

〈症例報告〉

切除不能胸腺癌の二次治療としてレンバチニブが奏功した一例

安田早耶香¹⁾，豊田優子²⁾，坂東弘基²⁾，森田優²⁾，
岡本悠里²⁾，伊藤悟志³⁾，頼田顕辞⁴⁾

要旨：症例は52歳，女性。右背部痛のため前医を受診し，胸部CTで多発肺結節と前縦隔腫瘍を認め，精査目的で当科紹介となった。右上葉胸膜直下の肺結節でCTガイド下生検を行い，病理学的に胸腺原発扁平上皮癌と診断し，全身検索の結果，正岡分類Ⅳb期と診断した。CBDCA + PTXを投与し，2コース実施後の効果は縮小傾向のSDであったが，6コース終了後には既存肺結節の再増大を認め，PDと判断した。二次治療として，VEGF受容体，FGF受容体等の受容体チロシンキナーゼの阻害薬であるレンバチニブを選択し，X年5月から24mg/日の投与を開始した。高血圧症，浮腫，手足症候群，蛋白尿，血小板減少などの有害事象のため，レンバチニブの休薬と減量を要し，投与開始から2か月後に，レンバチニブの投与量は10mg/日になったが，CTで前縦隔腫瘍の縮小と多発肺結節の縮小・消失を認めPRを確認した。切除不能な再発胸腺癌症例において，レンバチニブは有効で忍容性があった。

キーワード：胸腺癌，レンバチニブ，チロシンキナーゼ阻害薬

はじめに

胸腺癌は，人口10万人あたり0.29人と非常にまれな腫瘍であり¹⁾，Ⅳ期または再発胸腺癌に対してプラチナ製剤を含む化学療法が推奨されているが²⁾，保険適用が承認された薬剤はない。また，二次療法以降の標準的な治療法は確立されていなかった。血管内皮増殖因子(VEGF)受容体，線維芽細胞増殖因子(FGF)受容体等の受容体チロシンキナーゼの阻害薬であるレンバチニブは切除不能な甲状腺癌と肝細胞癌において効能効果が承認されていたが，切除不能胸腺癌に対する効能効果が2021年3月，日本において承認された²⁾。今回，切除不能な再発胸腺癌においてレンバチニブが奏功した症例を経験したため報告する。

症例

患者：52歳，女性

主訴：右背部痛

既往歴：胆嚢結石・ポリープ，逆流性食道炎，左網膜中心静脈閉塞症，左耳硬化症

内服歴：モサプリドクエン酸塩水和物，ボノプラザンフマル酸塩錠，ロキソプロフェンナトリウム水和物

生活歴：喫煙歴なし

職業歴：専業主婦(49歳まで保育士)

現病歴：X-1年10月初旬より右背部痛が出現し，前医を受診した。胸部CTが撮像され，多発肺結節と前縦隔腫瘍を認めたため，精査目的で当院に紹介された。組織診断のため，アプローチが容易な右上葉胸膜直下の肺結節に対しCTガイド下生検を行い，病理学的に胸腺原発扁平上皮癌と診断した。全身検索の結果，正岡分類Ⅳb期(肺転移)と診断した。胸腺腫瘍診療ガイドライン2020年版³⁾に従って胸腺癌の化学療法の一次治療としてカルボプラチンとパクリタキセルの併用療法を開始した。2コース実施後にCTで評価したところ，治療効果は縮小傾向のStable Disease(SD)であり，投与を継続した。しかし，6コース終了後の評価では既存肺結節の再増大を認め，Progressive Disease(PD)と判断した。二次治療薬としてレンバチニブを選択し，X年5月，レンバチニブを導入するため入院した。

入院時現症：体温36.3℃，血圧129/83mmHg，脈

¹⁾ 高知赤十字病院 初期臨床研修医
²⁾ 〃 呼吸器内科
³⁾ 〃 放射線科
⁴⁾ 〃 病理診断科部

拍数 64回/分, SpO₂ 97%(室内気)

胸部：肺雑音を聴取せず

入院時検査所見（表）：明らかな異常所見はなかった。

入院時胸部画像検査：胸部 X 線写真では多発肺結節影を認めた（図 1.A）。胸部 CT では前縦隔に長径 21 mm 大の不整形結節（図 1.B）を認め、右上葉胸膜直下に 25 mm 大の結節と両肺に長径数 mm～3 cm 大の結節が多数散在していた（図 1.C,D）。

入院後経過（図 2）：レンバチニブ 1 日 1 回 24mg の服薬を開始した。投与開始後より血圧は 160/90 mmHg と CTCAE grade (G) 2 の高血圧症を認めため降圧薬を開始し、第 12 病日に退院した。以後は外来で治療を継続したが、浮腫、手足症候群、蛋白尿や G 2 の血小板減少などが出現したため、レンバチニブの休薬と減量を行って対応した。減量を繰り返した結果、レンバチニブの投与量は 10mg/日となったが、降圧薬、利尿剤などを併用しレンバチニブの継続が可能であった。投与開始 2 週間後には胸部 X 線写真上で結節影は減少し、2 か月後には更に縮小・消失を認めた（図 3.A）。2 か月後の単純 CT では前縦隔腫瘍は縮小し（図 3.B）、両側肺の多発結節は縮小・消失を認め（図 3.C, D）、Partial Response (PR) と判断した。以後もレンバチニブ 10mg/日 で治療を継続しているが、6 か月を経過し、再増大は認めていない。

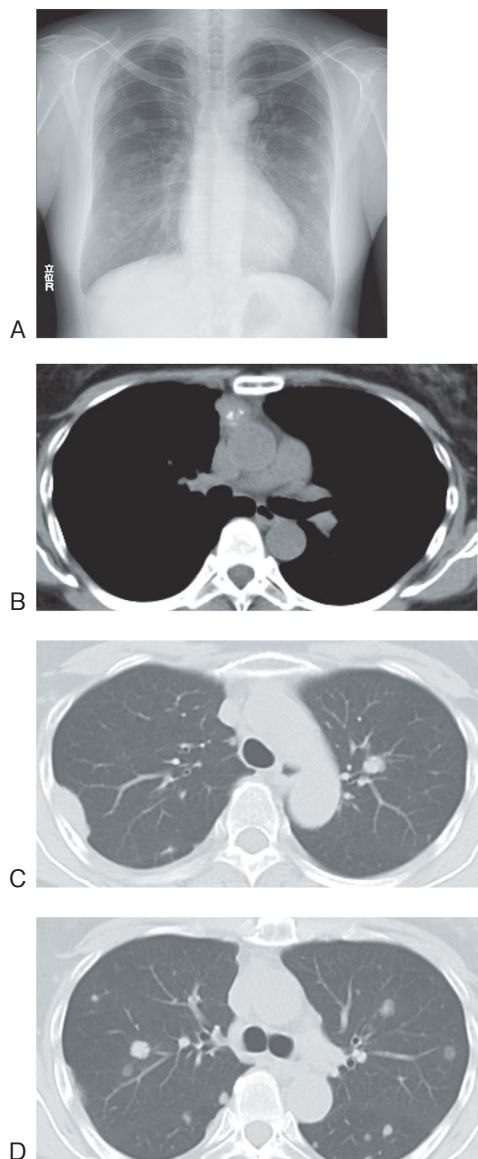


図 1. 入院時画像所見

A) 胸部 X 線写真：両肺に多発結節影を認める。
B-D) 胸部 CT：前縦隔結節 (B)、両肺に散在する多発肺結節 (C,D)。

表. 入院時検査所見

<u>血液学</u>		<u>生化学</u>		<u>免疫血清学</u>	
WBC	4060 / μ L	AST	18 U/L	CRP	0.05 mg/dL
Neut	61.5 %	ALT	13 U/L	SCC抗原	1.5 ng/mL
Baso	0.5 %	LDH	189 U/L	CYFRA	3.2 ng/mL
Lymp	29.1 %	T-Bil	0.5 mg/dL		
Mono	5.7 %	ALB	4.3 g/dL		
Eos	3.2 %	UA	7.1 mg/dL	<u>尿定性</u>	
RBC	362万 / μ L	BUN	19.8 mg/dL	比重	1.009
HgB	11.0 g/dL	Cre	0.87 mg/dL	糖	(-)
PLT	14万 / μ L	Na	144 mEq/L	潜血	(-)
		K	3.8 mEq/L	蛋白	(-)
		Cl	106 mEq/L		

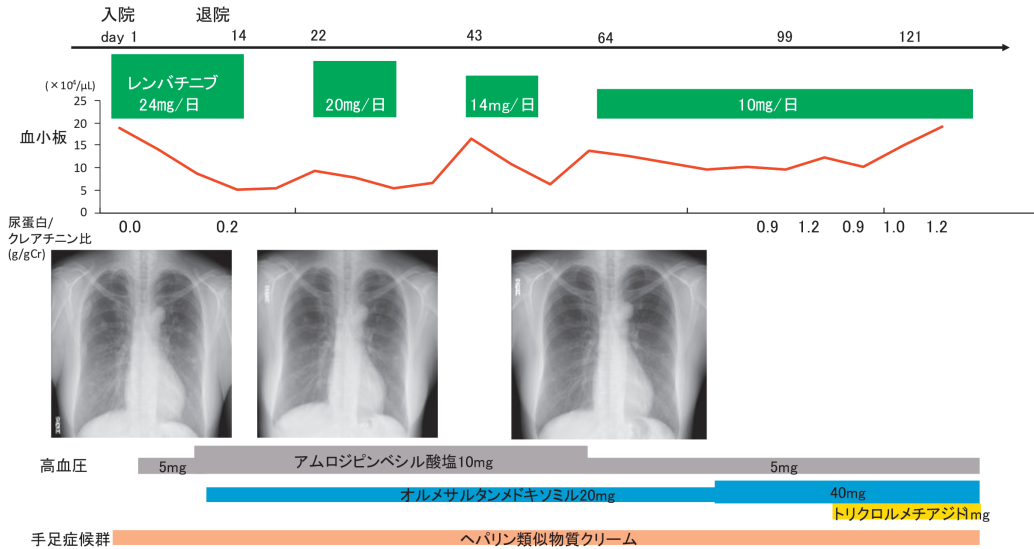


図2. 臨床経過

考察

胸腺癌は非常にまれな腫瘍であり、2009年から2015年の日本の院内がん登録のデータを解析した報告¹⁾では人口10万人あたり0.29人、男女比は男性66%、女性34%である。診断時年齢中央値は65.5歳だった。組織型として扁平上皮癌43.1%と最も多く、腺癌3.6%、神経内分泌癌12.1%、その他41.3%であった。

治療として切除可能な場合は外科的切除、切除不能な場合は放射線治療・薬物療法などを組み合わせて行う³⁾。薬物療法はプラチナベースの多剤併用療法が推奨されているが、まれな腫瘍であるため確立されておらず、特に二次治療以上の標準治療は確立していなかった。

レムバチニブは、主にVEGFの受容体VEGFR1~3、及びFGFの受容体FGFR1~4を阻害することにより、血管新生を阻害し、抗腫瘍効果を発揮する経口マルチキナーゼ阻害剤である。プラチナ製剤を含む化学(放射線)療法の治療歴を有する切除不能又は再発胸腺癌に対して、医師主導治験としてレムバチニブの国内第II相臨床試験(NCCH1508試験)が行われた²⁾。その結果、レムバチニブの有効性はPR 38%、SD 57%で病勢コントロール率は95%と有効性が確認された。有害事象としては高血圧や蛋白尿、手足症候群が70%以上の症例でみられた。有害事象に対応するため、全例で1回以上のレムバチニブの減量が行われているが、4~14 mg/日に減量しても3分の1の症例で効果を維持して治療継続が可能であった²⁾。

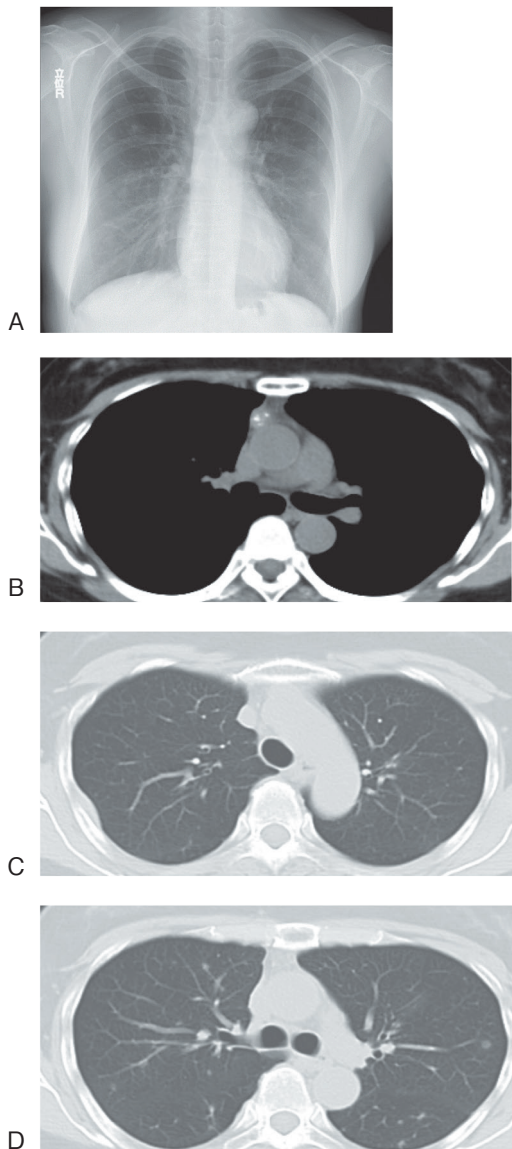


図3. 治療開始2か月後の画像所見
A)胸部X線写真：両肺の多発結節影の縮小と消失を認める。
B-D)胸部CT：前縦隔結節の縮小(B)、両肺に散在する多発肺結節の縮小と消失(C,D)を認める。

本症例でも同様に高血圧症，蛋白尿，手足症候群，血小板減少などで減量・休薬が必要であったがPRと有効性を示し，治療を継続できている。

結語

切除不能な胸腺扁平上皮癌に対して，二次治療としてのレンバチニブが有効であった症例を経験した。有害事象に対して，レンバチニブの休薬や減量を行うことで安全に使用することができた。

引用文献

- 1) Koizumi T, et al. National incidence and initial therapy for thymic carcinoma in Japan: based on analysis of hospital-based cancer registry data, 2009–2015. *Jpn J Clin Oncol* 50 : 434-439, 2020.
- 2) Sato J, et al. Lenvatinib in patients with advanced or metastatic thymic carcinoma (REMORA): a multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 21: 843–845, 2020.
- 3) 日本肺癌学会，肺癌診療ガイドライン第3部胸腺腫瘍診療ガイドライン2020年版，2021/10/01 URL:<https://www.haigan.gr.jp/guideline/2020/3/0/200300000100.html>