

〔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	男 70代	去勢抵抗性 前立腺癌(なし)	240mg 140日間 ↓ 中止 ↓ 120mg 約14日間 ↓ 中止	<p>薬剤性過敏症症候群 既往歴：前立腺癌，肺癌，慢性閉塞性肺疾患，慢性腎障害，下肢閉塞性動脈硬化症，痛風</p> <p>投与開始日 去勢抵抗性前立腺癌に対し，本剤（240mg/日）投与開始。 投与140日目 上肢や腹部に小豆大の浮腫性紅斑が出現。本剤の投与中止。 (投与中止日)</p> <p>投与中止 本剤休薬により皮疹は褪色したため，本剤を120mg/日に減 約2週間後 量し投与再開。 (再投与開始日)</p> <p>再投与約2週間後 皮疹が再燃したため，本剤投与中止。エンザルタミド120 (再投与中止日) mg/日に変更。 日付不明 プレドニゾロン10mg/日の投与を開始されたが，皮疹の改善 なし。</p> <p>再投与中止 皮疹が増悪し，全身に拡大。 3週間～1ヶ月後</p> <p>再投与中止 救急外来を受診し，同日皮膚科へ紹介され受診した。 約1ヶ月後 略全身に著大な落屑を伴うびまん性の潮紅がみられた。 38.6℃の発熱を伴った。眼球結膜充血や口腔内びらんはみら れなかった。触診で明らかかなリンパ節腫脹はなかった。 血圧130/82mmHg，心拍数111/min，SpO2 98%，意識清明。 白血球数：11,100/μL（好酸球：4.3%，異型リンパ球なし）， AST：26U/L，ALT：25U/L，ALP：218U/L，LDH：299U/L， BUN：23.8mg/dL，Cre：1.79mg/dL（皮疹出現前Cre：1.49mg/ dL），CRP：8.57mg/dL。</p> <p>皮膚科初診1日後 左上腕皮膚生検の病理組織学的所見：表皮の肥厚や表皮突起 (再投与中止 の不規則な延長，真皮上層の炎症細胞浸潤がみられた。表皮 約1ヶ月後) 内にリンパ球が浸潤し，表皮細胞間浮腫やケラチノサイトの 個細胞壊死がみられた。浸潤するリンパ球の大部分はCD4 陰性，CD8陽性であった。診断：本剤による紅皮症型薬疹。 入院後，プレドニゾロン30mg/日内服による治療を開始。そ の後速やかに解熱。</p> <p>皮膚科初診10日後 皮疹は褪色傾向であったため，プレドニゾロン20mg/日に減 (再投与中止 量。 約40日後)</p> <p>皮膚科初診12日後 再燃はなく，退院。 皮膚科初診22日後 発熱と潮紅の再燃がみられ，再入院の上，プレドニゾロン (再投与中止 40mg/日に増量。 約50日後)</p> <p>皮膚科初診23日後 解熱。 皮膚科初診27日後 再度発熱があり，呼吸状態が増悪した。呼吸器内科へコンサル テーションを実施。 胸部CTで右肺優位の両肺すりガラス陰影がみられ，本剤に よる薬剤性間質性肺炎の可能性が考慮された。</p> <p>皮膚科初診28日後 メチルプレドニゾロン1g/日（プレドニゾロンとして 1250mg/日）を3日間投与。</p> <p>皮膚科初診31日後 プレドニゾロン40mg/日に減量。 (再投与中止 約60日後)</p> <p>皮膚科初診32日後 発熱と呼吸状態の急激な増悪がみられ，高流量の酸素投与で も酸素化保持が困難な状態であった。β-Dグルカンが上昇し ており，ニューモシスチス肺炎の合併が疑われ，アトバコン の投与開始。皮疹は，改善が乏しくびまん性の潮紅が遷延し ていた。</p> <p>皮膚科初診34日後 CMV抗原：陽性。同時期に測定したHHV6-DNA，HHV7-T gG，HIV1/2-IgG：陰性。 特異ウイルスの再活性化があり，薬剤性過敏症症候群と診断 (RegiSCARによるDRESSスコア：5点)。プレドニゾロンは 緩徐に漸減する方針とした。</p>

		<p>皮膚科初診38日後 プレドニゾロン35mg/日に減量。サイトメガロウイルス肺炎の合併も疑われ、バルガンシクロビルの投与開始。その後、呼吸状態は徐々に改善。</p> <p>皮膚科初診41日後 EBV-DNA：陽性。 (再投与中止 約70日後)</p> <p>皮膚科初診49日後 呼吸状態が定常化し、正常皮膚部分が拡大した。 頃</p> <p>皮膚科初診52日後 プレドニゾロン32.5mg/日に減量。 (再投与中止 β-Dグルカンの低下、CMV抗原の陰性化がみられ、アトバ 約80日後) コンの投与を終了。</p> <p>皮膚科初診58日後 バルガンシクロビルの投与を終了。</p> <p>皮膚科初診63日後 肺病変の器質化のため安静時酸素投与が必要であり、労作時に酸素化の著明な低下がみられることから自宅退院は困難と (再投与中止 考えられ、転院となった。(皮疹は回復には至っていない) 約90日後)</p> <p>日付不明 転院先で永眠された。</p>
<p>併用被疑薬：なし 併用薬：プレドニゾロン，レボセチリジン塩酸塩，ミラベグロン，ウルソデオキシコール酸，ラベプラゾールナトリウム，L-カルボシステイン，チオトロピウム臭化物水和物・オロダテロール塩酸塩，サルボグレラーブ塩酸塩，アロプリノール，酸化マグネシウム，センノシド</p>		

〔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	男 80代	遠隔転移を 伴う前立腺癌 (なし)	240mg 43日間 ↓ 中止	<p>薬剤性過敏症症候群 既往歴：高血圧，脂質異常症，糖尿病，前立腺癌，膀胱癌</p> <p>日付不明 皮疹出現の1年以上前からゴセレリン酢酸塩（投与量不明），シロドシン（投与量不明）の投与開始。</p> <p>投与開始日 転移性去勢感受性前立腺癌のため，本剤（240mg/日）投与開始。</p> <p>投与38日目 薬剤性過敏症症候群（DIHS），咽頭痛発現。全身に紅斑，皮疹が発現。 喉の痛みがありCOVID感染を疑い，かかりつけ医を受診。コロナは恐らく陰性。セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物が処方され，投与43日目までそれを服用していた。主治医へ連絡せず放置。</p> <p>投与43日目 (投与中止日) 倦怠感，胆管消失症候群発現。発熱もあり，食事をとることも困難となった。 救急外来を受診し，そのまま緊急入院。救急外来対応時に主治医に確認し，本剤の投与を中止。 セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物（投与量不明）の投与中止。 体温：38.3℃。顔面全体は赤く腫脹しており，体幹には淡い紅斑，両下肢全体には融合した紅斑を認めた（体表面積に対し90%の範囲）。粘膜疹は認めず，左右の頸部，腋窩部，鼠径部にリンパ節腫脹を触知した。紅斑が治った色素沈着部にまた新たな紅斑が入り混じっている状態。 皮膚生検所見（右大腿紅斑部）：表皮基底層に液状変性，リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤，表皮内の個細胞壊死を認めた。真皮浅層の血管周囲には好酸球，リンパ球，組織球の浸潤を認めた。 診断結果：Interface dermatitis。 CT（頸部胸腹部単純）：頸部，鎖骨上窩，腋窩，縦隔リンパ節腫大あり。軽度肝脾腫あり。 微生物学的検査：HBsAg(-)，HBsAb(-)，HBcAb(-)，HCVAb(-)。 TARC（Th2ケモカイン）：29,700pg/mLと著明高値。</p> <p>中止1日後 日付不明 プレドニゾロン70mg/日（静注）投与開始。 本剤投与中止後も回復せず，ゴセレリン酢酸塩，シロドシンの投与中止。</p> <p>中止6日後 中止7日後 好酸球数は上昇傾向でかなり重篤な状態。 ウイルス検査実施。HSV：陰性，EBV：陰性，HHV6-DNA：陰性。 CMV：活動疑い（CMV IGG：121，CMV IGM：0.04，CMV アンチゲネミア：陰性）。</p> <p>中止8日後 皮疹は増悪し，発現5日後と比較して，より濃い色調の紅斑を認めた。発熱も遷延し，好酸球数も上昇し49%（1,162個/μL）となった。 皮膚生検所見（左手背紅斑部）：初回生検時と比較して，表皮基底層の液状変性，リンパ球を主体とした炎症細胞浸潤などの所見は強くなり，個細胞壊死も増加していた。 診断結果：Interface dermatitis。</p> <p>中止9日後 中止11日後 プレドニゾロン70mg 1日3回（経口）投与開始。 メチルプレドニゾロンコハク酸エステルナトリウム1,000mg/日（静注）のパルス投与開始（～中止13日後）。DLST（本剤）：陰性。</p> <p>中止12日後 中止14日後 血漿交換療法1回目実施。 血漿交換療法2回目実施。プレドニゾロン70mg/日を投与（～中止15日後）。</p> <p>中止16日後 中止19日後 中止20日後 プレドニゾロン60mg/日を投与（～中止21日後）。 血漿交換療法3回目実施。 体温：38.9℃。以降は体温が下がり，その後は発熱していない様子。</p>

血漿交換療法を合計3回施行したところ、皮疹は改善し、解熱が得られ、好酸球数も低下した。

中止21日後 大量ガンマグロブリン療法を5日間実施。

中止22日後 プレドニゾロン50mg/日を投与（～中止31日後）。

中止26日後 ALP高値が遷延し、肝生検を施行したところ、類洞への好中球・リンパ球の高度な浸潤および、肝内胆管の消失を認めた。胆管消失症候群と診断。

中止28日後 中止28日後より、最大1日10回の水様便を認めた。

中止29日後 HHV6-DNA：陰性。

中止31日後 サイトメガロウイルス腸炎発現。

中止32日後 プレドニゾロン40mg/日を投与（～中止39日後）。

中止36日後頃 CMVアンチゲネミア：陽性。サイトメガロウイルス腸炎と診断。ガンシクロビル、バルガンシクロビルで治療し腸炎症状は軽快。

中止40日後 プレドニゾロン35mg/日を投与（～中止46日後）。

中止42日後 HHV6-DNA：陰性。

日付不明 皮膚症状については、経過中HHV6の再活性化を認めなかった点を除いて、DIHS/DRESSの特徴に合致し、DIHS/DRESSと診断（RegiSCARスコア：9点）。

中止43日後 大腸生検実施。診断結果：サイトメガロウイルス腸炎。

中止46日後 CMV IGG>250, CMV IGM：0.08。

中止47日後 プレドニゾロン30mg/日を投与（～中止59日後）。

中止48日後 CMV：活動疑い、HSV：陰性、EBV：陰性。

中止55日後 DLST（本剤）：陰性。

中止60日後 プレドニゾロン（投与量不明、<30mg/日）を投与（～中止62日後）。

中止61日後 サイトメガロウイルス腸炎：回復。胆管消失症候群：回復。

中止62日後 薬剤性過敏症候群：回復。自宅退院。プレドニゾロン内服終了後のパッチテスト：陰性。

中止77日後 退院後も皮疹の再発は認めず、胆道系酵素が正常値となり、プレドニゾロンを20mg/日まで減量。

日付不明 プレドニゾロンは15mgまでは2週おきに5mgずつ、以降は2週おきに2.5mgずつ減量し、治療開始から約6カ月に中止した。

プレドニゾロン中止後、皮疹の再燃は認めなかったが、皮膚瘙癢が再燃し、ALP値の再上昇を認めた。

臨床検査値

	投与開始日	投与43日目（投与中止日）	中止1日後	中止4日後	中止8日後	中止12日後	中止16日後	中止22日後	中止26日後	中止32日後	中止62日後
白血球数 (/μL)	6,200	11,200	12,300	14,800	24,000	10,300	9,200	8,500	8,000	5,100	-
好酸球数 (%)	3.2	24.5	23.0	32.5	49.0	24.0	2.0	0.5	0	0	-
異形リンパ球 (%)	-	0	-	0	0	0.5	0	1.5	2.0	0	-
ALP (U/L)	-	2,298	2,562	2,337	1,491	690	1,139	1,105	772	537	298
AST (IU/L)	20	119	102	-	44	-	-	-	-	-	-
ALT (IU/L)	18	85	83	-	46	-	-	-	-	-	-
T-Bil (mg/dL)	0.7	3.3	3.3	-	1.2	-	-	-	-	-	-
CRP (mg/dL)	-	4.77	4.64	-	0.67	-	-	-	-	-	-

併用被疑薬：ゴセレリン酢酸塩、シロドシン、セフカペン ピボキシル塩酸塩水和物
併用薬：なし