

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

初期症状としては、「体幹や四肢の出血斑」、「歯肉出血」、「鼻出血」、「発熱」、「咽頭痛」、「顔面蒼白などの貧血症状」、「疲労感」、「動悸」、「息切れ」、「めまい」、「血尿」が挙げられるが、貧血症状は遅れて観察されることが多い。

(2) 副作用の好発時期

一定の傾向はみられず、医薬品の種類やその発症機序の違いにより、その期間は異なる。

原因となる医薬品のなかでは、クロラムフェニコールによる発症機序が最もよく研究されている。クロラムフェニコールによる汎血球減少は、用量依存性の可逆性のタイプと、特異体質による非可逆性タイプとが知られている。用量依存性の場合には、その多くは投与開始から6~10週以内に発症する。特異反応による場合は、投与開始直後からも起こりうるが、3週~5ヶ月において発症した報告が多い¹⁾。

フェニトインやカルバマゼピンのような抗てんかん薬では、特異反応による発症機序が考えられているが、発症までの平均期間は3ヶ月である。

(3) 患者側のリスク因子

同じ医薬品を投与されても、特定の個人のみで発症する理由については遺伝的素因が考えられているが、その詳細は明らかではない。遺伝的背景が関与する根拠としては、クロラムフェニコールによる再生不良性貧血が、親族や一卵性双生児の両方に発症した報告がある²⁾。遺伝的素因としては、ヒト白血球抗原（HLA）や薬物代謝酵素の遺伝子多型が考えられている。

(4) 投薬上のリスク因子

細胞毒である抗がん剤やクロラムフェニコールのように用量依存性の発症機序が考えられている医薬品では、投与量や投与間隔が再生不良性貧血の発症に関連するが、多くの医薬品では特異反応によるものであり、通常の投与量や投与間隔でも発症しうるため、予測が困難である。

(5) 患者もしくは家族等が早期に認識しうる症状

汎血球減少による貧血、出血傾向、感染症などがみられた場合には、血液検査によって本症が発見される。本症の原因となりうる医薬品、そうでなくても長期間医薬品を投与する場合には、定期的に血液検査をおこなうことで、症状が出現する前に本症を発見することが可能である。

(6) 早期発見に必要な検査と実施時期

末梢血の血液検査、さらに血液検査で異常がみられた場合には、骨髄検査をすることでその診断は比較的容易である。これまでに再生不良性貧血の副作用報告がある医薬品については、投薬中は4週間に1回、定期的に白血球分画を含めた血液検査を実施することが望ましい。

2. 副作用の概要

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症候群である。それぞれの血球減少の程度に応じて、貧血、出血症状、易感染症が出現する。軽症から最重症に分類されるが、重症や最重症患者においては、十分な治療が行われなければ短期間に死亡にいたるケースも多い。わが国における年間新患発生数は人口100万人あたり5人前後と推定

されており、これは欧米の 2~3 倍の発症率である。その大部分は、血液幹細胞を標的とした自己免疫疾患と考えられており、医薬品に起因すると考えられる再生不良性貧血の発症頻度は低く、わが国の最近の統計では 5%以下である。

再生不良性貧血の発症と医薬品との因果関係やその発症機序については不明な点が多く、発症機序に関する研究も細胞免疫機序の解明が主である。医薬品による再生不良性貧血の発症機序として、用量依存性の場合もあるが、その多くは特異反応によるものと考えられている。

(1) 自覚的症状

汎血球減少に基づく様々な症状が出現する。重要な症状としては、労作時の息切れ、動悸、めまいなどの貧血症状や歯肉出血、鼻出血、血尿などの出血症状がみられる。好中球減少による重症感染症に罹患した場合には、発熱が持続する。

(2) 他覚的症状

顔面蒼白などの貧血症状や体幹や四肢の出血斑、歯肉出血などの出血症状がみられる。

(3) 臨床検査値

血液検査で汎血球減少を認める。汎血球減少とは、ヘモグロビン：男 12.0 g/dL 未満、女 11.0 g/dL 未満、白血球：4000/ μ L 未満、血小板：10 万/ μ L 未満を指す。骨髄穿刺所見では、有核細胞数の減少、特に巨核球の減少とリンパ球比率の増加が特徴的である。血球の形態には、異形成を認めない。骨髄生検で細胞密度を評価することが望ましい。

(4) 画像診断所見

骨髄穿刺や骨髄生検で評価できるのは、ごく一部の骨髄に限られるので、全身の造血能を評価するために胸椎や腰椎の MRI をとることもある。典型的な再生不良性貧血では、脂肪髄のため T1 強調画像では均一な高信号となる。

(5) 病理検査所見

骨髄生検像では、細胞密度の低下がみられる。

(6) 発生機序

特定の個人のみ医薬品に起因する再生不良性貧血が発症する理由については、不明といわざるを得ないが、最近では医薬品の解毒作用をもつ酵素の遺伝子多型に関する研究が行われている。

抗てんかん薬による薬剤性再生不良性貧血に罹患した患者において、薬剤代謝産物を解毒する作用が減弱していることが解明されたことから³⁾、解毒作用をもつ酵素の一種である Glutathione S-transferase(GST)の遺伝子多型についての研究が行われた。ドイツにおける小児再生不良性貧血の患者の検討では、GST theta-1(GSTT1)遺伝子が欠落している null genotype を有する場合には、後天性再生不良性貧血に罹患するリスクが高いことが判明した(オッズ比: 2.8 倍)⁴⁾。韓国からの報告でも同様に、GSTM1,GSTT1 欠損遺伝子をもつ頻度は、正常人コントロールと比較していずれも高かった。(オッズ比: 3.1 倍)⁵⁾。

これら 2 つの研究は、薬剤起因性再生不良性貧血患者のみでなく、特発性を含む後天性再生不良性貧血患者を対象とした研究であるが、医薬品に

起因する再生不良性貧血の発症機序を考えるうえで参考となる研究である。

(7) 医薬品ごとの特徴

投与量に依存性のタイプは、医薬品の投与の中止により可逆的に回復するが、特異反応によるものは用量非依存性で不可逆的変化であり、十分な治療がおこなわれなければその予後は不良である。すぐに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く、発症機序がよく研究されているクロラムフェニコールにおいては、両方の機序が関与すると考えられている。

最近では、慢性関節リウマチの治療薬として低用量メトトレキサート (MTX) が広く用いられているが、MTXに起因する汎血球減少が注目されている。Limらは、1999年から2004年までに25例のMTXによる汎血球減少を経験し、そのうち5例が敗血症により死亡したことを報告している⁶⁾。わが国においても、汎血球減少をおこした原因医薬品として副作用報告されている原因医薬品のうちでは、MTXが最も多い。MTX投与中に汎血球減少をきたすリスクファクターとしては、1) 腎不全の合併、2) 葉酸欠乏、3) 高年齢、4) 低タンパク血症、5) プロトンポンプインヒビター (PPI) や利尿薬の併用などがあげられている。

(8) 副作用発現頻度

再生不良性貧血の発症自体が人口100万人あたり年間5人程度とごく稀であり、そのうち医薬品に起因するものはさらに少数である。よって、各医薬品による再生不良性貧血の発症頻度は明らかにされていない。