

B. 医療関係者の皆様へ

はじめに：血液疾患に関するマニュアル活用に当たって

薬剤による副作用としての血小板減少症機序には、1) 血小板産生を抑制する、2) 主として免疫学的な血小板破壊による、3) 血小板が貪食、或いは全身性に消費される、の3つに大別されるが1)については多くは本来の薬理作用に起因するために本マニュアルから除いた。また2)に関しては一血小板減少症として述べたのでここでは3)について記載する。これら副作用を生じる代表的薬剤としてヘパリンによって引き起こされるヘパリン起因性血小板減少症、塩酸チクロピジンによる血栓性微小血管障害症による血小板減少症について記載する。

医薬品の副作用として発症する血液疾患は、血球と凝固の異常に大別される。血球異常は、造血幹細胞から成熟血球にいたる分化・増殖過程が、薬剤自体またはその代謝産物によって直接障害される場合と、成熟血球が薬剤自体またはその代謝産物によって惹起される免疫学的機序によって破壊される場合に分けることができる。いずれの場合も、結果は成熟血球の減少とそれに伴う症状(貧血、感染、出血)として認識される。また、血球異常には、血球の量的異常だけではなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれる。一方、医薬品による凝固障害の病態は、凝固因子と抗凝固因子のアンバランスに伴う血栓形成とそれに伴う臓器症状、線溶亢進あるいは血栓形成後の凝固因子消費に伴う出血に分けることができる。

このように、薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどであるが、医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡る。1種類の医薬品が1つの血球・凝固異常を起こすとは限らず、中には同時に複数の異常を発症する可能性があることも念頭におく必要がある。

血液領域のマニュアルは、医薬品の副作用として発症する主要な血球・凝固異常として、再生不良性貧血(汎血球減少症)、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、血小板減少症、血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)、播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)、ヘパリン起因性血小板減少症を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

血球減少症を引き起こす頻度が最も高い薬剤は抗がん剤である。しかし、一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画が立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤により一般的に起こる用量依存性の血球減少に関する記載は割愛した。

重篤な血液疾患に関して、その発症が予測できれば理想的である。高脂血症や自己免疫疾患などの基礎疾患を認める場合には、ある程度薬剤に伴う血球・凝固異常の発症頻度は高まることが知られ注意が喚起されるが、重篤な薬剤の血液毒性の発症頻度は低く、予測は多くの場合困難である。しかし最近では、薬物代謝関連酵素活性の特殊な個人差(遺伝子多型)を調査することなどにより、その予測が可能となりつつある。本マニュアルでは、可能であればこの点についても簡単に概説することとした。

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^{1, 2, 4, 5)}

血栓性血小板減少性紫斑病（Thrombotic Thrombocytopenic purpura; TTP）の特徴は倦怠感、脱力感、悪心、食欲不振などの不定愁訴に加え以下の臨床症状にある。すなわち①発熱、②動揺する精神神経症状、③乏尿、無尿などの腎機能障害、④軽度黄疸を伴う貧血による顔色不良、動悸、息切れ、⑤血小板減少に伴う皮膚、粘膜の出血（紫斑、歯肉出血、血尿、消化管出血など）があるが、早期にはこれらの症状がそろって事はなく、これらの症状が一つでも現れたら本症を念頭におき、まず末梢血液検査を行うことが重要である。精神神経症状は増悪と寛解を繰り返し動揺することが特徴で、軽度の頭痛、突然の見当識障害、せん妄、錯乱、痙攣、うとうとする、意識障害、など多彩な症状が短時間の内に認められる。しかし神経症状は必発ではなくこれにとらわれる必要はない。

(2) 副作用の好発時期

原因薬剤についての明らかなデータのあるものは少ない。

データが集積されている薬剤としてチエノピリジン系薬剤であるチクロピジンがある。本剤による TTP は全症例が投与開始から 2 ヶ月以内に発症しているため、使用開始から 2 ヶ月間は、臨床症状に注意すると共に、臨床検査を定期的に行う必要がある。最近同じチエノピリジン系薬剤であるクロピドグレルがチクロピジンより発症頻度は低いながらも TTP を引き起こすことが明らかとなり、両薬剤での比較が行われている^{1, 8, 9)}。投与から 2 週間以内に TTP を発症した症例を比較した場合、チクロピジンが 9.7% であるのに対し、クロピドグレルでは 74.3% であった。同じ系統の薬剤であってもチクロピジンは晩期発症型、クロピドグレルは早期発症型とされ、薬剤によって発症傾向が異なるがその原因は不明である。

(3) 患者側のリスク因子

発症に関する具体的なリスク要因は明らかとなっていない。

チエノピリジン系薬剤によるTTPでは冠動脈ステント挿入後の発症例が多い傾向にある。

(4) 投薬上のリスク因子

現在まで報告されている薬剤の多くはチエノピリジン系薬剤（チクロピジン、クロピドグレルが代表的）である。この他に免疫抑制剤サイクロスポリン、抗リウマチ薬ペニシラミン、経口避妊薬、サルファ剤、インターフェロン、シルデナフィル、キニン、抗がん剤の中でマイトマイシンC、ダウノルビシンなどの報告がある。

(5) 医療関係者の対応のポイント

これらの薬剤使用に当たっては少なくとも2ヶ月間は2週間ごとに臨床症状に注意し、末梢血血液検査、肝、腎機能検査などの臨床検査を繰り返す。TTPの可能性が認められれば薬剤を中止し、早期の血漿交換療法、新鮮凍結血漿輸注等を行う。可及的には新鮮凍結血漿輸注をまず行う。

血小板輸血は臨床症状を悪化させるため禁忌である。

2. 副作用の概要

(1) 自覚的症状

倦怠感、脱力感、悪心、嘔吐、食欲不振などの不定愁訴。これに加え、出血傾向（皮膚の紫斑、口腔粘膜出血、歯齦出血、鼻出血、消化管出血、血尿など）、熱感、神経症状として急に現れ変動する頭痛、眠気、ぼーとした感じ、意識障害、見当識障害、痙攣、四肢知覚、運動障害、乏尿、黄疸、動悸、息切れなど。

(2) 他覚的症状

変動する精神神経症状、神経反射、知覚検査異常が認められるが全例ではない。

発熱、血尿、黄疸。

(3) 臨床検査値

末梢血血液検査：Hb 低下、赤血球数減少、網状赤血球数増加、血小板数減少（多くは 4 万/mm³ 以下）、白血球数は基礎疾患により異なる。塗抹標本で大小不同、トライアングル、ヘルメット型など奇形を示す破碎赤血球を認める（写真参照）。時に、数は少ないが赤芽球が見られる。末梢血塗末標本で赤血球形態を注意深く観察することが重要である。

生化学検査：総ビリルビン上昇、間接ビリルビン上昇、LDH 上昇、GOT 優位のトランスアミナーゼ上昇、クレアチニン上昇、尿素窒素上昇。

血清学的検査：ハプトグロビン低下、CRP 上昇、クームス試験陰性。

凝固系検査：多くの場合 PT、aPTT は正常。しかし FDP は上昇することがある。

検尿：尿潜血陽性、尿蛋白陽性、顕微鏡的血尿。

骨髄検査：異常細胞は認めないが赤芽球系の過形成、巨核球系の増加を認める。

特殊検査：1, 2, 6, 7)

- ・ vWF-CP (von Willebrand factor-cleaving protease、別名 ADAMTS13; a disintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin type 1 motifs 13) 活性低下。3%以下となる。
- ・ ADAMTS13 に対するインヒビター（抗体）陽性

(4) 画像検査所見

血栓症状が発現した部位の CT や MRI では梗塞所見が認められる。例えば脳梗塞であれば梗塞部位に一致して吸収像がみられる。ただし梗塞所見は常に認められる訳ではない。

(5) 病理組織所見

皮膚、歯肉や骨髓生検によって 30～50%に血栓が検出される。

剖検により全身諸臓器の細動脈・毛細血管内に内皮下硝子様血栓（血小板の凝集と vWF、フィブリンより構成される）が認められる。

(6) 発生機序

薬剤によって発症する TTP の多くは vWF-CP (vWF-cleaving protease、別名 ADAMTS13) に対するインヒビター（抗体）が出現する。^{1, 2, 6)}

止血に必要な vWF は血管内皮細胞や骨髓巨核球から産生され血中に放出される。vWF は高ずり応力^{注1)}下の血流状態においては立体構造変化を起こし、種々の結合ドメインが vWF 分子上に露出され、特に血小板の vWF 受容体である GPIIb との結合ドメインの出現により血小板との結合が始まる。血小板は vWF と結合する事がシグナルとなり、vWF や fibrinogen などの高分子接着蛋白の受容体である血小板表面の GP II b/III a 複合体が活性化され、これら高分子接着蛋白と架橋形成を起こし、所謂、血小板凝集を生じ血小板を中心とした一連の止血反応が起こる。

放出されて間もない vWF は分子量が大きい UL-vWF (unusually large-vWF) と呼ばれている。UL-vWF は通常サイズの vWF に比し生物学的活性が高く、高ずり応力下で容易に血小板凝集反応、血栓を形成する。健常人では UL-vWF のマルチマーサイズを ADAMTS13 によって減じる事によって容易に血栓を起こす事を防いでいる⁷⁾。ADAMTS13 の活性や作用、或いは蛋白量が ADAMTS13 のインヒビター（抗体）によって抑制されると vWF 活性の高い UL-vWF が増加し、高ずり応力が発生する全身の微小血管すなわち小動脈、細動脈、毛細血管で血小板血栓が容易に形成され

血管閉塞が起こりやすくなる。

その結果として血栓への血小板の消費による血小板減少、閉塞、狭窄血管内を通過する時点で赤血球が機械的に破壊、断片化され、破砕赤血球が生じこれに伴って溶血性貧血が発症する。また特に脳、腎においては微小血管閉塞による精神神経症状や腎障害（腎不全状態）を来す。微小血栓であるために局所では病的血栓形成と生体反応としての溶解反応が繰り返されると推測され、これが神経精神症状が動揺する原因と説明されている。

しかし薬剤性 TTP の中には ADAMTS13 活性は保たれており、かつインヒビターが認められない症例もあり、これらの症例の血漿はチクロピジン存在下で血管内皮細胞のアポトーシスを誘導するとの報告 (in vitro) があり、血管内皮障害により微小血栓を形成するとの報告もある。¹⁰⁾

従って症例によって機序は様々である可能性がある。

注 1) : 血管内では内腔の中央では流速が早く、血管壁側では遅いので細動脈など細い血管では流体力学的なストレスを受けやすい。流体力学的ストレスを「ずり応力」と呼んでいる。

(7) 医薬品ごとの特徴

臨床症状や一般検査所見には差はない。

薬剤性 TTP の発症に関して現時点では、チクロピジン、インターフェロン、シルデナフィルなどでは ADAMTS13 に対する抗体が絡んでいる症例が多いことが ADAMTS13 抗体検索から明らかにされている。クレピドグレルによる TTP では ADAMTS13 に対するインヒビターが検出される例は少なく、服用開始後 2 週間以内の発症が多く、チクロピジンではそれ以降の発症が多い傾向にある。^{1, 4, 8, 9)}

したがってチエノピリジン系抗血小板薬の中でも薬剤によって発症機序や発症時期が異なることが明らかにされている。しかし、その他の薬剤に関しては発症機序、発症の様式、好発時期、発症の背景など不明である。

(8) 副作用発現頻度

薬剤による TTP 発症頻度は不明である。

チクロピジンに関しては本邦では 1995 年 4 月から 2000 年 3 月までの 5 年間に 27 症例がメーカーに集積されている。

欧米ではチクロピジン服用者 1,600~5,000 人に 1 人の割合、クロピドグレルについては 8,500~26,000 人に対して 1 人に TTP が発症し、両薬剤の TTP 発症の Odds 比は 5.29 との試算がなされている。⁸⁾

(9) 発症の頻度

ADAMTS13 活性や抗体が検索可能になってからの調査は本邦を含め世界にも認められない。従って詳細は不明であるが欧米での報告では人口 100 万人に対して 3.7 人の発症とされている⁹⁾。本邦では 100 万人に 1 人、或いは年間 5 万人の入院患者に 1 人との報告がある。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

- 1) 何らかの薬剤服用を行っており、他に原因が見当たらず、多くは 2 ヶ月以内に血小板減少、微小血管性溶血性貧血が発症する。
- 2) 急に始まる臨床症状：倦怠感、出血傾向（皮下出血、血尿）、動揺する精神神経症状（痙攣、見当識障害、意識レベル低下、めまい、など）、軽い黄疸、動悸、発熱など
- 3) 検査所見：

末梢血血液検査：血小板減少、貧血（Hb 低下、網状赤血球増加）、塗抹標本上で破碎赤血球を認める（写真参照）。

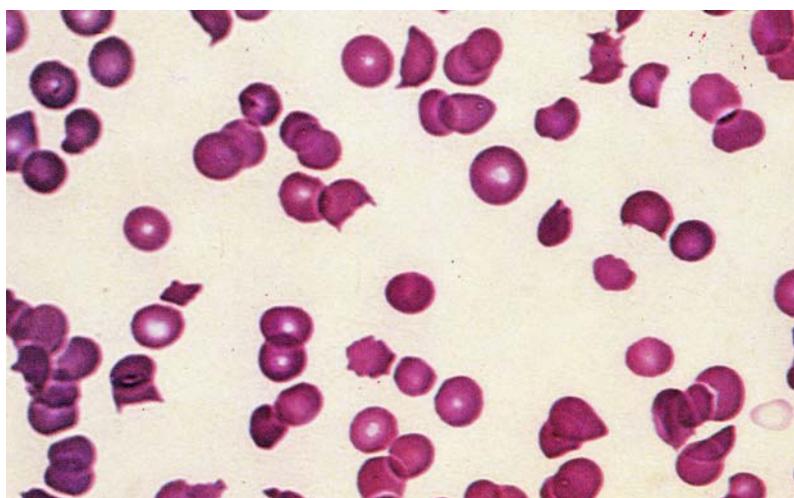
生化学検査：間接ビリルビン上昇、LDH 著増、GOT 上昇、BUN、クレアチニン上昇

血清学的検査：ハプトグロビン著減、CRP 上昇

特殊検査：ADAMTS13 活性低下、ADAMTS13 インヒビター（IgG 抗体）陽性、UL-vWF マルチマー増加

検尿：顕微鏡的血尿或いは血尿、蛋白尿

- 4) 血小板輸血で増悪する。
- 5) 薬剤中止し血漿交換療法で症状が劇的に軽快する。



末梢血破碎赤血球像

4. 判別が必要な疾患と判別方法

1) 溶血性尿毒症症候群 (HUS)

幼小児に多く、重篤な腎障害が出現する。薬剤性、感染などに伴って発症するが、いずれも ADAMTS13 活性は正常である。

2) ITP、Evance 症候群

血小板膜蛋白に対する抗体（血小板特異抗体）による血小板減少を認め、動揺する精神神経症状を認めず、出血症状が主体で血栓症状は認めない。Evance 症候群ではこれらに加えクームステスト陽性の溶血性貧血を示すが、塗末標本で破碎赤血球は認めない。

3) 播種性血管内凝固症候群 (DIC)

感染症、悪性腫瘍など基礎疾患に併発し薬剤の関与は少ない。血液凝固検査で PT、aPTT の延長、フィブリノゲンの著減、血小板減少に加え FDP（フィブリノゲン分解産物）、D-dimer 著増、主として凝固系の活性化が主体で血栓もフィブリンからなる凝固血栓であ

る。

4) 発作性夜間血色素尿症 (PNH)

汎血球減少傾向を示す。特に溶血性貧血、軽度の血小板、白血球減少を認める。早朝の褐色尿で気づかれる事が多い。赤血球の補体感受性の亢進を示す HAM テスト、sugar-water 試験が陽性。補体の崩壊促進因子 CD55 (DAF; decay-accelerating factor) および CD59 などの制御因子が赤血球膜で欠損ないし減少している。

5) 抗リン脂質抗体症候群

背景に SLE など自己免疫疾患が存在する例が多い。また習慣性流産の原因の一つでもある。In vitro では抗凝固所見 (aPTT 延長など)、in vivo では向凝固所見 (血栓症を発症) を示す。リン脂質結合蛋白である β 2GP I 蛋白 (β 2-glycoprotein I) に対する抗体 (抗 β 2GP I 抗体) が認められる。

その他、一般の脳梗塞、急性腎不全、妊娠子癇などが鑑別の対象となる。

5. 治療方法^{1, 4, 5, 13)}

血漿交換療法が ADAMTS13 インヒビターが認められる症例はもとより TTP 発症原因が明らかでない症例に関しても基本となっている。

・血漿交換療法

治療目的は ADAMTS13 酵素の補充、ADAMTS13 活性インヒビターの除去、正常 vWF マルチマーの補充、UL-vWF の除去、さらに不要サイトカインの除去などであるため早期に開始することが望ましい。初期には新鮮凍結血漿 (FFP) 50~80ml/kg/day で血漿交換を 3~5 日間連続で行う。以後、血小板数、LDH の値を参考にしながら施行間隔を延長する。多くの症例では血漿交換 10 回以内で相応の効果が見られるが、これ以上必要とする症例もある (保険適応に注意)。

- ・ FFP の単独輸注

インヒビターのない単なる低下症では効果があるが、インヒビター存在例では血漿交換までの繋ぎとしての効果しかない。

- ・ 副腎皮質ホルモン

免疫抑制効果をねらって血漿交換と併用される。

- ・ その他の治療

頻回再発例や血漿交換療法の効果が不十分ないし認められない症例に対して行う。

サイクロスポリン、ビンクリスチン、摘脾、 γ グロブリン大量療法、抗 CD20 モノクローナル抗体(リツキシマブ)等が試みられている。ADAMTS13 が低下している症例(インヒビター陽性例)は正常症例に比し再発リスクが高いが、薬剤性 TTP でインヒビター陽性症例では血漿交換の奏効率が高く、薬剤を再投与しない限り再発は少ない傾向がある。

- ・ 血漿交換療法により軽快した症例については副腎皮質ステロイドとアスピリンによる抗血小板療法を行う試みもある。

- ・ 血小板輸血は禁忌である。

6. 典型的症例概要¹¹⁾

症例：60 歳代 女性

主訴：出血斑

既往歴：高脂血症で加療中、薬物アレルギーなし

現病歴：200X 年 11 月 14 日、狭心症で冠動脈ステント留置のため入院しチクロピジン 200mg/日の投与開始。11 月 14 日左冠動脈前下行枝に 99%狭窄を認め冠動脈ステント留置し、狭窄は 0%となった。術後経過良好で 24 日退院。退院前 22 日の血小板数は 29 万/mm³であった。退院後 12 月 7 日より皮膚搔痒感、点状出血斑が出現。12 月 12 日近くの分院を受診し、血小板数減少 7,000/mm³を指摘され再入院。

入院時現症：血圧 136/62mmHg、脈拍 98/min、体温 38.3°C。意識レベル混濁し、簡単な命令に従えない。体幹に多数の点状出血を認める。瞳孔正円、左右差なし。対光反射正常、眼瞼結膜軽度貧血、眼球結膜黄疸なし。体表リンパ節腫大なし。呼吸音、心音異常なし。肝脾触知せず、浮腫なし。四肢の麻痺、腱反射異常、感覚異常なし。

入院時検査所見：血中ビリルビン上昇なし。WBC 6,500/mm³、RBC 265万/mm³、Hb 7.6g/dl、Ht 22.2%、正球性正色素性貧血を示した。血小板数 1.4万/mm³と著減。末梢血中に破碎赤血球を認め、網状赤血球 10%と増加。LDH 789 IU/l と上昇。凝固・線溶系検査で FDP 10µg/ml、Dダイマー 8.5µg/ml と上昇していた。骨髄所見では巨核球数 300/mm³で血小板産生には異常を認めなかった。

臨床経過：血小板減少症、破碎赤血球を伴う溶血性貧血、発熱、中枢神経症状より TTP を疑った。チクロピジンを中止し、12月13日より4日間新鮮凍結血漿 3,200ml/日による血漿交換療法を施行した。1回の血漿交換で意識障害は消失し清明となり、血小板数は血漿交換3日目に 8.3万/mm³に増加した。4日目の血漿交換開始後よりアナフィラキシー様ショックを起こし血漿交換は以後中止した。中止後も血小板数は増加し、12月17日には 20.1万/mm³となり 200X+1年1月10日退院となった。

臨床経過図

