

# Dilantin (Aleviatin) 使用中に発症した 再生不良性貧血の一例

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂教授)

中 川 昌 壮  
西 村 博 之

岡山大学医学部妹尾病理学教室 (主任: 妹尾教授)

小 河 博 之

[昭和 35 年 12 月 10 日受稿]

## I. 緒 言

再生不良性貧血は1888年 Ehrlich の命名以来多くの報告例があり、本症に対する概念も一応出来上つている。しかしその原因については、いまだ不明の点が多いが、薬剤によるものとしては古くから Benzol, Salvarsan が知られ、時代の推移につれ諸種の新薬の発見と共に多くの新しい薬剤が加えられている現状である。

Minoaleviatin 等の Oxazolidine 誘導体及び Mesantoin 等の Hydantoin 誘導体などの抗癲癇剤も1946年 Harrison の報告以来その一つとして注目されているものである。

著者等は最近 Hydantoin 誘導体の一つである Aleviatin (S. S. Diphenylhydantoin, Dilantin) の使用中に急激に本症を発症し、諸種の治療も無効にして急性の経過をとり死亡した一例を経験したのでここに報告する。

## II. 臨 床 症 例

患者: 森○佐○ 23才 女子 無職

入院: 昭和32年7月21日

死亡: 8月5日

主訴: 高熱, 出血斑, 及び咽頭痛

家族歴: 兄がかつて肺結核に罹患し、肺葉切除術を受けた後、現在健康である他、特記すべきものはない。特に血液疾患、悪性腫瘍などはない。

既往歴: 昭和29年12月第一子分娩に際し難産であり、その後2ヶ月目頃より他に誘因と思われるものなく、癲癇様発作がおこり、某精神病院へ入院精査を受けたが、原因不明であつた。昭和30年3月よ

り、翌31年12月末まで通院治療で Phenobarbital を計95瓦服用したが効果がないので、本年初めより当科入院まで約7ヶ月間、Aleviatin を1日3錠 (0.3 g 宛) 服用を続け以来発作は全然起らなくなっている。入院までの Aleviatin の総量は約 60 g である。なお Aleviatin の長期服用でおこるとされている歯肉増殖症は本患者では認めていない。

現病歴: 発病3日前頃 (7月10日頃) 家族の者が初めて患者の顔面の蒼白であるのに気づいたが、たいした自覚症はなかつた。7月13日に別に誘因と思われるものなく、咽頭痛, 右耳痛, 全身異和感と共に 38°C の発熱を来し、同時に歯齦出血, 上肢皮下出血斑を認めたので、医師にかかり、口峡炎と出血傾向の治療を受けた所、一時軽快するかに見えたが再び高熱と出血傾向の増悪を来し、19日には高度の眼窩部皮下出血と眼球結膜下出血を伴い、21日に当科に入院した。なお、19日には、予定より5日早く月経様性器出血が始まり、又発病以来2回の排便は共にタール様便であつた。全経過を通じ、腹痛、脾腫、リンパ腺腫脹、神経症状はみとめていない。

入院時現症: 体格中等、栄養普通、意識清明である。体温は 38.2°C、血圧は最高血圧 94 mm、最低血圧 36 mmHg、脈搏は120で整、緊張稍々弱である。顔貌は稍々苦悶状を呈し、顔面及び可視粘膜はかなり蒼白である。顔面、眼球結膜、上肢に大小多数の出血斑を認め、軀幹、下肢には散在性に数ヶの点状出血斑を認めるにすぎない。右軟口蓋、左頬粘膜に腕頭大有痛性の潰瘍がそれぞれ1ヶあり、白苔で被われる。上下門歯の歯齦出血を認める。頸部その他のリンパ腺腫脹はない。爪甲は蒼白であるが、変形はない。心濁音界は正常であるが、大動脈弁口

で収縮期雑音を認める。胸骨叩打痛はない。肺野は異常なく、腹部は視診上及び触診上に異常所見は見られない。肝脾は触知せず、又脾濁音界の拡大もない。下肢腱反射は少々弱い、病的反射、知覚異常はなく、又浮腫もない。

臨床検査成績：尿所見では、蛋白、糖、ウロビリノーゲン及びビリルビン各反応は陰性であるが、尿沈渣で1視野に赤血球を10ないし20ケ、白血球を1ないし2ケ認める。糞便はタール様黒色で、潜血反応は強陽性であるが、寄生虫卵は認められない。血清蛋白量6.8g%、A/G 0.90、血清ビリルビン値0.95mg%（直接型ビリルビン0.32mg%）血清膠質反応では高田反応陰性、グロス反応疑陽性、ウェルトマン反応R7、チモール濁濁反応4.7 Maclagen unit、塩化コバルト反応R4、膠質赤反応3、カドミウム反応R8で総合判定は陰性ないし疑陽性である。血清梅毒反応は緒方氏法、村田氏法、Kahn氏法、凝集法はすべて陰性で、血液培養、菌陰性である。眼科的所見では、眼瞼及び眼球結膜下には出血があるが、眼底には出血は認めない、網膜は貧血様で、軽度の浮腫を認める。耳鼻科所見では、右耳部に異常はない。軟口蓋に潰瘍、咽頭部の出血斑、又声門部にも粟粒大の出血斑を認める。

表1 末梢血液像

		入院時(21/7)	死亡前日(3/8)
色素量(%)		40	39
赤血球数(万)		178	148
色素指数		1.12	1.35
白血球数		1600	350
網赤血球(%)		5	0
血小板数		0.54	1.03
好中球	核球	0	0
	分節核球	3.0	4.5
好酸球	0	0	
好塩基球	0	0	
淋巴球	95.0	95.5	
単球	2.0	0	
形質細胞	0	0	
赤血球	大小不同	+	+
	変形	+	+
	多染性	+	+
白血球	中毒顆粒	+	+
	空胞形成	+	+

入院時末梢血液像は表1に示す如く、典型的な再生不良性貧血の血液像である。即ち色素量と赤血球数の減少、白血球数の減少と白血球分類で顆粒球の減少とリンパ球の比較的増加、血小板数の減少、赤血球の大小不同、変形、多染性及び白血球の中毒顆粒及び空胞形成等の形態上の変化がある。

赤血球沈降速度は1時間135、2時間159mmで高度に促進している。

出血素因に関する検査は表2に示す如く、出血時

表2 出血素因に関する検査

血小板数(Fonio氏法)	5400
出血時間(Duke氏法)	25' 30''
凝固時間(Sahli-Fonio氏法)	開始 4' 30'' 終了 7'
ルンベル・レーデ氏現象	卅

間の著しい延長を認めるに反して凝固時間は正常である。ルンベル・レーデ氏現象は強陽性である。

赤血球の平均直径は7.26 $\mu$ で正常であり、血清鉄は109.2 $\gamma$ %で増加を認めないが、易分離鉄は0.637mg%で減少している。

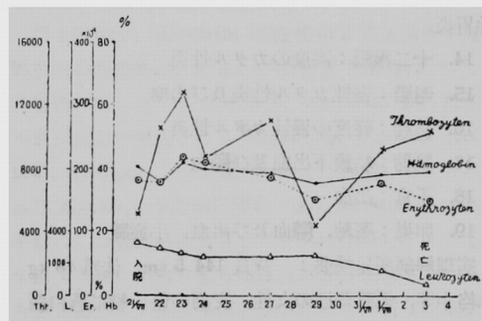
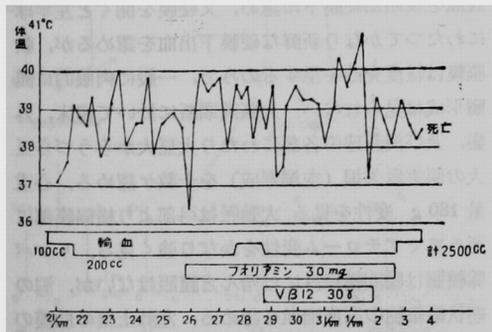
骨髓像：本症例の骨髓像を、服部氏の再生不良性貧血患者101例及び正常例23例の臨床統計の平均値と比較してみると、表3の如くである。即ち、赤血球系、顆粒球系、栓球系に著明な減少を認める反面、リンパ球、形質細胞、細網細胞に著しい増加を認める。又同時に平木内科教室に依頼して行つた骨髓体外組織培養でも増生は非常に軽微であつて再生不能の像を呈している。なお、骨髓穿刺液は肉眼的にかなり多数の脂肪顆粒を認める。

治療及び経過：以上の所見から、本症例は再生不良性貧血であると診断し、その原因として癩癩治療薬のAleviatinが疑われたので、直ちにその服用を禁止して、Phenobarbitalに変え、Adrenochrom, Rutin, Thrombogen, Vitamin K, Calcium等の諸種血管補強、止血剤を用いて出血傾向の改善に努める一方、表4に示す如く連日輸血200ccを行い、途中からFoliamin 30mg, Vitamin B<sub>12</sub> 30 $\gamma$ を併用し、更に潰瘍性口腔炎の治療と、感染予防のために、Penicillin, Terramycin等の抗生物質を用いながら経過を観察したが、発熱は依然として39°Cをこえて弛張し、口腔の潰瘍は進行して咽頭痛はますます烈しく、右耳痛も去らず、更に導尿後に膀胱炎

表 3 骨 髄 像

		本症例 (25/VII)	再生不良性貧血101例	正 常 例 23 例	
有 核 細 胞 数 (万)		3.2	3.7	10.4	
赤 芽 球	原 赤 芽 球	0	+	+	
	大	塩 基 性	0.4	0.6	0.6
		多 染 性	0.8	0.5	0.7
		正 染 性	0	+	+
	正	塩 基 性	0.4	0.6	0.9
		多 染 性	3.8	12.2	14.7
		正 染 性	0.4	2.4	2.9
骨 髄 芽 球		0	0.6	1.4	
好 中 球	前 骨 髄 球	0.4	5.2	7.1	
	骨 髄 球	0.8	5.0	7.5	
	後 骨 髄 球	1.3	6.2	10.3	
	桿 核 球	0.8	8.2	14.4	
	分 節 核 球	1.7	5.7	9.9	
好 酸 球		0	1.8	4.5	
好 塩 基 球		0	0	0.1	
単 球	前 単 球	0	0.8	1.0	
	単 球	0	3.4	2.3	
淋 巴 球		76.2	40.6	19.3	
形 質 細 胞		8.8	3.4	1.2	
細 網 細 胞		3.8	2.2	0.7	
組 織 肥 胖 細 胞		0.4	0.2	≒0	
栓 球 系		(-)	3ヶ/G. G. F.	5ヶ/G. G. F.	

表 4



を併発して頻尿、烈しい放尿痛を訴えるやうになつて来た。末梢血液所見でも、表1及び表4に示す如く、殆んど改善を見ることなく、特に白血球数においては減少の一路をたどり、死亡前日には350と著減を示した。出血傾向では、入院前から持続していた性器出血に次第に桜実大の凝血塊を混ざるやうになつて来たが、新しい出血斑は殆んど出現しなくなり、鼻出血、歯齦出血も殆んどなくなり、又タール様黒便の排便もみなくなり、出血時間の測定でも入院時21/VIIに25'30"が24/VIIに10'、29/VIIに7'と短縮し軽度の改善を見た。しかし高熱、食欲不振、性器出血が持続し、漸次全身衰弱が著明となり、死亡3日前頃より血圧の低下と強度の意識障害を来し、8月4日朝、入院後15日発病後23日目に死亡した。

### Ⅲ. 病理解剖学的事項

主要病理解剖診断：再生不良性貧血（成熟抑制型） 全身の高度な出血傾向

病理解剖診断：

1. 骨髓：再生不良及び成熟抑制状態
2. 肝：軽度の肝実質変性、及びグリソン氏鞘の小円形細胞浸潤
3. 脾：リンパ濾胞萎縮、軽度鬱血、網状織の増殖
4. 左硬脳膜下出血
5. 大脳：大脳空洞症 Syringoencephalia（視床外囊及び淡蒼球各部に於ける空洞形成）
6. 心、左心室心筋萎縮
7. 大動脈アテローム変性
8. リンパ腺：洞の網状織細胞の高度増殖
9. 肺：右肺分葉異常（二葉）出血及び鬱血
10. 腎：糸球体充血、髓質の鬱血、細尿管上皮の軽度の実質変性
  1. 副腎：球状帯の萎縮及び高度の脂質の減少
  12. 広汎なる腸間膜漿膜下出血
  13. 胃：噴門部血管充盈、出血を伴える慢性萎縮性胃炎
  14. 十二指腸：高度のカタル性炎
  15. 廻腸：慢性カタル性炎及び出血
  16. 結腸：軽度の慢性カタル性炎
  17. 膀胱：粘膜下出血及び鬱血
  18. 子宮：出血
  19. 卵巣：萎縮、鬱血及び出血、小嚢腫

病理解剖所見摘要：身長144.5 cm、体重48 kg 体格中等、栄養普通の女性、皮膚の色一般に蒼白淡黄色、黄疸はない。可視粘膜貧血性、両眼球結膜を

始め肘窩、腋窩、及び両上肢に出血斑を認める外、リンパ腺腫脹は体表から認められない。開検するに心嚢液約50 cc 滯留、腹水、胸水はうす程度に存在。

著明な変化で先づ認められるのは出血傾向の強いことで、結腸漿膜下、腸間膜根部、胃、小腸、膀胱、子宮、硬脳膜下等々に出血斑乃至出血、凝血を認める。一般に内臓諸臓器のリンパ腺腫大は認められず、脾は140 g、大きさ13×8×3 cm、血量少なく濾胞を認め得る。組織学的に赤色髓の網状織細胞の軽度肥大とプラズマ細胞の浸潤あり、溶血は余り著明でない。肝は少々小（1230 g）組織学的に肝小葉の毛細血管は拡張しているが軽度の実質脂肪変性があり、色素変性は殆んどない。網状織細胞は僅かに腫大する。グリソン氏鞘の小円形細胞の浸潤の多くはリンパ細胞とプラズマ細胞である。

骨髓は脂肪化がかなり高度であるが、なおかなり造血像が残っている。一般に成熟顆粒球が高度に減少し、又巨核球も高度に減少している。顆粒球の中、特に好酸球系が極度に減少、好塩球も同様、好中球の未熟な骨髓芽球、前骨髓球、骨髓球等が存在するのみであり、分葉核白血球は少ない。赤芽球の幼若なもの、原赤芽球、塩基性赤芽球等は比較の見られる。多染性のものが見られるが正染性のものは減少している。

網状織細胞は僅かに増加している。プラズマ細胞とリンパ球の増殖あり、全体として白血球系、赤血球系共にかなり強い再生不全（Aplasia）と成熟抑制（Reife-hemmung）が見られる。特に赤芽球系は幼若なものが相当多数あるのに所謂抑制が強い。汎骨髓癆（Panmyelophthise）という程のものではなく、再生不良の高度のものであると同時に成熟抑制であり、完全なAplasiaではない。再生不能性（Aplastisch）のものによくあるFibrosisはこの例ではあまり強くみられない。開頭の際、約50 gの凝血を後頭部硬膜下に認め、又硬膜を開くと左半球にわたつてかなり新鮮な硬膜下出血を認めるが、軟脳膜は軽度充血を呈するのみで、一般に肉眼的に腫瘤形成は見られない。大脳前頭断に於いて視床、外囊、及び淡蒼球の各部にわたり大豆大からうづら豆大の脳実質欠損（空洞形成）を十数ヶ認める。心重量180 g 変性を見る。大動脈は弓部より横隔膜部に至るまでアテローム変性をかなり強く見る。リンパ腺腫脹は腸間膜以外には殆んど腫脹はないが、洞の網状織細胞の高度増殖を認める。左肺上葉の肋膜の漿膜下出血があり、気管枝に菌塊がつまり、極く少数

の白血球, プラズマ細胞, リンパ球, 組織球等僅かな浸潤と核破壊が見られ, 強い出血を伴い(特に左右上葉)炎症反応が弱い肺胞内に少数の心臓病細胞が遊出(右上葉). 左肺にも軽度の鬱血及び出血がある. 右肺分葉異常(二葉)を認める. 腎は糸球体充血, 髄質の鬱血, 細尿管上皮の軽度の実質変性, 腎盂小動脈の拡張を見る. その他消化管一般に充血, 出血, カタル性炎を認め, プラズマ細胞, 組織球, リンパ球の浸潤を見る. 膀胱も出血 鬱血とリンパ球浸潤あり, 菌塊を見るが, 同じく炎症反応が少ない. 子宮出血(約 100 g の凝血), 円形細胞浸潤を見る. 卵巣萎縮, 鬱血, 出血, 小嚢腫あり, 出血は妊娠性黄体出血ではなく出血性素因に基づくものと思われる.

#### IV. 総括及び考按

本症例は上述の如く, 末梢血において ① 血色素量, 赤血球数の著明な減少による高色素性貧血 ② 白血球数特に顆粒球の著減と比較的リンパ球増多 ③ 出血傾向の増強, 骨髓において ① 多量の脂肪顆粒の出現 ② 赤血球系, 顆粒球系, 栓球系の減少 ③ 淋巴球, 形質細胞, 細網細胞の増加 ④ 骨髓体外組織培養の増生不良等の所見より, 臨床的には再生不能性貧血即汎骨髄癆と診断するのが最も妥当と考えられたが, 剖検後, 病理組織学的には再生不良性貧血と診断された症例である.

さて, 本症例において問題となり, 且又興味深い点は癲癇治療薬 Aleviatin の服用中に, 本症が急激に発症したという事実である.

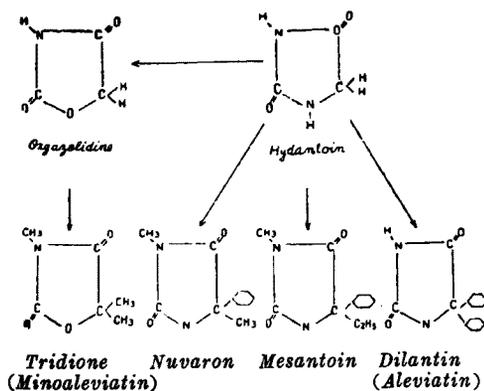
この Aleviatin は表 5 に示す如く, Hydantoin 誘導体の一つであり近年, 本症の原因として注目されている抗癲癇剤の Mesantoin, Nuvaron (AC114)

と同系統であり, 更に又 Oxazolidine 誘導体の一つである Minoaleviatin とも極めて類似した化学構造を有している. Hydantoin 系の薬物は Merritt & Putnan により, Barbitol 酸誘導体のあるものが抗痙攣作用を有することが着眼され, それに構造の類似した Hydantoin 誘導体の有効性が推論され, 更に 1938 年動物実験で, 強力な抗痙攣作用が引続き証明され, 直に人体に應用されて有効なことが確められ, 現在 Phenobarbital と共に癲癇治療薬として最も広く実用に供されている. Aleviatin の副作用としては, 発疹, 胃腸障碍, 神経症状, 視力障碍, 及び長期連用者に歯肉増殖, 並に体毛増殖をみるが, 特に造血器の障碍として, 貧血, 白血球減少症を来すことは稀であるとされている. 事実, Aleviatin の単独使用によるそれらの報告例は 1947 年 Schömperler による Agranulocytosis の症例や, 1941 年 C. D. Aring & M. Rosenbaum による Agranulocytotic angina の症例報告位のものであり, 勿論わが国では報告例を見ない.

これに反し, Aleviatin 以外の癲癇治療薬による造血器障碍の報告は, 欧米において, 1946 年 Harrison の Tridione (Minoaleviatin) と Mesantoin との併用による症例を最初として今日までに二十余例に達している. わが国においては意外に少なく 1955 年海部の報告例をみるのみである. それらの内訳は, Tridione 単独使用によるものが 6 例, Mesantoin 単独使用によるものが最も多くして 9 例, Nuvarou (AC114) の単独使用によるものが 1 例, Tridione と Mesantoin, Mesantoin と Phenuron, Tridione と Piphenylen の併用例が各 1 例ある. ここで Dilantin とこれら薬剤との併用例として, Tridione と Dilantin のが 2 例, Dilantin と Mesantoin, Thyphenytoin のが 1 例あるのが注目されるけれども, 何れも Aleviatin の使用が経過に無関係であり, 従つて本症発症とは因果関係がないとしている.

以上の如く, Aleviatin 単独使用による再生不良性貧血の報告例は, 欧米わが国を逆し寡聞にして報告例に接しないのであるが, Aleviatin が, 再生不良性貧血の原因となる Mesantoin, Nuvaron (AC 114), Tridione と化学構造の極めて類似している点, 及び Aleviatin が造血器障碍である Agranulocytosis をおこした報告例のある点より Aleviatin によつても再生不良性貧血を起し得る可能性は充分考えられる所であり, 又他に原因と思われるものがない本症例においても発症が Aleviatin と密接な因果関係が

表 5



あると判断しても差支えないものと考えられる。

### 結 語

Aleviatin による造血器障碍は、一般に非常に稀とされ、特にそれによる再生不良性貧血は未だ報告

例を見ない所であるが、著者等は Aleviatin によっておこつたと思われる再生不良性貧血の一部検例について報告した。

### 文 献

- 1) F. F. Harrison et al. : J. A. M. A. 132 (1946), 11.
- 2) 笠松他 : 日本臨牀 15 (1957), 631.
- 3) 田嶽他 : 綜合臨牀 6 (1957), 1865.
- 4) H. H. Meritt & T. J. Putnan : J. A. M. A. 111 (1938), 1068.
- 5) 後藤 : 東京医事新報 68 (1951), 53.
- 6) C. D. Aring & M. Rosenbaum : Arch. Neurol. Psych. 45 (1941), 265.
- 7) P. H. Peason et al. : Bull. Johns. Hopk. Hosp. 91 (1952), 341.
- 8) 海部 : 名古屋市立大学医学会雑誌 6 (1955—1956), 126.
- 9) W. R. Best & J. T. Paul : Amer. J. Med. 8 (1950), 124.
- 10) P. P. Mackay et al. : J. A. M. A. 132 (1946), 13.
- 11) R. R. Davis et al. : New-Engl. J. Med. 242 (1950), 863.
- 12) E. E. Osgood et al. : Ann. Int. Med. 39 (1953), 1173.
- 13) M. M. Wintrobe & G. E. Cartwright : Arch. Int. Med. 96 (1956), 559.

## An Autopsy Case of Hypoplastic Anemia occurring during the Treatment with Dilantin (Aleviatin)

By

Shoso NAKAGAWA  
and  
Atsushi NISHIMURA

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama.  
(Director : Prof. Kiyowo KOSAKA)

Hiroshi OGO

Department of Pathology, Okayama University Medical School, Okayama.  
(Director : Prof. Satimaru SENO)

The authors report a case of hypoplastic anemia which suddenly attacked a female, age 23, under the treatment with Dilantin (Aleviatin), an anticonvulsant and drove her to death three weeks after the onset of the disease in spite of various therapies.

The chief complaints were a high fever, subcutaneous and gingival bleeding and pharyngealgia. On admission severe hyperchromic anemia, severe leukopenia with lymphocytosis (95%), thrombopenia, hemorrhagic diathesis, angina and typical myelogram were noticed. At autopsy the bone marrow showed hypoplasia and maturation arrest. It is emphasized that the single treatment with Dilantin may produce severe hematopoietic disturbance such as hypoplastic anemia that have not been reported.