

II. 甲状腺

甲状腺癌の治療に関する最新のデータ

日本医科大学第2外科
清水 一雄 北川 亘

要旨：甲状腺癌は組織学的に濾胞細胞由来の分化癌（乳頭癌，濾胞癌），未分化癌と傍濾胞細胞由来の髄様癌に分類される。治療方法は手術療法および内分泌療法，外照射や内照射（¹³¹I など）による放射線療法，化学療法があり，それぞれの病理組織型や進行度によって異なる。甲状腺乳頭癌，濾胞癌，髄様癌は手術療法が第1選択となる。他方，未分化癌では手術療法は気道閉塞などを防ぐ一時的な局所コントロールとしての意味を持つにすぎず，放射線療法，化学療法が選択されるが，予後不良である。

□□□

進展度分類

甲状腺癌の進展度分類には UICC の TNM 分類が用いられ（表 1），甲状腺外科検討会の甲状腺癌取扱い規約（第 5 版）¹⁾でもこれに準じている（表 2）。

□□□

治療法

治療方法は手術療法および内分泌療法，外照射や内照射（¹³¹I など）による放射線療法，化学療法があるが，治療法はそれぞれの病理組織型，進行度によって異なる。

手術術式に関しては甲状腺切除とリンパ節郭清の範囲はそれぞれの組織型，病変の大きさ，占拠部位により選択される。

図 1 に甲状腺癌取扱い規約¹⁾による甲状腺の所属リンパ節，表 3 にリンパ節郭清の分類（D 分類）を示した。

甲状腺癌に対する治療法はそれぞれの組織型に準じた治療方針が立てられる。

1. 甲状腺乳頭癌

手術術式は甲状腺全摘後に放射性ヨード（¹³¹I）治療と TSH 抑制療法を行う欧米式の考えと，症例によって甲状腺全摘未摘の甲状腺切除範囲を選択する主にわが国で発展した考えがある。

本邦で主に施行されている甲状腺全摘未摘の縮小手術の利点としては，反回神経麻痺や副甲状腺機能低下症などの手術合併症の発生率が低いこと，全摘術後の生涯にわたる甲状腺ホルモン補充療法が全例に必要とならないこと，残存甲状腺からの再発は稀であること，ほとんどの局所再発は再手術が可能ながあげられる。

乳頭癌のリンパ節郭清に関してはそれぞれの施設で主張する術式とその適応に関し差異があるが，本邦では臨床的に明らかな転移のある場合その領域を郭清する施設と予防的に modified neck dissection（D2 リンパ節郭清）を施行する施設がある。筆者らは微小癌以外は予防的に modified neck dissection（D2 リンパ節郭清）を施行する術式を基本術式としている。

甲状腺外への浸潤を認める症例，腺内転移や両側頸部リンパ節転移の顕著な症例，遠隔転移が存在している症例は初回手術で甲状腺全摘術を選択することにしている。

①危険度分析

甲状腺乳頭癌には癌死する可能性のほとんどない大多数の予後良好なグループと遠隔転移や局所進展のため癌死する危険の高い少数グループの 2 種類が存在することが指摘され，癌の危険度分析が注目されるようになった。甲状腺乳頭癌の危

表 1 UICC の TNM 分類 (papillary or follicular)

	under 45 years			45 years and over		
Stage I	Any T	Any N	M0	T1	N0	M0
Stage II	Any T	Any N	M1	T2	N0	M0
				T3	N0	M0
Stage III				T4	N0	M0
				Any T	N1	M0
Stage IV				Any T	Any N	M1

Thyroid gland	
T1	≤1 cm
T2	>1 to 4 cm
T3	>4 cm
T4	Extends beyond gland
N1	Regional

(甲状腺癌取扱い規約¹⁾，第 5 版，1996 より)

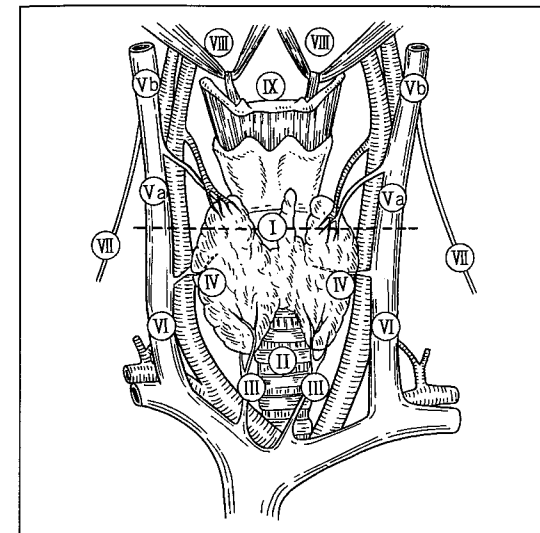


図 1 甲状腺の所属リンパ節

(I) 喉頭前，(II) 気管前，(III) 気管傍，(IV) 甲状腺周囲，(V) 上内深頸，(VI) 下内深頸，(VII) 外深頸，(VIII) 顎下，(IX) オトガイ下，(X) 浅頸，(XI) 上縦隔，--- 輪状軟骨下縁。(甲状腺癌取扱い規約¹⁾，第 5 版，1996 より)

表 3 リンパ節郭清の分類 (D 分類)

D0	: 郭清なし，または D1 に達しないもの。
D1	: I ~ IV，対側 III の郭清 (対側 III は必須ではない)。
D2a	: I ~ IV，対側 III の郭清 (Vb，対側 III は必須ではない)。
D2b	: I ~ VIII，対側 III の郭清 (VIII は必須ではない)。
D3a	: 両側の D2a。
D3b	: 両側の D2b または (D2a + D2b)。
D3c	: (D2 または D3) + 縦隔郭清。

注：ここでいう対側 III とは甲状腺下縁より尾側をいう。
(甲状腺癌取扱い規約¹⁾，第 5 版，1996 より)

表 2 甲状腺癌取扱い規約による TNM 分類

T0：原発腫瘍を認めない。
T1：甲状腺に限局し最大径が 1 cm 以下の腫瘍（最大径 ≤1 cm）。
T2：甲状腺に限局し最大径が 1 cm をこえ 4 cm 以下の腫瘍（1 cm < 最大径 ≤4 cm）。
T3：甲状腺に限局し最大径 4 cm をこえる腫瘍（4 cm < 最大径）。
T4：大きさを問わず甲状腺の被膜をこえて進展する腫瘍。
TX：原発腫瘍の評価が不可能。
以下の項目は以下の細項目に分類できる。
a 単発性腫瘍
b 多発性腫瘍

注：多発性の場合には進展度の高い腫瘍で分類し，T2b，T4b などと記載する。

N 分類

N0：所属リンパ節転移なし。
N1：所属リンパ節転移あり。
N1a：患側の頸部リンパ節転移。
N1b：両側，正中または対側の頸部リンパ節あるいは上縦隔リンパ節転移。
NX：所属リンパ節の評価が不可能。

M 分類 (遠隔転移)

M0：遠隔転移を認めない。
M1：遠隔転移を認める。
MX：遠隔転移の有無の評価が不可能。

注：M1 のときは，転移の部位を記載する。
(甲状腺癌取扱い規約¹⁾，第 5 版，1996 より)

表 4 癌危険度分類 (AMES 分類)

Low-risk group
A. All younger patients without distant metastases (men, <41 years; women, <51 years)
B. All older patients with :
1. Intrathyroidal papillary cancer or minor tumor capsular involvement follicular carcinoma and
2. Primary cancers <5 cm in diameter and
3. No distant metastases
High-risk group
A. All patients with distant metastases
B. All older patients with :
1. Extrathyroidal papillary cancer or major tumor capsular involvement follicular carcinoma and
2. Primary cancers 5 cm in diameter or larger regardless of extent of disease

(Cady ら²⁾から引用)

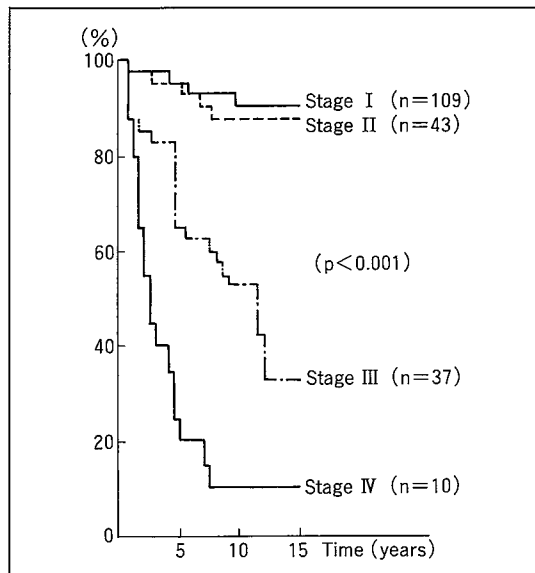


図2 Stage 分類別の disease-free interval (Kukkonen ら⁴⁾から引用)

険度分類は, Cady ら²⁾の AMES 分類 (表 4) や Hay ら³⁾の AGES 分類などの予後因子が提唱されている。

②Disease-free interval

図 2 に Kukkonen ら⁴⁾の報告による UICC の stage 分類別の disease-free interval を示す。

③先進的治療

頸部内分泌外科領域にも整容上有用な内視鏡手

術が導入され発展してきているが, 甲状腺癌に関してはその適応や郭清範囲が限定されている^{5~7)}。今後さらに検討されていくと思われる。

2. 甲状腺濾胞癌

手術術式としては術前, 広範浸潤型濾胞癌が疑われる症例, 血行性転移が明らかな症例は術後の¹³¹I 治療に備え初回手術時に甲状腺全摘術の適応となる。濾胞癌の術前診断は困難で微小浸潤型は特に難しい。遠隔転移がなく濾胞癌が疑われる症例は初回手術時患側の腺葉切除を施行し, 術中の標本断面で肉眼的に明らかな被膜浸潤を認める広範浸潤型であれば, 今後遠隔転移出現の危険があるので甲状腺全摘術に変更する。それ以外では術後の病理組織診断結果で方針を決定している。微小浸潤型であればそのまま外来で経過観察を行い, 顕著な脈管侵襲を伴う広範浸潤型の場合は術後 2 期的に甲状腺全摘が必要となる。

リンパ節郭清範囲に関してはわが国では施設ごとで異なっているのが現状である。当科では術前濾胞癌が疑われた症例は気管周囲のリンパ節郭清 (central node dissection, D1 リンパ節郭清) を行っている。

3. 甲状腺髄様癌

髄様癌は散発性と遺伝性とに分類される。遺伝性のものには多発性内分泌腺腫症 (multiple endo-

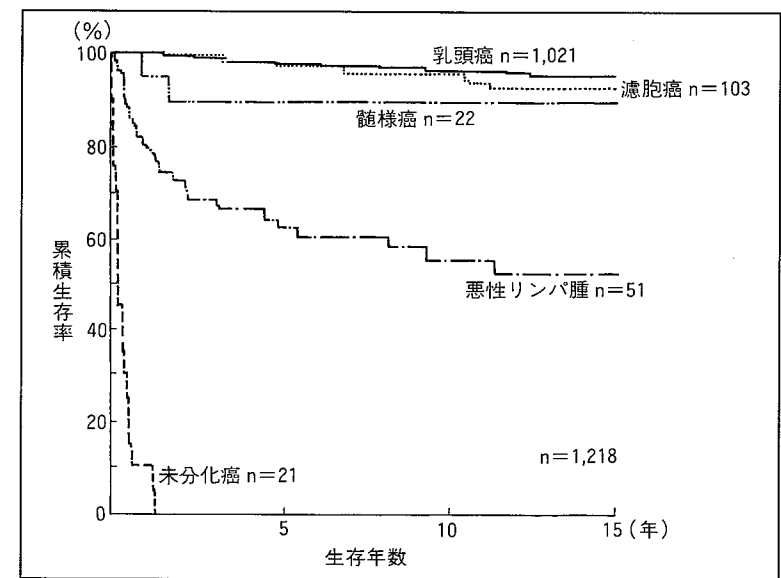


図4 甲状腺悪性腫瘍の累積生存率 (三村ら¹⁰⁾から引用)

表5 手術合併症

Study	No. of pts.	Permanent recurrent laryngeal nerve injury (%)	Permanent hypoparathyroidism (%)
Total thyroidectomy			
Thompson & Harness, 1970 ¹²⁾	184	4.8	5.4
Perik, 1976 ¹³⁾	216	5.5	2.8
Scanlon et al, 1981 ¹⁴⁾	245	0.4	0.8
Clark, 1982 ¹⁵⁾	82	0	1.2
Weighted mean		3.0	2.6
Subtotal thyroidectomy			
Perik, 1976 ¹³⁾	129	3.2	0
McConahey et al, 1986 ¹⁶⁾	722	1.9	0.3
Vickery et al, 1987 ¹⁷⁾	176	1.1	0
Weighted mean		1.9	0.2

(Udelsman ら¹¹⁾から引用)

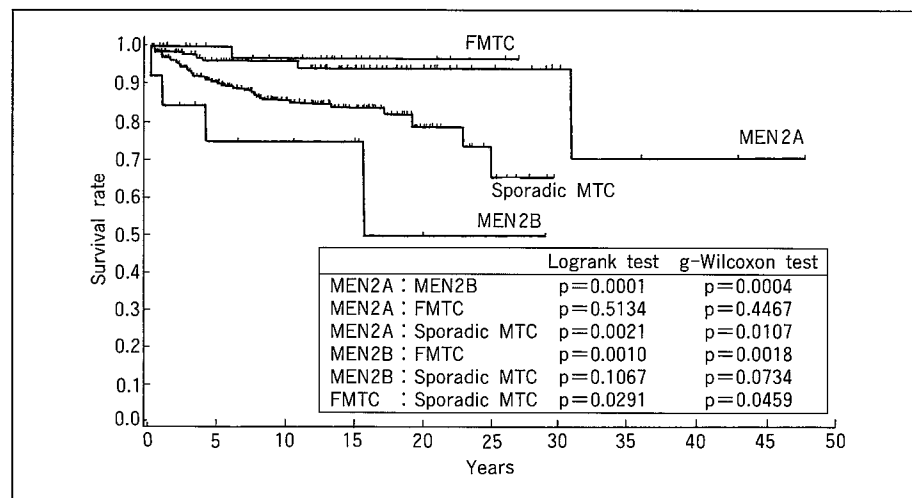


図3 甲状腺髄様癌各病型における生存曲線 (甲状腺外科検討会 1995, 全国集計, 高見ら⁸⁾から引用)

crine neoplasia : MEN) と家族性髄様癌 (familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) がある。治療は外科的切除が原則で MEN では多中心性のことが多く, 甲状腺全摘術に両側の保存的頸部郭清術を加える。FMTC もこれに準ずる。MEN2A は循環動態を安定させる目的で, 副腎褐色細胞腫が合併していればこの手術を先に行う。散発性髄様癌は必ずしも全摘の必要性はない。各病型における生存曲線に関しては FMTC, MEN2A, 散発性髄様癌, MEN2B の順に予後良好から不良になると報告されている (図 3)⁸⁾。

4. 甲状腺未分化癌

大部分の症例は予後不良で診断確定後数か月の余命であり, いかなる治療にも抵抗する。治療方法は手術療法, 化学療法, 放射線療法を組み合わせるが, 有効な治療方法がないのが現状である。手術は気道閉塞などを防ぐ一時的な局所コントロールとしての意味をもつにすぎない。予後不良な未分化癌の治療は QOL を重視した対症療法にならざるをえない⁹⁾。

表6 甲状腺癌の初診時遠隔転移

	症例数	肺転移 (%)	骨転移 (%)
乳頭癌	1,825	25 (1.4)	3 (0.2)
濾胞癌	295	4 (1.4)	2 (0.7)
髄様癌	36	2 (5.6)	2 (5.6)
未分化癌	32	8 (25.0)	1 (3.1)
計	2,188	39 (1.8)	8 (0.4)

(三村ら¹⁸⁾から引用)

□□□

生存率

図4に三村ら¹⁰⁾の報告による甲状腺悪性腫瘍の累積生存率を示す。

□□□

合併症

表5に諸家の報告^{11~17)}による甲状腺全摘術、甲状腺亜全摘術施行時の永続性反回神経麻痺、副甲状腺機能低下症の頻度を示す。

□□□

遠隔転移

表6に三村ら¹⁸⁾の報告による甲状腺癌の初診時肺転移、骨転移の頻度を示す。未分化癌で肺転移の頻度が高かった。

□□□

死因

表7に死因が同定できた甲状腺癌死亡の直接死因を示す^{10,19)}。最も多い死因は肺転移に伴う呼吸不全であった。

文 献

- 1) 甲状腺外科検討会 (編) : 甲状腺癌取扱い規約. 第5版, 金原出版, 1996
- 2) Cady B, Rossi R : An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* **104** : 947-953, 1988
- 3) Hay ID, Grant OS, Taylor WF, et al : Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobe resection in papillary thyroid carcinoma ; A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. *Surgery* **102** : 1088-1095, 1987
- 4) Kukkonen ST, Haapiainen RK, Franssila KO, et al : Papillary thyroid carcinoma ; The new, age-related TNM classification system in a retrospective analysis of 199 patients. *World J Surg* **14** : 837-842, 1990
- 5) Shimizu K, Kitagawa W, Akasu H, et al : Endoscopic hemithyroidectomy and prophylactic lymph node dissec-

表7 甲状腺癌死亡例の直接死因

	全症例 (106例)	未分化癌 (37例)	分化癌 (69例)
呼吸不全	46 (43.4%)	15 (40.5%)	31 (44.9%)
肺転移	38	13	25
肺炎	5	2	3
肺線維症	3	0	3
循環不全	16 (15.1%)	6 (16.2%)	10 (14.5%)
上大静脈狭窄	7	1	6
心不全	7	4	3
心転移	2	1	1
出血 (腫瘍)	16 (15.1%)	5 (13.5%)	11 (15.9%)
窒息	14 (13.2%)	6 (16.2%)	8 (11.6%)
その他	14 (13.2%)	5 (13.5%)	9 (13.0%)
敗血症	3	1	2
脳転移	3	0	3
腎不全	2	1	1
DIC	2	2	0
高カルシウム血症	1	1	0
脊髄壊死	1	0	1
腸管閉塞	1	0	1
消化管出血	1	0	1

(三村ら¹⁰⁾, Kitamuraら¹⁹⁾から引用)

tion for micropapillary carcinoma of the thyroid by using a totally gasless anterior neck skin lifting method. *J Surg Oncol* **77** : 217-220, 2001

- 6) 原 尚人 : 甲状腺乳頭癌に対する内視鏡補助下甲状腺切除+頸部リンパ節 D2 郭清一腫瘍径およびリンパ節転移における適応基準. *内分泌外科* **18** : 157-161, 2001
- 7) 北川 亘, 清水一雄, 赤須東樹, 他 : 頸部皮膚吊り上げ法 (VANS 法) による甲状腺微小乳頭癌に対する内視鏡下甲状腺片葉切除術とリンパ節 (D₁) 郭清術. *日鏡外会誌* **7** : 155-159, 2002
- 8) 高見 博, 亀山香織, 細田泰弘 : MEN2 型の集計 ; 第28回甲状腺外科検討会アンケート集計結果より. *内分泌外科* **13** : 1-8, 1996
- 9) 小林哲郎, 松田泰樹, 本告正明, 他 : 甲状腺未分化癌一最新の治療. *外科治療* **86** : 246-249, 2002
- 10) 三村 孝, 伊藤公一 : 本邦臨床統計集 (1) 悪性新生物一甲状腺癌. *日本臨牀* **59** (増) : 386-392, 2001
- 11) Udelsman R, Lakatos E, Ladenson P : Optimal surgery for papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* **20** : 88-93, 1996
- 12) Thompson NW, Harness JK : Complication of total thyroidectomy for carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* **131** : 861, 1970
- 13) Perik SL : The place of total thyroidectomy in management of 909 patients with thyroid disease. *Am J Surg* **132** : 480, 1976
- 14) Scanlon EF, Kellogg JE, Winchester DP, et al : The morbidity of total thyroidectomy. *Arch Surg* **116** : 568, 1981

- 15) Clark OH : Total thyroidectomy ; the treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* **196** : 361, 1982
- 16) McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al : Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic 1946 through 1970 ; initial manifestations, pathologic findings, therapy and outcome. *Mayo Clin* **61** : 978, 1086
- 17) Vickery AL, Wang CA, Walker AM : Treatment of intrathyroidal papillary carcinoma of thyroid. *Cancer* **60** : 2587, 1987

- 18) 三村 孝, 伊藤國彦 : 甲状腺疾患一診断と治療の進歩腫瘍性疾患の治療 ; 甲状腺分化癌の治療. *日内会誌* **86** : 1184-1189, 1997
 - 19) Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al : Immediate causes of death in thyroid carcinoma ; Clinicopathological analysis of 161 fatal cases. *J Clin Endocrinol Metab* **84** : 4043-4049, 1999
- (SHIMIZU Kazuo, et al 日本医科大学第2外科 : 〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5)

談話室

私の趣味と実益

趣味が実益となる。こんな良いことはない。私の場合をいくつかご紹介しよう。

Jリーグが始まる1年前のこと。突然清水市で開業をしている友人から清水エスパルスのチームドクターになってくれと電話があった。学生時代からサッカーをやり、今も鎖骨、肋骨々折などをしながら続けている位の私だから即座にOKした。当時予想だにできなかったW杯日韓共催に至るまでJリーグの隆盛はご承知の通りである。おかげで私は常にリーグ戦はグランドで見る。スタンドから見たことがない。

次に格闘技。今や大人気となったK-1やPRIDE創生期の頃、リングドクターをやっていた友人が都合悪くなり、代わりに後楽園ホールへ行かされた。F-1と勘違いし、何で鈴鹿でなく後楽園ホール?程度の知識であった。屈強な男同士が倒すか倒されるかの真剣勝負。一回見てはまってしまった。試合はほとんど祝祭日なのでできるだけ行くようにしている。席はいつもリングサイド2列目、ジャッジの後ろである。目前に繰り上げられる死闘はすごい迫力で仕事を忘れ没頭してしまう。これも客席でお金を払って見たことがない。故アンディフグ(入院から死亡までの6日間は付き添った。あまりに壮絶であった)をはじめ親しくなった選手が沢山いる。役得である。

もう一つ、音楽。学生時代からジャズオーケストラに所属し、サクスを吹いていた。キャバレーでサクス欠員の穴埋めバイトをやったこともある。これも卒業後細々と続けていたが1昨年、新しいアルトサクスを購入した。ホノルルで私どもが主催した小さい内分泌の国際学会(担いで持っていった)、その他最近の学会の招宴会場、友人のパーティなどで吹く機会が増えたからである。これは100回のシンポジスト、100回の特別講演をするよりインパクトがある。下手でもあのとき吹いてたのあなたですね、と言われると覚えていただいで嬉しい。

そんなわけで、私は趣味をうまく実益化している。(清水一雄/日本医科大学第2外科)

(b) 上喉頭神経外枝の損傷：声の質が変化して高音域の障害や声量が制限されることがある。

(c) 喉頭浮腫：窒息の原因として重要であり、これに対する処置として気管切開を要す。

(d) 胸管損傷：左側の側頸部リンパ節の郭清時に、胸管を損傷すると多量の乳糜の漏出をみる。乳糜漏となった時は、胸管を確認して結紮を行う。

(e) 術後副甲状腺機能低下症：副甲状腺は甲状腺の後面に上下左右に計4腺あり、少なくとも1腺を温存すれば最低限の機能は維持される。特に甲状腺全摘では、副甲状腺が甲状腺とともに摘出される可能性がある。機能が低下すると、血中のCa値が低下しテタニー発作が起こる。テタニー症状は、一時的な血行障害による場合は回復することがある。永続的なテタニーの場合は、Ca製剤と活性型ビタミンD₃の投与が必須となる。

(f) 後出血：術後に出血をきたした場合は、これによる気管の圧迫により、窒息をきたすことがあるので注意する。

まとめ

結節性甲状腺腫は未分化癌と悪性リンパ腫さえ見逃さなければ致命的な過失はない。50歳以上の患者で、甲状腺腫の急速な腫大を訴えて来院した場合は注意しなくてはならない。未分化癌は小さくても硬く触れ、移動性に乏しく、痛みを伴うことがある。超音波検査では不整形で浸潤像が見られ、細胞診で確定できる。悪性リンパ腫は既存の甲状腺腫が急速に腫大した場合に疑われることが多い。超音波検査では低エコーで細胞診で確定される。両疾患とも、迅速に診断を確立して、家族も含めた適切な対処を取るべきである。その他の結節性甲状腺腫は、機能性病変も含めて、ゆっくり患者の理解を得ながら治療方針を立てれば良いと思われる。

文献

- 1) 栗原英夫, 他: 治療, 70: 1227, 1988.
- 2) Ikeda, Y., et al.: J. Am. Coll. Surg., 191: 336, 2000.

特集

甲状腺疾患の診断基準・治療のガイドライン UPDATE

甲状腺乳頭癌・濾胞癌の診断と治療

野口志郎*

はじめに

過去には甲状腺腫瘍の診断は触診を基本としてきたが最近では乳癌健診の際に甲状腺の超音波検査を行い、偶然発見される症例が増加してきた。ちなみに我々の施設では1946年から1964年までの症例では原発巣の平均最大径が乳頭癌では38.9 mm, 濾胞癌では41.1 mmであったが次第に小さいものが増加して1990年から1996年の症例では22.5 mm, 24.6 mmになっている¹⁾。1997年から2000年には30 mmを越える症例は11%に減少している。一方微小癌(最大径10 mm未満)は切除標本の検索方法の違いも関与しているが1970年までは8.8%にすぎないが1970年から84年までの症例では24.1%になり1985年から1997年には30%を占めるようになり1998年から2000年までの症例では微小癌が40%強を占めるに至っている。すなわち大きな甲状腺癌が減少し、小さなものが増加しているといえる。微小癌がなぜ手術を受けたかを調査すると90.5%は他の良性疾患との合併例であり、2.4%は臨床的に明らかなリンパ節転移があり7.1%は癌の診断がついて他の施設から手術を依頼されたものである。

① 乳頭癌の診断

現在では甲状腺乳頭癌の主な診断の方法は超音波による腫瘍の性質の観察と穿刺吸引細胞診になっている²⁾。超音波診断については本誌の別な章で詳しく述べられているのでここでは触れない。

穿刺吸引細胞診における乳頭癌細胞の特徴を要約すれば、核は大小不同で形はやや不整である。クロマチンは核の辺縁に集まり中心部は淡く染色される。これをスリガラス様と表現されている。核小体も核の辺縁に存在する。核には皺ないし溝が出来ているものがあり、細胞質が陥入している。さらにこの状態が進めば核内封入体となる。これらの所見の1つだけがあれば診断出来るというのではなく、これらの所見の幾つかが組み合わさっていて乳頭癌と診断される³⁾。

乳頭癌は早期にリンパ節に転移し、肉眼的な転移がないと思われるような症例でも保存的リンパ節の郭清をして注意深く検査すると約80%の症例では転移が見いだされる⁴⁾。小児・若年者ではリンパ節転移が特に多いので術前に超音波検査、Tl-201シンチグラムなどで一側の郭清で良いか両側郭清をすべきかを調べておくことが望ましい。遠隔転移で最も多いのは肺転移であるが、これは20歳までの若年者と60歳以上の高齢者で7%~8%に見られるがその中間の年齢では1~2%である。次に多いのは骨転移であるが20歳未満の小児・若年者にはなく20歳から59歳では0.6%に、60歳以上では1.2%に見られた。骨転

医療法人 野口病院 院長
NOGUCHI, Shiro: Diagnosis and Management of Differentiated Thyroid Cancer.
Noguchi Thyroid Clinic & Hospital Foundation.

移は単発性のように見えてもしばしば多発性であり⁶⁷⁾、放射性ヨード療法後の生存率は治療5年後41%、10年後15%とあまり効果は期待出来ない⁶⁸⁾。

② 進展度の診断

乳頭癌の予後に最も影響がある因子の1つは周囲臓器への浸潤である。気管への浸潤の程度はMRIやCTなどである程度見当をつけることが出来るし気管支鏡で内側から観察し、気管粘膜の毛細血管の拡張があれば粘膜下まで癌が浸潤していることが分かる。しかし、気管軟骨と気管軟骨の間の結合組織までの浸潤では粘膜面に変化はない。反回神経への浸潤は画像では診断出来ない。これをある程度予測するには腫瘍の位置が甲状腺の後面にあるかどうかをMRIやCTなどで見て予想するか、または次のような観察から予測することは出来る。嗄声があれば浸潤は当然強く疑われるが、嗄声がない時にも癒着や浸潤がある場合も多い。原発巣が10mm~14mmの場合には9%に反回神経との癒着があり、15mm~24mmの場合には17.3%に、25mm以上では33%に反回神経との癒着がある。年齢との関係では59歳以下ではほぼ20%程度であるが60歳以上では33.3%と多くなる。これらの背景的事実を知って画像診断での原発巣の位置と考え合わせるとさらに正確に予測することが出来る。

食道筋層への浸潤は原発巣の大きさとの関係でいえば原発巣の最大径が10~14mmでは2.7%に、15~24mmでは9.2%に、25mm以上では22.9%に浸潤がある。年齢との関係でいえば20歳未満では15%に、20歳~59歳では10.3%に、60歳以上では22.9%に浸潤がみられる。これらの背景の知識と腫瘍の位置および画像の所見とを組み合わせるとかなりの正確さで浸潤が予測できる。

上部食道造影で食道の屈折のし方、気泡の存在なども参考になる。気泡は正常でも見えることはあるが筋層への浸潤がある程度の範囲に及ぶと浸

潤のある部分だけが動きがわるくなるので気泡が生じやすくなる。断層撮影ではMRIとCTとを比較すると同じ時期に市場に出たものであればMRIの方が甲状腺と気管とのコントラストがあるのでやや有利である。食道との浸潤の場合には甲状腺と食道との間には少しではあるが脂肪組織がある。脂肪の信号を消すことによって変化があれば食道への浸潤は否定的になる。CTは切片を非常に薄く出来てしかも撮影時間が短いので非常に小さな、しかし、はっきりとした浸潤を探すには適している。MRIとCTはそれぞれの症例の状況によって使い分けるのが良いと考えている。

T1-201シンチグラムは良性か悪性かを鑑別するためにはあまり有効ではない。原発巣の造影では慢性甲状腺炎を合併していれば甲状腺全体にT1-201の摂り込みがあるし⁹⁾、慢性甲状腺炎を合併していなくても腫瘍の大きさが2cm以上でなければはっきりと造影されることは稀である。また良性腫瘍に摂り込みがあることもある。したがって鑑別診断よりもむしろ超音波では見えない上縦隔や鎖骨の後ろに転移がある場合には大変有効な手段である。

③ 乳頭癌の治療

乳頭癌の治療法特に手術法については専門家の間でも最も議論が多い分野である。Conservative (保存的) な手術法を選ぶ立場のもの^{9~11)}は腫瘍の性質と予後を根拠にしている。すなわち腫瘍の広がりや患者の年齢など予後因子に基づいて手術の方法を選択するという考え方である。それに反し甲状腺全摘出を主張するものは^{12,13)}病理学の所見にその根拠を求めている。すなわち乳頭癌は一葉に限局しているように見えても顕微鏡的に詳しく検査すれば甲状腺全体に微小な病巣が存在するので葉切除では不十分であるということになる^{12,13)}。さらに甲状腺を全摘するだけでは不十分で放射性ヨードでわずかに残っている甲状腺細胞を総べて殺してしまうべきであると主張してい

る。

保存的な手術を主張するものは甲状腺の切除範囲は腫瘍の位置や大きさに基づいて適切な手術をすれば予後は非常に良く全摘をする必要はないし、全摘をしても何の益もなく、合併症の発生率が高いだけであると主張している。それではProspective Randomized Studyをしてどちらが正しいか決着を付ければ良いではないかという意見があるが、それは不可能である。その理由は原発巣の最大径が1cm以上3cm未満の乳頭癌の10年生存率は99%である。(我々の1970年から1996年までの根治手術例3148例、因みに我々は保存的手術を選んでいる)。現在では3cm以上の原発巣の乳頭癌は乳頭癌の約11%にすぎない。さらに原発巣の最大径が3cm以上の10年生存率は95.5%である。このように予後が良好な癌では非常に多数の症例と少なくとも10年以上の経過観察期間が必要になるので、Prospective Randomized studyは事実上不可能であり、甲状腺の切除範囲に関してはどの手術法を選択しても予後に大きな差はないということになる。

頸部リンパ節の切除についても専門家間で意見の一致が見いだせない。気管の周囲や側頸部にリンパ節転移が肉眼的に見いだせればこれを切除することは当然であり異論はないが、その方法については意見は様々である。転移と思われるリンパ節のみを切除するものから肉眼的な転移がなくてもcentral compartment (両側の総頸動脈にはさまれた気管周囲組織)と甲状腺の一部をen blocに脂肪組織と共に切除し、さらに腫瘍側の側頸部のリンパ節も脂肪組織と共にen blocに切除するものがあり上記の両極端の間に様々な変法がある¹⁴⁾。

④ 予後因子

甲状腺分化癌については予後因子を重みづけして再発あるいは死亡の可能性の高いものとそうでないものを分類しようとの試みがなされてい

る。予後因子と考えられているものは年齢、性、遠隔転移の有無、原発巣の大きさ、肉眼的リンパ節転移の有無、原発巣の被膜浸潤の有無、手術法、特に甲状腺全摘をしたかどうか、組織学的分化度などが挙げられている^{16~23)}。年齢については年齢が高いほど予後が悪いとの意見がほとんどであり、遠隔転移、原発巣の大きさ等はそのことについて述べている文献ではほとんど異論はないが、性、被膜浸潤、リンパ節転移、手術法などはかなり意見の不一致がみられる。これらの不一致の原因について考察すると症例数が少ないために、あるいは追跡期間が短いために差の小さな場合には統計的に有意差にはならない場合、古い症例と比較的最近の症例とでは、原発巣の大きさや手術時年齢にかなりの差がありそのような不均一な群を均一な群として取り扱っているために生じたと思われるものもある。例えば我々の症例では性差についていえば1946年から1996年までのデータの分析では男性は女性よりも予後が悪いが、1976年以後の症例では予後の性差は単変量解析では消失している。この原因は触診のみに頼って診断していた時代には男性は筋肉が厚く腫瘍が大きくなるまで診断が出来なかったことも一因であろう。

⑤ 術後の観察

乳頭癌の予後が良いといっても生存率と再発なし生存率との間には数%の乖離がある。全体としての再発なし10年生存率は93.5%であり、郭清したリンパ節の25%未満に転移があったものでは95.5%、25%以上に転移があったものでは89.8%であった。肉眼的転移がなかったもののそれは95.8%で、あったものでは88.9%であった。再発の50%は7年半以内に、90%は18年以内に、99%は27年以内に再発している。したがって10年間の追跡では再発の60%~70%位しか見ていないことになる。再発が最も多いのは頸部リンパ節であるから少なくとも1年に一度は頸部の超音波検査が必要である。転移がないリン

パ節は腫大していてもレンズ状であるが転移があれば球状に近くなる。術前に血中のサイログロブリンが高く術後に低下したものは血中のサイログロブリンが腫瘍マーカーとなることはいうまでもない。縦隔リンパ節や鎖骨後面にあるリンパ節からの再発には T1-201 シンチグラムが有効なことが多い。正中にある場合には縦隔であるか脊椎など骨転移であるかの鑑別が必要である。

⑥ 濾胞癌の診断

濾胞癌を術前に診断することは極めて困難である。我々の1970年から1996年までに根治手術が出来た濾胞癌444例の18%が術前には良性腫瘍の診断であった。穿刺吸引細胞診では濾胞性腫瘍と診断することは可能だが形態学的に癌と診断出来るものはまれである。最近では細胞表面の分子に注目して β -galactosil 結合蛋白である gelatin-3 ヒアルロン酸と結合して様々な悪性腫瘍で浸潤や転移と関係する CD 44 の isoform²²⁾, dipeptidyl peptidase である CD 26 等の免疫染色を行い鑑別しようとの試みがなされている²³⁾。術前診断がうまく行かないならば手術中の凍結迅速病理検査ではどうかと考えるのは当然であるが、これも濾胞癌の正診率は低く²⁴⁾、永久標本での診断を待つことになる。

⑦ 濾胞癌の治療

良性腫瘍として手術を終え永久標本で濾胞癌の診断がついた場合に直ちに再手術を行って甲状腺を全摘ないし準全摘して放射性ヨード療法を行うべきであるとの意見と、原発巣の大きさや浸潤の程度などを考慮して多くの場合には経過観察とするものがある。濾胞癌の内でも被膜にのみ浸潤しているもの予後は非常に良いことが知られている。また、再発が最も多いのはいうまでもなく頸部リンパ節であり、全症例の7.4%に見られた。

濾胞癌では遠隔転移は乳頭癌と異なり年齢との関係はほとんどなく、原発巣の大きさと関係して

いる。我々の症例では最大径15mm未満では肺転移はなく15~25mm未満では2.7%に肺転移ないし肺からの再発があり、25mmでは7%に肺転移ないし肺からの再発があった。原発巣が40mm以上に限ってみると8.2%になる。骨転移については最大径15mm未満では骨転移はなく15~25mm未満では2.6%に骨転移ないし骨からの再発があり、25mm以上では8%に骨転移ないし骨からの再発があった。

⑧ 術後の観察

再発の50%は5.5年以内に、75%は9.4年以内に、90%は14.5年以内に見られた。最も遅い再発は19.4年目に発見された。術後の観察は乳頭癌と基本的には同じであるが予後因子、特に遠隔転移再発の頻度が高いと考えられるものにはそれなりの注意が必要である。

文 献

- 1) Noguchi, S.: Thyroidology, 10: 41, 1998.
- 2) Holzer, S., et al.: Cancer, 89: 192, 2000.
- 3) Clark, Noguchi ed.: Thyroid Cancer: Diagnosis and Treatment: 63, Quality Medical Publishing, Inc., St. Louis, 2000.
- 4) Noguchi, S., et al.: Surg. Clin. North Am., 67: 251, 1987.
- 5) Fanchiang, J. K., 1: Changgeng Yi Xue Za Zhi, 21: 377, 1998.
- 6) Pittas, A. G., et al.: Thyroid, 10: 261, 2000.
- 7) Cady, B.: Surgery, 124: 947, 1998.
- 8) Bernier, M. O., et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab., 86: 1568, 2001.
- 9) Morita, S., et al.: Clin. Nucl. Med., 15: 612, 1990.
- 10) Shaha, A. R., et al.: Ann. Surg. Oncol., 1997 4: 328, 1997.
- 11) Noguchi, S., et al.: World J. Surg., 18: 552, 1994.
- 12) Demeure, M. J., et al.: Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 19: 663, 1990.

- 13) Thompson, N. W.: Surgical Round, 7: 100, 1984.
- 14) Rosen, I. B., et al.: Am. J. Surg., 146: 504, 1983.
- 15) Thoresen, S. O., et al.: Brit. J. Cancer, 59: 231, 1989.
- 16) Hay, I.: Endocrinol. Metab. Clin. North Am., 19: 545, 1989.
- 17) Jensen, M. H., et al.: Otoralyngol. Head Neck, 102: 51, 1990.
- 18) Sellers, M., et al.: Am. J. Surg., 164: 578, 1992.
- 19) Rosler, H., et al.: Schweiz Med. Wo-

- chenschr., 122: 1843, 1992.
- 20) Noguchi, S., et al.: World J. Surg., 18: 552, 1994.
- 21) Scheumann, G. F. W.: World J. Surg., 18: 559, 1994.
- 22) Gasbarri, A., et al.: J. Clin. Oncol., 11: 3494, 1999.
- 23) Umeki, K., et al.: Endocr. J., 43: 53, 1996.
- 24) Udelman, R., et al.: Ann. Surg., 233: 716, 2001.
- 25) van Heerden, J. A., et al.: Surgery, 112: 1130, 1992.

特集

癌の分子診断学—ここまで進んだ診断・治療への応用—

9. 甲状腺癌

1) 帝京大学医学部外科, 2) 慶應義塾大学医学部病理学

高見 博¹⁾, 池田 佳史¹⁾, 田島 巖吾¹⁾, 菅 重尚¹⁾, 亀山 香織²⁾

キーワード 甲状腺癌, 甲状腺髄様癌, 家族性甲状腺癌, 遺伝子検査, RET 癌遺伝子

I. 内容要旨

甲状腺腫瘍の遺伝子は癌遺伝子と癌抑制遺伝子に分かれる。RET 癌遺伝子は甲状腺髄様癌と乳頭癌の増殖に関与している。遺伝性髄様癌では RET の生殖細胞性変異が検査され、早期発見、予防的甲状腺切除術が行われている。甲状腺乳頭癌における RET の証明は予後因子に関係するかもしれないが、現在のところ明確ではない。TSH-R, Gsα は中毒性甲状腺腫 (AFTN) の突然変異を介して腫瘍化に結びついている。Ras はいくつかの腫瘍化に関与している。P53 は未分化癌の分化癌からの組織移行に関連し、PTEN は濾胞腺腫の増殖に関連していると推測される。

現在、明確に遺伝子検査が臨床に役立っている分野は遺伝性甲状腺癌の診断と治療のみである。

II. はじめに

多くの遺伝子が甲状腺の腫瘍化、悪性度に関与している。機能別に甲状腺腫瘍の形成に関与する遺伝子をした。癌遺伝子/プロトオンコジンは特徴的な機能をもつ蛋白をコードし、この蛋白の機能によって細胞が癌化する。RET, NTRK1, MET, TSH-R, Gsα (gsp), Gα (gip), ras, Pax8 などがある^{1)~3)}。癌抑制遺伝子は失活すると細胞の癌化が起こる遺伝子で、TP53, WAF1/p21, CDKN2/p16, APC, PTEN などがあげられる。最近、濾胞癌で転写因子の一つである Pax8 遺伝子と核内転写因子 PPAR-γ 遺伝子の再配列が証明され、新しい甲状腺癌特異的癌遺伝子として注目されようとしてい

る³⁾。甲状腺腫瘍に見られる多くの変異は体細胞性遺伝による。生殖細胞性変異は多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 2型などにみられる。表1に甲状腺腫瘍と主な遺伝子の関係を示した。

甲状腺の腫瘍増殖に影響している TSH, IGFs, TGFβ などはこの論説からは除外した。

III. 遺伝性甲状腺髄様癌と RET 癌遺伝子

Ret は DNA トランスフェクション法を用いて、ヒトの T 細胞リンパ腫から分離された癌遺伝子である。遺伝性甲状腺髄様癌、乳頭癌の病因に関与している。これは家族性腫瘍の原因遺伝子として発見された最初の癌遺伝子である。

遺伝性甲状腺髄様癌は MEN 2A 型 (髄様癌, 副腎褐色細胞腫, 副甲状腺過形成などから構成), MEN 2B 型 (髄様癌, 副腎褐色細胞腫, 粘膜神経腫などから構成) と FMTC (髄様癌だけの家系) に大別される。MEN 2 型の発症には RET 蛋白のリン酸化が不可欠である。リン酸化された RET は、PI3K-AKT あるいは Raf1-NF-kB シグナルを活性化することにより形質転換作用をもつことが明らかにされた。MEN 2B 型では RET 遺伝子のコドン 918 の変異が見られるが、918 変異の RET トランスジェニックマウスを作成すると、髄様癌が発症した。また、コドン 634 変異遺伝子でトランスジェニックを作成すると甲状腺組織のみに髄様癌の発症を見た。この原因は RET が甲状腺組織では 2 量体を形成するが、他の組織では形成しないためと考えられる。

MEN2 型の家系では末梢白血球より DNA を抽出し、

THYROID CARCINOMA: GENETICS, DIAGNOSIS, CLINICAL FEATURES, AND SURGICAL TREATMENT
Hiroshi Takami¹⁾, Yoshifumi Ikeda¹⁾, Gengo Tajima¹⁾, Shigenao Kan¹⁾ and Kaori Kameyama²⁾
Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine¹⁾, and Department of Pathology, Keio University School of Medicine²⁾, Tokyo, Japan

9. 甲状腺癌

表1 甲状腺腫瘍と主な遺伝子の関係

腫瘍	Gsα /gsp TSH-R	Gsα	ras	PTEN	TP53	3p 17p 10q	RET/PTC	TRK MET	RET
AFTN	+								
濾胞腺腫		+	+	+					
濾胞癌			+	+	+	+			
甲状腺癌			+		+		+	+	
未分化癌					+				
髄様癌									+

表2 RET 癌遺伝子の変異部位

病型	家数	コドン	エクソン 10				11	13	16	その他	合計
			609	611	618	620	634	768	918		
生殖細胞性変異											
MEN2A	52		0	1	5	11	35	0	0	0	52
FMTC	5		0	0	2	1	0	2	0	0	5
MEN2B	6		0	0	0	0	0	0	6	0	6
その他*	11		0	0	1	1	6	1	2	0	11
体細胞性遺伝 散発性髄様癌	12		0	0	0	0	2	0	9	1	12

* 3名以下の髄様癌家系で、FMTCと診断できない家系

PCRで増幅し、SSCP法などにより変異を検出する。発端者の変異部位が分かれば家族各個人については発端者と同じ変異の有無を検索すればよい。効率的な検査法として、MEN 2A, FMTCを疑う場合にはエクソン 10, 11を、また MEN 2Bを疑う場合には Fok I を用いた制限酵素法でエクソン 16 の Met918Thr をまず検索する。これらの3エクソンの検索で大部分の RET 遺伝子の変異は検出可能である。

MEN 2 型では RET 遺伝子の検索が一般化し、発症前診断、RET の遺伝子型と表現型との関係も注目されてきた⁴⁾。表2は著者らの RET 遺伝子検査の検査結果である。MEN 2 型の死因、合併症は甲状腺髄様癌の再発によるものが大部分であるため、RET 遺伝子の家系内検査は髄様癌の発症前診断、早期診断のために極めて有意義である⁵⁾。

Brandi ML ら⁶⁾による MEN 2 型に対する診断と治療のガイドラインを抜粋すると、1) 褐色細胞腫に対する治療法の第1選択は腹腔鏡下手術である。2) 悪性度は RET コドンの部位と家系の合併疾患の有無により3つのレベルに分かれる。レベル1: 最も悪性度が高く、MEN 2B, RET codon883, 918, 922 であり、生後6カ月、出来れば1カ月以内に手術すべきである。レベル2: 中間

であり、RET codon611, 618, 620, 634 が相当し、5歳以下の甲状腺全摘術が必要である。予防的気管周囲のリンパ節郭清は論議がある。レベル3: RET codon609, 768, 790, 791, 804, 891 であり、髄様癌はレベル2より発症と増殖は遅いと考えられるが、手術が5歳以下か10歳以下が適切かという点では議論がある。

IV. 甲状腺乳頭癌と RET 癌遺伝子

甲状腺乳頭癌で活性型 RET がクローニングされたが、これは RET のチロシンキナーゼ領域の上流で未知の遺伝子 D10S170 と癒合し、キメラ遺伝子を形成していることが分かった。

RET/PTC 再配列異常が甲状腺組織で特異的に起こる機構が染色体上における H4 遺伝子の研究で明らかになった。RET/PTC は腫瘍の発症早期に、p53 欠失は腫瘍増殖促進に関与していると推測される。

RET/PTC の存在が腫瘍の動態に及ぼす影響はまだ明確ではないが、若年者に多く、リンパ節転移は早期にするが、遠隔転移はしにくいという報告がある⁷⁾。また、RET TK ドメインの発現が予後不良と関連しているという。

V. 家族性乳頭癌と遺伝子

家族性乳頭癌(非MEN)の症例が報告されている⁸⁾⁹⁾。甲状腺多発結節を合併したのものもある。腫瘍抑制遺伝子と関連している Gardner 症候群や Cowden 病との関連も示唆されている。TRK, MET 癌遺伝子はその原因の一つになっていると考えられている。

VI. 遺伝子治療

既存の治療法では効果のない甲状腺未分化癌が対象となる。未分化癌では p53 の欠失が高頻度に見られるため、野生型 p53 による遺伝子治療が行われている。また、甲状腺組織特異遺伝子サイログロブリンのプロモーターにエンハンサーを付加し未分化癌でも発現する組織特異性プロモーターの利用、甲状腺特異的転写因子 TTF-1 導入によるサイログロブリン プロモーターに結合した自殺遺伝子の発現誘導などがある。

VII. おわりに

多くの甲状腺腫瘍は異なる遺伝子の複数の変異によりおきてくる。これには腫瘍化を明確に予知できる生殖細胞性変異と、腫瘍化、病態、予後などに明確な因果関係を作れない体細胞性変異とがある。

文 献

- 1) Michelle CS, Catherine BB, Thomas JF III: p44/p42-MAP kinase expression in papillary thyroid carcinomas. *Surgery*, 6: 936—940, 2001.

- 2) Thomas JM, Petra BM, Thorsten P, et al.: Familial Papillary Thyroid Carcinoma: Genetics, Criteria for Diagnosis, Clinical Features, and Surgical Treatment. *World J Surg*, 24: 1409—1417, 2000.
- 3) Kroll TG, Sarraf P, Pecciarini L, et al.: PAX8-PP-ARgamma fusion oncogene in human thyroid carcinoma. *Science*, 289: 1357—1360, 2000.
- 4) Machens A, Gimm O, Hinze R, et al.: Genotype-phenotype correlations in hereditary medullary thyroid carcinoma: oncological features and biochemical properties. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 1104—1109, 2001.
- 5) Takami H, Hosoda Y: Current status of multiple endocrine neoplasia in Japan. *Oncol Rep*, 3: 943—946, 1996.
- 6) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type1 and type2. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5658—5671, 2001.
- 7) Diana LL, Marinella M, Jan Z, et al.: Molecular Genetics of Thyroid Tumors and Surgical Decision-making. *World J Surg*, 24: 923—933, 2000.
- 8) Takami H, Ozaki O, Ito K: Familial nonmedullary thyroid cancer: An emerging entity that warrants aggressive treatment (Correspondence). *Archives of Surgery*, 131: 676, 1996.
- 9) Osamah A, Nobuyuki W, Kenneth A, et al.: Is familial non-medullary thyroid carcinoma more aggressive than sporadic thyroid cancer? A multicenter serise.

THYROID CARCINOMA: GENETICS, DIAGNOSIS, CLINICAL FEATURES, AND SURGICAL TREATMENT

Hiroshi Takami¹, Yoshifumi Ikeda¹, Gengo Tajima¹, Shigenao Kan¹ and Kaori Kameyama²

Department of Surgery, Teikyo University School of Medicine¹, and Department of Pathology, Keio University School of Medicine², Tokyo, Japan

The genes implicated in thyroid carcinoma can be categorized as oncogenes or tumor-suppressor genes. The *RET* oncogene has well-established roles in the development of both medullary and papillary thyroid carcinoma (PTC). Genetic testing for the germline *RET* mutation is commonly performed, and prophylactic thyroidectomy is carried out at an early stage. The demonstration of a *RET* rearrangement in a PTC patient may be prognostic factor. TSH-R and Gs α are associated with the development of toxic thyroid adenoma (AFTN). The ras oncogene is implicated in the early stages of development of several tumor types. In conclusion, germline screening for *RET* mutations is now commonly undertaken in patients with medullary thyroid carcinoma.

学 会

第 139 回神戸外科集談会

日時:平成 13 年 10 月 13 日(土)

場所:神戸大学附属病院臨床研究棟 5 階・B 講義室

1. アトピー性皮膚炎に併発した感染性心内膜炎の 1 例
神戸市立中央市民病院胸部外科
国久 智成, 庄村 遊, 豊田 吉哉, 新開 雅彦, 藤原 洋, 半田 宣弘, 那須 通寛, 岡田 行功
2. 孤立性腹腔動脈瘤に対し、瘤切除兼大動脈-腹腔動脈吻合を行った 1 例
兵庫県立淡路病院外科, 同病理部* 西川 宏信, 杉本 貴樹, 小山 隆司, 前田 裕巳, 梅木 雅彦, 八田 健, 栗栖 茂, 佐野 暢哉*
3. 胸膜肺全摘術を施行した悪性胸膜中皮腫の 2 例
愛仁会高槻病院外科 内野 和哉, 岡村 雅雄, 榎 慶子, 中井 玲子, 吉村 久, 家永 徹也, 佐藤 洋
4. 右反回神経吻合が両側反回神

- 経麻痺の術後管理に有用であった甲状腺癌の 1 例
甲南病院外科 湯木 毅, 宮下 勝, 久保田真毅, 高瀬 功三, 黒田 浩光, 今西 築
5. IIa型Barrett食道癌の 1 例
兵庫県立成人病センター外科
松本 拓, 金田 邦彦, 高松 学, 鄭 充康, 千堂 宏義, 浜岡 剛, 酒井 哲也, 藤原 澄夫, 寒原 芳浩, 河野 範男, 川口 勝徳
6. 巨大悪性GISTに早期胃癌を合併した 1 切除例
宝塚市立病院外科, 同病理部*
小坂 久, 山崎 元, 北山 佳弘, 岡田 敏弘, 前田 重人, 松阪 論, 段 俊行, 田邊 仁, 流田 智史*
7. 小腸悪性リンパ腫の 1 例
田畑胃腸病院外科 大島富太郎, 柏木 亮一, 田畑 知己, 坂根

- 正芳, 田畑 文平, 石川 羊男
8. 小腸GISTの 1 例
鐘紡記念病院外科 小津 敦, 坂上庸一郎, 西 憲義, 今井 英紀, 西岡 昭彦, 楠 徳郎
9. 多発回腸結腸瘻を形成したクローン病の 1 例
明石市立市民病院外科 若林 良浩, 小田 俊彦, 満尾 学, 森田 修司, 關山 宣延, 木下 満弘, 井上 昌也, 門谷 洋一
10. 直腸ポリープ癌に対する経肛門アプローチ
兵庫医科大学篠山病院 外科
西能 一枝, 藤田 伸輔, 松村 浩司, 庭本 博文
11. 胆摘術後に全身こむらがえり症を発症した 1 例
公立安栗総合病院外科 高田 昌彦, 宮崎 大, 木花 鋭一, 山崎 良定, 松田 昌三
12. CA19-9 が高値を示した脾嚢

- 腫の 1 例
三木市民病院外科 井上 武, 有川 俊治, 高橋 洋, 中村 敬
13. 明らかな外傷機転が不明であった小児脾嚢胞の 2 症例
愛仁会高槻病院小児外科, 同病理部* 日隈 智憲, 榎 慶子, 畠山 理, 安福 正男, 山本 哲郎, 岩井泰博*
14. 外傷性十二指腸壁内血腫の 1 例
神戸大学第一外科, 同第二外科*
寺井 祥雄, 上田 隆, 竹山 宣典, 前田 貢作*, 黒田 嘉和
15. 出血性ショックを伴った多発外傷の 1 救命例
神戸大学災害救急医学講座, 同第二外科* 田中 裕史, 中村 雅彦, 岡田 直己, 大森 裕, 中山 伸一, 前田 貢作*, 石井 昇

はじめから、ワンバッグ。

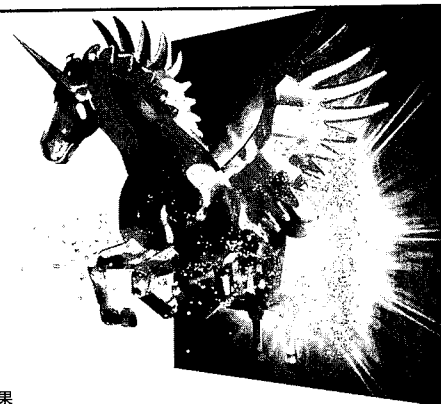
高カロリー輸液用 糖・アミノ酸・電解質液 薬価基準収載

指定医薬品

ユニカリック[®]L

UNICALIQ[®]

田辺製薬(株)・テルモ(株)共同開発品



●製品ライン

	容量	総熱量
ユニカリックL	1000mL	600kcal
	2000mL	1200kcal
ユニカリックN	1000mL	820kcal
	2000mL	1640kcal

■警告

ビタミンB₁を併用せずに高カロリー輸液療法を施行すると重篤なアシドーシスが発現することがあるので、必ずビタミンB₁を併用すること。(「用法及び用量に関連する使用上の注意」の項参照) ビタミンB₁欠乏症と思われる重篤なアシドーシスが発現した場合には、直ちに100~400mgのビタミンB₁製剤を急速静脈内投与すること。また、高カロリー輸液療法を施行中の患者では、基礎疾患及び合併症に起因するアシドーシスが発現することがあるので、症状があらわれた場合には高カロリー輸液療法を中断し、アルカリ化剤の投与等の処置を行うこと。

禁忌(次の患者には投与しないこと)

- (1) 乳酸血症の患者
- (2) 高ナトリウム血症の患者
- (3) 高クロール血症の患者
- (4) 高カリウム血症、乏尿、アジソン病、高窒素血症の患者
- (5) 高リン血症、副甲状腺機能低下症の患者
- (6) 高マグネシウム血症、甲状腺機能低下症の患者
- (7) 高カルシウム血症の患者
- (8) 肝性昏睡又は肝性昏睡のおそれのある患者
- (9) 重篤な腎障害のある患者
- (10) アミノ酸代謝異常のある患者

※その他の使用上の注意等については、製品添付文書をご参照ください。※使用上の注意の改訂には十分ご注意ください。

●資料請求先

製造・発売元：テルモ株式会社／東京都渋谷区幡ヶ谷2丁目44番1号
発売元：田辺製薬株式会社／大阪市中央区道修町3丁目2番10号

■効能又は効果

経口、経腸管栄養補給が不能又は不十分で、経中心静脈栄養に頼らざるを得ない場合の水分、電解質、カロリー及びアミノ酸の補給。

■用法及び用量

ユニカリックL：本剤は経中心静脈輸液療法の開始時で、耐糖能が不明の場合や耐糖能が低下している場合の開始液として、あるいは侵襲時等で耐糖能が低下しており、ブドウ糖を制限する必要がある場合の維持液として用いる。通常、成人には1日2000mLを24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

ユニカリックN：本剤は経中心静脈輸液療法の維持液として用いる。通常、成人には1日2000mLを24時間かけて中心静脈内に持続点滴注入する。なお、年齢、症状、体重により適宜増減する。

〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

重篤なアシドーシスが起こることがあるので、必ず必要量(1日3mg以上を目安)のビタミンB₁を併用すること。

■使用上の注意

1 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 菌血症の患者 (2) 脱水症の患者 (3) 腎疾患に基づく腎不全のある患者 (4) 重症熱傷のある患者 (5) 高カリウム血症を伴わない腎不全のある患者 (6) 心不全のある患者 (7) 閉塞性尿路疾患により尿量が減少している患者 (8) 糖尿病の患者 (9) 尿崩症の患者 (10) 高度のアシドーシスのある患者 (11) 肺炎、肺硬変症、肺腫瘍等の肺障害のある患者

2 重要な基本的注意

- (1) 高カロリー輸液療法用の栄養輸液として組成を固定しているため、重篤な肝障害、腎障害等の特殊な輸液組成を必要とする疾患には使用しないこと。
- (2) 高血糖、尿糖のおそれがあるので、ブドウ糖濃度の低い製剤から投与するなど、ブドウ糖濃度を徐々に高めること。
- (3) ユニカリックNの急激な投与の中止により低血糖を起こすおそれがあるので、投与を中止する場合にはブドウ糖濃度の低い製剤を使用するなど、ブドウ糖濃度を徐々に下げること。
- (4) ユニカリックLは、耐糖能が不明の場合及び病態により耐糖能が低下している場合の高カロリー輸液療法の開始液として用いる。また、侵襲時等で耐糖能が低下しており、熱量制限の必要がある場合には、高カロリー輸液療法の維持液として用いる。ユニカリックNは、通常の必要熱量の患者の維持液として用いる。

3 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
強心配糖体	ジギタリス中毒を起こすおそれがある	輸液成分中のカルシウムによる

4 副作用

消化器術後及び消化器系疾患を有する患者を対象とした208例の臨床試験において、1例(0.48%)に高カリウム血症が認められた。

(1) 重大な副作用

- 1) アシドーシス：重篤なアシドーシスがあらわれることがある(「警告」の項参照)。
- 2) 高血糖：本剤は高濃度のブドウ糖含有製剤なので、過度の高血糖、高浸透圧利尿、口渇があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合にはインスリン投与等の適切な処置を行うこと。

テルモ[®] 田辺製薬

ユニカリック、UNICALIQはテルモ(株)の登録商標です。

2000年3月作成

特集 内分泌外科—最近の動向—

甲状腺乳頭癌の治療

—甲状腺切除とリンパ節郭清の至適範囲—

Surgery for patients with papillary thyroid carcinoma: Rational extent of thyroid resection and lymph node dissection

杉谷 巖

SUGITANI Iwao

甲状腺癌乳頭癌の治療の中心は手術であるが、甲状腺切除範囲については術後放射性ヨード治療、TSH抑制療法を前提に甲状腺全摘を勧める意見と、甲状腺葉切除ないし亜全摘手術のみでよいとする意見があり、リンパ節郭清についても治療的郭清でよいとするものと予防的郭清を勧めるものとの間の議論に決着はついていない。最近では、癌死危険度分類に基づき症例ごとの予後を予測したうえで、患者のQOLを重んじて治療法を決定することもできるようになってきた。

はじめに

日本のようなヨード充足地域では、甲状腺分化癌の80~90%は乳頭癌が占める。乳頭癌は10年生存率90%以上と予後の良い癌として知られている。その治療の主体は手術であるが、甲状腺切除およびリンパ節郭清の至適範囲については議論があり、いまだ専門家の間でも意見の一致をみえない。最近では予後因子の統計学的分析により、治療開始の時点で、それぞれの症例を癌死危険度の高い高危険度癌と、その可能性のほとんどない低危険度癌に分類したうえで、適切な治療方針をたてることもできるようになってきた。本稿では以上の状況をふまえ、現在の甲状腺乳頭癌治療のcontroversyを呈示し、高危険度癌、低危険度癌のそれぞれに対する最も合理的と考えられる治療を考察する。

I. 甲状腺乳頭癌治療の controversy

乳頭癌の治療については、甲状腺全摘手術とそれに引き続く放射性ヨード(¹³¹I)治療、および生涯にわたるTSH抑制療法といういわばフルコースの治療を全症例に対して推奨する欧米式の考え¹⁾と、症例によっては甲状腺の切除範囲を縮小して、追加治療も行わないでもよいとする主に日本で発展した考え方²⁾とがあり、依然議論が続いている。また、適切なリンパ節郭清範囲についてもいまだ結論は出ていない。

1. 甲状腺切除範囲について

甲状腺乳頭癌のすべてに対して甲状腺全摘手術を勧めるものの論拠としては、甲状腺が全摘されてあれば、術後放射性ヨードにより遺残または再

癌研究会附属病院 頭頸科

Key words: 甲状腺乳頭癌/甲状腺切除/リンパ節郭清/癌死危険度分類

発病巣の検索・治療が直ちに可能となること、血清サイログロブリン値の追跡により再発チェックが容易となること、対側葉を残さないことで乳頭癌に多い多発微小病変を根絶できること、などがあげられる。Clarkらは、葉切除では61%の症例で、残存甲状腺に癌が遺残すると述べており³⁾、実際、甲状腺全摘を行った症例の再発率、死亡率はそれ以下の手術を行ったものより有意に低いとする報告も多い¹⁾。最近では甲状腺全摘により失われる怖れのある上皮小体を確実に温存する目的で、健側の甲状腺上後部を、上上皮小体とそこへの下甲状腺動脈の枝とともにわずかに残す準全摘術もよく行われている。

一方、全摘未満の縮小手術(患側葉切除ないし対側葉下約3分の1までの甲状腺全摘)を推奨するものは、反回神経麻痺・上皮小体機能低下などの合併症の頻度が低くすむこと、甲状腺が3分の1以上残れば、ほとんどの患者が生涯にわたる甲状腺ホルモンの補充を要しないことを利点としてあげている。また、残存甲状腺からの再発は数%で、実際に病理組織学的に存在するはずの遺残微小病変の多くは顕在化しないうえ、ほとんどの局所再発は再手術によって救えることから良好な治療成績を報告している²⁾。

2. リンパ節郭清範囲について

乳頭癌では原発巣の大きさに関わらず、20～80%の症例で、病理組織学的リンパ節転移陽性であることが知られており、さらに中心領域(気管前傍・喉頭前・甲状腺周囲)と側頸部リンパ節(上下内深頸領域)とで、転移陽性率に大きな差はないといわれている。

実際に乳頭癌術後再発部位としては頸部リンパ節が最も多いが、リンパ節転移の有無が予後に及ぼす影響については諸説あり、病理組織学的リンパ節転移の有無は(リンパ節)再発率には関与するものの、癌死危険度には関わらないという報告が多い⁴⁾。ここでも病理組織学的に存在するはずのリンパ節転移の頻度と、実際に顕在化し、さらに生命を脅かす転移の頻度には大きな開きがある。

一方で、巨大化したリンパ節転移がある患者では遠隔転移がみられることが多く、macroscopicなリンパ節転移とmicroscopicな転移とは区別して考えるべきとの意見もある⁵⁾。

以上から乳頭癌のリンパ節郭清に関しては、pick up(転移と思われるリンパ節のみ切除)からtherapeutic (selective) dissection(臨床的に明らかな転移のある場合にその領域を郭清)、そしてprophylactic dissection(予防的にmodified neck dissectionを施行)と施設ごとに主張する術式とその適応に差異がある。欧米ではpick upで済ませ、後は放射性ヨードで、という考え方が主流であるが、再発した場合、pick upを行った周囲組織に癒着が起こり、再手術が困難になるため、日本ではこの術式は好まれておらず、therapeutic (selective) dissectionを行う施設が多い。しかしながら、中心領域のリンパ節再発は反回神経や気管・食道への悪影響の可能性が高く、当科でもこの領域だけはすべての症例で(予防的に)郭清するようにしている。これに対し、側頸部領域のリンパ節転移は直接に生命を脅かすことはまれなうえ、郭清術後の癒着による頸部不快感は患者によっては生涯にわたるQOLの損失をもたらすこともあり、wait and seeの方針でよいとするものが多い。ただし腺葉上極に乳頭癌が存在する場合、(上)内深頸領域への転移が多くなるので、同領域の郭清を勧める意見もある⁶⁾。一方でprophylactic dissectionが乳頭癌全般の予後を改善するという報告もある⁷⁾。

II. 甲状腺乳頭癌の癌死危険度分類

甲状腺乳頭癌には、きわめて予後良好で癌死する可能性のほとんどない大多数のものと、コントロール不能の遠隔転移や局所進展のために癌死する危険の高い少数のもの2種類が存在することが以前から知られていた。最近、多変数解析などの統計学的手法により各種予後因子の重要度を分析して、甲状腺乳頭癌を癌死危険度の高低により分類することが多くの施設において行われるよう

表1 当科の甲状腺乳頭癌死危険度分類(1976～1998年)

癌死危険度	症例数	原病死	疾患特異的10生率
低危険度群	498(82.5%)	3 (0.6%)	99.3%
高危険度群	106(17.5%)	29 (27.3%)	68.9%
計	604	32 (5.3%)	94.0%

多変数解析の結果、年齢50歳以上で遠隔転移、甲状腺外浸潤、3 cm以上のリンパ節転移のいずれかを有するもの、および年齢50歳未満で遠隔転移を有するものを高危険度群、それ以外の症例を低危険度群と定義した

になった。Mayo ClinicのAGES分類⁸⁾(age, histological grade, extrathyroidal extension, size)やLahey ClinicのAMES分類⁹⁾(histological gradeのかわりにdistant metastasis)など、分類方法は施設ごとに多様であるが、主に術前・術中までに判明する因子による簡便で再現性の高い癌死危険度分類により、治療開始時点で患者の長期予後を予測し、その結果に応じて治療および経過観察の方針を決定することが可能となってきた。

例えばAMES分類によれば、濾胞癌も含めた甲状腺分化癌において、血行性転移のあるもの、および女性51歳以上、男性41歳以上で、隣接臓器に直接浸潤のあるもの、または原発巣の直径5 cm以上のものが高危険度群に、それ以外はすべて低危険度群に分類される。Lahey Clinicの310例中、低危険度群は277例89%で、うち原病死は5例1.8%、高危険度群は33例11%のうち原病死は15例46%であったという⁹⁾。

当科における検討¹⁰⁾では、年齢50歳以上で遠隔転移、甲状腺外浸潤、3 cm以上のリンパ節転移のいずれかを有するもの、および年齢50歳未満で遠隔転移を有するものが高危険度群、それ以外の症例が低危険度群に分類された。乳頭癌604例中、低危険度群が498例82.5%、高危険度群が106例17.5%を占め、疾患特異的10年生存率は各群で99.3%、68.9%と有意差を認めた。低危険度群における原病死は498例中3例0.6%のみであった(表1)。

III. 癌死危険度に応じた乳頭癌手術

1. 低危険度群乳頭癌の治療

癌死する危険のほとんどない低危険度乳頭癌の治療目標は、局所障害の予防のため、局所の病変を過不足なく除去することである。欧米においても最近では、低危険度群の患者に対しては縮小治療を認める報告が増えている¹²⁾。その際、反回神経麻痺や上皮小体機能低下といった基本的な合併症はもとより、生涯の服薬を要する甲状腺機能低下症や美観を損なう創はできるだけ避けなければならない。当科では甲状腺全摘(準全摘)は遠隔転移が明らかな場合を除いては対側病変が腺葉上部に及ぶ場合や両側頸部に明らかなリンパ節転移がある場合に限って行うこととし、リンパ節郭清も原則としてtherapeutic (selective) dissectionを可及的保存的に行うのがよいと考えている。最近ではこのような縮小手術を内視鏡で施行する施設も現れている¹²⁾。

ところで、癌死危険度分類は多くの場合、術前・術中所見によって行うが、この点に問題がないわけではない。低危険度癌と思われた症例のなかに、ごく一部ではあるが術後に再発を繰り返しながら分化が悪くなっていく場合があり、経過観察中に当初の危険度の予測を改めざるを得なくなることもあり得る。いったん手術操作の及んだ範囲には術後癒着が起こり、再手術を著しく困難にする。低危険度癌に対しては、最初の手術は必要最小限の摘除にとどめ、経過観察は慎重に行い、もし再手術を必要とするときは癌死危険度の判定

を再検討して十分な摘除に努めるのがよいと考えている。また、危険度の高い癌ほど咽頭後部や縦隔でのリンパ節再発、気管・食道壁での局所再発などを来すことが多くなり、外科医を悩ませる。これらに対応する自信がなければ、高危険度と判明した乳頭癌の手術には手をつけるべきではないと思う。

2. 高危険度群乳頭癌の治療

癌死する可能性が高いと考えられる高危険度癌は高齢者に多く、遠隔転移のある症例、隣接臓器に浸潤する症例などが該当する。これらの患者に対し欧米の教科書は甲状腺全摘・放射性ヨード治療・TSH抑制療法の必要性をいっそう強調する。しかし、乳頭癌の死因のほとんどは外科的切除不能の遠隔転移や浸潤性の局所病変、さらにはそれらの未分化転化によるものである。つまり甲状腺全摘術や通常のリンパ節郭清では根治的に切除しきれない病巣が問題であり、これらは進行するにたがって分化が悪くなり、ヨードの取り込みやTSHに対する感受性も低くなるため、放射性ヨード治療やTSH抑制療法が無効に終わる場合が多くなる。甲状腺癌に対する確立した化学療法のない現在、真の意味での高危険度癌には有効な治療法はなく、だからこそ癌死危険度が高いのだといえる。

わが国においては放射性ヨード治療を行える施設が限られていることもあって、隣接臓器に直接浸潤する高危険度群の乳頭癌に対して拡大切除手術で対応しようとする傾向が強い。最近では再建術式の進歩もあって、気管・喉頭、食道・下咽頭などの合併切除や縦隔郭清を含む拡大切除が安全に行われるようになってきている。これらの症例は最終的に遠隔転移により癌死することが多く、拡大手術を行った群と、conservativeな手術にとどめた群とで生存率に有意の差は出ないとする報告もある¹³⁾。しかし、拡大手術により呼吸困難、嚥下困難などの局所障害を除去し患者の生存期間中のQOLを高めることができる場合も多い。また幸いなことに、乳頭癌の場合、肺転移の多くは

slow-growingで、10年以上無症状に経過するような症例も少なくないので、たとえ肺転移を認めても、すぐさま拡大手術の適応から外す必要はないと思われる。

当科では、気管合併切除の場合にはその範囲に応じて、円窓切除後、同部をいったん気管皮膚瘻とし二期的に(肋軟骨などを用いて)気管再建を行う方法や端々吻合を行っている。食道の再建には遊離空腸など微小血管吻合を要する遊離皮弁を用いる¹⁴⁾。また、縦隔郭清後の腕頭動脈の保護などにも工夫を凝らした¹⁵⁾結果、高危険度群においても70%近い疾患特異的10年生存率が得られている。これは欧米の報告による高危険度群の治療成績に比べても遜色ない数字であり、高危険度群の乳頭癌でもその一部は、腫瘍を完全に切除することにより、良好な予後が得られる可能性があると考えている。

なお、乳頭癌は元来周囲組織への癒着の傾向が強いので、癒着(Ex1)と真の癌浸潤(Ex2)の区別を厳密に行うのが難しい。当科では前頸筋への浸潤や、食道筋層切除・気管壁のシェービングで肉眼的に根治切除できたものは、腺外浸潤には含めずEx1と診断し、術前反回神経麻痺を来した症例や気管・食道の粘膜面までの浸潤を認めたものを腺外浸潤あり(Ex2)として扱った。Ex0とEx1の間には疾患特異的生存率に差はなく、Ex1とEx2の間で有意差を認めた¹⁰⁾。術前の画像診断(超音波、CT・MRI、内視鏡など)で明らかな浸潤がない場合、手術では可及的に鋭的剝離を心がけるのがよい。例えば術前麻痺のない反回神経は腫瘍と癒着していても慎重なメス捌きによって剝離できることが多い。

おわりに

甲状腺乳頭癌における甲状腺・リンパ節の適切な切除範囲の論議に決着をつけるためには、randomized prospective studyが必要となるが、乳頭癌の良好な予後を考えると、相当大規模、長期間の研究を要するため、実現は難しい。

甲状腺切除にしてもリンパ節郭清にしても、当

然手術範囲を広げればその部分のmicroscopic fociは除去され、癌の遺残・再発は幾分減少することが期待されるが、問題はその遺残・再発が患者の生命、QOLを実際どれだけ脅かす可能性があるかという点にある。腫瘍最大径1cm以下の微小癌は剖検における頻度が著しく高いにも関わらず、臨床的に問題になるほどの局所浸潤、血行性転移を来すことはきわめて少なく、そのほとんどは生涯無害に経過するinnocent cancerと考えられている。したがって、検診などで片端から微小癌を発見・治療することは予防医学上全く意味がないというコンセンサスが得られている¹⁶⁾。

このように乳頭癌という特殊なentityにおいては、医学的に癌であっても人体には生涯無害に

経過する病変があり得る。「医学的に完璧」な手術が、かえって患者のQOLを損なうことのないよう注意が必要である。もちろん癌の遺残・再発という事象が患者にもたらす精神的苦痛は重大なものになりかねない。甲状腺癌を手がける医師には、患者にその遺残・再発の意味するところをevidenceに基づき十分に説明し、その精神的負担を緩和する義務がある。とくに低危険度群乳頭癌では術後10年、20年を経ての再発も散見されればならない患者にとって、信頼に足る医師(医療機関)たるべく確固たる疾患概念を築いておかなければならない。

文 献

- 1) Clark OH: Thyroid carcinoma: Rationale for total thyroidectomy. In: Textbook of Endocrine Surgery. Clark OH et al (ed), pp90-93, WB Saunders, Philadelphia, 1997.
- 2) Fujimoto Y, Obara T, Yamashita T: Papillary thyroid carcinoma: Rationale for hemithyroidectomy and regional node dissection. In: Textbook of Endocrine Surgery. Clark OH et al (ed), pp82-89, WB Saunders, Philadelphia, 1997.
- 3) Clark OH: Total thyroidectomy. The treatment of choice for patients with differentiated thyroid cancer. Ann Surg 196: 361-370, 1982.
- 4) DeGroot LJ, Kaplan EL, McCormick M, et al: Natural history, treatment, and course of papillary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 71: 414-424, 1990.
- 5) Yamashita H, Noguchi S, Murakami N, et al: Extracapsular invasion of lymph node metastasis is an indicator of distant metastasis and poor prognosis in patients with thyroid papillary carcinoma. Cancer 80: 2268-2272, 1997.
- 6) Henry JF, Denizot A, Bellus JF, et al: Papillary thyroid carcinomas revealed by metastatic cervical lymph nodes. Endocrine Surg 9: 349-353, 1992.
- 7) Noguchi S, Murakami N, Yamashita H, et al: Papillary thyroid carcinoma. Modified radical neck dissection improves prognosis. Arch Surg 133: 276-280, 1998.
- 8) Hay ID, Grant OS, Taylor WF, et al: Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobe resection in papillary thyroid carcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 102: 1088-1095, 1987.
- 9) Cady B, Rossi R: An expanded view of risk-group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 104: 947-953, 1988.
- 10) 杉谷 巖, 吉本世一, 三谷浩樹ほか: 当科における甲状腺乳頭癌の予後因子と癌死危険度分類. 頭頸部腫瘍 28巻, 2002 in print.
- 11) Shaha AR, Shah JP, Loree TR: Low-risk differentiated thyroid cancer: The need for selective treatment. Ann Surg Oncol 4: 328-333, 1997.
- 12) 原 尚人: 甲状腺乳頭癌に対する内視鏡補助下甲状腺切除+頸部リンパ節D2郭清-腫瘍径およびリンパ節転移における適応基準. 内分泌外科 18: 157-161, 2001.
- 13) Sugino K, Kure Y, Ozaki O, et al: Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer. Surg Today 23: 791-794, 1993.
- 14) Sugitani I, Kamata K, Kawabata N, et al: Totalpharyngolaryngectomy and reconstruction of cervical esophagus with a jejunal free flap for locally advanced differentiated thyroid carcinoma. Thyroidol Clin Exp 10: 249-253, 1998.
- 15) 川端一嘉, 杉谷 巖: 上縦隔郭清術. 癌の臨床 44: 1343-1349, 1998.
- 16) Sugitani I, Fujimoto Y: Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: a retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. Endocrine J 46: 209-216, 1999.