原 著

甲状腺癌死亡例の臨床病理学的検討

国立病院四国がんセンター外科

大 橋 龍一郎 土井原 博 義 横 山 伸 二 棚 田 稔
栗 田 啓 多幾山 渉 佐 伯 英 行 高 嶋 成 光

甲状腺癌死亡例について臨床病理学的因子、経過、直接死因などから組織型による相違点を検討した。過去17年間に当院で経験した甲状腺癌198例中、死亡確認例は37例、甲状腺癌死例は23例（分化癌群11例、未分化癌群12例）であった。甲状腺癌死例は生存例より高齢で、JT, JN, M, t の各因子について進行例が多かったが、男女比、n 陽性率には差がなかった。分化癌は経過が長く多数の他病死例を認めた。臨床経過では分化癌群が再発を繰り返し平均3.1回の手術を受けていたのに対して、未分化癌群症例の大部分は治療効果なく3カ月以内に在院死していた。直接死因は臨床診断、剖検診断（11例）ともに、分化癌群では窒息や肺転移による呼吸不全が、未分化癌群では呼吸不全のほか悪液質と出血が多かった。未分化癌群の剖検例では多臓器転移が認められた症例が多く全身病としての側面が推察された。

索引用語：甲状腺癌死亡例、甲状腺癌剖検、甲状腺分化癌、甲状腺未分化癌

緒 言

甲状腺癌は組織型によって生物学的悪性度が異なる癌で、治療成績をみると分化癌の10年生存率が77.8～92.7%と予後良好であるのに対し、未分化癌症例の大部分は発症後短期間に死亡するといわれている^{1)~4)}。

この組織型による相違は、治療成績だけでなく甲状腺癌死亡例の臨床経過や死亡時所見にも表われており、違いを明らかにすることは各症例の治療方針を決めていくうえで有用と思われる。

今回われわれは当院で経験した甲状腺癌死亡例について、臨床病理学的因子、経過、直接死因、剖検などから分化癌と未分化癌の相違点について検討したので報告する。

対象と方法

1976年1月から1992年12月の17年間に当院で治療を行った潜伏癌を除く甲状腺癌198例（再発甲状腺癌12例を含む）中、死亡が確認された37例を対象とした。198例の組織型は乳頭癌165例、濾胞癌16例、未分化癌13例、扁平上皮癌3例、髄様癌1例であった。

症例は組織型により乳頭癌と濾胞癌を‘分化癌群’、未

分化癌および未分化癌と同様に不良な経過をとるとされている⁵⁾扁平上皮癌を‘未分化癌群’として2群に分類した。臨床病理学的因子は甲状腺癌取扱い規約第4版⁶⁾に従い、カイ二乗検定またはt検定を用いて有意水準5%未満で比較した。

成 績

平均69.5カ月（最長216カ月）の観察期間中に198例中37例の死亡が確認された。その内訳は甲状腺癌死23例、他癌死3例、循環器疾患死2例、死因不明9例であった。また生存例161例の内訳は、健存126例、担癌生存12例、不明23例となっていた。

初発甲状腺癌185症例（髄様癌の1例は除く）の生存率は、分化癌群では他病死を死亡から除外すると5年生存率99.3%、10年生存率92.7%、median survival 62カ月、他病死を死亡に含めると5年生存率95.4%、10年生存率85.7%、median survival 62カ月となっていた。これに対して未分化癌群では全例が27カ月以内に死亡しており、median survival は2カ月となっていた（図1）。

甲状腺癌死例の臨床病理学的因子を比較すると、性別、年齢、JT, JN, M, t, n の各因子について分化癌群と未分化癌群の間に差はみられなかった。両群を合わせた甲状腺癌死例23例と生存例161例では、前者の方

1994年7月8日受付 1995年1月11日採用

図1 初発甲状腺癌症例の生存曲線

が高齢で、JT, JN, M, t の各因子が進行した症例が多かった。しかし、性, n には差を認めなかった(表1)。

次に甲状腺癌死例23例の臨床経過を比較した。各群の生存期間は分化癌群19.7~146.2カ月、中央値74.0カ月、未分化癌群0.7~26.2カ月、中央値2.5カ月であった。

分化癌群11例のうち初回手術時すでに遠隔転移を認めていた1例を除く10例は治癒切除されていた。分化癌群の初回治療から再発までの期間は6.7~120.0カ月、中央値26.4カ月であった。再発後は手術を繰り返している症例が多く、初回手術を含め平均3.1回の手術が施行されていた。これに対し再発治療に放射線または化学療法をうけていたのは4例であった。初再発から死亡までの期間は7.1~105.9カ月、中央値37.9カ月であった(図2A)。

(A)分化癌群死亡例

年齢/性	術前診断	病理診断	臨床経過
(01) 86F	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 19.7月
(02) 72F	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 2 3 4 5 25.0月
(03) 65M*	—	(pap) —	1 2 3 4 51.6月
(04) 68F*	—	(pap) —	1 R 54.1月
(05) 77F	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 2 3 4 5 65.4月
(06) 49F	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 R 74.0月
(07) 56F*	—	(pap) —	1 2 3 4 78.2月
(08) 68F	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 2 3 4 93.7月
(09) 55F*	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 2 3 4 107.6月
(10) 70M*	JT+JN+Mb	(pap) t+ n:	1 2 3 4 5 6 7 131.9月
(11) 37F*	—	(pap) —	1 R RC 2 3 146.2月

初回治療開始時 60 120 生存期間(月)

(B)未分化癌群死亡例

年齢/性	術前診断	病理診断	臨床経過
(12) 79M*	JT+JN+Mb	(un) t+ n:	1 0.7月
(13) 74F	JT+JN+Mb	(un) —	1 1.1月
(14) 72F*	JT+JN+Mb	(un) —	1 1.1月
(15) 77F*	JT+JN+Mb	(un) —	1 RC 1.7月
(16) 81F*	JT+JN+Mb	(un) —	1 2.4月
(17) 51F	JT+JN+Mb	(un) t+ n:	1 RC 2.5月
(18) 71F	JT+JN+Mb	(un) —	1 2.5月
(19) 69M*	JT+JN+Mb	(un) —	1 対応療法のみ 2.7月
(20) 62F*	JT+JN+Mb	(un) t+ n:	1 C 10.4月
(21) 85F	JT+JN+Mb	(un) —	1 10.5月
(22) 69F*	JT+JN+Mb	(sq) t+ n:	1 C 18.5月
(23) 73F*	JT+JN+Mb	(sq) t+ n:	1 2 3 26.2月

初回治療開始時 36 生存期間(月)

年齢/性
★: 再発甲状腺癌症例
#: 転移施行例
病理診断
(pap): 乳癌
(un): 未分化癌
(sq): 扁平上皮癌
臨床経過
R: 放射線療法
C: 化学療法
数字: 手術回数
月数: 生存期間

図2 甲状腺癌死例の臨床経過

未分化癌群では初診時すでに切除不能な症例が多く手術が施行できたのは5例(41.7%)で、このうちの

表1 甲状腺癌死例と生存例の臨床病理学的因子

	甲状腺癌死例 (n=23)			生存例 (n=161)
	分化癌群	未分化癌群	計	
男性:女性	2:9	2:10	4:19	24:137
平均年齢(歳)	65.5±11.8	72.1±9.2	69.0±10.8	53.2±14.4
JT3, 4	4/7(57.1)	12/12(100)	16/19(84.2)	9/152(5.9)
JN1-3	5/7(71.4)	9/12(75.0)	14/19(73.7)	33/153(21.6)
M1	1/7(14.3)	3/12(25.0)	4/19(21.1)	0/153(0)
t3, 4	6/7(85.7)	5/5 (100)	11/12(91.7)	76/149(51.0)
n1-4	6/7(85.7)	3/5 (60.0)	9/12(75.0)	101/133(75.9)

平均年齢は年齢±SD, 臨床病理学的因子は該当症例/検索可能症例(%)で表記した

*p<0.01

2例は姑息手術であった。非手術例には放射線化学療法が行われたが、対症療法のための症例も1例あった。初回治療後、退院できずに在院死した症例は8例(66.7%)で、いずれも3カ月以内に死亡していた。未分化癌群のうち1年以上生存可能であった2例はいずれも扁平上皮癌症例であった(図2B)。

死亡時、臨床的に頸部局所病変を認めたのは分化癌群9例(81.8%)、未分化癌群12例(100%)であった。遠隔転移は全身状態不良のため検索不十分の症例もあったが、分化癌群7例(63.6%)、未分化癌群5例(41.7%)にみられた。転移臓器は分化癌群が肺6例、骨3例、肝1例、未分化癌群が肺5例であった(表2)。分化癌群で遠隔転移をおこした7例中6例は発見後3年以内に死亡していたが、1例(症例10)は肺転移を

有した状態で7年1カ月間生存していた。

直接死因は臨床診断では呼吸不全が分化癌群9例(81.8%)、未分化癌群6例(50.0%)で両群とも最も頻度が高かった。呼吸不全の機序には同時に複数要因が関与しているため要因を1つに限定することは困難であるが、頸部腫瘍による呼吸困難が主要因であった症例を‘窒息’、胸部写真などで高度肺炎を認めた症例を‘肺水腫・肺炎’、高度肺転移を認めた症例を‘肺転移’と定義して呼吸不全を3分類すると、分化癌群では窒息や肺転移が、未分化癌群では肺水腫・肺炎が多くなっていた。呼吸不全などのような特定の臓器症状がなく、癌による全身衰弱によって死亡したと思われる症例は‘悪液質’としたが、分化癌群では2例(18.2%)、未分化癌群では4例(33.3%)に認められた。未分化癌群

表2 死亡時の癌病巣部位(臨床診断)

	分化癌群 n=11	未分化癌群 n=12
局所病変 無	2(18.2)	0
有	9(81.8)	12(100)
遠隔転移 無	4(36.4)	7(58.3)
有	7(63.6)	5(41.7)
肺	6	5
骨	3	0
肝	1	0

(%)

表3 直接死因(臨床診断)

	分化癌群 n=11	未分化癌群 n=12
呼吸不全	9*(81.8)	6(50.0)
窒息	6	0
肺水腫・肺炎	1	4
肺転移	4	2
悪液質	2(18.2)	4(33.3)
出血	0	2(16.7)

(%)

*1例では呼吸不全の3要因を重複して有している

表4 剖検症例

症例 番号	初治療時 年齢/性	初治療時 組織型	死亡時臨床診断			剖 検 診 断	
			局所病変	遠隔転移	直接死因	遠隔転移	直接死因
(04)	68/F	pap	なし	肺	肺転移	肺	肺転移
(09)	55/F	pap	高度	なし	窒息	なし	窒息
(10)	70/M	pap	高度	肺	窒息, 肺炎, 肺転移	肺	窒息, 肺炎
(12)	79/M	un	中等度	なし	肺炎	なし	肺炎
(14)	72/F	un	中等度	肺	肺炎	肺, 心筋	肺膿瘍
(15)	77/F	un	高度	なし	悪液質	肺, 胸膜, 骨, 副腎	悪液質, 肺炎
(16)	81/F	un	中等度	なし	悪液質	肺	脳軟化症
(19)	69/M	un	高度	なし	肺炎	なし	肺炎
(21)	62/F	un	高度	肺	出血	肺, 胸膜, 心嚢, 心 筋, 骨, 副腎, 脾	肺出血, 悪液質
(22)	69/F	sq	軽度	なし	肺水腫	なし	肺水腫
(23)	73/F	sq	中等度	なし	出血	肺, 肝	頸動脈破裂

pap 乳頭癌, sq 扁平上皮癌, un 未分化癌
症例番号は図2の症例番号を使用

のうち2例(16.7%)は出血による死亡で、1例は腫瘍浸潤による頸動脈破裂、1例は肺出血が原因であった(表3)。

剖検は分化癌群3例、未分化癌群8例の計11例に行われた。分化癌群中の1例(症例09)は剖検時、局所病変の一部に未分化癌の組織像を呈する部分が認められ、経過中に未分化転化を起こした症例と思われた。遠隔転移は分化癌群3例中2例、未分化癌群8例中5例にみられ、未分化癌群の4例では複数臓器への転移が明らかになった。

剖検による直接死因の診断は、臨床診断と同様に分化癌群では窒息や肺転移による呼吸不全が多く、未分化癌群では肺水腫・肺炎による呼吸不全、悪液質、出血が主要因となっていた。症例16は臨床的には悪液質と診断されていたが、剖検診断では脳軟化症による死亡であった(表4)。

考 察

Akslen ら⁷⁾は甲状腺癌2,479例中の死亡例714例を検討したところ、甲状腺癌死例は498例(69.7%)で残りは他病死であり、特に分化癌群では他病死の比率が高いため、術後 follow up 中には他疾患への注意が必要であると述べている。今回の検討でも未分化癌群ではほぼ全例が短期間に甲状腺癌死していたのに対して、臨床経過が長い分化癌群では他病死例を多数認めた。

甲状腺癌の予後因子として、分化癌では腫瘍の進行度、病理学的悪性度、年齢が重要視され、組織学的リンパ節転移は生命予後に関係しないとされている⁸⁾⁹⁾。一方、未分化癌の予後因子の検討は少ないが、Venkatesh ら¹⁰⁾は未分化癌121例を検討し、2年以内の死亡例は長期生存例に比べ高齢で進行例が多かったとしている。自験例では死亡例の組織型による差は認められなかったが、甲状腺癌死例と生存例を比較すると前者は高齢でT、N、M、t各因子の進行例が多くなっていた。

今回の甲状腺癌死例の臨床経過は、分化癌群では死亡までに再発を繰り返している症例が多く、再発後の治療は手術療法が中心となっていた。再発分化癌の手術には肯定的な意見が多く^{11)~13)}、症例08、10も手術療法によって頸部再発後それぞれ81カ月間、107カ月間生存しておりその有効性を示していた。一方、未分化癌群では初回治療後3カ月以内に在院死した症例が大部分で、どの治療法も無効であった。

甲状腺癌の遠隔転移は分化癌死例中46%、未分化癌

全例中53%にみられるといわれている¹⁰⁾¹⁴⁾。自験例分化癌群の遠隔転移例7例中の1例は転移発見後7年1カ月間生存していたが、Hoie ら¹⁵⁾も遠隔転移を有する乳頭癌91例中、10年以上の長期生存例が3例あったと報告しており、腫瘍増殖速度が遅い分化癌の特徴が表われていた¹⁶⁾。これに対して自験例未分化癌群では剖検8例中5例に遠隔転移がみられ、そのうち4例は多臓器転移をおこしていた。林¹⁷⁾の未分化癌剖検17例の検討でも遠隔転移例11例中ほとんどの症例に肺、心、肝、横隔膜などの多臓器転移を認めており、未分化癌が全身病として宿主を衰弱させていたことが推察された。

飯田ら¹⁸⁾は組織型の違いによって甲状腺癌の直接死因に特徴があることを指摘しているが、今回の検討でも分化癌群では窒息や肺転移による呼吸不全が、未分化癌群では呼吸不全とともに悪液質と出血が主な直接死因となっていた。少数例の検討から断定的なことはいえないが、分化癌群では腫瘍増大による気道閉塞という物理的な要因が、未分化癌群では腫瘍の急速な増大と浸潤による‘cachexia’状態¹⁹⁾や血管破綻が、それぞれの重要な死亡機序になっている可能性が考えられた。

河西ら²⁰⁾は分化癌の未分化転化率は6.4%であったと報告しており、今回の検討でも分化癌群剖検例3例中の1例に未分化転化が確認された。この1例は初回手術時には純粋な乳頭癌であったが、再発時には乳頭癌成分のなかに未分化癌の成分が混在していた症例で、乳頭癌から未分化癌が発生したものと推測された。

局所進行した分化癌や、治療手段が少ない未分化癌に対しても、最近では新しいレジメンの放射線化学療法が試みられ比較的良好な成績が報告されつつある^{21)~23)}。今後さらに有効な治療法の開発が望まれる。

結 語

当院で経験した甲状腺癌死亡例について検討し、以下の特徴を認めた。

1. 分化癌群は生存期間が長く再発を繰り返し、他病死例も多かったが、未分化癌群は大部分が3カ月以内に甲状腺癌死していた。

2. 甲状腺癌死例の組織型による予後因子の差はなかったが、癌死全例では生存例に比べて平均年齢が高く、JT、JN、M、t各因子の進行症例が多かった。

3. 臨床診断、剖検診断ともに直接死因は分化癌群では窒息や肺転移による呼吸不全が、未分化癌群では呼吸不全、悪液質、出血が多かった。

4. 分化癌群では剖検 3 例中 1 例に未分化転化がみられた。

5. 未分化癌群では剖検 8 例中 4 例に多臓器転移が認められた。

文 献

- 1) 菅谷 昭：病理組織型と治療法からみた術後遠隔成績。臨外 47：1555—1560, 1992
- 2) 伊藤國彦：甲状腺癌。臨成人病 19：2019—2021, 1989
- 3) Tubiana M, Schlumberger M, Rougier P, et al：Long-term results and prognostic factors in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 55：794—804, 1985
- 4) 伊藤國彦：甲状腺未分化癌の治療。手術 41：361—366, 1987
- 5) LiVolsi VA：Surgical Pathology of the Thyroid, WB Saunders, Philadelphia, 1990, p289—302
- 6) 甲状腺外科検討会編：外科・病理。甲状腺癌取扱規約，第 4 版，金原出版，東京，1991
- 7) Akslen LA, Haldoresen T, Thoresen SO, et al：Survival and causes of death in thyroid cancer. Cancer Research 51：1234—1241, 1991
- 8) Hay ID, Grant CS, Taylor WF, et al：Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resection in papillary thyroid carcinoma. Surg 102：1088—1095, 1987
- 9) Mazzaferri EL：Radioiodine and other treatment and outcomes. Ed by Braverman LE, Utiger RD, The Thyroid. 6th edition. Lippincott, Philadelphia, 1991, p1138—1165
- 10) Venkatesh YSS, Ordonez NG, Shultz PN, et al：Anaplastic carcinoma of the thyroid. Cancer 66：321—330, 1990
- 11) 小原則博，古井純一郎，富岡 勉他：再発甲状腺癌に対する再手術術式の検討。日外会誌 94：847—852, 1993
- 12) Goretzki PE, Simon D, Filling A, et al：Surgical reintervention for differentiated thyroid cancer. Br J Surg 80：1009—1012, 1993
- 13) Levin KE, Clark AH, Duh QY, et al：Reoperative thyroid surgery. Surg 111：604—609, 1992
- 14) Samaan NA, Schultz PN, Hickey RC, et al：The results of various modalities of treatment of well differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 75：714—720, 1992
- 15) Hoie J, Stenwig AE, Kullmann G, et al：Distant metastasis in papillary thyroid cancer. Cancer 61：1—6, 1988
- 16) 田中規文，小林哲郎，檜垣直純他：甲状腺未分化癌肺転移巣における腫瘍増殖曲線の検討。日臨外医学会誌 54：559—563, 1993
- 17) 林 雄三：甲状腺未分化癌症例の臨床病理学的研究。癌の臨 24：115—122, 1978
- 18) 飯田 太：甲状腺の外科。外科治療 62：159—164, 1990
- 19) 柚木一雄：宿主の変化。黒川利雄編，癌の研究，同文書院，東京，1983, p337—356
- 20) 河西信勝，坂本穆彦：甲状腺癌の悪性転化。癌の臨 29：105—110, 1983
- 21) Shimaoka K, Schoenfeld DA, Dewys WD, et al：A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 56：2155—2160, 1985
- 22) Kim JH, Leeper RD：Treatment of locally advanced thyroid carcinoma with combination doxorubicin and radiation therapy. Cancer 60：2372—2375, 1987
- 23) 芝 英一，小林哲朗，高井新一郎：甲状腺未分化癌に対する集学的治療。外科治療 69：356—361, 1993

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY OF CASES OF DEATHS DUE TO THYROID CANCER

Ryuichiro OHASHI, Hiroyoshi DOIHARA, Nobuji YOKOYAMA, Minoru TANADA,
Akira KURITA, Wataru TAKIYAMA, Hideyuki SAEKI
and Shigemitsu TAKASHIMA

Department of Surgery, Shikoku Cancer Center Hospital

Clinicopathological factors, clinical courses, and causes of deaths were studied in two histologic groups of deceased cases due to thyroid cancer (TC). In a recent 17-year period 198 patients were diagnosed as TC at the hospital and 37 patients of them died. Of the 37 deaths 23 patients died of TC, comprising of 11 patients with differentiated TC (DTC) and 12 with undifferentiated TC (UDTC). Age, clinical stage of the tumor, clinical nodal status, distant metastasis, and pathological tumor stage were important prognostic factors in the TC cases, but sex and pathological nodal status were not significant. Some of the DTC cases died of other causes in their long clinical courses. Due to the repeated recurrence, 3.1 operations on an average were performed to the deceased cases of DTC, but most of the UDTC died in the hospital within 3 months after the first treatment. The clinical findings of the deceased cases and the 11 autopsies indicated that the important causes of the deaths were; dyspnea due to asphyxia and pulmonary metastasis in the DTC, and dyspnea, cachexia and hemorrhage in the UDTC. Multiple distant metastases were found in the several UDTC autopsies, which suggested the UDTC has the character of a systemic disease.