

## 当院における $\gamma$ グロブリン製剤と血小板減少との関連の検討

高松赤十字病院 薬剤部<sup>1)</sup>, 検査部<sup>2)</sup>, 神経内科<sup>3)</sup>

柴田 麻佑<sup>1)</sup>, 西岡真喜子<sup>1)</sup>, 黒川 幹夫<sup>1)</sup>, 徳住 美鈴<sup>2)</sup>,  
高杉 淑子<sup>2)</sup>, 荒木みどり<sup>3)</sup>, 峯 秀樹<sup>3)</sup>

### 要 旨

$\gamma$  グロブリン製剤による血小板減少は時に経験するが、その機序は不明である。今回、病棟薬剤師として関与した、3種類の $\gamma$  グロブリン製剤を使用したギラン・バレー症候群患者において、投与の度に血小板減少を生じた1例を経験した。本研究では、2015年の1年間に当院で $\gamma$  グロブリン製剤を使用した161例に対し、血小板減少の有無とその関連について検討を行った。全部で9例に血小板減少を生じており、うち7例は重症感染症での使用例で、播種性血管内凝固症候群（DIC）合併によるものであった。ギラン・バレー症候群での使用の1例で、高血糖高浸透圧状態からのDIC合併に伴う血小板減少に、 $\gamma$  グロブリンが関与したと類推された。尋常性天疱瘡で血小板減少を生じた1例では、翌年他剤に変更しても血小板減少を生じていた。 $\gamma$  グロブリン製剤使用の際には高血糖高浸透圧状態に注意するとともに、自己免疫疾患患者では血小板減少に、より注意が必要であると考えられた。

### キーワード

$\gamma$  グロブリン, 血小板減少, 病棟薬剤業務

### はじめに

2012年病棟薬剤業務実施加算が新設され、当院では集中治療室をはじめとする全ての病棟に薬剤師が配置された。今回、ギラン・バレー症候群（GBS）による球麻痺が出現し人工呼吸管理目的に集中治療室に入室した患者に $\gamma$  グロブリン製剤を投与したところ、 $\gamma$  グロブリンが原因と思われる血小板減少が出現した症例を経験した<sup>1)</sup>。病棟薬剤師として血小板減少をきたす可能性のある被疑薬を調べるとともに、血小板減少の対応の助言を行った。当該患者が集中治療室から退室した後も経過を追ったが、計3クール投与するにあたり、変更したどの製剤でも血小板減少を生じていた。そこで今回、当院での2015年の1年間での $\gamma$  グロブリン製剤使用患者の血小板減少の有無について検討し、その関連について調べたので報告する。

### 対象・方法

2015年1月から12月の期間に当院で $\gamma$  グロブリン製剤を使用した161例（A剤1例3クール、B剤6例7クール、C剤23例27クール、D剤50例54クール、E剤81例93クール）を対象とし、血小板減少の有無とその背景因子についてカルテ録より後方視的に調査を行った。ただし、原疾患そのものや、原疾患への治療によって血小板数が減少している可能性が高いため、血液内科での使用例は除外した。

患者背景として、性別、年齢、 $\gamma$  グロブリン投与期間、血小板数を調査した。

### 結 果

当院における $\gamma$  グロブリン製剤の製剤ごとの使用状況を比較すると、E剤の使用が81例と最も多かった。 $\gamma$  グロブリン投与後に血小板減少が見られたのは、C剤1例、D剤1例、E剤7例の計9例であり、E剤において血小板減少が最も多く

見られた（表1）. そのうちC剤の1例とE剤の6例については、重症感染症に対して $\gamma$ グロブリンを投与した症例であったが、播種性血管内凝固症候群（DIC）を合併していた（表2）. 重症感染症以外に $\gamma$ グロブリン製剤を投与し、血小板減少がみられた症例の臨床経過を以下に記す.

#### 臨床経過（D-1：尋常性天疱瘡）

体幹や口腔内に水疱やびらんが出現するようになり、自己免疫性水疱症を疑い前医にてプレドニゾロン（PSL）60mg/日にて加療開始、当院へは精査加療目的に紹介、入院となった. 尋常性天疱瘡の診断にて、第12病日より3日間メチルプレドニゾロン（mPSL）投与施行（1000mg/日）、続けて第15病日より5日間 $\gamma$ グロブリン製剤投与を行った（D剤 25g/日）. 血小板の著明な減少がみられたが、経過観察にて改善傾向にあった（図1）. 治療抵抗性の尋常性天疱瘡であったため大学病院へ転院、状態安定後、退院となっていた. 第138病日、症状の再増悪がみられたため、再度当院へ入院し、第138病日より3日間 mPSL 投与（1000mg/日）. 第143病日より5日間 $\gamma$ グロブリン製剤投与施行（E剤 25g/日）. E剤においても血小板減少がみられたが、経過観察にて改善している（図2）.

#### 臨床経過（E-1：GBS）

嚥下障害、食思不振にて受診、精査加療目的にて入院. GBSの診断にて第4病日より $\gamma$ グロブリン製剤投与施行（E剤 20g/日）後、血小板の著明な減少がみられた. 入院時より経管栄養が開始されており、血糖高値の状態であった. さらに、血清Na濃度、血漿浸透圧も高値を示し、高血糖高浸透圧状態であった. Plt  $6.4 \times 10^4/\mu\text{L}$ , PT INR 1.25, B-FDP  $13.8 \mu\text{g/mL}$ と凝固系の異常を来しており、急性期DICの診断を満たしたため、メシル酸ガベキサートにて加療開始. 血糖値の是正とともにDICを脱し、血小板数も改善した（図3）.

### 考 察

病院での薬剤師の役割はここ20年で大きく変化している. 以前は調剤業務が主であったが、徐々に病棟業務への比重が高くなり、2012年病棟薬剤業務実施加算が新設されるに至り、当院では集中治療室をはじめとする全ての病棟に薬剤師が配置された. 病棟業務では患者への薬剤管理指導はもちろんのこと、持参薬の確認、医療スタッフへの薬剤情報の周知など多くの役割を担っている. また、チーム医療の一員として認知症ケアチーム、緩和ケアチーム、栄養サポートチームな

表1 製剤の処理法と使用症例数

製剤名	製剤の処理法	症例数	クール数	血小板減少数
A 剤	PH 4 処理	1	3	0
B 剤	PH 4 処理酸性	6	7	0
C 剤	スルホ化処理	23	27	1
D 剤	乾燥ポリエチレングリコール処理	50	54	1
E 剤	ポリエチレングリコール処理	81	93	7

表2 血小板減少症例の概要

症例	疾患名	性別	年齢	投与期間 (日)	総投与量 (g)	$\gamma$ グロブリン投与前 血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	$\gamma$ グロブリン投与後 血小板数 ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	投与開始からの 日数 (日)	血小板減少の原因
C-1	重症感染症	女	65	3	15	14	0.7	4	DIC 合併
D-1	尋常性天疱瘡	女	73	5	125	26.9	3.2	13	-
E-1	ギラン・バレー 症候群	男	76	5	100	28.3	8.5	7	高血糖高浸透圧状態による DIC 合併
E-2	重症感染症	女	62	3	15	5.2	0.7	3	DIC 合併
E-3	重症感染症	女	89	2	10	13.5	2.4	2	DIC 合併
E-4	重症感染症	男	86	1	5	13.4	7.9	6	DIC 合併
E-5	重症感染症	女	88	2	10	14.8	5.7	4	DIC 合併
E-6	重症感染症	男	76	2	10	24	7.4	2	DIC 合併
E-7	重症感染症	女	88	2	10	32.7	5.4	3	DIC 合併

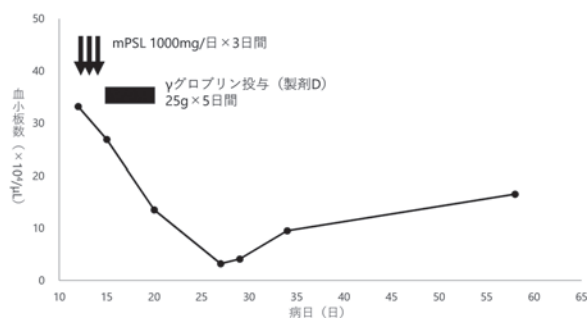


図1 D-1 尋常性天疱瘡の臨床経過（製剤D使用時）

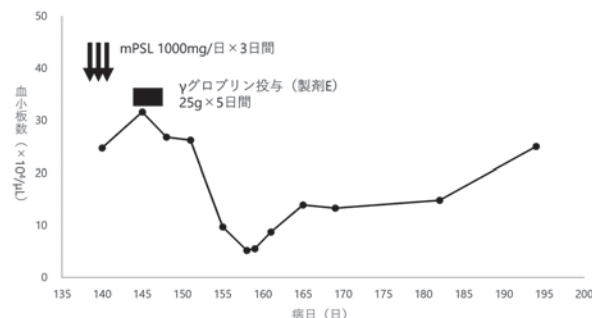


図2 D-1 尋常性天疱瘡の臨床経過（製剤E使用時）

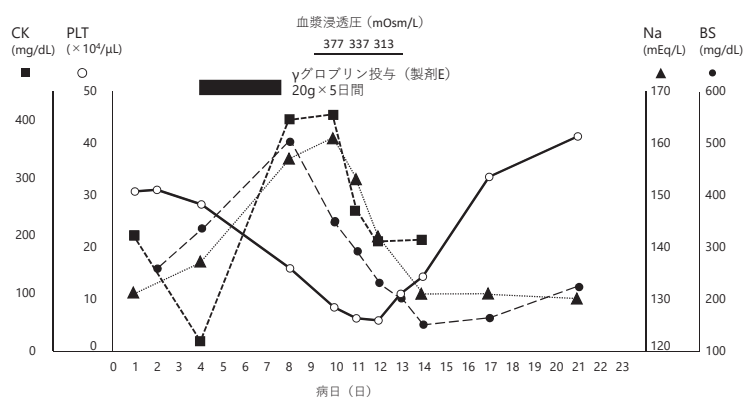


図3 E-1 GBSの臨床経過

ど病院内で組織されたチームの中で薬剤師としての特性を活かした活動を行っている。例えば感染症チームにおいては薬剤師が中心となり、抗菌薬使用患者への介入などを行っている。薬剤師の役割は多岐にわたり、そして一段と重要で責任のあるものとなってきている。

集中治療室では平日の毎朝、医師、看護師、薬剤師などの多職種で合同カンファレンスを行い、入院患者の情報共有を図っている。今回、集中治療室の病棟薬剤師としてGBS患者にγグロブリンを使用した際に血小板減少を生じた1例を経験した<sup>1)</sup>。病棟薬剤師として血小板減少をきたす可能性のある被疑薬を調べるとともに、被疑薬と同定されたγグロブリン製剤について製造製薬会社に情報の確認、報告を行い、薬剤師が独自に文献を検索して血小板減少についての対応の助言を他職種に行った。文献では症例報告は僅かながら存在するものの、疫学的な報告は検索したところ見出せなかった。そこで今回、医師や検査部と協力して当院でのγグロブリン製剤の1年間の使用状況と血小板減少の関連について調査した。

2015年に当院でγグロブリン製剤を使用した

161例のうち血小板減少は9例あり、そのうち7例は重症感染症での使用例で、血小板減少はDIC合併によるものであった。これらの症例については血小板減少とγグロブリン使用との明らかな因果関係はないと思われる。一方、尋常性天疱瘡の1例(D-1)とGBSの1例(E-1)での血小板減少にγグロブリンの関与が示唆された。

尋常性天疱瘡に対するγグロブリンの投与において、血小板減少の副作用は数例報告されているが、その機序は不明である<sup>2), 3)</sup>。報告では血小板減少はγグロブリン製剤投与後早期(2-3日)でみられ、以後、自然回復に転じている<sup>2)</sup>。今回の症例についても、使用した2種類のγグロブリン製剤両者において、投与開始後5日程度の早期で血小板減少が生じた後、自然に回復しており、報告と類似している。報告ではγグロブリン製剤中の抗血小板抗体の存在、PAIgGの出現、添加剤であるポリエチレングリコールの存在等の原因が示唆されている<sup>3)</sup>。症例D-1は製剤を変更しても血小板減少を生じているが、使用した2剤はポリエチレングリコール処理をされていた。製造過程で使用された添加剤が原因となった可能性は否

定できないが、各製剤のインタビューフォームを比較すると、製剤の処理法と血小板減少の副作用報告数に関連は認められない。一方、今回経験した GBS 症例<sup>1)</sup>はポリエチレングリコール処理をされていない製剤を使用した際にも、血小板減少を生じていた。これらの症例は自己免疫疾患であることが共通しており、 $\gamma$ グロブリン製剤による血小板減少は、製剤自体の特性は否定できないが、 $\gamma$ グロブリンそのものによる免疫学的な作用が関与した可能性も考えられる。

GBS の症例 (E-1) に関しては、嚥下障害のために食事摂取が不十分な状態で入院したため、入院後経腸栄養を早期に開始しており、高血糖が持続していたと考えられる。高血糖高浸透圧昏睡の合併症には横紋筋融解症が多く報告されているが<sup>4)</sup>、今回の症例に関しては CK の上昇は軽度であった。糖尿病患者では一般的に血栓形成傾向にあることが知られており、高血糖高浸透圧状態では高度の脱水による虚血と電解質異常による血管内皮細胞障害が血栓形成を促進し、さらには血栓溶解反応から二次線溶亢進をきたして DIC に発展すると考えられている<sup>4)</sup>。今回の症例では、 $\gamma$ グロブリン製剤の投与がさらなる高浸透圧状態に関与した可能性が考えられた。本症例に使用した  $\gamma$ グロブリン製剤 E の Na イオン濃度は検出限界以下であることが報告されており<sup>5)</sup>、 $\gamma$ グロブリン製剤中の電解質が高浸透圧状態へ関与したのではなく、 $\gamma$ グロブリンそのものによる膠質浸透圧の上昇が、高浸透圧状態に関与したことが類推された。

薬剤起因性血小板減少症の発症メカニズムには、骨髓における産生抑制による血小板減少、免疫学的機序による血小板減少、非免疫学的機序による血小板減少の3つの代表的な機序が考えられている。破壊亢進による血小板減少の場合はほとんどが免疫学的な機序を介して発症し、その機序には、薬物と血小板の複合体に対する抗体によるもの、抗体が薬物と血漿蛋白に結合して免疫複合体を形成しこれが血小板受容体に結合するもの、薬剤起因性の自己免疫性血小板減少症によるものが考えられる<sup>6)</sup>。 $\gamma$ グロブリンによる血小板減少の機序として、血小板と $\gamma$ グロブリンの免疫複合体が生成され、生成された免疫複合体が細網内皮系に除去されることで血小板が減少するという説が報告されている<sup>7)</sup>。また、 $\gamma$ グロブリンと血中の自己抗体が結合することで生成された免疫複合

体が血小板を破壊するといった、免疫学的機序による血小板減少のメカニズムの存在も考えられる。

薬剤による血小板減少は生命を脅かす重篤な副作用の一つである。 $\gamma$ グロブリン製剤では血小板減少を生じることがあり、治療する際には注意が必要である。

## おわりに

$\gamma$ グロブリンを使用する際、GBS や尋常性天疱瘡などの免疫疾患では、より血小板減少に注意するとともに、高血糖高浸透圧状態にも注意することが必要であると考えられた。

## ●文献

- 1) 山本療, 荒木みどり, 峯秀樹: インフルエンザワクチン接種後にギラン・バレー症候群を発症した2例. 高松赤十字病院紀要 第6巻: 47-51, 2018.
- 2) 石浦信子, 中島広子, 浜野真紀, 他: 免疫グロブリン大量療法施行時に血小板減少をきたした尋常性天疱瘡の1例. 皮膚臨床 55 (10): 1267-1272, 2013.
- 3) 中村哲史, 中村孝信, 梅本尚可, 他:  $\gamma$ グロブリン大量 (IVIG) 療法に伴い好中球減少と血小板減少をきたした尋常性天疱瘡. 埼玉県医学会雑誌 48: 339-343, 2013.
- 4) 金崎淑子, 山本英司, 近藤絵里, 他: 経管栄養中に高血糖高浸透圧昏睡を発症し、播種性血管凝固 (DIC) を併発した高齢者2型糖尿病の1例. Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal Vol.14 NO.1 MARCH: 62-64, 2009.
- 5) 尾島勝也, 猪腰淳嗣, 矢後和夫, 他: 静注用人免疫グロブリン製剤の品質比較検討. 医療薬学 40 (8): 433-440, 2014.
- 6) 野村昌作: 薬剤起因性血小板減少症の定義と発症メカニズムについて. 臨床病理 53 (7): 617-621, 2005.
- 7) Anna Gurevich-Shapiro, Lilach Bonstein, Galia Spectre, et al: Intravenous immunoglobulin-induced acute thrombocytopenia. TRANSFUSION 58: 493-497, 2018.