

— 臨床 —

クエン酸シルデナフィル(バイアグラ)服用後に発症した血小板減少症の1例

野村 務, 新垣 晋, 齊藤 力

新潟大学大学院医歯学総合研究科口腔生命科学専攻顎顔面再建学講座組織再建口腔外科学分野 (主任: 齊藤 力教授)

A Case of Thrombocytopenia After Taking Sildenafil Citrate

Tsutomu Nomura, Susumu Shingaki, Chikara Saito

Division of Reconstructive Surgery for Oral and Maxillofacial Region, Department of Tissue Regeneration and Reconstruction, Course for Oral Life Science, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences (Chief: Prof. Chikara Saito)

平成 22 年 12 月 24 日受付 平成 23 年 5 月 26 日受理

Abstract

A case of thrombocytopenia with oral purpura following 2 doses of sildenafil citrate is described.

The patient, an 82-year-old man, had taken sildenafil citrate on two occasions (actual doses unknown) for erectile dysfunction. The drug had not been prescribed by a physician. Ten days following the last medication, hematoma of the left lower lip was observed. The patient attended otorhinolaryngology and internal medicine departments but without relief of symptoms; he therefore attended our clinic. The hematomas were seen in bilateral cheek mucosa, lower oral vestibule, left lateral tongue, left lower lip, skin of the left knee and left bulbar conjunctiva. Platelet count was found to be $6,000/\mu\text{l}$.

The patient was referred to the internal medicine department of our university where on full examination he was suspected with idiopathic thrombocytopenic purpura. Following treatment with predoniserone, platelet count recovered to normal and skin and oral lesions disappeared.

The possibility of side-effects of sildenafil citrate must be considered because of the presence of purpura of the oral mucosa. The importance of early diagnosis and treatment and collaboration with the department of internal medicine are emphasized.

Key words : sildenafil citrate, idiopathic thrombocytopenic purpura, oral hematoma

抄録

今回クエン酸シルデナフィル(バイアグラ)を服用後に口腔内に紫斑を伴った、血小板減少症の1例を経験したのでその概要を報告する。

患者は82歳、男性であり、勃起不全(ED)のため、知人から入手したクエン酸シルデナフィル(用量不明)を2回服用した。その10日後より、左側下唇に血腫が出現し、耳鼻咽喉科、内科を受診するが症状改善ないため、発症より約5週後に当科を初診した。血腫は両側頬粘膜、口腔前庭、左側舌縁、左側下唇に認め、左側膝関節、左側眼球結膜にも認めた。血液検査にて血小板数が $6,000/\mu\text{l}$ であったため、本学内科を紹介し、検査の結果、特発性血小板減少性紫斑病が疑われた。プレドニゾロンの投与により、血小板数は回復し、皮膚、口腔症状は消失した。

クエン酸シルデナフィルが血小板に作用を及ぼす可能性が示唆され、今回の症例の如く、口腔粘膜症状を来すことがあり、内科と連携し、早期に診断、治療を進めることが重要であると思われた。

Key word : クエン酸シルデナフィル, 特発性血小板減少性紫斑病, 口腔内血腫

【緒 言】

出血性病変は様々な原因によって引き起こされるが、皮膚、口腔粘膜に紫斑を形成する場合は、血小板、血管系の異常による場合が多いとされている¹⁾。今回クエン酸シルデナフィル（バイアグラ）を服用後に口腔内に紫斑を伴った、血小板減少症の1例を経験したのでその概要を報告する。

【症 例】

患者：82歳，男性

初診：平成13年5月7日

主訴：口腔内潰瘍による違和感

家族歴：特記事項なし

既往歴：20年前に心筋梗塞で3か月間入院した。5-6年前より高血圧にてサイアザイド系類似利尿薬インダパミドおよびビタミンB1剤であるフルスルチアミンを服薬している。3年前より前立腺肥大により排尿障害治療薬の塩酸タムスロシンを服薬している。また、勃起不全（ED）のため、平成13年3月10日、20日の2回、知人から入手したクエン酸シルデナフィル（用量不明）を服用した。

現病歴：4月1日より、左側下唇部に血腫が出現し、耳鼻咽喉科および内科を受診したが、症状改善しないため5月7日当科を受診した。

現症：

全身所見：身長168cm，体重75kgで栄養状態良好であった。

口腔外所見：左側膝関節にφ5cmほどの出血斑，左側眼球結膜に出血斑を認めた。

腹部には肝臓，脾臓の腫大を認めなかった。

口腔内所見：右側頬粘膜に25×15mmの中央に潰瘍を伴ったやや膨隆した出血斑を認め、その周囲はび漫性に粘膜下出血をみとめた（図1）。また、左側頬粘膜，口腔前庭部，左側舌縁に出血斑がみられた。左側下唇には、出血を伴った潰瘍を認めた。

臨床検査所見：血液検査にて白血球数が2,400/ μ l，血小板数が6,000/ μ lであった。

処置および経過：著明な血小板減少が見られたために、本学医学部附属病院（現医歯学総合病院）内科へ紹介した。

内科では、特発性血小板減少性紫斑病がもっとも疑われたが、鑑別が必要な疾患として、悪性リンパ腫，白血病，多発性骨髄腫，固形腫瘍の骨髄転移等の悪性腫瘍，汎発性血管内凝固症候群（DIC），骨髄異形成症候群，溶血性貧血などを念頭におき検査が行われた。

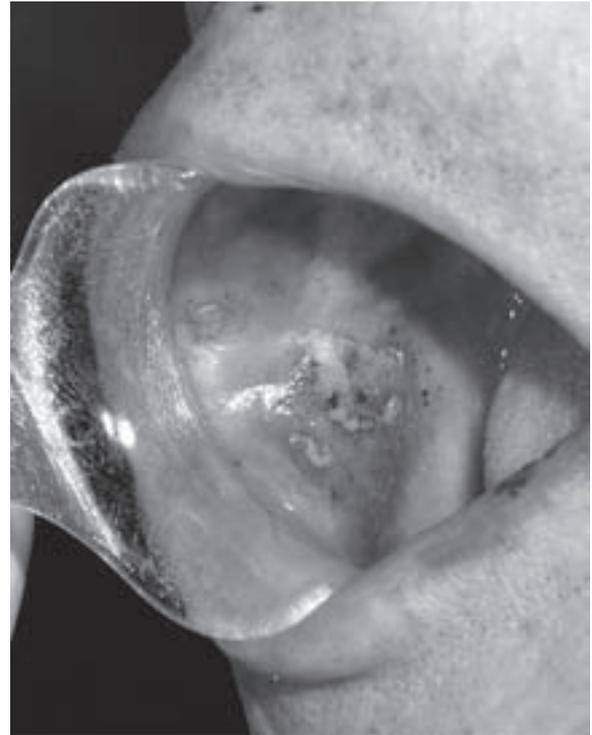


図1：右側頬粘膜所見

右側頬粘膜に25×15mmの中央に潰瘍を伴ったやや膨隆した出血斑，その周囲はび漫性に粘膜下出血を認める。

染色体検査（G-分染法）で異常を認めず，骨髄検査所見と総合して，白血病等の悪性腫瘍，骨髄異形成症候群は否定され，末梢血液では血小板減少以外では，赤血球数，白血球数の軽度低下のみで，骨髄中に骨髄巨核球数が軽度増大していること，クームス試験が陰性であること，血小板結合性免疫グロブリンG（PAIgG）値が224.1ng/107cells（正常値25.0ng/107cells以下）と高値を示したことから，薬剤性血小板減少症と特発性血小板減少性紫斑病が疑われた。クエン酸シルデナフィルのチャレンジテストは施行せず，診断確定には至らなかったため，特発性血小板減少性紫斑病として治療が行われた。

即日プレドニン30mg/日の投与が開始され，5月16日には血小板数270,000/ μ lとなり，臨床症状も消失した。

血小板数はプレドニン30mg/日によく反応し，1週間で20mg/日への減量したが，再度減少が見られたために，12月6日まで時間をかけてプレドニンを減量した。その後の検査で，血小板数が20万/ μ l以上に保たれており，投薬は中止された（図2）。当科の診察では，プレドニン投与1週間後には皮膚，口腔症状とも消失していた。

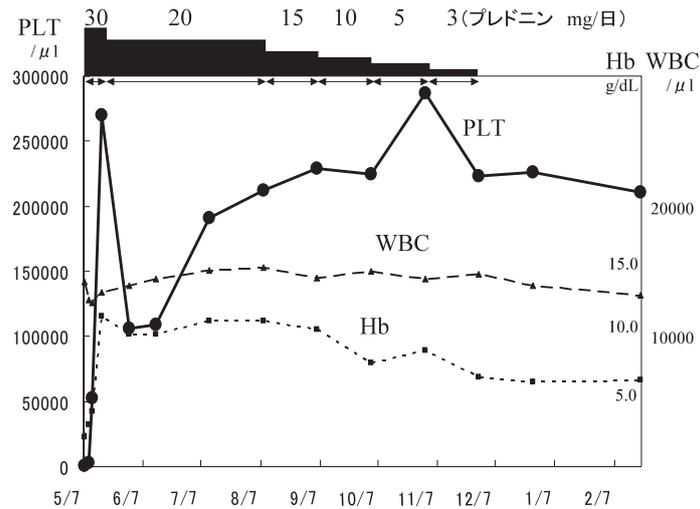


図2：検査値(PLT, Hb, WBC)の推移とプレドニン投与量

【考 察】

近年、勃起不全(ED)の治療薬として、クエン酸シルデナフィル(バイアグラ)が開発され、日本でも平成11年より発売されており、この疾患を持つ患者に効果をもたらしている^{2,3)}。勃起は陰茎海綿体で遊離した一酸化窒素(NO)によるcGMPの生成を介して血流が増加することによって起こるが、クエン酸シルデナフィルはcGMPの分解酵素である、ホスホジエステラーゼを阻害することによって、cGMPの含量を高め、血流を増加させることによってその作用を発現する⁴⁾。このため、循環系に対する副作用が多く見られ、顔面の浮腫、動悸、血圧上昇、硝酸薬との併用による急激な血圧低下などがみられる。さらに消化器系では嘔吐、下痢、血液では貧血、白血球増多症、感覚器系では視覚異常等の副作用が報告されているが、添付文書では血小板減少症の記載はない⁴⁾。

本邦における副作用調査では、23%にみられ⁵⁾、医師による嚴重な全身診査の上、投与が必要とされている。しかし、疾患に対する患者の理解度の不足や受診を躊躇することによって、不正に入手した薬剤を服用する場合が未だに存在する。今回は、正式の経路でなく、不正に入手し、容量も不明のまま服用し症状を発症した可能性が示唆された。

クエン酸シルデナフィルによる副作用で、血小板減少に関する報告は本邦では1例のみ見られた⁶⁾。その報告によると、溶血性貧血、血尿を伴った腎障害、四肢に紫斑・出血斑が出現し、血栓性血小板減少症が疑われ、精査によって、von Willebrand factor (vWF)-cleaving protease に対するインヒビターの存在が確認され、この酵素の機能低下によって、超高分子量vWFマルチ

マーが分解されず血小板凝集が進行したと考えられた。

国外でも1例報告があり、肺高血圧症の治療のために、クエン酸シルデナフィルが投与され、血小板減少を発症した。薬剤の中止にて、肺症状の増悪あったため、クエン酸シルデナフィルの再投与の必要性のためチャレンジテストを施行し、クエン酸シルデナフィルによる血小板減少症と確定されている⁷⁾。

われわれの症例は、血栓などは認めず、血栓性血小板減少症ではなく、薬剤性血小板減少症か特発性血小板減少性紫斑病が疑われた。

血小板減少症がおこる機序としては、骨髄での産生の減少、脾臓での捕捉の増加、血小板破壊の促進の3つの機序が考えられている⁸⁾。今回の症例は明らかな脾腫は認めず、骨髄巨核球が増加していることから、血小板破壊の亢進が原因として考えられた。薬剤による血小板減少は、抗癌剤が巨核球生成を抑制するとされているが、ほとんどの薬剤は薬物-抗体複合体による免疫反応によるとされている⁸⁾。

薬剤性血小板減少症では特発性血小板減少性紫斑病と同様にPAIgGの増加を認め、薬物中止による血小板の回復が鑑別の決め手になるとされているが⁹⁾、今回の症例では、内科医によってクエン酸シルデナフィル等の投与開始、中止が確認できなかったこと、リスクのためチャレンジテストが施行できなかったことより薬剤性と特定するのは困難であった。しかし、高血圧、前立腺肥大に対する薬剤は通常通り服用していたことから、これらの薬剤が原因とは考えにくく、2回目のクエン酸シルデナフィルの服用後より血小板の減少が見られたことから、1回目の投与で感作され、2回目のクエン酸シルデナフィル投与によって、薬物-抗体複合体が形成され、血小板が障害された可能性が示唆された。

また、今回の症例では、内科でのステロイド開始後、

早急に血小板数の回復をみたが、ステロイドの減量によって、再度の血小板の減少をみている。薬剤性血小板減少症の場合、血小板の回復に要する期間は1週間程度と言われているが、症例によって幅があることが指摘されており¹⁰⁾、今回の症例は、血小板減少が重篤であったこと、また患者が高齢であったことが回復を遅らせた可能性が考えられた。このため、内科では通常の血小板減少症のステロイドの投与量(プレドニゾロン1mg/kg/dayまたはパルス療法)¹¹⁾より減量した量を持続投与とし、経過観察されていた。

血小板減少についての報告はわれわれの症例を含めた3例以外は、本邦、海外および、ファイザー製薬のデータベースでも認められなかった。また、国内未承認の100mg製剤では25mg, 50mg製剤と比較して有害事象発現率が高い⁴⁾との報告があり、輸入製剤の場合には特に注意が必要であると思われる。

最後に、血小板減少症における紫斑の出現については、皮膚、粘膜が報告されているが、今回の症例の如く、粘膜症状を強く認め口腔外科を受診する場合があります、内科と連携し、早期に診断、治療を進めることが重要であると思われる。

【結 語】

クエン酸シルデナフィル服用後に発症した血小板減少症の1例を経験した。プレドニン療法に反応し、血小板数、口腔内症状の改善をみた。クエン酸シルデナフィル服用により、血小板減少性紫斑病が口腔内に発症する可能性が示唆された。

【引用文献】

1) 吉村安郎: 出血性素因. 宮崎正監修; 口腔外科学,

第2版, 484頁, 医歯薬出版, 東京, 2000.

- 2) 平田恭信: 【ED治療の現状】 循環器疾患とED. 泌尿器外科 14: 1215-1219, 2001.
- 3) 高橋良当: 【ED治療の現状】 糖尿病とED. 泌尿器外科 14: 1209-1213, 2001.
- 4) 高久史磨, 鴨下重彦監修; 治療薬マニュアル, 1468-1469頁, 医学書院, 東京, 2000.
- 5) 森壽生, 池川明, 他: クエン酸シルデナフィルの効果・5作用に関する研究 アンケート調査を用いて. 日本医事新報 4030号: 37-43, 2001.
- 6) 石丸裕泰, 中村陽子, 他: バイアグラ服用後にVWF-cleaving proteaseに対するインヒビターが出現し, TTP様の症状が見られた1例(抄). 臨床血液 43: 324, 2002.
- 7) Philip, A., Ramchandani, S., Dorrance, K., and Dorrance, C.: Sildenafil-induced thrombocytopenia. Ann. Intern. Med., 149: 437-9, 2008.
- 8) 坂本純一, 松井隆則, 他監訳: Part6 腫瘍・血液疾患, 福井 次矢, 黒川 清 日本語版監訳; ハリソン内科学, 原著第15版, 773頁, メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2003.
- 9) 東田修二: 特発性血小板減少性紫斑病, 福井 次矢, 奈良信雄編; 内科診断学, 917頁, 医学書院, 東京, 2000.
- 10) 藤村欣吾: 薬剤性血小板減少症, 治療 89: 3241-3248, 2007.
- 11) 藤村欣吾: IV. 後天性疾患の診断 1. 特発性血小板減少性紫斑病, 日本内科学会誌 98: 1619-1626, 2009.