

CASE REPORT

アミラーゼ産生を伴う肺腺癌の1例

谷 望未<sup>1</sup>・吉村彰紘<sup>1</sup>・張田 幸<sup>1</sup>・  
福井基隆<sup>1</sup>・山田忠明<sup>1</sup>・高山浩一<sup>1</sup>

A Case of Pulmonary Adenocarcinoma with Amylase Production

Nozomi Tani<sup>1</sup>; Akihiro Yoshimura<sup>1</sup>; Sachi Harita<sup>1</sup>;  
Mototaka Fukui<sup>1</sup>; Tadaaki Yamada<sup>1</sup>; Koichi Takayama<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, University Hospital Kyoto Prefectural University of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Amylase-producing lung cancer is resistant to treatment, and serum and urinary amylase (AMY) levels have been reported to reflect the disease state and to be an indicator of treatment efficacy. **Case.** A man in his 60s visited our hospital due to bloody sputum and an abnormal shadow on chest computed tomography (CT). Chest CT and positron emission tomography-CT showed a consolidation in the right upper lesion, and serum AMY levels were elevated, with the salivary-type enzyme dominating. Based on findings of bronchoscopy and systemic screening, he was diagnosed with advanced AMY-producing pulmonary adenocarcinoma. We performed first-line chemotherapy using cisplatin and pemetrexed. His serum and urinary AMY levels rapidly decreased with a good partial response to chemotherapy. **Conclusion.** Serum and urinary AMY levels might be useful novel predictive markers in patients with AMY-producing pulmonary adenocarcinoma.

(JLCC. 2020;60:48-53)

**KEY WORDS** — Amylase-producing pulmonary adenocarcinoma, Biomarkers, Serum amylase levels, Urine amylase levels, Pemetrexed

Corresponding author: Tadaaki Yamada.

Received July 1, 2019; accepted November 7, 2019.

**要旨** — **背景.** アミラーゼ (amylase : AMY) 産生肺癌は治療抵抗性を示し、また、血清・尿中アミラーゼ値が病勢を反映し、治療効果の指標となることが報告されている。**症例.** 60代男性。血痰と胸部異常陰影を主訴にX年8月に近医を受診した。精査の結果、骨転移を伴う右上葉原発肺腺癌と診断した。血清および尿中アミラーゼ値の上昇、病理検体で anti-human  $\alpha$ -amylase 染色陽性を確認したため、アミラーゼ産生肺腺癌と診断した。診断

後、シスプラチン、ペメトレキセド併用化学療法を開始し、腫瘍縮小を認めた。また、治療経過に一致して血清および尿中アミラーゼ値は減少した。**結論.** 血清・尿中アミラーゼ値が全身化学療法の治療効果のバイオマーカーとして有用であったアミラーゼ産生肺腺癌を経験したため報告する。

**索引用語** — アミラーゼ産生肺腺癌、バイオマーカー、血清アミラーゼ値、尿中アミラーゼ値、ペメトレキセド

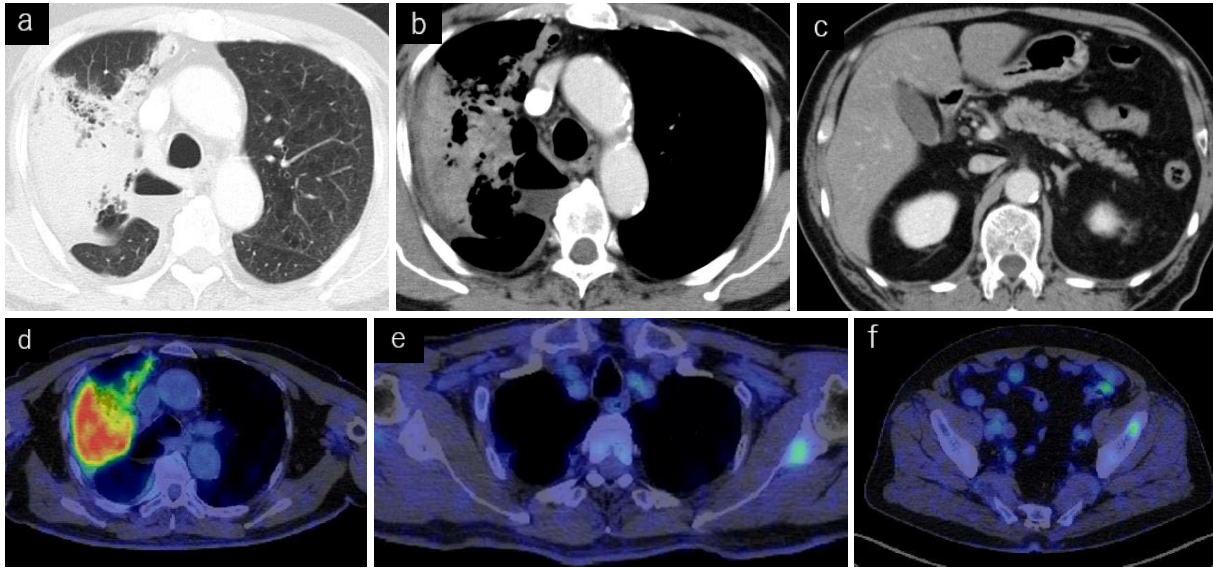
背景

アミラーゼ (amylase : AMY) 産生肺癌は肺癌全体の約1~3%を占めるが、全身化学療法への反応性が不良であり、治療抵抗性を示すことが報告されている。また、

血清・尿中 AMY 値は病勢を反映し、治療効果の指標となることが報告されている。今回、AMY 産生肺腺癌にシスプラチン (Cisplatin : CDDP) + ペメトレキセド (Pemetrexed : PEM) 併用化学療法が奏効を示し、血清・尿中 AMY 値が病勢を反映した1例を経験したので報告

<sup>1</sup>京都府立医科大学附属病院呼吸器内科。  
論文責任者：山田忠明。

受付日：2019年7月1日、採択日：2019年11月7日。



**Figure 1.** Imaging findings at the first visit. (a, b, c) Chest CT findings on admission. A 105×65-mm mass was found in the upper lobe of the right lung, but no hilar or mediastinal lymphadenopathy was noted. The pancreas was unlikely to have had any clinical involvement in the development of hyperamylasemia. (d, e, f) Fluorodeoxyglucose (FDG)-positron emission tomography findings. An abnormal accumulation of FDG was observed throughout the right upper lung mass as well as in the left scapula and left iliac area.

する。

## 症 例

症例：60代，男性。

主訴：咳嗽，血痰。

既往歴：高血圧症。

生活歴：喫煙 30本/日×40年（20～60歳）。

内服薬：アムロジピンベシル酸塩 5mg。

現病歴：X年8月より血痰を認め近医を受診し，胸部単純X線および胸部CTで右肺に腫瘤影を認め，肺悪性腫瘍の疑いにてX年9月に当院へ紹介となり，同月，右B<sup>2</sup>より経気管支肺生検を行った。

初診時身体所見：身長164.5cm，体重70.0kg，体温35.7℃，血圧150/86mmHg，脈拍67回/分，整，SpO<sub>2</sub>97%（室内気），Performance Status 1。表にリンパ節触知せず，心音整・雑音聴取せず，右上肺野にcoarse cracklesを聴診，腹部平坦・軟，圧痛なし，腸蠕動音正常，下腿浮腫なし。

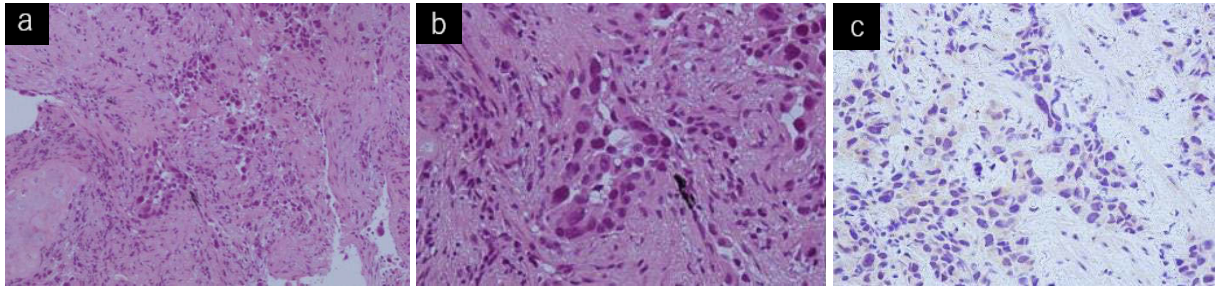
血液・生化学検査：AST 29 U/l，ALT 37 U/l，AMY 899 U/l（AMY アイソザイム（%）：S-1 69.3，S-2 20.1，S-3 7.3，S-4 1.1，P-1 2.2，P-2 0.0）と唾液腺型優位の高AMY血症を認めた。尿中AMY 1395 IU/lは高値であった。血清CEA 409.0 ng/mlであり，その他に特記すべき異常所見は認めなかった。

画像検査：X年9月の胸部造影CT検査（Figure

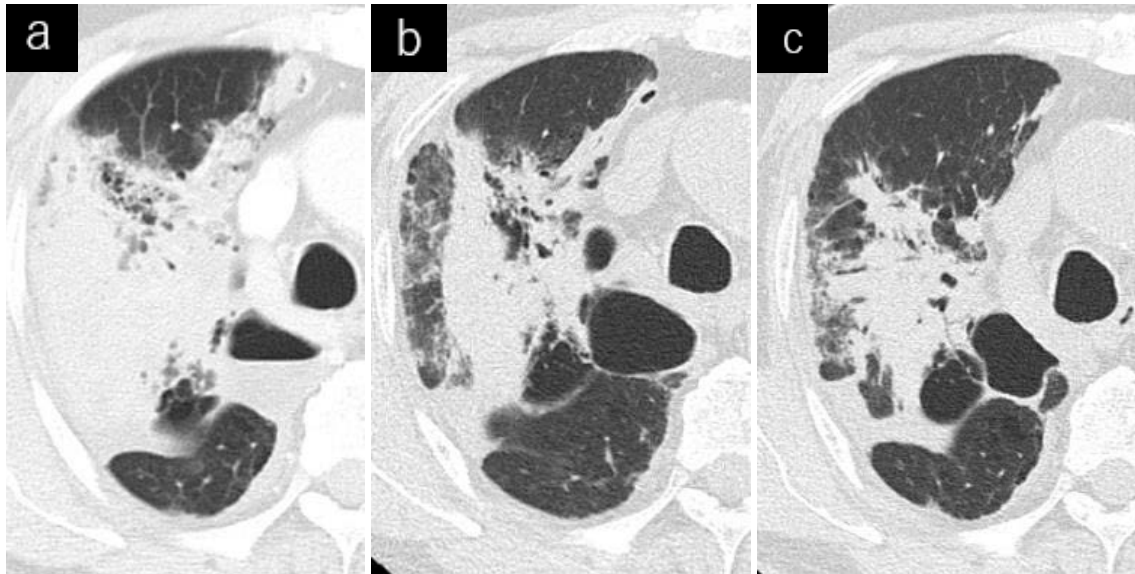
1a，1b）では，右肺上葉に胸膜と広範囲で接する105×65mmの腫瘤影を認め，複数の気管支上葉支が病変により高度に狭窄していた。縦隔リンパ節腫大は認めず，右片側性に少量胸水貯留を認めた。脾臓に腫大や腫瘤性病変を認めなかった。PET-CT検査（Figure 1c）では，右肺上葉腫瘤にFDGの異常集積（SUV max 10.3）を認め，腫瘍の末梢側ではすりガラス影を認めて，炎症性変化が疑われる軽度のFDG集積を認めた。左肩甲骨，左腸骨に溶骨性変化があり，同部位にFDGの異常集積（SUV max 4.3，4.8）を認めた。唾液腺や脾臓に異常集積は認めなかった。頭部造影MRI検査では，転移性脳腫瘍を疑う所見は認めなかった。頸部超音波検査で唾液腺の腫脹は認めなかった。また，外傷歴や糖尿病，尿路結石罹患も認めなかった。

病理組織学的所見：HE染色で腺管構造を伴う異型細胞を認めた。免疫組織化学検査でTTF-1（+），Napsin A（+），p40（-），CK5/6（-）であった。血清AMY値上昇を認めたため，追加で検討したanti-human  $\alpha$ -amylaseは陽性であった（Figure 2）。Epidermal growth factor receptor（EGFR）遺伝子，ALK融合遺伝子，ROS-1融合遺伝子変異はいずれも陰性であり，PD-L1発現（22C3抗体）はTumor Proportion Score 0%であった。KRAS遺伝子変異やBRAF遺伝子変異検索は行わなかった。

臨床経過：病理組織学的所見，全身精査の結果，AMY



**Figure 2.** Transbronchial lung biopsy pathology. (a) ×100, (b) ×400 Hematoxylin-Eosin staining. Atypical cells with acinar structure were found. (c) ×400 anti-human  $\alpha$ -Amylase staining (positive).



**Figure 3.** Course of chest plain CT. (a) Before the start of treatment. A 105×65-mm mass was found in the right upper lobe of the lung. (b) After 4 courses of CDDP+PEM therapy, the mass shadow in the right upper lobe had been reduced to 95×45 mm. (c) After 2 courses of PEM maintenance therapy, the mass shadow in the right upper lobe of the lung remained unchanged compared to the findings on chest CT after 4 courses, a partial response was maintained.

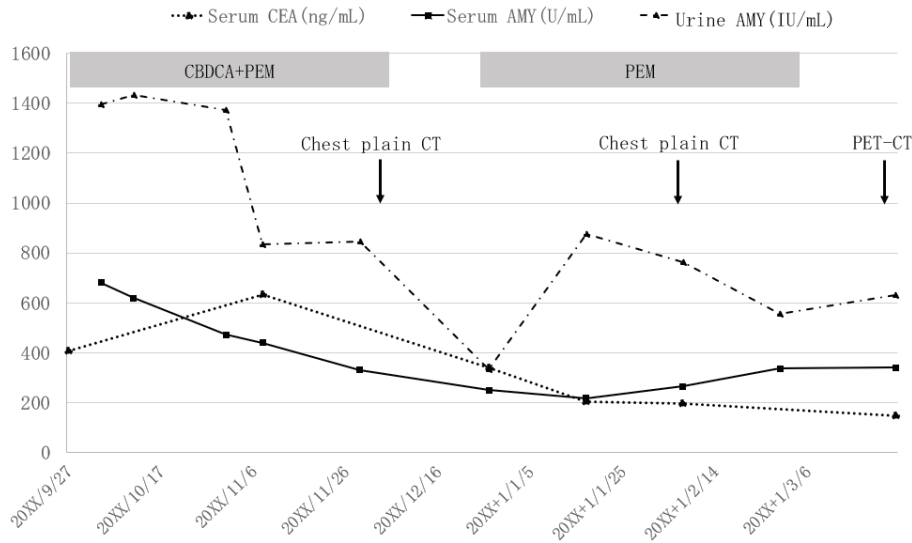
産生肺腺癌 cT3N0M1c, Stage IVB(肺癌取扱い規約第8版)と診断した。X年9月より1次治療としてCDDP+PEM併用化学療法を開始した。治療開始後早期より血痰および咳嗽の自覚症状は改善し、1コース目 day 20に血清・尿中 AMY 値はそれぞれ 623 U/l, 984 IU/lと減少した。CDDP+PEM併用化学療法4コース終了時点の胸部単純CT検査では原発巣の著明な縮小効果を認め、RECIST基準にて部分奏効 (partial response : PR) を獲得した(Figure 3b)。その際の血清・尿中 AMY 値はそれぞれ 332 U/l, 844 IU/lとさらに減少していた。その後、PEM単剤を用いた維持治療に移行したが、画像上は腫瘍縮小を維持しており(Figure 3c)、血清・尿中 AMY 値もそれぞれ 266 U/l, 762 IU/lとさらに減少していた。PEM

維持療法3コース後、血清 CEA 値は 147.3 ng/mlと減少を認めるものの血清 AMY 値は 340 U/lと上昇に転じた(Figure 4)。PEM維持療法4コース施行後のPET-CT検査では原発巣の明らかな増悪はなかったが、左肩甲骨の溶骨性変化が増大しRECIST基準でprogressive disease (PD)判定となり、病勢悪化を確認し(Figure 5)、局所放射線治療を行った後Pembrolizumabによる2次治療へ移行した。

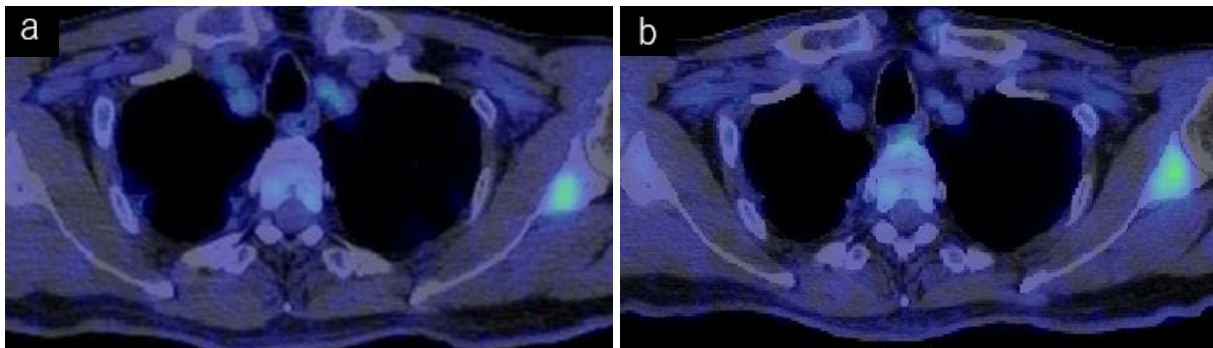
### 考 察

高AMY血症を伴う肺癌は1951年にWeissら<sup>1</sup>により最初に報告され、その発生頻度は1~3%と報告されている。<sup>2</sup> また血清AMY高値を伴う肺癌症例は、癌性胸膜





**Figure 4.** Changes in serum and urine AMY levels and serum CEA levels. After 4 courses of CDDP+PEM combination therapy, 4 courses of PEM maintenance therapy were administered. The serum and urinary AMY levels decreased after the start of treatment, but the serum CEA levels increased at the beginning of treatment and then decreased. The serum AMY levels increased after 3 courses of PEM maintenance therapy, but the serum CEA levels decreased. After 4 courses of PEM maintenance therapy, we confirmed the progression of the disease.



**Figure 5.** Progress of PET-CT before and after starting treatment. (a) Before the start of treatment. The abnormal accumulation of FDG can be seen in the left scapula. (b) After 4 courses of PEM maintenance therapy. The abnormal accumulation of FDG in the left scapula was slightly enlarged, and the osteolytic changes were worse than on plain CT after 4 courses of CBDCA +PEM combination therapy.

炎の合併や遠隔転移などの進行例、手術不能例で多く報告されている。<sup>3,5</sup> 血清 AMY 値のアイソザイムは唾液腺型が優位であり、組織型については、大細胞癌や小細胞癌の報告も散見されるが、大半は腺癌であることが報告されている。<sup>6</sup> 本症例でも臨床的特徴については既報と合致していた。また、AMY 産生肺腺癌の腺癌細胞の形態学的特徴は、細胞質の厚い大型細胞であり、通常の肺腺癌細胞との区別ができないため、その産生の証明は anti-human  $\alpha$ -Amylase 染色をもってなされる。<sup>4</sup> 進行期

AMY 産生肺腺癌の全身治療として、これまでに化学療法や放射線療法が行われたものの、奏効例の報告は少なく予後不良である (Table 1)。<sup>3,5,7</sup> AMY 産生肺腺癌は、EGFR 遺伝子変異を有する肺癌症例について複数報告されているが、EGFR-tyrosine kinase inhibitor (TKI) による無増悪生存期間は 4 ヶ月半と短いことから、一般的に抗腫瘍効果は乏しいことが知られている。<sup>8</sup>

進行期肺腺癌に対する初回化学療法として、第 III 相臨床試験において従来の標準治療 (CDDP+Gemcit-

**Table 1.** Case Reports of Amylase-producing Lung Cancer

Author	Sex	Age	Serum AMY (U/l)	Urine AMY (U/l)	First chemotherapy	Survival	Metastasis
Minami S, et al. (2003)	M	72	3734	ND	Docetaxel	2 months	PUL, OSS, HEP, LYM, MAR, ADR
Minami S, et al. (2004)	M	62	1514	ND	Cisplatin + Etoposide	30 months	ND
Benedetti G, et al. (2004)	F	75	5869	ND	Carboplatin + Etoposide	20 months	ND
Yamazaki S, et al. (2007)	F	53	13920	5398	Best supportive care	1 month	OSS, HEP
Zhang J, et al. (2013)	F	77	227	480	Cisplatin + zometa	32 months	ND
Minami S, et al. (2014)	F	60	1531	ND	Carboplatin + Paclitaxel	30 months	PUL, BRA

M; male, F; female, PUL; pulmonary, OSS; bone, HEP; hepatic, LYM; lymph node, MAR; bone marrow, ADR; adrenal, BRA; brain, ND; not described.

abine) と CDDP+PEM 療法が比較検討され、CDDP+PEM 療法が有意に全生存期間を延長させることが報告された。<sup>9</sup> 加えて、PEM 維持療法の追加治療が全生存期間・無増悪生存期間を有意に延長することから、<sup>10</sup> 肺癌診療ガイドライン 2018 年度版では、CDDP+PEM 4 サイクル後の PEM による維持療法が推奨されている (推奨の強さ: 1, エビデンスの強さ: B)。<sup>11</sup> 本症例でも CDDP+PEM 併用療法後の PEM 単剤による維持療法が一定期間は奏効を示しており、AMY 産生肺癌は化学療法不応性であるものの、PEM を含めた化学療法による治療効果が期待される。

AMY 産生肺癌の治療に関連するバイオマーカーに関しては、血中・尿中 AMY 値は診断に役立つだけでなく、病勢を反映し、<sup>7,8</sup> 腫瘍の再発時に再上昇を示すことが報告されている。<sup>3,7</sup> 本症例では、化学療法開始後、画像所見の改善とともに血清・尿中 AMY 値は減少を示した。また治療途中より尿中・血清 AMY 値は上昇し、その後の画像検査により再発を確認した。AMY 産生肺癌では唾液腺型の  $\alpha$ -AMY の産生をコードする遺伝子が発現し、唾液腺から  $\alpha$ -AMY が産生される機序と同様の機序で癌細胞からも産生されることが報告されているため、腫瘍量と血清 AMY 値は相関すると考えられる。<sup>12</sup> また、これまでの症例報告を比較すると、初診時の血清・尿中 AMY 値が高値である症例で予後が短いため、腫瘍量の観点からも初診時の血清・尿中 AMY 値が高値であることが、予後不良因子であることが示唆される。

以上より本症例の治療経過では、AMY 産生肺癌における血清 AMY 値は病勢を反映し、血清 CEA 値よりも再発を予測しうるということが示唆された。一方、尿中 AMY 値については、病勢を反映していたものの、経過中に変動を認めていた。尿中 AMY 値は、脱水や腎機能障害による影響を強く受けるため、クレアチニン・クリアランスに対する比率 (amylase creatinine clearance ratio: ACCR) の評価が重要となる。本症例における ACCR は治療前 1.3%、4 コース終了時点で 0.91% と増減の時期

に尿中 AMY 値との差異は認められなかったが、 $\alpha$ -AMY は糸球体で濾過されるため、腎機能が正常であれば血清 AMY 値と尿中 AMY 値は相関するものの、腎機能障害を認める症例においては血清 AMY 値が高値であっても尿中 AMY 値は低値となるため、ACCR を算出しバイオマーカーとして用いることが望ましいと考えられる。

## 結 論

今回我々は CDDP+PEM 併用化学療法が奏効を示し、血清・尿中 AMY 値が腫瘍病勢を反映した、AMY 産生肺癌の 1 例を経験した。AMY 産生肺癌の血清 AMY 値は腫瘍量と相関するため、治療経過中の再発を予測しうるバイオマーカーと考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反: 高山浩一 [企業等の顧問職] 小野薬品工業社 [講演料など] イーライリリー社

## REFERENCES

- Weiss MJ, Edmondson HA, Wertman M. Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1951;21:1057-1061.
- 末永直人, 稲角雅康, 西岡安弘, 来栖昌朗, 中村 仁, 北田 修, 他. アミラーゼ産生肺癌の 1 例. 兵庫医科大学医学雑誌. 1991;16:23-29.
- Zhang J, Zhang L, Pan S, Gu B, Zhen Y, Yan J, et al. Amylase: sensitive tumor marker for amylase-producing lung adenocarcinoma. *J Thorac Dis.* 2013;5:E167-E169.
- 福島成之, 西山哲穂, 葛西里美, 吉澤里美, 武田善樹. アミラーゼ産生を示した肺癌の 3 症例. 日本臨床細胞学会雑誌. 1991;30:502-506.
- Yamazaki S, Ebisawa S, Yasuo M, Urushihata K, Koizumi T, Fujimoto K, et al. Small-Cell Lung Carcinoma Produces Salivary-Type Amylase. *Intern Med.* 2007;46:883-887.
- 吉田 豊, 森 道夫, 宮原洋行. アミラーゼ, ACTH 同時産生肺癌. 癌の臨床. 1985;31:145-152.
- Minami S, Jokoji R, Yamamoto S, Ogata Y, Koba T, Futami S, et al. Amylase-Producing Lung Cancer with a Positive Epidermal Growth Factor Receptor Mutation

- Treated With Gefitinib. *World J Oncol*. 2014;5:41-46.
8. 神尾多喜浩, 鮫島恭彦, 入江準二. アミラーゼ産生肺癌の2剖検例. 癌の臨床. 1989;35:735-740.
  9. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:3543-3551.
  10. Ciuleanu T, Brodowicz T, Zielinski C, Kim JH, Krzakowski M, Laack E, et al. Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2009;374:1432-1440.
  11. Paz-Ares LG, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-2902.
  12. Nakamura Y, Tomita N, Nishide T, Emi M, Horii A, Ogawa M, et al. Production of salivary type  $\alpha$ -amylase in human lung cancer. *Gene*. 1989;77:107-112.