

CASE REPORT

クリゾチニブで肝機能障害と薬疹を生じたがアレクチニブは安全に投与可能であった ALK 融合遺伝子転座陽性術後再発肺癌の 1 例

石橋直也¹・阿部皓太郎¹・佐藤伸之¹

A Case of Post-operative Recurrence ALK-positive Lung Cancer Accompanied by Liver Dysfunction and Drug Eruption Caused by Crizotinib But Not Alectinib

Naoya Ishibashi¹; Kotaro Abel¹; Nobuyuki Sato¹

¹Department of Thoracic Surgery, Aomori Prefectural Central Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The safety of administering alectinib to patients who develop crizotinib-induced liver dysfunction and skin eruption is unclear. **Case.** A 65-year-old female patient underwent video-assisted right upper lobectomy and mediastinal lymph node dissection after being diagnosed with lung adenocarcinoma (cT1aN0M0 Stage IA). She was treated with post-operative adjuvant chemotherapy for pT1aN2M0 Stage IIIA and subsequently developed mild liver dysfunction. At three years after surgery, cancer was found to have recurred in the mediastinal lymph nodes; an EML4-ALK genetic test performed using the surgical specimens was positive. At approximately one week after the initiation of crizotinib treatment, liver dysfunction and a drug eruption occurred. We therefore reduced the dose and began alternate-day dosing; however, crizotinib was discontinued because the patient showed no improvement. The administration of alectinib was then started after radiation therapy because the patient's serum level of CEA was elevated and the tumor was increasing in size. After the administration of alectinib, tumor shrinkage was observed and a normal liver function was achieved. As a result, the alectinib treatment was continued. **Conclusion.** The administration of alectinib was found to be safe and effective in a patient who demonstrated drug eruption and liver dysfunction after the administration of crizotinib.

(JLCC. 2016;56:337-341)

KEY WORDS — Crizotinib, Alectinib, Liver dysfunction, Lung cancer, Post-operative recurrence

Corresponding author: Naoya Ishibashi.

Received December 22, 2015; accepted June 13, 2016.

要旨 — **背景.** クリゾチニブにより薬疹と肝障害を発症した患者への、アレクチニブの安全性は不明である。

症例. 65歳女性。肺腺癌 (cT1aN0M0 Stage IA) の診断で、胸腔鏡下右肺上葉切除術とリンパ節郭清を施行した。pT1aN2M0 Stage IIIA のため術後補助療法を行ったところ、軽度の薬剤性肝障害を生じた。術後約3年後、縦隔リンパ節に再発を認めたため手術検体を用いて EML4-ALK 遺伝子検査を行い、転座陽性であった。クリゾチニブ内服約1週間後に薬疹と肝障害を認め、減量・

隔日投与を行うも改善なく中止となった。血清 CEA 値上昇と腫瘍増大を認めたため、放射線治療を行った後にアレクチニブを開始した。腫瘍縮小を示し、肝機能異常も生じていないため治療を継続している。**結論.** クリゾチニブによる薬疹や肝障害を来しても、アレクチニブは安全かつ有効に使用できた。

索引用語 — クリゾチニブ, アレクチニブ, 肝障害, 肺癌, 術後再発

¹青森県立中央病院呼吸器外科。
論文責任者：石橋直也。

受付日：2015年12月22日，採択日：2016年6月13日。

背景

近年、肺癌治療において分子標的薬が広く使用されている。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おいて、クリゾチニブとアレクチニブが適応を有している。

今回我々は術後再発例に対しクリゾチニブを使用した。薬疹や肝障害により継続できずアレクチニブへ変更し、軽微な肝障害のみで継続可能であった症例を経験したので報告する。

症例

症例：65歳，女性。

主訴：特になし。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：健診で異常を指摘され、精査にて肺腺癌 cT1aN0M0 Stage IA の診断で、手術目的に当科紹介となった。

血液検査所見：肝酵素が AST 34 IU/l, ALT 39 IU/l と軽度上昇していた。腫瘍マーカーは CEA 2.1 ng/ml, CA19-9 2.0 U/ml 未満, ProGRP 43.7 pg/ml と全て陰性であった。

胸部 X 線：右上肺野に透過性低下を認めた (Figure 1A)。

胸部 CT：右肺上葉に約 20 mm 大の辺縁不整な結節を認めた。明らかなリンパ節腫脹は認めなかった (Figure 1B)。

Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)：腫瘍に一致して standardized uptake value (SUV) max 5.3 を認めた (Figure 1C)。

臨床経過：胸腔鏡下右肺上葉切除術、2 群リンパ節郭清施行 (pT1aN2M0 Stage IIIA) 後の術後補助化学療法

(Carboplatin, Pemetrexed) で Grade 1~2 の肝障害を認めたものの 4 コース施行した。約 3 年後、血清 CEA 上昇のため PET-CT を施行し、気管分岐部から右上縦隔の腫脹したリンパ節 (Figure 2A) に SUV max 7.5 の集積や、左鎖骨上窩への軽度集積を認め、術後再発の診断となった。手術標本を用いた FISH 法で ALK 転座陽性細胞を認め、クリゾチニブ (500 mg/日) を開始した。開始前の肝機能は AST/ALT 38/36 (IU/l), T-Bil 0.61 (mg/dl) と軽度肝障害を認めた (Table 1)。内服 5 日目に AST/ALT 59/55 (IU/l) と軽度 (Grade 1) の肝障害を認めたが、T-Bil は正常値 (0.45 mg/dl) であった。内服 9 日目、体幹・四肢に発赤疹が生じ、皮膚科において播種状紅斑型薬疹 (Grade 2) の診断となった。クリゾチニブを休業し、ウルソデオキシコール酸やプロヘパール内服、グリチルリチン静脈内投与、ステロイド軟膏を使用し、皮疹と肝機能の回復を確認して、250 mg/日で再開した。再開 6 日目、皮疹は生じなかったものの AST/ALT 124/214 (IU/l) (Grade 2/3) の肝障害を認め、内服中止とした。中止後も AST/ALT 81/130 (IU/l) と正常化しなかった。腹部エコーでは、軽度脂肪肝があるものの他に異常を認めず、肝生検を消化器内科医に提示されたが患者が拒否したため、肝底護剤による加療を行う方針となった。クリゾチニブ中止から約 3 ヶ月半後、内服前と同程度まで回復したが、CEA の再上昇 (10.8 ng/ml) や転移巣増大による中葉気管支狭窄が原因と思われる喘鳴と体動時息切れが出現、局所コントロール目的に右上縦隔へ放射線照射 60 Gy/30 回を行った。照射後も CEA は上昇し (Figure 3)、CT においても大きな変化は認めないものの (Figure 2B)、喘鳴再燃と CEA 上昇を認め、病勢コントロール困難と考えた。放射線治療約 2 ヶ月後、アレクチニブを 600 mg/日で開始した。最大で 23.5 ng/ml の CEA が漸減し、現在は 2.3 ng/ml と正常化した。縦隔リンパ節は縮小し (Figure 2C)、喘鳴は生じていない。肝障害は軽度 (Grade 0~1) で推移している (Figure 3)。術後補助療法時も肝

Table 1. The Laboratory Findings After the Initiation of Crizotinib Treatment

Hematology		Biochemistry		Serology	
RBC	4.17 × 10 ⁶ /μl	Alb	4.5 g/dl	CRP	0.12 mg/dl
Hb	13.2 g/dl	T-Bil	0.61 mg/dl	HBs Ag	(-)
Hct	40.1%	AST	38 IU/l ↑	HBs Ab	(+)
WBC	5500/μl	ALT	36 IU/l ↑	HBc Ab	(+)
Neut	57.0%	LDH	218 IU/l	HCV Ab	(-)
Lym	26.8%	ALP	619 IU/l ↑		
Mo	11.2% ↑	Cre	0.49 mg/dl	Tumor marker	
Eo	3.4%	Na	139 mEq/l	CEA	9.8 ng/ml ↑
Baso	0.7%	K	4.0 mEq/l		
Plt	29.1 × 10 ⁴ /μl	Cl	104 mEq/l		

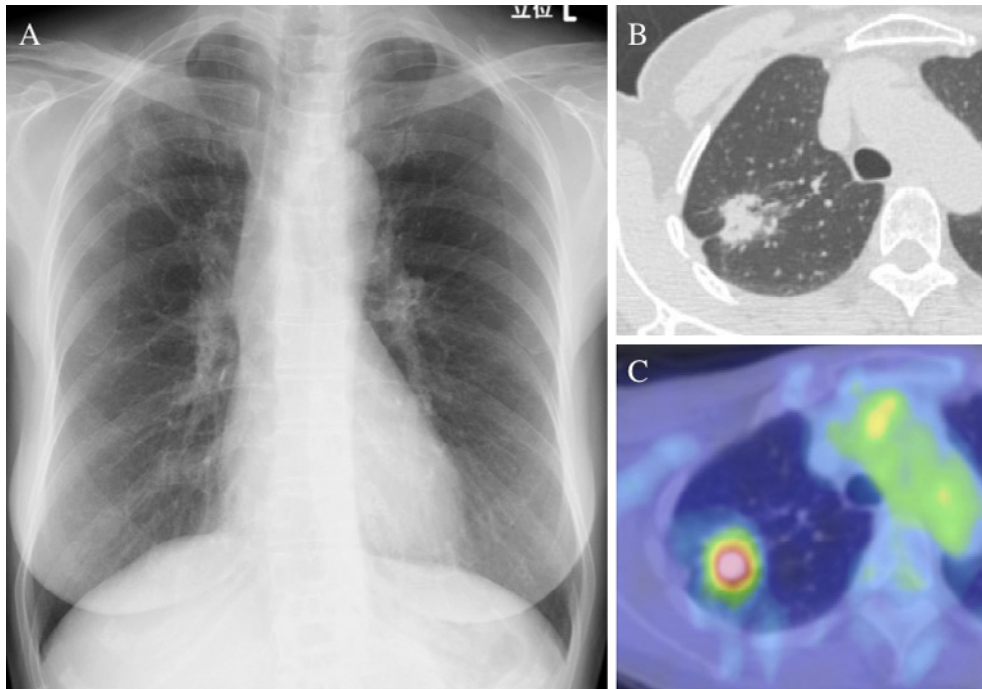


Figure 1. **A:** A chest X-ray showed consolidation in the right upper field. **B:** A chest CT scan showed a 20 mm mass in the right upper lung with pleural indentation. **C:** FDG-PET showed a mass with an SUV max of 5.3 in the right upper lung.

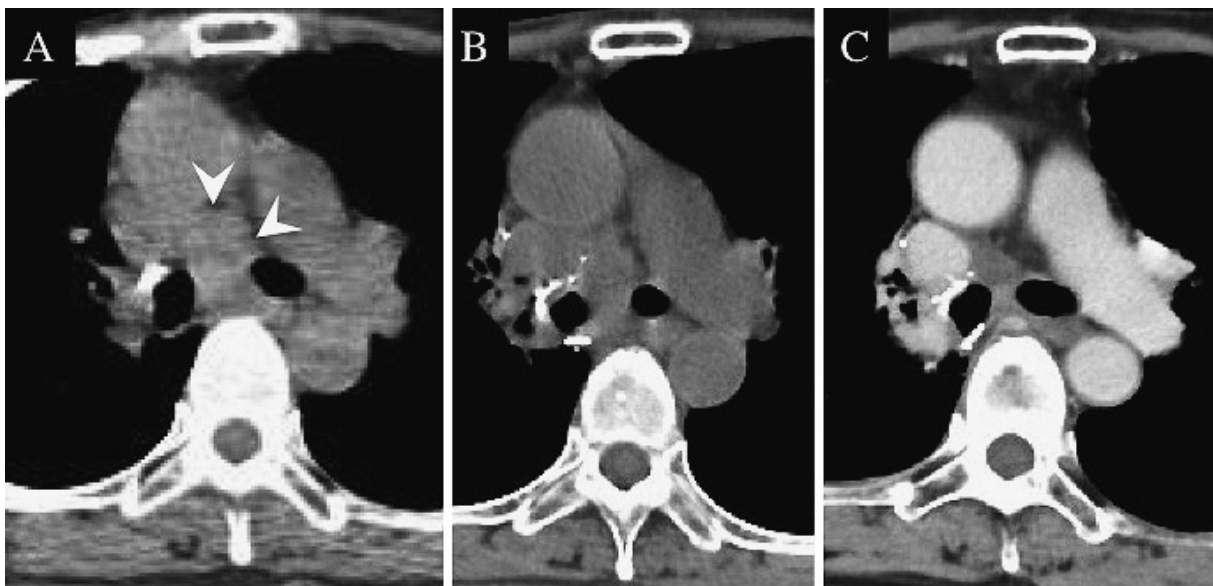


Figure 2. Chest CT scans obtained during the clinical course. **A:** A subcarinal lymph node (arrowheads) was swollen before the initiation of crizotinib. **B:** The mass demonstrated no significant decrease before the initiation of alectinib. **C:** At nine months after the initiation of alectinib treatment, the mass was significantly smaller in size.

障害を認め、HBs 抗原陰性、HBs/c 抗体陽性のため、アレクチニブ投与中に HBV DNA 定量検査を行ったところ 2.1 log copies/ml 未満であった。また、クリゾチニブに対する薬剤リンパ球刺激試験 (DLST) を行い陰性であっ

た。

考 察

EML4-ALK 融合遺伝子は 2007 年に初めて報告され

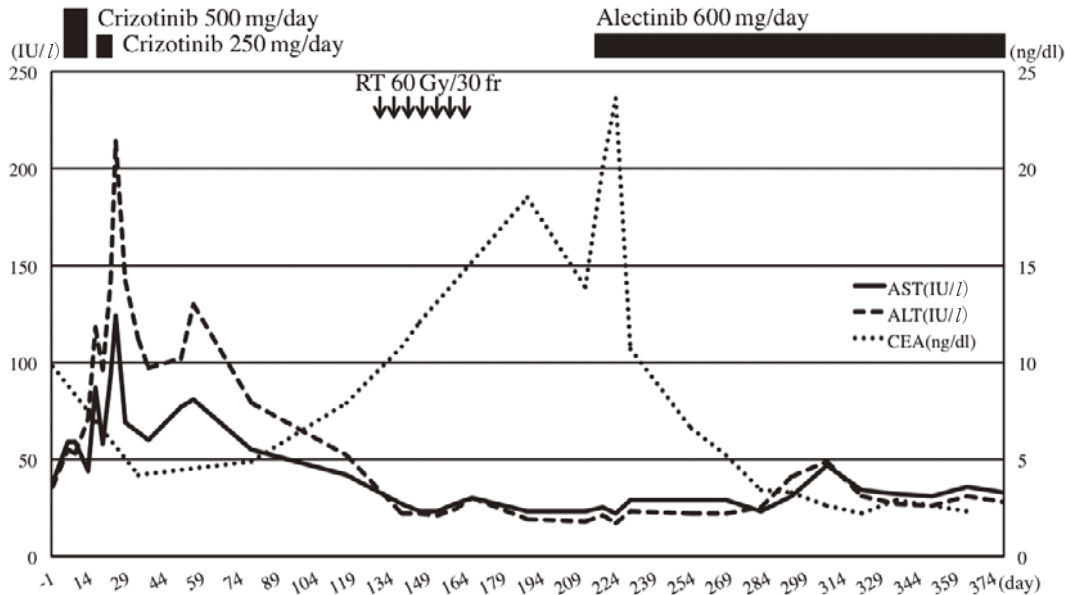


Figure 3. The AST and ALT graphs show the development of drug hepatopathy due to crizotinib. A CEA graph showed a remarkable decrease after the oral administration of alectinib.

非小細胞肺癌の約3~5%に認められる。非あるいは軽喫煙者、腺癌、若年女性に多い。クリゾチニブの臨床効果は第I/II相試験において奏効率60%、progression-free survival (PFS) 10.9ヶ月と報告された。²³ その後の第III相試験 (PROFILE1014 試験) では、一次治療におけるプラチナ製剤ベースの化学療法とクリゾチニブを比較し、PFSはクリゾチニブ群が10ヶ月、化学療法群が7.0ヶ月と有意に延長し、⁴ 奏効率も74%、45%と有意にクリゾチニブ群が良好であった。肺癌診療ガイドライン2014年版において、PS 0~1、ALK 遺伝子転座陽性非扁平上皮癌に対しクリゾチニブがALK阻害薬として唯一推奨 (Grade A) されていたが、翌年、アレクチニブがGrade C1として追記された。⁵

クリゾチニブの副作用には視覚障害、下痢、嘔吐、肝障害などがあり、²³ 特にトランスアミナーゼ上昇から肝不全を発症し、死に至った症例が報告されている。⁴⁶ 臨床試験における肝障害の頻度は全Gradeで12~36%だが、³⁴ 被験薬が重篤な肝障害を生じる可能性があることを示すHy's Law⁷に該当する症例が含まれていたため、注意喚起がなされている。本症例ではクリゾチニブ内服後にビリルビン上昇は認めずHy's Lawに該当しないものの、Grade 3の肝障害と薬疹を認めたことから投与を中止した。減量後も肝障害を生じており、アレルギー性肝障害が疑われた。その機序としては、T細胞依存性が推測された。他に高頻度とされる視覚障害を認めず、消化器症状もGrade 1で、オランザピン頓服で対応した。

薬疹はアレルギー性と非アレルギー性に大別され、前

者はさらにI型 (即時型) とIV型 (遅延型) に分かれる。本症例はクリゾチニブ内服9日目に薬疹を生じているため、IV型の関与を疑った。検査はDLSTやパッチテストなどがあるが、簡便で安全であることからDLSTを施行した。DLSTは被疑薬に感作されたT細胞のDNA合成をみる検査である。抗腫瘍剤や免疫抑制剤などの使用中では偽陰性が多く、本症例では陰性だったが、検査がアレクチニブ内服中だったため免疫抑制作用は弱いもののその影響も否定できない。また、被疑薬の代謝産物がハプテンとなる場合陰性となるため、クリゾチニブを被疑薬から除外することはできない。皮膚科医により播種状紅斑型薬疹と診断され、内服中止を検討したが、中葉気管支の狭窄が画像上明らかで喘鳴も聴取されたため、減量などで対応できればメリットが大きいと判断し、休業後、250 mg/日で再開した。添付文書における減量基準ではGrade 3の肝障害時は、400 mg/日への減量を推奨しているが、薬疹を併発したため基準より少ない用量で再開した。しかし、再度肝障害 (ALT Grade 3) を認め中止した。クリゾチニブによる肝障害症例に対し500 mg/隔日投与⁸や、減量とステロイドの併用で継続可能だったとの報告⁹がある。肝不全に陥り死亡したとの報告¹⁰もあり、肝障害への慎重な対応が求められる。

アレクチニブはキナーゼ阻害活性プロファイルにおいてALKを選択的に阻害することがわかっている。¹¹ 一方、クリゾチニブはALKをはじめreactive oxygen species (ROS)、mesenchymal-epithelial transition (MET) などへの阻害活性を有し、multikinase inhibitorとも言わ

れている。METはhepatic growth factor (HGF)による肝臓の再生・保護や線維化抑制といった肝庇護作用において重要な役割を持つ。¹² 本症例においてクリゾチニブ投与中に高度肝障害が発生したのは、クリゾチニブによるアレルギー機序の他、MET阻害作用が要因として考えられた。

アレクチニブの臨床試験における肝機能障害の頻度は、国内/海外の臨床試験においてAST上昇が33/10(%)、ALT上昇が26/9(%)であった。^{13,14} 肝障害の出現頻度については詳細な解明がなされておらずこれらの差の原因は不明である。その多くがGrade 1~2であり、クリゾチニブと比べ頻度の差はあまりないものの、やや軽症の傾向があった。

B型肝炎治療ガイドライン¹⁵では、化学療法を行う際のB型肝炎ウイルス再活性化による肝炎発症・劇症化に対する注意喚起とフォローアップ方法が提示されている。本症例において、HBs抗原陰性、HBs抗体とHBc抗体が陽性のため、HBV DNA定量検査を行い2.1 log copies/ml未満であった。今後肝炎発症などが懸念されるため、定期的なHBV DNA定量検査を行う予定である。本検査はアレクチニブ投与中に行ったものであり、術後補助療法中とクリゾチニブ投与中に生じた肝障害がB型肝炎ウイルスとどのように関連していたかは定かではない。しかし、両者とも治療終了と肝庇護剤投与により肝機能が改善しているため、B型肝炎再燃による肝障害の可能性は低いと考えている。

ALK遺伝子陽性肺癌患者において、肝障害が懸念される場合、MET阻害作用のないアレクチニブを優先的に検討しても良いと思われる。肝障害が発症した際は、HBV感染の増悪と薬剤性肝障害の鑑別目的にHBV DNA定量モニタリングを行うことが重要である。ALK阻害薬は殺細胞性抗癌剤よりも高い抗腫瘍効果を有し、その恩恵を受けるには前述したような様々な副作用対策が必要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 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. 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.
3. 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.
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. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2015年版. 2015. https://www.haigan.gr.jp/modules/guideline/index.php?content_id=3
6. 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.
7. Guidance for industry. Drug-induced liver injury: Pre-marketing clinical evaluation. 2009. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>
8. 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陽性肺扁平上皮癌の1例. *肺癌*. 2015;55:53-58.
9. 大沼 仁, 加藤仁一, 小山和行, 河原律子, 関 邦彦, 井上ゆづる. 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. *肺癌*. 2015;55:48-52.
10. 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.
11. 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.
12. Sakai K, Aoki S, Matsumoto K. Hepatocyte growth factor and Met in drug discovery. *J Biochem*. 2015;157:271-284.
13. 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-001 JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol*. 2013;14:590-598.
14. Ou SI, Ahn JS, De Petris L, Govindan R, Yang JC, Hughes B, et al. Efficacy and safety of the ALK inhibitor alectinib in ALK+ non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients who have failed prior crizotinib: an open-label, single-arm, global phase 2 study (NP28673). *J Clin Oncol*. 2015;33(Suppl):abstr 8008.
15. B型肝炎治療ガイドライン. 日本肝臓学会肝炎治療ガイドライン作成委員会, 編集. 第2.1版. 2015. https://www.jsh.or.jp/files/uploads/HBV_GL_ver2.1_May11.pdf