

CASE REPORT

薬剤性間質性肺炎発症後にステロイド内服下でのオシメルチニブ再投与が可能であった肺癌術後再発の1例

松尾 翼¹・今井一博¹・高嶋祉之具¹・
中麻衣子¹・渡邊伸之助¹・南谷佳弘¹

Successful Osimertinib Rechallenge After Osimertinib-induced Interstitial Lung Disease in a Patient with Postoperative Recurrence of Lung Cancer

Tsubasa Matsuo¹; Kazuhiro Imai¹; Shinogu Takashima¹;
Maiko Atari¹; Shin-nosuke Watanabe¹; Yoshihiro Minamiya¹

¹Department of Thoracic Surgery, Akita University Graduate School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Introduction.** Osimertinib, a third-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), has shown significant efficacy and prolongation of the overall survival in patients with EGFR mutation-positive non-small cell lung cancer. However, drug-induced lung injury is recognized as one of the most severe adverse events. **Case.** A 58-year-old woman was diagnosed with pulmonary adenocarcinoma harboring an EGFR exon 19 deletion. After receiving her informed consent, left upper lobectomy and systemic lymph node dissection were performed. Three years after the surgery, the patient received gefitinib for multiple pulmonary metastases, and she experienced a partial response (PR); however, the disease progressed further. A computed tomography (CT)-guided percutaneous needle biopsy for pulmonary metastasis revealed an EGFR T790M mutation. The patient received osimertinib. A light cough without sputum appeared a year after osimertinib initiation, and CT showed a ground-glass shadow localized in the right middle lobe. Based on these findings, we diagnosed the patient with drug-induced lung injury. The patient discontinued osimertinib and started treatment with prednisolone immediately, but her pulmonary metastasis was re-enhanced. Although the patient switched to platinum-doublet chemotherapy, she was unable to maintain a PR. Eventually, we attempted rechallenge with osimertinib with 5 mg prednisolone daily. The patient is now receiving osimertinib treatment without disease progression or recurrence of drug-induced lung injury. **Conclusion.** This is a successful osimertinib rechallenge in a case with a history of steroid therapy osimertinib-induced lung injury.

(JLCC. 2019;59:1184-1189)

KEY WORDS — EGFR-TKI, T790M, Osimertinib, Drug-induced lung injury

Corresponding author: Tsubasa Matsuo.

Received June 21, 2019; accepted October 16, 2019.

要旨 — **背景.** 第3世代EGFRチロシンキナーゼ阻害薬であるオシメルチニブは、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対して高い奏効率、全生存期間の延長効果が示されているが、重篤な有害事象として薬剤性肺障害がある。**症例.** 58歳、女性。検診で胸部異常陰影を指摘され、気管支鏡検査でEGFR遺伝子(exon19欠失)変異陽性肺腺癌と診断され、左上葉切除術+2群リンパ節郭清を施行された。術後3年で多発肺転移が出現し、ゲフィチニブを開始された。3年間内服後に肺転移が増大し、経皮針生検

でT790M耐性遺伝子が検出され、オシメルチニブを開始された。1年後に乾性咳嗽が出現し、右中葉にすりガラス影を認めた。薬剤性肺障害と判断し、オシメルチニブを中止し、プレドニゾロンの内服が開始された。陰影は軽快し、プレドニゾロンの内服を中止したが、肺転移が再増大したため殺細胞性抗癌剤が開始された。一時的に奏効したが、再増大したため、プレドニゾロン5mg/日内服併用でのオシメルチニブの内服が再開された。薬剤性肺障害の再燃なく、現在も治療継続が可能である。**結論.**

¹秋田大学医学部胸部外科学講座。
論文責任者：松尾 翼。

受付日：2019年6月21日、採択日：2019年10月16日。

ステロイド内服併用で、オシメルチニブ内服再投与後も薬剤性肺障害の再燃なく治療継続が可能であった。

索引用語——EGFR-TKI, T790M, オシメルチニブ, 薬剤性肺障害

はじめに

Epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌に対して、オシメルチニブは高い奏効率、全生存率の延長効果を示すことが報告されている。^{1,3} EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (tyrosine kinase inhibitor; TKI) には、重篤な有害事象としての薬剤性肺障害が存在し、治療中止を余儀なくされる症例もある。^{4,6} 今回、我々は EGFR 遺伝子 T790M 変異陽性肺腺癌術後再発症例に対して、オシメルチニブ投与中に薬剤性肺障害を呈し中止したが、奏効していたオシメルチニブ継続を模索し、プレドニゾン内服を併用しながら治療継続が可能であった1例について報告する。

症例

症例：58歳，女性。

主訴：胸部異常陰影（自覚症状なし）。

既往歴：高血圧症，脂質異常症。

現病歴：20XX-8年検診で胸部異常陰影を指摘され，胸部 computed tomography (CT) 検査で左上葉肺腫瘍を認めため気管支鏡検査が施行され，EGFR 遺伝子変異陽性 (exon19 欠失) 肺腺癌の診断で，手術的に当科へ紹介された。

アレルギー歴：なし。

喫煙歴：なし。

来院時現症：身長 156 cm，体重 47.5 kg，BMI：19.5。

血液検査所見：腫瘍マーカーは carcinoembryonic antigen (CEA) が 7.4 ng/ml と高値であり，その他に特記すべき異常所見は認めなかった。

胸部 X 線写真：左上肺野に腫瘍影を認めた (Figure 1)。

胸部 CT：左上葉 S¹⁺² に 3.5×2.1 cm の腫瘍を認めた。肺門・縦隔リンパ節に有意な腫大は認めなかった (Figure 2)。

Positron emission tomography-CT：左上葉の主病巣に一致して，standardized uptake value max 4.6 の高集積を認めたが，その他に転移を示唆する集積はなかった。

治療経過：20XX-8年10月に，左上葉切除術+S⁶区域切除，合わせて2群リンパ節郭清を施行した。術前のCTでは大動脈弓への浸潤も疑われたが，術中所見では明らかな浸潤を認めなかった。最終病理結果は adenocarcinoma, mixed type (acinar > papillary), G2, pT2a, p11, pm0, ly2, v1, br (-), pa (-), pv (-), pN2 (#5, 7, 10, 11, 12u, 13u), pStage IIIA の診断であった。シスプラチン (75 mg/m²) + ビノレルビン (25 mg/m²) による補助化学療法を開始したが，食思不振 Grade 3 がみられ，希望もありテガフル・ウラシル配合剤 400

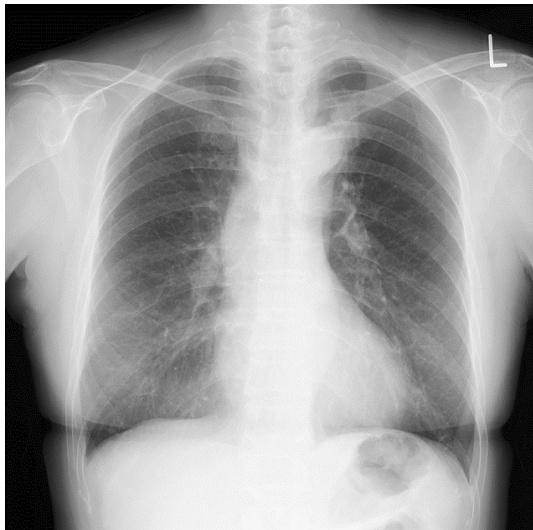


Figure 1. Chest X-ray of a 58-year-old female patient without a smoking habit.



Figure 2. Preoperative chest computed tomography (CT) scan. A 35-mm mass in the left upper lobe S¹⁺².

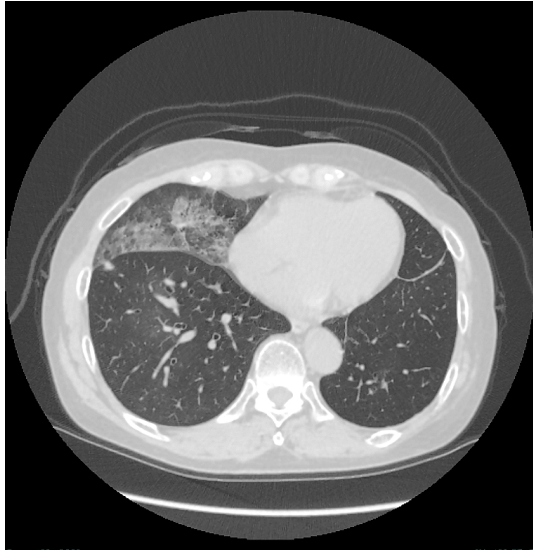


Figure 3. CT one year after osimertinib initiation revealed a ground-glass shadow localized in the right middle lobe.



Figure 4. Two months after the treatment of interstitial lung disease with 5 mg prednisolone daily.

mg/日での内服へ変更したが、これも食思不振 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Grade 3 により中止した。以後、腫瘍マーカーと画像検査による定期検査を継続していたが、20XX-5年2月にCEAの上昇を認め、CTで多発肺転移の診断のためゲフィチニブ 250 mg/日を開始した。部分奏効を示し3年間内服継続していたが、20XX-2年6月CEA再上昇、CTで肺転移が増大し病勢進行を認めたため、20XX-2年9月CTガイド下転移巣再生検を施行し、EGFR T790M 耐性遺伝子変異陽性を確認した。20XX-2年10月ゲフィチニブからオシメルチニブ 80 mg/日へ変更した。20XX-1年8月にコントロール困難な爪囲炎 CTCAE Grade 3のため、40 mg/日に減量したが、減量後からCEA再上昇がみられた。20XX-1年10月に長引く咳嗽を主訴に受診した。診察時は体温は36.6°C、酸素飽和度99% (room air)、右下肺野で捻髪音を聴取した。血液検査では、白血球数4,400/ μ l、C-reactive protein (CRP) <0.03 mg/dl と炎症反応の上昇は認めず、sialylated carbohydrate antigen Krebs von den Lungen-6 (KL-6) 312 U/ml と正常範囲であった。喀痰培養では有意菌の検出はなかった。CT検査で右中葉にすりガラス影と浸潤影の混在した所見を認めた (Figure 3)。薬剤性肺障害を疑い、オシメルチニブの内服を中止して、プレドニゾロン 20 mg の内服を開始した。プレドニゾロン内服開始後は咳嗽を含め症状が軽快し、CT画像上もすりガラス影の軽快が得られたため、プレドニゾロンは漸減し、20XX-1年12月に内服終了した (Figure 4)。20XX年

1月のCTですりガラス影の再燃はなかったが、肺転移はいずれも増大を認めたため、カルボプラチン (AUC 5) + パクリタキセル (200 mg/ m^2) + ペバシズマブ (15 mg/kg) を開始した。6コース終了時点の評価のCTで標的病変である肺転移の増大を認めたため、ペメトレキセド単剤 (500 mg/ m^2) へ変更した。オシメルチニブ中止後はCEAが右肩上がりになり上昇し、ペメトレキセド2コース終了時のCTで肺転移の増大、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で多発脳転移を認めたため、奏効していたが有害事象によってのみ中止としたオシメルチニブ再投与の方針とした (Figure 5)。最初のオシメルチニブ 40 mg/日内服減量期間はCEAの上昇があり、血中濃度不十分のため病勢制御困難であったと判断し、20XX年11月よりオシメルチニブ初期投与量 80 mg/日で再開した。リチャレンジ内服開始後3週間経過時点で右中下葉にすりガラス影の再燃を認めた (Figure 6)。この際の血液検査も、白血球数 3,800/ μ l、CRP 0.03 mg/dl と炎症反応の上昇は認めず、KL-6 439 U/ml と正常範囲であった。薬剤性肺障害の再燃が疑われたが、自覚症状はなく酸素化も良好なため、CTCAE Grade 1 と判断した。頭部 MRI での標的病変評価では多発脳転移の縮小を認めたため、プレドニゾロン 25 mg/日の併用での治療継続を模索し、オシメルチニブ 80 mg/日は内服継続した (Figure 7)。プレドニゾロン併用開始後はすりガラス影の改善を認めた (Figure 8)。CEAも改善傾向のため、プレドニゾロンは漸減し、15 mg/日で併用しながら、オシメルチニブ 80 mg/日内服継続中である (Figure 9)。

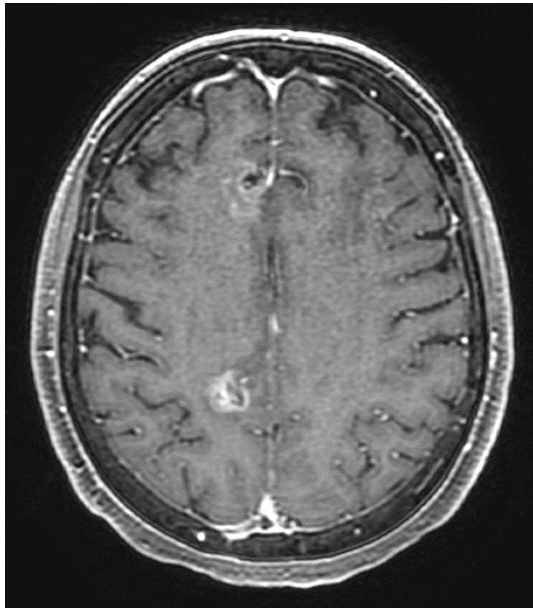


Figure 5. Axial brain magnetic resonance imaging (MRI) before osimertinib rechallenge.

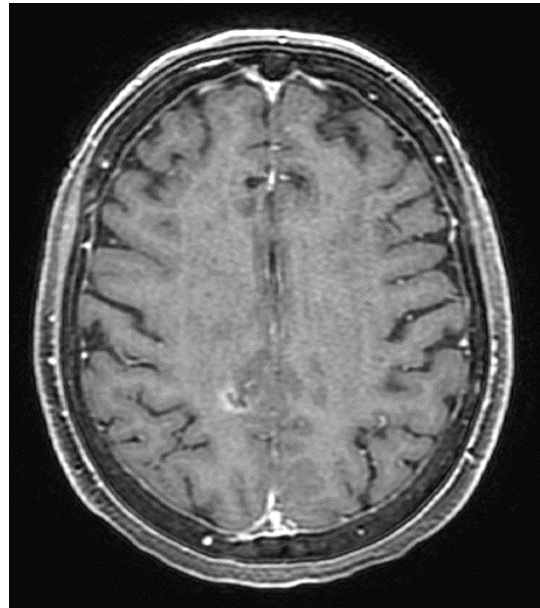


Figure 7. Axial brain MRI showed partial response after osimertinib rechallenge.



Figure 6. CT scan revealed a ground-glass shadow localized in the right middle and lower lobe.



Figure 8. CT revealed the improvement of the ground-glass shadow in the right middle and lower lobes.

考 察

EGFR-TKIは、EGFR遺伝子変異陽性の非小細胞肺癌に対する薬物療法の第一選択であり、第3世代EGFR-TKIであるオシメルチニブは、EGFR遺伝子変異陽性肺癌に対して高い奏効率、全生存期間の延長効果が示されている。¹⁻³しかし、重篤な副作用として、薬剤性肺障害がある。AURA2試験において、薬剤性肺障害の頻度は2%であり、0.5%に死亡例がみられた。¹AURA試験およびAURA2試験における日本人集団における解析では、6.2%の頻度で薬剤性肺障害がみられ、2.5%に死亡例が

ある。⁴AURA3試験、FLAURA試験の日本人サブセット解析でも、それぞれ4.8%、12.8%の頻度で薬剤性肺障害がみられている。薬剤性肺障害は日本人において、特に注意が必要な有害事象である。^{5,6}薬剤性肺障害の臨床病型は臨床所見、画像所見と病理組織パターンにより特徴付けられ、急性肺損傷、間質性肺炎、気道系疾患、肺血管疾患、胸膜疾患に分類される。^{7,8}薬剤性肺障害の治療の基本は、①疑わしい薬剤の中止、②副腎皮質ステロイドの投与、③呼吸不全への対策、④全身管理、である。急性肺損傷の病型を呈した場合には、メチルプレドニゾ

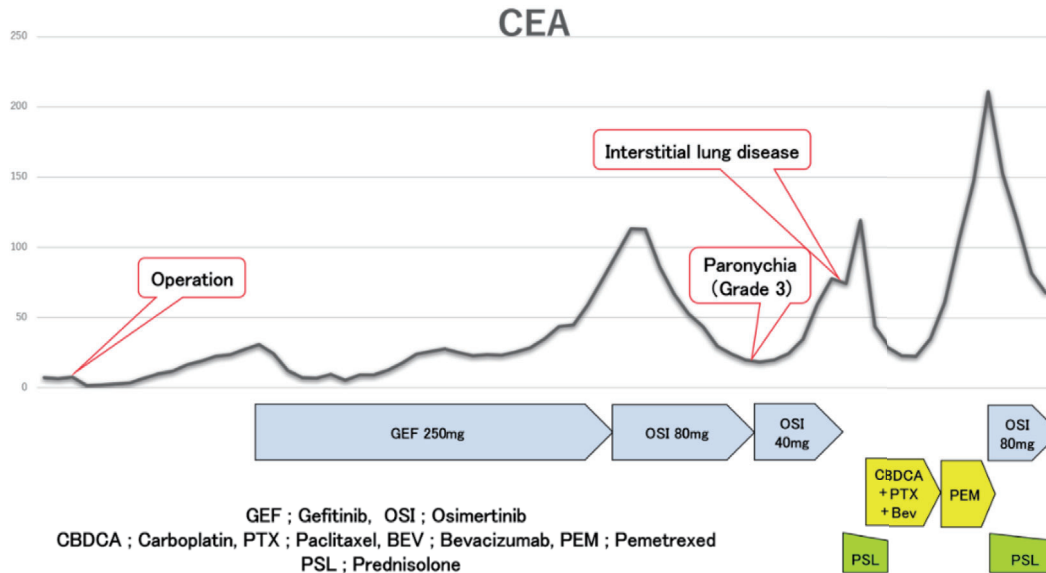


Figure 9. Changes in the serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels during the chemotherapies including osimertinib.

ロン 500~1,000 mg, 3日間のパルス療法を行う。間質性肺炎の病型を呈し、被疑薬の中止やパルス療法で病態の改善しない例では、プレドニゾロン換算で0.5~1.0 mg/kg/日を投与し、ゆっくりと減量する。⁸ 第1世代 EGFR-TKIであるゲフィチニブによる薬剤性肺障害は急性肺損傷の病態を呈することが多く、病理パターンはびまん性肺胞障害を呈するが、第3世代 EGFR-TKIであるオシメルチニブの薬剤性肺障害ではびまん性肺胞障害ではなく、ステロイドに対する反応が良好な局所的なすりガラス影を呈する例が多数報告されている。⁷⁻¹⁰ Noonanらはオシメルチニブ内服経過中に、高頻度無症候性のすりガラス影の出現がみられる (transient asymptomatic pulmonary opacities ; TAPO) ことを報告しており、これらの病変に対しては、オシメルチニブを継続しながら慎重に経過観察することを提案している。¹⁰ 本症例では、画像上は中葉に限局したすりガラス影の出現を認めたが、軽度の乾性咳嗽を認めたため、TAPOではなく有症状の薬剤性肺障害と判断し、被疑薬であるオシメルチニブを中止して、プレドニゾロン 0.5 mg/kg/日で開始した。

近年、EGFR-TKIによる薬剤性肺障害後のEGFR-TKI再投与の報告が散見され、^{11,12} オシメルチニブにおいても再投与を行っている報告例がみられる。^{13,14} Kiriuらは薬剤性肺障害に対して、プレドニゾロンを0.5 mg/kg/日である35 mg/日で治療を開始し、2週間かけて25 mg/日まで減量したところで肝転移増悪による肝酵素上昇がみられたため、プレドニゾロン25 mg/日併用でオシメルチニブ40 mg/日で再投与を開始している。¹³

Miyauchiらは薬剤性肺障害に対するプレドニゾロンを0.5 mg/kg/日で開始し、オシメルチニブ(40 mg/日)再開時もプレドニゾロン0.5 mg/kg/日で併用し、プレドニゾロンは5 mg/日まで漸減している。¹⁴ これらの症例では、再投与後も薬剤性肺障害を再燃することなく、5か月以上の無増悪生存期間を報告している。また、Ichiharaらはオシメルチニブ耐性獲得後の再投与の意義に関して報告しており、17例の再投与における無増悪生存期間中央値は4.1か月と報告している。¹⁵ 本症例では、オシメルチニブの中止理由が腫瘍増大ではなく副作用によるものであり、腫瘍に対しては奏効維持していたこと、殺細胞障害性の抗癌剤の2種類のレジメンで治療効果が一時的であったことから、ベメトレキセド中止後の薬剤選択の際に、薬剤性肺障害再燃のリスクを踏まえてオシメルチニブを選択した。

これまでの報告例では、薬剤性肺障害による中止例におけるオシメルチニブ再投与開始時の、プレドニゾロンの量は報告により差があるものの、オシメルチニブは初回投与時の半量である40 mg/日での再開がほとんどであった。^{13,14} AURA試験での報告においても、オシメルチニブ標準投与量である80 mg/日での奏効率が70%であり、40 mg/日、20 mg/日に減量した群でも、それぞれ59%、50%と比較的高い奏効率が得られている。¹ しかし、本症例においては、初回投与時に副作用のため40 mg/日に減量した際に、CEAが上昇傾向であり、画像上も病勢進行し80 mg/日へ戻した経緯があったため、薬剤性肺障害再燃の可能性も説明の上で80 mg/日での再開の判断とした。オシメルチニブ再開時の投与量や併用す

るステロイドの投与量の基準はなく、さらなる症例の集積が必要と思われる。

まとめ

今回我々は、オシメルチニブ投与中に薬剤性肺障害をきたした症例に対して、ステロイド内服を同時併用することによりオシメルチニブ 80 mg/日を再投与でき、病勢制御が可能であった 1 例を経験した。EGFR-TKI は適応症例に対して非常に高い奏効率を有するため、本症例のように薬剤性肺障害を発症した場合でも、中止原因が病勢進行ではなく有害事象で、かつ肺障害へのステロイド反応性が良好であれば、ステロイド内服併用でのオシメルチニブ再投与も選択肢となり得ると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- Goss G, Tsai CM, Shepherd FA, Bazhenova L, Lee JS, Chang GC, et al. Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2016;17:1643-1652.
- Mok TS, Wu Y-L, Ahn M-J, Garassino MC, Kim HR, Ramalingam SS, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017;376:629-640.
- Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378:113-125.
- Hirashima T, Satouchi M, Hida T, Nishio M, Kato T, Sakai H, et al. Osimertinib for Japanese patients with T790M-positive advanced non-small-cell lung cancer: A pooled subgroup analysis. *Cancer Sci.* 2019;110:2884-2893.
- Akamatsu H, Katakami N, Okamoto I, Kato T, Kim YH, Imamura F, et al. Osimertinib in Japanese patients with EGFR T790M mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: AURA3 trial. *Cancer Sci.* 2018;109:1930-1938.
- Ohe Y, Imamura F, Nogami N, Okamoto I, Kurata T, Kato T, et al. Osimertinib versus standard-of-care EGFR-TKI as first-line treatment for EGFRm advanced NSCLC: FLAURA Japanese subset. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49:29-36.
- Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer.* 2006;52:135-140.
- 金澤 實. 薬剤性肺疾患：診断と治療の進歩. 1. 治療方針. *日本内科学会雑誌.* 2007;96:1156-1162.
- Matsumoto Y, Kawaguchi T, Yamamoto N, Sawa K, Yoshimoto N, Suzumura T, et al. Interstitial lung disease induced by osimertinib for epidermal growth factor receptor (EGFR) T790M-positive non-small cell lung cancer. *Intern Med.* 2017;56:2325-2328.
- Noonan SA, Sachs PB, Camidge DR. Transient asymptomatic pulmonary opacities occurring during osimertinib treatment. *J Thorac Oncol.* 2016;11:2253-2258.
- Togashi Y, Masago K, Hamatani Y, Sakamori Y, Nagai H, Kim YH, et al. Successful erlotinib rechallenge for leptomeningeal metastases of lung adenocarcinoma after erlotinib-induced interstitial lung disease: a case report and review of the literature. *Lung Cancer.* 2012;77:464-468.
- Takamochi K, Suzuki K, Bashar AH, Yajima K, Mochizuki T, Itaya T, et al. Readministration of gefitinib in a responder after treatment discontinuation due to gefitinib-related interstitial lung disease: a case report. *J Med Case Rep.* 2007;1:138.
- Kiri K, Tamura D, Tachihara R, Sekiya R, Hazama D, Katsurada M, et al. Successful osimertinib rechallenge with steroid therapy after osimertinib-induced interstitial lung disease. *Intern Med.* 2018;57:91-95.
- Miyauchi E, Ichinose M, Inoue A. Successful osimertinib rechallenge in a patient with T790M-mutant non-small cell lung cancer after osimertinib-induced interstitial lung disease. *J Thorac Oncol.* 2017;12:e59-e61.
- Ichihara E, Hotta K, Ninomiya K, Kubo T, Ohashi K, Rai K, et al. Re-administration of osimertinib in osimertinib-acquired resistant non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2019;132:54-58.