

症例の概要

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	女 70代	高尿酸血症 (高血圧, 骨粗鬆症, 喘息, 慢性心不全)	300mg 約1ヶ月間	<p>薬剤誘発性過敏症症候群, 劇症1型糖尿病 生活歴: 喫煙歴なし, 飲酒歴なし, アレルギー歴なし 家族歴: 特記事項なし</p> <p>投与開始日 本剤の投与開始。 投与約1ヶ月目 全身倦怠感, 食欲低下, 両大腿に皮疹が出現。 (入院日) 皮疹は改善するも食欲低下・倦怠感が改善せず, 精査入院。 入院時, 頬粘膜に白苔あり, 頸部に1cm大の軟らかく可動性良好なリンパ節を触知。皮疹, 関節腫脹, 発赤なし。AST/ALT上昇, BUN/Cre上昇, CRP上昇, ジゴキシン血中濃度高値(2.53ng/dL)を認めたが, HbA1c上昇は認めず。</p> <p>入院2日目 食事摂取良好で, ジゴキシン血中濃度, 肝酵素・腎機能はすべて改善傾向。口腔内白苔は口腔内カンジダ疑いとして, フルコナゾールの投与開始。</p> <p>入院4日目 38度以上の発熱が出現し食欲も低下した。腎機能低下があり, 尿量低下も認め, 輸液をしても尿量の増加は得られなかった。身体所見では全身のリンパ節腫脹以外は特記すべき所見なし。</p> <p>入院6日目 血圧低下・尿量低下から敗血症性ショック, 臓器不全を疑い, 血液培養採取後, メロペネム水和物を開始。β-Dグルカンは陰性。</p> <p>入院8日目 解熱が得られず, 左前腕に紅斑様皮疹が出現し, 採血検査で白血球22,000/μL, 異型リンパ球が14%となり, BUN/Cre高値を認めた。血液培養(3set)は陰性, CMV抗原陰性, EBV VCA-IgM(-), VCA-IgG(+), 抗EBNA抗体(+), HHV-6 IgM 10未満, IgG 20倍, sIL2-R 8,620U/mLと高値であり, リンパ節超音波検査で頸部, 腋窩, 鼠径リンパ節の腫大(最大30mm, リンパ門あり), 骨髄穿刺で多彩な異型リンパ球の増加を認め, 胸部から骨盤部CTで明らかな感染巣はなかった。薬疹を疑い, すべての薬剤を中止し, プレドニゾロン20mgを開始。その後, 解熱して食事摂取可能となり腎機能も改善, 自尿も得られるようになったが, 左前腕の皮疹が体幹, 顔面にも広がった。</p> <p>投与中止6日後 再び発熱がみられた。 投与中止8日後 リンパ節生検, 皮膚生検を行い, 薬剤性過敏症症候群を疑いメチルプレドニゾロン1,000mg 3日間のステロイドパルスを開始。皮膚生検, リンパ節生検ではT細胞の活性化を認めたが悪性所見はなく, ウイルス感染などの反応性を疑うとの結果であった。ステロイドパルスにより解熱, 腎機能も改善し, その後はプレドニゾロン40mg/日で投与を継続したところ, 発熱, 皮疹, リンパ節腫脹は改善し, 異型リンパ球は消失した。その後の血液検査でHHV-6 IgG 5,120倍(3週間前20倍)と上昇を認め, 薬剤性過敏症症候群と診断。</p> <p>投与中止77日後 プレドニゾロンを最終的に12.5mgまで漸減して退院。 投与中止96日後 嘔吐が出現。 投与中止97日後 意識障害が出現し救急搬送。その際に著明な血糖上昇, アシデミア, ケトン体上昇を認め, 糖尿病ケトアシドーシスと診断し入院。入院時検査において, 尿ケトン陽性, 随時血糖値1,157mg/dL, HbA1c 8.3%, 尿中Cペプチド2.6μg/日と劇症1型糖尿病の診断基準を満たした。 HLAタイピングではHLA-A A24, A33, HLA-B B54, B58, HLA-DR DR4, DR14, HLA-DRB1*04:05-DQB1*04:01:01, DRB1*14:05:01-DQB1*05:03:01を有しており, 前者は健常対象者と比べて劇症1型糖尿病で高頻度にみられるハプロタイプと思われた。 血糖値はインスリン持続静脈内注射により安定し, 最終的にインスリンリスプロ50mix 10-8-8単位の皮下注射とした。</p> <p>投与中止126日後 近医へ転院。 投与中止132日後 38度の高熱が持続。</p>

投与中止139日後 再入院。入院後痙攣発作が発生，髄液検査所見が細胞数200/3mm<sup>3</sup>，髄液糖63mg/dL，髄液ADA 6.1IU/L，髄液培養陰性の結果からウイルス性髄膜炎と診断し，挿管管理，気管切開を経て2ヶ月後に意識レベルが改善し，胃瘻増設，抜管。その後，尿路感染症，深部静脈血栓症，偽膜性腸炎，原因不明の剥離性皮膚炎を併発し全身状態の管理が困難となった。

投与中止223日後 死亡。

### 臨床検査値

	入院 1日目	入院 2日目	入院 4日目	入院 7日目	入院8日目 (投与中止日)	投与中止 2日後	投与中止 4日後
AST (IU/L)	155	125	68	22	14	14	-
ALT (IU/L)	190	165	112	39	34	25	-
BUN (mg/dL)	50	30	28	33	35	31	-
Cre (mg/dL)	1.59	1.01	1.07	2.09	1.97	1.23	-
CRP (mg/dL)	6.88	3.89	1.2	3.73	3.45	1.19	-
尿量 (mL/日)	-	-	400	200	-	-	4,900
WBC (/μL)	8,800	-	-	-	22,000	-	-
異型リンパ球 (%)	3	-	-	-	14	-	-
随時血糖値 (mg/dL)	130	-	-	-	-	-	-
HbA1c (%)	5.7	-	-	-	-	-	-
尿糖	(-)	-	-	-	-	-	-
尿蛋白	(-)	-	-	-	-	-	-
尿潜血	(-)	-	-	-	-	-	-
尿中ケトン	(-)	-	-	-	-	-	-

	投与中止 6日後	投与中止 7日後	投与中止 8日後	投与中止 10日後	投与中止 69日後	投与中止 87日後	投与中止 97日後
AST (IU/L)	35	-	54	20	-	-	20
ALT (IU/L)	46	-	48	30	-	-	25
BUN (mg/dL)	16	-	18	21	-	-	73
Cre (mg/dL)	0.86	-	0.86	0.75	-	-	2.4
CRP (mg/dL)	0.64	-	0.54	0.79	-	-	0.34
尿量 (mL/日)	-	3,600	-	-	-	-	-
WBC (/μL)	-	-	-	-	-	-	14,900
異型リンパ球 (%)	-	-	-	-	-	-	0
随時血糖値 (mg/dL)	-	-	-	-	-	133	1,157
空腹時血糖値 (mg/dL)	-	-	-	-	81	-	-
HbA1c (%)	-	-	-	-	5.6	-	8.3
GA (g/dL)	-	-	-	-	-	-	35.8
IRI (μU/L)	-	-	-	-	-	-	2.1
CPR (ng/dL)	-	-	-	-	-	-	1.1
尿糖	-	-	-	-	-	-	(4+)
尿蛋白	-	-	-	-	-	-	(±)
尿潜血	-	-	-	-	-	-	(2+)
尿中ケトン	-	-	-	-	-	-	(2+)
尿中CPR (μg/day)	-	-	-	-	-	-	2.6
尿Alb (mg/day)	-	-	-	-	-	-	15.6

### <自己抗体関連検査>

抗GAD抗体：2.4U/mL (弱陽性)

抗IA-2抗体：0.4U/mL (陰性)

ICA：陰性

抗IRI抗体：<0.4%

併用薬：カンデサルタンシレキセチル，アムロジピンベシル酸塩，モンテルカストナトリウム，アレンドロン酸ナトリウム水和物，メチルジゴキシン，ロフラゼブ酸エチル，フルコナゾール，メロベネム水和物