

血清 IL-6 高値を呈しゲフィチニブが著効した 悪性胸水を伴う肺腺癌の 1 例

小牧祐雅¹・寒川卓哉¹・東陽一郎¹・
副島賢忠¹・長濱博行¹・坪内博仁¹

要旨 — **背景.** 血清 IL-6 高値を呈した肺癌患者でのゲフィチニブ著効例の報告はまれである。 **症例.** 57 歳女性。2005 年 1 月、乾性咳嗽、胸痛出現し当科を受診。白血球数、血小板数の増加を認め、CRP は 8.84 mg/dl、血清 IL-6 値も 64.5 pg/ml と上昇を呈していた。胸部 CT にて右側に無気肺、6×5 cm 大の腫瘤、胸水貯留を指摘された。胸水細胞診で腺癌細胞(class V)と診断され EGFR 変異も認めた。遠隔転移は認めず、肺腺癌 stage IIIB と診断された。ゲフィチニブ内服開始したところ、右側胸水は著明に減少、腫瘍はほぼ消失し、無気肺も改善した。臨床症状は改善し発熱も認めなくなった。血液検査においても CRP 値、白血球数、血小板数、IL-6 値はいずれも正常範囲化し、ゲフィチニブの治療効果は good PR と判定した。1 年後、ゲフィチニブ治療継続にもかかわらず CRP、血清 IL-6 値の再上昇および腫瘍増大を認め当科再入院となった。CBDCA+PTX による化学療法 3 クール施行後には原発巣の腫瘍縮小とともに IL-6 の低下も認めたが、多発脳転移が出現し効果は PD と判定された。 **結論.** ゲフィチニブが著効した血清 IL-6 高値を伴う肺腺癌症例の報告はまれである。(肺癌。2008;48:273-278)

索引用語 — ゲフィチニブ、肺癌、インターロイキン 6 (IL-6)、悪性胸水

A Case of Adenocarcinoma of the Lung with Malignant Pleural Effusion and Elevated Serum IL-6 Levels Successfully Treated with Gefitinib

Yuga Komaki¹; Takuya Samukawa¹; Yoichiro Higashi¹;
Masatada Soejima¹; Hiroyuki Nagahama¹; Hirohito Tsubouchi¹

ABSTRACT — **Background.** Case reports of lung cancer with elevated serum interleukin 6 (IL-6) levels that were successfully treated with gefitinib are rare. **Case.** A 57-year-old woman visited our hospital in January, 2005 because of high fever, dry cough and chest pain. Leukocytosis, thrombocytosis, elevated serum levels of CRP (8.84 mg/dl) and IL-6 (64.5 pg/ml) were noted. Chest computed tomography revealed a mass (6×5 cm), atelectasis, and pleural effusion in the right lung. Cytological examination of the pleural effusion showed adenocarcinoma (class V) and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation was found in the cells. Distant metastasis was not found by various imaging methods. Based on these findings, we diagnosed stage IIIB adenocarcinoma of the lung and treated the patient with gefitinib. The pleural effusion and atelectasis rapidly improved, and the tumor lesion of the lung almost disappeared.

¹鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学。

別刷請求先：寒川卓哉，鹿児島大学大学院医歯学総合研究科消化器疾患・生活習慣病学，〒890-8520 鹿児島県鹿児島市桜ヶ丘 8 丁目 35-1 (e-mail: samukawa@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp)。

¹Department of Digestive and Life-style Related Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, Japan.

Reprints: Takuya Samukawa, Department of Digestive and Life-style Related Diseases, Kagoshima University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 8-35-1 Sakuragaoka, Kagoshima-shi, Kagoshima 890-8520, Japan (e-mail: samukawa@m3.kufm.kagoshima-u.ac.jp).

Received November 3, 2007; accepted March 31, 2008.

© 2008 The Japan Lung Cancer Society

Clinical symptoms, including high fever, also disappeared. In addition, counts of WBC and platelet, and serum CRP and IL-6 levels were normalized. Therefore, the effect of gefitinib was evaluated as a good partial response. One year later, a mass in the lung accompanied by elevation of serum CRP and IL-6 levels were noted despite continuation of gefitinib administration. Partial response was observed by three-cycle chemotherapy using carboplatin (CBDCA) and paclitaxel (PTX) with decrease in serum IL-6 levels; however, multiple lesions suggesting brain metastasis appeared that indicated progressive disease stage. **Conclusion.** We report a rare case of adenocarcinoma of the lung with malignant pleural effusion and elevated serum IL-6 levels successfully treated with gefitinib for one year. (*JJLC*. 2008;48:273-278)

KEY WORDS — Gefitinib, Lung Cancer, Interleukin 6 (IL-6), Malignant pleural effusion

はじめに

ゲフィチニブは上皮成長因子受容体 EGFR (epidermal growth factor receptor) の自己リン酸化を阻害することにより、既治療非小細胞肺癌に対して抗腫瘍効果が認められている分子標的治療薬である。また、IL-6 (Interleukin 6) は炎症性サイトカインとして知られているが、STATs (signal transducers and activators of transcription) を介して肺癌細胞に増殖因子として作用するサイトカインである。^{1,2} 今回、ゲフィチニブが著効した IL-6 産生肺癌と考えられる症例を経験したので、複数のシグナル経路を考える上で興味深いと考え報告する。

症例

症例：57 歳，女性。

主訴：発熱，乾性咳嗽。

既往歴：特記すべき事項なし。

職業歴：飲食店経営。

生活歴：飲酒歴なし。

喫煙歴：40 本/日×26 年，2 年前より禁煙。

現病歴：生来健康であったが，2004 年 12 月に乾性咳嗽，2005 年 1 月に胸痛出現し当科を受診した。胸部 X 線写真 (Figure 1A) および胸部 CT (Figure 1B) にて右側に無気肺，腫瘍，胸水を指摘され入院となった。胸水細胞診にて腺癌細胞 (class V) を認め，癌性胸膜炎と診断された。入院時から 38℃ 台の発熱，CRP 上昇，血小板増加，白血球増加を呈していたが感染兆候なくサイトカイン産生腫瘍が疑われ，IL-6 を測定したところ 64.5 pg/ml と異常高値を認めた。また，胸水癌細胞を用いた EGFR 遺伝子検査ではエクソン 19 に欠失を認めた。原発巣として右肺 S⁶ に 64×52 mm 大の腫瘍が指摘され，悪性胸水および縦隔リンパ節腫大を伴うも遠隔転移は認めず T4N2M0 stage IIIB の肺腺癌と診断された。標準的治療について説明したが，本人の強い希望によりゲフィチニブが選択された。同年 2 月下旬ゲフィチニブ (250 mg/day) 投与が開始され，すみやかに胸部 X 線写真 (Figure 2A) および胸部 CT (Figure 2B) 画像上，腫瘍はほぼ消失し，胸水・無気肺の改善を認め good PR (partial re-

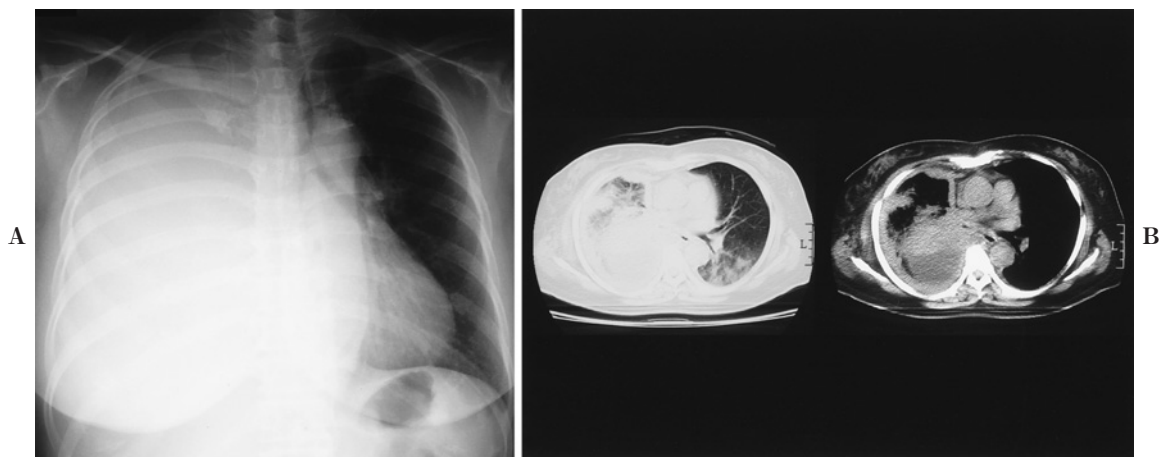


Figure 1. A. Chest radiography in February, 2005 showing tracheal shift and complete right lung atelectasis. B. Chest computed tomography in February, 2005 showing a mass in the right S⁶ with atelectasis and pleural effusion.

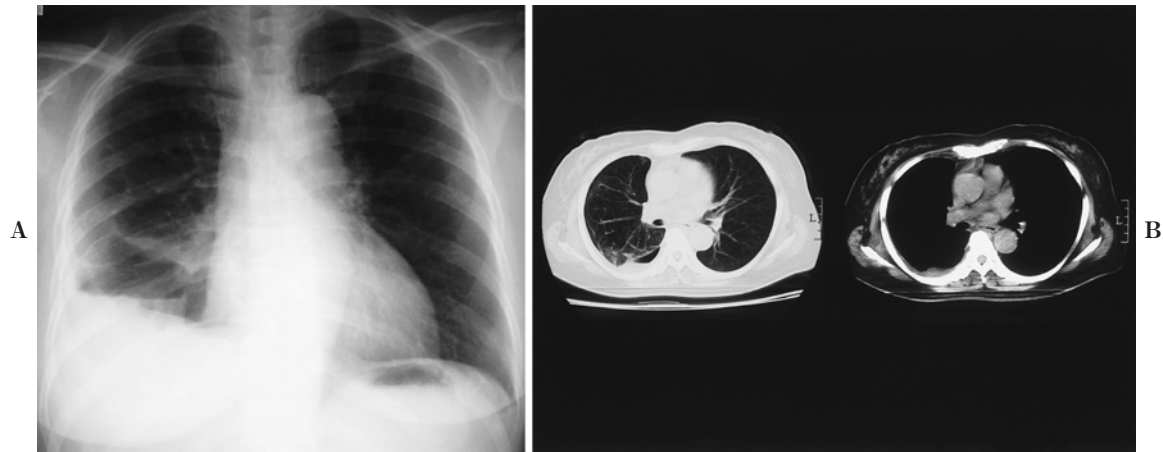


Figure 2. A. Chest radiography in March, 2005 showing volume recovery in the right lung. B. Chest computed tomography in March, 2005 showing scar formation in the right lung, but no solid tumor.

Table 1. Laboratory Findings on Admission

Hematology		Serum chemistry	
WBC	<u>12900/μl</u>	T-Bil	0.8 mg/dl
RBC	$463 \times 10^4/\mu\text{l}$	AST	19 IU/l
Hb	13.6 g/dl	ALT	15 IU/l
Plt	<u>$48.7 \times 10^4/\mu\text{l}$</u>	LD	226 IU/l
		ALP	304 IU/l
Serology		γ-GTP	44 IU/l
CRP	<u>8.84 mg/dl</u>	CHE	278 IU/l
IL-6	<u>64.5 pg/ml</u>	TP	7.9 g/dl
Tumor markers		BUN	11.0 mg/dl
CEA	1.8 ng/dl	Cr	0.6 mg/dl
SCC	<u>2.2 ng/dl</u>	Pleural effusion	
ProGRP	17.7 pg/ml	Cytology <u>class V</u> (adenocarcinoma)	

sponse)と評価された。発熱は消失し、CRP値、白血球数、血小板数、IL-6レベルも正常に復した。その後退院し、ゲフィチニブ内服を継続していたが、2006年3月胸部X線写真にて陰影の再増悪があり、血清IL-6値も上昇していた。2006年5月中旬治療目的に第2回入院となった。

入院時現症：身長156 cm、体重76 kg、血圧124/72 mmHg、脈拍64/min、体温36.8℃、心音：整、呼吸音：右下肺野で呼吸音消失、腹部：特記すべき所見なし、四肢：浮腫を認めず、表在リンパ節：触知せず、神経学的異常なし。

第1回入院時検査成績 (Table 1)：末梢血検査において白血球数、血小板数の増加を呈し、血清学的検査でCRP、IL-6の上昇を認めた。腫瘍マーカーではSCCが上昇、胸水細胞診ではclass Vで腺癌を認め、診断された。

第2回入院時胸部X線写真 (Figure 3A) 上、右横隔膜が不明瞭で、右下肺野に右第2弓とのシルエットサイン陰性の浸潤影があり、胸部CT (Figure 3B) では右肺S⁶に径94 mmの辺縁不整で内部不均一な腫瘤影を認め、右B⁶気管支は閉塞していた。腫瘍は気管支および胸膜まで浸潤しており、一部左房内へ進展、肺門部リンパ節は両側腫大していた。頭部造影MRI (Figure 4) では右側頭骨に造影効果を認める病変を認め、PETで同部位に集積を伴っており、右側頭骨転移と診断した。原発巣に対するCTガイド下肺生検を施行し、組織のIL-6抗体染色を試みたが、採取病変が少なく判定困難であった。

臨床経過 (Figure 5)：以上の検査結果から、肺腺癌、cT4N3M1 (右側頭骨)、stage IVと診断した。ゲフィチニブの治療効果が1年経過し無効となったと判断した。腫瘍の左房内進展があり輸液量負荷を考慮し、carboplatin (CBDCA) AUC=5 (day 1)、paclitaxel (PTX) 60 mg/m² (day 1, 8, 15)による化学療法を施行した。3コース終了後、原発巣は20%の縮小を認め、IL-6に関しても23.6 pg/mlから15.8 pg/mlと改善傾向を示したが、頭部MRIで多発脳転移を認め、効果判定としてはPD (progressive disease)であった。

考 察

ゲフィチニブはEGFRチロシンキナーゼのATP結合部位を競合的に阻害し、自己リン酸化を抑制することでチロシンキナーゼ活性を抑制、下流へのシグナル伝達を遮断し腫瘍細胞の増殖・血管新生・浸潤・転移を抑制する分子標的治療薬である。既治療非小細胞肺癌に対し10~20%の奏効率³⁴が示されている。効果予測因子として女性、非喫煙者、腺癌すべての因子を併せると奏効率が上昇し、さらに腫瘍細胞におけるEGFRのATP結合

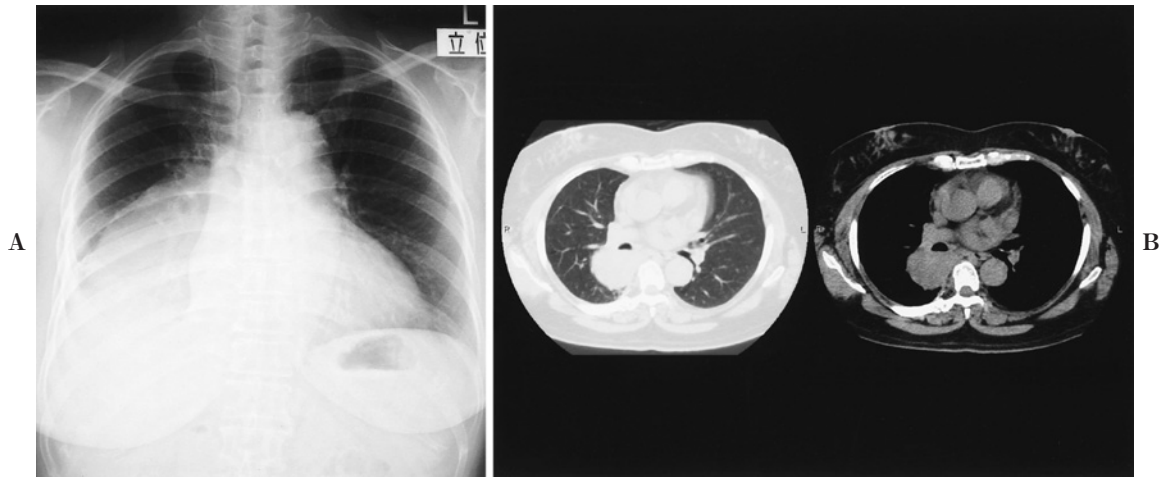


Figure 3. **A.** Chest radiography on admission, showing atelectasis in the right lower lung field and right pleural effusion. **B.** Chest computed tomography on admission, showing regrowth of the mass in the right S⁶.

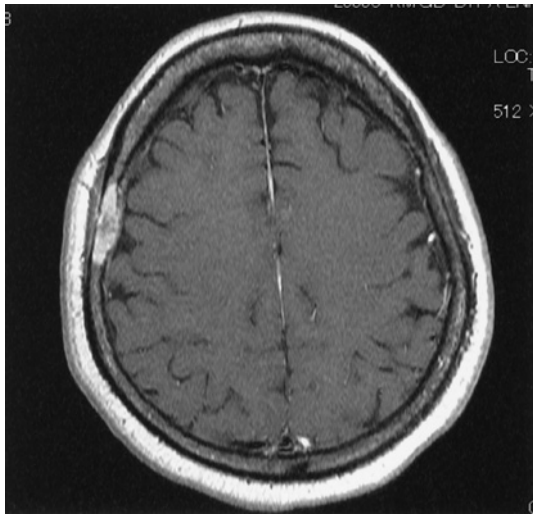


Figure 4. Enhanced head magnetic resonance imaging on admission, showing the metastasis in the right temporal bone.

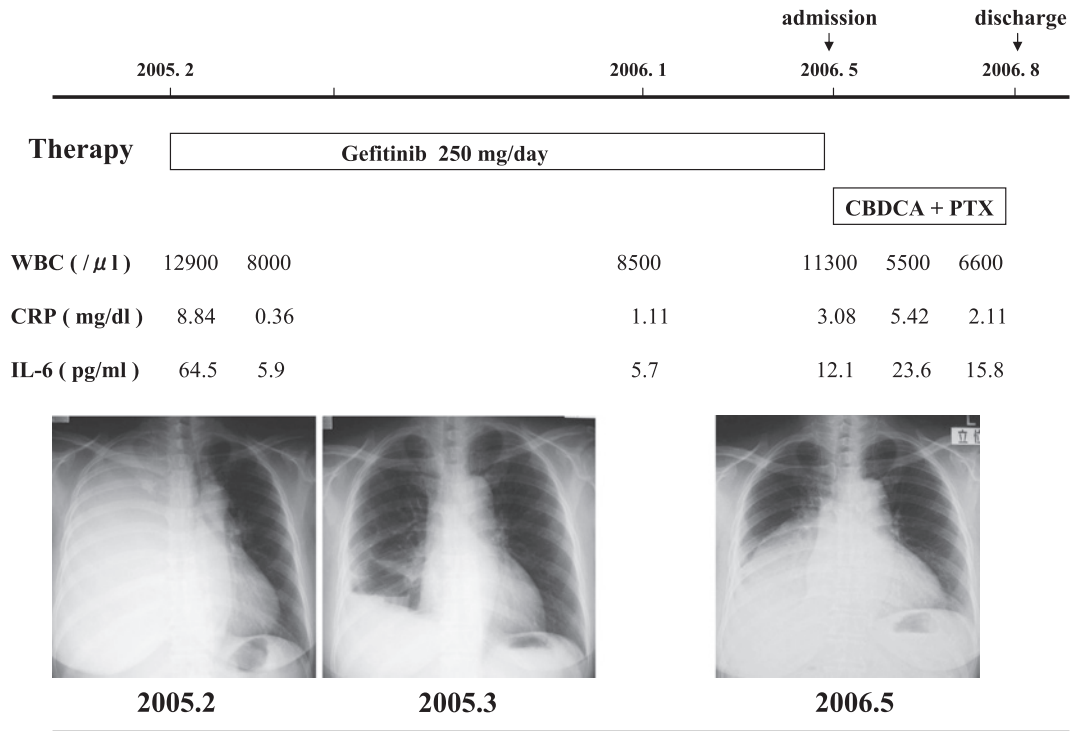
部位における後天的突然変異 (somatic mutation) が、ゲフィチニブの臨床的効果と極めてよく相関すると報告^{5,6}されている。Mitsudomi らは非小細胞肺癌患者に対するゲフィチニブの奏効率に関して検討し、EGFR 遺伝子変異を認めなかった群が 10% であるのに対して、変異を認めた群では 83% と高い奏効率であったことを報告している。⁷ 本例においては first line としてゲフィチニブが投与され、著効を認めている。喫煙歴を有したが、女性であり胸水細胞診では腺癌の診断であった。また、EGFR 遺伝子検査ではエクソン 19 の欠失 (deletion) が確認され効果が期待できる症例であった。著効 1 年後に腫瘍の

再増大があり、ゲフィチニブ耐性と判断し、今回の入院となった。入院後 CBDCA+PTX を 3 コース施行、原発巣に対しては 20% の縮小を認めたが、頭部 MRI では多発脳転移を新たに認め PD と評価した。

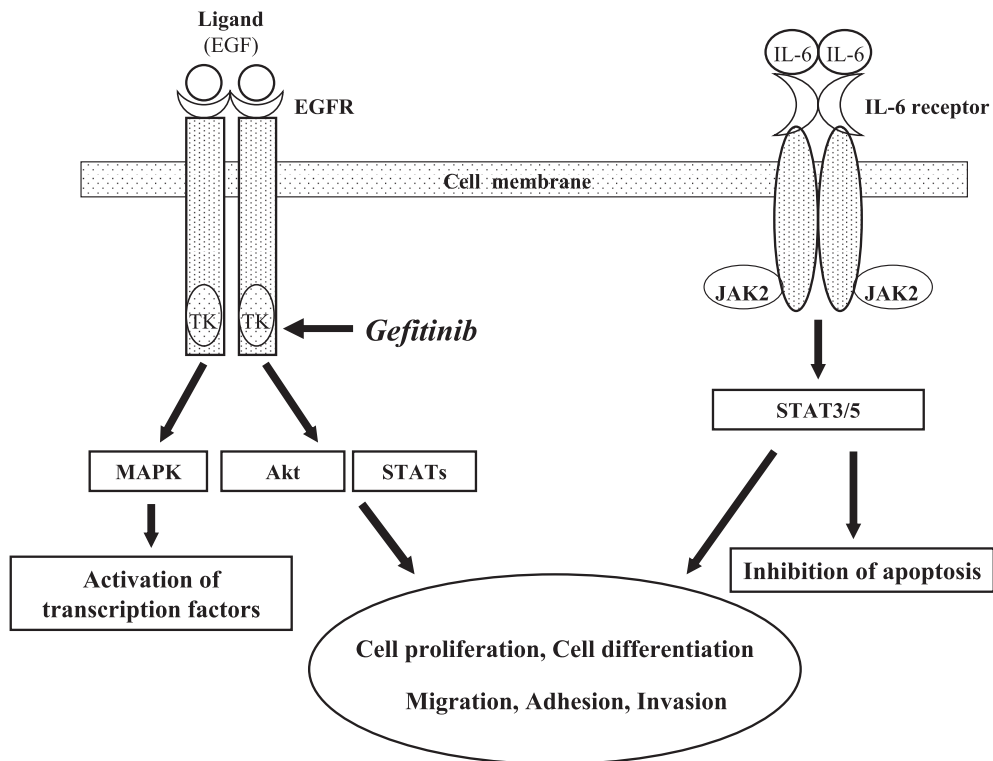
IL-6 は炎症性サイトカインとして知られており、炎症を伴う腫瘍で発現が高く、Yamaguchi らは癌性胸水を伴った肺癌患者 38 例中、27 例 (71.1%) に血清 IL-6 値の上昇を認めたと報告し、⁸ 肺癌細胞のみならず胸膜炎に影響を受けた胸膜中皮細胞、マクロファージから、パラクラインファクターとして IL-6 産生がされることを述べている。本例においては IL-6 産生肺癌を疑い肺癌組織における抗 IL-6 抗体染色を試みたが、検体量が不十分で正確な評価はできなかった。しかし、感染症を伴わない肺癌患者に白血球増多、CRP 上昇、高熱、血小板増多を認めることは少なく、臨床的には IL-6 産生肺癌と考えた。また、悪性胸水を随伴しておりパラクラインファクターとしても作用していたと考えられる。

IL-6 は癌細胞の増殖因子として働き、多発性骨髄腫や形質細胞白血病で抗 IL-6 抗体が治療効果を示す⁹ ことが知られている。本例においても IL-6 がサイトカイン受容体から JAK (Janus-associated kinase) を介して STATs に作用した可能性がある (Figure 6)。

Haura ら¹⁰ は、176 の非小細胞肺癌組織を用いて STAT3 リン酸化と EGFR の遺伝子変異との関係やゲフィチニブの感受性を調べ、EGFR 活性化と STAT3 活性化は強い相関があると報告している。また、STATs 蛋白は、EGFR 自身のチロシンキナーゼを介して下流のシグナル経路に参与していることが示唆され、¹¹ Sordella ら¹² は EGFR チロシンキナーゼに活性化変異のある非小細胞肺癌細胞において STAT5 と Akt の選択的



Abbreviations: CBDCA, carboplatin; PTX, paclitaxel.
Figure 5. Clinical course.



Abbreviations: EGFR: epidermal growth factor receptor, TK: tyrosine kinase, MAPK: mitogen activated protein kinase, JAK: Janus-associated kinase, STATs: signal transducers and activators of transcription.
Figure 6. The interaction EGFR and STAT signal pathway.

活性化が認められたことを報告している。一方、Yehらは悪性胸水を伴う肺腺癌患者の胸水中IL-6およびVEGF (vascular endothelial growth factor)が高いことから、オートクライン機序によりIL-6産生が亢進してSTAT3を活性化し、病因に関与することを指摘している。¹³ 本例においてゲフィチニブが著効したことは、女性でEGFR遺伝子変異があったことから予想されるものであったが、Gaoら¹⁴はEGFR変異がIL-6 upregulationを介してJAK-STAT3経路を活性化することを報告しており、本例においてもシグナル伝達の複数経路を考える上で、ゲフィチニブが間接的にIL-6 downregulationを介してJAK-STATs経路に作用していた可能性も考えられる。今後、EGFRとSTATs経路を同時に標的とする、複数の分子標的薬剤を併用したシグナル伝達遮断も予想されるが、本例はJAK選択的キナーゼ阻害薬が併用できたとすれば、さらに効果をもたらしたことも期待され、サイトカイン受容体の複数経路を考える上で興味深いと考え報告した。

REFERENCES

1. Song L, Turkson J, Karras JG, Jove R, Haura EB. Activation of Stat3 by receptor tyrosine kinases and cytokines regulates survival in human non-small cell carcinoma cells. *Oncogene*. 2003;22:4150-4165.
2. Haura EB, Livingston S, Coppola D. Autocrine interleukin-6/interleukin-6 receptor stimulation in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2006;7:273-275.
3. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G, Tamura T, Nakagawa K, Douillard JY, et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small-cell lung cancer (The IDEAL 1 Trial). *J Clin Oncol*. 2003;21:2237-2246.
4. Kris MG, Natale RB, Herbst RS, Lynch TJ Jr, Prager D, Belani CP, et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA*. 2003;290:2149-2158.
5. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science*. 2004;304:1497-1500.
6. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 2004;350:2129-2139.
7. Mitsudomi T, Kosaka T, Endoh H, Horio Y, Hida T, Mori S, et al. Mutations of the epidermal growth factor receptor gene predict prolonged survival after gefitinib treatment in patients with non-small-cell lung cancer with postoperative recurrence. *J Clin Oncol*. 2005;23:2513-2520.
8. Yamaguchi T, Kimura H, Yokota S, Yamamoto Y, Hashimoto T, Nakagawa M, et al. Effect of IL-6 elevation in malignant pleural effusion on hyperfibrinogenemia in lung cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 2000;30:53-58.
9. Hodge DR, Hurt EM, Farrar WL. The role of IL-6 and STAT3 in inflammation and cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41:2502-2512.
10. Haura EB, Zheng Z, Song L, Cantor A, Bepler G. Activated epidermal growth factor receptor-Stat-3 signaling promotes tumor survival in vivo in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:8288-8294.
11. Silva CM. Role of STATs as downstream signal transducers in Src family kinase-mediated tumorigenesis. *Oncogene*. 2004;23:8017-8023.
12. Sordella R, Bell DW, Haber DA, Settleman J. Gefitinib-sensitizing EGFR mutations in lung cancer activate anti-apoptotic pathways. *Science*. 2004;305:1163-1167.
13. Yeh HH, Lai WW, Chen HH, Liu HS, Su WC. Autocrine IL-6-induced Stat3 activation contributes to the pathogenesis of lung adenocarcinoma and malignant pleural effusion. *Oncogene*. 2006;25:4300-4309.
14. Gao SP, Mark KG, Leslie K, Pao W, Motoi N, Gerald WL, et al. Mutations in the EGFR kinase domain mediate STAT3 activation via IL-6 production in human lung adenocarcinomas. *J Clin Invest*. 2007;117:3846-3856.