

CASE REPORT

crizotinib で重篤な肝機能障害を起こしたが alectinib は投与可能であった ALK 陽性の肺扁平上皮癌の 1 例

上浪 健¹・揚塩文崇¹・松井秀記¹・
里見明俊¹・米田 勉¹・森 雅秀¹

A Case of ALK-rearranged Squamous Cell Lung Cancer Accompanied by Severe Liver Dysfunction Caused by Crizotinib but Not Alectinib

Takeshi Uenami¹; Fumitaka Agethio¹; Hideki Matsui¹;
Akitoshi Satomi¹; Tsutomu Yoneda¹; Masahide Mori¹

¹Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib is an ALK-inhibitor with a promising anti-tumor activity in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer; however, severe liver dysfunction is a well-known complication of treatment with this drug. **Case.** A 70-year-old female with ALK-rearranged squamous cell lung cancer was treated with crizotinib as a first-line chemotherapy. Severe liver dysfunction occurred one month after treatment initiation, and the administration of crizotinib was therefore interrupted. Three weeks later, therapy with a half-dose of crizotinib was restarted, which enabled continuous administration. Nine months later, the dose of crizotinib was discontinued due to tumor progression. The administration of alectinib as a second-line chemotherapy successfully induced tumor regression without causing liver dysfunction. **Conclusions.** The onset of liver dysfunction caused by crizotinib may be resolved with the use of drug holidays and dose reduction and/or switching to alectinib.

(JLCC. 2015;55:53-58)

KEY WORDS — Squamous cell carcinoma of the lung, ALK, Crizotinib, Alectinib, Liver dysfunction

Reprints: Masahide Mori, Department of Thoracic Oncology, National Hospital Organization Toneyama National Hospital, 5-1-1 Toneyama, Toyonaka-City, Osaka 560-8552, Japan (e-mail: mmori@toneya.go.jp).

Received December 11, 2014; accepted February 5, 2015.

要旨 — **背景.** crizotinib は ALK 陽性肺癌に対する高い有効性が知られているが、合併症として重篤な肝機能障害が報告されている。**症例.** 70 歳の女性。ALK 陽性の肺扁平上皮癌に対する 1 次治療として crizotinib を開始したが、1 ヶ月後に重篤な肝機能障害を認め、投与を中止した。約 3 週後、crizotinib を半分量で再開し以後の投与を継続することができたが、9 ヶ月後に病勢が増悪した。

2 次治療として alectinib を投与したところ腫瘍は縮小し、肝機能障害も生じなかった。**結論.** crizotinib による肝障害が生じてても、休薬後に投与量の減量、あるいは alectinib への変更により肝障害への対処ができる可能性がある。

索引用語 — 肺扁平上皮癌, ALK, クリゾチニブ, アレクチニブ, 肝機能障害

¹国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科。

別刷請求先: 森 雅秀, 国立病院機構刀根山病院呼吸器腫瘍内科, 〒560-8552 大阪府豊中市刀根山 5-1-1 (e-mail: mmori@

toneya.go.jp)。

受付日: 2014 年 12 月 11 日, 採択日: 2015 年 2 月 5 日。

はじめに

EML4-ALK (echinoderm microtubule-associated protein-like-4-anaplastic lymphoma kinase) 融合遺伝子陽性の肺癌に対する ALK 阻害剤である crizotinib の有効性は広く知られているが、副作用も少なからず報告され、まれではあるが重篤な肝障害がみられる。^{1,5} また、2014年9月には新たな ALK 阻害剤である alectinib が投与できるようになった。^{6,7} 我々は ALK 陽性の肺扁平上皮癌の治療に際し、crizotinib の投与で重篤な肝障害を呈したが、休薬後の半量投与で継続可能となり、さらに alectinib の投与では肝障害が軽微にとどまっている 1 例を経験したので、他の crizotinib 肝障害の自験 3 症例と合わせて報告する。

症 例

症例：70 歳，女性。

診断：肺癌(扁平上皮癌)。右下葉原発，cT2aN2M1b，

stage IV。

既往歴・アレルギー歴：なし。

喫煙歴：なし(受動喫煙もなし)。

飲酒歴：ほとんど飲まない。

入院までの経過：血痰を主訴として受診。検診で胸部異常陰影を指摘され、精査目的に当院に紹介された。胸部画像では右肺下葉に 30 mm 大の腫瘤影を認めた (Figure 1A, 1B)。経気管支生検の組織像では、円形～類円形で好酸性の細胞質と濃染したクロマチンを有する核をもつ腫瘍細胞が巣状に浸潤しており、部分的に小腺腔形成傾向を呈する構築がみられた。免疫組織化学的に腺腔構造を含むすべての腫瘍細胞で p63, cytokeratin 5/6 が陽性を呈し、TTF-1 および napsin A は陰性であった (Figure 2A~2C)。これらの所見より扁平上皮癌と診断した。上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子の変異はなし。免疫染色で腫瘍細胞は ALK 陽性 (Figure 2D)，FISH 法で ALK 遺伝子転座が証明された。左坐骨転移も確認され、cT2aN2M1b IV 期であった。

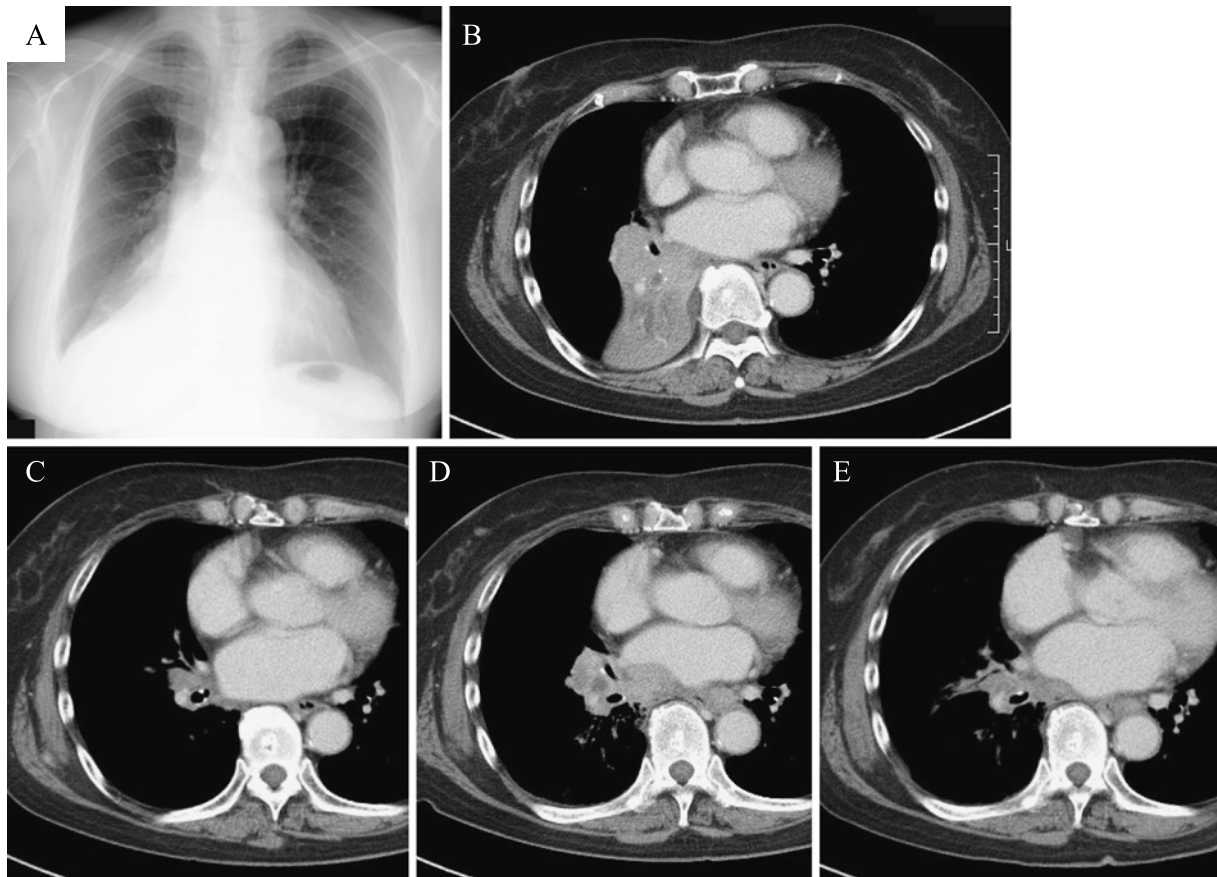


Figure 1. Chest roentgenogram (A) and CT scans (B-E) obtained during the clinical course. A mass lesion with atelectasis was identified in the lower lobe of the right lung before treatment with crizotinib (A, B). The mass shrank in size 26 days after the initiation of crizotinib (C). One year later, the mass exhibited regrowth (D); however, it again decreased in size 24 days after the initiation of alectinib (E).

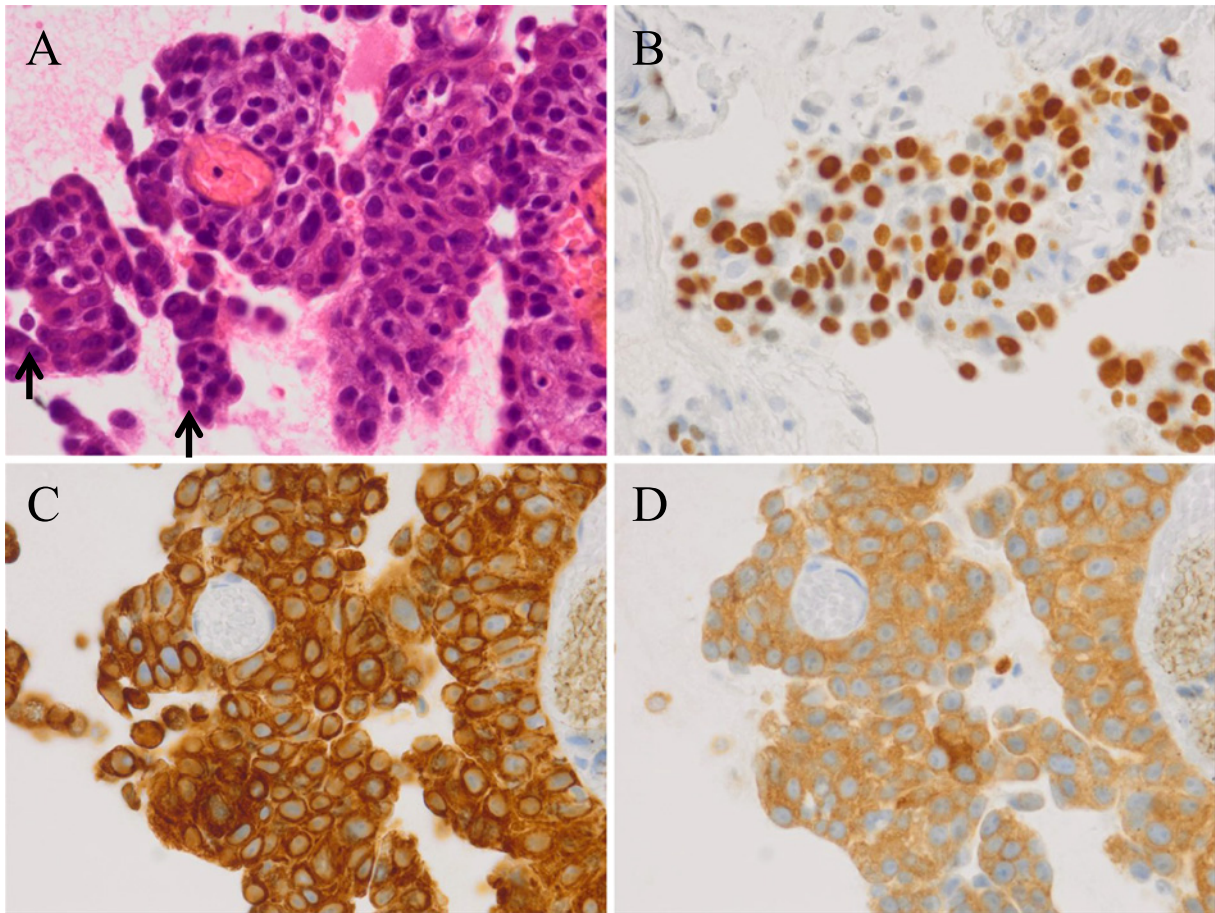


Figure 2. Histological and immunohistochemical features of the tumor obtained via the transbronchial biopsy. Proliferation of round to oval neoplastic cells with eosinophilic cytoplasm and pronounced nuclei with foci of incomplete tubular formation (arrows) (A) (H-E stain). Positive staining for p63 (B), cytokeratin 5/6 (C) and ALK (D).

Table 1. Laboratory Findings on the Initiation of Treatment with Crizotinib

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	$356 \times 10^4/\text{mm}^3$	Alb	3.3 g/dl	CRP	2.19 mg/dl
Hb	11.2 g/dl ↓	T-Bil	0.4 mg/dl	HBs Ag	(-)
Hct	32.5%	AST	28 IU/l	HCV Ab	(-)
WBC	$10770/\text{mm}^3$	ALT	13 IU/l	Tumor markers	
Neut	79.3%	LDH	263 IU/l	CEA	1.8 ng/ml
Lym	13.4%	ALP	203 IU/l	cyfra21-1	16.4 ng/ml ↑
Mo	4.7%	Crtm	0.66 mg/dl		
Eo	2.5%	Na	135 mEq/l		
Baso	0.2%	K	4.2 mEq/l		
Plt	$34.0 \times 10^4/\text{mm}^3$	Cl	98 mEq/l		

当初は積極的治療に同意されなかったが、3ヶ月後に crizotinib 治療を目的に入院となった。

入院時現症：身長 162.4 cm, 体重 62.6 kg, 体温 36.1°C, SpO₂ 96%, 血圧 100/48 mmHg, 脈拍 71/分整。頸部リンパ節触知せず。心音正常, 呼吸音正常。その他の身体所

見に特に異常を認めず。

入院時検査所見：末梢血では軽度の貧血と白血球増加があった。生化学検査は特に異常所見なし (Table 1)。cyfra21-1 16.4 ng/ml (正常値：<2.6) と上昇していた。

その後の経過：crizotinib 250 mg 2回/日の投与を開

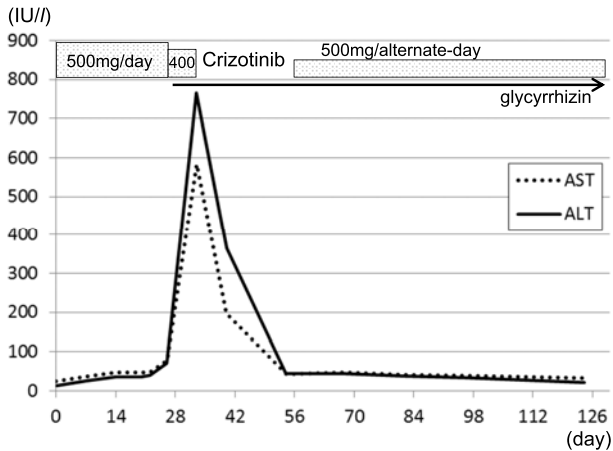


Figure 3. Time course of the administration of crizotinib and the patient's liver function.

始した。直後より悪心 (NCI-CTC grade 1)、残像感を主とする眼症状 (grade 1) を訴えたが、認容可能であった。しかし、投与 2 週目より肝機能の上昇傾向がみられ、その後も増悪した (Figure 3)。投与後 26 日目には AST/ALT 78/71 (IU/l) まで上昇したため、crizotinib 200 mg 2 回/日に減量し、グリチルリチンを追加、しかし 33 日目にはさらに 584/766 まで上昇したため、crizotinib の投与をいったん中止した。なお、胆道系酵素の上昇は γ GTP/ALP 73/311 (IU/l) (投与 33 日目) と軽度であった。その後は徐々に肝機能が改善した (AST/ALT < 50) ため、23 日間の休薬をはさんで、crizotinib 250 mg 2 回/日の隔日投与を再開した。原発巣は大きく縮小し (Figure 1C)、cyfra21-1 は 16.4 から 2.5 へと低下した。隔日投与再開 1 ヶ月目以降は、AST/ALT はほぼ正常範囲内であった。9 ヶ月後、骨転移の増悪・新病変が出現し (Figure 1D)、cyfra21-1 も上昇したため、病勢増悪と判断して坐骨への放射線治療を行った。しかし、患者が細胞障害性抗癌剤の投与を希望されなかったため、crizotinib 中止後の flare を懸念して放射線治療期間のみ休薬とし、その後も crizotinib を継続した。

alectinib が上市されたため、crizotinib は投与 12 ヶ月で終了し、8 日間の休薬をはさんで、alectinib 300 mg 2 回/日の投与を開始した。副作用としては、味覚障害 (grade 1) と好中球減少 (grade 3: $900/\text{mm}^3$ day 17) を認めたが、その後はやや改善した。肝機能は、当初からグリチルリチンを併用したが、投与開始 3 ヶ月の時点で最悪値は AST/ALT 36/15にとどまった。投与 24 日目の胸部 CT では原発巣などの縮小が確認され (Figure 1E)、cyfra21-1 は 21.9 から 2.6 へと低下した。

考察

2008 年に間野らによって EML4-ALK 融合遺伝子陽性の肺癌が報告された。⁸ 種々の報告では、その頻度は非小細胞肺癌全体のおおむね 3~7% と報告されており、EGFR 遺伝子変異と同様、若年者、女性、非喫煙者、腺癌にその頻度が高いとされている。一方、扁平上皮癌における頻度は約 1.4% と腺癌に比べれば明らかに低い。⁹ 本症例では、腺癌形成傾向を呈する腫瘍細胞の配列を認めたが、大部分はシート状配列を呈し、免疫組織化学的に腺癌形成傾向を含む腫瘍細胞全体において扁平上皮癌の marker が陽性、腺癌の marker が陰性であったことから扁平上皮癌と判断した。しかし、一部に腺癌形成がみられたことを考慮すると、発生母地は ALK 陽性の腺癌で、扁平上皮癌へ分化してから著明に腫瘍が増大した可能性も考え得る。

ALK 陽性肺癌の治療においては、ALK 阻害剤である crizotinib の奏効率は 60~75% と報告されており、²⁴ 日本肺癌学会のガイドライン 2014 年度版でも、crizotinib は ALK 肺癌に対する初回治療として考慮すべきとされている。また、2014 年 9 月には 2 種類目の ALK 阻害剤である alectinib が上市された。alectinib も未治療 ALK 陽性肺癌に対し 93.5% というきわめて高い奏効率が報告されている。⁶

一方で、crizotinib は種々の副作用が報告されており、¹⁴ 眼症状 (残像感)、肺障害、肝障害に临床上注意が必要である。肝障害の頻度は比較的高く、前臨床の 2 試験³⁴ では、grade 3 以上の AST/ALT 上昇は約 15% に出現している。当院においても、crizotinib を 4 週間以上投与された ALK 肺癌 12 例のうち 4 例に grade 2 以上の肝障害が出現し、うち 2 例は grade 4 であった。いずれも投与 4 週頃に急激な AST/ALT の上昇がみられた (Table 2)。crizotinib 投与開始後少なくとも 1 ヶ月は毎週肝機能を確認し、悪化傾向を示せばさらに嚴重に経過をみる必要があると考える。一方で、この 2 例とも投薬中止で比較的速やかに軽快しており、また、grade 4 の本症例は休薬後に 500 mg/day (隔日) への減量、grade 2 の症例は 400 もしくは 200 mg/day (連日) への減量により投与の継続が可能であった (Table 2)。仮に、crizotinib で重篤な肝機能障害が出現しても、腫瘍縮小効果があれば休薬および減量での再投与を検討する余地はありそうである。

一方、alectinib においては、grade 3 以上の重篤な肝機能障害は比較的少ないと報告されている。前臨床の 2 試験^{6,7} では、ALT 上昇は grade 1/2 が 13~22%、grade 3 が 1 例のみであった。本症例でも、crizotinib で grade 4 の肝機能障害が出現したが、alectinib 投与では肝障害

Table 2. Cases of Liver Dysfunction Caused by Crizotinib at Our Institution

case	age	gender	histology	line	crizotinib initial dose (mg daily)	AST/ALT (IU/ml)		duration of treatment until peak of ALT (days)	drug holidays (days)	crizotinib maintenance dose
						pre-treat	peak			
1	70	F	squamous	1st	500	25/14	584/766	33	23	500 mg alternate-day
2	72	F	adeno	4th	500	22/19	510/1135	28	cessation	-
3	61	M	adeno	post-ope recurrence	400	14/8	83/115	25	0	200 mg daily
4	61	F	adeno	2nd	500	33/23	83/94	29	0	400 mg daily

は軽微にとどまった。この肝機能障害の出現頻度の差については、現時点では十分に解明はなされていない。

薬剤性肝障害は中毒性機序と薬物特異体質に二分され、後者はさらにアレルギー性機序や遺伝的薬物代謝異常による非アレルギー性機序に分類される。¹⁰ 遺伝的薬物代謝異常としては gefitinib における CYP2D6¹¹ や isoniazid における N-acetyltransferase 2¹⁰ の遺伝子多型が報告されていて、この2剤は今回の crizotinib と同じく、投与量の減量で対応できる場合が少なくない。

ALK 阻害剤の crizotinib と alectinib もともに肝臓の CYP3A 4/5 で代謝されるが、代謝酵素の遺伝子多型が肝機能障害の出現に影響している可能性もある。しかし、本症例も含め個々の症例で、crizotinib による肝障害がこの3つの機序のいずれかであるかを判断することは難しく、⁵ 今後の症例蓄積が待たれる。

また、crizotinib は肝細胞増殖因子 (HGF) の受容体である cMET も阻害するが、¹² alectinib は ALK 特異的に作用するとされる。この点から、HGF の肝庇護作用を crizotinib が阻害している可能性も考え得る。

本症例においては、crizotinib で耐性化した腫瘍に対して alectinib が奏効した。crizotinib 耐性化機構については、すでにいくつかの経路が報告されている。EGFR における T790M と同様、ALK における C1153Y や L1196M など複数の点遺伝子変異の出現が知られている。¹³ この遺伝子変異では、ALK への crizotinib の結合が阻害されるが、alectinib の結合は阻害されないことが *in vitro* で示されており、¹⁴ crizotinib の耐性化のあとに alectinib へ変更する戦略は有効である可能性が高いと考えられている。

以上、crizotinib により肝機能障害を生じたが、crizotinib の投与量減量、あるいは alectinib への変更で対応できた ALK 陽性の扁平上皮癌の症例を報告した。crizotinib は、ALK 肺癌だけではなく、ROS1 変異の肺癌においても有効であるとされ、¹⁵ 投与継続が必要な症例における肝機能障害への対応を検討しておく必要がある。今後の症例の蓄積により、対応方法が明確になることを期

待している。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の病理所見について御検討いただきました当院病理部の平野博嗣先生に深謝いたします。

本論文の要旨は第101回日本肺癌学会関西支部学術集会で発表した。

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. 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 I 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. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:2167-2177.
5. Sato Y, Fujimoto D, Shibata Y, Seo R, Suginoshi 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.
6. 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.
7. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion

- of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol.* 2014;15:1119-1128.
8. 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.
 9. Shaw AT, Yeap BY, Mino-Kenudson M, Digumarthy SR, Costa DB, Heist RS, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol.* 2009;27:4247-4253.
 10. 村脇義和. 薬物性肝障害【総論】薬物性肝障害の発症機序. 医学のあゆみ. 2014;248:5-10.
 11. Takimoto T, Kijima T, Otani Y, Nonen S, Namba Y, Mori M, et al. Polymorphisms of CYP2D6 gene and gefitinib-induced hepatotoxicity. *Clin Lung Cancer.* 2013;14:502-507.
 12. Zou HY, Li Q, Lee JH, Arango ME, McDonnell SR, Yamazaki S, et al. An orally available small-molecule inhibitor of c-Met, PF-2341066, exhibits cytoreductive anti-tumor efficacy through antiproliferative and antiangiogenic mechanisms. *Cancer Res.* 2007;67:4408-4417.
 13. Choi YL, Soda M, Yamashita Y, Ueno T, Takashima J, Nakajima T, et al. EML4-ALK mutations in lung cancer that confer resistance to ALK inhibitors. *N Engl J Med.* 2010;363:1734-1739.
 14. Sakamoto H, Tsukaguchi T, Hiroshima S, Kodama T, Kobayashi T, Fukami TA, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell.* 2011;19:679-690.
 15. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371:1963-1971.