

**FIGURE 5.** Change of the nomogram point. The changing rate of nomogram of 18 operated cases. It shows the initial nomogram point in the left, and the final follow-up nomogram point is shown in the right side. The solid line in the patients indicates cancer, a broken line indicates adenoma. The changing rate of the 12 adenoma cases was  $37.6\% \pm 41.2\%$  (0%–98%), whereas the changing rate of the 6 carcinoma cases were  $36.2\% \pm 32.7\%$  (0%–92.3%). There was no significant difference ( $P = 0.939$ ) between the 2 groups.

nomograms to improve the probability of accurate cancer prediction and develop more appropriate management strategies. Thus, we recommend the use of both ERP cytology and our nomogram for the follow-up of IPMNs when the sizes of cysts or MPDs increase in the absence of detectable MNs.

Here, we described the ability of our nomogram to predict IPMN malignancy and showed that it can play a significant role in developing follow-up strategies. Our results indicated that an annual follow-up would be appropriate for scores of less than 35, indicating an extremely low risk of cancer developing within at least 3 years (NPV, 99.1%). Meanwhile, a 3- to 6-month close follow-up would be recommended for scores of 35 or higher, indicating a high potential for malignant transformation (87.5% from our data). The main strength of this nomogram used for follow-up is identifying patients who are at a very low risk of developing cancer and who would benefit from less frequent surveillance rather than trying to identify patients who are at intermediate or high risk of developing cancer.

Because of the retrospective nature of our study design, we plan to prospectively validate the applicability of our model to designing management strategies for IPMN lesions.

In conclusion, we can consider our nomogram as a valid model to predict malignancy in patients with IPMN and our findings can suggest that the follow-up schedule for patients at high and low risk for cancer progression should be every 3 to 6 months and 12 months, respectively.

## REFERENCES

- Ohashi K, Murakami Y, Maruyama M. Four cases of mucous secreting pancreatic cancer. *Prog Diag Endosc.* 1982;20:348–351.
- Tanaka M, Chari S, Adsay V, et al. International consensus guidelines for management of intraductal papillary mucinous neoplasms and mucinous cystic neoplasms of the pancreas. *Pancreatol.* 2006;6:17–32.
- Tanaka M, Fernandez-del Castillo C, Adsay V, et al. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol.* 2012;12:183–197.
- Akita H, Takeda Y, Hoshino H, et al. Mural nodule in branch duct-type intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas is a marker of malignant transformation and indication for surgery. *Am J Surg.* 2011;202:214–219.
- Kobayashi G, Fujita N, Noda Y, et al. Mode of progression of intraductal papillary-mucinous tumor of the pancreas: analysis of patients with follow-up by EUS. *J Gastroenterol.* 2005;40:744–751.
- Maguchi H, Tanno S, Mizuno N, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: a multicenter study in Japan. *Pancreas.* 2011;40:364–370.
- Uehara H, Ishikawa O, Katayama K, et al. Size of mural nodule as an indicator of surgery for branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas during follow-up. *J Gastroenterol.* 2011;46:657–663.
- Karakiewicz PI, Benayoun S, Kattan MW, et al. Development and validation of a nomogram predicting the outcome of prostate biopsy based on patient age, digital rectal examination and serum prostate specific antigen. *J Urol.* 2005;173:1930–1934.
- Kattan MW, Gönen M, Jarnagin WR, et al. A nomogram for predicting disease-specific survival after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. *Ann Surg.* 2008;247:282–287.
- Kattan MW, Marasco J. What is a real nomogram? *Semin Oncol.* 2010;37:23–26.
- Stephenson AJ, Scardino PT, Eastham JA, et al. Postoperative nomogram predicting the 10-year probability of prostate cancer recurrence after radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2005;23:7005–7012.
- Weiser MR, Landmann RG, Kattan MW, et al. Individualized prediction of colon cancer recurrence using a nomogram. *J Clin Oncol.* 2008;26:380–385.
- Shimizu Y, Kanemitsu Y, Sano T, et al. A nomogram for predicting the probability of carcinoma in patients with intraductal papillary-mucinous neoplasm. *World J Surg.* 2010;34:2932–2938.
- Longnecker DS, Adler G, Hruban RH. Intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds. *World Health Organization Classification of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of the Digestive System.* Lyon, France: IARC Press; 2000:237–241.
- Genevay M, Mino-Kenudson M, Yaeger K, et al. Cytology adds value to imaging studies for risk assessment of malignancy in pancreatic mucinous cysts. *Ann Surg.* 2011;254:977–983.
- Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:1429–1434.
- Sugiyama M, Izumisato Y, Abe N, et al. Predictive factors for malignancy in intraductal papillary-mucinous tumours of the pancreas. *Br J Surg.* 2003;90:1244–1249.

18. Uehara H, Nakaizumi A, Lishi H, et al. Cytologic examination of pancreatic juice for differential diagnosis of benign and malignant mucin-producing tumors of the pancreas. *Cancer*. 1994;74:826–833.
19. Sadakari Y, Ienaga J, Kobayashi K, et al. Cyst size indicates malignant transformation in branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas without mural nodules. *Pancreas*. 2010;39:232–236.
20. Tanno S, Nakano Y, Nishikawa T, et al. Natural history of branch duct intraductal papillary-mucinous neoplasms of the pancreas without mural nodules: long-term follow-up results. *Gut*. 2008;57:339–343.
21. Uehara H, Nakaizumi A, Ishikawa O, et al. Development of ductal carcinoma of the pancreas during follow-up of branch duct intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas. *Gut*. 2008;57:1561–1565.
22. Yamaguchi K, Kanemitsu S, Hatori T, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma derived from IPMN and pancreatic ductal adenocarcinoma concomitant with IPMN. *Pancreas*. 2011;40:571–580.
23. Michaels PJ, Brachtel EF, Bounds BC, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm of the pancreas: cytologic features predict histologic grade. *Cancer*. 2006;108:163–173.
24. Yamaguchi K, Nakamura M, Shirahane K, et al. Pancreatic juice cytology in IPMN of the pancreas. *Pancreatol*. 2005;5:416–421.

## 症例報告

# エベロリムスによる間質性肺炎を惹起するも再開継続できている 膵神経内分泌腫瘍の1例

吉澤 尚彦 脇岡 範 水野 伸 匡  
原 和生 今岡 大<sup>1)</sup> 田近 正 洋  
田中 努 石原 誠 丹羽 康 正<sup>2)</sup>  
山雄 健次<sup>1)</sup>

要旨：60歳代女性。膵腫大を指摘され紹介。EUS-FNAにて膵神経内分泌腫瘍（G2）と診断。門脈浸潤が著明で切除困難と判断。S-1を7カ月服用後、エベロリムスが承認されたため10mgにて開始した。4カ月目に咳嗽、発熱が出現。間質性肺炎と診断。アフィニール<sup>®</sup>適正使用ガイドのGrade 2と判断し、休薬およびステロイド30mg/日を開始。症状は速やかに改善し、ステロイドを中止後、エベロリムスを再開し10mgを服用して治療継続中である。

索引用語：膵神経内分泌腫瘍、間質性肺炎、エベロリムス

### はじめに

膵神経内分泌腫瘍（pancreatic neuroendocrine tumor；pNET）は、膵および十二指腸の構成細胞を起源とする神経内分泌腫瘍で、腫瘍から分泌されたホルモンにより臨床症状を引き起こすか否かによって、機能性、非機能性に大別される。比較的まれな腫瘍とされており、本邦における疫学調査では2005年の1年間のpNETの受療者数は約2845人、人口10万人あたりの有病患者数は約2.23人と推定されている<sup>1)2)</sup>。また日本膵臓学会による膵癌登録報告2007では、2004年のpNETの膵腫瘍に占める割合は3.2%であるが、徐々にその患者数は増加してきている<sup>3)</sup>。治療の基本は切除であるが、切除不能、高分化型pNETに対する化学療法としては、海外においてはStreptozocin、ドキソルビシンやインターフェロンなどが用いられてきた。しかし、本邦では保険承認を

得られていないことから、通常型膵癌に準じてゲムシタビンやS-1が使用されてきたが、効果は十分なものではなかった。近年、pNETに対する分子標的薬が無作為化比較試験において有用性を示したことが報告され、2011年12月よりエベロリムスが、2012年8月よりスニチニブが適応承認された。今回、エベロリムスで間質性肺炎を惹起したがステロイド治療にて改善後再開が可能で、腫瘍縮小効果が得られているpNETの1例を経験したので、報告する。

### 1 症例

症例：60歳代、女性。

主訴：腹部違和感。

既往歴：2型糖尿病。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2010年3月転落事故にて他院へ救急搬送された。その際施行されたCT検査で偶然、

1) 愛知県がんセンター中央病院消化器内科

2) 愛知県がんセンター中央病院内視鏡部

Corresponding author：脇岡 範 (rizasusu@aichi-cc.jp)

Table 1. 初診時検査所見

血算	
WBC	4590 / $\mu$ l
RBC	$382 \times 10^4$ / $\mu$ l
Hb	11.9 g/dl
PLT	$8.2 \times 10^4$ / $\mu$ l
生化学検査	
TP	6.7 g/dl
Alb	3.9 g/dl
BUN	20 mg/dl
Cre	0.49 mg/dl
T-Bil	0.5 mg/dl
AST	18 IU/l
ALT	10 IU/l
ALP	239 IU/l
$\gamma$ -GTP	13 IU/l
LDH	227 IU/l
Amylase	60 IU/l
p-Amylase	18 IU/l
Lipase	26 U/l
Na	142 mmol/l
K	3.8 mmol/l
Cl	9 mmol/l
補正 Ca	9.3 mg/l
HbA1c	9.8 %
CRP	0.07 mg/dl
IgG	1012 mg/dl
IgA	242 mg/dl
IgM	109 mg/dl
IgG4	15 mg/dl
感染症	
HBs-Ag	陰性
HCV-Ab	陰性
腫瘍マーカー	
CEA	2.7 ng/ml
CA19-9	62.3 U/ml
DUPAN-2	25 U/ml
Elastase 1	80 ng/dl
内分泌検査	
Insulin	2.4 $\mu$ IU/ml
Gastrin	128 pg/ml

膵体尾部の腫大様所見および門脈閉塞、側副血行路の発達を指摘された。画像所見から自己免疫性膵炎と診断され、プレドニゾロン (Prednisolone :

PSL) 10mg の内服を開始した。画像上改善が得られないため、2011年2月にPSLは15mgに増量となった。しかし改善を認めず、腫瘍の可能性が疑われたため、同年3月開腹膵腫瘍生検が施行された。H.E染色で好塩基性の胞体を持った異型を有する腺房細胞の胞巣状増生を認め、一部腺管形成が見られたことから膵腺房細胞癌が疑われ、同年4月下旬当院を紹介受診した。

#### 1. 当院来院時検査成績

来院時血液検査 (Table 1) : 血小板減少、HbA1c 上昇を認めたが、腫瘍マーカーはCA19-9が軽度高値を示す他は正常範囲であった。IgG4も正常値であった。

#### 2. 来院後経過

造影CT検査 (Figure 1a) では、膵体尾部に動脈相で内部に不均一な造影効果のある腫瘍を認め、脾動脈および門脈への浸潤を認めた。超音波内視鏡検査 (endoscopic ultrasound ; EUS) (Figure 1b) では膵体尾部に径35mm大の内部不均一な低エコー腫瘍を認め、周囲のリンパ節と一塊となっており、門脈は腫瘍浸潤による狭小化を認め、著明な側副血行路の発達を認めた。前医のH.E染色では、腺房細胞癌の他、pNETも鑑別に挙がったため、その鑑別にchromogranin A, synaptophysinなどの免疫染色が必要であったため、主病巣から超音波内視鏡下穿刺吸引検査 (EUS-FNA) を行った (Figure 1c)。細胞診では核形不整、核小体腫大、配列の乱れ、大小不同を示す高度な異型細胞が緩い結合性を示し、組織診では腫大した類円形核と淡好酸性胞体を有する異型細胞が充実性・散在性に増生していた (Figure 2a)。免疫染色でchromogranin A, synaptophysinはともに陽性であった (Figure 2b, c)。Ki67指数は3%であった。また血清インスリン、ガストリンは正常値であり (Table 1)、グルカゴノーマ、VIPoma、ソマトスタチノーマを疑う臨床症状も認めなかった。以上よりpNET, cT4N1M0 (ENETS), G2 (WHO 2010分類)、非機能性と診断した。このため、前医で自己免疫性膵炎として投与されていたステロイドは漸減後に中止した。腫瘍は門脈本幹完全閉塞、著明な側副血行路

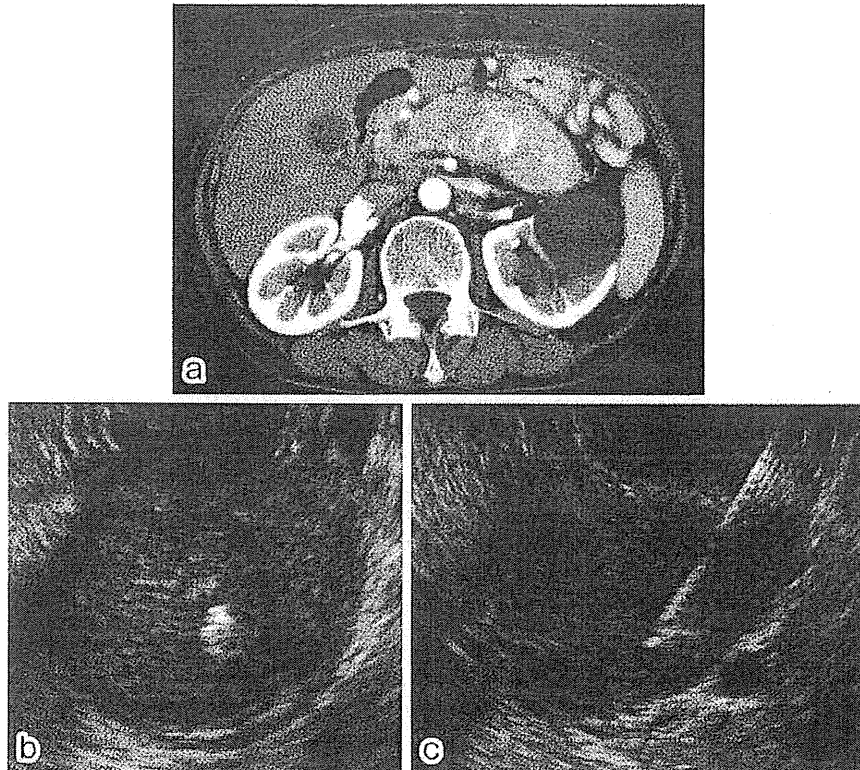


Figure 1. 初診時CT検査 (a), EUS (b) および EUS-FNA (c) a) 造影CT検査. 膵体尾部に、内部に不均一な造影効果のある腫瘍を認め、脾動脈および門脈への浸潤を認める. b) EUS. 膵体尾部に径35mm大の内部不均一な低エコー腫瘍を認める. c) 胃内より22G穿刺針にてEUS-FNAを施行した.

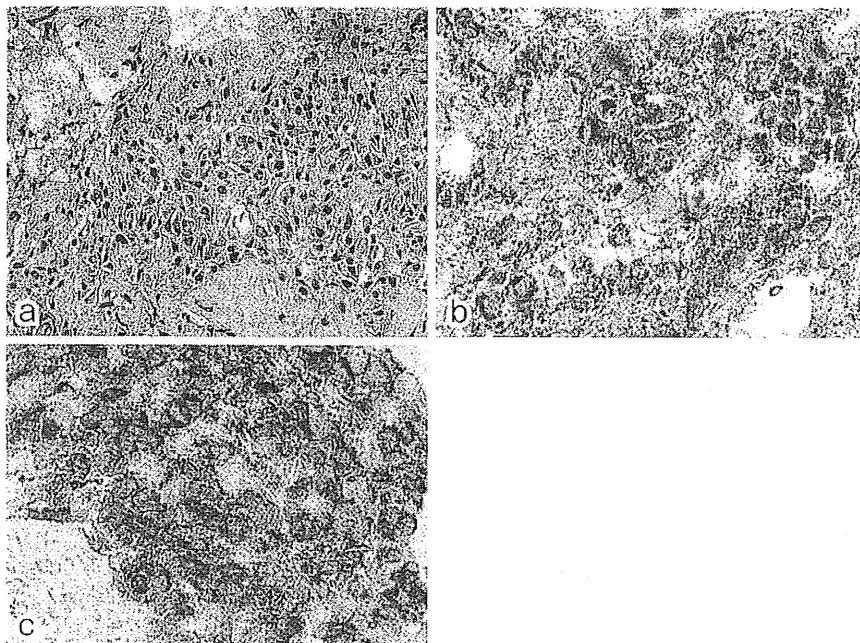


Figure 2. EUS-FNA検体の病理所見. H.E染色 (a) および chromogranin A染色 (b), synaptophysin染色 (c) a) H.E染色では腫大した類円形核と淡好酸性胞体を有する異型細胞が充実性・散在性に増生していた. b) Chromogranin A染色では陽性を示した. c) Synaptophysin染色では陽性を示した.

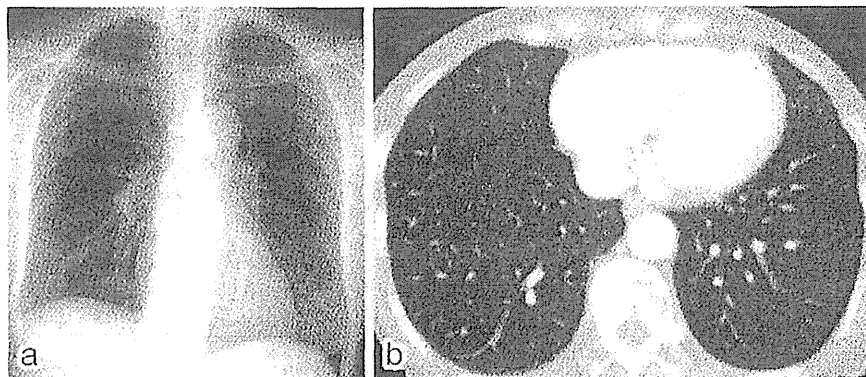


Figure 3. エベロリムス投与開始前の胸部X線写真および胸部CT検査：ともに異常を認めない。a) 胸部X線写真。b) 胸部CT検査。

を認めることから、局所進行ながらも切除不能と判断した。2011年6月より通常型肺癌に準じてS-1 100mgを開始した。SD (stable disease) 範囲内であったが、エベロリムスがpNETに対して保険適応となったことから、2012年1月エベロリムス10mgに変更した。なお、エベロリムス投与前のHbA1cは6.7%まで低下し、血小板も11.4万と回復していた。またエベロリムス投与前の胸部X線およびCTでは異常所見は認めなかった (Figure 3a, b)。エベロリムス開始直後より口内炎 (Grade 2)、血小板低下 (Grade 2) を認めていたが減量、休薬にて対応し、継続していた。2012年4月エベロリムス開始後16週目に咳嗽、発熱が出現したため、当科を受診され入院となった。

身体所見では体温38.2°Cで、右下肺野中心に吸気時にfine crackleを認めた。動脈血ガス分析ではroom airでPH 7.43, PaO<sub>2</sub> 79.6mmHg, PaCO<sub>2</sub> 36.5mmHg, SaO<sub>2</sub> 95.4%と軽度の低酸素血症を認め、胸部X線 (Figure 4a) では右肺底部を中心に索状・斑状影を認めた。胸部CTでは両葉に地図状の網状影を認めた (Figure 4b, c)。血液検査では、LDHは322U/l, CRPは3.9mg/dlとともに軽度上昇していた。β-Dグルカンは2.27pg/mlと正常、サイトメガロウイルス抗原および尿中レジオネラ抗原も陰性であり、喀痰培養からも細菌性肺炎を疑う所見はなかった。以上の所見からエベロリムスによる薬剤性肺障害と診断した。なおKL-6も319U/mlと上昇は認めなかった。

発熱、咳嗽を認めるもののSpO<sub>2</sub>はroom airで95%以上が保たれており、呼吸苦や呼吸困難感の自覚症状を認めなかった。これらの所見から酸素吸入は必要なく日常生活には支障がないレベルと判断し、アフィニトール®適正使用ガイドにおけるGrade 2に相当すると考えられた。エベロリムスを中止し、PSLを30mgより開始したところ、症状および胸部X線上肺炎像の改善を認め、PSLを3日ごとに20mg, 10mg, 5mgと漸減し、ステロイド開始後14日目に中止した。その後も症状の再燃を認めず、エベロリムス開始後20週目 (エベロリムス休薬より4週目) に胸部X線およびCT検査上の肺炎像はほぼ消失したことから (Figure 5a~c)、エベロリムスの投与を5mgから再開し、開始後24週目に10mgまで増量が可能であった。治療開始18カ月後のCT検査 (Figure 6) では、肺腫大は治療開始時と比較して短径では30%以上縮小を認め、PR (partial response) であり、現在も有害事象なく治療継続中である (Figure 7)。

## II 考 察

Mammalian target of rapamycin (mTOR) は、細胞の成長や増殖、代謝、および血管新生に関与する細胞内シグナル伝達に関与するタンパクキナーゼのひとつである。エベロリムスはrapamycinの誘導体で、mTORを選択的に阻害する<sup>4)~6)</sup>。mTOR阻害薬は免疫抑制薬の作用の他、mTOR活性阻害を介する腫瘍細胞増殖抑制および血管新生阻害の2つの作用機序を持つため、固形臓器移

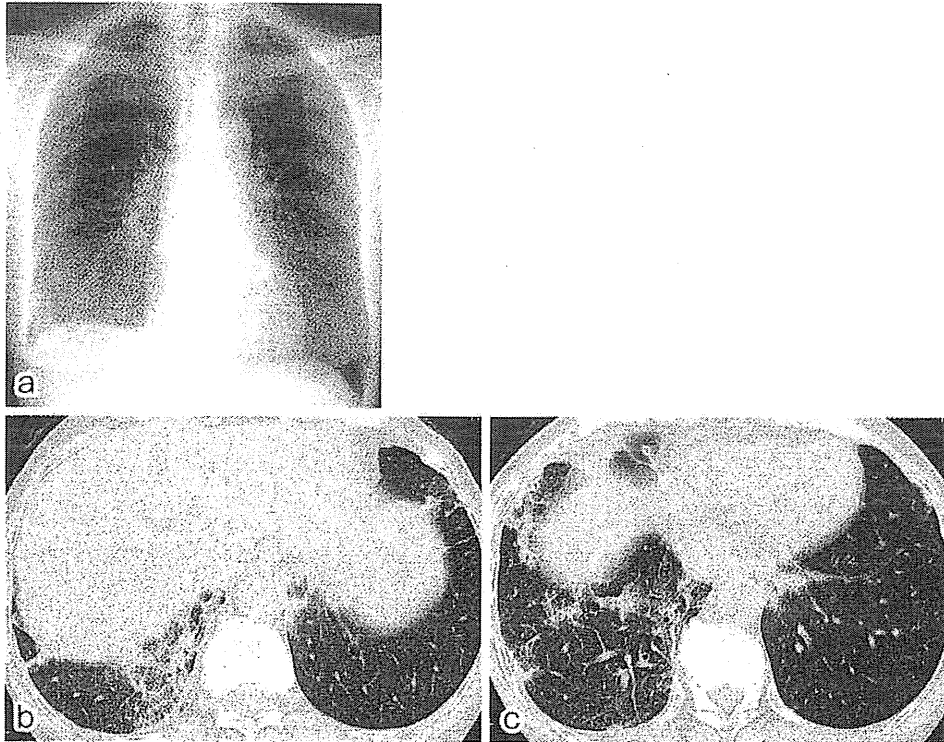


Figure 4. エベロリムス開始後 16 週目（エベロリムス休薬時）の間質性肺炎時の胸部 X 線写真および胸部 CT 検査 a) エベロリムス開始後 16 週目，右下肺野に網状影を認める。 b) c) エベロリムス開始後 16 週目，両葉に地図状の網状影を認める。

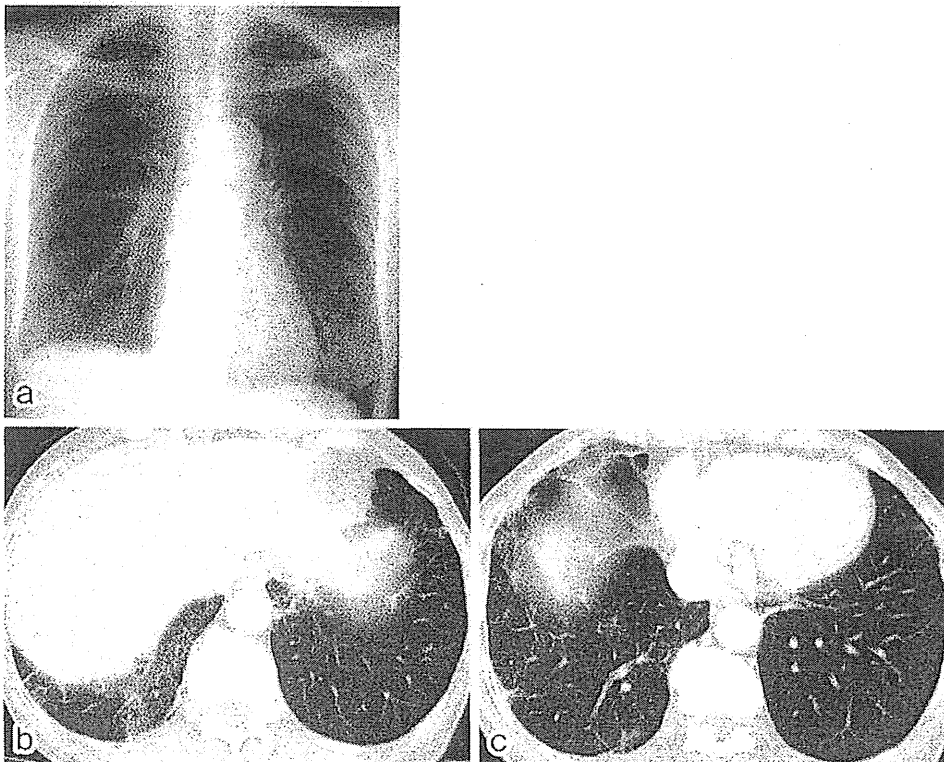


Figure 5. エベロリムス開始後 20 週目（エベロリムス再開時）の胸部 X 線写真および胸部 CT 検査 a) エベロリムス開始後 20 週目，網状影はほぼ消失している。 b) c) エベロリムス開始後 20 週目，網状影はわずかに残るもかなり改善している。

植後の同種移植片拒絶反応予防、腎細胞癌に保険承認されて使用されてきた。他にも多くのがん腫において臨床試験が進められているが、pNETを対象とした第III相臨床試験（RADIANT-3試験）<sup>7)</sup>では、エベロリムスはPFSの有意な延長を示した（PFSの中央値：エベロリムス群11.04カ月、プラセボ群4.60カ月、ハザード比0.35、 $p < 0.001$ ）。この結果を受け、2012年1月本邦でもpNETに対して保険承認された。

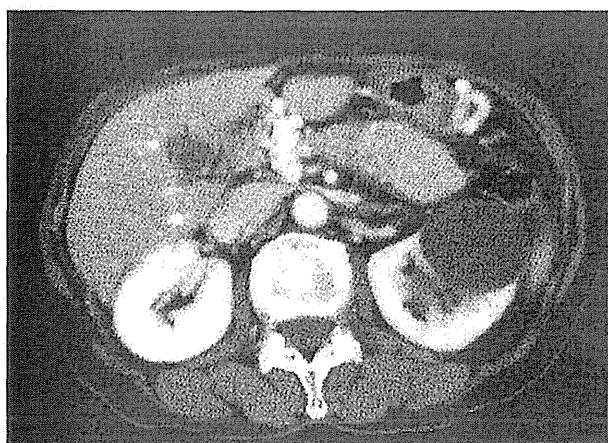


Figure 6. エベロリムス開始18カ月後CT検査：腫瘍縮小が得られている。

有害事象である間質性肺炎の頻度は、RADIANT-3試験で17%（35/204例）<sup>7)</sup>、日本人患者における追跡調査では43%（10/23例）と高率に発現したが、Grade3以上は比較的少なく9%（2/23例）であった<sup>8)</sup>。他のmTOR阻害薬でも同程度の間質性肺炎の報告がされている<sup>9)~11)</sup>。mTOR阻害薬による間質性肺炎のCTでは、両側の非対称の斑状陰影やスリガラス陰影を認める。気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage；BAL）では、リンパ球性肺炎、特にCD4優位のリンパ球増加が見られ、他に肺胞出血や少量の好酸球、マスト細胞を認め、肺生検では閉塞性細気管支炎性をともなった器質化肺炎や間質のリンパ球浸潤を認めるとされる<sup>12)~14)</sup>。肺胞出血、およびリンパ球性間質性肺炎など、臨床病理学的パターンはさまざまである<sup>12)~15)</sup>。

エベロリムスは間質性肺炎を高頻度に引き起こす一方で、免疫抑制作用も有しているため、間質性肺炎と感染症（ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎）との鑑別が重要である。これらの鑑別にはβ-Dグルカン、サイトメガロウイルス抗原の測定その他、BAL液を用いてのニューモシスチス・カリニDNAや巨細胞核内封入体を

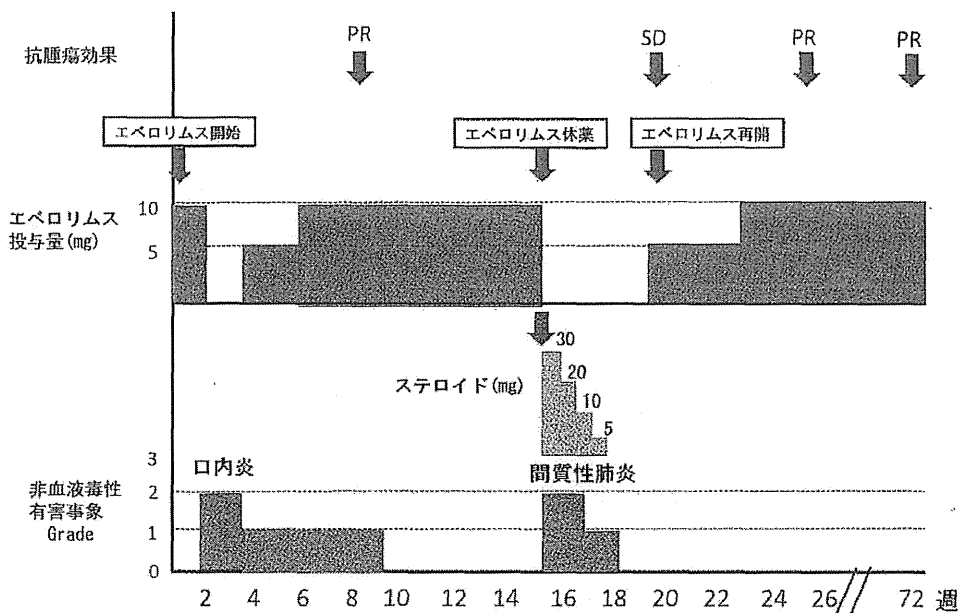


Figure 7. 臨床経過：間質性肺炎惹起後、エベロリムスの休薬およびステロイド30mg/日を開始。症状改善後、エベロリムスを再開し10mgを服用して治療継続中である。



有する細胞の検出が重要となってくる。本症例ではBALは施行していないが、臨床症状、画像所見、血液学的所見より間質性肺炎と診断した。またステロイドのみの治療で著効したことから薬剤性間質性肺炎に矛盾しない経過であった。BALの細胞分画のみでは薬剤性間質性肺炎とニューモシスチス・カリニ肺炎との鑑別は困難であるとの報告もある<sup>16)</sup>が、サイトメガロウイルス肺炎はきわめて予後不良であるため、これらの鑑別のためにはBALも積極的に考慮すべきであったと考える。

一般的に薬剤性肺障害の治療としては、原因薬剤の中止、副腎皮質ステロイドの投与、呼吸不全の対策、全身管理が基本である。mTOR阻害薬の間質性肺炎はステロイド治療の反応性が見られることや、無症状例や軽症例が多いことから、独自の対応が必要とされている<sup>17)18)</sup>。しかしながら前述のようにエベロリムスによる間質性肺炎と感染症の鑑別は困難な場合もあるので、ステロイドによる治療効果が乏しい場合にはニューモシスチス・カリニ肺炎やサイトメガロウイルス肺炎などの感染症も常に念頭に置く必要があると考えられる。

アフィニートール<sup>®</sup>適正使用ガイド<sup>17)</sup>では、無症状例では投与継続が可能であり、有症状例であってもGrade 2および3であれば、投与再開が可能とされている。本症例もGrade 2の薬剤性肺障害を認めたものの、休薬およびPSL投与により改善した。その後4週間の休薬期間の後、エベロリムスを再開することができた。S-1計5コース終了後の治療効果はSDであったが、エベロリムス投与を継続することによりPRを得られ、その後の病勢コントロールが可能であった。間質性肺炎改善後のエベロリムスの再投与に関しては、その有益性が間質性肺炎再発の危険性を上回ると判断された場合のみに適応されると考えられる。本症例も間質性肺炎発症前のpNETに対する抗腫瘍効果が得られていたこと、間質性肺炎以外の有害事象がコントロールできていることから、エベロリムスの再投与を行った。この場合、適正使用ガイドに記載のあるように1日1回5mgの半量か

ら開始し、他の有害事象とともに間質性肺炎の再燃がないかを十分に観察しながら、問題がない場合のみ10mgに増量するなどの注意深い管理が重要であろう。

また間質性肺炎の発症時期に関しては、本症例では投与後16週目であった。RADIANT-3試験では投与期間が8~12週での発症が最も多かったが、1年を超えての発症も認め<sup>7)</sup>、発症時期はばらつきが多く投与中は常に間質性肺炎の出現には注意する必要があると考えられた。

今回われわれが、医学中央雑誌にて1982年から2014年までの期間で、「エベロリムス」、「間質性肺炎」をキーワードとして検索（会議録および解説/特集をのぞく）したところ6例があった<sup>19)~21)</sup>。検索し得た限りでは間質性肺炎治療後の再投与の報告はなかった。

近年、腫瘍分子学の恩恵によりpNETも他のがん腫と同様に分子標的薬が保険承認され、pNETの治療方針は大きく変化した。薬剤コントロールにより長期生存が期待できる腫瘍であるためそのマネジメントは非常に重要である。特にエベロリムスによる間質性肺炎は高頻度におこるものの、症例によっては再投与も可能である特殊な薬剤であり、投与にあたっては注意深い管理および対策が重要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反  
：なし

## 文 献

- 1) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45:234-243: 2010
- 2) 今村正之: NETの疫学、睥・消化管神経内分泌腫瘍(NET)診断・治療 実践マニュアル, 田中雅夫, 平田公一編, 総合医学社, 東京, 8-15: 2011
- 3) 江川新一, 当間宏樹, 大東弘明, 他: 睥腫登録報告 2007 ダイジェスト. *睥臓* 23:105-123:2008
- 4) Champion L, Stern M, Israël-Biet D, et al: Brief communication: sirolimus-associated pneumonitis: 24 cases in renal transplant recipients. *Ann*

- Intern Med 144; 505-509: 2006
- 5) Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 116; 4256-4265: 2010
  - 6) Eisen T, Sternberg CN, Robert C, et al: Targeted therapies for renal cell carcinoma: review of adverse event management strategies. *J Natl Cancer Inst* 104; 93-113: 2012
  - 7) Yao JC, Shah MH, Ito T, et al: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364; 514-523: 2011
  - 8) Ito T, Okusaka T, Ikeda M, et al: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumours: a subgroup analysis evaluating Japanese patients in the RADIANT-3 trial. *Jpn J Clin Oncol* 42; 903-911: 2012
  - 9) White DA, Camus P, Endo M, et al: Noninfectious pneumonitis after everolimus therapy for advanced renal cell carcinoma. *Am J Respir Crit Care Med* 182; 396-403: 2010
  - 10) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会: 各種の薬剤による肺障害. 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き, メディカルレビュー社, 東京, 50-74: 2012
  - 11) 弦間昭彦: 【分子標的薬の副作用とその対策】肺障害. 癌の臨床 57; 179-185: 2012
  - 12) Costabel U, Uzaslan E, Guzman J: Bronchoalveolar lavage in drug-induced lung disease. *Clin Chest Med* 25; 25-35: 2004
  - 13) Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al: Sirolimus-associated pulmonary toxicity. *Transplantation* 77; 1215-1220: 2004
  - 14) Morelon E, Stern M, Israël-Biet D, et al: Characteristics of sirolimus-associated interstitial pneumonitis in renal transplant patients. *Transplantation* 72; 787-790: 2001
  - 15) Howard L, Gopalan D, Griffiths M, et al: Sirolimus-induced pulmonary hypersensitivity associated with a CD4 T-cell infiltrate. *Chest* 129; 1718-1721: 2006
  - 16) Saito Y, Nagayama M, Miura Y, et al: A case of pneumocystis pneumonia associated with everolimus therapy for renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 43; 559-562: 2013
  - 17) 赤座英之: アフィニトール<sup>®</sup>適正使用ガイド. ノバルティスファーマ, 東京, 15-17: 2011
  - 18) 湯浅 健: 【腎細胞癌の分子標的治療】mTOR阻害剤: everolimus. *医学のあゆみ* 236; 1107-1110: 2011
  - 19) Akata K, Yatera K, Ishimoto H, et al: Two cases of everolimus-associated interstitial pneumonia in patients with renal cell carcinoma. *Intern Med* 50; 3013-3017: 2011
  - 20) Saito Y, Kunugi S, Suzuki Y, et al: Granuloma-forming interstitial pneumonia occurring one year after the start of everolimus therapy. *Intern Med* 52; 263-267: 2013
  - 21) 岩井 宏, 平岩 康, 小熊 哲: エベロリムスにより重度の薬剤性間質性肺炎を呈した症例の呼吸理学療法経験. *理学療法ジャーナル* 247; 265-269: 2013
  - 22) 宮本 憲, 滝澤 一, 武田 英, 他: エベロリムスの投与により奏効が得られた腎細胞癌術後脳転移の1例. *泌尿器外科* 25; 1549-1553: 2012
  - 23) 小山 大, 熊澤 文, 阿久津尚, 他: 片側性の浸潤影を呈したエベロリムスによる薬剤性間質性肺炎. *日大医学雑誌* 72; 159-162: 2013
  - 24) 千葉 哲, 石塚 豪, 尾形 剛, 他: エベロリムス溶出性冠動脈ステントによる薬剤性間質性肺炎が疑われた1例. *日本内科学会雑誌* 101; 3522-3524: 2013

( 論文受領, 2013年12月18日 )  
 ( 受理, 2014年2月17日 )

A patient with a pancreatic neuroendocrine tumor who developed everolimus-induced interstitial pneumonia : a case report

Naohiko YOSHIZAWA, Susumu HIJIOKA, Nobumasa MIZUNO, Kazuo HARA, Hiroshi IMAOKA<sup>1)</sup>, Masahiro TAJIKA, Tsutomu TANAKA, Makoto ISHIHARA, Yasumasa NIWA<sup>2)</sup> and Kenji YAMAOKA<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Gastroenterology, Aichi Cancer Center Hospital

<sup>2)</sup> Department of Endoscopy, Aichi Cancer Center Hospital

A patient in her 60s was referred to our hospital with pancreatic enlargement. Laboratory data and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration (EUS-FNA) revealed a nonfunctioning pancreatic neuroendocrine tumor (WHO classification 2010 G2). Resection was contraindicated because of portal vein invasion and extensive collateral vascularization. Everolimus (10mg/day) was started after seven months of treatment with S-1 (an oral formulation of tegafur with the modulators gimeracil and oteracil) following its insurance approval in Japan. Four months later, the patient developed cough and fever, and there was radiological and clinical evidence of Grade 2 everolimus-associated interstitial pneumonia (according to the Everolimus Proper-Usage Guide). Everolimus was replaced with steroid therapy (30mg/day), resulting in immediate symptomatic improvement. After conclusion of steroid therapy, everolimus was restarted. The patient has since remained on a dosage of 10mg/day of everolimus, with the tumor in a state of partial response.

---

