

急性心不全

Acute Heart Failure

佐藤 幸人* 藤原 久義 鷹津 良樹

Yukihito SATO, MD, PhD, FJCC*, Hisayoshi FUJIWARA, MD, PhD, FJCC, Yoshiki TAKATSU, MD, PhD

兵庫県立尼崎病院循環器内科

要約

急性心不全は比較的急速に発症し、臓器うっ血症状を主体として入院となる。病態生理は十分解明されていないが、レニンアンジオテンシン系、交感神経系の活性が水分貯留、心筋障害、心腎症候群を生じる一因となっている。予後不良と予測される患者をフォローするためには、非侵襲的に再現性のある検査の開発が必要である。また、治療は慢性心不全、急性心不全の病態生理に基づいて短期、長期予後の改善を目指す必要がある。

<Keywords> 急性心不全
ナトリウム利尿ペプチド
硝酸薬

トロポニン
強心薬

J Cardiol Jpn Ed 2008; 1: 3-16

はじめに

急性心不全は心室充満圧の上昇に伴った臓器うっ血症状を主訴とし、時として低心拍出量状態を伴う病態で、比較的急速に呼吸困難を主とする症状を示し、緊急に治療を要する状態と定義される^{1,3)}。「新規発症の急性心不全」と「慢性心不全の急性増悪」に大別でき、前者には急性冠症候群が原因であることもある。また予後不良な慢性心不全患者は、急性心不全という病態悪化を繰り返して、徐々に進行することが多い⁴⁾。しかし、慢性心不全と比較して、急性心不全の臨床研究は遅れており、疫学、病態生理、評価法、治療についての系統的な論文も少ない。Heart Failure Society of Americaの心不全診療ガイドラインでも急性心不全では34項目中、エビデンスレベルA(複数の無作為介入試験で実証されたもの)の記載は2項目だけで、29項目という大半の項目がエビデンスレベルC(専門家の意見としての経験的、疫学的見解)である⁵⁾。本稿では、現在までに発行されたガイドライン^{1,5,6)}や総論、PubMed上に掲載された比較的新しい論文を骨子として、急性心不全(明らかな急性心筋梗塞症例は除く)についての知見をまとめた。

患者背景

急性心不全の患者背景は、大規模レジストリーまたは、多施設研究より知ることができる。代表的なレジストリーとして15万症例規模のAcute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE)^{7,8)}があり、症例数の多いランダム化試験としてthe Outcome of a Prospective Trial of Intravenous Milrinone for Exacerbations of Chronic Heart Failure (OPTIME-CHF)(ミルリノン vs. プラセボ)⁹⁾、the Valsodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure (VMAC)(ネシリチド vs. ニトログリセリン、プラセボ)¹⁰⁾などがあるが、患者背景をTable 1に示した。急性心不全患者は高齢であり、高率に高血圧、冠動脈疾患、腎不全を合併しており、観察開始時の収縮期血圧はADHEREの平均血圧より100 mmHg以下から200 mmHg以上と幅広いことが推定できる。心房細動の合併率も約30%と非常に高い。

死亡率については、ADHEREでは院内死亡率4%前後と報告され⁸⁾、5万症例規模の大規模心不全のレジストリーであるthe Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF)¹¹⁾によると60～90日の再入院率は約30%、60～90日での死亡率は5～10%とかなり悪い数字が報告されている¹²⁾。またADHEREにおいて左室駆出率40%以上のpreserved systolic function患者は50%を占め、

* 兵庫県立尼崎病院循環器内科
660-0828 尼崎市東大物町 1-1-1
E-mail: cardioys@kuhp.kyoto-u.ac.jp
2007年10月10日受付, 2007年11月7日受理

Table 1 Patient characteristics of acute heart failure.

	Registry	Randomized trial	
	ADHERE ⁸⁾ n = 159,168	OPTIME-CHF ⁹⁾ n = 951, placebo arm	VMAC ¹⁰⁾ n = 489, placebo arm
Mean age	72.4	66	62
Systolic blood pressure (mmHg)	143.9 ± 33.2	120 ± 18	BP < 100 15%
Preserved Ejection Fraction > 40% (%)	48.7		16
History of heart failure (%)	75.6		
History of hypertension (%)	73.9	67	74
History of coronary disease (%)	57.5	48	67
Atrial fibrillation (%)	30.9	34	34
Renal failure (%)	30.1	Scr > 3.0 mg/dl excluded	

systolic dysfunction群と比較して高齢者、女性、高血圧の既往が多く、院内死亡はpreserved systolic function群2.8%に対し、systolic dysfunction群は3.9%であった¹³⁾。

社会背景

我が国独自の疫学データは不足しているが、欧米の上記の予後の悪さは医療保険の関係から、急性心不全の平均在院日数が5日ほどという極端に短い期間で退院している^{8,12)}ことに起因している可能性がある。我が国では急性心不全患者が入院した場合、状態が落ち着いた後、確定診断のために冠動脈造影を含むカテーテル検査を行い、確定診断に応じて治療内容を細かく検討し、例えば心房細動を合併していた場合は抗凝固療法を行い、必要であれば基礎疾患に応じて弁手術、冠動脈形成術などを行った後、さらに患者教育をして退院させるのが普通である。また救急室での初期診療から退院後の外来診療まで、一貫して循環器医によって行われている。対して、欧米では初期評価は主に救急室の救急医によって行われ、退院後のフォローも一般医によってなされることが多く、これらの社会背景の違いが欧米の急性心不全患者の予後をいっそう悪くしている可能性がある。以上より欧米のデータを検討するときは我が国の社会背景に沿った解釈が必要であり、我が国でのデータ収集も必要である。

病態生理

急性心不全の病態生理について多方面から考察した論文は現時点ではほとんどない。急性心不全は原因、状態ともにヘテロな症例を含む症候群であるため、病態生理を一様に論じるには無理がある。ADHEREでは急性心不全患者の87%が、新規発症ではなく、慢性心不全の急性増悪であった³⁾と報告されているので、ここでは「慢性心不全の急性増悪」を考えるが、脈拍、血圧などのバイタルサインの変化や、臓器虚血、アシドーシスなどが病態をさらに複雑にし、単なる前負荷、後負荷の増大では病態を説明しきれない⁶⁾。急性心不全では慢性期と比較してレニン、アンジオテンシン系、交感神経系の亢進がみられ、それぞれ水貯留、後負荷の増大につながる^{4,14,15)}。個々の患者において、血中レニン、ノルエピネフリン、サイトカインなどを経時的に採血すると、ダイナミックに変動していることがわかる¹⁶⁻¹⁹⁾。一方、これらの古典的の神経体液性因子を中心とした考えと平行して、心筋障害を中心とした病態生理も検討されている^{2,4,20,21)}。急性心不全時には慢性期と比較してさらなる心筋障害が生じる^{21,22)}、その原因としてwall stressの増加、レニン、アンジオテンシン系、交感神経系、サイトカイン系の亢進が心筋細胞に障害的に働くほか、症例によっては治療に使用されるカテコラミンがさらに心筋障害を生じる^{23,24)}可能性も推測されている^{2,4,20-22)}。

また慢性心不全患者では、肥満は心不全の発生危険因

子であるが、いったん心不全状態になると体重が少ないほど予後が悪いというobesity paradoxという現象が存在する^{25,26)}。この現象には炎症性サイトカインの関与などが考えられているが²⁷⁾、急性心不全においても同様のobesity paradoxが存在することがADHEREにより報告され、栄養代謝的治療介入の可能性が示唆された²⁸⁾。さらに貧血が慢性心不全の予後規定因子であり、high output failureを生じて慢性心不全の病態を修飾することが知られているが^{29,30)}、ADHEREにより急性心不全の平均ヘモグロビンは12.4 g/dlであり、患者の50%は低ヘモグロビンであることが報告されている³¹⁾。急性期に貧血をどのように治療するかは今後の課題であるが、急性心不全の病態生理を多方面から詳細に明らかにすることで、新しい治療介入点の可能性が生じると思われる。

1. 心腎症候群

心不全に合併する腎不全は心腎症候群として近年、注目されており、慢性心不全のみならず、急性心不全でも重要である。急性心不全にみられる腎機能低下の病態生理についてFonarowらは1) 心不全に合併している動脈硬化、高血圧、糖尿病が腎実質の病変を悪化させ、2) 心不全により腎血流は低下し、3) さらに心不全の治療薬である利尿薬、ACE阻害薬、ARBが腎機能を悪化させると考察した³²⁾。腎機能低下によりレニン、アンジオテンシン系、交感神経系が活性化し、水貯留も生じ、さらに心不全が悪化する。ADHEREによると急性心不全の30%は腎機能障害を合併しており、入院時のクレアチニンとBUN値は強い院内死亡の予測因子であった³³⁾。腎機能不全を合併した急性心不全患者において多量の利尿薬投与、血圧低下を生じるほどの血管拡張薬の投与は腎機能をさらに悪化させやすいが、腎機能を悪化させずに心臓を治療することは、状態の悪い心不全ほど困難であると考えられている³²⁾。

急性心不全の評価法

1. 救急室での早期評価、早期治療の重要性

ADHEREのサブ解析として、ネシリチドを投与した患者について救急室で投与した1,613例と、入院病棟で投与された2,687例を比較したところ、血圧などを補正しても救急室で早期治療された患者のほうが早期退院可能であったと報告され³⁴⁾、急性心不全患者の早期治療の重要性が示された。

典型的症状の患者を循環器専門医が診察する場合は良いが、非典型的症状を示す患者については循環器非専門医がプライマリケアを行うことも多い。したがって、早期診断、早期治療に着眼した治療システム、アルゴリズム作成が今後の検討課題となる。また初期診療における患者のリスク評価も大切で、救急疾患ではなるべく簡単な指標を用いることが原則である。ADHERE³³⁾、OPTIMIZE-HF¹²⁾より、観察開始時の収縮期血圧は強い予後予測因子であり、血圧が高いほうが予後の良いことが示された。数mmHgの収縮期血圧差でも予後に差を認めており¹²⁾、急性心不全の解釈にはまず収縮期血圧に注意を払う必要がある。急性心筋梗塞では、うっ血症状、ショックによるKillip分類、心係数と肺動脈楔入圧によるForrester分類が古くから用いられているが¹⁾、Nohriaらは臓器うっ血症状の有無(wet-dry)と末梢灌流障害の有無(warm-cold)によって患者を4分割評価する方法を提唱した。最も予後が良いのはdry-warmであり、最も予後が悪いのはwet-coldであったが³⁵⁾、この方法だと簡便にリスク評価が可能である。

治療については、救急外来の段階から個々の患者のリスクに応じた治療を開始し、症状を安定させて緊急状態を脱する必要がある。高リスクな患者は薬剤のprospective試験から除外されていることが多いことに留意し、必要な場合は強心薬の使用もためらってはならない。Collinsらは救急室でのトリアージの重要性を述べ、まずショック状態、末梢灌流障害がある場合は直ちにカテコラミンを使用し、肺水腫患者で血圧が高く、呼吸困難症状が強い患者にはただちに硝酸薬などを投与して血圧を下げ状態を安定させるべきと初期治療の重要性を述べている³⁶⁾。今後の臨床研究の方向性として、救急室における初期治療と、病棟における大規模試験結果を参考にした治療とは個別に検討を必要とする可能性がある。

2. 自覚症状、他覚所見

ADHEREによると、急性心不全患者の症状で最も多いのはdyspneaであり90%の患者にみられた³⁾。また自覚症状であるdyspneaは治療指標として古くから用いられておりOPTIME-CHF⁹⁾、VMAC¹⁰⁾でもdyspneaを指標の一つとして評価している。うっ血症状を表す自覚症状、他覚所見には起座呼吸、頸静脈怒張、末梢浮腫、体重増加などもある。これらの指標は主に右心系の圧負荷を示す指標と、左心系

の圧負荷を示す指標に分けられるが、Chakkoらは右房圧と肺動脈楔入圧が相関し、頸静脈怒張が肺動脈楔入圧上昇を推定する良い指標であることを示している³⁷⁾。Lucasらは146例のNYHA IV度の患者についてこれらの所見が2年後の予後予測因子であることを報告した³⁸⁾。また、the Acute and Chronic Therapeutic Impact of a Vasopressin Antagonist in Congestive Heart Failure (ACTIV in CHF) trialにおいて、dyspnea、頸静脈怒張、末梢浮腫は60日における死亡率の予測因子であった³⁹⁾。The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD)からは、頸静脈怒張とS3 gallopが予後と相関することが報告されている⁴⁰⁾。しかし、これら身体所見のみでは肺動脈楔入圧の上昇を50%しか検出できないことも報告されている⁴¹⁾。

3. レントゲン

レントゲン上のうっ血所見として、肺門部血管拡張、気管支壁の浮腫、Kerley line、肺胞浮腫などがあるが、肺動脈楔入圧が上昇している患者でもこれらの所見が認められないこともある。Collinsらは救急室を受診した85,376例の急性心不全患者について約20%がレントゲン上、うっ血所見が認められなかったと報告した⁴²⁾。

4. 心エコー

基礎疾患の診断に必要不可欠な検査であり、現在臨床で最も使用されている検査の一つである。非侵襲的に再現性をもって種々の血行動態的情報とmyocardial performanceの情報を得ることができる⁴³⁾。前者の代表的指標として例えば三尖弁逆流血流速に簡易ベルヌーイ式を適用すれば収縮期右室右房間圧較差を求めることができ、右房圧を10 mmHgとすれば右室収縮期圧を推定できる⁴⁴⁾。近年組織ドプラ法により、左室急速流入期血流速波形/パルス組織ドプラ僧帽弁輪拡張早期波early transmitral velocity/tissue Doppler mitral annular early diastolic velocityが算出できるが、この指標が肺動脈楔入圧と相関することがNaguehらのグループにより報告されている⁴⁵⁾。数値が8未満であれば、肺動脈楔入圧は低く、15を超えると80～90%の感度、特異度で肺動脈楔入圧が15 mmHg以上であると報告された⁴⁵⁾。Myocardial performanceの代表的指標としてTei indexがあり⁴³⁾、拡張型心筋症における報告では、左室駆出率と独立した予後規定因子であることも報告されている⁴⁶⁾。

5. Swan-Ganzカテーテル

急性心不全において肺動脈楔入圧は予後予測因子であり⁴⁷⁾、治療により低下しない場合の予後は悪いことが報告されている⁴⁸⁾。したがってSwan-Ganzカテーテルを用いた評価が従来、治療のsurrogate markerとして用いられていた。しかし、侵襲的な手技に伴った合併症のリスクがあり、さらに433例を対象にしたEvaluation Study of Congestive Heart Failure and Pulmonary Artery Catheterization Effectiveness (ESCAPE) 試験⁴⁹⁾や1,014例を対象にしたpulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man) 試験⁵⁰⁾では、カテーテルを併用してモニター治療することに予後改善効果が証明されなかったことより、ベッドサイド評価法としてのルーチン使用は徐々に減少しつつある。

6. 生化学指標

1) B-type natriuretic peptide (BNP)

血中BNP測定は慢性心不全において診断、予後予測、治療判定に重要な指標であるが⁵¹⁾、急性心不全においても同様に有用であることが、多数報告されている。まず診断における有用性として、Breathing Not Properly試験においては、1,586例の急性呼吸困難を主訴に受診した患者を対象に、臨床症状のみで診断するよりもBNPを組み合わせたほうがより正確に急性心不全の診断が可能なが報告された⁵²⁾。またB-type Natriuretic Peptide for Acute Shortness of Breath Evaluation (BASEL) 試験においてMuellerらは救急室で迅速にBNPを測定することにより心不全の的確な評価が可能になり、入院日数と医療費を軽減できたと報告した⁵³⁾。急性心不全患者は必ずしも循環器科を最初に受診するとは限らず、このような生化学指標の使用法は早期診断、早期治療の観点より大変有用である。またRapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (REDHOT) において救急室におけるBNP値は予後予測因子であること⁵⁴⁾や、小規模な検討ではあるがNYHA III、IV度の患者において迅速定量BNP値の低下が肺動脈楔入圧の低下と相関することも報告されている⁵⁵⁾。迅速測定ではないがADHEREにおいて入院時BNPが院内死亡率と相関することも報告された⁵⁶⁾。

最近ではBNPを急性心不全の治療指標として検討した報告が散見されるようになったが、「自覚症状が改善している

にもかかわらず、BNP値が改善しない] 予後不良患者の存在が明らかとなってきている^{57,58)}。Millerらはネシリチド投与にて自覚症状の改善が得られた40例の急性心不全患者についてN端proBNPを測定したが、30%の患者にしか生化学指標の改善はみられなかったと報告した⁵⁸⁾。このように自覚症状の改善と、生化学指標の改善には乖離があり、生化学指標の変化のほうが正確で予後に直結する可能性がある。今後、薬剤のresponder, non responderを生化学指標で評価することも必要である。

2) その他の生化学指標

近年は血中心筋トロポニン測定することにより、急性心不全によって生じる心筋障害も注目を集めている^{2,4,20-22)}。急性冠症候群を除いた急性心不全において心筋トロポニンは血行動態負荷であるBNPとは独立した予後規定因子であることも最近報告された^{59,60)}。その他、シスタチンCはクレアチニンよりもglomerular filtration rates (GFR)の低下を鋭敏に反映する指標として登場し⁶¹⁾、クレアチニンが正常の患者においてもシスタチンCは急性心不全患者の予後規定因子であることが報告された⁶²⁾。また慢性心不全患者において血中CRPは予後予測因子であることが報告されている⁶³⁾。急性心不全においても予後予測因子であることが、BASEL試験⁵³⁾より報告された⁶⁴⁾。OPTIMIZE-HFからは血中低ナトリウムが予後予測因子であることが報告されている⁶⁵⁾。Shinagawaらは急性心不全患者において血中ビリルビンの上昇が心拍出量の低下と肺動脈楔入圧上昇に相関し、予後予測因子であったことを報告し、カテコラミンを使用する指標としての可能性を検討している⁶⁶⁾。

7. バイオインピーダンス

今後の非観血的指標としてバイオインピーダンスがあり⁶⁷⁾、心拍出量と全末梢血管抵抗をリアルタイムに測定できる。従来の右心カテーテルによって得られた心拍出量とも良い相関が得られるが⁶⁸⁾、実際の臨床の場でどのように使用するかは今後の検討課題である。

治療

1. 臨床研究の解釈の注意点

急性心不全の患者背景は冒頭のように合併症が多く、病態も多様である。その特殊性が種々のバイアスをかけ、急性心不全の正確な研究を困難にしている。注目すべきは患

者背景の1) 収縮期低血圧^{12,33)}と2) 腎機能³³⁾である。

まずprospective studyにおいて例えばドブタミンなどのような点滴強心薬とネシリチドのような血管拡張薬を比較する場合、ネシリチドは血圧を低下させるので、ショック状態に近い患者には使用できず、血圧が比較的保たれた患者が対象となる。実際過去にドブタミンとネシリチドの比較研究が試みられたが、収縮期血圧90 mmHg以下の患者は除外されている^{69,70)}。しかし、前述のように急性心不全患者では数mmHgの収縮期血圧差でも予後に反映するため¹²⁾、前向き試験結果の母集団の血圧背景が異なれば、結果も異なる可能性がある。

また一般的に高齢者、合併症のある患者、腎不全患者はprospective studyの除外基準となりやすく、腎不全患者はOPTIME-CHFでも除外されている⁹⁾。しかし、腎機能は収縮期血圧とは独立した強い予後規定因子であり³³⁾、どの程度の腎障害患者を、どの割合で含むかで結果が大きく異なる可能性がある。さらに、著しく急を要する状態の患者はprospective studyにはエントリーできないなど多くの制限がかかる。その結果としてTable 1のように平均年齢がprospective studyではレジストリーよりも10歳近く若くなっており、リアルワールドを反映しているとは言えない。

Retrospective studyであるレジストリーは、リアルワールドを比較的反映した母集団にはなりやすいが、バイアスをなくすために多くの症例数をエントリーさせなければならず、エントリー基準が甘くなる傾向にある。例えばADHEREはICD-9コードを用いて明らかな急性心筋梗塞は除外されているが⁷⁾、心臓カテーテル検査を行って確定診断をしているわけではないので、エントリー基準は施設ごとに解釈が異なる可能性が大きい。また、症例数が多くなればなるほど長期フォローは困難となり、ADHEREでも院内死亡のデータは公表されているが、長期フォローデータは不明である。さらにADHEREでは薬剤比較の群間補正の方法としてpropensity score analysisが用いられているが⁷¹⁾、この手法も理論上完璧なわけではなく、とくに未知の補正因子が出現した場合、結果が多少異なる可能性もある⁷²⁾。いずれにしても、急性心不全の臨床データには研究プロトコル自体によるバイアスがかかりやすい。このような点に留意しながら以下に現在までの知見を述べる。

2. 点滴強心薬

1) カテコラミン

点滴強心薬の前向き試験は、プラセボを用いることには倫理的問題があり、大規模なものは実施不可能である。NYHA III, IV度の心不全患者471例を対象としたFIRST (Flolan International Randomized Survival Trial)において、retrospectiveに平均2週間ドブタミンを持続投与した症例の6ヵ月後の慢性期の状態を検討したところ、ドブタミン非投与群では心不全悪化、心停止、心筋梗塞発症が64.5%、死亡率は37.1%であったが、ドブタミン投与群ではそれぞれ85.3%、70.5%といずれも有意に高かった⁷³⁾。ドブタミンが予後を悪化させた理由としては催不整脈作用、心筋酸素消費量の増加などが考察されている。またADHEREからは、15,230例の解析より、血圧などを補正してもドパミンまたはミルリノンの強心薬を投与した患者群ではニトログリセリンまたはネシリチドを投与した患者群よりも院内死亡率が高いことが報告された⁷¹⁾。カテコラミン自体による心筋障害が生じる可能性^{23,24)}も否定しきれないと推測する論文も多い。

以上の理由により、prospectiveなデータはないが、安全性を考慮して現時点ではカテコラミン製剤は血圧の低下、臓器灌流障害のある時にのみ使用すべきとされている^{74,75)}。また、これらの事態を受けてADHEREでは点滴強心薬の使用頻度は年々低下しており、14.7%から7.9%へ減少したことが報告された⁸⁾。しかしすべての患者に血管拡張薬だけで対処することは不可能で、ショック状態に近い患者に血管拡張薬のみを投与するとかえって、全身状態が悪化する。ADHEREの解析⁷¹⁾、OPTIMIZE-HFの解析¹²⁾をみても点滴強心薬使用群は、血管拡張薬使用群に比較して収縮期血圧が低い。このような血圧が低く、臓器灌流障害のある患者について、どのように副作用を押さえつつ点滴強心薬を投与するかが今後の検討課題と考えられる。

さらに低用量ドパミンは腎血流増加、利尿作用があると古くから使用されてきたが、これは健常人のデータと動物実験から推測されていただけであり、低用量ドパミンの多施設試験の結果(328症例)、実際の患者では臨床的な有用性は期待できない可能性が最近指摘され⁷⁶⁾、低用量ドパミン使用の正当性を否定する総論も出ている⁷⁷⁾。

2) PDE III 阻害薬

PDE III 阻害薬であるミルリノンを用いて951人の慢性心

不全の急性増悪(急性冠症候群は除外)を対象とした前向き試験OPTIME-CHFではミルリノン投与群(477例)とプラセボ群(472例)で入院死亡率、60日以内の心事故による入院日数、心事故発生率に差を認めずミルリノンに院内予後、慢性期予後ともに改善効果は認めなかった。しかし治療を要する低血圧や心房性不整脈の新たな出現はミルリノン群で多かったため、ミルリノンを標準薬として慢性心不全の急性増悪時に使用することは支持されないとの結論となった⁹⁾。その後、retrospectiveに心不全の原因を虚血性と非虚血性に分類して検討した結果では、虚血性では死亡、再入院のイベント率はミルリノン群42% vs. プラセボ群36%とミルリノン群で結果が悪かったが、非虚血性ではミルリノン群28% vs. プラセボ群35%とミルリノン群は予後を悪化させず、虚血性、非虚血性で結果が異なった⁷⁸⁾。

一方で標準量の血管拡張薬に反応しない急性心不全患者ではPDE III 阻害薬を使用すると血行動態、利尿ともに改善が見られる場合がある。PDE III 阻害薬は一般に抗サイトカイン作用があり⁷⁹⁾、オルプリノンでは、短時間投与ではプレコンディショニング効果を示す可能性も報告されている⁸⁰⁾。強心薬同士の比較としてADHEREではミルリノン投与の方がドブタミン投与よりも院内予後がよかったことも報告されており⁷¹⁾、ミルリノンの血管拡張作用が予後に影響した可能性もある。どのような患者を対象に、どのように安全に使用するかが今後の検討課題である。

3. 血管拡張薬

1) 硝酸薬

血管拡張薬は血圧が保たれている患者には第一選択薬である。ADHEREではニトログリセリンとネシリチドに院内死亡についての差は認めなかったが⁷¹⁾、血管拡張薬同士のprospectiveな比較検討、responder, non responderの存在などについての細部は不明のままとなっている。ニトログリセリンや硝酸イソソルビド投与ではその血管拡張作用の強さと即効性から速やかな血行動態の改善が得られる¹⁾。重症肺水腫に対する高用量硝酸イソソルビド+低用量フロセミド(56例)と高用量フロセミド+低用量硝酸イソソルビド(54例)の無作為割付試験の結果、利尿薬中心の治療よりも血管拡張薬を中心とした治療のほうが、肺うっ血、呼吸困難の症状改善には優れていることが示されている⁸¹⁾。Sharonらは40症例の検討であるが、硝酸イソソルビドとBi-

PAP (bilevel positive airway ventilation) を比較したところ硝酸イソソルビド投与のほうが酸素飽和度の改善が良好であったと報告した⁸²⁾。また、症例によっては血行動態の改善が得られた結果、血中レニン、アンジオテンシン、アルドステロン、アドレナリン、ノルアドレナリンの血中濃度が低下傾向を示すことも報告されている⁸³⁾。医療経済的には下記ナトリウム利尿ペプチドと比較して安価である点も使用しやすい。

臨床的に使用した場合の問題点として、耐性が数日後から発生する点が挙げられるが⁸⁴⁾、軽症から中等度の急性心不全では耐性が生じる前に症状を軽快させることも可能な場合も多い。しかし、下記ナトリウム利尿ペプチドとの比較も含めて大規模な症例数の検討は行われていない⁸⁵⁾。ADHEREのデータによると、硝酸薬とネシリチドの使用頻度比較については、以前は硝酸薬が多かったが、最近では硝酸薬の投与頻度に変化はないが、ネシリチドの投与が増えている⁸⁾。

2) ナトリウム利尿ペプチド

2.1. ネシリチド

点滴BNP製剤ネシリチドは、BNPが血管拡張作用、利尿作用以外にレニンアンジオテンシン系、交感神経系に拮抗する作用を持つペプチドであるため⁸⁶⁾、血管拡張作用以外の臓器保護効果を期待された薬剤である。しかしVMAC試験では3時間後の肺動脈楔入圧の低下はネシリチド群がニトログリセリン群に比し有意に大きかったが6ヵ月後の死亡率には有意差を認めず、明らかな心保護効果は不明であった¹⁰⁾。さらにSackner-BernsteinらはVMAC試験を含めたメタ解析を行い、ネシリチドは一過性に腎機能を悪化させ⁸⁷⁾、30日後の死亡率も悪化させる可能性⁸⁸⁾を報告した。しかし、VMAC試験のネシリチド群では、観察開始時収縮期血圧が100 mmHg以下の患者が24%と他群より高率で、ドブタミン、ドパミンの使用もニトログリセリン群より高く¹⁰⁾、収縮期血圧100 mmHg以下の患者に限ると、60%がクレアチニンクリアランス60 ml/min以下であり、ネシリチド群に血管拡張薬に抵抗すると考えられる患者が多かった⁸⁹⁾。さらにVMACでは海外における承認用量である0.01 μg/kg/minの投与速度での持続静脈内投与から開始しているが¹⁰⁾、Sackner-Bernsteinらの解析には0.015 ~ 0.06 μg/kg/minという高濃度投与群も入っている^{87,88)}。Pooled meta-analysis法で元データを解析、補正するとネシリチド使用に

よる死亡率の増加は認められなかった⁸⁹⁾。一般に高用量の血管拡張薬を、血圧が保たれていない腎不全を合併した急性心不全患者に使用した場合、過度の血圧低下と腎機能障害という有害事象のみが生じてしまう。また血管拡張薬の効果が最も高いと思われる観察開始時の収縮期血圧が200 mmHgを超えるような患者は、緊急に治療を要するためにランダム化試験に組み入れにくい。したがって患者母集団によっても大きく結果が異なる可能性がある。

2.2. カルベリチド

カルベリチドは我が国で開発された薬剤であり、データの蓄積も多く⁹⁰⁻⁹⁴⁾改訂ガイドラインでは急性心原性肺水腫の治療において、クラスIIa、レベルBとして記載された¹⁾。急性心筋梗塞後のデータとして、Kasamaらは硝酸薬と比較して交感神経活性を抑制し、左室リモデリングを抑制すると報告し⁹¹⁾、Hayashiらは冠動脈形成術後の前壁心筋梗塞患者においてANPを点滴投与した場合(30例)、ニトログリセリン群(30例)と比較してアルドステロン、アンジオテンシンII、エンドセリン-1を抑制し、心筋リモデリングを抑制することを示した⁹²⁾。またKitakazeらはプラセボと比較して、急性心筋梗塞サイズを抑制し、将来の心臓死、心不全イベントを抑制することを報告した⁹³⁾。今後の研究課題としては、急性心筋梗塞後のデータのみでなく、慢性心不全の急性増悪時のデータの蓄積と、どのような患者群がresponder, non responderであるかの検討も必要である。例えばSuwa, Seinoらによるカルベリチド3,777例の検討でも約15%の患者が症状に改善がみられないnon responderである⁹⁴⁾。またネシリチドのデータではあるが、投与時に生化学指標を経時的に測定すると、自覚症状の改善が得られるにもかかわらず、N端proBNPや心筋トロポニンなどの生化学指標は改善しない患者の存在も明らかにされている⁵⁸⁾。腎保護効果に関しても比較的血圧が低い腎不全合併患者に使用した場合、ネシリチドと同様に血圧低下によりかえって腎機能が悪化することも実際にはあり、responder, non responderに関して検討が必要である。

4. 利尿薬

利尿薬は急性心不全の症状を速やかに軽減させるため、臨床の現場では頻用されており、ADHEREでの報告でも使用率は約90%である⁸⁾。ループ利尿薬の内訳はフロセミド84%、ブメタニド7%、トラセミド2%と報告されている⁹⁵⁾。

しかし、プラセボを使用することは倫理的に問題あるため prospective な試験は存在しない。利尿薬投与はGFRを低下させ⁹⁶⁾、交感神経系、レニン、アンジオテンシン系を活性化し末梢血管抵抗を増加させることが報告されている⁹⁷⁾。ループ利尿薬使用量の多い患者の予後が悪いことは retrospective に報告されているが^{98,99)}、その理由が、利尿薬がGFRを低下させ、交感神経系、レニン、アンジオテンシン系を活性化した結果か、末期心不全にて利尿薬抵抗性となった患者の予後が悪いのかは今後の検討を要する¹⁰⁰⁾。使用する際の注意点として、不必要に大量投与することは避けるべきと考えられる。ループ利尿薬とサイアザイド、スピロラクトンとの併用が有効であることや、フロセミドのボラス投与より、持続点滴投与のほうが効果的であることがガイドラインに記載されている⁶⁾。

5. 非薬物的治療法

急性心不全における酸素療法は必要不可欠な初期療法である。鼻カニューレやフェイスマスクによる酸素療法でも改善されない頻呼吸、努力呼吸、低酸素血症は密着型のマスクによるCPAP (continuous positive airway pressure) や鼻、顔マスクを用いたBiPAP (bilevel positive airway pressure) などのNIPPV (noninvasive positive pressure ventilation) を開始する¹⁾。NIPPVの導入は自覚症状の軽減、動脈血酸素化のみならず、血行動態の改善にも有効である¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。それでも呼吸不全が改善しない場合は人工呼吸管理とする。

また、種々の治療により十分な利尿が得られない場合は血液浄化が必要となる。血行動態への影響が少ない持続性静脈-静脈血液ろ過 (continuous veno-venous hemofiltration: CVVH) が広く用いられているが、水分のみを除去したい場合にはろ過液を用いない体外限外ろ過法 (extracorporeal ultrafiltration method: ECUM) を用いる¹⁾。最近200症例のランダム化試験 the Ultrafiltration versus Intravenous Diuretics for Patients Hospitalized for Acute Decompensated Congestive Heart Failure (UNLOAD) の結果が発表され、限外ろ過 (ultrafiltration) 群は薬剤治療群よりも早く除水でき、90日の時点で心不全の再入院を薬剤群よりも抑制できた¹⁰⁴⁾。限外ろ過の方法については末梢でのルート確保という低侵襲な方法が模索されている¹⁰⁵⁾。

さらに、種々の内科的治療に反応しない急性心不全には

心臓ポンプ機能の代行が必要であり、補助循環を考慮する¹⁾。圧補助としての大動脈内バルーンポンピング (intra aortic balloon pumping: IABP)、流量補助法としての経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support: PCPS)、および補助人工心臓 (ventricular assist system: VAS) がある¹⁰⁶⁻¹⁰⁸⁾。いずれも著効する症例がある一方で¹⁰⁹⁾、合併症も多い。Jongeらは補助人工心臓を用いても心筋障害が残存する患者を報告した¹¹⁰⁾。今後、補助循環に関しても適応, responder, non responder の検討が必要である。

急性増悪の予防、慢性期治療の重要性

急性心不全患者の約85%が慢性心不全の急性増悪であり³⁾、慢性心不全は急性増悪時にはさらなる心筋障害を生じて^{2,4,20-22)}、徐々に病態が悪化することより⁴⁾、心不全の慢性期治療を徹底し、急性増悪を生じさせないことは大変重要な事項である。慢性心不全のガイドラインに従って、薬物療法を基本に運動療法、ペースメーカーによる治療、温熱療法、患者教育など可能なものはすべて行うが、本稿での詳細は割愛する¹¹¹⁾。

上記の追加療法の可能性として、点滴薬の外來間歇投与がある。以前はカテコラミンを中心に検討がなされたが、現在は点滴強心薬には前述のように副作用の可能性があるため積極的な投与は推奨されていない⁷⁴⁾。一方、ネシリチドを外來で点滴投与する試みが、Follow-Up Serial Infusion of Nesiritide (FUSION) Trial として行われている。FUSION IではNYHA III, IVの心不全の既往が60日以上あり、1年以内に2回以上の急性心不全の入院歴があるハイリスク患者210例を対象に、外來でネシリチドを隔週から週2回の頻度で4時間から6時間投与した¹¹²⁾。収縮期血圧が90 mmHg以下の患者は除外されている。結果は全体解析ではネシリチド群はコントロール群と比較してfollow up期間の入院、死亡に差を認めなかったが、腎機能低下症例でのサブ解析では腎機能を悪化させることなく入院を抑制した¹¹³⁾。短時間での投与が、Sackner-Bernsteinらのネシリチドの腎機能に対する解析結果⁸⁷⁾と異なった理由である可能性もあり、投与量とともに投与時間の検討が必要である。現在FUSION II¹¹⁴⁾の解析待ちであるが、有効な患者群の抽出が望まれる。カテコラミン、PDE III阻害薬を用いた外來間歇点滴では、予後改善効果は期待できないが、投与法を工夫することにより、入院回数、入院日数、医療コストの軽減

を図れる可能性が、少数例の検討で示唆されている¹¹⁵⁻¹¹⁸⁾。

その他、機器の話題としてYuらは胸腔内インピーダンスという新しい指標によって外来レベルで肺うっ血の上昇悪化を鋭敏に検出可能であり、薬剤の追加投与を行うことで、心不全入院を回避できる可能性を示した¹¹⁹⁾。また、最近Wolfelらはどのようにして急性増悪を予測し、予防するか考察している¹²⁰⁾。慢性心不全の急性増悪による入院を、回避するシステムの構築が急務である。

おわりに

以上、急性心不全の概略について述べた。疫学について、急性心不全は社会的背景により、かなり結果が異なることが予想される。我が国における社会背景、保険制度でのデータ収集が急務である。評価に関しては、自覚症状よりも客観的で鋭敏な指標の確立が必要である。治療に関しては、ヘテロで合併症の多い疾患であるため、点滴強心薬、血管拡張薬ともに真価を発揮できる患者群を抽出することが今後の研究課題である。システム的には慢性心不全の治療を強化し、急性心不全を予防することも必要であるが、急性心不全発症時には救急室受診時から集中治療室まで一貫した早期診断、早期治療を目的としたシステム構築が必要である。

文 献

- 丸山幸夫, 和泉徹, 小川久雄, 北風政史, 高野照夫, 中谷武嗣, 堀正二, 松田暉, 百村伸一. 急性心不全治療ガイドライン(2006年改訂版). *Circ J* 2006; Suppl (JCSホームページ公開のみ)
- Gheorghiade M, Zannad F, Sopko G, Klein L, Piña I, Konstam MA, Massie BM, Roland E, Targum S, Collins SP, Filippatos G, Tavazzi L. Acute heart failure syndromes: current state and framework for future research. *Circulation* 2005; 112: 3958-3968.
- Gheorghiade M, Filippatos G, Luca LD, Burnett J. Congestion in acute heart failure syndromes: an essential target of evaluation and treatment. *Am J Med* 2006; 119: S3-S10.
- Gheorghiade M, Luca LD, Fonarow GC, Filippatos G, Metra M, Francis GS. Pathophysiologic targets in the early phase of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96 Suppl: 11G-17G.
- Adams KF Jr., Lindenfeld J, Arnold JMO, Baker DW, Barnard DH, Baughman KL, Boehmer JP, Deedwania P, Dunbar SB, Elkayam U, Gheorghiade M, Howlett JG, Konstam MA, Kronenberg MW, Massie BM, Mehra MR, Miller AB, Moser DK, Patterson JH, Rodeheffer RJ, Sackner-Bernstein J, Silver MA, Starling RC, Stevenson LW, Wagoner LE. Executive summary: HFSA 2006 comprehensive heart failure practice guideline. *J Card Fail* 2006; 12: 10-38.
- Nieminen MS, Böhm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G, Hasin Y, Lopez-Sendon J, Mebazaa A, Metra M, Rhodes A, Swedberg K. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure. The Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 384-416.
- Adams KF Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, Berkowitz RL, Galvao M, Horton DP. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: Rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005; 149: 209-216.
- Fonarow GC, Heywood JT, Heidenreich PA, Lopatin M, Yancy CW. Temporal trends in clinical characteristics, treatments, and outcomes for heart failure hospitalizations, 2002 to 2004: findings from Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2007; 153: 1021-1028.
- Cuffe MS, Califf RM, Adams KF Jr., Benza R, Bourge R, Colucci WS, Massie BM, O'Connor CM, Pina I, Quigg R, Silver MA, Gheorghiade M. Short term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 287: 1541-1547.
- Publication committee for the VMAC investigators. Intravenous nesiritide vs nitroglycerin for treatment of decompensated congestive heart failure. *JAMA* 2002; 287: 1531-1540.
- Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis WA, Gheorghiade M, Greenberg B, O'Connor CM, Yancy CW, Young J. Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure (OPTIMIZE-HF): rationale and design. *Am Heart J* 2004; 148: 43-51.
- Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Stough WG, Yancy CW, Young JB, Fonarow GC. OPTIMIZE-HF investigators and coordinators. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA* 2006; 296: 2217-2226.
- Yancy CW, Lopatin M, Stevenson LW, De Marco T, Fonarow GC. Clinical presentation, management, and in-hospital outcomes of patients admitted with acute decompensated heart failure with preserved systolic function: a report from ADHERE database. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 76-84.
- Chen HH, Schrier RW. Pathophysiology of volume overload in acute heart failure syndromes. *Am J Med* 2006;

- 119: S11-S16.
- 15) Onwuanyi A, Taylor M. Acute decompensated heart failure: pathophysiology and treatment. *Am J Cardiol* 2007; 99: S25-S30.
 - 16) Dzau VJ, Colucci WS, Hollenberg NK, Williams GH. Relation of the renin-angiotensin-aldosterone system to clinical state in congestive heart failure. *Circulation* 1981; 63: 645-651.
 - 17) Levine TB, Francis GS, Goldsmith SR, Simon AB, Cohn JN. Activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin system assessed by plasma hormone levels and their relation to hemodynamic abnormalities in congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1982; 49: 1659-1666.
 - 18) Johnson W, Omland T, Hall C, Lucas C, Myking OL, Collins C, Pfeffer M, Rouleau JL, Stevenson LW. Neurohormonal activation rapidly decreases after intravenous therapy with diuretics and vasodilators for class IV heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1623-1629.
 - 19) Sato Y, Takatsu Y, Kataoka K, Yamada T, Taniguchi R, Sasayama S, Matsumori A. Serial circulating concentrations of C-reactive protein, interleukin (IL)-4, and IL-6 in patients with acute left heart decompensation. *Clin Cardiol* 1999; 22: 811-813.
 - 20) Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 26G-31G.
 - 21) Sato Y, Kuwabara Y, Taniguchi R, Nishio Y, Miyamoto T, Fujiwara H, Takatsu Y. Malignant link between chronic heart failure and acute cardiac decompensation in patients with persistently increased serum concentrations of cardiac troponin. *Int J Cardiol*. In press.
 - 22) Gheorghide M, Stough WG, Adams KF Jr., Jaffe AS, Hasselblad V, O'Connor CM. The pilot randomized study of nesiritide versus dobutamine in heart failure (PRESERVD-HF). *Am J Cardiol* 2005; 96: 18G-25G.
 - 23) Mann DL, Kent RL, Parsons B, Cooper G. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte. *Circulation* 1992; 85: 790-804.
 - 24) Communal C, Singh K, Pimental DR, Colucci WS. Norepinephrine stimulates apoptosis in adult rat ventricular myocytes by activation of the β -adrenergic pathway. *Circulation* 1998; 98: 1329-1334.
 - 25) Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJS. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053.
 - 26) Anker SD, Nagassa A, Coats AJS, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077-1083.
 - 27) Rauchhaus M, Coats AJS, Anker SD. The endotoxin-lipoprotein hypothesis. *Lancet* 2000; 356: 930-933.
 - 28) Fonarow GC, Srikanthan P, Costanzo MR, Cintron GB, Lopatin M. An obesity paradox in acute heart failure: analysis of body mass index and in-hospital mortality for 108927 patients in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry. *Am Heart J* 2007; 153: 74-81.
 - 29) Anand IS, Kuskowski MA, Rector TS, Florea VG, Glazer RD, Hester A, Chiang YT, Aknay N, Maggioni AP, Opasich C, Latini R, Cohn JN. Anemia and change in hemoglobin over time related to mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT. *Circulation* 2005; 112: 1121-1127.
 - 30) O'Meara E, Clayton T, McEntegart MB, McMurray JJ, Lang CC, Roger SD, Young JB, Solomon SD, Granger CB, Ostergren J, Olofsson B, Michelson EL, Pocock S, Yusuf S, Swedberg K, Pfeffer MA. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the Candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation* 2006; 113: 986-994.
 - 31) Galvao M, Kalman J, Demarco T, Fonarow GC, Galvin C, Ghali JK, Moskowitz RM. Gender differences in in-hospital management and outcomes in patients with decompensated heart failure: analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Card Fail* 2006; 12: 100-107.
 - 32) Fonarow GC, Heywood JT. The confounding issue of comorbid renal insufficiency. *Am J Med* 2006; 119: S17-25.
 - 33) Fonarow GC, Adams KF, Abraham WT, Yancy CW, Boscardin WJ. Risk stratification for in-hospital mortality in acutely decompensated heart failure: classification and regression tree analysis. *JAMA* 2005; 293: 572-580.
 - 34) Peacock WF, Fonarow GC, Emerman CL, Mills RM, Wynne J. Impact of early initiation of intravenous therapy for acute decompensated heart failure on outcomes in ADHERE. *Cardiology* 2007; 107: 44-51.
 - 35) Nohria A, Tsang SW, Fang JC, Lewis EF, Jarcho JA, Mudge GH, Stevenson LW. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1797-1804.
 - 36) Collins S, Storrow AB, Kirk JD, Pang PS, Diercks DB, Gheorghide M. Beyond pulmonary edema: Diagnostic, risk stratification, and treatment challenges of acute heart failure management in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2007; doi:10.1016/j.annemergmed.2007.07.007
 - 37) Chakko S, Soska D, Martinez H, De Marchena E, Futterman L, Kessler KM, Myerburg RJ. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *Am J Med* 1991; 90: 353-359.
 - 38) Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, Creaser JA, Stevenson LW. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 840-847.

- 39) Gheorghide M, Gattis WA, O' Connor CM, Adams KF, Elkayam U, Barbagelata A, Ghali JK, Benza RL, McGrew FA, Klapholz M, Ouyang J, Orlandi C. Effects of Tolvaptan, a vasopressin antagonist, in patients hospitalized with worsening heart failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 1963-1971.
- 40) Drazner MH, Rame JE, Stevenson LW, Dries DL. Prognostic importance of elevated jugular venous pressure and a third heart sound in patients with heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 574-581.
- 41) Stevenson LW, Perloff JK. The limited reliability of physical signs for estimating hemodynamics in chronic heart failure. *JAMA* 1989; 261: 884-888.
- 42) Collins SP, Lindsell CJ, Strow AB, Abraham WT. Prevalence of negative chest radiography results in the emergency department patient with decompensated heart failure. *Ann Emerg Med* 2006; 47: 13-18.
- 43) Kirkpatrick JN, Vannan MA, Narula J, Lang RM. Echocardiography in heart failure. Applications, utility, and new horizons. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 381-396.
- 44) Tei C, Kisanuki A, Arima S, Arikawa K, Otsuji Y, Ri S, Kashima T, Tanaka H. Non-invasive assessment of right ventricular pressure in patients with tricuspid regurgitation by continuous wave Doppler echocardiogram. *Circulation* 1984; 70 (Suppl 2): 116 (abstract).
- 45) Dokainish H, Zoghbi WA, Lakkis NM, Al-Bakshy F, Dhir M, Quinones MA, Nagueh SF. Optimal noninvasive assessment of left ventricular filling pressures. A comparison of tissue Doppler echocardiography and B-type natriuretic peptide in patients with pulmonary artery catheters. *Circulation* 2004; 109: 2432-2439.
- 46) Dujardin KS, Tei C, Yeo TC, Hodge DO, Rossi A, Seward JB. Prognostic value of a Doppler index combining systolic and diastolic performance in idiopathic-dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1071-1076.
- 47) Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Gheorghide M, Swedberg K, Califf RM, O'Connor CM. Hemodynamic profiles of advanced heart failure: association with clinical characteristics and long-term outcomes. *J Card Fail* 2001; 7: 105-113.
- 48) Abraham WT, Lowes BD, Ferguson DA, Odom J, Kim JK, Robertson AD, Bristow MR, Schrier RW. Systemic hemodynamic, neurohormonal, and renal effects of a steady-state infusion of human brain natriuretic peptide in patients with hemodynamically decompensated heart failure. *J Card Fail* 1998; 4: 37-44.
- 49) The ESCAPE Investigators and ESCAPE Study Coordinators. Evaluation study of congestive heart failure and pulmonary artery catheterization effectiveness. The ESCAPE trial. *JAMA* 2005; 294: 1625-1633.
- 50) Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, Brampton W, Williams D, Young D, Rowan K. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472-477.
- 51) Silver MA, Maisel A, Yancy CW, McCullough PA, Burnett Jr. JC, Francis GS, Mehra MR, Peacock 4th. WF, Fonarow G, Gibler WB, Morrow DA, Hollander J. BNP Consensus Panel 2004: a clinical approach for the diagnostic, prognostic, screening, treatment monitoring, and therapeutic roles of natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *CHF* 2004; 10: 1-30.
- 52) Maisel A, Krishnaswamy P, Nowak RM, McCard J, Hollander JE, Duc P, Omland T, Storrow AB, Abraham WT, Wu AHB, Clopton P, Steg PG, Westheim A, Knudsen CW, Perez A, Kazanegra R, Herrmann HC, McCullough PA. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Engl J Med* 2002; 347: 161-167.
- 53) Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, Martina B, Schindler C, Buser P, Pfisterer M, Perruchoud AP. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med* 2004; 350: 647-654.
- 54) Maisel A, Hollander JE, Guss D, McCullough P, Nowak R, Green G, Saltzberg M, Ellison SR, Bhalla MA, Bhalla V, Clopton P, Jesse R. Primary results of the Rapid Emergency Department Heart Failure Outpatient Trial (RED-HOT). a multicenter study of B-type natriuretic peptide levels, emergency department decision making, and outcomes in patients presenting with shortness of breath. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1328-1333.
- 55) Kazanegra R, Cheng V, Garcia A, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid test for B-type natriuretic peptide correlates with falling wedge pressures in patients treated for decompensated heart failure: a pilot study. *J Card Fail* 2001; 7: 21-29.
- 56) Fonarow GC, Peacock WF, Phillips CO, Givertz MM., Lopatin M. Admission B-type natriuretic peptide levels and in-hospital mortality in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1943-1950.
- 57) Cheng V, Kazanegra R, Garcia A, Lenert L, Krishnaswamy P, Gardetto N, Clopton P, Maisel A. A rapid bedside test for B-type peptide predicts treatment outcomes in patients admitted for decompensated heart failure: a pilot study. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 386-391.
- 58) Miller WL, Hartman KA, Burritt MF, Borgeson DD, Burnett JC Jr., Jaffe AS. Biomarker responses during and after treatment with nesiritide infusion in patients with decompensated chronic heart failure. *Clin Chem* 2005; 51: 569-577.
- 59) Metra M, Nodari S, Parrinello G, Specchia C, Brentana L, Rocca P, Fracassi F, Bordonali T, Milani P, Danesi R, Verzura G, Chiari E, Dei Cas L. The role of plasma biomarkers in acute heart failure. Serial changes and independent prognostic value of NT-proBNP and cardiac troponin-T. *Eur J Heart Fail* 2007; 9: 776-789.
- 60) Sakhuja R, Green S, Oestreicher EM, Sluss PM, Lee-Lewandrowski E, Lewandrowski KB, Januzzi JL Jr. Amino-

- terminal pro-brain natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and troponin T for prediction of mortality in acute heart failure. *Clin Chem* 2007; 53: 412-420.
- 61) Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, Wilkie M, White T, Grubb AO, Price CP. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. *Kidney Int* 1995; 47: 312-318.
 - 62) Lassus J, Harjola VP, Sund R, Siirila W, Waris K, Melin J, Peuhkurinen K, Pulkki K, Nieminen MS. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP. *Eur Heart J* 2007; 28: 1841-1847.
 - 63) Anand IS, Latini R, Florea VG, Kuskowski MA, Rector T, Masson S, Signorini S, Mocarelli P, Hester A, Glazer R, Cohn JN. C-reactive protein in heart failure: prognostic value and the effect of Valsartan. *Circulation* 2005; 112: 1428-1434.
 - 64) Mueller C, Laule-Kilian K, Christ A, Brunner-La Rocca HP, Perruchoud AP. Inflammation and long-term mortality in acute congestive heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 845-850.
 - 65) Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Greenberg BH, O'Connor CM, She L, Yancy CW, Young J, Fonarow GC. Relationship between admission serum sodium concentration and clinical outcomes in patients hospitalized for heart failure: an analysis from the OPTIMIZE-HF registry. *Eur Heart J* 2007; 28: 980-988.
 - 66) Shinagawa H, Inomata T, Koitabashi T, Nakano H, Takeuchi I, Osaka T, Nishii M, Takehana H, Izumi T. Increased serum bilirubin levels coincident with heart failure decompensation indicate the need for intravenous inotropic agents. *Int Heart J* 2007; 48: 195-204.
 - 67) Nohria A, Mielniczuk LM, Stevenson LW. Evaluation and monitoring of patients with acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 32G-40G.
 - 68) Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Cohen AJ, Miller H, Goor D, Vered Z. Accurate, noninvasive continuous monitoring of cardiac output by whole-body electrical bioimpedance. *Chest* 2004; 125: 1431-1440.
 - 69) Silver MA, Horton DP, Ghali JK, Elkayam U. Effect of nesiritide versus dobutamine on short-term outcomes in the treatment of patients with acutely decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 798-803.
 - 70) Gheorghiade M, Gattis WA, Adams KF, Jaffe AS, O'Connor CM. Rationale and design of the pilot randomized study of nesiritide versus dobutamine in heart failure (PRESERVD-HF). *Am Heart J* 2003; 145: S55-S57.
 - 71) Abraham WT, Adams KF, Fonarow GC, Costanzo MR, Berkowitz RL, Lejemtel TH, Cheng ML, Wynne J. In-hospital mortality in patients with acute decompensated heart failure requiring intravenous vasoactive medications: an analysis from the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 57-64.
 - 72) Ahmed A, Perry GJ, Fleg JL, Love TE, Goff DC Jr., Kitzman DW. Outcomes in ambulatory chronic systolic and diastolic heart failure: a propensity score analysis. *Am Heart J* 2006; 152: 956-966.
 - 73) O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, Adams KF Jr., McNulty SE, Grossman SH, McKenna WJ, Zannad F, Swedberg K, Gheorghiade M, Califf RM. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure. Insights from the Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1999; 138: 78-86.
 - 74) Bayram M, Luca LD, Massei B, Gheorghiade M. Reassessment of dobutamine, dopamine, and milrinone in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 47G-58G.
 - 75) Shin DD, Brandimarte F, Luca LD, Sabbah HN, Fonarow GC, Filippatos G, Komajda M, Gheorghiade M. Review of current and investigational pharmacologic agents for acute heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 99: S4-S23.
 - 76) Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trial Group. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2139-43.
 - 77) Holmes CL, Walley KR. Bad medicine. Low-dose dopamine in the ICU. *Chest* 2003; 123: 1266-1275.
 - 78) Felker GM, Benza RL, Chandler AB, Leimberger JD, Cuffe MS, Califf RM, Gheorghiade M, O'Connor CM. Heart failure etiology and response to milrinone in decompensated heart failure: results from OPTIME-CHF study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 997-1003.
 - 79) Matsumori A, Ono K, Sato Y, Shioi T, Nose Y, Sasayama S. Differential modulation of cytokine production by drugs: Implications for therapy in heart failure. *J Mol Cell Cardiol* 1996; 28: 2491-2499.
 - 80) Sanada S, Kitakaze M, Papst PJ, Asanuma H, Node K, Takashima S, Asakura M, Ogita H, Liao Y, Sakata Y, Ogai A, Fukushima T, Yamada J, Shinozaki Y, Kuzuya T, Mori H, Terada N, Hori M. Cardioprotective effect afforded by transient exposure to phosphodiesterase III inhibitors: the role of protein kinase A and p38 mitogen-activated protein kinase. *Circulation* 2001; 104: 705-710.
 - 81) Cotter G, Metzger E, Kaluski E, Faigenberg Z, Miller R, Simovitz A, Shaham O, Marghitay D, Koren M, Blatt A, Moshkovitz Y, Zaidenstein R, Golik A. Randomized trial of high-dose isosorbide dinitrate plus low-dose furosemide versus high-dose furosemide plus low-dose isosorbide dinitrate in severe pulmonary oedema. *Lancet* 1998; 351: 389-393.
 - 82) Sharon A, Shpirer I, Kaluski E, Moshkovitz Y, Milovanov O, Polak R, Blatt A, Simovitz A, Shaham O, Faigenberg Z, Metzger M, Stav D, Yogeve R, Golik A, Krakover R, Vered Z, Cotter G. High-dose intravenous isosorbide dinitrate is safer and better than Bi-PAP ventilation combined with conventional treatment for severe pulmonary edema. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 832-837.

- 83) 伊藤正明, 伊田正明, 野田悦生, 川平悟, 谷村悠, 高崎浩, 中野赳, 竹沢英郎. うっ血性心不全に対する Isosorbide dinitrate 持続静注の臨床的, 血行力学的検討. 呼吸と循環 1985; 33: 679-684.
- 84) 伊藤猛雄, 木之下正彦 編集. 硝酸薬耐性 Update. 2版. 東京. メディカルフロントインターナショナルリミテッド; 2004. 91-132.
- 85) Stough WG, O' Connor CM, Gherghiade M. Overview of current noninodilator therapies for acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol* 2005; 96: 41G-46G.
- 86) Lemos JA, McGuire DK, Drazner MH. B-type natriuretic peptide in cardiovascular disease. *Lancet* 2003; 362: 316-322.
- 87) Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487-1491.
- 88) Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, Aaronson K. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure. *JAMA* 2005; 293: 1900-1905.
- 89) Arora RR, Venkatesh PK, Molnar J. Short and long-term mortality with nesiritide. *Am Heart J* 2006; 152: 1084-1090.
- 90) Saito Y, Nakao K, Nishimura K. Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure. Beneficial effects on left ventricular function. *Circulation* 1987; 76: 115-124.
- 91) Kasama S, Toyama T, Hatori T, Sumino H, Kumakura H, Takayama Y, Ichikawa S, Suzuki T, Kurabayashi M. Effects of intravenous atrial natriuretic peptide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 667-674.
- 92) Hayashi M, Tsutamoto T, Wada A, Maeda K, Mabuchi N, Tsutsui T, Horie H, Ohnishi M, Kinoshita M. Intravenous atrial natriuretic peptide prevents left ventricular remodeling in patients with first anterior acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1820-1826.
- 93) Kitakaze M, Asakura M, Kim J, Shintani Y, Asanuma H, Hamasaki T, Seguchi O, Myoishi M, Minamino T, Ohara T, Nagai Y, Nanto S, Watanabe K, Fukuzawa S, Hirayama A, Nakamura N, Kimura K, Fujii K, Ishihara M, Saito Y, Tomoike H, Kitamura S. J-WIND investigators. Human atrial natriuretic peptide and nicorandil as adjuncts to reperfusion treatment for acute myocardial infarction (J-WIND): two randomised trials. *Lancet* 2007; 370: 1483-1493.
- 94) Suwa M, Seino Y, Nomachi Y, Matsuki S, Funahashi K. Multicenter prospective investigation on efficacy and safety of carperitide for acute heart failure in the "Real World" of therapy. *Circ J* 2005; 69: 283-290.
- 95) Cleland JGF, Coletta A, Witte K. Practical applications of intravenous diuretics therapy in decompensated heart failure. *Am J Med* 2006; 119: S26-S36.
- 96) Gottlieb SS, Brater C, Thomas I, Havranek E, Bourge R, Goldman S, Dyer F, Gomez M, Bennett D, Ticho B, Beckman E, Abraham WT. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348-1353.
- 97) Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR. Acute vasoconstrictive response to intravenous furosemide in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1985; 103: 1-6.
- 98) Emerman CL, DeMarco T, Costanzo MR. Impact of intravenous diuretics on the outcomes of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: Insights from the ADHERE Registry. *J Card Fail* 2004; 10: S116. Abstract 368.
- 99) Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1759-1764.
- 100) Hill JA, Yancy CW, Abraham WT. Beyond diuretics: management of volume overload in acute heart failure. *Am J Med* 2006; 119: S37-S44.
- 101) Masip J, Betbesé AJ, Páez J, Vecilla F, Canizares R, Pardo J., Paz MA, De Otero J, Ballus J. Non-invasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 2126-2132.
- 102) Takeda S, Nejima J, Takano T, Nakanishi K, Takayama M, Sakamoto A, Ogawa R. Effect of nasal continuous positive airway pressure on pulmonary edema complicating acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1998; 62: 553-558.
- 103) Masip J, Roque M, Sánchez B, Fernandez R, Subirana M, Exposito JA. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *JAMA* 2005; 294: 3124-3130.
- 104) Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, Jessup ML, Bart BA, Teerlink JR, Jaski BE, Fang JC, Feller ED, Haas GJ, Anderson AS, Schollmeyer MP, Sobotka PA. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 675-683.
- 105) Jaski BE, Ha J, Denys BG, Lamba S, Trupp RJ, Abraham WT. Peripherally inserted veno-venous ultrafiltration for rapid treatment of volume overload patients. *J Card Fail* 2003; 9: 227-231.
- 106) Trost JC, Hillis LD. Intra-aortic balloon counterpulsation. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1391-1398.
- 107) Mather PJ, Konstam MA. Newer mechanical devices in the management of acute heart failure. *Heart Fail Rev* 2007; 12: 167-172.
- 108) Mancini D, Burkhoff D. Mechanical device-based methods of managing and treating heart failure. *Circulation* 2005; 112: 438-448.
- 109) Burkhoff D, Klotz S, Mancini DM. LVAD-induced reverse remodeling: basic and clinical implications for myocardial recovery. *J Card Fail* 2006; 12: 227-239.
- 110) Jonge N, Wichen DF, Schipper MEI, Lahpor JR, Gmelig-

- Meyling FHJ, Robles de Medina EO, De Weger RA. Left ventricular assist device in end-stage heart failure: persistence of structural myocyte damage after unloading. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 963-969.
- 111) 松崎益徳, 相澤義房, 麻野井英次, 和泉徹, 今泉勉, 奥村謙, 許俊鋭, 齋藤能彦, 佐野俊二, 島本和明. 慢性心不全治療ガイドライン (2005年改定版). *Circ J* 2005; Suppl (JCSホームページ公開のみ)
- 112) Yancy CW, Saltzberg MT, Berkowitz RL, Bertolet B, Vijayaraghavan K, Burnham K, Oren RM, Walker K, Horton DP, Silver MA. Safety and feasibility of using serial infusions of nesiritide for heart failure in an outpatients setting (from the FUSION I trial). *Am J Cardiol* 2004; 94: 595-601.
- 113) Yancy CW, Singh A. Potential applications of outpatients nesiritide infusions in patients with advanced heart failure and concomitant renal insufficiency (from the Follow-Up Serial Infusion of Nesiritide [FUSION I] Trial). *Am J Cardiol* 2006; 98: 226-229.
- 114) Yancy CW, Krum H, Massie BM, Silver MA, Stevenson LW, Cheng M, Kim SS, Evans R. The second Follow-Up Serial Infusions of Nesiritide (FUSION II) trial for advanced heart failure: Study rationale and design. *Am Heart J* 2007; 153: 478-484.
- 115) Adamopoulos S, Piepoli M, Qiang F, Pissimissis E, Davies M, Bernardi L, Forfar C, Sleight P, Coats A. Effects of pulsed beta-stimulant therapy on beta-adrenoceptors and chronotropic responsiveness in chronic heart failure. *Lancet* 1995; 345: 344-349.
- 116) Marius-Nunez AL, Heaney L, Fernandez RN, Clark WA, Ranganini A, Silber E, Denes P. Intermittent inotropic therapy in an outpatient setting: a cost-effective therapeutic modality in patients with refractory heart failure. *Am Heart J* 1996; 132: 805-808.
- 117) Cesario D, Clark J, Maisel A. Beneficial effects of intermittent home administration of the inotrope/vasodilator milrinone in patients with end-stage congestive heart failure: A preliminary study. *Am Heart J* 1998; 135: 121-129.
- 118) Nishi K, Sato Y, Miyamoto T, Taniguchi R, Matsuoka T, Kuwabara Y, Isoda K, Yamane K, Hatakenaka T, Fujinaga K, Fujiwara H, Takatsu Y. Infusion therapy at outpatient clinic in chronic end-stage heart failure. *J Cardiol* 2007; 49: 251-258.
- 119) Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RHW, Kong SL, Tang MO, Christensen J, Stadler RW, Lau CP. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005; 112: 841-848.
- 120) Wolfel EE. Can we predict and prevent the onset of acute decompensated heart failure? *Circulation* 2007; 116: 1526-1529.