

CASE REPORT

ゲフィチニブ耐性癌性髄膜炎に対し、エルロチニブが用量依存性に奏効した肺腺癌の1例

矢島剛洋¹・神宮大輔¹・生方 智¹・渡辺 洋¹

A Case of Lung Adenocarcinoma with Gefitinib-resistant Carcinomatous Meningitis Exhibiting the Dose-dependent Effects of Erlotinib

Takehiro Yajima¹; Daisuke Jingu¹; Satoshi Ubukata¹; Hiroshi Watanabe¹

¹Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** We herein report a case of lung adenocarcinoma with gefitinib-resistant carcinomatous meningitis exhibiting dose-dependent effects of erlotinib. **Case.** A 68-year-old non-smoking female was diagnosed with lung adenocarcinoma, cT1bN3M1b, cStage IV and found to be positive for an epidermal growth factor receptor gene mutation (Exon 21: L858R). She was treated with gefitinib and achieved a partial response (PR). Although the CEA level gradually became elevated after 10 months of treatment, we continued the gefitinib therapy because no lesions were classified as demonstrating progressive disease (PD). The patient was subsequently admitted to our hospital due to vomiting and anorexia. The spinal fluid displayed an increased protein level and decreased glucose level, whereas no CEA elevation or atypical cells were observed. Brain MRI showed findings indicative of brain metastasis, with meningeal dissemination in the basal ganglia. Therefore, we comprehensively diagnosed the patient with carcinomatous meningitis and changed the treatment regimen from 250 mg of daily gefitinib to 150 mg of daily erlotinib. Within one week, her symptoms improved and the CEA level declined. However, we again decreased the daily dose of erlotinib from 150 mg to 100 mg due to a severe rash. Unfortunately, her headache worsened and the CEA level again became elevated; therefore, we increased the dose to 125 mg and 150 mg, after which the patient's symptoms improved and the CEA level decreased. **Conclusions.** This case suggests that adequate treatment with erlotinib improves carcinomatous meningitis in patients resistant to gefitinib.

(JLCC. 2014;54:806-811)

KEY WORDS — Erlotinib, Gefitinib, Lung adenocarcinoma, Carcinomatous meningitis, Epidermal growth factor receptor gene mutation

Reprints: Takehiro Yajima, Department of Respiratory Medicine, Saka General Hospital, 16-5 Nishiki-cho, Shiogama-shi, Miyagi 985-0024, Japan (e-mail: conver_stey92@yahoo.co.jp).

Received June 25, 2014; accepted August 29, 2014.

要旨 — **背景.** 癌性髄膜炎に対してゲフィチニブからエルロチニブへの変更が奏効し、かつ、用量依存性の効果が見られた症例を経験したので報告する. **症例.** 68歳女性、非喫煙者。肺腺癌 cT1bN3M1b, EGFR 遺伝子変異陽性(Exon 21: L858R)であり、初回治療としてゲフィチニブが投与され PR で経過していた。投与開始10ヶ月目より CEA 増加傾向が見られたが PD と判定する病変はなく、ゲフィチニブが継続されていた。12ヶ月目に頭

痛、嘔吐、食欲不振があり入院した。髄液検査では CEA 増加はなく細胞診は陰性だったが、蛋白上昇、糖低下が見られた。頭部 MRI で左基底核に脳転移、脳表の高信号所見があり、総合的に癌性髄膜炎と判断した。エルロチニブ 150 mg に変更したところ速やかに症状は軽快し、CEA も減少した。しかし、重度の皮疹のためエルロチニブを 100 mg に減量したところ、頭痛などの症状は増悪し、CEA も再び増加した。エルロチニブを 100→125→

¹宮城厚生協会坂総合病院呼吸器内科。

別刷請求先：矢島剛洋，宮城厚生協会坂総合病院呼吸器内科，〒985-0024 宮城県塩竈市錦町16番5号(e-mail: conver_stey92@

yahoo.co.jp)。

受付日：2014年6月25日，採択日：2014年8月29日。

150 mg と漸増したところ自覚症状や CEA は改善した。
結論. ゲフィチニブ耐性後でもエルロチニブを十分量投与することで、癌性髄膜炎に対する治療効果が期待され

る可能性が示唆された。

索引用語——エルロチニブ, ゲフィチニブ, 肺腺癌, 癌性髄膜炎, EGFR 遺伝子変異

背景

上皮増殖因子受容体 (epidermal growth factor receptor: EGFR) チロシンキナーゼ阻害剤 (EGFR-tyrosine kinase inhibitor: EGFR-TKI) であるゲフィチニブの登場により、EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌患者の予後は極めて改善した。一方で、ゲフィチニブ投与中に中枢神経系の転移が認められ、治療に難渋することもしばしば報告されている。近年では、ゲフィチニブからエルロチニブに変更して奏効した症例が複数報告されており、ゲフィチニブとエルロチニブの力価の違いや髄液移行性、耐性遺伝子の獲得などが癌性髄膜炎に対する効果の違いに関係しているのではないかと推測されている。しかし、エルロチニブの投与量によって癌性髄膜炎が増悪と寛解を示した症例は、我々の調べた限りではまだ報告されていない。今回我々は、癌性髄膜炎に対してゲフィチニブからエルロチニブへの変更が奏効し、かつ、エルロチニブが用量依存性の効果を示した 1 例を経験したので報告する。

症例

症例：68 歳、女性。
 主訴：頭痛、嘔吐。
 既往歴：特記事項なし。
 嗜好歴：喫煙歴なし。

現病歴：2011 年 10 月に右側胸部痛を自覚して当院外来を受診した。胸部 CT で左 S¹⁺² に結節影を認め、11 月に当科に紹介された。気管支鏡検査にて肺腺癌の診断が確定し、病期は cT1bN3M1b, cStage IV, OSS と診断された。EGFR 遺伝子変異陽性 (Exon 21: L858R) であり、初回治療として 12 月よりゲフィチニブ 250 mg/日 内服治療を開始し、partial response (PR) で経過していた。2012 年 9 月より頭痛と CEA の増加傾向が見られたが、PET や頭部 MRI で progressive disease (PD) と判定する病変は認められず、ゲフィチニブを継続していた。同年 12 月中旬に嘔吐、食欲不振があり入院した。

身体所見：意識清明、身長 153 cm、体重 47 kg、血圧 108/79 mmHg、脈拍 99 回/分、体温 36.6°C、SpO₂ 98% (室内気)、呼吸回数 16 回/分、performance status (PS) は 1、胸部聴診で呼吸音異常なし、心雑音聴取せず、腹部平坦、軟、圧痛なし、表在リンパ節触知せず。項部硬直や麻痺、失語などの巣症状は認められなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：CRP や電解質、血糖値は正常範囲、尿ケトン体が強陽性だった。

初診時頭部 MRI (Figure 1a)：異常なし。

入院時頭部 MRI (Figure 1b, 1c)：左基底核に微小転移を疑う。脳表にわずかな造影効果が認められる。

入院後経過 (Figure 2)：入院時、原発巣は PR を維持しており、PET-CT では再発を疑う所見はなく骨転移巣も縮小していた。採血で特記事項がなく、尿ケトン体陽

Table 1. Laboratory Findings on the Date of Admission

Blood chemistry		Blood analysis		Urine analysis	
CRP	0.03 mg/dl	WBC	5300/μl	cloudiness	—
AST	23 U/l	RBC	440 × 10 ⁴ /μl	specific gravity	1.028
ALT	19 U/l	Hb	13.9 g/dl	protein	2+
T-Bil	0.7 mg/dl	PLT	21.1 × 10 ⁴ /μl	occult blood	—
LDH	212 U/l	Neut	80.9%	<u>ketone body</u>	3+
Na	142 mEq/l	Lympho	15.1%		
K	4.1 mEq/l	Mono	3.8%		
Cl	99 mEq/l	Eo	0.1%		
Ca	10.2 mg/dl	Baso	0.1%		
Alb	4.9 g/dl				
BUN	30.2 mg/dl	Tumor markers			
Cr	0.64 mg/dl	<u>CEA</u>	<u>138.0 ng/ml</u>		
		CYFRA	2.5 ng/ml		
		ProGRP	13.4 pg/ml		

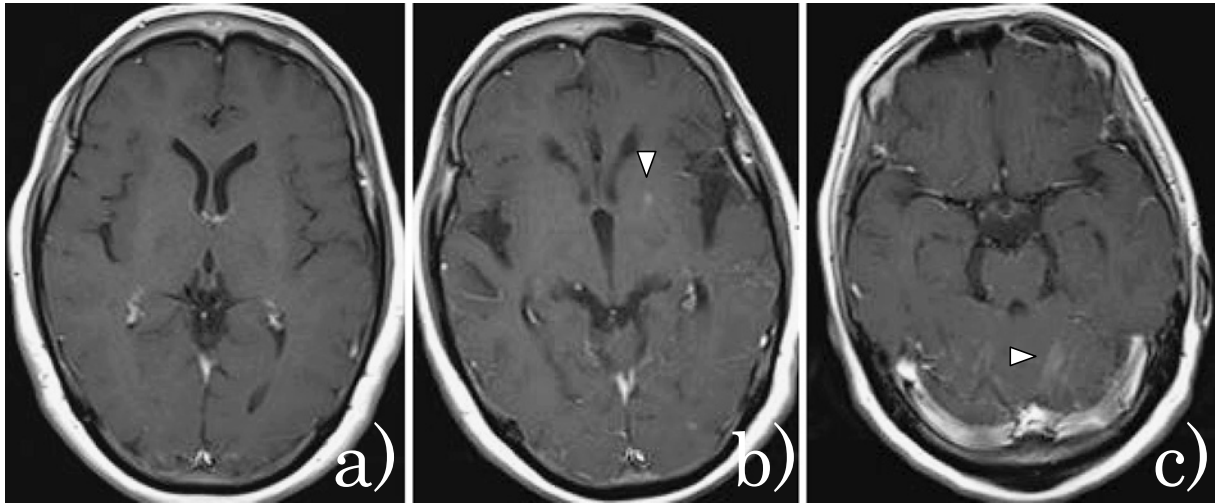


Figure 1. Brain MRI (a: on the date of the first visit to our hospital in November 2011. b, c: on the date of admission in December 2012) showing new brain metastasis (b, arrowhead) and suspected new leptomeningeal metastasis (c, arrowhead).

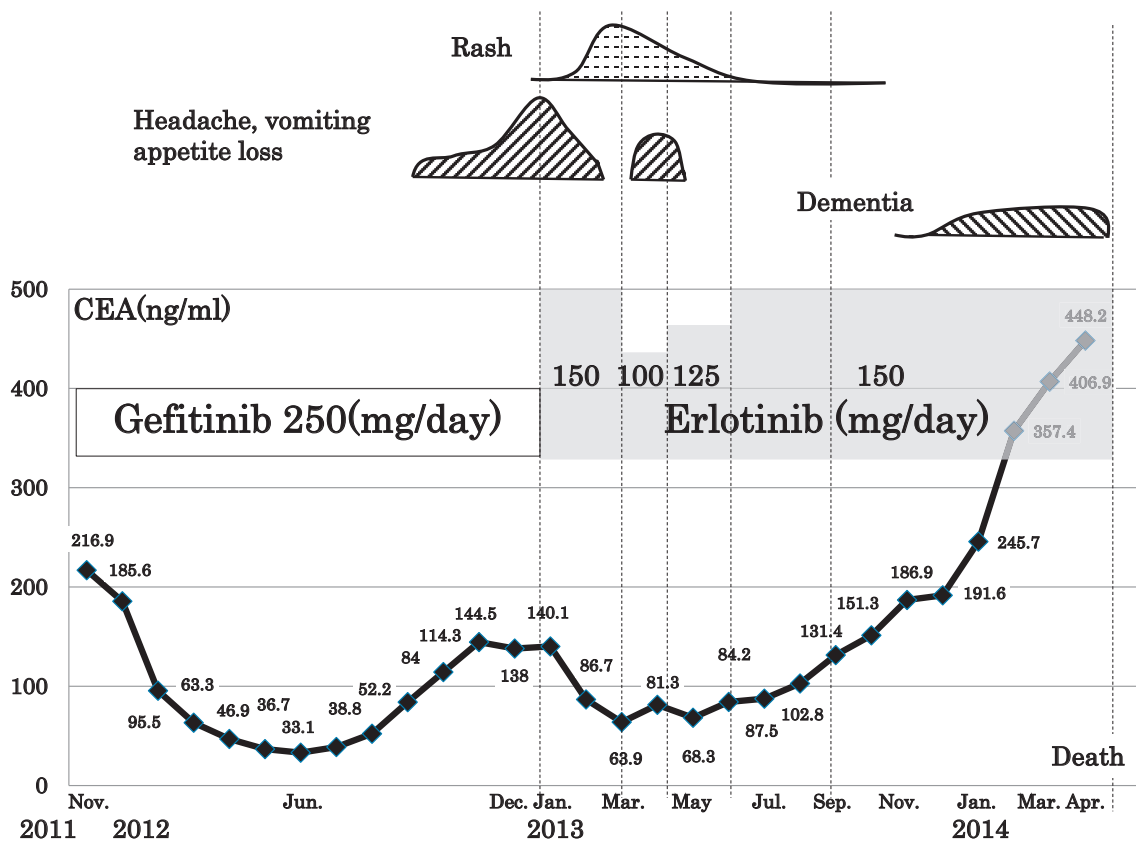


Figure 2. Therapy and clinical course after the date of the initial visit in November, 2011.

性的結果からは、当初アセトン血性嘔吐症を疑った。しかし、補液、メトクロプラミド、ドンペリドン、プロクロロールペラジン、デキサメサゾンなどの治療でも自覚症状が改善しなかった。入院12日目に施行した髄液検査で

は、細胞診は陰性、髄液細胞数や髄液 CEA の増加はないものの蛋白上昇や糖低下が認められ、何らかの炎症反応所見であると推測した (Table 2)。頭部 MRI で左基底核に新規の脳転移を否定できず、脳表の高信号所見も考慮

Table 2. Cerebrospinal Fluid Data

Cerebrospinal Fluid	
Cells	8/mm ³
Lymphocyte	6/mm ³
Neutrophil	2/mm ³
Protein	83 mg/dl
Glucose	43 mg/dl
LDH	29 U/l
CEA	0.0 ng/ml
Cytology	Class II
Microbiology	negative

して総合的に癌性髄膜炎と判断し、入院16日目よりゲフィチニブ250 mgからエルロチニブ150 mgに変更した。すると速やかに症状は軽快し、CEAも減少し、入院30日目に退院した。しかし、エルロチニブ投与開始21日目より体幹、四肢を中心としたほぼ全身にGrade 3の浮腫性紅斑が出現した。皮膚科医に早期から相談し、クリンダマイシンとステロイド外用・プレドニゾロン内服を行ったが改善しなかった。エルロチニブ投与中止も検討したが、癌性髄膜炎に対して良好な効果が得られていたことから、エルロチニブ投与開始3ヶ月後より150 mgから100 mgへ慎重に減量した。皮疹は減量して約2週間後には改善したが、左側頭部痛などの症状が増悪しCEAも再び増加した。皮膚科医に相談しながら、皮疹の増悪に注意してエルロチニブ125 mgに増量したところ、皮疹は再燃せず、自覚症状は改善しCEAも一時減少した。投与開始6ヶ月後にエルロチニブを150 mgに増量したが、その後も皮疹は再燃しなかった。それ以降、CEAに緩徐な増加傾向が見られた。投与開始9ヶ月後にはエルロチニブ投薬開始時と同程度のCEA値を示していたが、頭痛、嘔吐などは再燃しなかった。頭部MRIでは左基底核の転移巣は少なくとも明らかな増大はなく、髄液検査の再検は行わなかったが、この時点では癌性髄膜炎は良好なコントロールが得られていると判断した(Figure 3d)。一方で胸部CTでは原発巣の再増大傾向を認めており(Figure 3b)、CEA増加はこれが原因であると考えた。そのため、3次治療として殺細胞性抗癌剤の使用を検討しつつ、癌性髄膜炎に対する効果が保たれていることからエルロチニブ150 mgで治療を継続した。しかし、投与開始12ヶ月後から記憶障害、認知機能低下が出現し、頭部MRIでは全体的に脳表の高信号所見の悪化が認められたため、癌性髄膜炎の増悪と判断した(Figure 3e)。PSは1から3へと急激に低下したため、殺細胞性抗癌剤による治療導入は難しく、全脳照射も安静が順守できないため困難と判断し、best supportive careの方

針となった。最終的にエルロチニブ投与開始16ヶ月後に死亡した。入院時に見られていた頭痛や嘔気は、終末期に至るまで再燃しなかった(Figure 2)。

考 察

癌性髄膜炎は症状の進行に伴い、頭痛、嘔気、嘔吐、意識障害、痙攣などの様々な脳神経症状が出現するようになるが、初期では偏頭痛など他の疾患と鑑別が困難な場合も多い。ゲフィチニブによる治療経過中に局所コントロールができていても中枢神経組織への再発をきたす可能性が指摘されており、予後不良因子の一つとされている。^{1,2}

癌性髄膜炎の診断については頭部MRIや髄液検査が推奨されている³が、初回検査時の髄液細胞診陽性率は50%程度に過ぎないという報告が存在する。⁴本症例では、肺原発巣についてはゲフィチニブにて良好にコントロールされていたにもかかわらず、頭痛や嘔吐などの神経症状を発症した。髄膜細胞診は陰性だったが、髄液蛋白上昇、糖低下があり、頭部MRIで脳転移や脳表の高信号所見が認められたことや、エルロチニブに変更後より頭痛が改善したことなどから、総合的に癌性髄膜炎と考えた。エルロチニブの用量に依存して神経症状やCEA値が変化したという報告は我々の調べた限りではなく、ここに報告した。

ゲフィチニブからエルロチニブへの変更により癌性髄膜炎の改善が認められた報告は複数存在する。^{5,7}また、癌性腹膜炎症例や脊椎転移による神経障害をきたした症例などについても、ゲフィチニブからエルロチニブへ変更後に改善した報告が存在する。⁸その理由として、力価の違いや髄液移行率の違いが挙げられる。力価については、エルロチニブの推奨投与量は150 mgと最大耐用量(maximum tolerated dose: MTD)と同じ量であるのに対し、ゲフィチニブの推奨投与量は250 mgと最大耐用量700 mgの約3分の1に設定されている。⁹髄液移行率については、エルロチニブとゲフィチニブはともに用量に応じて血中濃度、髄液中濃度の上昇が見られるが、エルロチニブ150 mg/日はゲフィチニブ250 mg/日と比較して髄液中濃度は約4倍以上だったと報告されている。¹⁰また、2剤の髄液移行率を比較した試験では、癌性髄膜炎を有する非小細胞肺癌症例15例における髄液移行率はエルロチニブ(150 mg/日)が2.77%、ゲフィチニブ(250 mg/日)が1.13%と、有意にエルロチニブの方が高かったと報告されている(p<0.0001)。¹¹また、非小細胞肺癌症例においてEGFR-TKI治療中に髄液細胞診で確定した癌性髄膜炎25例について、エルロチニブ150 mg/日投与群14例、ゲフィチニブ250 mg/日投与群11例に分けて比較検討されている。¹²髄液細胞診が3回連

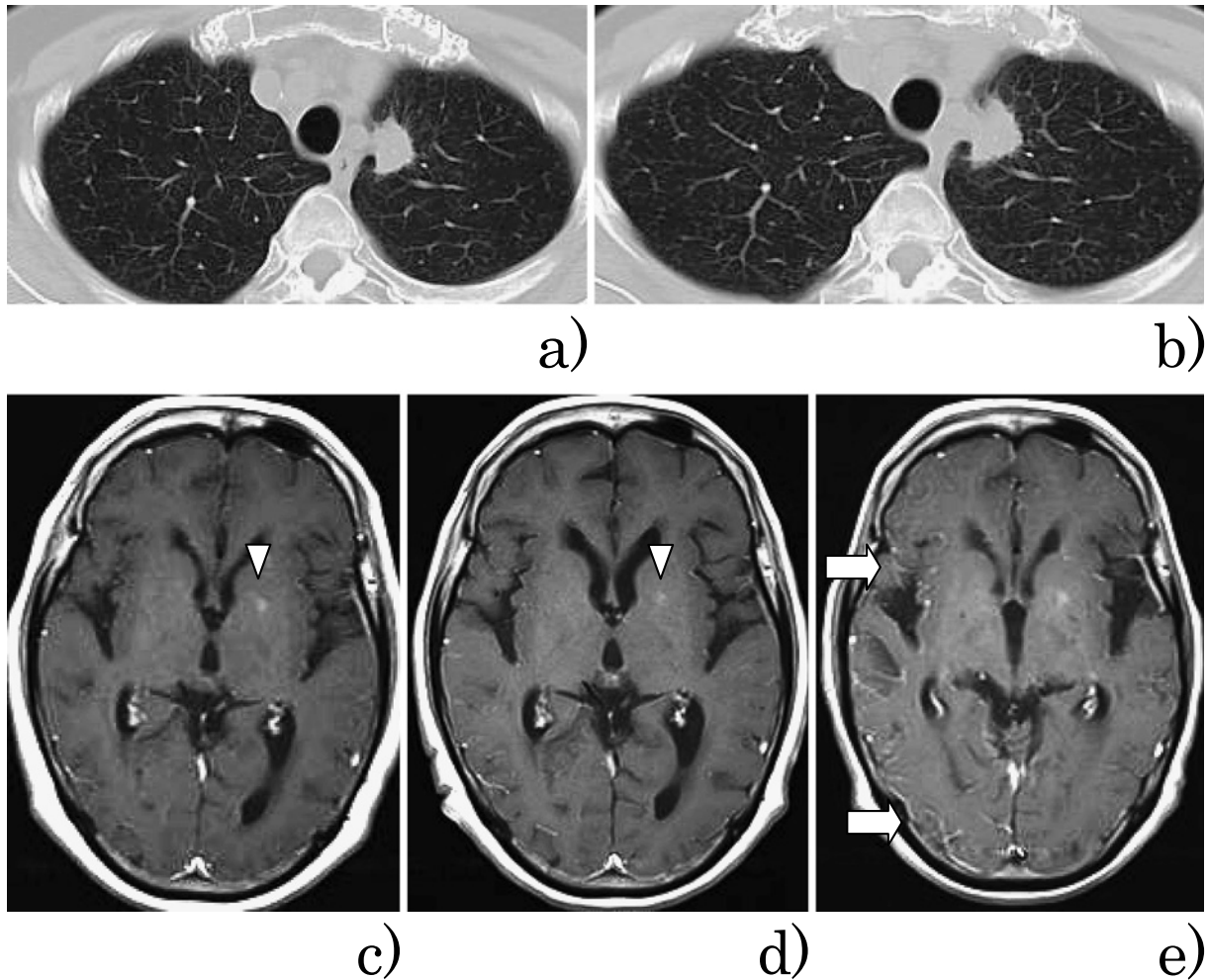


Figure 3. Chest CT and brain MRI (a, c: March 2013. b, d: September 2013. e: December 2013) showing the primary lesion to be progressive, although the brain metastasis was well-controlled in September 2013 (c, d: arrowhead). In December 2013, the brain surface contrasted more strongly than that observed in September 2013 (e: white arrows).

続陰性を効果判定基準としてレトロスペクティブに検討したところ、細胞診陰性率はエルロチニブ 64.3%, ゲフィチニブ 9.1% と有意にエルロチニブの方が良好な成績だった ($p=0.012$)。さらに、全生存期間はエルロチニブ群が 9.5 ヶ月、ゲフィチニブ群が 4.4 ヶ月と、少数の検討のため有意差はなかったもののエルロチニブ群の方が長い傾向が見られた ($p=0.960$)。この報告では髄液細胞診陰性率を評価対象としており、臨床所見や画像については触れられていない。

両薬剤の用量と効果の関係については、114 例のゲフィチニブ治療群のうち、副作用により減量した 53 例は、250 mg/日を継続した 61 例と比較して、無増悪生存期間や生存期間の平均値で劣らず、ゲフィチニブは用量と効果が比例しなかったという報告がある。¹³ 一方ではエルロチニブについては、とくに中枢神経病変において用量が多いほど有効だったという報告が多い。^{14,15}

過去の報告からは、癌性髄膜炎に対してはエルロチニブの方がゲフィチニブより良好な結果を示しており、可能な限りエルロチニブ 150 mg で治療を継続することが最も効果的といえる。American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting 2014 において、Melosky らは、2 次治療以降のエルロチニブ投与例において ARM1 (開始時よりミノサイクリンを予防投与する群)、ARM2 (皮疹に応じてミノサイクリン投与と外用薬で治療する群)、ARM3 (皮疹が Grade 3 になるまで治療しない群) に分けて検討し、Grade 3 以上の皮疹の割合がそれぞれ 9.5%, 14.3%, 34.1% と、ARM1 では皮疹の出現率が有意に低く ($p=0.0147$)、エルロチニブ治療例ではミノサイクリンの予防的投与を積極的に考慮すべきだと報告している。本症例では、皮膚科医に相談したが Grade 3 の皮疹に対してクリンダマイシンと外用・経口ステロイドで治療し、ミノサイクリンは投与されていなかった(つ

まり ARM3 にあたる)。ミノサイクリンを予防的に投与していれば、Grade 3 の皮疹を防ぎ、かつエルロチニブを減量せずに治療を継続できた可能性がある。本症例から、有害事象に対するマネジメントや早期の対策が重要であることを改めて認識されることとなった。

結 論

ゲフィチニブ耐性癌性髄膜炎に対しエルロチニブが奏効し、かつ、用量依存性に効果が見られた 1 例を報告した。癌性髄膜炎は予後不良因子の一つであり早期診断が求められる。癌性髄膜炎を疑う場合には、本症例のように髄液細胞診陰性、髄液細胞数正常、髄液 CEA 正常でも、臨床症状や髄液蛋白、糖、頭部 MRI 所見などから総合的に判断し、迅速に対応することが重要である。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本論文の要旨は第 54 回日本肺癌学会総会（2013 年、東京）にて発表した。

REFERENCES

1. Omuro AM, Kris MG, Miller VA, Franceschi E, Shah N, Milton DT, et al. High incidence of disease recurrence in the brain and leptomeninges in patients with nonsmall cell lung carcinoma after response to gefitinib. *Cancer*. 2005;103:2344-2348.
2. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, Joshi VA, Willers H, Engelman JA, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. *Neuro Oncol*. 2010;12:1193-1199.
3. Masuda T, Hattori N, Hamada A, Iwamoto H, Ohshimo S, Kanehara M, et al. Erlotinib efficacy and cerebrospinal fluid concentration in patients with lung adenocarcinoma developing leptomeningeal metastases during gefitinib therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2011;67:1465-1469.
4. Glass JP, Melamed M, Chernik NL, Posner JB. Malignant cells in cerebrospinal fluid (CSF): the meaning of a positive CSF cytology. *Neurology*. 1979;29:1369-1375.
5. 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.
6. 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.
7. Umemura S, Tsubouchi K, Yoshioka H, Hotta K, Takigawa N, Fujiwara K, et al. Clinical outcome in patients with leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: Okayama Lung Cancer Study Group. *Lung Cancer*. 2012;77:134-139.
8. 長島 修, 八戸敏史, 筒井敦子, 藤本雄一, 岩瀬彰彦, 高橋和久. Erlotinib で gefitinib 耐性の癌性腹膜炎の症状が改善した 1 例. *日呼吸会誌*. 2013;2:49-52.
9. 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.
10. Burel-Vandenbos F, Ambrosetti D, Coutts M, Pedeutour F. EGFR mutation status in brain metastases of non-small cell lung carcinoma. *J Neurooncol*. 2013;111:1-10.
11. Togashi Y, Masago K, Masuda S, Mizuno T, Fukudo M, Ikemi Y, et al. Cerebrospinal fluid concentration of gefitinib and erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2012;70:399-405.
12. Lee E, Keam B, Kim DW, Kim TM, Lee SH, Chung DH, et al. Erlotinib versus gefitinib for control of leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:1069-1074.
13. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, et al. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1413-1417.
14. Dhruva N, Socinski MA. Carcinomatous meningitis in non-small-cell lung cancer: response to high-dose erlotinib. *J Clin Oncol*. 2009;27:e31-e32.
15. Hata A, Kaji R, Fujita S, Katakami N. High-dose erlotinib for refractory brain metastases in a patient with relapsed non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2011;6:653-654.