

臨床病理検討会報告

BRAF 遺伝子変異陽性を伴った結腸癌多発転移の一例

臨床担当：田原 就 (研修医)・畑中 一映 (消化器内科)
 病理担当：下山 則彦 (病理診断科)

A case of metastatic colorectal cancer with BRAF gene mutation

Shu TAHARA, Kazuteru HATANAKA, Norihiko SHIMOYAMA

Key Words : colorectal cancer

I. 臨床経過および検査所見

【症 例】 50歳代男性

【現病歴】

X-2年9月に視野狭窄の自覚があり近医の脳神経外科病院を受診した。頭部MRI検査を施行し、4ヶ所、最大腫瘍経約4cmの脳腫瘍を認め、症候性右後頭葉腫瘍の診断となった。同院において脳腫瘍摘出術を施行したところ病理組織学的検査で組織型がadenocarcinomaであり、転移性脳腫瘍の診断となった。原発巣精査目的に当院消化器内科へ紹介受診となった。

X-2年10月に下部消化管内視鏡検査を行ったところ上行結腸に全周性の3型腫瘍を認め、病理組織検査においてGroup 5の診断となったため原発巣と考えられた。同時期に施行した胸腹部造影CT検査では肝・肺に多発転移腫瘍像を認めた。同病変は下部消化管内視鏡検査での通過障害、消化管造影検査においてapple core sign陽性の全周性の狭窄を認めたため、原発巣を切除する方針となり同月に腹腔鏡下右半結腸切除術を施行し、病理学的所見としてtub2 pT3N3H3M1 pStageIVの診断となった。

X-2年11月から術後化学療法としてCAPOXの投与を開始した。X-1年3月Bevacizumab (Bmab)を追加し、X-1年8月までに計CAPOX 14サイクル+Bmab 8サイクル施行した。

X-1年9月に腫瘍マーカーの上昇があり、造影CT検査したところ肝腫瘍の増大傾向を認めた。二次治療へ変更の方針としS-1+IRI (IRIS)+Bmabの投与を開始した。また、この際臨床試験 (Scrum Japan GI screen) に登録し癌遺伝子診断実施したところ **BRAF** V600E 変異ありとの結果だった。RAS 変異は認めなかった。

その後IRIS+Bmab 9サイクルまで施行したが、X

年5月8日に脱力感の自覚があり、外来での血液検査で高アンモニア血症175 μ g/dlを認めたため入院管理とし、アミノレバンの投与を連日施行した。X年5月22日肝アシアロシンチグラフィにて重度の肝予備能低下を認めた。化学療法継続による肝機能障害の可能性が考えられたため、X年5月26日IRIS+Bmabによる治療を終了し、3次治療としてPanitumumabを開始した。その後症状が改善したため退院し、7月までに計4サイクルを投与した。

X年7月10日に腹部膨満の症状があり、腹部造影CT検査において広範な腸管気腫および後腹膜気腫を認めたため、入院加療が必要と判断し当院消化器内科入院となった。

【既往歴】

高血圧、高尿酸血症

【生活歴】

飲酒；20-57歳まで毎日 焼酎2合

喫煙；20-57歳まで 25本/日

家族歴；特記すべき事項なし

【来院時身体所見】

貧血なし、黄疸なし、チアノーゼなし、パチ状指なし、頸静脈拡張なし、浮腫なし

【来院時検査結果】

[血算]		[生化学]			
WBC	11100 / μ l	TP	5.8 g/dl	CK	41 U/l
RBC	385 $\times 10^3$ / μ l	Alb	2.5 g/dl	Na	139 mEq/l
Hb	14.0 g/dl	T-Bil	1.7 mg/dl	K	3.8 mEq/l
Plt	6.7 $\times 10^3$ / μ l	AST	21 IU/l	Cl	105 mEq/l
[凝固]		ALT	31 IU/l	Ca	8.5 mg/dl
PT	14.7 sec	LDH	213 IU/l	BS	225 mg/dl
PT%	68.5 %	γ -GTP	69 IU/l	CRP	0.64 mg/dl
PT-INR	1.20	ALP	386 IU/l	A/G	0.76
Fib	205 mg/dl	AMY	17 U/l		
D-dimer	3.2 μ g/ml	BUN	10.4 mg/dl		
[腫瘍マーカー]		Cr	0.40 mg/dl		
CEA	2.0 ng/ml	eGFR	164.8 ml/min/1.73m ²		
CA19-9	214 ng/ml	UA	3.7 mg/dl		

(連絡先) 〒041-8680 函館市港町1-10-1

市立函館病院 研修担当 酒井 好幸

受付日：2018年12月30日 受理日：2019年3月26日

【画像所見】

〈頭部 MRI 検査, X-2年9月, 図1〉

右頭頂葉や右側頭葉後部の皮質下や左中心溝の皮質下に13~17mmの増強効果を示す腫瘤あり, 周囲に軽度の浮腫を伴っており, 転移性脳腫瘍の所見.

〈下部消化管内視鏡検査, X-2年10月〉

上行結腸に3型腫瘍を認め, 同部位にてスコープの通過障害があった(図2).

〈99mTc-GSA 肝アシアロシンチグラフィ, X年5月〉
HH15 0.891と著明な高値を示し, LHL15 0.579と著明に低下しており, 重度の肝予備能の低下を認める. 肝容積; 905ml.

〈造影CT, X年7月, 図3〉

肝の腫瘍著変なし. 腸管壁, 下行結腸背側の後腹膜にガスを認めた. 臍レベルの腹壁直下の不整形軟部陰影あり. 腹膜の肥厚あり. 腹水貯留あり.

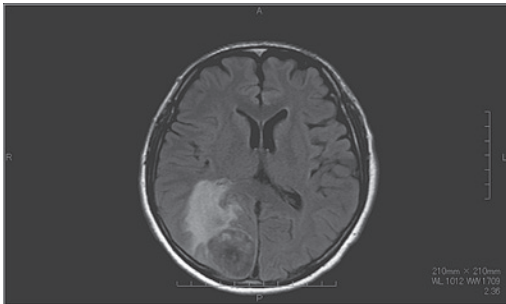


図1 頭部MRI; 左皮質下に腫瘤像と浮腫を認める

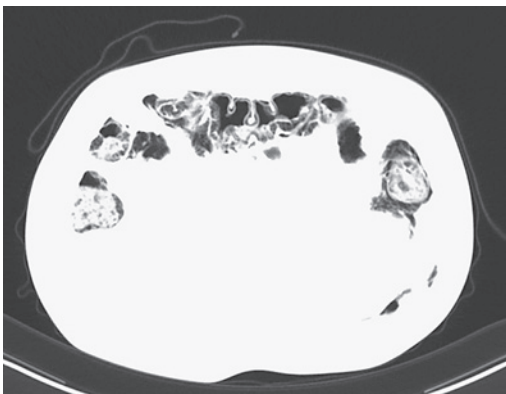
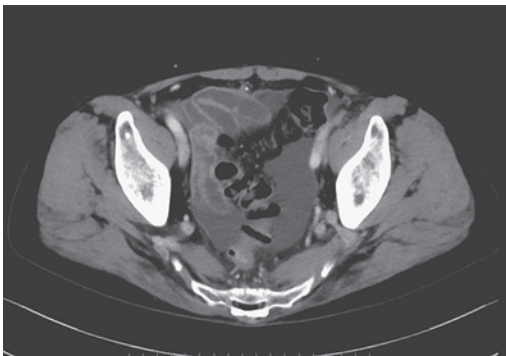


図3 造影CT; 腸管気腫および浮腫を認める

【治療方針】

腸管気腫に対して保存的加療として絶食・補液管理とした. 化学療法や腫瘍進展との直接の因果関係は明らかではないため, 全身状態の悪化が認められなければ化学療法は継続の方針とした. Child-Pugh B (9点), 肝障害程度Cであった.

【経過】

第1病日 腸管気腫に対して保存的加療として絶食・補液管理とした. 臍周囲の発赤, 腫脹を認め転移病変を疑ったため, 臍部皮膚から生検を施行し, 病理所見はadenocarcinoma metastasisだった. 第9病日CT検査を行ったところ腸管気腫が改善していたが, 後腹膜気腫は増悪していた.

第14病日 持続性の腹部の疼痛を認めたため, 緩和ケアチームの介入を開始した.

第17病日 Panitumumab を5コース目として投与した.

第27病日 傾眠傾向や見当識障害が出現した. 腹部造影CT検査を行ったところ腹水増加および, 腹膜肥厚の所見を認めた.

第28病日 腹水穿刺を施行し, 2000mlの排液を得た. 同検体に対し細胞診検査を行ったところClass Vの所見であった.

第30病日 補正Ca 11mg/dlと高Ca血症を認めエルシトニン10単位の1日1回投与を開始した.

第35病日 150ml/dayと乏尿を認め, 発語がなくなる等, 意識状態が更に悪化した.

第37病日 SpO₂低下傾向を認めたため酸素投与量を徐々に増加させたが反応性は不良であり, 徐々に血圧および脈拍が低下した. 午前6時52分に死亡確認された.

II. 病理解剖により明らかにしたい点

直接の死因は何か

肝障害の原因は何か

病巣の範囲はどの程度か

腸管・後腹膜気腫の原因は何か, 広がりはどの程度か

III. 病理解剖所見

【所見】

身長 168cm, 体重 55.9kg. 死後硬直なし. 死斑なし. 瞳孔散大 (6 mm) 左右同大. 眼球結膜黄疸(+). 臍部右側に6×4 cmの皮膚転移. 頭部~背部~臀部に広範囲の皮疹有り. 薬疹を疑う. 体表部リンパ節触知せず. 腹部脂肪厚 30mm. 胸部 9 mm. 腹水黄色透明 700ml. 左胸水赤色調混濁 800ml. 右胸水少量. 屍血量 300ml. 心嚢液は少量. 心臓 305g. 肺左 300g, 肺右 410g. 両

側転移巣あり。

腹腔内に腹膜白色結節多数。肝臓 750g。肝表面に1.1cm 径の腫瘤が露出している。組織では壊死腫瘤であったが転移巣と思われた(図4, 5, 6, 7, 8)。脾臓 110g, 10×7×2 cm。慢性膵炎が著明で脂肪壊死も認められた。腎臓は著変なし。副腎左 12.5g, 副腎右 12.5g。副腎転位あり。辜丸左 11.5g, 辜丸右 13.2g。胸腺 48g, 甲状腺 6.7g。いずれも萎縮性。腸管気腫は肉眼的にも組織上も不明瞭。組織的に転移巣は低分化腺癌で多形性が著明。肝実質は脂肪変性著明。赤色調の部分は鬱血と肝細胞の脱落がある。一元的に説明しにくい所見ではあるが、薬疹もあり、薬剤性の可能性も否定できない所見である。

以上、癌死であるが、肝不全と膵炎が最終的な死因に関与した可能性があると思われる。

【病理解剖学的最終診断】

主病変：上行結腸癌術後：局所再発なし

転移：両肺，肝，膵，膵内胆管壁，両副腎，臍部皮膚，腸間膜，大網，腹壁，ダグラス窩

リンパ節：腸間膜，肝門部，膵周囲

胸水右 800ml+腹水 700ml

脂肪肝+帯状肝細胞脱落+肝鬱血 750g

黄疸

慢性膵炎+膵周囲脂肪壊死(急性壊死性膵炎)

IV. 臨床病理検討会における討議内容のまとめ

●肝障害の原因は何か

肝臓の病理組織像では肝実質の脂肪変性の他に、腹側を中心にびまん性の赤色病変を認めており、組織学的に鬱血と肝細胞の脱落を認めていた。

肝障害の原因としては転移性肝腫瘍や貯留腹水による脈管の圧排による肝うっ血も考えられるが、X年5月に肝障害の増悪および肝性脳症の発症を契機に入院となり撮影された腹部造影CT検査では、肝腫瘍は縮小し新規病変も認められなかったため、臨床経過と病理所見を合わせるとIRIS+Bmabによる薬剤性肝障害となった可能性も否定できない。

●病巣進展の範囲はどの程度か

剖検の結果、肝表面に1.1cmの壊死性腫瘤を認め転移巣と考えられた他、肺転移、膵頭部胆管壁腺癌や腸間膜転移、臍部皮膚転移など、全身臓器への転移を認めた。

●腸管・後腹膜気腫の原因はなにか、広がりほどの程度か

病理学的には、肉眼的にも組織的にも腸管気腫像は明らかではなかった。

入院時の腹部造影CT検査では上行結腸～下行結腸の壁内ガス像が目立ち、また結腸内の便貯留が認められることから便秘による内圧上昇で腸管気腫を来した可能性が考えられた。

●直接の死因はなにか

病理学的に肝の著明な線維化を認め、臨床的にも血小板の減少、著明な腹水の増加等を認め肝不全の状態にあり、意識障害や全身状態悪化に関与したと考えられる。

また組織学的に慢性膵炎像が著明で脂肪壊死も認められたことから、膵炎による全身炎症が死因に関与した可能性も考えられた。

V. 症例のまとめと考察

転移性脳腫瘍による脳神経症状を契機に発覚した上行結腸癌に対し、原発巣切除、各種化学療法を行なった経過の最中に*BRAF* V600Eの変異陽性と判明した一例を経験した。

大腸癌ガイドライン2016年版¹⁾によると、遠隔転移巣の切除が不可能だが原発巣切除が可能な大腸癌に対しての治療に関しては、閉塞や出血など他の療法では制御困難な原発巣による症状があり過大侵襲とならない切除であれば、原発巣を切除して早期に全身化学療法を行なうことを推奨している。

本症例の経過としては、原発巣に対して腹腔鏡下右半結腸切除術を行なった後、術後1ヶ月時より化学療法としてCAPOX、その後Bmabを追加しての投与を行った。術後約11ヶ月時にPD判定となったため2次治療としてIRIS+Bmabへ、術後約19ヶ月時に化学療法の影響を疑う肝機能障害が出現したため3次治療としてPanitumumabへそれぞれ変更とした。術後21ヶ月時に肝不全が原因と思われる全身状態の悪化があり逝去となった。

欧米のデータによると、*BRAF* V600E 遺伝子変異は切除不能大腸癌患者の約10%に認められ、これらの変異を有する症例は化学療法の有効性が乏しく予後が極めて不良なことが報告されている²⁾。

本邦における*BRAF* 遺伝子変異を伴うStageIV大腸癌の報告では、診断時から生存期間の中央値は2.5ヶ月と極めて悪性度の高い傾向を認めた³⁾。

BRAF 遺伝子変異を伴う大腸癌はその他の大腸癌に比べると圧倒的に予後不良であるが、より強力な化学療法を行なうことにより予後延長が可能であることも報告されている⁴⁾。先行した報告に比較して診断後19ヶ月と長期の生命予後となっており、また剖検時の肝腫瘍が壊死像を呈していたことから、化学療法が予後改善に寄与した可能性が考えられた。

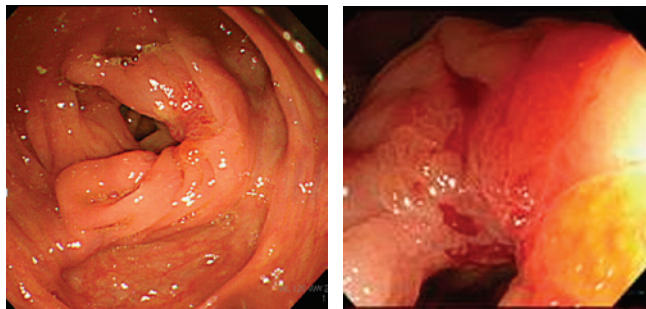


図2 内視鏡像；
上行結腸部にⅢ型病変あり狭窄を認めた

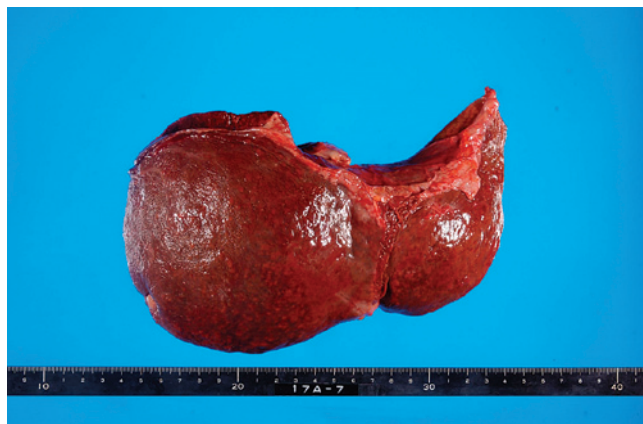


図4 肝臓 750g.
肝表面に1.1cm 径の腫瘤が露出している

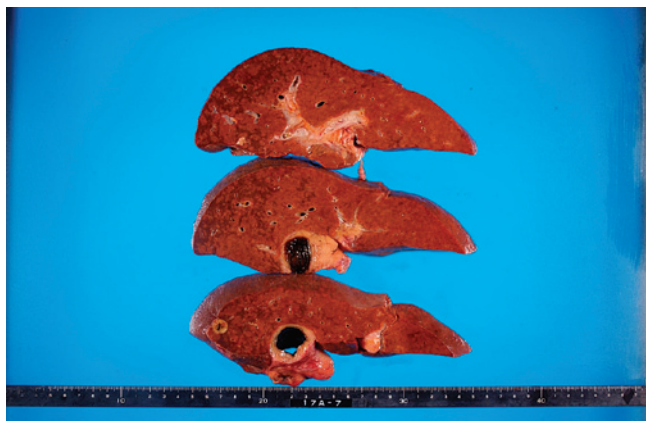


図5 肝臓剖面像
腹側を中心にびまん性の赤色病変を認める

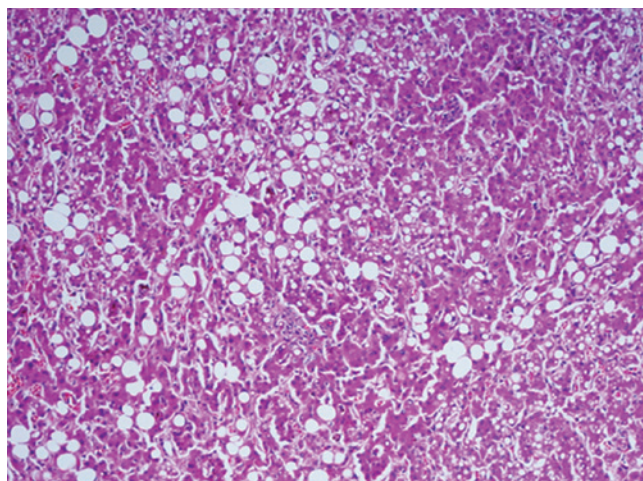


図6 肝臓組織像 (HE 染色×20)
脂肪変性が著明

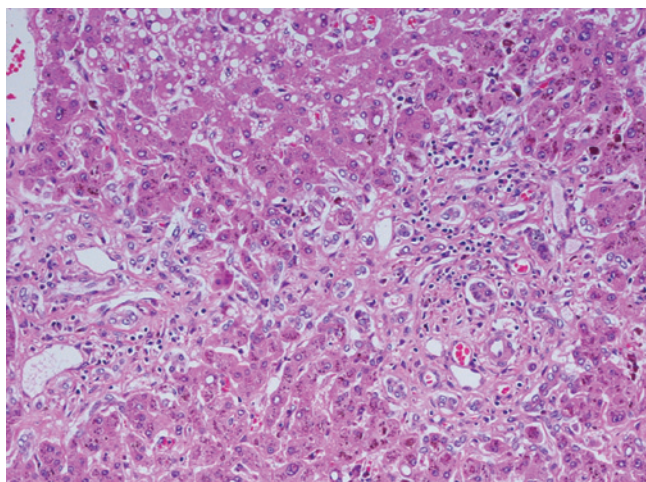


図7 肝臓組織像 (HE 染色×20)
鬱血と肝細胞の脱落を認める

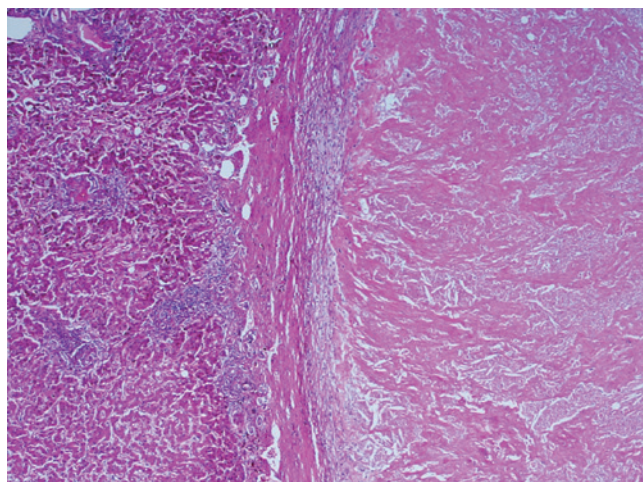


図8 肝臓組織像 (HE 染色×20)
腫瘍部分の壊死を認める

また、今回は化学療法として IRIS+Bmab の投与期間中に肝性脳症を合併した肝機能障害がみられた。化学療法中の急性の肝機能障害の原因としては、薬剤の直接作用による肝機能障害、ウイルス性肝炎などの肝臓の原疾患の増悪、原疾患の肝機能障害により薬剤の排泄遅延がおきたための血中濃度の上昇等が考えられる。

結腸癌肝転移症例に対してイリノテカンを投与した症例の病理像では非アルコール性脂肪肝炎 (nonalcoholic steatohepatitis ; NASH) が特徴的とされており、化学療法試行回数に応じて NASH や類洞拡張の発生が多くなるとされている^{5,6)}。本症例でも脂肪変性著明であり、イリノテカン投与による肝障害の経過として、十分合致する経過であると考えられた。

また、他の肝障害の可能性としてウイルス感染の再活性化の可能性も考えられた。化学療法での治療中に再活性化する B 型肝炎が報告されており⁷⁾、HBs 抗原陽性だけでなく HBs 抗原陰性の既感染例においても再活性化例を認めており、厚生労働省研究班により作成された B 型肝炎対策のガイドラインに基づいて、抗癌剤治療の開始前には肝炎ウイルスのスクリーニングを行なうこととされている。今回の症例では化学療法施行前に HBs 抗原、HBc 抗体の測定を行われているが共に陰性であり、肝障害の原因が B 型肝炎ウイルスの再活性化であった可能性は低いと考えられた。

以上、*BRAF* V600E 変異陽性の患者に対し、原発巣切除、化学療法を施行し、加療中に化学療法による副作用と思われる肝障害が出現した症例を経験した。今後 *BRAF* 遺伝子変異測定が保険償還にて可能になれば、

TRIBE 試験で良好な結果が示された FOLFOXIRI+ Bevacizumab 療法が一次治療での選択肢となりうることも考えられ、今後同検査を含め癌遺伝子検査が患者最適の治療選択へ有効利用されることが望まれる。

【文 献】

- 1) 大腸癌研究会, 大腸癌治療ガイドライン 2016年版.
- 2) Venderbosch S, et al. Mismatch repair status and *BRAF* mutation status in metastatic colorectal cancer patients : a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20 : 5322-5330.
- 3) 稲田涼, 永坂岳司, 竹原清人, 他. 予後不良な経過をたどった *BRAF* 遺伝子変異を伴う Stage IV 大腸癌の一例. *岡山医学会誌*. 2013 ; 125 : 47-50.
- 4) Tol J, et al. *BRAF* mutation in metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009 ; 361 : 98-99.
- 5) Fernandez FG, et al. Effect of steatohepatitis associated with irinotecan or oxaliplatin pretreatment on resectability of hepatic colorectal metastases. *J Am Coll Surg*. 2005 ; 200 : 845-853.
- 6) 工藤大輔, 大橋大成, 赤坂治枝, 他. 大腸癌肝転移切除症例における化学療法による肝障害度の病理組織学的検討. *日消外会誌*. 2010 ; 43 : 20-26.
- 7) Yeo W, et al. Diagnosis, prevention and management of hepatitis B virus reactivation during anticancer therapy. *Hepatology*. 2006 ; 43 : 209-220.