

令和元年6月17日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19810

研究課題名(和文) 甲状腺分化癌における新規分子標的薬の超早期適応決定

研究課題名(英文) Early decision about the indication for novel molecular-targeted drug in differentiated thyroid cancer

研究代表者

萱野 大樹 (Kayano, Daiki)

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：10547152

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：甲状腺分化癌患者に対する分子標的薬の適応を決める際に、I-131内用療法前のrhTSH診断シンチグラフィが有用かどうか検討した。残存甲状腺組織を有しかつ転移病巣を有する分化型甲状腺癌患者において、I-131内用療法前のrhTSH診断シンチグラフィは、分子標的薬の導入を超早期に判断する材料の一助になり得る可能性があることを示した。rhTSH診断シンチグラフィを施行することによって、I-131内用療法の効果が期待できない、いわゆるI-131治療抵抗性の患者を超早期に検出することが可能であり、早い段階で分子標的薬の導入を決定することが可能であることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

残存甲状腺組織と転移病変を有する甲状腺分化癌患者において、rhTSH使用下診断シンチグラフィを施行することにより、I-131内用療法前にI-131治療抵抗性の患者を検出することが可能であり、早い段階で分子標的薬の導入を決定することが可能であることを示した。本研究成果から、rhTSH使用下診断シンチグラフィを用いることによって、不要なI-131内用療法を減らし早い段階で分子標的薬導入を決定することが可能となり、患者にとって治療効果の面だけでなく時間的、経済的側面においても得られる利益は大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether radioiodine-131 (I-131) diagnostic scintigraphy under recombinant human thyroid-stimulating hormone (rhTSH) was useful or not for the decision about the indication for novel molecular-targeted drug in differentiated thyroid cancer. We proved that I-131 diagnostic scintigraphy under rhTSH before I-131 therapy could be useful for the decision about the indication for novel molecular-targeted drug in patients with differentiated thyroid cancer who have thyroid remnant tissue and metastases.

研究分野：腫瘍核医学

キーワード：甲状腺分化癌 分子標的薬 I-131内用療法

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

1) 分化型甲状腺癌について

甲状腺に発生する代表的な悪性腫瘍は乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、未分化癌、髄様癌、悪性リンパ腫が挙げられる。このうち、乳頭癌と濾胞癌が分化型甲状腺癌に分類され、甲状腺悪性腫瘍の9割以上を占めている。分化型甲状腺癌の治療戦略としては、外科的摘出が第一選択であり、再発リスクが高い症例や遠隔転移を認める症例に対して放射性ヨード¹³¹I(1-131)を用いた内用療法が行われる。

一般的に、分化型甲状腺癌は人体に生じる癌腫の中で予後の良い部類に属する。しかし、遠隔転移を有する症例や治療抵抗性の症例が10~15%存在し、これらの症例では著明に生存率が低下する(Lancet Oncol. 8(2): 148-156, 2007)。また、経過中に未分化転化する症例も存在し、未分化転化した場合には数週間の生命予後であることが大多数である。これらの予後不良な症例に対する積極的かつ適切な治療が非常に重要である。

2) 放射性ヨード内用療法について

前述のように、遠隔転移を含めた根治切除不可能な症例に対しては、¹³¹I 内用療法を試みる。本治療は若年者の肺転移の場合には寛解も期待できる一方で、骨転移や肺以外の実質臓器の転移は、ごく初期の微少な状態であれば奏功することがあるものの、進展例では無効であることも多い。効果が認められる場合には複数回治療を行うが、開始当初効果が認められても、数回の後に治療不応性となることがある。また、集積機序がNaIシンポーターに依存するため、その発現が治療成功のキー因子のひとつである。このため、NaIシンポーターの発現が乏しい症例では治療効果は期待できず、¹³¹I 内用療法不応例となる。これら¹³¹I 内用療法不応例の中の少なからぬ症例が、複数年の経過の後に増悪、未分化転化を来し、前述のような死に至る。

3) 分子標的薬の臨床適応とその問題点

近年、このような¹³¹I 内用療法不応例に対する治療薬の開発がさかんにおこなわれており(Arg Bras Endocrinol Metabol. 53(9): 1061-1073, 2009)、平成26年にソラフェニブ、平成27年にレンパチニブが放射性ヨード内用療法不応例に対して適用が認められた。これらの薬剤は、VEGFR、PDGFR、RAFなどの分子を標的とした分子標的薬であり、根治切除不能な甲状腺癌に対して有用な治療効果が得られている(Lancet. 384(9940): 319-328, 2014)(N Engl J Med. 372(7): 621-630, 2015)。これらの分子標的薬の適用は、放射性ヨード内用療法に不応性の症例であることが求められている。具体的には、甲状腺全摘後に¹³¹I 内用療法が施行され治療不応性と判定された患者が挙げられる。

分化型甲状腺癌に対する手術では、転移を有するなどの明らかな高リスク患者では全摘術が行われるものの、それ以外では葉切除術が標準術式として選択される。このため、葉切除術を受けた患者で経過観察中に遠隔転移や局所再発を生じた場合には、残存葉の補完全摘術を行ってから¹³¹I 内用療法か診断的¹³¹Iシンチグラフィを施行し、¹³¹I 内用療法不応性かどうかを確認しなければ分子標的薬が使えない。しかしながら、年齢やそのほかの要因で、再発・転移は必ずしも補完全摘が可能なタイミングで発見されとは限らないため、状況によっては

手術適応が乏しいことも多々想定される。このような事例において分子標的薬を用いることは、保健診療上不可能であり、当該患者から治療機会を奪ってしまうことを意味する。また、診断時に既に増大速度の速い広範な遠隔転移を認め非常に分化度が低いことが予測されるような場合など、初診時未治療の段階から I-131 内用療法に不応性であることが明らかな状況にしばしば遭遇することがある。このような場合、本来ならば早急な分子標的薬の使用が望まれるが、分子標的薬の適応を判断するためには甲状腺全摘の後に I-131 内用療法か診断的 I-131 シンチグラフィを施行しなければならず、早急に積極的な治療が必要な患者において分子標的薬の導入が大きく遅れたり不可能となることもある。

2．研究の目的

以上の背景を総合的に考えると、葉切除後の再発例で補完全摘が困難な症例や初診時から I-131 内用療法不応性であると予測される症例では、甲状腺補完全摘前や全摘前に I-131 内用療法不応性を判定できれば、早い段階で I-131 内用療法と分子標的薬の中でより適切な治療法を選択でき、それに応じた最適な治療方針を決定することが可能となる。また、甲状腺全摘術が施行された患者においても高率に微小な甲状腺組織が残存することは周知の事実であり、この視点から考えると、甲状腺全摘術後で I-131 内用療法が行われていない患者も甲状腺が残った状態であるといえる。本研究では、甲状腺組織が残っている患者において診断的 I-131 シンチグラフィを施行することによって、甲状腺全摘前に I-131 内用療法不応性かどうかを確認できるかを検討する。

3．研究の方法

1) 残存甲状腺組織と転移病変を有する分化型甲状腺癌患者における診断シンチグラフィの有用性の検討(平成 28 年度)

残存甲状腺組織を有しかつ転移を有する分化型甲状腺癌患者に対して、I-131 内用療法の直前に診断的 I-123 シンチグラフィを行い、その直後に行われる I-131 内用療法の治療後画像と比較し、I-131 治療の早期効果判定が可能かどうかを検討した。なお、診断的シンチグラフィ製剤として、I-131 の代わりに同等の病変検出能を有する I-123 を用いて検討した。

2) rhTSH を用いた診断シンチグラフィの有用性の検討(平成 29、30 年度)

分化型甲状腺癌患者の転移病変の検出目的に行われる診断的シンチグラフィでは、甲状腺癌病変へ十分に放射性ヨウ素を取り込ませるために甲状腺刺激ホルモン(TSH)を十分に上昇させる必要がある。超早期の分子標的薬の適応決定を目的とする本研究対象患者では、甲状腺組織が残存するため甲状腺ホルモン剤の休薬による内因性 TSH の上昇を図ることは不可能である。このため、診断的シンチグラフィを施行する際は、遺伝子組み換えヒト型 TSH(rhTSH)を用いて外因性 TSH を上昇させた上で検査を行う必要がある。

甲状腺組織が残存する患者に対する利用を想定し、分化型甲状腺癌の転移病変の検出に rhTSH 使用下診断シンチグラフィが有用かどうかを検討し、さらに I-131 治療効果の予測が可能かどうか検討した。

4 . 研究成果

1) 残存甲状腺組織と転移病変を有する分化型甲状腺癌患者における診断シンチグラフィの有用性の検討(平成 28 年度)

残存甲状腺組織を有しかつ転移病変を有する 4 例の患者を対象に、甲状腺ホルモン休薬下で診断的 I-123 シンチグラフィを施行し、その 3 日後に I-131 内用療法を施行し I-131 内用療法の 3 日後に I-131 内用療法後画像を取得した。診断的 I-123 シンチグラフィと I-131 内用療法後画像の比較をおこなったところ、診断的 I-123 シンチグラフィでは 4 例中 1 例で病変への集積を認め、I-131 内用療法後画像では 4 例中 2 例で病変への集積を認めた。診断的 I-123 シンチグラフィのみで病変集積を認めた例はなかったが、診断的 I-123 シンチグラフィで病変集積がないにもかかわらず I-131 内用療法後画像で病変集積を認めたものが 1 例あった。また、診断的 I-123 シンチグラフィで病変集積を認めた 1 例は、I-131 内用療法後画像ではさらに多数の病変集積を認めた。

今回の結果からは、症例数は少ないものの、残存甲状腺組織を有しかつ転移病変を有する分化型甲状腺癌患者において、I-131 内用療法前の診断的 I-123 シンチグラフィで I-131 内用療法での病変集積の予測と治療効果の予測がある程度可能であることが示唆された。

2) rhTSH を用いた診断シンチグラフィの有用性の検討(平成 29、30 年度)

転移病変を有する分化型甲状腺癌患者 3 例において、rhTSH 使用下での診断的シンチグラフィで転移病変の検出能について調べた。3 例中 1 例では肺転移およびリンパ節転移への集積を認め、病変検出が可能であった。残りの 2 例はいずれも残存甲状腺組織への明瞭な集積は認めなかったものの、肺転移、骨転移、リンパ節転移といった転移病変への集積は認めなかった。本結果からは、rhTSH 診断シンチグラフィでも転移病変の検出が可能である一方、検出が不十分な可能性も示唆された。

rhTSH 診断シンチグラフィの検討が行われた上記 3 例について、甲状腺ホルモン休薬下で I-131 内用療法を施行し、rhTSH 診断シンチグラフィの結果と I-131 内用療法後画像との比較、および治療効果との比較をおこなった。rhTSH 診断シンチグラフィで転移病変への集積を認めた 1 例については、I-131 内用療法後シンチグラフィでも転移病変への集積を認め、かつ I-131 内用療法の効果も得られた。一方、rhTSH 診断シンチグラフィで転移病変への集積を認めなかった 2 例では、1 例は I-131 治療後シンチグラフィでも転移病変への集積を認めず、かつ I-131 内用療法の効果も得られなかったが、もう 1 例は I-131 内用療法後シンチで転移病変への集積を認め、かつ I-131 内用療法の効果も得られた。rhTSH 診断シンチグラフィによる治療効果予測と I-131 内用療法高次かが一致した 2 例は転移病変のサイズが大きく、乖離を生じた 1 例は転移病変のサイズが小さい傾向にあった。以上から、転移病変サイズが大きい分化型甲状腺癌患者においては、I-131 内用療法前の rhTSH 診断シンチグラフィによって、早期に治療効果予測が可能であることが示唆された。

3) 甲状腺ホルモン休薬下 I-131 内用療法時の eGFR 推移の調査(平成 30 年度)

前述の研究成果 1) 2) から rhTSH 診断シンチグラフィの有用性が示されたが、rhTSH の利点として甲状腺ホルモン休薬が不要であることが挙げられるため、rhTSH の優位性を示すこと

を目的に、I-131 内用療法時の甲状腺ホルモン休薬における eGFR の変化についても追加検討をおこなった。38 例での検討では、I-131 内用療法時の甲状腺ホルモン休薬により eGFR は平均 24%低下することが示され、特に腎機能低下症例においては rhTSH 利用の優位性が示された。

平成 28-30 年度にわたる本研究全体を通して、残存甲状腺組織を有した状態における rhTSH 診断シンチグラフィは、分子標的薬の導入を超早期に判断する材料の一助になり得る可能性が示された。また、甲状腺ホルモン休薬法と比べた rhTSH 法の優位性の検討から、本来は rhTSH 使用の適応外となる転移を有する症例に対しても、腎機能低下例や高齢者など状況に応じて rhTSH の利用が有用である可能性が示された。本研究成果は I-131 内用療法および分子標的薬を含めた分化型甲状腺癌の治療プロトコールをより良いものに刷新していく上で、重要な方向性を示すことができたと考えられる。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1) 萱野大樹. 甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法~治療の際の注意点. Rad Fan, 15: 70-72, 2017. 査読なし. DOI 登録なし.

〔学会発表〕(計 8 件)

- 1) 山瀬喬史、萱野大樹、赤谷憲一、若林大志、絹谷清剛. 分化型甲状腺癌の放射性ヨウ素内用療法時における腎機能の変化. 第 31 回日本内分泌外科学会学術総会. 東京. 2019.06.13-14.
- 2) 萱野大樹. 甲状腺癌診療におけるフォローアップについて. 甲状腺癌 Meet the Expert 石川. 金沢. 2019.03.16.
- 3) 萱野大樹、若林大志、赤谷憲一、山瀬喬史、渡辺悟、廣正智、高田亜希、國田優志、虎谷文音、絹谷清剛. I-131 治療時の甲状腺ホルモン休薬による eGFR と TSH の変化について. 第 58 回日本核医学会学術総会. 沖縄. 2018.11.15-17.
- 4) 萱野大樹. 核医学診断の動向. 平成 30 年度放射線基礎セミナー. 東京. 2018.07.06.
- 5) 萱野大樹. 分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法. 第 60 回日本甲状腺学会学術集会. 別府. 2017.10.05-07.
- 6) 萱野大樹. 甲状腺癌 RI 内用療法~確実に効果を得るために~. 第 57 回日本核医学会学術総会. 横浜. 2017.10.05-07.
- 7) 萱野大樹. Current status of radionuclide therapy in Japan and China. 第 56 回日本核医学会学術総会. 名古屋. 2016.11.03-05.
- 8) 萱野大樹. Thyroid hormone replacement before I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Asian School of Nuclear Medicine 2016 Annual Meeting. Shanghai, China. 2016.05.05-08.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

- 出願状況 (計 0 件)
- 取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究分担者
該当なし

(2)研究協力者
該当なし

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。