

症例報告

全身性転移を伴った膵神経内分泌癌にエベロリムスを使用した 1 例

陶山 遥介¹⁾³⁾ 佐藤 秀樹²⁾ 鎌田 和浩³⁾
川上 巧²⁾ 山田 真也²⁾ 世古口 悟⁴⁾
鈴木 隆裕²⁾⁵⁾ 戸祭 直也²⁾ 中村 英樹⁶⁾
奥山 祐右²⁾ 木村 浩之²⁾ 吉田 憲正²⁾
樋野 陽子⁷⁾ 浦田 洋二⁷⁾

- 1) 国立病院機構舞鶴医療センター 消化器内科
- 2) 京都第一赤十字病院 消化器内科
- 3) 京都府立医科大学 消化器内科
- 4) 松下記念病院 消化器内科
- 5) 鈴木内科医院
- 6) 西陣病院 消化器内科
- 7) 京都第一赤十字病院 病理診断科

A case of everolimus therapy for a patient with neuroendocrine carcinoma and systemic metastases

Yosuke Suyama¹⁾³⁾ Hideki Sato²⁾ Kazuhiro Kamada³⁾ Takumi Kawakami²⁾ Shinya Yamada²⁾
Satoru Sekoguchi⁴⁾ Takahiro Suzuki²⁾⁵⁾ Naoya Tomatsuri²⁾ Hideki Nakamura⁶⁾
Yusuke Okuyama²⁾ Hiroyuki Kimura²⁾ Norimasa Yoshida²⁾ Yoko Hino⁷⁾ Yoji Urata⁷⁾

- 1) *Department of Gastroenterology, National Hospital Organization Maizuru Medical Center*
- 2) *Department of Gastroenterology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*
- 3) *Department of Gastroenterology and Hepatology, Kyoto Prefectural University of Medicine*
- 4) *Department of Gastroenterology, Matsushita Memorial Hospital*
- 5) *Suzuki Medical Clinic*
- 6) *Department of Gastroenterology, Nishijin Hospital*
- 7) *Department of Diagnostic Pathology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital*

要 旨

60代男性、腹部腫瘍の精査で紹介となり、各種画像所見、肝腫瘍生検の病理組織および免疫組織化学染色所見などから多発他臓器転移を伴った非機能性神経内分泌癌（Neuroendocrine carcinoma; NEC）と診断した。mammalian target of rapamycin (mTOR) 蛋白阻害薬であるエベロリムスを投与し、腫瘍縮小と6ヵ月間の腫瘍安定化、良好なQOL、および10ヵ月の生存期間が得られた。非機能性NECに対する抗腫瘍薬による治療は確立されたものはないが、エベロリムスの有効性を認めた1例を経験したので、文献的な考察を加えて報告する。

Key words : 膵神経内分泌癌, エベロリムス, NEC, mTOR 蛋白阻害薬

緒 言

膵・消化管原発の神経内分泌腫瘍 (neuroendocrine tumor; NET) は近年増加傾向にあり, 注目されている疾患である. WHO 分類(2010年)¹⁾ において, 細胞分裂数や Ki67 指数によって病理組織学的分類が為され, 悪性度診断, 予後予測, 治療方針の決定ができるようになってきている. さらに近年, 膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する新たな薬物療法が次々に開発され, 本邦でも使用可能となった. しかし膵・消化管神経内分泌腫瘍のなかでも悪性度の高い神経内分泌癌 (Neuroendocrine carcinoma; NEC) は, 他の NET とは明らかに病態が異なるため予後が極めて不良であり, エビデンスのある有効な治療が確立していない. 今回, 我々は全身性転移を伴う非機能性進行性 NEC 症例に対して mammalian target of rapamycin (mTOR) 蛋白阻害薬であるエベロリムスを使用し, 有効であった症例を経験したので報告する.

症 例

患者: 60代, 男性.
 主訴: 倦怠感
 既往歴: 特記事項なし
 家族歴: 特記事項なし
 現病歴: 2012年4月頃から左側腹部痛と倦怠感が出現し, 徐々に食欲低下と体重減少を来した. その後も症状の改善はなく, 全身状態が増悪し2012年10月当院を受診した. 腹部CTで膵尾部に周囲臓器と一塊となった腫瘍と多発肝腫瘍, リンパ節腫大, 腹水貯留を指摘され, 当科紹介となった.
 入院時現症: 身長178cm, 体重64kg, 体温37.8℃,

表 1 入院時検査成績

WBC	10590/μL	TP	7.2g/dL	CEA	1.3ng/mL
RBC	317万/μL	Alb	2.7g/dL	CA19-9	22.3ng/mL
Hb	10.2g/dL	AST	177IU/L	AFP	96ng/mL
Ht	31.3%	ALT	23IU/L	NSE	238ng/mL
Plt	44.6万/μL	LDH	1149IU/L	インスリン	6.2μU/mL
Neut	79.6%	ALP	440IU/L	ガストリン	220pg/mL
Lymph	13.6%	γ GTP	68IU/L		
Mono	5.8%	T-bil	0.7mg/dL		
Eos	0.6%	AMY	68IU/L		
Baso	0.5%	BUN	14mg/dL		
		Cr	0.82mg/dL		
		CRP	16.3mg/dL		

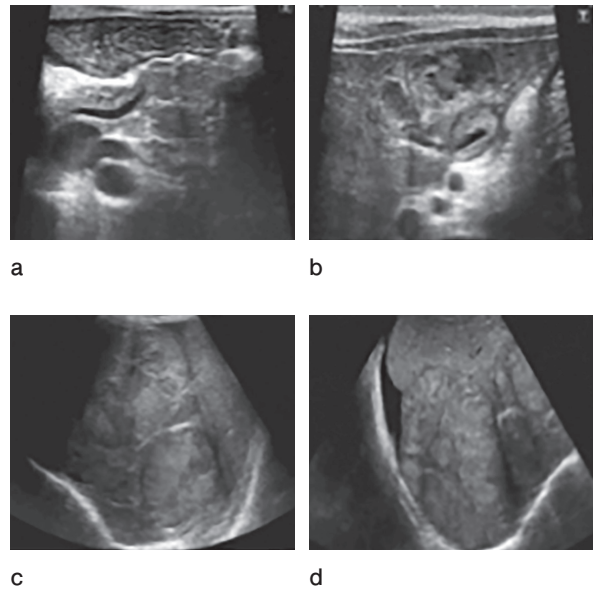


図 1 腹部超音波所見

a. 膵尾部に巨大腫瘍を認める. 肝両葉に多発する不整腫瘍を認める. 大きな腫瘍の内部は壊死による無エコー領域として描出される. b,c,d. 腹腔内には腫大したリンパ節が多発し, 腹水も中等量認められた.

血圧110/68mmHg, 脈拍84bpm 整. 眼瞼結膜は貧血なく, 眼球結膜に黄染なし, 頸部, 鎖骨下の表在リンパ節は触知せず. 腹部はやや膨満かつ軟, 正中の2か所で拳大の硬い腫瘍が触知するが, 圧痛はない. 両側下肢は pitting edema あり.
 入院時血液生化学検査 (表 1): 白血球, CRP などの炎症反応の上昇を認め, 腫瘍マーカーでは α -fetoprotein (AFP) と neuron-specific enolase (NSE) の上昇を認めた. 血清インスリン値, ガストリン値は正常範囲内であった.
 腹部超音波検査 (図 1): 膵尾部に無エコー領域を伴った巨大な腫瘍性病変を認めた. 肝は著明に腫大し, 両葉に境界明瞭な不整腫瘍を多数認め, 左葉を占拠する巨大な腫瘍は内部が無エコー領域を伴っており内部壊死と考えられた.

胸腹部造影 CT (図 2): 膵尾部に周囲臓器と一塊となった腫瘍性病変を認めた. 腫瘍は境界明瞭な多血性腫瘍であった. 肝の両葉には内部壊死を伴う腫瘍を多数認め, 6 cm 大に腫大したリンパ節と中等量の腹水貯留を認めた. 両下肺野に結節性腫瘍が散在していた.
 上部消化管・下部消化管内視鏡検査: 明らかな異常所見は認めなかった.

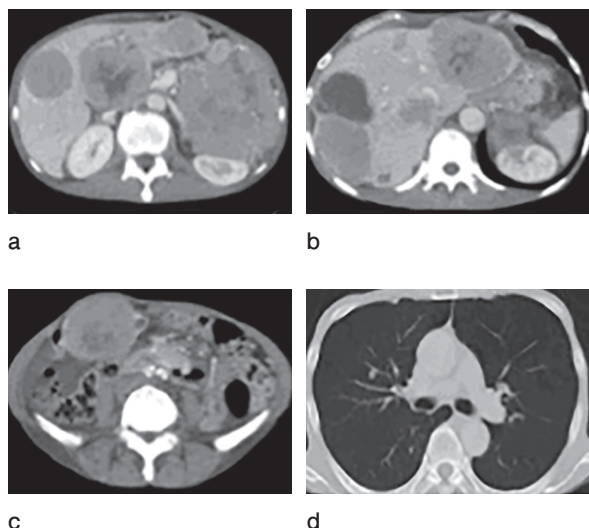


図 2 胸腹部造影 CT 所見

a. 巨大腫瘍が膵尾部を中心として周囲臓器と一塊となり左側腹部を占拠している。腫瘍の内部はやや高吸収であり、多血性腫瘍と考えられる。b. 肝の両葉に内部壊死を伴う不整腫瘍が多発している。c. 腹腔内には腹壁を圧排するほどの巨大な腫大したリンパ節と腹水を認める。d. 辺縁不整な結節性腫瘍が両肺野に多発している。

肝腫瘍生検の病理組織（図 3 カラーページ参照）：経皮的に肝右葉の腫瘍より針生検を施行した。HE 染色では、細胞境界の不明瞭な異型細胞が毛細血管に接して密に敷石状に増生する腫瘍を認めた。腫瘍細胞は小型で好酸性の細胞質を有し、核の腫大、濃染、大小不同を示していた。免疫組織化学染色では CD56, クロモグラニン A, シナプトフィジンがすべて陽性、かつ Ki-67 index が 60%であった。以上の結果から、本症例を非機能性膵神経内分泌癌と診断した。また、Ki-67 index >20% であり、当時の 2010 年 WHO 分類¹⁾では NEC に分類された。（改定された 2017 年 WHO 分類²⁾でも NEC と分類される。）

臨床経過

前述したとおり、本症例は非機能性膵神経内分泌癌と診断した。また画像所見からは他臓器に多発する遠隔転移を認めたことから、European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) の TNM 分類³⁾で Stage IV であり、外科的根治術は困難と判断した。全身化学療法の適応であり、最も推奨されているエトポシドとシスプラチンの併用療法（EP 療法）もしくは、イリノテカンとシスプラチンの併用療法（IP 療法）を計画した。しかし、それらの抗癌剤治療を患者自身が強く拒否したため、十分な説明と同意を得たうえで、2012 年 11 月から分子標的薬であるエベロリムス（mTOR 蛋白阻害薬）10mg/日を導入することとなった。

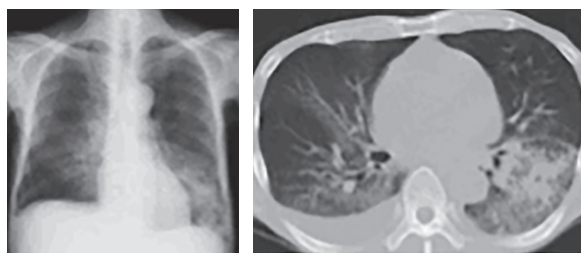


図 4 エベロリムス内服 day26 の胸部 Xray, 胸部 CT 所見

両下肺野に Xray では透過性低下を認め、CT では両下肺野（左優位）に浸潤影を認める。

内服投与 26 日目から 39℃ の発熱、咳嗽、呼吸苦が出現し、胸部 Xray, CT（図 4）で両側下肺野に浸潤影を認めた。広域抗菌薬と抗真菌薬の投与でも改善が得られず、各種培養も陰性であることからエベロリムスによる薬剤性間質性肺炎（grade 3）と診断した。エベロリムスを休薬し、ステロイド（mPSL 500mg/body）を 3 日間投与し、その後漸減していくと 10 日間で改善した。2013 年 2 月からエベロリムス 5 mg/日に減量して内服再開した。エベロリムスの継続投与により全身状態は改善し、2013 年 3 月初旬の造影 CT では腫瘍病変の縮小を認め（図 5）、エベロリムスによる腫瘍縮小効果と判断した。

その後、Partial Response (PR) を維持しながらエベロリムス 5 mg/日内服加療を継続していたが、2013 年 6 月初旬より発熱、咳嗽、倦怠感が出現し、薬剤性間質性肺炎（grade 3）の再発を認めた。エベロリムスを休薬し、ステロイドパルス療法により薬剤性間質性肺炎は改善したが、改善後も倦怠感と食欲不振などで全身状態の改善は得られず。その後のエベロリムスの再開は不可であった。2013 年 6 月下旬の造影 CT では転移性肝腫瘍が増大傾向を認め、骨転移が出現。腫瘍熱、胸腹水貯留により全身状態が増悪し、治療開始から 298 日目に永眠された。

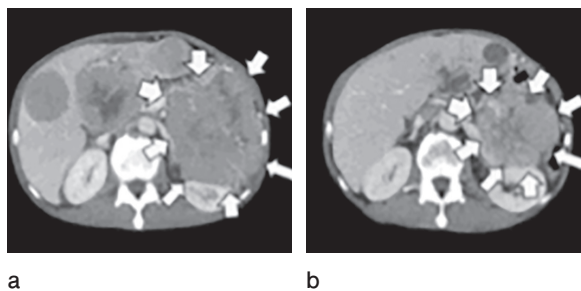


図 5 初診時 (a) とエベロリムス内服 day129 (b) の CT 所見

矢印は膵 NEC の主病変を示し、エベロリムスの治療による主病変の縮小が確認できる。

考 察

2010年のWHO分類において、内分泌系の性質と表現型を有する膵・消化管腫瘍を“Neuroendocrine Neoplasms (NEN)”と総称し、Ki67指数と核分裂像数により増殖能を判定し、高分化型のNET G1, G2と低分化型のNECに大別された。その後、WHO分類(2010年)ではKi67指数と核分裂像数が高くNECと分類された腫瘍のなかにも高分化型腫瘍が存在することが明らかとなり、改定されたWHO分類(2017年)では、Ki67指数が20%を超える腫瘍を組織学的分化度に基づいて、高分化型のNET G3と低分化型のNECに細分化することとなった。

増殖能の高さは予後の悪さに関連するためNECの予後は非常に悪く、低分化型神経内分泌癌の全生存率は5ヶ月と極めて不良であることが報告されている⁴⁾。Ki67指数が60%と高い増殖能を示し、高度に進行した本症例においても無治療であれば5ヶ月程度の生存期間であったと推察される。

進行性膵神経内分泌癌における根治治療としては外科的切除のみであるが、切除不能進行例に対する治療は、病理学的・臨床的に類似することから肺小細胞癌に準じたEP療法とIP療法が推奨されており、高い奏成功率が報告されている⁵⁾⁶⁾。しかし、膵神経内分泌癌は稀な疾患であるため、いまだエビデンスレベルの高い確立された治療方法は存在しない。さらにEP/IP療法は血球減少、消化器症状、脱毛などの有害事象も高頻度に出現するため、QOLに及ぼす影響も少なくない。本症例は白金ベースの抗癌剤治療に対して拒否されたため、分子標的薬であるエベロリムスを選択した。

一方、膵・消化管神経内分泌腫瘍に対して、ソマトスタチンアナログ⁷⁾や分子標的薬⁸⁾⁹⁾の有効性が次々と報告された。なかでもmTOR蛋白阻害薬であるエベロリムスを使用した第Ⅲ相比較試験(RADIANT-3試験)でNET G1, G2に対するエベロリムスの無増悪生存期間の延長と抗腫瘍効果が証明された。ただし、このトライアルにおいて低分化型と高悪性度の神経内分泌癌は対症患者には含まれておらず、膵神経内分泌癌に対するエベロリムスの有効性は明らかではない。そのため、膵神経内分泌癌に対する薬物療法としてはEP/IP療法が推奨されているのが現状である。

しかし、高悪性度の膵神経内分泌癌に対してエベロリムスの有効性も否定はできない。mTORはリン酸化されると、他のシグナルを賦活化し、腫瘍細胞の増殖を促すことが知られている。Shidaらは膵・消化管神経内分泌腫瘍の45%にリン酸化mTORの発現が認められ、その発現は特に膵神経内分泌癌(大細胞型)において顕著であったと報告している¹⁰⁾。よって膵神経内分泌腫瘍の一定数でmTORが発現しており、高悪性度の膵神経内分泌癌にもmTORが強発現している可能性が示唆される。またGilabertらは膵神経内分泌癌で全身化学療法を拒否した1症例に対してエベロリムスを第一選択薬とし投与し、その安全性と有効性を報告した¹¹⁾。向井らはKi-67が80-90%と増殖能が高い非機能性の膵神経内分泌癌に対しエベロリムスが奏功した1例を報告し¹²⁾、Panzutoらは、膵神経内分泌癌4例にエベロリムスを第一選択薬として使用し3例はエベロリムスの有効性を認めたと報告している¹³⁾。本症例もKi-67指数が60%と増殖能が高い膵神経内分泌癌症例であったが、エベロリムスの投与により腫瘍縮小効果を認めたことから、高悪性度の膵神経内分泌癌に対してもエベロリムスが有効である症例が存在することが示唆された。膵神経内分泌癌は、希少疾患であるため、今後の症例の蓄積と多施設での臨床研究により膵神経内分泌癌に対する薬物療法が確立されることを期待する。

結 語

多発転移を伴う膵神経内分泌癌に対して、エベロリムスを使用し、腫瘍縮小と6ヵ月間の腫瘍安定化と良好なQOL、および10ヵ月の生存期間が得られた1例を経験したので報告した。膵神経内分泌癌のなかにはエベロリムスが有効な症例もあることが示唆されるため、今後の症例集積とその検討が必要と考えられる。

本論文内容に関連する著者の利益相反はない。

文 献

- 1) Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al. 4th edition. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Lyon: IARC Press, 2010.
- 2) Osamura RY, Kloppel G, Rosai J. 4th Edition. WHO Classification of Tumours of Endocrine Orfans. Eds. Lyon: IARC Press 2017.

- 3) Rindi G, Kloppel G, Alhman H, et al. TNM staging of foregut (euro) endocrine tumors: a consensus proposal including agrading system. *Virchows Arch* 2006 ; 449 : 395-401.
- 4) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al. One hundred years after "carcinoid": epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35825 cases in the United States. *J Clin Oncol* 2008 ; 26 : 3063-3072.
- 5) Moertel CG, Kvols LK, O'Connell MJ, et al. Treatment of neuroendocrine carcinomas with combine etoposide and cisplatin. Evidence of major therapeutic activity in the anaplastic variants of these neoplasms. *Cancer* 1991 ; 68 : 227-232.
- 6) Mitry E, Baudin E, Ducreux M, et al. Treatment of Poorly differentiated neuroendocrine tumors with etoposide and cisplatin. *Br J Cancer* 1999 ; 81 : 1351-1355.
- 7) Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, et al: Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy : a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010 ; 28 : 69-76.
- 8) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al. Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 514-523.
- 9) Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2011 ; 364 : 501-513.
- 10) Shida T, Kishimoto T, Furuya M, et al. Expression of an active mammalian target of rapamycin (mTOR) in gastoroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010 ; 65 : 889-893.
- 11) Gilibert M, Rho YS, Kavan P. Targeted Therapies Provide Treatment Options for Poorly Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas. *Oncology* 2017 ; 92 : 170-172.
- 12) 向井洋介, 武田 裕, 中平 伸ほか. エベロリムスが奏功した膵原発非機能性神経内分泌癌の 1 例. *癌と化学療法* 2013 ; 12 : 1887-1889.
- 13) Francesco P, Maria R, Francesco S, et al. Everolimus in Pancreatic Neuroendocrine Carcinomas G3. *Pancreas* 2017 ; 46 : 302-305.

カラー図

陶山 遥介 ほか pp.25-29 エベロリムスが有効であった膵 NEC の 1 例

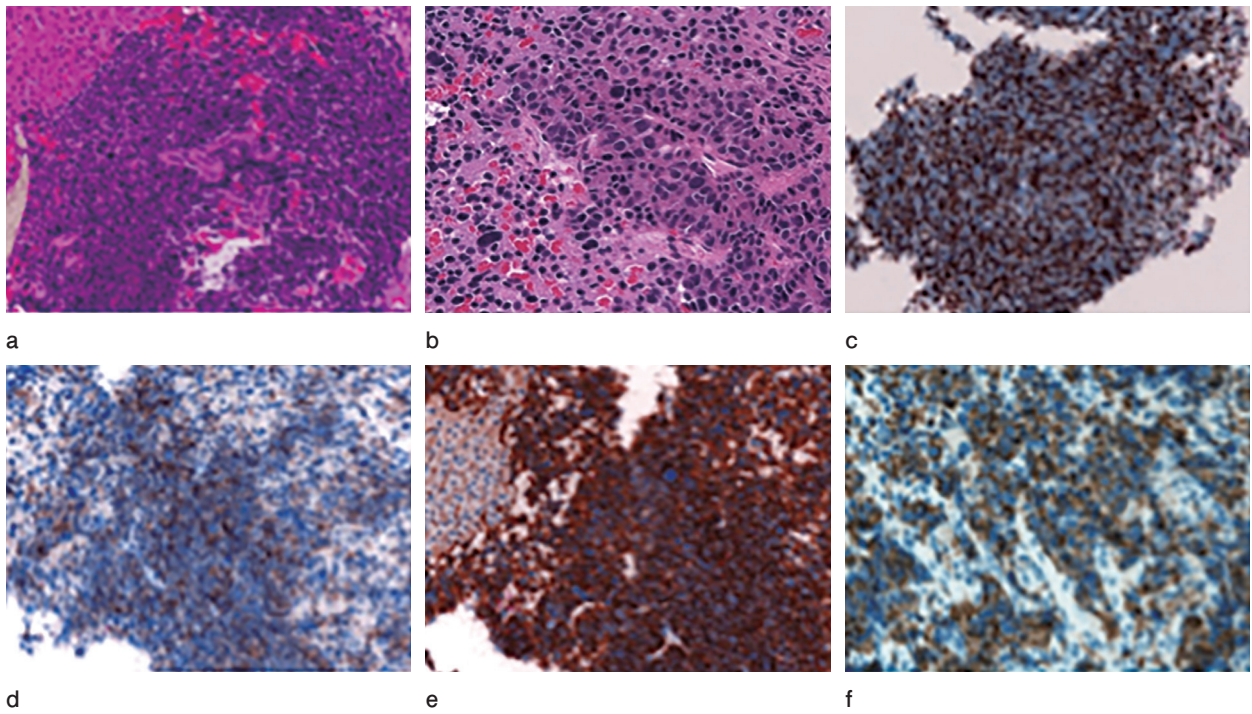


図 3 肝腫瘍生検の病理組織所見および免疫組織化学染色所見

HE 染色では細胞境界の不明瞭な異型細胞がシート状に増殖しており、一部ではロゼット構造を形成していた。細胞は好酸性の狭い細胞質と大小不同を示す濃染核を有していた。CD56, クロモグラニン A, シナプトフィジンはいずれも陽性所見を示した。MIB1 染色による Ki-67 標識率は 60% であった。a: HE 染色 (弱拡大), b: HE 染色 (強拡大), c: MIB1 染色, d: CD56 染色, e: クロモグラニン A 染色, f: シナプトフィジン染色。

池村 高明 ほか pp.30-35 EHEC 関連溶血性尿毒症症候群の 2 症例

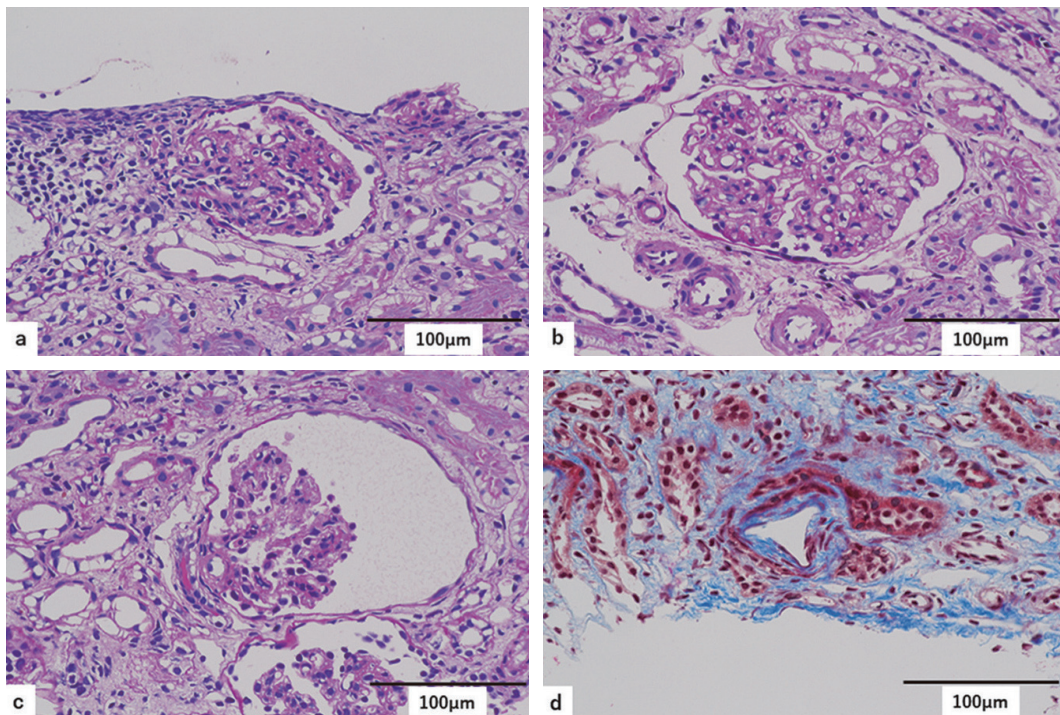


図 4 腎生検組織像

a) 糸球体の分節性硬化像。糸球体外の炎症細胞の浸潤を認める。(PAS 染色) b) 糸球体にメサンギウム融解を認める。(PAS 染色) c) 糸球体の退縮を認める。(PAS 染色) d) 血管内膜の線維性肥厚を認める。(Masson 染色)



図 1 入院時皮膚所見
右足底部に米粒大までの淡い livedo 状の紫斑をびまん性に認める。

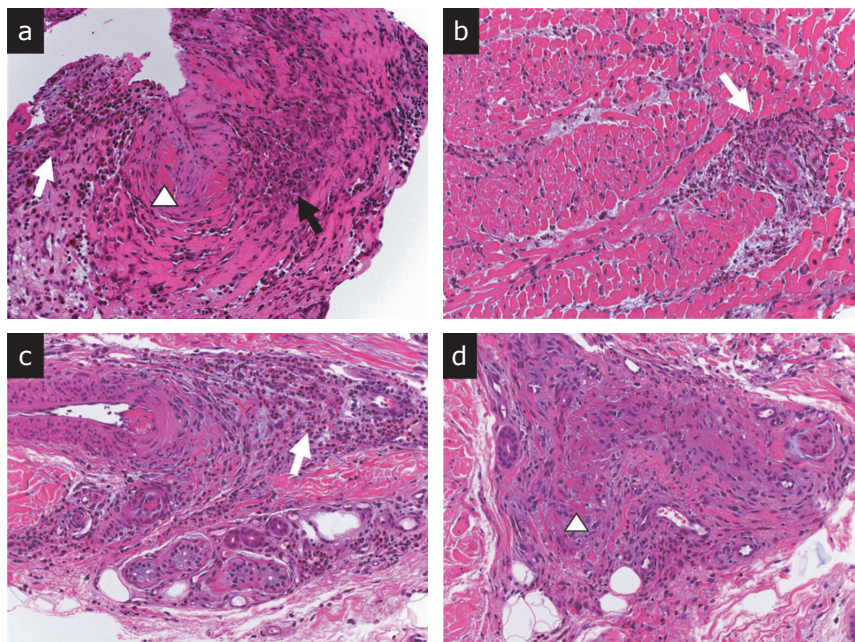


図 4 心筋、皮膚病理所見 (第 2 病日)
a, b: 心筋生検 (心内膜, 心筋 H.E.染色×100) 心内膜に好酸球浸潤 (白矢印), フィブリノイド壊死 (△), 肉芽腫性反応 (黒矢印) を伴う血管炎を認める. 心筋内にも好酸球の浸潤を認め (白矢印), 一部で血管炎を認める. c, d: 皮膚生検 (右足底 H.E.染色×100) 好酸球浸潤 (白矢印) を認め, 真皮深層の 80 μm 前後の血管にフィブリノイド壊死 (△) を一部伴う血管炎を認める.

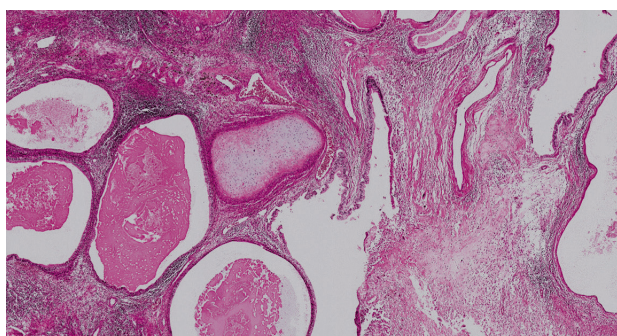


図 3a H. E 染色
成熟奇形腫

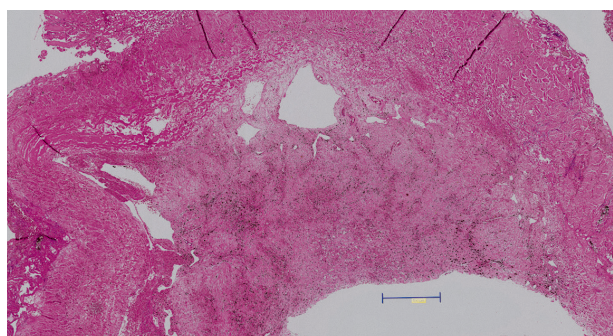


図 3b H. E 染色
下大静脈は器質化した血栓で満たされており, viable な腫瘍は認めなかった.