

症例 1 中毒性表皮壊死融解症・薬剤性過敏症症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用										
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置										
1	男 50代	てんかん (外傷性頭蓋 内出血, 不全麻痺, 失語症, 失見当識, 骨粗鬆症, アルコール 性肝炎, 偽関節, 胸水, 肝萎縮)	25mg/日 8日間 連日投与 ↓ 50mg/日 38日間	症候性てんかんに対し、バルプロ酸ナトリウム1,200mg/日が投与されていた。 本剤投与開始日 てんかん発作のため救急外来受診。てんかん治療のため、本剤25mg/日投与開始（バルプロ酸ナトリウム併用下）。 投与開始8日後 本剤を50mg/日に増量。 投与開始20日後 ふらつきのため転倒し、救急外来を受診。この際、発熱及び全身に平滑性丘疹を認めたが、耳介前リンパ節が腫大しているようにみえたため、風疹罹患が疑われた。 投与開始36日後 神経内科外来受診時、患者本人からの皮疹の訴えはなかった。 投与開始43日後 整形外科外来受診時、皮疹ありとして整形外科医が皮膚科に相談し、受診を促した。皮膚科を受診した結果、本剤による副作用と疑われたが、口腔粘膜疹なく、臨床検査値に異常がないため、抗アレルギー薬と外用ステロイド治療にて経過をみることにした。皮膚科医は患者に再来院を指示した。 投与開始46日後 皮膚科医と主治医の協議により本剤を中止することを決定し、患者に中止を指示。 投与開始49日後 その後の皮膚科再来における経過観察にて皮疹終息傾向。 投与開始53日後 皮疹消失。皮疹の転帰は回復。 投与開始64日後 主治医受診時、皮疹の悪化・発熱あり。患者問診により本剤の中止指示が守られていなかったことが判明した。本剤を中止、入院。 投与中止3日後 皮膚科にて薬剤性過敏症症候群（DIHS（TEN型））に対し、免疫グロブリン療法（2,500mg/日）、ステロイドミニパルス（プレドニゾロン500mg/日）、3日間投与。 投与中止7日後 敗血症合併。メロペネム1.5g/日、トロンボモデュリン アルファ 25,600U/日開始。喀痰培養よりグラム陽性球菌（GPC）4+、血液培養よりGPC+。 投与中止10日後 プレドニゾロン100mg/日へ変更。 投与中止12日後 セファゾリン 6g/日へ変更。皮疹を契機としたMSSA菌血症と確定。 投与中止13日後 血漿交換（投与中止16日後まで）。 投与中止16日後 皮疹改善傾向。 投与中止21日後 セファゾリン投与下にて敗血症性ショックにて血圧低下、バンコマイシン 1g/日、メロペネム 3g/日、トロンボモデュリン アルファ 25,600U/日。ICU入室。呼びかけに対する応答不良、皮膚真っ黒。 投与中止22日後 人アンチトロンビンIII iv開始（投与中止24日後まで）。 投与中止24日後 血液培養より緑膿菌検出。 投与中止26日後 プレドニゾロン80mg/日に減量。皮疹改善傾向として一般床転出。 投与中止33日後 プレドニゾロン70mg/日に減量。循環安定せず、全身状態としては悪化。 投与中止35日後 加療を継続するも、肝不全を発症し、死亡。										
				検査項目名	投与 90日前	投与 開始日	投与 20日後	投与 64日後	中止 3日後	中止 7日後	中止 25日後	中止 26日後	中止 29日後	中止 33日後
				ALT (IU/L)	—	11	—	14	17	16	28	27	24	12
				AST (IU/L)	—	36	—	52	29	38	71	63	57	51
				T-Bil (mg/dL)	1.78	1.93	1.87	1.85	2.67	2.51	7.67	8.96	22.64	29.78
				D-Bil (mg/dL)	—	—	—	—	—	—	—	5.46	18.82	24.48
				ALP (IU/L)	326	473	—	243	166	191	653	532	596	510
				LDH (IU/L)	243	253	—	483	433	514	254	224	339	359
				γ-GTP (IU/L)	16	26	—	27	24	36	—	—	58	43
				WBC (×10 <sup>3</sup> /μL)	6.9	6.9	4.5	10.5	—	8.4	—	—	—	3.2
				CRP (mg/dL)	—	0.20	0.59	2.90	—	14.18	—	—	—	8.85
				PLT (×10 <sup>4</sup> /μL)	6.1	7.4	4.5	4.9	—	6.4	—	—	—	4.7
				Cr (mg/dL)	0.66	0.82	0.83	0.67	—	0.69	—	—	—	2.71
併用被疑薬：ミノドロン酸水和物、バルプロ酸ナトリウム														

症例2 薬剤性過敏症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用	
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置	
2	女 60代	双極性障害 (うつ病, 自殺念慮, 抑うつ症状 増悪)	50mg/日 25日間	<p>投与開始61日前 他院入院, フルボキサミンマレイン酸塩75mg, フルニトラゼパム2mg, レボメプロマジンマレイン酸塩で安定。</p> <p>投与開始23日前 退院。</p> <p>本剤投与開始日 希死念慮が強く, 本剤50mg/日投与開始。</p> <p>投与開始翌日 オランザピン5mg追加, フルボキサミンマレイン酸塩150mgに増量。</p> <p>投与開始8日後 クロミプラミン塩酸塩75mg追加。</p> <p>投与開始19日後 精神的に安定。</p> <p>日付不明 スティーブンス・ジョンソン症候群疑い, 肝機能検査値上昇を発現。</p> <p>投与開始24日後 40℃の発熱, 全身の紅斑が出現。多臓器不全(肝不全, 腎不全)及び, DIHSが発現。</p> <p>投与開始25日後 意識障害(JCS(ジャパコマスケール)II-30)がみられたため, 悪性症候群を疑われて当院へ搬送された。AST:20,323, ALT:7,382, Cr:3.22, BUN:37.4, CK:3,299と肝不全, 腎不全, 敗血症, 甲状腺機能障害, 全身紅斑, 意識障害を認めたため緊急入院。本剤投与中止。</p> <p>投与中止翌日 ステロイドパルス(投与中止3日後まで), 持続血液透析濾過療法(CHDF)/血液透析(HD)を開始, 血漿交換(PE)8回施行(投与中止48日後まで)。</p> <p>投与中止4日後 水溶性プレドニゾン60mg点滴に変更, 減量した(投与中止48日後まで)。</p> <p>投与中止36日後 β-Dグルカン上昇, 再び38℃の発熱と意識障害の悪化が認められた。</p> <p>投与中止42日後 CV(中心静脈)カテーテル先端からカンジダ菌陽性。敗血症で全身状態が悪化。</p> <p>投与中止48日後 死亡。</p> <p>死因:多臓器不全, 劇症肝不全, 薬剤誘発性過敏症候群及び腎不全                      皮膚生検結果:表皮ケラチノサイトの壊死, 表皮内へのリンパ球浸潤あり(投与中止翌日)。                      死亡後の肝生検, 腎生検:強い薬剤性肝障害の像</p>	

検査項目名	投与開始 59日前	投与開始 34日前	投与 開始日	投与開始 23日後	投与 中止日	投与中止 21日後
ALT (IU/L)	25	17	43	467	7,382	56
AST (IU/L)	20	13	32	408	20,323	61
T-Bil (mg/dL)	0.5	0.6	0.7	0.3	2.3	—
ALP (IU/L)	243	240	255	651	—	—
γ-GTP (IU/L)	15	15	15	120	—	—
LDH (IU/L)	147	139	154	501	18,742	—
CK (IU/L)	—	—	—	—	3,299	—
WBC (/μL)	5,400	6,000	3,800	—	15,120	15,240

併用薬:クロミプラミン塩酸塩, フルボキサミンマレイン酸塩, フルニトラゼパム, レボメプロマジンマレイン酸, パロキセチン塩酸塩水和物, ミルタザピン, アルプラゾラム, ゾルピデム酒石酸塩, デュロキセチン塩酸塩, オランザピン

症例3 中毒性表皮壊死症候群・スティーブンス・ジョンソン症候群

No.	患者		投与量 投与期間	副作用																																																																																																					
	性・ 年齢	原疾患 (合併症)		経過及び処置																																																																																																					
3	男 80代	てんかん  (転移性脳腫瘍, 肺癌, 意識変容状態, 心房細動, 脳出血, 高血圧, せん妄, 不眠症)	25mg/日 9日間 ↓ 50mg/日 22日間	本剤投与開始前 本剤投与開始日 投与開始9日後 日付不明 投与開始28日後 投与開始29日後 投与開始30日後  投与中止翌日  投与中止6日後 投与中止7日後 投与中止11日後  投与中止19日後	肺癌及び転移性脳腫瘍で治療中。ADL(日常生活動作)はほぼ自立されていた。 痙攣発作に伴う意識障害JCSII-10で救急来院。症候性てんかんと診断され入院。本剤25mg/日投与開始。MRIで新しい転移性脳腫瘍が認められた。 本剤50mg/日投与へ変更。 転移性脳腫瘍のガンマナイフ治療後浮腫が認められステロイド投与。 皮疹(背中)を発現。 口内炎を発現。 多型性紅斑(体幹), びらん(臀部, 陰のう, 四肢, 口唇及び口腔内)を発現。プレドニゾン10mg投与開始。アミノ安息香酸エチル, バタメタゾン酪酸エステルプロピオン酸エステル外用剤塗布開始。血液培養から大腸菌が検出され敗血症も合併。本剤投与中止。 びらん(体幹, 前額面)を発現。スティーブンス・ジョンソン症候群, 中毒性表皮壊死症候群と診断され, プレドニゾン15mgに増量。敗血症に対しゲンタマイシン硫酸塩, セフトリアキソンナトリウム注投与開始。 剥離びらん(全身)発現。 大量ガンマグロブリン療法, ステロイドパルス(3日間)を施行したが改善なし。 発熱が再発し, 血液培養からは腸球菌が検出された。敗血症の治療も同時に行われた。 死亡。																																																																																																				
<table border="1"> <thead> <tr> <th>検査項目名</th> <th>投与開始日</th> <th>投与14日後</th> <th>投与29日後</th> <th>投与中止1日後</th> <th>投与中止4日後</th> <th>投与中止5日後</th> <th>投与中止6日後</th> <th>投与中止11日後</th> <th>投与中止12日後</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALT (IU/L)</td> <td>39</td> <td>26</td> <td>26</td> <td>40</td> <td>92</td> <td>—</td> <td>76</td> <td>52</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>AST (IU/L)</td> <td>29</td> <td>24</td> <td>26</td> <td>35</td> <td>63</td> <td>—</td> <td>64</td> <td>53</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>LDH (IU/L)</td> <td>271</td> <td>278</td> <td>279</td> <td>263</td> <td>416</td> <td>—</td> <td>299</td> <td>335</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>γ-GTP (IU/L)</td> <td>—</td> <td>19</td> <td>—</td> <td>24</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>67</td> <td>62</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>CPK (IU/L)</td> <td>207</td> <td>239</td> <td>—</td> <td>142</td> <td>—</td> <td>—</td> <td>125</td> <td>52</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>Cr (mg/dL)</td> <td>0.93</td> <td>1.07</td> <td>1.20</td> <td>0.85</td> <td>0.82</td> <td>—</td> <td>0.84</td> <td>0.70</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>BUN (mg/dL)</td> <td>14.9</td> <td>21.9</td> <td>29.0</td> <td>18.1</td> <td>17.6</td> <td>—</td> <td>24.6</td> <td>35.4</td> <td>—</td> </tr> <tr> <td>WBC (/μL)</td> <td>5,500</td> <td>6,900</td> <td>13,400</td> <td>2,200</td> <td>1,900</td> <td>1,900</td> <td>2,400</td> <td>2,400</td> <td>2,300</td> </tr> <tr> <td>CRP (mg/dL)</td> <td>—</td> <td>2.32</td> <td>5.29</td> <td>—</td> <td>17.43</td> <td>—</td> <td>19.40</td> <td>28.35</td> <td>—</td> </tr> </tbody> </table>						検査項目名	投与開始日	投与14日後	投与29日後	投与中止1日後	投与中止4日後	投与中止5日後	投与中止6日後	投与中止11日後	投与中止12日後	ALT (IU/L)	39	26	26	40	92	—	76	52	—	AST (IU/L)	29	24	26	35	63	—	64	53	—	LDH (IU/L)	271	278	279	263	416	—	299	335	—	γ-GTP (IU/L)	—	19	—	24	—	—	67	62	—	CPK (IU/L)	207	239	—	142	—	—	125	52	—	Cr (mg/dL)	0.93	1.07	1.20	0.85	0.82	—	0.84	0.70	—	BUN (mg/dL)	14.9	21.9	29.0	18.1	17.6	—	24.6	35.4	—	WBC (/μL)	5,500	6,900	13,400	2,200	1,900	1,900	2,400	2,400	2,300	CRP (mg/dL)	—	2.32	5.29	—	17.43	—	19.40	28.35	—
検査項目名	投与開始日	投与14日後	投与29日後	投与中止1日後	投与中止4日後	投与中止5日後	投与中止6日後	投与中止11日後	投与中止12日後																																																																																																
ALT (IU/L)	39	26	26	40	92	—	76	52	—																																																																																																
AST (IU/L)	29	24	26	35	63	—	64	53	—																																																																																																
LDH (IU/L)	271	278	279	263	416	—	299	335	—																																																																																																
γ-GTP (IU/L)	—	19	—	24	—	—	67	62	—																																																																																																
CPK (IU/L)	207	239	—	142	—	—	125	52	—																																																																																																
Cr (mg/dL)	0.93	1.07	1.20	0.85	0.82	—	0.84	0.70	—																																																																																																
BUN (mg/dL)	14.9	21.9	29.0	18.1	17.6	—	24.6	35.4	—																																																																																																
WBC (/μL)	5,500	6,900	13,400	2,200	1,900	1,900	2,400	2,400	2,300																																																																																																
CRP (mg/dL)	—	2.32	5.29	—	17.43	—	19.40	28.35	—																																																																																																
併用薬: クレマスチンフマル酸塩, ニトラゼパム, ランプラゾール, リスベリドン																																																																																																									
死因: 末期癌, 発疹, 中毒性表皮壊死融解症, 皮疹, 多形紅斑, 皮膚びらん, 陰囊びらん, 口内炎, 口唇びらん, 口腔内潰瘍, 皮膚剥脱及びスティーブンス・ジョンソン症候群																																																																																																									