

II. 原 著

II. 1 腎細胞癌に対するスニチニブ服用中の甲状腺機能に関する検討

数馬 まりこ¹⁾ 森野 隆広¹⁾ 岩倉 敏夫¹⁾ 松岡 直樹¹⁾
小林 宏正¹⁾ 辻 晃仁²⁾ 川喜田 睦司³⁾ 石原 隆¹⁾

神戸市立医療センター中央市民病院 ¹⁾ 糖尿病・内分泌内科、²⁾ 腫瘍内科、³⁾ 泌尿器科

要 旨

【目的】分子標的薬であるスニチニブは近年甲状腺機能に多彩な影響を及ぼすことが報告されている。そこで、当院でのスニチニブ使用症例での甲状腺機能の変動に関して後向きに検討した。【対象】2008年8月から2011年12月にスニチニブを処方されていた腎細胞癌転移例28例中、適切な甲状腺機能評価が可能であった19名を対象とした。【方法】甲状腺機能検査と機能異常の発症確認日を調査した。【結果】甲状腺機能正常1名。潜在性機能低下症6名、FT4 1.14 ± 0.21 ng/dl, FT3 2.85 ± 0.25 pg/ml, TSH 11.6 ± 8.1 μ U/ml、発症確認日はスニチニブ投与開始後 158 ± 100 日 (6–261日)。機能低下症10名、FT4 0.83 ± 0.17 ng/dl, FT3 2.08 ± 0.26 pg/ml, TSH 94.2 ± 61.5 μ U/ml、発症確認日は 194 ± 170 日 (14–547日)。一過性中毒症9名、FT4 2.74 ± 0.84 ng/dl, FT3 5.86 ± 2.84 pg/ml, TSH 0.07 ± 0.10 μ U/ml、発症確認日は 101 ± 93 日 (21–338日)。その中で、中毒症後に潜在性を含めた機能低下症合併7名であった。【結論】スニチニブ投与症例では甲状腺機能異常を来すことが多く、定期的な評価が必要である。

キーワード：スニチニブ、甲状腺機能低下、甲状腺中毒症

(神戸市立病院紀要 53：29–32, 2014)

Thyroid dysfunction caused by sunitinib during chemotherapy for renal cell carcinoma

Mariko Kazuma¹⁾, Takahiro Morino¹⁾, Toshio Iwakura¹⁾, Naoki Matsuoka¹⁾, Masahiro Kobayashi¹⁾,
Mutsushi Kawakita²⁾, Akihito Tsuji³⁾, Takashi Ishihara¹⁾

¹⁾ Departments of Diabetes and Endocrinology, ²⁾ Urology, ³⁾ Medical Oncology,
Kobe City Medical Center General Hospital, Kobe, Japan

Abstract

Objective: Recently, sunitinib, an oral molecular-targeted drug, has been reported for its diverse effects on thyroid function. Hence, we retrospectively analyzed the effects of sunitinib on thyroid function.

Patients and Methods: Between August 2008 and December 2011, 28 patients with renal cell carcinoma received sunitinib therapy in our hospital. After excluding 5 patients with thyroid dysfunction before sunitinib administration and 4 patients who had not been evaluated for thyroid function, 19 patients were finally included. Thyroid function and the interval between the onset of dysfunction and start of sunitinib intake were retrospectively surveyed using the patients' medical records.

Results: One patient showed euthyroidism. Six patients developed latent hypothyroidism; (free thyroxine [FT4] 1.14 ± 0.21 ng/dl; free triiodothyronine [FT3] 2.85 ± 0.25 pg/ml; and thyroid stimulating hormone [TSH] 11.6 ± 8.1 μ U/ml). The mean onset of dysfunction was 158 ± 100 days after medication (range, 6–261 days). Ten patients had hypothyroidism (FT4 0.83 ± 0.17 ng/dl; FT3 2.08 ± 0.26 pg/ml; and TSH 94.2 ± 61.5 μ U/ml). The mean duration was 194 ± 170 days (range, 14–547 days). Nine patients manifested transient thyrotoxicosis (FT4 2.74 ± 0.84 ng/dl; FT3 5.86 ± 2.84 pg/ml; and TSH 0.07 ± 0.10 μ U/ml). The mean interval was 101 ± 93 days (21–338 days). Seven patients reported latent hypothyroidism or hypothyroidism after thyrotoxicosis.

Conclusion: Routine thyroid function tests are recommended for patients treated with sunitinib.

Key words : sunitinib, hypothyroidism, thyrotoxicosis

(Kobe City Hosp Bull 53：29–32, 2014)

I. 背景

スニチニブ（商品名：スーテント®）は特定の受容体型チロシンキナーゼにおけるシグナル伝達を選択的に遮断するマルチターゲットの経口チロシンキナーゼ阻害薬であり、VEGFR-1~3、PDGFR α/β 、c-KIT、RET、CSF1R、FLT3などをターゲットとする¹⁾。米国食品医薬品局（FDA）では2006年1月に、また本邦では2008年6月に認可され、腎細胞癌根治切除不能または転移例およびイマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍（GIST）の治療薬として広く使用されている。

当初、スニチニブの副作用として倦怠感の報告はあるものの甲状腺機能との関連は考慮されていなかったが、近年甲状腺機能低下症の報告がなされている。潜在性を含めた甲状腺機能低下症の頻度は、前向き研究で36~46%^{2,3)}、後ろ向き研究では53~85%⁴⁻⁶⁾となっている。

当院においても2008年8月から腎細胞癌転移例に対してスニチニブが使用されている。これらの症例においてスニチニブが甲状腺機能に与える影響について後ろ向きに検討を行った。

II. 対象

2008年8月から2011年12月までの41ヶ月間において、腎細胞癌転移例でスニチニブを処方されていた症例は28名であり、男性18名・女性10名、平均年齢73.7歳であった。その中で、スニチニブ投与前にインター

フェロンやソラフェニブで甲状腺機能低下症をきたしていた5名、および甲状腺機能評価をしていなかった4名を除外し、19名に関して検討を行った。検討可能例では1-2ヶ月に1度甲状腺機能は評価されていた。

III. 方法

研究対象期間の甲状腺機能検査（FT4、FT3、TSH、TgAb、TPOAb）の結果、スニチニブ投与開始から甲状腺機能異常の発症確認日までの日数を調査した。また、機能低下例ではレボサイロキシン補充状況を調査した。潜在性甲状腺機能低下症の定義はFT4・FT3ともに正常かつTSH高値、甲状腺機能低下症の定義はFT4・FT3いずれか低値かつTSH高値であり、機能判定には最も悪化した時点の成績を採用した。

使用キットの正常域はFT4 0.90-1.70 ng/dl、FT3 2.30-4.00 pg/ml、TSH 0.5-5.0 μ U/ml、TgAb <0.3 U/ml、TPOAb <0.3 U/mlである。

IV. 結果

対象者19名を甲状腺機能別に分類すると、甲状腺機能正常1名、潜在性甲状腺機能低下症6名、甲状腺機能低下症10名、一過性甲状腺中毒症9名、（中毒症後に潜在性を含めた甲状腺機能低下症に陥った合併例7名）であった。結果をTable 1にまとめた。

	latent hypothyroidism	hypothyroidism	thyrotoxicosis
N	6	10	9
FT4 (ng/dl)	1.14 \pm 0.21	0.83 \pm 0.17	2.74 \pm 0.84
FT3 (pg/ml)	2.85 \pm 0.25	2.08 \pm 0.26	5.86 \pm 2.84
TSH (μ U/ml)	11.6 \pm 8.1	94.2 \pm 61.5	0.07 \pm 0.10
confirmed onset days			
mean \pm SD	158 \pm 100	194 \pm 170	101 \pm 93
range	6-261	14-547	21-338

Table 1 Thyroid dysfunctions

1. 潜在性甲状腺機能低下例

潜在性甲状腺機能低下をきたした患者は6名であり、最も悪化した時点の成績はFT4 1.14 ± 0.21 (平均 \pm SD) ng/dl, FT3 2.85 ± 0.25 pg/ml, TSH 11.6 ± 8.1 μ U/mlであった。また、潜在性甲状腺機能低下症発症確認日はスニチニブ投与開始後 158 ± 100 日 (範囲6-261日) であり、ばらつきを認めた。

2. 甲状腺機能低下例

甲状腺機能低下をきたした患者は10名であり、FT4 0.83 ± 0.17 ng/dl, FT3 2.08 ± 0.26 pg/ml, TSH 94.2 ± 61.5 μ U/mlであった。FT4, FT3の低下に比してTSHが著しく高値であった。また、甲状腺機能低下症発症確認日は 194 ± 170 日 (14-547日) とばらつきを認めたが、100日前後が多かった。10名中7名にレボサイロキシンが補充されていて、投与量は25 μ g/日 2名、50 μ g/日 4名、100 μ g/日 1名であった。

また、潜在性甲状腺機能低下例と甲状腺機能低下例16名のうち5名でTgAb, TPOAbが測定されていたが、1名のみで陽性であった。

3. 一過性甲状腺中毒症例

一過性甲状腺中毒症をきたした患者は9名であり、FT4 2.74 ± 0.84 ng/dl, FT3 5.86 ± 2.84 pg/ml, TSH 0.07 ± 0.10 μ U/mlであり、FT4/FT3は高値であった。一過性甲状腺中毒症発症確認日は 101 ± 93 日 (21-338日) とばらつきを認めたが、70日前後が多かった。9名の中毒症の経過は、2名が甲状腺機能正常化 (1名はスニチニブ中止後、1名は他の分子標的薬に変更後) したが、5名が甲状腺機能低下症・2名が潜在性甲状腺機能低下症を呈した。

V. 考 察

本検討では対象19名中18名 (94.7%) と高頻度に甲状腺機能異常を認め、甲状腺機能低下症から一過性甲状腺中毒症まで多彩な影響が認められた。倦怠感・疲労感・むくみ・便秘などの甲状腺機能低下症による症状は悪性腫瘍やその治療に伴う症状と似ているため鑑別が困難になる場合も多く、定期的な甲状腺機能検査が必要と思われる。また、甲状腺機能異常の発症時期については、TSH上昇に関してスニチニブ投与10週後～数年後と幅広く認めたとの報告がある⁷⁾。本検討でもばらつきがあったが、1～3週後に甲状腺機能異常をきたしていた症例もあり、スニチニブ投与早期から甲状腺機能の評価が必要であると考えられる。

スニチニブはVEGF (血管内皮細胞増殖因子) をはじめとする受容体チロシンキナーゼ (RTK) のシグナル伝達経路を遮断する薬剤である。甲状腺は非常に血流が豊富な臓器であり、ラットではあるがスニチニブを投与した際に甲状腺で毛細血管の退縮が認められ、さらにラットや人においてCTおよび超音波で甲状腺サイズの低下も確認されていて^{2,7,8)}、スニチニブによる甲状腺機能異常の機序としては主にVEGFの障害が考えられている。しかし、スニチニブ投与中に甲状腺へのヨウ素の取り込み低下の報告もあり、毛細血管の退縮以外の要因の関与も考えられている^{4,9,10)}。さらに、末梢でT4からT3への代謝 (5'-脱ヨード酵素活性) を低下すると報告があり²⁾、貯蔵庫であるT4に比し生理活性のあるT3がより低下する。ただし、生理活性がないrT3の増加はなくlowT3症候群とは異なる病態である。下垂体でも同様の機序によりT4に比しT3が低値になることで、TSHは著明高値を呈すると考えられる。さらに、ペルオキシダーゼ活性の抑制、Na-Iシンポーター機能の抑制などの機序を介して、甲状腺ホルモン産生を低下する可能性も考えられている。

一方、本検討でも甲状腺機能低下症例でTgAb, TPOAb陽性の頻度が低く、同様の報告が多く^{6,9)}、免疫異常が原因の可能性は低いと考えられる。さらに、免疫疾患は女性に多いが本症は男女差を認めないこと、ラットの研究で病理学的に炎症所見を呈さない⁷⁾ ことも、免疫異常が関与していないことの根拠として挙げられる。

甲状腺中毒症は9名全例一過性であり、中毒症後2名が甲状腺機能正常化した。5名が甲状腺機能低下症・2名が潜在性甲状腺機能低下症へ陥った。中毒症時のFT4/FT3は高値であり、バセドウ病でなく一過性 (破壊性) を示唆する成績であった。一般に、一過性甲状腺中毒症の原因としては橋本病患者に発症する無痛性甲状腺炎と亜急性甲状腺炎が主な原因であるが、本症では両疾患とも否定的である。本症の機序としては、甲状腺が縮小する過程で一時的に甲状腺ホルモンが破壊性に血中に放出され一過性中毒症を呈した後、長期的には甲状腺機能の低下状態に陥るのではないかと推測される。

スニチニブによる他の内分泌機能異常の報告は少なく、甲状腺に特異的に作用すると考えられているが、少数例ではあるが、筆者らが測定したACTH, Cortisolにおいても異常を呈する例もあり、今後検討を要する課題である。

VI. 結 論

スニチニブは高頻度に甲状腺機能に多彩な影響を及ぼすため、投与症例では投与開始早期からの甲状腺機能の定期的な評価が必要である。

文 献

- 1) Ivy SP, Wick JY, Kaufman BM : An overview of small-molecule inhibitors of VEGFR signaling. *Nat Rev Clin Oncol* 10 : 569–579, 2009
- 2) Desai J, Yassa L, Maequsee E, et al : Hypothyroidism after sunitinib treatment for patients with gastrointestinal stromal tumors. *Ann Intern Med* 145 : 660–664, 2006
- 3) Mannavola D, Coco P, Vannucchi G, et al : A novel tyrosine-kinase selective inhibitor, sunitinib, induces transient hypothyroidism by blocking iodine uptake. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 3531–3534, 2007
- 4) Rini BI, Tamaskar I, Shaheen P, et al : Hypothyroidism in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *J Natl Cancer Inst* 99 : 81–83, 2007
- 5) Wong E, Rosen LS, Mulay M, et al : Sunitinib induces hypothyroidism in advanced cancer patients and may inhibit thyroid peroxidase activity. *Thyroid* 17 : 351–355, 2007
- 6) Wolter P, Stefan C, Decallonne B, et al : The clinical implications of sunitinib-induced hypothyroidism: a prospective evaluation. *Br J Cancer* 99 : 448–454, 2008
- 7) Kappers MH, van Esch JH, Smedts FM, et al : Sunitinib-induced hypothyroidism is due to induction of type 3 deiodinase activity and thyroidal capillary regression. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 3087–3094, 2011
- 8) Shinohara N, Takahashi M, Kamishima T, et al : The incidence and mechanism of sunitinib-induced thyroid atrophy in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 104 : 241–247, 2011
- 9) Grossmann M, Premaratne E, Desai J, et al : Thyrotoxicosis during sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69 : 669–672, 2008
- 10) Salem AK, Fenton MS, Marion KM, et al : Effect of sunitinib on growth and function of FRTL-5 thyroid cells. *Thyroid* 18 : 631–635, 2008