

4) 甲状腺癌の臨床

県立がんセンター新潟病院内科 筒井 一 哉

Clinical Features of Thyroid Cancer

Kazuya TSUTSUI

*Division of Internal Medicine,
Niigata Cancer Center Hospital*

The clinical course and prognosis of thyroid cancer completely varies with the histological type.

The well differentiated one can grow in every age bracket and females tend to contract it. It grows quite slowly for cancer. Papillary carcinoma accounts for 68% of all malignant thyroid tumors. Its diagnosis is easy because the tumor is hard and the data from its inspection is highly specialized. Furthermore, the frequency of lymphogen metastasis is high, operation is the only therapy. Follicular carcinoma accounts for 19% of all malignant thyroid tumors. It is impossible to discriminate follicular carcinoma from adenoma by any physical inspection because the tumor is mostly soft. The metastasis is mostly hematogen, and in this case, I-131 is the only therapy.

Anaplastic carcinoma accounts for 8%. The elderly tend to contract it. It progresses very rapidly and the prognosis is not very positive. But in some cases, CDDP is very effective. Most of anaplastic carcinoma are mataplasia from well dofferentiated carcinoma.

Key words: thyroid cancer, well differentiated thyroid carcinoma, anaplastic thyroid carcinoma
甲状腺癌

はじめに

甲状腺癌は組織型により臨床経過、予後が両極端で、癌の常識から逸脱した部分のある特異な腫瘍である¹⁾。本稿は、我々の経験をもとに、その臨床的特徴を述べたい。

1. 甲状腺癌の特徴

当院開設以来、1990年まで扱った全悪性腫瘍患者数は22,874例あり、その内、甲状腺癌として登録されているものは丁度400例(1.75%)であった。信州大の丸地ら²⁾の疫学調査によれば、甲状腺癌の有病率は1,000人対1.1~1.3人とされている。単純に計算すれば、本県では約2,500人の甲状腺癌患者がいることになる。

組織型のはっきりしている悪性甲状腺腫は314例あり、

Reprint requests to: Kazuya TSUTSUI,
Division of Internal Medicine, Niigata
Cancer Center Hospital, Niigata City,
951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市川岸町2-15-3
県立がんセンター新潟病院内科

筒井 一 哉

乳頭癌 213 例 (67.8 %), 濾胞癌 59 例 (18.8 %), 未分化癌 25 例 (8.0 %), 髄様癌 4 例 (1.3 %), 悪性リンパ腫 13 例 (4.1 %) で, 乳頭癌, 濾胞癌をあわせた分化癌は 272 例, 86.6 % を占めていた。

図 1 は組織型別術後生存率曲線である。乳頭癌, 濾胞癌のいわゆる分化癌は, 5 年生存率 80% 前後, 10 年生存率 70% 前後と比較的予後が良いのに比し, 未分化癌は, 1 年生存率 16.0 % で 5 年まで到達した症例はない。一方, 悪性リンパ腫は 5 年生存率 42.7 % と, その中間に位置している。

各組織型別の手術時平均年齢と男女比をみると, 乳頭癌の平均年齢は 51.7 歳, 男女比 1 : 4.46, 濾胞癌では平均年齢 58.4 歳, 男女比 1 : 5.56 と, 分化癌は 10 歳代から 80 歳代まで万遍なく分布し, 女性に圧倒的に多い癌である。一方, 未分化癌の平均年齢は 64.7 歳, 男女比 1 : 1.17, 悪性リンパ腫の平均年齢 73.0 歳, 男女比 1 : 2.25 と, いずれも高齢者に多く, 男女比も比較的小さく, 分化癌とは様相を異にしている。

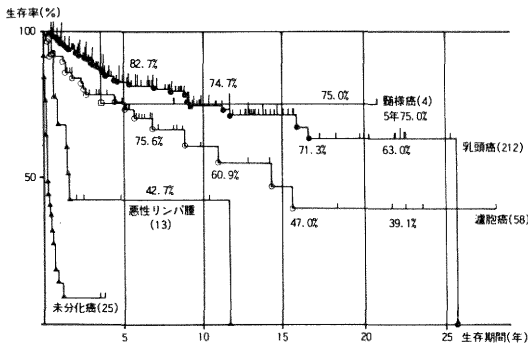


図 1 悪性甲状腺腫の組織型別術後生存率曲線 (県立がんセンター新潟病院 1962~1990)

2. 甲状腺分化癌

甲状腺分化癌は発育が緩徐なため, 大きさの変わらない腫瘍以外, ほとんど無症状のことが多い。そのため長期間放置していることが多く, 症状発現から当院受診までも期間をみると, 1 年未満が 57.0 % にすぎず, 1~3 年未満が 18.4 %, 3~5 年未満が 5.9 %, 5~10 年未満が 9.9 %, 10 年以上が 8.8 % もあった。

図 2 は, 甲状腺分化癌における症状発現時と死亡時の年齢分布である。症状発現時の年齢が 10 歳から 80 歳代まで万遍なく分布しているのに比し, 死亡時年齢は殆ど 50 歳以上でピークが 60 歳代という不可解な結果であった。

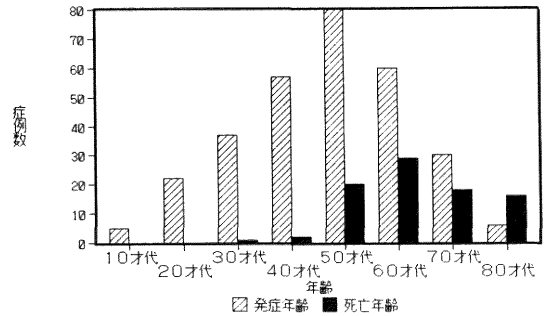


図 2 甲状腺癌の発症時と死亡時の年齢分布

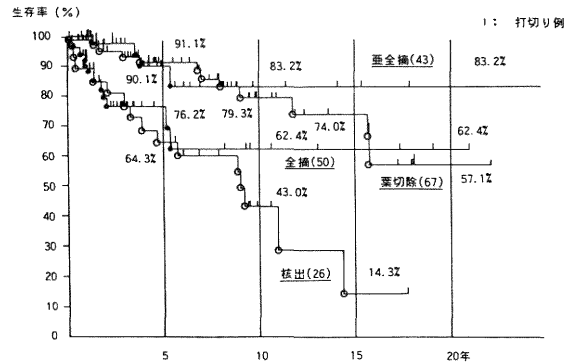


図 3 甲状腺分化癌の術式別生存率曲線

これは分化癌の発育の遅さを表しているのか, また他に何を意味しているのか, 後で言及してみたい。

分化癌は癌とは思えない程, 発育が緩徐なため, 当院でも昔は死なない癌として, 良性に準じた枯息的な手術をした時代があった。図 3 は, 甲状腺分化癌の術式別生存率曲線である³⁾。予後良好な癌といえども, 核出術は 5 年生存率 64.3 %, 10 年生存率 43.0 %, 15 年生存率 14.3 % と確実に死亡していく。一方, 葉切除, 亜全摘は 5 年生存率 90 %, 10 年生存率 80% 前後と良好であるが, 20 年生存率になると, 葉切除が 57.1 % に対し, 亜全摘は 83.2 % と差がでてくる。甲状腺分化癌は若年者に多い癌だけに, 手術結果は 15 年, 20 年後が問題になる。

3. 低分化癌

甲状腺分化癌の中に, 比較的発育が速いものが混じっている。これらの癌の病理組織学的特徴を坂本⁴⁾ が見だし, 低分化癌と命名した。その特徴は分化癌である乳頭状ないし濾胞状構造が部分的に喪失し, 未分化癌ほどの細胞異型度を示さないものとした。我々は 126 例の分化癌標本を見直し, 36 例 (28.6 %) の低分化癌を

見いだした。その他を高分化癌とし、臨床的特徴を検討⁵⁾した。高分化癌の平均年齢は49.9歳であるのに比し、低分化癌は60.4歳と高齢者に多く、5年生存率は高分化癌88.6%に比し、低分化癌は64.7%と予後不良であった。この低分化癌の概念は、新しい甲状腺癌取り扱い規約⁶⁾に採用された。

4. ¹³¹I 療法

甲状腺分化癌の治療は手術が主であるが、非根治手術に終わった場合、遠隔転移がある場合では放射性ヨード、¹³¹I 療法が唯一の治療である。

当院では1975年より1990年まで、123例に施行した。内訳は、肺転移30、骨22、脳3、リンパ節転移40、浸潤13、補助療法として13例である。

その抗腫瘍効果を腫瘍測定可能症27例で検討すると、CR5, PR8, NC14, 奏効率48.1%であった。転移別では、肺転移の奏効率は13例中9例、69.2%と良いのに比し、骨転移は13例中3例、23.1%と悪かった。また、腫瘍の大きさ別の奏効率をみると、1個の腫瘍が4cm以上のものは15例中2例、13.7%と悪いのに比し、4cm未満は12例中11例、91.7%と良好であった。このことは、¹³¹I が骨転移に効かず肺転移に効果があるのではなく、骨転移が発見しにくいことを意味していると思われる。¹³¹I 投与後の生存率でも、腫瘍径4cm以上の症例の5年生存率は29.8%で、4cm未満は100%と、はっきりした差があった。

図4は¹³¹I 投与後の転移別生存率曲線である。根治手術不能のリンパ節転移例、浸潤例の5年生存率は、それぞれ、81.3%、66.7%と比較的良好なのに比し、骨転移は57.0%、肺転移は53.6%と、遠隔転移例は予後不良である。

遠隔転移症例の既往を調べると、既往のはっきりして

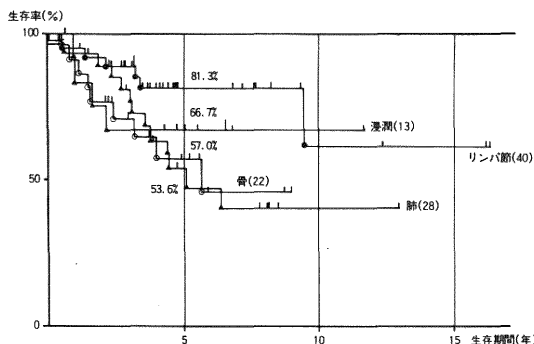


図4 I-¹³¹I投与後の転移別生存率曲線
(県立がんセンター新潟病院1975~1990)

いる42例中22例、52.4%に、過去に何らかの甲状腺手術が施行されていた。手術の既往のある22例の、最初の手術から転移発見までの期間をみると、11例と半数が5年以上であった。

この22例の、初回手術切除標本を集め、組織所見を検討した⁷⁾、腺腫として処理されていた8例を含め、22例全例、甲状腺分化癌であった。その組織型は、22例中、分化癌で頻度の低い濾胞癌が12例(54.5%)と圧倒的に多く、更に、乳頭癌10例中、濾胞癌との混合型が8例あり、純粋な乳頭癌は僅か2例(9.1%)にすぎなかった。これらの多くは、細胞自体は癌とは思えない程、高分化なものであった。濾胞癌の決め手である被膜浸潤、血管侵襲についてみると、22例中、被膜形成がみられたものは19例あり、この19例中17例(89.5%)に被膜浸潤がみられた。血管侵襲は21例中13例(61.9%)あり、その多くは著明であった。

以上、甲状腺癌遠隔転移は濾胞癌に多く、唯一の治療である¹³¹Iも、腫瘍の大きいものは無効である⁸⁾⁹⁾。従って、濾胞癌術後の患者は転移の早期発見のため、厳重な追跡が大切である。また、甲状腺分化癌でも、遠隔転移しやすい濾胞癌、予後の悪い低分化癌は、甲状腺全摘後、補助療法として¹³¹I投与も必要な場合がある。

5. 未分化癌

当院での未分化癌26例のMST(50%生存期間)は3.1カ月、1年生存率は16.0%で、5年まで到達した症例はない。一般に、未分化癌はすべての治療に反応せず、1年以上生存せしめることは不可能とされている¹⁰⁾。

この未分化癌は分化癌と混在していることが多く、我々の検討した¹¹⁾15例の未分化癌の中で、9例(60%)に分化癌の合併をみ、うち4例は十数年前から甲状腺腫を

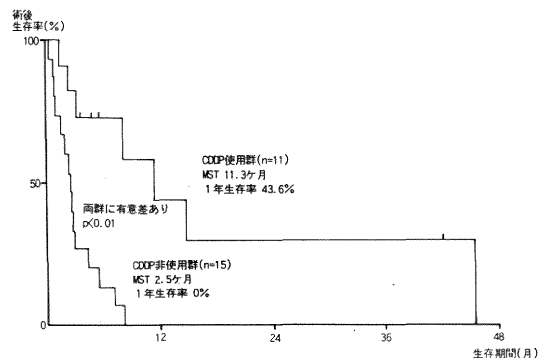


図5 甲状腺未分化癌の生存率曲線
(県立がんセンター新潟病院1991)

自覚していた。このことから、未分化癌の多くは、分化癌から化成であることが強く示唆された。

この様に絶望的な癌も、近年、CDDP（シスプラチン）の登場により希望がでてきた。我々は1983年以来、11例の未分化癌にCDDPを使用した。投与方法は、主にEAP療法（CDDP 80 mg/m², ADM 30 mg/m², Etoposide 60 mg/m²×5）で、3～4週の間隔で施行した。その抗腫瘍効果はCR3, PR5, NC3で、奏効率は72.7%と、驚異的な数字であった。延命効果をみるため、CDDP使用以前の未分化癌15例と、使用例11例の術後生存率曲線を比較した（図5）。CDDP非使用群のMSTは2.5カ月、1年生存率0%であるのに比し、使用群のMSTは11.3カ月、1年生存率43.6%と、有意に（ $p < 0.01$ ）延命効果があり、CRの2例は4年たった現在、完全寛解を続けている。奏効した症例の多くは、PS2以下の全身状態のよく、EAP3クール以上投与できた患者であった。

6. 甲状腺分化癌の経過

甲状腺分化癌、低分化癌、未分化癌について述べたが、それらの事実を総合し、甲状腺癌の経過を推定してみた（図6）。分化癌の多くは10～20歳代に発症し、発育が緩徐なため30歳以降に腫瘤を自覚する。ほとんど無症状で大きさも変わらないため、医療機関への受診は40歳をすぎたからと思われる。この時点で根治手術をうければ治癒するが、放置したり、姑息的手術を施行された場合、45～50歳以降、遠隔転移をきたしたり、隣接臓器の浸潤がはじまる。低分化癌に変われば、比較的ラッシュに進行する。遠隔転移をきたしても早期ならば、¹³¹I療法で治癒する。局所浸潤も拡大手術で切り切れれば治癒する。しかし、これらが不可能の場合は他に治療手段がない。その場合、進行が遅い癌だけに、逆に悲惨である。死因の多くは、長期間続く苦痛のための自殺、大出血、窒息である。高齢になると、未分化癌に化成し、全身播種で

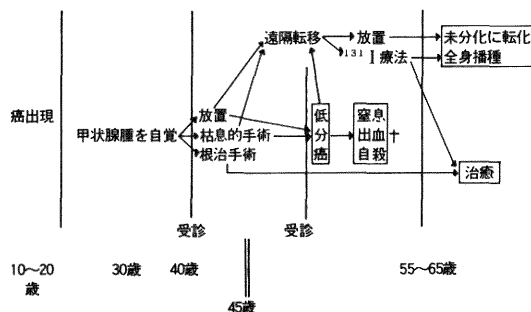


図6 甲状腺分化癌の経過

急速に死亡する。これが推定される甲状腺癌の経過である。

分化癌が本来の癌の性格を帯びるのは、恐らく45～50歳を過ぎてからであり、現に、UICCのStage分類¹²⁾も45歳を区切りにしている。

甲状腺分化癌は、発症してから手遅れになるまで数十年を要するため、その間、適切な手術をするチャンスはいくらでもある。近年、乳癌検診と合わせ、甲状腺癌検診を行っている所が多くなった。甲状腺癌発見頻度は乳癌以上とも言われている。

7. 診断

甲状腺癌の診断は、穿刺吸引細胞診（ABC）の出現により飛躍的に進歩した。特に、甲状腺癌の大半を占める乳頭癌に於いては、診断法として確立した観がある。しかし、このABCも盲点があり、その問題点を検討した¹³⁾。

最近2年の手術で確認した悪性69例、良性74例、計143例で、触診、超音波、軟線撮影、シンチグラム、穿刺吸引細胞診（ABC）の診断能を検討した。診断法別に、術前診断の感度（sensitivity）、特異性（specificity）、正診率（accuracy）をみると、正診率が一番高いのはABCで83.3%で、このABCは特異性も97.1%と圧倒的に高かった。一方、感度が一番高いのは、シンチグラムで82.0%であった。

次に、特異性の高いABCと感度の高いシンチグラムについて組織型別診断能を検討した。ABCの診断能の組織型別内訳を表1に示す。未分化癌、悪性リンパ腫の感度は100%で、乳頭癌は74.4%と高率であった。しかし、濾胞癌の感度は5例中1例、20%、乳頭濾胞癌混合型は5例中1例、20%と、いずれも低率であった。特異性は高く、偽陽性は僅か2例で、いずれも異型腺腫であった。偽陰性の多くは腺腫の小さいものであった。

シンチグラムの組織型別診断能を表2に示す。感度は未分化癌、悪性リンパ腫、いずれも100%で、乳頭癌も81.4%と高かった。また、ABCで感度の悪かった濾胞癌、乳頭濾胞癌混合型は83.3%、60.0%と比較的高率であった。しかし、特異性は悪く、67.6%であった。シンチで偽陰性の大半は、腫瘤の小さいものであった。一方、偽陽性は23例と多く、その内訳は、腫瘤の大きいもの11例、次いで、oxyphylic cell adenoma 5例、trabecular adenoma 2例、atypical adenoma 2例とつづき、異型性のつよい腺腫は偽陽性となった。

遠隔転移しやすい濾胞癌はABCでは診断不可能で、シンチに頼らざるをえない。しかし、このシンチも、濾

表 1 穿刺吸引細胞診 (ABC) による甲状腺癌の診断能

(悪性)	悪性 (Ⅳ, Ⅴ)	良性 (Ⅰ Ⅱ Ⅲ)	計	感度
乳頭癌	32	11	43	74.4%
乳頭+濾胞癌	1	4	5	20.0%
濾胞癌	1	4	5	20.0%
髄様癌	0	1	1	0%
未分化癌	4	0	4	100%
悪性リンパ腫	4	0	4	100%
	42	20	62	67.7%
(良性)				特異性
濾胞腺腫	2	61	63	96.8%
腺腫様甲状腺腫	0	7	7	100%
	2	68	70	97.1%

★乳頭癌の偽陰性11例の内訳
 1.5 cm 未満の小腫瘍 5 例
 橋本病の合併 4 例
 嚢腫形式 1 例
 不明 1 例

★偽陽性の腺腫の2例は、いずれも異型腺腫

表 2 シンチグラム (^{99m}Tc , ^{201}Tl , ^{67}Ga) による甲状腺癌の診断能

(悪性)	悪性	良性	計	感度
乳頭癌	35	8	43	81.4%
乳頭+濾胞癌	3	2	5	60.0%
濾胞癌	5	1	6	83.3%
髄様癌	0	1	1	0%
未分化癌	2	0	2	100%
悪性リンパ腫	5	0	5	100%
	50	12	62	82.2%
(良性)				特異性
濾胞腺腫	22	41	63	65.1%
腺腫様甲状腺腫	1	7	8	87.5%
	23	48	71	67.6%

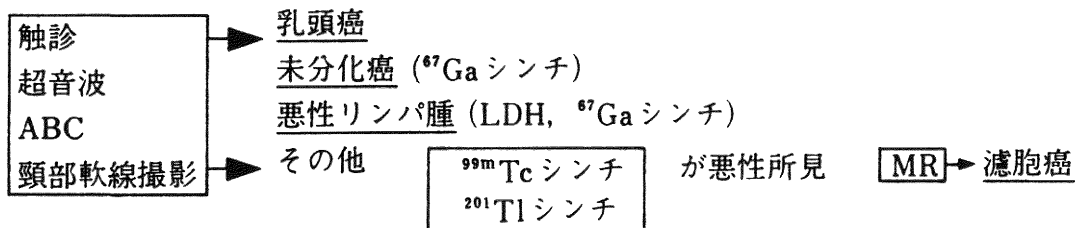
★偽陰性11例の内訳
 1.5 cm 未満の小腫瘍 8
 橋本病の合併 1
 濾胞癌 1
 石灰化著明 1

★偽良性23例の内訳
 oxyphylic adenoma 5 5 cm 以上 11
 trabecular adenoma 2 多発 1
 atypical adenoma 2 不明 2

胞癌と異型性のつよい腺腫との鑑別はできない。濾胞癌の決め手の一つは被膜浸潤である。最近、この被膜浸潤をよく描出できる検査法として MR が注目され、我々も良好な結果を得ている。

以上の結果を踏まえ、私の甲状腺癌診断の進め方を図

7 に示した。臨床経過の速い未分化癌、悪性リンパ腫は検査に手間取る余裕はない。これらは触診、臨床経過、ABC で100%診断可能である。しかし、小細胞型未分化癌と悪性リンパ腫の鑑別は、プローベで surface marker の検索が必要である。甲状腺癌の大半を占める乳頭



胸部レ線

採血

カルシトニンもしくはCEA→髄様癌

TSH

機能性腺腫のチェック

サイログロブリン

遠隔転移のチェック

抗甲状腺抗体

橋本病のチェック

Ca

副甲状腺腫瘍のチェック

図 7 甲状腺癌の診断の進め方

表 3 悪性甲状腺腫の臨床的特徴

組織型	頻度	好発年齢	発育速度	頸部腫瘍	転移形式	予 後	治 療
乳 頭 癌	68%	あらゆる年齢層	非常に緩徐	硬 い	リンパ行性	一般に良い	手 術
濾 胞 癌	19%	あらゆる年齢層	非常に緩徐	軟らかいものもある	血行性	遠隔転移例は悪い	手術, I-131
未 分 化 癌	8%	高 齢 者	非常に速い	硬 い	いずれも	最 悪	CDDP
悪性リンパ腫	4%	高 齢 者	非常に速い	中 間	リンパ行性	早期は良い	照射, 化学療法
髄 様 癌	1%	症例が少なく, 傾向がわからないが, MEN のことがある. カルシトニン, CEA 高値.					手 術

癌は、触診、ABC ではほぼ診断可能である。しかし、腫瘤の小さいもの、甲状腺の裏面にあるもの、嚢腫形成しているものは見落としする恐れがあり、超音波、軟線撮影を追加する必要がある。

一番の問題は濾胞癌であり、ABC を含め、これらの検査では充実性の腺腫との鑑別は不可能である。そのスクリーニングとして、シンチグラムは欠かせない。これで濾胞癌と異型のつよい腺腫を拾いだし、決め手に被膜浸潤をみるため MR が必要である。

結節性甲状腺腫の採血について述べる。甲状腺髄様癌は一回の採血で診断できる癌である。C細胞から出る髄様癌では、早期からカルシトニン、CEA が上昇する。非典型例は組織診断の難しいことがある。一応、チェックすべき項目と思う。機能性腺腫のチェックに高感度 TSH 1 本で十分である。血中サイログロブリンは良悪の鑑別にはならないが、腫瘤が小さいのに異常高値であっ

た場合、遠隔転移した分化癌の可能性がでてくる¹⁴⁾。橋本病も、時に紛らわしい結節を伴うため、抗甲状腺抗体の測定も必要である。また、頸部腫瘤が副甲状腺でない証明として、Ca の測定も加えたい。

8. 悪性甲状腺腫の組織型別特徴 (表 3)

高頻度にある乳頭癌は、一般に硬く、リンパ節転移をきたしやすく、診断を比較的容易であり、治療は手術が主である。一方、濾胞癌は、軟らかいものも多く、ABC でも診断が難しく、血行性転移をきたしやすい。転移症例の治療は ¹³¹I 療法が唯一の治療である。未分化癌は高齢者に多く、進行は速く、予後不良であるが、CDDP が奏効することがある。悪性リンパ腫は、橋本病から発生すると考えられており、高齢者に多く、進行は速いが、早期に診断できれば化学療法、照射で治癒する。髄様癌は、早期から血中カルシトニン、CEA が上昇し、治療は手術しかなく、転移した場合は治療手段がない。また、

多内分泌腺腫症 (MEA) であることがあり、そのチェックが必要である。

参 考 文 献

- 1) 筒井一哉, 佐藤幸示: 悪性甲状腺腫の臨床像. 新潟県医師会報, **370**: 3~14, 1981.
- 2) 丸地信弘: 甲状腺に関する疫学的研究 (第3報). 信州医誌, **16**: 243~254, 1967.
- 3) 筒井一哉, 佐野宗明, 鈴木正武, 角田 弘, 赤井貞彦: 甲状腺癌 ^{131}I 療法. 新潟県立医学会誌, **36**: 18~33, 1988.
- 4) 坂本穆彦, 河西信勝, 小川信一郎: 甲状腺低分化癌—組織像と予後—. 癌の臨床, **26**: 131~135, 1980.
- 5) 筒井一哉, 佐藤幸示, 鈴木正武: 甲状腺低分化癌の検討—特に Stage I 症例の予後—. がんセンター新潟病院医誌, **27**: 9~13, 1988.
- 6) 矢川寛一: 甲状腺癌取扱い規約の組織学的分類の改訂について. 第22回甲状腺外科検討会抄録集: 120, 1989.
- 7) 筒井一哉, 鈴木正武, 角田 弘: 遠隔転移をきたした甲状腺分化癌の組織学的検討. 第21回甲状腺外科検討会抄録集: 92, 1988.
- 8) Nemec, J., Zamrazil, V., and Phokunkova, P.: Radioiodine treatment of pulmonary metastasis of differentiated thyroid cancer, Nucl. Med., **18**: 86~90, 1978.
- 9) 筒井一哉: 甲状腺癌の内科的治療. 新潟県医師会報, **475**: 2~12, 1989.
- 10) 的場直矢: 甲状腺の未分化癌. 外科 MOOK 27, 甲状腺. 上皮小体, 藤本吉秀編, 金原出版, 東京, p. 250~259.
- 11) 筒井一哉, 田島健三, 佐野宗明, 鈴木正武, 角田弘, 赤井貞彦: 甲状腺未分化癌15例および術後5年以内に死亡した分化癌17例の検討. 第18回甲状腺外科検討会抄録集: 37, 1985.
- 12) 甲状腺外科検討会編: 外科・病理甲状腺癌取扱い規約 (第3報): 18, 金原出版, 東京, 1988.
- 13) 筒井一哉: 甲状腺癌の診断をいかに進めるか—内科医の立場から—. ホルモンと臨床, **39**: 673~679, 1991.
- 14) 筒井一哉, 村木秀樹, 佐藤幸示: 高濃度領域を用いた甲状腺癌患者の血中サイログロブリン測定 of 臨床的意義. RADIOISOTOPES, **35**: 329~332, 1986.

伊藤 ありがとうございます。筒井先生は甲状腺の癌の頻度, それから予後, 分化癌と未分化癌に分けての予後, それから性差, 年齢についてお話し下さりまして, 分化癌の中にも最近, 病理学的に分化度の低い癌, 低分化癌というものがあるって, それが非常に予後が悪いということをお話し下さいました。それから治療について, 転移に対して ^{131}I の治療があるわけですが, その治療の有効性と限界ということで, 大きくなったものには効かないということで, どうしても転移したものを早く見つけて治療すべきだ, ということをお話し下さったと思います。それから, 未分化癌の6割ぐらいが分化癌の transformation から起っているのではないかとということで, 分化癌をあまり放置しておくことが今現在でも予後の悪い未分化癌 (助けられない状態) に追い込む可能性がある, ということをお話し下さったと思います。それから最近, 未分化癌でも「シスプラチン」をベースにした化学療法でかなり延命効果をもたらすことができるようになった。それから, 癌全体の運命というものについて筒井先生のお考えをお話し下さったと思います。それから最後に診断について, 依然として濾胞癌, 濾胞腺癌はかなりまだ難しい, ということをお話し下さったと思いますが, 何か御質問がありましたらお受けしたいと思いますが, ございませんでしょうか。いかがでしょうか。まだちょっと時間がございますので, それでは, 後程またまとめて質問をお受けしたいと思います, それでは癌の, 筒井先生がお話し下さいました aspiration biopsy の細胞診について, 次にお話ししていただきたいと思います。それでは中検病理の江村先生, お願い致します。