

CASE REPORT

ロルラチニブによる重症の精神病症状をきたした1例

國政 啓¹・和田 信²・松島章晃³・田宮基裕¹・
井上貴子¹・川村卓久¹・宮崎曉人¹・西野和美¹

A Case of Severe Psychosis Associated with Lorlatinib

Kei Kunimasa¹; Makoto Wada²; Noriaki Matsushima³; Motohiro Tamiya¹;
Takako Inoue¹; Takahisa Kawamura¹; Akito Miyazaki¹; Kazumi Nishino¹

¹Department of Thoracic Oncology, ²Department of Psycho-Oncology and Palliative Medicine, Osaka International Cancer Institute, Japan; ³Department of Psychology, Hannan Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Lorlatinib has shown excellent antitumor activity and central nervous system metastases control. We herein report a lung adenocarcinoma patient harboring *ALK* fusion who developed severe psychotic symptoms due to lorlatinib. **Case.** A 32-year-old never-smoking man was diagnosed with advanced lung adenocarcinoma harboring *ALK* fusion. He had no history of psychosis. He had been treated with alectinib for five years and six months. When lorlatinib was introduced as second-line treatment after tumor progression was observed due to cancerous meningitis, he developed a mild confusional state on day 8 of treatment, and on day 9, he threw himself from his third-floor apartment in an acute confusional state with visual and auditory hallucinations. Luckily, no high-energy trauma was observed. The patient showed improvement after withdrawal of lorlatinib and inward treatment at a psychiatric hospital, including anti-psychotic drug administration. Since the patient had no history of psychosis and had shown no similar symptoms during five years of hospitalization, we diagnosed him with a Grade 4 psychiatric disorder induced by lorlatinib. **Conclusion.** Although extremely rare, lorlatinib can cause serious psychiatric symptoms. Adequate explanation of this possibility is required at the time of induction, and if severe psychiatric symptoms are observed, collaboration with a psychiatrist is necessary.

(JLJC. 2023;63:983-987)

KEY WORDS — *ALK* fusion, *ALK* inhibitor, Lorlatinib, Psychiatric disorder, Psychosis

Corresponding author: Kei Kunimasa.

Received August 25, 2023; accepted September 9, 2023.

要旨 — **背景.** ロルラチニブは優れた抗腫瘍効果と中枢病変への制御能を示すが、特有の毒性として中枢神経障害が報告されている。今回、我々は同薬剤による重篤な精神病症状を呈した1例を経験し、報告する。**症例.** 32歳男性、非喫煙者。精神障害の既往はない。*ALK*融合遺伝子を有する進行期肺腺癌と診断し、アレクチニブによる治療を5年6ヶ月にわたり受けていた。癌性髄膜炎にて腫瘍の進行を認め、二次治療としてロルラチニブを導入したところ、内服開始後8日目から思考のまとまりのなさや不眠、不安、情緒の不安定が生じ、9日目に幻覚妄想を伴う急性錯乱状態となって、3階の自宅マンショ

ンから投身行為に至った。高エネルギー外傷は認めず、休薬と精神科専門病院での抗精神病薬投与を含む入院加療により精神症状の改善を認めた。5年間の通院中も類似した症状は認めなかったため、ロルラチニブにより惹起されたGrade 4精神障害と診断した。**結論.** 極めて稀ではあるが、ロルラチニブにより重篤な精神症状をきたすことがあるため、導入の際には患者と家族に十分説明する必要があり、強度の精神症状を認める場合は精神科医師との連携が必要になる。

索引用語 — *ALK*融合遺伝子、*ALK*阻害剤、ロルラチニブ、精神障害、精神病

大阪国際がんセンター¹呼吸器内科、²心療・緩和科；³阪南病院精神科。

論文責任者：國政 啓。

受付日：2023年8月25日、採択日：2023年9月9日。

背景

ロルラチニブ（商品名：ローブレナ）は ALK 融合遺伝子を有する肺癌（ALK 陽性肺癌）に対して開発された第三世代 ALK チロシンキナーゼ阻害剤である。^{1,2} クリゾチニブなどの既存の ALK チロシンキナーゼ阻害剤の耐性機序を克服する目的で開発され、クリゾチニブの構造を基に血液脳関門を通過できるように大環状の構造式を有する化合物として開発された。³

未治療 ALK 陽性肺癌に対するロルラチニブとクリゾチニブの無増悪生存期間（PFS）を比較した CROWN 試験では、ロルラチニブ群で有意に PFS を改善し、⁴ 事後解析では、12 ヶ月時点での中枢神経系の病勢進行発症率は脳転移の有無にかかわらず、ロルラチニブ群で有意に低下していた。⁵ こうした有効性を示す一方で、特有の毒性として中枢神経系の有害事象が注目されている。⁶⁻⁸

ロルラチニブに関連する中枢神経系の有害事象は多くが Grade (Gr.) 1~2 (CTCAE v5.0) とされているが、⁶⁻⁸ 今回、我々は Gr. 4 の精神病症状をきたした症例を経験し、その臨床経過の詳細を報告する。

症例

症例：32 歳（ロルラチニブ投与時）、男性。

既往歴：アトピー性皮膚炎、右半月板損傷、精神疾患の既往なし。

喫煙歴：非喫煙者。

飲酒歴：なし。

現病歴：27 歳時に両側頸部リンパ節腫脹を自覚し、頸部リンパ節生検にて TTF-1 陽性の腺癌を認め、胸部 CT 検査にて右 S³ に径 11 mm の結節を認めたため、肺腺癌と診断した。FDG-PET 検査にて多発骨転移、肝転移と考える病巣を認め、cT1bN3M1c (cStage IVB) (UICC8 版) と診断した。ALK 免疫染色（ニチレイ ヒストファイン ALK iAEP キット）にて強い染色性を認め、FISH (Vysis ALK Break Apart FISH プロブキット) でも陽性と判定された。PD-L1 TPS 90% であった。

一次化学療法としてアレクチニブ（600 mg/日）を開始し、両側骨盤、大腿骨への転移巣の疼痛に対して緩和的放射線照射 20 Gy/5 fr を施行した。アレクチニブ導入後、有害事象を認めなかった。5 年 6 ヶ月にわたり腫瘍の進展を抑えられたが、緩徐に血清 CEA の上昇傾向を認め、頭痛、ふらつきも認めため、頭部造影 MRI 検査を施行したところ、左右大脳半球脳溝に沿って造影濃染像を認め（Figure 1A）、癌性髄膜炎を疑った。腰椎穿刺にて初圧 20 cmH₂O、無色透明の髄液を採取し、細胞数 8/μl（単核球 7/μl、多核球 1/μl）、蛋白 52 mg/dl、糖 58 mg/dl であった。細胞診にて核の偏在と核小体明瞭な異型細胞を孤在性に認め、肺腺癌による癌性髄膜炎と診断した。胸腹部造影 CT 検査ではその他に再発を示唆する病変は認められなかった。

二次治療として入院のうえロルラチニブ（100 mg/日）を導入した。導入時、PS：1 であった。内服開始後 2 日目には頭痛、浮動感が消失し、症状が楽になったという発言があった。開始後 7 日目、血液検査で大きな異常を認

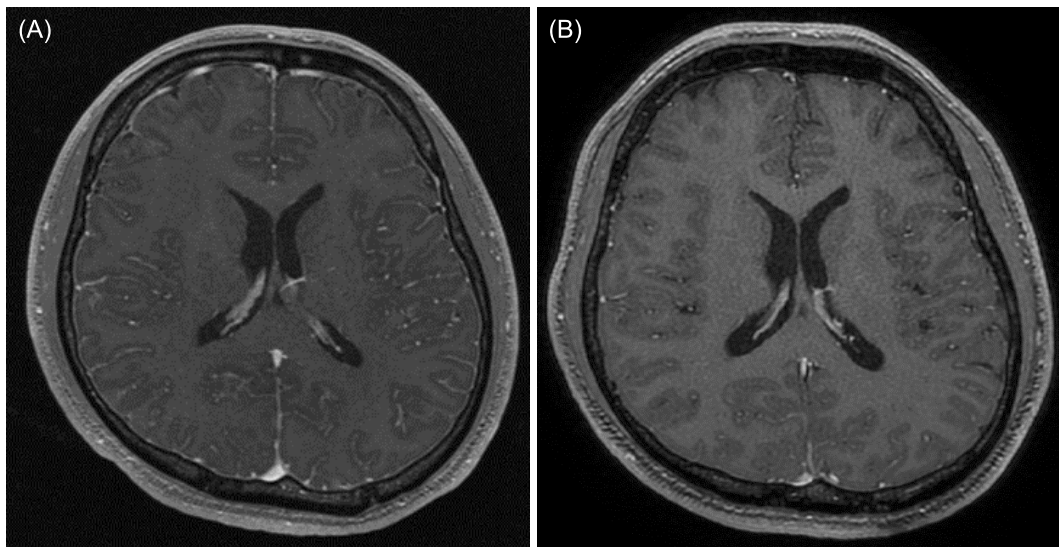


Figure 1. Contrast-enhanced MRI findings of the head. (A) Before lorlatinib administration, lesions with contrast effect along the cerebral sulcus were seen. (B) Contrast-enhanced MRI findings of the head after introduction of brigatinib. The contrast effect disappeared. MRI: magnetic resonance imaging.

めず、8日目、退院となった。しかし、8日目の午前6時に看護師スタッフに「僕が誰かわかりますか？ 僕のことを知っているひとはいますか？」と尋ね、流涙し、昨夜は不安が強く眠れなかったと訴えた。思考のまとまりのなさや不眠、不安を認め、妻に来院してもらい、退院を延長して経過をみるか本人と妻に相談した。本人は退院を強く希望し、妻も本人の精神状態から退院し自宅で過ごすことを希望し、退院となった。面談時には精神症状を示唆する訴えを認めなかった。ロルラチニブによる精神症状の可能性があるため、精神症状が増悪した場合はすぐに連絡するように指示した。

退院翌日（内服開始後9日目）早朝、家族より電話にて相談があった。「霊がずっと自分を見ている。悪いやつから自分を守ってくれる」「生きることができない」「誰かに攻撃されている」など、幻覚妄想を示唆する発言があり、大声で叫び、情緒不安定で不安焦燥が強い不穏状態となっており、急に「治った」と叫んで走り回ったかと思うと号泣するなど突発的行動を繰り返すために、両親が本人の身体を押さえつけている、どう対処すべきかのことであった。本人が当院を受診することは難しく、両親が自宅で本人に付き添い、妻のみ来院し、当院精神科医師（精神保健指定医）と呼吸器内科主治医外来を受診するよう指示した。またロルラチニブ内服中止を指示した。当院精神科にて幻覚妄想を伴う急性錯乱状態（精神病状態）に対してオランザピン5mgとフルニトラゼパム1mgを処方したが、妻の受診中に自宅で本人が両親の制止を振り切って、自宅のある3階マンションから飛び降りたと連絡があり、救急搬送となった。高度救命センターにて高エネルギー外傷がないことが確認され、精神科専門病院に医療保護入院となった。救命センターでは、頭部造影MRI検査は施行されなかった。当院呼吸器内科から入院先の精神科主治医にロルラチニブによる精神症状を疑うこと、同薬剤を中止すべきと考えることを伝えた。

精神科病院隔離病棟入院中は、霊や竜が見えるなどの幻視や幻聴、被害妄想を認めた。オランザピン5mg定期内服となった。入院後4日目までは急に大声をあげたり、謝罪しながら土下座をしたり、急に部屋を飛び出すなどの突発的行動を伴う急性錯乱を認めたが、5日目から不穏なく落ち着いて過ごすようになった。7日目に開放病棟に移り、更に1週間の経過観察後、しっかり落ち着いた状態で肺腺癌の治療目的に当院呼吸器内科へ転院となった。

転院後、本人は自身の幻覚症状や飛び降り行為の記憶があり、精神科入院の経過も記憶しているが、自分でコントロールできない状態であったと述べた。肺癌の治療は継続の希望があり、ブリグチニブを導入する方針とな

り、90mg/日から導入後、180mg/日まで増量した。本報告作成時には6ヶ月にわたり同量を内服継続できており、落ち着いて日常生活を送り精神症状の再燃は認めていない。頭部造影MRI検査でも髄膜播種病巣の改善を認めている（Figure 1B）。オランザピンはブリグチニブ導入後、1ヶ月継続としたが、精神症状の消失を確認のうえ中止とし、現在まで再開はしていない。

考 察

ロルラチニブに特徴的な有害事象には高コレステロール血症、高トリグリセライド血症、血清アミラーゼ上昇などがあり、⁴⁷ 加えて精神病様の症状、言語障害、認知機能障害、高次脳機能障害などの中枢神経障害が報告されている。⁶⁻⁸ 高脂血症については11.9~27.5%と高頻度でGr.3以上に至ることも多い。^{47,9} 中枢神経障害は、これまで用いられてきたチロシキナーゼ阻害剤では報告されたことのない、極めて特異な有害事象である。⁶ ALK阻害剤による精神病症状の機序は明らかではないが、ALKがドパミンD2受容体の内在化にかかわっていることが報告されており、ALK阻害剤により同受容体が細胞膜に長期に存在することで、精神病症状の出現に関与している可能性が考察されている。¹⁰ 本症例では内服開始後8日目から精神症状の兆候を認め、9日目には幻聴、幻覚を伴う強い急性錯乱状態を認めた。自宅マンション（3階：地上約10mほどの高さ）からの投身行為があり、Gr.4の精神障害と診断した。本人は自殺の意図はなく、幻聴・幻覚症状から逃げるために窓から飛び降りたと後日述べた。その時点では、3階のマンションから飛び降りるという認識はなく、とにかく逃げ出さないと感じたと感じたとのことであった。今回は地上10mほどの高さであり、生命を脅かすには至らなかったが、高層階であれば、生命にかかわっていた可能性が大きくなる。

ロルラチニブに関連した中枢神経症状は35~39.7%で確認されており、11.9%で複数の症状を認めているが、そのほとんどはGr.1~2の毒性であり、Gr.3以上の毒性は1~3%程度とされている。^{6,9} 毒性の評価についてはコホート間の差も指摘されており、⁶ 評価法が一定でないことから実際の頻度は不明な部分がある。精神症状は特に頻度の差があり、中枢病変の手術歴や年齢が発症に関連しているとされる。⁶ Gr.4の精神病症状は1例報告があるのみで、その詳細は不明である。¹¹ 本症例は導入時に癌性髄膜炎を発症しており、ロルラチニブ投与に伴い中枢での炎症反応が脳転移のない症例や単発の症例よりも強く生じた可能性が考えられた。若年であり、5年間にわたり外来でアレクチニブの投薬治療が可能であったことや、精神障害の既往がなかったことから、今回の事象はロルラチニブの投薬によって生じた可能性が大きい

Table 1. CNS AEs Associated with Lorlatinib at Osaka International Cancer Institute

Sex	Age (years)	Treatment line	Brain metastases	Time to first onset of CNS AE	CNS AE Gr.	Symptoms and episodes
M	32	2	Cancerous meningitis	8 days	4	The present case
F	45	15	Multiple	2 months	1	Memory loss worsened
F	77	1	Multiple	14 days	2	Auditory hallucinations
M	59	2	None	3 months	2	Delirium
M	67	2	Multiple	1 month	2	No longer able to do simple calculations
F	37	4	Mono	13 days	2	Auditory hallucinations, More nightmares
M	75	1	None	1 month	1	Memory loss worsened
M	75	2	Cancerous meningitis	1 month	2	Memory loss worsened
F	72	1	None	2 months	2	Anxiety neurosis, Sudden crying during medical examination
F	67	2	None	14 days	2	Anxiety neurosis, Afraid of the cancer progression like crazy

CNS: central nervous system, AE: adverse event, Gr.: grade.

と考える。

精神症状の出現は内服開始後8日目に認め、同日に精神科医に相談のうえ、退院の可否もしくは精神科専門病院への転院などを検討すべきであったと反省している。精神病症状の診断は、幻覚・妄想などの典型的症状でない初期の症状は一般内科医には困難な場合もあるため、ロルラチニブ内服中に精神病を疑う兆候を認めれば、すぐに精神科へのコンサルトを検討すべきである。本症例を経験してから、当科では同薬剤の導入は基本的には入院で行うようにしている。進行期肺癌を抱えた状態での精神科専門病院への入院は困難を伴う場合があるが、本症例のような経過もあることを踏まえたうえで、精神科医との連携を視野にいれるべき毒性があることを念頭に置いて対応を検討すべきであろう。当院では本報告作成までに実地臨床で40例にロルラチニブを導入しており、そのうち10例(25%)で精神症状の出現を認めている。40例中、ロルラチニブの投与ラインはそれぞれ以下の通りであった。1次(14/40; 35%)、2次(12/40; 30%)、3次以降(14/40; 35%)。その臨床像をTable 1にまとめた。全ての症例で同薬の減量、休業にて精神症状の改善を認めた。

結語

ロルラチニブ特有の精神症状は休業・減量にて改善することが多いが、稀に重篤な経過をとるものもあるため、注意が必要である。重症例については精神科医との連携を視野に入れる必要がある。

本論文内容に関連する著者の利益相反：國政 啓 [日当・講演料] 中外製薬、アストラゼネカ、田宮基裕 [日当・講演料]

アストラゼネカ、中外製薬、ファイザー、イーライリリー、ペーリンガーインゲルハイム、小野薬品、武田、井上貴子[日当・講演料]アストラゼネカ、小野薬品、西野和美[日当・講演料]アストラゼネカ、日本イーライリリー、中外製薬、ファイザー、[研究費・助成金などの総額] MSD、アストラゼネカ、アムジェン、エーザイ、サノフィ、ヤンセンファーマ、Merus、小野、大鵬、第一三共、アステラス、メルクバイオファーマ、中外製薬、日本ペーリンガーインゲルハイム、アッヴィ、武田

謝辞：本報告はJournal of Thoracic Oncologyのletter to editorに掲載された。¹² 同編集部に了解を頂き、今回、肺癌雑誌にて日本語で詳細な経過を報告した。

REFERENCES

1. Zou HY, Friboulet L, Kodack DP, Engstrom LD, Li Q, West M, et al. PF-06463922, an ALK/ROS1 inhibitor, overcomes resistance to first and second generation ALK inhibitors in preclinical models. *Cancer Cell*. 2015;28:70-81.
2. Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, Friboulet L, Leshchiner I, Katayama R, et al. Molecular mechanisms of resistance to first- and second-generation ALK inhibitors in ALK-rearranged lung cancer. *Cancer Discov*. 2016;6:1118-1133.
3. Basit S, Ashraf Z, Lee K, Latif M. First macrocyclic 3rd-generation ALK inhibitor for treatment of ALK/ROS1 cancer: Clinical and designing strategy update of lorlatinib. *Eur J Med Chem*. 2017;134:348-356.
4. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-line lorlatinib or crizotinib in advanced ALK-positive lung cancer. *N Eng J Med*. 2020;383:2018-2029.
5. Solomon BJ, Bauer TM, Ignatius Ou SH, Liu G, Hayashi H, Bearz A, et al. Post hoc analysis of lorlatinib intracranial efficacy and safety in patients with ALK-positive ad-

- vanced non-small-cell lung cancer from the phase III CROWN study. *J Clin Oncol.* 2022;40:3593-3602.
6. Dagogo-Jack I, Abbattista A, Murphy JF, Krulewicz S, Do A, Peterson J, et al. Factors associated with developing neurocognitive adverse events in patients receiving lorlatinib after progression on other targeted therapies. *J Thorac Oncol.* 2023;18:67-78.
 7. Solomon BJ, Bauer TM, Mok TSK, Liu G, Mazieres J, de Marinis F, et al. Efficacy and safety of first-line lorlatinib versus crizotinib in patients with advanced, ALK-positive non-small-cell lung cancer: updated analysis of data from the phase 3, randomised, open-label CROWN study. *Lancet Respir Med.* 2023;11:354-366.
 8. Mazieres J, Iadeluca L, Shaw AT, Solomon BJ, Bauer TM, de Marinis F, et al. Patient-reported outcomes from the randomized phase 3 CROWN study of first-line lorlatinib versus crizotinib in advanced ALK-positive non-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2022;174:146-156.
 9. Kilickap S, Ak S, Dursun OU, Sendur MA, Karadurmus N, Demirci U. Safety of lorlatinib in ALK-positive non-small-cell lung cancer and management of central nervous system adverse events. *Future Oncol.* 2023;19:2003-2012 doi: 10.2217/fon-2023-0014.
 10. Sisi M, Fusaroli M, De Giglio A, Facchinetti F, Ardizzoni A, Raschi E, et al. Psychiatric Adverse Reactions to Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer: Analysis of Spontaneous Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. *Target Oncol.* 2022;17:43-51.
 11. Soo RA, Huat Tan E, Hayashi H, Seto T, Lin CC, Ou SI, et al. Efficacy and safety of lorlatinib in Asian and non-Asian patients with ALK-positive advanced non-small cell lung cancer: Subgroup analysis of a global phase 2 trial. *Lung Cancer.* 2022;169:67-76.
 12. Kunimasa K, Wada M, Nishino K. Severe psychosis associated with lorlatinib. *J Thorac Oncol.* 2023;18:e71-e72.