〔症例の概要１〕

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 80代	肺扁平上皮癌 第４期 （心房細動） （高血圧） （肺気腫）	200mg ３週おきに １コース （計２回）	薬剤性劇症肝炎 投与56日前　HBsAg：−，HBcAb：＋，2.63，HBsAb：＋，33.3，HCVAb：−。 投与１日前　T-Bil：1.0mg/dL，D-Bil：0.2mg/dL，AST：24U/L，ALT：11U/L，LD：251U/L，ALP：222U/L，γ-GTP：17U/L，抗核抗体：40＞。 投与開始日　非小細胞肺癌（初発，組織型：扁平上皮癌，原発部位：左下葉，StageIV，T3N0M1c，PD-L1 TPS:10%，他部位への転移あり）に対して1次治療として本剤1コース目単剤投与。 合併症：肺気腫，高血圧症，心房細動 既往歴：胆石症 放射線照射療法歴：36Gy（脊椎骨） 喫煙歴：46年間50本/日 医薬品歴：デノスマブ（1回のみ） Performance Status：0，Karnofsky Performance Status：90 肝・胆道系疾患（アルコール性肝炎，肝硬変，非アルコール性脂肪性肝疾患，胆管炎など），ウイルス性肝炎，肝転移，ショック/低血圧，肝毒性を有する薬剤（前投与や併用薬）はなかった。副作用歴，飲酒歴，アレルギー歴はなかった。 投与５日後　HBsAg：−，HBV DNA：−，HCV RNA：−。 投与８日後　総蛋白：6.8g/dL，アルブミン：3.6g/dL，T-Bil：1.0mg/dL，AST：22U/L，ALT：12U/L，LD：235U/L，ALP：245U/L，γ-GTP：18U/L，血小板：13.5×10000/mm^3，好酸球数：120/mm^3，好酸球分画：3.3%，CRP：0.31mg/dL。 投与27日後（最終投与）　本剤2コース目投与（最終投与）。 本剤投与前：総蛋白：6.8g/dL，アルブミン：3.6g/dL，T-Bil：1.8mg/dL，AST：482U/L，ALT：410U/L，LD：235U/L，ALP：356U/L，γ-GTP：53U/L，血小板：13.7×10,000/mm^3，CRP：0.55mg/dL。 終了４日後　家人が普段と何となく様子のおかしいことに気付いたが散歩には出かけていた。疲労，行動異常があった。 終了９日後　明らかな異常言動が出現した。 終了10日後（発現日）　肝機能障害に伴う幻視，意識障害があった。 総蛋白：6.7g/dL，アルブミン：3.5g/dL，T-Bil：12.8mg/dL，D-Bil：7.1mg/dL，AST：2900U/L，ALT：1993U/L，LD：1279U/L，ALP：426U/L，γ-GTP：131U/L，血小板：17.4×10000/mm^3，CRP：0.41mg/dL，アンモニア：155μg/dL。 終了11日後　明らかな異常言動やかゆみを訴えて，ER受診。意識障害，全身黄染を認めた。血液生化学検査で重症肝障害の所見あり。T-bil：13.7mg/dL，D-Bil：7.5mg/dL，AST：2600U/L，ALT：1985U/L，LD：1102U/L，ALP：435U/L，γ-GTP：138U/L，HBsAg：−，HBcAb：＋，3.61，HBsAb：＋，25.9，HCVAb：−，HBV DNA：−，HCV RNA：−。 劇症肝炎が疑われ消化器内科医にコンサルト。腹部コンピュータ断層撮影（CT）検査所見から肝に明らかな変化はなく，肝形態的には異常なし，薬剤性劇症肝炎と診断した。但ちに劇症肝炎に対して，メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム80mg×１回/日を投与開始（２日間）。 終了12日後　ステロイド剤で改善しなかった。全身状態，血液検査改善なし。総蛋白：6.7g/dL，アルブミン：3.4g/dL，T-Bil：15.5mg/dL，D-Bil：7.8mg/dL，AST：1643U/L，ALT：1684U/L，LD：983U/L，ALP：436U/L，γ-GTP：144U/L，血小板：19.6×10000/mm^3，CRP：0.47mg/dL，アンモニア：215μg/dL，PT%：10%，PT(Sec)：67.2sec，PT-INR：5.31INR。 終了13日後　薬剤性劇症肝炎により死亡。剖検は未実施。 肝生検，ステロイド剤以外の肝庇護療法（グリチルリチン製剤，ウルソデオキシコール酸等），その他の治療（肝移植，血漿交換，血液濾過透析など）は実施されなかった。肝性脳症の発現は不明。

臨床検査値

検査項目（単位）	投与 56日前	投与 44日前	投与 1日前	投与 5日後	投与 8日後	投与27日後 （最終投与）	終了10日後 （発現日）	終了 11日後	終了 12日後
総蛋白（g/dl）	−	6.7	−	−	6.8	6.8	6.7	−	6.7
アルブミン（g/dl）	−	3.5	−	−	3.6	3.6	3.5	−	3.4
T-Bil（mg/dL）	−	1.0	1.0	−	1.0	1.8	12.8	13.7	15.5
D-Bil（mg/dL）	−	−	0.2	−	−	−	7.1	7.5	7.8
AST（U/L）	−	21	24	−	22	482	2900	2600	1643
ALT（U/L）	−	12	11	−	12	410	1993	1985	1684
LD（U/L）	−	254	251	−	235	235	1279	1102	983
ALP（U/L）	−	359	222	−	245	356	426	435	436
γ-GTP（U/L）	−	40	17	−	18	53	131	138	144
血小板（10,000/mm^3）	−	14.4	−	−	13.5	13.7	17.4	−	19.6
好酸球数（/mm^3）	−	−	−	−	120	−	−	−	−
好酸球分画（%）	−	−	−	−	3.3	−	−	−	−
CRP（mg/dL）	−	0.46	−	−	0.31	0.55	0.41	−	0.47
HBsAg	陰性	−	−	陰性	−	−	−	陰性	−
HBcAb	陽性2.63	−	−	−	−	−	−	陽性3.61	−
HBsAb	陽性33.3	−	−	−	−	−	−	陽性25.9	−
HCVAb	陰性	−	−	−	−	−	−	陰性	−
HBV DNA	−	−	−	陰性	−	−	−	陰性	−
HCV RNA	−	−	−	陰性	−	−	−	陰性	−
抗核抗体	−	−	40>	−	−	−	−	−	−
アンモニア（μg/dL）	−	−	−	−	−	−	155	−	215
PT%（%）	−	63	−	−	−	−	−	−	10
PT（Sec）（sec）	−	15.3	−	−	−	−	−	−	67.2
PT-INR（INR）	−	1.28	−	−	−	−	−	−	5.31

併用薬：なし

〔症例の概要２〕

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 50代	腎細胞癌第４期 （不明）	200mg ３週おきに １コース （計２回）	劇症肝炎，肝不全，腫瘍崩壊症候群，肝腎症候群 投与16日前　T-Bil：0.3mg/dL，AST：11U/L，ALT：14U/L，ALP：276U/L，Cre：1.07mg/dL，BUN：24.9mg/dL，K：4.5mEq/L，UA：6.9 mg/dL。 投与開始日　腎細胞癌（初発，組織型：淡明細胞癌，原発部位：右腎，Stage：IV，TNM分類：cT3aN2M1，IMDCリスク分類：intermediate，PD-L1 TPS:検査実施なし，他部位への転移あり）に対して，１次治療としてアキシチニブ併用にて本剤１コース目投与。 既往歴：高血圧 放射線照射療法歴：40Gy（胸椎） 喫煙歴：32年間15本/日 飲酒歴：あり Performance Status：3，Karnofsky Performance Status：50。 肝・胆道系疾患（アルコール性肝炎，肝硬変，非アルコール性脂肪性肝疾患，胆管炎など），ウイルス性肝炎，肝転移，ショック/低血圧，肝毒性を有する薬剤（前投与や併用薬）はなかった。副作用歴，アレルギー歴はなかった。 投与21日後（最終投与）　本剤２コース目投与（最終投与）。1コース目はトラブルなく施行可能であり，2コース目から外来で加療を継続。 T-Bil：0.3mg/dL，AST：31U/L，ALT：58U/L，ALP：396U/L，Cre：0.61mg/dL，BUN：16.1mg/dL，K：4.8mEq/L，UA：4.4mg/dL。 食思不振，倦怠感，体調不良が現れていたが，時間の関係で病院には行けなかった。自宅で経過観察。 <u>終了19日後（発現日）</u>　疲労，嘔吐，悪心，倦怠感，食思不振，黄疸，尿量低下，肝酵素の上昇，意識障害で緊急受診。採血で肝機能異常，電解質異常あり。肝性脳症が発現，昏睡度分類（犬山分類）：II度。 腹部CT：腹水あり，胃内容貯留あり，腫瘍は縮小病変あり。 T-Bil：6.5mg/dL，AST：4805U/L，ALT：6084U/L，ALP：1382U/L，NH3：191μg/dL，Cre：1.49mg/dL，BUN：56.8mg/dL，IP：6.6mg/dL，K：7.3mEq/L，UA：11.7mg/dL。 K高値のためグルコース・インスリン（GI）施行。腫瘍崩壊症候群（TSL）を疑い大量輸液，アロプリノール（アロプリノール）投与にて加療開始。 アキシチニブは終了19日後まで内服継続。 終了20日後　腎機能増悪，尿量低下。肝酵素は減少。血液浄化やステロイド加療を検討。消化器内科医，肝臓専門医へのコンサルテーションを実施。薬剤性の肝機能障害および腫瘍崩壊による電解質異常と考え，抗がん剤を休薬で経過観察。 T-Bil：6.8mg/dL，AST：3598U/L，ALT：4998U/L，ALP：1175U/L，Cre：2.4mg/dL，BUN：61.4mg/dL，K：6.2 mEq/L，UA：13.5mg/dL。 終了21日後　酸素化低下，意識レベル低下あり。採血は腎機能増悪，肝酵素減少。劇症肝炎後の肝不全の経過での採血結果と判断。肝不全に伴う肝腎症候群と診断。 T-Bil：7.3mg/dL，AST：1986U/L，ALT：3335U/L，ALP：982U/L，NH3：402μg/dL，PT-INR：6.35INR，PT%：5%，HBsAg(定性)：(-)，HBc抗体/CLIA（判定）：(-)，HCVAb(定性)：(-)，HA-IgM抗体（判定）：(-)，CMV-IgM（判定）：(-)，EBV抗VCAIgM/FA：<10倍，抗ミトコンドリアM2抗体/FEIA（判定）：(-)，抗核抗体：<40，IgG：1619mg/dL，Cre：4.17mg/dL，BUN：65.2mg/dL，IP：4.7mg/dL，K：6.6mEq/L，UA：12.9mg/dL。 家族とインフォームドコンセントして，延命治療は希望されず。コントロール不良で病状悪化。患者は劇症肝炎，肝不全，腎不全（肝腎症候群），腫瘍崩壊症候群により死亡した。剖検は未実施。肝生検は実施されなかった。

臨床検査値

検査項目（単位）	投与16日前	投与21日後	終了19日後（発現日）	終了20日後	終了21日後
T-Bil（mg/dL）	0.3	0.3	6.5	6.8	7.3
AST（U/L）	11	31	4805	3598	1986
ALT（U/L）	11	58	6084	4998	3335
ALP（U/L）	276	396	1382	1175	982
アンモニア（μg/dL）	—	—	191	—	402
PT-INR（INR）	—	—	—	—	6.35
PT%（%）	—	—	—	—	5
HBsAg	—	—	—	—	陰性
HBc抗体/CLIA（判定）	—	—	—	—	陰性
HCVAb（定性）	—	—	—	—	陰性
HA-IgM抗体（判定）	—	—	—	—	陰性
CMV-IgM（判定）	—	—	—	—	陰性
EBV抗VCAIgM/FA	—	—	—	—	<10倍
抗ミトコンドリアM2抗体/FEIA（判定）	—	—	—	—	陰性
抗核抗体	—	—	—	—	<40
IgG（Mg/dL）	—	—	—	—	1619
Cre（mg/dL）	1.07	0.61	1.49	2.4	4.17
BUN（mg/dL）	24.9	16.1	56.8	61.4	65.2
IP（mg/dL）	4.5	4.8	7.3	6.2	6.6
K（mEq/L）	3.3	—	6.6	—	—
UA（mg/dL）	6.9	4.4	11.7	13.5	12.9

併用薬：アセトアミノフェン，デュロキセチン塩酸塩，酸化マグネシウム，アジルサルタン，アムロジピンベシル酸塩，シロドシン，オキシコドン塩酸塩水和物