

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や過多月経などがある場合は、医薬品の過量投与などの副作用¹⁾を疑う。

特に、ワルファリンの場合、抗凝固作用が過剰に発現して、出血傾向を来す場合があるが、患者の判断による休薬や減量は血栓症を引き起こすおそれがある。このため、ワルファリンを使用中の患者には、出血傾向を来すおそれがあることを事前に十分に説明しておく必要がある。

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、解熱消炎鎮痛薬との併用など、ワルファリンと他剤との相乗作用により、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3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、活性化部分トロンボプラスチン時間(APTT)や活性化凝固時間(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、その他の解熱消炎鎮痛薬(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、肝での凝固因子や抗凝固因子の産生障害が遷延して、血中の凝固因子や抗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、過多月経などが見られる。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/ヘパリン類	APTT、ACT、抗 Xa 活性	直後～毎日～数日に1回
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、トロンボテスト	適宜
L-アスパラギナーゼ	APTT、PT、フィブリノゲン	2～3日に1回

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、過多月経などで気づき、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、項部硬直、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、吐き気、腹部膨満感などの症状があり、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、進行すると咯血が出現する。

(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、過多月経、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、圧痛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： 項部硬直、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： 出血時間延長、血小板機能低下

便潜血、尿潜血： 陽性

(4) 画像診断検査等

頭蓋内出血： CT、MRI など

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

消化管出血： 内視鏡

(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：肝での凝固因子や抗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

出血の診断そのものはそれほど困難でない場合が多いが、医薬品による副作用であるか否かの判別は困難な場合がある。

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した。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したが（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病日に退院したが、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%/日であると報告している。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小さくなく、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型糖尿病や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。レテプラーゼ 10 IU、ヘパリン5000 IUが投与され、さらにレテプラーゼ 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、上絨膜出血と診断された。このため、レテプラーゼとヘパリンは中止された¹⁰⁾。

【症例 4】 15 歳、女性

急性リンパ性白血病 (ALL) の診断にて、BFM95 プロトコール (L-アスパラギナーゼを含む) による寛解導入療法が行われた。患者は 33 日目で寛解に入り、その後も L-アスパラギナーゼを含む治療が行われた。8 ヶ月目に L-アスパラギナーゼを 4 回投与後に、意識障害が出現し、血圧の低下 (80/50 mmHg)、頻脈 (160 回/分)、左側の痙攣が認められた。PT (60 秒以上)、APTT (120 秒以上) 延長、フィブリノゲン (10 mg/dl 以下) 低下、D-dimer 正常 (1 μg/ml 以下) であり、CT にて両側前頭葉ならびに右後頭葉の脳出血が認められた。このため、新鮮凍結血漿 (10 ml/kg) が投与され、さらにリコンビナント FVIIa (総量 3.6 mg) が投与された。これらの治療により、APTT、PT、フィブリノゲン値は改善し、痙攣発作は消失した。また、CT 上新たな脳出血は認められず、ALL は 1 年後の現在も寛解を維持している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)