

CASE REPORT

化学療法にて長期生存が得られている先端巨大症に合併した肺腺癌の1例

大西真裕¹・小林 哲¹・浅山健太郎¹・
都丸敦史¹・Esteban C. Gabazza²・田口 修³

A Case of Lung Adenocarcinoma-associated Acromegaly That Survived for 3 Years Under Chemotherapy

Masahiro Onishi¹; Tetsu Kobayashi¹; Kentaro Asayama¹;
Atsushi Tomaru¹; Esteban C. Gabazza²; Osamu Taguchi³

¹Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, Japan; ²Department of Immunology, Mie University Graduate School of Medicine, Japan; ³Center for Physical and Mental Health, Mie University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Acromegaly is an uncommon disease with an incidence rate of only several patients among one million people. The disease is characterized by bone overgrowth, the presence of diabetes mellitus, cardiac disease, malignancy, and has a poor prognosis. Carcinogenesis in acromegaly may be caused by an excessive secretion of insulin-like growth factor 1 (IGF-1) induced in the liver by enhanced levels of growth hormone (GH). **Case.** The patient was a non-smoker, 70-year-old woman who was diagnosed to have acromegaly at 35 years of age and underwent transsphenoidal surgery for a pituitary adenoma (Hardy operation). At 40 years of age, the patient had recurrence of acromegaly, however, her clinical course was stable and the GH and IGF-1 levels remained normal after appropriate medication. When she was 67 years of age, she consulted a clinic for chest pain and was diagnosed with lung adenocarcinoma, cT2bN1M1b, stage IV. The patient underwent systemic chemotherapy with a good clinical response even after 3 years of follow-up. **Conclusion.** Lung adenocarcinoma-associated with acromegaly is a rare clinical entity. Patients with this disease can achieve a long-term survival after chemotherapy.

(JLCC. 2016;56:108-113)

KEY WORDS — Lung cancer, Chemotherapy, Acromegaly, Growth hormone (GH), Insulin-like growth factor 1 (IGF-1)

Reprints: Masahiro Onishi, Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mie University Graduate School of Medicine, 2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514-8507, Japan.

Received November 16, 2015; accepted February 8, 2016.

要旨 — **背景.** 先端巨大症の発症率は100万人に数人であり、稀な疾患である。骨変形、糖尿病、心疾患、そして悪性腫瘍などを合併することが知られ、これらの合併症のため予後不良となる。過剰分泌された成長ホルモン (growth hormone : GH) が肝臓に作用し、インスリン様成長因子1 (insulin-like growth factor 1 : IGF-1) が産生され、発癌に関与するとされる。**症例.** 症例は70歳、女性、喫煙歴なし。35歳時に、先端巨大症と診断され、経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術 (Hardy 法) を受けた。40

歳時に再燃を認めたが、薬物療法にてGH、IGF-1ともに正常化し、病勢は安定していた。67歳時に胸痛を認め、精査の結果、肺癌、腺癌、cT2bN1M1b, stage IVの診断に至った。化学療法が開始され、腫瘍は縮小し、3年経過した現在も維持療法中である。**結論.** 先端巨大症に合併した肺腺癌を経験した。先端巨大症は悪性腫瘍を合併するが、肺癌の報告は少ない。さらに本例は長期間化学療法が奏効している特徴的な症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

¹三重大学医学部附属病院呼吸器内科; ²三重大学医学部免疫学; ³三重大学保健管理センター。
別刷請求先: 大西真裕, 三重大学医学部附属病院呼吸器内科,

〒514-8507 三重県津市江戸橋2-174.

受付日: 2015年11月16日, 採択日: 2016年2月8日.

索引用語 — 肺癌, 化学療法, 先端巨大症, 成長ホルモン, インスリン様成長因子 1

はじめに

先端巨大症は悪性腫瘍を合併することが知られている。過剰に分泌された成長ホルモン (growth hormone :

GH) が肝臓に作用し, インスリン様成長因子 1 (insulin-like growth factor 1 : IGF-1) が産生され, 発癌に関与するとされる。大腸癌, 甲状腺癌, 乳癌, 前立腺癌などの合併の報告は散見するが, 肺癌の報告は少ない。今回,



Figure 1. Physical findings. The jaw was enlarged and there was hair loss (A, B). The patient had megaloglossia (C) and arthropathy (D).

Table 1. Laboratory Findings

Hematology		Biochemistry		Tumor markers (range)	
WBC	6130/ μ l	TP	6.9 g/dl	CEA	13 (\leq 6.0) ng/ml
Neutro	66.5%	Alb	4.6 g/dl	SLX	180 (\leq 38.0) U/ml
Lymph	26.1%	T-Bil	0.5 mg/dl	CA19-9	956.2 (\leq 37.0) U/ml
Mono	6.2%	AST	19 IU/l	CYFRA	2.7 (\leq 3.5) ng/ml
Eosino	1%	ALT	8 IU/l	SCC	0.8 (\leq 1.5) ng/ml
Baso	0.2%	LDH	237 IU/l	ProGRP	92.2 (\leq 80.9) pg/ml
RBC	363×10^4 / μ l	ALP	436 IU/l	CA125	52.4 (\leq 35.0) pg/ml
Hb	10.9 g/dl	γ GTP	13 IU/l	I-CTP	5.3 (\leq 4.5) ng/ml
PLT	19.6×10^4 / μ l	CRP	0.31 mg/dl	Endocrine markers (range)	
Coagulation system		BUN	13 mg/dl	GH	1.324 (\leq 3.607) ng/ml
PT	10.9 sec	Cre	0.6 mg/dl	IGF-1	64 (\leq 175) ng/ml
APTT	31.7 sec	Na	142 mEq/l		
FIB	345 mg/dl	K	3.9 mEq/l		
D-dimer	2.49 mg/dl	Cl	103 mEq/l		

先端巨大症に合併した肺腺癌を経験した。さらに本例は長期間化学療法が奏効している特徴的な症例であり、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：70歳，女性。

主訴：胸痛。

既往歴：高血圧症，脳梗塞（後遺症なし）。

喫煙歴：なし。

職業歴：なし。粉塵吸入なし。

家族歴：なし。

現病歴：35歳時に，視野障害，顔貌，骨格の変化を認め，先端巨大症と診断された（この時点でのGH，IGF-1値は不明である）。同年，下垂体腺腫に対し経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術（Hardy法）を受けた。40歳時に再発を認め，プロモクリプチン（ドパミン受容体刺激薬：パロデル[®]）を開始したが，やがて幻覚の副作用が出るようになり，中止された。53歳時からは，オクトレオチド（ソマトスタチンアナログ製剤：サンドスタチン[®]LAR，20 mg/body，every 4 weeks）を開始し，現在まで血清GH，IGF-1値は安定していた。また，59歳時からは，関節痛の増強のため，左肘，両肩，両股関節，右膝の人工関節置換術の局所治療を受けている。67歳時，胸痛を認め，胸部単純X線にて右肺門部に腫瘤影を指摘され，当科を紹介受診となった。

身体所見：血圧116/68 mmHg，脈拍66/min，体温36.5 $^{\circ}$ C，SpO₂97%（室内気吸入下），呼吸数12/min，呼吸音整，心雑音なし，表在リンパ節触知せず，脱毛，顔貌変化（額/下顎突出），巨大舌，手指関節の肥大を認めた（Figure 1）。

入院時検査所見（Table 1）：CEA 13.0 ng/ml，SLX 180

U/ml，CA19-9 956.2 U/mlなど，腫瘍マーカーの上昇を認めた。また，GH 1.324 ng/ml，IGF-1 64 ng/mlと内分泌検査値は基準範囲内であった。

入院時胸部X線写真，胸部CT所見，FDG-PET/CT所見（Figure 2）：右肺門部に腫瘤影を認めた。右肺S⁶にSUVmax 7.3，右第8肋骨にSUVmax 3.2，右胸膜にSUVmax 3.8のFDG集積をそれぞれ認めた。

以上の検査結果から肺癌を疑い，気管支鏡による診断を試みたが，右B⁶入口部の壁外性圧排性狭窄により診断ができず，右肺S⁶の結節影をCTガイド下肺生検し，肺癌，腺癌，cT2bN1M1b，stage IV，EGFR遺伝子変異陰性と診断した。同側肺門リンパ節転移，肺転移（左肺S¹⁺²，左肺S⁹），右第8肋骨転移，右胸膜播種を伴っており，速やかに化学療法を開始した。一次療法として，carboplatin（CBDCA，AUC 6，day 1，every 4 weeks）+pemetrexed（PEM，500 mg/m²，day 1，every 4 weeks）+bevacizumab（BEV，15 mg/kg，day 1，every 4 weeks）を選択し（両側股関節術後で両下肢が不自由であり，公共交通機関を利用して1時間以上かけての通院であったため，every 3 weeksではなくevery 4 weeksとした），腫瘍の縮小効果が得られた。6コース終了し，PEM+BEVでの維持療法に移行した。17コース施行時点で，蛋白尿が出現したため，BEVを中止し，PEM単剤での維持療法に変更し，現在まで6コース施行し，病勢コントロールが得られている。全経過として3年に及び，今なお安定して経過している（Figure 3）。

考 察

先端巨大症の発症率は100万人に数人であり，稀な疾患である。骨変形，糖尿病，心疾患，そして悪性腫瘍を合併することが知られており，これらの合併症のため予

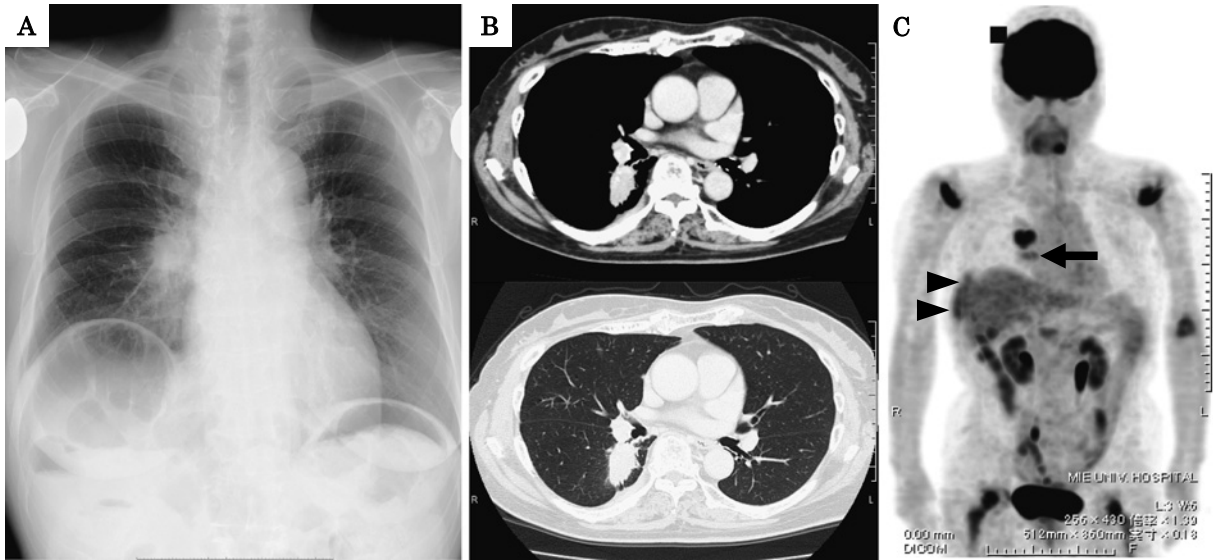


Figure 2. A chest radiograph showed a tumor shadow in the right hilum (A). Chest CT showed a tumor shadow in the right S⁶ (B). FDG-PET/CT showed that the right S⁶ lesion had a marked FDG uptake. The SUVmax of the lesion was 7.3. Ribs (arrow) and pleura (arrowheads) also had marked FDG uptakes.

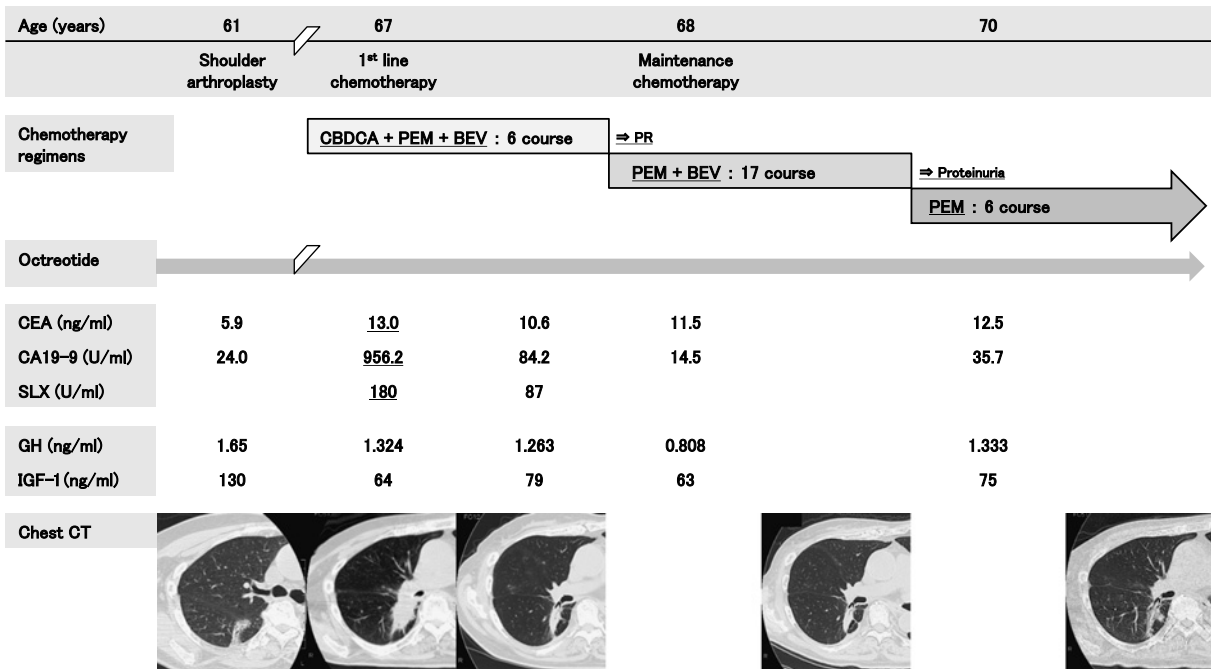


Figure 3. Clinical course. CBDCA: carboplatin, PEM: pemetrexed, BEV: bevacizumab, PR: partial response.

後不良となる。過剰に分泌された GH が肝臓に作用し、IGF-1 が産生され、発癌に関与するとされる。^{1,2} GH 過剰分泌は、下垂体腺腫に伴う場合が多く、治療の第一選択は手術療法であり、経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術 (Hardy 法) が施行される。しかし寛解率は 50~70% であり、薬物治療に移行する例も多く、また寛解した症例でもしば

しば再発する。^{3,4} 本例も同様の経過であり、術後 5 年で先端巨大症が再発し、オクトレオチドを中心とした治療にて、GH、IGF-1 値はコントロールされていたが、原病再発から 27 年後に肺癌を合併した。同様に、GH、IGF-1 のコントロール状況に関わらず、術後 10 年以上経過して悪性腫瘍を合併した症例報告は散見され、過去に GH、

Table 2. Prevalence Rates of Major Cancers in Acromegaly

References	Year	Cancers/ Patients	Prevalence (%)	GEP (colon)	Breast	Lung	Prostate	Thyroid
Mustacchi and Shimkin	1957	13/223	14		2	3		
Klein et al.	1982	11/44	25	4 (4)	2			1
Pines et al.	1985	7/48	14.5	5 (3)	2			
Nabarro et al.	1987	26/256	10	2 (1)	11	3	1	1
Barzilay et al.	1991	7/87	8	1 (1)	1	1		2
Ron et al.	1991	89/1041	8.5	27 (14)		22	15	1
Cheung et al.	1997	7/50	14	1 (1)	2		1	
Orme et al.	1998	79/1239	6.3	16 (16)	14	6		1
Popovic et al.	1998	23/220	10.4	4 (2)	4			3
Higuchi et al.	2000	5/44	11.3	2 (1)				2
Baris et al.	2002	177/1634	10.8	59 (36)	20	14	13	3
Total		444/4886	10.9	121 (79)	58	49	30	14
Prevalence rates in acromegaly				27.2 (17.8)	13	11	6.7	3.1

GEP: gastroenteropancreatic cancers.

IGF-1 が高値であったことが発癌に関与した可能性がある。⁵

IGF-1 は骨や筋肉の発育に関する重要な役割を持つ。その一方で、IGF-1 と発癌リスクの上昇に関する様々な報告がある。¹² 先端巨大症では IGF-1 が高値となるため、発癌リスクは2倍になるとされる。⁶ 機序に関しては、IGF-1 が IGF-1 受容体に作用し、細胞内にシグナル伝達される。さらに IRS1, PI3-K, AKTなどを介して核内にシグナル伝達される。その結果として、細胞増殖、アポトーシスの抑制、血管新生などを来し、癌細胞が増殖するとされる。またこれらは EGFR, HER2 などと同様の系でもあり、その拮抗薬による抗腫瘍効果が期待され、近年 IGF-1 モノクローナル抗体による臨床試験も試みられている。¹⁶

先端巨大症における悪性腫瘍の合併頻度は、Colao らの報告によると、先端巨大症 4886 例に対して 444 例であった。⁷ その内訳は消化管 121 例 (大腸癌 79 例)、乳癌 58 例、肺癌 49 例、前立腺癌 30 例、甲状腺癌 14 例であり、肺癌合併頻度が比較的高かった点に注目すべきである (Table 2)。本邦での肺癌合併についての症例報告は、検索した範囲では認めなかった。先端巨大症の診療において、悪性腫瘍の合併の評価として上部、下部消化管検索が推奨されているが、⁸ 肺癌をはじめ、その他の悪性腫瘍も合併することを念頭におき、胸部画像評価を含めた全身検索が肝要であると思われる。

本例において特筆すべきは、肺癌の進行が遅い点と、化学療法が奏効し、しかも長期間効果が得られている点である。67 歳時に、肺癌疑いとして当科に紹介となっているが、後方視的にみると、6 年前の右肩関節置換術の際の肩関節評価目的の CT において、映り込んだ肺を肺野

条件にすると、右肺 S⁶ にすりガラス様の結節影を確認できた。おそらくこの時からすでに肺癌が存在していたと思われる、6 年以上の期間をかけて緩徐に増大した可能性が高いと考えられた (Figure 3)。一方、治療への反応性も良好であった。選択した化学療法レジメンは CBDCA + PEM + BEV であるが、6 コースで著明に縮小し、しかも PEM + BEV, PEM での維持療法は 3 年に及び、現在なお安定しており今後のさらなる生命予後も期待できる状態である。近年の抗癌剤の進歩による結果とも考えられるが、2013 年に Chae らが先端巨大症治療目的のオクトレオチドが乳癌に奏効した例を報告し、⁹ また 2015 年には Leporati らも同様の報告をしており、¹⁰ GH, IGF-1 のコントロールが不可欠と結論づけられている。本例も GH, IGF-1 が良好にコントロールされていた点が、抗腫瘍効果としても、良い方向に働きかけたものと推察された。

以上、化学療法にて長期生存が得られている先端巨大症に合併した肺腺癌の 1 例を経験し、貴重な症例と考えられたので報告した。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

1. Maki RG. Small is beautiful: insulin-like growth factors and their role in growth, development, and cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:4985-4995.
2. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med.* 2006;355:2558-2573.
3. Nomikos P, Buchfelder M, Fahlbusch R. The outcome of surgery in 668 patients with acromegaly using current criteria of biochemical 'cure'. *Eur J Endocrinol.* 2005;152:

- 379-387.
4. Beauregard C, Truong U, Hardy J, Serri O. Long-term outcome and mortality after transsphenoidal adenomec-tomy for acromegaly. *Clin Endocrinol*. 2003;58:86-91.
 5. 杉本貴昭, 王 孔志, 岡田敏弘, 佐竹 真, 岡本共弘, 藤元治朗. Hardy 手術 12 年後に S 状結腸癌を発症した先端巨大症の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌*. 2010;71:2076-2080.
 6. Weroha SJ, Haluska P. The insulin-like growth factor system in cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41:335-350. vi.
 7. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogene-sis, and management. *Endocr Rev*. 2004;25:102-152.
 8. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly manage-ment: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94:1509-1517.
 9. Chae YK, Hu MI, Katz RL, Chavez-MacGregor M, Haluska P, Meric-Bernstam F, et al. Two birds with one stone: octreotide treatment for acromegaly and breast cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:e398-e400.
 10. Loporati P, Fonte R, de Martinis L, Zambelli A, Magri F, Pavesi L, et al. A male patient with acromegaly and breast cancer: treating acromegaly to control tumor pro-gression. *BMC Cancer*. 2015;15:397.