

[症例概要]

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	結腸直腸癌 (なし)	300mg (2週おきに 2クール)	血栓性微小血管症	<p>投与開始 結腸直腸癌に対する1次治療としてmFOLFOX6療法+ベバシズマブの投与(12コース)。</p> <p>約5か月前</p> <p>投与開始日 2次治療としてFOLFIRI療法+本剤300mg投与を開始。 赤血球:3,990,000/μL, ヘモグロビン:11.6g/dL, 血小板:124,000/μL。</p> <p>投与14日後 FOLFIRI療法+本剤2回目の投与を実施。 赤血球:3,720,000/μL, ヘモグロビン:10.9g/dL, 血小板:113,000/μL, 蛋白尿1+。</p> <p>投与28日後 蛋白尿4+, 浮腫あり。血小板減少も認められFOLFIRI療法の延期および本剤の投与中止。 (投与中止日) 赤血球:3,550,000/μL, ヘモグロビン:10.5g/dL, 血小板:37,000/μL, 尿蛋白:4+。</p> <p>中止7日後 尿蛋白が3g/日を超過。 赤血球:3,470,000/μL, ヘモグロビン:10.3g/dL, 血小板:75,000/μL。</p> <p>中止14日後 蛋白尿高値によりFOLFIRI療法の延期。 赤血球:3,550,000/μL, ヘモグロビン:10.6g/dL, 血小板:83,000/μL, 蛋白尿:4+。</p> <p>中止21日後 腎臓内科医より, 腎障害および症状より血栓性微小血管症(TMA)と診断。FOLFIRI療法の休薬にて経過観察。 腎生検:未実施。 赤血球:3,630,000/μL, ヘモグロビン:10.7g/dL, 血小板:81,000/μL, 尿蛋白:4+, 破碎赤血球:0.2%。</p> <p>中止28日後 赤血球:3,530,000/μL, ヘモグロビン:10.5g/dL, 血小板:153,000/μL, 尿蛋白:2+。</p> <p>中止42日後 TMAが軽快し, FOLFIRI療法の投与再開。 赤血球:3,930,000/μL, ヘモグロビン:11.6g/dL, 血小板:191,000/μL, 尿蛋白:1+。</p>

臨床検査値

	投与開始日	投与開始 14日後	投与開始 28日後	投与中止 7日後	投与中止 14日後	投与中止 21日後	投与中止 28日後	投与中止 42日後
赤血球 (/ μ L)	3,990,000	3,720,000	3,550,000	3,470,000	3,550,000	3,630,000	3,530,000	3,930,000
ヘモグロビン (g/dL)	11.6	10.9	10.5	10.3	10.6	10.7	10.5	11.6
血小板数 (/ μ L)	124,000	113,000	37,000	75,000	83,000	81,000	153,000	191,000
LDH (/ μ L)	265	233	379	407	435	455	325	250
BUN (mg/dL)	15	16	23	20	15	18	12	17
CRE (mg/dL)	0.56	0.60	0.67	0.82	0.77	0.77	0.65	0.62
尿中微量 アルブミン (mg/gCr)	-	-	-	3629.5	7106.4	7746.9	6556.7	2626.5
尿蛋白	-	(1+)	(4+)	-	(4+)	(4+)	(2+)	(1+)
PT (秒)	-	-	-	-	-	9.9	10.0	10.4
APTT (秒)	-	-	-	-	-	33.5	30.6	30.5
FIB (mg/dL)	-	-	-	-	-	468	477	448
D-ダイマー (μ g/mL)	-	-	-	-	-	2.35	1.59	0.89
破碎赤血球 (%)	-	-	-	-	-	0.2	-	-

併用薬:フルオロウラシル, レボホリナート, イリノテカン
備考:企業報告

〔症例概要〕

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
2	女 40代	S字結腸癌 (肝転移, 骨 転移, 肺転移, リンパ節転移)	430mg (2週おきに 2クール)	<p>血栓性微小血管症</p> <p>投与開始 約9か月前 投与開始 約1か月前 投与開始 30日前 投与開始日</p> <p>S状結腸癌に対し, FOLFOX療法開始。 S状結腸癌に対し, FOLFOXIRI療法開始。 赤血球: 4,060,000/μL, ヘモグロビン: 12.4g/dL, 血小板: 154,000/μL S状結腸癌(腺癌, T4aN3M1)に対し, FOLFIRI療法+本 剤の投与開始。 赤血球: 3,880,000/μL, ヘモグロビン: 11.8g/dL, 血小板: 152,000/μL</p> <p>開始数日後 開始14日後 開始28日後 (投与中止日)</p> <p>浮腫, 血圧上昇, 体重増加傾向認める。 FOLFIRI療法+本剤の投与。(本剤最終投与日) Alb3.2g/dLのため, FOLFIRI療法+本剤の投与延期。 赤血球: 4,010,000/μL, ヘモグロビン: 11.8g/dL, 血小板: 80,000/μL, eGFR: 53mL/min/1.73m², 尿蛋白: 4+</p> <p>中止14日後</p> <p>ネフローゼ症候群が疑われ腎臓内科受診。 赤血球: 4,440,000/μL, ヘモグロビン: 13.0g/dL, 血小板: 123,000/μL, eGFR: 53mL/min/1.73m², 尿蛋白: 4+</p> <p>中止15日後</p> <p>ネフローゼ症候群の診断。精査加療のため入院。塩分制限, フロセミド, アムロジピン, カンデサルタンで治療開始。 Hb: 13.5g/dL, 破碎赤血球なし。 血液検査, 尿検査上, 二次性腎炎を示唆する所見なし。 赤血球: 4,580,000/μL, ヘモグロビン: 13.5g/dL, 血小板: 120,000/μL, eGFR: 55mL/min/1.73m², 尿蛋白: 4+</p> <p>中止18日後 中止20日後</p> <p>ハプトグロビン: 10mg/dL以下 一次性腎炎または本剤によるネフローゼ症候群を疑い, 腎生 検を実施。 【光顕所見】 巣状分節性にメサンギウム領域の拡大, 糸球体内の泡沫細胞浸 潤, 内皮下からメサンギウム領域にMasson染色で赤紫する 沈着物を認めた。また, 糸球体基底膜の二重化を多数認めた。 間質はやや浮腫状で, 一部に繊維化と細胞浸潤を認め, 所々 に尿管上皮の空胞変性像を認めた。 【蛍光所見】 IgM, C4が糸球体基底膜に一致してfringe patternでの発光 を示していた。 【病理組織】 慢性増殖性糸球体腎炎様病変であり, TMA(血栓性微小血 管症)様病変と一致。 以上より, 本剤による薬剤性ネフローゼ症候群と診断された。 赤血球: 3,780,000/μL, ヘモグロビン: 11.1g/dL, 血小板: 99,000/μL, eGFR: 66mL/min/1.73m², 尿蛋白: 2+</p> <p>中止22日後 中止28日後</p> <p>ハプトグロビン61mg/dL 本剤の中止及びカンデサルタンの投与により蛋白尿が軽快し 退院。 赤血球: 3,780,000/μL, ヘモグロビン: 11.2g/dL, 血小板: 171,000/μL, eGFR: 75mL/min/1.73m², 尿蛋白: 2+</p> <p>中止70日後</p> <p>薬剤性ネフローゼ症候群について完全寛解を得た。 赤血球: 3,690,000/μL, ヘモグロビン: 11.0g/dL, 血小板: 225,000/μL, eGFR: 76mL/min/1.73m², 尿蛋白: 1+</p>

臨床検査値

	開始 31日前	開始 30日前	投与 開始日	開始 14日後	開始 28日後	開始 42日後
赤血球 (/μL)	-	4,060,000	3,880,000	-	4,010,000	4,440,000
ヘモグロビン (g/dL)	-	12.4	11.8	-	11.8	13.0
血小板数 (/μL)	-	154,000	152,000	-	80,000	123,000
LDH (U/L)	-	-	-	-	317	370
アルブミン (g/dL)	-	-	-	-	3.2	2.4
BUN (mg/dL)	-	-	-	-	12.5	19.8
CRE (mg/dL)	-	-	-	-	0.92	0.92
eGFR (mL/min/1.73m ²)	-	-	-	-	53	53
CRP (mg/dL)	-	-	-	-	0.08	0.07
尿蛋白	-	-	-	-	4+	4+
PT時間 (秒)	10.3	-	-	10.3	-	-
PT活性 (%)	130以上	-	-	130以上	-	-
PT-INR	1.00未満	-	-	1.00未満	-	-
APTT (秒)	30.5	-	-	30.4	-	-
FIB (mg/dL)	348	-	-	246	-	-
FDP (μg/mL)	-	-	-	-	-	-
D-ダイマー (μg/mL)	-	-	-	-	-	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	-	-	-	-	0.69	9.32
IgG (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
IgA (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
IgM (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
補体成分C3 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
補体成分C4 (mg/dL)	-	-	-	-	-	-
ハプトグロビン (mg/dL)	-	-	-	-	-	-

	開始 43日後	開始 46日後	開始 48日後	開始 50日後	開始 56日後	開始 98日後
赤血球 (/μL)	4,580,000	-	3,780,000	-	3,780,000	3,690,000
ヘモグロビン (g/dL)	13.5	-	11.1	-	11.2	11.0
血小板数 (/μL)	120,000	-	99,000	-	171,000	225,000
LDH (U/L)	386	-	290	-	426	317
アルブミン (g/dL)	2.5	-	1.9	-	2.5	3.5
BUN (mg/dL)	17.3	-	9.0	-	10.2	10.1
CRE (mg/dL)	0.89	-	0.75	-	0.67	0.66
eGFR (mL/min/1.73m ²)	55	-	66	-	75	76
CRP (mg/dL)	0.06	-	0.06	-	2.74	0.17
尿蛋白	4+	-	2+	-	2+	1+
PT時間 (秒)	9.7	-	-	-	-	-
PT活性 (%)	130以上	-	-	-	-	-
PT-INR	1.00未満	-	-	-	-	-
APTT (秒)	29.6	42.7	-	-	-	-
FIB (mg/dL)	480	417	-	-	-	-
FDP (μg/mL)	8.70	-	-	-	-	-
D-ダイマー (μg/mL)	2.87	2.39	-	-	-	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	8.22	-	-	-	1.17	0.28
IgG (mg/dL)	339	-	-	-	-	-
IgA (mg/dL)	159	-	-	-	-	-
IgM (mg/dL)	166	-	-	-	-	-
補体成分C3 (mg/dL)	140	-	-	-	-	-
補体成分C4 (mg/dL)	23	-	-	-	-	-
ハプトグロビン (mg/dL)	-	10	-	61	-	-

併用薬：フルオロウラシル，レボホリナート，イリノテカン
備考：企業報告

〔症例概要〕

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
3	女 70代	直腸癌 (右肺残存下 葉多発転移)	300mg (1クール)	<p>血栓性微小血管症 既往歴：B型肝炎、高血圧</p> <p>投与開始 直腸癌 (Rs, T3 (SS) N1M0, pStageIIIa, R0, pCurA) と 約14年5ヵ月前 診断。 投与開始 転移性肺癌に対し、XELOX療法にて治療 (2コース)。その 約6年10ヵ月前 後、カペシタピン単剤投与。 投与開始 mFOLFOX6療法+ベバシズマブの投与開始。 約2年7ヵ月前 その後、4コース目よりフルオロウラシル+レボホリナート +ベバシズマブ治療実施 (計22コース)。 投与開始 肺転移巣の増大。 約1ヵ月前 投与開始前日 赤血球：4,280,000/μL, ヘモグロビン：12.3g/dL, 血小板： 241,000/μL, eGFR：58.8mL/min, 尿蛋白：+- 投与開始日 再発直腸癌に対し、FOLFIRI療法+本剤300mgの投与開始。 (本剤最終投与日) その後、Grade1の食欲不振、疲労感発現および下痢の症状 あり。 投与16日後 下腿浮腫を自覚。 その際、声の変調、息苦しさあり。 投与16-24日の間 血圧：165/90mmHg, 心拍数：102/min。体重が7kg増加し、 50.2kg。 投与24日後 高度の浮腫、蛋白尿を認め、ネフローゼ症候群の疑いと診断。 原因精査目的で緊急入院。フロセミド40mgおよびアゾセミ ド60mgの投与開始。 赤血球：4,010,000/μL, ヘモグロビン：11.1g/dL, 血小板： 95,000/μL, eGFR：38.0mL/min, 尿蛋白：4+, 破碎赤血球： 3%, 血圧：141/88mmHg, 体重：49.8kg。 投与27日後 赤血球：3,740,000/μL, ヘモグロビン：10.6g/dL, 血小板： 77,000/μL, eGFR：36.8mL/min, 尿蛋白：4+ 投与29日後 薬剤性ネフローゼ症候群疑いにて、腎生検実施。実施時にア ゾセミド60mg, アトルバスタチンカルシウム水和物10mgの 投与あり。 腎生検, 蛍光抗体法所見：IgA：±, IgG：±, IgM：+, Fib：+-, C3：-, C4：1+, Clq：±。腎生検, 組織学的所見： 皮質対髓質比は9：1。総糸球体：16個。フィブリン染色で陽 性を示す血栓が糸球体係蹄で確認。 係蹄内皮細胞の腫大, メサンギウム基質の増加, 糸球体係蹄 膜の二重化を認め, 尿細管間質の変化は軽度 (局所的なリン パ球細胞浸潤あり)。血管内皮下にフィブリン析出をとまな う動脈内膜の肥厚を認めた。 ヘモグロビン：11.1g/dL, 血小板：95,000/μL, eGFR：39.7 mL/min, 尿蛋白：4+, ハプトグロビン：<10, 破碎赤血球： 5%, 血圧：141/81mmHg, 体重：47.9kg 投与30日後 スピロノラクトン25mg投与開始。 赤血球：3,680,000/μL, ヘモグロビン：10.7g/dL, 血小板： 80,000/μL, eGFR：36.8mL/min, 尿蛋白：4+, 血圧：155/ 83mmHg, 体重：46.8kg 投与31日後 テルミサルタン20mg投与開始。 投与34日後 赤血球：3,470,000/μL, ヘモグロビン：10.0g/dL, 血小板： 124,000/μL, eGFR：45.1mL/min 投与37日後 投与29日目に実施した腎生検の結果では血栓性微小血管障 害 (TMA) の所見に矛盾なく, 本剤投与にともなう薬剤性 TMAおよびTMAによる薬剤性ネフローゼ症候群と診断。レ ニンアンジオテンシン系阻害薬で保存加療。 赤血球：3,490,000/μL, ヘモグロビン：9.8g/dL, 血小板： 196,000/μL, eGFR：47.0mL/min, 尿蛋白：3+, 血圧：166/ 82mmHg, 体重：42.5kg 投与38日後 薬剤性ネフローゼ症候群は回復。 投与39日後 テルミサルタン40mgに増量投与開始。退院。 投与51日後 赤血球：4,140,000/μL, ヘモグロビン：11.6g/dL, 血小板： 304,000/μL, eGFR：33.0mL/min, 尿蛋白：1+ 投与79日後 薬剤性TMAは回復。</p>

臨床検査値

	投与開始日前	投与24日後	投与27日後	投与29日後	投与30日後
赤血球 (/μL)	4,280,000	4,010,000	3,740,000	-	3,680,000
ヘモグロビン (g/dL)	12.3	11.1	10.6	11.1	10.7
血小板数 (/μL)	241,000	95,000	77,000	95,000	80,000
LDH (IU/L)	164	295	277	-	317
総蛋白 (g/dL)	6.6	5.1	4.3	5.1	-
アルブミン (g/dL)	4.3	3.2	2.6	3.2	2.7
BUN (mg/dL)	13	14	12	14	14
CRE (mg/dL)	0.57	0.84	0.92	0.84	0.90
eGFR (mL/min)	58.8	38.0	36.8	39.7	36.8
尿蛋白	+/-	4+	4+	4+	4+
尿潜血	-	3+	2+	3+	2+
白血球反応 (個/μL)	0 (-)	25 (+/-)	0 (-)	-	0 (-)
PT-INR	0.92	0.88	0.93	-	-
破碎赤血球	-	3%	-	5%	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	-	-	-	11.06	-
IgG (mg/dL)	-	-	-	407	-
IgA (mg/dL)	-	-	-	138	-
IgM (mg/dL)	-	-	-	58	-
C3 (mg/dL)	-	-	-	105	-
C4 (mg/dL)	-	-	-	16	-
尿円柱白血球	-	-	-	陽性	-
尿β2MG (μg/L)	-	-	-	1379	-
ハプトグロビン	-	-	-	<10	-
ADAMTS13活性	-	-	-	61.8%	-
ADAMTS13インヒビター	-	-	-	陰性	-
PR3-ANCA (EU)	-	-	-	<1.0	-
MPO-ANCA (E) (EU)	-	-	-	<1.0	-

	投与34日後	投与37日後	投与51日後
赤血球 (/μL)	3,470,000	3,490,000	4,140,000
ヘモグロビン (g/dL)	10.0	9.8	11.6
血小板数 (/μL)	124,000	196,000	304,000
LDH (IU/L)	296	269	194
総蛋白 (g/dL)	4.5	4.6	6.2
アルブミン (g/dL)	2.7	2.7	3.5
BUN (mg/dL)	7	8	15
CRE (mg/dL)	0.74	0.69	0.94
eGFR (mL/min/m2)	45.1	47.0	33.0
尿蛋白	-	3+	1+
尿潜血	-	1+	1+
白血球反応 (個/μL)	-	0 (-)	75 (1+)
PT-INR	0.91	-	0.90
破碎赤血球	-	-	-
尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	-	-	-
IgG (mg/dL)	-	-	-
IgA (mg/dL)	-	-	-
IgM (mg/dL)	-	-	-
C3 (mg/dL)	-	-	-
C4 (mg/dL)	-	-	-
尿円柱白血球	-	-	-
尿β2MG (μg/L)	-	-	-
ハプトグロビン	-	-	-
ADAMTS13活性	-	-	-
ADAMTS13インヒビター	-	-	-
PR3-ANCA (EU)	-	-	-
MPO-ANCA (E) (EU)	-	-	-

併用薬：フルオロウラシル、レボホリナート、イリノテカン
備考：企業報告、医療機関報告