

## 4) 薬剤による血液障害

新潟大学第一内科 布施 一郎・高橋 益広  
滝沢慎一郎・曾我 謙臣  
竹重 富雄・服部 晃  
柴田 昭

## Drug-induced Hematologic Disorders

Ichiro FUSE, Masuhiro TAKAHASHI, Shinichiro TAKIZAWA,  
Norishige SOGA, Tomio TAKESHIGE, Akira HATTORI  
and Akira SHIBATA

*First Department of Internal Medicine, Niigata  
University School of Medicine*

It is widely known that the hematological manifestations associated with exposure to drugs are dramatic and often fatal. In this paper, drug-induced hematological diseases, which are divided into 6 groups including red blood cell disorders, white blood cell disorders, platelet disorders, aplastic anemia, coagulation disorders, and therapy related leukemia, are reviewed. For each group, we presented a typical case and summarized not only the current state of knowledge about the pathogenetic mechanism but also the diagnostic procedures which are capable of identifying the causal drug.

Since drugs can induce almost all hematological disorders, it must be emphasized that the hematologists should always doubt that the laboratory data or the clinical manifestations might be induced from drugs when they encounter the patients with hematological diseases. And, when the signs of drug-induced hematological diseases are clinically apparent, the suspected causal drug should be stopped as soon as possible. Although it is difficult to identify the causal drug using the present technical procedures in vitro, the patient's plasma or serum at onset should be preserved, anticipating further development of diagnostic procedures.

---

Key words: drug, blood disorders

薬剤性血液障害

---

Reprint requests to: Ichiro Fuse, Department of the First Internal Medicine, Niigata University School of Medicine, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通一番町  
新潟大学医学部第一内科学教室 布施 一郎

近年、薬物療法は新しい薬剤の開発と共に目覚ましい進歩をとげてきているが、その反面、副作用による思わぬ不利な状況が増加している事も事実である。薬剤による血液障害は薬疹や肝障害に次いで高頻度に見られ、しかも好中球減少症による重症感染症や、血小板、血液凝固障害による出血、溶血性貧血による腎障害など致死的なものも少なくない。

そこで、ここでは薬剤性血液障害を表1の如く分類し、各々について当科及び当科関連病院で経験した症例を混じえて概説する事とする。なお、本シンポジウムは薬剤アレルギーの現況という事であるが、ここでは薬剤アレルギー（免疫学的機序の関与したもの）にこだわらず、広い意味での薬剤性血液障害について述べる事を、あらかじめお断りしておく。

## I. 薬剤による赤血球障害

薬剤による赤血球障害には表1の如く、溶血性貧血とそれ以外の貧血とがあるが、後者は頻度的にも少ないため、ここでは溶血性貧血、なかでも免疫学的機序による溶血性貧血に焦点をしばって述べる事とする。

表1 薬剤による血液障害

- 
- I. 赤血球障害
    - 1) 溶血性貧血
      - a. 免疫学的機序による溶血
      - b. 酸化作用による溶血
    - 2) 溶血性貧血以外の貧血
      - a. 赤芽球癆
      - b. 巨赤芽球性貧血
      - c. 鉄芽球性貧血
  - II. 白血球障害
    - 顆粒球減少症
      - a. 中毒性機序による顆粒球減少
      - b. 免疫学的機序による顆粒球減少
  - III. 血小板障害
    - 1) 血小板機能障害
    - 2) 血小板減少
      - a. 中毒性機序による血小板減少
      - b. 免疫学的機序による血小板減少
      - c. 両者の関与による血小板減少
  - IV. 汎血球障害
  - V. 凝固及び血管壁障害
  - VI. 白血病及び悪性リンパ腫の発生
- 

薬剤による免疫性溶血性貧血は薬剤惹起性の貧血のうち、再生不良性貧血の次に多いもので、発生する抗体が赤血球に対するものと、薬剤に対するものの2つに分類される。

### 1) Anti-erythrocyte autoantibody type (自己免疫型)

代表的薬剤として  $\alpha$ -methyl dopa, メフェナム酸があり、これらの薬剤を長期間投与しているとクームス試験が陽性になる事がある。我が国では  $\alpha$ -methyl dopa 服用者の6%程度に直接クームス試験が陽性化し、実際に溶血性貧血になるのは1%以下であると報告されている<sup>1)</sup>。このような自己免疫型溶血性貧血の発症機序は現在必ずしも明確ではないが、 $\alpha$ -methyl dopa については、長期服用で赤血球に対する自己抗体以外にLE細胞、抗核抗体、リウマトイド因子などの自己抗体が生ずる事や<sup>2)</sup>、本剤が赤血球膜と結合性を持たないという報告<sup>3)</sup>、及び本剤が suppressor T cell を抑制してB-cellの自己抗体産生を活性化するという報告<sup>4)</sup>がある事から、薬剤が直接免疫産生系に作用して自己抗原に対する immune tolerance の破綻を生ずる可能性が示唆されている。又、産生される抗体は従来 IgG 抗体と考えられていたが、最近 IgG 抗体に加えて温式 IgM 抗体の存在が Lalezari らにより報告されている<sup>5)</sup>。彼らは直接クームス試験の陽性化は IgG 抗体によるが、溶血性貧血を発症するのは IgM 抗体と補体の classical pathway が関与する例のみである事を報告しており、IgM 抗体は IgG 抗体に比して出現する頻度は低いので、この事が直接クームス試験の陽性率に比して溶血性貧血の発症率が低い原因であると推論している。

メフェナム酸による自己免疫型溶血性貧血の一例を呈示する。

症例：60才、男性。1977年3月以来、腰痛のためメフェナム酸 1.5g/日の連日投与を受けていた。1977年8月になり、顔面蒼白、易疲労感があらわれ、8月25日受診。貧血、黄疸を認め入院した。肝脾腫、リンパ節腫は認めない。入院時、赤血球  $158 \times 10^4/\mu\text{l}$ 、ヘモグロビン 6.1g/dl、網赤血球41%であり、塗抹標本上赤血球自己凝集及び球状赤血球を認めた。骨髓は赤芽球51.6%と赤芽球過形成像を呈し、血清 LDH 1,030IU/l、総ビリルビン 1.5mg/dl (間接型優位)と上昇していた。赤血球寿命  $^{51}\text{Cr T 1/2}$  は8.5日と短縮しており、直接クームス試験は3(+)で、抗 IgG 2(+), 抗  $\lambda$ (+), 抗 C<sub>3</sub>(+), 抗 C<sub>4</sub>(+)であり、間接クームス試験も陽性であったが、直接クームス試験の血液型特異性はみられな

かった。メフェナム酸を中止し、経過観察したところ、貧血は徐々に改善し、2ヶ月後には正常範囲となった。しかし、薬剤中止後3ヶ月の時点でも直接クームス試験は陽性であり、間接クームス試験も弱陽性のままであった。

このように薬剤惹起性自己免疫型溶血性貧血は、発症及び回復が比較的ゆるやかな事が特徴であり、投薬中止による直接クームス試験の陰性化にも6~12ヶ月を要すると言われている。又、本症は薬剤添加や薬剤感作赤血球を使わなくても、直接及び間接クームス試験が陽性となるため、特異性自己免疫型溶血性貧血との鑑別が臨床上重要であり、詳細な病歴の聴取が何より大切である。

## 2) Anti-drug antibody type

薬剤に対する抗体が産生される結果生ずる溶血性貧血には、次の3つの機序が考えられている。

### a. Immune complex mechanism (免疫複合体形成型)

薬剤と薬剤に対する抗体の複合体が赤血球に結合し、補体を活性化して溶血をおこすもので(図1), stibophen, quinidine, phenacetinなどが代表的薬剤である。この場合、赤血球は免疫機序には直接関与しないので“innocent bystander”(罪なき傍観者)であるにすぎないが、過去に感作された状態では、少量の薬剤投与でも急激な血管内溶血、腎障害を呈するので臨牀的には重大である。

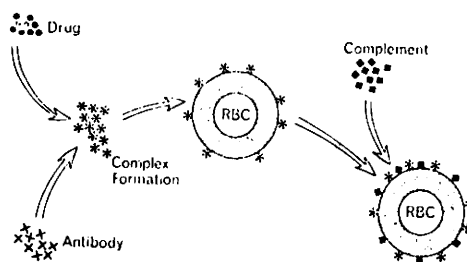
### b. Haptene mechanism (ハプテン結合型)

赤血球膜と薬物とが強く結合し、薬剤が膜高分子と共に抗原性を獲得し、薬剤特異性抗体が産生され、その薬剤を結合した赤血球のみが溶血をおこすものである(図1)。すなわち、薬剤がハプテンとして結合して生ずる免疫機序なのでハプテン結合型と呼ばれており、この型に属する代表的薬剤としてペニシリンがある。ペニシリンは $\beta$ ラクタム環を介して赤血球膜と結合する事が知られており、大量のペニシリンを投与された患者の30%以上はペニシリンが赤血球と結合しているという報告<sup>6)</sup>すらみられている。

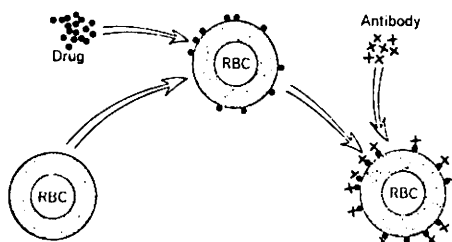
### c. Non-specific type (非特異型)

主にセファロスポリン系の薬剤によって惹起されるもので、薬剤により赤血球膜に化学的修飾が生じ、種々の自己血漿蛋白を非特異的に吸着するために抗原性を生ずる場合である(図1)。したがって、この場合、直接クームス試験は陽性でも免疫性溶血性貧血を起こす事はないが、稀に抗セファロスポリン・IgG抗体による免疫性溶血性貧血の報告があるので、一応の注意は必要であ

## a) immune complex mechanism



## b) Haptene mechanism



## c) non-specific type

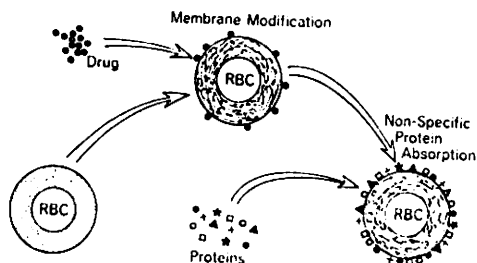


図1 抗薬剤抗体の産生による溶血性貧血発症の機序

あろう。

以上、薬剤惹起性免疫性溶血性貧血の臨床的特徴をまとめると表2の如くで、自己免疫型は発病が徐々に、薬剤中止後の回復も徐々にである事、これに反してハプテン結合型・非特異型はやや急速であり、免疫複合体形成型は最も急速で、他の機序によるものと違って血管内溶血を起こし、腎障害など致死的になりうる事などが特徴として上げられるものと思われる。

## II. 薬剤による白血球障害

薬剤による白血球障害のうち、代表的なものは顆粒球減少症であり、薬剤性血液障害のなかでは血小板減少症と共に高頻度に見られる。

表 2 薬剤による免疫性溶血性貧血の臨床的特徴

	自己免疫型	ハプテン結合型・非特異型	免疫複合体型
起 因 薬 物	$\alpha$ -methyl dopa メフェナム酸	ペニシリン セファロスポリン	キノジン フェナセチン
量, 期 間	6ヶ月以上の服用	大量, 又は通常量	少量, 過去に服用した既往
発 病 様 式	遅い	やや急速	急速
中 止 後 の 回 復	数ヶ月	1-2週	数日
血 管 内 溶 血	なし	なし	あり
直接クームス試験	+	+	+
間接クームス試験	+	-	-
薬 剤 無 添 加	+	+	+
薬 剤 添 加	+	+	+
抗 体	IgG, IgM	IgG	IgM, IgG 補体結合

(内科 52:55-58, 1983, より一部改変)

表 3 顆粒球減少症の原因と考えられた薬剤  
(195例)

抗 性 物 質	クロラムフェニコール	8例	43例(22.1%)
	ABPC	6例	
	CEX	6例	
	SBPC	4例	
	チアムフェニコール	3例	
	その他	16例	
鎮 痛 消 炎 剤	スルピリン	13例	38例(19.5%)
	アミノピリン	5例	
	アスピリン	5例	
	インドメサシン	4例	
	メフェナム酸	3例	
	その他	8例	
抗 甲 状 腺 剤	メチマゾール	26例	28例(14.4%)
	PTU	2例	
心 臓 薬	アジマリン	17例	18例(9.2%)
	プロカインアミド	1例	
抗ケイレン剤		14例	16例(8.2%)
		2例	
そ の 他			52例(26.6%)

(昭和54年度特発性造血障害調査研究班報告集より)

原因薬剤としては、昭和54年度の特発性造血障害調査研究班によれば、抗生物質などの化学療法剤が22.1%と最も多く、次いで鎮痛消炎剤、抗甲状腺剤、心臓薬、抗ケイレン剤の順であり(表3)、個々の薬剤別ではメチマゾールの26例が圧倒的に多く、次いでアジマリン、

表 4 顆粒球減少症の原因薬剤  
(症例数の多い順)

1. メチマゾール	26例
2. アジマリン	17例
3. フェニトイン	14例
4. スルピリン	13例
5. クロラムフェニコール	8例

(昭和54年度特発性造血障害調査研究班報告集より)

フェニトイン、スルピリン、クロラムフェニコールと続いている(表4)。しかし、ここに示した以外にも数多くの薬剤が顆粒球減少症を惹起する事が報告されており、絶対に安全な薬剤は少ないと言った方が正しいものと思われる。

顆粒球減少症を起こす機序には、大きく中毒性機序と免疫学的機序によるものの2つがある。中毒性機序によるものは、抗腫瘍剤、フェノチアジン、抗甲状腺剤にみられる如く、総投与量がある量に達すると生じるもので、発症は比較的緩徐である。原因としては、患者骨髄での薬剤代謝異常による薬剤又は有害代謝産物の高濃度化、患者顆粒球系幹細胞が薬剤毒性に鋭敏である事、幹細胞の予備が少ない事などが考えられている。免疫学的機序を介するものは、アミノピリンによるものが代表的で、中毒性機序とは異なり、いったん感作された後は極く少量の薬剤で急激に起こるので臨床的には重大である。機序としては、顆粒球の産生を抑制する型、顆粒球の破壊を起こす型、及び顆粒球自己抗体を生ずる型の3つがあり、顆粒球の破壊を起こすものには、赤血球障害と同じ

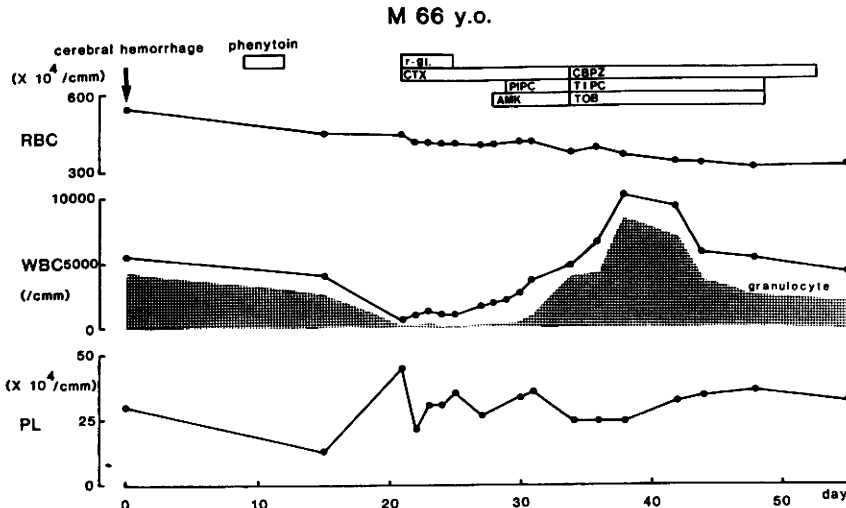


図2 フェニトインによる顆粒球減少の一例

く、パプテン型、免疫複合体形成型の2つが推定されている。しかし、個々の薬剤で必ずしも詳しい機序が証明されている訳ではない。又、顆粒球自己抗体を生ずる型は最近注目を集めており、代表的なものに levamisole がある。Thompson ら<sup>7)</sup>は、その作用機序が抗 Ig M 抗体の発現によるものである事を報告しており、 $\alpha$ -methyldopa が起こす溶血性貧血と同じような作用ではないかと考えられている。

次に、当科で経験したフェニトインによる顆粒球減少症の一例を提示する(図2)。

症例は66才男性で、脳出血のため近医へ入院。ケイレン発作に対してフェニトインを4日間投与したところ、投与後9日目で白血球数  $600/\mu\text{l}$  (顆粒球4%)まで低下し、同時に高熱を発したため当科へ入院した。フェニトインによる顆粒球減少症と診断し、種々の抗生物質、 $\gamma$ -グロブリン投与したところ、約10日間の顆粒球  $500/\mu\text{l}$  以下の時期を経て回復、下熱した。

一般に免疫学的機序による顆粒球減少症は、本例のように薬剤投与後、比較的短期間の内に発症し、発熱、悪寒、関節痛、口腔粘膜潰瘍といった症状を呈する例が多い。顆粒球の実数は大半の例が  $200/\mu\text{l}$  以下となり、septicemia のような重篤な感染症を併発し、致死的となる事が少なくないので、抗生物質、 $\gamma$ -グロブリン製剤、顆粒球輸血等の治療が必要であるが、一般的には起因薬剤中止後、1~3週の間に回復する例が多い。

原因薬剤の究明法としては、中毒性機序が疑われる場

合、薬剤、あるいは薬剤服用後の正常人血清による患者骨髓 CFU-C の直接的な障害をみる事などが行なわれる。又、免疫学的機序が疑われる場合は、薬剤、患者血清、補体添加による患者骨髓 CFU-C の抑制や、薬剤存在下における患者血清中の白血球凝集素の証明などが行なわれるが、これらの方法を用いて原因薬剤が究明できる例は現在のところむしろ少なく、より鋭敏な検査法が望まれるところである。

### III. 薬剤による血小板障害

薬剤による血小板障害には、大きく血小板機能障害を起こすものと、血小板減少を起こすものがある。

#### 1) 血小板機能障害

血小板機能障害を起こすものには、ペニシリンやセファロsporin系薬剤のように、薬剤が血小板の表面を被覆する事による<sup>8)</sup>もの他、アスピリン、イニドメサンを始めとする解熱・鎮痛剤のように、血小板の cyclooxygenase を阻害する<sup>9)10)</sup>事によるものなどがある。

#### 2) 血小板減少症

薬剤による血小板減少症は、無顆粒球症と同様、ほとんどあらゆる薬剤と言える程多数の薬剤が原因となり頻度も多い。発生機序としては、中毒性機序によるものと、免疫性機序によるもの、及び両者の関与するものの3つがあり、このうち免疫性機序によるものには、薬剤による溶血性貧血と同様、ハプテン型、免疫複合体型、自己免疫型がある。中毒性機序の代表的薬剤としては抗腫瘍

剤を始めとして、ヘパリンやリストセチンのような循環血小板の凝集促進をおこすものがあげられ、免疫性機序を介する薬剤としては、免疫複合体型としてキニジン、ハブテン型としてセファロシン、自己抗体型として  $\alpha$ -メチルドーパなどがある。又、中毒性機序と免疫性機序の両者が関与するものとしてはサイアザイド系利尿剤、スルフォニルウレア系糖尿病剤があり、これらの薬剤は血小板生成を強く抑制する<sup>11)</sup>事が報告されているので、使用する際には特に注意が必要である。

本症における原因薬剤究明手段としては、血餅収縮抑制反応、血小板凝集抑制試験、<sup>51</sup>Cr lysis test、血小板第3因子放出反応、serotonin uptake の抑制試験などがあり、患者血清、薬剤、正常血小板、補体等を組み合わせる事により、陽性所見を得る事もあるが、感度及び再現性があまり良くなく、實際上、原因薬剤の究明は困難な事が多い。しかし、近年、Kelton ら<sup>12)</sup>は、13例の薬剤惹起性血小板減少症において、急性期には PAIgG が高く、回復と共に正常化する事、及び起因薬剤と回復

期血清を孵置した後、O型固定洗浄血小板に結合する Ig G の量を測定したところ、全例高値だった事を報告しており、本法が新しい原因薬剤究明の有効な手段となりうる事が示唆されている。

#### IV. 薬剤による汎血球障害 (二次性再生不良性貧血)

再生不良性貧血は特発性と二次性とに分けられるが、我が国では二次性の相対頻度は約20%と言われ、薬剤を原因とするものが多い<sup>13)</sup>。表5は二次性再生不良性貧血の主な起因薬剤を因果関係の明らかな順に列挙したものであるが、これ以外にも多数の薬剤の報告例がある。この内、欧米では慢性関節リウマチ薬や、フェニルブタゾン、オキシフェニブタゾンなどが多くみられるが、我が国では抗生物質の使用頻度が高い事から、ペニシリン系、テトラサイクリン系の薬剤によるものが比較的多い。成因としては大きく3つのものが推定されている。1つはクロラムフェニコールによる造血細胞のミトコンドリア

表5 二次性再生不良性貧血の原因薬剤

Causal relationship	Drugs or group closely related drugs
Definite	Anticonvulsive agents Chloramphenicol Gold Mepacrine Organic arsenicals Penicillamine Phenylbutazone, oxyphenbutazone Thyrostatic agents
Probable	Acetazolamide, chlorothiazide and related diuretics Antihistaminics Chloroquine Oral antidiabetics Phenothiazine Quinidine Sulphonamides Various non-steroid antirheumatics (NSA)
Possible	Tetracyclines Merbromin Nitrofurantoin Appetite depressants Cimetidine

(CLINICS IN HAEMATOLOGY, 1980 より)

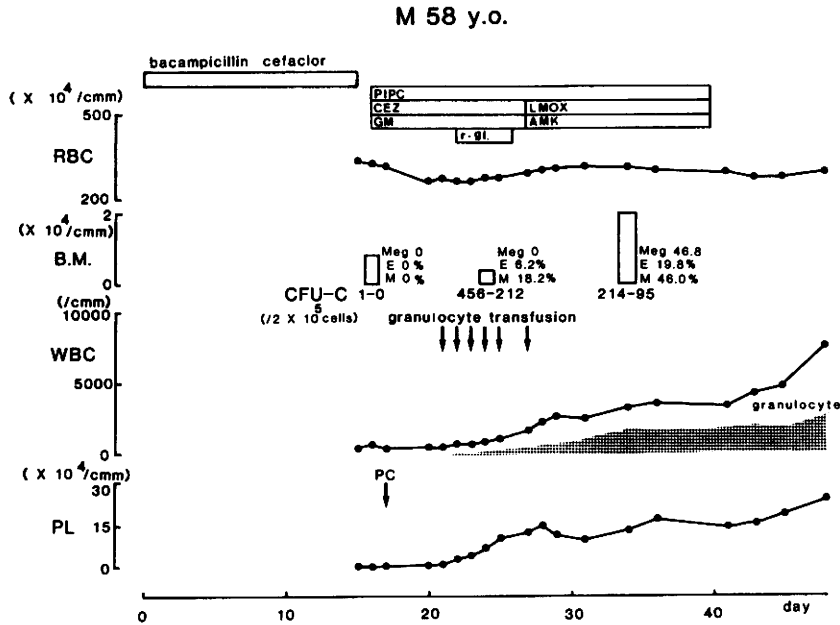


図3 薬剤性汎血球障害の一例

の蛋白合成阻害に代表されるような、薬剤の骨髄幹細胞ないしは骨髄の造血微少環境に対する直接的な障害である。しかし、これによる機序は大量投与すれば誰にでも起こる変化で、幸いにも可逆的障害である。少量投与で発症する例や、不可逆的障害を惹起する例では、この他に、骨髄幹細胞の薬剤に対する感受性の亢進といったような個人の体質に基づく機序、及び免疫学的機序による障害といったものが推定されるが、いずれも現在のところ十分明らかでなく、その予知も困難である。

当科で経験した薬剤性汎血球障害の一例を提示する(図3)。

症例は58才男性で、感冒症状のためバカンピシリン、セファクロールの投与を受けたところ、服用10日目頃より発熱、口内炎、出血症状を来したため当科へ入院した。入院時、赤血球  $317 \times 10^4 / \mu l$ 、ヘモグロビン  $9.6 \text{ g/dl}$ 、白血球  $500$  (顆粒球  $4\%$ )、血小板数  $0.5 \times 10^4 / \mu l$  の汎血球減少を認め、骨髄は有核細胞数  $1.0 \times 10^4 / \mu l$  と低形成で、巨核球は認めず、赤芽球系、顆粒球系の細胞も全く認めなかった。又、この時点での骨髄 CFU-C もほとんど認めず、典型的な再生不良性貧血の病像を呈していた。薬剤惹起性の二次性再生不良性貧血と診断して、種々の抗生剤投与、及び頻回の顆粒球輸血、血小板輸血を行なったところ、薬剤中止後12日目頃より、まず

血小板の回復がみられ始めた。又、2回目の骨髄穿刺(薬剤中止後9日目)では、低形成であるものの、赤芽球系、顆粒球系細胞の出現をみ、CFU-C も著明な増加を認めた。しかし末血での顆粒球の回復はかなり遅れ、薬剤中止後37日目に、ようやく白血球数  $7,700$  (顆粒球  $38\%$ ) と増加したが、赤血球系の回復はこの時点でもまだ十分にはみられなかった。

本例は薬剤服用後、早期に汎血球減少を来している事から、前述の如く、患者骨髄幹細胞が薬剤毒性に鋭敏であったか、あるいは薬剤を trigger とする免疫学的機序による障害が推定される。又、起因薬剤もバカンピシリンかセファクロールか明瞭でないため、薬剤、患者血清、補体の3者を種々に組み合わせて、回復期の患者骨髄 CFU-C に対する障害を検討したが、いずれも有意の抑制はみられなかった。in vitro でのより鋭敏な原因薬剤究明法の開発が望まれるところである。

## V. 薬剤による凝固及び血管壁障害

薬剤による凝固及び血管壁障害の主なものを列挙すると表6の如くである。この内、最近注目されているものにセフェム系抗生剤によるビタミン K 関連因子の低下が上げられる。これはセフェム系抗生剤のうち、LMOX (シオマリン)、CPZ (セフオビッド)、CXM (ベストコー

表 6 薬剤による凝固・血管壁障害

1) 血液凝固因子に対する障害
a) ビタミン K 関連因子低下 抗凝血薬(クマリン), セフェム系抗生剤など
b) 全因子低下 テキストランなど
c) 循環性抗凝固物質 ペニシリンなど
d) 血栓症 経口避妊薬, L-asparaginase など
2) 血管壁に対する障害
a) Schönlein-Henoch like purpura サルファ剤, キニジンなど
b) hypersensitivity angitis フェノチアジン誘導体, 抗甲状腺剤, クロロプロマジン, ペニシリン, 抗テンカン剤など

ル) 等の側鎖であるメチルチオテトラゾール基が, グルタミン酸残基の  $\gamma$ -carboxylation を阻害する事によるものであり<sup>14)</sup>, これらの抗生剤を経口摂取不良の患者に投与する際には, 頻回の凝血的検索によりビタミン

K 欠乏を早期に発見する事が临床上重要である。又, 血栓症を惹起するものとしては, 経口避妊薬が有名であるが, 最近 L-アスパラギナーゼによるものも相ついで報告されており<sup>15)-17)</sup>, 当科でも一例経験したので提示する(図 4)。

症例は29才男性で, 1980年 ALL(L<sub>2</sub>)にて当科に初回入院をし, 以後再発と寛解をくり返した後, 今回は5回目の再発で入院した。入院後, ダウノマイシン, ビンクリスチン, プレドニソロンによる DVP 療法と L-アスパラギナーゼによる治療を行なったが, フィブリノゲンが漸減していくためフィブリノゲン製剤の補充を計4回行なった。白血病細胞は治療に良く反応し, 入院後17日目の骨髓穿刺では芽球9.6%まで減少したが, 21日目頃より急激な呼吸困難を呈し, 24日目に死亡した。剖検所見は急性出血性肺梗塞であった。本例での凝血的所見の変動は図4の如くで, 死亡2日前の時点では, フィブリノゲンは補充により正常範囲内にあるにもかかわらず, 凝血阻止因子であるアンチトロンビンⅢやプロテイン C が著減しており, プラスミノゲンも著減している事から, 全体として過凝固状態に傾いた事が肺梗塞の一因と考えられた。L-アスパラギナーゼによる肺梗

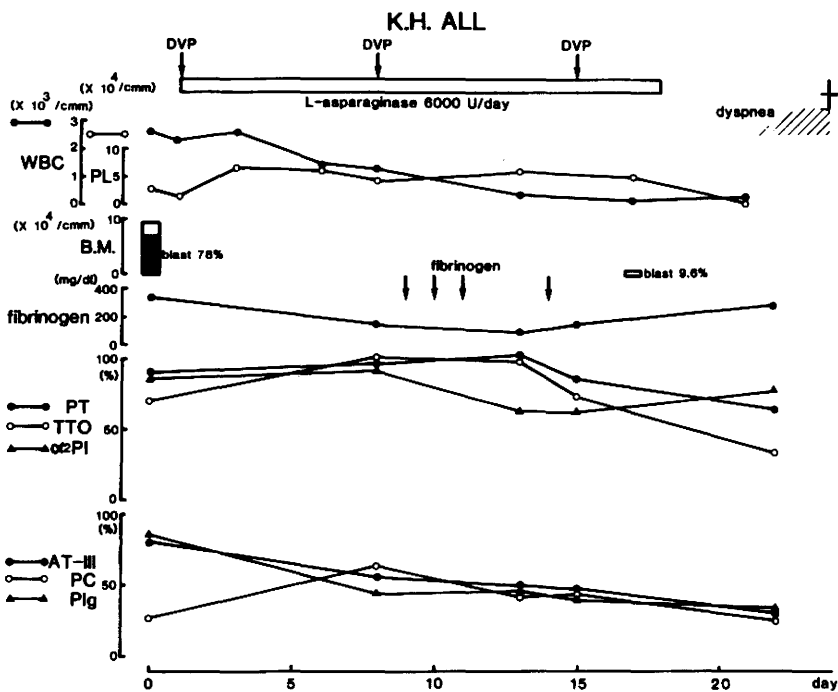


図 4 L-アスパラギナーゼによる肺梗塞発症の一例



塞の報告は、Barbui ら<sup>15)</sup>も報告しており、彼らの例でもアンチトロンピンⅢが著減している事が原因と考えられる事から、L-アスパラギナーゼを始めとする蛋白合成阻害剤を投与する際には十分な凝血学的検査が必要であり、補充療法を行なうにはフィブリノゲン製剤よりも、すべての因子を含む新鮮凍結血漿の方が良いものと思われる。

#### IV. 薬剤による白血病，悪性リンパ腫の発生

薬剤による白血病の発生は化学療法の発達で悪性腫瘍の長期寛解例が増加すると共に増加し、therapy related leukemia として近年問題になってきている。表7は、薬剤による白血病の発生について対象症例の多い報告を特に選んでまとめたものである<sup>18)-23)</sup>。これらの報告に共通して認められる事は、他の抗腫瘍剤に比してアルキル化剤が特に白血病発症と関係が深い事であり、白血病発症率は Pedersen-Bjergaard ら<sup>22)</sup>の報告では、5年後で3.9%、9年後で9.9%であり、Greene ら<sup>23)</sup>の報告では7年後で9.6%である(表7)。これらは、いずれも悪性腫瘍の患者であり、白血病を発症しやすい素因を持っている事は否定できないが、いずれにせよ、かなりの高率で白血病が発症する点は十分に考慮する必要があると思われる。

薬剤のリンパ組織に及ぼす変化としては、ジフェニルヒダントインによる悪性リンパ腫様病変が知られている。この場合、ホジキン病や非ホジキンリンパ腫の組織像と

区別し難いリンパ節腫がみられ、一般的には薬剤の中止により消退するが、稀にそのまま悪性像を示す例も報告されている<sup>24)</sup>。

#### まとめと考察

主な薬剤性血液障害について、実際の症例を混じえながら概説を行なった。注意すべき事は、ほとんどすべての血液疾患が薬剤によって起こりうる事であり、血液疾患患者を診る時は、その症状や検査成績が薬剤によるものではないかと一応は疑ってみる事が必要である。又、薬剤過敏性の予知は現段階では困難であるが、どのような薬剤がどのような障害を発生するかを知っておく事は临床上極めて重要であり、可能性のある薬剤や可能性のある個体での使用中は定期的な検索が必要な事は言うまでもない。又、原因薬剤や障害機序の究明は臨床的には重要であるが、現在必ずしも信頼できる検査法は多くない事から、将来の新しい解明法に備えて発症時の血漿や血清を保存しておく事も重要な事であろう。

今後も、この方面の研究が一段と進展し、臨床家が安心して薬剤を使える時代が来る事を期待しつつ、稿を終わる事とする。

#### 参考文献

- 1) 三輪史朗, 恒松徳五郎: 薬剤誘発性溶血性貧血の共同調査報告。厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班昭和51年度研究報告書。321~334.
- 2) Hunter, E., et al: Incidence of positive Co-

表7 薬剤による白血病発症の主な報告

報告者	対象症例	症例数	結果
Reimer (1977)	卵巣癌	5,455例	アルキル化剤を使用した症例では期待値の21倍に白血病が発生
Castiato (1979)	悪性リンパ腫 多発性骨髄腫	139例	melphalan, chlorambucil, cyclophosphamide 等のアルキル化剤が71%の症例に関与
Bergsagel (1979)	多発性骨髄腫	364例	アルキル化剤で治療した症例のうち、17.4%が急性白血病を発症
Berk (1981)	真性多血症	431例	chlorambucil 使用群では <sup>32</sup> P 使用群の2.3倍、瀉血群の13倍の急性白血病が発生
Pedersen-Bjergaard (1982)	ホジキン病	391例	急性白血病発症率は5年後で3.9%、9年後で9.9%。アルキル化剤使用群かつ40歳以上で有意に高い。
Greene (1982)	卵巣癌	1,339例	アルキル化剤使用群で有意に高く、7年後で9.6%の急性白血病が発症。

- ombs' test, LE cells and antinuclear factor in patients on alpha-methyldopa ("Aldomet") therapy. *Med. J. Aust.*, **16**: 810~812, 1971.
- 3) Lo Buglio, A.F. and Jandlm, J.H.: The nature of the alpha-methyldopa red cell antibody. *N. Engl. J. Med.*, **276**: 658~665, 1967.
- 4) Howard, H.K., Daniel, N.H. and David, A.H.: Methyldopa inhibition of suppressorlymphocyte function. *N. Engl. J. Med.*, **302**: 825~832, 1980.
- 5) Lalezari, P., Louie, J.E. and Fadlallah, N.: Serologic profile of alphas-methyldopa-induced hemolytic anemia: correlation between cell-bound IgM and hemolysis. *Blood*, **59**(1): 61~68, 1982.
- 6) 恒松徳五郎: 免疫と疾患, **4**: 169~174, 1982.
- 7) Thompson, J.S., Herbick, J.M., Klassen, L.W., Severson, C.D., Overlin, V.L., Blaschke, J.W., Silverman, M.A. and Vogel, C.L.: Studies on levamisole-induced agranulocytosis. *Blood*, **56**(3): 388~396, 1980.
- 8) Shattil, S.J., Bennet, J.S., McDonough, M. and Turnbull, J.: Carbenicillin and penicillin G inhibit platelet function in vitro by impairing the interaction of agonists with the platelet surface. *J. Clin. Invest.*, **65**: 329~337, 1980.
- 9) Roth, G.J., Stanford, N. and Majerus, P.W.: Acetylation of prostaglandin synthetase by aspirin. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **72**: 3073~3076, 1975.
- 10) Stanford, N., Roth, G.J., Shen, T.Y. and Majerus, P.W.: Lack of covalent modification of prostaglandin synthetase (cyclo-oxygenase) by indomethacin. *Prostaglandins*, **13**: 669~675, 1977.
- 11) Levin, J.: *Drugs and hematologic reactions.* p. 263 Grune and Stratton (New York), 1974.
- 12) Kelton, J.G., Meltzer, D., Moore, J., Giles, A.R., Wilson, W.E., Barr, R., Hirsh, J., Neame, P.B., Powers, P.J., Walker, I., Bianchi, F. and Carter, C.J.: Drug-induced thrombocytopenia is associated with increased binding of IgG to platelets both in vivo and in vitro. *Blood*, **58**(3): 524~529, 1981.
- 13) 前川 正, 岩田展明: 薬物障害の病態と対策—血液障害. *最新医学*, **35**: 2036~2044, 1980.
- 14) Bechtold, H., Andrassy, K., Janchen, E., Koderisch, H., Weilemann, L.S. Sonntag, H.G. and Ritz, E.: Evidence for impaired hepatic vitamin K<sub>1</sub> metabolism in patients treated with N-methyl-thiotetrazole cephalosporins. *Thrombos Haemostas.*, **51**(3): 358~361, 1984.
- 15) Barbui, T., Rodeghiero, F., Meli, S. and Dini, E.: Fatal pulmonary embolism and antithrombin III deficiency in adult lymphoblastic leukemia during L-asparaginase therapy. *Acta Haemat.*, **69**: 188~191, 1983.
- 16) Vellenga, E., Kluff, C., Mulder, N.H., Wijngaards, G. and Nieweg, H.O.: The influence of L-asparaginase therapy on the fibrinolytic system. *Br. J. Hematol.*, **57**: 247~254, 1984.
- 17) Vellenga, E., Broekmans, A.W. and Kluff, C.: Thrombotic complications during L-asparaginase related to protein C deficiency? *Thrombos Haemostas.*, **53**(3): 443, 1985.
- 18) Reimer, R.R., Hoover, R., Fraumeni, J.F. and Young, R.C.: Acute leukemia after alkylating-agent therapy of ovarian cancer. *N. Engl. J. Med.*, **297**: 177~181, 1977.
- 19) Castiato, D.A. and Scott, J.L.: Acute leukemia following prolonged cytotoxic agent therapy. *Medicine*, **58**: 32~47, 1979.
- 20) Bergsagel, D.E., Phil, D., Bailey, A.J., Langley, G.R., MacDonald, R.N., White, D.F. and Miller, A.B.: The chemotherapy of plasma cell myeloma and the incidence of acute leukemia. *N. Engl. J. Med.*, **301**: 743~748, 1979.
- 21) Berk, P.D., Goldberg, J.D., Silverstein, M.N., Weinfeld, A., Donovan, P.B., Ellis, J.T., Landaw, S.A., Laszlo, J., Najean, Y., Pisciotta, A.V. and Wasserman, L.R.: Increased incidence of acute leukemia in polycythemia vera associated with chlorambucil therapy. *N. Engl. J. Med.*, **304**: 441~447, 1981.
- 22) Pedersen-Bjergaard, J. and Larsen, S.O.:

- Incidence of acute nonlymphocytic leukemia, preleukemia and acute myeloproliferative syndrome up to 10 years after treatment of Hodgkin's disease. *N. Engl. J. Med.*, **307**: 965~971, 1982.
- 23) Greene, M.H., Boice, J.D., Greer, B.E., Blessing, J.A. and Dembo, A.J.: Acute nonlymphocytic leukemia after therapy with alkylating agents for ovarian cancer—A study of five randomized clinical trials. *N. Engl. J. Med.*, **307**: 1416~1421, 1982.
- 24) 芦沢 健, 小田栄司, 桜川信男, 柴田 昭, 関谷政雄, 根本啓一, 岡村明治, 大西義久: Diphenylhydantoin Lymphadenopathy の一例. *臨床血液*, **20**: 393~399, 1979.

### 5) 薬剤アレルギーと肺病変

新潟大学医学部第二内科学教室 (主任: 荒川正昭教授) 成田 昌紀・篠川真由美  
来生 哲

#### Drug Allergy and Pulmonary Disease

Masanori NARITA, Mayumi SASAGAWA and Satoshi KIOI

*Department of Medicine(II), Niigata University*

*School of Medicine, Niigata*

*(Director: Prof. Masaaki ARAKAWA)*

Many drugs may occasionally induce adverse reactions not only by allergic mechanism but also by intolerance or idiosyncrasy. We investigated drug-induced pulmonary diseases in 3194 patients admitted in our clinic for the last 10 years. There were 15 cases (0.5%) with these disorders, including 13 of interstitial pneumonia and one of PIE syndrome, and 1 of bronchial asthma. On the otherhand, drug-induced asthma was recognized in 10 (6.5%) of 152 outpatients with asthma. All of them were caused to aspirin but one. The drugs producing interstitial pneumonia were antineoplastic agents in nine, gold in three, and hypotonica in one. Although all patients were treated with corticosteroid, four with gold or hypotonica induced pneumonia were considerably improved, and five with pneumonia caused by antineoplastic agents were died. Since the incidence of drug-induced pulmonary disease is not so frequent, cytotoxic drugs such as antineoplastic agents must be administrated carefully, in consideration with possibility of adverse reactions.

Key words: Drug-induced pulmonary disease, Gold pneumonitis, PIE syndrome, Drug-induced asthma

薬剤性肺障害

Reprint requests to: Masanori Narita, Department of Medicine (II), Niigata University School of Medicine Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町  
新潟大学医学部第二内科学教室 成田昌紀