レンバチニブで延命効果が得られた1症例

大西 将美¹⁾ 高木 千晶¹⁾ 高橋 洋城¹⁾
奥田 弘¹⁾ 梅田 実希²⁾

要旨：再発を繰り返したのちに遠隔転移をきたし切除不能となった低分化甲状腺癌に対し、チロシンキナーゼ阻害薬であるレンバチニブを使用し延命効果が得られた症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症例は甲状腺全摘術を行い、アブレーションを追加した52歳女性。繰り返すリンパ節再発に対し手術を行っていたが、3度目の再発のとき、手術を待機している間に肺および骨転移をきたし手術不能となり、レンバチニブ投与を開始した。レンバチニブによる治療は奏効し、腹腔内再発で他界するまでの約5か月間は頸部や肺転移の増悪はなく延命効果が得られた。

キーワード：低分化甲状腺癌、レンバチニブ、延命

Summary A poorly differentiated thyroid cancer patient acquired prolong survival due to lenvatinib: Masami Ohnishi¹⁾, Chiaki Takagi¹⁾, Hiroki Takahashi¹⁾, Hiroshi Okuda¹⁾ and Miki Umeda²⁾. ¹⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Ogaki Municipal Hospital, ²⁾ Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Gifu University School of Medicine

We report a case with unresectable poorly differentiated thyroid cancer and distant metastases following multiple recurrences, in whom survival was improved by treatment with the tyrosine kinase inhibitor lenvatinib. A 52-year-old woman underwent total thyroidectomy as well as ablation. She then had further surgery for repeated lymph node recurrences, but lung and bone metastases developed, making her disease inoperable at the third recurrence. A partial response was achieved by administration of lenvatinib together with palliative care, and survival benefit was obtained without exacerbation of neck and lung metastases until she died five months later. A review of the literature is also made.

Key words: poorly differentiated thyroid cancer, lenvatinib, survival

[Received Mar. 27, 2017, Accepted Jan. 11, 2018]

はじめに

甲状腺癌の多くは、外科的手術や放射性ヨウ素療法などでの治療が可能である。一方で根治切除不能な甲状腺癌に対する治療選択肢は限られているのが現状であった。特に低分化甲状腺癌は分化癌の中でも予後不良な疾患とされており¹⁾、新規の治療手段が望まれていた。2015年3月に保険承認されたチロシンキナーゼ阻害薬レンバチニブは、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た国際共同第Ⅲ相臨床試験 (SELECT 試験) で高い奏効率を示し²⁾、これまで治療手段のなかった甲状腺癌に対する新たな選択肢となっている。

今回われわれは、再発を繰り返したのちに遠隔転移をきたし切除不能となった低分化甲状腺癌に対し、レンバチニブを使用したことで延命効果が得られた症例を経験したので若干の考察を加え報告する。

症 例

症例：52歳の女性。

主訴：左頸部のしこり。

¹⁾ 大垣市民病院頭頸部・耳鼻いんこう科

²⁾ 岐阜大学医学部耳鼻咽喉科・頭頸部外科

[平成29年3月27日受付、平成30年1月11日受理]

既往歴：特記事項なし。

家族歴：祖父と妹に胃癌。

現病歴：201X-10年前に健康診断で甲状腺腫瘍を指摘され当院外科で細胞診を実施。以後は毎年健康診断で経過観察を行った。201X年春、左頸部のしこりを自覚、当院外科を受診し精査目的で当科紹介となった。

初診時所見：前頸部左側に巨大なリンパ節腫大と甲状腺右葉に弾性硬で可動性の乏しい腫瘍を触知した。

超音波検査：峡部から右葉にかけて形状は整で28×24×17mm、境界明瞭、内部に石灰化を伴う

図1 201X年5月1日の細胞診 (PAP×10)

Class V: papillary carcinoma

線維性間質を伴い乳頭状構造、平面的でシート状、小濾胞様細胞集団。核の皺や陥入、小型の核小体を認める。

腫瘍像を認めた。

穿刺吸引細胞診：Class V papillary carcinoma (図1)。

PET-CT：甲状腺右葉と峡部、左頸部に集積を認めた (図2)。

201X年7月に甲状腺全摘術+D2郭清術を施行した。病理にて poorly differentiated carcinoma T3, N1, Ex1 と診断された (図3)。同年9月に岐阜大学病院にてアブレーションを実施した³⁾。201X+1年9月に初回再発を認めた後、合計2回のリンパ節

図3 201X年7月4日手術組織 (HE×10)

Poorly differentiated carcinoma of the thyroid: pT3, pN1, pEX1

乳頭状の増殖を示す乳頭癌に混じって索状・充実胞巣状の増殖を示す成分が甲状腺周囲に浸潤しており、高分化甲状腺癌と低分化甲状腺癌が混在している。血管侵襲やリンパ節転移もみられる。

図2 201X年5月17日のPET-CT

甲状腺周辺に強い集積を伴う3個の腫瘍を認める。

- ①峡部下方 22×16mm SUVmax 13.38
 - ②右葉下一気管右傍 16×15mm SUVmax 29.05
 - ③右下内深頸部 17×14mm SUVmax 30.59
- 甲状腺癌+両側頸部リンパ節転移 T2N1bM0

群郭清術を行ったが、201X+3年1月のCTで右肺転移と胸骨の破壊を伴う腫瘍を認めたため切除不能と判断した(図4)。全身評価のために行ったPET-CTで多発リンパ節転移(頸部、縦隔、肺門、骨盤内)、多発肺転移、肝転移、多発骨転移(右臼蓋、坐骨、左恥骨)を認めた(図5)。

201X+3年1月27日からドセタキセル13.3mg/weekを3回行ったが、2月10日に左無気肺をきたし、12日には経口摂取不能となり、呼吸状態も悪化したため経鼻酸素2L/分を開始した(図6)。15日から骨折予防と疼痛緩和を目的とし胸骨と骨盤に外照射24Gy開始した。併せて、原疾患に対しては、既存治療では効果不良であることを踏まえ、血管浸潤腫瘍の縮小に伴う出血投与リスク等を説明の上^{4,5)}、患者同意のもとレンバチニブの投与を開始した。

レンバチニブは血圧が131/116mmHgと脈圧差が狭小であり心機能低下が推察されたため24mgからではなく20mgで開始した。併せて、全身状態不良のため硫酸モルヒネとリン酸デキサメサゾンナトリウム投与を開始、経鼻酸素を4L/分へと増量した。無気肺と胸水に関しては数回の胸水穿刺を施行、改善を認めた。レンバチニブ投与後、約1週間で経口摂取と呼吸苦が軽快し肉眼的な前頸部の腫瘍縮小を認めた。投与3週間後には経鼻酸素も終了し、疼痛や呼吸苦が消失したため硫酸モルヒネとり

ン酸デキサメサゾンナトリウムの投与も終了した(図7)。投与4週間目には前頸部から上縦郭の腫瘍面積がほぼ20%に縮小し退院となり当科へは2週間毎の通院で、主は在宅診療医師が担当することとなった。

投与7週目に下痢症状が出現したが整腸剤(ラクトミン3g)投与で3週間後に改善した。投与9週目に目のかすみを訴え網膜静脈血栓症の可能性も否定できないためレンバチニブを14mgへ減量したが、眼科的には異常なしとの診断であった。投与10週目に脱毛が始まった。しかし同日撮影したCTではレンバチニブ投与直後と比較し腫瘍が著明に縮小していることが認められた(図8)。6月22日、呼吸器内科の治療は終了となったが、同時期に肝機能の悪化傾向を認めた。7月7日、胃部不快感と嘔吐を発症、その1週間後には食思不振、嘔吐、黄疸、体重減少を主訴に救急外来を受診した。同日撮影のCTにて肝転移をはじめ腹腔内の腫瘍増大と総胆管浸潤による閉塞性黄疸と診断された(図9)。急激に状態悪化し27日に他界された(表1)。

考 察

レンバチニブの主な作用機序としては、血管内皮増殖因子(VEGF)受容体(VEGFR1-3)、線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体(FGFR1-4)、Rearranged During Transfectionがん原遺伝子(RET)

図4 201X+3の頸胸部造影CT
 肺転移(A, B)、胸骨転移(D)、左鎖骨下静脈浸潤、胸鎖乳突筋内に腫瘍、左下内深頸部リンパ節腫大(C)が新規に出現。

図 5 201X+3 の PET-CT

多発リンパ節転移（頸部 ～19×17mm SUVmax 10.29, 縦隔 ～17mm SUVmax 8.87, 肺門 軽度腫大 SUVmax 4.15, 骨盤内 8×6mm SUVmax 3.42), 多発肺転移 ～21×20mm SUVmax 9.34, 肝転移 34×31mm SUVmax 18.31, 多発骨転移（右臼蓋, 坐骨, 左恥骨 SUVmax 20.66）を認める。

図 6 201X+3 の2月10日の胸部 CT

左広範囲の無気肺, 両側の胸水貯留と縦隔, 肺門部リンパ節腫大を認める。

などの阻害により抗悪性腫瘍効果を発揮する。レンバチニブは、他のキナーゼ阻害薬では標的とならなかった FGFR に対する阻害活性を有し、かつ VEGFR も阻害することで、FGFR と VEGFR が協同的に働いて惹起される腫瘍血管新生を強力に阻害する⁶⁾。また、多くの甲状腺癌の発症と増殖に関わる RET を阻害することで、分化型甲状腺癌をはじめとするほとんどの甲状腺癌に対して治療効果を期待できると考えられている。レンバチニブは日本人を含む国際共同第3相臨床試験（対象：放射性ヨウ素治療抵抗性・難治性の分化型甲状腺癌患者）で、97.3% に副作用が認められている。主な副作用は高

血圧 67.8%, 下痢 59.4%, 疲労や倦怠感 59.4%, 食欲減退 50.2%, 体重減少 46.4%, 悪心 41.0%, 胃炎 35.6%, 手掌・足底発赤知覚不全症候群 31.8%, 蛋白尿 31.0% などであった。重大な副作用として高血圧, 出血, 動脈・静脈血栓塞栓症などが報告されている。本症例では高血圧, 下痢, 脱毛, 歯肉出血を認めたが、いずれも Grade 1 であった。

今回の症例に関してわれわれはレンバチニブによって生命予後を延長できたと考える。しかも、レンバチニブ投与中の4か月は苦痛がなく自宅で生活ができた。しかしながらいくつかの問題点が浮かび上がった。以下4つの問題点に関して考察する。

図 7 201X+3 年 3 月 1 日（レンバチニブ開始 2 週間後）の頸胸部 CT
肺転移，頸胸部リンパ節転移は縮小（A，B）。
肝転移，肝十二指腸間膜内リンパ節転移は不変（F）。
左胸水は著明に縮小，右胸水は増量（C，D）。
左無気肺は改善（D）。

図 8 201X+3 年 5 月 25 日（レンバチニブ開始 3 か月後）の頸胸部 CT
肺転移，頸胸部リンパ節転移は縮小（A，B）。
肝転移，肝十二指腸間膜内リンパ節転移，両側副腎転移は増大（F）。
左胸水は著明に縮小，右胸水は増量（C，D）。
左無気肺は改善（D）。

1. レンバチニブは 24mg で開始すべきだったか。

血圧は 131/116mmHg と拡張期圧が高く脈圧差が狭小であり心機能低下が推察されたため 20mg で開始した。ハイリスクではあったが，ほかに手段がなく，生命予後が危機的状況であったことを考えれば，結果的には 20mg で効果があったがまずは最大投与量で開始すべきであった。

2. 目のかすみを訴えられたので網膜静脈血栓症

の可能性も否定できないためレンバチニブを 14mg へ減量したが，眼科で問題なしと診断された時点で 20mg に戻すことを検討すべきであったか。

本症例ではレンバチニブ以外の治療法がなく，20mg で効果が得られていたことを考えれば，目のかすみという QOL より生命予後を優先し，積極的に増量を提案すべきであった。そうすればさらなる延命効果が期待できたのではないかと考える。

図 9 201X+3 年 7 月 16 日（急性増悪時）の腹部造影 CT
肝転移（A），脾転移（もしくは浸潤），脈管浸潤，十二指腸浸潤，リンパ節転移，骨転移，両側副腎転移は増悪（B）。

表 1 急性増悪する直近の血液生化学検査

	201X+3 年 6 月 8 日	6 月 22 日	6 月 29 日	7 月 6 日	7 月 16 日	7 月 20 日
AST (IU/l)	36	54	70	75	181	207
ALT (IU/l)	34	39	60	63	242	284
Γ-GPT (IU/l)	55	72	120	142	781	798
T-BiL (mg/dl)	0.2	0.2	0.2	0.3	3.4	5.4
ALP (IU/l)	367	450	606	676	2,429	2,658
LDH (IU/l)	617	1,047	975	1,174	1,408	1,400

死亡する 2 週間前から急激に肝胆道系酵素やアルカリフォスファターゼの増悪を認める。

3. なぜ縦隔や肺野の腫瘍には効果があったが、腹腔内の腫瘍には効果がなく増大したのか。

病理組織形態が胸腔内のものと腹腔内のものでは異なっていたかもしれない。

4. 分子標的薬の導入目安はいつか。

分化型甲状腺癌ではサイログロブリンの急激な上昇を目途に投与を考える。伊藤ら⁷⁾はサイログロブリンのダブリングタイムが 2 年以上の症例では分子標的薬の適応ではないとも述べている。本症例では低分化癌だったこともありサイログロブリンが上昇していなかった。201X+3 年 1 月の時点では血管破裂の危険^{4,5)}を考慮しドセタキセルを選択したが、伊藤らが示した分子標的薬剤投与の適応によれば腫瘍量が大きく急激に腫瘍が増大する場合は分子標的薬の適応であり⁷⁾、本例のような急速増大を伴う甲状腺がん患者については、十分な説明を行ったうえでレンバチニブを選択すべきだと考える。

まとめ

1. レンバチニブによって延命効果がもたらされた低分化甲状腺癌の 1 例を経験した。

2. 腫瘍が急激に増悪した場合は、レンバチニブの効果による大血管破裂の危険を説明したうえで早期

にレンバチニブを導入することが望ましいと考えた。

本論文の要旨は第 27 回日本頭頸部外科学会（2017 東京）で発表した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編：甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版。金原出版，東京，2010。
- 2) Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372 : 621-630, 2015.
- 3) Sawka AM, Brierley JD, Tsang RW, et al: An updated systematic review and commentary examining the effectiveness of radioactive iodine remnant ablation in well-differentiated thyroid cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37 : 457-480, 2008.
- 4) Obata K, Sugitani I, Ebina A, et al: Common carotid artery rupture during treatment with lenvatinib for anaplastic thyroid cancer. *Int Canc Conf J* 5 : 197-201, 2016.
- 5) Kitamura M, Hayashi T, Suzuki C, et al: Successful recovery from a subclavicular ulcer caused by lenvatinib for thyroid cancer. *World J Surg Oncol* 15-24, 2017.

- 6) Matsui J, yamamoto Y, Funahashi Y, et al: E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. Int J Cancer 122 : 664-671, 2008.
- 7) 伊藤康弘, 宮内 昭: 進行性再発甲状腺癌の治療—分子標的薬をどう使うか. 内分泌甲状腺外会誌, 32 : 2-7, 2015.