

## 主論文の要旨

### **Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre- and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients**

〔 抗サイログロブリン抗体陽性甲状腺乳頭癌全摘後症例において、術前術後の抗サイログロブリン抗体価の変化は予後予測因子となり得るか？ 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 機能構築医学専攻  
病態外科学講座 移植・内分泌外科学分野

(指導：小寺 泰弘 教授)

都島 由希子

## 【背景と目的】

血中 TgAb (抗サイログロブリン抗体) 陰性甲状腺乳頭癌全摘後症例では、血中 Tg (サイログロブリン) 値が再発マーカーとして有用である。一方、甲状腺乳頭癌全体の 25% を占める血中 TgAb 陽性乳頭癌では、血中 TgAb の存在により血中 Tg の測定が干渉を受けるため、全摘後に血中 Tg 値を再発マーカーとして利用できない。そこで、今回我々は、甲状腺専門病院の手術症例を用いて、血中 TgAb 陽性甲状腺乳頭癌全摘後症例において、血中 TgAb 値の術前術後の変化と予後の関連性について検討した。

## 【対象と方法】

2002 年 4 月より 2007 年 3 月までの間に甲状腺専門病院である隈病院において根治的甲状腺全摘術を施行した甲状腺乳頭癌症例のうち、血中 TgAb が陽性で術前と術後 1-2 年の間に血中 TgAb 値を測定した 225 症例を対象とした。

血中 TgAb 値の変化率によって 3 群に分け、後ろ向きに予後について検討した。全ての症例で、同一施設内で、RIA 法を用いた自己抗体測定キット TgAb「コスミック」II を利用して血中 TgAb 値を測定した。視触診、採血、頸部超音波検査による定期検査を行い、必要時に CT やシンチグラフィなどの画像検査を追加し、経過観察を行った。

## 【結果】

術後の血中 TgAb 値が術前値の 50% 未満に低下した群を Group 1、術前値の 50% 以上であるが低下した、あるいは同値の群を Group 2、術前値より上昇した群を Group 3 とすると、それぞれ 181 症例 (80.4%)、22 例 (9.8%)、22 例 (9.8%) であった。患者平均年齢は 48.7 歳、平均経過観察期間は 5.4 年であり、3 群間でこれらにおいて有意差は認めなかった。T $\geq$ 4cm、cN1b といった再発リスク因子を有する症例は、Group 1 で有意に少なかった。術後アブレーションを施行した症例は全体の 3.1% と少数であった (Table 1)。

経過観察中、3 例に原病死、14 例に再発を認めた (Table 2)。原病死の 3 例は Group 2 及び Group 3 の症例であり、両群の症例はリンパ節再発率、遠隔臓器再発率のいずれも有意差を認めなかったため、Group 2 及び Group 3 に属する 44 症例は Group 2+3 としてまとめて解析した (Table 2)。

Kaplan-Meier 法を用いた生存率解析では、Group 1 は、Group 2+3 と比較し、リンパ節再発、遠隔臓器再発ともに無再発生存率に有意差を認め、予後良好であった (5 年リンパ節無再発生存率: 96.9% vs. 90.5%、 $p < 0.001$ ; 5 年遠隔臓器無再発生存率: 98.9% vs. 90.1%、 $p = 0.004$ ) (Figure 1、Figure 2)。

次に、従来の再発リスク因子 (男性、手術時年齢 55 歳以上、T $\geq$ 4cm、cN1b、Ex2) と Group 2+3 との予後との関係を単変量解析、多変量解析を用いて評価した。リンパ節再発においては、単変量解析で 55 歳以上、cN1b、Group 2+3 で有意差を認めたが、多変量解析においては、Group 2+3 が最も強い予後不良因子であった (Table 3)。遠隔

再発においては、Ex2 と Group 2+3 が単変量解析において有意差を認めたが、多変量解析では Group 2+3 のみで有意差を認めた (Table 4)。

### 【考察】

今回我々は、Tg を抗原とする抗体である TgAb の血中抗体価の術前術後変化が予後に関連していることを後向き研究により示した。

抗原 (Tg、TPOAb、TSH レセプター) を産生する甲状腺組織が除去されると、抗体価 (TgAb、TPOAb、TRAb) が低下する傾向があることが、Chiovato らにより 2003 年に報告されている。バセドウ病の全摘後症例においては、亜全摘後症例に比べて血中 TRAb 価の減少速度が速く、正常化率も高いことを、我々は同一施設の症例を用いて 2003 年に報告している。これらの報告は、血中 TgAb 陽性乳頭癌症例において、甲状腺全摘後に血中 TgAb 価が低下しない症例では、抗原となる甲状腺組織あるいは甲状腺癌組織が遺残している可能性があること、すなわち、血中 TgAb 価が低下しにくいことが再発リスクとなることを示唆している。

次に、甲状腺乳頭癌における 10 年生存率は 99.4%、15 年生存率は 97.8%、10 年無再発生存率は 91.2%、15 年無再発生存率は 86.5% と報告されており、予後良好とされている中でも再発を認める症例が存在する。予後良好とされている甲状腺乳頭癌においても、再発リスクに応じた術後アブレーションなどの治療介入が提唱されてきている。甲状腺癌の背景、素因などの診断時に情報が得られる従来の再発予後因子 (静的予後因子) とは異なり、治療に対する反応、変化として得られる、血中 Tg 値の術後変化や Tg ダブリングタイム、TgAb 価の術前術後変化は動的予後因子といえる。経過観察中の治療介入を検討する際には、静的予後因子より動的予後因子は、より重要な役割を果たすと考えられる。

### 【結語】

今回の研究により、血中 TgAb 陽性甲状腺乳頭癌全摘後症例において、術後 1-2 年間に血中 TgAb 価が術前値の 50% 未満に低下しなかった症例は、術前値の 50% 未満に低下した症例に比べ予後が不良であった。多変量解析において、血中 TgAb 価が低下しにくいことは独立した予後不良因子であった。

血中 TgAb 陽性乳頭癌甲状腺全摘後症例において、血中 TgAb 価を定期的に測定し、血中 TgAb 価の変化を見ることが、予後を予測する上で重要である。血中 TgAb 価の術前術後変化は動的予後因子と考えられるが、今後も経時的な血中 TgAb 価の測定と予後を追跡し、血中 TgAb の術後変化が動的予後因子となるか否か評価することが必要である。