

症例報告 セツキシマブ併用放射線療法中に Grade 4 の好中球減少を生じた下咽頭癌の1例

¹⁾ 昭和大学頭頸部腫瘍センター

²⁾ 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学講座

³⁾ 昭和大学歯学部口腔外科学講座口腔腫瘍外科学部門

池谷 洋一*^{1,2)} 櫛橋 幸民^{1,2)} 江川 峻哉^{1,2)}

池田賢一郎^{1,2)} 勝田 秀行^{1,3)} 八十 篤聡^{1,3)}

倉澤 侑也^{1,3)} 木村百合香^{1,2)} 小林 一女²⁾

嶋根 俊和^{1,2,3)}

抄録：セツキシマブはヒト上皮増殖因子受容体に対する分子標的薬である。2012年12月に頭頸部癌にも保険適用の承認がなされてから新たな治療の選択肢となっている。セツキシマブの有害事象に関して、痤瘡様皮疹やインフュージョンリアクション、間質性肺炎がよく知られているが、骨髄抑制の発現の報告は少ない。今回、われわれは下咽頭癌に対しセツキシマブ併用放射線療法を施行し、好中球減少（Grade 4）を生じた症例を経験したので報告する。症例は63歳男性。左頸部腫瘍のため当センターを紹介され受診し、精査の結果、下咽頭癌cT1N2aM0と診断した。治療前にHb6.9 g/dlと貧血を認めたため、セツキシマブ併用放射線療法を行うこととした。セツキシマブの投与量は初回400 mg/m²、2回目以降250 mg/m²で週1回毎週投与し、計6回投与した。経過中に痤瘡様皮疹（Grade 2）と粘膜炎（Grade 2）の有害事象を認めた。最終投与後4日目に好中球数500/mm³まで低下しG-CSF投与を開始したが、翌日には好中球数210/mm³まで減少した（Grade 4）。G-CSF投与開始後7日目に好中球数5,700/mm³まで改善した。

キーワード：セツキシマブ、好中球減少、有害事象、分子標的薬

セツキシマブはヒト上皮増殖因子受容体（epidermal growth factor receptor：以下EGFR）に対する分子標的薬である。頭頸部扁平上皮癌の90%以上でEGFRが発現しているとされており¹⁾、2012年12月に頭頸部癌にも適用の承認がなされてから新たな治療の選択肢となっている。セツキシマブの有害事象に関して、痤瘡様皮疹やインフュージョンリアクション、間質性肺炎がよく知られている²⁾が、海外での第Ⅲ相試験において、その安全性と有効性が示されている^{3,4)}。従来の抗癌剤で高頻度に認められた骨髄抑制に関しては、分子標的薬ではほとんど発現しないとされている^{3,5)}。

今回、われわれは下咽頭癌に対しセツキシマブ併用放射線療法を施行し、Grade 4（Common Termi-

nology Criteria for Adverse Events v4.0, CTCAE)の好中球減少を生じた症例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例：63歳男性。

主訴：左頸部腫瘍。

既往歴：特記事項なし。

嗜好品：プリンクマン係数800 酒指数90

現病歴：2か月前から左頸部腫瘍を自覚し、次第に増大傾向を認めたため近医を受診したところ、悪性腫瘍を疑われ精査目的のため当センターへ紹介され受診した。

初診時所見：左頸部に50×42 mm大の弾性硬で可

*責任著者

動性不良の腫瘍を認めた。また、喉頭内視鏡にて左梨状窩から披裂にかけて粘膜の不整を認めた (図 1)。

その他の耳鼻咽喉科学的部位に異常所見を認めなかった。

頸部・胸部造影 CT 検査所見：甲状軟骨レベルで左頸部に単発性に約 45 mm のリンパ節腫大を認めた。左内頸静脈は圧排されていた。下咽頭に明らかな腫瘍性病変は認めなかった。その他の部位に転移を疑う所見は認めなかった (図 2)。

初診時血液検査所見：WBC 20.9/ μ l, Hb 12.1 g/dl, PLT 50.4 万/ μ l, BUN 7.2 mg/dl, Cr 0.51 mg/dl, CRP 13.28 mg/dl, LDH 223 U/l, SCC 19.9 ng/ml, 可溶性インターロイキン 2 レセプター抗体 (sIL-2R) 1,025 U/ml。

病理組織学的所見：下咽頭の粘膜不整部分の生検を行ったところ、HE 染色でクロマチンが濃染し大

小不同の核を有する異型細胞が胞巣状に増殖し、上皮細胞の極性の乱れが認められた。中分化型扁平上皮癌と診断した。

穿刺吸引細胞診所見：左頸部リンパ節に対し施行したところ Class V であった。

上部消化管内視鏡検査：食道から胃・十二指腸に異常所見なし。

臨床経過：上記の結果より下咽頭癌 (梨状陥凹型 cT1N2aM0) と診断した。初診より 28 日後、化学放射線療法目的で入院した。入院時の血液検査にて Hb6.9 g/dl と貧血を認めた。消化管出血精査目的で下部消化管内視鏡検査を行うも異常所見なく、血液内科にて骨髓検査を行うも異常所見認めなかった。貧血に対し濃厚赤血球 2 単位輸血するとともに、治療は骨髓抑制のリスクの低いセツキシマブ併用放射線療法に変更した。輸血後は Hb8.0 g/dl となり、

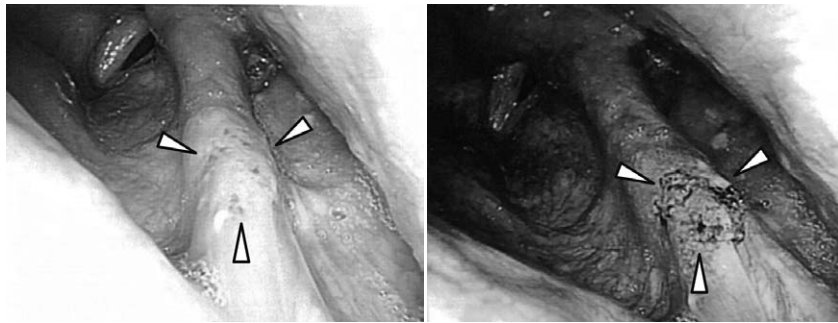


図 1 左梨状窩から披裂にかけて粘膜の不整を認めた。NBIにて brownish area を認めた。



図 2 甲状軟骨レベルで左頸部に約 45 mm の単発性のリンパ節腫大を認めた。左内頸静脈は圧排されていた。

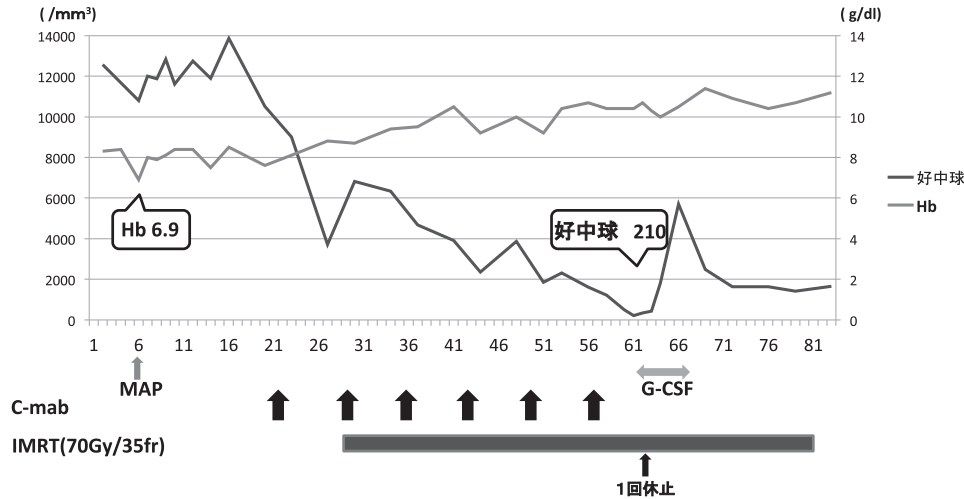


図3 患者経過

その後輸血が必要となるような低下はなかった。入院後20日目にセツキシマブの投与を開始し、投与量は初回400 mg/m²、2回目以降250 mg/m²、週1回毎週投与で計6回投与を予定した。放射線療法は入院後27日目より開始し1日1回、1回2Gyで総線量70Gy/35回を計画した。経過中に瘡瘍様皮疹(Grade 2)と粘膜炎(Grade 2)の有害事象を認め、貧血の進行はなく、その他の有害事象も認めなかった。入院後60日目(セツキシマブ最終投与後4日目)に好中球数500/mm³(WBC1,800/μl)の好中球減少を認めG-CSF製剤の投与を開始したが、翌日には好中球数210/mm³(WBC1,800/μl)まで減少した(Grade 4)。G-CSF製剤を7日間投与したところで好中球数は5,700/mm³まで改善した。放射線療法は好中球減少時に1回休止したが、その後は計画通りに照射し、総線量70Gy/35回を完遂した。全身状態安定したため入院後83日目に退院した(図3)。

考 察

頭頸部癌に対する化学放射線療法に併用する抗癌剤としてシスプラチン(CDDP)を中心としたプラチナ製剤単独もしくは併用が標準的とされている⁷⁾が、粘膜炎や骨髄抑制、晩期の嚥下障害などの有害事象が問題となることも多い¹⁾。骨髄抑制と腎機能障害の少ない治療法として分子標的薬が注目され^{5,6)}、分子標的薬による多剤併用療法や放射線との併用療法は、再発・転移症例やプラチナ製剤などの化学放

射線療法の施行が困難な高齢者に対する標準的治療としての役割を担いつつある⁷⁾。

セツキシマブはヒト上皮増殖因子受容体に対する分子標的薬である。頭頸部扁平上皮癌の90%以上でEGFRが発現しているとされており¹⁾、2012年12月に頭頸部癌にも適用の承認がなされてから新たな治療の選択肢となっている。セツキシマブの有害事象に関して、瘡瘍様皮疹やインフュージョンリアクション、間質性肺炎がよく知られている²⁾が、骨髄抑制、好中球減少の発現のリスクは低いと考えられており⁵⁾、高齢者などの予備能の低い症例への治療に使用されることもある⁶⁾。また、プラチナ製剤に耐性となった症例に対する奏効率は10%程度あることやCDDPとの併用で相乗効果が報告されており⁸⁾、さらに転移・再発頭頸部癌症例に対してCDDPやカルボプラチン/5-FU (fluorouracil) と併用することで生存期間の有意な延長が報告されている⁹⁾。

本症例は治療前に輸血の必要な貧血を認めたために、プラチナ製剤投与による骨髄抑制も考慮し、セツキシマブ併用放射線療法を選択した。治療経過中に貧血の悪化や遷延は認めなかったが、6回目のセツキシマブが投与され4日後、放射線が44Gy/22回照射された時点で好中球減少症が出現し、好中球数210/mm³まで減少した。

好中球減少の原因として、消耗性や放射線性、セツキシマブ、薬剤性、ウイルス感染などが考えうる。

発症時、ウイルス感染を疑うような症状・所見は認めず、好中球減少の11日前にトラマドールを開

始した以外に新たな薬剤の追加はなかった。トラマドールの副作用として、好中球増加は添付文書にも記載されているが、好中球減少の報告は渉猟し得なかった。放射線治療による白血球減少は、檜殿ら¹⁰⁾によると治療開始から経時的に減少し、治療終了時ころに最低値に達するとされている。悪性腫瘍に対する放射線単独治療を施行した100症例の高橋ら¹¹⁾の調査によると、末梢白血球数が3,000/ μ l以下になった症例は6例で、2,000/ μ l以下は1例であった。その1例も骨盤を広範囲で照射した症例であった。本症例は白血球数1,800/ μ lまで減少したが、頸部のみ照射であり、放射線による白血球の減少も否定できないが可能性は低いと考えられた。また本症例は治療の終盤での好中球減少であり、消耗性の可能性も否定できないのと同時にセツキシマブも原因となりうると考えられた。セツキシマブの添付文書には0.5～10%未満の確率で白血球減少症や好中球減少症の副作用の記載がされている。また、Magrini SMら¹²⁾の報告ではセツキシマブ併用放射線療法によるGrade 4の白血球減少症は1%とされている。しかし、今回われわれが検索した範囲では本邦でのセツキシマブによる好中球減少(Grade 4)の報告は渉猟し得なかった。セツキシマブが頭頸部癌に保険収載されてから4年近く経過し特有な副作用の報告文献も見られ、それらに対する対応が必要である。

今後、高齢者などの予備能の低い症例へのセツキシマブ併用放射線療法が拡大する可能性が高く、セツキシマブ併用放射線療法に際し好中球減少が出現する可能性も十分考えられ、報告の蓄積が待たれる。

まとめ

今回、われわれは下咽頭癌に対しセツキシマブ併用放射線療法を施行し、好中球減少(Grade 4)を生じた症例を経験した。セツキシマブ併用放射線療法により好中球減少が出現する可能性も考えられ、今後の報告の蓄積が待たれる。

利益相反

著者らは申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 田原 信. 頭頸部癌の化学療法の新知見について 分子標的治療の最新知見について. 耳鼻と臨. 2011;57(補2):S165-S170.
- 2) 後藤 新, 薫 瑞平. 新規抗EGFR抗体医薬 Cetuximab (Erbix). 肺癌. 2006;46:267-275.
- 3) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-1127.
- 4) Bonner JA, Harari PM, Giralt J, *et al.* Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med.* 2006;354:567-578.
- 5) 中島寅彦. 分子標的治療への展望 分子標的薬を用いた頭頸部癌治療の現状と展望. 日口腔外会誌. 2014;60:404-406.
- 6) 日本臨床腫瘍学会編. 頭頸部がん薬物療法ガイドランス. 東京: 金原出版; 2015.
- 7) 藤井正人. 頭頸部癌に対する薬物療法の進歩. 日耳鼻会報. 2013;116:767-778.
- 8) Cohen EE. Role of epidermal growth factor receptor pathway-targeted therapy in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *J Clin Oncol.* 2006;24:2659-2665.
- 9) Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, *et al.* Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med.* 2008;359:1116-1127.
- 10) 檜殿玲子, 松浦啓一, 檜殿 敦, ほか. 放射線による免疫リンパ系細胞の障害と白血球増多剤の回復促進作用. 日本医放会誌. 1977;37:1153-1167.
- 11) 高橋健夫, 桜井英幸, 山川通隆, ほか. 放射線治療患者の末梢白血球数の変動について. 北関東医. 1989;39:719-723.
- 12) Magrini SM, Buglione M, Corvo R, *et al.* Cetuximab and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy for locally advanced head and neck cancer: a randomized phase II trial. *J Clin Oncol.* 2016;34:427-435.

A CASE OF HYPOPHARYNX CANCER WITH NEUTROPENIA (GRADE 4)
DURING CETUXIMAB COMBINATION RADIATION THERAPY

Yoichi IKENOYA^{1,2)}, Yukiomi KUSHIHASHI^{1,2)}, Shunya EGAWA^{1,2)},
Kenichiro IKEDA^{1,2)}, Hideyuki KATSUTA^{1,3)}, Atsutoshi YASO^{1,3)},
Yuya KURASAWA^{1,3)}, Yurika KIMURA^{1,2)}, Hitome KOBAYASHI²⁾
and Toshikazu SHIMANE^{1,2,3)}

¹⁾Showa University Head and Neck Oncology Center

²⁾Department of Otorhinolaryngology, Showa University School of Medicine

³⁾Department of Oral Surgery, Oral Oncology, Showa University School of Medicine

Abstract — Cetuximab is a molecular-targeted therapy for human epidermal growth factor receptor. Approval of the application to the head and neck cancer has become a choice for a new treatment since it was made available in December 2012. With respect to the adverse events of cetuximab, acneiform eruption, infusion reactions and interstitial pneumonia are well known, but there are few reports of the expression of bone marrow suppression. Here, we recommend cetuximab combination radiation therapy for hypopharynx cancer. We report a case that with neutropenia (Grade 4). The patient was 63-year-old man who was brought to our center for examination of a left neck mass. Upon close examination, he was diagnosed with hypopharyngeal cancer (cT1N2aM0). Because anemia (Hb6.9 g/dl) was recognized prior to treatment, it was determined that he receive the cetuximab combination radiation therapy. Cetuximab is administered every week once a week; the first dose of cetuximab is 400 mg/m², in the second and subsequent weeks 250 mg/m² is given. Here it was administered a total of six times and the admitted adverse events were acneiform eruption (Grade 2) and mucositis (Grade 2) during the course of treatment. Four days after the final administration, the neutrophils were decreased to 500/mm³; G-CSF formulation was administered and neutrophils were reduced to 210/mm³ on the following day (Grade 4). Thereafter, G-CSF formulation was administered 7 days and neutrophils were improved to 5,700/mm³.

Key words: cetuximab, neutropenia, adverse event, molecular-targeted therapy

[受付：11月24日，受理：12月28日，2016]