

CASE REPORT

クリゾチニブによるアレルギー性肝機能障害に対して
ステロイド治療が行われた 1 例大沼 仁¹・加藤仁一¹・小山和行²・
河原律子³・関 邦彦⁴・井上ゆづる¹Corticosteroid Therapy for Crizotinib-induced, Allergy-mediated
Liver Injury: a Case ReportHitoshi Oonuma¹; Jin-ichi Kato¹; Kazuyuki Oyama²;
Ritsuko Kawahara³; Kunihiko Seki⁴; Yuzuru Inoue¹¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Radiation Therapy, ³Department of Clinical Laboratory, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, Japan; ⁴Department of Clinical Laboratory, JR Tokyo General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor used to treat ALK-positive lung adenocarcinoma, has been shown to cause hepatic dysfunction; however, the appropriate treatment for crizotinib-induced hepatic injury has not yet been established. **Case.** We describe a case involving a 68-year-old woman with lung adenocarcinoma (cT4N3M1b, brain metastasis). After treatment for the brain metastasis, she was prescribed 500 mg/day of crizotinib. A drug eruption and elevation of the serum hepatic enzyme levels (aspartate transaminase [AST] 44 IU/l, alanine transaminase [ALT] 43 IU/l) and peripheral blood eosinophil ratio (7.0%) were noted on day 13 after beginning crizotinib treatment. On day 21, crizotinib was discontinued due to deterioration of the patient's hepatic function (AST 134 IU/l, ALT 207 IU/l). Four days later, she presented with a fever, worsening of the drug eruption and aggravation of the hepatic injury (AST 1823 IU/l, ALT 2756 IU/l), suggesting drug-induced, allergy-mediated liver injury. Subsequently, 250 mg/day of methylprednisolone was administered intravenously for three days, and her symptoms and the hepatic injury rapidly improved. **Conclusions.** Corticosteroids represent a promising treatment for crizotinib-related, allergy-mediated liver injury. Because crizotinib is a key drug for treating ALK-positive lung adenocarcinoma, further studies are needed to establish the most appropriate management strategy for crizotinib-induced liver injury.

(JLCC. 2015;55:48-52)

KEY WORDS — Crizotinib, Allergy-mediated liver injury, Corticosteroid

Reprints: Hitoshi Oonuma, Department of Respiratory Medicine, Shin-Yamanote Hospital, Japan Anti-Tuberculosis Association, 3-6-1 Suwa-cho, Higashi-Murayama, Tokyo 189-0021, Japan (e-mail: honuma@shinyamanote.jp).

Received October 20, 2014; accepted February 5, 2015.

要旨 — **背景.** ALK 陽性肺癌に対する分子標的薬であるクリゾチニブの副作用に肝機能障害がある。しかし対処方法は確立していない。 **症例.** 68 歳女性、ALK 陽性肺腺癌 cT4N3M1b (BRA)。脳転移治療後にクリゾチニブによる治療が開始された。投与 13 日目から薬疹、肝酵素の上昇 (AST 44 IU/l, ALT 43 IU/l) および好酸球率の増多 (7.0%) を認めた。21 日目に AST 134 IU/l, ALT 207 IU/l と増悪したため投与を中止した。中止 4 日目に発熱

の出現、薬疹の増悪および AST 1823 IU/l, ALT 2756 IU/l と肝機能障害の悪化を認め、アレルギー性機序の薬物性肝障害が疑われた。メチルプレドニゾロン 250 mg/日を 3 日間施行して症状、肝機能障害は急速に改善した。 **結論.** クリゾチニブによるアレルギー性肝機能障害に対してステロイドが有効であることが示唆された。クリゾチニブは ALK 陽性肺癌の key drug であることから、今後肝機能障害の対処方法の確立が必要である。

公益財団法人結核予防会新山手病院¹呼吸器科、²放射線治療科、³検査科；⁴JR 東京総合病院臨床検査科。
別刷請求先：大沼 仁，公益財団法人結核予防会新山手病院呼

吸器科，〒189-0021 東京都東村山市諏訪町 3 丁目 6 番地 1 (e-mail: honuma@shinyamanote.jp)。
受付日：2014 年 10 月 20 日，採択日：2015 年 2 月 5 日。

索引用語 — クリゾチニブ, アレルギー性肝機能障害, ステロイド

はじめに

2007年, 肺癌患者から echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合型遺伝子が同定され, 2012年から ALK 陽性肺癌に対してクリゾチニブが使用されている. クリゾチニブは臨床試験において奏効率 60.8%, 無増悪生存期間中央値は 9.7 ヶ月と非常に良好な結果であり,¹ 日本肺癌学会ガイドラインでは IV 期 ALK 陽性肺癌に対する 1 次治療の推奨グレード A と位置づけており, 重要な薬剤である.²

副作用としては消化器症状, 視覚異常および浮腫が高頻度であるが, 肝機能障害も認められる. 臨床試験 (PROFILE 1001, 1005, 1007) における grade 3 以上の AST および ALT の上昇は 7.0% である.³ 本邦における承認後の特定使用成績調査では, 重篤な肝胆道系障害は 1505 例中 79 例 (5.2%) で認められ死亡は 2 例のみである.⁴ 死亡率は低いものの, 肝機能障害は決して稀な副作用ではない.

クリゾチニブによるアレルギー性肝機能障害に対してステロイドの投与を行い, 急速に改善した 1 例を報告する.

症例

68 歳女性. 2014 年 5 月, ふらつきを自覚して近医を受診した. 頭部 MRI にて右頭頂葉に 45 mm, 右側頭葉に 17 mm の脳腫瘍を認め前医紹介となった. 胸腹部 CT にて肺癌 cT4N3M1b (BRA) と画像診断された (Figure 1). 右頭頂葉病変に対して開頭腫瘍摘出術が施行され, 病理検査で腺癌と診断された. 追加治療のため当院紹介となった.

頭部への放射線療法が終了した後, ALK 融合遺伝子および epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異の検索目的に気管支ファイバーを施行した. 低分化腺癌を認め, 気管支洗浄液を用いた EML4-ALK キメラ mRNA 検出を行い陽性であった. EGFR 遺伝子変異は陰性であった.

既往歴は特になし. 喫煙歴なし. 飲酒歴は常習飲酒な

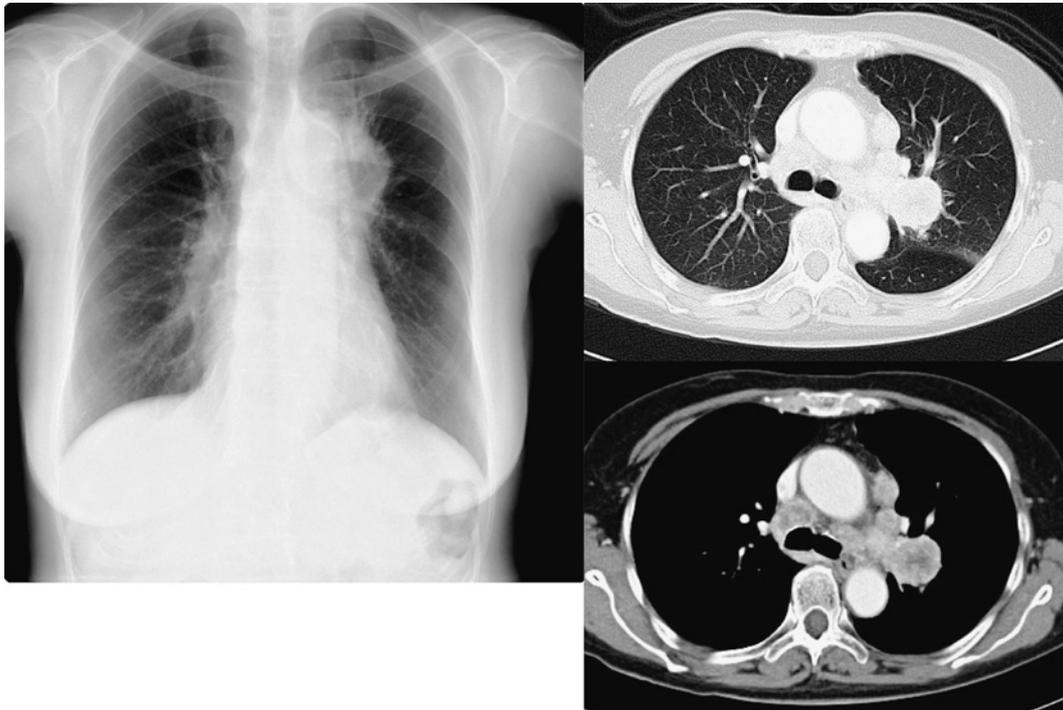


Figure 1. The initial chest radiograph showed a shadow in the left upper lung field. A chest computed tomography scan revealed a 28-mm nodule in the left upper lobe and enlargement of multiple mediastinal lymph nodes.

し。

1次治療としてクリゾチニブ 500 mg/日を開始した。開始前の肝胆道系酵素は AST 17 IU/l, ALT 13 IU/l, ALP 222 IU/l, γ -GTP 15 IU/l と基準値内であり、腹部 CT は肝嚢胞のみであった。併用薬はドンペリドン、ラベ

プラゾール、リン酸コデインであった。

クリゾチニブ投与 13 日目より体幹部の多形紅斑型の薬疹、肝機能障害 (AST 44 IU/l, ALT 43 IU/l) および末梢血好酸球率の増多 (7.0%) を認めた。投与 21 日目に AST 134 IU/l, ALT 207 IU/l と上昇のためクリゾチニブ投与を中止した。好酸球率は 8.3% と上昇していた。中止 4 日目に 38.0°C の発熱、薬疹の増悪、AST 1823 IU/l, ALT 2756 IU/l と肝機能障害の悪化を認め入院となった (Table 1)。肝機能障害に発熱、薬疹および好酸球率の増多を認めたことから、アレルギー機序による薬物性肝障害と考えられた。メチルプレドニゾロン 250 mg/日 3 日間および強力ネオミノファーゲンシー® 60 ml/日を施行したところ、症状、肝機能障害は急速に改善した (Figure 2)。治療後の経過を含め薬物性肝障害診断基準 (DDW-J 2004) から、肝細胞障害型の薬物性肝障害の可能性が高いと診断した。⁵

クリゾチニブ中止 25 日目に胸部 CT を行い原発巣、リンパ節の縮小を認めた。中止 68 日目、プレドニゾロン 10 mg/日の併用にてクリゾチニブ 250 mg/日に減量して再開した。再投与当日の内服 9 時間後に 38.6°C の発熱を認めた。プレドニゾロン 20 mg/日に増量して、その後発熱はない。薬疹は出現していない。肝酵素は再投与 31 日目に AST 45 IU/l, ALT 71 IU/l と上昇した後に改善している (Figure 3)。

再投与後に追加検査を行った。HBs 抗体陽性のため B

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	6600/ μ l	T-bil	1.6 mg/dl
Neu	62.7%	ALP	392 IU/l
Eo	3.2%	AST	1823 IU/l
Baso	1.4%	ALT	2756 IU/l
Mono	13.6%	γ GTP	70 IU/l
Lym	19.1%	LDH	3191 IU/l
RBC	541 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	21 mg/dl
Hb	15.2 g/dl	Cre	0.8 mg/dl
Hct	42.2%	Glucose	204 mg/dl
Plt	22.3 \times 10 ⁴ / μ l	HbA1c	6.3%
Tumor marker		Serology	
CEA	4.1 mg/dl	CRP	8.30 mg/dl
		HBs Ag	0.1 C.O.I.
Coagulation		HBs Ab	412.9 IU/ml
PT	47.0%	HBc Ab	8.16 S/CO
APTT	32.1 sec	HCV Ab	0.1 C.O.I.
Fibrinogen	226.8 mg/dl		
AT-III	61.8%		

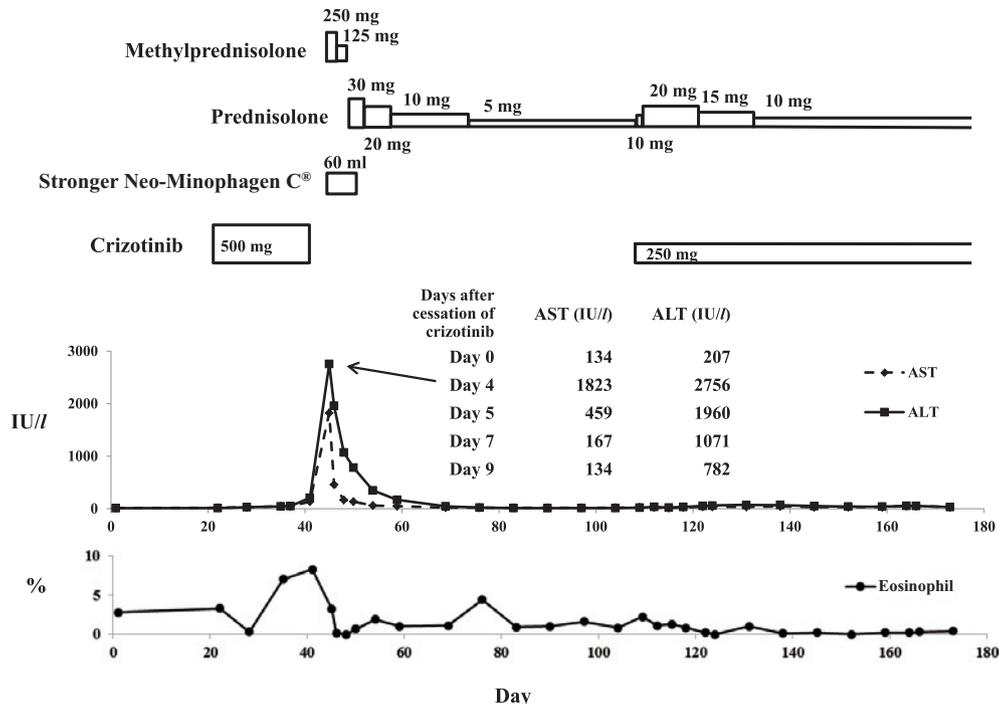


Figure 2. Clinical course.

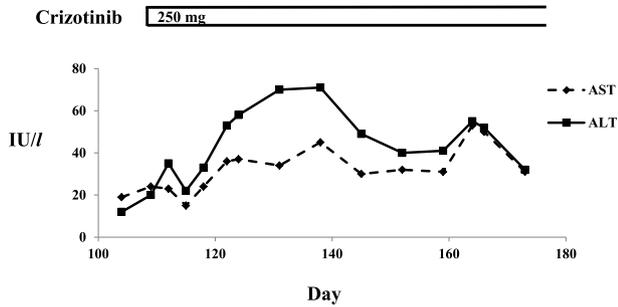


Figure 3. Serum liver enzyme levels after the readministration of crizotinib.

型肝炎ウイルスの再活性化の可能性を考え HBV-DNA 量の測定を行ったが、検出感度以下であった。IgE 8.2 IU/ml (基準値<173 IU/ml)であった。薬物特異的リンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test (lymphocyte transformation test) : DLST) は陰性であった。

考察

クリゾチニブは他の抗癌剤と同様に、副作用への対処が治療を継続するために必要である。

本症例では grade 4 の AST, ALT の上昇を認めた。肝機能障害については他の原因の可能性も否定できないが、診断基準から薬物性肝障害の可能性が高いと診断した。⁵ 肝機能障害の発症時期 (一般にアレルギー性薬物性肝障害は 1~8 週間で発症)、発熱、薬疹、好酸球率の上昇、再投与にて発熱および肝障害の出現は、アレルギー性薬物性肝障害に合致している。^{6,7} その機序は、薬物や薬物代謝産物がハプテンとなり担体タンパクと結合することで抗原性を獲得して、T 細胞依存性に肝障害が起きると推測されている。^{6,7}

薬疹は 13 日目に認めている。一般に薬疹の機序はアレルギー分類の I 型 (IgE およびマスト細胞を介する即時型アレルギー) もしくは IV 型 (T 細胞を介する遅延型アレルギー) である。I 型については、投与早期に発症すること、およびプレドニゾロン投与により IgE 産生が抑制されていた可能性もあるが、IgE が基準値内であり否定である。IV 型は感作に数日必要とされ 4~21 日目に発症することから、本症例は IV 型と考えられた。⁸ 薬疹も肝障害と同じく T 細胞を介する機序を示唆している。

DLST は陰性であった。プレドニゾロン投与中の影響は否定できないが、薬物性肝障害に対する陽性率が 35% で偽陰性が多く、薬物代謝産物が原因の場合には陰性になることが理由として考えられる。⁹

薬物性肝障害の治療は被疑薬の中止が重要である。一般的に治療薬は確立していないが、本邦の報告では肝庇

護剤の他にステロイドが 13% の症例で使用されている。⁹ 本症例はクリゾチニブの休薬によって肝機能障害が改善した可能性もあるが、アレルギー性の機序が推測されステロイド投与翌日より急速に肝機能障害が改善しており、併用した強力ネオミノファーゲンシー®の薬物性肝障害に対する効果は緩徐なため、¹⁰ メチルプレドニゾロンが有効であったと考えた。

クリゾチニブによる肝機能障害に対してステロイドが投与された報告は、Sato らの 1 例のみである。急性肝不全を来しステロイドパルス療法、血漿交換、血液濾過透析を行うも死亡している。¹¹ 本症例では有用であったと考えているが、今後症例の集積が必要と思われる。

肝機能障害後の減量、再投与は第 I 相試験では 6 名に対して行われ、1 名のみが肝障害の再発で中止となっている。¹ 減量、再投与は有用であると考えられる。アレルギー性薬物性肝障害は薬物投与量と無関係との考えもあるが、誤りである。発症率は低投与量で低く、高投与量で高い。⁶

今回の報告、我々の既報 (400 mg/日に減量)¹² および西尾らの 2 例報告のうちの 1 例 (250 mg/日に減量)¹³ では、クリゾチニブ再投与後に一過性の AST, ALT の上昇を認めている。その機序は不明であるが減量、再投与後の軽度の肝障害は注意しながら継続を考慮する必要がある。

他の ALK 阻害薬においても薬物性肝障害は認められる。アレクチニブでは grade 3 の ALT、血中ビリルビンの上昇が 6.9%、¹⁴ セリチニブでは grade 3 以上の ALT の上昇が 21% と報告されている。¹⁵ 薬物性肝障害はクリゾチニブに特有の副作用ではない。

結語

クリゾチニブによるアレルギー性肝機能障害に対してステロイドの有用性が示唆された。クリゾチニブは ALK 陽性肺癌に対する key drug であり、今後、肝機能障害に対する治療および再投与方法の確立が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン IV 期非小細胞肺癌 1 次治療. 2014 年度 Version 1.1. <https://www.haigan.gr.jp/uploads/photos/870.pdf>
3. ザーコリ®適正使用ガイド. ファイザー株式会社. 2014 年 7 月.

4. ザーコリカプセル 200 mg, 同 250 mg 副作用発現情報一覧. ファイザー株式会社. 2014 年 10 月 10 日.
5. 滝川 一, 恩地森一, 高森頼雪, 村田洋介, 谷口英明, 伊藤 正, 他. DDW-J 2004 ワークショップ薬物性肝障害診断基準の提案. *肝臓*. 2005;46:85-90.
6. Kaplowitz N. Idiosyncratic drug hepatotoxicity. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:489-499.
7. 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬物性肝障害. 2008 年 4 月. <http://www.info.pmda.go.jp/juutoku/file/jfm0804002.pdf>
8. Stern RS. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *N Engl J Med*. 2012;366:2492-2501.
9. Takikawa H, Murata Y, Horiike N, Fukui H, Onji M. Drug-induced liver injury in Japan: An analysis of 1676 cases between 1997 and 2006. *Hepatol Res*. 2009;39:427-431.
10. 渋谷明隆, 沢田京子, 柴田久雄. 強力ネオミノファーゲンシーが奏功した薬剤性肝炎の 1 例. *MINOPHAGEN MEDICAL REVIEW*. 1991;36:183-186.
11. Sato Y, Fujimoto D, Shibata Y, Seo R, Suginoshita Y, Imai Y, et al. Fulminant hepatitis following crizotinib administration for ALK-positive non-small-cell lung carcinoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44:872-875.
12. 大沼 仁, 井上ゆづる, 加藤仁一, 関 邦彦. 18 歳の EML4-ALK 陽性肺腺癌の 1 例. *肺癌*. 2014;54:153-157.
13. ザーコリママニュアル. 第 2 版. ファイザー株式会社. 2014 年 7 月.
14. アレセンサ[®]適正使用ガイド. 中外製薬株式会社. 2014 年 7 月.
15. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, Tan DS, Felip E, Chow LQ, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;370:1189-1197.