症例報告

Carbamazepine (テグレトール®) による
薬剤性赤芽球癆をきたした透析患者の1例

山田 和弘 久永 修一 宮本 恵子 加藤 ふみ
栗林 忠信 田辺 誠喜* 清山 和昭* 藤元 昭一**
江藤 胤尚**

同心会古賀総合病院内科 同検査部* 宮崎医科大学第1内科**

key words: 赤芽球癆, carbamazepine, エリスロポエチン不応性貧血, 透析療法

〈要旨〉

症例は66歳男性、血液透析歴17年(原疾患:慢性糸球体腎炎)。脊柱管狭窄症による腰痛、歩行困難に対し carbamazepine の投与を開始した。開始2か月よりエリスロポエチン不応性の貧血が進行した。網状赤血球は著減(2%)しており、骨髓穿刺検査で赤芽球系細胞をほとんど認めず、赤芽球癆と診断した。原因として carbamazepine による薬剤性赤芽球癆を疑い、同薬剤を中止した。2週間後より網状赤血球の増加、貧血の改善を認め、骨髓穿刺検査でも赤芽球系細胞の増加(1.0%→39.6%)を確認した。薬剤性赤芽球癆は稀な疾患であり、今までに透析患者での報告例は我々の調べた限りではみられていない。近年、種々の合併症を伴う透析患者が増加し、各種薬剤が使用される頻度が高くなっており、エリスロポエチン不応性の貧血に際しては、薬剤性赤芽球癆も考慮される疾患の一つと考えられた。

A case of carbamazepine-induced pure red cell aplasia in a hemodialyzed patient

Kazuhiro Yamada, Shuichi Hisanaga, Keiko Miyamoto, Fumi Kato, Tadanobu Kuribayashi, Seiki Tanabe*, Kazuaki Kiyoyama*, Shouichi Fujimoto**, Tanenao Eto**

Department of Internal Medicine and Laboratory Unit*, Koga General Hospital; First Department of Internal Medicine, Miyazaki Medical College**

Drug-induced pure red cell aplasia (PRCA) is a rare complication. We report a hemodialyzed patient with carbamazepine-induced PRCA. The patient was a 66-year-old man, maintained on hemodialysis for 17 years. He was admitted to our hospital with complaints of lumbago and gait disturbance due to spinal canal stenosis. Carbamazepine was prescribed, and his symptoms improved. Two months later, progressive anemia occurred with reticulocyte-counts less than 2%. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO) was not effective for the anemia. Bone marrow smear showed hyoplastic bone marrow with aplasia of erythroid cells. Since drug-induced PRCA was suspected, carbamazepine was stopped. Thereafter, his anemia gradually improved. A few cases of carbamazepine-induced PRCA were previously reported, but to the best of our knowledge, no similar patient receiving dialysis therapy has been reported. PRCA should be considered in hemodialyzed patients with anemia that does not respond to rHuEPO.

表 1 Laboratory findings on admission

<ESR>	127 mm/h	β -glo	9.2%	V. B ₁₂	670 pg/ml
<末梢血>		γ -glo	17.8%	Folic acid	20 ng/ml
WBC	5,300/mm ³	T-bil	0.22 mg/dl	HS-PTH	13,000 pg/ml
Neut	67.5%	D-bil	0.08 mg/dl	IgG	1,610 mg/dl
Lymph	23.1%	GOT	28 IU/l	IgM	286 mg/dl
Mono	3.2%	GPT	10 IU/l	IgA	266 mg/dl
Eosin	5.3%	LDH	324 IU/l	ANA	(-)
Baso	0.9%	γ -GTP	30 mu/ml	C ₃	102 mg/dl
RBC	202 万/mm ³	Alp	5.0 KAU	C ₄	32 mg/dl
Hb	6.5 g/dl	BUN	58.4 mg/dl	CH ₅₀	58 U/ml
Hct	18.7%	Cr	9.5 mg/dl	<ウイルス関連検査>	
MCV	93 fl	Na	141 mEq/l	HBsAg	(-)
MCH	32.2 pg	K	4.1 mEq/l	HBsAb	(-)
MCHC	34.8%	Cl	95 mEq/l	HCVAb	(-)
Plt	28.1 万/mm ³	Fe	146 μ g/dl	EBV-VCA-IgM (FA)	10 未満 倍
Reticulo	2%	Al	10 以下 μ g/l	EBV-VCA-IgG (FA)	320 倍
<生化学>		<血清学>		Parvovirus B19 IgM (EIA)	(-)
TP	6.8 g/dl	CRP	6.6 mg/dl	Parvovirus B19 IgG (EIA)	(-)
Alb	58.5%	STS	(-)	<薬物血中濃度>	
α 1-glo	3.3%	TIBC	190 μ g/dl	carbamazepine	4.9 μ g/ml
α 2-glo	11.2%	Ferritin	2,416.1 ng/ml		(有効濃度 4~12 μ g/ml)

図 Clinical course

はじめに

腎不全患者の貧血の大部分はエリスロポエチン製剤の投与により改善するが、中にはエリスロポエチン不応性貧血の存在も知られている。原因として、鉄欠乏、アルミニウム蓄積、腎性上皮小体亢進症、慢性感染症や悪性腫瘍の合併などが報告されている。赤芽球癆は赤血球系のみの産生障害がみられる貧血症で、網状赤血球の著減を伴う正球性正色素性あるいは大球性正色素性貧血を呈する比較的稀な疾患である。今回、carbamazepine (テグレトール®) による薬剤性赤芽球癆をきたした透析患者の1例を経験した。透析患者での

薬剤性赤芽球癆合併の報告は我々の調べた限りではみられておらず、貴重な症例と考え報告する。

I. 症 例

症例： 66歳、男性。

主訴：全身倦怠感。

家族歴：長男に腎不全、糖尿病。

既往歴：胃潰瘍(昭和62年、平成6年)、薬剤性パーキンソン症候群(平成4年、sulpiride)、薬物アレルギー：allopurinol、セフェム系抗生剤。

現病歴：昭和53年に慢性糸球体腎炎による末期慢性腎不全のため血液透析に導入された。昭和61年頃より、脊柱管狭窄症による腰痛が出現するようになり非ステロイド系消炎鎮痛薬を多用していた。次第に腰痛は増悪し、歩行不可能となったため疼痛のコントロール、歩行訓練目的で、平成7年3月30日当院に第一回目の入院をした。腰痛はcarbamazepineの投与(5月17日開始)により劇的に改善し、6月10日に退院した。退院後は近医で維持血液透析を行っていたが、7月18日Hct 18.6%と貧血の進行を認め、全身倦怠感の増強があり、7月28日当院に再入院した。

入院時現症：身長160 cm、体重62.5 kg、血圧180/92 mmHg、脈拍72/分・整、体温36.6℃、眼球結膜；貧血あり、黄疸なし、口腔内；歯槽膿漏(+)、胸・腹部；異常所見なし。

検査所見(表1)および入院後経過(図)：入院時、

表 2 Myelogram during carbamazepine therapy and after stopping

	H7.8.24	H7.10.6
M/E 比	94.2	1.37
骨髓芽球	1.4%	1.8%
赤芽球系	1.0	39.6
好中球系	89.4	48.8
好酸球	2.8	2.8
単球	0.8	1.4
リンパ球	1.4	4.6
好塩基球	2.0	0.2
形質細胞	0.6	0.8
巨核球	0.4	
異型リンパ球	0.2	

高度の正球性正色素性貧血を認めたが、白血球系、血小板に異常はなかった。胃潰瘍の既往歴があるため入院後直ちに消化管検索を行ったが、出血性病変は認められなかった。網状赤血球がエリスロポエチン投与下においても2%と低値であること、CRP 陽性、フェリチン高値、TIBC と UIBC 低値を認めたため、慢性炎症による二次性貧血を疑った。抗生剤を投与するとともに、各種細菌培養、画像診断を行ったが、歯槽膿漏以外に明らかな炎症病巣は認めなかった。また悪性腫瘍、膠原病を疑わせる所見も得られなかった。

貧血に対してエリスロポエチン製剤の投与(epoetin beta 3000 I. U./HD)と輸血による治療を行ったが貧血の改善が得られないため、8月24日骨髓穿刺検査を施行した。赤芽球系細胞がほとんど認められず、顆粒球系と巨核球系には明らかな形態異常も認めないため、赤芽球癆と診断した(表2)。ウイルス感染症に伴う赤芽球癆を疑い、パルボウイルス、EBウイルスの抗体価を測定したが、抗体価の上昇は認めなかった。

carbamazepine 服用開始後の1か月目頃より急激に貧血が進行しており、同薬剤による薬剤性赤芽球癆が最も疑われた。しかし、carbamazepine 中止を本人が拒否したため、prednisolone 20 mg の内服を開始した。約2週間経過しても貧血の改善はなく、carbamazepine の投与を中止したところ、網状赤血球の増加と貧血の改善を認めた。10月6日に施行した骨髓穿刺検査では、赤芽球系は39.6%と上昇していた(表2)。

II. 考 察

赤芽球癆は赤血球系のみの産生障害がみられる貧血症である。本疾患の診断は、①網状赤血球の著減(2%以下)を伴う正球性正色素性あるいは大球性正色素性の慢性貧血、②骨髓赤芽球の著減を認めるが顆粒球

表 3 Drugs and chemicals associated with pure red cell aplasia

allopurinol	fenoprofen	phenobarbital
aminopyrine	gold	phenylbutazone
azathioprine	halothane	procainamide
carbamazepine	isoniazid	santonin
cephalothin	methazolamide	sodium valproate
chloramphenicol	penicillin	sulindac
chlorpropamide	d-penicillamine	thiamphenicol
diphenylhydantoin		

系、巨核球系細胞には異常を認めない、③末梢血白血球数、血小板数は正常で出血症状を認めない、④髄外造血を認めないことによりなされる^{1,2)}。本例では①②③より赤芽球癆と診断した。赤芽球癆は先天性(別名 Diamond-Blackfan 症候群)と後天性に分類される。後者はさらに、特発性と続発性に分けられる。続発性の原因として胸腺腫、感染症(異型肺炎、パルボウイルス B19、流行性耳下腺炎、EB ウイルスなど)、薬剤および化学薬品、自己免疫性疾患(SLE, RA、自己免疫性溶血性貧血、ルポイド肝炎、ネフローゼ症候群など)、重症の急性腎不全、胸腺腫以外の悪性腫瘍、高度の栄養失調、妊娠などが知られている¹⁻³⁾。また、発症の状態と経過から急性と慢性に分けられる。感染症、薬剤、溶血性貧血に伴う aplastic crisis 以外はほとんど慢性型である⁴⁾。本例では、carbamazepine 投与を開始後貧血が出現し、中止により速やかに貧血が改善したことから薬剤性赤芽球癆の可能性が最も考えられた。なお、famotidine を lansoprazole に同時期に変更しているが、famotidine は平成6年より継続投与されてきており、赤芽球癆の原因薬剤の可能性は低いものと考えられた。carbamazepine による赤芽球癆の報告は、我々の知り得た限りでは本邦においては4例であった⁵⁻⁷⁾。発症までの投与期間は2か月～1年4か月で、投与量も320～800 mg/日(総投与量19 g, 46 g, 92 g, 397 g)と様々である。我々の症例は、投与期間約2か月で発症し、また投与量も200 mg/日(総投与量12 g)と少量で発症しており、腎不全という病態も関与した可能性は否定できない。本例における赤芽球癆発症時の carbamazepine の血中濃度は、4.9 $\mu\text{g/ml}$ (治療濃度4.0～12.0 $\mu\text{g/ml}$)と治療濃度範囲内であった。薬物による赤芽球癆の発生は免疫学的機序が関与していることが推定されており⁸⁾、薬物の少量投与でも十分生じ得るものと考えられる。また、ある種の薬物による赤芽球癆では、患者骨髓において核酸合成経路に欠陥があるために少量の薬剤で赤芽球癆が生じるのではないかと推測されている⁹⁾。報告されている4例と

も本症例と同様に薬剤中止後、急速に貧血の改善をみており、予後は良好と考えられるが、使用薬剤量および使用期間により貧血改善までの期間に差を認めている。

維持透析患者の貧血のうち、3～5%はエリスロポエチン不応性といわれている^{9,10)}。しかし、その原因として薬剤性赤芽球癆は、報告されていない。これは、薬剤性赤芽球癆の発生頻度が透析患者において特に高いものではないためかもしれないが、本疾患の発症に気づかれていない可能性も否定できない。薬剤性赤芽球癆をきたしうる薬剤は、表3に示すごとく各種の薬剤が知られている¹¹⁾。これらの薬剤は、透析患者においても使用する頻度は高いと考えられ、今後、エリスロポエチン不応性貧血の鑑別の1つとして、薬剤性赤芽球癆も考慮されるべきと考えられる。

ま と め

1) carbamazepine による薬剤性赤芽球癆をきたした透析患者の1例を経験した。

2) 薬剤性赤芽球癆は、エリスロポエチン不応性貧血の鑑別疾患の1つとして考慮すべきである。

文献

1) 澤田賢一：赤芽球癆と薬剤過敏症。治療 75：787-790,

1993

- 2) 長沢正之, 矢田純一：PRCA (赤芽球癆) の免疫学的機序。日本臨床免疫学会会誌 15：215-223, 1992
- 3) 山口延男：赤芽球癆の免疫学的発症機序。別冊・医学のあゆみ 血液疾患 (溝口秀昭, 平井久丸, 坂田洋一編), p 35-38, 医歯薬出版, 東京, 1993
- 4) 厨信一郎：赤血球産生低下による貧血, 赤芽球癆。血液学 (小川哲平, 大島年照, 浅野重隆編), p 95-98, 中外医学社, 東京, 1991
- 5) 長江雄二, 加藤佐郎：Carbamazepine 内服による Pure red cell aplasia の1例。名古屋市立病院紀要 10：15-19, 1987
- 6) 平井博子：Carbamazepine (Tegretol) 内服による赤芽球系低形成性貧血の2例。臨床血液 18：33-38, 1977
- 7) 税所里砂, 田川哲三, 藤井史敏, 板垣祐輔, 隅 清臣, 山口 仁, 小西和孝, 三牧孝至：Carbamazepine 服用中に赤芽球癆を発症した1例。日本小児科学会雑誌 99：124, 1995
- 8) Dessypris EN, Redline S, Harris JW, Krantz SB：Diphenylhydantoin-induced pure red cell aplasia. Blood 65：789-794, 1985
- 9) 中本雅彦：透析期腎性貧血に対する rHuEPO の効果。腎と透析 39：51-57, 1995
- 10) 藤元昭一, 江藤胤尚：貧血—エリスロポイエチン抵抗性。臨床と研究 72：106-109, 1995
- 11) Erslev AJ：Pure red cell aplasia. In “Hematology” ed Williams WJ, p 430-435, McGraw-Hill, New York, 1990