

## 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：(主に片側)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（ホルモン製剤など）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。

先天性血栓性素因として、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 欠損症の患者では静脈血栓症をきたしやすいことが知られており、家系内に血栓症が多発している場合には何らかの先天性素因が存在する可能性があるため、専門医などへ相談することが望まれる。抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなど）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、動脈と静脈いずれの血栓症もきたしやすいと言われている。

#### (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。著明な出血傾向がみられる線溶亢進型 DIC に対しては使用されることがあるが、必ず専門医のコントロール下において、少量から使用すべきである。特に注意すべき点として、急性前骨髄性白血病(AML)に合併する線溶優位型 DIC では、AML に対してオールトランス型レチノイン酸 (ATRA) が投与されると APL 細胞中の組織因子に抑制がかかる(1)。そこに抗線溶薬が投与されると急激に凝固亢進に傾き、全身性血栓症を発症するため、絶対禁忌である(2, 3)。

・ワルファリン：ビタミン K 依存性血液凝固因子である血液凝固第 II 因子、VII 因子、IX 因子、X 因子の産生を低下させることにより、抗凝固作用を得る薬剤であるが、プロテイン C やプロテイン S もビタミン K 依存性血液凝固阻止因子であり、ワルファリンにより産生低下を起こす。特にワルファリン導入初期ではプロテイン C、プロテイン S の産生抑制作用の方が強いため、全体としては凝固能亢進に傾く。そのため導入時には、ワルファリンの効果が十分に達するまでヘパリン類を併用する。

・サリドマイドおよびレナリドミド：デキサメタゾンやアントラサイクリン系薬剤と併用した場合に静脈血栓症のリスクが増加することが知られている。(4)。

・乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体

エミシズマブ(血友病治療薬)との併用により重篤な血栓塞栓症および血栓性微小血管症の発現が複数例に認められている(5)。治療上やむを得ない場合を除き、エミシズマブ投与中、および中止後半年間は使用を避ける。

#### (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、その多くは突然発症することが共通した特徴である。

#### (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-anti thrombin 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。特に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)。

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、採血で D dimer を測定し、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、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)

・乾燥人血液凝固因子抗体迂回活性複合体: 本薬剤は血液凝固第 VIII 因子あるいは IX 因子を介さずにトロンビン生成する薬剤であるが、血液凝固第 VIII 因子の働きを代替するエミシズマブとの相乗作用により、過凝固に陥ると考えられる。報告された血栓症を発症した症例は添付文書の投与量を超えた投与量であったことも一因と考えられている。

・ベバシズマブ: 血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) に対するモノクローナル抗体であるが、出血と血栓症、両方の副作用が報告されている。しかしながら、本剤が血栓症を引き起こす機序については明らかではない。

### (5) 副作用発現頻度

・エストロゲン製剤および選択的エストロゲン受容体調整薬 (SERM): エストロゲン製剤による静脈血栓症頻度は日本では約 1 万人に 1 人程度であり、内服開始後、3 か月以内が多い (9)。

・L-アスパラギナーゼ: 小児の急性リンパ性白血病 (ALL) を対象としたメタ解析によると血栓症の頻度は 5.2% とされている (10)。発症時期は使用開始早期に起こることが多いようである (9)。

・サリドマイドおよびレナリドミド: 多発性骨髄腫 (新規診断患者) の治療に血栓予防を行わずサリドマイドを使用した場合の深部静脈血栓症の発症率が、サリドマイド単剤では 3% であったが、デキサメサゾンやドキシソルビシンと併用することによってリスクは 14-24% と大幅に増すことが知られている (11)。サリドマイドの誘導体であるレナリドミドも静脈血栓リスクがあり、

再発した多発性骨髄腫患者を対象にしたデキサメサゾン単剤とレナリドミド併用群での比較試験が行われたところ、静脈血栓症の発症率が単剤群では3.4%であったが、レナリドミド併用群は14.7%であった(12)。

・ベバシズマブ：脳梗塞や心筋梗塞などの動脈血栓症、および深部静脈血栓症や肺塞栓症などの静脈血栓症、いずれも0.1-0.2%程度の頻度である(9)。

・ステロイド：グルココルチコイドの全身性投与は血栓リスクを高めることが知られており、デンマークの研究では特にプレドニゾロンのリスクが高く、プレドニゾロンの新規使用者の静脈血栓症罹患率比は2.56というデータであった(13)。

### 3．副作用の判別基準（判別方法）

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。しかし、患者サイドに血栓傾向となるような素因がある場合、例えば、抗リン脂質抗体を有する症例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、2GPI 依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなど）が12週間の間隔を空けて2回以上陽性である場合に診断される。先天性のアンチトロンビン低下症、プロテインC低下症、プロテインS低下症はそれぞれの活性値と抗原量を測定することにより多くの場合は診断可能である。

また、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、抗凝固療法、線溶療法に分類される。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

【症例 1】(15)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(APL)と診断。血小板 0.7 万/ $\mu$ 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】(16) 30 歳、女性

過多月経、月経困難症にて低用量エストロゲン・プロゲステロン配合薬による治療を開始。その後、1 年 3 か月後右股関節-大腿部痛を自覚し、整形外科を受診。鎮痛薬処方での経過観察となったが、その 13 日後に右下腿部痛が出現したため、再診。採血にて D dimer 4.2 と上昇を認めた。CT による画像評価で右後脛骨静脈に深部静脈血栓と肺塞栓を認めた。

(解説) 低用量経口避妊薬(ピル)の静脈血栓症発症頻度は使用開始後、3 か月以内が多いとされているが、長期服用者にも十分な注意が必要である。また静脈血栓症は発症部位により症状が異なり、発症時に受診する科も様々である。したがってピルを処方する際には血栓症リスクに関する説明と医療機関受診時には内服の申告をするように十分指導する必要がある。

### 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。