

トピックス

II. 診断と治療の実際

7. 薬剤性造血障害

布施 一郎

要 旨

薬剤性造血障害のうち、薬剤起因性の貧血は赤血球のみが減少するものと、汎血球減少を呈するものの二つに分けられる。前者の代表は免疫性溶血性貧血と赤芽球癆であり、後者の代表は二次性再生不良性貧血、治療関連骨髄異形成症候群、白血病である。血液疾患のほとんどが薬剤によって惹起されるので、これらの病因及び主な起因薬物を把握することが臨床上重要である。

〔日内会誌 88：1040～1047, 1999〕

Key words：薬剤性溶血性貧血，薬剤性赤芽球癆，薬剤性汎血球減少症，治療関連白血病

はじめに

薬剤の副作用のうち、造血障害は薬疹や肝障害について高頻度にみられる。しかも薬剤性造血障害は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命的なものも多く、その意味で常に念頭におくべき病態である¹⁾。本特集の主題は貧血であるので、ここでは主として薬剤起因性貧血を中心に、赤血球のみが減少する場合と白血球や血小板の減少を伴う場合（汎血球減少症）、及び治療関連骨髄異形成症候群、白血病の三つに分類して、その主なものについて自験例を交えながら概説することとする。

1. 薬剤による赤血球減少

薬剤による赤血球減少は、溶血によるものとそれ以外の機序によるものに分けることができ

る。

1) 溶血による赤血球減少

a) 免疫学的機序によるもの（免疫性溶血性貧血）

薬剤による免疫性溶血性貧血は薬剤惹起性貧血のうち、後述する再生不良性貧血の次に多いもので、以下の3つの機序が考えられている。

① 免疫複合体形成型 (Immune complex type)

薬剤が血漿蛋白などの担体と結合して抗原性を獲得し、それに対する抗体が産生された状態で、同じ薬物が再投与された場合に起こるもので、薬剤と薬剤に対する抗体の複合物が生じて赤血球膜に吸着され、補体の活性化を介して赤血球の破壊、血管内溶血が起きる。赤血球膜、薬物、抗体の三者が複合体を形成することから、Ternary complex formation typeとも呼ばれる。したがって、この場合赤血球は免疫学的機序には直接関与しないので、従来innocent bystander（罪なき傍観者）と考えられていたが、最近の知見では赤血球の膜蛋白、特に一部の血液型抗原物質が薬剤とゆるく結合して抗体産生を誘導する可能性が高いと考えられている。Sti-

ふせ いちろう：新潟大学第一内科

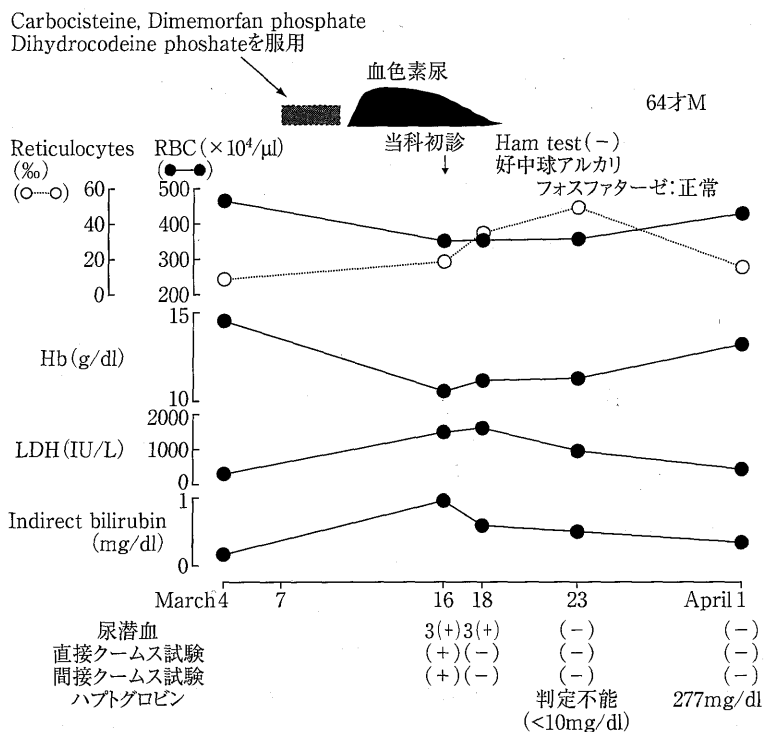


図1. 薬剤惹起性免疫性溶血性貧血 (免疫複合体形成型) の臨床経過

bophen, quinidine, phenacetinなどが代表的な薬剤であり, 急激な血管内溶血, 腎障害を呈するので臨床的に重要である. 図1に著者らの経験した症例の経過を示す.

② ハプテン結合型 (Hapten/drug adsorption mechanism)

ペニシリンが代表的な薬剤であり, ペニシリン型 (penicillin type) と呼ばれる. すなわち, 赤血球膜と薬物が強く結合し, 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起こすものである. 薬剤がハプテンとして結合するために生ずる免疫機序なのでハプテン結合型と呼ばれている. ペニシリンは β ラクタム環を介して赤血球膜と結合することが知られており, この結合は用量依存性である. したがって, このタイプの溶血性貧血は大量のペニシリンが投与された場合に限って出現する.

③ 自己抗体型 (Autoantibody type)

α -methyldopa, メフェナム酸, L-dopa, procaïnamideなどの長期投与で抗赤血球自己抗体の産生が誘導され, クームス試験陽性の自己免疫性溶血性貧血を呈することがある. この場合, 特発性自己免疫性溶血性貧血と鑑別困難なため, 原因となりうる薬剤の服用歴を聴取することが診断上重要である. 我が国では α -methyldopa服用者の6%程度 (欧米では10~20%) 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 (欧米では2%程度との報告がある). 本症の発症機序は必ずしも明確ではないが, α -methyldopaについては長期投与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ことや, 本剤がintactな赤血球膜と結合しないこと, 及び本剤がsuppressor T cellの機能を抑制してB-cellの抗体産生を活性化するという報告があることから, 薬剤が直接免疫担当細胞に作用して

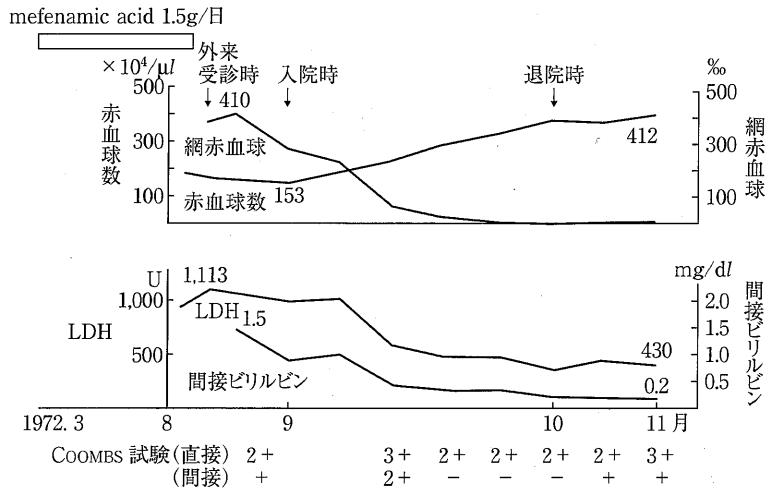


図2. メフェナム酸による免疫性溶血性貧血（自己抗体型）の臨床経過

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。しかし一方, suppressor T cellの機能を抑制しないという報告や, 単離した赤血球膜には結合するという報告, また赤血球膜との結合はsuperoxide desmutaseやヘモグロビンで抑制されるという報告もあり, その詳細な機序は不明である。Packmanら²⁾は, 薬剤がヘモグロビンを持たない前赤芽球がred cell stromaに結合し, その結果生じた赤血球膜上の何らかの変異に対して自己抗体が産生されるという仮説を提唱している。著者らが経験したメフェナム酸による自己免疫性溶血性貧血の一例を図2に示す。本機序による溶血性貧血は発症及び回復が比較的ゆるやかなことが特徴であり, 投薬中止による直接クームス試験の陰性化にも6~12カ月を要すると言われている。

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1の如くで, 自己抗体型は発症が緩徐で薬剤中止後の回復もゆるやかであること, これに反してハプテン結合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ことが特徴としてあげられる。

(2) 酸化作用によるもの（化学性—代謝性溶血性貧血）

赤血球に対して直接毒性のある薬物（酸化剤）が大量に投与された場合や, 赤血球に先天的な代謝障害ないし構造異常がある人に酸化剤が投与された場合におこるもので, 赤血球膜やヘモグロビンが酸化変性を受け, 最終的に溶血やメトヘモグロビン血症を起こす。抗マラリア薬や鎮痛薬などが代表的な薬剤である。

2) 溶血以外の機序による赤血球減少

(1) 赤芽球癆 (Pure red cell aplasia)

薬剤が赤芽球のみを選択的に抑制する結果生ずるもので, 骨髓中の赤芽球と末梢血中の網赤血球が消失ないしは著減する。原因薬物としてはdiphenylhydantoin, rifampicin, carbamazepine, thiopental, acetylsalicylic acidなどが報告されている。Diphenylhydantoinやrifampicinによる場合, 急性期の患者血清ないしはIgGを, 薬剤と共に回復期の本人や他人の骨髓細胞に加えて培養すると, 赤芽球系前駆細胞 (CFU-E, BFU-E) の発育は抑制されるが, 顆粒球系前駆細胞 (CFU-G, CFU-GM) の発育は抑制されないことが報告されており^{3,4)}, 何らかの免疫学的機序を介して選択的に赤芽球系前駆細胞の発育を阻害するものと考えられている。臨床的

表1. 薬剤惹起性免疫性溶血性貧血の臨床的特徴

	免疫複合体形成型	ハプテン結合型	自己抗体型
起因薬物	キニジン, フェナセチンなど	ペニシリン, セファロスポリンなど	α -メチルドーパ, メフェナム酸, L-ドーパなど
機序 D: 薬剤 Y: 抗体 O: 赤血球	赤血球膜, 薬物, 抗体の三者が複合体を形成 1. Y + D \rightarrow D-Y 2. D-Y + O \rightarrow D-Y-O	薬剤が赤血球膜に結合 1. D + O \rightarrow D-O 2. D-O + Y \rightarrow D-O-Y	抗赤血球自己抗体の誘導 1. D \rightarrow Y 2. Y + O \rightarrow Y-O
薬剤に対する抗体	+	+	-
薬剤量, 服用期間	少量, 過去に服用した既往	大量	6ヶ月以上の服用
発病様式	急速	やや急速	遅い
薬剤中止後の回復	数日	1-2週	数ヶ月
血管内溶血	+	-	-
直接クー姆斯試験	+	+	+
間接クー姆斯試験 薬剤無添加 薬剤添加	- + (溶血反応がおこる)	- + (赤血球感作のため添加)	+ +
抗体	IgM, IgG, 補体結合	IgG	IgG, IgM

(Eur J Haematol 57:64, 1996. より, 一部引用)

には薬剤投与後, 急激に貧血が進行し, 当該薬物の中止により, 比較的速やかに貧血の回復がみられるのが特徴とされ, わずかに残存している前赤芽球には空胞形成を認めることが多く, これは薬物以外では認めがたいことも報告されている。

(2) 巨赤芽球性貧血 (Megaloblastic anemia)

核酸代謝を阻害する代謝拮抗性の抗腫瘍薬 (cytosine arabinoside, cyclophosphamide, methotrexate, fluorouracil, hydroxyureaなど) の投与により, 骨髄中に巨赤芽球が出現し, 大球性貧血を生ずることがある。また, 抗痙攣薬 (diphenylhydantoin, primidoneなど) やアルコールの連用でもその薬酸拮抗作用により本症を呈することがある。その機序については, dihydrofolateへの還元, unconjugated pteridineの代謝及びthymidineからthymidylic acidへのリン酸代謝を阻害することなどが推定されている。

(3) 鉄芽球性貧血 (Sideroblastic anemia)

ALA (S-aminolevulinic acid) synthetase活性を低下させ, ヘム合成を阻止することによって生ずるもので, isonicotinic acid hydrazide (INH), cycloserine, pyrazinamide, chloramphenicolなどがある。

2. 薬剤による汎血球減少症 (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に分けられるが, 我が国では二次性の相対頻度は約20% (欧米では約1/3との報告もある) といわれ, これには薬物を原因とするものが多い。疫学的調査で最初に再生不良性貧血との関連が指摘された薬剤はquinacrineで, これは米軍兵士を対象としたCohort studyによって明らかにされている。また, 1993年のFrench Cooperative Groupによる再生不良性貧血患者を対象とした5年間

表2. 再生不良性貧血の起因薬剤 (抗腫瘍剤以外)

薬剤の種類	30例以上の報告があるもの	時に報告がみられるもの
鎮痛剤		Phenacetin, Aspirin, Salicylamide
抗不整脈剤		Quinidine, Tocainamide
抗リウマチ剤	Gold salts	Colchicine
抗痙攣剤	Carbamazepine, Hydantoins	Ethosuximide, Phenacemide, Primidone, Trimethadione
抗ヒスタミン剤		Chlorpheniramine, pyrilamine, tripelemnamine
降圧剤		Captopril, Methyldopa
抗炎症剤	Penicillamine, Phenylbutazone, Oxyphenbutazone	Diclofenac, Ibuprofen, Indomethacin, Naproxen, Sulindac
抗生剤	Chloramphenicol	Dapsone, Methicillin, Penicillin, Streptomycin, β -lactam antibiotics
抗真菌剤		Amphotericin, Flucytosine
抗原虫剤	Quinacrine	Chloroquine, Mepacrine, Pyrimethamine
抗血小板剤		Ticlopidine
抗甲状腺剤		Carbimazole, Methimazole, Methylthiouracil, Potassium perchlorate, Propylthiouracil, Sodium thiocyanate
鎮静剤		Chlordiazepoxide, Chlorpromazine, Lithium, Meprobamate, Methyprylon
利尿剤	Acetazolamide	Chlorothiazide, Furosemide,
糖尿病薬		Chlorpropamide, Tolubutamide
その他の薬剤		Allopurinol, Interferon, Pentoxifylline

Williams Hematology (Fifth edition) より一部改変

の薬剤服用歴調査では⁵⁾, 金製剤, D-penicillamine, colchicine, allo/thiopurinolを服用していた人が有意に多く, acetoaminophen, salicylateがそれに次ぐと報告しており, これらの薬剤と本症との関連が指摘されている。本邦では抗生物質の使用頻度が高いことからペニシリン系やテトラサイクリン系の薬剤による報告が多い。表2に二次性再生不良性貧血の主な起因薬剤を示す。

一般に薬剤惹起性の汎血球減少は, 薬剤の用量に依存して出現する可逆的なものと, 薬剤の

用量とは無関係に出現するidiosyncraticなもの二種類がある。前者の代表はchloramphenicolであり, ミトコンドリアの蛋白合成阻害作用に基づく造血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が原因と考えられている。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, 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, これ以外に骨髄幹細胞の薬物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や何らかの免疫学的機序による障害といったものが推定

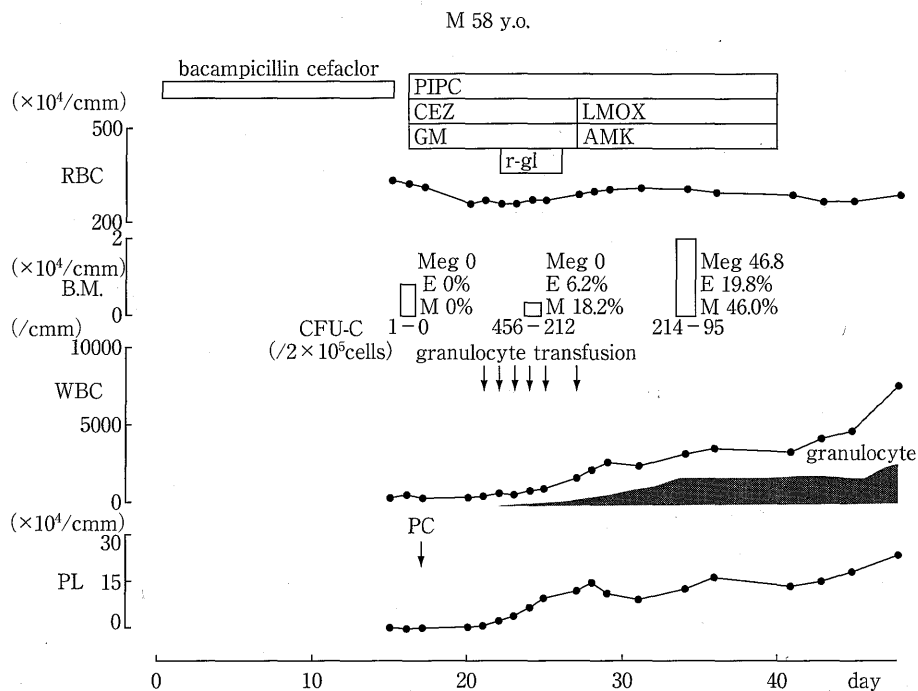


図3. 薬剤惹起性汎血球減少症の臨床経過

表3. 治療関連白血病の臨床的特徴

	アルキル化剤	トポイソメラーゼ II 阻害剤
発症年齢	高齢者に多い	若年者に多い
発症までの期間	5—7年	2—3年
MDS期	多くはあり	まれ
FAB分類	M1, M2が多い	M4, M5が多いが, ALLもある
寛解導入効果	不良	比較的良好
染色体異常	不均衡型異常 -5/del (5q) -7/del (7q) -18/del (20q)	均衡型異常 t (11q23) t (21q22) inv (16) (p13 ; q22)
関連遺伝子	IRF-1 など	MLL など
長期予後	不良	不良

注) IRF-1 (Interferon regulatory factor-1)

MLL (Mixed lineage or myeloid/lymphoid leukemia)

されているが、いずれも現在のところ明らかでなく、その予知も困難である。著者らが経験した薬剤性汎血球減少の一例を図3に示す。

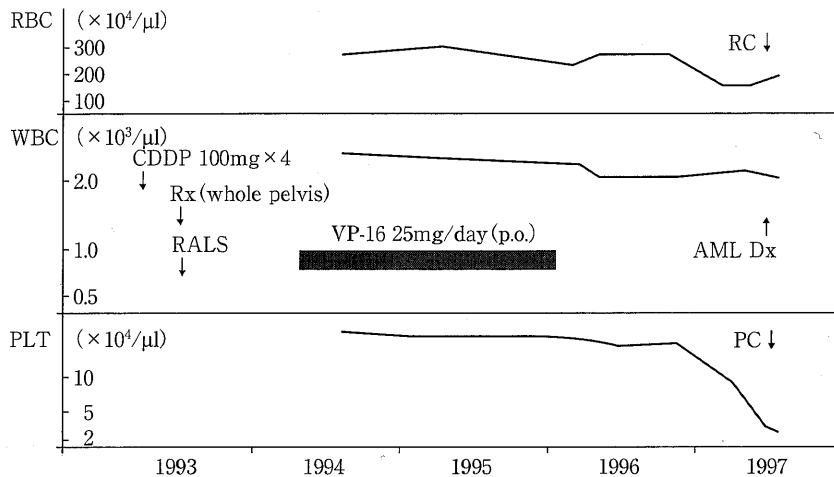


図4. 子宮頸癌の治療にVP-16 (Etoposide) を使用した後に二次性白血病を発症した症例の臨床経過

3. 治療関連骨髄異形成症候群、白血病 (Therapy-related myelodysplastic syndrome (t-MDS) or therapy-related acute leukemia (t-AL))

Cyclophosphamideなどのアルキル化剤やVP-16 (Etoposide) などのトポイソメラーゼII阻害剤などの投与で二次性のMDSや白血病を呈することがある。近年では、急性非リンパ性白血病 (Acute Non-Lymphocytic Leukemia; ANLL) の約10~20%が治療関連白血病であるとさえ言われている。両薬剤で惹起される白血病の臨床像は異なっており (表3), Cyclophosphamideなどのアルキル化剤によるものは、その多く (70~80%) がMDSという前白血病状態を経て、5~7年後に発症するのに対して、トポイソメラーゼII阻害剤による場合はMDSなどの前白血病状態を経ず、治療開始後2~3年で発症する。前者の多くはANLL, なかでもFAB分類のM1, M2の像を呈することが多いが、一般に治療抵抗性で予後は不良である。染色体5番ないしは7番の全欠失や長腕の欠失が高率に認められることが特徴である。一方、後者では

FAB分類のM4, M5が多いが, 他の病型のANLLやALLも認められている。染色体分析では, 11q23領域または21q22領域の転座やInv (16) などが報告されている。著者らの経験したVP-16によると思われる二次性白血病 (染色体異常Inv (16)) の症例を図4に示す。

おわりに

主な薬剤惹起性貧血について、実際の症例を呈示しながら概説した。本稿では薬剤性の白血球減少症や血小板減少症、凝固障害などについては省略したが、注目すべき事は、ほとんどすべての血液疾患が薬剤によって起こりうることであり、血液疾患が疑われる患者を診る時や血液所見の異常に遭遇した時は、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ことが必要であることを強調しておきたい。

文 献

- 1) 柴田 昭, 布施一郎: 血液一般検査, 薬と検査成績. 林 康之編, 中外医学社, 東京, 1988, p46-57.
- 2) Packman CH, Leddy JP: Drug-related immune hemo-

- lytic anemia. Beutler E, et al, ed. Williams Hematology, Fifth Edition, McGraw-Hill, Inc, New York, 1995, p691-697.
- 3) Dessypris EN, et al: Diphenylhydantoin-induced pure red cell aplasia. *Blood* 65: 789-794, 1985.
 - 4) Mariette X, et al: Rifampicin-induced pure red cell aplasia. *Am J Med* 87: 459-460, 1989.
 - 5) Baumelou E, et al: Epidemiology of aplastic anemia in France: A case-control study. I. Medical history and medication use. *Blood* 81: 1471-1478, 1993.
-