

●症 例

気管支喘息発作を契機に診断された diaphenylsulfone (Dapsone) 誘発性 メトヘモグロビン血症の1例

朝隈麻衣子^{a,d} 横場 正典^{b,d} 上遠野 健^{c,d}
高倉 晃^{c,d} 片桐 真人^{b,d} 益田 典幸^{c,d}

要旨：症例は50歳の女性。19歳時に特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura : ITP) を発症。北里大学病院血液内科にて prednisolone (PSL) での治療を開始したが難治性であり、以後 vincristine, γ -globulin 製剤, danazol, cyclosporin, 脾摘などでも治療。その後、ITP に対して PSL および diaphenylsulfone (DDS) による治療に変更された。DDS 投与開始約1ヶ月前から夜間の呼吸困難を呈していたが、DDS 治療開始後約2ヶ月の間に労作時呼吸困難および夜間の起座呼吸を自覚するようになった。血液内科定期受診時に、両側全肺野に高調性連続性ラ音を聴取し、気管支喘息中発作の診断にて北里大学病院呼吸器内科に入院となった。入院後、PSL, aminophylline, salbutamol, 酸素吸入にて治療を開始したが、その後も呼吸困難、チアノーゼが持続し SpO₂ の低下も改善しなかった。血小板数増加後に動脈血液ガス測定を施行したところ、3L/min 酸素吸入下で PaO₂ 110.5 Torr, SaO₂ 97.6% であり、SpO₂ 92% との間に乖離を認めた。この際の血中メトヘモグロビンは4.0% であり、メトヘモグロビン血症と診断した。DDS の内服を中止したところメトヘモグロビン値はすみやかに正常範囲内となり、SpO₂ と SaO₂ の乖離、自覚症状も改善した。DDS の副作用として薬剤性メトヘモグロビン血症が起こりうるとの認識が重要と考えられた。

キーワード：メトヘモグロビン血症, ジアフェニルスルホン, ダブソン, 特発性血小板減少性紫斑病

Methemoglobinemia, Diaphenylsulfone, Dapsone, Ideopathic thrombocytopenic purpura

緒 言

赤血球内のヘモグロビンの鉄が2価から3価となったものを、メトヘモグロビンという。通常では、メトヘモグロビンは全ヘモグロビンの約1%を占めるにすぎないが、メトヘモグロビンが増加するにつれ、種々の症状を呈するようになる。

メトヘモグロビン血症の原因としては、酸化作用をもつ窒素酸化物¹⁾、アニリン²⁾³⁾、局所麻酔薬の塩酸プロピトカイン⁴⁾などが報告されている。今回は、難治性特発性血小板減少性紫斑病 (ideopathic thrombocytopenic purpura : ITP) 治療中に使用したジアフェニルスルホ

ン (diaphenylsulfone : DDS, Dapsone) にて、メトヘモグロビン血症を呈し、気管支喘息発作の治療経過に影響を及ぼした1例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳、女性。

主訴：呼吸困難、喘鳴。

既往歴：帯状疱疹 (46歳)、ステロイド筋炎 (37歳)、ITP (19歳)。

生活歴：飲酒歴なし。喫煙歴なし。

現病歴：19歳よりITPを発症。北里大学病院血液内科にてプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg で治療を開始された。PSLによる肝機能障害を認めたため、病勢にあわせてPSLの減量あるいは中止、および再投与が繰り返されていた。その後、PSL内服とビンクリスチン (vincristine) の併用、 γ -globulin 製剤により治療されていたが、34歳時に性器出血による出血性ショックを呈したため、摘脾も施行された。しかし、摘脾後も血小板減少を認め、PSL 20~30mg 内服による外来通院治療をされていた。37歳よりステロイド筋炎を合併したため、PSLを20mgから15mgへ減量し、44歳時に

連絡先：朝隈 麻衣子

〒252-0303 神奈川県相模原市北里1-15-1

^a北里大学大学院医療系研究科

^b同 医療衛生学部臨床生理学

^c同 医学部呼吸器内科学

^d北里大学病院呼吸器内科

(E-mail: dm11001r@st.kitasato-u.ac.jp)

(Received 23 May 2013/Accepted 22 Aug 2013)

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	<u>13,000/μl</u>	T.P.	5.6 g/dl	CRP	<u>3.96 mg/dl</u>
Neut.	59.5%	Alb.	3.8 g/dl	β-D-Glucan	<6.0 pg/ml
Eosino.	6.0%	T.Bil.	1.3 g/dl	IgG	732 mg/dl
Lymph.	26.0%	GOT	17 IU/L	IgA	69 mg/dl
Mono.	8.1%	GPT	28 IU/L	IgM	64 mg/dl
Baso.	0.4%	ALP	229 IU/L	IgE	<5.0 IU/ml
RBC	393 × 10 ⁴ /μl	LDH	211 IU/L	BNP	8.1 pg/ml
Hb	13.1 g/dl	γ-GTP	231 IU/L		
Ht	40.0%	CPK	37 mg/dl		
Pt	<u>2.1 × 10⁴/μl</u>	BUN	9 IU/L		
		Creat.	0.54 mg/dl		
Oxygen saturation (O ₂ : 2 L/min)		Glu	96 mg/dl		
SpO ₂	<u>93%</u>	Na	143 mEq/L		
		K	3.2 mEq/L		
		Cl	109 mEq/L		
		Ca	8.6 mg/dl		



Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows no abnormal findings.

はダナゾール (danazol) 200 mg を併用することで、病状は一時安定した。50歳時にITPの再増悪を認めたため、PSL 15 mg および danazol 100 mg から、PSL 12 mg およびシクロスポリン (cyclosporin) 100 mg に変更した。しかし、cyclosporin 併用後も ITP のコントロールが不良であったため、6ヶ月後には PSL 10 mg および DDS 25 mg の併用に再び変更された。一方、PSL 10 mg および DDS 25 mg に治療が変更される約1ヶ月前から夜間の呼吸困難を自覚していたが、呼吸機能検査や夜間の呼吸困難に対する治療はなされずに経過観察されていた。その後、DDS 投与開始後約2ヶ月の間に労作時呼吸困難および夜間の起座呼吸を呈するようになった。血液内科定期受診時に胸部聴診上、両側全肺野に高調性連続性ラ音を認め、呼吸器内科へ紹介。口蓋扁桃に軽度発赤を認め、採血データにて白血球数および CRP 値が増加し

ていたことから、気管支喘息未治療患者が上気道感染により中発作を発症したと判断して呼吸器内科へ入院となった。

現症：意識清明、体温：36.7℃、血圧：130/70 mmHg、心拍数：68/min、呼吸数：16/min、会話中に呼吸困難を自覚。

口蓋扁桃の軽度発赤、口唇、四肢末端にチアノーゼを認めた。眼球結膜：貧血なし、黄疸なし、聴診上両側全肺野で高調性連続性ラ音を聴取。心音：純・整、腹部：平坦、軟、圧痛なし。

検査所見 (Table 1)：血算にて、白血球数は 13,000/μl (好中球 59.5%、好酸球 6.0%) と増加し、血小板数は 2.1 × 10⁴/μl と減少していた。血液生化学検査では CRP は 3.96 mg/dl と上昇し、BNP は 8.1 pg/ml と正常範囲内であった。胸部 X 線では、肺うっ血像や肺炎像、肺過膨張など他の心肺疾患を示す所見は認められず (Fig. 1)、心電図も正常範囲内であった。

入院後経過 (Fig. 2)：ITP による血小板減少が高度なため、動脈血液ガス分析は施行せず、経皮的酸素飽和度 (oxygen saturation by pulse oxymetry : SpO₂) を指標に治療を行うこととしたが、入院時酸素 2 L/min 吸入下での SpO₂ は 93% であった。呼吸器内科入院時、血液内科にて PSL 8 mg/日 および DDS 75 mg/日の内服にて ITP の治療が行われていたが、本患者はステロイド投与量に依存して筋炎を生じる既往を有していたため、PSL 40 mg を中心にアミノフィリン (aminophylline)、サルブタモール (salbutamol)、酸素吸入およびモキシフロキサシン (moxifloxacin : MFLX) にて気管支喘息発作ならびに呼吸器感染症の治療を開始した。治療開始後も呼吸困難が改善せず、第2病日に酸素投与量を 4 L/min

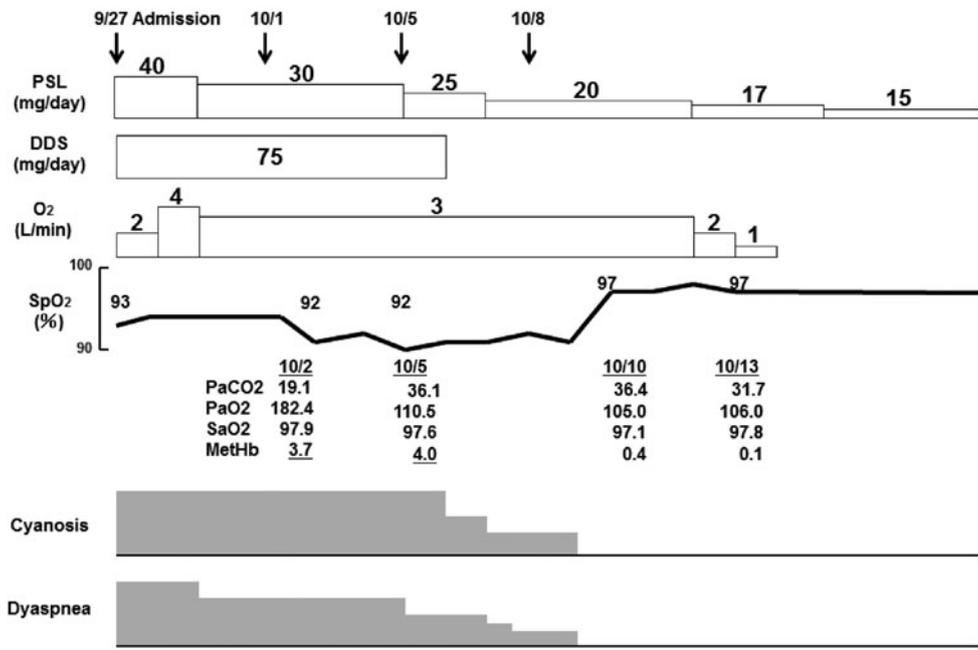


Fig. 2 Clinical course.

に増量したが, SpO₂は依然として93%程度であった。第3病日には喘鳴が消失したためPSLを30 mgに減量し, 酸素吸入量を3 L/minに減量した。その後も喘鳴は消失していたが, 呼吸困難, チアノーゼ, SpO₂値は改善しなかった。PSLの増量に伴い血小板が $11 \times 10^4/\mu\text{l}$ まで改善したため, 第6病日に動脈血液ガスをCOオキシメーターを内蔵した自動動脈血ガス分析装置(バイエル840:バイエルメディカル株式会社製, 東京)にて測定したところ, 酸素3 L/min吸入下でPaO₂ 182.4 Torr, SaO₂ 97.9%であり, SpO₂ 92%との間に乖離を認めた(Hb 13.4 g/dl)。その後も治療を継続したが, 自覚症状の改善が認められないため, 第9病日に再び動脈血液ガスを測定したところ, 酸素3 L/min吸入下でPaO₂ 110.5 Torr, SaO₂ 97.6%であり, 依然としてSpO₂ 92%との間に乖離を認めた(Hb 14.1 g/dl)。第6病日および第9病日の血中メトヘモグロビン値はそれぞれ3.7%, 4.0%であったが, DDSの内服によるメトヘモグロビンの増加がPaO₂あるいはSaO₂とSpO₂の乖離の原因である可能性を疑い, 血液内科医師に相談のうえ, 同日よりDDSの内服を中止した。第11病日頃から呼吸困難や口唇チアノーゼは消失し, 第14病日には血中メトヘモグロビン値は0.4%にまで改善し, 酸素3 L/min吸入下でPaO₂は105.0 Torr, SaO₂は97.8%となり, SpO₂ 98%との乖離は消失した(Hb 13.2 g/dl)。その後, 第17病日に酸素吸入を中止しPSLを徐々に減量したが症状の再発は認められず, 第22病日に退院した。

退院後はPSL 5 mg, テオフィリン(theophylline)製剤, ブデソニド/ホルモテロールフマル酸塩(budesonide/

formoterol fumarate)水和物吸入剤にて治療を継続しており, 喘息発作は起きていない。症状が安定しているため呼吸機能検査, 気道可逆性試験, 気道過敏性試験を行うことを検討したが, 喘息発作への不安感が強いために検査に対する同意が患者から得られず, 現在までのところ呼吸機能検査は未施行である。

考 察

今回, 我々は難治性ITPの治療に用いたDDSが誘発したメトヘモグロビン血症が, 気管支喘息発作の治療に影響を及ぼした症例を経験した。

ITPとは, 血小板膜蛋白に対する自己抗体が発現し, 血小板に結合する結果, 主として脾臓における網内系細胞での血小板の破壊が亢進し, 血小板減少をきたす自己免疫疾患である⁵⁾。成人ITPの治療は, *Helicobacter pylori*菌感染に関する検査を施行し, 陽性例では除菌療法が推奨されている。除菌療法の効果のない場合や*H. pylori*陰性患者では副腎皮質ステロイドによる治療が第一選択であり, 第二選択としては脾摘である。難治例に対しては, トロンボポエチン(thrombopoietin)受動体作用薬, リツキシマブ(rituximab), アザチオプリン(azathioprine), cyclosporin, シクロホスファミド(cyclophosphamide)などの免疫抑制剤⁶⁾, vincristine, danazol, DDSなどが試みられている⁶⁾。ただし, DDSのITPへの使用は我が国においては保険適応外であるので, 投与にあたっては注意が必要であると考えられる。

DDSは1946年頃からハンセン病などの難治性皮膚疾患の治療に用いられ, その後1990年代からITPに対し

ても一定の効果があるとの報告が散見されている⁷⁾。DDS は投与後、ヒドロキシルアミンとしてその約 50% が尿中に排泄されるが、大部分はグルクロン酸抱合を受けてから尿中に排泄され、未変化体のまま尿中に排泄されるものは投与量の約 2~7% 程度と報告されている⁸⁾。ヒドロキシルアミンはそれ以外にも、そのまま血流に入り末梢に到達するもの、ただちに赤血球に捕捉されてメトヘモグロビン血症を引き起こすもの、溶血性貧血に関与するものなどがあると報告されている⁸⁾が、これら血液障害の発生頻度は添付文書上では、0.1% 未満とされている。DDS の有害作用は、本症例のようなメトヘモグロビン血症のほか、無顆粒球症、白血球減少症、溶血性貧血、血小板減少、巨赤芽球形貧血などの種々の血液障害⁸⁾⁹⁾、DDS 症候群⁸⁾⁹⁾、皮膚粘膜眼症候群⁹⁾などが報告されているが、DDS の投与量が 200 mg/日を超えたときに生じやすいといわれている⁸⁾。

ヘモグロビンは元来 2 価の鉄を内包するが、DDS のような酸化作用を有する薬物によって鉄が 3 価のメトヘモグロビンになる。メトヘモグロビンには酸素運搬能がなく、赤褐色の色調を呈する。健常人でも生成されているが、赤血球中の還元酵素で常に還元されており、ヘモグロビン総量の 1% 程度しか存在しないとされている¹⁰⁾。メトヘモグロビンが増加した状態、すなわちメトヘモグロビン血症においてもメトヘモグロビンが全ヘモグロビンの 10% 未満では無症状であり、10~25% (1.5 g/dl 以上) ではチアノーゼ、35~40% では呼吸困難、60% では傾眠、70% 以上では、致死的であるといわれている¹⁰⁾¹¹⁾。

メトヘモグロビン血症の治療としては、自覚症状のない場合には原因薬剤の投与の中止のみでよいとされるが、自覚症状がある場合やメトヘモグロビン濃度が急激に増加している場合はメチレンブルー、アスコルビン酸などの還元剤が使用され、重症例では、血漿交換、血液透析も行われる^{12)~14)}。

本症例では、DDS 内服量は 200 mg/日以下であり血中メトヘモグロビン量も 4.0% (0.5 g/dl) 程度であった。しかし、呼吸困難を自覚し、PaO₂ および SaO₂ と SpO₂ 間に乖離も認められていた。呼吸困難に関しては夜間を中心に、DDS 内服開始約 1ヶ月前からすでに自覚しており、未治療のまま軽症持続型相当の気管支喘息が DDS 投与開始前から合併していたと考えられた。本症例ではメトヘモグロビンの量が少なかったことからメチレンブルーの投与は行わなかったが、DDS の投薬中止にて血中メトヘモグロビン値と呼吸困難はすみやかに改善した。このため、DDS は今回の呼吸困難の主たる原因ではないが、呼吸器症状の治療経過に影響を及ぼしていたと考えた。

また、PubMed にて国内外の文献を検索したが DDS

投与と気管支喘息発症の関連性を報告した文献は認められず、現時点においては DDS と気管支喘息に直接的な関連性はないと考えた。また、ITP についても同様に、気管支喘息発症との直接的関連性はないと考えた。

SpO₂ を測定するパルスオキシメーターのダイオードからは 660 nm の赤色光 (red : R) と 940 nm の赤外光 (infrared : IR) が交互に出ており、還元型ヘモグロビン (Hb) は 660 nm 付近の光をよく吸収し、940 nm 付近では還元型ヘモグロビンよりも酸化ヘモグロビン (HbO₂) が多く吸光する。660 nm での吸光と 940 nm の吸光の比、すなわち R/IR は SpO₂ と負の直線的相関関係を有しており、R/IR の値から SpO₂ が計算される。メトヘモグロビンは 660 nm と 940 nm の両方でほぼ等しい吸光を有するため、メトヘモグロビンが存在すると R/IR は増加し、SpO₂ は低下することになる。これに対し、CO オキシメーターではパルスオキシメーターより多くの波長の吸光度を計測することができ、COHb や MetHb を含めての測定が可能である。CO オキシメーターによる SaO₂ は $[\text{HbO}_2]/([\text{Hb}] + [\text{HbO}_2] + [\text{COHb}] + [\text{MetHb}])$ を反映したものである。このため、血中にメトヘモグロビンが存在すると、還元型ヘモグロビンと酸化型ヘモグロビンの割合に応じて SpO₂ は低下し、CO オキシメーターで測定した SaO₂ と乖離することとなる¹²⁾。

また、メトヘモグロビンは鉄が 2 価から 3 価に酸化されることで酸素結合能を失いながらも、アロステリック効果により残りのヘムが酸素を解離するのを妨げるため、酸素解離曲線は左方偏移をきたし、末梢組織での酸素供給が阻害される。

今回、我々は DDS によってメトヘモグロビン血症をきたした 1 例を経験した。特に気管支喘息などの基礎疾患がある症例では、血中メトヘモグロビン濃度が 10% 以下であっても臨床症状に影響を及ぼす可能性があると考えられ、臨床症状と酸素飽和度に乖離がみられる場合には、薬剤性メトヘモグロビン血症が合併している可能性も考慮する必要があると考える。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 鶴田良介, 他. 窒素酸素物吸入によりメトヘモグロビン血症をきたした 1 例. パルスオキシメータ, 混合静脈血酸素飽和度モニターの問題点. 日救急医会誌 1993; 4: 262-6.
- 2) 岡 英男, 他. クサノン A[®] 中毒の 1 例. 臨床麻酔 2004; 10: 1686-8.

- 3) 久保田勝, 他. パルスオキシメーターによって経過観察することができた急性アニリン中毒の1例. 日胸疾患会誌 1993; 31: 886-9.
- 4) 山田恭聖, 他. 局所麻酔薬塩酸プロピトカインによりメトヘモグロビン血症を発症した極低出生体重児の1例. 日未熟児新生児会誌 2002; 14: 43-6.
- 5) 難病情報センター特発性血小板減少性紫斑病特定疾患情報. <http://www.nanbyou.or.jp/entry/157>
- 6) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業 血液凝固異常症に関する調査研究: ITP 治療の参照ガイド作成委員会. 成人特発性血小板減少性紫斑病治療の参照ガイド 2012 版. 臨血 2012; 53: 433-42.
- 7) Damodar S, et al. Dapsone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in children and adults—a report on 90 patients. *Eur J Haematol* 2005; 75: 328-31.
- 8) 川久保洋. ダブソンの新しい薬理学. 皮膚臨床 2005; 47: 289-96.
- 9) 佐々木志保. ジアフィニルスルホン (DDS). *MB Derma* 2008; 140: 83-7.
- 10) 渋谷 温. メトヘモグロビン血症. 血液・腫瘍性疾患 -7. 小児内科 2003; 35 (増刊号) : 1143-6.
- 11) 臼杵憲祐, 他. 抗菌薬による副作用 血液障害. 日臨 2003; 61 (増刊号 3) : 39-49.
- 12) Eisenkraft JB. Pulse oximeter desaturation due to methemoglobinemia. *Anesthesiology* 1988; 68: 279-82.

Abstract

A case of diaphenylsulfone-induced methemoglobinemia concurred with bronchial asthma

Maiko Asakuma^{a,d}, Masanori Yokoba^{b,d}, Ken Katono^{c,d}, Akira Takakura^{c,d},
Masato Katagiri^{b,d} and Noriyuki Masuda^{c,d}

^a Kitasato University Graduate School of Medical Sciences

^b Clinical Physiology Laboratory, School of Allied Health Sciences, Kitasato University

^c Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, Kitasato University

^d Respiratory Medicine, Kitasato University Hospital

A 50-year-old woman had her first episode of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) at the age of 19. She was first treated with prednisolone (PSL); however, it was found to be ineffective. She was then treated with vincristine, immunoglobulin preparations, danazol, cyclosporine, and splenectomy for refractory ITP. Lastly, she was administered PSL and diaphenylsulfone (DDS). She had felt dyspnea at night, about one month before beginning to take DDS. Approximately 2 months after beginning to take DDS, she complained of dyspnea, orthopnea, and wheezing and was admitted to our hospital with a diagnosis of bronchial asthma. Oxygen therapy and PSL, aminophylline, and salbutamol inhalation were administered to the patient, but she still complained of dyspnea, and cyanosis and oxygen desaturation on the SpO₂ profile were observed. After her platelet count had increased to sufficient levels, a blood gas analysis was performed. It revealed a difference between SpO₂ (92%; O₂ at 3 L/min) and SaO₂ (97.6%) or PaO₂ (110.5 Torr) with 4.0% of methemoglobinemia. We decided to discontinue DDS. Her symptoms and the difference between SpO₂ and SaO₂ improved immediately. Moreover, the methemoglobin level in the blood was reduced to a normal level. Respiratory physicians must be made aware that DDS can induce methemoglobinemia.