

CASE REPORT

癌性髄膜炎による Performance Status 低下を伴う肺腺癌に対して オシメルチニブが著効した 1 例

村尾公太郎¹・森 勇樹¹・小林智史¹・高橋由季乃¹・石川 立¹・
浅井悠一郎¹・池田貴美之¹・黒沼幸治¹・田中康正¹・千葉弘文¹

Lung Adenocarcinoma in a Patient with a Reduced Performance Status due to Carcinomatous Meningitis That Showed a Remarkable Response to Osimertinib: a Case Report

Kotaro Murao¹; Yuki Mori¹; Tomofumi Kobayashi¹; Yukino Takahashi¹; Tatsuru Ishikawa¹; Yuichiro Asai¹; Kimiyuki Ikeda¹; Koji Kuronuma¹; Yasumasa Tanaka¹; Hirofumi Chiba¹

¹Department of Respiratory Medicine and Allergology, Sapporo Medical University School of Medicine, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Osimertinib, a third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (EGFR-TKI), is a first-line drug for EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung carcinoma in patients with a good Performance Status (PS). However, there are few reports of the administration of osimertinib as a first-line treatment for patients with a poor PS. We herein report a case in which osimertinib was effective as a first-line treatment for advanced lung adenocarcinoma with a decreased PS due to carcinomatous meningitis. **Case.** A 79-year-old man was diagnosed with right middle lobe lung adenocarcinoma (cT4N0M1b cStage IVA) with carcinomatous meningitis. The patient was positive for the EGFR L858R mutation. Cognitive decline and ataxia due to carcinomatous meningitis were observed, and the patient had a PS of 3, which is classified as poor. However, the administration of osimertinib was started in consideration of the efficacy of the medicine for central nervous system lesions. After administration, the primary lesion shrank rapidly, and the patient's cognitive and motor functions improved. **Conclusion.** Osimertinib may be a treatment option in first-line treatment of EGFR mutation-positive advanced non-small cell lung cancer in patients with a decreased PS due to paraneoplastic symptoms.

(JLCC. 2021;61:946-950)

KEY WORDS — EGFR gene mutation, Osimertinib, Poor Performance Status, Paraneoplastic symptoms

Corresponding author: Kotaro Murao.

Received March 16, 2021; accepted June 24, 2021.

要旨 — **背景.** 第三世代 EGFR チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) であるオシメルチニブは、Performance Status (PS) が良好な EGFR 遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌に対して第一選択薬となっている。しかし、PS 不良例に対する一次治療としてのオシメルチニブ投与の報告は少ない。今回、癌性髄膜炎により PS が低下した進行期肺腺癌の一次治療としてオシメルチニブが効果を示した症例を経験したため報告する。**症例.** 79 歳男性。癌性髄膜炎を伴う右中葉肺腺癌 (cT4N0M1b cStage IVA) と診断した。EGFR L858R 変異陽性であった。癌

性髄膜炎による認知機能低下や運動失調を認め、PS は 3 と不良であったが、中枢神経病変に対するオシメルチニブの有効性を考慮し同薬の投与を開始した。投与後、原発巣は速やかに縮小し、認知機能や運動機能も改善がみられた。**結論.** 腫瘍随伴症状により PS が低下した EGFR 遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌に対する一次治療として、オシメルチニブは治療選択肢の 1 つとなり得る。

索引用語 — EGFR 遺伝子変異, オシメルチニブ, PS 不良, 腫瘍随伴症状

¹札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座。
論文責任者: 村尾公太郎。

受付日: 2021 年 3 月 16 日, 採択日: 2021 年 6 月 24 日。

はじめに

EGFR 遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌に対して、EGFR-TKI による治療が推奨されている。しかし、Performance Status (PS) 不良例に対する有効性の報告は少なく、特に PS が 3~4 の場合には、肺癌診療ガイドラインでは第一世代 EGFR-TKI であるゲフィチニブの投与が推奨されている。¹

一方、第三世代 EGFR-TKI であるオシメルチニブは、その有効性から PS が良好な EGFR 遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌に対する一次治療として推奨されている。皮疹や肝機能障害といった EGFR-TKI に特有の毒性においても、第一世代 EGFR-TKI と比較しオシメルチニブでは軽い傾向がみられ管理しやすい。²

そのため、オシメルチニブは高齢患者や PS が不良な症例への投与が検討される。^{3,4} また PS 低下の要因が腫瘍の進展によるものであれば、治療介入により PS の改善が期待できる。これまで、PS が不良な症例に対するオシメルチニブの一次治療についての報告は少ない。

今回、癌性髄膜炎により PS が低下した進行期肺腺癌に対して、一次治療としてオシメルチニブを投与し効果を認めた 1 例を経験したため報告する。

症 例

症例：79 歳，男性。

主訴：頭痛，ふらつき。

既往歴：白内障，頸椎症。

生活歴：喫煙歴 30 本/日，20~60 歳 (Brinkman index：1200)。飲酒歴なし。

職業歴：元スキープレーヤーで、引退後もスキー指導員を行っている (その際の PS は 0)。

現病歴：20XX 年 8 月より頭痛，歩行時のふらつきが出現した。その後，頭痛の増強のため近医を受診し，頭頸部 CT で右耳下腺腫瘍を指摘された。また右肺野にも異常陰影を認めたため，集学的な精査・加療が必要と考えられ，当院耳鼻咽喉科に紹介となった。右耳下腺腫瘍は生検の結果多形腺腫の診断であったが，肺野異常陰影に対する精査目的に，同年 10 月に当科紹介となった。

初診時現症：身長 162 cm，体重 62.2 kg，血圧 170/86 mmHg，心拍数 70/分，整。体温 36.5℃，SpO₂ 97% (室内気)，PS 3。呼吸音は異常なし。右耳下腺腫大を認めた。体表リンパ節は触知しない。明らかな四肢麻痺や筋力低下はないが，歩行は体幹動揺が強く不安定であり介助が必要。呂律は若干緩慢。長谷川式簡易知能評価は，こちらの質問意図が理解できないようで実施できなかった。

初診時検査所見：腫瘍マーカー上昇はないが，KL-6 が 897 U/ml と高値であった。その他特記すべき所見なし。

画像所見：胸部 X 線写真 (Figure 1) では，右中肺野に浸潤影を認めた。胸部 CT (Figure 2) では右中葉に 43×57 mm 大の浸潤影を認めた。また，両肺にすりガラス状の結節影が多発していた。縦隔リンパ節の明らかな腫大は認めなかった。PET-CT (Figure 3) では右中葉浸潤影に一致して SUVmax 4.5 の集積を認め，明らかな遠隔転移を疑う集積はみられなかった。頭部造影 MRI (Figure 4) では脳内に明らかな転移を認めなかったが，FLAIR 画像で脳溝に沿って高信号を認めた。

経過：右中葉の浸潤影に対して経気管支肺生検を施行した。病理組織診断では，核クロマチン濃染，腫大を示



Figure 1. Chest X-ray showed a consolidation shadow in the right middle lung field.

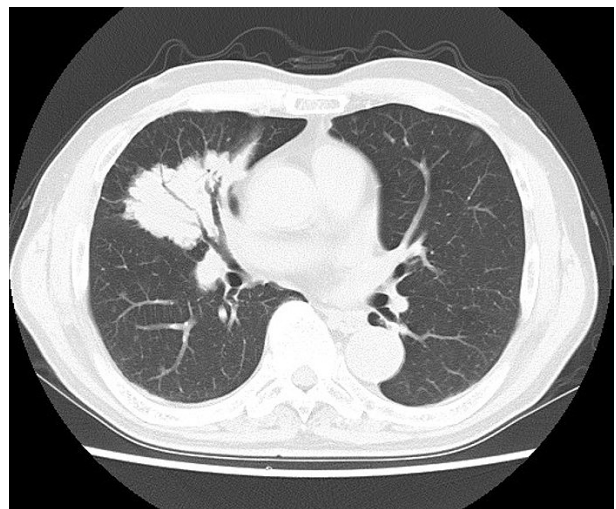


Figure 2. Chest CT showed a consolidation shadow measuring 43×57 mm in the right middle lobe.

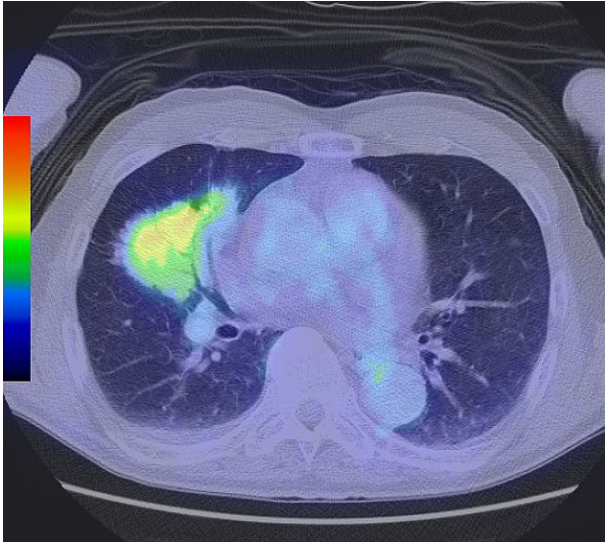


Figure 3. FDG-PET showed the accumulation of FDG (SUVmax 4.5) in the tumor of the right middle lobe.

す類円形核と好酸性胞体を有する立方形細胞が、肺胞上皮置換性に増殖を認め、免疫組織学的検査ではCK7 (+), CK20 (-), TTF-1 (+)であった。髄液細胞診では、突起を有する異型細胞を認め良悪性までの鑑別は困難であったが、キサントクロミーを認め、前述のMRI所見と合わせて癌性髄膜炎と考えた。

以上より、右中葉肺腺癌 cT4N0M1b(髄膜)cStage IVA (TNM 分類第8版)と診断した。

診断時の肺生検検体を用いてマルチプレックス遺伝子変異診断薬 (オンコマイン Dx Target Test マルチ CDx システム) を用いた遺伝子解析を行ったところ、EGFR 遺伝子変異 (Exon21 L858R) 陽性であることが判明した。本症例の臨床症状、PS 低下の原因は癌性髄膜炎に起因すると考えられた。治療については、中枢神経への薬剤移行性を考慮し、オシメルチニブ 80 mg/日の投与を開始した。

投与2週間程で肺野陰影の縮小を認め、歩行も徐々に安定した。頭痛は完全に消失し、会話時の呂律も改善した。

肝障害のため減量を必要としたが、オシメルチニブの投与は継続しており、経時的に肺野陰影の縮小を認めている (Figure 5)。治療前に脳 MRI で認めた、脳溝に沿った高信号は消失した (Figure 6)。PS も歩行や入浴が可能な状態まで改善している。

考 察

肺癌における癌性髄膜炎の頻度は5~18%といわれている。⁵ また生存期間中央値は約3か月であり、⁶ その予後は不良である。血液脳関門の存在により中枢神経への

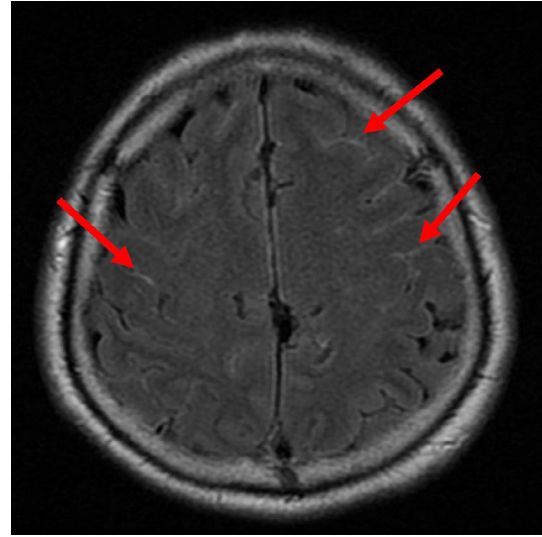


Figure 4. Head MRI showed hyperintensity along the sulcus on FLAIR images.

薬剤移行が不良なため、殺細胞性抗癌剤では効果を得るのが困難とされている。他にも抗癌剤の髄腔内投与、全脳全脊髄照射などが検討されるが、癌性髄膜炎に対する治療法は確立されていないのが現状である。

本症例は、頭痛やふらつきといった髄膜炎に起因する神経症状が初発症状であった。須藤らは、原発性肺癌1548症例のうち、髄膜炎症状が肺癌発見の契機となったものは3症例であったと報告しており、⁷ 初発症状が髄膜炎症状である肺癌症例は少ないと考えられる。また、神経症状を主訴とする患者がまず呼吸器内科を受診することは少ないと思われる。そのため、肺癌に伴う癌性髄膜炎をきたしていたとしても、発見の遅れや病状の進行、PSの低下につながり、結果的に予後不良となる可能性が考えられる。

第三世代EGFR-TKIであるオシメルチニブは、その有効性から、PSが良好なEGFR遺伝子変異陽性の進行期非小細胞肺癌に対する一次治療として推奨されている。¹² 有害事象は第一・第二世代のEGFR-TKIよりも一般的に軽微であり、治療の継続性もオシメルチニブ群で良好であった。²

PSが不良なドライバー遺伝子陽性例に対しては、肺癌診療ガイドラインではそれぞれの遺伝子変異/転座を標的とするキナーゼ阻害薬を投与するよう記載されており、特にEGFR遺伝子変異陽性のPS不良例については、ゲフィチニブの投与が推奨されている。¹ Inoueらは、PS2~4の症例にゲフィチニブを投与し、奏効率が66%、PSは79%の症例で改善したと報告している。⁸

PS不良となる原因が他の併存疾患によるものであれば、治療適応の可否についてはキナーゼ阻害薬も含めて

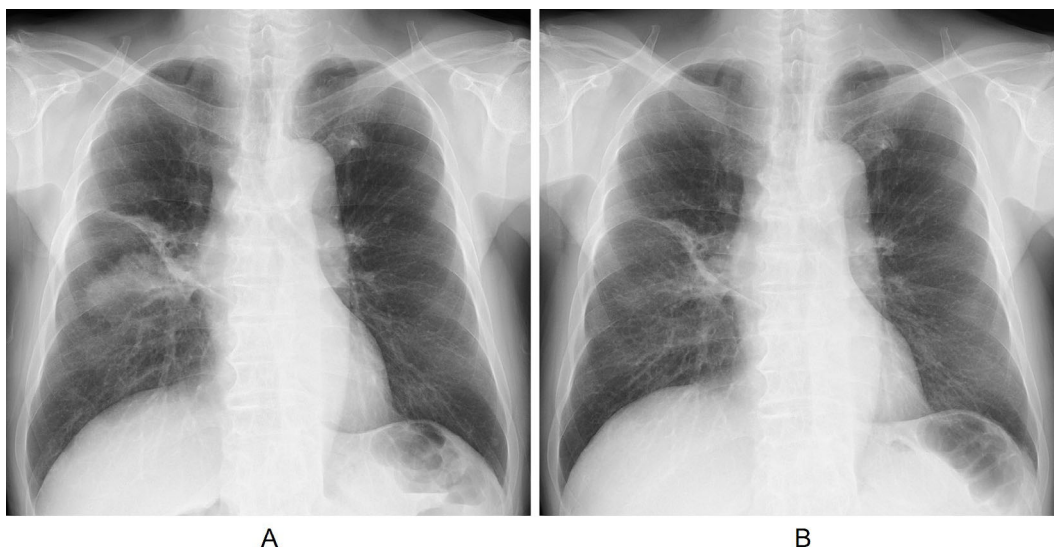


Figure 5. Before treatment with osimertinib, chest X-ray showed a consolidation shadow in the right middle lung field (A). At 8 weeks after the start of treatment, the shadow had shrunk.

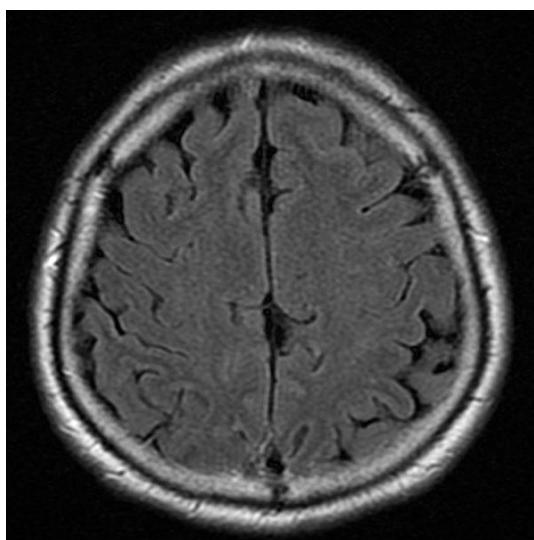


Figure 6. At 8 weeks after the start of treatment, the hyperintensity along the sulcus on FLAIR images had disappeared.

十分な検討が必要である。しかし、本症例のように腫瘍の進展に伴いPSが低下している場合は、ドライバー遺伝子変異が陽性であれば、治療により臨床症状やPSの改善が期待できる可能性がある。

ガイドラインによれば、本症例はPS不良例でありゲフィチニブの投与を検討すべきであるが、PS低下の原因が癌性髄膜炎であり、以下の報告を検討したところ、一次治療からオシメルチニブを用いることがより有益であると判断した。まず、ゲフィチニブは中枢神経への移行が不十分とする報告がある。⁹ また癌性髄膜炎を合併し

た肺癌とEGFR-TKIに関連する報告を検索すると、ゲフィチニブの投与後に癌性髄膜炎が増悪し、エルロチニブに変更したところ有効であったとする報告が散見される。^{10,11}

一方オシメルチニブについて、Ballardらは、動物実験においてゲフィチニブと比較しオシメルチニブの中枢神経への移行は良好であることを報告した。¹² また、EGFR-TKI既治療のT790M耐性遺伝子陽性例における報告であるが、癌性髄膜炎によるPS不良例にオシメルチニブを投与し症状・画像のいずれも改善したとする報告や、¹³ 13症例の癌性髄膜炎に対するオシメルチニブの有効性を検討した報告などがある。¹⁴ FLAURA試験のサブグループ解析では、未治療の中枢神経病変に対し、ゲフィチニブ・エルロチニブと比較しオシメルチニブが有意に優れていた。¹⁵

以上の点を検討し、本症例の一次治療ではオシメルチニブを投与した。PSは著明に改善し、有害事象についても肝障害以外に特記すべきものを認めず、経過は良好である。

結 論

本症例のように、癌性髄膜炎によりPS低下をきたしたEGFR遺伝子変異陽性例では、一次治療としてオシメルチニブを用いることで、臨床症状やPSの改善が期待できる。今後、同様の症例の蓄積と治療法の確立が望まれる。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン 2020 年版. 金原出版: 2020:174-178.
2. 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.
3. Nishii Y, Hataji O, Ito K, Watanabe F, Kobayashi T, D'Alessandro-Gabazza C, et al. Efficacy of osimertinib in a patient with non-small cell lung cancer harboring epithelial growth factor receptor exon 19 deletion/T790M mutation, with poor performance status. *Mol Clin Oncol*. 2018;8:246-249.
4. Nakashima K, Ozawa Y, Daga H, Imai H, Tamiya M, Tokito T, et al. Osimertinib for patients with poor performance status and EGFR T790M mutation-positive advanced non-small cell lung cancer: a phase II clinical trial. *Invest New Drugs*. 2020;38:1854-1861.
5. Hammerer V, Pauli G, Quoix E. Retrospective study of a series of 26 carcinomatous meningitis secondary to lung cancer. *Bull Cancer*. 2005;92:989-994.
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. 須藤淳子, 本村泰雄, 栗本太嗣, 駒形浩史, 酒井 洋, 米田修一. 肺癌における癌性髄膜炎の検討. 日呼吸会誌. 2006;44:795-799.
8. Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, et al. First-Line Gefitinib for Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Epidermal Growth Factor Receptor Mutations Without Indication for Chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009;27:1394-1400.
9. McKillop D, Partridge EA, Kemp JV, Spence MP, Kendrew J, Barnett S, et al. Tumor penetration of gefitinib (Iressa), an epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. *Mol Cancer Ther*. 2005;4:641-649.
10. 益田 武, 福原和秀, 吉田 敬, 中野喜久雄, 大森謙一, 谷山清己. Gefitinib 投与後に Erlotinib が有効であった原発性肺癌による髄膜癌腫症の 2 症例. 肺癌. 2009;49:207-213.
11. 渡辺恭孝, 工藤史明, 白石 守, 三輪千尋, 松本建志, 小山信一郎. ゲフィチニブ内服中に増悪した癌性髄膜炎に対して, エルロチニブが奏効した肺腺癌の 1 例. 肺癌. 2013;53:114-120.
12. 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.
13. 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.
14. Nanjo S, Hata A, Okuda C, Kaji R, Okada H, Tamura D, et al. Standard-dose osimertinib for refractory leptomeningeal metastases in T790M-positive EGFR-mutant non-small cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2018;118:32-37.
15. 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.