

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^{注)}、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、あるいは半身を起し坐位に変換すると軽減する（起坐呼吸）。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。

(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、蓄積性に心筋障害を生じ、500 mg/m²が生涯累積使用量の上限とされている。しかし心不全の発症には個人差があり、累積使用量が 250 mg/m²を超える場合には慎重な対応が必要である。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。免疫チェックポイント阻害薬による心筋炎は、投薬開始から平均で約 1 ヶ月後、ほとんどが 3 ヶ月以内に発症するという報告がある。

(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剤では、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。
- ・冠動脈疾患や弁膜症、心筋症、高血圧性心疾患、不整脈、無症候性の心機能低下など併存心疾患や、高血圧や糖尿病、脂質異常症などの心血管危険因子、喫煙や肥満などの生活習慣も、心不全発症のリスクを増大させる。

- ・アントラサイクリン系抗がん剤では、リスク因子として高齢者 (>65 歳)、小児 (<18 歳)、縦隔の放射線照射、基礎心疾患や高血圧の合併、薬剤の急速静注、心毒性を有する他の薬剤との併用が挙げられる。
- ・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剤：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剤：心毒性作用を有する抗がん剤として、アントラサイクリン系薬剤の他に、HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor Type 2) 陽性乳がんあるいは胃癌の治療に使われる HER2 阻害薬、多発性骨髄腫の治療に使われるプロテアソーム阻害薬、アルキル化薬、代謝拮抗薬、微小管阻害薬などがある。また、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、特定の薬剤に起因するとは限らない）などがある。
- ③血管障害をきたす薬剤：血管毒性を有する抗がん剤として、血管新生阻害薬やチロシンキナーゼ阻害薬などがある。
- ④免疫チェックポイント阻害薬：免疫チェックポイント分子である cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) や programmed death 1 (PD-1)、PD ligand 1 (PD-L1) に対する抗体製剤がある。
- ⑤循環血液量を増大する（前負荷増大）薬剤：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、早急に下記の検査を行う必要がある。また、うっ血性心不全の早期発見には、(1) で述べた心不全症状が出現していないかどうか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）と肺ラ音の聴取、内頸静脈の怒張、肝臓の腫大、腹水貯留、下腿浮腫など
- ・胸部X線写真、心電図、心エコー図検査
- ・バイオマーカー：NT-proBNP（N末端プロ脳性Na利尿ペプチド）あるいはBNP（脳性Na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) 発症機序

薬剤には、心筋障害を引き起こしたり、心臓に対して陰性変力作用や陰性変時作用を持つものがある。肺循環から体循環へのポンプ機能を担う左心機能が低下した場合、左心不全を起こし、「左房圧上昇による肺うっ血の症状」や、「低心拍出量に基づく症状」が認められる。一方、体循環から肺循環へのポンプ機能を担う右心機能が低下した場合、右心不全を起こし、主に「右房圧上昇による体静脈うっ血の症状」を起こす。さらに、頻脈性・徐脈性の不整脈や、Na 貯留や腎機能障害による静脈還流量の増加により、心不全が誘発されることもある。

(2) 自覚症状

発症機序から、各々の症状を列記する。これらの症状はいずれの患者でも等しく認められるものではなく、また本人が自覚していないことも多い。したがって、医療者側が症状を予期して問診で聞き出したり、場合によっては、生活を共にする家族などから情報を得ることも必要である。

① 左房圧上昇による肺うっ血の症状

初期においては、安静時には無症状であるが、労作時の息切れや動悸、易疲労感を呈する。重症化すると、安静時でも動悸や息苦しさを伴い、夜間発作性呼吸困難や起坐呼吸を生じる。

② 右房圧上昇による体静脈うっ血の症状

食欲不振、便秘、悪心・嘔吐、腹部膨満感、下腿・大腿浮腫、体重増加などがある。

③ 低心拍出量に基づく症状

易疲労感、脱力感、腎血流低下に伴う乏尿・夜間多尿、チアノーゼ、四肢冷感、記憶力低下、集中力低下、睡眠障害、意識障害などを認める。

④ 不整脈のため、動悸を感じることもある。

(3) 他覚所見

次のような他覚所見を認めることがある。

① 左房圧上昇による肺うっ血の症状

心臓聴診で III 音や IV 音を聴取する。肺の聴診では、軽症では坐位にて吸気時に下肺野の水泡音 (coarse crackles) を聴取し、心不全の進展に伴い肺野全体で聴取される。急性肺水腫では、ピンク色泡沫状痰を認める。

② 右房圧上昇による体静脈うっ血の症状

体静脈のうっ血により頸静脈怒張、下腿の浮腫、肝腫大、肝頸静脈逆流

を認める。浮腫に伴う体重増加は数 kg に達することがある。

③低心拍出量に基づく症状

低心拍出量を反映して末梢循環不全が著明な患者ほど四肢は冷たく湿潤し、蒼白で、口唇や爪床にチアノーゼを認める。心原性ショックでは収縮期血圧 90 mmHg 未満、もしくは通常血圧より 30 mmHg 以上の低下がみられ、意識障害、腎血流低下に伴う乏尿なども見られる。

④脈拍の異常

脈拍は微弱で頻脈となり、しばしば交互脈や上室および心室不整脈、頻脈性および徐脈性不整脈による脈拍異常を認める。脈拍を触れず、失神や痙攣、あるいは意識消失を伴っていれば心停止（心室細動、無脈性心室頻拍、心静止、無脈性電気活動）であり、緊急対応が求められる。

（4）臨床検査値

心不全の診断には、Na 利尿ペプチド NT-proBNP または BNP の血中濃度測定が有用である。BNP は心室の負荷により分泌が亢進し、上昇した血中濃度は、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る。心不全の重症度や予後評価のためにも有用である。

心筋特異的トロポニン（I, T）の血中濃度は、虚血性心疾患でのリスク指標としての有用性が確立されており、心不全に虚血が関与しているかの検討に有用である。さらに、非虚血性心筋疾患でも上昇することが指摘されており、持続的な上昇が予後不良の指標となる可能性がある。

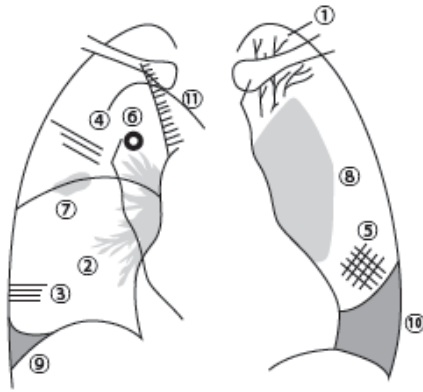
心不全が進むと、腎機能や肝機能の検査値が異常を示すこともある。

（5）画像検査所見

①胸部X線写真

心不全の存在および重症度診断に有用である。特に、左心不全における肺うっ血の重症度評価に重要である（シエーマ参照）。胸水貯留は両心不全で多く、右心単独不全では少ないといわれる。心胸郭比の推移は低圧系心腔の容量変化の総和であり、うっ血の現況を判定するだけでなく、予後予測能も有する。また、胸部X線写真は、肺炎などの呼吸器疾患との鑑別に有用であるが、呼吸器疾患が併存することもある。

同じ条件で撮影した以前の写真があれば比較することで、所見が明らかになる。ただし、救急患者や重症例では、半坐位や臥位でのポータブル撮影であったり、十分な吸気止めができないなど、正確な評価が難しいこともある。



- ①cephalization(角出し像)
肺尖部への血流の再分布所見(肺静脈圧15~20 mmHg)
- ②perivascular cuffing(肺血管周囲の浮腫)
- ③Kerley's B line(カーリー-B線)
- ④Kerley's A line(カーリー-A線)
- ⑤Kerley's C line(カーリー-C線)
- ⑥peribronchovascular cuffing(気管支周囲の浮腫)
②-⑥: 間質性肺水腫所見(肺静脈圧20~30 mmHg)
- ⑦vanishing tumor(一過性腫瘤状陰影)
胸水
- ⑧butterfly shadow(蝶形像)
肺泡性肺水腫所見(肺静脈30 mmHg以上)
- ⑨costophrenic angle(肋骨横隔膜角)の鈍化
胸水
- ⑩上大静脈の突出

図7 心不全の胸部単純X線写真(シエーマ)

JCS2017 心不全ガイドラインから

②心エコー図検査

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、心エコー図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。

左室収縮能の指標としては、左室駆出率(LVEF)が用いられる。LVEFの保たれた心不全(HFpEF)とLVEFが低下した心不全(HFrEF)があることが知られている。

血管内容積の評価は心不全診療において重要である。右房から1~2 cmの部位で計測した下大静脈径、またその呼吸変化の有無により右房圧を推定できる。

(6) 医薬品ごとの特徴

- ・β遮断薬は、慢性心不全で亢進している交感神経を抑制することにより、長期的に心不全の悪化を予防する一方、心拍数の減少・左室収縮力の低下のため、少量から漸増しなければ、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悪化させる。
- ・ドキソルビシンなどの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、左室収縮能を低下させる。
- ・副腎皮質ホルモンは鉱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。特に、腎機能障害がある患者では、急性腎不全を起こすことがあるため、十分な注意が必要である。

(7) 副作用発現頻度

心不全が報告された医薬品を別表に示す。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

臨床現場で遭遇した症状が、薬剤の副作用でうつ血性心不全が発症したかを判別するためのステップを示す。

Step1 心不全の診断

前項で概説したように、心不全が疑われた場合は、速やかに詳細な病歴聴取と理学診断を行う。表1は世界で使用される古典的な心不全の診断基準である。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">・ 夜間発作性呼吸困難・ 頸静脈怒張・ 湿性ラ音・ 心拡大・ 急性肺水腫・ Ⅲ音奔馬調律・ 静脈圧上昇・ 循環時間延長（≥ 25 秒）・ 肝頸静脈逆流・ 治療に反応して、5日間で4.5kg以上の体重減少	<ul style="list-style-type: none">・ 下腿の浮腫・ 夜間咳嗽・ 日常的な労作での呼吸困難・ 肝腫大・ 胸水・ 身体活動の低下（最高時の1/3以下）・ 頻脈（≥ 120bpm）

Step2 心不全の原因検索

心不全の詳細な情報を入手し、原因を検索するため、胸部X線写真、心電図、心エコー図検査を行い、血液・尿検査を実施する。心不全の原因となる疾患が存在すれば、薬剤副作用の可能性は低下するが、併存することもある。4. に述べる他疾患との鑑別を実施する。

Step3 薬剤性であることの整合性

症状が、既存の薬剤性副作用報告で説明できるか、薬剤使用とのタイミングに整合性があるか検討する。薬剤を中止するかどうかは、臨床的に個々に判断する必要があるが、もし中止となった場合、可逆性のものであれば心不全は回復する可能性がある。

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

気管支喘息や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) に代表される肺疾患との鑑別診断は、問診や身体所見だけでは判断が難しいことが多い。心不全と COPD の併存頻度が高いため、併存している可能性も常に念頭において鑑別を行う。発作性の夜間呼吸困難のように、呼吸困難が起坐位で軽快する場合は心不全であることが多い。気管支拡張薬や吸入ステロイド薬で喘鳴が消失する場合は閉塞性肺疾患の可能性が強い。吸気終末に捻髪音 (fine crackle) を聴取した場合は、間質性肺炎が疑われる。胸部 X 線写真や胸部 CT が肺疾患の診断に有効である。両者を鑑別する方法として、NT-proBNP あるいは BNP 値の測定が有用である。また、薬剤性のうっ血性心不全では、胸部 X 線写真にて肺うっ血像を認めることが多く、心エコー図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。しかし両者が併存することも多く、心エコー図などの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、造影 CT による肺血流の途絶を証明することで可能となる。腎機能低下例では肺血流シンチグラフィが代用される。肺血栓塞栓症の手がかりとして、心エコー図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。虚血性心疾患、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。

心不全急性期に対しては、主に酸素投与や陽圧換気・利尿薬や血管拡張薬（硝酸薬やヒト心房性 Na 利尿ペプチド (hANP)）を用いて加療し、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) III 阻害薬など）を併用する。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、また投与終了数年後に心不全が出現することもあるため、過去の抗がん剤投与歴を十分に確認する。急性の心不全状態を脱した後も、心機能低下が持続する場合は、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、 β 遮断薬、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬、ジギタリスなど）の継続が必要である。慢性心不全治療に対する β 遮断薬導入時の心不全増悪に対しては、すぐに β 遮断薬を中止せず、 β 遮断薬の減量、利尿薬や血管拡張薬の併用ないし増量、PDE III 阻害薬の併用で対処する。それでも心不全症状・所見が改善しないときには β 遮断薬を中止するが、病態が安定すれば可能な限り再開する。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は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、大動脈内バルーンポンピング、経皮的心肺補助装置などの補助循環装置が必要となる。心機能回復が見込めない場合は、補助人工心臓や心臓移植の適応となる場合もある。

6. 典型的症例概要

アントラサイクリン系抗がん剤投与による心不全に対して、 β 遮断薬と ACE 阻害薬が奏功した一例

【症例】40 歳代、女性

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

喫煙歴：20 本/日 20 歳～35 歳

現病歴：

X-3 年急性リンパ性白血病を発症し、化学療法後に骨髄移植を施行し完全寛解となった。X-2 年 7 月急性リンパ性白血病の再発を認め、再入院となった。X-1 年 8 月、ダウノルビシンがドキソルビシン換算の累積使用量 360 mg/m^2 投与された時点での経胸壁心エコー図では、左室収縮能 (LVEF) 64%と正常範囲内であったが、10 月 (累積使用量 450 mg/m^2) には LVEF 34%と低下し、びまん性の左室収縮能低下を認めた。労作時呼吸困難、動悸も自覚しており、精査加療目的に当科紹介となった。

紹介時現症および検査所見：

体温 36.4℃、血圧 86/48 mmHg、脈拍 90、整。

胸部聴診で心雑音や明らかなラ音を聴取せず。四肢にごく軽度の浮腫と末梢の冷感を認めた。胸部X線写真では心胸郭比 46%と以前と比較して増大傾向であった。心電図は洞調律で心拍数 90、前胸部誘導で R 波の減高を認めた。心エコー図検査上、LVEF 34%で、びまん性の左室壁運動低下を認めた。血液検査では肝機能障害、腎機能障害を認めなかったが、BNP 580 pg/mL と高値であった。

経過および治療：

臨床経過からアントラサイクリン系抗がん剤による心不全と判断し、β遮断薬と ACE 阻害薬を導入する方針とした。左室収縮能の中等度低下に加えて、病棟内歩行程度の軽労作による頻脈傾向を認めたこと、血圧が低めで推移していたことから、ビソプロロール 0.625mg、エナラプリル 1.25mg とごく少量から導入し、注意深く両薬剤の用量を漸増した。また体液量コントロール目的に適宜フロセミドの内服を併用した。治療に伴い、自覚症状は改善し、胸部X線写真上の心胸郭比と血液検査における BNP 値も低下傾向を示した。X-1 年 12 月に退院後血液内科と循環器内科の外来でフォローされており、X 年 8 月現在ビソプロロール 1.875mg、エナラプリル 3.75mg 内服下にて、心エコー図上 LVEF 40%、BNP 60 pg/mL と左室収縮能の完全な回復は得られていないものの、心不全は良好にコントロールされている。

なお、左室収縮能低下の原因に関して、冠動脈 CT で虚血性心疾患は否定されているものの、血小板減少を認めたことから心筋生検を含めた心臓カテーテル検査は施行されていない。

図

X-1年7月
心機能が低下する前

X-1年11月
心機能低下を指摘された時

X年11月
外来フォロー時、
心不全安定している



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は、早期診断・早期治療が重要である。咳嗽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、心不全の診断までに時間を要し、病態が進展する危険性がある。

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、その危険性を十分認識して投薬を行うべきである。特に、心不全発症の危険因子（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、十分な管理下にて投薬することが必要となる。心不全を発症するリスクが高い薬剤を使用する場合には、投与前に心機能を評価し、抗がん治療中には自覚症状の出現に注意するべきである。必要に応じ、胸部X線写真、心電図、心エコー図検査、採血（心筋障害マーカーなど）による経過観察が望ましい。