

## EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対するゲフィチニブの使用経験(第2報)

市立甲府病院 呼吸器科 山家理司、佐藤亮太、大木善之助、西川圭一、  
小澤 克良  
呼吸器外科 宮澤 正久

要旨：上皮成長因子受容体 (EGFR) は非小細胞肺癌の約 80% に発現が認められるが、EGFR 遺伝子変異を有する非小細胞肺癌症例では EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の奏効率が高いことが報告されている。近年、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において 1st line 治療としての EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の有用性を証明した報告も見られる。当院では、平成 19 年 5 月 24 日から平成 21 年 8 月 27 日までにかけて診断した 130 例の非小細胞肺癌に対し EGFR 遺伝子変異検査を施行し、37 例 (28.6%) の陽性例を確認した。この EGFR 遺伝子変異陽性例に対して 1st line 治療として 12 例、2nd line 以降で 5 例に対しゲフィチニブを使用した。

キーワード：ゲフィチニブ、EGFR、EGFR 遺伝子変異

## はじめに

上皮成長因子受容体 (EGFR) は非小細胞肺癌の約 80% に発現が認められるが、この EGFR を標的とした EGFR チロシンキナーゼ阻害薬が現在使用されている。非小細胞肺癌の一部において EGFR 遺伝子に突然変異が存在し、その陽性例では EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の奏効率が極めて高いことも報告されている<sup>2)</sup>。

また、近年、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌において 1st line 治療としての EGFR チロシンキナーゼ阻害薬の有用性を証明した報告も見られる<sup>3)4)</sup>。

当院では、平成 19 年 5 月 24 日から平成 21 年 8 月 27 日までにかけて診断した 130 例の非小細胞肺癌に対し EGFR 遺伝子変異検査を施行してお

り、37 例 (28.5%) の陽性例を確認した。37 例の陽性例では、男女比は男性 12 例、女性 25 例、組織型は腺癌 33 例、扁平上皮癌 2 例、非小細胞癌 2 例、喫煙歴は喫煙者 14 例、非喫煙者 23 例であった。

この EGFR 遺伝子変異陽性例に対して、12 例で 1st line 治療としてゲフィチニブを使用した。13 例で手術、9 例で通常化学療法、3 例で Best Supportive Care を行った。また 2nd line 以降で 5 例に対しゲフィチニブを使用した。

ゲフィチニブを使用した 17 例中 3 例は使用後の副作用のため、約 1 カ月程度で投与を中止したので効果判定はできなかった。残りの 14 例では、12 例で PR、2 例で SD であり、奏効率は 85.7%(12/14)であった。1st line

での使用に限ると、奏功率は81.8%(9/11)であった。

### 症例

#### 症例 1

肺腺癌 (T4N3M1, ステージIV)

60才代 女性 肺腺癌

主訴：咳嗽

喫煙歴：なし

現病歴：約1ヶ月前から、乾性咳嗽出現しているとのことで近医を受診した。胸部CTにて右胸水を指摘され当院に紹介となった。胸水細胞診でclass V、肺腺癌と診断された。ステージングではT4N3M1, stageIVであった。胸水でのEGFR遺伝子変異検査が陽性であった。胸膜癒着術を施行後、ゲフィチニブの投与を行った。

胸部レントゲン(図1)、CT(図3)で右下肺の網状影と肺門部の腫瘤影を認めたが、投与1ヵ月後のレントゲン(図2)、CT(図4)では改善を認めた。

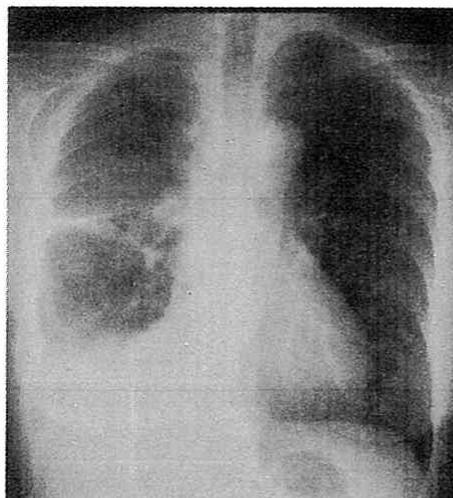


図1 初診時胸部レントゲン

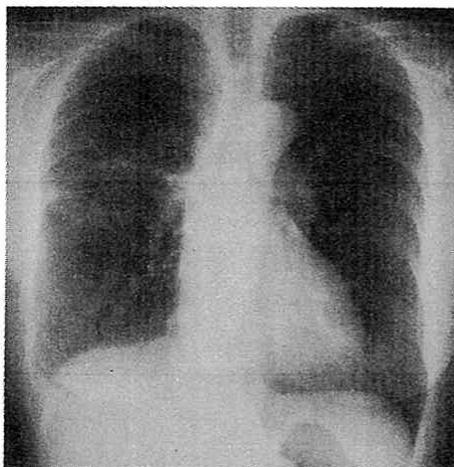


図2 ゲフィチニブ投与約1ヶ月後

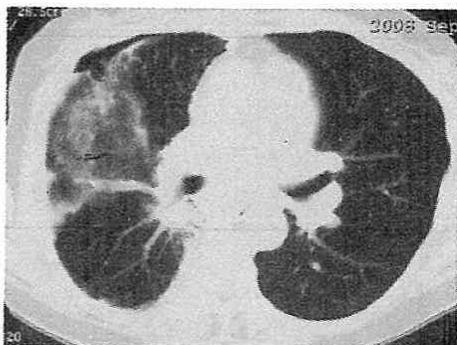


図3 初診時胸部CT

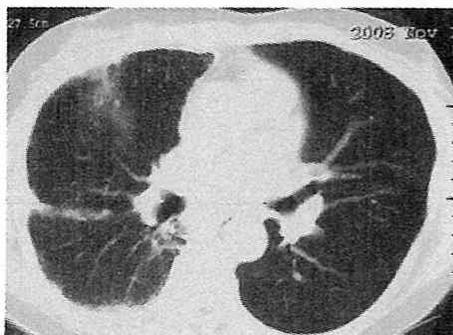


図4 ゲフィチニブ投与約1ヶ月後

**症例 2**

肺腺癌 (T2N0M0, ステージ I B)

80 才代 女性

主訴：血痰

既往歴：総胆管結石 (平成 19 年手術)

喫煙歴：なし

病歴：他院で通院中に、血痰が出現した。喀痰細胞診を行ったところ class V の結果であった。当院に紹介され、精査行い肺腺癌 (c-T2N0M0 stage I B) の診断となった。気管支鏡での気管支洗浄液での EGFR 遺伝子変異検査が陽性であった。手術を勧めるが同意が得られず、本人、家族と相談し、ゲフィチニブの投与を行うこととなった。

投与前の胸部レントゲン (図 5)、CT (図 7) では左下肺に腫瘤を認めた。投与 2 ヶ月後の胸部レントゲン (図 6) CT (図 8) では腫瘤の縮小を認めた。

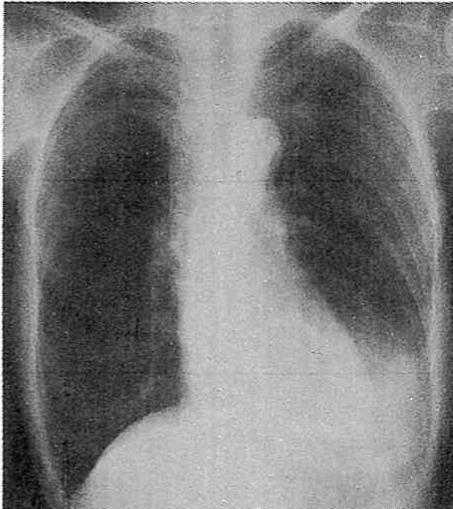


図 5 ゲフィチニブ投与前

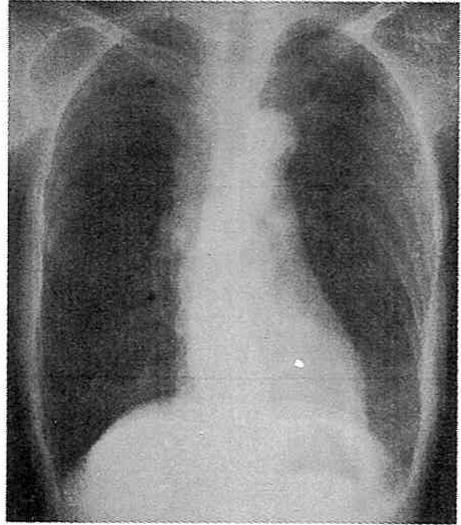


図 6 ゲフィチニブ投与約 2 ヶ月後

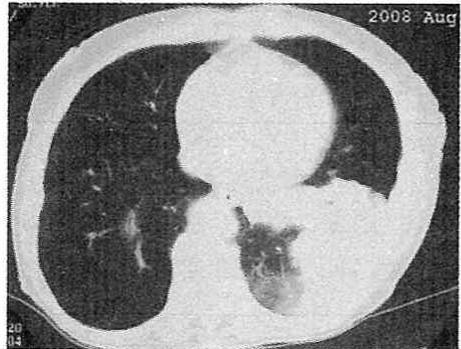


図 7 ゲフィチニブ投与前

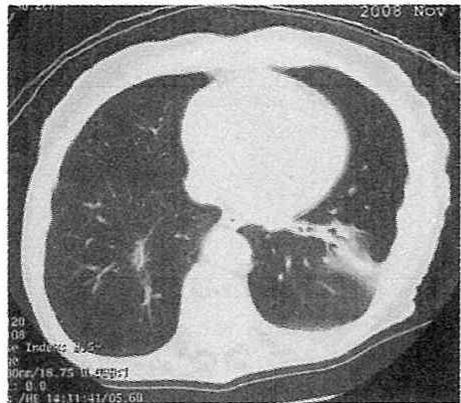


図 8 ゲフィチニブ投与約 2 ヶ月後

### 考察

当院では、平成19年5月24日から平成21年8月27日までにかけて、130例の非小細胞肺癌に対しEGFR遺伝子変異検査を施行し、37例(28.5%)の陽性例を確認した。37例の陽性例のうち17例にゲフィチニブを投与し奏効率は85.7%であった。

これまでの報告ではEGFR遺伝子変異陽性例ではゲフィチニブの奏効率は63~91%と高く<sup>5)</sup>、この検査はEGFR-チロシンキナーゼ阻害薬の使用の際の指標として有用である。

EGFR遺伝子変異検査は、今後の非小細胞肺癌の治療方針決定において非常に重要な指標の一つであると思われる。

### 引用文献

- 1) Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, et al. Overexpression of the epidermal growth factor receptor and its ligand transforming growth factor  $\alpha$  is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. Clin Cancer Res 1997; 3: 515-522.
- 2) 吉田公秀、高坂貴行、樋田豊明、他. 非小細胞癌治療とEGFR遺伝子変異. 日本胸部臨症 2006; 65: S237-S244.
- 3) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. Clin Cancer Res. 2009; 15: 4493-4498
- 4) Mok TS, Wu YL, Thongprasert S, et al. Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med. 2009; 361: 947-957.
- 5) 貫和敏博、福原達朗、佐藤輝明、他. EGFR-TKIの臨床効果. 日本臨床 2008; 66: s588-593.