

## 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、結膜出血等の出血症状、意識障害、呼吸困難、動悸や息切れ、乏尿、黄疸などの臓器症状が持続、あるいは急激に悪化したような場合には、播種性血管内凝固（DIC）を疑い確定診断のための検査を行う。しかし、臨床症状の発現前に、赤血球沈降速度（赤沈）の減少、血小板数の減少、フィブリノゲン分解産物（FDP）や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）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。

また、相談、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

医薬品投与後すぐに発症するもの、サイトカイン製剤や抗がん剤などのように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、種々の場合がある。

### (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、アンチトロンビン、プロテインC、プロテインS、トロンボモジュリンなどの防御因子の低下を起こす病態であり、先天性血栓性素因、肝硬変患者はDICを発症しやすいと考えられている。また、敗血症、固形癌、造血器腫瘍及び産科疾患はDIC基礎疾患であり、高頻度にDICを発症しやすい病態である。こういった病態において、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。

### (4) 投薬上のリスク因子

L-アスパラギナーゼなどの抗がん剤は、長期投与された場合、投与

期間に依存してDICの発症頻度は増加する。また、不適合輸血などは投与量に依存してDICの重症度を上げる。活性化凝固第Ⅶ因子(FVIIa)は投与後早期にDICを合併する可能性がある。

#### (5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

採血・注射部位からの出血、皮下出血斑、血尿、下血、喀血、貧血など、種々の出血症状が見られる。また、意識障害、めまい、呼吸困難、乏尿、黄疸、全身倦怠感などの血栓症状が見られる。

#### (6) 早期発見に必要な検査と実施時期

赤沈の減少、血小板数の減少、FDPやD-dimer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は著しい凝固亢進による血栓傾向により、呼吸器系、泌尿器系、循環器系などの臓器障害をきたすとともに、血栓形成に伴う凝固因子や血小板の消費性減少や、過剰な生理的血栓溶解反応により、著しい出血傾向をきたす病態である。多くは、感染症や悪性腫瘍に合併する。著しい出血傾向がみられる場合も、抗凝固療法を行う必要がある。

#### (1) 自覚的症状

主な症状として、出血傾向、全身性の微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）をきたし、重症化するとショックやまれに溶血性貧血を呈する。出血傾向には、創部や穿刺部の出血、皮下出血斑、血尿、血腫(疼痛)、消化管出血(腹痛)、脳出血(頭痛)、肺出血(息切れ)、腹腔内出血(腹痛)など、種々の出血症状が見られる。臓器障害も、中枢神経障害(めまい、意識障害)、循環器系の障害(息切れ、動悸)、呼吸器系障害(息切れ)、消化管の障害(腹痛、下血)、腎臓の障害(乏尿)などが見られる。播種性血管内凝固が進行すると、多臓器不全に発展し、死に至る可能性のある予後不良

な病態である。

## (2) 他覚的症状(所見)

出血傾向には、創部や穿刺部の出血、皮下出血斑、血尿、血腫、消化管出血、脳出血、肺出血、腹腔内出血など、種々の出血症状が見られる。臓器障害も、中枢神経障害(意識障害)、循環器系の障害(頻脈、血圧低下)、呼吸器系障害(呼吸促迫)、消化管の障害(イレウス、黄疸)、腎臓の障害(浮腫)などが見られる。

## (3) 臨床検査値

血小板数の低下、フィブリンならびにフィブリノゲン分解産物(FDP)やD-dimerの増加、フィブリノゲンの低下、プロトロンビン時間(PT)の延長、アンチトロンビンの低下、トロンボモジュリン(TM)の増加、可溶性フィブリン(SF)の増加、トロンビン-アンチトロンビン複合体(TAT)の増加、プラスミン-プラスミンインヒビター複合体(PPIC)の増加などがある。

## (4) 画像診断検査

特異性はなし。

## (5) 病理検査所見

微小血管内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

がん、重症の感染症などの患者において、主に入院患者で全身状態の悪化に伴い発症することが多く、その発症の要因の1つとして医薬

品によるものが考えられる。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凝固系の活性化が起こり、さらに、アンチトロンビン、プロテイン C、プロテイン S、トロンボモジュリンなどの防御因子の低下、過剰な二次線溶の亢進や抑制が加わると、著明な出血傾向あるいは血栓傾向に伴う臓器障害を呈する。

- 1) 活性化凝固因子（トロンビン、FVIIa、プロトロンビン複合体（PGC）、活性化プロトロンビン複合体（APCC）など）：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（トロンビン→FⅠ、FVIIa→FX、PGC, APCC→FX, FⅡ, FⅠ）、数時間後には腎不全や血圧低下などの血栓症状が発現する。
- 2) 腫瘍細胞の大量崩壊（種々の抗がん剤など）：血中あるいは組織中に大量の腫瘍細胞が存在すると、強力な抗がん剤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。放出された TF は FⅦを活性化して血栓形成を、PA はプラスミノゲンを活性化して出血傾向をきたす。
- 3) 肝機能障害、血管内皮細胞障害、臓器障害（L-アスパラギナーゼなどの抗がん剤、抗菌薬など）：肝機能障害などにより低フィブリノゲン血症となり、出血傾向をきたす。また、詳細な機序はわかっていないが、アンチトロンビンなどの低下や血管内皮細胞障害などにより、血栓症やそれに起因する臓器障害をきたして、DICに至る。
- 4) 骨髄抑制や耐性菌の出現などによる感染症を経て（抗がん剤、抗菌薬、免疫抑制剤など）：骨髄抑制により白血球数が低下し、それが重篤化ならびに長期化すると日和見感染を起こす。この場合、敗血症を合併しやすく、単球・マクロファージなどが活性化されて、TF や炎症性サイトカインが産生されることにより発症する。
- 5) 二次線溶の抑制（トラネキサム酸など）：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。

6) 溶血：溶血により、血小板、凝固系、補体系などが活性化され、血栓傾向を呈し、進行するとDICに進展する。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

プロトロンビン時間、フィブリノゲン、FDP、血小板数、出血症状、臓器症状ならびに基礎疾患をスコアリングするDIC診断基準（厚生省DIC研究班1988参照）にてほぼ判別可能と考えられるが、早期のものや非定型なものについては、専門医への相談が必要である。また、感染症を伴うDICでは、フィブリノゲンは低下しない場合がある。

表 厚生省特定疾病血液凝固異常症調査研究班のDIC診断基準(1988年)

I 基礎疾患		得点	2. 白血病その他注1に該当する疾患
	あり	1	4点以上 DIC
	なし	0	3点 DICの疑い(注3)
II 臨床症状			2点以下 DICの可能性少ない
1. 出血症状(注1)			V 診断のための補助的検査成績、所見
	あり	1	1. 可溶性フィブリンモノマー陽性
	なし	0	2. D-ダイマーの高値
2. 臓器症状			3. トロンビン-アンチトロンビンⅢ複合体の高値
	あり	1	4. プラスミン-α2プラスミンインヒビター複合体の高値
	なし	0	5. 病態の進展に伴う得点の増加傾向の出現、とくに数日以内での血小板数あるいはフィブリノゲンの急激な減少傾向ないしFDPの急激な増加傾向の出現
III 検査成績			6. 抗凝固療法による改善
1. 血清FDP値(μg/mL)			VI
	40 ≤	3	注1: 白血病および類縁疾患、再生不良性貧血、抗腫瘍剤投与後など骨髓巨核球減少が顕著で、高度の血小板減少をみる場合は血小板数および出血症状の項は0点とし、判定はIV-2に従う。
	20 ≤ <40	2	注2: 基礎疾患が肝疾患の場合は以下の通りとする。
	10 ≤ <20	1	a 肝硬変および肝硬変に近い病態の慢性肝炎(組織上小葉改築傾向を認める慢性肝炎)の場合には、総得点から3点減点した上で、IV-1の判定基準に従う。
	10 >	0	b 劇症肝炎および上記を除く肝疾患の場合は、本診断基準をそのまま適用する。
2. 血小板数(×10 <sup>2</sup> /μL)(注1)			注3: DICの疑われる患者で「V診断のための補助的検査成績、所見」のうち2項目以上満たせばDICと判定する。
	50 ≥	3	VII 除外規定
	80 ≥ >50	2	1. 本診断基準は新生児、産科領域のDICの診断には適用しない。
	120 ≥ >80	1	2. 本診断基準は劇症肝炎のDICの診断には適用しない。
	120 >	0	
3. 血漿フィブリノゲン濃度(mg/dL)			
	100 ≥	2	
	150 ≥ >100	1	
	150 <	0	
4. プロトロンビン時間			
	時間比(正常対照値で割った値)		
	1.67 ≤	2	
	1.25 ≤ <1.67	1	
	1.25 >	0	
IV 判定(注2)			
	7点以上	DIC	
	6点	DICの疑い(注3)	
	5点以下	DICの可能性少ない	

## 4. 判別が必要な疾患と判別方法

- (1) 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) : ADAMTS13 (von Willbrand 因子分解酵素) などの異常により発症する、微小血管傷害性の溶血性貧血、動揺性神経症状、消耗性血小板減少を主徴とする疾患で、全身性の微小血栓の形成が主な病態。溶血性貧血や ADAMTS13 の低下などにより診断可能。
- (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発症する。ヘパリンの作用が消失し、HIT 抗体により血小板凝集が亢進して、消耗性に血小板は低下して、逆に血栓形成が起こる。HIT 抗体やヘパリン添加による血小板凝集の亢進を証明することにより、診断可能。
- (3) 敗血症や固形癌、白血病などの DIC 基礎疾患 : DIC 診断基準で診断可能。

## 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、血液専門医と相談しながら抗凝固療法などを行う。主な使用医薬品は、合成プロテアーゼインヒビター (メシル酸ガベキサートやメシル酸ナフモスタット)、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)、アンチトロンビンなどの投与が主となる。

## 6. 典型的症例概要

【症例】 10 歳代、男性、血友病 B

【主訴】 頭痛、吐き気 (硬膜下血腫による)

皮下出血斑、採血部位の止血困難、頭痛、嘔吐、意識混濁 (DIC による)

【既往歴】 血友病 B (FIX 1%以下) で、凝固第 IX 因子加熱製剤 (PCC) の投与を受けていた。

---

\* 2007 年 9 月修正箇所

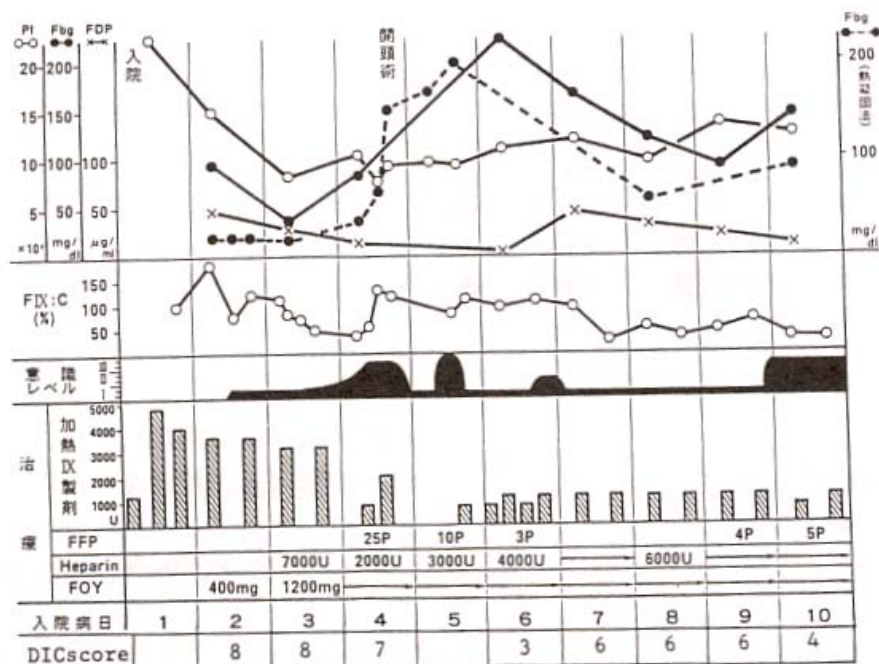
【現病歴】路上で不良グループにからまれ、頭部を強打した。数時間後頭痛、吐き気が出現したため、緊急入院となった。

【入院時所見】体重 63kg、頭部外観正常、意識清明、血圧 90/40 mmHg、瞳孔不同（－）、対光反射（＋）、項部硬直（－）、四肢麻痺（－）。頭部 CT にて、左側頭葉にクモ膜嚢胞（arachnoid cyst）および硬膜下血腫を認めた。

【入院時経過】ただちに、脳圧減圧療法、PCC 20～80 U/kg を 8 時間ごとに輸注され、第Ⅸ因子レベルを 100%程度に維持された。入院第 2 日目より、皮下出血斑や採血部位の止血困難が出現し、APTT、PT 延長、フィブリノゲン減少、FDP 増加より、PCC 投与による DIC と診断された。さらに、頭痛、嘔吐、意識混濁が出現し、メシル酸ガベキサート (FOY)、ヘパリンならびに新鮮凍結血漿 (FFP) の投与が行われた。止血学的異常の改善がみられた後、緊急開頭減圧術が行われ、血腫も除去された。その後、全身痙攣、意識状態の増悪などを繰り返しながらも、徐々に意識状態は改善した。PCC の減量を行い、術後 18 日目には意識清明になり、頭部 CT 所見ならびに DIC は改善を示した。

## 図 臨床経過

—臨床血液—





## 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、重篤な臓器障害を併発することも多いので、常に DIC の発症に注意して診療にあたる必要がある。