

## 塩酸チクロピジン投与により発症した無顆粒球症の1例

林 英 守, 目々澤 愛, 吉 野 章 子  
佐々木 徹, 山 本 匡, 高 橋 正 樹  
秋 保 直 樹, 山 陰 敬, 杉 山 正 春  
国 分 勝, 遠 藤 一 靖

### はじめに

塩酸チクロピジンは、脳梗塞や心筋梗塞の治療に広く使用されている薬剤であるが、その重大な副作用については以前から稀ながら報告されている<sup>1)</sup>。今回我々は、塩酸チクロピジン単剤投与により発症した無顆粒球症を経験したので報告する。

### 症 例

**患者:** 56歳, 男性

**主訴:** 発熱, 咽頭痛

**家族歴:** 特記すべきことなし。

**既往歴:** 40歳より高血圧

**現病歴:** 平成11年11月27日起床時より構音障害, 書字困難が出現した。傾眠傾向もあり11月29日近医受診し, 頭部CTで左被核に梗塞巣認め入院となった。入院後, 内科的治療にて症状は改善し, 12月10日に退院となった。同日より再梗塞予防のため, 塩酸チクロピジン200mg(単剤)の内服が開始された。その後, 平成12年1月16日より, 39度台の発熱と咽頭痛が出現し, 1月18日近医を受診した。抗生剤, 解熱鎮痛剤等の治療を受けたが症状改善せず, 1月21日再び近医受診し, 同日の血液検査で白血球 $1,000/\mu\text{l}$ と著明な白血球減少を認め, 当院内科へ紹介となった。

**入院時現症:** 体温 $38^{\circ}\text{C}$ , 血圧150/84, 脈拍84/分。扁桃周囲に膿瘍と思われる強い発赤と腫脹があり, そのために開口障害を呈していた。頸部に圧痛を伴うリンパ節腫脹を認めた。胸部, 腹部に

異常はなく, その他特に異常所見は認めなかった。

**入院時検査成績:** 末梢血で白血球 $600/\mu\text{l}$ と著明な減少を認め, 血液像で, 好中球は0%(好中球絶対数 $0/\mu\text{l}$ )であった。

また, CRP 23.62 mg/dl と非常に強い炎症反応を認め, GOT 66 IU/l, GPT 67 IU/l と肝機能障害も認めた。培養検査では咽頭から, 黄色ブドウ球菌が検出されたが, その他, 喀痰, 動脈血, 尿の培養は陰性であった。薬剤リンパ球刺激試験を施行したがピクロジンでの判定は陰性であった(表1)。骨髄検査では, 骨髄は低形成で, 顆粒系では骨髄芽球以降の成熟段階の細胞が著減し, 重症の無顆粒球症の所見を認めた(図1)。

**臨床経過(図2):** 入院時, 病歴より薬剤性の無顆粒球症と考え, 塩酸チクロピジンを中止し, ただちにG-CSF  $100\mu\text{g}/\text{日}$ の投与を開始した。また, 扁桃周囲膿瘍が広範で, 炎症所見が強いため, 穿刺を行ったが十分に吸引できず, IPM/CS  $1\text{g}/\text{日}$ とCLDM  $1.2\text{g}/\text{日}$ の抗生剤とガンマグロブリ

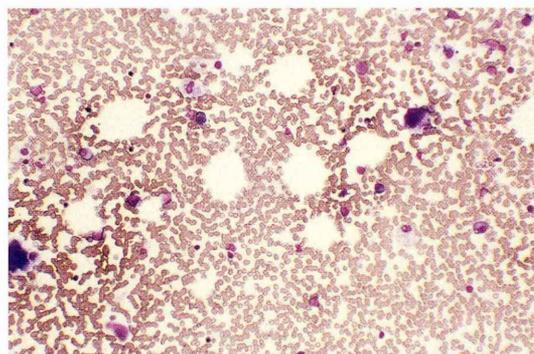


図1. 入院時骨髄像所見

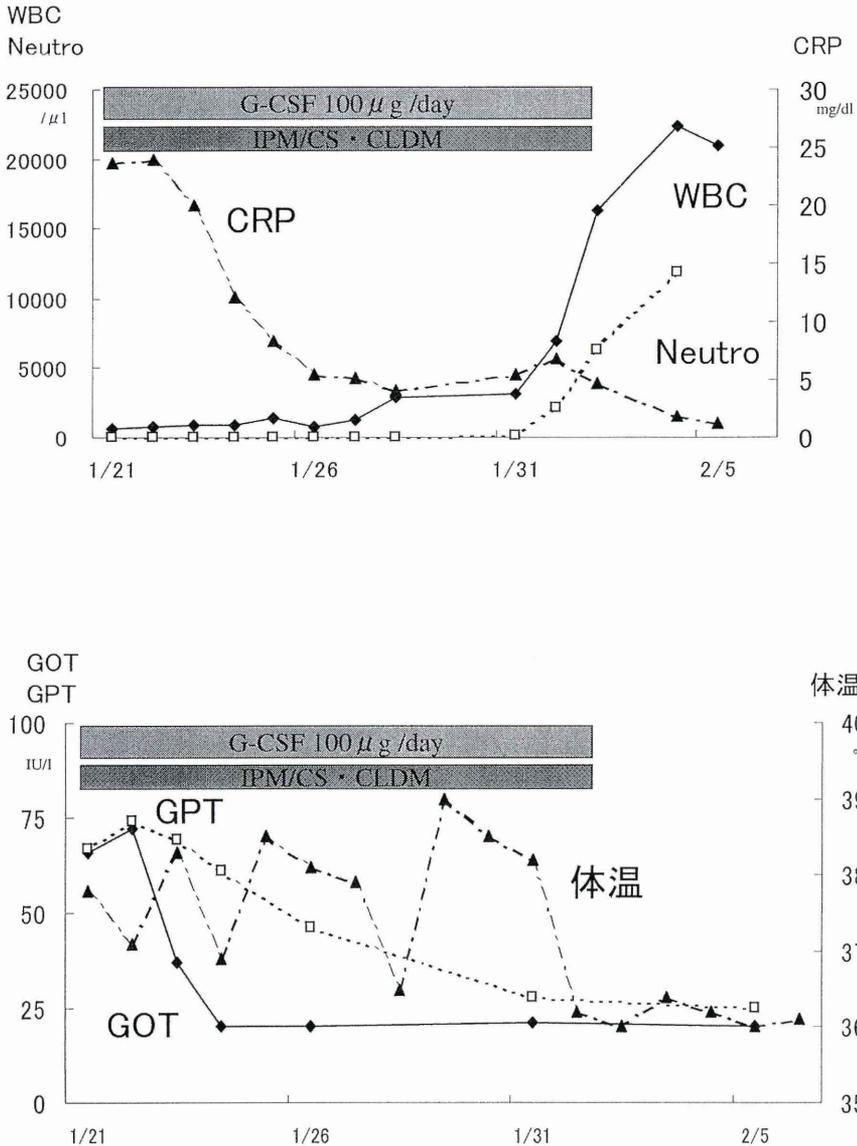


図2. 臨床経過

ン投与による治療を開始した。

G-CSF 投与翌日より，末梢血に骨髓芽球が出現するようになり，5日目には骨髓像で，骨髓芽球から前骨髓球への分化傾向を認め，10日目に末梢血への好中球の出現を認めた。その後は末梢血中に各種成熟段階の好中球系細胞が多く認められるようになり，また，抗生剤に加え解熱鎮痛剤の投与により，炎症反応は次第に改善し，発熱，咽頭

痛等の症状も改善した。入院時認められた肝機能障害は薬剤の中止より，正常範囲にまで改善した。G-CSF は12日間投与し，以後15日目には白血球，好中球が増加し，CRPも正常化したため退院となった。

考 察

薬剤起因性無顆粒球症の発症機序としては，起

因薬剤の直接的障害,あるいは免疫学的機序を介しての成熟好中球破壊,または好中球前駆細胞の増殖抑制などが考えられているが,その機序が証明されている薬剤は少ない<sup>2)</sup>。

塩酸チクロピジンは血小板のadenylate cyclaseの作用を亢進させて,血小板機能低下作用を有するcyclic AMPを増加させ,血小板の粘着・凝集を抑制する<sup>3)</sup>。このため,血栓形成が原因となる脳梗塞,心筋梗塞等の治療および予防に広く使用されている。しかし,本剤の副作用は少なからず見られており,その中でも重大な副作用には,無顆粒球症の他にTTP,再生不良性貧血,重篤な肝障害などが報告されている。

塩酸チクロピジンを投与される患者はその原疾患のため多剤が併用されることが多く,塩酸チクロピジンが原因と断定できないことが多い。原因薬剤調査のためのDLSTが行われるが,陽性率は低く,陰性であっても否定できない。

本剤は我が国で年間約100万人が内服していると推定されており,副作用全体としては,約7%とされ,無顆粒球症を含めた顆粒球減少は0.1%(年間約1,000人)と報告されており,本剤が頻用薬であることを考慮すると決して少なくない<sup>4)</sup>。無顆粒球症の死亡率はかつては60~80%といわれ,その死因のほとんどが重症感染症であった。各種抗生物質やG-CSF製剤が使用可能な最近でも死亡率は10%を越えると考えられている<sup>5)</sup>。本症例では好中球絶対数は $0/\mu\text{l}$ と全く認められず,厚生省「副作用の重症度分類基準」によれば,最重症のグレード3に相当し,骨髓所見でもM/E比は著減しており重症といえる所見であった。しかし,G-CSFの迅速な投与が奏効して,投与10日目には好中球絶対数が末梢血に出現するとともに解熱と急速な臨床症状の改善が認められた。従来のG-CSFなしの経過と比較しても明らかに有効と考えられた。

G-CSFは保険診療では本例のような薬剤性好中球減少症では適応になっていないが,第一選択薬となると考えられる。一般的に薬剤性好中球減少症では好中球が $500/\mu\text{l}$ 以下では絶対的適応と

なり,投与開始する具体的な好中球数については種々の意見があるが<sup>6)</sup>G-CSFは特別な副作用がないことから,好中球数が $500/\mu\text{l}$ 以上であっても積極的に使用すべきである<sup>7)</sup>。尚,このような判断には骨髓検査による骨髓像所見が極めて有用である。

平成8~10年度に厚生省報告を行った無顆粒球症51例の集計では本剤による副作用の80%は,本剤投与後2ヶ月以内に発現しており,死亡例は51例中8例報告されている。早期発見のためには,この間の定期的血液検査の実施と,無顆粒球症を疑わせる発熱,咽頭痛,全身倦怠,食欲不振等の臨床症状を慎重に観察することが必要と考えられた。

## 結 語

今回我々は,塩酸チクロピジン単剤投与により発症した無顆粒球症の1例を経験した。本症例ではG-CSF,抗生剤の投与により好中球は増加し,臨床経過の著明な改善を認めた。本剤投与時には,副作用の発現に注意し,好中球減少の際は,迅速な治療が必要と考えられた。

## 文 献

- 1) 山脇洋子 他: 当院で経験した塩酸チクロピジンによる副作用. 医学評論 **83**: 8-15, 1987
- 2) 高橋隆一: 無顆粒球症と好中球減少症. 血液学(日比野 進監修), 丸善, 東京, pp 1081-1098, 1985
- 3) 伴 一郎 他: Ticlopidine (DE<sub>2</sub>-4160)の血小板抑制効果ならびに凝固線溶系の及ぼす影響と末梢血管疾患患者の治療についての検討. 臨床と研究 **55**: 2187-2190, 1978
- 4) 医療薬日本医薬品集 2000, **23**: 1117-1119, 2000
- 5) Young NS: Agranulocytosis. JAMA **271**: 935-945, 1994
- 6) 武田力男 他: 薬剤起因性無顆粒球症に対するG-CSF製剤投与の適応. 臨床血液 **34**: 997-1001, 1993
- 7) 笹田昌孝: 薬剤使用時にみられる血液異常と対策. 日常診療と血液 **6**: 57-62, 1996