

高齢者における薬剤性巨赤芽球性貧血の二例

吉備高原ルミエール病院 内科

新開 洋一*, 塚本 眞言, 坂本 武司

(昭和61年5月23日受付)

Two Cases of Megaloblastic Anemia Induced in Aged Patients by ST Combined Drug

Yoichi Shinkai*, Makoto Tsukamoto
and Takeshi Sakamoto

Department of Medicine, Kibi Kogen Lumière Hospital

(Accepted on May 23, 1986)

ST 合剤の副作用による巨赤芽球性貧血の二例を報告した。二症例とも高齢者であり神経学的な合併症を併発したため、投薬時の栄養状態は不良であった。

両症例とも尿路感染症を合併したため、4か月にわたりST合剤の投与を行った。

巨赤芽球性貧血は投薬1か月以内に発現した。血液学的異常は休業と葉酸の投与により迅速に改善した。

栄養状態の不良な高齢者にST合剤を投与する場合には、十分な注意が必要であると思われた。

Two cases of megaloblastic anemia induced by a sulfamethoxazole/trimethoprim (ST) combined drug were reported. Since these patients were aged and suffered from neurological complications, their nutritional standards were poor when we administered the drug.

Both of the cases were complicated by urinary tract infections and were treated with the ST combined drug for 4 months. Megaloblastic anemia appeared within one month after we started use of the drug. Hematological abnormalities disappeared quickly after we stopped administering the drug and started oral administration of folic acid.

We conclude that aged cases and/or cases suffering from poor nutrition require careful observation when the ST combined drug is used.

Key Words ① ST combined drug ② Aged patient ③ Megaloblastic anemia ④ Adversed effect

はじめに

巨赤芽球性貧血は、ビタミン B₁₂ または葉酸の欠乏・利用障害により、骨髓造血細胞での核酸

合成障害がおこり、細胞質の成熟に比べて核の成熟が遅れるため骨髓中の赤芽球が巨大化し、末梢血像は大球性貧血を呈することを特徴とする貧血である。

* 現川崎医科大学腎臓内科

一方、sulfamethoxazole/trimethoprim 合

剤 (ST 合剤) は、細胞の葉酸代謝を阻害することで抗菌的に作用する薬剤で、広く臨床に用いられている。

今回我々は、食事摂取の充分でない高齢者の症例に、ST 合剤を長期間使用したために発症したと思われる巨赤芽球性貧血及び顆粒球減少症の二例を経験したので報告する。

症 例

症例 1 74 歳, 女性.

昭和57年9月左被殻梗塞のため近医に入院。症状固定後、リハビリ目的にて当院に転院した。失語症および強度の右片麻痺のためリハビリは不調で現在寝たきりの状態である。

昭和60年5月頃より尿路感染症を繰り返すため、ST 合剤の投与を開始した。開始後の尿培養で改善が見られないため、4か月にわたって投与を続けた。10月になり尿培養の結果が改善したため投薬は中止した。この間、強度の大球性貧血が生じた (Fig. 1)。11月の時点での血清

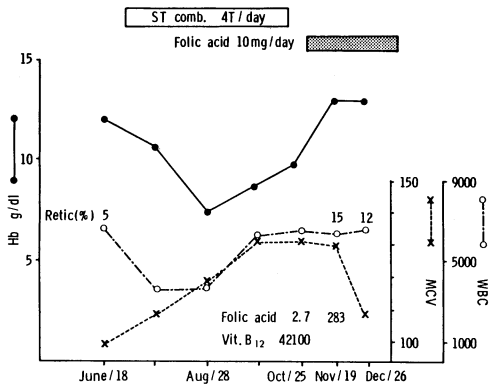


Fig. 1. Hematological data in case No. 1. Severe megaloblastic anemia developed for 4 months and recovered quickly after the folic acid administration.

ビタミン B₁₂ は当時投与されていたビタミン剤のため異常高値を示したが、葉酸は 2.7 ng/ml と異常低値を示した。このため葉酸 10mg/day を経口投与したところ、網赤血球の著明な上昇とともに貧血は改善した。

症例 2 73 歳, 女性.

昭和58年左股関節を脱臼し、以後歩行が不自由であった。昭和60年3月より強度の腰痛があり、4月末より独歩不能・寝たきりとなったため、昭和60年5月リハビリ目的で当院に入院した。入院後尿路感染症を繰り返すため、慢性膀胱炎として、ST 合剤の投与を開始した。投与後

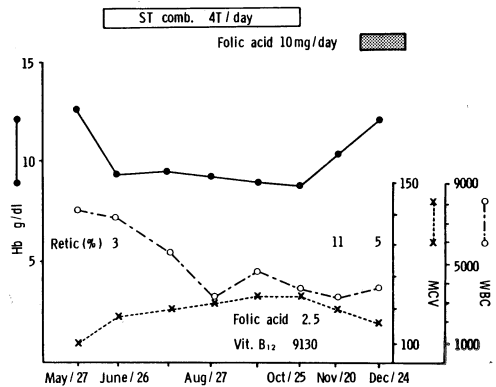


Fig. 2. Hematological data in case No. 2. The amelioration of megaloblastic anemia was seen rapidly after we stopped to administer the ST comb. drug.

の尿培養で所見の改善がみられないため、4か月にわたり投与が続いた。この間、大球性貧血とともに、顆粒球の減少がみられた (Fig. 2)。ビタミン B₁₂ 値は経口的に総合ビタミン剤を投与されていたため異常高値であったが、葉酸は 2.5 ng/ml と異常低値であった。ST 合剤の中止により貧血は改善傾向を示したが、葉酸の投与により貧血はさらに改善した。

考 案

ST 合剤は細菌における葉酸代謝のうち、dihydrofolate reductase (DHFR) を抑制する trimethoprim と、dihydrofolate 合成酵素を抑制する sulfamethoxazole の合剤である。哺乳類と細菌では dihydrofolic acid の合成過程が異なるため、¹⁾ sulfamethoxazole が人体の葉酸代謝に悪影響を及ぼす可能性はない。また trimethoprim の葉酸代謝障害につ

いては、細菌の DHFR が、哺乳類のその約 10,000 倍程度 trimethoprim に対して敏感であるため、¹⁾ 本剤の葉酸代謝障害は細菌に対してのみに限られ、哺乳類への作用はないと言われていた。事実、初期の治験結果でも、造血障害の可能性を指摘する報告は見られたものの、²⁾ 常用量では重篤な造血障害は発生しなかったとする報告も見られた。^{2), 3)}

しかし、その一方で長期間の使用や^{4), 5)} 大量使用例、⁶⁾ 低栄養状態の老人の場合⁷⁾ に、巨赤芽球性貧血をもたらすことが指摘されるようになってきた。また、Frish⁸⁾ は 1968 年から 1972 年までに発生した ST 合剤の副作用をまとめ、造血器以外にも消化器や皮膚への副作用の発現を指摘した。

葉酸の体内貯蔵量は、ビタミン B₁₂ に比較して少量であり、欠乏をおこしやすいと言われて

いる。今回の我々の症例は、脳血管障害や加齢による身体障害のため、食物摂取が充分でなく葉酸貯蔵量の減少していた症例に対して、長期にわたり ST 合剤を投与したため、葉酸の代謝障害が造血器に及んだと考えられた。

このような高齢者の症例の場合、老人に合った食事の工夫とともに、食事摂取状態に対する十分な注意を怠らず、必要なら総合ビタミン剤などの投与を行うことが肝要と思われた。また、薬剤の選択や投与量・期間に関しても、特別な注意が必要であると思われた。

結 語

食事摂取の不十分な高齢者の症例に対し長期に ST 合剤を投与したために起こったと思われる巨赤芽球性貧血の二例を報告し、高齢者における全身管理の重要性を強調した。

文 献

- 1) Hitchings, G. H. and Burchall, J. J.: Inhibition of folate biosynthesis and function as a basis for chemotherapy. *Adv. Enzymol.* 27: 417—468, 1965
- 2) 藤山順豊, 小川哲平, 外山圭助: Sulfamethoxazole-trimethoprim 合剤の使用経験. *Chemotherapy* 21: 283—286, 1973
- 3) Jenkins, G. C., Hughes, T. D. and Hall, P. C.: A haematological study of patients receiving long-term treatment with trimethoprim and sulphonamide. *J. clin. Pathol.* 23: 392—396, 1970
- 4) Whiteman, E. N.: Effects in man of prolonged administration of trimethoprim and sulfisoxazole. *Postgrad. med. J. (suppl.)* 45: 46—51, 1969
- 5) Jewkes, R. F., Edwards, M. S. and Grant, B. J. B.: Haematological changes in a patient on long-term treatment with a trimethoprim-sulphonamide combination. *Postgrad. med. J.* 46: 723—726, 1970
- 6) Kahn, S. B., Fein, S. A. and Brodsky, I.: Effects of trimethoprim on folate metabolism in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9: 550—560, 1968
- 7) 白倉卓夫, 品川達夫, 村井善郎: 合成抗菌剤 (trimethoprim/sulfamethoxazole 合剤) による巨赤芽球性貧血の一例. *内科* 41: 343—346, 1978
- 8) Frish, J. M.: Clinical experience with adverse reaction to trimethoprim-sulfamethoxazole. *J. infect. Dis. (suppl.)* 128: S607—S611, 1973