

分子標的治療薬（イレッサ®）が有用であった

両側肺癌術後再発の1例

山梨県立中央病院外科

岡本祐樹 千葉成宏 羽田真朗 石井健一
丸笹 崇 稲垣栄次 武川 悟 宮坂芳明
中込 博 三井照夫 芦澤一喜

要旨：症例は64歳の女性。63歳時に両側性肺癌で右胸腔鏡下肺部分切除、左肺上葉切除施行し外来経過観察中であつた。術後経過順調だったが10ヵ月後に左肺尖部に再発認め、外来で化学療法施行するが効果なく加療目的で入院。放射線療法も効果なく、その後全身状態増悪。脳転移により不穩、右半身麻痺状態になった。しかし幸いにも平成14年7月にイレッサ®が日本で承認されたため、本人の同意を得て経口投与開始。その後徐々に全身状態改善し腫瘍も縮小した。投与4ヵ月後には、リハビリ目的にて他院へ転院となった。

キーワード：既治療再発非小細胞肺癌、分子標的治療、イレッサ®

はじめに

肺癌の分子標的治療薬であるイレッサ®（一般名：ゲフィチニブ）は、本年7月に日本で初承認され、10月までに約7000人以上に使用された。服薬開始早期の急性肺障害、間質性肺炎の発生などの重篤な副作用が緊急安全情報として報告されるなど社会的にも注目される薬剤となった。その他の副作用としては、下痢、皮疹、肝障害などが報告されているが、その特徴としてその他の抗癌剤よりも副作用が軽いとされていた。現在の適応は手術不能又は再発非小細胞肺癌に限られている。新薬ということもあり今後とも注意深く適切な症例に対し治療を行っていく必要がある。今回当院で

の使用経験を有用例とともに報告する。

症例

症例：64歳、女性

主訴：咳嗽、血痰

既往歴：35歳に子宮筋腫で手術。63歳で両側性肺癌のため、右胸腔鏡下肺部分切除（T2N0M0 stage I b、well differentiated adenocarcinoma）。

左肺上葉切除施行（T2N1M0 stage II b moderately differentiated adenocarcinoma）。

現病歴：両側性肺癌術後、外来経過観察中であつた。平成13年10月頃より感冒様症状出現。11月には咳嗽が増強し、血痰出現。胸部X線で左肺尖部に

腫瘍陰影認め、CTでも同部位に約4cmの内部不均一な腫瘍性病変を認めた。外来化学療法（タキソテール[®] 40mg/body/week）を開始するが症状増強したため、平成14年1月7日加療目的で当科入院となった。

入院後、呼吸困難が強く胸腔穿刺施行。750mlほどの黄色透明な胸水をドレナージした。細胞診ではclass Vの診断であった。平成14年1月8日より左肺尖部再発巣に対し3Gy×15回の放射線療法開始した。1月21日に左胸腔内にCDDP (50mg) 注入。2月4日に放射線療法終了したが、腫瘍の縮小なく同部の疼痛も出現。3月に再び左胸水の増強が見られ発熱出現、食事摂取不良の為IVHを開始した。6月に喀血出現し、癌性疼痛緩和のためモルヒネ開始。7月に入り不穏状態、右上下肢麻痺が見られるようになった。CTにて脳転移、病状増悪を確認。幸いこの時点でイレッサ[®]が日本で承認され、経口摂取はかろうじて行えたため、本人、家族の同意を得てイレッサ[®]経口投与開始した。投与後、全身状態は徐々に改善し、腫瘍は縮小した。

イレッサ[®]投与前と投与後の画像を供覧する。胸部X線単純写真（図1）では左胸水が著明に減少し、左下葉の無気肺も改善した。

胸部CT（1）を図2に示す。イレッサ[®]投与前に3.6×3.8cm大あった左肺の再発腫瘍が3ヵ月後には著明に縮小している。

左乳房内の転移腫瘍（図3）も3.4×3cm大であったが、3ヵ月後には2

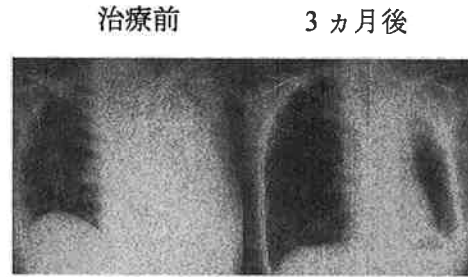


図1、胸部単純X線写真

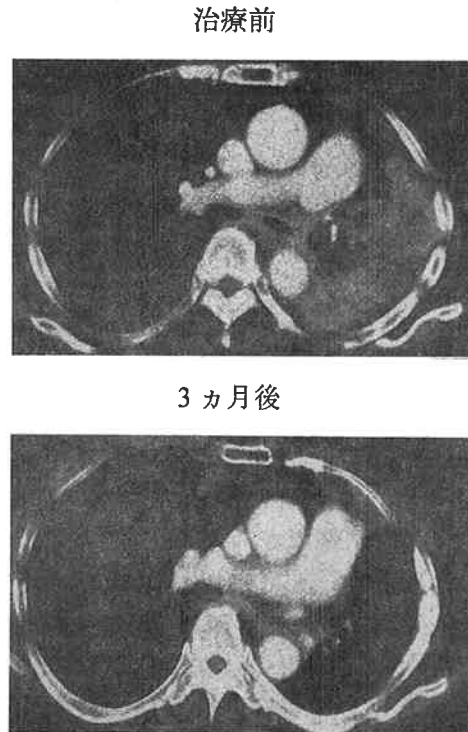


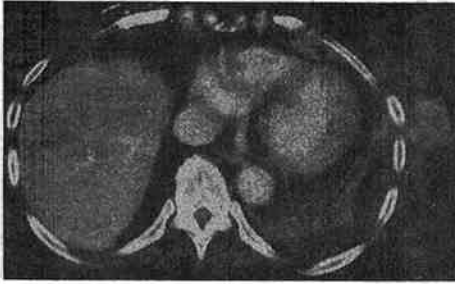
図2、胸部CT（1）

×1.5cm大と縮小した。

頭部CTを図4に示す。脳転移した腫瘍は1.8×2cmあったが3ヵ月後には0.9×1cmに縮小。

図5に示す腹部CTでは、6.4×3.4cmあった副腎の転移巣は3ヵ月後には

治療前



3ヵ月後

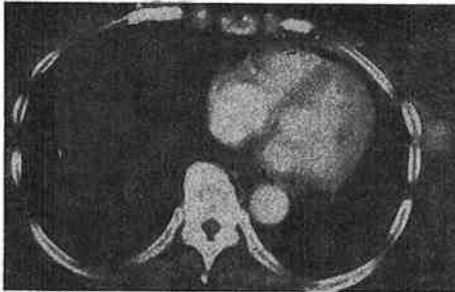


図 3、胸部 CT (2)

治療前



3ヵ月後

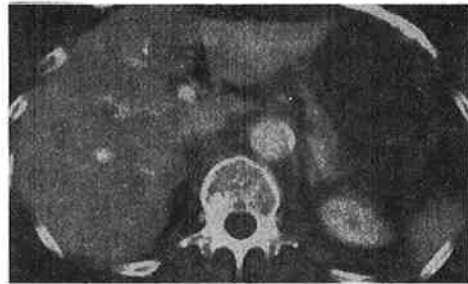


図 5、腹部 CT

治療前

3ヵ月後

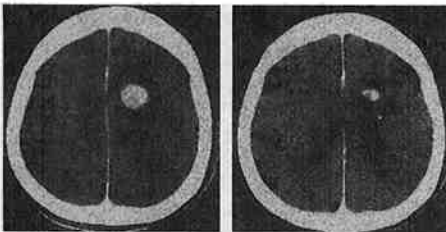


図 4、頭部 CT

1.9×1.4cm まで縮小した。
今回の症例では、イレッサ®を投与して各腫瘍が 50%以上縮小し、それが 4 週間以上続いたため Partial Response の効果判定となった。この後、脳転移巣に対しレーザーを施行した。11 月現在の全身状態はよく、リハビリ目

的のために他院へ転院となった。

考察

種々の癌種において EGFR (上皮成長因子受容体) の過剰発現が報告されていて、非小細胞肺癌にも 40~80% の EGFR の過剰発現¹⁾を認めている。EGFR は EGF などの増殖因子が結合すると二量体を形成し、細胞内のチロシンキナーゼ ATP 結合部位に結合することで自己リン酸化し、種々の蛋白質が活性化、核へシグナルが伝えられ、癌細胞の増殖、血管新生、浸潤、転移、アポトーシスの抑制など起こしている²⁾。イレッサ®はこの ATP 結合部位に特異的に結合 (図 6) し、EGFR チロシンキナーゼを選択的に阻害し、

癌増殖等を抑えているが、腫瘍退縮の作用機序の詳細は現在不明である。

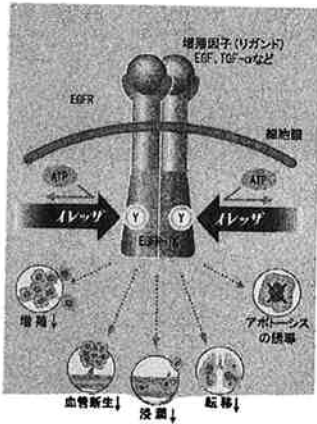


図 6、イレッサ®の作用機序

実際に当科では今回の症例をあわせて、2002年7月よりイレッサ®を投与した症例は5例で、再発肺癌症例4例、手術不能例1例である。

表 1 イレッサ投与症例 (5例)

・手術	葉切除	3例
	肺全摘	1例
	手術不能	1例
・組織型	腺癌	4例
	扁平上皮癌	1例
・既治療	化学療法施行例	5例
	放射線療法施行例	5例

全症例とも化学療法、放射線療法を受けていたが、病状進行がありイレッサ®を投与した。しかし本症例以外の4例は、副作用1例（皮疹増悪）、病状進行3例（経口不能）で投与中止となった。本症例は、Grade1の皮疹とGrade2の下痢が副作用として出現し

た。

治療症例全5例の治療期間、効果は約3ヶ月が最長で、再発転移巣に有用であった症例は1例であった。これは第II相臨床試験（IDEAL1）での奏効率が約20%であったという報告³⁾に合致している。また日本人と外国人患者における有効性の差に影響したと考えられる主な背景因子として、日本人は外国人に比べ、Performance Statusがよい、腺癌が多く未分化癌が少ない、女性が多い、ことがあげられているが、本症例も女性で腺癌の患者であった。

当科では現在、イレッサ®を手術不能又は再発非小細胞肺癌に対してsecond line単剤で使用している。まだ新しい薬ということもあり、first line単剤、又は化学療法、放射線療法との併用、補助療法などでの使用は、現時点で臨床試験中、あるいはevidenceがないため施行されていない。しかし今回のように、著明にQOLを上げるような効果が期待できる症例もあり、今後さらなるデータの蓄積をもとに、その適応に関して慎重に論議するべきであると考ええる。

結語

今回我々は分子標的治療薬（イレッサ®）が有用であった両側肺癌術後再発の1例を経験したので報告した。

重篤な副作用が報告されていることなどもあり、慎重に適応を決めていく必要がある。

文献

- 1) 中川和彦
癌の分子標的治療 ZD1839 (イレッサ®). MEDICO 33 : 136-141、2002
- 2) 中川和彦
分子標的治療. 日胸会誌 61 : 291-298、2002
- 3) M.Fukuoka
Final results from a phase II trial of ZD1839 for patients with advanced non-small-cell lung cancer. Proceeding of ASCO 21 : 298、2002