

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あたって

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

血栓症とは、血栓で血管が突然閉塞する病気であり、どこの血管が閉塞するかによって、脳梗塞、心筋梗塞、肺塞栓、深部静脈血栓症など病名が変わる。血栓症の症状は、どの部位の血管が閉塞するかによって異なり、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが共通した特徴である。

(1) 早期に認められる症状

どの部位の血管が閉塞するかによって異なり、ほとんど何の前触れもなく突然発症することが多い。

脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害（複視、霧視、盲点の拡大）、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック

深部静脈血栓症：急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

肺塞栓：胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失

網膜血栓：突然の視力障害

(2) 副作用の好発時期

医薬品を投与してまもなく発症するもの（抗線溶薬など）から、相当期間（数週間から数ヶ月、あるいは数年以上経過することもある）経過してから発症するもの（ホルモン製剤、副腎皮質ステロイド薬）まで種々である。

(3) 患者側のリスク因子

この点を明らかにした報告はないが、動脈血栓症（脳梗塞、心筋梗塞、末梢動脈血栓症など）は、動脈硬化の危険因子である糖尿病、高脂血症、高血圧、高尿酸血症などを有した患者で発症しやすい可能性がある。

静脈血栓症（深部静脈血栓症、肺塞栓など）は、長期臥床、脱水、多血症、肥満、妊娠、下肢骨折、下肢麻痺、癌、心不全、ネフローゼ症候群、静脈血

栓症の既往などを有した患者で発症しやすい可能性がある。

血栓性素因として、先天性アンチトロンビン欠損症、プロテインC欠損症、プロテインS欠損症の患者では元来静脈血栓症をきたしやすい。抗リン脂質抗体症候群（あるいは抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントのいずれか一方以上の抗リン脂質抗体検査が陽性の患者）、高リポ蛋白a（Lp(a)）血症、高ホモシステイン血症の患者では、元来、動脈または静脈の血栓症をきたしやすい。

（4）投薬上のリスク因子

- ・ 抗線溶薬（トラネキサム酸）：播種性血管内凝固症候群（DIC）あるいは凝固活性化状態にある患者に対して抗凝固療法を併用することなく抗線溶薬を投与すると、投与直後に全身性の重篤な血栓症を発症することがある。致命的な出血のみられる線溶優位型 DIC に対して、止むを得ずヘパリン類併用下に抗線溶薬を投与する場合も（必ず専門医のコントロール下において）、少量から漸増し、線溶活性化がコントロールされたら速やかに中止する。
- ・ ワルファリン：先天性プロテインC欠損症患者では、ワルファリン導入時に電撃性紫斑病を発症するため、導入時にはヘパリン類を併用する。ワルファリンを開始する患者では、血栓性素因の検索、電撃性紫斑病の予防の両観点から、プロテインC、プロテインS、アンチトロンビンの測定を行う。
- ・ ダナゾール、卵胞・黄体ホルモン配合剤及び副腎皮質ステロイド薬：血栓症の合併症が見られた患者は、投与期間が長い傾向にあるが、比較的短期間で見られる場合もある。特に、抗リン脂質抗体陽性の膠原病患者に対して、副腎皮質ステロイドを投与する場合は、血栓症を誘発しやすい可能性がある。
- ・ レ-アスパラギナーゼ：本薬を投与して1週間くらい経過すると、明らかな凝固因子、凝固阻止因子（アンチトロンビン、プロテインC、プロテイン

S) の低下がみられるようになり注意が必要である。

- ・ 遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤：血栓症の副作用の見られた症例の過半数では、医薬品の投与 24 時間以内に発症し、また 4 割の症例では他の止血剤の併用がなされていると報告されている。用量との関連は明らかにされていない¹⁾。
- ・ トレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA)：ATRA に抗線溶療法も併用すると全身性の血栓傾向をきたしやすい (ATRA と抗線溶剤は併用禁忌²⁻⁵⁾)。しばしば、本治療直後に発症する。

(5) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状 (医療関係者が早期に認識しうる症状)

前述のように、血栓症の部位によって臨床症状は異なるが、突然発症することが共通した特徴である。前兆となるような症状はほとんどない場合が多い。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血栓症は突然発症することが特徴であるため、血栓症を合併しうることが知られている医薬品を使用する場合には、定期的に凝血学的マーカー (凝固活性化マーカー：TAT (thrombin-antithrombin complex)、F1+2 (prothrombin fragment 1+2)、SF (soluble fibrin)、FMC (fibrin monomer complex)、D ダイマー (D dimer) など) を追跡するのが良い。ただし、それにもかかわらず、前もって凝固活性化状態を把握できないまま血栓症を発症する場合も多い。

2. 副作用の概要

(1) 臨床症状

脳梗塞：四肢の脱力・麻痺、感覚障害 (複視、霧視、盲点の拡大)、構語障害、嘔吐・吐き気、頭痛

心筋梗塞：胸痛、不整脈、心不全症状、ショック

深部静脈血栓症：急激な片側下肢（まれに上肢）の腫脹・疼痛・しびれ、発赤、熱感

肺塞栓：胸痛、突然の息切れ、呼吸困難、血痰・喀血、ショック、意識消失

網膜血栓：突然の視力障害

(2) 臨床検査（画像検査を含む）

脳梗塞：症状などから疑われた場合は、速やかに頭部 CT、脳 MRI などの検査を行う。ただし、CT では発症間も無い場合には所見が得られない場合がある。

心筋梗塞：疑われた場合は、速やかに心電図、胸部レントゲン写真、心エコー、血液検査などを行う。

深部静脈血栓症、肺塞栓：疑われた場合は、速やかに下肢静脈エコー、全身造影 CT（胸部から下肢まで）を行う。造影 CT で、肺動脈の大血管内血栓の有無は評価可能であるが、肺末梢循環に関しては肺血流スキャンを行う（原則として肺換気スキャンとともに）。また、D-dimer（血液凝固時に形成される fibrin の重合体が線溶系の働きで分解した時に産生される fibrin fragment ダイマー）の測定は negative predictive value（陰性的中率）としての意義が極めて高い。すなわち、D-dimer が高いからと言って、深部静脈血栓症または肺塞栓と診断されるわけではないが、逆に D-dimer が正常であれば、これらの疾患は極めて高い可能性で否定することができる⁶⁾。肺塞栓が疑われた場合は上記の検査に加えて、血液ガス分析、胸部レントゲン写真、心電図、心エコー検査が必要である。近年は、下肢静脈エコーや全身造影 CT、D-dimer の組み合わせによってほとんどの症例で診断可能であるため、下肢静脈造影や肺動脈造影と言った侵襲的な検査の施行頻度は低下しているのが現状である。なお、下肢静脈エコーは深部静脈血栓症の診断には必要不可欠な検査であるが、実施者のテクニックにより、診断率が変わる可能性があるため、熟練したスタッフによる施行

が望ましい（熟練したスタッフを養成しておく必要がある）。

（3）病理検査所見

脳梗塞、心筋梗塞、深部静脈血栓症、肺塞栓に関しては病理検査が行われることはない。腎に関しては、安定期になって生検がなされる場合がある。

（4）発症機序（医薬品ごとの特徴を含む）

血栓症の発症機序は医薬品の系統により異なっている（不明なものも多い）。

- ・ 抗線溶薬（トラネキサム酸、アプロチニン）：各種出血に対してしばしば用いられている。トラネキサム酸は感冒薬の一剤として処方する臨床医も少なくない。しかし、線溶（血栓溶解）機序は過剰に形成された血栓を溶解しようとする生体の防御反動的な側面もあり、凝固活性化状態にある患者に対して、安易に抗線溶薬を用いると、全身性の血栓症を発症する。特に、DIC ではたとえ出血傾向にあったとしても、抗線溶薬を単独で用いることは避けるべきである（全身性血栓症に伴う重篤な症例の報告もある）。線溶優位型 DIC に対しては、ヘパリン類の併用下に抗線溶薬を用いると出血に対してしばしば著効するが、専門医に相談できない場合は行わない方がよい（線溶優位型 DIC に対しては、メシル酸ナファモスタットも有効）。
- ・ ワルファリン：血栓症、特に静脈血栓症（凝固活性化を主病態とする血栓症：DVT/PE、心房細動など）患者における血栓症予防目的としてしばしば投与される。本薬はビタミン K の拮抗薬であり、ビタミン K 依存性凝固因子（第 II、VII、IX、X 因子）の活性を低下させることで抗凝固活性を発揮する。しかし、同時にビタミン K 依存性凝固阻止因子であるプロテイン C、プロテイン S の活性も低下させるため（半減期の短いプロテイン C は急激に低下）、ワルファリン導入時に一時的に凝固活性化状態になる。特に、先天性プロテイン C 欠損症患者では著しい凝固活性化状態となり、DIC と類似した病態である「電撃性紫斑病」を発症する。先天性プ

ロテイン C 欠損症に対して本薬を用いる場合は、INR (international normalized ratio) (またはトロンボテスト) がコントロール域に達するまでは、ヘパリン類を併用すべきである。

- ・ ダナゾール : 本薬は子宮内膜症に対して適応を有している。血中プロテイン C 量を増加させる作用があるために、先天性プロテイン C 欠損症患者に用いられた歴史もあるが、むしろ凝固活性化状態となる。機序については不明な点が多い。血小板数増加、アンチトロンビンの低下が一因とする報告もある。
- ・ 卵胞・黄体ホルモン配合剤 : 本薬の使用により生体内でのトロンビン産生が増加して凝固活性化をきたすという報告がいくつか見られるが、その機序については不明な点が多い。凝固阻止因子であるアンチトロンビン、プロテイン S、TFPI (tissue factor pathway inhibitor) の血中濃度が低下するという報告がある。
- ・ 副腎皮質ステロイド薬 : 凝固因子産生が亢進する、vWF (von Willebrand factor) 活性が上昇する、血小板活性が亢進する、線溶抑制状態になるといった報告が見られるが不明な点が多い⁷⁾。なお、副腎皮質ステロイド薬を必要とする病態 (特に膠原病) ではしばしば抗リン脂質が出現し、このことも血栓傾向の重要な原因になっているものと考えられる。
- ・ L-アスパラギナーゼ : 本薬は、急性リンパ性白血病などのリンパ性悪性疾患に対して使用される抗がん剤である。肝での蛋白合成抑制を反映して凝固第 V、VII、VIII、IX、X、XI、フィブリノゲンといった凝固因子活性が低下するが、凝固阻止因子であるアンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S も低下するため、出血・血栓のいずれにも傾斜しやすい不安定な血栓止血病態となる。脳梗塞、DVT (deep vein thrombosis)、PE (pulmonary embolism) の報告が見られる。
- ・ 遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤 : 本薬は血友病インヒビターや後天性血友病の止血目的に適応のある製剤である。本薬が承認される前は、外因系凝固機序を活性化する本薬の作用機序から、血栓症合併の

頻度が高いのではないかと懸念されていたが、実際には血栓症の合併症は極めて少ないようである。しかしながら、皆無というわけではなく、警鐘を鳴らすような報告も見られる¹⁾。

- ・ トレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA) : 本薬は、急性前骨髄球性白血病 (acute promyelocytic leukemia: APL) の分化誘導治療薬である。本薬は、APL の DIC に対しても優れた効果を発揮する。その機序として、ATRA により APL 細胞の TF 発現が抑制されることが知られているが、加えて APL の線溶活性化に重要な役割を演じているアネキシン II の発現も強力に抑制する⁸⁾。そのためか血栓症合併の報告がある。特に、ATRA に抗線溶療法も併用すると全身性の血栓傾向をきたす²⁻⁵⁾。

(5) 副作用発現頻度

報告の多い医薬品は以下のとおり。

ダナゾール、卵胞・黄体ホルモン配合剤、副腎皮質ステロイド薬、トラネキサム酸、トラジロール、L-アスパラギナーゼ、遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤、トレチノイン (all-trans retinoic acid: ATRA)、ワルファリン

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

抗線溶薬、遺伝子組換え血液凝固活性型第 VII 因子製剤、ATRA と抗線溶薬の併用、L-アスパラギナーゼ、先天性プロテイン C 欠損症患者に対するワルファリン投与など、凝固線溶系に直接影響を及ぼす医薬品投与中の血栓症は副作用と考えるのが妥当である。卵胞・黄体ホルモン配合剤、副腎皮質ステロイド薬投与中の血栓症は、必ずしも副作用と断言しえない場合がある。特に、抗リン脂質抗体を有した膠原病患者に対して副腎皮質ステロイド薬を投与している間にみられた血栓症に関しては、副作用というよりも、抗リン脂質抗体症候群と診断すべきであろう。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

抗リン脂質抗体症候群は、血栓症（動脈、静脈のいずれもあり）、習慣性流産といった臨床症状を有し、抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体またはループスアンチコアグラントの少なくとも一方）が陽性である場合に診断される。診断基準上、3ヶ月後に再現性を確認する必要がある。また、副腎皮質ステロイド薬内服中の患者で大腿骨頭壊死をきたし手術が必要になった症例において、周術期に深部静脈血栓症、肺塞栓を発症した場合は、医薬品の副作用というよりも手術関連の血栓症と考える方が妥当であろう。

5. 治療方法

医薬品の副作用による血栓症が疑われた場合には、速やかに疑われた医薬品を中止する。

また血栓部位関連の専門医の指導の元で抗血栓療法を行う。抗血栓療法は、抗血小板療法（アスピリン、チクロピジン、シロスタゾール、ベラプロストなど）、抗凝固療法（標準ヘパリン、低分子ヘパリン、ダナパロイドナトリウム、ワルファリンなど）、線溶療法（ウロキナーゼ、t-PA など）に分類されるが、急性期は経静脈的に投与する医薬品、慢性期は経口的に投与する医薬品を使用することが多い。薬物投与に伴う合併症としての血栓症であっても、他の血栓症の危険因子を合わせ持つ場合は、慢性期の抗血栓療法を継続する場合がある。この場合は、血小板活性化を主病態とする動脈血栓症に対しては抗血小板療法、凝固活性化を主病態とする静脈血栓症に対しては抗凝固療法を行うというのが基本的考えである。

6. 典型的症例概要^{5) 9)}

【症例1】20歳代、女性

20 cm以上の血腫、鼻出血で入院。急性前骨髄球性白血病(AML)と診断。血小板 0.7万/ μ L、線溶優位型DICの合併あり。

第1病日より、ATRA、トラネキサム酸、副腎皮質ステロイド薬が速やかに投与され、第2病日からイダルビシンが投与された。第2病日中より、血中BUN、クレアチニンが上昇し、尿量は1日1000 mL未満となった。腫瘍崩壊症候群が疑われ、イダルビシンは中止された。しかし、患者は無尿状態となり、体重増加、低酸素血症、胸水、浮腫、意識障害も出現し、ATRA症候群が疑われた。ATRAは、第3病日に中止されデキサメタゾン大量療法が行われた。APL治療開始5日後には、体重20 kg増加、高血圧症、高度腎障害のため、透析が必要となった。イダルビシンは、4日間の中断後に再開されATRAは2週間後に再開された。APLは寛解状態となったが、腎不全は持続し透析は継続されている。腎生検では、急性腎皮質壊死と皮質内中動脈血栓の所見が得られた。

(解説) APLに対して、ATRAと抗線溶療法の併用により、血栓が原因の腎不全を急激に発症している。重症の出血と、著明な線溶活性化所見がみられる場合であっても、安易に抗線溶療法を行うべきではないと考えられる。APLに対する、ATRAと抗線溶療法では、腎臓以外に、肺塞栓、心筋梗塞、脳梗塞などの血栓症合併も知られており、死亡例の報告も多い。

【症例2】60歳代、女性

閉経に伴う症状に対して、8年以上にわたりホルモン療法（結合型エストロゲン0.625 mg/日、酢酸メドロキシプロゲステロン2.5 mg/日）を受けていた。2日以上にわたり、2回の一過性脳虚血発作症状（TIA:10~20分持続する軽度の右半身不全麻痺）が出現した。MRIでは異常はみられなかったものの、MRAにおいて左中大脳動脈に高度狭窄がみられた。TIA症状後20日弱経過して、右半身完全麻痺が出現した。血液検査では、プロテインC活性は70%であったが、プロテインS活性は29%と低下していた。ホルモン療法を中止したところ、プロテインS活性は53%に回復した。

(解説) この論文の著者らも考察しているように、元々存在した中大脳動脈

の狭窄に加えて、ホルモン療法に伴うプロテインS活性の低下が、脳梗塞を誘発した可能性が高く、定期的な凝血学的検査が必要である。

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

血栓症は種々の臓器で発症しうるため、血液内科（血管内科）、血管外科、神経内科、脳外科、循環器内科、循環器外科、呼吸器内科などと綿密に連絡をとりあって、診療にあたる必要がある。