

CASE REPORT

脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を測定した 高齢者 ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例

杉山陽介¹・中治仁志²・阪森優一²・
寺下 聡³・塩田哲広⁴

Cerebrospinal Fluid Concentration of Crizotinib and Its Activity Against Brain Metastasis in an Elderly Patient

Yohsuke Sugiyama¹; Hitoshi Nakaji²; Yuichi Sakamori²;
Satoshi Terashita³; Tetsuhiro Shiota⁴

¹Respiratory Division, Department of Internal Medicine, Itami City Hospital, Japan; ²Respiratory Division, Department of Internal Medicine, Toyooka Hospital, Japan; ³Respiratory Division, Department of Internal Medicine, Japanese Red Cross Wakayama Medical Center, Japan; ⁴Respiratory Division, Department of Internal Medicine, Shiga Medical Center for Adults, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Crizotinib, an anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor, has significant antitumor activities in ALK-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). Some reports have shown that the penetration of crizotinib into the cerebrospinal fluid (CSF) affected its activity against central nervous system (CNS) metastases, but no analyses of the CSF concentration in elderly patients have been reported. **Case.** An 86-year-old man was referred to our hospital because of headache and gait disturbance. Brain magnetic resonance imaging showed multiple nodules, and chest computed tomography showed nodules in the right lung, right pleural effusion and lymphadenopathy. The patient was diagnosed with ALK-positive lung adenocarcinoma (cT1aN3M1b) with CNS metastases and received first-line therapy of crizotinib. The CNS and intrathoracic lesions decreased in size, so the CNS and serum concentrations of crizotinib were analyzed. The CSF-to-serum ratio in this patient was significantly higher than previously reported. Because of disease progression after seven months of crizotinib treatment, the patient received second-line therapy of alectinib. **Conclusion.** The penetration of crizotinib into the CSF may be higher in elderly patients than in non-elderly patients.

(JLCC. 2017;57:832-837)

KEY WORDS — Lung cancer, Brain metastasis, Elderly patient, ALK inhibitor, Crizotinib

Corresponding author: Tetsuhiro Shiota.

Received February 20, 2017; accepted September 5, 2017.

要旨 — **背景.** ALK 阻害剤である Crizotinib は、ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対する有効性が示されている。脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を測定した報告は散見されるが比較的若年者の報告であり、高齢者の報告はない。**症例.** 86 歳男性。頭痛、歩行障害で当院神経内科を受診した。頭部 MRI で多発結節影、胸部 CT で右肺結節影と右胸水、肺門および縦隔リンパ節腫大を認め、呼吸器科へ紹介された。精査の結果、ALK 融合遺伝子陽

性肺腺癌 (cT1aN3M1b stage IV) と診断した。Crizotinib で治療すると胸部病変、転移性脳腫瘍の縮小を認め、胸水も消失した。脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を測定すると、脳脊髄液濃度 (2.09 ng/ml) と脳脊髄液/血漿比 (0.0048) は過去の報告と比べ高値であった。投与開始 7 か月後に転移性脳腫瘍の増大と右胸水の出現を認めたため、Alectinib へ変更した。Alectinib 開始後は転移性脳腫瘍と胸水の消失を認め、Alectinib 開始 22 か月後も治療

¹市立伊丹病院呼吸器内科；²公立豊岡病院呼吸器内科；³日本赤十字社和歌山医療センター呼吸器内科；⁴滋賀県立成人病センター呼吸器内科。

論文責任者：塩田哲広。

受付日：2017 年 2 月 20 日，採択日：2017 年 9 月 5 日。

継続中である。結論、転移性脳腫瘍を有する高齢者 ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を測定した。高齢者では Crizotinib の脳脊髄液への移

行性が若年者と比較し良好な可能性がある。

索引用語——肺癌，脳転移，高齢者，ALK 阻害薬，クリゾチニブ

緒言

ALK 融合遺伝子陽性非小細胞肺癌に対して Crizotinib の有効性が示されているが、¹ 治療中に中枢神経系転移の増悪が多いことが報告されている。² 中枢神経系転移を有する ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌に対し脳脊髄液や血漿の Crizotinib 濃度を測定した報告^{3,4}が散見されるが、29～58 歳と比較的若年者の報告であり、高齢者の報告はない。今回、転移性脳腫瘍を有する高齢者 ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌に対し Crizotinib を投与し、脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を測定したので報告する。

症例

症例：86 歳，男性。

主訴：頭痛，歩行障害。

喫煙歴：なし。

Performance status (PS)：3。

家族歴：なし。

既往歴：77 歳時腱板断裂で手術。

現病歴：2014 年 11 月，頭痛と歩行障害を主訴として当院神経内科を受診した。頭部 MRI で多発結節影，胸部 CT で右肺結節影と右胸水，肺門および縦隔リンパ節腫大を認め，肺癌および転移性脳腫瘍が疑われ呼吸器科へ紹介された。

入院時現症：身長 159 cm，体重 61.4 kg，体温 36.4℃，

血圧 143/74 mmHg，脈拍 73/分・整，呼吸数 18/分，SpO₂：95% (室内気)。意識清明。頸部リンパ節腫大は認めない。胸部聴診上心音や呼吸音に異常は認めない。四肢で腱反射減弱を認めるが，病的反射は認めない。協調運動失行は認めない。Wide based gait でつぎ足歩行は不可能。

入院時検査成績：CEA 2.2 ng/ml，CYFRA 1.6 ng/ml，Pro.GRP 59.9 pg/ml と腫瘍マーカーは基準値範囲内であり，他の血液検査所見も異常値を認めなかった (Table 1)。

画像所見：頭部 MRI では大脳と小脳，橋にびまん性にガドリニウムで造影される多発結節影を認めた (Figure 1A)。胸部 X 線写真では右中肺野に 20×20 mm の結節影を認め，心拡大と右胸水を認めた (Figure 2)。胸部 CT では右 S³ に最大径 15 mm と 10 mm の肺内転移と思われる結節影を認めたほか，右上下葉間胸膜付近に最大径 20 mm の播種結節と思われる結節影を複数認め，胸水貯留を認めた。#4R，#4L，#7，右#11s リンパ節腫大を認めた。両側副腎腫大を認め，副腎転移が疑われた (Figure 3)。

経過：肺癌および転移性脳腫瘍を疑い，診断確定のため，気管支鏡検査を施行した。気管支鏡検査では右 B³ 入口部の狭小化と粘膜の顆粒状不整を認め，生検を行った (Figure 4A)。病理標本では核腫大と核小体が明瞭な細胞による腺腔形成を認めたため，肺腺癌と診断した

Table 1. Clinical Findings at the First Visit

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	5,700/μl	TP	6.6 g/dl	CRP	0.08 mg/dl
Neut	75.0%	Alb	3.9 g/dl	Tumor markers	
Lym	12.0%	T-Bil	0.86 mg/dl	CEA	2.2 ng/ml
Eos	5.0%	AST	18 IU/l	CYFRA	1.6 ng/ml
Bas	0.0%	ALT	12 IU/l	Pro.GRP	59.9 pg/ml
Mon	8.0%	LDH	176 IU/l		
RBC	435/μl	ALP	225 IU/l		
Hb	14.6 g/dl	CK	79 IU/l		
Hct	42.6%	UA	5.0 mg/dl		
Pt	16.3/μl	BUN	19 mg/dl		
		Cre	0.78 mg/dl		
		Na	140 mEq/l		
		K	4.0 mEq/l		
		Cl	106 mEq/l		

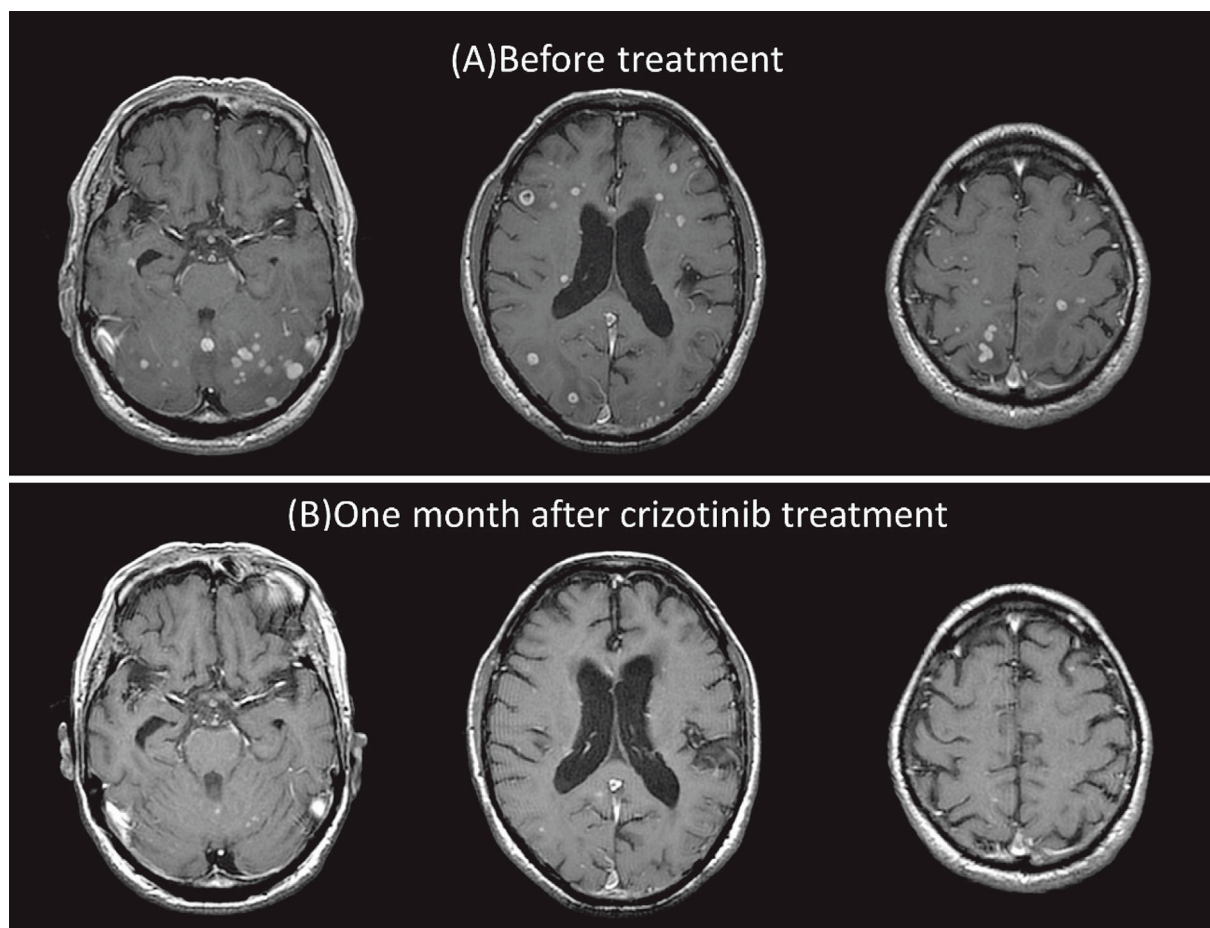


Figure 1. Brain MRI (gadolinium-enhanced) during treatment. (A) At the first visit. (B) One month after starting crizotinib, a marked response of the brain metastases was observed.

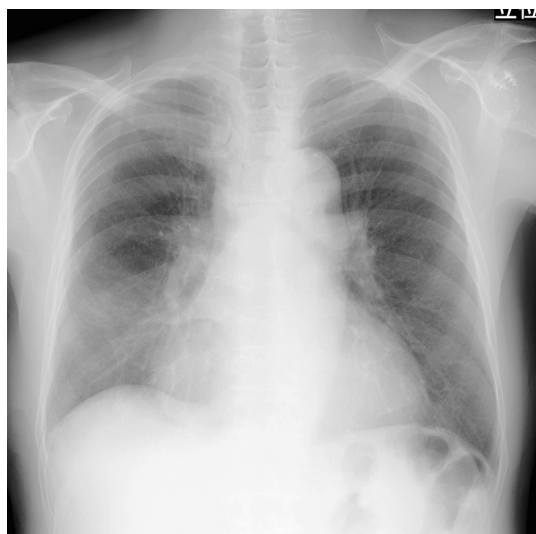


Figure 2. Chest X-ray at the first visit showed cardiomegaly and light pleural effusion.

(Figure 4B). 画像検査の結果から病期は cT1aN3M1b stage IV と診断した。EGFR 遺伝子変異は陰性であった。Fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法で ALK 融合遺伝子陽性であったため ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌と診断し、Crizotinib (500 mg/day) を開始した。治療開始 1 か月後には胸部病変と転移性脳腫瘍は縮小した (Figure 1B)。治療開始 2 か月後に 250 mg 内服 5 時間後の脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析法を用いて測定した。Crizotinib 濃度は脳脊髄液 2.09 ng/ml (0.004641 $\mu\text{mol/l}$)、血漿 433 ng/ml (0.961 $\mu\text{mol/l}$)、脳脊髄液/血漿比 0.0048 であった。治療開始 5 か月後には転移性脳腫瘍、胸部病変はほぼ消失し、PS も 1 まで改善した。その後も病状は安定していたが、治療開始 7 か月後に転移性脳腫瘍の増大と少量の右胸水の出現を認めたため、Crizotinib を中止し、Alectinib (600 mg/day) を開始した。Alectinib 開始後は再度転移性脳腫瘍と胸部病変の縮小を認め、変更後 22 か月経過時点でも病変の増悪は認めず治療

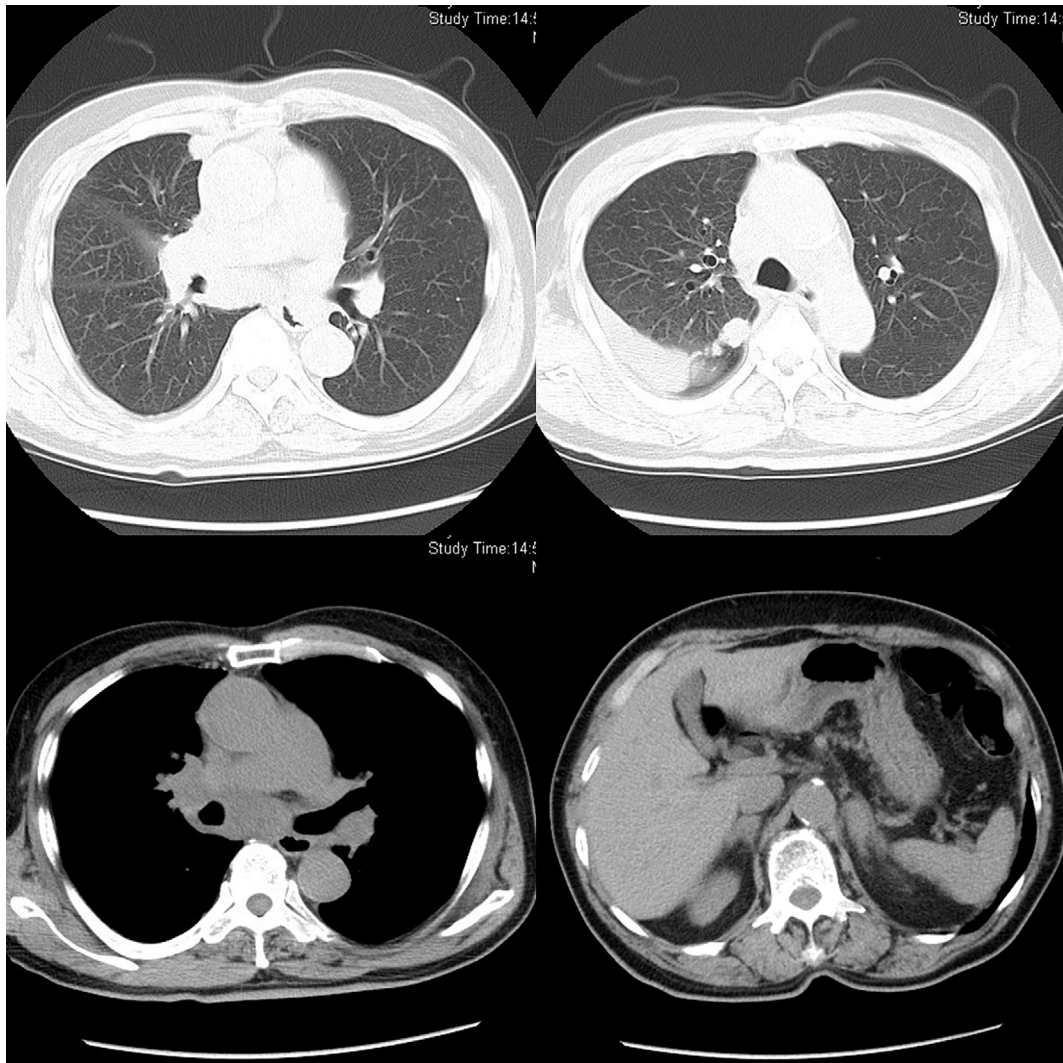


Figure 3. Chest-abdominal CT at the first visit showed upper lobe nodules and pleural dissemination, pleural fluid, lymph node metastasis and adrenal metastasis.

継続中である。Crizotinib は副作用を認めず、Alectinib で Grade 1 の悪心を認めたが対症療法のみで軽快し、忍容性は良好であった。

考 察

Costa らは Crizotinib 治療中の増悪は脳や脊髄などの中枢神経系転移で認められることが多いことを報告しており、² 原因として Crizotinib 耐性化のほかに脳脊髄液への移行性の低さが指摘されている。³

Crizotinib の中枢神経系転移への効果と脳脊髄液への移行性について記載された過去の報告では脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度は病型や前治療によって様々であり、髄膜癌腫症例では脳脊髄液 0.35 ng/ml, 血漿 587 ng/ml, 脳脊髄液/血漿比 0.0006, 前治療として全脳照射を受けた症例では脳脊髄液 0.80 ng/ml, 血漿 800 ng/ml,

脳脊髄液/血漿濃度比 0.001 であり、髄膜癌腫症で前治療として全脳照射を受けた症例では脳脊髄液 0.616 ng/ml, 血漿 237 ng/ml, 脳脊髄液/血漿比 0.0026 であったと報告されている。^{3,4}

抗癌剤の投与量や脳脊髄液濃度と中枢神経系転移の治療効果との関係について、Jackman らは Gefitinib の IC₅₀ が 10~50 nmol/l である肺癌患者に対し、Gefitinib 投与量を 500 mg/day から 1,000 mg/day へ増量したところ髄膜癌腫症の改善を認めた症例を報告している。⁵ 同報告では投与量の増加によって、脳脊髄液濃度も 6.2 nmol/l から IC₅₀ の範囲内である 42 nmol/l へ上昇しており、投与量と脳脊髄液濃度には相関があったとしている。Crizotinib の薬剤インタビューフォームによると EML4-ALK 融合蛋白変異体 variant1 (V1), あるいは V3 を発現しているヒト肺癌細胞の IC₅₀ 値はそれぞれ 63

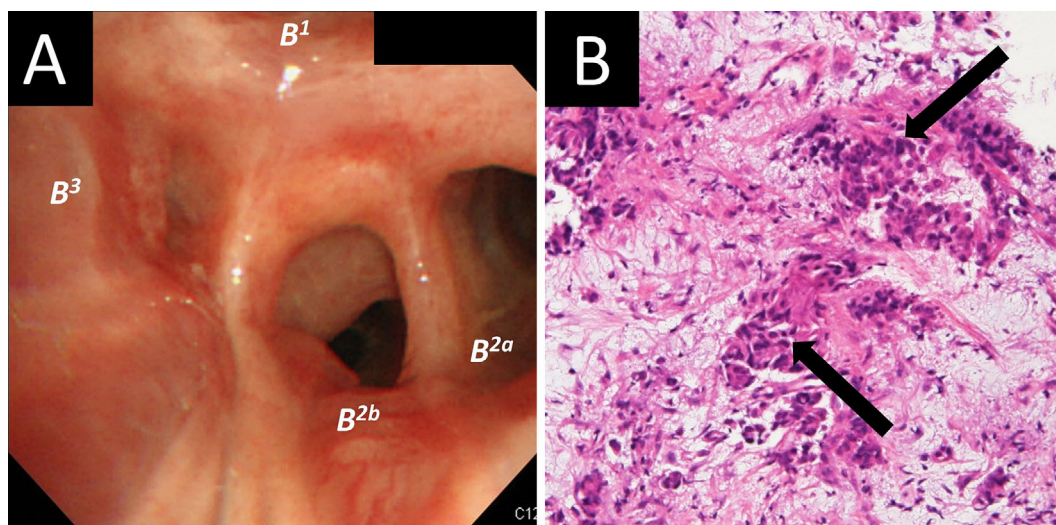


Figure 4. (A) Bronchoscopy showed narrowing of the B³ entrance and surface abnormality. (B) Cytology with hematoxylin-eosin staining showed malignant cells and the formation of glandular structures (arrows).

nmol/l と 74 nmol/l である。本症例や過去の報告^{3,4}では脳脊髄液濃度は IC₅₀ へ達していないが中枢神経系転移の改善を認めているため、脳脊髄液濃度が IC₅₀ に達してなくても、一定の濃度があれば中枢神経系転移の治療効果が得られる可能性がある。また、脳脊髄液濃度は測定されていないが、Crizotinib 500 mg/day 投与中に生じた転移性脳腫瘍に対して 1,000 mg/day の高用量投与が有効であった報告があり、⁶ IC₅₀ に達していない場合でも、脳脊髄液濃度が高値であるほど中枢神経系転移に対して、より有効である可能性がある。本症例の脳脊髄液濃度は IC₅₀ に到達していないが、Crizotinib の脳脊髄液濃度や脳脊髄液/血漿比は、過去の報告より高値であったため、中枢神経病変に対して良好な治療効果を示したと考える。

髄膜癌腫症や全脳照射を受けた症例で脳脊髄液/血漿比が高値である可能性が報告されている。⁴ 本症例では髄液の細胞診は施行していないが、髄膜癌腫症を疑う画像所見は認めなかった。また前治療として全脳照射も受けていなかったが、高い脳脊髄液濃度と脳脊髄液/血漿比を示した。マウスでは加齢に伴う血液-脳関門の障害が報告されており、⁷ 本症例では過去の報告^{3,4}が 29~58 歳と比較的若年であったのに対し 86 歳という高齢者であったため、加齢に伴う血液-脳関門の障害によって脳脊髄液への移行性が比較的良好であった可能性がある。しかし、過去の報告はいずれも海外における報告であり、人種差によって薬物動態や薬理学が異なる可能性もある。

本症例の診療時は Costa らの報告²がされる前であり、Crizotinib の中枢神経系転移への効果は明らかでは

なかった。また、Gadgeel らは Alectinib の中枢神経系転移に対する有効性を報告している⁸が、多くの症例は本邦での承認用量を超える用量で治療されており、本邦での承認用量と同様の効果が得られるかは不明であった。本症例では、Crizotinib が中枢神経系転移に対しどの程度有効性が期待できるのか不明であり、Alectinib への早期変更の必要性も考えられた。そのため、脳脊髄液の Crizotinib 濃度や移行性を確認することが治療方針を決定するうえで重要であると考え、文書での同意を得て脳脊髄液の Crizotinib 濃度を測定した。結果として脳脊髄液濃度は IC₅₀ に到達していなかったが、脳脊髄液/血漿比は過去の報告³と比較し高値であったため、Crizotinib の効果が期待できると考え、Crizotinib での治療を継続した。

本症例では ALK 遺伝子検査を FISH 法のみで行っており、immunohistochemistry (IHC) や RT-PCR は施行していないことや、髄液細胞診を施行していないなどの問題点があるが、転移性脳腫瘍を有する高齢者の ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌に対して Crizotinib での治療を検討する際に重要な意義を持つ症例と考え報告した。

結 語

転移性脳腫瘍に対し Crizotinib が良好な治療効果を示した高齢者 ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の、脳脊髄液と血漿の Crizotinib 濃度を測定した。脳脊髄液濃度と脳脊髄液/血漿比は過去の報告^{3,4}と比較し高値であった。高齢者では Crizotinib の脳脊髄液への移行性が比較的良好的可能性があるが、検証には今後の症例の集積が必要であ

る。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Solomon BJ, Mok T, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2014;371:2167-2177.
2. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, Solomon BJ, Riely GJ, Ahn MJ, et al. Clinical Experience With Crizotinib in Patients With Advanced ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer and Brain Metastases. *J Clin Oncol*. 2015;33:1881-1888.
3. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, Yeo WL, Shen Z, Tan W, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. *J Clin Oncol*. 2011;29:e443-e445.
4. Metro G, Lunardi G, Floridi P, Pascali JP, Marcomigni L, Chiari R, et al. CSF Concentration of Crizotinib in Two ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with CNS Metastases Deriving Clinical Benefit from Treatment. *J Thorac Oncol*. 2015;10:e26-e27.
5. 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.
6. Kim YH, Ozasa H, Nagai H, Sakamori Y, Yoshida H, Yagi Y, et al. High-dose crizotinib for brain metastases refractory to standard-dose crizotinib. *J Thorac Oncol*. 2013;8:e85-e86.
7. Elahy M, Jackaman C, Mamo JC, Lam V, Dhaliwal SS, Giles C, et al. Blood-brain barrier dysfunction developed during normal aging is associated with inflammation and loss of tight junctions but not with leukocyte recruitment. *Immun Ageing*. 2015;12:2.
8. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, Chiappori AA, West HL, Azada MC, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. *Lancet Oncol*. 2014;15:1119-1128.