

CASE REPORT

クリゾチニブによる好中球減少に対し少量の副腎皮質ステロイド剤を使用した anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陽性肺癌の1例

豊田容輔¹・佐久川亮¹・別所昭宏¹・
堀内武志¹・細川 忍¹・渡辺洋一¹

Therapeutic Use of Low-dose Corticosteroids to Treat Neutropenia Resulting from Crizotinib Administration in a Patient with Anaplastic Lymphoma Kinase Gene Translocation-positive Lung Cancer

Yosuke Toyota¹; Makoto Sakugawa¹; Akihiro Bessho¹;
Takeshi Horiuchi¹; Shinobu Hosokawa¹; Yoichi Watanabe¹

¹Department of Pulmonary Disease, Japanese Red Cross Okayama Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Neutropenia has been reported to be an adverse effect of crizotinib treatment: however, its pathogenesis remains unknown. **Case.** A 46-year-old male who developed cardiac tamponade was diagnosed with lung adenocarcinoma associated with pericarditis carcinomatosa and brain metastasis. Following the administration of pericardial sclerotherapy and whole-brain radiotherapy, he received two cycles of carboplatin plus pemetrexed, although the disease progressed. Thereafter, anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation was identified in metastatic lymph nodes on fluorescent *in situ* hybridization. Therefore, treatment with 500 mg of crizotinib daily was initiated. Although the therapy was effective, grade 3 neutropenia was noted two weeks after the start of treatment. The neutropenia persisted despite the discontinuation of crizotinib, and 10 mg of prednisolone was administered daily as treatment. The crizotinib therapy was restarted after the administration of prednisolone, and the patient exhibited a good response for the next six months. **Conclusions.** We herein report the case of a patient with ALK-positive lung cancer successfully treated with crizotinib in whom neutropenia was treated with prednisolone.

(JLCC. 2014;54:78-83)

KEY WORDS — Crizotinib, ALK-positive lung cancer, Neutropenia

Reprints: Makoto Sakugawa, Department of Pulmonary Disease, Japanese Red Cross Okayama Hospital, 2-1-1 Aoe, Kita-ku, Okayama-shi, Okayama 700-8706, Japan.

Received January 21, 2013; accepted March 10, 2014.

要旨 — **背景.** クリゾチニブの有害事象の1つとして好中球減少が報告されているがその機序は不明である。**症例.** 46歳男性。心タンポナーデを発症し、癌性心膜炎および脳転移を有する肺腺癌と診断された。心膜癒着術および全脳放射線照射施行後にカルボプラチンとペメトレキセドによる化学療法を2コース施行したが progressive disease となった。その後、anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座陽性と判明し、クリゾチニブ 500 mg/日を開始した。2週間で腫瘍縮小効果を認めた

が、同時に grade 3 の好中球減少を合併し、休薬後も遷延した。プレドニゾロン 10 mg/日を開始後、好中球減少は速やかに改善した。クリゾチニブ同量での再開が可能となり、治療再開6ヶ月後も著効を得ている。**結論.** クリゾチニブによる好中球減少に対し、少量のステロイド剤が有効でクリゾチニブ投与継続が可能となった1例を経験した。

索引用語 — クリゾチニブ, ALK 陽性肺癌, 好中球減少

¹岡山赤十字病院呼吸器内科。

別刷請求先: 佐久川亮, 岡山赤十字病院呼吸器内科, 〒700-8706

岡山県岡山市北区青江2丁目1-1。

受付日: 2013年1月21日, 採択日: 2014年3月10日。

はじめに

クリゾチニブは anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性肺癌患者において key drug であることのエビデンスが集積されつつある。一方で有害事象の1つとしての好中球減少があるが、その機序については不明な点が多い。我々は、クリゾチニブ投与後に grade 3 の好中球減少を来して、ステロイド併用が有効であった1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：46歳，男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：特記事項なし。

既往歴：アルコール依存症。

喫煙歴：30本/日，20年間。

職業歴：営業職，石綿曝露歴なし。

現病歴：2012年2月，呼吸困難が出現し近医を受診した。心不全が疑われ，当院に救急搬送となった。心嚢液貯留に伴う心タンポナーデと診断され，入院となった。

来院時現症：身長175cm，体重64kg，体温36.5℃，血圧142/112mmHg，脈拍135回/分，頸静脈怒張を認めた。左鎖骨上窩リンパ節を触知した。呼吸音左右差なし。両側下腿に浮腫を認めた。

入院時検査成績 (Table 1)：炎症反応の亢進，BUN および Cr の上昇を認めた。腫瘍マーカーでは SLX の有意な上昇を認めた。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1)：心拡大および肋骨横隔膜角の鈍化を認めた。

胸腹部 CT (Figure 2A～2E)：縦隔条件では縦隔リンパ節 (#2R, #3P, #4R, #4L, #5, #6) の腫大，両側胸水，心嚢水，腹水の貯留，肝 S⁶ に径 10 mm のリング状の造影効果を伴う腫瘤を認めた。肺野条件では左 S⁹ に径 10 mm の spicula を伴った小結節状陰影を認めた。

脳 MRI (Figure 2F)：左後頭葉に径 20 mm の周囲に浮腫を伴う腫瘤を認めた。

入院後経過：心嚢ドレナージにより循環動態は速やかに安定した。心嚢水の細胞診は class V (adenocarcinoma) で，癌性心膜炎と診断した。左下葉 (S⁹) の小結節を原発巣とする肺癌を疑い，第 9 病日に左鎖骨上窩リンパ節生検を施行した。病理組織学的所見では既存のリンパ節構造の破壊を伴い，充実性胞巣を呈し一部に腺房構造を伴う異型細胞の増殖を認め，低分化腺癌と診断した (Figure 3)。免疫染色では TTF-1, CK-7 陽性，CK-20 陰性であった。画像所見と合わせて左 S⁹ 原発の肺腺癌，cT1aN3M1b, cStage IV (癌性心膜炎・脳転移・肝転移) と診断した。転移リンパ節の EGFR 遺伝子は野生型であった。第 17 病日にプレオマイシン 15 mg の心嚢内投与を行い，心嚢ドレーンを抜去した。第 21 病日より全脳放射線照射 (計 30 Gy) を行った後，第 36 病日よりカルボプラチン (AUC=5.0)，ペメトレキセド (500 mg/m²) による初回化学療法を開始した。第 46 病日 (day 11) に好中球数 1580/μl まで低下したが，その後は速やかな回復を認め，2 コース目開始までの期間，好中球数の再低下は認められなかった。骨髄抑制は軽度であったが化学療法による全身倦怠感が強く，2 コース目の投与開始に時間を要した。第 94 病日に 2 コース目を施行したが，癌性心膜炎の悪化，縦隔リンパ節の増大，骨転移の出現を認

Table 1. Laboratory Data on Admission

[Hematology]		[Biochemistry]		[Serology]	
WBC	14100/μl	TP	6.4 g/dl	CRP	3.7 mg/dl
Ly	16%	Alb	3.6 g/dl		
Mo	4.1%	UA	5.8 mg/dl	[Tumor markers]	
Neut	79.8%	BUN	30.2 mg/dl	CEA	2.9 ng/ml
Eo	0.1%	Cr	1.37 mg/dl	SLX	75.9 U/ml
Ba	0%	Glu	146 mg/dl	CYFRA	10.7 pg/ml
RBC	451 × 10 ⁴ /μl	Na	134 mEq/l	SCC	0.5 ng/ml
Hb	13.9 g/dl	K	4.9 mEq/l	pro-GRP	23.3 ng/ml
Ht	41%	Cl	101 mEq/l	NSE	11 ng/ml
PLT	23.4 × 10 ⁴ /μl	Ca	9.1 mg/dl		
		AST	19 U/l		
		ALT	23 U/l		
		Alp	317 U/l		
		LDH	232 U/l		
		γ-GTP	64 U/l		
		CK	7 U/l		
		T-Bil	0.4 mg/dl		

め progressive disease と判断した。転移リンパ節における ALK 遺伝子検査にて、ALK 免疫染色陽性、FISH 法



Figure 1. Chest radiography performed on admission shows cardiomegaly and shadows in the right lower lung field.

(Break-apart 法)にて ALK 融合遺伝子転座陽性と診断されたため (Figure 4), 二次治療として第 134 病日よりクリゾチニブ 500 mg/日を開始した。2 週間後の胸部 X 線にて、明らかな心胸比の縮小, 両側胸水の改善が認められたが, 好中球数が $977/\mu\text{l}$ まで減少したため, クリゾチニブを休薬した (Figure 5A, 5B)。休薬 5 日後 (第 153 病日) も好中球数 $774/\mu\text{l}$ と回復を認めなかったため, 同日よりプレドニゾロン 10 mg/日内服を開始したところ 2 日後には好中球数 $1004/\mu\text{l}$ まで回復し, クリゾチニブ投与再開が可能となった。その後プレドニゾロンを 5 mg/日に減量した後も grade 3 以上の好中球減少を来すことなくクリゾチニブ投与継続が可能であった (Figure 5A, 5B)。クリゾチニブ開始から 6 ヶ月経過した現在においても partial response (PR) を認めている (Figure 6)。

考 察

ALK 遺伝子転座は肺腺癌症例のうちの約 5% に認められる。¹ クリゾチニブは肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor : HGF) の受容体である c-mesenchymal epithelial transition factor (c-MET) の阻害剤として開発された薬剤であるが, 同時に ALK 阻害作用も有するた

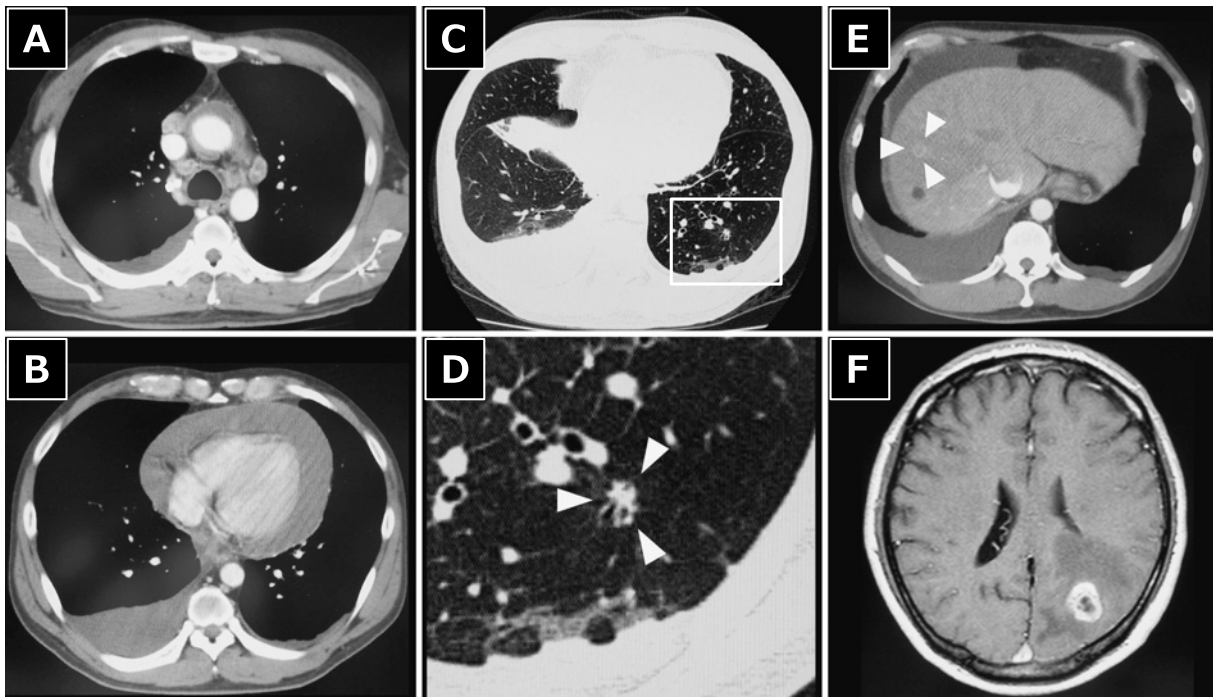


Figure 2. Contrast-enhanced chest computed tomography (CT) demonstrates mediastinal lymphadenopathy, bilateral pleural effusion and pericardial effusion (A, B). Chest CT shows a peripheral nodule with a spiculated margin (C, arrowheads in D) in the lower lobe. D represents a magnified image of the portion marked by a square in C. Contrast-enhanced abdominal CT reveals ascites and a nodule in the liver with enhancement (arrowheads in E). Brain magnetic resonance imaging shows a ring-enhanced mass with edema in the left occipital lobe (F).

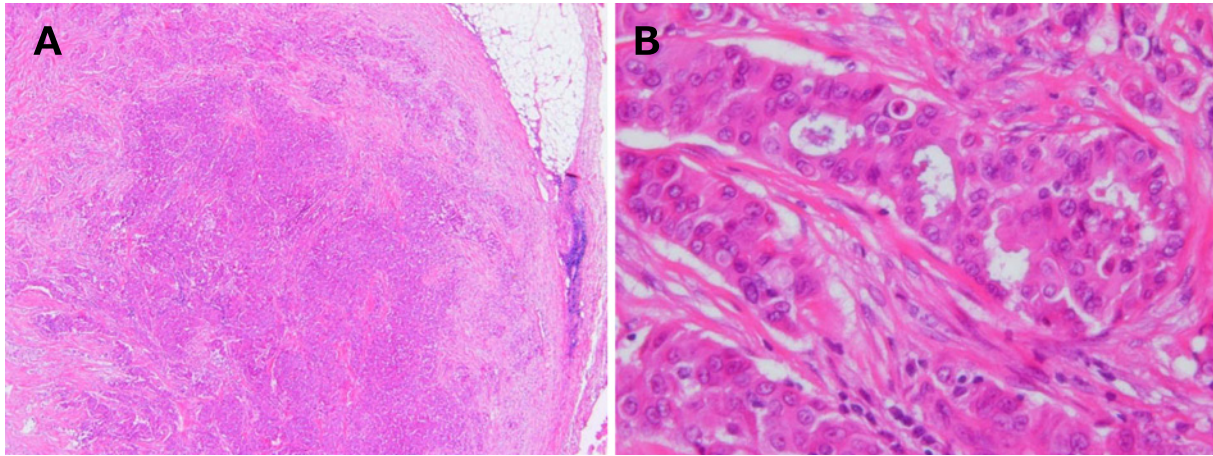


Figure 3. Microscopic findings of the left supraclavicular lymph nodes (**A**, 4×; **B**, 40×; hematoxylin eosin stain) disclose a cluster of proliferating cells with destruction of the lymph node structure (**A**) and solid sheets of predominantly atypical cells with an acinar structure (**B**).

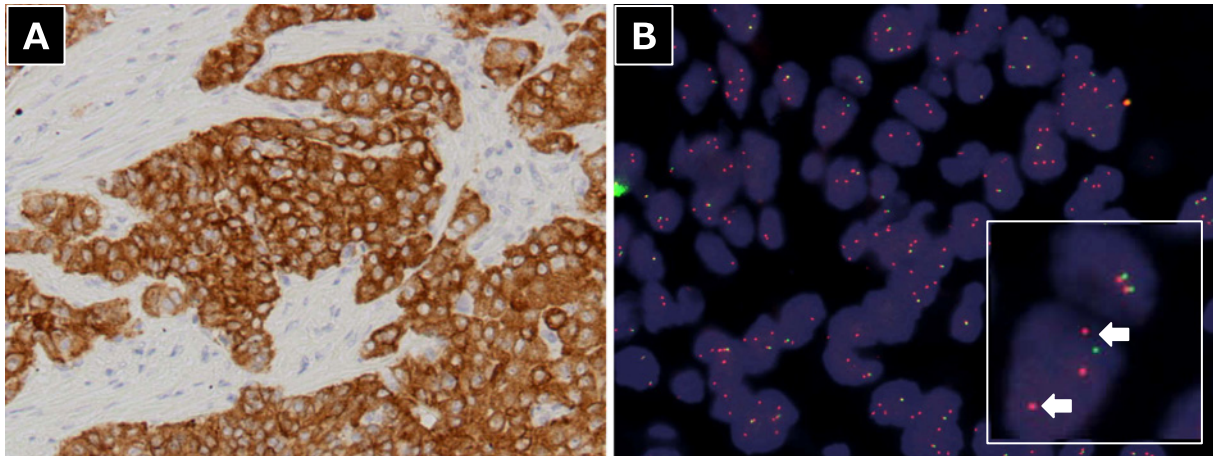


Figure 4. Immunohistochemical staining for ALK proteins using the intercalating antibody-enhanced polymer method (**A**). The anaplastic lymphoma kinase (ALK) gene translocation is positive (94%) according to break-apart fluorescence *in situ* hybridization (arrows in **B**).

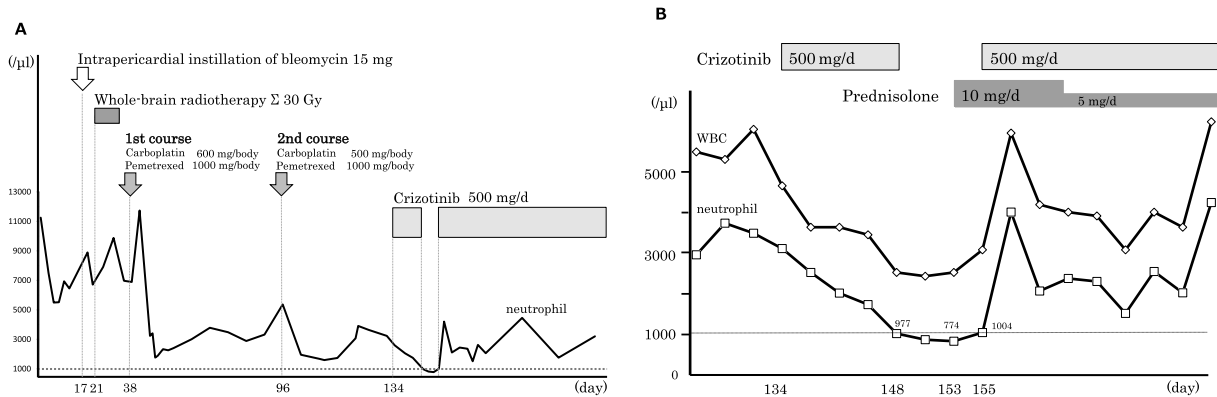


Figure 5. Clinical course after admission (**A**). Clinical course after the administration of crizotinib (**B**).

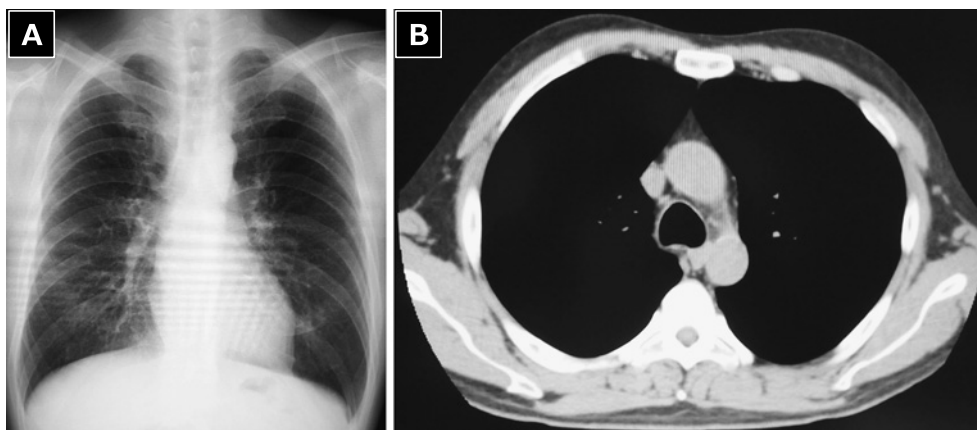


Figure 6. Chest radiography performed six months after the readministration of crizotinib shows no cardiomegaly (A). Chest CT performed at the same time as the image obtained in A shows marked regression of mediastinal lymphadenopathy (B).

め ALK 陽性肺癌患者に対する効果が認められる。クリゾチニブを用いた第 I/II 相試験では、143 症例の ALK 陽性肺癌患者に対して、奏効率 60.8%，病勢制御率（8 週）82.5% と高い有用性が報告されている。² また、最近ではプラチナ製剤既治療 ALK 陽性肺癌症例に対する第 III 相試験において化学療法群（ドセタキセルまたはペメトレキセド）と比較しクリゾチニブが無増悪生存期間を有意に改善（クリゾチニブ群 7.7 ヶ月，化学療法群 3.0 ヶ月）したとの報告もなされており，³ ALK 陽性肺癌患者においてクリゾチニブが key drug であることのエビデンスが集積されつつある。

クリゾチニブによる有害事象としては視覚異常や消化器毒性が高頻度に出現するが，² 比較的軽症であることが多い。一方で好中球減少についてはデータが乏しく，その機序は未だ不明である。Grade 3 以上の好中球減少症の頻度は前述の第 I/II 相試験では 6.3%（143 例中 9 例），² 第 III 相試験では 13.3%（173 例中 23 例）と報告されており，³ 分子標的剤としては比較的頻度が高い。本症例においては，初回化学療法に伴う好中球減少が極めて軽度であり，かつ回復も速やかであったことから，クリゾチニブ投与後の好中球減少が前治療の影響とは考えにくく，クリゾチニブによるものと考えられた。好中球減少の機序については明らかでないが，免疫アレルギー機序に伴う薬剤性好中球減少，クリゾチニブ自体のもつ c-MET/ALK 阻害作用に基づく好中球減少の 2 つの可能性が考えられる。前者は抗体依存性細胞傷害の機序により成熟好中球またはその前駆細胞が破壊され，薬剤の用量非依存性に発症すると報告されている。⁴⁵ 薬剤投与開始から発症までの期間は数日から 2 週間以内のことが多いことが報告されており，再投与により急激な好中球数の低下を来すことが多いのが特徴である。⁴ 本症例は投

与開始から 2 週間で好中球減少が発症しており，発症時期については免疫アレルギー機序に合致するため，免疫アレルギー機序によるものを考え，少量のステロイド剤投与を試みた。G-CSF 製剤に関しては grade 3 で発熱は伴っていないことから投与は行わなかった。プレドニゾン 10 mg/日投与後，好中球数の速やかな回復を認めクリゾチニブ投与再開が可能になった。この効果についてはステロイドが好中球の体内分布を修飾し見かけ上の末梢血好中球数上昇を来した可能性もあることや，免疫アレルギー機序による薬剤性好中球減少に対し，少量のステロイド剤の有用性を示した報告はないことなどから，この免疫アレルギー機序が本症例の好中球減少に関与していたかどうかははっきりしない。一方で，クリゾチニブのもつ c-MET または ALK に対する阻害作用そのものが好中球減少を引き起こした可能性も考えられる。c-MET シグナルの主な機能は肝再生をはじめとする組織修復促進作用であることが知られているが，⁶ そのリガンドである HGF が骨髄の間質細胞から産生され c-MET シグナルを介して造血機能を促進することも報告されている。^{6,7} 選択的 c-MET 阻害剤であるティバンチニブは肝細胞癌に対する第 II 相試験において高用量群で発熱性好中球減少症が 5.3%（38 例中 2 例）に認められており，好中球減少症が用量制限毒性であることが報告された。⁸ このことからクリゾチニブにおいても c-MET 阻害作用を介して用量依存性に好中球減少を引き起こす可能性が推察される。ALK シグナルに関しては生理的作用として主に神経系の発達に関与していることが知られており，⁹ 正常造血に関与するとの報告は検索した範囲では認められなかった。しかしながら選択的 ALK 阻害剤である CH5424802 の第 I/II 相試験においても 4.3%（46 例中 2 例）に grade 3 の好中球減少が報告されているこ

とから,¹⁰ ALK 阻害作用そのものが好中球減少をもたらす可能性も否定はできない。またクリゾチニブの c-MET/ALK 阻害作用に対するステロイド剤の影響については検討されておらず不明である。

本症例は初回治療が無効であり、二次治療としてのクリゾチニブを投与継続できるかどうか予後を大きく左右する状況であった。好中球減少を来したが少量ステロイド併用にて投与再開可能となり、PR が得られ社会復帰も可能となった。好中球減少の機序については免疫アレルギーや c-MET/ALK 阻害作用の関与のいずれの可能性も考えられるが、現時点では特定することは困難であり、今後のさらなる症例の蓄積と検討が必要と考えられる。

結 語

クリゾチニブ投与開始 2 週間後に grade 3 の好中球減少を来し、少量ステロイド併用にてクリゾチニブ投与継続可能となった 1 例を経験したので、文献的考察を加えて報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：渡辺洋一 [企業の職員・法人の代表] NPO 法人新しい医療技術を普及させる会

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Pontikoglou C, Papadaki HA. Idiosyncratic drug-induced agranulocytosis: the paradigm of deferiprone. *Hemoglobin*. 2010;34:291-304.
5. van Staa TP, Boulton F, Cooper C, Hagenbeek A, Inskip H, Leufkens HG. Neutropenia and agranulocytosis in England and Wales: incidence and risk factors. *Am J Hematol*. 2003;72:248-254.
6. Nakamura T, Mizuno S. The discovery of hepatocyte growth factor (HGF) and its significance for cell biology, life sciences and clinical medicine. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 2010;86:588-610.
7. Takai K, Hara J, Matsumoto K, Hosoi G, Osugi Y, Tawa A, et al. Hepatocyte growth factor is constitutively produced by human bone marrow stromal cells and indirectly promotes hematopoiesis. *Blood*. 1997;89:1560-1565.
8. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, Daniele B, Salvagni S, Van Laethem JL, et al. Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:55-63.
9. Palmer RH, Vernersson E, Grabbe C, Hallberg B. Anaplastic lymphoma kinase: signalling in development and disease. *Biochem J*. 2009;420:345-361.
10. Nishio M, Kiura K, Nakagawa K, Seto T, Inoue A, Maemondo M, et al. A phase I/II study of ALK inhibitor CH5424802 in patients with ALK-positive NSCLC; safety and efficacy interim results of the phase II portion. ESMO Congress. 2012.