ゲフィチニブにより皮膚病変を来した一例

前田美希代^{*1,2}, 石川和宏¹, Gajjar Amar³, 藤井正純⁴,

若林俊彦^{5,6}, 吉田 純^{5,6}, 鍋島俊隆¹

名古屋大学医学部附属病院薬剤部¹, 同臨床治験管理センター²

St. Jude Children's Research Hospital³, 名城病院脳神経外科⁴

名古屋大学医学部附属病院脳神経外科⁵, 同遺伝子再生医療センター⁶

Cutaneous Adverse Reactions in a Patient Treated with Gefitinib (Iressa)

Mikiyo Maeda^{*1,2}, Kazuhiro Ishikawa¹, Gajjar Amar³, Masazumi Fujii⁴,

Toshihiko Wakabayashi^{5,6}, Jun Yoshida^{5,6} and Toshitaka Nabeshima¹

Department of Neuropsychopharmacology and Hospital Pharmacy,

Nagoya University Graduate School of Medicine¹

Center for Clinical Trial and Clinical Research, Nagoya University Hospital²

St. Jude Children's Research Hospital³

Meijo Hospital, Department of Neurosurgery⁴

Department of Neurosurgery, Nagoya University Graduate School of Medicine⁵ and

Center for Genetic and Regenerative Medicine, Nagoya University Hospital⁶

[Received November 8, 2003]
[Accepted February 25, 2004]

We report on the cutaneous adverse reactions of gefitinib (Iressa), an orally active, selective epidermal growth factor (EGF) receptor tyrosine kinase inhibitor that blocks signal transduction pathways, in a 19-year-old woman with recurrent malignant glioma. When treated daily with 250 mg gefitinib (p.o), the patient developed severe itching (Grade 2) and seborrhea (Grade 2) in the scalp, and acneiform eruption on the face (Grade 1) and upper limbs (Grade 1). The application of fluocinonide lotion to her scalp did not improve the symptoms, but the antihistaminic ebastine was effective. These cutaneous adverse reactions result from of gefitinib's direct interference with EGF receptor signaling in the skin and further studies should be conducted to elucidate the mechanisms by which they occur.

Key words — gefitinib (Iressa), epidermal growth factor receptor, acneiform eruption, seborrheic eczema, cutaneous adverse reactions

緒 言

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ(EGFR)阻害剤であるゲフィチニブ(イレッサ®)は, EGFR からのシグナル伝達を阻害することにより抗腫瘍作用を有する従来にはない新しいタイプの薬剤であり, 手術不能または再発非小細胞肺癌を適応症として, わが国において世界で初めて承認された¹⁻³⁾. また本剤の主な副作用には, 発疹, 掻痒症, 皮膚乾燥などの皮膚障害や下痢が報告されている¹⁻⁴⁾.

脳腫瘍において, EGFR をコードする遺伝子が高レベ

ルで発現し, 増幅, 欠損および再配列が高頻度に見出されており, 頻度や悪性度が最も高いグリオーマの最大50%で, このような変化が認められている⁵⁾. また, EGFR 発現は, 脳腫瘍の悪性度および予後と関連することが報告されている⁶⁾.

そこでわれわれは, 既存の治療が無効となった再発性悪性グリオーマの患者に対して, ゲフィチニブによるEGFRを標的とした分子標的治療法を実施したところ, その有効性が確認された(石川ら: 未投稿データ). さらに, 今回, ゲフィチニブの副作用として湿疹様発疹, 脂漏性湿疹などの皮膚病変が顕著に認められたため, その症状について報告する.

^{1,2,5,6} 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町65; 65, Tsurumai-cho, Showa-ku, Nagoya-shi, Aichi, 466-8560 Japan

³ 332 North Lauderdale, Memphis, TN 38105

⁴ 愛知県名古屋市中区三の丸1-3-1; 1-3-1, San-no-maru, Naka-ku, Nagoya-shi, Aichi, 460-0001 Japan

症 例

患 者：19歳，女性

主 訴：再発性悪性グリオーマ，左半身麻痺

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1999年11月に全身性の痙攣発作にて発症し，右側頭・後頭葉腫瘍(悪性グリオーマ)と診断された．4度にわたる開頭腫瘍摘出術，IFN- β ・MCNU(Ranimustine)・放射線併用療法，ガンマナイフ治療に加え，化学療法として2001年5～10月にかけてCBDCA(Carboplatin)+VP-16(Etoposide)療法を計3コース，次いで2002年1～5月にかけて未承認薬であるtemozolomideの内服療法を計5クール施行したが腫瘍の増大が認められ，生命の危険が差し迫った状態となった．腫瘍は浸潤性を有しており，手術による摘出は不可能であった．

併用薬：カルバマゼピン錠100mg；3錠(分3)，イソソルビド液；90mL(分3)，パンテチン20%散；2g(分2)，酸化マグネシウム；2g(分2)

現 症：既存の治療がすべて無効となり，その後実施された未承認薬temozolomideの内服療法においても，5クール施行後無効となった．そこで，悪性グリオーマにEGFR発現の頻度が高いこと，かつゲフィチニブは従来の抗腫瘍剤とは作用機序がまったく異なることから，新規治療法としてEGFRを標的としたゲフィチニブによる治療法を，薬剤師側から主治医に提案した．協議を重ねた結果，本治療法が唯一残された治療法であると判断され，実施することとなった．実施に当たり，脳腫瘍に対して本剤は保険適応外使用となるため，当院の臨床受託研究審査委員会(IRB)の承認を得た．その後，インフォームドコンセントを行い，患者から文書による同意を得た上で，病理学的診断ならびに本治療を実施した．

分子標的治療法の意義を踏まえて，治療前にあらかじめ手術にて採取された腫瘍片におけるEGFRの発現を免疫組織染色法にて確認した．

2002年8月12日より，ゲフィチニブ1日当たり250mg内服の連続50日間投与を開始した．内服開始により，ゲフィチニブの副作用と思われる下痢，頭皮に掻痒，発疹，顔面と上肢に発疹，口内炎および脱毛が認められた．発現時期や期間について，下痢は内服開始後4日目に一時的に認められ，頭皮の掻痒は12日目から，頭皮の発疹(脂漏性湿疹)および顔面の発疹(ざ瘡様発疹)は15日目から，上肢の発疹(ざ瘡様発疹)は40日目から認められた．口内炎は27～35日目で認められ，脱毛については，正確な発現時期は不明であった(Fig. 1)．また，副作用の程度としては，頭皮の掻痒および脂漏性湿疹がともにGrade2であった以外は，すべてGrade1と，非常に軽度なものであった(Table 1)．主訴である再発性悪性グリオーマに対しては，ゲフィチニブの投与により神経症状の改善を認め，頭部MRIでもStable Disease(SD)との結果を得た．その時までの腫瘍の増大傾向に比べると，ゲフィチニブで腫瘍の抑制効果が期待できると判断され，2002年10月18日より再度50日間のゲフィチニブ連続投与を開始した．しかし，2002年11月16日より意識障害が出現し，頭部CT上，腫瘍の増大傾向を認めたため本剤の投与は中止となり，2002年12月27日に死亡退院された．

経 過：顔面，上肢に見られたざ瘡様発疹にはナジフロキサシンクリームを使用し，症状は軽快した．ところが，頭皮の脂漏性湿疹は強い掻痒感を伴っていた．そこで皮膚科を受診したところ，外用ステロイド剤であるフルオシノニドローションが処方され(処方理由は不明)，氷枕による頭部の冷却を併用したが，フルオシノニドロー

Fig. 1. 副作用発現時期・期間

ションでは塗布後の短時間しか掻痒が治まらず、患者によるフルオシノイドローションの使用頻度が徐々に高まった(12-30日目, Fig. 2)。そのため主治医と協議の上、フルオシノイドのような強力なステロイド剤を頭皮のような弱い皮膚に継続して使用することは不適當であると判断し、フルオシノイドローションの使用を中止した。しかし、強い掻痒感を取り除き、患者に主訴に対する治療に専念してもらうために、次にわれわれは、掻痒感の軽減を目的に抗ヒスタミン剤であるエバスタチンの内服を試みた。その結果、掻痒感は減少し、経過観察したところ、発疹も次第に軽快された(Fig. 2)。

考 察

EGFR は、さまざまな癌細胞に発現しており⁷⁾、同様に上皮ケラチノサイトや、皮膚上の他の細胞にも発現している⁸⁾。EGFR シグナルは、癌細胞では細胞増殖を誘発し、さらに血管新生や浸潤および転移の亢進、アポトーシスの抑制等に関わっている⁹⁾。ゲフィチニブは EGFR シグナル伝達の選択的阻害剤であり、その作用は、EGFR の細胞内チロシンキナーゼ部位に ATP が結合するのを

抑制することによるものである。なお、本剤は非小細胞肺癌のみの適応であるが、現在では数々の固形癌の治療において第Ⅱ相、第Ⅲ相臨床試験が行われている。

ゲフィチニブは、わが国において厚生労働省より2002年7月に輸入承認を受けた。世界に先駆けて承認を得たこと、さらに発売後の期間が短いことから、国内における臨床試験の結果や症例報告はほとんどなく、そのため副作用についての詳細に不明な点が多いのが現状である。副作用情報が得られるものとして、海外における開発治験関連の報告¹⁻³⁾や、インタビューフォーム⁴⁾があり、これらによると主な副作用は発疹、下痢、掻痒症、皮膚乾燥、嘔気などである。発疹においては、ざ瘡様発疹や、脂漏性湿疹が報告されている。また、発売後5カ月余りで本剤との関連性を否定できない肺障害による死亡例が報告されており、緊急安全性情報が出され、使用上の注意が喚起されている。

今回、われわれは、既存の治療法が無効となった再発性悪性グリオーマの患者に対して、ゲフィチニブの内服治療を実施した。本症例において、副作用として顔面と上肢にざ瘡様発疹、頭皮に脂漏性湿疹が認められ、特に頭皮の脂漏性湿疹においては強い掻痒感を伴っていた。そのため外用ステロイド剤を使用したが生、発疹の改善や掻痒感の軽減は十分に得られなかった。そこで、掻痒感を緩和するために抗ヒスタミン剤の内服を開始したところ、掻痒感が軽減された上に発疹もまた軽減された。これら一連の経過は、強い掻痒感のために皮膚へのスクラッチングの回数が増加し、発疹はそれによって引き起こされた細菌性のものである可能性が高く、したがって発疹の軽快が得られたのは、抗ヒスタミン剤により掻痒感が軽減され、スクラッチングの回数が減少したためと推察される。今回使用した薬剤はエバスタチンであるが、掻痒感を抑える薬剤であればエバスタチンでなくとも同様

Table 1. 副作用症状の程度

症 状		Grade
下 痢		1
頭 皮	搔 痒	2
	発 疹	2
顔 面	発 疹	1
上 肢		1
口内炎		1
脱 毛		1

Fig. 2. 頭皮の掻痒、発疹の経過

な結果が得られたと思われる。また、ゲフィチニブにより発疹が誘発された他の症例に対して、今回と同様に抗ヒスタミン剤が奏功するのかどうかは疑問が残る。しかし、ゲフィチニブを内服する患者の増加が予想される中で、本症例での経験によって、本剤の副作用として生じる掻痒感に対して、より効果的で迅速な対応をするために、抗ヒスタミン剤は選択肢の一つになるとと思われる。さらに今回、本症例にとっては主訴に対して他に有効な治療がなく、ゲフィチニブの内服治療法が残された唯一の治療法であったからこそ、より快適に治療に専念してもらうために、薬剤師として副作用の軽減に貢献できたことは有意義なものであったと考える。EGFR 標的療法の皮膚病変に対する治療の報告はほとんどなく、ゲフィチニブの投与を受けた数名の患者で毛包炎がみられた症例報告¹⁰⁾では、トレチノインクリームの使用とミノサイクリンの内服を行ったところ症状の緩和が得られたとされており、副作用対策としては各症状に対する対症療法しかないのが現状である。

本症例において、ゲフィチニブ投与中は皮膚病変を誘発したり悪化させたりするような他の薬剤は併用していなかった。ゲフィチニブによる皮膚障害は、免疫学的に誘発されるものではなく、表皮や毛包上の EGFR シグナル伝達を阻害する結果として現れると考えられている¹⁰⁾。したがって、このような皮膚障害が生じるのは、皮膚での機能維持に EGFR が重要な役割を担っているためと思われる。ゲフィチニブの投与を受けた65例の皮膚を用いて、本剤投与前と投与中の皮膚生検組織を比較検討した試験では、その角質層の厚さが投与中の皮膚において優位に薄くなっていたと報告¹¹⁾されている。この報告では、角質層が薄くなった患者に対してどのような治療を行ったかについては触れられていない。角質層が薄くなった理由として、EGFR が阻害された結果、上皮ケラチノサイトの分化に変化が生じたためと推察されている。この報告から、角質細胞は皮膚のバリアを形成していることより、そのバリア機能が落ちると外部から刺激物質や抗原が侵入しやすくなり、その結果、炎症反応が引き起こされると考えられる。したがって、ゲフィチニブを投与された皮膚では、角質層のバリア機能が損なわれるため、易感染性や被刺激性が亢進し、発疹や掻痒が生じやすくなると推察される。

ヒトの皮膚において、EGFR は上皮ケラチノサイト、外毛根鞘、皮脂腺に発現している⁸⁾。今回のわれわれの症例では、発疹が頭皮、顔面、上肢に局限してみられた。その発疹は毛孔一致性であったこと、さらに皮脂腺は頭部や上肢に多く存在することから、本剤の EGFR 阻害作用が毛包や皮脂腺の機能阻害に影響していると考えられた。EGFR のノックアウトマウスでは、毛周期における成長期から退行期への移行が妨げられ、毛包が破

壊され毛包周囲の細胞浸潤が生じたと報告されており¹²⁾、ゲフィチニブの投与により毛包炎がみられた症例報告¹⁰⁾では、これらノックアウトマウスで得られた結果と同様の機序によって皮膚の炎症が発生したのではないかと推察されている。また、これらの報告と同様な発疹が、抗 EGFR モノクローナル抗体である IMC-C225¹³⁾や、EGFR チロシンキナーゼ阻害剤である OSI224¹⁴⁾でも報告され、IMC-C225を投与された患者の皮膚生検組織において、角栓を伴う毛孔閉塞、毛包破壊、毛包周囲の細胞浸潤がみられている^{3,14)}。これらの所見は、EGFR を介するシグナル伝達が阻害されたため角化細胞の分化が異常を来したためと推察されている¹⁵⁾。いずれにしても未だ詳細な機序は不明であり、確実な副作用対策はない。しかし、有用な抗腫瘍剤であるゲフィチニブを用いた治療を行う中で、患者に少しでも快適な生活を送ってもらえるよう、副作用軽減に向けた、すなわち、対症療法ではなく副作用根治治療に向けたさらなる研究が期待される。

薬物治療中の副作用の発現をできる限り低く抑えて治療を継続していくために、臨床薬剤師は薬の特性に基づいた副作用発現機序を正確に理解し、薬学的見地からより適切な副作用対策を行っていくことが重要であると思われる。今後、数々の分子標的治療薬が登場してくると予想されるが、その一つ一つに対して最大限の治療効果と最小限の副作用という質の高い治療を実施できるように取り組んでいくことが、臨床薬剤師に課せられた今後の重要な役割である。

引用文献

- 1) M. Ranson, L.A. Hammond, D. Ferry, M. Kris, A. Tullo, P.I. Murray, V. Miller, S. Averbush, J. Ochs, C. Morris, A. Feyereislova, H. Swaisland, E.K. Rowinsky, ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of phase I trial, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 2240-2250(2002).
- 2) R.S. Herbst, A.M. Maddox, M.L. Rothenberg, E.J. Small, E.H. Rubin, J. Rojo, W.K. Hong, H. Swaisland, S.D. Averbuch, J. Ochs, P.M. LoRusso, Selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor ZD 1839 is generally well tolerated and has activity in non-small cell lung cancer and other solid tumors: results of a phase I trial, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 3815-3825(2002).
- 3) J. Baselga, D. Rischin, M. Ransen, H. Calvert, E. Raymond, D.G. Kieback, S.B. Kaye, L. Gianni, A. Harris, T. Bjork, S.D. Averbuch, A. Feyereislova, H. Swaisland, F. Rojo, J. Albanell, Phase I safety, pharmacokinetic, and pharmacodynamic trial of ZD 1839, a selective oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibi-

- tor, in patients with five selected solid tumor types, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 4292-4302(2002).
- 4) アストラゼネカ株式会社, 副作用発現状況一覧表, イレッサ®錠250医薬品インタビューフォーム, 28-29(2002).
- 5) L. Frederick, X.Y. Wang, G. Fley, C.D. James, Diversity and frequency of epidermal growth factor receptor mutations in human glioblastomas, *Cancer Research*, **60**, 1383-1387(2000).
- 6) E. Jaros, R.H. Perry, L. Adam, P.J. Kelly, P.J. Crawford, R.M. Kalbag, A.D. Mendelow, R.P. Sengupta, A. D. Pearson, Prognostic implications of p 53 protein, epidermal growth factor receptor, and Ki-67 labelling in brain tumors, *Br. J. Cancer*, **66**, 373-385(1992).
- 7) S.A. Aaronson, Growth Factors and cancer, *Science*, **254**, 1146-1153(1991).
- 8) L.B. Nanney, M. Magid, C.M. Stoscheck, L.E. Jr. King, Comparison of epidermal growth factor receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages, *J. Invest. Dermatol.*, **83**, 385-393(1984).
- 9) W.S. Chen, C.S. Lazar, M. Poenie, R.Y. Tsien, G.N. Gill, M.G. Rosenfeld, Requirement for intrinsic protein tyrosine kinase in the immediate and late actions of the EGF receptor, *Nature*, **328**, 820-823(1987).
- 10) R.V. Doorn, G. Kirtschig, E. Scheffer, T.J. Stoof, G. Giaccone, Follicular and epidermal alterations in patients treated with ZD 1839 (Iressa) an inhibitor of the epidermal growth factor receptor, *Br. J. Dermatol.*, **147**, 598-601(2002).
- 11) J. Albanell, F. Rojo, S. Averbuch, A. Feyereislova, J. M. Mascaro, R. Herbst, P. LoRusso, D. Rischin, S. Sauleda, J. Gee, R.I. Nicholson, J. Baselga, Pharmacodynamic studies of the epidermal growth factor receptor inhibitor ZD 1839 in skin from cancer patients: histopathologic and molecular consequences of reseptor inhibiton, *J. Clin. Oncol.*, **20**, 110-124(2002).
- 12) R. Murillas, F. Larcher, C.J. Conti, M. Santos, A. Ullrich, J.L. Jorcano, Expression of a dominant negative mutant of epidermal growth factor receptor in the epidermis of transgenic mice elicits striking alterations in hair follicle development and skin structure, *EMBO J.*, **14**, 5216-5223(1995).
- 13) K.J. Bunsam, P. Capodiec, R. Motzer, T. Kiehn, D. Phelan, A.C. Halpern, Cutaneous side-effects in cancer patients treated with the antiepidermal growth factor receptor antibody C 225, *Br. J. Dermatol.*, **144**, 1169-1186(2001).
- 14) A. Kimyai-Asadi, M.H. Jih, Folliculat toxic effects of chimeric anti-epidermal growth factor receptor antibody cetuximab used to treat human solid tumor, *Arch. Dermatol.*, **138**, 129-131(2002).
- 15) D. Peus, L. Hamacher, M.R. Pettelkow, EGF-receptor tyrosine kinase inhibition induces keratinocyte growth arrest and terminal defferntiation, *J. Invest. Dermatol.*, **109**, 751-756(1997).