

## 第二次審査（論文公開審査）結果の要旨

### 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

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, 45 (9), 2769-2776, 2021

DOI: 10.1007/s00268-021-06185-2

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（T1aN0M0）は積極的経過観察（active surveillance）の対象となりうることは、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認められた。低リスク微小乳頭癌の前向き研究の結果、積極的経過観察中の癌進行は約10%程度であることが示されてきた。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、積極的経過観察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。

1年以上経過観察を行っている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、超音波検査における腫瘍径の増大（経過観察開始時と比較して3mm以上の増大）あるいは超音波検査にて明らかなリンパ節転移の出現と定義した。

平均7.6年（1~26年）の積極的経過観察にて腫瘍径増大は53例（9.3%）、リンパ節転移出現は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%）は穿刺吸引細胞診により診断されたが、95病変（64.6%）は超音波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（抗サイログロブリン抗体または抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体）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%、 $p=0.23$ ）、リンパ節転移出現率（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、血清甲状

腺刺激ホルモン値、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、多発の有無は有意ではなかった(オッズ比 1.45、95%信頼区間 0.79~2.54、 $p=0.22$ )。多発例のうち、9例(7.9%)が最終的に手術を受けた。7例は依然としてT1N0M0の低リスク癌であったが、9例中7例は両側性であり、甲状腺全摘を余儀なくされた。

積極的経過観察中の微小乳頭癌における多発の進行予測因子としての意義ははっきりしていなかったものの、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勧めると回答した。このように、多発病変は積極的経過観察には適さないと考えられがちであった。本研究では、積極的経過観察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、リンパ節転移の出現、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。

第二次審査では、多発は乳頭癌の腺内転移と考えられるのか否か、多発例でリンパ行性転移が多くなる可能性、橋本病自己抗体陽性例で多発が多い理由、性別と乳頭癌進行リスクの関連性、低リスク乳頭癌の進行予測のための分子生物学的マーカー研究の現状、甲状腺癌スクリーニング検査の意義、および積極的経過観察と手術における患者報告アウトカムに関する質問があったが、いずれに対しても的確な回答がなされた。

本研究は多数の症例に対して、統一されたプロトコルの下で長期の積極的経過観察を行った結果から、低リスク微小乳頭癌は多発病変であっても、積極的経過観察の適応となりうることを示している。こ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。低リスク癌の過剰治療を防ぐことで、患者の身体的、精神的、経済的な負担の軽減につながるものと期待される。

以上より、学位論文として価値があるものと判定した。