

CASE REPORT

crizotinib による食道炎を発症した EML4-ALK 陽性肺腺癌の 1 例

山添雅己¹・西條 浩²・石川 立²・
小林智史³・高橋隆二¹

A Case of Crizotinib-induced Esophagitis in a Patient with EML4-ALK-positive Lung Adenocarcinoma

Masami Yamazoe¹; Hiroshi Saijo²; Tatsuru Ishikawa²; Tomofumi Kobayashi³; Ryuji Takahashi¹

¹Department of Respiratory Medicine, Hakodate Municipal Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan; ³Department of Respiratory Medicine, Muroran City General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib is useful for the treatment of lung cancer in patients who are positive for the echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion gene. However, when used therapeutically, this drug can have adverse effects on the gastrointestinal tract. **Case.** The patient was a 46-year-old female who was found to have a mass in the intermediate bronchus that formed a single bloc with the mediastinal lymph nodes (#7, #8) and atelectasis of the right middle and lower lobes on thoracic computed tomography (CT). She was subsequently diagnosed with cT4N3M1b stage IV lung adenocarcinoma. A partial response (PR) was achieved after four courses of chemotherapy and radiotherapy. The cancer subsequently recurred in the form of cervical and abdominal lymph node, lung, liver and bone metastases. Histopathology subsequently showed that the patient was positive for the ALK fusion gene. Odynophagia and retrosternal pain appeared on day 10 after the start of crizotinib therapy, and upper gastrointestinal endoscopy performed on day 15 of treatment revealed esophagitis. A temporary drug holiday from crizotinib was thus implemented. Treatment with crizotinib was resumed on day 36 of therapy after the esophagitis improved; however, it was subsequently discontinued when the esophagitis reappeared on day 49. The esophagitis eventually improved by day 57 of treatment. **Conclusions.** We herein described the case of a patient with lung adenocarcinoma who developed crizotinib-induced esophagitis.

(JJLC. 2013;53:840-845)

KEY WORDS — Lung cancer, EML4-ALK, Crizotinib, Esophagitis

Reprints: Masami Yamazoe, Department of Respiratory Medicine, Hakodate Municipal Hospital, 1-10-1 Minato-cho, Hakodate-shi, Hokkaido 041-8680, Japan.

Received July 31, 2013; accepted November 5, 2013.

要旨 — **背景.** echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性の肺癌症例に対して crizotinib が有用である。一方、治療目的に投与された薬剤が原因で様々な消化管障害を来すことがある。**症例.** 46 歳、女性。胸部 CT で中間気管支幹に縦隔リンパ節 (#7, #8) と一塊となる腫瘤像と右中下葉無気肺像を認め、肺腺癌, cT4N3M1b

stage IV と診断した。化学療法 4 コースと放射線療法により部分奏効 (PR) と判定した。その後、頸部・腹部リンパ節、肺、肝、骨転移で再発した。後日、病理組織で ALK 融合遺伝子陽性と判明した。crizotinib 開始 10 日目に嚥下痛と胸骨後部痛が出現し、治療 15 日目に上部消化管内視鏡検査で食道炎を認め、crizotinib を一時休業した。食道炎改善後、治療 36 日目に crizotinib を再開した。

¹市立函館病院呼吸器内科；²札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座；³市立室蘭総合病院呼吸器内科。
別刷請求先：山添雅己，市立函館病院呼吸器内科，〒041-8680

北海道函館市港町 1 丁目 10-1.

受付日：2013 年 7 月 31 日，採択日：2013 年 11 月 5 日。

が、治療 49 日目に食道炎が再発し中止した。治療 57 日目に食道炎は改善した。結論。crizotinib による食道炎を

発症した肺腺癌の 1 例を経験した。

索引用語——肺癌, EML4-ALK, クリゾチニブ, 食道炎

はじめに

肺癌における遺伝子異常として、2 番染色体短腕上での転座または逆位による echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) 遺伝子と anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子の融合遺伝子が発見され、¹ EML4-ALK 融合遺伝子を有する肺癌症例に対して crizotinib が有効であることが報告された。^{2,4}

一方、治療目的に投与された薬剤が原因で様々な消化管障害を来すことがある。⁵

今回、crizotinib による食道炎を発症した EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例を経験したので報告する。

症例

症例：46 歳、女性。

主訴：呼吸困難感、喘鳴、前胸部痛、血痰。

既往歴：特記すべき疾患なし。

生活歴：喫煙 20 本/日 (30～46 歳)、事務職。

家族歴：母親が肺腺癌。

現病歴：体動時の呼吸困難感を自覚した半年後に喘鳴と前胸部痛が出現し、血痰を数回喀出したため当科を受診した。

現症：身長 160 cm、体重 48.7 kg、体温 37.6℃、SpO₂ 96% (室内気)。右肺呼吸音は弱く、呼気時に狭窄音を聴取した。頸部リンパ節は触知せず。

血液検査所見 (Table 1)：白血球数の軽度増加と CRP の亢進を認めた。腫瘍マーカーでは CEA と SLX が上昇

していた。

胸部単純 X 線 (Figure 1)：右中下葉の無気肺と右主気管支透亮像の不明瞭化を認めた。

胸部 CT (Figure 2A, 2B)：中間気管支幹に縦隔リンパ節 (#7, #8) と一塊となる腫瘤像を認めた。右中下葉は無気肺像を呈し、縦隔リンパ節腫大 (#2R, #4R,



Figure 1. A chest X-ray film obtained on the first visit showed atelectasis of the right middle and lower lobes, with indistinctness of the right main bronchus.

Table 1. Laboratory Findings on the Patient's First Visit

| Hematology | | Biochemistry | | Tumor Markers | |
|------------|---|--------------|-----------|---------------|-------------|
| WBC | 10400/ μ l | TP | 7.2 g/dl | CEA | 90.3 ng/ml |
| Seg | 77% | Alb | 3.5 g/dl | SLX | 2000 < U/ml |
| Eosi | 1% | T-Bil | 0.9 mg/dl | SCC | 0.5 > ng/ml |
| Baso | 1% | AST | 15 IU/l | CYFRA | 2.5 ng/ml |
| Mono | 7% | ALT | 11 IU/l | NSE | 9.6 ng/ml |
| Lymph | 15% | LDH | 178 IU/l | Pro-GRP | 20.7 pg/ml |
| RBC | 420 \times 10 ⁴ / μ l | BUN | 11 mg/dl | | |
| Hb | 124 g/dl | Cre | 0.7 mg/dl | | |
| Ht | 38.1% | Na | 136 mEq/l | | |
| Plt | 34.7 \times 10 ⁴ / μ l | K | 4.2 mEq/l | | |
| | | Cl | 98 mEq/l | | |
| | | Ca | 9.1 mg/dl | | |
| Serology | | | | | |
| CRP | 12.41 mg/dl | | | | |

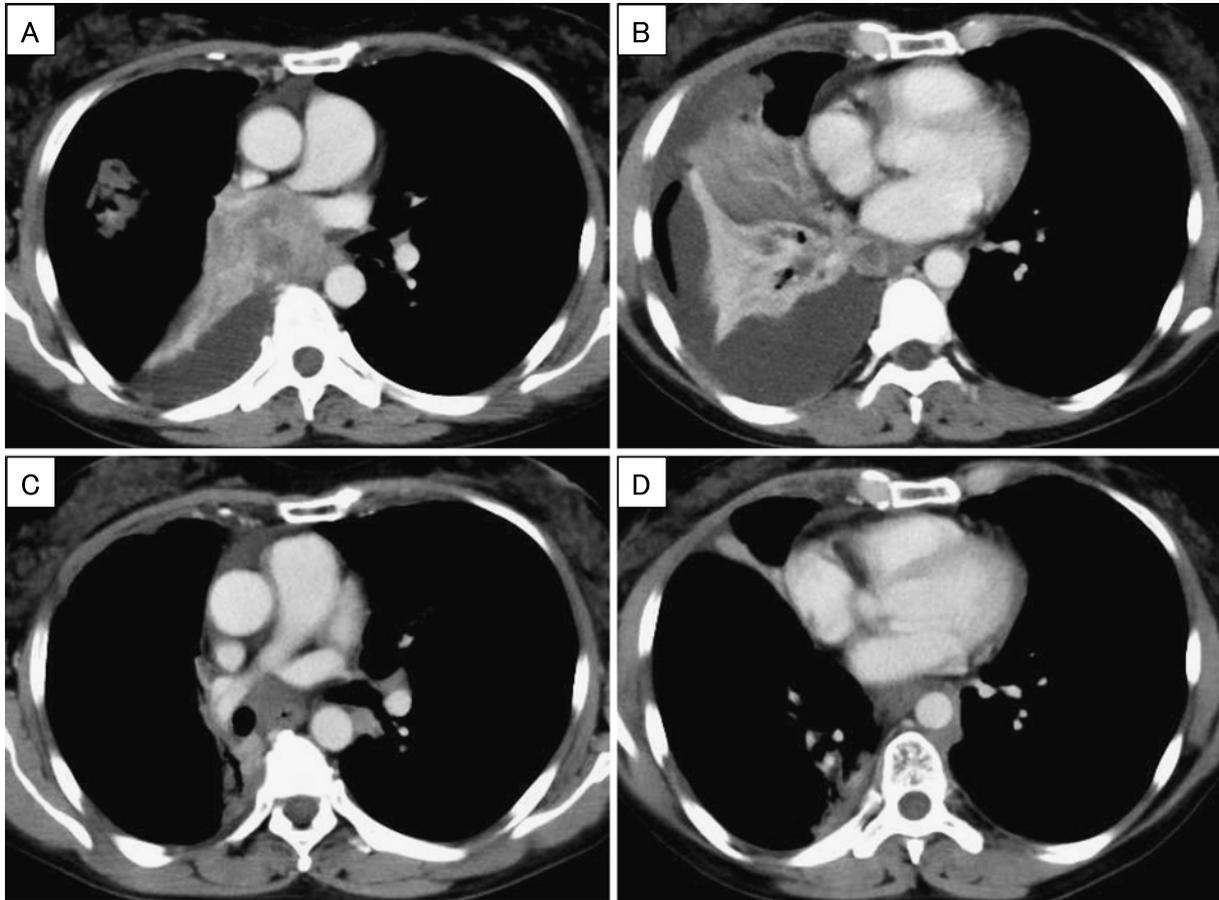


Figure 2. (A, B) A chest contrast-enhanced computed tomography (CT) scan obtained on the first visit. A mass forming a single bloc with the mediastinal lymph nodes (#7, #8) was observed in the intermediate bronchus (A). Atelectasis of the right middle and lower lobes was detected, and pleural effusion was noted in the right thoracic cavity (B). (C, D) A chest contrast-enhanced CT scan obtained before the start of treatment with crizotinib. The mass forming a single bloc with the mediastinal lymph nodes (#7, #8) showed a reduction in size (C). However, the atelectasis of the right middle lobe persisted (D).

#4L) と右胸水貯留も認めた。

臨床経過：気管支内視鏡検査では、気管分岐部から右主気管支にかけて血管怒張を伴う粘膜不整、易出血性の隆起病変による内腔狭窄を認めた。同部の擦過細胞診にてclass V、腺癌細胞と診断した。環椎と第4腰椎に骨転移を認め、臨床病期 T4N3M1b stage IVであった。cisplatin (CDDP) + pemetrexed による化学療法4クールと、気道閉塞のおそれと呼吸困難感や喘鳴などの症状緩和目的に右肺門部から縦隔リンパ節転移に対する姑息的放射線治療の併用療法を施行し、効果は部分奏効(PR)であった。維持療法5クール後、頸部・腹部リンパ節および肺内転移を認めた。CDDP + vinorelbine を1クール、さらに carboplatin + paclitaxel を1クール施行したが、骨転移の悪化と肝転移を認め、治療効果は認められなかった。EML4-ALK 融合遺伝子陽性の肺腺癌の可能性を考慮し、胃周囲リンパ節転移巣より超音波内視鏡下穿刺

吸引術を施行した。同部の生検組織より fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で EML4-ALK 融合遺伝子陽性 (72%) と判明し、4次治療として crizotinib 500 mg/日を開始した。crizotinib 開始前の胸部 CT では縦隔リンパ節 (#7, #8) と一塊となった腫瘍は縮小し、右中葉は無気肺を残すのみであった (Figure 2C, 2D)。治療8日目に胸部つかえ感と嘔気、治療10日目に嚥下痛と胸骨後部痛が出現した。治療15日目に上部消化管内視鏡検査を施行したところ、胸部中部食道の、門歯から約25 cmの気管分岐部付近から肛門側へ約5 cmにわたり、易出血性で全周性のびらんと白苔を認め、食道狭窄を呈していた (Figure 3A)。胃食道接合部、胃および十二指腸に異常所見を認めなかった。crizotinib 開始2ヶ月前に上腹部痛の精査目的に上部消化管内視鏡検査を施行したが、食道、胃、十二指腸に異常所見はなく、初診時から前治療 (化学療法と胸部放射線治療)、さらに crizotinib 開始

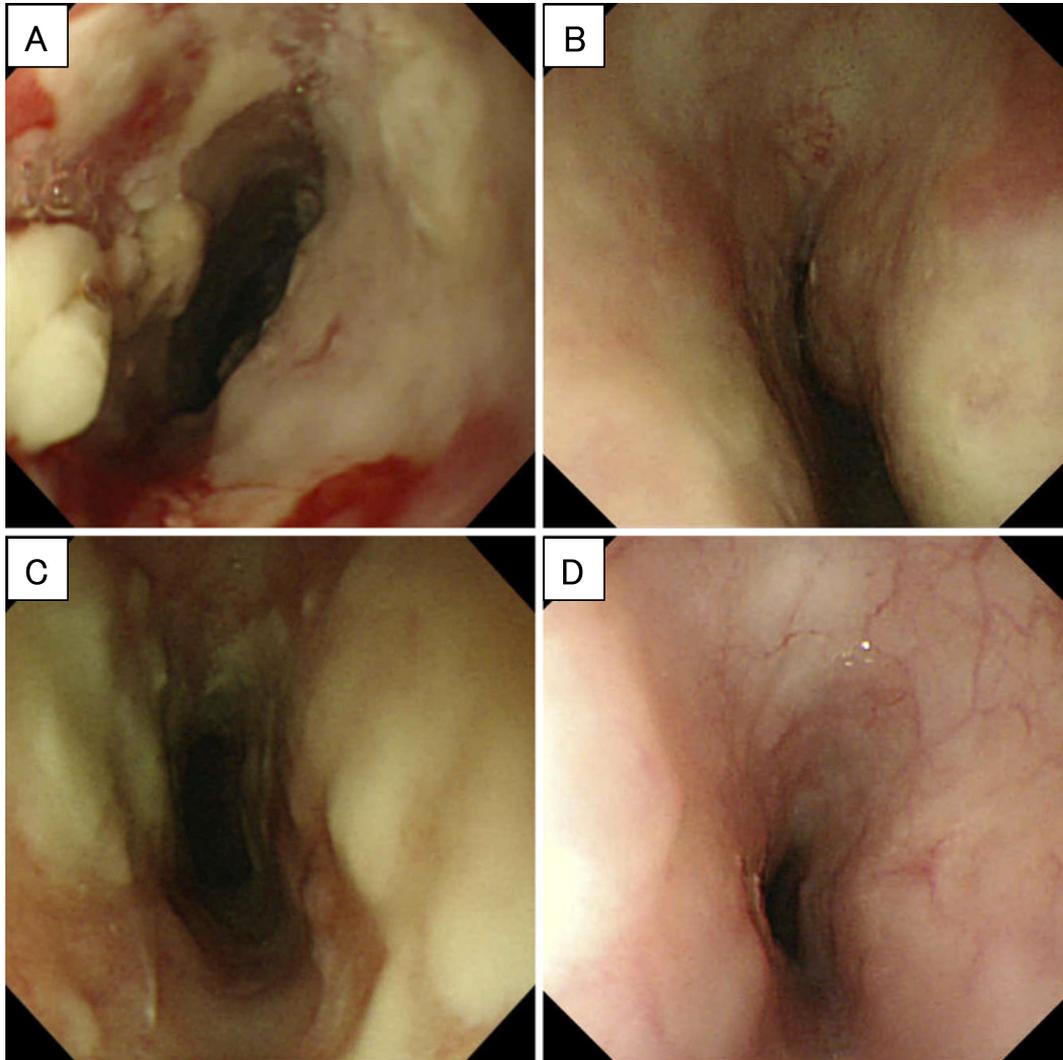


Figure 3. Upper gastrointestinal endoscopic examinations. A hemorrhagic, erosive mucosa and luminal narrowing were observed in the middle portion of the intrathoracic esophagus (A). An improvement in the erosive mucosa and stenosis in the esophagus was noted following the discontinuation of the first round of treatment with crizotinib (B). The hemorrhagic, erosive mucosa and luminal narrowing in the middle portion of the intrathoracic esophagus relapsed (C). A subsequent improvement in the erosive mucosa and stenosis in the esophagus was observed following the termination of the second round of treatment with crizotinib (D).

時まで嚥下痛、胸骨後部痛などの食道炎を示唆する症状は認めなかった。crizotinibによる食道粘膜障害を疑い投与を中止し、アルギン酸ナトリウムを開始した。治療17日目に嚥下痛、治療19日目に胸骨後部痛の軽減がみられ、治療21日目の上部消化管内視鏡検査でびらんや白苔は軽減していた。食道粘膜生検を施行したが、癌の浸潤は認められず、上皮間への著明な好中球浸潤と、間質に炎症細胞浸潤を認め、食道炎の所見であった(Figure 4)。食道炎は初診時の胸部CTでみられた腫瘤像と接する食道部位とほぼ一致しており、初診1ヶ月前の健康診断で施行した食道バリウム造影で胸部中部食道の気管分岐部

レベルで壁外性圧排によると思われる狭窄像を認めたが(Figure 5A, 5B)、食道通過障害を示唆する症状はなかった。crizotinib開始前の胸部CTで気管や左右気管支に腫瘍浸潤を疑う所見はなく、食道炎発症時に咳嗽や血痰などの呼吸器症状を認めなかったが、初診時の気管支内視鏡検査で腫瘍の気管支浸潤を認めており、食道に生じた炎症が気管支にも生じたのか確認するため治療28日目に気管支内視鏡検査を施行した。可視範囲内に異常所見を認めなかった。治療35日目に食道狭窄は軽減し、びらんや白苔も消失していた(Figure 3B)。治療36日目からcrizotinib 200 mg/日に減量して再開、治療43日目

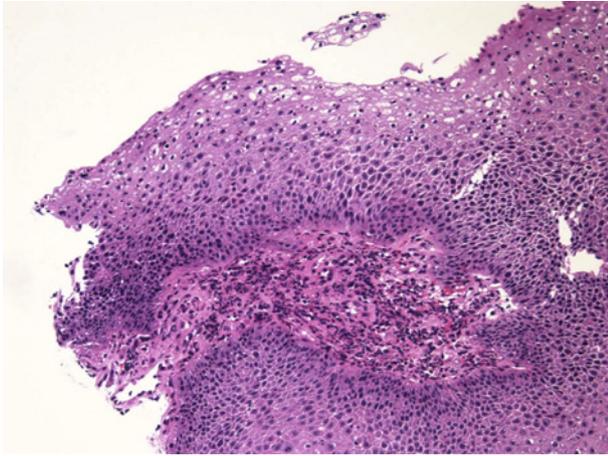


Figure 4. Pathological findings of esophageal changes in the middle portion of the intrathoracic esophagus. Predominantly neutrophilic infiltration was detected in the epithelium. Inflammatory infiltration into the lamina propria was also noted. No cancer cells were detected. The representative image was taken at 200× magnification (hematoxylin-eosin staining).

から 400 mg/日に増量した。治療 48 日目に嚥下痛、治療 49 日目に胸骨後部痛が出現したため、食道炎の再発を疑い上部消化管内視鏡検査を施行したところ、前回と同部位に全周性の狭窄を認め、易出血性でびらんや白苔を伴い食道炎の再発と診断した (Figure 3C)。crizotinib を再度中止し、治療 53 日目に嚥下痛と胸骨後部痛の改善がみられた。食道通過障害の有無を確認するため治療 56 日目にガストログラフィン®による食道透視を施行し、食道狭窄部は滑らかで造影剤の通過もスムーズであった。治療 57 日目の上部消化管内視鏡検査で食道狭窄は軽減し、びらんや白苔は消失していた (Figure 3D)。Grade 3 の食道炎を発症したため crizotinib 再治療を断念した。

考 察

プラチナ製剤ベースの化学療法の前治療歴を有する *EML4-ALK* 融合遺伝子陽性の進行非小細胞肺癌患者を対象に、crizotinib と化学療法 (docetaxel または pemetrexed) 単剤を比較した無作為化第 III 相臨床試験の中間成績が発表され、crizotinib の有効性が明らかになっ

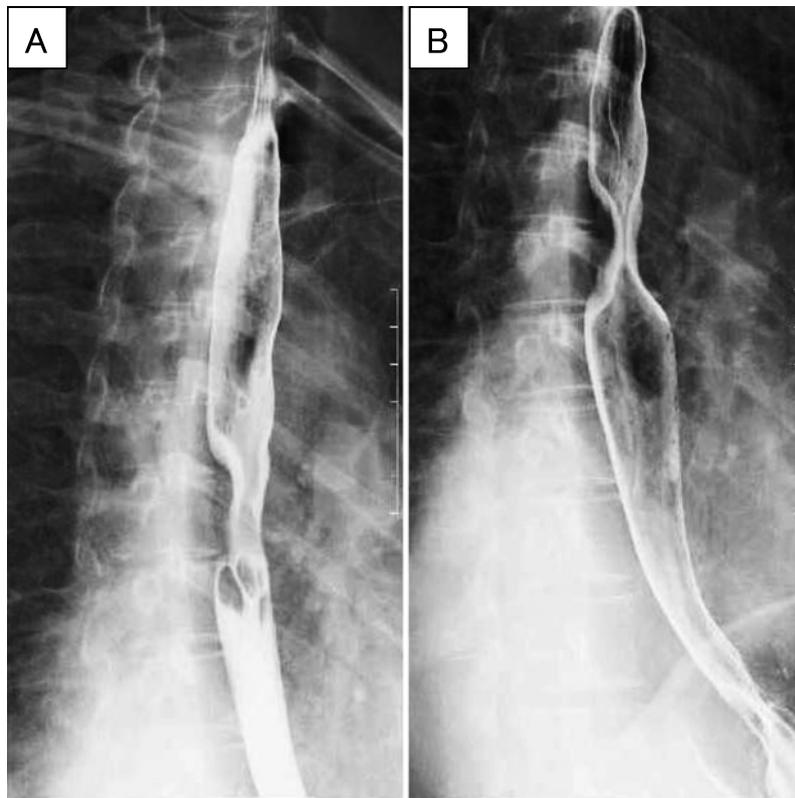


Figure 5. Esophagography was performed during the medical examination conducted one month before the patient's first visit. X-ray films of the upper to middle thoracic esophagus (A) and middle to lower thoracic esophagus (B). Esophagography revealed esophageal stenosis considered to be caused by extramural compression in the middle portion of the intrathoracic esophagus.

た.⁶ ALK 融合遺伝子検査陽性の場合には crizotinib を投与する機会を逃さないことが重要とされる。本症例では crizotinib 治療 15 日目に食道炎のため休業し、3 週間休業した後、crizotinib を減量して再開したが、食道炎が再発し中止した。三治らによる薬剤性食道炎の症例報告のなかで、1978 年から 1993 年の 16 年間における薬剤性食道炎および食道潰瘍の本邦報告例の臨床的検討が述べられており、原因薬剤として抗生剤 (65.7%)、消炎鎮痛剤 (16.7%) が多く、病変部位では胸部中部食道が 63.2% と多くみられた。⁵ 本症例の crizotinib 開始 2 週間前までの内服薬は、ロキソプロフェンナトリウム、レバミピド、ランソプラゾール、酸化マグネシウム、SM 散、メトクロプラミド、オキシコドン塩酸塩であり、嚥下痛と胸骨後部痛が出現した後にレボフロキサシンを追加した。crizotinib 再開前の内服薬はランソプラゾール、酸化マグネシウム、メトクロプラミド、オキシコドン塩酸塩、アルギン酸ナトリウムであり、crizotinib 再開 2 週目より食道炎による症状が再燃し、投与中止後に食道炎の改善を認めたことから crizotinib が食道炎の原因薬と診断した。

第 I、第 II 相臨床試験における crizotinib の安全性評価対象 255 例中、食道炎 3 例、食道潰瘍 1 例の副作用発現があり、いずれも Grade 2 以下であった。⁷ crizotinib が原因で食道炎を発症した報告は、我々が検索した範囲で海外報告 1 例であった。⁸ 薬剤による食道粘膜障害の原因として、薬剤の化学的刺激や停滞による物理的刺激のほか、左房肥大などによる食道狭窄や食道蠕動運動障害の関与が考えられるが、水分摂取せず薬剤を服用したため食道狭窄のない症例にも食道潰瘍を来した報告がある。⁹⁻¹¹ 放射線治療による食道炎として、照射開始から 2~3 週間で嚥下痛や嚥下障害が生じ、照射終了 3 週以内で自然寛解する急性放射線食道炎のほか、放射線治療後 3 ヶ月以上経過してから食道筋層内の慢性炎症と線維化、瘢痕化により食道狭窄や食道蠕動運動障害が生じるとされる食道の晩期障害がある。^{12,13} 本症例は、crizotinib 開始前の上部消化管内視鏡検査では食道炎や食道狭窄を認めなかったが、放射線治療による食道蠕動運動障害を生じていた可能性はある。しかし、食道炎の改善後のガストログラフィン®を用いた食道透視で、食道狭窄部は滑らかで造影剤の通過もスムーズであったことや、crizotinib 内服時は座位で 100 ml 以上の飲水をしてきたことから、crizotinib の停滞が原因で食道炎を発症した可能性は低いと思われる。

本症例では、初診 1 ヶ月前の食道バリウム造影と初診時の胸部 CT で縦隔リンパ節と一塊となった腫瘍による食道狭窄部位にほぼ一致して高度の食道炎を発症した。crizotinib により放射線・化学療法後の EML4-ALK 融合遺伝子陽性の肺腺癌細胞に対して何らかの免疫反応が食

道に生じて食道炎を発症したと推測されるが、今後の症例の集積が待たれる。

結 語

本症例は crizotinib による食道炎を発症し治療を中止せざるを得なかった。crizotinib 使用中に嚥下痛や胸骨後部痛などの食道炎を疑う症状が出現したときは、食道炎の合併を念頭におく必要があると思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-566.
- Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010;363:1693-1703.
- Shaw AT, Yeap BY, Solomon BJ, Riely GJ, Gainor J, Engelman JA, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement: a retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2011;12:1004-1012.
- Camidge DR, Bang YJ, Kwak EL, Iafrate AJ, Varella-Garcia M, Fox SB, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2012;13:1011-1019.
- 三治哲哉, 緑川昌子, 半田 豊, 森田重文, 大野博之, 吉田 肇, 他. 無症状で経過し広範な炎症像を呈した薬剤性食道炎の 1 例. *東医大誌*. 1996;54:171-174.
- Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:2385-2394.
- Pfizer Inc. Crizotinib (Xalkori®) full prescribing information February 1, 2012. Available at: <http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=676>
- Srivastava N, VanderLaan PA, Kelly CP, Costa DB. Esophagitis: a novel adverse event of crizotinib in a patient with ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:e23-e24.
- 齊藤 誠, 三角俊毅. 壁側胸膜外膿瘍ドレナージにて治癒した薬剤性食道潰瘍穿孔の 1 例. *日臨外会誌*. 1998;59:2275-2278.
- 赤木 博, 伊勢谷和史, 小笠原宏行, 高野純平, 辻 秀治, 古谷慎一, 他. 薬剤性食道潰瘍の臨床的検討. *Gastroenterological Endoscopy*. 1992;34:372-379.
- Bott S, Prakash C, McCallum RW. Medication-induced esophageal injury: survey of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1987;82:758-763.
- 佐々木茂. 肺癌放射線治療の合併症とその対策. *日本胸部臨床*. 2012;71:364-372.
- Seeman H, Gates JA, Traube M. Esophageal motor dysfunction years after radiation therapy. *Dig Dis Sci*. 1992;37:303-306.