

●症 例

中枢神経系転移をきたしたクリゾチニブ耐性 ALK 陽性肺癌に アレクチニブが臨床的に有効であった 4 例

小林 慧悟^a 諸川 納早^a 村瀬 享子^a
花田 豪郎^a 高谷 久史^a 岸 一馬^{a, b}

要旨：クリゾチニブ投与中に、癌性髄膜炎や脊髄転移を含む中枢神経系転移をきたしたALK遺伝子転座陽性肺癌4例に対して、アレクチニブ600 mg/日で治療を行った。その結果は全例で臨床的に有効性を示し、Grade 2以上の副作用は認めなかった。中枢神経系転移を生じたクリゾチニブ耐性ALK遺伝子転座陽性肺癌に対して、アレクチニブが有効であった。

キーワード：ALK 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌、脊髄転移、癌性髄膜炎、クリゾチニブ、アレクチニブ
ALK-rearranged non-small cell lung cancer, Spinal cord metastasis, Meningeal carcinomatosis, Crizotinib, Alectinib

緒 言

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子転座陽性非小細胞肺癌患者に対して、クリゾチニブ (crizotinib) の有効性が示されている¹⁾が、治療経過中に中枢神経系転移の出現頻度が高いことが報告されている²⁾。次世代ALK阻害剤であるアレクチニブ (alectinib) は、ALK選択性が高く、クリゾチニブ耐性ALK遺伝子転座陽性肺癌にも効果が示されている³⁾。今回、クリゾチニブ投与中に中枢神経系転移をきたし、アレクチニブが有効であった4例を経験したので報告する。

症 例

【症例 1】

患者：38歳，男性。

2002年6月に右上葉切除術を施行，当初は粘表皮癌，pT1aN0M0，Stage IAと診断された。2005年6月に肺内転移を認め，カルボプラチン (carboplatin) +パクリタキセル (paclitaxel) 療法を施行した。2007年6月，左側脳室前角に脳転移を認めγナイフを施行した。その後も肺内

転移の増悪に対して，2009年以降ゲフィチニブ (gefitinib)，テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム (tegafur/gimeracil/oteracil potassium：TS-1)，ドセタキセル (docetaxel)，ゲムシタビン (gemcitabine)，ビノレルビン (vinorelbine) で治療が行われ，脳病変の病勢制御は良好であったが，2013年7月に左頭頂葉に新病変を認め，γナイフを施行した。2013年8月に右胸水細胞診より腺癌と診断され，fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法とreverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR) 法でALK遺伝子転座陽性と判明した。同年10月からクリゾチニブ500 mg/日を開始し，肺病変はpartial response (PR) を得た。2014年5月に多発脳転移を認め，2013 National Comprehensive Cancer Networkのガイドライン⁴⁾に基づき，クリゾチニブを継続しつつ全脳照射 (30 Gy/15回) を施行した。その後，脳転移巣の縮小を認めたが，同年10月，嘔気が出現し，髄液細胞診陽性癌性髄膜炎を認めた。アレクチニブ600 mg/日を開始し，嘔気は軽快し，臨床的に奏効したと考えられた。2ヶ月後，脳転移はほぼ消失し (図1)，また髄液細胞診も陰性化した。頭痛を伴う癌性髄膜炎で再発し，アレクチニブの癌性髄膜炎に対する効果持続期間は10ヶ月であった。

【症例 2】

患者：37歳，男性。

主訴は咳嗽，血痰，労作時呼吸困難。胸部造影CTで右肺下葉に腫瘤を認め，同部位の経気管支肺生検検体の高感度免疫組織化学法 (IHC) とFISH法にてALK遺伝子転座陽性肺癌，cT4N3M1b (LYM/OSS/PLE) Stage

連絡先：小林 慧悟

〒105-8470 東京都港区虎ノ門2-2-2

^a 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター
内科

^b 沖中記念成人病研究所

(E-mail: keigokbys@gmail.com)

(Received 29 Sep 2015/Accepted 2 Mar 2016)

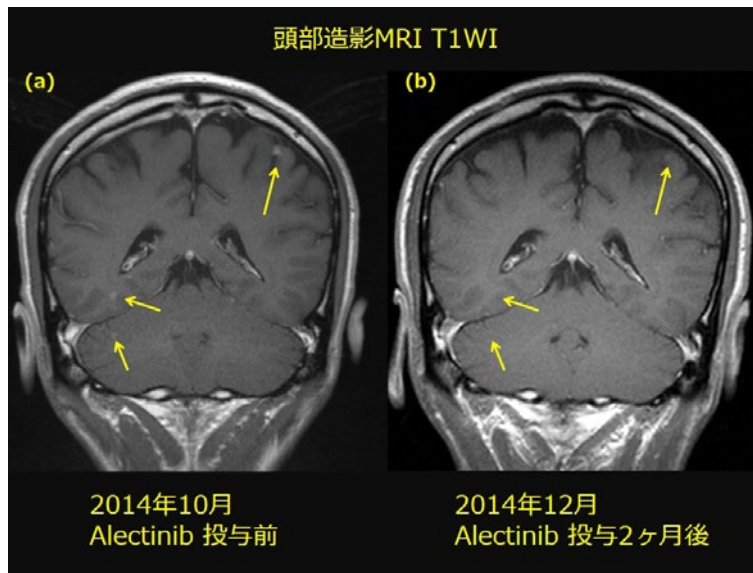


図1 頭部造影MRI T1強調像(症例1). (a)アレクチニブ投与前. 多発する脳転移を認めた(矢印). (b)アレクチニブ投与2ヶ月後. 脳転移の消失を認めた(矢印).

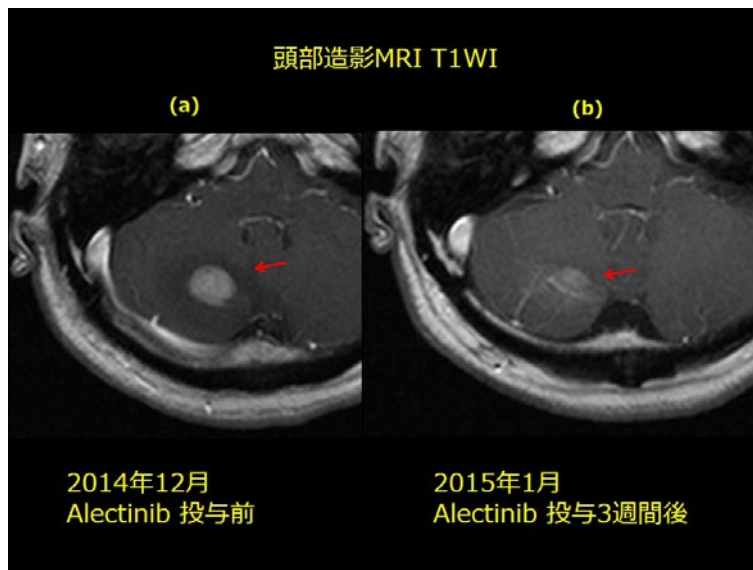


図2 頭部造影MRI T1強調像(症例2). (a)アレクチニブ投与前. 小脳に脳転移を認めた(矢印). (b)アレクチニブ投与3週間後. 脳転移の縮小を認めた(矢印).

IVと診断された. 2014年8月からクリゾチニブ500mg/日を開始し, PRを確認した. 副作用としてGrade1の下痢, 肝胆道系酵素上昇, Grade2のクレアチニンキナーゼ(CK)上昇を認めたが無治療で軽快した. 2014年12月に癌性リンパ管症の増悪と多発脳転移と診断した. アレクチニブ600mg/日を開始し, 投与3週間で脳転移の縮小を認め(図2), 肺病変も含めて効果はPRであった. 副作用はGrade1の下痢とCK上昇であった. 2015年4

月に肺病変と脳転移の増悪を認めた. 無症状であることから, 副作用を考慮して全脳照射は施行せず, シスプラチン(cisplatin)+ペメトレキド(pemetrexed)+ベバジズマブ(bevacizumab)療法を開始した. 奏効期間は5ヶ月であった.

【症例3】

患者:43歳, 男性.

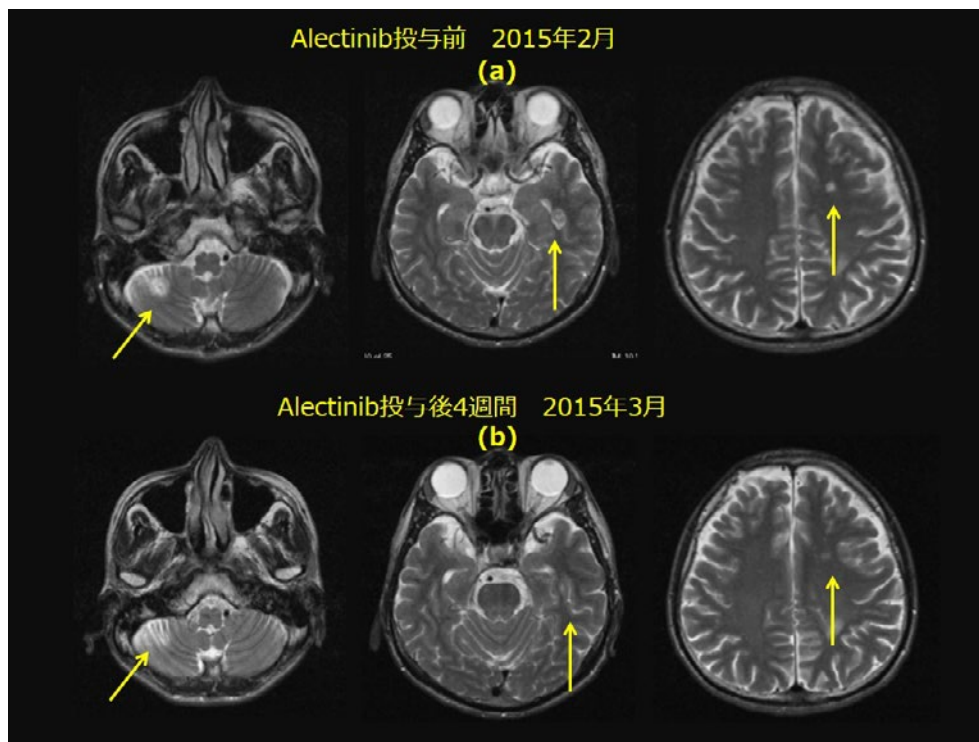


図3 頭部造影MRI T1強調像(症例3)。(a)アレクチニブ投与前。脳転移を認めた(矢印)。(b)アレクチニブ投与4週間後。脳転移の縮小を認めた(矢印)。

主訴は微熱，湿性咳嗽。右肺上葉に5 cm 大の腫瘍影を認め，気管支鏡検査で肺腺癌，cT4N1M1a (PLE) Stage IV と診断された。2007年からシスプラチン+TS-1療法を施行後，肺腫瘍影の増大と左頭頂葉転移を認め，2008年7月からドセタキセルに変更した。2008年12月，脳転移の増加を認め， γ ナイフを施行しゲムシタピンに変更したが，肺腫瘍影が増大し，2010年からペメトレキセドに変更した。その後，肺病変，脳病変はPRであった。2012年7月，労作時呼吸困難と血痰が出現し，気管支鏡検査にて右肺上葉支に突出する腫瘍を認め，生検を行った。IHC法とFISH法よりALK遺伝子転座陽性と判明し，9月よりクリゾチニブ500 mg/日を開始した。肺病変はPRが得られたが，同年11月から新規脳転移が出現し始め，2015年3月には多発脳転移を認めたため，アレクチニブ600 mg/日に変更した。投与1ヶ月で脳転移は縮小した(図3)。2015年10月に上気道炎を契機とした慢性呼吸不全の増悪により死亡するまで，奏効期間は7ヶ月であった。

【症例4】

患者：75歳，女性。

2013年6月に左下葉部分切除術を施行し，肺腺癌pT1aN0M0 Stage IA と診断された。2014年1月に縦隔リンパ節転移で再発した。切除検体にてFISH法とRT-

PCR法でALK遺伝子転座陽性が判明し，クリゾチニブ500 mg/日によりPRとなった。しかし，5月に両側複雑性腎嚢胞が出現し，クリゾチニブによる副作用と考え⁵⁾，休薬のうえ，ピペラシリン・タゾバクタム(piperacillin/tazobactam) 13.5 g/日の点滴とドレナージを施行し，改善した。7月からクリゾチニブを200 mg/日に減量して再開したが，4ヶ月後に脊髄転移と脳転移が出現した。神経症状はなく，放射線治療は施行せずアレクチニブ600 mg/日に変更したところ，開始後2週間で脊髄転移，脳転移のいずれも縮小を認め(図4)，縦隔リンパ節も縮小した。複雑性腎嚢胞の再燃は認めていない。アレクチニブ開始後12ヶ月の時点で増悪なく継続中である。

考 察

海外において，高用量のアレクチニブは，クリゾチニブ耐性および脳転移を有するALK遺伝子転座陽性非小細胞肺癌患者に対する有効性が報告されている。米国で実施されたクリゾチニブ耐性例の第I/II相試験の結果，アレクチニブの推奨用量は1,200 mg/日となった。全体の奏効率は55%，脳転移についても52%と報告された⁶⁾。さらにクリゾチニブ不応例に対して，アレクチニブ1,200 mg/日を投与する第II相試験が海外で実施され，奏効率は50%，奏効期間中央値は10.3ヶ月で，中枢神経系病変の奏効率は57%であった⁷⁾。

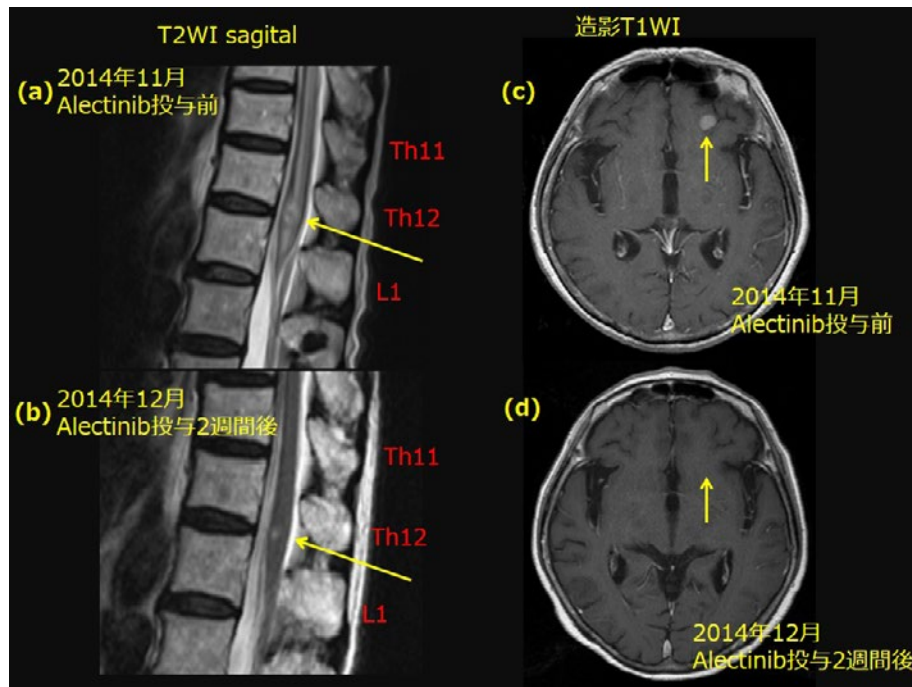


図4 脊髄MRI T2強調像と頭部造影MRI T1強調像(症例4)。(a)アレクチニブ投与前。Th12とL1の間に結節影を認めた(矢印)。(b)アレクチニブ投与2週間後。結節影は縮小した(矢印)。(c)アレクチニブ投与前。脳転移を認めた(矢印)。(d)アレクチニブ投与2週間後。脳転移の消失を認めた(矢印)。

一方、国内ではALK阻害薬未使用例を対象として第I/II相試験が行われ、アレクチニブの推奨用量は600mg/日となった。アレクチニブ600mg/日による奏効率は93.5%、無増悪生存期間中央値は27.6ヶ月であった⁸⁾。国内の推奨用量で、クリゾチニブ不応例あるいは脳転移例への報告は少ない。中村らは、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600mg/日の投与により改善した1例を報告している⁹⁾。当院では、2014年1~12月に321例の肺癌患者が入院し、ALK遺伝子転座陽性肺腺癌患者は10例であった。このうち、8例にクリゾチニブが投与されたが、4例に中枢神経系転移の出現、増悪を認めたため、アレクチニブ600mg/日へ変更し、いずれも速やかな腫瘍縮小を伴う臨床効果が得られた。

アレクチニブ600mg/日で効果が得られた機序として、アレクチニブの代謝拮抗阻害による血中濃度上昇の可能性が挙げられる。アレクチニブは、チトクロームP450〔cytochrome P450: CYP〕、主にCYP3A4で代謝される。先の中村らの報告では、CYP3A4で代謝される薬剤併用による競合的阻害作用で、アレクチニブの血中濃度が上昇した可能性について述べている⁹⁾。自験例では、症例2と4でエソメプラゾール(esomeprazole)、症例3でボリコナゾール(voriconazole)を併用しており、これらの薬剤の影響が推測された。一方、症例1ではその

ような併用薬はなく、CYPの代謝拮抗阻害のみでアレクチニブ600mg/日の効果を説明するのは難しいと考えられた。

クリゾチニブが耐性となった場合、ALK遺伝子の二次変異など、ALK依存性の耐性機序であれば、アレクチニブが有効である¹⁰⁾。また、クリゾチニブと比較してアレクチニブが中枢神経系転移に効果が高い要因の一つは、アレクチニブがP糖蛋白に基質として認識されにくく、blood brain barrierを通過しやすいため、脳脊髄液中の濃度を高値に保持し、脳組織全体への移行性が良いからと考えられている¹¹⁾。

脳転移を有するALK遺伝子転座陽性肺癌に、ALKチロシンキナーゼ阻害剤と頭部への放射線治療を併用することで予後が良好となることが示されている¹²⁾。放射線治療後にチロシンキナーゼ阻害薬を投与した場合、血液脳関門の破壊により高濃度の腫瘍内チロシンキナーゼ濃度が維持される可能性が示唆されている¹³⁾。自験例でも、症例1と3ではアレクチニブ投与前に頭部への放射線治療が行われていた。

我々は、クリゾチニブ使用中に出現した中枢神経系転移に対し国内の推奨用量であるアレクチニブ600mg/日が臨床的に有効であった4例を報告した。高用量と比較して奏効期間が短い可能性や、人種差によるアレクチニ

ブの薬物動態/動力学が異なる可能性もある。それらを検証するには、今後、前向き試験が必要であろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：岸 一馬；講演料 (中外製薬)，研究費・助成金 (中外製薬)，奨学 (奨励) 寄付 (中外製薬)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Benjamin J, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-77.
- 2) Maillet D, et al. Ineffectiveness of crizotinib on brain metastases in two cases of lung adenocarcinoma with EML4-ALK rearrangement. *J Thorac Oncol* 2013; 8: e30-1.
- 3) Sakamoto H, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19: 679-90.
- 4) National Comprehensive Cancer Network Inc. National Comprehensive Cancer Network Guidelines Version 1.2016 Non-Small Cell Lung Cancer. NSCL-18. 2015.
- 5) 柳谷典子, 他. クリゾチニブ投与中に複雑性腎嚢胞を認めた ALK 陽性非小細胞肺癌の 2 例. *日呼吸誌* 2014; 3: 809-12.
- 6) 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): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1119-28.
- 7) Ou SH, et al. Alectinib in Crizotinib-Refractory ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer: A Phase II Global Study. *J Clin Oncol* 2016; 34: 661-8.
- 8) 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, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 590-8.
- 9) 中村保清, 他. 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. *日呼吸誌* 2015; 4: 139-43.
- 10) Rossi A, et al. ALK inhibitors and advanced non-small cell lung cancer (review). *Int J Oncol* 2014; 45: 499-508.
- 11) Kodama T, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1023-8.
- 12) Kimberly L, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. *J Clin Oncol* 2016; 34: 123-9.
- 13) Zhang I, et al. Targeting brain metastases in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol* 2015; 16: e510-21.

Abstract

Antitumor activity of alectinib against central nervous system metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-positive lung cancer

Keigo Kobayashi^a, Nasa Morokawa^a, Kyoko Murase^a,
Shigeo Hanada^a, Hisashi Takaya^a and Kazuma Kishi^{a,b}

^aDepartment of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toranomon Hospital

^bOkinaka Memorial Institute for Medical Research

Although crizotinib shows marked and durable activity in patients with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small cell lung cancer (NSCLC), the central nervous system (CNS) is a frequent site of disease progression in such patients. Alectinib, one of the second-generation ALK inhibitors, is a novel, highly potent, and selective ALK inhibitor that has demonstrated promising antitumor activity in CNS metastases. In this report, we present a series of four ALK-positive NSCLC patients who developed metastatic lesions in CNS, such as brain, leptomeninges, and spinal cord, during crizotinib treatment. All patients subsequently received alectinib, resulting in clinical response without serious side effects. Alectinib was effective for the treatment of CNS metastases in crizotinib-resistant ALK-positive NSCLC patients.