論 文 内 容 の 要 旨

Multifocality and progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance

甲状腺微小乳頭癌の積極的経過観察における多発病変と進行について

日本医科大学大学院医学研究科　内分泌外科学分野

大学院生　　長　岡　竜　太

World Journal of Surgery　　掲載予定

[緒言]

甲状腺乳頭癌の予後は非常に良好である。低リスクの微小乳頭癌（cT1aN0M0）は積極的経過観察（active surveillance：AS）の対象となりうることが、日本では 2010 年の甲状腺腫瘍診療ガイドラインで、アメリカ合衆国では 2015 年の米国甲状腺学会ガイドラインで示された。低リスクの微小乳頭癌の前向き研究の結果、AS 中の癌進行は約 10%程度であることが示された。これらの研究においては、若年であることや石灰化が弱いことが進行の危険因子として報告されているが、微小乳頭癌の多発の予後因子としての意義については議論がある。今回、がん研有明病院と日本医科大学付属病院において AS を行った低リスク微小乳頭癌症例について、多発と進行の関係について検討した。

[方法]

1 年以上 AS を行っている 571 名の微小乳頭癌患者（平均年齢 53.1 歳、495 例は女性）について進行率とその危険因子について解析した。進行とは、超音波検査（US）における腫瘍径の増大（AS 開始時と比較して 3mm 以上の増大）あるいは US にて明らかなリンパ節転移（LNM）の出現と定義した。

[結果]

平均 7.6 年の AS にて腫瘍径増大は 53 例（9.3%）、LNM 出現は 8 例（1.4%）に認められた。10 年進行率は 13.1%であった。571 例中、多発例は 114 例（20.0%）、単発例は 457 例（80.0%）であった。多発例は 2～5 病変を有し、全体で 261 病変であった。その内訳は主病変 114 病変、副病変 147 病変であり、副病変のうち 52 病変(35.4%)は穿刺吸引細胞診（FNAC）により診断されたが、95 病変(64.6%)は US 所見による診断だった。多発の 114 例中 73 例(64.0%)は両側性病変、41 例(36.0%)は片側性病変だった。多発例と単発例との間で年齢、性別、石灰化の程度に有意差はなかったが、多発例には甲状腺自己抗体（TgAb または TPOAb）陽性例が有意に多かった（46.7%対 34.4%、p=0.024）。単発例と多発例で、10 年腫瘍径増大率（11.4%対 14.8%、p=0.23）、LNM 出現率（1.1%対 2.4%、p=0.27）、進行率（12.4%対 15.9%、p=0.30）に有意差はなかった。多変数解析では年齢、石灰化の程度、血流の多寡、血清 TSH 値、多発の有無のうち、年齢のみが有意な進行危険因子であり、多発の有無(odds ratio, 1.45; 95%CI, 0.79-2.54; p = 0.22))は有意ではなかった。多発例のうち、9 例（7.9%）が最終的に手術を受けたが、うち 7 例は甲状腺全摘を余儀なくされた。7 例は依然として T1N0M0 の低リスク癌であった。

[考察]

AS 中の微小乳頭癌において多発の予後因子としての意義ははっきりしていないものの、2018 年に日本内分泌外科学会と日本甲状腺外科学会が行った国内でのアンケート調査によると、68.9%の外科医が多発病変を認めた場合は即時手術をすると回答したように、多発病変は AS には適さないと考えられがちであった。

本研究では、AS 中の低リスク微小乳頭癌の進行における多発病変の臨床的重要性を検討した結果、腫瘍径の増大、LNM の出現、および進行において、単発群と多発群の間に有意

な差は認められなかった。多変数解析では、年齢のみが進行の独立した危険因子であり、多発は有意ではなかった。腫瘍径増大の割合は、多発群の 114 例中 15 例（13.1%）が単発群の 457 例中 38 例（8.3%）よりもわずかに高かった。しかし、多発群の全 261 病変のうち、増大が認められたのは 16 病変（6.1%）に過ぎなかった。

この研究の強みは、571 例という多数の低リスク微小乳頭癌患者に対して、統一されたプロトコルの下で、長期間（1〜26 年、平均 7.6 年）の AS を行ったことである。限界の一つとして、多発病変のうち副病変の 64.6%が US によって診断され、FNAC が行われていない点がある。しかし、現在のガイドラインでは、すべての 1cm 以下の病変に FNAC を行うことは推奨されていない。1993 年から 2013 年の間に手術を受け、病理学的に乳頭癌と診断された患者 1529 人のうち、1455 人が US で悪性と診断されていた（感度 95.2%）ことからも、US のみの診断でも診断精度は十分に高いと考えられる。実際、本研究で手術を受けた多発病変の患者はすべて、術後の病理検査でいずれの病変も乳頭癌であることが確認された。もう一つの限界として、本研究は探索的研究であり、今回、多発が進行の予測因子として有意とならなかったのは、サンプルサイズが不十分なために統計的検出力が不足していた可能性がある点が挙げられる。明確な結論を得るためにはさらなる研究が必要である。

[結語]

低リスク微小乳頭癌は多発病変であっても、AS の適応となりうる。それにより多くの患者が甲状腺全摘による甲状腺機能低下や副甲状腺機能低下症などの手術合併症を免れることができる。