

●症 例 (画像診断)

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

柳谷 典子 大柳 文義 行徳 宏
西澤 弘成 宝来 威 西尾 誠人

要旨：クリゾチニブ (crizotinib) 投与中に、複雑性腎嚢胞を認めた anaplastic lymphoma kinase (ALK) 陽性肺癌の 2 例を経験した。症例 1 は 64 歳の女性で、ALK 陽性肺腺癌 IV 期と診断された。クリゾチニブによる治療を開始し、腫瘍縮小効果がみられていたが、投与 5 ヶ月後に両側性複雑性腎嚢胞を認めた。症例 2 は 62 歳の女性で、ALK 陽性肺腺癌術後 1 年で脾臓転移により再発し、クリゾチニブによる治療を行った。治療開始前より単純性嚢胞を認めていたが、投与 3 ヶ月後、複雑性腎嚢胞に悪化した。

キーワード：非小細胞肺癌, ALK 陽性肺癌, クリゾチニブ, 腎嚢胞

Non-small cell lung cancer, ALK-positive lung cancer, Crizotinib, Complex renal cysts

緒 言

2012 年 3 月に anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害剤であるクリゾチニブ (crizotinib) が承認され、我が国でも一般診療に使用できるようになった。ALK 陽性肺癌に対し、クリゾチニブは奏効が期待できる薬剤であるが、有害事象として、視覚異常、肝機能障害、消化器症状、間質性肺炎などが知られている^{1)~3)}。腎嚢胞も、特徴的な有害事象として注意喚起されているが、我が国での報告はほとんどない。今回我々は、クリゾチニブ投与中に複雑性腎嚢胞を発症した非小細胞肺癌の 2 例を経験したので報告する。

症 例

【症例 1】

患者：64 歳，女性。

主訴：頸部痛，背部痛。

既往歴・家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2010 年 10 月に前医で右上葉肺腺癌，臨床病期 IV 期 T3N3M1a と診断された。全身化学療法を 4 次治療まで行い，さらに上大静脈症候群に対し，姑息的放射線治療を行った。その後，ALK 陽性肺癌の可能性を示

唆され，2012 年 5 月に当院紹介受診となった。ALK 融合遺伝子検査を高感度免疫組織化学 (IHC) 法と fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法を用いて行ったところ，IHC で陽性，FISH 法は判定保留の結果であった。2012 年 6 月より，クリゾチニブ 500 mg/日 (分 2) の連日経口投与を開始した。治療開始後，aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) 上昇 grade 2⁴⁾ と白血球減少 grade 1⁴⁾，視覚障害 grade 1⁴⁾ がみられたが，非常に高い抗腫瘍効果も認め partial response (PR) であった。治療開始 5 ヶ月後の computed tomography (CT) 検査でも治療効果は持続していたが，微小な腎嚢胞を新たに認めた。腎機能障害は認めず，他の有害事象は許容範囲内であったため，クリゾチニブの投与は継続した。しかし，腎嚢胞出現から 2 ヶ月後の CT 検査で，嚢胞は両側腎の被膜下に連なって複数存在し，悪化傾向を示していた (Bosniak 分類 カテゴリー II)。腹部 magnetic resonance imaging (MRI) 画像でも，両側腎の被膜下に嚢胞が多発しているが，T2WI (図 1a)，heavy T2WI でやや信号が低く，通常の単純性嚢胞としては合致しない所見であった。また，T1WI (図 1b) で高信号を含み，血性成分を反映していると考えられ，複雑性腎嚢胞の所見であった。隔壁や嚢胞に，造影効果は認めなかった。腹部超音波検査でも，同様の所見が得られた。同時期に脳転移の悪化を認めたため progressive disease (PD) と判断して，クリゾチニブは中止した。

腎嚢胞増悪時現症：身長 155 cm，体重 43 kg，体温 36.2°C，血圧 119/73 mmHg，脈拍 91 拍/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (室内気) 98%，意識清明，表在リンパ節触知せず。胸部，腹部に特記すべき異常所見を認め

連絡先：柳谷 典子

〒135-8500 東京都江東区有明 3-8-31

公益財団法人がん研究会有明病院呼吸器内科

(E-mail: noriko.yanagitani@jfc.or.jp)

(Received 3 Apr 2014/Accepted 22 Aug 2014)

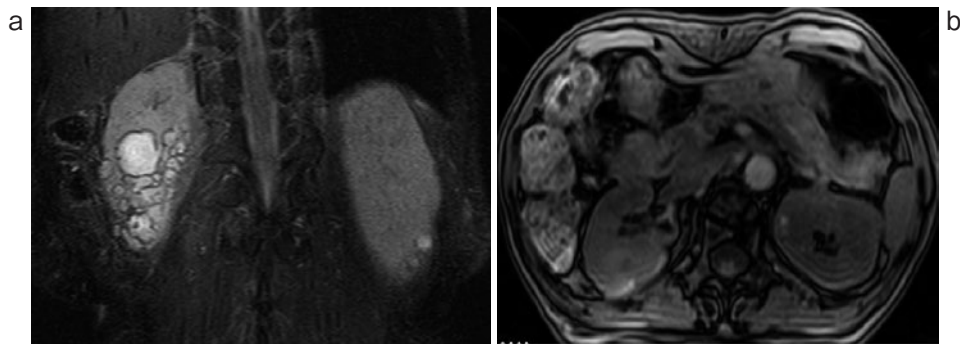


図1 症例1: クリゾチニブ投与中に複雑性腎嚢胞を発症したときの腹部MRI画像所見. (a) T2WI, 両側腎の被膜下に多発性の嚢胞を認めた. (b) T1WI, 腎の被膜下の嚢胞に淡い高信号を認め, 出血を伴っていることを示している.

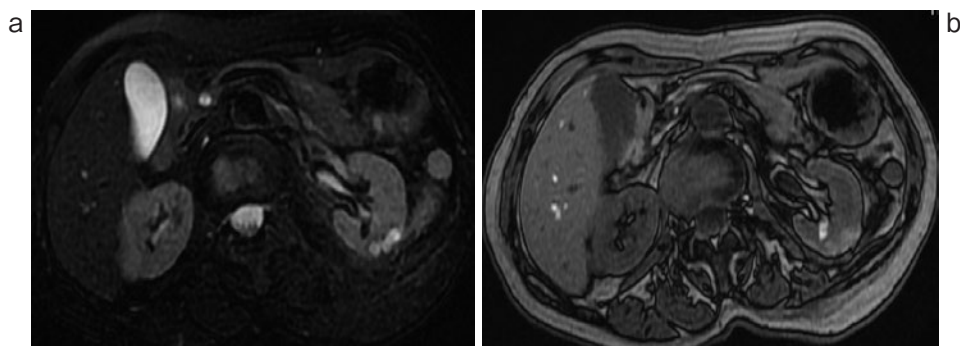


図2 症例2: クリゾチニブ投与中に複雑性腎嚢胞を発症したときの腹部MRI画像所見. (a) T2W AX FSH, 腎被膜下に液体貯留を表す白色の陰影を認め, 嚢胞の存在を示す. (b) Dual TE OUT, 腎の被膜下の嚢胞に淡い高信号を認め, 出血を伴っていることを示している.

ず.

腎嚢胞増悪時検査所見: 血液生化学では軽度の炎症反応所見とLDHの上昇を認めた. 腎機能は正常値で, 尿所見は蛋白, 糖, 潜血はすべて陰性であった. 腫瘍マーカーは, クリゾチニブ開始前はCEAとCYFRAの中等度上昇を認めていたが, クリゾチニブによる治療で低下し, 横ばいを維持していた.

臨床経過: クリゾチニブ中止後, 脳転移に対し γ ナイフ治療を行った. 他の部位に関しては腫瘍縮小を維持していたため, 全身化学療法は施行せずに経過観察を行った. クリゾチニブ中止2ヶ月後の腹部CTおよびMRI検査では, 複雑性腎嚢胞は縮小していた. 経過中, 自覚症状や腎機能障害は認めなかった.

【症例2】

患者: 62歳, 女性.

主訴: 特になし.

既往歴: 高血圧, 子宮筋腫.

喫煙歴: なし.

現病歴: 2011年3月に左下葉肺癌と診断され, 4月に

左肺全摘出術が施行された. 1年後の2012年4月のCT検査で脾臓転移を認めたため, 初回化学療法としてシスプラチン (cisplatin), ペメトレキセド (pemetrexed), ベバシズマブ (bevacizumab, 院内臨床第II相試験に登録) による化学療法を施行した. 最良効果はstable disease (SD) であったが, 11月に脾臓転移の再増大を認め, 再発と判断した. 手術検体を用いて, IHC法とFISH法でALK融合遺伝子検索を行ったところ, 両者とも陽性でALK陽性肺癌と診断した. 2次化学療法として, 2012年12月からクリゾチニブ500mg/日 (分2) の連日投与を開始した. 2ヶ月後のCT検査で, 脾臓転移はやや縮小傾向を認めるSDの効果であったが, 以前は単発で認めていた左腎嚢胞が増加, 増大傾向を示し, 被膜下に複数の腎嚢胞が連なって出現していた (Bosniak分類カテゴリーII). 腹部MRI写真および腹部エコー検査も同様の所見で, MRI画像 (図2) は症例1と同様の特徴を呈しており, 出血を伴う腎嚢胞の存在を示していた.

腎嚢胞悪化時現症: 身長156cm, 体重47kg, 血圧120/52mmHg, 脈拍59拍/min, 経皮的動脈血酸素飽和度 (室内気) 97%, 意識清明, 表在リンパ節触知せず.

左胸部に手術創あり。腹部に特記すべき異常所見を認めず。

腎嚢胞悪化時検査所見：血液生化学検査では軽度の貧血と LDH の上昇，肝胆道系酵素の上昇 grade 1⁴⁾を認めた。腎機能は正常値で，腫瘍マーカーは CEA, CYFRA, ProGRP のいずれも正常値であった。

臨床経過：クリゾチニブによる治療効果はみられていたが，食欲不振やふらつき⁵⁾の自覚症状が強く，患者希望でクリゾチニブは一時休薬した。その後，たこつぼ心筋症なども発症し，クリゾチニブは中止とした。クリゾチニブ休薬後 1ヶ月の CT 検査で，複雑性腎嚢胞は縮小していた。

考 察

クリゾチニブは ALK 陽性肺癌に対する key drug であり⁵⁾⁶⁾，高い抗腫瘍効果が期待されている。一方，クリゾチニブの有害事象^{1)~3)}については，頻度の高い視覚障害と消化器症状をはじめ，10%程度の頻度であるが重篤になる症例もみられる肝障害など，注意が必要である。また，頻度は低い⁷⁾が重篤な有害事象として，間質性肺炎も報告されている⁷⁾。

今回報告した複雑性腎嚢胞については，2012年3月30日～2014年2月14日までの期間に投与されたザーコリ[®] (Xalkori[®]) 市販後調査 1,535 症例中，17 例 (1.1%) に認めた。当院では，これまでにクリゾチニブ市販後に治療開始した 31 例のなかで，複雑性腎嚢胞を認めたのは，今回報告した 2 例であった (6.5%)。クリゾチニブによる腎嚢胞の発現機序については，HGF/c-Met シグナル伝達との関連の可能性を示唆されているが，発現機序については十分にはわかっていない⁸⁾。複雑性腎嚢胞に伴う自覚症状は，感染の関与により側腹部や腰背部痛などがみられることもある。しかし無症状であることも多く，発見は画像診断による場合が多いため，クリゾチニブ治療中に施行する CT 検査は腹部まで撮影することが必要である。また，腎機能障害は認めないことが多い⁷⁾ため，腎嚢胞自体に対しては特に治療は必要としない。今回の 2 例も複雑性腎嚢胞発現時，増悪時にも腎機能障害は認めなかった。クリゾチニブ投与中止により，複雑性腎嚢胞

は改善することが多く，今回の 2 例も複雑性腎嚢胞以外の理由で休薬となった後，自然軽快した。

謝辞：本症例に対し，がん研究会有明病院画像診断部の上野映子先生，松枝 清先生，呼吸器内科の堀池 篤先生，工藤慶太先生，丹保裕一先生，上浪 健先生，小林 紘先生にご協力をいただきました。誌上にて深謝します。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：西尾 誠人；講演料 (ファイザー)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2395-401.
- 2) Camidge DR, et al. Activity and safety of crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated results from a phase 1 study. *Lancet Oncol* 2012; 13: 1011-9.
- 3) Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
- 4) Cancer Therapy Evaluation Program (CTEP) CTCAE v4.0. http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40
- 5) 日本肺癌学会，日本肺癌学会肺癌診療ガイドライン 2013 年版 IV 期非小細胞肺癌 1 次治療 (2014.8.26 オンライン版更新)。
- 6) NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
- 7) Tamiya A, et al. Severe acute interstitial lung disease after crizotinib therapy in a patient with EML4-ALK-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: e15-7.
- 8) Konda R, et al. Expression of Hepatocyte growth factor and its receptor C-met in acquired renal cystic disease associated with renal cell carcinoma. *J Urology* 2004; 171: 2166-70.

Abstract

Two cases of ALK-positive non-small cell lung cancer in which complex renal cysts were observed during crizotinib administration

Noriko Yanagitani, Fumiyoshi Ohyanagi, Hiroshi Gyotoku, Hironari Nishizawa,
Takeshi Horai and Makoto Nishio

Department of Thoracic Medical Oncology, Cancer Institute Hospital, Japanese Foundation for Cancer Research

We discuss two cases of anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive lung cancer in which complex renal cysts were observed during crizotinib administration. Case 1 was a 64-year-old female, diagnosed with Stage IV pulmonary adenocarcinoma. The tumor was found by immunohistochemistry (IHC) to be ALK positive, so as a fifth-line chemotherapy, therapy was commenced using the ALK inhibitor crizotinib. This was seen to be effective in reducing the tumor, but five months after treatment commenced, bilateral complex renal cysts were found in a CT examination. Case 2 was a 62-year-old female, in whom one year after pulmonary adenocarcinoma surgery a relapse occurred as a result of metastasis to the spleen, and in IHC and fluorescence *in situ* hybridization using surgical specimens, ALK-positive lung cancer was diagnosed. As a second-line chemotherapy, treatment was carried out using crizotinib. From before the commencement of treatment, simple cysts had been observed in the left kidney, but in a CT examination three months after the start of crizotinib administration, they were observed to have grown in size and number. There has been interest in complex renal cysts resulting from crizotinib, but in this country, there have been almost no reports of this, so we are reporting on these two cases that we experienced at our hospital.