処方鑑査における
検査値利用に関する勉強会

第3回（血液）

2014.9.18

千葉大学病院　薬剤部
松本 和彦

処方せんに表示される血液検査項目

項　　目	略　語	単　位	正常範囲
白血球数	WBC	x10^3/μ L	4.0～9.0
好中球数*	SEG	割合表示 (%)	–
ヘモグロビン濃度	HGB	g/dL	M:14.0～17.0
			F:12.0～16.0
血小板数	PLT	x10^3/μ L	150～350
赤血球	RBC	x10^6/μ L	M:4.10～5.30
			F:3.80～4.80

***好中球数=WBCX10^3X (SEG+ST)/100**

ST. 杵状核球(3～6%)

M. Male (男性)
F. Female (女性)

各検査項目の低下によって予測される病態

当院薬剤部では、以下の病態と検査値を
「重篤副作用疾患別対応マニュアル」等を参考にして定義した。

貧血	HGB	貧血の定義「厳密には循環血液量を測定するが臨床的にはHGB濃度 男男14、女12g/dL以下を貧血とする」
骨髄抑制	WBC、好中球、HGB、PLT	骨髄抑制とは「好中球減少、貧血、血小板減少」
骨髄機能低下	WBC、好中球、HGB、PLT	骨髄抑制と同義として扱う
汎血球減少	WBC、好中球、HGB、PLT	骨髄抑制と同義として扱う
再生不良性貧血	WBC、好中球、HGB、PLT	再生不良性貧血は、末梢血での汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とするする症候群である。→汎血球減少（上記参照）
無顆粒球症	好中球	無顆粒球症とは、白血球のうち、好中球が著しく減少する状態

好中球とは？

体内に侵入した細菌を貪食し、分解を行う細胞。

白血球
- 顆粒球
  - 好中球(30-70%)
  - 好酸球(0-5%)
  - 好塩基球(0-2%)
- 単球(3-10%)
- リンパ球(20-50%)

骨髄抑制とは;

血液は白血球・赤血球・血小板で構成されていますが、そのうち白血球は細菌、真菌、
ウイルスなどの病原菌と戦い、体を守る働きをしています。

白血球のうちもっとも多いのは好中球です。抗がん剤などの影響で好中球が減少すると、病原体と戦う身体の抵抗力が低下して細菌やウイルスが繁殖しやすくなり、感染症が発症します。

Ex. 抗がん剤 etc.

骨髄抑制によって変化する検査値

WBC(SEG,ST)減少

感染を起こしやすくなる。最低値は**1～2週目**

PLT減少

出血しやすく、**止血しにくい**状態になる。最低値は**2～3週後**

HGB減少

貧血が出現する。**数週～数ヶ月後**に出現

「がん化学療法とケアQ&A～ナーシングケアQ&A42号～」より改変

発熱性好中球減少症

発熱性好中球減少症 (Febrile Neutropenia : FN)

1.**発熱**
腋下温度で37.5℃以上（口腔温度が38.0℃以上）

2.**好中球減少**
好中球数＜500/μL、
もしくは好中球数＜1000/μLで今後48時間以内に好中球数＜500μLの減少が予想される

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0

有害事象共通用語規準 v4.0 日本語訳JCOG版
（略称：CTCAE v4.0−JCOG）

CTCAE v4.0 日本語	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
白血球減少	＜LLN-3.0	＜3.0-2.0	＜2.0-1.0	＜1.0	-
好中球数減少	＜LLN-1500	＜1500-1000	＜1000-500	＜500	-
貧血	＜LLN-10.0	10.0-8.0	＜8.0	生命を脅かす	死亡
血小板数減少	＜LLN-75	＜75-50	＜50-25	＜25	-

LLN.（施設）基準値下限 Lower Limit of Normal

好中球数を計算してみよう

表示方法(イメージ)

2014/09/18　服用開始　　消化器内科　　36歳　男性

シシド錠 20mg　　4T
分2 朝・夕(食後30分)　　14日分

eGFR：79.0, CRE:0.7, Cys−C:****,
GOT:20, GPT:13, ALP:175, T−BIL:1.1,
WBC:5.0, SEG:45.5, ST:3.2, HGB:11.6, PLT:288, K:4.1,
CPK:25L, TSH:****,A1C−NGSP:4.9

[2014.9.18]

好中球数を計算してみよう

eGFR：79.O, CRE:0.7, Cys−C:****,
GOT:20, GPT:13, ALP:175, T−BIL:1.1,
WBC:5.0, SEG:45.5, ST:4.5, HGB:11.6, PLT:288, K:4.1,
CPK:25L, TSH:****,A1C−NGSP:4.9

[2014.9.18]

好中球数=WBCX10^3X (SEG+ST)/100

好中球数＝5.0X10^3X (45.5+4.5)/100
＝2500

薬剤に表示される血液検査項目

1. メルカゾール錠：
   好中球（WBC, SEG, ST）

2. ティーエスワン：
   骨髄抑制（WBC, SEG, ST, HGB, PLT）

＊＊2013年９月改訂（第17版）
＊2010年11月改訂

抗甲状腺剤

日本薬局方チアマゾール錠

メルカゾール®錠5mg

MERCAZOL

規制区分：処方せん医薬品[注1)]

貯　　法：遮光した密閉容器、室温保存

使用期限：５年（外箱、ラベルに表示の使用期限内に使用すること）

【警告】

1. 重篤な無顆粒球症が主に投与開始後２ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。少なくとも投与開始後２ヶ月間は、原則として２週に１回、それ以降も定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施し、顆粒球の減少傾向等の異常が認められた場合には、直ちに投与を中止し、適切な処置を行うこと。また、一度投与を中止して投与を再開する場合にも同様に注意すること（「重大な副作用」の項参照）。
2. 本剤投与に先立ち、無顆粒球症等の副作用が発現する場合があること及びこの検査が必要であることを患者に説明するとともに、下記について患者を指導すること。
   (1)無顆粒球症の症状（咽頭痛、発熱等）があらわれた場合には、速やかに主治医に連絡すること。
   (2)少なくとも投与開始後２ヶ月間は原則として２週に１回、定期的な血液検査を行う必要があるので、通院すること。

1. 重篤な無顆粒球症が主に投与開始後2ヶ月以内に発現し、死亡に至った症例も報告されている。

2. 少なくとも投与開始後2ヶ月間は原則として2週に1回、定期的な血液検査を行う必要があるので、通院すること。

メルカゾール錠添付文書より

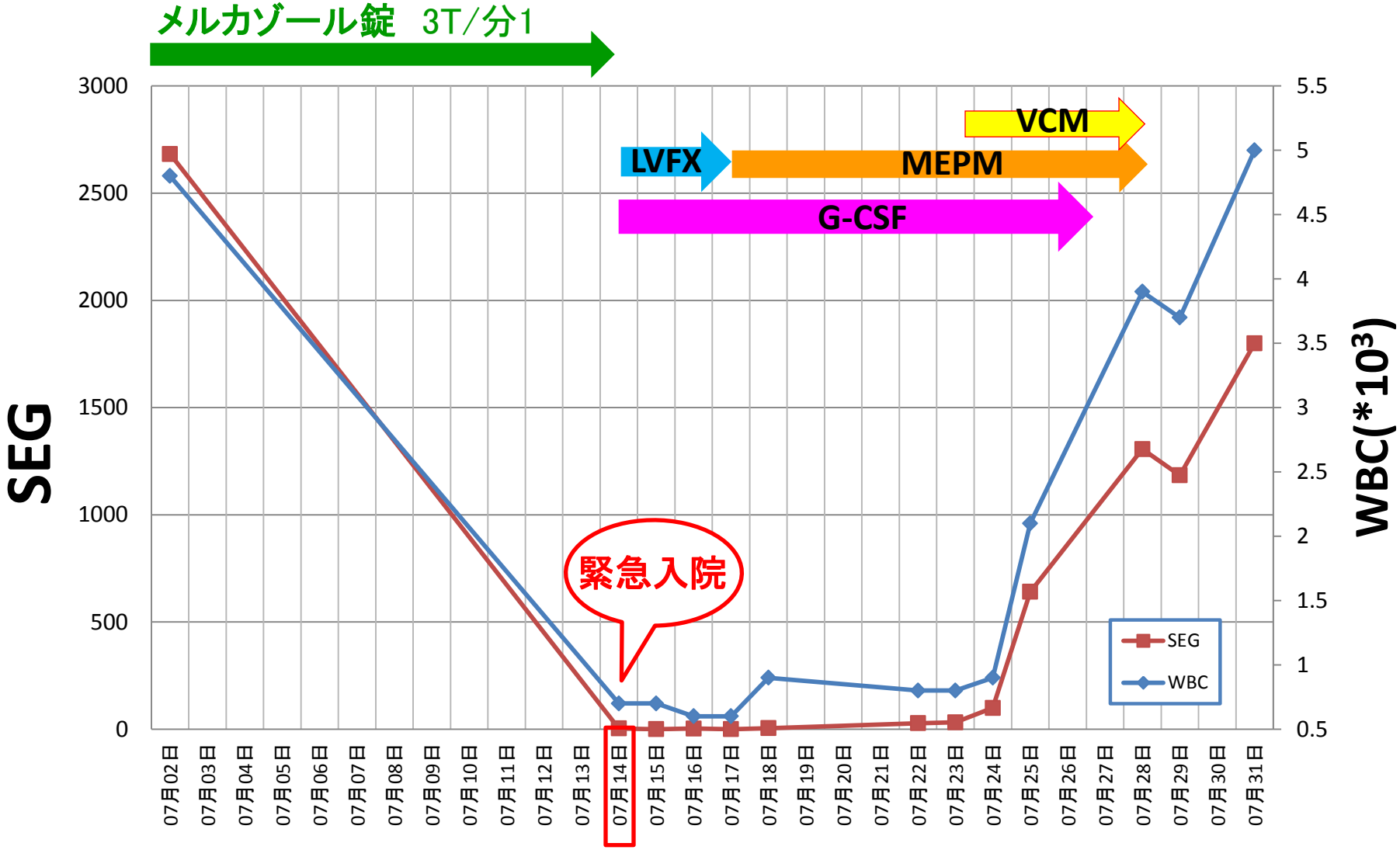
無顆粒球症とは;

1. 医薬品が好中球の細胞膜に結合して
   ハプテンとして働き抗好中球抗体の産生
   を引き起こす免疫学的機序と
2. 医薬品あるいはその代謝物が顆粒球系前駆細胞を直接的に傷害する。
   結果として、好中球が減少するために 感染症が発症しやすくなる。

Ex. チクロピジン, メルカゾール, サラゾスルファピリジン etc.

29歳　女性
既往歴：バセドウ病
診断：橋本病、甲状腺機能低下症
併用薬：セファランチン、グリチロン配合錠

2013年11月より、チラーヂンS(50)服用開始
2014年5月末よりチラーヂンの服用を中止
2014年6月よりメルカゾール錠(5)3T/分1　朝食後を開始
2014年7月3日　メルカゾール錠(5)3T/分1　90日分継続処方
2014年7月13日　39.4℃の発熱、咽頭痛あり。その他自覚症状なし
2014年7月14日　解熱しないため、受診
メルカゾールによる無顆粒球症を認めており、感染症カバーとして、レボフロキサシン、無顆粒球症に対してG-CSF皮下注を投与し入院。



CTCAE v4.0	Grade1	Grade2	Grade3	Grade4	Grade5
好中球減少	＜LLN-1500	＜1500-1000	＜1000-500	＜500	-

表示方法(イメージ)

2014/09/18　服用開始　　40歳　男性

メルカゾール錠 5mg　　2T
分1朝(食後30分)　　56日分

eGFR：84.3, CRE:0.77, Cys-C:****, GOT:20, GPT:13, ALP:175,
T-BIL:1.1,
WBC:5.0, SEG:45.0, ST:5.0, HGB:11.6, PLT:288, K:4.1,
CPK:25L, TSH:****, A1C-NGSP:4.9　[2014.6.18]

(検査情報)
メルカゾール　：　好中球 (WBC,SEG,ST)

eGFR：84.3, CRE:0.77, Cys-C:****, GOT:20, GPT:13, ALP:175, T-BIL:1.1, WBC:5.0, SEG:45.0, ST:5.0, HGB:11.6, PLT:288, K:4.1, CPK:25L, TSH:****, A1C-NGSP:4.9

[2014.6.18]

（検査情報）
メルカゾール　：　好中球（WBC,SEG,ST）

好中球数=WBCX10^3X（SEG+ST）/100

好中球数＝5.0X10^3X（45.0+5.0）/100
=2500

ポイント

1. 初回投与か
2. 継続投与か
3. 検査値に問題はないか
4. 最終検査日はいつか
5. 次回の検査日はいつか
6. 自覚症状で注意すべき事は

PMDAからの医薬品適正使用のお願い

（独）医薬品医療機器総合機構

No. 5　2011年 12月

抗甲状腺剤チアマゾールによる無顆粒球症の防止・早期発見のため、定期的な血液検査の実施・自覚症状の確認をお願いします。

◎定期的な血液検査の実施について

- 投与開始後少なくとも2ヵ月間は原則として2週に1回定期的な血液検査を実施し、それ以降も定期的に血液検査を実施してください！
- 血液検査は白血球分画も含めて実施してください！
- 白血球数が正常域であったとしても、減少傾向にある場合には直ちに投与を中止し、適切な処置を行ってください！

◎自覚症状の確認について

患者に対しては、以下の点について十分な指導をお願いします！

- 咽頭痛、発熱、倦怠感等があらわれた場合には、直ちに受診すること
- 受診の際には、医師にチアマゾールを服用中であることを伝えること

チアマゾールによる無顆粒球症ついては、2004年2月に安全性速報（ブルーレター）を発出し、添付文書の警告欄においても注意喚起しています。しかし、依然として無顆粒球症の副作用が報告されています。中には、定期的な血液検査を実施していない症例や、白血球・好中球の減少傾向や自覚症状が認められていたにもかかわらず投与が継続された症例が報告されています。（2/3ページの症例1、症例2を参照）

2011年11月25日までにPMDAに報告されたチアマゾールの副作用報告のうち、無顆粒球症の発現月が2004年1月～2011年11月と判明している202例の推移

PMDAのHPより

◎ 定期的に血液検査を行うとともに、患者に対して自覚症状の発現に注意させてください。

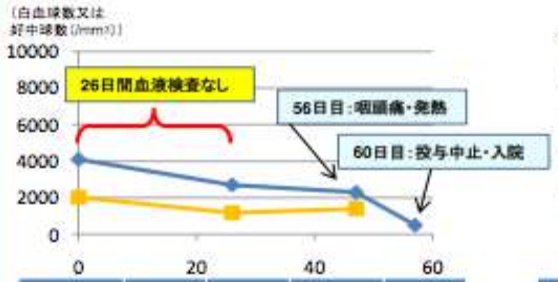
無顆粒球症の発現時期

約65%※が投与開始2ヵ月以内に無顆粒球症を発現していることから、特に投与開始から2ヵ月は定期的な検査の実施をお願いします。
適切な血液検査が実施されずに副作用が重篤化した症例などは、基本的に医薬品副作用被害救済制度においても、適正な使用とは認められない症例とされ、救済の支給対象とはなっておりません。

※ 2004年2月～2011年8月にPMDAに報告された副作用報告のうち、初回投与から無顆粒球症発現までの期間が判明している315例より算出した。

[副作用報告例]

〈症例1〉20代女性. バセドウ病に対してメルカゾール30mg/日投与。投与開始後26日間、血液検査が実施されていませんでした。



	開始時	26日目	47日目	57日目
白血球数（/mm³）	4100	2700	2300	500
好中球数（/mm³）	2030	1175	1403	-

〈症例2〉50代女性. 甲状腺機能亢進症に対してメルカゾール30mg/日投与。投与30日目に白血球数が低下していましたが、投与33日目まで中止されませんでした。

	開始2日前	16日目	27日目	30日目	33日目
白血球数（/mm³）	5920	10040	5290	3210	1160
好中球数（/mm³）	4144	7229	3042	1059	90

※※ 好中球数は白血球分画を元に算出した。

⚠ 血液検査の実施、自覚症状の確認については、添付文書の「警告」「重要な基本的注意」に記載されていますので、ご確認ください。

PMDAのHPより

PMDAの報告症例

NO.	患者 性・年齢	患者 使用理由（合併症）	1日投与量 投与期間	副作用 経過及び処置	備考
1	女 60代	バセドウ病（心不全，心房細動，うっ血性肝硬変）	30mg 14日間 ↓ 45mg 33日間	汎血球減少症，敗血症性ショック 投与44日目 ：無顆粒球症発症。 投与46日目 ：白血球数1100/mm^3，ヘモグロビン8.6g/dL，血小板数2.6×10^4/mm^3と汎血球減少症を認めるも，通常より肝線維症，甲状腺機能亢進症による汎血球減少を認めたため，経過観察。 投与47日目（投与中止日）：午前 咽頭痛発症。午後 血圧低下傾向となる（普段80-100/40-60mmHg→発症時64/32mmHg）。補液にも反応せず39℃台の発熱も生じる。血液検査，血液ガス分析にて敗血症性ショックと診断し，ICU入室。抗生剤，抗真菌剤，人免疫グロブリン，G-CSF製剤投与開始。胸部XPにて肺炎なし。抗生剤，抗真菌剤，昇圧剤，強心剤等で原因療法，循環管理を行いつつ経過観察するも，汎血球減少症悪化。輸血（赤血球，血小板輸血頻回施行）。 中止6日後 ：血圧低下著明となり意識レベル低下，無尿となる。30分後，心肺停止。直ちに蘇生。混合性アシドーシス補正しつつ，心停止のために蘇生数回施行。約6時間後，死亡確認。 死亡疾患 ：敗血症性ショックに起因する多臓器不全 剖検結果 ：肺水腫，肝線維症，軽度心肥大，軽度脾腫，両腎腫大	企業報告

臨床検査値

	投与開始 100日前	投与開始 76日前	投与 16日目	投与 30日目	投与 44日目	投与 46日目	投与47日目（投与中止日）	中止 1日後	中止 2日後	中止 3日後	中止 4日後	中止 5日後	中止 6日後
赤血球数（×10^4/mm^3）	270	308	315	368	264	261	261	283	283	268	238	222	203
白血球数（/mm^3）	3700	3800	3700	3800	1600	1100	700	800	800	900	700	700	900
好中球(%)	52.5	39.8	—	—	35.0	—	—	0.5	0.5	0.5	0.5	—	—
血小板数（×10^4/mm^3）	3.7	9.0	8.8	6.3	3.5	2.6	2.6	1.9	1.5	1.0	3.8	1.5	1.7

併用薬：スピロノラクトン，アゾセミド，ワルファリンカリウム，塩酸ラニチジン，テプレノン，塩酸プロプラノロール，肝不全用アミノ酸製剤，混合ビタミンB製剤

薬剤に表示される血液検査項目

1. メルカゾール錠：
   好中球（WBC, SEG, ST）

2. ティーエスワン：
   骨髄抑制（WBC, SEG, ST, HGB, PLT）

WBC減少を起こす主な注射薬剤

抗がん剤	WBC減少期間(日)	正常への回復(日)
フルオロウラシル	7～14	7～10
メソトレキセート	7～14	7～10
ドキソルビシン	10～14	7～10
シスプラチン	10～14	10 ～14
カルボプラチン	10～14	10～14
イリノテカン	10～14	10～14
パクリタキセル	10～14	7～10
ドセタキセル(DTX)	7～14	5～10
ゲムシタビン	14～21	10～14

※上記の数値はあくまで一例であり、投与法・投与量によって異なる

「がん化学療法とケアQ&A」より引用

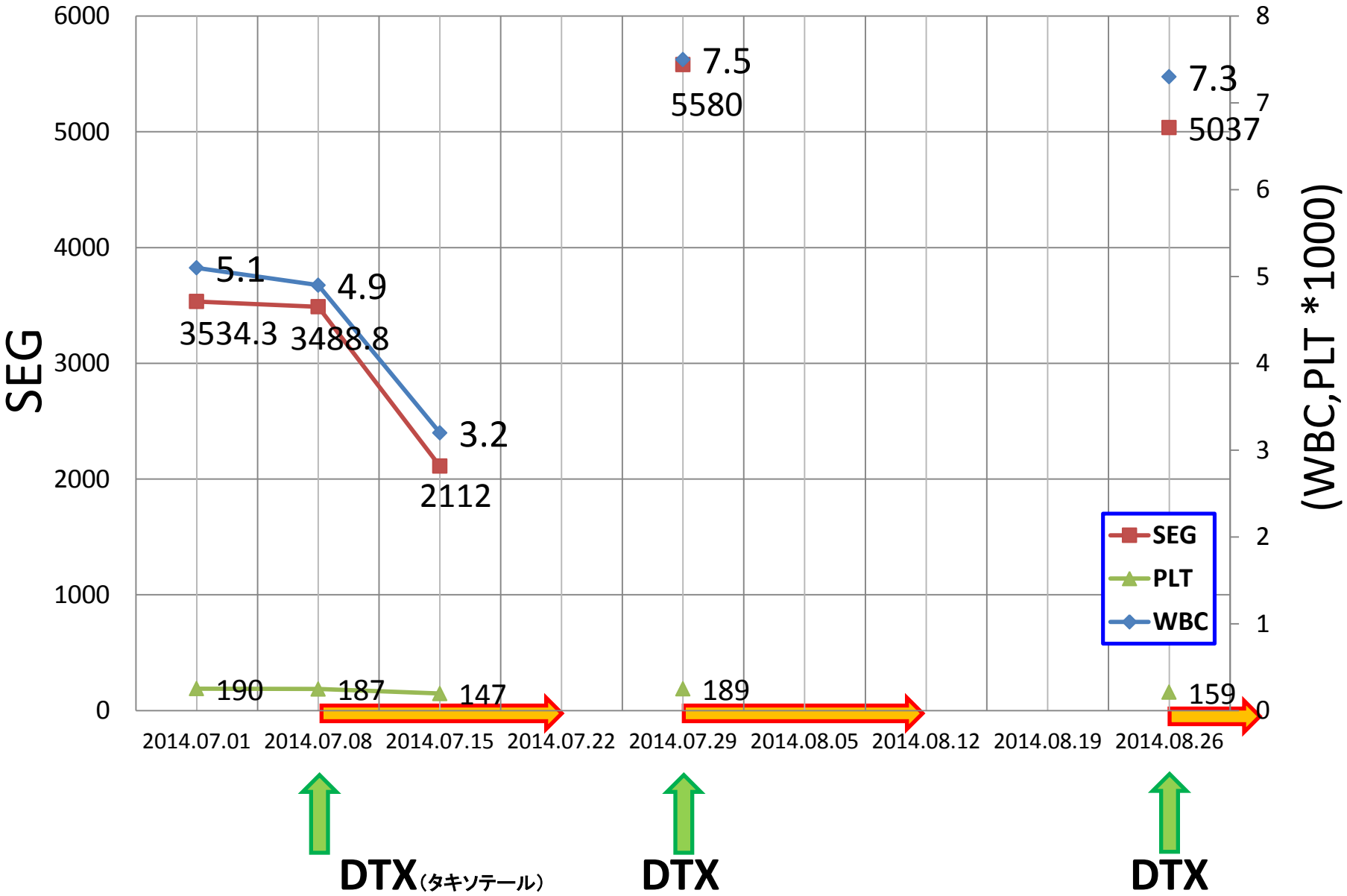
PLT減少を起こす主な注射薬剤

抗がん剤	PLT減少期間(日)	正常への回復(日)
ビンブラスチン	5～10	7～10
シタラビン	7～10	7～10
シクロホスファミド	10～14	7～10
ドキソルビシン	10～14	7～10
シスプラチン	14～21	7～21
カルボプラチン	14～21	7～21
マイトマイシンC	21～28	14～21
ゲムシタビン	14～21	7～21

※上記の数値はあくまで一例であり、投与法・投与量によって異る

「がん化学療法とケアQ&A」より引用

症例　55歳 男性　胃がん TS-1 / DTX



表示方法(イメージ)

2014/09/18　服用開始　　食道胃腸外科　67歳　男性

ティーエスワン配合OD錠 20mg　　4T
分2 朝・夕(食後30分)

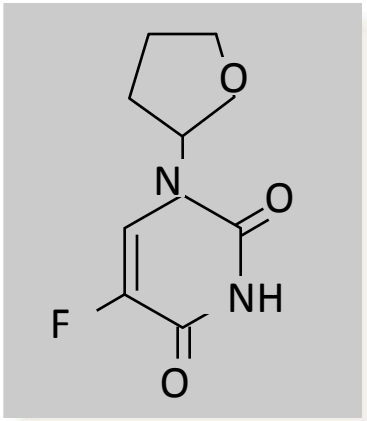
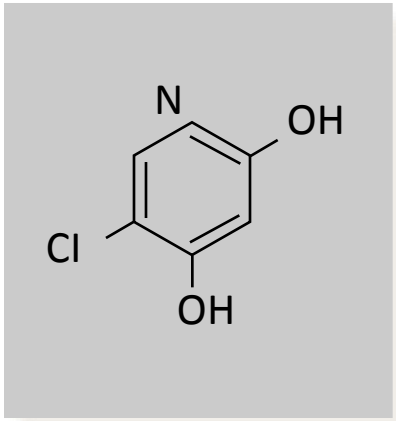
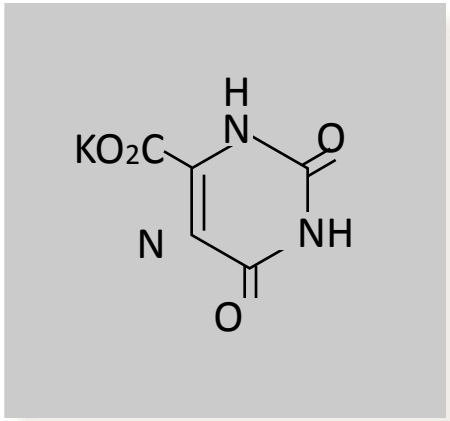
14日分

eGFR:43.2, CRE:1.4, Cys-C:****, GOT:20, GPT:13, ALP:175, T-BIL:1.1,
WBC:7.5, SEG:45.5, ST:4.5, HGB:11.6, PLT:288, K:4.1, CPK:25L,

[2014.9.18]

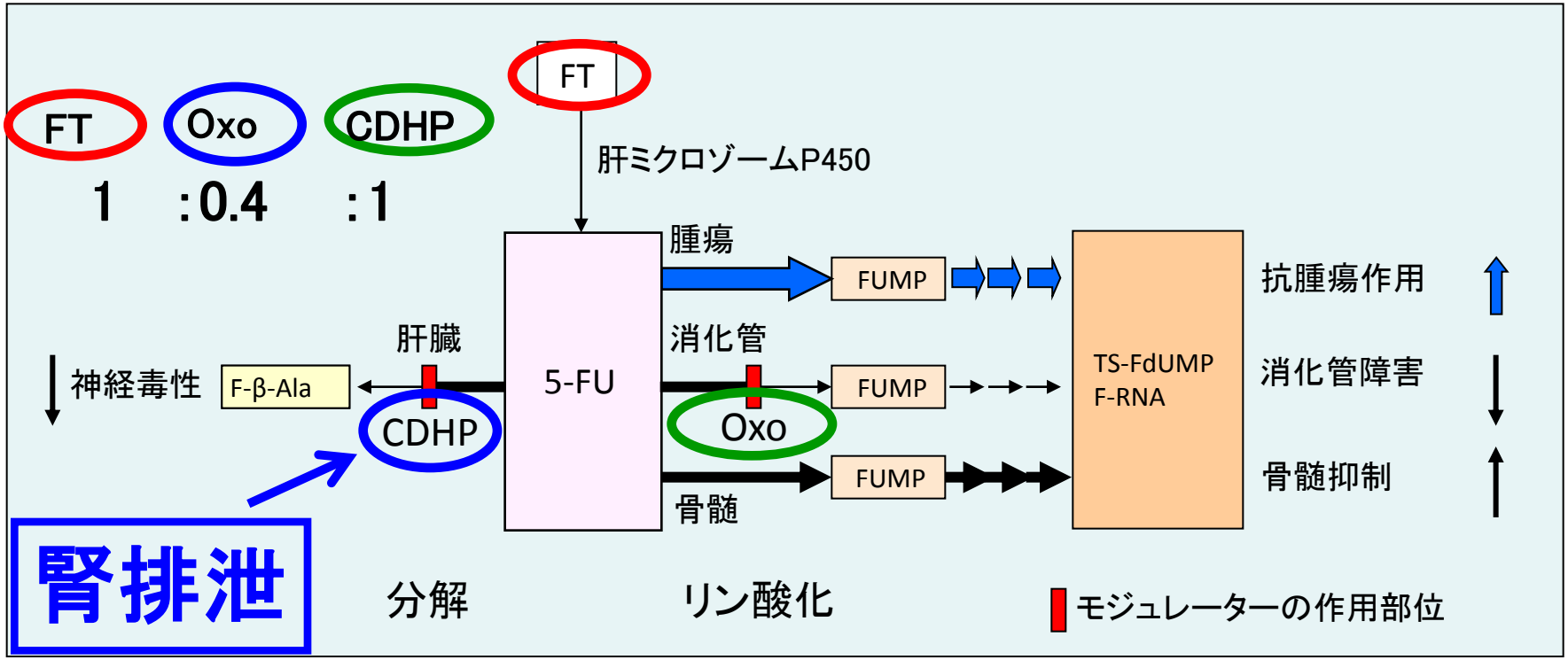
(検査情報)
ティーエスワン　　骨髄抑制(WBC,SEG,ST,HGB,PLT)
腎機能(eGFR,CRE,Cys-C)

ティーエスワンとは？（配合成分）

	テガフール	ギメラシル	オテラシルカリウム
構造式			
成分名	テガフール	ギメラシル	オテラシルカリウム
	主薬	分解阻害薬	リン酸化阻害
	主にP-450によって5-FUに変換される	5-FUの分解を阻害（ウラシルの200倍強力）	腸管に局在し5-FUのリン酸化を阻害
	抗腫瘍効果	抗腫瘍効果を高める	消化管障害を軽減
配合比（モル比）	1	0.4	1

大鵬薬品 ティーエスワン資料より

作用機序



ティーエスワンカプセルは5-FUのプロドラッグであるテガフール（FT）に，5-FUの分解阻害剤ギメラシル（CDHP）とリン酸化阻害剤オテラシルカリウム（Oxo）をモル比でFT：CDHP：Oxo=1：0.4：1にて配合した経口抗悪性腫瘍剤である。5-FUの血中濃度を上げて抗腫瘍効果を高め，かつ付随して増大する消化器毒性を軽減するという目的を達成するために，二つのモジュレーター（CDHP，Oxo）を用いた。

大鵬薬品 ティーエスワン資料より

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対し重篤な過敏症の既往歴のある患者
2. 重篤な骨髄抑制のある患者［骨髄抑制が増強するおそれがある。］
3. 重篤な腎障害のある患者［フルオロウラシルの異化代謝酵素阻害剤ギメラシルの腎排泄が著しく低下し、血中フルオロウラシル濃度が上昇し、骨髄抑制等の副作用が強くあらわれるおそれがある（「薬物動態」の項参照）。］

Ccr推定値（mL/min）	基準量投与開始症例		減量投与開始症例	
	副作用発現率	高度（Grade3）以上副作用発現率	副作用発現率	高度（Grade3）以上副作用発現率
80≦	79.2%（835/1054）	26.8%（282/1054）	70.7%（224/317）	24.3%（77/317）
50≦ ＜80	80.8%（1087/1345）	32.3%（434/1345）	71.7%（309/431）	26.0%（112/431）
30≦ ＜50	87.4%（319/365）	42.5%（155/365）	79.9%（123/154）	33.8%（52/154）
＜30	90.0%（18/20）	75.0%（15/20）	82.4%（14/17）	47.1%（8/17）

ティーエスワン添付文書より

ポイント

1. 初回投与か
2. 継続投与か
3. 検査値に問題はないか
4. 最終検査日はいつか
5. 次回の検査日はいつか
6. 自覚症状で注意すべき事は

まとめ

1. 処方せんに表示される血液検査値
2. 血液検査値と病態
3. 好中球数の計算方法
4. 血液検査値は常に変動している