

CASE REPORT

肺 MAC 症治療薬によるゲフィチニブ血中濃度の変動を測定しつつ治療した肺癌の 1 例

伊藤 浩¹・中根茂喜²・中村さや³・
神山潤二⁴・町田和彦¹・松尾正樹¹

The Treatment of Coexisting Lung Cancer and *Mycobacterium avium* Complex Infection with Gefitinib, Rifabutin, Clarithromycin, and Ethambutol, Concomitant with the Measurement of the Blood Gefitinib Concentration: a Case Report

Hiroshi Ito¹; Shigeki Nakane²; Saya Nakamura³;
Junji Koyama⁴; Kazuhiko Machida¹; Masaki Matsuo¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Pharmacy, Chubu Rosai Hospital, Japan; ³Department of Pulmonary Medicine, National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan; ⁴Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research, Japan.

ABSTRACT — **Background.** As the incidence of lung cancer and pulmonary non-tuberculous mycobacterial (NTM) infection is increasing, the incidence of coexistent lung cancer and pulmonary NTM infection is also increasing. Evidence shows that drug interactions can be problematic in the treatment of coexisting lung cancer and pulmonary NTM infection. Gefitinib is normally used to treat lung cancer. However, CYP3A4 inducers, such as rifampicin and rifabutin, reduce the concentration of gefitinib in the blood, whereas CYP3A4 inhibitors, such as clarithromycin, increase its concentration. Consequently, drug interaction is a major problem when gefitinib is used to treat lung cancer in patients with progressive pulmonary NTM infection. **Case.** A 72-year-old man was diagnosed with stage IV lung cancer. The cancer was pathologically identified as an adenocarcinoma, and a driver mutation of the epidermal growth factor receptor (L858R) was identified. The patient was treated with gefitinib, but he subsequently developed a progressive pulmonary *Mycobacterium avium* infection. We also identified drug interactions between gefitinib and rifampicin, rifabutin and clarithromycin. The patient's blood gefitinib concentration was measured because combination therapy with these drugs can lead to instability in the concentration of gefitinib and tumor progression. The gefitinib concentration was reduced to 60% of the original concentration following the administration of rifabutin but increased to 130% of the original concentration after the administration of rifabutin, clarithromycin, and ethambutol. However, the patient developed hyperbilirubinemia after the combined administration of rifabutin, clarithromycin, and ethambutol, and as a consequence, the combination therapy was discontinued. Afatinib is a drug that is largely considered to be unaffected by the CYP3A4 metabolism. Thus, afatinib was administered with clarithromycin, ethambutol, and rifampicin; however, the patient experienced side effects and the therapy was discontinued. **Conclusion.** We herein presented a case of a patient with coexisting lung cancer and pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease, who was treated with gefitinib, rifabutin, clarithromycin, and ethambutol. However, this combination therapy resulted in both drug interactions and side effects. It is therefore very important to consider drug interactions and side effects in the treatment of coexisting lung cancer and pulmonary NTM infection.

(JLCC. 2016;56:355-360)

KEY WORDS — Lung cancer, Gefitinib, Rifampicin, CYP3A4, Non-tuberculous mycobacterial infection

Corresponding author: Hiroshi Ito.

Received December 21, 2015; accepted June 27, 2016.

労働者健康安全機構中部労災病院¹呼吸器内科, ²薬剤部; ³国立研究開発法人国立長寿医療研究センター呼吸器科; ⁴公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器センター.

論文責任者: 伊藤 浩.

受付日: 2015年12月21日, 採択日: 2016年6月27日.

要旨——**背景**。肺癌および非結核性肺抗酸菌症（肺 NTM 症）は増加傾向で、両疾患の合併例の増加も見込まれる。両疾患の治療薬には薬物相互作用が知られている。肺癌治療 Gefitinib の血中濃度は CYP3A4 誘導剤のリファンピシンやリファブチン（RBT）で低下、CYP3A4 阻害薬のクラリスロマイシン（CAM）で上昇し得るため注意を要する。**症例**。72 歳男性。右上葉肺腺癌 stage IV、EGFR 遺伝子変異陽性の診断で Gefitinib を投与中、進行性の肺 NTM 症で治療を要した。薬物相互作用が懸念され、Gefitinib の血中濃度を測定した。Gefitinib の血中濃

度は、RBT 併用で 60% に、RBT+CAM+エタンブトールの 3 剤併用で 130% に変動した。併用治療は肝機能障害のため継続困難であった。CYP3A4 で代謝のない Afatinib も肺 NTM 症治療薬と併用を試みたが、副作用で継続困難であった。**結論**。進行肺癌の予後は改善傾向にあり、肺 NTM 症合併の治療が必要な症例の増加も見込まれるが、薬物相互作用の観点で検討が必要と考えられる。

索引用語——肺癌、Gefitinib、リファンピシン、CYP3A4、非結核性抗酸菌症

はじめに

本邦では、肺癌および非結核性肺抗酸菌症 (pulmonary non-tuberculous mycobacterial infection: 肺 NTM 症) はともに増加傾向にある。今後、両疾患の合併例の増加も見込まれる。肺癌治療薬 Gefitinib や Erlotinib の代謝には CYP3A4 が関与し、併用薬に注意が必要である。CYP3A4 誘導剤のリファンピシン (RFP) は Gefitinib の area under the blood concentration-time curve (AUC) を 20% 程度に減少させ、¹ CYP3A4 阻害剤のクラリスロマイシン (CAM) は逆にその AUC を上昇させるとされている。²

今回、我々は肺癌と肺 NTM 症の合併例で両疾患の治療を行った経験について、Gefitinib の血中濃度への影響をふまえて報告する。

症例

症例：72 歳、男性。

主訴：胸部異常影。

現病歴：2012 年 6 月、消化器症状を主訴に受診した際、特に消化器疾患は指摘されなかったものの、施行された血液検査で腫瘍マーカー CEA が 263 ng/ml と高値であった。原因検索され、右肺腫瘍を指摘された (Figure 1A)。当科紹介となり、精査の結果、右上葉原発肺腺癌 cT2aN2M1b stage IV と診断した。EGFR 遺伝子変異陽性 (exon21 L858R 点突然変異) であったため、同年 8 月より Gefitinib の内服を開始した。Gefitinib の効果は部分奏効 (Partial Response; PR) と判定し、副作用も許容され内服継続となっていた。2013 年 6 月、自覚症状は認めなかったが、胸部画像で右肺底部に集簇する粒状影が出現した (Figure 1B)。1 ヶ月の経過観察で、陰影は悪化 (Figure 1C, 2A)。気道散布性の分布を呈し、抗酸菌などの感染症を疑い精査加療目的に入院となった。

既往歴：慢性蕁麻疹、本態性振戦。

喫煙歴：20 本/日×42 年、62 歳で禁煙。

入院時現症：身長 167 cm、体重 49.3 kg、Performance Status 1、血圧 109/66 mmHg、脈拍 66/min、体温 36.5°C、呼吸数 16/分、SpO₂ 97% (室内気)、表在リンパ節触知せず、呼吸音異常なし、心雑音なし、浮腫なし、ばち指あり、手指に軽度爪囲炎あり。

入院時検査所見：胸部単純 X 線写真で右下肺野縦隔側に浸潤影が認められ (Figure 1C)、胸部 CT では右肺下葉に限局して気道散布性の多発粒状影・結節影が認められた (Figure 2A)。血液検査は、WBC 6300/μl、Hb 11.4 g/dl、Plt 18.9 万/μl、T-bil 0.6 mg/dl、AST 23 U/l、ALT 12 U/l、ALP 35 U/l、BUN 22.4 mg/dl、Cre 1.07 mg/dl、CEA 12.8 ng/ml、T-SPOT 陰性。

経過

画像所見から、抗酸菌感染症などの感染症が肺癌に合併した可能性が高いと判断し、気管支鏡検査を施行した。右肺下葉から得られた気管支洗浄の検体で抗酸菌塗抹 (±)、*M. avium* PCR 陽性、後に培養で *M. avium* 陽性となり、肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と診断した。悪性所見は認められなかった。1 ヶ月で進行性の経過をとる肺 MAC 症であり、治療介入が望ましいと考えられた。しかしながら、肺 MAC 症治療薬の RFP は Gefitinib の血中濃度を 20% 程度にまで減少させるとの報告があり、¹ 肺癌の増悪が懸念され RFP の使用は困難と判断した。CYP3A4 誘導能がより弱いとされるリファブチン (RBT) に、CAM とエタンブトール (EB) を加えて肺 MAC 症の治療を行った。Gefitinib の血中濃度低下による治療効果の低下を懸念し、Gefitinib の血中濃度を肺 MAC 症治療薬開始前、RBT 投与開始後、CAM と EB を加えた 3 剤投与後でそれぞれ測定しつつ治療した (Figure 3)。Gefitinib の血中濃度採血は既報を参考に、¹ Gefitinib が定常状態に達する投与 7 日後、併用薬追加 7 日後の Gefitinib 服用直前 (trough) と服用 3 時間後

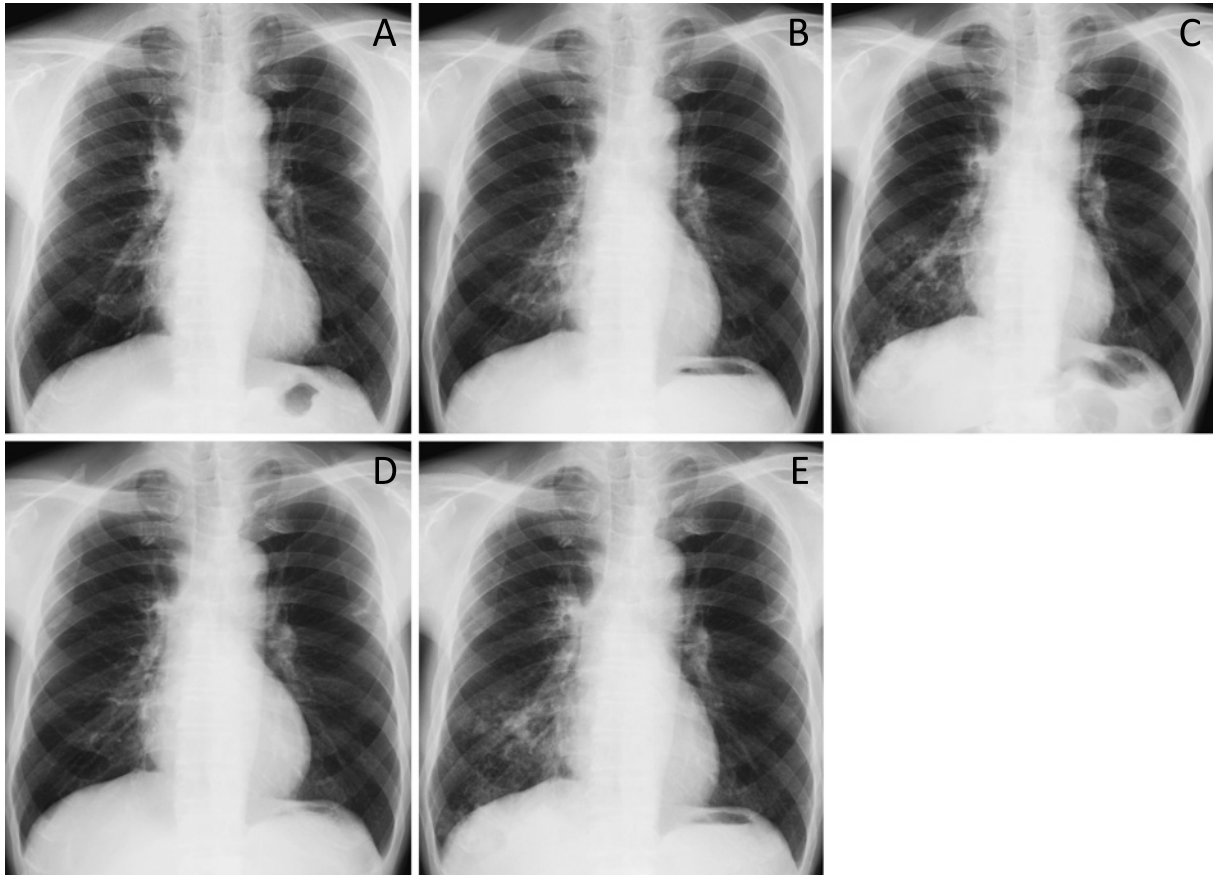


Figure 1. (A) A chest radiograph taken at the patient's initial visit showing an enlarged right hilum, where the lung cancer was located. (B) A chest radiograph showing the improvement in the enlarged right hilum following the continued administration of gefitinib for approximately 1 year. However, a shadow can be seen in the right lower zone due to pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease. (C) The increase in the size of the shadow in the right lower zone at just 1 month later. (D) The improvement in the right lower lobe shadow following combination therapy with gefitinib, rifabutin, clarithromycin, and ethambutol. (E) A chest radiograph showing the worsening of the right hilum tumor and a shadow in the right lower zone following the continued administration of gefitinib over the course of 2 years.

(peak)にそれぞれ行った。血中濃度は外注測定を株式会社新日本科学に依頼し、高速液体クロマトグラフィー/タンデム型質量分析計にて測定した。肺癌の進行や薬剤の副作用がないか、症状、画像、腫瘍マーカーを含む採血検査の経過を注意深く観察した。結果、Gefitinibの血中濃度は併用薬投与前と比較し、RBT投与で60~70%、RBT+CAM+EBの3剤併用で約130%となった(Table 1)。肺癌と肺MAC症との同時治療を継続したが、肝機能障害をきたした。ASTとALTはピークで160 IU/l程度であったが、総ビリルビン値はピークで5.2 mg/dlと、胆汁うっ滞型の肝機能障害と考えられた。肺MAC症治療薬は一旦中止した。血中濃度が上昇したGefitinibが肝機能障害の原因として疑われたため、肝機能の改善を確認後、Gefitinibの隔日投与とRBT+CAM+EBの3剤併用で治療を再開した。しかしながら、肝機能障害が

再度認められ肺MAC症治療薬の継続は困難であった。一時的な治療とはなったが、肺MAC症の病勢を抑えられることができ(Figure 1D, 2B)、その後Gefitinibのみ継続した。

しかしながら、2014年7月、肺多発転移が認められGefitinibの治療効果はProgressive Disease (PD)と判定した。原発腫瘍を再生検し、EGFR遺伝子変異は、L858RとT790Mが認められた。また、同時に肺MAC症の進行も認められた(Figure 1E, 2C)。感染症の合併のため、細胞傷害性の薬剤での化学療法を避け、Afatinibを導入した。肺MAC症治療も同時に行ったが、倦怠感などによる副作用が増強した。肺MAC症治療は一時的になったものの、再度病勢コントロールができ、Afatinibのみの継続を行った。Afatinibは副作用対策を行いつつ治療を行ったが、爪囲炎と消化器症状のため内服中止を希望さ

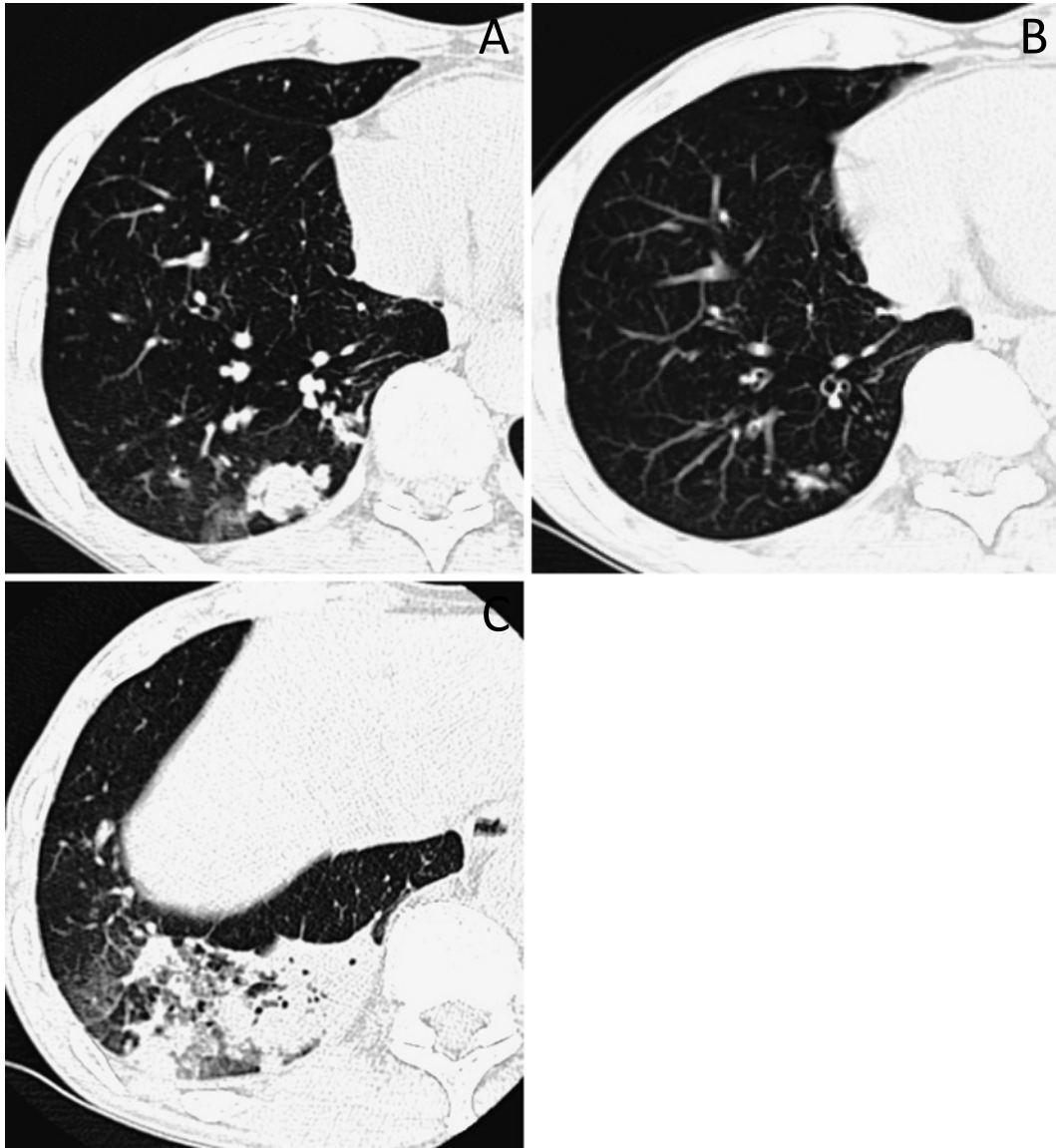


Figure 2. (A) A chest computed tomography (CT) image after the continued administration of gefitinib for approximately 1 year showing a shadow in the right lower lobe due to pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease. (B) The improvement in the right lower lobe shadow following combination therapy with gefitinib, rifabutin, clarithromycin, and ethambutol. The combination therapy could not be continued because of drug side effects, and the lower lobe shadow worsened following the continued administration of gefitinib for a period of 2 years (C).

れ、内服開始4ヶ月で中止となった。その後、ペメトレキセド、ビノレルピンと薬剤を変更して化学療法を継続したが病状は悪化し、PSが低下した。Best Supportive Careとなり、2015年11月肺癌のため死亡した。

考 察

肺癌の罹患率は増加傾向にあり、癌による死亡原因の1位となっている。³ 一方、肺NTM症についての疫学調査によると、1984年に2/10万人程度であった罹患率は

2000年以降の調査では、6/10万人程度と増加傾向にあるとされる。⁴ 肺NTM症の肺癌の合併率は田村らの報告では1.8%、⁵ 細田らの肺癌と肺MAC症の合併例の報告では2.4%であった。⁶ 本邦の健診での肺癌の発見率は0.5%前後と報告されているのと比較すると、⁷ 肺癌と肺NTM症の合併率は決して低いとは言えず、両疾患の罹患患者数の増加とともに合併例も増加すると考えられる。肺NTM症と肺癌の合併は、肺NTM症が先行する場合、肺癌と肺NTM症が同時発見される場合、肺癌が先行す

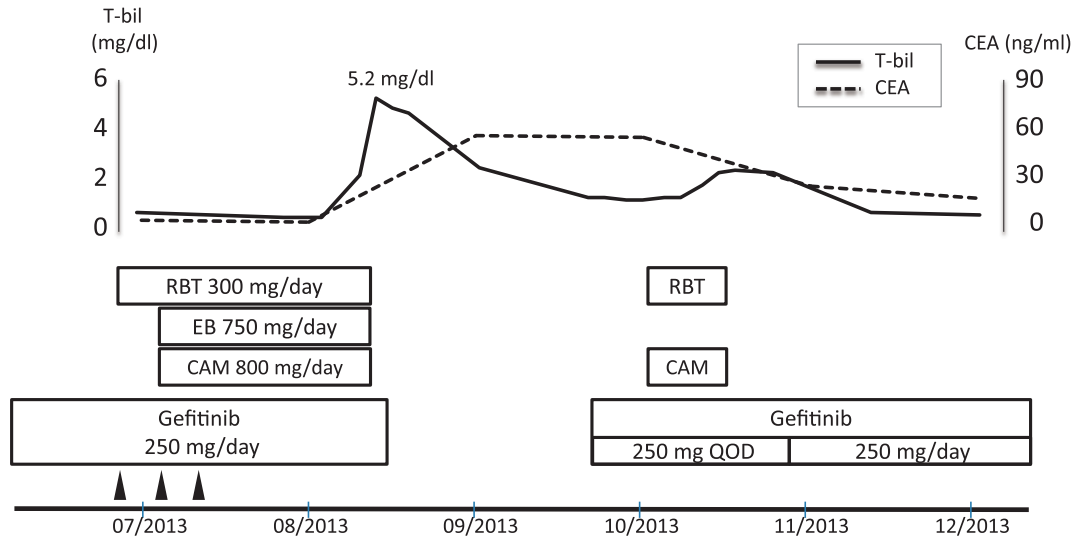


Figure 3. The clinical course of the patient. The arrowheads represent the points at which the serum gefitinib concentration was measured. RBT, rifabutin; EB, ethambutol; CAM, clarithromycin; QOD, every other day.

Table 1. The Serum Gefitinib Concentrations

	Gefitinib	Gefitinib + RBT	Gefitinib + CAM + EB + RBT
Gefitinib trough concentration (ng/ml)	296.7	166.9	403.3
Gefitinib peak concentration (ng/ml)	307.5	210.8	407.2

The trough concentration was measured prior to the administration of the next dose, while the peak concentration was measured 3 hours after the administration of gefitinib. RBT, rifabutin; EB, ethambutol; CAM, clarithromycin.

る場合がある。肺 NTM 症先行例では、瘢痕や炎症の関与が肺癌の発生に寄与し得ると考えられている。⁵ 肺癌が先行する例では、肺 NTM 症と肺癌のともにリスク因子となり得る COPD、気管支拡張症、嚢胞性線維症、塵肺症、陳旧性肺結核などの肺疾患に加え、⁸ 癌の合併による細胞性免疫能の低下、治療による免疫能の低下⁹ が関与していると考えられている。¹⁰

肺 NTM 症の治療開始は、治療が必ずしも根治的ではないこと、多剤併用で長期間の治療となることから明確な基準がなく、臨床医の総合判断に依存する。¹¹ 実際には、自覚症状がみられる場合や進行性の経過が認められた場合に、副作用とのバランスや基礎疾患を考慮した上で治療介入することが多い。その点で、これまで長期の生命予後が期待できなかった手術不能の進行肺癌例で肺 NTM 症の治療を要することは少なく、報告も細胞傷害性抗癌剤を用いて治療した例が散見されるのみである。¹²⁻¹⁴

今日、肺癌治療薬の進歩により、特に分子標的薬が適応になるような肺癌では長期予後が得られる例も増加し

ている。本例も Gefitinib を 23 ヶ月、その後 Afatinib を 6 ヶ月間継続して腫瘍のコントロールが可能であった。本例では、予後がある程度長く見込める状況で、進行性の肺 MAC 症を合併したため、肺 NTM 症の治療介入の判断とした。

肺癌治療薬の中で代謝経路において CYP3A4 を介する薬剤は、イリノテカン、ドセタキセル、ビノレルビン、エトポシド、そして分子標的薬の Gefitinib, Erlotinib があるが、しばしば薬物相互作用に問題が生じる。¹² 肺 MAC 症治療薬で CYP3A4 が代謝に関連する薬剤には CAM, RFP, RBT がある。Gefitinib や Erlotinib は CYP3A4 を介して代謝されるが、RFP は CYP3A4 を誘導し Gefitinib の血中濃度は 20% 程度まで低下し得るため、治療効果の低下が懸念される。¹ 逆に CAM は CYP3A4 を阻害し Gefitinib の血中濃度を上昇させ、副作用を増強し得る。² 特に、治療の key drug となり生命予後に直接影響する分子標的薬の血中濃度の変動は大きな問題となる。

本例でも、薬物相互作用の問題で Gefitinib の血中濃度

が不安定になり、肺癌治療に影響する可能性が懸念された。これまで、肺 MAC 症治療薬と肺癌の分子標的薬との併用につき検討した過去の報告例は、我々の検索する限りみられなかった。そのため、薬物相互作用の問題が最小限になるよう CYP3A4 の誘導作用が RFP より低いとされる RBT を選択し、CAM+RBT+EB 療法を試みた。Gefitinib 血中濃度の測定結果は、RBT 投与にて 30% 程度の低下に留まったが、CAM+RBT+EB の 3 剤を併用すると血中濃度はむしろ上昇する結果となった。また、併用治療を行った際に副作用として、肝機能障害や味覚障害、消化器症状を呈し、治療に対する忍容性が得られず、両疾患の同時治療の継続は困難となった。これらの症状は肺 MAC 症治療薬単独で生じた可能性と、Gefitinib の血中濃度の上昇により生じた Gefitinib の副作用である可能性が考えられる。特に肝機能障害は、Gefitinib の用量依存的に頻度が増加するとの報告があり、¹⁵ 今回の肝機能障害の原因については Gefitinib の血中濃度上昇との関連が疑われる。血中濃度や副作用の問題で、肺癌治療と十分な肺 MAC 症治療を両立させることはできない状況はあり得る。本例は肺 MAC 症の治療を十分に行うことはできなかったが、一時的な治療介入で病勢をコントロールできた。肺癌については、分子標的薬が使用できる場合でもいまだ予後の延長には限界がある。肺癌を合併した肺 MAC 症の治療は、標準治療でなくとも病勢をコントロールできる治療法を考えることも検討の余地があると考えられる。

最後に、本例では Gefitinib が PD となった後、Afatinib にて肺癌を治療した。その際にも、肺 MAC 症の病勢が悪化したため、一時的に CAM+RFP+EB での治療を Afatinib と併用した。しかしながら、倦怠感と味覚障害が増強され、やはり併用しての治療継続は困難であった。Afatinib は CYP3A4 はほとんど介さず代謝されるとされているが、RFP などの P-糖蛋白誘導剤により血中濃度が低下し、CAM などの P-糖蛋白阻害剤により血中濃度が上昇すると考えられ、やはり併用時には十分な検討が必要と考えられる。

結 語

今回肺 MAC 症治療薬と Gefitinib との相互作用について、Gefitinib の血中濃度の変化を測定し、得られた結果を参考に治療を行った。肺 NTM 症の増加と肺癌患者数の増加、分子標的薬による肺癌の予後改善で同様の症例の増加が見込まれ、貴重な結果と考え報告した。今後、

さらなる症例とデータの集積が必要と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, Leadbetter J, Laight A, McKillop D, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44:1067-1081.
2. アボットジャパン株式会社. クラリシッド錠 200mg. 医薬品インタビューフォーム. 2007;7:1-2.
3. 雑賀公美子. 肺がん死亡と罹患の動向. *肺癌*. 2015;55:261-265.
4. 森本耕三. 疫学 非結核性抗酸菌症の最新知見. *呼吸*. 2013;32:148-153.
5. 田村厚久, 蛇沢 晶, 益田公彦, 島田昌裕, 市川昌子, 久能本真喜子, 他. 肺癌と活動性肺抗酸菌症の合併：特徴と推移. *日呼吸会誌*. 2007;45:382-393.
6. 細田千晶, 萩原恵里, 篠原 岳, 馬場智尚, 西平隆一, 小松 茂, 他. 肺癌を合併した肺 *Mycobacterium avium* complex 症 13 例の臨床的検討. *結核*. 2014;89:691-695.
7. 岸 一馬, 原 茂子, 黒崎敦子, 藤井丈士, 吉村邦彦. 人間ドックにおける低線量ヘリカル胸部 CT 検診の有用性に関する検討. *日呼吸会誌*. 2007;45:593-597.
8. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, et al. An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175:367-416.
9. 小林賀奈子, 矢野修一, 加藤和宏, 矢島浩樹, 斉藤慎爾, 渡部仁成, 他. 肺 *M. avium* 症に腺癌を合併した 1 例. *日呼吸会誌*. 2003;41:177-180.
10. 田村厚久, 蛇沢 晶, 相良勇三, 鈴木純子, 益田公彦, 馬場基男, 他. 肺癌を合併した肺非結核性抗酸菌症. *結核*. 2004;79:367-373.
11. 渡辺 彰, 鈴木克洋, 秋山也寸史, 菊地利明, 長谷川直樹, 馬島 徹, 他. 肺非結核性抗酸菌症化学療法に関する見解 2012 年改訂. *結核*. 2012;87:83-86.
12. 藤田 雄, 石井 聡, 平野 聡, 竹田雄一郎, 杉山温人, 小林信之. 肺癌と活動性非結核性抗酸菌症に対し癌化学療法と抗酸菌治療の同時加療を行った 1 例. *日呼吸会誌*. 2011;49:855-860.
13. 森 雅秀, 伏谷建二, 中澤幸恵, 矢野幸洋, 灘波良信, 新中 学, 他. 非結核性抗酸菌症と非小細胞肺癌が同時に発見され抗酸菌治療と癌化学療法を並行して行った 2 症例. *日胸*. 2008;67:613-621.
14. 松本亜紀, 榎本達治, 室屋洋平, 杉崎 緑, 神宮亜希子, 齊藤 均, 他. 非小細胞肺癌化学療法中に空洞性病変で発症した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium intracellulare*) の 1 例. *日呼吸会誌*. 2010;48:609-613.
15. アストラゼネカ社内資料. ゲフィチニブ (イレッサ錠 250) 第 II 相国際共同臨床試験. 2007.