

症例報告

Cyanamide 投与に関連した再生不良性貧血の1例

大崎 洋平¹, 寺崎 幸恵², 金谷 秀平³, 田原 研一⁴, 清水 啓明², 柳沢 邦雄²,
石埼 卓馬², 小川 孔幸², 塚本 憲史¹, 半田 寛²

- 1 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院腫瘍センター
2 群馬県前橋市昭和町 3-39-15 群馬大学医学部附属病院血液内科
3 群馬県前橋市上新田町 564-1 群馬県済生会前橋病院白血病治療センター
4 群馬県渋川市白井 383 国立病院機構渋川医療センター血液内科

要旨

【症例】 65歳男性, C型肝炎, アルコール性肝障害, アルコール依存症, 糖尿病, 高血圧のため前医通院, 禁酒のため X年4月11日から cyanamide (70mg/日) を内服していた. X年5月29日に左足の脱力感, 構音障害が出現し当院へ救急搬送され, Hb 9.6g/dl, WBC 700/ μ l (Neutrophile 49/ μ l), Plt 3.5万/ μ l と汎血球減少を認めた. 骨髓穿刺では cellularity 10%と低形成性骨髓で, 形態異常を認めず, 染色体は正常核型, PNH 血球は検出されなかった. 所見から再生不良性貧血 (stage 5) が疑われたが, アルコール離脱せん妄と考えられる意識障害が強く MRI, インジウム骨髄シンチグラフィーなどの画像検査は施行できなかった. せん妄治療のため精神科病棟に入院し, 蜂窩織炎を合併していたため抗菌薬を投与, 内服薬をすべて中止し, G-CSF の投与を施行した. 血球は6日で回復し, cyanamide 以外の内服薬再開後も血球減少は認められなかったことから, cyanamide による薬剤性再生不良性貧血と考えられた. **【考察】** cyanamide 関連再生不良性貧血の報告は少なく, 文献的には症例報告を3例認めるのみであった. 内服開始から発症までの期間は20日から6ヶ月, 回復までの期間は2-4週, cyanamide の内服量は50-120mg/日で本症例と一致する. 稀な有害事象であり適切な治療で救命し得た症例と考え報告する.

文献情報

キーワード:

cyanamide,
再生不良性貧血

投稿履歴:

受付 平成30年6月27日
修正 平成30年9月5日
採択 平成30年9月6日

論文別刷請求先:

大崎洋平
〒371-8511 群馬県前橋市昭和町3-39-15
群馬大学医学部附属病院 腫瘍センター
電話: 027-220-7927
E-mail: yosaki@gunma-u.ac.jp

緒言

再生不良性貧血は, 造血幹細胞が減少し, 骨髓の低形成と汎血球減少を特徴とする症候群である. 先天性と後天性に大きく分類され, さらに後天性は, 特発性と二次性に大別される. 二次性再生不良性貧血の原因としては, 薬剤性, 肝炎後, 発作性夜間血色素尿症合併がある.¹ 再生不良性貧血を引き起こす薬剤としては, 非ステロイド性抗炎症薬 (phenylbutazone), chloramphenicol, 金製剤, 抗癌薬などが知られている.^{2,3} Cyanamide は嫌酒薬として用いられるアミド化合物で, disulfiram と同様に aldehyde dehydrogenase を阻害し血中 acetaldehyde 濃度を増加させることで, 少量の飲酒でも不快な悪酔いの状態とし, 断酒, 節酒効果を認める.⁴ 副作用として, 末梢神経障害や, 肝細胞内シリガラス様封入体, 肝傷害, 低酸素血症, 低血圧, 無顆粒球症などが報告されているが, 再生不良性貧血の報告は少ない.^{5,6}

今回 cyanamide による薬剤性再生不良性貧血と考えられる症例を経験したため報告する.

症例

症例は65歳男性で、C型肝炎、アルコール性肝障害、アルコール依存症、糖尿病、高血圧で前医に通院していた。C型肝炎に対して抗ウイルス療法を行うためには禁酒が必要と判断され、X年4月10日からcyanamide (70mg/日)を開始した。家庭内暴力などアルコール離脱せん妄の悪化のため5月21日cyanamide中止となったが、5月29日に左下肢の脱力、構音障害が出現し、当院へ救急搬送された。発熱、右手の蜂窩織炎から菌血症を疑われ、アルコール離脱せん妄、意識障害が強く、鎮静、拘束下での全身管理のためICU入室した。さらに、受診時血液検査で汎血球減少を認めたため、精査加療目的に同日夕方血液内科紹介となった。

入院時にメトホルミン750mg/day、ミグリトール50mg/day、テネリグリプチン20mg/day、エパレルスタット50mg/day、オルメサルタンメドキシミル40mg/dayを内服していたが、いずれも前医で長期間にわたり処方されていた。当科初診時検査所見ではHb 9.6g/dl、WBC 700/ μ l (Neutrophils 49/ μ l)、Plt 3.5万/ μ lと汎血球減少を認め、網状赤血球8,640/ μ lと減少していた (Table 1)。その他肝硬変によるビリルビン上昇、AST、ALTの軽度上昇を認め、蜂窩織炎に伴う炎症反応の上昇を認めたが、抗核抗体と抗DNA抗体は陰性で、PNH血球は認められなかった。骨髓穿刺、骨髓生検では、低形成性骨髄で巨核球は認めず、赤芽球系、顆粒球系も減少し、芽球や異型細胞の増加は認めなかった (Fig. 1)。骨髓のflow cytometryで腫瘍細胞の集団は認めず、染色体は正常核型であった。せん妄のためMRI、インジウム骨髄シンチグラフィーでの評価はできなかったが、汎血球減少、網状赤血球の低下、骨髄低形成など基準を満たし、白血病やリンパ腫、多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群などの血液腫瘍、血球貪食症候群や膠原病などその他の汎血球減少を呈する疾患が否定的であることから、再生不良性貧血と診断した。

重症度分類ではステージ5となるため免疫抑制療法の適応とも考えられたが、せん妄が強いこと、重症感染症の合併があったことから、せん妄治療のため精神科病棟に入院し、蜂窩織炎を合併していたため抗菌薬を投与、内服薬をすべて中止し、G-CSFの投与を施行した。血球は6日で回復し、G-CSFは9日で中止可能となった (Fig. 2)。Cyanamide以外の内服薬再開後も血球減少は認められなかったことから、cyanamideによる薬剤性再生不良性貧血と考えられ、以後も血球減少なく経過し転院となった。

考察

本症例は、骨髓穿刺、骨髓生検で著明な低形成性骨髄であり、明らかな芽球増加や形態異常を認めず、PNH血球も陰性であったことから、再生不良性貧血と診断した。併

存疾患を多く認めていたが、発症前に新規に投与された薬剤はcyanamideのみであり、cyanamide休薬とG-CSF製剤投与のみで改善したことから、cyanamideによる薬剤性再生不良性貧血と診断した。

Cyanamideによる再生不良性貧血の報告は少なく、Kaufmanらによる薬剤性再生不良性貧血432例の解析でも、cyanamideを原因とするものは報告されていない。² 症例報告では3例を認めるのみで、1例は同一症例に対する、

Table 1 初診時検査所見

Hb	9.6 g/dl	VGTP	40 IU/l
Ht	26.4 %	BUN	16 mg/dl
MCV	93.6 fl	Cre	0.34 mg/dl
WBC	700/ μ l	Na	132 mEq/l
Neut	7.0 %	K	3.5 mEq/l
Lym	83.0 %	Cl	99 mEq/l
Mono	6.0 %	CRP	7.39 mg/dl
Eo	4.0 %		
Bass	0.0 %	Glu	167 mg/dl
Ret	0.3	PT	87 %
	8,460/ μ l	APTT	29.7 秒
Plt	3.5×10^4 / μ l	Fib	390 mg/dl
		FDP	3.6 μ g/ml
Fe	133 μ g/dl		
UIBC	18 μ g/dl	抗核抗体	陰性
フェリチン	829.4 ng/ml	抗DNA抗体	陰性
TP	7.9 g/dl	IgG	1,673 mg/dl
Alb	3.6 g/dl	IgA	347 mg/dl
T-Bil	1.6 mg/dl	IgM	42 mg/dl
AST	40 IU/l		
ALT	59 IU/l	血液培養	陰性
LDH	124 IU/l		
ALP	154 IU/l	PNH血球	陰性

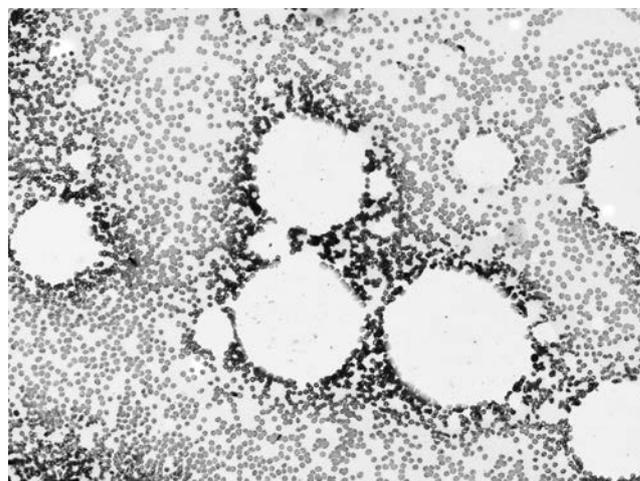


Fig. 1 初診時骨髄穿刺塗抹標本 (×400)

骨髄穿刺塗抹標本は、低形成性骨髄で巨核球を認めず、赤芽球系および顆粒球系細胞著減している。芽球や異型細胞の増加を認めず、再生不良性貧血に矛盾しない所見である。

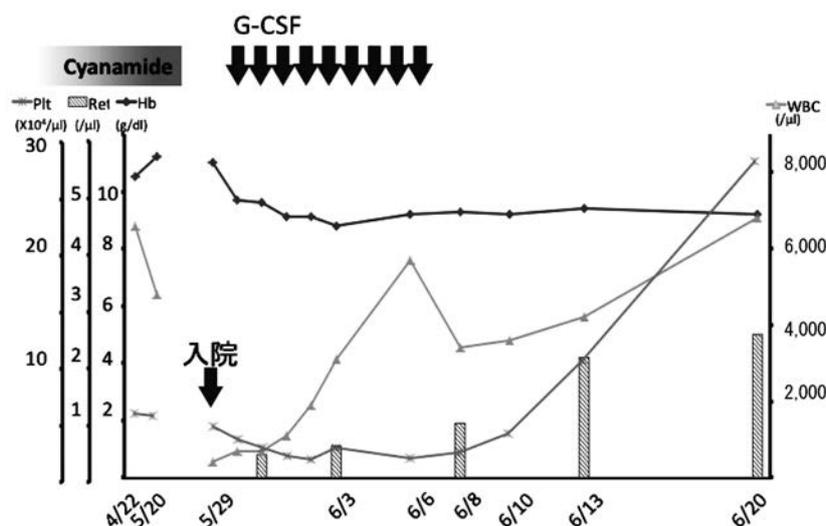


Fig. 2 入院後経過

Table 2 Cyanamide による再生不良性貧血の報告

sex	age	dose	induction	recovery	therapy	
Female	5	26	50 mg/day	2 months	4 weeks	nothing
Female	6	28	50 mg/day	20 days	4 weeks	nothing
Male	7	67	120 mg/day	6 months	2 weeks	CyA+G-CSF
Male (this case)		65	70 mg/day	2 months	1 week	G-CSF

再投与の報告であった。⁷⁻⁹ Cyanamide 内服開始から発症までの期間は20日から6ヶ月，回復までの期間は2-4週，内服量は50-120mg/日であり，本症例の経過と一致している (Table 2).

本症例では蜂窩織炎や，菌血症など重症感染症合併していたことから，抗菌薬投与，cyanamide 休薬，G-CSF 投与を行い1週間で血球の回復を認めた。Chloramphenicol や金製剤による薬剤性再生不良性貧血では不可逆性となることの報告もあるが，cyanamide による再生不良性貧血は，無治療での血球回復，cyclosporin と G-CSF 併用での回復が報告されており可逆性であると考えられる。⁷⁻¹⁰

薬剤性再生不良性貧血の機序に関しては，膜貫通型の糖タンパクで，細胞外への薬剤の排泄を行う P-glycoprotein の関与が示唆されている。¹¹ 再生不良性貧血患者で，末梢血リンパ球と骨髄 CD34 陽性細胞で P-glycoprotein の活性低下が報告されており，細胞外への薬剤排泄遅延による細胞内薬物濃度上昇が関連していると考えられる。薬剤の直接的な機序としては，chloramphenicol では前赤芽球に対する不可逆性の毒性が報告されているが，cyanamide が造血細胞にどのように作用し再生不良性貧血を発症するかに関しての報告はない。^{3,12}

今回我々は，cyanamide による再生不良性貧血を経験した。禁酒のため cyanamide を用いる場合には，非常にまれではあるが重篤な副作用として再生不良性貧血も念頭に

置き，注意深く経過を観察する必要がある。

参考文献

- 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 特発性造血障害に関する調査研究班；再生不良性貧血の診断基準と診療の参照ガイドの改訂版作成のためのワーキンググループ. 再生不良性貧血診療の参照ガイド 平成26年度改訂版. 2014;
- Kaufman DW, Kelly JP, Jurgelson JM, et al. Drugs in the aetiology of agranulocytosis and aplastic anaemia. *Eur J Haematol* 1996; 60: 23-30.
- Muir KR, Chilvers CED, Harriss C, et al. The role of occupational and environmental exposures in the aetiology of acquired severe aplastic anaemia: a case control investigation. *Br J Haematol* 2003; 123: 906-914.
- Wood AJJ, Swift RM. Drug therapy for alcohol dependence. *N Engl J Med* 1999; 340: 1482-1490.
- Reilly T. Peripheral neuropathy associated with citrated calcium carbimide. *Lancet* 1976; 307: 911-912.
- Morales Lázaro A, Sánchez Blanco JJ, Funes Vera C, et al. Agranulocytosis related to calcium cyanamide (Colme). *Sangre (Barc)* 1990; 35: 412.
- Rios-Herranz E, Carrasco-Baraja V, Lopez-Lacomba D, et al. Aplastic anaemia and cyanamide. *Eur J Haematol* 1992; 48: 179-179.
- Prieto Yerro C, Perez Lopez C, Rodriguez Bernardino A, et

- al. Relapsing pancytopenia following exposure and re-exposure to cyanamide. *Eur J Haematol* 2000; 65: 414-415.
9. Ballarín E, Ibáñez L, Hernández J-A, et al. Cyanamide-induced aplastic anemia. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 61: 467-469.
10. Young NS. Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med* 2002; 136: 534.
11. Calado RT, Garcia AB, Falcão RP. Decreased activity of the multidrug resistance P-glycoprotein in acquired aplastic anaemia: possible pathophysiologic implications. *Br J Haematol* 1998; 102: 1157-1161.
12. Nissen C. The pathophysiology of aplastic anemia. *Semin Hematol* 1991; 28: 313-318.

Cyanamide Induced Aplastic Anemia

Yohei Osaki¹, Yukie Terasaki², Shuhei Kanaya³, Kenichi Tahara⁴, Hiroaki Shimizu², Kunio Yanagisawa², Takuma Ishizaki², Yoshiyuki Ogawa², Norifumi Tsukamoto¹ and Hiroshi Handa²

1 Oncology Center, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

2 Department of Hematology, Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi, Gunma 371-8511, Japan

3 Leukemia Research Center, Saiseikai Maebashi Hospital, 564-1 Kamishinden, Maebashi, Gunma 371-0821, Japan.

4 Department of Hematology, National Hospital Organization Shibukawa Medical Center, 383 Shirai, Shibukawa, Gunma 377-0280, Japan

Abstract

Objective: To report a case of aplastic anemia in a patient treated with cyanamide.

Case summary: A 65 years old man was admitted to our hospital because of dysarthria and weakness of left leg. He had taken cyanamide (70 mg/day) for 6 weeks as an alcohol deterrent. His blood count showed pancytopenia and the result of bone marrow aspiration showed severe aplastic anemia. Cyanamide was discontinued and the patient was kept on antibiotics and G-CSF. After 6 days blood count was recovered with no need of G-CSF.

Discussion: Reports of cyanamide induced aplastic anemia are rare. We could find only 3 reports. These reports showed the interval between the beginning of cyanamide and the onset of aplastic anemia (20 days to 6 months), recovery period after discontinuation (2-4 weeks) and dose of cyanamide (50-120 mg/day). These are consistent with our case. We report this as a rare case that recovered with appropriate treatment.

Key words:

cyanamide,
aplastic anemia
