様　式　C－19、F－19－1、Z－19　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　４年　６月　７日現在

機関番号：１３３０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2019～2021
課題番号：１９Ｋ０８１６９

研究課題名（和文）分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法の超早期治療効果予測

研究課題名（英文）Early prediction of therapeutic efficacy of radioiodine-131 therapy for differentiated thyroid cancer

研究代表者
萱野　大樹（Kayano, Daiki）

金沢大学・医薬保健研究域・准教授

研究者番号：１０５４７１５２

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　3,000,000円

研究成果の概要（和文）：遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法(I-131治療)の治療効果を早期に判断する方法として、I-131治療時シンチグラフィの有用性を検討した。I-131治療時シンチグラフィの病変集積の評価にSUV値測定を加えることによって、I-131治療を施行した時点で治療効果を従来より正確に予測できる可能性が示された。I-131治療時シンチグラフィを効率的に利用することにより、I-131治療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早期に見出すことが可能となり、不要な追加I-131治療を回避でき、かつ、早い段階で分子標的薬の導入準備が可能となることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義
遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者において、I-131治療時シンチグラフィにSUV値測定を加えて評価することによって、I-131治療時の段階でI-131治療抵抗性の患者を従来より正確に見出すことが可能であることを示した。本研究成果から、I-131治療時シンチグラフィを厳密に評価することによって、不要な追加I-131治療を回避でき、かつ、早い段階で分子標的薬の導入準備が可能となる。このことは対象患者にとって治療空白期間の短縮につながり、治療効果だけでなく時間的、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 the usefulness of radioiodine-131 (I-131) scintigraphy as an early indicator of the efficacy of I-131 therapy for differentiated thyroid cancer with distant metastases, and showed that the addition of SUV value to the evaluation of lesion accumulation in I-131 scintigraphy may predict the efficacy of I-131 therapy more accurately than conventional methods at the time of I-131 therapy. Efficient use of I-131 scintigraphy may enable early detection of I-131 refractory patients, avoiding unnecessary additional I-131 therapy and can be ready for introduction of molecular-targeted drugs at an early stage.

研究分野：核医学治療

キーワード：分化型甲状腺癌

※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、研究者個人に帰属します。

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－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

甲状腺に発生する悪性腫瘍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。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.8:148-156,2007)。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大多数の生命予後が数週間以下である。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。

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、再発リスクの高い症例や遠隔転移を認める症例に対して放射性ヨウ素 131(I-131)を用いた核医学治療(I-131 治療)がおこなわれる。また、I-131 治療不応例に対して、分子標的薬であるソラフェニブとレンバチニブの適応が 2014 年と 2015 年に認められ、分化型甲状腺癌の治療戦略は近年目まぐるしく変化している。

２）I-131 治療について

I-131 治療では、I-131 が放出するβ線による放射線照射により殺細胞効果が得られる。I-131 治療の治療目的は主に 2 つ挙げられ、1 つは甲状腺全摘後に残存した微小な正常甲状腺組織を焼灼することによって再発リスクの低下を図ることであり、I-131 アブレーション治療と呼ばれる。もう１つは、転移残存病変に対する治療である(狭義の I-131 治療)。両者で大きく異なる点は、治療対象とする組織が、前者は正常甲状腺組織であるのに対し、後者は甲状腺癌組織であることである。本文では以後、転移残存する甲状腺癌組織に対する治療を I-131 治療と記載する。

３）I-131 治療の問題点

I-131 治療ではβ線による殺細胞効果の発現は緩徐に発現し、効果発現を認めるのに少なくとも 3、4 カ月の経過観察が必要である。一方、I-131 治療の対象となる分化型甲状腺癌患者は転移残存癌病変を有しており、進行の早い症例も多く、治療効果を可能な限り早く評価することによって、I-131 治療を継続するか I-131 治療抵抗性と判断して分子標的薬の導入を検討するかを決定することが非常に重要である。

I-131 はβ線とともにγ線も放出するため、I-131 治療後はシンチグラフィ画像を得ることによって病変への I-131 集積の確認が可能である。I-131 治療を含めた核医学治療の治療効果は、病変部位への放射線照射量が大きく寄与する。このため、病変へ集積する放射線量の正確な評価が可能となれば、I-131 治療後早期での治療効果予測が可能となるといえる。しかしながら、たとえ視覚的には集積が強いように見える場合でも、実際には非常に弱い集積であることが多々あり、視覚的に病変集積の程度を評価することは困難なことも多い。このため、I-131 治療後に早期に治療効果を評価する方法は確立されておらず、早急な治療決定が必要である患者にとって、大きな時間的ロスを生じており、非常に大きな問題となっている。

２．研究の目的

以上の背景を総合的に踏まえると、I-131 治療時シンチグラフィを用いて病変集積を正確に評価することが可能であれば、治療後の早い段階で治療効果予測が可能となることが推測される。近年の目まぐるしい画像診断機器の性能向上および解析技術の向上の結果、これまで不可能とされてきたシンチグラフィにおける病変集積の数値化の道が開けてきた。本研究では、最新の SPECT/CT 装置および最新の解析ソフトウェアを用いることによって病変集積を数値化すること

によって、I-131 治療後の治療効果の超早期予測が可能かどうかを検討した。また、明らかな転移のない分化型甲状腺癌患者に対する I-131 アブレーション治療での I-131 治療時シンチグラフィの有用性についても検討した。

３．研究の方法

１）遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対する I-131 治療の施行(令和元年～2 年度)

遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対して I-131 治療を行い、I-131 投与の 3 日後に I-131 シンチグラフィ画像を取得した。I-131 シンチグラフィでは、SPECT/CT 撮像も行い、転移病変への I-131 集積の有無、および、集積が明瞭な病変については SUVmax を測定した。

２）I-131 治療時シンチグラフィの早期治療効果評価に関する有用性の検討(令和 2 年～3 年度)

令和元年～2 年度に施行された I-131 治療症例のうち、追加 I-131 治療の適用ありと判断された症例について、2 回目の I-131 治療を施行した。初回 I-131 治療と同様に、I-131 投与 3 日後に I-131 シンチグラフィ画像を取得し、初回 I-131 治療時シンチグラフィと比較し、I-131 治療時シンチグラフィが早期治療効果評価に有用かどうかを検討した。

３）I-131 アブレーション治療時シンチグラフィの有用性の検討(令和元年～3 年度)

本研究の付加的評価として、明らかな転移のない分化型甲状腺癌患者に対して I-131 アブレーション治療を施行し、I-131 治療時シンチグラフィの有用性についても検討した。

４．研究成果

１）遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対する I-131 治療の施行(令和元年～2 年度)

20 例の遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対して I-131 治療を施行し、I-131 投与 3 日後にシンチグラフィ画像を取得した。全 20 例中、転移病変への明瞭な集積を認めたのは 4 例(20%)、軽度の集積を認めたのは 6 例(30%)であった。残りの 10 例は転移病変への集積を認めず、この時点で I-131 治療抵抗性甲状腺癌と判断できた。転移病変への明瞭な集積を認めた 4 例のうち 3 例で転移病変の SUV 値の算出が可能であり、各症例における最も明瞭な集積を伴う転移病変の SUVmax はそれぞれ 1.19(骨転移)、5.25(リンパ節転移)、60.57(骨転移)であった。

２）I-131 治療時シンチグラフィの早期治療効果評価に関する有用性の検討(令和 2 年～3 年度)

令和元年～2 年度に遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対して I-131 治療が施行された 20 例のうち、治療時シンチグラフィおよび治療後経過から追加治療の適用ありと判断され 2 回目 I-131 治療が施行された症例は 2 例であった。2 回目 I-131 治療時のシンチグラフィでは、1 例は転移病変への集積が残存も 1 回目 I-131 治療時シンチグラフィより集積低下、もう 1 例は転移病変への集積が消失しており、2 例とも良好な治療効果が確認できた。前者は 2 回のシンチグラフィともに SUV 値測定が可能であり、SUVmax は 5.25 から 0 に低下していた。また、同症例において 2 番目に明瞭な集積病変は 2 回目治療時に集積残存していたが、SUVmax は 2.77 から 0.49 に低下しており、治療効果を反映した所見であった。今回の検討では、対象症例の転移病変が微小なものが多く、SUV 値測定を施行できた症例が少ないために SUV 値の有用性についての統計学的な評価は行えなかったが、SUV 値が転移病変への I-131 集積の強度を反映しており、SUV 値測定が I-131 治療の早期治療効果評価における重要な付加的情報となり得ることが示された。

３）I-131 アブレーション治療時シンチグラフィの有用性の検討(令和元年～3 年度)

明らかな転移のない分化型甲状腺癌患者 76 例に対して I-131 アブレーション治療を施行した。治療時シンチグラフィで 2 例(2.6%)に転移(多発肺転移、多発骨転移)を認め、このうち 1 例で初回治療の半年後に診断的 I-131 シンチグラフィが施行され、転移病変の消失が確認できた。

令和元年～3 年度にわたる研究全体を通して、遠隔転移を有する分化型甲状腺癌に対する I-131 治療では、I-131 治療時シンチグラフィに SPECT/CT とさらに SUV 値による半定量的指標を加えることによって、正確な治療効果を予測する上での重要な付加的情報を与えることが示された。特に複数回の治療間における病変集積の変化を評価する際に、視覚的評価のみでは正確な評価が困難なことが多々あるが、SUV 値を用いることで正確な治療効果の評価が可能であることが示された。また、明らかな遠隔転移を有さない分化型甲状腺癌に対する I-31 アブレーション治療においても、比較的高頻度(今回の検討では 2.6%)に I-131 治療時シンチグラフィで遠隔転移が判明することが示され、従来から認識されている I-131 治療時シンチグラフィの重要性が再確認できた。

本研究成果から、I-131 治療時シンチグラフィに SUV 値測定を加えることで、従来よりもより正確な治療効果予測が可能となることが示唆された。SUV 値測定を加えた I-131 治療時シンチグラフィによる精度の高い治療効果評価を行うことにより、I-131 治療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早期に見出すことが可能となり、不要な追加 I-131 治療を回避でき、かつ、早い段階での分子標的薬の導入準備が可能となる。このことは、遠隔転移を有する分化型甲状腺癌患者において、治療空白期間の短縮につながり、治療効果だけでなく、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。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　0件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 山瀬 喬史、稲木 杏吏、萱野 大樹、絹谷 清剛	４．巻 38
２．論文標題 小児甲状腺癌に対する放射性ヨウ素内用療法	５．発行年 2021年
３．雑誌名 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌	６．最初と最後の頁 180～184
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11226/jaesjsts.38.3_180	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計3件（うち招待講演　2件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 萱野大樹
２．発表標題 エビデンスに基づいた甲状腺癌I-131治療
３．学会等名 第63回日本甲状腺学会学術集会（招待講演）
４．発表年 2020年

１．発表者名 萱野大樹
２．発表標題 甲状腺アイソトープ内用療法の現状
３．学会等名 第59回日本核医学会学術総会（招待講演）
４．発表年 2019年

１．発表者名 齊藤晋太郎、萱野大樹、若林大志、中嶋憲一、陳　卓勍、髙田亜希、國田優志、廣正　智、 赤谷憲一、山瀬喬史、虎谷文音、稲木杏吏、瀧　淳一、渡辺　悟、絹谷清剛
２．発表標題 血清 Tg 低値・抗Tg抗体陰性で微小の多発骨転移を呈した甲状腺乳頭癌術後症例
３．学会等名 第 92 回 日本核医学会中部地方会
４．発表年 2021年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

6．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

7．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

8．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関