

## 甲状腺静脈に腫瘍塞栓を呈した転移性甲状腺腫瘍の2例

米川 博之 杉谷 巖 藤本 吉秀 鎌田 信悦  
山本智理子\*

### *Metastatic thyroid tumor associated with intraluminal tumor thrombus in the thyroid vein: Report of two cases*

Hiroyuki YONEKAWA, Iwao SUGITANI, Yoshihide FUJIMOTO, Shin-etsu KAMATA and Noriko YAMAMOTO\* from the Head and Neck Division, Cancer Institute Hospital, and the Division of Pathology\*, Cancer Institute, both in Tokyo, Japan

Although metastatic thyroid tumors are detected commonly at autopsy, they are rarely diagnosed clinically and treated surgically. We report two patients with metastatic thyroid tumors who underwent thyroidectomy, and in whom intraluminal tumor thrombus was found in the thyroid and internal jugular veins during surgery. The tumor thrombus was resected together with the main cancer in both cases. One patient was a 54-year-old woman, who had undergone colectomy for sigmoid colon cancer three years previously. She died of lung metastasis 15 months after the thyroid operation. The other patient, a 55-year-old woman, presented with a thyroid tumor four years after surgery for breast sarcoma, and underwent total thyroidectomy and total pharyngolaryngectomy. However, she developed a local infection followed by aneurysm formation on the innominate artery, and died due to rupture of the aneurysm ten months after the operation. In both patients, the neck remained free from tumor recurrence until the time of death. Although the most common thyroid tumor associated with intraluminal tumor thrombus is follicular thyroid carcinoma, the possibility of a hematogenous metastatic tumor of the thyroid gland should be kept in mind.

**Key words:** 転移性甲状腺腫瘍, 腫瘍塞栓

#### はじめに

転移性甲状腺腫瘍は臨床的に診断・治療されることは稀である。最近われわれは、甲状腺静脈から内頸静脈内に腫瘍塞栓を形成した転移性甲状腺腫瘍を2例経験

したので報告する。内頸静脈内の腫瘍塞栓形成は術前画像診断で明らかであり、甲状腺切除とともに塞栓の摘除を行った。

#### I. 症例

症例1: 54歳, 女性。

現病歴: 1995年10月, 他院にてS状結腸癌のため大腸切除を受けた。病理診断は高分化型腺癌であった。1998年1月, 転移性肝癌にて肝切除を受けた。2000年4月には多発性転移性肺癌を指摘され, 化学療法を受け

**Reprint request:** Hiroyuki YONEKAWA, M. D., Head and Neck Division, Cancer Institute Hospital, 1-37-1 Kamiikebukuro, Toshima-ku, Tokyo 170-8455, Japan  
米川博之: 〒170-8455 東京都豊島区上池袋1丁目37-1 癌研研究会附属病院頭頸科

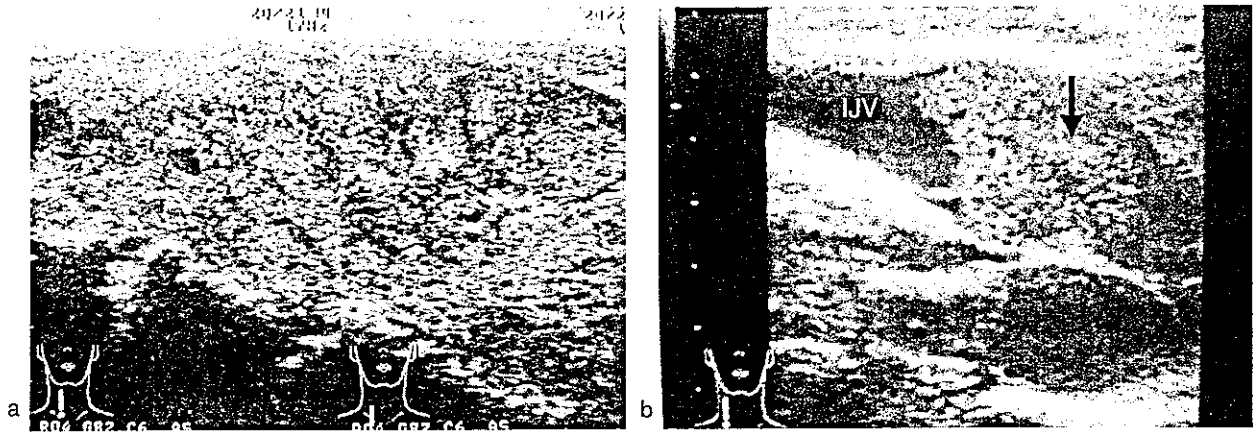


Fig. 1. Preoperative ultrasonographic findings of the neck in Case 1.

- a) Multilobular hyperechoic mass, 5 cm in maximum diameter, in the right lobe of the thyroid.
- b) Note a tumor thrombus (arrow) extending from the thyroid tumor into the right internal jugular vein (IJV), through the middle thyroïdal vein.



Fig. 2. Microscopic view of the thyroid in Case 1 (HE, X2). The tumor (T) shows proliferation of tall columnar epithelial cells that have infiltrated the thyroid follicular tissue (F) with distinct vascular invasion. This finding is consistent with a metastatic tumor from the sigmoid colon cancer.

たが、奏効度は不変であった。2001年4月、右前頸部腫瘍を自覚し、6月、当科を受診した。

現症：甲状腺右葉に、径4.5cm大の表面凹凸のある硬い可動性のない腫瘍を触知した。頸部リンパ節転移は認めなかった。喉頭内視鏡検査にて右声帯麻痺を認めた。甲状腺機能は正常(TSH 2.11  $\mu$  IU/ml), 血清サイログロブリン値66 ng/ml(正常値<30), 抗Tg抗体は陰性, CEA値は11mg/ml(正常値<5)であった。

胸部CT：両肺に径5~8mm大の転移を多数認めた。

頸部超音波：甲状腺右葉の全体を占める多結節状の腫瘍があり、点状高エコーを伴っていた(Fig.1a)。腫瘍から右中甲状腺静脈を介して右内頸静脈内に直接腫瘍塞栓を形成している所見を認めた(Fig.1b)。頸部リン

パ節転移を疑わせる所見は認めなかった。甲状腺濾胞癌を疑った。

穿刺吸引細胞診：シート状、管腔状構造を示す肥大した核をもつ癌細胞集塊を認めた。これらは高円柱状細胞で、核内封入体や核溝などは認めなかった。大腸癌よりの転移性腺癌と診断された。

手術所見：2001年6月、局所制御を目的として甲状腺右葉切除術を施行した。右中甲状腺静脈内に腫瘍より連続する腫瘍塞栓を認めた。中甲状腺静脈内の腫瘍塞栓は右内頸静脈にまで及び、1.5cm大の塞栓を形成していた。塞栓の上下で内頸静脈をクランプしたうえ中甲状腺静脈合流部の内頸静脈壁の一部を切除し、塞栓を引き抜き甲状腺腫瘍と一塊にして摘除した。内頸静脈の内面と腫瘍の間に癒着はなかった。内頸静脈の切除部は縫合閉鎖した。甲状腺腫瘍は胸骨甲状筋、気管への浸潤を認めた。胸骨甲状筋の一部を甲状腺腫瘍とともに切除し、腫瘍が浸潤した気管軟骨部はshavingによって摘除した。

病理組織診断(Fig.2)：甲状腺濾胞構造を圧排するように増殖する高分化型腺癌で、高円柱状癌細胞集団からなり、大腸癌の転移として妥当であった。顕微鏡的にも著明な血管侵襲を認めた。

術後経過：2001年7月から10月まで転移性肺癌に対してCTP-11(150mg/m<sup>2</sup>)による化学療法を行ったが、血痰や呼吸困難を頻回に訴えた。縦隔リンパ節の腫脹も出現した。同年11月、右主気管支に浸潤する転移性縦隔腫瘍に対し他院にて外照射を行った。その後、徐々に呼吸状態は悪化し、2002年9月、転移性肺癌のため死亡した。術後経過中、頸部再発は認めなかった。

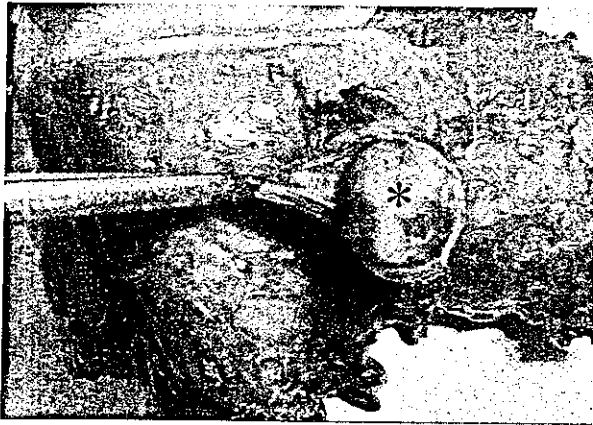


Fig. 3. Macroscopic view of the specimen in Case 2 resected by total thyroidectomy with total pharyngolaryngectomy and partial esophagectomy. The tumor, 7 cm in maximum diameter, shows invasion of the larynx, trachea, hypopharynx and esophagus. Note a tumor thrombus (\*), 13×8 mm in size, and oval in shape with a smooth surface.

症例2：55歳，女性。

現病歴：1997年7月，他院にて右乳癌の診断で非定型の乳房切除術を受けた。病理診断は間質肉腫であった。1999年8月，転移性肺腫瘍にて右肺上葉切除を受けた。1999年2月，右前頸部腫脹を自覚した。他院にて腫瘍様甲状腺腫を疑われ，経過観察していた。2001年7月同腫瘍の増大を自覚し，精査したところ右声帯麻痺と気管内腔への腫瘍浸潤を認めため，同年9月，当科を紹介された。

現症：右前頸部に径7cm大の表面凹凸のある硬く，可動性のない腫瘍を触知した。頸部リンパ節転移は認めなかった。喉頭内視鏡検査にて右声帯麻痺，気管内腔への腫瘍浸潤を認めた。甲状腺機能は正常(TSH1.77  $\mu$  IU/ml)，Tg140 ng/mlであり，抗Tg抗体は陰性であった。

胸部CT：異常陰影を認めなかった。

頸部CT：甲状腺右葉全体を占める腫瘍が食道，気管へ直接浸潤しており，また腫瘍から右中甲状腺静脈を介して右内頸静脈内に腫瘍塞栓を形成している所見を認めた。

治療前経過：初診日より4日後，急激に進行する呼吸困難を訴え，救急受診。吸気時狭窄呼吸音を聴取した。気管内腫瘍による気道狭窄と考え，同日，緊急気管切開術および甲状腺腫瘍からの生検を行った。病理診断は間質肉腫であり，乳腺腫瘍からの転移として妥当であった。

手術所見：2001年10月，手術を施行した。胸骨・右鎖

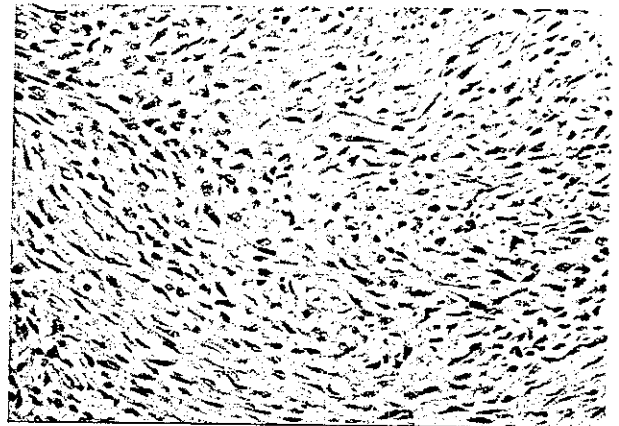


Fig. 4. Microscopic view of the thyroid in Case 2 (HE, ×20). The tumor consists of clusters and fascicles of spindle cells, consistent with stromal sarcoma metastatic from the breast.

骨部分切除により腫瘍尾側を露出させ，甲状腺全摘，下咽頭・喉頭・頸部食道合併切除，D3c郭清を行った。遊離空腸により咽頭食道部を再建した。また，左D-P皮弁を用い，気管孔周囲皮膚を再建した。甲状腺腫瘍から右中甲状腺静脈を介し，右内頸静脈に連続する腫瘍塞栓により内頸静脈内腔はほぼ完全に閉塞していた。内頸静脈を塞栓腫瘍と合併切除した。

摘出標本(Figs. 3, 4)：甲状腺右葉全体から峡部にかけての径7cm大の腫瘍を認め，これが喉頭，下咽頭，気管，頸部食道内に浸潤していた。紡錘型細胞からなる腫瘍で，リンパ節転移は認めなかった。

術後経過：術後15日目，創感染より食道-無名動脈瘻を形成し出血。同日，無名動脈の結紮止血を行った。2002年5月，無名動脈結紮部に仮性動脈瘤が形成され，増大を認めた。動脈瘤の破綻出血予防のため，コイル塞栓術を行ったが，同年6月より動脈瘤からの出血を繰り返し，全身状態が悪化。2002年8月，死亡した。術後経過中，頸部再発は認めなかった。

## II. 考 察

甲状腺への悪性腫瘍の転移は剖検により発見されることは稀なことではなく，悪性腫瘍により原病死した解剖検体の2~20%に甲状腺への転移を認めるという。原発巣としては，乳腺，肺，腎臓の頻度が高い<sup>1-4)</sup>。しかし，臨床的に転移性甲状腺腫瘍を診断し，手術治療されることは少ない<sup>1-4)</sup>。細胞診<sup>2,4)</sup>や超音波検査<sup>3)</sup>などで転移性甲状腺腫瘍が疑われ，適応を限定して手術治療を行う報告<sup>1-4)</sup>もあるが，多くの場合，他にも遠隔転移を伴う全身病化した症例であるため，病理組織学的

確定診断を得たり，甲状腺だけの切除手術の適応となる例は限定されるからである。

ここに報告した2例では，術前画像診断にて甲状腺静脈から内頸静脈に向かう腫瘍塞栓を認め，細胞診および生検により転移性甲状腺腫瘍と診断した。症例1では肺転移も認めたものの，無症状で，全身状態良好であり，転移性甲状腺腫瘍による右反回神経麻痺と気管の圧迫を認めた。症例2では甲状腺以外の遠隔転移を認めておらず，甲状腺腫瘍による呼吸困難を来した。そのため，患者側の希望もあり，局所制御の目的で甲状腺切除を行った。

甲状腺腫瘍の患者で甲状腺静脈—内頸静脈に腫瘍塞栓を呈する症例は稀であるが，広範浸潤型甲状腺濾胞癌での報告<sup>6-11)</sup>は散見され，少ないながら甲状腺乳頭癌での報告<sup>10, 12)</sup>も認める。筆者ら<sup>6)</sup>は甲状腺濾胞性腫瘍が疑われ，腫瘍塞栓を伴う場合，高度な血管侵襲を来した濾胞癌の極端な形態であり，血行性遠隔転移の危険性の高い濾胞癌と推定できると論じた。原発巣の腫瘍細胞の血管侵襲の程度が血行性転移と相関していることはよく知られている<sup>13, 14)</sup>。転移性甲状腺腫瘍に伴う腫瘍塞栓は，転移巣においても腫瘍細胞が盛んに血管内へ侵入する傾向を反映していると考えられる。腫瘍塞栓を呈する甲状腺腫瘍が他悪性腫瘍からの転移である症例の報告<sup>15)</sup>はきわめて稀であり，当初，症例1では超音波所見から甲状腺原発の濾胞癌を疑った。転移性甲状腺腫瘍でも，腫瘍塞栓を来すことがあることを念頭におく必要がある。

#### 【文 献】

- 1) Thomson JA, Kennedy JS, Browne MK, et al : Secondary carcinoma of the thyroid gland. *Br J Surg*, 62 : 692-693, 1975
- 2) Czech JM, Lichter TR, Carney JA, et al : Neoplasms metastatic to the thyroid gland. *Surg Gynecol Obstet*, 155 : 503-505, 1982
- 3) Make B : Colonic carcinoma metastasis to the thyroid. *JAMA*, 227 : 657-658, 1974
- 4) Piazza C, Bolzoni A, Peretti G, et al : Thyroid metastasis

from rectal adenocarcinoma involving the airway treated by crico-tracheal resection and anastomosis: the role of palliative surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, Dec 17 [Epub ahead of print], 2003

- 5) 山田恵子, 吉廣昭子, 林敏彦, 他 : 転移性甲状腺腫瘍の超音波所見 原発巣による特徴と予後との関連を中心に. *日医放線会誌*, 2 : S233, 1999
- 6) 米川博之, 杉谷巖, 鎌田信悦, 他 : 甲状腺静脈に腫瘍塞栓を呈した甲状腺濾胞癌の2例. *内分泌外科*, 19 : 205-208, 2002
- 7) Wiseman O, Preston PG, Clarke JM : Presentation of thyroid carcinoma as a thrombosed external jugular vein, with intraluminal tumour thrombus in the great veins. *Eur J Surg Oncol*, 26 : 816-817, 2000
- 8) Perez D, Brown L : Follicular carcinoma of the thyroid appearing as an intraluminal superior vena cava tumor. *Arch Surg*, 119 : 323-326, 1984
- 9) Thomas S, Sawhney S, Kapur BM : Case report: bilateral massive internal jugular vein thrombosis in carcinoma of the thyroid: CT evaluation. *Clin Radiol*, 43 : 433-434, 1991
- 10) Onaran Y, Terzioglu T, Oguz H, et al : Great cervical vein invasion of thyroid carcinoma. *Thyroid*, 8 : 59-61, 1998
- 11) Thompson NW, Brown J, Orringer M, et al : Follicular carcinoma of the thyroid with massive angioinvasion: extension of tumor thrombus to the heart. *Surgery*, 83 : 451-457, 1978
- 12) Koike E, Yamashita H, Watanabe S, et al : Brachiocephalic vein thrombus of papillary thyroid cancer: report of a case. *Surg Today*, 32 : 59-62, 2002
- 13) 杉谷巖, 吉本世一, 三谷浩樹, 他 : 遠隔転移を生じた甲状腺濾胞癌の特徴. *頭頸部腫瘍*, 26 : 41-46, 2000
- 14) 雷金溪 : 大腸癌における静脈侵襲に関する病理組織学的研究. *福岡医誌*, 70 : 491-512, 1979
- 15) Lombardi M, Balducci L, Vitali M, et al : Unusual anatomo-clinical features of thyroid metastasis. *G Chir*, 10 : 508-509, 1989

(2004年7月2日受理)

## 進行舌癌における術前照射効果と予後について

三谷 浩樹・鎌田 信悦・川端 一嘉  
吉本 世一・米川 博之・三浦 弘規  
別府 武\*・木村 幸紀\*\*

局所進行頭頸部癌において、手術待機期間に化学療法、放射線療法、あるいはその両者など、何らかの術前治療が行われることは臨床上経験されるが、その是非については各施設での判断にゆだねられている。当科では進行舌癌の治療として、再建手術を主体とした手術療法が施行されてから20年が経過したが、かつてのラジウム小線源治療からの治療法の変遷から、多くの症例で術前照射を施行してきた。そこで本稿では補助療法としての術前照射効果について、系統的に単独照射を施行してきたT3・T4舌癌101例を対象に治療成績を検討した。結果、術前照射効果を組織学的に認めた有効例と無効例の出現比率は55:45であり、両群間で制御率・生存率に有意差を認めたことから、照射効果と予後について一定の関連があると考えられた。術前照射は結果として原発巣・頸部制御率向上に寄与したが、その一方、遠隔転移率では両群間に大きな相違はなく、全体の生存率向上を得るまでには至らなかった。

Key words : 舌癌、術前照射、生存率

### はじめに

局所進行癌の治療として、昨今では原発巣に対しては再建手術を主体とした手術療法が施行されているが、まだ治療成績は満足できる水準には至らず、多くの施設で制御率・生存率の向上を求めて、補助治療の必要性について述べられている。当科におけるstage III・IV舌癌症例の治療成績および術前照射の意義については既に報告した<sup>1)</sup>とおりであるが、本稿では術前照射が多く施行されてきたT3・T4進行舌癌に絞って治療結果を示すことで、局所進行癌における術前治療の必要性と目的を明らかにするさまざまな論議の一助とした。

### 対象と方法

1981年1月から2001年12月までに癌研究会附属

病院頭頸科にて根治手術治療を施行し、原病死を除き2年以上経過を観察し得たT3・T4舌扁平上皮癌一次例は143例であった。補助治療別症例分布を表1に示す。何らかの補助治療が行われたのは91% (130/143) に及び、中でも術前照射は86%に行われていた。T3・T4進行舌癌143例のうち、術前照射の意義を明確にするために再発後の二次治療を除き、ほかの一切の補助治療を排除した術前照射単独施行101例を対象とした (T3N0:38例、T3N1:32例、T3N2b:14例、T3N2c:4例、T4N0:2例、T4N1:4例、T4N2b:7例)。対象症例の治療方針の概要であるが、原発巣については全方向最低10mm以上の切除安全域確保を原則とし、術前照射対向2門、4MEV30-40Gy (原発巣ならびに顎下部-8×10cm程度の照射野)を施行後、原発巣浸潤の範囲に応じた切除ならびに遊離皮弁再建術を行っていた。頸部リンパ節の取り扱いについては臨床的転移陽性側に

\*癌研究会附属病院頭頸科、\*\*癌研究会癌研究所病理部

表1 T3、T4舌癌補助治療の内訳 (n=143)

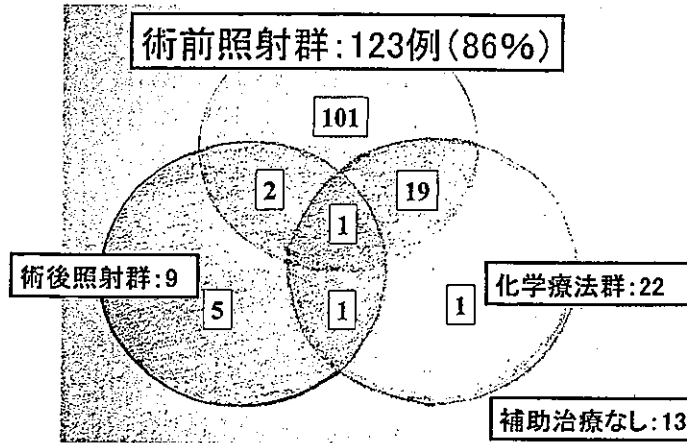
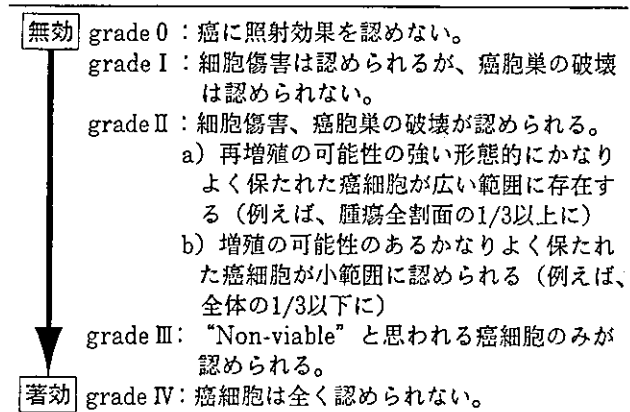
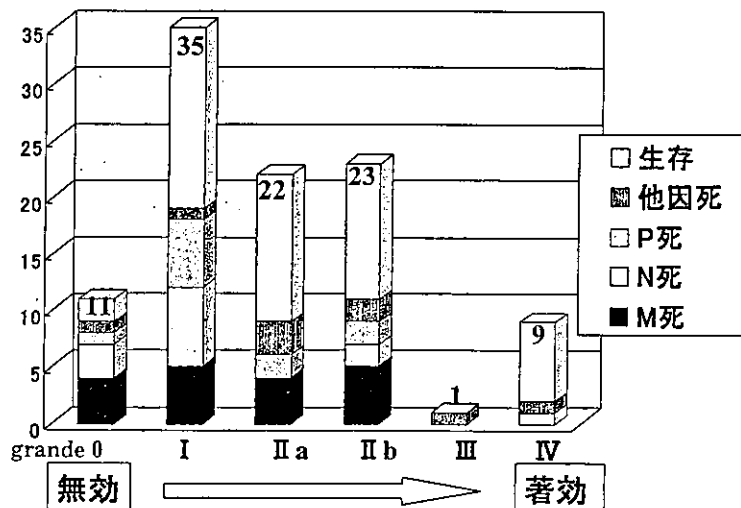


表2 放射線治療効果 (組織学的判定)



(文献2,3)より改変)

表3 grade別の症例分布と死因



関しては治療的全頸部領域頸部郭清を原則とし、臨床的転移陰性側では経過観察としているが、再建術を要する場合は予防的頸部郭清術が施行されていた。対象101例を術前照射の組織学的効果別に分類し、1) 原発巣・頸部制御率、2) 疾患特異的生存率を比較した。成績の算出方法は治療開始日から起算して初回原発巣または頸部再発日まで、あるいは原疾患による死亡日までを計算したKaplan-Meier法を用いた。統計学的有意差検定にはログランクテスト有意水準5% (0.05) を用いた。放射線治療効果については、原発巣の全断面連続切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色標本を観察、大星・下里の分類<sup>2),3)</sup>を一部改変した基準(表2)を用いて判定した。

## 結 果

### a) 術前照射量について

術前照射量は10-41Gy、平均34.5Gy、そのうち84例は30-40Gy、平均36.8Gyであった。

### b) 制御成績について

初回再発部位は原発巣再発11例、頸部再発17例(傍咽頭腔再発4例含む)、原発巣ならびに頸部同時再発5例、遠隔再発15例であった。結果、一次治療後のT3・T4舌癌の原発巣・頸部制御成績は2年:66.9%、5年:65.4%であった。

### c) 生存率について

5年疾患特異的生存率はT3:58.4% (n=88)、T4:53.9% (n=13)であった。

### d) 放射線治療効果別分類

照射効果別死因を表3に示す。grade 0:11例、grade I:35例、grade IIa:22例、grade IIb:23例、grade III:1例、grade IV:9例であった。原病死の割合はgrade 0、Iで50%を超え、grade IIa-IVでは低かったものの、遠隔転移死はgrade 0-IIbでほぼ均等に認められた。

### e) 照射効果別制御率・生存成績について

grade IIIは1例と少数であったので照射著効例としてgrade IVと統合した。結果、5年原発巣・頸部制御率はgrade 0:58.4%、grade I:52.3%、

grade IIa:75.9%、grade IIb:71.9%、grade III+IV:80.0%であった(図1)。5年疾患特異的生存率はgrade 0:27.3%、grade I:48.4%、grade IIa:70.3%、grade IIb:60.6%、grade III+IV:90.0%で、grade 0群とgrade IIa群間( $p<0.02$ )、grade 0群とgrade III+IV群間( $p<0.01$ )、grade I群とgrade III+IV群間( $p<0.03$ )で有意差を認めた(図2)。以上の結果を踏まえ、grade IIa以上の四群(以下:照射有効群)とgrade I以下の二群(以下:照射無効群)に統合・再分類した。照射有効・無効群別原発巣・頸部制御率を示す(図3)。5年原発・頸部制御率は照射有効群:75.3% (n=55)、照射無効群:53.6% (n=46)で両群間の成績に有意差( $p<0.04$ )を認めた。次に照射有効・無効群別疾患特異的生存率を示す(図4)。5年疾患特異的生存率は照射有効群および照射無効群でそれぞれ69.8%、43.3%が得られ、両群間に有意差( $p<0.01$ )を認めた。病理学的リンパ節転移陽性63例に限って比較しても5年原発巣・頸部制御率は照射有効群:65.8% (n=35)、照射無効群:36.5% (n=28) ( $p<0.02$ )ならびに5年疾患特異的生存率は照射有効群:56.7%、照射無効群:21.4% ( $p<0.01$ )で両者に有意差を認めた。さらにT3N0、T3N1症例に限っても照射有効群 (n=35)、照射無効群 (n=35)で原発巣・頸部制御率 ( $p<0.05$ )ならびに疾患特異的生存率 ( $p<0.02$ )に有意差を認めた(図5、6)。

## 考 察

近年では進行舌癌、とりわけ多発頸部転移例の治療成績の低迷から補助療法の必要性が論議されているが、過去20年間のT3・T4進行舌癌治療における術前照射が制御率、生存率にどのように影響したかを再度検討した。

### 1) 照射効果について

照射効果を表すgradeに比例して原病死の割合が減少する傾向があった。照射無効群、照射有効群の二群として再構成した原発巣・頸部制御率、

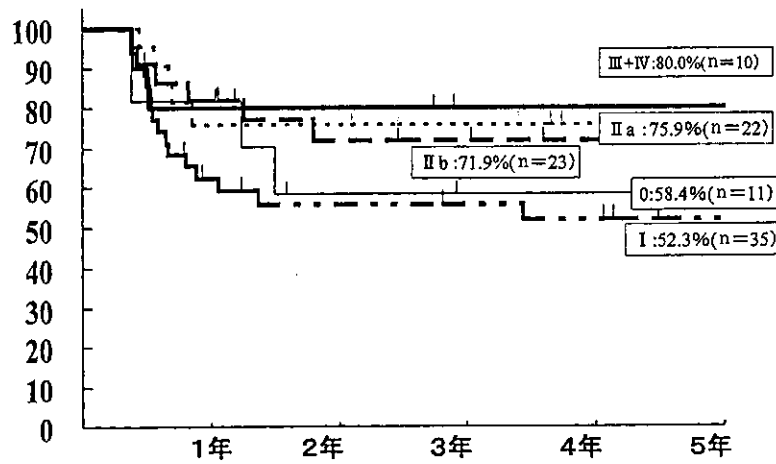


図1 grade別原発巣・頸部制御率 (n=101)

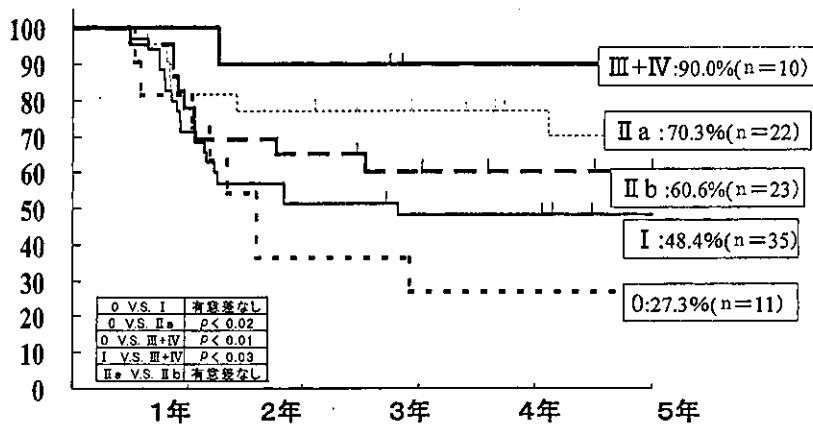


図2 grade別疾患特異的生存率 (n=101)

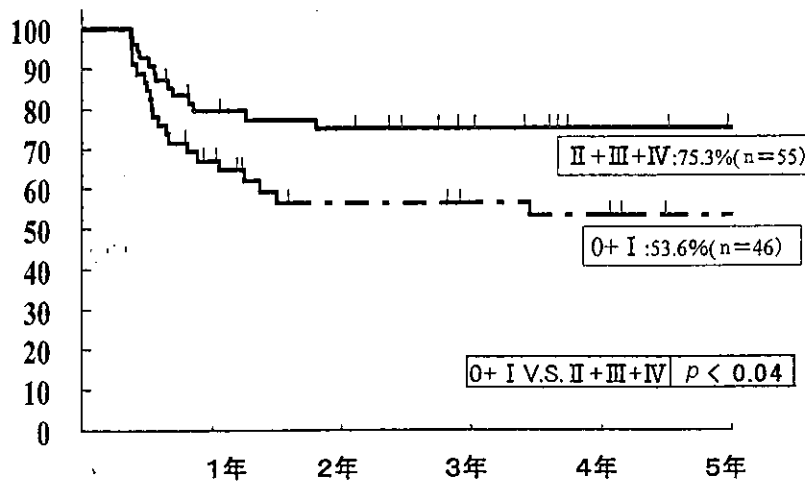


図3 grade別原発巣・頸部制御率 (n=101)



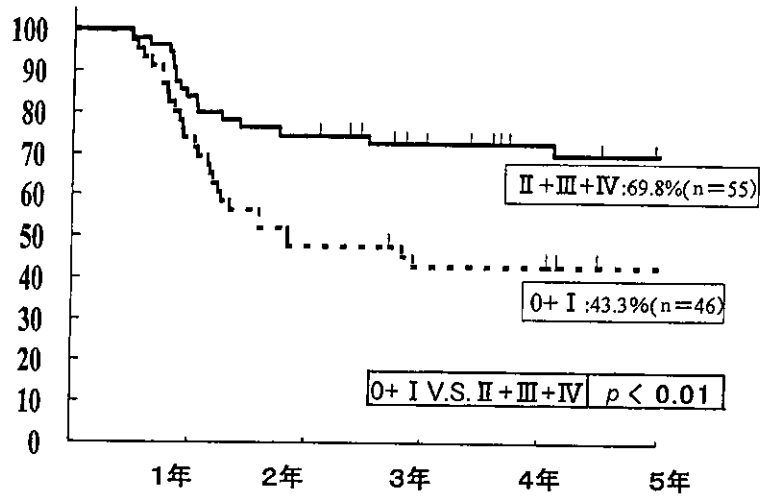


図4 grade別疾患特異的生存率 (n=101)

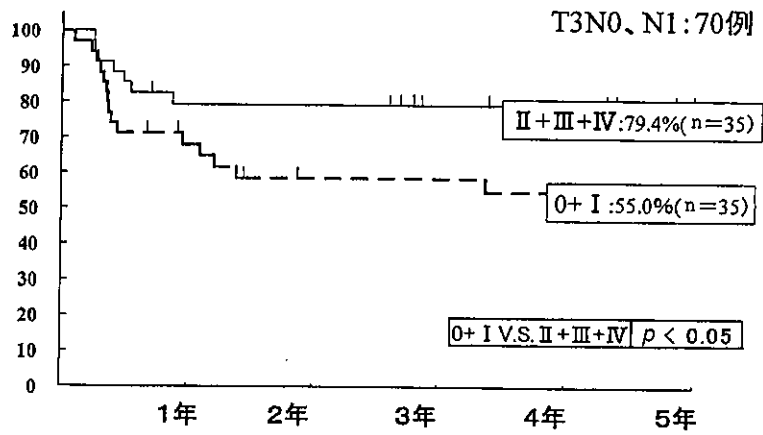


図5 grade別原発巣・頸部制御率

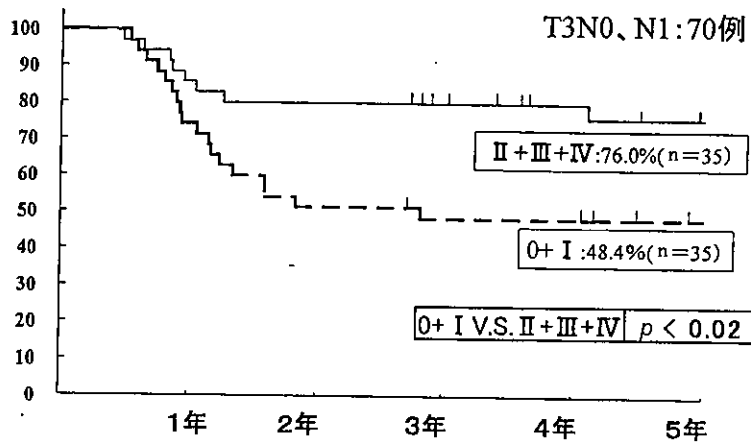


図6 grade別疾患特異的生存率

生存率では照射有効群は照射無効群より約20%高い成績が得られ、統計学的有意差も認められた。また、病理学的リンパ節転移陽性例のみで症例構成をそろえても同様に有意差があり、さらに比較的予後がよいと考えられるT3N0、T3N1症例に限ってもその傾向は変わらず、術前照射による組織学的効果の差は制御率・生存率に関して影響を与えていたと推察される<sup>1)</sup>。一方、遠隔転移死の割合は照射効果に比例せず、組織学的検討で遠隔再発予後を推察することは困難であると考えられた。

## 2) 補助療法の意義

当科では小線源治療から始まった舌癌治療の変遷から術前照射を多くの症例で採用してきたものである<sup>1), 4), 5)</sup>が、T3・T4術前単独照射例における原発巣再発率:16% (16/101)、頸部再発率:22% (22/101) に対してT3・T4手術単独症例では原発巣再発率:23%の報告<sup>6)</sup>、頸部再発率:32%あるいは42%の報告<sup>7), 8)</sup>に比べても低く抑えられていたことから、放射線治療効果が認められた約半数の照射有効症例の良好な成績が全体の制御率向上に寄与していたものと推定された。一方、全体の生存率に関しては症例数の多いT3でも58.4%に過ぎず、諸家の報告に比べて良好とはい

えなかった。これは初回遠隔転移死が全101症例の15%に達したことから、局所制御に一定の放射線治療効果が認められても他施設をしのぐ生存成績を得るに至らなかったものと考えられた。

近年の進行舌癌の治療成績は、拡大切除・再建術を導入する以前に比べ改善した<sup>4), 5)</sup>ものの、いまだに5年生存率は50%台にとどまっている。この事実から、何らかの補助治療の必要性が認識され<sup>1), 5)-12)</sup>、放射線治療と化学療法、術前あるいは術後治療の選択が各施設ごとになされている。藤井ら<sup>7)</sup>は自験例で術前化学療法例が手術単独療法例の成績を上まわれず、有用性がなかったと述べているものの、それ以外の補助治療法、例えば術前照射あるいは術後照射について、その優劣を確定できる治療結果、事実は言及されていないようである。

## 3) 傍咽頭腔再発について

当科では頸部再発に含めた傍咽頭腔再発については、断端から十分に切除安全域があることから原発巣再発ともいえず、画像上、内頸静脈リンパ節再発とも咽頭後リンパ節再発とも断定できないため、下顎内側から頭蓋底に至る領域の再発に対し便宜上、傍咽頭腔再発として取り扱ってきた<sup>1)</sup>(図7)。これは「傍咽頭・頭蓋底再発<sup>8)</sup>」、「下顎

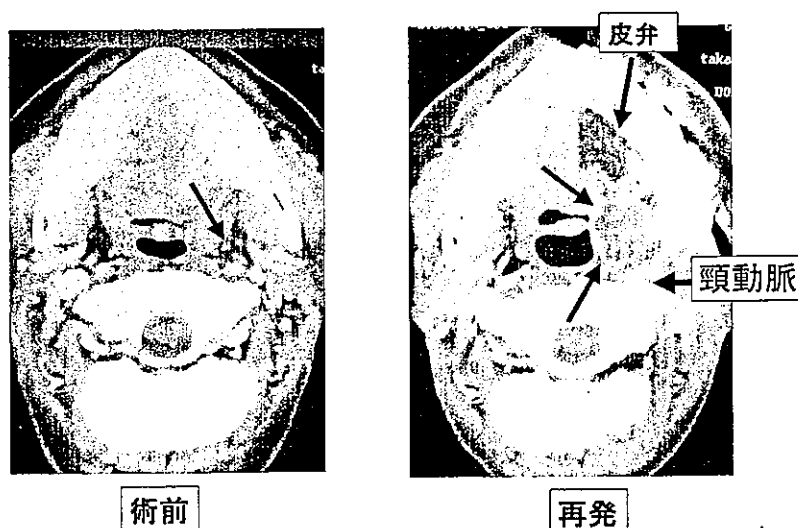


図7 傍咽頭腔再発

角部再発<sup>9)</sup>、「頸動脈間隙再発<sup>10)</sup>」、「局所頸部再発<sup>12)</sup>」など施設によりさまざまな名称が付けられているが、いずれも解釈として大きな相違点はないと思われ、ほぼ同義であろう。臨床上的特徴は、どの報告でも同部の再発はびまん性に周囲組織への浸潤が推定されるため、未治療域であっても手術適応になる症例は皆無であろうと推定され、結果として制御不能とされている点である。さらに藤井ら<sup>9)</sup>は下顎角部再発を来せば制御できない事実をうけて、術後照射の必要性を言及している。林ら<sup>8)</sup>も傍咽頭・頭蓋底再発を来しやすい多発リンパ節症例に対しての術後照射を推奨している。当科症例でも傍咽頭腔再発を来せば一年以内に原病死の転帰をたどっていたことはほかの施設と同様であるが、その頻度はT3・T4術前単独照射例中4%(4/101)、頸部再発中では18%(4/22)となり、T3・T4手術単独症例中14%(6/43)、頸部再発中33%(6/18)の報告<sup>8)</sup>、stage III・IV舌癌治療例における15%(10/65)、頸部再発中48%(10/21)の報告<sup>9)</sup>や、同じく11%(4/36)、頸部再発中50%(4/8)の報告<sup>10)</sup>に対して比較的良好な成績であった。また、傍咽頭腔再発を来した4例のうち3例は照射無効例であったことから、臨床上問題となる傍咽頭腔制御が良好であった一因として術前照射の一定の効果が考えられた<sup>1)</sup>。一方、同部位の制御成績を向上させる手段として、とりわけ注目されている術後照射の効果についてはどの程度の優位性があるのか、現段階では結論を得るには至らず、各々の施設からの治療結果の報告を待ち、比較検討する必要があるものと思われた。

#### 4) 補助治療の今後

20年間にわたるT3、T4進行舌癌治療において全体の86%の症例に及んだ術前照射も、2000年に入った頃から画一的に行うことはなくなり現在では減少傾向にある。これは再建手術の主たる適応であるT3以上の進行舌癌において、MRIなどの

画像診断の発達から、切除の際のポイントである深部浸潤範囲の把握が正確、簡便に行えるようになり、結果として即時手術での制御を目指した症例が増加したことによるものである。既述したように術前照射は一定の効果を認めたものの、現時点では補助療法非施行例が少なく、本稿では術前照射、術後照射、あるいは経過観察のいずれが妥当であるかの見解をまとめるには至らなかった。

しかし、進行舌癌、とりわけ多発転移をともなった症例の治療成績はいまだ満足できる水準にはないことは事実であり、しかるに、単独手術症例、術後照射症例を重ね、過去の術前照射症例と成績を比較することで、術前、術後の補助療法の適応を再検討することが今後の課題であると考えられた。

## 文 献

- 1) 三谷浩樹他：stage III・IV舌癌の治療成績について。耳展 46：26-35, 2003.
- 2) 大星章一他：癌放射療法の病理(I)癌組織の治療過程の組織学的追跡(その1)。医学のあゆみ 61：618-671, 1967.
- 3) 下里幸雄：放射線治療の病理。癌の臨床別冊癌・放射線療法。25-36頁，篠原出版，東京，1987.
- 4) 鎌田信悦他：stage III・IV症例の治療一癌研究会附属病院の場合一。耳鼻喉 63：609-616, 1991.
- 5) 鎌田信悦・吉本世一：舌癌III・IVの治療方針。JOHNS 16：607-610, 2000.
- 6) 朝蔭孝宏他：手術治療を主体とした舌癌の治療成績。頭頸部腫瘍 25：118-122, 1999.
- 7) 藤井 隆他：進行舌癌の治療一再建を含めた治療の適応と選択一。耳鼻 47：S56-S62, 2001.
- 8) 林 隆一・海老原敏：局所進行癌に対する治療。耳鼻 47：S51-S55, 2001.
- 9) 藤井 隆他：進行舌癌(stage III・IV)に対する術後補助療法の適応：頭頸部腫瘍 28：484-488, 2002.
- 10) 西野 宏他：stage III/IV舌癌再発症例の検討。頭頸部腫瘍 28：479-483, 2002.
- 11) 吉積 隆他：群馬がんセンターにおける病期III, IV舌癌手術例の検討。頭頸部腫瘍 28：473-478, 2002.
- 12) 長谷川泰久他：進行舌癌手術例における再発と予後因子の検討。頭頸部腫瘍 28：489-495, 2002.

---

## Efficacy and prognosis of preoperative radiation in progressive tongue cancer

Hiroki MITANI, Shin-etsu KAMATA, Kazuyoshi KAWABATA, Seiichi YOSHIMOTO, Hiroyuki YONEKAWA, Kouki MIURA, Takeshi BEPPU\* and Yukinori KIMURA\*\*

\*Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital, Tokyo, 170-8455, Japan

\*\*Division of Pathology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, 170-8455, Japan

It is clinically experienced that preoperative treatments such as chemotherapy and radiotherapy or both are given during the period under consideration for surgery in local progressive head and neck cancers. Whether these preoperative treatments are right or wrong is left to the judgement of each hospital. Twenty years have passed since surgical therapy consisting mainly of reconstruction surgery was given as the treatment of progressive tongue cancer at this department. Based on the changes in therapies from the small radiation source therapy in the past, we have given preoperative radiation therapy in many cases. Regarding the efficacy of preoperative radiation as an adjuvant therapy, this paper studies clinical results using 101 cases of T3-T4 tongue cancers as the subjects, for which radiation alone had been given systematically. The appearance rate of the effective cases showing the efficacy of preoperative radiation histologically and the ineffective cases was 55:45. Since a significant difference in the controlling rate and survival rate was fixed association was efficacy of radiation contributed controlling rate of the but was not effective survival rate with not metastasis rate was found between the two groups, a thought to exist between the and prognosis. Preoperative to the improvement in the primary lesion and neck cancer enough to improve the overall much difference in the remote between the two groups.

---

## 頸動脈切除術の治療成績

癌研究会附属病院 頭頸科

米川博之 川端一嘉 鎌田信悦  
別府武三 浦弘樹 吉本世一  
三谷浩樹 杉谷巖 福島啓文  
佐々木徹 多田雄一郎 蝦原康宏  
近藤敦 新橋渉

### 論文要旨

頸動脈を含む周囲軟部組織に浸潤する頭頸部悪性腫瘍に対し、局所制御の機会を得るため、頸動脈を含む拡大合併切除が試みられてきた。当科で29年間に実施した血行再建、非再建例を含む頸動脈切除症例を対象として、頸動脈切除の合併症および頸動脈切除を含む頭頸部癌摘除術の術後成績について、回顧的研究を行った。1984年以前は、頸動脈切除例は全例結紮を行っていた。1996年以降は、可及的に頸動脈の血行再建を行うこととしている。62例が調査可能であった。頸動脈切除後、35例が結紮され、27例が再建された。脳梗塞は13例に発症した。頭頸部扁平上皮癌症例34例を検討した結果、50%疾患特異的生存期間は12ヶ月であった。5年無病生存率は13%であった。局所再発率は39%であった。手術治療をしない場合の病状の経過とのバランスを十分に考慮して手術適応を決めるべきである。

**Key words:** 頸動脈切除 (carotid artery resection), 頸動脈再建 (carotid artery reconstruction), 頭頸部癌 (head and neck cancer), 治療成績 (survival rate), 合併症 (complication)

### はじめに

頸動脈を含む周囲軟部組織に浸潤する頭頸部悪性腫瘍に対し、局所制御の機会を得るための最も有効な方法のひとつとして、拡大合併切除が試みられてきた<sup>1)</sup>。さまざまな議論はあるが、合併症や死亡の危険性を患者側が十分に受け入れることができるのなら、外科的摘除を行うべきであるという意見もある。

しかし、一般に頸動脈、深頸筋、皮膚などの組織に浸潤する頭頸部悪性腫瘍症例の予後はきわめて不良である。

頸動脈にまで手術操作が加わる頭頸部手術は困難かつ危険度が高く、頸動脈切除・再建術の合併症を含めた短・長期の治療成績の多数症例での報告は少ない。今回、われわれは頸動脈切除の合併症および頸動脈切除を含む頭頸部癌摘除術の術後成績について検討したので報告する。

### 症例と方法

1973年から2002年までの29年間に癌研究会附属病院頭頸科にて、頸動脈切除を行った症例を対象として検討した。頸動脈に手術操作が及んだ症例から、感染によ

る頸動脈損傷、頸動脈穿孔部の縫合閉鎖、露出部の被覆などの症例を除外した。さらに扁平上皮癌を対象とし、頭頸部癌摘除術の術後成績の検討を行った。腫瘍の剥離操作などによる頸動脈穿孔に対して頸動脈手術を行った症例は除外した。観察終了日は2003年12月とし、生存・再発を集計した。調査可能症例は62例であった。62例中、65%が男性(41例)で、平均年齢は53歳(17~80歳)であった。内訳は扁平上皮癌が40例(65%)で、非扁平上皮癌が8例(甲状腺乳頭癌5例、腺様嚢胞癌2例、腺癌1例、悪性神経鞘腫1例、悪性髄膜腫1例、平滑筋肉腫1例)、良性疾患は11例(頸動脈小体腫瘍6例、頸動脈瘤4例、良性神経鞘腫1例)であった。総頸動脈のみの切除は16例、内頸動脈を含めた切除は46例であった。再建血管に筋皮弁で被覆した症例は6例、その全例が頭皮合併切除例であった。ゴアテックスや大腿筋膜を再建血管に巻いた症例は3例であった。

検討項目は、頸動脈切除の合併症と頸動脈切除を含む頭頸部癌摘除術の術後成績についてである。頸動脈切除後の合併症の評価として、頸動脈切除術後の半身麻痺、失語などの術後脳梗塞症状、再建血管の開存などについて調査した。頭頸部癌摘除術の術後成績の検討では、局所制御、遠隔転移、生命予後などを調査した。

頸動脈切除後の血行再建に対する方針は手術時期により異なる(図1)。頸動脈切除後の再建術は1985年に導

別刷請求先: 〒170-0012  
東京都豊島区上池袋1丁目37-1  
癌研究会附属病院頭頸科  
米川博之

入され、それ以前は頸動脈切除後、全例で結紮されていた。1981年以前は、原則的に頸動脈クランプを用いて、段階的に頸動脈を閉鎖した後に、切除・結紮を行った。頸動脈クランプは、ネジ式に頸動脈を段階的閉鎖するものである。1回目の手術で頸動脈をクランプではさみ、5日から2週間ほどで頸動脈の血流を徐々に遮断し、その後、2期的に頸動脈合併切除を行った。1982年以降は、頸動脈クランプを用いず、頸動脈合併切除・結紮を行った。1996年以降は、可及的全例に頸動脈再建を行う方針としている。

頸動脈切除後の移植再建では、主に大伏在静脈などの静脈を用いた代用血管置換 (Interposition) や頸動脈欠損壁のパッチ状閉鎖 (Patch grafting) を行った。移植再建は、全例、頸部からの操作で行った。頭蓋内一外シャント再建例はなかった。主に Brener 頸動脈シャント<sup>®</sup>を用い、内シャント法で行った。現在、術前マタテスト未実施例で、術中頸動脈切除必要と判断された例では、術中頸動脈断端圧の測定を参考にして、原則的

に内シャントをおく方針としている。

## 結 果

### 1. 頸動脈切除の合併症

術前に脳血流評価のために、血管造影を行った症例は16例あり、頸動脈断端圧 (carotid stump pressure) を測定した症例は18例であった。

頸動脈切除後の処理として、結紮した症例は35例、再建例は27例であった。術後脳梗塞を発症した症例は13例であった。表1に詳細を示す。死亡にいたる合併症は3例に認めた。頸動脈結紮例では1例で、術後感染による吻合部からの出血死であった。移植再建例での2例は、術後の広範な脳半球の梗塞と脳浮腫による死亡であった。

頸動脈切除手術の際、喉頭摘出を行った症例は、全悪性腫瘍51例中、17例 (33%) であった。術後、嚥下困難により喉頭全摘術を行った症例は3例であった。嚥下機能改善手術を行った症例は1例であった。

### 1. 頸動脈結紮例の術後脳梗塞発症

頸動脈切除・結紮例は35例であった。うち4例は、術前マタテストで非切除側頸動脈からの患側脳半球への十分な血流を認めた症例、ほか31例は、非切除側からの患側脳血流の評価を行わずに切除・結紮した症例であった。術前評価で結紮可能と判断した症例で、術後脳梗塞症状をきたした症例はなかった。評価を行わずに切除・結紮した症例中、9例 (29%) で半身麻痺、失語など脳梗塞の発症をみた。2例が一過性麻痺、7例は永続性麻痺であった。全35例中、18例に頸動脈クランプを用いた。うち5例 (28%) で脳梗塞症状を呈した。頸動脈クランプを用いずに行った17例中、4例 (28%) に脳梗塞症状を呈した。

### 2. 移植再建例の術後成績

頸動脈切除後、移植再建を行った27例中、23例が代

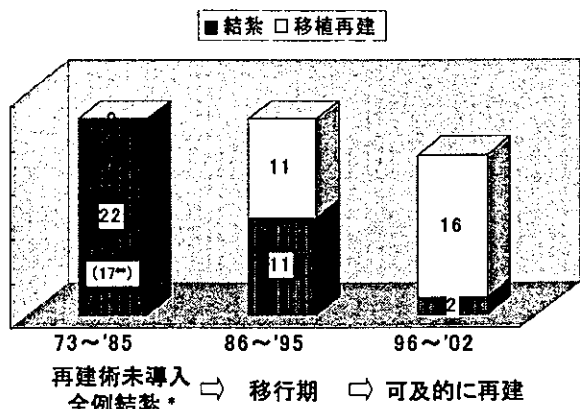


図1 頸動脈切除後の血行再建に対する方針の変遷  
 \*1981年以前は、頸動脈を切断・結紮する前に、原則的に頸動脈クランプを用いて、頸動脈を段階的に閉鎖した。  
 \*\*括弧内は頸動脈クランプを使用した症例数

表1 頸動脈切除後の脳梗塞発症  
 表内の数字は、分子が脳梗塞発症症例数、分母が全症例数を示す。

|             | LIGATION               |                    |         |      |
|-------------|------------------------|--------------------|---------|------|
|             | Willis ringの<br>血流評価なし | Matas Test<br>異常なし | 頸動脈クランプ |      |
|             |                        |                    | 使用      | 非使用  |
| Stroke Rate | 9/31                   | 0/4                | 5/18    | 4/17 |

|             | INTERPOSITION / PATCH GRAFTING |             |         |      |
|-------------|--------------------------------|-------------|---------|------|
|             | 移植再建<br>全症例                    | 移植静脈<br>閉塞例 | 頸動脈シャント |      |
|             |                                |             | 使用      | 非使用  |
| Stroke Rate | 4/27                           | 1/4         | 2/9     | 0/18 |

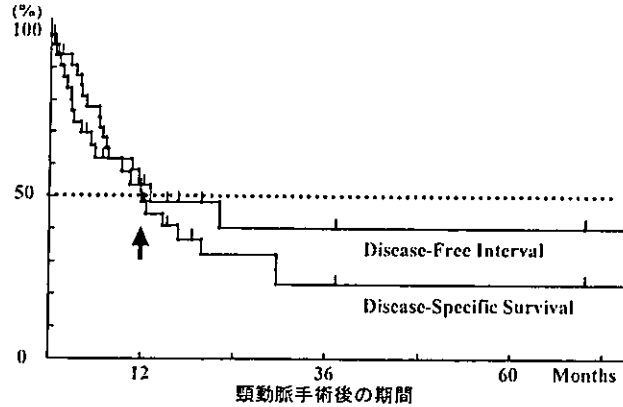


図 2 頸動脈切除を含む頭頸部扁平上皮癌症例の疾患特異的生存 (Disease-Specific Survival) と無再発期間 (Disease-Free Interval) 矢印は頸動脈切除後、12ヶ月目を示す。頸動脈切除術を受けた症例の半数が、ほぼ12ヶ月以内に腫瘍再発または原病死した。

用血管による置換 (Interposition), パッチ状閉鎖 (Patch grafting) は4例であった。再建材料として、25例で大伏在静脈や外頸静脈などの静脈を、2例でゴアテックスを用いていた。

#### 1) 移植再建例の再建血管の閉塞

術後再建血管の血栓による閉塞をきたした症例は4例 (15%) で、いずれも代用血管置換例であった。1例は術翌日に閉塞を確認し、再再建を行った。その後、血管は開存していた。脳梗塞症状はみなかった。再建血管の閉塞例中、1例で一過性の脳梗塞を発症した。

#### 2) 移植再建例の術後脳梗塞発症

移植再建術後、脳梗塞症状をきたした症例は4例 (15%) であった。1例は術前マスタテストで異常を認めため、健側外頸動脈から患側外頸動脈への大伏在静脈の移植により、患側内頸動脈へ血液環流をさせた後に、総頸動脈を切除した症例であった。2例が一過性麻痺、1例が持続性麻痺で、1例は中大脳動脈領域の広汎な脳梗塞をきたし、術後2週間後に死亡した。

#### 3) 頸動脈シャント使用例の術後脳梗塞発症

頸動脈再建中、頸動脈シャントを用いた症例は9例、使用しなかった症例は18例であった。頸動脈シャント使用例中、6例で術前にマスタテストを行っているが、いずれも異常所見を認めなかった。9例中、2例 (22%) は術当日に脳梗塞をきたした。いずれも術後再建血管の血液環流を認めていた。頸動脈シャントを使用しなかった症例の術中血流遮断時間は、平均73分 (27~160分) であった。18例中、脳梗塞症状を認めた症例はいなかった。

#### 4) 移植再建例の周術期以降の成績

静脈を用いて再建を行い、長期間生存観察しえた症例の脳梗塞発症、動脈瘤形成などの合併症の観察を行った。術後2ヶ月後に脳梗塞を発症した症例を1例に認めた。

代用血管置換例で、術後当初、再建血管は開存していた。一過性麻痺であった。術後3年以上は11例 (37~130ヶ月)、5年以上は7例で観察可能であったが、新たな合併症の出現はなかった。

#### II. 頸動脈切除を含む頭頸部癌摘除術の術後成績

腫瘍の癒着を理由に、頸動脈切除を要した頭頸部扁平上皮癌症例は34例であった。生存者の平均観察期間は193ヶ月、生死不明例は0例、死因不明例は2例であった。9割の症例が再発例 (30例) で、再発例の6割 (17例) が他院既治療例であった。再発例の8割 (25例) に放射線治療の既往があった。頸動脈切除術後に照射を行った症例は1例で、Linac X線で52Gyを照射した。症例の内訳は、舌癌11例、下咽頭・頸部食道癌7例、喉頭癌6例、中咽頭癌5例、原発不明癌2例、そのほか、上顎洞癌、外耳道癌、頸部皮膚癌が各1例であった。

頸動脈切除後からの無再発期間 (disease-free interval), 疾患特異的生存 (disease-specific survival) のKaplan-Myer法による曲線を図2に示す。これらの50%期間はともに12ヶ月であった。14例が12ヶ月以上、7例が3年以上の生存を得ている。新鮮例4例中、1例で132ヶ月生存を確認した。ほか、3例はいずれも原病死で、その平均生存期間は6.7ヶ月であった。頸動脈切除後からの3年、5年無病生存率 (disease-free survival rate) はそれぞれ16%, 13%であった。局所再発率 (loco-regional recurrence rate) は39%であり、その85%は6ヶ月以内の局所再発であった。遠隔転移は9例で確認された。

#### 考 察

頭頸部癌治療医にとって、頸動脈に浸潤する頭頸部悪性腫瘍に対する取り扱いが議論の分かれるところである。あらゆる積極的な集学的治療をもってしても、頸部癌変

の制御はきわめて難しく、仮に局所制御が成功しても、遠隔転移をきたすことも少なくない。しかしながら、未治療のまま放置することは、咽頭・口腔・皮膚などへの浸潤による潰瘍・瘻孔形成、頸動脈の浸潤による破裂などの悲惨な結果を意味する。

一般に頸部悪性腫瘍が頸動脈壁に浸潤することは比較的稀なことである。Huvosら<sup>1)</sup>は64例中、42%、McCreadyら<sup>2)</sup>は16例中、37.5%に癌の進展による頸動脈外膜へ癌の浸潤を認めたと報告している。頸動脈周囲の硬い線維組織は、必ずしも癌の浸潤によるものではなく、手術や放射線治療などの前治療による瘢痕のみである場合もある。しかし、迅速病理切片によっても、頸動脈周囲全組織の癌細胞の存在を否定することは難しい。強固な瘢痕を剥離する場合は、動脈壁の脆弱化も懸念される。

今回の検討の結果、悪性腫瘍の頸動脈の癒着により、頸動脈合併切除を要した頭頸部扁平上皮癌の50%疾患特異的生存期間は12ヶ月、5年無病生存率13%、局所再発率は39%であった。また、頸動脈結紮例、移植再建例の術後脳梗塞の発症率は、それぞれ26%、15%であり、手術合併症死は3例(5%)であった。これらの結果は他の報告<sup>3,4)</sup>とほとんど差異がない。頸動脈切除を含む頭頸部癌摘除術による合併症率は高く、腫瘍制御率や生存率は著しく不良なものであるといえる。手術治療をしない場合の病状の経過とのバランスを十分に考慮して手術適応を考えるべきである。

脳血流の評価なく頸動脈を結紮することの危険性は言うまでもない。今回の検討で、非切除側からの患側脳血流の評価をせずに、頸動脈を切除・結紮し、術後脳梗塞を発症した症例は約3割であった。それは頸動脈クランプを使用して、段階的に頸動脈を閉鎖して、切除・結紮を行った症例でもほぼ同様(5/18例)であった。決して、受容できる合併症率とはいえないだろう。

現在、われわれは頸動脈切除後、可及的に血行再建を行う方針としている。非切除側からの患側脳血流の評価のために、頸動脈断端圧測定やMatas testなどが行われることがある。特に、balloon occlusion EEGやSPECTとの組み合わせの術前検査としての特異度は90%以上である<sup>5)</sup>という。これらの検査で問題がなかった症例では、血行再建をしない方針とする意見もあるだろう。しかし、いずれの検査も脳梗塞発症の回避を完全に保障するものではないため、可及的に血行再建を行うことを薦めるとする意見<sup>6,7)</sup>も多い。また、特に頭頸部癌患者は高齢者が多く、さまざまな程度の血管閉塞性病変を有している可能性が高い。脳血流の減少によるなんらかの脳機能の低下も懸念される。

移植再建術後の脳梗塞症例の4例は、いずれも術直後

すでに発症していた。吻合部の血栓の形成を疑うが、それは必ずしも再建部の完全閉塞によるものではなかった。ヘパリンなど抗凝固剤の使用、十分な血圧の維持に留意するほか、丁寧な手技により、術中の再建操作による血栓の形成を防ぐ必要がある。

今回の検討で、頸動脈シャント使用例の9例中、2例に術後脳梗塞を発症していた。これらは術直後の発症であることから、シャント留置操作そのものによる血栓形成の可能性がある。可能であれば、すべての頸動脈再建例に、術中脳血流を保つため、頸動脈シャントを用いるという意見<sup>8,9)</sup>がある。しかし、van der Mey A.ら<sup>8)</sup>は、頸動脈シャントの使用による脳神経合併症は6.4%、死亡率は1.6%であり、ルーチンでの使用は薦めないとしている。非切除側からの患側脳血流が十分であると判断された場合には、必ずしも頸動脈シャントの必要はないのかもしれない。

移植再建材料の大部分は静脈、主に大伏在静脈を用いた。筋皮弁などで再建部を被覆した症例は、頸部皮膚合併切除例などの限られた症例のみであったが、術後再建部の破裂や動脈瘤形成は長期観察例でもみなかった。他施設の報告<sup>4,9)</sup>でも、術後早期の感染や唾液瘻での再建部の破裂などはあったが、長期間観察しえた症例では、再建部に問題は起こらなかったという。さらなる症例蓄積が必要だが、移植再建材料としての静脈は長期的に安定した材料と考えられる。

## 文 献

- 1) Huvos AG, Leaming RH, et al: Clinicopathologic study of the resected carotid artery. *Am J Surg* 126: 571-574, 1973.
- 2) McCready RA, Miller SK, et al: What is the role of carotid arterial resection in the management of advanced cervical cancer? *J Vasc Surg* 10:274-280, 1989.
- 3) Freeman SB, Hamaker RC, et al: Management of neck metastasis with carotid artery involvement. *Laryngoscope*. 114:20-24, 2004.
- 4) Wright JG, Nicholson R, et al: Resection and replacement with greater saphenous vein: a safe procedure for en bloc cancer resection with carotid artery involvement. *J Vasc Surg* 23:775-782, 1996.
- 5) Biller HF, Urken M, et al: Carotid artery resection and bypass for neck carcinoma. *Laryngoscope* 98:181-183, 1988.
- 6) Meleca RJ, Marks SC.: Carotid artery resection for cancer of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 120:974-978, 1994.
- 7) 岡本美孝, 松崎全成 他: 内頸動脈浸潤癌への対応, 頭頸部腫瘍 26(3):509-513, 2000.
- 8) van der Mey A, Jansen J, et al: Management of Carotid Body Tumors. *Otolaryngol Clinics N Am* 34(5):907-924, 2001.



## OUTCOMES OF CAROTID ARTERY RESECTION

Hiroyuki YONEKAWA, Kazuyoshi KAWABATA, Shin-etsu KAMATA,  
Takeshi BEPPU, Kouki MIURA, Seiichi YOSHIMOTO,  
Hiroki MITANI, Iwao SUGITANI, Hirofumi FUKUSHIMA,  
Tohru SASAKI, Yuichirou TADA, Yasuhiro EBIHARA,  
Atsushi KONDO, and Wataru SHINBASHI

Division of Head and Neck, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan

For patients with head and neck malignant tumors involving the carotid artery, surgical extirpation of all adjacent soft tissue, including the artery, has been challenged in efforts to obtain the best chance of loco-regional control. Although controversial, these patients should be offered surgical resection if the risk of complications or death is acceptable. To analyze the complications of carotid resection and the oncological results, the authors performed a retrospective review of their 29-year experience of carotid artery resection with or without revascularization at the Cancer Institute Hospital in Tokyo. We have used revascularization technique for the carotid artery since 1985. Until then, ligation of the carotid artery was performed for all patients who received carotid resection. Recently, our practice has been to reconstruct the artery whenever possible. Sixty-two charts were reviewed. Thirty-five patients had the carotid artery ligated, and 27 patients had the artery reconstructed, at the time of resection. Strokes occurred in 13 patients. Survival and recurrence were evaluated in 34 patients with squamous cell carcinoma in the head and neck region. The 50% disease-specific survival was 12 months. The 5-year disease-free survival rate was 13%. Thirty-nine percent of the patients died from loco-regional recurrence. The high risk of complications and mortality must be balanced against the natural history of the disease if left untreated.

# 当科における甲状腺髄様癌の経験

## — 術前血清カルシトニン/CEA 比は髄様癌の 予後予測に有用である —

癌研究会附属病院頭頸科

杉 谷 巖 鎌 田 信 悦

### 論文要旨

甲状腺髄様癌では血清 calcitonin, CEA 値が腫瘍マーカーとして有用であり, calcitonin 分泌に比べ CEA 分泌が優位なのは予後不良であるといわれている。髄様癌における calcitonin/CEA 比の予後因子としての有用性について検討した。当科にて経験した髄様癌初取扱い 20 例 (1986~2004 年, 散発性 13 例, 家族性 3 家系 7 例) の 5 年無再発生存率は 80% (再発 5 例; 縦隔 4, 頸部 3, 肝 2), 疾患特異的 5 年生存率は 88% (肝転移の 2 例が原病死) であった。無再発生存率に影響する予後不良因子として, 術前 calcitonin (pg/ml)/CEA (ng/ml) 比 10 以下, リンパ節転移 10 個以上が有意であった。術後 calcitonin, CEA が正常化した 13 例には再発を認めなかったが, calcitonin/CEA 比が 10 を超える症例と術後腫瘍マーカー正常化症例とは同一症例であった。calcitonin/CEA 比により, 髄様癌の予後を予測することができるものと思われた。

**Key words:** 甲状腺髄様癌 (medullary thyroid carcinoma), 予後因子 (prognostic factor), CEA (carcinoembryonic antigen), calcitonin, リンパ節転移 (lymph node metastasis)

### はじめに

甲状腺髄様癌は calcitonin, CEA (carcinoembryonic antigen) を産生し, それらの血中濃度が腫瘍マーカーとして病勢を反映する。髄様癌では乳頭癌などと異なり, リンパ節転移が有意な予後因子であり, 適切なリンパ節郭清が重要となる<sup>1)</sup>。また, calcitonin 分泌が豊富な腫瘍は分化が良く, 進行が緩やかであるのに対し, CEA 分泌が優位の髄様癌は予後不良であるといわれている<sup>2,3)</sup>。

当科における髄様癌 20 例を対象に, calcitonin/CEA 比による髄様癌の予後予測さらにリンパ節郭清範囲縮小の可能性について検討した。

### 対象と方法

対象症例は, 1986 年から 2004 年までの当科における初取扱い甲状腺髄様癌症例 20 例で, 男性 9 例, 女性 11 例であった。年齢は, 25~75 歳, 平均 52 歳であった。

家族性の症例 (多発性内分泌腫瘍症 2A 型) が 3 家系 7 症例あった。いずれも RET 遺伝子変異の検索が行われており, C634A 変異が 2 家系, S630T 変異が 1 家系

であった。残る 13 症例は散発型と考えられているが, そのうち RET 遺伝子検査が施行されたのは 5 例のみであった。

最近の標準的な初回手術術式として, 家族性髄様癌に対しては甲状腺全摘を選択し, 散発型と考えられる症例に対しては, 腫瘍の広がりや術前超音波により検査して腺葉切除以上の甲状腺切除を行った。リンパ節郭清は術前超音波および CT により頸部, 縦隔のリンパ節腫大を検査し, 転移と思われるリンパ節が存在する場合に当該領域の選択的郭清を行った。術前診断 N0 の場合には中心領域のみの郭清 (D1) を行った。

初回手術施行後の観察期間は, 5 ヶ月~18 年, 平均 5.0 年であった。

血清中の腫瘍マーカーの測定は術前および術後定期的に施行した。calcitonin 値の測定は SRL 社に委託して RIA2 抗体法によって行った。その基準値は年齢, 性別により異なるが, 100pg/ml 以下を正常とした。CEA 値の正常値は 5.0ng/ml 以下である。なお, calcitonin 分泌刺激試験は行っていない。

統計学的解析は 2 群間の比較は Student-t 検定またはカイ 2 乗検定により, 生存率の計算は Kaplan-Meier 法により, その比較は log-rank test によって行った。P 値は 0.05 未満を有意とした。なお, 連続変数の cut-off 値の設定は, P 値が最も小さくなる値とした。

別刷請求先: 〒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

杉谷 巖

## 結 果

全 20 例の 5 年無再発生存率は 80%，疾患特異的 5 年生存率は 88%であった（図 1）。

再発は 5 例（20%）で、縦隔リンパ節に 4 例、頸部リンパ節に 3 例、肝臓に 2 例であった。肝臓への転移が明らかとなった 2 例が原病死していた。

術後 3 ヶ月の時点での血清 calcitonin, CEA 値がともに正常化した症例（生化学的治癒群）は 13 例（65%）で、これらの症例には再発を認めなかった。一方、同じ時期に calcitonin, CEA の両方またはいずれかが正常化しなかった症例（生化学的非治癒群）は 7 例（35%）で、そのうち 5 例（71%）で再発が明らかとなり、2 例（29%）が原病死した。

腫瘍マーカーの正常化・非正常化（生化学的治癒・非治癒）と各種予後因子との関係を検討した結果を表 1 に示す。術前 CEA 値は非正常化群で有意に高く、術前

calcitonin/CEA 値は非正常化群で有意に低かった。また、腫瘍マーカー正常化群では腫瘍最大径の最大径が有意に小さく、リンパ節転移個数が有意に少なかった。年齢、性別、術前 calcitonin 値、散発型か家族性か、甲状腺切除範囲およびリンパ節郭清範囲と腫瘍マーカーの正常化・非正常化の間には有意の関連は認められなかった。

術後無再発生存率と術前 CEA 値、術前 calcitonin/CEA 比、腫瘍最大径およびリンパ節転移個数との関連を検討した（図 2）ところ、術前 calcitonin/CEA 比 10 以下の症例および病理組織学的リンパ節転移（pN）10 個以上の症例がそれぞれ対照群に比べ、有意に予後不良であった。とくに術前 calcitonin/CEA 比が 10 をこえる 13 症例は、術後腫瘍マーカーが正常化した 13 症例と全く同一症例であり、再発、原病死は認められなかった。

術前画像診断によりリンパ節転移なし（N0）と診断

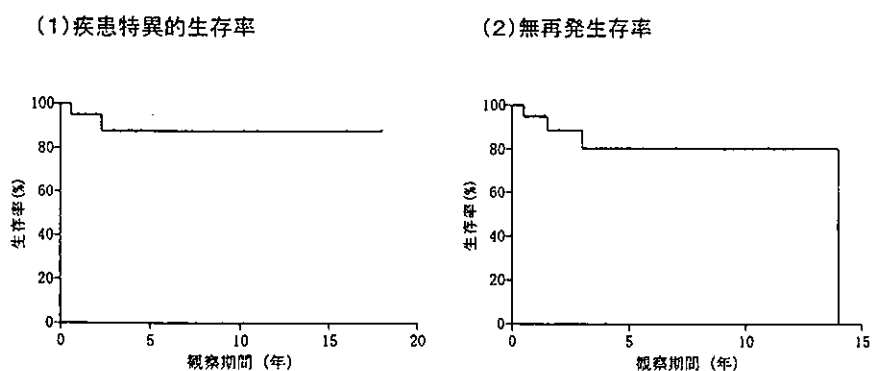


図 1 甲状腺髄様癌の術後生存率

表 1 術後腫瘍マーカー正常化・非正常化（生化学的治癒・非治癒）と予後因子

| 予後因子                 | 正常化群<br>(n=13) | 非正常化群<br>(n=7) | P値<br>(t検定) |
|----------------------|----------------|----------------|-------------|
| 年齢(歳)                | 51.6           | 53.8           | 0.37        |
| 術前CEA (ng/ml)        | 39.3           | 314.0          | 0.016       |
| 術前calcitonin (pg/ml) | 2480           | 3312           | 0.29        |
| 術前calcitonin/CEA     | 67.9           | 7.6            | 0.014       |
| 腫瘍最大径(mm)            | 20.2           | 43.0           | 0.006       |
| 病理組織学的リンパ節転移(個)      | 3.0            | 15.8           | 0.022       |

| 予後因子      | 正常化群<br>(n=13) | 非正常化群<br>(n=7) | P値<br>( $\chi^2$ 検定) |
|-----------|----------------|----------------|----------------------|
| 男:女       | 6:7            | 3:4            | 0.88                 |
| 散発型:家族性   | 8:5            | 5:2            | 0.65                 |
| 葉切:全摘     | 8:5            | 3:4            | 0.42                 |
| D1郭清:D2以上 | 8:5            | 2:5            | 0.15                 |

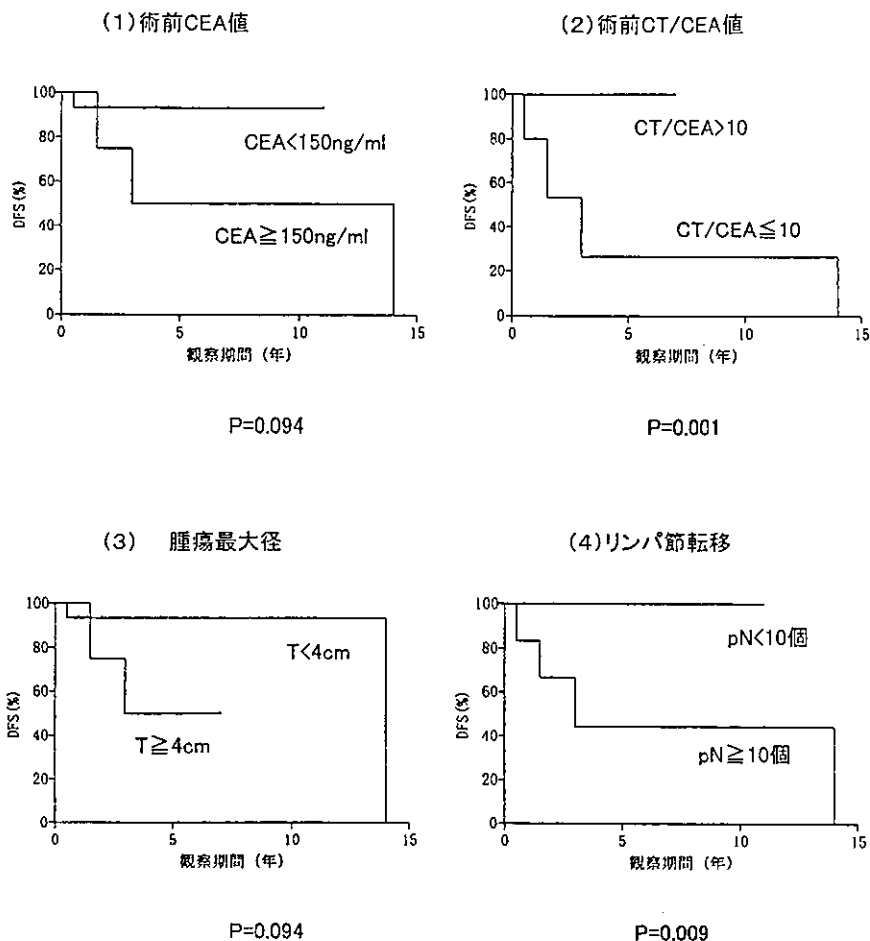


図 2 無再発生存に関する予後因子

された症例が9例あり、うち8例にD1郭清が行われた(1例はD2a郭清が行われたがpN0であった)。8例中7例はpN0であり、1例のみ3個のリンパ節転移を中心領域に認めた。pN陽性の1例を含め、9例とも術後腫瘍マーカーは正常化し、現在まで再発を認めていない。これら9例とも術前 calcitonin/CEA 比は10をこえていた。

### 考 察

甲状腺髄様癌は傍濾胞細胞(C細胞)から発生する癌であり、その頻度は欧米(全甲状腺癌の5~10%)に比べ、日本では稀である(1.3%)<sup>4)</sup>。遺伝性のもものと散发性のもものがあり、遺伝性の髄様癌はRET proto-oncogeneに胚細胞性の変異があり、C細胞過形成を経て両側性・多発性に発生する。多発性内分泌腫瘍症(MEN)として、他の内分泌腺に腫瘍を合併することも多い。

髄様癌は calcitonin のほかに CEA を産生する。calcitonin は 32 個のアミノ酸から成る物質で、

pentagastrin による負荷試験により鋭敏かつ特異的に上昇するため、C細胞過形成の段階での早期発見や、術後の calcitonin 低下の確実な診断のために負荷試験を推奨するものが多い<sup>5)</sup>。しかし、日本では pentagastrin は入手困難であり、当科では血清中の基礎値の測定のみを行っている。

近年、血中 calcitonin 検査の普及や遺伝性髄様癌患者の血縁者の遺伝子検査による早期発見、発症前発見の増加に伴い、髄様癌全体の治療成績は向上している。Modigliani ら<sup>6)</sup>はフランスにおける 899 例の髄様癌登録患者の集計から 5 年生存率 85.7%、10 年生存率 78.4%と報告している。術後生化学的治癒(calcitonin 正常化)の得られた症例の 10 年生存率は 97.7%であった。これは当科における 20 例の髄様癌の治療結果における 5 年生存率 88%、生化学的治癒例の 5 年生存率 100%とほぼ一致する結果である。

髄様癌の予後因子としては以前から、リンパ節転移の有無が重要であることが知られているが、Modigliani ら<sup>6)</sup>は TNM 病期分類と年齢が独立した予後因子である