

## ●症 例

## ゲフィチニブを再投与し15年長期生存している進行肺腺癌の1例

梅下 会美 山根真由香 岩部 直美  
向田 賢市 窪田 哲也 横山 彰仁

要旨：症例は66歳，男性．検診で両肺に多発粒状影を指摘された．当院で精査の結果，肺腺癌（cT4N0M1，Stage IV）と診断した．1次治療にカルボプラチン（carboplatin）+パクリタキセル（paclitaxel）を施行したが進行し，上皮成長因子受容体遺伝子変異があり，2次治療にゲフィチニブ（gefitinib）を開始した．Partial responseが約10年継続したが，徐々に増悪した．3次治療にペメトレキセド（pemetrexed）単剤を導入したが腎障害で中止した．その後gefitinibを再投与し，現在も継続している．治療開始から15年の長期生存が得られている．

キーワード：ゲフィチニブ，肺腺癌，長期生存，再投与

Gefitinib, Lung adenocarcinoma, Long-term survival, Retreatment

## 緒 言

2002年に世界に先駆けてわが国でゲフィチニブ（gefitinib）が承認されてから17年が経過した．Gefitinibは上皮成長因子受容体（epidermal growth factor receptor：EGFR）遺伝子感受性変異症例に対し優れた抗腫瘍効果を示すが，それでもgefitinibによって10年以上の長期生存が得られたという報告は世界的にも少ない．今回我々は，ペメトレキセド（pemetrexed）投与後にgefitinibを再投与し治療開始から15年の長期生存を得た1症例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：66歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：特記事項なし．

家族歴：父 結核．長男 アレルギー性紫斑病．

生活歴：喫煙歴 20本/日×30年，50歳より禁煙．飲酒歴 焼酎1合を週4～5回×46年．

職業歴：建設業．

現病歴：2001年，検診で胸部異常陰影を指摘され，近医を受診した．胸部CTにて両肺に多発粒状影が認めら

れ，職業歴から塵肺を疑われ，近医で経過観察されていた．粒状影が両肺にびまん性に増強し結節影も多数出現したため，2003年11月に当科外来を紹介受診した．S<sup>2</sup>の結節に対して気管支鏡検査を行ったが確定診断が得られなかった．上下部消化管内視鏡検査を施行したが異常を認めなかった．悪性疾患が否定できなかったため，2004年2月胸腔鏡下に右上葉および右中葉の肺生検を施行し，高分化型腺癌の診断を得た．右悪性胸水を認めたため，cT4N0M1，Stage IV（「肺癌取扱い規約」第6版）と診断した．化学療法目的で2004年4月に当科入院した．

入院時現症：身長161.2cm，体重60.5kg，体温36.2℃，脈拍70回/分，血圧120/70mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度98%（室内気），呼吸音清，心音整，下腿浮腫なし．

入院時検査所見（Table 1）：血液検査ではCEA 30.8ng/mL，KL-6 851U/mLと上昇を認めた．CYFRAとProGRPは基準値内であった．

胸部単純X線写真：両側びまん性の網状影を認めた（Fig. 1a）．

胸部CT：両肺上葉優位に網状影，多発粒状影が広がり，右S<sup>2</sup>に24×14mm大の結節影（Fig. 1b）を，右肺下葉にも小結節影を認めた（Fig. 1c）．

肺生検：病理標本では，異型核を持つ腫瘍細胞が乳頭状構造を主体に増殖し，肺胞上皮置換型に増殖する細胞がみられた．明らかに線維化間質を伴い不整管状に浸潤するcancer fociを認め，無数にみられる肺胞上皮置換型増殖巣は肺内転移巣と判断した（Fig. 1d, e）．

治療経過：2004年3月からカルボプラチン（carboplatin，AUC 6）+パクリタキセル（paclitaxel，180mg/m<sup>2</sup>，

連絡先：窪田 哲也

〒783-8505 高知県南国市岡豊町小蓮185-1

高知大学医学部附属病院呼吸器・アレルギー内科

(E-mail: kubotat@kochi-u.ac.jp)

(Received 10 Jan 2020/Accepted 31 Mar 2020)

quaque 4 week) を計6コース施行したが、いったん低下したCEAが60.8ng/mLと著明に増加し、progressive diseaseと判断した (Fig. 1f)。EGFR遺伝子検査を施行し exon 21 L858R変異が検出された。2005年4月より2次治療として gefitinib (250mg/day) を開始した。1ヶ月後には右肺上葉の結節影は partial response となり間質陰影も改善した (Fig. 1g)。Gefitinib投与で問題となる有害事象は顔面のざ瘡様皮疹のみで、保湿剤やステロイド外用剤で長期に継続することができた。Gefitinibが9年9ヶ月奏効していたが、2015年1月に長径11mmだった右肺結節影が15mmに増大し、右肺下葉にFDG-PETで集積を認める新規病変が出現し、progressive diseaseと判断した。

3次治療として2015年2月から pemetrexed (500mg/m<sup>2</sup>, quaque 3 week) 単剤を計25コース施行したが、腎障害 (クレアチニンクリアランス35mL/min) のため2016年8月に中止し、以後経過観察とした。2017年10月、右S<sup>2</sup>の原発巣の増大を認め (Fig. 1h)、FDG-PETで集積の増強を認めたため気管支鏡検査にて再生検を施行したが悪性所見は得られず、血漿検査でもT790M変異は検出されなかった。患者本人が希望したこともあり2017年12月 gefitinibの再投与を開始し stable diseaseとなった (Fig. 1i)。その後2019年12月現在も stable diseaseを保ち外来で gefitinibの治療を継続できている。

## 考 察

今回我々は長期生存している進行肺腺癌の1例を経験した。一般にEGFR遺伝子感受性変異例にEGFR-tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI) が奏効するが、20~30%は gefitinibに自然耐性を示し、奏効例においてもその大半が1年程度で耐性化する<sup>1)</sup>。耐性獲得にはEGFRのT790M二次変異やmesenchymal epithelial transition (MET) 増幅、hepatocyte growth factor (HGF) 高発現などが関与する<sup>2)~4)</sup>とされており、10年以上の生存例の報告は少なく、そのような症例でなぜ長期間奏効するのか詳細なメカニズムは不明である。

本症例において長期生存できた理由として、①腫瘍細胞側の要因として腫瘍の増大速度が緩徐であった点、②患者側の要因として高い効果の割に有害事象が少なく長期投与可能であった点、③ gefitinib耐性獲得後に pemetrexedを挟み、再度 gefitinibを投与した点などを考えた。

まず、本症例は比較的予後のよい高分化型腺癌であった。また上皮置換型の成分が多数みられており、元々増大速度が緩徐な組織型であったことが考えられる。肺生検結果から塵肺や間質性肺炎の所見は認められず、 gefitinib投与後速やかに改善したことから、両肺の多発粒状影、網状影は肺癌であったと考えられる。これらの粒状

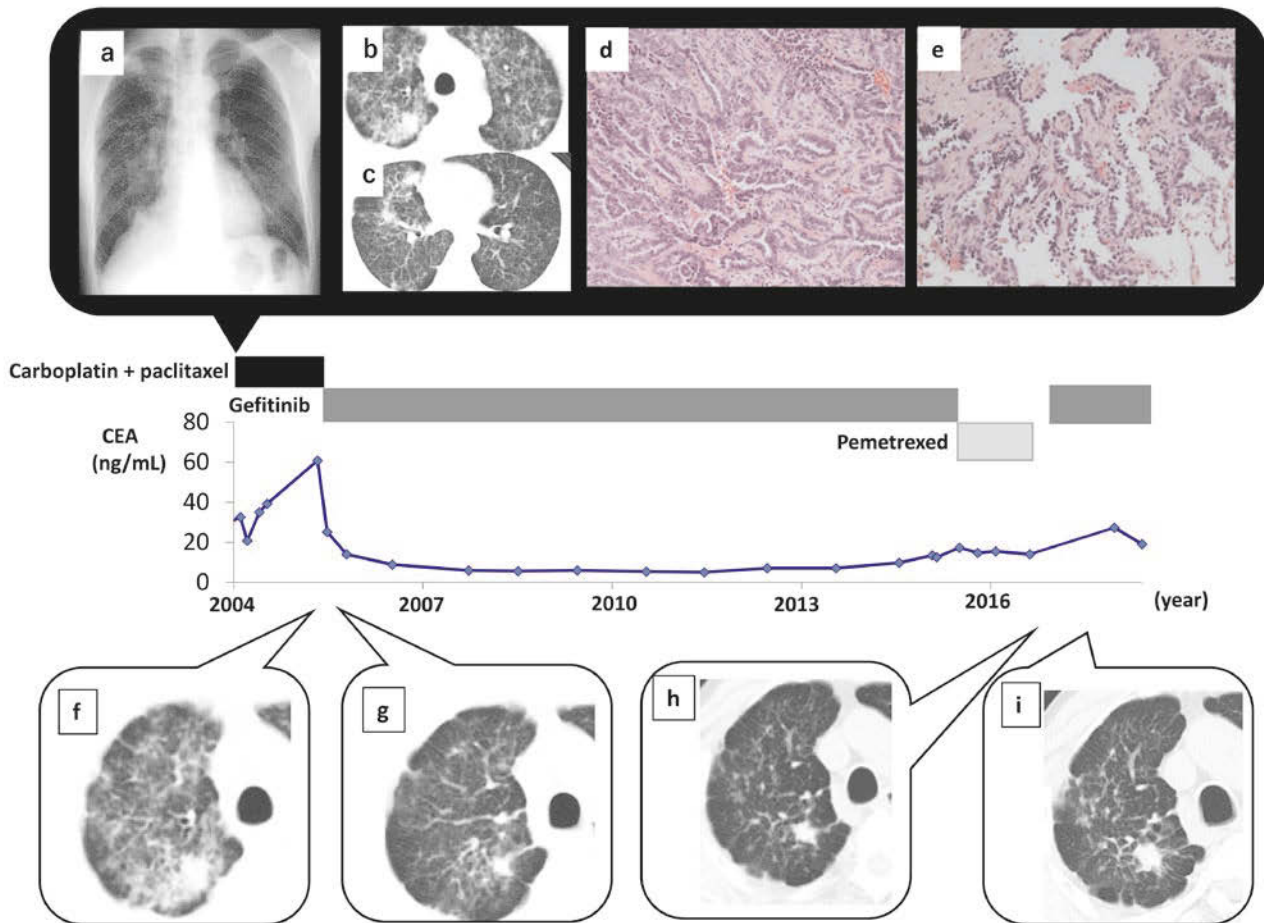
Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry	
WBC	5,000/μL	AST	22 U/L
Neut	44 %	ALT	39 U/L
Lymp	44 %	LDH	195 U/L
Mono	9 %	γ-GTP	44 U/L
Eos	3 %	Glu	101 mg/dL
Hb	16.2 g/dL	TP	7.2 g/dL
Plt	24.8 × 10 <sup>4</sup> /μL	Alb	4.7 g/dL
		BUN	13 mg/dL
		Cre	0.8 mg/dL
		Na	140 mmol/L
		K	4.4 mmol/L
		Cl	105 mmol/L
		Serology	
		CRP	0.1 mg/dL
		KL-6	851 U/mL
		Tumor markers	
		CEA	30.8 ng/mL
		CYFRA	1.1 ng/mL
		ProGRP	22.2 pg/mL

影は経気道性の進展と考えられ、既報の例と同様である<sup>5)</sup>。KL-6は一般には間質性肺炎のマーカーとして知られているが、腫瘍マーカーとしての側面も併せ持っており、本症例でも治療によりKL-6が低下したことからも間質性肺炎ではなく腫瘍性であったと考えられる。当初塵肺が疑われ近医で2年間無治療経過観察されており、本症例は進行が緩徐であったと言える。このことが本症例における長期生存の最大の理由と考えられる。松崎らも gefitinib投与により長期に完全奏効を維持できている理由として腫瘍の増大速度が緩徐であることを挙げている<sup>6)</sup>。

本症例では gefitinib長期投与中の有害事象が少なかったことも特徴の一つである。肺障害などの重大な有害事象はなく、顔面のざ瘡様皮疹のみであったため継続可能であった。

また、本症例では殺細胞性抗癌剤を挟んで gefitinibを再投与し奏効した。殺細胞性抗癌剤としては pemetrexedを選択した。Pemetrexedは thymidylate synthase (TS) や dihydrofolate reductase (DHFR), glycylamide ribonucleotide formyltransferase (GARFT) などの酵素を阻害する代謝拮抗剤である。TSを過剰発現させた場合、抗腫瘍効果が低下するという報告<sup>7)</sup>があるが、EGFR-TKIはTS発現を低下させるとされており<sup>8)</sup>、EGFR-TKI投与後の pemetrexed投与は効果が期待できる。EGFR遺伝子変異陽性肺癌では、EGFR-TKIと pemetrexedを併用することにより相乗効果が生まれるとされており<sup>9)</sup>、EGFR-TKI使用後の pemetrexed使用は選択肢の一つで



**Fig. 1** Treatment course. After gefitinib treatment, the serum CEA concentration lowered remarkably and remained low for about 10 years. The CEA concentration increased in response to tumor growth; however, it decreased after re-treatment with gefitinib. (a) Chest radiography on admission. (b, c) Computed tomography (CT) scans on admission. Nodular shadows in the upper right lobe. (d) Histological findings (hematoxylin-eosin staining,  $\times 100$ ); well-differentiated adenocarcinoma, papillary type. (e) Invasive adenocarcinoma with lepidic growth. (f) A CT scan after 6 courses of carboplatin (CBDCA) plus paclitaxel showing nodular shadows in the lower right lobe. (g) One month after gefitinib treatment, a CT scan showed a reduction in the tumor size, with multiple nodular shadows. (h) A CT scan before gefitinib retreatment. (i) A CT scan after gefitinib retreatment.

**Table 2** Long-term survival cases of 10 years or more

Case	Age	Sex	Mutation	Treatment	Years of survival	References
1	65	F	del 19	CDDP + VNR $\rightarrow$ DTX + GEM $\rightarrow$ gefitinib	11	Kempf E, et al <sup>11)</sup>
2	60	F	del 19	platinum doublet $\rightarrow$ neratinib $\rightarrow$ PEM $\rightarrow$ gefitinib $\rightarrow$ erlotinib	10	Matsuzaki T, et al <sup>12)</sup>
3	71	M	del 19/T790M	CBDCA + DTX $\rightarrow$ erlotinib $\rightarrow$ osimertinib	11	狩野美美, 他 <sup>13)</sup>
Our case	66	M	del 19	CBDCA + PTX $\rightarrow$ gefitinib $\rightarrow$ PEM $\rightarrow$ gefitinib	15	—

F : female, M : male, del 19 : exon 19 deletion, CDDP : cisplatin, VNR : vinorelbine, DTX : docetaxel, GEM : gemcitabine, PEM : pemetrexed, CBDCA : carboplatin, PTX : paclitaxel.

ある。また T790M の関与のない耐性化にはバイパス経路の活性化が知られており、このような例では再投与の有効性が報告されている<sup>10)</sup>。HGF によるリガンド刺激や MET 増幅などの側副経路, phosphatase and tensin homologue

on chromosome ten (*PTEN*) 欠損や phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide (*PIK3CA*) 変異などの下流経路の活性化によるバイパス経路などの可逆的な耐性が克服されるからと考えられている。本症例でも

バイパス経路の活性化が主な耐性機序であった可能性がある。

我々が調べた範囲で国内外でのIV期非小細胞肺癌の化学療法単独による10年以上の長期生存の報告は3例<sup>11)~13)</sup>で、最長の報告は11年である (Table 2)。これらの共通点として第1世代EGFR-TKI単独で3~10年の奏効期間があることが挙げられ、耐性が出現しないことが長期生存の重要な条件であると考えられる。T790M変異の検査は本症例を除く1例のみで検索されており、陽性だったためオシメルチニブ (osimertinib) が投与され1年奏効した。Gefitinibの再投与やgefitinib後のpemetrexedの投与は本症例でしか行われていない。

本症例では、バイパス経路の活性化など分子生物学的検討を行っていないため、長期生存を論じるには限界がある。今後の症例の蓄積と、長期奏効が得られる機序の解明を期待したい。

本報告の趣旨は、第60回日本呼吸器学会中国・四国地方会 (2018年12月、香川) において発表した。

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) Park K, et al. Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with *EGFR* mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 577-89.
- 2) Kobayashi S, et al. *EGFR* mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
- 3) Engelman JA, et al. *MET* amplification leads to gefitinib resistance in lung cancer by activating ERBB3 signaling. *Science* 2007; 316: 1039-43.
- 4) Yano S, et al. Hepatocyte growth factor induces gefitinib resistance of lung adenocarcinoma with epidermal growth factor receptor-activating mutations. *Cancer Res* 2008; 68: 9479-87.
- 5) 藤田和恵, 他. 浸潤影を呈し, 経気道性の進展形式を示した低分化型肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2004; 42: 457-62.
- 6) 松崎 達, 他. gefitinib投与により5年間完全奏効を維持している進行肺腺癌の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 600-3.
- 7) Takezawa K, et al. Thymidylate synthase as a determinant of pemetrexed sensitivity in non-small cell lung cancer. *Br J Cancer* 2011; 104: 1594-601.
- 8) Giovannetti E, et al. Molecular mechanisms underlying the synergistic interaction of erlotinib, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, with the multitargeted antifolate pemetrexed in non-small-cell lung cancer cells. *Mol Pharmacol* 2008; 73: 1290-300.
- 9) Okabe T, et al. Synergistic antitumor effect of S-1 and the epidermal growth factor receptor inhibitor gefitinib in non-small cell lung cancer cell lines: role of gefitinib-induced down-regulation of thymidylate synthase. *Mol Cancer Ther* 2008; 7: 599-606.
- 10) 杉本幸弘, 他. 再発非小細胞肺癌に対するGefitinibを2回以上投与した24例の解析. *肺癌* 2009; 49: 831-5.
- 11) Kempf E, et al. 10-year long-term survival of a metastatic *EGFR*-mutated nonsmall cell lung cancer patient. *Eur Respir J* 2015; 46: 280-2.
- 12) Matsuzaki T, et al. A case report of metastatic lung adenocarcinoma with long-term survival for over 11 years. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14100.
- 13) 狩野美美, 他. Gefitinibにより10年以上の長期生存が得られたIV期肺腺癌の2症例. *肺癌* 2015; 55: 1029-36.

**Abstract****Long-term survival of >15 years achieved with gefitinib treatment in a lung adenocarcinoma case**

Emi Umeshita, Mayuka Yamane, Naomi Iwabu, Kenichi Mukaida,  
Tetsuya Kubota and Akihito Yokoyama

Department of Respiratory Medicine and Allergology, Kochi University, Kochi Medical School Hospital

A 66-year-old man showed multiple bilateral nodules on chest radiography in 2003. A computed tomography revealed a tumor in the right upper lobe and multiple nodular shadows. He underwent right middle lobectomy and was diagnosed with adenocarcinoma (cT4N0M1, Stage IV), subsequently exhibiting *EGFR* mutation (exon 21 L858R). He was treated with six courses of carboplatin and paclitaxel in 2004, resulting in progressive disease. He was treated with gefitinib in 2005. He exhibited tumor progression after about 10 years; therefore, gefitinib was discontinued and pemetrexed administration was initiated. After 25 courses of pemetrexed therapy, we discontinued pemetrexed because he developed renal dysfunction. T790M was not detected in his liquid biopsy sample; therefore, gefitinib was re-started in 2017. Currently, he has been alive for 15 years after his diagnosis. Based on this case, we conclude that the re-administration of gefitinib can be considered when the activation of bypass pathway is possible.