

[別紙1]

## 論文の内容の要旨

論文題目:

甲状腺乳頭癌の新しい癌死危険度分類

一径3cm 以上の大きなリンパ節転移の危険因子としての重要性、ならびに術後3年以内の再発の有無による再分類

指導紹介教官: 上西 紀夫 教授

癌研究会附属有明病院 頭頸科

東京大学医学部研究生(平成16年4月入学)

氏名: 杉谷 巖

### 1. 背景と目的

甲状腺乳頭癌の多くは予後良好であるが、稀に進行性の遠隔転移や繰り返す局所再発のために原病死する例がある。乳頭癌の予後不良因子を統計学的に解析し、癌死する危険性のほとんどない低危険度群乳頭癌と、その可能性の高い高危険度群乳頭癌とに分類する癌死危険度分類法を確立することができれば、初回治療の段階で乳頭癌の患者の生命予後や再発の可能性を予測し、個々の患者に対して適切に個別化された治療と経過観察を行うことが可能となる。特にリンパ節転移の数と大きさ、および術後経過に注目して、新たな癌死危険度分類法を考案した。

### 2. 対象と方法

1976年1月から1998年12月の23年間に癌研究会附属病院頭頸科において初回手術を施行した、腫瘍最大径1cmをこえる甲状腺乳頭癌の患者604名を対象とした。男性104例(17.2%)、女性500例(82.8%)で、手術時年齢は15歳~84歳、平

均 51.4 歳であった。観察期間は2年～25 年、平均 10.7 年であった。術前、術中および術直後までに判明する因子(周術期因子)として、手術時年齢、性別、腫瘍最大径、甲状腺外他臓器浸潤、リンパ節転移、腺内転移(腺内多発)、および遠隔転移について検討した。また、術後経過観察中に判明する因子(術後因子)としては、初回手術後3年以内の再発、2回以上繰り返す再発、および一度切除がなされた範囲での再発について検討した。他臓器浸潤の有無については、簡便かつ明瞭な判断ができるよう、気道、食道の粘膜面までの進展のあった症例のみを他臓器浸潤ありに分類した。また、反回神経浸潤については術前麻痺のあった症例のみを浸潤ありとした。初回手術の基本方針は可及的に正常組織を保存する肉眼的根治切除で、甲状腺片側腺葉に局限した腫瘍で明らかなリンパ節転移を認めない症例に対しては、患側腺葉切除と中心領域のリンパ節郭清手術を行った。甲状腺全摘術は腫瘍が反対側腺葉の上極まで進展する場合、リンパ節転移が両側頸部に明らかな場合、および遠隔転移のある場合に限って行った。リンパ節郭清は転移の広がりに応じた領域郭清(選択的リンパ節郭清)を行った。浸潤性の癌に対しては、積極的に気管・食道などの合併切除・再建術を行い、局所浸潤のために非根治手術に終わったのは1例のみであった。術後の放射性ヨード治療および TSH 抑制療法はルーチンには行っておらず、遠隔転移例など進行した症例に限って行った。多変数解析は Cox の比例ハザードモデルにより計算を行い、さらにステップワイズ法により癌死危険度分類法に採用する変数選択を行った。

### 3. 結果

604 例の乳頭癌症例中、32 例(5.3%)が原病死しており、疾患特異的 10 年生存率(DSS-10)は 94.0%であった。初回診断時、遠隔転移が明らかでなかった 572 例のうち、70 例(12.2%)で術後再発を認め、無再発 10 年生存率は 86.9%であった。周術期因子の疾患特異的生存(DSS)と無再発生存(DFS)に及ぼす影響を、単変数解析によって検討したところ、DSS が有意に不良であったのは、年齢 50 歳以上、男性、腫

瘍最大径4cm 以上、他臓器浸潤あり、リンパ節転移あり、5個以上の病理組織学的リンパ節転移あり、3cm 以上の大きなリンパ節転移ありおよび遠隔転移ありの症例であった。DFS については年齢 50 歳以上、腫瘍径4cm 以上、他臓器浸潤あり、5個以上の病理組織学的リンパ節転移あり、および3cm 以上の大きなリンパ節転移ありの症例が有意に予後不良であった。

年齢 50 歳未満の若年者と 50 歳以上の高齢者に分けて、予後不良因子の多変数解析による検討を行うと、DSS については、若年者においては遠隔転移が唯一の有意な予後不良因子であった。一方、高齢者においては遠隔転移のほか、3cm 以上の巨大なリンパ節転移と他臓器浸潤が有意な予後不良因子であった。DFS については、若年者では5個以上のリンパ節転移が有意な予後因子であった。高齢者では他臓器浸潤、3cm 以上の大きなリンパ節転移と4cm 以上の大きな原発巣が有意な予後不良因子であった。以上より、遠隔転移の明らかな症例および、年齢 50 歳以上で3cm 以上の巨大なリンパ節転移あるいは他臓器浸潤を認める症例を高危険度群とし、それ以外の症例を低危険度群に分類すると、604 例中 498 例(82.5%)が低危険度群に、106 例(17.5%)が高危険度群に分類され、両群の DSS-10 はそれぞれ 99.3%と 68.9%で有意差を認めた。低危険度群における原病死は3例(0.6%)のみであった。なお、各癌死危険度群において、甲状腺切除およびリンパ節郭清の範囲の違いによる DSS の有意差は認められなかった。

術後因子の単変数解析による検討では、再発の繰り返し、切除部位での再発および初回手術後3年以内の再発の3つは、いずれも有意な予後不良因子であった。高危険度群症例のうち、初回診断時に遠隔転移が明らかでなかった症例について、これらの3因子と予後の関係を多変数解析により検討したところ、3年以内再発の有無が DSS を左右する有意な予後因子であった。DSS-10 は初回手術時に遠隔転移が明らかであった症例(32 例)では 32.9%、遠隔転移のなかった高危険度群で術後3年以内に再発を認めた症例(13 例)では 48.1%であったのに対し、遠隔転移のなかった高

危険度群で3年以内に再発を認めなかった症例(55例)のDSS-10は96.3%と良好であった。

#### 4. 考察

ヨード充足地域の癌専門病院における新たな癌死危険度分類法の考案により、個々の乳頭癌患者の予後を的確に予測し、症例ごとに適切な治療と術後経過観察の方策をたてることが可能となった。本分類法の特徴は甲状腺外浸潤の判定法の明確化とリンパ節転移の数と大きさの意義の解明にある。甲状腺外浸潤の判定については、これまで判断に曖昧さのあった乳頭癌の癒着と浸潤の区別について、術前反回神経麻痺の明らかであった症例、気道・食道の粘膜面まで癌が進展していた症例のみを他臓器浸潤ありと判断し、気管表面の層状切除や食道の筋層切除、胸骨甲状筋の合併切除によって肉眼的根治の得られた症例は明らかな腺外浸潤なしと判定することで、他臓器浸潤症例の予後不良性が確認された。リンパ節転移の予後因子としての意義については、多数(5個以上)の病理組織学的リンパ節転移は若年者において再発率を有意に上昇させるが、癌死に対しては有意な影響を認めなかった。一方、臨床的に明らかな径3cm以上のリンパ節転移は特に高齢者において患者の生命を左右する重要な予後因子のひとつであった。すなわち乳頭癌では、microscopicなリンパ管侵襲の広がり程度は再発率に影響することはあっても生命予後には影響しないが、巨大化したリンパ節転移の存在は生命予後を左右することがわかった。また、術後因子による高危険度群の細分化により、初回手術後3年以上無再発の高危険度群症例の予後は低危険度群に匹敵するほど良好であった。たとえ高危険度群に属する症例であっても、腫瘍が局所に局限している場合には積極的な切除手術が予後を改善する可能性があると考えられた。一方、低危険度群症例に対しては、術前超音波検査による腫瘍の広がり診断結果をふまえて腫瘍を肉眼的に完全に切除すれば、甲状腺全摘手術や術後の放射性ヨード治療、TSH抑制療法を省いても、予後はきわめて良好であり、保存的治療の正当性が証明された。