

CASE REPORT

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬が有効であった 肺腺癌による髄膜癌腫症の3症例

木田陽子¹・秦 明登¹・加地玲子¹・
富井啓介²・片上信之¹・石原享介²

Three Cases of Leptomeningeal Carcinomatosis from Lung Adenocarcinoma Responding to EGFR TKIs

Yoko Kida¹; Akito Hata¹; Reiko Kaji¹;
Keisuke Tomii²; Nobuyuki Katakami¹; Kyosuke Ishihara²

¹Institute of Biomedical Research and Innovation, Japan; ²Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The prognosis for leptomeningeal carcinomatosis from non-small-cell lung cancer (NSCLC) is poor. The median survival of patients without treatment has been reported to be approximately 4-6 weeks. **Cases.** We report 3 patients with leptomeningeal carcinomatosis resulting from lung adenocarcinoma: a 58-year-old woman, a 72-year-old man, and a 68-year-old woman with focal neurological dysfunction. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brains of these patients revealed leptomeningeal dissemination. The cytology of cerebrospinal fluids (CSF) was positive for malignancy. They responded to epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs). MRI imaging, and their CSF cytology as well as their neurological signs improved. Their survival time from the onset of leptomeningeal carcinomatosis was 6-14 months. EGFR mutations in the CSF were detected in 2 cases. Detection of EGFR mutations might be useful for predicting response to EGFR-TKIs in patients with NSCLC with leptomeningeal carcinomatosis. **Conclusion.** EGFR-TKIs are attractive treatment options for EGFR mutation-positive NSCLC with leptomeningeal carcinomatosis.

(JLCC. 2009;49:461-466)

KEY WORDS — Lung cancer, Leptomeningeal carcinomatosis, EGFR-TKIs, EGFR mutation

Reprints: Yoko Kida, Institute of Biomedical Research and Innovation, 2-2 Minatojima-minamimachi, Chuo-ku, Kobe 650-0047, Japan.
Received September 29, 2008; accepted March 27, 2009.

要旨 — **背景.** 肺癌における髄膜癌腫症の予後は、無治療では4~6週、治療した場合でも2~3ヶ月の生存と報告され、きわめて不良である。**症例.** 58歳女性(cT4N0M1; 肺内転移)、72歳男性(cT4N1M0)、68歳女性(cT1N0M1; 骨転移)のstage IIIB また IV 期の肺腺癌の3症例である。各種抗癌剤治療中に、神経症状を伴った髄膜癌腫症を発症した。上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKIs)投与が奏効し、神経症状や頭部MRI画像所見と髄液細胞診での改善が確認でき

た。最長1年を超える生存が得られた。2症例は髄液検体でEGFR遺伝子変異の検索を施行し、ともに陽性であった。変異の有無によりEGFR-TKIsの治療効果を予測できる可能性がある。**結語.** 髄膜癌腫症を合併した非小細胞肺癌3症例について報告した。EGFR遺伝子変異を有する例では髄膜癌腫症に対してEGFR-TKIsが有用であると考えられた。

索引用語 — 肺癌, 髄膜癌腫症, EGFR チロシンキナーゼ阻害薬, EGFR 遺伝子変異

¹先端医療センター診療開発部; ²神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科。
別刷請求先: 木田陽子, 先端医療センター診療開発部, 〒650-

0047 神戸市中央区港島南町2-2.

受付日: 2008年9月29日, 採択日: 2009年3月27日.

はじめに

髄膜癌腫症の予後は、無治療では4~6週の生存と報告され非常に不良である。¹ 髄腔内への抗癌剤注入や全脳と全脊髄への放射線治療などが試みられるが、有効な治療法は確立していない。血液脳関門のため一般の化学療法は薬物移行が悪く、原発巣や中枢神経系以外の転移巣がコントロールされている患者に、脳転移や髄膜癌腫症の発症や悪化が時に認められる。一方、分子標的治療薬である上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TKIs)の gefitinib や erlotinib が、転移性脳腫瘍に奏効した症例が報告されている。今回、肺癌による髄膜癌腫症に奏効した患者を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症例 (Table 1)

症例1: 58歳, 女性.

主訴: 視野障害, 頭痛, 嘔気, 嘔吐.

臨床経過: 2004年11月左S⁶原発の肺腺癌(cT4N0M1; 同一肺葉内転移と右上葉肺内転移)と診断された。2005年1月より初回治療として cisplatin + vinorelbine を4コース投与しPR (partial response) の効果を認めた。同年4月より2次治療として gefitinib 250 mg/day を導入し, PR の効果を認め2006年10月まで続

けた。2006年10月に原発巣の再増大を認めたため、3次治療として docetaxel 単剤を6コース投与し効果はPRであった。2007年5月上旬より視野障害, 5月中旬より頭痛, 6月から連日嘔気と嘔吐も生じた。頭部MRI (Figure 1A) で髄膜造影効果を認め、髄液検査の細胞診にて腺癌細胞を検出し髄膜癌腫症と診断した。同年6月中旬に全脳照射30 Gy (3 Gy × 10回) を施行した。その後, 7月より4次治療として gefitinib 250 mg/day を再投与したところ, 神経症状はほぼ消失し, 頭部MRI (Figure 1B) でも髄膜造影効果が軽減した。以後, 髄液細胞診でも腺癌細胞は検出されず, 効果は約8ヶ月間続いた。

2008年2月上旬から軽度の意識障害と歩行障害が出現した。グリセオール® (グリセリン+果糖) と dexamethasone を投与したが反応が乏しく, 頭部MRI では髄膜造影効果が再び認められた (Figure 2A)。2月末から gefitinib に替えて5次治療として erlotinib 150 mg/day の投与を開始した。3月には歩行障害や見当識障害は消失した。erlotinib 導入2ヶ月後の4月に施行した頭部MRI では髄膜造影効果が明らかに軽減した (Figure 2B)。erlotinib に変更した後も現在まで6ヶ月間効果が持続し, 髄膜癌腫症の発症から1年2ヶ月を超えて生存中である。

症例2: 72歳, 男性.

主訴: ふらつき, 視野障害, 構語障害, 尿失禁.

Table 1. Clinical Data

	Case 1	Case 2	Case 3
Symptoms on onset	disorder of visual field headache vomiting & nausea	dysarthria incontinence	dizziness headache vomiting & nausea
Brain metastasis	+	-	-
Cell count of CSF *	132/μl Ad †	85/μl Ad †	84/μl Ad †
CSF CEA	153.1 ↑	0.4	191.7 ↑
Serum CEA	37.6 ↑	8.3 ↑	157.1 ↑
Previous chemotherapy	4 regimens	2 regimens	2 regimens
Previous use of gefitinib	+	-	-
Treatment for meningitis chemotherapy whole brain RT ‡	gefitinib → erlotinib +	gefitinib +	gefitinib -
Changes after the treatment			
brain MRI	improvement	improvement	no progression
symptom	improvement	improvement	improvement
malignant cells in CSF *	disappearance	disappearance	disappearance
Effect of EGFR-TKI			
onset	< 4 weeks	1-2 weeks	1-2 weeks
duration	8+6 months-	10 months-	5 months
Outcome	alive	alive	dead
Screening for EGFR mutation	+ exon21	+ exon19	+ exon21
Sample	CSF *	CSF *	lung tissue

* CSF: cerebrospinal fluid, † Ad: adenocarcinoma, ‡ RT: radiotherapy.

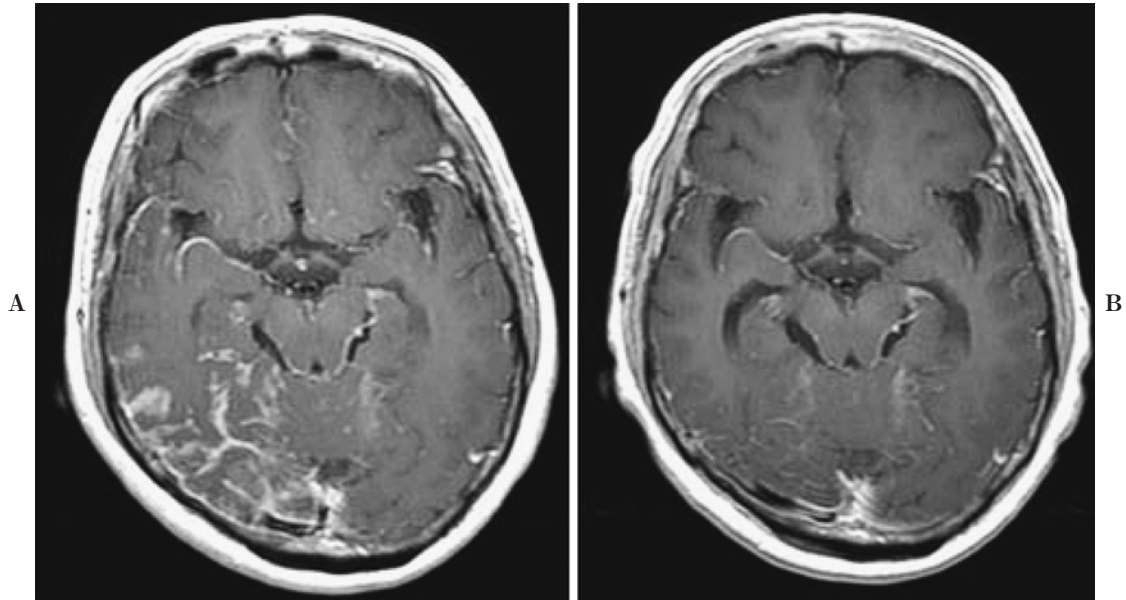


Figure 1. Enhanced brain MRI (Case 1). **A:** At onset of malignant meningitis. There was enhancement of leptomeningeal disseminations on the surface of the cerebral fissure. **B:** After administration of gefitinib. Leptomeningeal disseminations improved.

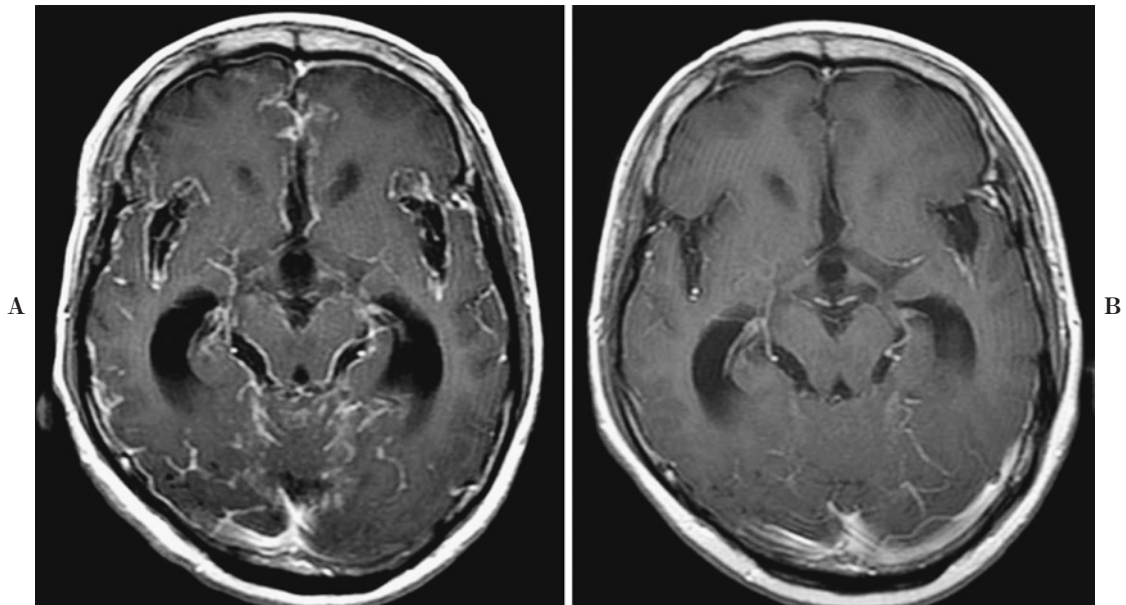


Figure 2. Enhanced brain MRI (Case 1). **A:** On recurrence of malignant meningitis. Enhancement of leptomeningeal disseminations on the surface of the cerebral fissure was detected again. **B:** After administration of erlotinib. Leptomeningeal disseminations improved.

臨床経過：2006年3月に右S⁴原発肺腺癌（cT4N1M0；同一肺葉内転移）と診断された。同月より1次治療でcisplatin + paclitaxelを6コース投与し効果はSD（stable disease）であった。8月に原発巣に対し3次元定位放射線治療を施行しSDであった。2007年10

月よりふらつきと視野狭窄が出現した。頭部MRI（Figure 3A）では髄膜造影効果を認め、髄液検査で腺癌細胞を検出したため髄膜癌腫と診断した。10月末より全脳照射（3 Gy × 10回）を施行した。放射線治療終了後にも、転倒や尿失禁、視野障害、構語障害が出現した。頭部MRI

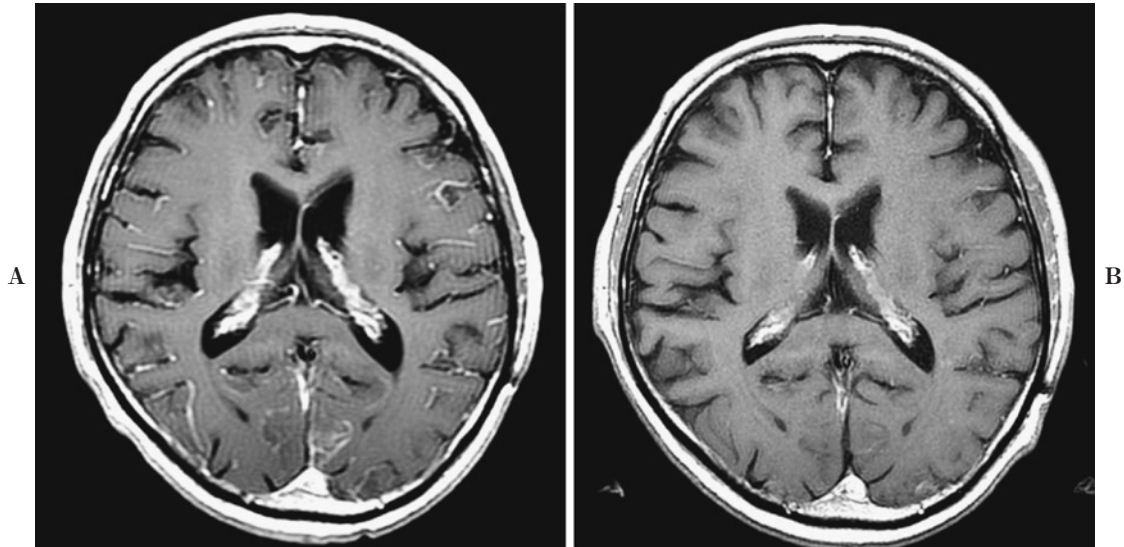


Figure 3. Enhanced brain MRI (Case 2). **A:** At onset of malignant meningitis. There was enhancement of leptomeningeal dissemations on the surface of the cerebral fissure. **B:** After administration of gefitinib. The leptomeningeal dissemations improved.

では大脳、小脳、橋延髄と上位頸髄の表面が造影され髄膜播種が疑われた。11月から2次治療として gefitinib 250 mg/day の連日投与を開始した。2007年12月には上記症状は軽快し、12月の頭部MRIでは髄膜造影効果はほぼ消失した (Figure 3B)。2008年5月の髄液検査の再検で癌細胞は認めず、神経症状も消失していた。髄膜癌腫症発症後10ヶ月現在、再燃せず外来通院中である。

症例3: 68歳、女性。

主訴: ふらつき、頭痛、嘔気。

臨床経過: 2006年2月に左舌区原発の肺腺癌 (cT1N0M1; 仙骨と左大腿骨転移) と診断された。同年4月に転移性骨腫瘍に対し放射線治療 30 Gy (3 Gy×10回) を施行した。同月に1次治療として carboplatin + paclitaxel を1コース投与したが PD (progressive disease) で、5月にふらつき、頭痛、吐き気が出現した。髄液検査で腺癌細胞 (細胞数 88 個/ml) を検出した。その時の頭部MRI画像ではごく軽度の髄膜造影効果を認めた (Figure 4A)。そこで、2次治療として gefitinib 250 mg/day 投与を開始した。gefitinib 開始2週間後より髄膜癌腫症の症状は軽快し、外来通院可能となった。髄膜癌腫症の発症から5ヶ月後の頭部MRI像では髄膜造影効果の増悪はみられず (Figure 4B)、髄液検査でも癌細胞は検出されなかったため、髄膜癌腫症はコントロールされていると判断した。発症5ヶ月目から全身状態が悪化し、6ヶ月目に癌死した。

EGFR 遺伝子変異検索

症例1では髄液検体より PNA-LNA PCR clamp 法に

て exon 21 点変異 (L858R) を、症例2では髄液検体より PNA-LNA PCR clamp 法とシーケンス法を併用して exon 19 の欠失 (L747-T751 deletion) を、症例3では肺組織検体より PNA-LNA PCR clamp 法にて exon 21 点変異 (L858R) を検出した (Figure 5)。

考察

肺癌に伴う髄膜癌腫症は肺癌全体の1.4%に認められ、小細胞癌の4.7%、腺癌の1.5%、扁平上皮癌の0.2%に合併し、その生前診断は約7割と報告されている。² 髄膜癌腫症の臨床症状は頭痛、嘔気などの髄膜刺激症状の他に、脳神経症状や精神症状を呈し、無治療の場合4~6週で死亡し脳実質内転移よりも予後不良である。¹

髄膜癌腫症の画像診断に頭部MRI画像が用いられ、特に造影T1強調画像または造影FLAIR像が有用で、脳表と脳溝に沿って造影剤による髄膜増強効果が認められる。これは髄膜癌腫症で生じる高蛋白質成分が高信号を呈するためである。2次的な変化として脳溝の消失、不明瞭な脳回、より重症化すれば水頭症や虚血性変化が認められる。³

髄膜癌腫症の診断のために腰椎穿刺を行っても、単回の穿刺による細胞診の陽性率は約50%であり偽陰性率が高い。¹ 造影頭部MRIでの画像診断の診断感度は60~70%であり、単回の腰椎穿刺による診断率よりも高く、検査も簡便であるため髄膜癌腫症の検出だけでなく経過観察にも有用である。³

分子標的治療薬であるEGFR-TKIsが転移性脳腫瘍に奏効した例は国内外で報告されている。Chiuらの報告⁴

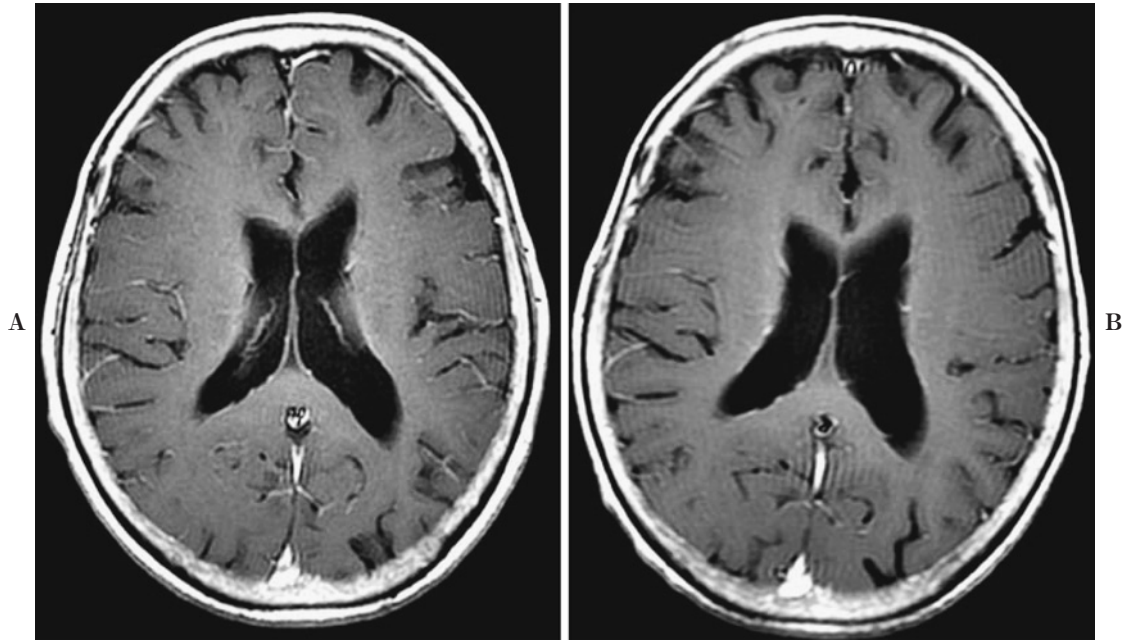


Figure 4. Enhanced brain MRI (Case 3). **A:** At onset of malignant meningitis. There was slight enhancement of leptomeningeal disseminations on the surface of the cerebral fissure. **B:** After administration of gefitinib. There was not progression of leptomeningeal disseminations for 5 months.

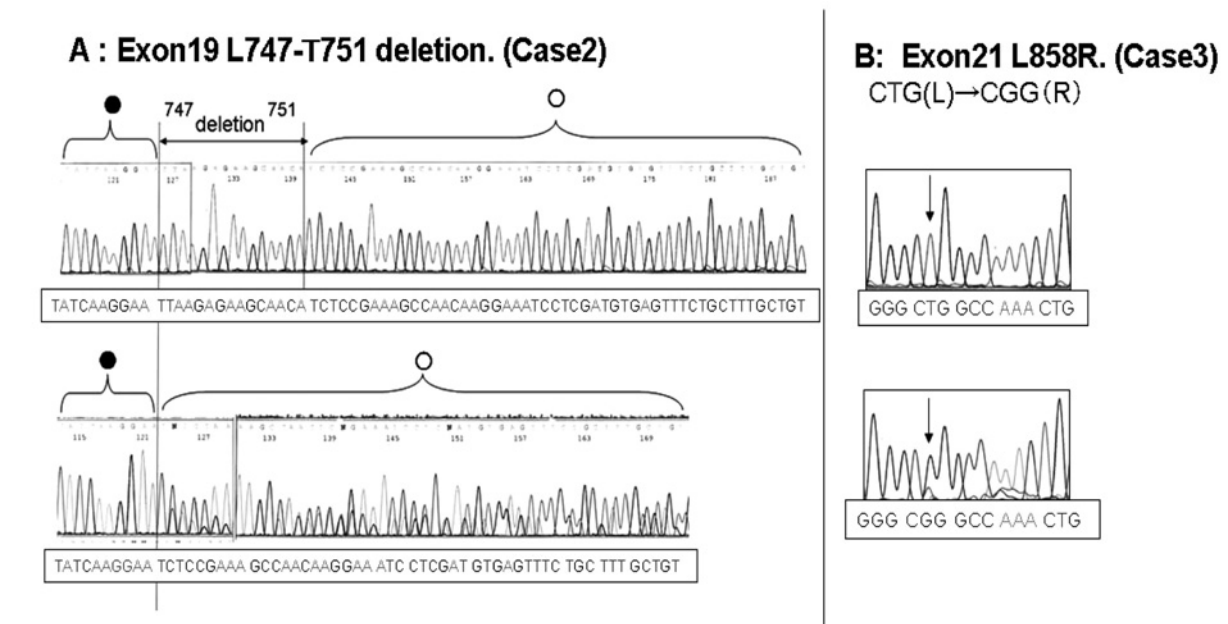


Figure 5. Sequencing of EGFR gene from their samples (Case 2, 3). **A:** It shows exon19 L747-T751 deletion. Sampling from CSF in Case 2. **B:** It shows exon21 L858R point mutation. Sampling from lung tissue in Case 3.

によると、 gefitinib は非小細胞肺癌の脳転移病巣にも有効(奏効率 33.3%， 病勢制御率 63.2%)で、 無増悪生存期間中央値は 5.0 ヶ月、 生存期間中央値は 9.9 ヶ月であり、 頭蓋内と頭蓋外で有効率および生存期間に差はなく、 またその効果は皮膚障害と関連した。 また、 Ceresoli ら⁵ は脳転移がある非小細胞肺癌患者 41 例に対して gefit-

inib の単剤投与を行った前向き研究で、 脳転移に対しても gefitinib は有効(奏効率 10%， 病勢制御率 27%)であることを報告した。 そして無再発生存期間は 3 ヶ月で、 生存期間は 5 ヶ月であり、 performance status 良好例や全脳照射を前もって施行した症例、 腺癌症例はさらに予後が良かった。⁵

自験例のような髄膜癌腫症での奏効例の報告は、転移性脳腫瘍例の奏効例と比べて少ないものの、国内外で少数例が報告されている。^{6,8} なかには本例同様に1年以上生存した例も含まれる。gefitinibが奏効した後に耐性を示し、erlotinibへ変更したことで再び奏効した髄膜癌腫症は、検索し得た範囲で著者例が世界で最初の報告である。

EGFR-TKIsの中脳神経系への移行についてヒトを対象とした基礎データはない。ラットにおける定量的オートラジオグラフィでの検討では、脳・脊髄への移行性は悪く、血中濃度の1/3から1/5で推移したとされる。⁹ また、正常ラットの脳への移行は少ないが、脳腫瘍のラットモデルでは移行が良く、¹⁰ 低分子のgefitinibなどのEGFR-TKIは血液脳関門を通過できるとする報告がある。¹¹ ヒトではJackmanらがCSF中のgefitinib濃度を測定し、投与量が増加するとともにCSF中のgefitinib濃度が上昇し脳転移巣が縮小した症例を報告しているが、治療効果がみられた投与量は750 mg/dayからであった。¹²

HidalgoらやRansonらはerlotinib 150 mg/dayの投与量は換算するとgefitinib 700 mg/day以上に相当すると報告している。^{13,14} 自験例の1例目はgefitinib 250 mg/dayが耐性を示した後にerlotinib 150 mg/dayに変更し、再び効果が得られた。その理由は髄膜癌腫症の増悪で血液脳関門の透過性が高まったことに加え、erlotinib 150 mg/dayの場合はgefitinib 250 mg/dayに比べCSF中への移行が良く、十分な治療域に達する薬物濃度が得られたからと考えられる。

髄液でのPCR法によるEGFR遺伝子変異の検索はEGFR-TKIsの治療効果の予測に有用で、本例を含め世界で3例報告されている。しかもPCR法を用いた場合、EGFR変異検出の感度はきわめて良好で、わずか0.5 mlの髄液検体で細胞診陰性例から変異が検出できた報告もある。¹⁵

EGFR遺伝子変異の有無とEGFR-TKIsの奏効との関連については多くの報告があり、変異を有する例では髄膜癌腫症に対する効果も期待できると考えられる。

結 語

肺腺癌の髄膜癌腫症に対してgefitinibやerlotinibが奏効した3症例を経験した。予後がきわめて不良とされてきた髄膜癌腫症であるが、EGFR-TKIsが奏効する例では1年を超える長期生存が得られる場合がある。EGFR遺伝子変異陽性例では髄膜癌腫症に対してもEGFR-TKIsが有用であることが示唆された。

REFERENCES

- Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev.* 1999;25:103-119.
- 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.
- Tsuchiya K, Katase S, Yoshino A, Hachiya J. FLAIR MR imaging for diagnosing intracranial meningeal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:1585-1588.
- Chiu CH, Tsai CM, Chen YM, Chiang SC, Liou JL, Perng RP. Gefitinib is active in patients with brain metastases from non-small cell lung cancer and response is related to skin toxicity. *Lung Cancer.* 2005;47:129-138.
- Ceresoli GL, Cappuzzo F, Gregorc V, Bartolini S, Crinò L, Villa E. Gefitinib in patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer: a prospective trial. *Ann Oncol.* 2004;15:1042-1047.
- 後藤功一. 原発巣以外に奏効した症例. *がん分子標的治療.* 2005;3(Suppl):44-67.
- Kim MK, Lee KH, Lee JK, Choi JH, Hyun MS. Gefitinib is also active for carcinomatous meningitis in NSCLC. *Lung Cancer.* 2005;50:265-269.
- Choong NW, Dietrich S, Seiwert TY, Tretiakova MS, Nallasura V, Davies GC, et al. Gefitinib response of erlotinib-refractory lung cancer involving meninges--role of EGFR mutation. *Nat Clin Pract Oncol.* 2006;3:50-57.
- イレッサ錠250に関する資料 (アストラゼネカ資料).
- Rich JN, Reardon DA, Peery T, Dowell JM, Quinn JA, Penne KL, et al. Phase II trial of gefitinib in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol.* 2004;22:133-142.
- Halatsch ME, Schmidt U, Behnke-Mursch J, Unterberg A, Wirtz CR. Epidermal growth factor receptor inhibition for the treatment of glioblastoma multiforme and other malignant brain tumours. *Cancer Treat Rev.* 2006;32: 74-89.
- Jackman DM, Holmes AJ, Lindeman N, Wen PY, Kesari S, Borras 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.
- 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.
- Ranson M, Hammond LA, Ferry D, Kris M, Tullo A, Murray PI, et al. ZD1839, a selective oral epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, is well tolerated and active in patients with solid, malignant tumors: results of a phase I trial. *J Clin Oncol.* 2002;20:2240-2250.
- Kanaji N, Bandoh S, Nagamura N, Kushida Y, Haba R, Ishida T. Significance of an epidermal growth factor receptor mutation in cerebrospinal fluid for carcinomatous meningitis. *Intern Med.* 2007;46:1651-1655.