

血の自覚症状・他覚症状に注意する。

## (6) 早期発見に必要な検査と実施時期

自覚・他覚症状から、貧血が疑われた場合には血算、生化学検査を行う。網状赤血球の測定は必ず含める。医薬品によっては、添付文書に“投与中は定期的に血液検査を行うこと”という注意がなされている。これらの医薬品の投与時は指示に従う。医薬品による可能性が高い場合には、医薬品の投与開始日、その後の投与状況と自覚症状、検査値の推移を経時的に検討し、可能性の高い医薬品を抽出する。いずれの医薬品も、貧血の副作用を生じる可能性があるということを、常に認識しておくことが重要である。

## 2. 副作用の概要

医薬品による赤血球系の障害は、骨髄（造血幹細胞や赤芽球）に対する障害と、末梢血中の赤血球に対する障害とに大別される。前者は赤芽球癆、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血であり、後者はメトヘモグロビン血症や溶血性貧血である。その他、最近ではエリスロポエチンの産生障害による薬剤性貧血も報告されている<sup>4)</sup>。個々の医薬品による貧血の発生機序に関しては、医薬品が直接障害するものと、免疫学的機序により発症するものとに分けられるが、両者が関与している場合や再現性がない場合、または不明なものもあり、その機序を明らかにすることは困難なことが多い。発生頻度に関しては、医薬品により異なるが、使用者数が不明なため正確に把握されていないものが多い。

### (1) 臨床症状

#### 自覚症状

いわゆる貧血症状である。

#### 他覚的症候

顔面蒼白、眼瞼結膜貧血様、眼球結膜黄疸などの症状がみられる。

原因不明のチアノーゼを認めた場合にはメトヘモグロビン血症を疑う必要がある。

### (2) 臨床検査（画像検査を含む）

血液検査でヘモグロビンが男性 13 g/dL 未満、女性 12 g/dL 未満の貧血を認める。

## 溶血性貧血

溶血がある場合には、網状赤血球数の著しい増加が特徴である。しかし、骨髄の障害を同時に発生している場合には増加しない。血中中間接ビリルビンの軽度増加、乳酸脱水素酵素（LDH）の高値、ハプトグロビンの測定感度以下への減少を認める。直接クームステストの結果が陽性になる。メトヘモグロビン血症では、赤血球にハイנטツ小体を認める。

### 骨髄障害

平均赤血球容積（MCV）が115fl以上の大球性貧血の場合には、血中ビタミンB<sub>12</sub>および葉酸の測定を行う。

網状赤血球の増加を認めない場合には、骨髄障害の可能性が高いので、骨髄穿刺を行う。赤芽球癆では、赤芽球系細胞をほとんど認めず、鉄芽球性貧血では鉄染色により環状鉄芽球（ringed sideroblast）を赤芽球の15%以上に認める。核酸合成阻害剤の使用時やビタミンB<sub>12</sub>欠乏、葉酸欠乏では巨赤芽球や巨赤芽球様細胞を認める。

### その他

MCVが基準値内、かつ網状赤血球の増加を認めない正球性貧血では、血中エリスロポエチンの測定も行う。ヘモグロビンの低下に反比例してエリスロポエチンは増加するのが正常の反応である。貧血があるにもかかわらずエリスロポエチン値が基準値以内であれば、エリスロポエチンの産生に障害があると考えられる。

## **（3）発生機序（医薬品ごとの特徴を含む）**

### 溶血性貧血

患者の赤血球に先天的異常がある場合：

G6PD欠損症などヘモグロビン還元代謝系に先天的な異常を有する患者では、メトヘモグロビンを還元しヘモグロビンにする能力に異常があるため、酸化ストレスの高い医薬品を使用した場合にメトヘモグロビン血症をきたし、溶血する。通常量で安全な医薬品でも大量使用すると溶血することがあるので注意が必要である<sup>1)</sup>。

### 免疫学的機序による溶血<sup>5)</sup>

ハプテン型：赤血球に結合しやすい医薬品の場合、医薬品+赤血球に対して抗体が産生され、主に脾臓で破壊される。ペニシリン、

セファロスポリン<sup>6)</sup>、テトラサイクリン<sup>7)</sup>などの報告がある。大量投与で生じやすい。投与後7~10日で発症し、医薬品中止後数日~2週間で消失する。

**免疫複合体型**：医薬品に対して抗体ができ、医薬品+抗体が赤血球に結合し、さらに補体が結合して溶血する。血管内溶血をきたすので激しい症状が出現する<sup>8)</sup>。テイコプラニン<sup>9)</sup>、オメプラゾール<sup>10)</sup>、リファンピシン<sup>11)</sup>などによる報告がある。赤血球に結合したセファロスポリン系薬剤に対して抗体ができ、さらに補対が結合して血管内溶血を起こしたという報告もある<sup>12)</sup>。

**自己抗体型**：医薬品により、赤血球に対する自己抗体が産生され、溶血をきたす。メチルドパ（ $\alpha$ -メチルドパ）が代表である<sup>13)</sup>。当該医薬品なしでも直接クームス・間接クームステストの結果が陽性になる。溶血をきたす例はクームス陽性例の一部である。慢性リンパ性白血病の治療としてフルダラビンを使用中に自己抗体が生じ、激しい溶血を生じたという報告がある<sup>14)</sup>。抗菌剤のレボフロキサシンやフルオロキノロン<sup>15)</sup>でも輸血が必要な激しい溶血が報告されている。自己抗体の発症機序に関しては、赤血球の膜に障害を与え膜に対する自己抗体ができる、医薬品がサプレッサーT細胞の機能を障害するなどの推測がなされているが明らかではない。

**赤血球修飾型**：医薬品が赤血球の表面を修飾し、その結果血清中の蛋白、免疫グロブリン、補体などが非特異的に赤血球に結合する。直接クームステストの結果は陽性になるが溶血はしない。セファロスポリン投与後1~2日で生じる<sup>16)</sup>。

### 赤芽球癆

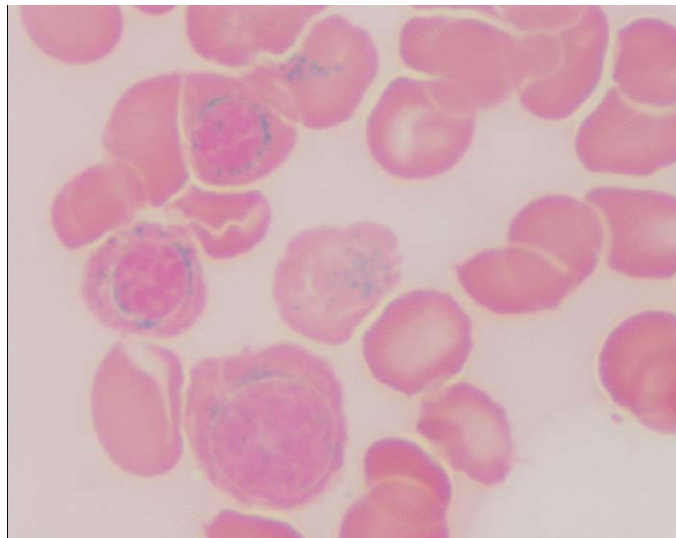
医薬品が直接赤血球の造血を抑制する、赤芽球に対する自己抗体が産生されて生じるという報がある<sup>17)</sup>が明らかではない。フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）、イソニアジド、アザチオプリンなどによる頻度が高い<sup>17)</sup>。ラニチジンでは、クームス陽性であるが、赤血球産生が低下している貧血を生じたという報告がある<sup>18)</sup>。この患者血清と医薬品を同時に加え正常骨髄細胞を培養すると赤芽球前駆細胞（BFU-E）のコロニー形成が阻害された事から考察すると、免疫複合体型の機序で赤血球および赤芽球前駆細胞を溶血すると考えられる。

### 鉄芽球性貧血

ヘムの合成阻害により生じる。ヘム合成に必要なビタミンB6代謝

やポルフィリン代謝を阻害する医薬品により、可逆的に生じる。イソニアジド、フェナセチン、ピラジナミドなどで生じる<sup>19)</sup>。

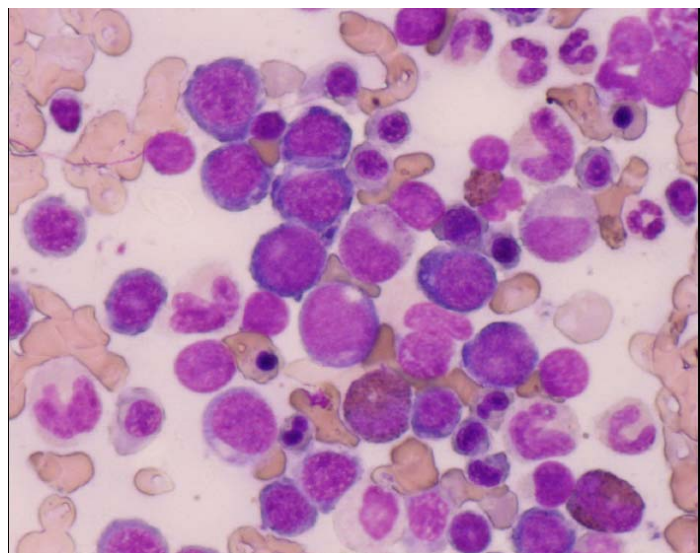
図1 鉄芽球貧血



### 巨赤芽球性貧血<sup>20)</sup>

核酸代謝阻害により生じる。抗がん剤などの核酸代謝阻害剤以外に、葉酸代謝（フェニトイン、ST合剤）、ビタミンB<sub>12</sub>代謝（メトトレキサート、レボドパ）を阻害する医薬品で起きる。また胃酸の産生を阻害するH<sub>2</sub>ブロッカーの長期投与により、ビタミンB<sub>12</sub>吸収が阻害され巨赤芽球性貧血を生じる可能性も論じられている。

図2 巨赤芽球性貧血



### エリスロポエチン産生阻害<sup>4)</sup>

シスプラチンは、細胞毒性を生じない濃度で、エリスロポエチン産生を抑制し貧血を生じさせる。

#### (4) 医薬品ごとの特徴

ハプテン型や自己抗体型の医薬品による溶血は、一般に軽度から中等度であり、投与数日から1~2週間の間に徐々に発症することが多い。医薬品の中止により、速やかに回復する。しかし大量に溶血した場合には、激しい症状が出現する。近年報告の多いリバビリン投与による溶血は約30%で生じ、投与量の減量で消失ないし軽減するが、約15%では中止が必要になる<sup>21)</sup>。自己抗体型では、溶血は医薬品の投与中止により速やかに消失するが、血中抗体は次第に減少するものの長期間存在することが多い。

免疫複合体型では、ヘモグロビン尿を伴った激しい溶血を突然発症し、悪寒、発熱、嘔吐、腰痛、腎障害、ショックなどをきたす。再投与時には、少量の医薬品の1回投与で発症し、医薬品の投与から数分~数時間の短時間で重症の溶血発作をきたす。第2、第3世代のセファロsporin系薬剤での報告が多い<sup>22)</sup>。

近年リコンビナントのエリスロポエチン皮下投与による赤芽球癆が報告されている<sup>23)</sup>。投与開始から平均9ヶ月で発症しており、投与中止と免疫抑制剤の使用で回復している。エリスロポエチンに対する中和抗体も同時に発現している例も認める。

### 3. 副作用の判別基準（判別方法）

ヘモグロビン男性13 g/dL、女性12 g/dL未満を貧血と診断している。

### 4. 鑑別を必要とする疾患と鑑別方法

#### 溶血性貧血

自己免疫性溶血性貧血（AIHA）および先天性の溶血性貧血との鑑別が必要である。

医薬品による場合には、直接クームテストの結果が陽性になるが、先天性の溶血性貧血では陰性なので鑑別できる。また、先天性溶血性貧血では脾腫を伴う頻度が高く、末梢血塗抹標本で球状や楕円赤血球など赤血球に形態変化を認めるものが多い。

AIHAとの鑑別はなかなか困難である。ハプテン型では、医薬品処理の赤血球に対してのみ間接クームテストの結果が陽性になる。免疫複合体型では抗補体血清に対する直接クームテストが陽性で