

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。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」、「意欲低下」、「狭心症」などの症状

(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の中のハプテン型の場合は、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^{るう}癆をきたす場合にも、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、メトヘモグロビンをヘモグロビンに還元し維持する能力が欠損しているため、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、生化学検査を行うこととし、網赤血球の測定は必ず含める。医薬品によっては、添付文書の使用上の注意の項に“投与中は定期的に血液検査を行うこと”という注意喚起がなされており、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、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。

他覚的症狀

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。血中間接ビリルビンの軽度増加、乳酸脱水素酵素（LD）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。免疫学的機序による溶血性貧血では、直接クームテストの結果が陽性になる。メトヘモグロビン血症では、赤血球にハインツ小体を認める。

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ため、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sporin⁶⁾、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、さらに補体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⁾。抗菌剤のフルオロキノロン系抗菌剤のレボフロキサシンなど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

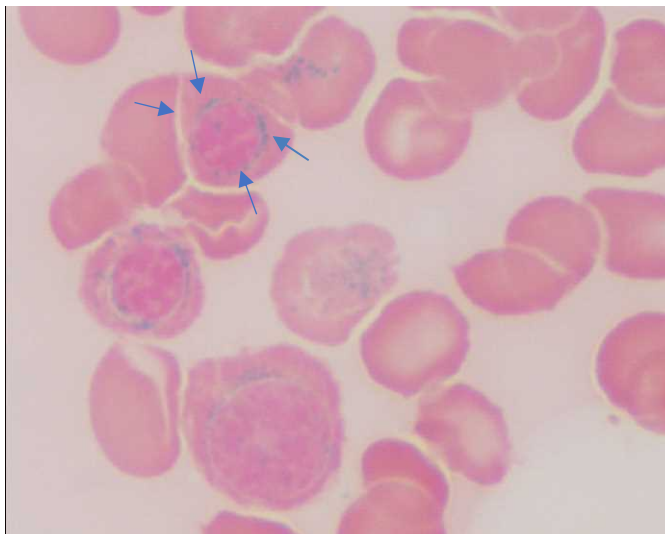
医薬品が直接赤血球の造血を抑制する、赤芽球に対する自己抗体が産生されて生じるという報告がある¹⁷⁾が明らかではない。フェニトイン（ジフェニルヒダントイン）、イソニアジド、アザチオプリンなどによる頻度が高い¹⁷⁾。ラニチジンでは、クームス陽性であるが、赤血球産生が低下している貧血を生じたという報告がある¹⁸⁾。この患者血清と医薬品を同時に加え正常骨髄細胞を培養すると赤芽球前駆細胞（BFU-E）のコロニー形成が阻害された事から考察すると、免疫複合体型の機序で赤血球および赤芽球前駆細胞を溶血すると考えられる。

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、トリエンチン塩酸塩などで生じる¹⁹⁾²⁰⁾。

図1 鉄芽球貧血

赤芽球の核周囲を環状に取り巻く鉄沈着が認められる。

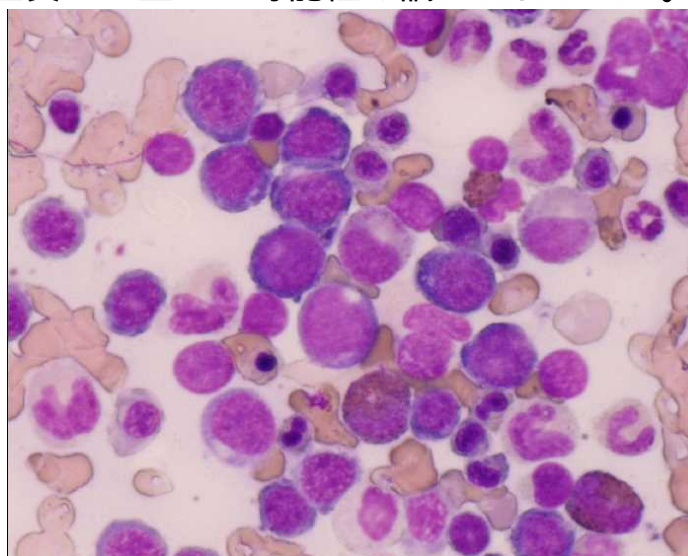


巨赤芽球性貧血²¹⁾²²⁾

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、カルバマゼピン、ST合剤、メトトレキサート、エストロゲン製剤、エリスロマイシンなど) ビタミンB₁₂代謝(レボドパ、メトホルミン、イソニアジドなど)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

細胞質の成熟に比較して核網が未熟な巨赤芽球が多数みられる。



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²³⁾。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。リバビリンによる溶血機序は、ハプテン型と自己抗体型の複合による免疫学的機序と考えられている²³⁾。

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 世代のセファロスポリン系薬剤での報告が多い²⁴⁾。

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²⁵⁾。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 . 判別を必要とする疾患と判別方法

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判別(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。

自己免疫性溶血性貧血(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年間の国内の報告例をもとに、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悪性腫瘍薬（フルダラビン、クラドリビン）、抗てんかん薬（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、フロモキシム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。経口糖尿病治療薬アカルボースも複数例の報告がある。ここ最近では、新たに使用されるようになった抗悪性腫瘍薬である免疫チェックポイント阻害薬(ペンブロリスマブなど)も複数の報告がある。

【症例 1】50 歳代女性。セフメタゾール²⁶⁾

急性胆石性胆嚢炎と診断され、セフメタゾール 4g/日、ファモチジンを第 9 病日まで投与。第 15 病日に腹腔鏡下胆嚢摘出術が施行され、第 15、16 病日とセファゾリン 2g/日が投与された。第 13 病日から血尿が見られ、第 16 病日には WBC 4,500/ μ L, Hb 6.8g/dL, Ht 20.8%, plt 28.0 \times 10⁴/ μ L, 網赤血球 34%となった。LD 1,505 U/L, 総ビリルビン 1.7mg/dL と増加、ハプトグロビン 検出感度以下であり、直接クームスは強陽性(抗 IgG 抗体のみ)であったため、溶血性貧血と診断された。

使用中の薬剤を中止し、プレドニン 50 mg/日を投与。第 33 病日に直接クームスの陰転化と貧血の改善を確認し退院となった。第 44 病日に Hb 10g/dL までの改善を認めた。溶血性貧血発症直後の患者血清と薬剤結合赤血球を用いて原因薬剤検索を行ったところ、セフメタゾール結合赤血球に患者血清を加えた群で高度凝集を認め、セフメタゾール結合赤血球に対する IgG 抗体の存在が確認された。

(解説)薬剤性溶血性貧血は薬剤投与から開始から数日～週単位で溶血をおこす場合が多いとされ、本例でもセフメタゾール投与開始から 13 日目に肉眼的血尿を呈している。薬剤性溶血性貧血の原因としてこれまで約 130 種類の薬剤報告があり、うち 42%が抗菌薬、特に第二、第三世代セフェムによるものが半数近くを占める。セフェム系薬剤による溶血の代表的機序は薬剤依存性抗体(特に免疫複合体型)により補体を活性化して急激な血管内溶血を起こすとされている。

【症例 2】60 歳代男性。レボフロキサシン²⁷⁾

腸間膜リンパ節炎と診断され、レボフロキサシン、ラベプラゾール投与を受けたが症状改善せず、第 3 病日 WBC 10,420/ μ L, Hb 13.5g/dL, Ht 39.1%, plt 17.1 \times 10⁴/ μ L, CRP 25.37mg/dL のため、レボフロキサシン、ラベプラゾール中止し、セフメタゾールによる治療開始。第 6 病日より意識障害、黄疸出現あり。Hb 6.7g/dL, plt 22.5 \times 10⁴/ μ L と著明な貧血、また T-bil 7.5mg/dL, LDH 1,353 U/L と上昇していた。

同日よりセフメタゾール中止しメロペネムに変更するも、第7病日にはHb 4.0g/dL、網赤血球 3.4%、T-bil 7.9 mg/dL、ld-bil 5.1mg/dL、LD 2,219 U/L、ハプトグロビン 5mg/dL、直接クームス試験強陽性、間接クームス試験強陽性であり、溶血性貧血と診断された。また保存されていた第3病日血清を用いた直接クームス試験も強陽性であった。第8病日よりステロイドパルス療法を実施し、以降プレドニゾン漸減投与を行った。第11病日には間接クームス陰性化、第31病日には直接クームス陰性化し、Hb 10.9g/dL、T-bil 0.4 mg/dL、LD 219U/Lと改善した。第46病日にレボフロキサシン、セフメタゾール、ラベプラゾールに対する薬剤リンパ球刺激試験をおこなったところ、レボフロキサシンに対して陽性であった。

(解説)レボフロキサシンによる溶血性貧血の機序は自己免疫型とされる。自己免疫型は、薬剤により障害された赤血球膜に対する自己抗体が産生され、薬剤を介さずに自己抗体が自己抗原に直接結合することにより血管外溶血が引き起こされる。本例は被疑薬2日間投与という短期間での発症であり、注意が必要である。

【症例3】70歳代女性。メロペネム²⁸⁾

急性胆嚢炎と診断され、メロペネム2g/日の投与を受ける。胆嚢炎診断時 WBC13,300/ μ L、Hb 11.0 g/dL、plt 22.9 $\times 10^4$ / μ L。第10病日に血尿を伴う腰痛、発熱を認め、Hb 7.6 g/dLまで低下した。LD 3,274U/L、T-bil 2.9mg/dL、ld-bil 2.0 mg/dLと上昇し、直接クームス陽性であったため、自己免疫性溶血性貧血と診断し、プレドニゾン50 mg/日による治療開始とともにメロペネムを中止。5週間後にはHb値、網赤血球数ともに基準範囲内へ回復した。メロペネム結合赤血球に患者血清を加えた群で高度凝集を認め、メロペネムによる薬剤性溶血性貧血と診断された。

(解説)セフェム系抗菌薬による薬剤性溶血性貧血の報告は多いが、使用頻度が上がっているカルバペネム系抗菌薬による薬剤性溶血性貧血も今後は注意が必要である。

【症例4】80歳代男性、ペンブロリズマブ²⁹⁾

肺腺癌と診断され、同時併用化学放射線療法を受けるも再燃、転移をきたしており、腫瘍細胞の免疫染色でPD-L1 100%陽性であったため、ペンブロリズマブ200 mgの投与を受ける。第17病日に息切れを主訴に救急外来受診、WBC 43,900/ μ L、Hb 3.6g/dL、plt 80.3 $\times 10^4$ / μ L、網赤血球 13.8%、LD 490 U/L、T-bil 3.5 mg/dL、ld-bil 2.2 mg/dL、Hpt<10 mg/dL、直接クームス陽性、間接クームス陽性、骨髓検査で赤芽球過形成および腫瘍浸潤なし。以上より、自己免疫性薬剤性貧血と診断し、プレドニゾン60mg/日による加療開始。貧血は徐々に軽快し、輸血の頻度も減り、第31病日

に退院。しかし、退院後 33 日目に細菌性肺炎で死亡に至る。

【症例 5】70 歳代男性、ペンブロリズマブ³⁰⁾

切除不能の扁平上皮肺癌と診断され、腫瘍細胞の 50%以上に PD-L1 発現があったため、初回治療としてペンブロリズマブ 200mg の投与を受ける。治療前 WBC 9,400/μL, Hb 11.7g/dL, plt 37.9 x 10⁴/μL, 網赤血球 6.5%, LD 277 U/Lであった。第 10 病日 WBC 13,300/μL, Hb 6.0 g/dL, plt 42.4x10⁴/μL, 網赤血球 7.8%, LD 492 IU/L, T-bil 4.2 mg/dL, Id-bil 1.4g/dL, 直接クームス陽性となる。自己免疫性溶血性貧血と診断し、プレドニゾン 25 mg/日による治療開始。貧血は徐々に軽快傾向にあったが第 24 病日に発熱、黄疸を認め、WBC 15,200/μL, Hb 8.2 g/dL, plt 25.4 x 10⁴/μL, LD 1,533 U/L, T-bil 3.8 mg/dL, ferritin 354,00 ng/mL と検査データの悪化を認めた。骨髄検査で血球貪食を認め、血球貪食リンパ組織球症と診断、ステロイドパルス療法後ステロイド漸減しプレドニン 20 mg/日で症状、貧血共に軽快した。

(解説) 近年使用されるようになってきている免疫チェックポイント阻害薬による薬剤性貧血の報告が散見されるようになった。海外からは、ニボルマブ使用後溶血性貧血の 4 例(メラノーマ、皮膚扁平上皮癌、ホジキンリンパ腫、肺腺癌)、ペンブロリズマブ使用後の赤芽球癆の 1 例(メラノーマ)などが報告されている。様々な新規薬剤が開発されており、これまで報告の無かった薬剤による薬剤性貧血も今後発生すると考えられる。

赤芽球癆

症例数は少ないが、抗てんかん薬、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³¹⁾。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³²⁾。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 6】3 歳男児。 フェノバルビタール³³⁾

腹膜透析中の患児。重度の発達障害による筋緊張亢進に対し、エチゾラム、バクロフェン、トリクロホスナトリウム投与を行うもコントロール不良にて、3 歳時よりフェノバルビタール投与開始。血中濃度が安定せず、

12mg/kg/day まで増量したところ、WBC 10,400/μL, Hb 5.7 g/dL, Ht 17.8%, PLT 45.9 x 10⁴/μL, MCV 97.9 fL、網赤血球 9.4%₀となって入院。LD 264 U/L と経度上昇、葉酸、VB₁₂ 正常、抗エリスロポエチン抗体陰性。フェノバルビタールの中止とともに速やかな貧血改善を得た。

(解説) 本例は貧血に比して網赤血球の増加が無く、薬剤性赤芽球癆として報告されている。後天性や赤芽球癆の原因として薬剤性の頻度は1%程度とされ、フェニトイン、アザチオプリン、イソニアジド、エリスロポエチンなどが報告されており、一般的に薬剤中止後3週間以内に貧血改善傾向がみられるとされている。本例では腹膜透析によりフェノバルビタールの血中濃度が上昇しにくく投与量が多くなってしまったことにより貧血発症へ到ったと考えられる。

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、報告症例数は少ない

【症例7】20歳代男性。トリエンチン塩酸塩³⁴⁾

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。トリエンチン塩酸塩投与を開始し、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 68.1 fL、MCHC 34.7%、Fe 100 μg/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。トリエンチン塩酸塩により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。

(解説) トリエンチン塩酸塩による鉄芽球性貧血は1990年代に海外で2例報告があり^{35), 36)}、本邦からも2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悪性腫瘍薬(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。抗てんか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 8】7 歳男児。カルバマゼピン³⁷⁾

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 ヶ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 f l, 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の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てんか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。