

**FIGURE 1.** Magnetic resonance images of a patient with of esthesioneuroblastoma (A,B) before treatment and (C,D) after treatment. The patient had cranial invasion and received two cycles of combination chemotherapy, which consisted of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine with continuous-infusion cisplatin and etoposide; radiotherapy; and peripheral blood stem cell transplantation.

In other reports, neoadjuvant chemotherapy was used to treat adult esthesioneuroblastoma. Regimens consisted of two or more cycles of a combination of chemotherapies, such as CADO or the CVP regimen. In these studies, the response rates were very low.<sup>3</sup>

We considered combining two regimens, administered concurrently, to improve the prognosis of adult and adolescent patients with esthesioneuroblastoma. Each dose was reduced to 80% of the European study group regimen because of the high intensity of the dose. Severe side effects did not occur in this first patient. Moreover, irradiation followed by PBSCT led to CR. In this patient, before PBSCT, MRI detected a small lesion in the nasal cavity. When a transnasal operation was performed, surgeons discovered that the tumor had disappeared. We decided to use this combination chemotherapy as the investigative regimen for advanced esthesioneuroblastoma in our department.

In the older patients, severe adverse effects were observed. The total dose of CDDP was very high, and almost all patients had imbalanced electrolytes in-

duced by the influence of CDDP on renal proximal tubules. It was necessary to take care of the balance of sodium, potassium, and calcium. In particular, hyponatremia often was observed. Elevated serum creatinine levels were not as remarkable as the adverse effect; however, almost 20% of creatinine clearance was decreased in patients who had severe renal dysfunction. Dose-modified chemotherapy combined with a 50% dose of CDDP was administered safely to the older patients. In the male patient age 66 years who received dose-modified chemotherapy, hyponatremia appeared in the first cycle of chemotherapy. He had water intoxication during the first cycle of treatment; however, in the second cycle, adequate water replacement protected him from severe adverse effects.

In this treatment regimen, one factor influencing hyponatremia is SIADH. The male patient age 43 years who had associated hyponatremia and subileus induced by VCR had elevated serum levels of antidiuretic hormone (ADH). It was possible that SIADH was induced by VCR, CDDP, and intracranial invasion of

**TABLE 3**  
**Adverse Effects of Two Cycles of Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine Administered in Combination with Continuous-Infusion Cisplatin and Etoposide**

Patient no.	Abnormal electrolyte levels				Diarrhea Grade > 3	Hemotoxicity Grade 4	Fever Grade > 3	Other
	Na <sup>+</sup> (mEq/L) <sup>a</sup>	K <sup>+</sup> (mEq/L) <sup>b</sup>	Ca <sup>2+</sup> (mg/dL) <sup>c</sup>	Cr <sup>3+</sup> (mg/mL) <sup>d</sup>				
1								
Course 1	-	-	-	-	-	+	+	-
Course 2	-	-	-	-	-	+	+	-
2								
Course 1	126	-	6.4	2.00	+	+	+	Metabolic alkalosis
Course 2	-	-	-	1.39	+	+	-	-
3								
Course 1	112	-	-	1.45	+	+	-	DOC, tetany
Course 2	-	-	-	1.00	-	+	-	-
4								
Course 1	-	-	-	-	+	+	-	-
Course 2	128	-	-	1.13	+	+	-	-
5								
Course 1	127	-	-	-	-	+	-	-
6								
Course 1	127	-	-	1.05	+	+	+	Metabolic alkalosis
Course 2	-	2.3	6.9	-	+	+	-	-
7								
Course 1	-	-	-	-	-	+	-	-
Course 2	-	-	-	-	-	+	-	-
8								
Course 1	117	-	-	1.3	-	+	+	SIADH, ileus
Course 2	121	-	-	-	-	+	-	-
9								
Course 1	-	2.8	-	-	-	+	+	-
10								
Course 1	118	-	-	-	-	+	-	Water toxicity
Course 2	-	-	-	-	-	+	-	-
11								
Course 1	124	2.4	-	-	+	+	+	-
Course 2	127	2.7	-	-	-	+	-	-
12								
Course 1	-	-	-	-	-	+	-	-
Course 2	-	-	-	-	-	+	-	-

mEq; milliequivalents; DOC: disturbance of consciousness; SIADH: syndrome of inappropriate dilutional hyponatremia.

<sup>a</sup> Na<sup>+</sup> levels < 130.0 milliequivalents per liter are reported.

<sup>b</sup> K<sup>+</sup> levels < 3.0 milliequivalents per liter are reported.

<sup>c</sup> Ca<sup>2+</sup> levels < 8.0 mg/dL are reported.

<sup>d</sup> Cr<sup>3+</sup> levels > 1.0 mg/mL are reported.

the tumor. After treatment, serum levels of ADH were improved. The possibility of SIADH in patients with cranial invasion must be considered. Another cause of electrolyte imbalances is diarrhea induced by mucosal damage of VP-16. Grade 2-3 diarrhea was observed in 5 patients. With this regimen, the control of electrolyte levels is critical in preventing adverse side effects.

From these studies, we determined the dose settings for the regimen, as shown in Table 4. The first section in Table 4 is adjusted for patients age < 35

years, and the second section in Table 4 is adjusted for patients age > 35 years.

Four patients did not respond to chemotherapy. In most of these patients, the interval from onset to diagnosis had been > 6 months. It is possible that slowly progressive esthesioneuroblastoma has less chemosensitivity compared with rapidly progressing tumors.

We found that the CADO-CVP regimen was be very suitable for esthesioneuroblastoma, and dose in-

**TABLE 4**  
Dose adjustments for Cyclophosphamide, Doxorubicin, and Vincristine Administered in Combination with Continuous-Infusion Cisplatin and Etoposide for the Treatment of Esthesioneuroblastoma

Regimen	Day				
	1	2	3	4	5
Patients age < 30 yrs					
Cyclophosphamide 240 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓
Doxorubicin 48 mg/m <sup>2</sup>					↓
Vincristine 1.2 mg/m <sup>2</sup>	↓				↓
Cisplatin 32 mg/m <sup>2a</sup>	↓	↓	↓	↓	↓
Etoposide 80 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓
Patients age > 35 yrs					
Cyclophosphamide 210 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓
Doxorubicin 42 mg/m <sup>2</sup>					↓
Vincristine 1.05 mg/m <sup>2</sup>	↓				↓
Cisplatin 20 mg/m <sup>2a</sup>	↓	↓	↓	↓	↓
Etoposide 70 mg/m <sup>2</sup>	↓	↓	↓	↓	↓

Arrows: administration positive.

<sup>a</sup>Continuous infusion.

tensity was necessary to improve prognosis. Some less toxic regimens have been reported. With those regimens, six or more cycles are needed, and few patients achieve a CR with only chemotherapy and radiotherapy. Our combination chemotherapy with PBSCT produced a high rate of CR for patients without surgical therapy. Furthermore, the duration of chemotherapy could be shortened.

Autologous bone marrow transplantation has been used for salvage therapy in patients with esthesioneuroblastoma.<sup>19,25,26</sup> It is possible to collect peripheral blood stem cells after chemotherapy with G-CSF, and the risks for patients are less compared with the risks associated with collecting from bone marrow. Klaassen et al. reported that, in high-risk patients with pediatric neuroblastoma, patients who underwent PBSCT fared significantly better compared both with a bone marrow transplantation-alone group and with a chemotherapy-alone groups.<sup>27</sup> In our patients, patients who underwent PBSCT nearly had achieved a CR with chemotherapy and radiotherapy. Thus, it was very difficult to conclude that PBSCT contributed to the prolongation of disease-free survival.

If adequate doses are chosen and the electrolyte balances are managed carefully, then this therapy may be performed safely. The combination of chemotherapy and radiotherapy prevents surgically caused cosmetic damage and reduces the risk of recurrence.

Lengthier observation will be required before it can be determined whether this treatment procedure results in a longer prognosis compared with that reported previously. The longest disease-free interval we

have observed to date is 3 years. Next, we will be investigating at high-dose chemotherapy and PBSCT.

**REFERENCES**

- Bernard JL, Bernard-Couteret E, Coste D, et al. Childhood cancer incidence in the south-east of France. A report of the Provence-Alpes-Cote d'Azur and Corsica Regions Pediatric Cancer Registry, 1984-1991. *Eur J Cancer.* 1993;29A:2284-2291.
- Kumar M, Fallon RJ, Hill JS, Davis MM. Esthesioneuroblastoma in children. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24:482-487.
- Chao KS, Kaplan C, Simpson JR, et al. Esthesioneuroblastoma: the impact of treatment modality. *Head Neck.* 2001;23:749-757.
- Elkon D, Hightower SI, Lim ML, et al. Esthesioneuroblastoma. *Cancer.* 1979;44:1087-1094.
- Spaulding CA, Kranyak MS, Constable WC, Stewart FM. Esthesioneuroblastoma: a comparison of two treatment eras. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1988;15:581-590.
- Lund VJ, Howard D, Wei W, Spittle M. Olfactory neuroblastoma: past, present, and future? *Laryngoscope.* 2003;113:502-507.
- Bradley PJ, Jones NS, Robertson I. Diagnosis and management of esthesioneuroblastoma. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;11:112-118.
- Theilgaard SA, Buchwald C, Ingeholm P, et al. Esthesioneuroblastoma: a Danish demographic study of 40 patients registered between 1978 and 2000. *Acta Otolaryngol.* 2003;123:433-439.
- Dulguerov P, Allal AS, Calcaterra TC. Esthesioneuroblastoma: a meta-analysis and review. *Lancet Oncol.* 2001;2:683-690.
- Jekunen AP, Kairemo KJ, Lehtonen HP, Kajanti MJ. Treatment of olfactory neuroblastoma. A report of 11 cases. *Am J Clin Oncol.* 1996;19:375-378.
- Eich HT, Staar S, Micke O, et al. Radiotherapy of esthesioneuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;49:155-160.
- Gruber G, Laedrach K, Baumert B, et al. Esthesioneuroblastoma: irradiation alone and surgery alone are not enough. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002;54:486-491.
- Hwang SK, Paek SH, Kim DG, et al. Olfactory neuroblastomas: survival rate and prognostic factor. *J Neurooncol.* 2002;59:217-226.
- Resto VA, Eisele DW, Forastiere A, et al. Esthesioneuroblastoma: the Johns Hopkins experience. *Head Neck.* 2000;22:550-558.
- Argiris A, Dutra J, Tseke P, Haines K. Esthesioneuroblastoma: the Northwestern University experience. *Laryngoscope.* 2003;113:155-160.
- Chamberlain MC. Treatment of intracranial metastatic esthesioneuroblastoma. *Cancer.* 2002;95:243-248.
- McElroy EA Jr., Buckner JC, Lewis JE. Chemotherapy for advanced esthesioneuroblastoma: the Mayo Clinic experience. *Neurosurgery.* 1998;42:1023-1027; discussion, 1027-1028.
- Polin RS, Sheehan JP, Chenelle AG, et al. The role of preoperative adjuvant treatment in the management of esthesioneuroblastoma: the University of Virginia experience. *Neurosurgery.* 1998;42:1029-1037.
- Nguyen QA, Villablanca JG, Siegel SE, Crockett DM. Esthesioneuroblastoma in the pediatric age-group: the role of chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1996;37:45-52.

20. Eich HT, Hero B, Staar S, et al. Multimodality therapy including radiotherapy and chemotherapy improves event-free survival in Stage C esthesioneuroblastoma. *Strahlenther Onkol.* 2003;179:233-240.
21. Fitzek MM, Thornton AF, Varvares M, et al. Neuroendocrine tumors of the sinonasal tract. Results of a prospective study incorporating chemotherapy, surgery, and combined proton-photon radiotherapy. *Cancer.* 2002;94:2623-2634.
22. Kadish S, Goodman M, Wang CC. Olfactory neuroblastoma. A clinical analysis of 17 cases. *Cancer.* 1976;37:1571-1576.
23. Sheehan JM, Sheehan JP, Jane JA Sr., Polin RS. Chemotherapy for esthesioneuroblastomas. *Neurosurg Clin North Am.* 2000;11:693-701.
24. Coze C, Hartmann O, Michon J, et al. NB87 induction protocol for Stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol.* 1997;15:3433-3440.
25. Wade PM Jr., Smith RE, Johns ME. Response of esthesioneuroblastoma to chemotherapy. Report of five cases and review of the literature. *Cancer.* 1984;53:1036-1041.
26. Eden BV, Debo RF, Larner JM, et al. Esthesioneuroblastoma. Long-term outcome and patterns of failure—the University of Virginia experience. *Cancer.* 1994;73:2556-2562.
27. Klaassen RJ, Trebo MM, Koplewitz BZ, et al. High-risk neuroblastoma in Ontario: a report of experience from 1989 to 1995. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25:8-13.

## 咽頭後リンパ節に転移を来した 甲状腺乳頭癌の検討

三浦 弘規 杉谷 巖 藤本 吉秀 川端 一嘉  
鎌田 信悦 柳澤 昭夫\*

### *Papillary thyroid carcinoma with retropharyngeal lymph node metastasis: Report of 6 cases*

Kouki MIURA, Iwao SUGITANI, Yoshihide FUJIMOTO, Kazuyoshi KAWABATA, Shin-etsu KAMATA and Akio YANAGISAWA\* from the Division of Head and Neck, and the Department of Pathology\*, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

Although papillary thyroid carcinoma (PTC) often shows widely spread cervical lymph node metastases, the retropharyngeal lymph node (RPN) is involved only rarely. We describe six patients with PTC who underwent resection of RPN metastases at our institution. The resection was carried out as part of the primary surgery in four patients, and as a second operation in the other two. On admission, four of the patients had no symptoms such as RPN swelling, and the other two complained of dysphagia. The RPN lesions were found by intraoral inspection and palpation in two of the patients. Computed tomography revealed RPN metastasis in all patients. In all cases, the primary tumor was located in the superior pole of the ipsilateral thyroid lobe, and metastatic lesions were found in the superior jugular chain nodes. In four patients who belonged to the low-risk group, complete dissection of the RPN lesions was carried out by a cervical approach, and postoperative follow-up studies revealed no recurrence.

**Key words:** 咽頭後リンパ節, 甲状腺乳頭癌, 副咽頭郭清術

#### はじめに

咽頭後リンパ節 (retropharyngeal lymph node; RPN) は、咽頭収縮筋膜と椎前筋膜の間で、頸動脈鞘の内側の咽頭後間隙に存在し、その前外方は深頸筋膜深葉を境にして副咽頭間隙と接している。その高さは後方では第1～2頸椎、前方は中咽頭上部にあたる。RPNには上・

中・下咽頭癌などの頭頸部扁平上皮癌が転移を生ずることがあり、注目されている。

一方、甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma; PTC) のリンパ節転移率はきわめて高いが、RPNへの転移の報告は少ない。しかし、RPNの腫大は診断が容易でない上、頭頸部の疼痛、硬直や嚥下困難などを来し、患者のQOLを著しく損なう。

当科にて手術を行ったPTC症例のうち、6例にRPN転移を認めた。その診断と治療につき報告する。

#### I. 対象症例

1983年から2002年までの間に、RPN転移に対し摘除

**Reprint requests:** Kouki MIURA, M. D., Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital, 1-37-1 Kami-Ikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170-8455, Japan

三浦弘規: 〒170-8455 東京都豊島区上池袋1-37-1 癌研究会附属病院頭頸科

表1. 自覚症状と咽頭後リンパ節(RPN)腫大発見の契機

症例	年齢*	性別	主訴・自覚症状	RPN腫大発見の契機
初取扱い例				
1.	35	女	左上内深頸リンパ節腫大(径3cm)	頸部CT
2.	77	女	頸部痛 嚔声 嚥下困難 舌下神経麻痺	口腔内視触診
3.	70	男	左後頸部リンパ節腫大(径2cm)	頸部CT
4.	73	女	甲状腺左葉腫大(径5cm)	頸部CT
再発治療例				
5.	72	女	なし	口腔内視触診
6.	67	女	嚥下困難	頸部CT

\*: RPN手術時



図1. CT所見—症例5のRPN

男性1例であり、RPN摘除時の年齢は、35~77歳(平均65.7歳)で、6例中4例は70歳以上であった。

## II. 成績

### 1) 自覚症状と発見の契機(表1)

初取扱い例4例中2例は頸部リンパ節腫大、1例は結節性甲状腺腫を主訴とした。他の1例が、RPN腫大によると思われる頸部痛、嚔声、嚥下困難を主訴として受診した。再発治療例では、2例中1例がRPN腫大によると思われる嚥下困難を訴えた。

RPN腫大の発見の契機となったのは、RPNによると思われる症状のあった初取扱い例1例と、無症状の再発治療例1例で、口腔内の視・触診によるものであった。他の4例では、頸部CTでRPNの腫大が指摘された(図1)。

### 2) 術前診断(表2)

全例で術前に頸部CTを施行し、RPNの腫大を確認し

を行ったのは、PTC初取扱い例493例中4例(0.8%)、再発手術例(他院にて初回手術を行った経治療例を含む)143例中2例(1.4%)の計6例であった。内訳は女性5例、

表2. 甲状腺乳頭癌原発巣と咽頭後リンパ節の性状と術前診断

症例	原発巣				RPN		
	占居部位	最大径(mm)	Ex	術前診断	左右	最大径(mm)	術前診断
初取扱い例							
1.	右上	16	0	PTC	右	24	PTC転移
2.	左上中下	23	1**	PTC	左	33	咽頭後腫瘍*
3.	左上	15	0	Ad-G	左	21	原発不明癌転移
4.	左上中	50	1***	PTC	左	22	PTC転移
再発治療例							
5.	右上中	45	0	PTC	右	25	PTC転移
6.	不明	不明	不明	不明	右/左	24/10	PTC転移*

PTC: 甲状腺乳頭癌, Ex: 被膜外浸潤, Ad-G: 腺腫様甲状腺腫

\*: 口腔内よりABC施行, \*\*: 下咽頭収縮筋 食道筋層, \*\*\*: 下咽頭収縮筋 反回神経 食道筋層

表3. 手術術式

症例	手術回	甲状腺切除		頸部郭清	咽頭後郭清
初取扱い例					
1.	初回	甲状腺全摘	I II III IV	右 Va, b VI	右
2.	初回	左葉切除	I II III IV		左
	再発	—		左 Va, b	—
3.	初回	左葉切除	I II III IV	左 Va, b VI VII VIII IX	左
4.	初回	左葉切除	I II III IV	左 Va, b VI VII	左
再発治療例					
5.	初回	右葉切除	I II III IV		—
	再発	—	I II III IV	右 Va 両 Vb VI VII	—
	再々発	—	I II III IV	右 Va, b	右
6.	～再発	左葉切除	I II III IV		—
	再々発	残存甲状腺全摘	I II III IV	両 Va, b VI VII	—
	再々々発	—		右 Va, b	右(左放置)

た。RPNの口腔内からの穿刺吸引細胞診(ABC)は2例に施行し、再発治療例の1例ではPTCの転移と診断がされた。しかし、初取扱い例の1例ではPTC転移と診断されず、咽頭後腫瘍とPTCの合併との診断で手術に臨み、術中迅速病理診断によりRPNはPTCの転移と診断された。初取扱い例の別の1例では、頸部超音波検査(US)にて指摘された甲状腺左葉上部の嚢胞性腫瘍(術後病理組織診断でPTCと判明)を腺腫様甲状腺腫と診断したため、RPNについては原発不明癌の転移として手術に臨み、RPNの術中迅速病理診断にてPTCの転移との診断を得た。その他の3例では臨床的にRPNはPTCの転移であると診断のうえ、手術を施行した。

### 3) 甲状腺乳頭癌原発巣の性状(表2)

今回の6例中、原発巣に関する正確な情報が得られたのは5例であった。腫瘍最大径は15～50mmで、甲状腺外への明らかな浸潤(Ex2)を認めたものはなく、隣接臓器への癒着(Ex1)を認めたものが2例あった。また、腫瘍の占居部位は5例全例で甲状腺葉の上極を含んでおり、RPN転移はすべて甲状腺乳頭癌原発巣と同側に生じていた。ただし、原発巣に関する情報が不十分な再発治療例の1例では両側のRPN腫大を認めた。

### 4) 手術術式(表3)

甲状腺に対しては、初取扱い例4例中1例で腺内散布が明らかであったため甲状腺全摘を行ったが、残りの3例では腺葉切除を行った。

頸部リンパ節郭清は、中心領域(I, II, III, IV)に加え、臨床的に明らかなリンパ節転移の存在する範囲に

応じて側頸部郭清(V, VI, VIIなど)を行った。ただし、1例では、腫大したRPNのABCで本体不詳の咽頭後腫瘍と診断され、左内深頸領域に術前検査で明らかなリンパ節転移を認めなかったため、左内深頸リンパ節郭清を行わなかった。しかし、術後1年を経たずして同部(Vb)へのリンパ節再発を認め、該部の郭清を行った。

RPNに対しては、全例でcervical approach法により郭清を行った。すなわち、上頸部横切開にて顎下部よりアプローチし、舌下神経より頭側で外頸動脈を結紮切離した後、顎二腹筋後腹、茎状突起筋群を切離し、内頸動脈を外翻して副咽頭間隙からさらに咽頭後間隙を展開した(図2)。初取扱い例4例中3例と、再発治療例2例中1例でRPNの根治的摘除を行うことができた。残り2例では根治的摘除ができなかった。

### 5) 病理組織学的リンパ節転移の部位と個数(表4)

RPN転移を認めた6例全例において、同側の上下内深頸(V)領域にPTCの転移を認めた。

また6例中、中心領域(I, II, III, IV)においてリンパ節転移を認めなかった症例が1例あった。

### 6) 術後経過(表5)

RPN転移の根治的切除が可能であった4例には、術後1～9年の経過で局所再発を認めていない。嚥下機能を考慮し、対側RPNの切除をあえて行わなかった1例も経過は良好である。しかしRPNの最大径が3cmを超えた1例のみは、RPNの遺残部分が頭蓋底から小脳に浸潤し現在終末期を迎えている。

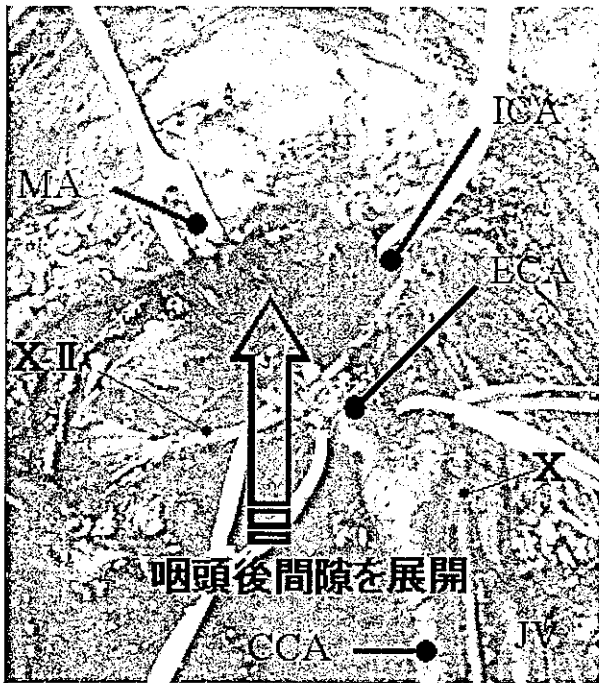


図2. 左咽頭後間隙へのアプローチ(矢印)—症例2

CCA: Common carotid artery, ICA: Internal carotid artery,  
 ECA: External carotid artery, JV: Jugular vein, MA: Mandibular angle  
 X: Vagus nerve, XII: Hypoglossal nerve

### Ⅲ. 考 察

咽頭後間隙の腫瘍は、良性の場合は無症状であることが多いが、増大すると上咽頭腔を充満し、閉塞症状である鼻閉、いびき、鼻声、耳菅狭窄などをおこす。き

わめて稀に中・下咽頭までおよぶと、通過障害による嚥下障害を生じることがあると報告されている<sup>1)</sup>。一方、外方への進展で、IX~XII脳神経を圧迫し、神経麻痺による誤嚥、声の変化などを生じることがありうる。しかし、これらの神経症状や頭部・頸部の疼痛、頸部硬直を来す例では通常悪性腫瘍が疑われる。

今回の6例中では、2例が嚥下困難の自覚症状を認めた。1例では頸部痛も自覚しており、嚥下困難は舌下神経麻痺によるものと考えられたが、占居性病変による通過障害も同時に生じていた可能性もある。嘔声については、反回神経麻痺を認めなかったことより、閉塞症状である鼻声であったと思われる。また、もう1例では明らかな脳神経麻痺は認められず、通過障害のための嚥下困難と考えられた。

咽頭後腫瘍の存在診断のためには、ファイバースコープで上~下咽頭まで局所の腫脹を観察し、咽頭側と頸部から双手診を行うとよいとされるが、診断の主体はCT、MRIなどの画像診断である。今回の症例では2例が口腔内からの視・触診で発見されたが、全例頸部CTでの確認を行った。頸動脈への浸潤が疑われるときは血管造影を行う場合もある。

術前組織診断には、口腔からの穿刺吸引細胞診(ABC)が簡便で有用とされるが<sup>2)</sup>、RPNの大きさや位置によっては困難な場合がある。

咽頭後間隙の前外方に位置する副咽頭間隙への手術的アプローチ法については、Somらが<sup>3)</sup>1)peroral, 2)cervical, 3)transparotid-cervical, 4)cervical-transpharyn-

表4. 病理組織学的リンパ節転移の部位と個数

症例	手術回	I	II	III	IV	Va	Vb	VI	VII	RPN
初取扱い例										
1.	初回	10				右2	4	0	0	右1
2.	初回	2				-	-	-	-	左1
	再発	-				左0	3	-	-	-
3.	初回	0				左1	1	左3	左5	左1
4.	初回	1				左0	1	左3	-	左1
再発治療例										
5.	初回	4				-	-	-	-	-
	再発	1				右1	0	右1	左1	0
	再々発	2				右0	1	-	-	右1
6.	~再発	+				-	-	-	-	-
	~再々発	+				両++	両+	-	-	-
	再々々発	-				右0	1	-	-	右1 左1

--: 郭清せず

0: 郭清したが病理組織学的リンパ節転移なし



表5. 術後経過

	癌研式甲状腺乳頭癌 癌死危険度分類*	RPN切除の根治性	RPN切除後年数	術後経過
初取扱い例				
1.	低危険度群	根治切除	7年	NED
2.	高危険度群	非根治切除(頭蓋底近く一部腫瘍残存)	5年	RPN頭蓋内浸潤
3.	低危険度群	根治切除	5年	NED
4.	低危険度群	根治切除	1年	NED
再発治療例				
5.	低危険度群	根治切除	9年	初回手術後17年で判明の肺転移 保病生存中
6.	不明	非根治切除(右切除, 左を残す)	4年	左RPN増大摘除予定 術前より肺転移 保病生存中

\*: 杉谷ら<sup>6)</sup> 初取扱い時に年齢50歳以上で、遠隔転移、または腺外浸潤、または径3cm以上のリンパ節転移を有するもの、年齢50歳未満で、遠隔転移を有するものを高危険度群とし、それ以外は低危険度群とする。NED: 無病生存

geal法の4通りにまとめている<sup>3)</sup>。副咽頭間隙を展開すると、さらに咽頭後間隙の操作も可能である。われわれの行っているのはcervical approach法にあたる。このアプローチでは咽頭後間隙の展開範囲はやや限られるが、最小の侵襲で摘出できる。状況に応じて耳下腺下極の切除、顔面神経の露出や下顎の一部(下顎角)の切除を行うことにより術野は広く展開し、大きな腫瘍の摘出も可能である。しかし、低侵襲のcervical approach法による手術操作でも舌咽神経、迷走神経の咽頭枝などの損傷や、舌下神経の一過性麻痺が起こることがあり、術後誤嚥を来す場合があるので、神経に対しての愛護的操作が重要である。両側RPN腫大を認めた再発例の1例では、占居性病変による嚥下困難の改善の目的で、右側の24mm大のRPNを摘除したが、左RPNはCT上1cm大と比較的小さく、両側の切除によって嚥下機能低下がかえって増強する怖れがあったためにあえて切除操作を加えず放置することにした。

Rouviereによると、RPNへの輸入リンパ管は、上咽頭の天蓋、咽頭扁桃、上・中咽頭後壁、耳管開口部周囲、軟口蓋、口蓋扁桃、口蓋弓、下咽頭後壁からのものがあるとされる<sup>4)</sup>。一方、RPNからは1~2本の輸出管が出て、ほとんどは外側に走行するという。これらは頸動脈鞘の後方を通り、内頸静脈の外側リンパ節に入るとされる。したがって、RPNには咽頭領域からの直接的な転移と、内頸静脈外側リンパ節からの逆行性の転移が生じる可能性がある。

甲状腺からRPNへの経路としては、今回RPN転移を認めたPTC6例のうち原発巣の部位が記録されている5例すべてで腫瘍が甲状腺側葉上極に位置していたこ

と、中心領域のリンパ節に転移を認めず側頸部(V, VI, VII)領域とRPNに転移を認めた症例が1例あったことから、甲状腺上極より上甲状腺動静脈に沿ったリンパ流がRPN転移形成の主経路と考えられた。

一方、Rouviereは甲状腺上極後壁からRPNへの直接のリンパ流の存在を示唆しており<sup>4)</sup>、Robbinsらも胎生期舌根から甲状腺が下降する際に何らかの迷入が起こり、甲状腺からRPNへ直接のリンパ流が形成される可能性を指摘している<sup>5)</sup>。今回の6例中1例で、初回手術時、気管前傍(II, III)とRPNにのみ転移が明らかで、側頸部(V, VI, VII)領域への転移は術前検査・術中所見から認めなかったため、甲状腺からRPNへの直接のリンパ流の存在を疑ったが、術後1年を経ずにVbへの転位が明らかとなった。甲状腺よりRPNへの直行性転移が、RPN摘出後に外側へ広がった可能性もあるが、初回手術時すでにVbに微小転移があり、そこから逆行性に生じたRPNへの転移を摘出した後で、Vb領域の微小転移巣が増大した可能性も大きい。

いずれにせよ、今回6例全例において経過中にVb領域の転移を認めたことより、多発性のリンパ節転移が特にVb領域に及ぶようなPTC症例では、RPNにも転移を生じる可能性を念頭におき、CTなどで検査する必要があると思われた。また、RPN転移が明らかな場合にはVb領域の予防的郭清も行うべきであると考えられた。なお、今回の6例全例でRPN転移は原発巣と同側に生じており、甲状腺からRPNに達するリンパ流は交差がなくlateralityをもっている可能性が示唆された。

当科におけるPTC癌死危険度分類によれば<sup>6)</sup>、年齢50歳以上で径3cm以上のリンパ節転移を有する症例は、高

危険度群に分類されるが、今回の6例中唯一経過不良の1例も、3cm以上のRPN転移を有していた。

進行が緩徐なPTCでは術後長期間を経ての再発が珍しくない。また、PTCでは原発巣よりも転移巣が大きく目立つ場合も多い。しかし、PTCのRPN転移は稀であるため、咽頭後間隙やその前外方の副咽頭間隙原発の腫瘍として、あるいは頭頸部領域の扁平上皮癌のRPN転移と誤って診断されることもあり得る。Ducciらは術後29年目、13年目にRPNに再発を認めたPTC症例を報告しているが<sup>7)</sup>、RPN腫大を認めたときに、甲状腺癌からの転移を鑑別診断の1つに含めることが肝要であろう。また、今回の再発治療例2例では、局所経過は良好であるが、肺に微小多発転移を認めている。このような経過の長い、再発を繰り返してきた症例では、肺転移のケアも重要になると考えられた。

#### 【文 献】

- 1) Jack W, Aland J : Retropharyngeal lipoma causing symptoms of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 114 : 628-630, 1996
- 2) Thomas G, Pandey M, Jayasree K, et al : Parapharyngeal metastasis from papillary microcarcinoma of the thyroid: Report of a case diagnosed by peroral fine needle aspiration. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40 : 229-231, 2002
- 3) Som PM, Biller HF, Lawson W : Tumors of the parapharyngeal space: preoperative evaluation, diagnosis and surgical approaches. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 90 : 3-15, 1981
- 4) Rouviere H : Anatomy of the human lymphatic system: a compendium translated from the original and rearranged for the use of students and practitioners by M. J. Tobias. Ann Arbor, Edwares Bros, 1938
- 5) Robbins KT, Woodson GE : Thyroid carcinoma presenting as a parapharyngeal mass. *Head Neck Surg*, 7 : 434-436, 1985
- 6) 杉谷巖, 鎌田信悦, 柳澤昭夫, 他 : 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 : 143-147, 2002
- 7) Ducci M, Bozza F, Pezzuto RW, et al : Papillary thyroid carcinoma metastatic to the parapharyngeal space. *J Exp Clin Cancer Res*, 20 : 439-441, 2001

---

(2003年12月8日受理)

## 甲状腺乳頭癌における遠隔転移 — 予後の予測と治療方針

癌研究会附属病院頭頸科  
癌研究所病理部

杉谷 巖 川端 一 嘉  
鎌田 信悦 柳澤 昭夫\*

### 論文要旨

遠隔転移 (M) は甲状腺乳頭癌 (PTC) において最大の予後不良因子であるが、PTC の M には長期間進行しない例も少なくなく、その予後予測は容易でない。当科における PTC 604 例 (1976~98 年、微小癌は除く) 中、初回治療時 M を認めたものは 32 例 (5.3%)、術後経過観察中に M を認めたものは 26 例 (4.3%) であった。全 M 症例 58 例中 28 例 (48.3%) が原病死していたが、うち 5 例は局所の原因による死亡であった。一方、7 例は治療により M が消失していた。5 年以上の経過観察で M が進行していない 24 例と M が急速に進行した 24 例を比較すると、前者には若年者、M が小さいもの、肺のみに遠隔転移したもの、原発巣の病理組織像が高分化成分主体のものが有意に多かった。M に対しては <sup>131</sup>I による内照射治療や切除手術を適宜行うが、特に進行の遅いことが予測される M 症例では、局所の制御も重要であると考えられた。

**Key words:** 甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma), 遠隔転移 (distant metastasis), 予後因子 (prognostic factor)

### はじめに

甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma, 以下 PTC とする) は、癌死する危険のほとんどない低危険度群とその可能性の高い高危険度群とに分けられることが知られている。当科における PTC の予後因子解析から導かれた独自の癌死危険度分類<sup>1)</sup>によれば、遠隔転移 (distant metastasis, 以下 M とする) を有する症例および年齢 50 歳以上の高齢者で明らかな甲状腺外浸潤または 3 cm 以上の巨大なリンパ節転移を認める症例が高危険度群、それ以外の症例が低危険度群に分類された。17.5% の症例が高危険度群に属し、そのうち 27.5% が癌死しており、疾患特異的 10 年生存率 (以下、10 生率とする) は 68.9% であった。一方、82.5% の症例は低危険度群に属し、癌死は 0.6% で 10 生率は 99.3% であった。

PTC の癌死危険度分類法には、Lahey Clinic の AMES 分類<sup>2)</sup>や Mayo Clinic の AGES 分類<sup>3)</sup>、MACIS 分類<sup>4)</sup>など、われわれのもの以外にも多くの分類があるが、そのすべてにおいて M は最も重要な予後不良因子として位置づけられている。しかし临床上、PTC の M のすべてが即致命的かという点、必ずしもそうではなく、長期間にわたってあまり進行しない M 症

例も少なくない。高危険度群に属する PTC では腺外浸潤や激しいリンパ節転移と同時に M を有する症例も多いが、これらの症例に対し、隣接臓器の合併切除などを含む積極的な局所治療を行う適応については議論がある<sup>5,6)</sup>。

本研究では M を来した PTC 症例につき、短期間に進行した症例と長期間進行しなかった症例の臨床的、病理組織学的特徴を明らかにすることにより、M 症例の予後予測と治療方針について検討した。

### 対象と方法

1976 年 1 月から 1998 年 12 月までの 23 年間に、癌研究会附属病院頭頸科において初回手術が行われた PTC 症例 604 例 (腫瘍最大径 1 cm 以下の微小癌は除く) のうち、初取扱い時に M が明らかであった症例 (以下、初診時 M 症例とする) 32 例 (5.3%) と、手術後経過観察中に M が明らかとなった症例 (以下、後発 M 症例とする) 26 例 (4.3%) について検討した。転帰の確認は定期的診察、役所調査とかかりつけ医などへの問い合わせにより全例について確実に行われた。初診時 M 症例の平均観察期間は 7.4 年 (1 ヶ月~26 年)、後発 M 症例の平均観察期間は 4.0 年 (2 ヶ月~13 年) で、M 症例全体では 5.9 年であった。

群間の有意差検定は Student-t 検定またはカイ二乗検定によって行った。生存率の計算には Kaplan-Meier 法を用い、その有意差検定は log-rank test によった。

別刷請求先: 〒170-8455

豊島区上池袋 1-37-1

癌研究会附属病院頭頸科

杉谷 巖

## 結 果

### 1) M 症例の特性

初診時 M 症例は男性 15 例、女性 17 例、年齢 17~81 歳（平均 54.8 歳）であった。転移部位は肺のみが 22 例、骨のみが 2 例、肺と骨が 4 例、さらにその他の臓器にまで転移を認めたものが 4 例（肺骨のほか脳 3 例、肝臓 3 例、腎臓 1 例、副腎 1 例）であった。

後発 M 症例は男性 3 例、女性 23 例、年齢 36~77 歳（平均 58.5 歳）で、肺のみが 20 例、骨のみが 3 例、その他複数臓器への転移が 3 例（脳 3 例、肝臓 1 例）であった。当科の癌死危険度分類を当てはめると、初診時 M を認めなかった高危険度群症例からの後発 M が 74 例中 15 例（20.3%）あったのに対し、低危険度群からの後発 M は 498 例 11 例（2.2%）で、有意に高危険度群からの後発 M が多かった（ $p < 0.0001$ ）。

### 2) M 症例の経過

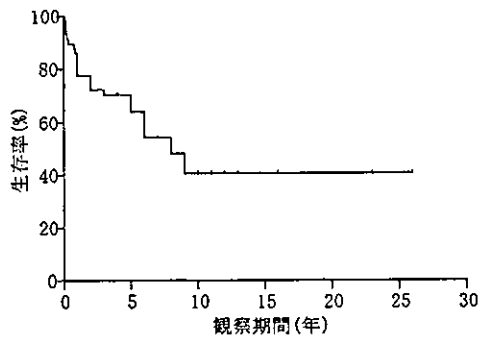


図 1 甲状腺乳頭癌遠隔転移 (M) 症例の疾患特異的生存曲線  
初診時 M 症例 (32 例) と後発 M 症例 (26 例) を合わせて検討した。M 発覚時点を観察開始時点とした。

M に対する治療としては 29 例に  $^{131}\text{I}$  による内照射治療（以下、RI 治療とする）が、12 例に放射線外照射が、7 例に切除手術が、7 例に化学療法が、様々な組み合わせで行われていた。一方、M に対する治療が特に行われていない症例も 20 例あった。

全 58 例の M 症例の M 発見後平均生存期間は 12.9 年であり、M 発見時から起算した 5 生率は 64.0%、10 生率は 40.7% であった（図 1）。

癌死は 58 例中 28 例（48.3%）であった。うち M によるとみなされる原病死は 23 例で、5 例は局所の原因または手術合併症による死亡であった。M による死亡者の生存期間は M 発見後 2 ヶ月~9 年、平均 3.3 年であった。

M を有するまま現在も生存中の症例が 23 例（39.7%）あり、治療により M が現時点で消失している症例が 7 例（12.1%）あった。

治療により M が消失した患者の概要を表 1 に示す。年齢は 50 歳未満のものが 2 例で、肺転移が 5 例、骨転移（いずれも肋骨転移）が 2 例であった。M に対する治療としては 5 例に RI 治療が、5 例に M 部位の切除手術が行われ、3 例はその両者を施行されていた。

### 3) 進行した M, 進行していない M

M 症例のうち、M により癌死した症例および経過観察中に M が画像診断上、長径にして 2 倍以上増大した症例を「進行した M 症例」とし、治療により M が消失した症例および 5 年以上経過観察して M が 2 倍以上増大していない症例を「進行していない M 症例」とすると、前者が 24 例（50.0%）、後者が 24 例（50.0%）に分かれた。M が進行していないが、観察期間が 5 年未満の 10 症例は除外した。

進行した M 症例と進行していない M 症例の臨床的、病理組織学的特徴を検討した（表 2）。両群間で有意差

表 1 治療により遠隔転移 (M) が消失した甲状腺乳頭癌症例

症例	M 発見時年齢・性別	初診時 M/後発 M	M 部位	M 最大径 (mm)	原発巣の分化度	RI 治療	M の切除	M 消失後年数
1	17 男	初診時	肺	15	高	有	無	26 年
2	52 女	初診時	肺	15	高	有	無	16 年
3	60 男	初診時	肺	15	高	有	有	12 年
4	63 男	初診時	肺	22	低	有	有	6 年
5	59 女	後発	肺	50	低	無	有	13 年
6	33 女	初診時	肋骨	20	低	有	有	23 年
7	52 女	後発	肋骨	30	高	無	有	2 年

いずれの症例に対しても放射線外照射は行われていない  
原発巣の分化度については、主たる成分を索状・充実性構造が占めたものを低分化癌（低）とした。わずかに低分化成分を認めるが、全体的に高分化成分主体のものは高分化癌（高）とみなした

表 2 進行した M 症例, 進行していない M 症例の臨床的・病理組織学的特徴

	進行した M 24 例	進行していない M 24 例	p
M 発見時年齢	35~77 歳 (平均 61.0 歳)	17~81 歳 (平均 51.4 歳)	0.01
性別(男性の比率)	8/24(33.3%)	8/24(33.3%)	1
原発巣の大きさ4cm以上の症例	7/24(29.2%)	6/24(25.0%)	0.75
原発巣甲状腺外浸潤ありの症例	7/24(29.2%)	10/24(41.7%)	0.37
3cm以上の巨大リンパ節転移ありの症例	12/24(50.0%)	6/24(25.0%)	0.07
原発巣が病理組織学的に低分化成分主体の症例	16/24(66.7%)	9/24(37.5%)	0.04
M 部位が肺のみの症例	12/24(50.0%)	20/24(83.3%)	0.01
M の画像上の大きさ	10~40mm (平均 22.5mm)	3~50mm (平均 17.3mm)	0.04
<sup>131</sup> I 取り込みありの症例	5/13(38.5%)	5/15(33.3%)	0.78
RI 治療施行症例	12/24(50.0%)	14/24(58.3%)	0.56
M に対する切除手術施行例	1/24(4.2%)	6/24(25.0%)	0.04
M に対する放射線外照射施行例	10/24(41.7%)	2/24(8.3%)	0.007

p 値は連続変数の項目については Student-t 検定, 離散変数の項目についてはカイ二乗検定によって導いた

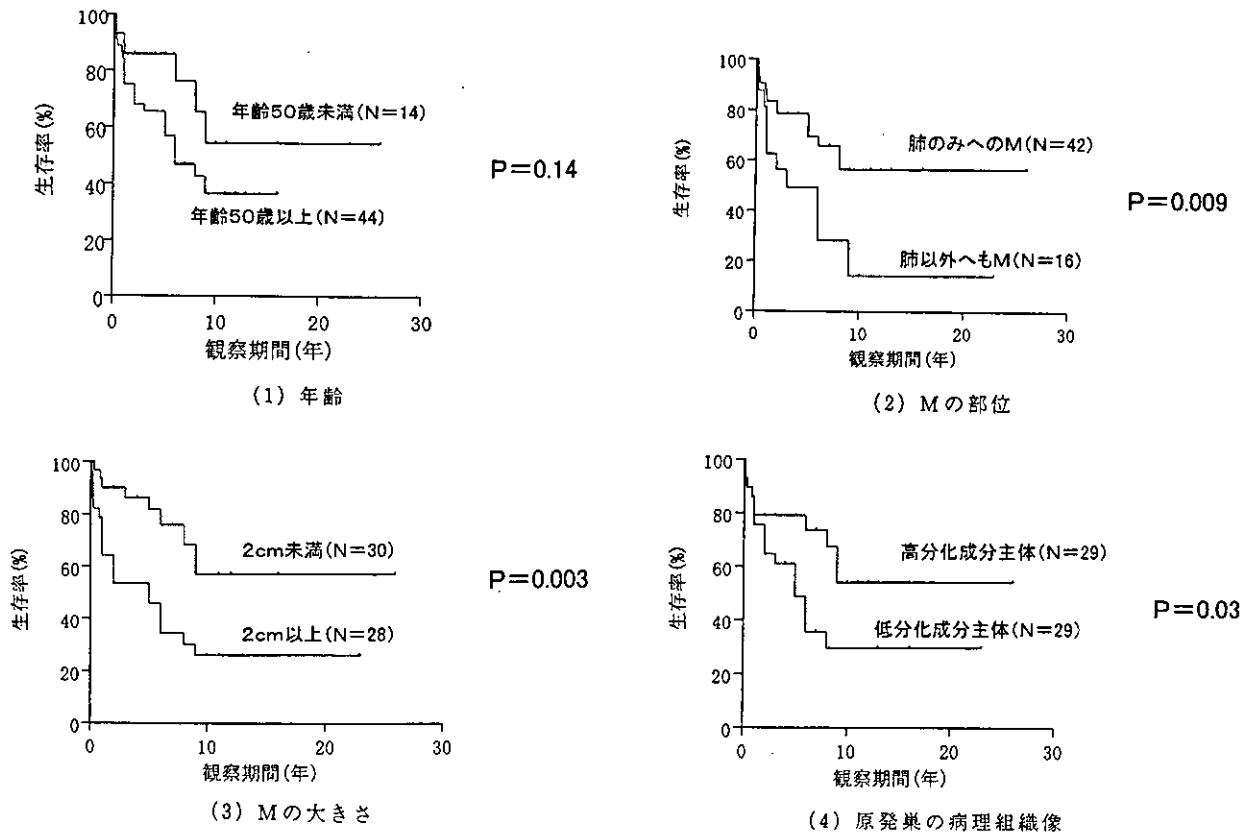


図 2 甲状腺乳頭癌 M 症例の予後因子と生存率

があったのは、年齢、PTC原発巣の病理組織学的分化度、肺のみのMであったかどうか、Mの画像診断上の最大径、Mに対して手術治療が行えたかどうか、Mに対して放射線外照射を行ったかどうかの6項目であった。すなわち、進行したM症例には高齢者で、原発巣が病理組織学的に低分化成分を主体とするものが多く、肺以外にもMを認めた症例、Mが大きい症例が多かった。また、Mに対して手術を施行できた7例中6例でMの進行を認めなかった一方で、Mに対して放射線外照射を行った12例中10例ではMの進行が見られた。

性別、原発巣の大きさ、原発巣の甲状腺外浸潤の有無、3 cm以上の巨大リンパ節転移の有無、およびM巢の<sup>131</sup>I取り込みの有無、RI治療の施行・非施行はMの進

行・非進行に有意な関与を認めなかった。

#### 4) M症例の予後因子と生存率

進行したM症例と進行していないM症例の比較において有意であった予後因子のうち、年齢、Mの部位、Mの大きさ、原発巣の病理組織像における分化度が、M症例の生存率に及ぼす影響について検討した(図2)。50歳未満のM症例では、50歳以上のM症例と比較して生存率に有意差は認められなかったが、その5生率は85.7%に達した。Mの部位が肺のみの症例、Mの画像上の大きさが2 cm未満の症例、および原発巣が高分化成分主体の症例はそれぞれの対照群に対し、有意に良好な生存率を示した。

#### 5) Mの治療法と生存率

Mに対する何らかの治療が行われた症例と、治療の行われなかった症例の比較では、生存率に有意差を認めなかった(図3)。

次にRI治療、Mの切除手術、Mに対する放射線外照射の各治療の有無と生存率を検討した(図4)。RI治療の有無による生存率の差は認められなかった。Mの切除を行えた7例の5生率は100%で、行いえなかった症例に比較して有意に良好な予後を示した。放射線外照射を行った症例の予後は有意に不良であった。

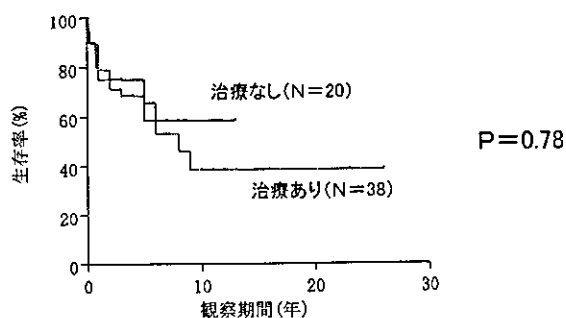
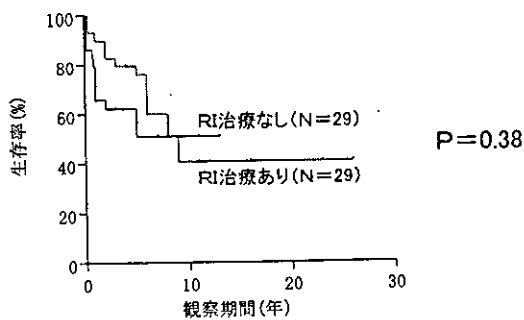
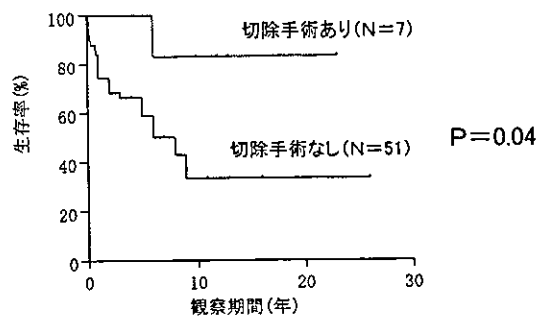


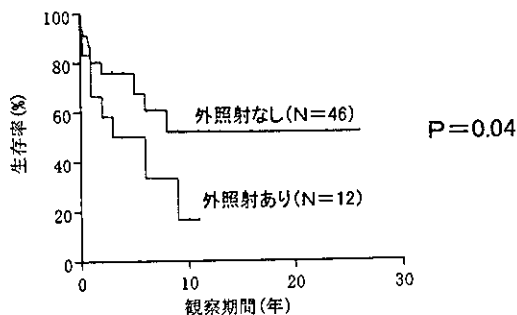
図3 甲状腺乳頭癌M症例の治療の有無と予後



(1) RI治療



(2) Mの切除手術



(3) 放射線外照射

図4 甲状腺乳頭癌M症例の治療法と生存率

## 考 察

PTCにおいても他の悪性腫瘍と同様、Mが重要な予後不良因子であることに異論をさしはさむ者はない<sup>14)</sup>。例えば、当科におけるPTCの予後因子解析によればMを有する症例のdisease specific survivalに対するリスク比は50歳未満の若年者で48.5 ( $p=0.003$ ), 50歳以上の高齢者で7.5 ( $p=0.0001$ )であり<sup>1)</sup>, 初取扱い時にMを有した症例の10生率は33%という低い数値であった<sup>9)</sup>。

しかしながら、PTCにおけるMの進行は特に若年者の微小な肺転移などではきわめて遅いことも知られており、RI治療という他癌にはない治療の存在もあって、Mが存在しても長期の予後が期待できる場合も多い。実際、今回検討したM症例58例のM発見後の平均生存期間は10年を超えていた。確かにPTCによる癌死の原因の第一はMによるものであるが、頸部において気道や食道など甲状腺外に浸潤したり、リンパ節などに再発を繰り返して徐々に未分化転化したりして致命的になることも高危険度群のPTCの特徴である。したがって、Mが存在するからといって他癌のように一概に、局所の積極的治療（隣接臓器の合併切除や徹底したリンパ節郭清など）の適応がないと言い切ることはできず、Mの存在と適切な局所制御のバランスはPTC治療において一考に価する問題である。

今回の検討により、若年者のM（年齢50歳未満）、肺のみへのM、小さなM（画像上の最大径2cm未満）、および原発巣の病理組織像が高分化成分主体のM症例では、進行が有意に緩やかであることがわかった。これらの条件に合致する症例に対しては、Mが存在しても、積極的な局所制御が患者のQOLを向上させるばかりでなく、生存期間をも延長させる可能性があると考えられた。

Mに対する主な治療法としてはRI治療、手術的切除、放射線外照射の3つの方法がある。RI治療は若年者の小さくて分化の良いMに対して特に有効であるとされる<sup>8,9)</sup>が、今回の検討では、RI治療のみによってMが消失したのは、17歳男性と52歳女性の肺転移（ともに最大径1.5cm大で原発巣は高分化成分主体）の2例のみであった。RI治療の有無による生存率の差は有意でなく、5生率ではRI施行群の成績が非施行群を上回ったが、10生率では逆転が見られ、RI治療は長期効果に疑問が残った。

Mの手術的切除は最も成績が良く、肋骨転移の2例および単発性肺転移の3例でMの消失をもたらした。Mに対する手術適応は通常、単発ないしはごく少数の転移巣しか認められない場合に限られ、今回の検討でも

58例のM症例中、手術を行うことができたのは7例（12.1%）に過ぎなかった。しかし、椎骨転移による脊髄麻痺や肺転移による血痰、閉塞性肺炎などの回避のために、例え非根治的であっても手術治療が有効な場合もあり<sup>10-12)</sup>、特に緩徐にしか進行しないPTCのMに対しては、状況に応じて積極的に手術適応を考慮することも、患者のQOL改善のために今後も必要であろう。

Mに対する放射線外照射症例の平均生存期間は5年と厳しいものがあつた。多発骨転移や全身転移の症例が外照射の適応となるため、やむをえない結果であり、Mによる疼痛の軽減などのためには有効な治療法である<sup>13)</sup>。

今回の検討で、Mに対して何らかの治療を行った症例と、何も治療を行わなかった症例とで、生存率に有意の差を認めることができなかった。治療を行わなかった症例は、高齢者の微細な肺転移など無症状のものがほとんどで、単純な比較はできないが、Mに対する真に効果的な治療手段がない現状を反映した結果であろう。今後、PTCのMについては、その自然経過を十分理解したうえで、進行するMに対してはRI治療を超える分子標的治療など新しい有効な治療法の開発が望まれる<sup>14)</sup>。

## 文 献

- 1) 杉谷 巖, 吉本世一 他: 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: 143-147, 2002.
- 2) Sugitani I, Kasai N, et al: A novel classification system for patients with papillary thyroid carcinoma: addition of the new variables of large  $\geq 3$  cm nodal metastases and re-classification during the follow-up period. Surgery, in print.
- 3) Cady B, and Rossi R.: An expanded view of risk group definition in differentiated thyroid carcinoma. Surgery 104: 947-953, 1988.
- 4) Hay ID, Grant CS, 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.
- 5) Hay ID, Bergstralh EJ, et al: Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma: development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1779 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 104: 947-953, 1993.
- 6) Sugino K, Kure Y, et al: Surgical treatment of locally advanced thyroid cancer. Surg Today 23: 791-794, 1993.
- 7) Sugitani I, Kamata S, et al: Total pharyngo-laryngectomy and reconstruction of cervical esophagus with a jejunal free flap for locally advanced differentiated thyroid carcinoma. Thyroidol Clin Exp 10: 249-253, 1998.
- 8) 高田ゆかり, 太田淑子 他: 分化型甲状腺癌肺転移に対する131I治療—治療効果に及ぼす諸因子の検討—, 日本医放会誌 47: 962-970, 1987.

- 9) 藤本吉秀：甲状腺癌に対する放射性ヨード療法の適応と効果，いろはにほへと一甲状腺・副甲状腺疾患診療の真髓を求めて 186-190頁，1997，インターメルク，東京。
- 10) Shiba E. Yonenobu K. et al: Surgical treatment of spinal metastasis from differentiated carcinoma of the thyroid. 内分泌外科 12 : 17-21, 1995.
- 11) Stojadinovic A. Shoup M. et al: The role of operations for distantly metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. Surgery 131 : 636-643, 2002.
- 12) Pak H. Gourgiotis L. et al: Role of metastasectomy in the management of thyroid carcinoma: the NIH experience. J Surg Oncol 82 : 10-18, 2003.
- 13) 丹生屋公一郎，日下部きよ子 他：甲状腺分化癌の転移病巣に対する放射線外照射の効果，内分泌外科 19 : 257-264, 2002.
- 14) Braga-Basaria M. and Ringel MD.: Beyond radioiodine : a review of potential new therapeutic approaches for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 88 : 1947-1960, 2003.



PROGNOSIS AND THERAPEUTIC STRATEGY FOR PATIENTS  
WITH DISTANT METASTASIS OF PAPILLARY  
THYROID CARCINOMA

Iwao SUGITANI, Kazuyoshi KAWABATA, Shin-etsu

KAMATA and Akio YANAGISAWA\*

Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital

\*Department of Pathology, Cancer Institute

Although distant metastasis (M) represents the most important prognostic factor for cancer-specific death of patients with papillary thyroid carcinoma (PTC), some patients display extremely slow-growing M. Correctly predicting prognosis is extremely difficult in such cases.

Of 604 patients with PTC at our institution (1976-1998, excluding microcarcinoma), 32 patients (5.3%) displayed M at presentation and 26 patients (4.3%) developed M after primary surgery. Of the 58 total patients with M, 28 (48.3%) died of the disease. Of these, 5 died from local invasion of PTC or complications associated with treatment. Conversely, 7 patients with M displayed complete response to radio-iodine therapy and/or resection of metastatic lesions.

Patients displaying rapid progression of M (n=24) were compared with patients (n=24) in whom M demonstrated no change over 5-year observation. Age (<50 years old), smaller M (<2-cm diameter), lung metastasis without other M, and primary tumor predominantly comprising well-differentiated components were associated with significantly improved survival.

In conclusion, local control of PTC is significant even in patients with M, particularly when M appears to be slow-growing.

## 舌・喉頭・下咽頭癌手術における 予防的頸部郭清の適応とその範囲

吉 本 世 一    三 谷 浩 樹    米 川 博 之  
鎌 田 信 悦    川 端 一 嘉    苦 瓜 知 彦  
三 浦 弘 規    別 府 武    福 島 啓 文  
佐 々 木 徹    多 田 雄 一 郎    蝦 原 康 宏

要旨：1997年1月から2001年12月までに当科を初診した舌・喉頭・下咽頭癌全例にCT・MRI・エコー下吸引細胞診による頸部リンパ節転移の検索を行った。その結果N0と判断されたもののうち、予防的郭清で頸部転移を認めたと経過観察中に後発転移を生じたものとを併せたリンパ節転移の比率は、T1/2舌癌が27%、T3/4舌癌が36%、進行舌癌健側が8%、T3/4喉頭癌28%、T3/4下咽頭癌47%、進行下咽頭癌健側が15%であった。T1/2舌癌の経過観察群の原病制御率は91%であった。また各々の好発リンパ節転移部位を示した。これらの結果を基にそれぞれの症例に応じ予防的郭清の適応を決定すべきと考えられた。

キーワード：予防的郭清，舌癌，喉頭癌，下咽頭癌

---

### **Summary** Elective Neck Dissection for tongue, laryngeal, and hypopharyngeal cancer:

Seiichi Yoshimoto, Hiroki Mitani, Hiroyuki Yonekawa, Shinetsu Kamata, Kazuyoshi Kawabata, Tomohiko Nigauri, Kouki Miura, Takeshi Beppu, Hirofumi Fukushima, Tohru Sasaki, Yuichiro Tada, and Yasuhiro Ebihara. Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital, Tokyo

We use CT, MRI, and ultrasound-guided fine needle aspiration cytology for the neck examination of all cases with head and neck cancer. From 1997 to 2001, the occult metastasis rate to the ipsilateral neck was 27% for T1/2 tongue cancer, 36% for T3/4 tongue cancer, 28% for T3/4 laryngeal cancer, and 47% for T3/4 hypopharyngeal cancer. The occult metastasis rate to the contralateral neck was 8% for stage III/IV tongue cancer and 15% for T3/4 hypopharyngeal cancer. The overall metastasis rate to the area of ipsilateral level I, II, III, IV, and V was 45%, 55%, 33%, 7%, and 4% respectively for stage III/IV tongue cancer, and was 0%, 47%, 39%, 21%, and 6% respectively for hypopharyngeal cancer. The disease-free rate was 91% for the cases with T1/2 tongue cancer who did not have elective neck dissection. Elective neck dissection should be indicated on the basis of these data.

**Key words** : Elective Neck Dissection, Tongue Cancer, Laryngeal Cancer, Hypopharyngeal Cancer

## 1. はじめに

近年不必要な手術はなるべく行わない流れにあり、生存率を落とさない範囲で可及的に手術を縮小させる工夫はどのような症例にも必要といえる。たとえば術前の診断で小さなリンパ節転移まで診断でき、術後の綿密な経過観察でたとえ後発転移が出て迅速な対応で救済手術（頸部郭清）ができれば、予防的郭清は不必要となる。しかし画像診断が著しく進歩した現時点でも全ての微小な転移を描出するのは困難であり、また経過観察にも限界がある以上、予防的郭清が必要な症例群は必ず存在するといえる<sup>1)</sup>。

すなわち予防的郭清により術前の画像診断で発見されなかった頸部リンパ節転移が高率に認められると予想される症例や、経過観察すると後発頸部リンパ節転移の確率が高くなおかつその制御率が低いと考えられる症例には、依然として予防的郭清が必要である。

今回はこのような見地に立って手術療法が比較的大きな要素を占める舌癌・進行喉頭癌・進行下咽頭癌について、当科の最近の症例を retrospective に分析することで現状での予防的郭清の適応とその範囲を明らかにしたい。

## 2. 対象と方法

対象は1997年1月から2001年12月の5年間に当科において手術治療した舌癌、T3/4 喉頭癌、T3/4 下咽頭癌の一次症例とした。ただし術前に原発巣に限局して照射したものは含まれているが頸部全体に照射したものは含んでおらず、また術前化学療法は行っていない。

当科ではこれらの症例の全例につき触診・CT・MRI・エコー（疑わしいものにはエコー下吸引細胞診併用）の全てを行って、頸部リンパ節転移の有無を検索している。具体的にはMRI・CTでは上中深頸部では短径12mm以上それ以外では短径10mm以上のものまたは不整な造影所見が存在する場合、エコーでは厚み6mm以上、厚み/長径比>0.5、内部エコーの特徴、リンパ門の消失などの要素を総合して判定し、さらに疑わしいものは積極的に吸引細胞診を施行した。それらの結果N0と診断されたものに対して以下のように予防

的郭清を施行しているすなわち舌癌ではT2でも原発巣の比較的厚いものや周辺の前癌病変の存在などで広範囲な切除を必要とするもの及びT3/4に、患側の顎下部・上内深頸部・中内深頸部の予防的郭清を施行している。ただし健側の予防的郭清の適応・範囲については一定していない。また喉頭癌のT3/4に対しては患側の上・中・下内深頸部と両側気管傍を施行し、さらに健側の声門上に腫瘍が存在する場合は健側の上・中・下内深頸部を追加している。下咽頭では梨状陥凹癌に対してはT3/4に患側の上・中・下内深頸部と両側気管傍を施行し、N2bは健側の上・中・下内深頸部を追加している。また輪状後部癌や後壁癌の手術症例に対しては原則的に全例両側の上・中・下内深頸部および気管傍を予防的郭清している。

いずれの場合も術中迅速病理診断を積極的に活用し、転移が認められれば郭清範囲を全頸部へと拡大することになっている。また通常経過観察は1ヶ月毎の外来受診と最低でも3ヶ月毎の画像診断を義務づけており、再発が確認された症例は可及的に早く治療に当たっている。

これらの頸部治療方針に基づいた結果、実際の病理学的転移陽性率や後発転移率およびその救済率について報告する。また同時に各疾患における好発転移リンパ節転移部位とその頻度についても報告する。

## 3. 結果

### ① T1/2舌癌

舌癌T1N0・T2N0症例は111例存在した。予防的郭清を施行したものは16例あり、病理学的に転移を認めたものは4例あった。全例転移個数は1個のみで顎下部のものが2例、上頸部のものが2例あった。このうち3例が局所再発死（原発巣死2例、健側頸部再発死1例）し、1例が生存している。予防的郭清を行わなかった残りの95例で原発巣再発を伴わずに後発リンパ節転移をきたしたものは26例あった。

後発転移のリンパ節の最大径は最大で36mm最小で9mm平均21.9mm、個数は最多で8個最少で1個平均3.1個、部位は患側顎下部67%、患側上頸部67%、患側中頸部33%、患側下頸部13%、健側顎下部4%、健側中頸部8%、健側後頸部4%

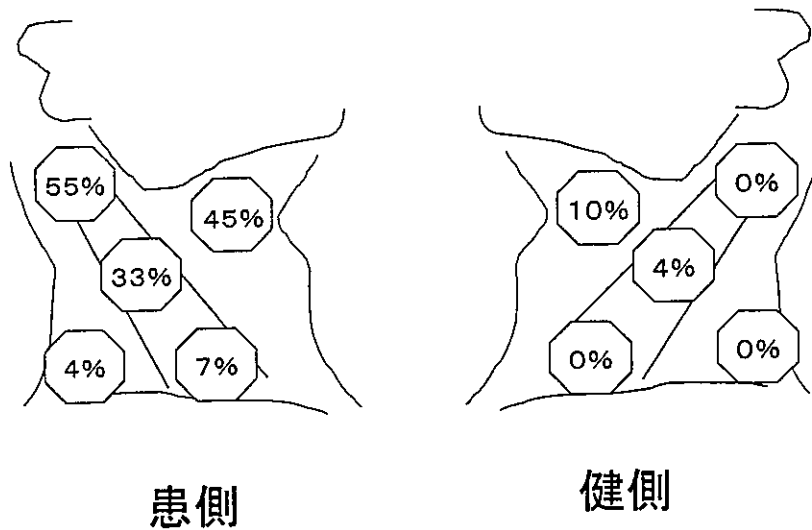


図1 Stage III/IV 舌癌の部位別転移症例数  
総数 58 例 ('97~'01)

%であった。このうち原病死が9例（うち頸部死4例，遠隔死5例）で結局予防的郭清非施行群の原病制御率は90.5%となった。また全体としては111例中30例（27.0%）に初診時画像で発見されなかった頸部リンパ節転移があったことになる。これをT1・T2別にみるとT1が19.6%でT2が33.3%であった。

② T3/4 舌癌の患側

同様の期間において舌癌 T3N0・T4N0 症例は14例存在した。このうち全身状態の問題があった1例を除く13例に予防的郭清が施行されており，病理学的転移陽性例は5例あった。このうち1例が頸部再発死，1例が肺転移死しているが，残り3例は生存している。予防的郭清を施行しなかった1例には再発を認めなかったため，全体としては14例中5例（35.7%）に初診時画像上明らかにならなかった頸部転移があったことになる。

③ Stage III/IV 舌癌の健側

この期間ではStage III/IV 舌癌が58例存在し，健側に転移リンパ節なしと考えられたものが51例あった。その健側治療方針は郭清なしが24例，顎下部のみの郭清が14例，顎下部・上内深頸部のみが1例，顎下部・上内深頸部・中内深頸部のみが10例，全頸部が2例であった。

これらのうち実際に転移があったものは2例のみで全て顎下部のリンパ節であり，2例とも生存

している。またこれら51例のうち経過観察中に健側頸部再発を生じたものが2例あったが，どちらも再発治療を拒否したため原病死している。結局全体としては51例中4例（7.8%）に初診時画像上明らかにならなかった健側の転移があったことになる。

④ T3/4 舌癌の好発リンパ節転移部位

T3/4 舌癌症例の頸部リンパ節転移部位を示す（図1）。患側下深頸部，患側後頸部，および健側への単独リンパ節転移例はなかった。

⑤ T3/4 喉頭癌

同じ期間で喉頭癌 T3N0・T4N0 症例は25例あり，80歳以上もしくは全身状態などに問題があった4例を除く21例に予防的郭清を施行した。実際に病理学的に転移を認めたのが6例あり，そのうち2例が局所再発死，1例が肺転移死，1例が他癌死，2例が生存している。予防的郭清を施行しなかった4例中1例が局所再発死したが，残りの3例は再発を認めていない。したがって全体としては25例中7例（28.0%）に初診時画像上明らかにならなかった頸部転移があったことになる。

⑥ T3/4 喉頭癌の好発リンパ節転移部位

T3/4 喉頭癌症例の頸部リンパ節転移部位を示す（図2）。患側顎下部の転移率は2%と低く，また後頸部へのリンパ節転移例はなかった。健側深頸部への転移例は全て健側の声門上に癌が浸潤し