

放射性ヨウ素内用療法抵抗性・切除不能甲状腺分化癌に対する 分子標的治療薬

－とくに投与のタイミングについて－

宮 原 裕

The Molecular Targeted Therapeutics for RAI-refractory Locally Advanced
or Metastatic Intractable Differentiated Thyroid Cancer:
Patient Selection and Timing of Administration

Hiroshi MIYAHARA

元安田女子大学

要 旨

近年本邦でも分子標的薬であるソラフェニブやレンバチニブが乳頭癌や濾胞癌の局所進行・転移した切除不能の甲状腺分化癌に使用できるようになった。それらの難治性甲状腺分化癌に対し分子標的薬は従来にない治療効果、延命効果が期待されている。

有害事象のgradeによっては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。しかし、有害事象が生じるほど臨床効果も上がるという一面もあり、その副作用への対処を綿密に行うことは重要である。もちろん、分子標的薬の適応、開始時期（投与開始のタイミング）については慎重な判断が必要となる。患者の状態を適正に評価した上で治療によるベネフィットとリスクを考慮して、投与の適応・開始の時期を決めることが必要である。

キーワード：RAI不応、切除不能・再発甲状腺癌、分子標的薬、ソラフェニブ、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⁾²⁾、予後良好なものが多い。しかし、分化癌である乳頭癌、濾胞癌においても一部再発し、肺などの遠隔転移を来し、しかも放射性ヨウ素内用療法（以降RAI療法と略）不応性（抵抗性）であった場合には、これまで従来の抗癌剤では奏効することがなく予後不良で致命的で打つ手がなかった。近年分子標的治療薬の登場により、その治療効果に期待がもたれるようになった。

甲状腺乳頭癌は肺転移を来しても、転移巣の増殖は緩徐で長期間生存を示す例もある。しかし、ひとたび肺転移が急増悪した場合には予後が悪い。今回、著者が1978年以来経験した甲状腺

癌症例を再検討し、2015年5月以降、RAI不応性再発・転移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、とくに投与開始のタイミングが難しく、その点を中心に国内外の文献（Pub Med, 医中誌、Medical Online）を渉猟し、検討した。

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）、大阪急性期・総合医療センター（旧大阪府立病院）（2000/7-2009/3）で著者が経験した甲状腺癌一次症例510例と、市立奈良病院（2017/3-2020/6）の二次症例（肺転移2例共に男性、骨転移1例女性）で分子標的薬が投与された3例である。

自験例甲状腺癌510例のうち、分化癌である乳頭癌は442例（86.7%）、濾胞癌は41例（8.0%）であった。分化癌で肺転移（初回治療時、術後経過時）をみたのは10例であったが、その内甲状腺全摘後にRAIを行った症例は4例であった。

症 例 提 示

二次症例で甲状腺癌肺転移を認め甲状腺全摘後RAI施行後肺転移は制御されたが後に肺転移が再燃し、それが増大し呼吸苦を呈したので分子標的薬レンバチニブが投与された2例を提示する。倫理的な配慮について、症例の患者の匿名性、個人情報保護に関しては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（平成29年2月28日一部改正、文部科学省、厚生労働省）に準拠した。

症例1 68歳、男性

経過 ○年11月22日、甲状腺乳頭癌で肺転移も疑われA医大を紹介された。同年12月28日甲状腺全摘、左D2b郭清を施行し、○+1年8月15日B病院でRAI（100mCi）を受けた。肺に集積はなくRAI療法は1回で終了となった。○+5年、肺結節像の増大を認め、3月16日気管支鏡下生検で甲状腺乳頭癌の転移と診断された。○+8年、さらに肺転移巣の増大を認め、1月15日からレンバチニブを、PS（Performance Status）3であったため14mgから開始した。投与前は心駆出率が60.3%と心機能に問題はなく、NYHA分類0で心不全兆候はなかった。3月上旬、血圧が上昇傾向のため降圧剤の増量となった。3月19日全身倦怠感、食欲低下、蛋白尿（2+）を認めたためレンバチニブを10mgに減量した。呼吸困難はなかったが4月23日有害事象チェック目的の心エコーで駆出率が27%と著明な低下を認めた。レンバチニブを中止し4月24日循環器内科に紹介した。胸痛などエピソードがなく、レンバチニブによる有害事象と考えられた。うっ血や胸水は認めず、NT-proBNPも286.5pg/mlと微増であったため投薬なしで経過観察となった。その後、心駆出率の改善は認められなかったが心不全症状はなく、緩和治療目的に他院入院となった。6月7日他院にて死亡した。

症例2 71歳、男性

経過 X年4月28日A医大を紹介され初診した。同年5月31日甲状腺乳頭癌cT2N1aで甲状腺右葉切除、右D2a郭清を施行し、pT（m）N1bEX1周囲組織であった。

X+4年4月21日に甲状腺補完全摘、左D2a郭清施行。その後PET集積(-)、echo、CTでも腫瘍像なく経過観察。

X+9年9月8日 創部正中左側に皮下腫瘍認め摘出したところ乳頭癌であった。B病院で10月17日 RAI (30.1mCi) を投与された。半年後治療効果判定予定だったが、受診無し。○+11年6月CTで肺転移が疑われた。

X+11年11月9日C病院にてechoで右顎下部0.98x0.77cm、左顎下部1.42x0.82、1.36x0.82cmリンパ節を認め、胸部CTで肺転移像を認めた。

X+12年4月20日B病院にてRAI (30mCi)。以後C病院でTSH抑制を継続。

X+13年10月29日 肺転移増大のため11月8日入院、レンバチニブ24mgを開始した。12月6日倦怠感のため20mgへ減量、さらにX+14年1月17日に14mgに減量。6月24日に食思不振で10mgへ減量した。7月29日入院したが、8月16日レンバチニブ4mg内服、8月26日14mg、8月27日内服止めとなり、8月30日永眠された。

症例1はPS 3という状態でレンバチニブの減量で開始せざるを得なかったが、レンバチニブの有害事象として余り記載がなかった心駆出率の低下を認めた1例であった。

症例2ではレンバチニブは有害事象のために減量せざるを得なかった。肺転移巣に対して多少の縮小効果は認められたが、6か月ほどの延命効果が得られたに過ぎなかった。

甲状腺分化癌に対する治療

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¹⁾。わが国では年間1万8千人以上の新発生をみる(がん登録2017年²⁾)。なお分化癌としては乳頭癌と濾胞癌を含む。自験例510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。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RAI療法が行われてきた。しかし、RAI不応性であったり、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、これまで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。

難治性甲状腺癌に対する分子標的薬の登場

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、ネクスバル錠[®]200mg)、レンバチニブ(lenvatinib、レンビマ[®]カプセル4mg・10mg)、バンデタニブ(vandetanib)があり、それぞれ2014年6月、2015年5月、同年11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のみ適応となっている (表1)。各分子標的治療薬の標的分子を表2に示す。

表1 本邦で甲状腺癌に認可されている分子標的薬と適応症

一般名	商品名	分化癌	髄様癌	未分化癌
sorafenib	ネクサバル	◎	◎	×
lenvatinib	レンビマ	◎	◎	◎
vandetanib	カブレルサ	×	◎	×

表2 分子標的治療薬とその標的分子

	VEGFR	PDGFR	FGFR	KIT	RET	その他
sorafenib	●	●		●	●	BRAF
lenvatinib	●	●	●	●	●	
vandetanib	●				●	EGFR

甲状腺分化癌 (乳頭癌、濾胞癌) を対象とする場合はソラフェニブとレンバチニブが適応となる。したがって、本論文ではこれら2剤について論じる。

ソラフェニブの作用機序は甲状腺乳頭癌・濾胞癌の細胞増殖に必要なシグナル伝達酵素であるチロシンキナーゼを阻害し、細胞増殖を抑える。チロシンキナーゼの経路の中には、Rafという甲状腺乳頭癌・濾胞癌の増殖に重要なタンパク質があるため、癌細胞の増殖がストップする。また、癌細胞が増殖するには栄養血管が必要で、癌細胞は自分で栄養血管を作る (血管新生) が、血管新生の指令にはPDGF (血小板由来増殖因子) やVEGF (血管内皮増殖因子) というサイトカイン物質が関与し、血管内皮増殖因子受容体VEGFR (VEGF受容体)・PDGFR受容体 (PDGF受容体) を阻害すれば血管新生は抑えられ、癌細胞に栄養が供給されにくくなる。

国際共同第Ⅲ相試験 (DECISION試験) では、ソラフェニブ治療を受けた根治切除不能・転移などがある分化型甲状腺乳頭癌・濾胞癌患者207症例では無増悪生存期間 (PFS) が、プラセボ群209症例の5.8カ月に対して10.8カ月 ($p < 0.0001$, HR:0.59) という結果であった。この無増悪生存期間の有意な延長は、患者の年齢・疾患の程度・転移部位に関係なくみられた。完全奏効 (CR) 例はゼロであった³⁾。客観的奏効率 (腫瘍サイズが測定可能なほど減少) は、ソラフェニブ群で12%、プラセボ群では1%未満であった。全生存期間は、両群間で差は認めなかった。その理由は本試験では病勢進行時の盲検解除およびソラフェニブへのクロスオーバーが可能であったことであろう。甲状腺乳頭癌のBRAF遺伝子変異・甲状腺濾胞癌のRAS遺伝子変異は、ソラフェニブ治療による無増悪生存期間の延長とは関連なしという結果であった。DECISION試験は、PS 0-2 (悪くても日中の50%以上はベッド外) の全身状態の良い患者を対象にしたものだが、PS 3-4 (日中の50%以上をベッドか椅子で寝たきり状態) であっても十分な効果が認められた症例も報告⁴⁾されていた。

ソラフェニブは、分子標的薬という新しい作用機序の薬であるため、従来の抗癌剤にはほとんどみられない副作用 (表3⁵⁾) が高頻度に発現する。ソラフェニブ治療を受けたほぼすべての患

表3 分子標的薬による副作用

- 中毒性表皮壊死融解症, 皮膚粘膜眼症候群, 皮膚有棘細胞癌
- 手足症候群 (100%出現)
- 消化管出血, 気道出血, 脳出血
- 劇症肝炎
- 間質性肺炎
- 高血圧
- 可逆性後白質脳症
- 心筋梗塞, うっ血性心不全
- 消化管穿孔, 消化管潰瘍
- 出血性腸炎, 虚血性腸炎
- 白血球減少
- 膵炎
- たんぱく尿
- 腎不全
- 低ナトリウム血症
- ショック, アナフィラキシー
- 横紋筋融解症
- 低カルシウム血症

者 (98.6%) に副作用が出現し、その多くがGrade 1, 2であった。約2/3が副作用のため、一時的に治療中止あるいは投与量を減量し、約19%が完全に治療が中止された。ソラフェニブでは手足症候群が起りやすく76.3%、下痢67.1%、脱毛67.1%、疲労49.8%などであった。

また、ソラフェニブが効いて甲状腺分化癌が縮小しても腫瘍が壊死すると、皮膚・咽頭・気管と交通し、瘻孔形成したり、大血管に接している場合、血管壁が破壊され、大出血する事がある。また、ソラフェニブを(減量でなく)休薬すると、腫瘍が増大し、投薬前より大きくなる事がある。

ソラフェニブの保険適応は根治切除不能な分化型甲状腺癌で、転移などがあり、手術で完全に切り切れない甲状腺分化癌(甲状腺乳頭癌・甲状腺濾胞癌)で、RAIに抵抗性の症例である。甲状腺全摘出後、RAI療法が有効でない甲状腺分化癌である。つまり、131-I 総投与量が600mCiを超えても制御できない甲状腺分化癌である。

一方、レンバチニブの作用機序は、VEGFR やFGFR (線維芽細胞増殖因子受容体)、PDGFR、KIT (幹細胞因子受容体)、RET (rearranged during transfection癌原遺伝子) などの腫瘍血管新生・腫瘍悪性化に関与する受容体型チロシンキナーゼ (RTK) に対する選択的阻害薬といえる。特に甲状腺癌の増殖、腫瘍血管新生に関与するVEGFR、FGFR およびRET を同時に阻害する。

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⁶) で、RAI不応性・難治性の分化型甲状腺癌患者を対象とし、レンバチニブ群261症例の無増悪生存期間 (PFS) の中央値18.3か月とプラセボ群131症例3.6か月と比べて14.7か月の有意な延長を示した ($p < 0.0001$, HR:0.21)。さらに4例のCRを認め、奏効率64.8%と高い抗腫瘍効果を示した。アメリカ甲状腺学会のガイドラインではレンバチニブを第一選択薬として推奨している⁷。また、レンバチニブは日本の第Ⅱ相試験で、奏効率は45%で、組織型別にRAI不応性

分化癌の奏効率が68%、髄様癌で22%、未分化癌は24%と髄様癌、未分化癌にも奏効を示す⁸⁾。

レンパチニブの副作用(表3⁵⁾)は41.0%にみられ、ソラフェニブと似ているが、ソラフェニブより血管新生阻害作用が強いためであった。全Gradeで高血圧(67.8%)、下痢(59.4%)、疲労感(59.0%)、食欲不振(50.2%)、体重減少(46.4%)、Grade 3以上では高血圧(41.8%)、タンパク尿(10.0%)、下痢(8.0%)であった⁶⁾。吐き気の副作用により使用中止された症例もあった。投与後の外科治療に関する報告が少ないが、レンパチニブを投与する際には、動脈破綻因子はないかどうか、慎重に判断することが重要である。いずれにしても、ソラフェニブやレンパチニブなどの分子標的薬の使用にあたっては、甲状腺外科専門医、がん薬物治療専門医(腫瘍内科医)がいて、かつ全科そろった大病院クラスの病院でなければ使用は困難である。

その事態にあわせて、2014年に日本臨床腫瘍学会、日本内分泌外科学会、日本甲状腺外科学会、日本甲状腺学会、日本頭頸部外科学会によって、甲状腺癌診療連携プログラムが立ち上げられた。これは甲状腺癌に分子標的薬が使用されるようになり内分秘甲状腺外科医とがん薬物療法専門医が併診あるいはコンサルテーションの形で協力して、分子標的薬の投与を安全かつ、効果的に行っていこうとするものである。これがうまく機能すれば、安全に分子標的薬が投与され、患者に対するメリットは大きいと考えられる。がん薬物療法専門医が所属する病院、甲状腺外科側の病院、協力施設を全国で地区分けしている。

RAI不応性・進行再発分化癌に対する分子標的薬剤の適応

放射線治療抵抗性の分化型甲状腺癌の疾患関連死亡率(甲状腺癌が何らかの原因となり死ぬ確率)は、5年死亡率5%、10年死亡率30%である。つまり、放射線治療が効かなくても、5年後95%、10年後70%は生きているといえる。したがって、放射線治療抵抗性だからと言って、むやみにチロシンキナーゼ阻害薬(TKI)を使用すると、長年にわたりとんでもない副作用に苦しめられることになる。また、それら副作用には、死につながる危険なものも多数含まれている。TKIは、保険が効くものの非常に高価で、高額医療費に長期間悩まされることにもなる。したがって、どのような症例に使用すべきなのか?という疑問が生じる。

転移巣が進行性である場合(CTなどの画像診断、サイログロブリン値が急上昇する、サイログロブリンのダブリングタイムが短い)、転移巣が大きい場合、転移巣が危険な場所にある症例がある。ただし、TKIは血管新生阻害による出血の副作用があるため、気管に浸潤した症例にうかつに使用すると大出血おし窒息の危険がある。また脊椎骨転移による痛みや麻痺症状が出ることもあり、可能であれば手術摘出が第一である。無理なら、放射線外照射、デノスマブ・ビスフォスフェートを使い、TKIを組み合わせる。肺転移に対しては最もTKIの適応になる。ただし、胸膜播種があれば、余命10ヶ月程なので、緩和ケアの方が優先される事が多い。脳転移はそもそも、RAI自体が禁忌であり、可能であれば手術摘出が第一である。無理なら、放射線外照射(ガンマナイフ・サイバーナイフ・全脳照射など)がすすめられる。

分化癌はたとえ再発したとしても、その後の経過は例外を除いて長い。局所再発の治療としては外科的切除、切除不能の場合には外照射などが行われる。遠隔再発に対する治療は一部の例外を除いてRAI療法が第一選択であり、長い歴史があり、エビデンスの蓄積も多い。しかしすべての症例にRAI療法が有効であるわけではなく、最初はRAIの取り込みがあっても繰り返すたびに取り込まなくなっていく症例や、最初から取り込みがなく無効である症例も多い。その場合は、

甲状腺刺激ホルモン抑制療法で経過観察をすることになる。すなわちRAI療法が無効となった場合には、次の治療のラインがなかった。RAI不応性とは、「放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行性、再発・転移性分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針」(ver3. 2016年)⁹⁾によると、(1) I-131シンチグラフィ検査にて、ヨウ素集積が全くない、あるいは極めて淡い病変があること、(2) ヨウ素集積が良好であるにも関わらず、3-4回のRAI後に増大あるいは増加を示す病変があること、と定義されている。

ソラフェニブが「根治切除不能な分化型甲状腺癌」に、レンバチニブが「根治切除不能な甲状腺癌」に対して承認され、「新しい時代の幕開け」としてもはやされているのが現状である。治療すなわちRAIが無効であったとしても、多くの患者はさほど大きな障害なく、通常の日常生活を長期間送れるのである。分子標的薬剤はすでに知られているように、様々な有害事象を伴い、患者の多くは日常生活に大なり小なり制限を受けることになる。したがってRAI不応性の転移再発に分子標的薬剤を濫用することは、デメリットのほうがメリットを上回る可能性が高いことはきちんと理解しておかなくてはならない。不適切な症例選択は、かえって患者の不幸を招くことになる。その一方で着実に進行し、最終的には患者を死に至らしめる転移再発分化癌も存在することは事実であり、そういった症例は分子標的薬剤の適応となり得る。

分子標的薬剤投与の際に医学的に考慮すべき点はPS が良好である、腫瘍量が多い、あるいは進行した場合、深刻な状況を招く可能性がある、1年程度で画像的に進行していく、サイログロブリン(Tg)の変動(Tg-doubling time [Tg-DT])も参考になる。Tg-DT > 2年の場合は原則使わない、Tg-DT = 1~2年の場合は個別に考慮、Tg-DT ≤ 1年の場合は適応を考慮する。ただし、画像と合わない場合はPET検査による検索も考慮する。

しかしこういった医学的な適応がクリアできたからといって、直ちに分子標的薬剤使用に踏み切るのは大変危険である。この薬剤は極めて多種多様な有害事象が、それも突然起きうる。その際に患者本人やキーパーソンが、投与を受けている病院およびかかりつけ医に冷静に連絡できるかどうか、そして緊急に来院できるかどうかは患者の生死を分けることさえある。診察する医師にとっては同居しているキーパーソンからの情報は、場合によっては本人からの情報よりも有用である。したがって、できれば同居しているキーパーソンを中心とした家族の見守りは極めて大切である。また、甲状腺癌術後の患者は定期的な通院といっても半年から1年に一度程度であることが多いが、分子標的薬剤を投与されている場合は1~2週間に一度の通院が必要となることが多い。また、前述のように緊急性がある場合は、時間を問わず来院が必要となる。したがって、通院に時間を要する場所に在住する患者に、分子標的薬剤を投与することは推奨されない。これは通常のがん薬物療法と同じである。

NCCNのガイドライン¹⁰⁾では急速な増大または症状を有する患者に分子標的薬の投与を考慮すべきとされている。American Thyroid Associationのガイドライン⁷⁾ではこれらに加えて、切迫して命が脅かされる場合(病状悪化して治療が必要となる、かつ又は予後が6か月未満と予想される)も分子標的薬の投与を考慮すべきとしているが、これを適切に判断するのは一般的に難しい。

「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」¹¹⁾においては、分化癌については、病勢進行が明らかな、RAI療法が不応性なものに対して分子標的薬が推奨されている。例えば2年以上不変である場合や緩やかな進行の場合は分子標的薬の適応ではないとしている。

最近、TKIの保険適応とともに本邦でも経験の報告^{12),13)}がみられ、甲状腺癌に対する分子標

的薬の適応についての総論的な紹介が多く報告されている¹⁴⁾⁻¹⁹⁾。

分子標的薬の投与開始のタイミング

分子標的薬の投与を考慮すべき時期を適切に判断するのは難しく、いつ開始するかはいまだに議論がある。有症状が開始の適応であるが、症状が出てからでは遅いという意見もある。投与を控えて先延ばしにすると、患者に不利益をもたらす、あるいは投与の機会を失うリスクがある。一般的には、RAI不応性になってから、腫瘍が少しずつ増大し、その後、症状が出現して、急激に悪化する。その経過の中で、ゆっくり病勢が進行している時期に治療戦略を立てて、手術や外照射を可能な限り考慮し、画像やサイログロブリン (Tg) によるactive surveillanceを続けていくことが大事である²⁰⁾。SELECT試験では、最初からレンバチニブを投与した実薬群のPFSの中央値が18.3か月であったのに対し、プラセボ群の約80%の症例が病状進行のためレンバチニブの投与を受け一定の効果を得たが、PFSの中央値が10.1か月で、開始時期が遅れると予後に影響が出る可能性が指摘されている。症状がなくても急速進行する場合は適応となり得るが、急速進行の定義も議論があり、1か月毎の増大、1年以内の増大、またサイログロブリンのダブリング・タイム (TG-DT) が1年以内などである。症状がなくても病変の位置によっては有症状になってからでは遅いこともある。大血管近接や気管・食道、胸壁などがそうであり、進行によって重篤な症状に繋がる可能性がある。

具体的には、“病勢進行や変化に気づく”時期から、さらに進行して“症状が出現する”時期までの間に、TKIを使うのがよい。Active surveillanceで重要なのは、1つには、症状は決め手にならないことであり、甲状腺癌はゆっくりと進行する人がほとんどなので、症状に気づかない患者も多い。症状が出現するまで待つべきではない。2つめに、変化の総量を考えることで、腫瘍量が大きく、増加するといった変化を見て、特に増大が最も早い病変に注目する。3つめに、重篤な症状や治療合併症の原因となる、気管や食道、血管、皮膚への浸潤に気をつけることで、脱分化して加速度的に増悪することがあるため²¹⁾、炎症所見や新病変、急速増大、疼痛出現に注意すべきである。

小野田は、TKI開始のタイミングが間に合った例を報告している²⁰⁾。乳頭癌で、術後17年に多発肺転移再発し、症状がなかったが、多発病変の1つが増大したので、検査の間隔を詰めて経過を見て、TKIの開始を提案した。患者は症状がないので、無治療を主張していたが、縦隔に接する病変が急速に増大していたので、患者を説得してTKIを用いたところ著効した。一方、別の乳頭癌患者では、術後6年で肺転移、頸部リンパ節転移が再発した。無症状であったが、多発病変の1つが大きく、ヨウ素集積はあったが増大した。患者はTKI投与を断っていた。しかし脳転移が出現したため全脳照射し、その後はTKIを投与したが、タイミングとしては遅かった症例であったという²⁰⁾。

ま と め

甲状腺乳頭癌は従来から極めて予後良好であるが、局所再発や肺などの遠隔転移によって治療に難渋することがある。化学療法や放射線治療は無効である。しかし、近年本邦でも分子標的薬が難治性甲状腺分化癌に使用できることになった。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。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特徴的な有害事象も起こりうるので、それらへの対策を考慮してこれらの薬剤を適正に使用することが重要である。分子標的薬の適正使用にあたっては、日本における甲状腺癌の臨床像の特徴と、分子標的薬使用による患者のベネフィットとリスクを十分に考慮した適応患者選択が肝要である。

また、その投与開始のタイミングは実際には難しく、そのタイミングについて検討した。転移・再発巣がRAI療法不応性であっても比較的ゆっくりと進行することがあり、その治療開始のタイミングは慎重に検討すべきである。症状を有しない患者が症状出現または急速な増大を示すまで投与を控えることで、動脈浸潤・皮膚浸潤による出血リスクの増加、QOLの悪化など患者に不利益をもたらすなど投与の機会を失うリスクがある。従って、症状を有しない場合でも再発・転移を有する患者には積極的な経過観察が勧められる。定期的な画像診断にて転移再発腫瘍の動脈・脊柱管・気管・食道・皮膚などへの浸潤リスクの有無、腫瘍の増大スピード、サイログロブリン増減から、適切に出血・QOL悪化のリスク、病勢進行の有無を判断すべきである。一概に急速な増大または症状を有する場合に治療開始するのではなく、患者の状態を適正に評価した上で治療によるベネフィットとリスクを考慮して、投与の適応・開始の時期を決めることが必要である。

略 語 解 説

OS: overall survival (全生存期間)、PFS: progression free survival (無増悪生存期間)

なお、本論文の一部は第43回日本頭頸部癌学会にて報告した。

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情報サービス (<https://ganjoho.jp/public/cancer/thyroid/index.html>)
2. 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)
3. Brose MS, Nutting CM, et al. (2014) DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomized, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*, 384: 319-28.
4. 澤村俊孝, 杉山賢郎, 他. (2016) PS不良の多発性骨転移・肺転移を伴う甲状腺乳頭癌患者に対してソラフェニブを使用し著効した1例. 第58回日本甲状腺学会プログラム P2-6-1 103p
5. 益森啓子. (2013) 癌治療における分子標的薬による皮膚障害. 安田女子大学薬学部卒業研究要旨集 (平成25年度), 123-4.
6. Schlumberger M, Tahara M, et al. (2015) Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med*, 372(7): 621-30.
7. Haugen BR, Alexander EK, et al. (2016) 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid*, 26: 1-133.
8. 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.
9. 伊藤研一、清水一雄、他. (2014) 放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行性、再発・転移性分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針ver3. 日内分泌甲状腺学会誌, 31(4): 310-3.
 10. NCCN (2016) Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Thyroid carcinoma. Version 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf2017/1/4
 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、日内分泌甲状腺学会誌, 35:Supl 3, 1-87.
 12. 末吉慎太郎、小野剛治、他. (2017) RAI治療抵抗性甲状腺分化癌に対するソラフェニブの使用経験. 耳鼻臨牀, 110(10): 671-9.
 13. 松尾美央子. (2016) レンバチニブが奏効した甲状腺癌2症例の経験. 頭頸部外科, 26(2): 259-63.
 14. 田原 信. (2017) 甲状腺がんの分子標的治療薬. 腫瘍内科, 19(5): 566-71.
 15. 平野 滋、中野 宏、他. (2017) 甲状腺癌の薬物治療up-to-date. 日耳鼻, 120(9): 1140-6.
 16. 平井宗士、花本 敦、他. (2017) 甲状腺癌に対するTyrosine kinase inhibitorの治療効果－大阪大学における検討－. 日耳鼻, 120(10): 1231-8.
 17. 岡野 晋. (2017) 甲状腺癌に対する分子標的療法の適応. 日耳鼻, 120(9): 1182-3.
 18. 岡村律子、杉谷 巖. (2018) 甲状腺癌に対する分子標的治療薬. 耳喉頭頸, 90(3): 238-42.
 19. 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.
 20. 小野田尚佳. (2019) 甲状腺癌における分子標的薬開始のタイミング, 第119回日本外科学会ワークショップ「進行再発甲状腺癌に対する分子標的治療の現状と展望」
 21. 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. 耳喉頭頸, 89(8): 651-6.

[2020. 9. 17 受理]

コントリビューター：新井 茂昭 教授（薬学科）