

CASE REPORT

クリゾチニブ投与後に複雑性腎嚢胞を発症した ALK 陽性肺癌に対し、アレクチニブ、セリチニブを投与した 1 例

濱井宏介¹・玉本聖佳¹・西田紋子¹・谷本琢也¹・庄田浩康¹・石川暢久¹

Treatment of ALK-positive Lung Cancer with Crizotinib-derived Complexed Renal Cysts Using Alectinib and Ceritinib: a Case Study

Kosuke Hamai¹; Seika Tamamoto¹; Ayako Nishida¹; Takuya Tanimoto¹; Hiroyasu Shoda¹; Nobuhisa Ishikawa¹

¹Department of Respiratory Medicine, Hiroshima Prefectural Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** The antitumor effect of crizotinib is mediated through the inhibition of anaplastic lymphoma kinase (ALK), c-MET and ROS1. However, crizotinib treatment is associated with several adverse events that occur due to the same mechanism. **Case.** A 67-year-old woman presented with cough, and lung cancer was suspected after chest computed tomography. She was diagnosed with lung adenocarcinoma harboring ALK-rearrangement by bronchoscopy and was treated with crizotinib. Thereafter, crizotinib treatment was stopped due to development of tyrosine kinase inhibitor-derived complexed renal cysts. She received alectinib as a fourth line treatment, and ceritinib as a sixth line treatment, after cytotoxic chemotherapy; however, there was no recurrence of the complexed renal cysts. **Conclusion.** We reported a case in which a patient with ALK-positive lung adenocarcinoma with crizotinib-derived complexed renal cysts was treated with alectinib and ceritinib.

(JLCC. 2019;59:260-264)

KEY WORDS — ALK-positive lung cancer, Crizotinib, Complexed renal cyst, Alectinib, Ceritinib

Corresponding author: Kosuke Hamai.

Received September 27, 2018; accepted March 9, 2019.

要旨 — **背景.** ALK 阻害剤であるクリゾチニブは、ALK 以外にも c-MET や ROS1 などを阻害することで抗腫瘍効果を示す半面、複数の分子を阻害することによって他の ALK 阻害剤とは異なる有害事象を来すことがある。 **症例.** 67 歳、女性。咳嗽を主訴に来院し、胸部 CT により肺癌が疑われた。気管支鏡検査で ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌と診断され、クリゾチニブの投与を受けたが、複雑性腎嚢胞を発症したために治療を中止した。

殺細胞性抗癌剤による治療を行った後に、四次化学療法としてアレクチニブ、六次化学療法としてセリチニブを投与したが、複雑性腎嚢胞の再燃は認めなかった。 **結論.** クリゾチニブ投与後に複雑性腎嚢胞を発症したが、その後アレクチニブおよびセリチニブを用いて治療可能であった ALK 陽性肺癌の 1 例を経験した。

索引用語 — ALK 融合遺伝子陽性肺癌、クリゾチニブ、複雑性腎嚢胞、アレクチニブ、セリチニブ

はじめに

Anaplastic lymphoma kinase (ALK) 阻害剤であるクリゾチニブを投与した際のまれな副作用として、複雑性

腎嚢胞が報告されている。¹ 複雑性腎嚢胞の発生には hepatocyte growth factor (HGF)/c-MET シグナルとの関連が示唆されており、² クリゾチニブが c-MET 阻害作用を有することが影響している。今回我々は、クリゾチニ

¹県立広島病院呼吸器内科。
論文責任者：濱井宏介。

受付日：2018 年 9 月 27 日、採択日：2019 年 3 月 9 日。

ブ投与後に複雑性腎嚢胞を発生したが、その後 c-MET 阻害作用のない ALK 阻害剤であるアレクチニブ、セリチニブを逐次的に使用し、複雑性腎嚢胞の再燃を来すことなく治療が可能であった 1 例を経験したので、報告する。

症 例

症例：67 歳，女性。

主訴：咳嗽。

既往歴：20 歳時に虫垂炎手術，37 歳時に単径ヘルニア手術。

喫煙歴：なし。

現病歴：初診の 1 か月前から咳嗽が続き，近医で胸部 CT を撮影したところ，左肺下葉 S⁹ に 40×35 mm 大の腫瘤影と縦隔リンパ節腫大を指摘された。肺癌が疑われ，当院を紹介受診した。

入院時身体所見：身長 150.0 cm，体重 46.0 kg，バイタルサインおよび身体所見に特記事項なし。

入院時検査所見：腫瘍マーカーは CYFRA が 18 ng/ml と上昇していた。その他，異常所見は認めなかった。

初診時 CT：左肺 S⁹ に 40 mm 大の辺縁不整な腫瘤影と縦隔リンパ節腫大，肺内に多発する結節影を認めた (Figure 1a, 1b)，初診時には腎嚢胞は認めなかった (Figure 2a, 2b)。

PET-CT：左肺下葉の腫瘤に SUVmax：7.4 (Figure 1c)，両肺の多発結節に SUVmax：0.8～3.0 の FDG 集積を認めた。また左肺門から縦隔にかけて SUVmax：4.5～8.6 の FDG 集積があり，右第 6 肋骨にも SUVmax：2.3 の FDG 集積を認めた (Figure 1d)。

臨床経過：気管支鏡検査では左 B⁹ が腫瘍で閉塞していた。同部位から経気管支生検を行い腺癌が検出され，免疫染色法ならびに fluorescence *in situ* hybridization (FISH) 法の結果，ALK 融合遺伝子が陽性であった (Figure 3)。PET-CT では縦隔リンパ節転移，肺転移，骨転移を認め，ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌 T2aN2M1c，stage IVB と診断され，クリゾチニブ (500 mg/日) 投与を開始した。投与開始 1 か月後の外来受診時には自覚症状はなかったが，その後夕方になると 38℃ 台の発熱を認めるようになり，投与開始 2 か月後の外来受診時には CRP 10.6 mg/dl と上昇していた。原発巣は縮小しており，各種検査でも感染源と思しき部位が特定できなかったことからクリゾチニブによる薬剤熱の可能性を考え，内服を一旦中止した。その後自然解熱が得られたため 2 週間の休薬の後にクリゾチニブを再開したところ，再び 38℃ 台の発熱を呈するようになった。全身造影 CT では原発巣および縦隔リンパ節転移は縮小していたが，新たに両腎に多発嚢胞を認めた (Figure 2c, 2d)。腹部 MRI では嚢胞は

DWI で高信号を呈し，膿瘍の可能性が考えられた。泌尿器科に入院の上で両側腎ドレナージを施行され，セファゾリンナトリウム 3 g/日の点滴投与を開始したが，排泄された膿汁からの培養検査で両側ともに起病菌は同定されなかったため抗菌薬投与は 4 日間で終了した。クリゾチニブによる無菌性膿瘍と考え，治療開始から 4 か月でクリゾチニブを中止したところ，腎嚢胞は消退し (Figure 2e, 2f)，二次化学療法としてカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ，三次化学療法としてペメトレキセド+ベバシズマブを施行したが，いずれも効果を認めなかった。その後四次化学療法としてアレクチニブ (600 mg/日) 投与を開始した。腎嚢胞の再発は認めなかったが，開始から 6 か月後に肺転移の増悪を認め，効果 PD と判断した。五次化学療法としてニボルマブを投与したが 1 か月で肺転移の増悪を認めた。六次化学療法として初診から 3 年 10 か月後にセリチニブ (750 mg/日) を開始したが，Grade 3 の悪心のため 26 日目で中止した。一方でセリチニブ開始後も腎嚢胞の再発は認めなかった。その後緩和ケア病棟に入院し，初診から 4 年で死亡した。

考 察

2007 年に Soda らが，ALK が肺癌において EML4 と融合遺伝子を形成して腫瘍化に深く関わることを報告し，³ ALK 融合遺伝子陽性肺癌の存在が知られるようになった。その後 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する治療薬として 2012 年 5 月にクリゾチニブ，2014 年 9 月にアレクチニブ，2016 年 5 月にセリチニブが相次いで発売された。

c-MET 阻害剤として開発されたクリゾチニブは，未治療 ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する第 III 相試験である PROFILE1014 試験において無増悪生存期間中央値が 10.9 か月，奏効率が 74% であり，プラチナ併用化学療法と比較して良好な成績を示した。⁴ クリゾチニブの主な有害事象として視覚障害，消化器症状，肝障害，薬剤性肺障害などが知られているが，本症例ではクリゾチニブ投与後 3 か月で複雑性腎嚢胞を発症した。複雑性腎嚢胞はまれな有害事象であり，クリゾチニブの国内市販後調査において 1535 症例中 17 例 (1.1%) に認められた。Cameron らはクリゾチニブ投与を受けた非小細胞肺癌患者 26 例の CT 画像を評価し，4 例に新規の腎嚢胞が発生し，8 例に既存の腎嚢胞の増大を認めたと報告した。⁵ クリゾチニブ開始から複雑性嚢胞発生までは中央値 199 日であり，腎嚢胞の発生とクリゾチニブの効果には相関は認めなかった。複雑性腎嚢胞の発生機序に関してはいまだ十分に解明されていないが，クリゾチニブが ALK のみでなく HGF/c-MET シグナル伝達も阻害すること

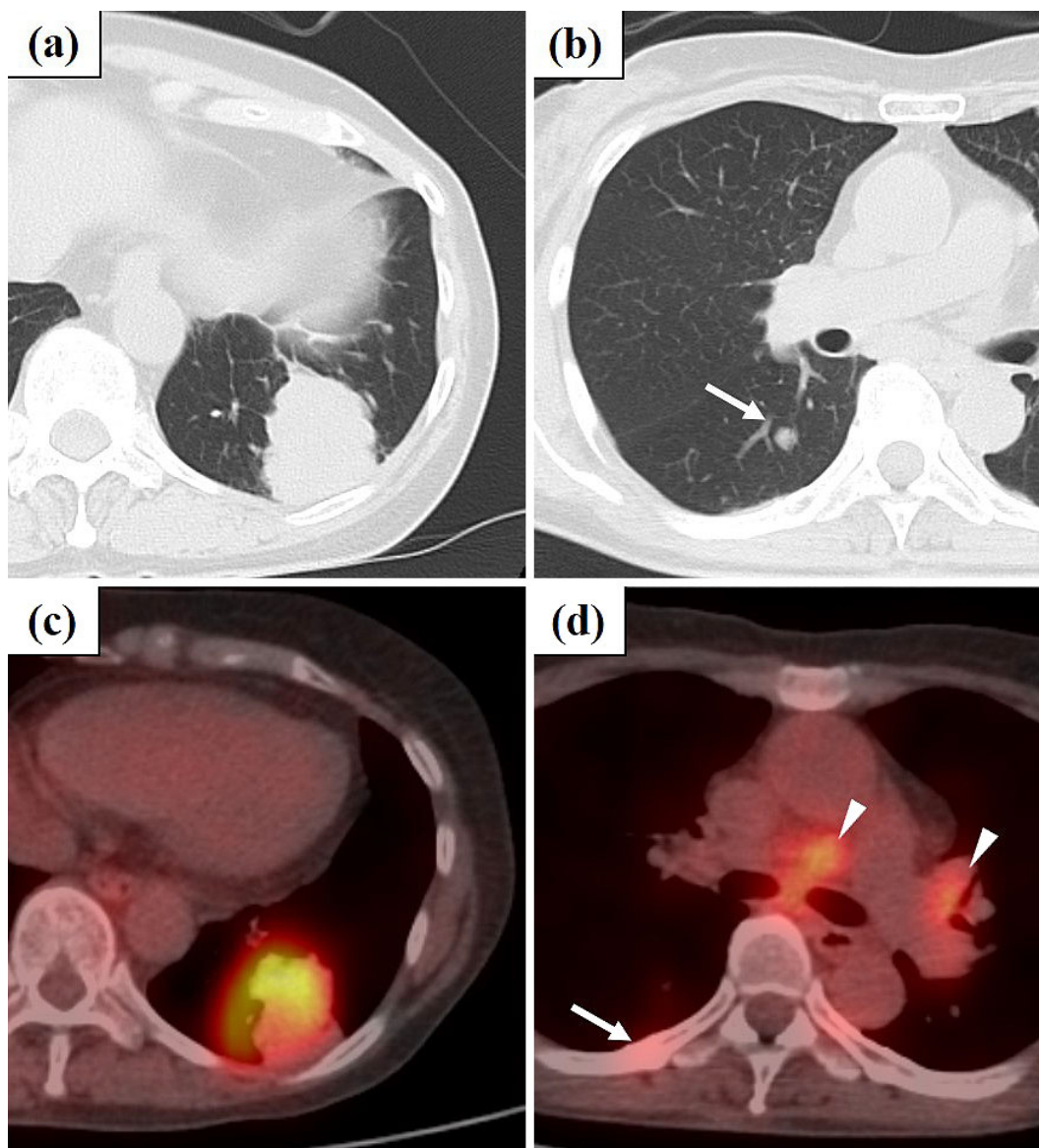


Figure 1. Chest CT on admission showing a tumor in the left S⁹ segment (a) and small nodules in the bilateral lung fields (b: arrow). PET-CT before crizotinib therapy showed the abnormal uptake of FDG in the left lower lung tumor (SUVmax; 7.4) (c), mediastinal lymph nodes (d: arrowheads) and the right sixth rib (d: arrow).

が影響しているといわれている。² 複雑性腎嚢胞は自覚症状がないことも多く、薬剤の中止により無治療で改善した症例や、¹ 薬剤を中止しなくても自然軽快した症例が報告されている。⁶ 一方で、クリゾチニブ中止後も残存し感染兆候を示したためにドレナージを要した症例も報告されている。⁷ 本症例ではクリゾチニブ投与の2か月後から発熱を来しており、当初は薬剤熱が疑われたが、精査の結果両腎に複雑性嚢胞を認め、両側ドレナージを要した。当初の発熱が複雑性腎嚢胞によるものであるとすれば、Cameron らの報告と比較して、比較的早期から

腎嚢胞が発生したことになるが、嚢胞が両腎に同時に形成されたこと、内容物の培養検査が陰性であったこと、発熱の期間がクリゾチニブの内服期間と一致することなどから、本症例ではクリゾチニブによる薬剤性複雑性腎嚢胞に矛盾しないと考えた。ドレナージにより腎嚢胞は速やかに縮小し、クリゾチニブ中止後は再燃を認めなかった。

クリゾチニブが ALK, HGF/c-MET に加え EPHA2, ABL など多数の分子に対する阻害作用を有しているのに対し、アレクチニブは ALK に対する親和性、選択性が

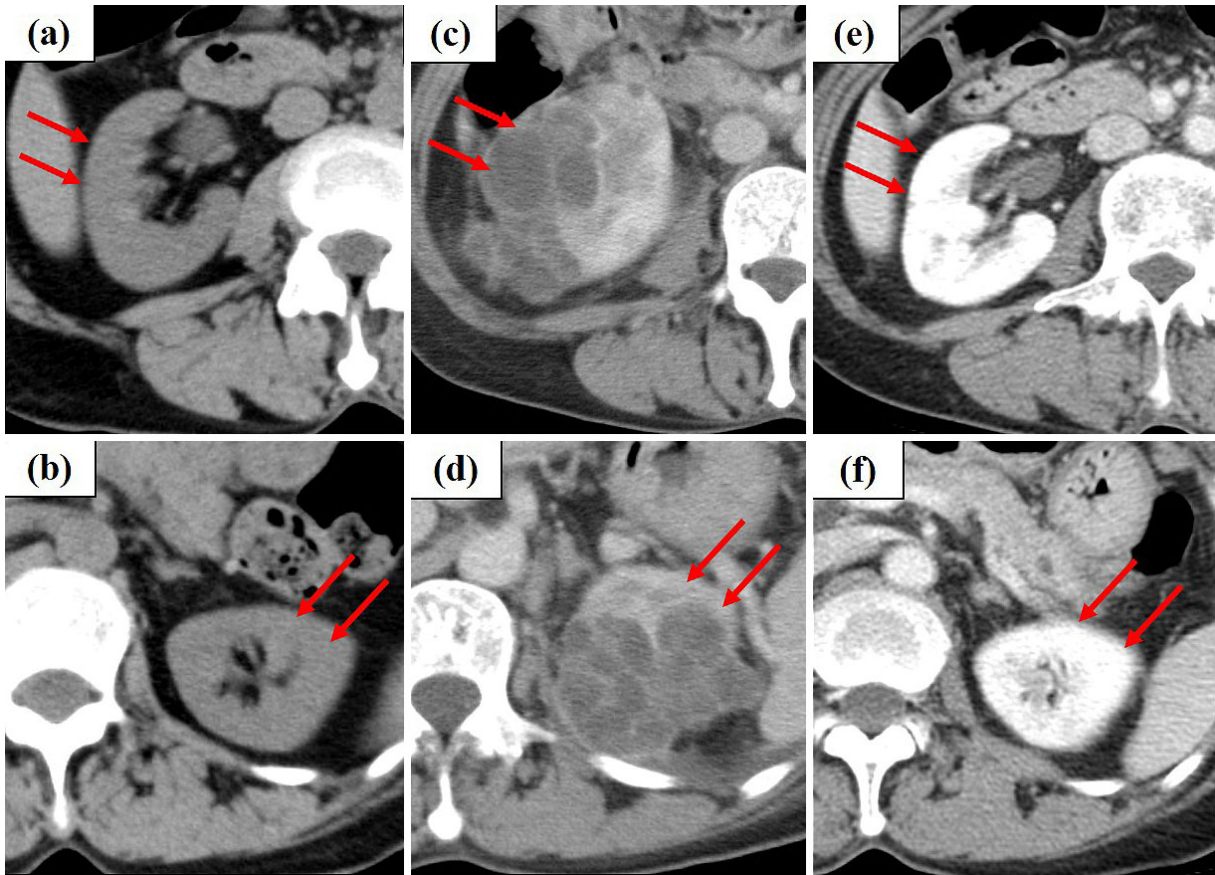


Figure 2. Chest CT on admission did not show any cysts one either side of the kidney (**a, b**: red arrows). Complexed renal cysts were pointed out in the bilateral kidney at two months after the initiation of crizotinib therapy (**c, d**: red arrows). However, they disappeared one month after bilateral renal drainage (**e, f**: red arrows).

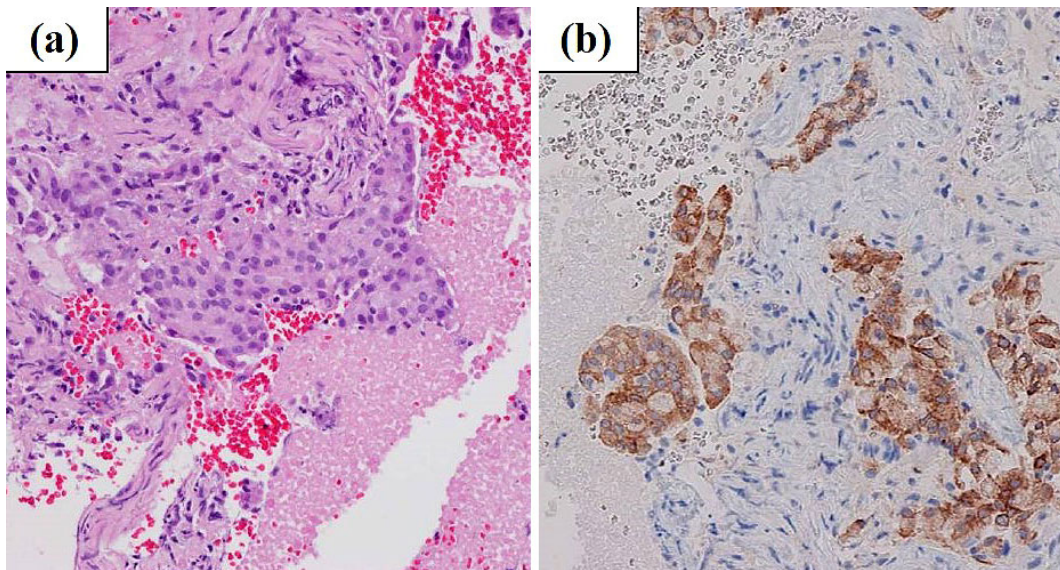


Figure 3. A histopathological examination revealed adenocarcinoma (**a**). Immunohistochemistry revealed that the tumor cells were partially positive for ALK (**b**).

高い。またセリチニブも ALK のみでなく、ROS1 に対する阻害活性を有するが、c-MET は阻害しないことが知られている。⁸ ALK 阻害剤を使用した際に生じる副作用プロファイルの違いに関して、難波らは各分子に対する作用機序の違いが副作用の発現にも反映されていると述べている。⁹ また小林らはクリゾチニブで複雑性腎嚢胞を認めた後にアレクチニブに変更し、腎嚢胞の再燃を認めなかった症例を報告したが、¹⁰ 本症例のようにクリゾチニブの後にアレクチニブ、セリチニブを両剤ともに投与し、いずれにおいても腎嚢胞の再燃を認めなかった症例は報告されておらず、3 剤の c-MET に対する阻害活性の差が、複雑性腎嚢胞の発生の違いに影響を及ぼしたと考えられた。

ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する一次治療としての有効性を比較した J-ALEX 試験において、アレクチニブは無増悪生存期間で有意にクリゾチニブを上回っていたことから、¹¹ 肺癌診療ガイドライン 2016 において ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対する一次治療としてアレクチニブがグレード A で推奨されていた。肺癌診療ガイドライン 2017 においては後治療も考慮した上でアレクチニブが 1A、クリゾチニブが 2A で、いずれも一次治療での使用が推奨されている。さらにクリゾチニブは、2017 年 5 月に ROS1 融合遺伝子陽性肺癌に対する承認を取得した。また、クリゾチニブ使用後に増悪した ALK 融合遺伝子陽性肺癌のみに適応であったセリチニブが 2017 年 7 月より一次治療から使用可能になり、ROS1 融合遺伝子陽性肺癌に対するセリチニブの有効性も検証されている。¹² このようにこれら 3 剤は、ALK 遺伝子異常のみならず他の遺伝子変異に対しても使用する機会が増え、またどの薬剤をどのラインで使用していくのか選択できるようになった。ALK 阻害剤を使用する際にはその効果や耐性機序のみでなく、副作用プロファイルの差異も念頭において使用していくべきであると考えられる。

結 語

ALK 融合遺伝子陽性肺癌に対してクリゾチニブを投与した後に複雑性腎嚢胞を発症したが、その後アレクチニブ、セリチニブを逐次的に投与しても腎嚢胞の再燃は認めなかった。ALK 阻害剤を投与する際には、その作用機序に即した副作用プロファイルも考慮して治療法を選択することが望ましい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：石川暢久 [講演料など] 日本ベーリンガーインゲルハイム

謝辞：本症例の病理組織および遺伝子診断に御協力いただいた当院臨床検査科西阪隆先生に深謝いたします。

REFERENCES

1. 柳谷典子, 大柳文義, 行徳 宏, 西澤弘成, 宝来 威, 西尾誠人. クリゾチニブ投与中に複雑性腎嚢胞を認めた ALK 陽性非小細胞肺癌の 2 例. *日呼吸誌*. 2014;3:809-812.
2. Konda R, Sato H, Hatafuku F, Nozawa T, Ioritani N, Fujioka T. Expression of hepatocyte growth factor and its receptor C-met in acquired renal cystic disease associated with renal cell carcinoma. *J Urol*. 2004;171:2166-2170.
3. Soda M, Choi YL, Enomoto M, Takada S, Yamashita Y, Ishikawa S, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature*. 2007;448:561-566.
4. 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.
5. Cameron LB, Jiang DH, Moodie K, Mitchell C, Solomon B, Parameswaran BK. Crizotinib Associated Renal Cysts [CARCs]: incidence and patterns of evolution. *Cancer Imaging*. 2017;17:7.
6. Klemptner SJ, Aubin G, Dash A, Ou SH. Spontaneous Regression of Crizotinib-Associated Complex Renal Cysts During Continuous Crizotinib Treatment. *Oncologist*. 2014;19:1008-1010.
7. Chan WY, Ang MK, Tan DS, Koh WL, Kwek JW. Imaging features of renal complications after crizotinib treatment for non-small-cell lung cancer: a case report. *Radiol Case Rep*. 2016;11:245-247.
8. Wang Y, Chen S, Hu G, Wang J, Gou W, Zuo D, et al. Discovery of novel 2,4-diarylamino-pyrimidine analogues as ALK and ROS1 dual inhibitors to overcome crizotinib-resistant mutants including G1202R. *Eur J Med Chem*. 2018;143:123-136.
9. 難波将史, 堀益 靖, 岡本與平, 藤高一慶, 服部 登, 河野修典. 薬剤性浮腫のためクリゾチニブが継続不能となり、アレクチニブへの変更投与により副作用なく部分奏効が得られた EML4-ALK 融合遺伝子陽性肺腺癌の 1 例. *肺癌*. 2015;55:212-217.
10. 小林慧悟, 諸川納早, 村瀬亨子, 花田豪郎, 高谷久史, 岸一馬. 中枢神経系転移をきたしたクリゾチニブ耐性 ALK 陽性肺癌にアレクチニブが臨床的に有効であった 4 例. *日呼吸誌*. 2016;5:184-188.
11. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, et al. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390:29-39.
12. Lim SM, Kim HR, Lee JS, Lee KH, Lee YG, Min YJ, et al. Open-Label, Multicenter, Phase II Study of Ceritinib in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring ROS1 Rearrangement. *J Clin Oncol*. 2017;35:2613-2618.