

●症 例

超高齢者 EML4-ALK 肺癌におけるクリゾチニブ奏効例に生じた洞性徐脈

林 和菜^a 山岸 智子^{b,c} 越智 宣昭^b
 本多 宣裕^b 山根 弘路^b 瀧川奈義夫^b

要旨：症例は89歳，男性。7ヶ月前に左下葉肺腺癌（T3N3M1b, stage IV）と診断し化学療法を施行したが，左胸水の増加を認めた。胸水細胞診はclass Vで，EML4-ALK融合遺伝子が検出された。クリゾチニブ投与を開始したところ，5週後のPET検査で原発巣を含めて明らかなフルオロデオキシグルコースの集積は認められなかった。治療開始6週後にQT延長症候群を伴わない無症状の洞性徐脈（45/min）を認めたが，減量にて改善した。クリゾチニブによる徐脈は高齢者に多いとされ，注意すべき有害事象の一つと考えられた。

キーワード：肺腺癌，EML4-ALK融合遺伝子，クリゾチニブ，高齢者，徐脈

Pulmonary adenocarcinoma, EML4-ALK fusion gene, Crizotinib, Elderly, Bradycardia

緒 言

2008年の我が国における悪性腫瘍罹患率のなかで，肺癌は男性では胃癌（19.2%）に次いで多く15.4%を，女性では乳癌（19.0%），大腸癌（15.1%），胃癌（12.4%）に次ぎ9.5%を占めていた¹⁾。肺癌の年齢別罹患数においては，男性では75～79歳，女性では85歳以上がピークとなっており，高齢者の割合が非常に高くなっている²⁾。2010年の悪性腫瘍による年齢調整死亡率のなかでは，肺癌は男性で第1位，女性でも大腸癌とほぼ同率で最大であり³⁾，高齢者肺癌の治療はますます重要になっている。

高齢者においても，performance status (PS) が良好で，かつ臓器機能が保たれている進行非小細胞肺癌に対しては化学療法による延命効果が臨床試験で証明されてきた⁴⁾。実地医療のなかで肺癌の分子標的となる遺伝子として，上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子とanaplastic lymphoma kinase（ALK）融合遺伝子がある。高齢者のEGFR遺伝子変異を有する肺癌にもEGFR-チロシンキナーゼ阻害剤の有効性は報告されている⁴⁾。一方，ALK融合遺伝子を有す

る肺癌に対してのクリゾチニブ（crizotinib）の有効性は証明されているが⁵⁾⁶⁾，高齢者に限定した臨床試験はなく，その効果や有害事象については明らかではない。今回我々は，クリゾチニブが奏効した89歳の超高齢者肺癌患者において，洞性徐脈の有害事象を経験したので報告する。

症 例

患者：89歳，男性。

主訴：呼吸困難感。

現病歴：7ヶ月前，食欲低下，倦怠感および不眠を訴え，近医を受診し，血液検査にてCEA高値（284 ng/ml），胸部CTで左S⁸に15×13 mm大の結節影，左下葉に多発小結節影，および胸膜播種を疑う所見を認めたため，当科を紹介された。気管支鏡下擦過細胞診，ポジトロンエミッション断層像（positron emission tomography：PET）などの検査にて左下葉肺腺癌 T3N3M1b, stage IV（対側縦隔・腹腔内リンパ節転移）でEGFR遺伝子野生型と診断された。診断時のCT画像を図1A，Bに，PET画像を図2Aに示す。PSは1と良好であり初回化学療法として，カルボプラチン（carboplatin [Area under the curve (AUC) 5]）とテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム（tegafur-gimeracil-oteracil potassium：S-1）（100 mg/day）併用療法を開始した。4コース施行し，最良効果はstable diseaseであった。治療終了7ヶ月後に呼吸困難感を訴え入院となった。

既往歴：胃潰瘍（35歳），脳梗塞（73歳），前立腺肥大（80歳），結腸狭窄（84歳）。

連絡先：瀧川 奈義夫

〒700-8505 岡山県岡山市北区中山下2-1-80

^a川崎医科大学附属川崎病院臨床教育研修センター

^b川崎医科大学総合内科学4

^c岡山労災病院呼吸器内科

(E-mail: ntakigaw@gmail.com)

(Received 2 Feb 2015/Accepted 19 Mar 2015)

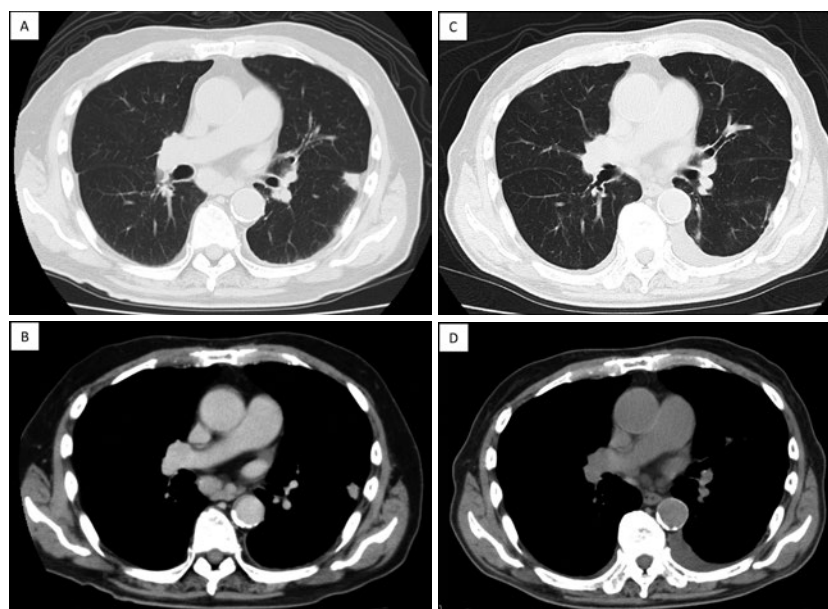


図1 胸部CT写真。(A) 診断時の肺野条件で、左S⁸に原発巣を認める。(B) 診断時の縦隔条件で、原発巣と気管分岐下のリンパ節腫大を認める。(C) クリゾチニブ治療後の肺野条件で、原発巣は消失している。(D) クリゾチニブ治療後の縦隔条件で、気管分岐下リンパ節は著明に縮小している。

喫煙歴：ブリンクマンの喫煙指数180（10本/日×18年，35歳で禁煙）。

家族歴：特記事項なし。

内服薬：オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピン (olmesartan medoxomil/azelnidipine) 配合剤，イフェンプロジル酒石酸塩 (ifenprodil tartrate)，イコサペント酸エチル (ethyl icosapentate)，酸化マグネシウム，大建中湯，エソメプラゾールマグネシウム (esomeprazole magnesium)。

現症：身長160.0 cm，体重52.0 kg，体温35.3℃，脈拍72/min，血圧152/68 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度（室内気）96%，心音正常，左下肺野の呼吸音は減弱。ほかに特記すべき身体所見を認めなかった。

入院時検査所見：一般血液生化学所見に特記すべき異常を認めなかった。CEAは562 ng/mlと高値であった。

入院時胸部X線写真（図2C）：左胸水を認めた。

経過：左胸水細胞診はclass Vであった。胸水セルブロックの免疫組織染色でALK蛋白陽性およびALK Break Apart FISH probe kit (Vysis[®]) を用いた蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーションで echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4)-ALK 融合遺伝子が検出された。クリゾチニブ（500 mg/日）の投与を開始したところ，1週間後の胸部X線写真（図2D）では速やかな胸水の減少を認め，5週後のPET画像（図2B）では，フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose :

FDG) の異常集積は消失していた。血清CEA値もクリゾチニブ開始後9ヶ月の時点で6.0 ng/mlと低下し，CT上も効果は持続している（図1C, D）。有害事象として治療開始6週後で，QT延長を伴わない洞性徐脈（45/min）を認めたが，血圧低下はなく心臓超音波検査でも異常はなかった。また，狭心症，心筋梗塞および不整脈などの心臓疾患の既往もなかった。クリゾチニブを1週間休薬して改善し400 mg/日へ減量して投与を再開し，11ヶ月経過したが増悪はない。図3に，クリゾチニブ治療前，徐脈発現時，および減量再開後の心電図を示す。他の有害事象として1日4回までの下痢が認められたが，悪心，食欲不振，倦怠感，および視覚異常のいずれも認められなかった。

考 察

化学療法既治療および未治療でのALK陽性肺癌に対して，クリゾチニブは化学療法よりも無増悪生存期間の延長効果をもたらした⁵⁾⁶⁾。しかしながら，高齢者に限定した臨床試験はなく，前述の比較試験においてもクリゾチニブ投与群の最高齢者は，それぞれ81歳と76歳であった。クリゾチニブを投与されたc-ros oncogene 1 (ROS1) 融合遺伝子を有する肺癌患者でも最高齢は77歳であった⁷⁾。高齢者は既往歴，併存疾患あるいはPS不良のため，年齢上限のない臨床試験でもその適格基準を満たさないことが多い。本症例は投与開始時89歳と超高齢であっ

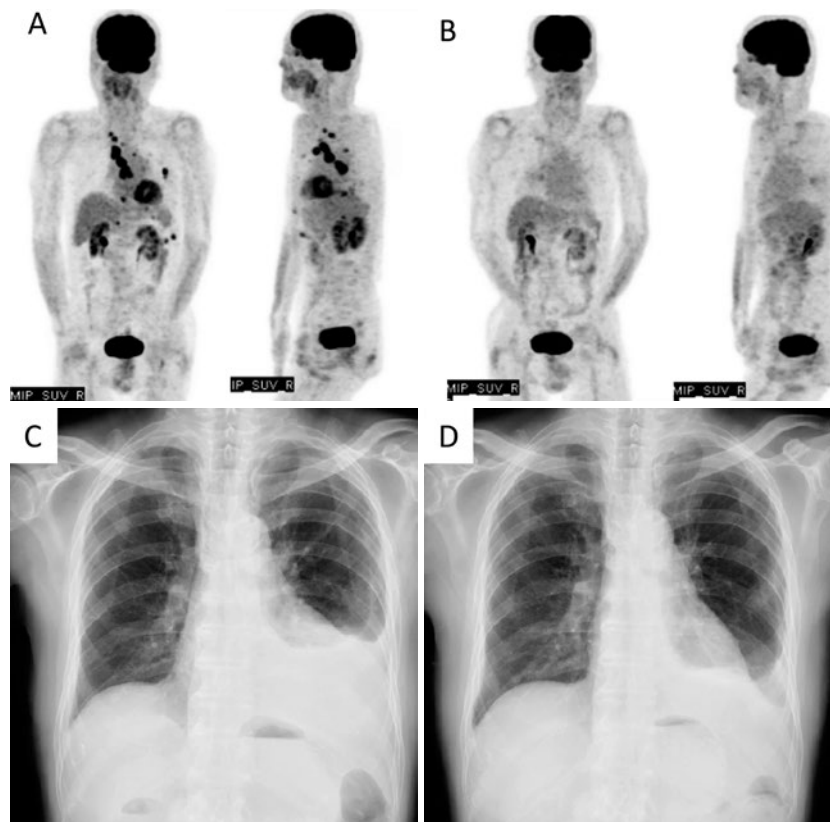


図2 ポジトロンエミッション断層像と胸部X線写真。(A) 診断時、左S⁸の原発巣、縦隔および腹腔内リンパ節にフルオロデオキシグルコースの高集積を認める。(B) クリゾチニブ治療開始5週後には、フルオロデオキシグルコースの集積は消失している。(C) クリゾチニブ投与開始前、左胸水貯留を認める。(D) 治療開始1週間後には、左胸水は減少している。

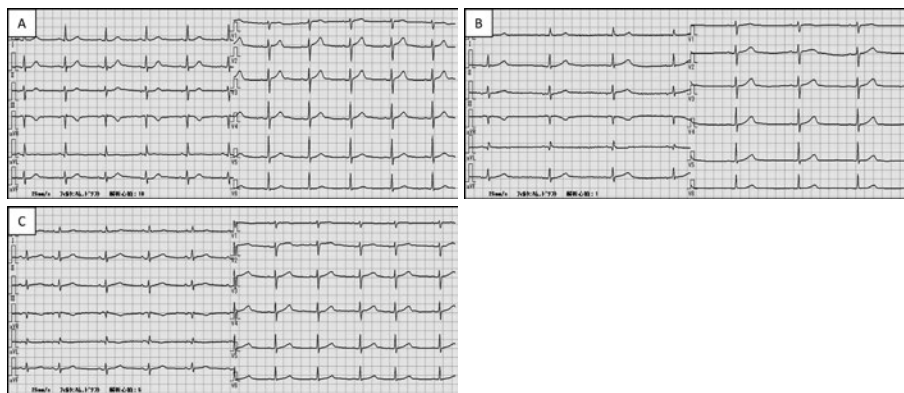


図3 心電図。(A) クリゾチニブ治療前は、正常心拍数 (65/min) である。(B) QT延長を伴わない洞性徐脈 (45/min) を認める。(C) クリゾチニブ減量再開後は、正常心拍数 (63/min) である。

たが、いわゆる fit elderly と考えられた。我が国ではクリゾチニブ発売元のファイザーによる2012年5月29日から2014年2月25日までの適正使用情報 (Vol. 2) (<http://pfizerpro.jp/cs/sv/druginfo?key1=3&key2=>

1259716380925&key3=0#linkToTop) が公開されているが、その554例のなかでは75歳以上が55例 (9.9%) で、最高齢者は90歳であった。今後も高齢者に対してその使用頻度は増加していくと予想される。

ALK融合遺伝子を有する肺癌は、非・軽喫煙者、非高齢者、そして腺癌に多いとされていた⁸⁾⁹⁾。ALK融合遺伝子陽性 (n=19)、EGFR遺伝子変異陽性 (n=31)、および両者陰性 (n=91) の非小細胞肺癌を比較したところ、年齢中央値 (範囲) はそれぞれ 52 (29~76)、66 (36~90)、64 (29~87) と ALK陽性はそれ以外と比べて有意に若年者に多く、特に 65歳未満が多数を占めていた¹⁰⁾¹¹⁾。しかしながら、上述の適正使用情報によれば我が国でのクリゾチニブ使用者の年齢中央値 (範囲) は 59 (22~90) と Shaw らの報告⁹⁾¹⁰⁾ と比べて高齢者が多い。罹患率も死亡率も高い肺癌患者にとっては、標的分子が存在するか否か、そしてその標的分子に効果を示す薬剤を使用するか否かにより、予後が大きく変わる¹²⁾。高齢者が対象といえども積極的な ALK 検索の必要性を改めて認識した。本症例は、初回治療前は EGFR 変異陰性、ALK 不明の 75 歳以上、PS 1 であることから、2014 年日本肺癌学会による肺癌診療ガイドラインでは、第 3 世代抗癌剤単剤が治療レジメンとして推奨されるが、カルボプラチン併用療法も考慮してよいとされている。75 歳未満では標準とされるカルボプラチンと S-1 併用療法を、75 歳以上の fit elderly でも考慮するか否かは臨床研究として検討すべき課題と考える。

クリゾチニブは第 2 世代の ALK 阻害剤であるアレクチニブ (alectinib)¹³⁾ と有害事象のパターンは異なり、前者に多いのは視覚異常、嘔気、下痢および QT 延長で、後者に多いのは皮疹である。本症例は徐脈と下痢以外の毒性は認められなかった。徐脈は QT 延長を伴わないもので、クリゾチニブを投与された 42 人の肺癌患者では、60/min 未満が 29 人 (69%) で、そのうち 50/min 未満となったのは 13 人と非常に多かった¹⁴⁾。いずれも無症状で治療を継続したが、興味深いことに、60/min 未満の徐脈群の奏効率は 62.1% で、正常群の 23.1% と比べ有意に高かった (p=0.0195)。前述のクリゾチニブ適正使用情報において徐脈の頻度は年齢別には報告されていないが、全症例では 5.2% を占め我が国でも少なくはない。ただ、クリゾチニブは高齢であるほど徐脈を生じやすく¹⁴⁾、高血圧や心疾患の治療のため心拍数を低下させるβブロッカーやカルシウムブロッカーを併用している場合には、特に注意する必要があると考えられた。本症例の内服薬のうち、オルメサルタン メドキシミル/アゼルニジピンはカルシウムブロッカーの配合剤であり、0.1% 未満の頻度ではあるが徐脈の有害事象が報告されている。しかしながら、クリゾチニブ休薬時および減量再開時にも内服を続けていたが、徐脈は生じなかった。また、文献上はクリゾチニブの休薬も減量もせず投与を続けることが可能ではあるが¹⁴⁾、本例では超高齢者ということを考慮して休薬し、減量して再開した。徐脈の機序は不明だ

が、血圧低下を合併しないことから、心筋収縮ではなく、洞房結節や房室結節への影響が考えられている¹⁴⁾。また、他の mesenchymal epithelial transition (MET) 阻害薬であるチバンチニブ (tivantinib) の有害事象として徐脈が認められることから、クリゾチニブの標的の一つである MET を介した機序が推測されている¹⁴⁾¹⁵⁾。しかしながら、MET 阻害のない選択的 ALK 阻害剤のアレクチニブでもその適正使用ガイド (中外製薬、2014 年 9 月作成) によると 58 例中 3 例 (5.2%) に徐脈が生じており、ALK 阻害そのものが徐脈を誘導している可能性がある。上述のクリゾチニブによる徐脈と奏効率の相関¹⁴⁾ とあわせると、徐脈は ALK 阻害の強さを反映しているのかもしれない。

我が国の実地医療では、高齢者 ALK 肺癌に対してクリゾチニブ投与例も多く、その有害事象も報告されてきた。今後、高齢者における ALK 阻害剤の有害事象がさらに解析されることが望まれる。

謝辞：病理所見について、詳細にご検討くださった川崎医科大学附属川崎病院病理部の物部泰昌先生に深謝いたします。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：瀧川 奈義夫；講演料 (ベーリンガーインゲルハイムジャパン)、研究費・助成金 (ベーリンガーインゲルハイムジャパン)。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Matsuda A, et al; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008: a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. *Jpn J Clin Oncol* 2014; 44: 388-96.
- 2) 国立研究開発法人国立がん研究センターがん対策情報センター. がん情報サービス. <http://ganjoho.jp/professional/statistics/statistics.html> (accessed on Jan 8, 2015)
- 3) Katanoda K, et al. An updated report of the trends in cancer incidence and mortality in Japan. *Jpn J Clin Oncol* 2013; 43: 492-507.
- 4) Gajra A, et al. Non-small-cell lung cancer in elderly patients: a discussion of treatment options. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2562-9.
- 5) Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368: 2385-94.
- 6) Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J*

- Med 2014; 371: 2167-77.
- 7) Shaw AT, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1963-71.
 - 8) Sasaki T, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010; 46: 1773-80.
 - 9) Shaw AT, et al. ALK in lung cancer: past, present, and future. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1105-11.
 - 10) Shaw AT, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4247-53.
 - 11) Peters S, et al. Treatment and detection of ALK-rearranged NSCLC. *Lung Cancer* 2013; 81: 145-54.
 - 12) Kris MG, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014; 311: 1998-2006.
 - 13) Seto T, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1-2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 590-8.
 - 14) Ou SH, et al. Heart rate decrease during crizotinib treatment and potential correlation to clinical response. *Cancer* 2013; 119: 1969-75.
 - 15) Goldman JW, et al. Phase 1 dose-escalation trial evaluating the combination of the selective MET (mesenchymal-epithelial transition factor) inhibitor tivantinib (ARQ 197) plus erlotinib. *Cancer* 2012; 118: 5903-11.

Abstract

Successful treatment of an elderly lung cancer patient harboring EML4-ALK fusion gene by crizotinib

Kazuna Hayashi^a, Tomoko Yamagishi^{b,c}, Nobuaki Ochi^b, Nobuhiro Honda^b,
Hiromichi Yamane^b and Nagio Takigawa^b

^aClinical Education and Training Center, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

^bDepartment of General Internal Medicine 4, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

^cDepartment of Respiratory Medicine, Okayama Rosai Hospital

An 89-year-old man presented with increased left pleural effusion on chest X-ray. Seven months before, he had received combination chemotherapy for advanced lung adenocarcinoma (T3N3M1b, stage IV) in the left lower lobe. A cytological examination using pleural effusion revealed adenocarcinoma cells with EML4-ALK fusion genes. A positron emission tomography scan showed no accumulation of fluorodeoxyglucose five weeks after treatment with crizotinib. Six weeks later, the patient developed asymptomatic profound sinus bradycardia (heart rate, 45/min) and recovered by a dose reduction of crizotinib. Since elderly patients were reported to be quite likely to experience sinus bradycardia by crizotinib, we should exercise caution in regard to the adverse effect.