

重篤副作用疾患別対応マニュアル

うつ血性心不全

平成 21 年 5 月
(令和元年 9 月改定)
厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、一般社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○一般社団法人日本循環器学会

猪又 孝元	北里大学北里研究所病院	循環器内科教授
赤澤 宏	東京大学大学院医学系研究科	循環器内科学講師
安斉 俊久	北海道大学大学院医学研究院	循環病態内科学教室教授
大西 勝也	大西内科ハートクリニック	院長
河野 隆志	杏林大学医学部附属病院	循環器内科准教授
福本 義弘	久留米大学医学部内科学講座	心臓・血管内科部門主任教授 / 久留米大学病院副院長
山口 修	愛媛大学大学院医学系研究科	循環器・呼吸器・腎高血圧内科学教授
渡辺 昌文	山形大学医学部	内科学第一講座教授

(敬称略)

○一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋	国家公務員共済組合連合会虎の門病院	薬剤部長
新井 さやか	千葉大学医学部附属病院	薬剤部
飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院	薬剤部長補佐
小原 拓	東北大学病院	薬剤部准教授
萱野 勇一郎	大阪府済生会中津病院	薬剤部長
後藤 伸之	福井大学医学部附属病院	薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子	神戸大学医学部附属病院	薬剤部薬剤主任
濱 敏弘	がん研有明病院	院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛	医療法人鉄蕉会 亀田総合病院	薬剤管理部長
矢野 良一	福井大学医学部附属病院	薬剤部副薬剤部長
若林 進	杏林大学医学部附属病院	薬剤部

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
※五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
上野 茂樹 日本製薬工業協会 医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所所長
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
島田 光明 公益社団法人日本薬剤師会常務理事
多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬剤部長
森田 寛 お茶の水女子大学名誉教授／堀野医院副院長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

うっ血性心不全

英語名 : Congestive Heart Failure

同義語 : Chronic Heart Failure

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、必ず起こるものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上で、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の危険信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

心臓から全身に身体が必要とする量の血液を送り出すことができなくなり、肺や全身に血液が貯まってきて、息切れ、むくみ、疲れやすいなどの症状を示す「うっ血性心不全」が、抗不整脈薬、 β 遮断薬、副腎皮質ステロイド薬、解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬など）、抗がん剤などの医薬品によって引き起こされる場合もあります。これらのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに医師・薬剤師に連絡してください。

「動くとき息が苦しい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」、「疲れやすい」

1. うっ血性心不全とは？

心臓は、肺と全身に血液を送るポンプの機能を果たしています。うっ血性心不全は、「心機能障害」の一つで、心臓弁膜症、心筋梗塞、心筋症などさまざまな原因により心臓のポンプ機能が低下することにより引き起こされます。心臓が全身に血液を十分送り出すことができなくなると、肺や全身にうっ血が生じ、息苦しさ、むくみ、疲れやすさなどさまざまな症状が出現します。急激な体重増加、脈拍の増加、尿量の減少なども引き起こします。

うっ血性心不全という副作用をおこす原因となる医薬品としては、さまざまな種類のものであり、抗不整脈薬、 β 遮断薬、副腎皮質ステロイド薬、解熱消炎鎮痛薬（非ステロイド性抗炎症薬など）、アントラサイクリン系抗がん剤（ドキソルビシンなど）、分子生物学的抗がん剤（トラスツマブなど）が知られています。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「動く息が苦しい」、「足がむくむ」、「急に体重が増えた」、「咳とピンク色の痰」、「疲れやすい」などの症状に気づいた場合で、医薬品を服用しているときには、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

なお、医療機関を受診する際には、症状の内容、服用している医薬品の種類と量、服薬からどのくらい時間が経っているのかなどを担当医師もしくは薬剤師に伝えてください。他の医療機関で処方された医薬品や市販の医薬品などについても服用していれば、伝えてください。



※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

※ 独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

<https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai.html>

電話：0120-149-931（フリーダイヤル）[月～金] 9時～17時（祝日・年末年始を除く）

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。

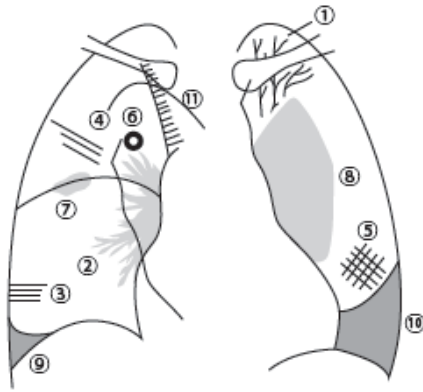
心不全が進むと、腎機能や肝機能の検査値が異常を示すこともある。

（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)
- ⑥peribronchial 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(一過性腫瘍状陰影)
胸水
- ⑧butterfly shadow(蝶形像)
肺胞性肺水腫所見(肺静脈30 mmHg以上)
- ⑨⑩costophrenic angle(肋骨横隔膜角)の鈍化
胸水
- ⑪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、大動脈内バルーンパンピング、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。

8. 引用文献・参考資料

1. 急性・慢性心不全診療ガイドライン（2017年改訂版）（日本循環器学会/日本心不全学会合同ガイドライン）
2. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M, Habib G, Lenihan DJ, Lip GY, Lyon AR, Lopez Fernandez T, Mohty D, Piepoli MF, Tamargo J, Torbicki A, Suter TM, Authors/Task Force M, Guidelines ESCCfP. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37:2768-2801.
3. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, Carver J, Constine LS, Denduluri N, Dent S, Douglas PS, Durand JB, Ewer M, Fabian C, Hudson M, Jessup M, Jones LW, Ky B, Mayer EL, Moslehi J, Oeffinger K, Ray K, Ruddy K, Lenihan D. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol*. 2017;35:893-911.
4. Page RL, 2nd, O'Bryant CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM, Spencer AP, Trupp RJ, Lindenfeld J, American Heart Association Clinical P, Heart F, Transplantation Committees of the Council on Clinical C, Council on Cardiovascular S, Anesthesia, Council on C, Stroke N, Council on Quality of C, Outcomes R. Drugs That May Cause or Exacerbate Heart Failure: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;134:e32-69.
5. Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Damrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG. Myocarditis in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755-1764.

別表 添付文書に心不全が記載されている主な原因医薬品

薬効分類	医薬品名
中枢神経系薬	
向精神作用性てんかん・躁状態治療薬	カルバマゼピン
非ステロイド性抗炎症剤	
アリール酢酸系	エトドラク ジクロフェナクナトリウム スリンダク プログルメタシンマレイン酸塩
インドール酢酸系	インドメタシン アセメタシン
プロピオン酸系	ロキソプロフェンナトリウム水和物
COX-2 選択的阻害剤	セレコキシブ
循環器官用薬	
β 遮断薬	カルテオロール塩酸塩 チモロールマレイン酸塩 ブフェトロール塩酸塩 プロプラノロール塩酸塩 メトプロロール酒石酸塩 レボブノロール塩酸塩
α β 遮断薬	ラベタロール塩酸塩
ACE 阻害薬	カプトプリル
ベンゾジアゼピン系 Ca 拮抗薬	ジルチアゼム塩酸塩
血管拡張降圧薬	ヒドララジン塩酸塩
中枢性 α 2 刺激薬	メチルドパ水和物
降圧薬	ボセンタン水和物
ホルモン剤	
副腎皮質ホルモン	メチルプレドニゾンコハク酸エステルナトリウム メチルプレドニゾン酢酸エステル メチルプレドニゾン
黄体ホルモン剤	クロルマジノン酢酸エステル メドロキシプロゲステロン酢酸エステル
甲状腺ホルモン剤	リオチロニンナトリウム レボチロキシンナトリウム水和物

骨吸収抑制剤

ビスホスホネート系

ゾレドロン酸水和物

血液・体液用薬

等張液

生理食塩液

抗血小板剤

シロスタゾール

本態性血小板血症治療剤

アナグレリド塩酸塩水和物

腫瘍用薬

アントラサイクリン系抗悪性腫瘍薬

エピルビシン塩酸塩

ピラルビシン塩酸塩

ドキシソルビシン塩酸塩

アントラキノ系抗悪性腫瘍薬

ミトキサントロン塩酸塩

抗悪性腫瘍白金錯化合物

シスプラチン

カルボプラチン

代謝拮抗性抗悪性腫瘍薬

ゲムシタビン塩酸塩

フルオロウラシル

抗悪性腫瘍薬

パクリタキセル

サリドマイド

ソラフェニブトシル酸塩

トラスツズマブ エムタンシン（遺伝子組換え）

ニロチニブ塩酸塩水和物

パゾパニブ塩酸塩

ボルテゾミブ

チロシンキナーゼ阻害薬

イマチニブメシル酸塩

ポナチニブ塩酸塩

インターロイキン-2 製剤

テセロイキン（遺伝子組換え）

活性型葉酸製剤

レボホリナートカルシウム

ヒト化抗 CD52 モノクローナル抗体

アレムツズマブ（遺伝子組換え）

インターフェロン製剤

インターフェロン β -1 a（遺伝子組換え）

アルキル化剤

トラベクテジン

抗 VEGF ヒト化モノクローナル抗体

ベバシズマブ（遺伝子組換え）

抗 VEGF 受容体 2 抗体

ラムシルマブ（遺伝子組換え）

漢方製剤

芍薬甘草湯エキス

抗生物質製剤

アゾール系抗真菌薬

イトラコナゾール

抗ウイルス薬

抗ウイルス・HIV 逆転写酵素阻害剤

ジドブジン

代謝医薬品

ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体
製剤

ゴリムマブ（遺伝子組換え）

高インスリン血性低血糖症治療剤

ジアゾキシド

眼科用剤

タフルプロスト・チモロールマレイン酸塩
トラボプロスト・チモロールマレイン酸塩
ドルゾラミド塩酸塩・チモロールマレイン酸塩
布林ゾラミド・チモロールマレイン酸塩
ニプラジロール

口腔科用製剤

ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム

診断用薬

X 線造影剤

ヨード化ケシ油脂肪酸エチルエステル

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10の規定に基づき報告があったものうち、PMDAの医薬品副作用データベース（英名：Japanese Adverse Drug Event Report database、略称；JADER）を利用し、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したもの。

注) 「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 医薬品医療機器等法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 21.1に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成28年度	うっ血性心不全	ダルベポエチン アルファ（遺伝子組換え）	13
		アナグレリド塩酸塩水和物	7
		カルフィルゾミブ	7
		シナカルセト塩酸塩	6
		スニチニブリンゴ酸塩	4
		トラスツズマブ（遺伝子組換え）	4
		プレガバリン	4
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	4
		エポエチン ベータ ペゴル（遺伝子組換え）	3
		ボセンタン水和物	3
		ラムシルマブ（遺伝子組換え）	3
		リナグリプチン	3
		レジパスビル アセトン付加物・ソホスブビル	3
		その他	79
			合計

平成 29 年度	うっ血性心不全	カルフィルゾミブ	8
		ダルベポエチン アルファ (遺伝子組換え)	8
		ベバシズマブ (遺伝子組換え)	7
		アナグレリド塩酸塩水和物	4
		プレガバリン	4
		マシテンタン	4
		ラムシルマブ (遺伝子組換え)	4
		オシメルチニブメシル酸塩	3
		カペシタビン	3
		サキサグリプチン水和物	3
		ジアゾキシド	3
		タクロリムス水和物	3
		ドキシソルビシン塩酸塩	3
		トラスツズマブ (遺伝子組換え)	3
		ニボルマブ (遺伝子組換え)	3
その他	104		
	合計	167	

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver.21.1 における主な関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬機法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

下記に PT (基本語) の「うっ血性心不全」とそれにリンクする LLT (下層語) を示す。また、MedDRA でコーディングされたデータを検索するために開発された MedDRA 標準検索式 (SMQ) では、「心不全 (SMQ)」があり、これを利用すれば、MedDRA でコーディングされたデータから包括的な症例検索が実施することができる。

名称	英語名
○PT : 基本語 (Preferred Term) うっ血性心不全	Cardiac failure congestive
○LLT : 下層語 (Lowest Level Term) うっ血性心不全増悪 リウマチ性心不全 (うっ血性) 両心不全	Congestive cardiac failure aggravated Rheumatic heart failure (congestive) Bi-ventricular failure

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成25年度～平成29年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J） ver. 21.0に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類 (分類番号)	件数
平成25～ 29年度 (令和元 年6月集 計)	うっ血性心不全	その他の消化器官用薬 (239)	2
		副腎ホルモン剤 (245)	2
		X線造影剤 (721)	2
		糖尿病用剤 (396)	1
		合計	7

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・ 疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用（ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分）について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・ 障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・ 死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA） に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医

師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>)