

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
1	男 70代	C型代償性肝 硬変 (糖尿病)	ダクルイン ザ錠: 60mg スンベプラ カプセル: 200mg 43日間	<p><b>薬物性肝障害, 肝不全</b> 前治療歴: なし 既往歴: 食道静脈瘤, 肝細胞癌 (RFA*後), 食道静脈瘤硬化療法, 食道静脈瘤結紮術</p> <p>投与開始約10 年前 C型慢性肝炎と診断。</p> <p>投与開始日 ダクルインザ錠60mg 1日1回及びスンベプラカプセル100mg 1日2回の2剤併用療法開始。代償性肝硬変で腹水なし。門脈圧亢進併発症の予防のためにスピロラク톤を投与していた。</p> <p>投与43日目 (投与中止日) AST: 1,312IU/L, ALT: 1,082IU/L, LDH: 540IU/L, ALP: 764IU/L, 総ビリルビン: 3.2mg/dLと肝機能障害を認め, 入院。自覚症状なし。 ダクルインザ錠及びスンベプラカプセル投与中止。</p> <p>中止4日後 ステロイドパルス (ハーフ) 療法 (メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム, 500mg/日) 開始 (投与中止6日後まで)。</p> <p>中止7日後 プレドニゾロン内服投与30mg/日開始。肝機能は徐々に改善。</p> <p>中止12日後 プレドニゾロン内服投与20mg/日に減量。</p> <p>中止14日後 38.4度の発熱。 胸腹部CTスキャン: 左肺上葉に空洞を伴う浸潤影あり。左肺膿瘍出現。 スルバクタムナトリウム・アンピシリンナトリウム点滴6g/日の投与開始 (投与中止24日後まで)。</p> <p>中止16日後 肺膿瘍の合併のため, プレドニゾロン減量 (10mg/日)。アルブミンと利尿剤にて, 腹水と浮腫をコントロール (投与中止18日後まで)。</p> <p>中止19日後 プレドニゾロン投与終了。解熱, 炎症反応は改善。</p> <p>中止22日後 胸部CT: 空洞を伴う浸潤影やや拡大。左肺に炎症性変化と思われる新たな浸潤影が出現。腹水増加傾向。</p> <p>中止30日後 腹水コントロール不良のためアルブミン投与+利尿剤点滴へ変更。適宜腹水穿刺施行。 肺の浸潤影精査のためにβ-Dグルカン測定。β-Dグルカン: 163pg/mL, アスペルギルス抗原: 陰性, クリプトコッカス抗原: 陰性, 心エコー: septic embolismなし</p> <p>中止36日後 ミカファンギンナトリウム150mg点滴静注開始。その後発熱再燃なく経過し炎症反応も順調に低下。</p> <p>中止38日後 体重, 腹水は増加傾向。下肢浮腫の改善認めなかったため, トルバタン投与開始。</p> <p>中止42日後 胸部CT: 左上葉の空洞影は縮小傾向。新たな病変の出現は認めず。</p> <p>中止43日後 利尿剤は内服へ変更。</p> <p>中止48日後 AST, ALT値改善, また肺膿瘍も改善し, 本人の希望もあり, 退院。抗真菌剤の投与中止。</p> <p>中止51日後 意識レベルが悪化。</p> <p>中止53日後 反応性が低下し, 緊急搬送後。肝不全をメインとした全身状態の悪化を認め, 緊急入院。 集学的加療 (開始液, 肝不全用アミノ酸製剤, ドパミン塩酸塩, フロセミド) 開始。 意識: II-10/JCS, アンモニア: 154μg/dL, ECG (安静時): 正常洞調律。 胸腹部CT: 肝の萎縮及び大量腹水の所見, 左肺野に空洞病変 (大きな肺炎像なし)</p> <p>中止55日後 全身状態は急速に悪化し, 19:00死亡。死因は肝不全。剖検は未実施。</p>

臨床検査値

	開始 102日前	投与 開始日	投与 16日目	投与 29日目	投与 43日目 (中止日)	中止 7日後	中止 16日後	中止 31日後	中止 46日後	中止 53日後
AST (IU/L)	79	46	25	44	1,312	113	26	39	39	103
ALT (IU/L)	102	57	19	44	1,082	499	64	36	36	80
総ビリルビン (mg/dL)	0.9	0.8	0.8	1.1	3.2	4.0	4.1	3.5	4.1	6.2
直接ビリルビン (mg/dL)	0.4	—	—	—	—	2.6	3.0	2.7	2.9	—
γ-GTP (IU/L)	23	20	19	43	59	55	30	18	13	—
ALP (IU/L)	496	622	363	456	764	685	458	423	534	382
LDH (IU/L)	191	192	176	195	540	236	254	203	314	373
アルブミン (g/dL)	3.5	3.4	3.2	3.0	3.0	2.8	2.2	2.9	2.3	—
尿素窒素 (mg/dL)	15	—	—	—	—	32	40	28	30	56.2
血中クレアチニン (mg/dL)	0.63	0.67	0.62	0.62	0.65	0.61	0.61	0.64	—	1.25
アンモニア (μg/dL)	—	36	—	—	—	22	20	31	44	154
CRP (mg/dL)	<=0.1	<=0.1	<=0.1	0.51	0.35	0.12	5.66	0.51	0.13	0.21
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	3,430	3,210	3,260	5,350	6,320	11,600	25,190	8,870	11,610	13,960
血小板数 (×10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	6.5	6.3	5.4	8.0	5.8	7.3	5.5	4.7	9.7	5.9
PT (%)	80	—	—	—	—	39	46	50	49	26.9
INR	1.15	—	—	—	—	2.04	1.77	1.64	1.68	2.25
HCV RNA (Log IU/mL)	—	4.5	検出せず	検出せず	—	—	検出せず	—	—	—

併用薬：ウルソデオキシコール酸，グリメピリド，シタグリプテンリン酸塩水和物，メトホルミン塩酸塩，シメチジン，スピロラクトン，ロラタジン，テブレノン

\*：RFA=ラジオ波焼灼療法

No.	患者		1日投与量 投与期間	副作用
	性・ 年齢	使用理由 (合併症)		経過及び処置
2	女 80代	C型代償性肝硬 変 (高血圧症, 喘 息, 橋本病)	ダクルイン ザ錠: 60mg スンベプラ カプセル: 200mg 90日間	<p><b>腹水</b></p> <p>既往歴: 上腕骨骨折</p> <p>投 与 開 始 日 ダクルインザ錠60mg 1日1回及びスンベプラカプセル 100mg 1日2回の2剤併用療法開始。</p> <p>投 与 3 6 日 目 アレルギー性肝障害が発現。</p> <p>投 与 4 3 日 目 AST: 81, ALT: 65, EOS: 8.5と軽快傾向。</p> <p>投 与 5 1 日 目 頃 両下肢浮腫が発現。</p> <p>投 与 7 1 日 目 全身浮腫となり, フロセミド錠1錠, スピロラクトン錠0.5 錠内服開始。</p> <p>投 与 8 3 日 目 腹水高度貯留, 胸水軽度貯留, 呼吸障害で入院。酸素2L/分, フロセミド錠の内服を中止してフロセミド注2AP施行。</p> <p>投 与 8 4 日 目 ALB: 2.6, 尿量4,540mL/日。フロセミド注を中止してフロセ ミド内服再開。スピロラクトン錠内服中止し, トルバプタ ン錠1錠内服開始。</p> <p>投 与 8 5 日 目 尿量減少(840ml/日)。橋本病のため, レボチロキシナト リウム水和物50<math>\mu</math>g<math>\times</math>0.25錠開始。</p> <p>投 与 8 6 日 目 尿量420mL/日。</p> <p>投 与 8 7 日 目 ALB: 2.4。人血清アルブミン50mLを5日間点滴。酸素: 6 L/分, PaO<sub>2</sub>: 60.3。</p> <p>投 与 8 9 日 目 酸素マスク8L/分, 軽度胸水貯留, 無気肺。フロセミド錠の 内服を中止し, フロセミド注(40mg/24h)開始。スピロノ ラクトン1錠内服開始。</p> <p>投 与 9 0 日 目 ダクルインザ錠及びスンベプラカプセルの内服中止(計12週 (投与中止日) 6日間投与)。腹水穿刺にて3,850mL排出。尿量3,250ml/日。 PaO<sub>2</sub>: 58.5。酸素8L(リザーバーマスク)。</p> <p>中 止 3 日 後 一時SpO<sub>2</sub>: 91。酸素10L/分(リザーバーマスク)。</p> <p>中 止 4 日 後 酸素8L/分。</p> <p>中 止 6 日 後 フロセミド注(30mg/24h)開始。</p> <p>中 止 7 日 後 フロセミド注を中止し, フロセミド錠40mg, トルバプタン 7.5mg再開。酸素5L/分。</p> <p>中 止 8 日 後 酸素3L/分。</p> <p>中 止 9 日 後 トルバプタン中止。フロセミド錠を20mgに減量, スピロノラ クトン中止。酸素3L/分。</p> <p>中 止 1 7 日 後 腹水は軽快。</p> <p>中 止 2 1 日 後 酸素吸入中止。浮腫は軽快。呼吸不全及びアレルギー性肝障 害は回復。 ダクルインザ錠, スンベプラカプセルの再投与なし。</p>

臨床検査値

	投与開始28日前	投与36日目	投与83日目	投与90日目 (投与中止日)	中止20日後
AST (IU/L)	54	125	68	33	28
ALT (IU/L)	40	82	49	23	15
総ビリルビン (mg/dL)	1.4	2.0	3.1	1.8	1.3
γ-GTP (IU/L)	31	42	19	12	14
ALP (IU/L)	526	559	407	202	275
LDH (IU/L)	340	392	597	348	301
アルブミン (g/dL)	3.8	3.4	3.4	2.7	2.7
白血球数 (/mm <sup>3</sup> )	4,300	4,400	6,200	3,800	2,300
好酸球 (%)	—	14.0	2.8	12.0	4.8
血小板数 (× 10 <sup>4</sup> /mm <sup>3</sup> )	10.9	10.4	9.5	6.5	7.1
PT (%)	90.4	80.7	71.7	64.9	—
INR	1.06	1.11	1.18	1.24	

併用薬：カンデサルタンシレキセチル，ラベプラゾールナトリウム，ウルソデオキシコール酸，ニフェジピン，プロチゾラム，エチゾラム，イソロイシン・ロイシン・パリン，モンテルカストナトリウム，サルメテロールキシナホ酸塩・フルチカゾンプロピオン酸エステル