

[短 報]

腎細胞がん化学療法中に発症した SJS の経過と
被疑薬に関する一考察

杉山奈津子^{*1,*2} 佐藤 淳也^{*1,*2} 黒崎 隆^{*1}
 吉成 宏顕^{*1} 橋本 竜^{*1} 神坐美弥子^{*1}
 前澤佳代子^{*1,*2} 内田 克紀^{*3} 百瀬 泰行^{*1,*2}

^{*1} 国際医療福祉大学病院薬剤部^{*2} 国際医療福祉大学薬学部^{*3} 国際医療福祉大学病院腎泌尿器外科

(2020 年 12 月 1 日受理)

【要旨】 甲状腺機能低下症の副作用歴がある腎細胞がん骨転移再発の 50 歳代女性患者が、がん化学療法中にスティーブンス・ジョンソン症候群を発症した。起因薬剤の特定には至らなかったが、複数の被疑薬と腎盂腎炎感染症の影響が複合して発症したと考えられた。がん化学療法中の患者は、複数の副作用を発現することがあるため、注意が必要であると考えられた。

キーワード： がん化学療法, スティーブンス・ジョンソン症候群, 副作用

緒 言

近年、医薬品医療機器総合機構 (PMDA) には多くの副作用が報告されており、厚生労働省は副作用の早期発見と副作用を未然に防ぐ対策として薬剤師による職能発揮に期待を寄せている¹⁾。

免疫チェックポイント阻害薬 (ICI : immune checkpoint blockade) による免疫学的有害事象 (irAE : immune-related adverse events) は急速な悪化を伴い、かつ、従来のがん化学療法剤とは異なる種類の副作用を発現することがあるため²⁾、注意が必要である。また、半減期が 13 日以上³⁾ と長く、副作用の発現時期にばらつきがあるため被疑薬の同定が非常に難しい。

今回、ICI 投与歴のある患者がスティーブンス・ジョンソン症候群 (SJS : Stevens-Johnson syndrome) を発症した。

SJS は、医薬品 (ときに感染症) により生じた免疫・アレルギー反応によって発症すると考えられている。しかし、SJS の発症機序について未だ統一された見解はなく、原因医薬品の特徴についての知見も得られていない⁴⁾。一般的に、SJS の発症頻度は人口 100 万人当たり年間 1 ~ 6 人と報告⁴⁾ されており、SJS を発症した症例の集積は今後の解明に役立つため、非常に重要であると考えられる。

今回、左腎細胞がん左腸骨転移再発で、ICI を含め多く

の薬剤が投与された患者に SJS が発現した症例を経験したので報告する。

倫理的配慮：本稿では自施設の倫理審査委員会の審査を経て、規定に準じてプライバシーに配慮するなど倫理的配慮を行った。

症 例

症 例：50 歳代、女性。身長 164 cm、体重 58 kg。

既往歴：腎盂腎炎 (20 歳代)、下肢静脈瘤 (50 歳代)。

アレルギー歴・副作用歴：スニチニブによる発疹、浮腫 (入院 120 日前)、ニボルマブによる甲状腺機能低下症 (入院 45 日前)。

投薬歴 (入院 1 年前以降 ; Fig. 1) :

- 1) 腎細胞がんの骨転移治療として：デノスマブ皮下注 120 mg (入院 2,190 日前 ~ 約 180 日前)。
- 2) 腎細胞がん再発治療として：スニチニブカプセル 37.5 mg/日 (入院 180 日前 ~ 約 120 日前)、ニボルマブ点滴静注 175 mg/回 (生理食塩液で希釈 ; 入院 120 日前 ~ 26 日前)、パゾパニブ錠 800 mg/日 (入院 11 日前 ~ 3 日前)。
- 3) ニボルマブによる副作用 (甲状腺機能低下症) 治療として：レボチロキシナトリウム錠 50 µg/日 (入院 45 日前 ~ 12 日前)。
- 4) 腎盂腎炎治療として：セフトリアキソン (CTRX) 静注用 2 g/日 (生理食塩液で希釈 ; 入院前日のみ)。
- 5) デノスマブ投与に伴う低カルシウム血症の治療および予防として：デノタス[®] チュアブル配合錠 2 錠 (沈降

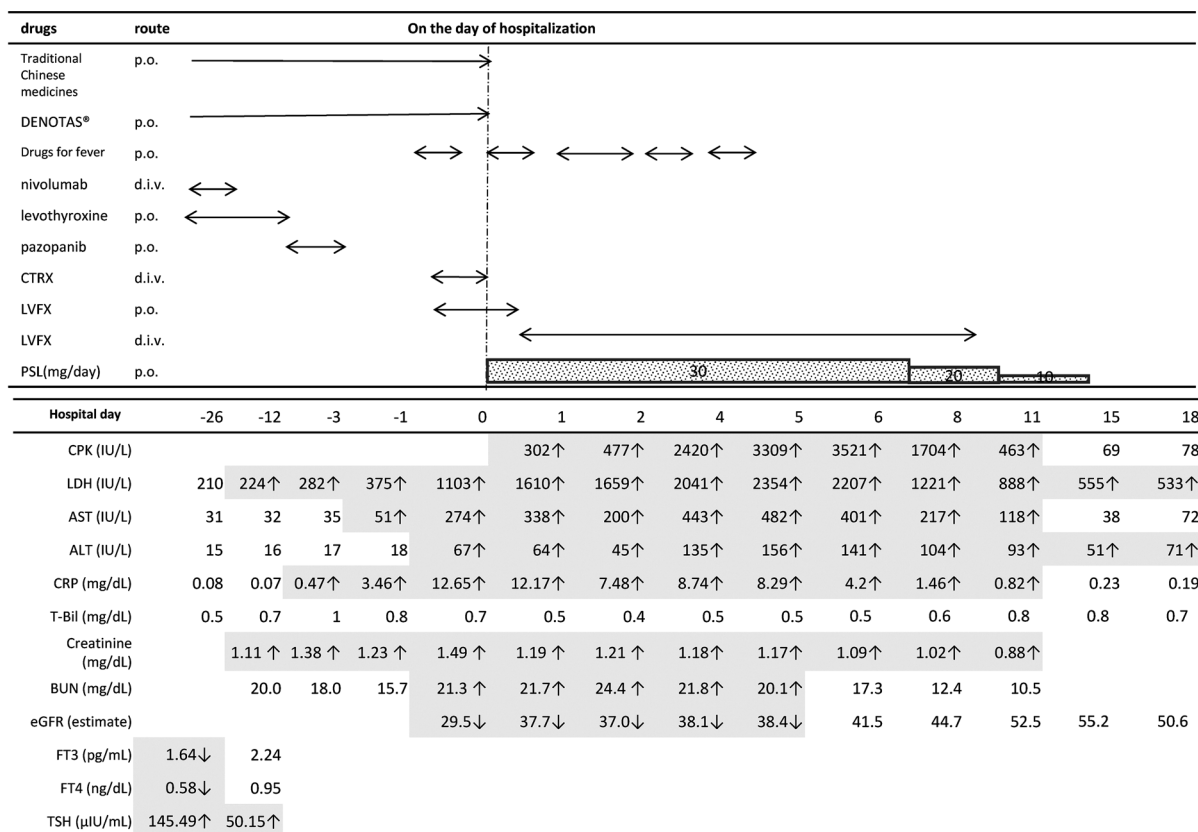


Fig. 1 Changes in clinical test values and clinical course. CTRX: ceftriaxone, LVFX: levofloxacin, PSL: prednisolone, Traditional Chinese medicines: Keishibukuryogan extract granules, DENOTAS®: precipitated calcium carbonate/cholecalciferol/magnesium carbonate chewable combination tablets, Drugs for fever: as necessary, acetaminophen tablets and rebamipide tablet.

炭酸カルシウム 1,525 mg, コレカルシフェロール 0.01 mg, 炭酸マグネシウム 118.4 mg)/日 (入院 2,190 日前～入院日まで継続服用)。

- 下肢静脈瘤治療として：桂枝茯苓丸エキス顆粒 15 g/日 (入院 548 日前～入院日まで継続服用)。
- 発熱時頓服 (常備薬)：アセトアミノフェン錠 400 mg およびレバミピド錠 100 mg/回。

治療歴および現病歴：入院 6 年前に、左腎細胞がん (7 mm 大) 左腸骨転移のため根治的腎臓除術および放射線治療 (50 Gy) を施行した。組織型は Bellini 管がん (集合管がん, pT2av1) であった。入院 210 日前に、左腸骨転移巣に再発 (軟部組織浸潤) を認めスニチニブの投与が開始された。腫瘍は縮小したが 3 クール後に Grade 2 (CTCAE ver.5.0: Common Terminology Criteria for Adverse Events ver.5.0) の副作用 (発疹, 浮腫) が発現したため主治医の判断で中止となった。中止 7 日後よりニボルマブの投与を開始し, 5 クール時に甲状腺機能低下症を発症したが対症療法により続行可能であった。しかし, 6 クール後に病態進行 (PD: progressive disease) により中止となった。中止 15 日後からパゾパニブの投与を開始し, 投与 8 日目 (入院の 3 日前) に倦怠感と 38.4℃ の発

熱があり中止となった。その後, 40.0℃ の高熱が続いたため外来を受診した。CT 上, 肺野の明らかな浸潤影や間質影もなく CRP の軽度上昇と膿尿を認めたため, 腎盂腎炎の疑いで CTRX を投与し帰宅した (入院の前日)。帰宅後夜間に顔面紅潮を認め, 起床時に全身の皮疹に気づき外来を受診したところ, 重篤な皮膚障害を認め SJS の疑いと診断され緊急入院となった。

入院後の臨床経過：第 0 病日から第 16 病日までの経過を Table 1 に示す。第 6 病日には皮膚症状の改善がみられ, 第 8 病日には病状は安定傾向を示し, 第 16 病日に退院となった。

考 察

患者の退院後に SJS [Grade 4 (CTCAE ver.5.0)] 発症における被疑薬の推定・検索を行った。発症前に投与された薬剤のうち血中に残存していたと考えられた薬剤は, CTRX, パゾパニブ, ニボルマブであった。また, この薬剤間の相互作用による最高血中濃度の増加はないと考えられた。

PMDA の 2019 年度副作用報告では, どの被疑薬も SJS の副作用が報告されていた (CTRX 6 例, パゾパニ

Table 1 Clinical course after hospitalization

病日	バイタルサイン (V/S)・処方変更	臨床経過
第0病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: JCS 0, BT 40.0°C, BP 112/62 mmHg, RR 16 回/min, SpO₂ 98% (RA). ・処方変更: セフトリアキソン, デノタス[®]チュアブル配合錠, 桂枝茯苓丸エキス顆粒が中止. SJS の治療目的でサクシゾン[®]静注用 (ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム) 250 mg/日, プレドニゾン (PSL) 錠 30 mg/日, d-クロルフェニラミンマレイン酸塩注 5 mg/日, アンテベート[®]軟膏 0.05% (ベタメタゾン酪酸エステルプロピオンエステル) が開始. 腎盂腎炎の治療目的でレボフロキサシン水和物 (LVFX) 点滴静注 500 mg/日が開始. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 顔面・頸部・体幹部・四肢に紅潮, 膨疹あり, 腹部, 四肢に, ほぼ左右対称の汎発性発疹あり. 掻痒感, 水疱, 表皮剥離はなし. ・眼の粘膜症状: 眼球結膜の充血, 眼瞼結膜の発赤, 偽膜様の所見あり. ・その他: 口腔内に充血を伴う粘膜疹あり. 強い倦怠感あり.
第1病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: JCS 0, BT 40.3°C, 尿量 500 mL/日 (茶褐色の濃縮尿), BP 102/48 mmHg, HR 76 bpm, RR 16 回/min, SpO₂ 95% (RA). ・処方変更: 輸液 2,500 mL/日 (細胞外液) の投与が開始. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 四肢に癒合性の紅斑あり. 水疱形成や表皮剥離はなし. ・眼の粘膜症状: 眼球結膜の充血は持続. ・その他: 座位になると嘔気あり. 食思はなく食事摂取は少量程度. 強い倦怠感あり.
第2病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: JCS 0, BT 38.0°C, 尿量 450 mL/日 (濃縮尿), BP 94/60 mmHg, HR 62 bpm, RR 16 回/min, SpO₂ 97% (RA). ・処方変更: 輸液 3,000 mL/日 (細胞外液) に増量, フロセミド注 40 mg/日を投与. リンデロン[®] 0.01% 点眼液 (ベタメタゾンリン酸エステルナトリウム), ケナログ[®] 口腔用軟膏 0.1% (トリアムシノロンアセトニド) が開始. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 顔面は全体的に紅斑, 浮腫, 腫脹あり. 軀幹四肢は小豆大までの浮腫性~栗粒大の紫斑局面がびまん性に散在していたが, 皮膚色の退行がみられた. ・眼の粘膜症状: 眼瞼浮腫, 充血が顕著で, アナフィラキシー所見の一部と診断. ・その他: 倦怠感は持続. 口唇, 口腔内の疼痛および咽頭痛があり, 飲み込みにくさの訴えあり. 食思はなく食事摂取は少量.
第4病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: JCS 0, BT 38.8°C, 尿量 2,000 mL/日 (黄色), BP 104/76 mmHg, HR 92 bpm, RR 15 回/min, SpO₂ 97% (RA). ・処方変更: 輸液 2,000 mL/日 (細胞外液), フロセミド注 40 mg/日を投与. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 四肢の紅斑は改善傾向. 顔面浮腫および四肢の浮腫は持続. ・その他: 倦怠感は持続. 口唇と口腔内の疼痛あり. 食思はなく食事摂取は少量.
第6病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: BT 38.0°C, 尿量 2,960 mL/日, BP 116/73 mmHg, HR 68 bpm, SpO₂ 100% (RA). ・処方変更: PSL 錠 20 mg/日に減量. 強力ポステリザン[®] 軟膏 (大腸菌死菌・ヒドロコルチゾン配合) が開始. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 顔面浮腫は改善し発赤があるのみ. 皮疹は改善傾向. ・その他: 倦怠感, 口内の疼痛は軽減傾向. 歩行時のふらつき軽度あり. 肛門痛の訴えあり. 食思はなく食事摂取は少量.
第8病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: BT 36.8°C, 尿量 2,300 mL/日, BP 118/56 mmHg, HR 66 bpm. ・処方変更: 輸液, LVFX は中止. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 頬部など顔全体に落屑あり. ・その他: 発熱はなく, 口唇, 口腔, 咽頭の疼痛は自制内で, 食思はあり食事摂取は 6 割程度.
第10病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: BT 36.9°C, BP 120/62 mmHg, HR 70 bpm. ・処方変更: PSL 錠 10 mg/日に減量. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 全身状態は良好. 皮疹は改善傾向で発熱はなし. 全身の皮膚が剥け落屑あり. ・その他: 食思はあり食事摂取はほぼ全量.
第14病日	<ul style="list-style-type: none"> ・V/S: BT 36.9°C, BP 100/66 mmHg, HR 73 bpm. ・処方変更: PSL 錠は中止. 	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 顔面の発赤, 体幹の発疹痕はあるが, 改善傾向. 全身の乾燥があり, 掻痒感はあるが保湿剤にて緩和した. ・その他: 口唇, 口腔, 咽頭の疼痛は改善傾向で食事に支障はなかった. 食事摂取はほぼ全量.
第16病日	退院	<ul style="list-style-type: none"> ・皮膚症状: 発疹痕はあるが改善傾向. ・その他: 口内の疼痛は改善. 全身の乾燥による掻痒感があるのみとなった.

バイタルサイン (V/S: vital signs), JCS: Japan Coma Scale, 体温 (BT: body temperature), 収縮期血圧/拡張期血圧 (BP: blood pressure), 心拍数 (HR: heart rate), 呼吸数 (RR: respiratory rate), 血中酸素飽和度 (SpO₂), RA: room air.

ブ 2 例, ニボルマブ 21 例). SJS の起因薬剤を検証する判断スケールである ALDEN (algorithm for drug causality for epidermal necrolysis)⁵⁾ を用いて SJS 被疑薬スコアリングを行ったところ, CTRX, パゾパニブ, ニボルマブでおのおの -1 点 (very unlikely), +2 点 (possible),

+5 点 (probable) であり, ニボルマブの点数が最も高い結果となった. また, 薬剤過敏症候群との判別については診断基準における血液学的異常が該当せず, オーバラップはないと考えられた.

診療録によると入院の 2 年前にセファゾリンナトリウ

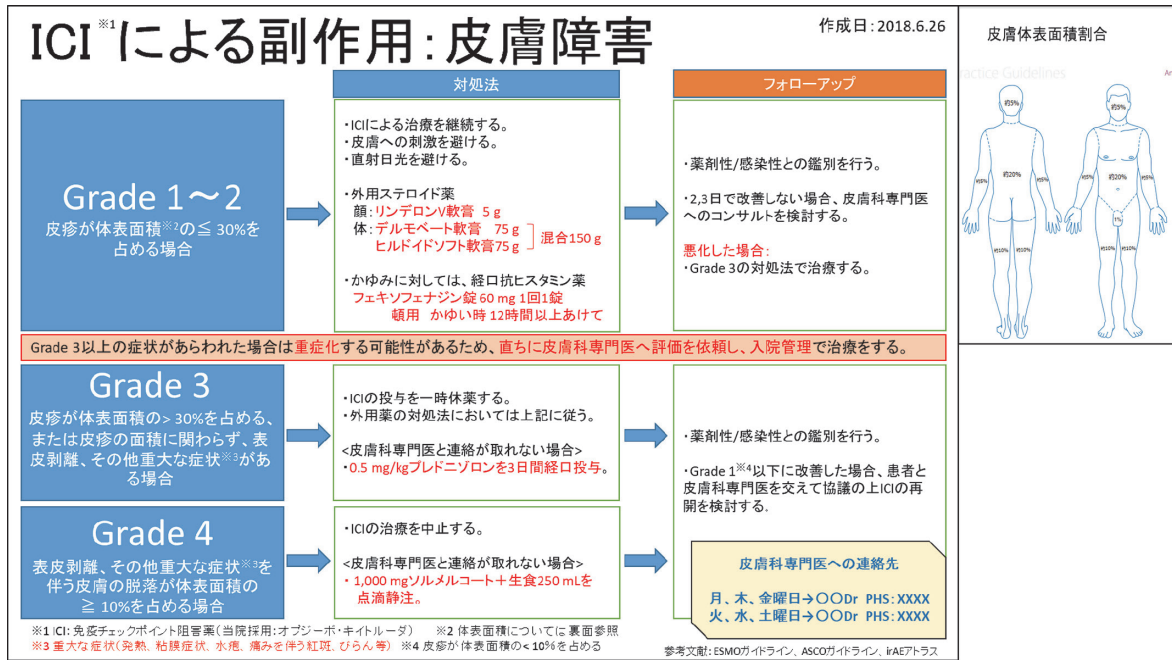


Fig. 2 A uniquely created treatment flow chart for skin side effects caused by immune checkpoint inhibitors⁹⁻¹¹⁾

ム注射用1g/日の使用歴があったが、副作用の既往はなかった。セファゾリンとの交差反応は「かなり低いが可能性的に否定できない」との報告⁶⁾がある。CTRXが起因薬剤である場合、投与数時間後にSJSを発症したことになり、過去に類薬における感作が成立していない場合、アレルギーによる副作用の潜伏期間⁷⁾としては短いと考えられた。また、起因薬剤の服用後2週間以内にSJSを発症することが多いが、数日以内あるいは1カ月以上のこともある⁴⁾ことから、完全に否定することはできないが、起因薬剤である可能性は残る。

パゾパニブについては、ニボルマブの中止15日後に開始しているが、血中のニボルマブは低下しているものの残存しており、2剤併用に近い状況になっていた可能性が示唆された。ニボルマブ投与中に免疫系による潜在的な副作用を発現していた場合、パゾパニブ投与時にその副作用が悪化するという報告⁸⁾もあることから、パゾパニブとニボルマブがなんらかの免疫学的相互作用により関連していた可能性がある。

SJSに対し、被疑薬のパッチテストおよびDLST(薬剤リンパ球刺激試験: drug-induced lymphocyte stimulation test)は、副腎皮質ステロイド投与中であるため主治医の判断で施行しなかった。

尿培養により腎盂腎炎の起炎菌特定を行った結果、*Corynebacterium* sp. (グラム陽性桿菌)が検出された。SJS発症には感染症の関与によりアジュバント効果を引き起こすという報告⁵⁾があり、感染症を伴ったことがSJS発症に影響した可能性が考えられた。

以上より、本症例のSJSは、ニボルマブのほか、CTRXやパゾパニブ、腎盂腎炎感染症の影響が複合して発症した可能性がある。

SJS発症後に、LDH、AST、ALTの上昇があり、画像上の異常所見はなかったことから、薬剤性肝障害を発症している可能性が考えられた。その副作用の重症度はCTCAE ver.5.0の評価で、AST、ALTともにGrade 2であった。しかし、T-Bil、D-Bil、ALPが正常値であり、かつ、稀にSJSでは重症の肝機能障害を伴う⁵⁾との報告もあるため、薬剤性ではなくSJSによるものとも考えられた。LDH、AST、ALTは第2病日に回復の兆しがみえたが、第4病日にはCPKの上昇を伴って再び悪化した(Fig. 1)。原因は特定できなかったが、最終的にSJS症状の改善とともにLDH、AST、ALT、CPKも改善した。

本症例は腎盂腎炎を併発していたことから、SJSに対し中等量の副腎皮質ステロイド内服が投与された。ICIで治療中の患者が感染症を伴って副作用を発現した場合、副腎皮質ステロイドの使用量に関して非常に難しい治療選択を迫られるが、中等量で奏効することができた。

この症例の経験後、当院ではICIの皮膚副作用フローチャートを作成して院内に周知した(Fig. 2)。今後もすべてのirAEについて作成していく予定である。

以上より、がん化学療法中の患者は、複数の副作用を発現することがあるため、常に注意する必要があると考えられた。

利益相反 (COI) : 開示すべき利益相反はない。

文 献

- 1) 厚生労働省医政局長通知 (医政発 0430 第 1 号) 「医療スタッフの協働・連携によるチーム医療の推進について」. 2010. 厚生労働省.
- 2) 日本臨床腫瘍学会編. がん免疫療法ガイドライン第 1 版. 2016. 金原出版. 東京.
- 3) 小野薬品工業. オプジーボ点滴静注添付文書. 第 24 版. 2019.
- 4) 重篤副作用疾患別対応マニュアル スティーブンス・ジョンソン症候群. 2006. 厚生労働省.
- 5) 重症多形滲出性紅斑ガイドライン作成委員. 重症多形滲出性紅斑スティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症診療ガイドライン. 日皮会誌 2016; 126(9): 1637-1685.
- 6) 宇野勝次. 交差アレルギー (1) β -ラクタム系抗菌剤を中心に. 月刊薬事 1998; 41: 3039-3049.
- 7) 宇野勝次. アレルギー性副作用 実用編—薬剤アレルギーの臨床解析と起因薬剤同定法を中心に—. 1999. 薬業時報社. 東京.
- 8) Todo M, Kondo H, Hayashi T, et al. Delayed nivolumab-induced hepatotoxicity during pazopanib treatment for metastatic renal cell carcinoma: An autopsy case. IJU Case Reports 2019; 2(5): 272-275.
- 9) Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017; 28: 119-142.
- 10) Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. Clin. Oncol. 2018; 36(17): 1714-1768.
- 11) 小野薬品工業. オプジーボ点滴静注適性使用ガイド. 2016.

Consideration on Suspected Drugs for SJS That Developed during Chemotherapy for Renal Cell Carcinoma

Natsuko SUGIYAMA,^{*1,*2} Junya SATO,^{*1,*2} Takashi KUROSAKI,^{*1}
 Hiroaki YOSHINARI,^{*1} Ryu HASHIMOTO,^{*1} Miyako KAMIZA,^{*1}
 Kayoko MAEZAWA,^{*1,*2} Katsunori UCHIDA,^{*3} and Yasuyuki MOMOSE^{*1,*2}

^{*1} Faculty of Pharmacy, International University of Health and Welfare Hospital,
 537-3, Iguchi, Nasushiobara 329-2763, Japan

^{*2} Department of Pharmacy, International University of Health and Welfare,
 2600-1, Kitakanamaru, Otawara 324-8501, Japan

^{*3} Renal and Urological Surgery, International University of Health and Welfare Hospital,
 537-3, Iguchi, Nasushiobara 329-2763, Japan

Abstract: A female patient in her fifties with bone metastasis from renal cell carcinoma and a history of adverse reactions developed Stevens-Johnson syndrome. Several drugs were suspected to be an inducer, but the cause of Stevens-Johnson syndrome was speculated to be a combination of some suspicious drugs and the effects of pyelonephritis infection. In chemotherapy-treated patients, several adverse reactions may appear, and caution is needed.

Key words: chemotherapy, Stevens-Johnson syndrome, adverse reactions