
甲状腺分化癌の手術術式について

— どのような症例にどのような手術をするのか？ —

隈病院 外科

伊藤 康弘, 宮内 昭

1. はじめに

甲状腺分化癌は、乳頭癌および濾胞癌の二種類に大別される。前者は細胞診による術前診断が比較的容易であるが、後者はそれが困難である。また、前者はリンパ節によく転移する反面、後者は遠隔臓器への転移が多いという大きな違いがある。従って手術も含めた治療法も当然、両者間で異なる。本稿ではどのような分化癌にどのような手術が妥当であるかを、当院の治療成績を元に述べる。

2. 乳頭癌の手術についての問題点

1) どういう症例に全摘を推奨するか？

欧米ではほぼルーチンに全摘を行い、その後に放射性ヨードを用いたアブレーションを施行している。しかし乳頭癌といってもその進行度や悪性度は多岐にわたり、すべての乳頭癌にそういう治療が必要かどうかは疑問である。全摘を行えば絶対に甲状腺ホルモンの投与が必要になり、かつ永続性の副甲状腺機能低下症やわずかながら両側反回神経麻痺のリスクが生じる。そしてそういった症例に全部、アブレーションを行うのは医療経済的にも、我が国における入院設備の capacity から考えても問題がある。

我が国では以前から全摘はあまり行われてこなかったが、それでも乳頭癌の予後は非常に良好であった。これは多くの乳頭癌が **slow-growing** であり、生物学的態度がおとなしいことと関係している。我々が、世界中で数少ないヨード充足地域に居住していることも影響しているのかも知れない。しかし、中には悪性度が高く、予後が不良であると予測される **high-risk** な症例があり、それらには当然、全摘を含めた広汎な手術を行うべきである。2010年に出版された「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」では、(図1)のごとく全摘を推奨する症例を挙げている¹⁾。(図2-4)に乳頭癌の肺、骨への再発因子および生命予後因子をあげる。あきらかな被膜外進展(甲状腺癌取り扱い規約の Ex2 に相当するもの)のある症例や、3 cm 以上のあきらかなリンパ節転移のある症例は遠隔臓器への再発が不良であるとともに、リンパ節の節外進展のある症例は、生命予後があきらかに不良であった。また、腫瘍径 4

図1 甲状腺腫瘍診療ガイドラインに定める全摘の適応

全摘を強く勧める症例(高リスク)
 1)腫瘍径 > 5cm 2)リンパ節転移 ≥ 3cm 3)リンパ節節外浸潤 4)臨床的なリンパ節転移多発 5)気管、食道粘膜面を超える浸潤 6)遠隔転移が認められる

グレーゾーンとされるが全摘が望ましいとされる症例。

- 1)腫瘍径 > 4cm
- 2)臨床的なリンパ節転移が認められる

図2 乳頭癌5768症例における肺への再発因子

	単変量	多変量	Hazard比 (95% CI)
Age	< 0.0001	0.0009	1.89 (1.30-2.76)
Ex	< 0.0001	< 0.0001	5.38 (3.58-8.06)
T ⁺	< 0.0001	0.0159	1.71 (1.10-2.66)
N ⁺	< 0.0001	< 0.0001	3.80 (2.25-6.41)
LN-Ex	< 0.0001	0.2521	1.45 (0.77-2.73)

Age:55歳以上、Ex:甲状腺癌取り扱い規約のEx2に相当する被膜外進展
 T⁺: 腫瘍径が4 cmを超える、N⁺: 3 cm以上の転移リンパ節
 LN-Ex: 転移リンパ節の節外進展あり。

図3 乳頭癌5768症例における骨への再発因子

	単変量	多変量	Hazard比 (95% CI)
Age	0.0286	0.0811	1.87 (0.93-3.78)
Gender	0.0006	0.0968	1.98 (0.88-4.42)
Ex	< 0.0001	0.0014	3.60 (1.64-7.87)
T ⁺	< 0.0001	0.1258	1.89 (0.84-4.29)
N ⁺	< 0.0001	< 0.0001	6.71 (2.79-16.12)
LN-Ex	< 0.0001	0.2695	1.81 (0.63-5.15)

図4 乳頭癌5768症例における生命予後因子

	単変量	多変量	Hazard比 (95% CI)
Age	< 0.0001	< 0.0001	12.76 (5.83-27.94)
Gender	0.0002	0.1164	1.69 (0.88-3.28)
Ex	< 0.0001	< 0.0001	6.32 (3.38-11.90)
T ⁺	< 0.0001	0.0003	2.88 (1.62-5.13)
N ⁺	< 0.0001	0.0001	4.07 (2.03-8.13)
LN-Ex	< 0.0001	< 0.0001	4.34 (2.20-8.62)

cmを超える症例も有意に予後不良であった。従ってこれらの臨床病理学的因子をもつ症例に対しては、全摘が強く推奨される。また、当院の過去の研究で、小さくとも術前の画像検査でリンパ節転移が疑われる症例は、そうでない症例よりも予後不良であることがわかっており、我々は全摘をお勧めしている²⁾。これらをまとめると、ガイドラインが定めた全摘の適応(図1)と、あまり差異がないことがわかる。

2) 乳頭癌において予防的中央区域郭清の適応は何か?

中央区域は甲状腺近傍に存在するため、甲状腺切除の創を延長せずに郭清することができる。我が国では術前に転移があるかどうかに関わりなく、この区域をルーチンに郭清する施設が多い。しかし海外では、術前に転移が指摘できない症例に対する予防的郭清はあまり推奨されない。ガイドラインによって多少の違いはあるが、原則的に high-risk とされる症例にのみ行うという記載がほとんどである。この区域は術前の超音波検査による診断が困難であり、位置が反回神経や気管に近いため、再発すると再手術が困難であり、永続性の反回神経麻痺や副甲状腺機能低下症といった合併症を起こす危険性がある。そのため、我が国の「甲状腺腫瘍診療ガイド

図5 乳頭癌3074症例における中央区域および外側区域への転移

		外側区域 (%)		
		陰性	陽性	合計
中央区域 (%)	陰性	20.9	10.6	31.5
	陽性	14.8	53.7	68.5
合計		35.7	64.3	100

表1 外側区域の予防的郭清を行った乳頭癌1231症例における腫瘍径とリンパ節転移の関係 (%)

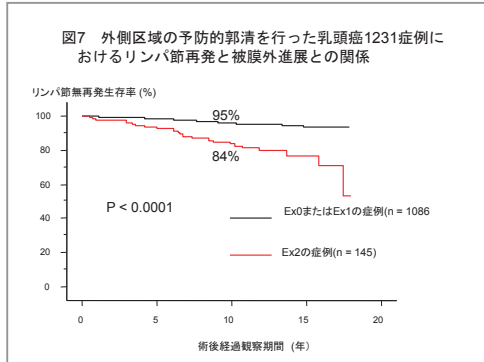
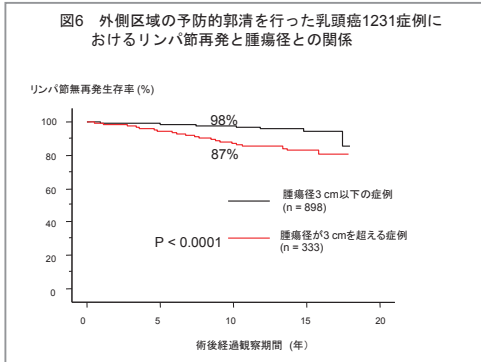
腫瘍径 (cm)	リンパ節転移		合計
	なし	あり	
1.0 以下	78 (60)	53 (40)	131
1.1 - 2.0	191 (48)	208 (52)	399
2.1 - 3.0	111 (30)	257 (70)	368
3.1 - 4.0	41 (22)	144 (78)	185
4.1 以上	20 (14)	128 (86)	148

ライン」では、初回手術の際にこの区域の郭清を行うことを推奨している¹⁾。ただし、予防的に中央区域を郭清することが、生命予後を向上させるという根拠はない。

3) どういう症例に予防的な外側区域郭清を行うのがよいか？

外側区域を郭清するためには、創を外側へ延長しなくてはならない。また、手術時間も長くなり、広い範囲を剥離および切除するため、痛みや違和感などの術後愁訴も当然増える。さらに内頸静脈や横隔神経といったその区域に存在する臓器の損傷、Horner 症候群、乳糜漏（特に左側の郭清の際に起きやすい）といった外側区域郭清特有の合併症が出現する可能性がある。その一方で、この区域への再発に対する再手術は、中央区域と違ってさほど困難ではない。

かつて我が国では、ほとんどルーチンに中央区域とともに外側区域の郭清を行っていた。(図5)に示すように中央区域の転移が陰性で外側区域の転移陽性症例の頻度と、中央区域陰性で外側区域陽性症例の頻度はあまり違わない。すなわち乳頭癌は中央区域を経て外側へ転移するだけではなく、いきなり外側へ転移する症例がかなりある。従って、乳頭癌においては中央および外側区域の両方が1群と見なされるべきである。しかしそうだからといって、すべての乳頭癌患者に中央のみならず外側区域の郭清を行うという方針は、上記のような合併症や愁訴を思えば疑問である。(表1)は、外側区域の予防的郭清をおこなった症例と腫瘍径の関係を示したものである。外側区域の転移率は、腫瘍径が大きくなると明らかに増えることがわかる。そして(図6および7)に示すように、リンパ節再発率はあきらかな被膜外進展のある症例および腫瘍径3cmを超える症例で有意に増加する³⁾。注目すべきはこれらがすべて予防的外側区域郭清を施行された症例ということである。すなわち外側郭清を行ってもあきらかな被膜外進展のある症例は術後10年で16%が、そして腫瘍径が3cmを超える症例は、その13%がリンパ節再発を来している。もし、こういった症例に外側郭清を省略すれば、再発率はもっと高くなることになる。



確かに外側区域郭清を行った群と行わなかった群を比較検討した研究はなされていない。従って、本当に外側区域を省略すればリンパ節再発率がさらに大きく上がるかどうかは不明である。また、10年でその程度の再発率ならば、許容されるべきであるという考え方もある。しかし私達は、術後10年でリンパ節再発率が10%を超えるというのは、かなり高い頻度であると考えている。当院ではもともと、ほぼルーチンに予防的な外側区域郭清を行っていたが、現在ではこのデータに基づいて、腫瘍径3 cmを超える症例や明らかな被膜外進展がある症例を予防的郭清の適応としている。

4) M1 症例の予後因子は何か？

M1 症例、すなわち術前から肺や骨などに遠隔転移が認められる症例は予後不良とされている。しかし一口に M1 症例といっても、それ以外の臨床病理学的所見により、予後かなり違いがある。こういった症例に対しては甲状腺全摘および中央区域郭清、そしてそれ以外の部位にあきらかな転移があれば、その区域の郭清もおこなったあと、アイソトープ治療を行う。

当院のデータでは表2に示すように、腫瘍径が4 cmを超える症例、初回手術時55歳以上、反回神経や背面の筋肉を除くあきらかな被膜外進展が独立した生命予後因子であった。肺以外への遠隔転移もおそらく症例数が増えれば、独立した因子となりうると思われる⁴⁾。また、今回の検討でははっきりした有意差は出なかったが、放射性ヨードの取り込みがある症例は比較的予後良好であった。

M1 症例においては、初回手術時の臨床病理学的所見が予後を推測する参考になると言える。

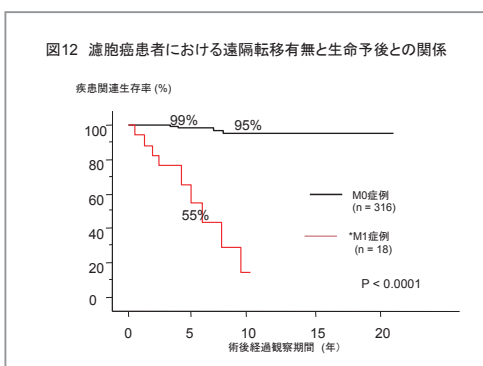
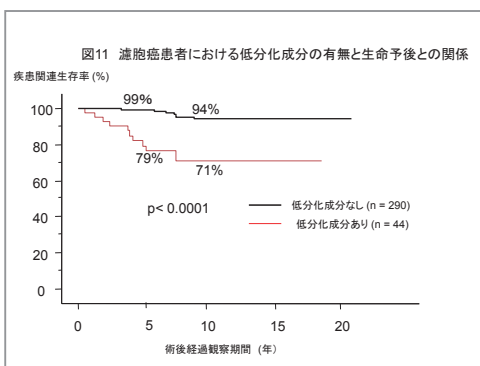
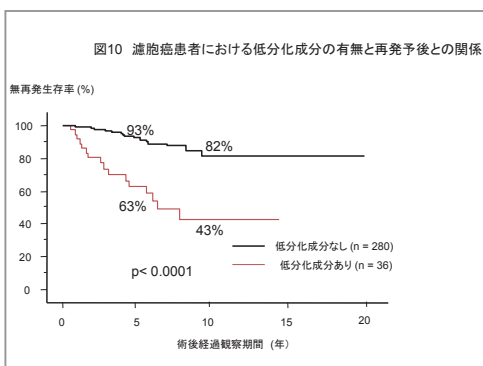
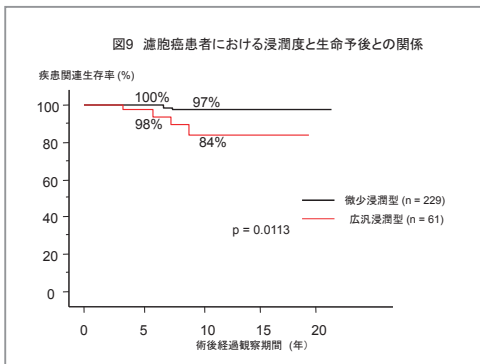
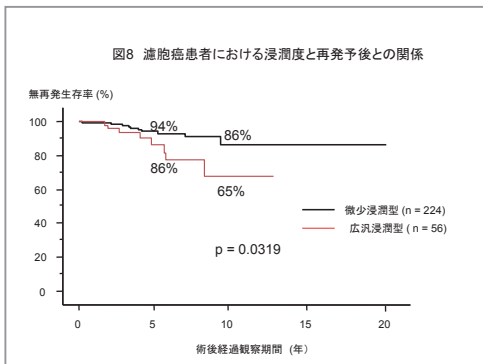


表2 M1症例における生命予後因子

	p 値	ハザード比 (95% CI)
腫瘍径 > 4cm	0.0075	5.78 (1.59-20.8)
年齢55歳以上	0.0056	7.66 (1.81-32.34)
Ex2 (反回神経および背面の筋肉を除く)	0.0289	3.58 (1.14-11.23)
肺以外への遠隔転移	0.1805	2.30 (0.68-7.81)

3. 濾胞癌をどう取り扱うか？

濾胞癌は乳頭癌と異なり、術前に診断がつくことは希である。現在も画像検査と細胞診を組み合わせるなどして、何とか診断精度を上げようという試みがなされてはいるが、実際問題としては、濾胞性腫瘍あるいは腺腫様結節という診断で初回手術が行われることがほとんどである。従って病理診断が非常に重要になる。

濾胞癌の診断根拠は被膜外および血管内への浸潤、そして遠隔転移や（希ではあるが）リンパ節転移の存在である。病理学的には被膜外や血管内への進展の度合いによって、微少浸潤型および広汎浸潤型に分類される。実はこの診断が非常に重要で、(図 8 および 9) に示す通り、浸潤度は大きく再発および生命予後を左右する。また、低分化成分があるかどうか、術前に遠隔転移があるかどうかも重要な予後因子である⁵⁾ (図 10-12)。

それでは濾胞癌の手術はどうすべきであろうか？初回手術が基本的に片葉切除のみとなることは、現在のところ致し方ない。しかし濾胞癌は乳頭癌と異なり、遠隔再発がほとんどである。それに対してはアイソトープ治療が必要で、前もって残存甲状腺を切除（補完全摘）しておかなくてはならない。遠隔転移がはっきりしてから補完全摘を行うのでは、時間を浪費することになり、また片葉切除の状態ではサイログロブリン値を正確にモニターできない。従って遠隔再発が高率に予測される症例に対しては、早いうちに補完全摘を行い、サイログロブリン値がきちんと低下するかどうか、そして術後経過観察中に上昇してこないかどうかを見ていく必要がある。サイログロブリン値がコンスタントに上昇してくるようであれば、ただちに全身検索およびアイソトープ治療にかかることになる。

当院では術前から遠隔転移がはっきりしている症例に対しては、当然初回手術で全摘を行い、その後アイソトープ治療を施行する。また、片葉切除した症例でも、術後の病理検査で広汎浸潤型と診断されたり、低分化成分が認められたりした場合は、なるべく早い時期に補完全摘を行うようにしている。

4. まとめ

甲状腺乳頭癌と濾胞癌は性質が違い、従って治療法も異なる。乳頭癌についてガイドラインで定める全摘の適応は、おおむね妥当である。再手術における合併症を考えれば、甲状腺切除とともに、少なくとも中央区域の郭清はルーチンに行うべきである。外側区域の治療的郭清は絶対必要であるが、予防的郭清の適応は意見がわかれるところである。当院では術後 10 年のリンパ節再発率の許容範囲を 10% 以下と考え、たとえ郭清してもそれを超える再発率を示す症例、すなわち腫瘍径が 3 cm を超える症例やあきらかな被膜外進展のある症例には極力行うようにしている。ただ、再発率をどの程度まで許容するかによって、その適応は変わってくる。濾胞癌については基本的に初回手術が片葉切除となるが、術後の病理診断で広汎浸潤型と診断された症例や、低分化成分が認められる症例は高率に遠隔再発を来すので、早い時期に補完全摘を行い、アイソトープ治療に備えるのが望ましい。

参考文献

- 1) 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 金原出版 2010.
- 2) Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Ultrasonographically and anatomopathologically detectable node metastases in the lateral compartment as indicators of worse relapse-free survival in patients with papillary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2005 ; 29 : 917-920.
- 3) Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis : validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg.* 2007 ; 31 : 2085-2091.
- 4) Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al. Prognosis and prognostic factors of patients with papillary carcinoma showing distant metastasis at surgery (M1 patients) in Japan. *Endocr J.* 2010 ; 57 : 523-531.
- 5) Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan : importance of postoperative pathological examination. *World J Surg.* 2007 ; 31 : 1417-1424.