

●症 例

ゲフィチニブ耐性癌性髄膜炎に対してエルロチニブが奏効した非小細胞肺癌の1例

藤倉 雄二 森島 祐子 太田 恭子 大塚 茂男
本間 晋介 栗島 浩一 檜澤 伸之

要旨：症例は60歳男性。上皮成長因子受容体（EGFR）遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対し化学療法剤およびゲフィチニブが投与され、長期にわたって病勢の安定が得られていたが、癌性髄膜炎が疑われて入院した。MRIにて中脳の脳表や小脳回に沿って線状の造影効果がびまん性に認められ、髄液検査では細胞数増加、CEA高値がみられた。診断当初、神経学的徴候はなかったが、約2週間後には失見当識、構音障害、歩行障害が出現した。ゲフィチニブから白金製剤を主体とした化学療法に変更したが改善なく、またゲフィチニブの再投与も奏効せず、エルロチニブを開始した。治療変更1週間後には神経学的徴候は軽快傾向を示し、MRIや髄液所見も改善した。ゲフィチニブ投与中に発症した癌性髄膜炎に対して、エルロチニブが有効である症例が存在することが示唆された。両薬剤の特性の違いについては、今後さらなる知見の蓄積が期待される。

キーワード：ゲフィチニブ、エルロチニブ、癌性髄膜炎、非小細胞肺癌

Gefitinib, Erlotinib, Meningeal carcinomatosis, Non-small cell lung cancer

緒 言

癌性髄膜炎は肺癌患者の2.4%に併発し、組織型としては腺癌に多くみられる¹⁾。頻度はそれほど高くないものの、時に致死的となる非常に重篤な合併症である。近年、上皮成長因子受容体（EGFR）チロシンキナーゼ阻害薬（TKI）の開発により、肺癌の予後が改善する一方で、癌性髄膜炎を含む中枢神経系での再発が問題となっている。

今回我々は、ゲフィチニブ投与中に癌性髄膜炎を発症し、その後エルロチニブ投与により神経症状や画像所見、髄液所見の改善を認めた症例を経験したため、文献的考察を加え報告する。

症 例

60歳、男性。

主訴：自覚症状なし（再発肺癌の治療目的）。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙なし。粉塵吸入歴なし。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2006年6月、検診にて左下葉結節影を指摘され、多発骨転移を伴う左肺下葉原発の腺癌（cT2N3M1、

StageIV）と診断された。初回治療としてシスプラチン、ビンoreルピンによる化学療法を4コース行い、原発巣およびリンパ節の縮小が認められた。2007年6月に原発巣増大、多発脳転移にて再発した。全脳照射（30Gy）施行後、腫瘍組織のEGFR遺伝子変異（exon19の欠失）が陽性であったため、2007年9月よりゲフィチニブ250mg/dayを開始した。これにより脳転移巣の消失と著明な原発巣の縮小がみられた。その後はしばらく病勢の安定が得られていたが、2009年3月より血清CEAが上昇し始め、腹部CTにて両側副腎転移の出現がみられた。また、食欲不振、血圧低下、徐脈を伴う意識消失発作、血漿ACTH上昇（343.7pg/ml）など、続発性副腎機能低下症の徴候も認められたため、ヒドロコルチゾンの内服を開始し、症状の改善を認めた。同時期に撮影された頭部MRIや髄液検査で癌性髄膜炎の所見がみられ、再発肺癌に対する治療目的にて2009年5月6日入院となった。

入院時現症：身長172.2cm、体重63.2kg、血圧122/70mmHg、脈拍72/min・整、体温36.5℃。表在リンパ節を触知せず、顔面（口周囲）にざ瘡様皮疹を認めた。胸部聴診上、呼吸音・心音に異常はなく、項部硬直やその他の神経学的異常所見も認めなかった。

入院時検査所見（Table 1）：血算、生化学に異常所見なく、血清CEAは6.5ng/mlと軽度上昇していた。ヒドロコルチゾン投与により血清コルチゾールは12.6μg/dlと正常範囲内に保たれ、血漿ACTHも65.3pg/mlと

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Hemostasis	
WBC	4,900/mm ³	PT-INR (PT%)	0.98 (103%)
RBC	496×10 ⁴ /mm ³	APTT	34.1 sec (cont. 34.4sec)
Hb	13.9 g/dl	Serology	
Ht	44.4%	Cortisol	12.6 µg/dl
Plt	19.6×10 ⁴ /mm ³	ACTH	65.3 pg/ml
Biochemistry		CRP	0.24 mg/dl
TP	6.5 g/dl	Tumor marker	
Alb	3.6 g/dl	CEA	6.5 ng/ml
AST	16 U/l	Cerebrospinal Fluid	
ALT	13 U/l	Pressure	170 mmH ₂ O
LDH	110 U/l	Cells	51/mm ³
γGTP	24 U/l	Protein	68 mg/dl
ALP	216 U/l	Glucose	39 mg/dl
BUN	14.5 mg/dl	CEA	6.4 ng/ml
Cre	0.81 mg/dl	Cytology	class II
Na	140 mEq/l	Microbiology	negative
K	4.3 mEq/l		
Cl	102 mEq/l		

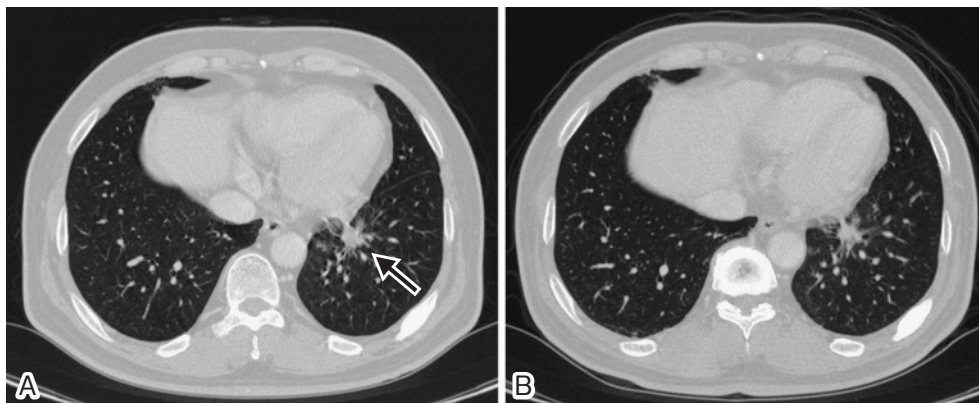


Fig. 1 Chest CT scans show a mass shadow (arrow) in the left lower lobe after two months of treatment with gefitinib in October, 2007 (A), and on the recent admission in March 2009 (B). The primary lesion was well-controlled by gefitinib.

軽度上昇するのみであった。

入院時髄液所見 (Table 1) : 初圧 170mmH₂O, 細胞数 (リンパ球) 51/mm³, 蛋白 68mg/dl, グルコース 39 mg/dl, CEA6.4ng/ml. 細胞診は Class II, 各種細菌検査は陰性であった。

入院時画像所見 : 左 S8/9 にみられた原発巣の大きさは, 入院時胸部 CT では 20mm×12mm であり (Fig. 1), 初診時の大きさ 31mm×23mm と比較して縮小傾向にあり, あきらかな縦隔・肺門リンパ節の腫大もみられなかった。しかし, 腹部 CT では, ゲフィチニブ開始時にはみられなかった両側副腎腫大が認められ (Fig. 2(A)), FDG-PET 検査でも同部位への異常集積が認められた。また頭部 MRI では, 2007 年にみられた多発脳転移巣は

消失していたものの, 中脳の脳表や小脳回に沿って造影される病変を認め (Fig. 3 (A)), 癌性髄膜炎が疑われた。なお多発骨転移については, 骨シンチグラム検査にて初診時と比較して著しい悪化はなかった。

入院後経過 (Fig. 4) : 入院の時点では頭痛・嘔気などの自覚症状はなく, 他覚的にも異常な神経所見はみられなかった。頭部 MRI 所見と髄液所見より, 癌性髄膜炎と診断した。

5月10日夜よりふらつき, 構音障害が出現し, 11日朝には意識障害 (JCS III-200~300) がみられるようになった。電解質および血糖, 血圧などの異常がみられなかったことから副腎機能不全は否定的であり, 頭部 CT にて出血などの脳血管障害が否定されたため癌性髄膜炎

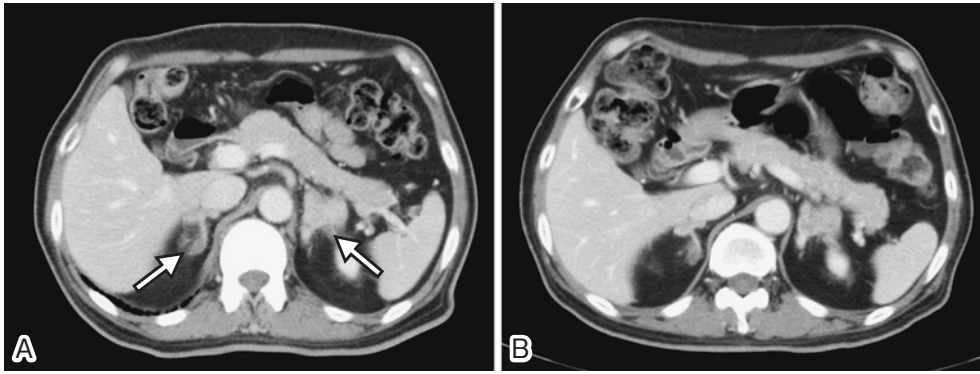


Fig. 2 Abdominal CT scans show the new metastatic masses (arrows) in the bilateral adrenal glands on his more recent admission in July, 2009 (A), and no further increase in size after one month of treatment with erlotinib in August, 2009 (B).

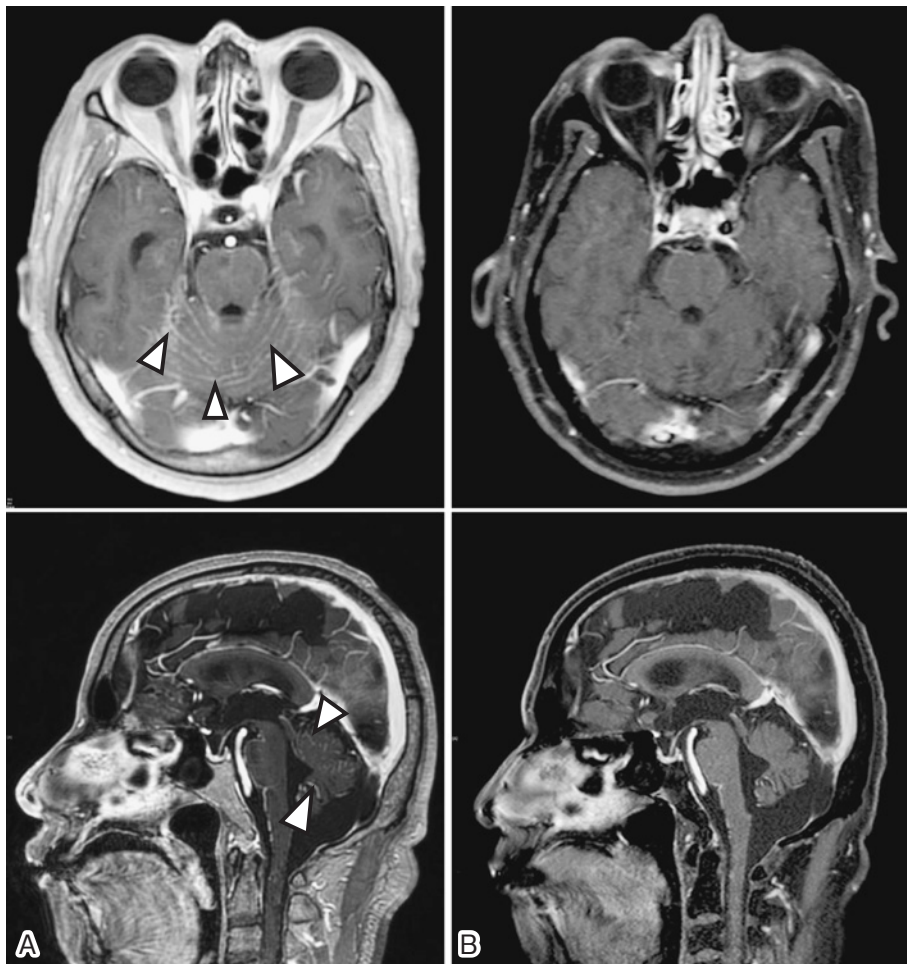


Fig. 3 Gd-enhanced brain MRI images show diffuse and linear enhancement on the surface of the mid-brain and along the cerebellar folia (arrowheads) on his more recent admission in April, 2009 (A) *, and marked improvement after one month of treatment with erlotinib in July, 2009 (B).

*The T1-fast spin echo technique was used

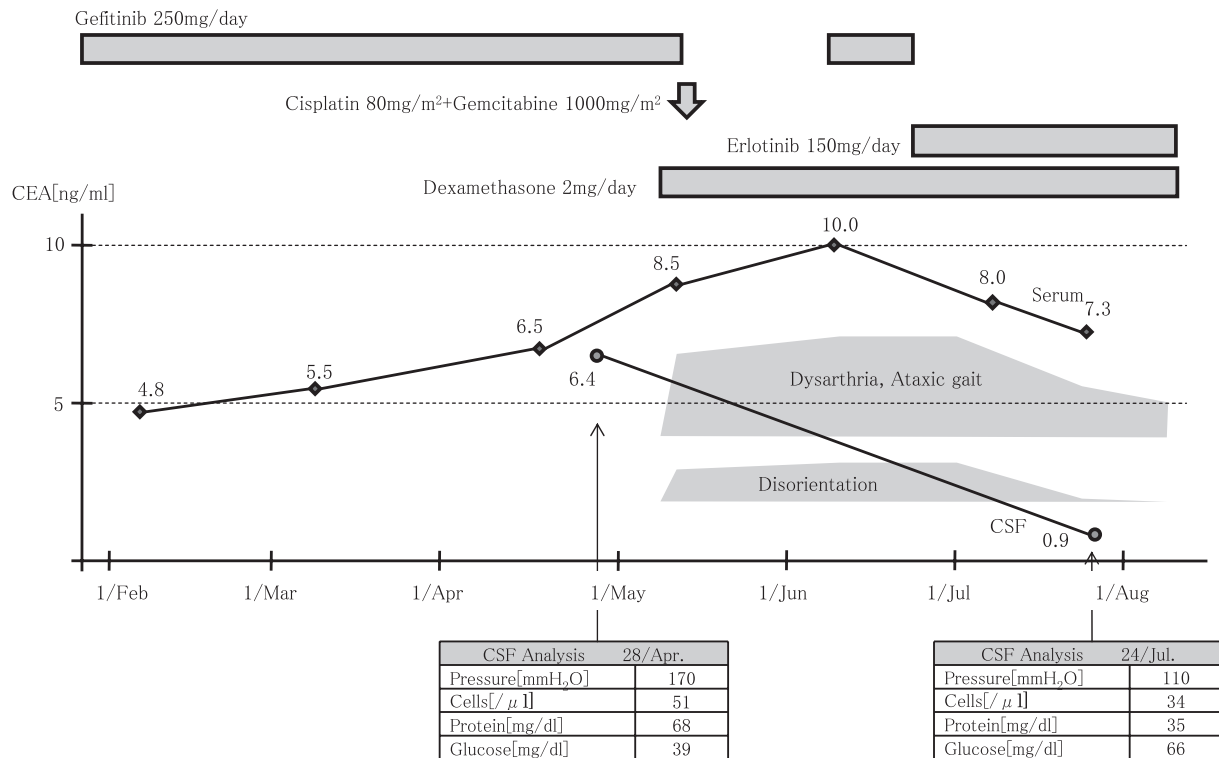


Fig. 4 Clinical Course

による症状と考えられた。グリセオール[®]、デキサメサゾン[®]の投与により意識障害は改善したため、5月18日よりゲフィチニブを中止し、シスプラチン、ゲムシタビンによる化学療法を開始した。治療開始時のPerformance Status (PS) は1であった。しかし、治療開始後より再び傾眠がちとなり、失見当識、歩行障害、構音障害が顕著となった。活動性も急速に低下、食事摂取もほとんど不能の状態となり、PS 4の状態となった。軽度の頭痛や嘔吐も認められた。血清CEAも経過表のごとく10.0ng/mlまで上昇し、投与薬剤は無効と考えられた。家族の希望もあり6月11日からゲフィチニブ250mg/dayを再開したが、やはり症状の改善効果はなく、6月25日からエルロチニブ150mg/dayを開始した。

エルロチニブ開始後6日目から、失見当識の改善がみられ、食事摂取量も急速に増加した。2カ月を経過した現在、歩行障害と構音障害は軽度残存しているものの、PSは2程度まで改善し、血清CEAは低下、頭部MRI上も小脳回に沿った造影病変が消失した (Fig. 3(B))。髄液所見では細胞数 (リンパ球) は軽度増加していたものの、初圧の低下、蛋白の低下、グルコースの上昇、CEAの低下がみられ、自覚的・他覚的に癌性髄膜炎の改善が確認された。ただし、副腎転移については腹部CT上縮小を認めなかった (Fig. 2 (B))。

考 察

EGFR-TKIは通常の血液脳関門に対しては透過性が十分ではないため、局所コントロールができていても中枢神経系での再発をきたす可能性が指摘されており、長期生存中であっても中枢神経系の再発が多いと報告されている²⁾。本例でも肺の原発巣については良好にコントロールされていたにもかかわらず、18カ月目に髄膜播種が出現した。癌性髄膜炎は、生存期間中央値は4~6カ月³⁾で予後不良とされる。病状の進行に伴い、意識障害、けいれん、複視、筋力低下などの脳・脳神経・脊髄症状などが出現するようになるものの³⁾、本症例のように症状の出現に先立ってMRIや髄液において癌性髄膜炎の存在を予測できれば、早期の対応が可能となるであろう。本例では、髄液中に腫瘍細胞を検出することができなかったが、一般に初回腰椎穿刺での細胞診陽性率は55%程度と高くないことが知られている⁴⁾。癌性髄膜炎の診断には髄液中の細胞診がgold standardであるが、病状が不安定なために腰椎穿刺を複数回繰り返す余裕のない状況であることも多い。髄液におけるリンパ球分画の増加(4/mm³以上)、蛋白の増加、グルコースの低下、ガドリニウム造影MRIにおける脳回、脳溝表面の信号強度の増強などから、迅速に癌性髄膜炎の診断をしていくことが重要である³⁾⁵⁾⁶⁾。

癌性髄膜炎に対する治療としては、放射線療法、全身化学療法、髄腔内化学療法などが考慮される³⁾。本例では既に約2年前に多発脳転移巣に対して全脳照射を行っていたため、シスプラチン+ゲムシタピンの全身化学療法を試みたが奏効せず、全身状態も悪化したため継続を断念した。EGFR-TKIはPS不良例でも比較的投与しやすい抗腫瘍薬である。しかし、本例のようにゲフィチニブ耐性の病巣に対して、同じEGFR-TKIであるエルロチニブを投与する意義については、エルロチニブへの変更が奏効したという報告がある一方で⁷⁾⁸⁾、奏効しなかったという報告⁹⁾もあり、定まった知見が得られていない。

本症例でエルロチニブが有効であった理由としてはまず、ゲフィチニブとエルロチニブの力価の違いが挙げられる¹⁰⁾。エルロチニブの用量設定が最大耐容量であるのに対し、ゲフィチニブは最大耐容量の1/3に用量設定されているため、血管脳関門の透過し難さと相まって、転移巣において十分な血中濃度曲線下面積(AUC)が得られなかった可能性がある。EGFR-TKI投与中に出現した癌性髄膜炎に対して、ゲフィチニブ増量やエルロチニブ増量によって良好な効果が得られたという報告はこれを裏付ける¹¹⁾。加えて、薬剤耐性の獲得も理由の一つとして考えられる。ゲフィチニブ奏効例において髄膜播種をはじめとする再発巣が出現してくる機序として、T790MなどのEGFR遺伝子の二次変異¹²⁾¹³⁾やMET遺伝子増幅による獲得耐性¹⁴⁾が推察されている。しかし一方で、逆にエルロチニブからゲフィチニブへの変更が奏効したという報告¹⁵⁾もあり、薬剤によって感受性の異なる耐性遺伝子の存在が示唆されている。本例では、肺原発巣、骨転移、脳転移についてはゲフィチニブにて良好にコントロールされていたにもかかわらず髄膜播種と副腎転移が出現し、さらにエルロチニブの治療反応性は臓器(髄膜、副腎)によって異なっていた。癌細胞には異なった変異遺伝子をもつ複数のクローンが存在し、病巣によってその構成比が異なることで薬剤耐性化の状況が変化している可能性がある¹⁶⁾。また、本例ではゲフィチニブ再投与の効果はみられなかったが、一度耐性となったEGFR-TKIでも全身化学療法をするなどして投薬を一時的に休止すると、再び効果が現れるという報告も散見¹⁷⁾され、休薬中に耐性クローンが減少し、獲得耐性が減弱する機序も考えられている。さらに、ゲフィチニブとエルロチニブの体内分布特性の違いも考慮しなくてはならない。一般にゲフィチニブは腫瘍内移行が良好とされる¹⁸⁾のに対し、エルロチニブは血液移行が良好とされる。両薬剤の髄液への移行を比較検討した報告はないが、分布の違いがある可能性は念頭におく必要がある。

以上、ゲフィチニブ耐性の癌性髄膜炎に対して、エルロチニブが有効であった症例を報告した。ゲフィチニブ

とエルロチニブによる抗腫瘍効果の違いにはAUCの大きさ、薬剤の分布特性や臓器移行性、EGFR感受性・耐性遺伝子変異の獲得など、複数の要因が関与している。両薬剤の特性について今後さらなる知見が集積され、耐性獲得のメカニズムの解明、薬理学的な根拠に基づく治療選択ができるようになれば、さらに癌性髄膜炎の予後改善が期待されるであろう。

引用文献

- 1) 須藤淳子, 本村泰雄, 栗本太嗣, 他. 肺癌における癌性髄膜炎の検討. 日呼吸会誌 2006; 44: 795—799.
- 2) Omuro AM, Kris MG, Miller VA, et al. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer* 2005; 103: 2344—2348.
- 3) Chamberlain MC. Neoplastic meningitis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3605—3613.
- 4) Glass JP, Melamed M, Chernik NL, et al. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology* 1979; 29: 1369—1375.
- 5) Freilich RJ, Krol G, DeAngelis LM. Neuroimaging and cerebrospinal fluid cytology in the diagnosis of leptomeningeal metastasis. *Ann Neurol* 1995; 38: 51—57.
- 6) Chamberlain MC. Cytologically negative carcinomatous meningitis: usefulness of CSF biochemical markers. *Neurology* 1998; 50: 1173—1175.
- 7) Katayama T, Shimizu J, Suda K, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol* 2009; 4: 1415—1419.
- 8) Cho BC, Im CK, Park MS, et al. Phase II study of erlotinib in advanced non-small-cell lung cancer after failure of gefitinib. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2528—2533.
- 9) Sim SH, Han SW, Oh DY, et al. Erlotinib after Gefitinib failure in female never-smoker Asian patients with pulmonary adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2009; 65: 204—207.
- 10) Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 2001; 19: 3267—3279.
- 11) Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors

- (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer* 2009; 65: 80—84.
- 12) Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786—792.
 - 13) Pao W, Miller VA, Politi KA, et al. Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med* 2005; 2: e73.
 - 14) Engelman JA, Zejnullahu K, Mitsudomi T, et al. MET amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039—1043.
 - 15) Choong NW, Dietrich S, Seiwert TY, et al. Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges—role of EGFR mutation. *Nat Clin Pract Oncol* 2006; 3: 50—57.
 - 16) Chou WC, Huang SF, Yeh KY, et al. Different responses to gefitinib in lung adenocarcinoma coexpressing mutant- and wild-type epidermal growth factor receptor genes. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36: 523—526.
 - 17) Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, et al. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2007; 7: 51.
 - 18) McKillop D, Partridge EA, Kemp JV, et al. Tumor penetration of gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther* 2005; 4: 641—649.

Abstract

Satisfactory outcome with erlotinib after failure with gefitinib in a patient with meningeal carcinomatosis secondary to non-small cell lung cancer

Yuji Fujikura, Yuko Morishima, Kyoko Ota, Shigeo Otsuka, Shinsuke Homma,
Koichi Kurishima and Nobuyuki Hizawa

Department of Pulmonary Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

A 60-year-old man was admitted to our hospital because of the radiologic findings of meningeal carcinomatosis after long-term disease control of epidermal growth factor receptor (EGFR)-mutant non-small cell lung cancer, with cisplatin-based chemotherapy followed by gefitinib. Brain magnetic resonance imaging (MRI) revealed diffuse and linear enhancement on the surface of the midbrain and along the cerebellar folia. In addition, analysis of his cerebrospinal fluid (CSF) showed an increased WBC count and an elevated level of CEA. He presented no symptoms at the time of diagnosis of meningeal carcinomatosis; however, within 2 weeks, neurological symptoms such as disorientation, dysarthria, and ataxic gait became apparent. Since his symptoms seemed to worsen even under further treatment with different cisplatin-based chemotherapy or retreatment with gefitinib, we decided to initiate erlotinib treatment. His symptoms rapidly improved within a week of beginning treatment with erlotinib, and MRI and CSF examinations also showed remarkable improvement of the meningeal carcinomatosis. This case suggests that erlotinib may be effective in some patients with meningeal carcinomatosis previously treated with gefitinib. However, further studies are required to understand the differential efficacy of these drugs.