

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15823

研究課題名（和文）分子標的薬併用による甲状腺癌内用療法不応性患者に対する次世代治療戦略の検証

研究課題名（英文）Evaluation of Next-Generation treatment strategies for patients with radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer with multi-kinase inhibitor

研究代表者

廣正 智（Hiromasa, Tomo）

金沢大学・附属病院・助教

研究者番号：80867648

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：放射性ヨウ素（I-131）内用療法は甲状腺分化癌の治療法であり、内用療法に抵抗性・不応性を示す症例には最終的に分子標的薬治療が導入される。予備的研究として、本研究対象症例となり得る甲状腺癌の遠隔転移症例に対するI-131内用療法の長期臨床経過を検証し、病変部集積率や予後因子を見出した。また、ホルモン休薬法とrhTSH法に伴う甲状腺床への集積の差異を検証し、これら方法間で正常甲状腺組織のI-131摂取率が異なる可能性が示唆された。甲状腺分化癌同一症例における肺転移病変への治療前I-123シンチグラフィおよび治療後のI-131シンチグラフィでの集積陽性・陰性の一致率は68.2%であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

日本人における甲状腺分化癌転移症例に対するI-131内用療法の長期臨床経過報告は限られた日本人データの貴重な情報提供となり、国内の内用療法の発展に大きく寄与する。治療準備としてのホルモン休薬法とrhTSH法はこれまで臨床的に甲状腺組織のNIS発現にどの程度影響があるか不明な点が多かったため、本研究結果は内用療法に影響を与える因子の解明とこれら方法間のプロトコルの最適化に寄与する。I-123およびI-131シンチグラフィの差異を明らかにすることで、核医学画像診断領域の、特に依然として開拓の余地が十分にある定量化領域の発展に寄与する。

研究成果の概要（英文）：Radioactive iodine (RAI) therapy is a treatment for differentiated thyroid cancer (DTC), and multi-kinase inhibitor is eventually administered to patients who have RAI-refractory DTC. As a preliminary study, we have examined the long-term clinical course of I-131 therapy in patients with distant metastases of DTC who are potential candidates for the present study and have identified lesion accumulation rates and prognostic factors. We also examined the difference in accumulation in the thyroid bed between the hormone withdrawal method and the rhTSH method. We suggested that the I-131 uptake rate in normal thyroid tissue may differ between these methods. The uptake was 68.7% for pretreatment I-123 scintigraphy and posttreatment I-131 scintigraphy of lung metastatic lesions in the same patient with DTC.

研究分野：放射線治療

キーワード：甲状腺分化癌 放射性ヨウ素内用療法 分子標的薬

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### 1) 甲状腺癌について

甲状腺癌は、全癌腫のうち約1.7%を占める甲状腺組織由来の悪性腫瘍である。このうち、分化型甲状腺癌である乳頭癌と濾胞癌がおよそ97%を占めており、年間の新規患者数は2015年で14,500人程度とされ、増加傾向にある。そのうちの約1/3(4,600人程度)が初発時に何らかの転移を有するとされており、原発巣に対する外科的治療後に追加治療が必要となる。

#### 2) 甲状腺分化癌に対する放射性ヨウ素内用療法

転移を有する甲状腺分化癌に対しては、病変部の可能な限りの外科的摘出ののちに残存病変に対する放射性ヨウ素(I-131)内用療法を行うのが標準的治療戦略である。内服したI-131は、細胞膜に存在するヨードシンポーター(sodium/iodide symporter: NIS)によって細胞内に取り込まれる。I-131は約1mmの有効飛程を有するβ線を放出するため、腫瘍組織内の一部の癌細胞にのみI-131が取り込まれた場合でも、周囲の細胞に対しても殺細胞効果を発揮する。細胞膜のNIS発現低下はI-131取り込み低下を引き起こし、病変の内用療法抵抗性の一因となる。また、腫瘍サイズが大きいことは、単位体積あたりの集積量低下と集積の不均一性をもたらす。さらに腫瘍サイズ増大は細胞の酸素分圧低下に働き、放射線の感受性を著しく低下させる。すなわち、内用療法の抵抗性は、NIS発現量低下と腫瘍サイズ増大による体積当たりのI-131の相対的集積低下に起因すると考えられる。

#### 3) 分子標的薬治療

内用療法に対する治療抵抗を示す症例(内用療法不応例)は内用療法治療例の約38%に生じると報告されている(Lancet Oncol, 8: 148-156, 2007)。内用療法不応例に対しては、分子標的薬であるチロシンキナーゼ阻害薬(tyrosine kinase inhibitor: TKI)のソラフェニブとレンパチニブの使用が最終的な治療戦略として検討される。ただし、これら薬剤は高い奏功率を示すものの、完全寛解率は低値に留まる(N Engl J Med. 372:621-630 2015.)。一方で、内用療法不応性甲状腺癌においては、分化度低下によるNIS発現量低下とmitogenactivated protein kinase (MAPK)発現に相関があり、一部の腫瘍についてはreceptor tyrosine kinase (RTK)の変異によりNIS発現が低下していることが報告されている。これら薬剤によりこの経路を阻害することによって、NIS再発現が促進する可能性がある。

### 2. 研究の目的

放射性ヨウ素内用療法不応性甲状腺癌の分子標的薬導入前後における放射性ヨウ素の集積の改善を確認し、分子標的薬併用I-131内用療法によって寛解率上昇が得られるかを検証する。なお、本試験を実施するにあたり、予備研究として甲状腺分化癌の遠隔転移症例の集約によって対象となる症例群検証が必要となる。また、甲状腺組織のNIS発現に大きく影響を及ぼしうる因子に関しても並行して検証が必要と判断し、頸部に微小に残存している正常甲状腺組織である甲状腺床への放射性ヨウ素の集積を利用して、甲状腺ホルモン休薬法(以下、休薬法)とヒトチロトロピンアルファ(rhTSH)法の違いが甲状腺組織のNIS発現に与える影響についても併せて検証した。さらに、NIS発現の画像評価方法に関しても検証が必要との判断に至った。これは甲状腺分化癌・肺転移病変におけるI-123シンチグラフィとI-131シンチグラフィの画像比較を行い、これら画像間での集積の一致率を検証した。

### 3. 研究の方法

#### 1) 遠隔転移症例に対する I-131 内用療法の長期臨床経過の後ろ向き検証

この後方視的研究では、2005年3月から2016年12月までに放射性ヨウ素内用療法を受けた分化型甲状腺癌の肺転移患者62人を対象とした。I-131全身シンチグラフィと胸部CTの結果に従って、肺転移をI-131集積陽性と集積陰性、および粟粒性転移、小結節性転移、大結節性転移に分類した。初回内用療法からの5年および10年全生存率(OS)をKaplan-Meier法により算出し、予後因子を決定するために比例ハザード分析を行った。

#### 2) 休薬法と rhTSH 法における甲状腺床への放射性ヨウ素取り込みの検証

本研究では、甲状腺全摘術後に3.7GBqの初回補助I-131治療を受けた21人の甲状腺分化癌症例(休薬法/rhTSH = 11/10)を対象とした。治療後、NaIシンチレーターを用いた測定システムを用いて甲状腺残存線量を測定した。治療後0日から7日までの各測定において、頸部前面に鉛シールドを装着した場合と装着しない場合の全データを収集した。測定データはOLINDA/EXM 1.0を用いて2-コンパートメントモデルでフィッティングした。曲線下面積(AUC)を算出し、THW法およびrhTSH法で比較した。

#### 3) 甲状腺分化癌の肺転移病変における I-123 シンチグラフィと I-131 シンチグラフィの検証

2011年~2022年に甲状腺分化癌肺転移に対してI-131内用療法を施行した患者のうち、治療直前にI-123シンチグラフィを実施した22例を後ろ向きに検証した。I-123シンチグラフィ、I-131シンチグラフィでの肺転移集積性の評価とその一致率を算出した。

#### 4) 内用療法不応性甲状腺癌の TKI 導入における放射性ヨウ素の集積変化の検証

これら予備研究を考慮し、バイアスを除いた条件設定を行い、対象患者のI-131集積変化を検証する。

### 4. 研究成果

#### 1) 遠隔転移症例に対する I-131 内用療法の長期臨床経過の後ろ向き検証

62人の患者のうち、19人(30.6%)が男性、43人(69.4%)が女性であった。原発巣の病理型はそれぞれ、乳頭型50例(80.6%)、濾胞型9例(14.5%)、乳頭型と濾胞型の両方2例(3.2%)、不明1例(1.6%)であった。24名の症例で肺転移のI-131集積陽性を確認し、38名の症例では転移巣のI-131集積は陰性であった。肺転移巣への集積は、内用療法後の追跡評価では24例中8例で病変部への集積は消失した。

追跡期間の中央値は、初回内用療法から7.9年(範囲、0.5-23.0年)であった。研究終了時、18例(29.0%)が死亡した：11例が原疾患によるもの、7例が詳細不明であった。肺転移の診断からのOS中央値は12.8年で、肺転移診断からの5年および10年OS率はそれぞれ89%および71%であった。初回内用療法からのOS中央値は14.3年で、初回内用療法後の5年OS率は93%、10年OS率は72%であった。

全患者を対象とした単変量解析では、予後は大転移(ハザード比[HR]3.44、 $p=0.016$ )、肺以外の遠隔転移( $HR2.83$ 、 $p=0.037$ )、初回内用療法時のTg値が高い( $>400\text{ng/mL}$ )( $HR2.85$ 、 $p=0.045$ )によって決定された。しかし、有意な5因子(病理型、肺転移の診断時期、肺以外の遠隔転移、大転移、初回内用療法時のTg値)を用いた多変量解析では、いずれも初回内用療法からのOS率に有意な影響を及ぼさなかった。

TgAb高値を除く45名の患者サブグループについて単変量および多変量解析を行った。単変量解析の結果、初回内用療法時のTg高値はOS短縮と有意に関連していた( $HR4.82$ 、 $p=0.022$ )。大転移巣と初回内用療法時の高年齢も、統計学的に有意であり、予後を悪化させる傾向があった(それぞれ $p=0.056$ と $0.069$ )。多変量解析では、それぞれの因子が独立した予後不良因子で

あった。log-rank 検定では、小結節性肺転移、若年（ 55 歳）、低 Tg 値（ 400ng/mL ）の患者が有意に長期生存を示した。

#### 2 ) 休薬法と rhTSH 法における甲状腺床への放射性ヨウ素取り込みの検証

全身の AUC は両群で差がなかった（ $60.0 \pm 2.4$  [GBq・hr] vs  $61.1 \pm 5.0$  [GBq・hr]、 $p = 0.58$ ）。一方で、頸部 AUC は rhTSH 群と比較し休薬法群で有意に高かった（ $3.97 \pm 0.70$  vs  $2.45 \pm 0.39$  [GBq・hr]、 $p = 0.04$ ）。本研究結果により休薬法群では rhTSH 群と比較し、正常甲状腺への I-131 集積が高くなる可能性が示唆され、これは遠隔転移病変への集積にも影響しうることを示す。そのため、検査時と治療時など、症例ごとにおいても異なる治療前準備が本研究に影響を及ぼす可能性が示唆された。

#### 3 ) 分化型甲状腺癌の肺転移病変における I-123 シンチグラフィと I131 シンチグラフィの検証

I-131 シンチグラフィでは 9/22（40.9%）症例で集積陽性を示し、I-123 シンチグラフィでは 6/22（27.3%）の症例で、集積陽性が確認された。シンチグラフィ間で陽性・陰性の結果が一致した症例は 15/22（68.2%）であった。

#### 4 ) 内用療法不応性甲状腺癌の分子標的薬導入における放射性ヨウ素の集積変化の検証

本研究期間内において、症例数が集められず放射性ヨウ素の集積変化は検証できなかった。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Akatani Norihito, Wakabayashi Hiroshi, Kayano Daiki, Inaki Anri, Takata Aki, Hiromasa Tomo, Yamase Takafumi, Kunita Yuji, Watanabe Satoru, Mori Hiroshi, Saito Shintaro, Nakajima Kenichi, Kinuya Seigo	4. 巻 70
2. 論文標題 Long-term outcomes and prognostic factors of patients with lung metastases from differentiated thyroid cancer after radioiodine therapy in Japan	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Endocrine Journal	6. 最初と最後の頁 315 ~ 322
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1507/endocrj.EJ22-0463	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomo Hiromasa, Daiki Kayano, Hiroshi Wakabayashi, Anri Inaki, Satoru Watanabe, Hiroshi Mori, Shintaro Saito, Norihito Akatani, Takafumi Yamase, Seigo Kinuya.
2. 発表標題 Comparison of thyroid bed uptake in radioactive iodine therapy between thyroid hormone withdrawal and recombinant human thyroid-stimulating hormone methods for differentiated thyroid cancer
3. 学会等名 第13回世界核医学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤谷 憲一、若林 大志、高田 亜希、廣正 智、稲木 杏吏、萱野 大樹、絹谷 清剛
2. 発表標題 甲状腺癌肺転移の長期的予後および予後因子について
3. 学会等名 第62回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 廣正 智
2. 発表標題 再発甲状腺分化癌に対する放射線治療
3. 学会等名 第66回日本甲状腺学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤谷 憲一、若林 大志、廣正 智、國田 優志、山瀬 喬史、渡辺 悟、森 博史、萱野 大樹、絹谷 清剛
2. 発表標題 分化型甲状腺癌の肺転移におけるI-123シンチグラフィとI-131シンチグラフィの比較
3. 学会等名 第63回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 國田 優志、赤谷 憲一、廣正 智、若林 大志、萱野 大樹、絹谷 清剛
2. 発表標題 甲状腺濾胞癌RAI後に高悪性度平滑筋肉腫が発生した1例
3. 学会等名 金沢甲状腺研究会
4. 発表年 2024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
---------	---------