

CONSENSUS STATEMENT

ACVIM consensus guidelines for the diagnosis and treatment of myxomatous mitral valve disease in dogs

| 推奨クラス

クラス	推奨度	定義
Class I	強い	ほとんどの患者にとってリスクを上回る明確な有益性がもたらされる。 benefit >>> risk
Class II a	やや強い	ほとんどの患者にとっておそらくリスクを上回る有益性がもたらされる。 benefit >> risk
Class II b	弱い	一部の患者にとって有益性をもたらし、ほとんどの患者でリスクを上回る。 benefit > risk
Class III		潜在的リスクと有益性が同等であり、おそらくほとんどの状況で追求すべきでない。 benefit = risk
Class IV		有益性よりもリスクをもたらしうり、ほとんどの状況で禁忌である。 risk >> benefit

| エビデンスレベル (LOE)

レベル	定義
強い	<ul style="list-style-type: none"> いずれか1つ以上： 無作為化比較試験、中程度の質の無作為化比較試験（質の高い観察研究あるいはその他の中程度の質の試験） これらの前向き臨床研究は被験犬を治療群か対照群に無作為に分けるか、無作為化なしに並列対照群が用いられて実施されている。 自然発生の僧帽弁疾患（MMVD）における前向き、比較、観察的臨床研究からも得られる。
中等度	<ul style="list-style-type: none"> いずれか1つ以上： 適切にデザイン・実行された非無作為化試験、観察研究、レジストリ研究、これらのメタ解析 パネルによって“中程度、と評価されたものは犬の比較、回顧的研究、あるいは実験犬における盲検化比較試験からなる。
弱い	<ul style="list-style-type: none"> デザイン・実行に制限のある無作為化または非無作為化の観察・レジストリ研究（臨床的 MMVD 犬、生理学的・機械的、実験犬において実施されたもの） パネルによって“弱い、と評価されたものは非比較臨床症例報告・ケースシリーズ、あるいは非 MMVD 犬における実験・臨床研究からなる。 他種の MMVD 実験モデルや、ヒトの自然発生 MMVD の質の高い研究も含む。
専門医の意見	<ul style="list-style-type: none"> 臨床経験、常識、他種の生理学的または機械的研究に基づく。 最も弱い LOE

| MMVD の発生率、病態、病因

▶ 発生率

- 一次診療において、犬の約 10%が心疾患を有する。
- MMVD は最も一般的な心疾患であり、北米では心疾患の 75%を占める。

▶ 病態

- MMVD は最も一般的には左房室あるいは僧帽弁に影響を与える（30%程度において三尖弁にも影響）。
- オスはメスより 1.5 倍多い。
- < 20kg において有病率が高い。
- 時々大型犬にも発生し、心筋機能障害を伴うより速い進行を認めるために予後には注意が必要である。
- 小型犬において一般的に進行はゆっくりであるが、予測はできない。
- ほとんどの犬が心不全徴候発現の数年前から認識可能な心雑音を有する。
- キャバリア（CKCS）は他の犬種よりも若く発症する傾向にあるが、進行の時間経過は特に違いがない。

▶ 病因

- 病因は不明であるが、複数の犬種においては遺伝要素を有し、疾患の重症度もまた遺伝的要素を有する。
- 弁装置の細胞構成要素ならびに細胞間マトリックスの変化によって特徴づけられる。
 - ・ コラーゲン含有量とコラーゲン線維の配列の変化。
 - ・ プロテオグリカン含有量の変化による海綿体層の拡大。
 - ・ 内皮細胞の変化と内皮下肥厚が生じるが、この変化は MMVD 犬に心房内血栓症や感染性心内膜炎のリスク増加をもたらすようにはみえない。
 - ・ 僧帽弁の逸脱は MMVD 犬の一般的な所見であり、いくつかの犬種では顕著な心エコー所見として認める。
 - ・ 進行的な弁構造の変形は効果的な接合を妨げ逆流を生じさせる。進行性の逆流は心臓の仕事量を増加させ、左室のリモデリングを引き起こし（心房、心室の偏心性拡大と細胞内マトリックスの変化）、心室機能不全に繋がる。
 - ・ 罹患犬の弁の線維芽細胞膜上の以上な数または種類のマイトジェン受容体（分裂促進因子受容体:セロトニン、エンドセリン、アンジオテンシン受容体など）が後天的な弁変性の病態生理学に関与することが考えられている。
 - ・ 全身的あるいは局所的な代謝、神経ホルモン、または炎症性メディエーター（内因性カテコラミン、炎症性サイトカインなど）も長期にわたり血行力学的に重要な弁逆流を伴う弁病変またはその後の心筋リモデリングおよび心機能障害の進行に影響を及ぼす。
 - ・ MMVD の病因と進行において、これらの要因の相互作用さらに僧帽弁輪部形状と機械的ストレスの変化がどのように影響を及ぼすかは解明されていない。
- 小型犬において年齢とともに MMVD 罹患率は増加し、13 歳までに弁病変の所見は最大で 85%で認める。
- 個々の MMVD の病変の存在は臨床的に関連のある逆流への進行や心不全徴候の犬を必ずしも特定しない。
- 年齢、進行性心拡大（左房、左室）、E 波増高、NT-proBNP 増加、安静時心拍数増加は MMVD の進行度を適切に予測し、差し迫った心不全リスクのある犬を特定しうる。エコー所見、レントゲン所見の変化率もまた、心不全や心臓病死の高リスク犬を特定しうる。真に予測的なリスク層別化スキームの確立には至っていない。

心疾患と心不全の分類

- “心疾患 (heart disease) ” という用語は僧帽弁粘液腫様変性と同義語として使用する。
- “心不全 (heart failure) ” という用語は心機能不全によって生じる臨床徴候を指す。
 - ・ 心不全は、静脈圧上昇が著しく上昇し肺や体腔に体液が貯まる状態 (うっ血性心不全、または後方心不全)、あるいは心臓の駆出機能が低下して運動時あるいは休息時のいずれかに必要量を供給できないような状態 (前方心不全) によって生じる。
- 2009 年、心臓病と心不全の病期が提唱され、病期における適切な治療のために形態的变化と臨床徴候を重症度に結びつけることを求めた。この病期分類は依然として有用であるが、最近の臨床試験結果はステージ B における治療決定をより容易にするための評価が必要であることを示唆している。

▶ MMVD の病期分類

ステージ	定義	
A	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心疾患を発症するリスクが高い犬で、現時点では心臓の構造的異常は生じていない。(すべての CKCS、その他の心雑音がない素因のある犬種) 	
B	<ul style="list-style-type: none"> ・ 構造的な心疾患の犬 (典型的な弁の病理を伴う、典型的な僧帽弁逆流の心雑音の存在) で、まだ心不全による臨床徴候は現れていない。 ・ 2009 年からの変更点として、心臓形態学的変化のあるステージ B 患者において、治療介入が心不全の臨床徴候発現を遅らせることが強いエビデンスによって支持されている。 	
	B1	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心臓リモデリング所見がレントゲン、超音波検査において認められない無症候性の犬。あるいはリモデリングがあっても治療介入の基準に達していない。
	B2	<ul style="list-style-type: none"> ・ 血行動態的に重症で長期に渡る僧帽弁逆流を有する無症候性の犬。 ・ 心不全の発症を遅らせるための治療介入が明らかに有益であるとされる基準を満たす。左心房、左心室の拡大がレントゲンと超音波検査において認められる。
C	<ul style="list-style-type: none"> ・ 現在あるいは過去に心不全徴候の認められた犬。 ・ 入院治療を必要とする急性心不全の犬と外来で治療できる心不全の犬の治療の違いはパネルによって個々に対処されてきた。 ・ 初めて心不全を発症した犬は積極的治療 (後負荷軽減剤、一時的な換気補助) が必要な重篤な心不全徴候を呈し得ることに注意する必要がある。 	
D	<ul style="list-style-type: none"> ・ 心不全徴候が標準治療に抵抗性を示す終末ステージ。 ・ 臨床的に安定した状態を維持するためには、高度あるいは特殊な治療戦略を必要とし、どこかで弁の外科的修復を実施しなければ治療努力は無駄になる。 ・ 入院治療を必要とする犬か、外来で管理できる犬かはパネル個々に対処されてきた。 	

- このステージングシステムは心不全進行に関与する既知のリスク因子と構造的必要条件を強調している。したがって、分類システムは以下を支援するために設計されている。
 - ・ リスク因子のある MMVD 犬のためのスクリーニングプログラムの開発。
 - ・ 疾患の発症や進行のリスクを軽減させうる治療介入の実施。
 - ・ 慢性疾患としてより効果的に薬物管理、あるいは外科的治療が可能になるように無症候性 MMVD 犬を早期に特定する。
 - ・ 慢性疾患としてより効果的に薬物管理、あるいは外科的治療が可能になるように症候性 MMVD 犬を特定する。
 - ・ 標準治療に抵抗性を示す進行性心不全の症候性 MMVD 犬を特定する。積極的あるいは新しい治療戦略が必要であり、それは手術や緩和的あるいはホスピス型終末医療を含む。

| MMVD の診断と治療のガイドライン

ステージ A

- 心不全発症の平均リスクがより高いが、何も構造的異常を生じていない状態（可聴な雑音がない）。

▶ ステージ A の診断に関する推奨事項（2009 年と変更なし）

- MMVD を発症しやすい傾向のある小型犬：
CKCS、ダックスフンド、ミニチュア/トイ・プードルなどは、定期的な健康管理の一環として、獣医による聴診を毎年受けるべきである。（Class I、LOE 専門医の意見）
- 繁殖犬、特に CKCS のように高リスク犬のオーナー：
毎年ドッグショーや、犬種協会あるいはケンネルクラブが主催し循環器認定医によって指導されるイベントにおけるスクリーニングイベントに参加するのが良い。（Class I、LOE：専門家の意見）

▶ ステージ A の治療に関する推奨事項（2009 年と変更なし）

- 薬物療法：推奨されていない。（Class I、LOE：専門医の意見）
- 食事療法：推奨されていない。（Class I、LOE：専門医の意見）
- 潜在的繁殖犬（一般的な繁殖年齢 < 6-8 歳）：
心雑音や心エコー検査上の MR が検出された場合、もはや繁殖に供されるべきではない。
（Class I、LOE：中程度）

ステージ B

- 構造的異常（MMVD の存在）を有するが、心不全に伴う臨床徴候は認めない。

▶ ステージ B の診断と分類に関する推奨事項

- 聴診

MMVD はスクリーニングや健康診断時に、特徴的な心雑音の聴取によって発見される。

- 胸部レントゲン検査

- ・ 無症候性 MMVD 発見時の血行力学的変化の評価、さらにベースラインの所見を得るために、すべての患者で推奨される。
- ・ MMVD 犬はしばしば気管・気管支疾患を合併しており、無症候時の胸部レントゲンは、将来に呈しうる咳の原因が心原性か非心原性かを鑑別するのに役立つ。

(Class I、LOE：専門医の意見)

- 血圧測定

全身性高血圧の合併の有無、さらにベースラインの血圧を確認するためにすべての患者で推奨される。

(Class I、LOE：専門医の意見)

- 心エコー検査

- ・ 心雑音の原因特定、心腔拡大の重症度評価、合併症特定のために経験豊富な検者による実施が推奨される。
- ・ 専門医による検査は肺高血圧症や左房圧の上昇を含む血行動態的異常を検出しうる。
- ・ 軽度の左房・左室拡大の心エコーでの検出は能力を必要とし、犬種特異的な標準値と比較されるべきである (Class I、LOE：中程度)
- ・ 短軸に加え、最近報告された長軸像心エコー比 (LV/LA、LA//AO、LA/LV) が左房・左室の拡大評価に有用である。(Strohm LE. *J Vet Cardiol.* 2018) (Class I、LOE：強い)

- 心エコー検査が実施できない環境では、胸部レントゲン検査において胸郭形状における顕著なバリエーションと標準 VHS の犬種による差違に注意する必要がある。VLAS (脊椎左房サイズ) が有用である。

(Class I、LOE：中程度)

ステージ B1：心不全を遅延させるための薬物治療を開始する基準には至らない無症候性犬

- レントゲン検査および心エコー検査にて、正常 LA 径および LV 径 (LV 収縮機能は正常) と正常 VHS あるいは VLAS ~ LA および LV 拡大が以下の基準を満たさない範囲の画像所見。

▶ ステージ B1 の治療とモニタリングに関する推奨事項 (2009 年と変更なし)

治療

- 推奨モニタリング間隔内での心不全への進行は不確実である。治療が有効であるというエビデンスがない。
- 薬物療法、食事療法ともに推奨されていない。(Class I、LOE：専門医の意見)

モニタリング

- 心エコー検査 (心エコーが実施できなければレントゲン検査) による再評価を 6-12 ヶ月であることを推奨。(複数のパネリストが大型犬ではもっと頻繁なモニタリングを推奨)

(Class I、LOE：専門医の意見)

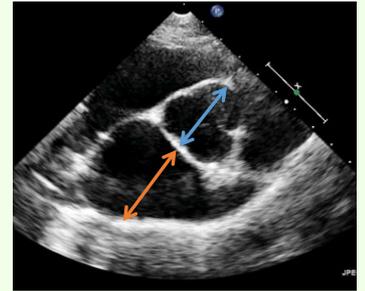
ステージ B2：心不全を遅延させるための薬物治療を開始する基準に至る無症候性犬

▶ ステージ B2 の診断基準：

心不全徴候発症前の治療による恩恵を受け得る可能性が高い犬の検出（Class I、LOE：強い）

- 心雑音強度： $\geq 3/6$
- 心エコー検査：LA/AO ≥ 1.6 （右側短軸断面における拡張早期）（下図）
体重標準化左室拡張期径（LVIDDN） ≥ 1.7 （下表）
- 犬種調整 VHS： ≥ 10.5

BW	LVIDD(cm)	BW	LVIDD(cm)	BW	LVIDD(cm)	BW	LVIDD(cm)
1	1.7	6	2.9	11	3.4	16	3.8
2	2.1	7	3.0	12	3.5	17	3.9
3	2.4	8	3.1	13	3.6	18	4.0
4	2.6	9	3.2	14	3.7	19	4.0
5	2.7	10	3.3	15	3.8	20	4.1



LVIDDN ≥ 1.7 となる体重ごとの LVIDD (LVIDDN = LVIDD(cm) / 体重(kg)^{0.294}) LA/AO

- ・ 治療は生涯にわたり必要なため、理想的には治療以前にこれらすべての基準を満たすべきである。
- ・ これらの基準のうち、心エコー検査による左房・左室拡大の所見が治療による恩恵を受けられる犬の検出にとって信頼できる方法である。
- ・ ステージ B2 の心臓リモデリングおよび拡大の信頼できるレントゲン検査マーカーの研究が進行中であるが、このステージを検出するための決定的なレントゲン検査所見は現時点ではない。

心エコー検査の測定値を欠く場合、心拡大の明確なレントゲン所見（一般的な犬種、VHS ≥ 11.5 、あるいは犬種特異的 VHS が利用可能であれば「犬種調整性、VHS）、あるいはレントゲン検査か心エコー検査の心拡大パターンが増大傾向の所見は定量的な心エコーの代わりとなる。

（Class I、LOE：専門医の意見）

・ VLAS（右図参考）

- レントゲンにおける左房拡大の新しい指標。
- 左房サイズ推定の定量的方法。
- 右あるいは左ラテラルのレントゲンにおいて、気管分岐部の最腹側面の中心から後大静脈の背側面と交わる LA の最尾側にラインを描き、そのラインを第 4 胸椎椎体の頭側縁に置き換える。
- ステージ B2 のリモデリングを正確に予測するための VLAS を決定する研究が進行中だが、心エコー検査を利用できない場合、VLAS ≥ 3 がおそらくステージ B2 を検出するであろう。
（Class I、LOE：中程度）



▶ ステージ B2 の治療に関する推奨事項

- ピモベンダン：
 - ・ 推奨される。
 - ・ 0.25 - 0.3 mg/kg PO q12h (Class I、LOE：強い)
- 食事療法：
 - ・ 推奨される。
 - ・ 軽度のナトリウム制限と最適な身体状態を維持するための十分なタンパク質とカロリーを含む食餌。(Class II a、LOE：弱い)
- ACEI：
 - ・ ステージ B2 において、初診時の患者あるいは継続的なモニタリングにおいて顕著に増大する場合、パネリスト 5/10 が ACEI の使用を推奨する。(地理的理由において低コストな場合 Class II a、LOE：弱い)
 - ・ ステージ B における ACEI の臨床試験の効果は様々な結果を示している。
- β ブロッカー：
 - ・ 心不全を遅延させるための治療としては推奨されない。
 - ・ ステージ B における臨床試験の有効性は得られていない。(Class III、LOE：弱い)
- スピロノラクトン：
 - ・ 心不全を遅延させるための治療としては推奨されない。
 - ・ ステージ B2 における臨床試験はまだ発表されていないが、パイロット研究はスピロノラクトンを支持している。(Class II b、LOE：専門医の意見)
- その他の薬物療法：
 - ・ ほとんどのパネリストが推奨していない。
 - ・ 一部のパネリストが特殊な状況の進行したステージ B2 において以下の薬物を使用する。 β ベロッカー、アムロジピン (Class III、LOE：専門医の意見)
- 咳止め：
 - ・ 一部のパネリストが、進行したステージ B2 において心拡大が気管支を圧迫したことが原因の咳において咳止めが有効。(Class II a、LOE：専門医の意見)
- 外科的介入：
 - ・ 一部のパネリストが進行したステージ B2 において可能であり、いくつかの安全性の高い施設にアクセス可能であれば推奨する。

ステージ C

- 現在あるいは過去に心不全徴候が生じるほどに重度な MMVD 犬。
- ステージ C は心不全徴候を経験し、標準の心不全治療に抵抗性ではない犬の全てを含む。
- 標準治療により心不全徴候が改善してもステージ C に分類される。
- 特殊なケースとして、外科的に僧帽弁が修復された場合にはステージ B となる。
- 標準薬物療法のガイドラインが、栄養管理とともに入院管理と在宅管理の両方で提案されている。
- ステージ C の患者の中には致命的な臨床症状を呈し、標準治療よりもより広範な急性期治療が必要な場合がある。ステージ D の治療戦略が一時的に必要なかもしれない。
- ステージ C と D の両方において、心不全の急性期治療は血行動態と組織酸素供給を調節することに焦点を当てる。これはモニタリングと患者の前負荷、後負荷、心拍数、収縮力、酸素化を最適化することによって達成される。心拍出量の改善、僧帽弁逆流の減少、臨床症状の改善が完全なる目標である。
- 慢性期管理（外科的修復が不可能な臨床段階）は、疾患の進行を緩徐にするための追加薬物の使用中に血行動態を維持し、生存期間の延長、CHF の徴候軽減、運動能改善、体重維持、QOL の改善に焦点を当てる。

▶ ステージ C の診断に関する推奨事項

- シグナルメント、病歴、身体検査がステージ C の心不全患者を検出する助けとなる。
体重減少のない肥満犬はおそらく MMVD に伴う心不全ではない。
顕著な洞不整と比較的徐脈な犬はおそらく洞調律あるいは頻脈を伴う類似の臨床症状（咳、呼吸困難）よりも MMVD に伴う臨床徴候ではない。
- 典型的な臨床徴候と病歴：
 - ・ 頻呼吸、落ち着きがない、呼吸困難、咳。
 - ・ MMVD リスクのある集団では慢性気管支疾患の有病率が比較的高いので、左心尖部の典型的な心雑音の存在は必ずしも CHF による咳を意味しない。
- 臨床データベース：
 - ・ 胸部レントゲン、理想的には心エコー検査が実施されるべき。
 - ・ 基本の臨床検査 – PCV、血清蛋白、クレアチニン、尿素窒素、電解質、USG
 - ・ 腎不全は心不全における重要な合併症である。
- 心エコー検査
 - ・ ドプラ法を用いた検査がステージ C と D の診断に有効である。
 - ・ MMVD の存在を確定し、心腔拡大と心機能を定量化し、LV 充満圧を推定し、合併症を検出する。
例) 肺高血圧症、後天性心房中隔欠損症、心房破裂あるいは心臓腫瘍による心膜液
 - ・ 治療前における E 波の低速所見は左心不全の診断に反します。
ステージ C、D の犬のほとんどが、E 波の高速所見を有する。
 - ・ 肺高血圧症の徴候（運動不耐性、咳、失神、腹水）を有する犬において、スペクトラル・ドプラ法は診断を実証し、治療の意思決定を補助してくれる。
- 血清 NT-proBNP
 - ・ MMVD 犬において臨床症状の原因を特定するのに役立つ。
 - ・ NT-proBNP の陽性的中率は十分ではない。
 - ・ 咳、呼吸困難、運動不耐性の臨床徴候のある犬において正常あるいはほぼ正常であれば心不全が原因でないことを強く支持する。
- 臨床徴候を伴う犬のほとんどが中年期あるいは高齢であり、CHF 治療が予期される場合は、血圧、CBC、生化学、尿検査を実施しておくべきである。

▶ ステージ C の急性期（入院）治療に関する推奨事項

- フロセミド：
 - ・ 2 mg/kg IV (or IM)
患者の呼吸状態が十分に改善（呼吸回数、努力性呼吸の軽減）するまで 1 時間ごとに 2mg/kg IV or IM
あるいは、4 時間以内に総量 8mg/kg。 （Class I、LOE：専門医の意見）
 - ・ 致命的な肺水腫^{*}ではボラス投与後に CRI 0.66 - 1 mg/kg/hr （Class II a、LOE：弱い）
※ 重篤な呼吸困難に伴う泡沫の喀出、レントゲン検査でのホワイアウト肺、
フロセミドのボラスによって呼吸回数、努力性呼吸の改善が 2 時間以内に認められないケースなど
- 飲水：いったん利尿が開始したら自由飲水。（Class I、LOE：専門医の意見）
- ピモベンダン：
 - ・ 0.25 - 0.3 mg/kg PO q12hr
 - ・ ステージ C の急性期よりも慢性期におけるピモベンダンの使用を支持する臨床研究が存在するが、血行動態と経験的な点から急性期でも強く推奨する。多くの国でピモベンダンは IV 投与可能である。
（Class I、LOE：弱い）
- 酸素投与：湿度・温度管理可能な酸素室、あるいは経鼻酸素カニューレ。（Class I、LOE：専門医の意見）
- 機械的治療：腹腔穿刺、胸腔穿刺 - 呼吸困難の原因と判断されれば推奨。（Class I、LOE：専門医の意見）
- 鎮静：
 - ・ 呼吸困難に伴う苦痛が治療されるべきである。
 - ・ 麻薬や麻薬と抗不安薬の併用がパネリストによって実施されている。
 - ・ モニタリング - 血圧、呼吸の反応。
 - ・ ブトルファノール 0.2 - 0.25mg/kg IM or IV（最も利用される）
 - ・ ブプレノルフィン 0.0075 - 0.01 mg/kg + アセプロマジン 0.01 - 0.03 mg/kg IV IM SC
 - ・ 他、モルヒネ、ヒドロコドンなど
（Class I、LOE：専門医の意見）
- 最適な看護：
 - ・ 適切な温度・湿度の維持、枕による頭部の持ち上げ、鎮静時の伏臥姿勢（Class I、LOE：専門医の意見）
- ドブタミン：
 - ・ 上記治療に適切に反応しない患者では、心室機能改善のために使用しうる。
 - ・ 2.5 - 10 μ g/kg/min CRI（開始量 2.5 μ g/kg/min）
 - ・ モニタリング - 使用中は心電図。頻脈や異所性拍動を認めた場合には減量。
（Class I、LOE：専門医の意見）
- ニトロプルシドナトリウム：
 - ・ 致命的な肺水腫においてしばしば有用。1 - 15 μ g/kg/min CRI 48hr
 - ・ 米国では高価。利用不可能であればヒドララジンやアムロジピンの利用も可能。
（Class I、LOE：専門医の意見）
- ACEI：
 - ・ 0.5 mg/kg PO q12hr
 - ・ 慢性期において Class I だが急性期でも推奨。利尿剤・ピモベンダンとの併用に関するエビデンスは不明だが、急性心不全時に利尿剤単独よりも ACEI+利尿剤の方が左房圧を低下させる報告がある。
（Class II b、LOE：弱い）
- ニトログリセリン軟膏：
 - ・ 入院後最初の 24-36 時間、約 0.5 インチ/10kg、無毛あるいは剃毛した皮膚に使用。
 - ・ 一部のパネリストが 12 時間間隔で使用。（Class II b、LOE：弱い）

▶ ステージ C の慢性期（在宅）治療に関する推奨事項

- フロセミド：
 - ・ 2mg/kg q12hr の継続投与、あるいは患者の快適さを維持するために必要に応じて投与。
 - トラセミド：
 - ・ 入院中の CHF 管理がフロセミドでは困難あるいは限定的な効果であった場合に使用。
 - ・ フロセミドの 1/10 - 1/20 量あるいは 0.1 - 0.3 mg/kg q24hr（Class I、LOE：中程度）
 - ステージ D への進行を示唆する場合：
適切なピモベンダン、ACEI、スピロノラクトンを使用している場合、フロセミド \geq 8mg/kg q24hr が必要な場合（あるいは同等のトラセミド）→ 利尿剤への耐性を考慮することが必要
- コンプライアンス(薬剤の非投薬)、ナトリウムの過剰摂取、吸収遅延(腸管の浮腫)、尿細管腔への分泌障害(慢性腎疾患、加齢、NSAIDs 使用)、低タンパク血症、低血圧、ネフロンのリモデリング、神経液性因子の活性化など。
- 血液検査：
 - ・ フロセミド開始から 3-14 日にクレアチニン、BUN、電解質の測定が推奨される。(Class I、LOE：弱い)
 - ACEI：
 - ・ 許容されるならば開始あるいは継続。
 - ・ ステージ C では ACEI 開始から 3-14 日にクレアチニン、BUN、電解質の測定が推奨される。クレアチニンがベースラインよりも \geq 30% 上昇した場合には AKI を疑う。(Class I、LOE：弱い)
 - スピロノラクトン：
 - ・ ステージ C 慢性期において推奨される。
 - ・ 2.0 mg/kg PO q12-24hr
 - ・ 有効性は抗アルドステロン作用によるものと考えられている。(Class I、LOE：中程度)
 - ピモベンダン：継続、0.25 - 0.3 mg/kg PO q12hr（Class I、LOE：強い）
 - β ブロッカー：
 - ・ CHF の臨床徴候（肺水腫など）が認められる場合に開始を推奨しない。(Class IV、LOE：弱い)
 - ・ ステージ C 以前より使用していた場合、ほとんどのパネリストが継続、複数が低心拍出、低体温、徐脈などのために必要であれば減量する。(Class II b、LOE：専門医の意見)
 - ニトログリセリン：ステージ C 慢性期ではどのパネリストも使用しない。(Class III、LOE：専門医の意見)
 - 在宅での広範囲なケアプログラムの構築とサポート：
 - ・ 理想の体重、食欲、呼吸数・心拍数モニタリングの促進プログラム。薬物治療計画へのアドヒアランスと投与量の調節を強化するためのクライアントサポート。(Class I、LOE：専門医の意見)
 - ・ ベースラインに比べて安静時呼吸数増加の発見が代償不全の最良の予測値。(Class I、LOE：中程度)
 - 外科的介入：合併症が低い施設では有益性が得られる。(Class I、LOE：中程度)
 - 心房細動の合併：
 - ・ レートコントロールのためにジルチアゼム、しばしばジゴキシンの併用が推奨される。
 - ・ ジルチアゼムは選択、調整される製剤によって適度な用量で開始されるべきである。理想的には、平均心拍数（ホルター心電図を利用）が正常に近いが、少なくとも $<$ 125bpm。(Class I、LOE：中程度)
 - ジゴキシシン：
 - ・ 0.0025 - 0.005 mg/kg PO q12hr（投与 8 時間後に目標血漿濃度に到達させるため；0.8-1.5ng/mL）
 - ・ ステージ C 慢性期における持続的な心房細動においてのみ推奨。通常はジルチアゼムと併用。
 - ・ 有害作用や中毒のリスクにある患者では許容できない。(正常値以上の CREA、心室異所性興奮、アドヒアランスへの懸念、頻繁・予測不可な嘔吐・下痢を呈する慢性胃腸疾患) (Class II b、LOE：中程度)
 - 咳止め：一部のパネリストが時々有効であると考える。(Class II b、LOE：専門医の意見)
 - 気管支拡張剤：一部のパネリストが時々有効であると考える。(Class II b、LOE：専門医の意見)

▶ ステージ C の食事療法に関する推奨事項

- **心臓悪液質：**
 - ・ 体重減少を伴うあるいは伴わない、心不全に関連した筋肉減少あるいは除脂肪体重の減少として定義。
 - ・ 負の予後因子であり、治療よりも予防が容易である。
(Class I、LOE：中程度)
- **必要カロリー：**
 - ・ 体重減少を最小限にするためのステージ C における適切な維持カロリー = 60 kcal/kg
 - ・ 食欲を改善するためのシンプルな料理が有益である。
例) 温めたフード、ウェットとドライの混合、様々なフードを提供するなど。
(Class I、LOE：中程度)
- **食欲不振：**
 - ・ 食欲不振について明確に取り組み、調査し、薬物誘発性または他の特定可能な原因を治療する。
(Class I、LOE：専門医の意見)
- **体重、BCS：**
 - ・ 来院のたびに BCS・体重を記録し、BCS・体重の臨床的に関連した変化の理由を調査する。
(Class I、LOE：専門医の意見)
- **タンパク質：**
 - ・ 適切なタンパク質を摂取し、合併した腎不全が重度でない限り CKD 治療のための低タンパク食は避ける。
(Class I、LOE：中程度)
- **ナトリウム：**
 - ・ すべての食物源（ドッグフード、おやつ、テーブルフード、薬の投与に使用する食品を含む）からのナトリウムを考慮して、ナトリウム摂取を適度に制限し、加工食品またはその他の塩蔵食品は避ける。
(Class I、LOE：中程度)
- **カリウム：**
 - ・ 血清電解質をモニタリングして、低カリウム血症が認められれば、自然あるいは商業品から補充する。
トラセミドの投与症例でより一般的。
(Class I、LOE：専門医の意見)
 - ・ 利尿剤の使用による高カリウム血症は比較的多い。高カリウム血症ではカリウム含有の多い食事は避ける。
(Class I、LOE：専門医の意見)
- **マグネシウム：**
 - ・ 心不全が進行し不整脈を認める場合にはモニタリングを考慮する。低マグネシウム血症が認められた場合にはマグネシウムの補充を実施。(Class II a、LOE：専門医の意見)
- **オメガ 3 脂肪酸：**
 - ・ 食欲減退、筋肉喪失、不整脈のある犬ではオメガ 3 脂肪酸の補充を考慮する。(Class II a、LOE：中程度)

ステージ D

- ステージ C の標準治療に抵抗性の心不全徴候を呈する患者。
- 心不全症状の管理のために薬剤を標準用量（ピモベンダン 0.25 - 0.3 mg/kg PO 12hr、ACEI 標準用量、スピロノラクトン 2.0 mg/kg）で使用しながら、なおかつ総量 8mg/kg/day 以上のフロセミド（同等のトラセミド）が必要である状態。
- 洞性脈や心房細動に対する寢室の反応性調節 (<125bpm) のために必要であれば抗不整脈薬の使用。
- このステージにおける薬物の効果と安全性に取り組んできた研究はほとんどない。
臨床試験のエビデンス不足と心不全の終末ステージ患者の多様な臨床症状のために、個々の薬物・食事療法のタイミングと実行に関する有意義なコンセンサスガイドラインの作成が困難である。
- 外科的介入は実行可能であれ提示される。しかし、周術期の高い死亡率と生存率の減少も報告されている。
- ステージ C と同様に薬物治療ガイドラインは食事療法と入院・在宅の両方での管理が提案されている。

▶ ステージ D の診断に関する推奨事項

- 難治性 CHF の定義：
ステージ C の診断ステップにステージ C の治療に抵抗性であることを加えて定義される。

▶ ステージ D の急性期（入院）治療に関する推奨事項

- フロセミド：重度の腎不全がない場合（例 クレアチニン > 3 mg/dL ）
 - ・ 2 mg/kg IV の追加が可能。
呼吸困難（数、努力性）が改善するまで、または最大 4 時間内で、追加のボース投与あるいは CRI (0.66 – 1 mg/kg/hr) のいずれかを実施。（Class I、LOE：専門医の意見）
- トラセミド：
 - ・ フロセミドに適切に反応しない場合に使用する。
 - ・ 0.1 - 0.2 mg/kg q12-q24hr あるいはフロセミドの約 5-10%。
 - ・ トラセミドによる利尿はフロセミドの頻回投与に比べ RAAS 活性が少なく、フロセミドの CRI による利尿でも認められる反応と類似している。（Class I、LOE：専門医の意見）
- 飲水：いったん利尿が開始したら自由飲水
- 腹腔穿刺、胸腔穿刺：呼吸困難と不快さを軽減させるためであれば実施。（Class I、LOE：専門医の意見）
- 酸素投与：ステージ C における酸素投与に加えて、機械的換気補助が患者を楽にできる可能性がある。
薬剤が効果を発揮するまでの時間や、急性増悪時の僧帽弁逆流増加による左房圧上昇に対して左房拡張が適応する時間を与える（腱索断裂など）。（Class I、LOE：弱い）
- 後負荷軽減：
 - ・ 厳密な動脈圧のモニタリングとともに、より強い後負荷軽減が推奨される。
 - ・ 機械的換気と IV 血管拡張剤・変力薬が必要な場合、利用可能であれば、非観血的測定よりも末梢動脈カテーテルによる動脈圧のモニタリングが好ましい。
 - ・ ニトロプルシドナトリウム（後負荷軽減）、ドブタミン（変力補助）
経口後負荷軽減薬や変力薬の効果が待てないほど重篤な場合に、単剤あるいは併用の CRI が推奨される。
開始用量 1.0 μg/kg/min、15-30 分ごとに増量し最大 10 - 15 μg/kg/min（血行動態と難治性肺水腫が改善するまで 12-48 時間の使用）
治療の潜在的リスクを最小限にするために継続的な ECG と血圧測定を推奨する。
 - ・ ヒドララジン - 0.5 - 2.0 mg/kg PO、低用量から開始して効果が得られるまで調節する
アムロジピン - 0.05 - 0.1 mg/kg PO、同様に効果が得られるまで調節する
しかし、約 3 時間は最大の効果には達しないので、ゆっくり調節することが義務づけられている。
 - ・ これらの薬剤は ACEI、ピモベンダンに追加として推奨される。
 - ・ 重篤で長引く低血圧（厳密に血圧をモニタリングして、収縮期血圧 > 85mmHg あるいは平均血圧 > 60mmHg）を避けるために警戒が必要。
 - ・ 血清クレアチニン値の再評価が開始後 24-72 時間以内に必要である。
 - ・ 後負荷の軽減は心拍出量を増大させるため、必ずしも血圧を低下させるものではない。
- シルデナフィル：
 - ・ ステージ D における肺高血圧症（PH）の合併において使用される。
 - ・ 開始用量 1 – 2 mg/kg PO q8hr、必要に応じて調節。
 - ・ PH の症状 - 失神、咳、息切れ（呼吸困難）、レントゲン検査において肺浸潤を認めることもある。（Class I、LOE：中程度）
 - ・ 左心不全患者における腹水や頸静脈怒張の存在は PH を示唆し、シルデナフィルの恩恵を受けられる可能性がある。（Class II a、LOE：弱い）
- ピモベンダン：
 - ・ 3 回目の 0.3 mg/kg PO (0.3mg/kg PO q8hr) も考慮。（適応外使用のためオーナーの承認が要る）
 - ・ 複数のパネリストが自宅にて投与されていても入院時の追加を推奨。（Class II a、LOE：専門医の意見）
- 気管支拡張剤：一部のパネリストが肺水腫時での使用を推奨。（Class II b、LOE：専門医の意見）

▶ ステージ D の慢性期（在宅）治療に関する推奨事項

- フロセミド：
 - ・ 腎不全により制限されなければ肺水腫や体腔内液体の軽減のために必要な増量がなされるべき。増量後、12-48 時間以内にモニターされるべき。
 - ・ 食欲不振は高窒素血症の発症リスクを上昇させる。
 - ・ 特異的戦略、投与量増加の程度はパネリストによって異なる。
例) 2 回の高用量よりも 8 時間ごとに同量を分割、1 回の SC 用量を 4 時間ごとに置き換える、体重や胴回りの測定値に基づき柔軟に SC。
 - ・ 利尿剤の耐性に関してはステージ C を参照。
(Class II b、LOE：専門医の意見)
- トラセミド：
 - ・ フロセミドに適切に反応しない場合に使用。
 - ・ 開始量 0.1 - 0.2 mg/kg PO あるいはフロセミドの約 5-10%、必要であれば 0.6 mg/kg までを 12 時間ごとに分割して投与。(Class I、LOE：中程度)
- スピロノラクトン：
 - ・ 推奨されるステージ C において開始していなければ使用。(Class I、LOE：中程度)
- β ブロッカー：
 - ・ 心房細動におけるレートコントロールに使用されていない限り、このステージでは推奨されない。
(Class IV、LOE：専門医の意見)
 - ・ 安定化かつジギタリス適用後の心房細動における心室反応性の低下時に有効であるが、陰性変力作用に注意が必要。(Class II b、LOE：専門医の意見)
 - ・ すでに開始されている β ブロッカーは休薬すべきではないが、他の薬剤により息切れが管理できない、または徐脈、低血圧が存在する場合は減量すべき。(Class II b、LOE：専門医の意見)
- ヒドロクロロチアジド：
 - ・ 複数のパネリストがフロセミドやトラセミドに加えて様々な投与計画での使用を推奨。
(2-4 日ごとの断続的な使用を含む。)
 - ・ 一部のパネリストが急性腎不全と著しい電解質バランスの異常を警告した。
(Class II b、LOE：専門医の意見)
- ピモベンダン：
 - ・ 一部のパネリストが 0.3 mg/kg 3 回目/日などの増量、あるいは繰り返し救命が必要ならばより高用量。
(Class II a、LOE：専門医の意見)
- 後負荷軽減：
 - ・ ヒドララジンあるいはアムロジピンによる後負荷軽減は血行動態への有益性と咳の回数の減少につながりうる。
- ジゴキシシン：
 - ・ 一部のパネリストがステージ C における心房細動に推奨した同用量（比較的低用量）をステージ D の洞調律を含むすべての患者（禁忌症例を除く）に推奨。(Class II b、LOE：専門医の意見)
- シルデナフィル：
 - ・ 運動に関連する症状の管理、さらに心エコーにて中程度から重度の PH にと診断される症例の腹水管理に有効である。(Class II a、LOE：弱い)
- 咳止め：一部のパネリストは慢性で難治性の咳に対して推奨。(Class II a、LOE：専門医の意見)
- 気管支拡張剤：一部のパネリストは慢性で難治性の咳に対して推奨。(Class II b、LOE：専門医の意見)

▶ ステージ D の食事療法に関する推奨事項

- ステージ C の食事療法が全て適用される。
- 難治性の体液貯留がある患者では、食欲や腎機能を損なうことなく与えることができるならば、食事性ナトリウム摂取を減らすべきである。

(Class II a、LOE：専門医の意見)