

CASE REPORT

ゲフィチニブ内服中に増悪した癌性髄膜炎に対して、エルロチニブが奏効した肺腺癌の1例

渡辺恭孝¹・工藤史明¹・白石 守¹・
三輪千尋¹・松本建志²・小山信一郎¹

A Case of Lung Adenocarcinoma Which Developed Carcinomatous Meningitis During Gefitinib Treatment, Improving After Switching to Erlotinib

Yasutaka Watanabe¹; Fumiaki Kudo¹; Mamoru Shiraishi¹;
Chihiro Miwa¹; Kenji Matsumoto²; Shinichiro Koyama¹

¹Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Japan;

²Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Saitama Citizens Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Therapy for carcinomatous meningitis due to lung cancer has not been established. We experienced a case of lung adenocarcinoma that developed carcinomatous meningitis during gefitinib treatment and improved after changing the medication to erlotinib. **Case.** The patient was a 69-year-old male who underwent thoracoscopic right lower lobectomy for lung adenocarcinoma with an epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation. The pathological staging was IA (pT1N0M0). Multiple bone metastases developed 19 months after surgery. Systemic chemotherapy was initiated, then stopped after only one course due to the patient's request. The patient complained of a headache 23 months after undergoing surgery and was diagnosed as having carcinomatous meningitis. He was prescribed gefitinib, and the headache and radiologic findings of multiple bone metastases improved. Four months after the initiation of gefitinib treatment; however, the headache and disorientation reappeared. The findings of contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and a lumbar cerebrospinal fluid (CSF) examination confirmed the diagnosis of carcinomatous meningitis. Gefitinib was changed to erlotinib, and the patient's symptoms and MRI and CSF findings markedly improved. **Conclusions.** This case suggests that erlotinib is effective in cases of recurrence in the central nerve system in patients with lung cancer and EGFR mutations receiving gefitinib treatment.

(JLCC. 2013;53:114-120)

KEY WORDS — Lung adenocarcinoma, Carcinomatous meningitis, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, Erlotinib, Gefitinib

Reprints: Yasutaka Watanabe, Division of Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University, 1-847 Amanuma-cho, Omiya-ku, Saitama-shi, Saitama 330-8503, Japan (e-mail: yasuyasu@omiya.jichi.ac.jp).

Received October 22, 2012; accepted March 11, 2013.

要旨 — **背景.** 肺癌の癌性髄膜炎に対する確立した治療法はない。今回我々は、ゲフィチニブ投与中の肺癌の癌性髄膜炎増悪に対してエルロチニブへの変更が有効だった1例を経験したため、報告する。**症例.** 69歳男性、肺腺癌 (pT1N0M0, pStage IA, 上皮成長因子受容体遺伝子変異陽性) で、胸腔鏡下右下葉切除術を施行した。

術後1年7カ月後に多発骨転移を認め、化学療法を開始したが、患者都合により中止となった。術後1年11カ月後に頭痛を主訴とした癌性髄膜炎を発症し、ゲフィチニブによる治療を行い、頭痛は改善した。ゲフィチニブ開始4カ月後の画像では多発骨転移も改善が見られた。しかし、頭痛や見当識障害などの症状が再度出現したため、

¹自治医科大学附属さいたま医療センター総合医学第一講座呼吸器科；²さいたま市民医療センター呼吸器科。

別刷請求先：渡辺恭孝，自治医科大学附属さいたま医療セン

ター総合医学第一講座呼吸器科，〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847 (e-mail: yasuyasu@omiya.jichi.ac.jp)。

受付日：2012年10月22日，採択日：2013年3月11日。

頭部 MRI や髄液検査を施行した。その結果、癌性髄膜炎の再増悪と診断し、ゲフィチニブからエルロチニブに変更した。臨床症状、頭部 MRI や髄液検査所見も改善した。
結論、ゲフィチニブ投与中の上皮成長因子受容体遺伝子

変異陽性肺癌の中枢神経系のみ転移増悪に対して、エルロチニブへの変更が有効である可能性がある。

索引用語——肺腺癌、癌性髄膜炎、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬、エルロチニブ、ゲフィチニブ

はじめに

肺癌において脳は高率に転移を起こす臓器であり、非小細胞肺癌患者の約 58% で中枢神経系病変を生じると報告されている。¹ さらに癌性髄膜炎については肺癌患者の 5~18% の頻度で見られ、組織型では腺癌が最も多い。² 癌性髄膜炎については有効な治療法は確立されておらず、実際に標準的な肺癌の治療に用いられるプラチナ製剤などの抗癌剤の全身投与では、中枢神経病変へ十分な効果を得ることは難しいと考えられている。³ しかし、近年上皮成長因子受容体 (EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌については、EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) が著効するという報告が見られてきた。⁴ 今回我々は、EGFR 遺伝子変異陽性の癌性髄膜炎に対して、当初ゲフィチニブ内服が奏効し、さらに癌性髄膜炎のみが悪化した時点でエルロチニブ内服に変更することで所見の改善を認めた肺腺癌の 1 例を経験したため、文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：69 歳、男性。

主訴：頭痛、見当識障害。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：20 本×48 年。粉塵吸入歴なし。

現病歴：検診で胸部異常陰影を指摘され、精査の結果、肺腺癌と診断され、胸腔鏡下右下葉切除術が施行された (pT1N0M0, pStage IA, EGFR mutation 陽性：exon 21 mutation, L858R)。術後 5 カ月目より緩徐に血清 CEA 値の上昇傾向を認め、術後 1 年 7 カ月後に経過観察で施行された PET-CT で多発骨転移を指摘され、術後再発と診断された (Figure 1a)。シスプラチンとビノレルビンによる化学療法を開始したが、患者都合により 1 コースのみで終了となった。術後 1 年 11 カ月後より食欲低下、頭痛が出現した。頭部 MRI 所見では小脳脳溝に造影効果を認め、髄液検査では class IIIb の atypical cell が検出された。癌性髄膜炎の診断でゲフィチニブの投与を開始した。食欲低下、頭痛などの症状は改善し、血清 CEA 値も減少したが、ゲフィチニブ開始 2 カ月後より血清 CEA 値は再度上昇、ゲフィチニブ開始 4 カ月後からは頭痛が再度出現し、見当識障害が見られるようになった。PET-CT

を施行したが、以前より指摘されていた骨転移巣への集積は減少し、新たな転移を示唆する所見はなかった (Figure 1b)。しかし、中枢神経病変の再燃を疑い、入院となった。

入院時現症：身長 158.0 cm, 体重 36.5 kg, 体温 36.4°C, 脈拍 72/分・整, 血圧 93/49 mmHg, SpO₂ 99% (室内気吸入下), 眼球結膜に貧血・黄疸なし, 表在リンパ節は触知せず, 呼吸音で crackles は聴取せず, 心雑音なし。腹部に圧痛なし。背部にゲフィチニブ内服時に生じた淡紅色小丘疹あり。下腿浮腫なし。神経学的所見では明らかな巣症状はなかったが、時間や場所などの見当識障害があり、新長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) は 7 点であった。

入院時検査所見：血液検査では血算は正常、一般生化学所見でも特記すべき異常所見は指摘されなかった。腫瘍マーカーは血清 CEA 値が 198.3 ng/ml と高値であった。髄液検査 (Table 1) は、初圧 12 cm H₂O, 細胞数 17/μl (単核球 16), 蛋白 78.7 mg/dl, 糖 31 mg/dl, LDH 106 IU/l。細胞診で class V の腺癌と診断された。

入院時画像所見：頭部造影 MRI では小脳を中心として脳溝や脳表は脳全体で造影効果を呈していた。脳実質内には明らかな転移の所見は認めなかった (Figure 2a)。

経過：本症例の治療内容と CEA 値の推移を Figure 3 に示す。癌性髄膜炎の診断でエルロチニブ 150 mg/日の内服を開始したところ、頭痛は速やかに消失した。また、徐々に見当識障害も改善し、1 カ月後には完全に消失し、HDS-R も 28 点まで改善した。血清 CEA 値も治療開始後 28 日目で 58.3 ng/ml へと低下した。治療開始後 30 日目に施行した頭部造影 MRI では脳溝や脳表の造影効果が消失していた (Figure 2b)。同日施行した髄液検査では細胞数は 1/μl まで減少し、蛋白も 20.6 mg/dl と減少した (Table 1)。治療開始後 33 日目に退院し、以後は外来で経過観察となった。ゲフィチニブによる皮疹の悪化を認めず、エルロチニブの副作用については Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0 で grade 1 の爪脱落と皮疹のみで、特に他の有害事象は見られなかった。しかしながら、治療開始 8 カ月後に軽度の頭痛が出現した。血清 CEA、髄液中蛋白、細胞数、LDH の変化を認めなかったが、細胞診で class V が検出され、進行と判断した。エルロチニブを中止し、中止後 2 日目

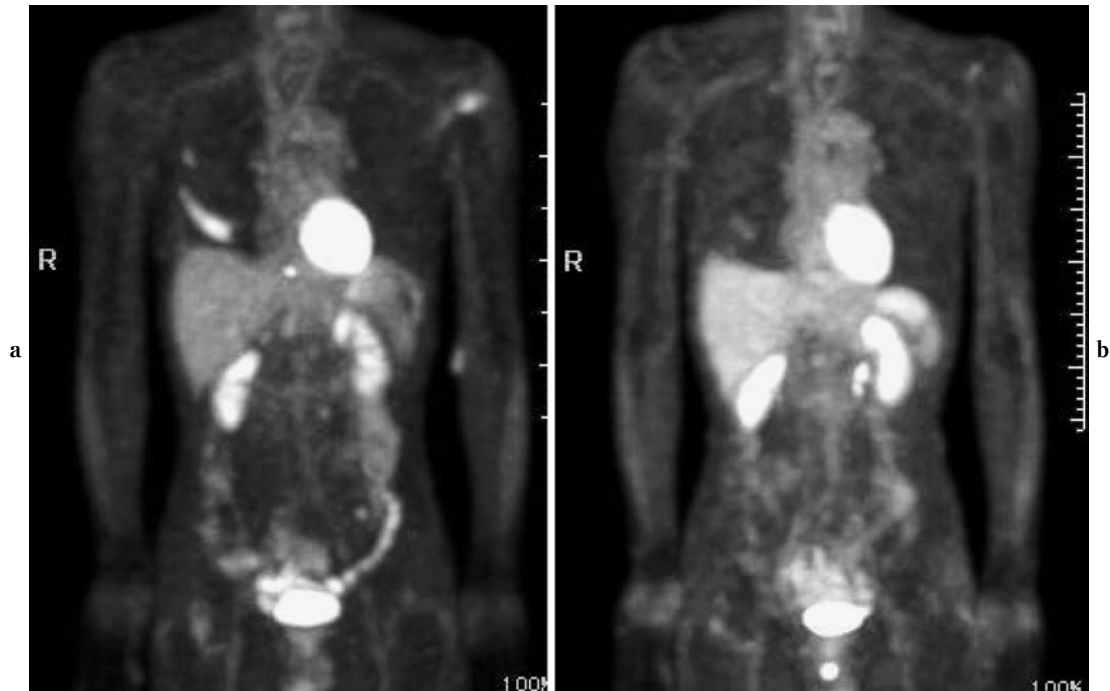


Figure 1. Positron-emission tomography combined with integrated computed tomography (PET-CT). **a.** PET-CT obtained 19 months after the operation showed accumulation (maximum standardized uptake value: 4.2) in the right fourth rib and tenth thoracic vertebrae matched with the finding of bone metastases. **b.** PET-CT obtained four months after gefitinib treatment showed decreased accumulation of bone metastases with no new lesions.

Table 1. Lumbar Cerebrospinal Fluid Examination Findings Before and After Erlotinib Treatment

Cerebrospinal fluid	Before treatment	1 month after treatment	8 months after treatment	9 months after treatment
Protein (mg/dl)	78.7	20.6	22.3	38.3
Glucose (mg/dl)	31	55	60	40
CEA (ng/ml)	No data	27.5	53.8	No data
Cell count	50/3	4/3	6	20
Monocyte	48	4	5	17
Macrophage	2	0	0	1
LDH (IU/l)	106	18	21	59
Cytology	Positive	Negative	Positive	No data

よりカルボプラチンとパクリタキセル、ペバシズマブによる治療を開始した。開始後2週間目のHDS-Rは21点から17点と悪化を認め、頭痛の増強と髄液所見の悪化も見られたことから、化学療法を中止し、本人と相談して、中止後26日目よりエルロチニブを再開した。再開後10日目でHDS-Rは25点と改善した。しかし、再開2カ月後の時点では食欲低下、頭痛、見当識障害の悪化が認められ、エルロチニブは継続したが症状は徐々に悪化し、再開4カ月後、エルロチニブ開始後397日目に死亡と

なった。

考察

本症例は、術後に癌性髄膜炎、転移性骨腫瘍として再発したEGFR遺伝子変異陽性の肺腺癌にゲフィチニブ内服が著効し、さらに癌性髄膜炎のみが悪化し、エルロチニブ内服変更の効果が見られた1例である。肺癌の癌性髄膜炎については有効な治療法は確立されていない。標準的な肺癌の治療に用いられるプラチナ製剤などの抗

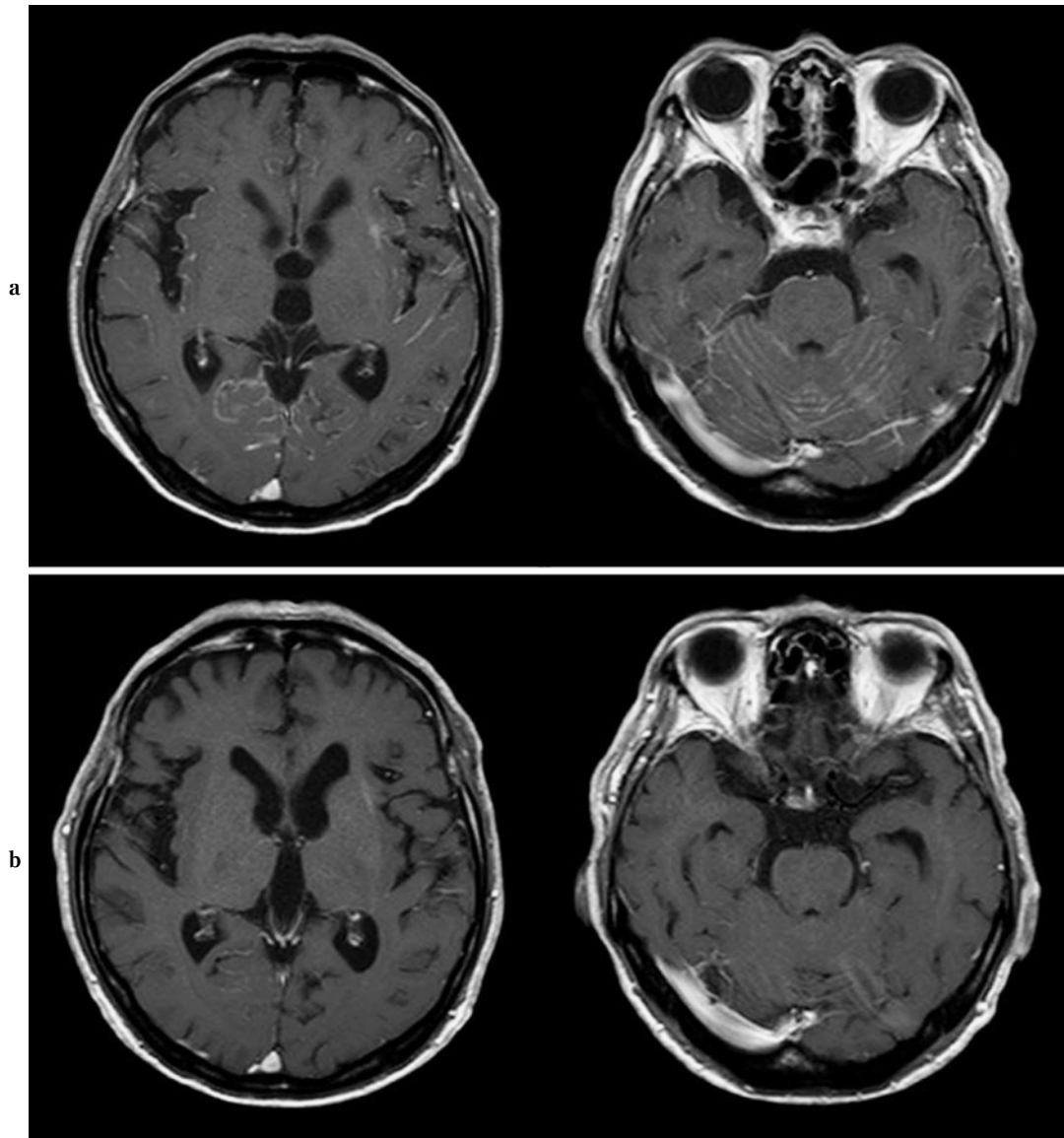


Figure 2. Gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. **a.** Contrast-enhanced MRI of the brain obtained before the initiation of erlotinib treatment revealed enhancement on the brain surface and in the sulcus. **b.** Contrast-enhanced MRI of the brain obtained one month after the initiation of erlotinib treatment revealed the disappearance of the enhanced lesions.

癌剤の全身投与では、十分な効果を得ることは難しいと考えられている。³ その原因として、血液脳関門により抗癌剤の中樞神経組織への移行性が乏しいことが挙げられる。例えばシスプラチンにおいては、サルによる動物実験では1.5%程度、またヒトの神経膠腫患者による検討では、腫瘍による血液脳関門の破壊が想定されるにもかかわらず7%程度しか髄液に移行しないと報告されている。⁵ しかし、最近になってEGFR遺伝子変異陽性肺癌の中樞神経病変に対して、EGFR-TKIによる治療が奏效するとの報告がされるようになった。⁴ EGFR-TKIなど

の受容体に拮抗することで薬理作用を発揮するような分子標的薬は、標的組織での濃度に依存して効果を発揮することが知られているが、実際にEGFR-TKIの髄液移行性についてヒト健常者で詳細を検討した報告はなく、動物実験や症例報告などからはエルロチニブやゲフィチニブの髄液移行性は3~7%程度と推測されており、⁶ 一般的な抗癌剤との比較で同等もしくはやや優れている程度である。しかし、髄液中では薬物に結合する蛋白の濃度が血漿中と比較して大幅に低く、特に分子標的薬では移行した薬物のほとんどが組織移行性を持つ遊離型の状態

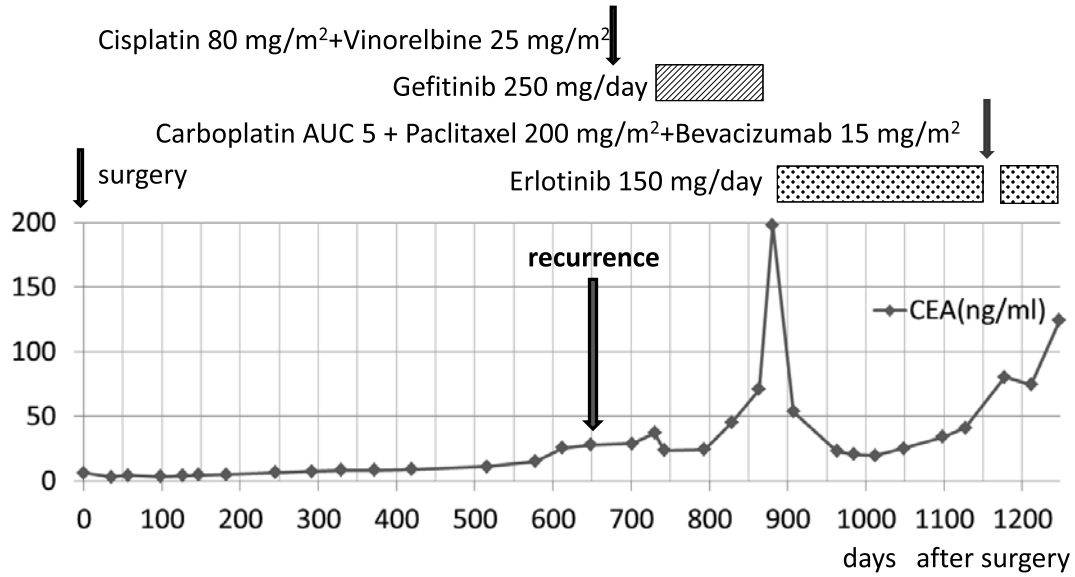


Figure 3. Clinical course.

Table 2. Case Reports of Patients with Lung Adenocarcinoma Who Developed Central Nervous System Metastases During Gefitinib Treatment That Improved After Changing to Erlotinib Treatment

Case	References	Age	Sex	Smoking	EGFR mutation	The duration from initial diagnosis to the occurrence of central nervous system metastases (months)	Combination therapy for central nervous system metastases	Clinical response of initial gefitinib treatment	Clinical response after changing to erlotinib	The survival duration from initiation of erlotinib (days)
#1	4	45	F	Non-smoker	Exon 19 deletion	4	MTX IT, WBRT	SD	PR	198+
#2	4	45	F	Non-smoker	NA	21	MTX IT, WBRT	PR	PR	ND (still alive)
#3	8	81	M	NA	Exon 19 deletion	9	No	CR	PR	178
#4	8	63	F	NA	Exon 19 deletion	17	No	PR	SD	247
#5	8	58	F	NA	Exon 21 L858R	3	No	SD	SD	60
#6	8	60	F	NA	Exon 19 deletion	40	No	SD	PR	530
#7	8	64	M	NA	NA	6	No	PR	PR	88
#8	8	60	F	NA	Exon 21 L858R	8	No	NA	SD	15
#9	8	61	F	NA	Exon 19 deletion	12	No	CR	NA	23
#10	9	57	M	Smoker	Exon 19 deletion	68	Surgery	PD	PR	189+
#11	9	54	F	Non-smoker	Exon 19 deletion	18	No	PR	PD	26+
#12	10	60	M	Non-smoker	Exon 19 deletion	36	WBRT	PR	PR	60+
#13	11	70	F	Non-smoker	Exon 19 deletion	30	Gamma knife	PR	PR	240+
#14	11	58	F	Non-smoker	Exon 21 L858R	56	Gamma knife	PR	PR	150+
#15	12	58	F	NA	Exon 21 L858R	30	WBRT	PR	PR	180+
#16	Our case	69	M	Smoker	Exon 19 deletion	21	No	SD	PR	396

Abbreviations: M, male; F, female; NA, not available; MTX, methotrexate; IT, intrathecal injection; WBRT, whole brain radiation therapy; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease; ND, no data.

で存在するとされ、標的組織での濃度は相対的に増加し、抗腫瘍効果を得ることができるものと考えられている。⁶

今回報告した症例では、ゲフィチニブからエルロチニブへの切り替えを行うことで中枢神経系病変の改善が認められた。Kairaらは、非小細胞肺癌に対してゲフィチニブで progressive disease (PD) となった後にエルロチニブに変更した既報告の pooled analysis を行い、partial response (PR) 9.9%、stable disease (SD) 18.9%、PD 70.8% と報告⁷しており、全身状態が良好の状態では通常は細胞障害性抗腫瘍剤を選択するべきであるが、前述のように一般的な抗腫瘍剤の中枢神経病変への治療効果は期待できない。しかし、中枢神経系病変にのみ限定すると、ゲフィチニブからエルロチニブへの変更が有効であった報告は本症例を含め 16 例あり (Table 2)、^{4,8-12} これらについては出版バイアスの影響も考慮しなければならないが、症例はその全てが腺癌で、不明の 2 例を除いた 14 例で EGFR 遺伝子変異を有していた。本症例も EGFR 遺伝子変異陽性腺癌と同様の背景を有し、ゲフィチニブによる初回治療効果は PR で、PD 後にエルロチニブへの変更を選択し、有効であった。ゲフィチニブとエルロチニブは基本的に薬剤の分子構造は異なり、EGFR への親和性はエルロチニブの方がより高いとされるが、その髄液移行性、作用機序には大きな差異はないと考えられている。しかし、ゲフィチニブからエルロチニブへの変更が有効であった理由について、ゲフィチニブは IDEAL 1, 2 試験の結果を受け推奨投与量が最大耐用量 (MTD) の 1/3 程度に設定されているのに対し、エルロチニブでは MTD とほぼ同量に設定されたため、ゲフィチニブと比較するとエルロチニブは約 8 倍高い血中濃度曲線下面積 (AUC) 値を得ることができる。¹³ 実際に髄液中での動態を両者で比較した試験はないが、相対的に高いエルロチニブの血中濃度が、特に移行性の乏しい中枢神経病変に対して有利に働いた可能性があると考えられた。

さらに、ゲフィチニブ投与中に中枢神経病変をきたした場合に、投与量を増加することで中枢神経病変の改善を認めたとの報告や、EGFR 遺伝子変異陽性などの良好な予測因子を持つ 11 例の癌性髄膜炎の検討でも、ゲフィチニブ使用 2 例では標準用量より増量して効果が認められたとの報告⁴があり、本症例では保険診療上の問題でゲフィチニブの増量は行わなかったが、これらの報告も原発巣と中枢神経組織病変の組織中の濃度差から、治療効果に差が出ていた可能性をさらに支持するものと考えられた。

また最近では、画像上 PD であっても EGFR-TKI の投与中止により急激に病勢が進行する症例 (disease flare) があるとの報告¹⁴や、病勢進行後も EGFR-TKI を継続して化学療法を上乘せした群が、EGFR-TKI を中

止し化学療法に切り替えた群より生存が延長した、いわゆる “beyond PD” についての報告¹⁵がある。本症例も神経症状の悪化から PD と判断され、エルロチニブを中止し化学療法を行い、さらに神経症状が悪化し、エルロチニブの再開により神経症状が改善を認めた経過があり、disease flare を起こすような症例や beyond PD 症例での EGFR-TKI の継続の有効性が示唆された。

本症例は他の同様の症例の報告との検討から、腺癌、EGFR 遺伝子変異陽性などの共通点が認められ、これらはいずれも EGFR-TKI が奏効しやすい集団というのみで、効果判定の予測に寄与するものではないが、本症例のようにゲフィチニブ投与により、中枢神経病変以外の腫瘍のコントロールが良好な症例においては、耐性遺伝子の出現ではなく、血漿と中枢神経系との EGFR-TKI の濃度差に起因した再発の可能性があり、エルロチニブに変更し良好な効果を得ることができる可能性が示唆された。

結 語

ゲフィチニブ投与中の EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌による癌性髄膜炎の再発に対しては、中枢神経系以外の病変がコントロールされている場合にエルロチニブ変更が有効である可能性が示唆されたが、報告はまだまだ少なく、さらなる症例の集積が必要と思われる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Cho LC, Dowell JE, Garwood D, Spangler A, Choy H. Prophylactic cranial irradiation with combined modality therapy for patients with locally advanced non-small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 2005;32:293-298.
2. Hammerer V, Pauli G, Quoix E. Retrospective study of a series of 26 carcinomatous meningitis secondary to lung cancer. *Bull Cancer*. 2005;92:989-994.
3. Kim DY, Lee KW, Yun T, Park SR, Jung JY, Kim DW, et al. Comparison of intrathecal chemotherapy for leptomeningeal carcinomatosis of a solid tumor: methotrexate alone versus methotrexate in combination with cytosine arabinoside and hydrocortisone. *Jpn J Clin Oncol*. 2003;33:608-612.
4. Yi HG, Kim HJ, Kim YJ, Han SW, Oh DY, Lee SH, et al. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) are effective for leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer patients with sensitive EGFR mutation or other predictive factors of good response for EGFR TKI. *Lung Cancer*. 2009;65:80-84.
5. Nakagawa H, Fujita T, Kubo S, Tokiyoshi K, Yamada M, Kanayama T, et al. Difference in CDDP penetration into CSF between selective intraarterial chemotherapy in patients with malignant glioma and intravenous or intracarotid administration in patients with metastatic brain

- tumor. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1996;37:317-326.
6. Meany HJ, Fox E, McCully C, Tucker C, Balis FM. The plasma and cerebrospinal fluid pharmacokinetics of erlotinib and its active metabolite (OSI-420) after intravenous administration of erlotinib in non-human primates. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;62:387-392.
 7. Kaira K, Naito T, Takahashi T, Ayabe E, Shimoyama R, Kaira R, et al. Pooled analysis of the reports of erlotinib after failure of gefitinib for non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2010;68:99-104.
 8. Katayama T, Shimizu J, Suda K, Onozato R, Fukui T, Ito S, et al. Efficacy of erlotinib for brain and leptomeningeal metastases in patients with lung adenocarcinoma who showed initial good response to gefitinib. *J Thorac Oncol.* 2009;4:1415-1419.
 9. 國政 啓, 吉岡弘鎮, 岩破将博, 西山明宏, 生方 智, 石田 直. ゲフィチニブ内服中に発症した中枢神経病変に対しエルロチニブへの変更が奏効した非小細胞肺癌の2症例. 日呼吸会誌. 2010;48:166-171.
 10. 藤倉雄二, 森島祐子, 太田恭子, 大塚茂男, 本間晋介, 栗島浩一, 他. ゲフィチニブ耐性癌性髄膜炎に対してエルロチニブが奏効した非小細胞肺癌の1例. 日呼吸会誌. 2010;48:391-396.
 11. 益田 武, 福原和秀, 吉田 敬, 中野喜久雄, 大森謙一, 谷山清己. 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. 肺癌. 2009;49:207-213.
 12. 木田陽子, 秦 明登, 加地玲子, 富井啓介, 片上信之, 石原享介. 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. 肺癌. 2009;49:461-466.
 13. Yamamoto N, Horiike A, Fujisaka Y, Murakami H, Shimoyama T, Yamada Y, et al. Phase I dose-finding and pharmacokinetic study of the oral epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor Ro 50-8231 (erlotinib) in Japanese patients with solid tumors. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2008;61:489-496.
 14. Chaft JE, Oxnard GR, Sima CS, Kris MG, Miller VA, Riely GJ. Disease flare after tyrosine kinase inhibitor discontinuation in patients with EGFR-mutant lung cancer and acquired resistance to erlotinib or gefitinib: implications for clinical trial design. *Clin Cancer Res.* 2011;17:6298-6303.
 15. Maruyama R, Wataya H, Seto T, Ichinose Y. Treatment after the failure of gefitinib in patients with advanced or recurrent non-small cell lung cancer. *Anticancer Res.* 2009;29:4217-4221.