

## 薬物性白血球減少症の危険因子及び自覚症状に関する研究

林 恭子,<sup>\*,a</sup> 大津史子,<sup>a</sup> 矢野玲子,<sup>b</sup> 榊原仁作,<sup>a</sup> 後藤伸之<sup>a</sup>

## Risk Factors and Subjective Symptoms of Drug-induced Leucopenia

Kyoko HAYASHI,<sup>\*,a</sup> Fumiko OHTSU,<sup>a</sup> Reiko YANO,<sup>b</sup>  
Jinsaku SAKAKIBARA,<sup>a</sup> and Nobuyuki GOTO<sup>a</sup><sup>a</sup>Drug Informatics, Faculty of Pharmacy, Meijo University, 150 Yagotoyama, Tempaku-ku,  
Nagoya 468-0077, Japan, and <sup>b</sup>College of Pharmacy, Kinjo Gakuin University,  
2-1723 Ohmori, Moriyama-ku, Nagoya 463-0021, Japan

(Received May 27, 2010; Accepted October 5, 2010; Published online October 22, 2010)

The present study investigated risk factors and subjective symptoms associated with drug-induced leucopenia. We selected 248 patients with drug-induced leucopenia from the Case Reports of Adverse Drug Reactions and Poisoning Information System (CARPIS) database of over 47000 case reports of adverse drug reactions and assigned them to a case group. We also randomly selected 743 cases of adverse drug reactions not associated with leucopenia as a control group. A comparison of patient characteristic data between the two groups using logistic-regression analysis revealed that female sex, autoimmune disease and renal damage were background risk factors for drug-induced leucopenia. In addition, thiamazole, ritodrine, propylthiouracil, ticlopidine, allopurinol, minocycline and captopril administration significantly increased the risk of drug-induced leucopenia. A significant association was also found for fever, chills and pharyngeal abnormalities. Based on these findings, we developed two estimated regression equations to help prevent drug-induced leucopenia in the community pharmacy setting.

**Key words**—drug-induced leucopenia; case-control study; patient background; subjective symptom; adverse drug reaction

## 緒 言

薬物性白血球減少症は生命を脅かす重篤な副作用であり、特に白血球が  $500/\text{mm}^3$  未満の状態を無顆粒球症と呼ぶ。1988 年から行われた国際的な薬物性無顆粒球症の疫学研究 IAAAS (International Agranulocytosis and Aplastic Anemia Study) では、その発現は 1 年間で 100 万人あたり 3.4 人と稀であったことが報告されている。<sup>1)</sup>しかし、白血球減少症は免疫能の低下を引き起こし、肺炎や敗血症といった致死的な感染症を合併することもある。<sup>2)</sup>したがって、これらを念頭に置き、医薬品を使用することが必要である。

副作用が発現した場合には、薬物治療の中止や変更で治療期間が延長し、治療費が増大するばかりでなく、患者の肉体的、精神的な負担は非常に大き

い。医薬品を使用する際に副作用を完全に避けることはできないが、できるだけ早期に発見し重篤化を防ぐことができればこれらの負担を減らすことができる。しかし、副作用の発現には個人差があり、症状や程度も様々であるため、その症状が副作用かどうかの判断は難しい。

厚生労働省では重篤副作用疾患総合対策事業として、医薬品の安全性に関する副作用対策を事後対応型に加え予測・予防型の対応整備を進めている。<sup>3)</sup>2007 年からは重篤な副作用に対応するために重篤副作用疾患別対応マニュアル (以下、厚労省マニュアルとする) を作成しており、その第 1 集には無顆粒球症の原因薬や危険因子などが記載されている。<sup>4)</sup>しかし、日本においては薬物性白血球減少症の危険因子に関する疫学研究は行われておらず、白血球減少症のような稀な副作用の危険因子を明らかにするためにはケースコントロール研究が最も合理的な手法であると考えられる。

そこで今回、薬物性白血球減少症の危険因子と自

<sup>a</sup>名城大学薬学部医薬品情報学研究室, <sup>b</sup>金城学院大学薬学部

\*e-mail: h.kyoko0324@hotmail.co.jp

覚症状を明らかにすることを目的として、国内の症例報告を用いて、薬物性白血球減少症を起こした症例報告を対象としたケースコントロール研究を行った。さらに、得られた回帰式を用いて実際に早期発見する方法論を検討した。

## 方 法

**1. 材料** CARPIS (Case Reports of Adverse Drug Reaction Information System) は名城大学薬学部医薬情報センターで作成している副作用、中毒症例報告データベースシステムである。国内で報告された症例を収集し、電子化することで、原因薬や患者背景等を検索し、参照できるだけでなく、その内容を集計できるファクトデータベースである。<sup>5)</sup> 2008年11月現在、1987年から2008年の約22年間に国内で報告された約47563文献(有効症例44563症例)を収録している。なお、有効症例とは症例報告が入力者によりCARPISに入力され、かつ他者によるチェックを受けて正式に登録された症例のことを指す。今回はCARPISに収録されている白血球減少症についての症例を材料としてケースコントロール研究を行った。

**2. データベースの妥当性評価** 副作用の症例報告は、自発的な報告であるため、話題となった副作用や珍しい副作用、重篤な副作用が多く報告され、偏りを生ずる可能性がある。そこで、CARPISの副作用症例報告収録の網羅性と副作用の偏りを検証することでCARPISを副作用コホートとして利用することの妥当性を評価した。CARPISは、4つの既存の医学系文献データベース(JMEDPlus, 医中誌DB, iyakuSearch, 国内医薬文献)からの情報とハンドサーチによって症例報告を収集している。<sup>6)</sup> そこで、これらのデータベースの副作用の症例報告数をカウントし、CARPISと比較することで網羅性の指標とした。データベースの偏りは、CARPISに収録されているすべての副作用症例報告が主題としている副作用の臓器別分類を調査し、その分布(以下、副作用臓器別分類分布と略す)と、各年度別の副作用臓器別分類分布との間に差があるかを $\chi^2$ の独立性の検定を行い確認した。

JMEDPlusは、独立行政法人科学技術振興機構が作成した文献情報検索システムJDream IIの医学系データベースである。1981年以降に日本国内

で発表された医学・薬学・歯科学・看護学・生物科学・獣医学等の文献情報約500万件の論文情報が収録されている。<sup>7)</sup> 医中誌DBは、特定非営利活動法人医学中央雑誌刊行会が作成する国内医学論文データベースである。国内発行の医学、歯学、薬学及び看護学などの関連分野の定期刊行物約5000誌から収録した約660万件の論文情報を検索することができる。<sup>8)</sup> iyakuSearchは財団法人日本医薬情報センターが提供する国内外の医薬品情報に関するデータベースである。医薬文献情報、学会演題情報、医薬品添付文書情報、臨床試験情報、日本の新薬、学会開催情報、効能効果の対応標準病名を検索することができる。<sup>9)</sup>

**3. 対象症例の抽出** 今回対象としたケース群、コントロール群の抽出方法をFig. 1に示した。

**3-1. ケース群の抽出** CARPISに収録されている有効症例のうち、白血球減少症が中心に記述されている症例は698症例であった。この中から副作用の原因が医薬品以外(食品、工業用品、農薬など)の症例と皮膚投与の症例を除外した。さらに、二次性白血球減少症として銅欠乏性貧血、銅欠乏症による白血球減少症を除外した。また、抗がん薬は用量依存的に造血幹細胞や造血前駆細胞の分化と増殖を障害し、血球減少を引き起こす。<sup>4)</sup> したがって抗がん薬による白血球減少症は予測される副作用であり、症例報告の対象とならないことが多いので今回の対象からは除外した。次に量的及び質的に一定水準以上の良質な症例を材料とするため、大津ら<sup>10)</sup>の考案した副作用症例報告評価方法(副作用症例報告基準記載事項の評価基準・副作用因果関係の評価基準)を用いて症例評価を行った。さらに、確実に薬物性の白血球減少症である症例を対象とするためにCIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences)<sup>11)</sup>の基準を参考に抽出基準を以下のように設定した。

- 症状の発現に時間的因果関係(薬物使用後に発症)がある。
- 原因推定薬物の減量・中止後に軽快若しくは死亡した。
- 検査で白血球系異常(白血球減少、顆粒球減少、好中球減少のいずれか)がある。

この条件をすべて満たす症例を抽出し、同一症例を除いたところケース群は248症例となった。

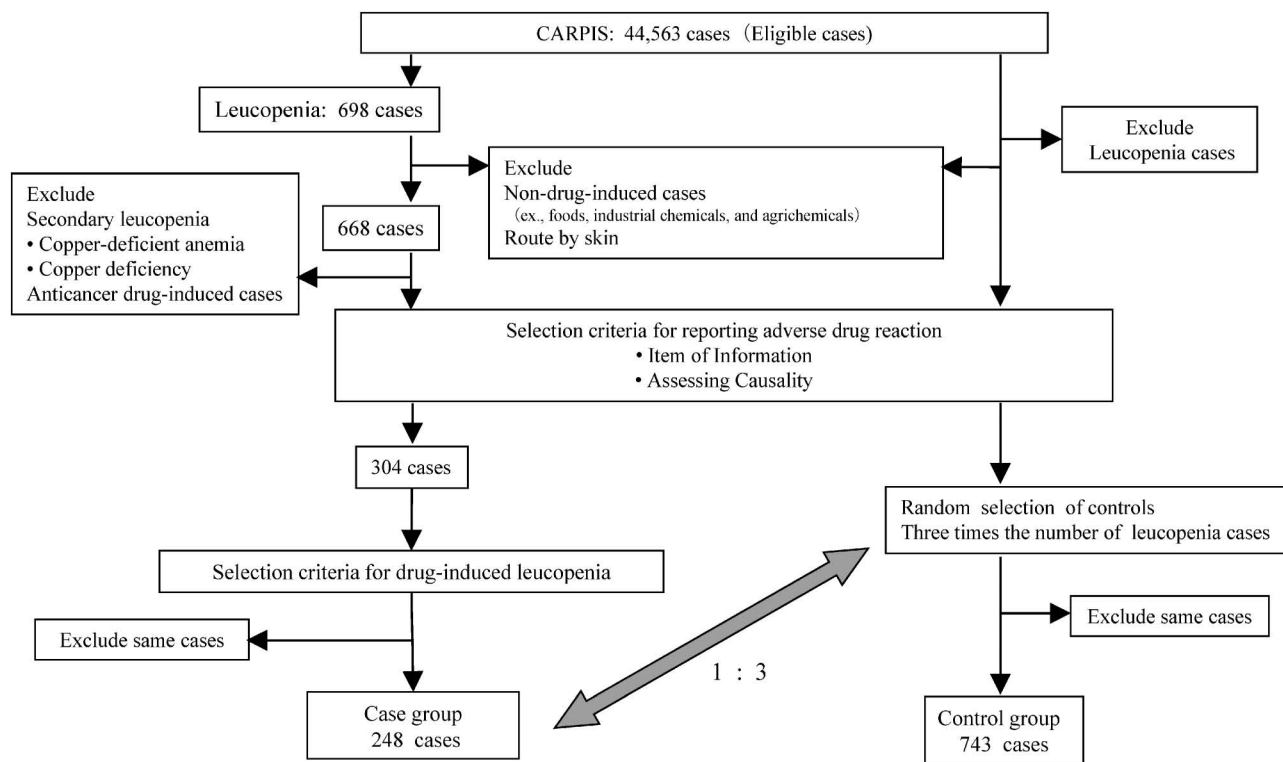


Fig. 1. Extraction Methods for Leucopenia Cases and Control Cases

**3-2. コントロール群の抽出** CARPISに収録されている有効症例から、薬物による白血球減少症が中心に記述されている症例を除外した。次に副作用の原因が医薬品以外(食品、工業用品、農薬など)の症例と皮膚投与の症例を除外した。さらに、副作用症例報告記載事項の評価基準・副作用因果関係の評価基準を用いて症例評価を行った。基準に適合した症例から、ケース群の1症例に対してコントロール群をID-No.に基づいてランダムに3症例抽出した。最後に同一症例を除外したところ、コントロール群は743症例となった。今回抽出したコントロール群が副作用の母集団を反映しているかどうかを確認するために、コントロール群の副作用臓器別分類分布とCARPIS収録全症例の副作用臓器別分類分布について $\chi^2$ 独立性の検定を行い、コントロールとして使用できるか判断した。

**4. 調査項目** ケース群248症例とコントロール群743症例の報告内容から、以下の項目について調査した。患者背景としては、性別、年齢、年代(0-19歳、20-39歳、40-59歳、60-79歳)、高齢(65歳以上)、また、原疾患・対象疾患、既往歴、原因薬の一般名及び薬効分類名、さらに、自覚症

状、初期症状について調査した。なお、自覚症状は主訴として記載のあるもの、その中で時間的経過から初期に発現したと明確に確認できる症状を初期症状とした。原因薬については、一般名でケース群に4症例以上あったもの、薬効分類名でケース群に10症例以上あったものをそれぞれ解析対象とした。ただし、同一症例で同じ薬効の薬物を2剤以上使っていることがあるため、精神神経用薬の症例数は8症例となった。自覚症状、初期症状については、自覚症状がケース群で10症例以上の発現がみられたものを解析対象とした。

**5. 統計方法** 白血球減少症に特異的な因子を検索するため、ケース群及びコントロール群の2群間で、調査項目毎に単変量ロジスティック回帰分析を行った。

次に単変量ロジスティック回帰分析において $p$ 値 $<0.2$ を認めた項目を選択し、項目間での交絡を調節するために多変量ロジスティック回帰分析を行い、オッズ比、 $p$ 値及び95%信頼区間(95% Confidence Interval: 95% C.I.)をそれぞれ算出した。症状に関してはオッズ比が1以上となった項目を対象とした。多変量ロジスティック回帰分析は、患者背

景と原因薬（一般名），患者背景と原因薬（薬効分類名）を行った。症状については，副作用発現後に起こるものであり，患者背景や原因薬とは同時に解析できないため，自覚症状，初期症状それぞれで解析を行った。有意水準は 0.05，統計ソフトは JMP5.0.1J®（株式会社 SAS インスティテュートジャパン）を用いた。

**6. リスク因子確率と自覚症状確率の算出とカットオフ値** 多変量ロジスティック回帰分析において有意な関連が認められた患者背景と原因薬（一般名）（以下，2つを合わせてリスク因子という），自覚症状の項目を用いて白血球減少症を推定するための回帰式（リスク因子式，自覚症状式）をそれぞれ作成した。得られた回帰式を用いて，ケース群及びコントロール群の各症例の薬物性白血球減少症の確率（リスク因子確率，自覚症状確率）を算出した。リスク因子確率及び自覚症状確率によって，ケース群及びコントロール群が正しく推測できるかを検討した。得られた各症例のリスク因子確率，自覚症状確率の発現頻度から尤度比を算出した。さらに，作成した回帰式についての ROC 曲線を作成した。尤度比が 1 以上で，かつ，ROC 曲線において感度 100%，特異度 100% から最も近い距離の値をカットオフ値とした。確率がカットオフ値以上を陽性，カットオフ値未満を陰性として推定した。

**7. 回帰式の妥当性評価** 回帰式の妥当性評価について，推定結果を基に，感度，特異度，尤度比を求めた。さらに，より臨床に則した評価を行うために，白血球減少症の有病率を文献報告数から求め（推定有病率），推定有病率における推定陽性反応的中度をリスク因子確率，自覚症状確率でそれぞれ算出し，回帰式の妥当性評価をした。また，リスク因子確率及び自覚症状確率を二次元に表現し，薬剤師の対応行動を示した。

推定有病率の求め方は以下の通りとした。

$$\text{推定有病率} = \frac{\text{CARPIS 白血球減少症症例数}}{\text{(CARPIS 全症例数/副作用有病率)}}$$

## 結 果

**1. データベースの妥当性評価とコントロール群の妥当性** 既存の医学系文献データベースに 1987 年 1 月から 2008 年 11 月の間に収録された副作用症例報告件数は，JMedPlus が 34232 件，医中

誌 DB が 29560 件，iyakuSearch が 9900 件であった。国内医薬文献は，1991 年 6 月から 2008 年 11 月のデータであるが 47147 件であった。ただし，国内医薬文献は，複数製剤が原因となる場合，その数分カウントしているため，正確な文献数は不明である。以上より，CARPIS の収録文献数 47563 文献（有効症例 44563 症例）と比較すると，CARPIS の副作用症例報告収録規模がいずれのデータベースをも上回っており，国内の副作用症例報告を網羅的に収集できていると判断できた。また，CARPIS 収録文献全体の副作用の臓器別分類分布と，各年度別の副作用臓器別分類分布との間に差があるかを  $\chi^2$  の独立性の検定を行い確認した。その結果，いずれも  $p$  値が 0.236-0.26 であり，有意な差はなく，CARPIS 収録全文献と各年度で副作用の流行による偏りはないと判断した。したがって，CARPIS は副作用の流行を十分に吸収し，副作用症例報告のコホートとみなすことができた。

また，今回抽出したコントロール群は，CARPIS 全副作用症例報告の副作用臓器別分類分布との間に有意な差はなく（ $p=0.377$ ），コントロール群は副作用の母集団を反映しているとみなし，コントロールとして使用できるものであった。

**2. 単変量ロジスティック回帰分析** 単変量ロジスティック回帰分析結果を Table 1 に示す。

患者背景の項目で有意なリスク増加がみられたものは，性別の「女性」，原疾患・対象疾患の「自己免疫疾患」，「腎障害」，既往歴の「腎障害（既往）」であった。有意なリスク低下がみられたものは，年齢の項目で年代の「60-79 歳」，「高齢」であった。原因薬（一般名）の項目で有意なリスク増加がみられたものは「チアマゾール」，「塩酸リトドリン」，「プロピルチオウラシル」，「メトトレキサート」，「塩酸チクロピジン」，「アロプリノール」，薬効分類名の項目では「甲状腺・副甲状腺ホルモン」，「消化性潰瘍薬」，「抗リウマチ薬」，「その他の泌尿生殖器官・肛門用薬」，「サルファ剤」であった。有意なリスク低下がみられたものは薬効分類名の「精神神経用薬」であった。自覚症状の項目で薬物性白血球減少症と有意な正の関連がみられたものは，「発熱・悪寒」，「貧血」，「咽頭異常」，「口内・舌の異常」，「出血傾向」，初期症状の項目では，「発熱・悪寒」，「咽頭異常」，「出血傾向」，「貧血」であった。自覚

Table 1. Logistic Regression Analysis

Item		Leucopenia		Control		OR	p-value	95% C.I.		
		Number	%	Number	%					
Patient background	Sex	Female	164	66.1	359	48.3	2.09	0.0001*	1.55	2.83
	Age	Years (mean ± S.D.)	43.63 ± 22.76		49.56 ± 41.08		0.00	0.0042	0.00	0.05
		0–19	40	16.1	89	12.0	1.45	0.2885	0.72	2.86
		20–39	65	26.2	152	20.5	1.31	0.3599	0.73	2.35
		40–59	69	27.8	227	30.6	0.66	0.1488	0.38	1.16
		60–79	62	25.0	250	33.6	0.44	0.0048*	0.25	0.78
	Primary disease	Elderly	51	20.6	207	27.9	0.67	0.0240*	0.47	0.94
		Autoimmune disease	32	12.9	51	6.9	2.01	0.0034*	1.25	3.19
		Renal damage	30	12.1	47	6.3	2.04	0.0038*	1.25	3.29
	History of disorder	Infectious disease	23	9.3	65	8.7	1.07	0.8010	0.64	1.73
		Side effects (past)	13	5.2	47	6.3	0.82	0.5361	0.42	1.50
		Renal damage (past)	11	4.4	11	1.5	3.09	0.0092*	1.31	7.30
	Causative drugs (generic name)	Drug rash (past)	5	2.0	25	3.4	0.59	0.2885	0.20	1.44
		Thiamazole	44	17.7	4	0.5	39.85	0.0001*	15.93	133.40
Ritodrine		17	6.9	3	0.4	18.15	0.0001*	6.03	78.17	
Propylthiouracil		10	4.0	3	0.4	10.36	0.0004*	3.14	46.48	
Methotrexate		8	3.2	7	0.9	3.50	0.0165*	1.25	10.09	
Ticlopidine		8	3.2	2	0.3	12.35	0.0015*	3.07	82.06	
Bucillamine		6	2.4	8	1.1	2.28	0.1310	0.74	6.61	
Allopurinol		6	2.4	2	0.3	9.19	0.0068*	2.10	62.87	
Penicillamine		5	2.0	5	0.7	3.04	0.0811	0.84	11.00	
Carbamazepine		5	2.0	19	2.6	0.78	0.6321	0.26	1.97	
Minocycline		4	1.6	4	0.5	3.03	0.1191	0.71	12.89	
Phenytoin		4	1.6	9	1.2	1.34	0.6315	0.36	4.14	
Captopril	4	1.6	4	0.5	3.03	0.1191	0.71	12.89		
Causative drugs (therapeutic category)	Thyroid and Parathyroid hormone	54	21.8	9	1.2	22.70	0.0001*	11.57	49.96	
	Anti-peptic ulcer drug	20	8.1	19	2.6	3.34	0.0002*	1.75	6.41	
	Anti-rheumatoid drug	19	7.7	26	3.5	2.29	0.0078*	1.23	4.19	
	β-lactam drug	19	7.7	36	4.8	1.63	0.0963	0.90	2.86	
	Other genitourinary drug	17	6.9	3	0.4	18.15	0.0001*	6.03	78.17	
	Sulfa drug	15	6.0	5	0.7	9.50	0.0001*	3.64	29.46	
	Anti-epileptic drug	12	4.8	34	4.6	1.06	0.8648	0.52	2.03	
	Psychoneurotic drug	8	3.2	72	9.7	0.31	0.0021*	0.14	0.62	
Subjective symptoms	Fever and Chills	156	62.9	137	18.4	7.50	0.0001*	5.48	10.34	
	Anemia	73	29.4	23	3.1	13.06	0.0001*	8.07	21.89	
	Pharyngitis, laryngitis, tonsillitis,...	67	27.0	57	7.7	4.45	0.0001*	3.02	6.59	
	Rash	30	12.1	203	27.3	0.37	0.0001*	0.24	0.55	
	Mouth abnormality	21	8.5	27	3.6	2.45	0.0028*	1.35	4.41	
	Fatigue	19	7.7	44	5.9	1.32	0.3323	0.74	2.27	
	Vomiting	12	4.8	51	6.9	0.69	0.2601	0.35	1.27	
	Bleeding tendency	12	4.8	11	1.5	3.38	0.0040*	1.46	7.89	
Symptoms at initial medical exam	Fever and Chills	143	57.7	90	12.1	9.88	0.0001*	7.09	13.86	
	Pharyngitis, laryngitis, tonsillitis,...	66	26.6	44	5.9	5.76	0.0001*	3.82	8.77	
	Rash	24	9.7	168	22.6	0.37	0.0001*	0.23	0.57	
	Fatigue	15	6.0	34	4.6	1.34	0.3559	0.70	2.46	
	Vomiting	10	4.0	35	4.7	0.85	0.6572	0.39	1.68	
	Bleeding tendency	10	4.0	6	0.8	5.16	0.0017*	1.90	15.31	
	Mouth abnormality	9	3.6	12	1.6	2.29	0.0634	0.93	5.49	
	Anemia	5	2.0	(dummy) 1	0.1	15.27	0.0130*	2.44	293.13	

\* p-value < 0.05. OR: odds ratio.

症状の項目で有意な負の関連がみられた項目は「薬疹」であった。初期症状の項目でも「薬疹」であった。初期症状における「貧血」はコントロール群がもともと0例で解析不能であったため、ダミーとして1例を加えて解析を行った。

**3. 患者背景と原因薬（一般名）の多変量ロジスティック回帰分析** 患者背景と原因薬（一般名）の多変量ロジスティック回帰分析結果を Table 2 に示す。有意なリスク増加がみられたものは、患者背景の項目で、「女性」（オッズ比 1.43, 95% C.I. 1.00–2.06）, 「自己免疫疾患」（オッズ比 2.23, 95% C.I. 1.19–4.02）, 「腎障害」（オッズ比 1.95, 95% C.I. 0.99–3.70）, 原因薬（一般名）の項目で、「チアマゾール」（オッズ比 54.68, 95% C.I. 21.45–185.14）, 「塩酸リトドリン」（オッズ比 26.88, 95% C.I. 8.69–117.71）, 「プロピルチオウラシル」（オッズ比 15.97, 95% C.I. 4.73–72.69）, 「塩酸チクロピジン」（オッズ比 21.62, 95% C.I. 5.12–146.63）, 「アロプリノール」（オッズ比 7.05, 95% C.I. 1.43–51.86）, 「塩酸ミノサイクリン」（オッズ比 5.27, 95% C.I. 1.22–22.73）, 「カプトプリル」（オッズ比 4.87, 95% C.I. 1.08–21.77）であった。

**4. 患者背景と原因薬（薬効分類名）における多変量ロジスティック回帰分析** 患者背景と原因薬

（薬効分類名）における多変量ロジスティック回帰分析結果を Table 3 に示す。有意なリスク増加がみられたものは、患者背景の項目で、「腎障害」（オッズ比 2.71, 95% C.I. 1.42–5.03）, 原因薬（薬効分類名）の項目で、「甲状腺・副甲状腺ホルモン」（オッズ比 33.84, 95% C.I. 16.64–76.56）, 「消化性潰瘍薬」（オッズ比 5.81, 95% C.I. 2.91–11.63）, 「抗リウマチ薬」（オッズ比 3.94, 95% C.I. 1.47–10.97）, 「βラクタム系」（オッズ比 3.24, 95% C.I. 1.73–5.91）, 「その他の泌尿生殖器官・肛門用薬」（オッズ比 29.92, 95% C.I. 9.60–131.59）, 「サルファ剤」（オッズ比 19.14, 95% C.I. 6.89–62.31）であった。

**5. 自覚症状及び初期症状の多変量ロジスティック回帰分析** 自覚症状及び初期症状の多変量ロジスティック回帰分析結果を Table 4 にそれぞれ示す。自覚症状で有意な正の関連がみられたものは、「発熱・悪寒」（オッズ比 6.85, 95% C.I. 4.78–9.91）, 「貧血」（オッズ比 14.19, 95% C.I. 8.23–25.22）, 「咽頭異常」（オッズ比 2.06, 95% C.I. 1.28–3.32）であった。

初期症状で有意な正の関連がみられたものは、「発熱・悪寒」（オッズ比 8.08, 95% C.I. 5.67–11.57）, 「咽頭異常」（オッズ比 2.45, 95% C.I. 1.51–3.99）, 「出血傾向」（オッズ比 3.94, 95% C.I. 1.15

Table 2. Multivariate Logistic Regression Analysis (Patient Background Factor vs. Drug)

Item	Leucopenia		Control		OR	p-value	95% C.I.		
	Number	%	Number	%					
Patient background	Female	164	66.1	359	48.3	1.43	0.0480*	1.00	2.06
	Elderly	51	20.6	207	27.9	0.89	0.5448	0.59	1.31
	Autoimmune disease	32	12.9	51	6.9	2.23	0.0094*	1.19	4.02
	Renal damage	30	12.1	47	6.3	1.95	0.0461*	0.99	3.70
	Renal damage (past)	11	4.4	11	1.5	2.47	0.0990	0.84	7.30
	Drug rash (past)	5	2.0	25	3.4	0.62	0.3914	0.19	1.68
Causative drugs (generic name)	Thiamazole	44	17.7	4	0.5	54.68	0.0001*	21.45	185.14
	Ritodrine	17	6.9	3	0.4	26.88	0.0001*	8.69	117.71
	Propylthiouracil	10	4.0	3	0.4	15.97	0.0001*	4.73	72.69
	Methotrexate	8	3.2	7	0.9	2.73	0.0825	0.87	8.67
	Ticlopidine	8	3.2	2	0.3	21.62	0.0002*	5.12	146.63
	Bucillamine	6	2.4	8	1.1	1.67	0.4161	0.47	5.75
	Allopurinol	6	2.4	2	0.3	7.05	0.0254*	1.43	51.86
	Penicillamine	5	2.0	5	0.7	3.20	0.1016	0.77	13.22
	Minocycline	4	1.6	4	0.5	5.27	0.0207*	1.22	22.73
	Captopril	4	1.6	4	0.5	4.87	0.0325*	1.08	21.77

\* p-value < 0.05. OR: odds ratio.

Table 3. Multivariate Logistic Regression Analysis (Patient Background Factor vs. Therapeutic Category)

Item		Leucopenia		Control		OR	p-value	95% C.I.	
		Number	%	Number	%				
Patient background	Female	164	66.1	359	48.3	1.39	0.0718	0.97	2.00
	Elderly	51	20.6	207	27.9	0.72	0.1199	0.47	1.08
	Autoimmune disease	32	12.9	51	6.9	1.15	0.7430	0.48	2.53
	Renal damage	30	12.1	47	6.3	2.71	0.0020*	1.42	5.03
	Renal damage (past)	11	4.4	11	1.5	2.12	0.1644	0.73	6.15
	Drug rash (past)	5	2.0	25	3.4	0.62	0.3702	0.19	1.63
Causative drugs (therapeutic category)	Thyroid and Parathyroid hormone	54	21.8	9	1.2	33.84	0.0001*	16.64	76.56
	Anti-peptic ulcer drug	20	8.1	19	2.6	5.81	0.0001*	2.91	11.63
	Anti-rheumatoid drug	19	7.7	26	3.5	3.94	0.0071*	1.47	10.97
	$\beta$ -lactam drug	19	7.7	36	4.8	3.24	0.0002*	1.73	5.91
	Other genitourinary drug	17	6.9	3	0.4	29.92	0.0001*	9.60	131.59
	Sulfa drug	15	6.0	5	0.7	19.14	0.0001*	6.89	62.31
	Psychoneurotic drug	8	3.2	72	9.7	0.62	0.2361	0.27	1.29

\* p-value&lt;0.05. OR: odds ratio.

Table 4. Multivariate Logistic Regression Analysis (Symptoms)

Item		Leucopenia		Control		OR	p-value	95% C.I.	
		Number	%	Number	%				
Subjective symptoms	Fevers and Chills	156	62.9	137	18.4	6.85	0.0001*	4.78	9.91
	Anemia	73	29.4	23	3.1	14.19	0.0001*	8.23	25.22
	Pharyngitis, laryngitis, tonsillitis,...	67	27.0	57	7.7	2.06	0.0028*	1.28	3.32
	Mouth abnormality	21	8.5	27	3.6	0.86	0.7006	0.40	1.81
	Bleeding tendency	12	4.8	11	1.5	1.26	0.7202	0.34	4.40
Symptoms at initial medical exam	Fevers and Chills	143	57.7	90	12.1	8.08	0.0001*	5.67	11.57
	Pharyngitis, laryngitis, tonsillitis,...	66	26.6	44	5.9	2.45	0.0003*	1.51	3.99
	Bleeding tendency	10	4.0	6	0.8	3.94	0.0287*	1.15	13.76
	Mouth abnormality	9	3.6	12	1.6	1.44	0.5037	0.49	4.10
	Anemia	5	2.0	(dummy)1	0.1	28.30	0.0029*	4.18	555.34

\* p-value&lt;0.05. OR: odds ratio.

-13.76), 「貧血」(オッズ比 28.30, 95% C.I. 4.18-555.34)であった。

**6. リスク因子確率と自覚症状確率の算出とカットオフ値** 回帰式から算出したリスク因子確率, 自覚症状確率の分布を Table 5, 6 にそれぞれ示す。リスク因子確率では  $X=0.25$  において尤度比が 1 以上となり, かつ, ROC 曲線において感度 100%, 特異度 100% から最も近い距離であったため, ここをカットオフ値とした。また自覚症状確率では  $X=0.4$  で尤度比が 1 以上となり, かつ, ROC 曲線において感度 100%, 特異度 100% から最も近い距離であったため, ここをカットオフ値とした。なお, 各区分に該当症例がない場合には尤度比の算出

は不能であったため\*と表示した。

**7. 回帰式の妥当性評価** リスク因子確率と自覚症状確率による推定結果を Table 7 に示す。

リスク因子確率推定において, 陽性となったケース群の症例は 248 症例中 140 症例, 陰性となったコントロール群の症例は 743 症例中 628 症例であった。感度は 56.5%, 特異度は 84.5%, 陽性尤度比は 3.65 であった。特異度は 80% 以上であった。感度は 80% に満たなかった。陽性尤度比は 1 以上であった。自覚症状確率推定において, 陽性となったケース群の症例は 248 症例中 184 症例, 陰性となったコントロール群の症例は 743 症例中 585 症例であった。感度は 74.2%, 特異度は 78.7%, 陽性尤度

Table 5. Distribution of Predictive Probability According to Risk Factor

Probability distribution (%)	Leucopenia		Control		Likelihood ratio	Cut off
	Number	%	Number	%		
0	0	0.00	0	0.00	*	
<5	0	0.00	0	0.00	*	
5 ≤ X < 10	0	0.00	0	0.00	*	
10 ≤ X < 15	50	20.16	332	44.68	0.45	
15 ≤ X < 20	58	23.39	296	39.84	0.59	
20 ≤ X < 25	0	0.00	0	0.00	*	
25 ≤ X < 30	10	4.03	27	3.63	1.11	○
30 ≤ X < 35	9	3.63	33	4.44	0.82	
35 ≤ X < 40	27	10.89	33	4.44	2.45	
40 ≤ X < 45	2	0.81	0	0.00	*	
45 ≤ X < 50	0	0.00	1	0.13	0.00	
50 ≤ X < 55	3	1.21	5	0.67	1.80	
55 ≤ X < 60	0	0.00	0	0.00	*	
60 ≤ X < 65	5	2.02	3	0.40	4.99	
65 ≤ X < 70	0	0.00	0	0.00	*	
70 ≤ X < 75	3	1.21	1	0.13	8.99	
75 ≤ X < 80	16	6.45	4	0.54	11.98	
80 ≤ X < 85	20	8.06	4	0.54	14.98	
85 ≤ X < 90	8	3.23	1	0.13	23.97	
90 ≤ X < 95	35	14.11	2	0.27	52.43	
95 ≤ X < 100	2	0.81	1	0.13	5.99	

\* acalculia.

Table 6. Distribution of Predictive Probability According to Subjective Symptom

Probability distribution (%)	Leucopenia		Control		Likelihood ratio	Cut off
	Number	%	Number	%		
0	0	0.00	0	0.00	*	
<5	0	0.00	0	0.00	*	
5 ≤ X < 10	59	23.79	556	74.83	0.32	
10 ≤ X < 15	0	0.00	0	0.00	*	
15 ≤ X < 20	5	2.02	29	3.90	0.52	
20 ≤ X < 25	0	0.00	0	0.00	*	
25 ≤ X < 30	0	0.00	0	0.00	*	
30 ≤ X < 35	0	0.00	0	0.00	*	
35 ≤ X < 40	0	0.00	0	0.00	*	
40 ≤ X < 45	73	29.44	107	14.40	2.04	○
45 ≤ X < 50	0	0.00	0	0.00	*	
50 ≤ X < 55	0	0.00	0	0.00	*	
55 ≤ X < 60	64	25.81	49	6.59	3.91	
60 ≤ X < 65	0	0.00	0	0.00	*	
65 ≤ X < 70	0	0.00	0	0.00	*	
70 ≤ X < 75	2	0.81	0	0.00	*	
75 ≤ X < 80	0	0.00	0	0.00	*	
80 ≤ X < 85	0	0.00	0	0.00	*	
85 ≤ X < 90	0	0.00	0	0.00	*	
90 ≤ X < 95	23	9.27	2	0.27	34.45	
95 ≤ X < 100	22	8.87	0	0.00	*	

\* acalculia.

Table 7. Validity of Predictive Probability

Risk factor	Estimation			Validity	
	Leucopenia	Control	Total	Sensitivity	56.5%
Positive	140	115	255	Specificity	84.5%
Negative	108	628	736	Likelihood Ratio	3.65
Total	248	743	991		
Subjective symptoms	Estimation			Validity	
	Leucopenia	Control	Total	Sensitivity	74.2%
Positive	184	158	342	Specificity	78.7%
Negative	64	585	649	Likelihood Ratio	3.49
Total	248	743	991		



比は 3.49 であった。感度、特異度ともに 80% に満たなかった。陽性尤度比は 1 以上であった。

Lazarou ら<sup>12)</sup>の報告から得られた副作用有病率 15.1% を基に白血球減少症の推定有病率を算出した。CARPIS 全有効症例 44563 症例中、なんらかの白血球減少症を起こしている症例の総数は 1029 症例であった。推定有病率は約 0.35% (1029/[44563/0.151]) であった。リスク因子確率推定における推定陽性反応的中度は 1.3%、推定必要患者数は約 79 人 (1/0.013) であった。自覚症状確率推定における推定陽性反応的中度は 1.2%、推定必要患者数は約 83 人 (1/0.012) であった。

さらに、リスク因子確率と自覚症状確率による推定を照合した結果を Table 8 に示す。ケース群においてリスク因子確率、自覚症状確率ともに陽性と推定された症例 (陽性/陽性) は 114 症例、陽性/陰性は 26 症例、陰性/陽性は 70 症例、陰性/陰性は 38 症例であった。コントロール群においてリスク因子確率、自覚症状確率ともに陽性と推定された症例

(陽性/陽性) は 28 症例、陽性/陰性は 87 症例、陰性/陽性は 130 症例、陰性/陰性は 498 症例であった。またこれらの結果を二次元展開したものを Fig. 2 に示した。

考 察

薬物性白血球減少症の危険因子と自覚症状を明らかにするために、白血球減少症が発現した症例をケース群、それ以外の副作用が発現した症例をコントロール群としてケースコントロール研究を行った。

患者背景と原因薬 (一般名) で多変量ロジスティック回帰分析を行った結果、有意なリスク増加が認められた項目は「女性」、「自己免疫疾患」、「腎障害」、「チアマゾール」、「塩酸リトドリン」、「プロピルチオウラシル」、「塩酸チクロピジン」、「アロプリノール」、「塩酸ミノサイクリン」、「カプトプリル」であった。

今回の研究結果では、患者背景である「女性」がコントロール群の 48.3% に対しケース群の 66.1% (オッズ比 1.43, 95% C.I. 1.00-2.06) を占めており、男性よりも多く、女性が薬物性白血球減少症を起こし易いことが分かった。van Staa ら<sup>13)</sup>もイギリスで行ったケースコントロール研究で白血球減少症は女性に多かった (ケース群の 68.4%) と報告している。さらに、厚労省マニュアルでも「女性」は無顆粒球症の危険因子に挙げられている。<sup>4)</sup>しかし、原因薬を詳細に検討すると、「甲状腺・副甲状腺ホルモン」が多く認められた。「甲状腺・副甲状腺ホルモン」の適応となる甲状腺機能障害のうち、バセドウ病は男女比が 1 : 4.5 と女性に多い疾患であることが知られている。<sup>14)</sup> 今回の結果はこの影響を受けた可能性もあると考えられる。また、Huerta ら<sup>15)</sup>は抗生物質処方患者を対象として行った薬物性白血球減少症のケースコントロール研究において、その発現に男女差はみられなかったと報告している。よって、患者背景である「女性」が白血球減少症の独立した危険因子であるかどうかについてはさらなる検討が必要であると考えられる。

次に患者背景にある疾患で「自己免疫疾患」の背景がある患者は白血球減少症のリスクが 2.23 (95% C.I. 1.19-4.02) 倍になるという結果が得られた。別所ら<sup>16)</sup>も「自己免疫疾患」が白血球減少症の危険因子であると報告している。近年、白血球減少症の

Table 8. Verification of Two Measures of Predictive Probability

	Risk factor/Subjective symptoms				Total
	+/+	+/-	-/+	-/-	
Leucopenia	114	26	70	38	248
Control	28	87	130	498	743

+: Positive, -: Negative.

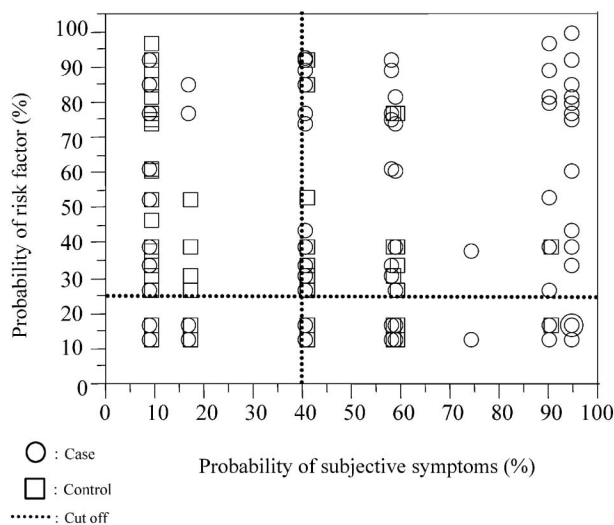


Fig. 2. 2D Analytical Plot

中にも自己抗体を産生する薬物性自己免疫性好中球減少症の存在が知られており、好中球特異抗原に対してマクロファージ貪食、単球やリンパ球による抗体依存性細胞障害機序などが考えられている。<sup>17)</sup> 今回の結果からも「自己免疫疾患」は薬物性白血球減少症の独立した危険因子になり得ると考えられ、「自己免疫疾患」が背景にある患者が白血球減少症を起こし易い薬物を使用する場合に注意が必要であると考えられる。

「腎障害」はオッズ比 1.95 (95% C.I. 0.99–3.70) で有意なリスク増加を示した。吉田ら<sup>18)</sup>は「腎障害」がある患者は白血球減少症のリスクが高くなると述べている。また、厚労省マニュアルにおいても「腎機能低下」は無顆粒球症の危険因子に挙げられている。腎機能が低下すると薬物血中濃度の上昇や排泄遅延から、通常の服用量でも血中濃度が中毒域となり副作用が出易くなる。したがって、「腎障害」のある患者に対する投薬については、投与設計はもちろんのこと、副作用発現のモニタリングという観点においても十分な注意が必要である。

一方、「高齢」は有意なリスク増加を示さなかった。高齢者では加齢による腎機能の低下から、前述のように成人投与量でも副作用の発現するケースが多くなる。<sup>19)</sup> また、高齢者では加齢とともに自己抗体発現にネガティブフィードバックをかけているサブレッサー T 細胞の働きが弱くなるため、自己抗体が出現し易いことが知られている。<sup>20)</sup> 薬物性白血球減少症の機序として前述の自己免疫性好中球減少症があることから、「高齢」は薬物性白血球減少症の危険因子に十分なり得ると考えられる。また、厚労省マニュアルにおいても「高齢」は無顆粒球症の危険因子に挙げられている。しかし、今回の研究で有意な結果は得られなかった。これは今回の研究におけるコントロール群が白血球減少症以外の副作用を起こした症例であり、白血球減少症以外の副作用もまた高齢者では発現し易くなるため、「高齢」との関係が過小評価された可能性がある。

原因薬としては、抗甲状腺薬である「チアマゾール」の重篤な副作用として白血球減少症が知られているが、今回の研究でも最も高いオッズ比を示した(オッズ比 54.68, 95% C.I. 21.45–185.14)。チアマゾールによる白血球減少症の機序としては、特定の HLA クラス抗原 (DRB1\*08032) との関連が認め

られ、薬物により顆粒球増殖に関与する成長因子が修飾されることで構造変化が生じていることが推測されている。<sup>21)</sup> Hamerschlak ら<sup>22)</sup>が中南米で 150 人(ケース群 30 人)を対象として行った無顆粒球症についてのケースコントロール研究では、チアマゾールがオッズ比 44.2 (95% C.I. 6.8–∞) であったと報告しており、今回の結果と近い値であった。また、「プロピルチオウラシル」もオッズ比 15.97 (95% C.I. 4.73–72.69) と有意なリスク増加を示し、薬効分類名による解析でも「甲状腺・副甲状腺ホルモン」がオッズ比 33.84 (95% C.I. 16.64–76.56) のリスク増加を示す結果が得られた。van Staa ら<sup>13)</sup>が行ったケースコントロール研究では抗甲状腺薬がオッズ比 34.7 (95% C.I. 12.0–99.7) であったと報告しており、非常に近いオッズ比を示し、今回の結果はそれを支持するものと考えられる。

「塩酸リトドリン」はオッズ比 26.88 (95% C.I. 8.69–117.71) と 2 番目に高いリスク増加を示した。山田ら<sup>23)</sup>により行われた 2008 年塩酸リトドリン注射薬の副作用実態調査において、切迫早産患者の中に白血球減少症の発現を確認している。正常な妊娠時における白血球の数は妊娠初期に増加し、中期は横ばい、後期にはやや減少する推移を示すと報告されている。<sup>24)</sup> また、渡辺<sup>25)</sup>は白血球増加が切迫早産の指標になると報告している。白血球数増加は胎児を包む脱膜の炎症を反映しており、炎症によって大量の白血球が消費されることが考えられる。一方、*in vitro* では高濃度の塩酸リトドリンが顆粒球・マクロファージ前駆細胞の増殖を抑制することが分かっており、<sup>26)</sup> 白血球が大量に必要な状況で塩酸リトドリンが投与された場合には、白血球の増殖が間に合わず、減少する可能性が考えられる。さらに、妊娠中の母体の免疫系は異物である胎児を許容するために細胞傷害活性を持つ Th1 細胞 (helper T cell 1) や NK 細胞 (natural killer cell) の活性が著明に抑制されて、感染症を起こし易い状態にある。<sup>27)</sup> よって、塩酸リトドリンの対象が妊婦であることを考慮すると十分な注意が必要である。薬効分類名の「その他の泌尿生殖器官・肛門用薬」でみられる有意なリスク増加(オッズ比 29.92, 95% C.I. 9.60–131.59)は「塩酸リトドリン」の反映した結果であると考えられる。

「塩酸チクロピジン」はオッズ比 21.62 (95% C.I.

5.12-146.63) と高いリスク増加を示した。Ibanezら<sup>28)</sup>が763人(ケース群177人)を対象としたケースコントロール研究でも、塩酸チクロピジンが無顆粒球症に最も強く関連した薬物であったと報告している(オッズ比103.23, 95% C.I. 12.73-837.44)。また、塩酸チクロピジンについては厚生労働省より過去に2度の緊急安全性情報が発出されており、その中で副作用の予防、早期発見のために投与開始2ヵ月間は2週毎の血液検査を行うように注意喚起がなされている。なお、今回のケース症例においても8症例中6症例が投与後2ヵ月以内に発現しており、投与開始2ヵ月間で副作用を発現する割合は高く、注意が必要である。今回はそのリスクの高さを定量化して示すことができた。

「アロプリノール」はオッズ比7.05(95% C.I. 1.43-51.86)の有意なリスク増加を示した。アロプリノールの副作用に関しては、その代謝物であるオキシプリノールの蓄積が副作用機序の1つと考えられている。<sup>29)</sup>アロプリノールに比べてオキシプリノールの半減期は14-26時間と長く、腎機能低下時には用量依存的に血清オキシプリノール濃度が上昇することが報告されている。<sup>30)</sup>今回の研究では、ケース群の6症例すべてで腎障害の合併症が確認された。また、そのうちの3症例では減量措置がされていたにもかかわらず白血球減少症を発現していた。添付文書においても腎機能障害のある患者では投与量の減量や投与間隔の延長を考慮するよう注意をしているが、リスク因子のある患者においては投与設計だけでなく、その後の副作用モニタリングがさらに重要であると考えられる。

一方、「メトトレキサート」は有意なリスク増加が認められなかった。今回の解析では抗がん薬による白血球減少症を除外したため、「メトトレキサート」は「抗リウマチ薬」として低用量で使用されたものである。メトトレキサートによる血液障害の機序は、細胞分裂の盛んな骨髄などの健常細胞に対して毒性を引き起こすことによる。久我は、<sup>31)</sup>メトトレキサートによる血液障害は0.1  $\mu\text{M}$ 以上の濃度への暴露が72時間以上続いた場合に発現すると述べている。つまり、低用量の使用でも排泄遅延が原因で薬物への暴露時間が長くなると副作用の危険が高くなる。さらに久我は排泄遅延のきっかけとして、かぜや下痢、発熱、脱水などのシックデイを挙げ、

体調不良時のメトトレキサートの休薬を提案している。今回の結果からは抗リウマチ薬として使用される「メトトレキサート」が白血球減少症の原因となることは少ないが、副作用の発現には原因薬のほかにも様々な危険因子が存在するため、使用後のモニタリングや患者指導を十分に行うことが必要だと考える。

自覚症状における多変量ロジスティック回帰分析では、「発熱・悪寒」、「貧血」、「咽頭異常」において有意な正の関連が認められた。

「発熱・悪寒」はケース群において最も多く報告された自覚症状であり(62.9%)、オッズ比6.85(95% C.I. 4.78-9.91)であった。初期症状においてもオッズ比は8.08(95% C.I. 5.67-11.57)と高かった。厚労省マニュアルでは「突然の高熱」、「さむけ」が白血球減少症の自覚症状として挙げられており、早期発見するために自覚し易い症状として重要であると考えられる。

「咽頭異常」について、咽頭粘膜には咽頭扁桃、口蓋扁桃、舌扁桃などのリンパ性組織があり、細菌・ウイルスなどの侵入を防ぐ働きを担っている。<sup>32)</sup>白血球減少時にはこの機能が低下して上気道感染などが起こり易くなり、咽頭異常が起こる。「咽頭異常」は自覚症状でオッズ比2.06(95% C.I. 1.28-3.32)、初期症状でオッズ比2.45(95% C.I. 1.51-3.99)であり、医薬品の使用後に咽頭異常が起こった場合には白血球減少症を予測し、対応することが重要だと考える。厚労省マニュアルにおいても「のどの痛み」が自覚症状として挙げられており、今回はその程度を数値として示すことができた。

「貧血」と初期症状において有意差が認められた「出血傾向」については、汎血球減少による影響が大きいと考える。自覚症状で「貧血」が認められたケース群73症例を確認したところ、汎血球減少症は50症例であった。また、初期症状で「出血傾向」が認められたケース群10症例のうち汎血球減少症は7症例であった。したがって「貧血」と「出血」は白血球減少の症状としてではなく、汎血球減少の症状として重要であると考えられる。

リスク因子確率からの薬物性白血球減少症の推定において、特異度は基準を満たしたが、感度は満たさなかった。これは、陰性と推定されてしまった症例の原因薬が今回の解析対象に含まれていなかった

ためと考えられる。ケース群であるにもかかわらず陰性と判定されてしまった108症例中、解析に含まれていた薬剤が原因薬となっていたのは10症例だけであった。今回解析対象となった薬物はケース群の原因薬の51%であり、残りの49%は症例数が少なかったため今回の解析には含まれていない。また、1症例しか報告がなかった薬物はケース群の原因薬の25%を占めていた。したがって、原因薬をさらに追究するためには、患者背景と原因薬を分けて解析する必要性も考慮すべきと考える。陽性尤度比の影響は2以上5未満が有用性小、5以上10未満で有用性中、10以上で有用性大とされている。陽性尤度比は3.65なので妥当性があり、わずかな有用性があると評価した。

自覚症状確率からの白血球減少症の推定においては感度、特異度ともに基準を満たさなかった。これは、白血球減少により発現する自覚症状全般が種々の副作用で発現する自覚症状であり、白血球減少症に特異的な自覚症状が少ないことが原因と考えられる。また、白血球減少症は無症状で血液検査によって発見されることも多いと言われており、<sup>4,17)</sup> 今回のケース群においても62症例が無症状であった。陽性尤度比は3.49で妥当性があり、わずかな有効性があると評価した。しかし、白血球減少症の自覚症状は特異性が低く、多くの疾患、副作用で自覚される症状であるため、症状だけで白血球減少症と推定することは難しいと考える。

薬剤性無顆粒球症についてはいくつかの症例対照研究が報告されており、その発症率は0.8-7/100万人/1年(0.00008-0.0007%/1年)であったとされている。<sup>1,13,22,28)</sup> 本研究の推定有病率は0.35%とこれらの報告より大きかった。これは今回の推定有病率がなんらかの薬剤を服用している患者における薬剤性白血球減少症全体を含めた有病率を推定したものであり、無顆粒球症のみならず検査値異常としての白血球減少も多く含まれているためと考えた。

推定有病率から求めた本式の推定必要患者数はリスク因子確率推定、自覚症状確率推定においてそれぞれ約79人、約83人であった。これは1人の白血球減少症の可能性のある患者を見出すためにはそれぞれ約79人、約83人の患者に対して本判定方法を用いて検討を行わなければならないということであり、白血球減少症をリスク因子確率推定、自覚症

状確率推定それぞれのみで推測することは難しいと考えられた。

リスク因子確率と自覚症状確率の両方を用いて行った推定において、ケース群でリスク因子確率、自覚症状確率ともに陽性と推定された114症例は、この回帰式を利用することでリスク因子と自覚症状から薬物性白血球減少症の早期発見につなげることができないのではないかと考える。血液検査ができない環境で患者背景や自覚症状から副作用を早期発見し、重篤化を防ぐことが可能であると示唆された。

一方、リスク因子確率、自覚症状確率ともに陰性と推定されたケース群の38症例は薬物性白血球減少症であるにもかかわらず今回の回帰式による推定では見逃されてしまった。今後、回帰式の精度を上げるためにさらなる検討が必要であると考えられる。

コントロール群でリスク因子確率、自覚症状確率ともに陽性と予測された28症例のうち、すべてが白血球減少症に関連したなんらかの自覚症状を発現していた。このうち「発熱・悪寒」が22症例で発現していた。「発熱・悪寒」だけで白血球減少症を予測することは難しいが、原因薬などの他のリスク因子が存在するときには予測できる可能性は高くなる。薬物を服用した後に「発熱・悪寒」が発症した場合には白血球減少症の可能性を考え、血液検査を行う必要があると考える。

今日、副作用被害に遭った症例報告から得られた貴重なデータをより臨床で有用に活用するためにも、薬剤師の対応行動に結びつく検討は意義深いものとする。二次元展開図において、リスク因子確率と自覚症状確率がともにカットオフ値を超えるものは、薬物性白血球減少症が強く疑われるため、処方医に情報提供を行い、注意して早期発見や重篤化の防止に努めることが重要であると考えられる。自覚症状確率は低いがリスク因子確率でカットオフ値を超えるものについては、症状が発現していなくてもリスク因子が高いことから、今後の症状の発現に注意して、検査や観察をすることで早期発見につなげることができると考える。この場合患者への情報提供も行い患者自身への注意を促して、症状の早期発見に努めることも重要である。リスク因子確率が低く、自覚症状確率がカットオフ値を超えるものについては、原因薬を確認した上で、その症状発現がももとの疾患によるものや他の副作用による可能性

があるため、処方医に情報提供を行い、注意・観察をしながら他の手がかりとなる情報を収集する必要があると考える。

薬物性白血球減少症は、原因薬が様々であり、リスク因子も乏しく、特異的な自覚症状も少ないことから、血液検査をしなければ発見し難い副作用である。しかし、薬物治療しているほとんどの患者は外来患者であり、頻繁に検査を受けることは難しい。そこで、患者背景や症状の訴えから今回の回帰式を利用することで血液検査のできない薬局においても副作用の早期発見・重篤化防止に努めることが可能であると考えられる。

本研究は、日本国内で報告された副作用症例を副作用のコホートとして研究材料にしたものである。本来、副作用の実態を把握するためには大規模な前向き研究が必要である。しかし、白血球減少症のような発現頻度の低い副作用に対して前向き研究を行うことは難しい。厚生省マニュアルの危険因子も疫学調査に基づいたデータではなく、副作用への寄与の程度についても示されていない。その中で、今回、薬物性白血球減少症の危険因子や自覚症状を定量化して示すことができた本研究手法は大変意義があると考えられる。また、今回作成した回帰式に関しては、今後さらなる検討を行うことで精度を増していくことが可能であると考えられる。

医薬品を使用するにあたり、有効性だけでなく、副作用に着目することは薬剤師の重要な役割である。しかし、稀な副作用を目にする機会は非常に少なく、それに対応する情報もあまりない。本研究は白血球減少症という稀ではあるが重篤な副作用に関して、原因薬の特徴や早期発見の手がかりとなる症状を疫学調査に基づいて示すことができた。このような副作用の危険因子に関する医薬品情報の研究は、医療現場での薬剤師業務に大きく貢献すると考える。不幸にも医薬品による副作用に遭遇した過去の貴重な患者情報を今後の副作用未然防止へつなげることは薬剤師の社会的責務である。

## REFERENCES

1) Kaufman D. W., Kelly J. P., Jurgelson J. M., Anderson T., Issaragrisil S., Wiholm B.-E., Young N. S., Leaverton P., Levy M., Shapiro S., *Eur. J. Haematol.*, **57**(S60), 23–30 (1996).

2) Kishimoto Y., *Medicine and Drug Journal*, **34**, 2611–2616 (1998).

3) Ministry of Health, Labour and Welfare: <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/07/s0719-4.html>, cited 15 November, 2010.

4) Japanese Society of Clinical Hematology, “Jyutokufukusayoushikkanbetsutaio Manual,” Vol. 1, Japan Pharmaceutical Information Center, Tokyo, 2007, pp. 259–276.

5) Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., *Drug Inf. J.*, **40**, 115–122 (2006).

6) Inagaki K., Ohtsu F., Tada M., Ninomiya E., *Japan Journal of Medical Informatics*, **10**, 255–265 (1990).

7) JDream II, Japan Science and Technology Agency: <http://pr.jst.go.jp/jdream2/index.html>, cited 15 November, 2010.

8) ICHUSHI, Japana Centra Revuo Medicina: <http://www.jamas.or.jp/service/ichu/about.html>, cited 15 November, 2010.

9) iyakuSearch, Japan Pharmaceutical Information Center: <http://database.jpapic.or.jp/nw/index>, cited 15 November, 2010.

10) Ohtsu F., Yano R., Inagaki K., *Yakugaku Zasshi*, **120**, 120–131 (2000).

11) CIOMS (Council for International Organizations of Medical Sciences), *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol.*, **29**, 75–81 (1991).

12) Lazarou J., Pomeranz B. H., Corey P. N., *JAMA*, **279**, 1200–1205 (1998).

13) van Staa T. P., Boulton F., Cooper C., Hagenbeek A., Inskip H., Leufkens H. G., *Am. J. Hematol.*, **72**, 248–254 (2003).

14) Sasaki N., *Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **195**, 410–412 (2000).

15) Huerta C., Rodriguez L. A. G., *Pharmacotherapy*, **22**, 630–636 (2002).

16) Bessho M., *The Journal of Therapy*, **89**, 3231–3234 (2007).

17) Ito T., Miura R., *Japanese Journal of Clinical Medicine (Suppl.)*, 190–193 (2000).

18) Yoshida T., Yamada H., *Rheumatology*, **32**, 129–135 (2004).

19) Miyazaki C., *Chozai to Joho*, **14**, 794–798 (2008).

20) Kishimoto S., Hujii T., *Japanese Journal of Clinical Medicine*, **42**, 882–889 (1984).

21) Yokogoshi H., Kosaka M., *Medicine and Drug Journal*, **34**, 840–846 (1998).

- 22) Hamerschlak N., Maluf E., Biasi Cavalcanti A., Avezum Júnior A., Eluf-Neto J., Passeto Falcão R., Lorand-Metze I. G. H., Goldenberg D., Leite Santana C., de Oliveira Werneck Rondrigues D., Nascimento da Motta Passos L., Oliveira de Miranda Coelho E., Tostes Pintão M. C., Moraes de Souza H., Borbolla J. R., Pasquini R., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **64**, 921–929 (2008).
- 23) Yamada S., Mizuno K., Ikeda Y., Mori K., Fujiyoshi K., Miyata K., Abstracts of papers, the 16th Clinical Pharmacy Symposium, Tokyo, July 2008, No. 16, p. 189.
- 24) Tsukada I., Kogure M., Kodama K., Momose Y., *Obstet. Gynecol.* (Tokyo), **51**, 765–769 (1984).
- 25) Watanabe H., Matsubara S., *Perinatal Medicine*, **34**, 152–154 (2004).
- 26) Tsukimori K., Morokuma S., Yoshimura T., Muta K., Wake N., *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **65**, 149–150 (2008).
- 27) Sakai M., Saito S., *Sanfujinka Chiryō*, **86**, 787–793 (2003).
- 28) Ibanez L., Vidal X., Ballarin E., Laporte J.-R., *Arch. Intern. Med.*, **165**, 869–874 (2005).
- 29) Puig J. G., Casas E. A., Ramos T. H., Michan A. A., Mateos F. A., *J. Rheumatol.*, **16**, 842–844 (1989).
- 30) Okada H., Oita A., Ueno K., Takada M., Shibakawa M., *Jpn. J. Pharm. Health Care Sci.*, **28**, 64–570 (2002).
- 31) Kuga Y., *Journal of Musculoskeletal System*, **19**, 527–537 (2006).
- 32) Sakai A., “Medemirukaradano Mecanism,” Igaku-Shoin Co., Ltd., Tokyo, 1996, p. 32.