

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<sup>15, 16)</sup>。

## 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H<sub>2</sub>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<sup>24)</sup>

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/ $\mu$ Lと増加、Hb 10.0 g/dL、PLT  $10 \times 10^4$ / $\mu$ 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/m<sup>2</sup> 5日間1コースでWBC 4,600/ $\mu$ 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/ $\mu$ 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/m<sup>2</sup>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/ $\mu$ L、網状赤血球 5.84%と低下したが貧血は持続し、プレドニゾロン 0.5 mg/kgを開始された。その1ヶ月後にはWBC 7,800/ $\mu$ 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<sup>10)</sup>

逆流性食道炎と診断され(WBC 4,100/ $\mu$ L、Hb 11.6 g/dL、PLT  $12.6 \times 10^4$ / $\mu$ 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/ $\mu$ L、Hb 6.4 g/dL、網状赤血球 32.5%、PLT  $0.1 \times 10^4$ / $\mu$ 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<sup>25)</sup>、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H<sub>2</sub>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<sup>26)</sup>

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<sup>27)</sup>。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<sup>28)</sup>。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<sup>29)</sup>

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/ $\mu$ Lで分画に異常はなく、Hb 5.1 g/dL、MCV 86.6fl、PLT  $14.7 \times 10^4$ / $\mu$ 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<sup>30)</sup>

腎性貧血(Hb 8.5 g/dL, Cr 2.5 mg/dL)と診断され、エポエチン $\beta$  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 $\beta$ 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 $\alpha$  使用例が $\beta$  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<sup>31)</sup>

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  $\mu$ 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<sup>32)</sup>

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  $\mu$ g/dL、セルロプラスミン 6.4 mg/dL、尿中 Cu 4,784  $\mu$ 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