

CASE REPORT

クリゾチニブによる薬剤性食道炎を来した
EML4/ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例平井理子¹・佐々木高明¹・山本泰司¹・大崎能伸¹

Crizotinib-induced Esophagitis Developing During the Course of Treatment for Adenocarcinoma of the Lungs Associated with the EML4/ALK Fusion Gene

Noriko Hirai¹; Takaaki Sasaki¹; Yasushi Yamamoto¹; Yoshinobu Ohsaki¹¹Respiratory Center, Asahikawa Medical University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib became available for the treatment of lung cancer associated with the ALK fusion gene in Japan in March 2012. However, the causal association between the administration of crizotinib and rare side effects remains unclear. **Case.** A 43-year-old woman with lung adenocarcinoma associated with EML4/ALK gene translocation (cT4N3M1b; Stage IV) received second-line chemotherapy consisting of one 250-mg crizotinib capsule twice daily. She experienced nausea and vomited several hours after crizotinib administration on day 1 and subsequently suffered from severe esophagalgia causing significant dietary intake reduction on day 2. Ultimately, she developed severe esophagitis, and the crizotinib therapy was temporally discontinued on day 4. Her symptoms improved shortly thereafter, although they again appeared following the readministration of crizotinib, even under a reduced dose (one 200-mg capsule twice daily), thus leading to crizotinib termination on day 7. Positron emission tomography conducted during the washout period showed the circumferential uptake of fluorodeoxyglucose in the middle and lower esophagus. In addition, esophagogastroduodenoscopy revealed significant inflammation in the esophageal mucosa. Collectively, the patient was diagnosed with crizotinib-induced esophagitis, as the series of recurrent episodes of esophageal pain appeared to be due to the administration of crizotinib. After recovering from all esophagitis-related symptoms, the patient again began to take 200 mg of crizotinib daily under close monitoring of her symptoms. She has continuously received crizotinib for seven months, and the pulmonary target lesions have continued to exhibit “stable disease”. **Conclusions.** Although acute esophagitis is rarely reported as a side effect of crizotinib therapy, the clinical manifestations of this case suggest a strong cause and effect relationship.

(JLCC. 2014;54:68-72)

KEY WORDS — Crizotinib, Drug-induced esophagitis, EML4/ALK fusion gene, Adenocarcinoma of lung

Reprints: Noriko Hirai, Respiratory Center, Asahikawa Medical University, 2-1-1-1 Midorigaoka-higashi, Asahikawa 078-8510, Japan.
Received December 13, 2013; accepted February 20, 2014.

要旨 — **背景.** 2012年3月の承認以後、クリゾチニブがALK陽性肺癌に対し使用可能となったが、稀な副作用については不明な点も多い。**症例.** 43歳女性。EML4/ALK融合遺伝子陽性肺腺癌(cT4N3M1b: Stage IV)で二次治療としてクリゾチニブ250mgを1日2回(昼食後・就寝前)で開始した。初回投与後数時間で悪心・嘔吐が出現し、投与2日目よりGrade3の食道痛が出現。経口摂取が著しく低下した。投与4日目で内服不能となり

休薬したところ、速やかに症状は消失した。200mgを1日2回(昼食後・就寝前)で減量して再開したところ、再度嚥下痛を認め内服不能となり投与7日目より休薬した。休薬中施行したFDG-PETで中下部食道に全周性のFDG集積を認め、上部消化管内視鏡検査にて炎症性変化を確認した。クリゾチニブの休薬・再投与に伴う症状変化に再現性を認め、薬剤性食道炎と診断した。症状消失後から200mgを1日1回(朝食後)で再開した。忍容性

¹旭川医科大学病院呼吸器センター。

別刷請求先: 平井理子, 旭川医科大学病院呼吸器センター,

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1番1号。

受付日: 2013年12月13日, 採択日: 2014年2月20日。

を確認しながら現在7カ月間継続中であり、病変はSDを維持している。結論。クリゾチニブによる副作用としての食道炎の報告は稀であるが、本例では両者に強い因

果関係が示唆された。

索引用語——クリゾチニブ, 薬剤性食道炎, EML4/ALK融合遺伝子, 肺腺癌

背景

クリゾチニブはALK融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌を適応疾患として、日本国内では2012年5月に販売開始された新規チロシンキナーゼ阻害薬である。その有効性と安全性は、国際臨床試験において確認されており¹、臨床使用例も増加している。主な消化器系副作用として悪心、嘔吐、下痢がある¹。

今回我々は、クリゾチニブ投与直後にGrade3の急性食道炎を発症した若年女性例を経験した。クリゾチニブによる食道炎は稀であり、推測される発症機序や予防策に関する考察も加えて報告する。

症例

43歳女性。1日40本、17年間の喫煙歴あり。粉塵吸入歴なし。特記すべき既往歴はない。

左側胸部痛を主訴に受診し、胸部単純X線写真で左胸水貯留を認めた。胸水細胞診でclass V、セルブロックにてNapsin A陽性の腺癌細胞を認めた。Reverse Transcriptase PCR法でEML4/ALK融合遺伝子が検出された。両側肺多発結節、縦隔および肺門リンパ節腫脹と脳転移を認め、cT4N3M1b、臨床病期IV期の原発性肺癌と診断した。

一次治療としてシスプラチン+ペメトレキセド6コース施行後、ペメトレキセドによる維持療法を13コース追加した。副作用として最大Grade3の悪心を認め、制吐剤とステロイドで対処した。ステロイド性潰瘍の予防として、ランソプラゾール15mgも継続的に併用していた。しかし、脳転移巣の増大を認めRECISTでPD評価となり、二次治療目的で入院した。入院時の胸部画像検査では心拡大や食道周囲リンパ節腫大などの食道狭窄を来す器質的異常は認めなかった。

二次治療としてクリゾチニブカプセル250mgを1日2回(昼食後・就寝前)で開始した。一次治療で悪心が出現したこと、悪心はクリゾチニブの副作用として頻度が高いことから¹、その軽減策として、投与時間を就寝前に設定した。初回(昼食後)内服2時間後に悪心、嘔吐が出現したため、同日よりオンダンセトロンを1日4mg(夕)で開始した。2回目(就寝前)の内服後より持続的な背部痛と、間歇的かつ激的な上腹部痛および嚥下痛が出現した。悪心・嘔吐は伴わなかった。ブチルスコプラ

ミン臭化物の静脈投与により間歇的上腹部痛は軽快したが、背部痛および嚥下痛は持続した。疼痛により経口摂取不能となったため、投与4日目よりクリゾチニブを休薬し、蛋白アミノ酸輸液製剤を経静脈的に投与した。疼痛が高度であり、消化管への過剰な刺激を避けるため食道胃十二指腸内視鏡検査(esophagogastroduodenoscopy:EGD)は施行しなかった。しかし、クリゾチニブ休薬後から自覚症状は速やかに改善し、翌日には消失した。そのため、投与6日目(昼食後)よりクリゾチニブカプセルの剤型を250mgから200mgへ変更し、1日400mg(分2、昼食後・就寝前)に減量し、再開した。さらに粘膜保護の目的で、ランソプラゾール15mgに加えレバミピド300mg(分3)、疼痛緩和の目的でオキセサゼイン15mg(分3、各食前)を同日より併用した。同薬開始後から上腹部痛と嚥下痛が軽度改善したため、持続的な効果を期待して継続した。

クリゾチニブを再開して2回目(就寝前)の内服後より、持続的な背部痛、激的な上腹部痛、嚥下痛が前回同様に出現した。そのため、3回内服した時点(投与7日目昼食後)で再度休薬した。8日目に遠隔転移検索のため事前に予定していたFDG-PETを施行したところ、中下部食道に全周性のFDG集積を認めた。同部位のStandardized Uptake Valueは早期像、後期像ともに6.3と高値であったが、経時的増加は認めなかった。この結果からは腫瘍性病変よりも食道粘膜の高度な炎症が示唆された(Figure 1)。一次治療6コース終了後のPETでは同所見は認めず、二次治療後に出現した変化と考えられた。前回同様休薬後から症状は速やかに軽快し、経口摂取も可能となった。

12日目にEGDを施行したところ、下部食道に胃食道逆流に伴う粘膜の色調変化を認めた。さらに、胸部中部食道には発赤調の粘膜局面を認めた(Figure 2)。同部を生検したところ、病理組織学的には炎症性肉芽組織と再生上皮を認め、食道炎と診断した。

クリゾチニブ投与に引き続いて食道炎症状を反復すること、休薬で改善することから薬剤性食道炎が疑われた。経口摂取不能な状態に至ったことからCTCAE v4.0におけるGrade3の非血液毒性と判断した。この時点では、薬剤用量に依存した副作用発現の可能性が否定できなかった。そのため、自覚症状の完全な消失を確認した上で、18日目よりクリゾチニブを200mg1日1回(朝食

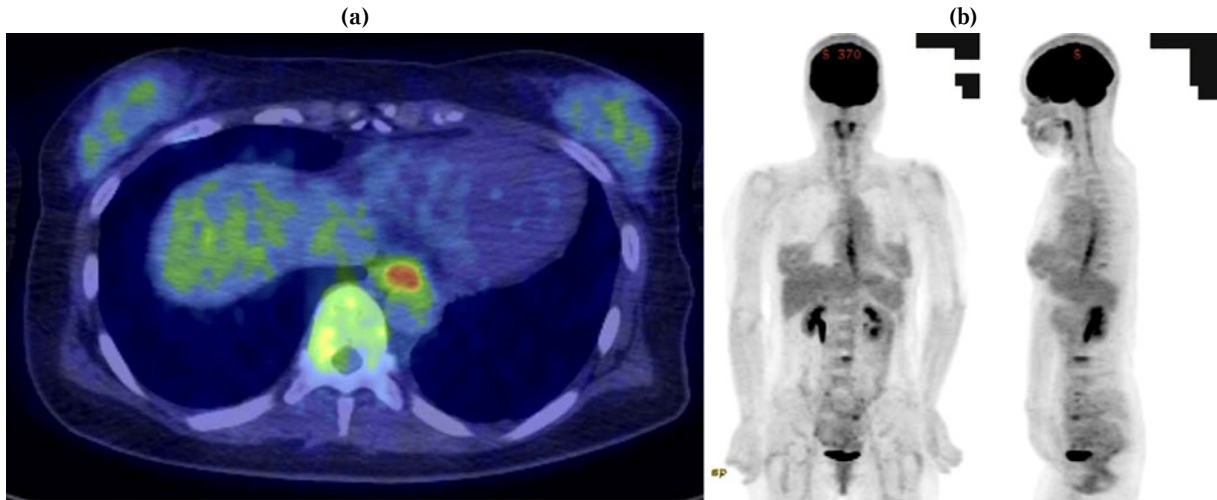


Figure 1. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) performed on the eighth day after the initiation of crizotinib. The circumferential uptake of FDG was observed in the esophageal wall (a). The FDG uptake extended longitudinally from the lower esophagus to the middle esophagus (b).

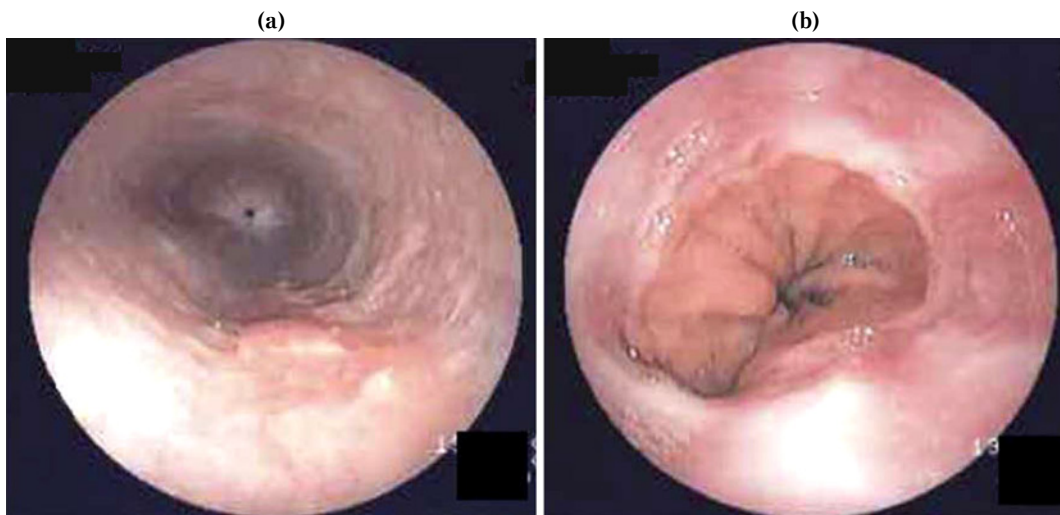


Figure 2. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) findings: (a) mucosal inflammation (swelling and redening) in the middle esophagus, (b) mild mucosal changes due to gastroesophageal reflux in the lower esophagus.

後)へ減量して再開した。1週間継続したが、背部痛、腹痛、嚥下痛などの食道炎症状の再燃を認めなかったため、1日400mg(分2)へ増量した。同時に就寝前投与が食道炎を誘発した可能性も考慮し、投与時間を朝・夕食後へ変更した。また、ランソプラゾール、レバミピド、オキサセザインの併用も続けた。

その結果、クリゾチニブは1日400mgで4週間継続することができたが、CTCAE v4.0におけるGrade 2の味覚異常を生じQOLを低下させる因子となったため、200mg 1日1回(朝食後)に減量した。以後クリゾチニ

ブの休薬を要する副作用は発生せず、食道炎発症から3カ月後のEGDでは、食道粘膜の炎症所見に改善がみられた。クリゾチニブ1日200mgは推奨投与量と比較し低用量だが忍容性があり、現在まで7カ月間投与を継続中である。また、治療前と開始後3カ月における胸部CTでは、RECISTでSD評価を維持している(Figure 3)。

考 察

クリゾチニブは2012年に上市された新規薬剤であり、稀な副作用の頻度や、発症機序については不明な点が多

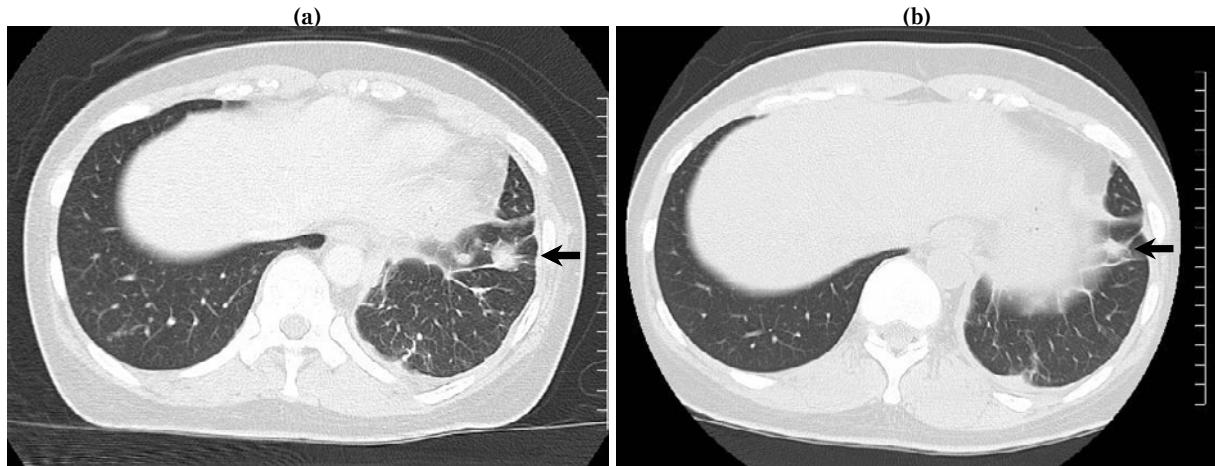


Figure 3. Chest CT scans obtained before (a) and after (b) three months of crizotinib treatment. The target lesion in the left lower lobe (→) was assessed as demonstrating “stable disease”.

Table 1. Characteristics of the Reported Cases of Crizotinib-induced Esophagitis

	Age Sex	Daily dose of crizotinib and time to onset	Discontinuation period	Additional treatment	Outcome of esophagitis
Case 1 ²⁾	35F	250 mg×2, 3 months	1 month	Oral rabeprazole	Not relapsed under 500 mg of crizotinib, daily
Case 2 ²⁾	36F	200 mg×2, 2 months	2 weeks	Oral lansoprazole	Not relapsed under 400 mg of crizotinib, daily
Case 3 ³⁾	80F	250 mg×2, 2 weeks	10 days	Oral omeprazole	Not relapsed, but tumor progressed
Case 4 ⁴⁾	48F	250 mg×2, 10 days	20 days	Unknown	Relapsed under 400 mg of crizotinib, daily
Case 5*	43F	250 mg×2, 1 day 200 mg×2, 1 day	2 days 10 days	Consecutively oral lansoprazole	Reintroduced from 7 days of 200 mg to 400 mg daily and no relapse

²⁾: reference number, *: present case.

い。PROFILE1001 試験および PROFILE1005 試験では、頻度の高い副作用として悪心 (54%), 下痢 (48%), 視力障害 (41%), 便秘 (24%) が報告された。¹ 同試験において報告された食道炎は Grade 1 が 0.8%, Grade 2 が 0.2% とわずかであり, Grade 3 の報告はない。我々が検索した限り, 国内で 3 例, 海外で 1 例の症例報告にとどまっている。^{2,4} いずれもクリゾチニブ開始から食道炎発症まで 10 日から数カ月経過しており (Table 1), 本例のように投与開始日より食道炎を来した報告はない。また, 第 II 相試験の終了した他の経口 ALK 阻害薬である Alectinib は, これまで Grade 3 以上の食道炎の報告がない。⁵

本例の食道炎発症には大きく 2 つの因子が関与したと推測される。1 つは薬剤側因子であり, クリゾチニブの剤型が挙げられる。カプセルの外形は, 0 号 (250 mg) と 1 号 (200 mg) であり, 比較的大型である。大型製剤を就寝前内服し仰臥位を保持したこと, 睡眠中に唾液分泌と嚥下頻度が減少すること^{6,7} などが, カプセルの食道内滞留と溶解, 薬剤の食道粘膜接触を引き起こした可能性がある。2 つ目はクリゾチニブの内服時間や服用法, 服用後

の体位などの生体側因子である。すなわち, 就寝前に, 悪心・嘔吐を回避するために少量の水で服用していたことが, クリゾチニブカプセルの食道内滞留の原因となった可能性がある。

本例の食道炎発症における薬剤用量の影響は相対的に低いと考えられる。食道炎は初期投与量 500 mg (昼食後・就寝前) で初発したため, 400 mg に減量し再投与したが同じ用法下では再燃した。しかし併用薬の変更や追加がない状態で 200 mg (朝食後) から再開し, 400 mg (朝食後・夕食後) へ増量した際には再燃せず, 同じ投与量においても用法により臨床症状に明らかな差を認めた。一方, 昼食後・就寝前の用法では, 用量にかかわらず食道炎を発症した。以上からクリゾチニブの用量 (血中濃度) よりも用法 (就寝前投与) が, 食道炎発症により強い関係がある可能性が示唆された。

一般に FDG-PET は悪性腫瘍の局在診断に用いられるが, 本例の食道炎発症機序を推察する上でも有益であった。炎症は食道壁全周に及ぶにもかかわらず, 中下部食道に限局しており, 薬剤血中濃度の上昇を介した機序では説明困難な分布を呈した。むしろ, 1) 食道内での薬剤

溶解, 2) 胃内で溶解した薬剤成分を含む胃液の食道内逆流, これらの機序により粘膜が直接障害された可能性が高い。加えて, 胃食道逆流症の存在も, 食道炎をより重症化させる一因となった可能性がある。

服薬コンプライアンスを維持する上で, 併用療法も重要である。本例ではクリゾチニブ初回内服時のみ嚥下痛・背部痛を伴わない悪心・嘔吐が出現し, オンダンセトロン開始後消失した。このことから本例における悪心は食道炎による症状とは考えにくく, またオンダンセトロンが継続的な悪心の抑制に有用であったと考えられる。また, 嚥下痛にはわずかながら局所麻酔薬であるオキセサゼインが有効であった。一方, 本例はプロトンポンプ阻害薬内服下で食道炎を反復しており, 同薬の予防効果は確認できなかった。しかし, 同薬の併用により, 食道炎の再発なくクリゾチニブが継続可能となった報告^{1,2}もあり (Table 1), 試みるべき薬剤と考えられる。

クリゾチニブによる食道炎は, 就寝前投与を避ける, 併用療法で可能な限り悪心を予防した上で, 十分量の水で内服するなどの対策により予防可能と考えられる。しかし, 急速に発症し重症化した場合, 対症療法と並行して, クリゾチニブを休薬することはやむを得ない。報告例^{1,4}では10日から1カ月の休薬期間の後, 1例を除いて再開可能であった (Table 1)。また, 食道炎は可逆的な副作用と考えられること, 休薬後のPDは1例であり,³ 本例においても減量後もSDを維持していることから, 可能な限りクリゾチニブの継続を模索するべきである。

食道炎は重大な副作用として広く認識はされていないが, 同様のケースはクリゾチニブの普及に伴って増加す

る可能性がある。今後さらに症例が集積され, より有効な予防策と補助療法が確立されることが望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

1. 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.
2. Park J, Yoshida K, Kondo C, Shimizu J, Horio Y, Hijioka S, et al. Crizotinib-induced esophageal ulceration: A novel adverse event of crizotinib. *Lung Cancer*. 2013;81:495-496.
3. 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.
4. 山添雅巳, 西條 浩, 石川 立, 小林智史, 高橋隆二. Crizotinibによる食道炎を発症したEML4-ALK陽性肺腺癌の1例. *気管支学*. 2013;35:S279.
5. Seto T, Kiura K, Nishio M, Nakagawa K, Maemondo M, Inoue A, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
6. Schneyer LH, Pigman W, Hanahan L, Gilmore RW. Rate of flow of human parotid, sublingual, and submaxillary secretions during sleep. *J Dent Res*. 1956;35:109-114.
7. Dent J, Dodds WJ, Friedman RH, Sekiguchi T, Hogan WJ, Arndorfer RC, et al. Mechanism of gastroesophageal reflux in recumbent asymptomatic human subjects. *J Clin Invest*. 1980;65:256-267.