

症例報告

早期に治療を導入して呼吸不全から回復し得た
ROS1 融合遺伝子陽性肺腺癌の一例岩村晋一郎^{1,2)}, 森田優²⁾, 近藤圭大²⁾, 中内友合江²⁾, 頼田顕辞³⁾, 水野圭子³⁾, 豊田優子²⁾

要旨: 60歳女性。咳嗽を主訴に近医を受診し、抗菌薬などが処方されたが改善なく、3週間後の再受診時に室内気吸入下でSpO₂ 93%と低下あり、胸部X線写真で肺炎が疑われたため当院紹介となった。胸部CTの所見からは癌性リンパ管症を伴う肺癌が考えられた。第3病日に右腋窩リンパ節の生検を実施し、第4病日に病理学的に肺腺癌のリンパ節転移と診断した(左下葉肺腺癌 cT2aN2M1b IVA期)。ドライバー遺伝子の検索を急ぎ実施し、ROS1融合遺伝子陽性が判明した。入院後に呼吸状態は急速に悪化しており、performance statusは4の状態となったが、本人と家族の同意のもと第5病日よりクリゾチニブの投与を開始した。治療開始後から呼吸状態は改善し、第16病日には酸素投与は不要となった。画像的にも改善したことを確認し、第23病日に自宅退院した。ROS1融合遺伝子陽性肺癌は分子標的薬による治療が奏効することが期待できるが、早期の診断と治療介入が有効だった。

キーワード: ROS1融合遺伝子陽性肺腺癌, 癌性リンパ管症, クリゾチニブ

諸言

肺癌の治療においてドライバー遺伝子の変異/転座を標的とするキナーゼ阻害薬の有効性が示されている。ドライバー遺伝子の1つであるROS1融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の約1~2%ほどである¹⁾。ROS1融合遺伝子陽性の肺癌に対して、ALKおよびROS1のチロシンキナーゼの阻害活性を有するクリゾチニブの高い有効性が報告されている^{2,4)}。今回、肺癌の診断時には急性呼吸不全をきたしていたが、クリゾチニブの投与を行い、短期間で奏功したROS1融合遺伝子陽性肺腺癌の症例を経験したため報告する。

症例

患者: 60歳, 女性

主訴: 咳嗽

既往歴: 高脂血症, めまい症

内服薬: ロスバスタチン, アセトアミノフェン, フェキソフェナジン, レバミピド

家族歴: 特記事項なし

現病歴: X年7月初旬より咳嗽が出現し、近医にて抗菌薬・吸入薬などが処方されたが改善なく経過した。7月末の再受診時に室内気吸入下でSpO₂ 93%と低下があり、胸部X線写真で肺炎が疑われたため、肺炎の精査加療目的に当院紹介となった。

現症: 身長166 cm, 体重51 kg, Glasgow Coma Scale:E4V5M6, performance status (PS) 2, 体温37.5°C, 血圧131/81mmHg, 脈拍105/min(整), SpO₂ 96% (nasal 2L/min投与下), 肺音: 正常呼吸音・副雑音なし, 心音: 清・雑音なし, 腹部: 平坦, 軟, 圧痛なし, 下腿浮腫なし

検査所見: 血液検査, 尿検査を表1に示す。血液検査で白血球数の増加を認めるが、CRPの上昇は軽度であった。感染症検査は陰性であり、腫瘍マーカーはCA19-9, 可溶性IL-2受容体, シフラ, SLXが上昇していた。KL-6およびBNPの上昇も認めた。胸部X線写真(図1)では左肺門に楔状の浸潤影および両肺野全体にすりガラス影を認めた。胸部単純CT(図2)では、左下葉に20mm大の結節影を認め、両肺に5mm大の結節影が多数散見された。小葉間隔壁は肥厚しており、両側に胸水が貯留していた。また、右腋窩リンパ節の腫大を認めた。

¹ 高知赤十字病院 診療科部

² 〃 呼吸器内科

² 〃 病理診断科

表 1 入院時血液検査・尿検査

【血算】	【生化学】	【腫瘍マーカー】
WBC 13230 / μ L	AST 19 U/L	CEA 4.9 ng/mL
Neut(%) 75.2 %	ALT 12 U/L	CA19-9 396 U/mL
RBC 471万 / μ L	LDH 273 IU/L	sIL-2R 1156 U/mL
Hb 15.0 g/dL	TP 6.4 g/dL	シフラ21-1 13.8 ng/mL
Ht 44.0 %	Alb 3.3 g/dL	Pro-GRP 60.2 pg/mL
Plt 24.1万 / μ L	CPK 122 IU/L	SLX 56.9 U/mL
	BUN 9.2 mg/dL	
	CRE 0.56 mg/dL	
【感染症検査】	Na 136 mEq/L	
尿中肺炎球菌抗原 (-)	Cl 103 mEq/L	
尿中レジオネラ抗原 (-)	K 3.6 mEq/L	
SARS-Cov-2 PCR (-)	Ca 8.6 mEq/L	
CMV抗原 (-)	KL-6 1198 U/mL	
β -D-グルカン 6.3 pg/mL	CRP 0.37 mg/dL	
	BNP 103.9 pg/mL	

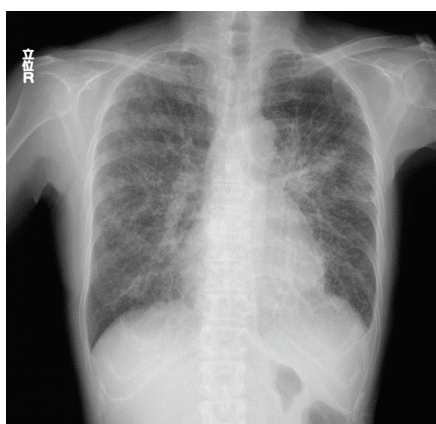


図1 入院時胸部X線写真
左肺門に楔状の浸潤影および両肺野全体にすりガラス影を認める。

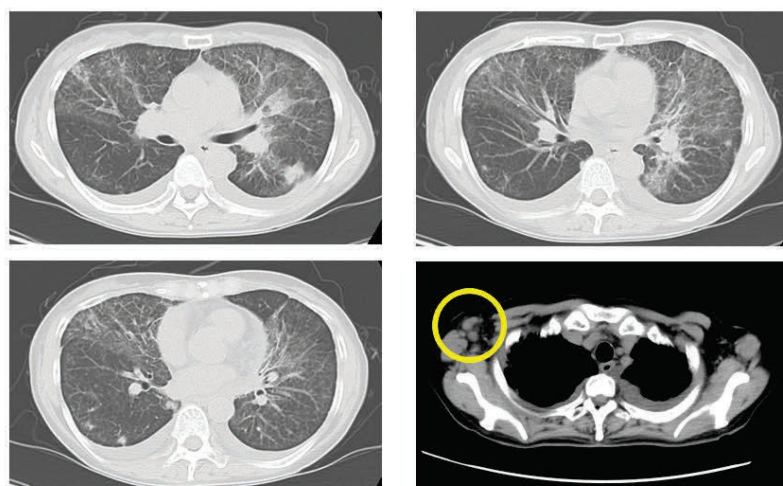


図2 入院時胸部単純CT
左下葉に20mm大の結節影を認め、両肺に5mm大の結節影が多発している。
小葉間隔壁は肥厚し、両側に胸水が貯留している。右腋窩リンパ節腫大の腫大を認める(○印)。

臨床経過(図3):入院後、第3病日に右腋窩リンパ節生検を施行し、肺腺癌のリンパ節転移の診断を得て、左下葉肺腺癌 cT2aN2M1b IVA期と診断した。第5病日に免疫組織化学染色(immunohistochemistry: IHC)法でROS1タンパク質の発現を確認し、ROS1融合遺伝子陽性肺腺癌が示唆された。

入院後は進行性に呼吸状態が悪化し、PSは低下してきており、早期に治療を開始することに有益性があると判断し、クリゾチニブの使用について当院

倫理委員会に諮り、その承認を得た。コンパニオン診断法であるRT-PCR法(reverse transcription polymerase chain reaction)が陰性であれば薬剤投与を中止することを前提にクリゾチニブの適用条件、薬剤投与の利益と不利益を本人と家族に説明し、同意を得たうえで、クリゾチニブによる治療を開始した。また、癌性リンパ管症に対してデキサメタゾンの投与を開始した。治療開始後よりハイフローネーザルカニユレ30L60%の酸素投与を要する程度の酸素化の悪化をきたし、PSは4まで低下した

が、その後は次第に改善し、第12病日にデキサメタゾン終了し、第16病日には酸素投与が不要となった。その後、RT-PCR法でもROS1融合遺伝子陽性を確認できたため、治療を継続した。胸部X線写真ではすりガラス影は軽快し、退院前の胸部単純CT(図4)では左下葉の原発巣は縮小しており、小葉間隔壁の肥厚や胸水貯留も改善していたが、右腋窩に嚢胞形成を認めた。クリゾチニブによる重篤な有害事象は認めず、全身状態は良好であり第23病日に自宅退院し、以後、外来で治療を継続した。X+1年1月のCTでは再発所見なく、退院時のCTでみられていた右腋窩の嚢胞は縮小しており、リンパ節生検後の変化と考えられた。

考察

ROS1タンパク質はインスリン受容体サブファミリーに属し、細胞の増殖および分化に関与する癌原遺伝子受容体型チロシンキナーゼである。このタンパク質をコードするROS1遺伝子では、染色体の転座や部分的欠失などによって遺伝子再構成が起こり、ROS1遺伝子と種々のパートナー遺伝子が融合することでROS1融合遺伝子を生じる⁵⁾。ROS1融合遺伝子は、EGFR遺伝子変異やALK融合遺伝子と同様に肺癌の重要なドライバー遺伝子の1つであるが、ROS1融合遺伝子の頻度は非小細胞肺癌の約1~2%ほどであり、そのほとんどが非扁平上皮非小

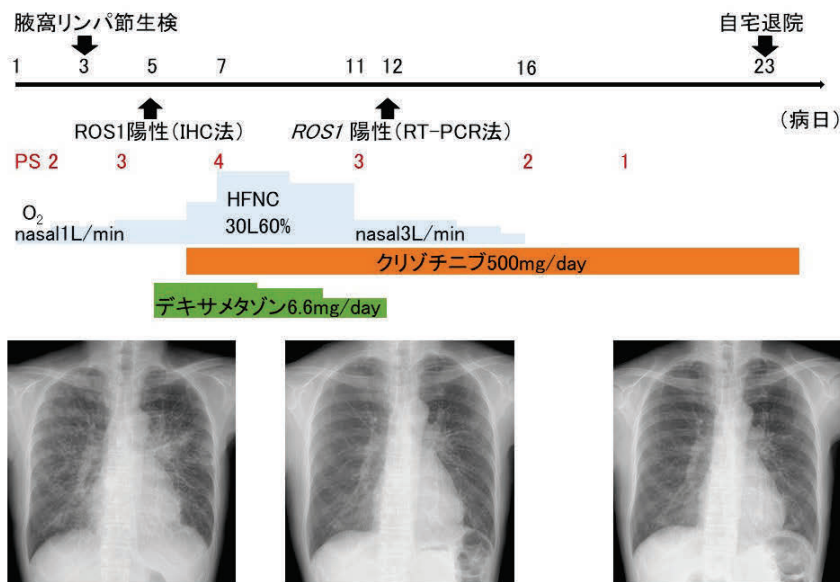


図3 臨床経過

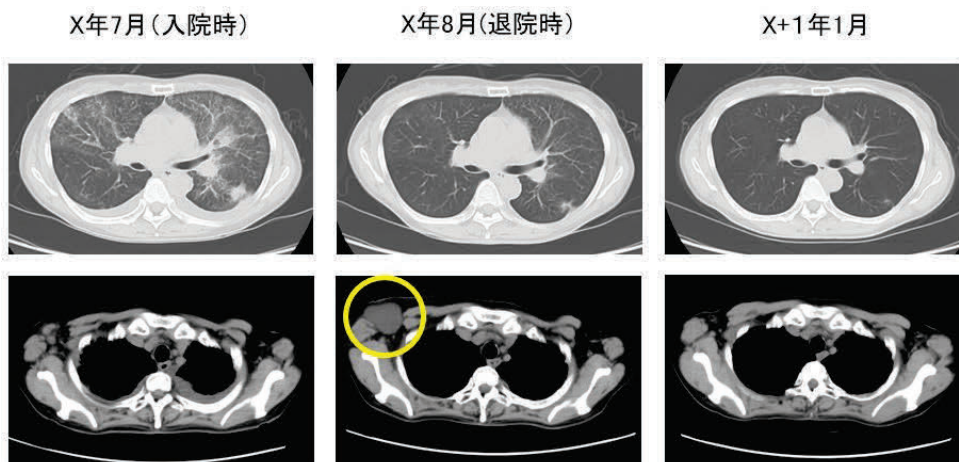


図4 胸部単純CTの経過

左下葉の原発巣はX年8月の時点で縮小し、小葉間隔壁の肥厚や胸水も消退している。

右腋窩リンパ節生検の影響と思われる嚢胞(○印)を一時的に認めたが、X+1年1月には消失している。

細胞肺癌である²⁾。

ROS1 融合遺伝子の検出方法は、表 2 に示す 4 種類が存在し、RT-PCR 法と次世代シーケンサーを用いた DNA/RNA シーケンス法 (Next generation sequencing: NGS) がクリゾチニブのコンパニオン診断として承認されている⁶⁾。正常細胞でも ROS1 タンパク質の発現が高頻度に認められることがあるため、IHC 法はクリゾチニブのコンパニオン診断法となっていない¹⁾。本症例では緊急性があるため、肺腺癌と診断した時点で各種のドライバー遺伝子のコンパニオン診断を実施するとともに院内で実施できる ROS1 タンパクの IHC 法の検査も行った。IHC 法で ROS1 タンパク質陽性を確認し、その後、RT-PCR 法でも ROS1 融合遺伝子陽性を確認した。

ROS1 融合遺伝子陽性の非小細胞肺癌に対するクリゾチニブの効果についての最初の報告は、ROS1 遺伝子再構成が認められた進行非小細胞肺癌患者 50 例に対して行われた臨床第 I 相試験 (PROFILE1001 試験) である。結果は完全奏効が 3 例、部分奏効が 33 例で、奏効率は 72% (95% 信頼区間 [CI] 58~84%)、奏効期間中央値は 17.6 ヶ月 (95% CI 14.5 ヶ月~未到達)、無増悪生存期間中央値は 19.2 ヶ月 (95% CI 14.4 ヶ月~未到達) だった²⁾。その後の追跡調査の結果では生存期間中央値 51.4 ヶ月 (95% CI 29.3 ヶ月~未到達) だった³⁾。また、日本を含む東アジア 4 か国 (日本、中国、韓国、台湾) でも ROS1 肺癌に対するクリゾチニブの臨床第 II 相試験 (OO12-01 試験) が行われた。計 127 例の患者が登録され、完全奏効が 14 例、部分奏効が 74 例で、奏効割合は 69.3% (95% CI 60.5~77.2%) となり⁴⁾、いずれの試験においてもクリゾチニブの高い有効性が示された。

PS 不良症例においても、他のドライバー遺伝子陽性肺癌と同様に ROS1 融合遺伝子陽性肺癌に対するクリゾチニブの有効性は期待できるが、症例数が少なく、安全性に関するまとまったデータはないため、有害事象により一層留意した慎重な投与が必要である⁷⁾。検索をした限りでは、PS 4 だがクリゾチニブ投与により救命し得た ROS1 融合遺伝子陽性肺腺癌の症例が 1 例報告されていた⁸⁾。本症例は、上記症例と同様に PS 不良例ではあるがクリゾチニブによる治療が有効であり、早期から奏効し、重大な副作用なく治療を行うことができた。

表 2 ROS1 融合遺伝子の各種検出方法の比較

	RT-PCR法	FISH法	IHC法	NGS法
検出感度	高い	中程度	中程度	高い
特異度	高い	高い	低い	高い
手技	容易	難	容易	やや難
コスト	中程度	高価	安価	高価
汎用性	高い	限定的	高い	限定的

結語

急速に呼吸不全を呈し、PS が悪化したが、早期に治療を導入して速やかに回復し得た ROS1 融合遺伝子陽性肺腺癌の一例を経験した。ROS1 融合遺伝子陽性肺癌は分子標的薬による治療が奏効することが期待できるため、PS 不良例においても早期の診断および遺伝子変異の検索が重要である。

引用文献

- 1) Bergethon K, et al : ROS1 rearrangements define a unique molecular class of lung cancers. J Clin Oncol 30: 863-870, 2012.
- 2) Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 371: 1963-1971, 2014.
- 3) Shaw AT, et al.: Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. Ann Oncol 30: 1121-6, 2019.
- 4) Wu YL, et al. Phase II study of crizotinib in east Asian patients with ROS1-positive advanced non-small cell lung cancer. J Clin Oncol 36: 1405-1411, 2018.
- 5) 日本肺癌学会編：バイオマーカー委員会編：肺癌患者における ROS1 融合遺伝子検査の手引き 第 1 版 (2017 年 4 月 17 日)
- 6) 医薬品医療機器総合機構。医薬品の適応判定を目的として承認された体外診断用医薬品又は医療機器の情報 (令和 3 年 5 月 27 日版)
- 7) 肺癌診療ガイドライン—悪性胸膜中皮腫・胸腺腫含む 2021 年度版 II。非小細胞肺癌 (NSCLC) CQ47, 2022/11/29 URL:https://www.haigan.gr.jp/guideline/2021/.
- 8) 丹保裕一ほか：Crizotinib 投与により救命し得た PS4, ROS1 融合遺伝子陽性肺腺癌の一例。肺癌 58 : 695, 2018.