

主論文の要旨

**Impact of Patient Age and Histological Type on
Radioactive Iodine Avidity of Recurrent Lesions of
Differentiated Thyroid Carcinoma**

甲状腺分化癌の再発部位での放射性ヨウ素取り込み能における
年齢、組織型の重要性

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻
病態外科学講座 移植・内分泌外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

中西 賢一

【緒言】

甲状腺分化癌は、疾患の進行が遅く、手術切除可能であった症例の予後は良好とされている。一方、遠隔転移した分化癌の予後は不良であり、1-4%で初回診断時に、7-23%で初回治療後経過観察中に遠隔転移がみられる。転移再発分化癌に対する標準治療は放射性ヨウ素（RAI）治療が行われるが、この治療の効果は転移巣に RAI の取り込みがある患者に限られる。

21 世紀に入り、RAI 抵抗性の甲状腺分化癌に対する薬物治療として分子標的薬が導入された。しかしその適応は、実施された臨床試験の登録症例の基準に準じて、RAI 治療抵抗性の患者に限定されている。RAI 抵抗性とは、適切な TSH 刺激とヨード制限を行ったにもかかわらず、(1) 転移巣にはじめから RAI 取り込みを認めない、(2) はじめは RAI 取り込みを認めたが取り込み能を失った、(3) RAI 集積を認める部分と認めない部分が混在している、(4) RAI 集積を認めるにもかかわらず治療に反応せず病勢進行した、のいずれかの場合と定義されている。

転移再発甲状腺分化癌において年齢は予後規定因子であり、これは高齢になると RAI 取り込み能が下がることが原因ではないかと示唆されているが、大規模なデータを用いた報告は今のところない。

今回の研究では、大規模な症例数における転移再発甲状腺分化癌患者の組織型ごとに分けた、転移巣における RAI の取り込みと年齢の関係性を評価した。さらに、はじめから RAI 抵抗性であった甲状腺分化癌における分子標的薬の効果についても調べた。

【対象および方法】

当院において 2004 年から 2013 年に転移巣を有する甲状腺分化癌に対する初回の RAI 取り込み能の診断シンチグラフィが行われた 258 例を対象とした。189 例の通常型乳頭癌、8 例の濾胞型乳頭癌、61 例の濾胞癌と 3 つの組織型に分けて検討した。全例で甲状腺全摘が行われていた。

年齢は AJCC/TNM 分類第 8 版のカットオフ値に基づいて、55 歳以上、未満に分けて検討した。

適切な TSH 刺激とヨード制限を行い、診断シンチグラフィは 1-5mCi の ^{123}I もしくは ^{131}I を用いて施行した。

1 例を除くほぼすべての患者でアブレーションは行っておらず、RAI ナイーブの状態であった。転移巣の RAI 取り込みの有無は、シンチグラフィ画像の放射線科医の読影レポートを用いて後方視的に検討した。

分子標的薬は、RAI 抵抗性となった 10 例の患者に投与し、治療効果は RECIST に基づいて評価した。

【結果】

年齢、性別は組織型別で大きな違いはみられなかった。転移部位は、通常型乳頭癌では肺、リンパ節の順で多く、骨転移は稀であった。濾胞癌では骨、肺、リンパ節の

順で多かった。(Table 1)

通常型乳頭癌において、全体では 19.6%の患者で RAI の取り込みを認めた。55 歳未満では 41.5%に取り込みを認めたが、55 歳以上では 8.1%に取り込みを認めるのみであり、年齢が上がると有意に取り込み能が低下した。肺転移、リンパ節転移でも同様の結果であった。(Table 2)

一方、濾胞癌においては、全体では 82.0%の患者で RAI の取り込みを認めた。55 歳未満では 84.2%に取り込みを認め、55 歳以上では 80.1%に取り込みを認め、年齢が上がっても取り込み能はほとんど変わらなかった。

さらに<44 歳、45-54 歳、55-64 歳、>65 歳の 4 群に細分して解析すると、通常型乳頭癌において全体では 44 歳未満で 52.8%に取り込みを認めたが 65 歳以上では 6.8%に取り込みを認めるのみで、年齢が上がると有意に取り込み能が低下した。(Figure 1)

濾胞癌においては、全体では年齢にかかわらず約 80%に取り込みを認め、年齢と取り込み能に相関性を認めなかった。(Figure 2)

RAI 抵抗性の分化癌に対して分子標的薬（レンバチニブ）を用いた治療を行った症例の治療効果を検討した。RAI の取り込みがあったが抵抗性となった 3 例と、はじめから取り込みがなかった 7 例に分けても治療効果はほぼ同等であった。(Figure 3)

【考察】

今回の研究で、通常型乳頭癌では 55 歳を超えると転移巣における RAI の取り込み能が低下し、特に肺転移では約 3%と非常に低い結果であった。それに比べて、濾胞癌では年齢と取り込み能に相関性を認めなかった。この結果から、高齢の通常型乳頭癌の転移に対して RAI 治療の効果を認めるのはごく少数に限られることが示唆される。

Sodium iodine symporter (NIS)はヨードの細胞内への取り込みに関わる細胞膜糖タンパクで、甲状腺濾胞細胞へのヨードの取り込みを媒介する。近年は NIS を介した RAI の甲状腺癌細胞への集積が RAI 治療の成否に大きくかかわると考えられている。最近の報告では、高齢者や腫瘍径の大きい甲状腺分化癌では NIS の発現が少なく、NIS 低発現患者では RAI 取り込み能が低く予後が悪いとされている。これらの報告は、乳頭癌において年齢が上がると RAI の取り込み率が下がる我々の解析と一致しており、その原因として NIS の発現低下が関与している可能性が示唆された。

甲状腺分化癌の治療において、欧米では甲状腺全摘を施行後にアブレーションを行うことが一般的であった。一方日本では内用療法が行われる頻度が欧米ほど高くなく、初回手術に片葉切除のみが行われていることが多かった。最近では欧米でも片葉切除の適応が広がってきている。

甲状腺全摘が行われていない症例で転移再発が見つかった場合には、RAI 取り込みの有無を調べるために残存甲状腺全摘を行う必要がある。しかし残存甲状腺全摘を行うことによる合併症のリスクがあり、手術によって QOL が著しく低下した症例も報告されている。我々の検討では、55 歳を超える乳頭癌で肺転移に RAI 取り込みを認めた割合はわずか 3%であり、そのような症例ではごくわずかな治療効果の可能性を確

かめるために手術を実施しているのが現状である。

分子標的薬の1つであるレンバチニブは、第3相試験において強力な腫瘍縮小効果を示し、プラセボに比べて患者の無増悪生存期間を大きく延長したことが報告されている。追加解析では、治療効果は年齢にかかわらず一定であると報告されている。今回の我々の検討において、55歳以上の乳頭癌ではRAIの取り込み率は低いことから、これらの患者にとって分子標的薬は有効な治療オプションになるであろう。

今回の研究のリミテーションは、後方視的な研究であること、シンチグラフィの方法が統一されていないこと、アブレーションが行われておらず転移巣へのRAI取り込みの有無が不明瞭になる可能性があること、が挙げられる。しかし当施設の以前の研究で、診断シンチグラフィにて取り込みのないものは治療効果も乏しいことが報告されており、アブレーションが行われていなくてもRAI取り込みがなければRAI治療抵抗性としてよいと考える。

今回の結果でRAI抵抗性が確認されていない分化癌に対して分子標的薬の使用を推奨するのは時期尚早である。しかし、高齢の乳頭癌症例のRAI取り込み率は極めて低いことから、リスクの高い手術を避けて分子標的薬にて病勢進行をコントロールし、患者のQOLを維持する治療法も検討すべきと考える。転移再発分化癌の治療戦略を合理的に進めていくためにはさらなる臨床試験が必要である。

【結語】

高齢者における乳頭癌の転移巣でのRAI取り込み能は、特に55歳以上では非常に少ないことが示された。現在分子標的薬の使用はRAI抵抗性を示した後に限定されるが、これは高齢者においては再考する必要があるかもしれない。今回の結果より年齢、組織型を勘案しRAI治療をスキップする戦略も考慮すべきと考えられた。