

## 研究の実績と今後の目標

日本医科大学 内分泌外科 杉谷 巖

1993 年より 20 年間在籍した癌研究会附属病院（現：がん研有明病院）において経験させていただいた症例を中心に、主に甲状腺癌についての臨床研究を行ってまいりました。

1. 甲状腺乳頭癌～彼我の治療方針の相違を乗り越えるためのエビデンス集積  
一般的に予後良好な乳頭癌に対し、欧米では甲状腺全摘手術と術後放射性ヨードによるアブレーションおよび生涯に及ぶ TSH 抑制療法が推奨されてきたのに対し、日本では従来、甲状腺温存切除（腺葉切除～亜全摘）手術が広く行われてきた。藤本吉秀先生のご指導のもと、日本独特の方針が乳頭癌の生物学的性質の深い理解に基づいており、患者さんの QOL を重視する立場から高い妥当性を有することを証明することを目的に、臨床研究を行ってきた。

## 藤本吉秀先生



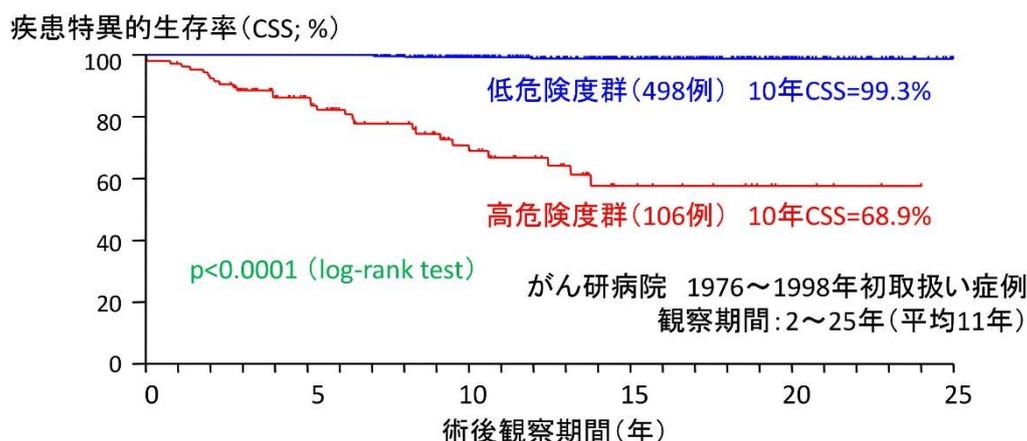
東京女子医大名誉教授  
元国際内分泌外科学会会長  
元がん研究会有明病院顧問

1976～1998 年の初取扱い乳頭癌症例 604 例の、手術後平均 10.7 年の経過観察結果を後向きに解析し、乳頭癌に対する甲状腺温存術式での良好な治療成績を

示すとともに、**独自の癌死危険度分類法**を考案した。とくに 3cm 以上の巨大なリンパ節転移が重要な生命予後不良因子であることを示した。

Sugitani I, et al. Surgery 2004; 135: 139-148

## がん研式癌死危険度分類に基づく 乳頭癌の疾患特異的生存曲線



### がん研式甲状腺乳頭癌の癌死危険度分類

#### ● 高危険度群

遠隔転移のある症例

年齢50歳以上で高度の腺外浸潤がある症例

年齢50歳以上で3cm以上の巨大リンパ節転移のある症例

#### ● 低危険度群

それ以外の症例

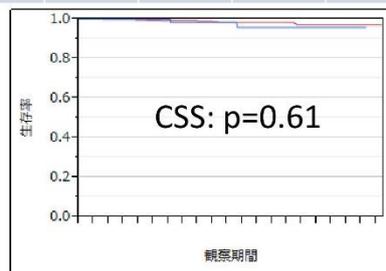
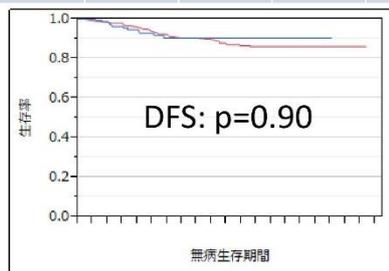
2005 年以降は、この癌死危険度分類に基づき、乳頭癌の治療方針を低癌死危険度群、高癌死危険度群に分けて設定し、前向き研究として治療経験を蓄積した。

**低癌死危険度群乳頭癌に対する甲状腺温存切除手術の妥当性**を示すとともに、低癌死危険度だが再発リスクの高い一群を区別した。

Ebina A, et al. Surgery 2014; 156: 1579-1589

# 低癌死危険度群乳頭癌の 甲状腺切除範囲と治療成績

甲状腺切除	n	再発	10年DFS	再発部位				原病死	10年CSS
				リンパ節	残存甲状腺	その他局所	遠隔		
温存	791 (82%)	67 (9%)	87%	52 (7%)	4 (0.5%)	6 (0.8%)	32 (4%)	9 (1%)	99%
全摘	176 (18%)	12 (7%)	91%	11 (6%)	0	1 (0.6%)	5 (3%)	2 (1%)	99%



1

# 低癌死危険度乳頭群の 甲状腺切除範囲と術後合併症

甲状腺切除	甲状腺機能低下 (顕在性)		副甲状腺機能低下		反回神経麻痺	
	全体	橋本病を 除く	一過性	永久性	一過性	永久性
	(per nerve at risk)					
葉切	13%	10%	0.3%	0%	5%	1%
(準)全摘	100%	100%	41%	7%	7%	3%
p	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	NS	NS



乳頭癌の中でも、とくに危険度の低い**微小乳頭癌**については、1976～1993年の手術症例 178 例の予後因子の後向き解析により、転移・浸潤の兆候がない無症候性微小癌の予後はきわめて良好で、原病死例が存在しないことを示した。

Sugitani I, et al. *Endocr J* 1999; 46: 209-216

## 微小乳頭癌（PMC）の術後経過 （1976～1993年）

	n	再発		原病死	10年生存率
		頸部	遠隔		
無症候性 PMC	148 (83%)	4 (3%)	0	0	100%
有症候性 PMC	30 (17%)	9 (30%)	4 (13%)	4 (13%)	74%

診断時**症候**: 臨床的に明らかな (≥1 cm)リンパ節転移 (n = 29) and/or 反回神経麻痺による嚙声 (n = 5)

\*遠隔転移または反回神経以外への浸潤を初診時に呈した症例はなかった

この結果に基づき、1995年以降、無症候性微小乳頭癌を対象に、**非手術経過観察の前向き臨床試験**を開始した。2008年までに230例、300病巣の1～17年(平均5年)の経過観察を行った結果、腫瘍径増大は7%、臨床的リンパ節転移出現は1%に過ぎず、無症候性微小癌に対する非手術経過観察は妥当な治療選択肢であることを示した。

Sugitani I, et al. *World J Surg* 2010; 34: 1222-1231

この結果により、無症候性微小乳頭癌の非手術経過観察は妥当な治療選択肢として、甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版に掲載された。さらに米国甲状腺学会ガイドライン2015年改訂版においても、超低危険度乳頭癌に対するActive surveillance法として容認される見込みである。

この臨床研究は現在も継続中で、経過観察症例は500例を超えている。また、

無症候性微小乳頭癌の増大・非増大に TSH 値は関係しないことも示した。

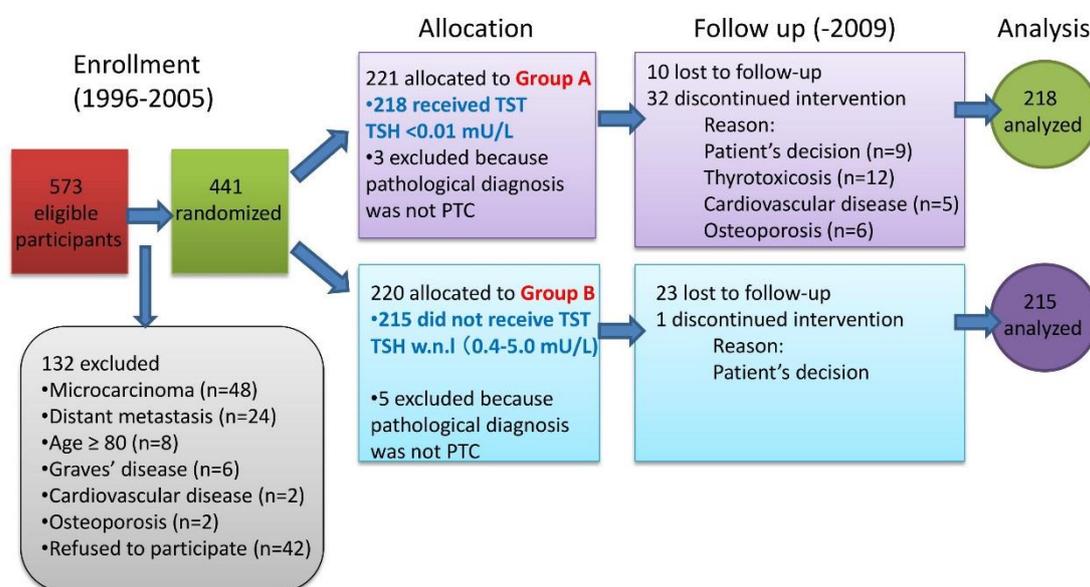
Sugitani I, et al. World J Surg 2014; 38: 673-676

甲状腺温存手術によれば術後の副甲状腺機能低下が予防できるばかりでなく、多くの場合、術後甲状腺機能低下を来すことがなく、患者さんは生涯に及ぶ甲状腺ホルモン剤内服の重荷を免れることができる。

術後甲状腺ホルモン剤を過剰に投与して行う **TSH 抑制療法の再発抑制効果についてのランダム化比較試験**を 1996 年より行った。2005 年までに TSH 抑制療法施行群 221 例、非施行群 220 例の無作為割付を行い、2009 年までに平均 7 年の経過観察を行った結果、5 年無再発生存率は TSH 抑制療法施行群で 91%、非施行群では 89%であった。統計学的に TSH 非施行群の施行群に対する非劣性を示すことができた。

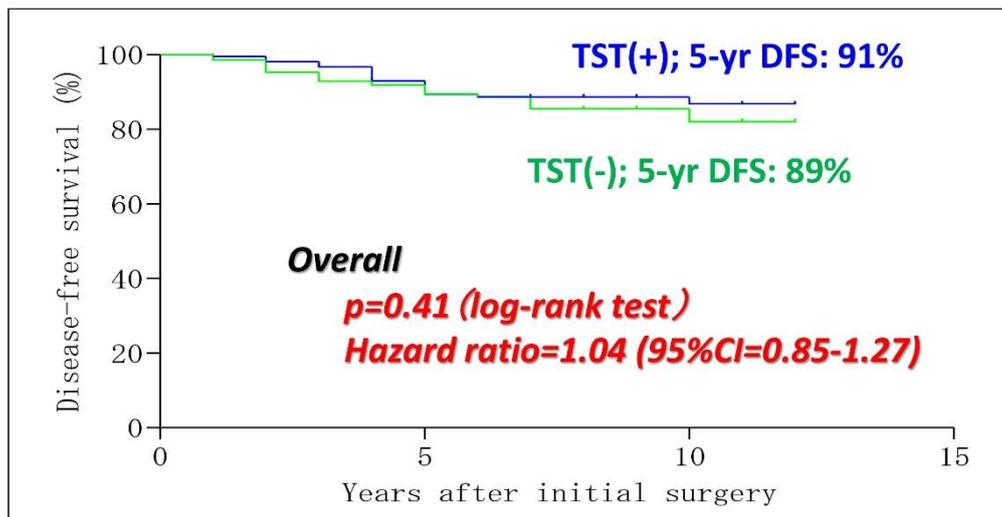
Sugitani I, et al. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4576-4583

## フロー・ダイアグラム



# RCTの結果

## Disease-Free Survival



同時に **TSH 抑制療法が骨密度に及ぼす悪影響** についての前向き比較試験を行い、TSH 抑制により、とくに 50 歳以上の女性での骨密度低下が顕著であることを報告した。

Sugitani I, et al. Surgery 2011; 150: 1250-1257

以上の一連の研究については、**"Management of low-risk papillary thyroid carcinoma: unique conventional policy in Japan and our efforts to improve the level of evidence"**と題する Review にまとめた。

Sugitani I, et al. Surg Today 2010; 40: 199-215

## 2. 甲状腺未分化癌～予後最悪の癌の治療成績改善を目指して

まれではあるが、きわめて予後不良な未分化癌をテーマとした臨床研究にも、積極的に取り組んできた。

1976～1999 年に取扱った 44 例の**未分化癌の予後因子**に関する後向き解析から、独自の prognostic index (PI) を考案した。予後不良因子の数の合算により、未

分化癌の中でもある程度生命予後が期待できる症例には積極的に集学的治療を励行し、予後の期待できない症例には best supportive care を推奨した。

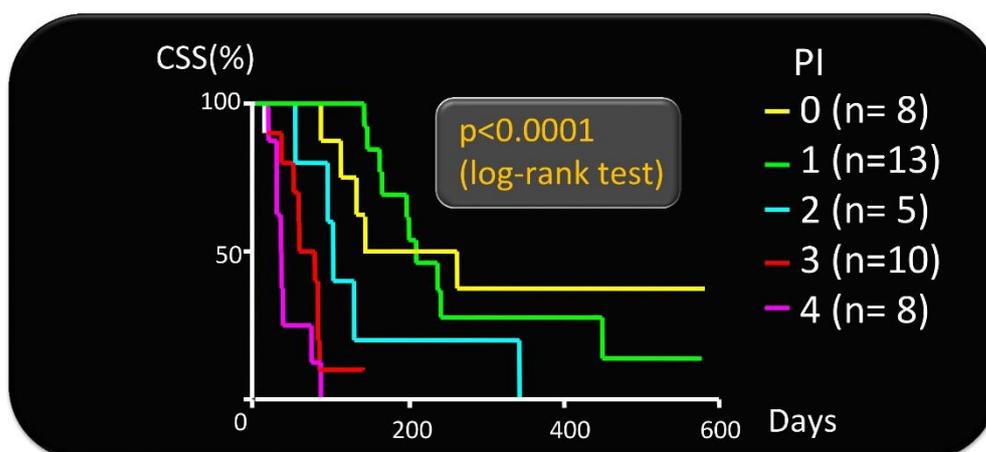
Sugitani I, et al. World J Surg 2001; 25: 617-622

## Prognostic Index (PI)

1. 1ヶ月以内の急性増悪症状
2. 腫瘍最大径5 cm
3. 白血球増多 (WBC  $\geq 10,000/\text{mm}^3$ )
4. 遠隔転移

PI: 当該患者における4つの予後不良因子の該当数

## 各PIごとの生存曲線

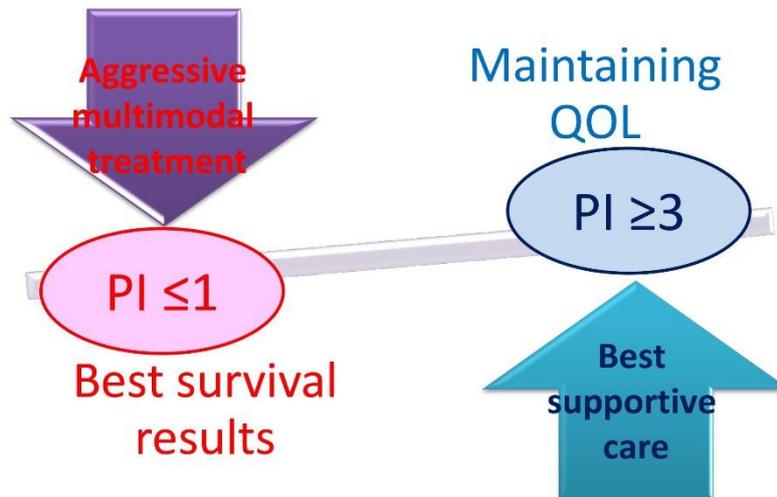


PI  $\leq 1$  : 62% survival at 6 months

PI  $\geq 3$  : no patients survive longer than 6 months

PI =4 : no patients survive longer than 3 months

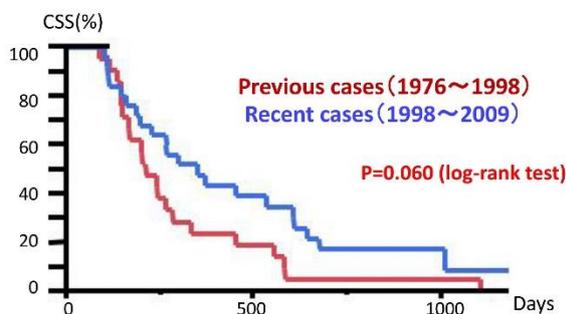
# PIに基づくATC治療戦略



PIの前向き適用による治療成績検討（1999～2009年の74例）により、予後予測におけるPIの妥当性、低PI症例における積極的治療による治療成績改善、高PI症例に対する「無理をしない治療」によるQOL改善が示された。

Orita Y, et al. Surgery 2011; 150: 1212-1219

## PI $\leq$ 1の治療成績



	n	MST	6-mo CSS	1-yr CSS
Previous cases	21	299 days	62%	23%
Recent cases	26	442 days	72%	42%

## PI ≥3におけるQOL維持

	局所原因 による原病死	退院できた 症例	気管切開
Previous cases (1976-1998)	8/18 (44%)	7/18 (39%)	9/18 (50%)
Recent cases (1998-2009)	3/28 (11%)	11/28 (39%)	4/28 (14%)
p	<b>0.02</b>	0.57	<b>0.02</b>

また、集学的治療の一翼を担った独自の放射線化学療法（[Tanaka K, et al. Jpn J Clin Oncol 2011](#)）や docetaxel + cisplatin 療法（[Seto A, et al. Surg Today 2015](#)）についても報告した。

さらに Orphan disease と考えられる未分化癌の治療成績改善のためには**多施設共同研究**が必須とあると考え、2009年、**日本甲状腺未分化癌研究コンソーシアム（ATCCJ）**の立ち上げに際し、代表世話人を務めた。2015年までに59施設からご協力をいただき、1,202症例という世界最大規模のデータベースを構築することができ、予後因子、治療法と成績についての後向き解析結果、未分化癌に対する拡大手術の功罪、偶発未分化癌の治療成績などを報告した。

[Sugitani I, et al. World J Surg 2012; 36: 1247-1254](#)

[Sugitani I, et al. Head Neck 2014; 36: 328-333](#)

[Yoshida A, et al. World J Surg 2014; 38: 2311-2316](#)

ATCCJにより発案された医師主導前向き臨床試験（weekly paclitaxel による ATCCJ-TXL-P2 研究）も2012年5月より開始し、現在、結果集積中である。

[Onoda N, et al. BMC Cancer 2015; 15: 475](#)

### 3. その他

乳頭癌に対する術前超音波診断に基づく選択的治療的リンパ節郭清についての

前向き成績を報告した。

[Sugitani I, et al. World J Surg 2008; 32: 2494-2502](#)

また、高危険度の分化癌で認められる遠隔転移についての後向き検討を行い、分化癌の場合、遠隔転移があっても、その特性によっては局所制御が重要となることを示した。

[Sugitani I, et al. Surgery 2008; 143: 35-42](#)

とくに骨転移の特徴を検討するとともに、Zoledronic acid の治療効果についても報告した。

[Orita Y, et al. Surgery 2010; 147: 424-431](#)

[Orita Y, et al. Thyroid 2011; 21: 31-35](#)

高危険度乳頭癌のもう一つの特徴である腺外浸潤の評価・分類についても整理し、論文化した。

[Hotomi M, et al. World J Surg 2012; 36: 1231-1240](#)

2004年に改訂されたWHO分類において独立した組織型として示された低分化癌については、2005年に第6版が発行された甲状腺癌取扱い規約や2007年のTurin proposalなどにおいて、定義に混乱が見られたため、自験例において解析を行った。

[Sugitani I, et al. World J Surg 2010; 34: 1265-1273](#)

#### 4. 今後の目標

ガイドライン作成などに携わるにつれ、臨床医学の世界における確固たるエビデンスの欠如、また将来においても、それを確立することの困難さを痛感します。とくに症例数がそれほど多くない甲状腺癌において（加えて乳頭癌の予後はあまりに良く、未分化癌の予後はあまりに悪い）、ランダム化比較試験を行って、永年の議論に決着をつけるのは不可能なことに思えます。しかし、古くから蓄積された正確な臨床データを正しく解析して（Retrospective study）、導かれた結論に基づいて妥当な方針を確立し、それに則った治療を継続的に行うこと（Prospective study）により、**エビデンス・レベル**を一段階上昇させることができます。内分泌疾患を患う患者さんたちの利益になることを第一に考え、今後もこうした地道な臨床研究を継続していきたいと思えます。

# 臨床研究における エビデンス・レベル向上を目指して

集積されたデータの**Retrospective**な解析

その結果に基づき適切な診療方針の確立

**Prospective**に検証を加える

高位のエビデンスを得るためには数多くの症例が必要で、そのためには、**施設の枠組を超えた協力体制**を発展させていくことが求められます。草の根の有志が集まることで、徐々に学会を動かしたコンソーシアムの潮流は、その一つのモデルケースになりうるものと考えます。今後、難治で稀少な内分泌腫瘍に対する治験の導入などにおける、多施設共同研究の体制作りに一層尽力したいと思えます。

甲状腺癌に対する**分子標的薬治療**は今その黎明期を迎えています。時に存在する難治の甲状腺癌患者にとって、一筋の光明となりうる新規治療については、我々の使命として積極的に国際的治験に参加していきたいと考えております。また、内分泌・甲状腺外科医としてその適切な使用に習熟するとともに、腫瘍内科医、内分泌内科医との適切な連携も模索していきたいと思えます。

これまで培った臨床研究の経験に基づき、**Translational research** の提案を行っていききたいと考えます。乳頭癌のより正確な予後予測や微小癌の非手術経過観察結果を細胞像から予測しうる手段、未分化転化の可能性や未分化癌の診断、治療感受性の指標、濾胞性腫瘍の診断など、従来の臨床的観点からだけではどうしても確定できない部分を、分子生物学的技術などにより正確に判断する方

策を見出すことができれば、患者さんに利する部分は大きいと考えられます。

日本医大内分泌外科は甲状腺に対する**内視鏡補助手術**（VANS 法）のメッカであります。今後はより適正な手術適応選択の確立とともに、内視鏡手術ないしロボット手術、術中神経モニタリングや各種エネルギー・デバイスといった手術合併症を低下させ、患者さんの QOL を向上させる可能性のある新技術を積極的に取り入れ、患者さん志向の考え方で *patient-oriented outcome* を主要評価項目とする研究も計画していきたいと思えます。また、日本医大内分泌外科では甲状腺疾患に限らず、原発性・続発性副甲状腺機能亢進症および各種副腎腫瘍（クッシング症候群、アルドステロン症、褐色細胞腫など）の症例も数多く経験することができます。これらの機能性疾患の臨床研究にも注力したいと考えています。