

## 医療関係者の皆様へ

### はじめに：血液疾患に関するマニュアル活用に当たって

医薬品の副作用として発症する血液疾患は、血球と凝固の異常に大別される。血球異常は、造血幹細胞から成熟血球にいたる分化・増殖過程が、薬剤自体またはその代謝産物によって直接障害される場合と、成熟血球が薬剤自体またはその代謝産物によって惹起される免疫学的機序によって破壊される場合に分けることができる。いずれの場合も、結果は成熟血球の減少とそれに伴う症状(貧血、感染、出血)として認識される。また、血球異常には、血球の量的異常だけではなく、薬剤による質的異常(=機能障害)という病態が含まれる。一方、医薬品による凝固障害の病態は、凝固因子と抗凝固因子のアンバランスに伴う血栓形成とそれに伴う臓器症状、線溶亢進あるいは血栓形成後の凝固因子消費に伴う出血に分けることができる。

このように、薬剤性の血液疾患は、貧血、感染症、出血、血栓症として認識されることがほとんどであるが、医薬品が血球・凝固異常を起こす機序は多岐に渡る。1種類の医薬品が1つの血球・凝固異常を起こすとは限らず、中には同時に複数の異常を発症する可能性があることも念頭におく必要がある。

血液領域のマニュアルは、医薬品の副作用として発症する主要な血球・凝固異常として、再生不良性貧血(汎血球減少症)、薬剤性貧血、出血傾向、無顆粒球症(顆粒球減少症、好中球減少症)、血小板減少症、血栓症(血栓塞栓症、塞栓症、梗塞)、播種性血管内凝固(全身性凝固亢進障害、消費性凝固障害)を取り上げ、個々の病態に関するマニュアルで構成されているが、同時に各々が相補的に機能するように構成されていることを理解して活用することが望ましい。

血球減少症を引き起こす頻度が最も高い薬剤は抗がん剤である。しかし、一部の例外を除いて、抗がん剤は用量依存性に造血幹細胞/造血前駆細胞の分化/増殖を障害し血球減少を起こすので、抗がん剤を投与する場合は、血球減少の発症を想定して治療計画を立てられることが基本である。従って、原則として抗がん剤による血球減少に関する記載は割愛した。

重篤な血液疾患に関して、その発症が予測できれば理想的である。高脂血症や自己免疫疾患などの基礎疾患を認める場合には、ある程度薬剤に伴う血球・凝固異常の発症頻度は高まることが知られ注意が喚起されるが、重篤な薬剤の血液毒性の発症頻度は低く予測は多くの場合困難である。しかし最近では、薬物代謝関連酵素活性の特殊な個人差(遺伝子多型)を調査することなどにより、その予測が可能となりつつある。本マニュアルでは、可能であればこの点についても簡単に概説することとした。

## 1. 早期発見と早期対応のポイント

### (1) 早期に認められる症状

発熱は必発の初期症状であり、その他、悪寒、咽頭痛が挙げられる。

### (2) 副作用の好発時期

原因となる医薬品服用後から無顆粒球症発症までの期間は、後述の発症機序により異なる。

免疫学的機序による（アレルギー性）：過去にその医薬品に感作されていれば1時間～1日以内、感作されていなければ抗体が産生されるまでに1週間～10日を要する。この種類の医薬品には、抗甲状腺薬のプロピルチオウラシルやアミノピリンなどがある。

直接骨髄造血細胞に対する毒性による（中毒性）：発症までに数週間を要する。この種類の医薬品には、クロルプロマジン、プロカインアミド、 $\beta$ -ラクタム系抗菌薬などがある。

### (3) 患者側のリスク因子

高齢、女性、腎機能低下、自己免疫疾患の合併などの場合に発症頻度が高いことが指摘されており<sup>1)</sup>、そのほかには明確ではないが遺伝的素因（HLA型、薬物代謝酵素の遺伝子多型<sup>2,3)</sup>）などが考えられている。

### (4) 投薬上のリスク因子

投与量に関しては、医薬品により異なり、例えば抗甲状腺薬では用量非依存性で、サルファ剤（サラゾスルファピリジン）では用量依存性との報告がある。一方では、同じ医薬品でも報告により用量依存性、非依存性の相反する報告もみられる<sup>4,5)</sup>。

### (5) 患者若しくは家族等が早期に認識しうる症状（医療関係者が早期に認識しうる症状）

大事なことは、医療関係者、患者若しくは家族等が、無顆粒球症を引き起こす可能性のある医薬品を使用していることを常に認識していることである。

ほとんどの患者では、血液検査により無顆粒球症が指摘された時点で無症状であるか、あるいは感染症状が出た時点で血液検査を行ってはじめて無顆粒球症であることが発見される。したがって、顆粒球が減少し始めた時点での症状は通常なく、無顆粒球症を予測することは困難である。

## (6) 早期発見に必要な検査と実施時期

以下のような医薬品では添付文書において、血液検査を求めており、確実に実施する必要がある。これ以外の薬剤でも、無顆粒球症を起こすことが知られている薬剤を使用する場合には、適宜検査の実施が必要と考えられる。

チクロピジン：「警告」の項に「投与開始後 2 か月間は原則として 2 週に 1 回、血球算定（白血球分画を含む）を行うこと」

チアマゾール：「重要な基本的注意」の項に「少なくとも 2 か月間は、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すること」

サラズスルファピリジン：「重要な基本的注意」の項に「投与中は血液学的検査を定期的に行うこと」<sup>6)</sup>。

担当医として重要な事項は、以下の項目である。

- 1) 無顆粒球症を起こす可能性のある医薬品を処方していることを認識すること
- 2) 無顆粒球症が発症する可能性の高い、投薬開始後 2～3 か月間は定期的に血液検査を実施し、白血球数の減少傾向がみられたら嚴重に推移を観察する、あるいは医薬品の服用中止を指示すること
- 3) 当該医薬品の処方にあたっては患者に無顆粒球症を起こす可能性があること、発熱、咽頭痛などの感染症状が出たら直ちに来院するよう説明すること 等

## 2. 副作用の概要

無顆粒球症とは、他に原因がなく、疑わしい医薬品が最近投与され、その医薬品の中止により顆粒球数の回復がみられるものを指す。臨床検査上は、顆粒球数が、ほぼ 0 あるいは  $500/\mu\text{L}$  以下で、基本的に赤血球数および血小板数の減少はない。典型的な症状は発熱および咽頭痛の感染症状であり、被疑薬を直ちに中止して感染症に対して適切な治療を開始しないと致死的となり得る。正確な発生頻度は不明であるが、1.6 から 2.5 例/100 万人/年との報告<sup>7)</sup>がある。

無顆粒球症の発生機序は大きく 2 つに分けられ、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、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中毒性機序がある。

無顆粒球症の原因となり得る医薬品は後述のごとくきわめて多数に

のぼるが、抗甲状腺薬、チクロピジン、サラゾスルファピリジンなど頻度が高い医薬品以外にも H<sub>2</sub> ブロッカー、NSAIDs、抗不整脈薬、ACE 阻害薬などは重要であり知っておく必要がある。

### (1) 自覚的症状

前述のごとく、血液検査で無顆粒球症を指摘されるまでほとんどの患者は無症状である。無顆粒球症発症後の典型的な症状は発熱及び咽頭痛であるが、感染症の種類・部位によりそれぞれの感染症状をきたす。また敗血症に進展すると高熱、悪寒戦慄、意識障害などの症状が見られることもある。

### (2) 他覚的症状（所見）

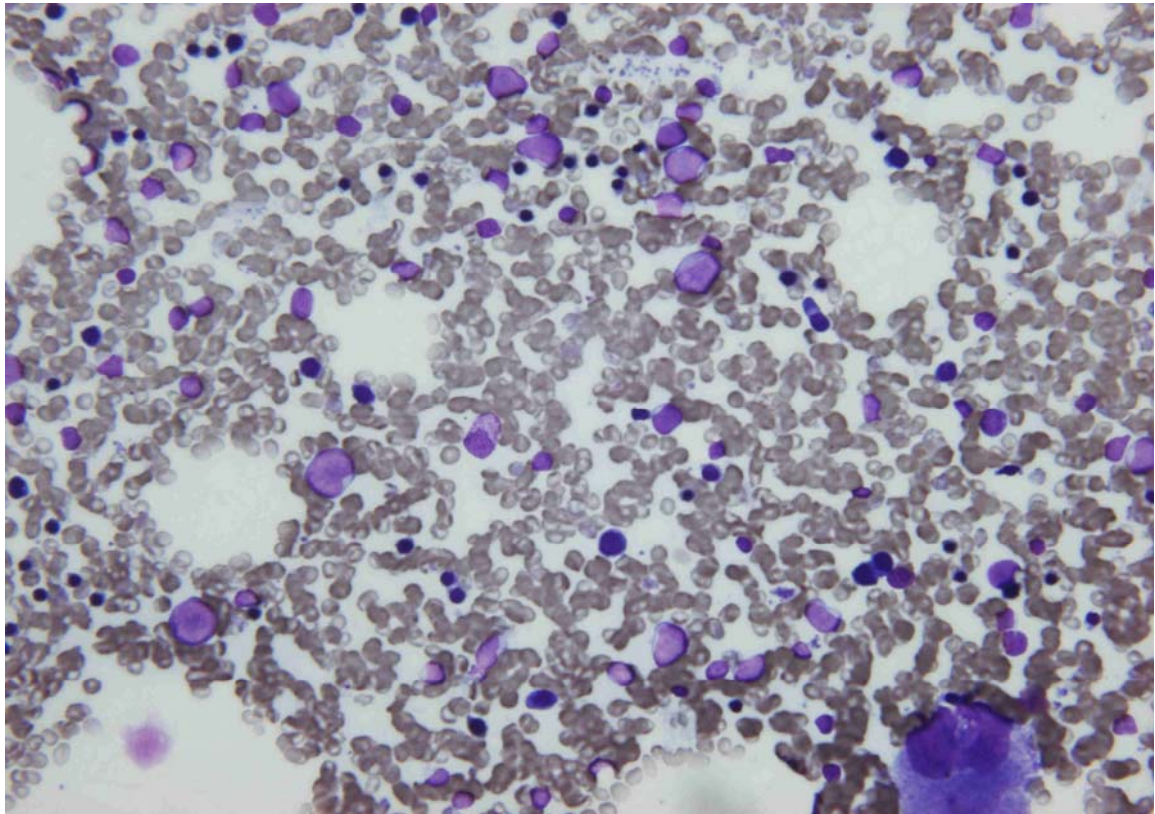
典型的な感染症は急性咽頭扁桃炎であり、他覚的所見としては発熱と咽頭扁桃の壊死性潰瘍を認める。肺炎や敗血症などに進展するとそれぞれの特徴的な所見を呈する。

### (3) 臨床検査値

血液検査では白血球減少症を認め、特に白血球分画で顆粒球（桿状核好中球＋分葉核好中球）が著減している。

典型例では顆粒球絶対数はほぼ 0 であるが、定義上は顆粒球数 500/ $\mu$ L 以下も無顆粒球症としている。末梢血塗抹標本では顆粒球をほとんど認めない。赤血球数および血小板数は通常正常値を示すが、原因医薬品によっては汎血球減少傾向となる場合もある。骨髄所見は発症後の時期により異なるが、顆粒球系の低形成と成熟障害を認めることが多い。すなわち骨髄芽球、前骨髄球の増加があり、それ以降の成熟顆粒球系細胞がみられず、一見、急性骨髄性白血病を思わせる像を呈することもある。

#### (4) 画像検査所見・病理検査所見



無顆粒球症の典型的骨髄像であり、顆粒球系では芽球比率の増加と前骨髄球以降の成熟顆粒球系細胞の欠如がみられ、赤芽球系細胞および巨核球は量的、質的に異常はみられない。

#### (5) 発生機序

無顆粒球症の発生機序は大きく2つに分けられるが、すべての医薬品が、どちらかの機序に明確に区分されるわけではない。

- 1)免疫学的機序：これは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ものである。抗体が結合した好中球は貪食細胞に補足されて破壊される。医薬品の種類には、プロピルチオウラシルなどの抗甲状腺薬、アミノピリン、金製剤などがある。
- 2)前駆細胞に対する直接毒性：医薬品あるいはその代謝物が顆粒球系前駆細胞の核内物質や細胞質内蛋白と結合して直接的に傷害するものである。医薬品の種類には、クロルプロマジン、プロカインアミドなどがある。

#### (6) 無顆粒球症の発現頻度と医薬品ごとの特徴

医薬品添付文書に無顆粒球症の副作用が記載されている医薬品は、お

よそ 245 件にのぼる（医療用医薬品集、日本医薬情報センター）。

文献による無顆粒球症の発症頻度（年間推定患者数）については、報告毎に用いられている定義が一定していないこと、またすべてが報告されているわけではないことなどから正確ではないが、1.6～2.5 例/100 万人/年との報告がある<sup>7)</sup>。

主な医薬品については、以下のとおりである。

チアマゾール、プロピルチオウラシルなどの抗甲状腺薬：

ほとんどの例では投与開始後 3 ヶ月以内に発症する。無顆粒球症の発症頻度は 0.2～0.5%との報告がある。

サラゾスルファピリジン：

投与後 3 ヶ月以内に発症しているが、多くは 6 週以内に発症する。無顆粒球症の発症頻度は 0.06～0.6%と報告されている。

チクロピジン：

投与後 3 ヶ月以内に発症するが、特に投与後 3～4 週以内のことが多い。無顆粒球症の発症頻度は高く、約 2.4%とされる<sup>8)</sup>。

### 3. 副作用の診断基準（判別方法）

副作用としての無顆粒球症の定義は、抗腫瘍薬の使用や他に原因が考えられる場合（ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏、慢性肝疾患など）を除き、被疑薬が最近投与されたものであり、その医薬品の中止により回復がみられるものである。さらに前述の臨床検査値の項で述べたとおり、顆粒球数がほぼ 0 あるいは 500/ $\mu$ L 以下で、基本的に赤血球数および血小板数の減少のないものということになる。

### 4. 判別が必要な疾患と判別方法

判別すべき疾患としては、感染症、pure white blood cell aplasia、慢性特発性好中球減少症、骨髄異形成症候群（MDS）などがある。

好中球減少症をきたす感染症としては、腸チフス、赤痢、ブルセラ症などの細菌感染症、カラ・アザール、マラリアなど寄生虫疾患、リケッチア感染症、そして HIV、EBV、CMV、A 型肝炎ウイルスなどのウイルス感染症などがある。

pure white blood cell aplasia は極めて稀な疾患であり、自己抗体が検出される自己免疫疾患と考えられている。通常、原因となる医薬品投与歴が無い。

慢性特発性好中球減少症は、慢性的に経過する良性の疾患であり重篤な感染症は合併しない。

MDS は汎血球減少症、細胞形態異常、無効造血などを特徴とする疾患群であるが、まれに好中球減少のみが発症する事もある。

## 5. 治療方法

医薬品による無顆粒球症の治療で最も重要なことは①疑わしい医薬品の即時服用中止であり、それと同時に②発熱している場合には血液培養を含めた細菌学的検査を行い、広域スペクトラムの抗菌薬を十分量用いた感染症の治療を直ちに開始する。好中球は被疑薬中止後 1~3 週で回復するが、これには症例ごとの差がある。

顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の使用に関する検討では、好中球の回復が早まる、抗菌薬の使用量が減る、入院期間が短縮する、などがみられ、本薬の使用が勧められるとする報告がある<sup>9,10)</sup>。

## 6. 典型的症例概要

典型的症例の具体例としてチアマゾールによる無顆粒球症の経過概要を示す。本症例では、チアマゾール服用開始後 14 日~27 日で無顆粒球症が発症しているが、感染症状発現と同時に無顆粒球症が判明している。チアマゾールは直ちに中止され、感染症に対する治療と G-CSF の投与が開始され、中止 9 日後に好中球の回復がみられている。

【症例】30 歳代、女性

基礎疾患：バセドウ病

臨床経過

チアマゾール投与開始 3 日前：夏頃より頸部腫大を自覚したため外来を受診。TSH 0.03  $\mu$ U/mL 未満、FT3 16.72 pg/mL、FT4 7.35 ng/dL、抗サイログロブリン抗体 23.7 U/mL、抗 TPO 抗体 315 U/mL、TSH レセプター抗体 81.5%よりバセドウ病と診断。白血球数 7,200/ $\mu$ L、好中球 64.5%。

投与開始日：バセドウ病に対してチアマゾール 15 mg/日、頻脈に対して塩酸プロプラノロール 30 mg/日、皮膚掻痒症に対してメキタジン 6 mg/日の内服を開始。

投与 14 日目：TSH 0.03  $\mu$ U/mL 未満、FT3 3.99 pg/mL、FT4 1.14 ng/dL と甲状腺機能亢進は改善。白血球数 8,300/ $\mu$ L、好中球 53.4%。

投与 27 日目：昼頃より 39°C 台の発熱が出現したため外来を受診。白血球数 1,100/ $\mu$ L と減少を認めたため無顆粒球症を疑い入院。

チアマゾールを中止し、メロペネム 0.5g×2、硫酸イセパマイシン 400 mg の投与を開始。また、G-CSF 100  $\mu$ g 皮下注を開始。

中止 1 日後：白血球数 1,100/ $\mu$ L、好中球 0%、CRP 9.2 mg/dL。

中止 2 日後：消化管殺菌のため硫酸ポリミキシン B 300 万 IU、フルコナゾール 100 mg の内服を開始。

中止 4 日後：CRP 14.53 mg/dL と上昇。

中止 5 日後：白血球数 1,100/ $\mu$ L、好中球 0%と無顆粒球症の改善なし。39°C台の発熱も持続しており、クリンダマイシン 600 mg ×2 も併用。

中止 9 日後：白血球数 1,700/ $\mu$ L、好中球 25%と回復が始まる。

中止 10 日後：白血球数 2,700/ $\mu$ L、好中球 36%に回復し、メロペネム、硫酸イセパマイシン、クリンダマイシン、硫酸ポリミキシン B、フルコナゾールを中止してレボフロキサシン 300 mg に変更。

中止 12 日後：白血球数 5,900/ $\mu$ L、好中球 54%と正常化。CRP 1.44 mg/dL に低下。

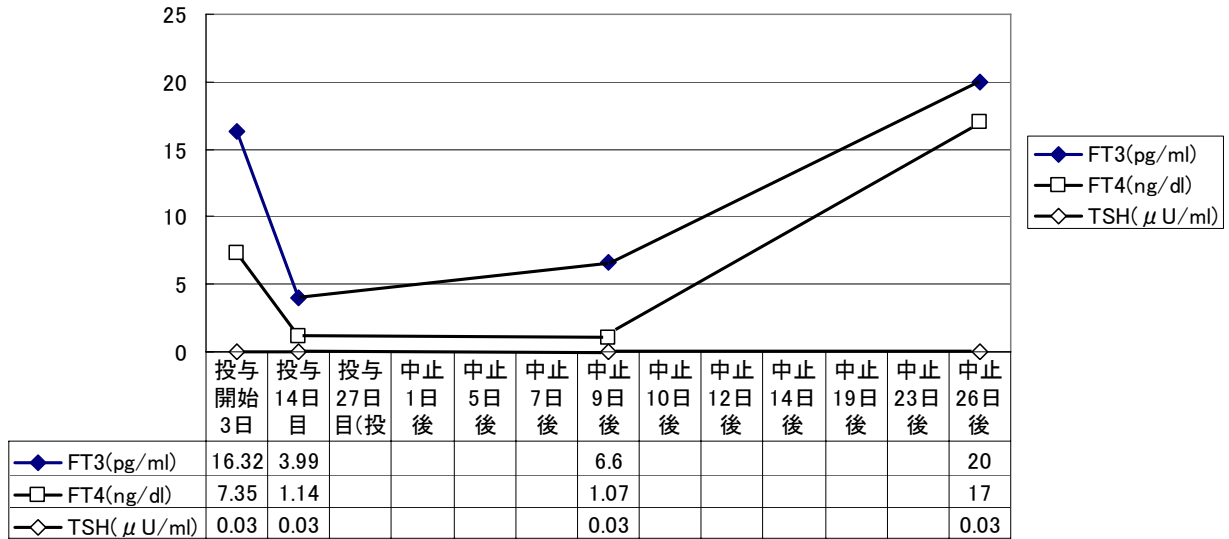
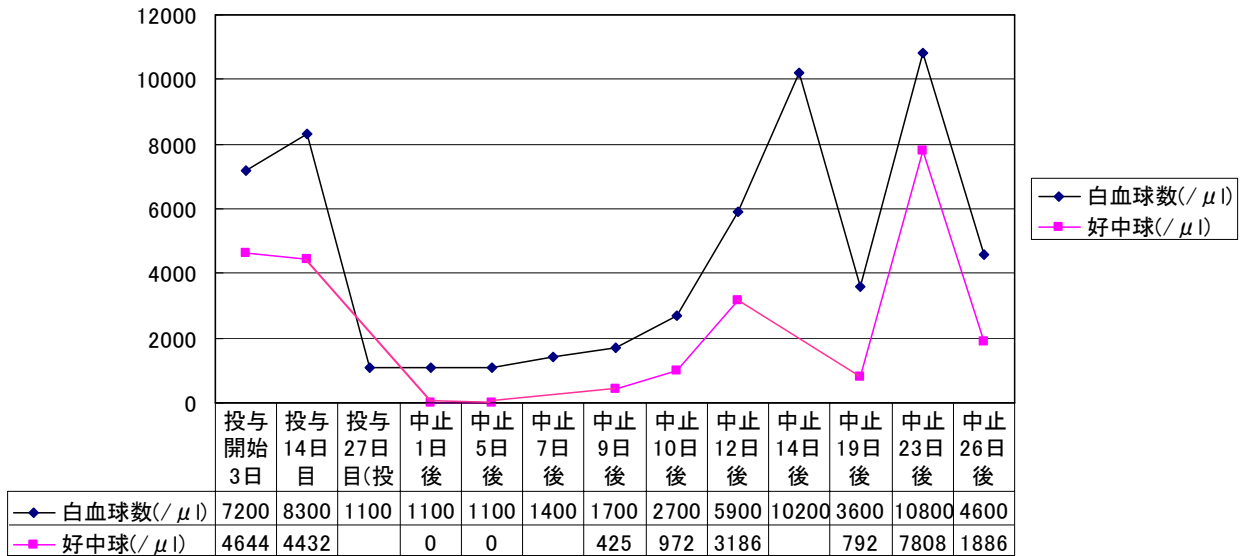
中止 14 日後：白血球数 10,200/ $\mu$ L まで増加したため G-CSF 注を中止。CRP 0.46 mg/dL まで低下したため、レボフロキサシンも中止。

中止 26 日後：白血球数 4,600/ $\mu$ L、好中球 41%と正常。



# 臨床検査値

G-CSF



## 7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

医薬品あるいは他の病態との相互作用に関しては、プロベネシドを服用中の ACE 阻害薬<sup>11)</sup>、インターフェロン併用中の ACE 阻害薬が多い<sup>12)</sup>、伝染性単核球症<sup>13)</sup>、腎不全時<sup>11)</sup>に発症頻度が高い、などの報告が見られる。