

ALK 遺伝子転座陽性肺癌に対するクリゾチニブの投与経験

市立甲府病院 呼吸器内科 大木善之助 菱山千祐 山家理司 西川圭一 小澤克良
外科 宮澤正久
病理科 宮田和幸

要旨：症例1は40歳代女性。肺腺癌（cT2aN2M1b, stageIV）と診断され、一次化学療法後約1年無治療経過観察中であった。発症後1年の2012年4月脳転移新出、サイバーナイフを施行した。同年5月TBLB検体をEML4-ALK融合遺伝子検査に提出、FISH法とIHC法ともに陽性であった。6月よりクリゾチニブの投与開始、徐々に原発巣と縦隔リンパ節転移は縮小し投与4か月後の胸部CTによる評価では両病変ともにほぼ消失した。投与3か月目で脳に無症候性の新出病変が認められた。症例2は60歳代女性。非小細胞肺癌（cT4N2M1a, stageIV）と診断され、一次化学療法施行もRECISTガイドラインによる治療効果判定はstable disease (SD)であった。発症後3か月の2012年6月TBLB検体をEML4-ALK融合遺伝子検査に提出、FISH法陽性。7月よりクリゾチニブの投与開始、投与4か月でPRであった。症例1、2ともにCTCAEv4.におけるグレード3の肝機能障害を認めたが2週間程度の休薬で再投与が可能であった。悪心、食欲不振、視覚障害などの他副作用は全てグレード1および2であり外来通院治療に支障を認めなかった。クリゾチニブは、その有効性と副作用より非小細胞肺癌ことにEML4-ALK融合遺伝子陽性であるALK遺伝子転座陽性肺癌の貴重な治療薬の一つであることが確認できた。

キーワード：非小細胞肺癌、EML4-ALK融合遺伝子、ALK遺伝子転座陽性肺癌、クリゾチニブ

はじめに

2007年、肺癌における新しい原因遺伝子であるEML4-ALK融合遺伝子が曾田、間野らによって発見された¹⁾。ALKチロシンキナーゼ活性により強力な癌化能を獲得する肺癌driver mutationの一つである。このALKチロシンキナーゼ活性を阻害することにより抗腫瘍効果を示すALK阻害剤、クリゾチニブが開発され2012年5月薬価基準収載され、EML4-ALK融合遺伝子を検出する方法の一つであるFluorescence in situ hybridization (FISH)法が2012年4月に保険適応となった。当院において、FISH法によりEML4-ALK融合遺伝子陽性を確認しクリゾチニブを投与した既治療非小細胞肺癌を2症例経験したので報告する。

症例

症例1：40歳代 女性。

主訴：背部痛

既往歴：なし。

喫煙歴：なし。

現病歴：2011年4月背部痛があり当院受診。その際施行した胸部X線上異常影を指摘され精査加療目的で当科紹介となった。精査の結果、左肺癌（S⁸, adenocarcinoma, cT2aN2M1b, Th9転移, stage IV）の診断となった。TBLB検体におけるEGFR遺伝子変異は陰性であった。同年5月よりカルボプラチン（carboplatin）とペメトレキセド（pemetrexed）による一次化学療法を4コース施行しstable disease (SD)であった。同年9月よりビタミンC大量療法を行って

いたが2012年4月に左半身麻痺出現、頭部MRIにて脳転移の診断であった。肺内病変は原発巣および縦隔リンパ節転移ともに増大著明であったが呼吸器症状なく全身状態も良好なため、脳にサイバーナイフ治療を施行した。2012年5月TBLB検体をEML4-ALK融合遺伝子検査に提出、FISH法およびImmunohistochemistry (IHC) 免疫染色法ともに陽性であった。同年6月よりクリゾチニブ250mgの1日2回経口投与を開始した。

臨床経過 (図1) : 投与開始数日で悪心、下痢、食欲不振、嚥下痛などの消化器症状や羞明、飛蚊症などの視覚障害が出現したがいずれもCTCAE v4.にてグレード2以下であった。投与開始2週間頃より徐々にALT (GPT) およびAST (GOT) の上昇を認め投与開始4週間頃グレード3の肝機能障害となり休薬とした。約3週間の休薬でALTおよびASTは正常域に復し同薬の再投与が可能となり再開した。私的理由で再び約2週間の休薬を行ったが、肝機能障害はグレード2以下に留まり全経過でビリルビンの上昇は認めなかった。消化器症状や視覚障害などの副作用は休薬後数日でほぼ消失、再開で出現を繰り返した。クリゾチニブ開始後2週間頃より胸部X線上腫瘍縮小が認められ始め、投与後4週の胸部CTではTh9骨転移巣の縮小を認めた。投与後3か月での頭部MRIにて脳に無症候性的の新出病変を認めたが、投与後4か月の胸部CTによる評価 (図2) では、原発巣および縦隔リンパ節転移巣はほぼ消失していた。

症例2 : 60歳代 女性。

主訴 : 咳嗽

既往歴 : なし。

喫煙歴 : なし。

現病歴 : 2012年3月咳嗽があり当院当科受診。その際施行した胸部X線上異常影を認めた。精査の結果、右肺癌 (S¹, non-small

cell ca, cT4N2M1a, 胸膜播種, stage IV) の診断となった。TBLB検体におけるEGFR遺伝子変異は陰性であった。同年4月よりカルボプラチン (carboplatin) とペメトレキセド (pemetrexed) による一次化学療法を3コース施行しstable disease (SD) であった。同年6月TBLB検体をEML4-ALK融合遺伝子検査に提出、FISH法陽性であった。同年7月よりクリゾチニブ250mgの1日2回経口投与を開始した。

臨床経過 (図3) : 投与開始数日で悪心、便秘、食欲不振、嚥下痛などの消化器症状や羞明、万華鏡様視野などの視覚障害が出現したがいずれもCTCAE v4.にてグレード2以下であり休薬による改善と再開での出現を繰り返した。投与開始1週間頃より徐々にALT (GPT) およびAST (GOT) の上昇を認め投与開始5週間頃グレード3の肝機能障害となり休薬とした。約3週間の休薬でALTおよびASTは正常域に復し同薬の再投与が可能となり再開した。著明な下痢 (腹痛、発熱を伴っており感染性腸炎の合併が示唆された。) にて再び約10日間の休薬を行ったが、肝機能障害はグレード2以下に留まり全経過でビリルビンの上昇は認めなかった。クリゾチニブ開始後2週間頃より胸部X線上腫瘍縮小が認められ始め、投与後4か月の胸部CTによる評価 (図4) では原発巣、縦隔リンパ節転移巣および胸膜播種巣はすべて縮小しpartial response (PR) であった。

考 察

EML4-ALK融合遺伝子は肺癌に特異的に見出され¹⁾EML4遺伝子とALK遺伝子の転座により互いが融合し形成される²⁾。ALKチロシンキナーゼ活性により強力な癌化能を獲得する肺癌driver mutationである。EGFR遺伝子変異陰性例がほとんどであり、若年で軽〜非喫煙者に陽性例が多い³⁾。

組織型では肺腺癌に圧倒的に多くその5%に陽性³⁾⁴⁾、acinar adenocarcinomaやcribriform pattern (篩状構造)、signet ring cellを伴うことが多い⁴⁾が他の組織型でも陽性例が報告されている。当院で経験したALK遺伝子転座陽性肺癌2例は、EGFR遺伝子変異陰性、若年、非喫煙者と臨床背景は一致するものの、1例がclear cell typeのadenocarcinoma、1例がnon-small cell carcinomaの病理診断であり、いずれも前記の病理学的所見は伴っていなかった。両症例ともTBLB検体であり、切除標本であればいずれかの病理学的所見を伴っていた可能性は否定できないと思われた。

クリゾチニブはALK遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対して抗腫瘍効果が認められたチロシンキナーゼ阻害剤であり、2012年5月薬価基準収載された。海外第I相試験において奏効率は全体で61%、日本人で93.3%であり、PFSは10.0か月であった。海外第II相試験、第III相試験においても奏効率は各々51%、65%であり2012年版日本肺癌学会肺癌診療ガイドラインにおいてALK遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対する本薬の投与が推奨グレードC1にて記載されている。当院におけるクリゾチニブ投与2症例では、症例1は脳に新出病変を認めるも原発巣と縦隔リンパ節転移巣はほぼ消失、症例2においてはpartial response (PR)であり、ALK遺伝子転座陽性非小細胞肺癌に対するクリゾチニブの抗腫瘍効果を身近に確認することができた。副作用報告では、重大な副作用として間質性肺疾患(2%)、肝不全(肝機能障害)(5%)、QT間隔延長(1%)、血液障害(好中球減少)(5%)が報告されているため定期的な血液検査、胸部X線、胸部CT、EKGを実施した。2症例とも、グレード2までの好中球減少とグレード3までの肝機能障害を認めたが休薬により速

やかに正常域に回復した。主な副作用には悪心(53.3%)、嘔吐(39.6%)、下痢(42.7%)、便秘(27.1%)、食欲不振(20%)などの消化器症状や本剤に特徴的な視覚障害(45.1%)、肝機能障害(15%)があるがグレード1,2がほとんどであると報告されている。当院の投与2症例においても共に様々な消化器症状や視覚障害が出現したが、すべてグレード1および2であり休薬で徐々に回復、長期間の投与が可能でありクリゾチニブの安全性を確認することができた。

結語

ALK遺伝子転座陽性肺癌2例に対するクリゾチニブの投与経験につき述べた。効果と副作用より、同剤が貴重な非小細胞肺癌の治療薬であることが確認できた。

引用文献

- 1) Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* 2007; 448: 561-566.
- 2) 間野博行. 肺癌原因遺伝子 EML4-ALK の発見と臨床応用. *肺癌* 2010; 50: 889-893.
- 3) Tetsuya Mitsudomi. *Advanced in Target Therapy for Lung Cancer*. *Jpn J Clin Oncol* 2010; 40(2): 101-106.
- 4) 日本肺癌学会バイオマーカー委員会. 肺癌患者におけるALK遺伝子検査の手引き. 第1.2版 2011: 5-6.

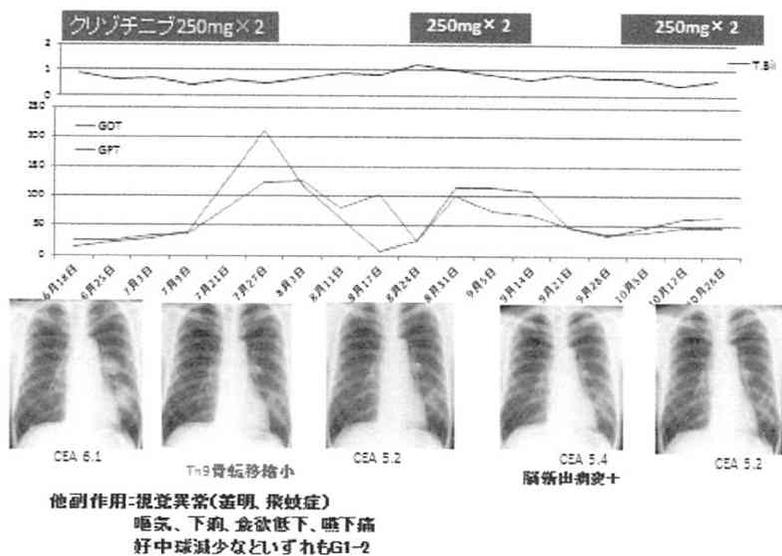


図1 症例1 臨床経過

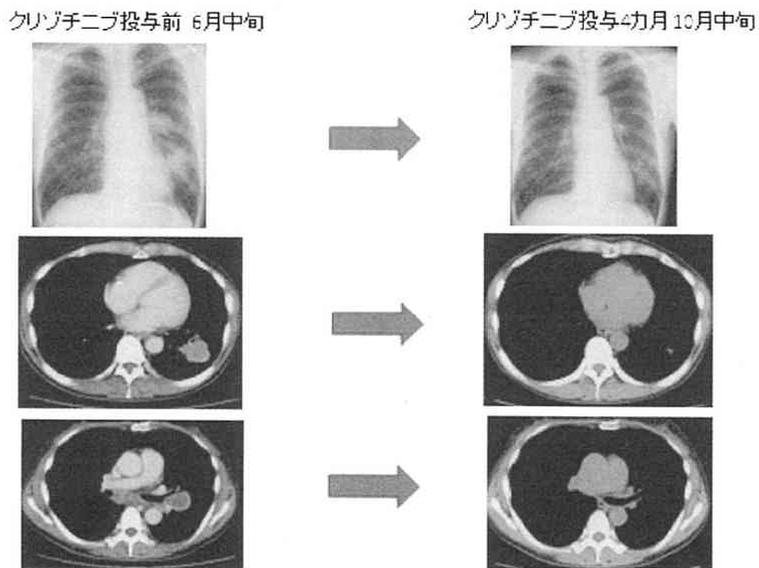


図2 症例1 画像経過

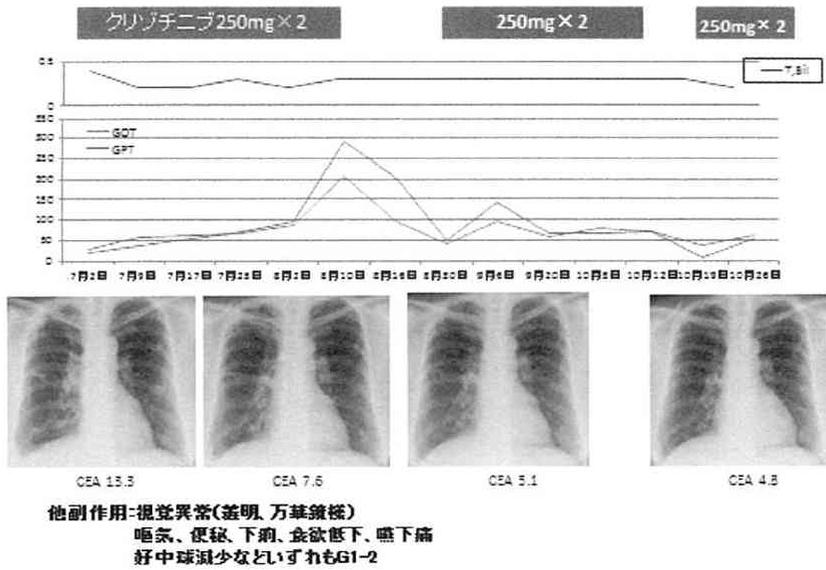


図3 症例2 臨床経過

クリゾチニブ投与前 7月初旬

クリゾチニブ投与4カ月 10月下旬

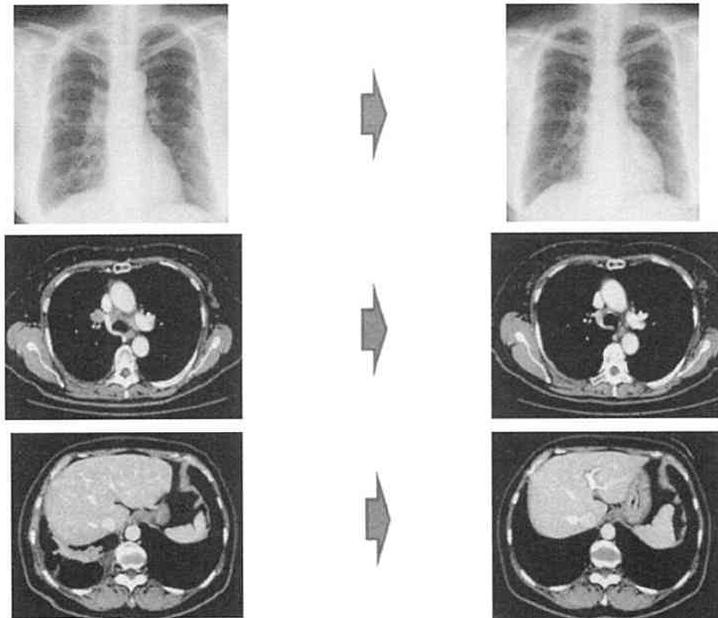


図4 症例2 画像経過