

CASE REPORT

アレクチニブ投与中に発症し重篤化した急性C型肝炎の1例

谷 哲夫¹・福井崇大¹・砂田啓英¹・
船津洋平¹・金子光太郎²・黄 英文¹

A Case of Severe Liver Dysfunction During the Administration of Alectinib

Tetsuo Tani¹; Takahiro Fukui¹; Keeya Sunata¹;
Yohei Funatsu¹; Kotaro Kaneko²; Hidefumi Koh¹

¹Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, ²Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Federation of National Public Service Personnel Mutual Aid Associations, Tachikawa Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Alectinib has high efficacy for anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung cancer, and severe liver dysfunction due to alectinib is rare. Acute hepatitis due to hepatitis C virus (HCV) is also rare compared to that induced by hepatitis B virus. **Case.** A 51-year-old man presented to our hospital with an abnormal shadow on chest radiography. The patient was diagnosed with stage IIB (cT1bN1M0) lung adenocarcinoma via a transbronchial lung biopsy. He received left pneumonectomy performed via video-assisted thoracic surgery. A biomarker analysis revealed strong immunohistochemical staining for ALK protein. However, fluorescent *in situ* hybridization (FISH) did not show ALK translocation. He was prescribed alectinib for the relapse of lung adenocarcinoma. However, on day 5 after administration of alectinib, blood tests showed liver dysfunction, and alectinib administration was discontinued. Blood test results for hepatitis B surface (HBs) antigen, HBs antibody, and HCV antibody were not remarkable. After discontinuation, the liver function results worsened. He was administered steroid pulse therapy due to the possibility of an adverse drug event or autoimmune hepatitis. On day 27 after the administration of alectinib, blood samples tested positive for HCV antibody and HCV-RNA. He was diagnosed with acute hepatitis due to HCV infection. His liver function gradually improved. **Conclusion.** We should consider the possibility of acute hepatitis by HCV during the treatment of lung cancer.

(JLCC. 2019;59:354-359)

KEY WORDS — ALK, Alectinib, Liver dysfunction, Hepatitis C

Corresponding author: Tetsuo Tani.

Received March 6, 2019; accepted April 30, 2019.

要旨 — **背景.** ALK陽性肺癌にアレクチニブは高い有効性を示し、重篤な肝機能障害の頻度は少ない。C型肝炎ウイルスはB型肝炎ウイルスと比して、急性肝炎の頻度が少ない。**症例.** 51歳男性。X-1年12月に胸部異常陰影の精査目的で当院を受診した。経気管支肺生検により肺腺癌が検出され、cT1bN1M0 stage IIBに対して胸腔鏡補助下左肺全摘出術を施行した。X年10月に術後再発と診断し、手術検体の免疫染色でALK強陽性・FISH法陰性であったが本人の希望でアレクチニブを開始し、投与5日目より肝機能障害が出現して、翌日よりアレクチニブの内服を中止した。HBs抗原、HBs抗体および

HCV抗体陰性であり、中止後も肝機能障害の増悪を認め、薬物性または自己免疫性肝炎を疑い、ステロイドパルス療法を施行した。その後も、肝機能障害は遷延し、投与後27日目に再度行った血液検査でHCV抗体が陽転化しており、C型肝炎ウイルスによる急性肝炎と診断した。その後、徐々に肝機能は回復した。**結語.** 肺癌治療中に肝機能障害が出現した際には、薬物性肝障害に加えて急性C型肝炎の可能性を考える必要がある。

索引用語 — ALK, アレクチニブ, 肝機能障害, C型肝炎

緒言

ALK 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対してアレクチニブは非常に高い有効性を示し、重篤な有害事象の頻度は少ないことが報告されている。

今回、高感度免疫染色で ALK 陽性、FISH 法陰性例に対して短期間のアレクチニブ投与で長期間効果が持続した症例を経験した。また、アレクチニブ投与中に重篤な肝機能障害が出現して、原因として薬物性肝障害が最も考えられたが、最終的に C 型肝炎ウイルスによる急性肝炎と診断した。示唆に富む症例と考え、ここに報告する。

症例

症例：51 歳，男性。

主訴：なし。

既往歴：なし。

生活歴：20 歳から 25 歳まで 20 本/日の喫煙，飲酒歴なし。

職業歴：調理師。

海外渡航歴：なし。

家族歴：特記すべき事項はない。

現病歴：X-1 年 12 月に健康診断の胸部 X 線で胸部異常陰影を指摘されて、精査目的で当院を受診した。胸部 CT で左 S⁴ に 13 mm の結節影が認められ、経気管支肺生検により肺腺癌が検出，cT1bN1M0 stage IIB と診断され，胸腔鏡補助下左肺全摘出術を施行された (pT1bN1M0, stage IIB)。本人の希望で術後補助化学療法は施行されなかった。X 年 10 月に頭痛の精査目的で施行した頭部 MRI で多発脳転移が認められ，CT で縦隔リンパ節腫大，FDG-PET で縦隔リンパ節に FDG の集積が

認められて，術後再発と診断された (Figure 1)。脳転移巣に対してはガンマナイフを施行された。脳浮腫対策として，プレドニゾン 30 mg/日の内服を開始して頭痛は改善し，4 週間かけて，20 mg/日，15 mg/日，10 mg/日と漸減および中止された。肺腺癌の術後再発の治療目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 168 cm，体重 57 kg，意識清明，血圧 111/76 mmHg，脈拍 77/分整，体温 36.4℃，経皮的酸素飽和度 98%。

眼瞼結膜に貧血なし，頸部リンパ節触知せず，胸部聴診上異常所見なし，腹部は平坦軟で圧痛なし，四肢末梢に浮腫なし，視野欠損，麻痺など神経学的異常所見なし，皮疹および刺青なし。

入院時の検査所見を Table 1 に示す。

入院後経過：手術検体の免疫染色で ALK 強陽性であり，FISH 法では陰性であった。本人の希望により殺細胞性抗癌剤は施行せずアレクチニブ 600 mg/日の内服を開始した。投与開始前には肝機能障害を認めなかったが，投与開始 5 日後より AST 73 IU/l，ALT 163 IU/l の肝機能障害が出現し，翌日よりアレクチニブの内服を中止した。中止後も改善を認めず，投与開始 17 日後には AST 1011 IU/l，ALT 2013 IU/l まで増悪した (Figure 2)。

肝機能障害の原因精査で施行した血液検査所見 (Table 2) では HBs 抗原，HBs 抗体，HCV 抗体および抗ミトコンドリア抗体陰性であり，薬物性肝障害を疑い超音波ガイド下経皮肝生検を施行した。原因不明の肝機能障害であったが急性発症の自己免疫性肝炎を否定できないことから，ステロイドパルス療法を施行した。肝生検の病理像は，門脈域を中心とした胆管周囲にリンパ球浸潤および肝細胞の腫大を認め，薬物性肝障害に矛盾しない

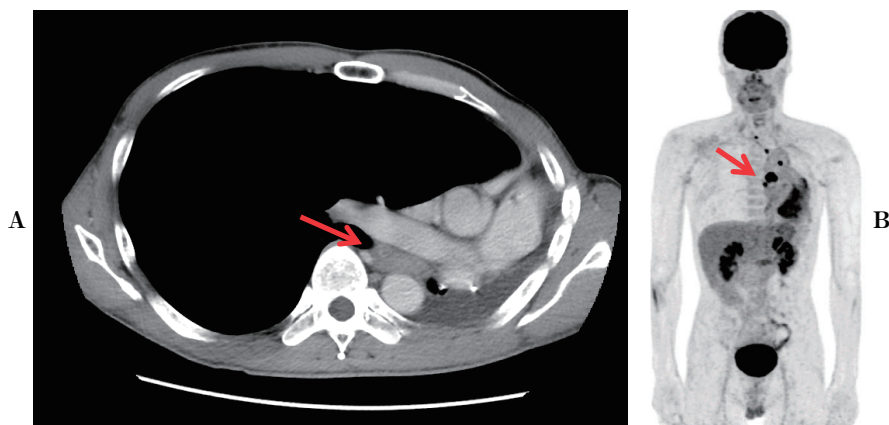


Figure 1. Computed tomography scans showed the swelling of mediastinal lymph nodes (A). ¹⁸F-fluoro-D-deoxyglucose (FDG) positron emission tomography/computed tomography showed the uptake of FDG in the mediastinal tumor (B).

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Serology	
WBC	6770/ μ l	CRP	0.25 mg/dl
Neu	65%	HBs-Ab	(-)
Lym	27%	HBs-Ag	(-)
Mono	6.4%	HCV-Ab	(-)
Eosino	1.3%	HIV-Ab	(-)
Baso	0.3%		
RBC	5.0×10^6 / μ l	Tumor marker	
Hb	15.3 g/dl	CEA	5.2 ng/ml
Ht	47.2%	SLX	40 U/ml
Plt	16.4×10^4 / μ l	PT	87.8%
		PT-INR	1.08
Biochemistry			
T.Bil	1.1 mg/dl		
ALP	332 IU/l		
γ -GTP	26 IU/l		
AST	20 IU/l		
ALT	27 IU/l		
LDH	203 IU/l		
BUN	16.3 mg/dl		
CRE	0.83 mg/dl		
GLU	73 mg/dl		
Na	138 mmol/l		
K	4.5 mmol/l		
Cl	103 mmol/l		

と考えられた (Figure 3).

ステロイド開始後も肝機能障害の改善を認めず、投与開始 27 日目に某大学病院に転院した。同院で入院時に施行した血液検査で HCV 抗体陽性、HCV-RNA 7.1 log IU/ml と陽転化を認めて、C 型肝炎ウイルスによる急性肝炎と診断した。輸血歴および生物学的製剤および薬物などの使用歴はなく、感染の原因は不明であった。インターフェロンの投与を検討したが、担癌患者であり、脳転移の治療後であることから不適格と判断し、抗ウイルス薬は急性 C 型肝炎に対しては保険適応外であり、肝底護薬の内服で経過観察の方針とした。その後、徐々に肝機能は回復したために当院に再度転院した。以降、半年間以上 HCV-RNA の陰転化を認めず、C 型肝炎の慢性化が確認されたために、セロタイプが 1 群でありエルバスビル、グラゾプレビルによる治療を 12 週間行ったところ、HCV-RNA の陰性化が確認された。

肺腺癌に関しては定期的な画像経過観察を行ったが、X+2 年 1 月まで病勢の増悪を認めずに経過した (Figure 4)。

考 察

ALK 融合遺伝子は肺腺癌の約 5% に認められ、複数の ALK 阻害薬の有効性が報告されているが、ALK 阻害薬の中で ALK 陽性肺癌に対する一次治療としてはアレク

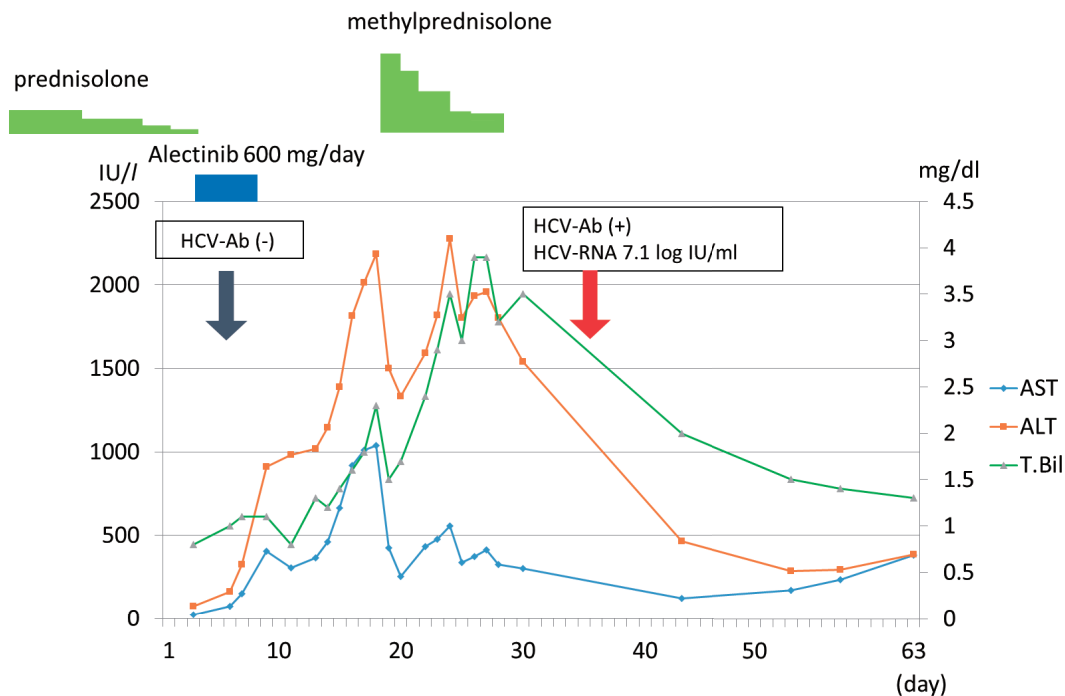
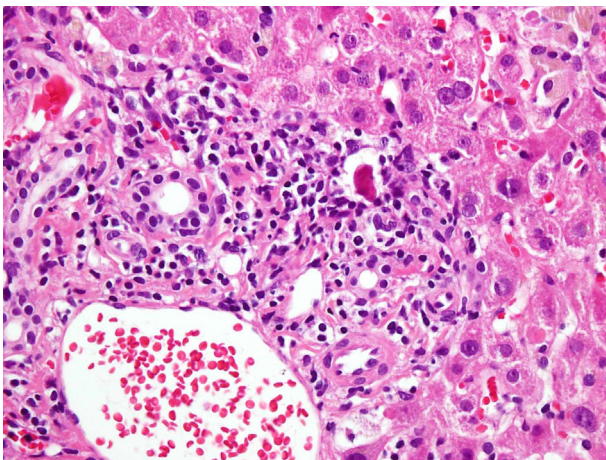
**Figure 2.** Time course of the administration of alectinib and the patient's liver function.

Table 2. Laboratory Findings on 5 Days After the Administration of Alectinib

Hematology		Serology	
WBC	13500/ μ l	CRP	0.25 mg/dl
Neu	89%	Ferritin	1460 ng/ml
Lym	5.7%	IgG	1460 mg/dl
Mono	4.9%	IgA	605 mg/dl
Eosino	0.4%	IgM	169 mg/dl
Baso	0%	C3	108 mg/dl
RBC	5.2×10^6 / μ l	C4	28 mg/dl
Hb	16 g/dl	CH-50	>60 mg/dl
Ht	45.4%	CMV antigenemia	(0, 0)
Plt	23.4×10^4 / μ l	Anti-mitochondrial antibody	(-)
		HBs-Ab	(-)
		HBs-Ag	(-)
		HBc-Ab	(-)
		HBV-DNA	(-)
		HCV-Ab	(-)
		ANA	<40
		Ceruloplasmin	24 mg/dl
		PT	91.3%
		PT-INR	1.05
Biochemistry			
T.Bil	0.7 mg/dl		
ALP	336 IU/l		
γ -GTP	220 IU/l		
AST	73 IU/l		
ALT	163 IU/l		
LDH	231 IU/l		
BUN	12.4 mg/dl		
CRE	0.92 mg/dl		
GLU	95 mg/dl		
Na	141 mmol/l		
K	4.2 mmol/l		
Cl	102 mmol/l		

**Figure 3.** Histological features of the liver obtained via the percutaneous liver biopsy.

チニブが推奨されている。¹ アレクチニブは免疫染色および FISH 法ともに陽性例に対しての奏効率は 94% と非常に高い有効性が報告されているが、² 免疫染色と FISH 法の不一致例に対しての ALK 阻害薬の治療効果は十分明らかになっておらず、本邦において有効性が乏しいことが報告されている。³ その一方で、不一致例での

ALK 阻害薬の著効例も報告されている。⁴ 不一致例に対しては RT-PCR 法による測定も検討されるが、本邦においては保険収載されておらず、本症例では施行しなかった。また、本症例は高感度免疫染色法において強陽性を示しており、アレクチニブ投与期間としては 5 日間のみで、その後長期間再燃を認めなかったことから、本症例に対してアレクチニブは有効であったと考えられ、FISH 法と免疫染色法の不一致症例に関して、ALK 阻害薬の投与は検討の価値があると考えられた。本症例で投与期間が短期間にも関わらず、長期にわたって効果を持続した詳細な機序は不明であるが、腫瘍量が少なかった可能性と肝機能障害に伴うアレクチニブの血中濃度の上昇の関与が挙げられる。過去の報告では、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬のゲフィチニブの効果が長期間持続した機序の一つとして腫瘍量の少なさが報告されている。⁵ 本症例はリンパ節と脳転移巣を有したが、脳転移巣に対しては定位放射線治療により局所制御を行ったことでリンパ節のみに腫瘍細胞が残存していたと考えられ、腫瘍細胞量が少ない可能性が示唆された。

また、アレクチニブは肝代謝の薬剤であり、肝機能障害を有する患者に対して投与した際にアレクチニブの血中濃度の上昇の報告がある。⁶ 血中濃度の上昇では有害

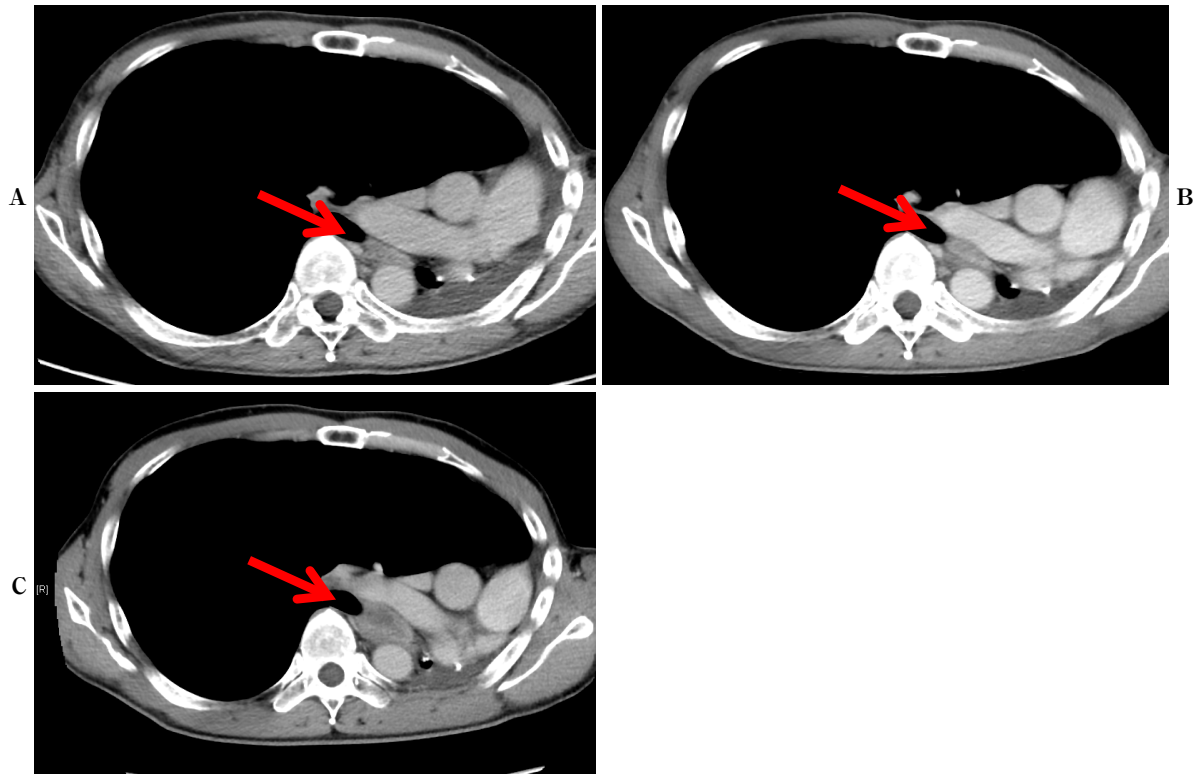


Figure 4. Computed tomography scans showed the reduction of mediastinal lymph nodes 3 months after the discontinuation of alectinib (A), 8 months after the discontinuation of alectinib (B) and 14 months after the discontinuation of alectinib (C).

事象も懸念される一方で、通常よりも腫瘍抑制を強く引き起こした可能性が考えられる。本症例では幸いにも、肝機能障害以外に明らかな有害事象は認めなかった。

アレクチニブは、非常に高い有効性を示す一方で有害事象が少ないことが報告されている。アレクチニブの過去の臨床試験における肝機能障害の頻度は、国内/海外においてそれぞれAST上昇33/10%、ALT上昇が2/9%であり、²⁷ その多くがgrade 2以下であり、軽症の傾向があった。特にJ-ALEX試験⁸ではgrade 3以上の肝機能障害は1%であり、アレクチニブによる重篤な肝機能障害は稀であると報告されている。薬物性肝障害ガイドラインでは薬物性肝障害の診断に際して急性肝炎の原因の頻度が高いA型肝炎、B型肝炎、C型肝炎、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどのウイルス性肝炎の除外が必要とされている。⁹ 特にC型肝炎に関してはHCV抗体による除外を行い、経過からウイルス性肝炎が疑わしい場合にはHCV-RNAの測定が推奨されている。原因が判明した際には、その原因に対する治療を行う。また、薬物性肝障害と鑑別の困難な疾患として自己免疫性肝炎に関しては抗核抗体の測定のみでの除外は困難であることから、肝臓専門医と相談して副腎皮質ステロイドの投与が検討される。そういった経緯から薬物性肝障害に関

しては副腎皮質ステロイドが使用されることがあるが、治療の基本は原因薬物の中止となる。また、エビデンスはないもののグリチルリチン、ウルソデオキシコール、フェノバルビタールなどの薬剤が経験的に使用される。⁹

本症例の臨床経過からアレクチニブに伴う薬物性肝障害が第一に考えられたが、最終診断としてはC型肝炎ウイルスの新規感染による急性肝炎であった。C型肝炎ウイルスは、B型肝炎ウイルスと比較して感染の際に細胞性免疫応答が弱いことにより急性肝炎の頻度が低い一方で持続感染をきたしやすいが、細胞性免疫応答が強い症例では持続感染をきたしにくいと報告されている。^{10,11} また、本症例でも肝機能障害出現時のHCV抗体は陰性であったように、C型肝炎ウイルスに感染後に抗体が陽性化するまでは数ヶ月を要することがあり、抗体単独による急性C型肝炎の診断は困難であり、急性期ではHCV-RNAの検出が有用である。¹² また、化学療法を行う際にはB型肝炎治療ガイドライン¹³ではB型肝炎ウイルス再活性化による肝炎の発症に関して記載されており、本症例でもアレクチニブ投与前にB型肝炎ウイルスが陰性であることを確認した。化学療法施行中に肝機能障害が出現した際にはB型肝炎ウイルスの再活性化や薬物性肝機能障害などが頻度として高いが、稀にC型肝炎

炎ウイルスの再活性化も報告されている。¹⁴ C型肝炎のウイルスの再活性化はB型肝炎と同様に副腎皮質ステロイドや化学療法投与症例、骨髄移植後の症例などで報告されている。

診断にはHCV-RNAの上昇が用いられる。本症例はHCV抗体が陽転化したことから再活性化ではなく新規のC型肝炎と考えられるが、慢性C型肝炎症例も治療に際しては再活性化に留意する必要がある。

C型肝炎においては再活性化以外に、本症例のようにC型肝炎ウイルスによる急性ウイルス肝炎も鑑別として考える必要がある。また、肝生検の病理組織像で薬物性肝機能障害、ウイルス性肝炎や自己免疫性肝炎の鑑別は困難なことも多く、臨床経過や血液検査所見などで総合的に判断することが重要である。

また、C型肝炎ウイルスによる急性肝炎の重篤化は稀に報告されているが、¹⁵ 上記の機序からすると細胞性免疫応答が強いことが重篤化に影響すると考えられる。本症例で重篤化した原因に関しては明らかではないものの、脳浮腫に対して投与していたステロイドの漸減による免疫応答の回復が関与した可能性も示唆された。

本症例では、C型肝炎ウイルスに関しては陽性化から半年経過したところで抗ウイルス薬による治療で陰性化を確認しており、現在は肝機能も正常化している。

本症例では、アレクチニブによる重篤な薬物性肝障害の頻度が非常に低いことからその他の原因を積極的に精査することで診断に至ったが、肺癌診療で治療中に出現した肝機能障害としては薬物性肝障害やB型肝炎ウイルスに加えて、C型肝炎ウイルスによる急性肝炎または再活性化の鑑別として、HCV抗体のみではなくHCV-RNAの測定を検討する必要があると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2018年版. 金原出版; 2018.
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. 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き. 第2.1版. 2015.
4. Sun JM, Choi YL, Won JK, Hirsch FR, Ahn JS, Ahn MJ, et al. A dramatic response to crizotinib in a non-small-cell lung cancer patient with IHC-positive and FISH-negative ALK. *J Thorac Oncol.* 2012;7:e36-e38.
5. 松崎 達, 寺嶋 毅, 小川里佳, 内藤明日香, 宮内 潤, 森下鉄夫. gefitinib投与により5年間完全奏効を維持している進行肺腺癌の1例. *日呼吸会誌.* 2010;48:600-603.
6. 中外製薬. アレクセンインタビューフォーム. 2018:10.
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. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390:29-39.
9. 滝川 一. 薬物性肝障害の診断と治療. *日内会誌.* 2015; 104:991-997.
10. Ferrari C, Penna A, Bertolotti A, Valli A, Antoni AD, Giuberti T, et al. Cellular immune response to hepatitis B virus-encoded antigens in acute and chronic hepatitis B virus infection. *J Immunol.* 1990;145:3442-3449.
11. Diepolder HM, Zachoval R, Hoffmann RM, Wierenga EA, Santantonio T, Jung MC, et al. Possible mechanism involving T-lymphocyte response to non-structural protein 3 in viral clearance in acute hepatitis C virus infection. *Lancet.* 1995;346:1006-1007.
12. Villamil FG, Hu KQ, Yu CH, Lee CH, Rojter SE, Podesta LG, et al. Detection of hepatitis C virus with RNA polymerase chain reaction in fulminant hepatic failure. *Hepatology.* 1995;22:1379-1386.
13. 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会. 免疫抑制・化学療法により発症するB型肝炎対策ガイドライン. B型肝炎治療ガイドライン (第3版). 2017:129-130.
14. Watanabe T, Tanaka Y. Reactivation of hepatitis viruses following immunomodulating systemic chemotherapy. *Hepatology Res.* 2013;43:113-121.
15. Vento S, Cainelli F, Mirandola F, Cosco L, Di Perri G, Solbiati M, et al. Fulminant hepatitis on withdrawal of chemotherapy in carriers of hepatitis C virus. *Lancet.* 1996;347:92-93.