

CASE REPORT

Gefitinib 投与後に Erlotinib が有効であった
原発性肺癌による髄膜癌腫症の 2 症例

益田 武¹・福原和秀¹・吉田 敬¹・
中野喜久雄¹・大森謙一²・谷山清己³

Two Cases of Lung Cancer with Carcinomatous Meningitis
in Which Erlotinib Was Effective After Gefitinib Therapy

Takeshi Masuda¹; Kazuhide Fukuhara¹; Takashi Yoshida¹;
Kikuo Nakano¹; Kenichi Omori²; Kiyomi Taniyama³

¹Department of Chest Disease, ²Department of Thoracic Surgery, ³Institute of Clinical Research, National Hospital Organization
Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lung cancer with carcinomatous meningitis has a poor prognosis and it is necessary to establish novel treatments to improve outcome. Erlotinib has not been reported to have been used after gefitinib therapy in a case with brain metastases and carcinomatous meningitis. **Case 1.** A 70-year-old woman having an adenocarcinoma of the lung (pathological stage IIIB) was treated with gefitinib therapy, but metastases in the adrenal gland and brain were detected. During carboplatin + paclitaxel therapy the brain metastases progressed to carcinomatous meningitis. **Case 2.** A 58-year-old woman having an adenocarcinoma of the lung (pathological stage IIIB) was treated with gefitinib therapy, but pleural metastases and carcinomatous meningitis were detected. **Result.** Tumors in both cases had epidermal growth factor receptor (EGFR) gene mutations. Erlotinib therapy improved symptoms and laboratory findings of brain metastases and carcinomatous meningitis. **Conclusion.** Our result suggested that erlotinib therapy should be effective for carcinomatous meningitis from lung cancer patients with EGFR gene mutation.

(JLCC. 2009;49:207-213)

KEY WORDS — Lung cancer, Brain metastases, Carcinomatous meningitis, Erlotinib, Gefitinib

Reprints: Takeshi Masuda, Department of Chest Disease, National Hospital Organization Kure Medical Center and Chugoku Cancer Center, 3-1 Aoyama-cho, Kure-shi, Hiroshima 737-0023, Japan (e-mail: mtxshike1018@hotmail.co.jp).

Received October 6, 2008; accepted December 16, 2008.

要旨 — **背景.** 髄膜癌腫症をきたした肺癌は予後不良であり、予後を改善する治療法の確立が必要である。髄膜癌腫症に対し Gefitinib ならびに Erlotinib が有効との報告があるも、Gefitinib 投与後に Erlotinib が有効であった報告はみとめない。 **症例 1.** 70 歳、女性。肺腺癌、病理病期 IIIB 期の術後再発に対する Gefitinib 投与中に副腎転移、脳転移をきたした。Carboplatin + Paclitaxel による化学療法を施行したが、脳転移巣が増悪し、髄膜癌腫症を呈した。 **症例 2.** 58 歳、女性。肺腺癌、病理病期 IIIB

期の術後再発に対する Gefitinib 投与中に胸膜転移と髄膜癌腫症を呈した。 **結果.** 症例 1, 2 とも EGFR 遺伝子変異を有し、Erlotinib で自覚症状と画像所見の改善を示した。 **結論.** EGFR 遺伝子変異を有する肺癌による髄膜癌腫症の治療として、Erlotinib が有効であることが示唆された。

索引用語 — 原発性肺癌、脳転移、髄膜癌腫症、Erlotinib, Gefitinib

独立行政法人国立病院機構呉医療センター・中国がんセンター
¹呼吸器科, ²呼吸器外科, ³臨床研究科。
別刷請求先: 益田 武, 独立行政法人国立病院機構呉医療セン

ター・中国がんセンター呼吸器科, 〒737-0023 広島県呉市青山町
3 番 1 号 (e-mail: mtxshike1018@hotmail.co.jp)。
受付日: 2008 年 10 月 6 日, 採択日: 2008 年 12 月 16 日。

はじめに

肺癌による髄膜癌腫症の発生頻度は1.4%¹と、脳転移の20.6%²に比べ比較的まれである。しかし最近、手術や新規抗癌剤の開発による生存期間の延長や、画像検査の進歩で髄膜癌腫症の頻度が増加している。髄膜癌腫症をきたした原発性肺癌の予後は無治療で約1ヶ月、治療例でも2~3ヶ月と非常に不良であり、³有効な治療法が選択されるべきである。今回、肺癌に対しGefitinib投与後に髄膜癌腫症を発症し、Erlotinibが有効であった2症例を経験したので、治療効果の差異とErlotinibの位置付けについて文献的考察を含め報告する。

症例

症例1：70歳、女性。

主訴：眩暈。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし、石棉曝露なし。

現病歴：2003年6月に左肺下葉低分化腺癌にて左下葉切除、縦隔リンパ節郭清を施行され、病理病期T2N3M0 IIIB期の診断となった。2005年6月に単発の縦隔リンパ節転移再発をきたし、その摘出術を施行した。以後Gefitinib 250 mg/日の投与を開始した。しかし、2005年12月と2007年1月に脳転移をきたし、γナイフ治療を施行した。その後もGefitinibの投与を継続したが、2007年8月に副腎転移と脳転移をきたした。Gefitinibによる中枢神経病変のコントロールは1年6ヶ月、中枢神経外病変のコントロールは2年10ヶ月可能であった。

Carboplatin + Paclitaxelによる化学療法を施行し、副腎転移巣は縮小したが、5クール終了後の2008年1月頃から眩暈を呈し、脳転移巣の増悪と髄膜癌腫症の疑いで、

精査加療目的にて入院した。

入院時現症状：身長149 cm、体重39 kg、血圧126/80 mmHg、脈拍66/分、整、体温36.0℃、眼球結膜：貧血、黄疸なし、表在リンパ節触知せず、胸部聴診上異常なし、心音正常、腹部異常所見みとめず、神経学的所見は左上肢感覚障害、小脳症状として動揺歩行をみとめた。

入院時検査所見 (Table 1)：血液一般生化学検査ではCEAの高値をみとめた。髄液検査は髄圧が正常であるも、単核細胞、蛋白量が高値で、細胞診にて肺癌切除標本の細胞と類似した低分化腺癌細胞 (Figure 1) をみとめた。

頭部造影MRI (Figure 2A, 2B)：橋右側に造影される

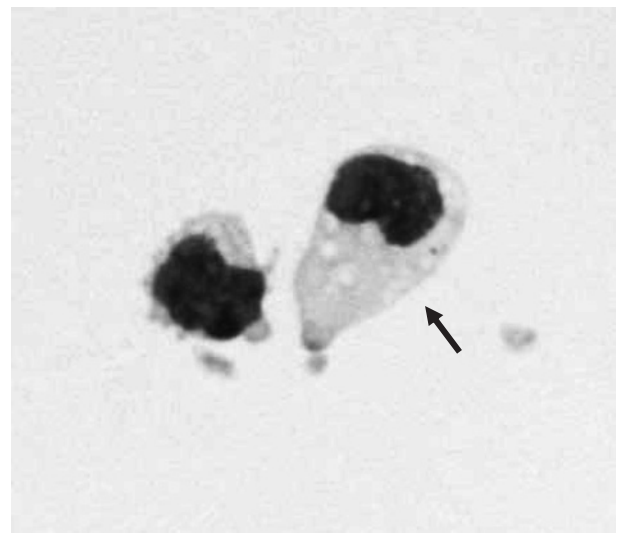


Figure 1. Cerebrospinal fluid (CSF) cytology in case 1 showing 2 malignant cells with large nuclei and prominent nucleoli. The right one (arrow) contains mucinous material in the cytoplasm.

Table 1. Laboratory Data on Admission (Case 1)

<Hematology>		<Biochemistry>		<Cerebrospinal fluid>	
RBC	376 × 10 ⁴ /μl	T.P	6.9 g/dl	Appearance	Watery-clear
Hb	13.6 g/dl	Alb	4.4 g/dl	Cell account	250/3/μl
Hct	40.5%	GOT	16 IU/l	Polymorphonuclear cell	10/3/μl
Plt	19.5 × 10 ⁴ /μl	GPT	10 IU/l	Mononuclear cell	240/3/μl
WBC	5100/μl	LDH	208 IU/l	Pressure	7 cm H ₂ O
Neu	55.8%	Na	141 mEq/l	Protein	172 mg/dl
Ly	31.1%	K	4.4 mEq/l	Glucose	22 mg/dl
Eo	4.0%	Cl	106 Eq/l	Cl	123 mEq/l
Mo	6.2%	CRP	0.09 mg/dl		
Ba	0.8%	BUN	12 mg/dl	Cytology	Adenocarcinoma
		Cr	0.7 mg/dl		
		<Tumor markers>			
		CEA	51.0 ng/ml		

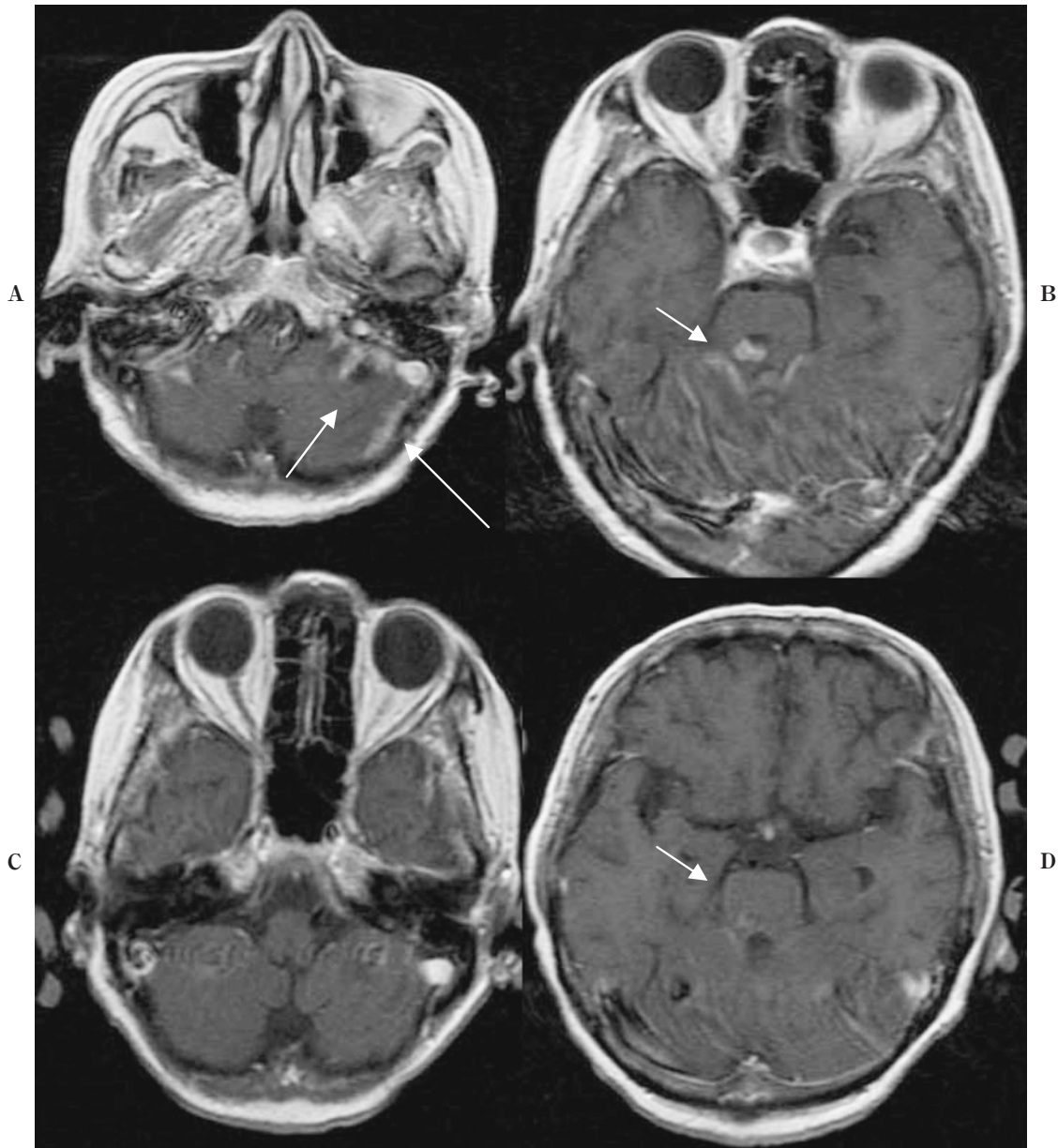


Figure 2. Gadolinium enhanced T1-weighted MRI of the brain. The image taken just before the initiation of erlotinib treatment shows (A) gadolinium-enhanced leptomeningeal thickening involving the cerebrum, and (B) small, well-enhanced mass in the pons. (C) The enhanced leptomeningeal thickening, and (D) small, well-enhanced mass in pons is shown to have nearly disappeared 1 month after the initiation of erlotinib treatment.

小病変と、小脳表面に広範な造影効果をもとめた。

腹部造影 CT (Figure 3A)：両副腎に軽度腫大をみとめた。

入院後経過：脳転移の増悪、髄膜癌腫症と診断し、Erlotinib 100 mg/日と入院 8 日目まで電解質加高張液グリセリン液 200 ml/日、Dexamethasone 4 mg/日を投与した。2003 年 6 月の手術切除標本で Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子の exon19 に L747-P751del

insS の変異をもとめた。Erlotinib の投与 4 日目頃から、眩暈、感覚障害、動揺歩行は改善をみとめ、投与 8 日目には神経症状がほぼ消失した。投与 28 日後の髄液検査 (Table 3) では単核細胞、蛋白量が減少し腺癌細胞数が減少していた。腹部 CT 上 (Figure 3B)、副腎転移巣は増悪していた。頭部造影 MRI 検査では橋の転移巣は縮小し、小脳表面の造影効果は著明に低下していた (Figure 2C, 2D)。

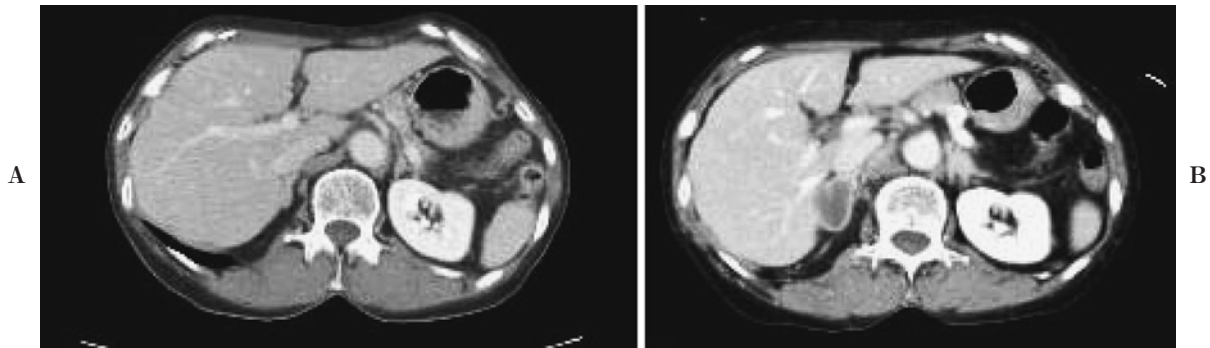


Figure 3. Enhanced abdominal CT (A) on admission showing slightly swollen bilateral adrenal glands. (B) Two months after the initiation of erlotinib treatment showing the size of right adrenal gland was enlarged.

Table 2. Laboratory Data on Admission (Case 2)

<Hematology>		<Biochemistry>		<Cerebrospinal fluid>	
RBC	459×10 ⁴ /μl	T.P	7.5 g/dl	Appearance	Watery-clear
Hb	14.5 g/dl	Alb	4.5 g/dl	Cell account	20/3/μl
Hct	42.0%	GOT	30 IU/l	Polymorphonuclear cell	0/3/μl
Plt	21.0×10 ⁴ /μl	GPT	30 IU/l	Mononuclear cell	20/3/μl
WBC	4900/μl	LDH	252 IU/l	Pressure	19 cm H ₂ O
Neu	65.3%	Na	136 mEq/l	Protein	46 mg/dl
Ly	26.0%	K	4.2 mEq/l	Glucose	45 mg/dl
Eo	0.2%	Cl	106 Eq/l		
Mo	8.3%	CRP	0.09 mg/dl	Cytology	Adenocarcinoma
Ba	0.2%	BUN	9 mg/dl		
		Cr	0.6 mg/dl		
		<Tumor markers>			
		CEA	357.4 ng/ml		

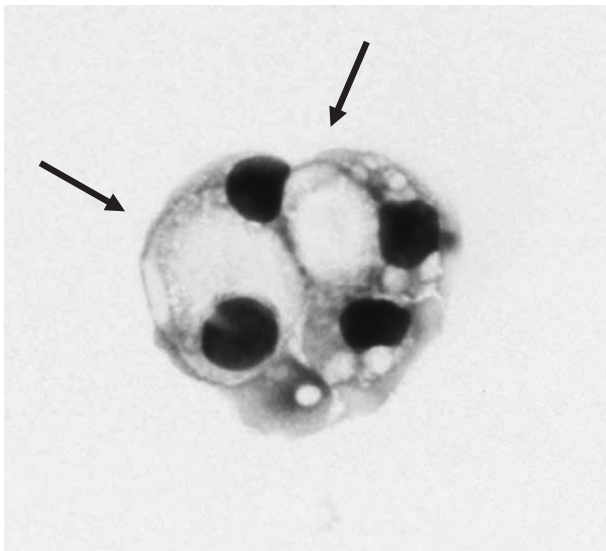


Figure 4. CSF cytology in case 2 showing malignant cells with large nuclei and ample cytoplasm. Mucinous materials are observed in 2 cells (arrows).

投与後6ヶ月目に治療中の脳転移巣が増悪した。しかし髄膜癌腫症の増悪はなく投与開始から8ヶ月間生存中である。

症例2：58歳，女性。

主訴：嘔気，食欲不振。

既往歴：2001年右浸潤性乳管癌，病理病期IIA期にて乳房円状部分切除術＋腋窩リンパ節郭清術，術後化学療法（Paclitaxel 4コース），放射線療法施行。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，石棉曝露なし。

現病歴：2002年12月に右肺上葉低分化腺癌に対し右上葉切除，縦隔リンパ節郭清を施行され病理病期T4N2M0 IIIB期の診断となった。2003年11月に縦隔リンパ節の転移再発をきたし，2004年1月からGefitinib 250 mg/日の投与を開始した。2007年8月に多発脳転移をきたしγナイフ治療を行った。以後Gefitinibの投与を継続し，脳転移巣は増悪しなかった。しかし，2008年4月より胸部CTおよび，PET-CTで集積をみとめる右上葉の胸膜肥厚が徐々に増強し，血清CEA値が上昇した。

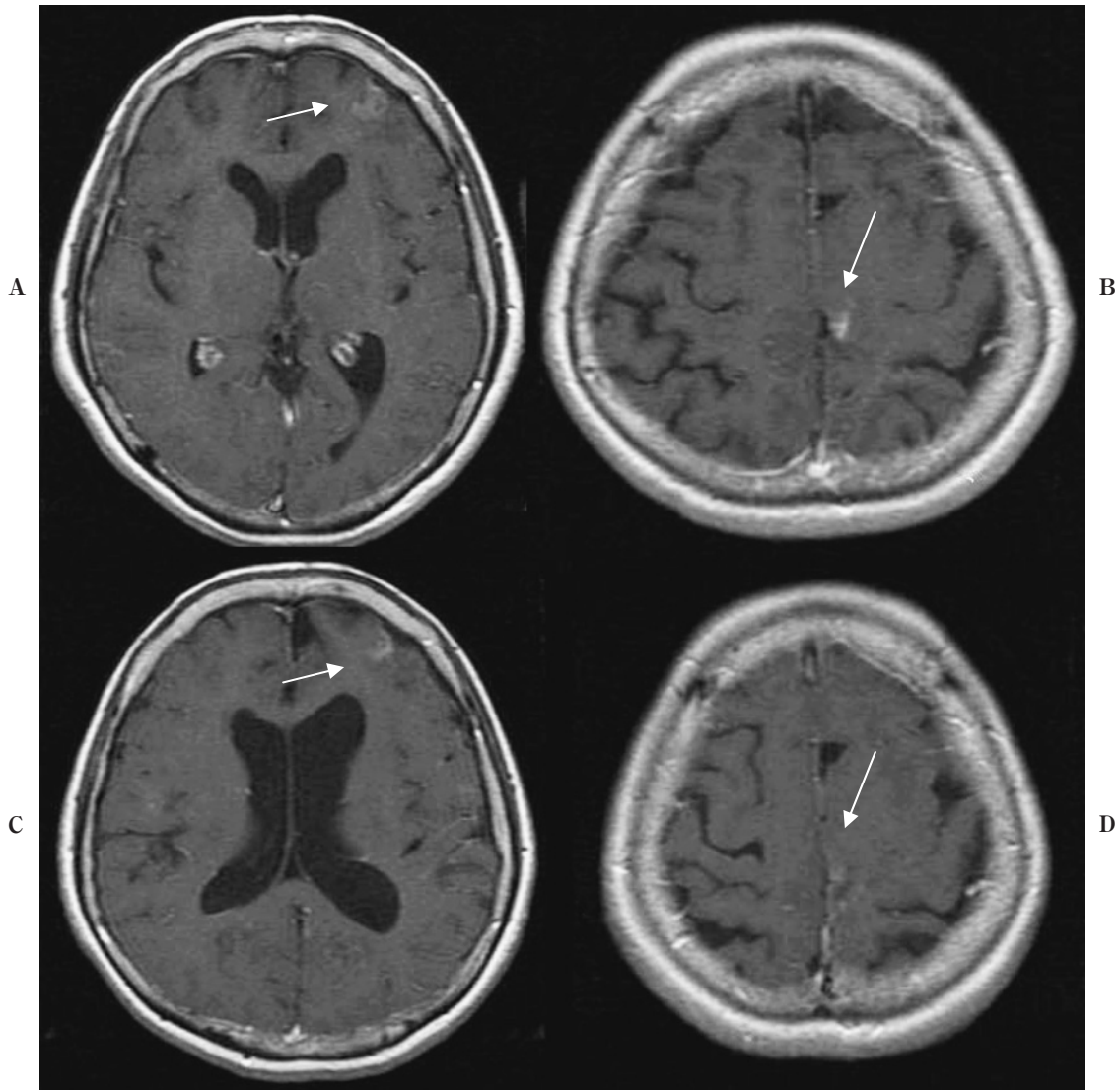


Figure 5. Gadolinium enhanced T1-weighted MRI of the brain. The image taken just before the initiation of erlotinib treatment shows (A) an enhanced mass in the left frontal lobe, and (B) a small enhanced mass in the parietal lobe. The mass (C) in the left frontal lobe, and (D) in the parietal lobe is shown to have nearly disappeared 1 month after the initiation of erlotinib treatment.

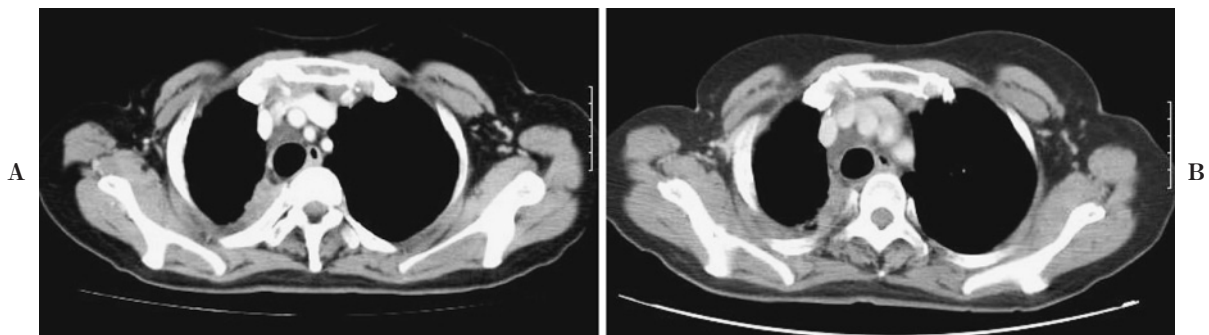


Figure 6. Enhanced chest CT (A) on admission showing the heterogeneously enhanced massive lesion in the right lung field. (B) One month after initiation of erlotinib treatment showing the size of the lesion was not changed.

Table 3. Cerebrospinal Fluid Data After Erlotinib Therapy

	<Case 1>	<Case 2>
Appearance	Watery-clear	Watery-clear
Cell account	45/3/ μ l	4/3/ μ l
Polymorphonuclear cell	0/3/ μ l	1/3/ μ l
Mononuclear cell	45/3/ μ l	3/3/ μ l
Pressure	8 cm H ₂ O	20 cm H ₂ O
Protein	54 mg/dl	40 mg/dl
Glucose	46 mg/dl	37 mg/dl

Gefitinibによる中枢神経病変のコントロールは3年7ヶ月、中枢神経外病変のコントロールは4年3ヶ月可能であった。2008年6月からは嘔気、食欲不振をきたし、原発性肺癌による胸膜転移、髄膜癌腫症の疑いで、精査加療目的にて入院した。

入院時現症状：身長160cm、体重44kg、血圧105/82mmHg、脈拍70/分、整、体温36.9℃、眼球結膜：貧血、黄疸なし、表在リンパ節触知せず、胸部聴診上異常なし、心音正常、腹部異常所見とめず、神経学的所見に異常所見をみとめなかった。

入院時検査所見 (Table 2)：血液一般生化学検査ではLDHが軽度高値で、CEAが高値であった。髄液検査は髄圧が亢進し、蛋白量が軽度高値であった。細胞診にて肺癌切除標本の細胞と類似した低分化腺癌細胞 (Figure 4)をみとめた。

頭部造影MRI (Figure 5A, 5B)：2007年8月に γ ナイフ治療を施行した左前頭葉と頭頂葉に造影される小領域をみとめたが、増大していなかった。

胸部造影CT (Figure 6A)：右肺尖部背側に内部不均一に造影される病変をみとめた。

入院後経過：肺癌による胸膜転移と髄膜癌腫症の診断にてErlotinib 100mg/日の投与を開始した。加えて入院14日目まで電解質加高張液グリセリン液200ml/日と入院7日目までDexamethasone 4mg/日、入院8日目から14日目までDexamethasone 2mg/日を投与した。2002年12月の手術切除標本でEGFR遺伝子のexon21にL858Rの変異をみとめた。Erlotinibの投与7日目頃から食欲不振、嘔気は改善した。副作用を認めず、Erlotinibを150mg/日に増量した。投与22日目の髄液検査 (Table 3)では髄圧の低下はないものの、蛋白量は正常値となり、細胞診で腺癌細胞の減少をみとめた。頭部造影MRI検査では脳転移巣が縮小し (Figure 5C, 5D)、胸部CT検査上 (Figure 6B)胸膜転移は変化がなかった。投与後4ヶ月半経過したところで食欲不振をきたし、髄液圧の上昇をみとめ、髄膜癌腫症が増悪したが、投与開始から5ヶ月間生存中である。

考 察

髄膜癌腫症の治療は、血液脳関門による抗癌剤の中枢神経への移行が不十分なため、放射線による全脳脊髄照射、抗癌剤の髄腔内投与などが行われているが、未だ確立した標準治療は定まっていない。⁴全脳脊髄照射は放射線性食道炎や放射線性腸炎、骨髄抑制の頻度が高く、Performance statusの低下を伴う。また抗癌剤の髄腔内投与は頻回の腰椎穿刺または脳室へのリザーバー留置が必要であり侵襲を伴う治療法である。一方、非侵襲的な治療としてGefitinibやErlotinibの分子標的治療薬が有効であるとの報告⁵⁻⁷がある。しかし、本報告例のようにGefitinib投与後に髄膜癌腫症を発症し、Erlotinibが有効であった報告は未だない。

本報告でErlotinibとGefitinibの効果が生じた要因は2つ考えられるが、1つは投与量による生物学的活性の差である。一般にGefitinibの投与量は最大耐用量の3分の1量で250mg、Erlotinibは最大耐用量の150mg⁸である。Jackmanら⁹はGefitinib 250mg/日を投与中に髄膜癌腫症を呈し、1000mg/日へ増量後に髄液濃度が上昇し、有効であった非小細胞癌の症例を報告している。本報告例では最大耐用量の3分の1量のGefitinib 250mgから最大耐用量の3分の2量のErlotinib 100mgとしたことで治療効果に差異が生じたと考えられる。ただ、IDEAL (Iressa[®] Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer) phase II 試験¹⁰ではGefitinibの用量を250mgから500mgに増量しても奏功率が同等との報告もあり、この投与量による生物学的活性の違いだけではなく可能性も考えられる。

もう1つの要因としてはGefitinibとErlotinibのEGFRへの親和性の差異である。これらの親和性については、実験的に¹¹解離定数を用いて証明されている。L747-T751del insSおよびL858Rの遺伝子変異を持つEGFRに対してErlotinibの解離定数はそれぞれ0.35、0.97であるが、Gefitinibではそれぞれ0.62、1.3であり、Erlotinibがより強い親和性を持つことが示されている。本報告例でもL747-T751del insSとL858Rの遺伝子変異を有しておりErlotinibの高い親和性が効果の差に出たと考えられる。

本報告ではErlotinibが脳転移、髄膜癌腫症に有効であったが、その他の遠隔転移へは縮小効果を示さなかった。Jackmanら⁹もGefitinibの1000mg/日に増量後に、本報告例と同様に原発巣の改善がなかった症例を報告している。この理由としてGefitinib投与中に原発巣はGefitinibに耐性となるT790Mの変異¹²を獲得し、一方中枢神経転移へはGefitinibの移行が不十分¹³なためにその変異を獲得しなかったことを挙げている。本報告例でも

Gefitinib 投与中に原発巣が T790M の 2 次変異, またはその他の耐性化機序を獲得し, 一方で中枢神経病巣ではそれらを獲得しなかったと考えられる。

本報告により, EGFR 遺伝子変異を有する肺癌の髄膜癌腫症に Erlotinib が有効であることが示唆された。今後, 増加が予想される髄膜癌腫症に対して, Gefitinib と Erlotinib の選択順を含めた標準的治療法の確立のための臨床試験が必要と考えられる。

REFERENCES

1. 木村一博, 酒井 洋, 住本秀敏, 日比野俊, 後藤 功, 米田修一, 他. 肺癌の癌性髄膜症合併例の検討. *肺癌*. 1996;36:879-883.
2. 酒井 洋, 米田修一, 砂倉瑞良, 木村一博, 日比野俊, 後藤 功, 他. 原発性肺癌脳転移例の予後因子解析と長期生存例の検討. *肺癌*. 1995;35:407-415.
3. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev*. 1999;25:103-119.
4. Grossman SA, Finkelstein DM, Ruckdeschel JC, Trump DL, Moynihan T, Ettinger DS. Randomized prospective comparison of intraventricular methotrexate and thiotepa in patients with previously untreated neoplastic meningitis. Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 1993;11:561-569.
5. Sakai M, Ishikawa S, Ito H, Ozawa Y, Yamamoto T, Onizuka M, et al. Carcinomatous meningitis from non-small-cell lung cancer responding to gefitinib. *Int J Clin Oncol*. 2006;11:243-245.
6. Hashimoto N, Imaizumi K, Honda T, Kawabe T, Nagasaka T, Shimokata K, et al. Successful re-treatment with gefitinib for carcinomatous meningitis as disease recurrence of non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2006;53:387-390.
7. Wagner M, Besse B, Balleyguier C, Soria JC. Leptomeningeal and medullary response to second-line erlotinib in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. 2008;3:677-679.
8. Hidalgo M, Siu LL, Nemunaitis J, Rizzo J, Hammond LA, Takimoto C, et al. Phase I and pharmacologic study of OSI-774, an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol*. 2001;19:3267-3279.
9. Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borrás AM, et al. Response and resistance in a non-small-cell lung cancer patient with an epidermal growth factor receptor mutation and leptomeningeal metastases treated with high-dose gefitinib. *J Clin Oncol*. 2006;24:4517-4520.
10. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
11. Fabian MA, Biggs WH 3rd, Treiber DK, Atteridge CE, Azimioara MD, Benedetti MG, et al. A small molecule-kinase interaction map for clinical kinase inhibitors. *Nat Biotechnol*. 2005;23:329-336.
12. Stamos J, Sliwkowski MX, Eigenbrot C. Structure of the epidermal growth factor receptor kinase domain alone and in complex with a 4-anilinoquinazoline inhibitor. *J Biol Chem*. 2002;277:46265-46272.
13. McKillop D, Partridge EA, Kemp JV, Spence MP, Kendrew J, Barnett S, et al. Tumor penetration of gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:641-649.