

(案)

# 重篤副作用疾患別対応マニュアル

## 血小板減少症

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教室助教授
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薬剤部長
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	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済連合会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ぽ東京高輪病院院長	
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事	
林	昌洋	国家公務員共済連合会虎ノ門病院薬剤部長	
※	松本	和則	国際医療福祉大学教授
	森田	寛	お茶の水女子大学保健管理センター所長

※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

- ・ 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/>

# 血小板減少症

英語名 : Thrombocytopenia

## 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。

出血時の止血、血液の凝固に重要な役割をはたしている血小板の量が減少する「血小板減少症」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、次のような症状がみられた場合には、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」、「出血しやすい（歯ぐきの出血・鼻血・生理が止まりにくい）」

## 1. 血小板減少症とは？

血小板とは、骨髄中で巨核球から生成される、核のない小さな細胞（2～3  $\mu\text{m}$ ）で、出血時の止血、血液の凝固に重要な役割を担っています。

血小板の正常値は15～35万/ $\text{mm}^3$ で、通常10万/ $\text{mm}^3$ 以下を血小板減少症としています。血小板数が5万/ $\text{mm}^3$ 以下になると、ちょっとした打ち身などであおあざが出来て、それが拡大しやすくなったり、歯磨き時に出血したり、生理出血が止まりにくくなって量が増えたりする傾向があります。このような症状がなくても、突然の出血が皮膚にあおあざ、口内の粘膜からの出血（粘膜血腫）、鼻血、血尿、黒色便あるいは便鮮血などとして認められることがあります。血小板数1万/ $\text{mm}^3$ 以下になると、頻度は高くありませんが脳内出血など重い症状をきたすこともあります。

医薬品の服用を中止し、適切な管理、治療を行うことによって、多くは約1週間位で血小板数は回復し始めます。

## 2. 早期発見と早期対応のポイント

「手足に点状出血」、「あおあざができる」、「出血しやすい（歯ぐきの出血・鼻血・生理等が止まりにくくなった）」などの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・薬剤師に連絡してください。

日頃から服用している医薬品名、服用量、服用開始時期等の医薬品情報をメモしておくことは副作用を疑う場合に非常に大切な情報となります。受診時には必ず持参し、担当医師に知らせてください。また、実際に服用している医薬品を持参するように心がけてください。

※ 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

医薬品による血小板減少症には、薬物の薬理作用そのものに骨髄抑制作用があり、その部分症としての血小板産生抑制によって血小板減少が発症する場合と、本来の薬理作用とはかけ離れた有害事象として血小板減少が発症する場合がある。ここでは後者によって血小板減少が発症する場合を対象とする（従って抗がん剤や骨髄抑制が明らかとなっている薬剤による血小板減少症は除く）。

医薬品により血小板血栓を作りやすくなる結果、血小板が消費され血小板減少が生じるような血栓性血小板減少（ヘパリンによる血小板減少症や医薬品による血栓性血小板減少性紫斑病など）については別途、ヘパリン起因性血小板減少(HIT)、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)による血小板減少のマニュアルを作成する。

### (1) 早期に認められる症状

初期症状としては、皮下、粘膜の出血症状である。すなわち誘因なくして皮下の点状出血及び紫斑が生じ、粘膜に関しては、鼻出血、口腔内出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、消化管出血、血尿、或いは軽度の機械的刺激により（例えば打撲等）皮下出血や粘膜出血を起こしやすくなったり、女性では生理出血が止まりにくくなったり、出血量が増えたりする。

### (2) 副作用の好発時期

副作用の発症機序によって異なるが、目安として、免疫学的に血小板が破壊されることによる血小板減少は、医薬品投与が初めての場合は、血小板の体内でのターンオーバーを反映して、7日から2週間後に症状が出やすい。しかし同じ医薬品によっても短期間に現れる場合と、数ヶ月、数年後に現れる場合があり、症例によってまちまちである。ただし、原因と考えられる医薬品を過去に投与されている場合には、その後の同

一薬投与による血小板減少の発現は、数時間から5日以内のことが多い。

### (3) 患者側のリスク因子

明らかなリスク因子は同定されていない。一般的に他の副作用と同様に腎機能障害、肝機能障害、骨髄機能抑制が認められる場合、または自己免疫疾患の診断を受けている場合には、発症頻度が高くなる傾向があり、注意が必要である。また、高齢者になるほど多剤が投薬されるケースが多く、リスクが高まる可能性がある。

### (4) 投薬上のリスク因子

腎機能障害、肝機能障害、骨髄機能抑制等を引き起こしやすい薬物療法を実施している場合など、多剤を服用中は注意が必要である。また、一般に投与量に依存しない事が多い。

### (5) 患者もしくは家族などが早期に認識しうる症状

出血傾向（打撲等の心当たりがないのに、あるいは通常では症状が出ないような軽微な外力によっても皮下の紫斑（四肢に多い）、歯磨き時の歯肉出血、鼻出血などが出やすくなったり、生理出血の量が増えたりして遷延する。）

ただし、抗血小板療法や抗凝固療法中の症例における出血傾向については、血小板減少よりもこれらの医薬品の薬理作用を考慮する。

### (6) 医療関係者が早期に認識しうる症状

出血傾向などの臨床症状が認められるが、出血傾向が必ずしも全て血小板減少によって引き起こされる訳ではないことも留意しておく。

### (7) 早期発見に必要な検査と実施時期

末梢血検査（血小板数（Plt）、白血球数（WBC）、白血球分類、赤血球

数（RBC）、ヘモグロビン（Hb）、ヘマトクリット（Ht）を定期的に行う（例えば、最初の1ヶ月は2週間に1回、以後1ヶ月から2ヶ月に1回、可能ならば毎月1回行うことが望ましい）。既往に薬剤性血液障害歴のある症例では1週間後、2週間後、1ヶ月後に検査を行い、異常が認められる場合には、適宜検査回数を増やす。

また出血傾向が認められる場合には、直ちに来院し末梢血検査を行う。

## 2. 副作用の概要

### （1）自覚的症候

通常、血小板数  $10 \text{ 万/mm}^2$  以下を血小板減少症とするが、多くの場合、出血傾向は血小板数  $5 \text{ 万/mm}^2$  以下で認められる。従って、出血傾向を認めない血小板減少が存在することも念頭に置いておく。

血小板減少のみの場合、症候は出血傾向（四肢の紫斑、点状出血、口腔内粘膜出血、鼻出血、歯肉出血、眼球結膜下出血、血尿など）が主体である。打撲後の紫斑、血腫の場合、圧痛を伴うことがある。

また、出血部位、程度によっては特有の症候を示す。すなわち卵巣出血後の腹痛、脳出血後の頭痛、意識障害、運動・知覚障害を始めとする神経症候、眼底出血による視力障害、過剰の生理出血や消化管出血による出血性貧血に伴う症候（動悸、息切れ、めまい、倦怠感、微熱、冷感など）などが挙げられる。また、消化管、尿路出血時には腹痛、嘔気、嘔吐が認められる。

### （2）他覚的症候

紫斑を始めとする皮膚、粘膜の各種出血症候が認められる。その他、出血部位に対応した他覚的所見が認められる。例えば脳出血では意識障害、運動、知覚障害、消化管出血による下血、吐血、尿路出血による血尿、黒色便、鮮血便などが挙げられる。また、出血が高度の場合には出血性貧血を来し、顔色不良、眼瞼結膜の貧血、重症例では血圧低下を

来たす。

### 皮膚の紫斑、血腫



#### (3) 臨床検査値

- ・末梢血血液検査：血小板数の減少（10万/mm<sup>2</sup>以下となる）、赤血球数、Hbの減少が出血の程度に応じて認められることがある（出血が高度の場合は出血性貧血を呈する）。白血球数、白血球分画には異常を認めないことが多い。免疫学的に血小板が破壊される血小板減少では網状血小板が増加する。
- ・尿、便検査：尿潜血、便潜血反応陽性、尿沈査にて赤血球増加
- ・骨髓検査：末梢血異常が血小板に限定されている場合には必ずしも行う必要はない。ただし、末梢血検査において貧血や白血球減少、白血球分類異常を伴う場合には他の疾患との鑑別のために必要である。一般的に巨核球は正ないし過形成のことが多く他の血球系に異常を認めない。
- ・血小板減少に伴う出血量の程度、出血部位（臓器出血）によって随伴する臨床検査値異常を認める。
- ・薬剤依存性抗血小板抗体の検出（どこでも再現性良く出来る検査ではない。また検出感度も低い）

#### (4) 画像検査所見

臓器出血を起こした症例においては有用である。

- ・脳出血時の頭部 CT（比較的明瞭な高吸収領域となる）、MRI（T1, T2 画像において高信号領域）所見。
- ・腹腔内出血時の腹部 CT、腹部エコー検査など。
- ・胸部 X 線。
- ・眼底写真：眼底出血の有無。

## （5）発生機序

投与医薬品そのものに起因する場合と、当該医薬品の代謝産物に起因する場合がある。特に後者の場合はその証明が困難である。

### ・ 薬剤依存性抗体の産生による場合

医薬品が可逆的に血小板膜蛋白に結合することによって膜蛋白に形態的变化を引き起こし、新たな抗原が露出する。この新たな抗原に対して抗体が産生される。この抗体は Fab を介して医薬品存在下で血小板と結合し、血小板減少を引き起こす。

医薬品が結合する血小板膜蛋白として GPIb-IX、GPIb、GPIIb-IIIa、GPV、PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule) 等が明らかにされている。例えばキニジン、キニンなどは GPIb $\alpha$ 、GPIX や GPIIIa との結合が知られている。この場合一つの医薬品が複数の膜蛋白と結合し複数の抗体を産生する症例もある。ラニチジンやリファンピシンも GPIX と結合し同様に新たな抗原を露出し血小板抗体産生が起こる。

スルファメトキサゾールやスルフイソキサゾールによる血小板減少症例に認められる抗体は、GPIIb-IIIa を認識することが報告されている。医薬品の代謝物が血小板膜蛋白に結合し新たな抗原エピトープを露出し、これに対して抗体が産生される例として、スルファメトキサゾールの代謝物、N1-アセチル代謝物が知られており、スルファメトキサゾール存在下では抗体は認められないが N1-アセチル代謝物存在下で抗体の存在が明らかになる症例も報

告されている。

カルビマゾール（平成 18 年 10 月現在国内未承認）による血小板減少症を引き起こす抗体の標的血小板蛋白は、PECAM-1 の 2 番目の細胞外ドメインと同定されている。このドメインには 125 番目のアミノ酸にロイシンとバリンの遺伝子多型が知られているが、カルビマゾール依存性抗体はこの両多型に同等の親和性を有すると報告されている。

一方では血小板膜糖タンパクに医薬品が結合する場合、膜蛋白の遺伝子多型によって親和性に差がある可能性が指摘されており、今後は GPIb、GPIIb-IIIa における多型により、これらに結合する医薬品による血小板減少症を予測することができると考えられている。

薬剤依存性血小板減少症の発症機序の特徴は以下のとおりである。

(1) 医薬品が血小板膜蛋白に結合することが出発点となる。

一般にこれら医薬品と血小板膜の結合は非共有結合で、洗浄などによって容易に医薬品は血小板膜から遊離する。

共有結合によって医薬品が結合する場合は、例えばペニシリンなどでは医薬品がハプテンとして作用し抗体産生を導く。

(2) 医薬品の結合により膜蛋白の形態変化が誘導され新たな抗原エピトープが露出されこれに対して抗体が産生される。

一つの医薬品に対して多くの血小板膜蛋白がエピトープとなりうる。つまり薬剤依存性抗体が多くの膜蛋白と反応する。あるエピトープは多くの医薬品の共通のエピトープになりうる。

・ 自然抗体による場合

血小板膜糖タンパクに医薬品が結合することにより、膜糖タンパクが形態変化し、新たな抗原部位が露出する場合、この新たな抗原に対して反応する抗体をすでに有している症例がある（自然抗体）。このような症例では投与後短時間で血小板減少が発症するのが特徴である（アブシキシマブ：平成18年10月現在国内未承認）。

・ 血小板産生を傷害する場合

機序は明らかではないが臨床的に例えば、インターフェロン、イマチニブ、インフリキシマブなどにより血小板減少が認められる。

(6) 医薬品ごとの特徴

医薬品によって血小板減少の発現までの期間、血小板減少の重篤度、血小板減少期間、出血症状の発現頻度は、異なることが報告されている。

初回の医薬品投与に関わらず投与後数時間で発症する医薬品：

アブシキシマブ (Abciximab) (抗 GPIIb/IIIa モノクローナル抗体)  
約 10% の症例にアブシキシマブが結合し形態変化を起こした GPIIb/IIIa に対して反応する自然抗体が認められている。

投与後長期間かかる医薬品：

金製剤、ペニシラミン、バルプロ酸（平均 120～180 日）

比較的重症の血小板減少で出血傾向の頻度が高い医薬品：

金製剤、スルフイソキサゾール、トリメトプリムスルファメトキサゾール、キニン、キニジン

軽度の血小板減少に留まり出血傾向も軽度の医薬品：

ペニシラミン、サイアザイド系利尿薬、バルプロ酸、カルバマゼピン



## 血小板減少の回復が遅延する医薬品：

金製剤

### (7) 自然発症の頻度（年間推定患者数）

日本では明らかではないが、海外では、スウェーデンにおいて、1/10万人/年、デンマークで1/10万人/年、米国では1.8 / 10万人/年との報告がある。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

日本では明らかな判別基準が確立されていない。米国では以下の基準を作成し、認められた症状が医薬品の服用に起因するかどうかの判断の目安を決めている。

#### ○血小板減少が医薬品に起因するかどうかを判定する基準

1. 「疑われる医薬品」が血小板減少を来す以前に投与され、かつ医薬品の投与中止により血小板減少が完全に回復し、その状態を維持すること。
2. 「疑われる医薬品」が血小板減少を来す前に投与された唯一の医薬品であること、あるいは複数の医薬品が投与されている場合で「疑われる医薬品」を中止し、他の医薬品は継続投与にも関わらず上記1を認めること。

或いは複数の医薬品が投与されている場合で「疑われる医薬品」を含めてすべて中止とした結果上記1を認め、その後「疑われる医薬品」以外を再投与しても血小板減少を認めないこと。

3. 血小板減少を来す他の原因が除外されること。
4. 疑われる医薬品の再投与によって再び血小板減少を認めること。

（倫理上行うことは困難である）

## 血小板減少と「疑われる医薬品」の因果関係

- レベル I : definitive - 1, 2, 3, 4, を認める
- レベル II : probable - 1, 2, 3, を認める
- レベル III : possible - 1, を認める
- レベル IV : unlikely - いずれも認めない

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

判別が必要な疾患としては、特発性（免疫性）血小板減少性紫斑病、肝疾患（慢性肝炎、肝硬変）、脾機能亢進症、再生不良性貧血、骨髄異型成症候群、ウイルス感染など感染症後の血小板減少症（急性血小板減少性紫斑病）、白血病、全身性エリテマトーデス（SLE）などがある。

また、自己免疫疾患に伴う血小板減少症、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病なども該当する。

（判別点）

1. 医薬品の関与がある。
2. 疑われる医薬品を中止すると血小板数は回復する。
3. 骨髄所見で3系共に異型細胞認めず、巨核球数増加傾向

## 5. 治療方法

主な治療法は以下のとおり。

1. 疑われる医薬品の投与を直ちに中止する。（多くは無治療で中止後5～8日で血小板数は回復する）
2. 出血傾向や血小板減少が重篤の場合は、副腎皮質ステロイドホルモン、 $\gamma$ -グロブリン大量療法、等を行う。
3. 著しい出血時には血小板輸血

## 6. 典型的症例概要

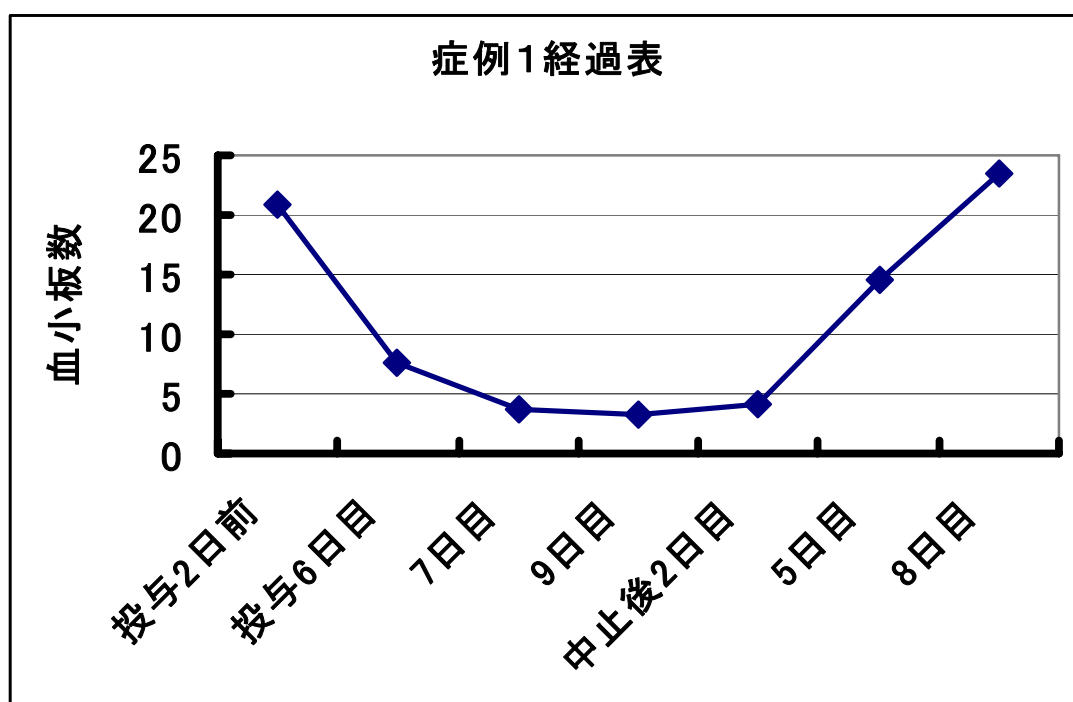
### 1) ランソプラゾール服用により早期に血小板減少症が認められた症例

#### 【症例1】80歳代、女性

多発性胃・十二指腸潰瘍に対してランソプラゾール 30 mg/日が投与された。

投与6日目に血小板減少が発現、その後も悪化したため投与を中止した。中止後5日目頃から血小板数の回復を認めた。

併用薬：骨粗鬆症に対してアルファカルシドール、ジクロフェナクナトリウム



### 2) 長期間のシンバスタチン服用後に血小板減少が認められた症例

#### 【症例2】70歳代、女性

主病名：高脂血症

陳旧性心筋梗塞、胃潰瘍、心不全、便秘

併用薬：塩酸ラニチジン、塩酸キナプリル、アスピリン、ダイアルミネート、センナ・センナ実、酸化マグネシウム、カルメロースナトリウム、硝酸イソソルビド

高脂血症にてシンバスタチン 5 mg/day 投与開始

投与開始約 664 日目 四肢、軀幹に紫斑出現

投与後 673 日目 血小板数 0.3 万/mm<sup>3</sup> と減少し入院。シンバ

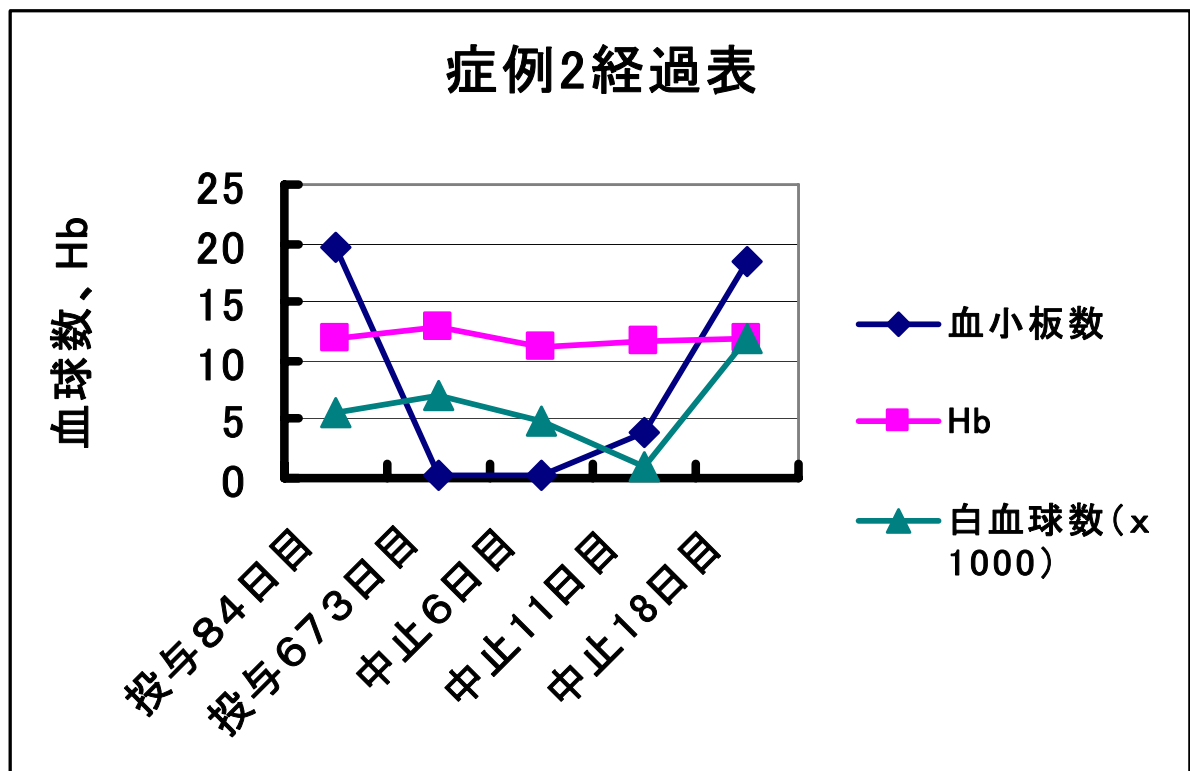
スタチン、塩酸ラニチジン、塩酸キナブリル、アスピリン、ダイアルミネートの投与中止

中止 6 日目 血小板数  $0.3 \text{ 万/mm}^3$  にて血小板減少性紫斑病と診断しプレドニゾン  $40\text{mg/day}$  投与開始

中止 7 日目 血小板数  $1.1 \text{ 万/mm}^3$  に増加

中止 11 日目 血小板数  $3.8 \text{ 万/mm}^3$  に増加

中止 18 日目 血小板数  $18.4 \text{ 万/mm}^3$  と回復、その後プレドニゾン漸減



## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

副作用の早期発見、重篤化を防ぐために、

- ・ 患者さんへの副作用に関する情報提供と副作用発症時の対応をあらかじめ説明する。
- ・ 患者—医師をはじめとした医療施設との連携を構築する。

- ・ 出血傾向の発現に気を配る
- ・ 頻回の末梢血検査を実施する

等が必要と考えられる。

## 8. 引用文献・参考資料

### ○引用文献

- 1) George J.N., Raskob G.E., Shah S.R., Rizvi M.A., Hamilton S.A., Osborne S., Vondracek T.: Drug-induced thrombocytopenia: A systematic review of Published case reports. *Ann. Intern. Med.* 129: 886-890 (1998)
- 2) 日本病院薬剤師会 編：重大な副作用回避のための服薬指導情報集（第1集）、薬業時報社 79-81（1997）

### ○参考資料

- 1) Shadduck R.K.: Aplastic anemia. In: Beutler.E., Lichman.M.A., Coller.B.S. et al. eds.,: Williams Hematology, 5th ed, Mcgraw-Hill, New York, p243 (1995)
- 2) Bithell. T.C.: Thrombocytopenia caused by immunologic platelet destruction. In:Lee.G.R., Bithell.T.C., Foerster.J. et al. eds.,: Wintrobe's Clinical Hematology, 9th ed, Lea & Febger, Philadelphia, p1334 (1993)
- 3) George J.N., El-harake.M.A., Aster.R.H.: Thrombocytopenia due enhanced platelet destruction by immunologic mechanisms. In: Beutler.E., Lichman.M.A., Coller.B.S. et al. eds.,: Williams Hematology, 5th ed, Mcgraw-Hill, New York, p1334 (1995)
- 4) Bithell.T.C.: Thrombocytopenia Caused by immunologic platelet destruction. In:Lee.G.R., Bithell.T.C., Foerster.J. et al. eds.,: Wintrobe's Clinical Hematology 9th ed, Lea & Febger, Philadelphia, p1346 (1993)
- 5) Trimble M.S., Warkentin.T.E., Kelton.J.G.: Thrombocytopenia due to platelet destruction and hypersplenism. In Hoffman. R.,BenzE.J., Shattil.S.J. et al. eds: Hematology Basic Principles and practice, Churchill Livingstone, New York, p1505 (1991)
- 6) 藤村ら：薬剤による血小板減少症 山中学、山崎博男 編：血小板、医学書院、東京、205-210 (1991)
- 7) Pedersen-Bjergaard U., Andersen M., Hansen P.B.: Drug-specific characteristics of thrombocytopenia caused by non-cytotoxic drugs. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 54:701-706 (1998)
- 8) Rizvi M.A., Rizvi Shah S., Raskob G.E., George J.M.: Drug-induced thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology.* 6: 349-353 (1999)

- 9) Burgess J.K., Lopez J.A., Berndt M.C., Dawes I., Chesterman C.N., Chong B.H. :  
Quinine-dependent antibodies bind a restricted set of epitopes on the glycoprotein Ib-IX  
Complex: characterization of the epitopes. *Blood*. 92: 2366-2373 (1998)
- 10) Gentilini G., Curtis B.R., Aster R.H. : An antibody from a patient with ranitidine-induced  
thrombocytopenia recognizes a site on glycoprotein IX that is a favored target for drug-  
induced antibodies. *Blood*. 92: 2359-2365 (1998)
- 11) Kroll H., Santoso S. : PECAM-1 is a target glycoprotein in drug-induced immune  
Thrombocytopenia. *Blood*. 92: 473 (1998)
- 12) Kroll H., Santoso S. : Platelet endothelial cell adhesion molecule-1(PECAM-1) is a  
target glycoprotein in drug-induced thrombocytopenia. *Blood*. 96: 1409-1414 (2000)
- 13) Burgess J.K., Lopez J.A., Gaudry L.E., Chong B.H. : Rifampicin-dependent antibodies  
bind a similar or identical epitope to glycoprotein IX-specific quinine-dependent  
antibodies. *Blood*. 95:1988-1992 (2000)
- 14) Pereira J., Hidalgo P., Ocqueteau M., et al. : Glycoprotein Ib /IX complex is the target in  
rifampicine-induced immune thrombocytopenia. *Brit. J. Haematol*. 110:907-910 (2000)
- 15) Berkowitz S.D., Harrington R.A., Rund M.M., Tchong J.E. : Acute profound  
thrombocytopenia after c7E3 Fab (abciximab) therapy. *Circulation*. 95: 809-813 (1997)
- 16) Pedersen-Bjergaard U., Andersen M., Hansen P.B.: Drug-induced thrombocytopenia:  
Clinical data on 309 cases and the effect of corticosteroid therapy. *Eur.J.Clin.Pharmacol*.  
52:183-189 (1997)
- 17) Leach M.F., Cooper L.K., AuBuchon J.P. : Detection of drug-dependent, platelet-reactive  
antibodies by solid-phase red cell adherence assays. *Brit.J.Haematol*. 97:755-761 (1997)
- 18) 医薬品・医療機器等安全性情報、No.124、平成 6 年 1 月
- 19) 医薬品・医療機器等安全性情報、No.168、平成 13 年 7 月

## 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ないことに留意。

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に収録されている用語（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)	血小板減少症	塩酸イリノテカン	33
		塩酸チクロピジン	27
		カルバマゼピン	17
		ファモチジン	10
		塩酸アムルビシン	8
		ラベプラゾールナトリウム	8
		メシル酸イマチニブ	7
		ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)	7
		カルボプラチン	7
		レフルノミド	6
		その他	249
			合 計
平成17年度 (平成18年10月集計)	血小板減少症	オキサリプラチン	148
		塩酸チクロピジン	24
		フルオロウラシル	14
		カルバマゼピン	13
		シスプラチン	9
		塩酸イリノテカン	8
		ペグインターフェロン アルファ-2a (遺伝子組換え)	8
		塩酸ノギテカン	7
		ファモチジン	7
		塩酸ドキシソルビシン	6

		その他	217
		合 計	461

※ 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。

なお、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「SMQ: 血小板減少症」が「SMQ: 造血障害による血球減少症」のサブ SMQ として提供されており、これを用いると MedDRA でコーディングされたデータ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) 血小板減少症	Thrombocytopenia
LLT: 下層語 (Lowest Level Term) 血小板減少症 血小板減少症増悪 原発性血小板減少症 詳細不明の血小板減少症 遷延性血小板減少症 続発性血小板減少症 中毒性血小板減少症 慢性血小板減少症	Thrombocytopenia Thrombocytopenia aggravated Primary thrombocytopenia Thrombocytopenia, unspecified Persisting thrombocytopenia Secondary thrombocytopenia Thrombocytopenia toxic Chronic thrombocytopenia
PT: 基本語 (Preferred Term) 血小板数減少	Platelet count decreased



LLT : 下層語 (Lowest Level Term)

血小板減少

血小板数減少

Platelets decreased

Platelet count decreased