

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参照すること。

(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、ある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

血液検査（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、直ちに来院し血液検査を行う。

2. 副作用の概要

(1) 自覚的症状

通常、血小板数 $10 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 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 $5 \text{ 万}/\text{mm}^3$ 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、症状は出血傾向 (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状を示す。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状、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状 (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、嘔吐が認められることもある。

(2) 他覚的症状

紫斑を始めとする皮膚、粘膜の各種出血症状が認められる。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とし、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

- ・血液検査：血小板数の減少（10 万/mm³ 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
- ・骨髄検査：血液検査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、血液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）¹⁾

(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²⁾⁻¹⁰⁾

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 α 、GPIX や GPIIIa との結合が知られている¹¹⁾。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^{12, 13)}。

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¹⁴⁾。

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²⁾

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、トリメトプリムー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とどまり出血傾向も軽度の医薬品：

ペニシラミン、チアジド系利尿薬、バルプロ酸ナトリウム、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）²⁾

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。

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. 血小板減少をきた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、骨髄異形成症候群、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系統共に異型を認めず、巨核球数増加傾向

5. 治療方法¹⁶⁾

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、 γ -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

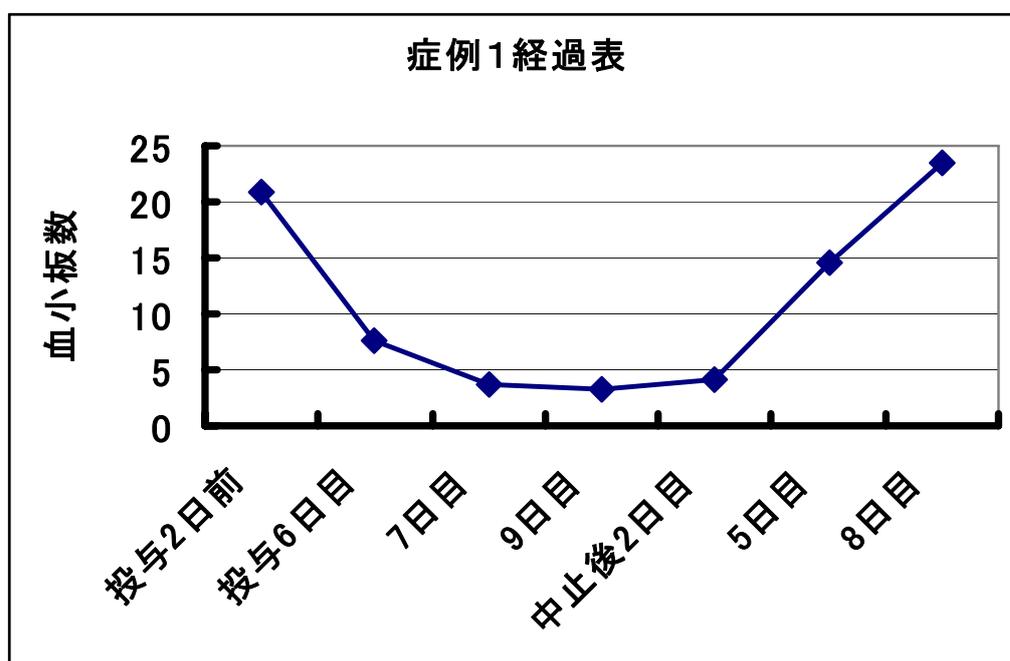
1) ランソプラゾール服用により早期に血小板減少症が認められた症例¹⁷⁾

【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) インターフェロン アルファ投与により血小板減少等認められた症例

【症例2】50歳代、女性

原疾患：C型慢性活動性肝炎

1日投与量・投与期間：300万国際単位、17日間

経過及び処置：

本剤 300万国際単位 1日1回連日投与、注射用乾燥インターフェロン- α 500万国際単位 1日1回連日投与を開始した。

投与開始 8日目 白血球・血小板減少が発現。

投与開始 15日目 肝障害、低アルブミン血症が発現。

投与開始 16日目 午後7時、注射用乾燥インターフェロン- α 投与。

発熱を含め、特に症状はなし。

投与開始 17日目 午前9時、本剤投与。午前10時40分、全身のふ

るえ、気分不快、嘔気あり。血圧 90/50 mmHg。午前 11 時、発熱 39.1℃、下痢、嘔吐あり。四肢冷感、悪寒戦慄あり。血圧 70/50 mmHg と低下。下痢数回あり。

正午、車椅子で移動中に嘔吐、意識消失(数秒間)あり。血圧 62/40 mmHg、動脈血酸素飽和度 92%。ショック状態と判断し、抗ショック治療を開始。補液、酸素吸入(～本剤投与終了 3 日目)、硫酸アトロピン静注、塩酸エチレフリン数回静注するも、以後血圧 60～70 mmHg が続く。

午後 2 時 45 分、補液追加。塩酸ドパミン持続投与開始。その後も血圧 70～80 mmHg、脈拍 70 台続く。

午後 6 時、昇圧剤を塩酸ドパミンと塩酸ドブタミンに変更して投与開始(～本剤投与終了 4 日目)。

午後 7 時、加熱人血漿たん白投与。補液追加。

午後 8 時 30 分、血圧 108/79 mmHg、脈拍 87 と回復。この間、無尿が続いたが、血圧上昇により利尿を認めた。白血球増多(好中球優位)、CRP 上昇より細菌感染と考え、フルモキシセフナトリウムを投与開始(～本剤投与終了 8 日目)。本剤投与終了。

投与終了翌日 バイタルサイン安定、利尿良好、発熱なし。以後昇圧剤、補液を徐々に減量した。

投与終了 8 日目 敗血症性ショックが回復。

投与終了 11 日目 白血球・血小板減少、肝障害、低アルブミン血症が回復。

(参考) 独立行政法人医薬品医療機器総合機構医薬品医療機器情報提供ホームページ、「副作用が疑われる症例報告に関する情報」

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は、

- ・ 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
- ・ 頻回の血液検査を実施する

等が必要と考えられる。