

## ●症 例

PS不良, 脳ヘルニア合併転移性ALK肺癌に脳腫瘍摘出,  
アレクチニブが著効した1例高尾 智彬<sup>a</sup> 穴井 諭<sup>a</sup> 久末 順子<sup>a</sup>  
高木 陽一<sup>a</sup> 原 直彦<sup>a</sup> 福山 聡<sup>b</sup>

要旨：症例は56歳，非喫煙女性．咳嗽と全身倦怠感を主訴に受診し，多発脳肺転移を伴う右上葉肺腺癌（cT1cN2M1c, Stage IVB）の診断となった．脳ヘルニア合併，PS 3と全身状態不良であったが，性別・喫煙歴・画像所見からドライバー遺伝子変異陽性肺癌の可能性があり，除圧目的の開頭腫瘍摘出術，全脳照射を行った．手術切除検体からALK融合遺伝子陽性と判明し，アレクチニブ（alectinib）投与を開始し著効した．PS不良多発脳転移肺癌症例では，分子標的薬導入が期待される場合，脳ヘルニア解除など必要時は積極的に外科治療を考慮すべきである．

キーワード：ALK融合遺伝子陽性肺癌，ドライバー遺伝子変異，PS不良，脳転移，脳ヘルニア  
Anaplastic lymphoma kinase (ALK)-rearranged lung cancer, Driver gene mutation, Poor performance status, Brain metastasis, Brain herniation

## 緒 言

進行非小細胞肺癌の脳転移に対する治療は外科治療や放射線治療の局所治療があるが，分子標的治療の発展に伴い薬物治療も良好な効果を示している．しかし，performance status (PS) 不良の多発脳転移に対する治療選択に関して明確なエビデンスは確立していない．今回，脳ヘルニアを合併しPS 3と全身状態不良であったが，性別・喫煙歴・画像所見からドライバー遺伝子変異陽性肺癌の可能性があり，除圧目的の開頭腫瘍摘出術，全脳照射（whole-brain radiotherapy：WBRT）を行った後に，anaplastic lymphoma kinase (ALK) 融合遺伝子肺癌と判明し，アレクチニブ（alectinib）投与を開始し，著効した肺腺癌の1例を報告する．

## 症 例

患者：56歳，女性．  
主訴：咳嗽，全身倦怠感．  
既往歴：バセドウ病．

生活歴：喫煙なし．飲酒なし．

現病歴：20XX年2月より咳嗽を認め4月に近医を受診した．頸胸部CTで両肺多発粒状影，右小脳半球腫瘍影を認め当科紹介となった．

初診時現症：身長160cm，体重41kg，PS 2，体温37.2℃，脈拍85回/分・整，血圧127/73mmHg，SpO<sub>2</sub>99%（室内気）．意識清明．頭頸部リンパ節を触知せず．呼吸音，心音に異常なし．軽度失語あり．その他特記所見なし．

初診時画像・血液検査所見：胸部単純X線写真（図1）では右上肺野の結節影，両肺野の多発粒状影を認めた．胸部CT（図1）では右肺上葉S<sup>2</sup>に長径27mmの結節を認め，両肺野でびまん性に多発する大小不同の粒状影を認めた．頭部造影MRI（図2）では両側大脳半球，右小脳半球，小脳虫部に多数の腫瘍性病変を認め，その多くがリング状に造影され周囲に浮腫を伴っていた．左前頭葉の病変が最大で長径35mmであった．また，小脳扁桃ヘルニアを認めた．血液検査は，血算・生化学では特記所見を認めず，腫瘍マーカーはCEAが918.6ng/mLと著明に上昇していた．

臨床経過：画像所見から原発性肺癌，多発肺転移，多発脳転移が疑われ入院となった．頭部造影MRIで腫瘍周囲浮腫が目立ち，抗浮腫薬とステロイドで治療を開始したが，ふらつきや嘔気が出現し第3病日にはPS 3となった．第4病日に気管支鏡検査を施行し，ブラシ擦過と気管支洗浄の細胞診から肺腺癌と診断した．鉗子生検では診断に至らず，腫瘍組織検体は得られなかった．入院時

連絡先：穴井 諭

〒812-0033 福岡県福岡市博多区大博町1-8

<sup>a</sup>医療法人原三信病院呼吸器科

<sup>b</sup>九州大学大学院医学研究院胸部疾患研究施設  
(E-mail: satoshi.anai@gmail.com)

(Received 23 Aug 2019/Accepted 23 Oct 2019)

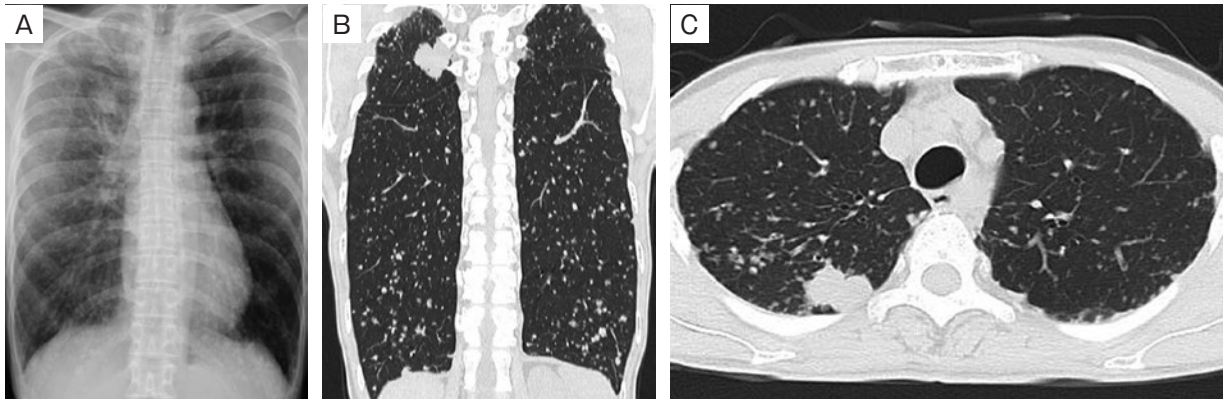


図1 初診時画像所見. (A) 胸部単純X線写真. 右上肺野に辺縁不整の結節影を認め、両肺野に多発粒状影を認めた. (B) 胸部CT (冠状断), (C) 胸部CT (体軸断). 右肺上葉S<sup>2</sup>に長径27mmの結節を認め、両肺野でびまん性に多発する大小不同の粒状影を認めた.

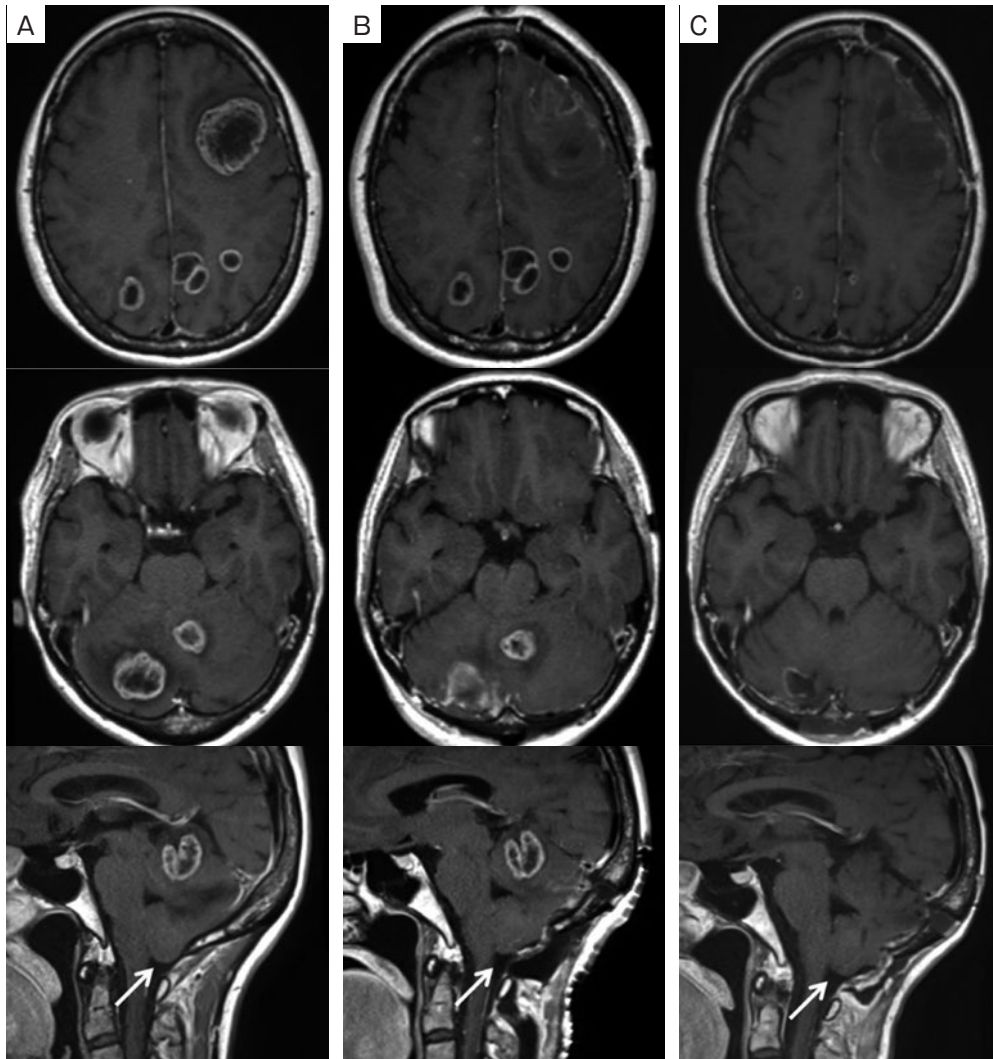


図2 入院後の頭部造影MRIの経過. (A) 入院時. 両側大脳半球, 右小脳半球, 小脳虫部に多数の腫瘍性病変を認め、その多くがリング状に造影され、周囲に浮腫を伴っていた. 左前頭葉の病変が最大であり、長径は35mmであった. また、小脳扁桃ヘルニアを認めた (矢印). (B) 開頭腫瘍摘出術後. 左大脳半球および右小脳半球の腫瘍は摘出され、小脳扁桃ヘルニアの所見は改善した (矢印) が、左前頭葉の浮腫が目立った. (C) アレクチニブ投与開始47日目. 小脳扁桃ヘルニアの所見はなく (矢印)、脳浮腫の改善、多発脳転移巣の縮小を認めた.

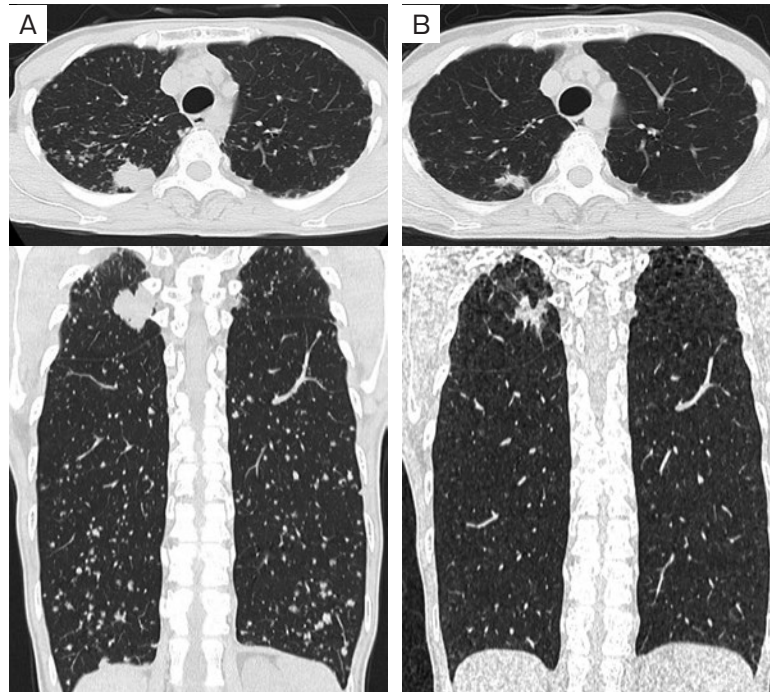


図3 入院後の胸部CTの経過。(A) 入院時、(B) アレクチニブ投与開始48日目。右肺上葉の結節の縮小、両肺野の多発粒状影の消退を認めた。

に施行した血漿epidermal growth factor receptor (*EGFR*) 遺伝子変異検査、気管支鏡検査の細胞診検体より提出した*EGFR*遺伝子変異検査および*c-ros oncogene 1 (ROS1)* 遺伝子変異検査はすべて陰性であった。*ALK*融合遺伝子検出に関して、免疫組織化学 (immunohistochemistry : IHC) 法およびfluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法は腫瘍組織を得られず施行できなかつた。入院後に急速に神経症状が増悪しPS低下を認め、頭蓋内減圧による救命を目的に速やかな局所治療が必要と判断し、第6病日に左前頭葉と右小脳半球の病変に開頭腫瘍摘出術を施行した。病理組織は乳頭状腺癌で、TTF-1陽性で肺腺癌の脳転移と診断した。残存した多発脳転移に対しWBRT (30Gy/10Fr) を追加した。嘔気は改善し、頭部造影MRIで小脳扁桃ヘルニアの徴候も改善したが、左前頭葉の浮腫が目立ち (図2)、ステロイドは離脱できなかつた。また、ふらつきの症状は持続し全身状態もPS 3に留まった。その後、手術切除検体から*ALK*免疫染色陽性が判明し、*ALK*融合遺伝子肺腫瘍の診断で第28病日よりアレクチニブ内服治療を開始した。さらに施行したFISH法でも*ALK*融合遺伝子を検出した。治療開始後、胸部単純X線写真の両肺野の多発粒状影は消退傾向を示した。治療47日目の頭部造影MRIでは多発脳転移巣の縮小と脳浮腫の改善を認め (図2)、ステロイドも離脱した。治療48日目に施行した胸部CTでは原発巣、多発肺転移の縮小を認めた (図3)。神経症状も改善し、全身状態は治療7週間で

PS 1まで回復した。現在もアレクチニブ内服治療を継続し、特記すべき有害事象なく、腫瘍の縮小も維持されたまま経過している。

## 考 察

進行非小細胞肺腫瘍の脳転移に対する治療の基本は局所治療であり、外科治療、定位手術的照射 (stereotactic radiosurgery : SRS)、WBRTがある。一方で*EGFR* 遺伝子変異陽性肺腫瘍や*ALK*融合遺伝子陽性肺腫瘍に関しては分子標的薬がその予後を改善し、頭蓋内病変に対する有効性も示している<sup>1)2)</sup>。しかし、局所治療と分子標的薬の組み合わせ方に関する明確なエビデンスや一定のコンセンサスはない。

局所治療に関して、WBRTは多発脳転移に対する標準治療だが、SRSの適応が拡大されており、脳転移巣が4個以下で腫瘍径3cm程度まではSRSの適応と考えられ、5~10個の病変に対してもSRSは検討されうる<sup>3)</sup>。外科治療に関して、単一脳転移については、PSが良好で頭蓋外病変がコントロールされている患者に利益があるとされる<sup>4)</sup>。また、外科的にアクセス可能な2~3個の脳転移に対して、神経学的状態が良好で全身疾患がコントロールされていれば手術が有用との報告はある<sup>5)</sup>。しかしながら、多発脳転移に対する外科治療の意義を検証した研究は少ない。明確なエビデンスはないが、単一病変あるいは多発病変にかかわらず、腫瘍による圧迫所見や緊急性

の脳ヘルニアがある場合はまず外科治療をし、その後全身療法を行うことが提案されている<sup>6)</sup>。緊急入院後に診断された進行非小細胞肺癌では、入院時のPSよりも化学療法直前のPSがその後の全生存期間に影響するという報告があり、入院後に局所治療によってPSを改善させることの重要性が示唆されている<sup>7)</sup>。外科治療は脳転移による神経症状改善により効果的で、特に頭蓋内圧亢進による症状や片麻痺は手術により改善しやすいと報告されており<sup>8)</sup>、多発脳転移であっても病巣を選択すれば初期の局所治療の選択肢となりうる。

本症例ではドライバー遺伝子変異が検出されれば分子標的薬により全身病変がコントロールできる可能性があった。そして神経症状によるPS低下が認められたことや、入院後の急速な症状の増悪、頭部造影MRIで小脳扁桃ヘルニアの徴候を認めたことから腫瘍摘出によるPS改善や救命を見込んで早期に手術を行った。また、手術後に10個以上の残存病変が存在し、脳神経外科医と協議のうえ、多数の脳転移巣に対する局所制御を目的としてWBRTを追加した。

脳転移に対する薬物治療は、進行非小細胞肺癌に関してはドライバー遺伝子変異陽性例で分子標的薬が高い効果を示す。脳転移を有するEGFR遺伝子変異陽性肺癌に関して、オシメルチニブ (osimertinib) は第Ⅲ相試験で頭蓋内病変に対する奏効率が91%と報告されている<sup>1)</sup>。またALK融合遺伝子陽性肺癌に関して、アレクチニブは放射線治療歴がない場合に頭蓋内病変に対して78.4%と高い奏効率を示した<sup>2)</sup>。いずれの研究も主にPSが良好な症例が対象であるが、一方で、分子標的薬はドライバー遺伝子変異陽性のPS不良例に対しても有効との報告があり、忍容性も高いと考えられている<sup>9)10)</sup>。

本症例では外科手術を行い救命や症状緩和が得られたが、その後もPSは不良のままであり、頭蓋内病変も多数残存していた。手術切除検体からALK融合遺伝子陽性肺癌と判明し、アレクチニブ投与を開始した。PS不良例であったが、目立った有害事象は認めず、脳転移巣の縮小を含めた画像所見の著明な改善やPS改善を認めた。

ドライバー遺伝子変異の探索はリアルタイムPCR法やIHC法、FISH法で行うが、検査結果が確定するまでにある程度の期間を要する。肺癌患者の背景因子や画像所見はドライバー遺伝子変異の有無との関連が報告されており、診断確定前の予想に役立つ可能性がある。具体的にはEGFR遺伝子変異陽性肺癌は東洋人、女性、非喫煙者、腺癌患者に多く<sup>11)</sup>、ALK融合遺伝子陽性肺癌は腺癌患者で比較的若年、非喫煙者に多い傾向にある<sup>12)13)</sup>。画像検査に関しては、EGFR遺伝子変異陽性肺癌では胸部CTで多発肺転移の所見を多く認めたとの報告がある<sup>14)15)</sup>。ALK融合遺伝子陽性肺癌はリンパ節腫脹や癌性リンパ管

症、心膜・胸膜転移が多いとされる<sup>16)17)</sup>が、EGFR遺伝子変異陽性肺癌と同様に胸部CTで多発肺転移を呈した症例報告はある<sup>18)</sup>。

本症例では組織型が腺癌であり、女性、若年、非喫煙者という患者背景や胸部CTでの多発肺転移の所見から、ドライバー遺伝子変異陽性である可能性が期待された。このためPS不良ではあったが緊急救命を目的として積極的な外科治療を行い、その後のアレクチニブ投与につながった。

進行非小細胞肺癌の多発脳転移に対する外科治療の適応は今後も十分な議論が必要であり、PS不良例では手術によりさらなるPS低下やQOL低下を招く恐れがあり、より一層慎重な判断が求められる。実際、脳転移に外科治療を行った際、術前のPSが不良の患者の多くは術後もPS不良と報告されており<sup>19)</sup>、年齢に関しても65歳未満が長期生存の予後良好因子とされ、高齢者では手術適応はさらに制限されると考えられる。また、手術後に神経症状が増悪する症例も存在する<sup>8)19)</sup>ため、事前に患者本人や家族への十分な説明が必要不可欠である。しかし本症例のようにドライバー遺伝子変異陽性であれば分子標的薬による薬物治療を追加することでその後の良好な転帰につながる可能性は十分ある。また、PS良好例に対しては、分子標的治療のみならず、PD-1/PD-L1阻害剤も頭蓋内病変に対して有効であり<sup>20)21)</sup>、局所治療によりPSを改善させることは治療の選択が広がるという点でも意義深い。多発脳転移を有する肺癌患者では、PS不良例でもその後の治療機会が失われないよう外科治療の適応を積極的に検討する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

## 引用文献

- 1) Vansteenkiste J, et al. CNS response to osimertinib vs standard of care (SoC) EGFR-TKI as first-line therapy in patients (pts) with EGFR-TKI sensitising mutation (EGFRm)-positive advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): data from the FLAURA study. *Ann Oncol* 2017; 28 (Suppl 10): 186-95.
- 2) Gadgeel S, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018; 29: 2214-22.
- 3) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン2018年版. 2018; 220-1.
- 4) Noordijk EM, et al. The choice of treatment of single

- brain metastasis should be based on extracranial tumor activity and age. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 29: 711-7.
- 5) Bindal RK, et al. Surgical treatment of multiple brain metastases. *J Neurosurg* 1993; 79: 210-6.
  - 6) West HJ, et al. Brain metastases in non-small cell lung cancer. In: Lilenbaum RC, et al, ed. *UpToDate®*. Waltham, MA. 2019.  
<https://www.uptodate.com/contents/brain-metastases-in-non-small-cell-lung-cancer> (accessed on November 22, 2019)
  - 7) Fujimoto D, et al. Analysis of advanced lung cancer patients diagnosed following emergency admission. *Eur Respir J* 2015; 45: 1098-107.
  - 8) Schödel P, et al. Surgical resection of brain metastases-impact on neurological outcome. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 8708-18.
  - 9) Inoue A, et al. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1394-400.
  - 10) Iwama E, et al. Alectinib for patients with ALK rearrangement-positive non-small cell lung cancer and a poor performance status (Lung Oncology Group in Kyushu 1401). *J Thorac Oncol* 2017; 12: 1161-6.
  - 11) Mitsudomi T, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene and related genes as determinants of epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors sensitivity in lung cancer. *Cancer Sci* 2007; 98: 1817-24.
  - 12) Inamura K, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol* 2009; 22: 508-15.
  - 13) Chapman AM, et al. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer* 2016; 102: 122-34.
  - 14) Togashi Y, et al. Association of diffuse, random pulmonary metastases, including miliary metastases, with epidermal growth factor receptor mutations in lung adenocarcinoma. *Cancer* 2011; 117: 819-25.
  - 15) 長谷川瑞江, 他. EGFR 遺伝子変異陽性肺腺癌の画像的特徴. *呼吸臨床* 2018 ; 2 : No.e00047.
  - 16) Kim TH, et al. CT characteristics of non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangement: a systematic review and meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2019; 213: 1059-72.
  - 17) Mendoza DP, et al. Computed tomography imaging characteristics of non-small-cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements: a systematic review and meta-analysis. *Clin Lung Cancer* 2019; 20: 339-49.
  - 18) Falk AT, et al. Adenocarcinoma of the lung with miliary brain and pulmonary metastases with echinoderm microtubule-associated protein like 4-anaplastic lymphoma kinase translocation treated with crizotinib: a case report. *Lung Cancer* 2012; 78: 282-4.
  - 19) Pojskic M, et al. Retrospective study of 229 surgically treated patients with brain metastases: prognostic factors, outcome and comparison of recursive partitioning analysis and diagnosis-specific graded prognostic assessment. *Surg Neurol Int* 2017; 8: 259.
  - 20) Goldberg SB, et al. Pembrolizumab for patients with melanoma or non-small-cell lung cancer and untreated brain metastases: early analysis of a non-randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 976-83.
  - 21) Crinò L, et al. Nivolumab and brain metastases in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2019; 129: 35-40.

**Abstract****Alectinib was effective even in a poor performance status patient after craniotomy for cerebellar herniation**

Tomoaki Takao<sup>a</sup>, Satoshi Anai<sup>a</sup>, Junko Hisasue<sup>a</sup>, Yoichi Takaki<sup>a</sup>,  
Naohiko Hara<sup>a</sup> and Satoru Fukuyama<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Harasanshin Hospital

<sup>b</sup>Research Institute for Diseases of the Chest, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

A 56-year-old woman was admitted to our hospital because of cough and general fatigue. She was diagnosed with right-sided upper lobe lung cancer with multiple lung and brain metastases. Contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed cerebellar herniation. Her performance status (PS) deteriorated with nausea and disequilibrium caused by the brain metastases. An urgent craniotomy was performed, and pathological examination of the resected specimen revealed anaplastic lymphoma kinase (*ALK*)-rearranged pulmonary adenocarcinoma. After whole-brain radiotherapy (WBRT), administration of alectinib was initiated. The patient's PS improved rapidly from 3 to 1, and the multiple lung and brain metastases had decreased in size on computed tomography scan and contrast-enhanced MRI. This case suggests that it is justifiable to perform brain tumor resection when driver gene mutations are suspected in lung cancer patients with multiple brain metastases, even with a poor PS.