

●症 例

クリゾチニブ投与中に髄膜癌腫症で増悪し、 アレクチニブ投与にて改善した肺腺癌の1例

中村 保清 佐渡 紀克 西原 祐美
深田 寛子 田尻 智子 北 英夫

要旨：症例は51歳，男性．咳嗽・腰痛を主訴に受診し胸部X線写真で右肺多発結節影を指摘された．精査にてanaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性肺腺癌，多発肝・骨転移 (cT4N3M1b Stage IV) の診断となった．クリゾチニブによる治療を開始し肺野病変の縮小を認めたが，頭痛・嘔吐が出現し悪化した．頭部MRI写真・髄液細胞診陽性により髄膜癌腫症と診断し，抗癌剤をアレクチニブに変更し神経症状の改善や髄液細胞診の陰性化を認めた．重篤な副作用を認めず経過し，現在も治療を続けている．

キーワード：非小細胞肺癌，ALK 陽性肺腺癌，髄膜癌腫症，アレクチニブ

Non-small cell lung cancer (NSCLC), Positive for ALK rearrangement lung adenocarcinoma, Meningeal carcinomatosis, Alectinib

緒 言

肺癌治療は分子標的治療が出現し急速に進歩している．Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害剤が登場し，最初に承認されたクリゾチニブ (crizotinib) は高い奏効率を示し有効な薬剤である¹⁾．しかし，経過中に中枢神経系 (central nervous system: CNS) の増悪をきたすことが多く²⁾今後の治療の課題とされてきた．我が国で2番目に承認されたアレクチニブ (alectinib) はALK選択性が高く，クリゾチニブ耐性のALK陽性非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer: NSCLC) への効果も期待されている³⁾．今回，クリゾチニブ使用中に増悪した髄膜癌腫症 (meningeal carcinomatosis: MC) にアレクチニブを投与し奏効した症例を経験したので報告する．

症 例

患者：51歳，男性．
主訴：頭痛，嘔吐．
既往歴：てんかん．
家族歴：なし．
喫煙歴：12本/日×3年 (21歳まで)．

職業歴：オートバイ整備販売．

現病歴：2014年3月より湿性咳嗽と腰痛が出現し，近医を受診した．胸部X線写真で異常を指摘され (図1a)，4月下旬に高槻赤十字病院呼吸器科に紹介受診となった．胸部CT写真で右上中葉の多発結節影と右胸水を認め (図2a)，肺癌の疑いで経気管支肺生検を施行し肺腺癌と診断した．Positron emission tomography-CT (PET-CT) を施行し，右肺，リンパ節，骨，肝臓に集積を多数認め，また右肺の結節影や右胸水の急速な増悪を認めた．脳転移は認めず，cT4N3M1b Stage IVと診断した．ALK融合遺伝子検査を，高感度免疫組織化学法と fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法を用いて行い，両検査でALK融合遺伝子陽性と判定された．腸骨転移に対して緩和目的に放射線治療を施行し，右胸水の胸膜癒着術後の5月下旬よりクリゾチニブ250mg×2回/日の投与を開始した．副作用は軽度の視覚障害のみで経過し，1ヶ月後の胸部CT写真では右上葉の結節影の縮小を認め (図2b) 治療を続けた．6月中旬より軽度の後頭部痛が出現し，その後徐々に悪化し通院で精査していたが，嘔吐も伴い経口摂取困難となったために8月下旬に入院となった．

入院時現症：身長170cm，体重73.5kg，体温36.9℃，血圧106/58mmHg，脈拍56/min，経皮的動脈血酸素飽和度97% (室内気)，意識レベルJapan Coma Scale (JCS) I-1，複視 (+)，jolt accentuation陽性，neck flexion test陰性，胸部・腹部に特記すべき異常所見を認めず．

血液検査所見：クレアチンキナーゼ349IU/L，乳酸脱

連絡先：中村 保清
〒569-1096 大阪府高槻市阿武野1-1-1
高槻赤十字病院呼吸器科
(E-mail: y-nakamura@takatsuki.jrc.or.jp)
(Received 5 Jan 2015/Accepted 13 Feb 2015)



図1 胸部X線写真。(a) 初診時. 右肺野の多発結節影と透過性の低下を認めた.
(b) 入院時. 結節影や透過性の低下の改善を認める.

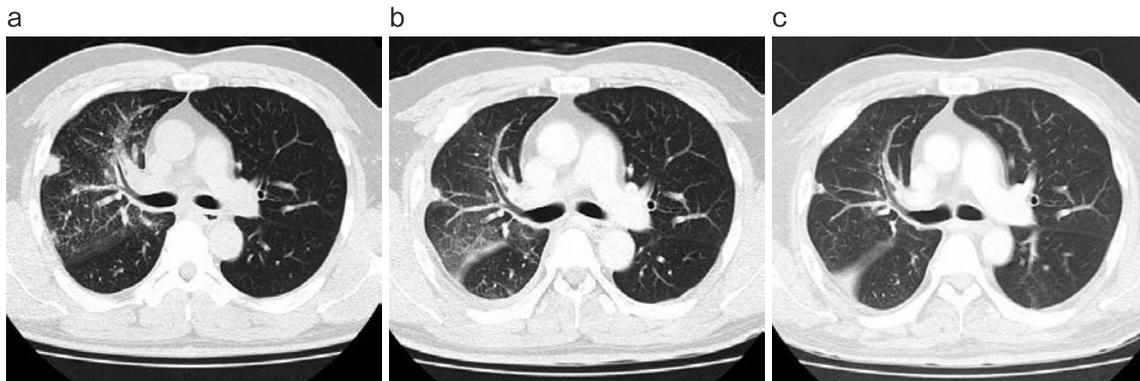


図2 胸部CT。(a) 初診時. 右上中葉の多発結節影, 気管支血管束の肥厚や周囲のすりガラス影を認めた。(b) クリゾチニブ投与開始1ヶ月後. 結節影の縮小を認めた。(c) アレクチニブ投与開始1ヶ月後. 結節影の縮小や気管支血管束の肥厚とすりガラス影の消失を認めた.

水素酵素 315 IU/L の上昇と, 腫瘍マーカーでは sialyl Lewis x (SLX) 51.3 U/ml の上昇を認めるのみであった.

胸部X線写真: 前回から引き続き改善傾向を認めた(図1b).

頭部MRI写真: 脳転移は認めなかったが, 小脳の脳溝に沿って造影効果が認められた(図3a).

髄液検査: 初圧 > 40 cmH₂O, 蛋白 33.7 mg/dl, 糖 64.0 mg/dl, 細胞数 52/3/μl, 細胞診陽性(腺癌).

臨床経過: 症状や検査結果より MC と診断し, 入院後にベタメタゾン (betamethasone) やグリセリン (glycerin) 投与を開始し一時的に頭痛・嘔吐は改善したがすぐに悪化し, 見当識障害や幻覚などの神経症状も出現して悪化は急速に進んだ. 意思疎通が困難となりふらつきながら動き回り抑制をしないと治療ができない状態となったため, クロルプロマジン (chlorpromazine) + フルニトラゼパム (flunitrazepam) の投与を行った. 9月5日にアレクチニブが発売され, 当院で使用可能となった9月上旬より治療をクリゾチニブからアレクチニブ 300 mg × 2 回/日に変更した. 規則正しい内服は困難であったが, 服用を続け数日で神経症状の改善を認めた.

一時痙攣が増加したがてんかんのため内服していたバルプロ酸ナトリウム (sodium valproate) の増量で改善し, MC やクロルプロマジンによる痙攣閾値の低下が原因と判断した. 明らかな副作用を認めず内服を続け, 下肢の脱力以外の神経症状は消失した. 経過中は胸部陰影の改善は続き(図2c), 1ヶ月後の頭部MRI写真で脳溝の造影効果は消失し(図3b), 髄液検査でも脳圧の低下(初圧 21 cmH₂O) や細胞診の陰性化を認め, アレクチニブ投与により MC が改善したと判断した. 12月中旬に退院し, 現在も通院治療を続けている.

考 察

ALK 融合遺伝子変異は NSCLC の約 3~5% に存在するといわれている強力な発癌原因遺伝子である. 最初に承認された ALK 阻害剤のクリゾチニブは ALK 陽性 NSCLC に対して高い効果を認めた¹⁾. しかし, 治療中にさまざまな原因で再増悪することが多く, 増悪する部位として CNS への転移が多く認められ, 46% の患者が最初に CNS に転移をしたという報告もある²⁾. 本症例でもクリゾチニブ投与により原発巣の改善が続いていたが,

おり, ゲートキーパー耐性変異である L1196M を含め, 1151Tins, L1152R, C1156Y, F1174L, S1206Y, G1269A の変異に対してアレクチニブが効果的であることが認められている。しかし G1202R 変異に対しては効果が認められなかったと報告され, 無効例もあると考えられる³⁾⁹⁾。

ALK 陽性 NSCLC に対しては現在 2 つの ALK 阻害剤が使用可能であるが, アレクチニブは CNS 転移に対しても良好な効果が期待される薬剤であり, CNS 転移, 特に有効な治療方法が確立していない MC を合併した ALK 陽性 NSCLC 患者の治療に適した薬剤と考えられた。ALK 陽性 NSCLC 患者を対象とした, アレクチニブとクリゾチニブの比較第 III 相試験が現在行われているところであり, さらなる肺癌診療の進歩が期待される。

本論文の要旨は第 84 回日本呼吸器学会近畿地方会(2014 年 12 月, 奈良)において発表した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-9.
- 2) Weickhardt AJ, et al. Local ablative therapy of oligoprogressive disease prolongs disease control by tyrosine kinase inhibitors in oncogene addicted

non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 1807-14.

- 3) Sakamoto H, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer cell* 2011; 19: 679-90.
- 4) Lee SJ, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* 2013; 8: 185-91.
- 5) Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 590-8.
- 6) Kodama T, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1023-8.
- 7) Fushiki H, et al. First demonstration of in vivo PET imaging for ALK inhibitor using [11C]ASP3026, a novel brain-permeable type of ALK inhibitor. *Cancer Res* 2013; 73 (Suppl): 2678 (abstract).
- 8) Gadgeel SM, 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): result from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1119-28.
- 9) Kodama T, et al. Selective ALK inhibitor alectinib with potent antitumor activity in models of crizotinib resistance. *Cancer Lett* 2014; 351: 215-21.

Abstract**A case of positive for ALK rearrangement lung adenocarcinoma that recurred in meningeal carcinomatosis during administration of crizotinib, improving after switching to alectinib**

Yasukiyo Nakamura, Toshikatsu Sado, Yumi Nishihara,
Hiroko Fukata, Tomoko Tajiri and Hideo Kita
Department of Respiratory Medicine, Takatsuki Red Cross Hospital

A 51-year-old man was admitted with cough and lumbago, and multiple nodules were found in the right lung field in chest radiographs. He was diagnosed positive for anaplastic lymphoma kinase (ALK) rearrangement lung adenocarcinoma (cT4N3M1b Stage IV) with liver and multiple bone metastases, and crizotinib was started. Primary tumors of the lung were reduced, but headaches, vomiting, and weakness of the lower limbs gradually appeared and worsened. Magnetic resonance imaging (MRI) findings and cytology of the cerebrospinal fluid (CSF) were consistent with meningeal carcinomatosis (MC), and crizotinib was changed to alectinib. His symptoms rapidly improved except for the weakness of lower limbs, and MRI and CSF examinations also showed remarkable improvement of the MC. This case suggests that alectinib is effective in some patients with MC previously treated with crizotinib.