

Theme ● 新しいチロシンキナーゼ阻害薬

各臓器がんに対する新しいチロシンキナーゼ阻害薬 原発性骨髄線維症，甲状腺がん

New tyrosine kinase inhibitor against primary myelofibrosis and thyroid cancer

垣内 誠司¹ / 南 博信²

Seiji Kakiuchi Hironobu Minami

神戸大学大学院医学研究科内科学講座腫瘍・血液内科学分野¹ / 教授²

KEY WORDS

◆ 原発性骨髄線維症
primary myelofibrosis

◆ ルキシソリチニブ
ruxolitinib

◆ 甲状腺がん
thyroid cancer

◆ レンバチニブ
lenvatinib

◆ ソラフェニブ
sorafenib

SUMMARY

これまで，原発性骨髄線維症(PMF)に対する治療は，移植適応があれば同種造血幹細胞移植による根治を目指せるものの，移植適応外となればハイドロキシウレアや輸血などの対症療法に限られていた。また，甲状腺がんの治療に関しても，手術や放射線療法，放射性ヨウ素治療(RAI)が主流であり，RAI不応となった分化型甲状腺がん(DTC)に対してはドキシソルピシンによる化学療法が行われてきたが，治療効果としては不

十分であった。ところが近年分子病態学的に解明が進み，PMFに対してはルキシソリチニブ，甲状腺がんにおいてもレンバチニブ，ソラフェニブの両薬剤が使用可能となり，チロシンキナーゼ阻害薬によりこれらの希少がんの治療は大きく進歩を遂げた。本稿では，希少がんの代表としてPMFに対するルキシソリチニブおよびRAI不応DTCに対するレンバチニブ，ソラフェニブを中心に治療効果や安全性を概説する。

Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation has been the only modality to cure primary myelofibrosis in patients indicated for this procedure. For patients not indicated for transplantation, treatment options are limited to supportive therapy, including hydroxyurea and transfusions. For thyroid cancer therapy, treatment is usually via resection, radiation therapy or radioactive iodine therapy. If the disease becomes resistant to radioactive iodine therapy, doxorubicin is often used, although its efficacy is limited. Since the mechanisms of these diseases have been elucidated in recent years, new tyrosine kinase inhibitors have been developed, including ruxolitinib for primary myelofibrosis, and lenvatinib, sorafenib, or vandetanib for thyroid cancer. The efficacy and safety of these new tyrosine kinase inhibitors are discussed in this manuscript.

PMF について

原発性骨髄線維症(primary myelofibrosis; PMF)は，クローナルな造血幹細胞の遺伝子異常により骨髄で巨核球と顆粒球系細胞が増殖する骨髄増殖性疾患であり，骨髄内のサイトカインによる骨髄内の結合組織の線維化や骨硬化を頻繁に伴う。線維化の進行に伴い，末梢血中に涙滴赤血球や有核赤血球が認められ，白赤芽球症，髄外造血による肝脾腫も認められることがある。また，症状として貧血，発熱，盗汗，腹部膨満感，体重減少をきたすことがある¹⁾。

現時点では唯一の根治治療は同種造血幹細胞移植のみであるが²⁾，高齢者に多くみられる疾患であるがゆえ

にPMF患者のうち50歳以下で発症する割合は17%にすぎないとされ³⁾，移植による根治の大規模な報告は少ない。同種造血幹細胞移植の適応とならないPMFに対する治療は症状緩和を目指しQOL向上を目指すものであり，長期生存期間の改善が得られる治療はない。

1. PMFの予後予測モデル

PMFの予後予測モデルは欧米より複数報告されているが，そのなかでもMayo Clinicなどからの連続した793例の解析により動的国際予後スコアリングシステム(DIPSS plusスコア)が提唱され⁴⁾，世界的に頻用されている。表1にスコアリングの詳細と予後の関係を示す。Low risk また

はintermediate-1 risk に対する治療としては無症状であれば無治療経過観察とされるが，脾腫などの症状がある場合や白血球数増多(WBC \geq 15,000/ μ L)，血小板数増多(Plt \geq 100万/ μ L)を認める場合にはハイドロキシウレアによる治療を検討する。移植適応がないintermediate-2 risk や high risk の症例に対しても長年同様にハイドロキシウレアを中心とした対症療法が用いられていたが，近年分子病態が解明され新薬が開発されたことにより治療が大きく進歩している。

2. PMFの治療標的

PMFの50~60%に，JAK2の617番目のアミノ酸がバリンからフェニル