

●原 著

非小細胞肺癌患者のゲフィチニブによる肝機能障害に対する プロヘパール[®]錠の有効性

糸谷 涼 竹村 昌也 井上 大生 高松 和史 石床 学
鈴木 進子 松本 正孝 櫻本 稔 福井 基成

要旨：非小細胞肺癌の治療薬であるゲフィチニブ (gefitinib) の副作用として約 11%に肝機能障害が認められるが、その対処法は定まっていない。この肝機能障害に対し、慢性肝疾患治療薬である肝水解物複合製剤 (プロヘパール[®]錠) を使用し、その有用性を検討した。2007 年 11 月から 2010 年 5 月の間に、ゲフィチニブ投与中に Grade 1 以上の肝機能障害 (ALT 45 U/L 以上, AST 41 U/L 以上) を認め、プロヘパール[®]錠を投与された患者 10 名を対象とし、その効果を後ろ向きに検討した。プロヘパール[®]錠投与後、8 例で ALT, 7 例で AST の低下を認め、そのうち 3 例ではゲフィチニブの減量・休薬を行わずに改善した。また他の 3 例ではゲフィチニブの減量・休薬も行ったが、プロヘパール[®]錠の併用にて、肝機能の再悪化なくゲフィチニブの投与量を戻すことができた。以上よりプロヘパール[®]錠がゲフィチニブによる肝機能障害に有効である可能性がある。

キーワード：ゲフィチニブ, プロヘパール[®]錠, 肝水解物複合製剤, 肝機能障害, 非小細胞肺癌
Gefitinib, Proheparum[®], Liver hydrolysate composite, Hepatotoxicity,
Non-small cell lung cancer

緒 言

進行非小細胞肺癌の治療は、従来の化学療法に加えて、チロシンキナーゼ阻害剤や血管新生阻害剤などの分子標的薬の出現により、多様化してきている。

ゲフィチニブ (gefitinib: イレッサ[®]錠) は、進行非小細胞肺癌に対して世界に先駆けて日本で承認された分子標的薬である。その後の研究で、特に epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異のある非小細胞肺癌に有効であることが示され、このような症例においては、first line で使用されることも多くなっている¹⁾²⁾。

ゲフィチニブの副作用としては、間質性肺炎、皮膚障害、下痢³⁾などが報告されているが、肝機能障害もしばしば問題となっている。その頻度としては、11%程度と報告されている³⁾。ゲフィチニブが有効である症例に対

しても、この肝機能障害のためにゲフィチニブの投与間隔の延長や休薬、他剤への変更を余儀なくされることが少なくない。

ゲフィチニブはチトクローム P450 (CYP3A4) により代謝され、肝機能障害のパターンは肝細胞障害型が多い⁴⁾といわれているが、障害の機序は不明な点が多い。これまでゲフィチニブによる肝機能障害に対する対策としては、肝庇護剤であるグリチルリチン-グリシン-L-システイン注 (強力ネオミノファーゲンシー[®]) の投与が行われるほか、ゲフィチニブの休薬・投与間隔の延長、エルロチニブへの変更⁵⁾⁶⁾が有効であったとの報告があるが、いずれも標準的な対処法となっていない。

我々は、ゲフィチニブによる肝機能障害が遷延し、ゲフィチニブの休薬やグリチルリチン-グリシン-L-システイン注の投与によっても改善されなかった症例において、肝水解物複合製剤であるプロヘパール[®]錠を投与したところ肝機能障害が軽快した 1 例を経験した。それ以降、ゲフィチニブ投与による肝機能障害に対してプロヘパール[®]錠を使用してきた。これまで経験した 10 症例について、後ろ向きの検討を行った。

対象と方法

北野病院呼吸器センターにおいて、2007 年 11 月から

連絡先：糸谷 涼
〒534-8480 大阪市北区扇町 2-4-20
公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院呼吸器センター
(E-mail: itotani@kitano-hp.or.jp)
(Received 28 Jul 2011/Accepted 14 Feb 2012)

Table 1 Patient's characteristics

Case	Age (years) and sex	Lung cancer stage	Days from the initiation of gefitinib therapy to elevated ALT or AST	Serum ALT levels (U/L) at the initiation of Proheparum® therapy	Serum AST levels (U/L) at the initiation of Proheparum® therapy	Serum ALP levels (IU/L) at the initiation of Proheparum® therapy	Time from the administration of Proheparum® to normalization of serum ALT levels (days)	Time from the administration of Proheparum® to normalization of serum AST levels (days)	Administration of gefitinib after the development of hepatotoxicity
1	75M	IIIB	42	347	127	199	31	14	Interruption followed by dose-reduction
2	61F	IIIB	25	138	84	318	78	71	Dose reduction*
3	65F	IV	46	280	203	243	56	56	Interruption followed by dose reduction
4	72F	IIIA	171	117	116	323	43	43	Interruption followed by dose reduction*
5 [†]	60F	IIIB	12	116	79	291	27	6	Continuation
6	83F	IV	38	130	79	400	44	44	Dose reduction
7 [†]	59F	IV	37	51	46	234	67	67	Continuation
8 [†]	67F	IV	49	65	38	271	28	NA	Continuation
9	70M	IV	36	61	35	160	70 [‡]	42 [‡]	Continuation
10	71F	IV	49	100	48	193	105 [‡]	111 [‡]	Interruption followed by dose reduction

ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; ALP, alkaline phosphatase; NA, not analyzed. *Concomitant administration of Stronger Neo-minophagen C®; †Patients who improved serum ALT levels without interruption or dose reduction of gefitinib therapy. ‡Proheparum® was stopped because hepatotoxicity was not improved.

2010年5月の間に、ゲフィチニブ投与により Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0のGrade 1以上の肝機能障害 (ALT 45 U/L以上または、AST 41 U/L以上)を認め、その後プロヘパール®錠を投与された非小細胞肺癌患者10名を対象とした。

肝機能障害の経過や、その際のゲフィチニブの減量・休薬、肝庇護剤の併用などについて後ろ向きに検討した。

結 果

対象患者は、男性2例、女性8例で、年齢は中央値66歳 (59~83歳)であった。組織型は10例とも腺癌であった。2例に肝疾患の既往があった。1例は肝血管腫、もう1例は出産時の肝機能障害であったが、その後回復していた。ゲフィチニブ投与開始時、すべての症例でALT、ASTは正常範囲内であり、肝機能障害出現時に肝転移は認めていなかった。また、HBs抗原、HCV抗体はすべての症例において陰性であった。CYP3A4を阻害するアゾール系抗真菌薬や、マクロライド系抗生物質を併用している患者はいなかった。

ALT、ASTの最高値は、CTCAE version 3.0に基づく評価にて、ALTではGrade 1が5例、Grade 3が5例であった。また、ASTでは、上昇なしが1例、Grade 1が4例、Grade 2が3例、Grade 3が2例であった。

プロヘパール®錠開始時において、6例は胆道系酵素の上昇よりALT、AST上昇が優位であり、肝細胞障害型の肝機能障害と考えられた。2例は胆汁うっ滞型、1例は混合型であり、残りの1例は後に肝細胞障害型と分類された (Table 1)。ゲフィチニブ250 mg投与開始からALTまたはAST上昇までの日数は、ALTで中央値40日 (12~171日)、ASTで中央値40日 (0~171日)であった。ALTまたは、AST上昇からプロヘパール®錠投与までの日数は中央値14日 (0~385日)であった。

プロヘパール®錠の投与を行った10例のうち、ALT低下は8例、AST低下は7例に認めた。ALTの低下を認めた8例中1例は、全経過を通じてASTの上昇を伴わなかった。ALTが低下した8例では、投与前に 155.5 ± 103.7 U/LであったALTが、中央値43.5日 (27~78日)後に正常化した。ASTが低下した7例では、投与前に 104.9 ± 50.8 U/LであったASTが、中央値44日 (6~71日)後に正常化した。

プロヘパール®錠の投与のみでALTの低下を認めた症例が3例あった (Fig. 1A)。その他の5例については、ゲフィチニブの減量または休薬を併せて行った (Fig. 1B)。さらに5例中2例は肝庇護剤であるグリチルリチン-グリシン-L-システイン注も投与された (Fig. 1Bの症例2および4)。なお、プロヘパール®錠の投与とともにゲフィチニブを減量、休薬した5例のうち3例では、後

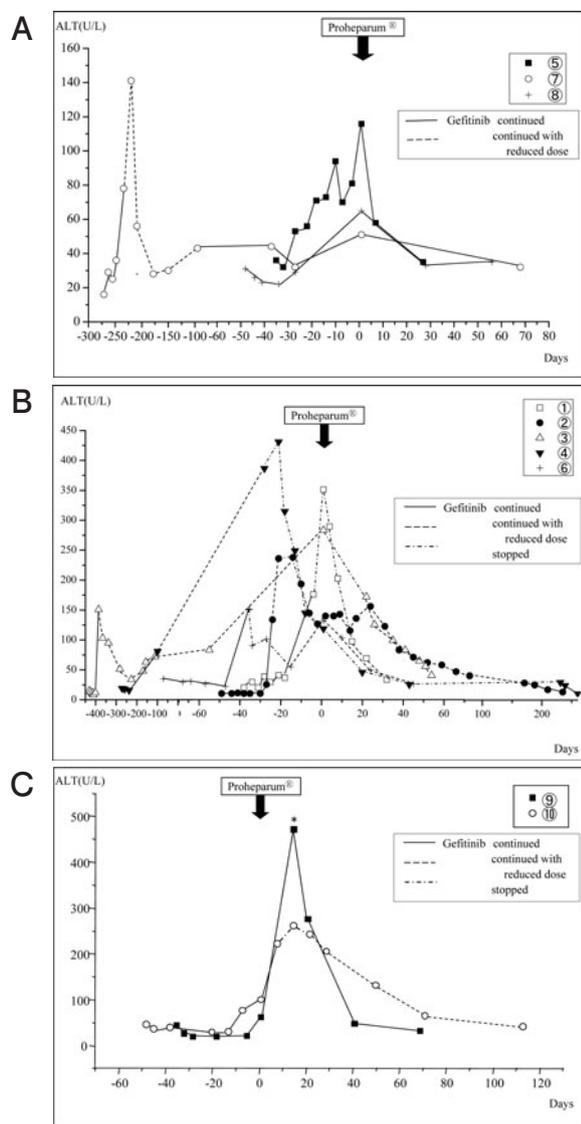


Fig. 1 Changes in ALT levels after the start of Proheparum® administration in nonsmall cell lung cancer patients with hepatotoxicity resulting from gefitinib. Day 0 is the first day of Proheparum® administration. Solid lines indicate cases administered with the same dose of gefitinib as before; dotted lines indicate cases with a dose-reduction of gefitinib (---) or an interruption of gefitinib (- · - · -). (A) Three patients showed decreased levels of serum ALT without interruptions or dose reductions of gefitinib administration. (B) Five patients showed decreased levels of serum ALT with interruptions or dose reductions of gefitinib administration. Cases 2 and 4 were concomitantly administered Stronger Neo-minophagen C®. Cases 2-4 were successfully administered gefitinib together with Proheparum®, and no relapse of hepatotoxicity occurred. (C) *Two patients showed increased levels of serum ALT despite an administration of Proheparum®. The one (case 9) showed decreased levels of ALT after discontinuation of lovastatin-calcium (*), which was administered at a time similar to the start of gefitinib treatment. The other (case 10) interrupted a gefitinib treatment followed by the administration of ursodeoxycholic acid because dosage of Proheparum® failed to improve the hepatotoxicity.

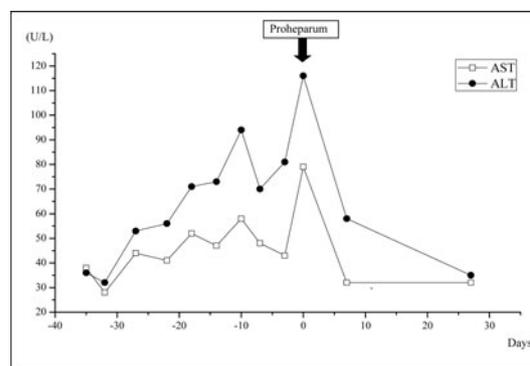


Fig. 2 Case 5 (a 60-year-old female), who showed hepatotoxicity with the administration of gefitinib. The addition of Proheparum® improved the hepatotoxicity. Day 0 is the first day of Proheparum® administration.

にプロヘパール®錠の併用下に、ALTまたは、AST上昇時と同量のゲフィチニブを再投与した。この3例では、最長12ヶ月経過をみたが、肝機能障害の再燃を認めなかった (Fig. 1B の症例2~4)。

一方、プロヘパール®錠を投与したがALT、AST低下を認めなかった症例を2例認めた (Fig. 1C)。うち1例は、ゲフィチニブと同時期に投与を開始されたロスバスタチンカルシウム錠を中止することでALTの低下を認めた (Fig. 1C の症例9)。またもう1例は、プロヘパール®錠を投与し1週間経過をみたが改善が得られなかったため、ゲフィチニブを休薬するとともに、ウルソデオキシコール酸を投与した (Fig. 1C の症例10)。

症例：プロヘパール®錠の投与によってゲフィチニブの肝障害が改善した症例5について示す (Fig. 2)。肺腺癌術後、脳転移再発に対して、ゲフィチニブ1錠/日の内服を開始した。ゲフィチニブ投与から12日目にALT 53 U/L、AST 44 U/Lと上昇を認め経過観察していたが、ゲフィチニブ投与37日目にALT 116 U/L、AST 79 U/Lまで上昇したためプロヘパール®錠3錠/日以内服開始。ゲフィチニブは減量、休薬せず続行し、プロヘパール®錠開始から27日後にALT、ASTともに正常化した。

考 察

今回、ゲフィチニブの投与により肝機能障害が出現し、プロヘパール®錠を投与した10名の非小細胞肺癌患者について後ろ向きに検討したが、その結果、プロヘパール®錠がゲフィチニブによる肝機能障害を改善する可能性が示された。

肝水解物複合製剤であるプロヘパール®錠は、1錠中に肝臓加水分解物70 mg、塩酸システイン20 mg、重水石炭酸コリン100 mg、イノシトール25 mg、シアノコバ

ラミン 1.5 µg を含有する複合製剤である。慢性肝疾患における肝機能の改善を目的に、1957 年より使用されている薬剤であり、*in vitro* では抗脂肪肝作用、肝再生の促進⁷⁾、血漿蛋白像の改善⁸⁾、抗線維化作用⁹⁾などの効果が認められている。その結果、障害肝細胞の機能改善と、活動性病変の鎮静化が起こるとされる。

1982 年に藤沢らは、慢性肝炎（肝硬変を含む）患者 556 人に対し、プラセボ群、肝水解物単味錠（1 錠中肝水解物 70 mg を含有）投与群と比べて、肝水解物複合錠（プロヘパール[®]錠）投与群において有意に ALT、AST の低下を認めたと報告した¹⁰⁾。

加えて、線維化の指標である TTT の低下や、血漿蛋白の上昇も認められている。しかしその効果の発現は緩徐であり、有意差をもって改善が示されたのはプロヘパール[®]錠投与から 8 週目であった。今回の我々の報告では、プロヘパール[®]錠投与後 ALT で中央値 43.5 日（27～78 日）、AST で中央値 44 日（6～71 日）目に正常化しており、慢性肝炎と薬剤性肝障害における病態の相違が効果発現の時期に影響を及ぼしている可能性があると考えられた。

また、含有成分であるシアノコバラミン（cyanocobalamin）については、ジメチルニトロソアミン（dimethylnitrosamine）による肝機能障害に対し効果を認めたとする報告¹¹⁾もあり、前述の藤沢らの報告¹⁰⁾においても、シアノコバラミンが含有されている肝水解物複合錠（プロヘパール[®]錠）のほうが、肝水解物単味錠より ALT の改善率が高かったと示されている。

今回、10 例中 8 例において、プロヘパール[®]錠を投与した後に肝機能障害の改善をみた。そのうち 3 例においては、ゲフィチニブの投与を継続しながら、プロヘパール[®]錠の投与を行い、ALT の低下が認められた。残る 5 例では、ゲフィチニブの減量・休薬や、肝庇護剤の併用を行っており、プロヘパール[®]錠単独によって改善したとは断言できない。ただし、そのうちの 3 例では、プロヘパール[®]錠を併用することで、いったん減量、休薬していたゲフィチニブを元の量に戻したが、肝機能障害の再燃を認めなかった。以上より、プロヘパール[®]錠がゲフィチニブによる肝機能障害の治療に有効である可能性が示唆される。

これまで、ゲフィチニブによる薬剤性肝障害に対しては、原因薬剤の中止、グリチルリチン-グリシニン-L-システイン注やウルソデオキシコール酸の投与が行われてきた。いずれも、一般的な薬剤性肝障害と同様の対処方法であり、ゲフィチニブのみを対象として上記薬剤を投与した報告は、症例報告に留まる⁴⁾。

プロヘパール[®]錠に関する研究は古いものが多く、肝障害の一因である肝炎ウイルスについても解明されてい

ない時代の報告も少なくない。以前からの報告に薬剤性肝障害の症例も含まれていた可能性もあるが、薬剤性肝障害と診断された症例を対象としたプロヘパール[®]錠の研究報告はなく、ゲフィチニブによる肝機能障害に対するプロヘパール[®]錠の作用機序は不明である。

また、プロヘパール[®]錠がゲフィチニブに及ぼす相互作用についても不明な点が多い。ただ、これまでの症例においては、プロヘパール[®]錠併用によって、ゲフィチニブの有効性が失われた例は明らかでない。

なお、プロヘパール[®]錠によって肝機能障害の改善を認めなかった 2 例のうち 1 例はロスバスタチンカルシウム（rosuvastatin-calcium）錠による肝機能障害と考えられた。ゲフィチニブとロスバスタチンカルシウム錠による肝機能障害では、異なる機序が関与している可能性がある。

今回、検討の対象となったのは 10 例と少ない。ゲフィチニブ投与による肝機能障害が自然軽快することも時に経験することであり、プロヘパール[®]錠がゲフィチニブによる肝機能障害に真に有効であるかを結論づけるには、症例のさらなる蓄積が必要であると考えられる。

引用文献

- 1) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362: 2380-8.
- 2) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 947-57.
- 3) 厚生労働省. イレッサ[®]錠プロスペクティブ調査(特別調査)に関する結果と考察. ゲフィチニブ検討会配布資料 No. 5. 2005. <http://www.mhlw.go.jp/shingi/2005/01/s0120-4.html>
- 4) 良元章浩, 笠原寿郎, 木村英晴, 他. ゲフィチニブによる一過性肝障害. *日呼吸会誌* 2004; 42: 56-61.
- 5) 大橋養賢, 鈴木賢一, 櫻井美満, 他. Gefitinib 治療時に重篤な肝機能障害を呈した後に Erlotinib 投与を開始した際の安全性の検討. *癌と化療* 2010; 37: 1307-11.
- 6) 大橋養賢, 鈴木賢一, 櫻井美満, 他. 同一患者における Gefitinib, Erlotinib 使用時の有害事象発現の比較検討. *癌と化療* 2009; 36: 1327-31.
- 7) 関屋正彦, 古賀俊逸, 平山千里. 実験的アルコール脂肪肝に関する研究—アルコール含有液体飼料によるネズミ肝の蛋白合成能—. *肝臓* 1973; 14: 582.
- 8) 小泉岳夫, 末松俊彦. 肝臓部分切除ラットの肝臓および血清蛋白量に対する肝水解物の影響. *臨と研* 1972; 49: 1687-8.
- 9) 平山千里, 岸川 汪, 久米忠彦, 他. 実験的肝硬変

- に対する肝エキスの治療効果について. 日新医学 1958; 45: 528-33.
- 10) 藤沢 洸, 鈴木 宏, 山本祐夫, 他. 肝水解物製剤の慢性肝炎に対する治療効果について. 肝胆膵 1982; 4 (5): 801-19.
- 11) Isoda K, Kagaya N, Akamatsu S, et al. Hepatoprotective effect of vitamin B₁₂ on dimethylnitrosamine-induced liver injury. *Biol Pharm Bull* 2008; 31: 309-11.

Abstract

Effectiveness of liver hydrolysate composite (Proheparum®) on hepatotoxicity of gefitinib therapy in nonsmall cell lung cancer patients

Ryo Itotani, Masaya Takemura, Daiki Inoue, Kazufumi Takamatsu, Manabu Isitoko, Shinko Suzuki, Masataka Matsumoto, Minoru Sakuramoto and Motonari Fukui
Respiratory Disease Center, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

The chemotherapy of nonsmall cell lung cancer is making brilliant progress by introducing gefitinib, an oral tyrosine kinase inhibitor (TKI) of the epidermal growth factor receptor (EGFR). Although the hepatotoxicity has often been encountered with gefitinib therapy, no standard remedies for this side effect are available. Our aim is to clarify the efficacy of Proheparum®, a liver hydrolysate composite used to treat chronic hepatic diseases, on the hepatotoxicity resulting from gefitinib therapy. From November 2007 to May 2010, we reviewed patients with nonsmall cell lung cancer and identified 10 patients who developed Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 3.0 Grade 1 or more hepatotoxicity after the initiation of gefitinib therapy, followed by receiving Proheparum®. The clinical effects of Proheparum® were retrospectively investigated. Decreased serum alanine aminotransferase (ALT) levels were recognized in 8 of 10 patients, and decreased serum asparatate aminotransferase (AST) levels were recognized in 7 of 10 patients after the initiation of Proheparum®. Among these 8 patients, 3 improved and showed decreased levels of serum ALT levels without interruptions or dose reductions of gefitinib administration. The remaining 5 patients were given Proheparum® concomitant with dose reductions or interruptions of gefitinib, and/or administration of Stronger Neo-minophagen C® (SNMC), a glycyrrhizin preparation. Three of these 5 patients were successfully readministered gefitinib together with Proheparum® without relapse of hepatotoxicity. In conclusion, Proheparum® may be effective for nonsmall lung cancer patients with hepatotoxicity as a result of gefitinib therapy.