

女性肺腺癌においてゲフィニチブが有効であった2例について

藤原清宏 江川勝士

要旨 第1例目の症例は83歳の女性で、咳、喀痰、発熱のため受診した。両側の肺炎と右中葉の肺癌と診断された。抗菌剤で治療した後、放射線治療が行われた。1年後、胸部CT像で多発性の肺転移が認められ、ゲフィニチブ投与された。初めはゲフィニチブを毎日投与したが、重篤な有害事象のため3日目ごとの投与とした。肺転移は治療開始1ヵ月後消失していた。第2例目は74歳の女性で、右胸水のため入院となった。右下葉の肺癌と癌性胸膜炎と診断された。ドレナージ後に胸膜癒着術を施行した。4ヵ月後に症例は左胸水と癌性リンパ管症のため呼吸困難をきたし入院となった。ゲフィニチブの治療で呼吸困難は速やかに改善した。
(キーワード：ゲフィニチブ、女性、肺腺癌)

EFFICACY OF GEFINITIB IN LUNG ADENOCARCINOMA :
REPORT OF TWO FEMALE CASES

Kiyohiro FUJIWARA and Katsushi EGAWA

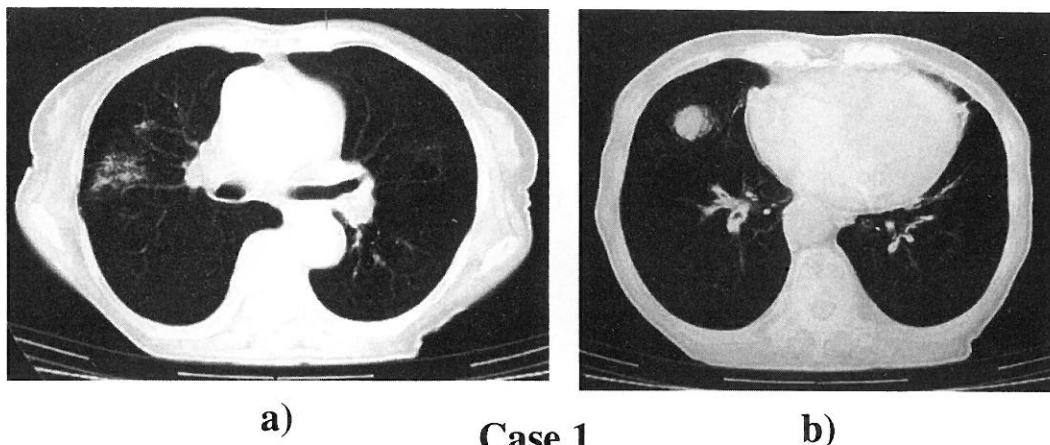
Abstract One patient was an 83-year-old woman who consulted for coughing, expectoration and pyrexia. She was diagnosed as having bilateral pneumonia and lung cancer involving the middle lobe. After antibiotic treatment she was subjected to radiotherapy. One year later, chest CT disclosed multiple pulmonary metastases, and she received oral gefinitib. The drug was administered daily at the start, but due to serious adverse reactions it was then administered every third day. Pulmonary metastases disappeared after one month of treatment. The other patient was a 74-year-old woman who was hospitalized due to right pleural effusion. She was diagnosed as having lung cancer involving the right lower lobe and carcinomatous pleurisy. We performed a pleurodesis after drainage. Four months later, the patient was hospitalized again for difficult breathing due to left pleural effusion and lymphangitis carcinomatosa. After treatment with gefinitib, the dyspnea was immediately alleviated.

(Key Words : gefinitib, female, lung adenocarcinoma)

上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害薬、ゲフィニチブは、進行非小細胞肺癌の一部の症例に画期的な効果をもたらすことがいわれている。わが国で行われた既治療進行非小細胞肺癌を対象とした臨床試験では奏効率27.5%、病勢コントロール率70.6%であったが、女性、腺癌、非喫煙者のサブグループに限ると奏効率は約50%に達している^{1)~4)}。今回、われわれは非喫煙者の女性肺腺癌で、1例は連日のゲフィニチブの内服が困難で、

2日おきの内服で病状の進行をくい止めている症例、他の1例はfirst lineでゲフィニチブを用い、速やかに呼吸困難が改善した症例を経験した。自験例は両者ともにperformance status (PS)が不良で、従来なら化学療法が困難であり、best supportive care (BSC)が妥当とされていた症例であるが、初回抗癌剤治療としてゲフィニチブによる治療を行い、奏功したので、文献的考察を含めて報告する。

国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科
別刷請求先：藤原清宏 国立病院機構静岡富士病院 呼吸器外科
〒418-0103 静岡県富士宮市上井出 814
(平成17年7月29日受付)
(平成17年9月16日受理)



Case 1
Fig. 1 Chest CT image June 2003

- a) Infiltrative shadows were present.
- b) A mass was detected in the right middle lobe.

症例報告

症例 1： 83歳，女性。

合併症： 大気汚染関係疾患で認定された気管支喘息で，昭和54年より入退院を繰り返しており，平成1年には大発作で心停止となり，蘇生術を受けていた。現在まで，プロピオン酸フルチカゾンの吸入などで治療中であった。また，在宅酸素療法も受けていた。

喫煙歴：なし。

主訴：咳，痰，発熱。

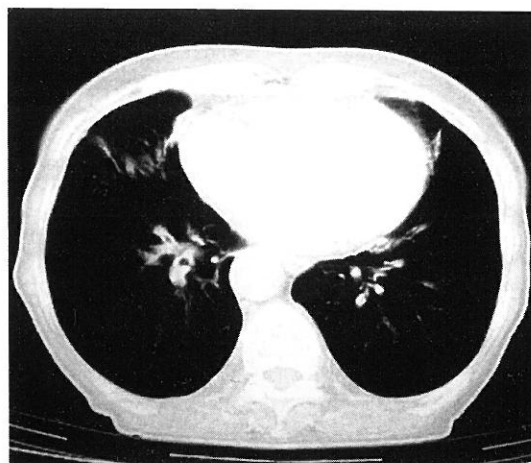
現病歴：平成15年5月肺炎のため，他医で抗菌剤の点滴を受けていたが，改善しないため当院に紹介され，入院となった。

身体所見： 体重 39kg，身長 150cm， 血圧 102/60mmHg， 脈拍72/分， 体温36.2℃。

入院時検査所見： WBC 10,940/mm³， CRP 1.95mg/dl であったが，肝・腎機能は異常なかった。また，CEA 6.4ng/ml に上昇していた。肺機能検査では，肺活量2.09L (103.5%)， 1秒率0.99L/秒 (51.6%) で閉塞性障害を認めた。

入院後経過： 胸部 CT で，右中葉に腫瘤影が認められ，他に両肺に浸潤影があった (Fig. 1)。抗菌剤の点滴で肺炎は改善した。気管支鏡検査で B¹a より TBLB を施行し，高分化腺癌と診断された。すなわち，右肺腺癌で cT1N0M0， stage IA であったが，閉塞性換気障害と PS が 3 であることを考慮し，放射線治療とし 60Gy 照射した。RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) Guidelines⁵⁾ に基づいて判定すると，原発巣は明らかに縮小しているが最長径は変わらず，放射線治療

の局所効果は stable disease (SD) であった。退院後，外来で経過観察していたが，平成16年7月の胸部 CT で，標的病変のうち，原発巣は不変であったが (Fig. 2)，新病変として多発性の肺転移を右中葉に認め (Fig. 3)，再入院となった。CEA は 5.6ng/ml であった。再入院後経過：ゲフィニチブの内服を患者・家族が希望され，副作用について説明し同意を得て，250mg 連日の内服を開始したが，30日後，肺炎のためゲフィニチブを中止し，抗菌剤を投与した。さらに，食欲不振のため中心静脈栄養も行った。ゲフィニチブ内服後 1 ヶ月目の胸部 CT で右中葉の肺転移はほぼ消失し，CEA も 3.0ng/ml と下降し，ゲフィニチブの効果は確認された。なお，標的病変のうち，肺内転移は消失しているが，原発巣の最長径



Case 1

Fig. 2 Chest CT image in July 2004
The primary lesion was in SD for one year.

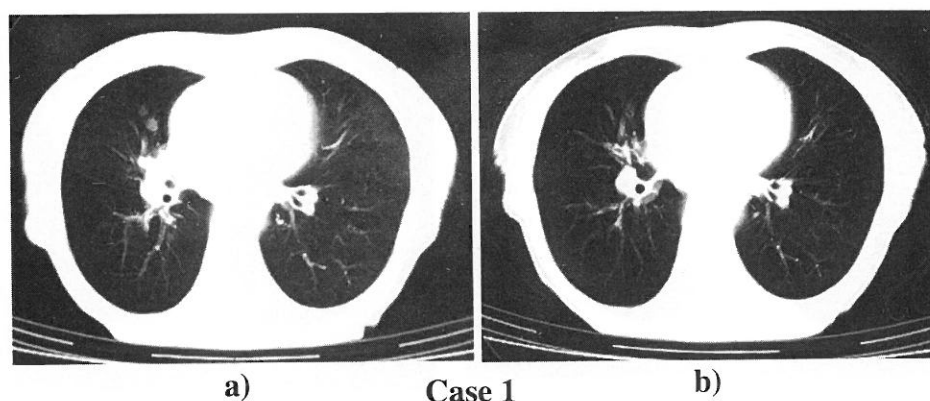


Fig. 3 a) Chest CT image in July 2004
Multiple pulmonary metastases were detected in the right middle lobe.
b) Chest CT image in December 2004
Multiple metastases had disappeared.

は不変で総合効果はSDとなった。全身状態が改善した10月中旬からゲフィニチブ内服を隔日投与としたが、やはり全身倦怠感が生じ、内服の継続が困難であった。10月下旬からゲフィニチブ250mgの内服を二日おきとしたところ、その後は有害事象なく、内服の継続が可能となった。また、経過中の胸部CT (Fig. 3)においても、肺転移は消失したままで、ゲフィニチブの治療効果は、内服12ヵ月の現在まで継続していると考えている。画像所見において明らかな新病変は認めないが、CEAは5ng/ml前後で推移しているため、厳重に経過観察している。

症例2：74歳、女性。

合併症：公害健康被害で認定された気管支喘息で、プロピオン酸フルチカゾンの吸入などで治療中であった。

喫煙歴：なし。

主訴：胸部圧迫感。

現病歴：平成15年5月中旬より胸部圧迫感があり、近医に受診し胸部X線像で右胸水を指摘され、当院を紹介され入院となった。

入院時身体所見：体重49kg、身長146cm、血圧130/64mmHg、脈拍94/分、体温36.8℃。

入院時血液検査所見：血液像、血液生化学では異常を認めず、CEA 11.7ng/mlで上昇していた。

入院後経過：胸部CT (Fig. 4)でも右胸水を認め、右胸腔ドレナージを行い、胸水を排除し、細胞診で腺癌と診断された。胸部CT (Fig. 4)で右下葉に原発巣の腫瘤影が確認された。すなわち、右肺腺癌で、cT4N0M0, stage IIIBであった。胸膜癒着のため、OK-432を注入しドレナージを抜去した。全身化学療法を勧めたが、同意を得られず退院となった。平成15年10月下旬に呼吸困

難のため再入院となった。

再入院後経過：胸部X線像上、両側胸水が認められ、より多量である左側の胸腔ドレナージを施行した (Fig. 5)。胸部CTで、胸水に加えて、肺門から放射状に広がる索状影と網状影があり、癌性リンパ管症も認められた (Fig. 5)。骨シンチグラフィで、頸椎、胸椎、腰椎、骨盤に骨転移も認められたが、疼痛はなかった。動脈血ガス分析は、室内空気、pH 7.406、PaO₂ 51.7mmHg、PaCO₂ 43.5mmHg、SpO₂ 86.7%で、低酸素血症を認めたため、経鼻カニューラ 2L/分を開始した。ゲフィニチブの内服を患者・家族が希望され、副作用について説明し同意を得て、11月中旬から、250mg連日内服を開始した。約1週間で呼吸困難は改善し、1ヵ月後から酸素吸入も不要となり退院した。1ヵ月後の胸部CT (Fig. 6)では、右下葉原発巣は縮小し、癌性リンパ管症の消褪がみられ、左胸水の再貯留もなかった。痒疹様発疹を顔面、頭部、下腹部に認めたが、その他に重篤なものはなかった。胸部CT (Fig. 6)はゲフィニチブ内服後5ヵ月目でも、左胸水はさらに減少していた。CEAも2.2ng/mlに減少した。ゲフィニチブの投与によって、標的病変の原発巣はpartial response (PR)で、非標的病変の胸水はincomplete responseであり、総合効果はPRとなった。しかし、ゲフィニチブ内服1年6ヵ月で左胸水の再貯留があり、再々入院となり、左胸腔ドレナージを施行した。胸水の細胞診で腺癌を認め、OK-432で胸膜癒着を行い、ドレナージを抜去した。また、呼吸困難に対しては酸素療法を経鼻カニューラで行い、食欲不振のためゲフィニチブは250mgを隔日投与にしている。慎重に経過観察している。CEAも9.3ng/mlと再上昇している。

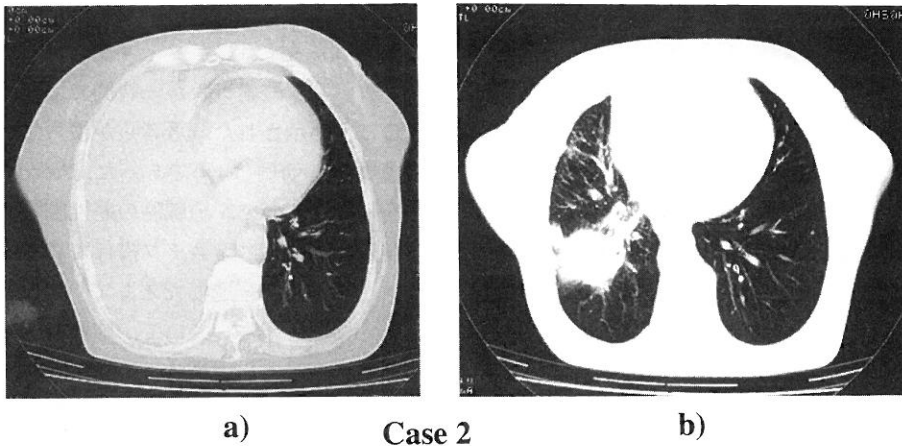


Fig. 4 a) Chest CT image in May 2003
Right pleural effusion was noted.
b) Chest CT image obtained three days after right pleural drainage. A mass was detected in the right lower lobe.

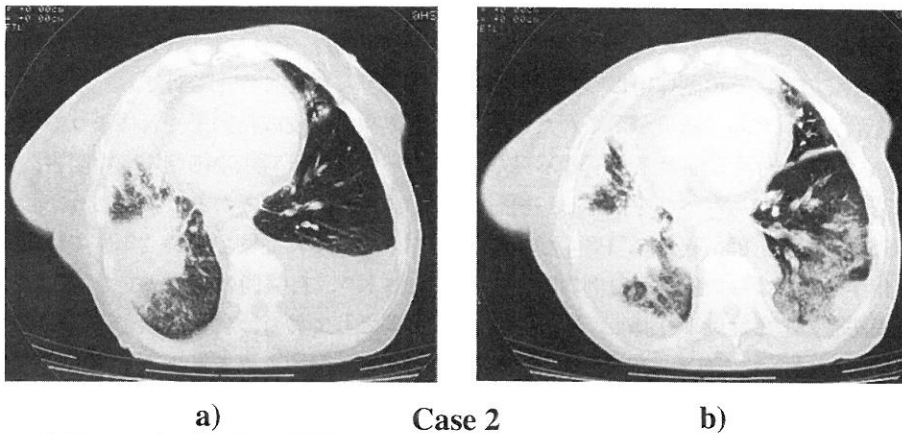


Fig. 5 a) Chest CT image in October 2003
Left pleural effusion was noted.
b) Chest CT image obtained two weeks after drainage of the left pleural cavity. Both lungs showed lymphangitis carcinomatosa.

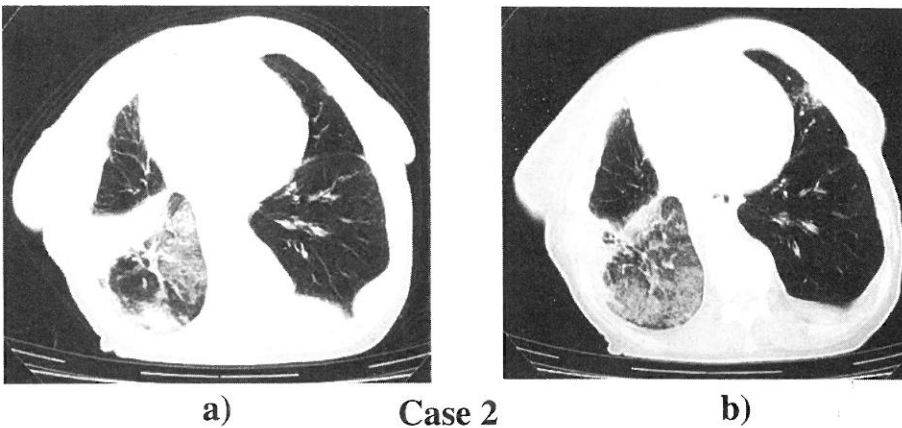


Fig. 6 a) Chest image obtained after one month on gefinitib
The primary lesion in the right lower lobe had decreased in size, and there was not an increase of pleural effusion.
b) Chest image obtained after five months on gefinitib
The primary lesion in the right lower lobe had further decreased in size, and the left pleural effusion had also decreased.

なお、症例1, 2ともにゲフィニチブによる急性肺障害の発生はなかった。

考 察

従来の肺癌化学療法においてPS不良例の報告は少なく、自験例のような症例はBSCの対象とされることが多いと思われる。EBMの手法による肺癌診療ガイドライン2003年版⁹⁾によるとPS3, 4の患者に対する肺癌の化学療法のエビデンスはないとしている。一方、ゲフィニチブについては非喫煙者、女性、腺癌、東洋人に利益が得られる患者群であることが明らかにされた⁷⁾。しかし、分子標的薬剤は非小細胞肺癌の生存を改善する可能性があるが、現時点では行うように勧めるだけの根拠が明確でないとされている⁸⁾。今回の症例においては、PSが不良なために標準的治療のない現状の中で、患者・家族がゲフィニチブの投与を希望された。ゲフィニチブが絶対的禁忌ではない⁸⁾ので、その副作用について十分説明し、同意を得て治療し、有効な結果が得られたと考えている。Changら⁹⁾は、台湾におけるPSの不良な進行非小細胞肺癌52症例にゲフィニチブを投与し、検討している。内訳はPS3が43例(82.7%)で、PS4が9例(17.3%)であり、化学療法歴のない症例が21例(40.4%)で、奏効率は化学療法歴のある症例より高く、38.1%であったとしている。また、大多数の有害事象は軽度であったとしている。全体の生存期間中央値は2.5ヵ月で、PRの13例(25.0%)は9.1ヵ月としている。Kommareddyら¹⁰⁾は進行非小細胞肺癌の症例で、PSが不良であるか、または細胞毒性のある化学療法を拒否した26例にfirst lineにゲフィニチブを投与し検討している。内訳はPS1が1例、PS2が21例、PS3が4例であり、毒性は最小限度であったとし、生存期間中央値は14.1ヵ月としている。今後ともPS不良例の肺癌症例に対するゲフィニチブの意義について検討される必要がある。

高齢者で、また小柄な症例においては、ゲフィニチブでも、通常の投与量を継続するのが有害事象の発生のため困難なことがある。症例1にみられるように、感染症により連日の内服が困難で、全身状態から2日おきのゲフィニチブの内服継続がやっと可能であった症例でも、肺癌の病勢の進行をくい止める症例もあることが示された。すなわち、このような時でも、効果が確認されれば、減量を試みるべきであると考えられる。西條¹¹⁾は肝機能障害により減量が必要であったが奏効した78歳、女性の肺腺癌の1例を報告し、2週間投与・2週間休薬のプロトコルで、投与量を半減している。両側癌性胸膜炎を生じた進行肺癌では、呼吸不全が進めば、緩和医

療が主体となりうる場合も多く見られる。しかし、症例2にみられるようにゲフィニチブの使用で呼吸困難が劇的に改善し、酸素吸入が一時的ではあるが、不要になりうることを示された。著者らが検索した限りでは、癌性胸膜炎の有効例は3例であった。坂¹²⁾は69歳、女性の症例を報告している。肺腺癌の癌性胸膜炎の癒着療法後に再発したが、ゲフィニチブ投与で在宅酸素療法から離脱し、1年7ヵ月経過したとしている。Fujiwaraら¹³⁾は、52歳、女性を報告している。肺腺癌に対し、シスプラチンを中心とした化学療法と脳転移の放射線治療後に癌性リンパ管症と癌性胸膜炎を生じ、酸素吸入を必要としたが、ゲフィニチブの投与で改善し、7.8ヵ月経過観察している。大庭ら¹⁴⁾は56歳、女性を報告している。肺腺癌による癌性胸膜炎・心嚢炎で約2ヵ月間、ゲフィニチブが有効であったとしている。第II相国際共同臨床試験(IDEAL1)では症状改善効果発現の中央値は8日目とされ⁴⁾、本症例も同時期であった。ゲフィニチブの抗腫瘍効果は上皮成長因子受容体チロシンキナーゼの阻害によって、血管新生や細胞増殖の阻害、またアポトーシスが誘導されることがあげられよう。しかし、ゲフィニチブの奏効した症例でも1-2年までにほとんどが再発するとされ¹⁴⁾、自験例の症例2でも再発し、再び酸素吸入を必要としており、慎重に経過観察している。ゲフィニチブ使用に関するガイドライン¹⁶⁾が日本肺癌学会から出ており、実地医療においては重要である。その中で、刻々変化するゲフィニチブに関する世界情勢により、今後も適時改訂されることに留意されたいと述べられている。

文 献

- 1) Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al: Final results from a Phase II trial of ZD1839 ('Iressa') for patients with advanced non-small cell lung cancer (IDEAL 1). Proc Am Soc Clin Oncol 21: 298a, 2002
- 2) Kris MG, Natale RB, Herbst RS et al: A Phase II trial of ZD 1839 ('Iressa') in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients who had failed platinum- and docetaxel-based regimens (IDEAL-2). Proc Am Soc Clin Oncol 21: 292a, 2002
- 3) Kaneda H, Tamura K, Kurata T et al: Retrospective analysis of the predictive factors associated with the response and survival benefit of gefinitib in patients with advanced non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 46:

247-254, 2004

- 4) 塚越 茂, 三上 修: 新しい分子標的癌治療薬, イレッサ(Iressa)の開発—その基礎および臨床研究より—. 癌と化療 30: 2155-2167, 2003
- 5) Therasse P, Arbuuck SG, Eisenhauser EA et al: New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. J Natl Cancer Inst 92: 205-216, 2000
- 6) Evidence-based Medicine(EBM)の手法による肺癌の診療ガイドライン策定に関する研究班: 肺癌の化学療法. EBMの手法による肺癌診療ガイドライン, 金原出版, 東京, p.21-38, 2003
- 7) Pao JG, Zakowski M, Cordon-Cardo C et al: Molecular characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) patients sensitive to gefinitib. Proc Am Soc Clin Oncol 23: 623s, 2004
- 8) 西條康夫, 貫和敏博: ゲフィニチブ急性肺障害・間質性肺炎の発症予防と早期診断・治療. 日胸 62: 522-532, 2003
- 9) Chang GC, Chen KC, Yang TY et al: Activity of gefinitib in advanced non-small-cell lung cancer with poor performance status. Invest New Drugs 23: 73-77, 2005
- 10) Kommareddy A, Coplin MA, Gao F et al: Single agent gefinitib as first line therapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: Washington University Experience. Lung Cancer 45: 221-225, 2004
- 11) 西條康夫: 肝機能障害により減量が必要であったが奏功した高齢者肺腺癌の1例. 肺癌治療症例集, 田村友秀(編), 医薬ジャーナル社, 大阪, p.82-85, 2004
- 12) 坂 英雄: がん性胸膜炎の癒着療法後再発, ゲフィニチブ投与で在宅酸素療法から離脱した1例. 肺癌治療症例集, 田村友秀(編), 医薬ジャーナル社, 大阪, p. 125-127, 2004
- 13) Fujiwara K, Kiura K, Ueoka H et al: Dramatic effect of ZD 1839 ('Iressa') in a patient with advanced non-small-cell lung cancer and poor performance status. Lung Cancer 40: 73-76, 2003
- 14) 大庭三沙, 大橋信之, 駄賀晴子ほか: 胸水・心嚢水の一時的な制御に gefinitib が有効だった肺癌の1例. 広島医 57: 599-601, 2004
- 15) 曾根三郎, 矢野聖二: 肺癌の分子標的治療. 呼吸器疾患—state of arts, 北村 諭, 福地義之助, 石井芳樹(編), 医歯薬出版, 東京, p.282-285, 2003
- 16) ゲフィニチブ使用に関するガイドライン作成委員会: ゲフィニチブ使用に関するガイドライン 2005. 3. 15. 2005. 7. 25. (改訂) 日本肺癌学会