

CASE REPORT

Gefitinib 治療中に疼痛補助薬による Drug-induced hypersensitivity syndrome を発症した 1 例

中村信元¹・堀内宣昭¹

A Case of Hypersensitivity Syndrome by Drugs for Neuropathic Pain During Gefitinib Therapy

Shingen Nakamura¹; Noriaki Horiuchi¹

¹Division of Internal Medicine, Health Insurance Naruto Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is a drug reaction characterized by fever and multiple organ failure. It is rarely induced by drugs for neuropathic pain. **Case.** A 74-year-old woman presented with pain in the right side of the chest and was admitted to our hospital in November 2006. She had no history of smoking. After extensive examinations, adenocarcinoma in the right lung with systemic bone metastases (stage IV) was diagnosed. We gave her combination systemic chemotherapy consisting of carboplatin and paclitaxel, but since she could not tolerate it, we switched to treatment with gefitinib, which obtained partial response. Around the time when the chemotherapy regimen was changed, electric-shock-like pain in the lower legs developed. Therefore, we administered carbamazepine and mexiletine consecutively which showed immediate effects relieving the pain. Six weeks after starting gefitinib therapy, the patient developed fever, systemic rash, diarrhea, liver dysfunction, and atypical lymphocytosis. We sequentially discontinued the drugs including gefitinib, that were suspected to be responsible for these complications and administered steroids instead. However the skin rash persisted. Eight weeks after starting gefitinib therapy, the patient developed cytomegalovirus-induced interstitial pneumonia as the complication, and we diagnosed atypical DIHS due to carbamazepine or mexiletine. Gefitinib was not able to be administered again, and she died of lung cancer in July, 2007. **Conclusion.** The possibility of DIHS should be considered while administering drugs for neuropathic pain to patients with lung cancer, keeping in mind that DIHS can mimic the side effects of gefitinib.

(JLCC. 2009;49:857-862)

KEY WORDS — Drug-induced hypersensitivity syndrome, Gefitinib, Interstitial pneumonia, Lung cancer

Received March 4, 2009; accepted May 8, 2009.

要旨 — **背景.** drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は、高熱と臓器障害を伴う薬疹で、疼痛補助薬などで惹起されるまれな現象である。 **症例.** 74歳女性、喫煙歴なし。2006年11月より右胸痛が出現し、右肺下葉肺癌と全身骨転移を認めたことより、肺腺癌 stage IV と診断した。carboplatin と paclitaxel の併用療法を行ったが副作用で中断。 gefitinib 投与で PR に導入しえた。同時期に両下肢の電撃痛が出現したため、 carbamazepine, mexiletine を順次追加投与して疼痛は軽快した。 gefitinib 開始6週後に発熱、全身皮疹、下痢、肝障害、末梢血中の異型リンパ球が出現、 gefitinib を含む投

与中の薬剤を順次中止してステロイドを投与したが皮疹は遷延した。8週後にサイトメガロウイルス肺炎を合併し、 carbamazepine または mexiletine による非典型 DIHS と診断した。 gefitinib の再投与が不能で2007年7月、肺癌死した。 **結論.** gefitinib 治療中の肺癌患者で疼痛補助薬などを投与している場合には、 DIHS が発症する場合があります。その症状が gefitinib の副作用と類似していることを念頭におく必要がある。

索引用語 — 薬剤性過敏症候群, gefitinib, 間質性肺炎, 肺癌

¹健康保険鳴門病院内科。

受付日：2009年3月4日，採択日：2009年5月8日。

背景

drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) は、高熱と臓器障害を主体とする重症型の薬疹の一型で、経過中に human herpes virus-6 (HHV-6) や cytomegalovirus (CMV) の再活性化をきたすことが特徴で、最近注目されている症候群である。¹ carbamazepine などの抗てんかん薬や allopurinol, mexiletine, サルファ剤などによる報告例が多いが、その頻度は 0.1~0.01% 程度と低い。肺癌は、骨転移合併症例が多く、原疾患の治療と並行して疼痛管理を必要とする場合があり、疼痛コントロール不良例では、carbamazepine などの疼痛補助薬の併用も推奨されている。² 今回、骨転移をきたした肺癌に対して gefitinib で partial response (PR) に導入しえたが、疼痛管理薬である carbamazepine, mexiletine によ

り DIHS をきたし、gefitinib の継続投与が困難になった症例を経験したので報告する。

症例

74 歳女性。

主訴：腰痛，右胸痛。

既往歴：64 歳高脂血症，69 歳頻脈発作。

嗜好歴：喫煙，飲酒歴なし。

現病歴：2006 年 8 月頃より腰痛が出現したが放置。11 月下旬より右胸痛が出現し、近医を受診。胸部 X 線で右肺下葉に腫瘤陰影あり (Figure 1a)，精査加療目的で紹介入院。CT 検査で右 S¹⁰ に肺癌が疑われ (Figure 1b)，気管支鏡検査で肺腺癌と診断した (Figure 1c)。骨シンチグラフィで多発骨転移を認め (Figure 1d)，stage IV であった。12 月より疼痛部への放射線照射および、carboplatin

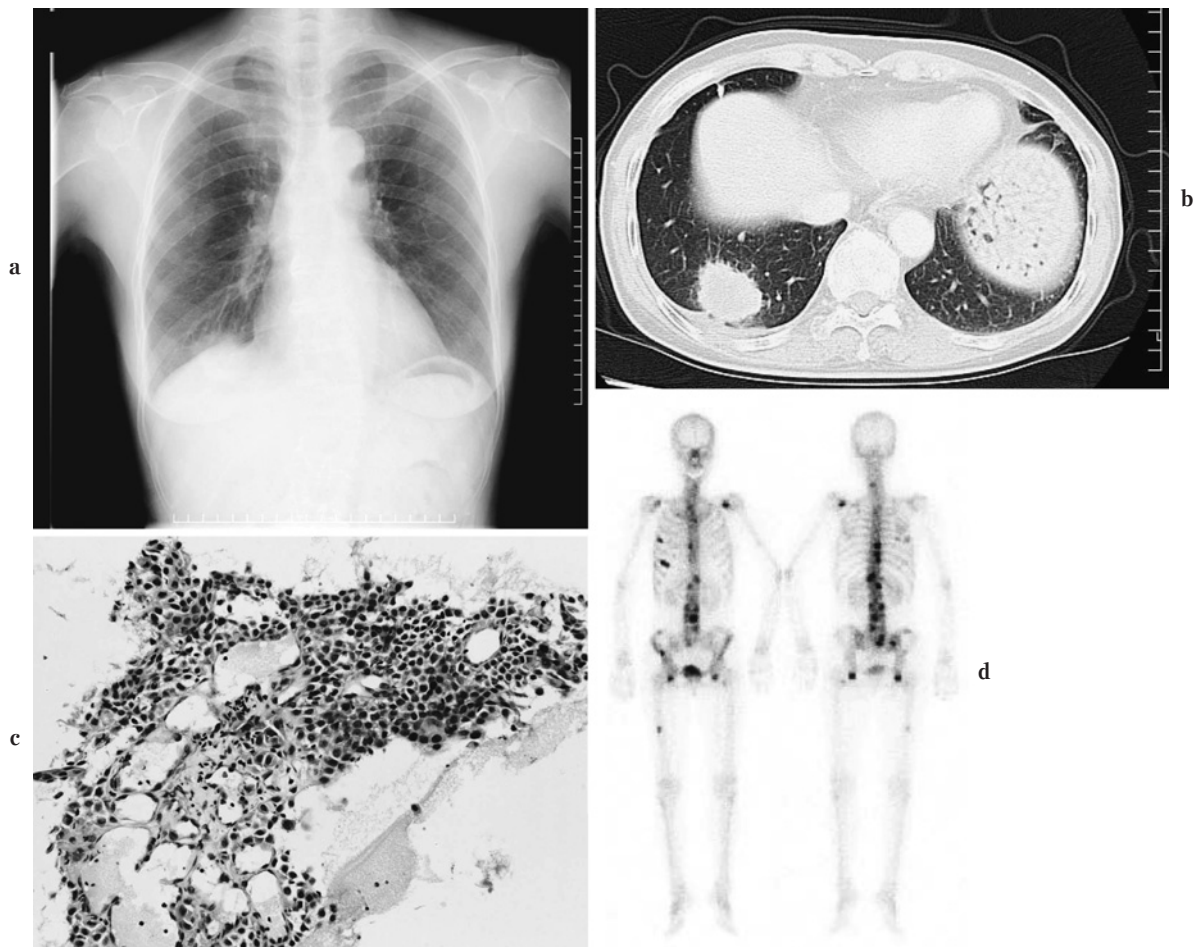
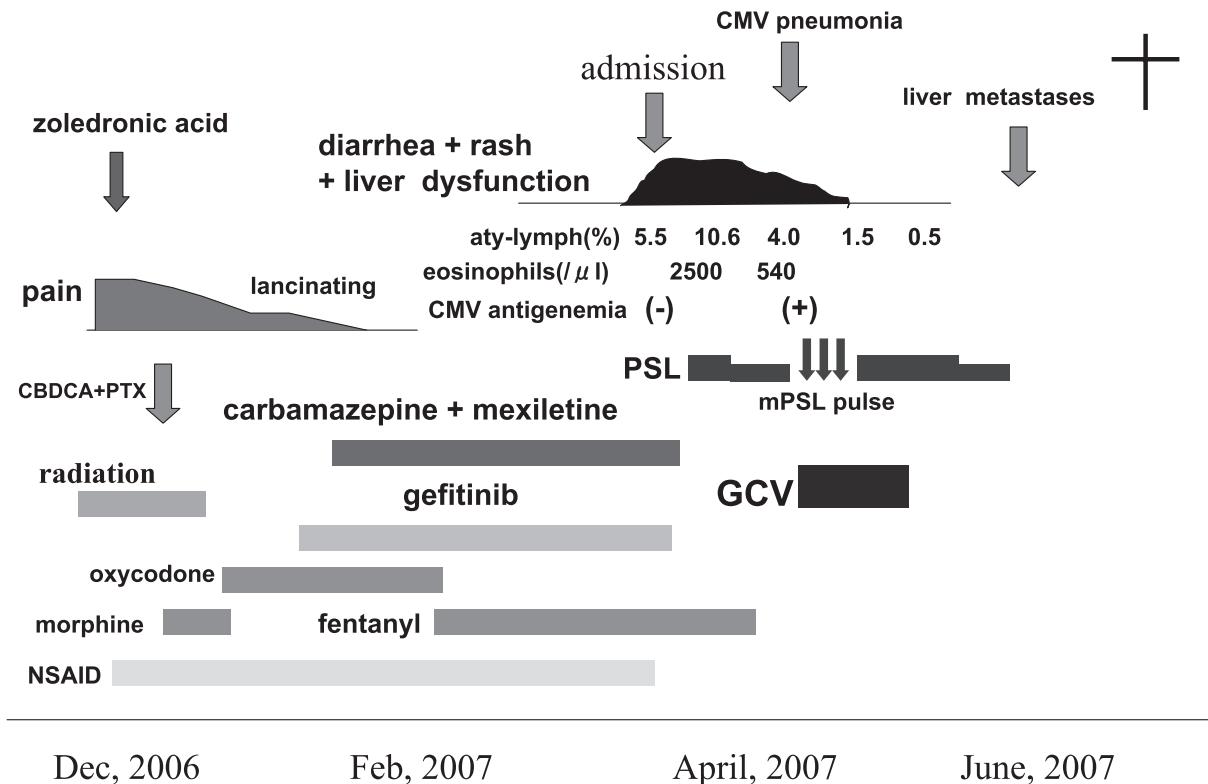


Figure 1. Examinations at the first onset of the lung cancer. **a.** Chest X-ray film at the initial development of lung cancer showed a tumor in the right lower lobe. **b.** Computed tomography showed a tumor in the right lower lung with spiculation and slight pleural effusion. **c.** Pathological examination of the lung tumor showed proliferation of atypical tubular cells, which allowed a diagnosis of poorly differentiated adenocarcinoma. **d.** Bone scintigraphy revealed multiple bone metastases in the clavicle, ribs, vertebra, ilium and right femur.

Table 1. Laboratory Data on Admission

Peripheral blood					
Hb	11.4 g/dl	LDH	316 U/l	HBsAg	(-)
WBC	6000/ μ l	ALP	1526 U/l	HCVAb	(-)
band	73.0%	γ -GTP	979 U/l	IgG	577 mg/dl
seg	0.5%	BUN	6.3 mg/dl	IgA	68 mg/dl
eosino	5.0%	Cr	0.25 mg/dl	IgM	18 mg/dl
mono	6.5%	Na	138 mEq/l	EB-VCA IgM	(-)
lymph	9.5%	K	2.9 mEq/l	EB-VCA IgG	$\times 40$
aty-ly	5.5%	Cl	100 mEq/l	EB-EBNA	$\times 20$
Plt	12.7×10^4 / μ l	cCa	8.7 mg/dl	CMV-IgM	(-)
Blood chemistry		P	2.7 mg/dl	CMV-IgG	(+)
T-bil	0.3 mg/dl	BS	119 mg/dl	CMV antigenemia	(-)
AST	46 U/l	Serological test		Tumor markers	
ALT	79 U/l	CRP	3.57 mg/dl	CEA	4.2 ng/ml



CMV: cytomegalovirus, PSL: prednisolone, CBDCA: carboplatin, PTX: paclitaxel, GCV: gancyclovir, NSAID: non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Figure 2. Clinical course.

と paclitaxel を投与するも、grade 3 の好中球減少と食欲不振が著明であり、本人の希望で 2007 年 1 月から gefitinib 治療に変更した。治療中に下肢への電撃痛が出現し、麻薬、非ステロイド性鎮痛薬が無効なため、carbamazepine、mexiletine の追加投与を開始し、速やかに軽快した。肺癌は、約 1 ヶ月後に PR となり、2 月に退院

した。退院 2 週目より、肝障害と全身性の皮疹が急速に出現。3 月中旬に 1 日 10 回以上の下痢が出現したため、入院した。

現症：身長 150 cm、体重 39.4 kg、血圧 114/60 mmHg、脈拍 76/分・整、体温 38.0℃、SpO₂ 95%、結膜：貧血(-)、黄疸(-)、表在リンパ節触知せず、胸部：呼吸音



Figure 3. Examinations after DIHS developed. **a.** Total colonoscopic examination showed multiple punched out ulcers mainly in the sigmoid colon. **b.** Biopsy specimen of the colon ulcers showed chronic inflammation with infiltration of eosinophils. **c.** Bilateral ground glass appearance developed during the treatment of DIHS. The pneumonia was caused by cytomegalovirus. **d.** Liver metastasis and ascites developed after development of DIHS and discontinuation of gefitinib.

Table 2. Criteria for Diagnosis of Drug-induced Hypersensitivity Syndrome 2005

1. Rapidly expanding late-onset erythema, after administration of specific drugs
2. Protracted rash after discontinuation of culprit drug over two weeks
3. High fever (over 38.0°C)
4. Liver dysfunction
5. Hematological disorder (one or more of below)
 - a. Leucocytosis (>11,000/ μ l)
 - b. Atypical lymphocytosis (>5%)
 - c. Eosinophilia (>500/ μ l)
6. Lymphadenopathy
7. Reactivation of human herpes virus-6

Typical DIHS: Satisfy all of 1-7 criteria

Atypical DIHS: Satisfy 1-5 criteria

正常，胸郭に異常なし，心音：異常なし，腹部：圧痛なし，肝脾腫なし，下腿浮腫(+)，体幹に円形の紅斑が散在し，四肢に軽度の落屑を伴う紅斑を認める．明らかな神経学的異常所見は認めない．

入院時検査所見 (Table 1)：末梢血では，異型リンパ球

の出現と，軽度の血小板減少が認められた．血液化学では，肝障害が認められた．ALP上昇は骨転移によるものと思われた．免疫血清学では，CRPの軽度上昇あり，CMV，Epstein Barr ウイルスの初感染およびCMV血症は否定的であった．

入院後経過 (Figure 2)：肝障害，下痢，皮疹から，gefitinibの副作用を疑い，gefitinibを中止したが，下痢，皮疹ともに改善しなかった．特に下痢は水様便が持続し，原因検索のため，大腸内視鏡検査を行った．左半結腸，特にS状結腸を中心に多発性の打ち抜き潰瘍が認められ (Figure 3a)，末梢血に異型リンパ球が出現していることからCMV感染を疑ったが，組織学的には好酸球浸潤を伴った慢性炎症像で，ウイルス感染は証明されなかった (Figure 3b)．入院7日目に，末梢血の好酸球数が2500/ μ lと増加したため，carbamazepine，mexiletineによる薬疹を疑い，両者を中止し，入院10日目よりprednisolone 30 mg/日の投与を開始した．下痢，好酸球増多は速やかに軽快したため，入院17日目には10 mg/日に減量したが，皮疹は遷延した．入院24日目に，急速な低酸素血症をきたし，胸部CTで両側のすりガラス陰影が認められた (Figure 3c)．CMV血症 (CMV pp65

Table 3. Differential Diagnosis Between DIHS and Side Effects of Gefitinib

	DIHS	Side effect of gefitinib
Frequency	Very rare	High incidence
Causing agent	Carbamazepine, mexiletine, allopurinol etc.	Gefitinib
Symptom	Fever + diarrhea + rash + liver dysfunction	Diarrhea, rash, liver dysfunction etc.
Time of appearance	2-6 weeks after administration	1-3 weeks after administration
Rash	Mainly systemic (erythematous papule or polymorphic erythema)	Mainly localized (acne like)
Peripheral blood	Appearance of atypical lymphocyte, eosinophilia	No specific findings
Interstitial pneumonia	Conceivable (virus associated)	Conceivable (drug associated)
Clinical pathogenesis	Reactivation of HHV-6 or CMV	Inhibition of EGFR
Therapy	Discontinuation of causing agent and steroid therapy	Supportive care or discontinuation of gefitinib

抗原 7/8) を認め、CMV 肺炎と診断、ステロイドパルス療法と gancyclovir 投与で速やかに改善した。その経過中にカンジダ抗原陽性で、 β -D グルカンの上昇 (32 pg/ml) あり、血液培養は陰性であったが、深在性真菌症の合併も考え、fluconazole 200 mg/日も併用投与した。ニューモシスチス肺炎の合併の可能性も考慮したが、ST 合剤は投与せず、経過観察した。経過中、DIHS は念頭においておらず、HHV-6 DNA、抗 HHV-6 抗体は測定できていない。以後、経口摂取不良、performance status 不良が持続、gefitinib の再投与は出来なかった。5 月には、肺癌の肝転移、両側胸水が出現し (Figure 3d)、7 月に死亡した。上記検査所見と経過は、DIHS 診断基準 2005³ (Table 2) によると、非典型 DIHS に矛盾しない所見であった。

考 察

gefitinib は 2002 年に発売された新規分子標的薬であり、epidermal growth factor receptor (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害により抗腫瘍効果を発揮すると考えられている。その副作用として、皮疹、下痢、肝障害、肺障害などが知られている。皮疹は表皮細胞に豊富に存在する EGFR を阻害することが主であるとされ、⁴ 下痢、肝障害の原因は明らかではない。本症例では、下痢、肝障害、皮疹が gefitinib 投与開始約 6 週後に出現し、gefitinib の副作用を完全には否定できず、投与を中断した。下痢、皮疹、肝障害を同時にきたしうる病態として、DIHS の他に、造血幹細胞移植後の急性 graft versus host disease (GVHD) や、後天性免疫不全症候群の治療中に起こる免疫再構築症候群が知られており、⁵ gefitinib の副作用と酷似していることは興味深い。造血幹細胞移植後では、生着後に HHV-6 などのヘルペスウイルス属の再活性化を契機に、下痢や皮疹、肝障害といった GVHD 症状が出現しやすいことが知られており、後天性免疫不全症候群の治療中にも同様のことが起こることから、なんらかの

免疫担当細胞の活性化が、下痢 + 皮疹 + 肝障害の原因であると考えられている。DIHS も、薬剤中止後も上記症状が遷延することや、週単位の期間においてヘルペスウイルス属の再活性化が生じることから、薬剤アレルギーのために原因薬剤を中止した後の、なんらかの免疫担当細胞の急激な活性化が、症状出現の原因であると推測されている。⁶ 症状出現には特に、HHV-6 の再活性化が本質的に重要であるとされており、CMV の再活性化の頻度は 30% 程度と報告されている。⁷ 本例では、薬剤中止後に CMV の再活性化が認められ、DIHS の発症と経過に深く関与していたと考えるが、HHV-6 を含めた他の検出できていないヘルペスウイルス属の再活性化も同時に合併していた可能性は否定できない。

EGFR 阻害薬の副作用についても、同様の機序が考えられる。EGFR 阻害薬の副作用のひとつである、皮疹が出現することが、治療効果の指標のひとつになることが知られている⁸ ことや、肺癌のマウスモデルでは、gefitinib により一連の遺伝子発現が変化し、免疫反応にも影響を及ぼす可能性が示唆されている⁹ ことから、EGFR 阻害薬投与による皮疹の出現は、EGFR のシグナル伝達の遮断による細胞増殖抑制だけでなく、なんらかの免疫の再活性化とそれによる抗腫瘍免疫の増強を示している可能性がある。

また本例では、大腸内視鏡検査で、多発性の打ち抜き潰瘍が認められたのも興味深い。内視鏡所見上は CMV 腸炎と類似していたが、病理組織像では、明らかなウイルス感染を示す像は指摘できなかった。DIHS での下痢の原因は明らかにされていないが、同様に打ち抜き潰瘍を呈した症例¹⁰ や、好酸球浸潤を呈していた例もあり、¹¹ DIHS の臓器障害の一部と考えられた。また、低ガンマグロブリン血症を呈していた点も、DIHS に特徴的な所見のひとつであり、¹² 原因薬剤投与中からのなんらかの免疫異常が示唆される。

また、本例の DIHS の原因であるが、carbamazepine

あるいは mexiletine のいずれかによるものと考えられた。ただし、DIHS の発症初期には、gefitinib の皮疹も合併していた可能性は否定できない。gefitinib による DIHS は現在まで報告はなく本例でも否定的である。

DIHS と gefitinib の副作用の鑑別を表に示した (Table 3)。頻度では、DIHS はごくまれであるが、gefitinib の副作用は高率に起こる。発症時期は、DIHS のほうが2~6週とやや遅い傾向がある。また、皮疹については、DIHS は基本的に全身性であり、gefitinib は局所性であることが多いことが鑑別点の一つである。末梢血で異型リンパ球の出現や好酸球増加をみることは DIHS に特徴的である。すでに報告されているように、gefitinib は間質性肺炎をきたしうるが、DIHS も間質性肺炎をきたしうる疾患であり、本例のように、ウイルスが原因であれば、ステロイドパルス療法だけでは改善しない可能性もあり、安易に薬剤性肺炎と確定せず、原因究明が必要である。現在までの gefitinib 投与中に起こった間質性肺炎の一部に、DIHS による臓器障害あるいはウイルス性肺炎が混在していた可能性も考えられる。

添付文書上、carbamazepine の投与は肝臓の薬物代謝酵素である CYP3A4 を誘導し、gefitinib の血中濃度を低下させる可能性があるため、併用は慎重投与となっている。本例では骨転移のため、下肢の発作的電撃痛が出現し、併用せざるをえなかった。DIHS は、原因薬剤を投与されているすべての患者に発症するわけではなく、その機序は不明であるが、human leukocyte antigen が関与している可能性もある。¹³

結 論

gefitinib で治療されている肺癌患者の癌性疼痛に carbamazepine, mexiletine などを投与している場合には、その鎮痛補助薬を誘因とする DIHS が発症し、その症状が gefitinib の副作用と類似していることを念頭におき、注意深く観察することが必要である。

REFERENCES

1. 藤山幹子, 橋本公二. トピックス (1) Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome: DIHS. アレルギー. 2007;56:1346-1350.
2. Lussier D, Huskey AG, Portenoy RK. Adjuvant analgesics in cancer pain management. *Oncologist*. 2004;9:571-591.
3. 藤山幹子. 重症薬疹研究班診断基準 2005 の意義と解説. 皮膚アレルギーフロンティア. 2006;4:69-72.
4. 松本和彦, 齋田俊明. 皮膚毒性. 癌と化学療法. 2008;35:1645-1648.
5. 佐久間恵一, 平原和久, 福田知雄, 狩野葉子, 塩原哲夫. Sequential なヘルペスウイルス再活性化の一環としての帯状疱疹 DIHS と graft-versus-host disease の類似性に関する考察. 日本皮膚科学会雑誌. 2005;115:2239-2242.
6. 狩野葉子. DIHS 2006—病態と治療. 皮膚アレルギーフロンティア. 2006;4:85-88.
7. 橋本公二, 藤山幹子. 薬疹の病態と検査の考え方 DIHS においてウイルス検査をどこまでするか. 日本皮膚科学会雑誌. 2007;117:2263-2264.
8. Perez-Soler R. Rash as a surrogate marker for efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006;8(Suppl 1):S7-S14.
9. Yan Y, Lu Y, Wang M, Vikis H, Yao R, Wang Y, et al. Effect of an epidermal growth factor receptor inhibitor in mouse models of lung cancer. *Mol Cancer Res*. 2006;4:971-981.
10. Eland IA, Dofferhoff AS, Vink R, Zondervan PE, Stricker BH. Colitis may be part of the antiepileptic drug hypersensitivity syndrome. *Epilepsia*. 1999;40:1780-1783.
11. Atkinson RJ, Dennis G, Cross SS, McAlindon ME, Sharrack B, Sanders DS. Eosinophilic colitis complicating anti-epileptic hypersensitivity syndrome: an indication for colonoscopy? *Gastrointest Endosc*. 2004;60:1034-1036.
12. Aihara Y, Ito SI, Kobayashi Y, Yamakawa Y, Aihara M, Yokota S. Carbamazepine-induced hypersensitivity syndrome associated with transient hypogammaglobulinaemia and reactivation of human herpesvirus 6 infection demonstrated by real-time quantitative polymerase chain reaction. *Br J Dermatol*. 2003;149:165-169.
13. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2007;7:317-323.