

CASE REPORT

ゲフィチニブにより radiation recall pneumonitis を発症した EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の 1 例

猪俣 稔¹・宮 敏路¹・小久保豊¹

Radiation Recall Pneumonitis Induced by Gefitinib in a Patient with Lung Adenocarcinoma and EGFR Mutation

Minoru Inomata¹; Toshimichi Miya¹; Yutaka Kokubo¹

¹Department of Pulmonary Medicine/Medical Oncology, Tamanagayama Hospital, Nippon Medical School, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Radiation recall pneumonitis is one of the radiation recall reactions which can occur after radiation therapy followed by various drugs. To the best of our knowledge, there is only 1 report of radiation recall pneumonitis induced by gefitinib in the literature. **Case.** We report a case of a 55-year-old man with recurrent adenocarcinoma of the lung after resections of double cancers in the right upper and middle lobes. Radiation therapy (45 Gy/given in 9 fractions) for a metastatic lesion of the 6th rib was given for pain relief. Then, 4 cycles of chemotherapy consisting of carboplatin and gemcitabine were given, resulting in progressive disease with deterioration of bilateral pleural effusion and no evidence of radiation pneumonitis. Epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation (exon 21:L858R) was found in the sample obtained from the pleural effusion, and gefitinib (250 mg/day) was started as second-line chemotherapy. Two weeks later, dry cough and dyspnea on effort appeared, and chest X-ray films and computed tomographic scans showed ground-glass opacities in the right upper lung which exactly corresponded to the previous irradiated field. Gefitinib was stopped and oral prednisolone improved the interstitial pneumonitis. To the best of our knowledge, this is the first report of radiation recall pneumonitis of patient with EGFR mutation induced by gefitinib 8 months after the completion of radiotherapy. **Conclusion.** When giving gefitinib, a possible radiation recall reaction should also be considered in interstitial lung disease.

(JJLC. 2010;50:937-941)

KEY WORDS — Gefitinib, Radiation recall pneumonitis, Radiation recall reaction, Interstitial lung disease, EGFR mutation

Reprints: Toshimichi Miya, Department of Pulmonary Medicine/Medical Oncology, Tamanagayama Hospital, Nippon Medical School, 1-7-1 Nagayama, Tama-shi, Tokyo 206-8512, Japan.

Received April 1, 2010; accepted November 15, 2010.

要旨 — **背景.** Radiation recall pneumonitis は、放射線照射後にさまざまな薬剤で発現しうる照射想起反応のひとつであり、ゲフィチニブによるものは 1 例の報告のみである。 **症例.** 右上葉・中葉の重複肺腺癌術後に再発をきたした 55 歳の男性。右第 6 肋骨転移に対し疼痛コントロール目的で放射線治療 (45 Gy/9 Fr) 後に化学療法 (カルボプラチン+ゲムシタビン) を施行したが胸水の増加を認め PD と判定した。この時点で放射線肺臓炎は認めなかった。胸水中の上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異は陽性 (exon21:L858R) でありゲフィチニブ 250

mg/日の内服を開始した。投与 2 週間後に乾性咳嗽および軽度の労作時呼吸困難が出現し、胸部 X 線写真および CT で放射線照射野に一致したスリガラス影を認めた。ゲフィチニブによる radiation recall pneumonitis と診断し内服を中止した。プレドニゾロンの内服で改善傾向である。 **結論.** 本症例は放射線治療終了 8 ヶ月後に発現した radiation recall pneumonitis である。ゲフィチニブによる間質性肺疾患のモニタリングにおいては、先行する放射線照射にも配慮する必要がある。

索引用語 — Gefitinib, Radiation recall pneumoni-

¹日本医科大学多摩永山病院呼吸器・腫瘍内科。

別刷請求先：宮 敏路，日本医科大学多摩永山病院呼吸器・腫

瘍内科，〒206-8512 東京都多摩市永山 1-7-1。

受付日：2010 年 4 月 1 日，採択日：2010 年 11 月 15 日。

tis, 照射想起反応, 間質性肺炎, EGFR 遺伝子変異

症 例

症例：55 歳. 男性. 既喫煙者.

主訴：乾性咳嗽.

現病歴・経過：2002年7月, 右上葉腺癌 T1N0M0, stage IA に対して右上葉切除術・ND2a を施行された. 2007年2月, 経過観察目的の胸部 CT で右 S⁵ に新たな結節影を認め, 胸腔鏡補助下にて右中葉切除術・ND1a を施行した. 術後病理診断は pT1N0M0, stage IA の肺腺癌であり, 異時性重複癌と考えられた. 2008年10月, CEA が 10.9 ng/ml と上昇し, PET/CT にて右第6肋骨転移と両側多発肺転移を認め術後再発と診断した. 2009年2月初旬より, 右第6肋骨転移の疼痛コントロール目的で放射線治療 (45 Gy/9 Fr) を施行した. 放射線治療終了後の胸部 CT では両側多発肺転移の増悪を認めたが放射線肺炎像は認めなかった. さらに 2009年7月上旬から9月中旬までカルボプラチンとゲムシタピンの併用化学療法を4コース施行したが, 右胸水貯留の増加を認め progressive disease と効果判定した. この時点でも放射線肺臓炎は認めなかった (Figure 1, 2). 胸水検体の EGFR (epidermal growth factor receptor: 上皮成長因子受容体) 遺伝子変異は陽性 (exon21:L858R) であり 10



Figure 1. A chest X-ray film in October (before gefitinib administration) demonstrates multiple metastatic lesions in both lungs, and a postoperative scar in the right lung.

月下旬よりゲフィチニブ 250 mg/日の内服を開始した. 投与開始後 14 日目に乾性咳嗽および軽度の労作時呼吸困難が出現し, 胸部 X 線写真および胸部 CT で肺転移巣の縮小とともに右上肺野の放射線照射野に一致したスリガラス陰影を認めた (Figure 3, 4). 発熱, 喀痰の増加, CRP 上昇などの感染兆候や KL-6 の上昇も認めず, その他の血液検査にも特記すべき所見を認めなかった (Table 1). また, 発症時には, ロキソプロフェン, レバミピド, 塩酸オキシコドン, プロクロルペラジン を併用内服しており, 内服期間はそれぞれ約 9 ヶ月, 約 4 ヶ月, 約 1 週間, 約 1 週間であった. 間質性肺炎の発症を考えゲフィチニブ投与を中止した. 他薬剤は継続投与を行ったが, その後肺病変の増悪は認めず, 原因薬剤としては否定的であり, ゲフィチニブによる radiation recall pneumonitis と診断した. プレドニゾロン 30 mg/日の内服を開始し, 6 週間で 10 mg まで減量後, 胸部 X 線写真上スリガラス影の改善傾向を得た. さらにエルロチニブ 150 mg 内服を開始したが, 放射線肺炎像の増悪はなく partial response の治療効果を得ている (Figure 5).

考 察

ゲフィチニブは EGFR のチロシンキナーゼ選択的阻害薬 (EGFR-TKI: tyrosine kinase inhibitor) であり, 本邦では, 手術不能または再発非小細胞癌に対して承認されている. また, EGFR 遺伝子変異が治療感受性へ関与していることが明らかにされ, 変異陽性の腺癌症例に対しての一次治療としての有効性も報告された.¹ 一方, ゲ

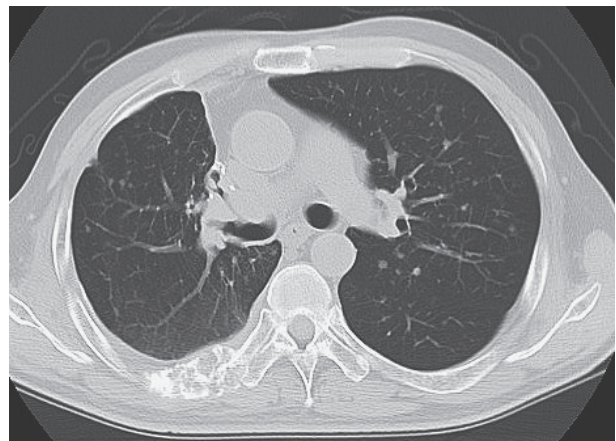


Figure 2. A chest CT scan in September (before gefitinib) does not show interstitial lung disease.



Figure 3. A chest X-ray film on the 14th day of gefitinib administration shows pneumonitis in the right lung.

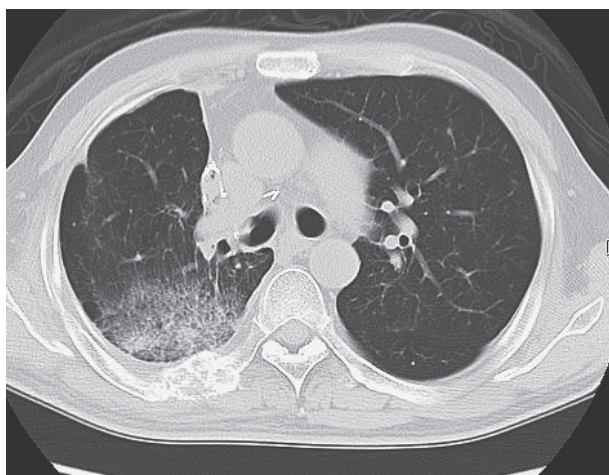


Figure 4. A chest CT scan on the 14th day of gefitinib administration shows ground-glass opacities in the right lung, corresponding to the previously irradiated field. A metastasized lesion in the right rib can also be seen.

フィチニブは市販後に急性肺障害・間質性肺炎(interstitial lung disease:ILD)の有害事象が問題となり、全症例での発現率5.8%、死亡率2.3%、発症例中の死亡率38.9%と報告されている。² その発症危険因子としては喫煙歴、performance status 不良、化学療法の既往、間質性肺疾患合併などがある。² 現在ではこれら的高リスク群には注意喚起がなされているため、発現率や死亡率は減少しているが、ILDの発現率は他の抗癌剤や海外報告に比べても高頻度である。ゲフィチニブによるILDとEGFR遺伝

Table 1. Laboratory Findings Before and After the Occurrence of Radiation Recall Pneumonitis

	2009.10	2009.11
Biochemistry		
CRP (ng/ml)	0.28	0.44
TP (g/dl)	6.3	6.5
ALB (g/dl)	3.3	3.6
GOT (IU/l)	17	21
GPT (IU/l)	13	23
LDH (IU/l)	137	158
BUN (mg/dl)	12.8	20.7
Cr (mg/dl)	0.6	0.8
KL-6 (U/ml)	-	300
SP-D (ng/ml)	-	19.1
CEA (ng/dl)	13	23.7
Hematology		
WBC ($\times 10^3/\mu\text{l}$)	6800	5700
neut (%)	64.1	62.2
lymp (%)	25.6	27.7
mono (%)	7.3	5.3
eosi (%)	2.9	4.4
baso (%)	0.1	0.4
RBC ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	332	344
HB (g/dl)	12.2	12.5
HT (%)	37.5	37
PLT ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	29.2	26.2

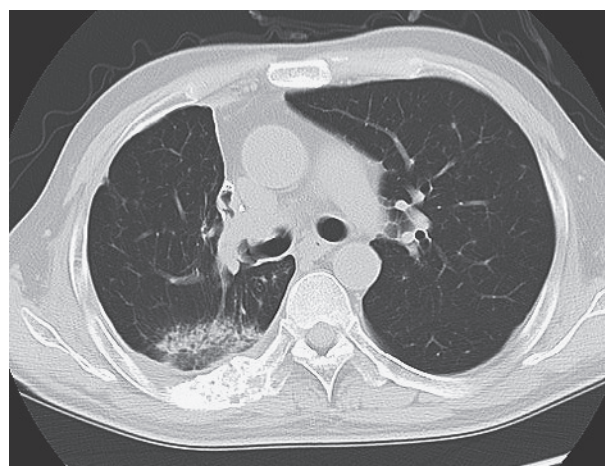


Figure 5. A chest CT scan taken 2 months after prednisolone administration shows improvement in the ground-glass opacities in the right lung.

子変異との関連は明らかにされていない。変異陽性例でILDの発現が少ない傾向であるとの報告もあるが、^{3,4} 変異陽性例における発症の報告もあり、⁵⁻⁸ EGFR遺伝子変異の有無に関係なく注意深い観察が必要である。

照射想起反応 (radiation recall reaction) は放射線照射

から7日以上経過後⁹に、引き続き行われた薬剤投与により照射野に惹起される反応で、細胞傷害性ではなく薬剤特有の過敏反応⁹とも炎症性反応¹⁰とも考えられているが、詳細な機序ははまだ解明されていない。放射線照射後8日～15年、¹¹ 薬剤投与後数時間から数日¹²で発症する可能性がある。また、12～70 Gyの放射線照射量が関連するとの報告もあり、¹⁰ 本症例でも疼痛コントロールとしては高用量の45 Gyが施行されていた。皮膚障害の報告が最も多く、肺、粘膜、消化管、中枢神経系などにも発症しうる。¹⁰ 原因薬剤としては、ゲムシタビン、¹⁰ アドリアマイシン、パクリタキセル、メソトレキセート、リファンピシン、イソニアジドなどの抗癌剤や抗生物質が多いが、分子標的薬であるトラズズマブでも報告されている。⁹ ゲフィチニブによる報告は過去に1例のみであり、¹³ EGFR 遺伝子変異陽性例での発症は本症例が初報告である。本症例では、ロキソプロフェン、レバミピドは内服期間から否定的であり、塩酸オキシコドン、プロクロルペラジンについては、その後も継続使用しているが間質陰影の悪化はないため否定的と考えられた。本来の放射線肺炎との鑑別が必要であるが、本症例では、1)放射線治療終了後約8ヶ月間、他の抗癌剤治療後も臨床症状および画像上ILDの所見は認められなかった、2)ゲフィチニブ開始後約2週間後に突然、ILDを発症した、3)障害部位は放射線照射野に一致していた、4)ゲフィチニブ投与中止後、プレドニゾン治療にて改善傾向を認めた、5)他の被疑薬剤は認めなかった、などから、ゲフィチニブによる radiation recall pneumonitis と診断した。また、本症例では早期に radiation recall pneumonitis を診断し得たこと、ステロイドが有効であったこと、EGFR 遺伝子変異陽性でありエルロチニブに変更して有効であったことや、ゲフィチニブによる薬剤性肺障害後にエルロチニブが有効であった報告もあることから、^{14,15} ステロイド投与中ではあるが、同じEGFR-TKIでも radiation recall の原因薬剤として誘発性が異なると考えられ、EGFR-TKI の薬剤変更が治療選択のひとつになる可能性があることが示唆された。

EGFR 遺伝子変異は、女性、非喫煙者、東洋人などの臨床背景と強く関連するため本邦ではEGFR-TKIの有効性が再認識されつつあるが、一方、ILDの発症頻度、重篤度も海外に比し際立った特徴となっている。近年、さまざまな機序の分子標的薬剤が創薬され、癌治療における重要な位置をしめつつあるが、分子標的薬剤と放射線併用療法についての報告はまだまだ少なく、放射線肺炎や皮膚炎などの放射線障害へ分子標的薬剤が与える影響については明確にされていない。さらに、照射想起反応については報告がほとんどなく、その頻度は不明であり、先行する放射線治療が危険因子として認識されていない

ため看過されている可能性がある。⁹ 照射想起反応を惹起する薬剤には単独でILDを発症するものが多く含まれることや本邦でのILD発症率の背景を考慮すると、ゲフィチニブなどの分子標的薬剤の投与時には radiation recall pneumonitis を含め、放射線治療の併発症、有害事象に関しても細心のモニタリングが必要と考える。

REFERENCES

1. Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, Yang CH, Chu DT, Saijo N, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med*. 2009;361:947-957.
2. 吉田 茂. ゲフィチニブ プロスペクティブ調査(特別調査) 結果報告. 医薬ジャーナル. 2005;41:772-789.
3. Fujiwara Y, Kiura K, Toyooka S, Takigawa N, Tokumo M, Hotta K, et al. Relationship between epidermal growth factor receptor gene mutations and the severity of adverse events by gefitinib in patients with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;52:99-103.
4. Koyama N, Jinn Y, Takabe K, Yoshizawa M, Usui Y, Inase N, et al. The characterization of gefitinib sensitivity and adverse events in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2006;26:4519-4525.
5. Asahina H, Yamazaki K, Kinoshita I, Sukoh N, Harada M, Yokouchi H, et al. A phase II trial of gefitinib as first-line therapy for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations. *Br J Cancer*. 2006;95:998-1004.
6. Sunaga N, Tomizawa Y, Yanagitani N, Iijima H, Kaira K, Shimizu K, et al. Phase II prospective study of the efficacy of gefitinib for the treatment of stage III/IV non-small cell lung cancer with EGFR mutations, irrespective of previous chemotherapy. *Lung Cancer*. 2007;56:383-389.
7. Tamura K, Okamoto I, Kashii T, Negoro S, Hirashima T, Kudoh S, et al. Multicentre prospective phase II trial of gefitinib for advanced non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor mutations: results of the West Japan Thoracic Oncology Group trial (WJTOG 0403). *Br J Cancer*. 2008;98:907-914.
8. Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA, et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol*. 2008;26:2442-2449.
9. Chung C, Stuart D, Keyes M. Radiation recall reaction induced by adjuvant trastuzumab (herceptin). *Case Report Med*. 2009;2009:307894.
10. Jeter MD, Jänne PA, Brooks S, Burstein HJ, Wen P, Fuchs CS, et al. Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;53:394-400.
11. Burdon J, Bell R, Sullivan J, Henderson M. Adriamycin-induced recall phenomenon 15 years after radiotherapy. *JAMA*. 1978;239:931.
12. Susser WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol*. 1999;40:367-400.
13. Miya T, Ono Y, Tanaka H, Koshiishi Y, Goya T. Radiation recall pneumonitis induced by Gefitinib (Iressa): a

- case report. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2003;41:565-568.
14. Takeda M, Okamoto I, Makimura C, Fukuoka M, Nakagawa K. Successful treatment with erlotinib after gefitinib-induced severe interstitial lung disease. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1103-1104.
 15. Chang SC, Chang CY, Chen CY, Yu CJ. Successful erlotinib rechallenge after gefitinib-induced acute interstitial pneumonia. *J Thorac Oncol*. 2010;5:1105-1106.