α -メチルドパによる自己免疫性溶血性貧血, およびその他の副作用調査^{*1}尾崎 進^{*2}, 吉岡 貢^{*3}

北海道勤労者医療協会札幌病院循環器グループ

Autoimmune Hemolytic Anemia and Other Adverse Reactions to α -Methyldopa^{*1}SUSUMU OZAKI^{*2} and MITSUGU YOSHIOKA^{*3}

Division of Pharmacy, Sapporo Hospital, Hokkaido Association of Medical Service for Workers

It has been known that 10-20% of patients on α -methyldopa therapy become positive to Coombs' test and some of them develop autoimmune hemolytic anemia. In Japan these cases are rarely reported (only 5 of 1,064 patients treated with α -methyldopa). Adverse reactions to α -methyldopa in 93 outpatients were studied. None of the patients showed positive Coombs' test and clinical signs of hemolytic anemia, but other adverse reactions occurred in some patients.

はじめに

α -メチルドパは近年, 中等度以上の高血圧症に対する降圧剤としてその使用頻度が増えており, 当院でも服用されている薬剤の1つであり, また副作用も数多く報告されている。 α -メチルドパによる自己免疫性溶血性貧血は欧米において多数報告されているが, わが国においては1962年8月に発売されて以来, 自己免疫性溶血性貧血の報告は皆無であったが, 1973年小野¹⁾がクームス試験陽性かつ自己免疫性溶血性貧血を呈した症例を報告してから現在までに, クームス試験陽性または自己免疫性溶血性貧血の症例は合わせて5例が報告されている。

当院では全職種参加による慢性疾患管理活動を行っており, 薬剤部門もその一員として, 日常的な副作用防止の一環として他職種の協力を得ながら, α -メチルドパ服用患者について, クームス試験陽性, 自己免疫性溶血性貧血, その他の副作用発現の調査を行ない文献的考察をも合わせて行なった。

方 法**1. 調査対象**

当院において循環器外来で管理されている患者のうち, α -メチルドパを服用している患者は125名であり, 今回調査した数はそのうち93名(女52名, 男41名)である。

2. 調査項目

検査項目はつぎのごとくであり, クームス試験は62名について行ない, また93名全員についてカルテチェックを行ない α -メチルドパによる副作用発現について調査した。

肝機能検査: GOT, GPT, ZTT, TTT, AIP, LDH, 総直接ビリルビン

血液検査: WBC, RBC, Ht, Hb, 網状赤血球

クームス試験: 間接, 直接

3. 投与量, 投与期間

クームス試験陽性化, 自己免疫性溶血性貧血の発現は投与量, 投与期間に依存するとされており, 当院における α -メチルドパの投与量および投与期間は表1のごとくである。

4. 当院でのクームス試験結果

当院においては α -メチルドパによるクームス試験(間

^{*1} 日本薬学会第97年會にて発表。

^{*2} 北海道勤医協札幌病院薬局。

^{*3} 北海道勤医協薬事分室。

札幌市白石区菊水4条1丁目9-24; 9-24

Kikusui 4-Jyo 1-chome, Shiroishi-ku, Sapporo, 062 Japan

表1. クームス試験を行なった62名についての
投与量及び投与期間

投与期間	投与量	250mg	~500mg	~750mg	~1,500mg
~1年		1	6	13	4
~2		1	1	10	3
~3				10	4
~4			1	5	
~5				1	
5~				2	

接、直接)の発現頻度は 0/62 で陽性は認められず、自己免疫性溶血性貧血での発現頻度は 0/93 であった。クームス試験については直接クームス試験のみで判断しても良いが、free の自己抗体が存在するならば間接クームス試験も陽性化するはずであり、その報告例²⁾ もあ

る。われわれは間接クームス試験をも合わせて行なった。また α -メチルドパによる肝機能障害、血液異常は認めなかった。

5. カルテ調査から得られた α -メチルドパによる副作用発現例

今回 α -メチルドパ服用患者について過去にさかのぼり、副作用発現についてのカルテ調査を行なった。症例と合わせて紹介する。

<症例1> α -メチルドパにより惹起されたとと思われる貧血

〔患者〕68才、女性

〔既往歴〕慢性胃炎

過去8年間貧血の発症なし。また潰瘍、痔出血、その他の出血性素因なし。昭和47年秋高年圧の指摘される。

〔併用薬〕レセルピン、フェノバルビタール、塩酸ヒドラルジン、サイアザイド

図1のごとく、昭和49年1月30日、 α -メチルドパ

図1. α -メチルドパにより惹起されたとと思われる貧血

1,500 mg に増量したところ、昭和49年2月15日に貧血が発現し750 mg に減量したが、再び昭和50年3月7日血圧が bad control ということで1,500 mg に増量した。この間は鉄剤投与にもかかわらず血清鉄は低値で、その他の検査所見は改善されている。1,500 mg 投与後、昭和50年5月20日貧血が発現し、その後クームス試験を3度行なったがすべて陰性であった。

〔考察〕小野らが報告している症例の既往歴に鉄欠乏性貧血があり、また最近の報告にクームス試験陰性にもかかわらず、明らかに溶血性貧血と断定される症例にも既往歴に再生不良性貧血があるという事実から、われわれが溶血性貧血発症の可能性があるとして調査、追跡した症例である。

この症例は臨床所見により低色素性貧血であるが、MCV, MCHC から Wintrobe の貧血の形態学的分類によって正色素性正球性に分類され、この基礎疾患に溶血性貧血、再生不良性貧血等がある。またサイアザイド剤に

よる再生不良性貧血は血小板数、白血球数等で否定され、過去に貧血の発症もないことから、 α -メチルドパ 1,500mg 投与時に貧血を呈していることから、 α -メチルドパにより惹起された貧血の可能性があるとして推定される。

〈症例2〉 α -メチルドパによる BUN (尿素窒素)の上昇

〔患者〕65才、女性

〔併用薬剤〕V. B₁, V. B₆, V. B₁₂

α -メチルドパ 750 mg で治療開始し、図2のごとく α -メチルドパ増量と共に BUN は上昇し、また減量と共に下降し投与中止により BUN はノーマルとなった。昭和51年3月8日、1,500 mg 投与時の PSP 15 分値、クレアチニンは共にノーマルであり、血圧も良くコントロールされており、これは明らかに α -メチルドパによる BUN (尿素窒素) 上昇と断定される。この症例以外に3例の BUN 上昇があり、その頻度は4.3%であった。

〈症例3〉 α -メチルドパにより惹起されたパーキンソン

図2. BUN (尿素窒素) 上昇例 女, 65才

ン様症状

〔患者〕69才、女性

〔既往歴〕慢性胃炎、脳動脈硬化症

〔併用薬剤〕乳酸プレニラミン、シクランデレート、サイアザイド

α -メチルドパ 750 mg で治療開始し、サイアザイドの併用により 500 mg/day で血圧は良くコントロールされていたが、表2のごとく昭和51年4月19日左指振戦、歩行困難を訴え、昭和51年6月21日、食事不自由、歩

行困難となり、抗パーキンソン剤4 mg を α -メチルドパ 500 mg と同時投与したが、この間手指振戦、起床時のめまいを訴え、血圧も良くコントロールされているという事で α -メチルドパ投与を中止した。その後抗パーキンソン剤6 mg 投与により振戦も快方に向かい、現在では血圧もコントロールされ振戦も見られず予後は良好である。この症例は明らかに α -メチルドパによるパーキンソン様症状の発現であり、 α -メチルドパ投与中止と共に軽快に向かっている。

表2. α -メチルドパにより惹起された
パーキンソン様症状

	α -メチルドパ	塩酸トリヘキシフェニジル	主 訴
S.48.11. 8	750mg	—	—
S.49. 3.19	500mg	—	—
S.51. 4.19	500mg	—	左指振戦, 歩行時前のめり
5.24	500mg	—	左手振戦, みそ汁こぼす
6. 7	500mg	—	手振戦, 食事不自由, 歩行困難
6.21	500mg	4 mg	" "
9. 6	500mg	4 mg	少し振戦がある
10. 5	500mg	4 mg	起床時のめまい
11.10	中止	6 mg	指振戦
11.24	—	6 mg	指振戦快方に向かう
S.52. 1.12	—	6 mg	振戦は見られない
3. 2	—	6 mg	" "

<症例4> 全身倦怠感

〔患者〕66才, 女性

〔既往歴〕胆石・総胆管結石術後後遺症

〔併用薬剤〕ナシ

α -メチルドパ 750 mg/day 服用後1カ月目に全身倦怠感を訴え, 500 mg/day に減量したところ消失した。 α -メチルドパ 750 mg/day 投与時と 500 mg/day 投与時において血圧値に大きな差はなく, この症例は α -メチルドパ 750 mg/day 投与初期に発現した全身倦怠感と断定される。

<症例5> めまい

〔患者〕64才, 女性

〔既往歴〕鉄欠乏性貧血, 脳動脈硬化症

〔併用薬剤〕クロフィブレート

レセルピン誘導体を服用していたが顔面浮腫のため α -メチルドパに変更した。 α -メチルドパ 750 mg/day 投与直後めまいを訴え投与を中止したが, 再度投与すると再びめまいを訴えた。レセルピン誘導体服用時と α -メチルドパ服用時の血圧値には大きな差はなく, しかも α -メチルドパ服用時にのみめまいが現われる事から, このめまいは α -メチルドパによるものと断定される。

<症例6> 悪夢

〔患者〕53才, 男性

〔既往歴〕糖尿病, 慢性胃炎

〔併用薬剤〕フロセミド, V. C, カルバゾクロムスルホン酸ナトリウム, プロシラリジン

α -メチルドパ 1,500 mg/day 投与時に息苦しさを伴った悪夢を訴え, 約1カ月間続いたが入院加療し現在 750

mg 投与で悪夢はみられていない。

<症例7> 眠気

〔患者〕52才, 男性

〔既往歴〕脳血栓

〔併用薬剤〕シクランデレート

α -メチルドパ 750 mg/day 投与初期に一時的にみられたもので, 患者の“このクスリをのむとねむくなる”という訴えで判明した。これは一過性でありその後消失した。

<症例8> 頭痛

〔患者〕41才, 女性

〔既往歴〕慢性胃炎, 慢性気管支炎

〔併用薬剤〕サイアザイド

昭和51年2月2日, α -メチルドパ 750 mg/day で治療開始したが3日後に頭痛がするという患者の訴えで投与中止した。昭和51年5月28日再び 750 mg/day 投与したが頭痛のため投与中止。昭和51年9月24日再々度 750 mg/day 投与したが頭痛がするので患者の自己判断で服用中止した。これを薬局の窓口でキャッチしドクターに連絡し処方変更してもらい現在は β -遮断剤で治療中である。

考 察

α -メチルドパによるクームス試験陽性化または自己免疫性溶血性貧血にはいくつかの特徴がある⁵⁻⁸⁾。

- (1) 人種差があり, 欧米では比較的高い頻度で報告されているが, 日本人, 中国人, インド人には少なく特に黒人にはほとんど見られない。
- (2) α -メチルドパの投与量と投与期間に依存する。
- (3) 直接クームス試験陽性は IgG 型の抗体により感作された赤血球によるものである。
- (4) 自己免疫性溶血性貧血の発現は直接クームス試験強陽性を伴なう。
- (5) α -メチルドパによる自己抗体は Rh に特異性があり, その貧血の形態は温式抗体を伴う特発型の自己免疫性溶血性貧血に類似する。
- (6) α -メチルドパによる自己抗体は IgG 型であり, 補体結合性が小さいため直接クームス試験陽性イコール自己免疫性溶血性貧血を呈するとは限らない。
- (7) α -メチルドパ投与中止によりクームス試験は数週間から数カ月後に消失し, 自己免疫性溶血性貧血は本剤の投与中止, または副腎皮質ステロイド剤投与により速やかに軽快する。

わが国において小野らの報告によると α -メチルドパ 750 mg/day を4カ月間, 続いて 1,500 mg/day に増量して約6カ月後に, また刈家ら⁹⁾は 500 mg/day, 2年2カ

月目でクームス試験陽性化、自己免疫性溶血性貧血が現われたと報告している。

直接クームス試験陽性化、自己免疫性溶血性貧血の報告はわが国において1,064症例中わずか5例で、そのうち自己免疫性溶血性貧血を伴った直接クームス試験陽性は2例である。欧米では比較的高い頻度で報告され、次のようにわが国に比してきわめて高率であり、Rhに特異的な自己抗体であることが理解できる。また直接クームス試験陽性イコール自己免疫性溶血性貧血を呈するとは限らないという傾向は、欧米、日本双方においても同様であり、これも補体結合性の小さいIgG型の抗体であることから理解できる。

	直接クームス 試験陽性化率	自己免疫性溶血 性貧血発現率
日 本	0.47%	0.19%
外 国	10~20% or 14% or 15%	0.5% or 0.8%

直接クームス試験陽性は、投与量、投与期間に依存し、 α -メチルドパ投与開始後3~6カ月に陽性となり、また以下のごとく投与量に比例して陽性化率も増大する^{6,7)}。

~ 1 g/day	1 ~ 2 g/day	2 g/day~
11%	22%	76%
11%	25%	40%

溶血性貧血をおこす薬剤は種類が非常に多い。フェナセチン、ペニシリン、セファロsporin等の薬剤の溶血

に至る機序は解明されているが、 α -メチルドパの場合解明されていない。またクームス試験陽性化が溶血性貧血発現に直接結びつかない等学問的に興味のある問題点もあり、さらに人種差による特異性など今後の検討が必要であると思われる。

お わ り に

今回の調査ではクームス試験陽性化、自己免疫性溶血性貧血の発現は認められなかった。わが国におけるこれらの発現頻度がきわめて小さいことは種々の考察で明らかであるが、今後も α -メチルドパ服用者における異常の有無に日常的に注意することが必要と思われる。

現在著者らは今回得られた知見について、医師、看護婦等他職種と相互の検討に付しており、今後副作用チェックを含め薬剤師の立場からの慢性疾患管理活動をさらに発展させてゆきたいと考える。

文 献

- 1) 小野 宏他：最新医学，28，1780 (1973)。
- 2) W.J.Louis, et al : The Medical Journal of Australia, 2, 56 (1967)。
- 3) 荻家利承他：臨床血液，14，749 (1973)。
- 4) 石上隆一他：通信医学，26，213 (1974)。
- 5) George Garraty, et al : The American Journal of Medicine, 58, 398 (1975)。
- 6) J.V. Dacie, et al : Path-Biol., 15, 1061 (1967)。
- 7) K.C. Carstairs, et al : The Lancet, 2, 133 (1966) ; 1, 201 (1966)。
- 8) Shila, M. Worlledge, et al : The Lancet, 2, 135 (1966)。