

症例報告 (第23回若手奨励賞受賞論文)

クロピドグレル再投与により診断に至った薬剤性無顆粒球症の1例

山本浩生¹⁾, 柴田泰伸²⁾, 八木ひかる²⁾, 関本悦子²⁾, 尾崎修治²⁾,
武田貴志³⁾, 千田いづみ³⁾, 堀洋二³⁾, 垂髪祐樹⁴⁾, 佐藤健太⁴⁾

¹⁾徳島県立中央病院医学教育センター

²⁾同 血液内科

³⁾同 耳鼻咽喉科

⁴⁾同 神経内科

(令和2年6月1日受付) (令和2年7月17日受理)

58歳, 男性。脳梗塞の診断で抗血小板療法(アスピリン, クロピドグレル)が開始され, 4週後にクロピドグレル単剤投与へ変更された。6週後に発熱, 咽頭痛, 呼吸苦を主訴に救急外来を受診した。口腔内には急性喉頭蓋炎, 扁桃炎の所見を呈し, 血液検査では白血球900/ μ Lと著しく減少し, CRP 54.4mg/dL, プロカルシトニン $>$ 100ng/mLと敗血症の状態であった。気管内挿管による人工呼吸管理下で, 抗菌薬やG-CSFを投与し, 血小板減少を認めたためクロピドグレルは休薬した。好中球数の回復と共に感染兆候は改善した。第31病日にクロピドグレルを再開, 第43病日より白血球減少と高熱をきたすようになり血液内科へ紹介された。病歴と骨髄検査で著しい顆粒球系細胞の減少を認め, クロピドグレルによる薬剤性無顆粒球症と診断した。薬剤の中止と発熱性好中球減少症に対する支持療法を行い, 第52病日に好中球は回復した。

はじめに

クロピドグレルは, 冠動脈疾患や脳血管疾患に対して頻用されている抗血小板薬であり, チクロピジンに代わって重篤な血液障害が少ない薬剤とされている。薬剤性無顆粒球症は, 致死的な副作用の一つであるが, クロピドグレルでの報告はまれである。

今回, クロピドグレル再投与により無顆粒球症の診断に至った症例を経験したため報告する。

症 例

患者: 58歳, 男性

主訴: 発熱, 咽頭痛

現病歴: 脳梗塞の診断で抗血小板療法(アスピリン, クロピドグレル)が開始され, 4週後にクロピドグレル単剤投与へ変更された。6週後に発熱, 咽頭痛, 呼吸苦を主訴に救急要請した。

既往歴: 糖尿病, 糖尿病性腎症, 高血圧, 脳梗塞

内服薬: クロピドグレル, ポノプラザン, ロスバスタチン

現症: 体温39.4 $^{\circ}$ C, 脈拍130/分・不整, 血圧130/90mmHg, SpO₂ 88% (リザーバーマスク10L/min), 呼吸数40/分
両側口蓋扁桃 発赤腫大・白苔付着あり, 喉頭鏡下で喉頭浮腫あり, 両側頸部リンパ節腫脹あり, 呼吸音 左下肺野軽度湿性ラ音聴取, 心雑音 聴取せず, 腹部は特記所見なし

血液検査で白血球減少, CRPとプロカルシトニンの著明な上昇を認めた(Table 1)。頸部胸部腹部造影CTでは, 中咽頭付近に辺縁濃染する低吸収域と膿瘍形成と周囲のリンパ節の腫大を認めた(Figure 1)。

Table 1. 来院時血液検査結果

血液一般検査		生化学検査	
WBC	900 / μ L	T-Bil	1.0 mg/dL
Seg	5.7 %	AST	13 U/L
Baso	0.8 %	ALT	8 U/L
Eos	0.0 %	LDH	147 U/L
Mono	2.4 %	BUN	59.5 mg/dL
Lymph	91.1 %	Cre	2.83 mg/dL
RBC	435 $\times 10^4$ / μ L	Na	141.0 mEq/L
Hb	14.3 g/dL	K	3.74 mEq/L
Plt	17.3 $\times 10^4$ / μ L	HbA1c	8.4 %
		CRP	54.4 mg/dL
		プロカルシトニン	>100 ng/mL
		抗顆粒球抗体	(-)

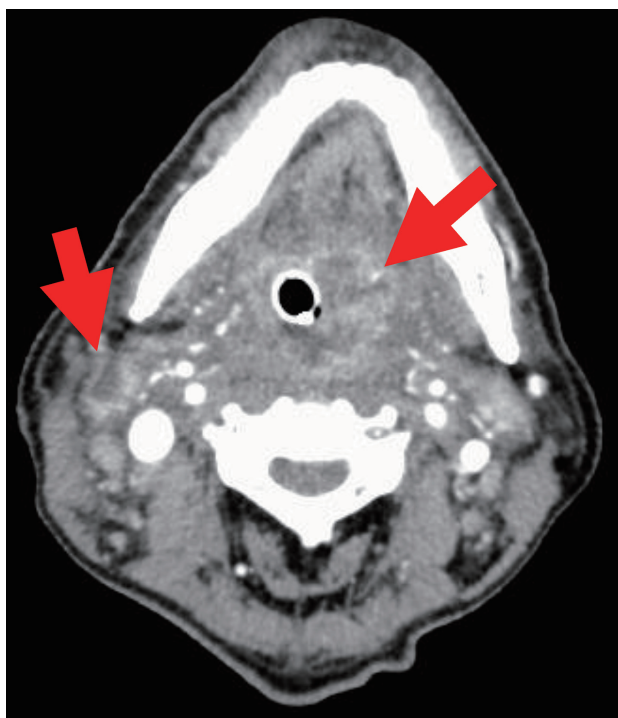


Figure 1. 入院時造影CT (矢印：膿瘍形成)

扁桃周囲膿瘍および急性喉頭蓋炎による敗血症の診断で、緊急で気管内挿管し、集中治療部 (Intensive care unit; ICU) へ入院した。人工呼吸管理下で、抗菌薬とG-CSFを投与開始した。血小板減少を認めたため出血

リスクを考慮し、クロピドグレルは休薬した。好中球数の回復と共に感染兆候は改善し、血小板数も回復したため、第31病日にクロピドグレルを再開したところ、第43病日より再び白血球減少と高熱をきたすようになり、血液疾患が疑われ血液内科へ紹介された。

骨髄穿刺を行い、著しい顆粒球の減少を認めた (Figure 2, Table 2)。病歴および骨髄所見から、クロピドグレルによる薬剤性無顆粒球症と診断した。薬剤の中止と発熱性好中球減少症に対する支持療法を行い、第52病日に好中球は回復した (Figure 3)。

Table 2. 骨髄像

有核細胞数	4.7万 / μ L
巨核球数	113 / μ L
顆粒球系	3.0 %
赤芽球系	13.4 %
リンパ球系	83.6 %

考 察

クロピドグレルは、第2世代チエノピリジン系抗血小板薬であり、冠動脈疾患や脳血管疾患の治療において頻用されている。第1世代のチクロピジンに比較して、血液障害などの重大な副作用が少なく、安全性が優れているとされている¹⁾。好中球減少に関してチクロピジン0.7%に対し、クロピドグレル0.04~0.1%、血栓性血小板減少性紫斑病に関してはチクロピジン0.02%に対し、クロピドグレル0.007%との報告があり²⁾、まれではあるがクロピドグレルにおいても血液障害には注意が必要である。

チクロピジンによる無顆粒球症は2ヵ月以内に発症するとされており、添付文書の警告欄に開始後2ヵ月間は2週間に1回程度の白血球数算定を行うことが明記されている³⁾。クロピドグレルにおいても、使用上の注意として同様の記載がなされている。

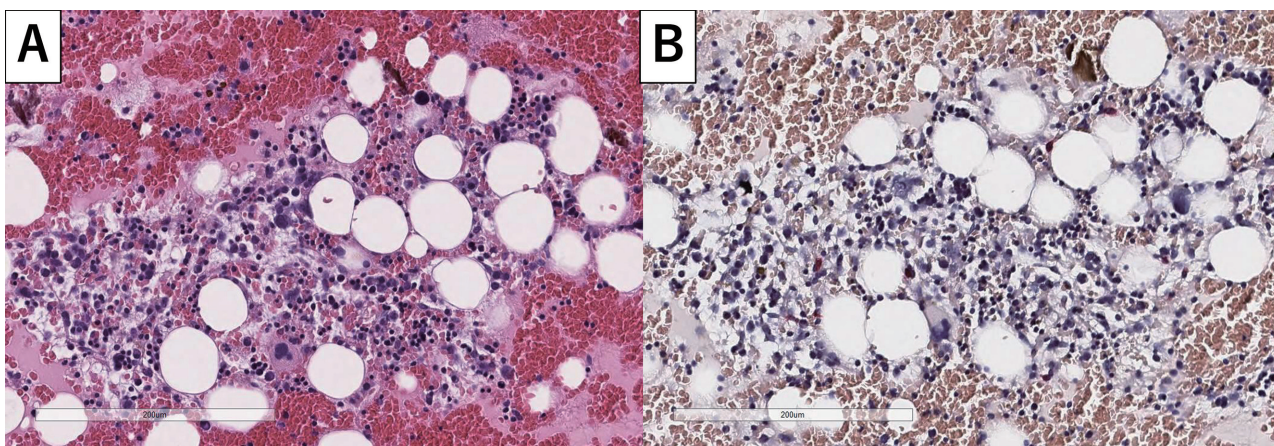


Figure 2. 骨髓組織診 (A: Hematoxylin Eosin 染色, B: ASD 染色); 顆粒球系である ASD 陽性細胞は著明に減少していた。

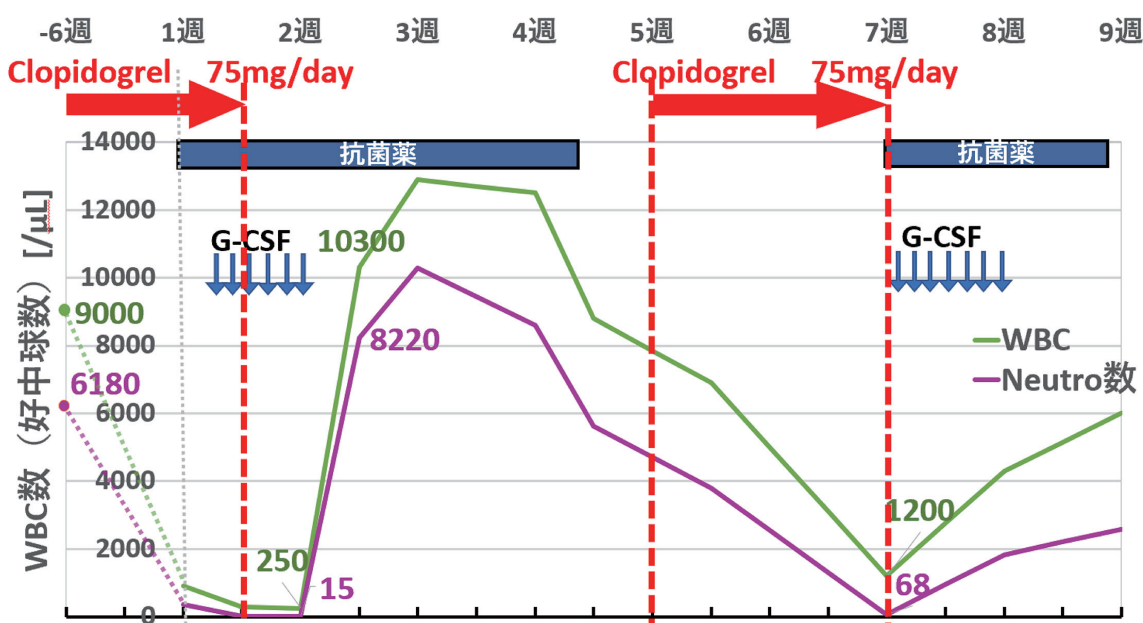


Figure 3. 臨床経過：白血球数および好中球数の推移 [/ μ L] (G-CSF: Granulocyte Colony Stimulating Factor)

また、クロピドグレル関連の無顆粒球症についての過去の報告を Table 3 へまとめた⁴⁻¹⁶⁾。クロピドグレルの内服開始から無顆粒球症を発症するまでの日数の中央値は24日間であった。また、クロピドグレル内服中止から好中球が改善するまでの日数の中央値は5日間であった。本症例のクロピドグレル開始から無顆粒球症の発症まで

の期間は44日間であり、他症例よりも発症まで比較的時間を要した。血球回復までの日数は4日間であり、他症例と大きな差はなかった。

また、本症例と同様にクロピドグレルが再投与された Case 6 では、再投与から無顆粒球症の発症までの期間は5日間であり、本症例と同様、初回投与時よりも発症

Table 3. クロピドグレルによる無顆粒球症の報告例のまとめ

症例	年齢	性別	発症(日)	改善(日)	文献
1	90	F	20	8	Andres ら4)
2	35	F	28	Dead	Chemnitz ら5)
3	58	M	7	7	McCarthy ら6)
4	33	M	21	5	Akcaç ら7)
5	77	F	13	4	Doogue ら8)
6	40	F	48	5	Suh ら9)
7	65	F	24	5	Schäfer ら10)
8	50歳代	M	35	8	市川ら11)
9	84	M	14	5	Khangura ら12)
10	65	M	35	3	Montalto ら13)
11	63	F	13	8	Mauricio ら14)
12	83	M	23	3	Wu ら15)
13	71	F	32	4	Wu ら15)
14	86	M	29	8	Shah ら16)
本例	58	M	44	4	

までの期間は短かった⁹⁾。Case 6 の患者は再投与後に死亡している。迅速な診断と治療介入が重要であり、早期の中止や再投与を未然に防ぐことが重要と考えられる。

結 語

クロピドグレルによる無顆粒球症は、非常にまれな副作用であるが、重篤化の可能性があり、早期発見のため、発熱や咽頭痛などの典型的な初期症状の発現への注意や定期的な血球数のモニタリングが必要である。

文 献

- 1) Nikhil, J. Y., Radhakrishnan, S., Paradiso-Hardy, F. L., Cohen, E. A.: Clopidogrel in interventional cardiology: questions answered and questions remaining. *Can J Cardiol.*, **18**: 739-748, 2002
- 2) Balamuthusamy, S., Arora, R.: Hematologic adverse effects of clopidogrel. *American Journal of Therapeutics.*, **14**: 106-112, 2007
- 3) 北村正樹: 抗血小板薬—硫酸クロピドグレル—。耳
- 4) Andres, E., Perrin, A. E., Alt, M., Goichot, B., *et al.*: Febrile pancytopenia associated with clopidogrel. *Archives of Internal Medicine.*, **161**: 125, 2001
- 5) Chemnitz, J., Söhngen, D., Schulz, A., Diehl, V., *et al.*: Fatal toxic bone marrow failure associated with clopidogrel. *European Journal of Haematology.*, **71**: 473-474, 2003
- 6) McCarthy, M. W., Kockler, D. R.: Clopidogrel-associated leukopenia. *Annals of Pharmacotherapy.*, **37**: 216-219, 2003
- 7) Akcaç, A., Kanbay, M., Agca, E., Sezer, S., *et al.*: Neutropenia due to clopidogrel in a patient with end-stage renal disease. *Annals of Pharmacotherapy.*, **38**: 1538-1539, 2004
- 8) Doogue, M. P., Begg, E. J., Bridgman, P.: Clopidogrel hypersensitivity syndrome with rash, fever, and neutropenia. *Mayo Clin Proceedings.*, **80**(10): 1368-1370, 2005
- 9) Suh, S. Y., Rha, S. W., Kim, J. W., Park, C. G., *et al.*: Neutropenia associated with clopidogrel use in a patient with chronic renal failure who underwent percutaneous coronary and peripheral intervention. *International Journal of Cardiology.*, **112**: 383-385, 2006
- 10) Schäfer, A., Eigenthaler, M., Bauersachs, J.: Severe neutropenia under clopidogrel treatment three weeks after coronary stenting. *Thromb Haemost.*, **97**: 317-318, 2007
- 11) 市川聡, 沖津庸子, 山本讓司, 横山寿行 他: Clopidogrel による無顆粒球症の1例。日本内科学会雑誌, **99**: 337-339, 2010
- 12) Khangura, S., Gordon, W. L.: Prasugrel as an alternative for clopidogrel-associated neutropenia. *Canadian Journal of Cardiology.*, **27**(6): 869, e9-11, 2011
- 13) Montalto, M., Porto, I., Gallo, A., Camaioni, C., *et al.*: Clopidogrel-induced neutropenia after coronary stenting: is cilostazol a good alternative? *International*

- Journal of Vascular Medicine., 867964, 2011
- 14) Mauricio, A. C., Rosa, M. G., Cantadori, L., Pereira, C. A., *et al.* : Bone marrow toxicity induced by clopidogrel. International Journal of Cardiology., 174 : e112-113, 2014
- 15) Wu, C. W., Wu, Y. J., Wu, C. C. : Clopidogrel-Associated Neutropenia : Case Report and Review of the Literature. American Journal of Therapeutics., 23 (5) : e1197-201, 2016
- 16) Shah, R., Keough, L. A., Belalcazar-Portacio, A., Ramanathan, K. B. : Ticagrelor as an alternative in clopidogrel-associated neutropenia. Platelets., 26(1) : 80-82, 2015

A Case of Drug-induced Agranulocytosis Diagnosed by Re-administration of Clopidogrel

Hiroki Yamamoto¹⁾, Hironobu Shibata²⁾, Hikaru Yagi²⁾, Etsuko Sekimoto²⁾, Shuji Ozaki²⁾, Takashi Takeda³⁾, Izumi Chida³⁾, Yoji Hori³⁾, Yuki Unai⁴⁾, and Kenta Sato⁴⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Hematology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Otolaryngology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

⁴⁾*Department of Neurology, Tokushima Prefectural Central Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

Clopidogrel is an antiplatelet drug that is frequently used for coronary artery disease and cerebrovascular disease. Hematologic adverse effect is less common with clopidogrel than ticlopidine.

A 58-year-old man was treated with clopidogrel as antiplatelet therapy under the diagnosis of cerebral infarction. Six weeks later, he was transported to our emergency department with fever, sore throat and respiratory distress. Blood test showed marked leukopenia (neutrophil 51/mm³). A diagnosis of sepsis with acute epiglottitis and tonsillitis was made by blood culture and contrast-enhanced computed tomography. Clopidogrel was discontinued due to thrombocytopenia. After administration of antibacterial drugs and granulocyte colony-stimulating factor under ventilator in the Intensive Care Unit, the infection improved with the recovery of the neutrophil count. Clopidogrel was restarted, but he developed leukopenia and high fever again 2 weeks later. Histopathology of bone marrow revealed a marked decrease in myeloid cells, and he was diagnosed as drug-induced agranulocytosis due to clopidogrel. After withdrawal of clopidogrel and supportive therapy for febrile neutropenia, neutrophils recovered.

Although clopidogrel associated agranulocytosis is a very rare adverse event, it can be serious and regular blood count monitoring is necessary after initiation of clopidogrel.

Key words : clopidogrel, agranulocytosis, neutropenia