

●症 例

タクロリムス使用中に急速増大した *ROS1* 融合遺伝子陽性肺腺癌の1例

丸山 総一^a 高橋 太郎^a 早瀬ヨネ子^b
 小林 大輔^b 本多 隆行^c 杉山幸比古^a

要旨：タクロリムス (tacrolimus : Tac) は肺癌を含む悪性腫瘍の進行に関与することが示唆されている。症例は43歳女性。全身性エリテマトーデスの診断でTacが開始されたが、投与開始4ヶ月後のCTで右下葉に5cm大の不整形腫瘍、縦隔・鎖骨上窩リンパ節腫大が新たに出現した。*ROS1*融合遺伝子陽性の肺腺癌 (cT4N3M0, cStage III C) と診断、クリゾチニブ (crizotinib) を開始し腫瘍の縮小を認めた。若年女性でTac使用中に肺癌が見つかり、極短期間で急速に増大した。本剤投与中は肺癌の出現も念頭におく必要がある。

キーワード：タクロリムス, 全身性エリテマトーデス, *ROS1*融合遺伝子, 印環細胞癌,

Lung cancer in young adults

Tacrolimus, Systemic lupus erythematosus, *ROS1* fusion gene, Signet-ring cell carcinoma

緒 言

タクロリムス (tacrolimus : Tac) はカルシニューリン拮抗薬の一種である。転写因子NF- κ Bの活性を妨げ、T細胞を選択的に抑制し細胞性免疫を阻害する¹⁾。Tacは全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎/多発性筋炎の治療で推奨されており²⁾、リウマチ膠原病疾患でのキードラッグ的存在と言える。移植領域では、免疫抑制薬の使用に伴う悪性腫瘍の増加が知られている³⁾が、リウマチ膠原病領域でも同様の可能性が示唆されている⁴⁾。今回、我々は膠原病に対しTacを導入してから肺腫瘍が出現・急速増大した若年女性の1例を経験したので、ここに提示する。

症 例

患者：43歳，女性。

既往歴：全身性エリテマトーデス。

喫煙歴：なし。

職業歴：教員（粉塵吸入歴はなし）。

現病歴：20XX年1月より関節痛，Raynaud症状が出現

し、2月に当院膠原病リウマチ内科を受診した。抗U1-RNP抗体陽性を認めたが、強皮症様、多発性筋炎様の症状は認めなかった。全身性エリテマトーデスの診断でプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 15mg/日、Tac 3mg/日が開始され、症状は軽減した。PSLは5mg/日まで減量したが、5月より発熱が出現した。6月受診時の胸部単純X線写真で右下肺野に腫瘍影を認め、当科を紹介受診した。

現症：身長158cm，体重55.3kg，血圧111/61mmHg，脈拍91回/分・整，体温35.9℃，SpO₂98%（室内気）。右鎖骨上窩に弾性硬・可動性不良・圧痛を伴うリンパ節を触知した。心音・呼吸音に異常はなかった。関節痛，ばち指，皮疹の所見はなかった。

血液検査：白血球数13,300/ μ L，CRP 2.3mg/dLと炎症反応上昇を認めた。CYFRAは6.9ng/mL（基準値5ng/mL以下）と軽度高値を認めたが，CEA・SLX・可溶性IL-2受容体は正常範囲内であった。Tacの血中トラフ値は2.5ng/mLと治療域の5~10ng/mLを下回っていた（Table 1）。

胸部単純X線写真：当院膠原病リウマチ内科初診時（20XX年2月）は右下肺野に結節影があるようにみえるがはっきりしない（Fig. 1A）。当科初診時（4ヶ月後：20XX年6月）は，右下肺野に腫瘍影と右肺門部リンパ節腫大を認めた（Fig. 1B）。

胸部CT：当科初診時に初めて撮影された。右肺S⁹胸膜直下に5cm大の腫瘍を認めた。また，右鎖骨上窩・同側縦隔・気管分岐部リンパ節の腫大を認めた（Fig. 2A）。

頭部MRI：明らかな脳転移なし。

連絡先：丸山 総一

〒179-0072 東京都練馬区光が丘2-5-1

^a 地域医療振興協会練馬光が丘病院呼吸器内科

^b 同 病理診断科

^c 東京医科歯科大学病院呼吸器内科

(E-mail: iamso39@gmail.com)

(Received 13 Feb 2023/Accepted 8 May 2023)

FDG-PET/CT：胸部CTで指摘された病変にFDG集積を認めた。遠隔転移を示唆する所見は認めなかった (Fig. 2B)。

臨床経過：Tacを中止したうえで超音波気管支鏡ガイド下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration：EBUS-TBNA) を実施した。病理組織では、核小体の目立つ類円形核と好酸性の細胞質からなる細胞が集塊を形成し、印環細胞 (signet-ring cell：SRC)・PAS-alcian blue染色陽性の粘液産生細胞が混在していた。免疫組織化学染色では、TTF-1陽性、Napsin A陽性、AE1/AE3陽性であった (Fig. 3)。以上より、SRCを含む低分化腺癌と考えられた。

気管支鏡検査後に画像を再検したところ、腫瘍は1ヶ月以内にさらに増大した (Fig. 4A)。cT4N3M0、cStage III Cの右下葉肺腺癌と診断した。EBUS-TBNAから得ら

れた検体からAmoyDx[®]肺癌マルチ遺伝子PCRパネル検査を行ったところ、*ROSI*融合遺伝子を検出した。22C3法によるPD-L1のtumor proportion scoreは50%以上であった。東京医科歯科大学病院呼吸器内科に紹介したが、照射範囲が広くなりすぎるために化学放射線療法は不可能であり、全身薬物療法としてクリゾチニブ (crizotinib, 250mg×2cap/日) を開始した。解熱が得られ、画像上腫瘍影の著明な縮小を認めた (Fig. 4B)。現在も外来通院中である。

考 察

Tacはトランスフォーミング増殖因子β (transforming growth factor β：TGF-β) の転写活性を増大させ、腫瘍の増大・浸潤や転移誘発に関与することが知られている⁵⁾。In vitro試験では、ヒト由来の活性化T細胞および肺腺癌細胞に対しTacを負荷したところ、いずれもTGF-β₁の転写活性・産生が亢進した⁶⁾。Crizotinibはドライバー遺伝子 (*ALK*, *MET*, *ROSI*融合遺伝子) とは別にTGF-βも拮抗することで非小細胞肺癌の転移を阻害する⁷⁾ ことから、TacはTGF-βを介して肺癌を進行させる可能性がある。

Lung cancer in young adultsの明確な定義はなされていないが、本症例は43歳と比較的若年発症の肺癌と考えられた。若年者では発癌が喫煙や環境因子に左右されにくく、遺伝子の不安定性 (microsatellite instability) やDNAの異常が多い⁸⁾。50歳未満の肺癌患者53例の遺伝子解析を行った研究では、11.6%が*ALK*融合遺伝子、20.0%が*EGFR*遺伝子変異を認めたが、5 pack-years以上の喫煙歴のある症例ではこれらとは関連しなかったという⁹⁾。45歳以下の喫煙歴のない肺腺癌の36例に関する遺伝子解析では、*ALK*や*RET*の融合遺伝子を高頻度で

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Na	142 mmol/L
WBC	13,300/μL	K	4.4 mmol/L
Neu	88.1%	Cl	101 mmol/L
Lym	5.5%	CRP	2.3 mg/dL
Mon	3.9%	Tumor markers	
Eos	2.4%	CEA	<1.7 ng/mL
Bas	0.2%	SLX	22.3 U/mL
RBC	408×10 ⁴ /μL	CYFRA	6.9 ng/mL
Hb	12.6 g/dL	NSE	19.6 ng/mL
Ht	38.1%	sIL-2R	313 U/mL
Plt	39.1×10 ⁴ /μL	Tacrolimus trough level	
Biochemistry			2.5 ng/mL
T-bil	0.3 mg/dL		
AST	13 U/L		
ALT	10 U/L		
LDH	266 U/L		

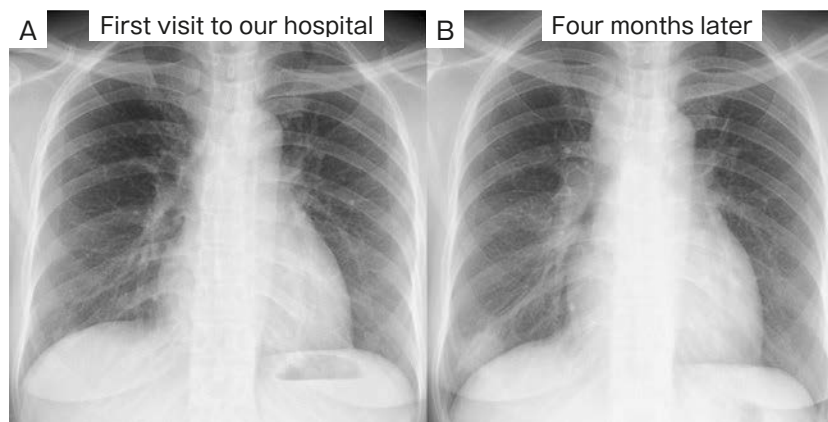


Fig. 1 Chest radiography. At the time of the first visit to our hospital, there appeared to be a nodule in the right lower lung field, but it was not distinct (A). Four months later, two masses were clearly visible in the right lower lung field and right pulmonary hilum (B).

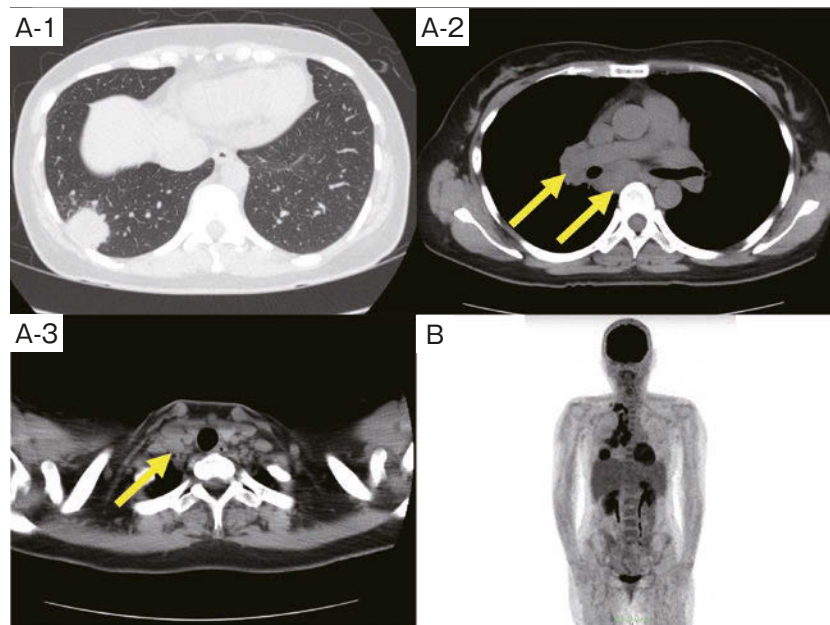


Fig. 2 Chest computed tomography showed a tumor in the lower lobe of the right lung (A-1), and an enlarged subcarinal lymph node, right hilar lymph node and right supraclavicular fossa lymph node (A-2, A-3: arrows). FDG-PET/CT (^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography) showed increased uptake of FDG in these tumors (B).

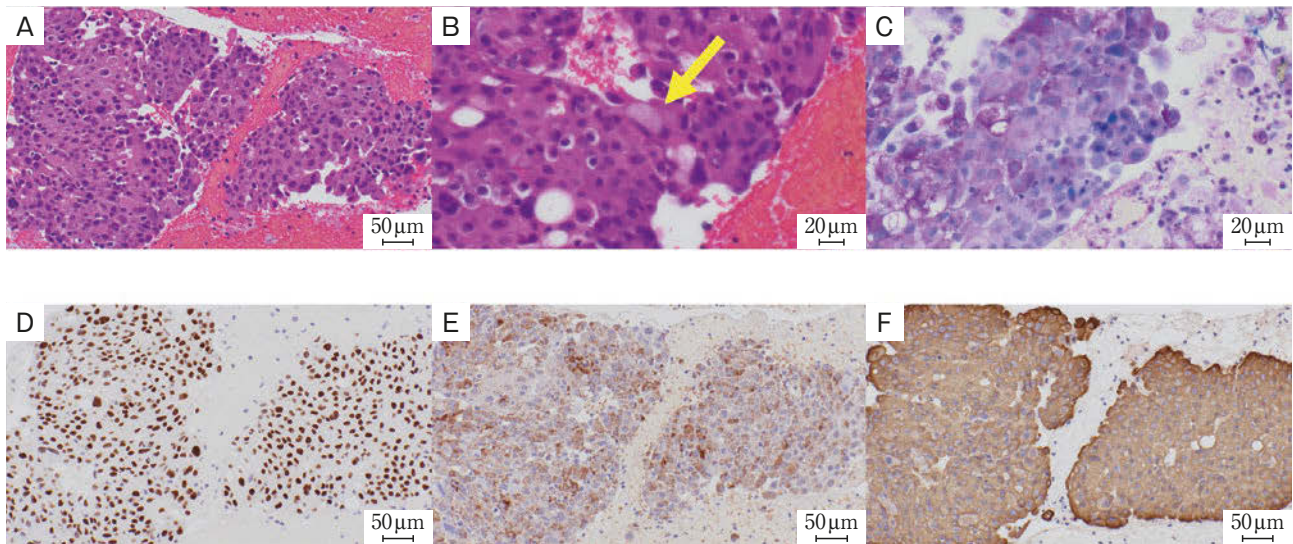


Fig. 3 The needle biopsy specimen showed tumor cells comprising round nuclei with prominent nucleoli and eosinophilic cytoplasm (A, hematoxylin and eosin staining, $20\times$ objective lens) that were mixed with signet-ring cells and PAS-alcian blue-staining positive mucus-producing cells (B: arrow, C, $\times 40$). Immunohistochemical staining showed that the tumor cells were positive for TTF-1 (D, $\times 20$), Napsin A (E, $\times 20$), and AE1/AE3 (F, $\times 20$).

認め、若年者における肺癌は非若年者とは異なる独自の分子構成に基づくことが示唆されている¹⁰⁾。実際、本症例でも *ROS1* 融合遺伝子が陽性であった。

SRCを伴う肺腺癌は、細胞質内に豊富なムチンを含み、核を細胞の片側に押し出す特殊なタイプの腺癌である¹¹⁾。急速な増殖・低分化・びまん性浸潤・早期診断困難など

が特徴である¹²⁾。第5版WHO肺癌分類では、SRCはさまざまな組織学的パターンに関連して起こりうる細胞学的変化として捉えられている¹³⁾が、SRCを含む肺癌の多くが *ALK* 融合遺伝子陽性を示すことが知られている¹⁴⁾。*ROS1* 融合遺伝子陽性肺癌では、病理学的にSRCや篩状構造を有する低分化腺癌が多く、*ALK* 融合遺伝子陽性肺

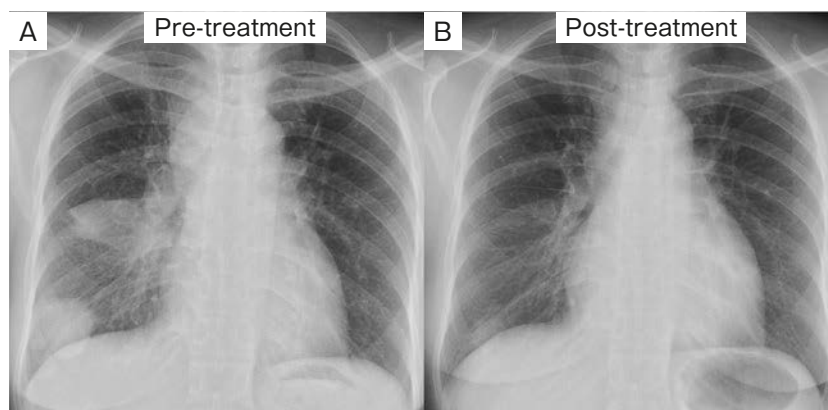


Fig. 4 Chest radiography after discontinuation of tacrolimus revealed that the masses had increased in size (A). After introducing crizotinib, shrinkage of these masses was detected (B).

癌と類似した特徴を有する^{15) 16)}。

本症例では、膠原病リウマチ内科受診時にすでに肺癌が発生しており、関節痛・Raynaud症状は腫瘍随伴リウマチ症候群を反映していたのかもしれない。Tacの血中トラフ値は治療域より低かったが、全身性エリテマトーデスの診断でPSL、Tacが投与されたことで急速に肺癌が増大・進行した可能性がある。Tacの免疫抑制作用が肺腺癌の進行に関与した可能性が疑われた。CEA正常で、急速な結節の増大から、当初は炎症性疾患を含む肺癌以外の疾患も疑われた。しかし、生検の結果肺癌と診断し、遺伝子検索結果から速やかに適切な治療を導入することができた。Tac投与中のリウマチ膠原病患者では、肺癌の出現も念頭においた慎重なフォローアップが重要と考えられた。

本症例の要旨は第252回日本呼吸器学会関東地方会（2022年11月、東京）で発表した。

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

引用文献

- 1) Kawai S, et al. Safety of tacrolimus, an immunosuppressive agent, in the treatment of rheumatoid arthritis in elderly patients. *Rheumatology* 2006; 45: 441-4.
- 2) 厚生労働科学研究費 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究. 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン. 2005.
- 3) Vial T, et al. Immunosuppressive drugs and cancer. *Toxicology* 2003; 185: 229-40.
- 4) Jacob S, et al. Lung cancer survival in patients with autoimmune disease. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e2029917.
- 5) Maluccio M, et al. Tacrolimus enhances transforming growth factor- β_1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation* 2003; 76: 597-602.
- 6) Khanna A, et al. Tacrolimus induces increased expression of transforming growth factor- β_1 in mammalian lymphoid as well as nonlymphoid cells. *Transplantation* 1999; 67: 614-9.
- 7) Park S, et al. Crizotinib attenuates cancer metastasis by inhibiting TGF β signaling in non-small cell lung cancer cells. *Exp Mol Med* 2022; 54: 1225-35.
- 8) Lindström I, et al. DNA copy number changes in lung adenocarcinoma in younger patients. *Mod Pathol* 2002; 15: 372-8.
- 9) VandenBussche CJ, et al. Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Hum Pathol* 2014; 45: 2379-87.
- 10) Luo W, et al. Characteristics of genomic alterations of lung adenocarcinoma in young never-smokers. *Int J Cancer* 2018; 143: 1696-705.
- 11) Kish JK, et al. Primary mucinous adenocarcinoma of the lung with signet-ring cells: a histochemical comparison with signet-ring cell carcinomas of the other sites. *Hum Pathol* 1989; 20: 1097-102.
- 12) Wang Y, et al. Primary signet-ring cell carcinoma of the lung: a report of seven cases. *Thorac Cancer* 2020; 11: 3015-9.
- 13) Travis WD, et al. The 2015 World Health Organization classification of lung tumors: impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 1243-60.
- 14) Rodig SJ, et al. Unique clinicopathologic features characterize *ALK*-rearranged lung adenocarcinoma.

- ma in the western population. Clin Cancer Res 2009; 15: 5216-23.
- 15) Takeuchi K, et al. *RET*, *ROS1* and *ALK* fusions in lung cancer. Nat Med 2012; 18: 378-81.
- 16) Yoshida A, et al. Immunohistochemical detection of *ROS1* is useful for identifying *ROS1* rearrangements in lung cancers. Mod Pathol 2014; 27: 711-20.

Abstract

A case of *ROS1* fusion gene-positive lung adenocarcinoma that increased rapidly after the introduction of tacrolimus

Soichi Maruyama^a, Taro Takahashi^a, Yoneko Hayase^b,
Daisuke Kobayashi^b, Takayuki Honda^c and Yukihiro Sugiyama^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Nerima Hikarigaoka Hospital

^bDepartment of Pathology, Nerima Hikarigaoka Hospital

^cDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University Hospital

Tacrolimus is thought to be involved in the development of malignant tumors including lung carcinoma. A 43-year-old woman diagnosed with systemic lupus erythematosus started tacrolimus. Four months later follow-up computed tomography showed a newly appeared irregular mass in her right lower lobe and enlarged mediastinal and supraclavicular lymph nodes. A pathological review of the mediastinal lymph node specimens obtained by endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) showed poorly differentiated adenocarcinoma including signet-ring cells, which indicated lung carcinoma (cT4N3M0, cStage IIIC). Panel testing using AmoyDx[®] revealed the *c-ros* oncogene 1 (*ROS1*) fusion gene. After crizotinib was administered, the carcinoma shrank markedly. Lung carcinoma appeared in a young woman after the introduction of tacrolimus and rapidly increased over a very short time. To monitor the possible development of lung carcinoma, careful follow-up is important for patients receiving tacrolimus.