

## ●症 例

## Erlotinib で gefitinib 耐性の癌性腹膜炎の症状が改善した 1 例

長島 修<sup>a</sup> 八戸 敏史<sup>a</sup> 筒井 敦子<sup>a</sup>  
 藤本 雄一<sup>b</sup> 岩瀬 彰彦<sup>a</sup> 高橋 和久<sup>b</sup>

要旨：症例は 57 歳，男性。肺腺癌に対して右上葉切除，リンパ節郭清および下葉肺内転移の部分切除を施行 (pT1N0M1 stage IV)。上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子の変異 (exon 18 G719X) を認めた。術後 1 年目に右癌性胸膜炎を再発し gefitinib 投与を開始し胸水は減少した。3 ヶ月後に胸水の再貯留を認め gefitinib 耐性と診断。胸膜癒着後に各種殺細胞性抗癌剤を使用した。十分な効果が得られず癌性腹膜炎も発症し ADL が低下した。癌性腹膜炎に対して erlotinib 投与を開始したところ腹水量が減少し，ADL も改善し自宅での療養が可能となった。その後短期間で転移性肝癌を発症したが，erlotinib 投与で，gefitinib 耐性後に発症した癌性腹膜炎による腹水のコントロールに成功した症例を経験した。  
 キーワード：エルロチニブ，ゲフィチニブ，肺腺癌，癌性腹膜炎，上皮増殖因子受容体

Erlotinib, Gefitinib, Lung adenocarcinoma, Malignant peritonitis, EGFR

## 諸 言

上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌の症例に対する，EGFR チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor : EGFR-TKI) であるゲフィチニブ (gefitinib) とエルロチニブ (erlotinib) の有効性はきわめて高い。一方で肺癌患者はその経過中に癌性腹膜炎を発症することもあり，その腹水のコントロールに難渋する。今回，我々は gefitinib 耐性後に癌性腹膜炎を発症し，erlotinib を投与することで腹水コントロールが可能となった症例を経験したので報告する。

## 症 例

患者：57 歳，男性。  
 主訴：腹部膨満感，食思不振。  
 既往歴：花粉症。  
 生活歴：喫煙歴 60 本/日×22 年 (20～42 歳)。  
 家族歴：特記すべきことなし。

連絡先：長島 修

〒136-0075 東京都江東区新砂 3-3-20

<sup>a</sup> 順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター呼吸器内科

<sup>b</sup> 順天堂大学医学部呼吸器内科

(E-mail: naga-jun@umin.org)

(Received 19 Mar 2012/Accepted 1 Jun 2012)



Fig. 1 Chest radiograph at the first medical examination shows right pneumothorax.

現病歴：2008 年 8 月に右 III 度気胸を発症 (Fig. 1)。胸腔ドレナージ後に再膨脹した右肺 S1 領域臓側胸膜直下に 18×10 mm の腫瘍と右 S6 領域に 2ヶ所 (6×6 mm, 7×4 mm) の淡い肺野濃度上昇を認めていた (Fig. 2)。胸腔鏡下ブラ切除術を施行した際に S1 領域の腫瘍も部分切除を施行した。病理組織で肺腺癌と診断し，2008 年 11 月に右上葉切除，リンパ節郭清と下葉部分切除を施行した。右下葉部分切除肺にも腺癌細胞の増生があり肺内転移と診断 (pT1N0M1, stage IV) した。術後化

学療法として2009年2月カルボプラチン (carboplatin) とパクリタキセル (paclitaxel) 併用を3コース行った。2010年11月に右胸水が確認され、胸水細胞から腺癌細胞が検出され肺腺癌の再発と診断した。手術検体を用いたEGFR遺伝子変異解析 (Cycleave法, SRL社) でEGFR exon 18 G719Xの変異が検出されていたため、同月よりEGFR-TKIである gefitinib の内服を開始した。その後右胸水の減少が認められ (incomplete response/stable disease: IR/SD) と診断した。2011年3月に右胸水の増加があり肺腺癌の再々燃と診断。同月OK-432 10KEによる右胸膜癒着術を施行し、その後ペメトレキセド (pemetrexed) 投与を開始した。2コース目の評

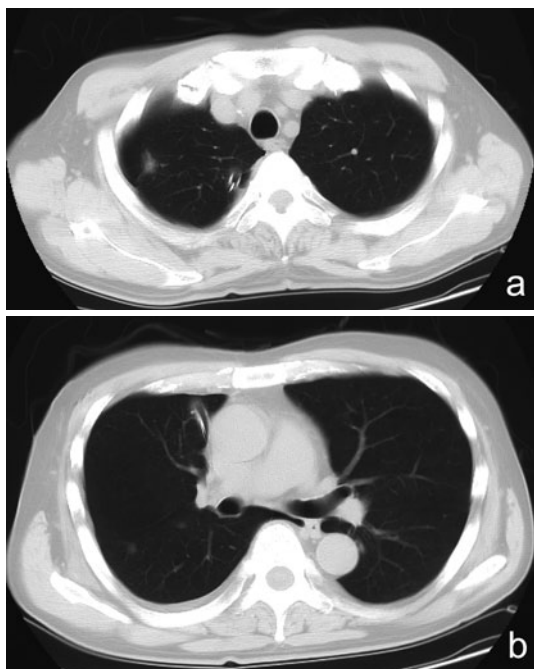


Fig. 2 Chest CT after pleural cavity drainage shows (a) tumor shadows at the right upper lobe beside the pleura and (b) two groundglass opacities in the right S6.

価で肺内に新たに多発転移の出現があり progressive disease (PD) と診断し同薬を中止した。2011年5月からゲムシタビン (gemcitabine) を投与開始した。4コース目の効果判定で右胸水の再増悪は認められなかったが、新たに左胸水が出現したためPDと診断し同薬を中止とした。2011年9月からビノレルビン (vinorelbine) の投与を開始した。4コース終了時腹部膨満感の訴えがあり、腹部CTを撮影したところ大量腹水を認めPDと診断し (Fig. 3a), 2011年11月に加療目的で入院となった。

入院時現症: 身長 170 cm, 体重 65.5 kg, 血圧 108/60 mmHg, 脈拍 90/min, 体温 36.5°C, 呼吸数 16/min・整, SpO<sub>2</sub> 98% (room air), 腹囲 89 cm, performance states (PS) 3, 食思不振あり, 眼瞼結膜貧血なし, 眼球結膜黄疸なし, 表在リンパ節触知せず, 心雑音なし, 右肺で呼吸音の低下あり, 手術痕あり, 腹部膨満あり, 圧痛なし, 腸蠕動は低下, 肝脾腫なし, 四肢に浮腫なし。

入院後臨床経過: 入院当日左側腹部から1,000 ml 腹水穿刺を施行。性状は血性で TP 4.6g/dl, S.G. 1.031, 線維素 (+), cell 4,050/μl, LDH 932 IU/L, PAS 陽性に染まる淡い細胞質に, 著明な核小体と大小不同性の偏在核を有する悪性細胞集塊を認め腺癌と判定した (Fig. 4)。入院3日後に erlotinib の投与を開始した。内服7日目には試験外出も可能となり, 内服14日目のCTで両側の胸水の増悪もなく腹水量の改善も認め, 食欲も改善し PS 1 となり退院した。退院時の腹囲は 83 cm (-6 cm), 体重は 59.65 kg (-5.85 kg) に改善していた (Fig. 3b)。その後入院時の腹水から採取した癌細胞を用いて測定したところ手術検体と同様にEGFR exon 18 G719Xの変異を認めていたが, EGFR-TKI 耐性遺伝子の一つであるEGFR exon 20 T790M は認めていなかった。外来にて腹水穿刺を行わず経過観察していたが erlotinib 投与9週目に腹水の再増加等で PS 3 まで低下した。再入院後に転移性肝癌も判明し, 現在 carboplatin の腹腔内投与と S-1 内服治療を行っている。

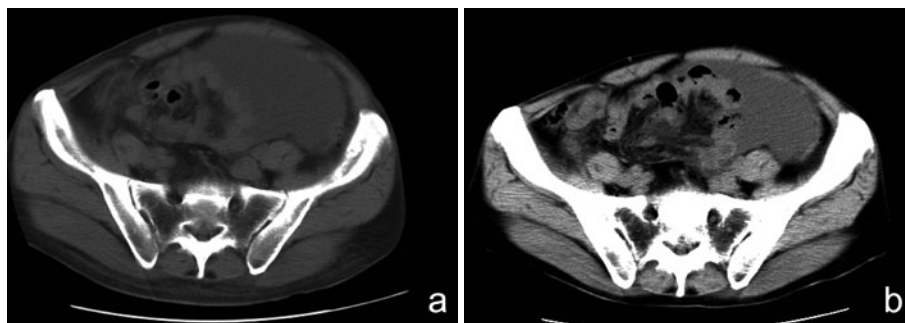


Fig. 3 Pelvic CT (a) indicates a diagnosis of malignant peritonitis (before erlotinib treatment), (b) obtained 2 weeks after (the initiation of) erlotinib treatment.

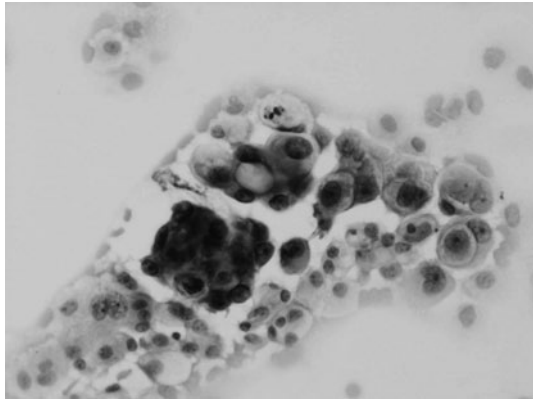


Fig. 4 Malignant cells in ascites (Papanicolaou stain,  $\times 200$ ).

## 考 察

我々の調べた限りでは、肺癌患者での癌性腹膜炎合併や治療の報告はあまり多くなかった<sup>1)~5)</sup>。しかし、肺癌における腹膜転移の頻度は、剖検症例 399 例中で 10.5% に認められたとする報告があり決してまれとはいえない<sup>6)</sup>。本症例では gefitinib 投与による progression free survival (PFS) が 3ヶ月と短期間であり、gefitinib 耐性後に癌性腹膜炎を発症していたことから、erlotinib が奏効する余地があると判断し投与を開始した。実際 gefitinib の奏効期間が短い症例群で、その後の erlotinib の奏効率が良かったとする報告があり<sup>7)</sup>、本症例でも gefitinib 耐性後に erlotinib で腹水コントロールが可能となった。これまでも gefitinib 耐性後に発症した局所再発に対して erlotinib への変更が有効であった報告がなされており<sup>8)</sup>、治療に難渋する癌性髄膜炎でも良好な結果が報告されている<sup>9)</sup>。この理由としては、gefitinib と erlotinib は化学構造や作用機序がきわめて類似しているものの、gefitinib は maximum tolerated dose (MTD) の約 1/3 が標準用量であるのに対して<sup>10)</sup>、erlotinib は MTD が標準用量とされていることや<sup>11)</sup>、erlotinib の体液への移行が良いことが挙げられる<sup>12)</sup>。また gefitinib 耐性株を用いた *in vitro* の実験で、6ヶ月以上の休薬で耐性が低下する報告や<sup>13)</sup>、gefitinib 耐性後に化学療法や放射線照射を加えると、その後の erlotinib の病勢コントロール (CR+PR+SD) が改善するという報告もあり<sup>14)</sup>、本症例では gefitinib 耐性後に殺細胞性抗癌剤で半年間治療を行えたことも 9 週間の間 erlotinib の治療が有効になったことに寄与した可能性が考えられる。gefitinib 投与後に増悪した症例で erlotinib へ投薬を変更することで病勢コントロール率は 28.6~45% と報告されており<sup>7)15)16)</sup>、順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医

療センターでも EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌で gefitinib 投与後増悪した症例で、erlotinib へ投与を切り替えることにより病勢コントロールが 50% (n=10) で得られており、過去の報告例と一致していた。また、本症例では比較的短期間で gefitinib と erlotinib がいずれも耐性化しているが、この点については EGFR 遺伝子変異の中で exon 18 G719X の変異が比較的 EGFR-TKIs に対する感受性が低いことや<sup>17)</sup>、耐性化の機序として、EGFR exon 20 の T790M 変異を代表とした EGFR 遺伝子の二次の変異以外の MET 遺伝子の増幅や hepatocyte growth factor (HGF) 過剰産生<sup>18)</sup> などによる、獲得耐性が原因と考えられた。

gefitinib 耐性後に発症した癌性腹膜炎による腹水のコントロールに erlotinib を用い、成功した症例を経験した。EGFR 遺伝子変異を有する症例では、gefitinib 耐性後でも erlotinib を選択することで治療効果が期待される可能性が推測された。

## 引用文献

- 1) 田中 明, 東田有智, 村野裕一, 他. 癌性腹膜炎をきたした肺癌の 2 症例. 肺癌 1993; 33: 987.
- 2) 齋藤 学, 竹田 哲, 三浦健太郎, 他. Gefitinib 投与後の癌性胸腹膜炎に Erlotinib が有効であった 1 例. 日臨外会誌 2011; 72: 1031.
- 3) 中田寛章, 辻 忠克, 大崎能伸. Gefitinib が有効であった肺腺癌転移による癌性腹膜炎の 1 例. 癌と化学療法 2004; 31: 87-9.
- 4) 磯谷澄都, 戸谷嘉孝, 齋藤雄二, 他. 肺腺癌の癌性腹膜炎に Gemcitabine が奏効した 1 例. 肺癌 2003; 43: 1045.
- 5) 高野利実. ゲフィチニブ長期奏効後耐性化し、EGFR 遺伝子の T790M 変異が検出されたものの、エルロチニブで全身状態改善がみとめられた進行肺腺癌の 1 例. 治療学 2009; 43: 327-31.
- 6) 森田豊彦. 教室における最近 17.5 年間の肺癌剖検例—肺癌 399 例の臨床病理学的解析. 癌の臨床 1976; 22: 1323-37.
- 7) Hata A, Katakami N, Yoshioka H, et al. Erlotinib after gefitinib failure in relapsed non-small cell lung cancer: clinical benefit with optimal patient selection. Lung Cancer 2011; 74: 268-73.
- 8) 國政 啓, 吉岡弘鎮, 岩破将博, 他. ゲフィチニブ内服中に発症した中枢神経病変に対してエルロチニブへの変更が奏効した非小細胞肺癌の 2 症例. 日呼吸会誌 2010; 48: 166-71.
- 9) 吉岡泰子, 難波由喜子, 桂 蓉子, 他. 癌性髄膜炎における髄液中の EGFR 遺伝子変異検査の意義. 日呼吸会誌 2011; 49: 198.
- 10) Ranson M, Hammond LA, Ferry D, et al. ZD1839, a

- selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2240-50.
- 11) 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: 3267-79.
  - 12) Masago K, Togashi Y, Fukudo M, et al. Plasma and pleural fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite OSI-420 in patients with non-small-cell lung cancer with pleural effusion. *Clin Lung Cancer* 2011; 12: 307-12.
  - 13) Riely GJ, Kris MG, Zhao B, et al. Prospective assessment of discontinuation and reinitiation of erlotinib or gefitinib in patients with acquired resistance to erlotinib or gefitinib followed by the addition of everolimus. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 5150-5.
  - 14) Asami K, Kawahara M, Atagi S, et al. Duration of prior gefitinib treatment predicts survival potential in patients with lung adenocarcinoma receiving subsequent erlotinib. *Lung Cancer* 2011; 73: 211-6.
  - 15) 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: 2528-33.
  - 16) 宮本信吾, 大熊祐介, 高木雄亮, 他. 肺腺癌に対する EGFR-TKI 再投与の検討. *癌と化学療法* 2010; 37: 1907-11.
  - 17) 金津正樹, 川口知哉, 田中朗裕, 他. Exon 18 遺伝子変異陽性症例に対する EGFR-TKIs の効果における臨床的検討. *肺癌* 2011; 5: 436.
  - 18) Yano S, Yamada T, Takeuchi S, et al. Hepatocyte growth factor expression in EGFR mutant lung cancer with intrinsic and acquired resistance to tyrosine kinase inhibitors in a Japanese cohort. *J Thorac Oncol* 2011; 12: 2011-7.

#### Abstract

### Erlotinib contributed to the amelioration of malignant peritonitis as a result of lung adenocarcinoma after gefitinib failure

Osamu Nagashima<sup>a</sup>, Toshifumi Yae<sup>a</sup>, Atsuko Tsutsui<sup>a</sup>, Yuichi Fujimoto<sup>b</sup>,  
Akihiko Iwase<sup>a</sup> and Kazuhisa Takahashi<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Division of Respiratory Medicine, Juntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center

<sup>b</sup>Division of Respiratory Medicine, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Juntendo University

We describe a case in which erlotinib treatment contributed to amelioration of malignant peritonitis as a result of lung adenocarcinoma after gefitinib failure. A 57-year-old man underwent right upper lobe resection, lymph node dissection, and partial lower lobe resection of multiple primary cancer for lung adenocarcinoma (pT1N0M1 stage IV). The operative sample was positive for the EGFR mutation (exon 18 G719X), and right malignant pleural effusion increased one year later. After gefitinib treatment, the pleural effusion was decreased, but three months later, it again increased. Thus we diagnosed his condition as gefitinib failure. We attempted various antineoplastic drugs, but he ultimately developed malignant peritonitis, and his condition deteriorated. We treated him with erlotinib; the ascites then decreased and the patient's condition improved, although liver metastasis was shown. But we experienced a case in which erlotinib treatment contributed to amelioration of malignant peritonitis as a result of lung adenocarcinoma after gefitinib failure.