

## 症 例

# 肺に粟粒陰影病変を認め、リキッドバイオプシーで EGFR 遺伝子変異陽性肺癌の診断に至った一例

鹿内 俊介<sup>1)</sup>, 才川 博敬<sup>2)</sup>, 工藤 温子<sup>3)</sup>

八戸赤十字病院初期研修医<sup>1)</sup> 同呼吸器内科<sup>2)</sup>

**Key words :** リキッドバイオプシー, EGFR 遺伝子変異, 肺癌.

## 論文要旨

本邦の報告では、びまん性に肺内転移をきたす肺癌は EGFR 遺伝子変異陽性肺癌であることが多いといわれている。今回、我々は肺に粟粒陰影病変を認め、リキッドバイオプシーによる EGFR 遺伝子検査で EGFR 遺伝子変異 (L858R) 陽性肺癌と診断できた一例を経験した。

症例は喫煙歴のある 75 歳の女性、呼吸困難感を訴え X 年 12 月 9 日にかかりつけ医を受診し、呼吸不全を認めた。胸部 CT 検査で両肺にびまん性の小粒状影を認め、精査加療目的に翌 10 日当科に転院した。各種精査の結果から進行性肺癌が疑われたが、呼吸状態が不安定であり侵襲的な検査を行うことができず血漿による EGFR 遺伝子検査、いわゆるリキッドバイオプシーのみを行った。その結果、EGFR 遺伝子変異 (L858R) 陽性であることが判明し肺癌の診断となり、12 月 21 日より EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor であるオシメルチニブの投与を開始した。その後、呼吸状態・画像所見ともに改善を認めた。

## I. 緒 言

胸部 CT 検査でびまん性小粒状影を認める疾患の鑑別として粟粒結核、悪性腫瘍の転移、真菌症、サルコイドーシスなどがある。粟粒性に肺内転移をきたす非小細胞肺癌は EGFR 遺伝子変異陽性率の高いことが報告されている<sup>1)</sup>。

今回、我々はびまん性小粒状影を認め、リキッドバイオプシーで EGFR 変異陽性肺腺癌と診断となり、EGFR-TKI (以下、EGFR-TKI) が奏効した一例を経験した。

## II. 症 例

症 例：76 歳、女性

主 訴：全身倦怠感、呼吸困難感

既往歴：子宮癌、高血圧症、脂質異常症、膀胱癌

喫煙歴：20 本 / 日 × 50 年間

アレルギー：特記事項なし

現病歴：X 年 11 月頃から全身倦怠感を自覚し、やがて呼吸困難感も出現してきたため 12 月 9 日に前医を受診し、低酸素血症を認めたため同日に入院した。入院時の胸部 CT 検査で両肺にびまん性小粒状影を認め、精査・加療を目的に 12 月 11 日に当科に転院した。

なお、同年 9 月の肺癌検診で肺に異常は指摘

されていなかった。

入院時現症：Performance Status 1-2. 身長 156 cm, 体重 67.0 kg. 意識清明, 体温 36.2 °C, 血圧 162/73 mmHg, 心拍数 93 /min, SpO<sub>2</sub> : 88 % (4 L/min 鼻カニューレ), 呼吸数 22 回 /min. 心音 整, 心雑音なし. 呼吸音 清. 皮下気腫なし. 下腿浮腫なし. 表在リンパ節の腫脹なし. 眼球結膜の黄染なし. 眼瞼結膜の蒼白なし.

#### 入院時検査所見

血液検査：WBC  $114 \times 10^2 / \mu\text{l}$  (neut 73.9%, lym 19.7%, mono 4.7%), RBC  $451 \times$

$10^4 / \mu\text{l}$ , Hb 13.0 g/  $\mu\text{l}$ , Ht 39.9%, MCV88.5 fl, Plt  $40.8 \times 10^4 / \mu\text{l}$ . PT-% 94.6%, PT-INR 1.03, APTT 28.2 sec, Fbg 619.4 mg/dl, D-dimer 0.80  $\mu\text{g/ml}$ . TP 6.5 g/dl, Alb 3.2 g/dl, BUN 7.6 g/dl, Cre 0.62 mg/dl, Na 139 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 104 mEq/l, T-Bil 0.5 mg/dl, AST 28 U/l, ALT 18 U/l, LD 203 U/l, ALP 226 U/l,  $\gamma$  GT 13 U/l, CRP 2.97 mg/dl. CEA 5.5 ng/ml, CA19-9 <2.0 U/ml, KL-6 709 U/ml, SP-D 1080 ng/ml, Pro-GRP 55.2 pg/ml, SLX 23.7 U/ml, B-D グルカン 6.5

抗酸菌検査：血液結核菌 IFN-  $\gamma$  (T-SPOT) 検査陰性, 喀痰塗抹検査 3 日連続陰性, 尿塗抹検査 3 日連続陰性, 胃液検査 3 日連続陰性.

血漿による EGFR 遺伝子検査 (リキッドバイオプシー)：EGFR 遺伝子変異陽性 (EGFR exon 21 L858R 変異陽性)

胸部レントゲン (図 A)：心胸郭比 56.2%, 両側肺野に網状陰影あり.

頭部・胸部単純 CT 検査：頭蓋内に明らかな腫瘤性病変は認めなかった. 両肺に散在する小粒状影 (図 B), 直径約 12mm の縦隔リンパ節の腫大 (図 C) を認めた. 腹部には転移性病変を疑う所見は認めなかった.

診断：肺癌 (cT4N2M1a Stage IV a), EGFR exon 21 L858R 陽性.

入院後経過：呼吸状態不安定のため侵襲的検査は避け, 血漿による EGFR 遺伝子検査, い



図 A：入院時胸部レントゲン写真.

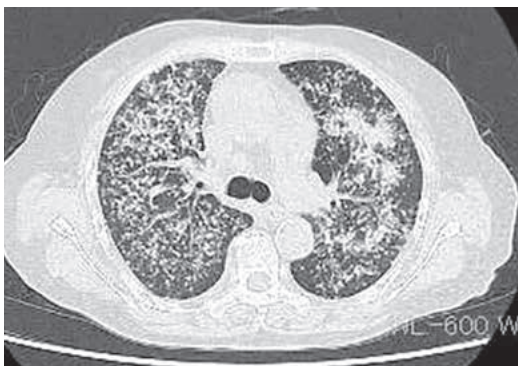


図 B：入院時胸部 CT. (肺野条件)



図 C：入院時胸部 CT. (縦隔条件)

わゆるリキッドバイオブシーを施行した。その結果、上記のように EGFR 遺伝子変異陽性であったので EGFR 遺伝子変異陽性肺癌と診断した。呼吸不全の進行を認め、一時ネーザルハイフロー (FiO<sub>2</sub>: 0.65, 40 L/min) での酸素投与を行った。診断確定後、12 月 21 日より EGFR-TKI であるオシメルチニブを 80 mg/日 で内服投与を開始した。治療開始後は酸素化の改善を認め、内服開始 18 病日には酸素投与を中止した。その後、画像検査で肺野の小粒状影が明らかに改善 (図 D,E) した。

### Ⅲ．考 察

日本における肺癌罹患数は、2014 年の推定で、約 120,000 人といわれている。その中で非小細胞肺癌は肺癌全体の約 80～85% を占める。非小細胞肺癌には原因として遺伝子変異があげられ、それには EGFR 遺伝子や K-RAS 遺伝子、ALK 融合遺伝子、ROS1 融合遺伝子、BRAF 遺伝子、RET 遺伝子、HER2 遺伝子などの変異が知られている。その中でも EGFR 遺伝子変異が最多で、日本人においては肺癌の約 50% で EGFR 変異が陽性であると報告されて

いる。日本人は欧米人 (白人) と比べ EGFR 変異の割合が高い<sup>2)</sup>。これまでに 594 種類の EGFR 遺伝子変異が報告されているが、そのほとんどが細胞内のチロシンキナーゼドメインの中でもエクソン 18-21 の領域に集中している。特に頻度が高いのはエクソン 19 のコドン 746-750 の 5 つのアミノ酸 (ELREA) を中心とする部位の欠失変異とエクソン 21 のコドン 858 においてロイシンからアルギニンに変化する (L858R) 点突然変異である<sup>3)</sup>。現在治療で使用されている EGFR-TKI には第一世代の EGFR 特異的可逆的 TKI であるゲフィチニブ、エルロチニブと EGFR/HER2/HER4 を不可逆的に阻害する第二世代のアファチニブ、第三世代のオシメルチニブがある<sup>3)</sup>。EGFR 変異陽性の非小細胞肺癌の一次治療において EGFR-TKI を投与すると多くの患者で耐性が獲得される。その耐性メカニズムとして EGFR 遺伝子のエクソン 20 領域で起こる 790 番目のスレオニンがメチオニンに置換する変異 (T790M 変異) といわれ、耐性メカニズムの約 60% を占めると報告されている<sup>3)</sup>。オシメルチニブは、EGFR 活性型変異および EGFR T790M 変異に対して選択的かつ不可逆的に作用する EGFR-TKI である。オシメルチニブの使用においては、EGFR T790M 遺伝子変異の有無を確認した後に二次治療として使用されてきた<sup>3)</sup>。EGFR T790M 変異を確認するための遺伝子検査には、



図 D：治療開始後第 38 病日の胸部レントゲン写真。



図 E：治療開始後第 38 病日の胸部 CT (肺野条件)。

気管支鏡を用いて再生検をおこなったり、血漿を用いたりキッドバイオブシーの方法があるが、一次治療後の再生検は、腫瘍の縮小や線維化の進行があったり、骨転移巣のみの病変であったりして、組織採取が技術的に困難であることがある。オシメルチニブの使用については、EGFR T790M 遺伝子変異だけでなく、major mutation であるエクソン 19 の欠失変異やエクソン 21 点突然変異 (L858R) を有する癌に対しても抗腫瘍効果を発揮し、ゲフィチニブやエルロチニブ投与症例と比較し全生存期間の延長が報告されたため、EGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌に対し一次治療としてオシメルチニブが肺癌診療ガイドラインで推奨されている<sup>4)</sup>。

原発性肺癌が粟粒性に肺内転移をきたす症例は約 1% 未満と珍しい。その中で粟粒肺内転移をきたす肺癌は腺癌かつ EGFR 遺伝子変異陽性率が高いことが報告されている<sup>1)</sup>。粟粒性肺内転移を伴う原発性肺癌は、予後が悪いとされてきたが EGFR 遺伝子変異陽性症例の頻度が高いことがわかり、EGFR -TKI が効果を示した症例も報告されている<sup>5)6)</sup>。本症例では、オ

シメルチニブを投与し、良好な結果を得た。

担癌患者の血液中には癌細胞から放出された遊離 DNA を認め、高感度な検出技術を用いれば、この遊離 DNA を用いて遺伝子検査をすることが可能であり、この血漿内遊離 DNA での遺伝子検査は、一般にリキッドバイオブシーといわれる。今後、組織生検が困難な患者の診断や癌の早期発見に向けた低侵襲度検査として注目されている<sup>7)</sup>。原則として肺癌の確定診断は組織診断であるが、本症のように全身状態が不良な症例では組織生検が困難であり、リキッドバイオブシーは有用な診断方法となる。

#### IV. 結 語

粟粒状に肺内転移をきたし、EGFR 遺伝子変異 (exon 21 L858R) 陽性で EGFR-TKI が奏効した症例を経験した。粟粒性肺内転移をきたす肺癌症例は EGFR 遺伝子変異陽性率が高く、本症例のように呼吸状態が不安定で組織生検が困難な場合でも、リキッドバイオブシーによる EGFR 遺伝子変異の検索が診断・治療の一助として有用であった。

#### 文 献

- 1) Eckart L, Simon R, Regier M, et al. Miliary never-smoking adenocarcinoma of the lung: strong association with epidermal growth factor receptor exon 19 deletion. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 199-202.
- 2) がん部位別統計 公益財団法人 日本対がん協会 2014
- 3) 肺癌患者におけるEGFR遺伝子変異検査の手引き第4.3版 日本肺癌学会
- 4) Ramalingam S, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2019.
- 5) Umeki S. Association of miliary lung metastases and bone metastases in bronchogenic carcinoma. *Chest*, 1993 ; 104 : 948-950.
- 6) Wu S-G, Hu F-C, Chang Y-L, et al. Frequent EGFR mutations in non-small cell lung cancer presenting with miliary intrapulmonary carcinomatosis. *Eur Respir J*. 2012 ; 41 : 417-424.
- 7) 後藤 倭 肺癌ゲノム医療のアップデートー末梢血由来cell-free DNA解析技術の臨床的有用性と今後の展望ー 肺癌. 2020;60:90-98