

# 生後20日の乳児にみられたフェナセチンによる と思われる溶血性貧血の1例

昭和36年4月5日 受付

信州大学医学部小児科学教室

(主任: 吉田 久教授)

尾 沢 彰 宣 小 野 元 見

## Acute Hemolytic Anemia Possibly Due to Phenacetin in Twenty-Day-Old Infant

Akinobu OZAWA and Motomi ONO

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,  
Shinshu University

(Director: Prof. Hisashi YOSHIDA)

### は し が き

溶血性貧血はその成因より外因性のものと内因性のものに大別できる。何れも種々の原因によつて起るが、外因性溶血性貧血の一つとして薬物によるものをあげうる。われわれは生後20日の乳児で、おそらくフェナセチンによると思われる溶血性貧血の症例を最近経験した。このような例はまれと思われるので簡単に報告する。

### 症 例

○井 ○, 生後20日, 男児, (60177)

主 訴: チアノーゼ。

家族歴: 患者は第2子, 第1子は出生直後仮死状態のまま死亡した。母は先天性心疾患を有し, 鉄欠乏性貧血として治療中とのことである。家族に薬物過敏性を有するものはない。

既往歴: 分娩予定日より5日早く早期破水にて出生, 生下時体重は2950gmで, 黄疸は生後第3日より現われ, 中等度の強さで2週間後には消失したという。母乳栄養児である。

現病歴: 昭和35年5月5日朝, 37.6°Cに発熱し, 某医より気管支炎と診断され解熱剤の投与をうけた。当日, 昼, 夕, 翌6日朝と3回服用したところ, 6日午前10時より呼吸促進がおこり, 口唇にチアノーゼが出現し, 午後には全身にひろがった。始め, 軽度の咳嗽があるだけで元気はよかつたが, 昼過ぎからは哺乳時に嘔吐がみられるようになり, 午後5時, 全身の強直性痙攣, 無呼吸, 四肢強直, 眼球上方固定があらわれ, 全身灰黒色をおびた状態で午後6時入院した。

現 症: 栄養中等度, 体重 3310gm, 顔貌や苦悶

状, 全身灰黒色でチアノーゼは指先, 爪床まで及ぶ。眼結膜, 黄疸なく, 粘膜炎もない。浮腫, 発疹, 出血斑は認められず, 意識は比較的明瞭, 体温 37.6°C, 脈博170, 整, 緊張比較的良好, 呼吸45, やや不整, 大泉門正常膨隆である。心音純, 心濁音界正常, 両側肺野理学的所見異常なく, 腹部平坦, 緊張良好, 腫瘍は触れない。肝は1横指半触知され, 脾は触れない。頸部リンパ腺も触れない。膝蓋腱反射正常, パピンスキー反射陽性, ケルニツヒ症候陰性, 項部強直陰性。

検査所見: 入院時の血液, 骨髓, 尿, 尿所見は表示のようで, 血液所見として貧血はなく, 白血球増多もみられなかつた。

網状赤血球も特に増加せず, 骨髓所見で, 白血球細胞と赤血球細胞との比は 3.3: 1 で特に赤血球系の増加は認められなかつたが, その後の赤血球数, ヘモグロビン, 網状赤血球は5月11日  $326 \times 10^4$ , 80%, 20%, 5月18日  $299 \times 10^4$ , 78%, 200%, 5月23日  $240 \times 10^4$ , 70%, 50%, 5月29日  $270 \times 10^4$ , 65%, 45%を示して著明な貧血を認め, この間 Heinz 小体は5月8日40%, 5月18日0%を示した。又血清 Meulengracht は5月8日34, 5月23日11を示したが, 5月29日には7となつた。なほブライス・ジョンス曲線は入院時ほぼ正常であつたが, 網状赤血球の増加とともに多少右方移動を示した。クームス試験は陰性であつた。入院時の尿の色調は濃黄色, ウロビリノーゲン陽性, ビリルビン陰性であつた。尿ウロビリノーゲンの定量は行いなかつたが, 尿についてこれを行ひ5月8日より3日間の平均で糞便中のウロビリニン体は1日排泄量 154mg と増加していた。ベックマン分光光度計により患者血液を調べると, 健康人血液の対照に比し, メトヘモグロビンに相当する吸収帯を得た。

入院時検査諸成績  
(○井 ○, 8, 20日)

末梢血		
赤血球数(万)	456	
血色素量(%)	105	
色素系数	1.2	
白血球数	12,000	
白血球百分比(%)	好塩基球	0
	好酸球	2
	骨髓球	0
	後骨髓球	0
	桿核球	7
	分核球	39
網状赤血球(%)	リンパ球	50
	単球	2
網状赤血球(%)	4	
ハイソツ小体(%)	20	

骨髓像	
有核細胞数	220,000
骨髓芽球	1%
前骨髓球	4%
骨髓球	8%
後骨髓球	18%
桿核球	8%
分核球	14%
好酸球	4%
リンパ球	24%
単球	2%
前赤芽球	2%
正赤芽球	15%
巨核球	(+)
M/E	3.3

尿所見	
色	濃黄色
混濁度	清澄
反応	弱酸性
蛋白: ズルフオ	(-)
煮沸	(-)
糖: ニイラシテル	(-)
ウロビリノーゲン	(+)
ビリルビン	(-)
ヂアゾ	(-)
インヂカン	(-)
アセトン	(-)
尿所見	
色	黄褐色
ウロビリン体 (1日排泄量)	154mg

(60177)

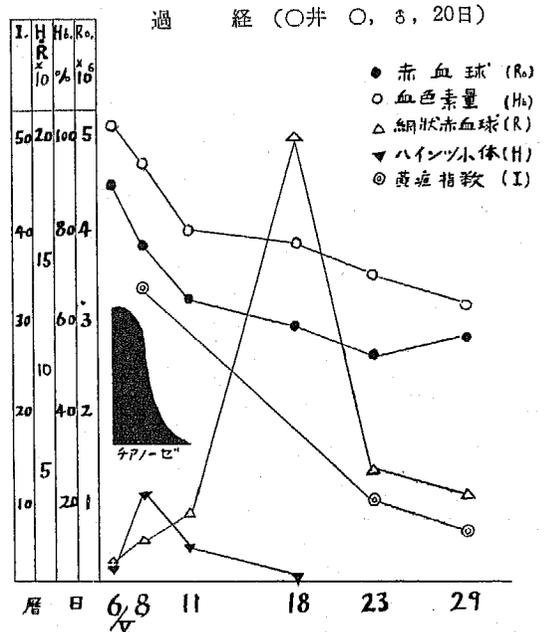
某医より処方された散剤は光輝結晶系の白色粉末で、定性分析によりアニリン基の存在を証明し、ヂアゾ反応陽性よりサルファ剤系薬剤が否定され、確認試験によりフェナセチン陽性を得た。また10%および5%のフェナセチン・ワゼリンによる皮膚貼付試験を谷與教授の方法に準じて行い、48時間後に対照に比し、10%貼付部位に発赤を認めた。

経過および治療: 入院後直ちに下に記したような治療を行つた。来院前認められたという痙攣は来院後は認めなかつたが、チアノーゼ、呼吸促進はひきつゞき続いた。このうちチアノーゼは入院翌日よりやゝ軽くなり、第5日目にはほぼ消失したが、この頃より貧血が明らかとなり、退院時迄つゞいた。チアノーゼ消失とともに呼吸も正常に戻つた。入院後第3日目頃より全身皮膚の軽度の黄色調をみとめ上述のように血清モイレングラハトの一過性上昇をみたが数日間消失した。

この間治療としては入院後直ちに強心剤投与、呼吸促進剤、鼻腔ゾンデによる酸素吸入を行い、前に処方された散剤の内服を中止させ、第2日よりビタミンC大量投与を始めた。当初5日間は連日100mg筋注、その後経口的に250mg投与した。又5月25日より新鮮血の輸血(10~20cc宛3日間に合計50cc)を行つた。

5月29日軽快退院し、その後順調に経過、血液所

見は7月25日: 赤血球数396万、ヘモグロビン80%、9月6日: 同じく412万、83%を呈し、その他にも異常をみなかつた。



(60177)

## 考 察

全身に急激におこつた異常なチアノーゼが短時日で消失し、これとともに黄疸が出現し、ついで貧血を惹起した一連の臨床症状と、網状赤血球の増加、糞便中ウロビリソンの増加より溶血性貧血と診断した。また、赤血球内にハイנטツ小体<sup>①</sup>を認めたことより中毒性因子を考え、血液の分光光学的検索<sup>②</sup>により、メトヘモグロビンに相当する吸収帯を得た。更に服薬した散剤の定性分析<sup>③</sup>でフェナセチンが推定され、貼付試験<sup>④</sup>で陽性の結果を得た。その経過は比較的急速に恢復し従来記載されたフェナセチン中毒によるものに酷似した。以上よりフェナセチンに溶血の原因を求めた。なほ、書信により某医より投薬した薬剤と量につき教示をうけ、1日量0.2gのフェナセチンを3包に分けて与えたとのことであつた。

Wintrobe<sup>⑤</sup>はフェナセチンに含まれる中毒性因子によりメトヘモグロビン血症がおこり、チアノーゼ、頭痛、軽度の呼吸困難、意識障害が生じ、赤血球にハイנטツ小体を形成する溶血性貧血をおこすと述べている。同様のことは、Nelson<sup>⑥</sup>、Feer<sup>⑦</sup>の成書にもみられる。林<sup>⑧</sup>は、フェナセチン投与により顔面蒼白、呼吸困難をきたした4ヶ月男児の溶血性貧血の例を報告し、松本<sup>⑨</sup>らは、フェナセチンを含む解熱剤を内服後、異常なチアノーゼをおこした30才女子のメトヘモグロビン血症の例を報告している。Jasinski<sup>⑩</sup>らはフェナセチン常用による溶血性貧血を観察している。

メトヘモグロビン血症は先天性のものと、2次的のものがあるが、先天性のものは稀でDouglas<sup>⑪</sup>らにより1912年始めて報告され、最近ではBenjamin<sup>⑫</sup>によれば報告されたものは30例に過ぎないという。2次的のものはアミノ系、ニトロ系の薬剤などより惹起される。アニリン色素の皮膚接触による本症の発生は、Pickup<sup>⑬</sup>、Kagan<sup>⑭</sup>が新生児、未熟児らについて報告している。異常血色素によるものは他にスルフヘモグロビン血症があり、原因としてメトヘモグロビン血症と同様、フェナセチン、アセトアニリドがあげられている<sup>⑯</sup>。Telfer<sup>⑰</sup>らはアセトアニリドによるものを報告している。この場合には半数に便秘がともない。このため腸内に硫化水素の生成が高まる。メトヘモグロビン血症の症状は、酸素飽和度の低下による無酸素状態と、これをおこした物質の副作用によるといわれ、異常なチアノーゼに、血液のチョコレート色調をともない。数日で消褪するならば本症を疑える。数ヶ月にわたり持続するならば、スルフヘモグロビン血

症をむしろ疑うべきであるという<sup>⑱</sup>、メトヘモグロビン血症はサルファ剤でも惹起されるが、冠木<sup>⑲</sup>はサルファ剤によると思われる溶血性貧血の1例を報告している。フェナセチンによる溶血機序はまだよく解明されていないが、Jasinski<sup>⑩</sup>はトリニトロトルオールまたは、鉛中毒と同様の機序で発生すると推測している。

一般に薬剤による溶血性貧血は、但馬<sup>⑳</sup>によると、1) 薬剤過敏症によるもの、2) 先天性の赤血球欠陥に過敏症を伴うもの、3) 血液毒によるもの、に分類される。谷奥教授<sup>㉑</sup>は皮膚反応が陽性を呈する時に、その結果が実際 toxic な反応か allergic な反応かの区別は容易でないとして述べている。われわれの症例は、えられた諸所見と主治医よりの来信を参考とすれば、フェナセチンに対する一種の過敏症で、おそらく特異体質に基く可能性が大きいと考える。

治療としては、Nelson<sup>⑥</sup>は原因となつた薬剤の投与を中止し、酸素、輸血、交換輸血の他メチレンブルーの投与、アスコルビン酸の大量投与が有効であると述べている。メチレンブルーやアスコルビン酸は、メトヘモグロビンをヘモグロビンに変換させる作用があり、診断的検査としても、治療としても応用される。アスコルビン酸は200~500mgの連日大量投与でメトヘモグロビン濃度を40%から10%に還元させる。メチレンブルーは静注で体重1kgあたり1~2mgの量を、経口的には3~5mgの量を与える。前者は直接還元剤として、後者は酸素系活動の促進作用がある。後者は相当つよい副作用があるというから<sup>㉒</sup>、アスコルビン酸が治療法として適しているとされる<sup>㉓</sup>。われわれの症例もこれらの治療により良好の経過をとつた。

## む す び

生後20日の男児のフェナセチン内服によると思われる溶血性貧血の1治験例を報告した。本症例は突然現れた高度のチアノーゼを主訴として来院し、その後貧血と軽度の黄疸を認めたが酸素吸入、ビタミンC投与、輸血を主とする治療により急速に恢復した。

御指導と御校閲を頂いた吉田教授、御助言頂いた赤羽講師に謝意を表す。又種々御便宜を与えられた本学皮膚泌尿器科学教室に感謝する。本症例は第18回日本小児科学会甲信地方会において報告した。

## 文 献

- ①三吉野産治：熊医誌，33：1817，昭34。 ②江上不二夫・他：標準生化学実験，文光堂，118，昭28。

- ③野崎泰一・他：有機定性分析法，医歯薬出版，昭31。  
 ④谷奥喜平・他：臨床と研究，37：178，昭35。  
 ⑤Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology, Lea & Febiger, Philadelphia, 621, 1956. ⑥Nelson, W. E.: Textbook of Pediatrics. 7th Ed. Saunders Co. Philadelphia. 953, 1383, 1959.  
 ⑦Feer, E.: Lehrbuch der Kinderheilkunde. 12 auf. 144, 1939. ⑧林 守田：慈医誌，72：820，昭32. ⑨松本晉三・他：臨内小，12：53，昭32。  
 ⑩Jasinski, B. et al.: Schweiz. Med. Wschr., 80: 681, 1113, 1950. ⑪Baikie, A. G. et al.: Brit. Med. Jou., July 10: 73, 1954. より引用. ⑫Benjamin, M. et al.: J. A. M. A., 149: 258, 1952. ⑬Pickup, J. D. et al.: Lancet, July 18: 118, 1953. ⑭Kagan, B. M. et al.: J. Pediat, 34: 574, 1948. ⑮Telfer, B. et al.: J. A. M. A., 149: 1538, 1952. ⑯冠木宏之：小児科診療，22: 1506，昭34. ⑰但馬 浩：日血会誌，23：188，昭35.