

白血球遊走試験による薬剤過敏性血液障害の検討

阿部 学*, 栗原敬子, 宇野勝次

水原郷病院薬剤科

Study on Drug-Induced Hypersensitivity Blood Disorders Using Leukocyte Migration Test

Manabu Abe*, Takako Kurihara and Katsuji Uno

Pharmacy, Suibarago Hospital

[Received January 8, 2004
Accepted November 3, 2004]

The leukocyte migration test (LMT) was performed on 54 patients suspected to be suffering from drug-induced blood disorders in order to identify the allergenic drugs responsible. It was also performed on 42 patients who had been receiving the drugs but had not manifested any allergic symptoms (patients without hypersensitivity to drugs).

Leukocytopenia was noted in 72.2% of the 54 patients suspected of suffering from drug-induced blood disorders, thrombocytopenia in 42.6% and erythrocytopenia in 42.2%. The positive rates for the LMT were 66.7% in these 54 patients and 7.1% in the 42 patients without hypersensitivity showing that the positive rate was significantly higher in the patients suspected of suffering from drug-induced blood disorders than in the patients without hypersensitivity to the drugs ($p < 0.0001$, χ^2 -test). The positive LMT rate was 88.5% in a short latent period (< 10 days) group and 46.4% in a long latent period (10 days) group. Thus, the LMT positive rate was significantly higher in the short latent period group than in the long latent period group ($p < 0.01$, χ^2 -test). In addition, the incidence of serious blood disorder cases was significantly higher in the short latent period group than in the long latent period group ($p < 0.01$, χ^2 -test).

Our findings indicate that the LMT is a valuable method for identifying allergenic drugs in drug-induced blood disorders and that drug allergies are greatly involved in the pathogenesis of short latent period blood disorders.

Key words — leukocyte migration test, drug-induced blood disorder, allergenic drug, leukocyte migration activating factor, leukocyte migration inhibitory factor

緒 言

薬剤による有害作用はあらゆる臓器や組織にみられ、その中でも薬剤による血液障害は発現頻度が皮疹や肝障害に次いで高く¹⁾、他の症状と比べても重症化しやすく死亡率が非常に高い²⁾。また、その発現機序には中毒性機序とアレルギー性機序があり、特にアレルギー性機序は多くの薬剤が抗原となり得るために予測が困難で、その診断は容易ではなく、薬物治療上深刻な問題となっている。当施設では薬剤アレルギーの原因薬剤の検出同定に白血球遊走試験(leukocyte migration test, 以下, LMTと略す)が有用であり、その発現に白血球遊走促進因子(leukocyte migration activating factor, 以下, LMAFと略す)と白血球遊走阻止因子(leukocyte migration inhibitory

factor, 以下, LMIFと略す)の2種類の因子が関与することをすでに報告している³⁻¹⁰⁾。そこで、著者らはLMTにより薬剤性血液障害疑診患者の原因薬剤の検出同定を行い、薬剤アレルギー性血液障害におけるLMTの有用性について検討し、さらに患者血清の関与、病型、重症度、随伴症状、起因薬剤ならびに潜伏期間の点から薬剤アレルギー性血液障害の解析を試みた。

対象および方法

1. 対象患者

対象患者は、当施設の過去12年間(平成2年1月～平成13年12月)に主治医が薬剤性血液障害を疑った患者で、薬剤投与中に血球減少を認め、服薬中止により改善し、既存疾患の関与の可能性がない患者54例を対象とし

* 新潟県阿賀野市岡山町13-23, 13-23, Okayama-cho, Agano-shi, Niigata, 959-2093 Japan

た。対象患者は男性が26例、女性が28例で、年齢構成は最低10カ月から最高86歳(10歳未満：6例、10代：3例、20代：1例、30代：8例、40代：3例、50代：7例、60代：6例、70代：15例、80歳以上：5例)で、平均年齢は51.4歳であった。

対象患者の基礎疾患は、呼吸器疾患が24例(44.4%)、消化器疾患が15例(27.8%)、循環器疾患が10例(18.5%)、神経疾患が5例(9.3%)、その他の疾患が26例(48.1%)であった(基礎疾患は重複する)。対象患者のアレルギー既往歴は54例中7例(13.0%)で、そのうち薬剤アレルギーが6例(11.1%)、食物アレルギーが1例(1.9%)であった。また、アレルギー性疾患を持つ患者は4例(7.4%)であった。

さらに、LMTの偽陽性の検討では薬剤を7日間以上服用して有害症状および臨床検査値異常を呈しなかった患者(薬剤非過敏症患者)42例(男性：20例、女性：22例、平均年齢：62.2歳)を対象とした。

なお、対象患者全例に対して、事前に患者または家族に対して本試験の意義について十分に説明し、同意を得て実施した。

2. 重篤度の診断基準

薬剤性血液障害疑診患者の重篤度は厚生省(現厚生労働省)提示の医薬品副作用における血液障害の重篤度分類¹¹⁾に基づいて分類した。この分類基準では血液検査値でGrade 1 (Hb；9.5g～11.0g/dL, RBC；300～350×10⁴/μL, WBC；3000～4000/μL, granulocyte；1500～2000/μL, Plt；7.5～10×10⁴/μL, 以下、単位省略), Grade 2 (Hb；8.0～9.5, RBC；250～300×10⁴, WBC；2000～3000, granulocyte；1000～1500, Plt；5.0～7.5×10⁴), Grade 3 (Hb；<8.0, RBC；<250×10⁴, WBC；<2000, granulocyte；<1000, Plt；<5.0×10⁴)の三段階に分類される。

3. 被疑薬剤(試験薬剤)

薬剤性血液障害疑診患者54例の被疑薬剤は、1症例で最低1剤から最高8剤まであり、全症例では172剤であった。そのうち抗菌薬が31.4%(29種)を占め、中枢神経用薬が27.9%(24種)、消化器用薬が15.7%(12種)、呼吸器用薬が8.1%(12種)、循環器用薬が6.4%(10種)、その他の薬剤が10.5%(13種)であった。なお、被疑薬剤の投与量は各薬剤の常用量を超える症例はなかった。

薬剤非過敏症患者の試験薬剤(服用薬剤)は100剤で、そのうち抗菌薬が31.0%(17種)、中枢神経用薬が29.0%(14種)、呼吸器用薬が16.0%(6種)、消化器用薬が10.0%(7種)、循環器用薬が8.0%(7種)、その他の薬剤が6.0%(4種)で、すべて薬剤性血液障害疑診患者の被疑薬剤の中に含まれる薬剤であった。

4. LMT

1) 抗原調製

薬剤抗原液は、①患者血清無添加液：各被疑薬剤の原末をHanks' balanced salt solution(以下、HBSSと略す)に溶解した薬剤溶液100μLに、培養液(10%ウマ血清と10 mM Hepes緩衝液添加のTC-199 medium, Gibco)100μLを加えた混合液、②患者血清添加液：薬剤溶液100μLに患者自身の血清100μLを加えた混合液、の2種類を用いた。①の対照液としてはHBSS100μLと培養液100μLの混合液、②の対照液としてはHBSS100μLと患者血清100μLの混合液を用いた。また、難溶性の薬剤はエタノールまたは0.1N水酸化ナトリウム溶液あるいはDimethyl sulfoxideに溶解し、HBSSで希釈して用いた。

薬剤の抗原濃度(単核球(リンパ球+単球)との反応濃度)は、原則として各被疑薬剤の最高血中濃度を用いた。ただし、最高血中濃度の不明な薬剤については、経口剤の場合は1回投与量の1/50,000/mL、注射剤の場合は1回投与量の1/10,000/mLの濃度を用いた。なお、薬剤の抗原調製は、LMT実施日に行った。

2) 反応試験

LMTは、血液障害を認め、被疑薬剤の服用中止後7日以上3カ月以内で実施した。また、ステロイド剤や免疫抑制剤などの免疫反応に影響を与える薬剤を使用している患者は、それらの薬剤を中止後にLMTを実施した。患者の単核球と被疑薬剤の反応では、患者のヘパリン加末梢血からFicoll-Paque液(Pharmacia)を用いた比重遠心法により単核球(中間層)を採取し、HBSSで洗浄後培養液に細胞数が1.25×10⁶ cells/mLになるように浮遊した。この単核球の浮遊液800μLを抗原液200μLに加え、5%-CO₂培養器で37℃、96時間反応培養し、上清液を分離保存(-20℃)した。

3) 遊走試験

遊走試験は、正常人のヘパリン加末梢血を1/4容の5%デキストラン生理食塩水と混合し、37℃、40～60分間放置後白血球層(上清液)を採取し、この上清液からFicoll-Paque液による比重遠心法で顆粒球(沈殿層)を採取し、混入した赤血球をlysing shock法で溶血し、生理食塩水で洗浄後遊走用白血球とした。この遊走用白血球を先に分離保存した反応上清液に細胞数が2.5×10⁶ cells/mLになるように浮遊し、1%アガロース添加の培養液で作成した平板の各well(直径3 mm)に7μLずつ分注し、5%-CO₂培養器で37℃、24～48時間遊走後immunoviewerで白血球の遊走野の面積を測定した。

4) 判定

LMAFとLMIFの検出は、各試験薬剤に対する正常人の遊走指数(migration index, 以下、MIと略す)は、[薬剤添加(抗原液)の単核球の反応上清液における白血球の遊走面積]/[薬剤無添加(対照液)の単核球の上清液にお

ける白血球の遊走面積]×100で求めた。このMIの平均値±2SD(n=6)を正常範囲(normal range, 以下, NRと略す)とし、患者のMI値がNRより高値で115以上をLMAF, NRより低値で85以下をLMIFの検出とした¹⁾。

LMTの判定は患者血清無添加群と添加群のどちらか一方にLMAFあるいはLMIFを検出した場合を陽性とした。

5. 統計処理

データの統計学的検討は χ^2 -test または Student t-test により行い、危険率5%未満($p<0.05$)を有意差と認めた。

成 績

1. 薬剤性血液障害疑診患者と薬剤非過敏症患者のLMT結果

薬剤性血液障害疑診患者と薬剤非過敏症患者のLMTの結果をTable 1に示した。LMTの陽性率は、薬剤非過敏症患者の7.1%に比べ薬剤性血液障害疑診患者が66.7%と有意($p<0.0001$, χ^2 -test)に高い陽性率を示した。また、患者血清添加群では薬剤非過敏症患者7.1%に比べ薬剤性血液障害疑診患者が50.0%、無添加群では薬剤非過敏症患者0%に比べ薬剤性血液障害疑診患者が40.7%の陽性率を示し、両群とも薬剤性血液障害疑診患者が有意($p<0.0001$, χ^2 -test)に高い陽性率を示した。また、薬剤性血液障害疑診患者の血清添加群と無添加群ではLMT陽性率に有意差を認めず、両群で陽性を示した患者は24.1%であった。

LMIFは薬剤非過敏症患者の7.1%に比べ薬剤性血液障害疑診患者が29.6%、LMAFは薬剤非過敏症患者の

0%に比べ薬剤性血液障害疑診患者が44.4%の検出率を示し、両因子とも薬剤性血液障害疑診患者が有意($p<0.0001$, χ^2 -test)に高い検出率を示した。また、薬剤性血液障害疑診患者のLMIF検出率は血清添加群が20.4%、無添加群が14.8%で、両群でLMIFを検出した患者は5.6%であり、LMAF検出率は血清添加群が29.6%、無添加群が25.9%で、両群でLMAFを検出した患者は11.1%であった。

さらに、薬剤性血液障害疑診患者5例にLMT陰性の被疑薬剤11剤を再投与したが、異常な症状はまったく認めなかった。

2. 薬剤性血液障害の臨床型とLMT結果

薬剤性血液障害疑診患者の傷害血球は、Table 2に示すように白血球が72.2%、赤血球と血小板がおのおの42.6%で、白血球が有意($p<0.05$, χ^2 -test)に高い値であった。LMTの陽性率は白血球が61.5%、赤血球が73.9%、血小板が73.9%で、各血球間で有意差を認めなかった。

薬剤性血液障害疑診患者の病型は、1系統障害が55.6%(白血球減少35.2%、血小板減少18.5%、貧血1.9%)、2系統障害が31.5%(貧血+白血球減少20.4%、貧血+血小板減少7.4%、白血球減少+血小板減少3.7%)、3系統障害すなわち汎血球減少が13.0%を占めた。LMTの陽性率は1系統障害が63.3%、2系統障害が70.6%、3系統障害が71.4%を示し、各系統間で有意差を認めなかった。

薬剤性血液障害疑診患者の重篤度は、Table 3に示すようにGrade 1が16.7%、Grade 2が27.8%、Grade 3が55.6%を占めた。LMT陽性率はGrade 1が77.8%、

Table 1. The Leukocyte Migration Test with or without Patient's Serum in 54 Cases Suspected Drug-Induced Blood Disorder and 42 Cases without Hypersensitivity to Drugs.

Patients	Tested cases	LMT					
		Positive (%)	LMIF (%)	LMAF (%)	Patient's serum		
					Added (%)	No added (%)	
Group A	42	7.1	7.1	0.0	7.1	0.0	
Group B	54	66.7	29.6	44.4	50.0	40.7	

In this table, the same patients are counted in two or three categories of disorder

LMT leukocyte migration test

LMIF leukocyte migration inhibitory factor

LMAF leukocyte migration activating factor

Group A patients without hypersensitivity to drugs

Group B patients suspected of drug-induced hypersensitivity blood disorder

*a significantly different, $p<0.0001$, χ^2 -test

Table 2. The Proportion of Positive Leukocyte Migration Test in 54 Cases of Drug-Induced Blood Disorder, Broken Down into Clinical Types of Blood Cell Injury

Type of blood cell injury*	No. of cases (%)		LMT		
			Positive (%)	LMIF (%)	LMAF (%)
Leukocytopenia	39 (72.2)	] a**] a**	61.5	28.2	43.6
Erythrocytopenia	23 (42.6)		73.9	34.8	56.5
Thrombocytopenia	23 (42.6)		73.9	30.4	52.2
Single-systemic disorder	30 (55.6)	] b**]	63.3	33.3	36.7
L only	19 (35.2)		57.9	26.3	36.8
T only	10 (18.5)		70.0	40.0	30.0
E only	1 (1.9)		100.0	100.0	100.0
Double-systemic disorder	17 (31.5)	] a**] b**]	70.6	29.4	47.1
L+E	11 (20.4)		63.6	36.4	36.4
E+T	4 (7.4)		100.0	25.0	75.0
L+T	2 (3.7)		50.0	0.0	50.0
Triple-systemic disorder	7 (13.0)	]]	71.4	28.6	71.4
Total	54		66.7	29.6	44.4

*In this table, the same patients are counted in two or three in cases of clinical type of blood cell disorders

**significantly different a, $p < 0.01$, b, $p < 0.05$, χ^2 -test

LMT leukocyte migration test, LMIF leukocyte migration inhibitory factor, LMAF leukocyte migration activating factor,

L Leukocytopenia, E Erythrocytopenia, T Thrombocytopenia

Table 3. The Proportion of Positive Leukocyte Migration Test in 54 Cases Suspected of Drug-Induced Blood Disorder, Broken down into the Serious Degree, and with or without Concomitant Symptoms

Grade and concomitant symptoms	No. of cases (%)	LMT		
		Positive (%)	LMIF (%)	LMAF (%)
Grade 1	9 (16.7)	77.8	55.6	33.3
Grade 2	15 (27.8)	53.3	20.0	40.0
Grade 3	30 (55.6)	70.0	30.0	50.0
Without concomitant symptoms	24 (44.4)	66.7	25.0	54.2
With	30 (55.6)	66.7	33.3	36.7
Eosinophilia	14 (25.9)	64.3	21.4	50.0
Skin eruption	12 (22.2)	91.7	58.3	41.7
Hepatic injury	12 (22.2)	66.7	33.3	33.3
Fever	11 (20.4)	63.6	45.5	18.2
Anaphylactic reaction	1 (1.9)	100.0	0.0	100.0

LMT leukocyte migration test, LMIF leukocyte migration inhibitory factor,

LMAF leukocyte migration activating factor

*significantly different a, $p < 0.05$, χ^2 -test

Grade 2 が53.3%, Grade 3 が70.0%であり, 各 Grade 間
で有意差を認めなかった.

3. 薬剤性血液障害の随伴症状と LMT 結果

薬剤性血液障害疑診患者54例の随伴症状の併発は,
Table 3 に示すように55.6%に認められ, そのうち好酸
球増多が25.9%, 発疹と肝機能障害がおのおの22.2%,
発熱が20.4%, アナフィラキシー様症状が1.9%であっ
た(症状は重複する).

随伴症状有無別の LMT 陽性率は, 無随症状と随伴症
状併発がともに66.7%で, 両群の間に有意差を認めな
かった.

LMIF と LMAF の検出率は, 随伴症状併発では LMIF
が33.3%, LMAF が36.7%で有意差を認めなかったが,
無随症状では LMIF の25.0%に比べ, LMAF が54.2%と
有意($p<0.05$, χ^2 -test)に高い検出率を示した. また,
潜伏期間(LMT 陽性薬剤の投与開始から血液障害の発現
までの期間, 平均値±標準誤差)は, 無随症状が12.4±
4.7日(潜伏期間が10日未満68.8%, 潜伏期間が10日以上
31.3%), 随伴症状併発が14.7±5.1日(潜伏期間が10日
未満55.0%, 潜伏期間が10日以上45.0%)で両群に有意
差は認められなかった.

4. LMT 陽性薬剤

LMT は, 全被疑薬剤172剤中37剤(1例で2剤に陽性
を示した場合がある)に LMAF または LMIF を検出し
た. LMT 陽性薬剤は, Table 4 に示すように抗菌薬が
56.8%を占め, 次いで中枢神経用薬が32.4%と続いた.

特に, 抗菌薬の中でも β -ラクタム剤が40.5%, 中枢神
経用薬の中でも解熱鎮痛消炎剤が18.9%を占めた.

薬剤の LMT 陽性率を LMT 陽性薬剤数/被疑薬剤数×
100で示すと, 抗菌薬が38.9%, 中枢神経用薬が25.0%
で, 抗菌剤の中の β -ラクタム剤が37.5%, 中枢神経用
薬の解熱鎮痛消炎剤が18.4%であり, 抗菌薬と解熱鎮痛
消炎剤の間で有意差($p<0.05$, χ^2 -test)を認めた.

傷害血球別の陽性薬剤は, 白血球減少では抗菌薬が14
例(58.3%), 中枢神経用薬が7例(29.2%), 消化器官用
薬が2例(8.3%), 腫瘍用薬が1例(4.2%), 貧血では抗
菌薬が13例(76.5%), 中枢神経用薬が3例(17.6%), 代
謝性医薬品と腫瘍用薬が各1例(5.9%), 血小板減少で
は抗菌薬が9例(52.9%), 中枢神経用薬が6例
(35.3%), 消化器官用薬, 代謝性医薬品と腫瘍用薬が各
1例(5.9%)であった.

潜伏期間は, Table 4 に示すように全体では13.2±2.4
日であった. LMT 陽性薬剤別では抗菌薬が9.8±2.0
日, 中枢神経用薬が14.8±6.2日, 消化器官用薬が6.5±
1.1日で, 抗菌剤の中の β -ラクタム剤が7.5±1.7日, 中
枢神経用薬の中の解熱鎮痛消炎剤が7.6±2.0日で, 各薬
剤間で有意差を認めなかった.

5. 潜伏期間における重症度と LMT 結果

潜伏期間と重症度の関係および潜伏期間と LMT 陽性
率の関係について検討した. 各症例の潜伏期間が10日未
満を短期間発症群, 10日以上を長期間発症群とした場
合, 短期間発症群は26例, 長期間発症群は28例であっ
た. Fig. 1 に示すように, 長期間発症群では Grade 1 が

Table 4. The Drugs of Positive Leukocyte Migration Test, Broken down into Drug Categories.

Drug	LMT				Latent period (no. of days)
	Positive (%)	Positive rate (%)	LMIF (%)	LMAF (%)	
Antibacterial drugs	21 (56.8)	38.9	42.9	71.4	9.8±2.0
β -lactams	15 (40.5)	37.5	40.0	80.0	7.5±1.7
Others	6 (16.2)	42.9	50.0	50.0	13.2±5.3
CNSDs	12 (32.4)	25.0	58.3	50.0	14.8±6.2
NSAIDs	7 (18.9)	18.4	71.4	42.9	7.6±2.0
Others	5 (13.5)	41.7	40.0	60.0	24.8±14.1
DSDs	2 (5.4)	7.4	0.0	100.0	6.5±1.1
MSDs	1 (2.7)	33.3	0.0	100.0	7.0
Anti-tumor drugs	1 (2.7)	50.0	0.0	100.0	11.0
Total	37		43.2	67.6	13.2±2.4

LMT leukocyte migration test, LMIF leukocyte migration inhibitory factor, LMAF leukocyte migration activating factor

Positive rate LMT-positive drugs/suspected drugs × 100, no. of days mean ± SE, CNSDs central nervous system drugs

NSAIDs non-steroidal anti-inflammatory drugs, DSDs digestive system drugs, MSDs metabolic system drugs

*a significantly different, $p<0.05$, χ^2 -test

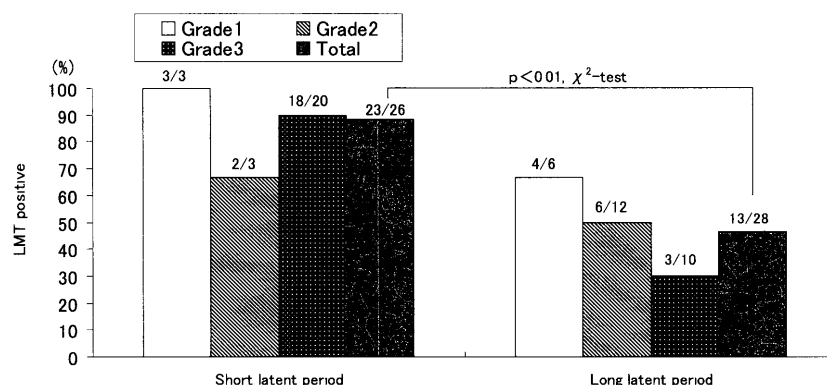


Fig. 1. The Proportion of Positive Leukocyte Migration Test in 54 Cases Suspected of Drug-induced Blood Disorder, Broken down into the Serious Degree and Latent Period.
LMT : Leukocyte Migration Test

66.7% (9例中6例), Grade 2が80.0% (15例中12例), Grade 3が35.7% (28例中10例)であったのに比べ, 短期間発症群では Grade 1が33.3% (9例中3例), Grade 2が20.0% (15例中3例), Grade 3が76.9% (26例中20例)で, 短期間発症群は長期間発症群に比べ有意($p < 0.01$, χ^2 -test)に重症例が多い結果を示した。

また, 潜伏期間別の LMT 陽性率は, 長期間発症群の 46.4% に比べ, 短期間発症群が 88.5% と有意に高い陽性率 ($p < 0.01$, χ^2 -test) を示した。

考 察

1. 薬剤性血液障害患者の特徴

薬剤性血液障害疑診患者54例の平均年齢は51.4歳で, 70代をピークに50歳以上が全体の6割以上を占め, これは他施設の報告^{12,13)}と同様の傾向であり, 薬剤性血液障害が高齢者に多い障害であることが示唆される。この結果は, 他の過敏症状と同様の傾向⁸⁻¹⁰⁾からも, その要因が高齢者の服薬頻度の高さ¹⁴⁾と加齢による免疫機能調節機構の低下¹⁵⁾の関与によると考えられる。

2. 薬剤アレルギー性血液障害における LMT の有用性

薬剤による血球障害の発現機序は, 特異抗体と補体の関与が証明され, 薬剤吸着(ハプテン)型, 自己抗体型, 3者複合体(薬剤/代謝産物・抗体・血球複合体)形成型の3型について報告^{16,17)}されてきたが, 細胞性免疫の関与についてはほとんど検討されていない。また, アレルギー性血液障害の起因薬剤の同定では, 薬剤の特異抗体を検出する赤血球凝集試験で溶血性貧血の診断に有効であるとの報告^{18,19)}や酵素結合免疫吸着測定(enzyme-linked immunosorbent assay, 以下, ELISA と略す)法で Aspirin や Ampicillin による白血球減少での陽性率が

91.7%と高い結果を示した報告²⁰⁾がある。しかし, この赤血球凝集試験や ELISA 法は薬剤と血球の結合, 薬剤とビーズとの結合が必要であるため, 薬剤・担体結合物が調製できる一部の薬剤に限定される欠点があり, 臨床上有用性が高いとはいえない。

薬剤性血液障害疑診患者における LMT 陽性率は 66.7% と高く, 薬剤非過敏症患者の陽性率 7.1% に比べ有意な差を認めた。LMT は感作リンパ球と薬剤抗原の反応により産生されるサイトカインやケモカインを検出する bioassay で, アレルギー起因薬剤同定試験としての有用性は多くの研究者²¹⁻²⁴⁾や当施設³⁻¹⁰⁾ですでに明らかにされている。また, 薬剤性血液障害疑診患者5例に LMT 陰性の被疑薬剤11剤を再投与してまったく異常を認めなかった点も LMT の臨床上的有効性を支持している。したがって, 薬剤性血液障害の発症にアレルギー反応の関与が高く, 薬剤アレルギー性血液障害の起因薬剤検出に LMT が有効であり, その発現にサイトカインやケモカインが高く関与していると考えられる。

さらに, 薬剤性血液障害は再投与により重篤な症状に至る可能性が高く, *in vitro* の試験である LMT は患者への危険性と負担が低く, また薬剤の性状に関わらず試験が可能であることから臨床上有用性が高いと考えられる。

3. LMT における血清の意義

LMT 陽性率は全体では 66.7% であるが, 患者血清添加群が 50.0%, 無添加群が 40.7% で, 両群がともに陽性を示したのは 24% であった。この結果は LMT を患者血清添加と無添加の両群で実施する必要性を示唆している。

患者血清添加群のみに陽性(26%)を示したことは二つの要因が考えられる。第一に血清がキャリアーとして作

用した場合である。薬剤アレルギーでは、低分子の薬剤はハプテンとして生体由来の高分子物質、すなわちキャリアーと結合して抗原性を獲得するため²⁵⁾、患者血清添加により完全抗原を形成し、免疫反応を亢進したと思われる。第二にサイトカインによる免疫反応増強作用である。患者血清中にはいくつかのサイトカインを含んでいる可能性があり²⁶⁾、それらが免疫反応を増強する²⁷⁾ことにより LMT の反応性を助長したと考えられる。

一方、患者血清無添加群のみに陽性(16.7%)を示した要因は、抗薬剤抗体の存在が考えられる。*in vitro* 試験で患者血清中に薬剤に対する特異抗体の存在が報告されている^{28,29)}。患者血清中に抗薬剤抗体が存在する場合、患者血清添加により薬剤抗原は抗体と反応し、感作リンパ球と反応できなくなり、LMT 反応が阻害されると考えられる。換言すれば、患者血清無添加 LMT 陽性で血清添加 LMT 陰性群の16.7%には抗薬剤抗体が存在していた可能性が示唆される。

4. 病型および重症度と LMT 陽性率

傷害血球では白血球が最も多く、病型では1系統障害が最も多い障害であった。これは、他の報告^{12,30-32)}においても同様の成績を示している。よって、薬剤性血球障害は重度の白血球減少の1系統障害が多いと考えられる。一方、LMT 陽性率は、各傷害血球、各系統障害、ならびに各 Grade 間に有意差を認めなかった。よって、薬剤性血液障害におけるアレルギー反応の関与は、傷害血球、病型ならびに重症度と特に因果関係があるとは考えられない。

5. 随伴症状と LMT 陽性率

随伴症状併発例と無随伴症状例の LMT 陽性率は、同じ66.7%を示し、両者に有意差を認めなかった。しかし、皮疹を伴った薬剤性血液障害では91.2%と極めて高い陽性率を示した。また、薬剤性肝障害では随伴症状の併発がアレルギー機序の大きな指標として位置づけられており、LMT の陽性率も有意に上昇している¹⁰⁾。随伴症状の関与については自験例を増やしてさらに検討が必要と考える。

随伴症状併発では LMAF と LMIF の検出に有意差を認めなかったが、無随伴症状では LMAF を有意に高く検出した。当施設では薬剤アレルギーの前期に LMAF、後期に LMIF が産生されることをすでに報告している⁶⁾。潜伏期間10日未満の短期間発症型が随伴症状併発55.0%に比べ、無随伴症状では68.8%と高かった点も一つの要因と考えられる。

6. 薬剤性血液障害の起因薬剤

薬剤非過敏症患者42例の LMT は7.1%の陽性率を示

し、さらに LMT が1割弱の偽陽性を示すことは当施設で報告³³⁻³⁵⁾しており、LMT 陽性薬剤すべてが薬剤性血液障害の起因薬剤とは断言できないが、臨床経過と LMT の結果から起因薬剤を推定しても大きな過ちはないと考える。そこで、LMT 陽性薬剤37剤を起因薬剤とみなした場合、抗菌薬が最も多く、中枢神経用薬が続く、その中でも抗菌薬のβ-ラクタム剤、中枢神経用薬の解熱鎮痛消炎剤が高頻度を占め、他の報告¹¹⁾と同様の傾向を示した。したがって、薬剤アレルギー性血液障害の起因薬剤は抗菌薬と中枢神経用薬が大部分を占め、中でもβ-ラクタム剤と解熱鎮痛消炎剤の頻度が高いと考えられる。

薬剤別の LMT 陽性率では、抗菌薬が38.9%、中枢神経用薬が25%で、その中のβ-ラクタム剤は37.5%、解熱鎮痛消炎剤は18.4%を示した。この結果は、抗菌薬が中枢神経用薬より、またβ-ラクタム剤が解熱鎮痛消炎剤より薬剤アレルギー性血液障害の関与が高いことを示唆する。抗菌薬が中枢神経用薬の10倍以上、β-ラクタム剤が解熱鎮痛消炎剤の10倍以上のアレルゲン性を示す³⁶⁾ことに起因していると考えられる。また、抗菌薬の高アレルゲン性は感染菌の adjuvant 効果^{37,38)}が大きな要因と推測される。

7. 起因薬剤と潜伏期間

潜伏期間から短期間発症群の原因薬は、β-ラクタム剤や解熱鎮痛消炎剤、長期間発症群の原因薬は解熱鎮痛消炎剤を除く中枢神経用薬と考えられる。この結果は他の薬剤過敏症^{9,10)}と同様の傾向を示していることから、潜伏期間は過敏症状にかかわらず起因薬剤に影響されることが示唆される。その要因の一つに解熱鎮痛消炎剤を除く中枢神経用薬が高齢者に多く服用されていることが挙げられる。高齢者はリンパ球の反応性が低下することにより潜伏期間が長期化すると考えられる^{14,39)}。

LMT 陽性率は短期間発症群が88.5%であり、長期間発症群の46.4%に比べ有意に高かった。また短期間発症群は、Grade 3 の重症例が有意に高頻度に認められた。したがって、短期間発症群ではアレルギー反応の関与が高く、重症例が多いことが示唆される。また、長期間発症群の LMT 陰性15例中9例(60.0%)では、中毒性機序で血球障害の報告のある薬剤、すなわち Minocycline⁴⁰⁾、Carbamazepine⁴¹⁾、Phenytoin⁴⁰⁻⁴²⁾、Phenacetin^{42,43)}、Famotidine^{44,45)}を被疑薬剤に含んでいた。ゆえに、長期間発症群の薬剤性血液障害はアレルギー反応以外の機序、すなわち薬理作用に起因する可能性も高いと考えられる。

したがって、起因薬剤、潜伏期間および重症度は薬剤性血液障害の発症機序、すなわちアレルギー性機序と中毒性機序の一つの指標になると考えられる。

引用文献

- 1) 宇野勝次, “アレルギー性副作用実用編”, 薬業事報社, 東京, 1999, pp.50-95.
- 2) 中川武正, 堀誠治, 薬物アレルギー, 本邦臨床統計集(下巻), 日本臨床, 630-642 (1993).
- 3) 宇野勝次, 山作房之輔, 抗菌剤アレルギーにおけるLMITの臨床的応用, *Chemotherapy*, **36**, 522-529 (1986)
- 4) K. Uno, F. Yamasaku, Application of leucocyte migration tests to detection of allergenic drugs in patients with hypersensitivity to β -lactam antibiotics, *J. Antimicrob Chemother.*, **24**, 241-250 (1989)
- 5) K. Uno, F. Yamasaku, Structural correlations with cross-reactivity of β -lactam antibiotics in delayed type hypersensitivity. Cross-allergenicity in hypersensitivity to cephem with a tetrazolyl group in the C-3 side Chain., *J. Antimicrob Chemother.*, **24**, 251-264 (1989)
- 6) 宇野勝次, 白血球遊走促進および阻止因子の検出からみた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討, アレルギー, **39**, 1605-1611 (1990).
- 7) 宇野勝次, 八木元広, 関根理, 山作房之輔, 白血球遊走阻止試験による抗結核剤過敏症の検討, *Chemotherapy*, **39**, 1040-1045 (1991)
- 8) 宇野勝次, 近藤有好, 白血球遊走阻止試験による薬剤過敏性肺炎の検討, アレルギー, **44**, 1401-1409 (1995).
- 9) 阿部学, 宇野勝次, 白血球遊走阻止試験による薬疹の検討, アレルギー, **47**, 1264-1272 (1998).
- 10) 阿部学, 宇野勝次, 白血球遊走阻止試験による薬剤過敏性肝障害の検討, 医療薬学, **27**, 5-14 (2001).
- 11) 小阪昌明, 齋藤史郎, 特集薬物性血液障害 総論, 医薬ジャーナル, **30**, 1592-1600 (1994).
- 12) 福田光之, 薬剤性血液障害 第二報 東北7県から蒐集した薬剤性血液障害134症例の検討, 中通病院医報, **31**, 287-294 (1990).
- 13) 土岐博信, 薬剤性血液障害—四国地区—, 臨床血液, **32**, 712-713 (1991).
- 14) 宇野勝次, 八木元広, 鈴木康稔, 関根理, 加齢と薬剤アレルギー, *Chemotherapy*, **44**, 641-648 (1996).
- 15) S. Negro, H. Hara, S. Miyata, O. Saiki, T. Tanaka, K. Yoshizaki, N. Nishimoto, S. Kishimoto, Age-related changes of the function of T cell subsets: Predominant defect of the proliferative response in CD 8 positive T cell subset in aged persons, *Mech. Ageing Dev.*, **39**, 263-279 (1989).
- 16) 廣瀬俊一, 狩野庄吾, 多田富雄, “臨床免疫学イラストレイテッド”, 南江堂, 東京, 1994, pp.217-236.
- 17) 塚田理康, 薬剤による血液障害 その白血球の産生機構と血液障害発生の機序, 日本薬剤師会雑誌, **49**, 1165-1171 (1997).
- 18) J.M. White, D.L. Brown, G.W. Hepner, S.M. Worlledge, Penicillin-induced haemolytic anaemia, *British medical journal*, **3**, 26-29 (1968).
- 19) S.M. Worlledge, Immune drug-induced hemolytic anemias, *Seminars in Hematology*, **10**, 327-344 (1973).
- 20) 本間啓伸, Enzyme Immunoassay 法による Drug-Induced Immune Leucocytopenia 患者血清中の薬物特異抗体の検索, アレルギー, **37**, 344-354 (1988).
- 21) J.E. Clausen, Tuberculin induced migration inhibition of human peripheral leucocytes in agarose medium, *Acta Allergologica*, **26**, 56-80 (1971).
- 22) P.M. Hoffman, L.E. Spitler and M. Hus, Leukocyte-migration inhibition in guinea pigs. I. Correlation with skin test reactivity and macrophage-migration inhibition, *Cell Immunol.*, **21**, 358-363 (1976).
- 23) 亀谷麒与隆, 森実敏夫, Agarose 平板法による末梢白血球遊走阻止試験の薬物過敏性肝障害診断への応用, 肝臓, **16**, 859-871 (1975).
- 24) M. Blok-Schut, *In vitro* migration of peripheral human leucocytes in cellular hypersensitivity, *Acta Med. Scand.*, **184**, 135-139 (1968).
- 25) 河田則文, 黒木哲夫, 薬物アレルギー性肝障害, アレルギーの領域, **5**, 1001-1006 (1998).
- 26) 平野俊夫, “疾患とのかかわりを探る サイトカインの最前線”, 羊土社, 東京, 2000, pp.10-29.
- 27) 海老澤元宏, 江本善子, ケモカインと遊走, ケモカインと疾患—その基礎と臨床—, 医薬ジャーナル社, 大阪, 2000, pp.79-84.
- 28) T. Hayashibara, Hemolytic anemia and thrombocytopenia associated with anti-omeprazole antibody, *Rinsho Ketsueki*, **39**, 447-452 (1998).
- 29) 村上純子, 河野均也, 抗セファロシン抗体, 広範囲血液・尿化学検査免疫学検査(下巻)—その数値をどう読むか—, 日本臨床, 558-562 (1995).
- 30) 前川勲, 薬物による血液障害—北海道の集計結果—, 臨床血液, **32**, 729-733 (1991).
- 31) 中山志郎, 矢部博樹, 薬物による血液障害—近畿地区—, 臨床血液, **32**, 718-720 (1991)
- 32) 日野理彦, 薬剤性血液障害—中国地区—, 臨床血液, **32**, 714-717 (1991).
- 33) 宇野勝次, 白血球遊走促進および阻止因子の検出からみた β -ラクタム剤過敏症の発現機構の検討(II)—過敏症状と β -ラクタム剤の構造相関—, アレルギー, **41**, 418-427 (1992).
- 34) 宇野勝次, 薬剤過敏性障害, 起因薬剤同定法, 医薬品相互作用研究, **19**, 25-32 (1995).
- 35) 栗原敬子, 寺田由香, 八木元広, 佐野直美, 宇野勝次, 偽薬剤過敏症の検討, 医薬ジャーナル, **30**, 2898-2903 (1994).
- 36) 宇野勝次, 薬剤アレルギー—臨床解析を中心に—, 日本医事新報, **4039**, 16-21 (2001).
- 37) S. Mohri, T. Watanabe and H. Nariuchi, Studies of the immunological of the outer membrane protein from *Escherichia coli*, *Immunology*, **46**, 271-280 (1982).
- 38) J. Knop, R. Riechmann and E. Macher, Modulation of suppressor mechanisms in allergic contact dermatitis I. Effect *C. parvum* on the introduction phase of contact allergy, *J. Invest Dermatol.*, **76**, 193-196 (1981)
- 39) 岸本進, 免疫・アレルギーと老化, アレルギー, **41**, 713-719 (1992)
- 40) 塚田理康, 血球障害を引き起こす薬剤とそのメカニズム, 月刊薬事, **40**, 795-802 (1998).

-
- 41) 塚田理康, 薬剤による血液障害 その2血液障害の種類とその原因薬剤, 日本薬剤師会雑誌, **49**, 1381-1390 (1997)
- 42) 岡村精一, 横山俊宏, 西野隆, 薬剤による貧血, 診断と治療, **87**, 1395-1398 (1999)
- 43) 柴田昭, 薬剤による血液障害 その2血液障害の種類とその原因薬剤, 日本内科学会雑誌, **76**, 675-680 (1987).
- 44) 増原慶壮, ヒスタミン H_2 受容体拮抗剤(H_2 ブロッカー)による血液障害について, 日本病院薬剤師会雑誌, **33**, 1383-1386 (1997).
- 45) H.P. Selker, B E Rosenbloom, I.M. Weinstein, Cimetidine and Cytopenia, *The Western Journal Medicine*, **135**, 330-336 (1981).