

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

出血傾向

平成 19 年 月

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、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。

○日本臨床血液学会マニュアル作成委員会

池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
朝倉 英策	金沢大学医学部附属病院高密度無菌治療部助教授
岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科助教授
小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学教授
檀 和夫	日本医科大学第三内科教授
藤村 欣吾	広島国際大学薬学部病態薬物治療学講座教授
森 真由美	東京都保健医療公社多摩北部医療センター院長
矢野 尊啓	国立病院機構東京医療センター血液内科医長
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科病態解明学講座 臨床検査医学分野助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学講座助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院副薬局長
笠原 英城	日本橋ファーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市長立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	京都大学医学部附属病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

	飯島 正文	昭和大学病院長・医学部皮膚科教授
	池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
	市川 高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会運営幹事
	犬伏 由利子	消費科学連合会副会長
	岩田 誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部長
	上田 志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
	笠原 忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
	栗山 喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
	木下 勝之	社団法人日本医師会常任理事
	戸田 剛太郎	財団法人船員保険会せんぼ東京高輪病院院長
	山地 正克	財団法人日本医薬情報センター理事
	林 昌洋	虎の門病院薬剤部長
※	松本 和則	国際医療福祉大学教授
	森田 寛	お茶の水女子大学健康管理センター所長

※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。

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。

患者の皆様へ

- ・ 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。

医療関係者の皆様へ

【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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

出血傾向

英語名： Bleeding tendency

同義語： 出血

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるという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も、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黄色信号として「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。

何らかの原因で止血に異常が生じたり、血が止まらない、あるいは出血しやすくなったりする「出血傾向」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。何らかのお薬を服用していて、次のような症状が見られた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「手足に点状出血」、「あおあざができやすい」、「鼻血」、
「歯ぐきの出血」「便が黒くなる（タール便）」

1. 出血傾向とは？

何らかの原因で止血に異常が生じたり、線溶系（止血の最終課程で血管内に形成された血栓を溶解する機構）が著しく活性化されたこと

により、血が止まらない、あるいは出血しやすくなったりしている状態を言います。

最初に、「あおあざができる」、「鼻血」「歯ぐきの出血」などの症状が出現して気づくことが多いのですが、出血傾向が放置され、急激に大量出血があるとショック状態になり、危険な状態になる例もみられます。

出血が進行すると次第に貧血状態になり、さらに慢性的な出血の場合は鉄欠乏性貧血をきたします。また、頭蓋内出血、呼吸器系出血、消化器系出血、泌尿器系出血など出血部位により様々な臓器症状が出現します（薬剤性の血小板減少でも出血傾向をきたしますので、血小板減少症のマニュアルも参照してください）。

出血の原因としては、著しい線溶系の亢進、血小板の機能障害、凝固機能障害、炎症反応などが考えられます。なお、出血部位や医薬品により、出血が起こる機序は異なります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

ショック、貧血、心不全、意識障害などの全身性の症状が出現してからでは遅いので、「手足に点状出血」、「あおあざができやすい」、「皮下出血」、「鼻血」「歯ぐきの出血」などの症状により早期に出血傾向に気づくことが重要です。以上のような症状がみられた場合で、医薬品を服用している場合には、放置せずに、ただちに医師、薬剤師に連絡して下さい。

また、ワルファリンを服用されている場合は、PT（INR）（プロトロンビン時間の国際標準化比）やトロンボテスト値を参考にしてください。ワルファリンとある種の医薬品（非ステロイド性解熱鎮痛薬^{げねつちんつうやく}）の

飲み合わせにより、ワルファリンの作用が強くあらわれ、出血しやすくなることもあります。

(参考) 臓器症状

- (1) 頭蓋内出血には、脳出血、出血性脳梗塞、硬膜下血腫、くも膜下出血、硬膜外血腫、脳室内出血などがあり、重症の場合は死亡する恐れや、片麻痺などの後遺症が残る恐れがあります。吐き気、めまい、頭痛、頸部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害などに気をつけ、異常に気がついたら医療機関を受診して、CTやMRIなどの画像診断を受けましょう。
- (2) 消化器系出血には、食道・胃・十二指腸・小腸・大腸・腹腔内出血などがあり、吐血、下血、血便、腹痛、腹膨満感などの症状が出現し、大量出血の場合はショックとなり、中等度の場合は貧血の原因となります。大量下血や吐血の前に、食欲不振、腹痛、腹部膨満感、吐き気などの症状が現れることがあります。また、黒色便（タール便）がみられることもあります。早めに便の潜血テストを受けましょう。
- (3) 泌尿器系出血には、腎・尿管・膀胱・尿道などからの出血があり、症状としては頻尿、排尿時痛、下腹部痛、尿潜血、血尿などがあります。生命にまで影響は及びませんが、重症化すると腎不全になることもあります。早めに検尿検査を受けることを受けましょう。
- (4) 眼部出血では、初期には目がかすむなどの視力障害が出現します。ひどい場合は失明の危険性があり、早期の眼科受診をお勧めします。
- (5) 呼吸器系出血には、咽頭、気管支、肺胞などからの出血があり、血痰、喀血などの症状により診断されますが、吐血との鑑別が必要な場合があります。喀血などの前に咳、呼吸困難などが出現することがあります。早期に喀痰検査や胸部のレントゲンやCT検査を受けることをお勧めします。



※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

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

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)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

医薬品の服用後に、皮下出血斑、鼻血、口腔内出血、血尿、下血、採血後の止血困難、創部やドレナージからの出血症状がある場合は、医薬品の過量投与などの副作用¹⁾を疑う。血小板数、出血時間、血小板機能、プロトロンビン時間（INR）、トロンボテスト、フィブリノゲン、FDPなどのチェックを行う。また、意識障害、麻痺、呼吸困難、血圧低下などの臓器症状が出現したような場合には、出血を疑い画像診断などにより確定診断のための検査を行う。

また、受診した際には、服用した医薬品の種類、服用後にどのくらい経っているのかなどをチェックする必要がある。

(2) 副作用の好発時期

医薬品投与後数時間で発症する場合から（t-PA 製剤やヘパリンなどによる出血）、1～数日立ってから顕在化するもの（ワルファリンなど）、数日から数週間以上経過するもの（アスピリンや解熱消炎鎮痛薬など）まで、種々の場合がある。

(3) 患者側のリスク因子

ワルファリンに関しては、その標的分子や代謝酵素の遺伝子多型によりワルファリンの薬効、代謝が異なること、また、同じ代謝経路の併用薬を飲むことにより、ワルファリンの作用が増強されて出血に至ることがある²⁾³⁾。将来、ワルファリン服用時にはワルファリン関連遺伝子多型の検討が推奨される可能性がある（「7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項」参照）。また、消化器系の異常などの原因により、ビタミンKの摂取が不十分な場合も、ワルファリンが効き過ぎる恐れがある。また、非ステロイド性抗炎症薬との併用など、ワルファリンと他剤との相互作用により、ワルファリンの作用が増強される場合もある。

t-PAやウロキナーゼに関しては、半年以内の脳出血の既往のある患者では再出血の危険があり禁忌である。脳梗塞患者に対しては、発症後6時間以上経過してt-PAを投与すると梗塞後出血を起こすリスクが高くなる⁴⁾。

ダナパロイドナトリウム（ヘパリン類に属する医薬品）などの腎代謝性の

医薬品は、腎不全患者では血中の半減期が長くなり、出血のリスクが高くなる。

胃腸粘膜に障害がある患者では、解熱消炎鎮痛薬の投与により消化管出血のリスクが高くなる。

肝機能障害、血小板減少症、血友病などの先天性の出血性素因を有する患者では出血のリスクがあり、t-PA、ヘパリン、ワルファリン、抗血小板薬の投与は慎重に行う必要がある。

(4) 投薬上のリスク因子（投与量、投与期間等のリスク因子を想定）

ワルファリンやヘパリンの代謝には個人差があり、投与量の決定にはそれぞれPT-INRやトロンボテスト、APTTやACTなどによるモニターが必要である。

t-PA 投与に関しては、心筋梗塞では発症後6時間以内、脳梗塞では発症後3時間以内の投与が推奨されており、特に脳梗塞発症後3時間以上経過すると、梗塞後出血のリスクが増大する。

アスピリン、その他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)、血小板機能抑制薬は過量ならびに併用投与されると、粘膜障害増強とともに血小板機能が抑制され、潰瘍ならびに出血のリスクが増大する。

第三世代の抗生物質を長期に使用すると、ビタミンK欠乏による出血傾向が出現することがある。

L-アスパラギナーゼの長期投与により、肝での凝固因子産生の障害が遷延して、血中の凝固因子量が低下することがある。

(5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

点状出血斑、紫斑、皮下出血、鼻出血、歯肉出血などが見られる。また、進行するとショック、貧血、心不全、意識障害などの症状が見られる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

医薬品	項目	測定間隔
ワルファリン	PT (INR)、トロンボテスト	毎日～毎週（安定すれば毎月）1回
ヘパリン/ヘパリン	APTT、ACT、抗Xa活性	直後～毎日～数日に1回

類		
tPA、ウロキナーゼ	フィブリノゲン、FDP、 APTT、PIC、 α 2PI	投与後、翌日から数日
	画像診断	投与翌日～数日
アスピリン、抗血小板剤、NSAIDs	皮膚所見、血小板機能	1～4週に一度
抗生物質の長期投与	PT、APTT	毎週
L-アスパラギナーゼ	APTT、PT、フィブリノゲン	2～3日に1回
各種医薬品	便潜血	投与後1～4週間
	尿潜血	投与後1～4週間
	CT、MRI、エコーなど画像診断	臨床症状出現時

2. 副作用の概要

(1) 自覚的症状

最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が出現することが多く、紫斑、点状出血斑、創部や穿刺部の出血・止血困難、血腫、関節の腫れ、鼻出血、歯肉出血などで気づき、出血部位に疼痛を伴うことがある。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック、貧血、心不全、意識障害などの全身性の症状が出現する。また、稀に最初から以下の臓器症状が出現することもある。

- a) 頭蓋内出血： 吐き気、めまい、頭痛、頸部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害など。
- b) 消化器系出血： 食欲不振、腹痛、腹部膨満感、吐き気などの症状があり、進行すると大量下血や吐血がみられる。
- c) 泌尿器系出血： 顕在化する前には頻尿、排尿時痛、下腹部痛の症状がみられ、進行すると肉眼的血尿が出現する。
- d) 眼部出血： 初期には目がかすむなどの症状があり、進行すると視力障害が出現する。重症の場合は失明の危険性がある。
- e) 呼吸器系出血： 血痰、咳、胸痛、呼吸困難などがあり、進行すると喀

血が出現する。

(2) 他覚的症候(所見)

最初は皮膚・粘膜・運動器の出血症状が多く、紫斑、点状出血斑、鼻出血、歯肉出血、創部や穿刺部の出血・止血困難、ドレナージからの出血量の増大、血腫、関節の腫れなどがあり、圧通を認めることが多い。出血が進行した場合あるいは大量の場合は、ショック（血圧低下）、貧血（顔面蒼白）、心不全（心臓の拡大など）、意識障害などの全身性の症状が出現する。以下に臓器別の所見を示す。

- a) 頭蓋内出血： 頸部硬直、意識障害、麻痺、視力障害、感覚障害腱反射の亢進、異常反射の出現など。
- b) 消化器系出血： 便潜血陽性、血便、
- c) 泌尿器系出血： 血尿、尿潜血
- d) 眼部出血： 視力障害、視野欠損
- e) 呼吸器系出血： 血痰、画像の異常

(3) 臨床検査値

t-PA： フィブリノゲンの低下、フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物(FDP)やプラスミン- α 2 プラスミンインヒビター複合体(PIC)の増加

ヘパリン： APTT の延長

ワルファリン、抗生物質の長期投与： PT の延長（INR の増加）、PT%値やトロンボテストの低下、ワルファリン療法関連遺伝子多型

抗血小板薬： 出血時間、血小板機能

便潜血、尿潜血： 陽性

(4) 画像診断検査

頭蓋内出血： CT、MRI などで high density area、脳室等の偏位

網膜の内出血： 眼底検査など

肺出血： 胸部 XP、CT など

腹腔内出血： CT、エコーなど

(5) 病理検査所見

臨床的な意義は少ない。

(6) 発症機序

t-PA、ウロキナーゼの過量投与： 線溶系が著しく亢進して、プラスミンが大量に生成され、止血血栓が溶解して、止血部位が再出血する。

ワルファリン： 何らかの理由でワルファリン量が過量になり、ビタミン K 依存性凝固因子である FⅡ、FⅦ、FⅨ、FX 活性が著しく低下し、血液の凝固反応が不良となる。

ヘパリン⁵⁾、低分子ヘパリン⁶⁾、ダナパロイド⁷⁾： 何らかの理由で医薬品が過量になり、ATが過度に活性化されるか、凝固因子活性が低下していることにより、止血不良となる。DICに使用した場合、DICによる出血か薬剤性の出血かの鑑別が難しい場合がある。

アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ベラプラストナトリウム等の血小板機能抑制薬、NSAIDs：血小板機能が抑制されることにより、止血不良となる。

インターフェロン：血小板減少と炎症反応による血管壁の障害などによる。

一部の抗生物質：ビタミン K 欠乏により FⅡ、FⅦ、FⅨ、FX 活性が著しく低下し、出血傾向を呈する。

L-アスパラキナーゼなどの抗癌剤：肝での凝固因子の産生を抑制する。

3. 副作用の判別基準（判別方法）

臨床症状、臨床検査所見、画像診断などにより総合的に診断する。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

医薬品による副作用との判別は困難な場合があるが、出血の診断そのも

のはそれほど困難でない場合が多い。

5. 治療方法

医薬品の副作用による出血が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品の投与を中止する。また、血液専門医と相談しながら以下の治療を行う。

ワルファリン： ビタミン K の投与（経口投与が有効でない場合は経静脈的投与）、あるいはより緊急性が高い場合は新鮮凍結血漿の輸血を行う。

t-PA： トラネキサム酸が有効な場合もある。

アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ベラプラストナトリウム等の血小板機能抑制薬： 致命的出血例では血小板輸血が必要となる。

粘膜障害： 粘膜保護剤の投与

頭蓋内出血： 手術、減圧剤の投与

6. 典型的症例概要

【症例 1】70歳代、男性

ワルファリンの副作用により脳出血を来した示唆に富む症例報告⁵⁾を紹介する。

患者は、7ヶ月前に重症の大動脈弁狭窄症に対して人工弁置換術が行われ、INR 3~4を目標にワルファリンによる抗凝固療法が行われていたが、ある日突然右半身の脱力および構語障害が出現し入院となった。この時のINR 3.6であった。頭部CTにより、左脳内出血が明らかになった。

入院当初は、INR 2.0にまでワルファリンコントロールを減弱させる方針となったが（血栓症誘発を懸念して完全に中和することは考えなかった）、院内症例検討会での討論の結果、ヘパリン治療への切り替えへと方針が変更された。しかし、第38病日に構語障害が悪化したため（この時のAPTT 105秒と延長）頭部CTの再検を行ったところ、2ヶ所の新たな脳内出血が明らかになった。そのため、抗凝固療法は新鮮凍結血漿（FFP）で中和され、6週間は抗凝固療法が行われなかった。その後、90病日に退院となったが、新たな血栓、出血ともに見られなかった。

(解説)

本症例のように血栓症のリスクを継続して有している患者で、ワルファリンの副作用による出血(特に致命的な出血)をきたした場合の対処は大変判断に苦慮する。また、個々の症例毎あるいは専門家によっても意見が分かれる場合がありうる。この症例報告⁸⁾に関して著者らは、人工弁置換術後患者の脳塞栓などの血栓症は4%/年、人工弁部位での血栓による弁機能不全は1.8%/年であり、両者あわせても0.016%/日であるとしている。そのため6週間の抗凝固療法を中断しても血栓症のリスクは、0.67%/6週間であり、抗凝固療法の継続により血栓を予防するメリットはそれほど大きくなく、むしろ出血の悪化を阻止するためすみやかにFFPや濃縮プロトロンビン複合体製剤などでワルファリンを中和すべきと考察している。

いずれにしても、個々の症例において各領域(血液内科、神経内科、脳神経外科、循環器科など)の専門家と充分議論の上、適切な対処がなされるべきと考えられる。

【症例2】30歳代、女性

心房細動と僧帽弁狭窄症がある妊婦に対して、血栓予防のために低分子ヘパリン(エノキサパリン)が投与された。モニターには抗Xa活性が測定された。抗Xa活性は0.5 単位/mLかそれよりやや高いが、1.05 単位/mLを超えることはなかった。妊娠約35週目で、子宮に亜急性の巨大な血腫ができたため筋膜の破裂を起し、帝王切開が行われた。

(解説)

低分子ヘパリンといえども出血のリスクがあることが示唆された⁹⁾。

【症例3】80歳代、女性

2型糖尿病があり、以前より虚血性心疾患の既往があり、アスピリン75mgの投与を受けていた。胸部中央に鈍痛が出現し、両腕に痛みが放散した。心電図でSTの上昇があり、心筋梗塞と診断された。Retepase 10 IU、ヘパリン5000 IUが投与され、さらにレテプラーゼ(reteplase) 10 IUとヘパリンの投与が続けられた。その後、患者は突然視力の低下を訴え、眼科受診により、上絨膜出血

と診断された。このため、reteplase とヘパリンは中止された¹⁰⁾。

【症例4】10歳未満、女性

急性リンパ性白血病 (ALL) の患者に対し、アスパラギナーゼ、ステロイド、ビンクリスチン、ダウノルビシンの併用投与を行った。その後、患者は腹痛、嘔吐を訴えて、ICUに転科した。急性腹症、腹満、血圧低下、頻脈などの他覚所見があり、超音波エコーにて、脾臓の拡大、腹水、為嚢胞が認められ、アミラーゼ、リパーゼの増加がみられた。CTにより、脾出血と診断された。その後、SIRSの所見を呈し、ヘモグロビンは著しく低下した。安静、輸液、鎮静薬などの保存的療法で、脾出血は改善を示した¹¹⁾。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

出血、特に頭蓋内出血は急激な経過を取ることが多く、重篤な臓器障害を併発することも多いので、常に出血副作用の発症を警戒して診療にあたる必要がある。また、出血の部位により原因となる医薬品、発症機序、臨床症状が異なるため、使用医薬品の副作用を熟知して、診療にあたる必要がある。

【ワルファリン関連遺伝子多型について】

心臓弁膜症術後、静脈血栓症などでは、ワルファリンによる抗凝固療法が必須となるが、ワルファリン療法の効果には個人差があり、少量投与でもワルファリンが効き過ぎる場合と大量投与でも効果が弱い場合がある。このため、厳格なワルファリン服用ならびに食事指導がされていても、ワルファリンの効果が弱い場合やコントロールの指標であるプロトロンビン時間 (PT) の国際標準化比 (INR) が大きく変動する場合がある。これらの場合、血栓症発症のリスクが高くなり問題となっている。近年、ビタミンK依存性凝固蛋白の生成に関与するビタミンKエポキシド還元酵素 (VKORC1)¹⁾ とチトクロームP450 2C9 (CYP2C9)²⁾ の2種類のワルファリン療法に関連する遺伝子多型が報告され、この遺伝子多型によりワルファリン療法の効果が異なることが明らかにされた。すなわち、VKORC1 のハプロタイプH1 とH2 を有する患者はワルファリンの治療効果が良く、ハプロタイプのH7、H8、H9 を有する患者はワルファリンの治療効果が悪い傾向にある。一方、CYP2C9 の変異型を有する患者はワルファリン

の治療効果が良く、野生型を有する患者では治療効果が弱い傾向にある。

また、CYP2C9 は今日使用されている約 2 割の医薬品の代謝に関与しているとされており、フェニトイン、トルブタミド、イブプロフェン、ジクロフェナクなどとの併用療法時には、ワルファリンの代謝が遅れ、単独投与の時よりも血中濃度が増加する。このため、CYP2C9 の変異型を有するワルファリン投与患者では、CYP2C9 が代謝に関与する医薬品の併用時に出血傾向をきたす恐れがある。

このワルファリン遺伝子多型には人種差が知られているが、近年日本人でも VKORC1 ならびに CYP2C9 遺伝子多型とワルファリン感受性の関係が検討され始めている。

数施設のみの検討成績ではあるが、ワルファリン感受性の良い VKORC1 の変異の出現頻度は、他人種に比べて日本人で高い傾向にあり、CYP2C9 の変異の出現頻度は日本人では他人種に比べて低いという成績がある。このため、日本人は他人種に比べて、ワルファリン感受性は高いとされている。

以上のことから、VKORC1 ならびに CYP2C9 遺伝子多型を調べることにより、ワルファリンの治療効果を予測することが可能になり、将来的には INR の測定を頻回に行わなくても至適ワルファリン投与量を決定することが可能になると考えられる。

表 ワルファリン関連遺伝子多型とワルファリン感受性

遺伝子	ハプロタイプ等	ワルファリン感受性
VKORC1	H1、H2	高
	H7、H8、H9	低
CYP2C9	変異型	高
	野生型	低

○ワルファリン関連遺伝子多型に関する引用文献

- 1)Rost T et al: Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. Nature., 427: 537-541 (2004)
- 2)Bodin L et al: Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. Blood., 106: 135-140 (2005)

8. 引用文献・参考資料

- 1) 笹田昌孝：薬剤と血液、三輪血液学、浅野茂隆、池田康夫、内山 卓編、文光堂、1855-1866、(2006)
- 2) Rost T et al: Mutations in VKORC1 cause warfarin resistance and multiple coagulation factor deficiency type 2. *Nature.*, 427: 537-541 (2004)
- 3) Bodin L et al: Cytochrome P450 2C9 (CYP2C9) and Vitamin K epoxide reductase (VKORC1) genotypes as determinants of acenocoumarol sensitivity. *Blood.*, 106: 135-140 (2005)
- 4) Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al.: MRI in Acute Stroke Study Group of the German Competence Network Stroke : Outcome and Symptomatic Bleeding Complications of Intravenous Thrombolysis within 6 Hours in MRI-Selected Stroke Patients. Comparison of a German Multicenter Study with the Pooled Data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA Trials. *Stroke.*, 37:852-858. (2006)
- 5) Warren BL, Eid A, Singer P, et al: High-dose antithrombin in severe sepsis. A randomized controlled trial. *JAMA*, 286: 1869-1878 (2001)
- 6) 櫻川信男、長谷川淳、真木正博、他：汎発性血管内凝固症（DIC）に対する低分子ヘパリン（FR-860）の臨床評価－ヘパリンを対照とした多施設共同二重盲検比較試験－, *臨床医薬* 8: 423-452 (1992)
- 7) 安永幸二郎、小川暢也、森 和夫、他：DICに対するダナパロイドナトリウム(KB-101)の臨床効果の検討－二重盲検比較試験－, *薬理と治療* 23: 2815-2834 (1995)
- 8) Crawley F, Bevan D, Wren D: Management of intracranial bleeding associated with anticoagulation: balancing the risk of further bleeding against thromboembolism from prosthetic heart valves. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 69: 396-398 (2000)
- 9) Lee RH, Goodwin TM: Massive subchronic hematoma associated with enoxaparin. *Obstet Gynecol.*, 108: 787-789 (2006)
- 10) Barsam A, Heartley C, Herbert L: Spontaneous suprachoroidal hemorrhage secondary thrombolysis for the treatment of myocardial infarction. *Clin. Experiment Ophthalmol.* 34: 177-179 (2006)
- 11) Lamelas RG, Chapchap P, Magalhães AC, Filho JOP, Mendes WL, de Camargo B: Successful management of a children with asparaginase induced hemorrhagic pancreatitis. *Med Pediatr Oncol.*, 32: 316 (1999)

参考 1 薬事法第 77 条の 4 の 2 に基づく副作用報告件数（医薬品別）

○注意事項

1) 薬事法第 77 条の 4 の 2 の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位 5 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) 薬事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. 9.1 に収載されている用語（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 16 年度 (平成 17 年 7 月集計)	脳出血	シロスタゾール	20
		バルサルタン	17
		シクロスポリン	10
		モンテプラージェ（遺伝子組換え）	9
		塩酸チクロピジン	6
		その他	107
		合 計	169
	胃腸出血	メシル酸イマチニブ	9
		塩酸ゲムシタビン	5
		塩酸セベラマー	4
		ダナパロイドナトリウム	4
		エダラボン	4
		その他	77
		合 計	103
	網膜出血	ベルテポルフィン	12
		ペグインターフェロン アルファ-2 a （遺伝子組換え）	10
		インターフェロン アルファ-2 b	4
		リバビリン	3
インターフェロン アルファ-2 b（遺伝子組換え）		3	
その他		24	

	合 計	56
鼻出血	ゲフィチニブ	7
	リセドロン酸ナトリウム水和物	4
	エポプロステノールナトリウム	3
	ワルファリンカリウム	2
	エダラボン	2
	その他	20
	合 計	38
皮下出血	セフジニル	2
	アスピリン・ダイアルミネート	2
	アトルバスタチンカルシウム	2
	ゲフィチニブ	2
	インターフェロンアルファコン-1 (遺伝子組換え)	2
	その他	24
	合 計	34
肺出血	インドメタシンナトリウム	5
	リツキシマブ (遺伝子組換え)	3
	肺サーファクタント	2
	エポプロステノールナトリウム	2
	シクロスポリン	2
	その他	18
	合 計	32
くも膜下出血	シクロスポリン	4
	臭化水素酸エレクトリプタン	2
	インターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)	2
	オレイン酸モノエタノールアミン	2
	グリセリン	2
	その他	19
	合 計	31
肺胞出血	ゲフィチニブ	4
	エトレチナート	3
	塩酸ゲムシタビン	2
	塩酸アムルピシン	2
	ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)	2
	その他	17
	合 計	30

	出血	ヘパリンナトリウム	4
		ワルファリンカリウム	3
		タクロリムス水和物	3
		塩酸ドネペジル	2
		ダナパロイドナトリウム	2
		その他	13
		合 計	27
平成 17 年度 (平成18年10月集計)	脳出血	アルテプラゼ (遺伝子組換え)	17
		ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)	12
		シロスタゾール	12
		モンテプラゼ (遺伝子組換え)	10
		アスピリン・ダイアルミネート	10
		その他	126
		合 計	187
	胃腸出血	テガフル・ギメラシル・オテラシルカリ ウム	7
		シクロスポリン	7
		モンテプラゼ (遺伝子組換え)	5
		ジクロフェナクナトリウム	5
		インドメタシンナトリウム	4
		その他	57
		合 計	85
網膜出血	ベルテポルフィン	28	
	ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)	6	
	ペグインターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)	5	
	ジクロフェナクナトリウム	2	
	酢酸ブセレリン	1	
	その他	8	
	合 計	50	
くも膜下出血	ベルテポルフィン	3	
	ペグインターフェロン アルファ-2 a (遺伝子組換え)	3	
	胎盤性性腺刺激ホルモン	2	
	ペグインターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)	2	
	オルメサルタン メドキシミル	2	

	その他	21	
	合 計	33	
肺胞出血	塩酸ゲムシタビン	5	
	シクロスポリン	3	
	エポプロステノールナトリウム	3	
	ワルファリンカリウム	2	
	インフルエンザHAワクチン	2	
	その他	15	
	合 計	30	
	鼻出血	ワルファリンカリウム	2
		シロスタゾール	2
		モンテプラゼ（遺伝子組換え）	2
		塩酸パロキセチン水和物	1
		オメプラゾール	1
		その他	17
		合 計	25
肺出血	インドメタシンナトリウム	3	
	モンテプラゼ（遺伝子組換え）	2	
	シベレスタットナトリウム水和物	2	
	エポプロステノールナトリウム	2	
	人血小板濃厚液（放射線照射）	1	
	その他	14	
	合 計	24	
出血	ワルファリンカリウム	5	
	ヘパリンナトリウム	4	
	アスピリン	2	
	メシル酸ガベキサート	2	
	ダルテパリンナトリウム	2	
	その他	9	
	合 計	24	

※ 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薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 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、薬事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。

「出血」に関連する用語数は極めて多いので下記に PT (基本語) のみを示した。

また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) の「SMQ: 出血」が提供されており、これを用いると、MedDRA でコーディングから包括的に該当する症例を検索することができる。

名称	英語名
PT : 基本語 (Preferred Term)	
アデノウイルス性出血性膀胱炎	Adenoviral haemorrhagic cystitis
ウイルス性出血性膀胱炎	Viral haemorrhagic cystitis
カテーテル留置部位出血	Catheter site haemorrhage
くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage
移植部位出血	Graft haemorrhage
胃十二指腸出血	Gastroduodenal haemorrhage
胃出血	Gastric haemorrhage
胃静脈瘤出血	Gastric varices haemorrhage
胃腸出血	Gastrointestinal haemorrhage
咽頭出血	Pharyngeal haemorrhage
陰茎出血	Penile haemorrhage
下垂体出血	Pituitary haemorrhage
下部消化管出血	Lower gastrointestinal haemorrhage
外陰部出血	Vulval haemorrhage
外傷性出血	Traumatic haemorrhage
外傷性頭蓋内出血	Traumatic intracranial haemorrhage
外傷性脳出血	Cerebral haemorrhage traumatic
角膜出血	Corneal bleeding
冠動脈出血	Haemorrhage coronary artery
肝出血	Hepatic haemorrhage
眼球後出血	Ocular retrobulbar haemorrhage
眼出血	Eye haemorrhage

眼瞼出血	Eyelid bleeding
機能障害性子宮出血	Dysfunctional uterine bleeding
機能性子宮出血	Menometrorrhagia
気管支出血	Bronchial haemorrhage
気管出血	Tracheal haemorrhage
気道出血	Respiratory tract haemorrhage
急性出血性白質脳炎	Acute haemorrhagic leukoencephalitis
強膜出血	Scleral haemorrhage
胸郭出血	Thoracic haemorrhage
胸腔内出血	Pleural haemorrhage
筋肉内出血	Muscle haemorrhage
結膜出血	Conjunctival haemorrhage
血管穿刺部位出血	Vessel puncture site haemorrhage
鼓室内出血	Haematotympanum
後腹膜出血	Retroperitoneal haemorrhage
口腔内出血	Mouth haemorrhage
口腔粘膜点状出血	Oral mucosal petechiae
口唇出血	Lip haemorrhage
喉頭出血	Laryngeal haemorrhage
甲状腺出血	Thyroid haemorrhage
硬膜下出血	Subdural haemorrhage
骨出血	Osteorrhagia
骨盤内出血	Pelvic haemorrhage
子宮頸部出血	Cervix haemorrhage uterine
子宮出血	Uterine haemorrhage
視床出血	Thalamus haemorrhage
視神経鞘出血	Optic nerve sheath haemorrhage
歯槽出血	Tooth socket haemorrhage
歯肉出血	Gingival bleeding
痔出血	Haemorrhoidal haemorrhage
耳下腺出血	Parotid gland haemorrhage
耳出血	Ear haemorrhage
腫瘍出血	Tumour haemorrhage
縦隔出血	Mediastinal haemorrhage
出血	Haemorrhage
出血時間異常	Bleeding time abnormal
出血時間延長	Bleeding time prolonged
出血性アルコール胃炎	Gastritis alcoholic haemorrhagic

出血性ショック	Shock haemorrhagic
出血性胃炎	Gastritis haemorrhagic
出血性胃十二指腸炎	Gastroduodenitis haemorrhagic
出血性胃腸管血管異形成	Gastrointestinal angiodysplasia
出血性胃腸潰瘍	Gastrointestinal ulcer haemorrhage
出血性胃潰瘍	Gastric ulcer haemorrhage
出血性關節症	Haemarthrosis
出血性口内炎	Stomatitis haemorrhagic
出血性梗塞	Haemorrhagic infarction
出血性腫瘍壊死	Haemorrhagic tumour necrosis
出血性十二指腸炎	Duodenitis haemorrhagic
出血性十二指腸潰瘍	Duodenal ulcer haemorrhage
出血性小腸潰瘍	Small intestinal ulcer haemorrhage
出血性消化性潰瘍	Peptic ulcer haemorrhage
出血性障害	Haemorrhagic disorder
出血性食道炎	Oesophagitis haemorrhagic
出血性腎炎	Nephritis haemorrhagic
出血性静脈瘤	Bleeding varicose vein
出血性素因	Haemorrhagic diathesis
出血性卒中	Haemorrhagic stroke
出血性大腸潰瘍	Large intestinal ulcer haemorrhage
出血性腸炎	Enterocolitis haemorrhagic
出血性腸憩室	Diverticulum intestinal haemorrhagic
出血性腸憩室炎	Diverticulitis intestinal haemorrhagic
出血性直腸炎	Proctitis haemorrhagic
出血性直腸潰瘍	Rectal ulcer haemorrhage
出血性動静脈奇形	Haemorrhagic arteriovenous malformation
出血性嚢胞	Haemorrhagic cyst
出血性脳炎	Encephalitis haemorrhagic
出血性脳梗塞	Haemorrhagic cerebral infarction
出血性脳動静脈奇形	Cerebral arteriovenous malformation haemorrhagic
出血性皮膚潰瘍	Skin ulcer haemorrhage
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia
出血性吻合部潰瘍	Anastomotic ulcer haemorrhage
出血性網膜症	Retinopathy haemorrhagic

出血性卵巢嚢胞	Haemorrhagic ovarian cyst
出血性肛門潰瘍	Anal ulcer haemorrhage
出血性膀胱炎	Cystitis haemorrhagic
出血性睪炎	Pancreatitis haemorrhagic
出血性蕁麻疹	Haemorrhagic urticaria
術中出血	Operative haemorrhage
処置後出血	Post procedural haemorrhage
小腸出血	Small intestinal haemorrhage
小脳出血	Cerebellar haemorrhage
消退出血	Withdrawal bleed
硝子体出血	Vitreous haemorrhage
上部消化管出血	Upper gastrointestinal haemorrhage
食道出血	Oesophageal haemorrhage
食道静脈瘤出血	Oesophageal varices haemorrhage
食道潰瘍出血	Oesophageal ulcer haemorrhage
心筋出血	Myocardial haemorrhage
心嚢内出血	Pericardial haemorrhage
新生児くも膜下出血	Subarachnoid haemorrhage neonatal
新生児気道出血	Respiratory tract haemorrhage neonatal
新生児硬膜下出血	Subdural haemorrhage neonatal
新生児出血	Haemorrhage neonatal
新生児出血性疾患	Haemorrhagic disease of newborn
新生児脳室内出血	Intraventricular haemorrhage neonatal
新生児脳出血	Cerebral haemorrhage neonatal
人工流産による出血	Induced abortion haemorrhage
腎出血	Renal haemorrhage
水疱性出血性口峽炎	Angina bullosa haemorrhagica
髄膜出血	Meningorrhagia
性器出血	Genital haemorrhage
性交出血	Coital bleeding
精索出血	Spermatic cord haemorrhage
精巢出血	Testicular haemorrhage
静脈出血	Venous haemorrhage
脊髄硬膜外出血	Spinal epidural haemorrhage
脊髄実質内出血	Haematomyelia
脊髄出血	Spinal cord haemorrhage
切開部位出血	Incision site haemorrhage
舌出血	Tongue haemorrhage

穿刺部位出血	Puncture site haemorrhage
線状出血	Splinter haemorrhages
前置胎盤による出血	Placenta praevia haemorrhage
前房出血	Hyphaema
前立腺出血	Prostatic haemorrhage
創傷出血	Wound haemorrhage
胎児・母体間出血	Foetal-maternal haemorrhage
胎児出血	Haemorrhage foetal
胎児脳出血	Cerebral haemorrhage foetal
大腸出血	Large intestinal haemorrhage
大脳基底核出血	Basal ganglia haemorrhage
注射部位出血	Injection site haemorrhage
注射部位内出血	Injection site bruising
注入部位出血	Infusion site haemorrhage
注入部位内出血	Infusion site bruising
腸出血	Intestinal haemorrhage
直腸出血	Rectal haemorrhage
潰瘍性出血	Ulcer haemorrhage
爪床出血	Nail bed bleeding
適用部位出血	Application site bleeding
適用部位内出血	Application site bruising
点状出血	Petechiae
頭蓋内腫瘍出血	Intracranial tumour haemorrhage
頭蓋内出血	Haemorrhage intracranial
動静脈グラフト部位出血	Arteriovenous graft site haemorrhage
動静脈瘻部位出血	Arteriovenous fistula site haemorrhage
動脈出血	Arterial haemorrhage
軟部組織出血	Soft tissue haemorrhage
虹彩出血	Iris haemorrhage
乳頭筋出血	Papillary muscle haemorrhage
乳頭出血	Optic disc haemorrhage
乳房出血	Breast haemorrhage
尿管出血	Ureteric haemorrhage
尿生殖器出血	Urogenital haemorrhage
尿道出血	Urethral haemorrhage
尿道小丘出血	Urethral caruncle haemorrhage
尿路出血	Haemorrhage urinary tract
粘膜出血	Mucosal haemorrhage

脳幹出血	Brain stem haemorrhage
脳室内出血	Intraventricular haemorrhage
脳出血	Cerebral haemorrhage
肺出血	Pulmonary haemorrhage
肺胞出血	Pulmonary alveolar haemorrhage
斑状出血	Ecchymosis
皮下出血	Haemorrhage subcutaneous
皮膚出血	Skin haemorrhage
皮膚新生物出血	Skin neoplasm bleeding
被殻出血	Putamen haemorrhage
鼻出血	Epistaxis
表皮下出血	Haemorrhage subepidermal
不正子宮出血	Metrorrhagia
副甲状腺出血	Parathyroid haemorrhage
副腎出血	Adrenal haemorrhage
腹腔内出血	Intra-abdominal haemorrhage
腹膜出血	Peritoneal haemorrhage
分娩後出血	Postpartum haemorrhage
分娩前後出血	Bleeding peripartum
分娩前出血	Antepartum haemorrhage
分娩第3期出血	Third stage postpartum haemorrhage
吻合部出血	Anastomotic haemorrhage
閉経後出血	Postmenopausal haemorrhage
閉塞性出血性胃潰瘍	Gastric ulcer haemorrhage, obstructive
母斑出血	Naevus haemorrhage
埋込み部位出血	Implant site haemorrhage
埋込み部位内出血	Implant site bruising
慢性胃腸出血	Chronic gastrointestinal bleeding
脈絡膜出血	Choroidal haemorrhage
無排卵性出血	Bleeding anovulatory
毛様体出血	Ciliary body haemorrhage
網膜出血	Retinal haemorrhage
卵巢出血	Ovarian haemorrhage
流産後の出血	Post abortion haemorrhage
扁桃出血	Tonsillar haemorrhage
肛門出血	Anal haemorrhage
脾臓出血	Splenic haemorrhage
膀胱出血	Urinary bladder haemorrhage

膣出血	Vaginal haemorrhage
脾臟出血	Pancreatic haemorrhage
臍出血	Umbilical haemorrhage
臍帶出血	Umbilical cord haemorrhage