

●症 例

先端巨大症に EGFR 遺伝子変異陽性肺癌を合併した 1 例

有村 - 大森 雅子^a 河口 知允^a 伊地知佳世^b
 中島 豊^c 継 仁^d 出水みいる^{a,e}

要旨：症例は 78 歳，男性。2000 年頃より先端巨大症様の顔貌変化があった。2011 年に腰痛および右下肢のしびれを自覚し前医を受診した。腰椎造影 MRI 検査で転移性骨腫瘍を指摘され，胸部単純 CT 検査で肺癌が疑われ当科を紹介受診した。精査の結果，epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性肺癌 stage IV，先端巨大症と診断した。Gefitinib およびオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤による治療を開始し，肺癌に対し 11ヶ月間の無増悪生存期間を得た。

キーワード：先端巨大症，EGFR 遺伝子変異陽性肺癌

Acromegaly, EGFR mutation-positive lung cancer

緒 言

先端巨大症に好発する合併症として，糖尿病，高血圧症，心疾患，悪性腫瘍等が知られているが¹⁾²⁾，悪性腫瘍の発生機序として growth hormone (GH) に制御される insulin-like growth factor-1 (IGF-1) の関与が示唆されている^{3)~5)}。肺癌の合併は 1.0%とまれで⁶⁾，さらに epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陽性例はいまだ報告がない。近年，IGF-1/IGF-1 receptor (IGF-1R) は EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) の耐性化への関与も指摘されており，IGF-1 高値が EGFR-TKI 耐性の予測因子となりうるという報告がある⁷⁾。今回，先端巨大症に EGFR 遺伝子変異陽性の肺腺癌を合併した症例に対し，EGFR-TKI とオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤を併用して効果が得られた症例を報告する。

症 例

患者：78 歳，男性。

主訴：腰痛，右下肢しびれ。

既往歴：37 歳 虫垂炎，52 歳 帯状疱疹，68 歳 大

腸癌。

家族歴：父 脳梗塞，母 脊椎カリエス。

喫煙歴：30 本/日 (20~40 歳)。

現病歴：2000 年頃より先端巨大症に特異的な顔貌変化があったが，その他の自覚症状なく精査はされていなかった。2002 年に大腸癌を発症し，右半結腸切除術を施行。その後再発なく経過したが，2011 年 4 月頃より，腰痛・右下肢しびれを自覚し始め前医を受診した。脊椎造影 MRI 検査で転移性骨腫瘍が疑われたため当院整形外科を受診した。胸腹部単純 CT 検査で左下葉の腫瘍影を指摘され，原発性肺癌が疑われたため，精査・加療目的に同年 6 月に当科入院となった。

入院時現症：身長 171 cm，体重 68.7 kg，体温 36.8℃，血圧 140/60 mmHg，脈拍数 66 回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 97% (室内気下)，左胸部で呼吸音減弱，視診上は鼻弓 (眉弓) 部の膨隆，鼻翼や口唇の肥大，巨大舌，下顎突出，手足の容積増大など先端巨大症様外貌を認めた。腹部手術痕あり。右下肢 L2-S1 領域に 3/10 の感覚低下があり，manual muscle test (MMT) は疼痛のため評価困難であった。

入院時検査所見 (表 1, 2)：血算，生化学検査では特記所見は認めなかった。Carcinogenic embryonic antigen (CEA) 56.9 ng/ml と腫瘍マーカーが上昇していた。内分泌学的検査所見は GH 82.1 ng/ml (基準値 0.13~9.88)，IGF-1 451 ng/ml (基準値 75~218)，thyroglobulin (Tg) 57.6 ng/ml (基準値 <35)，adrenocorticotrophic hormone (ACTH) 105 pg/ml (基準値 7.2~63.3) と高値であった。75 g 経口ブドウ糖負荷試験 (75 g OGTT) では GH の底値は 45.2 ng/ml で抑制されなかった (表 2)。

連絡先：有村 - 大森 雅子

〒815-8555 福岡県福岡市南区大楠 3-1-1

^a 福岡赤十字病院呼吸器内科

^b 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

^c 福岡赤十字病院病理診断科

^d 同 脳神経外科

^e 国立病院機構大牟田病院呼吸器内科

(E-mail: masako-o@med.kyushu-u.ac.jp)

(Received 15 Jan 2016/Accepted 16 Aug 2016)

表1 入院時血液検査所見

Hematology		K	4.3 mEq/L
WBC	5,000/ μ l	Cl	102 mEq/L
Neut	73.3%	CRP	0.02 mg/dl
Lym	20.5%	HbA1c (JDS)	5.7%
Mon	4.8%	Endocrinology	
Eos	1.0%	GH	82.1 ng/ml
Bas	0.4%	IGF-1	451 ng/ml
RBC	432×10^4 / μ l	TSH	1.4 IU/L
Hb	13.6 g/dl	Free T3	2.19 pg/ml
Ht	41.5%	Free T4	1.06 ng/ml
Plt	15.5×10^4 / μ l	Tg	57.6 ng/ml
Biochemistry		ACTH	105 pg/ml
TP	6.8 g/dl	Cortisol	18.3 μ g/ml
LDH	154 IU/L	PRL	20.8 ng/ml
AST	7 IU/L	Aldosterone	100 pg/ml
ALT	9 IU/L	Tumor markers	
T-Bil	0.94 mg/dl	CEA	56.9 ng/ml
ALP	190 IU/L	CYFRA	1.9 ng/ml
BUN	13.7 mg/dl	ProGRP	16.8 pg/ml
Cr	0.53 mg/dl	CA19-9	34.2 U/ml
Na	141 mEq/L		

表2 75 g 経口ブドウ糖負荷試験

	時間 (min)				
	0	30	60	90	120
Glucose (mg/dl)	102	177	239	212	201
GH (ng/ml)	82.1	68.1	58.7	47.2	45.2



図1 入院時胸部造影CT. 左下葉 S9-10 に 67 mm 大の末梢無気肺を伴い、内部に低吸収域を伴う造影不均一な腫瘍を認めた。2 cm 大の同側縦隔リンパ節腫脹を認めた。

入院時胸部 X 線写真：左下肺野に 6 cm 大の腫瘍陰影を認めた。

入院時胸部造影CT (図1)：左下葉 S9-10 に 67 mm 大の末梢無気肺を伴い、内部に低吸収域を伴う造影不均一な腫瘍を認めた。2 cm 大の同側縦隔リンパ節腫脹を認めた。

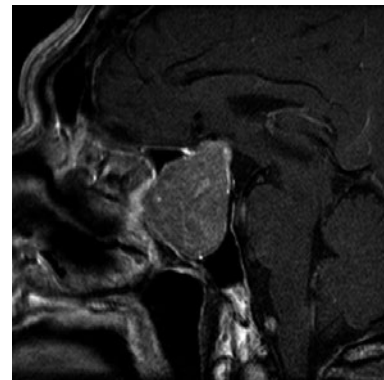


図2 入院時頭部造影MRI. 下垂体 dynamic MRI T1W1 (造影後) 像. トルコ鞍から鞍上部にかけて視交叉を上方に圧迫する 44×36×22 mm 大の腫瘍を認め、内部は不均一な中等度の増強効果をみる病変であった。2007 年の MRI と比較しサイズ変化なく、下垂体腺腫が疑われた。

入院時頭部造影MRI (図2)：下垂体 dynamic MRI T1W1 (造影後) 像. トルコ鞍から鞍上部にかけて視交叉を上方に圧迫する 44×36×22 mm 大の腫瘍を認め、内部は不均一な中等度の増強効果をみる病変であった。2007 年の MRI と比較しサイズ変化なく、下垂体腺腫が疑われた。

入院後経過 (図3)：入院後に気管支鏡検査を行い左下葉の組織生検を行い (図4)、肺腺癌 [cT2bN2M1b (骨転移) stage IV] EGFR 遺伝子変異陽性 (exon 21 L858R)

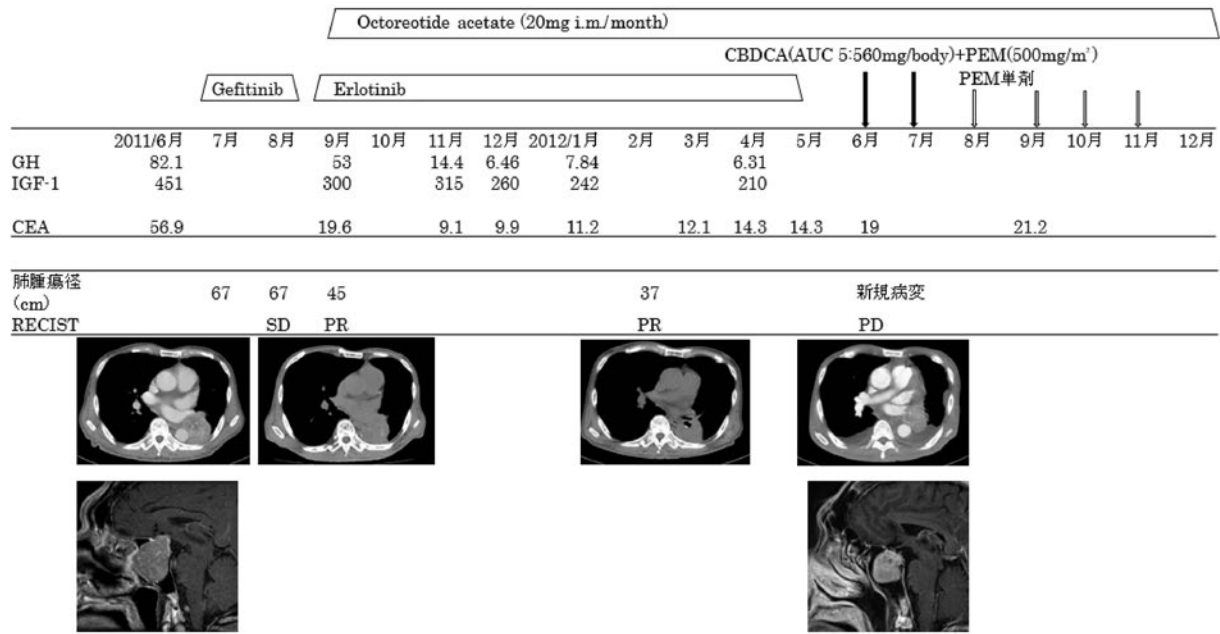


図3 本症例の臨床経過.

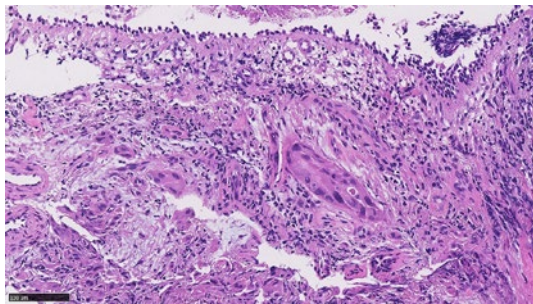


図4 経気管支肺生検標本のhematoxylin-eosin染色所見 (lt B9). 小胞巣状構造を呈する異型細胞を少数認め、また Alcian Blue 染色陽性, TTF-1 弱陽性, p63 陽性, EGFR 遺伝子変異 exon 21 L858R が陽性であった。免疫染色では IGF-1R の発現は陰性であった。

と診断した。また特異的な外貌, 血清 GH, IGF-1 高値, 糖負荷試験で正常域への GH 抑制を認めないこと, 下垂体腺腫の存在より先端巨大症合併と診断した。高齢で performance status (PS) 3 であったが, 肺癌に対しては EGFR 遺伝子変異陽性で EGFR-TKI の治療効果が望めたことより 2011 年 6 月 28 日よりゲフィチニブ (gefitinib) 250 mg/日 で治療を開始した。さらに L2 腰椎転移に伴う脊髄神経圧迫により右下肢しびれの症状と疼痛が著しかったため, 腰椎に対し緩和照射 30 Gy/10 Fr を行った⁸⁾。その後 gefitinib の治療開始後 17 日目に grade 3 の肝機能障害が出現し隔日投与に変更したが, 改善がなく 7 月 20 日に中止した。その後, 肝機能が改善し, 8

月 24 日よりエルロチニブ (erlotinib) 150 mg/日 を開始した。Grade 1 の皮膚障害を認めたが, 外用薬にて改善した。9 月 13 日の効果判定単純 CT では腫瘍は 32% 縮小した。全身状態は PS 1 へと改善し, 肺癌は縮小した状態を保っていたが, 2012 年 5 月 23 日の効果判定造影 CT で左鎖骨下リンパ節および大動脈弓リンパ節の増大を認めたことから progressive disease (PD) と判定し erlotinib を中止した。無増悪生存期間は 11 ヶ月であった。同年 6 月より嘔声, 左前胸部痛が出現し, 右内・外側広筋に 3.5 cm 大の腫瘍を認めた。PS は良好なことからカルボプラチン [carboplatin (CBDCA): AUC 5] + ペメトレキセド [pemetrexed (PEM): 500 mg/m²] を施行し, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 基準にて stable disease (SD) であったが 2 コース後の食欲不振が継続したため PEM 単剤へ変更した。12 月の効果判定造影 CT では原発巣の増大や肺内多発転移, 右大腿部の腫瘍の増大を認め PD となったため本人と相談し best supportive care の方針とした。

先端巨大症については下垂体腺腫による視交叉圧迫とそれに伴う視野障害を認めたことから手術が第一選択であったが, 肺癌の予後および本人の意向を考慮し, erlotinib 内服と併用してオクトレオチド酢酸塩 (octreotide acetate) 徐放性製剤による治療を行う方針とした。肺癌の病勢コントロールがついた 2011 年 9 月よりオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤筋肉注射 (20 mg/month) を開始した。2012 年 4 月には GH 6.31 ng/ml, IGF-1 210 ng/ml まで低下し, 同年 5 月の頭部造影 MRI でも下垂体腺腫は

44 mmから35 mmへと縮小していた。2012年12月まで治療を継続し、同月の頭部造影MRI検査でも下垂体腺腫は35 mm大と増悪なく経過した。

考 察

先端巨大症に合併する悪性腫瘍として大腸癌、甲状腺癌、乳癌、前立腺癌の頻度が多いと報告されている¹⁾²⁾。Loeperらは先端巨大症患者の9.1%に癌患者を認め、肺癌は1.0%と報告しているが⁶⁾、本症例のようなEGFR陽性肺癌の合併に関しては2015年1月の時点で医学中央雑誌、PubMedを検索したかぎりでは報告されていない。先端巨大症における腫瘍発生の機序として、GHの過剰分泌により増産されたIGF-1の関与が示唆されている³⁾⁴⁾。IGF-1はGHによる刺激を受け、主に肝臓で生産されるポリペプチドであり、細胞におけるDNA合成などに関わっている。このIGF-1が膜貫通型チロシンキナーゼ受容体であるIGF-1Rに結合すると、チロシン残基の自己リン酸化が起きIGF-1Rが活性化される。IGF-1R下流のRAS-RAF-mitogen-activated protein kinase (MAPK)やphosphoinositol-3-kinase (PI3K)-AKTの経路への増殖シグナルが開始され、癌細胞の増殖、血管新生、アポトーシス抑制が誘導され、これらが発癌のリスクに関与していると考えられている⁵⁾。Burroghsらも血清IGF-1高値が肺癌や消化器癌などの癌発生における危険因子と報告している⁹⁾。本症例では、病歴や過去のスナップ写真により先端巨大症の発症は10年以上前と推定され、長期にわたるGHおよびIGF-1の過剰分泌が重複癌発症の危険因子となっていた可能性がある。しかしEGFR遺伝子変異陽性肺癌の発症とGH、IGF-1の関連性は現段階で明確ではなく今後の研究が待たれるところである。

EGFR-TKIの耐性化機序にはT790M変異、MET遺伝子増幅の頻度が高いが¹⁰⁾¹¹⁾、これら遺伝子の点突然変異に加えてIGF-1Rの活性化が関与することが近年報告された¹²⁾。Morgilloらはヒト非小細胞肺癌細胞株にEGFR-TKIを用いると、EGFR系経路が阻害される一方でEGFRと同様の増殖因子受容体であるIGF-1Rの高発現やリン酸化が起き、IGF-1R下流の増殖シグナルが生じ、これらがEGFR-TKI耐性化の獲得機序の一つであると報告した¹²⁾。またIGF-1R阻害剤によるEGFR-TKI耐性化の抑制や¹³⁾、治療前のIGF-1高値や腫瘍組織のIGF-1Rの高発現がEGFR-TKI耐性の予測因子となることも報告されており⁷⁾、EGFR-TKIの耐性化獲得とIGF-1/IGF-1Rは関連があることが示唆される。

本症例ではTBLBで採取した肺腫瘍組織におけるIGF-1Rの発現を免疫組織染色で確認したところ陰性であったが、EGFR-TKI導入前の血清IGF-1が高値であったことを考慮すると、早期にEGFR-TKIが耐性化するこ

とも考えられた。しかし本症例ではEGFR-TKI導入と同時に先端巨大症の治療としてオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤を併用したところ、EGFR-TKIの無増悪生存期間は11ヶ月と過去の報告¹⁴⁾と比較しても遜色なかった。オクトレオチド酢酸塩徐放性製剤の作用により下垂体腺腫細胞からのGH産生が抑制され、結果的に血清IGF-1が改善し無増悪生存期間の延長に寄与した可能性が考えられた。

今回、先端巨大症にEGFR遺伝子変異陽性肺癌を合併した貴重な1例を経験した。このような症例にはEGFR-TKIとオクトレオチド酢酸塩徐放性製剤の併用が有効である可能性があるが、さらなる研究が必要である。

本論文の主旨は第69回日本呼吸器学会九州地方会(2012年11月、福岡)にて発表した。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Jenkins PJ, et al. Clinical perspective acromegaly and cancer: a problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2935-41.
- 2) Orme SM, et al. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2730-4.
- 3) Melmed S, et al. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2929-34.
- 4) Jenkins PJ, et al. Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3218-21.
- 5) Samani AA, et al. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007; 28: 20-47.
- 6) Loeper S, et al. Acromegaly: re-thinking the cancer risk. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 41-58.
- 7) Masago K, et al. Clinical significance of epidermal growth factor receptor mutations and insulin-like growth factor 1 and its binding protein 3 in advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Oncol Rep* 2011; 26: 795-803.
- 8) 日本肺癌学会. 肺癌診療ガイドライン. 2011; 4-11.
- 9) Burroghs KD, et al. Insulin-like growth factor-1: a key regulator of human cancer risk? *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 579-81.
- 10) Sequist LV, et al. Genotypic and histological evolution of lung cancers acquiring resistance to EGFR inhibitors. *Sci Transl Med* 2011; 3: 75ra26.
- 11) Kobayashi S, et al. EGFR mutation and resistance

- of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2005; 352: 786-92.
- 12) Morgillo F, et al. Implication of the insulin-like growth factor-1R pathway in the resistance of non-small cell lung cancer cells to treatment with gefitinib. *Clin Cancer Res* 2007; 13: 2795-803.
- 13) Hurlin A, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor inhibition overcomes gefitinib resistance in mucinous lung adenocarcinoma. *J Pathol* 2011; 225: 83-95.
- 14) Morita S, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4493-8.

Abstract

A case of EGFR mutation-positive gene lung cancer with acromegaly

Masako Omori-Arimura^a, Tomonobu Kawaguchi^a, Kayo Ijichi^b,
Yutaka Nakashima^c, Hitoshi Tsugu^d and Miiru Izumi^{a,e}

^aDepartment of Respiratory Medicine, Fukuoka Red Cross Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kyushu University

^cDepartment of Pathology, Fukuoka Red Cross Hospital

^dDepartment of Neurosurgery, Fukuoka Red Cross Hospital

^eDepartment of Respiratory Medicine, Omuta Hospital

A 78-year-old man had an acromegalic face since 2000. He visited his primary care doctor in 2011 with complaints of back pain and numbness in his lower right extremity. Lung cancer was suggested by lumbar MRI revealing a metastatic bone tumor and a chest computed tomography scan revealing a tumor mass in his left lower lobe. A diagnosis of epithelial growth factor receptor (EGFR) mutation-positive lung adenocarcinoma (cT2b-N2M1b, stage IV) and acromegaly was made at our hospital. Octreotide acetate was prescribed along with EGFR-TKIs after 2 months of initial treatment. The lung tumor size decreased up to 32% after initiating therapy, and progression-free survival lasted for 11 months after starting initial treatment.