

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本内分泌学会雑誌（2005.09）81巻Suppl.:91～93.

乳癌を併発した先端巨大症の一例

程塚 明、田中達也

乳癌を併発した先端巨大症の一例

程塚 明 田中 達也

旭川医科大学 脳神経外科

まえがき

先端巨大症の合併症としては、高血圧症、糖尿病、関節症や心血管系の合併症の他、悪性腫瘍がよく知られている。特に、大腸ポリープ、大腸癌、甲状腺癌や乳癌などは好発すると言われている。一方、乳癌は、ホルモン依存性の癌であり、その発生・増殖には、エストロゲン、プロラクチン、成長ホルモン、プロゲステロン、アンドロゲンなどのホルモンが関与すると言われている。今回、我々は、GH/PRL 産生下垂体腺腫の症例で、先端巨大症の診断と同時期に乳癌が発見された一例を経験した。内分泌学的検査所見や病理組織所見について検討し、文献的考察も含めて、両者の合併につき考察したので報告する。

1. 症 例

症例：39 歳女性。

主訴：無月経、不妊。

現病歴：2002 年 5 月より無月経が出現し、同年 9 月に近医産婦人科を受診したところ PRL 高値を指摘され、近医脳神経外科へ紹介された。また、同月より右乳房の腫瘍にも気付いていた。同 10 月、同医にて先端巨大症も指摘され、頭部 MRI にて下垂体腺腫が認められ、同 11 月当科へ紹介入院となった。

既往歴：特記すべきものなし。

全身学的所見：血圧は 120/71mmHg、脈拍は 66/分、整脈であった。しかしながら、眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大、手足の肥大(Heel pad:23mm)、発汗の過剰など先端巨大症様の外貌を呈していた。また、右乳房では、C 領域に径 3cm のやや不整形で弾性硬の腫瘍を認めた。

神経学的所見：神経学的には、特に異常を認めなかった。

内分泌学的検査所見：基礎分泌では、GH 32ng/ml、IGF-1 620ng/ml、PRL 167ng/ml、と高値を示した以外は、正常範囲であった。負荷テストでは、4 者負荷テストでは、GH・PRL 共に持続高値で無反応であった。GH は、インシュリン・L-DOPA・ブドウ糖・プロモクリプチン負荷テスト、全てで高値が持続し無反応であった。一方、PRL は、プロモクリプチン負荷では抑制されたものの、その他の負荷テストでは無反

応であった。

神経放射線学的所見：頭部単純写では、トルコ鞍の拡大及び double floor を認めた。頭部 MRI では(Fig. 1)、トルコ鞍内から鞍上部へ進展し、更に、左海綿静脈洞へ浸潤する、25x20x20mm 大の下垂体腺腫を認めた。臨床経過：当科での内分泌学的・神経放射線学的検査の結果、先端巨大症にて発症した GH/PRL 産生下垂体腺腫と診断した。当科入院後、右乳房腫瘍の精査のため、当院乳腺外科外来へ紹介した。同科にて腫瘍の needle biopsy を施行したところ、病理組織学的診断は、invasive ductal carcinoma であった。乳腺外科と検討を行なった結果、乳癌の治療を優先することとなり、乳腺外科転科の上、同年 12 月 5 日、右乳房切除術を施行した。病理組織学的診断は invasive ductal carcinoma であり、Grade II (tu.+nu.+mit.=3+2+2=7) の solid-tubular carcinoma であったが、surgical margin もリンパ節転移も negative であった。術後、同科にて抗エストロゲン剤と LH-RH 誘導体の投与が行われた。2 ヶ月後に当科に再入院となり、2003 年 2 月 6 日 GH/PRL 産生下垂体腺腫の診断にて、神経内視鏡併用にて経鼻的下垂体腺腫摘出術を施行した。腫瘍は、暗赤色で軟らかく intracapsular に piecemeal に摘出していった。しかしながら、左海綿静脈洞へ浸潤した腫瘍は繊維性で静脈洞及び内頸動脈に固着しており摘出できなかった。

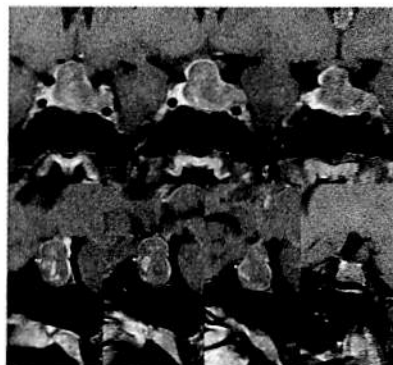


Fig. 1: 術前頭部 MRI (T1WI Gd+), 上段: 冠状断, 下段: 矢状断): トルコ鞍内から鞍上部へ進展し、更に左海綿静脈洞へ浸潤する、25x20x20mm 大の下垂体腺腫を認める。また、周囲には菲薄化した正常下垂体組織も認めた。

術後経過：術後経過は良好で、血圧等のバイタルサインは異常なく、発汗の過剰も改善した。しかしながら、術後の内分泌学的検査では、基礎分泌は GH 7.35ng/ml, IGF-1 480ng/ml, PRL 30.4ng/ml で、ブドウ糖負荷試験でも GH 底値は 3.97 ng/ml と正常化は得られなかった。頭部 MRI でも左海綿静脈洞部に僅かな残存腫瘍を認めた。このため、プロモクリプチン等による内服治療と octreotide の投与を開始した。その後も当科および乳腺外科外来にて経過観察中であるが、下垂体腺腫・乳癌ともに再発・再増大は認めておらず、加療中である。

病理組織学的検査所見：下垂体腺腫摘出標本では (Fig. 2)、HE 染色では、腫瘍細胞は類円形で、びまん性にシート状に増殖し、好酸性細胞と嫌色素性細胞が混在していたが、好酸性細胞が優位であり、この多くの細胞が免疫染色では GH 陽性であった。一部の嫌色素性細胞は PRL 及び PRL レセプターに陽性であった。IGF-1 と IGF-1 レセプターにはごく一部の細胞が僅かに染まる程度で Pit-1 もごく僅かに陽性細胞を認める程度であった。MIB-1 の LI は 1.59% であった (Fig. 3)。一方、乳癌摘出標本は (Fig. 4)、HE 染色では solid-tubular carcinoma が主体を占め、一部でこれが崩れたような形の scirrhus carcinoma の組織像を

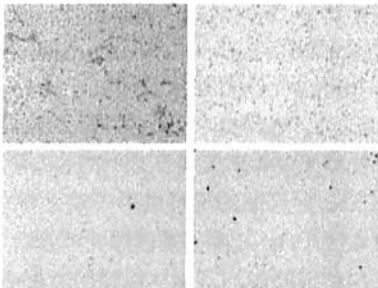


Fig. 2: 下垂体腺腫摘出標本では、上段左の HE 染色では、腫瘍細胞は類円形で、びまん性にシート状に増殖し、好酸性細胞と嫌色素性細胞が混在していたが、好酸性細胞が優位であった。上段右の GH 免疫染色では、好酸性細胞の多くが GH 陽性であった。下段左の PRL 及び下段右の PRL レセプター免疫染色では、一部の嫌色素性細胞が陽性を呈するのみであった。

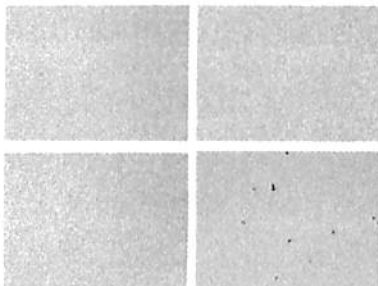


Fig. 3: 下垂体腺腫摘出標本の IGF-1 免疫染色 (上段左) と IGF-1 レセプター免疫染色 (上段右) では、ごく一部の細胞が淡く陽性を呈するのみであった。下段左の Pit-1 染色でもごく僅かに淡い陽性細胞を認める程度であった。下段右の MIB-1 染色では、LI は 1.59% であった。

呈していた。免疫染色では、ER (estrogen receptor) は強陽性であったが PgR (progesterone receptor) は陰性であり、MIB-1 の LI は 15.6% であった。下垂体関連の抗体では (Fig. 5)、PRL、PRL レセプター、Pit-1 及び GRH では、腫瘍細胞の胞体が淡く染まる程度であった。IGF-1 でも同様に胞体が淡く染まる程度であったが (Fig. 6)、IGF-1 レセプターは殆どどの腫瘍細胞の胞体で強陽性を呈していた。

2. 考 察

本症例は、先端巨大症の診断と同時期に乳癌が発見された症例であるが、以前のスナップ写真等より、先端巨大症の発症は約 10 年前と推定された。また、内分泌学的検査や病理組織学的検査所見より GH/PRL 産生下垂体腺腫と診断した。

先端巨大症の合併症としては、高血圧症、糖尿病、心疾患、関節症などの他、悪性腫瘍の合併がよく知られており、大腸癌、脳腫瘍、甲状腺癌、腎癌、乳癌、前立

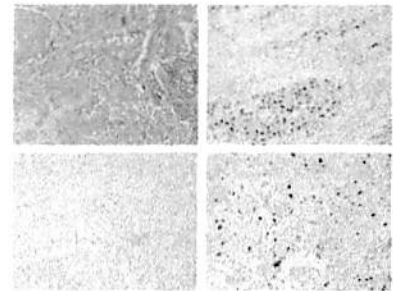


Fig. 4: 乳癌摘出標本では、上段左の HE 染色では、solid-tubular carcinoma が主体を占め、一部でこれが崩れたような形の scirrhus carcinoma の組織像を呈していた。乳癌関連の免疫染色では、上段右の ER は強陽性であったが下段左の PgR は陰性であり、下段右の MIB-1 染色では LI は 15.6% であった。

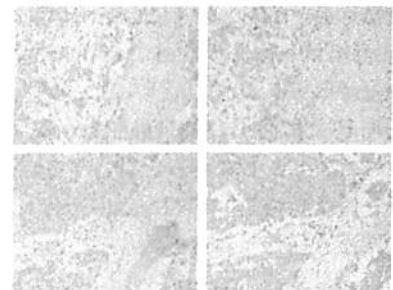


Fig. 5: 乳癌摘出標本の下垂体関連抗体による免疫染色では、PRL (上段左)、PRL レセプター (上段右)、Pit-1 (下段左) 及び GRH (下段右) では、腫瘍細胞の胞体が淡く染まる程度であった。

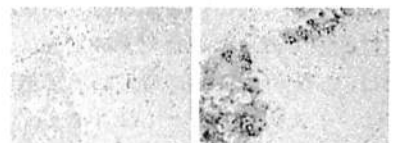


Fig. 6: 乳癌摘出標本の IGF-1 免疫染色 (左) でも同様に胞体が淡く染まる程度であったが、IGF-1 レセプター免疫染色 (右) は殆どどの腫瘍細胞の胞体で強陽性を呈していた。

腺癌などが好発すると言われている^{1), 2), 3), 4)}。また、島津は、先端巨大症の自験125例について、死亡例の半数は悪性腫瘍によるものと報告しており²⁾、先端巨大症の長期予後に関しては重要である。その合併頻度については、我が国では、1.6から16%と報告されている^{2), 5), 6)}が、今後先端巨大症の治療成績の向上に伴い更に増加するものと思われる。先端巨大症と悪性腫瘍の合併機序については、多くの報告があるものの、未だ明らかではない。最も好発する大腸癌については、大腸上皮はインスリンにより成長することや大腸癌にはIGF-1レセプターが存在することより、IGF-1の関与が注目されている⁷⁾。また、甲状腺癌についてもIGF-1との関連が挙げられている⁸⁾。子宮筋腫についてもmyometriumにGHレセプターやIGF-1レセプターが存在し、それらの関与が示唆されている^{9), 10)}。一方、乳癌においても血清GHやIGF-1値の上昇が指摘されており^{11), 12)}、免疫染色による研究でもestrogen receptor alpha (ERalpha)と同様にIGF-1レセプターも高率に認められており¹³⁾、これらの発現と乳癌の浸潤や転移との関係も指摘されている¹⁴⁾。また、最近では治療への応用も提唱されている¹⁵⁾。本症例においては、下垂体腺腫ではGHとPRLに染まる腫瘍細胞が主体であったが、乳癌ではER (estrogen receptor)とIGF-1レセプターは多くの腫瘍細胞でよく染まり、これまでの報告と同様であった。以上より、本症例での乳癌の併発には、GHやIGF-1の高値が大きく関与しているものと思われた。また、下垂体腺腫と乳癌の今後の加療において、GHとIGF-1のコントロールが極めて重要であると思われた。

結 語

GH/PRL産生下垂体腺腫の症例で、先端巨大症の診断と同時期に乳癌が発見された一例を経験した。下垂体腺腫および乳癌組織を病理組織学的に検討したところ、乳癌ではER (estrogen receptor)とIGF-1レセプターが多くの腫瘍細胞で強陽性であった。このことより、乳癌の併発には、GHやIGF-1の高値が大きく関与しているものと思われた。同時に下垂体腺腫の治療のみではなく、乳癌の治療においても、GHとIGF-1のコントロールが極めて重要であると思われた。

文 献

- 1) Baris D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekblom A, Olsen JH, Baron JA, Fraumeni Jr JF. Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Causes Control*. 2002;13:395-400
- 2) 島津 章：先端巨大症の自験125例における長期予後と全身合併症について *日本内分泌学会雑誌* 2004; 80:67-69

- 3) Ezzat S, Melmed S. are patients with acromegaly at increased risk for neoplasia?. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:245-249
- 4) Jenkins PJ, Besser M. Clinical Perspective: Acromegaly and Cancer: A Problem. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2935-2941
- 5) 樋口 佳則、佐伯 直勝、村井 尚之、川崎 宏一郎、山浦 晶、龍野 一郎、斎藤 康：Acromegalyにおける悪性腫瘍および良性腫瘍の合併の検討 *日本内分泌学会雑誌* 2004;80:73-75
- 6) 須崎 法幸、桑山 明夫、斎藤 清、吉田 純、景山 直樹：GH産生腺腫の手術成績と合併症 *日本内分泌学会雑誌* 2004;80:80-81
- 7) Sekharam M, Zhao H, Sun M, Fang Q, Zhang Q, Yuan Z, Dan HC, Boulware D, Cheng JQ, Coppola D. Insulin-like growth factor 1 receptor enhances invasion and induces resistance to apoptosis of colon cancer cells through the Akt/Bcl-x(L) pathway. *Cancer Res*. 2003;63:7708-7716
- 8) Balkaney C, Cushing GW. An association between acromegaly and thyroid carcinoma. *Thyroid*. 1995;5:47-50
- 9) Tommola P, Pekonen F, Rutanen EM. Binding of epidermal growth factor and insulin-like growth factor 1 in human myometrium and leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 1989;74:658-662
- 10) Sharara FI, Nieman LK. Growth hormone receptor messenger ribonucleic acid expression in leiomyoma and surrounding myometrium. *Am J Obstet Gynecol*. 1995;173:814-819
- 11) Emerman JT, Leahy M, Gout PW, Bruchovsky N. Elevated growth hormone levels in sera from breast cancer patients. *Horm Metab Res*. 1985;17:421-424
- 12) Peyrat JP, Bonnetterre J, Hecquet B. Plasma insulin-like growth factor-1(IGF-1) concentrations in human breast cancer. *Eur J Cancer*. 1993;29A:492-497
- 13) Koda M, Przystupa W, Jarzabek K, Wincewicz A, Kanczuga-Koda L, Tomaszewski J, Sulkowska M, Wolczynski S, Sulkowski S. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor, estrogen receptor alpha, Bcl-2 and Bax proteins in human breast cancer. *Oncol Rep*. 2005;14:93-98
- 14) Kucab JE, Dunn SE. Role of IGF-1R in mediating breast cancer invasion and metastasis. *Breast Dis*. 2003;17:41-47
- 15) Ibrahim YH, Yee D. Insulin-like growth factor-1 and breast cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2005; 11:944-950