

よる鉄芽球性貧血と診断し、慢性肝不全も改善しないため入院2ヶ月後に母親をドナーとした生体肝移植を施行し塩酸トリエンチンは中止した。術後1ヶ月で貧血、血清鉄、フェリチンは正常化した。

(解説) 塩酸トリエンチンによる鉄芽球性貧血は1990年代に海外で2例報告があり<sup>33), 34)</sup>、最近数年間で上記2例の本邦例が報告されている。

## ○巨赤芽球性貧血

核酸代謝拮抗作用のある抗腫瘍薬(メトトレキサートなど)、抗ウイルス薬(リバビリンなど)の報告が見られるのは当然といえる。抗けいれん薬カルバマゼピン、フェニトインによる葉酸欠乏・巨赤芽球性貧血例が見られる。

### 【症例6】7歳男児。カルバマゼピン<sup>35)</sup>

生後3ヶ月より強直性けいれんが頻回に認められ、脳波検査でも棘波を認めた。フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウムが用いられたが効果が十分でなく、カルバマゼピン併用となった。併用開始1年2ヵ月後に顔色不良が出現して入院し、RBC  $124 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、Hb 4.3 g/dL、MCV 99fl, 血中ビタミンB<sub>12</sub>は正常範囲、葉酸 1.7 ng/mLと低下していた。骨髄での巨赤芽球の出現とあわせてカルバマゼピン投与に伴う葉酸欠乏性巨赤芽球性貧血と診断された。カルバマゼピン中止と葉酸経口投与により貧血は回復した。

(解説) カルバマゼピンなどの抗けいれん薬によるものは大部分が葉酸欠乏であるが、ビタミンB<sub>12</sub>欠乏症例も1例報告された。

## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

- (1) 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、貧血を見た場合に医薬品が原因ではないかと疑ってみること
- (2) 貧血に関連した自覚・他覚症状を見落とさず、貧血が疑われた場合には速やかに血算、生化学検査を行い、網状赤血球の測定も必ず含めること
- (3) 貧血が慢性の場合には症状がきわめて軽微なことも多いので、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

ている医薬品投与時には、指示に従って定期的に血液検査を行うことが重要である。

## 8. 引用文献・参考資料

- 1) Beutler E: Common forms of G6PD deficiency. In Beutler E et al (eds) Williams Hematology sixth edition, McGraw-Hill:535 (2001)
- 2) Tsubota T, Hosaka T, Akuta N et al: Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for chronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 39(7): 704-5 (2004)
- 3) Petz LDS, Fudenberg HH: Coombs-positive hemolytic anemia caused by penicillin administration. *N Engl J Med*. 274: 171 (1966)
- 4) Horiguchi H, Kayama F, Oguma E et al: Cadmium and platinum suppression of erythropoietin production in cell culture: clinical implication. *Blood* 96(12):3743-7(2000)
- 5) Pruss A, Salama A; Immune hemolysis-serological and clinical aspect. *Clin Exp Immunol*. 3: 55-64 (2003)
- 6) Branch DR, Berkowitz LR, Bewcker RL et al: Extravascular hemolysis following the administration of cefamandole. *Am J Hematol*. 18: 213 (1985)
- 7) Simpson MB, Pryzbylik J, Innis B et al: *N Engl J Med*. 312:840 (1985)
- 8) Habibi B, Bastay R, Chodz S et al: Thiopental related immune hemolytic anemia and renal failure. *N Engl J Med*. 312: 353 (1985)
- 9) Colicci E, Villa MA, Villa E et al: Immune hemolytic anemia associated teicoplanin. *Transfusion* 44:73 (2004)
- 10) 林原歳久：抗オメガ2抗体による溶血性貧血および血小板減少症。 *臨床血液* 39:447(1998)
- 11) Pereira A, Sanz C, Cervantes F et al: Immune hemolytic anemia and renal failure associated with rifampicin-dependent antibodies with anti-I specificity. *Ann Hematol* 63:56 (1991)
- 12) Martin ME, Laber DA: Cefotetan-induced hemolytic anemia after perioperative prophylaxis. *Am J Hematol* 81:186 (2006)
- 13) Lo Buglio AF, Jandl JH: The nature of alpha-methyl dopa red cell antibody. *N Engl Med*. 276: 658 (1967)
- 14) Gonzalez H, Leblond V, Azar N et al: Severe autoimmune hemolytic anemia in eight patients treated with fludarabine. *Hematol Cell Ther*. 40: 113 (1998)
- 15) Oh YR, Carr-Lopez SM, Probasco JM et al: Levofloxacin-induced autoimmune hemolytic anemia. *Ann Pharmacother*. 37(7-8) :1010-3 (2003)
- 16) Garraty G, Petz L: Drug induced hemolytic anemia. *Am J Med* 58:398 (1975)
- 17) Ammus SS, Yunis A: Acquired pure red cell aplasia. *Amer J Hematol*. 24: 311-326(1987)

- 18) Pixley JS, MacKintosh FR, Sahr EA et al: Mechanism of ranitidine associated anemia. *Am J Med Sci.* 297:369 (1989)
- 19) Abena PA, Mathieux YG: Linezolid and reversible myelosuppression. *JAMA* 286: 1973-1974(2001)
- 20) Scott JM, Weir DG: Drug induced megaloblastic change. *Clin Hematol.* 9: 587-606(1980)
- 21) Takaki S, Tsubota A, Hosaka T et al: Factors contributing to ribavirin dose reduction due to anemia during interferon alfa2b and ribavirin combination therapy for vchronic hepatitis C. *J Gastroenterol* 39:704 (2004)
- 22) Garatty G, Nance S, Lloyd M et al.: Fatasl immune hemolytic anemia due to cefotetan. *Transfusion* 32; 266(1992)
- 23) Evens AM, Bennett CL, Luminari S: Epoewtin-induced pure red cell aplasia (PRCA): preliminary results from the research on adverse drug events and reports group. *Best Pract Res Clin Haematol.* 18(3): 481-9(2005)
- 24) Nishida H, Murase T, Ueno H, Park JW, Yano T, Ikeda Y.: Fludarabine-associated autoimmune hemolytic anemia occurring in B-cell chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Res.* 30:1589-90, 2006
- 25) 関裕美、秋谷久美子、村瀬忠、上野博則、朴載源、川戸正文 : lansoprazole によると考えられる溶血性貧血を呈した Sjogren 症候群の 1 例。 *臨床血液* 44:35(2003)
- 26) 中畑理恵子、古池雅美、玉井佳子、高見秀樹、棟方昭博: cefcapene pivoxil と flumoxef による薬剤起因性血管内溶血性貧血の 1 例。 *総合臨床* 50: 2203 (2001)
- 27) 大谷安司、寺井和生、和泉匡洋、藤尾慈、大嶋有一、中岡良和、杉山祥子、廣田久雄、瀧原圭子 : アミオダロンが原因と考えられた赤芽球癆の 1 例。 *Progress in Medicine* 23: 1274 (2003)
- 28) Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J, et al: Recommendations on haematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. *Eur J Haematol* 73: 389-396 (2004)
- 29) 諫田淳也、蝶名林和久、渡邊光正、有馬靖佳、通堂満 : シクロスポリン投与により軽快したバルプロ酸ナトリウムによる赤芽球癆。 *臨床血液* 46: 1114 (2005)
- 30) 小河原悟、篠原健次、平野玄竜、吉武圭輔、村田敏晃、笹富佳江、斉藤喬雄 : エポエチンベータによる抗エリスロポエチン抗体陽性赤芽球癆の 1 例。 *日本透析医学会雑誌* 37: 907 (2004)
- 31) 小田優子、中園宏紀、竹下由紀子、渡辺温子、山口之利、清水教一、四宮範明、青木継稔: 塩酸トリエンチンにて加療中に鉄芽球性貧血を生じた Wilson 病患者の 1 例。 *日本小児科学会雑誌* 108: 184 (2004)
- 32) 長谷部昌、道堯浩二郎、阿部雅則、徳本良雄、古川慎哉、熊木天児、南尚佳、堀池典生、恩地森一、小林展章 : 塩酸 trientine 投与による鉄芽球性貧血を合併し生体肝移植を行った Wilson 病の 1 例。 *肝臓* 45: 487 (2004)
- 33) Condamine L, Hermine O, Alivin P, et al: Acquired sideroblastic anemia during

treatment of Wilson's disease with triethylene tetramine dihydrochloride. *Brit J Haematol* 83: 166-168 (1993)

34) Perry AR, Pagliuca A, Fitzsimons EJ, et al: Acquired sideroblastic anemia induced by a copper-chelating agent. *Int J Haematol* 64: 69-72 (1996)

35) 白神浩史:カルバマゼピンにより巨赤芽球性貧血を呈した1例。てんかん研究19: 42 (2001)

## 参考1 薬事法第77条の4の2に基づく副作用報告件数（医薬品別）

### ○注意事項

1) 薬事法第77条の4の2の規定に基づき報告があったもののうち、報告の多い推定原因医薬品（原則として上位10位）を列記したものを。

注)「件数」とは、報告された副作用の延べ数を集計したもの。例えば、1症例で肝障害及び肺障害が報告された場合には、肝障害1件・肺障害1件として集計。また、複数の報告があった場合などでは、重複してカウントしている場合があることから、件数がそのまま症例数にあたらぬことに留意。

2) 薬事法に基づく副作用報告は、医薬品の副作用によるものと疑われる症例を報告するものであるが、医薬品との因果関係が認められないものや情報不足等により評価できないものも幅広く報告されている。

3) 報告件数の順位については、各医薬品の販売量が異なること、また使用法、使用頻度、併用医薬品、原疾患、合併症等が症例により異なるため、単純に比較できないことに留意すること。

4) 副作用名は、用語の統一のため、ICH 国際医薬用語集日本語版（MedDRA/J）ver. 9.1 に収載されている用語（Preferred Term：基本語）で表示している。

年度	副作用名	医薬品名	件数
平成16年度 (平成17年7月集計)	貧血	リバビリン	35
		ダナパロイドナトリウム	25
		塩酸アムルピシン	17
		塩酸ゲムシタピン	13
		ミカファンギンナトリウム	12
		塩酸チクロピジン	10
		エトポシド	9
		インターフェロン アルファ-2 b (遺伝子組換え)	9
		インターフェロン アルファ-2 b	9
		レフルノミド	8
		その他	233
	合 計	380	
	溶血性貧血	ファモチジン	7
		ラベプラゾールナトリウム	6
		ミカファンギンナトリウム	6
		テガフル・ギメラシル・オテラシル	5
		クエン酸第一鉄ナトリウム	5
		塩酸アミオダロン	4
		シクロスポリン	4
		人赤血球濃厚液	3
シプロフロキサシン		3	
ジアフェニルスルホン		3	