

重篤副作用疾患別対応マニュアル

播種性血管内凝固

(全身性凝固亢進状態、消費性凝固障害)

平成19年6月

(令和3年4月改定)

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、一般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。

日本血液学会重篤副作用ガイドライン委員会

執筆者：山内 高弘（福井大学医学部血液・腫瘍内科教授）

清井 仁	名古屋大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科教授
神田 善伸	自治医科大学附属病院血液科教授
朝倉 英策	金沢大学附属病院高密度無菌治療部准教授
臼杵 憲祐	NTT 東日本関東病院血液内科部長
勝見 章	国立研究開発法人国立長寿医療研究センター血液内科部長
黒田 純也	京都府立医科大学内科学血液内科部門教授
康 勝好	埼玉県立小児医療センター血液腫瘍科
嶋 緑倫	奈良県立医科大学小児科教授
鈴木 伸明	名古屋大学医学部附属病院輸血部助教
竹中 克斗	愛媛大学大学院医学系研究科血液・免疫・感染症内科学教授
永井 宏和	国立病院機構名古屋医療センター臨床研究センター血液内科部長
中前 博久	大阪市立大学大学院医学研究科血液腫瘍制御学准教授
西田 徹也	名古屋大学医学部附属病院血液内科講師
西村 純一	大阪大学大学院医学系研究科血液・腫瘍内科講師
前田 嘉信	岡山大学医学部附属病院血液・腫瘍内科教授
山内 高弘	福井大学医学部血液・腫瘍内科教授
山崎 悦子	横浜市立大学附属病院臨床検査部准教授

（敬称略）

作成協力者

細野 奈穂子	福井大学血液・腫瘍内科講師
大蔵 美幸	福井大学血液・腫瘍内科助教

松田 安史 福井大学附属病院輸血部助教

(敬称略)

一般社団法人日本病院薬剤師会

林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役
新井 さやか 千葉大学医学部附属病院薬剤部
飯久保 尚 東邦大学医療センター大森病院薬剤部長補佐
小原 拓 東北大学病院薬剤部准教授
萱野 勇一郎 大阪府済生会中津病院薬剤部長
後藤 伸之 福井大学医学部附属病院薬剤部教授・薬剤部長
谷藤 亜希子 神戸大学医学部附属病院薬剤部薬剤主任
濱 敏弘 がん研有明病院院長補佐・薬剤部長
舟越 亮寛 医療法人鉄蕉会 亀田総合病院薬剤管理部長
矢野 良一 福井大学医学部附属病院薬剤部副薬剤部長
若林 進 杏林大学医学部附属病院薬剤部

(敬称略)

重篤副作用総合対策検討会

飯島 正文 昭和大学名誉教授 新百合ヶ丘総合病院 皮膚疾患研究所所長
五十嵐 隆 国立成育医療研究センター理事長
犬伏 由利子 一般財団法人消費科学センター理事
薄井 紀子 東京慈恵会医科大学教授
笠原 忠 自治医科大学客員教授・慶應義塾大学名誉教授
川名 三知代 公益社団法人日本薬剤師会理事
木村 健二郎 独立行政法人地域医療機能推進機構東京高輪病院院長
城守 国斗 公益社団法人日本医師会 常任理事
黒岩 義之 財務省診療所健康管理医 / 横浜市大名誉教授
齋藤 嘉朗 国立医薬品食品衛生研究所医薬安全科学部部長
多賀谷 悦子 東京女子医科大学呼吸器内科学講座教授・講座主任
滝川 一 帝京大学医療技術学部学部長
西谷 敏彦 日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PV 部会副部会長
林 昌洋 国家公務員共済組合連合会虎の門病院薬事専門役

森田 寛

お茶の水女子大学名誉教授 / 堀野医院副院長

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、

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

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。今般、一層の活用を推進するため、関係学会の協力を得つつ、最新の知見を踏まえた改定・更新等を実施したものである。

医薬品を適正に使用したにもかかわらず副作用が発生し、それによる疾病、障害等の健康被害を受けた方を迅速に救済することを目的として、医薬品副作用健康被害救済制度が創設されている。医療関係者におかれては、医薬品副作用被害救済制度を患者又は家族等に紹介していただくとともに、請求に必要な診断書等の作成に協力していただくようお願いする。制度の概要及び請求に必要な資料、その他の関連情報は、参考3、4を参照のこと。

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。

患者の皆様へ

・ 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。

【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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。

<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

播種性血管内凝固

英語名：Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)

同義語：全身性凝固亢進状態、消費性凝固障害

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。

播種性血管内凝固症候群 (DIC) は、体内のいたるところで血が固まり (血栓) 同時に血が止まらなくなる (出血) 状態です。がんや重症の感染症をきっかけに生じることが多いのですが、お薬によって生じることがあります。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・薬剤師等医療スタッフにご連絡ください。

「あおあざがきやすい」、「皮膚に小さな赤い点が目立つ」、「鼻血や歯ぐきの出血が止まらない」、「血尿」、「生理が多い」などの出血症状、「意識障害」、「息苦しい」、「皮膚が黄色い」、「尿が出ない」などの臓器症状が出現する。

1 . 播種性血管内凝固とは？

播種性血管内凝固（DIC）は、体内のいたるところで血が固まり（血栓）、同時に血が止まらなくなる（出血）状態です。血栓は体中にばらまかれ、全身に生じます。血栓により血のめぐりが遮断され血管が詰まることにより、脳、肺、肝臓、腎臓など重要な臓器がダメージを受けます。そのため意識障害、呼吸困難、黄疸、尿量減少などの症状が出現します。そして、本来血を固め止血するための要素（血小板や凝固因子というたんぱく質）が血栓をつくることに使用され減少することと、血栓を溶かす作用が生じることにより血を止めることができなくなります。つまり血栓ができると同時に出血しやすくなり、皮膚のあざや点状出血、鼻血、口の中や歯ぐきの出血、脳出血、吐血、喀血などが生じます。血栓、出血いずれの症状も重篤であり、ときに命を脅かします。ただし、DICはがん、白血病、重症の感染症など非常に重い病気の患者さんで、状態が悪くなるとともに発症します。ですのでDICの発症は通常の医薬品による副作用の発症とは異なります。

2 . 早期発見と早期対応のポイント

上述のように DIC の症状は臓器のダメージによる症状と出血症状です。このような症状が見られた場合は、DICが発症したのではと疑うことが早期発見につながります。DICはがん、白血病など重い病気を患っている患者さんに生じます。そのような方にDICが生じやすいことを知っておくのも大事です。また、薬剤によるDICの場合は、患者さんに使用された薬剤が原因になっていると疑うことが重要です。

早期にDICの診断がつけば、早い対応が可能になります。疑わしい薬

剤は早めに中止しなければなりません。さらに必要に応じて、DIC の治療と基礎にある病気の治療を平行しておこなわねばなりません。ただし、抗がん薬によって DIC が発症することがあり、この場合は抗がん薬を中止することはあまりありません。薬の副作用ではなく、薬の効果としてがん細胞が死滅する過程で DIC が発症するためです。

「意識障害」「息苦しい」「皮膚が黄色い」「尿が出ない」などの臓器症状、「あおあざがでやすい」「皮膚に小さな赤い点が目立つ」「鼻血や歯ぐきの出血が止まらない」「血尿」「生理が多い」などの出血症状が出現した場合は、放置せずに、ただちに医師・薬剤師等医療スタッフにご連絡ください。



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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>

独立行政法人医薬品医療機器総合機構法に基づく公的制度として、医薬品を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用により入院治療が必要な程度の疾病等の健康被害について、医療費、医療手当、障害年金、遺族年金などの救済給付が行われる医薬品副作用被害救済制度があります。

(お問い合わせ先)

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構 救済制度相談窓口

https://www.pmda.go.jp/kenkouhigai_camp/index.html

電話：0120 - 149 - 931 (フリーダイヤル) [月～金] 9時～17時 (祝日・年末年始を除く)

B . 医療関係者の皆様へ

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

DIC の 2 大症状は微小血栓形成による臓器症状と、血小板・凝固因子欠乏と二次線溶の亢進による出血症状である。医薬品の投与後に、意識障害、呼吸困難、動悸や息切れ、黄疸、乏尿などの臓器症状、皮下出血斑、点状出血、鼻出血、口腔内・歯肉出血、血尿、吐・下血(黒色便・鮮血便)、結膜出血、月経過多等の出血症状が出現した場合には、DIC を疑い確定診断のための検査を行う。

しかし、臨床症状が出現すると DIC の予後は悪くなるため、臨床症状の出現前に早期診断し、治療を行うことが望まれる。DIC 発症の危険性のある病態下では、血小板数の経時的な低下、フィブリノゲン分解産物 (FDP) や D ダイマー、トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)、可溶性フィブリン(SF)などの増加を定期的にチェックする。また、相談や診察の際には、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確認する。

(2) 好発時期

医薬品による DIC の場合、医薬品の直接的な作用による DIC 発症の他に、DIC の基礎疾患となり得る病態を発生(肝機能障害など)、または修飾(急性白血病患者の腫瘍崩壊症候群や重症感染症など)することによる発症がある。そのため好発時期は、医薬品投与後すぐに発症するもの、サイトカイン製剤や抗がん薬などのように 1 ~ 数日経ってから顕在化するもの、あるいは薬剤性の骨髄抑制による重症感染症による場合など 1 週間前後してから出現するものまで、基礎疾患により様々である。

(3) 患者側のリスク因子

固形がん、造血器悪性腫瘍、敗血症、産科合併症は DIC の代表的な基礎疾患であり、高頻度に DIC を発症しやすい。また、アンチトロンビン(AT)、プロテイン C、プロテイン S、トロンボモジュリン(TM)などの凝固阻止因子の低下を起こす先天性血栓性素因や肝硬変なども DIC を発症しやすいと考えられる。このような病態において、ある種の医薬品がさらに DIC の発症頻度を増加させる可能性がある。すなわち、一般的な DIC 発症例では重篤な疾患が基礎にあり、薬剤が関与する DIC でも基

礎疾患がある場合が多い。

(4) 投薬上のリスク因子

輸血製剤(不適合輸血)や薬物によるアナフィラキシー反応などは抗原抗体反応を介して、活性化凝固因子(FⅢ)などの凝固因子製剤は凝固系カスケードの活性化を介して早期にDICを発症させる。

(5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

意識障害、呼吸困難、動悸や息切れ、黄疸、乏尿などの臓器症状や、採血・注射部位からの出血、皮下出血斑、点状出血、鼻出血、口腔内・歯肉出血、血尿、吐下血(黒色便・鮮血便)、結膜出血、月経過多などの出血症状が見られる。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

血小板数の低下、FDPやDダイマー、TAT、SF等の増加を定期的にチェックし、臨床検査により早期診断することが望まれる。採血の時期は投与翌日、2日後、3日後が望ましい。

2. 副作用の概要

DICは、著しい凝固活性化によって全身性に細小血管内に微小血栓が多発する病態である。中枢神経系、呼吸器系、肝臓、腎・泌尿器系、循環器系、消化器系などの様々な臓器障害をきたす。と同時に、血栓形成に伴う血小板・凝固因子の低下による消費性凝固障害や、過剰な線溶活性化(血栓溶解反応)により著しい出血をきたす。多くは、悪性腫瘍や感染症といった重篤な基礎疾患に合併する。

(1) 自覚的症状

主な症状として、全身性の細小血管の障害ならびに閉塞による臓器障害(進行すると多臓器不全に至る)と血小板・凝固因子消費ならびに二次線溶亢進による出血症状があり、重症化するとショックやまれに微小血管障害性溶血性貧血(MHA;

microangiopathic hemolytic anemia)を呈する。臓器障害には、中枢神経系の症状(めまい、意識障害)、循環器系の症状(息切れ、動悸、頻脈)、呼吸器系の症状(息切れ、呼吸困難感)、消化器系の症状(腹痛、下血、黄疸)、腎・泌尿器系の症状(乏尿・浮腫)などが見られる。出血傾向には、創部や穿刺部の出血、皮下出血斑、皮膚点状出血、血腫(疼痛)、消化管出血(腹痛、下血)、脳出血(頭痛)、肺出血(息切れ)、腹腔内出血(腹痛)、血尿、月経過多など様々な出血症状が見られる。DICが進行すると、多臓器不全から死に至る。

(2) 他覚的所見

上記所見が他覚的にも観察される。

(3) 臨床検査値

後述する日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版にもあるように、血小板数の低下、FDP や D ダイマー及び TAT、SF の増加、プロトロンビン時間(PT)の延長、フィブリノゲンの低下、AT の低下が見られる。また急性前骨髄球性白血病の様な線溶活性化が高度な DIC の場合はプラスミン- 2 プラスミンインヒビター複合体 (PIC)の増加が見られる。

(4) 画像診断検査

DIC に特異的な所見はない。しかし、基礎疾患としての固形がん、大動脈瘤、巨大血管腫、感染・炎症巣などの有無は画像で把握することが望まれる。

(5) 病理検査所見

細小血管内微小血栓が病態の主体であるが、剖検時には二次線溶により溶解していたり、治療により修飾された像を見ることが多く、微小血栓の証明は困難である。血管内皮細胞障害も主体的病変であるが、現在のところ臨床的に診断するのは困難である。

(6) 発症機序

DIC の 3 大基礎疾患は固形がん、急性白血病、敗血症であり、多くはがんや重症

感染症などによる全身状態の悪化に伴い発症するが、医薬品による DIC の発症も起こり得る。これらの病態では、単球や血管内皮細胞などが活性化され、組織因子 (TF) などの過剰産生によりトロンビンが過剰に生成され、凝固系の活性化が起こる。それと共に、消費性の血小板・凝固因子の低下と過剰な二次線溶の亢進をきたす。病態の進行とともに臓器障害と全身の著明な出血を来す。

1) 薬剤による DIC 発症

a) 活性化凝固因子(トロンビン、FVIIa、プロトロンビン複合体(PCC)、活性化プロトロンビン複合体(APCC)など)：これらの凝固因子製剤が大量に投与されると凝固系カスケードがその下流から活性化され、数時間後には腎不全や血圧低下などの血栓症状をきたす。

b) 二次線溶の抑制(トラネキサム酸などの薬剤)：もともと DIC 傾向があり、二次線溶亢進と凝固亢進の両者のバランスがとれている患者に、トラネキサム酸などの線溶系を抑制する薬剤を投与すると、血栓溶解が起こらないために血栓症が出現し、進行すると DIC に進展する。

2) 治療の過程による DIC 発症

a) 抗がん薬(腫瘍崩壊症候群による)：抗がん薬を用いた化学療法により腫瘍細胞が大量に崩壊し、腫瘍細胞中の組織因子(TF)やプラスミノゲンアクチベーター(PA)が血中に放出される。血中あるいは組織中に大量の腫瘍細胞が存在すると、放出された大量の TF は F を活性化して血栓形成をきたし、PA はプラスミノゲンを活性化しプラスミンの生成を促進し出血傾向をきたす。

b) 重症感染症：担がん状態や化学療法による骨髄抑制期に細菌感染症などの日和見感染を起こす。この場合、敗血症を合併しやすく、感染に伴う炎症性サイトカインの作用により、単球・マクロファージなどが活性化されて、TF が産生される。また、サイトカインにより抗凝固作用を有すトロンボモジュリンの発現が抑制され、著しい凝固活性化をきたし DIC に進展する。

3. 副作用の判別基準 (判別方法)

DIC の診断基準としては、旧厚生省 DIC 研究班による DIC 診断基準(旧基準、1988

年)が用いられてきた。本邦においては旧基準が頻用されてきたが、感染症によるDICの感度が悪いことや、肝疾患に伴う凝固異常がDICと誤診される可能性が課題となっていた。これらの問題点を踏まえ、日本血栓止血学会によるDIC診断基準2017年版(新基準)には、凝固線溶系の分子マーカーも診断基準に組み込まれている。

新基準では、DICを疑った時点で、アルゴリズムにより該当する基礎疾患による診断基準に準じて評価を行う(図1)。基礎疾患は、造血障害型、感染症型、基本型に3分類される。基礎病態の判別が困難な場合は「基本型」を用いる。また、DICをきたす基礎病態が重複する場合も「基本型」を用いる。次に、それぞれの診断基準に応じたスコアリングを行う(表1)。「造血障害型」では血小板数を、「感染症型」ではフィブリノゲン値をスコアリングしないため、注意を要する。肝不全を有する症例では3点減じる。産科、新生児領域のDIC診断には適用されない。産科領域においては産科DICスコアを用いる。

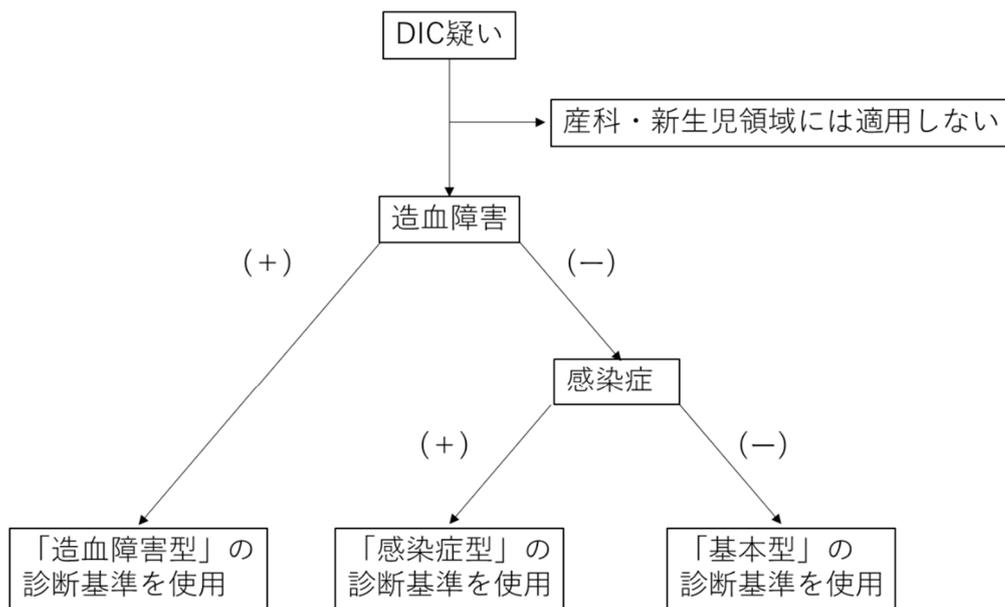


図1. DIC診断基準適用のアルゴリズム (血栓止血学会2017年)

表1 DIC診断基準（血栓止血学会2017年）

項目		基本型		造血障害型		感染症型	
一般止血検査	血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{L}$)	12< 0点 8< \leq 12 1点 5< \leq 8 2点 \leq 5 3点 24時間以内に30%以上の減少(*) +1点				12< 0点 8< \leq 12 1点 5< \leq 8 2点 \leq 5 3点 24時間以内に30%以上の減少(*) +1点	
	FDP ($\mu\text{g/mL}$)	<10 0点 10 \leq <20 1点 20 \leq <40 2点 40 \leq 3点		<10 0点 10 \leq <20 1点 20 \leq <40 2点 40 \leq 3点		<10 0点 10 \leq <20 1点 20 \leq <40 2点 40 \leq 3点	
	フィブリノゲン (mg/dL)	150< 0点 100< \leq 150 1点 \leq 100 2点		150< 0点 100< \leq 150 1点 \leq 100 2点			
	プロトロンビン時間比	<1.25 0点 1.25 \leq <1.67 1点 1.67 \leq 2点		<1.25 0点 1.25 \leq <1.67 1点 1.67 \leq 2点		<1.25 0点 1.25 \leq <1.67 1点 1.67 \leq 2点	
分子マーカ	アンチトロンピン (%)	70< 0点 \leq 70 1点		70< 0点 \leq 70 1点		70< 0点 \leq 70 1点	
	TAT,SFまたはF1+2	基準値上限の2倍未満 0点 2倍以上 1点		基準値上限の2倍未満 0点 2倍以上 1点		基準値上限の2倍未満 0点 2倍以上 1点	
肝不全		なし 0点 あり -3点		なし 0点 あり -3点		なし 0点 あり -3点	
DIC診断		6点以上		4点以上		5点以上	

(※)：血小板数 >5 万/ μL では経時的低下条件を満たせば加点する（血小板数 ≤ 5 万では加点しない）。血小板数の最高スコアは3点までとする。

4. 判別が必要な疾患と判別方法

新基準における判別が必要な疾患と判別方法

(1) 血栓性微少血管障害症(TMA)

von Willebrand 因子切断酵素である ADAMTS13 の異常により発症する。血小板減少とクームス試験陰性の溶血性貧血をきたし、腎障害や精神神経障害などの臓器障害を併発する疾患で、全身性の微少血小板血栓の形成が主病態である。血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)や溶血性尿毒症症候群(HUS)などが含まれる。ADAMTS13 活性の低下(10%未満)や von Willebrand マルチマーの存在により診断可能である。

(2) ヘパリン起因性血小板減少症(HIT)

ヘパリンの投与により、血小板から放出される血小板第4因子(PF4)とヘパリンの複合体に対する抗体(HIT抗体)ができることにより、血小板凝集が亢進し血栓形成がおり、血小板数は消費性に低下する。ヘパリンの使用歴、血小板減少のタイミング(急速発症型：3日以内、遅延発症型：ヘパリン中止後5日～数週間)、HIT抗体検査(ヘパリン添加による血小板凝集の亢進を証明)により診断が可能である。

(3) その他

肝不全、肝硬変、血栓症などでも血小板減少や FDP 上昇をきたしうる。また、大量腹水を有する場合には FDP や D-ダイマーも上昇する。これらの疾患において、DIC を併発することもありうるが、新基準でのスコアリングを適切に行うことで判別可能である。

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、速やかに被疑薬を中止する。基礎疾患の治療をおこなう。DIC による全身の血栓症状に対しては、血液専門医と連携しながら抗凝固療法を行う。主な使用医薬品は遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤、合成プロテアーゼ阻害薬(ガベキサートメシル酸塩やナファモスタットメシル酸塩)、ヘパリン類(未分画ヘパリン、ダルテパリンナトリウム、ダナパロイドナトリウム)などの投与を行う。遺伝子組み換えトロンボモジュリン製剤は、抗トロンビン作用とプロテイン C 活性化作用を有する生理的抗凝固物質であり、抗炎症作用も有する。敗血症などの感染症による DIC にも有用である。血小板や凝固因子の著しい低下による出血を認める場合には濃厚血小板製剤(PC)、新鮮凍結血漿(FFP)による補充を行う。また、AT 活性低下時は AT 濃縮製剤を用いる(保険適応は AT 活性 70%以下)。トラネキサム酸などの抗線溶療法は原則行わない。

6. 典型的症例概要(図2)

【症例】50 歳代、女性、急性骨髄性白血病

【主訴】白血球増多を指摘された

【既往歴】30 代でびまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫に対し化学療法、自家移植を受けた。

【現病歴】びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫(寛解)で、近医にて 3 か月に 1 回の外来通院中であった。20XX 年 5 月定期受診の際、血液検査で WBC 25,900/ μ L と白血球増多を指摘され、精査加療目的に当院紹介入院となった。

【入院時身体所見】バイタル安定、口腔内に歯肉腫脹を認める以外は特記すべき所見はない。

【入院時検査所見】WBC 41,900/ μ L (Neutro 9.0%, Eosino 1.0%, Baso 0.0%, Lymph

3.0%, Mono 8.0%, Blast 79.0%), RBC $3.7 \times 10^6/\mu\text{L}$, Hb 11.5 g/dL, PLT $13.4 \times 10^4/\mu\text{L}$, FDP 3.3 $\mu\text{g/mL}$, PT-INR 1.11, フィブリノゲン 304 mg/dL.

【入院時経過】骨髄検査で blast を 95.2%認め、形態、免疫染色、表面マーカー、染色体検査の結果より、急性骨髄性白血病 (FAB 分類 M5a、WHO 分類 t-MN) と診断した。入院第 4 病日より寛解導入療法 (イダルビシン 12 mg/m^2 とシタラビン 100 mg/m^2) を開始した。寛解導入療法 day3 に FDP 61.0 $\mu\text{g/mL}$ 、PT-INR 1.39 と上昇し、厚生労働省 DIC 診断基準において 5 点 (基礎疾患、FDP 40 $\mu\text{g/mL}$ 、PT-INR 1.25)、日本血栓止血学会 DIC 診断基準 (2017 年) において 4 点 (FDP 40 $\mu\text{g/mL}$ 、PT-INR 1.25) となり、腫瘍崩壊による DIC と診断した。抗がん薬は継続、適宜血小板輸血を併用し、リコンビナントトロンボモジュリン (rTM 370 単位/kg) の投与を開始した。day7 (DIC 発症から 5 日目) には、末梢血の blast の減少とともに FDP 15.9 $\mu\text{g/mL}$ 、PT-INR 1.12 と低下し DIC 離脱に至ったため、rTM を中止とした。

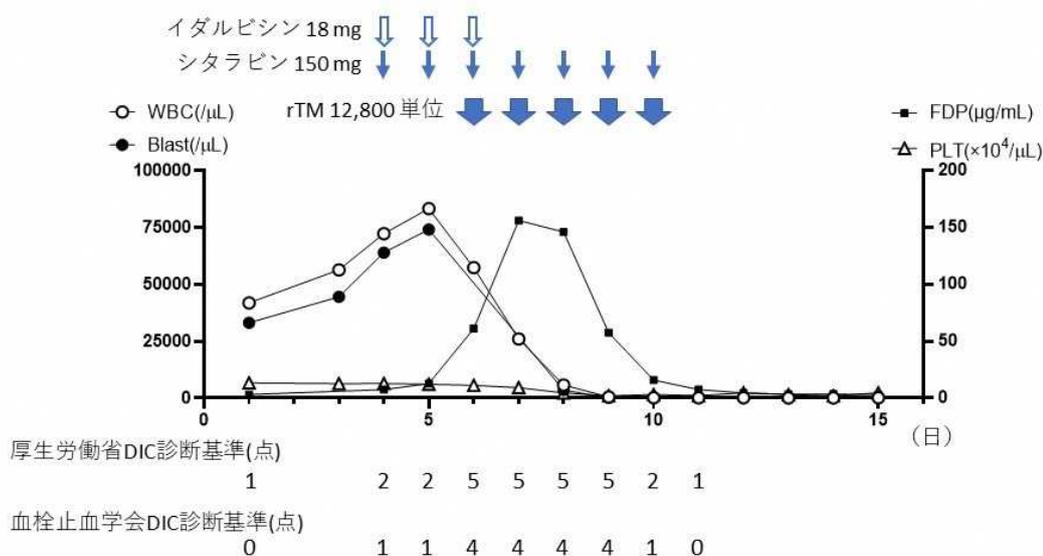


図2 抗がん薬による DIC 発症例の臨床経過図

7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

DIC は急激な経過を取ることが多く、重篤な臓器障害や出血を生じるので、常に DIC の発症に注意して診療にあたる必要がある。

8 . 引用文献

- 1) 青木延雄 : DIC 診断基準の「診断のための補助的検査成績 , 所見」の項の改訂について . 厚生省 特定疾患血液凝固異常症調査研究班 , 昭和 62 年度研究報告書 : 37-41, 1988.
- 2) 内山俊正 : 厚生省 DIC 診断基準の背景-その成立から現在まで-. 血栓止血誌, 21:562-571, 2010.
- 3) 日本血栓止血学会 DIC 診断基準 2017 年版, 血栓止血誌, 28:369-391, 2017.
- 4) Papageorgiou C: Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis, diagnosis, and therapeutic strategies. Clin Appl Thromb Hemost, 24: 8S-28S, 2018.

参考1 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（以下、医薬品医療機器等法）第68条の10に基づく副作用報告件数（医薬品別）

注意事項

1) 医薬品医療機器等法 第68条の10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ぬことに留意。

2) 医薬品医療機器等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. 23.01 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
2017年度 (2019年10月 集計)	播種性血管内凝固	プレドニゾン	18
		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	16
		ニボルマブ（遺伝子組換え）	15
		メトトレキサート	14
		イリノテカン塩酸塩水和物	9
		オキサリプラチン	7
		アピキサバン	6
		カペシタビン	6
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	6
		パゾパニブ塩酸塩	6
		ベバシズマブ（遺伝子組換え）	6
		その他	225
		合計	334
2018年度 (2019年10 月集計)	播種性血管内凝固	ニボルマブ（遺伝子組換え）	18
		ペムプロリズマブ（遺伝子組換え）	13
		イピリムマブ（遺伝子組換え）	12
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合剤	9
		レンバチニブメシル酸塩	9
		プレドニゾン	8
		オキサリプラチン	7

		カペシタビン	7
		グラツムマブ（遺伝子組換え）	7
		パゾパニブ塩酸塩	7
		その他	285
		合 計	382

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「医療用医薬品 情報検索」から確認することができます。
<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 23.0 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、医学的状態等) 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、薬機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。

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「播種性血管内凝固」に直接該当する SMQ は現時点では開発されていない。

名称	英語名
PT : 基本語 (Preferred Term) 播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) DIC 消費性凝固障害 消費性血栓出血性症候群 全身性凝固亢進障害 脱線維素症候群 播種性血管内凝固	DIC Consumptive coagulopathy Consumptive thrombohaemorrhagic syndrome Systemic hypercoagulative disorder Defibrination syndrome Disseminated intravascular coagulation
PT : 基本語 (Preferred Term) 新生児の播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation in newborn
LLT : 下層語 (Lowest Level Term) 新生児の播種性血管内凝固	Disseminated intravascular coagulation in newborn

参考3 医薬品副作用被害救済制度の給付決定件数

○注意事項

- 1) 平成 27 年度～令和元年度の5年間に給付が決定された請求事例について原因医薬品の薬効小分類（原則として上位5位）を列記したもの。
- 2) 一般的な副作用の傾向を示した内訳ではなく、救済事例に対する集計であり、単純に医薬品等の安全性を評価又は比較することはできないことに留意すること。
- 3) 1つの健康被害に対して複数の原因医薬品があるので、請求事例数とは合致しない。
- 4) 副作用による健康被害名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 23.0 に記載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。
- 5) 薬効小分類とは日本標準商品分類の医薬品及び関連製品（中分類 87）における分類で、3桁の分類番号で示され、医薬品の薬効又は性質を表すものである。

年度	副作用による健康被害名	原因医薬品の薬効小分類（分類番号）	件数
平成 27 ～ 令和元年度 （令和 2 年 8 月集 計）	播種性血管内凝固	副腎ホルモン剤(245)	11
		主としてグラム陽性・陰性菌に作用するもの(613)	5
		合成抗菌剤(624)	5
		主として抗酸菌に作用するもの(616)	4
		精神神経用剤(117)	3
		糖尿病用剤(396)	1
		X線造影剤(721)	1
		合計	30

※ 副作用救済給付の決定に関する情報は独立行政法人医薬品医療機器総合機構のホームページにおいて公表されている。

(<https://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0043.html>)

参考4 医薬品副作用被害救済制度について

○「医薬品副作用被害救済制度」とは

病院・診療所で処方された医薬品、薬局などで購入した医薬品、又は再生医療等製品（医薬品等）を適正に使用したにもかかわらず発生した副作用による入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。

昭和55年5月1日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に使用された医薬品等が原因となって発生した副作用による健康被害が救済の対象となります。

○救済の対象とならない場合

次のような場合は、医薬品副作用被害救済制度の救済給付の対象にはなりません。

- 1) 医薬品等の使用目的・方法が適正であったとは認められない場合。
- 2) 医薬品等の副作用において、健康被害が入院治療を要する程度ではなかった場合などや請求期限が経過した場合。
- 3) 対象除外医薬品による健康被害の場合（抗がん剤、免疫抑制剤などの一部に対象除外医薬品があります）。
- 4) 医薬品等の製造販売業者などに明らかに損害賠償責任がある場合。
- 5) 救命のためにやむを得ず通常の使用量を超えて医薬品等を使用し、健康被害の発生があらかじめ認識されていたなどの場合。
- 6) 法定予防接種を受けたことによるものである場合（予防接種健康被害救済制度があります）。なお、任意に予防接種を受けた場合は対象となります。

○「生物由来製品感染等被害救済制度」とは

平成16年4月1日に生物由来製品感染等被害救済制度が創設されました。創設日以降（再生医療等製品については、平成26年11月25日以降）に生物由来製品、又は再生医療等製品（生物由来製品等）を適正に使用したにもかかわらず、その製品を介して感染などが発生した場合に、入院治療が必要な程度の疾病や日常生活が著しく制限される程度の障害などの健康被害について救済給付を行う制度です。感染後の発症を予防するための治療や二次感染者なども救済の対象となります。制度のしくみについては、「医薬品副作用被害救済制度」と同様です。

○7 種類の給付

給付の種類は、疾病に対する医療費、医療手当、障害に対する障害年金、障害児養育年金、死亡に対する遺族年金、遺族一時金、葬祭料の7種類があります。

○給付の種類と請求期限

- ・疾病（入院治療を必要とする程度）について医療を受けた場合

医療費	副作用による疾病の治療に要した費用(ただし、健康保険などによる給付の額を差し引いた自己負担分)について実費償還として給付。
医療手当	副作用による疾病の治療に伴う医療費以外の費用の負担に着目して給付。
請求期限	医療費→医療費の支給の対象となる費用の支払いが行われたときから5年以内。 医療手当→請求に係る医療が行われた日の属する月の翌月の初日から5年以内。

- ・障害（日常生活が著しく制限される程度以上のもの）の場合
（機構法で定める等級で1級・2級の場合）

障害年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳以上の人の生活補償などを目的として給付。
障害児養育年金	副作用により一定程度の障害の状態にある18歳未満の人を養育する人に対して給付。
請求期限	なし

- ・死亡した場合

遺族年金	生計維持者が副作用により死亡した場合に、その遺族の生活の立て直しなどを目的として給付。
遺族一時金	生計維持者以外の方が副作用により死亡した場合に、その遺族に対する見舞等を目的として給付。
葬祭料	副作用により死亡した人の葬祭を行うことに伴う出費に着目して給付。
請求期限	死亡の時から5年以内。ただし、医療費、医療手当、障害年金または障害児養育年金の支給の決定があった場合には、その死亡のときから2年以内。

○救済給付の請求

給付の請求は、副作用によって重篤な健康被害を受けた本人またはその遺族が直接、独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）に対して行います。

○必要な書類（医師の診断書・投薬・使用証明書・受診証明書等）

救済給付を請求する場合は、発現した症状及び経過と、それが医薬品を使用したことによるものだという関係を証明しなければなりません。そのためには、副作用の治療を行った医師の診断書や処方を行った医師の投薬・使用証明書、あるいは薬局等で医薬品を購入した場合は販売証明書が必要となりますので、請求者はそれらの書類の作成を医師等に依頼し、請求者が記入した請求書とともに、PMDA に提出します。また、医療費・医療手当を請求する場合は、副作用の治療に要した費用の額を証明する受診証明書も必要となります。

請求書、診断書などの用紙は、PMDA のホームページからダウンロードすることができます。

（<http://www.pmda.go.jp/relief-services/adr-sufferers/0004.html>）