

## 脳腫瘍治療中に抗てんかん薬による中毒性表皮壊死症を発症し死亡した事例

キーワード：悪性神経膠芽腫、抗てんかん薬、ステイーブンス・ジョンソン症候群、中毒性表皮壊死症

### 1. 事例の概要

40歳代 女性

頭痛・失語・意識障害で発症。脳腫瘍にて開頭腫瘍摘出術、放射線・化学療法施行、抗てんかん薬開始。当該病院へ転院後化学療法施行し、内服薬調整中。再発確認後、痙攣発作あり、ラミクタールを最大量から投与開始。後日ふらつきや短期記憶障害が出現、転倒により緊急入院。血小板減少、皮膚障害が悪化し、薬剤性皮膚障害を疑い、被疑薬中止したが、ステイーブンス・ジョンソン症候群から中毒性表皮壊死症へと進展、肺炎・肺出血を併発し死亡した。

### 2. 結論

#### 1) 経過

頭痛・失語・意識障害で A 病院へ搬送され、左前頭葉出血を伴う脳腫瘍（悪性神経膠芽腫）を指摘。セカンドオピニオン目的で当該病院受診したが、早期に手術予定が組めないことから B 病院で腫瘍摘出術実施（ギリアデル脳内留置用剤留置）。放射線治療 60 Gy、テモダール治療開始。その後、自己免疫療法の希望があり、B 病院での継続加療は終了。当該病院へ紹介転院となる。

<外来>

当該病院脳神経外科外来受診。B 病院でてんかん発作予防として開始されていたイーケプラ 1000 mg/日に加えて、デパケン R 400 mg/日が開始された。

テモダール治療（240～320 mg で増減あり）開始。途中、白血球減少にてグラン使用あり。前医でイーケプラが処方された頃より発赤や掻痒感などの自覚症状があったため、7 クール目の時点でイーケプラを中止した。8 クール目実施当日、MRI にて左前頭葉脳溝に再発疑いあり。また、夏場に備え、デパケン R が通常の半量使用であったところ、有効量（800 mg）へ増量された。

入院 10 日前、再発について主治医より説明があり、手術予定となったが、その翌日（入院 9 日前）に職場で痙攣発作（部分発作から二次性全般化）が出現し、当該病院へ救急搬送され、CT 撮影施行。当番医が主治医へ電話相談し、ラミクタール錠 100 mg（1 回 1 錠 1 日 2 錠）、マイスタン錠 5 mg（1 回 1 錠 1 日 1 錠）処方。当番医は、3 日後に控えている患者のサンバの大会参加を考慮し早期の薬効を期するために、主治医と相談の上、はじめから最大量での投与とした。また、マイスタン錠 5 mg 1 錠/日を処方し、短期間で血中濃度が上昇するようにした。入院 6 日前の定期受診時にはふらつきや短期記憶力低下が出現しており、入院当日朝方、自宅で転倒したため緊急入院。

<入院後>

入院後、リンデロン注、グリセオール注点滴開始し、状態はやや改善。手術予定日まで経過観察の方針となる。また、この頃より顔面の発赤、湿疹、血小板減少あり。

入院 4 日目 顔面の発赤増強、肝機能値上昇あり。薬剤性皮膚障害が疑われ、ラミクタール、マイスタンを被疑薬とし投与中止。強力ミノファージェンシー開始。

入院 5 日目 皮膚科により中毒性表皮壊死症の診断。γ-グロブリン、ステロイドパルス療法開始。デパケン R 中止。

入院 6 日目 中央集中治療室へ転床。発熱、皮膚・粘膜症状増悪。

入院 7 日目 救命集中治療室に転床し、救急医療科が治療にあたる。気管挿管実施し、人工呼吸器による呼吸管理実施。CHDF（血液浄化療法）開始。

入院 11 日目 急性呼吸窮迫症候群診断あり ECMO（体外循環回路）導入。

入院 12 日目 永眠。

#### 2) 解剖結果

##### (1) 病理学的診断

- ア. 膠芽腫、治療後再発
- イ. 中毒性表皮壊死症
- ウ. 肺炎・肺出血
- エ. 出血傾向

##### (2) 主要解剖所見

- ア. 膠芽腫、治療後再発

開頭腫瘍摘出術後、放射線治療、化学療法後の状態。

脳 (1382 g)。左前頭葉に 3.5×3.5×3 cm 大の欠損があり、嚢胞状になる。側脳室および前頭部に開口する。嚢胞状部後方、頭頂近くの白質に 1.5 cm 大の腫瘍の再発がある。腫瘍細胞は嚢胞状になった部分の周囲にも散在する。脳表や脊髄表面に播種なし。他臓器転移、リンパ節転移なし。

#### イ. 中毒性表皮壊死症

顔面、体幹に広汎な表皮剥離、びらんが広がる。両上肢、両大腿では発赤と多数の水疱形成が見られる。両下腿にも同様の病変が少し見られる。顔面は腫脹する。外陰部にも表皮剥離がおよぶ。また、全身にわたり、皮下浮腫が目立つ。

気管および主気管支粘膜は発赤、出血が見られる。上皮はほぼ脱落し、球菌塊が多数付着する。上部食道に発赤、びらんあり。

#### ウ. 肺炎・肺出血

肺 (左 1182 g : 右 1324 g)。両肺とも背側を中心に肺出血、鬱血が著明である。5 mm 大までの白色調の斑状病変が多数見られる。組織学的には、グラム陽性の球菌塊が多数見られる。胸水貯留 (左 200 mL : 右 500 mL、黄色透明)。

#### エ. 出血傾向

食道上部で粘膜の発赤、鬱血が著明である。1.5 cm 長と 2 cm 長の糜爛がある。胃全体に軽度の出血が見られる。小腸では 5~8 mm 大の粘膜下出血が散在し、粘膜は全体に発赤が見られる。結腸から直腸では斑状出血が散在している。

腎盂粘膜の発赤。膀胱粘膜出血、肺出血。

#### オ. 関連所見およびその他の所見

- ・ 肝臓 (1872 g) 鬱血と中心静脈周囲性の広範な肝細胞壊死。
- ・ 心 (304 g) 心嚢液貯留 (50 mL、黄褐色透明)。
- ・ 脾 (204 g) 鬱血あり。
- ・ 腹水貯留 (1500 mL、黄色透明)。
- ・ 壮年女性屍体。

### (3) 臨床経過と解剖結果を踏まえた死因に関する考察

臨床経過、解剖結果などから、ラミクタールによるスティーブンス・ジョンソン症候群を発症、次第に重症化し中毒性表皮壊死症へ至ったと考える。またテモダールや重症感染症による血小板減少も来した。集中的な治療 (人工呼吸器、体外循環回路導入、血液浄化療法) なども積極的に施行されたが功を奏せず、最終的に肺炎、肺出血を併発し呼吸不全にて死亡したと考えられる。肺出血については臨床的には気管チューブよりの出血、病理的には肺出血を認めており、確実に存在したと思われる。

### 3) 死因

ラミクタールによるスティーブンス・ジョンソン症候群を発症、次第に重症化し中毒性表皮壊死症へ至ったと考えられる。集中的な治療が積極的に施行されたが功を奏せず、最終的に肺炎、肺出血を併発し呼吸不全にて死亡したと考えられる。

### 4) 医学的評価

#### ①ラミクタールの選択および用量の医学的妥当性について

(以下の報告では、薬剤用量は 1 日量として表記する)

##### ア. 入院 9 日前初回痙攣発作までの抗てんかん薬治療 (デパケン R、イーケプラ) について

脳腫瘍に対する抗てんかん薬の予防的投与は賛否が分かれるところだが、わが国では比較的広く行われている。したがって、医学的妥当性を欠くとは言えない。

抗てんかん薬の選択肢について、発作発症時での推奨は、第一選択薬がカルバマゼピン (テグレトールなど)、第二選択薬がフェニトイン (アレビアチン、ヒダントールなど)、ゾニサミド (エクセグラン)、デパケン R、ラミクタール、イーケプラ、トピラマート (トピナ) (順不同) などであるが、発作発症前の予防的投与としての抗てんかん薬選択にガイドラインはない。

脳腫瘍に対する抗てんかん薬としては、抗腫瘍効果の可能性も示唆されている。デパケン R やイーケプラは第一・第二選択薬として広く用いられており、医学的妥当性を欠いていない。

##### イ. 入院 9 日前初回痙攣発作に対してラミクタールの追加が選択されたことについて

デパケン R を予防的に服用していたにもかかわらず痙攣発作が発生した際の対応としては、デパケン R が処方通り服薬されていたかどうか、デパケン R の血中濃度が至適範囲にあるかどうかを確認し、その結果に応じて服薬方法の指導や処方量の調節を行う。本事例では入院 9 日前来院時には採血は行われていないが、入院 3 日前には採血が行われ、デパケン R 血中濃度は至適範囲にあった。したがってデパケン R は少なくとも単独では発作抑制には不十分であり、別の抗てんかん薬を追加する選択は妥当であった。

追加する抗てんかん薬の選択肢としては、イーケプラはアレルギー反応の疑いがあったため、

使用は躊躇されるので、前項①に挙げたうちデパケン R とイーケブラ以外のどれか（カルバマゼピン、フェニトイン、ゾニサミド、ラミクタール、トピラマート）からの選択となる。

推奨上の第一選択薬は上記のようにカルバマゼピンである。ただし、数日後の確実な発作抑制効果を優先するのであれば、医学的には、静脈投与が可能なフェニトインの投与も考慮される。一方で、どのような抗てんかん薬が選択されていたとしても、スティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症を発症し同様の経過を辿った可能性はあり得る。

なお、ラミクタールを含めた抗てんかん薬の血中濃度を早く上昇させるためにマイスタンを併用するという方法は根拠がなく、通常行われることはない。しかし、付加的な抗てんかん作用を期待してマイスタンを追加することもあり得るし、ラミクタール無しにマイスタンのみ追加するという選択肢もあり得た。なお、この場合も、眠気やふらつきといった副作用が出現する可能性があり、患者の希望するサンバ大会への影響も考慮する必要がある。

このように、入院 9 日目の痙攣発作後の時点で選択すべき追加抗てんかん薬の選択肢はさまざまなものが考えられた。ラミクタールの選択自体は妥当性を欠いていないが、次項③で述べるように、早急の効果を期待しにくく、そのために重症薬疹のリスクが高い投与方法を選択せざるを得ないのであれば、優先されるべき選択とは言いがたい。したがって、選択肢各々の利点と欠点を患者および家族に十分説明し同意を得ることが望ましい。

ウ. あえてラミクタールを漸増法でなく最大量で開始したことについて

ラミクタールは、その添付文書中に「中毒性表皮壊死融解症及び皮膚粘膜眼症候群等の重篤な皮膚障害があらわれることがあるので、本剤の投与にあたっては十分に注意すること」と警告されている。また、「用法・用量に関連する使用上の注意」にも、「発疹等の皮膚障害の発現率は、定められた用法・用量を超えて投与した場合に高いことが示されているので、併用する薬剤の組み合わせに留意して、〈用法・用量〉を遵守すること。」と記載されている。本事例ではデパケンを使用しているので、添付文書に従えば、最初の 2 週間はラミクタールを 1 日 25 mg の隔日投与で開始し、その後漸減すべきであったところを、1 日 200 mg で開始した。

添付文書に記載された内容と異なる投与方法を用いることは、他に方法がなく、十分な説明と同意の上で行われるならば医学的にはあり得る。しかし、本事例では上記のように、ラミクタールの最大量での開始が最良の選択肢とは言い難い。また、あえて選択するのであれば、その必要性和効果、他の選択肢、リスクについて本人と家族に十分に説明し同意を得た上で選択することが望ましい。

## ②スティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症の診断治療、ラミクタール中止時期の医学的妥当性について

「ふらつき、軽度記憶力障害」は抗てんかん薬の中枢抑制作用としての副作用ではしばしばみられるものだが、用量依存的・個体依存的で可逆的なものなので、抗てんかん作用を期待する場合、必ずしも直ちに薬剤を中止する理由とはならない。

一方、薬剤誘発性の皮膚障害は、出現し始めるとスティーブンス・ジョンソン症候群・中毒性表皮壊死症など極めて重篤な症状へ急速に進行する可能性があるため、その初期症状に注意し、疑った場合には直ちに原因薬剤を中止するなどの対処が必要である。なお、その場合の対処方法は減量ではなく、全量中止が原則である。

特にラミクタールは投与開始時に皮膚症状の出現に十分注意する必要がある、さらに本事例では最大量で開始しているため、特段に注意深い観察と薬剤性皮膚障害の可能性の検討、診療録への記載がなされることが重要であった。

本事例では入院から 3 日間の時点で薬剤性皮膚障害を疑うことはできた可能性がある。入院日には入院 3 日前と比して急激な血小板低下が認められていること、「赤い顔」などがその可能性であり、入院翌日に受け持ち医が診療録にその可能性についても記載している通りである。したがって、後方視的にはこの時点でのラミクタールの中止もあり得たとは言える。薬剤性皮膚障害の場合、原因薬剤の中止が早ければ早いほど予後は改善される。

しかし、この時点では、脂漏性皮膚炎の悪化と薬剤性皮膚障害の初発症状を臨床所見のみから区別し、薬剤性皮膚障害の確定診断を下すのは困難であったと言えよう。なお、より早い段階で皮膚科医師の診察を依頼することは可能だったかもしれない。

一方で、入院 3 日後までは、スティーブンス・ジョンソン症候群の特徴の一つである粘膜症状は、診療録記載、家族の訴えともに見当たらず、薬剤性皮膚障害の重症型であるスティーブンス・ジョンソン症候群まで疑うことはできなかったと言える。

入院 4 日後に薬剤性皮膚障害を疑い、その時点で直ちにラミクタール中止指示が出されたのは適切である。また、その後、皮膚科や消化器内科とともに行われた治療は、医学的に適切なものである。

なお、本事例におけるデパケン R の併用（先行使用）は、ラミクタールによるスティーブンス・

ジョンソン症候群の発症リスクを高め、ラミクタール中止後もその血中濃度消退を遅延させた可能性が考えられる。

### 3. 再発防止への提言

#### 1) 抗てんかん薬開始時の副作用や注意事項に関する説明の徹底

抗てんかん薬にはさまざまな副作用があり、その一部は本事例で問題となったように極めて重篤なものである。これらの薬剤を開始する際には、副作用についても十分な説明をし、特に重篤なもの、早期発見・早期中止が必要なものについては、ことさら注意して患者や家族にも注意を促す必要がある。そのためには、パンフレットなど配布書面を作成し、新規処方ごとにこれを渡すようにするのも一つの方法である。

#### 2) 特に危険な副作用の知識、対応の徹底、チェック機能の確立

医師は処方する薬剤の副作用について、熟知しておく必要があるのは言うまでもない。病院薬剤部からの情報、製薬会社からの情報など、特に警告等については日頃から注意をして情報収集に努めることが重要である。また、本事例では、薬剤師より処方量について確認があったが、最終的にはチェック機能が働かなかったことから、医師にはより謙虚な姿勢が、薬剤師にはより積極的な意見の提示が求められる。

さらに、入院患者についても、医師と薬剤師の連絡を密にし、共同して薬剤管理を行う体制の確立が望まれる。

#### 3) 十分な説明と同意

標準的医療（本事例では薬剤添付文書）とは言えない治療を行う場合は、十分な説明を行い、同意を得た上で行うことが重要である。説明内容はカルテに記載するとともに被説明者に書面で渡すのが望ましい。

### (参 考)

#### ○地域評価委員会委員（13名）

評価委員長	日本脳神経外科学会
臨床評価医	日本麻酔科学会
臨床評価医	日本皮膚科学会
臨床評価者	日本医療薬学会
解剖担当医	日本病理学会
解剖担当医	日本法医学会
臨床立会医	日本脳神経外科学会
臨床立会医	日本内科学会
有識者	弁護士
有識者	弁護士
総合調整医	日本内科学会
総合調整医	日本外科学会
調整看護師	モデル事業地域事務局

#### ○評価の経緯

地域評価委員会を2回開催し、その後において適宜、電子媒体にて意見交換を行った。