

CASE REPORT

簡易懸濁法を用いて胃瘻より投与したブリグチニブが有効であった ALK 陽性肺癌の 1 例

後藤広樹¹・吉田正道¹・三木寛登¹・増田和記¹・
児玉秀治¹・寺島俊和¹・藤原篤司¹

A Case of ALK-positive Lung Cancer That Responded to Brigatinib Administered via Gastrostomy Using a Simple Suspension Method

Hiroki Goto¹; Masamichi Yoshida¹; Hiroto Miki¹; Kazuki Masuda¹;
Shuji Kodama¹; Toshikazu Terashima¹; Atsushi Fujiwara¹

¹Department of Respiratory Medicine, Mie Prefectural General Medical Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Tyrosine kinase inhibitors targeting the ALK domain (ALK-TKIs) play an important role in the treatment of ALK-positive lung cancer. However, it is difficult for patients who have dysphagia to benefit from ALK-TKIs, as ALK-TKIs are oral medications. Few data are available on the efficiency of a simple suspension method for and tube administration of ALK-TKIs. **Case.** A 71-year-old man was diagnosed with ALK-positive lung adenocarcinoma with multiple brain and lung metastases and left-sided malignant pleural effusion at our department in 2015. He was treated with crizotinib as the first-line treatment, but the tumors grew after 10 months. Thereafter he received alectinib as the second-line treatment, and the tumors remained controlled for four years and nine months. However, in February 2021, he experienced difficulty swallowing. His dysphagia gradually worsened, and in March 2021, he became unable to take anything but water orally. Upper gastrointestinal endoscopy and CT revealed that the paraesophageal lymph node metastasis had caused a stenosis to develop in the esophagus. He underwent gastric fistula placement and received brigatinib via gastrostomy. Thereafter, the esophageal stenosis was improved, and he was able to take food orally. **Conclusion.** We successfully administered brigatinib via gastrostomy using a simple suspension method in a case of ALK-positive lung cancer with esophageal stenosis.

(JLCC. 2022;62:341-344)

KEY WORDS — ALK-positive lung cancer, Brigatinib, A simple suspension method, Tube administration

Corresponding author: Hiroki Goto.

Received April 13, 2022; accepted May 9, 2022.

要旨 — **背景.** ALK 阻害薬はいずれも内服薬であるため、経口投与で困難な症例ではその恩恵を受けることが難しい。そのような症例に対する方策として簡易懸濁法を用いた経管投与が挙げられるが、ブリグチニブをはじめとする ALK 阻害薬に対する簡易懸濁法や経管投与は確立されたものではない。**症例.** 71 歳男性。2015 年に当科で多発脳転移、多発肺転移、左癌性胸水などを伴う ALK 陽性肺腺癌の診断に至った。クリゾチニブで治療を開始したが、約 10 ヶ月で腫瘍が増大したため、2 次治療としてアレクチニブ投与を開始した。その後、約 4 年 9 ヶ月にわたり腫瘍は良好に制御されていたが、2021 年 2 月よ

り嚥下時のつかえ感が出現した。同症状は徐々に進行し、2021 年 3 月に水分以外の経口摂取が困難となった。上部消化管内視鏡、CT による評価の結果、食道傍リンパ節の転移巣による食道狭窄が原因と判明した。ALK 阻害薬による治療を行うため、胃瘻を造設し、簡易懸濁法を用いてブリグチニブを投与したところ、食道狭窄の改善を得られ、固形物の再摂取が可能となった。**結論.** 簡易懸濁法を用いて胃瘻から投与したブリグチニブが奏効した ALK 陽性肺癌の 1 例を経験した。

索引用語 — ALK 陽性肺癌、ブリグチニブ、簡易懸濁法、経管投与

¹三重県立総合医療センター呼吸器内科.
論文責任者：後藤広樹.

受付日：2022 年 4 月 13 日、採択日：2022 年 5 月 9 日.

緒言

ALK 阻害薬 (ALK-TKI) は ALK 融合遺伝子陽性の切除不能な進行・再発非小細胞肺癌の治療において重要な役割を担うが、¹ 剤型が錠剤もしくはカプセルしかない薬剤である。

薬剤の投与方法として経口投与は簡便であり最も頻用されるが、嚥下障害、消化管の通過障害、吸収障害などがある症例においては、投与方法や投与経路に工夫が必要となる。そのような状況下で用いられる手法のひとつとして簡易懸濁法がある。² 本法は錠剤粉砕やカプセル開封をせずに、錠剤・カプセルをそのまま、あるいはコーティングに亀裂を入れて、温湯に入れ、崩壊・懸濁させて経管投与する方法である。

今回我々は腫瘍による食道狭窄で経口摂取不能となった ALK 陽性肺癌を経験したが、胃瘻を造設し、簡易懸濁法を用いてブリグチニブの投与を行ったところ、腫瘍の縮小が得られ、固形物の再摂取が可能となった。ブリグチニブに対する簡易懸濁法、経管投与の有用性を示唆する貴重な症例と考えるため、報告する。

症例

症例：71 歳、男性。

主訴：嚥下時のつかえ感。

既往歴：特記事項はない。

嗜好歴：喫煙 20～70 歳、20 本/日。

現病歴：2015 年に胸部異常陰影に対する精査加療目的で当科へ紹介となった。諸検査から多発脳転移、多発肺転移、左癌性胸水などを有する ALK 陽性肺腺癌の診断に至り、臨床病期は肺癌取扱い規約（第 7 版）において cT3N3M1b, stage IV に該当した。1 次治療としてクリゾチニブ (500 mg/日) の投与を開始したが、約 10 ヶ月で腫瘍が増大したため、アレクチニブ (600 mg/日) による 2 次治療を行った。その後、アレクチニブが奏効し、約 4 年 9 ヶ月にわたり良好な腫瘍制御が得られていたが、2021 年 2 月より嚥下時の軽度のつかえ感が出現した。同症状は徐々に進行し、2021 年 3 月に水分以外の経口摂取が困難となったため、同月当科を受診した。

身体所見：身長 169.0 cm、体重 56.5 kg、体温 36.6℃、脈拍 88/min、血圧 115/82 mmHg、呼吸回数 20/min、SpO₂ 97% (室内気)。呼吸音：両側清。心音：異常なし。四肢末梢に浮腫なし。頸部リンパ節や鎖骨上窩リンパ節に腫大なし。その他、身体診察上特記すべき所見はない。

血液検査所見：Carcinoembryonic antigen (CEA) 12.3 ng/ml、sialyl Lewis X-i (SLX) 110 ng/ml と腺癌系の腫瘍マーカーが上昇していた。その他、特記すべき所見はない。

画像検査：胸部 X 線写真で左胸水貯留を認めた (Fig-

ure 1)。体幹部造影 CT で新規に食道傍リンパ節に 35 mm 大の転移巣を認め、胸部中部食道との境界は不明瞭だった (Figure 2a)。食道傍リンパ節病変の口側の食道には拡張と液貯留を認めた (Figure 2b)。原発巣やその他の縦隔リンパ節病変の再増大は認めなかったが、左胸水と胸壁に浸潤する胸膜播種病巣を認めた (Figure 2c)。今回の頭部造影 MRI では、診断時に認めた多発脳転移はすべて消失していた。

上部消化管内視鏡検査：胸部中部食道に全周性の狭窄があり、一部に食道粘膜への浸潤を疑う表面不整な白色調の領域を認めた。径 5.4 mm の経鼻用細径内視鏡は通過可能で、狭窄長は約 5 cm であった (Figure 3)。

経過：各種検査結果から嚥下時のつかえ感、経口摂取困難の原因は新たに出現した食道傍リンパ節の転移巣による食道狭窄と診断した。次の治療としては ALK-TKI を再び選択した。栄養および薬剤の投与経路を確立する目的で 2021 年 4 月に当科入院とし、まず胃瘻を造設した。その後、簡易懸濁法を用いてロルラチニブ (100 mg/日) の胃瘻からの投与を開始した。しかしながら、ロルラチニブは投与 3 日目より認知障害 (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0 grade 3) が出現したため、同薬剤は 5 日間の投与のみで中止となった。ロルラチニブの減量再投与は有害事象を理由に本人と家人から同意を得られなかった。そのため、他の ALK-TKI での治療を選択することとし、翌 5 月にブリグチニブ (投与開始 7 日間は 90 mg/日、以後 180 mg/日) の投与を開始した。ロルラチニブの場合と同様に簡易懸濁法を用いて胃瘻からブリグチニブを投与した。投与 11 日目には流動食相当の食事を摂取可能となり、投与

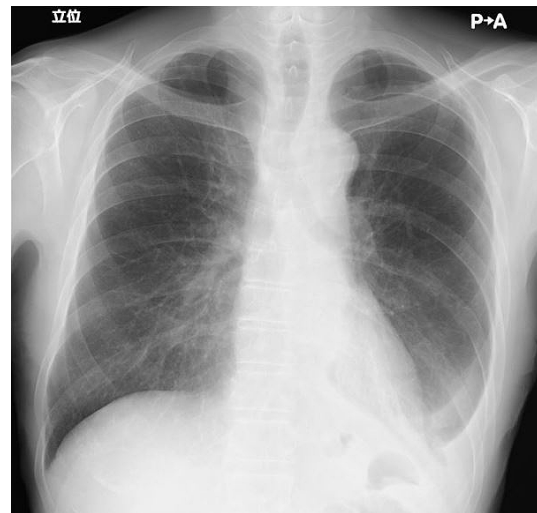


Figure 1. Chest X-ray film showing a small amount of left-side pleural effusion.

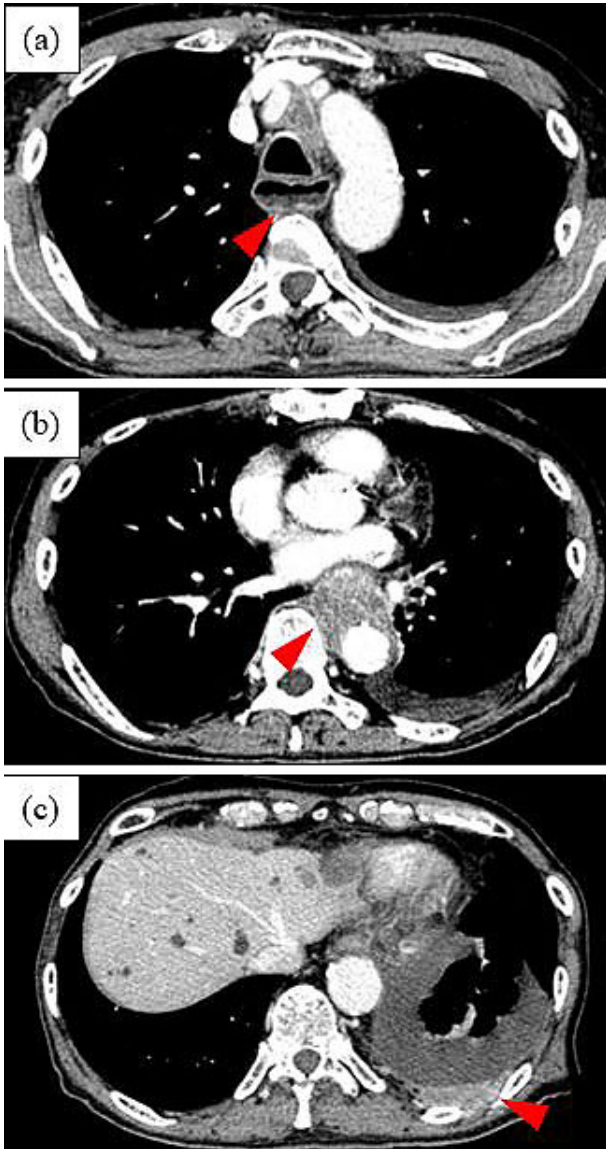


Figure 2. (a) Contrast-enhanced computed tomography (CT) showing an enlarged paraesophageal lymph node involving the middle thoracic esophagus (arrowhead). (b) CT showing the dilated esophagus with a fluid level (arrowhead). (c) CT showing a pleural mass in the left lower thorax (arrowhead).

30日目には固形物の摂取も可能となるなど、症状の改善が得られた。胃瘻閉鎖も可能と考えたが、腫瘍再増大に備えて温存し、ブリグチニブ投与に使用した。投与45日目のCT画像で食道傍リンパ節転移巣の縮小、食道狭窄部の口側の拡張および液貯留の消失、胸膜播種病巣の縮小を確認できた (Figure 4)。しかしながら同時に薬剤性肺障害 (CTCAE v5.0 grade 3) の発症を確認したため、投与45日目にブリグチニブは中止となった。

薬剤性肺障害はステロイドパルス療法 (メチルプレド

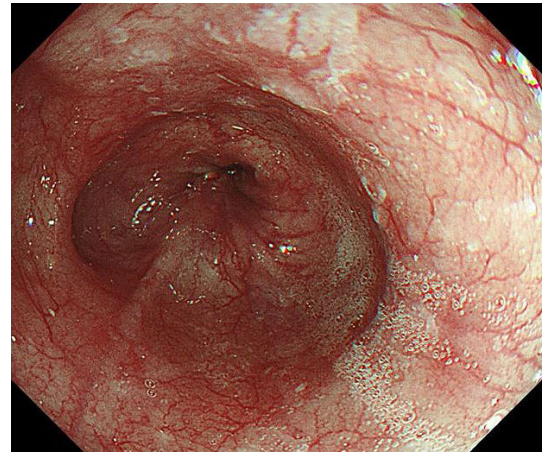


Figure 3. Upper gastrointestinal endoscopy showing a circumferential stenosis in the middle thoracic esophagus.

ニゾロン 1 g/日、3日間)などを行うことで制御下におくことができたが、肺障害による疲弊、消耗により Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Performance Status (PS) は1から3へと悪化した。2021年9月に best supportive care (BSC) の方針となり、2021年12月に自宅にて死亡されたが、少なくとも2021年9月までは流動食相当の食事を摂取可能であった。

考 察

経口投与が困難な症例に対して薬剤を投与する場合、経鼻胃管や胃瘻などのルートがしばしば用いられる。錠剤を経鼻胃管や胃瘻から投与する場合には従来は粉碎法が慣習的に用いられていたが、粉碎法は、乳鉢、乳棒、分包機および分包紙などへの有効成分の付着による損失、調剤者への薬剤曝露、調剤に時間を要することなど、数多くの問題点を有している。³ これらの粉碎法の問題点を解決する手法として、倉田らが考案した簡易懸濁法があり、近年本法は多くの施設で活用されている。⁴ 簡易懸濁法とはシリンジなどに1回服用分の錠剤・カプセル剤と約55°Cの温湯20 mlを入れて転倒混和し、約10分間自然放置したのち、経鼻胃管や胃瘻より薬剤を投与するものである。²

本例ではALK陽性肺腺癌に対して約4年9ヶ月の間アレクチニブ投与を行っていたが、腫瘍の進展・増大、食道狭窄をきたした。アレクチニブ耐性後の治療選択肢としてはロルラチニブやブリグチニブをはじめとする他のALK-TKIが推奨されている。¹ 過去に実施された第II相試験によるとロルラチニブはクリゾチニブ以外のALK-TKI治療後に増悪した症例に対する奏効率は32.1%であり、⁵ ブリグチニブはアレクチニブ使用歴の

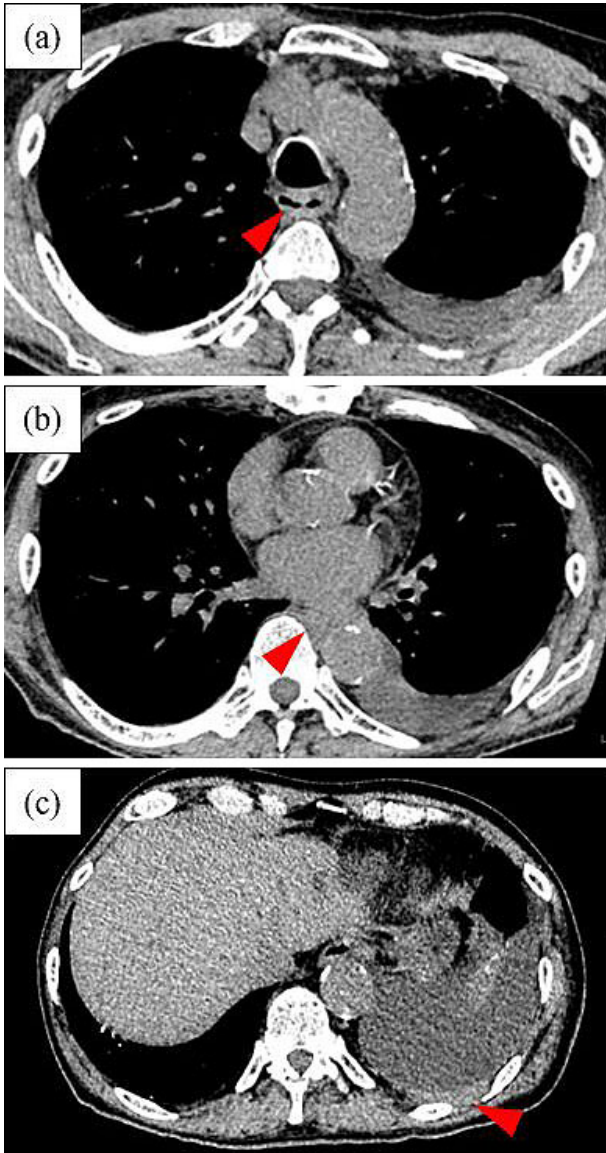


Figure 4. (a) Improvement of the dilation of the esophagus can be seen (arrowhead). (b) CT showing shrinkage of the paraesophageal lymph node lesion (arrowhead). (c) CT showing shrinkage of the pleural metastatic lesion in the left lower thorax (arrowhead).

ある症例に対する奏効率は34.0%と報告されている。⁶

悪性腫瘍による食道狭窄に対する治療としては食道ステント留置術や放射線照射も選択肢として挙げられるが、上記の臨床試験の結果を踏まえ、本例ではまずALK-TKIによる薬物療法を試みることにした。しかしながら食道狭窄により経口投与が困難となっており、ALK-TKIの投与方法・投与経路が第一の課題となった。

簡易懸濁法を用いたALK-TKIの投与については、転移性脳腫瘍による嚥下機能低下例で報告がある。^{7,8} 大井らは簡易懸濁法を用いたロルラチニブの経口投与例を、⁷

鈴木らはアレクチニブの経鼻胃管投与例を報告し、⁸ いずれも脳転移病変の縮小、嚥下機能の改善を得ている。

本例において簡易懸濁法を用いて投与した2種類のALK-TKIはともに有害事象により中止となった。先に使用したロルラチニブは投与期間が5日間と非常に短く、その効果の評価できなかった。ブリグチニブの投与期間も45日間と短かったが、腫瘍縮小と食道狭窄の改善が得られ、経口摂取を再開することが可能となった。簡易懸濁法を用いたブリグチニブの胃瘻からの投与は報告例がないが、本例では経口投与に遜色がない効果が得られ、患者のQOLの改善に寄与した。

結語

経口摂取不能なALK陽性肺癌症例に対して簡易懸濁法を用いたブリグチニブの経管投与が有用であることを確認できたので、報告する。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

本例の要旨は2022年5月21日、第121回日本呼吸器学会東海地方会において発表した。

REFERENCES

1. 日本肺癌学会, 編集. 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫瘍含む—2021年版. 東京: 金原出版; 2021.
2. 倉田なおみ. 簡易懸濁法に用いるデバイス. 薬局. 2019; 70:1794-1803.
3. 緒方映子, 山田安彦, 伊賀立二. 製剤の粉碎, 脱カプセルの問題点と対策. 薬局. 2000;51:1342-1349.
4. 倉田なおみ, 新井克明, 岸本 真, 近藤幸男, 藤原 琴, 宮川哲也, 他. 平成26年度学術委員会学術第6小委員会報告 経管投与患者への安全で適正な薬物投与法に関する調査・研究(最終報告). 日本病院薬剤師会雑誌. 2015; 51:1157-1172.
5. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018;19:1654-1667.
6. Nishio M, Yoshida T, Kumagai T, Hida T, Toyozawa R, Shimokawaji T, et al. Brigatinib in Japanese patients with ALK-positive NSCLC Previously Treated With Alectinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors: Outcomes of the Phase 2 J-ALTA Trial. *J Thorac Oncol*. 2021; 16:452-463.
7. 大井隆広, 北澤文章, 貝野裕也, 柿花美沙紀, 前野有紀, 坂野玲子, 他. ロルラチニブの簡易懸濁法を用いた経口投与による早期治療が奏効した嚥下困難なanaplastic lymphoma kinase陽性肺腺がんの1症例. 日本病院薬剤師会雑誌. 2021;57:1386-1390.
8. 鈴木大介, 久野亜耶奈, 市江敏和, 林 秀樹, 杉浦洋二, 杉山 正. 嚥下障害のある患者へアレクチニブを簡易懸濁法にて投与し有効であった1例. 第25回日本医療薬学会年会講演要旨集. 2015;414.