

## B. 医療関係者の皆様へ

### 1. 早期発見と早期対応のポイント

#### (1) 早期に認められる症状

労作時の息切れ、易疲労感、発作性の夜間呼吸困難<sup>注)</sup>、咳嗽（せき）、血痰（泡沫状・ピンク色の痰）といった息苦しさ（肺うっ血症状）、および下腿浮腫、腹部膨満、食欲不振、陰嚢水腫、急激な体重増加といった全身うっ血症状が特徴的的症状である。重症例では、尿量が低下（夜間多尿）し、手足の冷感、倦怠感、意識混濁といった低心拍出性循環不全症状が出現する。感冒症状に似た喘息様のせきには注意を要する。

医療関係者は、上記症状のいずれかが認められ、その症状の持続や急激な悪化を認めた場合には早急に入院設備を有した循環器科のある専門病院に紹介する。

注) 就寝1~2時間後になると呼吸困難感が出現し、起床して新鮮な空気を求めてしばらく歩き回ると楽になる、あるいは半身を起こし坐位に変換すると軽減する。しかし、就寝しても1~2時間後には呼吸困難を再び生じる（起坐呼吸）。

#### (2) 副作用の好発時期

原因医薬品やその発症機序によって好発時期は異なる。ドキソルビシン（アントラサイクリン系抗がん剤）は、生涯累積使用量が500 mg/m<sup>2</sup>以上に達すると心筋障害が発症するとされている。また薬剤による心筋炎は、被疑薬投与から数時間から数日で発症する中毒性心筋炎と、発症までに数日から数ヶ月かかる過敏性心筋炎とが存在する。

#### (3) 患者側のリスク因子

- ・ 心不全の既往がある患者は、薬剤による心不全症状が出現しやすい。そのため、明らかに心毒性作用を有する薬物では、心筋障害を発症するとして知られている通常の生涯累積閾値以下でも心不全をきたすことがあるので注意を要する。
- ・ 薬剤性心筋炎を発症する患者背景は不明であるが、自己免疫疾患やアレルギー有病者に好発することが知られている。

#### (4) 推定原因医薬品

①薬理作用として心不全を生じる薬物：心抑制作用を有するβ遮断薬、徐脈化作用や催不整脈作用を有する抗不整脈薬などがある。②心筋

障害をきたす薬物：心毒性作用を有する抗がん剤や心筋炎の引き金となるアレルギー機序を有する薬剤（必ずしも、特定の薬物に起因するとは限らない）などがある。③循環血液量を増大する（前負荷増大）薬物：副腎皮質ステロイド薬、ピオグリタゾン、非ステロイド性抗炎症薬（解熱消炎鎮痛薬：NSAIDs）などが挙げられる。

#### （５）医療関係者の対応のポイント

（４）の処方を受けている患者で、被疑薬投与開始により心不全症状が出現したら、被疑薬を中止し、心機能検査を定期的に行う必要がある。うっ血性心不全の早期発見には、（１）で述べた心不全症状の病歴聴取を丹念に行うことが肝要である。被疑薬中止により速やかな改善が認められれば、副作用と判断できる。

##### [早期発見に必要な検査項目]

- ・聴診、視診および触診：奔馬調律（ギャロップリズム）と肺う音の聴取、内頸静脈の怒張、肝臓の腫大、腹水貯留、下腿浮腫など
- ・胸部エックス線、心電図、心臓超音波検査
- ・バイオマーカー：BNP（脳性ナトリウム利尿ペプチド）値、心筋トロポニンT値など。

## 2. 副作用の概要

### （１）自覚症状

左房圧上昇による肺うっ血に起因する症状として、初期には労作時の息切れや動悸、易疲労感を自覚するが、安静時には無症状である。病勢が進行すると発作性夜間呼吸困難や起坐呼吸を生じ、安静時にも息苦しさを伴うようになる。右房圧上昇による体静脈うっ血に基づく症状として、浮腫、食欲不振、腹部膨満感、便秘などがある。心拍出量の減少による症状には、易疲労感、乏尿、四肢冷感、集中力低下、意識障害が挙げられる。

### （２）他覚症状

脈拍は微弱で頻脈となり、しばしば不整脈や交互脈を認める。体静脈うっ血による頸静脈怒張や下腿浮腫、肝腫大、肝頸静脈逆流を認める。心音についてはⅢ音、Ⅳ音を聴取し、奔馬調律（ギャロップリズム）が特徴的である。肺野では水泡音と湿性う音が聴取される。肺水腫ではこれに加えて笛音が混じり、泡沫状喀痰を伴う。末梢循環不全が進行する

と、四肢は冷たく湿潤で、チアノーゼを認める。(肺水腫の詳細については、重篤副作用疾患別対応マニュアル「肺水腫」を参照のこと)

### (3) 臨床検査値

交感神経系の亢進を反映して血漿中ノルエピネフリン値が上昇する。ノルエピネフリン値が高いほど予後が悪いとされる。BNPは、心不全や心肥大などの病態において、主に心室筋にて合成、分泌される。BNP濃度の増加はNYHA(ニューヨーク心臓協会)の心機能分類とよく相関するとされ、心不全診断に有用なマーカーである。

### (4) 画像検査所見

胸部エックス線検査が心不全診断に役立つ。左心不全による所見としては、心拡大(左房または左室の拡大)、肺静脈うっ血による間質性浮腫、肺泡性浮腫、胸水貯留などがある。右心不全には、右心系の拡大、肺血流減少による肺血管陰影の減少、肺高血圧をきたすと肺動脈幹または肺動脈中枢部の拡大と末梢側の狭小化を示す。

非侵襲的に基礎疾患の診断および心機能を評価する目的で、心臓超音波検査がよく行われる。各心腔拡大の程度、心収縮能、拡張能、心肥大の有無、機能的房室弁逆流の程度、局所壁運動異常の程度などを評価する。

### (5) 病理組織所見

左心不全では肺静脈系のうっ血、右心不全では体静脈系のうっ血を生じる。うっ血により毛細管圧が上昇し、血漿浸透圧を超えると体液成分が組織内へ滲出してくる。肺のうっ血では肺胞壁の毛細血管は拡張し、肺胞内に滲出液がみられる。肺胞壁の間質には膠原線維が増加し、肺胞壁は肥厚する。肝うっ血では肝静脈は拡張し、小葉中心部は暗赤色、小葉周辺部は黄色調を呈し、暗赤色と黄色が入り混じる(にくずく肝)。やがて小葉中心部から結合織が増加し、実質の改築がおこってくる。

### (6) 発症機序

心臓に対する陰性変力作用もしくは陰性変時作用により、心不全の発症・悪化をきたす。また、尿細管でのNa再吸収を促進する薬剤は、Na貯留による循環血液量増大により、心不全を誘発する。

### (7) 医薬品ごとの特徴

- ・  $\beta$ 遮断薬は心拍数の減少、心収縮力の減弱、伝導速度の遅延をきたし、心不全の悪化・誘発をもたらす。

- ・ 抗不整脈薬は陰性変力作用、陰性変時作用により心不全をきたす。
- ・ ドキソルビシンをはじめとするアントラサイクリン系抗がん剤は心筋細胞のミトコンドリア機能を障害し、心不全を引き起こす。
- ・ 副腎皮質ステロイドは鉍質コルチコイド作用を有しており、尿細管での Na 再吸収を促進し Na 貯留をきたす。
- ・ 非ステロイド性抗炎症薬はアルドステロン拮抗作用のあるプロスタグランジンの生合成を抑制するため、アルドステロンの作用が相対的に増強し、水分貯留をきたす。

#### (8) 副作用発現頻度

心不全の報告された医薬品を別表に記載した。現時点では原因医薬品ごとの副作用発現頻度は明らかでない。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

#### (1) 概念

心不全は、全身が必要とするだけの有効な循環血漿量を心臓が駆出できないことを表す概念であり、そのような病態に至る原因には多数の疾患がある。

#### (2) 見落としとしてはいけない所見

被疑薬投与後に、次に示す自他覚所見を認めた場合は速やかに詳細な病歴聴取と理学診断を行い、同時に諸臨床検査を施行する。表 1 は世界的に広く用いられている心不全の診断基準を示す。大基準 2 つ、もしくは 1 つの場合には小基準 2 つを満たすものを心不全とする。

表 1 心不全診断基準（フラミンガム）

大基準	小基準
<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 夜間発作性呼吸困難</li> <li>・ 頸静脈怒張</li> <li>・ 湿性ラ音</li> <li>・ 心拡大</li> <li>・ 急性肺水腫</li> <li>・ Ⅲ音奔馬調律</li> <li>・ 静脈圧上昇</li> <li>・ 循環時間延長（<math>\geq 25</math> 秒）</li> <li>・ 肝頸静脈逆流</li> <li>・ 治療に反応して、5 日間で 4.5kg 以上の体重減少</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 下腿の浮腫</li> <li>・ 夜間咳嗽</li> <li>・ 日常的な労作での呼吸困難</li> <li>・ 肝腫大</li> <li>・ 胸水</li> <li>・ 身体活動の低下 （最高時の 1/3 以下）</li> <li>・ 頻脈（<math>\geq 120</math>bpm）</li> </ul>

### （3）参考所見

自覚症状として認められるのは、夜間発作性呼吸困難、体重増加、夜間咳嗽、起座呼吸、下腿浮腫、労作時息切れや動悸である。身体所見では、頸静脈怒張、湿性ラ音、心拡大、Ⅲ音・Ⅳ音亢進、頻脈、肝腫大、下腿浮腫を認める。

これらの自他覚所見からうっ血性心不全が疑われた場合は、胸部エックス線、心電図、心臓超音波検査、BNP の測定と一般的な血液・尿検査を行う。BNP 値の上昇は心不全診断において感度、特異度も高いことが知られている。ただし、高齢者、腎機能障害を有する患者では高値を示すことがあるので注意をする必要がある。さらに、4. に述べる他疾患との鑑別を行う。

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

心不全症状の原因となる疾患は多岐にわたるため、詳細な問診および身体診察が重要となる。

### （1）肺疾患

気管支喘息に代表される肺疾患や感冒との鑑別診断は、問診や身体所見だけでは判断が難しいことが多い。呼吸困難が起座位で軽快する場合は心不全である場合が多く、喀痰などの排出により軽快する場合は肺疾患の可能性が強い。両者を鑑別する方法として、BNP 値の測定が有用

である。また、うっ血性心不全では、胸部エックス線の心拡大、肺うっ血像を認めることが多く、心臓超音波検査を用いた心機能低下を検出することも有用である。

## (2) 腎不全

腎不全と心不全の鑑別に関しては、どちらの病態も体液貯留を認めるため、問診、身体所見による鑑別は難しい。採血による腎機能検査値異常を認めるときは、腎不全による可能性が高い。しかし両者を合併することも多く、より詳細な臨床検査が必要である。

## (3) 貧血、甲状腺機能異常

貧血、甲状腺機能異常による症状の場合には、採血検査を行うことにより、鑑別診断が比較的容易に行える。

## (4) 肺血栓塞栓症

肺血栓塞栓症との鑑別診断は、肺血流シンチグラフィーおよび肺血管造影による肺血流の途絶を証明することで可能となる。また、肺血栓塞栓症の手がかりとして、心臓超音波検査による右室拡大所見は有用である。

## 5. 治療方法

呼吸困難・全身倦怠感・下腿浮腫などの心不全症状および所見を早期に発見し、推定原因医薬品の投与を中止する。狭心症、高血圧、弁膜症、心筋症などの心血管疾患を基礎に有する患者では心不全が重症化しやすいため、心不全の加療に加えてこれらの基礎疾患に対する加療も併せて行う必要がある。

心不全に対しては、主に利尿薬や血管拡張薬（硝酸薬やヒト心房性ナトリウム利尿ペプチド(hANP)）を用いて加療し、心機能低下が著しい場合には、必要に応じて強心薬（カテコラミン、ホスホジエステラーゼ（PDE）阻害薬など）を不整脈の発現に注意しながら併用する。抗がん剤による心毒性・心機能低下は薬剤中止後も不可逆的に残存することが多く、急性の心不全状態を脱した後も慢性心不全治療薬（アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、 $\beta$ 遮断薬、利尿薬、ジギタリスなど）を長期間にわたり必要とすることも多い。慢性心不全治療に対する $\beta$ 遮断薬導入時の心不全増悪に対しては、すぐには $\beta$ 遮断薬を中止せず、 $\beta$ 遮断薬の減量、利尿薬や血管拡張薬の併用ないし増量で対処し、それでも心不全症状・所見が改善しないときには $\beta$ 遮断薬を中止する。Ca拮抗薬（ジ

ルチアゼム、ベラパミル) や三環系抗うつ薬の副作用に高度の徐脈や房室ブロックがあり、一時的ペーシングによる加療が必要となることがある。重症心不全を呈する場合には、薬物療法に加えて、持続的血液濾過透析、大動脈バルーンポンピング、さらには経皮的心肺補助装置を用いて心機能回復を図る必要がある。

## 6. 典型的症例概要

$\beta$  受容体遮断薬投与開始により一旦心不全が増悪し、 $\beta$  受容体遮断薬の用量調節により奏功した症例

【症例】10歳代、男性

(家族歴)：特記事項なし。

(既往歴)：特記事項なし。

(現病歴)：これまで学校の検診で異常を指摘されたことはなかった。5ヶ月前より体育の授業などで息切れ、易疲労感を感じなくなった。腹痛、嘔気が出現し急性胃腸炎として治療を受けていたが改善せず、病院を受診したところ胸部エックス線写真で心拡大、腹部超音波検査で腹水貯留、血液検査で肝機能障害を認めた。心臓超音波検査では両心室の拡大とびまん性の高度の壁運動低下、肺高血圧を認めたため、うっ血性心不全として翌日に別の病院に紹介入院となった。フロセミドの静注を中心とした治療を施行したが改善がみられず、6日後大学病院に精査加療目的で転院となった。来院時脳性ナトリウム利尿ペプチド 3486 pg/mL と高値であった。カルペリチド(遺伝子組換え)の点滴静注治療を開始したが低血圧のため中止となった。その後はフロセミド静注を適宜行い、小康状態が得られたため、3日後にカルベジロール 2.5 mg/日を投与開始した。翌日の昼頃より尿量の低下、心拍数の上昇(110/分)、著明な倦怠感が出現した。胸部エックス線上で心拡大の亢進を認め、心不全の増悪が考えられた。スワングantzカテーテルによる右心カテーテル検査を施行したところ、心係数の低下と肺動脈楔入圧の著明な上昇(29 mmHg)を認めた(図1)。ただちにドブタミン持続点滴を開始したが、頻拍が強くなったので、その増量ができず、低血圧と肺うっ血が進行した。大動脈バルーンポンピング(IABP)挿入のうえ左室補助人工心臓装着も視野にいれた精査加療目的で、同日当院救急搬送となった。

(入院時現症および検査所見)：

体温 37.0 °C、血圧 106/58 mmHg、脈拍 80/分、整。

聴診ではⅢ音と胸骨左縁第5肋間に汎収縮期雑音を聴取したが、明らか

なラ音は認めなかった。四肢に浮腫はなかったが、冷感を認めた。肝臓は2横指触知したが、頸静脈に明らかな怒張はなかった。入院時心臓超音波検査では左室拡張期内径 65 mm、左室駆出率 10.5%、左房径 40 mm、重症僧帽弁閉鎖不全であった。入院時の採血では、総ビリルビン 1.1 mg/dL、AST/ALT が 77/108 IU/L、血清クレアチニン 1.0 mg/dL、BNP が >2000 pg/mL であった。

(経過及び治療) :

カルベジロールを中止した。IABP使用により血圧上昇、脈拍低下、尿量増加が認められた。IABPの離脱を図るため、ドブタミンを増量したが、心拍出量の増加を認めなかった。そのため、翌日よりミルリノンを追加したところ、速やかに心拍出量の増加、肺動脈楔入圧の低下が得られ血行動態は安定した。入院第7病日にIABPから離脱し、第13病日にドブタミンを中止することができた。その後ミルリノン投与継続のままエナラプリル、カルベジロールの開始・増量を行い、入院1ヶ月目にBNPは277 pg/mLまで低下した。心筋生検では、心筋細胞の肥大と核の大小不同性がみられ、一部に空胞化を伴い、活動性の炎症像を認めず、拡張型心筋症として矛盾のない所見であった。

図 1. 入院時胸部写真



図 2. 退院時 (約 2.5 ヶ月後)



## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

薬剤投与によるうっ血性心不全の早期発見・早期対応には、うっ血性心不全の早期診断が必要である。せきや息切れなどを主訴として来院されることが多く、感冒や気管支喘息と診断されることがある。そのため、心不全と確定診断されるまでに時間を要し、心不全が進展する危険性がある。

また、心不全を引き起こす可能性がある薬剤を使用する際には、心不全が発症する危険性があることを認識して、投薬を行う必要がある。特に、心不全を発症する危険因子（高血圧、糖尿病、弁膜症、心筋症など）を有している患者においては、慎重な薬剤投与が必要である。心不全を発症するリスクが高い薬剤として、ドキソルビシンなどのアントラサイクリン系抗がん剤がある。累積使用量が  $500 \text{ mg/m}^2$  以上で有意に心機能障害の発症率が増加するとされ<sup>4)</sup>、潜在性心筋障害（高血圧、虚血性心疾患、弁膜疾患など）が存在する場合、 $500 \text{ mg/m}^2$  以下でも発症することが知られている。アントラサイクリン系により低下した心機能は不可逆性であることが多く、投与前に十分注意する必要がある。