

## ゲフィチニブが奏効した肺癌脈絡膜転移の1例

阪口真之<sup>1</sup>・磯部和順<sup>1</sup>・濱中伸介<sup>1</sup>・  
 鏑木教平<sup>1</sup>・佐藤敬太<sup>2</sup>・本間 栄<sup>1</sup>

**要旨** — **背景**. 肺癌の脈絡膜転移は稀である. **症例**. 69歳, 女性. 右眼の視野異常を主訴に他医院受診し脈絡膜腫瘍, 網膜剥離を指摘され当院へ紹介入院となった. 全身検索の結果, 胸部CTで左肺S<sup>3</sup>に結節影, 経気管支肺生検で腺癌を認め脈絡膜転移を伴う原発性肺癌 (cT4N0M1, stage IV) と診断した. EGFR exon 21 の遺伝子変異を認め, また患者の希望もあり, first line でゲフィチニブを投与したところ奏効し, 視野異常の改善および原発巣の縮小を認めた. **結論**. EGFR の遺伝子変異を有する肺癌脈絡膜転移に対し, ゲフィチニブの有用性を認めた1例を経験した. (肺癌. 2008; 48:123-129)

**索引用語** — 肺癌, 脈絡膜転移, ゲフィチニブ, 上皮成長因子受容体

## A Case of Choroidal Metastasis as an Initial Manifestation of Lung Cancer Successfully Treated with Gefitinib

Shinji Sakaguchi<sup>1</sup>; Kazutoshi Isobe<sup>1</sup>; Nobuyuki Hamanaka<sup>1</sup>;  
 Kyohei Kaburaki<sup>1</sup>; Keita Sato<sup>2</sup>; Sakae Homma<sup>1</sup>

**ABSTRACT** — **Background**. Choroidal metastasis of lung cancer is a rare event. **Case**. A 69-year-old woman visited a hospital complaining of visual disturbance of right eye. Upon diagnosis of choroidal tumor and retinal detachment, she admitted to our hospital. In systemic examination, CT scan of chest disclosed a nodule in the left lung S<sup>3</sup>, a transbronchial lung biopsy revealed adenocarcinoma. Primary lung cancer with choroidal metastasis was diagnosed (cT4N0M1, stage IV). The cancer cells had a mutation of epidermal growth factor receptor (EGFR) gene in exon 21, and she desired therapy with gefitinib, so she was treated with gefitinib as a first line therapy. As a result, the visual disturbance was improved and the primary tumor lesion was reduced. **Conclusion**. Gefitinib was effective for choroidal metastases of lung adenocarcinoma associated with genetic mutation of EGFR. (*JJLC*. 2008;48:123-129)

**KEY WORDS** — Lung cancer, Choroidal metastasis, Gefitinib, Epidermal growth factor receptor

### はじめに

原発性肺癌は様々な臓器に転移を来す悪性疾患である. 中でも脈絡膜に転移することは稀で, 生前診断される症例は少ない. 今回視野異常で発症した肺癌脈絡膜転

移症例に上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, 以下 EGFR) の遺伝子変異を認めたため, first line でゲフィチニブを投与し, 視野異常の改善とともに原発巣の縮小も認めた1例を経験したので報告する.

<sup>1</sup>東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科; <sup>2</sup>池上総合病院呼吸器内科.

別刷請求先: 阪口真之, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, 〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1 (e-mail: s-saka@df6.so-net.ne.jp).

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine,

Ikegami Hospital, Japan.

Reprints: Shinji Sakaguchi, Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center, 6-11-1 Omori-nishi, Ota-Ku, Tokyo 143-8541, Japan (e-mail: s-saka@df6.so-net.ne.jp).

Received October 17, 2007; accepted January 21, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

**Table 1.** Laboratory Findings

<Hematology>		<Biochemistry>		<Serology>	
RBC	452 × 10 <sup>4</sup> /μl	LDH	353 IU/l	CRP	0.0 mg/dl
Hb	13.0 g/dl	AST	16 IU/l	<Tumor marker>	
Ht	38.8%	ALT	7 IU/l		
Plt	30.5 × 10 <sup>4</sup> /μl	ALP	266 IU/l	CEA	4.7 ng/ml
WBC	5800/μl	γGTP	10 IU/l	CYFRA	2.6 ng/ml
neutro	72.1%	CK	60 IU/l	NSE	8.9 ng/ml
eosino	0.2%	TP	7.6 g/dl	proGRP	20.9 pg/ml
baso	0.2%	Alb	4.4 g/dl		
mono	4.5%	BUN	14 mg/dl	KL-6	7370 U/ml
lymph	23.1%	Cr	0.55 mg/dl	SP-D	178 ng/ml
		Na	138 mmol/l	S-IL2R	444 U/ml
		K	3.8 mmol/l		
		Cl	105 mmol/l		
		Ca	8.7 mg/dl		

**Figure 1.** Chest radiograph on admission showed a tumor shadow in the left middle lung field.

## 症 例

患者：69歳，女性。

主訴：右眼の視野異常。

現病歴：2006年7月下旬より右眼の視野異常を自覚，某医で右眼の網膜剝離を指摘され，当院眼科紹介受診。眼科的精査で脈絡膜腫瘍による網膜剝離と診断され，同時に胸部CT上左肺S<sup>3</sup>に結節影を認めたため，精査目的で8月下旬当科入院となった。

既往歴：特記すべきものなし。

喫煙歴：なし。

入院時現症：身長143 cm，体重38 kg，血圧156/82 mmHg，脈拍数63回/分，体温36.3℃，呼吸回数20回/分，表在リンパ節触知せず，呼吸音清，心雑音聴取せず，ばち指なし，その他特記すべき所見なし。

入院時検査所見 (Table 1)：血算，生化学検査では異常を認めず，腫瘍マーカーもCEA含め全て正常範囲内であったが，血清KL-6値が7370 U/mlと異常高値を認めた。

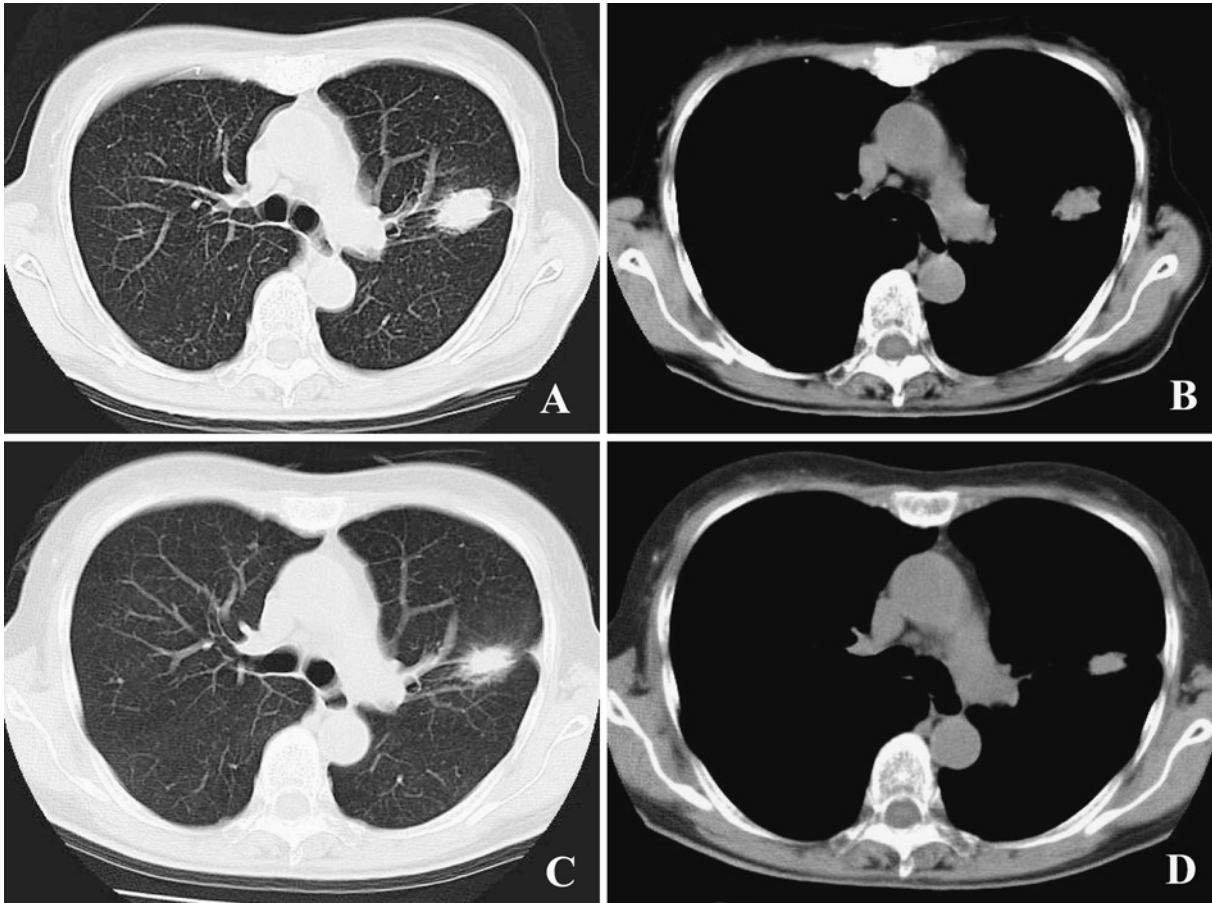
入院時胸部X線写真およびCT (Figure 1, 2A, 2B)：胸部X線では左中肺野に約30 mm大の結節影を認め (Figure 1)，胸部CTでは左肺S<sup>3</sup>領域に24.9 × 17.0 mm大の胸膜陥入像を伴う結節影と両肺野に肺内転移が疑われる小粒状影を伴っていた。KL-6高値であったが，間質性肺炎は認めなかった (Figure 2A, 2B)。骨シンチでは左頭頂骨および，左第5肋骨に異常集積を認めた。

眼科的検査所見：fluoresceinによる右蛍光眼底所見では，黄斑部耳側上方に4～5乳頭径の蛍光色素で造影される腫瘍と，その周囲に網膜剝離による色素の漏出を認めた (Figure 3A)。視野検査では眼底所見に一致した暗点を認めた (Figure 4A)。超音波B-modeでは内部構造がやや不均一な厚さ約2 mmの腫瘤を認めた (Figure 5A)。視力は矯正視力で右が0.7，左が0.9であった。眼圧は正常であった。

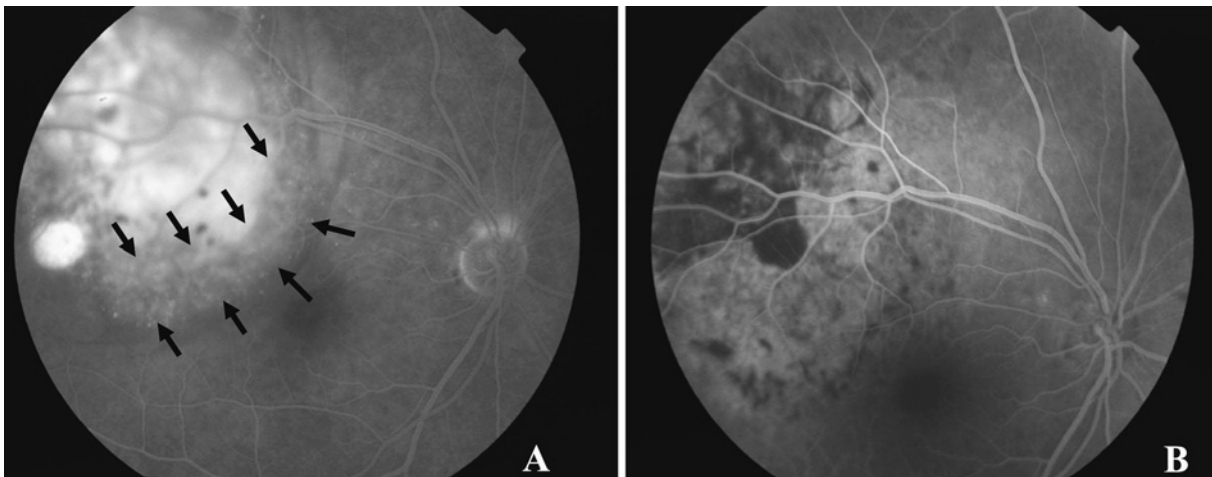
肺生検組織所見 (Figure 6)：巢状ないし腺管状の異型細胞を認め，中～高分化型腺癌と診断した。

肺生検組織標本を用いたEGFR遺伝子検査 (ダイレクトシーケンス法)：exon 21 codon 858 CTG (Leu) からCGG (Arg) への遺伝子変異を認めた。

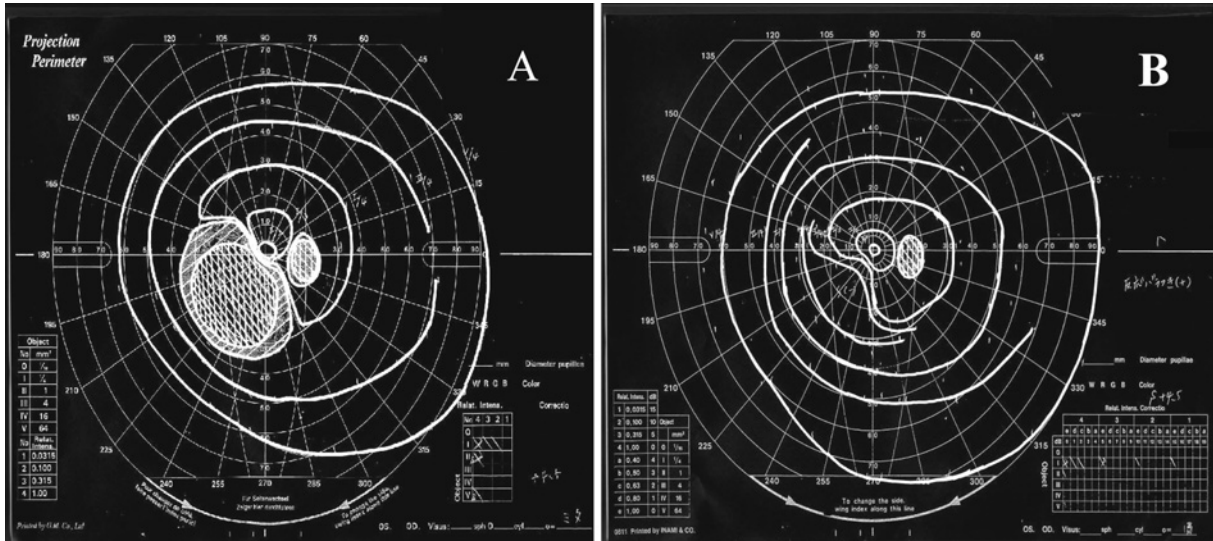
経過：左肺S<sup>3</sup>原発の肺腺癌 (cT4N0M1) で，EGFRの遺伝子変異を有し，本人・家族よりの強い希望で2006



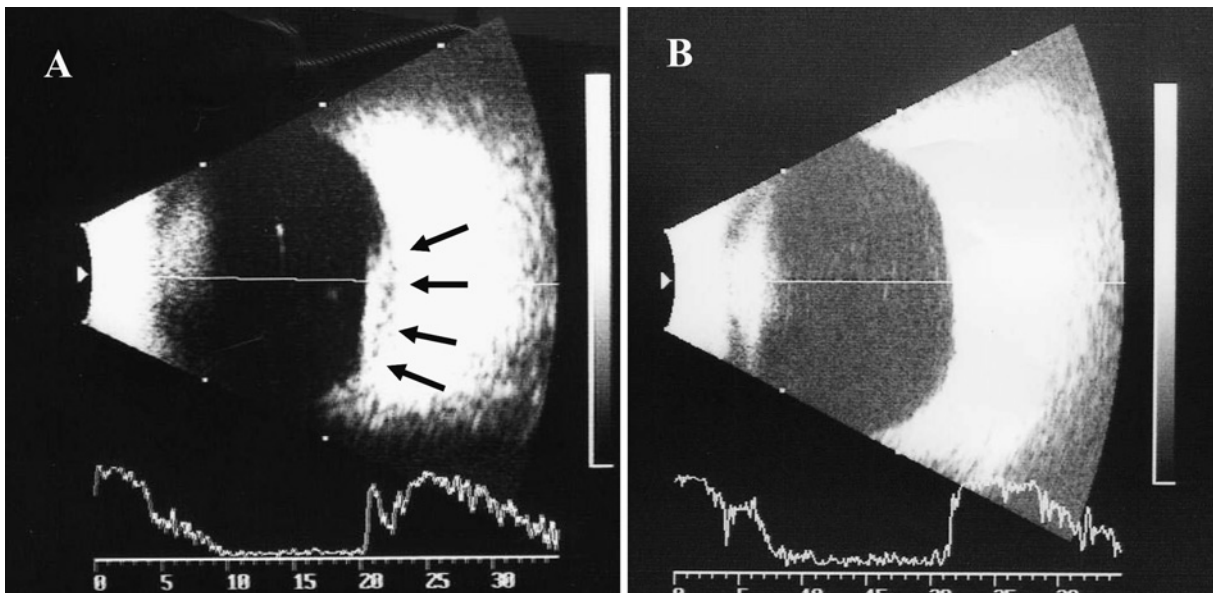
**Figure 2.** A, B) Chest CT scan on admission showed a nodular shadow with pleural indentation in the left S<sup>3</sup>, and multiple small metastatic nodules in both lung fields. C, D) Chest CT scan after 1 month of the therapy with gefitinib showed that the primary lesion had decreased in size and the metastatic small nodules had disappeared.



**Figure 3.** A) Fundus photograph of the right eye showed the choroidal tumor and fluorescein leakage along with secondary retinal detachment (arrows). B) Fundus photograph after 4 months of the therapy with gefitinib showed that choroidal tumor decreased in size and fluorescein leakage disappeared.



**Figure 4.** A) Visual field test showed the defect of visual field matched with the result of fundus photography. B) The visual field improved after 4 months of the therapy with gefitinib.



**Figure 5.** A) B-scan ultrasonography of the right eye showed an elevated choroidal tumor (arrows). B) B-scan ultrasonography after 4 months of the therapy with gefitinib showed choroidal tumor disappeared.

年9月上旬より first line でゲフィチニブ 250 mg/日を投与した。視野異常はゲフィチニブ投与後数日で改善傾向を示し、眼底所見では網膜剝離の改善を認めた。1ヶ月後の胸部CTでは左肺S<sup>3</sup>の原発巣も32%の縮小を認め、肺内転移もほぼ消失した (Figure 2C, 2D)。投与4ヶ月後の蛍光眼底所見では脈絡膜転移の造影効果と、色素の漏出が消失した (Figure 3B)。また、視野検査も改善を認め (Figure 4B)、超音波検査でも腫瘍の縮小を認めた

(Figure 5B)。副作用は、爪周囲の皮疹 (grade 1) のみで対症療法で改善した。臨床経過を Figure 7 に示す。ゲフィチニブ投与後血清 KL-6 値は速やかに低下し、約半年で正常域となっている。投与11ヶ月経過した現在も明らかな症状もなく、原発巣もさらに縮小し、外来経過観察中である。

## 考 察

原発性肺癌の転移臓器は、主なものとして脳・肝・骨などが挙げられるが、稀に眼窩内に転移を来すこともある。転移性脈絡膜腫瘍の症状は視野異常、視力低下、眼痛、飛蚊症などがあるが、眼症状が出現せずに死亡する患者も多いため、剖検して初めて発見される症例も少なくない。Blochら<sup>1</sup>は230例の剖検で12%に眼転移を認めたと報告している。また肺癌症例(転移性肺癌も含む)では7.1%に脈絡膜転移を認めたとする報告もある。<sup>2</sup>脈絡膜転移を来しやすい癌としては、乳癌(39.7~47%)、次いで肺癌(21~29.5%)、その他消化器系の癌、腎細胞癌などが数%ずつの頻度で、原発不明癌も17~18.3%認めている。眼症状出現時、約3割の症例は原発不明で後

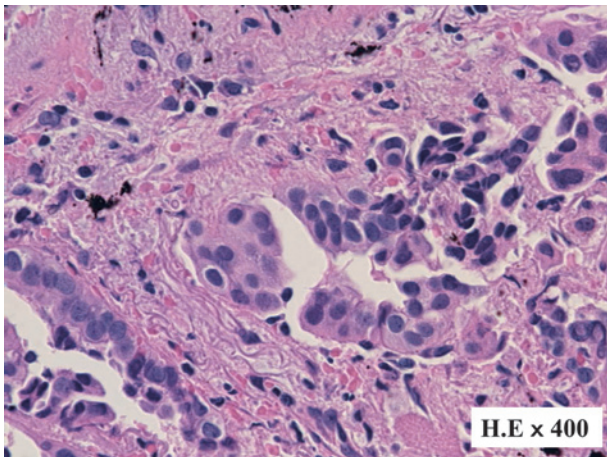


Figure 6. Transbronchial lung biopsy specimen showed moderate to well differentiated adenocarcinoma (H.E. stain,  $\times 400$ ).

の精査で肺癌、乳癌などと診断されている。<sup>3-5</sup>肺癌脈絡膜転移の治療法としては放射線療法、光凝固療法、眼球摘出術、全身化学療法その他、最近では photodynamic therapy (PDT) などがあるが、患者の予後や QOL を熟慮した選択が望まれる。<sup>6</sup>一般に眼球摘出術が施行されることは少ないが、耐え難い眼痛を来した症例や二次性の緑内障予防のために選択されることもある。<sup>7</sup>

EGFR の遺伝子変異は本症例同様に、腺癌、女性、日本人、非喫煙者に多く認められることが知られている。現在、ゲフィチニブは非小細胞癌において、first line における有効性および安全性は確立されていないため、second line 以降の既治療患者に投与されている。しかし、一方では EGFR の遺伝子変異を有する患者における first line のゲフィチニブの有用性を示した文献も認められ、<sup>8</sup> その意義を問う臨床試験が進行中である。現時点では EGFR の遺伝子変異のみに依存してゲフィチニブの投与を決めるのは尚早であるが、実地医療においては、初診時に全身状態不良などの理由から従来の化学療法が困難な症例や、患者本人・家族の希望によりゲフィチニブが投与され改善する症例も経験される。本症例でも本人・家族の強い希望により first line でゲフィチニブ投与を行った。また本症例では血清 KL-6 値が高値を示し、間質性肺炎の合併もなく、治療後改善とともに減少したことから、肺癌の腫瘍マーカーとして有用であった。血清 KL-6 高値の肺癌症例にゲフィチニブが奏効するという報告が散見されるが、未だその機序は明らかになっていない。<sup>9</sup>

肺癌脈絡膜転移例は2007年までの過去10年間で、本症例を含め19例報告されている (Table 2)。<sup>6,7,10-24</sup> その内訳は男性15例、女性4例、平均年齢58.4歳(39~77歳)であった。組織型は腺癌が11例と最も多く、本症例

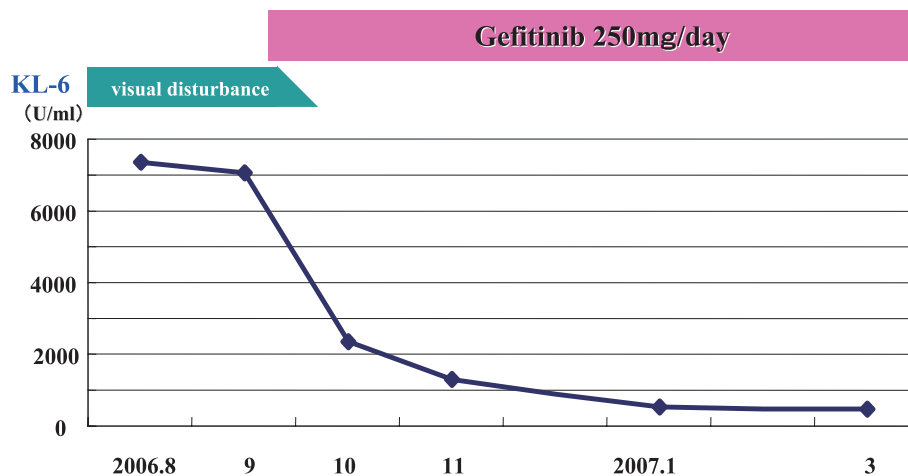


Figure 7. Clinical course.

**Table 2.** 19 Cases with Lung Cancers Complicating Choroidal Metastasis from 1997 to 2007

Case	Age(yrs.)/Sex	Histology	R.D.	Therapy for CM	Effect for CM	Therapy for LC	Effect for LC	Outcome
1	77/M	N.D.	(+)	RTx	improved	CTx (CBDCA+GEM)	N.D.	died (2 M)
2	60/M	small	(-)	RTx	improved	CTx (CDDP+Topotecan)	PR	died (6 M)
3	48/M	small	(+)	RTx	improved	CTx (CDDP+VP-16)	PD	died (6 M)
4	50/M	adeno	(+)	RTx	improved	Ope., CTx (CDDP+GEM)	N.D.	alive (6 M)
5	63/M	squamous	(-)	RTx	improved	CTx (N.D.), RTx	N.D.	alive (8 M)
6	51/F	adeno	(-)	RTx	NC	CTx (CDDP+CPT-11)	PD	died (5 M)
7	62/M	small	(+)	RTx	NC	CTx (CBDCA+VP-16), RTx	SD	died (12 M)
8	42/M	adeno	(+)	RTx	NC	Ope., RTx	N.D.	alive (12 M)
9	53/M	NSCLC	(-)	RTx	N.D.	BSC	PD	died (2 M)
10	51/F	adeno	(+)	RTx, enucleation	disappeared	Ope., CTx (CDDP+GEM)	N.D.	died (7 M)
11	57/F	adeno	(+)	enucleation	disappeared	CTx (N.D.)	PD	died (3 M)
12	66/M	adeno	(+)	PDT	improved	CTx (N.D.)	N.D.	alive (6 M)
13	72/M	adeno	(+)	none	improved	CTx (CDDP+DOC)	PR	died (26 M)
14	39/M	adeno	(+)	none	improved	CTx (N.D.)	PR	alive (30 M)
15	69/M	adeno	(-)	none	improved	CTx (CBDCA+DOC)	SD	alive (12 M)
16	75/M	NSCLC	(+)	none	improved	CTx (CBDCA+DOC)	SD	alive (18 M)
17	51/M	large	(+)	none	N.D.	CTx (CBDCA+PAC)	PD	died (4 M)
18	55/M	adeno	(+)	none	improved	Gefitinib (second line)	PR	died (9 M)
this case	69/F	adeno	(+)	none	improved	Gefitinib (first line)	PR	alive (10 M)

R.D.=retinal detachment. CM=choroidal metastasis. LC=lung cancer. N.D.=not described. NSCLC=non small cell lung cancer. RTx=radiation therapy. CTx=chemotherapy. PDT=photodynamic therapy. NC=no change. PR=partial response. SD=stable disease. PD=progressive disease. CBDCA=carboplatin. GEM=gemcitabine. CDDP=cisplatin. VP-16=etoposide. CPT-11=irinotecan. DOC=docetaxel. PAC=paclitaxel. BSC=best supportive care. Ope.=surgical operation. M=months.

と同様の網膜剥離を合併したものが14例(73.7%)と多く認められた。脈絡膜転移に対する局所治療としては放射線療法が最も多く10例で、そのうち5例が改善を認めた。その他眼球摘出例が2例(1例は放射線療法後)、PDTが1例であった。肺癌に対する治療はゲフィチニブ投与2例を含む化学療法が15例と多かった。またfirst lineでゲフィチニブを投与した症例は本症例が初めてであった。肺癌に対する効果はPRが5例、SDが3例、PDが5例で他は不明であった。本症例ではゲフィチニブ投与後、原発巣および脈絡膜転移の改善を認めたが、ゲフィチニブを含む化学療法のみで脈絡膜転移の改善を認めたものは7例中6例であった。本症例を含めたゲフィチニブ投与の2例はともに原発巣、脈絡膜転移に対して奏効を示した。またEGFRの遺伝子変異を検索し同定し得たものは本症例のみであった。19症例の生存期間中央値は12ヶ月でStephensら<sup>5)</sup>の5.2ヶ月と比べ長い傾向があった。これは最近の新規抗癌剤、ゲフィチニブなどの効果によるものと考えられる。

また、本症例において視野異常がゲフィチニブ投与数日で改善を認めたことは、脈絡膜へ転移した腫瘍細胞にもEGFRが発現しており、その腫瘍の縮小とともに網膜剥離が改善したためと考えられる。今後、肺癌患者の増

加やEGFR遺伝子変異検索の普及に伴い、適切なゲフィチニブの投与方法が確立されることが期待される。

謝辞：本報告の眼科的所見、病理学的所見の考察に際し、貴重な御意見をいただいた当院眼科松本直医師、有村哲医師ならびに当院病理部羽鳥努医師に深謝する。

## REFERENCES

1. Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol.* 1971;85:673-675.
2. Kreusel KM, Wiegel T, Stange M, Bornfeld N, Hinkelbein W, Foerster MH. Choroidal metastasis in disseminated lung cancer: frequency and risk factors. *Am J Ophthalmol.* 2002;134:445-447.
3. Ferry AP, Font RL. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. I. A clinicopathologic study of 227 cases. *Arch Ophthalmol.* 1974;92:276-286.
4. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology.* 1997;104:1265-1276.
5. Stephens RF, Shields JA. Diagnosis and management of cancer metastatic to the uvea: a study of 70 cases. *Ophthalmology.* 1979;86:1336-1349.
6. Chong JT, Mick A. Choroidal metastasis: case reports and review of the literature. *Optometry.* 2005;76:293-301.

7. Abundo RE, Orenic CJ, Anderson SF, Townsend JC. Choroidal metastases resulting from carcinoma of the lung. *J Am Optom Assoc*. 1997;68:95-108.
8. Inoue A, Suzuki T, Fukuhara T, Maemondo M, Kimura Y, Morikawa N, et al. Prospective phase II study of gefitinib for chemotherapy-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer with epidermal growth factor receptor gene mutations. *J Clin Oncol*. 2006;24:3340-3346.
9. 折居美波, 中川純一, 江原正恵, 青木康弘, 青木史暁, 青木 望, 他. 血清 KL-6 高値を示し, Gefitinib が著効した肺腺癌の 4 例. *肺癌*. 2004;44:644.
10. Lim HH, Choi SY, Yoo HJ, Kim CH, Lee JC. Choroidal metastasis of small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2006;1:714-715.
11. Koçak Z, Tabakoğlu E, Benian O, Bayir G, Unlü E, Uzal C. Bilateral choroidal metastases as an initial manifestation of small-cell carcinoma of the lung. *Tuberk Toraks*. 2006;54:61-64.
12. Sève P, Kodjikian L, Vautrin C, Grange JD, Broussolle C. Using 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography to detect primary lung cancer in an isolated choroidal metastasis. *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1548-1549.
13. 佐々木淳, 小熊重弥, 山崎芳夫. 肺扁平上皮癌の転移と考えられた脈絡膜腫瘍に対し放射線療法にて視機能改善が得られた一症例. *眼科*. 2003;45:541-545.
14. 松田宏幸, 千田金吾, 橋本 大, 内藤立暁, 藤澤朋幸, 榎本紀之, 他. 脈絡膜転移による視覚障害が発見動機となった肺腺癌の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2004;42:410-414.
15. Leys A. Choroidal metastasis and retinal pigment epithelial tear in a patient with small cell lung carcinoma. *Retina*. 2000;20:216-217.
16. Kaur H, Buettner H, Salomao DR, Marks RS. Transcleral orbital invasion by a radiation and chemotherapy-resistant choroidal metastasis of a pulmonary adenocarcinoma. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:369-370.
17. Shields JA, Shields CL, Eagle RC Jr. Choroidal metastasis from lung cancer masquerading as sarcoidosis. *Retina*. 2005;25:367-370.
18. Mauget-Faÿsse M, Gambrelle J, Quaranta-El Maftouhi M, Moullet I. Photodynamic therapy for choroidal metastasis from lung adenocarcinoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:552-554.
19. 石川 徹, 今澤光宏, 塚原康司, 飯島裕幸. 化学療法により退縮した転移性脈絡膜腫瘍の 1 例. *眼科*. 2002;44:97-101.
20. 金谷靖仁, 吉澤豊久, 鈴木恵子, 江口功一. 肺癌の脈絡膜転移 1 症例と文献的考察. *日本眼科紀要*. 1997;48:1216-1224.
21. 山田稚子, 小山田吉孝, 余語由里香, 山口佳寿博. 脈絡膜以外に転移巣を認めなかった第 IV 期原発性肺癌の 1 例. *日本呼吸器学会雑誌*. 2003;41:370-375.
22. Shields JA, Perez N, Shields CL, Foxman S, Foxman B. Simultaneous choroidal and brain metastasis as initial manifestations of lung cancer. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2002;33:323-325.
23. Hasturk S, Soyulu M, Zeren EH, Hanta I. Basaloid large cell lung carcinoma presenting concurrently with metastatic uveal tumor. *Lung Cancer*. 2001;32:95-101.
24. 木村 格, 児玉俊夫, 大橋裕一, 大島美紀. 肺癌を原発とした脈絡膜転移癌にゲフィチニブが奏効した 1 例. *日本眼科紀要*. 2005;56:360-367.