

《症例報告》

アレクチニブが奏功した ALK 陽性高齢者肺癌の一例

榎尾梨恵¹高橋直希², 田宮弘之², 竹内栄治²

要旨：症例は81歳男性。呼吸困難を主訴に近医を受診したところ、胸部X線で異常陰影が認められ、当院に紹介となった。CTでは左下葉に腫瘤状陰影及び左胸水が認められことから、胸水穿刺を施行したところ、細胞診にてclass V（腺癌）でALK融合遺伝子転座が見られた。胸水検査及び全身検索の結果、左下葉肺腺癌 cT4N3M1a(PUL,PLE)stage IV, ALK融合遺伝子転座陽性と診断し、アレクチニブの投与を開始したところ、症状の軽快、腫瘤の縮小、CEAの低下が認められ、1年6ヶ月後の現在も大きな増悪なく経過している。

キーワード：ALK陽性肺癌，高齢者，アレクチニブ

はじめに

アレクチニブはALKとその発癌変異体のチロシンキナーゼ活性を阻害する作用を持ち、2014年9月より本邦で臨床使用されているクリゾチニブに次ぐ、2番目のALK阻害肺癌治療薬である。その有効性に関しては、奏率が93.5%（完全奏効率19.6%）、無増悪生存期間が中央値27.7カ月、2年生存割合は79%と報告されており、今後の症例集積が期待されている。

今回、アレクチニブが奏功したALK陽性高齢者肺癌の症例を経験したので報告する。

症例

患者：81歳 男性

主訴：呼吸困難

既往歴・アレルギー歴：虫垂炎の手術歴、前立腺肥大症

嗜好歴：嗜好歴としては年数や本数は不明だが61歳まで喫煙歴あり

家族歴：特記事項なし

現病歴：2015年1月2日より感冒様症状が現れ、A診療所を受診し、1月20日インフルエンザに感染

し、下痢、食欲不振が見られたが、4月に入り、症状は改善していた。4月中旬から労作呼吸困難、咳嗽、食欲不振、体重減少（-8kg）、胸痛が出現するようになった。咳嗽は夜間から朝にかけて強く、白色の喀痰も見られた。5月7日、B医院を受診したところ、胸部X線で左胸水を認め、同日精密検査目的に当院呼吸器内科を受診、入院となった。

入院時現症：体温36.9度、脈拍74回/分、血圧97/53mmHg、SpO₂は室内気で93%と、大きな異常は認められなかった。胸部の聴診でも心音呼吸音ともに特記事項すべき所見はなく、下腿浮腫なども認められなかった。

入院時血液検査所見（表1）：入院時の検査所見では、CEA、CYFRAの上昇のみであった。

胸部X線（図1）：左の肋横角が鈍であり、左下肺野の透過性が低下していた。

胸部CT画像（図2,3,4）：左胸水、左肺野の腫瘤影、結節影を認め、右肺野にも小結節影が認められた。

胸水検査所見（表2）：入院当日、淡赤色の胸水を50ml採取した。胸水中には、少数だが、腫瘍細胞の集塊を孤立的に認め、細胞像から悪性、特に腺癌が疑われた。後日、EGFR遺伝子変異の陰性とALK融合遺伝子転座の陽性結果が報告された。

経過：以上の検査及び全身検索の結果より、cT4N3M1a, (PUL,PLE), stage IVのALK融合遺伝子転座陽性の左下葉肺腺癌、および、癌性胸膜炎と診

¹ 高知赤十字病院 初期研修医

² 〃 内科

断した。そこで、ALK 阻害薬であるアレクチニブの適応と判断し、御本人、御家族の同意の上、5月22日より投与を開始した。アレクチニブ開始後、呼吸困難の軽減、CRP、CEAの低下が認められた。入院時に見られた呼吸困難は軽快し、画像所見でも胸水減少、腫瘍も縮小傾向を示した。特に大きな副作用なく、5月30日に退院し、以後は外来通院にてアレクチニブの内服を継続することとなった。

13ヶ月後に当たる6月16日のCT画像(表5,6,7)を示す。どのスライスにおいても、腫瘍影の縮小、胸水の減少が認められた。CEAの値も低下を見せ(表3)、その後も基準値以下の値を推移している。

考察

ALK 融合遺伝子変異を有する患者は非小細胞肺癌の2-5%、腺癌の4-5%に見られると言われており、腺癌・若年者・非喫煙者に多く見られる傾向にあり、EGFR 遺伝子変異に見られるような人種差は今の所認められていない。加えて、EGFR、KRAS、HER2の遺伝子変異が陰性である患者に多い傾向にある。¹⁾

2015年度版の肺癌診療ガイドラインでは75歳以上には、第一世代ALK阻害肺癌治療薬であるクリゾチニブ単剤が推奨されているが、奏成功率は74%で、視覚異常(71%)、下痢(61%)、肝機能異常(14%)、QT延長(2%)など、副作用も多いといわれている。²⁾

2016年の米国臨床腫瘍学会(ASCO)で、ALK阻害薬治療歴のないALK陽性肺癌に対するアレクチニブのクリゾチニブに対するPFSの優越性を検証したJ-ALEX試験において、アレクチニブの優越性

(HR 0.34)が示され、安全性プロファイルも良好であったことが報告された。³⁾ ALK肺癌症例において、クリゾチニブとアレクチニブのどちらを先に使用するとより長いOSが得られているかについては現時点では明らかとされていない。現時点では、高齢者などの高リスクの症例では、その忍容性を考慮し、アレクチニブによる一次治療を考慮することも有益であると考えられ、一方、PS良好、若年者等の比較的状态の良い患者さんでは、複数の治療薬を全て使い切るという観点から、二次治療以降の選択肢が多いクリゾチニブから始めるという治療方針も考慮されるかもしれない。

結語

ALK 融合遺伝子転座の陽性率は決して高いとは言えないが、非小細胞性肺癌におけるアレクチニブの奏成功率は高く、かつ副作用も軽微で今回の症例からも、高齢者には最適と考えられた。今後さらに多くの症例の検討を重ねていく過程で、現行のガイドラインで主流となっている第一世代ALK阻害薬のクリゾチニブを、将来的に代替していくかもしれない。

文献

- 1) 肺癌患者におけるALK融合遺伝子検査の手引き 第2.1版, 2015.9.18改訂
- 2) 肺癌診療ガイドライン2015年版
- 3) Nokihara et al ; Alectinib (ALC) versus crizotinib (CRZ) in ALK-inhibitor naive ALK-positive non-small cell lung cancer (ALK+ NSCLC): Primary results from the J-ALEX study. J Clin Oncol 34, (suppl): abstr Number 9008,2016

表1 入院時検査所見

血液検査		GOT	20 U/l	CEA	24.2ng/dl
RBC	426 ×10 ⁴ /μl	GPT	13 U/l	CYFRA	12.1 ng/ml
HgB	11.8 g/dl	LDH	377U/l	ProGRP	31.4pg/ml
Hct	36.50%	T-Bil	0.5 mg/dl		
PLT	28.2 ×10 ⁴ /μl	ALB	3.3 g/dl		
WBC	59.9 ×10 ² /μl	BUN	16.7 mg/dl		
Neutro	77.20%	CRE	0.95 mg/dl		
Baso	0.20%	Na	139 mEq/l		
Lympho	16.40%	Cl	102 mEq/l		
Mono	5.50%	K	4.5 mEq/l		
Eosino	0.70%	CRP	4.80 mg/dl		



図1 入院時胸部 X 線

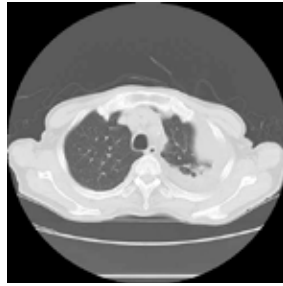


図2 入院時胸部 CT 画像

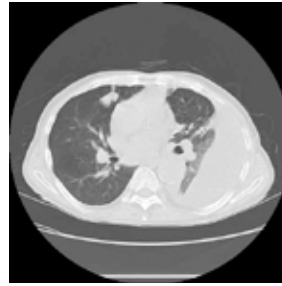


図3 入院時胸部 CT 画像

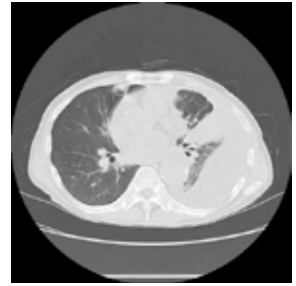


図4 入院時胸部 CT 画像

表2 入院時胸水検査所見および細胞診の結果

胸水検査所見				細胞診	Class V (腺癌)
pH	7.8	赤血球	(+)	EGFR遺伝子変異	(-)
比重	1.04	好中球	5/100	ALK遺伝子転座	(+)
蛋白	5.2	好酸球	0/100	(RT-PCR)	
糖	129	リンパ球	78/100		
細胞数	563	組織球	17/100		
白血球	507	ADA	19.3		
単核細胞	94.50%	LDH	377U/l		
多角細胞	5.50%	CEA	304.5ng/ml		



図5 13ヶ月後の胸部 CT 画像

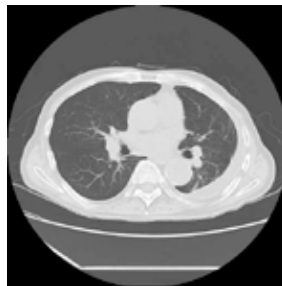


図6 13ヶ月後の胸部 CT 画像

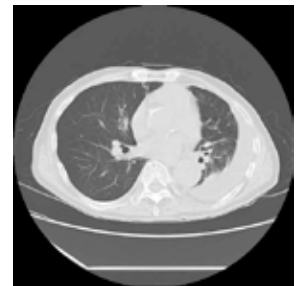


図7 13ヶ月後の胸部 CT 画像

表3 アレクチニブ投与後の血中 CEA 値の推移

