甲状腺癌における再発規定因子の検討

鈴木 法 臣^{1,2)} 和佐野 浩 一 郎²⁾

川 崎 泰 士²⁾ 行 木 英 生²⁾

要旨：甲状腺癌のうち、高分化癌（濾胞癌、乳頭癌）は予後良好といわれているが、その中でも再発を反復、遠隔転移を来すことで予後不良の経過をたどる一群が存在する。甲状腺癌の根治性をさらに高め、生存率を向上させるためにはこの予後不良群に対する診療方針の検討が必要と考えられる。

当科における過去 11 年間の甲状腺高分化癌 137 例を対象として、再発規定因子を検討したところ、術後の病理所見で「静脈浸潤あり」、「頸部外側区域リンパ節転移あり」、「甲状腺被膜外浸潤あり」が再発規定因子になるという結果を得た。再発のリスクが高いと予測される高分化癌症例に対する今後の治療方針の指標作成を目指した。

キーワード：甲状腺高分化癌、再発規定因子、静脈浸潤、頸部外側区域リンパ節転移、被膜外浸潤

Summary Clinical study on prognostic factors of recurrence in thyroid carcinoma:

Noriomi Suzuki^{1,2)}, Koichiro Wasano²⁾, Taiji Kawasaki²⁾ and Hideo Nameki²⁾. ¹⁾ Department of Otorhinolaryngology, National Center for Child Health and Development, ²⁾ Department of Otorhinolaryngology Tracheoesophageal, Shizuoka Red Cross Hospital

We treated 137 patients with well-differentiated thyroid carcinoma at our hospital from 2002 to 2012. This paper clarifies the high-risk group based on prognostic factors of recurrence.

The 5-year survival rate for patients with thyroid carcinoma was 94.9%. Recurrence occurred in 25 cases (18.2%). The factors of patient's age and sex were not related to recurrence. The factors of disease, vein invasion, extracapsular spread and lymph node metastasis for D2 area made significant independent contributions.

We must determine the course of treatment of patients with prognostic factors of recurrence carefully. We also need to follow the patients carefully, such as a CT scan every six months and ultrasound every three months.

Key words: thyroid carcinoma, prognostic factors of recurrence, vein invasion, lymph node metastasis for D2 area, extracapsular spread

[Received Jul. 11, 2014, Accepted Oct. 3, 2014]

はじめに

甲状腺癌のうち高分化癌に含まれる乳頭癌と濾胞癌の予後は良好で、その 5 年あるいは 10 年生存率は 80 ~ 90 % 以上と報告されている。その一方で腫

瘍が急激に増大する、再発を繰り返す、遠隔転移を来し死亡する症例もしばしば経験される。これまでの検討により、高分化癌でも癌死する可能性が高い高危険度群と、その可能性のほとんどない低危険度群とに分類できることが明らかになっている^{1,2)}。2010 年に改訂された甲状腺癌腫瘍診療ガイドラインでも高危険度群が規定されている。また、2004 年には低分化癌が一部の乳頭癌や濾胞癌から独立

¹⁾ 国立成育医療研究センター耳鼻咽喉科

²⁾ 静岡赤十字病院耳鼻咽喉科・気管食道科

[平成 26 年 7 月 11 日受付, 平成 26 年 10 月 3 日受理]

図 1 疾患特異的生存曲線

全症例の5年生存率は94.9%だった(横軸は観察年数)。

して定義された³⁾。

今後、甲状腺癌の根治性をさらに高め、生存率を向上させるためにはこういった高分化癌の難治症例の制御が必要と考えられる。今回われわれは、当科における甲状腺癌症例から高分化癌の再発に関与する因子(再発規定因子)に関してレトロスペクティブに検討を行った。

対象と方法

静岡赤十字病院耳鼻咽喉科・気管食道科における2002年1月から2012年4月までの初回根治治療として手術を施行し、2013年3月までの経過を転帰として確認し得た甲状腺癌143例(組織型は、乳頭癌129例、濾胞癌8例、低分化癌3例、未分化癌3例)のうち高分化癌137例を対象とした。男性32例(23.4%)、女性105例(76.6%)で、年齢は13～81歳、平均57.0歳であった。

再発規定因子の検討のために、患者因子と疾患因子をそれぞれ選出した。患者因子は性別と年齢を検討項目とした。疾患因子は術後病理診断によるリンパ管浸潤・静脈浸潤・リンパ節転移(傍気管部と頸部外側区域)・甲状腺被膜外浸潤・腺内転移の有無を検討項目とした。各因子ごとに単変量解析を行い、有意差を認めた項目で多変量解析を行った。さらに高分化癌137例を、選出された再発規定因子数ごとにわけて、再発率や再発時の傾向についてそれぞれ検討した。

生存率の計算はKaplan-Meier法を用いた。再発規定因子の検討には、単変量解析はMann-Whitney検定、多変量解析にロジスティック回帰分析を用いた。

結 果

1. 生存率(図1)、再発率(表1)

全137症例の5年疾患特異的生存率は94.9%だった。また再発は全例の25例(18.2%)に認めた。組織型別の再発率は乳頭癌17.8%、濾胞癌25.0%だった。甲状腺切除範囲別の再発率は全摘21.3%、

表 1 再発率

		例数	再発
組織型	乳頭癌	129	23 (17.8%)
	濾胞癌	8	2 (25.0%)
		例数	再発
甲状腺切除範囲	全摘	75	16 (21.3%)
	亜全摘	11	1 (9.1%)
	葉峡切除	51	8 (15.7%)

全137例中25例(18.2%)

全症例と各組織型ごとの再発率。

表 2 患者因子と再発率

検討項目		例数	再発	p value
性別	男	32	7 (21.9%)	0.548
	女	105	18 (17.1%)	
年齢	≥ 45	108	22 (20.4%)	0.218
	< 45	29	3 (10.3%)	

患者因子では性別・年齢(45歳以上または未満)、いずれも有意差は認めなかった。

亜全摘9.1%、葉峡切除15.7%だった。

2. 再発規定因子

i) 患者因子(表2)

年齢は甲状腺癌の病期決定に関与する45歳以上で分類した。性別、年齢いずれも有意差は認めなかったが、年齢に関しては高齢であるほど再発率が高い傾向を認めた。

ii) 疾患因子(表3)

表3のように複数の項目で有意差を認めた。これらの有意差がついた項目を用いて多変量解析を行ったところ、①静脈浸潤あり、②頸部外側区域領域へのリンパ節転移あり(D2転移あり)、③被膜外浸潤あり、がそれぞれ独立した再発規定因子として選出された(表4)。

3. 再発規定因子と再発症例

全症例を再発規定因子数ごとにわけて再発率を算出した(表5)。また再発症例の初回手術、再発規定因子、再発部位を表6にまとめた。

再発規定因子3項目中2項目を有する29例の再発率は37.9%、3項目とも有する5例は80%と高かった。また2項目以上有する症例のなかで再発をきたした15例には死亡例が4例含まれ、いずれも遠隔転移が原因に関与していた。さらに、15例中14例は5年以内に再発し、再発を2回以上繰り返す症例も5例あった。

初回手術と再発部位を見ると、葉峡切除(51例)

表 3 疾患因子と再発率

検討項目		例数	再発	p value
リンパ管浸潤	あり	59	16 (27.1%)	0.020
	なし	78	9 (11.5%)	
静脈浸潤	あり	17	7 (41.2%)	0.009
	なし	120	18 (15.0%)	
傍気管部 リンパ節転移	あり	64	18 (28.1%)	0.005
	なし	73	7 (9.6%)	
頸部外側区域 リンパ節転移	あり	40	15 (37.5%)	< 0.001
	なし	97	10 (10.3%)	
被膜外浸潤	あり	65	20 (30.7%)	< 0.001
	なし	72	5 (6.9%)	
腺内転移	あり	37	9 (24.3%)	0.266
	なし	100	16 (16.0%)	

疾患因子では全項目のうち「腺内転移の有無」以外で有意差を認めた。

表 4 多変量解析

検討項目	p value	Odds ratio	95% C.I.
静脈浸潤あり	0.035	4.225	1.102-16.202
外側区域転移あり	0.009	4.227	1.437-12.436
被膜外浸潤あり	0.019	4.389	1.279-15.058

疾患因子のなかで有意差がついた項目を用いて多変量解析を行った。静脈浸潤あり・頸部外側区域領域リンパ節転移あり・被膜外浸潤あり、の3項目がそれぞれ独立した再発規定因子として選出された。

表 5 再発規定因子数別の全症例の再発率

「静脈浸潤」 「外側区域転移」 「被膜外浸潤」	例数	再発
なし	55	2 例 (3.6%)
いずれか 1 項目	48	8 例 (16.7%)
いずれか 2 項目	29	11 例 (37.9%)
3 項目	5	4 例 (80%)

全 137 例を再発規定因子数別にわけて再発率を検討した。2 項目を有した 29 例の再発率は 37.9%，3 項目とも有した 5 例の再発率は 80%といずれも高値だった。

後の D2 転移 5 例 (9.8%)，遠隔転移 4 例 (7.8%) に対して，全摘・亜全摘 (86 例) 後の D2 転移 12 例 (14.0%)，遠隔転移 6 例 (7.0%) だった。また葉峡切除後の残葉再発は 2 例 (3.9%) だった。リンパ節転移や遠隔転移など，初回手術範囲外から再発を認めた症例は 25 例中 20 例 (80%) だった。

考 察

甲状腺悪性腫瘍の 90%以上が高分化癌であり，その 5～10 年疾患特異的生存率は 80～90%と悪性腫瘍の中では非常に予後良好な疾患である。当科の検討結果は 5 年生存率が 94.9%と過去の報告と同様だった⁴⁾。

甲状腺乳頭癌の治療に関して，「生命予後と再発」に対する「全摘出と葉切除」に関する文献を検索すると，両者に差はないとする報告と全摘出が優れているとする報告とがそれぞれ複数みられる^{5,6)}。2010 年版の甲状腺腫瘍診療ガイドラインでは，「全摘出により残存葉再発は予防できるが，リンパ節再発と遠隔転移の発生は減らせない」とあるが，一方で「ハイリスクと評価した甲状腺乳頭癌に対して全摘出を推奨する」とある。同ガイドラインでは 5 cm を越える大きな乳頭癌，3 cm 以上のリンパ節転移，内頸静脈・頸動脈・主要な神経・椎前筋膜へ浸潤するリンパ節転移，累々と腫れているリンパ節転移，気管および食道粘膜面を越える浸潤，遠隔転

表 6 再発症例の組織型、初回手術、再発規定因子、再発部位

症例	組織型	初回手術		再発規定因子			再発部位 (*1)	(*2)
		甲状腺	頸部郭清	静脈	D2	被膜		
1	乳頭癌	全摘	一側	○	○	○	外側	範囲外
2	乳頭癌	全摘	一側	○	○	○	外側	範囲内
3	乳頭癌	葉峡切除	一側	○	○	○	外側, 残葉, 遠隔	範囲内・外
4	乳頭癌	全摘	一側	○	○	○	遠隔	範囲外
5	濾胞癌	葉峡切除	なし	○		○	遠隔	範囲外
6	乳頭癌	全摘	なし	○		○	外側	範囲外
7	乳頭癌	全摘	なし	○		○	外側	範囲外
8	乳頭癌	全摘	なし		○	○	外側	範囲外
9	乳頭癌	全摘	両側		○	○	外側, 遠隔	範囲内・外
10	乳頭癌	全摘	一側		○	○	外側	範囲外
11	乳頭癌	全摘	一側		○	○	外側	範囲内
12	乳頭癌	全摘	一側		○	○	外側, 遠隔	範囲外
13	乳頭癌	全摘	一側		○	○	遠隔	範囲外
14	乳頭癌	葉峡切除	一側		○	○	遠隔	範囲外
15	乳頭癌	葉峡切除	一側		○	○	外側, 遠隔	範囲内・外
16	乳頭癌	葉峡切除	なし			○	外側	範囲外
17	乳頭癌	葉峡切除	なし			○	外側	範囲外
18	乳頭癌	葉峡切除	一側		○		外側	範囲内
19	乳頭癌	全摘	なし				傍気管	範囲内
20	乳頭癌	全摘	一側		○		外側	範囲外
21	乳頭癌	全摘	なし			○	遠隔	範囲外
22	乳頭癌	全摘	なし			○	外側	範囲外
23	乳頭癌	全摘	一側		○		外側	範囲内
24	乳頭癌	葉峡切除	なし			○	残葉	範囲外
25	濾胞癌	亜全摘	なし				遠隔	範囲外

*1 外側：頸部外側区域リンパ節転移，傍気管：傍気管部リンパ節転移，遠隔：遠隔転移

*2 再発部位が初回手術範囲内か範囲外か。

移の存在のある乳頭癌をハイリスクと評価し、これらの所見が一つでも認められれば全摘術を推奨している（推奨グレードB）³⁾。また、頭頸部癌診療ガイドラインでは「45歳未満，4cm未満，高分化癌，被膜外浸潤なし，遠隔転移なしのすべての基準を満たす場合を低危険群とし、いずれかの基準を1つでも満たさない場合は高危険群として分類する」とある⁷⁾。

本検討で得られた再発規定因子のうち、「D2転移あり」と「被膜外浸潤あり」はそれぞれガイドラインにも予後への関与が記載されている。「静脈浸潤あり」はガイドラインには危険因子としては挙げられていないが、静脈浸潤が血行性の遠隔転移に関与しているためとも推察される。当科の症例で遠隔転移を来した症例は10例あり、うち3例（33.3%）が「静脈浸潤あり」だった。

今後の再発の可能性が高いと予測される高分化癌の扱いを、①術前評価と術式選択、②術後フォローの方針にわけてそれぞれ検討した。

①術前評価と術式選択

本検討でも葉峡切除後と全摘・亜全摘後のD2転移と遠隔転移はいずれも10%前後だった。前述したガイドラインにもあるように全摘がリンパ節転移と遠隔転移を減らせるわけではないが、CTや超音波などの画像検査や穿刺吸引細胞診により、腫瘍の静脈浸潤・D2転移・被膜外浸潤がある、またはその可能性が高いと診断された症例は、手術では腫瘍が一側限局性の症例の場合でも、再発の可能性の高さを考慮して全摘出もよく検討するべきと考えられる⁸⁾。全摘出後の症例は再発時に、制御困難の原因になる遠隔転移を来しても、放射性ヨード内用療法の検討も速やかに行える利点がある。全摘出後は甲状腺ホルモン製剤の内服は必須となるが、カルシウム製剤の内服を必要としないように、副甲状腺機能を温存できる手術手技が望ましい。特に腫瘍が一側限局性の場合は腫瘍と対側の副甲状腺は比較的容易に温存できると考えられる。本邦でも伊藤ら、吉田ら、杉谷の検討で、ガイドラインが全摘を強く推奨、

あるいはグレーゾーンとしながら全摘が望ましいとする症例に対しては、全摘を施行するべきとしている⁹⁻¹¹⁾。

再発の可能性が高いと予測される高分化癌症例は、術前の治療方針説明時に患者本人とその家族に、検査結果とともに術後の再発の可能性が一般的な乳頭癌より高いことに関してインフォームドコンセントを行う必要がある。甲状腺癌に限らないが、現在医療に関する多くの情報源があるため、甲状腺癌は高分化癌であれば術後は再発の可能性はほとんどない、という認識をもつ患者・家族をしばしば経験するため注意を要する。

②術後フォロー

甲状腺癌の術後フォローは画像検査を含め施設によって異なるが、今回の検討では再発例のうち9割以上が5年以内だったことを考慮すると、5年間を目安に厳重なフォローが望ましい。高分化癌は5年、あるいは10年経過した症例でも再発をしばしば来すため、その後も定期的なフォローを要することは従来通りである^{1,2)}。

再発部位をみると、初回手術範囲外からの再発は25例中20例(80%)に認められたため、初回手術範囲とは対側の頸部外側区域リンパ節転移や遠隔転移の評価も重要となる。当科では、これまで高分化癌の術後の画像検査は頸部超音波検査を約6か月ごと、頸胸部CTを約12か月ごとに施行している症例が多かったが、再発のリスクが高いと予測される高分化癌に対しては頸部超音波検査を約3か月ごと、頸胸部CTを約6か月ごとに行いフォローしている。また甲状腺全摘後の症例は血清サイログロブリン値(Tg)も再発のマーカーとして有用な項目の一つとする報告も複数あることから、血液検査も3~6か月ごとに施行している^{5,12,13)}。

当科ではPET施行例は少ないが、FDG-PETによる術後再発の診断に関する有用性も複数の文献で報告されている。PETに超音波や骨シンチなどの検査を組み合わせることで、転移検出率が上がると考えられる^{12,14)}。

術後のTSH抑制療法(TST)の再発抑制効果については、杉谷らが行った前向き試験では、有意差はないものの再発はTST非施行群のほうが多いという結果が得られている¹⁵⁾。甲状腺腫瘍診療ガイドラインでも、癌の残存が疑われる症例にはTSTを推奨していることと併せ(推奨グレードB)、再発のリスクが高いと予測される高分化癌に対しては、特別な禁忌が無ければ血清TSHは0.1mU/lより低く維持することも検討するべきだろう³⁾。

ま と め

当科での過去11年間の甲状腺癌における再発規定因子の検討を行ったところ、「静脈浸潤あり」、「頸部外側区域領域へのリンパ節転移あり」、「甲状腺被膜外浸潤あり」が再発規定因子として関与していた。

高分化癌症例のうち再発規定因子を認める症例は、術式選択については耳鼻科医だけではなく患者とその家族を交えて検討を行わなくてはならない。術後フォローについては再発規定因子のない症例と同等の扱いでは再発の診断が遅れる可能性もあるため注意を要する。

本論文の要旨は、第23回日本頭頸部外科学会(鹿児島, 2013年1月)にて発表した。

著者は申告すべき利益相反を有しない。

文 献

- 1) 杉谷 巖, 三浦弘規, 米川博之, 他: 甲状腺乳頭癌の予後におけるリンパ節転移の大きさと数の意義. 頭頸部腫瘍, 29: 70-75, 2003.
- 2) 長谷川泰久, 松浦秀博: 甲状腺分化癌高危険群の検討. 日気食会報, 52: 127-132, 2001.
- 3) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会: 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版. 2010.
- 4) 立川拓也, 熊澤博文, 京本良一, 他: 甲状腺分化癌の統計と予後因子の検討. 日耳鼻, 104: 157-164, 2001.
- 5) Sophie Leboulleux, Carole Rubino, Eric Baudin, et al: Prognostic Factors for Persistent or Recurrent Disease of Papillary Thyroid Carcinoma with Neck Lymph Node Metastases and/or Tumor Extension beyond the Thyroid Capsule at Initial Diagnosis. J Clin Endocrinol Metab 90: 5723-5729, 2005.
- 6) Tanaka K, Sonoo H, Hirono M, et al: Retrospective Analysis of Predictive Factors for Resurgence After Curatively Resected Papillary Thyroid Carcinoma. Surg Today 35: 714-719, 2005.
- 7) 頭頸部癌学会: 頭頸部癌診療ガイドライン2013年版. 2013.
- 8) Young Lan Seo, Dae Young Yoon, Kyoung Ja Lim, et al: Locally Advanced Thyroid Cancer: Can CT Help in Prediction of Extrathyroidal Invasion to Adjacent Structures?. AJR 195: 240-244, 2010.
- 9) 伊藤康弘, 宮内 昭: 甲状腺乳頭癌の至適手術について. 内分泌甲状腺外科誌, 29: 123-125, 2012.
- 10) 吉田 明, 松津賢一, 小島いずみ, 他: 甲状腺乳頭癌の治療成績から考える至適手術について. 内分泌甲状腺外科誌, 29: 126-130, 2012.
- 11) 杉谷 巖: 甲状腺乳頭癌の至適手術術式について. 内分泌甲状腺外科誌, 29: 135-138, 2012.
- 12) 中駄邦博: 甲状腺腫瘍、特に分化癌のFDG-PETないしPET/CTによる診断. 日本甲状腺学会雑誌, 2: 85-94, 2011.

- 13) 吉田 明：甲状腺がんの再発診療に関する最新のデータ. 臨外, 62 : 61-69, 2007.
- 14) 小川利久：甲状腺腫瘍における FDG-PET 最近の知見とレビュー. 臨外, 65 : 186-194, 2010.
- 15) 杉谷 巖, 藤本吉秀：甲状腺乳頭癌に対する TSH 抑制療法の再発抑制効果についてのランダム化比較試験および骨密度への影響についての前向き試験. 内分泌甲状腺外科誌, 30 : 18-22, 2013.