

CASE REPORT

薬剤性浮腫のためクリゾチニブが継続不能となり、アレクチニブへの
変更投与により副作用なく部分奏効が得られた
EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例

難波将史¹・堀益 靖¹・岡本與平¹・
藤高一慶¹・服部 登¹・河野修興¹

A Case of EML4-ALK-positive Lung Adenocarcinoma That Was Successfully
Treated with Alectinib After the Discontinuation of Crizotinib
due to Drug-induced Edema and Stasis Dermatitis

Masashi Namba¹; Yasushi Horimasu¹; Yohei Okamoto¹;
Kazunori Fujitaka¹; Noboru Hattori¹; Nobuoki Kohno¹

¹Department of Respiratory Internal Medicine, Hiroshima University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib and alectinib are molecular targeting drugs that have been approved for use in the treatment of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer. The safety and efficacy of alectinib for patients who to discontinue crizotinib due to side effects remain unclear. **Case.** A 75-year-old male was diagnosed with ALK-rearranged lung adenocarcinoma (cT4N0M1b Stage IV), and started to take crizotinib (500 mg, daily). He displayed edema in his bilateral lower limbs on day 6 and stasis dermatitis on day 15. Despite the administration of diuretics, his edema worsened. The administration of crizotinib was therefore stopped on day 19. After the discontinuation of crizotinib, his edema improved within 2 weeks. His tumor was found to have partially shrunk, but it subsequently became enlarged at 6 months after the withdrawal of crizotinib. We therefore began to administer alectinib (600 mg, daily). The patient developed slight leg edema. At the time of writing, he has been taking alectinib for 6 months and obtained a partial response. **Conclusion.** The present case suggests that alectinib can be used safely and effectively by patients with ALK-rearranged lung cancer who are forced to discontinue crizotinib due to the occurrence of severe bilateral edema.

(JLCC. 2015;55:212-217)

KEY WORDS — Alectinib, Crizotinib, Edema, EML4-ALK, Lung cancer

Received April 22, 2015; accepted June 8, 2015.

要旨 — **背景.** クリゾチニブとアレクチニブは、ともに anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子の キナーゼ活性阻害作用を有する分子標的薬である。副作用のためにクリゾチニブの継続が困難であった患者へのアレクチニブ投与の安全性および有効性はまだ不明である。**症例.** 75 歳、男性。ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌 (cT4N0M1b Stage IV) と診断し、1 次治療としてクリゾチニブを開始した。治療開始後 6 日目より両下肢浮腫が出現し、15 日目からはうっ滞性皮膚炎も認めた。利尿薬の使用にも関わらず浮腫の増悪を認めたため、治療開始後 19 日目でクリゾチニブは中止した。その後、浮腫は速

やかに改善したが、一旦縮小していた腫瘍の再増大を認めたため、アレクチニブを開始した。軽微な浮腫の出現を認めたものの、部分奏効と判定される抗腫瘍効果を得て、投与後 6 か月経過した現在もアレクチニブによる治療を継続している。**結論.** 本症例の経験から、副作用のためにクリゾチニブによる治療の継続が困難となった ALK 陽性肺癌患者に対して、アレクチニブが安全かつ有効な治療薬となりうる可能性が示された。

索引用語 — アレクチニブ、クリゾチニブ、浮腫、EML4-ALK、肺癌

¹広島大学病院呼吸器内科。

受付日：2015 年 4 月 22 日、採択日：2015 年 6 月 8 日。

背景

クリゾチニブとアレクチニブは、ともに echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌に対して、ALK のキナーゼ活性を阻害することで抗腫瘍効果を発揮する分子標的薬である。特に、2014年9月に市販化されたアレクチニブは、従来使用されてきたクリゾチニブと比較してALKに対する選択性と親和性が高く、¹ 奏効率に優れ、副作用が比較的少ないとされている。²

今回我々は、クリゾチニブ投与後にうっ滞性皮膚炎を伴う難治性の浮腫を発症したため治療の継続が困難となったが、クリゾチニブからアレクチニブに変更することで、軽微な浮腫は認めたものの治療の継続が可能となったEML4-ALK融合遺伝子陽性の肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症例

症例：75歳、男性。

主訴：右下肢痛、腰痛。

既往歴：慢性C型肝炎、特発性血小板減少症、早期胃癌。

生活歴：喫煙なし、粉塵吸入歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2013年12月頃より右下肢痛および腰痛を自覚し、前医を受診した。血液検査にて血小板数の低値を指摘され、精査のため行った全身 computed tomography

(CT)で右肺内に多発結節を指摘された。特発性血小板減少症および肺癌が疑われ、精査加療目的に2014年1月当院を受診した。

初診時現症：身長166 cm、体重63.2 kg、体温36.9℃、SpO₂ 97% (室内気)、胸部ラ音なし、四肢に浮腫なし。

血液検査所見 (Table 1)：血小板数は $2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$ と低値であり、肝逸脱酵素は高値であった。腫瘍マーカーはCEAとSLXが高値であった。

胸部単純X線写真 (Figure 1)：右中下肺野に多数の小結節陰影を認める。心拡大はない。

胸部CT (Figure 2A)：右肺に胸壁や葉間胸膜に接する数mmから22mm大の多数の結節を認める。リンパ節腫大は認めない。

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) (Figure 3A, 3B, 3C)：右肺に多発性に結節を認め、その一部に集積 (standardized uptake value (SUV) max 4.98) を認める。右肋骨や坐骨、脊椎にも多数の集積 (SUV max 4.77) を認める。

臨床経過：右中葉S⁵の結節に対してCTガイド下肺生検を施行し、同部の組織から腺癌細胞が検出された。免疫組織学的検討により癌細胞でのALK蛋白の発現を認め、fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法にてEML4-ALK融合遺伝子が検出された。画像所見と合わせて、臨床病期T4N0M1b, Stage IV (多発肺、骨転移)と診断した。末梢血血小板数が低値であったため、殺細胞性抗癌剤を使用することは困難であると判断し、1次治療としてクリゾチニブ (500 mg/日) を開始した。その後徐々に体重が増加し、治療開始後6日目より両下肢の浮

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

Hematology		TP	5.8 g/dl
WBC	9,280/ μl	Alb	3.5 g/dl
Neut	83.2%	BUN	28.8 mg/dl
Lym	12.2%	CRE	1.02 mg/dl
Mono	0.4%	Na	132 mEq/l
Eosi	0.0%	K	5.1 mEq/l
Baso	0.0%	Cl	96 mEq/l
RBC	$348 \times 10^4/\mu\text{l}$		
HGB	12.6 g/dl	Serology	
HCT	35.9%	CRP	<0.02 mg/dl
PLT	$2.9 \times 10^4/\mu\text{l}$		
Biochemistry		Tumor markers	
T-Bil	0.6 mg/dl	CEA	20.1 ng/ml
AST	40 U/l	SLX	210 U/ml
ALT	113 U/l	CYFRA	2.2 pg/ml
LDH	373 U/l	CA19-9	12 U/ml
ALP	134 U/l		



Figure 1. A chest radiograph taken at the patient's first visit showed multiple nodular lesions in the right middle and lower lung fields.

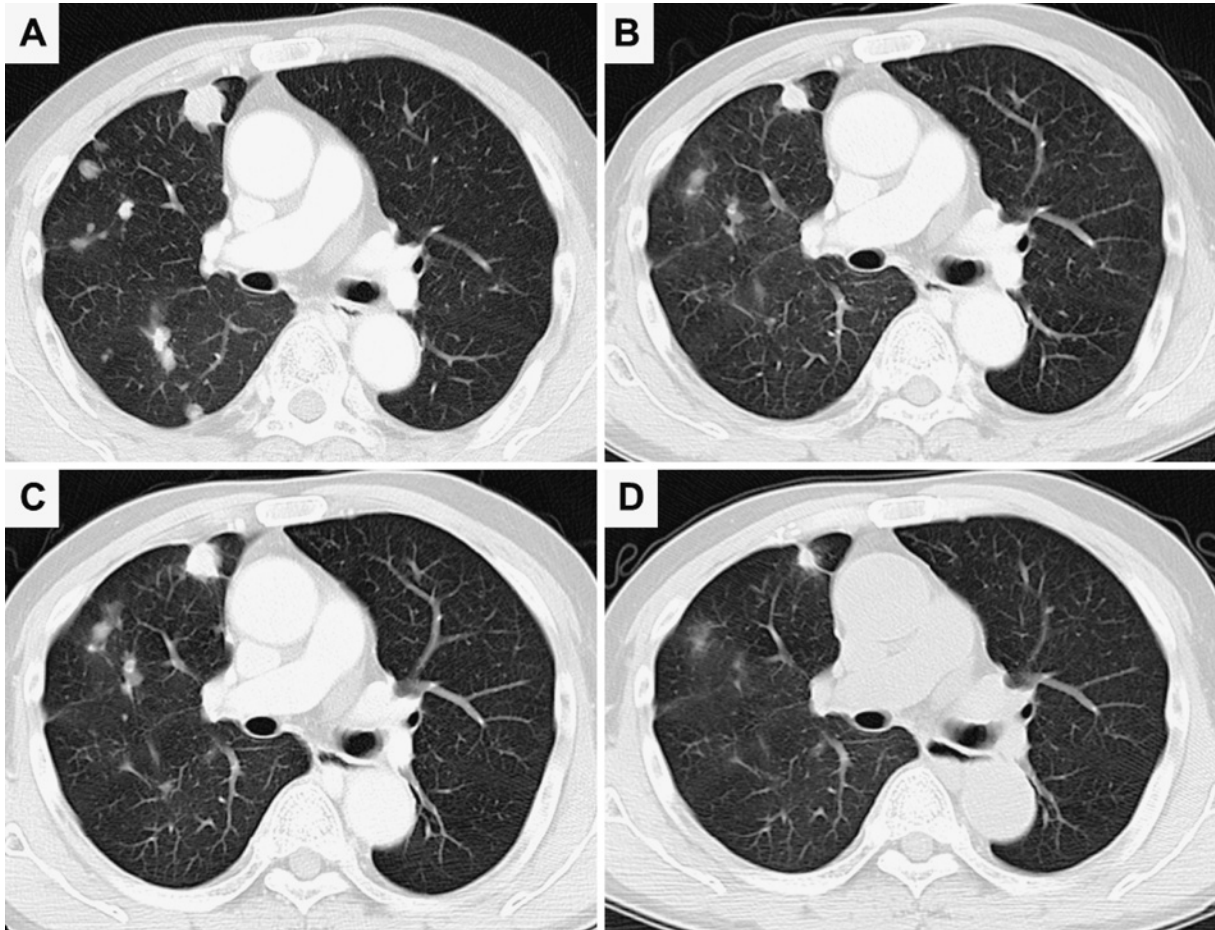


Figure 2. Chest computed tomography (CT) performed at the patient's first visit showed multiple nodules in contact with the interlobar and peripheral pleura in the right lung (A). These multiple nodules were found to have shrunk 19 days after the start of crizotinib (B), enlarged at 6 months after the discontinuation of crizotinib (C), and shrunk again at 2 months after the initiation of alectinib (D).

腫が出現した。心臓超音波検査を施行したが、収縮能、拡張能ともに異常はみられず、浮腫の原因となるような心機能の低下は認めなかった。そのため、クリゾチニブによる薬剤性浮腫を疑い、飲水制限とともにフロセミド (20 mg/日) を投与したが浮腫は改善しなかった。Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0におけるGrade 3の浮腫に対し、その後フロセミドを増量したが改善はみられず、15日目からはGrade 2のうっ滞性皮膚炎も発症し (Figure 4A, 4B)、利尿薬による腎機能障害も出現したことから、治療開始後19日目でクリゾチニブを中止した。その時点で施行した胸部CTにて多発肺結節の縮小を認め (Figure 2B)、腫瘍マーカー値も低下していることが確認された。クリゾチニブの中止後2週間程度で浮腫は改善し、皮膚炎、腎機能障害も徐々に改善した。中止後6か月目に施行した胸部CTにて腫瘍の再増大が認められたため (Figure 2C)、2次治療としてアレクチニブ (600 mg/日) を開始した。治療開始

後12日目にごく軽微な両下肢の浮腫を認めたものの、その後浮腫は増強することなく、その他の副作用も認めなかった。治療開始後2か月目に施行した胸部CTにて腫瘍の縮小が認められたことから (Figure 2D)、部分奏効と判定し、投与後6か月を経過した現在も浮腫は軽微であり (Figure 5)、アレクチニブによる治療を継続している。

考 察

本症例はEML4-ALK融合遺伝子陽性の肺腺癌であり、クリゾチニブ、アレクチニブともに良好な抗腫瘍効果を示した。その一方で、前者は難治性浮腫のため治療を継続することができなかったが、後者は副作用が軽微であり、現在も治療を継続できている。

クリゾチニブとアレクチニブはともにALKのキナーゼ活性を阻害する分子標的治療薬である。ALK融合遺伝子陽性非小細胞肺癌患者を対象とした臨床試験において

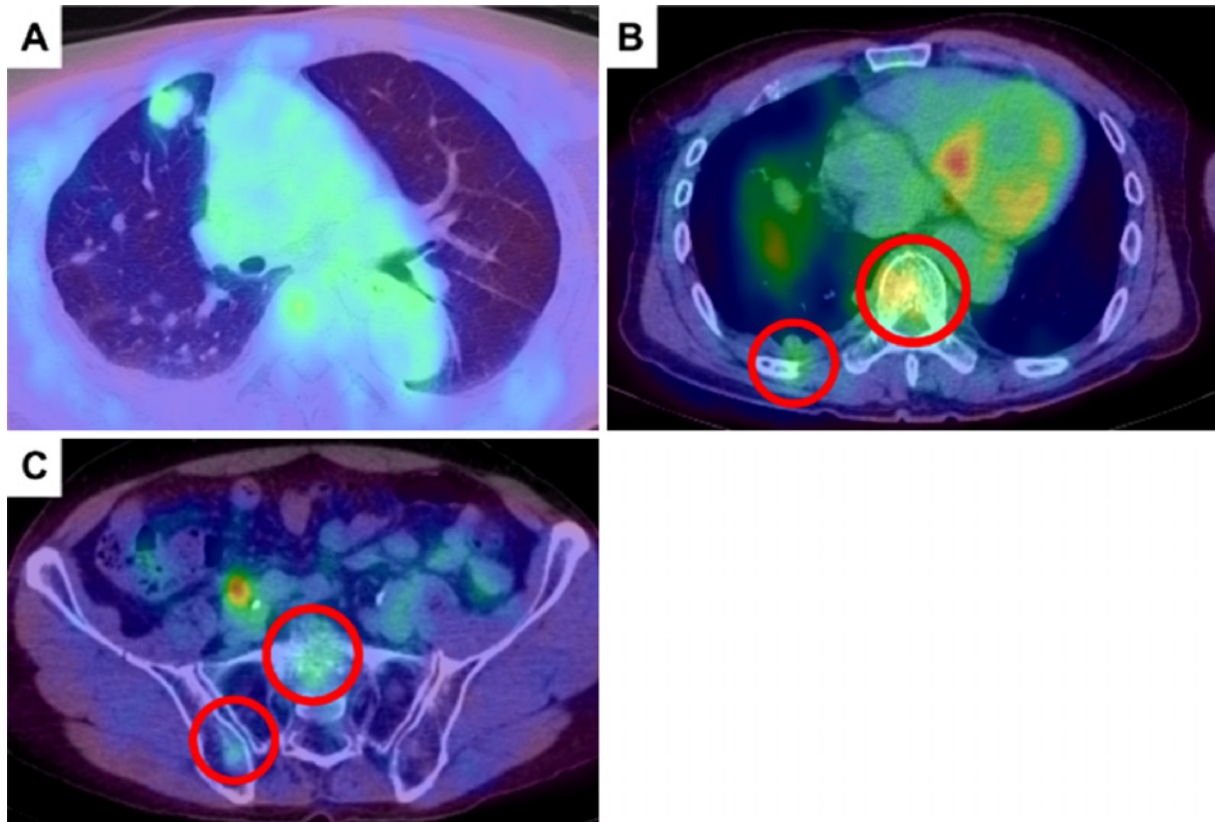


Figure 3. Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) showed abnormal uptake in multiple nodules in the right lung (A). The abnormal uptake of FDG was also observed in the right rib, the ischial bone, and the spine (B, C).

両剤とも優れた有効性が報告されている^{2,3}が、その副作用プロファイルは大きく異なることが知られている。クリゾチニブによる頻度の高い副作用としては視覚異常(71%)、下痢(61%)、浮腫(49%)、悪心(46%)、便秘(43%)などが報告されており、Grade 3以上の浮腫も1%の頻度で認められた。³一方でアレクチニブについては血中ビリルビン増加(36.2%)、味覚異常(34.5%)、発疹(34.5%)、AST増加(32.8%)、血中クレアチニン増加(31.0%)などが報告されている。浮腫については、顔面浮腫が1.7%、末梢性浮腫が3.4%に認められ、いずれもGrade 1であった。²

このようなALK阻害薬の副作用プロファイルの違いについて詳細な機序を検討した報告はないが、両剤の標的分子に対する選択性や親和性には違いがあることが知られており、このことが副作用プロファイルの違いと関連している可能性がある。クリゾチニブはALKだけではなく、c-Met/hepatocyte growth factor receptor (HGFR)やROS-1、ephrin type-A receptor 2 (EPHA2)、⁴ ABL⁵など多数の分子に対する阻害作用を有しており、その中でEPHA2やABLは*in vitro*で血管内皮の透過性

制御に関与していると報告されている。^{6,7}一方、アレクチニブはクリゾチニブと比較して、ALKに対する親和性、選択性ともに高く、¹ EPHA2やABLに対する阻害作用は報告されていない。このようなALK以外の分子に対する両剤の阻害作用の違いが、本症例において、クリゾチニブでのみ難治性の浮腫を認め、アレクチニブではごく軽度の浮腫を認めるにとどまった現象の一因として考えられる。

ALK阻害薬以外の分子標的薬の中で薬剤性浮腫を引き起こすとされるものに、breakpoint cluster region (BCR)-ABL tyrosine kinase inhibitorであるイマチニブが挙げられる。イマチニブはBCR-ABL以外に血小板由来増殖因子受容体(platelet-derived growth factor receptor, PDGFR)も阻害しており、PDGFRを抑制することが薬剤性浮腫発症の一因となると考えられている。⁸しかし、クリゾチニブ、アレクチニブともにPDGFRに対する阻害作用は報告されておらず、本症例でのその関与は否定的である。

アレクチニブは市販化されて間もない新規ALK阻害薬であり、副作用のためにクリゾチニブ不耐性となった

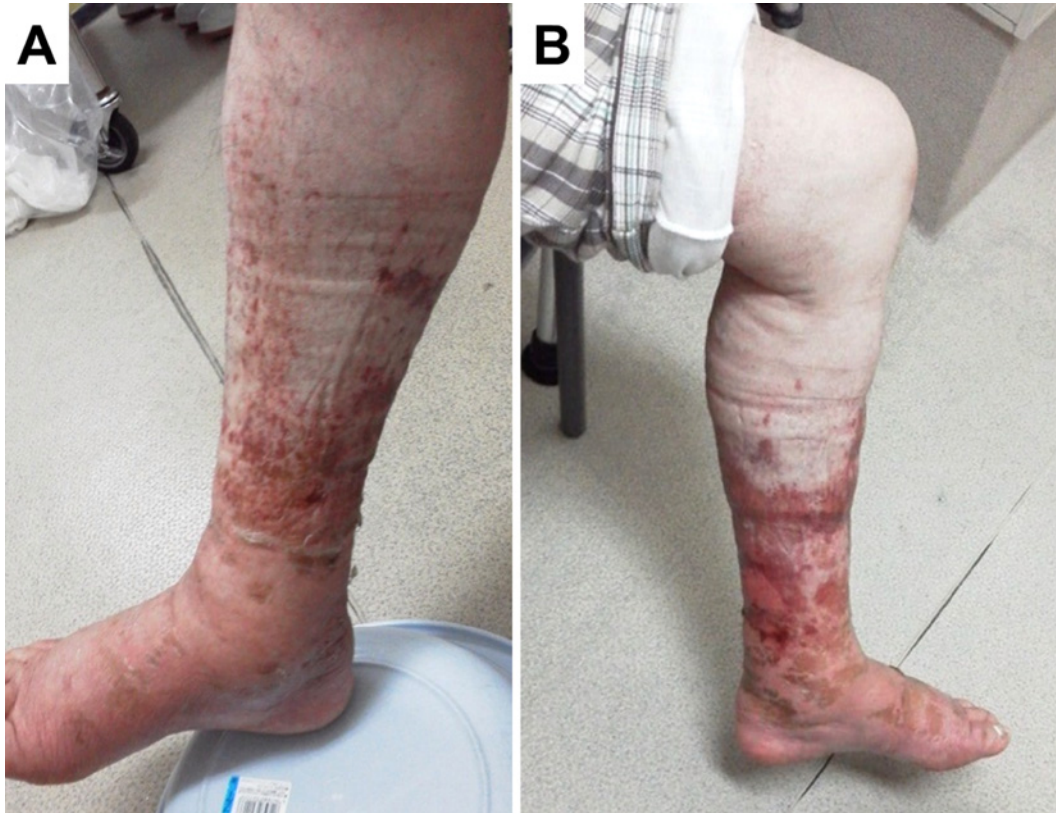


Figure 4. Edema and stasis dermatitis appeared in his bilateral lower limbs 15 days after the initiation of crizotinib.



Figure 5. Slight edema in his bilateral lower limbs 6 months after the initiation of alectinib.

肺癌患者に対するその安全性および有効性については、症例報告はある⁹ものの確立されてはいない。ただし、一つの分子標的薬の使用継続が副作用のために困難となった場合、同効である別の分子標的薬を使用することはしばしば行われている。Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌に対する治療薬である EGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) では、副作用のために治療の継続が困難となった症例に対し、他の EGFR-TKI を使用することで、副作用が制御され治療効果も得られたと複数の文献で報告されている。^{10,11} また、BCR-ABL-TKI であるイマチニブ不耐性の慢性骨髄性白血病患者に対して、BCR-ABL に対する親和性および選択性のより高い第 2 世代 BCR-ABL-TKI¹² を使用することで副作用が緩和され、治療効果を得られたとする報告もある。^{13,14} ALK 阻害薬においても、本症例にて示されたように、クリゾチニブから ALK に対する選択性のより高いアレクチニブに変更することで、クリゾチニブによって引き起こされた特定の副作用を緩和できる可能性があるものと考えられる。

結 語

薬剤性浮腫のためクリゾチニブが継続不能となったが、アレクチニブへの変更投与により副作用を緩和でき、治療継続が可能となった ALK 陽性肺腺癌の 1 例を経験した。本症例のように副作用のためにクリゾチニブによる治療の継続が困難となった ALK 陽性肺癌患者に対して、アレクチニブが安全かつ有効な治療薬となりうる可能性が示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. Davis MI, Hunt JP, Herrgard S, Ciceri P, Wodicka LM, Pallares G, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity. *Nat Biotechnol*. 2011;29:1046-1051.
5. Cui JJ, Tran-Dubé M, Shen H, Nambu M, Kung PP, Pairish M, et al. Structure based drug design of crizotinib (PF-02341066), a potent and selective dual inhibitor of mesenchymal-epithelial transition factor (c-MET) kinase and anaplastic lymphoma kinase (ALK). *J Med Chem*. 2011;54:6342-6363.
6. Carpenter TC, Schroeder W, Stenmark KR, Schmidt EP. Eph-A2 promotes permeability and inflammatory responses to bleomycin-induced lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012;46:40-47.
7. Chislock EM, Pendergast AM. Abl family kinases regulate endothelial barrier function in vitro and in mice. *PLoS One*. 2013;8:e85231.
8. Pretel-Irazabal M, Tuneu-Valls A, Ormaechea-Pérez N. Adverse skin effects of imatinib, a tyrosine kinase inhibitor. *Actas Dermosifiliogr*. 2014;105:655-662.
9. 上浪 健, 揚塩文崇, 松井秀記, 里見明俊, 米田 勉, 森雅秀. 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. *肺癌*. 2015;55:53-58.
10. 藤原清宏, 小林真也, 伊藤武文, 杉村裕子, 竹澤祐一. Erlotinib 投与で肝機能障害があり gefitinib に変更した肺腺がんの 1 例. *内科*. 2014;113:193-197.
11. 築家直樹, 鶴岡健二郎, 今西将史, 田村洋輔, 後藤 功, 花房俊昭. ゲフィチニブによる薬剤性肺障害発症後に, エルロチニブに変更し安全に治療し得た肺腺癌の 1 例. *日本胸部臨床*. 2014;73:345-350.
12. 木村晋也. 【秒進分歩する癌研究と分子標的治療 発癌から浸潤・転移に至るメカニズム解明とトランスレーショナルリサーチの最前線】臨床応用研究編：トランスレーショナルリサーチの最前線 治療からのリバーストランスレーション ABL チロシンキナーゼ阻害剤—CML 予後の劇的な改善と臨床経験が生み出す新薬. *実験医学*. 2011;29:332-339.
13. le Coutre P, Ottmann OG, Giles F, Kim DW, Cortes J, Gattermann N, et al. Nilotinib (formerly AMN107), a highly selective BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor, is active in patients with imatinib-resistant or -intolerant accelerated-phase chronic myelogenous leukemia. *Blood*. 2008;111:1834-1839.
14. Takahashi N, Miura M, Kuroki J, Mitani K, Kitabayashi A, Sasaki O, et al. Multicenter phase II clinical trial of nilotinib for patients with imatinib-resistant or -intolerant chronic myeloid leukemia from the East Japan CML study group evaluation of molecular response and the efficacy and safety of nilotinib. *Biomark Res*. 2014; 2:6.