肺癌治療中に、合成抗菌剤により生じたと思われた 発作性ヘモグロビン尿症の1例

国立沼田病院内科 桑原英真◇ 三浦 進 高橋仁公
高田 誠 植原政弘 斎藤昭三
群馬大学医学部第一内科 栗原正英 根本俊和 小林節雄

概要 肺癌患者の治療中に、合成抗菌剤により発作性ヘモグロビン尿症を生じたと思われた1例を経験した。本症例は3回にわたって著明なヘモグロビン尿が出現したが、合成抗菌剤の中止により消失した。クームス試験、手足冷却試験、Donath-Landsteiner抗体、さらにHam test, sugar water test等すべて陰性であった。本症例の溶血は何らかの赤血球膜の脆弱性亢進が薬物により生じた結果発症したものと考えられた。〔日内会誌 76: 451~452, 1987〕

緒言： 発作性ヘモグロビン尿症は非免疫学的機序により、物剤によっても誘発されることがまれながら報告されている¹⁾。薬物により大量の血管内容血が発作性に生ずる例はまれであり、また薬物の赤血球への影響を考える上で示唆に富む臨床例を経験したので報告する。

症例： 73才、男、農業。主訴： 貧血、ヘモグロビン尿。既往歴、家族歴： 特記すべきことなし。**発症と経過：** 右下葉原発の扁平上皮癌で入院。癌の浸潤が気管分岐部から左主気管支にまで及んでいたため昭和59年9月4日より11月15日までに計70Gyの照射治療を行なった。この間発熱が出没し、喀痰が黄色痰であること、CRP陽性であることなどから気道系の感染の合併を考え、感染症対策として10月19日よりST合剤（Baktar 4T/日）の内服投与を開始した。11月13日放射線照射終了直後より悪寒とともに微熱が出現したが氷冷のみで改善し、その他には著変はなかった。11月15日にやはり照射終了直後より悪寒戦慄とともに、38.9℃の発熱が出現し、両下肢のしびれ感を訴えたが、インドメサシン坐薬にて下熱し、自覚

症状も改善した。しかし11月17日午後になり再び悪寒戦慄とともに38.8℃の発熱が生じたため、抗生物質やビタミン剤等の点滴を開始したところ、翌朝より黒褐色のヘモグロビン尿が出現し、眼瞼結膜は著しく貧血性となった。末梢血の採血では血清は著明な溶血の存在を示しており、Hb 3.5g/dlと著明な低下を示した。薬物による溶血性貧血を疑い輸血を行なうとともに、ビタミン剤、抗生物質を中止したところ約1週間で肉眼的ヘモグロビン尿は消失した。しかし12月7日になり食欲不振が続いていたため、ビタミン剤入りの糖液の点滴を行なったところ再び黒褐色調のヘモグロビン尿が出現した。その後1月1日にも同様のヘモグロビン尿が出現したが、この時は特別誘因らしいものは見あたらなかった。ST合剤は第1回目の溶血発作の際6日間服用を中止したのみで、その後は服用を続けていたため、2月1日に至って中止した。ST合剤を中止以後は貧血の進行は止まり、LDHも正常化し、ヘモグロビン尿も消失して昭和60年5月16日に小康状態を保って退院した。溶血発作出現後の臨床経過について図1に示す。

〔昭和61年8月8日受稿〕

Paroxysmal hemoglobinuria following trimethoprim-sulphamethoxazole in a lung cancer case treated by irradiation therapy

Hidemasa KUWABARA, Susumu MIURA, Hitomi TAKAHASHI, Makoto TAKADA, Masahiro UEHARA, Shozo SAITO
The Department of Internal Medicine, Numata National Hospital, Numata

Masahide KURIHARA, Toshikazu NEMOTO, Setsuo KOBAYASHI, The First Department of Internal Medicine,
Gunma University School of Medicine, Maebashi

図1. 臨床経過

表1. 溶血発作後の検査成績

Haptoglobin	<10 mg/dl	Sugar water test (-)
Urine hemosiderin	(+)	Donath-Landsteiner抗体 (-)
抗核抗体	(-)	ヘモグロビン分画
CH50	44.4 U/ml	Hb A2 2.6 %
IgG	1639 mg/dl	Hb F 0.5 %
IgA	464 mg/dl	異常Band (-)
IgM	145 mg/dl	G-6-PD活性(2月4日)
Coombs' test	(-)	血清 0.9 IU/l/37°C
Cryoglobulin	(-)	(正常0-1.1)
Cold agglutinin	256 ×	赤血球 142.4 IU/10 ¹² RBC
手足冷却試験	(-)	(正常190-340)
Ham test	(-)	

臨床検査成績： 溶血発作出現後の検査成績を表1に示す。溶血の原因について種々検討を行なった。手足冷却試験陰性、クームス試験陰性、Donath-Landsteiner抗体陰性等から免疫性溶血性貧血は否定された。発作性夜間血色素尿症もHam test陰性、sugar water test陰性であることから否定された。赤血球形態に異常を認めず、ヘモグロビン分画にも異常を認めなかった。赤血球の浸透圧脆弱性試験ではほぼ正常範囲内と考えられたが、正常対照と比べやや脆弱性が亢進していた。骨髓所見も赤芽球系がやや目立つ他は著変なかった。G-6PDは赤血球中の活性が低下していた。

考案： 本症例のヘモグロビン尿は発作性に3回出現しているが、そのうち第1回目および第2回目は抗生物質ないしビタミン剤の点滴をきっか

けとして出現したため、当初、溶血の原因として抗生物質(CMX)やビタミン剤(MVI)を考えたが、同薬物を中止したにもかかわらず、その後もヘモグロビン尿が出現した。しかも第3回目の溶血発作以降は貧血が漸次進行しており、ST合剤を中止することによって初めて貧血の改善が見られたことから臨床的にST合剤と溶血との因果関係は明らかと思われる。MVIは再入院した際に再使用したが貧血は誘発されていない。われわれは溶血の発症機序についていくつかの検討を行なったが、行なったかぎりの検査結果からは積極的にその機序を説明し得る陽性所見は得られなかった。本症例は赤血球自体の脆弱性亢進により血管内容血が溶血したと推定される²⁾が、赤血球中G-6-PD活性が軽度低下している。G-6-PDのvariant³⁾等赤血球代謝酵素についての詳しい検討は行ない得なかったが、G-6-PD活性低下により赤血球中のNADPHが欠乏して赤血球の抗酸化力が弱まり、そのため抗生物質やビタミン剤投与が刺激となって、赤血球の酸化還元系が破綻して溶血を来した可能性が考えられる。G-6-PDの活性低下が生来の酵素異常に基づくものであるのか否かは不明であるが、酸化的効果等によって酵素傷害を生ずる放射線照射⁴⁾にST合剤の投与が重なったため、後天的な酵素傷害が出現した可能性も否定できない。いずれにしても本症例はST合剤投与によって赤血球の代謝傷害が出現ないし増強し、ひいては赤血球膜の破壊にまで至ったものと推定される。

文 献

- 1) Constantopoulos A, et al: Fulminant diarrhea and acute hemolysis due to G-6-PD deficiency in salmonellosis. Lancet 7818: 1522, 1973.
- 2) 織田 進, 三輪史朗: 赤血球酵素異常と溶血. 代謝 17: 221, 1980.
- 3) 八幡義人, 柴田 進: 赤血球代謝と酵素異常を伴う先天性溶血性貧血, 厚生省特定疾患溶血性貧血調査研究班, 昭和49年度研究報告書, 班長 三輪史朗, 1975, p. 155.
- 4) 岡田重文: 生物学的に重要な分子への放射線化学, 放射線医学, 上巻, 江藤秀雄, 他編, 第2版, 医学書院, 東京, 1972, p333.