

直腸カルチノイド局所切除後10年の肝転移に対し集学的治療を行った1例

平井一郎, 手塚康二, 渡邊利広, 菅原秀一郎, 岡崎慎史, 高橋良輔, 安次富裕哉, 木村 理

山形大学医学部外科学第一 (消化器・乳腺甲状腺・一般外科学) 講座
(平成29年11月2日受理)

抄 録

【背景】 直腸カルチノイドの発育速度はゆっくりであるが、1 cm以上の大きさになるとリンパ節転移、肝転移のリスクが高まり、決して予後良好な疾患とは言えない。今回、直腸カルチノイドの初回手術後10年経過して肝転移を来した症例に対し、肝切除を行った。その後さらに17年間にわたり手術、動注化学療法、分子標的薬、オクトレオチド、ペプチド受容体放射性核種療法などさまざまな治療を施行したまれな症例を経験したので報告する。

【症例】 37歳の女性。10年前に他院で直腸カルチノイドに対し経肛門的切除を受けている。肝右葉の巨大な嚢胞性腫瘍に対し、右葉切除を行ったところ直腸カルチノイドの肝転移であった。その4年後に再度肝転移が出現し再肝切除、異時性直腸カルチノイドに対し低位前方切除術を施行した。

残肝の肝転移が再び発生したため、肝動脈塞栓術、インターフェロン α 、オクトレオチド投与、ストレプトゾシン肝動注、テガフル・ウラシル、S-1化学療法、エベロリムス、スニチニブ分子標的薬、カペシタビン+テモゾロミド化学療法を行った。骨転移に対しては緩和照射を行った。

残肝転移巣が増大し、門脈臍部を圧排して全身状態不良となり、車いす移動しかできなくなったため、スイス バーゼル大学で ^{90}Y , ^{177}Lu のペプチド受容体放射性核種療法 (Peptide receptor radionuclide therapy; PRRT) を行った。PRRTで肝転移は縮小し、全身状態の改善が得られた。しかし多発性肺転移、胸膜播種出現し、直腸局所切除から27年の経過で永眠された。

【結論】 直腸カルチノイドで手術歴がある症例では、長期間経てからの肝転移や局所再発もあり得ることを念頭に置く必要がある。

直腸カルチノイドの肝転移に対して、手術、オクトレオチド、分子標的薬、化学療法、ペプチド受容体放射線核種療法などさまざまな治療を行って進行を抑えることが予後延長のために重要である。

キーワード：直腸カルチノイド、肝切除、ストレプトゾシン、分子標的薬、ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT)

【緒 言】

大腸・直腸領域では内分泌細胞腫瘍はカルチノイド腫瘍と内分泌細胞癌に分類されている¹⁾。カルチノイド腫瘍はWHO分類ではneuroendocrine tumor (NET G1, G2) に該当する²⁾。大腸・直腸カルチノイドは比較的予後良好とされていたが、転移を伴うカルチノイドは通常の大腸・直腸癌と予後は同等と報告されている³⁾。肝転移を肝切除しても術後に肝転移の再発率が94%とも報告され⁴⁾、治療に難渋する。

今回、直腸カルチノイドの初回手術後10年経過して

肝転移を来した症例に対し、肝切除を行った。その後さらに17年間にわたり化学療法、分子標的薬、オクトレオチド、ペプチド受容体放射性核種療法などさまざまな治療を施行したまれな症例を経験したので報告する。

【症 例】

37歳の女性。10年前に他院で直腸カルチノイドに対し経肛門的切除を受けているが、詳細は不明であった。近医の超音波検査で肝右葉に嚢胞性病変を認められ当科紹介となった。CTでは肝右葉に18×16cmの嚢胞性



図1. 初回肝切除時のCT画像

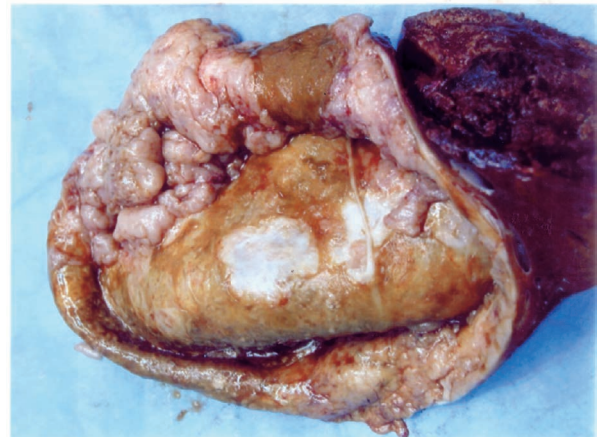


図2. 肝右葉切除標本の剖面像。嚢胞内に突出する壁在結節を認めた。

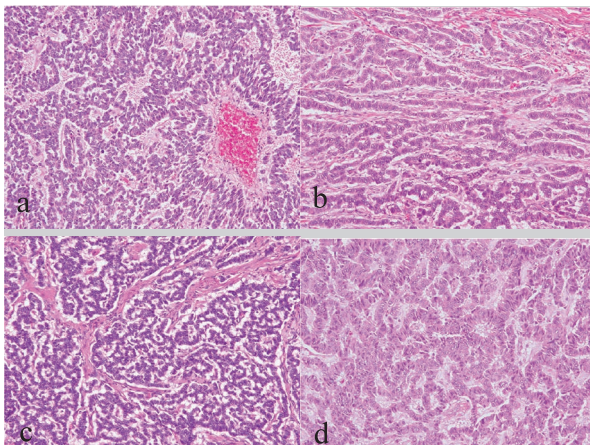


図3. 病理組織学的所見 (×200)

図3a. 肝右葉切除 (X年7月)

図3b. 2回目の肝切除 (X+4年1月)

図3c. 低位前方切除術 (X+4年11月)

図3d. 残肝S2の部分切除術 (X+5年8月)

病変を認めた (図1)。嚢胞性病変の壁内に突出する隆起を認めたため、術前診断は肝嚢胞腺癌として、肝右葉切除術を行った (X年7月)。切除重量は2,202gであった (図2)。病理学的にはクロモグラニン、NSE陽性であり、WHO 2010分類のneuroendocrine tumor (NET G2) であり、既往例から直腸カルチノイドの肝転移と考えられた (図3 a)。

根治的に切除できたと考えられ、外来経過観察していたが、CT, MRIで残存する左葉に肝転移が認められた。初回肝切除から3年6ヵ月後 (X+4年1月) に2回目の肝切除を行った。組織学的にはneuroendocrine tumor (NET G2) であった (図3 b)。下部消化管内視鏡検査で直腸にカルチノイドの再発を認めたため低位前方切除術を行った (X+4年11月)。組織学的にNET G1であった (図3 c)。周囲リ

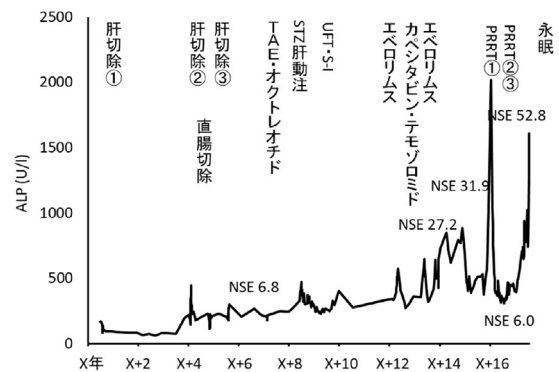


図4. 血清ALP値の推移と臨床経過のグラフ

NSE, 神経特異エノラーゼ。基準値16.3以下 (ng/mL)

ンパ節転移を1個認めた。1 cm程度の肝転移を5ヵ所切除した。その後、外来検査で再び肝転移が見つかり、初回肝切除より5年後 (X+5年8月) に残肝S2の部分切除術を行った。組織学的にNET G1であった (図3 d)。

初回肝切除より6年経過したところ肝転移が8個出現し、患者の希望もあり肝切除でなく、リビオドール、ゼルフォーム、シスプラチン、アドリマイシンによる肝動脈塞栓術を行った (X+7年2月)。また同時期よりオクトレオチドlong-acting release (LAR) の投与も開始した。この時期から肝移植の治療手段もすすめたが、肝移植を希望しなかった。倫理委員会に新しい治療法の同意を得てインターフェロンα (ペガシス180μ) とオクトレオチドの併用を行った (X+7年12月～) (図4)。膣頭部周囲に転移と考えられる腫

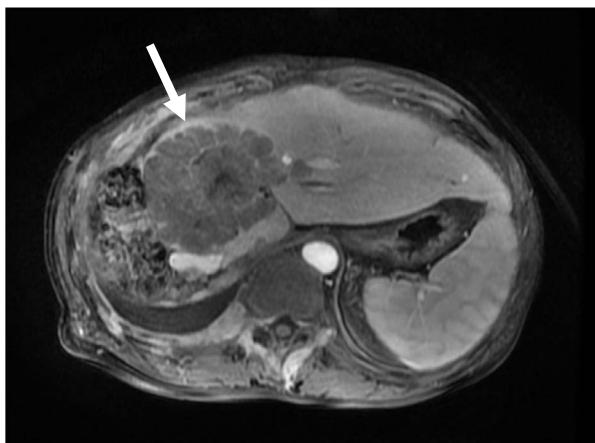


図5. ペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) 直前のプリモビストMRI画像。肝転移巣 (白矢印) が門脈臍部を圧迫している。

大したリンパ節を認めた。肝転移が増大してくるため動注ポートを増設し (X + 8年6月)、当時本邦になかったストレプトゾシンを輸入して0.5g、5日間投与を4クール行い、その後はストレプトゾシン1gを毎週動注した。動注により、肝転移は著明に縮小したが、骨転移が出現した。

骨転移出現と動注ポート閉塞のため、テガフル・ウラシルの服用を開始した (X + 9年2月)。さらにS-1 100mgの2週投与1週休薬に変更した (X + 9年5月～)。しばらく肝転移は縮小したままであったが、再度増大傾向となりエベロリムス分子標的薬を投与した (X + 12年2月～)。口内炎と糖尿病の副作用が出現した。カペシタビン2,400mg、2週投与とテモゾロミド240mg、5日投与、14日間休薬による治療を開始した (X + 12年5月～)。スミチニブ分子標的薬37.5mgで開始した (X + 13年3月～) が、血小板減少傾向あり、右大腿部の動注ポート抜去部の血腫出現したため中止した。カペシタビン、テモゾロミド10クール終了後はオキサリプラチン150mg、カペシタビン1,500mgの2週投与1週休薬を行った (X + 13年6月～)。再びエベロリムスに変更した (X + 13年11月～)。血小板が13,000 μ lまで低下し、血小板輸血を要した。右肋骨転移に対して緩和照射30Gyを行った (X + 14年4月～)。

多発性肝転移の増大あり、自力で歩行できず、車いすでの移動状態となった。プリモビストMRIで門脈臍部が圧排されてきた (図5)。ALPが最大で2020 U/l、 γ GTP 723 U/lと上昇した (図4)。

ペプチド受容体放射性核種療法 (Preceptor radionuclide therapy; PRRT) しか治療手段がないと

考え、横浜市立大学の腫瘍内科に相談した。オクトレオチドの投与を中止した。車いす移動、寝るのも苦痛な状態で、下肢の浮腫強く、麻薬で疼痛を取り、息も絶え絶えの状態であったが、飛行機によってスイスへ向かった。 ^{68}Ga -1,4,7,10-tetraazacyclododecane-N,N',N'',N'''-tetraacetic acid-D Phe1-Tyr3-Octreotide (DOTATOC) シンチグラフィーで肝転移に集積を認めた (図6 a) (X + 16年1月)。1回目のPRRTは ^{177}Lu ルテシウム 150mCiで行われた。治療後は毎週、血小板、クレアチニン、腎糸球体濾過率 (GFR)、総ビリルビン、トランスアミナーゼの測定をバーゼル大学より指示された。クレアチニン 0.76mg/dl、GFR 61.9ml/分/1.73m²で正常からやや低下、AST 23U/l、ALT 15U/lであった。

1回のPRRTで下肢の浮腫がとれ、食欲が出てきた。また肋骨転移の疼痛も改善され、使用麻薬量も減少し、自力歩行が可能となった。神経特異エノラーゼ (NSE 基準値10ng/ml以下) はX + 7年には6.8 ng/mlから漸増した。PRRT前後でNSE値は31.9ng/mlから6.0ng/mlへ低下した (図4)。PRRTから1年2ヵ月後にNSE値は52.8ng/mlへ再上昇した。3ヵ月後に2回目のPRRTのために渡欧した (X + 16年4月)。2回目は90Y イットリウム 80mCiで行われたが、血小板が2.1万/ μ lまで低下し、外来で15単位、10単位の血小板輸血を2日行った。3回目は ^{177}Lu ルテシウム 100mCiで行われた (X + 16年7月)。DOTATOCスキャンでは肝転移の縮小を認めた (図6 b)。ALP 398U/l、 γ GTP 30U/lまでの減少が得られた (図4)。また、PRRTののち、体重も増え亡くなる約1ヵ月前まで患者のQOLは向上した。患者も実感を述べていた。転移は縮小したが、肺転移、胸膜播種が出現してきた (図7) (X + 17年2月)。再びスミチニブ37.5mgで投与した (X + 17年3月～)。両下肢の紫斑および全身状態悪化のため入院した (X + 17年4月～)。胸水除去、骨転移への緩和照射、モルヒネによる疼痛コントロールなど行った。中心静脈ポートを増設し、在宅点滴で退院を準備していたが、呼吸状態の悪化あり、胸膜播種、多発性肺および肝転移、骨転移のため永眠された (X + 17年8月)。

【考 察】

【直腸カルチノイドとは】

本邦の直腸カルチノイドは全消化管内分泌腫瘍の約56%を占め、欧米より著明に多い⁵⁾。直腸カルチノイドは腹膜翻転部から歯状線までの下部直腸 (Rb) が

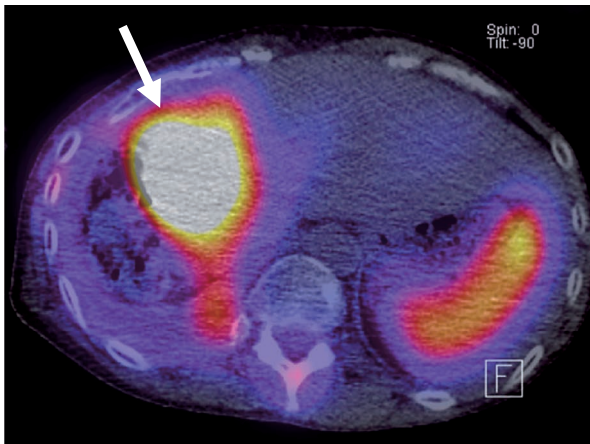


図6a. 2回目のPRRT開始直前のDOTATOC PET-CT画像。残肝のS4に大きな肝転移巣を認めた(白矢印)。椎骨左縁の染まりは肋骨転移巣。

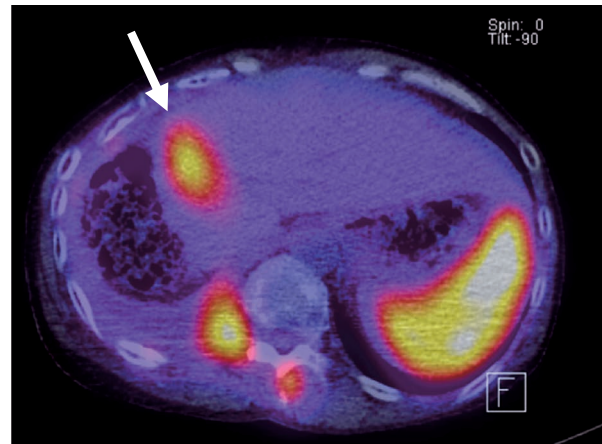


図6b. 3回目のPRRT開始直前のDOTATOC PET-CT画像。肝転移巣の縮小を認めた(白矢印)。

9割を超える⁶⁾。直腸カルチノイドのリスク因子としてコレステロール値、フェリチン、メタボリック症候群、癌の家族歴が考えられている⁷⁾。

直腸カルチノイドの転移先はリンパ節と肝臓がほとんどである⁸⁾。直腸カルチノイドは腫瘍径が1cmを超えるとリンパ節転移が32.4%、2cm以上では56.7%と胃十二指腸内分泌腫瘍よりも高頻度になる⁹⁾。直腸カルチノイドの5年生存率は88.3%と良好であるが、遠隔転移を伴うと32.2%と不良である¹⁰⁾。

直腸カルチノイドが多発した報告があり、16個、18個多発していた報告がある¹¹⁾。本症例では初回手術から10年後に肝転移、14年後に直腸にカルチノイドの再発で低位前方手術を行った。直腸カルチノイドは多発することもあり、初回術式が直腸局所切除時は残存直腸のフォローアップが必要である。

【直腸カルチノイドの術式】

ガイドラインでは腫瘍径1cm以上ではリンパ節郭清を伴う直腸切除術が推奨されている¹²⁾。欧州神経内分泌腫瘍学会(ENETS)の治療アルゴリズムでは1cm未満で粘膜下層(T1)までは内視鏡的切除、固有筋層(T2)以上の深達度では局所切除が進められている¹³⁾。1~2cmのグレード1, 2(G1, G2)で粘膜下層までは局所切除、固有筋層以上には低位前方切除となっている。2cm以上や1~2cmのグレード3(G3)では低位前方切除術を行い、遠隔転移を有する症例では化学療法やイレウス、出血例では姑息手術を行う。

内視鏡切除標本で脈管侵襲陽性、NET G2, NECの場合は追加切除を行う¹⁴⁾。本症例は他院で初回の経肛

門的切除を受けており、原発巣の大きさや核分裂数などの病理学的所見は不明である。文献的には直径13mmでG1の直腸カルチノイドに対し低位前方切除およびリンパ節郭清を行ったが、18ヵ月後に肺転移を来した報告もある¹⁵⁾。

【肝転移の治療法】

肝転移の治療法にはさまざまあるが、内分泌腫瘍は一般的に発育速度がゆっくりであるため切除可能であれば肝切除を行うのが一般的である¹⁶⁾。ただし内分泌腫瘍の肝転移を肝切除しても、5年以内に94%再発するという報告もある⁴⁾。肝転移肝切除後の5年生存率は63%、10年生存率は40%と報告されている¹⁷⁾。よって肝動脈塞栓術、全身化学療法、分子標的薬、オクトレオチド、PRRTなどさまざまな選択肢がある¹⁸⁾。どの治療法が一番優れているかというエビデンスはなく、いろいろな方法で治療していくことが重要であると考えられる。

直腸カルチノイドに対し低位前方切除術の術後24年目に肝転移を認めた報告がある¹⁹⁾。本症例も初回手術後10年目に肝右葉に巨大な嚢胞性の転移を認めた。よって直腸カルチノイドの手術既往例では長期間後の肝転移もありうることを念頭に入れておく必要がある。

【ペプチド受容体放射性核種療法(Peptide receptor radionuclide therapy; PRRT)】

ペプチド受容体放射線核種療法(PRRT)は腫瘍表面のペプチドに対し、ラジオアイソトープを投与して腫瘍壊死効果を図る治療法である²⁰⁾。比較的強い抗腫瘍効果を有する β 線⁹⁰Y-DOTA, Tyr³ octreotide

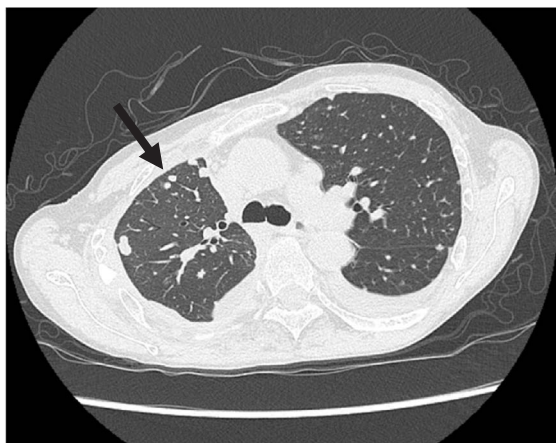


図7. 胸部CTで多発性肺転移および胸膜播種を認めた(黒矢印)。

(⁹⁰Y-DOTATOC)は大きな肝転移に有用とされ、奏効率はPR 50%、SD 50%と報告されている²¹⁾。¹⁷⁷Lu-DOTA, try³ octreotate (DOTA-TATE)は中エネルギーのβ線と低エネルギーのγ線を放出する²²⁾。小型で多発の肝転移に良い適応とされ、奏効率は30~50%である²⁰⁾。⁹⁰Y-DOTA-TATEと¹⁷⁷LuDOTA-TATEによるPRRTでは遠隔転移を有する内分泌腫瘍の42.3%に奏効し、平均24ヵ月以上の無増悪生存期間を延長した報告がある²³⁾。また重篤な副作用はなく、26例中3例で軽度の好中球減少、4例で血小板減少があったが腎機能障害はなかった²³⁾。スイスに渡欧するには全身状態は極めて不良であったが、患者はPRRTを受ければきっと良くなると信じており、このままでは命がなくなると感じており、ぎりぎりの状態での渡欧となった。

本症例は3回渡欧してPRRTを受けて、全身状態の改善と肝転移の縮小が得られた。PRRT後1年7ヵ月で永眠されたが、1年3ヵ月は自宅で暮らせ、1年7ヵ月生存できたためPRRTは有用であったと考えている。本邦でもPRRTの治験が開始され、近い将来、本邦で本治療が受けられるようになる予定である。

【結 論】

直腸カルチノイドの手術歴がある症例では、長期間経てからの肝転移や局所再発もある得ることを念頭に置く必要がある。

直腸カルチノイドの肝転移に対して、手術、オクトレオチド、分子標的薬、化学療法、ペプチド受容体放射線核種療法などさまざまな治療を行って進行を抑えることが予後延長のために重要である。

【謝 辞】

PRRTをスイス バーゼル大学で行う道筋をつけてくださった横浜市立大学 臨床腫瘍科の小林規俊先生に深謝いたします。病理所見についてご指導いただきました山形大学医学部 病理診断学講座 大江倫太郎先生に深謝いたします。

【参考文献】

1. 大腸癌取扱い規約 第8版. 大腸癌研究会編: 東京, 金原出版, 2013
2. Bosman, FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND: WHO Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition. IARC, Lyon, 2010
3. Konishi T, Watanabe T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Nagawa H, et al.: Prognosis and risk factors of metastasis in colorectal carcinoids: results of a nationwide registry over 15 years. Gut 2007; 56: 863-868
4. Mayo SC, de Jong MC, Pulitano C, Clary BM, Reddy SK, Gamblin TC, et al.: Surgical management of hepatic neuroendocrine tumor metastasis: results from an international multi-institutional analysis. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 3129-3136
5. Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, et al.: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol. 2010; 45: 234-243
6. 小嶋基寛, 池田公治, 棚山尚紀, 河野眞吾, 合志健一, 斎藤典男ほか: 大腸内分泌細胞腫瘍のアンケート調査結果. 第80回大腸癌研究会アンケートを中心に. 胃と腸 2017; 52: 454-460
7. Pyo JH, Hong SN, Min BH, Lee JH, Chang DK, Rhee PL, et al.: Evaluation of the risk factors associated with rectal neuroendocrine tumors: a big data analysis study from a health screening center. J Gastroenterol 2016; 51: 1112-1121
8. Soga J: Carcinoids of the rectum: an evaluation of 1271 reported cases. Surg Today 1997; 27: 112-119
9. Soga J: Early-stage carcinoids of the gastrointestinal tract: an analysis of 1914 reported cases. Cancer 2005; 103: 1587-1595
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M: A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. Cancer. 2003 ;15: 97: 934-959
11. 石井正嗣, 田中慶太郎, 山本誠士, 近藤圭策, 江頭由太郎, 芥川寛ほか: 16個および18個の多発病変を認めた直腸カルチノイドの2例. 日臨外会誌 2016; 77: 1187-

1191

12. 日本神経内分泌腫瘍研究会 (JNETS) 膵・消化管神経内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会編: 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診療ガイドライン. 2015, 金原出版, 東京
13. Ramage JK, De Herder WW, Delle Fave G, Ferolla P, Ferone D, Ito T, et al: ENETS consensus guidelines update for colorectal neuroendocrine neoplasms. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 139-143
14. 木村理, 手塚康二, 平井一郎: 神経内分泌腫瘍のUPDATE. 消化器神経内分泌腫瘍の外科的治療. 日消誌 2010; 107: 380-391
15. 千葉晶子, 斎藤彰一, 高松学, 上野雅資, 田顔夫佑樹, 井出大資ほか: 直腸NET G1の転移例. 胃と腸 2017; 52: 469-476
16. Kimura W, Tezuka K, Hirai I: Surgical management of pancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Today* 2011; 41: 1332-1343
17. Saxena A1, Chua TC, Sarkar A, Chu F, Liauw W, Zhao J, et al: Progression and survival results after radical hepatic metastasectomy of indolent advanced neuroendocrine neoplasms (NENs) supports an aggressive surgical approach. *Surgery*. 2011; 149: 209-

220

18. 木村理, 渡邊利広, 平井一郎: 膵・消化管内分泌腫瘍の診療の考え方. 膵・消化管内分泌腫瘍のガイドライン. 内分泌甲状腺外会誌 2014; 31: 274-278
19. 近藤宏佳, 岡本光順, 小山勇, 合川公康, 岡田克也, 永田耕治: 低位前方切除後24年目に肝転移を認めた直腸カルチノイドの1例. 日臨外会誌 2015; 76: 2263-2267
20. 小林規俊, 徳久元彦, 後藤歩, 高野祥子, 前田槿, 中島淳ほか: 切除不能膵内分泌腫瘍に対するペプチド受容体放射線核種療法. 胆と膵 2015; 36: 561-568
21. Otte A, Mueller-Brand J, Dellas S, Nitzsche EU, Herrmann R, Maecke HR: Yttrium-90-labelled somatostatin-analogue for cancer treatment. *Lancet* 1998; 351: 417-418
22. 小林規俊, 高野祥子, 金田朋洋, 井上登美夫, 市川靖史: Midgut NETに対するPRRTのエビデンスと日本における臨床導入. 腫瘍内科 2017; 19: 285-290
23. Seregni E, Maccauro M, Chiesa C, Mariani L, Pascali C, Mazzaferro V, et al: Treatment with tandem [⁹⁰Y]DOTA-TATE and [¹⁷⁷Lu]DOTA-TATE of neuroendocrine tumors refractory to conventional therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 223-230

A case of liver metastases from rectal carcinoid 10-years after initial surgery, treated with multidisciplinary treatment

**Ichiro Hirai, Koji Tezuka, Toshihiro Watanabe, Shuichiro Sugawara,
Shinji Okazaki, Ryosuke Takahashi, Yuya Ashitomi, Wataru Kimura**

First Department of Surgery, Yamagata University Graduate School of Medical Science

ABSTRACT

Background: Though rectal carcinoid is slow growing tumor, the risk of lymph node and liver metastasis increase more than 1cm in diameter. We performed hepatectomy for liver metastasis 10-years after initial surgery. We report multidisciplinary treatments for liver metastases from rectal carcinoid.

Case report: Thirty-seven years old woman had been operated trans-anal local resection 10 years ago at another hospital. Right hepatic lobectomy was done for a giant cystic tumor. Histopathological diagnosis revealed liver metastasis from rectal carcinoid. Four years later, repeated hepatectomy was performed for recurrent liver metastasis and low anterior resection for recurrence of rectal carcinoid.

Multidisciplinary treatment, such as surgery, intra-arterial chemotherapy, molecular targeted drugs, and octreotide therapy were done for liver metastasis. Radiation therapy also performed for bone metastases.

Umbilical portion of the left lobe was compressed and general condition became worsened. The patient was treated with peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) using ⁹⁰Y and ¹⁷⁷Lu at Basel university Switzerland. Liver metastasis was reduced and general condition was improved. However, she was died of multiple lung metastases and pleuritis carcinomatosa 27 years after initial surgery.

Conclusions: Clinician should be kept in mind that liver metastasis or local recurrence of rectal carcinoma might occur even after long time period after initial surgery. It is important that multidisciplinary treatment, such as surgery, chemotherapy, molecular targeted drugs, octreotide therapy and PRRT can provide longer survival for liver metastasis from rectal carcinoid.

Key words: Rectal carcinoid, Hepatectomy, Streptozocin, Molecular targeted drug, Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)