

博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

齊藤芙美より学位申請のため提出した論文の要旨

学位番号乙第 2728 号

学位申請者 : さい とう ふ み
齊 藤 芙 美

学位審査論文 : Prognosis after brain metastasis from differentiated thyroid carcinoma

(甲状腺分化癌脳転移後の予後因子の検討)

著 者 : Fumi Saito, Takashi Uruno, Hiroshi Shibuya, Wataru Kitagawa, Mitsuji Nagahama, Kiminori Sugino, Koichi Ito

公 表 誌 : World Journal of Surgery 40 (3) : 574-581, 2016

論文内容の要旨 :

初めに

甲状腺分化癌における転移形式としては多くがリンパ管転移である。遠隔転移の頻度は低く、4~15%とされており、主に骨および肺への転移が一般的である。一方で脳転移の発症は非常にまれであり、その発生頻度は全甲状腺分化癌の約1%と報告されている。それゆえ、甲状腺分化癌脳転移に関する報告のほとんどが症例報告であり、まとまった脳転移後の予後解析がなされていないのが現状である。今回、甲状腺分化癌における脳転移症例 25 例を後ろ向きに解析し予後因子の検討を行った。

対象

1965 年より 2013 年までに伊藤病院（東京都）にて診断がなされた 961 人の甲状腺分化癌の患者のうち、脳転移を認めた 25 名を検討した。検討項目は患者の性別、年齢（原発診断時及び脳転移診断時）、原発巣の病期および治療方法、脳転移診断時のモダリティ、症状の有無、頭蓋内転移巣数、Karnofsky Performance Status (KPS) 及び脳転移に対する治療の有無、疾患特異的生存率 (DSS) をカプランマイヤー法にて算出し、また生存期間にかかわる因子を単変量及び多変量解析にて算出した。

結果

25 名中、17 名が女性で 8 名が男性、24 名は死亡し、1 名は現在も生存している。原発巣診断年齢中央値は 57 歳、1 名の患者のみ原発診断時に脳転移を認めた。全例手術にて組織学的検討がなされており、17 例が甲状腺乳頭癌、8 例が濾胞癌であった。脳転移に特徴的な症状は 20 人 (80%) に認められた。KPS が 70 以上の患者は 10 人、60 以下の患者は 15 人であった。脳転移巣

は7人が単発であり、2又は3病巣であったのは6人、9人の患者に4個またはそれ以上の転移巣が認められた。11人の患者は脳転移に対して積極的な治療を受けていない。14人の患者は手術または放射線治療またはその両方の治療を施行した。1年および5年のDSSは28%と10.6%であった。KPSスコア(70以上)、3個以下の脳転移巣、および脳転移巣に対する積極的な治療が単変量解析における予後良好因子であった。多変量解析では脳転移に対する積極的治療の施行のみ優位な因子であった。

考察

過去の論文において、甲状腺分化癌における脳転移を有する患者の60%は肺転移を併発していると報告されており、今回の検討ではその結果に相違なかった。肺転移の併発は優位な予後規定因子とはならなかったが、脳転移と診断された段階で多くの症例は肺転移を併発していることがわかった。転移性脳腫瘍の多くは肺癌や乳癌が原発であり、甲状腺癌は稀であるが診断後の予後は甲状腺癌が最も悪かった。この結論は意外であり、なぜなら乳癌や肺癌に比べ甲状腺癌の病状の進行は遅いからである。定期的な脳転移の画像検索は肺癌では推奨されるが、今回の検討からは甲状腺癌では脳転移の頻度が低いいため、全例での脳転移検索は必要ないが既に遠隔転移を有する患者には検査を考慮すべきと考える。血清サイログロブリン(Tg)値は脳転移の予後予測には有益ではなく、何故なら多くの症例は脳転移を有する際に既に遠隔転移を有しており、他臓器への遠隔転移を認めた段階で既に血清Tg値の上昇を認めているからである。今回の検討ではRI検査は脳転移の診断には有効ではなく、CTやMRIの方がより有益な検査であった。2014年のNCCNガイドラインでは限られた状況下においては、脳転移巣の外科的切除に全脳照射やSRSなどの治療を併用することを推奨しており、今回の検討でもこれらの治療を行った患者で長期生存を認めた。しかし一方で治療内容(外科的治療か放射線治療か)による生存期間の差は認めなかったが、これは症例数の少なさに起因しているところもあると考える。日本ではSRSの利用は1996年から開始しているため、甲状腺分化癌脳転移に対する有益性の検討には更なる症例の蓄積が必要と考える。米国の放射線治療ガイドラインにおいてもKPSは予後規定因子とされており、国内の報告でもKPS70以上は予後良好とされている。今回の検討においても単変量解析では良いKPSは予後因子となりえたが、多変量解析では予後因子とはなりえなかった。

結論

甲状腺分化癌の脳転移は予後不良ではあるが、全身状態が良好かつ転移巣の少ない患者に対しては積極的な脳転移治療(手術、放射線治療等)を検討すべきである。

1. 学位審査の要旨および担当者

| | | |
|---------------|-----|---------|
| 学位番号乙第 2728 号 | 氏 名 | 齊 藤 芙 美 |
| 学位審査担当者 | 主 査 | 草 地 信 也 |
| | 副 査 | 澁 谷 和 俊 |
| | 副 査 | 周 郷 延 雄 |
| | 副 査 | 廣 井 直 樹 |
| | 副 査 | 龍 野 一 郎 |

学位審査論文の審査結果の要旨 :

本研究は、World Journal Of Surgery 誌に2016年公表された。甲状腺分化癌は乳頭癌と濾胞癌があり、予後が良好な癌である。術後生存率も長く、転移再発形式としての脳転移は極めてまれであり、詳細に検討した研究は少ない。また、甲状腺がんは専門施設に症例が集中する傾向があり、その疫学的検討は対象施設によって若干の違いがある。本研究は、東京都の甲状腺疾患専門施設である伊藤病院において倫理委員会の承認を基に1965年から2013年までの48年間の脳転移症例25例を病院のデータベースをもとに抽出し、後方視的に検討した論文である。対象症例の概要はTable1に述べられているように、男性8例、女性17例、乳頭癌18例、濾胞癌7例である。脳転移発症例は初診時のT因子の進行に伴い増加期傾向にあったが、N因子、M因子は低いレベルの症例が多かった。脳転移発見時の臨床的背景はTable2に示されている。脳転移は初診時より平均97.3か月後に発見されており、脳転移発見から死亡までは生存1例を除くと平均41.5か月であった。脳転移発見までの期間と脳転移発見後の死亡までの期間が長いことは本疾患の脳転移の特徴的な点である。ほとんどの症例が肺、骨、肝などへの転移があったが、一方で、脳転移が初発転移臓器である症例も5例あり、本疾患の脳転移の早期診断を行う上で問題点も指摘された。Table3にはKPSスコアはAmerican society for Radiation Oncologyによる全身状態を表すスコアが示されている。予後に関与する因子としては、単変量解析ではKPSスコア70以上、脳転移病巣3個以下、積極的な脳転移に対する治療が有意であったが、多変量解析では脳転移に対する積極的な治療が有意であった。

審査委員からの質問は、対象期間が長期に及ぶことから、脳転移の診断方法、症例の予後調査の方法、対象期間中の全症例の疫学についての質問があった。脳転移の診断について、CTが用いられる以前の症例では血管造影が用いられたが神経学的な臨床症状から診断した症例も存在したと、予後の調査方法は定期的な通院患者の情報とともに電話による聞き取りも行われていることが説明された。また、脳転移病巣に対する放射線治療や手術は他院で行われており、詳細は不明であることが説明された。対象期間の一般的な治療について、基本的にはアブレーションを行っていること、TSH抑制療法は基本的には施行していることが確認された。申請者は甲状腺疾患の診断、治療、全般に関して幅広い知識と経験があり、質問には的確に回答した。

学位に相当する研究であると判断した。