

難治性甲状腺癌に対して分子標的治療薬は予後を改善するか —とくに未分化癌を中心に—

宮 原 裕

Does Molecular-Targeted Therapeutics Improve Convalescence for Intractable
Thyroid Cancer, Specifically Anaplastic Thyroid Cancer ?

Hiroshi MIYAHARA

元安田女子大学

要 旨

甲状腺未分化癌は今日なお極めて予後不良で、1年生存を得ることはほとんどない。たとえ周囲臓器を含む拡大手術を施行しても肺などの多発遠隔転移によってきわめて短い月数しか延命できないことがほとんどであり、従来の化学療法や放射線治療はほとんど無効である。1978年以降の自験例を振り返ってみても、改めてその治療結果の厳しさが示された。

近年本邦でも分子標的薬であるレンバチニブが甲状腺未分化癌に使用できるようになったので、最近3年間のレンバチニブによる治療例報告を渉猟し、その臨床効果を検討した。これまでにない奏効は示されることが多いが、有害事象のために減量あるいは休薬するとたちまち腫瘍の増悪をきたすことが示されていた。

難治性甲状腺癌症例に対して分子標的治療薬は従来にない治療効果、延命効果が期待されている。極めて致死的な甲状腺未分化癌に対しては更なる有効で予後を改善する薬剤の開発、治療法の開発が望まれる。

キーワード：難治性甲状腺癌、甲状腺未分化癌、致死性的、分子標的治療薬、レンバチニブ

はじめに

甲状腺癌はほとんどが分化型の乳頭腺癌であり、治療の基本は手術であり、その5年生存率は限りなく100%に近く¹⁾、10年生存率が議論されるほど予後良好なものが多い。しかし、それに比し未分化癌は現在でもきわめて予後不良で致死的であり、1年生存率を検討するのも厳しい。ヒトに発生する固形癌のなかで最も予後が悪い癌の一つである。今回、著者が1978年以来経験した甲状腺未分化癌症例を再検討し、2015年5月以降、難治性甲状腺癌*に対して分子標的治療薬の使用も可能となった現状をふまえ、国内外の文献 (Pub Med, 医中誌、Medical Online) を渉猟して今後の治療戦略の糧とすることを目的にした。

対 象

今回対象とした症例は、大阪府立成人病センター（現：大阪国際がんセンター）（1978/7-1986/6）、奈良県立医科大学付属病院（1986/7-2000/6）、大阪府立急性期・総合医療センター（旧大阪府立病院）（2000/7-2009/3）において著者が経験した甲状腺未分化癌一次症例である。

結 果

自験例甲状腺癌510例のうち、未分化癌は18例（3.5%）であった（表1）。18例の性別は男性8例、女性10例、年齢は42歳から84歳で70歳台6例、80歳台4例で、平均年齢は68歳であった。穿刺吸引細胞診（以下FNA）または組織生検のみで加療なし3例、手術（甲状腺葉峡切除術、甲状腺全摘術、頸部郭清術）10例でその内、拡大手術例（喉頭合併切除、気管切除、食道切除など）は7例であった（表2）。診断後の生存期間は2週間から2年9か月であり、全例死亡しており、原病死17例で他病死1例であった。具体的な症例を2例提示する。

症 例 提 示

症例1. 68歳、女性

主訴：右頸部腫大、嗄声

既往歴：高血圧、

嗜好歴：なし

現病歴：約1ヶ月前から右頸部の腫大をきたし、さらに嗄声もきたした。

初診時所見：頸部右寄りに皮膚の暗赤色の部分を認め、皮下に85×68mmの弾性硬、非可動性の腫瘍を認めた（図1a）。

検査所見：頸部CTにて喉頭、気管を圧排する甲状腺由来と判断される腫瘍陰影を認め、石灰化の部分も認めた（図1b,c）。FNAにて甲状腺未分化癌と診断された。

治療：下咽頭咽喉頭全摘を伴う拡大甲状腺全摘術（図2a）および頸部郭清術を行い、欠損した咽頭部を有茎大胸筋皮弁にて再建を行った（pT4N1bM0, stage IVB）。術後9日目に術後創に部分壊死を生じ、皮膚棒（tube pedicle）で再建を行った。しかし、その間に頸部の郭清範囲外から

表1 甲状腺癌の病理組織型別頻度 自験症例（1978～2009）

病理	A病院 例数(%)	B病院 例数(%)	C病院 例数(%)
乳頭癌	82(83.7%)	293(86.1%)	67(93.0%)
濾胞癌	9(9.2)	32(9.4)	0
未分化癌	2(2.0)	11(3.2)	5(7.0)
髄様癌	3(3.1)	1(0.2)	0
その他	2(0.9)	3(0.9)	0

A病院：大阪府立成人病センター（n=98, 1978/7-1986/6）

B病院：奈良県立医科大学付属病院（n=340, 1986/7-2000/6）

C病院：大阪府立急性期・総合医療センター（n=72, 2000/7-2009/3）

表2 甲状腺未分化癌症例一覧

症例No.	受診年	年齢・性	stage	治療法	転帰	生存期間
1	82/	42男	IVA	Op+RT	DOD, M(L, B)	10月
2	83/	67男	IVB	Op+喉摘, RT, CP	DOD, M(L)	10月
3	87/	67女	IVB	Op+喉摘	DOD, M(L)	2月
4	87/	80女	IVB	生検のみ	DOD	1月
5	92/	84男	IVB	Op	DOA	5月
6	94/	81女	IVB	Op+喉摘, RT42Gy	DOD, M(L)	3月
7	94/	64女	IVA	Op, RT60Gy	DOD, M(L)	6月
8	95/	50女	IVB	Op+喉摘空腸再建	DOD, M(L)	1月
9	97/	82女	IVB	生検, RT40Gy	DOD	2月
10	98/	57女	IVB	生検, EAP	DOD	5月
11	98/	74男	IVB	Op, 下咽頭部切	ODOD, M(L)	4月
12	98/	73女	IVB	FNAのみ	DOD	11月
13	00/	73女	IVB	FNAのみ	DOD	0.5月
14	03/	68女	IVB	Op咽喉摘大胸筋再建	DOD, M(L)	2月
15	05/	75男	IVB	Op+喉摘	DOA脳梗塞	2年9月
16	07/	71男	IVC	FNA	DOD	2月
17	07/	55男	IVC	FNA→RT+EP	DOA, M(L)	5月
18	09/	73男	IVB	生検→RT	DOD	1月

Op：手術、RT：放射線治療、FNA：穿刺吸引細胞診、CP：シスプラチン cisplatin (CDDP)、ペブレオマイシン、EAP：シスプラチン、ドキシソルビシン (doxorubicin)、エトポシド (etoposide)、EP：シスプラチン、エトポシド、DOD：原病死、DOA：他病死、M：遠隔転移 (L：肺、B：骨)
 症例12は、乳癌脳転移あり治療なし

症例1-2 A病院 (1978-1986)、症例3-13 B病院 (1986-2000)、
 症例14-18 C病院 (2000-2009)

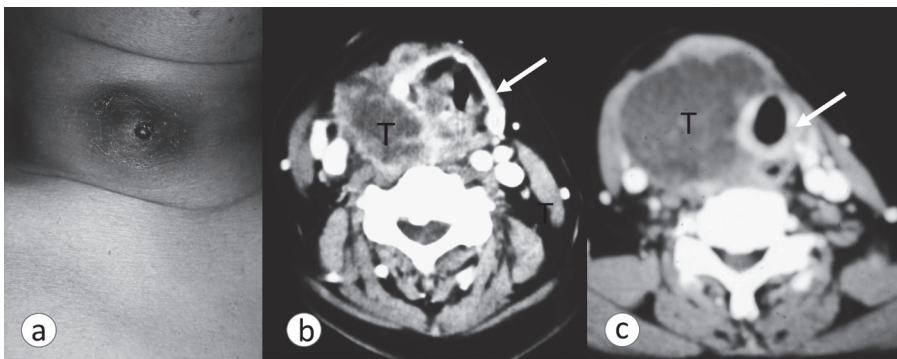


図1 症例1、
 a. 前頸部右側皮膚の腫脹と発赤 b. CT所見 (軸位)：甲状腺右葉に腫瘍 (T) が認められ、喉頭内へ浸潤し、甲状軟骨 (矢印) が左側へ偏位している。 c. CT所見 (軸位)：甲状腺右葉腫瘍 (T) により声門下腔～気管 (矢印) が左側へ偏位している。

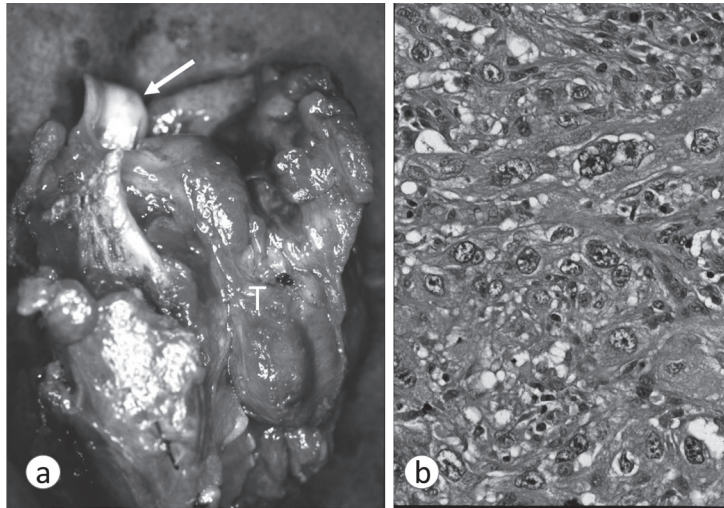


図2 症例1. a. 喉頭を含む摘出標本側面 (矢印: 喉頭蓋)、甲状腺癌が喉頭右側へ進展している。b. 病理組織所見: 巨大異型細胞がびまん性にみられる。

リンパ節転移や気管孔再発をきたし、さらに肺転移がみられた。その後急速に肺転移が進行し2ヶ月の経過で原病死した。図2bに未分化癌の病理組織所見を示す。

症例2. 55歳 男性

主訴: 前頸部腫瘍、嗄声

現病歴: 約1ヶ月前から前頸部腫瘍、嗄声をきたした。

局所所見: 頸部腫瘍は70mm大で、可動性は不良であった。左声帯の運動麻痺を認めた。

既往歴: 糖尿病、高血圧、腎不全、尿路結石

嗜好歴: 喫煙: タバコ50本/日×30年、飲酒: 日本酒2合/日×30年

検査所見: 頸部CT検査で甲状腺由来と思われる腫瘍陰影を認めた。細胞診にて未分化癌の診断 (cT4bN1aM1, stage IVC)。

治療: 手術は不能と判断され、放射線治療が1.2Gy×2/日×30, 計72Gy行われ、さらに化学療法としてEP療法 (CDDP 80mg d1, ETP 160mg d1-3) が行われた。原発巣はやや縮小傾向が見られたが肺転移が進行し、さらに全身状態の悪化が進み、約5ヶ月の経過で原病死した。

考 察

甲状腺癌の病理組織型は乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、髄様癌、未分化癌に分類されている。本邦におけるそれぞれの発生頻度は約90%, 5%, 1.0%未満, 1~2%, 1~2%との報告があり、乳頭癌がもっとも多い²⁾。なお分化癌としては乳頭癌と濾胞癌を含む。自験例ではほぼ同様の頻度であった。

従来、甲状腺癌に対する治療の基本は局所および所属リンパ節の進展に応じ、予後因子にも考

慮して行う手術療法である。前述のごとく分化型甲状腺癌（乳頭癌、濾胞癌）の術後予後はきわめて良好であるが、一部にその後の経過で再発、転移（肺が多い）した場合には、甲状腺全摘術を施行し、放射性ヨウ素の取り込み状況を調べた後に放射性ヨウ素内用療法（RAI）が行われてきた。しかし、放射性ヨウ素内用療法不応（抵抗性）であったり、高度進展のため手術不能例に対しては以後の有効な治療法はなかった。他の領域の癌と同様、化学療法も検討されてきたが、生存期間の延長に寄与するほどの薬剤は残念ながら得られなかった。

1. 甲状腺未分化癌について

甲状腺癌のうち、未分化癌の発生頻度は1～2%と低いが、多くは急速に増殖、腫大し、周囲臓器に進展し、反回神経麻痺による嚥声、気管浸潤による血痰、気道閉塞による呼吸困難、食道浸潤による嚥下障害、頸部皮膚の発赤等を呈し、その予後は極めて不良で致死性である。わが国の大規模甲状腺未分化癌コンソーシアム研究**において集積された547例の解析では1年生存率18%、生存期間の中央値は3.8か月であった³⁾。

自験例甲状腺癌510例のうち、未分化癌は18例（3.4%）であった。年齢では60～70歳代の高齢者が大半を占めるが、自験例では平均年齢68歳であった。男女比は1対1～2で、分化癌に比べて男性の頻度が高いが、自験例では男女比は1対1であった。

未分化癌は病理組織的に高度な構造異型と細胞異型を示し、腫瘍細胞は多型性、紡錘形、扁平上皮様、巨細胞など多彩な形態を呈する。腫瘍は急速な増殖を示し、しばしば壊死や出血を伴う。摘出標本をみると分化癌や低分化癌が混在する例も多く、長期にわたり存在していた分化癌（主に乳頭癌）が長い経過のなかで未分化転化（anaplastic transformation）して発生するといわれている⁴⁾。

前述のコンソーシアム研究によると、初診時には局所進行stage IVB例や遠隔転移を認めるstage IVC例が多く、このうちstage IVB 233例中23例で拡大根治切除が行われており、1年疾患特異的生存率が18%であった。術後に外照射や化学療法を行なった症例では有意に生存期間が延長したが、そもそも切除可能な症例が3割にも満たず、ほとんどの治癒切除不能例に対しては探索的な集学的治療が行われてきた。しかし、放射線治療や化学療法の単独ではほとんど無奏功であった。

著者が治療した甲状腺未分化癌症例は表2にみるように予後はすべて不良で、唯一2年9か月生存した例以外は数ヶ月以内に死亡していた。急激な前頸部腫脹と呼吸障害を呈して来院することもあり、反回神経麻痺による嚥声を訴えていることもあった。甲状腺未分化癌は従来からきわめて予後不良で、1年生存を得ることはほとんどないことは周知の事実である。手術が可能と判断し喉頭全摘術を含む拡大的な手術や化学療法、放射線治療を行なっても早期に肺を中心とした遠隔転移できわめて短い月数で死亡する例がほとんどであり、化学療法や放射線治療はほとんど無効であった。細胞診や生検のみの例は当然ながら、生存は1か月にも満たなかった。

2. 未分化癌の化学療法

未分化癌に対する化学療法については、アドリアマイシン（Adriamycin）とシスプラチン（cisplatin）による多剤併用療法では奏効率33%（1985）、EAP療法（ETP, ADM, CDDP）では64%（1997）、そしてパクリタキセル（paclitaxel）+CBDCA（2005）などが行われてきたが治療成績は芳しくなかった⁵⁾。

Higashiyamaらのパクリタキセルによる完全奏効（CR）1例を含む奏効率33%との報告⁶⁾をふ

まえ、本邦では甲状腺未分化癌コンソーシアムによる医師主導型前向き臨床試験「甲状腺未分化癌に対する週1回 パクリタキセルによる化学療法の認容性、安全性に関する前向き研究」が行われた⁷⁾。その結果、パクリタキセル (80mg/m²) 投与71例では、全生存期間中央値201日、全奏効率23.1%、1年生存率27%、抗腫瘍奏功を約80%に認め、比較的良好な成績と高い安全性が確認された (アタックJ試験、UMIN 000008574、2012～2015年)。しかし、化学療法後に切除可能であった症例の予後が良好であったのに対し、切除不能例の予後は依然として不良であった。

3. 難治性甲状腺癌に対する分子標的薬

近年癌の分子生物学的とくに遺伝子に関する研究が進み、遺伝子変異をきたしている機構が解明され、それをターゲットとした種々の分子標的薬が開発されてきた。

甲状腺癌に関しては分子標的薬として開発されたマルチ受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (m-TKI) であるソラフェニブ (sorafenib)、レンバチニブ (lenvatinib、レンバチニブメシル酸塩)、バンデタニブ (vandetanib) が2015年5月から難治甲状腺癌症例を対象に本邦で保険適応となった。なお、ソラフェニブ (sorafenib) は未分化癌を除く根治切除不能な甲状腺癌、レンバチニブ (lenvatinib、レンバチニブメシル酸塩) は未分化癌を含む根治切除不能な甲状腺癌、バンデタニブ (vandetanib) は根治切除不能な甲状腺髄様癌に対して適応となっている。とくに分子標的治療薬レンバチニブはVEGFR-1～3、FGFR-1～4、RET、c-KIT、PDGFRをターゲットとするチロシンキナーゼ阻害薬である。

レンバチニブが甲状腺癌への適応に至った治験結果についてみると、国際共同第Ⅲ相試験 (SELECT試験⁸⁾) で、放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象とし、レンバチニブがプラセボと比べて無増悪生存期間 (PFS) 14.7か月と有意な延長を示した (p<0.0001, ログラン検定)。さらに奏効率65%と高い抗腫瘍効果を示した。

また、本邦では根治切除不能な甲状腺癌 (分化癌、髄様癌、未分化癌) 患者を対象としたレンバチニブの有効性と安全性を検証する第Ⅱ相臨床試験^{9,10)} において、とくに未分化癌17例に対しては23.5% (4/17) の奏効率、SD 71%、PD 6%、無増悪生存期間 (PFS) 中央値は7.4か月 (1.7～12.9)、OS 10.6か月 (3.8～19.8) と良好な成績と有用性が示され、国内における保険承認の根拠となった。なお、未分化癌の例数が少なかったことから、切除不能未分化癌のみを対象とした第Ⅱ相臨床試験が2016年から国内で進行中である (HOPE試験、UMIN000020773)。

4. 甲状腺未分化癌に対する治療ガイドライン

本邦の甲状腺腫瘍ガイドライン2018年版¹¹⁾ では、未分化癌に対しては診断時年齢 (70歳以上)、原発巣の拡がり (T4b以上)、遠隔転移の存在、1か月以内の急性増悪症状、5 cmを越える腫瘍径、白血球数 (10,000/ml以上) などのprognostic index (P.I.) を参考にして、集学的治療または緩和医療 (BSC) を考慮するのがよいとされている。根治手術後の補助治療 (放射線治療、化学療法、化学放射線治療) については生命予後を延長する可能性があると考えられるが、有用な化学療法薬投与法は確立されていない。切除不能例に対して補助療法の奏功は不確実である。とくに遠隔転移までを制御する薬物はないとされる。前述のごとく術前療法としてのパクリタキセルやドセタキセル (docetaxel) の有効性は示されている。

5. 未分化癌に対するレンバチニブの有効性と安全性に関する治療報告（本邦文献）の検討

本邦で2015年保険適応になって以降に未分化癌に対してレンバチニブによる治療報告がなされたものを参考にし、有効性と安全性について検討した。

Ohkubo ら¹²⁾ は91歳女性で、16年前に乳頭癌で甲状腺全摘術、D1郭清術の既往があり、頸部リンパ節転移に再発し未分化転化した（2 cm大）症例を報告している。摘出術後5か月後に頸部リンパ節再発（35mm大）と多発肺転移を認め、レンバチニブ24mgが投与され1週間後に頸部が、1か月後に多発肺転移巣が縮小しPRを示した。しかし、高血圧、低Ca血症、低アルブミン血症、下痢を生じたのでレンバチニブを20mgに減量したが、さらに全身倦怠が強くなり投薬を中止せざるをえなかった。たちまち再転移は再増大し、6か月後に死亡した。

田辺の報告¹³⁾によると、71歳男性の甲状腺右葉原発未分化癌（cT4N1bM0, stage IVA）症例に対して、甲状腺全摘術、両頸部郭清術を施行した。術後50日目にPET-CTで上縦隔、両頸部リンパ節、両肺多発結節陰影（転移）が確認され、レンバチニブ20mgが投与開始された。投与開始129日後頸部病変が増大したが肺転移増悪はなかった。そこで投与を中止し放射線を開始したが、反回神経麻痺が出現し、頸部から上縦隔へ著明な増悪がみられ、82日後に原病死した。

山崎ら¹⁴⁾ は切除不能甲状腺未分化癌7例に対してレンバチニブを投与し、PR 3例、SD 1例で、PFS中央値は4.1（1.1-12.2）か月であった。有害事象としては消化管出血2例、頸動静脈出血をきたす可能性のある瘻孔形成を3例に認めた。

山崎¹⁵⁾ は79歳男性で多数の合併症を有し、多発リンパ節転移、骨・肺転移を有する切除不能甲状腺未分化癌に対し、レンバチニブ24mgの投与と胸椎転移に対して放射線の外照射を併用した。背部痛の緩和、抗腫瘍効果を認め、3か月後には甲状腺左葉の原発巣および縦隔リンパ節は縮小し、骨転移部位が不明瞭になった。その後高血圧をきたし、20mgに減量、さらに10mgに減量し、内服開始から15か月間病変はstable（不変）であったという。

渡邊らの報告¹⁶⁾ ではレンバチニブ24mgを導入した甲状腺未分化癌例4例のうち、レンバチニブ単独の2例では3か月で死亡したのに対し、手術後に投与された2例ではそれぞれ574日、338日生存した。有害事象は血小板減少、全身倦怠、たんぱく尿と1例が頸動脈破綻をきたした。

足立ら¹⁷⁾ は9例の甲状腺未分化癌に対してレンバチニブを投与し、6例がPRであった。83歳の1例（T4bN1bM0, stage IVB）に甲状腺全摘術、両側頸部リンパ節郭清術、有茎皮弁再建術を施行し、その2か月後に再発をきたし、病巣切除後さらに肺転移を認めた。根治切除不能（rT4bN1bM1, stage IVC）例でレンバチニブ24mgを投与し、血小板減少にともない最終的に8mgに減量して継続投与され、腫瘍は50%以上縮小した。1年5か月後に脳梗塞で死亡した。9例中3例に瘻孔形成がみられた。

進ら¹⁸⁾ は肺転移を有した甲状腺未分化癌（T4bN1bM1, stage IVC）にレンバチニブを投与し、2か月後に腫瘍が縮小したものの再増大し、4か月後に原病死した。その間、高血圧、蛋白尿などの有害事象で減量、休薬せざるをえなかった。

福永ら¹⁹⁾ は甲状腺未分化癌に対してレンバチニブの投与により短期間で劇的に腫瘍は縮小したが、57日目に食道裂孔、縦隔炎をきたし休薬、休薬後3か月目に頸動脈出血をきたし、さらに脳梗塞により死亡した例を報告し、致命的な合併症に注意を要することを指摘している。

これまでの報告を通覧すると、甲状腺未分化癌にレンバチニブを投与することにより、腫瘍局所、頸部リンパ節転移、肺転移などにはそれなりに奏功を示すことから分子標的薬を含む集学的治療が延命効果をもたらすことが期待される。しかし、使用上の注意として分子標的治療薬では

殺細胞性抗がん薬と異なる特有な有害事象をきたすことがあるので、投薬にあたっては注意が必要とされる。とくにマルチチロシンキナーゼ阻害薬（m-TKI）であるレンバチニブでは有害事象として高血圧、蛋白尿、下痢、疲労、食欲不振などをきたすことが多い。従って、その対策として減量、休薬を適切に行わなければならない。他に本剤は血管新生阻害作用が強いため、とくに頸動脈や気管・食道浸潤症例では頸動脈や腫瘍からの出血や瘻孔形成などが報告^{19,20)} されているので注意を要する。

これまでの報告からもわかるように、分子標的薬による有害事象が生じることによって減量さらには休薬に至ることも多く、そうすることによって急速に原発腫瘍や肺転移腫瘍の再増大をみて致死に至ることも多く、ジレンマが生じるのもきびしい事実である。

6. 今後の薬物療法の進歩を考える

分子生物学的研究により甲状腺未分化癌における各種の癌遺伝子や癌抑制遺伝子、増殖因子の異常（Ras変異、BRAF変異、TP53とTERTプロモーター変異、PI3K-AKTシグナル経路の活性化c-Abl遺伝子の過剰発現、PTEN遺伝子の不活化、VEGFの過剰発現など）が明らかになってきた²¹⁾。BRAF V600E変異陽性の甲状腺未分化癌に対するダブラフェニブ（dabrafenib）＋トラメチニブ（trametinib）併用療法の第II相試験で、奏功割合は69%と良好であったとの報告²²⁾ もあり、今後それらを標的とした分子標的薬や遺伝子治療といった新しい治療法の開発が大いに期待される²³⁾。

ま と め

甲状腺未分化癌は従来から極めて予後不良で、1年生存を得ることはほとんどない。たとえ拡大手術が可能でも肺を主とした遠隔転移によってきわめて短い月数しか延命できないことがほとんどであり、これまでの化学療法や放射線治療はほとんど無効である。自験例をまとめてみて、改めてその治療の厳しさが再認識された。

近年本邦でも分子標的薬レンバチニブが甲状腺未分化癌に使用できることになったので、最近3年間のレンバチニブによる治療例報告（文献）を渉猟しその臨床効果を検討した。著しい腫瘍縮小効果を示す例がある一方で致命的となる有害事象も起こりうるので、それへの対策を考慮して使用すべきである。

難治性甲状腺癌症例に対しては分子標的治療薬によって従来にない治療効果、延命効果が期待されている。極めて致死的な甲状腺未分化癌に対しては今後より一層奏効率が高く予後を改善する薬剤の開発、治療法の開発が望まれる。

用 語 解 説

難治性甲状腺癌*

甲状腺癌の多数を占める乳頭腺癌はほとんどが分化型で、その予後はきわめて良好である。一部例で難治性分化型症例がある。次に多くを占める濾胞腺癌は次に予後はよい。髄様癌はRET遺伝子が関与する家族性のものと非家族性のものに分けられ、予後不良なものも存在する。しかし、未分化癌は発生頻度は低いがきわめて予後は不良で、ほとんどの症例が数ヶ月の経過で死に

至る。

甲状腺未分化癌研究コンソーシアム (ATCCJ) **

甲状腺未分化癌 (ATC) の発生頻度は低く、各施設での症例数も限られるためその病態解明を含め、治療成績改善を究極の目的とする多施設共同研究機構として、甲状腺未分化癌研究コンソーシアム (ATCCJ) が本邦で2009年1月に設立された。同年10月、日本内分泌外科学会および日本甲状腺外科学会の後援を取得した。2016年7月までに全国66の施設が参加し、データベース登録症例数は1,202例に達しており、世界最大規模のデータベースとなった。今後も年に1回のデータ更新を継続する予定となっている。

略 語 解 説

CR: complete response (完全奏効), PR: partial response (部分奏功), SD: stable disease (安定), PD: progressive disease (増悪), OS: overall survival (全生存期間), PFS: progression free survival (無増悪生存期間)

なお、本論文の症例の一部は第18回日本喉頭科学会 (2006年4月熊本)、第44回日本癌治療学会 (2006年10月名古屋) および第43回日本頭頸部癌学会 (2019年6月金沢) にて報告した。本論文に関する利益相反はありません。

引 用 文 献

1. HP: 国立がん研究センターがん対策情報センター/がん登録・統計/最新がん統計 (https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/summary.html)
2. HP: 国立がん研究センターがん情報サービス (<https://ganjoho.jp/public/cancer/thyroid/index.html>)
3. Sugitani, I, Miyauchi, A, et al. (2012) Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma. ATC Research Consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J. Surg.*, 36: 1247-1254.
4. 宮原 裕, 中村 恵, 他 (2017) 術後17年を経て転移, 再発を繰り返し未分化転化した甲状腺乳頭癌の1例. *耳鼻頭頸*, 89(8): 651-656.
5. 神森 眞. (2016) 甲状腺未分化癌の化学療法. *日内分泌甲状腺外会誌*, 33: 166-9.
6. Higashiyama, T, Ito, Y, et al. (2010) Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid*, 20: 7-14.
7. Onoda, N, Sugino, K, et al. (2016) The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: A nationwide prospective study. *Thyroid*, 26: 1293-9.
8. Schlumberger, M, Tahara, M, et al. (2015) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N. Engl. J. Med.*, 372(7): 621-30.
9. Takahashi, S, Kiyota, N, et al. (2016) Phase II study of lenvatinib in patients with differentiated, medullary and anaplastic thyroid cancer: Final analysis results. *J. Clin. Oncol.*, 34(Suppl): Abstract No.6088.
10. Tahara, M, Kiyota, N, et al. (2017) Lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Front. Oncol.*, 7: 1-7.
11. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会 (2018) 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018年版. *日内分泌甲状腺外会誌*, 35: Supl 3, 1-87.
12. Ohkubo, J, Takahashi, A, et al. (2017) Anaplastic thyroid carcinoma treated with Lenvatinib. *Kurume*

- Medical J.,64: 29-33.
13. 田辺輝彦. レンバチニブを中止したのちに急速な症状の進行がみられた甲状腺未分化癌の1例. (2017) JOHNS, 33(6): 802-5.
 14. 山崎春彦, 清水 哲, 他 (2017) 切除不能甲状腺未分化癌に対するレンバチニブの有効性と安全性. 癌と化療, 44(8): 695-7.
 15. 山崎知子. (2018) レンバチニブと放射線外照射を併用した, 高齢かつ他疾患を有する甲状腺未分化癌の一例. 日本甲状腺学会雑誌, 9(1): 69-73.
 16. 渡邊佳紀, 田中信三, 他 (2018) 当科における甲状腺未分化癌12例の検討, 日内分泌甲状腺外会誌, 35(4): 277-81.
 17. 足立直人, 加藤幸宜, 他 (2018) 当科での甲状腺未分化癌に対するレンバチニブ投与症例の検討. 頭頸部外科, 28(2): 209-15.
 18. 進 武一郎, 栗田 卓, 他 (2018) 甲状腺未分化癌の治療経験 - 甲状腺未分化癌に対するLenvatinibの使用経験. 頭頸部外科, 28(2): 217-21.
 19. 福永陽子, 隈部洋平, 他 (2018) レンバチニブ内服後に頸動脈出血をきたした甲状腺未分化癌例. 頭頸部外科, 28(2): 177-82.
 20. Obata. K, et al. (2016) Common carotid artery rupture during treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. Int. Canc. Conf. J., 5: 197-201.
 21. Landa. I, et al. (2016) Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. J. Clin. Invest., 126: 1052-66.
 22. Subbiah. V, et al. (2018) Dabrafenib and trametinib treatment in patients with locally advanced or metastatic BRAF V600-mutation anaplastic thyroid cancer. J. Clin. Oncol., 36: 7-13.
 23. 小山泰司, 清田尚臣. (2019) 甲状腺腫瘍の診療最前線, 治療法の最近の動向, 分子標的薬, 耳喉頭頸, 91(6): 572-8.

[2019. 9. 26 受理]

コントリビューター：亀井 千晃 教授 (薬学科)