

## 医薬品の副作用による再生不良性貧血

### 第 125 回

抗生物質として汎用されていたクロラムフェニコールは、再生不良性貧血という難治性の副作用を引き起こすことが大きな問題となり、その使用が制限されるようになった。医薬品による再生不良性貧血は歴史的に、クロラムフェニコールによるものが有名であるが、それ以外の医薬品が原因となることもあり、厚生労働省は「重篤副作用疾患別対応マニュアル(対応マニュアル)」において、医療関係者や患者に対して注意喚起している。

#### ■ クロラムフェニコールによる副作用事例とその対策

クロラムフェニコールは1949年に米国で開発された *Streptomyces venezuelae* が産生する抗生物質で、グラム陽性・陰性の多くの細菌に有効である。1950年には再生不良性貧血の副作用が報告され、さらには、新生児のグレイベビー症候群(gray baby syndrome 灰色乳児症候群)も報告されたが、販売は継続された。

1952年当時、企業は「クロロマイセチン療法には副作用が著しく少ないということが特に重要なことです。副作用があったとしても一般に軽い吐き気や下痢に限られており、薬を中止しなければならぬほどに副作用が激しいことはめったにありません。クロロマイセチンは大人にも子供にも変わりなく安全です。」と宣伝して販売を行っていた。

これに対してFDAは1952年、クロラムフェニコールの健康被害の調査を行い、410例の重症血液障害のうち177例がクロラムフェニコールに曝露されていたことを明らかにするとともに、重症あるいは致命的でやむを得ない場合に限り医師により慎重に使うべきで、むやみに用いたり、軽い感染症に用いてはならないと警告した。

1954年には、米国の新生児死亡率は1,000人当たり29人で、新生児の主な感染症は髄膜炎であり、クロラムフェニコールが予防的に投与されるようになっていた。しかし、新生児の未熟な肝臓がクロラムフェニコールを代謝排泄できないため、血中濃度が上昇し、低体温症、チアノーゼ、筋弛緩、循環虚脱などを伴い、しばしば死に至るグレイベビー症候群が多発したこともあり、1961年、FDAは使用規制を強化した。

その内容は、クロラムフェニコール製剤には必ず、「FDA警告」欄を設け、致命的な血液障害を起こすことがあること、軽い疾患に使用してはならないこと、投与後は患者の血液の状態を注意深く観察し、対処することを明記するとともに、適応症は、腸チフス、パラチフス、発疹チフスなどに限定すること、製薬企業はすべての医師に、これらの事項を通知することとした。

1951年にはわが国でも発売が開始され、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、軟膏剤、注射剤、坐剤など多数の医薬品に配合され、20社以上から販売された。米国における再生不良性貧血問題などや、それに対するFDAの安全性の強化措置などはわが国でも報道等されていたが、いろいろな疾患に大量に使用され、再生不良性貧血などの副作用の発生につながっていった。その後、被害者からは「クロマイ裁判」とも呼ばれた裁判が提起された。

#### ■ 謎の多い再生不良性貧血の発症機序

再生不良性貧血は、厚生労働省の指定難病である。難病情報センターの資料によると、再生不良性貧血とは、血液中の白血球、赤血球、血小板のすべてが減少する疾患であり、この状態を汎血球減少症と呼ぶ。白血球には好中球、

リンパ球、単球などがあり、再生不良性貧血で減少するのは主に好中球であり、好中球は体を細菌感染から守る重要な働きをしている。病気の原因としては、骨髄中において、赤血球、好中球、血小板の基になる未熟な細胞である造血幹細胞が何らかの原因で傷害されて起こる病気である。

骨髄で造血された赤血球、好中球、血小板は血液中に放出され、その後、赤血球は約120日、好中球は半日、血小板は約10日で壊れるが、健康な人では造血幹細胞からこれら3種類の血球が絶えず作り続けられて、壊れた血球成分を毎日補っている。再生不良性貧血ではその造血幹細胞が何らかの原因で傷害されるため、3種類の血球が補給出来なくなっている状態である。

臨床調査個人票による調査では、2004～2012年の9年間の罹患数は約9,500人(年間約1,000人)、罹患率は8.2(/100万人年)とされています。罹患率の性比(女/男)は1.16で、男女とも10～20歳代と70～80歳代にピークがある。

再生不良性貧血には生まれつき遺伝子の異常があって起こる場合とそうでない場合がある。生まれつき起こる先天性の再生不良性貧血はごくまれな疾患で、後者は後天性再生不良性貧血と呼ばれ、実際には後者が患者の大部分を占めている。

また、後天性再生不良性貧血には何らかの原因があって起こる場合と原因不明の場合(特発性)があり、実際には90%以上が特発性であり、残りは薬剤・薬物、放射線などによる二次性である。特発性再生不良性貧血の大多数は、自己免疫的な機序によって造血幹細胞が傷害される結果発症すると考えられている。

## ■ 医薬品との因果関係にも多くの不明点

対応マニュアルによると、好中球が減少すると、敗血症や肺炎といった重症な感染症にかかりやすくなり、とくに好中球500/ $\mu$ L以下では、その傾向が高くなる。医薬品の薬理作用として骨髄抑制を起こしうる抗がん剤では、血球減少が予測できるが、ある種の抗生物質や解熱消炎鎮痛薬、抗てんかん薬などによっても汎血球減少をおこすことがある。頻度の差はあるものの、基本的には多くの医薬品が再生不良性貧血の原因となりうると思えてはならない。医薬品投与中に発症することが大部分であるが、なかには

服用中止後に発症した症例も報告されている。

また、副作用の好発時期に関しては一定の傾向はみられず、医薬品の種類やその発症機序の違いにより、その期間は異なっている。原因となる医薬品のなかでは、クロラムフェニコールによる発症機序が最もよく研究されている。クロラムフェニコールによる汎血球減少は、用量依存性の可逆性のタイプと、特異体質による非可逆性タイプとが知られている。

用量依存性の場合には、その多くは投与開始から6～10週以内に発症する。特異反応による場合は、投与開始直後からも起こりうるが、3週～5か月おいて発症した報告が多い。また、フェニトインやカルバマゼピンのような抗てんかん薬では、特異反応による発症機序が考えられているが、発症までの平均期間は3か月である。

さらに、患者側のリスク因子としては、遺伝的素因が考えられているが、その詳細は明らかではない。遺伝的背景が関与する根拠としては、クロラムフェニコールによる再生不良性貧血が、親族や一卵性双生児の両方に発症した報告がある。また、遺伝的素因としては、ヒト白血球抗原(HLA)や薬物代謝酵素の遺伝子多型が考えられている。

また、投薬上のリスク因子としては、細胞毒である抗がん剤やクロラムフェニコールのように用量依存性の発症機序が考えられている医薬品では、投与量や投与間隔が再生不良性貧血の発症に関連する。しかし、多くの医薬品では特異反応によるものであり、通常の投与量や投与間隔でも発症しうるため、予測が困難である。

再生不良性貧血のわが国における年間新患発生数は人口100万人あたり5人前後と推定されており、これは欧米の2～3倍の発症率である。その大部分は、血液幹細胞を標的とした自己免疫疾患と考えられており、医薬品に起因すると考えられる再生不良性貧血の発症頻度は低く、わが国の最近の統計では5%以下である。

再生不良性貧血の発症と医薬品との因果関係やその発症機序については不明な点が多く、発症機序に関する研究も細胞免疫機序の解明が主である。医薬品による再生不良性貧血の発症機序として、用量依存性の場合もあるが、その多くは特異反応によるものと考えられている。

(土井 脩：医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス財団)

※筆者の土井脩は2019年12月29日に他界しました。この原稿は生前に書き置いたものです。本シリーズは、残されている原稿を継続して掲載いたします。