当科における喉頭・気管・食道の合併切除を要した 甲状腺癌症例の検討

山 崎 一 樹 花 澤 豊 行 大 木 雄 示
櫻 井 利 興 國 井 直 樹 米 倉 修 二
茶 蘭 英 明 櫻 井 大 樹 岡 本 美 孝

要旨：2008 年から 2016 年の間に当科で治療した甲状腺癌症例は 219 症例であった。喉頭，気管および食道のいずれかに浸潤し，合併切除を要した 24 症例のうち，再発症例，未分化癌症例，CASTLE 症例を除いた 13 症例の検討を行った。浸潤部位の内訳は気管のみの浸潤が 4 例，気管と輪状軟骨浸潤が 5 例，気管と食道浸潤が 1 例，気管，輪状軟骨と甲状軟骨浸潤が 3 例であった。

3 年粗生存率は 72.5% であった。再発症例は 5 例存在し，再発形式はそれぞれ，遠隔転移が 3 例，健側リンパ節再発が 1 例，局所再発が 1 例であった。

局所再発症例は切除マージン不足による再発が考えられた。腫瘍切除に際して，断端陰性と顕微鏡的断端陽性症例との間の局所再発に差はないとする報告もあるが，Ex2 と判断された場合には，局所再発を回避するために周囲臓器の切除の際には十分な切除マージンが必要であると考ええる。切除範囲は，術中迅速病理診断や術後の QOL，年齢や併存疾患，術前の嚥下機能，家族背景および予後も考慮して慎重に決定されなければならない。
キーワード：甲状腺癌，喉頭浸潤，気管浸潤，食道浸潤

Summary Results of cases with combined resection of larynx, trachea and/or esophagus for thyroid carcinoma:

Kazuki Yamasaki, Toyoyuki Hanazawa, Yuji Ohki, Toshioki Sakurai, Naoki Kunii, Syuji Yonekura, Hideaki Chazono, Daiju Sakurai and Yoshitaka Okamoto. Department of Otorhinolaryngology/Head and Neck Surgery, Graduate School of Medicine, Chiba University

A total of 219 patients underwent surgical treatment for thyroid carcinoma in our department between 2008 and 2016; 24 of these patients underwent combined resection of the larynx, trachea, and/or esophagus due to tumor invasion. Thirteen of the 24 cases were examined, excluding undifferentiated carcinoma, CASTLE, and recurrent carcinoma. The tumors invaded the trachea, the trachea and cricoid cartilage, the trachea and esophagus, and the trachea, cricoid and thyroid cartilage in 4, 5, 1, and 3 patients, respectively.

The 3-year survival rate was 72.5%. Five patients relapsed (3 with distant metastases, 1 with a relapse of the contralateral cervical lymph nodes, and 1 with local recurrence).

The local recurrence was thought to be due to positive surgical margins. Some reports have found no difference in local recurrence between resections with negative surgical margins and those with microscopically positive margins. However, we suggest that sufficient surgical margins are essential for preventing local recurrence after tumor resection for Ex2 cases. Surgical margins must be carefully delineated for intraoperative pathological diagnosis and should take into consideration future QOL, age, past medical and surgical history, swallowing function, and prognosis.

Key words: thyroid carcinoma, laryngeal invasion, tracheal invasion, esophageal invasion

はじめに

甲状腺癌の予後は比較的良好であり、分化癌の10年生存率は90%前後とされているが、遠隔転移、分化度、腫瘍や転移リンパ節の大きさなどの予後増悪因子も報告されている。特に周囲臓器への浸潤が認められた症例の予後は悪く¹⁾、その治療方針も確立されていないのが現状である。今回、当科で手術を行った甲状腺癌症例のうち、周囲臓器、特に喉頭・気管・食道のいずれかに浸潤を認めた症例について詳細に検討した。

対象と方法

2008年～2016年の9年間に当科で手術を施行した甲状腺癌症例219症例のうち、喉頭、気管、食道のいずれかに進展していた症例は50症例であった。そのうち、26症例は表層浸潤(Ex1)と判断され、軟骨の表層切除や食道筋層切除までの切除が行われた。これらの症例のうち、再発を認めた症例は局所再発が1例、遠隔転移再発が1例と比較的予後は良いものであったため、喉頭、気管、食道いずれかの合併切除を要した残りの24症例(Ex2)のうち、再発症例、未分化癌症例、CASTLE症例を除いた13症例の検討を行った。組織型や肉眼的腺外浸潤は第6版甲状腺癌取り扱い規約に基づき分類した。規約に従い、周囲臓器に浸潤を認めたものの鋭的剥離が可能なものをEx1、それ以上の浸潤を認めたものをEx2と記載した。生存率はKaplan-Meier法を用いて算出した。

当科における気管浸潤症例と咽頭・食道浸潤症例の治療方針を示すが(表1)、切除範囲の決定には積極的に術中迅速病理診断を用いている。気管浸潤

症例に関しては、表層浸潤に関しては表層切除を行い、気管粘膜への腫瘍浸潤や切除断端軟骨の術中迅速病理診断の陽性例に対しては、気管合併切除を行っている。気管欠損への対応として、1/3周以下の気管欠損に対しては気管皮膚瘻を作成し、1/3～2/3周程度の気管欠損の場合は骨付き皮弁を作成し、各々二期的に閉鎖を行っている。2/3周以上の気管欠損の場合は環状切除を施行している。咽頭・食道浸潤に関しては、筋層までの浸潤の場合は筋層切除にとどめ、筋層を越えて粘膜面まで浸潤している症例に対しては、咽頭や食道粘膜の合併切除を行っている。咽頭・食道欠損が生じていても可能ならば一期的に縫縮し、広範囲の咽頭欠損に対しては程度に応じて遊離皮弁や遊離空腸により再建を行っている。また、当科の喉頭全摘術の適応としては、喉頭内腔浸潤、半周以上の輪状軟骨切除症例、半分以上の甲状軟骨切除症例としている。

なお、本研究の臨床的検討に関しては、当院倫理委員会の承認を得ている。

結 果

全甲状腺癌症例219例の内訳は、男性75例、女性144例で年齢は9～88歳(平均57.7歳)であり、乳頭癌、濾胞癌、低分化癌、未分化癌、CASTLEがそれぞれ191例、10例、14例、2例、2例であった。さらに、咽頭、食道および気管のいずれかに進展していた肉眼的腺外浸潤の分類にてEx2にあたる13症例(再発症例、未分化癌症例、CASTLE症例は除く。)の内訳は、男性3例、女性10例で年齢は38～76歳(平均62.3歳)であり、乳頭癌、濾胞癌、低分化癌がそれぞれ10例、2例、1例であった(表2)。

表1 気管浸潤、咽頭・食道浸潤に対する治療方針

気管浸潤	
●表層気管浸潤	: 表層切除。
●気管粘膜への浸潤	: 気管軟骨合併切除。
〈3気管輪以上の気管欠損が生じた場合〉	
・1/3周以下の気管欠損	: 気管皮膚瘻孔を作成し、二期的に瘻孔閉鎖。
・1/3～2/3周程度の気管欠損	: 骨付き皮弁を作成し、二期的に瘻孔閉鎖。
・2/3周以上の気管欠損	: 環状切除。
咽頭・食道浸潤	
●食道筋層までの浸潤	: 筋層切除。
●食道筋層を越える浸潤	: 食道粘膜合併切除。
〈食道・咽頭欠損が生じた場合〉	
・わずかな食道、咽頭粘膜欠損	: 縫縮。
・中等度の食道、咽頭粘膜欠損	: 遊離皮弁によるパッチ。
・咽頭から喉頭までの広範囲の欠損	: 遊離皮弁や遊離空腸による再建。

表 2 症例の内訳 (全症例および Ex2 症例)

全症例 : 219 例
〈性別〉 男性 75 例, 女性 144 例
〈年齢〉 9 ~ 88 歳 (平均 57.7 歳)
〈病理〉 乳頭癌 191 例, 濾胞癌 10 例, 低分化癌 14 例, 未分化癌 2 例, CASTLE 2 例
Ex2 症例 (再発, 未分化癌, CASTLE 症例は除く) : 13 例
〈性別〉 男性 3 例, 女性 10 例
〈年齢〉 38 ~ 76 歳 (平均 62.3 歳)
〈病理〉 乳頭癌 10 例, 濾胞癌 2 例, 低分化癌 1 例

図 1 周囲浸潤 13 症例の粗生存率と無増悪生存率

Ex2 13 症例の術後経過観察期間は 7 ~ 73 か月 (平均 33.9 か月) であり, 3 年粗生存率は 72.5%, 3 年無再発生存率は 60.0% であった (図 1)。死亡例は肺転移死が 1 例, 他因死 (感染性心内膜炎 1 例, 肺炎 1 例, 心血管系疾患 1 例) が 3 例となっており, 再発形式別では, 遠隔転移が 3 例 (肺転移 2 例, 脳転移 1 例), 健側リンパ節再発が 1 例, 局所再発が 1 例であった。浸潤部位は気管のみの浸潤が 4 例, 気管と輪状軟骨浸潤が 5 例, 気管と食道浸潤が 1 例, 気管, 輪状軟骨と甲状軟骨浸潤が 3 例であった (表 3)。気管のみの浸潤症例 4 例は全例で気管皮膚瘻を作成しており, そのうちの 2 例は局所皮弁を用い, 1 例は DP 皮弁を用い, 1 例は橈骨付き前腕皮弁を用いていた。気管と輪状軟骨浸潤症例 5 例のうち, 2 例は局所皮弁を用いて気管皮膚瘻を作成しており, 3 例は喉頭全摘術を行っていた。気管と喉頭浸潤症例 2 例のうち, 喉頭部分切除を行い, 前腕皮弁再建を行った症例が 1 例, 喉頭全摘術を行った症例が 1 例であった。気管と食道浸潤症例 1 例は, 食道の欠損が大きかったため, 前腕皮弁を筒状にして再建した。気管, 輪状軟骨および甲状軟骨浸潤の 3 例に対しては, 喉頭全摘術を行った症例が 1 例, 喉頭部分切除を行った症例が 2 例であった。喉頭部分切除を行った症例のうち, 1 例は前腕皮弁, もう 1 例は橈骨付き前腕皮弁により再建した。

13 例のうち, 喉頭全摘術を要した症例は 4 例であり, 一次的に喉頭全摘術を行った症例が 2 例, 二期的に喉頭全摘術を行った症例が 2 例であった。一次的に喉頭全摘術を行った症例は, 気管と輪状軟骨浸潤症例の 1 例であり (図 2a, b), もう 1 例は, 気管, 輪状軟骨および喉頭浸潤症例であった (図 2c, d)。二期的に喉頭全摘術を行った症例は, 気管と輪状軟骨浸潤症例の 2 例であり, 2 例とも初回に気管切除と輪状軟骨の広範囲の表層切除を行っているが, 感染に伴う血流不全により創部壊死が生じたために, 初回手術の 2 週間後に喉頭全摘術を行っている。以上のように Ex2 13 症例に対しては, 積極的に浸潤臓器の合併切除が行われたが, 残念ながら 1 例にのみ局所再発を認めた。この局所再発を来した 1 例を示す。

【症例】

年齢 : 60 代, 男性, 濾胞癌。

甲状腺右葉濾胞癌 (cT4aN1bM1 原発巣は気管, 輪状軟骨粘膜に浸潤あり。肺, 椎骨, 腎, 肋骨, 上腕骨転移あり (図 3)。) に対し, 200W 年に甲状腺全摘術 (輪状軟骨および気管円窓切除), 両頸部郭清術を行い, 前胸壁皮弁による気管皮膚瘻作成術を施行した。その後, 放射線ヨード内用治療 (RAI) を 6 回施行し, 頸椎と肋骨には鎮痛目的の外照射治療を施行した。200W + 5 年に気管再建部に再発を認め, 輪状軟骨粘膜に広く浸潤していたため, 喉頭全摘術および気管合併切除を施行した。その後, RAI を 2 回施行するも遠隔転移の増大を認め, 骨転移部位の疼痛が強くなってきたこともあり, 200W + 7 年にレンパチニブの導入となった。その後, 遠隔転移部の縮小を認め, 原発巣はコントロールされており, 現在も治療継続中である。

考 察

甲状腺は咽頭, 食道, 喉頭, 気管, 総頸動脈, 内頸静脈および反回神経など重要臓器に囲まれているため, 甲状腺癌が被膜外進展した場合には周囲臓器

表 3 Ex2 症例の術式と再建材料

浸潤部位	術式（合併切除）	再建材料
気管（4）	気管円窓切除 + 気管皮膚瘻作成	・局所皮弁（2） ・DP 皮弁（1） ・橈骨付き前腕皮弁（1）
気管 輪状軟骨（5）	気管、輪状軟骨円窓切除 + 気管皮膚瘻作成（2） 喉頭全摘術（3）	・局所皮弁（2）
気管 食道（1）	食道粘膜合併切除 + 気管円窓切除	・前腕皮弁
気管 輪状軟骨 喉頭（3）	喉頭部分切除術（2） 喉頭全摘術（1）	・前腕皮弁 ・橈骨付き前腕皮弁

（ ）は症例数を示す。

図 2 喉頭全摘症例の造影 CT

a：症例 1（軸位断），b：症例 1（糸状断），c：症例 2（軸位断），
d：症例 2（冠状断），△：腫瘍

に直接浸潤し易い。当科の甲状腺癌症例においては、術中所見にて周囲臓器への浸潤が確認された症例は全 219 症例中 50 例であった。そのうち、わずかな浸潤（Ex1）と判断され、気管軟骨の表層切除や食道筋層切除までの切除が行われた症例が 26 例存在したが、再発を認めたのは 2 例のみ（局所再発 1 例、遠隔転移再発 1 例）であり、諸家の報告同様に気管もしくは食道浅層までの切除例の予後は良い結果であった。

一方、喉頭、気管、食道いずれかの浅層を越えて切除を要した症例（Ex2）が 24 例存在した。甲状腺癌、特に分化癌の 10 年生存率は 90% 前後と良好

であることが知られている。その一方で、周囲臓器への深部浸潤症例の局所制御や予後は悪いことが報告されているが、術式の決定に際する一定のエビデンスは乏しいのが現状である。甲状腺診療ガイドライン²⁾には、気管浸潤例においては、気管環状切除と（表層切除を含めた）気管部分切除に対する成績比較の報告がないことが記されており、進行例および高リスク群では根治的な切除を行うことを推奨している。しかし、腫瘍切除に際し、肉眼的な腫瘍残存がなければ顕微鏡的な残存は許容されとする報告がある³⁻⁷⁾。一方で、気管浸潤例に対して表層切除例は気管合併切除例よりも多くの再発を認めたとす

図3 症例1 造影CT
a: 初回手術前, b: 局所再発時 (軸位断), c: 局所再発時 (矢状断),
△: 腫瘍, ➡: 甲状軟骨, ⇨: 輪状軟骨

る報告もある^{8,9)}。これらを踏まえ、当科のEx2症例に対する治療は、迅速病理診断を重要視した根治切除を基本方針としている。

当科の24例中、再発症例、未分化癌症例、CASTLE症例を除いたEx2 13症例において局所再発した症例は1例(7.7%)のみだったが、遠隔転移再発が3例(23.1%)と高率であった。3年粗生存率も72.5%と決して良いとは言えない結果であったが、その内訳は他因死が3例であり、疾患特異的な死因は肺転移死1例のみであった。

山田らは周囲臓器浸潤を認めた甲状腺乳頭癌72症例を詳細に検討している¹⁾。年齢、性別、外側区域リンパ節転移、初診時遠隔転移、反回神経浸潤、喉頭浸潤、気管浸潤、食道浸潤、複数臓器への浸潤、甲状腺全摘などを予後因子とした単変量解析を行っており、疾患特異的な生存率は、初診時遠隔転移、気管浸潤、複数臓器浸潤で有意に低い結果であった。局所再発は9.7%に認めており、有意な局所制御の予後因子としては、喉頭浸潤、食道浸潤、複数臓器への浸潤を挙げている。また、遠隔転移出現率は、喉頭浸潤、気管浸潤、食道浸潤および複数臓器への浸潤で有意差を認めている。

さらに浸潤臓器別(反回神経、喉頭、気管、食道)に多変量解析を行い、疾患特異的な生存率、遠隔転移出現率に関して検討している。前者は気管浸潤、後者は喉頭浸潤と気管浸潤で有意差を認めており、気管浸潤を最も危険度の高い予後因子としている。当科の症例においても、Ex2症例全例が気管浸潤を認めていた。未だ観察期間が短いこともあり、

今後も厳密な経過観察が必要であると考ええる。

今回の検討では、Ex2 13症例のうち、2例で一次的に喉頭全摘術が行われていた。CT(図3)に示したとおり、症例1は広範囲の輪状軟骨浸潤を認めており、症例2は甲状軟骨の半分以上、更に輪状軟骨の半周以上の浸潤を認めていた。当科の喉頭全摘術の適応としては、喉頭内腔浸潤、半周以上の輪状軟骨切除を要する症例、半分以上の甲状軟骨切除を要する症例としている。喉頭全摘術は、失声や永久気管孔というQOLを大きく損なう術式である反面、喉頭部分切除術に付随する誤嚥のリスクを回避できるため、上記の適応基準や迅速病理診断の結果に加えて、年齢や併存疾患、術前の嚥下機能、家族背景、予後などを十分に考慮した上で切除範囲を決定する必要がある。

Ex2 13症例のうち1例のみ局所再発を認め、再手術を行っている。その再発症例は、初回手術時に気管内腔浸潤を認めた症例であった。気管の切除断端に肉眼的腫瘍残存を認めず、更に気管内腔粘膜切除断端の術中迅速病理診断にて癌の浸潤がないことを確認しているが、術後の永久病理診断にて切除断端近傍に癌が浸潤していることが判明し、完全切除になっていなかった可能性が示唆された。安全域が極めて少なかったことが再発の原因と推測される。Suらの報告では、気管切除を要する気管浸潤症例において断端陰性症例と顕微鏡的断端陽性症例の間に局所制御率の違いはないとしているが¹⁰⁾、99%の症例に対して術後の外照射を行っている。また、RAI後の外照射は顕微鏡的残存腫瘍に対して

有効であるという報告もあるものの、術後外照射の意義は現時点では不明であり、本邦では一般的な治療にはなっていない。気管内腔粘膜への浸潤を認めるような浸潤傾向の強い腫瘍の場合には、十分な安全域を確保した切除が必要であると考ええる。

甲状腺癌局所進行例の治療には、手術や RAI 以外に、外照射や分子標的薬も治療選択肢として挙げられる。当科では、初回治療例に対し、外照射を使用した経験はないが、術後の局所再発例に対して外照射を行っている報告¹¹⁾も認められ、状況によっては治療選択肢のひとつになるかと考える。また、2014 年から 2015 年にかけてソラフェニブ、レンバチニブおよびバンデタニブといったチロシンキナーゼ阻害薬が、甲状腺癌に対し保険収載された。根治切除不能な分化型甲状腺癌に対しは、ソラフェニブとレンバチニブが適応となっているが、両者とも甲状腺全摘術と RAI が行われていることが前提となっている。甲状腺癌局所進行例に対しては、根治切除後に RAI の導入を積極的に考慮した上で、これら分子標的薬の適応を常に念頭に置いた嚴重な経過観察が肝要と考える。

ま と め

当科にて手術治療を行った甲状腺癌 219 症例のうち、未分化癌、CASTLE 症例を除き、喉頭、気管、食道に浸潤し拡大切除を行った Ex2 症例 13 例を検討した。周囲臓器の合併切除においては慎重な判断が必要になるが、年齢や併存疾患、術前の嚥下機能、家族背景、予後なども判断材料とした上で、広範囲の浸潤を認めた場合は積極的な拡大切除を考慮しなければならないと考える。

著者は申告すべき利益相反を有さない。

文 献

- 1) 山田光一郎, 田中信三, 平塚康之, 他: 甲状腺乳頭癌周囲臓器浸潤例における予後の検討. 日耳鼻, 118 : 115-122, 2015.
- 2) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編: 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010, 125-126, 金原出版, 2010.
- 3) McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL, Jr, et al: Surgical management of thyroid cancer invading the airway. Ann Surg Oncol 4 : 403-408, 1997.
- 4) Czaja JM, McCaffrey TV: The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 123 : 484-490, 1997.
- 5) Wada N, Nakayama H, Masudo Y, et al: Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. Langenbecks Arch Surg 391 : 545-549, 2006.
- 6) Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K: Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. Acta Otolaryngol 129 : 1498-1502, 2009.
- 7) Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, et al: Local prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma who were intra-operatively diagnosed as having minimal invasion of the trachea: a 17-year experience in a single institute. Asian J Surg 32 : 102-108, 2009.
- 8) Park CS, Suh KW, Min JS: Cartilage—shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. Head Neck 15 : 289-291, 1993.
- 9) Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, et al: Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. Br J Surg 92 : 1382-1387, 2005.
- 10) Su SY, Milas ZL, Bhatt N, et al: Well-differentiated thyroid cancer with aerodigestive tract invasion: Long-term control and functional outcomes. Head Neck 38 : 72-78, 2016.
- 11) 吉田大作, 玉木義雄, 清原浩樹, 他: 甲状腺癌術後再発病変に対する外照射の検討—多施設共同研究—. The Kitakanto Medical Journal, 65 : 165, 2015.