

The  
Informed  
Prescriber  
TIP

医薬品・治療研究会

# 正しい治療と薬の情報

*Critical Choices in Drugs and Therapeutic Alternatives*

Jun. 2013  
Vol.28 No.3



## 深部静脈血栓症と肺塞栓症

### Part 1 初期治療：低分子ヘパリンの使用が一般的

\* Deep venous thrombosis and pulmonary embolism

Part 1: Initial treatment --usually a low-molecular-weight heparin

\*\* Prescrire Int 2013; 22(137): 99-104

#### 要約

●深部静脈血栓症の患者には、短期的には症候性肺塞栓症のリスクがあり、致死性の肺塞栓症のリスクさえ伴い、また長期的には、血栓後症候群（下肢痛、静脈瘤、浮腫、時には皮膚潰瘍などの症状が特徴的である）のリスクがある。

●深部静脈血栓症や肺塞栓症後の初期抗血栓治療としては、死亡率や短期的・長期的合併症の点からみると、最良の選択肢はどれだろうか？これらの選択肢の益対害バランスはどのように比較されるだろうか？これらの問いに答えるために、プレスクリル誌では独自の方法を用いて文献のレビューを行った。

●未分画ヘパリンが、肺塞栓症や症候性近位(膝より上の)深部静脈血栓症患者の死亡率と再発性血栓塞栓性事象を低下させる上で有効なことは、確認されている。

●コクラン・グループが行ったシステマティック・レビューの著者たちは、低分子ヘパリン(LMWH) vs. 用量調整未分画ヘパリンを比較した23件の臨床試験(対象患者総数: 9587人)を抽出した。死亡・再発・

大量出血の頻度は、LMWHのほうが未分画ヘパリンより少なかった。他のメタアナリシスでも結果は同様だったが、それらは出版バイアスの可能性があることや方法的欠陥のためすべて信憑性に欠ける。

●未分画ヘパリンと比較してLMWHは、1日1～2回の皮下注射で一定用量投与ができるという利点がある。すべての市販されているLMWHの有効性は、同等であるように思われる。使用経験が最も長いヘパリンは、エノキサパリン、ダルテパリン、そしてナドロパリンである。

●LMWH注射後に用量調整ビタミンK拮抗薬を投与する場合と比較して、フォンダパリヌクスやリバロキサバンのほうが、より優れた益対害バランスを示すようには見えない。

●12件の臨床試験を含むメタアナリシスが行われ、700人の深部静脈血栓症患者を対象に、血栓溶解療法と抗凝固単独療法を比較した。血栓溶解薬を追加しても、死亡率や肺塞栓症の発生率は低下しなかったが、出血の発現率は増加した。

●13件の臨床試験によるメタアナ

リシスにおいて、初期抗凝固療法に血栓溶解薬を追加しても、肺塞栓症後の死亡率や再発率の低下は証明できなかった。

●広範肺塞栓症患者を対象に含む5件の臨床試験では、血栓溶解療法は死亡率を約半減させるようだった(6% vs. 13%)。この差は、統計的に有意な通常の閾値には達していなかったが、注目に値する。

●深部静脈血栓症患者を対象とした6件の臨床試験、および合併症のリスクが低い肺塞栓症患者を対象とした2件の臨床試験と8件のコホート調査の結果から、症例によっては外来による治療を容認できることが示唆された。

●臨床診療ガイドラインは、LMWHあるいはフォンダパリヌクスを、深部静脈血栓症や肺塞栓症の大部分の患者の初期治療として使用することに、大筋で合意している。一般的に、未分画ヘパリンは、腎不全患者に推奨される。血栓溶解療法は、広範肺塞栓症に推奨されると同時に、一部のガイドラインでは腸骨大腿静脈血栓症にも推奨されている。

●実地診療上、腎不全のない患者の深部静脈血栓症と肺塞栓症の初期治療の基本はLMWHである。血栓溶解薬は、広範肺塞栓症の治療には有益である可能性があるが、さらなる評価が必要である。出血とヘパリン血小板減少症が、これらの治療の主な有害作用である。

深部静脈血栓症(静脈炎)は、血塊による深部静脈の閉塞症である。深部静脈血栓症は、肺動脈に血栓が移動するという短期的リスクを伴い、肺塞栓症を引き起こす。膝より上に位置する下肢深部静脈の血栓症は近位血栓症といわれ、一方、遠位血栓症は膝より下で起こる。近位深部静脈血栓症では、特に肺塞栓症のリスクが高い(註a)<sup>1,2)</sup>。

未治療の場合では、症候性肺塞栓症を治療せずに放置すると、30%の症例は急性期に死亡する。治療をした場合の死亡率は、約2~8%である<sup>3)</sup>。肺塞栓症を発症後数年以内に、約1%の患者は慢性肺動脈高血圧を発症し、呼吸困難をきたし、次いで心不全を引き起こす<sup>3)</sup>。

下肢の深部静脈血栓症は、局所合併症も引き起こす。最初の血栓症発症後5年以内に、約30%の患者は、下肢痛、静脈瘤、浮腫、皮膚色素沈着、そして時には皮膚潰瘍などを特徴とする血栓後症候群を発症する(註b)<sup>4-6)</sup>。

死亡率と再発率の点からみたとき、深部静脈血栓症あるいは肺塞栓症の初期治療として最良の抗凝固療法はどれだろうか?この問いに答えるために、我々はプレスクリル誌独自の方法で文献のレビューを行った。

このレビューでは、静脈血栓症の非薬物療法(大静脈へのフィルター留置と静脈圧迫)や上肢深部静脈血栓症の治療については考察しない。

## 1. 低分子ヘパリン: 2013年の標準抗凝固薬

抗凝固薬は血栓の拡がりや再発を防止する目的で使用される。

1990年代前半、未分画ヘパリンが、深部静脈血栓症と肺塞栓症の初期治療に使用される標準抗凝固薬だった。治療を控えた場合と比較して、未分画ヘパリンは症候性肺塞栓症患者の死亡率を低下させ、症候性近位深部静脈血栓症患者の再発性血栓塞

栓性事象を防いだ。静脈内投与と皮下投与は、いずれも同程度に有効であるように見える(註c)<sup>7,8)</sup>。

その後、いくつかの抗凝固薬が、深部静脈血栓症と肺塞栓症の治療薬として評価を受けている。各種抗凝固薬とそれらの有害作用が46~47ページの囲み記事にリストアップされている。

### a) LMWHのほうが未分画ヘパリンよりも死亡率は低い?

コクラングループにより発表されたシステマティック・レビューでは、下肢深部静脈血栓症または肺塞栓症の患者を対象に、LMWH皮下投与を行った群と用量調整未分画ヘパリンを静注または皮下注した群とを比較したランダム化試験について検討が行われた<sup>9)</sup>。著者らは、23件の臨床試験を選出した(対象患者総数:9587人)が、全患者の約25%は肺塞栓症患者であった<sup>9)</sup>。

これらの試験で使用された主なLMWHは、ナドロパリン(6件、患者数1896人)、チンザパリン(2件、患者数1044人)、エノキサパリン(5件、患者数1993人)、ダルテパリン(3件、患者数705人)、セルトパリン(3件、患者数2017人)、そしてレビパリン(2件、患者数1784人)であった。

追跡調査最終時点で全死亡率は、LMWHのほうが未分画ヘパリンより低かった(4.4% vs. 5.8%,  $p=0.008$ )。さらに、LMWHの効果は、近位深部静脈血栓症(肺塞栓症を伴わない)の4451人の患者サブグループにおいて、また446人の癌患者サブグループにおいて優れているように見えた<sup>9)</sup>。

近位深部静脈血栓症の治療を受けた患者における症候性再発のリスクは、LMWHで1.3%、未分画ヘパリンで1.9%だった( $p=0.001$ )。

全体でみると、重篤な出血のリスクは、LMWHで1.1%、未分画ヘ

パリンで1.9%だった( $p=0.003$ )<sup>9)</sup>。

その他のメタアナリシスでも同様の結果が得られた<sup>5,8)</sup>。しかし、それらの結果は、出版バイアスの可能性があることと、一部の臨床試験では様々な方法論的欠陥(ランダム化の方法が記載されていない、非盲検など)があるため、信憑性に欠ける<sup>5,8)</sup>。

各種LMWHの有効性は、いずれも同程度のように見受けられた。追跡期間が最も長かったのは、エノキサパリン、ダルテパリン、およびナドロパリンである。

### b) LMWH: より実用的

通常、未分画ヘパリンは凝固検査の結果によって用量調整を行う必要があるが、これと較べるとLMWHは、1日1~2回皮下注射で固定用量(体重で決める)を投与できるという利点がある。

### c) フォンダパリヌクス: ヘパリンと同等

フォンダパリヌクスは、ヘパリン類似抗凝固薬で、1日1回皮下投与される。肺塞栓症のない下肢近位深部静脈血栓症の2205人の患者を対象とした、ランダム化二重遮蔽非劣性試験により、フォンダパリヌクスとエノキサパリン(1日2回皮下注射で投与するLMWH)を比較した<sup>10)</sup>。2213人の肺塞栓症患者を対象とした、もう1件のランダム化非遮蔽非劣性試験では、フォンダパリヌクス皮下注と未分画ヘパリン静注の比較が行われた<sup>11)</sup>。再発性症候性静脈血栓塞栓性事象(主要エンドポイント)に関しては、フォンダパリヌクスとヘパリンの間に統計的有意差はなかった。これらの試験の統計的検出力が低いため、死亡率や大量出血の点でみたとき、フォンダパリヌクスとエノキサパリンあるいは未分画ヘパリンの間に、臨床的に重要な差がないとは言えない<sup>5)</sup>。従って、

深部静脈血栓症と肺塞栓症の治療に関しては、より十分な評価が行われている LMWH を、継続的に使用するほうがベターだろう。

**d) リバロキサバン：LMWH と同等**

リバロキサバンは、ビタミン K 拮抗作用のない経口抗凝固薬である。近位深部静脈血栓症患者(3449 人)と肺塞栓症患者(4832 人)を対象とした 2 件のランダム化非遮蔽非劣性試験により、この薬は評価を受けている。

リバロキサバンは、死亡率と臨床的再発率の点からみると、LMWH 注射後に用量調整ビタミン K 拮抗薬を使用する場合と較べて、効果が勝るとは言えない<sup>12,13)</sup>。

出血の全発生率は、2 群間で類似していた。肺塞栓症の試験において、リバロキサバンの方が、LMWH 注射後にビタミン K 拮抗薬を使用する場合に較べて、大量出血の頻度は少なかった(1.1% vs. 2.2%)、しかし静脈血栓症の試験では、そうではなかった<sup>12)</sup>。

この種類の抗凝固薬のデータのほうが豊富に存在するので、我々の分析結果は、静脈血栓症の初期治療として LMWH の使用を支持する。

**II . 血栓溶解療法：広範肺塞栓症の治療にのみ有効**

血栓溶解酵素は、肺静脈か動脈を閉塞している血栓を急速に溶解するために使用される。血栓溶解薬は、肺塞栓症のない静脈血栓症患者、および血行動態障害のある／ない肺塞栓症患者の治療において評価を受けている。

**a) 出血性合併症は増えるが、血栓後症候群の発生は恐らく少なくなる**

コクラングループが発表したシステマティック・レビューは、下肢深部静脈血栓症患者を対象に、血栓溶解療法と抗凝固療法を比較した

ランダム化比較試験を検証した<sup>14)</sup>。同レビューでは、12 件の臨床試験(対象患者総数：700 人)が選ばれた。これらの試験で使用された血栓溶解薬は、アルテプラゼ、ストレプトキナーゼ(訳注：日本では血栓溶解剤として認可されていない)、そしてウロキナーゼだった。

これらの臨床試験の全体的分析においても、個々の血栓溶解薬に焦点を合わせた分析においても、死亡率、肺塞栓症発生率あるいは下腿潰瘍の長期発生率に及ぼす血栓溶解の影響は統計的に有意ではなかった。出血の発生率は、血栓溶解療法を行った患者のほうが、行わなかった場合よりも高かった(10% vs. 8%, p=0.04%)<sup>14)</sup>。

さらに 2 件の臨床試験を追加した、その後のメタアナリシスでは、上記所見に対する異議はなかった<sup>5)</sup>。

2012 年に発表された 1 件のランダム化比較試験(上記メタアナリシスには含まれていない)では、中大腿部より上の深部静脈血栓症患者 209 人が対象となった。患者には、LMWH + アルテプラゼ(カテーテルで血栓近くに注入)、または LMWH 単独治療が行われた<sup>15)</sup>。2 年後、血栓後症候群の患者数は血栓溶解群(アルテプラゼを使用した群)のほうが少なかった(41% vs. 56%, p=0.047)が、出血性合併症の頻度は血栓溶解群のほうが高かった(20 例の合併症、うち 3 例は重症；LMWH 単独群では合併症の例なし)。死亡率あるいは再発性血栓塞栓症の発生率に関しては、両群間に有意差はなかった。

**b) 肺塞栓症：血栓溶解療法による利点はない**

肺塞栓症患者に対する抗凝固薬単独治療 vs 抗凝固薬 + 血栓溶解薬併用治療の効果を比べたランダム化プラセボ対照試験について、システマティック・レビューが行わ

れ、13 件の臨床試験(対象患者総数 944 人)が選ばれた<sup>16)</sup>。血栓溶解薬の内訳はアルテプラゼ(6 件)、ストレプトキナーゼ(4 件)、ウロキナーゼ(2 件)、テネクテプラゼ(tenecteplase) (1 件)だった。これらの試験のメタアナリシスの結果、抗凝固療法に血栓溶解剤を追加しても、死亡率や再発性肺塞栓症の発生率は低下しないことが示された。

10 件の臨床試験を含む別のメタアナリシスでも(そのうち 8 件は最初のメタアナリシスにも含まれている)、同じような結果が得られた<sup>5)</sup>。

**c) 広範肺塞栓症：死亡率はおそらく減る**

肺塞栓症が、患者の血行動態に影響を及ぼし、収縮期血圧が 90mmHg 以下、あるいは 40mmHg 以上の血圧下降が 15 分間以上続く場合(但し、不整脈・血液量減少・感染等は除外できる場合)、広範肺塞栓症と呼ばれる<sup>2)</sup>。広範肺塞栓症は、治療を行わなければ、通常数時間以内に致死的结果をきたす<sup>1,2)</sup>。

肺塞栓症に対する血栓溶解療法の効果を検討した臨床試験のうち、症例数の詳細は特定されていないが、広範肺塞栓症患者も含む試験が 5 件あった<sup>17)</sup>。全患者を対象に、これら 5 件の臨床試験についてメタアナリシスを行ったところ、広範肺塞栓症患者を含まない臨床試験よりも、血栓溶解療法後の死亡率低下が多いことが示唆された：血栓溶解群の全死亡率は 6%、プラセボ群の全死亡率は 13% だった(但し、我々の計算によれば p=0.09 であり、その差は統計的に有意とは言えない)。

これらの結果は、臨床試験の方法論的な質が不良で、データ精度が足りないこと、および出版バイアスの可能性から信頼性に問題はあがあるが<sup>5,8)</sup>、両群の全死亡率にこれほど大きな差があったことは考慮しなければならない。

#### d) 出血, 過敏症など

血栓溶解薬には、特に穿刺部位での出血のリスクがあるが、その他脳内出血のリスクもある。血栓溶解薬は過敏性反応(特にストレプトキナーゼ)を引き起こす可能性があり、塞栓症・低血圧・急性腎不全も誘発する<sup>18)</sup>。

### III. 特定の状況下での外来患者治療

LMWHによる外来患者治療に、実務上の問題はほとんどない: 体重から求めた一定量の薬が、1日1~2回皮下注射で投与される。外来患者治療と入院患者治療の経過が、ランダム化試験により比較されている。

#### a) 外来治療 vs. 入院治療

コクラングループによるシステマティック・レビューでは、深部静脈血栓症患者を対象に、外来LMWH療法と入院LMWH療法あるいは未分画ヘパリン療法を比較したランダム化試験の検証が行われ<sup>19)</sup>、6件の試験(患者総数1708人を含む)が選ばれた。メタアナリシスでは、外来患者群における全死亡率・再発性血栓症・大量出血の明らかな増加はみられなかった。一部の試験では多数の患者が除外されたことや、外来治療群の患者の半分以上が初期には短期入院をしていたことなどから、結果の妥当性は限界がある<sup>19)</sup>。しかし、一人暮らしをしていない患者や出血のリスク因子のない患者にとって、外来治療は、妥当な選択肢だと思われる。

#### b) 低リスク肺塞栓症の外来治療

合併症のリスクが低い肺塞栓症患者471人を含む2件のランダム化試験により、24時間あるいは3日間の入院 vs. 長期入院の比較が行われた(註d)<sup>8)</sup>。これらの試験の全体的分析の結果、全死亡率、再発性肺塞栓症、あるいは大量出血に関しては、統計的有意差は示されな

った。しかし、これらの試験の規模が小さすぎるため、1乃至複数のエンドポイントに関しては臨床的に明白な差が存在する可能性を排除できない<sup>8)</sup>。

あるシステマティック・レビューでは、もっぱら外来診療だけで治療された肺塞栓症患者の前向き追跡研究の検証が行われ、8件の試験(患者総数777人を含む)が選ばれた<sup>20)</sup>。外来治療患者を選ぶために使用した基準は、研究により違っていた。3~6ヶ月の追跡研究の間に、2人の患者(0.3%)が肺塞栓症で死亡し、4件の大量出血(どれも致死的ではない)が観察された。これらの結果から、肺塞栓症患者(合併症のリスクが低い患者、一人暮らしをしていない患者、そして治療中の出血リスクが高くない患者)に外来治療を提供することは妥当であることが示唆される。

### IV. 臨床診療ガイドライン: 初回治療の推奨

2006年から2012年に出版された臨床診療ガイドライン(ここでは文末に示した質的基準に従って選択した)では、いずれも同様の勧告が行われている。

#### a) 合併症のリスクの増加がない場合: LMWHまたはフォンダパリヌクス

臨床診療ガイドラインでは、下肢の近位深部静脈血栓症患者(但し、腸骨静脈血栓症は除く)、および肺塞栓症患者(但し、血行動態に重大な支障のある患者、腎不全患者、出血リスクの高い患者は除く)に対する初回血栓症治療剤として、LMWHまたはフォンダパリヌクスを推奨しており、血栓溶解剤は使用しないように勧めている<sup>1,5,8,16,21-23)</sup>。一つのガイドラインだけは、肺塞栓症患者の一次治療として推薦する選択肢の中に、LMWHと同等である

として、未分画ヘパリン(静脈投与か皮下投与)を含めている<sup>16)</sup>。

いくつかのガイドラインでは、出血のリスクが低く状況が許す限り、近位静脈血栓症患者の場合はすぐに、そして肺塞栓症で合併症のリスクが低い患者の場合は短期入院後に、外来治療を行うことを推薦している(註d)<sup>5,8,21,23)</sup>。

#### b) 腎不全があるか出血リスクが高い場合: 未分画ヘパリン

クレアチニンクリアランスが30ml/min未満の患者の場合、あるいは出血リスクが高い患者の場合、臨床診療ガイドラインでは、凝固検査の結果に基づいて調整した用量の未分画ヘパリンを、静注または皮下注により投与することを勧めている(註e)<sup>1,5,8,16,21,22)</sup>。

#### c) 腸骨大腿静脈血栓症と広範肺塞栓症の場合: 血栓溶解療法

腸骨大腿静脈血栓症は、ほかの種類の深部静脈血栓症に比較してより重度の血栓後症候群のリスクが高い<sup>16)</sup>。いくつかの臨床診療ガイドラインは、腸骨大腿静脈血栓症の患者の場合は、カテーテル誘導血栓溶解療法を一つの選択肢として推薦している<sup>5,8,16,22)</sup>。

広範肺塞栓症の患者では、臨床診療ガイドラインは、末梢静脈血栓溶解療法とともに、抗凝固療法(一部の患者に未分画ヘパリンの静脈投与)を推薦している<sup>1,5,8,16,21)</sup>。

一部の臨床診療ガイドラインは、血栓溶解薬が効果を示さない時や禁忌の場合は、広範肺塞栓症の治療に、機械的血管内閉塞血栓除去療法(mechanical thrombolysis)あるいは、外科的血栓除去術(surgical thrombectomy)を行うことについて言及している<sup>1,8,16)</sup>。

## V. 実地診療上：腎不全の場合以外は LMWH

下肢の深部静脈血栓症後の肺塞栓症のリスクは、血栓が近位型か遠位型かによって決まる。同様に、死亡のリスクは、広範肺塞栓症患者より肺塞栓症患者のほうが低い。我々のアドバイス(プレスクリル誌 2013 年 5 月号を参照)は、これらの異なる臨床的状況を考慮に入れている。

腎不全がない場合の初期治療の第一選択として、データは、LMWH の使用を支持している。状況によっては、LMWH は、外来患者の基準で投与される可能性がある。血栓溶解剤は、広範肺塞栓症の治療法として一定の地位を占める可能性があるが、臨床的評価は継続する必要がある。

出血とヘパリン血小板減少症が、これらの治療の主な有害作用である。

**註 a:** 関連する深部静脈血栓症がない場合、表在静脈の血栓症では肺塞栓症のリスクはほとんどない<sup>24)</sup>。

**註 b:** 腸骨静脈あるいは総大腿静脈(鼠径部より上の静脈)血栓症の患者は、鼠径部と膝の間の近位深部静脈血栓症の患者より、再発しやすく血栓後症候群を起こしやすい<sup>16)</sup>。

**註 c:** 深部静脈血栓症か肺塞栓症の 886 人の患者を対象に、静注ヘパリンと皮下注ヘパリンを比較した 9 件の臨床試験に基づいてコクラングループが発表したシステマティック・レビューでは、死亡率、再発率、出血、あるいはヘパリン起因性血小板減少症の、投与経路による差は示されなかった<sup>25)</sup>。

**註 d:** 合併症のリスクが低い肺塞栓症患者を特定するために、様々な基準が使用される。一つの診療ガイド

ラインは、低血圧のない患者、超音波で右室機能不全の徴候のない患者、B 型ナトリウム利尿ペプチドの上昇のない患者、そして心筋トロポニンの上昇のない患者の場合に、外来患者治療を考慮できると述べている<sup>1)</sup>。他のガイドラインは、癌あるいは慢性肺疾患や慢性心疾患の病歴のない、激しい胸痛や最近の出血のない、そして心拍数が < 110/min、収縮期圧が > 100mmHg、動脈血酸素飽和度が > 90%、そして血小板数 > 70000/mm<sup>3</sup>、である 80 歳未満の患者の場合に、外来患者治療を考慮できると述べている<sup>2,8)</sup>。

**註 e:** 大部分の臨床診療ガイドラインは、抗凝固療法での大出血のリスクが非常に高い近位深部静脈血栓症か肺塞栓症の場合、あるいは適切な抗凝固療法にも関わらず肺塞栓症が再発する場合は、下大静脈にフィルターを留置することを推奨する<sup>1,5,8,16,21)</sup>。

### 文献

- 1) Torbicki A et al. "Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC)" *Eur Heart J* 2008; 9(18): 2276-2315.
- 2) Taylor Thompson B et al. "Overview of acute pulmonary embolism" (updated July 2012) UpToDate, Waltham 2012; version 20.8: 9 pages.
- 3) Fedullo PF et al. "Clinical manifestations and diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension" (updated July 2012) UpToDate, Waltham 2012; version 20.8: 17 pages.
- 4) Mohr DN et al. "The venous stasis syndrome after deep venous thrombosis or pulmonary embolism: a population-based study" *Mayo Clin Proc* 2000; 75 (12): 249-1256.
- 5) National Clinical Guidelines Centre "Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing" June 2012: 244 pages.

- 6) Alguire PC et al. "Post-thrombotic (postphlebotic) syndrome" (updated July 2012) UpToDate, Waltham 2012; version 20.8: 5 pages.
- 7) Prescrire Editorial Staff "Treatment of deep-vein thrombosis: standard or low molecular weight heparin?" *Prescrire Int* 1993; 2 (6): 76-80.
- 8) Kearon C et al. "Antithrombotic therapy for VTE disease. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physidans evidence-based clinical practice guidelines" *Chest* 2012; 141 (2) (suppl): 419-494.
- 9) Erkens PMG and Prins MH "Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism" (Cochrane review) (last update 2010). In "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2001, issue 3: 97 pages.
- 10) Buller HR et al. "Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. A randomized trial" *Ann Intern Med* 2004; 140 (11): 867-873.
- 11) The Matisse Investigators "Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism" *N Engl J Med* 2003; 349 (18):1695-1702.
- 12) Prescrire Rédaction "rivaroxaban-Xarelto". En traitement d'une thrombose veineuse profonde et en prévention des récives. Pas mieux qu'une HBPM suivie de la warfarine" *Rev Prescrire* 2012; 32(345): 493. Full text: www.prescrire.org: 4 pages.
- 13) The Einstein investigators "Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism" *N Engl J Med* 2010; 363 (26): 2499-2510.
- 14) Watson L et Armon MP "Thrombolysis for acute deep vein thrombosis" (Cochrane review) (last update 2007). In The Cochrane Library" John Wiley and Sons Chichester 2010, issue 1: 74 pages.
- 15) Enden T et al. "Long-term outcome alter additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVentT study): a randomised controlled trial" *Lancet* 2012; 379 (9810): 31-38.
- 16) Jaff HA et al. "Management of massive and submassive pulmonary embolism,

## 抗凝固剤とその有害作用

抗凝固剤には、作用機序、投与経路、そして有害作用の点で違いがある。2012年後半の時点では、この論文で考察された抗凝固剤の数種類のみが、静脈血栓症と肺塞栓症の治療のための比較試験による評価をうけていた。

### I. ヘパリンとヘパリン類似物質

ヘパリンは、ブタかウシ由来のグリコサミノグリカンである<sup>1,2)</sup>。

#### a) 未分画ヘパリン

未分画ヘパリンは、トロンビン(第IIa因子)と第Xa因子を阻害する。それは血小板ケモカインF4Pと結合する。F4P-ヘパリン複合体は免疫原性で、血小板減少症の発症にかかわる抗体の産生を誘導することがあり得る<sup>2)</sup>。

未分画ヘパリンは、持続静脈注射か皮下注射により投与される<sup>1)</sup>。静注の場合、効果は即時に発現し、半減期は約0.5から2時間である。皮下注の場合、効果発現に時間がかかるが(約2時間)、効果は持続的であるため12時間ごとの投与が可能である。静脈血栓症と肺塞栓症の治療をするためには、未分画ヘパリンの投与量は、活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を毎日測定して、調整する必要がある<sup>1,2)</sup>。

未分画ヘパリンの解毒剤は、抗凝固作用を速やかに中和する作用をもつプロタミンの静注である<sup>1,2)</sup>。

未分画ヘパリンは胎盤を通過しない<sup>3)</sup>。

#### b) LMWH(低分子ヘパリン)

LMWHは、未分画ヘパリンから製造される<sup>1)</sup>。LMWHは、第Xa因子を阻害し、またこれよりも程度は少し弱い、トロンビンを阻害する作用がある<sup>2)</sup>。これらのヘパリンはまた、血小板ケモカインF4Pと結合し血小板減少症を誘発する場合がある<sup>2,4)</sup>。

このヘパリンは一般的に、1日1~2回の皮下注射で使用される。LMWH活性は、抗第Xa因子活性で測定される。静脈血栓症と肺塞栓症の治療では、投与量はふつう体重に合わせて決定され、それ以上の調整は要らない<sup>1)</sup>。LMWHに対する解毒剤としての硫酸プロタミンの有効性は、未分画ヘパリンに対する有効性より低い<sup>2)</sup>。

LMWHは、胎盤を通過しない。このヘパリンは、妊娠中における深部静脈血栓症と肺塞栓症の第一選択治療である<sup>3)</sup>。

#### c) フォンダパリヌクス

フォンダパリヌクスは、ヘパリン鎖中の配列を化学合成した合成五糖類である<sup>1,2)</sup>。それは第Xa因子は阻害するが、トロンビンは阻害しない。その半減期は、17時間であり、1日1回皮下注射により投与される。フォン

ダパリヌクスの投与量は、通常、体重によって調節し、バイオアッセイ結果によるさらなる調整を必要としない。フォンダパリヌクスも血小板減少症を誘発する<sup>5)</sup>。それは、硫酸プロタミンで中和されない<sup>1)</sup>。フォンダパリヌクスは、一部胎盤を通過し、胎児への有害作用の可能性を排除できない<sup>3)</sup>。

#### d) ダナパロイド

ダナパロイドナトリウムは、ブタ由来グリコサミノグリカン(ヘパリノイド)の混合物で、皮下注射により投与される<sup>1,2,6)</sup>。それは、第Xa因子をトロンビンより強く阻害する。それは、F4Pと弱く作用しあうため血小板減少症のリスクが低く、ヘパリン起因性血小板減少症II型の病歴がある患者に使用できる<sup>2,6)</sup>。

#### e) ヘパリンの有害作用

ヘパリンの主な有害作用は、出血、血小板減少症、そして血小板増加症である。まれな有害作用は、注射部位の皮膚の壊死、過敏性反応、高カリウム血症、アミノ基転移酵素の上昇、持続勃起症、そして長期使用による骨粗鬆症である<sup>1,4)</sup>。

#### f) 腎不全

腎機能障害は、すべてのヘパリンのクリアランスを低下させ、ヘパリン過剰のリスクと潜在的に重大な出血を引き起こす恐れがある。クレアチニンクリアランスが30~60ml/min.のときは、注意が必要である。30ml/min.未満の場合は、未分画ヘパリンを使用するほうがよく、その投与量は凝固状態を反映する活性化部分トロンボプラスチン時間(aPTT)を測定することで調整できる<sup>1,7)</sup>。腎不全のリスクを高める薬は、ヘパリン過剰を引き起こす。

## II. ヒルジン誘導体

デシルジン(desirudin)、レピルジン(lepiridin)、およびビバリルジン(bivalirudin)は、ヒルの唾液から分離されたペプチドであるヒルジンの誘導体である。これらの直接トロンビン阻害剤は、F4Pとの相互作用はなく、この機序を通して血小板減少症を誘発することはない<sup>2)</sup>。ヒルジン誘導体は、皮下注射か静脈注射で投与される。ヒルジン誘導体の解毒剤はない<sup>8,9)</sup>。ヒルジン誘導体の主な有害作用は、出血と過敏性反応である<sup>4)</sup>。これらの薬は、代謝物か未変化体として腎臓から排泄される。従って腎不全は、薬物過量のリスク因子である。ヒルジン誘導体は、胎盤を通過する<sup>3)</sup>。

## III. ビタミンK拮抗薬

ビタミンK拮抗薬は、特定のビタミンK依存性凝固因子、すなわち凝固第II,VII,IX,そしてX因子、の合成を阻

害することにより作用する。ワルファリンは、標準的ビタミン K 拮抗薬である。

**a) 有効性には個体差がある**

その効果は、数日後に現れる。プロトロンビン時間に基づく抗凝固作用は、患者ごとの個体差が大きい。プロトロンビン時間は、国際標準比 (INR) という標準単位で表される<sup>2,4)</sup>。

2 種類の解毒剤がある：ビタミン K (静脈投与でも効果発現に数時間かかる)、およびプロトロンビン複合体の点滴 (凝固因子 II, VII, IX, X を補い、ビタミン K よりも作用発現が早い) である<sup>1,2)</sup>。

**b) 抗凝固薬の有害作用と相互作用**

ビタミン K 拮抗薬は、大量出血の原因となる。その他の有害作用には、免疫性アレルギー性臓器障害 (特にフルインジオン fluindione)、皮膚の壊死、そしてまれに脈管炎と肝障害がある<sup>4)</sup>。

ビタミン K 拮抗薬は、多数の他の薬や食品と相互作用を持つ。ほかの薬を併用する時、変更する時、中止する時はいつでも INR を測定するべきである。

ビタミン K 拮抗薬は、流産、出生異常、そして胎児出血を引き起こす<sup>3)</sup>。ビタミン K 拮抗薬は、妊娠中に使用すると、約 6% の症例において出生異常 (特に鼻の形成不全と骨端異常) の原因となる。ビタミン K 拮抗薬を妊娠 6 週目以前に中止した場合、出生異常は報告されなかった<sup>3)</sup>。

インダンジオン誘導体 (フルインジオンとフェニンジオン phenindione) は、母乳中に移行するため、授乳中は使用してはいけない。

ごく少量のワルファリンとアセノクマロール acenocoumarol が母乳中に検出されるが、これらの薬で母親を治療しても、その母親の乳を飲んでいる乳幼児にとっては安全である<sup>3)</sup>。

**IV. その他の経口抗凝固薬**

アピキサバンとリバロキサバンは、第 Xa 因子を直接阻害する経口抗凝固薬である。これらの薬の抗凝固作用を測定する、あるいは投与量を調整する検査室手法はない。解毒剤はないが、プロトロンビン複合体濃縮製剤が抗凝固作用の拮抗剤となるだろう<sup>1,10,11)</sup>。リバロキサバンは、多くの他の薬物と相互作用がある。アピキサバンとリバロキサバンは腎臓で排泄されるため、腎機能障害は、薬の過剰摂取と出血を引き起こす<sup>10,11)</sup>。

ダビガトランは、トロンビンの活性部位を阻害する。この薬の抗凝固作用を測定する、あるいは投与量を調整する検査室手法はない。解毒剤はない (註 a)<sup>1,12,13)</sup>。

**註 a:** アルガトロンは、静脈注射で投与されるトロンビン阻害薬である<sup>13)</sup>。

**文献**

- 1) Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Antithrombotics: indications and management" Août 2012: 74 pages.
- 2) Prescrire Editorial Staff "Different classes of anticoagulants" Prescrire Int 2009; 18 (101): 99.
- 3) Bates SM et al. "VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 91 ed: American College of Physicians evidence-based clinical practice guidelines" Chest 2012; 141 (2) (suppl): 691-736.
- 4) Prescrire Rédaction "2-5. Patients à risque de thromboses artérielles ou veineuses élevé" Rev Prescrire 2012; 32 (350 suppl. interactions médicamenteuses).
- 5) Prescrire Rédaction "Prescrire en questions: fondaparinux: mieux vaut une surveillance biologique" Rev Prescrire 2008; 28 (301): 876.
- 6) Prescrire Rédaction "danaparoiide-Organon °. Un progrès en cas de thrombopénie de type II due à l'héparine" Rev Prescrire 1999; 19 (196): 419-422.
- 7) Prescrire Editorial Staff "LMWH and renal failure: bleeding" Prescrire Int 2007; 16 (92): 251.
- 8) Prescrire Rédaction "désirudine-Revasc °. Thromboprophylaxie: pas mieux que les HBPM" Rev Prescrire 1999; 19 (200): 742-744.
- 9) Prescrire Rédaction "bivalirudine-Angiox °. Intervention coronaire percutanée: pas d'avantage sur l'héparine" Rev Prescrire 2004; 25 (265): 651.
- 10) Prescrire Rédaction "rivaroxaban-Xarelto ° en traitement d'une thrombose veineuse profonde et en prévention des récurrences. Pas mieux qu'une HBPM suivie de la warfarine" Rev Prescrire 2012; 32 (345): 493.
- 11) Prescrire Editorial Staff "Apixaban. After hip or knee replacement: LMWH remains the standard treatment" Prescrire Int 2012; 21 (132): 201-204.
- 12) Prescrire Editorial Staff "Dabigatran and atrial fibrillation. The alternative to warfarin for selected patients" Prescrire Int 2012; 21 (124): 33-36.
- 13) Prescrire Editorial Staff "Argatroban. For a few selected patients" Prescrire Int 2013; 22 (135): 33-35

- liofemoral deep vein thrombosis, and chronic thromboembolism pulmonary hypertension" *Circulation* 2011; 123 (16): 1788-1830.
- 17) Wan S et al. "Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism. A meta-analysis of the randomized controlled trials" *Circulation* 2004; 110: 744-749.
- 18) "Streptokinase" In: Martindale The Complete Drug Reference. The Pharmaceutical Press. www.medicinescomplete.com accessed 30 August 2012:29 pages.
- 19) Othieno R et al. "Home versus inpatient treatment for deep vein thrombosis" (Cochrane Review) (last update 2009). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2011, issue 3:26 pages.
- 20) Vinson DR et al. "Can selected patients with newly diagnosed pulmonary embolism be safely treated without hospitalization? A systematic review" *Ann Emerg Med* 2012; 60 (5): 651-662.
- 21) Afssaps "Prévention et traitement de la maladie thrombotique veineuse en médecine" December 2009: 13+123 pages.
- 22) Scottish Intercollegiate Guidelines Network "Prevention and management of venous thromboembolism" December 2010: 97 pages.
- 23) Snow V et al. "Management of venous thromboembolism: a clinical practice guideline from the American College of Physicians and the American Academy of Family Physicians" *Ann Intern Med* 2007; 146 (3): 204-210.
- 24) Prescrire Rédaction "Thrombose veineuse superficielle isolée d'un membre inférieur pas d'héparine" *Rev Prescrire* 2011; 31 (333): 529-530.
- 25) Vardi M et al. "Subcutaneous unfractionated heparin for the initial treatment of venous thromboembolism" (Cochrane review) (last update 2009). In: "The Cochrane Library" John Wiley and Sons, Chichester 2009, issue 4: 70 pages.

## ヒトパピローマウィルス (HPV) ワクチン 善意の陰謀 - その構図と結果

善意の陰謀 (conspiracy of goodwill) (註1)<sup>1)</sup>, この非常に矛盾した言葉の組み合わせが, これほどまで見事に当てはまる事例は少ない. 東日本大震災直後に繰り返し流された AC(公共広告機構) のキャンペーンでは, 子宮頸がん罹患経験のある女優親子による映像が使われたし, その他多くのタレントやマスコトも登場した. それぞれが, HPV ワクチンの推進に協力した意図は, 子宮頸がんを防ぎ, この病気で亡くなる人を少しでも減らしたいという純粋な気持ちから発したものであったに違いない. しかし, こうした善意の協力者の背後には, このワクチンを推進することで巨大な利益を得る企業の企みがあったことが次第に明らかになってきた<sup>2)</sup>. これこそがまさに真の陰謀であり, その勢力は今もワクチンのリスクを否定しようと躍起になっている. 大勢のワクチン被害者が現れ, その

有効性・安全性についても大きな疑問が生じ, 厚労省専門部会も HPV ワクチンの積極的な接種勧奨を一時控えるべきであるとの結論を出したいま, 医療も行政もこのワクチンの必要性を冷静に振り返ってみる必要がある. 日本の子宮頸がん検診受診率は 20% にとどまっており, 高額で危険性のあるワクチンを打たなくとも, 検診を受けやすくする工夫や啓発活動を充分に行うことのほうがはるかに効果的ではある.

厚労省は HPV ワクチンとこれに伴う副反応について, 今後さらに情報を収集するとともに, その因果関係を明らかにする責務があるが, 調査チームの編成や結果発表のあり方については, オセルタミビル(タミフル)の場合にみられたような, 黒とも白ともつかない曖昧な情報のままに放置することがないように望みたい. アジュバントによる害が関係している可能性も考えると, 自己免疫性疾患の発生には特に十分な注

目を払って解析することが必要である. 自己免疫は, その標的となる組織・器官によって異なる多彩な症状を現すから, 一般的な副作用症状名をキーワードとして調べると, 見逃す恐れもあり, その可能性を常に念頭に置きながら調査する必要があることも指摘しておきたい.(H.B.)

註1: 「善意の陰謀」なる表現を最初に行ったのは, この本の著者の1人であるチャールズ・メダワーの父親, オーストラリア出身のノーベル賞受賞者, 免疫学ピーター・ブライアン・メダワー卿である.

### 文献

- 1) チャールズ・メダワー, アニタ・ハードン 暴走するくすり: 抗うつ剤と善意の陰謀 大阪:NPO 医薬ビジランスセンター; 2005.
- 2) 子宮頸がんワクチン - 松あきら (公明党副代表) 夫と製薬会社の蜜月 週刊文春 2013.6.27:46-50.



**この薬は ですか (イマチニブ)**

**説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり? (効能・効果)**

- ・この薬は、抗がん剤の一種、チロシンキナーゼ阻害剤と呼ばれるものです。異常なタンパク質の働きを抑えることによりがん細胞が増殖するのを抑えます。
- ・この薬は、次の病気の方に使用されます。
- ・慢性骨髄性白血病
- ・KIT(CD117)陽性消化管間質腫瘍
- ・フィラデルフィア染色体急性リンパ性白血病
- ・FIP1L1-PDGFR α陽性の好酸球増多症候群および慢性好酸球白血病

**使用する前に確かめて下さい**

- ・薬や食べ物などによるアレルギーはありませんか?
- ・小児に対しては、安全性と有効性については確立されていません
- ・妊婦および妊娠の可能性がある方は服用できません。産産や奇形児出産の報告がされています。この薬を服用中は避妊する必要があります。万が一、妊娠が判明した場合は直ちに主治医にご相談ください。
- ・この薬を服用中は授乳を避けてください。
- ・次の疾患がある場合は、慎重に使用する必要がありますので主治医に申し出下さい。
  - 貧血、出血、甲状腺機能低下症、感染症
  - うっ血性心不全、胸水、腹水など体に水がたまっている状態
  - 腎臓病、肝臓病好中球減少症、血小板減少症

**正しい使用方法**

病気により用量・用法が異なります。主治医の指示に従って服用ください。使用方法については、薬剤師にご相談ください。

**使用中に注意すべきこと**

この薬の服用中は、グレープフルーツの果実およびジュースは摂取しないでください。

- ・他の薬やサプリメントを服用する前に、医師または薬剤師とご相談ください。
- ・この薬の服用により、感染症や出血の危険性が高くなります。次の事に十分にご注意ください。
- ・歯ブラシや糸ようじなどを使用する際は、歯茎を傷つけない。
- ・ひげ剃りや爪切りなど鋭利な刃物を使用する際は肌を傷つけない。
- ・不潔な手で目や鼻を触らない。
- ・人と激しく接触するスポーツは避ける。
- ・感染症に罹っている人との接触を避ける。
- ・主治医の承諾なく、いかなるワクチンも接種しないでください。

**副作用**

**※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・腫瘍崩壊症候群 (腫瘍が急速に死滅することにより起こる)
  - 尿量の減少または変化、関節痛、こわばり、腫脹、胃痛、下背部や脇腹の痛み、急激な体重増加、足や下肢の腫れ、異常な倦怠感や虚弱
- ・消化管出血または穿孔 (特に消化管間質腫瘍の方)
  - 下血、吐血、貧血、腹痛、腹部膨満感
- ・皮膚の水ぶくれ、皮が剥ける、たるむ、発赤、ひどいにきび、潰瘍
- ・皮膚や白目の黄染、倦怠感、食欲不振、吐気、嘔吐、尿の色が濃い
- ・息苦しい、息切れ、胸の痛み、腹がはる、全身のむくみ
- ・頭痛、めまい、立ちくらみ、意識低下、視力低下、けいれん

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- ・胃がすっぱい、げっぷ、排便困難、さみしい気分、空しい気分、興味や喜びが湧かない、筋肉のこわばり、寝汗、放屁、
- ・不眠、体重減少、関節の腫れ、集中力低下、背部痛、味覚異常

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

**この薬は ですか (オルメサルタン)**

**説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり? (効能・効果)**

この薬は、アンジオテンシン II 受容体拮抗剤と呼ばれる高血圧治療薬です。高血圧症は、脳や心臓、腎臓の血管に障害を与え、結果として脳卒中や心不全、腎不全に至ります。血圧を下げることでこれらの疾患を予防することができます。

**使用する前に確かめて下さい**

- ・食べ物や薬に対するアレルギーはありませんか?
- ・6歳未満での有効性は認められておらず、とくに1歳未満への使用は推奨されていません。
- ・妊婦には使用できません。胎児の催奇性の危険性が示されています。
- ・授乳婦においてこの薬を使用する場合は授乳を中止してください。

**正しい使用方法**

- ・通常、成人では 1 回 10~20mg を 1 日 1 回服用します。
- ・1 日 1 回 5~10mg から開始し、症状に応じて増減しますが 1 日の最大量は 40mg とします。

**使用中に注意すべきこと**

- ・この薬以外の薬を使用する際は医師や薬剤師に相談してください。
- ・次の病気に患っている方は、主治医にご相談ください。
  - 重度のうっ血性心不全、脱水症、低ナトリウム血症、高カリウム血症、アリスキレン (高血圧治療薬の一種) を使用している糖尿病の方、腎臓病 (とくに腎動脈狭窄症)、肝臓病
- ・この薬は、根本的に高血圧を治す薬ではありません。高血圧症の治療の一環として、体重管理、食事の改善 (とくに塩分制限) を行った上で薬を服用します。
- ・この薬を服用中は、厳密に避妊を行う必要があります。万が一、妊娠が発覚した場合は、直ちに主治医にご相談ください。
- ・とくに利尿剤を服用の方では、この薬の飲み始めに、めまいや立ちくら

みが起こることがあります。車の運転など危険を伴う機械の操作には十分ご注意ください。

- ・この薬を服用中に、重度の吐気、嘔吐、下痢が起きた場合、または重篤ではなくともこれらの症状が長引く場合は、脱水状態となり血圧低下を招く恐れがあります。大量に発汗した場合も同様のことが起こります。

**副作用**

**※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ・血尿、体の痛み、発熱、咳、呼吸困難、耳閉感、悪寒、頭痛
- ・声が出ない、鼻閉、鼻水、くしゃみ、咽頭痛、ひどい倦怠感、虚弱
- ・胸が締め付けられる感じがする
- ・膀胱痛、排尿時痛、混濁尿
- ・脈が早い、脈が乱れる、激しく脈を打つ
- ・顔、眼瞼、口唇、舌、喉、手、足、脚、性器が巨大な蜂の巣状に腫れる
- ・筋肉のこむら返り、筋肉のけいれん、筋肉の痛みやこわばり

< 過量投与の場合の症状 >

目がかすむ、胸痛、胸部不快感、めまい、立ちくらみ、発汗、意識朦朧

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- ・食欲低下、睡眠障害、体重減少
- ・めまい、ふらつき、頭痛、興奮、抑うつ、腹痛
- ※中止後に次の症状が現われた場合は直ちに受診してください。
  - ・背部痛、下痢、口渇、ほてり、乾燥肌、
  - ・果実様口臭、全身不快感、強い空腹感、喉がかわく頻度が多くなる
  - ・頻尿、食欲低下、目や頬の周囲の痛みや圧痛、悪寒戦慄
  - ・睡眠障害、嚥下困難、原因不明の体重減少、急激な体重減少
  - ・胃が酸っぱい、げっぷ、胸焼け、消化不良、脱毛、皮膚の発赤

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用方法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

**この薬は****です(トファシチニブ)****説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり?(効能・効果)**

- この薬は、中等度から重度の関節リウマチの治療に用います。他の治療にて効果が不十分な場合に使用します。
- この薬は、免疫反応に関係するヤヌスキナーゼを阻害します。

**使用する前に確かめて下さい**

- この薬の服用により、結核、細菌、真菌、ウイルス、その他日和見感染症といった感染症により入院治療を行うことになったり致命的な状況になったりすることがあります。
- この薬の服用を開始する前に結核の検査を実施する必要があります。結核に感染している場合は結核の治療を開始したのちにこの薬の服用を開始します。
- この薬を服用中は、リンパ腫、その他の悪性腫瘍の発症について注意深く観察する必要があります。
- 薬や食べ物などによるアレルギーはありませんか?
- 小児における安全性と有効性については確立されていません。
- 妊婦における安全性についての適切なデータはありません。
- この薬を服用中は授乳を避けてください。
- 次の疾患がある場合は、慎重に使用する必要がありますので主治医に申し出下さい。  
高脂血症、感染症(既往がある)、胃腸障害(憩室炎、穿孔、潰瘍)がん、糖尿病、B型肝炎、C型肝炎、免疫低下、腎臓病、肝臓病、結核

**正しい使用方法**

通常、1回5mgを1日2回服用します。

中等度の肝機能障害がある場合は、1回5mgを1日1回服用します。

**使用中に注意すべきこと**

この薬の使用により、感染症や出血の危険性が高くなります。以下の点に十分ご注意ください。

- 感染症に罹っている人との接触は可能な限り避けてください。
- 歯ブラシ、歯間ブラシ、爪楊枝などをご使用の際は、歯茎を傷つけないよう十分に注意をしてください。
- 眼や鼻腔内に触れる際は、手をよく洗ったうえで、必要以上に触れないように気をつけてください。
- 鋭利な刃物(髭剃り、爪切りなど)を使用される際は、皮膚を傷つけないよう十分にご注意ください。
- 皮膚をこすったり傷が生じたりするようなスポーツ、または同様な行為は避けてください。
- 主治医の許可なくワクチンの接種はしないでください。とくに生ワクチンは接種すべきではありません。

**副作用****※生じたら直ちに受診すべき症状**

- 咳、発熱、悪寒、下背部痛み、脇腹の痛み、
- かぜ症状、鼻水、異常な倦怠感、虚弱
- 排尿時痛、排尿困難、膀胱痛、混濁尿、切迫した尿意
- 呼吸困難、めまい、筋肉痛
- 脈が早いもしくは遅い、耳鳴り、耳閉感
- 急激な体重減少または増加、異常な出血、ひどいあざ

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- 下痢、頭痛
- 胃がすっぱい、胸焼け、げっぷ、胃部不快感、
- 皮膚の発赤、かゆみ、熱感
- 筋肉の痛みやこわばり、関節痛
- 睡眠障害

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

391

TIP誌(医薬品・治療研究会)編

**この薬は****です(アカンプロサート)****説明書をよく読んで下さい**

説明書に質問のある方は、医師か薬剤師にお尋ねください。  
薬は子供の手の届かないところに保管してください。

**何のくすり?(効能・効果)**

- この薬は、断酒補助剤です。お酒を飲みたいという気持ちを抑えます。
- この薬は、アルコール依存症で断酒をする意志のある方が対象で、心理社会的治療(精神科医のカウンセリング等)を受けながら服用します。
- この薬はアルコール依存症を治療するものではありません。アルコールからの離脱の手助けをします。

**使用する前に確かめて下さい**

- 離脱症状がみられる場合は、先に離脱症状の治療を行う必要があります。
- 薬や食べ物などによるアレルギーはありませんか?
- 小児における安全性と有効性については確立されていません。
- 妊婦における安全性についての適切なデータはありません。
- この薬を服用中は授乳を避けてください。
- 次の疾患がある場合は、慎重に使用する必要がありますので主治医に申し出下さい。  
重度の腎臓病、うつ状態、  
自殺念慮(死にたいと考える)、自殺企図(自殺を計画する)

**正しい使用方法**

通常、1回666mgを1日3回服用します。

アルコールからの離脱ができた直後より服用を開始します。

**使用中に注意すべきこと**

- この薬は、カウンセリングや援助を含む断酒のための治療プログラムの一部分として位置付けてください。
- もとの状態に戻ったとしても、この薬は服用し続けてください。
- アルコールは、様々な食品に含まれています(例、調味料、酢)。食品など

に表示してある成分表をよく読み、できる限り摂取を避けるようにしてください。

- 死にたいと強く思ったり考えたりする症状が現れることがあります。患者家族も含め、このことについて主治医より十分に説明を受け、家族の方は患者の状態に変化が見られた場合は主治医に連絡をしてください。患者本人も自身の病状に変化を感じ取られた場合は医師や家族に伝えるようにしてください。
- この薬の服用により、めまい、ふらつき、眠気に襲われることがあります。思わぬ事故につながる可能性がありますので、自動車の運転や機械の操作、高所での作業は控えてください。

**副作用****※生じたら直ちに受診すべき症状**

- ひどく寂しい又は空しい感じがする、恐怖感、ひどいうつ状態

**<過量投与の場合の症状>**

腹痛、混乱、便秘、下痢、口渇、頭痛、つじつまが合わない会話  
頻尿、筋力低下、吐気、ひどい疲れ、嘔吐、体重減少

**※ひどい場合や続くときに報告してほしい症状**

- がっかりする感じ、寂しい感じ、いらいらする
- 食欲低下、興味を示したりや喜ぶことが少ない
- 神経質、不眠、疲労、集中力の低下、睡眠障害
- 手足のしびれ、ちくちくする感じ、めまい、口渇
- おなかにガスがたまる、おなら、発汗

**ご注意**

どんな薬でも副作用が起こることはあり、予期しない結果を生じることがあります。ここにはこの薬の使用法や注意事項、副作用などについて、特に重要なものだけを選んで書きました。ですから、他にも何か変わったことがあれば、必ず医師か薬剤師に報告してください。

392

TIP誌(医薬品・治療研究会)編



### ペグインターフェロン/リバビリンによる劇症 1 型糖尿病

38 才男性 .C 型慢性肝炎に対して, 10 年前よりペグインターフェロン治療を 2 回受けた. 今回, 3 回目からリバビリンを併用して開始した.

6 カ月後, 口渴・多飲・多尿が出現して紹介来院した. 来院時, 随時血糖 535mg/dl, HbA1c(JDS) 7.2%, 尿ケトン 3+ で即日入院となった. 抗 GAD 抗体 46.0U/ml, 尿中 CPR 2.2 μg/day を認め, 劇症 1 型糖尿病と診断し, 強化インスリン療法を開始した. ペグインターフェロン/リバビリンの併用により, 免疫賦活化を来し, 劇症 1 型糖尿病を発症したと考えられた.

荒木美希ほか糖尿病 56:116(O-082), 2013

### インターフェロンにより、2 型糖尿病から 1 型糖尿病への移行例

73 才男性 .62 才から 2 型糖尿病あり, C 型慢性肝炎に対して, ペグインターフェロン α -2b 80 μg/週とリバビリン 600mg/日による治療を開始した. 開始 9 日目に, 空腹時血糖 460mg/dl に上昇し, 抗 GAD 抗体 52U/ml, 空腹時 CPR 1.3ng/ml で, 1 型糖尿病の発症と考えられ, インターフェロンとリバ

ビリンを中止し, インスリンを開始した.

中川 靖ほか糖尿病 56:120(O-103), 2013

### テラプレビル(テラビック)/ペグインターフェロン/リバビリン(レベトール)併用療法による急性膵炎の発症

肝細胞癌の治療歴のある C 型慢性肝炎の 61 才男性に対して, テラプレビル/ペグインターフェロン/リバビリンの 3 者併用療法を開始し, 2 週間後, HCV-RNA は検出感度以下になったが, 17 日後に心窩部痛が出現, 血清アミラーゼ高値 (2905IU/L) と腹部 CT 上, 膵腫大から, 急性膵炎と診断した. 薬剤性膵炎を疑い, リバビリンとテラプレビルを中止した. 翌日, 症状は軽減し, アミラーゼ値の改善を認めた後, リバビリンを再開した. 保存的治療で, 急性膵炎は軽快して退院したが, HCV-RNA が陽性となり, テラプレビルを再開したところ, 1 週間後に, 腹痛を来し, アミラーゼ 6134IU/L と著明に上昇を認めたため, 再入院した. テラプレビル・ペグインターフェロン・リバビリンを, すべて中止し, 以後, 急性膵炎の再燃は見られない.

松下 美紗子ほか肝臓 54:340-346,2013

### TIP 事務局からのお知らせ

7 月から, TIP 事務局が移転します. 同じビルの中で, 5 階から 4 階への移転です. 住所は変わりません. 電話番号も同じですが, ファックスは電話との切り替えになります. 事務担当者が, 不在のことも多くなるかと思いますが, できるだけファックスかメールのご利用をお願い致します.

### The Informed Prescriber

(邦文誌名: 「正しい治療と薬の情報」)

- 編集長 別府宏園(新横浜ソーククリニック)  
 副編集長 浜 六郎(医薬ビジネス研究所)  
 編集委員  
 相沢 力(神奈川・湘南中央病院内科)  
 榎本 武(東京・えのもと小児科)  
 川合 仁(京都・川合診療所)  
 谷岡 賢一(京都・日本バプテスト病院小児科)  
 福島 雅典(兵庫・臨床研究情報センター)  
 松浦美喜雄(東京・府中病院整形外科)  
 宮田 雄祐(大阪・医真会八尾総合病院)  
 藤田 民夫(愛知・名古屋記念病院泌尿科)  
 村井 直樹(福岡・小文字病院内科)  
 森 久美子(大阪・阪南中央病院薬剤科)  
 山田 真(東京・八王子中央診療所小児科)  
 柳 元和(奈良・帝塚山大学)

### 編集協力者・アドバイザー

- 青木 敏之 青木 芳郎 跡部 正明  
 阿部 和史 雨森 良彦 石井 明  
 泉 早苗 上野 文昭 松岡晃一郎  
 大島 明 大津 史子 大西 昇  
 岡本 祐三 金森 憲明 川幡 誠一  
 木村 健 久保田英幹 倉田 義之  
 栗田 敏子 小塚 雄民 酒井 天栄  
 坂上 章子 阪田久美子 清水 健一  
 清水 裕幸 庄司 紘史 瀬川 昌也  
 関 顕 高木 徹 高木 宏子  
 高須 俊明 田口 博國 丁 元鎮  
 塚本 泰 堂川 嘉久 豊島協一郎  
 西端 義広 西村 嘉郎 等 泰三  
 福井 直仁 福本真理子 藤野 武彦  
 藤村 正哲 細田 真司 増田寛次郎  
 松田 圭子 水野 正浩 溝口とく子  
 宮城征四郎 村田 三郎 矢尾板英夫  
 山本 敬 横山 正夫 他 9 名

編集・発行 医薬品・治療研究会  
代表 別府宏園

事務局 〒160-0022 東京都新宿区新宿1-14-4  
AMビル5階

担当 宮下郁子, 田口里恵  
TEL 03(3341)7453 FAX 03(3341)7473

年間購読会費 個人・病院・医院・薬局 6000円  
(送料込) 製薬企業 12,000円  
購読申し込みについては, 事務局宛直接お問い合わせ下さい。

銀行口座 東京都民銀行西国分寺支店  
(普)No. 0014863

郵便振替 00140-8-74435

※名義はいずれも,

医薬品・治療研究会代表別府宏園

〒543-0002 大阪市天王寺区上汐3-2-17  
コモド上汐ビル902

医薬品・治療研究会大阪事務局

担当 坂口啓子

TEL 06(6771)6345 FAX 06(6771)6347

2013年6月28日発行 第28巻3号  
本誌の掲載記事を無断で転載・複写・使用することを断ります。

### 目次

深部静脈血栓症と肺塞栓症 - 初期治療: 低分子ヘパリンの使用が一般的 . . . . . 41  
 ヒトパピローマウイルスワクチン: 善意の陰謀 - その構図と結果 . . . . . 48  
 患者用くすりの説明書  
 (1) イマチニブ (2) オルメサルタン . . . . . 50  
 (3) トファシチニブ (4) アカンプロサート . . . . . 51  
 CAPSULE . . . . . 51  
 お知らせ . . . . . 51

アシクロビル	49	チンザパリン	42	未分画ヘパリン	41
アルテプララーゼ	43	低分子ヘパリン	41	リバビリン	51
インターフェロン	51	テラプレビル	51	リバロキサパン	41
ウロキナーゼ	43	ナドロパリン	41	レビパリン	42
エノキサパリン	41	ビタミン K 拮抗薬	43	レフルノミド	49
血栓溶解薬	43	ヒトパピローマウイルスワクチン			
ストレプトキナーゼ	43	チン	48		
セルトパリン	42	フォンダパリヌクス	41		
ダルテパリン	41	ペグインターフェロン	51		