

症例の概要（免疫性血小板減少性紫斑病関連症例）

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	悪性黒色腫 (高血圧, 高脂血症, 髄膜腫)	2mg/kg 3週ごとに2 回	<p>免疫性血小板減少性紫斑病, 甲状腺機能亢進症, 甲状腺機能低下, 多発性脳梗塞</p> <p>投与1年5ヶ月前 投与1年4ヶ月前 投与1年3ヶ月前 投与7ヶ月前 投与2ヶ月前 投与開始日</p> <p>初診, 悪性黒色腫(原発部位: 左下肢足底(踵))を確認。 左足底腫瘍切除術, 左鼠径リンパ節郭清を施行。 DAV-feron療法6クール開始。 IFN-β維持療法(feron局所療法)2クール開始。 肺転移, 肺門部リンパ節転移あり, 本剤導入を検討。 BRAF変異陰性。根治切除不能な悪性黒色腫に対し本剤2mg/kgを投与。</p> <p>投与24日後 (投与中止日)</p> <p>本剤2回目投与。甲状腺機能亢進を認めたが自覚症状なく, 本剤継続。処置なし。</p> <p>投与中止19日後 投与中止21日後</p> <p>下肢紫斑と歯肉出血が出現。患者判断にて自宅で経過観察。 本剤3回目投与のため来院。PLT: 2,000/μLと著減を示し, 本剤投与中止, 緊急入院。血小板濃厚液10U投与開始(以降中止33日後まで10~20Uを投与)。血液内科にコンサルテーション。歯肉出血がみられる程度で自覚症状なし。甲状腺機能亢進は回復。</p> <p>投与中止22日後</p> <p>メチルプレドニゾロン250mg投与, プレドニゾロン40mg/日内服を開始。フロセミド投与開始。</p> <p>投与中止23日後 投与中止24日後</p> <p>メチルプレドニゾロン125mgへ減量。 PLT増加はなく, 免疫グロブリン大量療法400mg/kg/日×5日間を開始。</p> <p>投与中止25日後 投与中止26日後</p> <p>歯肉出血及び下血。(便性状: 黒色便+鮮血) 下血のため絶食, 輸液管理, 床上安静管理。軽度倦怠感あり。出血及びステロイド使用に対する保護のためランソプラゾール開始。</p> <p>投与中止28日後</p> <p>内視鏡検査で消化管出血の痕跡。Hb 6.8g/dLを示し, 赤血球濃厚液2Uにより改善。PLT 2,000/μLと回復なく, ロミプロスチム60μg/日を開始。骨髓検査で異常なし。抗血小板抗体陽性。感染や自己免疫疾患の兆候がなく, ITPと確定診断。</p> <p>投与中止30日後 投与中止31日後 投与中止33日後 投与中止35日後</p> <p>倦怠感, 下血は消失。 歯肉出血は消失。 食事摂取再開。 便中ヘリコバクター・ピロリ抗原は陰性。ITPの処置としてロミプロスチム120μg/日を投与。</p> <p>投与中止42日後</p> <p>ロミプロスチム120μg/日を投与。甲状腺機能低下を認めた。自覚症状なく, レボチロキシン25μgにて処置。</p> <p>投与中止43日後</p> <p>紫斑は消失。呂律が回らない, 発語困難, 右上下肢の軽度麻痺が出現。ヘパリン10000単位/日を投与開始。</p> <p>投与中止44日後 投与中止45日後 投与中止47日後 投与中止51日後</p> <p>MRI検査にて多発性脳梗塞と診断。 PLT 90,000/μLまで回復。 プレドニゾロン30mg/日へ減量。 発語回復。麻痺は軽快。細かい作業は難しくスプーンによる摂食。ヘパリンの投与を終了。</p> <p>投与中止52日後 投与中止54日後</p> <p>PLT 124,000/μLと十分な血小板レベルに至り, ITPは回復。 PLT 120,000/μLまで回復。プレドニゾロンを25mg/日へ減量。消化管出血も落ち着いた。</p> <p>投与中止59日後 投与中止66日後 投与中止132日後</p> <p>甲状腺機能低下は軽快。 多発脳梗塞は回復したが後遺症が残った。 プレドニゾロンの投与を終了。</p>

臨床検査値

検査項目名	投与 12日前	投与 中止日	中止 21日後	中止 24日後	中止 26日後	中止 33日後	中止 34日後	中止 35日後	中止 43日後	中止 44日後	中止 45日後	中止 59日後	中止 66日後
TSH (mU/L)	2.18	0.022	0.189	-	-	-	-	-	-	-	-	34.3	-
FT3 (pg/mL)	2.51	9.99	2.23	-	-	-	-	-	-	-	-	1.42	-
FT4 (ng/dL)	1.29	6.12	1.13	-	-	-	-	-	-	-	-	0.496	-
WBC (万個/ μ L)	0.544	0.44	0.532	1.19	0.91	0.864	0.781	0.742	0.58	0.75	0.562	0.454	0.296
RBC (万個/ μ L)	400	383	419	331	272	311	313	314	307	323	339	366	353
Hb (g/dL)	12.8	12.2	13.2	10.7	8.7	10.0	10.1	10.1	10.1	10.6	11.2	11.6	11.3
PLT (万個/ μ L)	22.8	19.6	0.2	0.1	0.2	0.7	1.7	4.2	9.1	8.8	9	18	19.9
CRP (mg/dL)	0.2	0.3	0.4	-	0.1>	-	0.0	-	0.1>	-	-	0.1	0.1
Lym (%)	-	27.5	22.6	24.7	-	-	19.5	-	16.3	19.4	19	-	-
APTT (sec)	-	22	29.2	-	-	-	25.4	-	24.5	46.7	66.8	-	-
PT (%)	-	11.5	11.5	-	-	-	11.1	-	12.1	12.4	11.9	-	-
PT (INR)	-	0.97	0.98	-	-	-	0.95	-	1.04	1.06	1.03	-	-
FDP (μ g/mL)	-	-	-	-	-	-	1.7	-	1.3	0.9	0.7	-	-
Fib (mg/dL)	-	-	-	-	-	-	189	-	110	104	159	-	-
血小板表面 IgG	-	-	-	-	0.75	-	-	-	-	-	-	-	-

<自己抗体関連検査> 中止27日後実施。

抗血小板抗体：陽性，血小板関連免疫グロブリンG (PA-IgG)：4460.7ng/10⁷cells，可溶性インターロイキン2受容体 (sIL-2R)：1170U/mL，抗SS-A/Ro抗体：27.3U/mL，抗核抗体 (ELISA法)：22.8倍

併用薬：アムロジピンベシル酸塩，プラバスタチンナトリウム

症例の概要 (心筋炎関連症例)

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	男 60代	再発非小細胞肺癌(胸水)	3mg/kg 2週ごとに2回	<p>心筋炎, 重症筋無力症</p> <p>投与2年前 放射線療法(全脳), CBDCA+PEM療法4コース施行。</p> <p>投与1年8ヶ月前 PEM維持療法5コース施行。</p> <p>投与約1年6ヶ月前 放射線療法(腰椎), DTX+BEV療法18コース施行。</p> <p>投与2ヶ月前 PET-CTで原疾患の進行を確認。</p> <p>投与開始日 本剤(3mg/kg)を投与。</p> <p>投与14日後 本剤2回目投与。</p> <p>(投与中止日)</p> <p>投与中止14日後 2-3日前から背部痛, 全身倦怠感, 心筋逸脱酵素上昇, 前胸部ST上昇を認め来院。血圧76/34mmHg, 脈拍102回/分, SpO₂:95%, 体温36.0℃。構語困難, 意識レベルの低下もあり頭部/胸腹部CT実施。骨転移(脊椎, 肋骨)あり。脳転移なし。両側胸水, 癌性胸膜炎あり。循環機能悪化により入院。緊急心臓カテーテル検査:心尖部を中心にasynergy, 下壁はdyssynchronous。心不全に対しカルペリチド持続静注を開始。右眼瞼下垂, 項部硬直, 歩行困難。瞳孔径:3.5/3.5mm, 対光反射:+/+, 両側やや緩慢。外眼筋運動検査:両眼ともわずかに動く程度。構音障害, 四肢の筋力低下あり。深部腱反射検査:四肢とも減弱~消失。本剤による重症筋無力症, 筋炎の診断。ステロイドパルス療法(3日間→後療法(1mg/kg程度))開始。心電図:CRBBB type QRSとCLBBB type QRS。UCG(心臓超音波検査):IVC(下大静脈)拡張, φ29mm, TR(三尖弁逆流):1/4, TRPG(三尖弁圧較差):14mmHg。PVC散発に対しβ-blocker投与, ビソプロロール・テープ4mg貼付。ステロイドパルス1000mgは著効せず。EF(左室駆出率)44%。IVC(下大静脈)拡張+。心嚢水少量+, 胸水+。</p> <p>投与中止15日後 無脈性心室頻拍となり除細動で自己心拍再開。薬剤性心筋炎による心室性不整脈と考えアミオダロン持続静注開始。心室頻拍, 循環破綻したためPCPS(経皮的な心肺補助法)/IABP(大動脈内バルーンポンピング)サポート開始。心筋生検実施。気管内挿管, 人工呼吸開始。本剤による重症心筋炎, 重症筋無力症と診断。血漿交換開始。</p> <p>投与中止16日後 ステロイドパルス療法及び血漿交換を施行。</p> <p>投与中止17日後 プレドニゾロン60mg/日内服及び血漿交換を施行。</p> <p>投与中止19日後 重症筋無力症に対しIVIg(免疫グロブリン大量療法)を施行。心筋炎に対してon-off testを施行し, DOA・DOB(ドパミン・ドブタミン)を補助併用し, 自己心収縮の改善が見られ, PCPSを抜去。心拍数・血圧とも安定, 経過に問題なし。</p> <p>投与中止22日後 high rateの持続性VTあり, 血圧も著明に低下, 除細動にて洞調律化した。</p> <p>投与中止26日後 プレドニゾロン50mg/日内服。</p> <p>投与中止27日後 血液培養にてブドウ球菌検出, 喀痰培養にてPseudomonas aeruginosa:3+。SBT/ABPC→CAZを投与。</p> <p>投与中止28日後 バンコマイシンを投与開始。</p> <p>投与中止30日後 プレドニゾロン40mgを投与。</p> <p>投与中止33日後 気管切開を施行。</p> <p>投与中止34日後 プレドニゾロン30mgを投与。呼吸器内科へ転科。</p> <p>投与中止37日後 プレドニゾロン20mgを投与。</p> <p>投与中止40日後 プレドニゾロン10mgを投与。</p>	

投与中止 43 日後	血圧低下が続いたためCVから酢酸リンゲル液全開滴下、ノルアドレナリン3A+生食47mLを5mL/hrで開始。TR:-, MR:-, AR:-, 右心系拡大目立ち、IVC拡張。
投与中止 46 日後	プレドニゾン1000mg投与開始。脳波検査:低振幅の徐波、全体に同程度の振幅あり、広範な大脳障害と考えられた。
投与中止 49 日後	パルス継続は不可能と判断しプレドニゾン60mgに減量。
投与中止 55 日後	血液培養でカンジダ検出。カンジダ菌血症に対してミカファンギンナトリウム150mg/日を投与開始。
投与中止 63 日後	自発呼吸が減少し強制換気に変更。VFとなり、胸骨圧迫、AED装着、アドレナリン投与したが、心筋炎に伴う致死的な不整脈により患者死亡。重症筋無力症は後遺症ありと判定された。

臨床検査値

検査項目名	投与開始日	中止14日後	中止27日後	中止43日後	中止63日後
CPK (IU/L)	26	9,892	—	—	—
CK-MB (U/L)	—	325	—	—	54
CRP (mg/dL)	0.2	3.4	0.7	5.4	0.2
WBC (万個/ μ L)	0.41	0.75	1.05	0.75	0.66
Neu (%)	68.0	80.4	90.3	87.0	—
Eos (%)	2.7	0.1	0.0	0.4	—
Lym (%)	24.0	14.4	7.2	7.6	37.0
PLT (万個/ μ L)	7.9	16.2	5.3	9.4	3.4
AST (IU/L)	23	657	25	33	144
ALT (IU/L)	13	297	20	76	658
LDH (IU/L)	267	2,120	402	373	913
IgG (mg/dL)	—	1,390	—	—	—
IgM (mg/dL)	—	72	—	—	—
尿蛋白半定量 (mg/dL)	—	30	—	—	—
トロポニンI (ng/mL)	—	39.82	—	—	—

<心筋生検の組織検査> (投与中止15日後)

病理組織学的所見: 高度の急性心筋炎像 (部位不詳)

免疫組織化学的所見: CD3, CD45RO陽性T細胞が多数。抗PD-1抗体投与後の自己免疫性心筋炎の可能性あり。

併用薬: アトルバスタチンカルシウム水和物, トラセミド, 非ピリン系感冒剤

症例の概要（横紋筋融解症関連症例）

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
3	女 70代	再発非小細胞肺癌 (なし)	3mg/kg 2週ごとに2回	<p>横紋筋融解症, CPK増加, 好酸球数増加, 筋炎</p> <p>日時不明 投与4ヶ月前 投与1ヶ月前 投与開始日</p> <p>非小細胞肺癌を認めた。 化学療法 (CBDCA+PEM) 施行。 化学療法 (CBDCA+PEM) 終了。 PDとなり, 切除不能な進行・再発の非小細胞肺癌に対し, 本剤 3 mg/kgを投与。 本剤 2 回目投与。</p> <p>投与14日後 (投与中止日) 投与中止14日後</p> <p>本剤 3 回目投与前検査で, CPK, 好酸球, LDH, AST, ALTの上昇及び筋肉痛の症状あり。本剤による筋炎, 横紋 筋融解症の疑いで入院。処置として補液投与, 経過観察。本 剤は中止。</p> <p>日時不明 投与中止17日後</p> <p>筋MRI所見: エコー信号あり。 補液ではCPK, 肝機能値の改善が認められなかった。ステロ イドパルス療法 (3日間) を施行。</p> <p>投与中止20日後 投与中止42日後 投与中止45日後</p> <p>経口プレドニゾロン40mg/日を投与開始。 CPKは正常値に近づき, 好酸球上昇は軽快。 CPKは正常値まで低下, 筋肉痛も消失。CPK上昇, 横紋筋 融解症, 筋炎は回復。経口プレドニゾロンを減量。 引き続き外来でステロイド減量するとし, 患者退院。プレド ニゾロンを15mg/日まで減量。</p> <p>投与中止52日後</p>

臨床検査値

検査項目名	投与 7日前	投与 中止日	中止 14日後	中止 17日後	中止 21日後	中止 24日後	中止 28日後	中止 31日後	中止 38日後	中止 42日後	中止 45日後	中止 52日後
CPK (IU/L)	46	-	8,382	8,631	1,310	770	488	361	264	211	183	163
LDH (IU/L)	-	180	1,199	1,477	1,310	1,068	-	636	519	428	404	370
Neu (%)	-	-	46.4	-	-	-	-	-	-	87.1	-	-
AST (IU/L)	-	31	450	542	140	70	-	51	45	41	36	35
ALT (IU/L)	-	15	221	286	265	192	-	110	86	78	72	51
WBC (万個/μL)	-	-	0.69	-	-	-	-	-	-	0.93	-	-
Eos (%)	-	-	7.2	-	-	-	-	-	-	0.0	-	-
CK-MB (IU/L)	-	-	292.7	305.5	83.3	195.6	188.7	164.6	121.5	-	88.5	77.2
BUN (mg/dL)	15.1	-	18.1	12.0	24	26.9	23.2	22.6	22.5	-	18.1	18.8
Cr (mg/dL)	0.54	-	0.56	0.48	0.46	0.43	0.41	0.44	0.41	-	0.40	0.47
尿潜血	(-)	-	(2+)	(2+)	(+/-)	(-)	(-)	(-)	(-)	-	(-)	(-)

<自己抗体関連検査> (年月日不明)

抗Jo-1抗体: 陰性, 抗ARS抗体: 陰性

併用薬: 耐性乳酸菌製剤 (3), プロチゾラム