

(案)

重篤副作用疾患別対応マニュアル

薬剤性貧血

(溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、
赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血)

平成 19 年 月

厚生労働省

本マニュアルの作成に当たっては、学術論文、各種ガイドライン、厚生労働科学研究事業報告書、独立行政法人医薬品医療機器総合機構の保健福祉事業報告書等を参考に、厚生労働省の委託により、関係学会においてマニュアル作成委員会を組織し、社団法人日本病院薬剤師会とともに議論を重ねて作成されたマニュアル案をもとに、重篤副作用総合対策検討会で検討され取りまとめられたものである。

○日本臨床血液学会マニュアル作成委員会

池田 康夫	慶應義塾大学医学部長
朝倉 英策	金沢大学医学部附属病院高密度無菌治療部助教授
岡本 真一郎	慶應義塾大学医学部内科助教授
小島 勢二	名古屋大学大学院医学系研究科小児科学教授
檀 和夫	日本医科大学第三内科教授
藤村 欣吾	広島国際大学薬学部病態薬物治療学講座教授
森 眞由美	東京都保健医療公社多摩北部医療センター一院長
矢野 尊啓	国立病院機構東京医療センター血液内科医長
和田 英夫	三重大学大学院医学系研究科病態解明学講座 臨床検査医学分野助教授

(敬称略)

○社団法人日本病院薬剤師会

飯久保 尚	東邦大学医療センター大森病院薬剤部室長
井尻 好雄	大阪薬科大学・臨床薬剤学教室助教授
大嶋 繁	城西大学薬学部医薬品情報学教室助教授
小川 雅史	大阪市立大学医学部附属病院薬剤部副部長
大浜 修	医療法人医誠会都志見病院薬剤部長
笠原 英城	日本橋フーマ(株)柳屋ビル薬局
小池 香代	名古屋市立大学病院薬剤部主幹
後藤 伸之	名城大学薬学部医薬品情報学研究室教授
鈴木 義彦	国立国際医療センター薬剤部副薬剤部長
高柳 和伸	財団法人倉敷中央病院薬剤部
濱 敏弘	癌研究会有明病院薬剤部長
林 昌洋	国家公務員共済連合会虎の門病院薬剤部長

(敬称略)

○重篤副作用総合対策検討会

飯島	正文	昭和大学病院院長・医学部皮膚科教授
池田	康夫	慶應義塾大学医学部長
市川	高義	日本製薬工業協会医薬品評価委員会 PMS 部会 運営幹事
犬伏	由利子	消費科学連合会副会長
岩田	誠	東京女子医科大学病院神経内科主任教授・医学部 長
上田	志朗	千葉大学大学院薬学研究院医薬品情報学教授
笠原	忠	共立薬科大学薬学部生化学講座教授
栗山	喬之	千葉大学医学研究院加齢呼吸器病態制御学教授
木下	勝之	社団法人日本医師会常任理事
戸田	剛太郎	財団法人船員保険会せんぽ東京高輪病院院長
山地	正克	財団法人日本医薬情報センター理事
林	昌洋	国家公務員共済連合会虎ノ門病院薬剤部長
※	松本	和則 国際医療福祉大学教授
	森田	寛 お茶の水女子大学保健管理センター所長

※座長 (敬称略)

本マニュアルについて

従来の安全対策は、個々の医薬品に着目し、医薬品毎に発生した副作用を収集・評価し、臨床現場に添付文書の改訂等により注意喚起する「警報発信型」、「事後対応型」が中心である。しかしながら、

- ① 副作用は、原疾患とは異なる臓器で発現することがあり得ること
- ② 重篤な副作用は一般に発生頻度が低く、臨床現場において医療関係者が遭遇する機会が少ないものもあること

などから、場合によっては副作用の発見が遅れ、重篤化することがある。

厚生労働省では、従来の安全対策に加え、医薬品の使用により発生する副作用疾患に着目した対策整備を行うとともに、副作用発生機序解明研究等を推進することにより、「予測・予防型」の安全対策への転換を図ることを目的として、平成17年度から「重篤副作用総合対策事業」をスタートしたところである。

本マニュアルは、本事業の第一段階「早期発見・早期対応の整備」（4年計画）として、重篤度等から判断して必要性の高いと考えられる副作用について、患者及び臨床現場の医師、薬剤師等が活用する治療法、判別法等を包括的にまとめたものである。

記載事項の説明

本マニュアルの基本的な項目の記載内容は以下のとおり。ただし、対象とする副作用疾患に応じて、マニュアルの記載項目は異なることに留意すること。

患者の皆様へ

- ・ 患者さんや患者の家族の方に知っておいて頂きたい副作用の概要、初期症状、早期発見・早期対応のポイントをできるだけわかりやすい言葉で記載した。

医療関係者の皆様へ

【早期発見と早期対応のポイント】

- ・ 医師、薬剤師等の医療関係者による副作用の早期発見・早期対応に資するため、ポイントになる初期症状や好発時期、医療関係者の対応等について記載した。

【副作用の概要】

- ・ 副作用の全体像について、症状、検査所見、病理組織所見、発生機序等の項目毎に整理し記載した。

【副作用の判別基準（判別方法）】

- ・ 臨床現場で遭遇した症状が副作用かどうかを判別（鑑別）するための基準（方法）を記載した。

【判別が必要な疾患と判別方法】

- ・ 当該副作用と類似の症状等を示す他の疾患や副作用の概要や判別（鑑別）方法について記載した。

【治療法】

- ・ 副作用が発現した場合の対応として、主な治療方法を記載した。
ただし、本マニュアルの記載内容に限らず、服薬を中止すべきか継続すべきかも含め治療法の選択については、個別事例において判断されるものである。

【典型的症例】

- ・ 本マニュアルで紹介する副作用は、発生頻度が低く、臨床現場において経験のある医師、薬剤師は少ないと考えられることから、典型的な症例について、可能な限り時間経過がわかるように記載した。

【引用文献・参考資料】

- ・ 当該副作用に関連する情報をさらに収集する場合の参考として、本マニュアル作成に用いた引用文献や当該副作用に関する参考文献を列記した。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

薬剤性貧血

英語名 : Anemia

同義語 : 溶血性貧血、メトヘモグロビン血症、赤芽球ろう、鉄芽球性貧血、巨赤芽球性貧血

A. 患者の皆様へ



ここでご紹介している副作用は、まれなもので、必ず起こるというものではありません。ただ、副作用は気づかずに放置していると重くなり健康に影響を及ぼすことがあるので、早めに「気づいて」対処することが大切です。そこで、より安全な治療を行う上でも、本マニュアルを参考に、患者さんご自身、またはご家族に副作用の黄色信号として「副作用の初期症状」があることを知っていただき、気づいたら医師あるいは薬剤師に連絡してください。

血液中の赤血球数やヘモグロビンの濃度が減少し、体内の酸素が少なくなる「貧血」は、医薬品によって引き起こされる場合もあります。

何らかのお薬を服用していて、次のような症状がみられた場合には、放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

「**顔色が悪い**」、「**疲れやすい**」、「**だるい**」、「**頭が重い**」、「**どうき**」、「**息切れ**」、ときに「**狭心症**」又は「**認知症**」様の症状

1. やくざいせいひんけつ 薬剤性貧血とは？

貧血とは、血液中の赤血球数やヘモグロビンの濃度が減少し、体内の酸素が少なくなる状態のことです。ヘモグロビンは赤血球の中にあり、赤血球の赤い色を構成している部分で、肺から取り入れた酸素を体のすみずみまで運搬する役目を負っています。赤血球があっても、中身のヘモグロビンが少ないと酸素を十分に運べません。そのため、貧血の定義は赤血球数ではなく、ヘモグロビンの濃度で決まっています。

世界保健機関（WHO）では、成人男性の場合ヘモグロビン濃度 13g/dL 未満、成人女性の場合 12g/dL 未満を貧血と定義しています。

ヘモグロビンが減ると、体内の酸素が少なくなります。また、代わりにそれを補うために心臓から多量の血液を体内に送り出すという作用も同時に出現するため、「顔色が悪い」、「疲れやすい」、「だるい」、「頭が重い」、「どうき」、「息切れ」、ときに「狭心症」又は「認知症」様の症状まで出現します。これらの症状の程度は、貧血の程度と、貧血が急に起きたのか、ゆっくり進行したのかによって違います。

貧血の原因は様々ですが、医薬品も原因のひとつです。頻度はあまり高くありませんが、抗生物質、げねつしょうえんちんつうやく解熱消炎鎮痛薬、しょうかせいかいようちりょうやく消化性潰瘍治療薬をはじめ多くの医薬品で、副作用として貧血を起こすことがあります。

2. 早期発見と早期対応のポイント

「顔色が悪い」、「疲れやすい」、「だるい」、「頭が重い」、「ど
うき」、「息切れ」、ときに「狭心症」、「認知症」様の症状など
の症状がみられた場合で、医薬品を服用している場合には、
放置せずに、ただちに医師・薬剤師に連絡してください。

医薬品による貧血は、飲み始めてから比較的すぐに起きる
場合と、数ヶ月後に起きる場合があります。上記の症状が出
た場合には、医療機関を受診し、貧血がないかどうかの血液
検査を受けることが勧められます。このとき、服用中の医薬
品、最近まで服用していた医薬品名を担当医師に伝えるため、
お薬手帳を持参してください。

貧血がおきる原因は様々ですが、貧血と診断され、原因を
精査した上でなお医薬品が原因と考えられる場合には、可能
性の高い医薬品の服用を中止することになります。中止によ
り、多くの場合、1～2週間で治ります。なお、貧血が生じ
る可能性が非常に高い医薬品を服用する場合には、あらかじ
め医師から説明を受け、定期的に血液検査を受けることが望
まれます。

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独
立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情
報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>



B. 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出来る。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が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り一般的に起こる用量依存性の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

「顔色が悪い」、「易疲労感」、「倦怠感」、「頭重感」、「動悸」、「息切れ」、時には「狭心症」、「認知症」様の症状

(2) 副作用の好発時期

発症機序により異なる。最も発生頻度の高い、免疫学的機序による溶血性貧血は、投薬後 7～10 日目に多いが、以前に感作されている場合には、数時間～1 日で生じる。医薬品の関与により、赤血球に対する自己抗体ができて溶血する場合は、3～6 ヶ月後に生じる頻度が高い。

赤芽球癆^{ろう}をきたす場合にも、数ヶ月間投与後に生じることが多い。

(3) 患者側のリスク因子

赤血球の酵素である glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) 欠損症、グルタチオン系代謝の欠損症や不安定ヘモグロビン症の患者では、メトヘモグロ빈をヘモグロビンに還元し維持する能力が欠損している。よって、サラゾスルファピリジン、スルファメトキサゾールなどの酸化ストレスを負荷する医薬品の投与でメトヘモグロビン血症をきたし、溶血する頻度が高い¹⁾。免疫学的機序による溶血を生じる医薬品では、高齢者で発生頻度が高いという報告²⁾があるが、医薬品の代謝に関わる器官の加齢に伴う変化を考慮する必要があると思われる。

(4) 投薬上のリスク因子

後に述べるハプテン型溶血をきたす医薬品では、大量投与によって溶血が生じる。ペニシリン大量投与 (10^7 単位) 時の溶血が代表的である³⁾。

(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）

貧血症状が出現した場合には、血液検査によって確定される。しかし、ヘモグロビンの減少が徐々に生じた場合には、自覚症状に乏しいので、貧血をきたす頻度が比較的高い医薬品を投与する場合には、貧

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⁴⁾。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B₁₂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B₁₂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性異常がある場合：

G6PD欠損症などヘモグロビン還元代謝系に先天性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¹⁾。

免疫学的機序による溶血⁵⁾

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⁶⁾、テトラサイクリン⁷⁾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⁸⁾。テイコプラニン⁹⁾、オメプラゾール¹⁰⁾ リファンピシン¹¹⁾ 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¹²⁾。

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 (α -メチルドパ) が代表である¹³⁾。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¹⁴⁾。抗菌剤のレボフロキサシンやフルオロキノロン¹⁵⁾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¹⁶⁾。

赤芽球癆

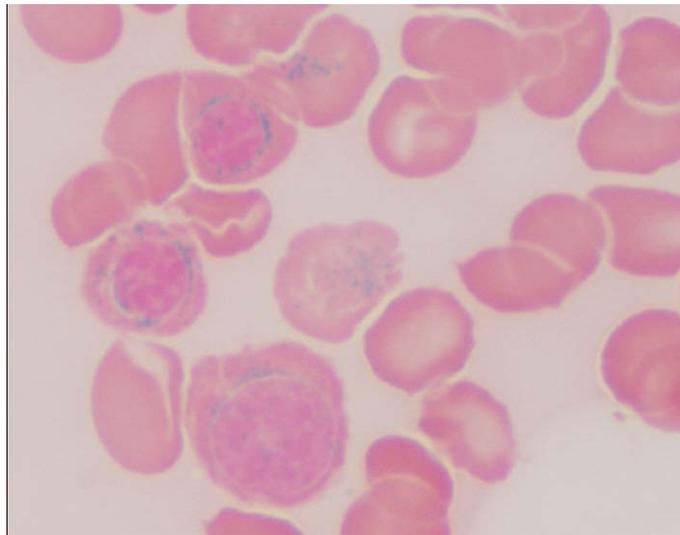
医薬品が直接赤血球の造血を抑制する、赤芽球に対する自己抗体が産生されて生じるという報がある¹⁷⁾が明らかではない。フェニトイン (ジフェニルヒダントイン)、イソニアジド、アザチオプリンなどによる頻度が高い¹⁷⁾。ラニチジンでは、クームス陽性であるが、赤血球産生が低下している貧血を生じたという報告がある¹⁸⁾。この患者血清と医薬品を同時に加え正常骨髓細胞を培養すると赤芽球前駆細胞 (BFU-E) のコロニー形成が阻害された事から考察すると、免疫複合体型の機序で赤血球および赤芽球前駆細胞を溶血すると考えられる。

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¹⁹⁾。

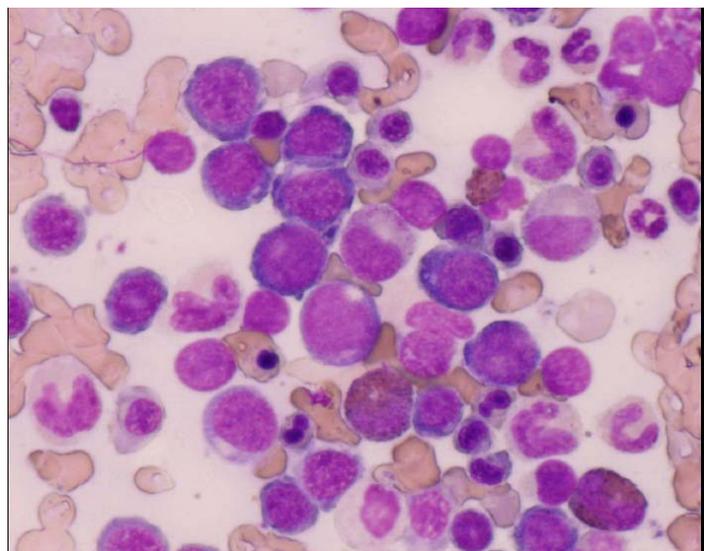
図1 鉄芽球貧血



巨赤芽球性貧血²⁰⁾

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B₁₂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H₂ブロッカーの長期投与により、ビタミンB₁₂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⁴⁾

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²¹⁾。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²²⁾。

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²³⁾。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

あり、医薬品存在下でのみ間接クームテストの結果が陽性になるので鑑別が可能である。また、医薬品投与中止で直接クームテストの結果は短期間に陰性になる。自己抗体型では鑑別は不可能である。

いずれも、医薬品の投与中止により、溶血が消失することが、最大の鑑別点となる。医薬品の再投与は、医薬品による溶血の存在を明らかに出来るが、激しい溶血をきたすことがあり危険であるので原則として行わない。

赤芽球癆、鉄芽球性貧血

骨髓異形成症候群（MDS）との鑑別が必要である。医薬品中止により回復することが唯一の鑑別点である。

5. 治療方法

溶血が出現した段階では医薬品の中止が重要である。ハプテン型や免疫複合体型では医薬品中止により速やかに溶血は消失し、貧血から回復する。ステロイドホルモンや免疫抑制剤が必要になることは非常に稀であるが、激しい自己抗体型の溶血では、これらの治療が必要であったと報告されている^{15, 16)}。

6. 典型的症例概要

重篤な副作用として厚生労働省に報告されたものの中には、抗がん剤など、その医薬品の作用機序から見て貧血の発症が必発あるいは当然と予想できるものも少なくない。薬剤性貧血の原因となる医薬品は、いずれのタイプの貧血であれ極めて多岐にわたっているが、個々の医薬品の使用頻度は時代により大きく変化する。したがって報告例数が多い医薬品が薬剤性貧血の原因として必ずしも重要であるとは限らない。本項では主として最近5年間の本邦での報告例をもとに、日常臨床での重要な医薬品と代表的症例を提示してコメントを加える。

○免疫学的機序による溶血性貧血

教科書的な従来からのベータラクタム系抗生物質に加え、近年頻用される消化性潰瘍治療薬（プロトンポンプ阻害薬オメプラゾール、ランソプラゾール、ラベプラゾールなど、ヒスタミンH₂受容体拮抗薬ファモチ

ジン)、抗ウイルス薬(リバビリン、ラミブジン、リン酸オセルタミビル)やプリンアナログ抗腫瘍薬(フルダラビン、クラドリビン)、抗けいれん薬(フェニトインなど)が報告されている。

抗生物質の中でもセフォテタン、セフチゾキシム、セフトリアキソン、セフカペンピボキシム、フロモキシセフなどセファロスポリン系が目立っており、クラリスロマイシン、ミカファンギンも見られる。経口糖尿病薬アカルボースも複数例の報告がある。

【症例1】80歳代男性。フルダラビン²⁴⁾

約3年間の慢性リンパ性白血病の経過観察のための通院後、4週ごとのシクロホスファミド投与を開始され、病勢をコントロールされていた。約7年後、肝脾腫が増大し、WBC 46,700/ μ Lと増加、Hb 10.0 g/dL、PLT 10×10^4 / μ Lとなって入院、クームス試験は陰性で、フルダラビン 25 mg/m² 5日間1コースでWBC 4,600/ μ Lと著減し、肝脾腫も軽快したため退院した。その後は無治療で経過を観察されたが、フルダラビン投与6ヶ月後に徐々に貧血が進行してHb 7.5 g/dL、WBC 15,600/ μ Lとなり、網状赤血球 10.84%と増加、血清LDH 378 IU/Lと上昇、総ビリルビン/間接ビリルビン 6.74/4.87 mg/dLと増加、ハプトグロビンの消失(<10 mg/dL)を認めた。クームス試験は陽性に転じ、自己免疫性溶血性貧血と診断された。リツキシマブ 375 mg/m²の1回投与により、フルダラビン投与9ヶ月後にはWBC 5,200/ μ L、網状赤血球 5.84%と低下したが貧血は持続し、プレドニゾン 0.5 mg/kgを開始された。その1ヶ月後にはWBC 7,800/ μ L、Hb 9.8 g/dL、LDH 170 IU/Lと著明な改善を認めた。

(解説) 慢性リンパ性白血病患者では、自己免疫性溶血性貧血の合併頻度が高いことが知られているが、本例ではフルダラビン投与と時期を同じくして発症しており、医薬品の関与が濃厚と考えられる。文献的にも複数の報告が見られるが、最近本邦で同薬の関与が疑われる赤芽球癆の報告も1例見られる。

【症例2】80歳代女性。オメプラゾール¹⁰⁾

逆流性食道炎と診断され(WBC 4,100/ μ L、Hb 11.6 g/dL、PLT 12.6×10^4 / μ L)、オメプラゾール 20 mg投与を開始された。1ヶ月以内に動悸、息切れ、全身倦怠感が出現し、2ヶ月後にも増悪、WBC 17,300/ μ L、Hb 6.4 g/dL、網状赤血球 32.5%、PLT 0.1×10^4 / μ Lで、クームス試験陽性、血清ハプトグロビン著減(<10 mg/dL)などより、オメプラゾールにより誘発された自己免疫性溶血性貧血、血小板減少症と診断された。オメプラゾールによる患者リンパ球刺激試験は陰性であったが、溶血性貧血発症時に

抗オメガラゾールIgG抗体が認められ、病状と相関して推移した。溶血性貧血は医薬品の中止のみで軽快し、3ヶ月後にHb 9.8 g/dL、PLT $16.0 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、5ヶ月後にHb 11.6 g/dL、PLT $13.8 \times 10^4 / \mu\text{L}$ となってクームス試験も陰性化した。

（解説）消化性潰瘍治療薬プロトンポンプ阻害薬（PPI）による血液系副作用は自己免疫性溶血性貧血、顆粒球減少症、血小板減少症と種々報告されている。本例以外にも近年ランソプラゾール²⁵⁾、ラベプラゾールによる溶血性貧血本邦例が報告されている。ファモチジンを含むヒスタミンH₂受容体拮抗薬による溶血性貧血も見られるが、近年はPPIの使用頻度が急激に増加しており、留意すべきと考えられる。

【症例3】40歳代女性。セフカペンピボキシル²⁶⁾

38°C台の発熱が出現し、スクリーニング検査および産婦人科的精査で卵巣膿瘍と診断された。翌月初旬よりセフカペンピボキシルを投与され解熱したが、卵巣腫大が持続したため1ヶ月後に右卵巣切除術を施行された。術前検査ではクームス試験は陰性であった。術後セフメタゾール6日間投与に続いてセフカペンピボキシルを投与したところ3日後に39°C以上の高熱とヘモグロビン尿が出現した。抗生物質をフロモキシセフに変更したが、症状は持続し、貧血の進行と腎機能障害を認めた。WBC $2,600 / \mu\text{L}$ 、Hb 5.2 g/dL、PLT $10.6 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、網状赤血球 $10.2 \times 10^4 / \mu\text{L}$ 、クームス試験陽性、血清LDH 2,209 IU/L、AST 87 IU/L、ALT 23 IU/L、TB 1.8 mg/dL、BUN 49 mg/dL、Cr 3.8 mg/dL、ハプトグロビン著減(<6 mg/dL)、検尿で尿潜血反応(3+)も沈渣上赤血球を認めずヘモグロビン尿を示唆した。

症状および所見より血管内溶血を伴った急性の溶血性貧血と診断し、原因として医薬品セフカペンピボキシル、フロモキシセフを疑い、抗生物質の投与を中止、輸液、利尿剤、ハプトグロビン、副腎皮質ステロイド投与を行った。発熱、ヘモグロビン尿は2日後に消失し、貧血、腎機能も遅れて改善、2週間後には異常検査値はほぼ正常化し、クームス試験も陰性化した。医薬品添加による抗グロブリン試験ではフロモキシセフで試験管内凝集が確認された。

（解説）1980年代後半から海外で10名以上の死亡例を出した抗生物質セフォテタンによる薬剤性溶血性貧血に近い病態と考えられる。ベータラクタム系抗生物質の関与する免疫複合体型（薬剤・赤血球膜抗原・抗体3者複合体型）機序の溶血性貧血では少量の薬剤

で短期間に誘導されうる特徴を有し、しかも赤血球表面の細胞膜上の補体活性化により急激な血管内溶血を起こしうるので、本例のごとくヘモグロビン尿症、腎不全を惹起することがあるので注意を要する。

○赤芽球癆

症例数は少ないが、抗けいれん薬、特にバルプロ酸ナトリウム、フェニトインの報告が見られる。アミオダロンは、赤芽球癆の原因医薬品としては初例が報告された²⁷⁾。近年増えているのはエリスロポエチン投与下に慢性血液透析を受けている腎不全患者に見られる赤芽球癆で、抗エリスロポエチン（EPO）抗体が認められるものとそうでないものが報告されている²⁸⁾。発症機序が明らかでない症例も多く、「薬剤性」といえるかどうか疑問であるが、注意を喚起するため、本項に記載しておく。

【症例 4】60 歳代男性。バルプロ酸ナトリウム²⁹⁾

複数回の意識消失発作を起こし、てんかんと診断され、6ヶ月後よりバルプロ酸ナトリウム(VPA)の内服を開始した。開始時にはHb 13.5 g/dLであった。投与開始4ヶ月後ふらつきを訴え、高度の貧血を来たして入院した。WBC 5,010/ μ Lで分画に異常はなく、Hb 5.1 g/dL、MCV 86.6fl、PLT 14.7×10^4 / μ Lで網状赤血球は0.3%と著明に低下していた。血清ハプトグロビンは軽度低値を示したが、ビリルビン、LDHは正常で、クームス試験は陰性であり、溶血性貧血は否定的であった。エリスロポエチン値は3,610 mIU/mLと増加、抗ヒトパルボウイルスB19 IgM抗体は陰性、胸腺腫なし。骨髓穿刺では有核細胞数正常で造血3系統に異形成を認めないが、赤芽球の高度低形成を認めた。医薬品VPAによる赤芽球癆と診断し、原因医薬品中止のみで経過を観察したが改善なく、副腎皮質ステロイド、シクロスポリン投与によって軽快した。

（解説）赤芽球癆の原因医薬品としては50種類以上が報告されているが、発症機序は不明であるものがほとんどである。

【症例 5】60 歳代男性。エポエチン³⁰⁾

腎性貧血(Hb 8.5 g/dL, Cr 2.5 mg/dL)と診断され、エポエチン β 6,000単位を2週に1回皮下注開始。5ヶ月後にはHb 9.8 g/dLと改善したが、7ヶ月後にはHb 5.4 g/dLと低下してエポエチン β を12,000単位に増量するも反応なく、網状赤血球の著減、骨髓検査で赤芽球系細胞の著減を認めて赤芽球癆と診断された。エリスロポエチン血中濃度 $<1.0 \mu$ IU/mL、

パルボウイルス B19 IgM 抗体陰性で、中和能を有する抗 EPO 抗体陽性であった。10 ヶ月後には血液透析を導入し 11 ヶ月後にはシクロスポリン投与を開始し、抗 EPO 抗体価は低下したが赤芽球癆は回復しなかった。

(解説) エポエチン α 使用例が β 使用例に比して圧倒的に多いが、製剤への添加剤の種類、医薬品の保管状態、投与方法、地域・個人差などが免疫原性に変化を与え、発生率に影響しているという。抗 EPO 抗体陰性の慢性腎不全患者に見られる赤芽球癆は増加しており、ステロイドやシクロスポリンなどの免疫抑制療法が有効な例が多いが、原因は不明である。

○鉄芽球性貧血

イソニアジド、ピラジナミドなどのよく知られた古典的医薬品の報告は影をひそめ、ウィルソン病 (Wilson 病) に二次選択薬として用いられる塩酸トリエンチンの報告が目を引く。投与対象疾患の希少性ゆえ、報告症例数は 2 例と少ないが、臨床的には重要な知見と考えられ、両者を提示しておく。

【症例 7】20 歳代男性。塩酸トリエンチン³¹⁾

約 1 年前より手指の振戦、構語障害が出現し、血清銅、セルロプラスミン低値より Wilson 病と診断された。塩酸トリエンチン投与を開始し、神経症状は徐々に改善したが、次第に全身倦怠感・易疲労感が現れて増強し、投与開始後 3 ヶ月の採血で Hb 7.2 g/dL、MCV 68 fl、MCHC 34.7%、Fe 100 μ g/dL、フェリチン 785 ng/mL であり、鉄欠乏を伴わない小球性貧血であった。骨髓穿刺では鉄染色で多数の環状鉄芽球を認め、鉄芽球性貧血と診断した。塩酸トリエンチンに生じた可能性を考慮し投与医薬品を D-ペニシラミンに変更したところ、貧血の改善を認めた。

【症例 8】10 歳代女性。塩酸トリエンチン³²⁾

反復性嘔吐を認め、黄疸、肝腫大を認められて翌月入院した。血清 Cu 63 μ g/dL、セルロプラスミン 6.4 mg/dL、尿中 Cu 4,784 μ g/L で Kayser-Fleisher 角膜輪が見られ、Wilson 病と診断された。D-ペニシラミン、硫酸亜鉛投与を開始されたが腎機能障害が出現したため、塩酸トリエンチンに変更された。しかし黄疸、凝固能低下、血小板減少が進行し、慢性肝不全と診断されたが、同時に医薬品変更後に緩徐に進行する貧血があり、骨髓穿刺を施行したところ正～軽度低形成骨髓に環状鉄芽球 40%を認め、造血細胞の形態異常は認めなかった。塩酸トリエンチンに

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^{33), 34)}、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³⁵⁾

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 99 fl, 血中ビタミンB₁₂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B₁₂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 Med*. 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, Basty 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：抗オメプラール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: Immun 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: Sever 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。

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-2b (遺伝子組換え)	9
		インターフェロン アルファ-2b	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	

		その他	79
		合 計	125
	赤芽球癆	リン酸フルダラビン	4
		バルサルタン	4
		塩酸チクロピジン	2
		ロサルタンカリウム	2
		カンデサルタンシレキセチル	2
		ミコフェノール酸モフェチル	2
		ホスフルコナゾール	2
		フェノバルビタール	2
		テオフィリン	2
		フェニトイン	2
		その他	11
		合 計	35
平成 17 年度（平成 18 年 10 月集計）	貧血	ペグインターフェロン アルファ-2 a（遺伝子組換え）	18
		リバビリル	9
		テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム	9
		ジドブジン	9
		アスピリン	8
		塩酸ノギテカン	7
		塩酸ゲムシタビン	7
		塩酸アムルピシン	7
		ラミブジン	7
		ペグインターフェロン アルファ-2 b（遺伝子組換え）	7
		その他	227
		合 計	315
	溶血性貧血	シクロスポリン	3
		グリメピリド	3
		グリベンクラミド	3
		酢酸リュープロレリン	2
		塩酸チクロピジン	2
		ランソプラゾール	2
		ラベプラゾールナトリウム	2
		アゾセミド	2
		ファモチジン	2
		ジクロフェナクナトリウム	2
		その他	41

		合 計	64
	赤芽球癆	リツキシマブ（遺伝子組換え）	3
		エポエチンβ（遺伝子組換え）	3
		アスピリン	2
		フロセミド	2
		リン酸フルダラビン	1
		グリメピリド	1
		ジドブジン	1
		ダントロレンナトリウム	1
		パクリタキセル	1
		バルプロ酸ナトリウム	1
		その他	8
		合 計	24

※ 医薬品の販売名、添付文書の内容等を知りたい時は、このホームページにリンクしている独立行政法人医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページの、「添付文書情報」から検索することができます。

<http://www.info.pmda.go.jp/>

参考2 ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) ver. 9.1 における主な 関連用語一覧

日米 EU 医薬品規制調和国際会議 (ICH) において検討され、取りまとめられた「ICH 国際医薬用語集 (MedDRA)」は、医薬品規制等に使用される医学用語 (副作用、効能・使用目的、医学的状态等) についての標準化を図ることを目的としたものであり、平成16年3月25日付薬食安発第0325001号・薬食審査発第0325032号厚生労働省医薬食品局安全対策課長・審査管理課長通知「「ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J)」の使用について」により、薬事法に基づく副作用等報告において、その使用を推奨しているところである。

「貧血」に関連する用語数は極めて多いので下記には<貧血>で検索される PT (基本語) および「SMQ: 赤血球減少症」および「SMQ: 溶血性障害」の狭域検索に含まれる PT を示した。

また、近頃開発され提供が開始されている MedDRA 標準検索式 (SMQ) では「SMQ: 溶血性障害」および「SMQ: 造血障害による血球減少症」のサブ SMQ として「SMQ: 赤血球減少症」が開発されており、MedDRA でコーディングされたデータから包括的に該当症例を検索することができる。

名称	英語名
○ PT: 基本語 (Preferred Term)	
クームス試験陰性溶血性貧血	Coombs negative haemolytic anaemia
クームス試験陽性溶血性貧血	Coombs positive haemolytic anaemia
ハインツ小体貧血	Anaemia Heinz body
ビタミンB12欠乏性貧血	Anaemia vitamin B12 deficiency
ビタミンB6欠乏性貧血	Anaemia vitamin B6 deficiency
ピルビン酸キナーゼ欠乏性貧血	Pyruvate kinase deficiency anaemia
ヘキソキナーゼ欠乏性貧血	Hexokinase deficiency anaemia
悪性疾患下の貧血	Anaemia of malignant disease
悪性貧血	Pernicious anaemia
遺伝性鉄芽球性貧血	Hereditary sideroblastic anaemia
遺伝性溶血性貧血	Hereditary haemolytic anaemia
温式溶血性貧血	Warm type haemolytic anaemia
芽球増加を伴う不応性貧血	Refractory anaemia with an excess of blasts
鎌状赤血球貧血	Sickle cell anaemia
鎌状赤血球貧血クリーゼ	Sickle cell anaemia with crisis
鎌状赤血球貧血による手足症候群	Hand and foot syndrome secondary to sickle cell anaemia

球状赤血球性貧血	Spherocytic anaemia
巨赤芽球性貧血	Anaemia megaloblastic
欠乏性貧血	Deficiency anaemia
血液型不適合による新生児溶血性貧血	Blood incompatibility haemolytic anaemia of newborn
酵素特異性溶血性貧血	Haemolytic anaemia enzyme specific
高色素性貧血	Hyperchromic anaemia
再生不良性貧血	Aplastic anaemia
自己免疫性溶血性貧血	Anaemia haemolytic autoimmune
出血性貧血	Haemorrhagic anaemia
術後貧血	Anaemia postoperative
小球性貧血	Microcytic anaemia
新生児失血性貧血	Blood loss anaemia neonatal
新生児貧血	Anaemia neonatal
腎性貧血	Nephrogenic anaemia
正色素性正球性貧血	Normochromic normocytic anaemia
先天性再生不良性貧血	Congenital aplastic anaemia
先天性貧血	Congenital anaemia
大球性貧血	Anaemia macrocytic
蛋白欠乏性貧血	Protein deficiency anaemia
低形成性貧血	Hypoplastic anaemia
低色素性貧血	Hypochromic anaemia
鉄芽球性貧血	Sideroblastic anaemia
鉄欠乏性貧血	Iron deficiency anaemia
妊娠貧血	Anaemia of pregnancy
白赤芽球性貧血	Leukoerythroblastic anaemia
微小血管症性溶血性貧血	Microangiopathic haemolytic anaemia
貧血	Anaemia
貧血性低酸素症	Anaemic hypoxia
不応性貧血	Refractory anaemia
慢性疾患の貧血	Anaemia of chronic disease
溶血性黄疸性貧血	Haemolytic icteroaemia
溶血性貧血	Haemolytic anaemia
葉酸欠乏性貧血	Anaemia folate deficiency
冷式溶血性貧血	Cold type haemolytic anaemia
棘細胞性貧血	Spur cell anaemia
脾性貧血	Anaemia splenic

赤芽球数減少	Erythroblast count decreased
赤芽球癆	Aplasia pure red cell
赤血球系成熟停止	Erythroid maturation arrest
赤血球減少症	Erythropenia
赤血球数減少	Red blood cell count decreased
前赤芽球数減少	Proerythroblast count decreased
網状赤血球数減少	Reticulocyte count decreased
網赤血球減少症	Reticulocytopenia
A B O 不適合	ABO incompatibility
R h 抗体陽性	Rhesus antibodies positive
R h 不適合	Rhesus incompatibility
エヴァンズ症候群	Evan's syndrome
クームス試験陽性	Coombs test positive
ハプトグロビン減少	Haptoglobin decreased
ヘモグロビン血症	Haemoglobinaemia
ヘモグロビン尿	Haemoglobinuria
寒冷凝集素陽性	Cold agglutinins positive
間接クームス試験陽性	Coombs indirect test positive
血管外溶血	Extravascular haemolysis
血管内溶血	Intravascular haemolysis
抗赤血球抗体陽性	Anti-erythrocyte antibody positive
新生児 A B O 溶血性疾患	ABO haemolytic disease of newborn
新生児 R h 溶血性疾患	Rhesus haemolytic disease of newborn
新生児溶血	Haemolysis neonatal
赤芽球症	Erythroblastosis
胎児赤芽球症	Erythroblastosis foetalis
直接クームス試験陽性	Coombs direct test positive
同種異系免疫化	Alloimmunisation
同種免疫性溶血性疾患	Isoimmune haemolytic disease
尿中ヘモグロビン陽性	Haemoglobin urine present
発作性夜間血色素尿症	Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria
発熱性非溶血性輸血反応	Febrile nonhaemolytic transfusion reaction
無胆汁色素尿性黄疸	Jaundice acholuric
輸血反応	Transfusion reaction
溶血	Haemolysis
溶血性尿毒症症候群	Haemolytic uraemic syndrome
溶血性輸血反応	Haemolytic transfusion reaction