

●症 例

アレクチニブ内服が著効した症候性多発脳転移合併
ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の1例米田 太郎 木場 隼人 西川 晋吾
曾根 崇 木村 英晴 笠原 寿郎

要旨：症例は66歳，女性．肺腺癌（cT3N2M0 臨床病期ⅢA，EGFR遺伝子変異陰性，ALK融合遺伝子FISH陽性）と診断され，1次治療として放射線化学療法を施行．約1年後，頭痛，めまい，嘔吐を呈し入院となった．頭部造影MRIで多発脳転移を認めた．PS 4であったが，アレクチニブ内服を開始した．全脳放射線治療は拒否された．脳転移病変の縮小が確認され，治療17日目に退院となった．以降約1年7ヶ月は増悪なく経過している．アレクチニブ単独治療の中枢病変への良好な治療効果を確認しえた症例であった．

キーワード：ALK融合遺伝子陽性肺腺癌，ALK阻害剤，脳転移，全脳照射治療

ALK-rearranged lung adenocarcinoma, ALK inhibitor, Brain metastases,
Whole brain radiation therapy

緒 言

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌 (non-small cell lung cancer : NSCLC) の脳転移の頻度は高い．一般に肺癌脳転移は患者の予後は悪い．症候性脳転移を伴うALK融合遺伝子陽性NSCLC症例において，頭部放射線治療を施行せずアレクチニブ (alectinib) 内服治療のみで著効し，長期間再発なく経過した症例を経験したので報告する．

症 例

患者：66歳，女性．

主訴：頭痛，めまい，嘔吐．

既往歴：高血圧．

職業歴：自営業．

家族歴：特になし．

喫煙歴：なし．

飲酒歴：機会飲酒．

現病歴：20XX年4月より乾性咳嗽を自覚し近医を受診した．胸部単純CTを施行したところ左肺門部の腫瘍と縦隔リンパ節の腫脹を認めた．Positron emission to-

mography-computed tomography (PET/CT) でも同部位に¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG) の集積を認め，原発性肺癌が疑われ，当科に紹介となった．精査の結果，肺腺癌cT3N2M0 stage ⅢA [epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性，ALK融合遺伝子 fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 陽性] と診断された．治療開始前の肺癌腫瘍マーカーはCEA 5.0ng/mL (正常値：<5.0ng/mL)，CYFRA 2.1ng/mL (正常値：<3.5ng/mL) と正常範囲内であった．放射線化学療法 [シスプラチン (cisplatin, 60mg/m² : day 1) + テガフルル・ギメラシル・オテラシル (tegafur-gimeracil-oteracil : S-1, 80mg/m² : day 1~14) (4週サイクル) + 胸部放射線治療 (総：60Gy, V20 : 33.95%)] を開始した．治療経過で放射線食道炎 (CTCAE Ver 4.0 : Grade 2) を認めた．抗腫瘍効果は部分寛解だった．食道炎の遷延があり，本人，家族の希望にてS-1内服の地固め療法は行わず，化学療法は2サイクルで終了した．その後，約1年間外来通院にて再発を認めず，経過観察となっていた．20XX+1年9月に頭痛，めまい，嘔吐があり近医を受診した．頭部MRIにて多発脳転移を認め，緊急入院となった．精査加療目的にて当院へ転院となった．

現症：身長147.3cm，体重35.3kg，体温36.3℃．血圧131/94mmHg，呼吸数18回/分，脈拍63回/分・整，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 98% (室内気)．意識清明．結膜に貧血黄疸なし．正常肺胞呼吸音．副雑音聴取せず．腹部所見に異常は認めなかった．右上肢下肢軽度脱力あり．Performance status (PS) 4と判断した．

連絡先：米田 太郎

〒920-8641 石川県金沢市宝町13-1

金沢大学附属病院呼吸器内科

(E-mail: taroyoneda@yahoo.co.jp)

(Received 2 Aug 2017/Accepted 27 Nov 2017)

表1 入院時検査所見

Blood			
WBC	11,710/ μ L	CEA	8.0 ng/mL
RBC	326×10^4 / μ L	CYFRA	6.2 ng/mL
Hb	10.4 g/dL	ProGRP	46.7 pg/mL
Plt	22.8×10^4 / μ L		
AST	11 U/L	KL-6	116.0 U/mL
ALT	9 U/L	SP-D	43.5 ng/mL
LDH	181 U/L		
BUN	10 mg/dL	Urine	
Cr	0.39 mg/dL	Uric blood	(-)
TP	5.5 g/dL	Urinary sugar	(4+)
Alb	3.2 g/dL	Albuminuria	(-)
T-Bil	0.5 mg/dL	Leukocyturia	(-)
D-Bil	0.1 mg/dL		
Na	141 mmol/L		
K	3.6 mmol/L		
Cl	105 mmol/L		
Ca	8.8 mg/dL		
Glu	125 mg/dL		
CRP	0.1 mg/dL		

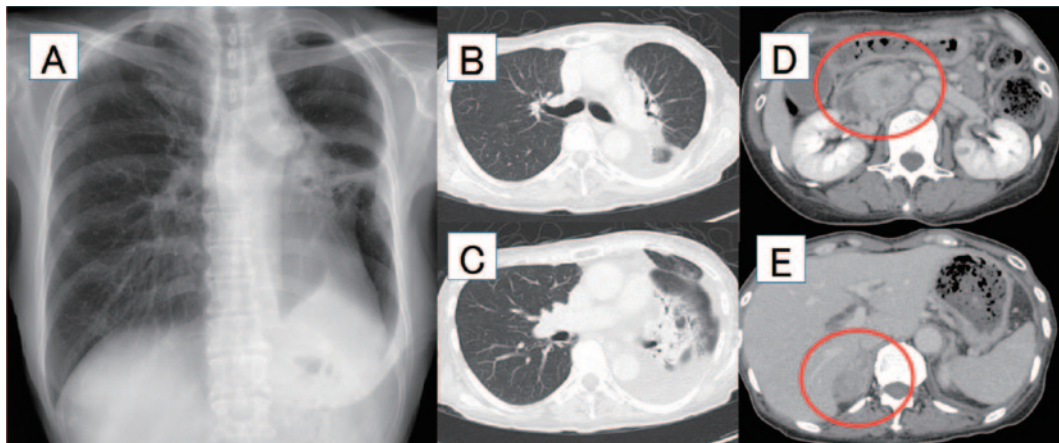


図1 入院時胸腹部画像所見. (A) 胸部単純X線写真. 左中肺野に索状影を認めた. (B, C) 胸部造影CT. 左上下葉の縦隔側に浸潤影を認めた. 肺野に明らかな結節影は認めなかった. (D, E) 腹部造影CT. 膵臓転移所見と右副腎転移所見を認めた (赤丸内).

検査所見ならびに経過：今回の入院2ヶ月前の採血検査ではCEAは正常範囲内であったが、CYFRAは6.3ng/mLと経過で初めて軽度上昇を認めていた。入院時採血検査(表1)ではCEA 8.0ng/mL, CYFRA 6.2ng/mLとともに軽度上昇を認めた。胸部単純X線撮影, 胸腹部造影CTを施行した。肺野は左上下葉の縦隔側に胸部放射線治療後の炎症性変化を認めたが、経過で著変なく、肺癌の再発病変は認めなかった(図1A~C)。腹部臓器所見としては、新たに膵臓転移, 右副腎転移を認めた(図1D, E)。頭部造影MRIでは右前頭葉, 左側頭葉, 小脳に最大径3cmの脳転移をはじめとして合計15個の脳転移病変が

確認された。病変周囲の脳浮腫所見を認めた(図2)。新規脳転移, 膵臓転移, 右副腎転移を認め, 肺腺癌再発と診断した。治療方針として当初, 全脳照射治療を予定していたが, 本人, 家族の拒否があり施行しなかった。PS低下があったが, 全身化学療法に関しては副作用が少なく効果が期待される治療としてアレクチニブ内服治療を選択した。治療1週間で頭痛, めまい, 嘔吐症状は消失し, 脳浮腫予防薬の点滴やステロイド点滴の中止が可能となった。食欲不振, 下痢, 皮疹, 肝機能障害などは出現せず経過した。治療13日目に施行した頭部造影MRIでは多発脳転移病変の著明な縮小を認めた(図3)。治療

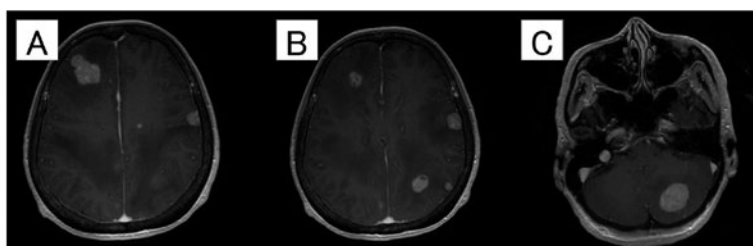


図2 入院時頭部造影MRI. (A) 右前頭葉, (B) 左側頭葉, (C) 小脳に最大径3cmの脳転移など合計15個の脳転移病変が確認された.

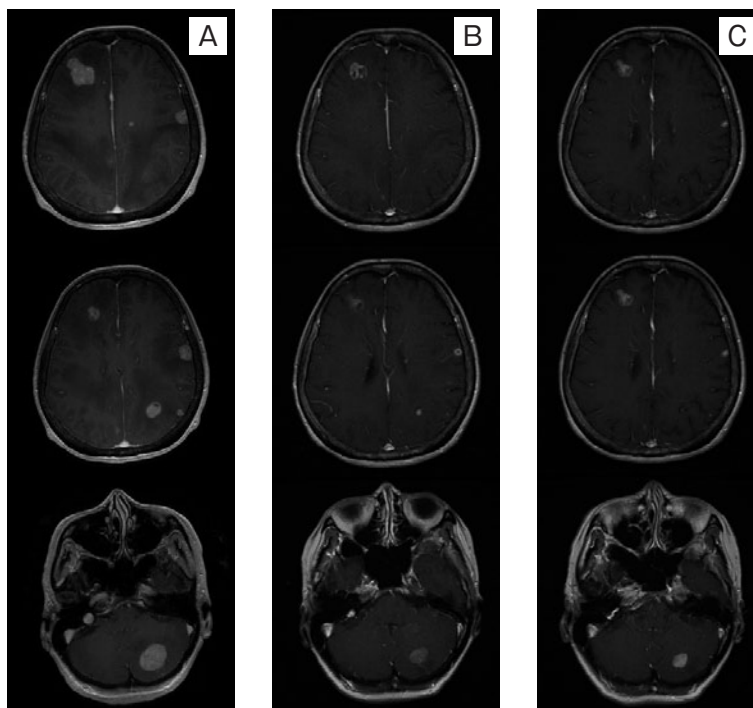


図3 アレクチニブ治療による脳転移病変の経過 (頭部造影MRI). (A) 入院時 (治療開始直前). (B) 治療開始13日目. (C) 治療開始2ヶ月後.

15日目に施行した胸腹部造影CTでは脾臓転移, 右副腎転移も著明な縮小を認めた (図4). 治療17日目にPS 0の状態にて退院となった. アレクチニブ治療開始後約1年7ヶ月が経過するが, 脳転移の縮小は維持され通院治療を継続中である.

考 察

全癌種における脳転移の頻度は約10%であるが, 肺癌では16%と報告される¹⁾. ALK融合遺伝子陽性NSCLCの脳転移の頻度は約25%とさらに高い²⁾. 症状を有する脳転移には放射線治療を行うよう勧められる. 単発性病変であれば定位手術的照射, 多発脳転移に対しては全脳照射が勧められる³⁾. 一般的に脳転移は予後不良とされる⁴⁾. ALK陽性肺癌の治療において, クリゾチニブ

(crizotinib)は標準的な化学療法に比べ, 1次治療でも2次治療でも良好な成績である⁵⁾⁶⁾. しかしクリゾチニブ治療中に原発巣は制御できているにもかかわらず, 中枢神経病変の再発や増悪が多く報告される⁷⁾⁸⁾. 髄液移行性不良により, 脳転移病変と他臓器病変とでクリゾチニブの効果が異なることが原因と考えられている⁹⁾. さらに*in vitro*において, アレクチニブはクリゾチニブに比して約10倍, ALKに対する親和性があると考えられている¹⁰⁾. 中枢病変を有する場合でもALK肺癌頭蓋内移植動物モデルにおいて, コントロール群, クリゾチニブ群に対してアレクチニブ群は脳腫瘍縮小効果が良好と報告される¹¹⁾. 臨床でもクリゾチニブ耐性脳転移例のうち, アレクチニブ治療にて頭部放射線照射例11例中8例, 頭部放射線非照射例6例中3例が, 治療を継続できている¹²⁾. ア

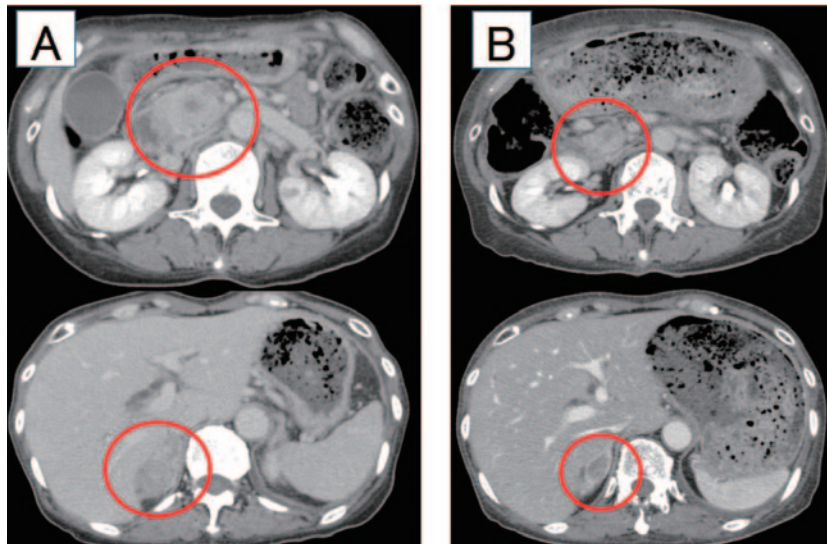


図4 アレクチニブ治療による睪臓転移，右副腎転移病変の経過（腹部造影CT，赤丸内）．
 (A) 入院時（治療開始直前）．(B) 治療開始15日目．

レクチニブが中枢病変に奏効しやすい理由として，動物モデルにおいて高い髄液移行性が報告されている．アレクチニブが，疎水性の分子で血液脳関門を通過しやすいこと，薬剤排出トランスポーター（P糖蛋白）の基質にならず，排出されにくいことがその要因として挙げられている¹³⁾．

本症例はALK融合遺伝子陽性肺腺癌の症候性脳転移であった．全身治療として脳転移病変に対する奏効率，脳脊髄液への移行性を考慮して，ALK阻害薬としてアレクチニブ治療を選択した．現時点ではALK阻害薬治療と全脳照射併用の臨床試験は存在しない．

本症例は症候性多発脳転移であり，全脳照射治療も並行して行うことも提案した．しかし本人，家族の拒否があり，アレクチニブ治療のみで加療を開始した．PS4での投与であったが，今回肺病変の増悪はなく，呼吸状態は安定していたことや，症状は主に増悪した脳転移病変に伴う上下肢脱力であると考え，脳転移に対する効果を期待し投与とした．

アレクチニブ単独治療にて多発脳転移は治療約2週間で著明な縮小を認めた．一方で脳転移病変の残存も認めた．全脳照射もしくは定位照射治療の追加も提案したが，患者は希望されなかった．しかしその後現在に至るまで約1年7ヶ月の期間，脳転移，全身病変の増悪を認めず，通院治療を継続中である．アレクチニブの中枢病変への治療効果が良好であることが確認できた経過であった．一方で，脳転移病変の残存はあり，今後も脳転移の再増悪がないか慎重に経過観察する必要があると思われる．

まとめとして，全脳照射治療を行わなくてもアレクチニブ治療が奏効した症候性多発脳転移を伴うALK融合

遺伝子陽性肺腺癌の1例を経験した．脳転移を伴う肺癌は予後が悪いが，ALK融合遺伝子陽性肺癌においてアレクチニブ治療により予後が改善できる可能性がある．今後全脳照射治療との相乗効果に関するエビデンスの蓄積が望まれる．

本論文の要旨は，第56回日本呼吸器学会学術講演会（2016年4月9日，京都）において報告した．

著者のCOI（conflicts of interest）開示：笠原 寿郎；講演料（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) Schouten LJ, et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. *Cancer* 2002; 94: 2698-705.
- 2) Doebele RC, et al. Oncogene status predicts patterns of metastatic spread in treatment-naive non-small cell lung cancer. *Cancer* 2012; 118: 4502-11.
- 3) 日本肺癌学会．EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版．2014.
- 4) Torre M, et al. Synchronous brain metastasis from lung cancer. Result of surgical treatment in combined resection. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 95: 994-7.
- 5) Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-77.
- 6) Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*

- 2013; 368: 2385–94.
- 7) Shaw AT, et al. Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring *ALK* gene rearrangement: A retrospective analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 1004–12.
- 8) 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.
- 9) Costa DB, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol* 2011; 29: e443–5.
- 10) Sakamoto H, et al. CH5424802, a selective ALK inhibitor capable of blocking the resistant gatekeeper mutant. *Cancer Cell* 2011; 19: 679–90.
- 11) Nanjo S, et al. *In vivo* imaging models of bone and brain metastases and pleural carcinomatosis with a novel human *EML4-ALK* lung cancer cell line. *Cancer Sci* 2015; 106: 244–52.
- 12) Seto T, et al. Anti-tumor activity of alectinib in crizotinib pre-treated ALK-rearranged NSCLC in JP28927 study. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 4): iv426–70.
- 13) Kodama T, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1023–8.

Abstract

Successful treatment of a patient with ALK-rearranged lung adenocarcinoma having symptomatic brain metastases using alectinib

Taro Yoneda, Hayato Koba, Shingo Nishikawa,
Takashi Sone, Hideharu Kimura and Kazuo Kasahara
Department of Respiratory Medicine, Kanazawa University Hospital

A 66-year-old woman was diagnosed with anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung adenocarcinoma, assigned a clinical stage of IIIA. She underwent chemoradiotherapy as the first-line treatment. She was admitted to our hospital one year later as she was experiencing severe headache, nausea, and vertigo. Head contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) revealed a total of 15 brain metastases. Although her performance status was 4, she was treated with alectinib. She refused to undergo whole-brain radiotherapy. Symptoms of brain metastases disappeared after starting alectinib therapy. A head contrast-enhanced MRI performed 13 days after starting alectinib therapy revealed that the number of brain metastases had markedly reduced. She was discharged from hospital 17 days after commencing alectinib therapy. In the above case study, alectinib therapy showed a beneficial effect on symptomatic brain metastases.