

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あたって

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。脂質異常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

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、最近では頻度が少ないが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。

1. 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:10.0 g/dL未満、好中球:1500/ μ L未満、血小板:10万/ μ L未満のうち少なくとも2項目を満たすものを指す。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、赤芽球にしばしば異形成を認めるが、顆粒球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

再生不良性貧血の原因となりうる薬剤および化学物資として表 1 にあげるのが知られている。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变化であり、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。クロラムフェニコールは近年、使われることが極めて少なくなっており、そのためクロラムフェニコールによる再生不良性貧血は稀になっている。

表 1 にあげた薬剤のうち、再生不良性貧血との因果関係が明らかなものはクロラムフェニコールである。その他の薬剤についてはチャレンジテストによって因果関係が確認されているわけではないので、再生不良性貧血の誘因であるという確証はない。鎮痛薬、抗菌薬、免疫抑制薬などによる再生不良性貧血では、その投薬のきっかけとなった感染症や自己免疫疾患が発症に関与した可能性もある。例えば、潰瘍性大腸炎に対するペントサ投与後に発症する再生不良性貧血が「ペントサによる再生不良性貧血」として報告されているが、このような例ではしばしば PNH タイプ血球が検出される。したがって、このような例はペントサが原因というよりも、潰瘍性大腸炎に合併した免疫病態による再生不良性貧血であった可能性が高い。実際に、「薬剤性」の再生不良性貧血であっても、特発性の再生不良性貧血と同様に免疫抑制療法によって改善することがしばしば報告されている。したがって、ある再生不良性貧血が「薬剤性」であるかどうかの判断は慎

重に行う必要がある。

最近では、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。

表 1. 再生不良性貧血の原因となりうる薬剤 および 化学物質

抗生物質	クロラムフェニコール スルホンアミド ペニシリン テトラサイクリン
抗リウマチ薬	メトトレキサート 金製剤 ペニシラミン
抗炎症薬	フェニルブタゾン インドメタシン ジクロフェナク ナプロキセン ピロキシカム
抗痙攣薬	フェニトイン カルバマゼピン
抗甲状腺薬	プロピルチオウラシル
抗うつ薬	フェノチアジン系薬剤
経口糖尿病薬	クロルプロパミド
抗マラリア薬	クロロキン

化学物質	ベンゼン 有機塩素を含む殺虫剤 クロロフェノール(防腐剤) 裁断油 メチレンデオキシメタンフェタミン(覚醒剤)
------	---

(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。

2. 副作用の判別基準 (判別方法)

薬剤性再生不良性貧血においても、他の原因による再生不良性貧血と同様の診断基準や重症判定基準が用いられる。表 2 には、厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班によって提案されている診断基準、表 3 には重症度分類を示す。

表 2 再生不良性貧血の診断基準 (平成 28 年度改訂)

-
- 臨床所見として、貧血、出血傾向、ときに発熱を認める。
 - 以下の 3 項目のうち、少なくとも二つを満たす。
ヘモグロビン濃度 ; 10.0g/dl 未満 好中球 ; 1,500/μl 未満 血小板 ; 10 万/μl 未満
 - 汎血球減少の原因となる他の疾患を認めない。汎血球減少をきたすことの多い他の疾患には、白血病、骨髄異形成症候群、骨髄線維症、発作性夜間ヘモグロビン尿症、巨赤芽球性貧血、癌の骨髄転移、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、脾機能亢進症 (肝硬変、門脈圧亢進症など)、全身性エリテマトーデス、血球貪食症候群、感染症などが含まれる。
 - 以下の検査所見が加われば診断の確実性が増す。
 - 網赤血球や未成熟血小板割合の増加がない。
 - 骨髄穿刺所見 (クロット標本を含む) は、重症例では有核細胞の減少がある。非重症例では、穿刺部位によっては有核細胞の減少がないこともあるが、巨核球は減少している。細胞が残存している場合、赤芽球にはしば

しば異形成があるが、顆粒球の異形成は顕著ではない。

- 3) 骨髓生検所見で造血細胞割合の減少がある。
- 4) 血清鉄値の上昇と不飽和鉄結合能の低下がある。
- 5) 胸腰椎体の MRI で造血組織の減少と脂肪組織の増加を示す所見がある。
- 6) 発作性夜間ヘモグロビン尿症形質の血球が検出される。

診断に際しては、1、2によって再生不良性貧血を疑い、3によって他の疾患を除外し、4によって診断をさらに確実なものとする。再生不良性貧血の診断は基本的に他疾患の除外による。ただし、非重症例では骨髓細胞にしばしば形態異常がみられるため、芽球・環状鉄芽球の増加や染色体異常がない骨髓異形成症候群との鑑別は困難である。このため治療方針は病態に応じて決定する必要がある。免疫病態による（免疫抑制療法がききやすい）骨髓不全かどうかの判定に有用な可能性がある検査所見として、PNH 型血球・HLA クラス I アレル欠失血球の増加、血漿トロンボポエチン高値（320 pg/ml 以上）などがある。

(厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班)

表 3 再生不良性貧血の重症度基準（平成 29 年度修正）

stage 1	軽 症	下記以外で輸血を必要としない。
stage 2	中等症	以下の 2 項目以上を満たし、
	a	赤血球輸血を必要としない。
	b	赤血球輸血を必要とするが、その頻度は毎月 2 単位未満。
		網赤血球 60,000/μl 未満
		好中球 1,000/μl 未満
		血小板 50,000/μl 未満
stage 3	やや重症	以下の 2 項目以上を満たし、毎月 2 単位以上の赤血球輸血を必要とする
		網赤血球 60,000/μl 未満
		好中球 1,000/μl 未満
		血小板 50,000/μl 未満
stage 4	重 症	以下の 2 項目以上を満たす
		網赤血球 40,000/μl 未満
		好中球 500/μl 未満
		血小板 20,000/μl 未満
stage 5	最重症	好中球 200/μl 未満に加えて、以下の 1 項目以上を満たす

網赤血球 20,000/μl 未満

血小板 20,000/μl 未満

(厚生労働省特発性造血障害に関する調査研究班)

4 . 判別が必要な疾患と判別方法

表4には、再生不良性貧血と判別すべき疾患名を示す。これらの疾患のうち特に判別が困難であるのは、骨髄が低形成の不应性貧血(RA)と骨髄不全型の発作性夜間血色素尿症(PNH)である。血球の形態異常の有無や骨髄染色体所見から、再生不良性貧血とRAを鑑別するが、RAにおいても免疫抑制療法に反応する場合があります、両疾患を厳密に区別するのは不可能である。PNHタイプ血球、HLAクラスIアレル欠失血球、染色体異常の有無、骨髄細胞密度、形態異常の有無を考慮して鑑別を行うが、同一症例で免疫病態と腫瘍性(クローン性)病態が共存する可能性もある。鑑別が難しい症例については総合的に判断し、治療を選択する必要がある。鑑別のもっとも簡便な指標は血漿トロンボポエチン(TPO)値である。TPO値は骨髄巨核球数と逆相関を示すため、巨核球数の多い進行期のMDSでは低値(<320pg/mL)を示すことが多い。逆にこれが320pg/mL以上であれば形態異常があったとしても再生不良性貧血として治療した方がよい。骨髄異形成症候群(MDS)との判別には、骨髄染色体検査が、発作性夜間ヘモグロビン尿症との判別には、ハムテスト、シュガーウォーターテストやフローサイトメトリーによるCD55陰性、CD59陰性血球の検出が有用である。

表4 再生不良性貧血の鑑別診断

骨髄が低形成を示すもの	
	再生不良性貧血
	低形成の骨髄異形成症候群
	発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部
	有毛細胞白血病の一部
	低形成性白血病
骨髄が正 過形成を示すもの	
	一次性の血液異常
	骨髄異形成症候群
	発作性夜間ヘモグロビン尿症の一部
	急性前骨髄球性白血病の一部
	有毛細胞白血病の一部
	骨髄線維症
	二次性の血液異常
	全身性エリテマトーデス
	脾機能亢進症(Banti 症候群, 肝硬変など)
	血球貪食症候群
	ビタミン B12 または葉酸の欠乏
	敗血症などの重症感染症
	アルコール依存症

5 . 治療方法

薬剤性再生不良性貧血による治療で最も重要なことは、疑わしい医薬品の服用を直ちに中止することであり、それと同時に強力な支持療法を血球減少の程度に応じ開始する。

貧血に対する赤血球輸血の施行は、ヘモグロビン値を 7 g/dL 以上に保つことが一つの目安である。血小板数が 5,000 以下/ μ L、または鼻出血などの粘膜出血がある場合は、血小板輸血の適応がある。重症感染症の合併がみ

られた場合には、適切な抗生物質、抗真菌薬を投与するとともに、好中球数が 500 / μ L 以下であれば、顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) の投与も考慮する。

医薬品の投与中止後 4 週間たっても造血の回復傾向がみられない場合には、他の原因による再生不良性貧血と同様に、1) 造血幹細胞移植、2) 免疫抑制療法、3) 蛋白同化ホルモン、4) トロンボポエチン受容体作動薬による治療も考慮する。移植では造血能の完全な回復 (治癒) が見込めるが、移植関連の合併症による死亡の危険がある。薬物療法では抗胸腺細胞グロブリン (antithymocyte globulin [ATG]) と cyclosporine A (CsA) の併用療法に Eltrombopag (EPAG) を併用する場合は最も奏効率が高い。薬剤性や肝炎後再不貧などの二次性再不貧でも有効である。奏効例のうち、一部の症例は長期間 CsA 投与の依存性となり、一部の症例は再発あるいは二次性クローン性異常 (発作性夜間ヘモグロビン尿症、骨髄異形成症候群/急性骨髄性白血病) に移行する。蛋白同化ホルモン療法は移植や免疫抑制療法に較べて忍容性は優るが、効果の点で劣る。それぞれの治療法の有効性と安全性を考慮して、個々の症例の重症度 (表 3) と年齢に応じてこれらの中から治療法を選択する。

stage1 2a : 輸血不要の軽症および中等症 (図 1)

輸血を必要としない例では自然寛解の可能性があり、従来は数ヶ月のあいだ経過観察されていた。しかしながら、免疫抑制療法の奏効率は、罹病期間が長くなるほど低下するので、最近では診断後早期に、血小板減少には免疫抑制療法、好中球減少や貧血に対しては蛋白同化ホルモン療法を行なうことが推奨されている。そして 8 週間の投与で効果が認められず、増悪も認められない場合には、治療を中止して経過を観察する。増悪が認められる場合には、トロンボポエチン受容体作動薬や蛋白同化ホルモンへ

の変更や追加を検討したり、重症例に準じた治療を行う。

stage2b ~5; 輸血依存性の中等症～最重症(図2)

40歳未満でHLAの一致する同胞ドナーが得られる場合には、骨髄移植を第1に治療法として考慮する。HLA一致同胞ドナーがいない場合や患者が移植を希望しない場合、あるいは40歳以上の場合にはATG/CsA±EPAG併用療法が第1選択になる。1回目のATG/CsA±EPAG併用の薬物療法に抵抗性の場合、一時的な改善がみられた、あるいは微少PNH血球などの免疫抑制療法の奏効のバイオマーカーが陽性の症例では、再度のATG/CsA+EPAG療法を施行する。それ以外の抵抗性の症例では、HLA一致同胞ドナーあるいは非血縁移植、臍帯血移植やHLA半合致移植を考慮する。

治療の詳細については、参考資料1)などのガイドラインを参照する。

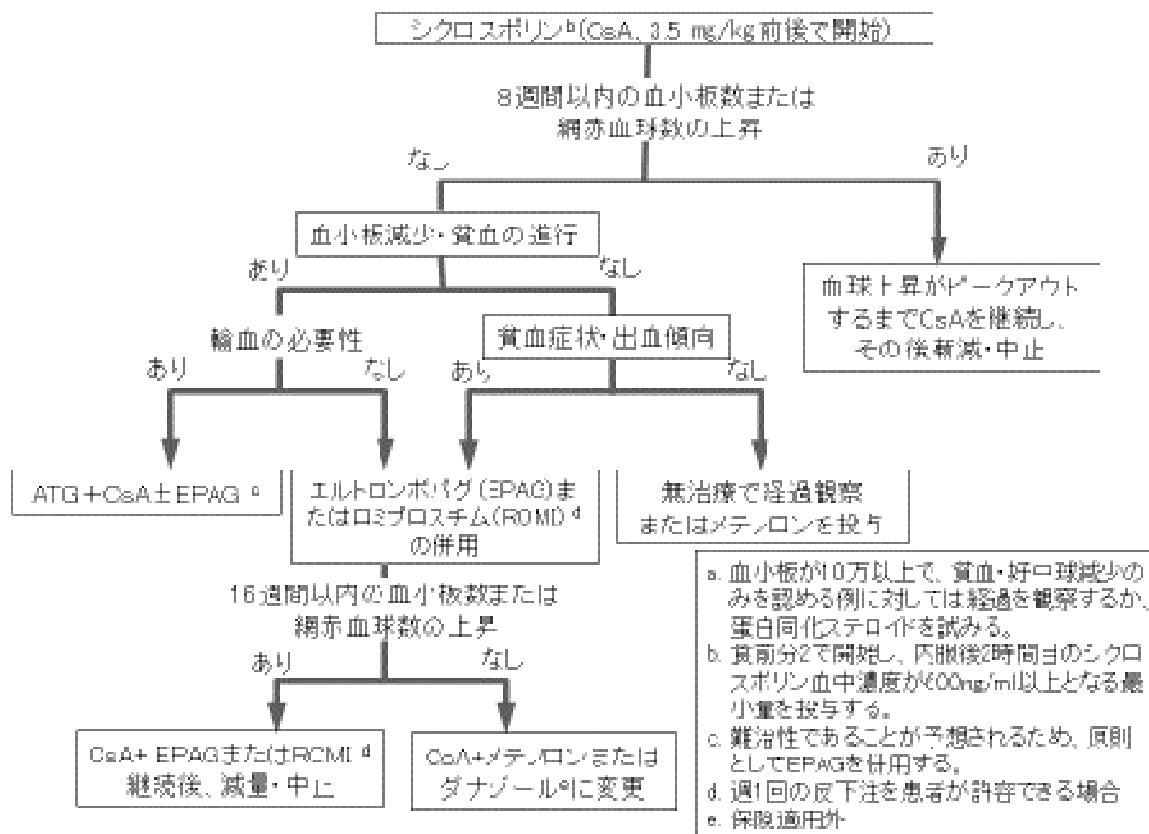


図1. 輸血不要の軽症(ステージ1)及び中等症(ステージ2a)に対する治療指針*



図2. ステージ2のうち輸血が必要な例(ステージ2b)とステージ3~5に対する治療指針

6 . 典型的症例の概要

【症例】30 歳代、男性

10 年前に急性糸球体腎炎に罹患、ある年の 1 月から慢性腎不全に移行、7 月からはフロセミド (160 mg/日)、8 月からはアロプリノール (200 mg/日) を投与されていた。

入院前日までは元気であったが、入院当日鼻出血と歯肉出血に気付き、近医を受診、血液疾患を疑われ紹介入院となった。入院時の身体所見では、肝脾腫やリンパ節の腫大はみられなかった。検査ではヘモグロビン 9.2 g/dL、白血球数 2,300/μL、(好中球 32%、リンパ球 64%)、血小板 30,000/μL と汎血球減少を示した。1 週間後の検査では、ヘモグロビン 5.8 g/dL、白血球 1,400/μL、血小板 15,000/μL と汎血球減少はさらに進行した。

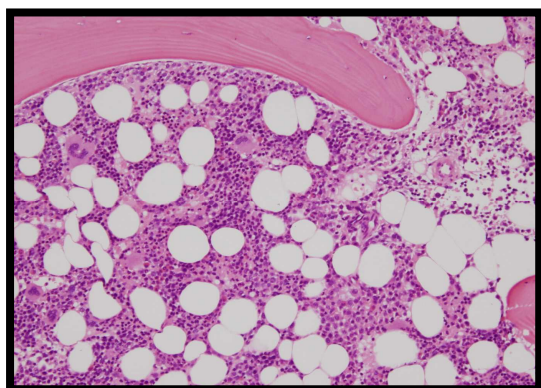
同時期におこなった腸骨骨髓の塗抹標本は著明な低形成であり、骨髓球系や赤芽球系細胞比率の減少、相対的にリンパ球比率の増加がみられた。巨核球は確認されなかった。骨髓生検像は著明な脂肪髄であった (図 3)。

再生不良性貧血と診断し、直ちにアロプリノールの投与を中止した。

入院 1 ヶ月後から網状赤血球数の増加がみられるようになり、同時におこなった骨髓生検でもいまだ低形成ではあるも、骨髓球系細胞や赤芽球系細胞は前回と比較して増加していた。

この間、ヘモグロビン値を 7 g/dL 以上に保つように定期的な輸血をおこなった。入院 3 カ月後には、白血球数 6,100/μL (好中球 50%、リンパ球 39%)、血小板 63,000/μL に達し、骨髓検査でも造血細胞の回復が確認され退院となった。血球数の推移を図 4 に示す。

図3 正常骨髄



再生不良性貧血

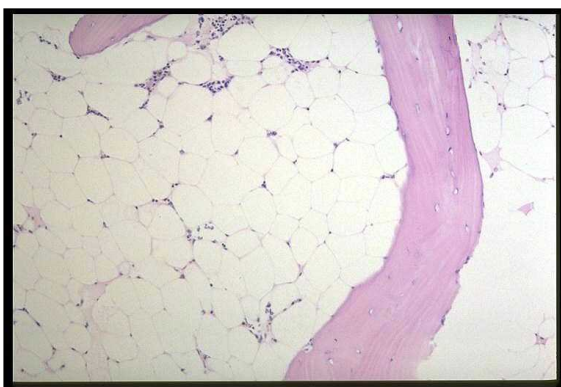
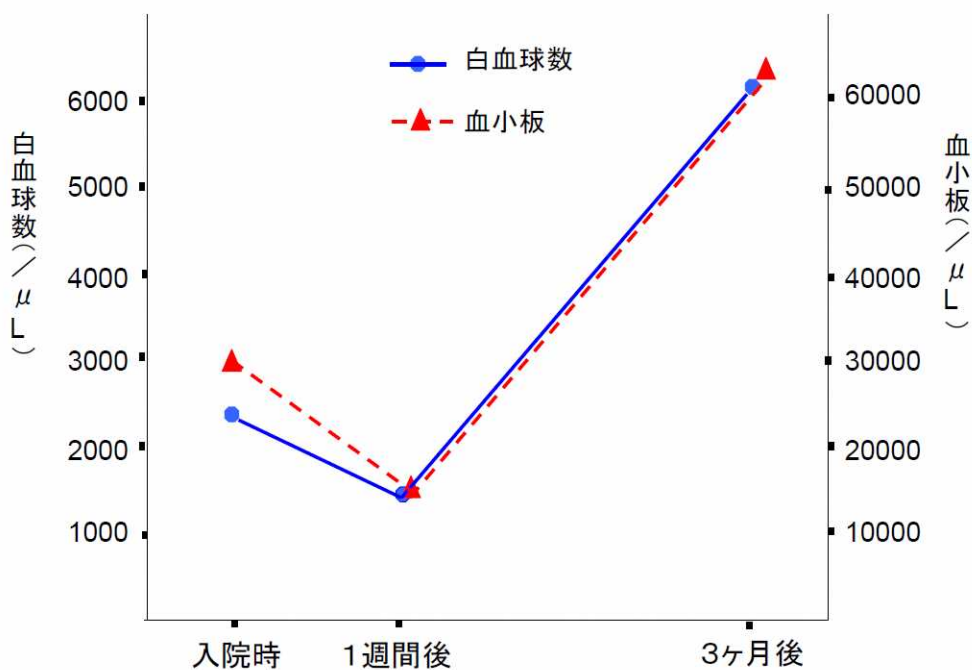


図4 血球数の推移



7. その他、早期発見・早期対応に必要な事項

再生不良性貧血と診断され、医薬品の投与を中止しても改善がみられなければ、同種骨髄移植の施行が可能な専門病院へ早期に紹介するのが望ましい。