

日本循環器学会 / 日本心不全学会合同ガイドライン

2021年 JCS/JHFS ガイドライン フォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療

JCS/JHFS 2021 Guideline Focused Update on Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure

「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」からあらたな知見をまとめ、フォーカスアップデートとして作成した。

本ガイドライン作成班は「急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）」の班構成に基づく

合同研究班参加学会・研究班

日本循環器学会 日本心不全学会 日本胸部外科学会

日本高血圧学会 日本心エコー図学会 日本心臓血管外科学会

日本心臓病学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本超音波医学会

日本糖尿病学会 日本不整脈心電学会

厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班

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

班長

筒井 裕之

九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

班員

井手 友美

九州大学大学院医学研究院
循環器病態治療講座

木原 康樹

神戸市立医療センター中央市民病院

野出 孝一

佐賀大学医学部
循環器内科

伊藤 浩

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
機能制御学（循環器内科）

斎藤 能彦

奈良県立医科大学
循環器内科

眞茅 みゆき

北里大学看護学部
看護システム学

絹川 弘一郎

富山大学大学院医学薬学研究部
（医学）内科学（第二）講座

坂田 泰史

大阪大学大学院医学系研究科
内科学講座 循環器内科学

室原 豊明

名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科

絹川 真太郎

九州大学大学院医学研究院
循環器病態治療講座

清水 渉

日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

山本 一博

鳥取大学医学部
循環器・内分泌代謝内科

協力員

岩崎 雄樹

日本医科大学大学院医学研究科
循環器内科学分野

田中 敦史

佐賀大学医学部
循環器内科

大石 醒悟

兵庫県立姫路循環器病センター
循環器内科

中川 仁

奈良県立医科大学
循環器内科

岡田 明子

北里大学看護学部
看護システム学

坂東 泰子

名古屋大学医学部附属病院
循環器内科

衣笠 良治

鳥取大学医学部
循環器・内分泌代謝内科

溝手 勇

大阪大学大学院医学系研究科
内科学講座 循環器内科学

外部評価委員

- | | | | |
|---|---|---|--|
| <p>赤坂 隆史
和歌山県立医科大学
循環器内科</p> | <p>小野 稔
東京大学大学院医学系研究科
心臓外科</p> | <p>木村 剛
京都大学大学院医学研究科
循環器内科</p> | <p>香坂 俊
慶應義塾大学医学部
循環器内科</p> |
| <p>小菅 雅美
横浜市立大学附属市民総合医療センター
心臓血管センター内科</p> | <p>百村 伸一
さいたま市民医療センター
院長</p> | | |

(五十音順、構成員の所属は2020年11月現在)

急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版)

合同研究班参加学会・研究班

- 日本循環器学会 日本心不全学会 日本胸部外科学会
 日本高血圧学会 日本心エコー図学会 日本心臓血管外科学会
 日本心臓病学会 日本心臓リハビリテーション学会 日本超音波医学会
 日本糖尿病学会 日本不整脈心電学会
 厚生労働省 難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」研究班
 日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」研究班

班長

筒井 裕之
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学

班員

- | | | | |
|---|--|---|---|
| <p>磯部 光章
榊原記念病院</p> | <p>伊藤 宏
秋田大学大学院医学系研究科
循環器内科学・呼吸器内科学</p> | <p>伊藤 浩
岡山大学大学院医歯薬学総合研究科
機能制御学 (循環器内科)</p> | <p>奥村 謙
済生会熊本病院
心臓血管センター循環器内科</p> |
| <p>小野 稔
東京大学大学院医学系研究科
心臓外科</p> | <p>北風 政史
国立循環器病研究センター
臨床研究部</p> | <p>絹川 弘一郎
富山大学大学院医学薬学研究所
内科学第二</p> | <p>木原 康樹
広島大学大学院医歯薬保健学研究院
循環器内科学</p> |
| <p>後藤 葉一
公立八鹿病院</p> | <p>小室 一成
東京大学大学院医学系研究科
循環器内科学</p> | <p>齋木 佳克
東北大学大学院医学系研究科
心臓血管外科学分野</p> | <p>斎藤 能彦
奈良県立医科大学
循環器内科</p> |
| <p>坂田 泰史
大阪大学大学院医学系研究科
循環器内科学</p> | <p>佐藤 直樹
日本医科大学武蔵小杉病院
循環器内科・集中治療室</p> | <p>澤 芳樹
大阪大学大学院医学系研究科
心臓血管外科学</p> | <p>塩瀬 明
九州大学病院
心臓血管外科</p> |
| <p>清水 渉
日本医科大学大学院医学系研究科
循環器内科学分野</p> | <p>下川 宏明
東北大学大学院医学系研究科
循環器内科学</p> | <p>清野 精彦
日本医科大学千葉北総病院</p> | <p>野出 孝一
佐賀大学医学部
循環器内科</p> |
| <p>肥後 太基
九州大学大学院医学研究院
循環器内科学</p> | <p>平山 篤志
日本大学医学部
内科学系循環器内科学分野</p> | <p>眞茅 みゆき
北里大学大学院看護学研究科
地域・看護システム学</p> | <p>増山 理
兵庫医科大学
内科学循環器内科</p> |
| <p>室原 豊明
名古屋大学大学院医学系研究科
循環器内科</p> | <p>百村 伸一
自治医科大学附属さいたま医療センター</p> | <p>矢野 雅文
山口大学大学院医学系研究科
器官病態内科学</p> | <p>山崎 健二
東京女子医科大学心臓病センター
心臓血管外科</p> |
| <p>山本 一博
鳥取大学医学部
病態情報内科学</p> | <p>吉川 勉
榊原記念病院
循環器内科</p> | <p>吉村 道博
東京慈恵会医科大学
内科学講座 循環器内科</p> | |

協力員

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

外部評価委員

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

(五十音順, 構成員の所属は 2017 年 11 月 1 日現在)

目次

作成にあたって	7
表 1 推奨クラス分類	8
表 2 エビデンスレベル	8
表 3 Minds 推奨グレード	8
表 4 Minds エビデンス分類 (治療に関する論文のエビデンスレベルの分類)	8

第 1 章 定義・分類		9
1. 心不全の定義	表 5 心不全の定義	9
2. 検査施行時の LVEF による心不全の分類	表 6 検査施行時の LVEF による心不全の分類	10
2.1 LVEF が低下した心不全 (Heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)		9
2.2 LVEF の保たれた心不全 (Heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)		10
2.3 LVEF が軽度低下した心不全 (heart failure with mid-range ejection fraction: HFmrEF)		10
3. LVEF の経時的変化による心不全の分類	表 7 LVEF の経時的変化による心不全の分類	10
3.1 LVEF が改善した心不全 (heart failure with recovered EF: HFrecEF)	図 1 検査施行時の LVEF による心不全の分類 (表 6) と LVEF の経時的変化による心不全の分類 (表 7) の関係	10
3.2 LVEF が悪化した心不全 (heart failure with worsened EF: HFworEF)		11
3.3 LVEF が変化しない心不全 (heart failure with unchanged EF: HFuncEF)		11
第 2 章 治療の基本方針		12
1. 心不全治療のアルゴリズム	図 2 心不全治療アルゴリズム	13
第 3 章 薬物治療		14
1. イバブラジン (I _f チャンネル阻害薬, HCN チャンネル遮断薬)	推奨・EL 表 8 イバブラジン	14
2. サクビトリルバルサルタン (アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬: ARNI)	推奨・EL 表 9 ARNI	15
3. SGLT2 阻害薬	表 10 SGLT2 阻害薬の薬理学的作用と心不全における臨床的有効性エビデンス	17
	表 11 SGLT2 阻害薬に関する心血管安全性試験 (CV アウトカム)	18
	表 12 SGLT2 阻害薬に関する心不全患者対象試験	19
	表 13 心不全患者における SGLT2 阻害薬使用の際に考慮すべき未解決 Clinical Question と参考事項	20
	推奨・EL 表 14 SGLT2 阻害薬	20
4. HFrEF の治療薬	表 15 HFrEF の薬物治療: 薬剤名と用法・用量	21
第 4 章 非薬物治療		21
1. 経皮的僧帽弁接合不全修復システム (MitraClip®)	推奨・EL 表 16 経皮的僧帽弁接合不全修復術	22

第 5 章 併存症		22
1. 心房細動	22	推奨・EL 表 17 心不全の併存症としての心房細動管理 23
1.1 心拍数調節療法 (レートコントロール)	22	
1.2 洞調律維持療法 (リズムコントロール)	22	
1.3 抗凝固療法	25	
2. 糖尿病	25	推奨・EL 表 18 心不全を合併した糖尿病に対する治療 26
第 6 章 手術療法		27
1. 経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI)	27	推奨・EL 表 19 大動脈弁狭窄症に対する TAVI 27
2. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル (Impella®)	28	表 20 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイスの選択 29
第 7 章 疾病管理		30
1. 心不全療養指導士	30	推奨・EL 表 21 心不全に対する疾病管理 30
2. 疾病管理プログラムの具体的な内容	31	表 22 心不全療養指導士の役割 31
2.1 患者および介護者に対する多職種チームによる支援	31	
2.2 遠隔監視システムを活用したモニタリング	31	
2.3 塩分管理	31	
2.4 栄養管理	31	
2.5 感染予防とワクチン接種	31	
2.6 旅行	32	
2.7 妊娠	32	表 23 妊娠の際に嚴重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患 32
2.8 退院調整・退院支援および移行期支援と継続的フォローアップ	32	
第 8 章 緩和ケア		33
1. 緩和ケア診療加算	33	表 24 末期心不全患者に対する緩和ケア診療加算の患者要件 33
		表 25 末期心不全患者に対する緩和ケア診療加算の緩和ケアチーム要件 33
2. 緩和ケアの質評価指標	33	表 26 慢性心不全の緩和ケアにおける質評価指標 34
3. 心不全の緩和ケアの提供と教育体制	34	
第 9 章 今後期待される治療		35
1. vericiguat (sGC 刺激薬)	35	
2. omecamtiv mecarbil (心筋ミオシン活性化薬)	35	
3. 和温療法	36	

付表 班構成員の利益相反 (COI) に関する開示 37
 文献 42

(無断転載を禁ずる)

推奨・EL 推奨とエビデンスレベル

略語一覧

ACCF	American College of Cardiology Foundation	米国心臓病学会財団
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン変換酵素
ACP	advance care planning	アドバンス・ケア・プランニング
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AHA	American Heart Association	米国心臓協会
AMPK	adenosine monophosphate-activated protein kinase	アデノシン一リン酸活性化プロテインキナーゼ
ARB	angiotensin II receptor blocker	アンジオテンシン II 受容体拮抗薬
ARNI	angiotensin receptor neprilysin inhibitor	アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬
AS	aortic (valve) stenosis	大動脈弁狭窄症
cGMP	cyclic guanosine monophosphate	環状グアノシン一リン酸
CI	confidence interval	信頼区間
CRT	cardiac resynchronization therapy	心臓再同期療法
CVOT	cardiovascular outcome trial	心血管アウトカム試験
DOAC	direct oral anticoagulant	直接経口抗凝固薬
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GDMT	guideline-directed medical therapy	診療ガイドラインに基づく標準的治療
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction	左室駆出率が軽度低下した心不全
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction	左室駆出率の保たれた心不全
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction	左室駆出率の低下した心不全
HFrecEF	heart failure with recovered ejection fraction	左室駆出率が改善した心不全
HFuncEF	heart failure with unchanged ejection fraction	左室駆出率が変化しない心不全
HFworEF	heart failure with worsened ejection fraction	左室駆出率が悪化した心不全

HR	hazard ratio	ハザード比
IABP	intra-aortic balloon pump	大動脈内バルーンポンプ
ICD	implantable cardioverter defibrillator	植込み型除細動器
LVAD	left ventricular assist device	左心補助人工心臓
LVEF	left ventricular ejection fraction	左室駆出率
MRA	mineralocorticoid receptor antagonist	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬
NEP	neutral endopeptidase	中性エンドペプチダーゼ
NNT	number needed to treat	治療必要数
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide	N末端プロ脳性(B型)ナトリウム利尿ペプチド
NYHA	New York Heart Association	ニューヨーク心臓協会
PCPS	percutaneous cardiopulmonary support	経皮的心的肺補助装置
PDE	phosphodiesterase	ホスホジエステラーゼ
PT-INR	prothrombin time-international normalized ratio	プロトロンビン時間 - 国際標準比
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
SAVR	surgical aortic valve replacement	外科的大動脈弁置換術
sGC	soluble guanylate cyclase	可溶性グアニル酸シクラーゼ
SGLT2	sodium glucose cotransporter 2	ナトリウム・グルコース共輸送体 2
T2DM	type 2 diabetes mellitus	2型糖尿病
TAVI	transcatheter aortic valve implantation	経カテーテル的大動脈弁留置術
TAVR	transcatheter aortic valve replacement	経カテーテル的大動脈弁置換術
VAD	ventricular assist device	補助人工心臓

作成にあたって

2018年3月、日本循環器学会/日本心不全学会合同の「急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)」が公表された。この改訂版は日本循環器学会と日本心不全学会の2学会を含む11学会(日本循環器学会、日本心不全学会、日本胸部外科学会、日本高血圧学会、日本心エコー図学会、日本心臓血管外科学会、日本心臓病学会、日本心臓リハビリテーション学会、日本超音波医学会、日本糖尿病学会、日本不整脈心電学会)から推薦いただいた班員で研究班を組織した。また、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「特発性心筋症に関する調査研究」と、日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業「拡張相肥大型心筋症を対象とした多施設登録観察研究」の2研究班にも参画いただいた。欧米の最新のガイドラインをふまえつつ、わが国におけるエビデンスや実臨床の経験も取り入れることにより、急性・慢性心不全診療の標準を示すガイドラインとして公表できた。

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

この2017年改訂版の主要なポイントは以下のとおりであった。

- 1) 心不全の定義を明確化、一般向けにわかりやすい定義もあらたに記載
 - 2) 心不全とそのリスクの進展のステージと治療目標をあらたに記載
 - 3) 心不全を左室駆出率(LVEF)により分類
 - 4) 心不全診断アルゴリズムをあらたに作成
 - 5) 心不全予防の項をあらたに設定
 - 6) 心不全治療アルゴリズムをあらたに作成
 - 7) 併存症の病態と治療に関する記載の充実
 - 8) 時間経過と病態をふまえた急性心不全の治療フローチャートをあらたに作成
 - 9) 重症心不全における補助人工心臓治療のアルゴリズムをあらたに作成
 - 10) 緩和ケアに関する記載の充実
- 改訂版公表後、「今後期待される治療」に記載されていた治療薬が承認を受け、さらには薬物治療・非薬物治療に関する数多くの重要なエビデンスが報告された。これらは、心不全の日常臨床に直結しており、ガイドラインに反映すべき重要な内容であった。このため、今回の改訂をまつことなく「2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版 急性・慢性心不全診療」を发表することになった。
- 今回のフォーカスアップデートに盛り込まれた主要な改訂点は以下の通りである。
1. 総論：LVEFによるあらたな分類の提唱と HFmrEF, HFrecEFに関する記載の変更(2017年版 第II章、フォーカスアップデート版 第1章)
 2. 心不全治療の基本方針：心不全治療アルゴリズムの改訂(2017年版 第V章、フォーカスアップデート版 第2章)
 3. 薬物治療： I_f チャネル阻害薬(HCNチャネル遮断薬)、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(angiotensin receptor neprilysin inhibitor: ARNI)、SGLT2阻害薬の項目の改訂、わが国における治験(J-SHIFT試験、PARALLEL-HF試験)をふまえた記載の追加(2017年版 第VI章、フォーカスアップデート版 第3章)
 4. 非薬物治療：経皮的僧帽弁接合不全修復システムの記載の改訂、表の新規作成(2017年版 第VII章、フォーカスアップデート版 第4章)
 5. 併存症：心房細動
CASTLE-AF試験とCABANA試験をふまえた記載の改訂(2017年版 第IX章、フォーカスアップデート版 第5章)
 6. 併存症：糖尿病
DAPA-HF試験、EMPEROR-Reduced試験等をふまえた記載の改訂(2017年版 第IX章、フォーカスアップデート版 第5章)
 7. 手術療法：TAVIの低リスク試験PARTER 3試験、EVOLUT試験をふまえた記載の改訂、Impella[®]の記載の改訂(2017年版 第XI章、フォーカスアップデート版 第6章)

8. 疾患管理：心不全療養指導士の記載の追加（2017年版 第XII章，フォーカスアップデート版 第7章）
9. 緩和ケア：緩和ケア診療加算の記載の追加（2017年版 第XIII章，フォーカスアップデート版 第8章）
10. 今後期待される治療：vericiguat, omecamtiv mecarbil, 和温療法の記事の改訂（2017年版 第XIV章，フォーカスアップデート版 第9章）

今回のアップデート版では、2018年以降に心不全に対する薬物・非薬物療法の臨床試験の結果が国内外で相次いで公表されたことをふまえ、これらのあらたなエビデンスの蓄積に基づいて推奨レベル、記載内容を一部大幅に改訂した。また、推奨クラスのクラスIIIに関しては臨床的有用性を鑑み、有効性・有用性なし（No benefit）と有害（Harm）の2つに分類して記載した（表1）。エビデンスレベルは変更なく、A～Cに分類した（表2）。また、今回もMinds推奨グレード、エビデンス分類を併せて記載した（表3、表4）¹⁾。

本フォーカスアップデート版で2017年改訂版のガイドラインにおける重要な内容は一部重複して記載したが、可能な限り重複は避けるようにした。2017年改訂版から改訂された部分をわかりやすくするために、2017年改訂版における章番号も併せて記載した。

表1 推奨クラス分類

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

表2 エビデンスレベル

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

表3 Minds 推奨グレード

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

（Minds診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢 他. 医学書院. p.16. 2007¹⁾より）
 推奨グレードは、エビデンスのレベル・数と結論のばらつき、臨床的有効性の大きさ、臨床上的適用性、害やコストに関するエビデンスなどから総合的に判断される。

表4 Minds エビデンス分類

（治療に関する論文のエビデンスレベルの分類）

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

（Minds診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢 他. 医学書院. p.15. 2007¹⁾より）

第1章 定義・分類

1. 心不全の定義

「心不全」とは「なんらかの心臓機能障害、すなわち、心臓に器質的および/あるいは機能的異常が生じて心ポンプ機能の代償機転が破綻した結果、呼吸困難・倦怠感や浮腫が出現し、それに伴い運動耐容能が低下する臨床症候群」と定義される(表5)。

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

そもそも「心不全」は心腔内に血液を充満させ、それを駆出するという心臓の主機能の何らかの障害が生じた結果出現するため、心外膜や心筋、心内膜疾患、弁膜症、冠動脈疾患、大動脈疾患、不整脈、内分泌異常など、さまざまな要因により惹き起こされるものである。しかしながら、心不全の多くの患者においては、左室機能障害が関与していることが多く、また臨床的にも左室機能によって治療や評価方法が変わってくるため、これに則った定義、分類をしていくことが必要である。

表5 心不全の定義

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

今回、日本循環器学会では急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)を参考に²⁾、左室機能障害による心不全の分類表を一部改訂した。従来用いられている検査施行時の左室駆出率(LVEF)評価に基づく分類(表6)は治療方針の決定などに欠かすことができず、これは変更していない。しかし、我々は治療や時間経過に伴う心不全患者のLVEFの改善や悪化にはしばしば遭遇する。つまり、発症時のLVEFに基づく表現型の区分から、経過とともに移行が生じる。複数の臨床研究の結果において、LVEFの変化は予後と関連することが示されている。このような観点から、経過を加味した患者の病態評価も必要であると思われ、LVEFの時間経過に伴う変化に基づく分類を別に示すことにした(表7)。なお、LVEFの変化を検討するための間隔については明確な規定はないが、少なくとも1ヵ月以上、平均では6ヵ月から数年の間隔をあけて評価されたLVEFの変化に基づいた研究報告が多い^{3,4)}。

2. 検査施行時のLVEFによる心不全の分類(表6)

2.1 LVEFの低下した心不全(heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)

さまざまな大規模臨床試験において、HFrEFの定義としてLVEF 35~40%以下を選択基準としている。日米欧のガイドラインではHFrEFの基準としてLVEF 40%未満ないし以下を採用している^{2,5,6)}。HFrEFでは、左室拡大を認めることが多く、LVEF低下で表される左室収縮機能障害のみならず拡張障害も伴う。わが国のHFrEFの主要な原因として、かつては拡張型心筋症など心筋疾患の比率が高かったが、次第に冠動脈疾患の占める比率が高くなってきている⁷⁾。

2.2

LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)

HFpEFの診断では、1) 臨床的に心不全症状を呈し、2) LVEFが正常もしくは保たれている、3) 左室拡張能障害を有する、の3点を基準として考えるのが標準的コンセプトである⁸⁾。日米欧のガイドラインではLVEFが50%以上を基準値として用いており、これまでの疫学調査の結果、HFpEFは心不全患者の約半数を占めるとされている⁹⁾。拡張機能障害を日常診療において診断することは容易ではなく、確立した診断基準はないので、心エコー図検査において得られる複数の指標を用いた総合的な診断法が提唱されている^{10,11)}。HFpEFと強く関連のある背景因子として高齢、高血圧、心房細動、冠動脈疾患、糖尿病、肥満などがあげられ¹²⁾、このうち肥満、多剤内服を要する高血圧、心房細動、肺高血圧、高齢、左房圧上昇を変数として点数化する簡便なスクリーニングツール、H₂FPEFスコアが提唱されている¹³⁾。

2.3

LVEFが軽度低下した心不全 (heart failure with mid-range ejection fraction: HFmrEF)

心不全の表現型としてLVEFを基にHFrEFとHFpEFの2者いずれかに明確に分けてしまうことは難しいという認識は、わが国で行われた疫学調査でも示されていたが¹⁴⁾、この認識は日米欧のガイドラインでも共有されている。

HFmrEFのカテゴリーに属する患者の年齢や男女比、心房細動合併率をみるとHFrEFとHFpEFの中間に位置するデータを呈しているが^{3,15,16)}、基礎心疾患の分布はHFrEFに近く虚血性心疾患の占める割合が高いとされている^{17,18)}。左室拡張末期容積はLVEFとは逆に、HFpEF < HFmrEF < HFrEFとなる¹⁸⁾。生存率については、以前よりLVEFと相関はないとする研究がある一方で^{14,19,20)}、HFmrEFはHFpEFに近くHFrEFよりは良いとする報告もあるが^{3,18)}、BNP/NT-proBNPと予後の関係はLVEFに左右されないことは一貫した結果として示されている^{3,18,20)}。なお、HFmrEFについては、HFrEFやHFpEFとは異なる特徴の病態を有する集団なのか、HFpEFに含まれるべき患者とHFrEFに含まれるべき患者が集団の中に混在しているだけでHFmrEFとしての独特の特徴は認めないのか、今後の検討が待たれる。

3.

LVEFの経時的変化による心不全の分類 (表7, 図1)

3.1

LVEFが改善した心不全 (heart failure with recovered ejection fraction: HFrecEF)

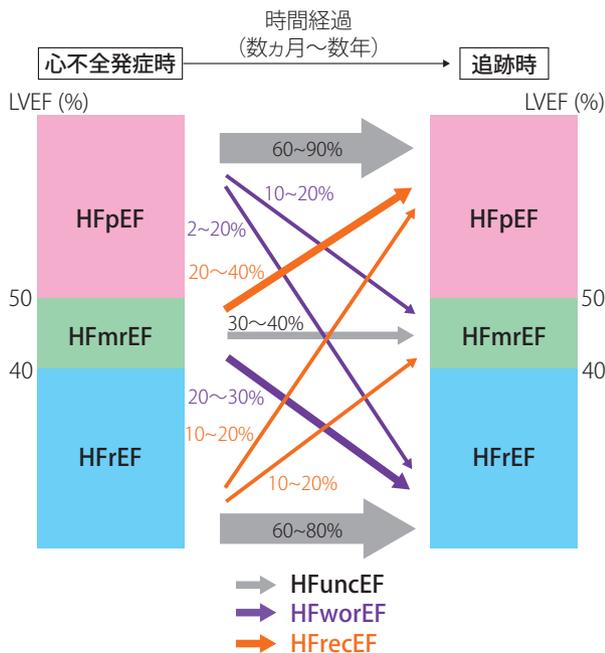
頻脈性心房細動などによる頻拍誘発性心筋症 (tachycardia-induced cardiomyopathy) や虚血性心疾患、拡張型心筋症などでは、経過を追うと加療による効果もあり心不全発症時にくらべLVEFの改善を認める場合がある。これま

表6 検査施行時のLVEFによる心不全の分類

表現型	LVEF	説明
LVEFの低下した心不全 (heart failure with reduced ejection fraction: HFrEF)	40%未満	左室収縮機能障害が主体。現在の多くの研究では標準的心不全治療下でのLVEF低下例がHFrEFとして組み入れられている。
LVEFの保たれた心不全 (heart failure with preserved ejection fraction: HFpEF)	50%以上	左室拡張機能障害が主体。診断は心不全と同様の症状をきたす他疾患の除外が必要である。有効な治療が十分には確立されていない。
LVEFが軽度低下した心不全 (heart failure with mid-range ejection fraction: HFmrEF)	40%以上 50%未満	境界型心不全。臨床的特徴や予後は研究が不十分であり、治療選択は個々の病態に応じて判断する。

表7 LVEFの経時的変化による心不全の分類

表現型の変化	説明
LVEFが改善した心不全 (heart failure with recovered EF: HFrecEF)	治療経過とともにLVEFが改善してHFrEFからHFmrEFないしHFpEFに移行した、あるいはHFmrEFからHFpEFに移行した患者群。予後は比較的良好とされている。
LVEFが悪化した心不全 (heart failure with worsened EF: HFworEF)	治療経過とともにLVEFが低下してHFpEFからHFmrEFないしHFrEFに移行した、あるいはHFmrEFからHFrEFに移行した患者群。予後は不良とされている。
LVEFが変化しない心不全 (heart failure with unchanged EF: HFuncEF)	経過を通じてLVEFに大きな変化を認めない患者群



心不全発症時および数ヵ月から数年後の追跡時に計測されたLVEFに基づき、まずは発症時および追跡時の、おのこの時点における表現型の分類(表6)がなされる。さらに、発症時と追跡時のあいだに生じた表現型の変化の有無(表7)を追加で考慮する。

色矢印は時間経過による変化を示す(灰: HFuncEF, 紫: HFworEF, 橙: HFrecEF)。線の太さは割合を定性的に示している。心不全発症時HFrEFないしHFpEFに分類された場合について、数ヵ月から数年後の追跡時に表現型が変化する割合の概数を図中に記載したが、報告によりばらつきがあるので留意して解釈していただきたい。また、HFmrEFから表現型が経時的に変化する割合を解釈する際には、LVEF計測誤差のために追跡時には異なる表現型に移ってしまっただけの症例が一部含まれている可能性も念頭においていただきたい。

図1 検査施行時のLVEFによる心不全の分類(表6)とLVEFの経時的変化による心不全の分類(表7)の関係

での臨床研究によると、経過とともにHFrEFの2~4割程度がHFmrEFあるいはHFpEFに移行、HFmrEFの2~4割程度がHFpEFに移行している^{3,4,21,22}。複数の研究結果が、HFrecEFの臨床背景として女性、若年、非虚血性心疾患をあげている。心不全発症時にHFrEFに分類される患者のなかでは、HFrecEF患者の予後は比較的良好とされる^{3,4,23}。また、追跡時にHFpEFに該当する患者のなかには、HFrecEFの患者とLVEFが変化しない心不全(HFuncEF)の患者が混在しており、HFrecEFに該当するHFpEFのほうがHFuncEFに該当するHFpEFより予後は良好であるとの報告もある^{4,23}。しかし、拡張型心筋疾患

者で薬物治療によりLVEFが改善した患者において薬物治療を中断ないし減量するとLVEF再低下、左室の再拡大を認めることが報告されており²⁴、HFrecEFの病態は疾患が治り投薬が不要となることを意味しているわけではない。

3.2

LVEFが悪化した心不全 (heart failure with worsened ejection fraction: HFworEF)

肥大型心筋症の拡張相への移行、陈旧性心筋梗塞など虚血性心疾患における虚血イベント再発やリモデリング進行などのように、経過とともにLVEFが悪化する場合がある。HFpEFのほとんどはHFpEFのまま経過するとの報告もあるが²⁵、経過中のLVEF低下によりHFpEFの1~4割はHFmrEFないしHFrEFに移行、HFmrEFの2~3割はHFrEFに移行するとも報告されている^{3,4,22,26}。男性、虚血性心疾患などがLVEF悪化の予測因子とされている。LVEFの低下と予後に関連はないとする報告もあるが²⁵、LVEFの低下を認める患者群は予後不良とするものが多い^{3,4}。また、追跡時にHFrEFに該当する患者のなかには、HFworEFの患者とHFuncEFの患者が混在しており、HFworEFに該当するHFrEFのほうがHFuncEFに該当するHFrEFより予後不良であるとの報告もある⁴。

3.3

LVEFが変化しない心不全 (heart failure with unchanged ejection fraction: HFuncEF)

心不全発症時にHFrEFおよびHFpEFであった患者の多くは追跡期間中も同じ表現型にとどまるが、HFmrEFでは1/3がHFmrEFにとどまるにすぎない^{3,4}。ただし、HFmrEFはLVEFが40~50%と狭い範囲で定義されており、おもにLVEF評価に使用される心エコー図検査の精度を考えると、HFpEFないしHFrEFに変化した2/3の患者のうち、少なからず実際には病態は変化しておらず、単にLVEF計測誤差のために異なる表現型の心不全に移行したかのようなデータとなっている可能性がある^{27,28}。LVEF測定では使用する画像診断法間での測定誤差も大きい²⁹。このようなLVEF測定誤差は、HFmrEFそのものの病態の特徴を抽出するうえでもひとつの限界になっていると考えられる。

第2章 心不全治療の基本方針

1.

心不全治療のアルゴリズム (図2)

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)の発表以降に、心不全、特にLVEFの低下した心不全(HFrEF)に対する薬物および非薬物療法のあらたなエビデンスが報告されたため、今回心不全治療アルゴリズムを改訂する。心不全の経過は多くの場合、慢性・進行性であり、急性増悪を反復することにより徐々に重症化し、ステージC(心不全ステージ)からステージD(治療抵抗性心不全ステージ)へと進展する。いずれのステージにおいても、多職種による疾病管理および運動療法を行う。これは心不全に対する心臓リハビリテーション介入の概念そのものである。さらに、心不全全般に渡るQOLの向上や治療法選択に関する意思決定支援を目的として、ステージC早期に緩和ケア導入を行う。

ステージCにおける治療には、慢性心不全治療と急性増悪時における急性心不全の両方が含まれる。従来通り、ステージCにおける慢性期治療はLVEFに応じて選択する。HFrEF治療のもっとも重要な点は、予後改善が示されてい

るACE阻害薬/ARB+ β 遮断薬を初回診断時から、忍容性がある限り最大限用いることである。これらにMRAを追加した薬物療法をHFrEFに対する基本治療薬とするが、効果が不十分な場合にはACE阻害薬/ARBをARNIへ切り替える。また、ACE阻害薬/ARBではなく、ARNIの初期導入も考慮する。さらに、糖尿病の有無にかかわらず、心不全悪化もしくは心血管死の複合イベント抑制を期待してSGLT2阻害薬の導入も考慮するが、SGLT2阻害薬の心不全治療における位置づけは更なる検証が必要である。併用薬として、心不全患者の多くで症状の改善には利尿薬が必要であるが、生命予後を改善するという明らかなエビデンスはなく、臓器うっ血に応じて用量を調整することが重要である。基本治療薬による治療を行っても症候性で、洞調律かつ75拍/分以上の心拍数の場合、イブプラジンの導入を考慮する。最大限の薬物療法を行っても症候性で、適応がある場合にCRTを行う。ICDは一次予防および二次予防の観点から適応を決定する。さらに、機能性の重症僧帽弁逆流が残存し、LVEF 20%以上の場合に経皮的僧帽弁接合不全修復術を検討する。ステージCにおける治療を十分に行っても安静時に高度な症状があり、増悪による入院を反復する状況になるとステージDとしての治療を選択する。

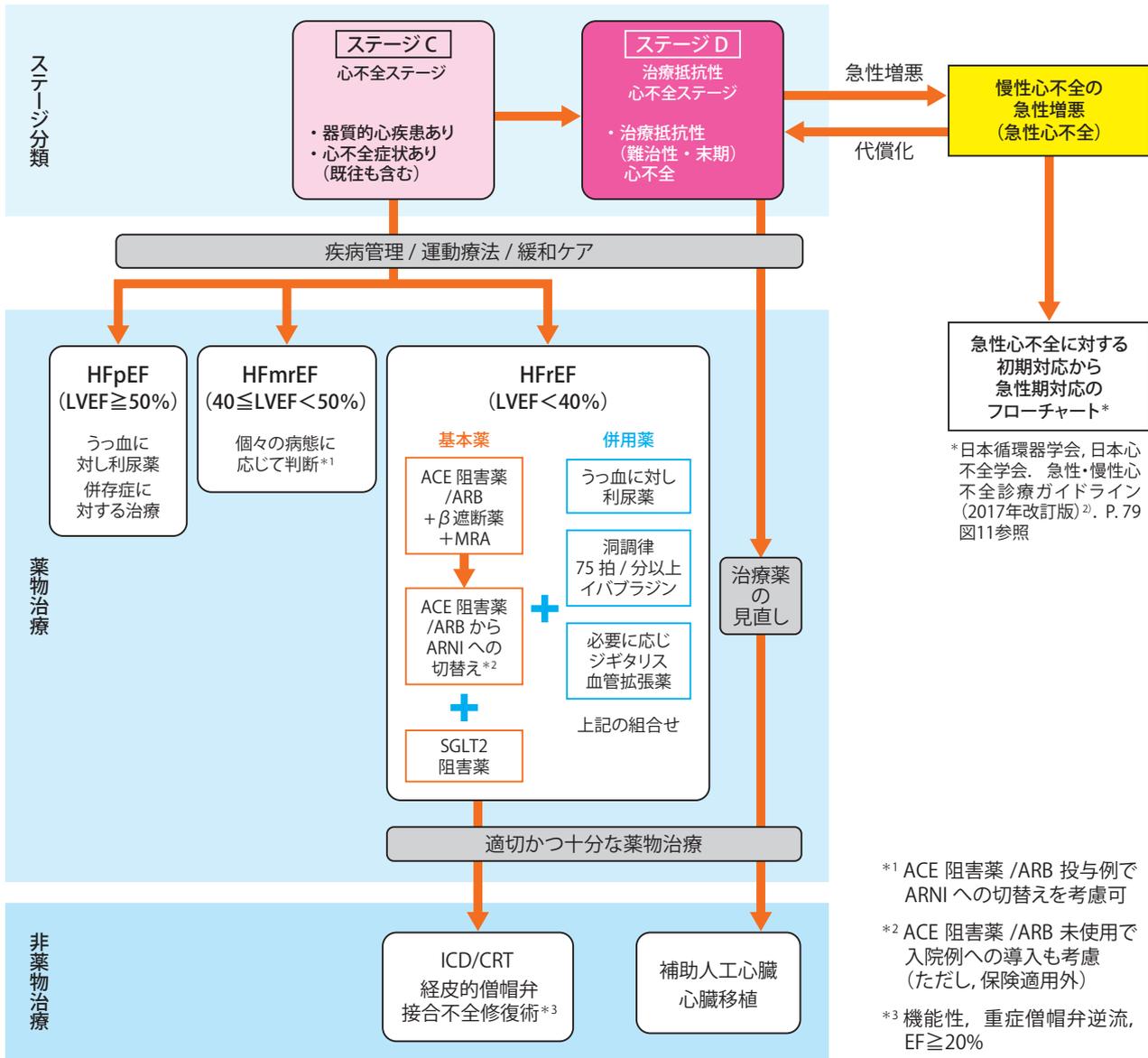


図2 心不全治療アルゴリズム

第3章 薬物治療

1.

イバブラジン (I_f チャンネル阻害薬, HCNチャンネル遮断薬) (表8)

イバブラジンは洞結節細胞の I_f チャンネルを阻害することにより心拍数を低下させる薬剤であり、洞調律の患者のみが適応となる。心収縮能には一切影響を与えない特徴がある。純粋に心拍数を低下させることが HFrEF 患者の治療目標になることを証明したのが SHIFT 試験である³⁰⁾。推奨量あるいは最大投与量のβ遮断薬と ACE 阻害薬 (あるいは ARB)、そして MRA を投与されても左室駆出率 (LVEF) が 35% 以下、洞調律で安静時心拍数が 70 拍/分以上、そして過去 1 年以内に心不全入院の既往がある HFrEF 患者を対象にした二重盲検ランダム化比較試験である。イバブラジンはプラセボにくらべて心血管死と心不全増悪による入院の複合エンドポイントをハザード比 (HR) 0.82, (95% 信頼区間 0.75 ~ 0.90, $P < 0.0001$) と有意に減少させた。この差はおもに心不全入院の減少から得られたものであった (HR 0.74, 95% 信頼区間 0.66 ~ 0.83, $P < 0.0001$)。この試験から明らかになったことは、洞調律の HFrEF 患者では一定以上の頻脈はリスクであり、心拍数を低下させること自体が治療ターゲットになるということである³¹⁾。欧米におけるイバブラジンの適応は LVEF が 35% 以下の症候

性 (NYHA 心機能分類 2 ~ 3 度) の HFrEF 患者で、最大用量あるいは患者が許容できる最大量のβ遮断薬を用い、さらに ACE 阻害薬 (ARB)、MRA などの適切な薬物治療を行っても安静時心拍数が洞調律で 70 拍/分未満にならない患者とされている。また、β遮断薬の投与が困難な患者ではイバブラジンを代わりに投与することも認められている。HFrEF 患者におけるイバブラジンの real world evidence では NYHA 心機能分類の経時的改善が認められた³²⁾。また、HFrEF 患者の運動耐容能をβ遮断薬と比較した検討では、イバブラジンはβ遮断薬にくらべて運動耐容能の改善が良好な傾向であった³³⁾。これはβ遮断薬では運動時に交感神経抑制効果が強く現れる dominant negative effect があるため運動耐容能の改善に限界があるが、イバブラジンにはそれがなためと考えられている。メタ解析では、イバブラジンでは死亡の減少は認められなかった³⁴⁾。

SHIFT 試験と同様に、日本人においてもイバブラジンが HFrEF 患者における死亡と心不全入院を低下させる傾向を示すことができるか検証するために J-SHIFT 試験が行われた³⁵⁾。対象患者は洞調律で安静時心拍数が 75 拍/分以上であること以外は SHIFT 試験と同じ基準であった。プラセボに比べて、イバブラジン投与により心血管死と心不全入院の複合エンドポイントは有意差はないものの、減少傾向 (HR 0.67, 95% 信頼区間 0.40 ~ 1.11, $P = 0.1179$) を示した。J-SHIFT 試験と SHIFT 試験の傾向が一貫していた

表 8 イバブラジンの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
最適な薬物治療 (最大量あるいは最大忍容量のβ遮断薬, ACE 阻害薬 [または ARB] および MRA) にもかかわらず症候性で、洞調律かつ心拍数 ≥ 75 拍/分の HFrEF (LVEF $\leq 35\%$) 患者において、心不全入院および心血管死のリスク低減に考慮する。	IIa	B	B	II
ACE 阻害薬 (または ARB) および MRA を投与されているものの、洞調律で安静時心拍数 ≥ 75 拍/分の症候性 HFrEF (LVEF $\leq 35\%$) 患者であるがβ遮断薬に不耐容あるいは禁忌である患者において、心不全入院および心血管死のリスクを低減するために考慮する。	IIa	C	B	III

ことから、わが国でもイバブラジンは認可された。

欧米におけるイバブラジンの適応はHFrEF患者であるが、本邦における適応は、「洞調律かつ投与開始時の安静時心拍数が75拍/分以上の慢性心不全。ただし、 β 遮断薬を含む慢性心不全の標準的な治療を受けている患者に限る。」とされている。わが国の添付文書では適応となる患者のLVEFに関する具体的記述はないが、但し書きに、「臨床試験に組み入れられた患者の背景(LVEF等)を十分に理解した上で適応患者を選択すること」と記載されていることを考慮すべきである。今までにHFpEF患者を対象にイバブラジンを投与して長期の死亡や心不全入院を観察した大規模臨床試験はない。あるのは、HFpEF患者の運動耐容能に及ぼすイバブラジンの影響をみた小規模な臨床研究である。運動耐容能が改善したという報告³⁶⁾もあれば、変わらなかったという報告³⁷⁾もあり、その効果に一致をみていない。したがって、現時点ではイバブラジンの適応は欧米に倣ってHFrEF患者に限るべきであろう。

2.

サクビトリルバルサルタン(アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬: ARNI)(表9)

サクビトリルバルサルタンは、1分子中にARBのバルサルタンとネプリライシン阻害薬のプロドラッグであるサクビトリル(AHU-377)を1:1で結合含有させた化合物で、アンジオテンシン受容体ネプリライシン阻害薬(ARNI)とよばれる新しいタイプの薬剤である。サクビトリルは吸収後3~4時間で活性体(LBQ657)に変換され、ネプリライシン阻害作用を発揮する。LBQ657は、主として内因性ナ

トリウム利尿ペプチドの分解を阻害し、ACEやアミノペプチダーゼPは阻害しない。したがって、ACE/NEPを同時に阻害するオマパトリラートと比較して、ブラジキニンの分解抑制作用が弱く血管浮腫が少ないと期待される。また、血中BNP濃度はサクビトリルバルサルタン投与直後は上昇し、心不全の改善に伴って徐々に低下するが、ネプリライシンの影響を受けないNT-proBNPは心不全の改善を反映し投与直後から低下する³⁸⁾。

PARADIGM-HF試験によりサクビトリルバルサルタンがACE阻害薬エナラプリルを上回る生命予後改善効果を有することが明らかとなり³⁹⁾、欧米のガイドラインではACE阻害薬、 β 遮断薬、MRAによる標準治療でなお症状を有するHFrEF患者(LVEF \leq 35%)においてACE阻害薬からARNIへの変更が、推奨クラスI、エビデンスレベルBの治療としてすでに明記されている^{40,41)}。さらに、PIONEER-HF試験では、HFrEFの急性非代償性心不全において、血行動態が安定後の退院前にサクビトリルバルサルタンが投与されたところ、対照のエナラプリル単独群よりも退院8週後のNT-proBNPの有意な低下が認められ、副次評価項目の心不全再入院においても有意な改善が認められた。これらの患者の約半数が、登録時点においてACE阻害薬またはARBを服用していなかった⁴²⁾。このような試験をふまえ、2019年のESC clinical practice updateでは、入院中の初回心不全と非代償性心不全においてはARNIを切替えては初めから投与することを考慮してもよいとしている⁴³⁾。日本人HFrEF患者を対象とした第III相試験であるPARALLEL-HF試験では、主要評価項目の心血管死または心不全による初回入院において有意な差は認められなかったが、対象患者数が少ないことによるばらつき

表9 ARNIの推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds推奨グレード	Mindsエビデンス分類
ACE阻害薬(またはARB)、 β 遮断薬、MRAがすでに投与されているHFrEFにおいて、症状を有する(または効果が不十分)場合、ACE阻害薬(またはARB)からの切替えを行う。	I	A	A	II
ACE阻害薬(またはARB)未使用の入院中のHFrEFへの投与を考慮する*。	IIa	B	B	II
利尿薬が投与されているNYHA心機能分類II度以上のHFmrEFにおいて、ACE阻害薬(またはARB)からの切替えを考慮する。	IIa	B	B	II
HFpEFに対する投与を考慮してもよい。	IIb	B	C1	II

*日本では保険適用外であるが、欧州心臓病学会(ESC)のclinical practice update⁴³⁾においては考慮してもよいと記載されている。

結果であった可能性がある。また、副次評価項目のNT-proBNPが有意に低下していたことから、わが国においてもサクビトリルバルサルタンが有用であると判断された⁴⁴⁾。

一方、LVEFの保たれた心不全(HFpEF)を対象とするわが国の患者を含めたPARAGON-HF試験では、サクビトリルバルサルタン群とバルサルタン群が比較され、心不全と心血管死の複合一次エンドポイントにおいて統計学的な有意差はわずかに認められなかった。しかし、事前に規定されたサブグループ解析において女性またはLVEF \leq 57%においては、サクビトリルバルサルタンが一次エンドポイントにおいて有意な効果を認めた⁴⁵⁾。その後のPARADIGM-HFとPARAGON-HFを合わせた解析においても、LVEFが低い患者ほどサクビトリルバルサルタンが効果的であった⁴⁶⁾。HFmrEF(40 \leq LVEF<50%)においてはサクビトリルバルサルタンの効果が認められると考えられる。

有害事象として、PARADIGM-HF、PARAGON-HFのいずれにおいても、サクビトリルバルサルタンはエナラプリルまたはバルサルタンとくらべて、症候性低血圧や重症ではない血管浮腫の発生率が高かったが、腎障害や高カリウム血症は低かった。サクビトリルバルサルタン群における血管浮腫の割合は0.5~0.6%と多くはなく、日本人におけるPARALLEL-HF試験では、ACE阻害薬およびLBQ657の消失半減期の約3倍となる36時間のウォッシュアウト期が設定され、明らかな血管浮腫は報告されなかった⁴⁴⁾。実際の使用にあたっては、サクビトリルバルサルタン開始36時間前にACE阻害薬を中止するよう勧告されており、ACE阻害薬とサクビトリルバルサルタンの併用は禁忌である。また、ネプリライシンの基質の1つとしてアミロイド β が知られている⁴⁷⁾。LBQ657は脳血管関門を通過するが、脳内アミロイド β の除去には多数の酵素経路が関与するため、ネプリライシンの長期的阻害が実際にアミロイド β の脳内蓄積をもたらすのか明らかではなく、現時点では認知症やそれに関連した有害事象の増加は認められていない。現在、PERSPECTIVE試験が進行中であり、サクビトリルバルサルタンを投与した心不全患者において、投与3年後の認知機能やPETでの脳内アミロイド沈着が評価されることになっている(2022年3月に終了する予定)。ただし、アジア人は含まれておらず、日本人における長期的な認知機能評価が今後必要と思われる。

3.

SGLT2阻害薬

SGLT2阻害薬は、心不全の一次・二次予防および治療

を目的として選択すべき新たな薬剤の1つとして期待されてきた。2018年までは、いわゆる糖尿病治療薬の心血管安全性試験(CVOT)のエビデンスに基づいて、欧米のガイドラインやステートメント^{43,48-50)}は、大血管障害を合併する2型糖尿病(T2DM)患者にはGLP-1受容体作動薬を、また心不全や慢性腎臓病(ただしCKDステージ3以下)を合併するT2DM患者には、SGLT2阻害薬の積極的使用を推奨している。日本人サブ解析の結果でも同様の傾向が確認されており^{51,52)}、心不全患者の糖尿病治療におけるSGLT2阻害薬の使用はわが国においても積極的使用が推奨できる。なかでも、心房細動を含む心血管疾患の既往を有する糖尿病合併心不全患者において、SGLT2阻害薬による心不全発症低減効果はより顕著に認められたというサブ解析結果^{53,54)}があることは特筆に値する。表10には、既知の薬理学的作用機序と、それに基づき心不全に対し期待できる治療効果をまとめた⁵⁵⁻⁷⁰⁾。

2019年、糖尿病合併の有無とは無関係に、SGLT2阻害薬ダパグリフロジンがLVEFの低下した慢性心不全患者(HFrEF)の心不全イベントを抑制することが国際レベルの大規模ランダム化比較試験(RCT)により初めて証明され(DAPA-HF試験)^{71,72)}、糖尿病とは独立して、SGLT2阻害薬が心不全治療の新たな選択薬となることが示された。DAPA-HF試験では、T2DM合併心不全患者も試験対象患者に含まれており、特筆すべきことに、T2DM合併HFrEF患者群と、T2DM非合併HFrEF患者群を比較したサブ解析で、心不全悪化および心血管死は、T2DM非合併HFrEF群ではハザード比(HR)0.73(95%信頼区間[CI]0.60~0.88)、T2DM合併HFrEF群ではHR0.75(95%CI0.63~0.90)と、T2DM合併の有無にかかわらず心不全悪化および心血管死イベントを抑制することが明らかとなった(交互作用P=0.80)⁷²⁾。これを受け、糖尿病の有無に関わらず、ダパグリフロジンのHFrEFへの使用が米国FDAで承認され、続いて日本でも、診療ガイドラインに基づく標準的心不全治療(GDMT:ARB/ACE阻害薬・ β 遮断薬・ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬を指す)を導入済みのHFrEFに対するダパグリフロジンの投与が2020年11月27日に承認された。エンパグリフロジンについても、糖尿病合併の有無にかかわらずHFrEF患者の心不全イベントを抑制することがRCTにより証明され(EMPEROR-Reduced試験)^{73,74)}、これらのエビデンスのメタ解析・サブ解析データも含めて⁷⁴⁻⁷⁶⁾、SGLT2阻害薬にはクラス効果として、糖尿病とは独立して、HFrEF患者の心不全悪化に対する一次予防ならびに二次予防に寄与することが明らかとなった。さらに現在、HFrEF患者のみならず、HFpEF患者^{55,77)}、虚血性心不全(EMMY試験⁷⁸⁾、EMPACT-MI試

表 10 SGLT2 阻害薬の薬理学的作用と心不全における臨床的有効性エビデンス

薬理学的作用	心不全に対する効果
利尿（ナトリウム利尿＋浸透圧利尿） ^{55, 56)}	容量過剰性心負荷の軽減 間質性浮腫改善にはループ利尿薬より有用 ⁵⁶⁾ 体重減少
交感神経過剰興奮の低減 ^{57, 58)}	血圧上昇の緩和 ⁵⁹⁾ 陽性変時・変力作用の低減
心筋エネルギー代謝効率の改善 ^{60, 61)}	心筋収縮力の改善 ^{61, 62)}
腎エリスロポエチン分泌亢進によるヘマトクリット増加 ^{55, 62, 63)}	全身への酸素供給改善 ⁶⁴⁾
慢性炎症の低減（インフラマソーム抑制効果, AMPK 活性化作用） ⁶⁵⁾	心臓リモデリング抑制
酸化ストレスの低減（ミトコンドリア機能改善） ⁶¹⁾	心臓リモデリング抑制
糖代謝の改善 ⁶⁶⁾	糖毒性の軽減 肥満の改善 動脈硬化の抑制
肥満の改善 ⁶⁷⁾	心負荷の軽減（圧・容量負荷） 慢性炎症の低減
腎保護作用・腎尿細管障害の低減 ^{68, 69)}	心腎連関の悪化抑制 ^{55, 62, 70)}

験⁷⁹⁾に対する有用性を検証する臨床試験が継続中である。**表11**^{80-84, 138, 139)}、**12**^{71, 72, 85, 86)}に現在進行中および重要なエビデンスとなる臨床試験をまとめた。

临床上重要であるのは、SGLT2阻害薬による心不全治療開始を、心不全発症後どのタイミングで開始すべきかという点である。EMPEROR-Reduced試験のサブ解析結果では、エンパグリフロジン投与開始後12日目から、統計学的に有意に心不全入院や悪化のイベントが低減できると報告され⁸⁵⁾、より早期からの開始が有用であることが示唆された。さらに2020年11月、利尿薬の静注投与の実施により定義されたT2DM合併心不全入院患者に対するソタグリフロジンの急性期および亜急性期投与の影響を評価したSOLOIST-WHF試験の結果が公開され、心不全悪化急性期からのソタグリフロジン導入が心不全悪化の抑制に有用であることが示された⁸⁶⁾。ただし、ソタグリフロジンはSGLT1阻害作用を併せもつこと、国内未発売であること、このSOLOIST-WHF試験が予期せぬ社会的事情（COVID-19パンデミックおよび製薬開発元からの資金援助中断）により患者の試験登録が早期に終了し登録患者数が予定を下回ったため解析デザインを途中変更し、試験開始から中断までの36週間で得られた1,222名（HFrEF 79%、HFpEF 21%）を対象に、主要エンドポイントに「心不全悪化による緊急受診」を追加し解析が行われたという条件付きの結果であることに留意されたい。これら限定的なエビデンスに基づくものの、SGLT2阻害薬は心不全診

療のGDMTの1つになることが予想されている。実際、2019年の米国内HFrEF患者310万人を対象としたデータによる臨床決断分析（心不全診療における意思決定の統計学的検証モデル）の結果では、HFrEF患者の全死亡リスク低下におけるNNTは、ACE阻害薬/ARBで22（42ヵ月）、ARNIで36（27ヵ月）、β遮断薬で34（12ヵ月）であるのに対して、SGLT2阻害薬は43（18ヵ月）であった⁸⁷⁾。

SGLT2阻害薬による心保護効果の機序の1つとして重要なのが、SGLT2阻害薬による腎保護効果による心腎連関へのベネフィットである^{49, 53)}。2020年現在得られているエビデンスは、慢性腎臓病（CKD）を合併したT2DM患者の心不全入院に対するSGLT2阻害薬の影響を副次評価項目として評価したCREDESCENCE試験（カナグリフロジン）⁸⁸⁾および主要評価項目として評価したSCORED試験（ソタグリフロジン）⁸⁴⁾のみである。CREDESCENCE試験では、CKD（腎機能中程度低下 [eGFR 56.2 mL/分/1.73 m²，尿中アルブミン/クレアチニン比927 mg/g（中央値）] を合併したT2DM患者において、実薬群で心血管死・心筋梗塞・脳卒中のいずれか（HR 0.80, 95% CI 0.67～0.95, P = 0.01）、および心不全による入院（HR 0.61, 95% CI 0.47～0.80, P < 0.001）の有意なリスク低下が示された。SCORED試験ではCKD（腎機能中程度低下 [eGFR 44.5 mL/分/1.73 m²，尿中アルブミン74 mg/gCr（中央値）] を合併したT2DM患者において、心血管死・心不全によるすべての入院および緊急受診が、実薬群で33%有意に減少した（HR 0.67, 95% CI 0.55～0.82, P

<0.001). 社会的事情 (表11脚注参照) による試験観察期間短縮の影響もあってか, 心血管死単独では有意な群間差は認められなかった (HR 0.90, 95% CI 0.73~1.12, P = 0.35)⁸⁴⁾. これら2剤はいずれも SGLT1阻害作用を有する SGLT2阻害薬であるが^{88a)}, SGLT2特異的阻害薬との比較データはなく, SGLT1/2重複阻害作用に限定的か否かは不明である. SGLT1阻害作用は腎機能障害合併患者において, より有効な血糖改善作用をもたらす結果⁸⁴⁾, 間接的に血管保護作用を介して心血管イベントに有用である可能性が示唆されている.

SGLT2阻害薬による腎保護効果が, T2DMに限定的でないエビデンスも明らかになりつつある. ダパグリフロジンが, T2DM合併の有無を問わず, CKDステージ2~4, かつアルブミン尿の増加が確認された4,304例のCKD患

者を対象にプラセボと比較検討した国際多施設共同ランダム化二重盲検比較試験の結果, 腎機能の悪化 (eGFRの50%以上の持続的低下, 末期腎不全への進行) もしくは死亡 (心血管死, 腎不全による死亡) のいずれかの発生を有意に抑制することが報告された (DAPA-CKD試験)⁸⁹⁾. 現在進行中の臨床試験 (EMPA-KIDNEY試験⁹⁰⁾) の追従により, クラス効果としての評価が期待される.

心不全患者におけるSGLT2阻害薬使用を実施する際に考慮すべき未解決のクリニカルクエスチョンとして, 心不全病期ごとの比較, 心不全発症後の薬剤投与開始の至適時期に関するエビデンス, 心機能別 (すなわち, HFrEFか HFpEFか) の効果の差異, 虚血性心疾患合併の有無による効果比較, SGLT1阻害薬併存の有用性とその機序などがあげられる (表13)^{55, 64, 78, 79, 86, 89-92)}. 特筆すべきは, ルー

表 11 SGLT2 阻害薬に関する心血管安全性試験 (CV アウトカム)

SGLT2阻害薬	試験名	登録患者数	対象疾患	研究期間	主要評価項目	(副次評価) 心不全入院
エンパグリフロジン	EMPAREG-OUTCOME ¹³⁸⁾	7,028	T2DM + CVD	3年	3P-MACE 0.86 (P = 0.04)	抑制 0.65 (P = 0.0017)
ダパグリフロジン	DECLARE-TIMI58 ¹³⁹⁾	17,276	T2DM + CVD	4.2年	3P-MACE 0.93 P = 0.17 (優越性) P < 0.001 (非劣性) 心血管死または心不全入院 0.83 (P = 0.005)	抑制 0.73
カナグリフロジン*1	CANVAS Program ^{80, 82)}	10,142	T2DM	6年	3P-MACE 0.86 (P = 0.02)	抑制 0.67 (P = 0.002)
	CANVAS ^{81, 82)}	4,330	T2DM	6年	0.88 (P = 0.112)	0.68 (P = 0.003)
ertugliflozin (本邦未発売)	VERTIS CV ⁸³⁾	8,246	T2DM + CVD	6年	3P-MACE 0.97 P < 0.001 (非劣性)	抑制 0.70 (P = 0.006)
sotagliflozin (本邦未発売) (SGLT1およびSGLT2阻害薬)*2	SCORED ⁸⁴⁾	10,584*3	T2DM + CVD/CKD*4	1.3年 (早期終了)*3	3P-MACE 0.74 (P < 0.001)	抑制 0.67 (P < 0.001)

CVD: 心血管疾患, CKD: 慢性腎臓病, 3P-MACE: 心血管死・非致死性心筋梗塞・非致死性脳卒中いずれか

*1 CANVAS Programは, 本来の心血管アウトカム試験であるCANVAS試験と, アルブミン尿への影響および市販後の心血管安全性を確認するCANVAS-Renal (CANVAS-R) 試験を統合して解析した結果である

*2 SGLT2に対する選択性 (対SGLT1比) は, エンパグリフロジン 2,700, ダパグリフロジン 1,200に対し, sotagliflozin 20と報告されている^{88a)}.

*3 社会的事情 (COVID-19パンデミックおよび製薬開発元からの資金援助中断により, 患者の試験登録は予定通り完了したものの, 観察期間が短かった).

*4 eGFR 44.5 mL / 分/1.73 m², 尿中アルブミン 74 mg/gCr (中央値)

利尿薬とSGLT2阻害薬の併用の点である。ループ利尿薬とSGLT2阻害薬の併用によりナトリウム利尿は増強するとされ^{91,93)}、2020年に発表されたACC/AHAエキスパートコンセンサス⁹¹⁾でも、ループ利尿薬とSGLT2阻害薬の

併用によるナトリウム利尿増強に対する配慮が推奨されているが、併用は禁止されていない。最近のランダム化クロスオーバー試験の結果では、ループ利尿薬単独の場合とは異なり、SGLT2阻害薬のループ利尿薬への追加使用は、

表12 SGLT2阻害薬に関する心不全患者対象試験

慢性心不全患者対象試験（糖尿病合併例を含む）						
試験薬	試験名	登録患者数	対象疾患	研究期間	主要評価項目	試験結果
エンパグリフロジン	EMPEROR-Preserved	4,126	HFpEF	3.3年	心血管死または心不全入院	未発表
	EMPEROR-Reduced ⁸⁵⁾	2,850	HFrEF	3.2年	心血管死または心不全入院	抑制 0.75 ($P < 0.001$)
	EMPERIAL-Preserved	300	HFpEF	1.3年	6分間歩行距離	未発表
	EMPERIAL-Reduced	300	HFrEF	1.3年	6分間歩行距離	未発表
	Empire HF	189	HFrEF	12週	NT-proBNP変化	未発表
ダバグリフロジン	DAPA-HF ^{71,72)}	4,500	HFrEF	2.8年	心血管死または心不全入院	抑制 0.74 ($P < 0.001$)
	DELIVER	6,100	HFpEF	2.8年	心血管死または心不全入院	未発表
	PRESERVED-HF	320	HFpEF	2年	NT-proBNP変化	未発表
	DETERMINE-Reduced	313	HFrEF	16週	心不全症状 (KCCQ-TSS)	未発表
	DETERMINE-Preserved	504	HFpEF	16週	心不全症状 (KCCQ-TSS)	未発表
	DEFINE-HF	263	HFrEF	12週	NT-proBNP変化	未発表
ertugliflozin (本邦未発売)	ERTU-GLS	120	HF	24週	ストレイン心エコーのGLS値	未発表
急性および亜急性期心不全患者対象試験（糖尿病合併例を含む）						
試験薬	試験名	登録患者数	対象疾患	研究期間	主要評価項目	試験結果
sotagliflozin (本邦未発売) (SGLT1およびSGLT2阻害薬) ^{*1}	SOLOIST-WHF ⁸⁶⁾	1,222 ^{*2}	心不全入院し、利尿薬が静注投与された2型糖尿病患者 ^{*3}	36週	心血管死、心不全入院、心不全悪化による緊急受診	抑制 0.67 ($P < 0.001$) ^{*2}

KCCQ-TSS (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire total symptom score) : カンザスシティ心筋症質問票総合症状スコア、GLS: Global Longitudinal Strain

*1 SGLT2に対する選択性 (対SGLT1比) は、エンパグリフロジン 2,700、ダバグリフロジン 1,200に対し、sotagliflozin 20と報告されている^{88a)}。

*2 社会的事情あり (COVID-19パンデミックおよび製薬開発元からの資金援助中断により患者の試験登録が早期に終了し登録患者数が予定を下回った。このため、試験開始から中断までの9ヵ月間で得られた1,222例を対象に解析できるよう、主要エンドポイントに心不全悪化による緊急受診が追加された)

*3 HFrEF (79%) およびHFpEF (21%)

ノルアドレナリンの上昇や潜在的腎障害 (KIM-1の上昇) を起こさずに容量負荷を軽減することや⁹³⁾, 尿量は増やすが尿中ナトリウム排泄には影響しないという別の報告もあり⁹⁴⁾, ループ利尿薬とSGLT2阻害薬の併用について, 現状では, SGLT2阻害薬を新たに心不全患者に投与開始する際に十分な患者教育 (ナトリウム利尿亢進や血管内脱水による自覚症状としてのふらつき・起立性低血圧様症状・全身倦怠感など, 正常域血糖ケトアシドーシスによる腹

痛・嘔吐・吐き気・倦怠感など, 尿路および性器感染症への注意喚起など) を必ず行い⁹¹⁾, 医療者側と患者側の双方向性に有害事象に対する対策を励行することが推奨される。今後, EMPAREG-OUTCOME試験の心不全サブ解析でも示唆されたように⁹⁵⁾, SGLT2阻害薬の使用により, 心不全管理においてループ利尿薬の使用頻度減少が期待でき, この点においても, SGLT2阻害薬が心不全患者への新たなGDMTになることが期待される (表14)。

表 13 心不全患者における SGLT2 阻害薬使用の際に考慮すべき未解決 Clinical Question と参考事項

Clinical Question	参考事項
心不全のOff-target作用について	
すべての心不全ステージへのSGLT2阻害薬投与が推奨できるか	予防的か治療的か
心不全発症後のSGLT2阻害薬投与開始の至適時期の推奨	急性期か慢性期か SOLOIST-WHF試験 (試験中断あり) により急性期投与の有用性が示された ⁸⁶⁾ 。EMPULSE試験 (進行中)。DAPA-ACT試験 (進行中)。
心不全患者におけるループ利尿薬との併用の可否	有害事象に対する患者教育を行い, 併用は慎重に実施可能 ⁹¹⁾
心機能別のSGLT2阻害薬投与の有用性の差 (HFrEF vs HFpEF)	臨床試験継続中 ⁵⁵⁾
心不全の原因に関わらずSGLT2阻害薬投与が推奨できるか	虚血, 弁膜症, 二次性心筋症など原因による影響
虚血性心不全 vs 非虚血性心不全で心不全予防効果に差があるか	EMMY試験 ⁷⁸⁾ , EMPACT-MI試験 ⁷⁹⁾
SGLT1阻害作用の有用性	SGLT1/2阻害薬とSGLT2阻害薬を比較した試験はない
腎保護作用のOff-target作用について	
非糖尿病性腎不全への有効性, CKDステージ4以上の症例への最適化使用	DAPA-CKD試験 ⁸⁹⁾ , EMPA-KIDNEY試験 ⁹⁰⁾
副作用について ⁶⁴⁾	
泌尿生殖器感染症, 正常血糖ケトアシドーシス, ナトリウム利尿亢進と血管内脱水, 骨折, サルコペニア, など有害事象への配慮と, これらリスク合併が懸念される心不全症例への配慮	特に高齢者への投与 ⁹²⁾ と投与可否の臨床指標
末梢動脈性疾患悪化への懸念 (カナグリフロジン) 糖尿病性下肢病変 (Diabetic foot) 増悪・蜂窩織炎悪化への懸念	カナグリフロジン以外のSGLT2阻害薬にはPAD合併の報告なし

表 14 SGLT2 阻害薬の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
最適な薬物治療 (最大量あるいは最大忍容量のβ遮断薬, ACE阻害薬 [または ARB] および MRA) が導入されているにも関わらず症候性で, 収縮能の低下した (LVEF ≤ 40%) 慢性心不全患者に対し, 心不全悪化および心血管死のリスク低減を考慮してダパグリフロジン*1またはエンバグリフロジン*2を投与する。	I	A	A	I

*1 国内承認済, *2 国内未承認

4.

新しく保険適用となった
HFrEFの治療薬 (表15)

表15 HFrEFの薬物治療：薬剤名*と用法・用量

クラス名	一般名	用法・用量
I ₁ チャンネル阻害薬	イバブラジン	5 mg/日より開始，維持量5，10または15 mg/日 目標安静時心拍数50～60回/分に用量調節 1日2回投与
ARNI	サクビトリルバルサルタン	100 mg/日より開始，維持量100，200または400 mg/日 忍容性があれば目標用量まで徐々に増量 1日2回投与
SGLT2阻害薬	ダバグリフロジン	10 mg/日 1日1回投与

*新しく保険適用となった薬剤に限る

第4章 非薬物治療

1.

経皮的僧帽弁接合不全修復
システム (MitraClip[®]) (表16)

器質性あるいは機能性僧帽弁逆流を有する心不全患者のなかで，僧帽弁逆流に対する治療介入が自覚症状の軽減，QOL改善をもたらすと期待されるものの開心術リスクが高い患者において，経皮的僧帽弁形成術が考慮される。MitraClip[®]システムによる経皮的僧帽弁接合不全修復術は器質性あるいは機能性僧帽弁逆流に対して，開心術と比較して術後早期の離床が可能であり，術後30日時点での患者の自覚症状の改善度も優れていると報告されているが⁹⁶⁻⁹⁸⁾，これまで予後改善効果については明らかでなかった。

最近 Mitra-FR 試験⁹⁹⁾と COAPT 試験¹⁰⁰⁾が2018年に相次いで発表された。両試験では，十分な薬物療法を行ったうえでなお重症機能性僧帽弁逆流が残存し症状を有する HFrEF 患者 (LVEF 20～50%) が MitraClip[®] 追加治療群と

薬物治療継続群とにランダム割付され，前向きに予後と比較検討された。COAPT 試験において，主要エンドポイントである2年目までの心不全による全入院は，薬物治療に比較し47%減少し，その他に設定した二次エンドポイントも全死亡を含めすべて MitraClip[®] 群が有意に優れていた。このことを受けて，米国 FDA は2019年4月，機能性僧帽弁逆流に対して MitraClip[®] を適応拡大した。わが国でも AVJ-514 治験¹⁰¹⁾を経て，2018年4月に LVEF ≥ 30% で症候性の重症僧帽弁逆流を有する患者のうち外科的開心術が困難な患者に対して保険適用となり，2020年4月からは LVEF の下限が30%から20%へと適応拡大された。一方，Mitra-FR 試験では予後改善効果が認められず，ベースラインの薬物治療や心筋リモデリングの程度が MitraClip[®] の有効性に与える影響が現在も議論されているが，特に左室拡張末期容積にミスマッチな重症僧帽弁逆流が存在する場合に MitraClip[®] が有効である可能性が指摘されている¹⁰²⁾。適応決定においては多職種からなる弁膜症チームによる判断が不可欠である。

表 16 経皮的僧帽弁接合不全修復術の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
ガイドラインに定められた標準治療の下でも症候性の機能性重症僧帽弁逆流を有する HFrEF 患者 (LVEF \geq 20%) のうち、弁膜症チームにおいて外科的開心術は困難であるが解剖学的に MitraClip [®] による修復可能と判断された患者に対して経皮的僧帽弁接合不全修復術を考慮する。	IIa	B	B	II
症候性の器質性重症僧帽弁逆流を有する患者のうち、弁膜症チームにおいて外科的開心術は困難であるが解剖学的に MitraClip [®] による修復可能と判断された患者に対して経皮的僧帽弁接合不全修復術を考慮してもよい。	IIb	C	C1	II

第5章 併存症

1. 心房細動 (表 17)

1.1 心拍数調節療法 (レートコントロール)

心機能の低下した心不全患者の安静時心拍数が予後に与える影響を調査したわが国の多施設前向き観察研究では、心不全入院患者の退院時の安静時心拍数が 81 拍/分より高い群は、81 拍/分以下の群と比較して予後が悪くなることが明らかとなった¹⁰³⁾。また、スウェーデンの登録研究では左室駆出率が低下した心不全において、洞調律では心拍数が高いと死亡率が増加したが、心房細動では心拍数が 100 拍/分を超える場合にのみ死亡率が増加することが示され、 β 遮断薬の使用は、洞調律および心房細動でも死亡率の改善効果が認められている¹⁰⁴⁾。今後はより大規模で、心不全患者における心房細動の目標心拍数と長期予後や心不全再発のリスクなどの関係を明らかにしていくことが重要となる。

わが国で使用可能な心拍数調節を目的とした経口 β 遮断薬として、ビソプロロールもしくはカルベジロールが選択

肢にあげられる。ビソプロロールは β_1 選択性が高く、心拍数低下作用が強い一方、カルベジロールは非選択性かつ α_1 遮断作用を併せもつ薬剤であり、高齢者で緩やかなレートコントロールをする際に有用である¹⁰⁵⁾。両薬剤ともに、心拍数調節を第一目的とした用量で開始すると、逆に心不全を悪化させることがあり、心不全の状態を考慮しつつ少量から投与する必要がある。

経口のジゴキシンは心拍数調節に加えて強心作用を有し、心不全患者に投与されるが、日中活動時の心拍数低下作用は β 遮断薬ほど顕著ではない¹⁰⁶⁾。AF-CHF 試験の追加解析結果では、心機能が低下した心不全患者への長期的なジゴキシンの投与は不整脈関連死など予後が悪化することが明らかとなり、ジゴキシンの長期間の使用は控えない¹⁰⁵⁾。

1.2 洞調律維持療法 (リズムコントロール)

不整脈非薬物治療ガイドライン (2018 年改訂版)¹⁰⁷⁾では、症候性の発作性心房細動に対する待機的な高周波カテーテルアブレーションは¹⁰⁸⁾、薬剤抵抗性であれば推奨クラス I、薬剤を使用しなくてもクラス IIa の適応となっている^{109, 110)}。また、頻脈性心房性不整脈が引き金となり心機能低下を惹起する頻拍誘発性心筋症という病態があり¹¹¹⁾、頻拍の消

表 17 心不全の併存症としての心房細動管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
急性心不全に合併した頻脈性心房細動に対する急性期治療				
薬物治療で心拍数コントロールが困難な、血行動態の破綻する頻脈性心房細動に対して緊急的な電氣的除細動を行う。	I	C	C1	VI
心拍数調節を目的としたランジオール静注を考慮する。	IIa	B	B	II
心拍数調節を目的としたジゴキシン静注を考慮する。	IIa	C	B	II
心拍数調節を目的としたアミオダロン静注を考慮してもよい。	IIIb	C	C1	IVb
心機能低下例に対する心拍数調節を目的とした静注非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与を行うべきではない。	III Harm	C	D	II
心機能低下例に対する洞調律復帰・除細動後の洞調律維持を目的とした（遮断作用の強い）静注ナトリウムチャンネル遮断薬の投与を行うべきではない。	III Harm	C	D	II
HFrEF（左室駆出率< 40%）に併存する心房細動に対する洞調律維持療法				
洞調律維持を目的としたアミオダロン経口投与を考慮する。	IIa	B	B	IVb
持続が1年未満で著明な左房拡大がない持続性心房細動に対する待機的電氣的除細動を考慮する。	IIa	C	C1	VI
心拍数調節療法および心不全薬物治療に抵抗性の症候性心不全合併心房細動に対するカテーテルアブレーションを考慮する。	IIa	B	B	II
洞調律復帰・除細動後の洞調律維持を目的とした（遮断作用の強い）経口ナトリウムチャンネル遮断薬の投与を行うべきではない。	III Harm	A	D	II
HFrEF（左室駆出率< 40%）に併存する心房細動に対する心拍数調節療法				
心拍数調節を目的に経口β遮断薬を少量から漸増投与する。	I	A	A	I
薬剤による心拍数調節が困難な心房細動に対する両心室ペーシング療法+房室結節アブレーションを考慮してもよい。	IIIb	C	B	IVb
β遮断薬、ジゴキシンの単独あるいは併用投与で心拍数調節困難な患者への心拍数調節を目的としたアミオダロン経口投与を考慮してもよい。	IIIb	C	C1	VI
心拍数調節を目的とした経口非ジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬の投与を行うべきではない。	III Harm	C	D	II
心拍数調節を目的とした長期にわたる経口ジゴキシンの投与を行うべきではない。	III Harm	C	D	II

表 17 心不全の併存症としての心房細動管理の推奨とエビデンスレベル (続き)

心不全に併存する心房細動に対する抗凝固療法				
CHADS ₂ スコア, HAS-BLED スコアによる抗凝固療法に関する評価を行う。	I	B	A	IVb
心不全に合併した心房細動に対する経口抗凝固療法 (禁忌を除く) を行う。	I	A	A	I
薬理的・電氣的除細動を予定している 48 時間以上持続性している心房細動患者に, 施行前 3 週間, 施行後 4 週間以上の抗凝固療法を行う。	I	B	A	II
抗凝固療法が行われていない心房細動患者に対して経食道心エコー検査による心内血栓の除外後にヘパリン投与による電氣的除細動を行う。	I	C	A	II
ワルファリンよりも DOAC を第一選択として考慮する。	IIa	B	A	II
虚血性心疾患に対する冠動脈インターベンション施行後, 2 剤の抗血小板療法と抗凝固療法の併用を考慮してもよい。	IIb	C	C2	II
人工弁 (機械弁), リウマチ性僧帽弁疾患に対して DOAC を使用すべきではない。	III Harm	B	D	II

失により心機能が改善する特徴を有する。急性期には、拡張型心筋症などの基礎心疾患を有する場合との鑑別が難しく、結果的に心機能が回復した場合に本症と診断することも多い。さらに、心房細動に対するカテーテルアブレーションによる洞調律化が、頻拍誘発性心筋症における心機能の回復に有効との報告もある¹¹¹⁾。

これまで心不全合併心房細動患者に対するカテーテルアブレーションのメタ解析では、左室駆出率の改善や、NT-proBNP 値の低下が報告されているが⁴³⁾、長期予後に関する成績は明らかでなかった。しかし、2018 年、心房細動合併心不全患者をカテーテルアブレーション群と薬物治療群 (レートまたはリズムコントロール) にランダム割付けした CASTLE-AF 試験が報告された¹¹²⁾。主要エンドポイントである全死亡もしくは心不全増悪による入院はカテーテルアブレーション群で有意に減少し、また、全死亡・心不全入院・心血管死についてもカテーテルアブレーション群で約 50% 減少し、カテーテルアブレーションの有効性が示された。この結果をもとに心不全を伴う心房細動患者に対するカテーテルアブレーションは予後改善効果が期待できる治療であると位置づけられ、心不全の有無にかかわらず同じ適応レベルを適用することが推奨されている¹⁰⁷⁾。

さらに心不全患者を 15.3% 含んだ CABANA 試験は、心房細動に対するカテーテルアブレーション治療が、標準的な薬物治療 (洞調律維持療法・心拍数調節療法) と比較して、全死亡、脳卒中、重篤な出血、心停止の主要エンドポ

イントを減らすことができるか検討された¹¹³⁾。Intention to treat 解析の結果では、薬物治療群で 27.5%、アブレーション治療群で 9.2% のクロスオーバーがあり両群間で差がみられなかった。しかし、per protocol 解析でプロトコルごとに比較した検討では、12 ヶ月の時点で、アブレーション群において有意に主要エンドポイントの発生率が低いことが示された。CABANA 試験¹¹³⁾をはじめとする、カテーテルアブレーション治療と薬物治療を比較した試験のメタ解析では、全死亡を 38%、脳梗塞発症を 37%、心不全による入院を 36% 減少させることが示された¹¹⁴⁾。医療技術や機器の進歩により心房細動カテーテルアブレーションの有効性と安全性は向上しており、心房細動を併発した心不全患者に対するカテーテルアブレーションは、さらに期待される治療として考えられている^{107,112,115)}。ただし、手技に伴う重篤な合併症や心房細動再発のリスクもあるため、適応については、自覚症状の強さ・年齢・心房細動罹患期間等を総合的に勘案して決定することが重要である。

最近報告された EAST-AFNET 4 試験では、1 年以内に心房細動と診断された患者に対する洞調律維持療法の早期介入により、主要評価項目である全死亡、心血管死、脳卒中、心不全増悪による入院、急性冠症候群が有意に減少することが明らかとなった¹¹⁶⁾。

1.3

抗凝固療法

心房細動患者の脳梗塞・全身塞栓症の発症リスク評価として、欧米諸国の多くではCHADS₂スコアに評価指標を追加したCHA₂DS₂-VAScスコアが臨床で広く採用されている、しかし、わが国のレジストリー研究 (J-RHYTHM Registry, Fushimi AF Registry, Shinken Database) の統合解析¹¹⁷⁾により、CHA₂DS₂-VAScスコアで追加された年齢 (65~74歳)、血管疾患、女性は、日本人の抗凝固療法未施行例における血栓塞栓症の有意な危険因子ではないことが明らかとなったため、2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドラインでも、従来通りCHADS₂スコアの使用が踏襲された¹¹⁸⁾。心不全に心房細動が併発する患者は、最低でもCHADS₂スコアで1点となる。抗凝固療法における心不全の定義に一定したものはないが、心不全症状や心不全を示す検査所見を認める、あるいは心不全に対する薬物治療を行っており心不全ありと判断した場合には、禁忌のない限り抗凝固療法の導入が推奨される。特に急性心不全患者においては治療経過のなかで心房細動の再発予防や心拍数コントロールが難しく、薬理的・電気的除細動などの治療介入を必要とする状況も考えられるため、すみやかな抗凝固療法の導入を考慮する。しかし、CHADS₂スコアやCHA₂DS₂-VAScスコアに急性心不全患者を対象としたエビデンスはなく、急性心不全に対する急性期の抗凝固療法については、今後の検証により明らかにしていく必要がある。

慢性心不全に併発する心房細動に対しては、従来ワルファリンによる抗凝固療法が行われてきたが、ビタミンKや薬剤の相互作用によって効果が変化するため、PT-INR値を確認し投与量を調整する必要があった。一方、直接経口抗凝固薬 (DOAC) の登場により、心不全を合併した心房細動患者に対する抗凝固療法も変化してきた。心不全患者においてDOACはワルファリンと比較して、有効性は同等であるが、頭蓋内出血をはじめとする大出血が少なく安全性でより優れている^{119,120)}。心不全患者におけるDOAC使用においては、病状変化や薬剤投与・治療経過に伴って腎機能が変化することがあり、減量基準や慎重投与に該当してくることもあるため注意を要する。なお、非弁膜症性心房細動に対してワルファリンを使用する場合の目標PT-INR値は、2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン¹¹⁸⁾では、脳梗塞既往や血栓塞栓の高リスクを有さない患者については、年齢によらず1.6~2.6に変更された。

2.

糖尿病 (表18)

糖尿病治療に広く用いられているビッグナイド薬は、心不全を合併した糖尿病患者の心不全入院や死亡を低下させることが欧米の研究で示されている¹²¹⁻¹²⁵⁾。そのため、欧米では、腎機能が安定 (eGFR > 30 mL/分/1.73 m²) している心不全合併糖尿病患者においても第一選択薬とされている⁵⁰⁾。しかし、本邦では心不全患者に対して投与禁忌であるため、欧米と同様の推奨が可能かどうかについてのコンセンサスが得られていないのが現状である。米国食品医薬品局 (FDA) が新規の糖尿病治療薬の承認にあたり、心血管アウトカム試験の実施を課した2008年以降、インクレチン関連薬 (ジペプチジルペプチダーゼ-4 [dipeptidyl peptidase-4; DPP-4] 阻害薬¹²⁶⁻¹³⁰⁾、グルカゴン様ペプチド-1 [glucagon-like peptide-1; GLP-1] 受容体作動薬¹³¹⁻¹³⁷⁾ やナトリウム・グルコース共輸送体2 (SGLT2) 阻害薬^{80, 138, 139)} に対する大規模臨床試験の結果が近年相次いで報告され、心血管予後の改善を見据えた糖尿病治療を行ううえで、重要な知見をもたらしている。

SGLT2阻害薬に関して、EMPA-REG OUTCOME試験 (エンパグリフロジン)¹³⁸⁾、CANVAS試験 (カナグリフロジン)⁸⁰⁾、DECLARE-TIMI 58試験¹³⁹⁾ (ダパグリフロジン) の各副次評価において、心血管疾患の高リスク2型糖尿病患者における心不全入院を低下させた。この効果は、メタ解析において動脈硬化性疾患や心不全合併の有無にかかわらず認められ¹⁴⁰⁾、クラス効果であることが推定される。しかし、それらの試験における心不全合併患者の登録割合は全体の10~15%と少なく、その心不全に関する情報も十分ではなかった。そのうえで、2型糖尿病の有無にかかわらずHFrEFを対象としたDAPA-HF試験 (ダパグリフロジン) およびEMPEROR-Reduced試験 (エンパグリフロジン) において、主要評価項目である心不全入院 (DAPA-HF試験では心不全の悪化による緊急受診も含む) および心血管死の低下が両試験ともに認められた^{71, 73)}。これらの結果から、SGLT2阻害薬は、幅広い心血管疾患リスクを有する2型糖尿病患者の心不全による入院リスク低下に関連していると考えられる。さらに、HFrEFに対しては心不全に対する効果が示された一方で、HFpEFに対してはその有効性を示すエビデンスが2021年1月時点では存在しないため、今後の大規模臨床試験の結果をまつ必要がある。また、老年症候群 (サルコペニア、認知機能低下、ADL低下など) での安全性および有効性についても引き続き今後の課

題であることから、慎重な投与が必要である。

インクレチン関連薬に関しては、大部分の心血管アウトカム試験における副次評価項目において、心不全入院に対してプラセボと比較して非劣性であったことから、心不全合併例の糖尿病治療として考慮してもよい。しかし、SAVORTIMI 53 試験 (サキサグリプチン)^{131,141)} では、プラセボと比較して心不全入院がサキサグリプチン投与群において有意に増加したことから (危険因子は両群ともに心不全の既往や中等度以上の腎機能障害)、心不全 (NYHA 心機能類 III ~ IV 度) や中等度以上の腎機能障害の患者には注意を要する。一方で、GLP-1 受容体作動薬を用いた7つの心血管アウトカム試験のメタ解析では、GLP-1 受容体作動薬により心不全入院の低下が認められたものの、Harmony Outcome 試験 (albiglutide [本邦未承認]) を除く個々の試験においては心不全入院の低下は認められていない¹⁴²⁾。さらに、急性心不全で入院したHFrEFを対象としたFIGHT 試験 (リラグルチド)¹⁴³⁾ では、糖尿病合併例において心不全リスクの増大傾向がリラグルチド投与群で認められ、慢性心不全 (HFrEF) を対象としたLIVE 試験 (リラグルチド)¹⁴⁴⁾ においても、リ

ラグルチド投与群で心血管イベントの発生がプラセボと比較して増大した。以上より、インクレチン関連薬の心不全に対する影響は少ないが、一部の薬剤と病態によっては、個別に心不全リスクへの配慮が必要である。特に、GLP-1 受容体作動薬の心不全合併患者における安全性・有効性については更なる検証が必要である。

以上より、心不全合併患者の糖尿病治療においては、低血糖を避け、糖尿病治療薬の特性や、これまでの臨床試験の結果を参考に、各病態に応じた治療薬の選択を行う。そのなかで、2020年3月に公表された日本循環器学会と日本糖尿病学会による糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメントでは、心不全の新規発症および増悪の抑制を考慮した糖尿病治療として、生活習慣改善と危険因子に対する包括的介入に加えて、ステージBの潜在的な心不全高リスク群 (BNP ≥ 100 pg/mL もしくは NT-proBNP ≥ 400 pg/mL、心筋梗塞の既往、eGFR < 30 mL/分/1.73 m² を除く慢性腎臓病) や、ステージC/Dの症候性心不全などに対してSGLT2阻害薬を推奨している¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾。

表 18 心不全を合併した糖尿病に対する治療の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
食事や運動など一般的な生活習慣の改善も含めた包括的なアプローチを行う。	I	A	A	I
SGLT2 阻害薬を投与する。 (エンバグリフロジン、カナグリフロジン*、ダパグリフロジン)	I	A	A	I
チアゾリジン薬の投与を行うべきではない。	III Harm	A	D	I

* CANVAS 試験⁸⁰⁾ では、わが国未承認用量も含まれていた。

第6章 手術療法

1. 経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI)

現時点における経カテーテル的大動脈弁留置術 (TAVI) または経カテーテル的大動脈弁置換術 (TAVR) の適応疾患は症候性高度大動脈弁狭窄 (AS) で、その手術適応や手術時期については外科的大動脈弁置換術 (SAVR) に準じており (表19)、詳細については最近の各ガイドラインを参照されたい¹⁴⁸⁻¹⁵⁰⁾。

一般に心不全を合併した患者は高リスク患者である可能性が高く、手術リスクを包括的に評価したうえで、各種治療法のリスク・ベネフィットを十分に検討し、最適な治療法を選択する。手術やカテーテルインターベンションによる治療を検討する必要がある弁膜疾患患者では、いわゆる“ハートチーム”による治療方針の決定が重要である^{151, 152)}。

ハートチームは、弁膜疾患診療のスペシャリストで構成されるべきで、そのなかには循環器内科医、心臓外科医、構造的疾患 (structural heart disease: SHD) インターベンション医、画像診断医、麻酔科医、老年科医、集中治療室などの多くの専門医が含まれる。実際の患者選択や手技、周術期の管理に至るまでハートチーム全体で取り組むことが重要で、国内では経カテーテル的大動脈弁置換術関連学会協議会が定める実施施設基準には、手術実績、設備機器、人員、施設の資格要件、レジストリー登録が定められており、人員の要件のなかにハートチームの形成が含まれている。これらをすべて満たした施設でのみ TAVI の実施が可能となっている^{149, 153)}。手術リスク評価については、米国胸部外科学会 (Society of Thoracic Surgeons: STS) スコアが一般的に使用されているが^{154, 155)}、スコアに含まれない臓器合併症、放射線治療歴や porcelain aorta などの手術を困難にする因子、Frailty (脆弱性)などを考慮し、総合的に判断することが必要である^{148, 151, 156-159)}。

表 19 大動脈弁狭窄症に対する TAVI の推奨とエビデンスレベル

	推奨クラス	エビデンスレベル	Minds 推奨グレード	Minds エビデンス分類
多職種のメンバーにより構成されるハートチームにより TAVI を行う。	I	C	C1	VI
心臓血管外科を併設している施設でのみ TAVI を行う。	I	C	C1	VI
開心術不能かつ術後の予後が 1 年以上期待できる大動脈弁狭窄症患者に対して TAVI を行う。	I	A	A	II
大動脈弁置換術の適応はあるが手術高リスクの患者において代替療法として TAVI を行う。	I	A	B	II
大動脈弁置換術の適応はあるが手術中リスクもしくは低リスクである高齢者 (おおよそ 80 歳以上) の患者に TAVI を考慮する。	IIa	A	C1	II
LVEF の低下した大動脈弁狭窄症に対して TAVI を考慮してもよい。	IIb	C	C2	IVa
大動脈弁狭窄症の治療により術後の QOL や予後の改善が期待できない患者に対する TAVI は推奨されない。	III No benefit	A	D	II

TAVIは、ハートチームにより手術不適と判断され、術後の生命予後が1年より長く期待される重症AS患者において推奨される¹⁶⁰⁻¹⁶³。また、外科的大動脈弁置換術(SAVR)が適応可能であっても、個々のリスクや解剖学的条件から、ハートチームによってTAVIのほうが好ましいと判断された患者にはTAVIを検討されるべきである¹⁶²⁻¹⁶⁵。逆に、解剖学的条件からTAVIが高リスクもしくは不能と判断された患者(TAVIデバイスで対応不能な大動脈弁輪径、左室内血栓、活動性の心内膜炎、冠動脈口閉塞のリスクが高い状態、上行および弓部大動脈の可動性を伴うプラークなど^{149, 150})においては、SAVRも再検討すべきである。一方で、治療により症状やQOLの改善が期待できない患者は適応から外れる^{151, 160-163}。わが国におけるTAVIの適応は、いわゆる手術不能もしくは高リスク患者に限定されていたが、その後欧米において中等度リスク患者におけるRCTも複数発表され、経大腿動脈アプローチTAVIのSAVRに対する優越性^{166, 167}または非劣性¹⁶⁸が証明され、これらをもとにAHA/ACCガイドライン(2017)¹⁶⁹やESC/EACTSガイドライン(2017)¹⁷⁰において中リスク患者についてそれぞれ推奨クラスIIa、推奨クラスIの適応とされた。さらにその後、低リスク患者に対するRCTも行われ、エドワーズサピエン3やコアバルブEvolut R/PROなどの次世代デバイスを用いたTAVIで術後1~2年において非劣性¹⁷¹、またはその優越性¹⁷²が示された。これらのエビデンスから、2019年に低リスク患者に対するTAVIも米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けるようになった。しかし、カテーテル生体弁の長期耐久性についてはいまだに十分なデータがなく、かつ劣化カテーテル弁に対する治療方法は確立されていないことから、中リスクもしくは低リスク患者に対するTAVIの適応には年齢も考慮すべきである。ESC/EACTSガイドラインでは75歳以上はTAVI

を考慮とされているが、日本人の平均寿命は欧米の先進国における平均寿命より約3~5年長いことから、おおよその目安として75歳未満はSAVR、80歳以上の高齢者は、Frailty score, ADL, 認知機能も加味しTAVIを考慮すべきと考えられる。

左室機能低下の高度AS患者では、low-flow/low-gradientの病態(弁口面積 $< 1 \text{ cm}^2$, LVEF $< 40\%$, 平均圧較差 $< 40 \text{ mmHg}$)に注意が必要で、その鑑別にはドプタミン負荷エコーが有用である^{173, 174}。後負荷増大が原因と限定できない左室機能低下例では、左室機能および症状の完全な改善は期待できないが、生命予後は改善する¹⁷⁵。低心機能患者に対するTAVIの成績に関しては、良好な術後早期成績を示す報告がある一方で^{176, 177}、低心機能自体が術後の予後不良因子であるとする報告もあり^{178, 179}、その有効性に関しては一定の見解が得られていないのが現状である。しかしながら、LVEFや収縮予備力によってTAVIの有効性が変わらないとの報告が近年なされており、高度低心機能患者(LVEF $< 30\%$)においてもTAVIの適応を検討すべきである¹⁸⁰。

2.

循環補助用心内留置型ポンプ カテーテル(Impella[®])(表20)^{181, 182}

左心補助用のカテーテルポンプが2019年10月よりわが国においても使用可能となった。最大約3.7L/分の流量補助が可能で、シースを用いて経皮的に挿入可能である。最近、米国でもわが国でも血行動態の指標を用いたアルゴリズムにより、適応を判断することが推奨されてきている^{183, 184}。

表 20 INTERMACS/J-MACS 分類とデバイスの選択

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

*プロフィール

**致死性心室不整脈によりICDの適正作動を頻回に繰り返すこと。

(Stevenson LW, et al. 2009¹⁸¹⁾, Kinugawa K et al. 2020¹⁸²⁾より作表)

第7章 疾病管理

急性・慢性心不全診療ガイドライン(2017年改訂版)²⁾の発表以降に、心不全患者に対する多職種チームによる疾病管理に関する新たなエビデンスが報告されるとともに、栄養評価・管理に関するステートメントの公表¹⁸⁵⁾、心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドラインの改訂¹⁸⁶⁾が行われた。さらに、2020年、日本循環器学会が「心不全療養指導士」制度を創設した。これらをふまえて、今回疾病管理に関するガイドラインを改訂する(表21)。

1. 心不全療養指導士

心不全患者に対する疾病管理プログラムは、多職種(医

師・看護師・薬剤師・栄養士など)によるチーム医療により運営され、チームの構成員には、心不全の治療、管理、ケアに関する専門的知識、技術を有する心不全療養指導士などの医療従事者が複数含まれることが望ましい。心不全療養指導士は、2016年12月に日本循環器学会、日本脳卒中学会により策定された「脳卒中と循環器病克服5ヵ年計画」における人材育成の取り組みの1つとして創設された。本資格は、さまざまな職種の人が共通の知識、技術を獲得することを目標とし、各専門資格を有している多職種で構成された心不全医療チームにおいて、チーム医療を円滑に推進するための共通資格である。主な役割は、医師以外の幅広い専門知識と技術を有する医療専門職が、患者に対して最適な療養指導を行うこと、他職種や地域と連携しチーム医療の推進に貢献することにより、患者中

表 21 心不全に対する疾病管理の推奨とエビデンスレベル

	推奨 クラス	エビデンス レベル	Minds 推奨 グレード	Minds エビデンス 分類
多職種によるチームアプローチを用いたアドヒアランスおよびセルフケアを向上させるための教育、支援を行う：患者および家族、介護者に対して。	I	A	A	I
退院支援と継続的フォローアップを行う。	I	A	B	I
禁煙教育・支援を行う。	I	C	B	IVb
身体症状のモニタリングを行う。	I	C	C1	VI
精神症状のモニタリングと専門的治療を行う。	I	B	B	II
心不全増悪の高リスク患者への教育支援と社会資源の活用を行う：独居者、高齢者、認知症併存者などに対して。	I	A	A	I
感染症予防のためのインフルエンザワクチン接種を行う。	I	A	B	IVa
1日6g未満の減塩食を考慮する。	IIa	C	C1	VI
節酒を考慮する。	IIa	C	C1	VI

心のチーム医療のキープレーヤーとなることが期待される(表22)¹⁸⁷⁾。今後、心不全療養指導士による療養指導の効果を検証する必要がある。

2.

疾病管理プログラムの具体的な内容

2.1

患者および介護者に対する多職種チームによる支援

患者の適切なセルフケアは心不全増悪の予防に重要な役割を果たし、生命予後やQOLの改善が期待できる¹⁸⁸⁻¹⁹⁰⁾。医師、看護師などの多職種チームで患者のセルフケア行動を評価、支援するとともに、高齢者、独居者、認知機能障害の合併患者など自己管理に限界があると判断される患者に対しては、家族への教育・支援、社会資源の積極的活用などを検討する。

服薬をはじめとする治療の中断は増悪誘因の1つであるとともに、死亡や再入院のリスクを増大させる^{191,192)}。薬剤師が他の医療従事者と協働して薬物療法を実践することにより、再入院の回避や服薬アドヒアランスの向上が期待できる¹⁹³⁾。服薬に関しては、患者、家族および介護者に対し、薬剤名、服薬方法に関する指示内容、副作用に関する情報提供を行う。さらに、定期的に治療アドヒアランスの評価、副作用のモニタリングなどを行い、必要に応じて、治療内容の是正、患者教育の強化などを行う。

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

表 22 心不全療養指導士の役割

- 心不全の発症・進展の予防の重要性を理解し、その予防や啓発のための活動に参画することができる
- 心不全の概念や病態、検査、治療について理解し、それをもとに病状などを把握することができる
- 心不全の進展ステージに応じた予防・治療を理解し、基本的かつ包括的な療養指導を実施することができる
- 医療機関あるいは地域での心不全に対する診療において、医師や他の医療専門職と円滑に連携し、チーム医療の推進に貢献することができる
- 心不全患者の意思決定支援と緩和ケアに関する基本的知識を有している

(日本循環器学会, 2020)¹⁸⁷⁾

動能力に応じた仕事を続けることが望ましい。医師は、メディカルソーシャルワーカーや公的機関と連携し、患者の病態や症状に合わせた就労環境の調整を支援する。

2.2

遠隔監視システムを活用したモニタリング

日本でのエビデンスは確立されていないが、患者の血圧、体重を含む生体データを電話回線またはデジタル回線を通じて、自宅から医療機関へ送信し、医療者がデータに基づき受診勧奨やセルフケア支援を行う非侵襲的テレモニタリング(遠隔監視システム)の活用は、セルフケアの向上や再入院の回避への効果が期待できる^{194,195)}。

2.3

塩分管理

ACCF/AHAの心不全管理ガイドライン(2013)ではステージCあるいはDの患者ではナトリウム量で1日3g未満とし、ESCのガイドライン(2016)では食塩相当量で1日6gを超える塩分過剰摂取は避けるよう推奨されているが^{40,196)}、塩分制限の心不全の予後への効果については、明確なエビデンスが得られていない¹⁹⁷⁾。本ガイドラインにおける慢性心不全患者の減塩目標は日本人の食生活の現状を考慮し、1日6g未満とする。重症心不全ではより厳格な塩分制限を検討する。患者教育における減塩指導では、患者手帳や減塩食に関する教材を活用する。高齢者においては過度の減塩は食欲を低下させ栄養不良の原因となるため、適宜調節が必要である。

2.4

栄養管理

心不全患者における低栄養状態は生命予後を悪化させる^{198,199)}。栄養指導や栄養管理においては、心不全手帳²⁰⁰⁾や心不全患者における栄養評価・管理に関するステートメント¹⁸⁵⁾を活用し、病態や病期に応じた栄養管理を行う。しかし、心不全患者の病期あるいは重症度に応じた栄養療法は確立しておらず、今後の研究がまたれる。退院後の食事については、合併疾患を考慮しつつ、患者の生活環境に応じた栄養指導が必要である。

2.5

感染予防とワクチン接種

感染症、とくに呼吸器系感染症は心不全増悪のリスクになることを教育する。流行早期のインフルエンザワクチン接種は、心不全患者の死亡率の低下に寄与することが示されている²⁰¹⁾。病因によらずインフルエンザおよび肺炎球菌

に対するワクチン接種を受けることが望ましい。感染症、とくに呼吸器系感染症は心不全増悪のリスクであること、日々の手洗いの励行や体温管理が感染予防に有効であり、状況に応じて電話診察を活用することを教育する。新型コロナウイルス感染症 (COVID-19) は心不全の重症化や合併症増悪のリスクとなるため、特に感染予防に努める必要がある²⁰²⁾。

2.6

旅行

旅行やレジャーは身体能力を考慮して計画する。航空機旅行、高地への旅行では注意が必要であり、高度・気圧が酸素化に及ぼす影響を考慮する⁴⁰⁾。航空機旅行は、NYHA心機能分類IV度の患者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、飛行中の酸素投与を検討する²⁰³⁾。航空機旅行では、機内に内服薬を持参する。航空機旅行や湿潤気候の地域への旅行の際は、湿度に応じて水分摂取量の調節が必要である⁴⁰⁾。

心不全患者が旅行をする場合は、旅行時の食事内容や食事時間の変化、気候の変化が水分バランスに悪影響を及ぼす可能性について情報提供を行う。また、旅行に際しては一般名での治療薬の種類、投薬量がわかる資料を持参するよう指導する。日光を浴びることによって副作用が出現する薬剤を内服している場合は、副作用による症状を観察するよう指導する⁴⁰⁾。ICD植込み患者が旅行をする際は、旅行先の運転規制や航空機搭乗時のセキュリティーチェックへの対応について情報提供を行う⁴⁰⁾。

2.7

妊娠

NYHA心機能分類II度以下では、妊娠・出産が可能で

あることが多いが、それでも死亡例がみられる¹⁸⁶⁾。心不全患者の妊娠のリスク評価としてNYHA心機能分類のみで予後を推定し、絶対的な判断を下すことは危険であり、個々の病態を把握しリスクを検討し、患者と情報共有する必要がある¹⁸⁶⁾。心疾患患者の妊娠・出産の適応、管理に関するガイドライン (2018年改訂版)¹⁸⁶⁾における、妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患を**表23**に示す。心不全患者の妊娠中の管理の詳細については同ガイドラインを参照されたい。

2.8

退院調整・退院支援および移行期支援と継続的フォローアップ

入院後早期からの退院調整および退院支援は、心不全患者の退院後早期の再入院の回避に効果的である²⁰⁴⁾。入院中の退院調整では、退院支援の必要性の評価、具体的な支援内容の検討を行うとともに、セルフケア能力を強化するための患者教育も同時に実施する。退院後の受診頻度は退院後の再入院のリスクと関連しており²⁰⁵⁾、退院後、特に早期の症状モニタリング、アドヒアランスの評価および教育の強化は、再入院の回避やQOLの改善に有効である^{206, 207)}。

表 23 妊娠の際に厳重な注意を要する、あるいは妊娠を避けることが強く望まれる心疾患

- 肺高血圧症 (Eisenmenger症候群)
- 流出路狭窄 (大動脈弁高度狭窄平均圧 > 40 ~ 50 mmHg)
- 心不全 (NYHA心機能分類III ~ IV度, LVEF < 35 ~ 40%)
- Marfan症候群 (上行大動脈拡張期径 > 40 mm)
- 機械弁
- チアノーゼ性心疾患 (SpO₂ < 85%)

(日本循環器学会, 日本産科婦人科学会, 2019)¹⁸⁶⁾

第8章 緩和ケア

1.

緩和ケア診療加算

末期心不全の患者のうち、疼痛、倦怠感、呼吸困難などの身体的症状または不安、抑うつなどの精神症状をもつ者に対して、症状緩和に係るチーム（以下「緩和ケアチーム」という）による診療が入院中に行われた場合に、緩和ケア診療加算を算定できることが2018年度の診療報酬改定で認められた²⁰⁸⁾。

2020年度の診療報酬改定では、外来や在宅など、入院以外で緩和ケアを要する患者（症状緩和を目的として麻薬が投与されている患者に限る）に対して、緩和ケアチームによる診療が行われた場合の外来緩和ケア管理料が追加された。同時に、病院の一般病床に入院し緩和ケアを要する患者に対しては、緩和ケアに係る必要な栄養食事管理を行った場合の個別栄養食事管理加算、診療所の一般病床に入院し緩和ケアを要する患者に対して、緩和ケアチームによる診療が行われた場合の有床診療所緩和ケア診療加算もあらたに追加となった²⁰⁸⁾。患者要件、緩和ケアチーム要件は表24²⁰⁸⁾および表25²⁰⁸⁾に示す。

2.

緩和ケアの質評価指標

緩和ケアはQOLを向上させることを目的とする集学的医療であり、診療の質が問われる。わが国においてもデルファイ法を用い慢性心不全における指標の策定が行われた。循環器専門医、緩和ケア専門医、心不全の緩和ケア経験を有する看護師、薬剤師など15名のパネル委員により①ケアの構造とプロセス、②病期に応じた心不全治療・ケア、③全人的苦痛の緩和、④意思決定支援と倫理的問題の対応の4ドメインから構成される35項目の指標が選定された（表26²⁰⁹⁾）。同指標は診療録から測定可能であり、有用性が期待される²⁰⁸⁾。循環器疾患の急性期については、

表24 末期心不全患者に対する緩和ケア診療加算の患者要件

以下のア～ウまでのすべてに加えてエ～カのいずれかに該当するもの
ア 心不全に対して適切な治療が実施されていること
イ 器質的な心機能障害により、適切な治療にかかわらず、慢性的にNYHA重症度分類IV度の症状に該当し、頻回又は持続的に点滴薬物療法を必要とする状態であること
ウ 過去1年以内に心不全による急変時の入院が2回以上あること
エ 左室駆出率が20%以下である場合
オ 医学的に終末期であると判断される場合
カ エまたはオに掲げる状態に準ずる場合

（厚生労働省²⁰⁸⁾より）

表25 末期心不全患者に対する緩和ケア診療加算の緩和ケアチーム要件

当該保険医療機関内に、以下の4名から構成される緩和ケアに係るチーム（以下「緩和ケアチーム」という）が設置されていること
ア 身体症状の緩和を担当する専任の常勤医師*
イ 精神症状の緩和を担当する専任の常勤医師
ウ 緩和ケアの経験を有する専任の常勤看護師
エ 緩和ケアの経験を有する専任の薬剤師
アからエまでのうちいずれか1人は専従であること。ただし、当該緩和ケアチームが診療する患者数が1日に15人以内である場合は、いずれも専任で差し支えない。
*身体症状の緩和を担当する専任の常勤医師は下記のいずれかの研修を終了した者
ア がん等の診療に携わる医師等に対する緩和ケア研修会の開催指針に準拠した緩和ケア研修会
イ 緩和ケアの基本教育のための都道府県指導者研修会（国立研究開発法人国立がん研究センター主催）等
ウ 日本心不全学会により開催される基本的な心不全緩和ケアトレーニングコース

（厚生労働省²⁰⁸⁾より）

20名の多職種グループのデルファイ法による協議により、9の構造指標、11のプロセス指標、1つのアウトカム指標（遺族調査）から構成される21項目が評価指標として選定されている。同21項目は症状緩和と意思決定支援のプロ

表26 慢性心不全の緩和ケアにおける質評価指標

ドメイン1：ケアの構造とプロセス
1. 多職種チームの存在 2. 多職種チームへのアクセス体制の整備 3. 多職種チームの定期的なディスカッション施行率 4. 多職種チームによる介入率
ドメイン2：病期に応じた心不全治療・ケア
5. β遮断薬導入検討率 6. ACE阻害薬/ARB導入検討率 7. アルドステロン拮抗薬の導入検討率 8. ICD治療に対する選択肢の説明率 9. CRT治療に対する選択肢の説明率 10. 心臓移植適応者の治療検討率 11. 冠動脈疾患および弁膜症の評価率 12. 再発防止に対する患者教育率 13. ICDの相談窓口の整備
ドメイン3：全人的苦痛の緩和
14. 全人的苦痛に対する評価用紙の整備 15. 苦痛緩和目標の診療録の記載率 16. 定量的スケールを用いた症状評価率 17. 疼痛患者の介入率 18. オピオイドに関する説明文書の整備 19. 治療抵抗性の呼吸困難に対するオピオイド投与率 20. オピオイド投与患者の便秘評価率 21. オピオイド投与患者の嘔気・嘔吐評価率 22. 精神症状に対するスクリーニング実施率 23. 精神科医への紹介体制整備 24. 死別前のグリーフケア実施率 25. 家族構造と機能についての情報収集率 26. 退院支援（カンファレンス）実施率 27. 延命治療の差し控え・中止の検討率 28. 死亡前のICD deactivation率 29. ICD非作動についての検討率 30. Palliative Sedationに対する多職種カンファレンス実施率 31. Palliative Sedation実施時の同意取得率
ドメイン4：意思決定支援と倫理的問題の対応
32. 心不全の経過に対する説明文書の整備 33. ACPに関する医療者用マニュアルの整備 34. 延命治療の決定に関する多職種カンファレンスの実施率 35. 倫理的問題を検討する諮問機関の整備

(Hamatani Y, et al. 2020²⁰⁹) より)

セスがそれぞれのドメインとなっており、心不全に限定されていないこと、より緩和ケアに特化された指標が抽出されていることが前述の評価指標との相違点である²¹⁰。いずれも指標の妥当性についての評価は今後必要である。

3.

心不全の緩和ケアの提供と教育体制

心不全緩和ケアの提供には、病期に応じた心不全治療を行いながら個人の全人的苦痛を評価して、介入する必要がある。心不全治療に携わる診療チームと緩和ケアを提供するチームとの連携が重要である²¹¹。心不全治療に携わる診療チームが学ぶべき基本的緩和ケアに関する事項として、予後予測、コミュニケーション、ケアの目標設定、蘇生希望の議論、緩和ケアについての理解、専門的緩和ケアへの紹介、症状緩和の方法論、ICDの除細動機能中止の倫理的判断などが示されている²¹²。

わが国における緩和ケア研修は、従来、がん対策基本法に基づいている。緩和ケアについての基本的な知識を習得し、がん治療の初期段階から緩和ケアが提供されるために、各都道府県に厚生労働省健康局長通知「がん診療に携わる医師に対する緩和ケア研修会の開催指針」（平成20年4月1日付け健発第0401016号）が出された。それを受けて、緩和医療学会が主体となり、教育プログラムPEACE (Palliative care Emphasis program on symptom management and Assessment for Continuous medical Education) が開発され、実施されている²¹³。

一方、同研修はがんを主体としたものであるため、2017年から厚生労働省に設けられた「循環器疾患の患者に対する緩和ケア提供体制のあり方に関するワーキンググループ」では、非がん疾患に対する緩和ケアに関する教育や研修の場を提供する必要性が示された。さらに、2018年12月には「脳卒中・循環器病対策基本法」が成立し、日本心不全学会内にも緩和ケア推進委員会が設置され、学会が開催する基本的な心不全緩和ケアトレーニングコース (HEPT: HEart failure Palliative care Training program for comprehensive care provider)²¹⁴ は2020年の診療報酬改定で身体症状の緩和を担当する医師の要件に認可されたところである。

今後、がんを中心とした緩和医療に従事した医療者への心不全研修会もPEACEの枠組みで企画されており、専門職種の協働がスムーズに行われることが期待される。

第9章 今後期待される治療

1.

vericiguat (sGC刺激薬)

HFrEFの予後は既存の心不全治療薬により改善したものの、いまだに不良であり、HFpEFに至っては予後を改善するエビデンスをもった薬剤はいまだに開発されていない。このような観点から、新規の心不全治療薬の開発がまたれるところである²¹⁵⁾。心不全では、内皮機能障害や活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) 産生の増加により、一酸化窒素 (NO) の産生や利用率が低下し、その受容体でもある可溶性グアニル酸シクラーゼ (soluble guanylate cyclase: sGC) の活性化が低下し、その結果、環状グアノシンーリン酸 (cyclic guanosine monophosphate: cGMP) 産生が減少するだけでなく、ROSによりsGCはNO不応性の非活性型に変換されている。このような観点から、cGMPを介する細胞内情報伝達系が、HFrEF、HFpEFともに治療ターゲットとして注目されてきている²¹⁵⁻²¹⁷⁾。最近、NO非依存性にsGCに作用する2種類の薬剤、sGC刺激薬とsGC活性化薬が開発された。sGC刺激薬は、NO非依存性にNO結合部位以外を介してsGCを直接刺激してcGMP産生を促進するだけでなく、NOとの相乗効果を有している。一方、sGC活性化薬は、酸化型あるいはヘムフリーのNO不応性の非活性型sGC (apo-sGCともよばれる) に結合して直接sGCを活性化する。本項で取り上げるvericiguatはsGC刺激薬である^{215, 217)}。

vericiguatにおける用量設定第II相ランダム化比較試験 (SOCRATES-REDUCED) が、LVEF ≤ 45%のHFrEF患者を対象に実施され、二次エンドポイントであるvericiguatの用量とNT-proBNP値の低下の程度の間には用量依存関係が有意に認められた²¹⁸⁾。vericiguatのHFrEF患者における忍容性が示されたことにより、わが国を含めた42ヵ国で第III相プラセボ対照ランダム化比較試験 (VICTORIA) が実施された。この試験は全体で5,050人の患者が登録され、LVEF ≤ 45%、NYHA心機能分類II～IV度で、さらに洞調律ではBNP 300 pg/mLまたはNT-proBNP 1,000

pg/mL、心房細動ではBNP 500 pg/mLまたはNT-proBNP 1,600 pg/mL以上の患者が対象とされた。ACE阻害薬またはARBが73%、β遮断薬が93%、MRAが70%の患者に投与されており、全体の平均年齢は67.3歳で、男性が76.1%であった²¹⁹⁾。vericiguatはプラセボと比較し、一次エンドポイントの心血管死と心不全入院の複合エンドポイントにおいて有意な効果が認められた。ただし、vericiguatの有意な効果が認められていたのは、患者全体の4分の3を占めるNT-proBNP 5,314 pg/mL以下の患者であったことから、NT-proBNP値の著明な上昇を認める重症心不全に至る前に治療を開始することが望ましいと考えられる。また、膜型GCを介してcGMPの産生を増加させるARNIが14.5%の患者で服用されていたが、ARNIの有無でvericiguatの効果に差はなく、sGC刺激薬の独立した効果が示唆される。対象患者の平均年齢は67歳であり、高齢者における有効性についてはさらなる検討が必要と思われる。有害事象としては、貧血と血圧低下がvericiguat群で多い傾向であったが有意差は認められなかった。腎機能低下や高カリウム血症についての副作用はプラセボ群と同等であった²²⁰⁾。VICTORIA試験では重症の心不全患者が多く含まれており、また高度の腎機能障害 (eGFR ≥ 15 mL/分/1.73 m²) の患者も登録されていることが特徴である。

一方、LVEF ≥ 45%のHFpEF症例789例を対象に第II相ランダム化試験 (VITALITY-HFpEF試験) が行われたが、HFpEFに対する有用な効果は認められなかった。主要評価項目は治療後24週時のカンザスシティ心筋症質問票の身体制限スコア (KCCQ PLS) の変化量であり、副次評価項目は6分間歩試験であったが、いずれにおいてもvericiguatの有意な効果は認められなかった²²¹⁾。

HFrEFに対する治療薬として、日米欧で同時申請中であり、承認がまたれるところである。

2.

omecamtiv mecarbil (心筋ミオシン活性化薬)

omecamtiv mecarbilは、ミオシンの触媒ドメインに結合

し、ミオシンとアクチンとの強固な結合の割合を増加することにより心筋収縮力を増強する薬剤である²²²⁾。したがって、 β 受容体刺激薬やPDE III阻害薬などのいわゆる“強心薬”とは異なり、細胞内カルシウム増加を伴わないため、従来の“強心薬”のように生命予後悪化をもたらすことなく心機能を高めることができると考えられ、新しい心不全治療薬として期待されている。単離心筋を用いた研究では、カルシウムトランジェントの増加を伴わない収縮の増強と収縮時間の延長がみられている²²²⁾。omecamtiv mecarbilの最初のヒトを対象とした研究結果は2011年に発表され、健康人においてomecamtiv mecarbil静脈内投与により用量依存性に収縮期駆出時間が延長し、一回拍出量およびLVEFは増加することが確認された²²³⁾。COSMIC-HF²²⁴⁾ではLVEF \leq 40%以下のHFrEF患者448人がomecamtiv mecarbil 25 mg 1日2回投与群、薬物動態をみながら50 mgまで増量する群、プラセボ群にランダムに割り付けられ20週間投与された。50 mgまで増量した群の20週目の駆出時間はプラセボ群にくらべて延長し、心拍出量は増加、左室拡張末期径は短縮、心拍数は減少した。なお、有害事象は3群間で有意差がなかった。

心血管死または心不全イベントに対する効果を検証するための第III相試験、GALACTIC-HF試験では、HFrEF (LVEF \leq 35%)の8,256人の患者(入院患者と外来患者)をランダムに割り当て、omecamtiv mecarbil (25 mg, 37.5 mg, または50 mg)の薬物動態ガイド用量を1日2回またはプラセボを標準的心不全治療に加えて投与した。主要評価項目は、最初の心不全イベント(入院または心不全のための緊急受診)または心血管死の複合で、中央値21.8ヵ月の観察期間中に、omecamtiv mecarbil群4,120人のうち1,523人(37.0%)およびプラセボ群4,112人のうち1,607人(39.1%)で発生した(ハザード比0.92, 95%信頼区間0.86~0.99, $P=0.03$)。心血管死には差をみとめなかった

(19.6% v s19.4%, ハザード比1.01, 95%信頼区間0.92~1.11)。カンザスシティ心筋症質問票(KCCQ)の総症状スコアの変化には差をみとめなかった。サブグループ解析で、LVEF \leq 28%の群でより効果が大きいことが示された(ハザード比0.84, 95%信頼区間0.77~0.92, 交互作用 $P=0.003$)。また、24週目でのNT-proBNPはomecamtiv mecarbil群で10%低値であった。心筋虚血および心室性不整脈イベントは2群で同等であった。omecamtiv mecarbilがHFrEFの予後を改善することが示されたことをふまえ、今後心不全治療薬の1つとして位置づけられることが期待される²²⁵⁾。

3. 和温療法

和温療法はTeiらにより開発された心不全に対するわが国独自の治療法である。乾式遠赤外線サウナ装置により60°Cの均等乾式サウナ浴を15分間施行後、出浴後30分間の安静保温を行うもので、これにより深部体温が約1度上昇し、血行動態、心不全症状、QOL、運動耐容能、神経体液性因子、内皮機能、予後などに改善効果があると報告されてきた²²⁶⁾。多施設共同ランダム化比較試験WAON-CHF²²⁷⁾では一次エンドポイント(治療前後のBNP比)に差はみられなかったが、安全性に問題はなかった。2020年3月、わが国において、左室流出路の狭窄を伴わないNYHA心機能分類IIIまたはIV度のHFrEF患者(BNP \geq 200 pg/mLまたはNT-proBNP \geq 900 pg/mL)のうち、心不全増悪により入院中の患者に対し急性期30日間に限り保険適用となった。今後は心不全の急性増悪期など、運動療法が困難な場合に心臓リハビリテーションの1つの方法論として位置付けられていく可能性がある。

付表：2021年JCS/JHFSガイドラインフォーカスアップデート版急性・慢性心不全診療：班構成員の利益相反（COI）に関する開示
（2018年1月1日～2020年12月31日）

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有・利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
班長： 筒井 裕之				アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 ファイザー 興和 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム ブリストル・マイ ヤーズスクイブ	日本臨牀社	IQVIA サービ シーズジャパ ン オムロンヘル スケア メディカルイ ノベーション 九州 メディネット 第一三共 田辺三菱製薬 日本たばこ産 業 日本ベーリン ガーインゲル ハイム	聖マリア病院 第一三共 帝人ファーマ 帝人ヘルスケア 田辺三菱製薬 日本ベーリン ガーインゲルハ イム アボットメディ カルジャパン 大塚製薬 ボストン・サイ エンティフィッ クジャパン 小野薬品工業	アクテリオン ファーマ シューティ カルズ ジャ パン						
班員： 井手 友美								アクテリオン ファーマ シューティ カルズ ジャ パン						
班員： 伊藤 浩				小野薬品工業 ノバルティス ファーマ アストラゼネカ 田辺三菱製薬 第一三共 日本ベーリンガー インゲルハイム			第一三共 ノバルティス ファーマ 田辺三菱製薬 小野薬品工業 日本ベーリン ガーインゲルハ イム							
班員： 絹川 弘一郎				大塚製薬 小野薬品工業 第一三共 アストラゼネカ 日本ベーリンガー インゲルハイム 田辺三菱製薬 ニプロ	大塚製薬	小野薬品工業	大塚製薬 小野薬品工業							
班員： 絹川 真太郎								アクテリオン ファーマ シューティ カルズ ジャ パン						
班員： 木原 康樹				第一三共 大塚製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 帝人在宅医療 武田薬品工業 帝人ファーマ		帝人ファーマ EP クルーズ メビックス	MSD アステラス製薬 第一三共 サノフィ ボストン・サイ エンティフィッ クジャパン 日本ベーリン ガーインゲルハ イム バイオトロニッ クジャパン 医療法人あかね 会 妹尾病院 国家公務員共済 組合連合会 呉共 済病院							

氏名	参加者自身の申告事項										配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 斎藤 能彦				ノバルティス ファーマ 第一三共 大塚製薬 田辺三菱製薬 ファイザー		ロ シュ・ダ イアグノ ス ティックス アムジェン ノバルティス ファーマ テルモ 興和創薬 第一三共	アステラス製薬 大塚製薬 塩野義製薬 武田薬品工業 帝人ファーマ 第一三共 田辺三菱製薬 バイエル薬品 プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 小野薬品工業 協和キリン 大日本住友製薬 日本メジフィ ジックス ノバルティス ファーマ								
班員： 坂田 泰史				アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガー インゲルハイム 日本メドトロニッ ク		Biosense Webster プリストル・ マイヤーズ スクイブ アクテリオ ン ファーマ シューティカ ルズ ジャパ ン アステラス・ アムジェン・ バイオフィア ーマ アボットメ ディカルジャ パン ソニー ニプロ ロ シュ・ダ イアグノ ス ティックス 塩野義製薬 JIMRO インテグラ ル レグイミュー ン 日本ベーリン ガーインゲ ルハイム 富士フイルム RI ファーマ	カーディナル ヘルスジャ パン アステラス製 薬 アボットメ ディカルジャ パン エドワーズ ライ フサイエ ンス ジョンソン エン ド ジョンソン セント・ジ ュー ド・メ ディカル ノバルティ ス ファーマ バイエル薬 品 バイオトロ ニッ ク ジャ パン ボ ストン・サイ エンティ フィッ ク ジャ パン 興和 興和創薬 小野薬品工 業 大正医科器 械 大塚製薬 第一三共 帝人ファ ーマ 田辺三菱製 薬 日本バイ オセン サーズ 日本ベー リン ガーイン ゲルハイ ム 日本メド トロ ニッ ク 武田薬品工 業								
班員： 清水 渉				バイエル薬品 ファイザー プリストル・マ イヤーズ スクイ ブ 小野薬品工業 第一三共 日本ベーリン ガーインゲ ルハイム		第一三共 日本ベーリン ガーインゲ ルハイム	アボットメ ディカル ジャ パン プリストル ・マ イヤーズ スクイ ブ 小野薬品 工業 第一三共 日本ベー リン ガーイン ゲルハイ ム								

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）		
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金	
班員： 野出 孝一				MSD アステラス製薬 アストラゼネカ ノバルティス ファーマ バイエル薬品 興和 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本イーライリリー 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業		アステラス製薬 テルモ 旭化成 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	バイエル薬品 第一三共 帝人ファーマ 日本メドトロニック 武田薬品工業								
班員： 眞茅 みゆき				大塚製薬											
班員： 室原 豊明				アストラゼネカ 小野薬品工業 日本ベーリンガーインゲルハイム ノバルティス ファーマ MSD 興和 第一三共 バイエル薬品		大塚製薬 バイエル薬品 帝人ファーマ 第一三共 武田薬品工業 大日本住友製薬 田辺三菱製薬 MSD									
班員： 山本 一博				大塚製薬 ファイザー 小野薬品工業 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム ノバルティス ファーマ		アボットメディカルジャパン ノバルティスファーマ ノボ ノルティスクファーマ パイオトロニックジャパン フクダ電子 ボストン・サイエンティフィックジャパン 日本メドトロニック LifeScan Japan 興和創薬 小野薬品工業 大塚製薬 第一三共 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ライフライン 日本光電工業 武田薬品工業									
協力員： 岩崎 雄樹						第一三共									
協力員： 大石 醒悟				第一三共 大塚製薬											

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
協力員： 田中 敦史				日本ベーリンガーインゲルハイム		グラクソ・スミスクライン							アステラス製薬 旭化成 帝人ファーマ 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム	帝人ファーマ 第一三共 バイエル薬品
協力員： 坂東 泰子				日本ベーリンガーインゲルハイム 日本イーライリリー 第一三共 MSD ファイザー プリストル・マイヤーズ スクイブ										
外部評価委員： 百村 伸一				大塚製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム ノバルティス ファーマ アムジェン 小野薬品工業 アストラゼネカ										
外部評価委員： 小野 稔				サンメディカル技術研究所 日本メドトロニック センチュリーメディカル ニプロ		河野製作所	アステラス製薬 サンメディカル技術研究所 ニコン 日産化学							
外部評価委員： 香坂 俊				プリストル・マイヤーズ スクイブ ファイザー バイエル薬品 アストラゼネカ		プリストル・マイヤーズ スクイブ 第一三共								
外部評価委員： 小菅 雅美				第一三共										アボット バスキュラー ジャパン アボットメディカル ジャパン ニプロ
外部評価委員： 木村 剛				アボット バスキュラー ジャパン サノフィ プリストル・マイヤーズ スクイブ ボストン・サイエンティフィック ジャパン 興和 日本ベーリンガーインゲルハイム		エドワーズライフサイエンス EP クルーズ ファイザー 興和 第一三共	アステラス製薬 エムアイディ 大塚製薬 第一三共 田辺三菱製薬 日本ベーリンガーインゲルハイム 武田薬品工業							

氏名	参加者自身の申告事項									配偶者・一親等親族または収入・財産を共有する者についての申告事項			所属する組織・部門の長に関する申告事項（参加者が組織・部門の長と共同研究の立場にある場合）	
	顧問	株保有利益	特許使用料	講演料	原稿料	研究費	奨学寄附金	寄附講座	その他	顧問	株	特許	研究費	奨学寄附金
外部評価委員： 赤坂 隆史				アボット バスキュラー ジャパン アボットメディカルジャパン ニプロ 大塚製薬 第一三共 日本メジフィジックス	文光堂	第一三共 日本メジフィジックス	アボット バスキュラー ジャパン バイエル薬品	アボット バスキュラー ジャパン テルモ ニプロ						

* 法人表記は略

* 以下の構成員については申告事項なし

協力員：岡田 明子
協力員：衣笠 良治
協力員：中川 仁
協力員：溝手 勇
以上

文献

- Minds診療ガイドライン選定部会監修. 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人編. Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 医学書院 2007; 15-16.
- 日本循環器学会, 日本心不全学会. 急性・慢性心不全診療ガイドライン (2017年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2017/06/JCS2017_tsutsui_h_190830.pdf
- Tsuji K, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Characterization of heart failure patients with mid-range left ventricular ejection fraction—a report from the CHART-2 Study. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1258-1269. PMID: [28370829](#)
- Savarese G, Vedin O, D'Amario D, et al. Prevalence and Prognostic Implications of Longitudinal Ejection Fraction Change in Heart Failure. *JACC Heart Fail* 2019; 7: 306-317. PMID: [30852236](#)
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: e147-e239. PMID: [23747642](#)
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 891-975. PMID: [27207191](#)
- Ushigome R, Sakata Y, Nochioka K, et al. CHART-2 Investigators. Temporal trends in clinical characteristics, management and prognosis of patients with symptomatic heart failure in Japan — report from the CHART Studies. *Circ J* 2015; 79: 2396-2407. PMID: [26356834](#)
- Vasan RS, Levy D. Defining diastolic heart failure: a call for standardized diagnostic criteria. *Circulation* 2000; 101: 2118-2121. PMID: [10790356](#)
- Yaku H, Ozasa N, Morimoto T, et al. KCHF Study Investigators. Demographics, Management, and In-Hospital Outcome of Hospitalized Acute Heart Failure Syndrome Patients in Contemporary Real Clinical Practice in Japan — Observations From the Prospective, Multicenter Kyoto Congestive Heart Failure (KCHF) Registry. *Circ J* 2018; 82: 2811-2819. PMID: [30259898](#)
- Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2016; 29: 277-314. PMID: [27037982](#)
- Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2019; 40: 3297-3317. PMID: [31504452](#)
- Ho JE, Lyass A, Lee DS, et al. Predictors of new-onset heart failure: differences in preserved versus reduced ejection fraction. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 279-286. PMID: [23271790](#)
- Reddy YNV, Carter RE, Obokata M, et al. A Simple, Evidence-Based Approach to Help Guide Diagnosis of Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Circulation* 2018; 138: 861-870. PMID: [29792299](#)
- Tsuchihashi-Makaya M, Hamaguchi S, Kinugawa S, et al. JCARE-CARD Investigators. Characteristics and outcomes of hospitalized patients with heart failure and reduced vs preserved ejection fraction. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009; 73: 1893-1900. PMID: [19644216](#)
- Steinberg BA, Zhao X, Heidenreich PA, et al. Get With the Guidelines Scientific Advisory Committee and Investigators. Trends in patients hospitalized with heart failure and preserved left ventricular ejection fraction: prevalence, therapies, and outcomes. *Circulation* 2012; 126: 65-75. PMID: [22615345](#)
- Takei M, Kohsaka S, Shiraiishi Y, et al. Heart Failure With Midrange Ejection Fraction in Patients Admitted for Acute Decompensation: A Report from the Japanese Multicenter Registry. *J Card Fail* 2019; 25: 666-673. PMID: [31129270](#)
- Nauta JF, Hummel YM, van Melle JP, et al. What have we learned about heart failure with mid-range ejection fraction one year after its introduction? *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 1569-1573. PMID: [29067761](#)
- Lam CSP, Gamble GD, Ling LH, et al. Mortality associated with heart failure with preserved vs. reduced ejection fraction in a prospective international multi-ethnic cohort study. *Eur Heart J* 2018; 39: 1770-1780. PMID: [29390051](#)
- Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, et al. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med* 2006; 355: 260-269. PMID: [16855266](#)
- van Veldhuisen DJ, Linssen GC, Jaarsma T, et al. B-type natriuretic peptide and prognosis in heart failure patients with preserved and reduced ejection fraction. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1498-1506. PMID: [23500300](#)
- Punnoose LR, Givertz MM, Lewis EF, et al. Heart failure with recovered ejection fraction: a distinct clinical entity. *J Card Fail* 2011; 17: 527-532. PMID: [21703523](#)
- Clarke CL, Grunwald GK, Allen LA, et al. Natural history of left ventricular ejection fraction in patients with heart failure. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2013; 6: 680-686. PMID: [24129973](#)
- Kalogeropoulos AP, Fonarow GC, Georgiopoulos V, et al. Characteristics and Outcomes of Adult Outpatients With Heart Failure and Improved or Recovered Ejection Fraction. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 510-518. PMID: [27434402](#)
- Halliday BP, Wassall R, Lota AS, et al. Withdrawal of pharmacological treatment for heart failure in patients with recovered dilated cardiomyopathy (TRED-HF): an open-label, pilot, randomised trial. *Lancet* 2019; 393: 61-73. PMID: [30429050](#)
- Lupón J, Gavidia-Bovadilla G, Ferrer E, et al. Heart Failure With Preserved Ejection Fraction Infrequently Evolves Toward a Reduced Phenotype in Long-Term Survivors. *Circ Heart Fail* 2019; 12: e005652. PMID: [30827137](#)
- Ueda T, Kawakami R, Nishida T, et al. Left Ventricular Ejection Fraction (EF) of 55% as Cutoff for Late Transition From Heart Failure (HF) With Preserved EF to HF With Mildly Reduced EF. *Circ J* 2015; 79: 2209-2215. PMID: [26227392](#)
- Cole GD, Dhutia NM, Shun-Shin MJ, et al. Defining the real-world reproducibility of visual grading of left ventricular function and visual estimation of left ventricular ejection fraction: impact of image quality, experience and accreditation. *Int J Cardiovasc Imaging* 2015; 31: 1303-1314. PMID: [26141526](#)
- Karlsen S, Dahlslett T, Grenne B, et al. Global longitudinal strain is a more reproducible measure of left ventricular function than ejection fraction regardless of echocardiographic training. *Cardiovasc Ultrasound* 2019; 17: 18. PMID: [31477137](#)
- Pelikka PA, She L, Holly TA, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Netw Open* 2018; 1: e181456. PMID: [30646130](#)
- Swedberg K, Komajda M, Böhm M, et al. SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875-885. PMID: [20801500](#)
- Böhm M, Swedberg K, Komajda M, et al. SHIFT Investigators. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2010; 376: 886-894. PMID: [20801495](#)
- Zugck C, Martinka P, Stöckl G. Ivabradine treatment in a chronic heart failure patient cohort: symptom reduction and improvement in quality of life in clinical practice. *Adv Ther* 2014; 31: 961-974. PMID: [25160945](#)
- Müller-Werdan U, Stöckl G, Werdan K. Advances in the management of heart failure: the role of ivabradine. *Vasc Health Risk Manag* 2016; 12: 453-470. PMID: [27895488](#)
- Kang S, Li CJ, Zhang XM. Ivabradine has a neutral effect on mortality in randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e8067. PMID: [28984762](#)
- Tsutsui H, Momomura SI, Yamashina A, et al. J-SHIFT Study Investigators. Efficacy and Safety of Ivabradine in Japanese Patients With Chronic Heart Failure — J-SHIFT Study. *Circ J* 2019; 83: 2049-2060. PMID: [31391387](#)
- Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, et al. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1330-1338. PMID: [23916925](#)
- Pal N, Sivaswamy N, Mahmood M, et al. Effect of Selective Heart Rate Slowing in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction.

- Circulation* 2015; 132: 1719-1725. PMID: [26338956](#)
38. Myhre PL, Vaduganathan M, Claggett B, et al. B-Type Natriuretic Peptide During Treatment With Sacubitril/Valsartan: The PARADIGM-HF Trial. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1264-1272. PMID: [30846338](#)
 39. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al. PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 993-1004. PMID: [25176015](#)
 40. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2016; 37: 2129-2200. PMID: [27206819](#)
 41. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation* 2016; 134: e282-e293. PMID: [27208050](#)
 42. Velazquez EJ, Morrow DA, DeVore AD, et al. PIONEER-HF Investigators. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Acute Decompensated Heart Failure. *N Engl J Med* 2019; 380: 539-548. PMID: [30415601](#)
 43. Seferovic PM, Ponikowski P, Anker SD, et al. Clinical practice update on heart failure 2019: pharmacotherapy, procedures, devices and patient management. An expert consensus meeting report of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1169-1186. PMID: [31129923](#)
 44. Tsutsui H, Momomura S, Saito Y, et al. Efficacy and safety of sacubitril/valsartan (LCZ696) in Japanese patients with chronic heart failure and reduced ejection fraction: Result from the PARALLEL-HF study. *Circ J*. (in press)
 45. Solomon SD, McMurray JVV, Anand IS, et al. PARAGON-HF Investigators and Committees. Angiotensin-Nepirylsin Inhibition in Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1609-1620. PMID: [31475794](#)
 46. Solomon SD, Vaduganathan M, L Claggett B, et al. Sacubitril/Valsartan Across the Spectrum of Ejection Fraction in Heart Failure. *Circulation* 2020; 141: 352-361. PMID: [31736342](#)
 47. Vodovar N, Paquet C, Mebazaa A, et al. Nepirylsin, cardiovascular, and Alzheimer's diseases: the therapeutic split? *Eur Heart J* 2015; 36: 902-905. PMID: [25636748](#)
 48. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association and the Heart Failure Society of America: This statement does not represent an update of the 2017 ACC/AHA/HFSA heart failure guideline update. *Circulation* 2019; 140: e294-e324. PMID: [31167558](#)
 49. American Diabetes Association. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: *Standards of Medical Care in Diabetes-2020*. *Diabetes Care* 2020; 43: S111-S134. PMID: [31862753](#)
 50. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323. PMID: [31497854](#)
 51. Kaku K, Lee J, Mattheus M, et al. EMPA-REG OUTCOME® Investigators. Empagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Asian Patients With Type 2 Diabetes and Established Cardiovascular Disease- Results From EMPA-REG OUTCOME®. *Circ J* 2017; 81: 227-234. PMID: [28025462](#)
 52. Kadowaki T, Nangaku M, Hantel S, et al. Empagliflozin and kidney outcomes in Asian patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: Results from the EMPA-REG OUTCOME® trial. *J Diabetes Investig* 2019; 10: 760-770. PMID: [30412655](#)
 53. Böhm M, Slawik J, Brueckmann M, et al. Efficacy of empagliflozin on heart failure and renal outcomes in patients with atrial fibrillation: data from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur J Heart Fail* 2020; 22: 126-135. PMID: [31820559](#)
 54. Zelniker TA, Bonaca MP, Furtado RHM, et al. Effect of Dapagliflozin on Atrial Fibrillation in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: Insights From the DECLARE-TIMI 58 Trial. *Circulation* 2020; 141: 1227-1234. PMID: [31983236](#)
 55. Zelniker TA, Braunwald E. Mechanisms of Cardiorenal Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 422-434. PMID: [32000955](#)
 56. Hallow KM, Helmlinger G, Greasley PJ, et al. Why do SGLT2 inhibitors reduce heart failure hospitalization? A differential volume regulation hypothesis. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 479-487. PMID: [29024278](#)
 57. Matthews VB, Elliot RH, Rudnicka C, et al. Role of the sympathetic nervous system in regulation of the sodium glucose cotransporter 2. *J Hypertens* 2017; 35: 2059-2068. PMID: [28598954](#)
 58. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition: A Novel Mechanism for Cardiorenal Protection. *JACC Basic Transl Sci* 2020; 5: 169-179. PMID: [32140623](#)
 59. Kario K, Okada K, Kato M, et al. 24-Hour Blood Pressure-Lowering Effect of an SGLT-2 Inhibitor in Patients with Diabetes and Uncontrolled Nocturnal Hypertension: Results from the Randomized, Placebo-Controlled SACRA Study. *Circulation* 2018; 139: 2089-2097. PMID: [30586745](#)
 60. Santos-Gallego CG, Requena-Ibanez JA, San Antonio R, et al. Empagliflozin Ameliorates Adverse Left Ventricular Remodeling in Nondiabetic Heart Failure by Enhancing Myocardial Energetics. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: 1931-1944. PMID: [30999996](#)
 61. Verma S, Rawat S, Ho KL, et al. Empagliflozin Increases Cardiac Energy Production in Diabetes: Novel Translational Insights Into the Heart Failure Benefits of SGLT2 Inhibitors. *JACC Basic Transl Sci* 2018; 3: 575-587. PMID: [30456329](#)
 62. Verma S, McMurray JVV. SGLT2 inhibitors and mechanisms of cardiovascular benefit: a state-of-the-art review. *Diabetologia* 2018; 61: 2108-2117. PMID: [30132036](#)
 63. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. *Diabetes Technol Ther* 2019; 21: 713-720. PMID: [31385724](#)
 64. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation* 2020; 141: 704-707. PMID: [31707794](#)
 65. Ye Y, Bajaj M, Yang HC, et al. SGLT-2 Inhibition with Dapagliflozin Reduces the Activation of the Nlrp3/ASC Inflammasome and Attenuates the Development of Diabetic Cardiomyopathy in Mice with Type 2 Diabetes. Further Augmentation of the Effects with Saxagliptin, a DPP4 Inhibitor. *Cardiovasc Drugs Ther* 2017; 31: 119-132. PMID: [28447181](#)
 66. Cherney DZ, Kanbay M, Lovshin JA. Renal physiology of glucose handling and therapeutic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: i3-i12. PMID: [32003835](#)
 67. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, et al. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation* 2016; 134: 752-772. PMID: [27470878](#)
 68. Opingari E, Verma S, Connelly KA, et al. The impact of empagliflozin on kidney injury molecule-1: a subanalysis of the Effects of Empagliflozin on Cardiac Structure, Function, and Circulating Biomarkers in Patients with Type 2 Diabetes CardioLink-6 trial. *Nephrol Dial Transplant* 2020; 35: 895-897. PMID: [32159783](#)
 69. Dekkers CCJ, Petykiv S, Laverman GD, et al. Effects of the SGLT-2 inhibitor dapagliflozin on glomerular and tubular injury markers. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20: 1988-1993. PMID: [29573529](#)
 70. Cherney DZ, Odutayo A, Aronson R, et al. Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibition and Cardiorenal Protection: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 2511-2524. PMID: [31727290](#)
 71. McMurray JVV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2019; 381: 1995-2008. PMID: [31535829](#)
 72. Petrie MC, Verma S, Docherty KF, et al. Effect of Dapagliflozin on Worsening Heart Failure and Cardiovascular Death in Patients With Heart Failure With and Without Diabetes. *JAMA* 2020; 323: 1353-1368. PMID: [32219386](#)
 73. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med* 2020; 383: 1413-1424. PMID: [32865377](#)
 74. Zannad F, Ferreira JP, Pocock SJ, et al. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet* 2020; 396: 819-829. PMID: [32877652](#)
 75. Kosiborod MN, Jhund PS, Docherty KF, et al. Effects of Dapagliflozin on Symptoms, Function, and Quality of Life in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Results From the DAPA-HF Trial. *Circulation* 2020; 141: 90-99. PMID: [31736335](#)

76. Docherty KF, Jhund PS, Inzucchi SE, et al. Effects of dapagliflozin in DAPA-HF according to background heart failure therapy. *Eur Heart J* 2020; 41: 2379-2392. PMID: [32221582](#)
77. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, et al. EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1279-1287. PMID: [31523904](#)
78. Tripolt NJ, Kolesnik E, Pferschy PN, et al. EMMY study group. Impact of EMPagliflozin on cardiac function and biomarkers of heart failure in patients with acute MYocardial infarction-The EMMY trial. *Am Heart J* 2020; 221: 39-47. PMID: [31901799](#)
79. Boehringer Ingelheim. EMPACT-MI: A Study to Test Whether Empagliflozin Can Lower the Risk of Heart Failure and Death in People Who Had a Heart Attack (Myocardial Infarction). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04509674>
80. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 644-657. PMID: [28605608](#)
81. Janssen Research & Development, LLC. CANVAS - CANagliflozin cardiovascular Assessment Study (CANVAS). ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01032629>
82. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus: Results From the CANVAS Program. *Circulation* 2018; 138: 458-468. PMID: [29526832](#)
83. Cosentino F, Cannon CP, Cherney DZI, et al. VERTIS CV Investigators. Efficacy of Ertugliflozin on Heart Failure-Related Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Established Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Results of the VERTIS CV Trial. *Circulation* 2020; 142: 2205-2215. PMID: [33026243](#)
84. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. SCORED Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2021; 384: 129-139. PMID: [33200891](#)
85. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. EMPEROR-Reduced Trial Committees and Investigators. Effect of Empagliflozin on the Clinical Stability of Patients with Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction: The EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation* 2021; 143: 326-36. PMID: [33081531](#)
86. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al. SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Recent Worsening Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 117-128. PMID: [33200892](#)
87. Bassi NS, Ziaieian B, Yancy CW, et al. Association of Optimal Implementation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy With Outcome for Patients With Heart Failure. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 948-951. PMID: [32374344](#)
88. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380: 2295-2306. PMID: [30990260](#)
- 88a. Mudaliar S, Polidori D, Zambrowicz B, et al. Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors: Effects on Renal and Intestinal Glucose Transport: From Bench to Bedside. *Diabetes Care* 2015; 38: 2344-2353. PMID: [26604280](#)
89. Heerspink HJL, Stefansson BV, Chertow GM, et al. DAPA-CKD Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383: 1436-1446. PMID: [32970396](#)
90. Herrington WG, Preiss D, Haynes R, et al. The potential for improving cardio-renal outcomes by sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in people with chronic kidney disease: a rationale for the EMPA-KIDNEY study. *Clin Kidney J* 2018; 11: 749-761. PMID: [30524708](#)
91. Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1117-1145. PMID: [32771263](#)
92. Martinez FA, Serenelli M, Nicolau JC, et al. Efficacy and Safety of Dapagliflozin in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction According to Age: Insights From DAPA-HF. *Circulation* 2020; 141: 100-111. PMID: [31736328](#)
93. Griffin M, Rao VS, Ivey-Miranda J, et al. Empagliflozin in Heart Failure: Diuretic and Cardiorenal Effects. *Circulation* 2020; 142: 1028-1039. PMID: [32410463](#)
94. Mordi NA, Mordi IR, Singh JS, et al. Renal and Cardiovascular Effects of SGLT2 Inhibition in Combination With Loop Diuretics in Patients With Type 2 Diabetes and Chronic Heart Failure: The RE-CEDE-CHF Trial. *Circulation* 2020; 142: 1713-1724. PMID: [32865004](#)
95. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. EMPA-REG OUTCOME® trial investigators. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J* 2016; 37: 1526-1534. PMID: [26819227](#)
96. Feldman T, Kar S, Elmariah S, et al. EVEREST II Investigators. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation: 5-Year Results of EVEREST II. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 2844-2854. PMID: [26718672](#)
97. Puls M, Lubos E, Boekstegers P, et al. One-year outcomes and predictors of mortality after MitraClip therapy in contemporary clinical practice: results from the German transcatheter mitral valve interventions registry. *Eur Heart J* 2016; 37: 703-712. PMID: [26614824](#)
98. Sorajja P, Mack M, Vemulapalli S, et al. Initial Experience With Commercial Transcatheter Mitral Valve Repair in the United States. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1129-1140. PMID: [26965532](#)
99. Obadia JF, Messika-Zeitoun D, Leurent G, et al. MITRA-FR Investigators. Percutaneous Repair or Medical Treatment for Secondary Mitral Regurgitation. *N Engl J Med* 2018; 379: 2297-2306. PMID: [30145927](#)
100. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, et al. COAPT Investigators. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 379: 2307-2318. PMID: [30280640](#)
101. Hayashida K, Yasuda S, Matsumoto T, et al. AVJ-514 Trial - Baseline Characteristics and 30-Day Outcomes Following MitraClip® Treatment in a Japanese Cohort. *Circ J* 2017; 81: 1116-1122. PMID: [28321004](#)
102. Packer M, Grayburn PA. Contrasting Effects of Pharmacological, Procedural, and Surgical Interventions on Proportionate and Disproportionate Functional Mitral Regurgitation in Chronic Heart Failure. *Circulation* 2019; 140: 779-789. PMID: [31070944](#)
103. Suzuki S, Motoki H, Kanzaki Y, et al. Prognostic significance of resting heart rate in atrial fibrillation patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Heart Vessels* 2020; 35: 1109-1115. PMID: [32144498](#)
104. Li SJ, Sartipy U, Lund LH, et al. Prognostic Significance of Resting Heart Rate and Use of β -Blockers in Atrial Fibrillation and Sinus Rhythm in Patients With Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: Findings From the Swedish Heart Failure Registry. *Circ Heart Fail* 2015; 8: 871-879. PMID: [26243796](#)
105. Elayi CS, Shohoudi A, Moodie E, et al. AF-CHF Investigators. Digoxin, mortality, and cardiac hospitalizations in patients with atrial fibrillation and heart failure with reduced ejection fraction and atrial fibrillation: An AF-CHF analysis. *Int J Cardiol* 2020; 313: 48-54. PMID: [32320783](#)
106. Khand AU, Rankin AC, Martin W, et al. Carvedilol alone or in combination with digoxin for the management of atrial fibrillation in patients with heart failure? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1944-1951. PMID: [14662257](#)
107. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 不整脈非薬物治療ガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2018/07/JCS2018_kurita_nogami191120.pdf
108. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666. PMID: [9725923](#)
109. 日本循環器学会. 循環器病の診断と治療に関するガイドライン (2010-2011年度合同研究班報告): カテーテルアブレーションの適応と手技に関するガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/old/guideline/pdf/JCS2012_okumura_h.pdf
110. Inoue K, Murakawa Y, Nogami A, et al. Japanese Heart Rhythm Society Members. Current status of catheter ablation for atrial fibrillation--updated summary of the Japanese Catheter Ablation Registry of Atrial Fibrillation (J-CARAF). *Circ J* 2014; 78: 1112-1120. PMID: [24632790](#)
111. Gopinathannair R, Etheridge SP, Marchlinski FE, et al. Arrhythmia-Induced Cardiomyopathies: Mechanisms, Recognition, and Management. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 1714-1728. PMID: [26449143](#)
112. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, et al. CASTLE-AF Investigators. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med* 2018; 378: 417-427. PMID: [29385358](#)
113. Packer DL, Mark DB, Robb RA, et al. CABANA Investigators. Effect of Catheter Ablation vs Antiarrhythmic Drug Therapy on Mortality, Stroke, Bleeding, and Cardiac Arrest Among Patients With Atrial Fibrillation: The CABANA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 1261-1274. PMID: [30874766](#)
114. Saglietto A, De Ponti R, Di Biase L, et al. Impact of atrial fibrillation catheter ablation on mortality, stroke, and heart failure hospitalizations: A meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020; 31: 1040-1047. PMID: [32115777](#)

115. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 2016; 37: 2893-2962. PMID: [27567408](#)
116. Kirchhof P, Camm AJ, Goette A, et al. EAST-AFNET 4 Trial Investigators. Early Rhythm-Control Therapy in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2020; 383: 1305-1316. PMID: [32865375](#)
117. Suzuki S, Yamashita T, Okumura K, et al. Incidence of ischemic stroke in Japanese patients with atrial fibrillation not receiving anticoagulation therapy--pooled analysis of the Shinken Database, J-RHYTHM Registry, and Fushimi AF Registry. *Circ J* 2015; 79: 432-438. PMID: [25501800](#)
118. 日本循環器学会, 日本不整脈心電学会. 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf
119. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2014; 383: 955-962. PMID: [24315724](#)
120. Xiong Q, Lau YC, Senoo K, et al. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants (NOACs) in patients with concomitant atrial fibrillation and heart failure: a systemic review and meta-analysis of randomized trials. *Eur J Heart Fail* 2015; 17: 1192-1200. PMID: [26335355](#)
121. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, et al. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005; 28: 2345-2351. PMID: [16186261](#)
122. Andersson C, Olesen JB, Hansen PR, et al. Metformin treatment is associated with a low risk of mortality in diabetic patients with heart failure: a retrospective nationwide cohort study. *Diabetologia* 2010; 53: 2546-2553. PMID: [20838985](#)
123. Aguilar D, Chan W, Bozkurt B, et al. Metformin use and mortality in ambulatory patients with diabetes and heart failure. *Circ Heart Fail* 2011; 4: 53-58. PMID: [20952583](#)
124. Eurich DT, Weir DL, Majumdar SR, et al. Comparative safety and effectiveness of metformin in patients with diabetes mellitus and heart failure: systematic review of observational studies involving 34,000 patients. *Circ Heart Fail* 2013; 6: 395-402. PMID: [23508758](#)
125. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2017; 166: 191-200. PMID: [28055049](#)
126. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369: 1317-1326. PMID: [23992601](#)
127. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al. EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369: 1327-1335. PMID: [23992602](#)
128. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al. TECOS Study Group. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 232-242. PMID: [26052984](#)
129. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. CARMELINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk: The CARMELINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 321: 69-79. PMID: [30418475](#)
130. Rosenstock J, Kahn SE, Johansen OE, et al. CAROLINA Investigators. Effect of Linagliptin vs Glimepiride on Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes: The CAROLINA Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2019; 322: 1155-1166. PMID: [31536101](#)
131. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. ELIXA Investigators. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373: 2247-2257. PMID: [26630143](#)
132. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. LEADER Steering Committee. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 311-322. PMID: [27295427](#)
133. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375: 1834-1844. PMID: [27633186](#)
134. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. EXSCEL Study Group. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377: 1228-1239. PMID: [28910237](#)
135. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018; 392: 1519-1529. PMID: [30291013](#)
136. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019; 394: 121-130. PMID: [31189511](#)
137. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. PIONEER 6 Investigators. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381: 841-851. PMID: [31185157](#)
138. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373: 2117-2128. PMID: [26378978](#)
139. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. DECLARE-TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019; 380: 347-357. PMID: [30415602](#)
140. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet* 2019; 393: 31-39. PMID: [30424892](#)
141. Scirica BM, Braunwald E, Raz I, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin, and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014; 130: 1579-1588. PMID: [25189213](#)
142. Kristensen SL, Rørth R, Jhund PS, et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 776-785. PMID: [31422062](#)
143. Margulies KB, Hernandez AF, Redfield MM, et al. NHLBI Heart Failure Clinical Research Network. Effects of Liraglutide on Clinical Stability Among Patients With Advanced Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316: 500-508. PMID: [27483064](#)
144. Jorsal A, Kistorp C, Holmager P, et al. Effect of liraglutide, a glucagon-like peptide-1 analogue, on left ventricular function in stable chronic heart failure patients with and without diabetes (LIVE)-a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 69-77. PMID: [27790809](#)
145. 日本循環器学会, 日本糖尿病学会. 糖代謝異常者における循環器病の診断・予防・治療に関するコンセンサスステートメント. 南江堂 2020.
146. Araki E, Tanaka A, Inagaki N, et al. Directors of the JCS and JDS. Diagnosis, Prevention, and Treatment of Cardiovascular Diseases in People With Type 2 Diabetes and Prediabetes - A Consensus Statement Jointly from the Japanese Circulation Society and the Japan Diabetes Society. *Circ J* 2020; 85: 82-125. PMID: [33250455](#)
147. Araki E, Tanaka A, Inagaki N, et al. Directors of the JCS and JDS. Diagnosis, prevention, and treatment of cardiovascular diseases in people with type 2 diabetes and prediabetes: a consensus statement jointly from the Japanese Circulation Society and the Japan Diabetes Society. *Diabetol Int* 2021; 12: 1-51. PMID: [33479578](#)
148. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with valvular heart disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 2438-2488. PMID: [24603192](#)
149. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, et al. Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* 2012; 33: 2451-2496. PMID: [22922415](#)
150. 2014年版先天性心疾患、心臓大血管の構造的疾患 (structural heart disease) に対するカテーテル治療のガイドライン. 循環器病ガイドシリーズ 2014年度版.
151. Vahanian A, Alfieri O, Al-Attar N, et al. Transcatheter valve implantation for patients with aortic stenosis: a position statement from the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) and the European Society of Cardiology (ESC), in collaboration with the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J* 2008; 29: 1463-1470. PMID: [18474941](#)
152. Rosenhek R, Iung B, Tornos P, et al. ESC Working Group on Valvular Heart Disease Position Paper: assessing the risk of interventions in patients with valvular heart disease. *Eur Heart J* 2012; 33: 822-828, 828a, 828b. PMID: [21406443](#)
153. 経カテーテルの大動脈弁置換術関連学会協議会. 経カテーテルの大動脈弁置換術実施施設基準. <http://j-tavr.com/guideline.html>
154. Roques F, Nashef SA, Michel P. EuroSCORE study group. Risk factors for early mortality after valve surgery in Europe in the 1990s: lessons from the EuroSCORE pilot program. *J Heart Valve Dis* 2001; 10: 572-577; discussion 577-578. PMID: [11603595](#)

155. Ferguson TB Jr, Dziuban SW, Edwards FH, et al. The STS National Database: current changes and challenges for the new millennium. Committee to Establish a National Database in Cardiothoracic Surgery, The Society of Thoracic Surgeons. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 680-691. PMID: [10750744](#)
156. Svensson LG, Adams DH, Bonow RO, et al. Aortic valve and ascending aorta guidelines for management and quality measures: executive summary. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 1491-1505. PMID: [23291103](#)
157. Dewey TM, Brown D, Ryan WH, et al. Reliability of risk algorithms in predicting early and late operative outcomes in high-risk patients undergoing aortic valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008; 135: 180-187. PMID: [18179938](#)
158. Lee DH, Buth KJ, Martin BJ, et al. Frail patients are at increased risk for mortality and prolonged institutional care after cardiac surgery. *Circulation* 2010; 121: 973-978. PMID: [20159833](#)
159. Thourani VH, Chowdhury R, Gunter RL, et al. The impact of specific preoperative organ dysfunction in patients undergoing aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2013; 95: 838-845. PMID: [23245447](#)
160. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597-1607. PMID: [20961243](#)
161. Kapadia SR, Leon MB, Makkar RR, et al. PARTNER trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement compared with standard treatment for patients with inoperable aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2485-2491. PMID: [25788231](#)
162. Reardon MJ, Adams DH, Kleiman NS, et al. 2-Year Outcomes in Patients Undergoing Surgical or Self-Expanding Transcatheter Aortic Valve Replacement. *J Am Coll Cardiol* 2015; 66: 113-121. PMID: [26055947](#)
163. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. U.S. CoreValve Clinical Investigators. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370: 1790-1798. PMID: [24678937](#)
164. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011; 364: 2187-2198. PMID: [21639811](#)
165. Mack MJ, Leon MB, Smith CR, et al. PARTNER 1 trial investigators. 5-year outcomes of transcatheter aortic valve replacement or surgical aortic valve replacement for high surgical risk patients with aortic stenosis (PARTNER 1): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2477-2484. PMID: [25788234](#)
166. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. PARTNER 2 Investigators. Transcatheter or Surgical Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2016; 374: 1609-1620. PMID: [27040324](#)
167. Thourani VH, Kodali S, Makkar RR, et al. Transcatheter aortic valve replacement versus surgical valve replacement in intermediate-risk patients: a propensity score analysis. *Lancet* 2016; 387: 2218-2225. PMID: [27053442](#)
168. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. SURTAVI Investigators. Surgical or Transcatheter Aortic-Valve Replacement in Intermediate-Risk Patients. *N Engl J Med* 2017; 376: 1321-1331. PMID: [28304219](#)
169. Nishimura RA, Otto CM, Bonow RO, et al. 2017 AHA/ACC Focused Update of the 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Valvular Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 252-289. PMID: [28315732](#)
170. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. The Task Force for the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2017; 38: 2739-2791. PMID: [28886619](#)
171. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. PARTNER 3 Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Balloon-Expandable Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1695-1705. PMID: [30883058](#)
172. Popma JJ, Deeb GM, Yakubov SJ, et al. Evolut Low Risk Trial Investigators. Transcatheter Aortic-Valve Replacement with a Self-Expanding Valve in Low-Risk Patients. *N Engl J Med* 2019; 380: 1706-1715. PMID: [30883053](#)
173. Monin JL, Quéré JP, Monchi M, et al. Low-gradient aortic stenosis: operative risk stratification and predictors for long-term outcome: a multicenter study using dobutamine stress hemodynamics. *Circulation* 2003; 108: 319-324. PMID: [12835219](#)
174. Levy F, Laurent M, Monin JL, et al. Aortic valve replacement for low-flow/low-gradient aortic stenosis operative risk stratification and long-term outcome: a European multicenter study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1466-1472. PMID: [18402902](#)
175. Pereira JJ, Lauer MS, Bashir M, et al. Survival after aortic valve replacement for severe aortic stenosis with low transvalvular gradients and severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1356-1363. PMID: [11955855](#)
176. Bauer F, Coutant V, Bernard M, et al. Patients with severe aortic stenosis and reduced ejection fraction: earlier recovery of left ventricular systolic function after transcatheter aortic valve implantation compared with surgical valve replacement. *Echocardiography* 2013; 30: 865-870. PMID: [23489257](#)
177. Pilgrim T, Wenaweser P, Meuli F, et al. Clinical outcome of high-risk patients with severe aortic stenosis and reduced left ventricular ejection fraction undergoing medical treatment or TAVI. *PLoS One* 2011; 6: e27556. PMID: [22102909](#)
178. Sannino A, Gargiulo G, Schiattarella GG, et al. Increased mortality after transcatheter aortic valve implantation (TAVI) in patients with severe aortic stenosis and low ejection fraction: a meta-analysis of 6898 patients. *Int J Cardiol* 2014; 176: 32-39. PMID: [25042666](#)
179. Eleid MF, Goel K, Murad MH, et al. Meta-Analysis of the Prognostic Impact of Stroke Volume, Gradient, and Ejection Fraction After Transcatheter Aortic Valve Implantation. *Am J Cardiol* 2015; 116: 989-994. PMID: [26195275](#)
180. Maes F, Lerakis S, Barbosa Ribeiro H, et al. Outcomes From Transcatheter Aortic Valve Replacement in Patients With Low-Flow, Low-Gradient Aortic Stenosis and Left Ventricular Ejection Fraction Less Than 30%: A Substudy From the TOPAS-TAVI Registry. *JAMA Cardiol* 2019; 4: 64-70. PMID: [30566185](#)
181. Stevenson LW, Pagani FD, Young JB, et al. INTERMACS profiles of advanced heart failure: the current picture. *J Heart Lung Transplant* 2009; 28: 535-541. PMID: [19481012](#)
182. Kinugawa K, Nishimura T, Toda K, et al. J-MACS investigators. The second official report from Japanese registry for mechanical assisted circulatory support (J-MACS): first results of bridge to bridge strategy. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2020; 68: 102-111. PMID: [31646476](#)
183. Basir MB, Kapur NK, Patel K, et al. National Cardiogenic Shock Initiative Investigators. Improved Outcomes Associated with the use of Shock Protocols: Updates from the National Cardiogenic Shock Initiative. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019; 93: 1173-1183. PMID: [31025538](#)
184. Nakamura M, Imamura T, Ueno H, et al. Current indication and practical management of percutaneous left ventricular assist device support therapy in Japan. *J Cardiol* 2020; 75: 228-232. PMID: [31870578](#)
185. 日本心不全学会ガイドライン委員会. 心不全患者における栄養評価・管理に関するステートメント. <http://www.asas.or.jp/jhfs/pdf/statement20181012.pdf>
186. 日本循環器学会, 日本産科婦人科学会. 心疾患患者の妊娠・出産の適応, 管理に関するガイドライン (2018年改訂版). https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/02/JCS2018_akagi_ikedai.pdf
187. 日本循環器学会. 心不全療養指導士 認定試験ガイドブック. 南江堂 2020: 6.
188. Jonkman NH, Westland H, Groenwold RH, et al. Do Self-Management Interventions Work in Patients With Heart Failure? An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Circulation* 2016; 133: 1189-1198. PMID: [26873943](#)
189. Otsu H, Moriyama M. Effectiveness of an educational self-management program for outpatients with chronic heart failure. *Jpn J Nurs Sci* 2011; 8: 140-152. PMID: [22117578](#)
190. Kato N, Kinugawa K, Nakayama E, et al. Insufficient self-care is an independent risk factor for adverse clinical outcomes in Japanese patients with heart failure. *Int Heart J* 2013; 54: 382-389. PMID: [24309448](#)
191. Tsuchihashi M, Tsutsui H, Kodama K, et al. Clinical characteristics and prognosis of hospitalized patients with congestive heart failure—a study in Fukuoka, Japan. *Jpn Circ J* 2000; 64: 953-959. PMID: [11194290](#)
192. Wu JR, Lennie TA, Dekker RL, et al. Medication adherence, depressive symptoms, and cardiac event-free survival in patients with heart failure. *J Card Fail* 2013; 19: 317-324. PMID: [23663814](#)
193. Parajuli DR, Kourbelis C, Franzon J, et al. Effectiveness of the Pharmacist-Involved Multidisciplinary Management of Heart Failure to Improve Hospitalizations and Mortality Rates in 4630 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Card Fail* 2019; 25: 744-756. PMID: [31351119](#)

194. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, et al. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; CD007228. PMID: [26517969](#)
195. Wagenaar KP, Broekhuizen BDL, Jaarsma T, et al. Effectiveness of the European Society of Cardiology/Heart Failure Association website 'heartfailurematters.org' and an e-health adjusted care pathway in patients with stable heart failure: results of the 'e-Vita HF' randomized controlled trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 238-246. PMID: [30485612](#)
196. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation* 2013; 128: e240-e327. PMID: [23741058](#)
197. Mahtani KR, Heneghan C, Onakpoya I, et al. Reduced Salt Intake for Heart Failure: A Systematic Review. *JAMA Intern Med* 2018; 178: 1693-1700. PMID: [30398532](#)
198. Anker SD, Ponikowski P, Varney S, et al. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053. PMID: [9107242](#)
199. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, et al. Geriatric nutritional risk index predicts functional dependency and mortality in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Circ J* 2013; 77: 705-711. PMID: [23182759](#)
200. 日本心不全学会. 心不全手帳. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/shinhuzentecho.html>
201. Modin D, Jørgensen ME, Gislason G, et al. Influenza Vaccine in Heart Failure. *Circulation* 2019; 139: 575-586. PMID: [30586760](#)
202. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
203. Ahmedzai S, Balfour-Lynn IM, Bewick T, et al. British Thoracic Society Standards of Care Committee. Managing passengers with stable respiratory disease planning air travel: British Thoracic Society recommendations. *Thorax* 2011; 66 Suppl: i1-i30. PMID: [21856702](#)
204. Gonçalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson LM, et al. Discharge planning from hospital. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; CD000313. PMID: [26816297](#)
205. 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. PMID: [11579371](#)
206. Hollenberg SM, Warner Stevenson L, Ahmad T, et al. 2019 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Risk Assessment, Management, and Clinical Trajectory of Patients Hospitalized With Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74: 1966-2011. PMID: [31526538](#)
207. Blum MR, Øien H, Carmichael HL, et al. Cost-Effectiveness of Transitional Care Services After Hospitalization With Heart Failure. *Ann Intern Med* 2020; 172: 248-257. PMID: [31986526](#)
208. 厚生労働省. 診療報酬改定について. <https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000106602.html>
209. Hamatani Y, Takada Y, Miyamoto Y, et al. Development and Practical Test of Quality Indicators for Palliative Care in Patients With Chronic Heart Failure. *Circ J* 2020; 84: 584-591. PMID: [31983725](#)
210. Mizuno A, Miyashita M, Kohno T, et al. Quality indicators of palliative care for acute cardiovascular diseases. *J Cardiol* 2020; 76: 177-183. PMID: [32199753](#)
211. Kavalieratos D, Gelfman LP, Tycon LE, et al. Palliative Care in Heart Failure: Rationale, Evidence, and Future Priorities. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70: 1919-1930. PMID: [28982506](#)
212. Munoz-Mendoza J. Competencies in palliative care for cardiology fellows. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65: 750-752. PMID: [25677436](#)
213. 日本緩和医療学会. PEACE プロジェクト: 緩和ケア継続教育プログラム. <http://www.jspm-peace.jp/about/index.html>
214. HEPT: 心不全緩和ケアトレーニングコース. <http://hept.main.jp/>
215. Gheorghiade M, Marti CN, Sabbah HN, et al. Academic Research Team in Heart Failure (ART-HF). Soluble guanylate cyclase: a potential therapeutic target for heart failure. *Heart Fail Rev* 2013; 18: 123-134. PMID: [22622468](#)
216. Greenberg B. Novel Therapies for Heart Failure - Where Do They Stand? *Circ J* 2016; 80: 1882-1891. PMID: [27545139](#)
217. Nossaman B, Pankey E, Kadowitz P. Stimulators and activators of soluble guanylate cyclase: review and potential therapeutic indications. *Crit Care Res Pract* 2012; 2012: 290805. PMID: [22482042](#)
218. Gheorghiade M, Greene SJ, Butler J, et al. SOCRATES-REDUCED Investigators and Coordinators. Effect of Vericiguat, a Soluble Guanylate Cyclase Stimulator, on Natriuretic Peptide Levels in Patients With Worsening Chronic Heart Failure and Reduced Ejection Fraction: The SOCRATES-REDUCED Randomized Trial. *JAMA* 2015; 314: 2251-2262. PMID: [26547357](#)
219. Pieske B, Patel MJ, Westerhout CM, et al. VICTORIA Study Group. Baseline features of the VICTORIA (Vericiguat Global Study in Subjects with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction) trial. *Eur J Heart Fail* 2019; 21: 1596-1604. PMID: [31820546](#)
220. Armstrong PW, Pieske B, Anstrom KJ, et al. VICTORIA Study Group. Vericiguat in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med* 2020; 382: 1883-1893. PMID: [32222134](#)
221. Armstrong PW, Lam CSP, Anstrom KJ, et al. VITALITY-HFpEF Study Group. Effect of Vericiguat vs Placebo on Quality of Life in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: The VITALITY-HFpEF Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2020; 324: 1512-1521. PMID: [33079152](#)
222. Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, et al. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439-1443. PMID: [21415352](#)
223. Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, et al. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667-675. PMID: [21856480](#)
224. Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJ, et al. COSMIC-HF Investigators. Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2016; 388: 2895-2903. PMID: [27914656](#)
225. Teerlink JR, Diaz R, Felker GM, et al. GALACTIC-HF Investigators. Cardiac Myosin Activation with Omecamtiv Mecarbil in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* 2021; 384: 105-116. PMID: [33185990](#)
226. Miyata M, Tei C. Waon therapy for cardiovascular disease: innovative therapy for the 21st century. *Circ J* 2010; 74: 617-621. PMID: [20154403](#)
227. Tei C, Imamura T, Kinugawa K, et al. WAON-CHF Study Investigators. Waon Therapy for Managing Chronic Heart Failure - Results From a Multicenter Prospective Randomized WAON-CHF Study. *Circ J* 2016; 80: 827-834. PMID: [27001189](#)