

症例報告 (第14回若手奨励賞受賞論文)

クリゾチニブが奏効した Performance Status 不良 anaplastic lymphoma kinase 遺伝子転座陽性肺腺癌の1例

梶田 敬介¹⁾, 佐藤 正大²⁾, 豊田 優子²⁾, 坂口 暁²⁾, 手塚 敏史²⁾,
後東 久嗣²⁾, 埴淵 昌毅²⁾, 西岡 安彦²⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 呼吸器・膠原病内科

(平成27年10月29日受付) (平成27年11月26日受理)

症例は27歳, 女性。嗄声を自覚し当院耳鼻科を紹介受診したところ, 頸部 CT にて左頸部リンパ節腫大を認め, PET-CT では左下葉腫瘍, 肺門・縦隔・左頸部腫大リンパ節, 左肩甲骨・脊椎への FDG 集積を指摘された。左頸部リンパ節生検の結果, 肺原発悪性腫瘍が疑われ当科紹介された。精査の結果, 骨・肺・リンパ節・脳転移を有する肺腺癌 (cT2aN3M1b: Stage IV) と診断され, 遺伝子変異検索にて ALK 遺伝子転座が陽性であった。急速な胸水の増量に伴う呼吸状態の増悪や血痰を認め Performance Status (PS) は3まで低下したが, クリゾチニブ治療の導入により胸水は速やかに減少・消失し, PS も1にまで改善した。クリゾチニブの有害事象として悪心, 嘔吐, 視野障害を認めたが, いずれも軽度であり忍容性は良好であった。ALK 遺伝子転座陽性肺腺癌では, PS 不良症例においてもクリゾチニブが治療選択肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

はじめに

2007年に間野らは, 一部の肺腺癌において第2染色体短腕に存在する細胞内骨格タンパク質をコードする echinoderm microtubule-associated protein-like 4 (EML4) 遺伝子と, 受容体型チロシンキナーゼをコードする anaplastic lymphoma kinase (ALK) 遺伝子が逆位を形成し融合することで EML4 と ALK のキナーゼドメインが融合したタンパク質が産生され, ALK の恒常的活性化が生じ, 発癌が誘導されることを報告した^{1,2)}。このような ALK 遺伝子転座陽性肺腺癌 (以下, ALK 肺腺癌)

は非小細胞肺腺癌全体の約4~5%に認められ³⁾, そのほとんどが腺癌であり, ALK 阻害剤であるクリゾチニブによる良好な治療効果が報告されている⁴⁾。

しかし, Performance Status (PS) 不良の ALK 肺腺癌症例に対するクリゾチニブの有効性・安全性に関するデータは乏しく, 本邦のガイドラインでは PS 不良 ALK 肺腺癌に対するクリゾチニブ単剤治療は「行うよう勧めるだけの根拠が明確ではない」とされている⁵⁾。

今回われわれは, PS 不良にもかかわらずクリゾチニブが奏効した若年者 ALK 肺腺癌の1例を経験したので報告する。

症 例

【症例】27歳, 女性

【主訴】嗄声, 咳嗽, 血痰, 腰痛

【家族歴】祖父: 胃癌, 膵臓癌 叔父: 大腸癌

【既往歴】特記事項なし

【職業歴】農業

【生活歴】喫煙歴: なし, 飲酒歴: なし

【現病歴】X年6月頃より嗄声と咳嗽を認め, 近医耳鼻科で左声帯不全麻痺を指摘された。7月に当院耳鼻科を受診し, 頸部 CT で左頸部リンパ節腫大を認めた。9月に撮像された PET-CT では左下葉腫瘍, 肺門・縦隔・左頸部リンパ節などへの FDG 集積を指摘された。10月には血痰と腰痛が出現し, 左頸部リンパ節生検の結果, 肺原発悪性腫瘍が疑われたため, 当科に紹介された。

【入院時現症】身長: 148.7cm, 体重: 40.7kg, PS: 1,

体温：36.3℃，脈拍：117/min・整，血圧：127/93mmHg，SpO₂：94%（室内気，安静時），眼瞼結膜：貧血なし，眼球結膜：黄疸なし，咽頭：発赤なし，頸部リンパ節：触知せず，呼吸音：左下肺野でやや減弱，ラ音聴取せず，心音：雑音なし，腹部：平坦・軟・圧痛なし，腰部：叩打痛あり，下肢：浮腫なし

【入院時検査所見】

血液尿検査（表1）：白血球・血小板の増加，軽度の貧血，凝固線溶系の亢進を認めた。CRP7.62mg/dLと高値であり，腫瘍マーカーではCA19-9，SLX，SCC，シフラ，NSEの上昇が認められた。

胸部単純X線（図1）：左中下肺野の透過性低下を認めた。

胸部CT（図2）：左下葉に内部の造影効果が不均一な57mmの腫瘤影，右中葉に内部に空洞を伴う5mm前後の小結節影を多数認めた。少量の左胸水，少量の心嚢液貯留，左鎖骨上窩・縦隔リンパ節腫大を認め，左腕頭静脈から上大静脈内まで続く血栓を認めた。

脳MRI（図3）：Gadolinium造影T1強調画像で，左頭頂部背側，右側頭葉，左後頭葉，右小脳内に最大径5mmの造影効果のある結節状転移巣を認めた。

PET-CT（図4）：左肺下葉腫瘤，肺門・縦隔リンパ節，左頸部リンパ節，右肩甲骨，腰椎にSUVmax16.23までのFDG集積を認めた。

胸水検査所見（表2）：橙色の混濁した胸水で，総蛋白3.1g/dL，乳酸脱水素酵素342U/Lと滲出性胸水であった。胸水細胞診はclassVであった。

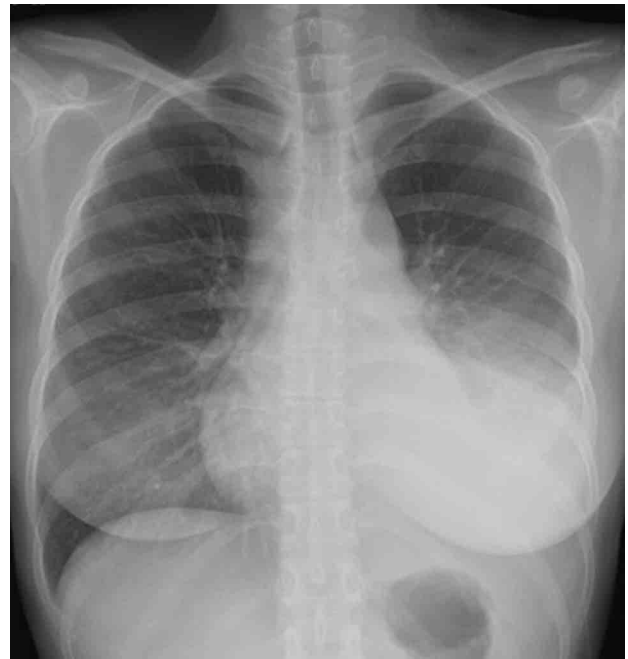


図1 入院時胸部単純X線：左中下肺野の透過性低下を認めた。

病理組織診（図5）：頸部リンパ節生検および経気管支肺生検の組織診では，大型の核，明瞭な核小体を有する異型細胞の増殖を認めた。核の偏在傾向が見られ，細胞質は顆粒状であった。異型細胞はTTF-1陽性，CK7陽性，CK20陽性，GCDFP-15陰性，CDX2陰性で肺原発の腺癌と診断した。EGFR遺伝子はwild typeであった。頸部リンパ節生検組織におけるALK遺伝子転座の陽性

表1 入院時血液検査所見と尿検査所見

【血算】		【生化学】		【腫瘍マーカー】	
WBC	10700 / μ L	AST	15 IU/L	CEA	0.9 ng/mL (<5.0)
Neutro	75.7 %	ALT	15 IU/L	CA19-9	57 IU/mL (<37)
Eosino	5.8 %	ALP	303 IU/L	SLX	353 IU/mL (\leq 38.0)
Mono	4.6 %	LDH	276 IU/L	SCC	182.7 ng/mL (<1.50)
Lympho	12.5 %	T-Bil	0.5 mg/dL	CYFRA	48 ng/mL (\leq 3.5)
RBC	390×10^4 / μ L	γ -GTP	21 IU/L	pro-GRP	40 pg/mL (<81)
Hb	11 g/dL	CK	31 IU/L	NSE	30.9 ng/mL (\leq 16.3)
MCV	87.7 fl	BUN	10 mg/dL		
MCHC	32.2 g/dL	Cre	0.47 mg/dL	【尿検査】	
Plt	51.2×10^4 / μ L	TP	8.3 g/dL	蛋白	—
		Alb	2.7 g/dL	潜血	2+
【凝固系】		Na	139 mEq/L	白血球	0-1 /HPF
PT	15.5 sec	K	3.9 mEq/L	赤血球	1-4 /HPF
APTT	30.5 sec	Cl	100 mEq/L		
Fib	668 mg/dL	Ca	9.1 mg/dL		
D-dimer	68.6 μ g/mL	CRP	7.62 mg/dL		
血漿FDP	68 μ g/mL				

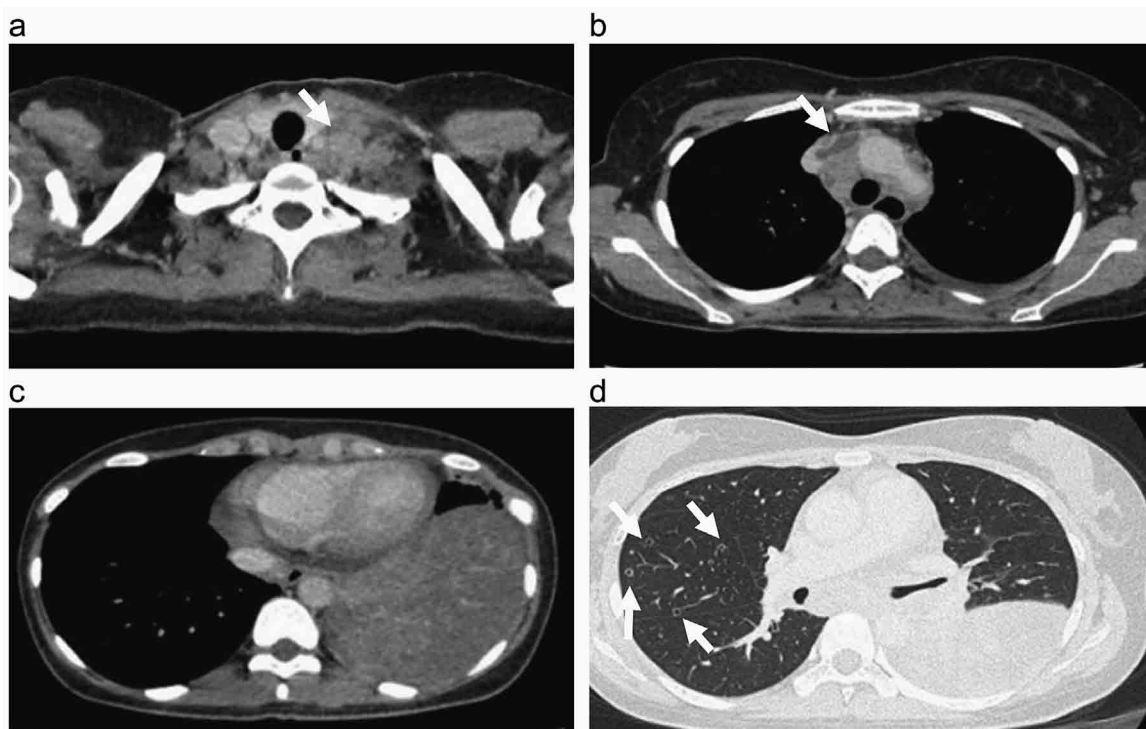


図2 入院時胸部CT：(a) 左鎖骨上窩，縦隔リンパ節腫大を認めた(矢印)。(b) 左腕頭静脈から上大静脈内まで続く血栓を認めた(矢印)。(c) 左下葉に腫瘤影を認めた。(d) 右肺に内部に空洞を伴う結節影を多数認めた(矢印)。

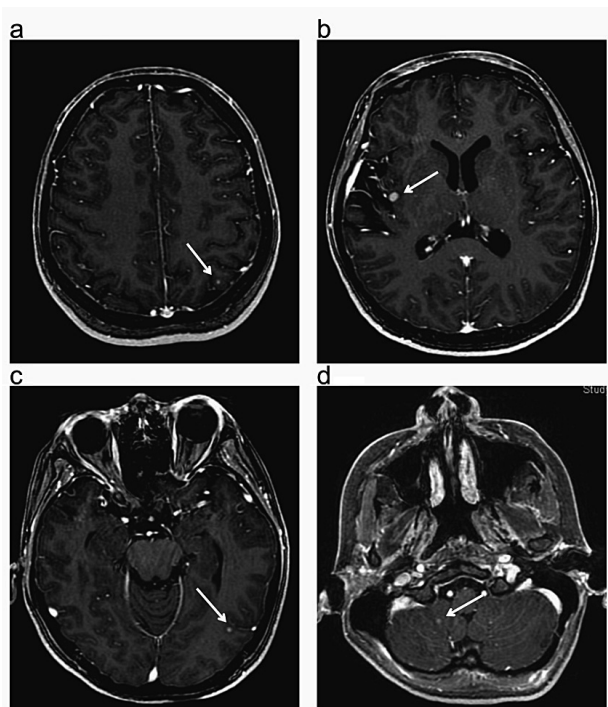


図3 脳MRI (Gadolinium 造影 T1強調画像)：矢印の4か所に造影効果のある結節状転移巣を認めた。(a) 左頭頂部背側，(b) 右側頭葉，(c) 左後頭葉，(d) 右小脳

率は蛍光 *in situ* ハイブリダイゼーション (FISH) 法で 68% (>15%) であり，ALK 蛋白の免疫組織化学染色では頸部リンパ節生検および経気管支肺生検組織のいずれにおいても陽性であった。

【入院後経過】以上の検査結果より，臨床病期T2aN3M1b (Stage IV) の ALK 遺伝子転座陽性肺腺癌と診断した。入院後より急速な胸水の増量に伴う呼吸状態の悪化や血痰を認めるようになり，PSは3まで低下した。脳転移に対する定位放射線照射に加えて，クリゾチニブ500mg/日による治療を開始したところ，内服開始後5日目にはPSは1まで改善し，咳嗽，血痰，腰痛，呼吸困難感などの症状改善を認めた。胸部単純X線では開始後6日目において胸水の減少と腫瘍の縮小傾向がみられた(図6)。クリゾチニブによる有害事象として悪心，嘔吐，視野障害を認めたが，いずれもGrade 1 (CTCAE v4.0) であり忍容性は良好であった。開始後78日目の胸部CTでは鎖骨上窩と縦隔リンパ節，左下葉腫瘍は著明に縮小しており，部分奏効 (PR: partial response) が得られた(図7)。また抗凝固療法の併用により，左腕頭静脈から上大静脈内の血栓は縮小した。現在，治療開始後

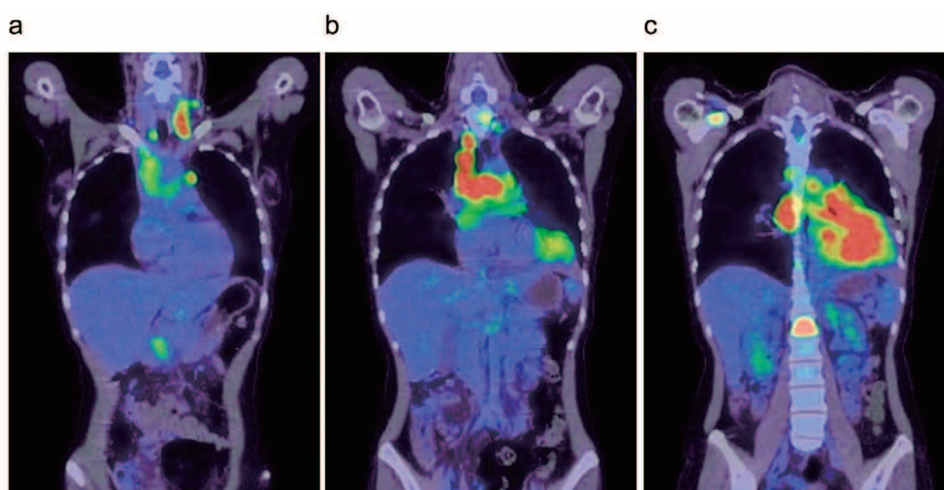


図4 PET-CT：以下の部位に SUVmax 16.23までの FDG 集積を認めた。(a) 左頸部リンパ節, (b) 肺門・縦隔リンパ節, (c) 左下葉腫瘤, 右肩甲骨, 腰椎

表2 胸水検査所見

色調	橙色
混濁	濁
比重	1.023
細胞数	900 / μ L
総蛋白	3.1 g/dL
糖	130 mg/dL
クロール	104 mEq/L
LDH	342 U/L
CEA	1.1 ng/mL
SCC	217.11 ng/mL
シフラ	160 ng/mL
ADA	9.9 U/L
ヒアルロン酸	9300 ng/mL

12ヵ月が経過しているが、良好な治療効果が持続している。

考 察

ALK 肺癌は若年者でより高頻度に認められ、ALK 遺伝子転座「陰性」肺癌と比較し平均値もしくは中央値で10歳ほど若年で発症する⁶⁾。60歳以下の非小細胞肺癌では17%が ALK 肺癌であるという報告もあり、若年者肺癌では ALK 遺伝子転座陽性率が高いとされている⁷⁾。本症例のように嗄声や頸部リンパ節腫脹を認める若年者

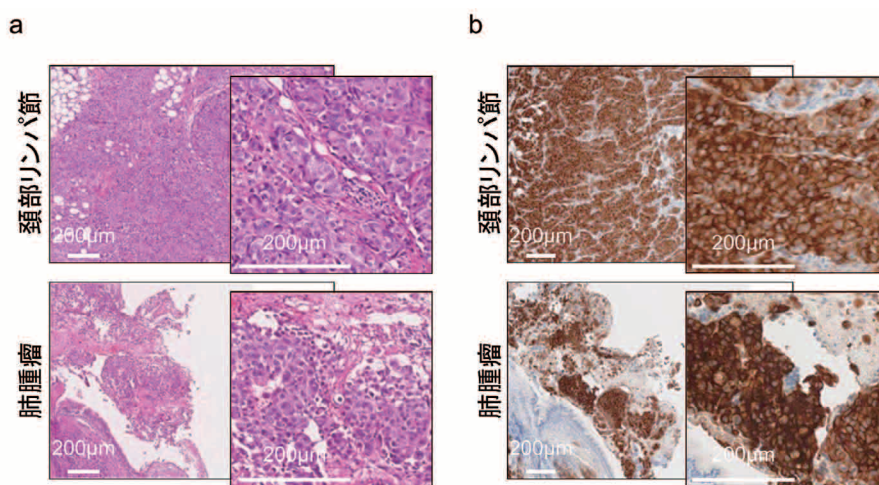


図5 病理組織診：頸部リンパ節生検および経気管支肺生検の組織診。(a) HE 染色, (b) ALK 蛋白の免疫組織化学染色

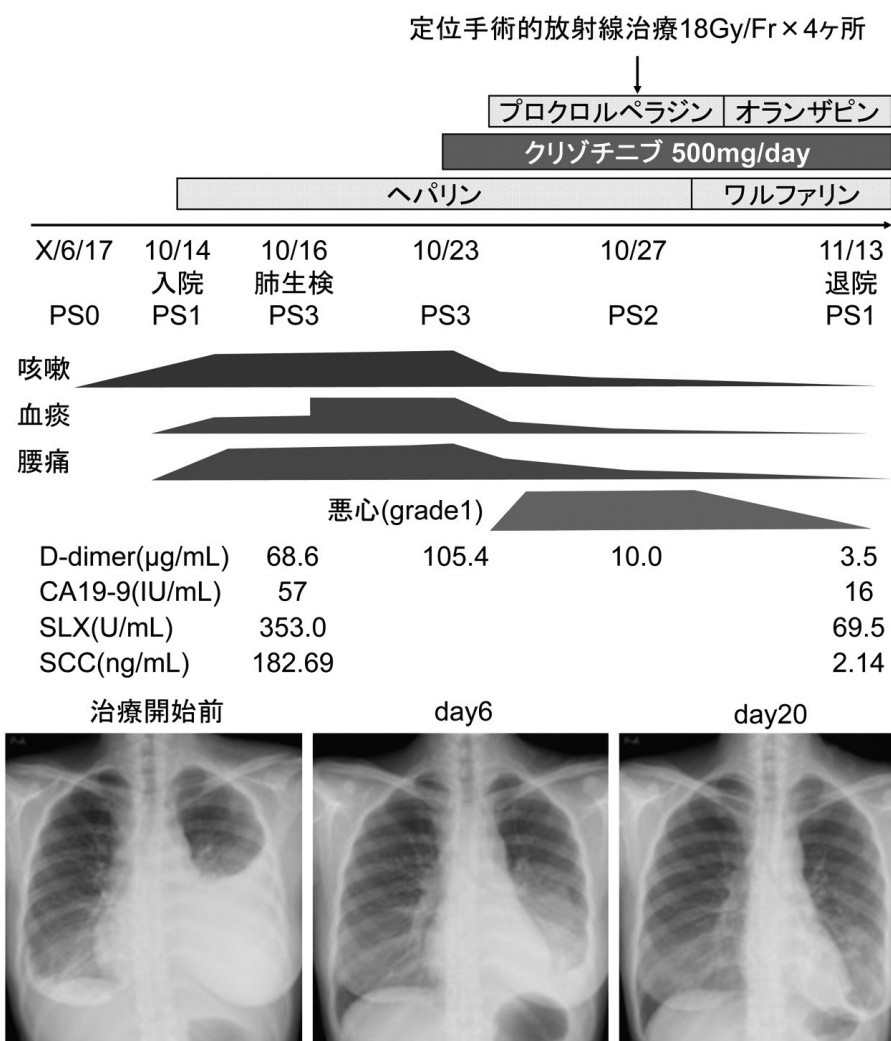


図6 入院後経過図

であっても、悪性疾患を疑う所見を認める場合には、肺癌も念頭に積極的な精査を行う必要があると考えられる。

ALK 肺癌に対するクリゾチニブ単剤治療は、PS 0～2 が大部分を占める第 I/II 相試験において奏効率が 57～61% と良好な成績を示し^{4,8)}、クリゾチニブと標準的化学療法を比較した第 III 相試験でもプラチナ製剤併用療法に比して有意な無増悪生存期間の延長を示した⁹⁾。さらに Shaw らのレトロスペクティブ解析では、ALK 肺癌に対するクリゾチニブ投与によって全生存期間が有意に延長する可能性も示唆されている¹⁰⁾。これらの結果を踏まえ、NCCN Clinical Practice Guidelines Version 3.2015 では、年齢・PS にかかわらず遠隔転移を伴う ALK 肺癌に対して 1 次治療からクリゾチニブを投与することが推奨されている¹¹⁾。本邦の肺癌診療ガイドライ

ン⁵⁾では、PS 0～2 の ALK 遺伝子転座陽性非扁平上皮肺癌に対する 1 次化学療法としてクリゾチニブ単剤投与が推奨 (グレード A) されているが、PS 3～4 の症例に関しては「クリゾチニブ単剤は行うよう勧められるだけの根拠が明確ではない (グレード C2)」と記載されており、PS 不良の ALK 肺癌に対するクリゾチニブの有効性・安全性は確立していない。しかし、PS 不良の ALK 肺癌既治療例に対して救済療法としてクリゾチニブが投与され、奏効が得られた症例が報告されていることから¹²⁻¹⁴⁾、本症例では PS 3 と全身状態不良であったが患者に綿密なインフォームドコンセントを行った上で、1 次化学療法としてクリゾチニブを選択した。クリゾチニブ投与により速やかな奏効が得られ、PS も 1 に改善した。ALK 肺癌では、PS 不良症例においてもクリゾチニ

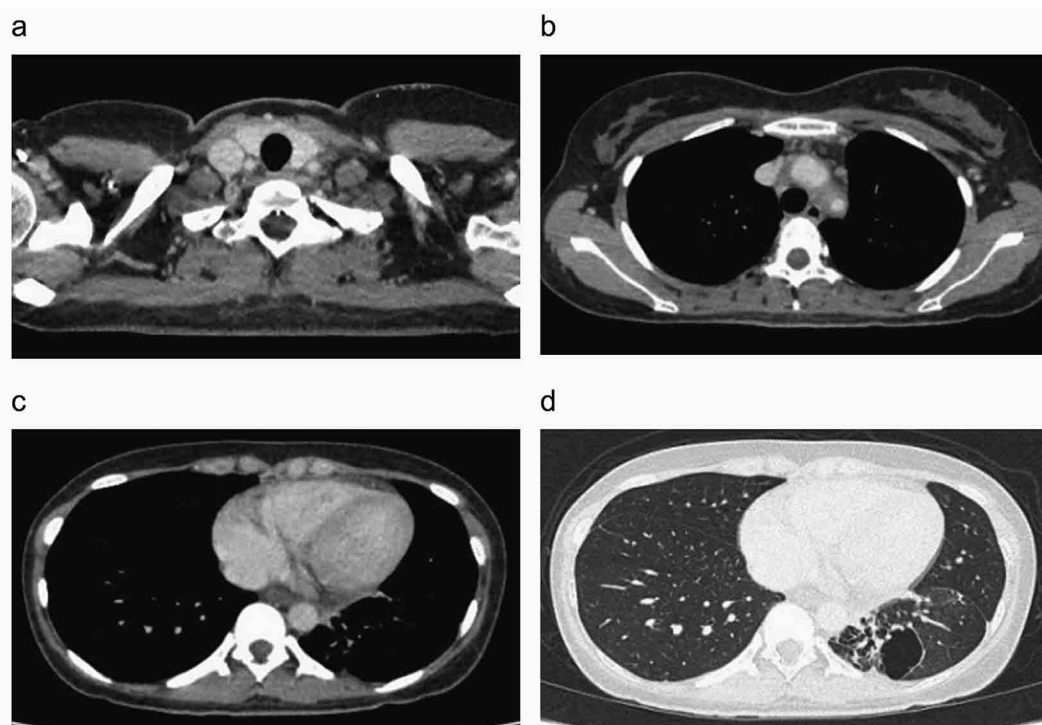


図7 クリゾチニブ開始後78日目の胸部CT：(a, c, d) 鎖骨上窩と縦隔リンパ節，左下葉腫瘍は著明に縮小した。(b) 左腕頭静脈から上大静脈内の血栓は縮小した。

ブが治療選択肢となり得る可能性が示唆された。

PS不良の肺癌症例に対する化学療法としては，その毒性による忍容性の低さから殺細胞性抗癌剤の適応は限定的と考えられており，重篤な有害事象の少ない分子標的治療薬の効果が期待されている。実際に，PS不良で殺細胞性抗癌剤の適応がないEGFR遺伝子変異陽性肺癌に対してゲフィチニブ単剤の効果を検証した国内第Ⅱ相試験では，ゲフィチニブによるQOL改善効果を認めるとともに，無増悪生存期間中央値6.5ヵ月，全生存期間中央値17.8ヵ月と良好な治療成績が得られている¹⁵⁾。ALK肺癌は非小細胞肺癌全体の4%程度と頻度が少なく，PS不良ALK肺癌のみを対象とした臨床試験の実施は困難と考えられるが，上記臨床試験の結果からPS不良ALK肺癌症例においてもクリゾチニブの有効性が期待できる可能性が示唆される。今後，PS不良の肺癌症例に対する分子標的治療薬の有効性に関して，更なる症例集積が望まれる。

今回われわれは，PS不良にもかかわらずクリゾチニブが奏効した若年者ALK肺癌の1例を経験した。ALK肺癌では，PS不良症例においてもクリゾチニブが治療選択肢の一つとなり得る可能性が示唆された。

文 献

- 1) Mano, H.: Non-solid oncogenes in solid tumors: EML4-ALK fusion genes in lung cancer. *Cancer Sci*, 99: 2349-2355, 2008
- 2) Soda, M., Choi, Y. L., Enomoto, M., Takada, S., *et al.*: Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*, 448: 561-566, 2007
- 3) Toyooka, S., Mitsudomi, T., Soh, J., Aokage, K.: Molecular oncology of lung cancer. *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 59: 527-537, 2011
- 4) Kwak, E. L., Bang, Y. J., Camidge, D. R., Shaw, A. T., *et al.*: Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 363: 1693-1703, 2010
- 5) 日本肺癌学会編：EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2014年版。金原出版，東京，2014
- 6) 大沼仁，井上ゆづる，加藤仁一，関邦彦：18歳のEML4-ALK陽性肺腺癌の1例。 *肺癌*, 54: 153-157, 2014

- 7) Sakairi, Y., Nakajima, T., Yasufuku, K., Ikebe, D., *et al.*: EML4-ALK fusion gene assessment using metastatic lymph node samples obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Clin. Cancer Res.*, 16 : 4938-4945, 2010
- 8) Camidge, D. R., Bang, Y. J., Kwak, E. L., Iafrate, A. J., *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.*, 10 : 1011-1019, 2012
- 9) Solomon, B. J., Mok, T., Kim, D. W., Wu, Y. L., *et al.*: First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 371 : 2167-2177, 2014
- 10) Shaw, A. T., Yeap, B. Y., Solomon, B. J., Riely, G. J., *et al.*: Effect of crizotinib on overall survival in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring ALK gene rearrangement : a retrospective analysis. *Lancet Oncol.*, 12 : 1004-1012, 2011
- 11) NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Non-Small Cell Lung Cancer Version 3.2015. www.nccn.org/patients
- 12) Ahn, H. K., Jeon, K., Yoo, H., Han, B., *et al.*: Successful treatment with crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 8 : 250-253, 2013
- 13) Tamai, K., Nagata, K., Otsuka, K., Nakagawa, A., *et al.*: Crizotinib administered via nasogastric and percutaneous endoscopic gastrostomy tubes for the successful treatment of ALK-rearranged lung cancer in a patient with poor performance status. *Respir. Investig.*, 51 : 46-48, 2013
- 14) 長又誠, 大熊裕介, 細見幸生, 比島恒和 他: 高齢・PS不良のEML4-ALK融合遺伝子陽性肺癌に対する初回抗がん剤治療として crizotinib 療法が奏効した1例. *肺癌*, 53 : 782-786, 2013
- 15) Inoue, A., Kobayashi, K., Usui, K., Maemondo, M., *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.*, 27 : 1394-1400, 2009

A case of anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer with a poor performance status successfully treated with crizotinib

Keisuke Kajita¹⁾, Seidai Sato²⁾, Yuko Toyoda²⁾, Satoshi Sakaguchi²⁾, Toshifumi Tezuka²⁾, Hisatsugu Goto²⁾, Masaki Hanibuchi²⁾, and Yasuhiko Nishioka²⁾

¹⁾*The Post-graduate Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Respiratory Medicine and Rheumatology, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 27-year-old female was referred to our hospital for further examination of hoarseness, cough, and hemoptysis. Positron emission tomography-computed tomography revealed FDG accumulation in a huge mass in the left lower lobe, lymph nodes in the hilum, mediastinum and right cervical lesion left scapula and vertebral body. Further examination yielded the diagnosis of primary lung adenocarcinoma (cT2aN3M1b : Stage IV) harboring the anaplastic lymphoma kinase (ALK) fusion oncogene. Although her general condition was getting worse due to rapid increase of the pleural effusion, crizotinib promptly diminish the pleural effusion and ameliorated the patient's condition. The adverse events of crizotinib, such as nausea, vomiting and visual disturbance, were generally mild and well tolerable during treatment. These findings suggest that crizotinib is a promising candidate for ALK-positive non-small cell lung cancer patients even with poor performances.

Key words : crizotinib, anaplastic lymphoma kinase, non-small cell lung cancer, performance status