

●症 例

Erlotinib 投与後に発症したヘノッホ・シェーンライン紫斑病の1例

弓場 達也¹⁾ 永田 一洋²⁾ 塩津 伸介³⁾ 岡野 晃¹⁾
 初瀬 真弓¹⁾ 村頭 智¹⁾ 森原 潔⁴⁾ 島崎 千尋¹⁾

要旨：Erlotinib は上皮増殖因子受容体の選択的阻害作用を通じ、非小細胞肺癌に対して抗腫瘍効果を発揮する。主な有害薬剤反応は皮膚症状、下痢、粘膜の乾燥、肝障害、重大なものとしては間質性肺炎があげられ、皮膚症状は軽度の場合が多い。症例は肺腺癌（T4N2M1）の68歳女性、再発巣の治療目的で erlotinib 150 mg の投与を開始した。投与開始後2週間で顔面を中心に痤瘡様皮疹が認められた。胸部X線写真では、明らかな抗腫瘍効果が認められた。痤瘡様皮疹は改善したものの投与開始後3カ月ころより、下肢を中心とした赤紫色の紫斑を認めはじめた。皮膚病変の生検結果、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病と診断された。erlotinib 投与に関しては、投与の有用性が上回ると考えられ、継続している。しかし、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病は腹痛や腎症状などの全身症状を来すことがあり、注意深い経過観察が必要である。

キーワード：エルロチニブ、肺癌、血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、薬剤性皮膚障害

Erlotinib, Lung cancer, Vasculitis, Henoch-Schönlein purpura,
 Drug-induced dermatopathy

緒 言

分子標的薬剤のエルロチニブ (erlotinib) は、上皮成長因子受容体 (EGFR) のチロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) である。1 または2レジメンの化学療法歴を有する再発非小細胞癌を対象とした試験では、生存期間の延長が証明されており、臨床効果への期待は大きい¹⁾。国内第I相臨床試験、国内第I相継続試験及び国内第II相臨床試験においての主な副作用は発疹、下痢、皮膚乾燥、掻痒症であり、重大な副作用としてゲフィチニブ (gefitinib) と同様に間質性肺炎、肝不全などが報告されている。今回、erlotinib によって引き起こされたと考えられるヘノッホ・シェーンライン紫斑病 (Henoch-Schönlein Purpura: HSP) の1例を経験したので報告する。

症 例

症例：68歳、女性。Performance Status：0

主訴：呼吸困難。

既往歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴・経過：2008年3月、労作時呼吸困難を自覚し近医を受診、胸部X線写真で右胸水、右第一弓の突出を指摘され (Fig. 1a)、当院に紹介となった。胸部CT上、右中葉に約2cmの腫瘤陰影を認め (矢印)、右胸水、両肺野の小結節を認めた (Fig. 2a)。気管支鏡検査にて腺癌と診断した後、胸水排液、胸膜癒着をおこなった。全身検索の結果、遠隔臓器への転移はなかったが、縦隔リンパ節への転移、他肺葉への転移巣が認められ、c-T4N2M1、病期IV期の肺腺癌と診断した。胸水からは腺癌細胞が検出され、同細胞からEGFR遺伝子変異を検出した (領域：exon19, 2235del15 遺伝子変異)。4月8日より cisplatin + gemcitabine 併用療法を施行した。4コース施行し、特記すべき有害事象は発生せず、partial response が得られ、7月より経過観察となった (Fig. 2b)。9月ころより、労作時呼吸苦が出現し、胸部X線、胸部CTを再検したところ、胸水の増加、両側肺の多発小結節の増大、新病変出現を認めた (Fig. 1b, Fig. 2c)。以上より、肺癌の増悪と診断、抗腫瘍薬による再治療が望ましいと考えられた。

EGFR 遺伝子変異を認め、女性、喫煙歴なく、腺癌であったため、erlotinib を選択し、入院のもと11月28日より、erlotinib 150mg の投与を開始した。12月8日頃より顔面、胸部などに痤瘡様皮疹がみられたが、外用剤の塗布で改善した。諸検査やバイタルサインは異常なく経過し、胸部レントゲン所見は胸水の減少、右下肺を中

〒603-8151 京都市北区小山下総町 27

¹⁾ 社会保険京都病院内科

²⁾ 康生会武田病院呼吸器センター

³⁾ 京都第一赤十字病院呼吸器科

⁴⁾ 社会保険京都病院皮膚科

(受付日平成21年6月8日)

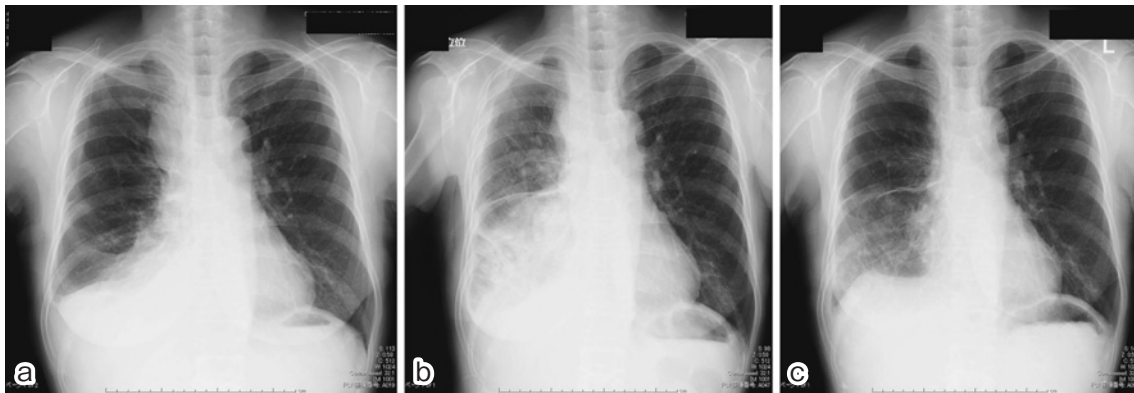


Fig. 1 a: Chest radiography on first admission showing right pleural effusion. b: Chest radiography before treatment of erlotinib showing reticulo-nodular shadow in the right lower lung field. c: Chest radiography after 6 months treatment of erlotinib showing partial response.

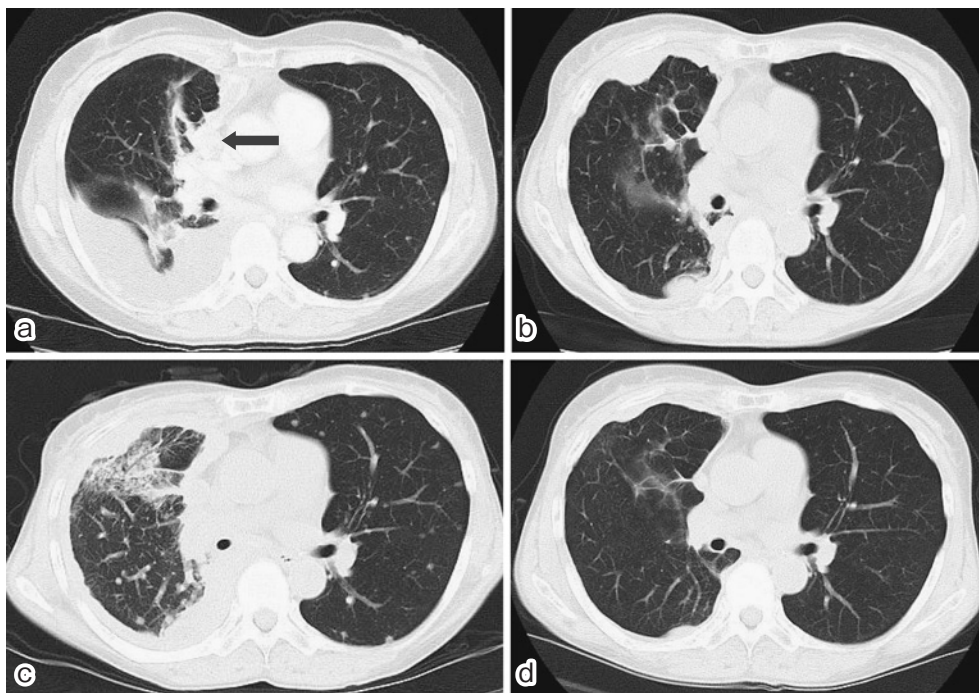


Fig. 2 a: Chest CT on first admission showing tumor at the right middle lobe (←), right pleural effusion, and multiple small nodules in the bilateral lung fields. b: Chest CT after 4 cycles of chemotherapy showing partial response. c: Chest CT on November, 2008 showing the recurrence of lung cancer. d: Chest CT after 6 months treatment with erlotinib showing partial response.

心とした濃度上昇の改善，両肺野に認められた結節は縮小および消失したため (Fig. 1c)，erlotinib は投与継続とし，12月末に退院，以降は外来で経過観察となった。

前述の皮膚症状は退院後，消退したが，2月初旬ころより，腹部から下腿にかけて丘疹として触知する点状紫斑が出現してきた (Fig. 3a)。肉眼的には血管炎が疑われた。皮膚症状は悪化し，因果関係は不明であったが，2月19日より erlotinib を 100mg へ減量した。本所見は

EGFR-TKI の皮膚症状としては非典型的であり，下腿より生検を行った。その結果，真皮表層の血管壁への好中球をはじめとする炎症細胞浸潤と，フィブリノイド変性，ならびに血管周囲間質には核破砕物や血液の漏出がみられ，いわゆる leukocytoclastic vasculitis の所見が得られたため，HSP として矛盾しない組織像であった (Fig. 3c, d)。erlotinib の減量に加え，安静指導，副腎皮質ステロイド外用，ビタミン C，トラネキサム酸内服により

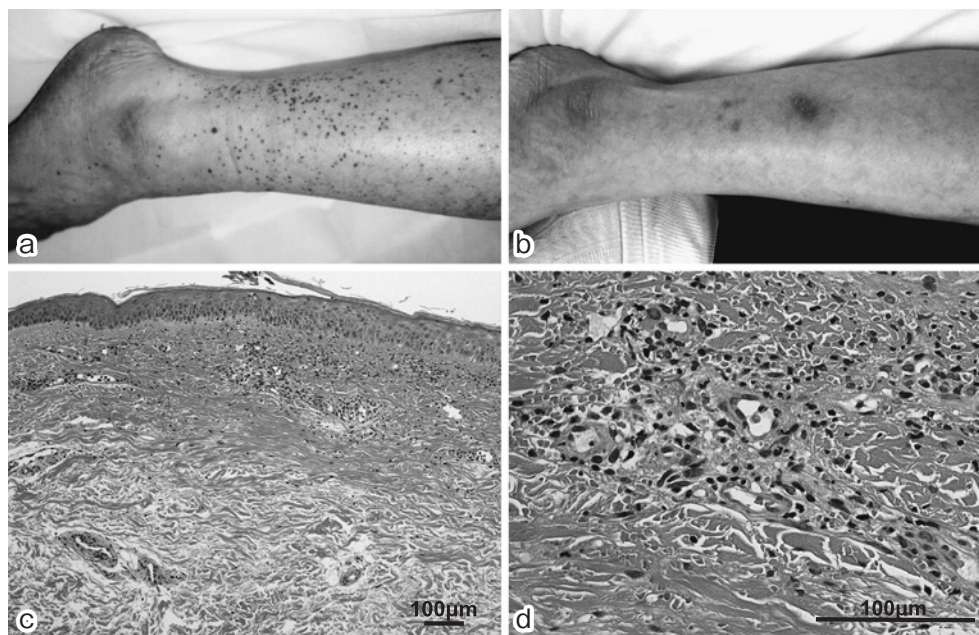


Fig. 3 a: Palpable purpura on the legs. b: The picture shows that purpura on the legs improved. c, d: A skin biopsy revealed leukocytoclastic vasculitis in the superficial dermis. [Hematoxylin-eosin stain]

皮膚所見は改善した (Fig. 3b). 外来観察中も諸検査の異常および呼吸苦, 倦怠感などの自覚症状の悪化なく経過し, 2009年4月に行った胸部CTにおいても, 抗腫瘍効果は継続していた (Fig. 2d). 2009年7月現在, erlotinib 100mg 内服にて, 皮膚症状の増悪やその他の症状なく, 経過観察中である.

考 察

erlotinib はタキサン・プラチナ耐性例の肺癌の一部に対しても抗腫瘍効果を示すことが知られており, gefitinib に耐性を持った症例に対しても効果を示す可能性も示唆されている¹²⁾. EGFR の特定の遺伝子変異を有する患者においては明らかに有効とされている³⁾. erlotinib の副作用として, 皮膚症状はよく知られているものの, HSP が発症するという報告は1報のみであり⁴⁾, 肺癌に対して投与された症例での報告は無い. erlotinib と同様の EGFR-TKI である gefitinib によっても皮膚限局の血管炎が惹起されたという報告は散見されるが, 数例にとどまる^{5)~8)}.

HSP はアナフィラクトイド紫斑と同義とされており, 原因不明のアレルギー性血管炎である. 臨床的には浸潤を触れる紫斑が特徴的とされる. 病理所見は真皮上層の乳頭下血管を主体とした好中球の核破砕を伴う血管炎であり, 本症例の病理像と合致する. 何らかの原因で IgA 免疫複合体が血管壁に沈着して発症, 一種の III 型アレルギーと考えられている. 小児では上気道感染後に発症する例が多く, 溶連菌との関連が指摘されているが, 各

種薬剤や食物も抗原として知られる. 治療は安静指導, 血管強化薬, 止血薬, ステロイドの局所および全身投与などを行い, 基本的に予後は良好であるが, 時に関節炎や腹部の仙痛様疼痛, 下血などの腹部症状や腎炎からネフローゼに移行する腎症状を伴うことがある. これらの検索のため, 本症例においても定期的な尿, 便検査が望ましいと考えられる.

悪性腫瘍患者の腫瘍随伴血管炎も知られているが⁹⁾¹⁰⁾, erlotinib 投与前には, 皮膚所見はなかったこと, erlotinib の減量により皮膚所見が改善したことから, 本症例の血管炎は erlotinib との関連が強く疑われた. 皮膚限局の血管炎の出現により erlotinib を中止すべきかどうかという結論はでていないが, 既報例では中止している⁴⁾. 本症例では, erlotinib の減量と局所療法にて皮疹は改善を示し, 抗腫瘍効果も維持しているため, 投与を継続している. しかし, 今後, 皮膚症状の悪化や他臓器症状の出現を認めた場合は投与中止を考慮すべきであると考えられた. EGFR-TKI の副作用として発症した皮膚の血管炎に, 腎症状や関節炎, 消化器症状が続発するかどうかについても検討が必要であろう.

erlotinib による血管炎の発症機序は, 解明されていないものの, 他の薬剤による血管炎と同様に免疫複合体を介した免疫反応が推測される. しかし EGFR は, 表皮や汗腺, 脂腺などの皮膚付属器にも発現しており¹¹⁾, EGFR が血管炎の発症において重要な役割を果たしている可能性もある. 実際に, EGFR-TKI による皮膚障害は免疫反応ではなく, EGFR 阻害に関連すると考えられ

ている^{12)~14)}。発症時期は、EGFR-TKIによる多くの皮膚症状が、投与開始1週間などの比較的早期に出現することに対し、本症のような血管炎は gefitinib も含めた既報例では1~3カ月後に症状が出現する場合が多い。発症時期もEGFR-TKIによる血管炎の特徴といえるかもしれない。発症機序の解明につながる可能性がある。

EGFR-TKIによる皮膚症状は比較的軽いと考えられているが、EGFR-TKI投与の際には、重度の血管炎を認める可能性は否定できない。皮膚所見が出現した場合、必要であれば皮膚科医と共に診療していくことも考慮すべきと考えられる。また、症例を集積し、発症機序、転帰、治療についても更なる検討が望まれる。

引用文献

- 1) Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123—132.
- 2) Cho BC, Im CK, Park MS, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2528—2533.
- 3) Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306—13311.
- 4) Boeck S, Wollenberg A, Heinemann V. Leukocytoclastic vasculitis during treatment with the oral EGFR tyrosine kinase inhibitor erlotinib. *Ann Oncol* 2007; 18: 1582—1583.
- 5) Fernández-Guarino M, Ryan AM, Pérez-García B, et al. Necrotizing vasculitis due to gefitinib (Iressa). *Int J Dermatol* 2007; 46: 890—891.
- 6) Sheen YS, Hsiao CH, Chu CY. Severe purpuric xerotic dermatitis associated with gefitinib therapy. *Arch Dermatol* 2008; 144: 269—270.
- 7) Blume JE, Miller CC. Livedo reticularis with retiform purpura associated with gefitinib (Iressa). *Int J Dermatol* 2007; 46: 1307—1308.
- 8) Kurokawa I, Endo K, Hirabayashi M. Purpuric drug eruption possibly due to gefitinib (Iressa). *Int J Dermatol* 2005; 44: 167—168.
- 9) Huston TE, Hoffmann GS. Temporal occurrence of vasculitis and cancer. *Arthritis Care Res* 2000; 13: 417—423.
- 10) Odeh M, Misselevich I, Oliven A. Squamous cell carcinoma of the lung presenting with cutaneous leukocytoclastic vasculitis: a case report. *Angiology* 2001; 52: 641—644.
- 11) Nanney LB, Magid M, Stoschek CM, et al. Comparison of epidermal growth factor binding and receptor distribution in normal human epidermis and epidermal appendages. *J Invest Dermatol* 1984; 83: 385—393.
- 12) Lee M-W, Seo C-W, Kim S-W, et al. Cutaneous side effects in non-small cell lung cancer patients treated with Iressa (ZD1839), an inhibitor of epidermal growth factor. *Acta Derm Venereol* 2004; 84: 23—26.
- 13) Herbst RS, Lo Russo P, Purdum M, et al. Dermatologic side effects associated with gefitinib therapy: clinical experience and management. *Clin Lung Cancer* 2003; 4: 366—369.
- 14) Van Doorn R, Kirtsching G, Shoeffler E. Follicular and epidermal alternations in patients treated with ZD 1839 (Iressa) an inhibitor of the epidermal growth factor receptor. *Br J Dermatol* 2002; 147: 598—601.

Abstract**Henoch-Schönlein purpura induced by erlotinib (Tarceva[®]): A case report**

Tatsuya Yuba¹⁾, Kazuhiro Nagata²⁾, Shinsuke Shiotsu³⁾, Akira Okano¹⁾, Mayumi Hatsuse¹⁾,
Satoshi Murakami¹⁾, Kiyoshi Morihara⁴⁾ and Chihiro Shimazaki¹⁾

¹⁾Internal Medicine, Social Insurance Kyoto Hospital

²⁾Center of Respiratory Medicine, Koseikai Takeda Hospital

³⁾Respiratory Medicine, Kyoto First Red Cross Hospital

⁴⁾Dermatology, Social Insurance Kyoto Hospital

Erlotinib is a newly developed molecular-targeting or molecular-targeted drug with selective inhibitory activity for tyrosine kinase of the epidermal growth factor receptor. Adverse drug reactions including diarrhea, skin eruptions are considered mild. We report a case of recurrent adenocarcinoma of the lung in a 68-year-old woman who suffered from Henoch-Schönlein purpura induced by erlotinib. She received daily administration of erlotinib 150mg as second-line chemotherapy. Her tumors decreased in size and pleural effusion disappeared, so we considered erlotinib effective. However after 3 months of treatment with erlotinib, the patient presented palpable purpuric lesions mostly located on her lower legs. We diagnosed Henoch-Schönlein purpura based on skin histological findings. Erlotinib was reduced but continued, with improvement of the eruptions. Henoch-Schönlein purpura is often accompanied by systemic manifestations, such as renal disease and arthritis, so more careful follow-up is warranted.