で計測する。収縮末期の最大左房容量の基準値は 38 ± 12 mLである¹⁹⁾。収縮末期最大容量と心房収縮前左房容量の差がconduit機能を、心房収縮前左房容量と拡張末期最小左房容量の差がbooster pump機能を表す。

4) 右室機能

右室機能は心不全例の予後を決める重要な因子である。右室は解剖学的に複雑な形態をしているために臨床的に右室容量を測定することが困難である。心プールシンチグラム、MRI、3次元CTや3次元心エコーを用いて右室容量および駆出率を測定することが可能である。断

図2 ドプラ心エコー法によるTei indexの計測

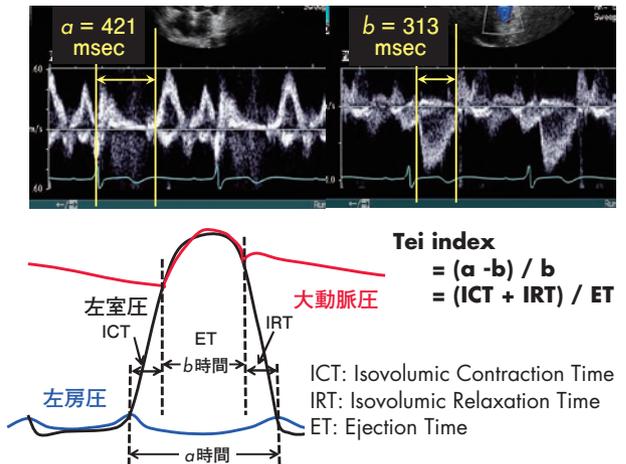
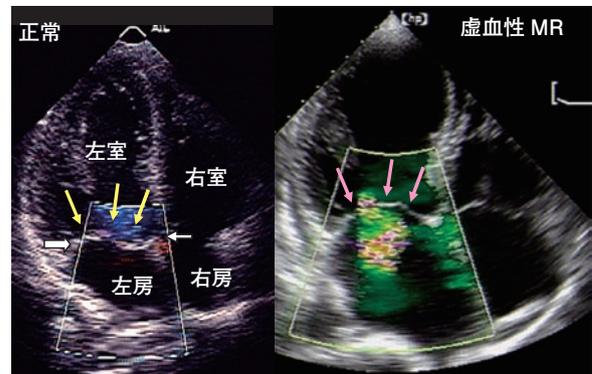


図3 弁尖閉鎖位置による虚血性僧帽弁逆流の診断



健常例では、収縮中期心尖四腔断面において弁尖は弁輪レベル（左図白矢印）まで閉鎖する（左図黄色矢印）。しかし、虚血性・機能性僧帽弁逆流例では弁尖は弁輪レベルまで到達できず心尖方向へ変位したまま閉鎖する（右図ピンク矢印）。

層心エコー図心尖四腔像における右室面積変化率（基準 $44 \pm 13\%$ ）や、右室 Tei index（基準 0.28 ± 0.04 ）は簡便な右室機能の指標である。

基礎疾患の診断のための検査

Class I

- 末梢血，尿検査
- 血液生化学検査
肝機能，腎機能，糖（HbA1c），脂質，尿酸，脂質電解質（Na, K, Cl, P, Ca, Mg）
- 内分泌学的検査
甲状腺刺激ホルモン
- 動脈血酸素飽和度
- 胸部X線写真（2方向）

Class II a

- 睡眠時無呼吸の診断目的の検査
- 膠原病・アミロイドーシス・ヘモクロマトーシス・褐色細胞腫が疑われる症例での診断目的の検査

Class II b

- エコー等による腎動脈狭窄の非侵襲的診断：説明のつかない症例

Class III

- 心不全例における神経体液因子のルーチン測定（血漿BNP濃度，NT-proBNP濃度をのぞく）

心疾患診断・評価のための検査

Class I

- 安静時心電図
- 経胸壁心エコー・ドブラ法
- 心臓核医学検査
- 心プールシンチグラム：心エコー法による左室機能評価が不十分な症例
- 冠動脈造影検査：狭心症や虚血性心疾患のある症例
- 脳性（B型）ナトリウム利尿ペプチド（BNPとNT-proBNP）：心不全診断が確定していない緊急例や心不全の重症度評価目的

Class II a

- 負荷心エコー法：冠動脈疾患があるが狭心症のない症例
- 負荷心筋シンチグラム：冠動脈疾患があるが狭心症のない症例
- 冠動脈造影検査：胸痛・冠動脈疾患あるいはその疑いのある症例
- 最大運動負荷試験：心臓移植またはその他の先進医療の候補となる高リスク症例，および心不全により

身体活動が制限されているかどうか不明な症例

- Holter心電図：陳旧性心筋梗塞があり，心室性頻拍等の不整脈が疑われる患者
- 負荷心エコー法：左室機能低下のある症例
- 負荷心筋シンチグラム：左室機能低下のある症例

Class II b

- 心内膜心筋生検：確定診断に至っていない，心筋生検の結果が治療に影響を与え得る症例

Class III

- 心臓カテーテル検査：血行再建術，弁置換術，心移植の対象にならない症例
- 慢性心不全患者全体に対してルーチンに行う心内膜心筋生検

3 神経体液因子

心筋は虚血，高血圧，炎症等の種々の負荷がかかると，心機能を保持するために種々の代償機序が働く。この代償機序には神経体液因子の亢進と心肥大がある。神経体液因子は心筋のみならず全身の血管，臓器に作用して，運動耐容能低下，不整脈，突然死等のいわゆる心不全症候群の形成に関与する。

循環器系に限らず，生体は様々な神経体液因子によって巧妙かつ複雑に制御されホメオスターシスを保っている。これらの神経体液因子は大きく分けて，陽性変力作用，陽性変時作用とともに，血管収縮作用を有し，心筋細胞にとっては肥大を惹起する方向に働く「心臓刺激因子」と，変力作用，変時作用はほとんど認められないか，少し陰性に働き，血管拡張作用を有すると共に心筋細胞肥大抑制作用や線維化抑制作用を有している，いわゆる「心保護因子」の2つに大別できる。正常状態ではこれらの相反する作用の神経体液因子のバランスが保たれているが，一度心不全に陥ると，初期には心拍出量を増加させ重要臓器への灌流圧を維持する為に，心臓刺激因子が活性化され，心不全を代償している。しかし液性因子の活性化が過度に続くと，悪循環が始まり顕性心不全に陥る^{28), 29)}。

また，慢性心不全を対象にした大規模臨床試験の結果，RAA系や交感神経系の経路を遮断することによって，心保護作用を増強させる薬剤が慢性心不全の予後を改善することが証明されるに至り，慢性心不全の発症進展には，神経体液因子のバランスの破綻が重要であることが証明された。

心臓刺激因子には，ノルエピネフリン，レニン・アンジオテンシン・アルドステロン，バソプレシン，エンド

セリン、種々のサイトカインがあり、心保護因子の代表は、ANP、BNPがある。アドレノメデュリン、内皮由来弛緩因子（NO）、アデノシン、アディポネクチンも心保護因子に属する。

1 慢性心不全と神経体液因子

① 交感神経系

心不全では、血行動態変化によって動脈および心肺圧受容器を介する求心性の交感神経抑制信号が低下する。一方、心房や肺静脈壁からの交感神経求心路を介して交感神経が亢進する。さらに心臓交感神経求心路を介する反射も正常より亢進している。肺や腎のうっ血が生じるとノルエピネフリンのクリアランスが低下し、結果的に血漿ノルエピネフリンが増加する。心不全では筋交感神経活動も亢進するが、これは血管運動中枢自体の亢進を反映している。慢性心不全患者にしばしばみられるCheyne-Stokes呼吸時には、無呼吸時に一致して交感神経活動の亢進がみられる。このような交感神経の亢進は、急性心不全時には重要な代償機転として働くが、亢進が慢性化すると心臓の負荷を増大し、不整脈誘発や直接的な心筋障害を来たし心機能を悪化させる。

Cohnは血漿ノルエピネフリン濃度が生命予後の指標になること³⁰⁾、さらにノルエピネフリンの増加を抑制すると長期予後が改善する可能性を示した。その後、実際にβ遮断薬が心不全患者の予後を改善することを実証した大規模臨床試験が数多く報告されるようになった。血漿ノルエピネフリン濃度は全身の交感神経指標であり、心不全では、心臓交感神経活性の評価が有用であり、この評価指標として、ノルエピネフリンのアナログを用いたMIBGシンチが用いられる。

② レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAA)系

心不全ではRAA系が賦活され、アンジオテンシンⅡが過剰に産生される。軽度の心機能障害でも血漿レニン活性値が上昇している例があり、また重症心不全症例のすべてに血漿レニン活性値が上昇しているとは限らない。SAVE試験においても血漿レニン活性値、ノルエピネフリン、バソプレシン、ANPは正常から高値まで広い範囲にわたり、各神経体液因子間には相関は認められなかった³¹⁾。それにもかかわらず、ACE阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB）が心不全患者の症状、心機能、生存率を改善する。このことは循環RAA系とは独立に組織RAA系が賦活化され、心臓の

モデリングに関与していることを示唆している^{32),33)}。一方、ACE阻害薬投与にもかかわらず、投与初期には低下していたアルドステロンの血中濃度が再び増加してくるブレイクスルー現象が指摘されている³⁴⁾。

アルドステロン自体も腎臓でのナトリウム貯留、マグネシウムやカリウム喪失を惹起する作用の他、交感神経亢進、副交感神経抑制、圧受容器の機能異常等を引き起こす。心臓、特に不全心や血管に働いて、心筋の線維化、血管障害に直接関与しているとの臨床的実験的知見が集積されてきている³⁵⁾⁻³⁷⁾。また、不全心ではレニンやアンジオテンシンⅡのみならずアルドステロンも心臓で産生されるという報告と³⁶⁾、心臓局所で産生されているよりも循環血中のアルドステロンが心臓に摂取されて機能しているとの報告がある³⁵⁾。RALES試験においてアルドステロン拮抗薬のスピロノラクトンは重症心不全で、死亡率を30%減少させ³⁸⁾、さらにEPHESUS試験³⁹⁾では、ACE阻害薬やβ遮断薬等の標準治療を受けた急性心筋梗塞患者において、アルドステロン受容体特異的拮抗薬であるエプレレノンが死亡率を15%減少させたことが報告された。RALES試験³⁸⁾やEPHESUS試験³⁹⁾の結果、慢性心不全や急性心筋梗塞患者において、ACE阻害薬やβ遮断薬等の標準治療薬に抗アルドステロン薬を併用することが生命予後の改善につながることを証明された。抗アルドステロン薬が予後改善効果を示した理由の1つに、左室リモデリング改善効果が考えられる^{40),41)}。ACE阻害薬やARB投与下においてもアルドステロンブレイクスルー現象が認められること³⁴⁾、アルドステロンはACTH、エンドセリン、K、ANP、BNP等によっても制御されていること等から、従来の心不全治療薬にアルドステロンの分泌を抑制する薬剤やミネラルコルチコイド受容体阻害薬の併用が有用である。RALES、EPHESUS試験の結果をふまえて、抗アルドステロン薬の作用機序の検討により、心筋線維化の指標としてⅠ型、Ⅲ型プロコラーゲン濃度⁴⁰⁾⁻⁴⁴⁾や、ミネラルコルチコイド受容体刺激作用を有するコーチゾール濃度⁴²⁾⁻⁴⁴⁾等のバイオマーカーの有用性が報告されている。今後は、抗アルドステロン薬の作用機序の解明と、拡張不全による心不全治療における抗アルドステロン薬の有用性についての解明が期待される。ヒト心不全における非ACEを介するアンジオテンシンⅡ産生の臨床的な意義に関しては今後の検討を要する^{45),46)}。

③ ナトリウム利尿ペプチド

1) ナトリウム利尿ペプチドの概要

ナトリウム利尿ペプチドにはANP、BNP、CNP（C

型ナトリウム利尿ペプチド)がある。ANPは主として心房で、BNPは主として心室で合成される心臓ホルモンであり、血中を循環している⁴⁷⁾。ANPは心房の伸展刺激により、BNPは主として心室の負荷により分泌が亢進し、血中濃度が上昇する。つまり、ANPやBNP、特にBNPは心室への負荷の程度に鋭敏に反映する生化学マーカーである^{48)–51)}。CNPは神経ペプチドとして中枢神経系にも存在する他、血管内皮細胞や単球・マクロファージでもその発現が確認され、血管壁ナトリウム利尿ペプチド系の主たるリガンドである。

培養心筋細胞に、伸展刺激、カルシウム負荷、アンジオテンシンII、エンドセリン、LIF、カルディオトロフィン、IL1-β等で刺激するとBNP遺伝子発現は亢進する⁵²⁾、⁵³⁾。したがって、血中BNP濃度が上昇している時には、逆に細胞レベルで考えると、心臓局所で伸展刺激や液性因子による刺激が活性化していると考えられる。

ANP、BNPは、利尿、ナトリウム利尿、血管拡張、アルドステロン分泌抑制作用、さらに心臓局所では心筋肥大抑制、心筋線維化抑制作用を有している。これらの働きは特に、アンジオテンシンIIのタイプ1型(AT1)受容体を介する作用とあらゆる部位で機能的に拮抗しており、ANP/BNPの心保護作用が期待されている。実際に、我が国では急性心不全治療薬としてANP(hANP)が、米国では、BNPが用いられている。ANP、BNP治療による心筋保護作用は、ニトログリセリンとの比較で急性心筋梗塞後の左室リモデリング抑制効果⁵⁴⁾や心事故の改善効果⁵⁵⁾、カテコラミンとの比較で短期予後改善効果⁵⁶⁾が認められている。慢性心不全患者においても有用性と予後改善効果が期待されるが⁵⁷⁾今後の検討が必要である。心不全で、血中ANP・BNP濃度が上昇しているもう1つの原因として、ANP、BNPのクリアランスが遅延していることである。ANP、BNPは受容体(NPR-A、NPR-B)に結合した後に内部化によって分解される場合と、中性エンドペプチダーゼ(NEP)によって分解される場合が知られている。代謝と病態との関係はまだ十分には解明されていないが、腎機能低下によりクリアランスが低下することが報告されている^{58)–60)}。腎機能低下による影響は、分子量の大きいBNP前駆体のN端側フラグメント(NT-proBNP)の方がBNPより受けやすいと考えられる。

2) BNPを利用した慢性心不全の診断と重症度評価

心不全の適切な治療の為には、迅速かつ正確な診断が不可欠であるが、慢性心不全、特に代償期の心不全や、プライマリーケアにおける心不全の診断は必ずしも容易ではない。呼吸器疾患、関節疾患、肥満、静脈瘤患者も

心不全患者と誤診されることがある。慢性心不全の補助診断法としてのナトリウム利尿ペプチド、特にBNPの有用性を示す論文が多く報告されている。血中ANP濃度やBNP濃度は血行動態とよく相関するが、BNPのほうが左室拡張末期圧をよく反映し、心不全の補助診断法としてBNPの方が感受性、特異度の双方でANPより優位であるという報告が多い⁴⁹⁾、⁶⁰⁾。BNPが心不全の補助診断法として特に優れているのは、(1)心不全の存在診断、(2)心不全の重症度診断、(3)心不全の予後診断である。

プライマリーケアにおいてのみならず、呼吸困難で受診した患者において心不全の臨床診断(収縮機能障害、拡張機能障害)に血中BNP濃度測定が有用であることが報告されている⁶¹⁾、⁶²⁾。呼吸困難で救急来院した症例約1,500例を対象にした検討では、BNPが、問診や身体所見、X線所見等の診断パラメーターのなかで最も有用であった⁶¹⁾(この研究ではBiosite製のBNP測定装置を用いてカットオフ値を設定しているが、シオノリアBNPとの換算式が確定していない現在では、その値を直接我が国にあてはめることはできない)。血中BNP濃度はNew York Heart Association(NYHA)重症度分類に平行して上昇し、BNP値が高いほど心不全が存在し重症である。

また、BNP濃度(NT-proBNPも含む)と予後の関係については、最初は重症心不全患者において報告され⁶³⁾、海外の大規模臨床試験のサブ解析においても確認された⁶⁴⁾、⁶⁵⁾。重症慢性心不全患者を対象にARBの有用性を検討したVal-HeFT研究のサブ解析では、すべての症例をBNP値の低い順に4分割すると、BNPの高い群ほど心事故の発生率の高いことが示された。この研究での中央値は97 pg/mL(この研究ではシオノリアBNPで測定されており、我が国と同じ測定系である)であり、BNP値が10 pg/mL上昇するごとに死亡率が1.2%上昇することが報告されている⁶⁴⁾。また、慢性心不全患者を年間追跡した臨床研究では、ANP、BNP、ノルエピネフリン、臨床症状、血行動態所見を比較して、予後との関連を調べ、BNP濃度と肺動脈楔入圧のみがそれぞれ単独で予後規定因子であることが報告されている⁶³⁾。慢性心不全で入院した症例を対象に、退院時のBNP値で退院後の心事故(死亡、心不全の悪化による再入院)の発生率を前向きに比較検討すると、BNP値が低いほど有意に低率であり、およそ200~250 pg/mLが退院時のメルクマールになる⁶⁶⁾。さらには、外来通院中の安定した患者においては、190 pg/mL以上で心事故が増加する⁶⁷⁾。また、心筋梗塞後の患者においては180 pg/mL以

上（約1か月の測定）で心臓死が増加すると報告されている⁶⁸⁾。

一般集団を対象にした健診におけるBNPの有用性に関しては未だ結論が出ていない。ただ、Framingham Studyでは集団の80パーセンタイル値（約20 pg/mL; シオノリアBNPで測定）以上の群では、以下の群より有意に心事故の発生率が高いことが示されている⁶⁹⁾。心不全の場合、陰性的中率が高いので、呼吸困難等で心不全を疑うべき症例において、BNP値が正常であれば、心不全である可能性は極めて低い。

我が国では主にBNPの血中濃度が測定されているが、欧米ではBNP前駆体のNT-proBNPの測定系もよく利用されており、心不全の診断・予後診断にBNPとほぼ同等の結果が報告されている^{70),71)}。両者の特徴を表3に示すが、使い分ける際には注意が必要である。BNPには生理活性があり、NT-proBNPには生理活性がないこと、半減期が長いこと、腎機能の影響を受けやすいこと等が特徴である。

BNPやNT-proBNPを利用した心不全診断と重症度評価をする上での問題点は、年齢、性別、肥満、腎機能等の影響を受けることである。BNP、NT-proBNPの測定系の世界的標準化とともにこれらの問題点解決が期待される。

④ その他の神経体液因子

1) エンドセリン

エンドセリン（ET）は1988年に血管内皮細胞培養上清中から発見された⁷²⁾強力で、かつ持続的な血管平滑筋収縮性ペプチドである。エンドセリンは、構造と薬理活性の異なる3種類のアイソペプチド、ET-1、ET-2、ET-3からなるETファミリーである。ET受容体にはET-1選択性のET-A受容体、およびETアイソペプチド非選択性ET-B受容体がある。血管平滑筋にはET-A受容体が発現し、血管収縮に働く。一方、血管内皮細胞においては、ET-B受容体が発現してNOの放出に関与する。血管平滑筋にもET-B受容体が発現して収縮に関与するとされ

ている。ET-B受容体はアルドステロンの分泌にも関与する⁷³⁾。

心不全の重症度が増すにつれて、血漿ET-1濃度は高値を示すが⁷⁴⁾、特にNYHAの重症度分類Ⅳ度で上昇する。血漿ET-1、big-ET-1濃度はLVEFとは逆相関して、死亡率の規定因子の1つである⁷⁵⁾⁻⁷⁷⁾。慢性心不全患者を対象に、ACE阻害薬やβ遮断薬との併用でET受容体拮抗薬の有効性が検討されたが、現時点では予後改善効果はない。血中のET-1は肺循環から、また末梢循環からも産生され、肺血管床ではET-1の産生量と肺血管抵抗とは正の相関を示すことから、肺高血圧に関係している⁷⁴⁾。現在、肺動脈性肺高血圧症におけるET-A/B受容体拮抗薬、ボセンタンの臨床応用が可能であるが、心不全治療薬としては確立されていない。

2) アドレノメデュリン

アドレノメデュリン（AM）は、心不全の重症度が増すにつれて血中濃度は増加し、予後不良と関係する⁷⁸⁾。ANP、BNPと比較して⁷⁹⁾、心不全の重症度評価、治療効果判定の指標にはなりにくい。AMはIL-1、TNF-α等のサイトカインにより分泌を刺激され、心臓のみならず全身の血管床から産生され、オートクリン、パラクリンに細胞保護的に働いている。AMは細胞内cAMPを増加することで、血管拡張作用、心機能改善作用、神経体液因子調節作用もあるので心不全治療薬として有用である可能性がある⁷⁸⁾。

3) バゾプレッシン

バゾプレッシンは脳下垂体後葉から分泌されるホルモンで、心不全で上昇しV₁受容体を介して血管収縮、V₂受容体を介して体液調節をしている。バゾプレッシンの前駆体のフラグメントであるコペプチン濃度は、心不全患者で予後と関連すると報告されている⁸⁰⁾。バゾプレッシン受容体の拮抗薬の臨床効果の検討がされた結果、V₂受容体拮抗薬は、利尿効果において有用性が認められたが⁸¹⁾、予後改善効果は認められなかった。

表3 BNPとNT-proBNPの特徴

| | BNP | NT-proBNP |
|-----------|-----------------------|-------------------|
| 分子量 | 約3,500 | 約8,500 |
| ホルモン活性 | + | - |
| 交叉性 | proBNP, BNP | proBNP, NT-proBNP |
| 半減期 | 約20分 | 約120分 |
| クリアランス | NPR-A, NPR-C, NEP, 腎臓 | 腎臓 |
| 採血法 | EDTA加血漿 | 血清/ヘパリン加/EDTA加血漿 |
| 添付文書記載基準値 | ≤ 18.4 pg/mL | ≤ 55 pg/mL |

⑤ その他のバイオマーカー

1) 心筋傷害マーカー

心筋梗塞のバイオマーカーでもある心筋特異的トロポニン (I, T) 濃度が、虚血性心疾患でのリスク指標としての有用性は確立されているが、非虚血性心筋疾患でも上昇することが指摘され、持続的な上昇が予後不良の指標となる可能性が指摘されている^{82)~84)}。最近、高感度トロポニン濃度測定系が、従来の測定系に比べて、急性冠症候群の診断に有用であるとの報告もあり^{85), 86)}、その慢性心不全のリスク評価での有用性が期待される^{87), 88)}。

2) 炎症性マーカー

心不全の発症に免疫細胞、およびそれらが産生するサイトカインの関与が指摘されている⁸⁹⁾。実際、心不全患者において tumor necrosis factor- α (TNF- α)、Interleukin-6 (IL-6) が血中に増加し、予後とも関係する^{90), 91)}。これらのサイトカインは直接的な陰性変力作用、 β 受容体に対する反応抑制、一酸化窒素の産生を介する心筋細胞障害によって心機能を抑制する。さらに筋肉の疲弊を来し心臓悪液質にも関与する。また血管の透過性亢進、末梢血管抵抗増大、心不全患者の運動耐容能低下にも関与する。TNF- α 、IL-6等のサイトカイン以外にも可溶性サイトカイン受容体⁹²⁾ならびに可溶性接着分子も増加している⁷⁵⁾。なかでも、高感度CRP濃度測定が基礎疾患の有無にかかわらず予後と関連しているとの報告がある^{93), 94)}。高感度CRP測定は、サイトカインより簡便で、安価であるが特異性に欠ける。

3) 酸化ストレスマーカー

心不全では、酸化ストレスが亢進し、内皮障害や心機能障害増悪の要因とされる。その指標として、血中酸化LDL濃度^{95), 96)}、血中-尿中8-iso-prostaglandin PGF 2α (isoprostane)⁹⁷⁾、や8-OH-deoxyguanosine^{98), 99)}等が報告されている。酸化ストレス亢進は、交感神経系やRAA系、炎症性反応等の経路の下流に位置すると考えらるが、多臓器不全を合併する心不全では、その由来細胞や臓器が特定できない点が問題である。尿酸高値は、非特異的な指標ではあるが、簡便な酸化ストレスマーカーとして有用である可能性がある^{100)~102)}。

4) アディポサイトカイン

メタボリック症候群は、虚血性心疾患の危険因子であり心不全のリスクでもある。メタボリック症候群関連アディポサイトカインの1つであるアディポネクチン濃度は心不全で上昇し、予後と関連すると報告されている^{103)~105)}。アディポネクチンには、抗動脈硬化作用、

インスリン抵抗性改善作用があり、心不全のない患者においてはアディポネクチン低値が心筋梗塞発症のリスクとされる。一方、心筋梗塞や心不全を発症するとアディポネクチン濃度は上昇し、予後不良の指標となる。この現象は、肥満が心不全のリスクであるが、心不全患者において肥満患者の予後は比較的良好で、やせ (悪液質) 患者で予後不良である (オベシティパラドックス) のと似た現象である。

神経体液因子の評価

Class I

- 血漿BNP濃度測定：診断、重症度、予後評価

Class II a

- 血漿BNP濃度測定：治療効果判定
- NT-proBNP濃度測定：診断、重症度、予後評価
- 血漿ノルエピネフリン濃度測定：重症度、予後評価
- 心筋トロポニン濃度測定：重症度、予後評価
- 血漿ANP濃度測定
- 血漿レニン活性値、または濃度測定
- 血漿アルドステロン濃度測定

Class II b

- NT-proBNP濃度測定：治療効果判定
- 血漿BNP濃度やNT-proBNP濃度測定：スクリーニング目的として

Class III

- スクリーニング目的での神経体液因子 (血漿BNP濃度、NT-proBNP濃度を除く)

4 末梢循環障害

1 末梢循環障害の臨床的意義

軽症から中等症の慢性心不全では、神経体液因子の賦活化が代償的に働き臓器血流は維持されているが、心不全の進行により運動時の骨格筋血流の増加は制限される。また、重症の慢性心不全になると、各臓器の低灌流状態と血流のうっ滞に基づく種々の心不全徴候が顕在化する。表4に慢性心不全における末梢循環障害の主な臨床的側面を示す。

慢性心不全での末梢循環障害を客観的に評価することは、病態を理解する上では極めて重要であるが、その評価法の多くは侵襲度の高い観血法であり、特殊な装置や設備が必要であることも多く、目下の実臨床において簡便に施行可能な方法は限られている。したがって、末梢循環障害の結果として生じる各臓器機能障害をもってそ

表4 末梢循環障害の臨床的側面

| |
|---|
| <p>1. 全身臓器の低灌流による症状 腎血流低下：乏尿，糸球体濾過率の低下，高窒素血症 骨格筋血流低下：嫌氣的代謝の亢進，乳酸産生の亢進，易疲労感の増加，運動耐容能の低下 冠血流低下：心筋虚血，心機能低下 脳血流低下：記憶力低下，集中力減退，睡眠障害（SAS），意識障害（特に高齢者） 皮膚血流低下：末梢性チアノーゼ，冷感</p> <p>2. 全身臓器血流のうっ滞または体液貯留による症状 労作時息切れ，呼吸困難 浮腫，肝腫大，胸水 消化器症状（食思不振，悪心，腹部膨満感）</p> <p>3. 薬効動態，薬効への影響 腎血流低下：腎排泄性薬物の排泄障害（例：ジゴキシン），利尿薬の作用減弱 肝血流の低下，うっ滞肝・薬物代謝遅延（例：リドカイン），消化管からの吸収障害</p> |
|---|

の評価とすることが中心となっている。

2 末梢循環障害の成因

慢性心不全では末梢循環障害の成因は，神経体液因子特に交感神経系の賦活化による過剰な血管収縮と，血管拡張能の低下に大別される^{106), 107)}。

① 過剰な血管収縮

心不全での過度の血管収縮には，主として交感神経緊張の亢進が関与する。血圧上昇に対する動脈圧受容器反射機能の低下，中心静脈圧や左室拡張末期圧の上昇に対する心肺圧受容器反射機能の低下，筋肉内化学受容器を介した神経反射性交感神経活動の亢進等の神経反射機能異常がその主因である。

② 血管拡張能の低下

心不全患者では内皮機能障害がある^{107), 108)}。前腕の反応性充血時に血流増加反応，運動時の血流増加，血管拡張薬による血流増加反応が低下することが報告されていたが¹⁰⁹⁾，加えて，心不全患者の血管拡張能低下の機序の1つとして，種々の刺激に対する内皮由来血管拡張因子である一酸化窒素（NO）の産生低下がある^{110), 111)}。前腕血管を用いて，反応性充血時の前腕血管径の増加度（%FMD: Percent Flow Mediated Dilation）や，プレチスモグラフィによる血流変化の測定方法がある。心不全患者では%FMDが将来の左室機能と関連すること，%FMDの低値群では，高値群に比し，生命予後が明らかに悪化していることが示されている^{112), 113)}。血管拡張能が低下する機序として，心拍出量低下に伴う慢性的な末梢血流量の低下（シェアストレスの減少），組織RAA系の活性化，酸化ストレスの亢進や内皮由来血管収縮因子の増加が考えられている。また，心不全患者では低下した反応性充血による末梢血管拡張反応や，運動時の前腕血流増加反応が，NOの基質であるLアルギニン投与に

より改善することが報告されている¹¹⁴⁾。以上のことから，慢性心不全患者の末梢血管においては，血管内皮によるNO産生・放出障害およびLアルギニンの利用障害が存在し，内皮機能異常および運動時の骨格筋血流増加反応の低下に関与することが示唆される。

③ 運動耐容能低下と骨格筋の循環障害

慢性心不全患者の運動耐容能が必ずしも心機能低下の程度と相関しないという事実からも^{115), 116)}，慢性心不全患者の易疲労性や運動耐容能の低下は，骨格筋循環障害と密接な関係がある。

健常者では，運動により運動骨格筋の血流は安静時の数倍から10数倍に著増する。これは，心拍出量増加と，血流の再分布による。すなわち，運動により皮膚，腎，腹部臓器および非運動筋では血管収縮が起り，血流再分配による運動骨格筋血流の増加が生じる。これに対し，慢性心不全患者では，運動による心拍出量の増加は著明に制限される。健常者に比し運動筋血流の増加は制限される¹⁰⁹⁾。これが慢性心不全患者における易疲労性・運動耐容能低下の一因であり，上述のような血管内皮機能低下が大きな役割を果たすと考えられている。実際，慢性心不全患者ではNYHA重症度分類の増悪に伴い，末梢血管でのアセチルコリンによる血流増加反応が低下する¹¹⁷⁾。

臓器血流の評価法

Class I

- 冠血流：負荷心筋シンチグラフィ：心筋虚血が疑われる場合
- 冠動脈造影：冠動脈疾患の診断ならびに治療の目的として

Class II a

- 冠血流
- 負荷心筋シンチグラフィ：慢性心不全患者全体に対

するルーチン検査として（エビデンスレベルB）

- 心筋PETによる非侵襲的定量的評価

Class II b

- 脳血流イメージング（脳SPECT, MRI）
- 腎血流
パラアミノ馬尿酸（PAH）クリアランス法（有効腎血漿流量の測定）
腎動態レノグラフィ
腎血管超音波ドブラ法
- 骨格筋血流
超音波ドブラ法
プレチスモグラフィ
温度希釈法
- 皮膚血流
サーモグラフィ
指尖脈波

Class III

- 冠動脈造影：冠動脈疾患の存在が否定的な患者、血行再建、弁置換術、心移植の対象とならない患者および慢性心不全患者全体に対するルーチン検査として

5

活動能力の評価

1 活動能力と運動能力

慢性心不全による活動能力の低下は、患者のQOLと充実度を直接に低下させるため、その改善は治療の主要目標である。活動能力は運動能力のみならず、心理的状態、認識能力、社会的環境等に依存する。これらの評価は初期の病態把握および管理をする上で極めて重要である¹¹⁸⁾。患者の活動能力を規定する最も重要な因子は運動能力である。患者は運動能力に応じた活動性を維持することが原則であるが、日常活動の許容範囲、職種や業務内容の選択、手術に際してのリスクの評価等に運動能力の評価は必須である¹¹⁹⁾。また、運動能力は独立した予後規定因子でもあり¹²⁰⁾、運動能力の指標である最大酸素摂取量の低下は心臓移植の適応基準の1つとなっている。

日常生活の活動レベルは、心理的要因、認識能力および回復意欲、疾病と治療の理解に基づく服薬および生活指導の遵守、家族を含む鍼胃からの支援等により影響される。これらの因子、特に反応性うつ状態、病識、家庭および社会環境については、定期的に評価しなければならない。

① 活動能力の評価法

NYHA重症度分類にみられるごとく問診による労作時の症状の評価は、定量性や客観性に乏しいという問題があるが、簡便であり何よりも患者の自覚である点が重要である。そこで基本的な日常活動と酸素摂取量に対応させた身体活動能力質問表（SAS: Specific Activity Scale）があり、特に日常生活で自覚症状が出現する中等症から重症の慢性心不全の運動能力評価に有用である^{121), 122)}。

活動能力・運動能力の評価

Class I

- 問診：運動能力、心理的状態、認識能力、社会的環境等の把握
- 心肺運動負荷試験：心移植やその他の高度な治療適応を検討するため
- 心肺最大運動負荷試験：労作時呼吸困難や易疲労性が運動制限因子となっている患者で原因を鑑別するため
- 最大酸素摂取量測定：予後評価のため

Class II a

- 心肺最大運動負荷試験：運動処方を作成するため
- 心肺運動負荷試験：心房細動、ペースメーカー患者の心拍数応答や至適プログラム決定、運動時の血圧、不整脈、身体障害の程度の評価、運動能力の変化と治療の評価等のため

Class III

- ルーチン検査としての最大負荷試験

② 運動能力の評価法

NYHA重症度分類は運動能を表すには感度が低いため、規格化された運動負荷試験が必要である。6分間歩行試験は重症例においては予後評価や機能障害の評価に有用なこともあるが、その変化は臨床的身体状況とは一致しないこともある¹²³⁾。最大酸素摂取量の測定は、予後評価^{120), 124) - 126)}、心臓移植候補者の決定^{120), 126) - 128)}、重症度評価^{129), 130)}、運動処方作成のための適切な方法¹³¹⁾である。

1) 運動負荷試験

運動能力を定量的に評価する標準的方法は、トレッドミルや自転車エルゴメータを用いた症候限界性漸増負荷法による動的運動負荷試験である¹³²⁾。標準化したプロトコルによる運動時間、最大運動時の仕事率、あるいは最大酸素摂取量により評価される。最大酸素摂取量は

最大心拍出量の第一次近似であり、心血管系の最大酸素輸送能および末梢の最大酸素利用能を反映する¹³³⁾。

呼吸困難（息切れ）や易疲労性が運動制限因子となっている患者では、その運動制限が心不全によるものか、それ以外によるものかを鑑別する必要がある。運動負荷試験に呼気ガス分析、動脈血酸素飽和度、または観血的血行動態測定を併用して、はじめてこれを明確に診断できることもある。連続呼気ガス分析により、運動中の酸素摂取量（ $\dot{V}O_2$ ）、二酸化炭素排泄量（ $\dot{V}CO_2$ ）、分時換気量（ $\dot{V}E$ ）等がモニター可能である。ガス交換比（ $\dot{V}CO_2/\dot{V}O_2$ ）を含む呼気ガス解析指標の実時間モニターは、個々の患者の相対的運動強度を知り得ることから、安全に運動負荷試験を行うために有用である。また、各種指標の時間軸に対する変曲点や相互の関係から検出し得る指標に、嫌気性代謝閾値（AT: Anaerobic threshold）¹³⁴⁾、呼吸性代償開始点（RC: Respiratory compensation point）、換気効率（ $\dot{V}E$ vs. $\dot{V}CO_2$ slope etc.）⁹⁹⁾、仕事率増加に対する $\dot{V}O_2$ 増加の割合（ $\Delta\dot{V}O_2/\Delta WR$ ）¹³⁵⁾等がある。連続呼気ガス分析を併用する運動負荷試験（心肺運動負荷試験）の適応¹³⁶⁾を表5に示す。

ATは、活動筋への酸素供給が不十分となり、有機的代謝に無機的代謝が加わる直前の運動強度である。ATを超えると、産生された乳酸が重炭酸イオンによって緩衝されて、過剰に産生される二酸化炭素により酸素摂取量増加に対する二酸化炭素排泄量の増加率が増えはじめる点として捕らえられる¹³⁴⁾。ATは、健常坐業成人では最大運動能力のおよそ50～55%^{130), 134)}であるが、年齢や心不全重症度とともに最大運動能力の低下がATの低下を上回るため上昇する¹³⁰⁾。

運動能力を定量的に評価するためには、呼気ガス解析により最大酸素摂取量を測定する必要がある。日本人の最大酸素摂取量とATの標準値¹³⁷⁾を表6に、最大酸素摂取量とATによる慢性心不全の機能分類¹³⁸⁾を表7に示す。最大運動能力は年齢とともに約8～10%/10年の割合で低下するとされるが^{130), 139)}残念ながらこの調査では高齢者で運動能力の高い被検者が多かったためその傾向がみられず、50歳以上では基準値としては不相当であり、再調査が待たれるところである。運動耐容能とNYHA機能分類を関連づけるためには、年齢、性別で補正した基準値を用いる。Peak $\dot{V}O_2$ 、嫌気性代謝域値いずれも

表5 心肺運動負荷試験の適応（文献136より転載、一部改変）

| |
|--|
| 1. 下記の心疾患患者における運動耐容能の評価あるいはその疑い患者における鑑別診断 |
| 1) 心不全（慢性心不全，左心不全，右心不全等） 2) 心筋症（肥大型，拡張型，二次性等），高血圧性心疾患，弁膜症，先天性心疾患 3) 虚血性心疾患（狭心症，無症候性心筋虚血，心筋梗塞等） 4) 徐脈性不整脈（洞不全症候群，房室ブロック等）または頻脈性不整脈（心房細動，心房粗動，発作性上室性頻拍，心室性期外収縮等） 5) 肺高血圧症（軽症または中等症） |
| 2. 下記の心血管疾患患者の治療方針決定，運動処方あるいは治療効果の評価 |
| 1) 心不全（慢性心不全，左心不全，右心不全等） 2) 心臓移植適応を検討する場合 3) 心大血管リハビリテーション適応疾患（急性心筋梗塞，狭心症，開心術後，大血管疾患，慢性心不全，末梢動脈閉塞性疾患）患者において運動処方を決定する場合 4) ペースメーカー・ICD・CRT・CRTD埋め込み患者の至適プログラム決定，または運動処方を決定する場合 5) 高血圧・糖尿病・高脂血症に対する運動療法の安全性確認と運動処方を決定する場合 6) 心血管疾患患者の多臓器に対する手術の安全性を確認する場合 |
| 3. 下記の呼吸器疾患患者における運動耐容能の評価あるいはその疑い患者における鑑別診断 |
| 1) 慢性閉塞性肺疾患（肺気腫，慢性気管支炎，気管支喘息） 2) 間質性肺疾患 3) 肺血管疾患 4) 先天性肺疾患 5) 膿胞性肺疾患 6) 運動誘発性気管支痙攣 |
| 4. 下記の呼吸器疾患患者の治療方針決定，運動処方あるいは治療効果の評価 |
| 1) 慢性閉塞性肺疾患（肺気腫，慢性気管支炎，気管支喘息） 2) 呼吸器疾患リハビリテーション適応疾患患者において運動処方を決定する場合 3) 肺手術前の評価 4) 心肺移植適応を検討する場合 |
| 5. 原因として心疾患，呼吸器疾患その他が疑われる下記の症状・病態の鑑別診断 |
| 1) 労作時の動悸息切れ 2) 労作時易疲労感 3) 運動耐容能低下 |

表6 日本人の嫌気性代謝閾値・最大酸素摂取量の標準値 (mL/kg/分) (文献137より引用)
自転車エルゴメータ

| | 年齢(歳)/性 | 20~29 | 30~39 | 40~49 | 50~59 | 60~69 |
|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 嫌気性代謝閾値 | 男性 | 18.4±3.6 | 16.1±3.1 | 15.1±3.0 | 15.3±2.9 | 17.5±2.9 |
| | 女性 | 15.6±2.5 | 16.6±3.6 | 16.2±2.2 | 16.0±2.6 | 15.5±1.8 |
| 最大酸素摂取量 | 男性 | 33.5±6.7 | 29.7±6.8 | 27.4±5.4 | 25.9±4.7 | 29.5±4.4 |
| | 女性 | 25.7±5.9 | 27.3±6.1 | 23.6±4.7 | 23.8±4.3 | 22.7±4.5 |

トレッドミル

| | 年齢(歳)/性 | 20~29 | 30~39 | 40~49 | 50~59 | 60~69 |
|---------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|
| 嫌気性代謝閾値 | 男性 | 20.1±3.6 | 18.2±4.1 | 17.3±3.0 | 17.8±3.2 | 20.2±3.2 |
| | 女性 | 17.6±3.0 | 17.9±2.8 | 16.8±2.6 | 16.6±3.0 | 17.3±2.1 |
| 最大酸素摂取量 | 男性 | 40.1±7.5 | 37.7±8.1 | 33.2±6.5 | 32.2±6.6 | 37.6±5.1 |
| | 女性 | 33.1±5.1 | 34.5±4.5 | 29.0±5.7 | 27.0±4.0 | 30.7±3.8 |

*嫌気性代謝閾値はV-slope法により求めたものを示す。50歳以上の群では日常活動度の高いボランティアが多かった。

表7 トレッドミルを用いた多段階漸増負荷試験から求めた嫌気性代謝閾値と最大酸素摂取量による慢性心不全の機能分類
文献138より引用

| 運動能への低下度 | 最大酸素摂取量 (mL/kg/分) | 嫌気性代謝閾値 (mL/kg/分) |
|----------|-------------------|-------------------|
| 正常～軽度 | >20 | >14 |
| 軽度～中等度 | 16~20 | 11~14 |
| 中等度～高度 | 10~16 | 8~11 |
| 高度 | 6~10 | 5~8 |
| 著しく低下 | <6 | <5 |

NYHA Class I では対応する基準値の約90%、Class II では約75%、Class IIIでは55~60%となる¹³⁰⁾。

2) 6分間歩行試験

特殊な設備が不要な簡便法として6分間歩行試験がある。20~50mの廊下を、6分間の最大努力による歩行距離を測定するものであり、およその運動能力を推定し得る^{123),140)}。6分間歩行距離は身長と体重および年齢に関連しており、日本人の正常域(m)は $[454 - 0.87 \times \text{年齢(歳)} - 0.66 \times \text{体重(kg)}] \pm 82$ (2標準偏差) に身長 (m) を乗じたものとされる¹⁴¹⁾。

する教育、相談支援により患者の自己管理能力の向上に努める^{143),144)}。患者、家族あるいは介護者に対し、息切れやむくみ等心不全の主要症候、特に急性増悪時の症状とその対処方法については十分な説明が必要である。労作時息切れおよび易疲労感の増強や安静時呼吸困難、下腿浮腫の出現のみならず食思不振や悪心、腹部膨満感、体重増加等が心不全増悪の症候であることを患者に充分理解させる。

また、症状モニタリングのうち、毎日の体重測定（毎朝、排尿後）は重要であり、短期間での体重増加は体液貯留の指標として有用である。日の単位で体重が2 kg以上増加するような場合は、急性増悪を強く示唆する。これらの症候により増悪が疑われた場合には自ら活動制限、食塩制限を厳しくするとともに、速やかに受診することを指導する。高齢患者では、浮腫等の症状に気づきにくいいため、家族あるいは介護者による注意が必要である。

服薬の中断は増悪誘因のひとつであり¹⁴⁵⁾、服薬順守は治療成功の鍵となる。薬剤名、投与量、投与回数、副作用を指導するとともに、薬剤師と連携し投薬量のチェック、コンプライアンスのチェック、副作用のモニタリング等を行うことが必要である。

自己管理能力を高めるために、患者教育を行う際には、患者の理解度を高めるための教材を有効に活用することも重要である¹⁴⁶⁾。

II 慢性心不全の治療

1 一般管理

1 自己管理能力の向上

患者の自己管理が重要な役割を果たし、自己管理能力を向上させることにより、予後は改善する¹⁴²⁾。外来患者における、毎日の体重測定や塩分制限の遵守率は約50%と報告されており、医療従事者は患者の自己管理が適切に行われているかを評価し、患者および家族に対

自己管理能力が十分でない、高齢者、独居者、認知症（合併）症例等、心不全増悪のハイリスク症例については、家族への教育、支援とともに、訪問看護等の積極的活用が求められる。

2 社会的活動性と仕事

慢性心不全の生活に及ぼす影響は身体機能の低下のみならず心理的適応にも依存しており、患者が社会的あるいは精神的に隔離されないように注意しなければならない。活動能力に応じた社会的活動は勧めるべきであり、可能であれば運動能力に応じた仕事を続けるべきである。

3 食事

全細胞外液量は体内ナトリウム量により規定されており慢性心不全では減塩によるナトリウム制限が最も重要である。重症心不全では1日の食塩量3g以下の厳格な塩分制限が必要である。米国のガイドラインではさらに厳しい1~2g以下のナトリウム制限が勧められている¹⁴⁷⁾、日本人の食生活では困難である。食事指導により、パンやうどん等の加工食品自体にも相当量のナトリウムが含有されていることを教育する。軽症心不全では厳格なナトリウム制限は不要であり、1日およそ7g以下程度の減塩食とする。高齢者においては過度のナトリウム制限が食欲を低下させ栄養不良となるため、味付けには適宜調節が必要である。

軽症の慢性心不全では自由水の排泄は損なわれておらず水分制限は不要である。口渇により過剰な水分摂取をしていることがあるので注意を要する。重症心不全で希釈性低ナトリウム血症を来した場合には水分制限が必要となる。肥満を合併している場合には減量のためのカロリー制限が必要である。その他の食事制限は明らかな適応（脂質異常症、糖尿病等）がない限り勧めない。

4 旅行

航空機旅行、高地あるいは高温多湿な地域への旅行では注意が必要である。一般的には短時間の航空機旅行は他の交通機関による旅行よりも好ましい。しかし長時間の航空機旅行はNYHA重症度分類Ⅲ度およびⅣ度の重症患者では増悪のリスクが高く、勧められない。どうしても航空機旅行が必要な場合には、飲水量の調節、利尿薬の適宜使用、軽い体操が必要である。またすべての心不全患者において、旅行時の食事内容や食事時間の変化、気候の変化が水分バランスに悪影響を及ぼす可能性を認識しておかなければならない。

5 ワクチン接種

すべての心不全患者、特に重症患者では、病因によらずインフルエンザに対するワクチンを受けることが望ましい。インフルエンザワクチン接種は冬季の死亡率低下に寄与することが示されている¹⁴⁸⁾。流行前のワクチン接種にはインフルエンザおよび肺炎球菌の重症合併症を防ぐ効果が期待できる。

6 喫煙

喫煙はあらゆる心疾患の危険因子であり、心不全患者では、禁煙により死亡率や再入院率が低減することが示されている^{149), 150)}。喫煙者に対しては、禁煙治療を勧める。

7 アルコール

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

8 安静と運動

浮腫を有する非代償性心不全、急性増悪時には運動は禁忌であり活動制限と安静が必要である。しかし薬物治療あるいは外科的治療がなされている状態の安定した慢性心不全では、安静によるデコンディショニングは運動耐容能の低下を助長するとともに、労作時の易疲労感や呼吸困難等の症状を悪化させる要因となる。特に高齢者においては、加齢による退行性変化および廃用性変化により、日常生活動作（ADL: Activity of daily living）が低下する。特に、下肢筋力やバランス機能の低下が著しいため¹⁵¹⁾、歩行や階段昇降等移動動作が制限されやすく容易に転倒し、排泄行動や、家事、社会活動等、患者の日常生活全般に影響を及ぼす。したがって、心不全患者の一般管理において、ADLの評価は重要であり、連続歩行、階段昇降といった運動耐容能の評価とともに、排泄行動、入浴、食行動、家事等の日常生活動作能力の評価も必要である。適度な運動は、運動耐容能を増して日常生活の症状を改善しQOLを高めることが明らかとなっており^{152), 153)}、ADLの維持、拡大にも有効である。運動療法の詳細については、本ガイドラインの運動療法の項、および「心疾患における運動療法ガイドライン」を参照されたい。

9 入浴

入浴は慢性心不全患者において禁忌ではなく、適切な

入浴法を用いればむしろ負荷軽減効果により臨床症状の改善をもたらすことが示されている¹⁵⁴⁾。熱いお湯は交感神経緊張をもたらすこと、深く湯につかると静水圧により静脈環流量が増して心内圧を上昇させることから温度は40～41℃、鎖骨下までの深さの半座位浴で、時間は10分以内がよいとされる。また、低温サウナも重症慢性心不全患者の治療に有効であるとする報告があるが¹⁵⁵⁾、生命予後の改善効果があるかどうかについてはまだ明らかではない。

10 避妊

慢性心不全の妊婦では死亡率が高く、正常の妊娠、分娩は困難のことがある。これらの患者では妊娠を避けることが望ましい。より軽症の慢性心不全でも妊娠が心不全を悪化させる危険性について十分説明する。妊娠を希望する際は、医師との相談が不可欠である。また、心不全治療薬の多くは、妊娠中の投与は禁忌である。

11 性生活

慢性心不全患者において性交渉時の血行動態を測定した報告は皆無であるが、健常人および陳旧性心筋梗塞患者における検討では絶頂期の心拍数、血圧は両群で差がなく、心臓二重積（心拍数×血圧）は、安静時のおよそ3倍に達するとされる¹⁵⁶⁾。運動強度でいうとおよそsingle Master 負荷試験に相当することから、不整脈の誘発、負荷後の過度の息切れ、疲労感なしにsingle Masterを行い得れば性交渉は可能と考えられる。しかし心拍数、血圧の反応は年齢や重症度よりもむしろ個体差や性行為時の状況によるところが大きい。一方で、心不全患者の60～70%が性的機能不全（ED：Erectile dysfunction）を有していると報告されている¹⁵⁷⁾。性的機能改善薬であるPhosphodiesterase 5（PDE5）阻害薬は、血管拡張作用を有し、慢性心不全の運動耐容能改善効果も報告されているが¹⁵⁸⁾、安全性のデータが乏しく、現時点でのED治療としての投与は推奨されない。

12 精神症状

抑うつや不安等の精神症状や不十分なソーシャルサポートが、心不全患者の予後に影響する^{159), 160)}。したがって、心不全患者に対する支援には精神的支援も含む必要がある。さらに、症状によっては、精神科医あるいは心療内科医による診断・専門的治療や臨床心理士によるカウンセリングも考慮すべきである。

13

多職種による包括的疾患管理プログラム

欧米では1990年代半ばから慢性心不全患者を対象として疾患管理の予後に対する有効性を検証する介入試験が行われてきた。その結果、患者教育、治療コンプライアンスの向上、訪問や電話等による患者モニタリング、治療薬の調節、看護師による管理等の疾患管理が予後の改善に有効であることが報告されている。薬物療法の心不全増悪による再入院に対する減少効果は、ACE阻害薬で22%（SAVE）¹⁵⁵⁾、β遮断薬で32%（CIBIS II）¹⁶¹⁾、ジギタリスで23%（DIG）¹⁶²⁾、スピロノラクトンで35%（RALES）³⁸⁾にとどまっておらず、疾患管理の効果は薬物治療の効果と同等あるいはそれ以上と考えられる。さらに疾患管理は単独で効果を有するものではなく、それによって、最適な薬物治療が行われ、治療アドヒアランスが向上し、治療効果を最大限に引き出せる。

我が国の慢性心不全患者も心不全増悪による再入院率が高く、その誘因を検討すると、ナトリウム・水分制限の不徹底が33%と最も多く、過労、治療薬服用の不徹底、精神的または身体的ストレス等の予防可能な因子が上位を占めた。感染症・不整脈・心筋虚血・高血圧等の医学的要因よりもむしろ多かった。さらに、心不全増悪による再入院の規定因子として退院後受診頻度が月0～1回の患者は、それ以上の患者より再入院のリスクが約5倍高かった^{145), 163)}。このような慢性心不全患者の実態は、疾患管理が我が国の慢性心不全患者の再入院予防においても必要であることを示している。

疾患管理の要点は、多職種（医師・看護師・薬剤師・栄養士等）によるチーム医療、退院時指導、フォローアップ計画（病診連携）、ガイドラインに沿った薬物治療、十分な患者教育・カウンセリング、患者モニタリングによる心不全増悪の早期発見等が挙げられる（表8, 9）^{164), 165)}中でも患者教育は極めて重要である。患者、家族および介護者等に慢性心不全の特徴、心不全増悪時の症候とその対処方法、薬物治療に関しての十分な説明を行うとともに、ナトリウム、水分制限、活動制限や禁酒、禁煙の指導を行う。さらに、毎日の体重測定、規則的な服薬等自己管理の重要性を明確にすることが必要である。

一般管理

Class I

- 多職種による自己管理能力を高めるための教育、相談支援：患者および家族、介護者に対して

表8 慢性心不全患者に対する疾病管理プログラムの要点
（文献164より改変引用）

1. 包括的アプローチ
2. 教育および支援（患者や家族あるいは介護者に対して）
3. 薬物治療の適正化
4. 退院後の十分かつ頻回なフォローアップ（外来・在宅・電話）
5. 医療専門職との密接な連絡
6. ケアの連携・統合
7. 心不全症状・徴候の早期発見
8. 運動療法

表9 慢性心不全患者および家族・介護者に対する教育・
カウンセリングの内容（文献165より改変引用）

| |
|--|
| <p>一般的事項</p> <p>心不全の病態の説明</p> <p>身体的変化（症状・徴候）</p> <p>精神的变化</p> <p>予後</p> <p>症状のモニタリングと管理</p> <p>心不全増悪時の症状</p> <p>体重の自己測定（毎日）</p> <p>症状増悪時の対処方法</p> <p>精神症状の対処方法</p> <p>食事療法</p> <p>ナトリウム・水分制限</p> <p>アルコール制限</p> <p>遵守するための方法</p> <p>薬物療法</p> <p>薬の性質、量、副作用</p> <p>併用薬剤</p> <p>複雑な薬物治療への対処</p> <p>費用</p> <p>遵守するための方法</p> <p>活動・運動</p> <p>仕事および余暇</p> <p>運動療法</p> <p>性生活</p> <p>遵守するための方法</p> <p>危険因子の是正</p> <p>禁煙</p> <p>肥満患者における体重コントロール</p> <p>脂質異常症、糖尿病、高血圧の管理</p> |
|--|

- 体重測定と増悪症状のモニタリング
- 薬物治療の継続および副作用のモニタリング
- 禁煙
- 症状安定時の適度な運動

Class II a

- 1日7g程度のナトリウム制限食
- 節酒
- 感染症予防のためのワクチン接種
- 精神症状のモニタリングと専門的治療：抑うつ、不安等に対して
- 心不全増悪のハイリスク患者への支援と社会資源の活用：独居者、高齢者、認知症合併者等に対して

Class III

- 大量の飲酒

- ED治療としてのPDE5阻害薬と亜硝酸薬の併用：重症心不全患者に対して

2 薬物療法

1 収縮機能障害に対する治療

心不全の大半は左室収縮機能不全に基づく心不全である。特にその原因としては非虚血性の拡張型心筋症と、いわゆる虚血性心筋症に大別できる。これらの疾患においては交感神経系、RAA系が賦活化され、進行性の左室拡大と収縮性の低下、すなわちリモデリングが生じ、死亡、心不全の悪化等のイベントにつながると考えられている。したがって、このような神経内分泌系を阻害することにより左室リモデリングを抑制し、心不全の予後を改善することが最近の慢性心不全治療の中心となっている。ここではこのような世界的傾向をふまえた上で、我が国の事情に即した薬物治療のガイドラインを提供することを目標とした。抗凝固薬、アミオダロン以外の抗不整脈薬については他の項を、また収縮機能障害による慢性心不全の急性増悪時の治療は「急性重症心不全治療ガイドライン」を参照されたい。

① ジギタリス

1997年にDIGの結果が発表され、ジゴキシンが洞調律心不全患者の心不全増悪による入院を減らすことが明らかとなったが予後は改善しなかった¹⁶²⁾。DIGのサブスタディーではジゴキシン血中濃度に比例して死亡率が増加することが明らかにされており、LVEF 45%以下の洞調律の心不全患者の至適血中濃度として、0.5～0.8 ng/mLが提案されている¹⁶⁶⁾。

DIG¹⁶²⁾ではジゴキシンが不整脈に関連した死亡をむしろ増加させる傾向にある。またDIGの別のサブスタディーでは、ジゴキシンは女性心不全患者においてはむしろ予後を悪化させるというエビデンスも得られている¹⁶⁷⁾のでこれらの患者群における使用は注意を要する。

一方、心房細動を伴う心不全患者においては、心拍数をコントロールし十分な左室充満時間を得るためにジギタリスが用いられる。これは臨床症状の改善を目的とするものであって、心房細動を伴う左室収縮機能不全患者においてジギタリスが予後を改善するかどうかに関するエビデンスはない。また左室収縮機能低下に基づく心不全患者の心房細動のレートコントロールにジギタリスが最適であるかどうかについてもエビデンスも得られてい

ない。

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

② 利尿薬

心不全患者のうっ血に基づく労作時呼吸困難、浮腫等の症状を軽減するために最も有効な薬剤である。ループ利尿薬を基本に、我が国ではフロセミド、トラセミド、エタクリン酸、ブメタニド、ピレタニド、アゾセミドが用いられる。それぞれの利尿薬間の予後に対する効果に関しては、大規模試験によるエビデンスは得られていない。軽症例ではサイアザイド系利尿薬も用いられ、またループ利尿薬で十分な利尿が得られない場合にはサイアザイド系利尿薬との併用を試みてよい。ただしこれらの利尿薬は低カリウム血症、低マグネシウム血症を来しやすく、ジギタリス中毒を誘発しやすいばかりでなく、重症心室性不整脈を誘発することもある。したがってこれらの利尿薬の使用時には血清カリウムおよびマグネシウムの保持を心がける。慢性心不全に関する臨床試験の解析結果では、ループ利尿薬の使用は予後悪化因子であると報告されている¹⁶⁸⁾。純粋な水利尿を促進し、電解質異常やRAA系の賦活化を来しにくいバゾプレッシン阻害薬が使用可能である^{169), 170)}。

③ アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬

このクラスの薬剤の左心機能不全に基づく心不全患者、あるいは心筋梗塞後患者の生命予後、および種々の心血管イベントに対する効果は CONSENSUS¹⁷¹⁾、SOLVD^{172), 173)}等の大規模臨床試験により確立されている。無症候の左室収縮機能不全についても心不全の入院を抑制し、生命予後を改善することがその後の長期経過観察で明らかになっている¹⁷⁴⁾ので、すべての左室収縮機能低下患者に用いられるべきである。また高用量と低用量を比較した場合、死亡率には差がないものの、死亡または入院に関しては高用量でより効果が得られるとの ATLAS¹⁷⁵⁾の結果もあるので、薬剤の忍容性がある限り(咳嗽の有無、血圧、血清クレアチニン値、血清カリウム値のチェック)、増量を試みる。

④ アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB)

ヒトではアンジオテンシン I から II への変換のかなりの部分はACE系ではなく、キマーゼ系によるものであると考えられている。したがって、アンジオテンシン II の作用をより確実にブロックする薬剤として、ARBが

心不全治療に試みられるようになった。まず、ACE阻害薬の投与されていない心不全患者に対する効果においては、我が国の臨床試験 ARCH-J においてカンデサルタンがプラセボと比較して心不全の進行 (66.7%減少) および心血管イベントを抑制することが報告された¹⁷⁶⁾。ACE阻害薬に忍容性のない患者を対象とした CHARM alternative 試験においても、カンデサルタンは心血管死亡または心不全悪化による入院を有意に減少した¹⁷⁷⁾。ACE阻害薬とARBとの比較では、高齢者の心不全患者を対象に、ロサルタンの死亡率に対する有効性をカプトプリルと比較した臨床試験 ELITE II¹⁷⁸⁾の結果、忍容性においてARBはACE阻害薬より優れていたものの、死亡率改善効果には有意差は得られなかった。心不全および左室収縮機能不全を伴う急性心筋梗塞患者を対象とした大規模試験 VALIANT においても、ARBのACE阻害薬に対する心血管イベント抑制効果の非劣性が確認されている¹⁷⁹⁾。一方、ACE阻害薬の左室リモデリング抑制効果は、副次的に増加するブラジキニンに負うところが大きいとする考え方もあり、ARBとACE阻害薬との併用の効果を検証する大規模臨床試験が行われた。Val-HeFT においては利尿薬、ジギタリス、ACE阻害薬等の標準的治療薬が既に投与されている慢性心不全患者へのARBバルサルタンの追加投与は総死亡率を改善しなかった。一方、心不全の悪化による入院を減少させ、症状を軽減しQOLも改善した¹⁸⁰⁾。CHARM Added 試験でも既にACE阻害薬の投与されている患者において、カンデサルタンは心血管死亡または心不全入院を減少させた¹⁸¹⁾。

以上よりARBは左室収縮機能低下に基づく慢性心不全患者においてACE阻害薬と同等の心血管イベント抑制効果を有し、さらにACE阻害薬に追加することによってもさらなるイベント抑制効果が得られる。したがってACE阻害薬が忍容性等の点で投与できない場合にはARBを用いるべきである。ただし腎機能に及ぼす影響や高カリウム血症、低血圧等についてはACE阻害薬と同様の注意が必要である。またACE阻害薬、ARB、β遮断薬の三者併用についてはVal-HeFTでは否定的な結果であったが、その後のCHARMでは肯定的な結果となり、未だ一定の見解が得られていない。

⑤ β遮断薬

US Carvedilol study¹⁸²⁾においてはカルベジロール、CIBIS II¹⁶¹⁾においてはビソプロロール、MERIT-HF¹⁸³⁾ではコハク酸メトプロロールの有意な生命予後、および心不全悪化防止効果が明らかにされた。我が国では、低

用量カルベジロール（1日5 mgおよび20 mg）とプラセボの比較試験，MUCHAにおいて，一年弱という比較的短期間の観察ではあるが，両投与量ともに心血管イベントおよび心不全による入院（71%減少），あるいは死亡または心血管イベントによる入院（91%減少）を著明に減少させた．LVEFは用量依存的に改善した¹⁸⁴⁾。

以上の臨床試験の対象のほとんどはNYHA II度およびⅢ度の患者であり，最も重症のⅣ度患者は少数であった．COPERNICUSでは，LVEFが25%以下のNYHA Ⅳ度の重症心不全患者においてもカルベジロール投与により35%の死亡率低下が得られた¹⁸⁵⁾．個々のβ遮断薬の効果を比較した試験は少ないが，COMETではカルベジロールと酒石酸メトプロロールの効果が比較され，カルベジロール群で死亡率が有意に低かった¹⁸⁶⁾。

一方，心不全症状のない左室機能不全患者に対するβ遮断薬のエビデンスも得られている．CAPRICORNでは，LVEFの低下した心筋梗塞患者にカルベジロールを投与し，死亡率が低下した¹⁸⁷⁾．したがって有症状の心不全患者のみならず，無症状の左室収縮機能低下患者においてもβ遮断薬導入を試みる事が勧められる。

β遮断薬の投与に際しては，NYHA Ⅲ度以上の心不全患者は原則として入院とし，体液貯留の兆候がなく，患者の状態が安定していることを確認した上でごく少量より時間をかけて，数日～2週間ごとに段階的に増量していくことが望ましい．β遮断薬の開始にあたっては，徐脈性不整脈や閉塞性肺疾患等の禁忌となる合併疾患がないことを確認する．血漿BNP濃度はその忍容性や有効性の指標となる¹⁸⁸⁾．カルベジロールを用いる場合は，初期用量を2.5 mg/day（分2）とし，重症例では1.25 mg/dayとする．以後，3.75または5 mg/day→7.5 mg/day→10 mg/day→15 mg/day→20 mg/dayと増量する．増量に際しては自覚症状，脈拍，血圧，心胸比，および心エコー図による心内腔の大きさ等を参考にし，心不全の増悪，過度の低血圧や徐脈の出現に注意する．ACE阻害薬と同様，欧米の臨床試験での目標用量と我が国の常用量との間にかなりの開きがあり，薬剤忍容性をみながら，できるだけ増量すべきとの意見もあるが，至適用量についての明確な結論は出ていない。

β遮断薬開始のタイミングは心不全急性増悪からの回復期で，退院前が望ましい¹⁸⁹⁾．初期用量を開始し，以後外来で増量する．また，β遮断薬治療中に心不全増悪を来たした場合，強心薬を使用するときには，PDE阻害薬が望ましい．特にカルベジロール投与中の場合，ドブタミンの使用は血行動態を悪化させることが示されている¹⁹⁰⁾．心不全の程度によってはβ遮断薬を中止せざ

るを得ない場合もあるが，病態が安定したら退院前には必ず再開とする¹⁹¹⁾。

β遮断薬の効果を予測する指標として，様々な検討がなされてきたが，一定の見解は得られていない．最近ではアドレナリン受容体シグナル伝達に関わる遺伝子多型がレスポンス予測に有用との報告がなされている^{192),193)}が，我が国におけるコンセンサスは得られていない．β遮断薬とACE阻害薬のどちらを先に投与するかについて，CBIS Ⅲ研究で検討され，ビソプロロール投与で心不全増悪予防効果が報告された¹⁹⁴⁾。

なお慢性心不全における大規模試験のエビデンスのあるβ遮断薬はカルベジロール，ビソプロロール，メトプロロールであるが，このうちカルベジロールのみが我が国では保険適用となっている。

⑥ 抗アルドステロン薬

NYHA Ⅲ度以上の左室収縮機能不全に基づく重症心不全患者を対象とした大規模試験（RALES）では，スピロラクトンの併用が全死亡率，心不全死亡率，突然死のいずれをも減少させることが明らかとなった³⁸⁾．また，EPHESUS試験でも，急性心筋梗塞後に左心機能不全および心不全を合併した患者では，エプレレノン併用すると，死亡および心血管イベントの発生リスクが抑制されることが報告された³⁹⁾．しかし，ACE阻害薬あるいはARBとスピロラクトンの積極的併用により血清カリウムの上昇に伴う死亡，入院等が増加するとの報告がある¹⁹⁵⁾．これら3剤の併用は避けるべきである．高カリウム血症を回避するためには，ベースラインの血清クレアチニン値1.6 mg/dL以上，血清カリウム値5.0 mEq/L以上の場合には使用を控えること，初期用量は12.5 mg/day（エプレレノンの場合は25 mg/day）とすること，カリウム製剤や非ステロイド系抗炎症薬との併用を避けること等が挙げられる．開始後3日目，1週後，以後3か月後までは毎月血清カリウム値とクレアチニン値を測定することが望ましい。

⑦ アミオダロン

心臓突然死は，心不全の増悪による死亡とならんで心不全の二大死因であり，その基礎となっているのは心室頻拍および心室細動等の重症心室性不整脈である．アミオダロンはこれらの重症心室性不整脈を抑え，心不全患者の突然死を予防することが期待される．各種の臨床試験では^{196),197)}必ずしも一貫した結果がえられていないが，過去の臨床試験のメタアナリシス¹⁹⁸⁾では，全死亡率および不整脈死を減少させることが報告されている。

ただし植込み型除細動器（ICD）との比較を行った大規模試験SCD-HeFTでは、プラセボと比較して有効性がなかった¹⁹⁹⁾。使用に際しては、特異的な副作用（甲状腺機能障害、間質性肺炎、角膜色素沈着、肝機能値の異常）の早期検出のため定期的な甲状腺機能、肺機能、胸部X線撮影、血中KL-6測定、眼科受診等が必要である。

⑧ 末梢血管拡張薬

欧米のガイドラインでは、種々の原因によりACE阻害薬を用いることのできない患者において生命予後の改善を目的として硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用²⁰⁰⁾が推奨されている。しかし、我が国では積極的には使用されていない。硝酸薬単独の使用では、急性期血行動態の改善は期待できるが、予後改善効果については不明である。

一般にカルシウム拮抗薬は、長期に用いると心不全を悪化させる危険性があり勧められない。血管選択性の高いジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、このような有害事象が少ないとされるが、長期予後を改善するとのコンセンサスは得られていない²⁰⁰⁾。

⑨ 経口強心薬

1980年代から行われた種々の経口強心薬の大規模臨床試験は、ことごとく否定的な結果に終わり^{201), 202)}、米国では経口強心薬について否定的な見方がなされている。しかしながら、生命予後の改善効果のみが慢性心不全治療の最終目的ではないとの見解にたてば、経口強心薬の臨床的有用性についても再考慮すべきであろう。特に、重症例におけるQOLの改善^{203), 204)}を目的とする場合や、静注強心薬からの離脱時、またはβ遮断薬導入時

の使用はその有用性に検討の余地がある。我が国におけるNYHA機能分類ⅡmまたはⅢ度の心不全患者を対象としたピモベンダンの臨床所見、EPOCH²⁰⁵⁾では52週間の試験期間中、ピモベンダン群ではプラセボ群に比較して複合エンドポイントは大きく減少しSpecific Activity Scaleで評価した身体活動能力は改善した。経口強心薬として現在我が国ではピモベンダン、デノパミン、ドカルパミン、ベスナリノンが認可されている。

⑩ ナトリウム利尿ペプチド

本治療薬は、静注でのみ使用可能であり、急性心不全に用いられる。血管拡張作用と神経体液因子抑制効果を有するため、入退院を繰り返す重症心不全例を対象として、ANP製剤カルペリチドの外来での間欠投与が試みられている。ANP製剤であるカルペリチドは、急性増悪期の使用により、死亡・再入院が抑制されるとの小規模なデータ⁵⁷⁾がある。多数例を対象としたFUSION II試験²⁰⁶⁾において有用性は認められなかった。

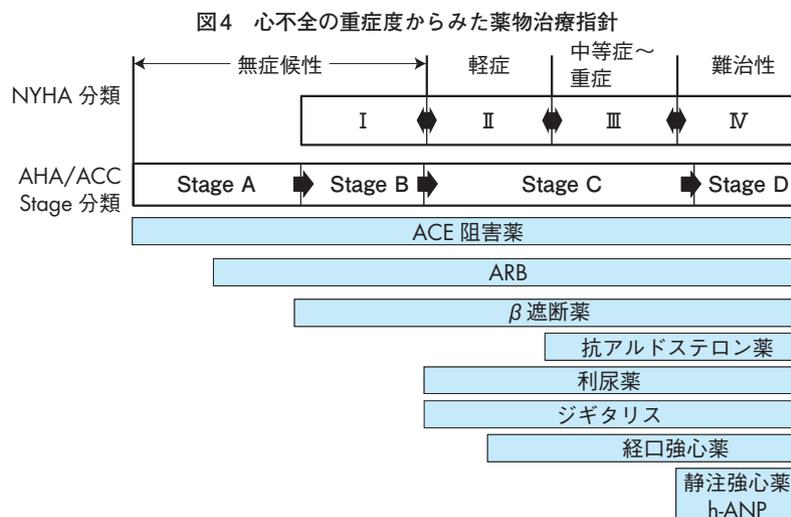
心不全ステージ別に見た薬物治療（図4）

ステージA（危険因子を有するが、心機能障害がない）

高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、喫煙等の危険因子を有する場合には、それぞれのガイドラインにしたがって是正・治療を行う。これらの危険因子を伴う高血圧や糖尿病がある場合には、積極的にACE阻害薬を開始する。また、既に冠動脈疾患を発症している場合にはACE阻害薬はその二次予防に有用である²⁰⁷⁾。ACE阻害薬に対する忍容性に乏しい場合には、ARBを使用する。

ステージB（無症状の左室収縮機能不全）

まずACE阻害薬が適応となる。ACE阻害薬の投与が



副作用等で使用不可能な症例では、ARBを投与する。心筋梗塞後の左室収縮機能不全であればβ遮断薬の導入も考慮する。心房細動による頻脈を伴う症例ではジギタリスを用いる。

ステージC（症候性心不全）

NYHA II度：ACE阻害薬に加えてβ遮断薬導入を行う。肺うっ血所見や全身浮腫等体液貯留による症状が明らかである場合には、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬を用いる。洞調律で重症心室性不整脈を伴わない非虚血性心筋症には、低用量ジゴキシンの使用を考慮する。

NYHA II m以上では他の薬剤で症状の改善が得られない場合、不整脈増悪に注意を払いながらピモベンダンを追加してもよい。

NYHA III度：NYHA II度と同様、ACE阻害薬、β遮断薬、ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬、ジゴキシンの用いる。スピロラクソンを追加する。QOL改善、さらなる心血管イベントの抑制を目的としたピモベンダンの追加を行ってもよい。

NYHA IV度：入院とする。カテコラミン、フォスフォジエステラーゼⅢ阻害薬、利尿薬、カルペリチド等の非経口投与を行い状態の安定化を図る。状態の安定化が得られたならACE阻害薬、スピロラクソンを含む利尿薬、ジギタリス等の経口心不全治療薬への切り替えを行い、さらにβ遮断薬導入を試みる。

ステージD（治療抵抗性心不全）

体液管理と薬物治療が適正かもう一度見直す。心臓移植の適応について検討する。積極的治療によっても予後改善が期待されない場合は、本人や家族の同意のもとで苦痛の解除を主眼とする末期医療ケアを行う。この場合、ICDの作動を解除する。

経口心不全治療薬の選択

（表10に主な心不全治療薬の用量を示す）

Class I

- ACE阻害薬：禁忌を除きすべての患者に対する使用（無症状の患者も含む）（エビデンスレベルA）
- ARB：ACE阻害薬に忍容性のない患者に対する投与（エビデンスレベルA）
- β遮断薬またはジゴキシンの頻脈性心房細動を有する患者にレートコントロールを目的に使用（エビデンスレベルB）
- β遮断薬：有症状の患者に対し予後の改善を目的とした導入（エビデンスレベルA）
- ループ利尿薬、サイアザイド系利尿薬：うっ血に基づく症状を有する患者に対する使用（エビデンスレベルC）
- 抗アルドステロン薬：ループ利尿薬、ACE阻害薬が既に投与されているNYHA III度以上の重症患者

表10 主な経口心不全治療薬の用量

| | 大規模試験における用量 | 国内で承認された適応症・用量 |
|----------------------|---|--|
| アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬 | | |
| エナラプリル | SOLVD 初期量：5 mg/day, 目標：20 mg/day 実際使用量： Prevention trial 16.7 mg/day Treatment trial 16.6 mg/day CONSENSUS 初期量：10 mg/day 目標：20 mg/day, 最大 40 mg/day 実際使用量：18.4 mg/day | 5～10 mg/day 2.5 mg/dayより開始 |
| リシノプリル | ATLAS 初期量：2.5～5 mg/day 目標：低用量：2.5～5 mg/day 高用量：32.5～35 mg/day | 5～10 mg/day 腎障害・高齢者では2.5 mg/dayより |
| カプトプリル | ELITE II 目標：150 mg/day | 高血圧症：37.5～75 mg/day（最大150 mg/day） |
| アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬（ARB） | | |
| カンデサルタン | CHARM 初期量：4 or 8 mg/day 目標：32 mg/day 実際使用量：24 mg/day ARCH-J 初期量：4 mg/day 目標：8 mg/day 実際使用量：8 mg/day | 4 mg/day（重症例では2 mg/day）より開始 維持量：8 mg/day 高血圧症：4～8 mg/day（最大12 mg/day） 腎障害では2 mg/dayより開始 |

| | | |
|----------------|--|---|
| ロサルタン* | ELITE II 初期量：12.5 mg/day 目標：50 mg/day 実際使用量：42.6 mg/day | 高血圧症：25～100 mg/day |
| バルサルタン* | Val-HeFT 目標：320 mg/day 実際使用量：254 mg/day | 高血圧症：40～80mg/day（最大160mg/day） |
| β遮断薬 | | |
| カルベジロール | US Carvedilol 初期量：12.5 mg/day 目標：100 mg/day 実際使用量：45±27 mg/day MUCHA 実際使用量：5 or 20 mg/day | 1回1.25 mg 1日2回食後経口投与から開始 維持量：1回2.5～10 mgを1日2回食後経口投与 |
| メトプロロール* | MERIT-HF 初期量：12.5 or 25 mg/day 目標：200 mg/day 実際使用量：159 mg/day | 高血圧：60～120 mg/day, 最大 240 mg/day 狭心症, 頻脈性不整脈：60～120 mg/day |
| ビソプロロール* | CIBIS II 初期量：1.25 mg/day, 目標：10 mg/day 実際使用量：— | 本態性高血圧（軽症～中等症）, 狭心症, 心室性期外収縮：5 mg/day |
| 抗不整脈薬 | | |
| アミオダロン* | GESICA 初期量：600 mg/day × 14 days 維持量：300 mg/day CHF-STAT 初期量：800 mg/day × 14 days 維持量：400 mg/day | 導入期 400 mg/day 維持期 200 mg/day |
| 血管拡張薬 | | |
| 硝酸イソソルビド* | V-HeFT 初期量：80 mg/day 目標：160 mg/day 実際使用量：136 mg/day | 狭心症：40 mg/day |
| ヒドララジン* | V-HeFT 初期量：150 mg/day 目標：300 mg/day 実際使用量：270 mg/day | 初期量 30～40 mg/day 維持量 30～200 mg/day |
| 利尿薬 | | |
| フロセミド | | 40～80 mg/day |
| アゾセミド | | 60 mg/day |
| トラセミド | TORIC 目標 10 mg/day | 4～8 mg/day |
| スピロラクトン | RALES 初期量：25 mg/day 目標：50 mg/day 実際使用量：26 mg/day 50～100 mg/day [†] | 50～100 mg/day |
| エプレレノン* | EPHESUS 初期量：25 mg/day 目標：50 mg/day 実際使用量：43 mg/day | |
| ジギタリス製剤 | | |
| ジゴキシン | 年齢, 性別, 体重, 腎機能を考慮したアルゴリズム**を用い初期量を決定 | 維持量 0.125～0.25 mg/day |
| 経口強心薬 | | |
| ピモベンダン | EPOCH 実際使用量：2.5 or 5.0 mg/day | 2.5～5.0 mg/day, 1日2回に分け投与. |

* 我が国で慢性心不全に対する保険適用が認められていないもの。

** Jelliffe RW, Brooker GA. A nomogram for digoxin therapy. Am J Med 1974; 57: 63-68

† 心不全におけるスピロラクトンの投与量は25～50 mg/dayが妥当である。

国内で承認された適応症・用量は心不全の保険適用が認められている薬剤ではその投与量を、認められていない薬剤では承認されている他の疾患に対する投与量を記載した。

に対する投与（エビデンスレベルA）

Class II a

- ジギタリス（血中濃度0.8 ng/mL以下で維持）：洞調律の患者に対する投与（エビデンスレベルB）
- ARBとACE阻害薬との併用（エビデンスレベルB）
- 経口強心薬短期使用：QOLの改善，経静脈的強心薬からの離脱を目的に短期投与（エビデンスレベルB）
- β遮断薬：無症状の左室収縮機能不全患者における導入（エビデンスレベルB）
- アミオダロン：重症心室性不整脈とそれに基づく心停止の既往のある患者における投与（エビデンスレベルB）

Class II b

- 硝酸イソソルビドとヒドララジンの併用：ACE阻害薬，あるいはARBの代用（エビデンスレベルB）
- 経口強心薬：β遮断薬導入時の併用（エビデンスレベルB）
- ループ利尿薬，サイアザイド系利尿薬，抗アルドステロン薬以外の利尿薬（エビデンスレベルC）

Class III

- 経口強心薬の長期使用：無症状の患者に対する長期投与（エビデンスレベルC）
- カルシウム拮抗薬：狭心症，高血圧を合併していない患者に対する使用（エビデンスレベルB）
- Vaughan Williams分類Class I群抗不整脈薬の長期経口使用（エビデンスレベルB）

2 拡張機能障害に対する治療

① 治療アルゴリズム（図5）

拡張機能障害を主たる病態とする心不全（拡張不全）は，(1)自覚症状が強く，時に治療抵抗性であること，(2)利尿薬投与により，低心拍出症状を起こしやすい，(3)拡張機能障害の原因が様々であり，治療方針も一定でない²⁰⁸⁾，等より収縮機能障害による心不全（収縮不全）とは異なった治療方針が必要であるが，拡張不全の治療戦略は，未だ確立されていない。その理由の1つとして，心不全治療に関する大規模臨床試験はほとんど収縮不全症例を対象に行われてきたことが挙げられる。したがって現段階においては一般的に考えられている治療法を記載することとする。

② 左室心筋が原因である拡張不全の治療

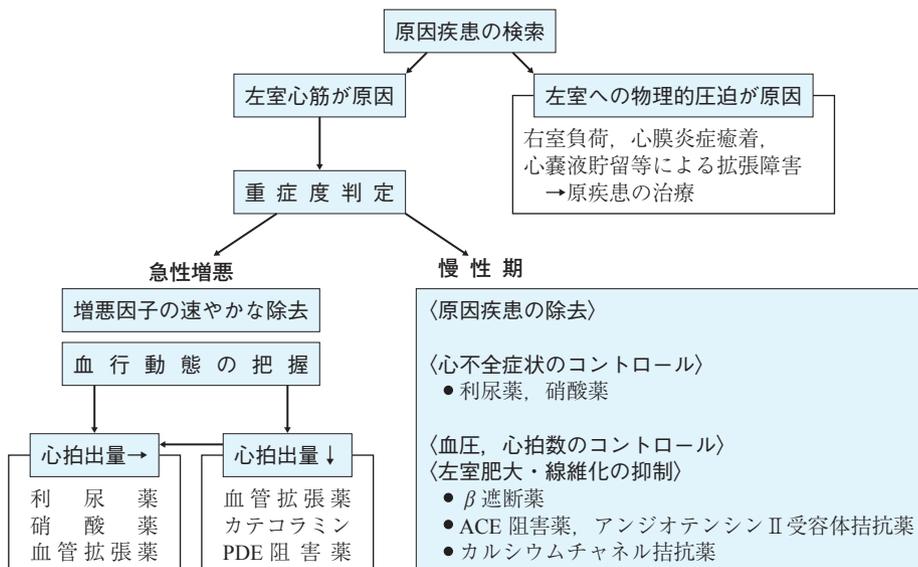
1) 急性増悪期の治療

急性増悪期の主症状は，左房圧上昇による肺うっ血と，低心拍出症状である。どちらの症状がより優位かを的確に把握する。

肺うっ血症状が強く，心拍出量が保たれている場合は，利尿薬，硝酸薬が有効である。しかし，拡張不全ではこれらの前負荷軽減薬は容易に心拍出量の低下を来すため，投与量には十分注意が必要である。

肺うっ血が強く，かつ低心拍出を呈する場合は，後負荷を軽減し，有効心拍出量を増やす必要がある。ACE

図5 左室機能不全の治療アルゴリズム
拡張不全



阻害薬、カルシウム拮抗薬による後負荷軽減とともに、カテコラミン、PDE阻害薬を併用する。カテコラミン、PDE阻害薬は軽度低下している収縮機能を改善するだけでなく、弛緩能をも改善すると考えられている²⁰⁹⁾。ただし、脈拍・不整脈の増加には注意すべきである。

同時に、増悪因子が明らかであり、かつ除去可能な場合、それを取り除くことが有効である。冠動脈狭窄・閉塞による心筋虚血が関与している場合は、血行再建を行う。発作性心房粗・細動による頻脈が原因のときは、速やかに洞調律に戻ることが重要であり、抗不整脈薬の静脈内投与、直流除細動器の使用を考慮する。頻脈コントロール目的での少量の β 遮断薬使用は、症例によって肺うっ血が存在していても有効である場合がある（詳細は「急性重症心不全治療ガイドライン」を参照）。

2) 慢性期の治療

慢性期は、原因疾患の除去、心不全症状のコントロール、左室肥大・線維化の抑制、脈拍数のコントロールが重要である。

まず、急性増悪を予防するため、原因疾患を除去する。虚血の所見が明らかである冠動脈狭窄に対して血行再建、大動脈弁狭窄・閉鎖不全には適切な時期に手術を考慮する。貧血があれば補正する。

自覚症状の軽減には、心拍出量を過度に減少させることなく上昇した左房圧を低下させる必要がある。したがって、利尿薬、硝酸薬は有効であるが、急性増悪期の治療同様、低用量から開始し、低血圧・低心拍出症状を慎重に監視すべきである。

心筋が原因である拡張不全の主病態は、左室肥大・線維化と考えられており、それらを抑制・退縮させる薬剤が有効と想像される^{*注1}。近年RAA系が左室肥大・線維化に重要な役割を果たしているという知見が蓄積され、ACE阻害薬、ARBへの拡張不全予防・治療効果が期待されている^{*注2}。

β 遮断薬は、降圧効果、肥大退縮効果とともに心拍数抑制効果にて拡張期充満を改善する可能性があり、心筋が原因である拡張不全には有効と考えられる。

収縮機能は正常または、軽度低下にとどまるため、強心薬はあまり有用ではない。しかし、病状の進行に伴い収縮機能不全も合併することがまれではなく、その時には収縮障害を伴う心不全に準じた治療を行う必要がある。

③ 左室外からの機械的圧迫による拡張不全の治療

機械的圧迫による拡張不全は臨床的に低心拍出症状と右心不全症状を呈し、心筋が原因である拡張不全とは症

状が異なる。治療の基本は、原因疾患の速やかな除去である。以下に早期診断治療が有効な疾患について治療手順を略記する。

1) 収縮性心膜炎

心膜剥離術が治療の基本である。症状の軽減にある程度利尿薬は有効であるが、 β 遮断薬・カルシウム拮抗薬は無効である。内科的治療を漫然と継続することは手術のタイミングをも逸してしまう。内科的治療に抵抗性になれば手術時期と考えられる。

2) 肺血栓塞栓症

高度な肺高血圧のため拡大した右室腔により左室が圧迫され、左室の拡張不全が生じる。利尿薬、硝酸薬は前負荷をとり、容易に心拍出量や血圧を低下させるので注意が必要である。むしろ前負荷は高めに保つよう心がける必要がある。 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬は無効である。急性期にはt-PAを用いた血栓溶解療法、慢性期には抗凝固療法とともに、外科的肺動脈内塞栓除去術を考慮する。

*注1) しかし、現在のところ、左室肥大を退縮し、拡張機能を改善し、自覚症状や運動耐容能の改善をもたらしたという報告はなく、今後の検討が待たれる。

*注2) 高血圧に対する降圧治療にて、左室肥大の退縮がACE阻害薬、利尿薬、 β 遮断薬、カルシウム拮抗薬によってもたらされ、その中でもACE阻害薬が最も有効であった²¹⁰⁾。また、V-HeFT試験ではLVEF 35%以上の心不全症例でも、エナラプリル群の方が、硝酸薬とヒドララジンの併用療法より有意に予後を改善した²¹¹⁾。左室収縮機能を保持した慢性心不全患者を対象にした最初の大規模無作為試験であるCHARM-PRESERVED Studyでは、心血管死・心不全の悪化による入院についてARB阻害薬（カンデサルタン）治療群に改善傾向がみられた²¹²⁾。中規模であるが、心エコー検査によって拡張不全を厳密に定義したACE阻害薬ペリンドプリルの無作為割付試験PEP-CHFでは、1年間の心不全増悪による入院件数はペリンドプリル投与群で減少した²¹³⁾。収縮機能の保たれた心不全患者を対象としたARB（イルベサルタン）の臨床試験I-PRESERVE²¹⁴⁾では、プラセボ投与群との間に差はなかった。 β 遮断薬についても拡張不全による心不全例の検討は少ない。 β 遮断薬の効果は収縮不全に限られるとの報告もある²¹⁵⁾中で、ネビボロールの臨床試験ではベースラインのLVEF 35%以上と未満で β 遮断薬の効果に差はなかったとするものもあり²¹⁶⁾、見解は一致していない。現在、我が国において収縮機能の保たれた心不全例を対象としたカルベジロールの臨床試験J-DHFが進行中である。

拡張不全治療指針案

心不全治療に関する大規模臨床試験はそのほとんどが収縮不全症例を対象にしており、拡張不全の治療評価が欧米においてもなされていない。したがって、現段階においては適応をクラス分けすることは極めて困難であるが、一般的に考えられている治療方針をもとに構成した。また、治療薬は臨床症状により大きく異なるため、NYHA重症度分類別に分けて記載した。

〈NYHA I - II度〉

Class I

- 利尿薬（エビデンスレベルC）

Class II a

- ACE阻害薬（エビデンスレベルB）
- ARB（エビデンスレベルB）
- β遮断薬（エビデンスレベルB）
- カルシウム拮抗薬（エビデンスレベルC）
- 硝酸薬（エビデンスレベルC）

Class III

- 経口強心薬の長期投与（エビデンスレベルC）

〈NYHA III - IV度〉

Class I

- 利尿薬（エビデンスレベルC）

Class II a

- ACE阻害薬（エビデンスレベルB）
- ARB（エビデンスレベルB）
- β遮断薬（エビデンスレベルB）
- アルドステロン拮抗薬（エビデンスレベルB）
- 硝酸薬（エビデンスレベルC）
- カルシウム拮抗薬（エビデンスレベルC）

Class II b

- ピモベンダン（エビデンスレベルC）

3 | 不整脈を合併する心不全の治療

心不全では心筋細胞内のカルシウム過負荷や間質の線維化を生じており、いずれも不整脈の発生と維持を来たす基盤を形成する。駆出率が40%以下の多数例での臨床試験では、心房細動の合併率は10～30%と極めて高率であり²¹⁷⁾、ホルター心電図での期外収縮(>10/時間)または3連発以上の心室性不整脈の発現も40～70%の頻度に見られ^{197), 218) - 220)}、いずれも心不全の重症度とともに増加する^{1), 221)}。同時に、これらの不整脈による徐脈や頻脈は心不全の誘因や悪化、あるいは突然死の原因となることから、心不全における悪循環を形成している

と考えられる。一方で、多くの抗不整脈薬は陰性変力作用ならびに催不整脈作用を有しており、心不全患者に対して用いることができない^{222), 223)}。

① 薬物治療**1) 心房細動**

心房細動は主として肺静脈を起源とする期外収縮が契機となり、心房内の複数興奮波のランダムリエントリーが形成されることにより維持される。心不全患者では心房の拡大、線維化等が不整脈発生・維持を容易にする基質を形成するものと考えられている。まず第一に、心房細動を合併する心不全では、脳梗塞を含む血栓塞栓症を予防するために、禁忌でない限りワルファリンによる抗凝固療法が勧められる。これは、心房細動の型（発作性、持続性、永続性）によらない。心房細動では心房収縮による心室充満効果が消失するため心拍出量が減少し、特に心室レートが速くなると血圧低下や心不全を来たす。血行動態が悪化したり（血圧が80 mmHg以下）、肺うっ血を来たした心房細動では、直流通電により洞調律化を図る。心拍数が早い場合には、それ自身が心不全を悪化させるだけでなく、心筋収縮力の低下を引き起こすため（tachycardia-induced cardiomyopathy）^{224), 225)}、心拍数調節を行うことが必要である。これまでジギタリスが第一選択となってきたが²²⁶⁾、ジギタリスによる洞調律化は期待できないばかりか徐拍化効果も弱く、心不全治療も兼ねてβ遮断薬を少量から用いることが望まれる^{161), 182)}。β遮断薬が禁忌、または用いることができない場合には心拍数調節を行う目的でアミオダロンを用いることができる²²⁷⁾（保険適用外）。再発予防に関して、キニジンを代表とするClass I群薬は死亡率を高め予後悪化させることが知られており^{228), 229)}、アミオダロンを除くⅢ群抗不整脈薬（ソタロール、ペプリジル）についてもその催不整脈作用からいずれも禁忌であり、同時にまた心不全例に対する十分な臨床研究もなされていないことから用いるべきでない。アミオダロンは副作用があるものの最も洞調律維持に優れ、欧米ではその使用経験も含めエビデンスを比較的有する唯一選択可能な抗不整脈薬である。我が国においても心不全例に対する低用量アミオダロンの使用成績として、13%の例で心外性副作用による中断が生じているものの、洞調律維持効果と心拍数抑制効果が報告されており²³⁰⁾、心不全（低心機能）又は肥大型心筋症に合併した心房細動で保険適応となった。なお、心房細動を合併した心不全患者を対象に、洞調律維持と心拍数調節の優劣を比較したAF-CHF studyでは、両治療間に有意な差は観察されず²³¹⁾、患者

個別に治療方針が模索されることが望ましい。

心不全患者における心房細動に対する薬物療法

Class I

- 抗凝固療法：心房細動を合併する心不全に対して（エビデンスレベルA）
- β 遮断薬とジゴキシンを用いた心拍数コントロール：収縮不全による心不全を合併する心房細動に対して（エビデンスレベルB）
- アミオダロン： β 遮断薬が禁忌、もしくは用いることができない場合の心拍数コントロール目的の投与（エビデンスレベルB）
- 電氣的除細動：心拍数コントロールが不能で、血行動態の破綻した心房細動に対して（エビデンスレベルC）

Class II a

- 洞調律維持または心拍数のコントロール：収縮不全による心不全を合併する心房細動に対する洞調律維持および心拍数調節という異なる治療方針（エビデンスレベルA）
- 非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬：拡張不全による心房細動の心拍数コントロール目的（エビデンスレベルC）
- 待機的な電氣的除細動：症状を有する持続性心房細動に対して（エビデンスレベルC）
- アミオダロン：心不全を合併する心房細動の再発予防目的（エビデンスレベルC）

Class II b

- 洞調律維持をめざす治療方針：拡張不全による心不全を合併する心房細動に対して（エビデンスレベルC）

Class III

- ジゴキシン：心房細動の既往のない低心機能例に対して、心房細動予防目的（エビデンスレベルC）
- アミオダロンを除くすべての抗不整脈薬および非ジヒドロピリジン系Ca拮抗薬：収縮不全による心房細動に対して（エビデンスレベルC）

2) 心室性不整脈

心不全における心室性不整脈は、左室拡大やLVEF低下のある患者ほど出現頻度が高く、これらの不整脈を有する患者ほど予後が悪い。この高い死亡率は、突然死だけでなく進行性心不全からもたらされており、その意味において心室性不整脈の存在は予後不良のマーカーであると考えられる。心不全では突然死を9～22%に認め^{1), 172), 197), 232)}、NYHA I～IIの方がNYHA III～IVより

も突然死の割合が高い¹⁸³⁾。心不全における突然死の回避には、その病因にかかわらず β 遮断薬が有用とされ^{161), 182), 183)}、アミオダロンも選択肢の一つである¹⁹⁸⁾。しかし、心不全自身に対する治療、他の誘発因子（電解質異常、虚血等）の是正が前提であり、心室性不整脈による突然死の予防にはICDを含む非薬物治療がより有効であることを認識しておく必要がある。なお、無症候性心室性不整脈に対する抗不整脈薬投与については、生命予後向上効果が得られないばかりか^{233), 234)}、抗不整脈薬の副作用が出現する可能性が高く、用いるべきでない。

心不全患者における心室性不整脈に対する薬物療法

Class I

- 誘因の除去：精神・肉体的ストレス、電解質異常、虚血、神経体液因子等（エビデンスレベルA）

Class II a

- アミオダロン：ICDを装着した心不全患者におけるその作動回数減少を目的（エビデンスレベルB）

Class II b

- アミオダロン：症候性心室頻拍を有する心不全患者で、ICDの利用が不可能な場合（エビデンスレベルC）

Class III

- 抗不整脈薬投与：無症候性の心室性不整脈の治療目的（エビデンスレベルA）

② 非薬物療法

1) ペースメーカーによる治療

一過性の脳虚血症状や著しい徐脈（40/分以下）のために心不全の悪化を伴う洞不全症候群や房室ブロックが主に適応となるが²³⁵⁾、適応基準に関しては我が国と欧米との間に差はない²³⁶⁾。心不全例では心房細動がない限り、心房心室の同期ペーシング（DDD ペーシング）を行う。医学的適応決定には、徐脈性不整脈と徐脈による運動耐容能の低下や心不全症状との因果関係の把握が最も重要である。徐脈により悪化し得る心疾患の合併や、徐脈を悪化させる可能性のある薬剤の使用が必須の場合にも、ペースメーカー治療を考慮すべきである。心不全との関わりでは、心筋症におけるペーシング治療がある。内科的治療に抵抗性を示す症候性肥大型心筋症や、PR時間延長のある症候性かつ薬剤抵抗性の拡張型心筋症で、ペーシングの適応になり得る。心不全では、しばしば心室内伝導障害を合併し、左室は非同期性収縮を来たす。このような例では、収縮の遅延した部位（左脚ブロック波形では左室後側壁等）からのペーシングを右室ペ

ーシングに加えて行う両室ペーシングが、左室収縮の再同期化に有効である（6-1心臓再同期療法（CRT）の項参照）。

心不全患者における恒久的ペースメーカーの適応

① 洞機能不全症候群

Class I

- 徐脈による心不全症状があり、それが洞機能低下に基づく徐脈、洞房ブロック、洞停止あるいは運動時の心拍応答不全によるものであることが確認された場合、それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合を含む（エビデンスレベルC）

Class II a

- 心不全症状があるが、徐脈や心室停止との関連が明確でない場合（エビデンスレベルC）

② 成人の後天性房室ブロック

Class I

- 徐脈による心不全症状があり、それが第2度、高度または第3度房室ブロックあるいは運動時の心拍応答不全によるものであることが確認された場合、それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合を含む（エビデンスレベルC）

Class II a

- 症状のない第2度、高度または第3度房室ブロックで、徐脈による進行性の心拡大を伴うもの（エビデンスレベルC）

Class II b

- 至適房室間隔設定により血行動態の改善が期待できる心不全を伴う第1度房室ブロック（エビデンスレベルC）

③ 徐脈性心房細動

Class I

- 徐脈による心不全症状があり、それが徐脈や心室停止によるものであることが確認された場合、それが長期間の必要不可欠な薬剤投与による場合を含む（エビデンスレベルC）

Class II a

- 心不全症状があるが、徐脈や心室停止との関連が明確でない場合（エビデンスレベルC）

④ 閉塞性肥大型心筋症

Class II a

- 有意な圧較差があり、生活の質の低下を来たす症状と圧較差が関連しており、薬物治療が無効か副作用のため使用不能か、手術療法が不適切な場合（エビデンスレベルC）

2) カテーテルアブレーション治療

高周波カテーテルアブレーションの最も良い適応として、発作性上室頻拍、WPW症候群、心房粗動および一部の心室頻拍がある^{236), 237)}。いずれも頻拍維持に必須な起源、または回路を熱凝固に至らしめ、破壊することで不整脈を除くものである。発作性上室頻拍と、WPW症候群、心房粗動の一部は心不全とは関係なく偶然合併したものであるが、ほとんどの症例で治療可能である。心室頻拍は心筋の壊死・脱落および線維化等器質的心疾患を基礎とし、心不全を合併することが多い。そのような症例でもカテーテルアブレーションにより、50～70%の例で心室頻拍が治療可能である。またICD植込み例では作動頻度を減少させる目的でも用いられることもある。Tachycardia-induced cardiomyopathyでは、頻拍を消失させることで心機能の改善がみられる²³⁸⁾。

心不全患者におけるカテーテルアブレーションの適応

① 心房頻拍・心房粗動

Class I

- 心不全等の症状を伴う頻拍発作（エビデンスレベルC）

Class II a

- 器質的心疾患を有し心室機能低下を伴う症状のない心房粗動または心房頻拍（エビデンスレベルC）

② 上室性頻脈性不整脈に対する房室ブロック作成術

Class I

- 頻拍による心不全を有し、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な上室性頻脈性不整脈で、上室性不整脈に対するカテーテルアブレーション治療が不成功または施行できない場合（エビデンスレベルB）

③ 心室性期外収縮

Class I

- なし

Class II a

- 心不全を有し、薬物治療が無効または副作用のため使用不能の頻発性単源性心室期外収縮（エビデンスレベルC）

Class II b

- 心不全を有し、薬物治療が有効または患者が薬物治療を希望しない頻発性単源性心室性期外収縮（エビデンスレベルC）
- 無症状であるが、著しい心機能障害がある頻発性心室期外収縮（エビデンスレベルC）

④ 心室頻拍

Class I

- ICD 植込み後に除細動通電が頻回に作動し、薬物治療が無効または副作用のため使用不能な心室頻拍（エビデンスレベルC）

Class II a

- 症状を有する器質的心疾患に伴う単形性持続性心室頻拍（エビデンスレベルC）

3) 植込み型除細動器（ICD）による治療

重症心室性不整脈（持続性心室頻拍および心室細動）による突然死の二次予防にはICDが最も有効であり²³⁹⁾、ICDにより心機能抑制作用を有する抗不整脈薬の使用が回避される（β遮断薬やアミオダロンを除く）。器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍、心室細動患者に対してICDは抗不整脈薬療法よりも予後を改善し、特に左室機能低下患者において、ICDの予後改善効果が大きいことが示されている^{240)–242)}。AVID（Anti-arrhythmics Versus Implantable Defibrillators）では、心室細動からの蘇生例、および重篤な症状を伴う持続性心室頻拍患者において、ICDはアミオダロンに比較して、より生存率を改善することが示された²³⁹⁾。また、ICDの生存率改善作用は、LVEFが35%未満の患者において最も著明であった。心機能低下に伴う非持続性心室頻拍では突然死のリスクは高いが、既往に持続性心室頻拍や心室細動のないこのようなハイリスク患者に対する一次予防効果としてもICDの有効性が証明されている。MADIT（Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial）では、心機能が低下した陳旧性心筋梗塞例で、非持続性心室頻拍を認め、しかも電気生理学的検査で持続性心室頻拍が誘発されプロカインアミドが無効な場合、ICDの生命予後改善効果が抗不整脈薬治療より優れていることが示された²⁴³⁾。また、MUSTT（Multicenter Unsustained Tachycardia Trial）では、電気生理学的検査で持続性心室頻拍が誘発されるハイリスク患者（心機能低下と非持続性心室頻拍を有する陳旧性心筋梗塞患者）に対して、電気生理学的検査ガイド下の抗不整脈薬療法は突然死、不整脈死、全死亡を改善せず、ICDがこれらを改善することが証明された²⁴⁴⁾。さらに、MADIT II²⁴⁵⁾では、心筋梗塞後の左室機能低下例（LVEF 30%以下）、SCD-HeFT（Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial）¹⁹⁹⁾では、左室収縮機能低下（LVEF 35%以下）を伴う症候性慢性心不全（NYHA II度またはIII度）症例において、心室性不整脈の有無にかかわらず予防的ICD植込みが、薬物治療よりも全死亡を減少させることが示された。欧米では、これらの症例に対するICDの予防的植込みが容認されて

いるが²³⁵⁾、冠動脈疾患における突然死の頻度が欧米よりも少ないと考えられる我が国においては、低LVEFのみで植込みの適応とするエビデンスはないと考えられる。また、ICD療法は対症療法にすぎず、作動時の不快感も強く、また常時不安につきまといわれる欠点がある。対費用効果も考慮すべき点である。

心不全患者におけるICDの適応

① 持続性心室頻拍・心室細動

Class I

- 心室細動が臨床的に確認されている場合（エビデンスレベルA）
- 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍を有し、頻拍中に失神を伴う場合、血圧が80 mmHg以下、あるいは脳虚血症状や胸痛を訴える場合、多形性心室頻拍の場合、血行動態的に安定している単形性心室頻拍であっても薬物治療が無効または副作用のため使用できない場合や薬効評価が不可能な場合、あるいはカテーテルアブレーションが無効な場合（エビデンスレベルB）

Class II a

- 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍がカテーテルアブレーションにより誘発されなくなった場合（エビデンスレベルB）
- 器質的心疾患に伴う持続性心室頻拍を有し、薬効評価にて有効な薬剤が見つかった場合（エビデンスレベルB）

Class II b

- 心移植の適応とならないNYHA IV度の心不全患者（エビデンスレベルC）

Class III

- 担癌患者等余命6か月以内と考えられる患者（エビデンスレベルC）

② 非持続性心室頻拍

Class I

- 冠動脈疾患、拡張型心筋症に伴う非持続性心室頻拍があり、左室機能低下（LVEF < 35%）を有し、電気生理学的検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発され、かつそれらが抗不整脈薬によって抑制されない場合（エビデンスレベルA）

Class II a

- 冠動脈疾患、拡張型心筋症に伴う非持続性心室頻拍があり、左室機能低下（LVEF < 35%）を有し、電気生理学的検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合（エビデンスレベルA）

- 肥大型心筋症に伴う非持続性心室頻拍があり、突然死の家族歴を有し、かつ電気生理学的検査によって持続性心室頻拍または心室細動が誘発される場合（エビデンスレベルC）

③ 左室収縮機能低下例

Class II a

- 冠動脈疾患または拡張型心筋症に基づく慢性心不全で、十分な薬物治療を行ってもNYHA II度またはIII度の心不全症状を有し、LVEF 35%以下の場合（エビデンスレベルA）

Class II b

- LVEFが30%以下の心筋梗塞例で、その発症から1か月以上または冠動脈血行再建術から3か月以上経過した場合（エビデンスレベルA）

4 合併症を有する患者での心不全治療

① 高血圧合併例の治療

1) 病態

病態の進行した心不全患者では血圧が低下した症例が多いが、高血圧を合併する症例では心機能改善・病態進行抑制のために、心不全に対する一般的な治療法に加えて高血圧治療が重要になる。高血圧は、収縮期・拡張期の圧負荷の増大によって左室の収縮・拡張機能に障害をもたらす²⁴⁶⁾。高血圧は、左室リモデリングを促進し、壁ストレス増大による酸素消費量増加、微小循環障害や冠動脈内皮障害による心筋虚血によって心筋障害を進展させる。心不全患者の急性期と慢性期の予後改善にとって、高血圧の適正な管理は極めて重要である。我が国の疫学研究によって、高血圧は心不全の基礎疾患として冠動脈疾患や拡張型心筋症と共に頻度が高いことが示されている^{247), 248)}。また、大規模臨床試験の成績では、降圧治療により、高血圧患者における心不全発症率が減少することが明らかにされている^{249) - 251)}。

2) 治療

高血圧治療ガイドライン2009（日本高血圧学会）では、心血管病を有する高血圧患者は高リスク群に分類され、生活習慣は正と降圧薬治療をただちに開始することを薦めている²⁵²⁾。薬剤選択に関しては、降圧をはかりつつ心不全の治療を行うことが原則となる。我が国を含む多くの大規模臨床試験で、ACE阻害薬、およびARBとβ遮断薬は心不全患者の長期予後を改善することが明らかにされている^{171), 173), 176) - 181), 212)}。したがって、心不全を合併する高血圧には、ACE阻害薬、ARB、β遮断薬の単独ないし併用が良い適応になる。降圧効果が不十分な

場合や、臓器うっ血を伴う心不全では利尿薬が使用され、十分な降圧が得られる場合心不全発症を有意に抑制する²⁵⁰⁾。さらに降圧が必要である場合は、アルドステロン拮抗薬であるスピロノラクトンやエプレレノンの使用が推薦され、予後改善効果^{38), 39)}も示されている。長時間作用型のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、心不全患者の予後を増悪させないことが明らかにされており、安全に使用することができると考えられる²⁰⁰⁾。収縮能が保持された心不全の治療エビデンスは不十分であるが、十分な血圧管理が必須と考えられている。高血圧を合併した心不全患者の降圧目標値は症例によって異なると思われるが、130/80 mmHg未満とする報告が多い^{118), 253)}。降圧目標を達成した後は、過度の低血圧を来たさない限り、予後改善を目的とする心不全加療を十分に施行することが重要である。

高血圧を合併した収縮能が低下した心不全に対する治療

Class I

- ACE阻害薬（エビデンスレベルA）
- ARB（エビデンスレベルA）
- β遮断薬（エビデンスレベルA）
- 利尿薬（エビデンスレベルB）
- アルドステロン拮抗薬（エビデンスレベルB）

Class II a

- カルシウム拮抗薬（注1，エビデンスレベルB）

（注1） 長時間作用型のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬以外は心抑制作用のため使用を避けるべきと考えられている。

高血圧を合併した収縮能が保持された心不全に対する治療

Class II a

- ACE阻害薬（エビデンスレベルC）
- ARB（エビデンスレベルC）

② 冠動脈疾患合併例の治療

1) 病態

心不全の背景疾患として冠動脈疾患は、高血圧や拡張型心筋症とともに頻度が高い²⁴⁸⁾。心筋虚血は、収縮機能と拡張機能の双方を障害し、心筋梗塞による心筋傷害は心室機能不全の原因となる。心不全に狭心症を合併すると、運動耐容能はさらに低下し、心筋虚血は心不全を増悪させる。また心不全は心筋虚血を増強して悪循環を形成する。我が国の報告では、虚血性心疾患を背景とする心不全患者の予後は、非虚血性心疾患を背景とする症

例に比べて不良であった²⁵³⁾。冠動脈疾患を合併した心不全患者の治療においては、狭心症の存在によって低下したQOLと心筋虚血や心筋傷害によって惹起された心機能低下の両面に対する対策が必要である。

2) 治療

非薬物治療であるが、冠動脈疾患を合併した心不全症例における狭心症治療・血行再建の効果については確立したエビデンスが存在しない。しかし、経皮的冠動脈インターベンション (PCI) や冠動脈バイパス術による心機能の回復効果は十分に期待され^{254), 255)}、狭心症症状を示す症例や、虚血が心機能低下の原因と証明された症例では、よく検討した上で選択されるべき治療法である^{256), 257)}。

薬物治療を行うにあたっては、(1)心筋虚血、(2)心不全、(3)冠危険因子を含めた二次予防への効果を考慮して選択する。β遮断薬は左心室駆出率の低下した心不全症例において症状や、血行動態を改善し、再梗塞と死亡リスクを軽減する^{161), 182), 183), 186)}。心不全増悪を配慮して少量より開始されるため、狭心症を有する症例で狭心症治療効果が不十分な場合は他の抗狭心症薬を併用する。また、冠攣縮性狭心症合併例では、増悪もあり得るため、β遮断薬の単剤使用には十分な注意が必要である²⁵⁸⁾。硝酸薬は心不全の症状や、血行動態改善効果が示されている²⁵⁹⁾。長期予後の改善効果については明らかではないが²⁶⁰⁾、狭心症治療薬としては第一に選択される薬剤である。短時間作用型のカルシウム拮抗薬は、収縮機能の低下した心不全症例で心不全症状の悪化と死亡リスクの増加をもたらすことが報告されており使用が避けられる傾向にある^{118), 261), 262)}。一方、長時間作用型のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬は、顕性心不全患者の長期予後改善の効果は示されていないものの悪影響はないと考えられ、硝酸薬と共に狭心症治療薬として用いられる。我が国では、長期の心不全予防にも効果が期待されている^{258), 263)}。これらの薬剤で狭心症に対する効果が不十分な場合には、ニコランジルの併用も行われる。一方、抗狭心症薬以外の心不全治療薬に関しては、ACE阻害薬や、ARBは心不全治療薬としての効果に加えて冠危険因子合併例での内皮機能改善効果が示されており、長期投与で虚血改善効果も期待され^{264), 265)}、虚血性心疾患を伴う心不全患者での基礎薬としての使用が推奨される。

強心薬については心拍数の増加に伴う狭心症や心筋虚血の増悪、あるいは不整脈の誘発が危惧され冠動脈疾患合併心不全例では使用上注意を要する。

心筋梗塞に伴う心室性期外収縮、非持続性心室頻拍は

致死性不整脈のトリガーとなり突然死を惹起する可能性が高い²³⁶⁾。我が国の報告でもLVEFの低い症候性慢性心不全の突然死の頻度は高いとされている²⁶⁶⁾。

冠動脈疾患を合併した心不全

Class I

- 狭心症のある症例での硝酸薬 (エビデンスレベルB)
- 冠攣縮性狭心症のない症例でのβ遮断薬 (エビデンスレベルA)
- ACE阻害薬 (エビデンスレベルA)
- ARB (エビデンスレベルA)

Class II a

- 十分な治療を行ってもNYHA II度またはIII度の症状のあるLVEF 35%以下の症例におけるICD埋込み (エビデンスレベルA)
- 長時間作用型ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬 (エビデンスレベルB^{*注1)})

*注1) 長時間作用型のジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬以外は心抑制作用のため使用を避けるべきと考えられている。

Class III

- 冠攣縮性狭心症のある症例でのβ遮断薬の単剤使用 (エビデンスレベルB)

③ 腎機能低下例の治療

1) 病態

慢性心不全症例において、腎機能低下は最も重要な予後規定因子であると同時に、腎不全症例特に透析症例においては心血管イベントが最も頻度の高い死亡原因である。このように、心臓病と腎臓病は密接な関係にあり、心腎連関の重要性が強調されている。また、次項で述べる貧血も心不全や腎不全に高率に合併することが明らかとなり、心腎連関を結びつける1つの機序として貧血の存在にも注目され、心-腎-貧血症候群 (Cardio-renal anemia syndrome) が提唱されている^{267), 268)}。

2002年には米国National Kidney Foundationが、腎機能低下症例に対する実際的な臨床分類法として、慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease: CKD) の概念を提唱した^{269), 270)}。この基準は慢性腎機能障害の原因のいかにかわらず、蛋白尿や腎臓の形態変化、あるいは糸球体濾過量 (GFR) が60 mL/min/1.73 m²未満のいずれかが3か月以上持続したものと定義された。我が国では腎臓病学会が2009年にイヌリンクリアランスをもとに邦人に適した推算式 (estimated GFR:eGFR) を提唱した²⁷¹⁾。慢性心不全治療にもeGFRを求めて治療戦略を立てるこ

とが望まれる。

慢性心不全症例におけるCKDの割合はADHERE (Acute Decompensated Heart Failure National Registry)²⁷²⁾では、男性では60%以上、女性では90%以上と極めて頻度が高く、我が国からも、JCARE-CARD (Japanese Cardiac Registry and Heart Failure in Cardiology)では²⁷³⁾慢性心不全の症例の71%が、CHART (Chronic Heart Failure Analysis and Registry in the Tohoku District)²⁷⁴⁾でも42.7%がCKDを合併していた。さらに、心不全の予後がこれらeGFRによって層別化されることが確認された(図6)²⁷³⁾。

2) 治療

過去、慢性心不全を対象にした多くの大規模臨床試験が実施されているが、多くの研究では腎機能低下症例を除外している。腎機能の低下した慢性心不全症例のみを対象にした臨床試験は実施されておらず、腎機能低下症例でのサブ解析も残念ながら少ない。

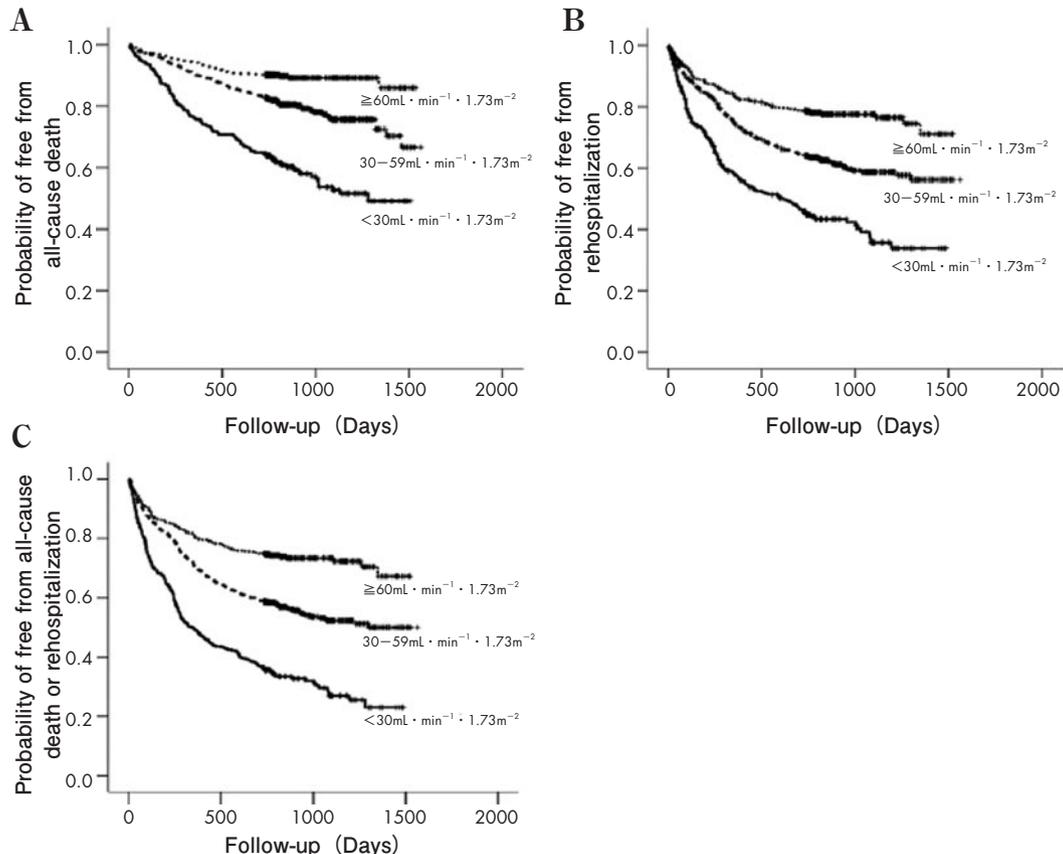
利尿薬は慢性心不全の治療薬としてJCARE-CARDでは80%以上の症例に使用されており、ループ利尿薬はうっ血性心不全の治療には欠かせない薬剤である。ルー

プ利尿薬は血清クレアチニン値が5.0 mg/dL程度までの腎機能低下ならば利尿効果は期待できるが、ループ利尿薬の過度な使用は腎機能を悪化させることが報告されているので、過剰な使用には気をつけるべきである^{275), 276)}。

慢性心不全の治療におけるACE阻害薬やARBの有効性は確立されている。CKDや尿蛋白を合併した高血圧や糖尿病性腎症等を対象にしたメタ解析でもACE阻害薬やARBの心血管イベントの減少効果は報告されている²⁷⁷⁾。しかし、腎機能低下合併慢性心不全のエビデンスは少ない。臨床の現場では、腎機能低下症例ではACE阻害薬やARBによって惹起される血清クレアチニン値の上昇との狭間で、その使用を逡巡することもよく経験する。JCARE-CARDによると、臨床の現場ではACE阻害薬、ARBとも、腎機能低下を伴う心不全の30~50%で使用されている。eGFRの低下に伴い、ACE阻害薬はその使用頻度が減少するが、ARBは減少していない²⁷¹⁾。

ACE阻害薬やARBを用いた大規模臨床試験では、eGFRが30 mL/min/1.73m²未満の症例はほとんど除外さ

図6 腎機能障害を合併した心不全の生命予後（文献274より引用）



れている²⁷⁸⁾。CONSENSUS¹⁷¹⁾では血清クレアチニン値3.4 mg/dL以上を除外しているが、対象症例の平均の血清クレアチニン値は1.4 mg/dLであり、eGFRも平均45 mL/min/1.73m²で多くのCKD症例を含んでいる。血清クレアチニン値の平均値の上下で2群に分けて検討したサブ解析によると、エナラプリルの効果は、血清クレアチニン値の低下群でも低下していない群と比べ同等であった。米国での腎機能障害を伴った心不全症例観察研究では、透析前の症例では、ACE阻害薬あるいはARBを投与されている症例のほうが、投与されていない症例と比べ生存率が高かった²⁷⁹⁾。また、少数ではあるがCKDのステージ5 (eGFR 15mL/min/1.73m²未満)で透析100症例と非透析43症例を対象に検討した結果、非透析の症例では、ACE阻害薬あるいはARBを処方されている症例のほうが、退院1年後の生存率が有意に高かった。しかし、透析症例では、これら薬剤の処方の有無にかかわらず、予後に差がなかった²⁷⁹⁾。

ACE阻害薬やARBを腎機能障害例に最初に投与するときには、少量より開始し、開始後1週間以内に血清クレアチニン値を測定する。(1)前値と比べて30%以上の上昇、(2)クレアチニン値が2.0 mg/dL未満の症例では0.5以上の上昇、(3)血清クレアチニン値が2.0 mg/dL以上の症例では1.0 mg/dL以上の上昇がないかを確認する。上記以上の上昇が認められた時には、減量して再度血清クレアチニン値を1週間以内に再検する。ACE阻害薬を使用するときには、腎代謝のものより肝代謝のものの方が使いやすい。ARBはすべてが肝代謝である。

透析症例では、腎代謝性ACE阻害薬は、透析性を確かめる必要がある。ARBは透析でほとんど除去されないが、肝代謝であるので、用量を調節することなく使用することができる。また、PAN (polyacrylonitrile) 透析膜を使用している症例では、ACE阻害薬はアナフィラキシーを起こすことがあるため使用禁忌であるが、ARBは使用可能である。

JCARE-CARDの報告では、β遮断薬は48%の症例に使用されており、eGFRが30 mL/min/1.73m²未満の症例でも44%の症例に投与されている²⁷³⁾。米国の観察研究でもCKDのステージにかかわらず46～51%の症例に投与されている²⁷⁹⁾。

ビソプロロールの有効性を検証したCIBIS IIのサブ解析では、eGFRが60 mL/min/1.73m²以上の症例と、未満の症例で、ビソプロロールの効果に差がないことが報告され、ビソプロロールはCKD症例においても効果が期待できる¹⁶¹⁾。また、カルベジロールの観察研究では、心不全の既往のない透析症例では、β遮断薬は新たな心

不全の発症、心血管病による死亡率、全死亡率を有意に低下させたが、心不全の既往のある透析症例では、このような効果は認めなかった²⁸⁰⁾。カルベジロールは、NYHA II度もしくはIII度の拡張型心筋症を合併した透析患者を対象にした前向きランダム試験で予後を有意に改善することが示されている²⁸¹⁾。慢性心不全への使用にあたって注意することは、導入時の用量は一般に通常用量の1/10あるいはそれ以下より開始し、胸部レントゲン写真、臨床症状、血中BNP値等を参考に1～2週間で漸増していく。

アルドステロン拮抗薬は、慢性心不全の治療薬として、その有用性がRALES³⁸⁾やEPHESUS³⁹⁾で報告されたが、これらの研究も血清クレアチニン値が2.5 mg/dL以上を除外している。eGFR 30～89 mL/min/1.73m²の症例を対象に、スピロノラクトンの心肥大抑制効果を検討した112例の臨床試験では、腎機能の悪化あるいは高カリウム血症による脱落はそれぞれ1例ずつであった²⁸²⁾。ACE阻害薬、またはARB併用症例では、特に高カリウム血症や腎機能の悪化に注意を払うべきである。

ジギタリスは、DIGでは血清クレアチニン値3.0 mg/dL以上は除外されているが、その範囲の症例ではジギタリスの効果はGFR値によって影響は受けなかった²⁸³⁾。腎不全症例では、中毒症の発現に留意すべきである。

高血圧も伴う慢性心不全症例では、高血圧治療ガイドラインでは130/80 mmHg未満にコントロールすることが勧められており、長時間作用型のカルシウム拮抗薬は有効なことが多い。

腎機能低下を伴う心不全

Class I

- ACE阻害薬 (透析症例を除く) (エビデンスレベル B)
- ARB (透析症例を除く) (エビデンスレベル B)
- β遮断薬 (透析症例を除く) (エビデンスレベル A) (透析症例) (エビデンスレベル B)
- 利尿薬 (エビデンスレベル C)

Class II a

- アルドステロン拮抗薬 (透析症例をのぞく) (エビデンスレベル B)
- ジギタリス (透析症例を除く) (エビデンスレベル B)
- カルシウム拮抗薬 (高血圧合併例) (エビデンスレベル C)

Class II b

- ACE阻害薬 (透析症例) (エビデンスレベル B)
- ARB (透析症例) (エビデンスレベル B)

Class III

- 両側腎動脈狭窄がある場合のACE阻害薬，ARB使用

④ 糖尿病合併例の治療

1) 病態

糖尿病は慢性心不全の強力な危険因子である。フラミンガム研究によれば、糖尿病症例での慢性心不全の発生頻度が対照と比べ、男性で2倍、女性で5倍高いと報告されている。また、多くの慢性心不全の大規模臨床試験では、糖尿病を合併している慢性心不全の頻度は増加しており、1989年では13%、1999年には47%まで増加している²⁸⁴⁾。2009年に発表されたJCARE-CARD²⁷³⁾では糖尿病の合併頻度は30.7%であった。CHARMのサブ解析では、糖尿病を合併していない症例と比べて、インスリン治療されている糖尿病症例では2倍、インスリンで治療されていない症例では1.5倍、総死亡が高い²⁸⁵⁾。

2) 治療

糖尿病合併慢性心不全症例で、特に推薦される糖尿病治療法の確固たるエビデンスはない。チアゾリジン誘導体に関しては、心不全を悪化させるとの報告があり、心不全には慎重に使用すべきである。AHA-ADAのガイドラインではNYHA I～II度では少量からの使用、NYHA III～IV度では使用を避けるように勧告している²⁸⁶⁾。

慢性心不全で治療効果の確立しているACE阻害薬、ARB、 β 遮断薬の効果を、糖尿病を合併する心不全症例だけを対象にした臨床試験は報告されていない。ACE阻害薬は過去の臨床試験からは平均23%慢性心不全症例の総死亡率を減少させることが期待できる。過去に報告された大規模試験のサブ解析によると、糖尿病を合併している症例と合併していない症例間で差は認められず、ACE阻害薬は糖尿病合併慢性心不全でも第一選択薬である²⁸⁷⁾。ARBもCHARMで糖尿病の合併の有無にかかわらず同等の効果が報告されている^{177), 181)}。

β 遮断薬は、これまでの大規模臨床試験で30～40%の死亡率の低下が望める。糖尿病を合併している症例でも、合併していない症例と比べて、少し効果は落ちるものの、統計的には同等の効果が期待できる²⁸⁶⁾。 β 遮断薬は、血糖を悪化させる、あるいは低血糖症状をマスクするとの危惧より、使用を躊躇することがあるが、この死亡率抑制効果を考慮すると、糖尿病合併の症候性慢性心不全の治療に β 遮断薬の使用を中止すべきではないと米国心不全学会は勧告している²⁸⁸⁾。 β 遮断薬の糖代謝に及ぼす効果は、すべてで同等ではない。心不全ではな

く高血圧症を対象にした研究ではあるが、カルベジロールと酒石酸メトプロロールとの糖代謝への効果を解析した研究によると、カルベジロール群ではインスリン感受性が改善し、微量アルブミン尿が減少したとの報告もある²⁸⁹⁾。

糖尿病を合併した心不全への薬物療法

Class I

- ACE阻害薬（エビデンスレベルA）
- ARB（エビデンスレベルA）
- β 遮断薬（エビデンスレベルA）
- 利尿薬（エビデンスレベルC）

Class II a

- アルドステロン拮抗薬（エビデンスレベルC）

⑤ 貧血合併例の治療

1) 病態

慢性心不全症例には貧血が多く割合で認められ、JCARE-CARD²⁹⁰⁾では、56.7%の症例で合併している。貧血は、総死亡、心臓死、心不全の悪化による再入院に対する独立した危険因子であることが確認された。総死亡、あるいは再入院に対する相対危険度は血清ヘモグロビン値13.7 g/dL以上のグループを1とすると、12.0～13.6 g/dLで1.71、10.1～11.9 g/dLで2.09、10.1 g/dL未満で2.61であった。JCARE-CARDの結果は、欧米の報告²⁹¹⁾と比べ貧血の割合が高いが、これは定義、対象年齢等の違いによる可能性がある。

慢性心不全で観察される貧血の原因は、合併するCKDに起因するエリスロポエチンの低下、心不全に伴うTNF- α 等のサイトカインによる骨髄での産生低下等が考えられるが、鉄欠乏性貧血、悪性腫瘍の合併との鑑別診断を行い、否定されれば心不全に伴う貧血と判断すべきである。

2) 治療

このように貧血は慢性心不全の独立した予後規定因子であるが、貧血をいかに治療するかに関してはまだ確立したエビデンスがない。2000年にSilverbergら²⁶⁸⁾によってエリスロポエチンの皮下投与と鉄剤の静脈内投与の有用性が報告された。その後いくつかのESP (erythropoiesis stimulating protein) による報告があるが大規模臨床試験はまだない。慢性心不全319例を対象にした臨床試験では、ESPとしてダルボエチン α を2週ごとに0.75 μ g/kg皮下注射を行う群とプラセボ群に割り付け1年間治療を行った。血清ヘモグロビン値は、中央値で投与前11.3 g/dLから13.4 g/dLに改善したが、ESP治療に

て運動耐容能、NYHA重症度分類、QOLも有意には改善させなかった。しかし、血清ヘモグロビン値が2.0 g/dL以上改善した症例では、運動時間が有意に延長していたと報告していた²⁹²。ESPを心不全治療に試みた過去の7編の論文のメタ解析では、ESP治療は心不全による再入院を有意に減少させたが⁵ (risk ratio = 0.59; 95% CI 0.41~0.86; $p = 0.006$)、死亡率を有意に減少させることはできなかった (risk ratio = 0.69; 95% CI 0.39~1.23; $p = 0.21$)。しかし、ESP治療によって危惧されていた高血圧の出現あるいは血栓症の頻度にはコントロール群と比べ有意な差は認められなかった²⁹³。

貧血を伴う心不全

Class II b

- エリスロポエチン (エビデンスレベルB)

5

心不全に伴う睡眠呼吸障害 (SDB: sleep disordered breathing) の治療

職場における安全管理、仕事効率等の面から睡眠時無呼吸に対する社会的関心が高まっているが、一方で睡眠時無呼吸は様々な心血管疾患に合併し、それらの発症進展に重要な役割を果たすことが明らかになった。

睡眠時無呼吸 (sleep apnea) の定義は、10秒以上の呼吸停止が睡眠1時間あたりに5回以上、あるいは一晚 (6~7時間) の睡眠中に30回以上みられる場合が相当する。また低呼吸 (hypopnea) は50%以上の換気の低下が10秒以上継続する状態として定義される。1時間あたりの無呼吸の回数はAI (apnea index: 無呼吸指数) であり、無呼吸と低呼吸を合わせたものを無呼吸低呼吸指数 (AHI: apnea hypopnea index) と呼ぶ。

睡眠中に発生する呼吸障害の総称としては睡眠呼吸障害 (SDB) というもう少し広い呼び方があり、これには閉塞性、中枢性以外に、睡眠関連低換気・低酸素症候群やその他、分類不能の睡眠時にみられる呼吸障害も含まれる。

睡眠時無呼吸には閉塞性睡眠時無呼吸 (OSA: obstructive sleep apnea) と呼吸中枢からの呼吸ドライブの消失による中枢性睡眠時無呼吸 (CSA: central sleep apnea) の2つのタイプがある。したがってOSAでは呼吸停止時に胸郭や副壁の呼吸努力を伴っているが、CSAでは呼吸努力は伴わない。

一般住民においてみられる睡眠時無呼吸のほとんどはOSAで、特に過度の昼間の眠気や集中力の低下、インポテンツ等様々な症状を伴う場合には閉塞性睡眠時無呼吸症候群 (OSAS: obstructive sleep apnea syndrome) と

呼ばれる。一方、中枢性無呼吸は一般住民には稀なもので、多くは心不全や中枢神経疾患等に伴って起きる。心不全に合併する場合は、昼間にもみられる周期的な呼吸の変動であるチェーン・ストークス呼吸 (CSR: Cheyne-Stokes respiration) を伴いCSR-CSA (central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration) と呼ばれる。

① 心不全に合併するSDBの頻度

心不全患者における睡眠呼吸障害の特徴は、OSAに加え、CSR-CSAを高率に認めることである。収縮不全を伴う慢性期安定心不全患者における睡眠呼吸障害の有病率は、AHI 15以上を基準とすると約50%にみられる。タイプ別にみるとCSR-CSAがOSAよりもやや多い^{294), 295)}。NYHA II度以上、LVEF 40%以下で、 β 遮断薬を含めた標準的な薬物治療下にある700名を調査したOldenburgらの報告によると、AHI 15以上のOSAは19%、CSR-CSAは33%にみられた²⁹⁶⁾。また、収縮機能の保持された心不全においても高率に睡眠時無呼吸を合併することが明らかとなった^{297), 298)}。LVEFの保持された心不全において、AHI 5をカットオフとした場合、69.3%にSDBを伴い、そのうちOSAは39.8%、CSAは29.5%であった²⁹⁸⁾。

実際には心不全患者において純粋なOSAやCSR-CSAはむしろまれであり、両者が混在している場合が多く、どちらが支配的であるかによって閉塞性あるいは中枢性に分類される。また一回の無呼吸のエピソードのなかで、中枢タイプから閉塞タイプに変化するいわゆる混合タイプの無呼吸も多く、さらに、経過中に優位性が変化したり、一夜の睡眠中にOSAからCSR-CSAへシフトすることもある²⁹⁹⁾。

② SDBが心不全の発症進展に及ぼす影響

OSAあるいはCSR-CSAは心不全に高率に合併するが、それぞれのタイプの無呼吸が心不全の発症進展に及ぼす影響は同じではない。

1) OSAが心不全を発症、増悪する機序とその役割

OSAは、他の危険因子と独立して心不全の発症リスクを2.38倍高めることが米国のSleep Health Heart Study³⁰⁰⁾で示されている。OSAは以下の様々な機序によって心負荷を増大し、あるいは心筋を傷害し、さらには心不全の原因となる様々な心血管疾患を引き起こし、心不全の発症へと導く心不全の危険因子ととらえることができる。

OSAにおいて無呼吸のたびに繰り返される低酸素血症と中途覚醒は、夜間および日中の交感神経活性を亢進

させ、急性、慢性に血圧を上昇させる結果、左室肥大を来し、左室収縮機能や拡張機能の低下を来す。気道閉塞時の努力性呼吸により胸腔内圧が陰圧となり、心臓には高いtransmural pressureがかかり、胸腔外に血液を拍出する左室にとっては陰圧の分の後負荷が増大する³⁰¹⁾。その結果、心筋酸素需要が増大し、酸素供給と需要のバランスがくずれ、心筋虚血、心筋収縮障害、不整脈のリスクが高まる。一方、低酸素性肺血管攣縮による肺血管抵抗の増大と、胸腔内陰圧に伴う静脈還流の増加による右室充満の増大が、右心不全の誘因となるばかりか、拡張期に心室中隔を圧排して左室充満を障害し心拍出量が低下する³⁰²⁾。虚血性心疾患等の基礎心疾患を持つ患者では肺うっ血を来し得る。

OSAが心血管障害の誘発に介在する機序として、血行力学的な心負荷や交感神経活動の亢進の他に、内皮機能障害、酸化ストレス、炎症、凝固機能の亢進、さらには肥満、インスリン抵抗性等の代謝機能障害が挙げられる³⁰³⁾。これらは、血管機能障害、冠動脈プラークの破綻、心筋障害、不整脈等を惹起し、心不全の原因となる基礎心疾患の発症や進展に関与する。

2) CSR-CSA発生の機序とその役割

OSAが心不全の原因や増悪要因と位置づけられるのに対し、CSR-CSAは重症心不全患者にしばしばみられることから、心不全の結果とみなされている。CSR-CSAを伴う心不全患者は、伴わない心不全患者よりも、肺動脈楔入圧が高く³⁰⁴⁾、左室拡張末期容積が大きい³⁰⁵⁾。尿中ノルアドレナリン濃度が高く³⁰⁶⁾、筋交感神経活動が亢進し³⁰⁷⁾、運動時の換気応答が亢進している³⁰⁸⁾。CSR-CSAの主要な予測因子として高齢（60歳以上）、男性、心房細動、低二酸化炭素（CO₂）血症（38 mmHg以下）とCO₂換気応答の亢進が挙げられている^{295)、309)、310)}。

心不全患者におけるCSR-CSAの出現の機序は複雑である。まず、心不全に伴う肺うっ血は肺迷走神経を刺激し過呼吸をもたらす。過呼吸になると血中のCO₂分圧は低下し、CO₂化学受容体を介して本来なら適度な呼吸抑制がかかり一定の呼吸に是正されるはずであるが、心不全においては化学受容体の感受性が亢進しているため、過剰な呼吸抑制がかかり、低呼吸さらには無呼吸がもたらされる。無呼吸になりCO₂が蓄積されると再び過呼吸となり、このサイクルを繰り返すことになる。これに加えて心不全では心拍出量の低下から循環時間が遅延しており、化学受容体への情報伝達の遅れを生じることが呼吸調節のずれを生じCSAの発生を助長する。中枢性CO₂感受性の亢進は、日中の労作時過換気の原因となり、睡眠の分断化による良質な睡眠がとれないことと合わせ

て、日中の息切れや疲労感の原因となる。

③ 心不全患者の予後に対するSDBの影響

1) OSAが予後に及ぼす影響

OSAは、その重症度にかかわらず、心筋梗塞や脳卒中による致命的、非致命的な心血管事故の発生を有意に高めることが長期の観察研究から明らかとなっている^{311)、312)}。そのため、心不全患者においてもOSAが予後悪化の要因と考えられるが、心不全患者に併存するOSAが長期予後へ及ぼす影響をみた研究は少ない。心臓移植の適応が検討された心不全患者において、OSAの合併は52か月間の死亡率に影響しないとする報告が過去にあったが³¹³⁾、その一方、LVEF45%以下の心不全患者を平均2.9年間観察した研究では、中等度以上（AHI 15以上）のOSAを認めたが治療を受けなかった群は、AHI 15以下の群よりも予後が不良であることが報告され、多変量解析ではAHI 15以上の未治療のOSAは予後を規定する因子であったという³¹⁴⁾。

2) CSR-CSAが予後に与える影響

低左心機能患者（LVEF 35%以下）においては、AHI 30以上のCSR-CSAは心臓死の独立した規定因子であり³¹⁵⁾、心移植待機患者においてCSA-CSR合併例は非合併例に比較し長期予後が不良であるとされる³¹⁶⁾。収縮不全を伴う慢性心不全患者において、CSR-CSAは右室収縮機能障害、拡張期血圧低値とともに主要な予後悪化因子であり、CSR-CSAがあると死亡のリスクが2.14倍になることが報告されている³¹⁷⁾。現状ではCSR-CSAは心不全の結果起る病態であるが同時に心不全の重症度を反映し、予後を規定する重要な因子であるとの見解が得られている^{315) - 324)}。

④ 心不全に合併するSDBのスクリーニング

SDBは心不全の病態に深く関わっており、心不全を悪化させ、さらには予後不良にする可能性がある。したがって慢性心不全患者においては、常にSDBの存在を念頭に置き、昼間の症状の有無にかかわらずスクリーニングを行い、必要に応じて治療を行うことが望ましい。少なくとも慢性心不全で通院中の患者や心不全で入院加療中の患者には、パルスオキシメーターや簡易検査を用いて積極的にスクリーニングを行うことが推奨される。そしてSDBの疑いがあれば、終夜睡眠ポリグラフィ（PSG: polysomnography）検査を行い診断を確定し、重症度、無呼吸のタイプ、睡眠の質等についても評価する。

心不全患者におけるSDBのスクリーニング

Class I

- 心不全入院患者に対する簡易計によるSDBのスクリーニング（エビデンスレベルC）
- スクリーニング検査でSDBが疑われた場合のPSGによる確定診断（エビデンスレベルA）

Class II a

- 心不全外来患者に対する簡易計によるSDBのスクリーニング（エビデンスレベルC）

⑤ 心不全に合併するSDBの治療

OSAの治療方針は、心不全の有無にかかわらずほぼ確立している。肥満患者には体重減量を目標にし、飲酒や睡眠薬の制限等の一般療法を行い、上気道に解剖学的な異常がある場合には、耳鼻科や口腔外科に相談する。中等度以上のOSAを有する患者には持続陽圧呼吸（CPAP: continuous positive airway pressure）治療の適応と考える。我が国におけるCPAPの健康保険適用は、PSGではAHI 20以上、簡易診断装置ではAHI 40以上である。

一方、CSR-CSAを合併する場合の治療指針は確立されていない。冠血行再建術や弁膜症手術等の基礎心疾患に対する治療と、心不全の薬物治療の最適化を基本とした上で、CSR-CSAへの直接的な介入を考慮する。心不全の病態が十分に改善した場合、CSR-CSAが著明に減少し、CSR-CSA優位からOSA優位のパターンへ変化することがあるためである。しかし、心不全治療を徹底した後もCSR-CSAが残存することが少なくない。その場合には、各種の陽圧呼吸治療や酸素療法を検討すべきであるが、治療法の選択や開始基準は未だ定まっていない。

1) 薬物治療, その他

心不全に対する標準的な薬物治療により、合併するSDB、特にCSR-CSAは減少する。利尿薬の投与により、肺動脈楔入圧の低下、すなわち肺うっ血の改善と関連してCSR-CSAは減少する³⁰⁴⁾。上気道の浮腫が改善する結果、OSAを有する拡張不全例のAHIを改善することも報告されている³²⁵⁾。ACE阻害薬は軽中等度の心不全患者の睡眠の質を改善させる可能性があり³²⁶⁾、β遮断薬（カルベジロール）は、NYHA II～Ⅲ度の慢性心不全患者のCSR-CSAを容量依存的に抑制することが報告されている^{320), 327)}。これらの標準的治療薬を十分に投与してもCSR-CSAを認める場合は他の治療法を検討すべきである。

アセタゾラミドは利尿作用と代謝性アシドーシス誘発

による呼吸中枢刺激作用を有する。慢性心不全に合併するCSR-CSAに対するアセタゾラミド就寝前投与の効果を検討した二重盲検試験では、プラセボ群に比較してCSR-CSAの回数が半減し、睡眠中の動脈血酸素分圧低下度の減少、睡眠の質、日中の眠気が改善している³²¹⁾。注目される薬物治療であるが、長期的にCSR-CSAを抑制できるかは不明である。

低左心機能で左脚ブロックや心室内伝導遅延があり、CSR-CSAを伴う患者では、心臓再同期療法（CRT: Cardiac Resynchronization Therapy）によりCSR-CSAが減少することが報告されている^{322) - 324), 328)}。CRTによる左室ポンプ機能の改善は、肺うっ血、循環時間の延長、交感神経活性亢進による呼吸化学受容体感受性の亢進を是正することでCSR-CSAを減少させると考えられる。

2) 陽圧呼吸治療**① OSAを伴う心不全に対する陽圧呼吸治療**

心不全患者のOSAに対する最も有効な治療法は、心不全のないOSA患者と同様にCPAPである。CPAPは睡眠時の上気道の閉塞を防いで無呼吸を改善し、低酸素血症、睡眠の分断化を是正し、交感神経活性を低下させる^{329), 330)}。さらに胸腔内圧の陽圧化により、左室の後負荷軽減と、静脈還流量の減少による前負荷軽減が得られるため、OSAの治療のみならず、心不全自体の治療としても効果的である。CPAPは、OSAを伴う心不全患者に対する短期間の検討において、無呼吸と心機能の改善効果に加え^{331), 332)}、交感神経活性の低下³³³⁾、圧受容体反射の改善³³⁴⁾、心室期外収縮の減少³³⁵⁾が認められている。左室拡張機能の改善効果³³⁶⁾もあり、心不全の進展を阻止する効果が期待できる。

OSAを伴う収縮障害の心不全患者を対象に、CPAPの短期的な効果を示した無作為割付け研究の成績がある^{331), 332), 337)}。適切な薬物療法下においてもLVEFが45%以下であるOSA合併心不全患者に対する1か月間のCPAPは、収縮期血圧、心拍数の低下、左室収縮末期径の減少とともにLVEFを9%増加させた³³¹⁾。また、3か月間のCPAPによりLVEFの5%増加と夜間の尿中ノルエピネフリン排泄の減少を認めている³³²⁾。一方で、auto CPAP治療とsham CPAPに割付けた6週間のクロスオーバー試験では、auto CPAP治療群の心機能指標やpeak $\dot{V}O_2$ 、6分歩行距離はsham CPAP群と差を認めていない³³⁷⁾。この研究ではCPAPの圧調整がなされず、コンプライアンスが低かったことが関係した可能性が指摘されている。

OSAを合併する心不全患者の長期予後に対するCPAPの効果を検討した成績は少なく、無作為割付け試験は実施

されていない。平均2.9年の観察において、AHI 15以上でCPAP未施行の群は、AHI 15未満の群に比べて有意に死亡率が高いが、CPAP施行群では死亡例を認めていない³¹⁴⁾。平均25か月の観察において、OSAを合併した心不全患者の予後は、CPAPのコンプライアンスが高い場合に有意に改善することが我が国から報告されている³³⁸⁾。中等症以上のOSAを合併する心不全患者に対しては、CPAPを適応すべきであるが、日中の過度の眠気がない患者への導入や、コンプライアンスの維持は必ずしも容易ではない。治療する意義を十分に説明し、適正圧を調整（CPAP titration）してAHIを少なくすることは、コンプライアンスを維持するために重要である³³⁹⁾。軽症から中等症のOSAには口腔内装具の有効性が認められているが、心不全患者でも有効かは不明である。CPAPの忍容性が低い場合は考慮する³⁴⁰⁾。

心不全に合併するOSAの治療

Class II a

- 中等度（AHI20）以上のOSAを伴う心不全患者に対するCPAP治療（エビデンスレベルB）
- ② CSR-CSAを伴う心不全に対する陽圧呼吸治療

CPAPがCSR-CSAの減少に有効な機序は、気道陽圧により前負荷、後負荷を軽減して心仕事量を軽減し、左心機能の改善をもたらすことである。加えて、肺を拡張させて反射的に交感神経活性を抑制し、CO₂に対する感受性を低下させる機序や、呼気終末残気量を増加させて低酸素血症を改善させる機序が想定される。

短期間かつ少数例での研究が多いが、CSR-CSA優位の心不全に対するCPAPの有効性を示した無作為割付け研究の成績がある^{341)–343)}。CPAPは心不全患者のCSR-CSAを消失させ、心機能を改善させ、睡眠の質を向上させる^{341),342)}。僧帽弁逆流の減少やANPの低下も報告されている³⁴²⁾。しかし、SDBの改善への急性効果が得られないCPAP non-responderが約50%存在すると考えられている³⁴⁴⁾。

CSR-CSAを伴う心不全患者の予後に対するCPAPの効果を検証する多施設臨床試験CANPAP（Canadian Continuous Positive Airway Pressure Trial）³⁴⁵⁾が実施された。平均2年間の観察において、CPAP群では対照群に比較して、AHIの半減、夜間動脈血酸素飽和度の上昇、血中ノルアドレナリン濃度の低下、LVEFの上昇、6分間歩行距離の短期的な改善が得られたが、死亡または心臓移植率は両群間で有意差を認めず、予後の改善は証明されなかった。そのため、CSR-CSAが優位な心不全患者に対して、ルーチンにCPAPで治療することは推奨で

きない。しかし、CANPAPの追加解析では、CPAP開始3か月後にAHIが15未満に改善した群は、しなかった群より有意に予後の改善が得られており、CPAP responderの予後は良好であることが示されている³⁴⁶⁾。

一方、CPAP non-responderへの対策として、吸気と呼気を別々の陽圧に設定して換気を補助する二層性気道陽圧（bi-level PAP）がある。吸気陽圧による低呼吸時の換気補助や強制換気による無呼吸時のバックアップの機能により、その有効性が報告されている^{347),348)}。逆にCSR-CSAを増悪させるという報告もある³⁴⁹⁾。さらには患者の呼吸に同調して陽圧をかけ、患者の換気量により自動的に適正サポート圧を選択する順応性自動制御換気（ASV: adaptive servo-ventilation）による治療法が開発され、その有用性が期待されている^{350)–352)}。CSR-CSAを認める心不全患者に対して酸素吸入、CPAP、bi-level PAP、ASVの一晚の急性効果を比較した報告では、ASVによるAHI、覚醒指数、睡眠構造の改善が最も大きかった³⁵⁰⁾。ASVで1か月の治療した報告では、AHIは有意に低下し、客観的眠気指数は有意に改善し、BNP、尿中カテコラミン排泄量も有意に低下した³⁵¹⁾。ASV群とCPAP群を無作為割付け6か月間追跡した結果、ASVはCPAPよりも高い忍容性がみられ、AHIをより低下させ、LVEFの改善、QOL指標の改善も有意に高いことが報告された³⁵²⁾。我が国からもCPAP、bi-level PAPでCSR-CSAの改善が不十分な症例へのASVの急性効果が報告されている³⁵³⁾。心不全患者の多くにはOSAとCSR-CSAが共存しているが、ASVは両者の割合にかかわらずAHIを確実に低下させ得ることから、その有用性が期待される。我が国では2つのタイプのASVが使用可能であるが、国内で行われたランダム化試験では、flow-triggeredタイプのASVがOSAとCSR-CSAの両者を有する心不全においてCPAPと比較してAHI、LVEF、QOL等を有意に改善することが報告された³⁵⁴⁾。

CPAPは、十分にCSR-CSAが抑制された場合においては予後は良好であることが示されたが³⁴⁶⁾、それ以外には、それぞれの陽圧呼吸療法による長期予後の改善を示す成績は現時点では得られていない。

3) 酸素療法

酸素療法がCSR-CSAを減少させる機序は以下の通りである。PaO₂の上昇は、中枢のCO₂感受性の亢進を軽減し、PaCO₂のゆらぎの振幅を低下させる。またPaO₂の上昇は換気努力を減少させ、分時換気量を低下させることで、正常呼吸時のPaCO₂が上昇し、無呼吸閾値から乖離させる³⁵⁵⁾。結果としてCSR-CSAは減少し、交感神経活動が抑制され、睡眠構築の改善が認められる。

夜間酸素療法は、短期間の検討において、慢性心不全患者のCSR-CSAの消失、交感神経活性の抑制、運動耐容能の改善、血漿BNP濃度の低下が報告されている^{356)–358)}。我が国において慢性心不全患者に対する酸素療法の効果を検証した多施設共同研究の成績がある^{359)–360)}。CSR-CSAを有するLVEF 45%以下の慢性心不全患者（NYHA II～III度）を酸素投与（3L/分）群と従来の薬物療法群に無作為に割付け3か月間追跡した結果、酸素投与群ではAHIが減少し、身体活動指数で評価した自覚症状は有意に改善し、1年間の比較臨床試験においても確認された。医療経済的に費用/便益が良好であることも報告されている³⁶¹⁾。我が国では、酸素療法はNYHA III度以上の慢性心不全患者で、睡眠中にCSR呼吸が認められ、AHIが20以上あることがPSGで確認された患者に対して保険診療が認められている。

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

4) 心不全患者に合併するSDBへの対応の実例

SDBを合併した心不全患者への治療選択をチャートに示す。OSAが大部分の場合にはCPAPを試みる。OSAとCSR-CSAを同程度に混在して認める場合は、酸素療法やCPAP、bi-level PAP、ASVのそれぞれが選択肢となる。心不全治療を最適化した後もCSR-CSA単独の場合は、酸素療法またはASVを選択することが望ましい。陽圧呼吸治療を選択した場合、可能な限り治療下にPSGを行って適正圧を調整することが望み、心不全の急性期よりこれらの治療を導入した場合には、心不全が改善した後に現行の治療の妥当性を再評価すべきである。いずれの治療も長期予後の改善効果は明らかではないため、患者の状態を注意深く観察しながら治療を継続する。

心不全に合併するCSR-CSAの治療

Class I

- CPAPに忍容性のない心不全患者へのASV治療（エビデンスレベルC）

Class II a

- CSR-CSAを伴う心不全患者に対する在宅酸素療法、CPAP治療、ASVまたはBi-level PAP治療（エビデンスレベルB）

Class III

- OSAが主体で、CSR-CSAを認めない心不全患者に

対する在宅酸素療法（エビデンスレベルC）

6 | その他の治療

① 抗凝固療法

心不全患者においては、心機能低下や心腔拡大に伴い血流の変化、凝固線溶系異常、血管壁性状の変化を来としVirchowの三徴を満たす易血栓形成環境が形成されてくる。血栓塞栓症、特に脳卒中は心不全患者における重篤な合併症の1つである。脳卒中の発症頻度は1.3～3.5%/年と報告されているが³⁶²⁾、抗血栓療法を施行中の症例を含んだ報告であるため、過少評価されている可能性がある。心不全患者に対する抗凝固療法の適応に関しては、心房細動の合併や血栓塞栓症の既往の有無で異なっている。また、心不全の背景疾患が血栓形成リスクを増加させる場合は、十分にリスクを評価した上で対応するガイドラインに沿って診療を進める。

1) 心房細動

心不全は僧帽弁疾患、高血圧、甲状腺機能亢進症、心筋症等と並んで心房細動を来しやすい病態の1つであり³⁶³⁾、その発生と維持には、左心房筋の肥大や線維化、RAA系の賦活化や酸化ストレス亢進が大きな役割を果たす^{364)–366)}。我が国の心不全観察研究の結果では、心房細動の合併頻度は約40%と高頻度である²⁴⁷⁾、²⁴⁸⁾。Stroke Prevention in Atrial Fibrillation（SPAF）試験では、心不全は脳卒中発症に関連する高度リスクの1つと考えられており、メタ解析では心不全症例における脳卒中発生率は6.8人/100人・年と報告されている³⁶⁷⁾、³⁶⁸⁾。

心房細動を合併した心不全患者や血栓塞栓症の既往のある症例では、禁忌症例でなければワルファリンによる抗凝固療法がClass I、エビデンスレベルAである¹¹⁸⁾、^{368)–371)}。心房細動のタイプは永続性（permanent）、持続性（persistent）、発作性（paroxysmal）のいずれもが該当し、海外からの報告では、心不全症例を含む複数の臨床試験の結果で、脳卒中リスクを60～70%軽減したとするものもある³⁶⁹⁾、³⁷²⁾、³⁷³⁾。我が国において目標とするPT値は、心不全に高齢（≥75歳）、高血圧、%FS<25%、糖尿病の危険因子のうち1つ以上を合併した非弁膜症性心房細動の場合は、70歳以上でINR1.6～2.6、70歳未満でINR2.0～3.0が推奨されている³⁷¹⁾。

洞調律心不全の抗凝固療法については、根拠となるエビデンスが十分でない。低左心機能（LVEF≤35%）の洞調律心不全患者を対象にしたワルファリンと、アスピリンないしクロピドグレルを比較したWATCHでは、ワルファリン投与群で脳卒中発生ないし心不全増悪軽減に

優位性を認めたが死亡率に差を認めなかった³⁷⁴。同様の症例を対象としたHELASでは、虚血性心不全ではアスピリンとワルファリンの、拡張型心筋症ではブラセーボかワルファリンの有効性を比較検討したが、塞栓症発生は2.2人/100人・年と少なく、また、ワルファリンの予後に及ぼす影響を示すことはできなかった³⁷⁵。

2) 心機能高度低下例

LVEFの低下は、心房細動と独立した脳卒中の危険因子と考えられている。心不全を合併しない心筋梗塞後の症例を対象にしたSAVEのサブ解析では、LVEFが5%減少すると脳卒中が18%増加した³⁷⁶。その他、年齢、抗凝固療法、抗血小板療法の有無も脳卒中発症と関連し、抗凝固療法により81%、抗血小板療法により56%脳卒中が減少した。SOLVDのサブ解析においても同様の結果が示されている。この試験は心房細動のないLVEFが35%以下の症例を対象にしており、心不全症例を38%含んでいる。本試験では、女性においてLVEFが10%減少すると、脳卒中が58%有意に増加したと報告しているが、男性では有意な増加はなかった³⁷⁷。

心室壁運動異常例では心腔内血栓を合併することがある。このような症例に対する抗凝固療法の適応についての確立したエビデンスはないが、経験的に施行されている場合が多いと考えられる^{369), 378)}。心腔内に血栓が発見されても必ずしも塞栓症を起こさないことが知られており、塞栓症の多くは画像診断で検出できなかった血栓が原因と考えられている^{118), 379)}。

抗凝固療法の適応

Class I

- 心房細動あるいは血栓塞栓症の既往を有する心不全（エビデンスレベルA）
- 心腔内血栓が存在するか全身性塞栓症を有する心不全（エビデンスレベルC）

Class II a

- 心房細動や血栓塞栓症の既往のない高度心機能低下心不全（保険適用なし；エビデンスレベルC）

② 抗血小板療法

心不全患者に対する抗血小板療法の適応に関しては、統一された見解がない³⁸⁰。各種大規模臨床試験の後ろ向きの検討では、SAVEにおいてアスピリン投与は脳卒中の発症を減少させると報告されている³⁷⁶。2009年に報告された心不全患者を対象としたワルファリンと抗血小板薬の前向き検討であるWATCHの成績では³⁷⁴、一次エンドポイントである死亡、非致死性心筋梗塞、非致

死性脳卒中の複合エンドポイントに両群間に差はなかった。しかし、心不全増悪による入院はアスピリン服用群でワルファリン服用群に比して有意に高率であった。すなわち心不全患者に対する抗血小板療法の有用性は未だ確立されていない。なお、アスピリンに関しては、低用量であってもSOLVD、CONSENSUS IIにおいて、心不全治療の有用性が証明されているACE阻害薬（エナラプリル）の血行動態および生命予後改善効果を減少させるとの報告があり^{381), 382)}、非冠動脈疾患を基礎とする症例に対する使用には注意を要する。アスピリン以外の抗血小板薬（ticlopidineやclopidogrel等）にはACE阻害薬に対する負の相互作用はないと報告されている³⁸³。

心不全患者に対する抗血小板療法

Class II b

- アスピリン（エビデンスレベルB）
- チクロピジン（エビデンスレベルC）
- クロピドグレル（エビデンスレベルC）

7 薬物療法の将来展望

① レニン阻害薬

レニンは、アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIへの変換を触媒する酵素で、RAA系の最上流にて機能している。レニン阻害薬は1980年代より高血圧治療薬として開発が進んでいたが、なかでもアリスキレンはレニン阻害活性が強く1日1回の投与で十分な作用が期待されるため、我が国でもまず高血圧を適応症として発売された。アリスキレンの心不全治療薬としての効果については、ALOFT³⁸⁴にて、心不全重症度マーカーであるNT-proBNPを有意に低下させた他、ALLAY³⁸⁵において心肥大を抑制したことが報告されている。これらの試験結果から、ACE阻害薬、ARBやβ遮断薬と併用する薬剤として、心不全患者に有用な効果があるのではないかと期待されている。

② 中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害薬

NEP阻害薬はナトリウム利尿ペプチド等の代謝を抑制する薬剤である。オマパリラートはNEP阻害作用とともにACE阻害作用も持つため、ANP、BNP等の作用増強に加え、RAA系の抑制効果を兼ね備えた、新しい心不全治療薬として期待されている。心不全に対する効果をみた臨床試験としてはIMPRESS³⁸⁶があり、オマパリラートが心不全患者の死亡または入院を減少させたことが報告されている。我が国でもオマパリラートは高血

圧治療薬としての発売が予定されている。同様にNEP/ACE阻害薬であるイレパトリルも慢性心不全治療薬として有用である可能性がある。

③ バゾプレッシン受容体拮抗薬

バゾプレッシン受容体には大きく分けてV₁とV₂の2種類が同定されているが、心不全に効果が期待されているのはバゾプレッシンV₂受容体拮抗薬である。そのうち現在最も開発が進んでいるのはトルバプタンである。本薬は腎集合管のV₂受容体に作用し、電解質排泄には影響せずに水を排泄する。従来の利尿薬とは作用機序が異なることから、他の利尿薬でも体液貯留が改善されない患者や、電解質の低下した患者に対しても有用性が期待され、体液貯留状態にある慢性心不全患者にも有効である可能性がある。2007年に発表されたMETEOR³⁸⁷⁾において、トルバプタンは慢性心不全患者の予後または心不全増悪をプラセボに比較して有意に抑制したことが報告された。同薬は米国では低ナトリウム血症の治療薬として既に販売されているが、日本においては「心性浮腫」に対する適応を申請中である。

④ HMG-CoA還元酵素阻害薬（スタチン）

高コレステロール血症治療薬のスタチンが、心不全患者においてLVEFの改善やBNP値低下等の、心不全治療効果があることを示唆するいくつかの臨床試験結果が報告された。この効果は高コレステロール血症のない患者や非虚血性の心不全患者においても認められることから、スタチンのコレステロール低下作用を介したのではなく、何らかの多面的効果が関与していると考えられている。しかし、CORONA³⁸⁸⁾、GISSI-HF³⁸⁹⁾では、ロスバスタチンは心不全患者の心血管死や全死亡等の予後を有意には改善しなかった。

⑤ ホスホジエステラーゼ5（PDE5）阻害薬

PDE5阻害薬のシルデナフィル、タダラフィル等は、肺高血圧症の治療に対して適応があるが、慢性心不全患者の運動耐容能を改善することも報告された³⁹⁰⁾。

注) 本項目に掲げた薬剤の一部は、2010年3月現在、我が国では未発売であるか、または心不全治療への適応がない。

3 高齢者の慢性心不全診療

慢性心不全は老年期に急増する。米国Framingham研

究によると50歳代での慢性心不全の発症率はせいぜい1%であるに比して、80歳以上になると急増し、10%にも達する³⁹¹⁾。我が国は、1980年以降、先進国の先陣を切って高齢化社会を迎えた。2008年10月現在、65歳以上の高齢者人口は総人口の22.1%となり、うち75歳以上の後期高齢者が10.4%を占めている。2055年には高齢化率は40.5%に達し、国民の2.5人に1人が65歳以上の高齢者となる社会が到来する³⁹²⁾。今や高齢者の慢性心不全は我が国における主要な社会問題となった³⁹³⁾。特に、80歳以上の超高齢者では、医学的な観点に加え、家族や社会への医療負担³⁹⁴⁾を視野においた極めて人間科学的な対応が求められる³⁹⁵⁾。

1 病態

高齢者の心不全病態を理解する際に、疫学データに基づく現状把握が参考になる。我が国では皆無に等しかった心不全コホート研究だが、最近になって少数ながら報告されてきた。慢性心不全の予後は、欧米のそれと比較して良好とするもの²⁴⁸⁾から大差ないとするもの²⁴⁷⁾まで、その報告にやや幅があるが、罹患年齢との絡みで一貫するのは加齢とともに予後が悪化する点である²⁶⁶⁾。また、慢性心不全症例のうち3～4割前後を拡張不全が占める。この病態が高齢者や女性により偏りがみられる疾患分布はこれまでの欧米での報告と同様であり²⁴⁷⁾、³⁹³⁾、³⁹⁶⁾、³⁹⁷⁾、高血圧や心房細動の合併例が多い。冠動脈硬化症や高血圧症が軽症であっても、加齢に伴い心肥大や心筋の線維化が進行し、心室コンプライアンス低下が拡張障害を惹起する³⁹⁸⁾。基礎疾患に弁膜症の占める相対的割合が減少し、冠動脈硬化症が増加してきている。弁膜症ではリウマチ性が減少し、大動脈弁狭窄症を代表とする動脈硬化性変化によるものが多い³⁹⁹⁾。

一方、高齢者では心臓そのものの病態に加え、心不全を増悪させる要因への適切な対応がより求められる。感染症、貧血、腎不全、甲状腺疾患等の全身要因、心筋虚血、不整脈等の心臓要因、β遮断薬、抗不整脈薬、非ステロイド系解熱鎮痛薬等の薬物要因、過剰輸液や輸血等医療要因、および減塩や水分制限の不徹底、肥満、服薬コンプライアンス不良、運動過多、ストレス、うつ状態等の生活要因があげられる。

2 診断

高齢者では記憶力低下、見当識障害、難聴、構語・発語障害、認知症、意識障害、それに独り暮らし等のために、正確な病状・病歴を聞き取ることが容易でない。また、身体活動が低下しているために、労作時呼吸困難等の心

不全症状が現れにくい。時には、食思不振や悪心等の消化器症状、見当識障害や意識障害、錯乱、せん妄等の精神・神経症状等の非特異的の症状が前景に出てくる。これらは診断や治療の遅れを誘いやすく⁴⁰⁰、高齢女性では特に留意すべきである⁴⁰¹。慢性閉塞性肺疾患による呼吸困難、腎不全・低アルブミン血症による浮腫等、心不全と鑑別すべき病態も多い。高齢者心不全の診断に際しては、米国Framingham研究のうっ血性心不全診断基準を基本に、まず聞き取りと身体所見を確認し、胸部X線や心エコー図等を参照して確診へと導く。高齢者では拡張不全の鑑別診断がより必要であり、ドプラ法による左室流入波形からの拡張早期急速流入（E）と心房収縮期流入（A）との比E/Aや、組織ドプラ法による僧帽弁輪部運動速度（E'）を絡めたE/E'、さらには左房容量等、心エコー図を中心に評価する。BNPの血中濃度測定は心不全の診断的意義において高い評価を得ているが、高齢者に限ってみるとエビデンスがほとんどない。加齢に伴う濃度上昇と相まって、少なくとも若年・壮年者の診断レベルはそのまま活用できず、絶対値としての判断には限界がある⁴⁰²。冠動脈硬化症が疑われた際には、運動負荷検査を行う。膝関節症等で予測最大心拍数の85～90%に到達する運動負荷が困難な場合には、ドプタミンやジピリダモール等の薬剤負荷による代替が必要となる。なお、高齢者では心臓カテーテル法による侵襲的な診断や治療の是非は慎重であらねばならない。高齢者では生物的加齢と肉体的、並びに精神的年齢は必ずしも、一致しない。開眼片足立ちが無理なく可能で、買い物行動や情報交換、それに排泄行為が円滑に行える高齢者は、本人の希望も入れて、壮年者と同様な侵襲的検査法のよい適応と考える。

3 | 治療

高齢者といえども慢性心不全治療戦略の基本は変わらない。ただし、(1)治療薬の副作用が生じやすい、(2)合併症や臓器障害が画一でなく、患者特性に基づいた対応が必要である、(3)エビデンスが極めて不足している、点に留意が必要である。

治療薬としてのACE阻害薬やARBは、エビデンスが十分とはいえないものの、高齢心不全患者においても効果的とされ^{403,404}、忍容性も高い。ただし、腎機能障害、高カリウム血症、症候性低血圧に留意すべきで、少量から開始し、漸次増量することが望ましい。β遮断薬に関しては高齢者心不全を対象にしたSENIORで予後改善効果が実証されたが⁴⁰⁵、試験薬剤であるnebivololは日本では発売されていない。ただし、これまでの大規模研

究を網羅したメタ解析によると⁴⁰⁶、高齢者においても本剤の有効性は若年・壮年患者のそれと遜色ないと解釈される。ただし、導入に伴う忍容性は若年者に劣るため⁴⁰⁷、開始用量や増量間隔の決定にはより慎重さが求められる。一方、慎重過ぎてACE阻害薬やβ遮断薬といったエビデンス確立薬剤といえども高齢者の慢性心不全例には過小投与とされ⁴⁰⁸、また、心不全増悪期での管理もまた不十分との実態も指摘されている⁴⁰⁹。利尿薬はうっ血性心不全の自覚症状を顕著に改善するが、フロセミド等ループ利尿薬に頼った利尿は強力すぎる。血液濃縮に基づく脳血栓症や腎機能悪化の誘因のみならず、頻尿や尿失禁を通じてQOLを低下させる。そのような場合、トラセミドやアゾセミド等緩徐な利尿薬への切り替えも一考である⁴¹⁰。抗アルドステロン薬は、高齢者心不全患者においても生命予後改善効果が期待される^{38,411}が、高カリウム血症に注意する。ジギタリスは頻脈性心房細動での心拍数コントロールを目的とし、高齢者では特に半減期の短い腎排泄型であるジゴキシンの半量、場合によっては1/4量投与が推奨される⁴¹²。非薬物療法もまた高齢者心不全でのエビデンスに乏しく、若年・壮年患者の適応に準拠させているのが現状である。すなわち、心筋虚血を基盤とした慢性心不全患者には、経皮的冠動脈カテーテルインターベンションやバイパス術を、弁膜症や先天性心疾患には外科的手術を、さらに左脚ブロック等の刺激伝達遅延による同調不全には両室ペーシングによる心臓再同期療法が遂行される。睡眠時無呼吸への在宅酸素療法や運動療法、温熱療法も適応と処方によっては慢性心不全患者のQOLを高める。

一方、既に強調したように、高齢者では心血管系以外の他臓器障害、あるいは機能低下がみられる。しかも、短期間のうちに入院を繰り返すことも多い⁴¹³。したがって、治療に際しては、心不全にのみ傾注するのではなく、全身を隈なく診て、また、合併症対策にも抜かりなく対応する。高齢者は食塩や水分、カロリーの摂取管理が不徹底になりがちである。服薬コンプライアンスもよくない。自立生活の維持に必須な下肢筋力の保持が困難である⁴¹⁴。このような観点への是正には、患者本人に留まらず介助者である家族や同居者も含め⁴¹⁵、生活要因からの心事故予防をめざして、生活習慣や服薬習慣、それに通院習慣を常々指導する必要がある¹⁴⁵。こうした患者への診療は、従来の医師のみによる心不全治療だけでは限界があり、医療側での職種や施設をまたがった包括的な評価と管理、そして介護の実践が提唱されている⁴¹⁶。なお、要介護状態の高齢者には侵襲が大きい診断や治療を差し控え、ケアを主体とした姑息的診療に切

り替えるのも一法である。いずれにせよ、多くの疾患を抱える高齢者心不全患者の疾病管理の在り方については解決すべき課題が蓄積している^{417), 418)}。

慢性心不全は集学的・集約的医療の代表疾患である。特に、高齢者では多くの疾患を抱えるため、包括的医療管理を必要とする。治療法は多岐にわたり、診療スタッフも多職種に及び、その判断や理解、指導は多様で、求められるアウトカムもまた患者ごとに異なる。このような高齢慢性心不全の特性に合わせ、最も妥当な診療法の選択とシステムの構築こそが疾病管理を担う医療スタッフに課せられた任務である。さらに、その合意に基づく選択が、患者・家族・社会負担、それに医療スタッフ負担、次世代負担の少ない方策であることも求められている。

4 性差の違いを考慮した心不全治療

心不全の病因、発症率、治療への反応、予後に男女の性差が存在するため、性差を考慮した心不全治療が必要となるが、現状では不明な部分もある。

1 薬物療法

心不全において、ACE阻害薬に関しては、12の大規模臨床試験のメタ解析により、男性ではACE阻害薬の有用性が示されたが、女性ではその有用性を認めなかった²⁸⁷⁾。この結果には女性症例が男性の20%と少ないことが影響している可能性がある。

β 遮断薬に関しては、4つの大規模臨床試験のメタ解析により男女ともに有用性を認めた²⁸⁷⁾。

ARBに関しては、Val-HeFTでは、女性でバルサルタン投与により死亡率と合併症発症率を有意に減少させた($P=0.0435$)が、男性は減少傾向にとどまった($P=0.0528$)⁴¹⁹⁾。CHARM-Overallでは、男女ともにカンデサルタンによる全死亡の低下が認められた⁴⁰⁴⁾。

DIGのサブ解析において、男性ではジゴキシン投与により総死亡が低下したが、女性では増加した¹⁶⁷⁾。しかし、SOLVDのサブ解析では、ジギタリスにより男女とも総死亡率は低下した⁴²⁰⁾。女性の体格を考慮してジギタリス投与量を調節する必要がある。

抗アルドステロン薬に関しては、スピロノラクトンとエプレレノンともに男女において心不全に対する有用性が示された^{38), 39)}。

2 運動療法

心不全の死亡に対する運動療法の効果を検討したメタ解析において、男性では有用性を認めたが、女性では認めなかった¹⁵²⁾。女性の登録数が男性に比べ極端に少ないことが影響する。今後、女性登録数を増やして検討する必要がある。また、女性の体力や運動能力を考慮した女性専用の運動処方確立が望まれる。

3 和温療法

和温療法の心不全に対する有用性と安全性は、前向き多施設共同研究において報告されており⁴²¹⁾、このサブ解析では、心不全に対する和温療法の有用性に性差を認めなかった。

4 ICDとCRT

ICDやCRTの心不全に対する有用性に関しては、女性における検討が少ないものの、男女ともに有用である⁴²²⁾。

5 胎児、乳幼児、小児の慢性心不全の治療

1 小児心不全治療の基本的事項^{423) - 428)}

小児心不全は拡張型心筋症に代表される心筋自体の心機能障害による心不全と、心室中隔欠損症に代表される血行動態異常による心不全に分類される。小児心不全の特徴として基礎疾患に先天性心疾患が多いことと、虚血性心疾患の頻度が成人に比較して非常に少ないことが挙げられる。つまり小児においては先天性心疾患を基盤とした心不全が圧倒的に多い。このような構造異常に基づく心不全に対しては、外科的修復による血行動態の改善が治療の基本となる。小児心不全の治療は心機能不全による心不全と血行動態不全による心不全を分けて考える必要がある。

2 心不全の症状と治療実施の基本事項

急性と慢性を鑑別できないこともある。新生児期においては、形態異常を基礎とする場合、出生に伴う変化が急速に起されれば、急性心不全の様相を呈し、出生に伴う変化に適応し、代償できればその後慢性心不全の様相を呈する。

① 急性心不全

急性心不全の症状には、呼吸困難、蒼白、四肢末梢の冷感、多汗等が乳幼児に特有である。新生児では、動脈管依存性心疾患の動脈管閉鎖による体血流減少のための循環虚脱、左右短絡性疾患や肺静脈閉存性疾患や肺血管抵抗低下による血流増加や肺静脈うっ血が主なものである。治療は、カテコラミン等の強心薬、利尿薬投与、人工換気が主となる。動脈管開存に体血流を依存する疾患群ではプロスタグランジンE₁ (PGE₁) を用い、酸素投与を控え、肺血流増加を抑制する。

② 慢性心不全

症状は乳児では、過呼吸（1分間50回以上）、体重増加不良、発汗過多（特に頭部）等がある。乳児・小児では静脈や肝臓等の弾性が高いため静脈圧があまり上昇しないので浮腫をみることは少ない。年長児の重症右心不全では重要な兆候である。

治療は、手術適応のある例は肺血流と体血流のバランスを保ち、うっ血性心不全を改善させる。手術非適応例では、成人心不全と同様、生命予後の改善と生活の質の向上に目標を置き、心負荷軽減、心筋保護が主となり、一般的管理も重要である⁴²⁹⁾。最重症の乳児では、水分（ミルク）を制限することがあるが、そのような例は早期の手術を考慮する。哺乳困難がある場合には、一回哺乳量を少なくし、哺乳回数を増やす。乳児に低ナトリウムミルクを使用した歴史もあるが低ナトリウム血症が問題となる。感染による悪化を避けるため、一般的な感染防止と積極的な予防接種を推奨する。貧血防止は重要で、タンパク質、糖質、脂質、鉄分等のバランスに配慮する。成人の場合は心不全の重症度の指標としてNYHAの分類が使用されるがこれをそのまま乳児の心不全評価に用いることは困難である。最近、いくつか乳児の心不全評価法が報告されているのでその中の我が国から報告されているものをここに挙げておく（表11）⁴³⁰⁾。

3 病態別の治療

① 心機能障害による心不全

心収縮能の低下に起因する慢性心不全に対する治療として、現在では強心剤ではなく心保護療法が主流となっている。この治療法には、ACE阻害薬、ARBとβ遮断薬がある⁴³¹⁾。

1) ACE阻害薬

アンジオテンシンIIは強力な血管収縮物質であり、さらに心血管系のリモデリングを引き起こす。アルドステロンは、腎でナトリウム・水保持に働き、血管系では酸化ストレスや血管炎を強力に促進する。ACE阻害薬は、RAA系を抑制し慢性心不全を治療する。多くの大規模臨床試験によると、ACE阻害薬の薬剤忍容性を規定するのは咳嗽であるが、小児では咳嗽は少ない。小児ではカプトプリル、エナラプリル、シラザプリル等の有効性が報告されている^{432) - 435)}。

2) ARB

アンジオテンシンII受容体にはいくつかのサブタイプが存在するが、ARBは血管収縮作用があるAT1受容体の拮抗薬である。このため、AT1をブロックするのみならず、二次的に心血管保護作用のあるAT2受容体を活性化する効果も期待される。小児の慢性心不全で効果的だったとの報告もあるが、使用経験は少ない⁴³⁶⁾。

3) β遮断薬

β遮断薬の心機能改善の機序は、β受容体のダウンレギュレーション、徐脈化、カルシウムハンドリングの改善等様々な説が挙げられているが、詳細は不明である。カルベジロールは小児心不全を対象とした最も大きな臨床試験では有意差は認められなかったが、サブ解析では左室を主心室とする症例に対しては有効で、これは他の小児を対象とした臨床試験の結果と一致する。カルベジロールはα、β受容体遮断作用と抗酸化作用を持ち、心筋リモデリングを抑制するだけでなく左室リモデリングを逆行させ左室を小さくし、収縮性の改善をもたらす。β

表11 乳児心不全スコア

| | 0点 | 1点 | 2点 |
|----------|----------|------------|------------|
| 呼吸数（回/分） | < 50回/分 | 50～60回/分 | > 60回 |
| 心拍数（拍/分） | < 130拍/分 | 130～160拍/分 | > 160拍/分 |
| 陥没呼吸 | — | + | ++ |
| 末梢冷感 | — | — | + |
| ギャロップリズム | — | — | + |
| 肝腫大 | < 2 cm | 2～3 cm | > 3 cm, 硬い |

最高点は12点とする 文献431より和訳し抜粋

遮断薬は、少量から開始し漸増する。忍容性があれば投与量が多い方が有効である。喘息を併発している場合は、投与に際し注意が必要である⁴³⁷⁾。

4) ホスホジエステラーゼⅢ阻害薬

β 受容体下流の細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPのリン酸エステルを加水分解する酵素がホスホジエステラーゼⅢ (PDEⅢ) であり、PDEⅢ阻害薬はcAMP分解のバランスを変え、 β 受容体を介さずに心筋細胞内カルシウム濃度を上昇させる。心臓では強心薬として収縮性を高め、血管では血管拡張を惹起し後負荷を下げる。この作用は心筋酸素消費量を増加させずに、またカテコラミンと異なり β 受容体刺激を介さないため耐性が生じない^{426), 438)}。大人での長期使用は心不全の生命予後を悪化させることが知られているため、使用に際しては注意を要する。

5) 利尿薬

ループ利尿薬であるフロセミドは、効果が迅速である利点はあるが、結果としてRAS系を活性化するため長期予後の面からみると不利である。慢性心不全においては作用時間の長いループ利尿薬 (トラセミド、アゾセミド) の優位性が報告されている。トラセミドは抗アルドステロン作用があることも有利な点であるが、フロセミドを投与する際は低カリウム血症の予防も兼ねて、心筋保護作用のあるスピロラク톤を併用することが多い。

6) CRT

CRT (後述6-1) は、適切な薬物療法でも心不全の増悪を反復する重症心不全症例の中、左脚ブロック等の伝導障害による電気的非同期から左室収縮等の機械的非同期 dyssynchrony を示す例に対して、右室と左室を同時にペーシングして心室内伝導障害による左室収縮の dyssynchrony を改善し収縮効率を向上させて血行動態を改善する新しい心不全治療の1つである。先天性心疾患例も含めた小児科領域における多施設のCRTの報告では、LVEFが不良なものほど有効例が多かったが、必ずしも全例で効果があるわけではないとの結果であった⁴³⁹⁾。

7) 和温療法

非薬物治療として成人領域では、多施設研究等で効果が認められているが、小児では乳児の心室中隔欠損症に有効であったとの報告がある⁴⁴⁰⁾。

② 血行動態による心不全

多くの先天性心疾患では血行動態の異常が強く影響を受ける。個々の症例の血行動態の異常を把握した上で治療することが大切である。

1) 容量負荷群

心室中隔欠損等の左右短絡性疾患では、出生後肺血管抵抗の低下とともに左室前負荷増加による左心不全が出現する。心内膜床欠損 (房室中隔欠損) で共通房室弁の逆流が強い例や、(全く病態の異なる) 左室後負荷大動脈縮窄・離断合併では心不全が早期に出現する。

フロセミドでうっ血を軽減させる。ジゴキシンについては、全例ではないが血行動態指標が改善したとの報告がある⁴⁴¹⁾。フロセミドとの併用で収縮性増大を認めたが、心不全症状は改善しなかったとする報告がある⁴⁴²⁾。また、大きい心室中隔欠損の重症例では、肺血流増加と左房圧上昇がみられたとの報告もある⁴⁴³⁾。したがってジゴキシンは、ある程度の効果は期待できる場合とそうでない例があることに注意すべきである。

心不全を呈するような大きい心室中隔欠損では短絡量は肺血管抵抗と体血管抵抗のバランスに依存する。酸素は肺血管拡張作用と体血管収縮作用があるため、強い低酸素血症に対する一時的な治療は控える。血管拡張薬は、肺血管と体血管への作用の程度により効果が異なる。カプトプリルやエナラプリルも有用と考えられているが、これらの血管拡張薬を使用するにあたっては低血圧を注意深くモニターしなければならない⁴³²⁾⁻⁴³⁴⁾。

左心系の弁逆流性疾患では、ACE阻害薬および利尿薬が基本となる。

2) 圧負荷群

新生児で心不全を呈する重症肺動脈弁または大動脈弁狭窄 (critical PS または critical AS) では、診断が付き次第PGE₁を投与し、バルーン弁形成術を行う。しばしば夫々の心室の低形成を伴い、それらには手術を考慮する。

小児期以降の肺動脈弁狭窄、大動脈弁狭窄、大動脈縮窄は多くは無症状であるが、高血圧の進行とともに心筋障害が進行する。心不全の進行が遅い理由の1つは、先天性圧負荷による心肥大では、肥大が見合った冠状動脈分布があることによる⁴⁴⁴⁾。

3) 動脈管依存性心疾患群

新生児期の問題である。左心低形成症候群、大動脈縮窄・離断では体血流が動脈管に依存している。生後、動脈管の閉鎖に伴いショック症状 (ductal shock) となる。しばしば低血糖、急性肝不全を引き起こす。

肺血流が動脈管に依存している疾患 (肺動脈閉鎖、重症肺動脈狭窄、重症ファロー四徴症等) では動脈管閉塞により肺血流が遮断され重篤な低酸素血症と代謝性アシドーシスに陥る。

これらの疾患では診断後、すぐに動脈管を拡張させるためにPGE₁を用いる。酸素は動脈管を収縮させるため蘇生処置時以外は禁忌となる。

4) 肺静脈閉塞群

新生児、乳児で問題となる。肺静脈閉塞のある総肺静脈還流異常、重症僧帽弁狭窄、重症三心房心等では高度の肺静脈うっ血から呼吸不全、チアノーゼを来し、症状や胸部レントゲン像上、肺炎や呼吸器疾患と間違われることもある。

まずフロセミドで肺うっ血を改善させる。血圧が低い場合にはβ受容体刺激薬を用いる。酸素およびβ受容体刺激薬は防衛的収縮をしている肺血管を弛緩させ脈血流量を増加させるため禁忌である。呼吸困難が強い場合には積極的にPEEPをかけて人工換気とする。これらの重症例は内科的治療を行いつつ緊急の外科的治療の適応である。通常、バルーンカテーテルによる心房中隔切開術（BAS：balloon atrioseptostomy）は適応がない。

5) 低酸素群

新生児期に問題となる場合と、手術不能例で成人期に問題となる場合がある。

① 新生児期

完全大血管転位では高度の低酸素症とアシドーシスのため循環障害を来す。チアノーゼが高度な場合、まずPGE₁を用いて肺血流量を増加させ、心房レベルでの有効左右短絡を増やして動脈血酸素濃度の上昇を図る。卵円孔の小さい例ではBASを行う。

② 成人期

チアノーゼ性心疾患で心内修復を受けないまま成人に達し心不全を呈する例がある。心筋障害による収縮性低下・拡張性低下、心室収縮非同期が問題である。これらを基礎に、房室弁や半月弁の閉鎖不全、心房細動等の類拍性不整脈や洞機能不全または房室ブロックの徐脈が心不全を助長する。

治療は対症的である。肺動脈減少性疾患では、低酸素血症の改善のためカテーテル治療による肺動脈狭窄拡大も試みられる。弁の逆流に対して血管拡張薬は効果が期待できるが、同時に体血管抵抗を低下させ心内右左短絡を増し、チアノーゼを増悪させる可能性もある。低酸素への代償としての赤血球増多による高ヘマトクリットをみるが、瀉血は相対的貧血をもたらし心不全の増悪要因となる可能性があるばかりでなく⁴⁴⁵⁾、血栓症のリスクを増やす⁴⁴⁶⁾。

心不全症状を伴う Eisenmenger 症候群は、やはり対症療法である。肺血管抵抗が高いため血管拡張薬は疑問である。特発性肺高血圧には、PGI₂、Bosentan（ET受容

体遮断薬）、Sildenafil が使用しないし試用されるが、この群を含め長期効果は未定である。

6) 心筋収縮能低下群および冠状動脈異常

左冠状動脈肺動脈起始症等の冠状動脈奇形、川崎病後冠状動脈閉塞では、心筋虚血そのものおよび僧帽弁閉鎖不全による心不全がある。内科的には、血管拡張薬、利尿薬を用い、β遮断薬も考慮される。基本的には手術であるが、川崎病後冠状動脈閉塞ではカテーテルによる血行再建術が試みられている⁴⁴⁷⁾。

7) 特異な疾患

① Ebstein 病

三尖弁奇形による病態が主であるが、左室機能も低下する⁴⁴⁸⁾。心房間交通孔があれば右左短絡からチアノーゼが出現し、心機能低下に拍車を掛け予後を悪くする⁴⁴⁹⁾。さらに高頻度に合併するWPW症候群による頻拍発作は突然死のリスクがある。

内科的には疾患特異な治療は無い。手術適応もコンセンサスが得られておらず、最重症例は心臓移植も行われる。

② 修正大血管転位

大動脈へ拍出する右室が経年的に機能不全になることが知られ、体循環側の房室弁である三尖弁閉鎖不全（しばしばEbstein様奇形を伴う）、さらに本症特有の進行性の房室ブロックも、心不全の増悪因子である⁴⁵⁰⁾、⁴⁵¹⁾。これまでに本症では薬物の有効性が証明されていない。三尖弁閉鎖不全からの心不全を防ぐために、左室圧が低い例では肺動脈絞扼を勧める意見がある⁴⁵²⁾。また、左室から大動脈へ駆出する目的で心房位血流転換（Mustard手術またはSenning手術）とRastelli手術またはJatene手術を組み合わせるDouble Switch手術が行われる⁴⁵³⁾。しかし未だその評価は一定ではない⁴⁵³⁾。外科適応が無ければ心臓移植を考慮する。

8) 術後心不全

ここでは、先天性心疾患特有の手術の術後にみられる心不全の基礎病態と特異的な治療法のみを述べる。一般的な心不全治療はこれらの病態にも適応される。

① Rastelli 手術

肺動脈閉鎖性心疾患で、人工血管等の心外導管によって肺動脈と静脈側（通常右室）をつなぐ手術である。導管縫着のための比較的大きい心室術創、死腔としての導管、弁閉鎖不全、進行性の導管狭窄等が心不全の基礎病態である。

特異的治療は導管狭窄解除である。カテーテルによる解除が試みられるが、石灰化が強い例が多く、長期の効果は期待できない⁴⁵⁴⁾。再手術を要する。

② 完全大血管転位, 心房内血流転換術後

完全大血管転位では右室から大動脈が起始するが, 心房内血流転換術 (Mustard手術, Senning手術) 後では, 右室から大動脈へ駆出する血行動態が残存する。右室は経年的に機能が低下し心不全となる⁴⁵⁰⁾。動脈側房室弁 (三尖弁) 閉鎖不全は強力な増悪因子である。また, 心房内手術操作が大きいことによる心房性不整脈特に洞機能不全症候群も心不全増悪因子であると同時に, 突然死のリスク要因でもある。

右室不全進行予防の点で修正大血管転位と同様に考える (前項参照)。洞機能不全による著しい徐脈に対してはペースメーカ植込みの適応がある。右室不全が進行した例では, 心房内手術を元に戻し, 動脈位転換術 (Jatene型手術) へ変換する方法がある。これは手技が困難でリスクが高い上に, 未だ評価が定まっていない。最終的には心臓移植を考慮せざるを得ない例がある。

③ フォンタン型手術後

体静脈ないし右房を直接肺動脈に吻合する手術で, 機能的な単心室に行われる。右心室を通過しないため, 中心静脈圧が高く, 心拍出力は少ない。この高い静脈圧が左室の前負荷となる。うっ血性心不全は, 心機能低下, 房室弁逆流, 心房の著しい拡張, 心房性頻脈, 体肺側副血行路の出現発達等による。急性心不全は静脈系血栓の肺動脈塞栓を考える。

うっ血性心不全に対しては, 通常のように利尿薬, 血管拡張薬を使用するが, 前負荷依存性が強く循環予備力が低いので注意を要する。心房性頻拍発作は心不全のみならず突然死のリスクとなるので, アミオダロンを含む積極的な薬物治療やカテーテル焼灼術を行う。進行する心不全例は, TCPC (Total Cavo-Pulmonary Connection) 型への変換あるいは心臓移植を考慮する^{455), 456)}。

9) 不整脈群

① 頻脈性不整脈

乳児期の発作性上室性頻拍が心不全症状で発症することが多い。氷水に浸したタオルを, 鼻根部を中心に顔面にあてる (ice bag法) か, ATDの急速静脈内投与が, 診断と治療を兼ねて第一選択である。再発や, 難治性のももある。持続性上室性頻脈 (inappropriate sinus tachycardiaを含む) では, いわゆる頻拍誘発性心筋症 (tachycardia induced cardiomyopathy) による心不全がある。薬剤の有効性は低く, カテーテル焼灼またはカテーテルアブレーションが有効な例もある。

② 徐脈

先天性完全房室ブロックは新生児期乳児期早期に心不全を呈する例がある。ペースメーカ植込み適応である。

その他, 心臓術後の完全房室ブロックでは, 心不全増悪因子でもあるため, 積極的なペースメーカ植込みの適応となる。

10) 胎児心不全

超音波診断法の進歩により, 胎児心臓病が胎内で診断される機会が増加している。胎児の頻脈性不整脈は, その当初から胎内治療が有効な手段として認識されているが, 徐脈性不整脈では有効な治療法は証明されていない。

① 胎児頻脈性不整脈

胎児心エコー図により, 1:1で房室伝導している上室性頻拍と, 2:1~3:1で房室伝導している心房粗動, および房室伝導が解離している心室性頻拍を診断する。同時に, 脈拍の持続の程度, 胎児水腫や心奇形の合併を診断する。1:1房室伝導の時には, 上大静脈-上行大動脈同時血流波形よりVA間隔がshortかlongかを鑑別する。肺成熟より早い在胎週数では, 胎児水腫へ進行していてもまずは胎内治療を行う。肺成熟の後では, 胎内治療と早期娩出の利点・欠点をよく考慮し, 治療方針を決定する。胎内治療では, 一般にジゴキシンを第一選択薬とし, 無効時に第二選択薬としてフレカナイド, ソタロール, アミオダロンあるいは他にプロカインアミドやβ遮断薬を使用する^{457), 458)}。しかし, 既に胎児水腫へと進行している症例, あるいはlong VA間隔の上室性頻拍時では, 最初から第二選択薬を単独, またはジゴキシンと併用で胎児治療を開始する。

② 胎児徐脈性不整脈 (胎児心拍数が100/分未満)

主に完全房室ブロックの時であり, 心奇形を合併する症例と, 正常心内構造で母体SSA (Sjögren's Syndrome A) 抗体による症例に大別される。胎内治療は確立されておらず, 分娩させて胎外での治療の利点をよく検討して分娩の適応を決定する。胎児心拍数が55/分未満の著明な徐脈の胎児では, β刺激薬 (サルブタモール, リトドリン, テルブタリン) の母胎投与により胎児の心拍数や心機能を上昇させる⁴⁵⁹⁾。母体の抗SSA抗体による先天性完全房室ブロックでは, 母体にデキサメサゾンやベタメタゾン等の胎盤通過性があるステロイドを投与し, 房室ブロック自体, および合併する心筋炎に対する胎内治療を行うことが考えられる⁴⁶⁰⁾。

③ 胎児先天性心奇形

先天性心奇形に対する胎内治療としては, 現時点では有効性が確認され多施設で実用化されているものはない。現在米国の1つの施設から, 妊娠中期の大動脈弁閉鎖に対して経皮的動脈弁バルーン形成術を施行して左心低形成症候群への進行を予防する。卵円孔が閉鎖している左心低形成症候群に対して心房中隔をバルーン拡大

する方法の有効性が報告されている。我が国でも胎児が医療の対象となる1人の人として認知されはじめ、双胎間輸血症候群や胎児胸水等心臓以外の分野での胎内治療が開始されている。

4 まとめ（表12）

6 非薬物療法

1 心臓再同期療法（Cardiac Resynchronization Therapy, CRT）

左室収縮不全は、しばしば房室伝導障害や心室内伝導障害を合併する。房室伝導障害は、心房収縮の至適タイミングを変化させ、心拍出量を低下させる。心室内伝導障害、特に左脚ブロックは左室全体の同期的収縮を障害し、収縮時相がずれる dyssynchrony を生じ、左室ポン

プ機能を低下させる。さらに僧帽弁閉鎖不全を助長し、左室拡大（左室リモデリング）を来す⁴⁶¹⁾。伝導障害は心不全を増悪させ、生命予後を悪化させる。心室内伝導障害は通常QRS幅の延長として認識されるが、慢性心不全例の約1/3が120 msec以上のQRS波を示し、その多くは左脚ブロックである^{197), 462)}。LVEF低下を認める心不全例を対象としたEVEREST試験では⁴⁶³⁾、QRS幅が120 msec以上の群は120 msec未満の群に比して総死亡率が24%、心血管死または心不全入院が28%高かった。なおdyssynchronyの評価法として、心電図は必ずしも十分ではなく、心エコー法がより正確とされる。

① CRTの臨床効果

1990年代に左室収縮のdyssynchronyを伴った心不全の治療として両室ペーシングが開始され^{464), 465)}、CRTと定義された。その効果を検証する目的で2001年以降10件以上のランダム化前向き試験が実施、報告され

表12 Rapid Access Guide小児心不全の内科的治療

| 病 態 | Class I | Class II a | Class III |
|---|---|---|--------------|
| 1. 容量負荷群 左右短絡（VSD等） 未熟児動脈管開存 左心系弁逆流（MR, AR） | フロセミド インドメサシン静注、フロセミド フロセミド、血管拡張薬 | ジゴキシン、血管拡張薬 酸素投与 ジゴキシン | |
| 2. 動脈管依存性心疾患群 左室流室路閉塞群（HLHS, CoAo, 大動脈離断） 右室流室路閉塞群（PAIVS, PS） | PGE ₁ PGE ₁ | バルーン拡大術 バルーン拡大術 | 酸素投与 酸素投与 |
| 3. 圧負荷群（AS, PS） | バルーン拡大術、PGE ₁ 、フロセミド | ジゴキシン | |
| 4. 肺静脈閉塞群（TAPVR） | フロセミド、亜硝酸薬 | ジゴキシン、PGE ₁ （増悪することもある） | 酸素投与 |
| 5. 心不全を伴うEisenmenger症候群 | フロセミド | ジゴキシン、瀉血、ボセンタン、シルナデフィル | 全身血管拡張薬 |
| 6. 低酸素群 大血管転位 | BAS, PGE ₁ , 利尿薬 | ジゴキシン | |
| 7. 心筋収縮能低下群 DCM, CHD術後 急性心筋炎 | 血管拡張薬、変力作用薬、利尿薬β遮断薬 血管拡張薬、利尿薬、ペースメーカ | ジゴキシン、アムリノン、ステロイド | ジゴキシン |
| 8. 不整脈群 頻脈性不整脈 徐脈性不整脈 | 種々の抗不整脈薬、顔面冷水 ペースメーカ | | |
| 9. 冠状動脈異常群 左冠動脈起始異常 川崎病急性心筋梗塞 | 変力作用薬、利尿薬 血栓溶解療法、カテーテル血行再建術 | 変力作用薬、利尿薬、抗不整脈薬 | |
| 10. 胎児心不全 持続性頻拍症 先天性完全房室ブロック | ジゴキシン母体投与 肺成熟後、早期出産させペースメーカ植込み | β遮断薬、プロカインアミド、フレカナイド、アミオダロン サルブタモール 抗SS-A抗体陽性母親にステロイド投与 | |
| 11. 心疾患のない新生児の心不全 多血症、低血糖、低Ca血症 | 原因の除去 | | |

VSD : ventricular septal defect, MR : mitral regurgitation, AR : aortic regurgitation, HLHS : hypoplastic left heart syndrome, CoAo : coarctation of aorta, PAIVS : pulmonary atresia with intact ventricular septum, PS : pulmonary stenosis, AS : aortic stenosis, DCM : dilated cardiomyopathy, CHD : congenital heart disease, PGE₁ : プロスタグランジン E₁, BAS : balloon atrial septostomy, TAPVR : total anomalous pulmonary venous return
ACE阻害薬, PDE III, 抗不整脈薬は保険適用であるが、すべて小児での安全性が確立されていないという注釈付き

た^{466)–474)}。ほとんどの試験が薬物治療抵抗性のNYHA III度またはIV度の重症心不全で、LVEF 35%以下、洞調律、QRS幅が120～150 msec以上の症例を対象としている(表13)⁴⁷⁵⁾。最近の試験は除細動機能を有するCRT(CDT-D)を用いている。その結果、CRTは心機能(NYHAクラス)を改善し、運動耐容能(6分間歩行距離)を向上し、QOLを改善し、左室内径を縮小し(左室リモデリングの改善)、LVEFを増加することが示された(表13)⁴⁷⁵⁾。さらにCOMPANION⁴⁷²⁾は総死亡または心不全入院の減少(CRT-Dは総死亡を減少)、CARE-HF⁴⁷³⁾は心不全入院のみでなく総死亡の減少を示した。COMPANION⁴⁷²⁾の予備的データとCONTAK-CD⁴⁷¹⁾、InSync-ICD⁴⁷⁶⁾、MIRACLE⁴⁶⁷⁾、MUSTIC⁴⁶⁶⁾のメタ解析でも、CRTは総死亡を26%減少させた⁴⁷⁷⁾。以上より、日本循環器学会「不整脈の非薬物治療ガイドライン(2006年改訂版)」²³⁶⁾では、十分な薬物治療を行っても改善しないNYHA III度ないしIV度の慢性心不全で、LVEF 35%以下、QRS幅130 msec以上の心室内伝導障害を有する場合をCRTのClass I適応とした。最近の欧米のガイドラインは、QRS幅が120 msec以上を適応としているが⁴⁶¹⁾、⁴⁷⁵⁾、これは多くの臨床研究が120 msec以上の例を対象としており、試験結果からも妥当である。ただしCOMPANION⁴⁷²⁾、CARE-HF⁴⁷³⁾では、QRS幅がそ

れぞれ148 msec以上、160 msec以上の例で死亡率が有意に減少しており、生命予後の観点からは、より幅広いQRS例(150 msec以上)ほど効果が顕著といえる。なお、右脚ブロック例に対するCRTの効果として、MIRACLE⁴⁶⁷⁾のサブ解析では、特に左脚前枝または後枝ブロックを伴う例においてCRTは心機能、運動耐容能、QOLを改善した⁴⁷⁸⁾。しかしながら、MIRACLE⁴⁶⁷⁾とCONTAK-CD⁴⁷¹⁾のプールされたデータの解析ではむしろ否定的であった⁴⁷⁹⁾。右脚ブロックを示す例に対するCRTの適応は今後の課題である。

一方、徐脈に対してペースメーカーが適応となる場合、右室ペーシングでは心房細動や心不全発症を介して生命予後が悪化することが知られている⁴⁸⁰⁾、⁴⁸¹⁾。これは右室心尖部ペーシングが左室収縮のdyssynchronyをもたらすため、これを解決する方策としてCRTがある。RD-CHFは、NYHA III度、IV度の心不全患者を対象として、右室ペーシングと両室ペーシングの効果を比較検討し、後者が心機能、運動耐容能をより改善したことより、CRTへのアップグレードの有用性を示した⁴⁸²⁾。

② CRT適用に際しての留意点

1) ICD機能の付加

CRT適応例は心不全と同時に心臓突然死のリスクを

表13 心臓再同期療法(CRT)の効果を検証した各臨床試験の患者背景、試験エンドポイント、主な試験結果⁴⁷⁵⁾

| 試験名(文献) | 患者数 | NYHAクラス | LVEF(%) | 洞調律/AF | QRS幅(ms) | ICD | エンドポイント | 主な結果 |
|---------------------|------|---------|---------|--------|----------|--------|---|---|
| MUSTIC-SR(467) | 58 | III | ≤35 | 洞調律 | ≥150 | No | 6分間歩行、QOL、pVO ₂ 、入院 | CRT-Pは6分間歩行、QOL、pVO ₂ を改善、入院を減少した |
| MIRACLE(468) | 453 | III、IV | ≤35 | 洞調律 | ≥130 | No | NYHAクラス、QOL、pVO ₂ | CRT-PはNYHA、pVO ₂ 、6分間歩行を改善した。 |
| MUSTIC-AF(469) | 43 | III | ≤35 | AF | ≥200 | No | 6分間歩行、QOL、pVO ₂ 、入院 | 効果判定された例では、CRT-Pはすべてを右室ペーシングに比して改善、入院を減少した |
| PATH-CHF(470) | 41 | III、IV | ≤35 | 洞調律 | ≥120 | No | 6分間歩行、pVO ₂ | CRT-Pは6分間歩行、pVO ₂ を改善した |
| MIRACLE-ICD(471) | 369 | III、IV | ≤35 | 洞調律 | ≥130 | Yes | 6分間歩行、QOL、入院 | CRT-Dはすべてをベースラインより改善した |
| CONTAK-CD(472) | 227 | II、IV | ≤35 | 洞調律 | ≥120 | Yes | 死亡+心不全入院+VA、pVO ₂ 、6分間歩行、NYHAクラス、QOL、LVEDD+LVEF | CRT-DはpVO ₂ 、6分間歩行を改善、LVEDDを減少、LVEFを増加した |
| MIRACLE-ICD II(473) | 186 | II | ≤35 | 洞調律 | ≥130 | Yes | VE/CO ₂ 、pVO ₂ 、NYHAクラス、QOL、6分間歩行、左室容量/LVEF | CRT-DはNYHA、VE/CO ₂ 、左室容量、LVEFを改善した |
| COMPANION(474) | 1520 | III、IV | ≤35 | 洞調律 | ≥120 | Yes/No | (1)総死亡または入院 (2)総死亡 | CRT-P、CRT-Dは(1)を減少した CRT-Dのみが(2)を減少した |
| CARE-HF(475) | 814 | III、IV | ≤35 | 洞調律 | ≥120 | No | (1)総死亡または入院 (2)総死亡 | CRT-Pは(1)と(2)を減少した |

NYHA = New York Heart Association ; LVEF = 左室駆出率 ; LVEDD = 左室拡張末期径 ; AF = 心房細動 ; ICD = implantable cardiovascular defibrillator ; QOL = quality of life ; pVO₂ = peak oxygen consumption ; CRT-P = biventricular pacemaker ; CRT-D = biventricular pacer with a defibrillator ; VE/CO₂ = ventilation/carbon dioxide ratio ; VA = 心室性不整脈

有するが、CRTの心臓突然死に対する効果は明確でない。ICDは高度左室機能低下例（LVEF < 30～35%）の生命予後を改善する^{199), 243), 245), 483)}。CARE-HF試験をさらに8か月間延長、観察した検討では、CRTにより心不全死が45%、突然死が46%減少した⁴⁸⁴⁾。一方、CARE-HF試験を含めた主要なCRT臨床試験のメタ解析の結果では、ペースング機能のみのCRT-Pは総死亡、心不全死を減少するものの、心臓突然死の予防効果はなかった（図7）⁴⁸⁵⁾。別のメタ解析では、CRT-Pにより心臓突然死の相対危険度が1.99（CI, 0.95～4.16）に増加した⁴⁸⁶⁾。CRT-PとCRT-Dの効果を比較検討した研究はないが、COMPANIONでは薬物治療（OPT）群（308例）、CRT-P群（617例）、CRT-D群（595例）の3群間で比較検討された⁴⁸⁷⁾。総死亡（/100人・年）はOPT群が20.5、CRT-P群が16.1、CRT-D群が13.5で、CRT-D群のみで有意に低下した。心臓突然死についてみると、OPT群が4.8であったのに対し、CRT-P群は5.9とむしろ増加し、CRT-D群は2.2と低下した。ヨーロッパ4施設の前向き登録研究では⁴⁸⁸⁾、CRT-DがCRT-Pに比して死亡率を20%（ $P=0.284$ ）、心臓突然死を96%（ $P<0.002$ ）減少させた。以上より、CRT-PではなくCRT-Dにより、総死亡、心臓死とともに心臓突然死も減少する可能性があり、特にICDの適応がある場合はCRT-Dが推奨される。CRT-Pの効果に関しては、心不全死を減少する結果、心臓突然死の割合が増加するのかもしれない⁴⁸⁵⁾。CRTによる左室外膜ペースングにより、QT間隔延長とともに心内膜側-心外膜側間の不応期の差が拡大し、致死的不整脈が起きやすくなることが指摘されている⁴⁸⁹⁾。なおCRT-DはCRT-Pに比して高額であり、費用対効果も

考慮しなければならない。欧州のガイドラインでは、CRT-Dの適応となるのは良好な身体機能が1年以上期待できる場合とされている⁴⁷⁵⁾。

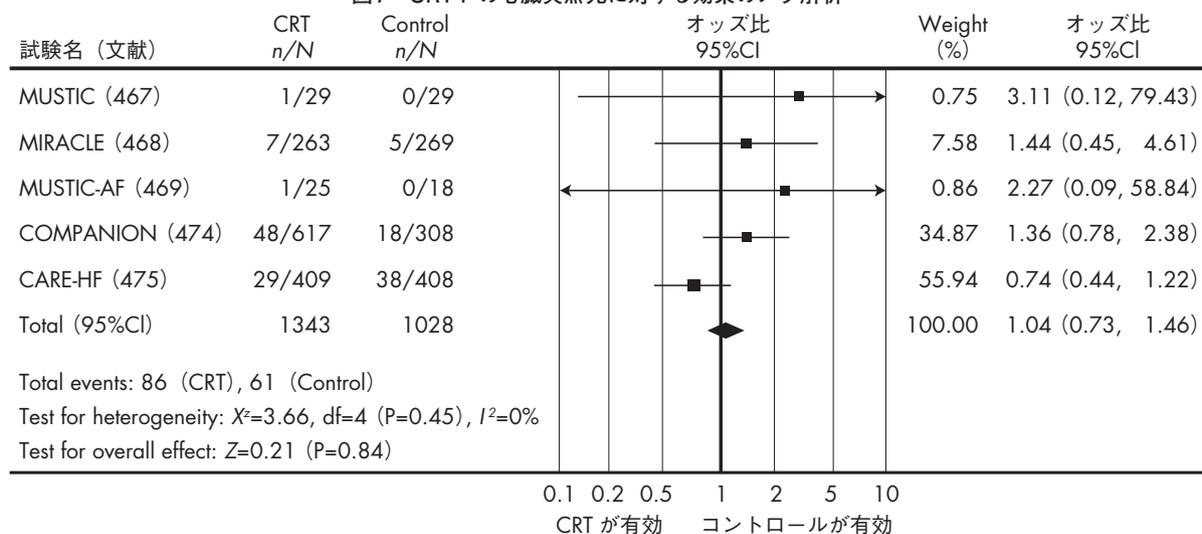
2) 心房細動への対応

CRTの効果に関する臨床研究のほとんどは洞調律例を対象として実施された（表13）。一方、心不全例はしばしば心房細動を合併し、NYHAクラスの進行とともに頻度が増加し、IV度では50%に達する⁴⁹⁰⁾。しかしながら心房細動例におけるCRTの効果は未だ十分に検討されていない。心房細動は不規則で、またしばしば頻脈となり、CRTのペースングが十分に作動しない可能性がある。MUSTIC-AF試験⁴⁶⁸⁾では、慢性徐脈性心房細動に対してペースング適応のある例において右室VVIペースングとCRTの効果が比較検討され、運動耐容能、QOL、入院のすべてでCRTが右室ペースングより優っていた。一方、心房細動のレートコントロール後の心室ペースング率が85%より大であった群（平均88%）と、85%以下と低かったために房室接合部アブレーションを追加し、ペースング率を上げた群（平均98%）を比較検討した試験では⁴⁹¹⁾、アブレーション群でのみCRTにより洞調律群と同程度の心機能、運動耐容能の改善が認められた。エビデンスは十分ではないが、欧州のガイドラインでは、慢性心房細動例で、房室接合部アブレーションの適応となる場合をCRTのClass II aとしている⁴⁷⁵⁾。慢性心房細動例にCRTを適用する場合、ペースング率を十分に確保できない場合は房室接合部アブレーションを考慮すべきであろう。

3) Narrow QRS例における dyssynchrony の意義

心室内伝導障害は、通常は幅広いQRS波で診断され

図7 CRT-Pの心臓突然死に対する効果のメタ解析⁴⁸⁵⁾



るが（電氣的dyssynchrony）、QRS幅が120 msec未満（narrow QRS）であっても機械的dyssynchronyは起こり得る⁴⁹²。心エコー法がその検出に有用であり、Mモード、ドプラ法、組織ドプライメージング（TDI）等が用いられる。QRS幅120 msec未満で、心エコー法でdyssynchronyが検出された心不全例に対して、CRTの効果を検討した3つの臨床試験⁴⁹³⁻⁴⁹⁵のメタ解析では、CRTによりNYHAクラス、LVEF、運動耐容能の改善が得られた⁴⁹⁶。QRS幅が150 msec未満の心不全例を対象としたDESIREでは、心エコー法でdyssynchronyを認めた群において、認めない群より有意な改善が得られた⁴⁹⁷。一方、NYHA III度、LVEF 35%以下、QRS幅が130 msec未満で、心エコー法にてdyssynchronyを認めた心不全例を対象としたRethinQでは⁴⁹⁸、CRTはコントロール群に比してNYHAクラスを改善したものの、最大酸素消費量、運動耐容能、QOLには効果がなかった。ただし、QRS幅が120 msec以上の例では最大酸素消費量の改善が得られた。CRTは、narrow QRSであってもdyssynchronyを認める例では有効な可能性もあるが、dyssynchronyの判定法が未だ確立されておらず、現時点ではQRS幅が120 msec以上の例が適応となる^{461, 475}。

4) CRT不応例の存在

QRS幅が広いほど（150 msec以上）dyssynchronyも著明になるが、幅広いQRS波が必ず機械的dyssynchronyを伴うとは限らない⁴⁹²。これまでの臨床試験はQRS幅120～150 msec以上を対象としてきたが（表13）、約30%の例でCRTの効果が得られなかった（CRT不応例）⁴⁹²。これは電氣的dyssynchronyイコール機械的dyssynchronyではないため、CRTを適用する際に留意すべきであろう。機械的dyssynchronyの検出とCRTの効果の予測に心エコー法が有用な可能性がある⁴⁹⁹。しかし、dyssynchronyとCRT反応性を心エコー法により前向きに検討したPROSPECTでは、12の測定項目の中でCRT反応例と不応例を判別できるものはなかった⁵⁰⁰。CRT適応決定における心エコー法の役割は今後確立されるべきであろう。なおCRT不応性の他の成因として、左室ペーシングリードを至適静脈へ挿入することが困難な場合や、至適部位に挿入されても癒痕等のためペーシングが不能な場合等がある⁵⁰¹。

5) 無症候または軽症心不全例への適応

左室収縮不全を合併した心疾患は、左室リモデリングによりさらに収縮能が低下し、心不全が増悪する。CRTは左室リモデリングを改善するため、心不全の早期から開始することにより、リモデリングと心不全増悪の抑制に有用な可能性がある。REVERSEでは、NYHA I度ま

たはII度で、LVEF 40%以下、QRS幅120 msec以上の心不全例に対するCRTの効果が検討され、CRTは左室容量を縮小し、駆出率を増加させ、心不全による入院のリスクを減少した⁵⁰²。一方、左室収縮不全例における突然死一次予防策としてICDが有効である^{199, 243, 245, 483}。MADIT-CRTでは、心不全症状が軽度のQRS幅延長を伴う心機能低下例において、CRT-Dが死亡リスク、心不全イベントを抑制するかが検証された⁵⁰³。対象はNYHA I度またはII度、LVEF 30%以下、QRS幅130 msec以上の心不全例で、CRT-DはICDに比して心不全発症を抑制し、左室容量を減少させ、駆出率を増加させた。特にQRS幅が150 msec以上の症例で効果が認められた。総死亡には差を認めなかった。以上より、CRTを心不全の早期より用いることにより、さらなる心機能の改善と生命予後の改善が得られる可能性がある。最近のCARE-HF⁴⁷⁴の追加的解析では、試験基準より軽症の心不全症状を呈した患者群（NYHA I/II度）においても重症群と同様のCRTの予後改善効果が認められた⁵⁰⁴。現在、NYHA I～III度の心不全を伴う房室ブロック例におけるCRTの効果も検証されている（BLOCK HF）⁵⁰⁵。

CRTの適応

Class I

- 最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下、QRS幅120 msec以上で、洞調律を有する場合（エビデンスレベルA）^{236, 461, 466-477}

Class II a

- 最適の薬物治療でもNYHA Class IIIまたは一時的にClass IVの慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下、QRS幅120 msec以上で、心房細動を有する場合（エビデンスレベルB）^{236, 468, 489}
- 最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下で、ペースメーカーが植込まれ、または予定され、高頻度に心室ペーシングに依存する場合（エビデンスレベルC）⁴⁷⁸⁻⁴⁸⁰

Class II b

- 最適の薬物治療でNYHA I度またはII度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下で、ペースメーカーあるいはICDの埋込みが予定され、高頻度に心室ペーシングに依存することが予想される場合（エビデンスレベルC）⁴⁶¹

Class III

- LVEFは低下しているが無症状で、ペーシングや

ICDの適応がない場合（エビデンスレベルC）^{480), 500)}

- 慢性疾患により身体機能が制限されたり、余命が1年以上期待できない場合（エビデンスレベルC）^{461), 475)}

CRT-Dの適応

Class I

- 最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下、QRS幅120 msec以上、洞調律を有し、ICDの適応となる場合（エビデンスレベルA）^{236), 243), 461), 466) - 477), 481) - 483)}

Class II a

- 最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下、QRS幅120 msec以上で、心房細動を有し、ICDの適応となる場合（エビデンスレベルB）^{236), 243), 468), 481) - 483), 489)}
- 最適の薬物治療でもNYHA III度または一時的にIV度の慢性心不全を呈し、LVEF 35%以下で、既にICDが植込まれていて、または予定され、高頻度に心室ペーシングに依存する場合（エビデンスレベルB）^{478) - 480), 500)}

Class III

- LVEFは低下しているが無症状で、ICDの適応がない場合（エビデンスレベルC）⁵⁰⁰⁾
- 慢性疾患により身体機能が制限されたり、余命が1年以上期待できない場合（エビデンスレベルC）^{461), 475)}

2 運動療法

慢性心不全に対する運動療法の臨床的効果は以前から認識されていたが、その生理学的機序、ならびに安全性やQOL、生命予後、および医療経済的効果について明らかになったのは比較的最近である。運動療法を含む包括的心臓リハビリテーションは、慢性心不全の治療や予防ばかりでなく疾病管理プログラムとして、今後重要性が増すと考えられる。

① 運動療法の効果（表14）

LVEF平均20~30%、Peak $\dot{V}O_2$ 10~20 mL/分/kgの慢性心不全患者に対して、中等度の運動強度（Peak $\dot{V}O_2$ の40~70%程度）で2~6か月間の運動療法を施行すると、Peak $\dot{V}O_2$ で15~30%（平均約20%）の増加が得られ、嫌気性代謝閾値（AT: Anaerobic threshold）も改善する^{506) - 516)}。この運動耐容能改善効果は、 β 遮断薬服用中患者^{517), 518)}、ICDまたはCRT-D装着後患者においても認められる^{519) - 521)}。

運動療法により心不全患者の運動負荷時の心拍出量反

応⁵⁰⁸⁾は改善するが、安静時のLVEFは変わらない^{153), 522)}、またはわずかに改善するとされる^{523), 524)}。一方、左室拡張機能指標のうち、拡張早期流入速度や弛緩速度が改善する^{513), 514), 525)}。また、血中BNPおよびNT-proBNPを低下させることが報告されている^{526), 527)}。虚血性心疾患患者では、冠側副血行路の発達^{506), 528) - 530)}や、冠動脈の内皮依存性冠動脈拡張反応を改善すること⁵³¹⁾が知られている。

運動療法による運動耐容能増加効果の多くは、骨格筋（筋肉量・ミトコンドリア容積の増加⁵¹²⁾、骨格筋代謝および機能の改善^{511), 532)}、呼吸筋機能の改善^{533), 534)}やNO産生増加を介した内皮機能改善効果^{535), 536)}による末梢血管等の末梢機序を介するものと考えられている^{508), 512)}。また、神経体液因子への効果としては炎症性物質であるCRP⁵³⁷⁾、サイトカイン（TNF- α 、IL-6、IL- β 1等）⁵³⁸⁾の低下や、予後指標として重要な自律神経機能異常が改善する^{539) - 541)}。

運動療法が心不全患者の不安、抑うつを軽減し、生活の質（QOL）を改善することはほぼ確立されている^{506), 509), 515), 524)}。長期予後に対する有用性に関しては、単一施設における無作為割り付け試験において、運動療法施行群で非施行群より心不全再入院や心臓死が減少すると報告されている⁵⁰⁶⁾。Smartらによる81研究のメタアナリシスでは、2,387名に運動療法が施行され、60,000人・時間の運動トレーニングにおいて、運動に直接関連した死亡はなく、報告された心血管イベントは運動群56例と非運動群75例（ $p=0.05$ ）であり、死亡は26例と41例（ $p=0.06$ ）で、安全性と心血管イベント抑制に関し

表14 運動療法の効果

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

て有用性が示された⁵⁴²⁾。また、ExTraMaTCHでは9編に対してメタアナリシスを行い、生存率 ($p = 0.015$)、無事故生存率 (死亡+入院, $p = 0.018$) とともに運動療法群が有意に良好であり、運動療法が心不全患者の予後を改善することが示された¹⁵²⁾。HF-ACTION研究⁵⁴³⁾では、アメリカ、カナダ、フランスの82施設において、外来通院中のLVEF 35%以下、NYHA II～IV度の安定した心不全患者2,331例を対象とし、無作為に通常治療群とそれに運動療法を追加する群に割り付け、平均2.5年間追跡した。その結果、運動療法群でQOLの有意な改善がみられ、心血管イベントや予後については一次解析で有意な改善はみられなかったが、予後予測因子での補正によりいずれも統計学的に有意な改善が示された。

② 運動療法の禁忌 (表15)

運動療法の禁忌を表15に示す。NYHA IV度に関しては、全身的な運動療法の適応にはならないが、局所的個別的なレジスタンストレーニングの適応となる可能性はある¹³¹⁾。高齢者、補助人工心臓装着中の心不全、ICD埋込み後等は禁忌ではない。

③ 運動処方

心不全の運動療法は、基本的に運動処方に従って行われるべきであり、特に高齢者や左室機能の著明低下例、危険な不整脈や虚血出現の可能性がある例等は監視下で行われる。運動強度としては低～中強度 (Peak $\dot{V}O_2$ の40～60%) でも運動療法効果が得られるので最大運動能の40～60%で行われる^{131), 513), 518)}。ATはPeak $\dot{V}O_2$ の40～60%に相当し、その生理学的特徴から理論的に心

不全の運動強度として安全であり適切とされる¹³²⁾。導入期は個々の患者の原疾患や重症度、合併症に注意しながらきめ細かい運動処方 (表16) を作成し、安定期においては、1回20～60分、週3～5回を目標とする。また週に2～3回程度の低強度レジスタンストレーニングも推奨されている¹³¹⁾。

慢性心不全に対する運動療法

Class I

- 左室収縮機能低下例に対し、自覚症状の改善と運動能改善を目的として、薬物療法と併用して実施する (エビデンスレベルB)

Class II a

- 左室収縮機能低下例に対し、QOLの改善および心事故減少、生命予後改善を目的として実施する (エビデンスレベルB)
- 運動耐容能低下を示す左室収縮機能が保持された心不全 (拡張不全) 患者に対し、運動耐容能改善を目的として実施する (エビデンスレベルC)
- ICD またはCRT-D植え込み後の心不全患者で、運動耐容能改善およびQOL改善効果を目的として実施する (エビデンスレベルC)

3 和温療法

和温療法は、乾式遠赤外線サウナ装置を用いた心不全に対する新しい全身治療法である。和温療法の方法は、60℃の均等乾式サウナ浴を15分間施行した後、出浴後30分間の安静保温を行う⁵⁴⁴⁾。これにより、患者の深部体温は約1.0℃上昇し、出浴後も30分間の安静保温によ

表15 心不全の運動療法の禁忌 (文献131より転載、一部改変)

| | |
|--------------|--|
| I. 絶対的禁忌 | <ol style="list-style-type: none"> 1) 過去1週間以内の心不全の自覚症状 (呼吸困難, 易疲労性等) の増悪 2) 不安定狭心症または域値の低い (平地ゆっくり歩行 [2METs]) で誘発される心筋虚血 3) 手術適応のある重症弁膜症, 特に大動脈弁狭窄症 4) 重症の左室流出路狭窄 (閉塞性肥大型心筋症) 5) 未治療の運動誘発性重症不整脈 (心室細動, 持続性心室頻拍) 6) 活動性の心筋炎・心膜炎 7) 急性全身性疾患または発熱 8) 運動療法が禁忌となるその他の疾患 (中等症以上の大動脈瘤, 重症高血圧, 血栓性静脈炎, 2週間以内の塞栓症, 重篤な多臓器疾患等) |
| II. 相対的禁忌 | <ol style="list-style-type: none"> 1) NYHA IV度または静注強心薬投与中 2) 最近1週間以内の体重2kg以上の増加 3) 運動により収縮期血圧が低下 4) 中等症の左室流出路狭窄 5) 運動誘発性の中等症不整脈 (非持続性心室頻拍, 頻脈性心房細動等) 6) 高度房室ブロック, 運動誘発性Mobitz II型房室ブロック 7) 運動による自覚症状の出現・悪化 (疲労, めまい, 発汗多量, 呼吸困難等) |
| III. 禁忌でないもの | <ol style="list-style-type: none"> 1) 高齢者 2) 左室駆出率低下例 3) 補助人工心臓 (LVAS) 装着例 4) ICD装着例 |

表16 心不全の運動療法における運動処方（文献131より転載，一部改変）

| | |
|-------|---|
| 運動の種類 | <ul style="list-style-type: none"> ・歩行（初期は屋内監視下），サイクルエルゴメータ，軽いエアロビクス体操，低強度レジスタンス運動 ・ジョギング，水泳，激しいエアロビクスダンスは推奨されない |
| 運動強度 | <p>【開始初期】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・屋内歩行50～80 m/分×5～10分間，またはサイクルエルゴメータ10～20W×5～10分間 ・自覚症状や身体所見を目安に，1か月程度をかけて時間と運動強度を漸増する <p>【安定期到達目標】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・最高酸素摂取量（peak VO₂）の40～60%，または嫌気性代謝域値（AT）の心拍数 ・心拍予備能（最大心拍数－安静時心拍数）の30～50%，または最大心拍数の50～70% ・自覚的運動強度（RPE, Borgスコア）：11（楽である）～13（ややつらい）のレベル |
| 運動時間 | <ul style="list-style-type: none"> ・1回5～10分×1日2回程度から，1日30～60分まで徐々に増加 |
| 頻度 | <ul style="list-style-type: none"> ・週3～5回（重症例では週3回，安定していれば週5回程度まで増加可） ・週2～3回程度の低強度レジスタンス運動の併用可 |
| 注意事項 | <ul style="list-style-type: none"> ・開始初期1か月間は特に低強度とし，心不全の増悪に注意する ・原則として初期は監視型，安定期では監視型と非監視型（在宅運動療法）の併用 ・経過中は，常に自覚症状，身体所見，体重，血中BNPまたはNT-proBNPの変化に注意 |

り温熱効果は持続し，その間，心拍数の増加や体血圧の変化はわずかである。酸素消費量の変化は，0.3 METs程度で，和温療法は心臓に対して負荷のない，むしろ減負荷治療法である¹⁵⁴⁾。また，和温療法前後に体重を測定し，体重差を発汗量とし，それに見合った量（約150～300 mL程度）の飲水をし，脱水の予防に努める。

和温療法の心不全に対する急性効果は，体温上昇に伴う末梢血管拡張作用により心臓に対する前・後負荷が軽減し，心拍出量が増加することによりもたらされる。さらに，肺血管および全身静脈の拡張に伴う前負荷の軽減は，僧帽弁逆流の減少および肺動脈楔入圧の減少をもたらす¹⁵⁴⁾。

和温療法の心不全に対する慢性効果として，心機能（収縮能および拡張能）の改善，心不全症状の軽減を認め^{154), 545), 546)}，心拡大やBNPの有意な減少，末梢血管内皮機能の有意な改善が認められる⁵⁴⁷⁾。また，心不全の予後や運動療法を施行する際に問題となる心室性不整脈は，2週間の和温療法により有意に減少する⁵⁴⁸⁾。退院後も外来で週2回程度，和温療法を継続することにより，心不全患者の死亡や心不全による再入院を有意に減らし，予後を改善する⁵⁴⁹⁾。前向きな多施設共同研究により，和温療法の心不全患者に対する有用性と安全性が確認された⁴²¹⁾。

和温療法は，心不全ハムスターの大動脈内皮における一酸化窒素合成酵素（eNOS）の発現を亢進させ，和温療法による慢性効果発現の機序の1つが，一酸化窒素による血管内皮機能の改善であることを示唆する⁵⁵⁰⁾。

ただし，和温療法は，急性効果として心拍出量を有意に増加させるため，高度の大動脈弁狭窄症や肥大型閉塞性心筋症の重症例に対しては慎重に施行すべきである。感染症がコントロールできていない患者や高熱患者には禁忌である。

和温療法は心不全の治療法として保険適用ではない。

和温療法

Class I

- 心不全に対する薬物療法の補助療法として（エビデンスレベルB）^{421), 548), 549)}

4 手術療法

① 冠血行再建術

冠動血行再建術については，虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン⁵⁵¹⁾に詳細に記載されている。

高度左室機能不全を伴う患者は，冠動脈バイパス術の周術期および遠隔期死亡率が高く，特に低左心機能と心不全症状を有することは，周術期の危険予測因子である^{255), 256)}が，重度左室機能不全患者における冠状動脈血行再建術は，同様の状態にある内科療法患者と比較して，症状緩解，運動耐容能，生存期間の点で優れるとする報告がある²⁵⁴⁾。すなわち，虚血性心疾患における低左心機能は，高度虚血による場合には，血行再建術で改善が期待できる。したがって，虚血による冬眠心筋（Hibernating myocardium）であるか，梗塞心筋であるかを，心筋シンチ検査，ドプタミン負荷心エコー図検査，最近の造影MRI検査等を用いた判定が重要である。また，軽度の僧帽弁閉鎖不全は，冠動脈バイパス術で改善が期待されるが，その確実な予測は困難で，遺残すれば遠隔成績に影響するので，僧帽弁手術の適応を慎重に判断する必要がある⁵⁵²⁾。

なお，標準的な体外循環を用いた心停止下の冠動脈バイパス術（CABG）に加えて，体外循環非使用心拍動下冠動脈バイパス術（OPCAB）あるいは体外循環使用心

拍動下冠動脈バイパス術 (on-pump beating CABG) が、ハイリスク症例や、低心機能、慢性心不全症例にも導入され、手術成績の向上が認められている⁵⁵³⁾。

冠動脈バイパス術

Class I

- 低左心機能を伴い、高度心筋虚血が証明されている重症多枝病変患者 (エビデンスレベル B)

Class II a

- 心筋梗塞後の左室リモデリングによる低左心機能症例に対する冠動脈バイパス術に加えて左室形成術 (エビデンスレベル B)

Class II b

- 多領域にわたる心筋梗塞後の高度低左心機能症例に対する冠動脈バイパス術および左室形成術 (エビデンスレベル C)

② 左室形成術

1) 低左心機能を伴う虚血性心疾患に対する左室形成術 (左室容積縮小術)

虚血性心疾患における重度左室機能不全は、多枝病変等で高度の慢性的心筋虚血に陥っているか、心筋梗塞後に非梗塞部を含めた左室リモデリングが生じているかに、二分できる。前記のように、高度虚血によるものであれば、血行再建により壁運動の改善が期待でき、実際に低左心機能を伴う虚血性心疾患に対する CABG の運動耐容能や生存期間に対する効果は大きい⁵⁵²⁾。一方、心筋梗塞後の左室リモデリングが主体であれば、血行再建術のみでは、ただちに左室機能は改善しない可能性が高い。このような症例には、内科的治療あるいは冠動脈バイパス術に加え、梗塞部を切除し左室容積を縮小させる手術 (左室形成術) を施行し、心機能と予後を改善させる試みがなされてきた。左室形成術は元来、陳旧性心筋梗塞後の左心室瘤の切除術式として開発されたもので、前壁梗塞後の左室瘤において、瘢痕化した左心室中隔の exclusion と encircling purse string により左室縮小を行う Dor 手術が各種の術式のなかでも最も繁用される⁵⁵⁴⁾。Dor 手術はその後、広範囲にわたり akinesis を呈する狭義の虚血性心筋症にも応用され、左室をより回転楕円体の形状を保つように工夫が凝らされた septal anterior ventricular exclusion (SAVE) 法⁵⁵⁵⁾ や overlapping 法^{556), 557)} 等の術式も開発されてきた。

一方で、米国と欧州の多施設において行われた 1,000 例に及ぶ大規模な Randomized Control Trial (STICH) では、前壁主体の低左心機能を伴う虚血性心疾患におい

て、CABG + 内科治療 + 左室形成術は、CABG + 内科治療に比して、左室収縮末期容積 (LVEDV) は減少するものの、生存率や症状再入院率等の点で何ら利益を加えないという結果が 2009 年に示された⁵⁵⁸⁾。この背景としては、最近の内科治療 (薬物療法や CRT) と血行再建が有効であるため、左室形成の有益性を示す余地が少なかったことや、左室容積縮小が拡張能に悪影響を及ぼした可能性がある等、その理由として考えられている。この STICH の報告により、低左心機能を伴う虚血性心疾患の全例に、網羅的に左室形成術を加える合理性は失われた。しかし、左室形成術によって利益を受ける特定の患者群が存在する可能性が否定されたわけではない⁵⁵⁹⁾。すなわち、比較的大きな左心室瘤を有する例や、心室容積が大きい症例 (収縮末期容積係数 60 mL/m^2 以上) で切除範囲に十分な壊死/瘢痕組織が含まれる場合等では、左室形成術が有効である可能性は残されている。

低左心機能を伴う虚血性心疾患に対する左室形成術 (左室容積縮小術)

Class II a

- 心筋梗塞後の左室リモデリングによる低左心機能症例に対する冠動脈バイパス術との併用：左室形成術 (エビデンスレベル B)

Class II b

- 多領域にわたる心筋梗塞後の高度低左心機能症例に対する冠動脈バイパス術および左室形成術 (エビデンスレベル A)

2) 非虚血性心筋症に対する左室形成術

非虚血性的心筋症に対しても、心筋切除を行い左室内径縮小により、壁応力を低下させて心筋酸素需要を下げるという観点から、左室容積縮小手術は試みられてきた。Batista らにより開発された左室部分切除術 (partial left ventriculectomy) は、拡張した心室の後側壁の一部を両乳頭筋の間で tear drop 型に切除し、左室を縮小する術式である⁵⁶⁰⁾。左室の拡大 (左室拡張末期径 70 mm 以上) と内科治療に反応しない重篤な心不全の存在が基本的な手術適応とされ、切除後には心室中隔側が重要な役割を果たすことになるため、後側壁に病変が強くと、中隔側に収縮力の残った心筋が存在する場合に有効と考えられる。しかしながら、その後、中期～遠隔期に心不全の再発を高率に認めることが明らかになった⁵⁶¹⁾。なお、重症心不全患者において心臓移植を回避する術式というよりも、移植までの橋渡しとしてとらえる考え方もあるが、我が国においては、この術式を採用する施設は限定されつつある⁵⁶²⁾。2009 focused update: ACCF/AHA Guide-

lines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adultsには、非虚血性心筋症に対する左室部分切除術は2005年版を踏襲して、推奨レベルはClass IIIとされた⁵⁶³⁾。

非虚血性心筋症に対する左室形成術

Class III

- 非虚血性心筋症に対する左室部分切除術（エビデンスレベルB）

③ 左室形成術施行時の僧帽弁閉鎖不全に対する対応

左室のリモデリングによる心室容積拡大は虚血性、非虚血性にかかわらず、心筋症の範疇にあり、機能的僧帽弁逆流（functional MR, FMR）を来す。僧帽弁構成物のうち、弁尖、腱索が正常であるにもかかわらず、左室拡大により前後乳頭筋の付着部間距離が広がる。さらに後壁拡張により後方かつ心尖部方向への乳頭筋偏位を来して僧帽弁に牽引が生じる。それによって弁尖のtetheringが起こることが逆流の成因である。低左心機能と心拡大例では、しばしば、この病態からFMRが生じるため、前述の左室形成術と同時に僧帽弁に対する処置が行われることも多い^{552), 564)}。従来、狭小人工弁輪を用いた僧帽弁輪形成術^{565), 566)}や弁置換術⁵⁶⁷⁾が行われてきたが、その他の方法として、chordal cutting法⁵⁶⁸⁾等の弁形成術、さらにはpapillary muscle approximation⁵⁶⁹⁾、papillary muscle suspension^{570), 571)}等の乳頭筋に対してのアプローチを行う方法も試みられつつある。

僧帽弁閉鎖不全に対する対応

Class II a

- 左室形成術施行時における僧帽弁閉鎖不全に対する手術（エビデンスレベルC）

④ 重症弁膜症

弁膜症に対する治療戦略については、「弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2007年改訂版）」⁵⁷²⁾に詳細に記載されているが、その大半は手術適応や手術時期の判断、さらには術式の選択に関するものであり、重症弁膜症に関する記載は少ない。本項目では慢性心不全に陥った重症弁膜症、つまり至適手術時期を失したともいえる弁膜症に限定して記載する。なお、end-stageの弁膜症ともいえることから、年齢や合併疾患、社会復帰の可能性等を考慮して、手術適応を慎重に判断をする必要がある^{369), 573)}。

1) 大動脈弁狭窄（AS）

AS症例にみられるLVEFの低下は狭窄による後負荷の上昇（afterload mismatch）が原因であり、中等度までの収縮能低下であれば手術による狭窄解除で改善がみられる。なお、afterload mismatchが原因と限定できない左室機能低下例では、左室機能や症状の完全な改善は期待できないが、生命予後は改善する⁵⁷⁴⁾。したがって、超高齢等臨床的手術禁忌を持たない心不全を呈する高度ASは、全例手術適応があると考えてよい。

2) 大動脈弁閉鎖不全（AR）

ARに伴う臨床症状（NYHA III～IV度）の患者は、一般に手術適応である。ただし、高度左室機能障害（LVEF < 25%）を呈する場合、大半の症例では左室心筋は不可逆性変化を来たしており、手術成績および術後の症状改善、生命予後も比較的不良である。NYHA IV度の症例では術後左室機能回復に限界があり、年齢、術後QOL改善の可能性等も考慮して手術適応の可否が判断されるべきである。なお、このような症例でも内科治療単独よりも外科治療の生命予後が比較的良好であり慎重な手術適応判断を要する⁵⁷⁵⁾。

3) 僧帽弁狭窄（MS）

MSに対する手術適応において、年齢、病期等に一定の適応基準は示されていない。重症例では高齢者や、慢性心不全から腎不全・肝不全等を合併することが多く、内科治療の限界でもあり、ハイリスクではあるが、弁病変が経皮的僧帽弁交連切開術に不相当であれば、合併疾患を十分に検討した上で、直視下交連切開術や僧帽弁置換術を考慮する。

4) 僧帽弁閉鎖不全（MR）

MRによる左室機能不全が進行するに従い、手術の危険と術後遠隔期生存率が悪化する。高度の心不全が進行したMR症例に対して、手術が可能かどうかを判断するのは難しい。術後には、高度MRによる後負荷の軽減がなくなるため、LVEFが術前の値よりさらに低下する可能性が高いことも考慮されるべきで、一般的には、LVEF 30%以上の症例が手術可能と判断される。このような低下した心機能を可及的に温存するためには僧帽弁形成術が有利であることは明らかであるが、一方では、完全な逆流制御を目的とし、可能な限り腱索を温存した弁置換術を考慮してもよい⁵⁷⁶⁾。なお、LVEFが30%を下回る場合は、術後も左室機能不全が持続するが、症状は改善し、左室機能障害の進行を防止できる可能性がある⁵⁷⁷⁾。したがって、僧帽弁手術の適応が考慮されるが、この場合には補助循環の準備をした上での手術が望まれる。

重症弁膜症に対する手術適応

Class I

- 低左心機能を伴う、重症ASに対する大動脈弁置換術（エビデンスレベルC）
- 低左心機能を伴う、重症ARに対する大動脈弁置換術（エビデンスレベルC）
- 心不全を伴うMSに対する僧帽弁交連切開術あるいは、僧帽弁置換術（エビデンスレベルC）

Class II b

- 低左心機能を伴うMRに対する僧帽弁形成術あるいは僧帽弁置換術（エビデンスレベルB）

⑤ 収縮性心膜炎

心膜切除術は収縮性心膜炎に対する唯一の治療法である。手術適応は、臨床徴候、心エコー所見、CT/MRIおよび心臓カーテル検査所見に基づいて決定される^{578) - 581)}。前側方開胸（第5肋間開胸）と胸骨正中切開（人工心肺のため大動脈と右心房へのより速いアクセスが可能）の2つの到達法があるが、ともに病的な心嚢をできるだけ切除することを目的としている。ただ、人工心肺を第一選択とすることは、全身ヘパリン化による出血傾向が遷延することから推奨されない⁵⁷⁹⁾。心膜と心外膜の間に厳しい石灰化癒着がある場合、あるいは心外膜炎が主たる病変である場合、手術は不完全な切除に終わるか、心筋傷害を惹起するか、いずれかの危険を伴うことになる。代替的手術手技としては、強い石灰化部分は放置してその領域を島状に残すことで、大出血を回避できる。レーザーや超音波メスの使用も試みられている。重大な手術合併症は、心室壁破裂と術後心不全であるが、心膜切除術における手術死亡率は海外では6～12%^{578) - 581)}と報告されており、日本胸部外科学会の学術集計（2005, 2006年）^{582), 583)}では、人工心肺使用は4,743例と非使用は8,693例で、それぞれ12.8%, 14%の病院死亡率であった。これらの高い死亡率は、術前の長期間の病的状態が心筋のatrophyまたはfibrosisを惹起していることに起因する。術後のLVEFは心室充満の改善のため増加するが、心行動態の完全な正常化は約60%にとどまる^{580), 581)}。手術前に長期間にわたる重症の臨床徴候が存在した場合、完全な心膜切除術を行っても完全な回復は期待できない。一方、収縮能は保たれており、早期に手術適応が決定された場合、心膜切除術後の長期生存は一般的な人口統計と同等となる。

すなわち、慢性心不全の原因疾患の診断に収縮性心膜炎を念頭に置き、適切なタイミングでの手術実施が肝要である^{579), 581)}。

収縮性心外膜炎に対する手術適応

Class I

- 心不全を呈する収縮性心膜炎に対する心膜切除術（エビデンスレベルC）

5 補助循環**① 適応患者の選択、施行時期**

慢性心不全に対する補助循環は、心臓移植の適応あるいは適応相当と考えられる症例や、慢性心不全経過中に急速に心不全が増悪し循環補助を行うことにより、重症心不全を軽減することができる。なお、慢性心不全例に補助循環を適応する場合には、患者および家族へのインフォームドコンセントおよび同意を得ることが重要である。

血液浄化法として水分調整、サイトカインや抗体吸着があり、心不全コントロールに用いられる。しかし、循環補助効果は自己心機能に依存している。

圧補助手段は、自己心機能の有効利用により補助効果を得るもので、簡便な補助手段だが、その補助能力は小さく、不整脈例では有効でない例もある。非観血的手段としてEECP（Enhanced External Counterpulsation）があり、軽度の補助により循環動態の改善が期待できる症例では考慮される。大動脈内バルーンポンピング（IABP）を用いた場合には、常に補助人工心臓への移行を考慮して管理する。

流量補助手段として、経皮的心肺補助法（PCPS）と補助人工心臓があり、PCPSは循環不全が急激に進行する症例において、補助人工心臓装着までのつなぎとして、あるいは一時的補助により状態の改善を期待する場合が適応となる。

補助人工心臓は、心臓移植待機中に心不全が悪化し、最大限の内科的治療を行っても改善がみられなくなった時点で施行する。血行動態の指標は、心係数 ≤ 2.0 L/min/m²、収縮期血圧 ≤ 80 mmHg、左房ないし右房圧 ≥ 20 mmHgで、重要臓器の機能障害が進行する場合も適応を考慮する。不可逆性の腎・肝障害、敗血症、中枢神経疾患、あるいは高度出血傾向がある場合は補助循環の適応から除外される。なお、植込み型補助人工心臓の適応は、心臓移植適応基準に準じた末期心不全で、長期在宅療法に適した患者が対象となるが、右心不全例や難治性不整脈例においては慎重に検討する必要がある（表17）。

補助人工心臓システムの選択は、体格の大きな患者（体表面積1.5 m²以上）で、高度右心不全を伴わない場合は

植込拍動流型あるいは無拍動流型左心補助人工心臓を考慮する。小さな体格の患者には植込無拍動流型あるいは体外設置型を考慮する。また、高度右心不全を伴い両心補助が必要な場合、体外設置型による両心補助を行う。

なお、両心不全例において、左心補助人工心臓とNOガスの併用が有効である場合が多い。また、高度の三尖弁逆流を伴う症例においては、三尖弁形成術が有効である。

② 施行時における管理上の問題点

機器装着早期には、手術に基づく出血、心不全（特に右心不全）、臓器障害、感染に注意する。特に出血に対する大量輸血は肺血管抵抗を上昇させ、右心不全を増強させるため注意が必要である。臓器障害については、適応前の障害が問題であり、適応時期の適切な判断が重要である。

長期施行の問題点として、感染症、血栓塞栓症、右心

不全、リハビリテーションがある。感染予防には、カテーテル等を可能な限り早期に抜去し、送脱血管や駆動ライン等体壁貫通部を常に清潔に保持する。抜歯等外科的処置を行う場合には、十分な予防的抗生剤投与を行う。血栓塞栓症に対する抗凝固療法は、補助人工心臓システムに応じてワルファリンおよび抗血小板薬を併用する。全身状態改善に伴い、歩行、自転車こぎ等リハビリテーションを積極的に行い、ADL向上を図る。

植込み型左心補助人工心臓装着例においては、全身状態が安定し、システムの管理に患者本人および家族が習熟し、在宅での治療体制が整えば、在宅治療を行う。当面、植込み型左心補助人工心臓装着患者には、機器の管理に習熟した家族の同伴が必要である。今後、精神的なサポートに加え、職場や学校での管理、飛行機利用等装着患者が円滑に社会生活を行うための体制整備や、自動車の運転等装着患者の活動性について検討を進める必要がある。

表17 植込み型補助人工心臓適応基準⁵⁹⁹⁾

| | |
|-------------|--|
| 1. 対象疾患・病態 | 心臓移植適応基準に準じた末期的重症心不全で、対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、弁膜症、先天性心疾患、心筋炎後心筋症等が含まれる。 |
| 2. 選択基準 | |
| 1) 心機能 | NYHA: III～IV度（IV度の既往あり） |
| 2) ステージ | D（重症の構造的疾患があり、最大限の内科治療にもかかわらず、安静でも明らかな心不全症状がある患者） |
| 3) 薬物治療 | ジギタリス・利尿薬・ACE阻害薬・ARB・硝酸塩・β遮断剤等の最大限の治療が試みられている |
| 4) 強心薬・補助循環 | ドブタミン・ドーパミン・エピネフリン・ノルエピネフリン・PDE III阻害薬等に依存、またはIABP、体外設置型補助人工心臓等に依存 |
| 5) 年齢 | 65歳以下が望ましい（身体能力によっては65歳以上も考慮する） |
| 6) BSA | システムにより個別に規定 |
| 7) 血行動態 | stage D, NYHA IV度の既往 |
| 8) 条件 | 他の治療では延命が望めず、また著しくQOLが障害された患者で、治療に参加することで高いQOLが得られ、長期在宅治療が行え、社会復帰が期待できる患者 |
| 9) 治療の理解 | 補助人工心臓の限界や併発症を理解し、家族の理解と支援が得られる |
| 3. 除外基準 | |
| 1) 感染症 | 重症感染症 |
| 2) 呼吸器疾患 | 重度のCOPD 高度の肺高血圧症 30日以内に発症した肺動脈塞栓症 |
| 3) 循環器疾患 | 開心術後早期（2週間程度） 治療不可能な腹部動脈瘤や重度の末梢血管疾患 胸部大動脈瘤、心室瘤、心室中隔破裂 中等度以上の大動脈弁閉鎖不全症 胸部大動脈に重篤な石灰化 |
| 4) 神経障害 | 重度の中樞神経障害 薬物中毒またはアルコール依存の既往 プロトコールに従えない、あるいは理解不能と判断されるほどの精神神経障害 |
| 5) その他の臓器不全 | 重度の肝臓疾患 重度の出血傾向、高度慢性腎不全、慢性腎不全による透析症例、癌等の生命予後不良な悪性疾患、膠原病等の全身性疾患、インスリン依存性重症糖尿病 |
| 6) 妊娠 | 妊娠中 |
| 7) その他 | 著しい肥満、輸血拒否等施設内適応委員会が不相当と判断した症例 |

補助人工心臓の長期補助により、心機能の改善する心筋症例が報告されており、自己心機能を経時的に評価し、離脱可能と判断されれば、離脱を試みる。さらに、薬物療法や心筋再生療法等の併用による離脱可能性の向上が期待されている。

③ 補助循環装置

1) 血液浄化

① CHDF (Continuous hemodiafiltration)⁵⁸⁴⁾

心不全や全身性急性炎症反応症候群 (SIRS) に伴う循環不全で利尿薬、強心薬投与で利尿が得られない症例に対して施行される。持続的に血液透析 (HD) と血液濾過 (HF) を行い、循環負担の軽減が可能である。腎前性の腎機能障害を合併しているため、除水だけでなく小分子から中分子の幅広い毒素の除去に有効である。

② ECUM (Extracorporeal Ultrafiltration Method)

血液濾過による除水は、肺水腫に陥った重症の薬物治療抵抗性のうっ血性心不全患者に用いられている。肺水腫の軽減、最大限の薬物治療にても改善しない容量負荷を改善し得るが、多くの患者においてその効果は一時的なものである。

③免疫吸着療法 (アフエレーシス)

拡張型心筋症は、ある種の遺伝的背景 (MHC Class II 等) を背景として、ウイルス感染を契機として生じた自己免疫異常 (抗心筋自己抗体) が遷延することにより、進行性の心筋障害を来とし、重症心不全に陥る。この抗心筋自己抗体が単独で本症類似の心病変を誘導することが基礎的研究で証明され、ドイツを中心とする欧米では免疫吸着療法による有効性が報告されている⁵⁸⁵⁾。我が国ではこれから臨床治験が開始される (保険適用ではない)。

2) 圧補助 (Counterpulsation)

① EECP (Enhanced External Counterpulsation)⁵⁸⁶⁾

EECPは非侵襲的な補助循環装置で、患者の臀部～両側下腿にマンシェット様のエアカフを巻き、心電図同期にて拡張期に約300 mmHgの空気圧を加え、拡張期圧上昇と収縮期の心負荷軽減を得ることによりIABPとほぼ同様の補助効果が得られる。心不全症例に対する効果は十分には検討されていない。我が国では市販装置はない (保険適用ではない)。

② IABP (Intra-aortic Balloon Pumping)¹¹⁷⁾

IABPの効果はカウンターパルセーションの原理に基づき、圧補助としての補助循環作用を発揮する。急性あるいは慢性心不全患者において、血行動態の安定化を得るのに用いられるが、圧補助手段であり補助効果は自己

心機能に依存しており、限界がある。また、不整脈発生時には補助効果は減弱する。内科的治療に抵抗する心原性ショック (カテコラミン使用下でも肺動脈楔入圧18 mmHg以上、収縮期血圧90 mmHg以下、心拍出係数2.2 L/min/m²以下) に適応が考慮される。禁忌として、高度の大動脈弁逆流を有する患者、大動脈解離等がある。バルーンの挿入法は外科的挿入法と経皮的挿入法があり、最近では主として経皮的挿入法が用いられる。合併症として、特にバルーン挿入側の下肢の虚血に注意する。その他、動脈損傷、神経障害、バルーンの損傷がある。IABPからの離脱は、十分な心機能の回復を確認してバルーンの補助回数を下げてゆき、血行動態に特に変化がなければ抜去する。

3) 流量補助

① PCPS (Percutaneous Cardiopulmonary Support)⁵⁸⁷⁾

PCPSは簡易人工心肺システムとして開発された装置で、経皮的カニューレと遠心ポンプおよび膜型人工肺からなり、簡便に使用可能で呼吸補助効果もあり、通常1～2週間の短期間の流量補助を目的に使用する。ヘパリンコーティングシステムの普及により、出血傾向のコントロールも容易になってきた。PCPSは大腿動脈に送・脱血管を挿入するが、大腿動脈からのカニューレができない症例や、両側の大腿静脈が閉塞している症例には使用できない。呼吸補助を目的とした場合、自己の心拍出が十分にある症例では、冠動脈や頸動脈に大腿動脈からの酸素化血液ではなく、自己肺からの酸素化が不十分な血液が流れることがある。このような場合には腋窩動脈や鎖骨下動脈を送血部位として考慮する。17 Fr.の送血管、21 Fr.の脱血管を使用した平均的流量は2～3 L/minであるが、流量は送血管・脱血管のサイズ、位置に規定される。高流量が必要な場合は、太いカニューレを用いるか、脱血管を両側の大腿静脈に2本挿入する。ヘパリンを用いてACTを250～300秒に維持するが、ヘパリンコーティング回路を用いる場合には、ACTを150～200秒に維持する。

② Impella (Impella Recovery Pump System)^{588), 589)}

経皮的軸流ポンプ型左室補助人工心臓装置で小型化されたカテーテルの先端にマウントされた軸流ポンプを経皮的に大腿動脈より挿入する。経皮的左室補助人工心臓としてIABPより強力な循環補助が行える。2.5～5.0 L/minの補助量が得られ、心原性ショックやhigh risk PCIに用いられている。我が国での製造販売承認は得られていない。他に大動脈直接挿入用と右心補助用がある (保険収載されていない)。

③ 体外設置型補助人工心臓(Paracorporeal VAS)^{590) - 592)}

一時的使用を目的として開発された補助人工心臓(ventricular assist system : VAS)で、我が国では東洋紡社製および日本ゼオン/アイシン精機社製が保険償還されている。また、2001年にAbioMed社製BVS5000が保険償還となった。BVS5000の後継機AB5000が現在臨床治験中である。脱血管は左心補助では右側左房あるいは左室心尖に、送血管は上行大動脈に装着する。右心補助では肺動脈および右房に送・脱血管を装着し、送・脱血管を肋骨弓下から体外へ導き血液ポンプに接続する。東洋紡VASやAB5000ではリハビリも施行でき、長期補助が可能である。AB5000は米国で在宅プログラムも実施されている。抗凝固療法は、初期には外科的な出血のコントロール後、ヘパリンを投与する。経口摂取可能となつてからは、ワルファリン(目標PT-INR:2.5~3.5)に抗血小板薬を併用した抗凝固療法を行う。また、BVS5000は、ベッドサイドに血液ポンプが固定され、2週間程度の補助に用いられる。長期補助が必要な場合にはAB5000や東洋紡製VAS、植込み型VAS等への移行が必要となる。

④ 植込み型補助人工心臓(Implantable VAS)^{592) - 596)}

長期(数か月~数年)の使用を想定して開発が進められたシステムで、ポンプを体内(胸腔内/腹腔内/腹壁下)に設置する。第1世代の植込み型VASには、Thoratec社製HeartMate LVASとWorldHeart社製Novacor LVAS(電磁力駆動型)があり、ともに左心室心尖より血液を脱血し、ポンプを介して上行大動脈へ送血する。また、体重70 kg前後の患者を対象として開発されており、十分な補助流量(6~10 L/min)を得るためにポンプが大きい。HeartMate LVASには、軽量小型の外部駆動装置により駆動する空気駆動型(IP-LVAS)と、携帯型であるモータ駆動型(VE-LVAS)がある。WorldHeart社製Novacor LVASは、電磁力駆動型携帯型で、抗凝固療法は、体外設置型と同様に行われる。Novacorは、2004年4月より心臓移植へのつなぎとして保険償還されたが、2006年に我が国の市場から撤退した。一方、改良型のHeartMate XVEは、2009年に製造販売承認され、2010年より販売が開始される。

最近では、各種の無拍動流(定常流)ポンプの臨床応用が開始されている。無拍動流ポンプは、人工弁が不要で耐久性が向上する可能性がある、ポンプが小型で体格の小さな患者への応用も容易となる。軸流ポンプとして、左室心尖部に血液ポンプを留置するJarvik 2000や、左室心尖脱血方式のMicromed社製DeBakey VAD、ペルリンハート社製Incor、Thoratec社製HeartMate-II等の臨

床応用が開始され、7年以上の補助例もみられている。我が国で開発が進められたテルモ社製DuraHeartは、欧州で製造販売承認され、Jarvik 2000および、サンメディカル社製EVAHEARTとともに、我が国での治験が終了し製造販売承認申請中である。

⑤ 全置換型人工心臓(total artificial heart : TAH)^{597), 598)}

TAHは、自己の心臓を切除して埋め込まれる。1980年代後半、欧米において、空気圧駆動ダイアフラム型のSymbion社製Jarvik 7が多く用いられたが、血栓塞栓症や移植術後の感染症が問題となり、1991年に臨床応用が中止された。最近CardioWest社で改良したTAH(CardioWest)の臨床応用が欧米において再開されている。また、完全植込み型TAHとして、AbioMed社製のAbioCorが2006年にFDAの製造販売承認を得た。我が国においては、現在臨床使用できるTAHシステムはない(保険適用ではない)。

補助循環ならびに心移植の適応基準^{*注)}

(エビデンスレベルは適応できない)

Class I

- 心臓移植

Class II a

- CHDF
- IABP
- PCPS
- 体外設置型補助人工心臓
- 植込み型補助人工心臓

Class II b

- ECUM
- 免疫吸着療法(アフエレーシス)

Class III

- EECF
- Impella
- 全置換型人工心臓

*注)

本項(補助循環、心移植)でのクラス分けは

Class I : その手段を選択すれば治療効果を期待できるもの

Class II a : 一定の治療効果が期待できるが一時的なもの

Class II b : 一定の治療効果が期待できるが、治療効果については検討中のもの

Class III : 現在我が国で施行できないもの、あるいは治療効果が不明なもの

6 心臓移植

対象となる基礎疾患は、拡張型および拡張相肥大型心筋症、虚血性心筋疾患、先天性心疾患等が含まれる。

適応基準は、心臓移植以外に有効な治療手段がなく、患者・家族が移植治療を理解し、免疫抑制療法等移植後一生治療を継続することができることである（表18）。さらに適応条件として、長期間あるいは繰り返し入院治療を必要とする、β遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHAⅢ～Ⅳ度から改善しない心不全である。また、現存する治療法に無効な致死的重症不整脈を有する症例で、いずれも年齢は60歳以下が望ましい。絶対的除外条件は、重症不可逆性臓器障害、活動性感染、重症肺高血圧症、喫煙・飲酒を含む薬物依

存症、悪性腫瘍およびHIV抗体陽性である。また相対的除外条件は、腎・肝機能障害、活動性消化性潰瘍、インスリン依存性糖尿病、精神神経症、肺梗塞症の既往あるいは肺血管閉塞病変および膠原病等の全身性疾患である。特に、臓器障害や感染症は、移植後の管理を困難とするため注意が必要である。また、高度肺高血圧のある症例では術後に移植心の右心不全が遷延し、NO、PDEⅢ阻害剤、RVAS等による管理が必要となることがある。非可逆性の肺高血圧は、心臓移植の適応とはならず心肺移植を検討する。心臓移植待機中においても、内科的治療を続け、適宜心臓移植の適応について再検討を行う。また、待機中に心不全が進行する場合には、他臓器機能不全を引き起こす前に、補助人工心臓によるブリッジを行う必要がある。

表18 心臓移植の適応⁶⁰⁰⁾

| |
|---|
| <p>1. 適応となる疾患 心臓移植の適応となる疾患は従来の治療法では救命ないし延命の期待がもてない以下の重症心疾患とする。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 拡張型心筋症、および拡張相の肥大型心筋症 2) 虚血性心筋疾患 3) その他（日本循環器学会および日本小児循環器学会の心臓移植適応検討会で承認する心臓疾患） <p>2. 適応条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 不治の末期的状態にあり、以下のいずれかの条件を満たす場合 <ol style="list-style-type: none"> a) 長期間またはくり返し入院治療を必要とする心不全 b) β遮断薬およびACE阻害薬を含む従来の治療法ではNYHAⅢ度ないしⅣ度から改善しない心不全 c) 現存するいかなる治療法でも無効な致死的重症不整脈を有する症例 2) 年齢は60歳未満が望ましい 3) 本人および家族の心臓移植に対する十分な理解と協力が得られること <p>3. 除外条件</p> <p>A) 絶対的除外条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 肝臓、腎臓の不可逆的機能障害 2) 活動性感染症（サイトメガロウイルス感染症を含む） 3) 肺高血圧症（肺血管抵抗が血管拡張薬を使用しても6 wood単位以上） 4) 薬物依存症（アルコール性心筋疾患を含む） 5) 悪性腫瘍 6) HIV（Human Immunodeficiency Virus）抗体陽性 <p>B) 相対的除外条件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 腎機能障害、肝機能障害 2) 活動性消化性潰瘍 3) インスリン依存性糖尿病 4) 精神神経症（自分の病気、病態に対する不安を取り除く努力をしても、何ら改善がみられない場合に除外条件となることがある） 5) 肺梗塞症の既往、肺血管閉塞病変 6) 膠原病等の全身性疾患 <p>4. 適応の決定 当面は、各施設内検討会および日本循環器学会心臓移植適応検討会の2段階審査を経て公式に適応を決定する。心臓移植は適応決定後、本人および家族のインフォームドコンセントを経て、移植患者待機リストに載った者を対象とする。上記適応疾患および適応条件は、内科的および外科的治療の進歩によって改訂されるものとする。医学的緊急性については、合併する臓器障害を十分に考慮する。</p> |
|---|

文 献

1. Cohn JN, Johnson GR, Shabetai R, et al. Ejection fraction, peak exercise oxygen consumption, cardiothoracic ratio, ventricular arrhythmias, and plasma norepinephrine as determinants of prognosis in heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation*. 1993; 87 (6 Suppl): VI5-16.
2. Vasan RS, Benjamin EJ, Levy D. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspective. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1565-1574.
3. Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1948-1955.
4. Miyagishima K, Hiramitsu S, Kimura H, et al. Long term prognosis of chronic heart failure: reduced vs preserved left ventricular ejection fraction. *Circ J* 2009; 73: 92-99.
5. Dougherty AH, Naccarelli GV, Gray EL, et al. Congestive heart failure with normal systolic function. *Am J Cardiol* 1984 1; 54: 778-782.
6. Soufer R, Wohlgeleit D, Vita NA, et al. Intact systolic left ventricular function in clinical congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1985 1; 55: 1032-1036.
7. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community: a study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998 24; 98: 2282-2289.
8. Francis GS. Development of arrhythmias in the patient with congestive heart failure: pathophysiology, prevalence and prognosis. *Am J Cardiol* 1986 31; 57: 3B-7B.
9. Tsutsui H, Tsuchihashi M, Takeshita A. Mortality and readmission of hospitalized patients with congestive heart failure and preserved versus depressed systolic function. *Am J Cardiol* 2001; 88: 530-533.
10. Shimizu G, Hirota Y, Kita Y, et al. Left ventricular midwall mechanics in systemic arterial hypertension. Myocardial function is depressed in pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1991; 83: 1676-1684.
11. Pinamonti B, Zecchin M, Di Lenarda A, et al. Persistence of restrictive left ventricular filling pattern in dilated cardiomyopathy: an ominous prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1997 1; 29: 604-612.
12. Maisel AS, McCord J, Nowak RM, et al. Bedside B-Type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure with reduced or preserved ejection fraction. Results from the Breathing Not Properly Multinational Study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2010-2027.
13. 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.
14. McKie PM, Rodeheffer RJ, Cataliotti A, et al. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide and B-type natriuretic peptide: biomarkers for mortality in a large community-based cohort free of heart failure. *Hypertension*. 2006; 47: 874-880.
15. Yamamoto K, Nishimura RA, Chaliki HP, et al. Determination of left ventricular filling pressure by Doppler echocardiography in patients with coronary artery disease: critical role of left ventricular systolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1819-1826.
16. 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.
17. Geske JB, Sorajja P, Nishimura RA, Ommen SR. Evaluation of left ventricular filling pressures by Doppler echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy: correlation with direct left atrial pressure measurement at cardiac catheterization. *Circulation* 2007; 116: 2702-2708.
18. Mullens W, Borowski AG, Curtin RJ, et al. Tissue Doppler imaging in the estimation of intracardiac filling pressure in decompensated patients with advanced systolic heart failure. *Circulation* 2009; 119: 62-70.
19. Yamaguchi H, Yoshida J, Yamamoto K, et al. Elevation of plasma brain natriuretic peptide is a hallmark of diastolic heart failure independent of ventricular hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 55-60.
20. 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.
21. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation* 2001; 104: 779-782.
22. Daimon M, Watanabe H, Abe Y, et al. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 2008; 72: 1859-1866.
23. Wu E, Judd RM, Vargas JD, et al. Visualisation of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001; 357: 21-28.
24. Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. *J Cardiol* 1995; 26: 135-136.
25. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, et al. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 658-664.
26. Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, et al. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance

- in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-1076.
27. Otsuji Y, Handschumacher MD, Schwammenthal E, et al. Insights from three-dimensional echocardiography into the mechanism of functional mitral regurgitation: direct in vivo demonstration of altered leaflet tethering geometry. *Circulation* 1997; 96: 1999-2008.
 28. 泰江弘文. 心不全と神経体液性因子. 医学書院 1999.
 29. 木之下正彦. 心不全と循環ペプチド. *CARDIAC PRACTICE* 1999.
 30. Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Eng J Med* 1984; 311: 819-823.
 31. Rouleau JL, de Champlain J, Klein M, et al. Activation of neurohumoral systems in postinfarction left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 390-398.
 32. Kawaguchi H, Kitabatake A. Renin-angiotensin system in failing heart. *Journal of molecular and cellular cardiology* 1995; 27: 201-209.
 33. Iwai N, Shimoike H, Kinoshita M. Cardiac renin-angiotensin system in the hypertrophied heart. *Circulation* 1995; 92: 2690-2696.
 34. Staessen J, Lijnen P, Fagard R, et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *The Journal of endocrinology* 1981; 91: 457-465.
 35. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Spironolactone inhibits the transcardiac extraction of aldosterone in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 838-844.
 36. Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al. Aldosterone production is activated in failing ventricle in humans. *Circulation* 2001; 103: 72-77.
 37. Qin W, Rudolph AE, Bond BR, et al. Transgenic model of aldosterone-driven cardiac hypertrophy and heart failure. *Circulation research* 2003; 93: 69-76.
 38. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators*. *N Eng J Med* 1999; 341: 709-717.
 39. Pitt B, Remme W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Eng J Med* 2003; 348: 1309-1321.
 40. Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, et al. Effect of spironolactone on plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228-1233.
 41. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Immediate administration of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone prevents post-infarct left ventricular remodeling associated with suppression of a marker of myocardial collagen synthesis in patients with first anterior acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 107: 2559-2565.
 42. Zannad F, Alla F, Dousset B, et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure: insights from the randomized aldactone evaluation study (RALES). *Rales Investigators*. *Circulation* 2000; 102: 2700-2706.
 43. Querejeta R, Varo N, Lopez B, et al. Serum carboxy-terminal propeptide of procollagen type I is a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1729-1735.
 44. Ciccoira M, Rossi A, Bonapace S, et al. Independent and additional prognostic value of aminoterminal propeptide of type III procollagen circulating levels in patients with chronic heart failure. *J Card Failure* 2004; 10: 403-411.
 45. Urata H, Kinoshita A, Misono KS, et al. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart. *The Journal of biological chemistry*. 1990; 265: 22348-22357.
 46. Matsumoto T, Wada A, Tsutamoto T, et al. Chymase inhibition prevents cardiac fibrosis and improves diastolic dysfunction in the progression of heart failure. *Circulation* 2003; 107: 2555-2558.
 47. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, et al. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. I: Natriuretic peptides. *Journal of hypertension* 1992; 10: 907-912.
 48. Mukoyama M, Nakao K, Saito Y, et al. Increased human brain natriuretic peptide in congestive heart failure. *N Eng J Med* 1990; 323: 757-758.
 49. Yasue H, Yoshimura M, Sumida H, et al. Localization and mechanism of secretion of B-type natriuretic peptide in comparison with those of A-type natriuretic peptide in normal subjects and patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 195-203.
 50. Yamamoto K, Burnett JC, Jr., Jougasaki M, et al. Superiority of brain natriuretic peptide as a hormonal marker of ventricular systolic and diastolic dysfunction and ventricular hypertrophy. *Hypertension* 1996; 28: 988-994.
 51. Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000; 102: 865-870.
 52. Harada M, Itoh H, Nakagawa O, et al. Significance of ventricular myocytes and nonmyocytes interaction during cardiocyte hypertrophy: evidence for endothelin-1 as a paracrine hypertrophic factor from cardiac nonmyocytes. *Circulation* 1997; 96: 3737-3744.
 53. Kuwahara K, Saito Y, Harada M, et al. Involvement of cardiotrophin-1 in cardiac myocyte-nonmyocyte interactions during hypertrophy of rat cardiac myocytes in vitro. *Circulation* 1999; 100: 1116-1124.
 54. Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, et al. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am*

- Coll Cardiol 2001; 37: 1820-1826.
55. Kitakaze M, Asakura M, Kim J, et al. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483-1493.
 56. Silver MA, Horton DP, Ghali JK, et al. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798-803.
 57. 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.
 58. 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.
 59. Tsutamoto T, Wada A, Sakai H, et al. Relationship between renal function and plasma brain natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 582-586.
 60. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a biochemical marker of high left ventricular end-diastolic pressure in patients with symptomatic left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 1998; 135 (5 Pt 1): 825-832.
 61. Maisel AS, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347: 161-167.
 62. Lubien E, DeMaria A, Krishnaswamy P, et al. Utility of B-natriuretic peptide in detecting diastolic dysfunction: comparison with Doppler velocity recordings. *Circulation* 2002; 105: 595-601.
 63. 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.
 64. Anand IS, Fisher LD, Chiang YT, et al. 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.
 65. Latini R, Masson S, Anand I, et al. The comparative prognostic value of plasma neurohormones at baseline in patients with heart failure enrolled in Val-HeFT. *Eur Heart J* 2004; 25: 292-299.
 66. Maeda K, Tsutamoto T, Wada A, et al. High levels of plasma brain natriuretic peptide and interleukin-6 after optimized treatment for heart failure are independent risk factors for morbidity and mortality in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1587-1593.
 67. 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.
 68. Suzuki S, Yoshimura M, Nakayama M, et al. Plasma level of B-type natriuretic peptide as a prognostic marker after acute myocardial infarction: a long-term follow-up analysis. *Circulation* 2004; 110: 1387-1391.
 69. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Plasma natriuretic peptide levels and the risk of cardiovascular events and death. *N Eng J Med* 2004; 350: 655-663.
 70. Masson S, Latini R, Anand IS, et al. Direct comparison of B-type natriuretic peptide (BNP) and amino-terminal proBNP in a large population of patients with chronic and symptomatic heart failure: the Valsartan Heart Failure (Val-HeFT) data. *Clinical chemistry* 2006: 1528-1538.
 71. Tsutamoto T, Sakai H, Nishiyama K, et al. Direct comparison of transcardiac increase in brain natriuretic peptide (BNP) and N-terminal proBNP and prognosis in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2007; 71: 1873-1878.
 72. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
 73. Ohnishi M, Wada A, Tsutamoto T, et al. Comparison of the acute effects of a selective endothelin ETA and a mixed ETA/ETB receptor antagonist in heart failure. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 617-624.
 74. Tsutamoto T, Wada A, Maeda Y, et al. Relation between endothelin-1 spillover in the lungs and pulmonary vascular resistance in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1427-1433.
 75. Tsutamoto T, Hisanaga T, Fukai D, et al. Prognostic value of plasma soluble intercellular adhesion molecule-1 and endothelin-1 concentration in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1995; 76: 803-808.
 76. Van Beneden R, Gurne O, Selvais PL, et al. Superiority of big endothelin-1 and endothelin-1 over natriuretic peptides in predicting survival in severe congestive heart failure: a 7-year follow-up study. *J Card Failure* 2004; 10: 490-495.
 77. O'Sullivan ML, O'Grady MR, Minors SL. Plasma big endothelin-1, atrial natriuretic peptide, aldosterone, and norepinephrine concentrations in normal Doberman Pinschers and Doberman Pinschers with dilated cardiomyopathy. *Journal of veterinary internal medicine / American College of Veterinary Internal Medicine* 2007; 21: 92-99.
 78. Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al. Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101: 498-503.
 79. Jougasaki M, Rodeheffer RJ, Redfield MM, et al. Cardiac secretion of adrenomedullin in human heart failure. *J Clin Invest* 1996; 97: 2370-2376.
 80. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G, et al. Comparison of copeptin, B-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-

- B-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 266-272.
81. Gheorghade M, Niazi I, Ouyang J, et al. Vasopressin V2-receptor blockade with tolvaptan in patients with chronic heart failure: results from a double-blind, randomized trial. *Circulation* 2003; 107: 2690-2696.
 82. 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.
 83. 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. *Clinical chemistry* 2003; 49: 2020-2026.
 84. Setsuta K, Seino Y, Kitahara Y, et al. Elevated levels of both cardiomyocyte membrane and myofibril damage markers predict adverse outcomes in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; 72: 569-574.
 85. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 2009; 361: 868-877.
 86. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Eng J Med* 2009; 361: 858-867.
 87. Latini R, Masson S, Anand IS, et al. Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 2007; 116: 1242-1249.
 88. Tsutamoto T, Kawahara C, Nishiyama K, et al. Prognostic role of highly sensitive cardiac troponin I in patients with systolic heart failure. *Am Heart J* 159: 63-67.
 89. Levine B, Kalman J, Mayer L, et al. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 1990; 323: 236-241.
 90. Ferrari R, Bachetti T, Confortini R, et al. Tumor necrosis factor soluble receptors in patients with various degrees of congestive heart failure. *Circulation* 1995; 92: 1479-1486.
 91. Tsutamoto T, Hisanaga T, Wada A, et al. Interleukin-6 spillover in the peripheral Circulation increases with the severity of heart failure, and the high plasma level of interleukin-6 is an important prognostic predictor in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 391-398.
 92. Rauchhaus M, Doehner W, Francis DP, et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060-3067.
 93. Anand IS, Latini R, Florea VG, et al. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428-1434.
 94. Ishikawa C, Tsutamoto T, Fujii M, et al. Prediction of mortality by high-sensitivity C-reactive protein and brain natriuretic peptide in patients with dilated cardiomyopathy. *Circ J* 2006; 70: 857-863.
 95. Tsutamoto T, Wada A, Matsumoto T, et al. Relationship between tumor necrosis factor-alpha production and oxidative stress in the failing hearts of patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2086-2092.
 96. Tsutsui T, Tsutamoto T, Wada A, et al. Plasma oxidized low-density lipoprotein as a prognostic predictor in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 957-962.
 97. Mallat Z, Philip I, Lebreton M, et al. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2alpha in pericardial fluid of patients with heart failure: a potential role for in vivo oxidant stress in ventricular dilatation and progression to heart failure. *Circulation* 1998; 97: 1536-1539.
 98. Watanabe E, Matsuda N, Shiga T, et al. Significance of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Card Failure* 2006; 12: 527-532.
 99. Koike A, Itoh H, Kato M, et al. Prognostic power of ventilatory responses during submaximal exercise in patients with chronic heart disease. *Chest* 2002; 121: 1581-1588.
 100. 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.
 101. Sakai H, Tsutamoto T, Tsutsui T, et al. Serum level of uric acid, partly secreted from the failing heart, is a prognostic marker in patients with congestive heart failure. *Circ J* 2006; 70: 1006-1011.
 102. Kittleston MM, Bead V, Fradley M, et al. Elevated uric acid levels predict allograft vasculopathy in cardiac transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 2007; 26: 498-503.
 103. Kistorp C, Faber J, Galatius S, et al. Plasma adiponectin, body mass index, and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 112: 1756-1762.
 104. George J, Patal S, Wexler D, et al. Circulating adiponectin concentrations in patients with congestive heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92: 1420-1424.
 105. Tsutamoto T, Tanaka T, Sakai H, et al. Total and high molecular weight adiponectin, haemodynamics, and mortality in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2007; 28: 1723-1730.
 106. 今泉勉, 竹下彰. 心不全 機序・病態生理 末梢循環. *現代医療*. 1990; 22: 537-541.
 107. Hirooka Y, Imaizumi T, Harada S, et al. Endothelium-dependent forearm vasodilation to acetylcholine but not to substance P is impaired in patients with heart failure. *Journal of cardiovascular pharmacology* 1992; 20 Suppl. 12: S221-225.
 108. Katz SD, Krum H, Khan T, et al. Exercise-induced vasodilation in forearm Circulation of normal subjects and patients with congestive heart failure: role of endothelium-derived nitric oxide. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 585-590.
 109. Zelis R, Sinoway LI, Musch TI, et al. Regional blood flow in congestive heart failure: concept of compensatory

- mechanisms with short and long time constants. *Am J Cardiol* 1988; 62: 2E-8E.
110. Drexler H. Changes in the peripheral Circulation in heart failure. *Current opinion in cardiology* 1995; 10: 268-273.
 111. Kubo SH, Rector TS, Bank AJ. Endothelial nitric oxide pathway function in the peripheral vasculature of patients with heart failure. *J Card Failure* 1996; 2 (4 Suppl.): S217-223.
 112. Mathier MA, Rose GA, Fifer MA, et al. Coronary endothelial dysfunction in patients with acute-onset idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 216-224.
 113. Katz SD, Hryniewicz K, Hriljac I, et al. Vascular endothelial dysfunction and mortality risk in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2005; 111: 310-314.
 114. Hirooka Y, Imaizumi T, Tagawa T, et al. Effects of L-arginine on impaired acetylcholine-induced and ischemic vasodilation of the forearm in patients with heart failure. *Circulation* 1994; 90: 658-668.
 115. Varin R, Mulder P, Richard V, et al. Exercise improves flow-mediated vasodilatation of skeletal muscle arteries in rats with chronic heart failure. Role of nitric oxide, prostanoids, and oxidant stress. *Circulation* 1999; 99: 2951-2957.
 116. Mancini DM, Wilson JR, Bolinger L, et al. In vivo magnetic resonance spectroscopy measurement of deoxymyoglobin during exercise in patients with heart failure. Demonstration of abnormal muscle metabolism despite adequate oxygenation. *Circulation* 1994; 90: 500-508.
 117. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1376-1398.
 118. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 Focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration With the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: e1-e90.
 119. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation and Care for Noncardiac Surgery: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery): Developed in Collaboration With the American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Rhythm Society, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, and Society for Vascular Surgery. *Circulation* 2007; 116: 1971-1996.
 120. 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: 778-886.
 121. 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.
 122. Sasayama S, Asanoi H, Ishizaka S. Evaluation of functional capacity of patients with congestive heart failure. In: H Y, editor. *New Aspects in the Treatment of Failing Heart* Springer-Verlag 1992: 113-117.
 123. Olsson LG, Swedberg K, Clark AL, et al. Six minute corridor walk test as an outcome measure for the assessment of treatment in randomized, blinded intervention trials of chronic heart failure: a systematic review. *Eur Heart J* 2005; 26: 778-793.
 124. Kubozono T, Itoh H, Oikawa K, et al. Peak VO₂ is more potent than B-type natriuretic peptide as a prognostic parameter in cardiac patients. *Circ J* 2008; 72: 575-581.
 125. 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.
 126. 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.
 127. Mudge GH, Goldstein S, Addonizio LJ, et al. 24th Bethesda conference: Cardiac transplantation. Task Force 3: Recipient guidelines/prioritization. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 21-31.
 128. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 260-311.
 129. Matsumura N, Nishijima H, Kojima S, et al. Determination of anaerobic threshold for assessment of functional state in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1983; 68: 360-367.
 130. Itoh H, Taniguchi K, Koike A, et al. Evaluation of severity of heart failure using ventilatory gas analysis. *Circulation* 1990; 81 (1 Suppl): II31-37.
 131. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。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（2007年改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS_2007_nohara_h.pdf（2010年6月閲覧）。
 132. 谷口興一, 伊東春樹. 心肺運動負荷テストと運動療法. 南江堂 2004.
 133. Weber KT, Janicki JS. Cardiopulmonary exercise testing for evaluation of chronic cardiac failure. *Am J Cardiol* 1985; 55: 22A-31A.

134. Wasserman K, Hansen J, Sue D. Physiology of Exercise. Principles of Exercise Testing and Interpretation: Lea & Febiger 1994: 9-51.
135. Koike A, Hiroe M, Adachi H, et al. Cardiac output-O₂ uptake relation during incremental exercise in patients with previous myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1713-1719.
136. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 211-277.
137. 村山正博. 1990年度報告, 日本人の運動呼吸循環指標の標準値. *Jpn Circ J* 1992: 1514-1523.
138. Weber K, Janicki J, McElroy P. Cardiopulmonary exercise (CPX) testing. In: Weber K, Janicki J, editors. *Cardiopulmonary Exercise Testing*: W. B. Saunders Company 1986: 151-167.
139. Ogawa T, Spina RJ, Martin WH, 3rd, et al. Effects of aging, sex, and physical training on cardiovascular responses to exercise. *Circulation* 1992; 86: 494-503.
140. Lipkin DP, Scriven AJ, Crake T, et al. Six minute walking test for assessing exercise capacity in chronic heart failure. *British medical journal (Clinical research ed.)* 1986; 292: 653-655.
141. 大西洋三, 佐藤秀幸, 是恒之宏. 6分間歩行試験の正常値の分布とその規定因子に関する検討. *Jpn Circ J* 1998.
142. 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.
143. Kato N, Kinugawa K, Ito N, et al. Adherence to self-care behavior and factors related to this behavior among patients with heart failure in Japan. *Heart Lung* 2009; 38: 398-409.
144. Kato N, Ito N, Kinugawa K, et al. Validity and reliability of the Japanese version of the European Heart Failure Self-Care Behavior Scale. *Eur J Cardiovasc Nurs* 2008; 7: 284-289.
145. 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.
146. 筒井裕之. 絵でわかる心不全患者さんのためのいきいき生活ガイド. ライフサイエンス社 2009.
147. Konstam MA, Dracup K, Baker DW, et al. Heart failure: evaluation and care of patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Failure* 1995; 1: 183-187.
148. de Diego C, Vila-Corcoles A, Ochoa O, et al. Effects of annual influenza vaccination on winter mortality in elderly people with chronic heart disease. *Eur Heart J* 2009; 30: 209-216.
149. Evangelista LS, Doering LV, Dracup K. Usefulness of a history of tobacco and alcohol use in predicting multiple heart failure readmissions among veterans. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1339-1342.
150. 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.
151. 斎藤宗靖, 後藤葉一編集. 狭心症・心筋梗塞のリハビリテーション. 高齢患者の心臓リハビリテーションにおける理学療法士の役割 2009: 312-313.
152. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, et al. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ (Clinical research ed.)* 2004; 328: 189.
153. Sullivan MJ, Higginbotham MB, Cobb FR. Exercise training in patients with severe left ventricular dysfunction. Hemodynamic and metabolic effects. *Circulation* 1988; 78: 506-515.
154. Tei C, Horikiri Y, Park JC, et al. Acute hemodynamic improvement by thermal vasodilation in congestive heart failure. *Circulation* 1995; 91: 2582-2590.
155. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye 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 Eng J Med* 1992; 327: 669-677.
156. Johnston BL, Fletcher GF. Dynamic electrocardiographic recording during sexual activity in recent post-myocardial infarction and revascularization patients. *Am Heart J* 1979; 98: 736-741.
157. Bocchi EA, Guimaraes G, Mocelin A, et al. Sildenafil effects on exercise, neurohormonal activation, and erectile dysfunction in congestive heart failure: a double-blind, placebo-controlled, randomized study followed by a prospective treatment for erectile dysfunction. *Circulation* 2002; 106: 1097-1103.
158. Lewis GD, Lachmann J, Camuso J, et al. Sildenafil improves exercise hemodynamics and oxygen uptake in patients with systolic heart failure. *Circulation* 2007; 115: 59-66.
159. 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.
160. Kato N, Kinugawa K, Yao A, et al. Relationship of depressive symptoms with hospitalization and death in Japanese patients with heart failure. *J Card Failure* 2009; 15: 912-919.
161. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999 Jan 2; 353: 9-13.
162. Garg R, Gorlin R, Smith T, et al. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure. The Digitalis Investigation Group. *N Eng J Med* 1997; 336: 525-533.
163. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Medical and socioenvironmental predictors of hospital readmission in patients with congestive heart failure. *Am Heart J* 2001; 142: E7.
164. Jaarsma T, Stewart S. Nurse-led management programmes in heart failure. *Caring for the heart failure patients* 2004: 169.

165. Moser DK, Riegel B. Management of heart failure in the outpatient setting. *Heart failure* 2004; 772.
166. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y, et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871-878.
167. Rathore SS, Wang Y, Krumholz HM. Sex-based differences in the effect of digoxin for the treatment of heart failure. *N Eng J Med* 2002; 347: 1403-1411.
168. Ahmed A, Husain A, Love TE, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur Heart J* 2006; 27: 1431-1439.
169. Gheorghide M, Konstam MA, Burnett JC, Jr., et al. 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.
170. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC, Jr., et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007; 297: 1319-1331.
171. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Eng J Med* 1987; 316: 1429-1435.
172. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1992; 327: 685-691.
173. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. The SOLVD Investigators. *N Eng J Med* 1991; 325: 293-302.
174. 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.
175. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation* 1999; 100: 2312-2318.
176. Matsumori A. Efficacy and safety of oral candesartan cilexetil in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 669-677.
177. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S, et al. 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.
178. 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.
179. Pfeffer MA, McMurray JJ, Velazquez EJ, et al. Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both. *N Eng J Med* 2003; 349: 1893-1906.
180. Cohn JN, Tognoni G. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 345: 1667-1675.
181. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. 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.
182. 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 Eng J Med* 1996; 334: 1349-1355.
183. 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.
184. Hori M, Sasayama S, Kitabatake A, et al. 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.
185. Packer M, Coats AJ, Fowler MB, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Eng J Med* 2001; 344: 1651-1658.
186. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. 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.
187. 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.
188. Yoshizawa A, Yoshikawa T, Nakamura I, et al. Brain natriuretic peptide response is heterogeneous during beta-blocker therapy for congestive heart failure. *J Card Failure* 2004; 10: 310-315.
189. Gattis WA, O'Connor CM, Gallup DS, et al. Predischage initiation of carvedilol in patients hospitalized for decompensated heart failure: results of the Initiation Management Predischage: Process for Assessment of Carvedilol Therapy in Heart Failure (IMPACT-HF) trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1534-1541.
190. 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.

191. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 190-199.
192. Liggett SB, Cresci S, Kelly RJ, et al. A GRK5 polymorphism that inhibits beta-adrenergic receptor signaling is protective in heart failure. *Nat Med* 2008; 14: 510-517.
193. Liggett SB, Mialet-Perez J, Thaneemit-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta (1)-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 11288-11293.
194. Willenheimer R, van Veldhuisen DJ, Silke B, et al. 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.
195. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the Randomized Aldactone Evaluation Study. *N Eng J Med* 2004; 351: 543-551.
196. Massie BM, Fisher SG, Radford M, et al. Effect of amiodarone on clinical status and left ventricular function in patients with congestive heart failure. CHF-STAT Investigators. *Circulation* 1996; 93: 2128-2134.
197. Doval HC, Nul DR, Grancelli HO, et al. Randomised trial of low-dose amiodarone in severe congestive heart failure. Grupo de Estudio de la Sobrevida en la Insuficiencia Cardiaca en Argentina (GESICA). *Lancet* 1994; 344: 493-498.
198. Effect of prophylactic amiodarone on mortality after acute myocardial infarction and in congestive heart failure: meta-analysis of individual data from 6500 patients in randomised trials. Amiodarone Trials Meta-Analysis Investigators. *Lancet* 1997; 350: 1417-1424.
199. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Eng J Med* 2005; 352: 225-237.
200. Packer M, O'Connor CM, Ghali JK, et al. Effect of amlodipine on morbidity and mortality in severe chronic heart failure. Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study Group. *N Eng J Med* 1996; 335: 1107-1114.
201. 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 Eng J Med* 1991; 325: 1468-1475.
202. Cohn JN, Goldstein SO, Greenberg BH, et al. A dose-dependent increase in mortality with vesnarinone among patients with severe heart failure. Vesnarinone Trial Investigators. *N Eng J Med* 1998; 339: 1810-1816.
203. Sasayama S, Asanoi H, Kihara Y, et al. Clinical effects of long-term administration of pimobendan in patients with moderate congestive heart failure. *Heart and vessels* 1994; 9: 113-120.
204. 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 (British Cardiac Society)* 1996; 76: 223-231.
205. 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.
206. Yancy CW, Krum H, Massie BM, et al. Safety and efficacy of outpatient nesiritide in patients with advanced heart failure: results of the Second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 9-16.
207. Fox KM. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet* 2003; 362: 782-788.
208. Lenihan DJ, Gerson MC, Hoit BD, et al. Mechanisms, diagnosis, and treatment of diastolic heart failure. *Am Heart J* 1995; 130: 153-166.
209. Monrad ES, McKay RG, Baim DS, et al. Improvement in indexes of diastolic performance in patients with congestive heart failure treated with milrinone. *Circulation* 1984; 70: 1030-1037.
210. Dahlof B, Pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients. A metaanalysis of 109 treatment studies. *American journal of hypertension* 1992; 5: 95-110.
211. Carson P, Johnson G, Fletcher R, et al. Mild systolic dysfunction in heart failure (left ventricular ejection fraction > 35%): baseline characteristics, prognosis and response to therapy in the Vasodilator in Heart Failure Trials (V-HeFT). *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 642-649.
212. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved left-ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777-781.
213. Cleland JG, Tendera M, Adamus J, et al. The perindopril in elderly people with chronic heart failure (PEP-CHF) study. *Eur Heart J* 2006; 27: 2338-2345.
214. Massie BM, Carson PE, McMurray JJ, et al. Irbesartan in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *N Eng J Med* 2008; 359: 2456-2467.
215. 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.
216. van Veldhuisen DJ, Cohen-Solal A, Bohm M, et al. Beta-blockade with nebivolol in elderly heart failure patients with impaired and preserved left ventricular ejection fraction: Data From SENIORS (Study of Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalization in Seniors With Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 2150-2158.
217. Fuster V, Ryden LE, Cannon DS, et al. ACC/AHA/ESC

- 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: e257-354.
218. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 1982; 247: 1707-1714.
219. Singh SN, Fletcher RD, Fisher SG, et al. Amiodarone in patients with congestive heart failure and asymptomatic ventricular arrhythmia. *Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure*. *N Eng J Med* 1995; 333: 77-82.
220. Julian DG, Camm AJ, Frangin G, et al. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left-ventricular dysfunction after recent myocardial infarction: EMIAT. *European Myocardial Infarct Amiodarone Trial Investigators*. *Lancet* 1997; 349: 667-674.
221. Kjekshus J. Arrhythmias and mortality in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1990; 65: 42I-8I.
222. Bourke JP, Cowan JC, Tansuphaswadikul S, et al. Antiarrhythmic drug effects on left ventricular performance. *Eur Heart J* 1987; 8 Suppl A: 105-111.
223. Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. Management: digoxin and other inotropes, beta blockers, and antiarrhythmic and antithrombotic treatment. *BMJ (Clinical research ed.)* 2000; 320: 495-498.
224. Peters KG, Kienzle MG. Severe cardiomyopathy due to chronic rapidly conducted atrial fibrillation: complete recovery after restoration of sinus rhythm. *The American journal of medicine* 1988; 85: 242-244.
225. Grogan M, Smith HC, Gersh BJ, et al. Left ventricular dysfunction due to atrial fibrillation in patients initially believed to have idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1570-1573.
226. Fresco C, Proclemer A. Clinical challenge. II. Management of recent onset atrial fibrillation. *PAFIT-2 Investigators*. *Eur Heart J* 1996; 17 Suppl. C: 41-48.
227. Deedwania PC, Singh BN, Ellenbogen K, et al. Spontaneous conversion and maintenance of sinus rhythm by amiodarone in patients with heart failure and atrial fibrillation: observations from the veterans affairs congestive heart failure survival trial of antiarrhythmic therapy (CHF-STAT). *The Department of Veterans Affairs CHF-STAT Investigators*. *Circulation* 1998; 98: 2574-2579.
228. Copley SE, Antman EM, Berlin JA, et al. Efficacy and safety of quinidine therapy for maintenance of sinus rhythm after cardioversion. A meta-analysis of randomized control trials. *Circulation* 1990; 82: 1106-1116.
229. Flaker GC, Blackshear JL, McBride R, et al. Antiarrhythmic drug therapy and cardiac mortality in atrial fibrillation. *The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 527-532.
230. 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.
231. Roy D, Talajic M, Nattel S, et al. Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure. *N Eng J Med* 2008; 358: 2667-2677.
232. Goldman S, Johnson G, Cohn JN, et al. Mechanism of death in heart failure. *The Vasodilator-Heart Failure Trials*. *The V-HeFT VA Cooperative Studies Group*. *Circulation* 1993; 87 (6 Suppl): VI24-131.
233. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators*. *N Eng J Med* 1989; 321: 406-412.
234. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators*. *N Eng J Med* 1992; 327: 227-233.
235. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2008; 117: e350-408.
236. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン。不整脈の非薬物治療ガイドライン（2006年度改訂版）。http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2006_kasanuki_h.pdf（2010年6月閲覧）。
237. Zipes DP, DiMarco JP, Gillette PC, et al. Guidelines for clinical intracardiac electrophysiological and catheter ablation procedures. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Clinical Intracardiac Electrophysiologic and Catheter Ablation Procedures), developed in collaboration with the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 555-573.
238. Packer DL, Bardy GH, Worley SJ, et al. Tachycardia-induced cardiomyopathy: a reversible form of left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1986; 57: 563-570.
239. A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from near-fatal ventricular arrhythmias. *The Antiarrhythmics versus Implantable Defibrillators (AVID) Investigators*. *N Eng J Med* 1997; 337: 1576-1583.
240. Fogoros RN, Elson JJ, Bonnet CA, et al. Efficacy of the

- automatic implantable cardioverter-defibrillator in prolonging survival in patients with severe underlying cardiac disease. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 381-386.
241. Powell AC, Fuchs T, Finkelstein DM, et al. Influence of implantable cardioverter-defibrillators on the long-term prognosis of survivors of out-of-hospital cardiac arrest. *Circulation* 1993; 88: 1083-1092.
 242. Wever EF, Hauer RN, van Capelle FL, et al. Randomized study of implantable defibrillator as first-choice therapy versus conventional strategy in postinfarct sudden death survivors. *Circulation* 1995; 91: 2195-2203.
 243. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Eng J Med* 1996; 335: 1933-1940.
 244. Buxton AE, Lee KL, Fisher JD, et al. A randomized study of the prevention of sudden death in patients with coronary artery disease. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Eng J Med* 1999; 341: 1882-1890.
 245. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Eng J Med* 2002; 346: 877-883.
 246. Cohn JN. Current therapy of the failing heart. *Circulation* 1988; 78 (5 Pt 1): 1099-1107.
 247. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Analysis of chronic heart failure registry in the Tohoku district: third year follow-up. *Circ J* 2004; 68: 427-434.
 248. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007; 71: 449-454.
 249. SHEP Cooperative Study Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255-3264.
 250. 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.
 251. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
 252. 日本高血圧学会. 高血圧治療ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版 2009.
 253. Shiba N, Watanabe J, Shinozaki T, et al. Poor prognosis of Japanese patients with chronic heart failure following myocardial infarction--comparison with nonischemic cardiomyopathy. *Circ J* 2005; 69: 143-149.
 254. Elefteriades JA, Tolis G, Jr., Levi E, et al. Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1411-1417.
 255. Baker DW, Jones R, Hodges J, et al. Management of heart failure. III. The role of revascularization in the treatment of patients with moderate or severe left ventricular systolic dysfunction. *JAMA* 1994; 272: 1528-1534.
 256. Passamani E, Davis KB, Gillespie MJ, et al. A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival of patients with a low ejection fraction. *N Eng J Med* 1985; 312: 1665-1671.
 257. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092-2197.
 258. Comparison of the effects of beta blockers and calcium antagonists on cardiovascular events after acute myocardial infarction in Japanese subjects. *Am J Cardiol* 2004; 93: 969-973.
 259. Elkayam U, Johnson JV, Shotan A, et al. Double-blind, placebo-controlled study to evaluate the effect of organic nitrates in patients with chronic heart failure treated with angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation* 1999; 99: 2652-2657.
 260. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Eng J Med* 1986; 314: 1547-1552.
 261. Elkayam U, Amin J, Mehra A, et al. A prospective, randomized, double-blind, crossover study to compare the efficacy and safety of chronic nifedipine therapy with that of isosorbide dinitrate and their combination in the treatment of chronic congestive heart failure. *Circulation* 1990; 82: 1954-1961.
 262. The effect of diltiazem on mortality and reinfarction after myocardial infarction. The Multicenter Diltiazem Postinfarction Trial Research Group. *N Eng J Med* 1988; 319: 385-392.
 263. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27: 181-191.
 264. Mancini GB, Henry GC, Macaya C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improves endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. The TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) Study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
 265. Kitakaze M, Asanuma H, Funaya H, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers synergistically increase coronary blood flow in canine ischemic myocardium: role of bradykinin. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 162-166.

266. Kawashiro N, Kasanuki H, Ogawa H, et al. Clinical characteristics and outcome of hospitalized patients with congestive heart failure: results of the HIJC-HF registry. *Circ J* 2008; 72: 2015-2020.
267. 伊藤貞嘉. 心臓と腎臓の機能役割. In: 松崎益徳, 伊藤貞嘉, editor. 心腎連関を識る. 東京, 分光堂 2008: 2-11.
268. Silverberg DS, Wexler D, Blum M, et al. The use of subcutaneous erythropoietin and intravenous iron for the treatment of the anemia of severe, resistant congestive heart failure improves cardiac and renal function and functional cardiac class, and markedly reduces hospitalizations. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1737-1744.
269. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl. 1): S1-266.
270. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42: 1050-1065.
271. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 982-992.
272. Adams KF, Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216.
273. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1442-1447.
274. Shiba N, Matsuki M, Takahashi J, et al. Prognostic importance of chronic kidney disease in Japanese patients with chronic heart failure. *Circ J* 2008; 72: 173-178.
275. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759-1764.
276. Cosin J, Diez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507-513.
277. Balamuthusamy S, Srinivasan L, Verma M, et al. Renin angiotensin system blockade and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and proteinuria: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 155: 791-805.
278. Saltzman HE, Sharma K, Mather PJ, et al. Renal dysfunction in heart failure patients: what is the evidence? *Heart failure reviews* 2007; 12: 37-47.
279. Berger AK, Duval S, Manske C, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients with congestive heart failure and chronic kidney disease. *Am Heart J* 2007; 153: 1064-1073.
280. Abbott KC, Trespalacios FC, Agodoa LY, et al. beta-Blocker use in long-term dialysis patients: association with hospitalized heart failure and mortality. *Archives of internal medicine* 2004; 164: 2465-2471.
281. Cice G, Ferrara L, D'Andrea A, et al. Carvedilol increases two-year survival in dialysis patients with dilated cardiomyopathy: a prospective, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1438-1444.
282. Edwards NC, Steeds RP, Stewart PM, et al. Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505-512.
283. 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.
284. Choy CK, Rodgers JE, Nappi JM, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 170-192.
285. Pocock SJ, Wang D, Pfeffer MA, et al. Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2006; 27: 65-75.
286. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Thiazolidinedione use, fluid retention, and congestive heart failure: a consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes care* 2004; 27: 256-263.
287. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-1538.
288. Heart Failure Society Of A. Evaluation and management of patients with acute decompensated heart failure. *J Card Failure* 2006; 12: e86-e103.
289. Bakris GL, Fonseca V, Katholi RE, et al. Metabolic effects of carvedilol vs metoprolol in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292: 2227-2236.
290. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, et al. 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.
291. Groenveld HF, Januzzi JL, Damman K, et al. Anemia and mortality in heart failure patients a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 818-827.
292. Ghali JK, Anand IS, Abraham WT, et al. Randomized double-blind trial of darbepoetin alfa in patients with symptomatic heart failure and anemia. *Circulation* 2008; 117: 526-535.
293. van der Meer P, Groenveld HF, Januzzi JL, Jr., et al. Erythropoietin treatment in patients with chronic heart failure:

- a meta-analysis. *Heart (British Cardiac Society)* 2009; 95: 1309-1314.
294. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
 295. 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.
 296. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 251-257.
 297. Chan J, Sanderson J, Chan W, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997; 111: 1488-1493.
 298. Bitter T, Faber L, Hering D, et al. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 602-608.
 299. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, et al. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103: 238-243.
 300. Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19-25.
 301. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001; 119: 1827-1835.
 302. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, et al. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1991; 100: 894-902.
 303. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906-1914.
 304. 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.
 305. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, et al. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1549-1555.
 306. Solin P, Kaye DM, Little PJ, et al. Impact of sleep apnea on sympathetic nervous system activity in heart failure. *Chest* 2003; 123: 1119-1126.
 307. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46: 1327-1332.
 308. Arzt M, Harth M, Luchner A, et al. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1998-2003.
 309. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341: 949-954.
 310. Wilcox I, McNamara SG, Dodd MJ, et al. Ventilatory control in patients with sleep apnoea and left ventricular dysfunction: comparison of obstructive and central sleep apnoea. *Eur Respir J* 1998; 11: 7-13.
 311. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053.
 312. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, et al. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274-1280.
 313. Roebuck T, Solin P, Kaye DM, et al. Increased long-term mortality in heart failure due to sleep apnoea is not yet proven. *Eur Respir J* 2004; 23: 735-740.
 314. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
 315. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99: 1435-1440.
 316. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, et al. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation* 2000; 102: 61-66.
 317. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, et al. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2028-2034.
 318. Corra U, Pistono M, Mezzani A, et al. Sleep and exertional periodic breathing in chronic heart failure: prognostic importance and interdependence. *Circulation* 2006; 113: 44-50.
 319. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 272-276.
 320. Tamura A, Kawano Y, Kadota J. Carvedilol reduces the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Circ J* 2009; 73: 295-298.
 321. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-237.
 322. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 68-71.
 323. Gabor JY, Newman DA, Barnard-Roberts V, et al. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronisation therapy. *Eur Respir J* 2005; 26: 95-100.
 324. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, et al. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep

- disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 820-826.
325. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440-446.
326. Walsh JT, Andrews R, Starling R, et al. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *British heart journal* 1995; 73: 237-241.
327. Tamura A, Kawano Y, Naono S, et al. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest* 2007; 131: 130-135.
328. Kara T, Novak M, Nykodym J, et al. Short-term effects of cardiac resynchronization therapy on sleep-disordered breathing in patients with systolic heart failure. *Chest* 2008; 134: 87-93.
329. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897-1904.
330. Narkiewicz K, Pesek CA, van de Borne PJ, et al. Enhanced sympathetic and ventilatory responses to central chemoreflex activation in heart failure. *Circulation* 1999; 100: 262-267.
331. 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 Eng J Med* 2003; 348: 1233-1241.
332. Mansfield DR, Gollogly 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.
333. Usui K, Bradley TD, Spaak J, et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2008-2011.
334. Tkacova R, Dajani HR, Rankin F, et al. Continuous positive airway pressure improves nocturnal baroreflex sensitivity of patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension* 2000; 18: 1257-1262.
335. Ryan CM, Usui K, Floras JS, et al. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005; 60: 781-785.
336. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-383.
337. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, et al. Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1221-1227.
338. 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.
339. Meurice JC, Paquereau J, Denjean A, et al. Influence of correction of flow limitation on continuous positive airway pressure efficiency in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur Respir J* 1998; 11: 1121-1127.
340. Ferguson KA, Ono T, Lowe AA, et al. A randomized crossover study of an oral appliance vs nasal-continuous positive airway pressure in the treatment of mild-moderate obstructive sleep apnea. *Chest* 1996; 109: 1269-1275.
341. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 92-97.
342. Naughton MT, Benard DC, Liu PP, et al. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473-479.
343. Tkacova R, Liu PP, Naughton MT, et al. Effect of continuous positive airway pressure on mitral regurgitant fraction and atrial natriuretic peptide in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 739-745.
344. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 2000; 101: 392-397.
345. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Eng J Med* 2005; 353: 2025-2033.
346. Arzt M, Floras JS, Logan AG, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-3180.
347. Dohi T, Kasai T, Narui K, et al. Bi-level positive airway pressure ventilation for treating heart failure with central sleep apnea that is unresponsive to continuous positive airway pressure. *Circ J* 2008; 72: 1100-1105.
348. Noda A, Izawa H, Asano H, et al. Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea: a preliminary study. *Chest* 2007; 131: 1694-1701.
349. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128: 2141-2150.
350. Teschler H, Dohring J, Wang YM, et al. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-619.
351. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109-1114.
352. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus

- continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart (British Cardiac Society)* 2006; 92: 337-342.
353. Kasai T, Narui K, Dohi T, et al. First experience of using new adaptive servo-ventilation device for Cheyne-Stokes respiration with central sleep apnea among Japanese patients with congestive heart failure: report of 4 clinical cases. *Circ J* 2006; 70: 1148-1154.
354. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, et al. 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*; 3: 140-148.
355. Javaheri S. Pembrey's dream: the time has come for a long-term trial of nocturnal supplemental nasal oxygen to treat central sleep apnea in congestive heart failure. *Chest* 2003; 123: 322-325.
356. Andreas S, von zur Muhlen F, Stevens J, et al. Nocturnal oxygen and hypercapnic ventilatory response in patients with congestive heart failure. *Respir Med* 1998; 92: 426-431.
357. Shigemitsu M, Nishio K, Kusuyama T, et al. Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea. *Int J Cardiol* 2007; 115: 354-360.
358. Toyama T, Seki R, Kasama S, et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2009; 73: 299-304.
359. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1-7.
360. Sasayama S, Izumi T, Asanoi H, et al. Long-term benefits of nocturnal home oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *J Card Failure* 2007; 13: S44.
361. Seino Y, Imai H, Nakamoto T, et al. Clinical efficacy and cost-benefit analysis of nocturnal home oxygen therapy in patients with central sleep apnea caused by chronic heart failure. *Circ J* 2007; 71: 1738-1743.
362. Pullicino PM, Halperin JL, Thompson JL. Stroke in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Neurology* 2000; 54: 288-294.
363. Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, et al. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Eng J Med* 1987; 317: 669-674.
364. Sanders P, Morton JB, Davidson NC, et al. Electrical remodeling of the atria in congestive heart failure: electrophysiological and electroanatomic mapping in humans. *Circulation* 2003; 108: 1461-1468.
365. Goette A, Staack T, Rocken C, et al. Increased expression of extracellular signal-regulated kinase and angiotensin-converting enzyme in human atria during atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1669-1677.
366. Nakashima H, Kumagai K, Urata H, et al. Angiotensin II antagonist prevents electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2612-2617.
367. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Archives of internal medicine* 1994; 154: 1449-1457.
368. Shivkumar K, Jafri SM, Gheorghade M. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation: a review of randomized trials with special reference to the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II (SPAF II) Trial. *Progress in cardiovascular diseases* 1996; 38: 337-342.
369. Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J* 2008; 29: 2388-2442.
370. 日本循環器学会. 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). 心房細動治療(薬物)ガイドライン(2008年改訂版). 2008.
371. 日本循環器学会. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板治療に関するガイドライン. 循環器疾患における抗凝固・抗血小板治療に関するガイドライン.
372. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, et al. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
373. Dunkman WB, Johnson GR, Carson PE, et al. Incidence of thromboembolic events in congestive heart failure. The V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation* 1993; 87 (6 Suppl.): VI94-101.
374. Massie BM, Collins JF, Ammon SE, et al. Randomized trial of warfarin, aspirin, and clopidogrel in patients with chronic heart failure: the Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure (WATCH) trial. *Circulation* 2009; 119: 1616-1624.
375. Cokkinos DV, Haralabopoulos GC, Kostis JB, et al. Efficacy of antithrombotic therapy in chronic heart failure: the HELAS study. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 428-432.
376. Loh E, Sutton MS, Wun CC, et al. Ventricular dysfunction and the risk of stroke after myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997; 336: 251-257.
377. 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.
378. Stratton JR, Nemanich JW, Johannessen KA, et al. Fate of left ventricular thrombi in patients with remote myocardial infarction or idiopathic cardiomyopathy. *Circulation* 1988; 78: 1388-1393.
379. Stratton JR, Resnick AD. Increased embolic risk in patients

- with left ventricular thrombi. *Circulation* 1987; 75: 1004-1011.
380. Lip GY, Gibbs CR. Antiplatelet agents versus control or anticoagulation for heart failure in sinus rhythm: a Cochrane systematic review. *Qjm* 2002; 95: 461-468.
381. Al-Khadra AS, Salem DN, Rand WM, et al. Antiplatelet agents and survival: a cohort analysis from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 419-425.
382. Nguyen KN, Aursnes I, Kjekshus J. Interaction between enalapril and aspirin on mortality after acute myocardial infarction: subgroup analysis of the Cooperative New Scandinavian Enalapril Survival Study II (CONSENSUS II). *Am J Cardiol* 1997; 79: 115-119.
383. Spaulding C, Charbonnier B, Cohen-Solal A, et al. Acute hemodynamic interaction of aspirin and ticlopidine with enalapril: results of a double-blind, randomized comparative trial. *Circulation* 1998; 98: 757-765.
384. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, et al. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 17-24.
385. Solomon SD, Appelbaum E, Manning WJ, et al. Effect of the direct renin inhibitor aliskiren, the angiotensin receptor blocker losartan, or both on left ventricular mass in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Circulation* 2009; 119: 530-537.
386. Rouleau JL, Pfeffer MA, Stewart DJ, et al. Comparison of vasopeptidase inhibitor, omapatrilat, and lisinopril on exercise tolerance and morbidity in patients with heart failure: IM-PRESS randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 615-620.
387. 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.
388. Kjekshus J, Apetrei E, Barrios V, et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure. *N Eng J Med* 2007; 357: 2248-2261.
389. Tavazzi L, Maggioni AP, Marchioli R, et al. 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.
390. Behling A, Rohde LE, Colombo FC, et al. Effects of 5'-phosphodiesterase four-week long inhibition with sildenafil in patients with chronic heart failure: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Card Failure* 2008; 14: 189-197.
391. Kannel WB, Belanger AJ. Epidemiology of heart failure. *Am Heart J* 1991; 121 (3 Pt 1): 951-957.
392. 平成21年度版 高齢化の状況及び高齢社会対策の実施の状況に関する年次報告（高齢社会白書）。[cited; Available from: <http://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2009/gaiyou/pdf/1s1s.pdf>]
393. Ogawa M, Tanaka F, Onoda T, et al. A community based epidemiological and clinical study of hospitalization of patients with congestive heart failure in Northern Iwate, Japan. *Circ J* 2007; 71: 455-459.
394. Liao L, Allen LA, Whellan DJ. Economic burden of heart failure in the elderly. *PharmacoEconomics* 2008; 26: 447-462.
395. Stanley M. Current trends in the clinical management of an old enemy: congestive heart failure in the elderly. *AACN clinical issues* 1997; 8: 616-626; quiz 49-51.
396. Okura Y, Ohno Y, Ramadan MM, et al. Characterization of outpatients with isolated diastolic dysfunction and evaluation of the burden in a Japanese community: Sado Heart Failure Study. *Circ J* 2007; 71: 1013-1021.
397. Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. 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.
398. Tresch DD, McGough MF. Heart failure with normal systolic function: a common disorder in older people. *Journal of the American Geriatrics Society* 1995; 43: 1035-1042.
399. 大川真一郎, 上田慶二, 杉浦昌, 也. 老年者の心疾患・弁膜症. *日老医誌* 1985.
400. Jurgens CY, Hoke L, Byrnes J, et al. Why do elders delay responding to heart failure symptoms? *Nursing research* 2009; 58: 274-282.
401. Alehagen U, Ericsson A, Dahlstrom U. Are there any significant differences between females and males in the management of heart failure? Gender aspects of an elderly population with symptoms associated with heart failure. *J Card Failure* 2009; 15: 501-507.
402. Vaes B, de Ruijter W, Gussekloo J, et al. The accuracy of plasma natriuretic peptide levels for diagnosis of cardiac dysfunction and chronic heart failure in community-dwelling elderly: a systematic review. *Age and ageing* 2009; 38: 655-662.
403. Garg R, Yusuf S. Current and ongoing randomized trials in heart failure and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (4 Suppl. A): 194A-197A.
404. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-766.
405. Flather MD, Shibata MC, Coats AJ, et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J* 2005; 26: 215-225.
406. Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, et al. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the non-elderly? Meta-analysis of >12,000 patients in large-scale clinical trials. *Am J Cardiol* 2005; 9: 896-898.
407. Krum H, Ninio D, MacDonald P. Baseline predictors of tolerability to carvedilol in patients with chronic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 2000; 84: 615-619.
408. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al. The EuroHeart

- Failure Survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464-474.
409. Miani D, Fresco C, Lucci D, et al. Clinical characteristics, management, and prognosis of octogenarians with acute heart failure admitted to cardiology wards: results from the Italian Survey on Acute Heart Failure. *Am Heart J* 2009; 158: 126-132.
410. Muller K, Gamba G, Jaquet F, et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV--efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 793-801.
411. Pitt B, White H, Nicolau J, et al. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425-431.
412. Gheorghide M, Adams KF, Jr., Colucci WS. Digoxin in the management of cardiovascular disorders. *Circulation* 2004; 109: 2959-2564.
413. 和泉徹. 入退院を繰り返す慢性心不全の臨床. 医学書院 2002.
414. 松永篤彦, 神谷健太郎, 齊藤正和. 高齢心疾患患者の下肢筋力トレーニング目標値. 日心リハ誌 2003.
415. McDonald K, Ledwidge M. Heart failure management programs: can we afford to ignore the inpatient phase of care? *J Card Failure* 2003; 9: 258-262.
416. Gohler A, Januzzi JL, Worrell SS, et al. A systematic meta-analysis of the efficacy and heterogeneity of disease management programs in congestive heart failure. *J Card Failure* 2006; 12: 554-567.
417. Stewart S, Horowitz JD. Home-based intervention in congestive heart failure: long-term implications on readmission and survival. *Circulation* 2002; 105: 2861-2866.
418. Jong P, Gong Y, Liu PP, et al. Care and outcomes of patients newly hospitalized for heart failure in the community treated by cardiologists compared with other specialists. *Circulation* 2003; 108: 184-191.
419. Majahalme SK, Baruch L, Aknay N, et al. Comparison of treatment benefit and outcome in women versus men with chronic heart failure (from the Valsartan Heart Failure Trial). *Am J Cardiol* 2005; 95: 529-532.
420. Domanski M, Fleg J, Bristow M, et al. The effect of gender on outcome in digitalis-treated heart failure patients. *J Card Failure* 2005; 11: 83-86.
421. Miyata M, Kihara T, Kubozono T, et al. Beneficial effects of Waon therapy on patients with chronic heart failure: Results of a prospective multicenter study. *J Cardiol* 2008; 52: 79-85.
422. Yarnoz MJ, Curtis AB. Sex-based differences in cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator therapies: effectiveness and use. *Cardiology in review* 2006; 14: 292-298.
423. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the American College of Cardiology/
American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Evaluation and Management of Heart Failure). *Circulation* 1995; 92: 2764-2784.
424. 中澤誠. 小児期慢性心不全の治療: 最近の考え方. 日本小児科学会雑誌 1996; 100: 1173-1176.
425. Fenton M, Burch M. Understanding chronic heart failure. *Archives of disease in childhood* 2007; 92: 812-816.
426. 村上智明. 小児心不全の治療. 日本医事新報. 2009; 4454: 46-51.
427. Talner N, Caarbone M. Congestive heart failure. In: Rudolph C, Rudolph A, Hosttrter M, Lister G, Siegel N, editors. *Rudolph's Pediatrics* 21 st, ed: MacGraw-Hill Inc. 2002: 1869-1877.
428. 石井正浩, 大原延年, 加藤裕久. 急性心不全. 救急医学 1991; 15: 1113-1117.
429. Nakanishi T, Jarmakani JM. Developmental changes in myocardial mechanical function and subcellular organelles. *Am J Physiol* 1984; 246 (4 Pt 2): H615-625.
430. Ross RD, Bollinger RO, Pinsky WW. Grading the severity of congestive heart failure in infants. *Pediatric cardiology* 1992; 13: 72-75.
431. Bhatt-Mehta V, Nahata MC. Dopamine and dobutamine in pediatric therapy. *Pharmacotherapy* 1989; 9: 303-314.
432. Alehan D, Ozkutlu S. Beneficial effects of 1-year captopril therapy in children with chronic aortic regurgitation who have no symptoms. *Am Heart J* 1998; 135: 598-603.
433. Nakamura H, Ishii M, Sugimura T, et al. The kinetic profiles of enalapril and enalaprilat and their possible developmental changes in pediatric patients with congestive heart failure. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1994; 56: 160-168.
434. Mulla H, Tofeig M, Bu'Lock F, et al. Variations in captopril formulations used to treat children with heart failure: a survey in the United kingdom. *Archives of disease in childhood* 2007; 92: 409-411.
435. Seguchi M, Nakazawa M, Momma K. Effect of enalapril on infants and children with congestive heart failure. *Cardiol Young* 1992; 2: 14-19.
436. Nakajima M, Shima Y, Kumasaka S, et al. An infant with congenital nemaline myopathy and hypertrophic cardiomyopathy. *Journal of Nippon Medical School = Nihon Ika Daigaku zasshi* 2008; 75: 350-353.
437. Giardini A, Formigari R, Bronzetti G, et al. Modulation of neurohormonal activity after treatment of children in heart failure with carvedilol. *Cardiol Young* 2003; 13: 333-336.
438. 日本小児循環器学会委員会報告. 小児心不全薬物治療ガイドライン. 日本小児循環器学会雑誌 2001; 17: 501-512.
439. Dubin AM, Janousek J, Rhee E, et al. Resynchronization therapy in pediatric and congenital heart disease patients: an international multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2277-2283.
440. Sugahara Y, Ishii M, Muta H, et al. Efficacy and safety of thermal vasodilation therapy by sauna in infants with severe congestive heart failure secondary to ventricular septal defect.

- Am J Cardiol 2003; 92: 109-113.
441. Berman W, Jr., Yabek SM, Dillon T, et al. Effects of digoxin in infants with congested circulatory state due to a ventricular septal defect. *N Eng J Med* 1983; 308: 363-366.
 442. Kimball TR, Daniels SR, Meyer RA, et al. Effect of digoxin on contractility and symptoms in infants with a large ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1377-1382.
 443. Seguchi M, Nakazawa M, Momma K. Further evidence suggesting a limited role of digitalis in infants with circulatory congestion secondary to large ventricular septal defect. *Am J Cardiol* 1999; 83: 1408-1411, A8.
 444. Rakusan K, Flanagan MF, Geva T, et al. Morphometry of human coronary capillaries during normal growth and the effect of age in left ventricular pressure-overload hypertrophy. *Circulation* 1992; 86: 38-46.
 445. Coats AJ. Anaemia and heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 2004; 90: 977-979.
 446. Ammash N, Warnes CA. Cerebrovascular events in adult patients with cyanotic congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 768-772.
 447. Ishii M, Ueno T, Ikeda H, et al. Sequential follow-up results of catheter intervention for coronary artery lesions after Kawasaki disease: quantitative coronary artery angiography and intravascular ultrasound imaging study. *Circulation* 2002; 105: 3004-3010.
 448. 片山章, 奥田浩史, 中澤誠. Ebstein 奇形の左室容積特性. *心臓* 1990: 125-132.
 449. 中島裕司, 相羽純, 中澤誠. 単純型 Ebstein 奇形 57 例の自然歴. *日本小児循環器学会雑誌* 1990: 299-305.
 450. Graham TP, Jr., Bernard YD, Mellen BG, et al. Long-term outcome in congenitally corrected transposition of the great arteries: a multi-institutional study. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 255-261.
 451. Acar P, Sidi D, Bonnet D, et al. Maintaining tricuspid valve competence in double discordance: a challenge for the paediatric cardiologist. *Heart (British Cardiac Society)* 1998; 80: 479-483.
 452. Imai Y. Double-switch operation for congenitally corrected transposition. *Advances in cardiac surgery* 1997; 9: 65-86.
 453. Dyer K, Graham TP. Congenitally Corrected Transposition of the Great Arteries: Current Treatment Options. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2003; 5: 399-407.
 454. Powell AJ, Lock JE, Keane JF, et al. Prolongation of RV-PA conduit life span by percutaneous stent implantation. Intermediate-term results. *Circulation* 1995; 92: 3282-3288.
 455. Rosenthal DN, Friedman AH, Kleinman CS, et al. Thromboembolic complications after Fontan operations. *Circulation* 1995; 92 (9 Suppl.): II287-293.
 456. Marcelletti CF, Hanley FL, Mavroudis C, et al. Revision of previous Fontan connections to total extracardiac cavopulmonary anastomosis: A multicenter experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 340-346.
 457. Fouron JC, Fournier A, Proulx F, et al. Management of fetal tachyarrhythmia based on superior vena cava/aorta Doppler flow recordings. *Heart (British Cardiac Society)* 2003; 89: 1211-1216.
 458. Maeno Y, Kiyomatsu Y, Rikitake N, et al. Fetal arrhythmias: intrauterine diagnosis, treatment and prognosis. *Acta paediatrica Japonica; Overseas edition* 1995; 37: 431-436.
 459. Jaeggi ET, Nii M. Fetal brady- and tachyarrhythmias: new and accepted diagnostic and treatment methods. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2005; 10: 504-514.
 460. Groves AM, Allan LD, Rosenthal E. Therapeutic trial of sympathomimetics in three cases of complete heart block in the fetus. *Circulation* 1995; 92: 3394-3396.
 461. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: e1-62.
 462. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002; 143: 398-405.
 463. Wang NC, Maggioni AP, Konstam MA, et al. Clinical implications of QRS duration in patients hospitalized with worsening heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *JAMA* 2008; 299: 2656-2666.
 464. Cazeau S, Ritter P, Bakdach S, et al. Four chamber pacing in dilated cardiomyopathy. *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 17 (11 Pt 2): 1974-1979.
 465. Bakker PF, Meijburg HW, de Vries JW, et al. Biventricular pacing in end-stage heart failure improves functional capacity and left ventricular function. *J Interv Card Electrophysiol* 2000; 4: 395-404.
 466. Cazeau S, Leclercq C, Lavergne T, et al. Effects of multisite biventricular pacing in patients with heart failure and intraventricular conduction delay. *N Eng J Med* 2001; 344: 873-880.
 467. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Eng J Med* 2002; 346: 1845-1853.
 468. 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.
 469. Auricchio A, Stellbrink C, Sack S, et al. Long-term clinical effect of hemodynamically optimized cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and ventricular conduction delay. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:

- 2026-2033.
470. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure: the MIRACLE ICD Trial. *JAMA* 2003; 289: 2685-2694.
 471. Higgins SL, Hummel JD, Niazi IK, et al. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of heart failure in patients with intraventricular conduction delay and malignant ventricular tachyarrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1454-1459.
 472. Abraham WT, Young JB, Leon AR, et al. Effects of cardiac resynchronization on disease progression in patients with left ventricular systolic dysfunction, an indication for an implantable cardioverter-defibrillator, and mildly symptomatic chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 2864-2868.
 473. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Eng J Med* 2004; 350: 2140-2150.
 474. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Eng J Med* 2005; 352: 1539-1549.
 475. Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2007; 9: 959-998.
 476. Kuhlkamp V. Initial experience with an implantable cardioverter-defibrillator incorporating cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 790-797.
 477. Salukhe TV, Dimopoulos K, Francis D. Cardiac resynchronization may reduce all-cause mortality: meta-analysis of preliminary COMPANION data with CONTAK-CD, InSync ICD, MIRACLE and MUSTIC. *Int J Cardiol* 2004; 93: 101-103.
 478. Aranda JM, Jr., Conti JB, Johnson JW, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clinical cardiology* 2004; 27: 678-682.
 479. Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm* 2005; 2: 611-615.
 480. Wilkoff BL, Cook JR, Epstein AE, et al. Dual-chamber pacing or ventricular backup pacing in patients with an implantable defibrillator: the Dual Chamber and VVI Implantable Defibrillator (DAVID) Trial. *JAMA* 2002; 288: 3115-3123.
 481. Sweeney MO, Hellkamp AS, Ellenbogen KA, et al. Adverse effect of ventricular pacing on heart failure and atrial fibrillation among patients with normal baseline QRS duration in a clinical trial of pacemaker therapy for sinus node dysfunction. *Circulation* 2003; 107: 2932-2937.
 482. Leclercq C, Cazeau S, Lellouche D, et al. Upgrading from single chamber right ventricular to biventricular pacing in permanently paced patients with worsening heart failure: The RD-CHF Study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30 Suppl. 1: S23-30.
 483. Buxton AE, Lee KL, DiCarlo L, et al. Electrophysiologic testing to identify patients with coronary artery disease who are at risk for sudden death. Multicenter Unsustained Tachycardia Trial Investigators. *N Eng J Med* 2000; 342: 1937-1945.
 484. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CARDiac RESynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. *Eur Heart J* 2006; 27: 1928-1932.
 485. 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.
 486. McAlister FA, Ezekowitz JA, Wiebe N, et al. Systematic review: cardiac resynchronization in patients with symptomatic heart failure. *Annals of internal medicine* 2004; 141: 381-390.
 487. Proestel S. FDA Clinical review. COMPANION (Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure) 2004.
 488. Auricchio A, Metra M, Gasparini M, et al. Long-term survival of patients with heart failure and ventricular conduction delay treated with cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 232-238.
 489. Medina-Ravell VA, Lankipalli RS, Yan GX, et al. Effect of epicardial or biventricular pacing to prolong QT interval and increase transmural dispersion of repolarization: does resynchronization therapy pose a risk for patients predisposed to long QT or torsade de pointes? *Circulation* 2003; 107: 740-746.
 490. Khand AU, Rankin AC, Kaye GC, et al. Systematic review of the management of atrial fibrillation in patients with heart failure. *Eur Heart J* 2000; 21: 614-632.
 491. Gasparini M, Auricchio A, Regoli F, et al. Four-year efficacy of cardiac resynchronization therapy on exercise tolerance and disease progression: the importance of performing atrioventricular junction ablation in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 734-743.
 492. Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, et al. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006; 27: 1270-1281.
 493. Achilli A, Sassara M, Ficili S, Pontillo D, Achilli P, Alessi C, et al. Long-term effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with refractory heart failure and "narrow"

- QRS. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 2117-2124.
494. Yu CM, Chan YS, Zhang Q, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy for heart failure patients with narrow QRS complexes and coexisting systolic asynchrony by echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2251-2257.
495. Bleeker GB, Holman ER, Steendijk P, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with a narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 2243-2250.
496. Jeevanantham V, Zareba W, Navaneethan S, et al. Metaanalysis on effects of cardiac resynchronization therapy in heart failure patients with narrow QRS complex. *Cardiology journal* 2008; 15: 230-236.
497. Cazeau SJ, Daubert JC, Tavazzi L, et al. Responders to cardiac resynchronization therapy with narrow or intermediate QRS complexes identified by simple echocardiographic indices of dyssynchrony: the DESIRE study. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 273-280.
498. Beshai JF, Grimm RA, Nagueh SF, et al. Cardiac-resynchronization therapy in heart failure with narrow QRS complexes. *N Eng J Med* 2007; 357: 2461-2471.
499. Bax JJ, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1834-1840.
500. Chung ES, Leon AR, Tavazzi L, et al. Results of the Predictors of Response to CRT (PROSPECT) trial. *Circulation* 2008; 117: 2608-2616.
501. Bax JJ, Abraham T, Barold SS, et al. Cardiac resynchronization therapy: Part 1--issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-2167.
502. Linde C, Abraham WT, Gold MR, et al. Randomized trial of cardiac resynchronization in mildly symptomatic heart failure patients and in asymptomatic patients with left ventricular dysfunction and previous heart failure symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1834-1843.
503. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Eng J Med* 2009; 361: 1329-1338.
504. Cleland JG, Freemantle N, Daubert JC, et al. Long-term effect of cardiac resynchronization in patients reporting mild symptoms of heart failure: a report from the CARE-HF study. *Heart (British Cardiac Society)* 2008; 94: 278-283.
505. Curtis AB, Adamson PB, Chung E, et al. Biventricular versus right ventricular pacing in patients with AV block (BLOCK HF): clinical study design and rationale. *Journal of cardiovascular electrophysiology* 2007; 18: 965-971.
506. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999; 99: 1173-1182.
507. Stolen KQ, Kempainen J, Ukkonen H, et al. Exercise training improves biventricular oxidative metabolism and left ventricular efficiency in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 460-467.
508. Coats AJ, Adamopoulos S, Radaelli A, et al. Controlled trial of physical training in chronic heart failure. Exercise performance, hemodynamics, ventilation, and autonomic function. *Circulation* 1992; 85: 2119-2131.
509. Pina 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.
510. Jette M, Heller R, Landry F, et al. Randomized 4-week exercise program in patients with impaired left ventricular function. *Circulation* 1991; 84: 1561-1567.
511. Adamopoulos S, Coats AJ, Brunotte F, et al. Physical training improves skeletal muscle metabolism in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 1101-1106.
512. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, et al. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-1249.
513. Belardinelli R, Georgiou D, Scocco V, et al. Low intensity exercise training in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 975-982.
514. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G, et al. Exercise training improves left ventricular diastolic filling in patients with dilated cardiomyopathy. Clinical and prognostic implications. *Circulation* 1995; 91: 2775-2784.
515. Kavanagh T, Myers MG, Baigrie RS, et al. Quality of life and cardiorespiratory function in chronic heart failure: effects of 12 months' aerobic training. *Heart (British Cardiac Society)* 1996; 76: 42-49.
516. Demopoulos L, Bijou R, Fergus I, et al. Exercise training in patients with severe congestive heart failure: enhancing peak aerobic capacity while minimizing the increase in ventricular wall stress. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 597-603.
517. 安村良男, 泰志 高洋原. β 遮断薬服用中の慢性心不全患者に対する低レベル運動療法の試み. *心臓リハビリテーション学会誌* 1998.
518. Demopoulos L, Yeh M, Gentilucci M, et al. Nonselective beta-adrenergic blockade with carvedilol does not hinder the benefits of exercise training in patients with congestive heart failure. *Circulation* 1997; 95: 1764-1767.
519. Fitchet A, Doherty PJ, Bundy C, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation programme for implantable cardioverter-defibrillator patients: a randomised controlled trial. *Heart (British Cardiac Society)* 2003; 89: 155-160.
520. Kamke W, Dovifat C, Schranz M, et al. Cardiac rehabilitation in patients with implantable defibrillators. Feasibility and complications. *Zeitschrift fur Kardiologie* 2003; 92: 869-875.
521. Belardinelli R, Capestro F, Misiani A, et al. Moderate exercise training improves functional capacity, quality of life, and endothelium-dependent vasodilation in chronic heart failure patients with implantable cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization therapy. *Eur J Cardiovasc Prev*

- Rehabil 2006; 13: 818-825.
522. Kruse M, Hochstrasser S, Zwisler AD, et al. Comprehensive cardiac rehabilitation: a cost assessment based on a randomized clinical trial. *International journal of technology assessment in health care* 2006; 22: 478-483.
 523. Haykowsky MJ, Liang Y, Pechter D, et al. A meta-analysis of the effect of exercise training on left ventricular remodeling in heart failure patients: the benefit depends on the type of training performed. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 2329-2336.
 524. Giannuzzi P, Temporelli PL, Corra U, et al. Antiremodeling effect of long-term exercise training in patients with stable chronic heart failure: results of the Exercise in Left Ventricular Dysfunction and Chronic Heart Failure (ELVD-CHF) Trial. *Circulation* 2003; 108: 554-559.
 525. Myers J, Wagner D, Schertler T, et al. Effects of exercise training on left ventricular volumes and function in patients with nonischemic cardiomyopathy: application of magnetic resonance myocardial tagging. *Am Heart J* 2002; 144: 719-725.
 526. Passino C, Severino S, Poletti R, et al. Aerobic training decreases B-type natriuretic peptide expression and adrenergic activation in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 1835-1839.
 527. Maria Sarullo F, Gristina T, Brusca I, et al. Effect of physical training on exercise capacity, gas exchange and N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 812-817.
 528. Wenger NK, Froelicher ES, Smith LK, et al. Cardiac rehabilitation as secondary prevention. Agency for Health Care Policy and Research and National Heart, Lung, and Blood Institute. *Clinical practice guideline* 1995: 1-23.
 529. Linxue L, Nohara R, Makita S, et al. Effect of long-term exercise training on regional myocardial perfusion changes in patients with coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1999; 63: 73-78.
 530. Belardinelli R, Georgiou D, Ginzton L, et al. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 553-561.
 531. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-460.
 532. Ohtsubo M, Yonezawa K, Nishijima H, et al. Metabolic abnormality of calf skeletal muscle is improved by localised muscle training without changes in blood flow in chronic heart failure. *Heart (British Cardiac Society)* 1997; 78: 437-443.
 533. Mancini DM, Henson D, La Manca J, et al. Benefit of selective respiratory muscle training on exercise capacity in patients with chronic congestive heart failure. *Circulation*. 1995; 91: 320-329.
 534. Chua TP, Anker SD, Harrington D, et al. Inspiratory muscle strength is a determinant of maximum oxygen consumption in chronic heart failure. *British heart journal* 1995; 74: 381-385.
 535. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, et al. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J* 2003; 67: 505-510.
 536. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3152-3158.
 537. Kasapis C, Thompson PD. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: a systematic review. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1563-1569.
 538. Adamopoulos S, Parissis J, Karatzas D, et al. Physical training modulates proinflammatory cytokines and the soluble Fas/soluble Fas ligand system in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 653-663.
 539. Oya M, Itoh H, Kato K, et al. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Japanese Circulation journal* 1999; 63: 843-848.
 540. Dimopoulos S, Anastasiou-Nana M, Sakellariou D, et al. Effects of exercise rehabilitation program on heart rate recovery in patients with chronic heart failure. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2006; 13: 67-73.
 541. Adamopoulos S, Ponikowski P, Cerquetani E, et al. Circadian pattern of heart rate variability in chronic heart failure patients. Effects of physical training. *Eur Heart J* 1995; 16: 1380-1386.
 542. Smart N, Marwick TH. Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *The American journal of medicine* 2004; 116: 693-706.
 543. O'Connor CM, Whellan DJ, Lee KL, et al. Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure: HF-ACTION randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 301: 1439-1450.
 544. Tei C. Waon therapy: soothing warmth therapy. *J Cardiol* 2007; 49: 301-304.
 545. Tei C, Tanaka N. Thermal vasodilation as a treatment of congestive heart failure: a novel approach. *J Cardiol* 1996; 27: 29-30.
 546. Basford JR, Oh JK, Allison TG, et al. Safety, acceptance, and physiologic effects of sauna bathing in people with chronic heart failure: a pilot report. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2009; 90: 173-177.
 547. Kihara T, Biro S, Imamura M, et al. Repeated sauna treatment improves vascular endothelial and cardiac function in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 754-759.
 548. Kihara T, Biro S, Ikeda Y, et al. Effects of repeated sauna treatment on ventricular arrhythmias in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2004; 68: 1146-1151.

549. Kihara T, Miyata M, Fukudome T, et al. Waon therapy improves the prognosis of patients with chronic heart failure. *J Cardiol* 2009; 53: 214-218.
550. Ikeda Y, Biro S, Kamogawa Y, et al. Repeated sauna therapy increases arterial endothelial nitric oxide synthase expression and nitric oxide production in cardiomyopathic hamsters. *Circ J* 2005; 69: 722-729.
551. 北村惣一郎, 篤天, 真弘遠, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2004 - 2005年度合同研究班報告）虚血性心疾患に対するバイパスグラフトと手術術式の選択ガイドライン. *Circ J* 2006; 70 (Suppl. IV): 1477-1553.
552. Di Mauro M, Di Giammarco G, Vitolla G, et al. Impact of no-to-moderate mitral regurgitation on late results after isolated coronary artery bypass grafting in patients with ischemic cardiomyopathy. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 81: 2128-2134.
553. Filsoufi F, Rahmanian PB, Castillo JG, et al. Results and predictors of early and late outcome of coronary artery bypass grafting in patients with severely depressed left ventricular function. *The Annals of thoracic surgery* 2007; 84: 808-816.
554. Dor V, Sabatier M, Di Donato M, et al. Efficacy of endoventricular patch plasty in large postinfarction akinetic scar and severe left ventricular dysfunction: comparison with a series of large dyskinetic scars. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 116: 50-59.
555. Suma H, Isomura T, Horii T, et al. Septal anterior ventricular exclusion procedure for idiopathic dilated cardiomyopathy. *The Annals of thoracic surgery* 2006; 82: 1344-1348.
556. Menicanti L, Castelvechio S, Ranucci M, et al. Surgical therapy for ischemic heart failure: single-center experience with surgical anterior ventricular restoration. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 433-441.
557. Matsui Y, Fukada Y, Suto Y, et al. Overlapping cardiac volume reduction operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 124: 395-397.
558. Jones RH, Velazquez EJ, Michler RE, et al. Coronary bypass surgery with or without surgical ventricular reconstruction. *N Eng J Med* 2009; 360: 1705-1717.
559. Buckberg GD. Questions and answers about the STICH trial: a different perspective. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005; 130: 245-249.
560. Batista RJ, Santos JL, Takeshita N, et al. Partial left ventriculectomy to improve left ventricular function in end-stage heart disease. *Journal of cardiac surgery* 1996; 11: 96-97; discussion 8.
561. Franco-Cereceda A, McCarthy PM, Blackstone EH, et al. Partial left ventriculectomy for dilated cardiomyopathy: is this an alternative to transplantation? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2001; 121: 879-893.
562. Suma H, Isomura T, Horii T, et al. Nontransplant cardiac surgery for end-stage cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 1233-1244.
563. Jessup M, Abraham WT, Casey DE, et al. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.
564. Suma H, Tanabe H, Uejima T, et al. Surgical ventricular restoration combined with mitral valve procedure for endstage ischemic cardiomyopathy. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2009; 36: 280-284; discussion 4-5.
565. Bolling SF, Pagani FD, Deeb GM, et al. Intermediate-term outcome of mitral reconstruction in cardiomyopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1998; 115: 381-386; discussion 7-8.
566. Daimon M, Fukuda S, Adams DH, et al. Mitral valve repair with Carpentier-McCarthy-Adams IMR ETlogix annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation: early echocardiographic results from a multi-center study. *Circulation* 2006; 114 (1 Suppl.): 1588-593.
567. Calafiore AM, Di Mauro M, Gallina S, et al. Mitral valve surgery for chronic ischemic mitral regurgitation. *The Annals of thoracic surgery* 2004; 77: 1989-1997.
568. Borger MA, Murphy PM, Alam A, et al. Initial results of the chordal-cutting operation for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 1483-1492.
569. Matsui Y, Fukada Y, Naito Y, et al. Integrated overlapping ventriculoplasty combined with papillary muscle plication for severely dilated heart failure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 1221-1223.
570. Kron IL, Green GR, Cope JT. Surgical relocation of the posterior papillary muscle in chronic ischemic mitral regurgitation. *The Annals of thoracic surgery* 2002; 74: 600-601.
571. Langer F, Schafers HJ. RING plus STRING: papillary muscle repositioning as an adjunctive repair technique for ischemic mitral regurgitation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 247-249.
572. 松田暉, 大北裕, 川副浩平, 他. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン（2006年度合同研究班報告）：弁膜疾患の非薬物治療に関するガイドライン（2007年改訂版）. 2007.
573. Bonow RO, Carabello BA, Kanu C, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease): developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2006; 114: e84-231.
574. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356-1363.
575. Taniguchi K, Nakano S, Hirose H, et al. Preoperative left

- ventricular function: minimal requirement for successful late results of valve replacement for aortic regurgitation. *J Am Coll Cardiol* 1987; 10: 510-518.
576. Horskotte D, Schulte HD, Bircks W, et al. The effect of chordal preservation on late outcome after mitral valve replacement: a randomized study. *The Journal of heart valve disease*. 1993; 2: 150-158.
577. Bonow RO, Nikas D, Elefteriades JA. Valve replacement for regurgitant lesions of the aortic or mitral valve in advanced left ventricular dysfunction. *Cardiology clinics* 1995; 13: 73-83, 5.
578. Ling LH, Oh JK, Schaff HV, et al. Constrictive pericarditis in the modern era: evolving clinical spectrum and impact on outcome after pericardiectomy. *Circulation* 1999; 100: 1380-1386.
579. Maisch B, Seferovic PM, Ristic AD, et al. Guidelines on the diagnosis and management of pericardial diseases executive summary; The Task force on the diagnosis and management of pericardial diseases of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2004; 25: 587-610.
580. Ha JW, Oh JK, Schaff HV, et al. Impact of left ventricular function on immediate and long-term outcomes after pericardiectomy in constrictive pericarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 136: 1136-1141.
581. Schwefer M, Aschenbach R, Heidemann J, et al. Constrictive pericarditis, still a diagnostic challenge: comprehensive review of clinical management. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 36: 502-510.
582. Ueda Y, Osada H, Osugi H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2005. Annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2007; 55: 377-399.
583. Ueda Y, Fujii Y, Udagawa H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2006: annual report by the Japanese Association for Thoracic Surgery. *General thoracic and cardiovascular surgery* 2008; 56: 365-388.
584. 三瀬直文, 杉本徳一郎. 持続的血液濾過透析. *日本臨床* 2007; 915: 259-262.
585. 馬場彰泰, 村山章, 若林靖久. 拡張型心筋症患者の免疫吸着療法に有効な吸着カラムの同定. *日本アフェレシス学会雑誌* 2004; 23: 101-102.
586. Arora RR, Chou TM, Jain D, et al. The multicenter study of enhanced external counterpulsation (MUST-EECP): effect of EECP on exercise-induced myocardial ischemia and anginal episodes. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1833-1840.
587. 中谷武嗣. 新版経皮的心肺補助法 - PCPSの最前線. 秀潤社 2004: 141-148.
588. 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.
589. Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, et al. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial U.S. experience. *Jacc* 2009; 2: 91-96.
590. Yahagi N, Kumon K, Nakatani T, et al. Inhaled nitric oxide for the management of acute right ventricular failure in patients with a left ventricular assist system. *Artificial organs* 1995; 19: 557-578.
591. Takano H, Nakatani T. Ventricular assist systems: experience in Japan with Toyobo pump and Zeon pump. *The Annals of thoracic surgery* 1996; 61: 317-322.
592. 中谷武嗣. 補助人工心臓 日本内科学会雑誌. 2005: 111-118.
593. Frazier OH, Rose EA, Macmanus Q, et al. Multicenter clinical evaluation of the HeartMate 1000 IP left ventricular assist device. *The Annals of thoracic surgery* 1992; 53: 1080-1090.
594. Kormos RL, Murali S, Dew MA, et al. Chronic mechanical circulatory support: rehabilitation, low morbidity, and superior survival. *The Annals of thoracic surgery* 1994; 57: 51-57; discussion 7-8.
595. Frazier OH, Rose EA, McCarthy P, et al. Improved mortality and rehabilitation of transplant candidates treated with a long-term implantable left ventricular assist system. *Annals of surgery* 1995; 222: 327-336; discussion 36-38.
596. Hetzer R, Muller J, Weng Y, et al. Cardiac recovery in dilated cardiomyopathy by unloading with a left ventricular assist device. *The Annals of thoracic surgery* 1999; 68: 742-749.
597. Copeland JG, Pavie A, Duvéau D, et al. Bridge to transplantation with the CardioWest total artificial heart: the international experience 1993 to 1995. *J Heart Lung Transplant* 1996; 15 (1 Pt 1): 94-99.
598. Dowling RD, Gray LA, Jr., Etoch SW, et al. Initial experience with the AbioCor implantable replacement heart system. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2004; 127: 131-141.
599. 許俊鋭. 本邦における Destination Therapyの夜明け. *呼吸と循環* 2010; 58: 403-409.
600. 日本循環器学会心臓移植委員会. 心臓移植の適応. [cited; Available from: <http://plaza.umin.ac.jp/~hearttp/>]