

甲状腺癌に対するこれまでの治療

甲状腺分化癌は一般的に非常に予後の良い癌の一つで、10年生存率は90%を越えます。腫瘍の進行が緩徐なため、頸部リンパ節再発や遠隔転移をきたしても、他癌と異なり急速に状態が悪化することはまれです。ただし、未分化癌だけは例外で、1年生存率が5-20%程度で、非常に悪性度の高い癌です。

甲状腺分化癌の治療として中心的な役割をはたしているのが手術です。一般的に化学療法や放射線療法は効果がなく、手術で適切に切除することが大切になります。これまで、日本以外の国々では甲状腺癌は早期であっても原則甲状腺全摘術を行い、国によっては放射性ヨウ素内用療法（Radioactive Iodine: RAI）まで行っていました。しかし、日本では低リスクの甲状腺癌は可能な限り正常甲状腺を残す方向で治療してきました。これまで国内で長期間データを集積し世界に向けてエビデンスを発信してきたことにより、2015年に改訂された米国甲状腺学会の甲状腺結節・分化癌取扱いガイドラインでは、低リスク癌に対する甲状腺腺葉切除の適応拡大、超低リスク癌に対する非手術経過観察の容認など、日本発のエビデンスに基づく大幅な方針転換がなされました。治療すべき症例を選択することで過剰診療を防ぐ日本発の方針は徐々に世界に受け入れられつつあります。

甲状腺周囲には反回神経、気管、食道、喉頭などの重要な組織があり、これらに浸潤すると合併切除が必要となり、発声・呼吸・嚥下などの機能が低下し、術後のQOLは極めて悪くなってしまいます。このように周囲臓器への浸潤した場合や頸部リンパ節転移を多数認めた場合などは再発や遠隔転移のリスクも高くなるため、これらを予防するために、RAI内用療法を行います。RAI内用療法はヨウ素が甲状腺組織に取り込まれる性質を利用して、RAIを残存甲状腺細胞やがん細胞に取り込ませて、RAIの放出するβ線で細胞を内側から照射して破壊する治療法です（体内飛程2mm）。進行癌に対しては極めて重要な治療法なのですが、RAI内用療法を行える施設は全国的に減少傾向で、RAIの大量療法ができる入院施設は現在全国で51施設139床しかありません（2012年）。近畿圏は大阪に1施設、神戸に2施設と京大病院のみです。京都・滋賀の中では京大病院1ヶ所しかないのが現状です。そのため、慢性的な治療病室不足で、治療を行うまでに何ヶ月もかかるケースもあります。

これらの治療を十分に行っても再発や遠隔転移をきたすケースがあります。局所再発をきたした場合は可能な限り外科的切除を行い、遠隔転移に関しては一部の例外を除いてRAI内用療法が行われてきました。しかし、すべての症例にRAI内用療法が有効なわけではありません。最初はRAIの取り込みがあっても徐々に取り込まなくなってくる例や、最初から取り込まない例もあります。このようなRAI無効例では次の治療ラインがありませんで

した。

分子標的治療薬の登場

1990年代から種々の分子標的薬の開発が進み、現在30種類近くの製剤が用いられるようになってきていますが、2014年以降、甲状腺癌に対しても以下の分子標的治療薬（マルチ受容体チロシンキナーゼ阻害剤）が次々と承認され、治療法の選択肢が増えました。

- ・ ソラフェニブ（ネクサバル[®]） [適応] 根治切除不能な甲状腺癌
- ・ レンバチニブ（レンビマ[®]） [適応] 根治切除不能な甲状腺癌
- ・ バンデタニブ（カプレルサ[®]） [適応] 根治切除不能な甲状腺髄様癌

ただし、これらは完全奏功（CR）を狙う治療薬ではなく進行を抑制する治療薬と位置付けられています。ソラフェニブ・レンバチニブはRAI抵抗性の転移再発分化癌を中心に投薬でさいますが、そもそもRAI抵抗性の転移再発分化癌が予後不良かという点必ずしもそうではないことが分かっています。しかし、その中で着実に進行し、患者を死に至らしめる転移再発癌が存在することは事実であり、そのような症例に対して適応となります。その見極めが難しく、まだ手探りの状態です。

分子標的治療薬が承認された当時、それまで治療法がなく経過観察されていた患者が多くいました。これらの患者に対して分子標的治療薬を次々と使用していったのですが、中には投与開始の適正な時期を過ぎていた症例もあり、腫瘍縮小に伴う出血や、咽頭瘻、気管瘻など予期せぬ合併症で命を落とした例も認められました。これらのデータが蓄積され、投与開始基準は徐々に定まりつつありますが、まだ確立されるにはまだ時間がかかりそうです。

レンバチニブは未分化癌に対しても適応があり、新たな治療戦略が模索されています。未分化癌に対してはこれまで確立された治療法はありませんでした。手術による根治切除・放射線治療・化学療法の集学的治療を行い得た患者の中に、わずかに長期生存例を認めるのみでした。未分化癌に対しては積極的な治療を行うべきか、患者のQOLを重視して緩和治療を行うべきか、非常に難しい判断を迫られます。レンバチニブは未分化癌に対して保険適応となる初めての薬剤であり、新たな治療戦略に対する期待が寄せられています。

今後の展望

レンバチニブに関しては、分化型甲状腺癌および未分化癌に対して新たな医師主導型臨床試験が開始されています。その安全性、効果、適応選択やQOLについて、より精緻なエビデンスを得ることで、世界のガイドラインを書き換えるような大きな成果が得られることを期待されています。