

## 糖尿病性足潰瘍の治療中に薬剤性免疫性溶血性貧血を来した1例

千種 尚紀 鈴木 沙知 福井 剛志 森山 柁純

静岡赤十字病院 形成外科

**要旨**：症例は52歳女性。糖尿病性足潰瘍にて左母趾・第2趾切断術後の既往歴がある。今回、左第3趾に潰瘍の再発を認めたため、血管内治療および足趾切断術を施行し治療経過は良好であった。しかし、術後11日に高度貧血による意識障害を認めた。明らかな出血源は認めなかったが、輸血前検査で不規則抗体陽性、直接Coombs試験陽性となったため、薬剤性免疫性溶血性貧血の診断に至った。原因薬物と考えられるPiperacillinを中止したところ速やかに直接Coombs試験と間接Coombs試験陰性となり、貧血も改善した。

糖尿病性足潰瘍の治療中に抗生剤が原因と思われる薬剤性免疫性溶血性貧血に対して、被疑薬中止して良好な経過を得た1例を経験した。薬剤性免疫性溶血性貧血は稀な疾患ではあるが、抗菌薬、降圧剤など身近な薬剤での報告もあり、注意が必要である。

**Key words**：糖尿病性足潰瘍, 閉塞性動脈硬化症, 薬剤性免疫性溶血性貧血

### I. はじめに

糖尿病性足潰瘍は糖尿病合併症のひとつであり、特に虚血肢（以前は閉塞性動脈硬化症：Arterio-Sclerosis Obliterans；ASO，末梢動脈疾患：Peripheral Arterial Disease；PAD，重症下肢虚血：Critical Limb Ischemia；CLIなどと呼ばれていたが現在は「包括的高度慢性下肢虚血：Chronic limb threatening ischemia；CLTI」で統一）を合併する場合、未治療や不適切な治療によって難治性となり重症化することが多く、下肢切断を余儀なくされることも多い。下肢切断は精神的にも肉体的にもダメージが大きく、高齢者の場合など義足作成が困難な場合には日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）の著明な低下につながりやすい。また糖尿病性足潰瘍による下肢切断後の生命予後は不良で5年生存率は40～60%との報告もあり、大切断を回避しADLを低下させない早期治療介入が望まれる。糖尿病性足潰瘍が難治性となる主な原因は①末梢血管閉塞による虚血②血糖コントロール不良による易感染からの局所・全身感染症である。当院での治療方針は、①に対して経皮的血管内治療（Endo Vascular

Treatment：EVT）またはバイパス手術で血行再建を施行後②に対して潰瘍部のデブリードマン（壊死組織の除去）を施行する。足趾病変の場合で骨髓炎を疑うなどの場合には下肢切断回避する救肢治療のために小切断（足趾切断）を選択し早期治癒、早期リハビリ開始にてADL低下予防を目指すことも多い。また、糖尿病性足潰瘍の患者さんは、足潰瘍以外にも糖尿病をはじめ心血管・脳血管系の基礎疾患を合併することが多く、救肢の治療適応を含め治療前の全身状態について十分な評価、管理が重要である<sup>1)</sup>。

今回、我々は糖尿病性足潰瘍に対して救肢目的に入院加療中、薬剤性免疫性溶血性貧血が原因で急変をきたした症例を経験した。薬剤中止で症状は速やかに改善したが、薬剤性免疫性溶血性貧血は比較的稀な疾患であり診断に苦慮したため文献的考察を加えて報告する。

### II. 症例

【患者】52歳，女性。

【主訴】左足趾痛

【既往歴】糖尿病，陳旧性心筋梗塞，脂質異常症，

CLTIによる左母趾・第2趾切断術後

【現病歴】

受診1週間前より左第3趾先端に潰瘍を自覚した。徐々に趾全体が黒色化し、疼痛が増悪してきたため当院救急外来を受診した。

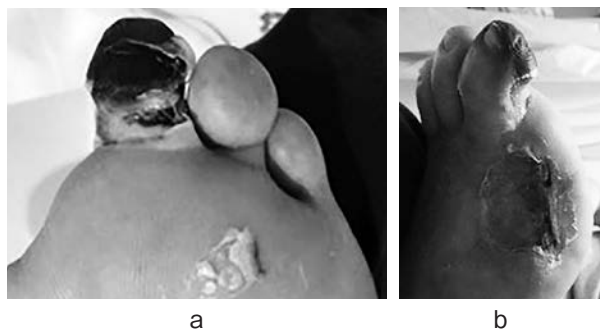


Fig. 1 初診時所見  
a：足底側より b：内側より 左母趾，第2趾切断後第3趾に全周性の壊死を認める

【来院時現症】身長164cm，体重55kg，体温37.2度，血圧185/104mmHg，脈拍119/分，左第3趾底側を中心とした黒色壊疽を認め，対側肢に比べ冷感が強く，左足背動脈は触知不可であった (Fig.1).

【来院時検査所見】WBC 8060/ $\mu$ l，CRP 6.25mg/dlと炎症反応の上昇を認めた。HbA1c 7.9%と血糖コントロール不良だった。その他腎機能，肝機能，凝固能に異常は認めなかった。

【血流評価】足関節上腕血圧比 (Ankle brachial pressure index; ABI) 右0.74/左評価困難，皮膚組織灌流圧 (Skin perfusion pressure; SPP) 左足背15mmHg，左足底19mmHgと左虚血肢 (CLTI) を疑う所見であった。

【創部培養結果】*Pseudomonas aeruginosa* 4+，*Staphylococcus coagulase negative* 少数

Table 1 Wifl分類

Wound				Ischemia				
Grade	潰瘍	部位	壊死	Grade	ABI	足関節血圧 (mmHg)	足趾血圧, tcPO <sub>2</sub> (mmHg)	SPP(mmHg)
	深さ							
0	-	-	-	0	≥0.80	>100	≥60	≥66
1	I (表層のみ)	どの部位でも	-	1	0.60~0.79	71~100	40~59	37~65
	II,III (深層まで)							
2	I (表層のみ)	踵	-	2	0.40~0.59	51~70	30~39	23~36
	II,III (深層まで)							
3	II,III (深層まで)	踵を除く	趾	3	≤0.39	<50	<30	<23
	II,III (深層まで)							

foot Infection

Grade	局所感染	全身感染 (SIRS)
0	-	-
1	皮膚, 皮下組織(限局: 潰瘍周囲の発赤 0.5~2.0cm)	-
2	皮膚, 皮下組織(広範囲: 潰瘍周囲の発赤>2.0cm), 深部(膿瘍, 骨髓炎, 筋膜炎)	-
3	+	+

Stage	Stage1	Stage2	Stage3	Stage4
下肢切断リスク	非常に低い	低い	中等度	高い
Wiflスコア	W0 I0 fl0,1	W0 I0 fl2	W0 I0 fl3	W0 I1,2,3 fl3
	W0 I1 fl0	W0 I1 fl1	W0 I2 fl1,2	W1 I1 fl3
	W1 I0 fl0,1	W0 I2 fl0,1	W0 I3 fl1,2	W1 I2,3 fl2,3
	W1 I1 fl0	W0 I3 fl0	W1 I0 fl3	W2 I0 fl3
		W1 I0 fl2	W1 I1 fl2	W2 I1 fl2,3
		W1 I1 fl1	W1 I2 fl1	W2 I2 fl1,2,3
		W1 I2 fl0	W1 I3 fl0,1	W2 I3 fl0,1,2,3
		W2 I0 fl0,1	W2 I0 fl2	W3 I0 fl2,3
			W2 I1 fl0,1	W3 I1,2,3 fl0,1,2,3
			W2 I2 fl0	
		W3 I0 fl0,1		

【経過】CLTIを評価するWound Ischemia foot Infection (WIFI) 分類 (table.1) ではW1 I3 fI2 Stage 4と下肢切断リスクは最も高かったが、若年であり救肢に対する強い希望があったため治療を予定した。血糖コントロールとともに潰瘍の局所感染に対してエンピリックに抗菌薬 (Cefazolin, Daptomycin) を開始し、創培養の薬剤感受性よりPiperacillin (PIPC) に変更した。下肢血行再建は冠動脈に3枝病変があり全身麻酔はリスクが高いため、また血管病変もGLASS分類 stage 2(解剖学的難易度)と高くないことより、バイパス手術ではなくEVTを選択、前脛骨動脈、膝窩動脈に対して血管拡張術を施行した (Fig.2)。

同日壊疽部分 (基節骨骨頭まで) 切除し、感染コントロールができたことを確認し5日後より局所陰圧閉鎖療法 (KCI社VAC®-125mmHg) を施行した。入院後から慢性炎症に伴う貧血で貧血がHb8mg/dl程度まで進行していたが、術前に赤血球濃厚液 (Red cell concentrate : RCC) を2単位輸血し、対応していた。術後11日目の朝に気分不快感の訴えがあり、朝食摂取後嘔吐を認め (残渣のみ、吐血なし)、意識レベルが低下した (GCS E2V2M4)。血液検査でHb 7.3mg/dlと貧血の進行を認め、造影Computed Tomography (CT) 撮影したところ、明らかな意識レベルの低下を認める所見や出血を疑う所見は認めなかった。血液検査



Fig. 2 EVTによる血行再建  
a : 治療前 b : 治療後

Table 2 治療経過

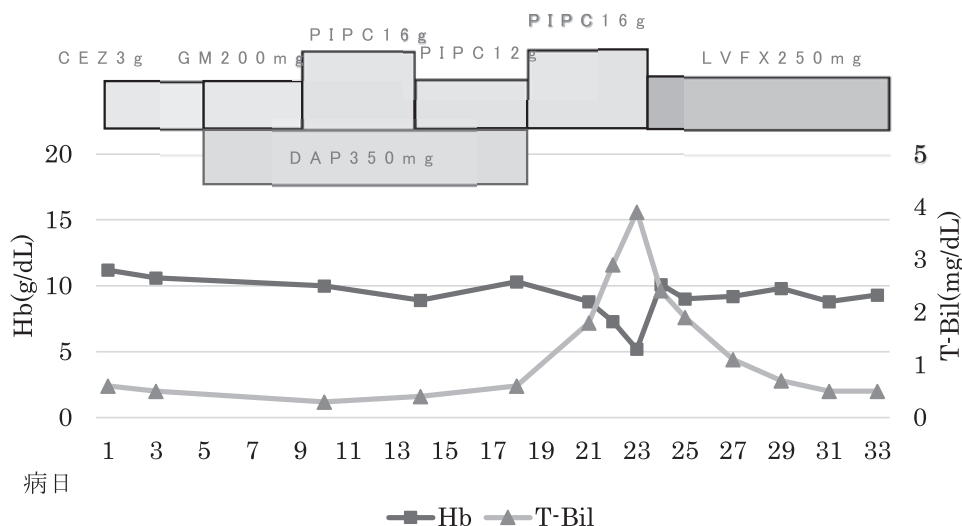




Fig. 3 術中初見  
隣接第4趾からのfillet toe flapの術前デザイン



Fig. 4 術後27日目

を再検したところ Hb 5.2mg/dlとさらに貧血が進行しており、意識レベルの低下の原因であると考えた。貧血の原因は不明であったが対症療法として輸血しようとしたところ、輸血前検査で不規則抗体陽性、直接Coombs試験陽性となった。溶血性貧血疑いで血液内科へコンサルトし薬剤性免疫性溶血性貧血の診断に至った。原因薬物と考えられるPIPCを中止し、Levofloxacin (LVFX)へと変更した。RCC4単位輸血施行したところ速やかに貧血は改善した (Table.2)。その後再度貧血を認めることなく、潰瘍部は隣接第4趾外側の指動脈を茎としたfillet toe flapにて閉創 (Fig.3)後、潰瘍も治癒し自立歩行で自宅退院となった (Fig.4)。これ以上の潰瘍再発予防のためフットウェア作成とともに入院中よりフットケア指導を徹底して外来にて経過観察中である。

### Ⅲ. 考 察

薬剤性免疫性溶血性貧血は極めて稀な疾患であり、正確な発症頻度は不明だが、100万人に1人と言われている<sup>3)</sup>。原因薬剤は抗菌薬 (42%)、抗炎症薬 (15%)、抗癌剤 (11%) によるものが多い。抗菌薬ではセフェム系、βラクタム系が多く、それ以外ではH2受容体拮抗薬で報告がある<sup>4)</sup>。

薬剤性溶血性貧血は免疫機序から非免疫型と免疫型に分類される<sup>5)</sup>。非免疫型は赤血球代謝障害による溶血性貧血である。抗マラリア剤、サルファ

剤などの酸化剤を大量投与することにより引き起こされる。

免疫型は機序から4つの型に分類される。ハプテン型、免疫複合体型、自己免疫型、非特異的蛋白吸着型の4つである<sup>3)</sup>。

ハプテン型は薬剤が赤血球膜に結合し、これに対して抗体 (主にIgG抗体) が産生し、脾臓で赤血球を破壊することで溶血性貧血を引き起こす。原因薬剤としてペニシリン系が代表的である。被疑薬を投与後7~10日で発症し、被疑薬を中止後数日~2週間で消失すると報告されている<sup>5)</sup>。

免疫複合体型は薬剤そのものに対して抗体が産生され、薬剤+抗体が赤血球膜に結合し、さらに補体が結合することで血管内溶血が起こる。原因薬剤として第2, 3世代セファロsporin系が代表的である。投与後数分~数時間で発症し、重症の溶血発作を引き起こす<sup>6)</sup>。

自己免疫型は薬剤により赤血球に対する自己抗体が産生され、溶血を引き起こす。原因薬剤としてαメチルドバが代表的である。慢性リンパ性白血病に対するフルダラビンを使用中に激しい溶血を生じた報告もある。被疑薬投与後1~2週間で発症することが多い。

非特異的蛋白吸着型は薬剤が赤血球膜に作用し、免疫グロブリンを含む蛋白が赤血球に吸収され、赤血球寿命の短縮を来す。原因薬剤としてβラクタマーゼ阻害薬、プラチナ製剤などが代表的

である。

本症例では第23病日にHb 5.2mg/dlと急激な貧血を来し、間接優位のビリルビン、LDHの上昇、ハプトグロビンの低下を認めたことから溶血性貧血と診断された。間接クームス陽性だったことから自己免疫性溶血性貧血と診断された。自己免疫性溶血性貧血の原因として膠原病、感染、リンパ増殖性疾患などが鑑別に挙げられたが、血液検査、画像検査からは否定的だった。除外的に薬剤性免疫性溶血性貧血が鑑別に挙げられた。原因薬剤として第4病日から投与されているPIPCが疑われた。本症例ではPIPC投与後約1週間後から溶血症状が出現していた。そしてPIPC中止6日後には直接Coombs試験と間接Coombs試験陰性となり、貧血も改善した。以上の経過からハプテン型と矛盾しないと考えられた。本症例では被疑薬の中止で貧血は改善したが、溶血症状が強い場合にはステロイド投与も検討される<sup>3)</sup>。薬剤性免疫性溶血性貧血は起因薬剤を中止することで改善するが、少量であっても同一薬剤の再投与および同系統の薬剤投与は禁忌との報告がある<sup>4)</sup>。

薬剤性免疫性溶血性貧血は稀な疾患ではあるが、抗菌薬、降圧剤など身近な薬剤での報告もあり、注意が必要である。患者の貧血を認めた際には溶血の有無、薬剤が原因である可能性も念頭に置き、精査することが重要である。

#### IV. 結 語

糖尿病性足潰瘍の治療中に発症した薬剤性免疫性溶血性貧血に対して、被疑薬中止して良好な経過を得た1例を経験した。

#### 文 献

- 1) 尹浩信, 立花隆夫, 井上雄二ほか. 日本皮膚科学会ガイドライン創傷・褥瘡・熱傷ガイドライン3. 糖尿病性潰瘍・壊疽ガイドライン. 日皮会誌 2017; 127: 1995.
- 2) Conte MS, Bradbury AW, Kolh P et al. GVG Writing Group. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. J Vasc Surg 2019; 69 (6S): 3S-125S.
- 3) 池田和真. 薬剤性の単一血球系の減少薬剤性貧血. 血液フロンティア 2006; 16: 1607-15.
- 4) Garratty G. Drug-induced immune hemolytic anemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2009; 73-9.
- 5) 小林尚明. 薬剤による貧血. 小児診療 2009; 72: 368-76.
- 1) 厚生労働省, 重篤副作用疾患別対応マニュアル: 薬剤性貧血 [internet] <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1f05.pdf> [accessed 2021-09-18]

---

連絡先: 千種尚紀; 静岡赤十字病院 形成外科

〒420-0853 静岡市葵区追手町8-2 TEL (054) 254-4311