

笹川記念保健協力財団 研究助成
助成番号：2017A-009（必ずご記載下さい）

（西暦）2018 年 2 月 18 日

公益財団法人 笹川記念保健協力財団
会長 喜 多 悦 子 殿

2017 年度ホスピス緩和ケアに関する研究助成

研 究 報 告 書

標記について、下記の通り研究報告書を添付し提出いたします。

記

研究課題

難治性末期心不全への緩和ケア実施による QOL、自覚症状、うつ・不安を含む多面的な有効性の検討

所属機関・職名 _____ 北海道大学病院循環器内科・助教

氏名 _____ 福島 新

I. 研究の目的

本邦で進む高齢化社会とともに、高齢者・超高齢者の心不全患者数が爆発的に増加している¹⁾。心不全患者へはこれまで薬物・非薬物治療の革新的な進歩によって積極的かつ多重的な治療が確立し、実際に患者の予後は飛躍的に向上した。しかしその一方で、心不全は慢性かつ進行性に経過し、特に高齢心不全患者では様々な合併症のため多くは難治性である。我が国における心不全を含む循環器疾患の死亡数は癌に次いで第2位であり、心不全の5年生存率は50%と予後は極めて不良である²⁾。このような背景から、難治性末期心不全（ステージD）への緩和ケア（心不全緩和ケア）のニーズが高まっており、事実、世界保健機構(WHO)の調査ではその必要性が38%を占め、癌患者における必要性(34%)より高いことが報告されている³⁾。しかしながら、心不全における緩和ケアはがんを中心とした従来の緩和ケアと決定的に性質が異なり、かつ様々な障壁のため実臨床での導入例は圧倒的に少ない。これには①心血管疾患はがんと比べて生命予後の予測が困難であること、②予後改善のための薬物・非薬物治療が同時並行で進むためにその境目が不明瞭であること、③心血管疾患に従事する医療者は緩和ケアに関する知識・経験が絶対的に不足していること、④担保する医療保険制度の整備が遅れていること、⑤心不全緩和ケアの標準ガイドラインが制定されていないことがあげられる。このような障壁から我が国で実臨床において心不全緩和ケアの有効性を示すエビデンスはまだ確立されていないが現状である。さらに、重症心不全の予後・生活の質(QOL)を改善させる手段として最も確立した方法は心臓移植であるが、我々を含む心臓移植実施施設では重症心不全患者へ移植治療の適応か、それとも緩和ケアかという究極の二者択一を患者へ提示する状況が起こり得る。現在わが国における心臓移植は平均1000日以上 の待機期間を要し、移植までの橋渡し(bridge to transplantation, BTT)としての植込み型補助人工心臓治療(VAD)が必要不可欠であるが、一方で脳血管疾患、出血、感染を含む重篤な合併症と常に隣り合わせであり、合併症によっては緩和ケアへ移行する場合も少なくない。つまりは、心臓移植を考慮すべき重症心不全患者は同時に緩和ケアの対象となり、二つは一見正反対の概念のように思えるが、本来は同時平行に進めるべき診療と考えられる。

以上のような背景から本研究の目的は

- 1) 北海道大学循環器内科へ入院し難治性心不全の診断となった患者を対象として、実際に緩和ケアあるいは心移植申請を進めるに至った患者群の基礎心疾患・運動耐容能・栄養状態のそれぞれの特性を明らかにし
- 2) 心不全緩和ケアによる患者のQOL、うつ症状、栄養状態、および運動耐容能などへの多面的効果を検証することである。

II. 研究内容・実施経過

1) 研究対象

平成 27 年 1 月 1 日から平成 30 年 2 月 1 日までの北海道大学病院 循環器内科に急性心不全にて入院した 20 歳以上の 74 名の患者を対象とした。心不全の診断はフラミンガム診断基準に準じ、New York Heart Association (NYHA) 心機能分類で II 度-IV 度を呈する患者を対象とした。除外基準は脳神経疾患もしくは運動器疾患によって日常生活動作が高度に制限される患者、人工呼吸器もしくは補助循環装置による機械的補助を有する患者とした。

- 2) 難治性末期心不全の定義：74 名の対象患者のうち、難治性末期心不全は日本循環器学会による「循環器疾患における末期医療に関する提言」に従い「器質的な心機能障害により最大限の薬物治療にも関わらず安静時に心不全症状を訴え、頻回または持続的薬物治療を要する患者」と定義した。これらの難治性心不全患者は 65 歳未満であれば日本循環器学会の「心臓移植に関する提言」の適応条件・除外条件に従って心臓移植の適応か否か検討した後に、医学的緊急度(Status) 1 あるいは 2 での心臓移植申請適応を院内移植検討委員会、日本循環器学会心臓移植適応検討小委員会の 2 段階のレシピエント評価システムを経て承認された。Status 1 の適応患者においては、日本循環器学会「重症心不全に対する植込み型補助人工心臓治療ガイドライン」に従い、植込み型補助人工心臓(VAD)植込み術を施行した。年齢が 65 歳以上、あるいは心臓移植の適応条件を満たさない・あるいは除外条件に抵触した患者群、あるいは終末期に至った症例は以下に示す方法で心不全緩和ケアの導入を実施した。

- 3) 緩和ケア介入方法：

循環器医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、理学療法士からなる心不全緩和ケアチームにより入院時に対象患者へ下記 3) 各調査ツールを用いて多面的評価（身体的苦痛、心理的苦痛、うつ、QOL、栄養状態、運動耐容能、ADL）を行なった後、介入すべき点を週に 1 度の科内の心不全・緩和ケアカンファレンスにて検討した。具体的な介入は疼痛に対して世界保健機関(WHO)除痛治療ラダーによる薬物治療(アセトアミノフェン、オピオイド) 4、不安・抑うつに対して薬物治療（ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬・抗不安薬、SSRI, SNRI などの抗うつ薬）、栄養介入、エルゴメーターによる有酸素運動、低強度レジスタンス、その他、患者の様々な訴え（便秘、下痢、口腔内乾燥など）に対して対症療法を行った。

- 4) 調査項目：

74 名全ての対象患者は入院時に多職種カンファレンスを行い下記の下記の調査項目に対して質問票を用いた情報収集を行った。

①心不全特異的 QOL の評価：Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ)、The Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ)

②FACIT-PAL: 集学チームによる標準緩和ケアの有効性評価

③スピリチュアルペインの評価：FACIT-Sp（日本語版）

③うつ指標：Patients Health Questionnaire (PHQ-9)

④栄養状態の評価：

a) Controlling nutritional status (CONUT)スコア:入院時の血液検査所見から血清アルブミン(Alb)値、総コレステロール値(T-chol)、総リンパ球数(TLC)から CONUT 法でスコア化し、栄養状態を評価した。CONUT スコア:正常, 0-1、軽度障害, 2-4、中等度障害, 5-8、高度障害, 9-12 と判定され、本研究では中等度障害以上を有意な栄養障害ありと診断した。

b) Geriatric Nutritional Risk Index (GNRI)：入院時の血液検査所見から血清 Alb 値と BMI から $GNRI = (14.89 \times \text{血清アルブミン値 [g/dL]} + 41.7 \times \text{BMI}/22)$ を算出した。既報に従い GNRI 92 未満を有意な栄養障害ありと判定した。

c) Prognostic Nutritional Index (PNI)：入院時の血液検査所見の血清 Alb、TLC を用いて $PNI \text{ スコア} = 10 \times \text{血清 Alb (g/dL)} + 0.005 \times \text{TLC (mm}^3\text{)}$ を算出した。PNI スコア 38 以下を有意な栄養障害ありと判定した。

⑤運動耐容能の評価：自転車エルゴメーターを用いた心肺運動負荷検査にて運動耐容能の指標である最大酸素摂取量(peak VO_2)を測定した。負荷プロトコールは 3 分間のウォームアップ後に 10-15W/min の漸増負荷を行い、症候限界まで運動を継続し酸素摂取量が最大値をとる 30 秒間の平均値を peak VO_2 と定義した。

5) 試験のアウトライン

①入院時に 4)の調査項目を評価した後、通常的心不全治療とともに末期重症心不全と判定された患者には多職種からなる Advanced care planning (ACP)を実施し、移植申請もしくは緩和ケアの導入を検討した。

②緩和チームは 1 週間毎に介入方針を再検討し介入し転帰まで継続した。

③転帰時（退院、転院、死亡）に 4) の調査項目を可能な範囲で実施した。

6) 主要評価項目：入院時、転帰における患者の QOL 尺度、栄養状態、運動耐容能の変化
副次評価項目：入院時、転帰における FACIT-PAL, FACIT-Sp, PHQ-9, 血中 RNF207 (心筋線維化マーカー)⁵, アドロピン (エネルギー代謝マーカー)⁶の変化。

7) 統計解析：統計処理は統計解析ソフトウェア JMP 12 および STATA を用いて行った。各計測値は正規分布する値は平均値±標準偏差で表し、非正規分布を示す値は中央値(第一四分位、第三四分位)で表した。2 群間の平均値の差の検定は student t テストあるいは Wilcoxon 順位検定法を用いて行なった。アドロピンとの相関解析はスピアマンの順位検定によって行い、相関係数(r)を算出した。危険率 0.05 未満を有意と判定した。

III. 研究の成果

- 1) **患者背景**：本研究の患者特性を **Table 1** に示す。74 名の心不全患者の平均年齢は 60 ± 16 歳、男性が 70% で身長 163 ± 8 cm、体重 66 ± 19 kg、BMI 24.5 ± 6 とやや肥満傾向の患者群であった。基礎心疾患は拡張型心筋症が 28%、虚血性心疾患が 19%、他の心筋症が 14%、高血圧性心疾患が 11%、その他が 28% であった。NYHA 心機能分類は II 度が 39 人、III 度が 23 人、IV 度が 12 人であった。心エコー検査では左室駆出率 $34 \pm 16\%$ と高度の左室収縮障害を認めており、退院時の内服薬は β 遮断薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE-I)もしくはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)が 80% 以上の患者に処方され、アルドステロン拮抗薬 54%、利尿薬が 66% と心不全の標準的薬物治療が大部分で導入されていた。血液検査では推定糸球体濾過量 56.9 ± 26.5 、ヘモグロビン濃度 12.1 g/dL と軽度の慢性腎臓病、貧血を合併していた。血漿 BNP の中央値は 326 pg/mL と上昇を認めた。心肺運動負荷検査で測定した最大酸素摂取量は 13.4 ± 3.3 mL/kg/min と心臓移植の適応となる 14 mL/kg/min より低値であり、運動耐容能が高度に制限された比較的重症の心不全患者であった (**Table 2**)。CONUT 法および GNRI スコアで評価した栄養障害は約 30% で認め、PNI では 10% で低栄養を合併していた。PHQ-9 によるうつ状態の評価では 15% が中等度以上の有意なうつ症状を合併し、生活の質(QOL)尺度では 41 と QOL は低下していた。

Table 1. Patients' characteristics

	All patients
Number	74
Demographic factors	
Age, yrs	60 $\pm$ 16
Male, n (%)	52 (70)
Height, cm	163 $\pm$ 8.1
Weight, kg	66 $\pm$ 19
Cause of heart failure, n (%)	
Dilated cardiomyopathy	21 (28)
Ischemic heart disease	14 (19)
Other cardiomyopathy	10 (14)
Hypertensive heart disease	8 (11)
Others	21 (28)
NYHA class (II/III/IV)	39/23/12
Echocardiographic parameters	
LVEF, %	34 $\pm$ 16
Medication, n (%)	
β -blocker	62 (84)
ACE-I or ARB	61 (82)
Aldosterone antagonists	40 (54)
Loop diuretics	49 (66)
Tolvaptan	27 (36)
Laboratory test	
eGFR, mL/min/1.73m ²	56.9 $\pm$ 26.5
Hemoglobin, g/dL	12.1 $\pm$ 2.3
Plasma BNP, pg/mL	326 (200 – 601)

Table 2. Exercise capacity, and nutritional and mental status

	All patients (n=74)
Cardiopulmonary exercise test	
Peak VO ₂ , mL/kg/min	13.4 $\pm$ 3.3
CONUT score	3.0 (2.0 – 5.0)
Malnutrition (CONUT score)	20 (29)
GNRI	109 $\pm$ 14
Malnutrition (GNRI)	20 (27)
PNI	44 $\pm$ 7.2
Malnutrition (PNI)	6 (10)
PHQ-9 score	2.3 (4.0 – 8.0)
Significant depression, n(%)	11 (15)
MLHFQ	41 (26 – 56)
Length of hospitalization	41 (25 – 59)

- 2) **難治性重症心不全の患者特性**：

複合エンドポイントを心臓移植申請あるいは心不全緩和ケア導入、もしくは入院中に死亡に至った難治性末期心不全症例と定義し、18 症例がこれに該当した。これらの患者特性を非申請・導入例 (56 症例) と比較した (Table 3)。難治性末期心不全群では年齢、性別、身長、体重で対照群と有意差を認めなかったが、基礎心疾患では拡張型心筋症およびその他の心筋症の割合が 44% vs. 23%, 39% vs. 13% とそれぞれ難治性末期心不全群で対照群と比較し高値であった。NYHA 心機能分類においては、最重症の NYHA IV 度を 12 名も難治性末期心不全群で含むのに対し、対照群では NYHA IV 度は 0 名と重症度に大きな違いが認められた。この結果と一致して、心エコー検査で評価した左室駆出率は $23 \pm 11\%$ vs. $38 \pm 16\%$ と難治性末期心不全群でより高度の左室収縮障害を認め、NYHA II-III 度で導入が推奨されているアルドステロン拮抗薬の処方率は難治性末期心不全群で有意に高かった (Table 4)。血液検査では腎機能障害、貧血の程度は両群で違いはなかったが、左室拡張末期圧の上昇示す血漿 BNP 値は 561 vs. 265 pg/mL と難治性末期心不全群で有意に高値であった。

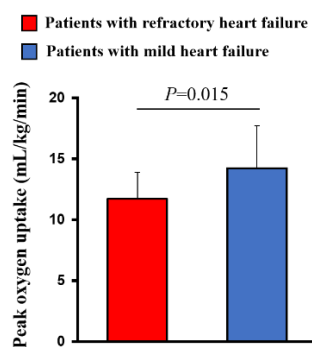
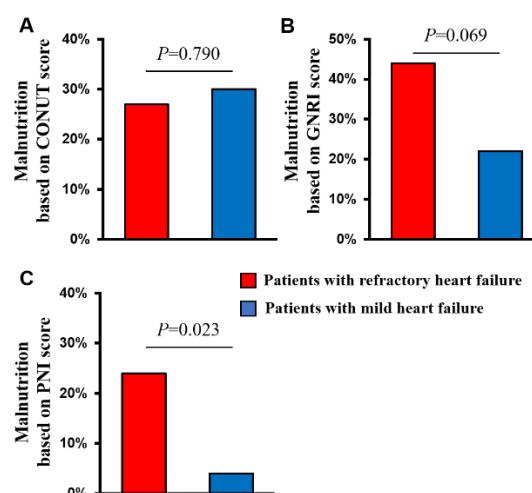
Table 3. Patients' characteristics with or without composite clinical events

	Composite clinical endpoint		P value
	Status 1 or 2, death, and palliative care	Others	
Number	18	56	
Demographic factors			
Age, yrs	56 $\pm$ 13	62 $\pm$ 17	0.215
Male, n (%)	14 (78)	38 (68)	0.414
Height, cm	167 $\pm$ 6.8	163 $\pm$ 8.4	0.079
Weight, kg	61 $\pm$ 12	67 $\pm$ 20	0.236
Cause of heart failure, n (%)			
Dilated cardiomyopathy	8 (44)	13 (23)	0.002
Ischemic heart disease	0 (0)	8 (14)	
Other cardiomyopathy	7 (39)	7 (13)	
Hypertensive heart disease	2 (11)	8 (14)	
Others	1 (6)	20 (36)	
NYHA class (II/III/IV)	1/5/12	38/18/0	<0.001

Table 4. Patients' characteristics with or without composite clinical events

	Composite clinical endpoint		<i>P</i> value
	Status 1 or 2, death and palliative care	Others	
Echocardiographic parameters			
LVEF, %	23 ± 11	38 ± 16	0.005
Medication, n (%)			
β-blocker	16 (78)	46 (84)	0.484
ACE-I or ARB	14 (73)	47 (71)	0.559
Aldosterone antagonist	16 (89)	24 (43)	<0.001
Loop diuretics	7 (39)	42 (75)	0.005
Tolvaptan	7 (39)	20 (35)	0.808
Laboratory test			
eGFR, mL/min/1.73m ²	56.8 ± 20.9	56.9 ± 28.3	0.984
Hemoglobin, g/dL	11.9 ± 1.6	12.3 ± 2.4	0.528
Plasma BNP, pg/mL	561 (269 – 873)	265 (182 – 559)	0.017

- 3) 難治性重症心不全における運動耐容能、うつ、QOL、入院期間との関連：心肺運動負荷検査で評価した最大酸素摂取量(peak VO₂)は難治性末期心不全で対照群と比較し有意に低値であり (Figure 1)、これは NYHA 心機能分類や左室駆出率、血漿 BNP 値の結果と一致した。一方、各指標で評価した栄養状態は CONUT では 2 群間に有意差はなく、GNRI と PNI ではそれぞれ 44% vs. 22%, 24% vs. 4%と難治性末期心不全群で有意に栄養障害が認められた (Figure 2)。

**Figure 1.** Peak oxygen uptake in patients with or without refractory heart failure**Figure 2.** Malnutritional status in patients with or without refractory heart failure

PHQ-9 スコアで評価したうつ状態や MLHFQ で評価した心不全の QOL は両群で有意差はなかったが、入院期間は難治性末期心不全例で長期に及んでおり (71 日 vs. 31 日)、これらの結果もまた心不全重症度と一致した (Figure 3)。

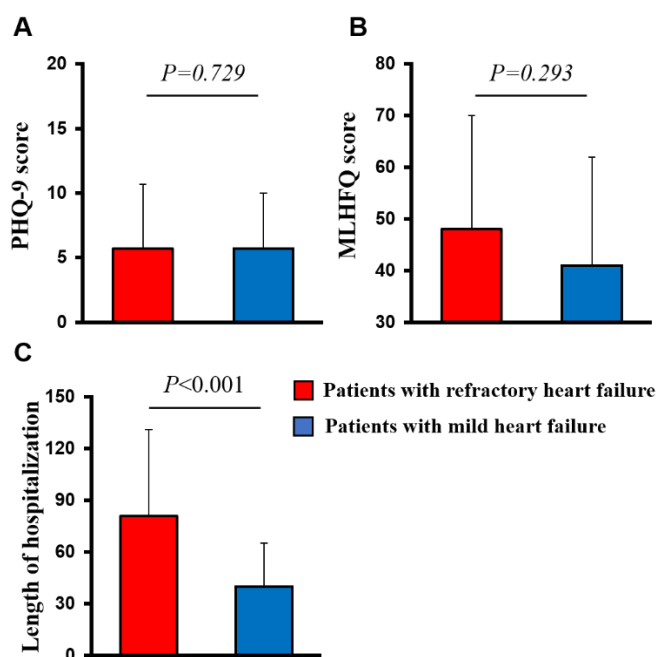


Figure 3. Depressive symptoms, quality of life, and length of hospitalization in patients with or without refractory heart failure

- 4) 血中アドロピン値と運動耐容能との関連: 難治性末期心不全を区別するためのバイオマーカー検索を同時に実施した。心筋線維化を示す新たなバイオマーカーである RNF-207 は心不全群と健常対照群で有意差を認めなかった (データは未提示)。一方で血中アドロピン値と最大酸素摂取量は心不全群と健常群において比較的強い有意な正の相関を示し ($r=0.65$, Figure 4)、難治性末期心不全を予測する新たなバイオマーカーとなり得る可能性が示唆された。

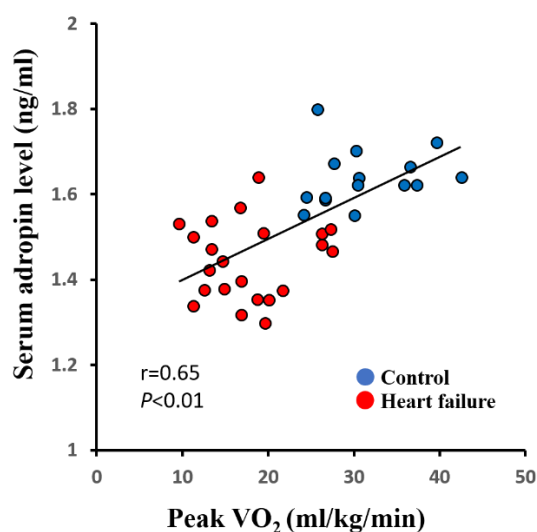


Figure 4. Correlation between serum adropin levels and peak oxygen uptake in patients with heart failure and healthy controls.

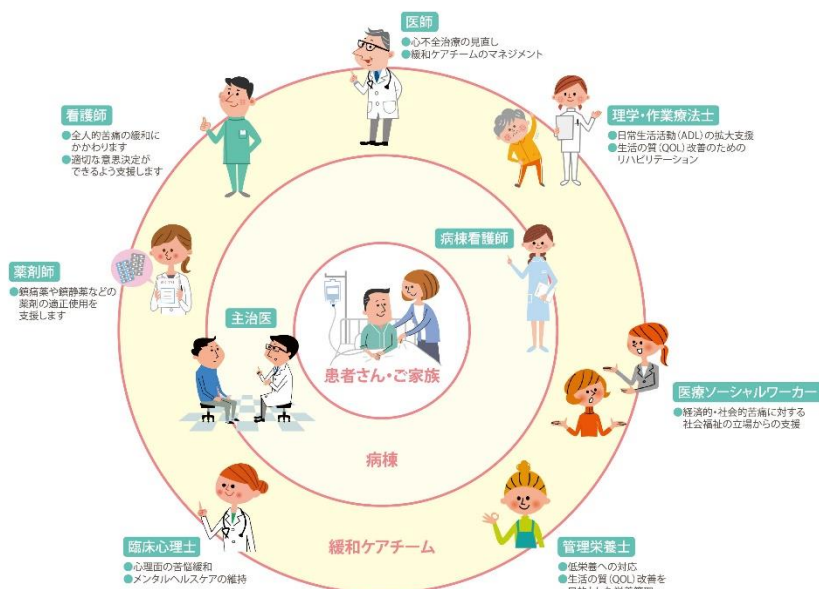
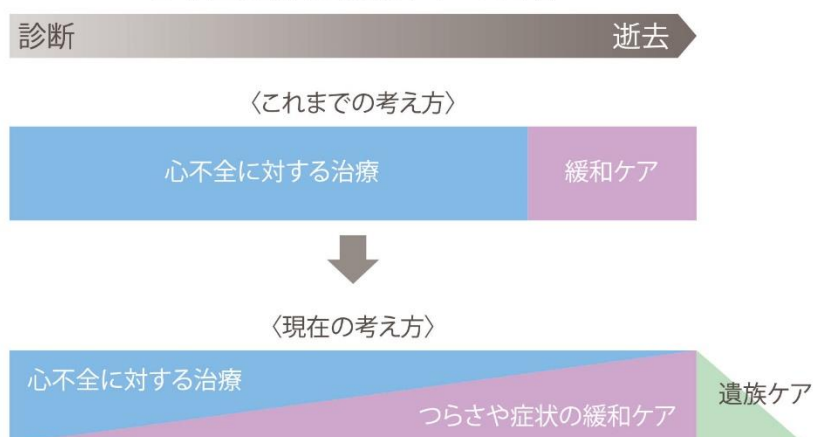
IV. 考察

本研究結果から、74名の急性心不全で入院となった患者のうち、難治性末期心不全へ陥る症例は約 1/4 (24%)であった。本邦での急性心不全大規模レジストリーである CHART-2 study では stage D の患者群は 0.9%と報告されており⁷、明らかに重症心不全の入院頻度が高いことを示唆するが、これは当院が北海道唯一の心臓移植実施施設であるため札幌圏外から重症心不全患者の紹介が多いこともその原因の一つと考えられる。重症度が高いことは運動耐容能を示す peak VO₂ の平均値で 13.4 mL/kg/min と心臓移植適応である 14mL/kg/min 以下に該当することからも明らかであった。また、患者背景では本邦・海外の心不全の大規模レジストリーにおける対象患者と比較して^{7,9}、年齢が約 10 歳若く、さらに基礎心疾患として虚血性心疾患が少なく、拡張型心筋症ならびにその他の心筋症が多く含まれているのも大学病院における心不全診療の特徴をよく表していた。また、腎機能障害、貧血の合併、BNP 値、左室駆出率は過去の疫学データと一致しており¹⁰、心不全の標準治療薬である β 遮断薬、ACE 阻害薬/ARB は約 8 割で導入されていた。このような比較的重症度の高い心不全患者群においては低栄養を合併し、予後増悪因子になることが報告されている¹¹。本研究においても評価する栄養指標によって異なるものの約 30%程度の患者に栄養障害を合併しており、心不全緩和ケアチームにおける管理栄養士の果たす役割が重要であることが示された。その一方で、難治性末期心不全患者では末期がんでは一般的に低下する QOL の指標やうつ症状において、非難治性患者群と有意差がなく、緩和ケアの介入点が明確でない可能性が示唆された。これは、例え重症心不全であっても急性期の血行動態の改善とともに症状が劇的に軽快し、QOL 質問票の低下に現れにくい心不全特有の問題を包括している。実際に本研究に先立って実施した週 1 回の多職種からなる心不全緩和ケアカンファレンスにおいてもこの点は大きな障壁となった。客観的な質問票では QOL や苦痛の程度が正確に反映されず明確な苦痛が表出されていない中で、どのように介入すべきかが見いだせないのが現場の声であり、緩和ケアの経験も乏しいスタッフが多い中、今後の大きな課題と考えられた。また、対象患者 74 名中心臓移植の適応から外れ、実際に緩和ケアを導入するに至った症例はわずか 5 名 (6%) であった。これは近年報告された心不全緩和ケアの有効性に関する臨床研究 (PAL-HF study)において各群 75 名で QOL に有意差が検出されたことを鑑みると¹²、現行の割合では 1000 例近い症例の登録が必要となる。したがって、本邦で心不全緩和ケアの QOL 改善効果を検証するには少なくとも多施設共同研究が必須であり、さらにより積極的な心不全緩和ケアの導入と関連施設への啓蒙が必要不可欠であることが示された。しかしその一方で、本研究において緩和ケアを考慮する末期心不全群では、入院期間が軽症心不全と比較し約 2 倍 (71 日間) に及ぶことが示され、もともと欧米と比較して入院期間が極端に長いことで知られる本邦においては、緩和ケアの導入によってさらに入院期間が延長する恐れがある。今後は外来での心不全緩和ケアの導入あるいは入院時に導入した症例は速やかに在宅医療へ移行することが極めて重要であると考えられた。

V 今後の課題

本研究結果から、難治性末期心不全患者における緩和ケアの QOL 改善効果を検証するためには多施設共同の大規模な臨床試験が必要であり、かつ心不全特有の全人的苦痛をより鋭敏に反映できる評価方法の確立が望まれる。まだまだ心不全緩和ケアは黎明期であり、充分認識されているとは言えない現状から、大学病院が主体となって循環器疾患への緩和ケアを推進し啓蒙活動を行うべきと考える。その一環として心不全緩和ケアの概念やケアチームの体制について下記のようにイラストを作製し、当科のホームページへ掲載する試みを来月から開始する予定である。

心不全治療と緩和ケアの関係



VI 研究の成果等の公表予定 (学会、雑誌)

角谷 尚哉、福島新、横田卓、絹川真太郎、安斉 俊久：

抑うつ症状を合併した慢性心不全患者における食事パターンの検討

第 74 回循環器心身医学会学術集会，2017 年 11 月 3 日，国立循環器病研究センター、大阪

池田陽子、福島新、小島尚子、阿部隆宏、横田卓、絹川真太郎、安斉俊久：

心臓リハビリテーション患者への多職種アプローチ 管理栄養士から

第 2 回心臓リハビリテーション北海道地方会、シンポジウム、2017 年 11 月 25 日、札幌

阿部隆宏、福島新、小島尚子、横田卓、絹川真太郎、安斉俊久：

当院における終末期心臓リハビリテーション

第 24 回日本心臓リハビリテーション学術集会：シンポジウム 終末期における心臓リハビリテーション、2018 年 7 月 14 日、横浜

【引用文献】

1. Shimokawa H, Miura M, Nochioka K, Sakata Y. Heart failure as a general pandemic in Asia. *Eur J Heart Fail* 2015;**17**:884-892.
2. Hamaguchi S, Kinugawa S, Sobirin MA, Goto D, Tsuchihashi-Makaya M, Yamada S, et al. Mode of death in patients with heart failure and reduced vs. preserved ejection fraction: report from the registry of hospitalized heart failure patients. *Circ J* 2012;**76**:1662-1669.
3. McIlvennan CK, Allen LA. Palliative care in patients with heart failure. *BMJ* 2016;**353**:i1010.
4. Fang JC, Ewald GA, Allen LA, Butler J, Westlake Canary CA, Colvin-Adams M, et al. Advanced (stage D) heart failure: a statement from the Heart Failure Society of America Guidelines Committee. *J Card Fail* 2015;**21**:519-534.
5. Mizushima W, Takahashi H, Watanabe M, Kinugawa S, Matsushima S, Takada S, et al. The novel heart-specific RING finger protein 207 is involved in energy metabolism in cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2016;**100**:43-53.
6. Gao S, McMillan RP, Jacas J, Zhu Q, Li X, Kumar GK, et al. Regulation of substrate oxidation preferences in muscle by the peptide hormone adropin. *Diabetes* 2014;**63**:3242-3252.
7. Shiba N, Nochioka K, Miura M, Kohno H, Shimokawa H, Investigators C-. Trend of westernization of etiology and clinical characteristics of heart failure patients in Japan--first report from the CHART-2 study. *Circ J* 2011;**75**:823-833.
8. Adams KF, Jr., Fonarow GC, Emerman CL, LeJemtel TH, Costanzo MR, Abraham WT, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J* 2005;**149**:209-216.

9. Tsutsui H, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Goto D, Takeshita A. Characteristics and outcomes of patients with heart failure in general practices and hospitals. *Circ J* 2007;**71**:449-454.
10. Hamaguchi S, Tsuchihashi-Makaya M, Kinugawa S, Yokota T, Ide T, Takeshita A, et al. Chronic kidney disease as an independent risk for long-term adverse outcomes in patients hospitalized with heart failure in Japan. Report from the Japanese Cardiac Registry of Heart Failure in Cardiology (JCARE-CARD). *Circ J* 2009;**73**:1442-1447.
11. Kinugasa Y, Kato M, Sugihara S, Hirai M, Yamada K, Yanagihara K, 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.
12. Rogers JG, Patel CB, Mentz RJ, Granger BB, Steinhauser KE, Fiuzat M, et al. Palliative Care in Heart Failure: The PAL-HF Randomized, Controlled Clinical Trial. *J Am Coll Cardiol* 2017;**70**:331-341.