

## 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<sup>1)</sup>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<sup>2)3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

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、 $\alpha$ 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- $\alpha$ 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<sup>5)</sup>、低分子ヘパリン<sup>6)</sup>、ダナパロイド<sup>7)</sup>： 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