

CASE REPORT

Osimertinib の投与と Ommaya リザーバーからの髄液ドレナージが 癌性髄膜炎の治療に有効だった高齢者非小細胞肺癌の 1 例

佐塚まなみ¹・筑井恵美子²・濱谷広頌³・
野木森智江美¹・山田浩和¹・山本 寛¹

An Elderly Case of Leptomeningeal Carcinomatosis from Non-small Cell Lung Cancer Treated Effectively with Osimertinib and Ommaya Reservoir

Manami Sazuka¹; Emiko Chikui²; Hironobu Hamaya³;
Chiemi Nogimori¹; Hirokazu Yamada¹; Hiroshi Yamamoto¹

¹Department of Respiratory Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital, Japan; ²Department of Neurosurgery, Japan Community Health-care Organization Tokyo Shinjuku Medical Center, Japan; ³Department of Geriatric Medicine, The University of Tokyo Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Leptomeningeal carcinomatosis due to non-small cell lung cancer is generally associated with a poor prognosis, and conventional therapies have little effect on improving a patient's condition. We herein report a case of leptomeningeal carcinomatosis due to metastatic non-small cell lung cancer effectively treated with osimertinib and cerebrospinal fluid drainage from the Ommaya reservoir. **Case.** A 78-year-old woman presented with headache, vomiting and a reduction in her cognitive function during the treatment of non-small cell lung adenocarcinoma with an EGFR mutation. She was diagnosed with leptomeningeal carcinomatosis with hydrocephalus after head computed tomography revealed enlargement of the ventricle and cerebrospinal fluid cytology showed adenocarcinoma. Osimertinib was administered as the third-line treatment, and an Ommaya reservoir was put in place for palliative cerebrospinal fluid drainage. After starting these therapies, her cognitive and physical function gradually improved, her cerebrospinal fluid cytology became negative, and we were able to control the development of leptomeningeal carcinomatosis for more than one year. **Conclusion.** Although leptomeningeal carcinomatosis with hydrocephalus leads to a reduction in the cognitive and physical functions and results in a poor prognosis, EGFR tyrosine kinase inhibitors and cerebrospinal fluid drainage from the Ommaya reservoir are suggested to be useful for improving the prognosis and palliation of leptomeningeal carcinomatosis.

(JLCC. 2019;59:287-292)

KEY WORDS — Non-small cell lung cancer, Leptomeningeal carcinomatosis, Ommaya reservoir, Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, Osimertinib

Corresponding author: Hiroshi Yamamoto.

Received January 28, 2019; accepted April 11, 2019.

要旨 — **背景.** 癌性髄膜炎は予後不良で、従来の治療法の子後改善効果は限定的であると知られている。非小細胞肺癌の治療中に癌性髄膜炎を合併し、osimertinib の投薬と Ommaya リザーバーからの髄液のドレナージが有効だった 1 例を経験したので報告する。**症例.** 78 歳、女

性。EGFR 遺伝子変異陽性の左上葉肺腺癌 (cT2aN3M1b, stage IV (肺癌取扱い規約第 7 版)) に対する治療中に頭痛、嘔吐、認知機能低下が出現した。頭部 CT で脳室拡大を認め、髄液細胞診で腺癌細胞を認めたことから、水頭症を伴う癌性髄膜炎と診断した。Osimertinib を投薬し、

¹東京都健康長寿医療センター呼吸器内科；²JCHO 東京新宿メディカルセンター脳神経外科；³東京大学医学部附属病院老年病科。

論文責任者：山本 寛。

受付日：2019 年 1 月 28 日，採択日：2019 年 4 月 11 日。

水頭症の症状緩和を目的として Ommaya リザーバー留置術を施行し、髄液のドレナージを行ったところ、徐々に認知機能や身体機能の回復がみられ、1年以上にわたって病状の進行を抑制できた。結論、癌性髄膜炎による水頭症は認知機能や身体機能の低下を来すことがあり、治療困難となることがあるが、上皮成長因子受容体

チロシンキナーゼ阻害薬、Ommaya リザーバーからの髄液のドレナージによって症状の緩和や予後の改善を得られる可能性が示唆された。

索引用語——非小細胞肺癌，癌性髄膜炎，Ommaya リザーバー，上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬，Osimertinib

緒言

癌性髄膜炎は予後不良で、放射線療法、全身あるいは髄腔内化学療法などの従来の治療法の予後改善効果は限定的であると知られている。^{1,2} 一方、上皮成長因子受容体 (epidermal growth factor receptor, EGFR) 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌による癌性髄膜炎に対しては、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, EGFR-TKI) の投与を行うことで生存期間延長や症状緩和が得られると報告されており、^{1,2} performance status (PS) が低下した症例でも、有害事象によるさらなる PS の低下を来しにくいという利点もある。³ また、癌性髄膜炎に水頭症を合併すると、頭痛や嘔吐、認知機能障害などを来し、予後や生活の質が損なわれることが知られており、髄液ドレナージが症状の緩和に有効である。⁴ 髄液ドレナージの方法には脳室ドレナージや腰椎穿刺、Ommaya リザーバー留置、脳室あるいは腰椎腹腔シャントなどがあり、⁵ 症例に応じた方法を選択することが必要と考えられる。今回、非小細胞肺癌の治療中に癌性髄膜炎を合併し、osimertinib の投薬と Ommaya リザーバーからの髄液のドレナージが有効だった 1 例を経験したので報告する。

症例

症例：78 歳，女性。

主訴：頭痛，嘔吐。

既往歴：右眼網膜剥離・眼球瘻 (51 歳)，尋常性乾癬 (73 歳)，両側開放隅角緑内障 (時期不詳，左眼光覚弁)。

生活歴：喫煙歴なし。視力障害があるが，日常生活動作 (activities of daily living, ADL) は自立している。

現病歴：X-2 年 7 月から，左上葉肺癌 (cT2aN3M1b, stage IV (肺癌取扱い規約第 7 版)，adenocarcinoma, BRA, PLE, EGFR-mutant (exon19 deletion), PS 1) に対して gefitinib 250 mg/日で治療を開始した。診断時から，頭部造影 MRI で多発脳転移と癌性髄膜炎とを指摘されていたが，症状はなく，治療開始後は原発巣，脳転移とも縮小し，癌性髄膜炎の所見も消失した。X-1 年 12

月の評価 CT で原発巣の再増大を認めた。頭部造影 MRI で脳転移と癌性髄膜炎の再発も疑われたが，髄液検査では悪性所見を認めなかった。気管支鏡で原発巣からの再生検を行い，T790M 変異が検出されたが，本邦では osimertinib 承認前であったため，2 次治療としてドセタキセル単剤療法 (60 mg/m², day 1) を選択し，X 年 1 月から 4 コースまで投薬を行った。画像上の増悪は認められなかったが，倦怠感が持続し，ADL が低下傾向となったため，一旦投薬終了となった。5 月中旬から頭痛，嘔気，嘔吐，認知機能低下が出現し，このために ADL が低下し経口摂取も不良となり，内服も困難となったため，6 月中旬に入院となった。

現症：血圧 145/75 mmHg，脈拍 78 回/分，体温 36.5℃，経皮的動脈血酸素飽和度 99% (室内気)。Japan Coma Scale I-1。PS 3。項部硬直なし。呼吸音清，左右差なし。頭部，腹部に異常所見なし。明らかな神経学的異常所見なし。

血液検査所見：症状の原因となるような明らかな異常



Figure 1. Chest X-ray on admission. A mass shadow was observed in the left upper lung field.

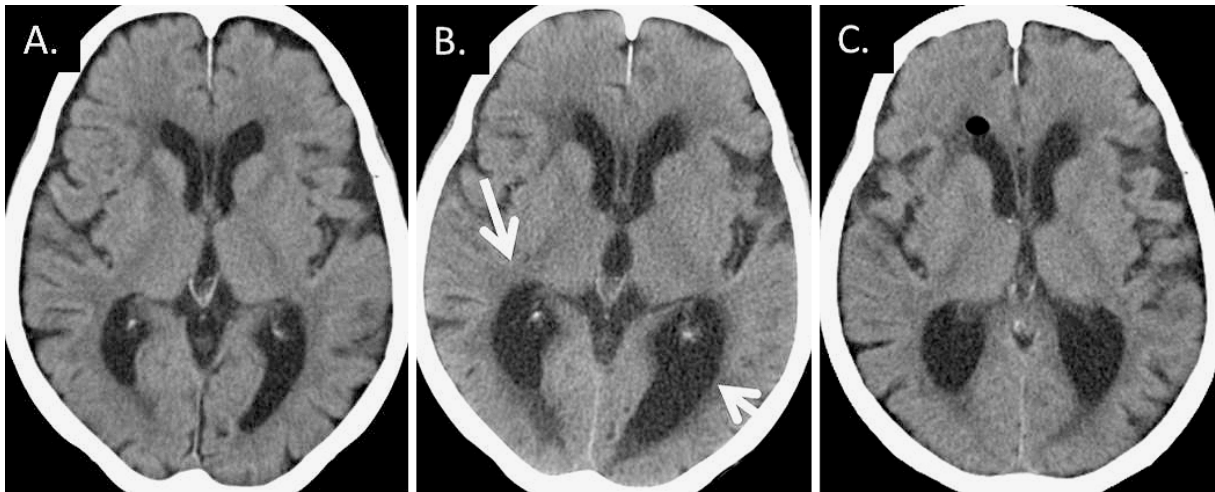


Figure 2. A. Head computed tomography (CT) scan before the onset of symptoms. B. Head CT scan at the onset. The enlargement of the ventricle and the decreased CT value of the white matter around the ventricle suggested hydrocephalus. C. Head CT scan after the treatments. The enlargement of the ventricle and the decreased CT value of the white matter around the ventricle were improved.



Figure 3. T1-weighted, gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging (MRI). The contrast enhancement on the leptomeninges of the right occipital lobe was observed.

所見なし, CEA 89.1 ng/ml.

胸部 X 線写真 (Figure 1) : 左上肺野に長径 20 mm 程度の結節影があるが, X 年 5 月と比較して明らかな増大はない.

体幹部造影 CT : 左肺上葉の原発巣, リンパ節転移に

増大は認めない. 新規の病変も認めない.

頭部単純 CT (Figure 2A, 2B) : 側脳室, 第 3 脳室の拡大, 周囲白質吸収値の低下が出現しており, 水頭症を示唆する.

頭部造影 MRI (Figure 3) : 右後頭葉内側に髄膜の増強効果を認めるが, X 年 4 月と比較して著変なし.

髄液一般検査 : 初圧 11 cm H₂O, 無色透明の髄液を 26 ml 採取, 細胞数 35/mm³(全て単核球), 蛋白 47 mg/dl, LDH 43 IU/l, 糖 31 mg/dl.

経過 : 髄液の病理細胞診では, 偏在性で腫大した核, 核小体腫大, 胞体の空胞形成を認める類円形あるいは多角形異型細胞が小集塊状及び散在性にみられ, 腺癌と診断されたことから, 肺腺癌による癌性髄膜炎及び水頭症が症状の原因と考えられた. 癌性髄膜炎が出現したことから病勢進行 (progressive disease, PD) と考え, 3 次治療を開始することとした. 診断時の髄液採取後に嘔気・嘔吐が改善し, 経口摂取が可能となったため, osimertinib 80 mg/日の経口投与を開始した. また, 水頭症の解除が症状緩和に有効と考えられたため, 局所麻酔下に側脳室内に向かってカテーテルを留置し, 頭皮下に貯留槽をおく Ommaya リザーバー留置術を実施した. 癌性髄膜炎, 水頭症による嘔気・嘔吐が再増悪し, osimertinib の内服を継続できなくなることも懸念されたため, Ommaya リザーバーからの髄液の排液を週に 1~2 回の頻度で 15~30 ml/回ずつ行ったところ, 嘔気や嘔吐の再増悪はなく osimertinib の内服を継続でき, 徐々に頭痛やせん妄, 認知機能, ADL は改善傾向となった. しかし, 癌性髄膜炎, 水頭症発症前と比較すると ADL 低下が残

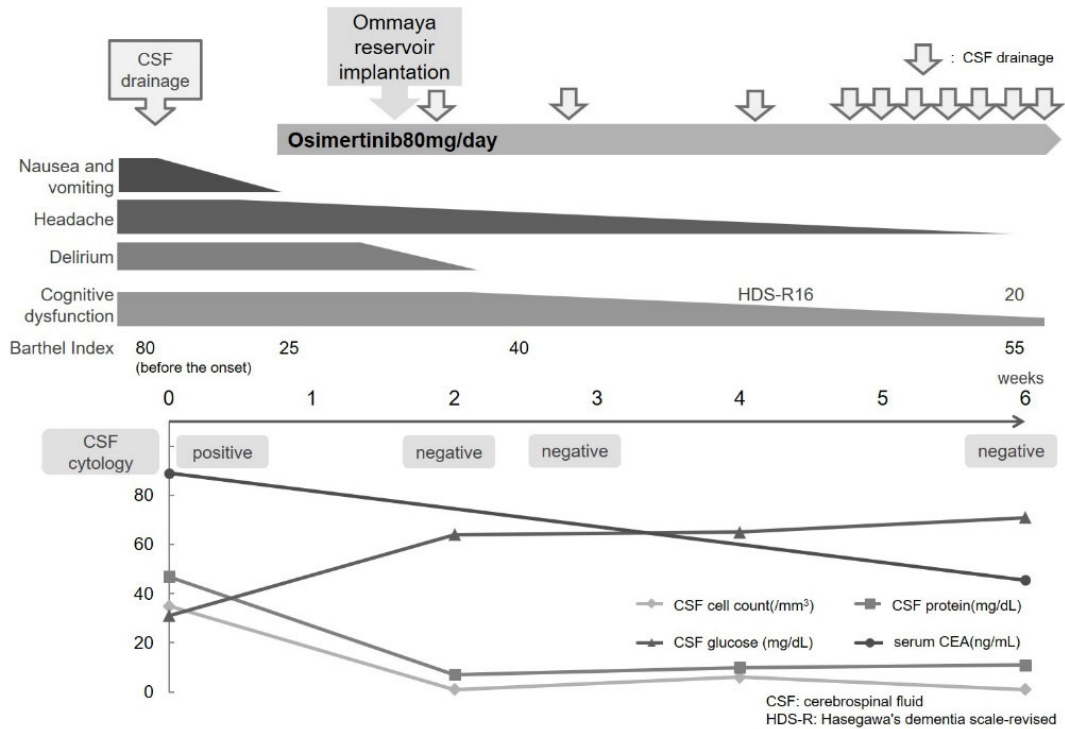


Figure 4. The clinical course of leptomeningeal carcinomatosis.

存した。そこで、頭痛などの低髄圧症状に留意しつつ Ommaya リザーバーから連日 30~80 ml の髄液持続ドレナージを行ったところ、ADL の指標である Barthel Index、認知機能とも若干の改善が得られた (Figure 4)。また、治療開始 8 日後以降の髄液の病理細胞診は陰性で、頭部 CT では脳室拡大の改善がみられ (Figure 2C)、頸部~骨盤部 CT では原発巣、リンパ節転移も縮小を認めた。退院後は、髄液のドレナージを行わずとも水頭症症状の再増悪はみられず、osimertinib の継続のみで約 1 年間病勢の進行なく経過した。Osimertinib による有害事象としては grade 1 の下痢、血小板減少を認めたのみであった。1 年後に原発巣の増大、肺転移、右第 1 肋骨転移を認め、osimertinib を中止し緩和治療へ移行したが、脳転移や髄膜炎によると考えられる頭痛や嘔気などは死亡に至る 2 週間ほど前まで認めなかった。

考 察

癌性髄膜炎に対する治療として、従来から放射線療法、全身あるいは髄腔内化学療法などが行われている。^{1,2} 放射線療法は、明らかな神経所見を呈する場合や、病変が大きく、髄液の循環が妨げられている場合などの症状緩和には有用とされるが、全脳照射や全脳全脊髄照射の予後延長効果は乏しいという報告が多い。^{1,2,6} 全身あるいは髄腔内化学療法は生存期間の延長効果がみられたとい

う報告がある一方で、生存期間の延長効果がみられなかったという報告もある。^{6,8} 特に髄腔内化学療法は骨髄抑制や白質脳症などの合併症を来すこともあり、全身状態が不良な場合には実施しにくい。

EGFR 遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌による癌性髄膜炎に対しては、EGFR-TKI の投与によって生存期間延長や症状緩和が得られるとする複数の報告がある。^{1,3,6-8} 特に、第 3 世代 EGFR-TKI である osimertinib は、他の EGFR-TKI と比べて髄液中に移行しやすく、⁹ gefitinib や erlotinib、細胞障害性抗癌剤と比較して中枢神経系での病勢進行を有意に抑制することが知られている。^{10,11} 癌性髄膜炎では、頭痛や嘔気、その他の神経症状のために PS が低下している症例も多いが、そうした症例に対しても EGFR-TKI は細胞障害性抗癌剤より PS の低下を来しにくいという利点がある。³ 本症例では、水頭症による頭痛や嘔吐、認知機能低下のため ADL が低下していたが、osimertinib 投薬後に、ADL の回復が得られ、1 年以上病勢の進行を抑制することができた。

癌性髄膜炎及びこれに伴う水頭症では、頭痛や嘔吐、認知機能障害を来し、予後や生活の質が損なわれることが知られている。これに対しては髄液ドレナージが症状の緩和に有効である。⁴ 髄液ドレナージの方法としては、大きく分けて外ドレナージと内ドレナージがあり、外ドレナージの方法として脳室ドレナージや腰椎穿刺、Om-

Table 1. Management Approaches for Hydrocephalus

| | Ommaya reservoir | External drainage (ventricular drainage, lumbar puncture) | Ventriculoperitoneal shunt/ Lumboperitoneal shunt |
|-----------------------------|--|---|--|
| Anesthesia for procedures | local anesthesia | local anesthesia | general anesthesia |
| Long-term placement | possible | impossible | possible |
| Drainage of CSF | possible in the short term | possible in the short term | possible |
| Collection of CSF | possible | possible | impossible |
| Administration of medicines | possible | possible | impossible |
| Complications | infection intracerebral bleeding abnormal position | infection decreased quality of life | infection intracerebral bleeding abnormal position peritoneal dissemination drainage failure |

CSF: cerebrospinal fluid.

mayo リザーバー留置があり、内ドレナージの方法として脳室あるいは腰椎腹腔シャントがある (Table 1).⁵ Ommaya リザーバーは、局所麻酔下で側脳室内に向かってカテーテルを留置し、頭部の皮下に貯留槽において髄液の採取やドレナージ、髄腔内への薬剤投与に利用するものである。長期間の持続的なドレナージは困難で、留置時には感染症や出血などの合併症も生じ得るが、脳室ドレナージや腰椎穿刺などの他の外ドレナージと比較して、患者に負担をかけず繰り返し髄液採取やドレナージを行うことが可能である。また、髄腔内化学療法を行う際には腰椎穿刺時の投与と比較して中枢神経系での薬物濃度を高く保てるとされている。^{5,12} 内ドレナージを行う場合には、シャント作製のために全身麻酔が必要であり、全身状態が不良な場合は施行困難で、また腹膜播種やドレナージ不良などの合併症も懸念される。一方で、長期間の持続的なドレナージが可能のため、Ommaya リザーバーからのドレナージで対応困難な症例に対して内ドレナージを施行したという報告もある。¹² 本症例では、全身状態が不良であったことから、比較的侵襲度の低い Ommaya リザーバーの留置を選択した。治療初期に髄液ドレナージを併用して症状コントロールを行うことで osimertinib の内服を継続することができた。Osimertinib が奏効した後は髄液ドレナージは不要となり、積極的治療の終了後も終末期まで水頭症症状の再増悪はなかった。Ommaya リザーバーからのドレナージは在宅療養中でも比較的簡便に実施可能と考えられ、積極的治療の終了後に水頭症症状が再増悪した際も、在宅での症状緩和が可能になり、終末期の患者の在宅療養支援、生活の質の改善に役立つと考えられる。EGFR-TKI によって予後改善が期待できるようになった今日において、癌性髄膜炎に伴う水頭症による症状の緩和や生活の質の確保はこれまで以上に重要と考えられる。このため、

症例に応じたドレナージ方法を検討する必要がある。水頭症による症状の緩和が積極的治療の継続や生活の質の維持のために必要な症例において、Ommaya リザーバーの留置及び髄液の排液を治療選択肢として検討すべきと考えられた。特に全身状態が不良で全身麻酔下でのシャント術に不耐と考えられる場合には、当該治療を検討すべきと考えられた。

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 68 回日本老年医学会関東甲信越地方会 (2018 年 9 月 8 日、東京) にて報告した。

REFERENCES

1. Cheng H, Perez-Soler R. Leptomeningeal metastases in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19:e43-e55.
2. Wang N, Bertalan MS, Brastianos PK. Leptomeningeal metastasis from systemic cancer: Review and update on management. *Cancer*. 2018;124:21-35.
3. Sakai H, Hayashi H, Iwasa T, Hasegawa Y, Takeda M, Nakagawa K. Successful osimertinib treatment for leptomeningeal carcinomatosis from lung adenocarcinoma with the T790M mutation of EGFR. *ESMO Open*. 2017;2 (Suppl 1):e000104.
4. Omuro AM, Lallana EC, Bilsky MH, DeAngelis LM. Ventriculoperitoneal shunt in patients with leptomeningeal metastasis. *Neurology*. 2005;64:1625-1627.
5. Volkov AA, Filis AK, Vrionis FD. Surgical Treatment for Leptomeningeal Disease. *Cancer Control*. 2017;24:47-53.
6. Morris PG, Reiner AS, Szenberg OR, Clarke JL, Panageas KS, Perez HR, et al. Leptomeningeal metastasis from non-small cell lung cancer: survival and the impact of whole brain radiotherapy. *J Thorac Oncol*. 2012;7: 382-385.
7. Liao BC, Lee JH, Lin CC, Chen YF, Chang CH, Ho CC, et al. Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase

- Inhibitors for Non-Small-Cell Lung Cancer Patients with Leptomeningeal Carcinomatosis. *J Thorac Oncol.* 2015;10:1754-1761.
8. Lee SJ, Lee JI, Nam DH, Ahn YC, Han JH, Sun JM, et al. Leptomeningeal carcinomatosis in non-small-cell lung cancer patients: impact on survival and correlated prognostic factors. *J Thorac Oncol.* 2013;8:185-191.
 9. Ballard P, Yates JW, Yang Z, Kim DW, Yang JC, Cantarini M, et al. Preclinical Comparison of Osimertinib with Other EGFR-TKIs in EGFR-Mutant NSCLC Brain Metastases Models, and Early Evidence of Clinical Brain Metastases Activity. *Clin Cancer Res.* 2016;22:5130-5140.
 10. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Cho BC, Cobo M, Cho EK, Bertolini A, et al. CNS Response to Osimertinib Versus Standard Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients With Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;JCO2018783118.
 11. Wu YL, Ahn MJ, Garassino MC, Han JY, Katakami N, Kim HR, et al. CNS Efficacy of Osimertinib in Patients With T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Data From a Randomized Phase III Trial (AURA3). *J Clin Oncol.* 2018;36:2702-2709.
 12. Sandberg DI, Bilsky MH, Souweidane MM, Bzdil J, Gutin PH. Ommaya reservoirs for the treatment of leptomeningeal metastases. *Neurosurgery.* 2000;47:49-55.