

## 肺がん分子標的に対するピンポイント治療に関する検討

愛知県がんセンター中央病院

呼吸器内科部 部長 樋田豊明

医長 朴将哲

近年の肺がん基礎研究の進歩により肺がんの発生や増殖に重要なキープポイントをターゲットとする薬剤の開発が進み、epidermal growth factor receptor (EGFR)阻害薬、anaplastic lymphoma kinase (ALK)阻害薬が実臨床で使用され良好な治療成績が得られている。本研究では、EGFR阻害薬が著効するEGFR遺伝子変異の中でExon19 insertionに対するピンポイント治療効果について検討するとともに、ALK融合遺伝子異常に対するALK阻害薬を用いたピンポイント治療に関して今後注意が必要な有害事象についての検討を行った。

### 1. EGFR Exon19 insertionの治療感受性に関する検討

2000年から2012年までのEGFR Exon19 insertion症例の詳細な解析を行った。

EGFR Exon19 insertion症例は6例あり、症例1は68歳の男性で右肺がんT2bN2M1b (stage IV)で当院受診。CTでは56.4 mmの腫瘍が右下葉に認められ、PET検査では多発骨転移が存在。生検組織よりEGFR Exon19の18 bpの挿入が判明 (I744\_K745insKIPVAI)。この症例は、頸椎転移と大腿骨転移部位に放射線治療を先行して行った後、EGFR阻害薬を連日投与した。CTによる治療効果判定では43.7%の縮小効果がみとめられた(図1, 2)。

6例中3例でEGFR阻害薬治療が行われ3例中2例で奏効が認められた(表1, 奏効率66.6%)。

EGFR Exon19 insertionは、Exon19 deletionやExon21 point mutationと同じくEGFR阻害薬に高感受性を示すことが示唆され今後EGFR Exon19 insertion症例にもEGFR-TKI投与が推奨される。

### 2. ALK阻害薬を用いたピンポイント治療における新規有害事象の検討

ALK融合遺伝子異常をピンポイントで阻害するALK阻害薬の有害事象について検討した。その結果、新たな注意が必要な事象として食道潰瘍が判明した。

35歳女性でALK融合遺伝子異常が判明しALK阻害薬内服治療開始した。服用3ヶ月後に心窩部痛が出現し、ただちに消化管の内視鏡検査施行し食道に全周性の潰瘍を認めた(図3)。ただちにALK阻害薬を中止し、抗潰瘍薬の投与を開始した所、潰瘍は改善し(図4)、ALK阻害薬服用再開した。続いて36歳女性でALK融合遺伝子異常が判明し同様にALK阻害薬内服治療開始した。この症例では肝機能障害を発症し投与量を減量して内服継続していたが2ヶ月後に心窩部痛、食道の通過障害が認められた。消化管の内視鏡検査では食道に潰瘍形成が認められ(図5)ただちにALK阻害薬服用中止し抗潰瘍剤の投与開始した。潰瘍は改善し(図6)ALK阻害薬の投与再開した。

ALK阻害薬クリゾチニブの有害事象として悪心、下痢、視覚障害、便秘、眩暈、疲労等が報告されている。食道潰瘍の報告は現在までの所無いが、食道の解剖学的に細い部位に服用する液体の量が少量である場合や、服用後に臥位になる場合に発症するものと考えられ、クリゾチニブカプセルが軽量であることもその一因であると考えられる。食道潰瘍は一定の頻度で発症しているもの見過ごされている症例も多くに存在することが推察され、一定の量の水分で服用し、服用後座位や立位を保てば防止できる有害事象であり予防が第一と考えられた。

上皮成長因子受容体阻害薬を肺がんの分子標的治療薬として使用して10年が経過し、ALK阻害薬も使用開始1年経過している。現在遺伝子検査結果に基づく個別化治療が実地医療で定着してきているが、臨床所見に加えEGFR遺伝子変異、ALK融合遺伝子異常等、肺がんの遺伝子所見を指標に治療法を選択する個別化治療により肺がん治療成績の向上が期待される。