

●症 例

Gefitinib 単剤治療で2年以上生存した多発性脳転移のある高齢者肺腺癌の2例

松山 航 山元 滋樹 町田健太郎 三山 英夫
 渡辺 正樹 東元 一晃 納 光弘 有村 公良

要旨：症例1は78歳女性。多発脳転移を伴う肺腺癌 (cT2N3M1 stage IV) と診断された。本人の希望もあり Gefitinib 単剤投与による治療を開始、開始6カ月目には原発巣の著明な縮小と脳転移の消失を認めた。診断後2年以上経過した現在も外来通院中である。症例2は80歳女性。多発脳転移を伴う肺腺癌 (cT2N3M1 stage IV) と診断された。本人の希望もあり Gefitinib 単剤投与による治療を開始、開始6カ月目には原発巣の著明な縮小と脳転移の消失を認めた。診断後2年以上外来通院していたが、2年4カ月目に骨転移出現、2年7カ月目に死亡した。多発性脳転移を伴う非小細胞肺癌の予後は化学療法や放射線全脳照射でもその生存期間中間値は3~6カ月と極めて悪い。今回我々は Gefitinib 単剤治療で2年以上生存した多発性脳転移を伴う高齢の肺腺癌患者2例を経験したので報告する。

キーワード：非小細胞肺癌，多発脳転移，ゲフィチニブ

Non-small cell lung cancer, Multiple brain metastasis, Gefitinib

緒 言

脳転移は肺癌の予後を左右する重要な因子であり、非小細胞肺癌の20~40%に起こるといわれ、そのうち約70%が多発性である¹⁾。その治療にはプラチナ系抗癌剤を中心とした化学療法や放射線照射、ガンマナイフ療法などがあるが、いずれの方法も長期予後を獲得するのは困難であることが多い²⁾。Gefitinib (アストラゼネカ株式会社、商品名イレッサ®) は上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) に対するチロシンキナーゼ阻害薬であり、化学療法に抵抗性を示す非小細胞肺癌を対象とした2つの第II相試験でその有効性と安全性が確認された分子標的抗癌剤である^{3,4)}。近年、前向き研究で Gefitinib の投与が非小細胞肺癌の脳転移の治療に有効であったとの報告もあるが⁵⁾、間質性肺炎などの副作用の報告もあり⁶⁾、その有効性・安全性については今後も症例の蓄積の必要な薬剤である。今回我々は Gefitinib の単剤投与で2年以上の生存を得られた脳転移のある高齢者肺腺癌の2例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例 1

78歳、女性。

主訴：頸部リンパ節腫脹。

既往歴：特記事項無し。

生活歴：喫煙 (-)，機会飲酒。

家族歴：特記事項無し。

現病歴：2002年10月ごろより左頸部の腫れを自覚。徐々に増大するため同年12月近医受診。胸部レントゲン上異常陰影を指摘され当科紹介受診し精査目的で入院となる。

入院時現症：身長158cm，体重40kg，血圧120/70mmHg，脈拍80/分，左鎖骨上から頸部にかけてリンパ節腫大を認める。呼吸音，心音異常なし。神経学的には異常所見は認めない。Performance status 0。

入院時検査所見：白血球8,200/ μ l，赤血球400万/ μ l，Hb 13.2g/dl，血小板32万/ μ l，肝機能，腎機能正常，CEA 77ng/ml，SCC 2ng/ml，NSE 11.2ng/ml。

入院後経過：胸部CTにて左上肺葉に空洞を伴う結節影を認めた (Fig. 1A)。頭部MRIT2強調画像にて多発性の小結節を認めた (Fig. 1B)。頸部のリンパ節生検で papillary adenocarcinoma (Fig. 1C) を認め、肺腺癌 cT2N3M1 stage IV と診断された。抗癌剤の点滴による全身化学療法を勧めたが患者が拒否し、Gefitinib 単剤投与を希望した。胸部CT上間質性肺炎を認めず、組織から行ったPCR増幅法によるEGFRの遺伝子解析検査では exon19 の codon747~753 に18bpの欠損 (TTA

〒890-8520 鹿児島市桜ヶ丘8-35-1

鹿児島大学医学部歯学部附属病院呼吸器ストレスケアセンター呼吸器内科

(受付日平成17年11月16日)

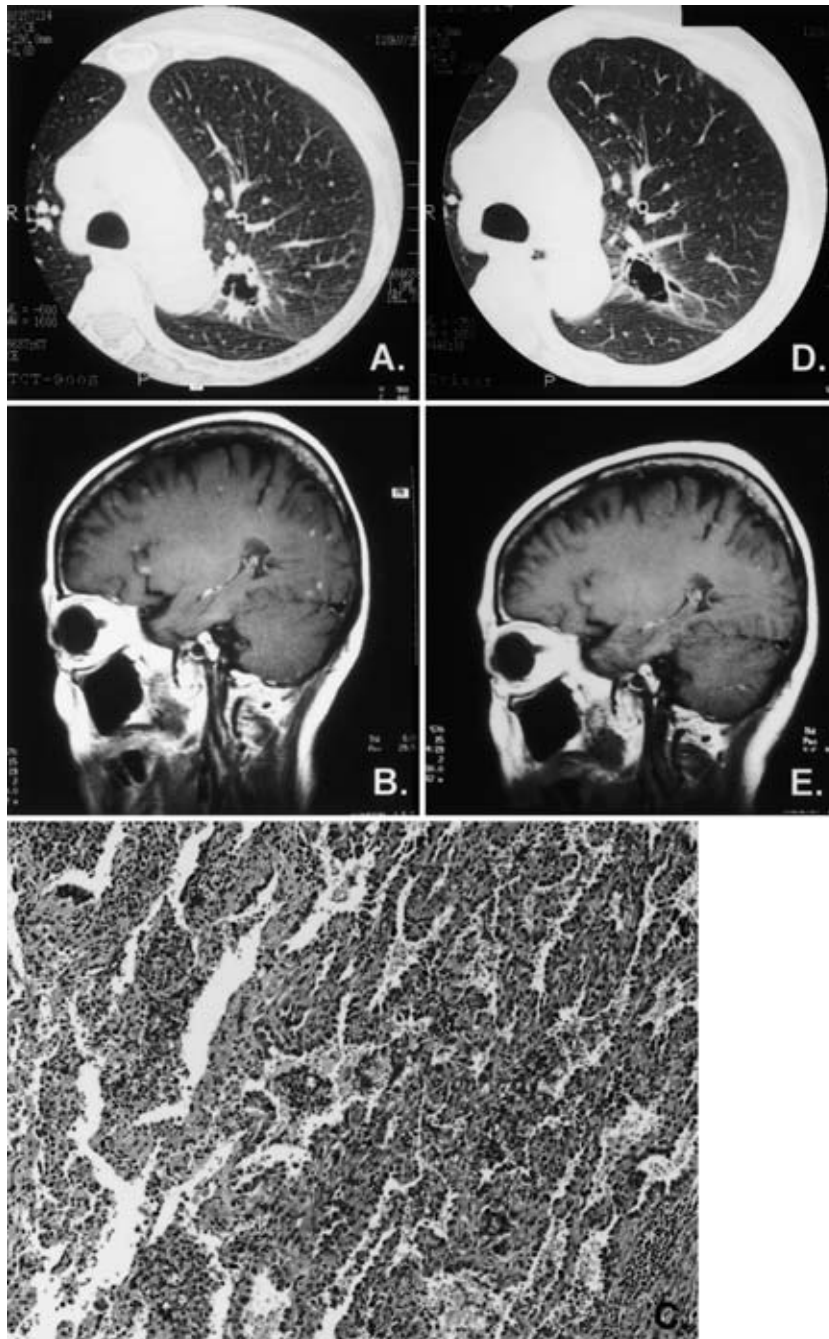


Fig. 1 A. Chest computed tomography before the start of therapy with Gefitinib. B. Brain magnetic resonance imaging before the start of therapy with Gefitinib. C. Biopsied specimen showing papillary adenocarcinoma (hematoxylin-eosin staining $\times 200$). D. Chest computed tomography 6 months after the start of therapy with Gefitinib. E. Brain magnetic resonance imaging 6 months after the start of therapy with Gefitinib.

AGA GAA GCA ACA CT CCG→TCG) を認めたことを考慮し患者本人および家族の同意のもと Gefitinib の単剤投与開始した。Gefitinib 投与開始の後4週間観察入院後退院し外来フォローとなった。投与開始2カ月目ごろより頸部リンパ節の腫大縮小、頭部 MRIT2 強調画像で多発性の小結節の改善を認めた。投与開始3カ月目の

胸部 CT では左上肺の異常陰影の空洞壁の被薄化を認めた (Fig. 1D)。投与開始6カ月目の頭部 MRIT2 強調画像では多発性の小結節が殆ど消失し (Fig. 1E)、血中 CEA も 17ng/ml まで低下した。その後胸部 CT、頭部 MRI、全身 PET 検査などで新たな異常は指摘されず、CEA の再上昇はあるものの (2005年11月現在で 42ng/

ml), 2005年11月現在外来フォロー中である(Fig. 1D, 1E).

症 例 2

80歳, 女性.

主訴: 咳, 右背部痛.

既往歴: 特記事項無し.

生活歴: 喫煙(-), 機会飲酒.

家族歴: 特記事項無し.

現病歴: 2003年2月ごろより咳が出現, 3月には右背部痛も出現したため当科受診. 胸部レントゲン上左肺門部の異常陰影と右第7肋骨の異常陰影を指摘され精査加療目的で入院となる.

入院時現症: 身長150cm, 体重44kg, 血圧118/80mmHg, 脈拍88/分, 呼吸音, 心音異常なし. 神経学的には異常所見は認めない. Performance status 1.

入院時検査所見: 白血球9,200/ μ l, 赤血球422万/ μ l, Hb. 14.3g/dl, 血小板28万/ μ l, 肝機能, 腎機能正常, CEA 92ng/ml, SCC 1.8ng/ml, NSE 11.8ng/ml.

入院後経過: 胸部CTにて左S6に腫瘍を認め気管支の圧排像を認めた(Fig. 2A, B). また右第7肋骨の融解像を認めた. 頭部MRIT2強調画像にて多発性の小結節を認めた(Fig. 2C). 経気管支生検にてpapillary adenocarcinomaを認め(Fig. 2D), 肺腺癌cT2N3M1 stage IVと診断された. 右第7肋骨は骨シンチで異常集積を認め骨転移と診断, 放射線療法を開始した. 抗癌剤の点滴による全身化学療法を勧めたが患者が拒否し, Gefitinib単剤投与を希望した. 胸部CT上も間質性肺炎を認めないこと, 放射線治療は肺野を避けたこと, 組織から行ったPCR増幅法によるEGFRの遺伝子解析検査でexon21のcodon858に点変異(CTG \rightarrow CGG)を認めたことを考慮し患者本人および家族の同意のもと放射線療法終了後に(計40Gy)Gefitinibの単剤投与を開始した. Gefitinib投与開始4週間後に退院し外来フォローとなった. また, 放射線療法終了後は右背部痛は消失した. 投与開始1カ月目ごろより左肺門部の腫瘍の縮小を認め(Fig. 2E, F), 頭部MRIT2強調画像で多発性の小結節の改善を認めた. 投与開始6カ月目の頭部MRIT2強調画像では多発性の小結節が殆ど消失し(Fig. 2G), 血中CEAも11ng/mlまで低下した. その後胸部CT, 頭部MRI, 全身PET検査などで新たな異常は指摘されなかったが, 2005年7月腰椎に再発した. 放射線療法施行したがさらに胸椎, 肋骨にも骨転移出現, 本人が疼痛緩和を中心とした緩和ケア病院での療養を希望したためそれ以上のがんに対する治療は行わなかった. 2005年10月転院先の緩和ケア病院で死亡された.

考 察

今回我々の報告した2症例はいずれも脳転移を認めた肺腺癌患者で診断後Gefitinibの単剤投与で2年以上生存した点特徴的である. 脳転移のある非小細胞肺癌の予後は悪く, 何らかの治療処置がなされなかった場合その生存期間は2カ月前後と言われている⁷⁾. 全脳照射を行った場合でも生存期間中間値は3~6カ月でそのうち4分の1の症例は脳転移が死因となる²⁾. また, 一部の症例は外科的切除や定位手術的照射などによる局所コントロールが可能であるが殆どの症例は多発性の脳転移を認める¹⁾. Gefitinib単剤投与が脳転移のある非小細胞肺癌の縮小効果があるという報告はこれまでいくつかなされているが⁸⁾⁹⁾, 予後について研究した報告は少ない. Ceresoliらは前向き研究で脳転移がある非小細胞肺癌患者41例に対するGefitinibの単剤投与の効果について報告した⁵⁾. それによると平均生存期間は5カ月で, Performance statusがよいもの, 全脳照射をまえて行ったもの, 組織型がadenocarcinomaのものがさらに予後がよいと報告されている. また, 当初Gefitinibでコントロール良好であった脳転移のある非小細胞肺癌の再発部位は中枢神経系が多いとの報告もある¹⁰⁾. 我々の2症例はいずれもPerformance statusがよくadenocarcinomaであった. しかし, 前もって全脳照射を行ってはおらず, また彼らの報告での最大フォローアップ期間である18カ月よりさらに長く生存した. また, Gefitinibの投与後, 最終フォローアップ時まで中枢神経系への再発はなかった. これらのことは, 今後, 多発脳転移を有する非小細胞肺癌の治療において重要な情報であると考えられる.

我々の症例は2例とも患者の希望もあり最初からGefitinibが投与された. 化学療法に抵抗性を示す非小細胞肺癌に対するGefitinibの有効性については2つの第II相試験で証明されたが³⁾⁴⁾, 他の化学療法との組み合わせを行った第III相試験でとくに有効性は認められなかった¹¹⁾¹²⁾. しかし, 近年LeeらがGefitinibの単剤投与が非喫煙者の非小細胞肺癌の治療のfirst lineとして有効であることを報告した¹³⁾. 癌性髄膜炎にGefitinibが有効であったとの報告もある¹⁴⁾. また近年盛んにEGFRの遺伝子変異の有無がGefitinibの有効性に関与するという報告もなされている¹⁵⁾. このようにGefitinibを使用するに当たってその有効性を得るにはどのような症例を選んだらよいかの検討がなされつつある. また, 高齢者へのGefitinib投与の有効性については, 症例報告はあるものの, まとまった臨床研究はない. 我々の症例は2例とも高齢の非喫煙者でEGFRの遺伝子変異を認めた. また, 我々の報告のようにGefitinibの単剤投与で長期予後が得られた症例は全国の多くの施設にも存在すると思われる.

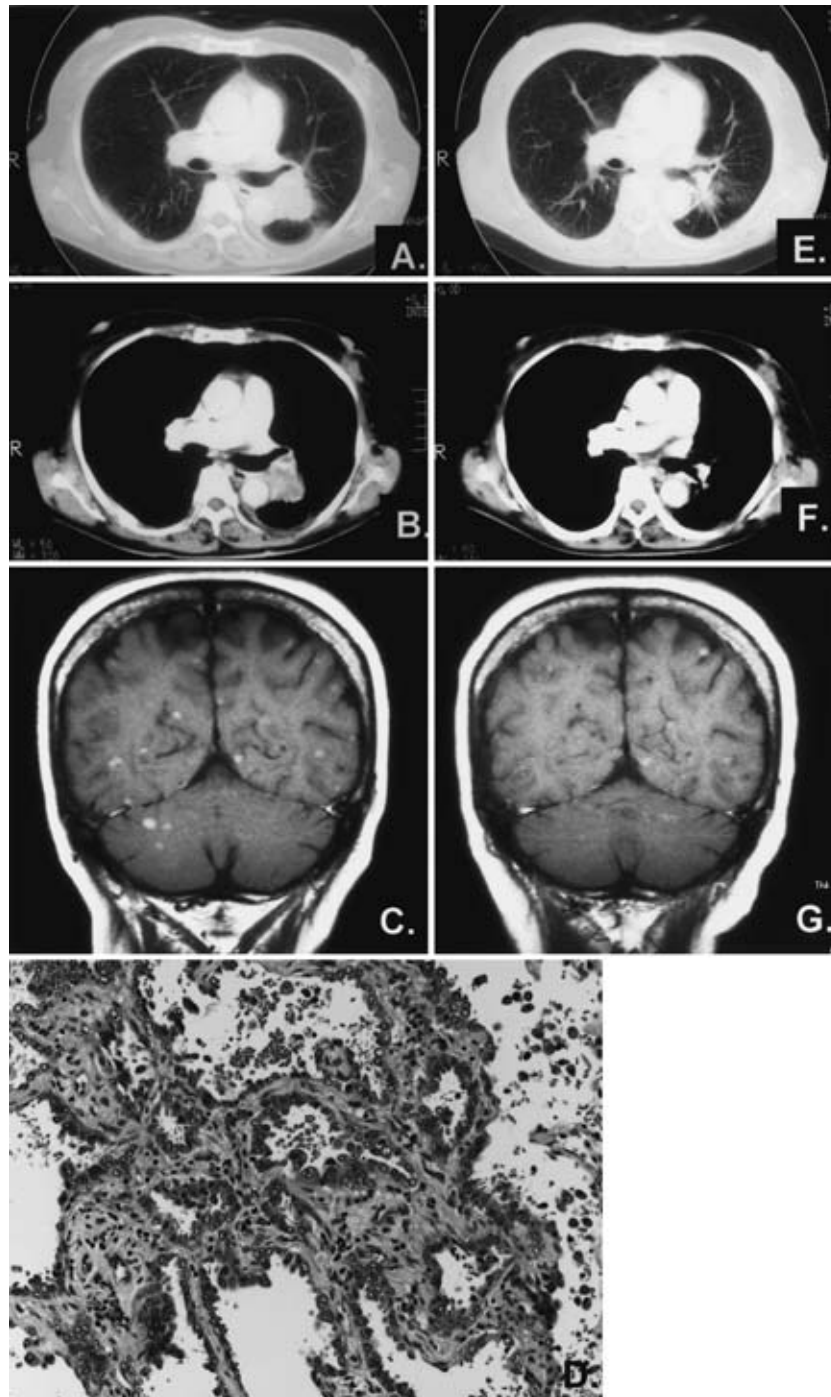


Fig. 2 A & B. Chest computed tomography before the start of therapy with Gefitinib. C. Brain magnetic resonance imaging before the start of therapy with Gefitinib. D. Biopsied specimen showing papillary adenocarcinoma (hematoxylin-eosin staining $\times 200$). E & F. Chest computed tomography 6 months after the start of therapy with Gefitinib. G. Brain magnetic resonance imaging 6 months after the start of therapy with Gefitinib.

Gefitinibの有効性を証明するにはどのような患者で有効であったかといった観点からの多くの施設からの症例の蓄積が必要と考える。

Gefitinibは間質性肺炎⁶⁾をはじめ、皮膚症状や下痢などの副作用が問題となることがある³⁾。とくに間質性肺

炎は日本では社会問題ともなり、どのような症例が起こしやすいのかといった報告もなされてきている¹⁶⁾。また、脳転移例にGefitinibが有効であった非小細胞肺癌症例には皮膚症状が出やすいとの報告もある¹⁷⁾¹⁸⁾。我々の2症例は幸いに皮膚症状は出現せず、その他にも大きな副

作用は認められなかったが、Gefitinibの有効性と安全性を確立するにはその投与にあたってこういった副作用の出現に充分注意しながら行うことが肝要と考える。

参考文献

- 1) Wen PY, McLaren BP, Loeffler JS. Metastatic brain cancer. In: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA ed. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999; 2655—2670.
- 2) Evidence-based Medicine (EBM) の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班/編. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年版. 金原出版, 東京, 147.
- 3) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237—2246.
- 4) Kris MG, Natale RB, Herbst RS, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. *JAMA* 2003; 290: 2149—2158.
- 5) Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, et al. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol* 2004; 15: 1042—1047.
- 6) Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet* 2003; 361: 137—139.
- 7) 松谷雅生, 中村 治. 肺癌脳転移に対する治療. *癌の臨床* 1995; 41: 1504—1510.
- 8) Cappuzzo F, Ardizzoni A, Soto-Parra H, et al. Epidermal growth factor receptor targeted therapy by ZD 1839 (Iressa) in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer* 2003; 41: 227—231.
- 9) Cappuzzo F, Calandri C, Bartolini S, et al. LZD 1839 in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer (NSCLC): report of four cases. *Br J Cancer* 2003; 89: 246—247.
- 10) Omuro AMP, Kris MG, Miller VA, et al. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with non-small cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer* 2005; 103: 2344—2348.
- 11) Giaccone G, Herbst RS, Manegold C, et al. Gefitinib in combination with gemcitabine and cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 1. *J Clin Oncol* 2004; 22: 777—784.
- 12) Herbst RS, Giaccone G, Schiller JH, et al. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial-INTACT 2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785—794.
- 13) Lee DH, Han JY, Lee HG, et al. Gefitinib as a First-Line Therapy of Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Lung in Never-Smokers. *Clin Cancer Res* 2005; 11: 3032—3037.
- 14) Kim MK, Lee KH, Lee JK, et al. Gefitinib is also active for carcinomatous meningitis in NSCLC. *Lung Cancer* 2005; 50: 265—269.
- 15) Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129—2139.
- 16) Hotta K, Kiura K, Tabata M, et al. Interstitial lung disease in Japanese patients with non-small cell lung cancer receiving gefitinib: an analysis of risk factors and treatment outcomes in Okayama Lung Cancer Study Group. *Cancer J* 2005; 11: 417—424.
- 17) Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H, et al. Dramatic effect of ZD1839 (Iressa) in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. *Lung Cancer* 2003; 40: 73—76.
- 18) Chiu CH, Tsai CM, Chen YM, et al. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer* 2005; 47: 129—138.

Abstract**Two lung adenocarcinoma patients with multiple brain metastasis treated with Gefitinib and surviving more than 2 years**

Wataru Matsuyama, Masuki Yamamoto, Kentarou Machida, Hideo Mitsuyama, Masaki Watanabe, Ikkou Higashimoto, Mitsuhiro Osame and Kimiyoshi Arimura
Division of Respiratory Medicine, Respiratory and Stress Care Center, Kagoshima University Hospital

Case 1 is a 78-year-old woman in whom lung adenocarcinoma with multiple brain metastasis (cT2N3M1, stage IV) was diagnosed. She was treated with Gefitinib alone. Her lung tumor and metastatic brain lesions decreased 6 months after the start of therapy. She has no recurrence and is still alive with a good performance status after 25 months. Case 2 is an 80-year-old woman in whom lung adenocarcinoma with multiple brain (cT2N3M1, stage IV) was diagnosed. She was also treated with Gefitinib alone and her lung tumor and metastatic brain becomes improved 6 months after the start of therapy. She maintained a good performance status for more than 2 years (29 months). However, 29 months after beginning treatment, she had recurrence in bone and died 2 months later, 31 months after the start of therapy. The prognosis of non-small cell lung cancer with multiple brain metastasis is very poor and the efficacy of chemotherapy for the treatment of multiple brain metastases is limited, and long-term survival remains disappointing. We report two lung adenocarcinoma patients with multiple brain metastasis who survived more than 2 years by treatment with Gefitinib alone.