

## ゲフィチニブ再投与が有効であった肺腺癌の1例

渋谷英樹<sup>1</sup>・工富知子<sup>1</sup>・佐藤陽子<sup>1</sup>・  
田代尚樹<sup>1</sup>・原 啓<sup>1</sup>・久田哲哉<sup>1</sup>

**要旨**—— **背景.** ゲフィチニブは化学療法後の再発非小細胞肺癌に対し10~20%の奏効率を有するが、奏効例においても治療中に再発する。さらに、ゲフィチニブ再投与による有効例の報告は少ない。今回、ゲフィチニブ再投与が有効であった肺腺癌の1例を経験した。**症例.** 37歳女性。主訴は左胸痛、咳嗽、労作時呼吸困難。2004年2月、胸部X線及びCTにて両肺多発結節影を認め、肺腺癌(cT1N2M1)と診断。シスプラチンとゲムシタビンによる化学療法を2コース行うも無効であり、同年5月よりゲフィチニブを投与し奏効(PR)した。しかし開始後6か月目に腫瘍が再増大し、ゲフィチニブを中止した。再度化学療法(シスプラチンとドセタキセルを4コース、その後カルボプラチンとパクリタキセルを3コース)を施行するも腫瘍はさらに増大したため、2005年6月よりゲフィチニブの再投与を行ったところ、再び奏効(PR)した。**結論.** ゲフィチニブの再投与が、化学療法無効例の非小細胞肺癌において有用な選択肢の一つとなる可能性がある。(肺癌. 2006;46:357-362)

**索引用語**—— 肺腺癌, ゲフィチニブ, 耐性, 再感受性, 再治療

## A Case of Adenocarcinoma of the Lung with a Favorable Response to Retreatment with Gefitinib

Hideki Shibuya<sup>1</sup>; Tomoko Kutomi<sup>1</sup>; Yoko Sato<sup>1</sup>;  
Naoki Tashiro<sup>1</sup>; Kei Hara<sup>1</sup>; Tetsuya Hisada<sup>1</sup>

**ABSTRACT**—— **Background.** Gefitinib showed response rate of 10-20% in chemorefractory non-small cell lung cancer cases, while even in patients who responded, tumor recurrence can appear during the therapy. There are only a few reports about patients successfully retreated with gefitinib. Here we report a case of adenocarcinoma of the lung with a favorable response to retreatment with gefitinib. **Case.** A 37-year-old woman presented with left chest pain, cough, and dyspnea on exertion in February 2004. Her chest radiograph and CT revealed multiple nodular shadows throughout both lung fields. Adenocarcinoma of the lung was diagnosed (cT1N2M1). Because of progressive disease after two courses of chemotherapy with cisplatin and gemcitabine, she was given gefitinib therapy in May 2004 and a partial response was achieved. However, gefitinib was discontinued after 6 months of treatment, due to regrowth of the tumors. The tumors continued to grow even after further chemotherapy (four courses of cisplatin and docetaxel, followed by three courses of carboplatin and paclitaxel). She was retreated with gefitinib in June 2005, with a partial response once again. **Conclusion.** Retreatment with gefitinib may yield good results in patients with non-small cell lung cancer who are refractory to chemotherapy. (*JJLC*. 2006;46:357-362)

**KEY WORDS**—— Adenocarcinoma of the lung, Gefitinib, Resistance, Resensitization, Retreatment

<sup>1</sup> 東京通信病院呼吸器科.

別刷請求先: 渋谷英樹, 東京通信病院呼吸器科, 〒102-8798 東京都千代田区富士見 2-14-23 (e-mail: hshibuya@tth-japanpost.jp).

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Tokyo Teishin Hospital, Japan.

Reprints: Hideki Shibuya, Department of Respiratory Medicine, Tokyo Teishin Hospital, 2-14-23 Fujimi, Chiyoda-ku, Tokyo 102-8798, Japan (e-mail: hshibuya@tth-japanpost.jp).

Received March 2, 2006; accepted April 26, 2006.

© 2006 The Japan Lung Cancer Society

## はじめに

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体 (EGFR) チロシンキナーゼを阻害する分子標的薬であり、化学療法後の再発非小細胞肺癌症例に対し 18.4% の奏効率を有する。<sup>1</sup>しかし、奏効例においても、ゲフィチニブ耐性となり再発する。<sup>1</sup>さらに、ゲフィチニブの再投与による有効例の報告は少ない。今回我々はゲフィチニブの初回投与が有効であり、その後増悪したため中止し、再投与も有効であった肺腺癌の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

## 症 例

症例：37 歳，女性。

主訴：左胸痛・咳嗽・労作時呼吸困難。

既往歴：特になし。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

臨床経過：2004 年 2 月に左胸痛・咳嗽・労作時呼吸困難を主訴に近医を受診，胸部 X 線写真にて両側肺多発結節影の存在，さらに左第 9，10 肋骨骨折を認めた。精査の結果，左肺 S<sup>1+2</sup> 原発の肺腺癌 Stage IV (cT1N2M1, OSS, PUL) と診断され，加療目的にて当院紹介となった (Figure 1A, 1B)。2004 年 3 月 11 日よりシスプラチン (80 mg/m<sup>2</sup> day 1) とゲムシタピン (1,000 mg/m<sup>2</sup> day 1, 8) による化学療法を 2 コース施行したところ，肺多発結節影の一時的な縮小傾向を認め (Figure 2A)，CYFRA は 3 月 1 日の 48.1 ng/ml から，4 月 5 日には 4.7 ng/ml と著明に低下した (Figure 5)。しかしその 2 週間後の胸部 X 線を用いた評価で PD となったため (Figure 2B)，2004 年 5 月 12 日よりゲフィチニブ (250 mg/day) の投与を開始した。投与開始後 23 日目に Grade 1 の肝機能障害を認めたが，肺多発結節影は著明に縮小し (Figure 2C)，胸部 X 線を用いた評価で PR が得られた。同時に咳嗽・労作時呼吸困難の軽快を認めた。CYFRA はゲフィチニブ投与中 cut off 値 (2.0 ng/ml) 以下で推移していた (Figure 5)。その後外来経過観察中の 2004 年 11 月，自覚症状の増悪はなく，CYFRA の明らかな上昇も認めなかったが，肺多発結節影の増悪を認め (Figure 2D)，胸部 X 線を用いた評価で PD と判定された。そこで，ゲフィチニブを中止し，2004 年 11 月 12 日よりシスプラチン (80 mg/m<sup>2</sup> day 1) とドセタキセル (60 mg/m<sup>2</sup> day 1) による化学療法を 4 コース施行した。しかし，咳嗽が増悪し胸部 X 線を用いた評価で PD となり，CYFRA の持続的な上昇 (11 月 9 日 1.5 ng/ml から 2005 年 2 月 21 日 15.6 ng/ml) も観察されたため (Figure 5)，2005 年 3 月 19 日よりカルボプラチン (AUC=6 day 1) とパクリタキセル (200

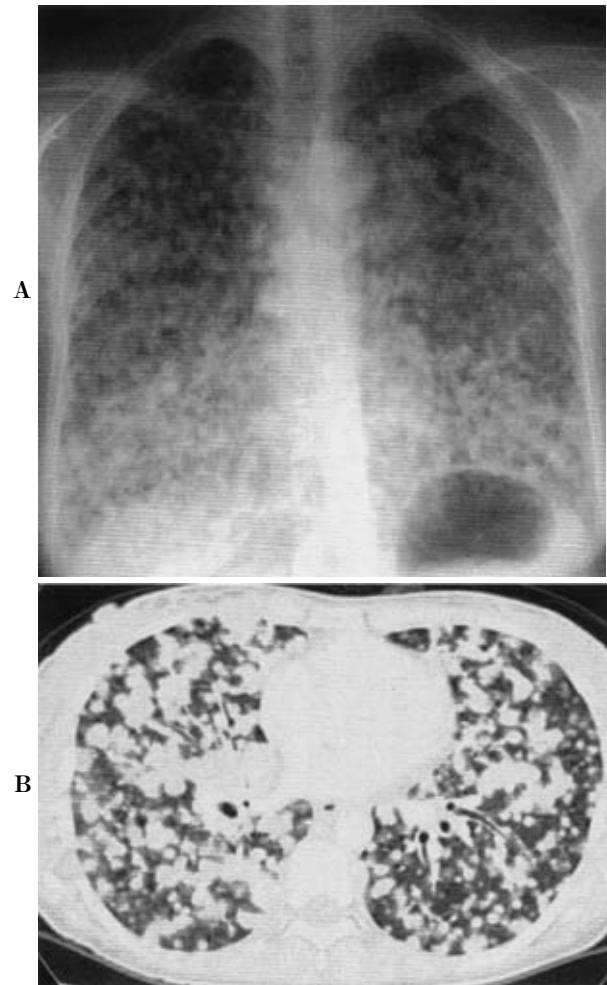
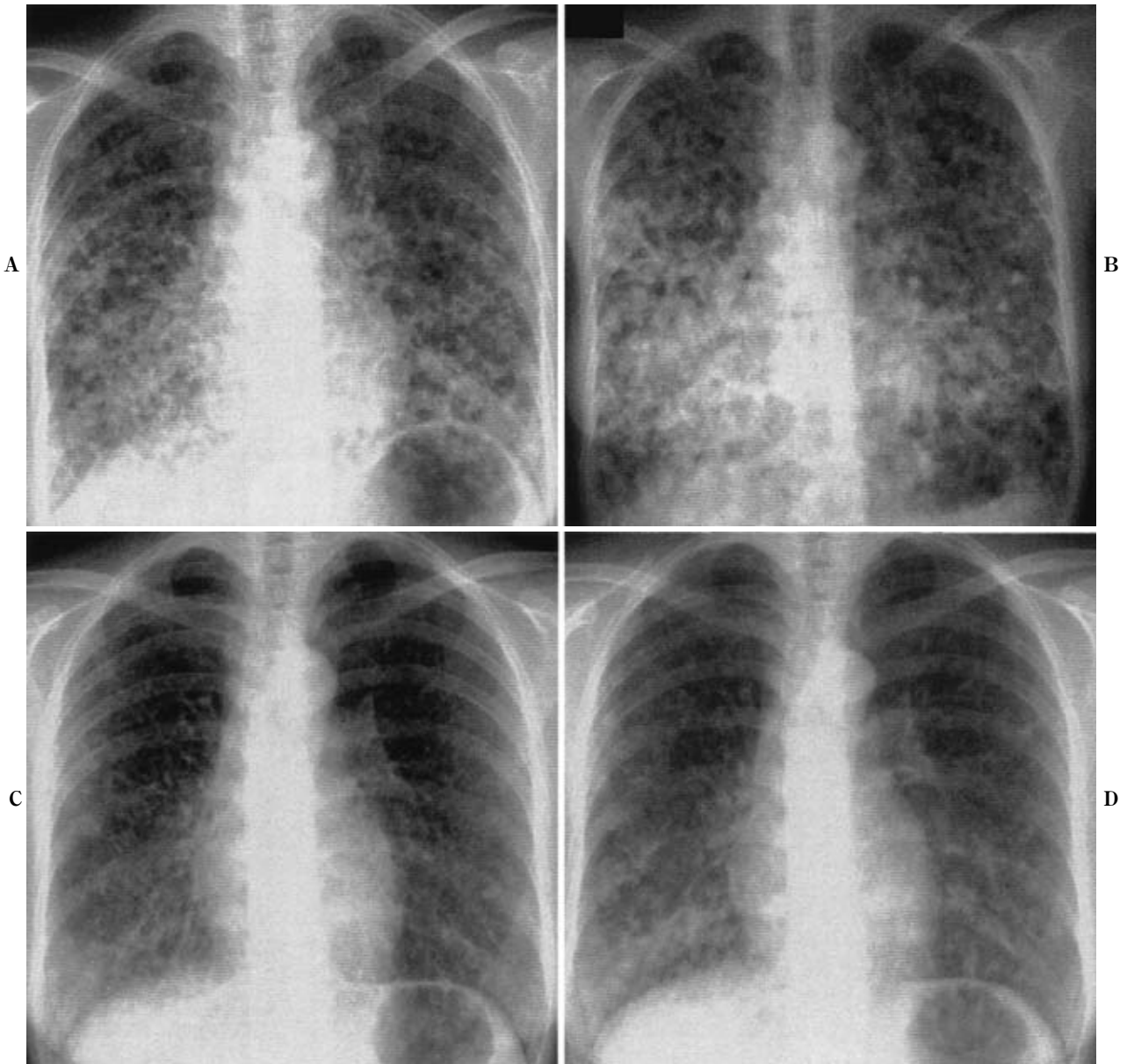


Figure 1. Chest radiograph (A) and CT (B) on first admission (Feb. 2004) show multiple nodular shadows throughout both lung fields.

mg/m<sup>2</sup> day 1) による化学療法に変更し，3 コース施行した。一時肺多発結節影の縮小傾向及び CYFRA の低下を認めるも，2005 年 6 月咳嗽の増悪及び喀痰量の増加を自覚，肺多発陰影の増悪を認め (Figure 3, 4A)，胸部 X 線を用いた評価で PD となった。さらに，CYFRA は 6 月 20 日に 20.1 ng/ml へと上昇した。そこで，6 月 21 日よりゲフィチニブ (250 mg/day) の再投与を開始したところ，開始 11 日目の胸部 X 線写真にて肺多発結節影の著明な縮小を認め (Figure 4B)，胸部 X 線を用いた評価で PR が得られた。CYFRA も再投与開始 1 か月後の 7 月 25 日には 2.9 ng/ml と低下を認めた (Figure 5)。

## 考 察

ゲフィチニブは EGFR チロシンキナーゼの自己リン酸化部位に ATP が結合するのを競合的に阻害し，下流へのシグナル伝達を阻害する分子標的薬である。第 II



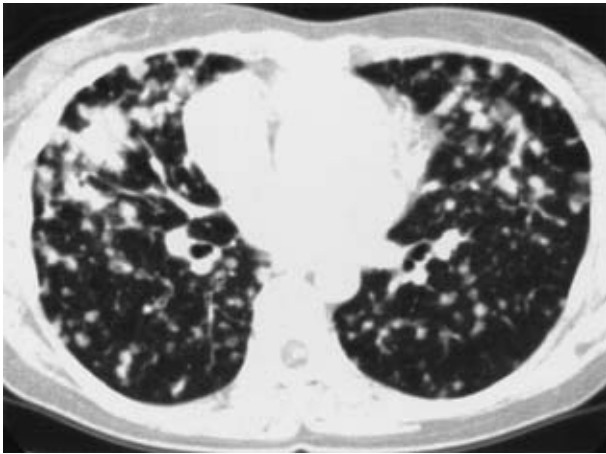
**Figure 2.** A. Chest radiograph after two courses of chemotherapy with cisplatin and gemcitabine (Apr. 2004) shows transient improvement. B. Progressive disease was observed immediately before treatment with gefitinib (Apr. 2004). C. A partial response was demonstrated on the 72nd day after initiating treatment with gefitinib (Jul. 2004). D. Chest radiograph on the 181st day after initiating gefitinib therapy (Nov. 2004) reveals progressive disease.

相国際共同臨床試験 (Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer-1: IDEAL-1)<sup>1</sup>において、化学療法後の再発非小細胞肺癌症例に対し18.4%の奏効率を有することが示され、2002年7月に本邦で世界に先駆けて承認された。女性、非喫煙者、腺癌、日本人という4つのサブグループにおいてゲフィチニブが奏効する可能性の高いことが示されており、<sup>1,2</sup>ゲフィチニブ感受性とEGFRチロシンキナーゼ領域の遺伝子変異との相関性も報告されている。<sup>3,4</sup>しかし、IDEAL-1<sup>1</sup>における median

duration of response (奏効後、PDになるまでの期間の中央値)が13.0か月であり、奏効例においてもゲフィチニブ耐性となり再発する。本症例も、上記の4つのサブグループに属しており、ゲフィチニブの初回投与が奏効したが、治療開始後6か月目に再増悪し、耐性が出現した可能性が考えられた。

ゲフィチニブ耐性が出現する機序について、Kobayashiらはゲフィチニブ耐性出現後に生検を施行し、EGFRのチロシンキナーゼ領域に second mutation の存

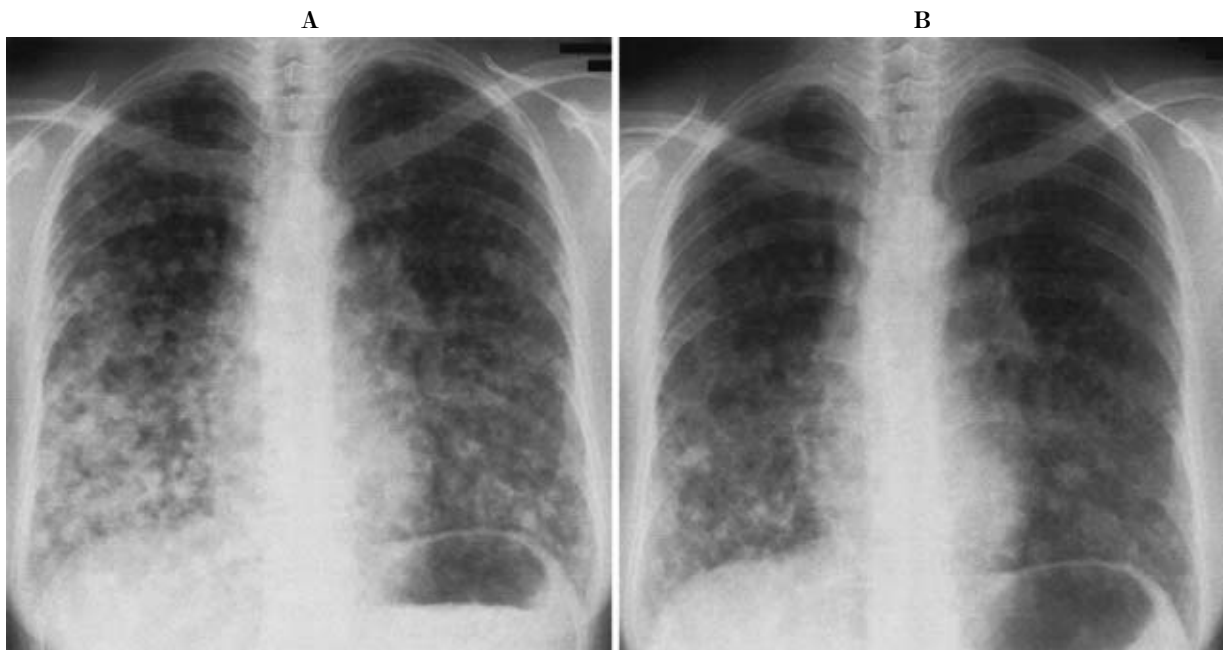
在が認められたことを報告している。<sup>5</sup> また、ゲフィチニブ耐性株を用いた *in vitro* の実験系において、EGFR mRNA と蛋白質発現の著明な減少が起こっており、EGFR から Ras/MAP キナーゼ経路へのシグナル伝達の低下を認めたという報告<sup>6</sup> や、EGFR の homodimer の形成に比較して、ErbB2 との heterodimer の割合が増加しており、アダプター蛋白である Grb2, SOS との結合が減少していることが示されている。<sup>7</sup> さらに、ゲフィチニブ感受性株と比較すると、耐性株においては活性化された EGFR の吸収が亢進することによりゲフィチニブ-



**Figure 3.** Chest CT before retreatment with gefitinib (Jun. 2005).

EGFR 複合体の解離が促進しているとの報告<sup>8</sup> も存在する。これらの報告は、ゲフィチニブ耐性出現の機序には複数の因子が関与している可能性を示している。

本症例においては、ゲフィチニブ投与中に再増悪を認め、投与を中止し化学療法を施行した。しかし、化学療法施行中に増悪したため、化学療法を中止しゲフィチニブの再投与を施行したところ、再び奏効した。ゲフィチニブ再投与が有効となる機序は現在のところ不明である。ゲフィチニブの初回投与が有効であったが、その後再増悪したため中止し、再投与も有効であった症例の学会報告は散見されるが、文献での報告は我々が検索しえた限りでは本症例を含めて、Table 1<sup>9,10</sup> に示したとおりである。いずれの症例も組織型は腺癌であり、記述されていなかった case 1<sup>9</sup> を除いて全例非喫煙者であった。ゲフィチニブの休薬期間は7か月から11か月であり、休薬期間中、case 2<sup>10</sup> において原発巣に対し放射線療法が施行されていた以外は、全例化学療法を施行されていた。一方、ゲフィチニブの再投与が無効であったとの報告例<sup>11</sup> もあるが、その症例におけるゲフィチニブの休薬期間は4か月弱であり、その期間中は保存療法のみとし、化学療法や放射線療法は施行されていなかった。ゲフィチニブ耐性株の *in vitro* における実験系において耐性は一過性であり、ゲフィチニブへの接触を6か月以上休止することで耐性度が低下するとの報告<sup>6</sup> があり、実際の臨床においても一定期間以上の休薬により、ゲフィチニブ再投与が有効となる可能性がある。さらに、休薬期間



**Figure 4.** A. Chest radiograph before retreatment with gefitinib (Jun. 2005). B. Remarkable tumor regression was achieved on the 11th day after initiating retreatment with gefitinib (Jul. 2005).



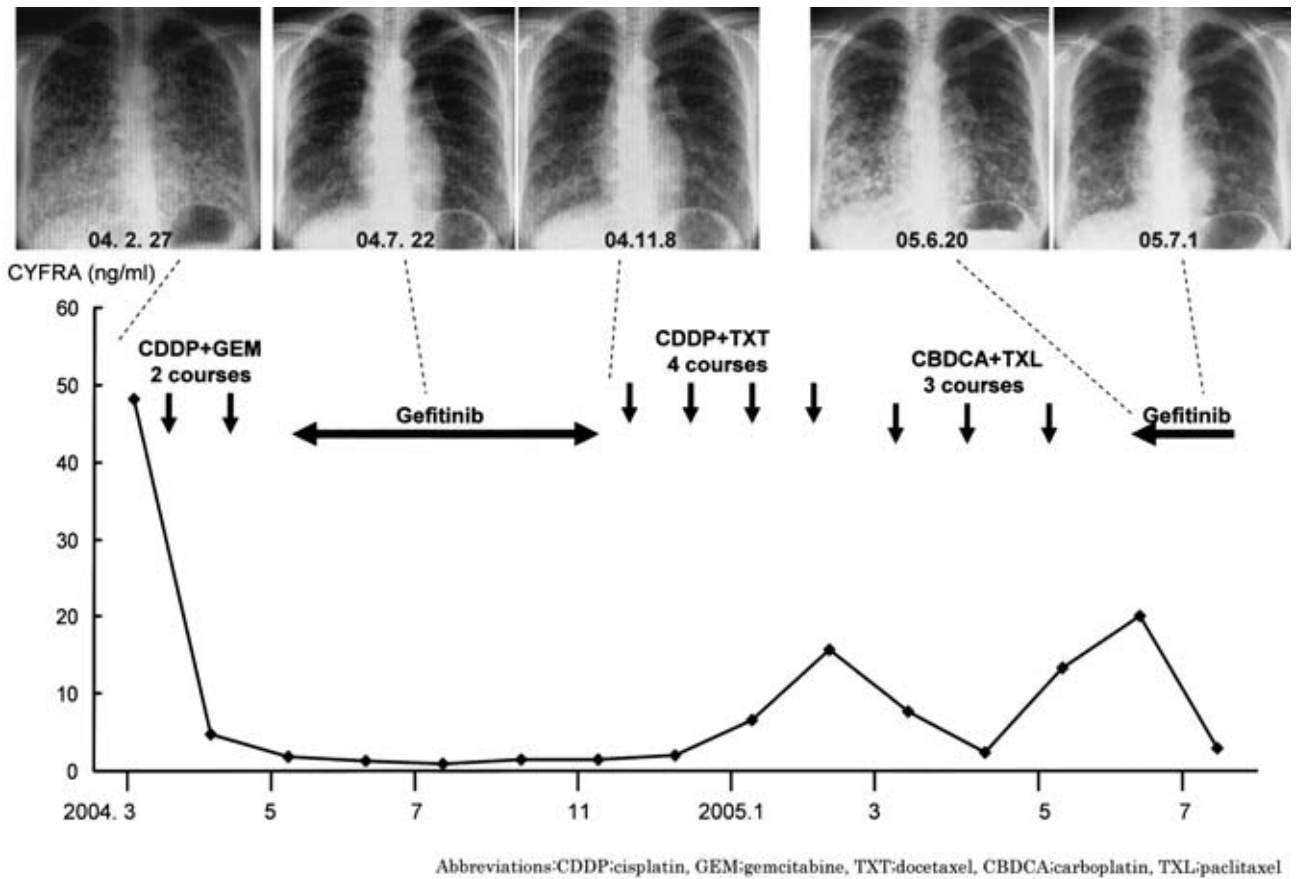


Figure 5. Clinical course.

Table 1. Reported Cases of Non-Small Cell Lung Cancer with a Favorable Response to Retreatment with Gefitinib

Case	1	2	3	4
Age	70	66	74	37
Sex	M	M	F	F
Histology	Adeno	Adeno	Adeno	Adeno
Smoking history	N.D	Never	Never	Never
Response to initial treatment with gefitinib	PR	PR	SD	PR
Response to retreatment with gefitinib	PR	SD	SD	PR
Period of time before retreatment with gefitinib (months)	11	8	7	7
Treatment during discontinuation of gefitinib	Chemotherapy	Radiation	Chemotherapy	Chemotherapy
Authors	Kurata <sup>9</sup>	Yano <sup>10</sup>	Yano <sup>10</sup>	Present case
Year	2004	2005	2005	

Abbreviations: PR; Partial Response, SD; Stable Disease, N.D; Not Described

中の化学療法がEGFR遺伝子に変異を生じさせゲフィチニブに対し再感受性をもたらす可能性もあり,<sup>9</sup>放射線療法にても同様の効果を生じることが予想される。上記の再投与無効例<sup>11</sup>における4か月弱という休薬期間は、ゲフィチニブへの再感受性をもたらすには短かった可能性があり、さらには休薬期間中に化学療法や放射線療法を施行しなかったこともゲフィチニブ再投与を無効

にした可能性がある。以上から、一定以上の休薬期間や休薬期間中の化学療法・放射線療法によりEGFR遺伝子に新たな変異が生じ、再投与も有効となる可能性が示唆される。

ゲフィチニブの副作用で重篤かつ临床上重要なものとして間質性肺炎があるが,<sup>12</sup> それ以外にも頻度の高いものとして皮疹、下痢、肝機能障害などが存在する。<sup>1</sup> ゲ

フィチニブ再投与による副作用の出現頻度についての報告は、我々が検索した限りにおいて現在のところ存在していない。Table 1における文献での報告例<sup>9,10</sup>において、再投与による副作用の出現についての記載はなく、本症例においても初回投与時 Grade 1 の肝機能障害が一過性に出現したが、再投与時には明らかな副作用は認められなかった。しかし、症例によってはゲフィチニブ再投与による予期せぬ副作用が出現する可能性もあり、再投与期間中においても注意深い経過観察が必要である。

以上、ゲフィチニブ再投与が有効であった肺腺癌の1例を報告した。今後、ゲフィチニブの再投与が化学療法無効例の再発非小細胞肺癌において有用な選択肢の一つになりうると考えられる。しかし、現在のところ報告症例数が少なく、その適応についてさらに検討が必要である。また、ゲフィチニブ再投与が有効となる機序を解明するために、さらなる症例の蓄積、及び臨床例におけるEGFR 遺伝子変異の経時的な検討も必要であると思われる。

#### REFERENCES

1. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
2. Takano T, Ohe Y, Kusumoto M, et al. Risk factors for interstitial lung disease and predictive factors for tumor response in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib. *Lung Cancer*. 2004;45:93-104.
3. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.
4. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-1500.
5. Kobayashi S, Boggon TJ, Dayaram T, et al. EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2005;352:786-792.
6. 井上史子, 山岡利光, 大森 亨. チロシンリン酸化酵素阻害剤の臨床効果と耐性機構. *Med Sci Dig*. 2003;29:64-67.
7. Koizumi F, Shimoyama T, Taguchi F, et al. Establishment of a human non-small cell lung cancer cell line resistant to gefitinib. *Int J Cancer*. 2005;116:36-44.
8. Kwak EL, Sordella R, Bell DW, et al. Irreversible inhibitors of the EGF receptor may circumvent acquired resistance to gefitinib. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102:7665-7670.
9. Kurata T, Tamura K, Kaneda H, et al. Effect of retreatment with gefitinib ('Iressa', ZD1839) after acquisition of resistance. *Ann Oncol*. 2004;15:173-174.
10. Yano S, Nakataki E, Ohtsuka S, et al. Retreatment of lung adenocarcinoma patients with gefitinib who had experienced favorable results from their initial treatment with this selective epidermal growth factor receptor inhibitor: a report of three cases. *Oncol Res*. 2005;15:107-111.
11. 星 作男, 山口哲夫, 河野千代子, 他. Gefitinib (Iressa) が奏効後再発した非小細胞肺癌の3例. 癌と化学療法. 2004;31:1209-1213.
12. Inoue A, Saijo Y, Maemondo M, et al. Severe acute interstitial pneumonia and gefitinib. *Lancet*. 2003;361:137-139.