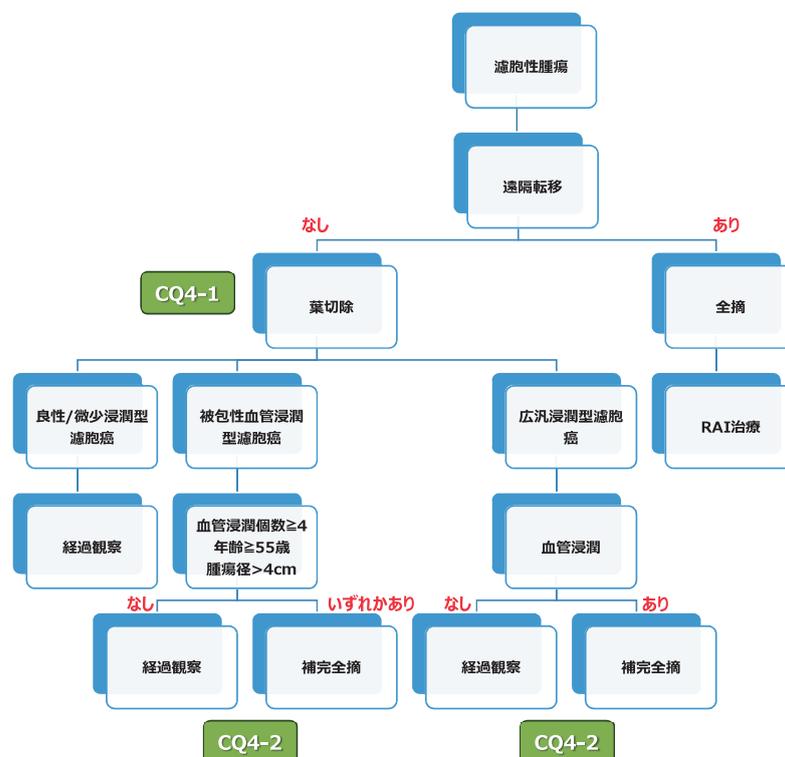


第4章 濾胞性腫瘍

アルゴリズム4-1：濾胞性腫瘍の初期治療



CQ4-1

どのような濾胞性腫瘍に手術が推奨されるか？

推奨文

濾胞性腫瘍（穿刺吸引細胞診の診断が甲状腺癌取扱い規約で濾胞性腫瘍，ベセスダシステムでカテゴリーIV：Follicular Neoplasm）で以下のいずれかに該当するものには手術を推奨する。

- ① 細胞診所見で悪性度が高い
- ② 超音波検査で悪性を疑わせる
- ③ 腫瘍径が大きい（> 3～4 cm）
- ④ 腫瘍の増大速度が速い

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：6/9=67%）

考慮したアウトカム

- ✓ 悪性と診断される確率
- ✓ 治療予後

- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 超音波検査や穿刺吸引細胞診はある程度有用であるが、濾胞癌を術前に確実に診断する検査方法はない。
- 細胞診所見，超音波所見，腫瘍の大きさ，増大速度が悪性である可能性に関与しているという報告がある一方で，それらを否定する報告もある。
- 患者視点の健康状態についての報告はない。

文献の要約と解説

細胞診や超音波検査は甲状腺結節の良悪性鑑別に有用である。しかし、濾胞癌を高い精度をもって術前に診断する検査手段は存在せず、その診断は組織所見をもって最終的診断となる。そのため、濾胞癌に対する術前診断に関する前向き研究は存在せず、すべて後ろ向き研究である。

超音波検査と穿刺吸引細胞診での濾胞癌の診断についての報告がある。術前に明らかな悪性所見を認めずに手術を行った症例の術後診断と術前検査所見の比較を行ったSugino

らの検討では、超音波検査、穿刺吸引細胞診でそれぞれ濾胞性腫瘍、鑑別困難と診断された症例の約35%が術後に濾胞癌と診断され、ともに良性（過形成）と診断された症例の約5%が濾胞癌であった[1]。またKiharaらによれば、細胞診で良性と診断された結節（541例）において術後悪性と診断されたのが16例（3.0%）に見られ、そのうち12例が濾胞癌であった。さらに、良性症例と悪性症例で年齢、性別、腫瘍径、Tg値、腫瘍体積ダブリングタイム（TV-DT）に有意な差はなかったが、超音波所見のみ差を認めたという[2]。悪性ではないと診断とされれば、多くは手術せずに経過観察がなされるため、手術になった症例は一部であり、大きなバイアスがあるものの、現行の検査の限界が見てとれる。

また、細胞診で濾胞性腫瘍と診断された症例に限った検討では、韓国から100症例を1年以上経過観察した後に手術を行い、術後病理診断とTV-DTとの関係を検討した報告[3]がある。最終的な組織診断で良性だった腫瘍と悪性だった腫瘍では、両者のTV-DTに有意な差がなかったとしている。経時的に腫瘍体積>50%増加例の頻度を比べると良性と悪性の間に差はなく、腫瘍の大きさや各種の超音波診断分類でも両者の間に有意な差を認めなかった。一方、細胞診で濾胞性腫瘍と診断された356症例について検討されたHirokawaらの報告[4]では、細胞診断をfavor malignant, borderline, favor benignの3つに分類したところ、組織診断で悪性であったものがそれぞれ41.2%, 8.2%, 7.7%であったという。さらに、悪性を示唆する4つの所見（細胞診所見favor malignant, 腫瘍径3cm以上, 腫瘍体積ダブリングレート1.0/年以上, 超音波所見で悪性を疑う）のうち、1つ以上を有していた症例での悪性率が14.6%であったのに対し、1つも有しない症例では1.4%であったことから、これらの所見を認めない濾胞性腫瘍は経過観察も許容されるとした。この報告は濾胞癌のみを標的にした検討ではないが、術前に濾胞性腫瘍と考えられた結節に対するアプローチとして、日常臨床での適切な方向性を示唆している。

海外では、細胞診で鑑別困難症例に対して分子診断が臨床でも応用されているが、そのうち細胞診断が濾胞性腫瘍と診断された405結節に対し、分子診断（ThyroSeq v2またはv3）を行った症例の検討がなされている[5]。悪性を示唆する遺伝子変異を認めたのが139結節、認めなかったのが215結節であった。全体で218結節に手術が行われ、109結節（50%）が悪性であったが、うち15例のみが濾胞癌（好酸性型も含む）であった。分子診断陽性例（RAS変異陽性が81%）では70%が悪性結節であり、分子診断は悪性結節を診断するには有用であるものの、濾胞癌を診断するには必ずしも十分とはいえない。

CQ4-2

葉切除後に判明した濾胞癌において補完全摘は推奨されるか？

推奨文

1. 微少浸潤型には補完全摘を行わないことを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：再投票で9/9=100% 初回5/9=56%）

2. 被包性血管浸潤型では血管浸潤の数 ≥ 4 、年齢 ≥ 55 歳、原発腫瘍径 > 4 cmのいずれかに該当する場合に補完全摘を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：7/9=78%）

3. 血管浸潤を伴う広汎浸潤型には補完全摘を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：6/9=67%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 濾胞癌の生命予後を規定する因子は遠隔転移（再発）である。
- 微少浸潤型は予後が極めて良好であり、補完全摘は推奨されない。
- 被包性血管浸潤型では、血管浸潤の数、年齢、腫瘍径が遠隔再発のリスク因子であり、これらの因子を有している場合は遠隔再発に備えて補完全摘を行うことが推奨される。
- 血管浸潤を伴う広汎浸潤型では遠隔再発のリスクが高く、補完全摘を行うことが推奨される。
- 補完全摘による予後の改善についてのエビデンスは乏しい。
- 初回全摘と葉切除後の補完全摘での、合併症の頻度に有意差はない。

文献の要約と解説

濾胞癌の生命予後を規定する因子は遠隔転移である[6-8]。遠隔転移の危険因子を有している症例には、再発をより早期に発見し、RAI治療を行うために補完全摘が推奨される。濾胞癌の予後因子は組織型別に検討した方が理解しやすい。かつての微少浸潤型は血管浸潤の有無は問わず被膜浸潤が軽微であるものを指していたが、WHO分類第4版により、微少浸潤型は軽微な被膜浸潤を有し血管浸潤を伴わないものを指し、血管浸潤を有するものは被包性血管浸潤型として、別のカテゴリーとされた。そのため過去の報告では、これらを一括して予後の検討を行なっているが、再発危険因子として年齢、腫瘍径、血管浸潤の数が挙げられている[7, 9-11]。

血管浸潤を伴わない微少浸潤型の予後は極めて良好で、葉切除のみで治療は完結可能で、補完全摘は推奨されないとされてきた。2021年のYamazakiらの報告[12]では、111例のM0微少浸潤型（被膜浸潤のみ）の10年疾患特異的生存率、10年無再発生存率はそれぞれ100%、98%以上と極めて良好であった。また、2013年のItoらによる旧分類のM0微少浸潤型285例の検討では、年齢(≥45歳)、腫瘍径(>4 cm)、血管浸潤の数(≥4)が再発に関わる有意な因子と報告されている[7]。

被包性血管浸潤型のみでの検討は少なく、エビデンスが乏しい。血管浸潤の数は再発の危険因子と報告されており、そのcut-off値は4とされているが、詳細な検討がなされているとは言い難い。M0被包性血管浸潤型251例の予後を検討した2022年のYamazakiらの報告では、血管浸潤の数は再発の有意な因子であったが、cut-off値は2であるとしている。さらに、年齢も有意な因子であり、年齢55歳以上かつ血管浸潤数2以上の症例の10年無再発生存率が66%と有意に不良であったと報告されている[13]。血管浸潤の数のcut-off値は、今後エビデンスの集積が必要である。

広汎浸潤型は遠隔再発が多く、予後も不良とされる。そのため、組織診断後には一律に補完全摘が推奨されてきた。しかし、最近の日本からの報告では、広汎浸潤型においても血管浸潤の有無(数)が遠隔再発に関与していることが示された[14, 15]。2022年のItoらの報告では、523例の濾胞癌症例のうち、広汎浸潤型は遠隔再発の有意な因子ではなく、血管浸潤の程度が強い因子であった。広汎浸潤型のなかで血管浸潤を伴わない症例の予後(20年無遠隔再発率97%)は、血管浸潤を有する広汎浸潤型(同69%)、被包性血管浸潤型(同71~86%)に比して、有意に良好であったとしている[14]。さらに、Yamazakiらは2023年、107例の広汎浸潤型の検討で血管浸潤の数が予後に関与する有意な因子であると報告しており、血管浸潤のない症例では10年疾患特異的生存率、10年無遠隔転移再発率はともに

100%であったとしている[15]。一方、韓国からの報告[8]では、広汎浸潤型の生命予後に血管浸潤の有無は関与しなかった。広汎浸潤型といえども一律に補完全摘は要しない可能性があるものの、今後、さらなるエビデンスの蓄積が必要である。

一方、補完全摘を行うことが予後の改善に寄与するかどうかについての十分なエビデンスはない。Suginoらによる検討では、初回手術として葉切除術を受け、組織学的に微少浸潤型(旧分類)と診断された324例に対し、101名に補完全摘を施行し、残りの223名はそのまま経過観察された。補完全摘例で有意に年齢が高いものの、両者の腫瘍径、血管浸潤の有無に差はなく、無遠隔転移生存率、疾患特異的生存率に有意差はなかった[16]。この検討では年齢を重視して補完全摘を行なっているが、年齢の若い非補完全摘例の予後はそもそも良好であり、年齢の高い補完全摘例と差がなかったのかもしれない。

補完全摘による術後合併症について初回全摘例と比較した報告がある。米国のNational Surgical Quality Improvement Program Databaseを用いた大規模な検討では、両者の手術合併症に差はなかった[17]。反回神経麻痺も副甲状腺機能低下症も一過性、永続性ともに両手術例の間に差はなかったとする報告[18]がある一方で、補完全摘例の方が上喉頭神経外枝の損傷が多かったという報告[19]もある。補完全摘で術後合併症が多いという明確なエビデンスはない。

解説4-1 甲状腺癌取扱い規約第9版における濾胞癌の浸潤様式分類について

濾胞癌の浸潤には腫瘍が腫瘍被膜を貫通する被膜浸潤と被膜内の血管に腫瘍が侵入する血管浸潤がある。また周囲の甲状腺組織に腫瘍が広い範囲に浸潤し、被膜形成が不明瞭となる場合もある。濾胞癌の病理診断では少なくとも1つ以上の浸潤形式が確認されることが必要であり、甲状腺癌取扱い規約ではこの浸潤の組み合わせにより浸潤様式分類を定めている[20]。規約第7版(2015年)以前は被膜浸潤と血管浸潤は同列に扱われており、被膜浸潤もしくは血管浸潤が微少な範囲に認められれば微少浸潤型、広い範囲にあれば広汎浸潤型の2つに分けていた。しかし被膜浸潤のみの微少浸潤型では遠隔転移の頻度と疾患特異的死亡率が著しく低いこと[21]、血管浸潤の有無とその過多が患者予後のリスク因子であることが報告された[7, 22]。これらの結果から被膜浸潤と血管浸潤の意義は分けて考えられるようになった。規約第9版では浸潤様式を微少浸潤型、被包性血管浸潤型、広汎浸潤型の3つに分けている。微少浸潤型は被膜浸潤のみであり、血管浸潤は認められない。被包性血管浸潤型は血管浸潤を認める濾胞癌で、被膜浸潤の有無は問わない。広汎浸潤型は周囲の甲状腺組織に腫瘍が

広い範囲に浸潤するものである。規約第7版以前の血管浸潤を伴う微小浸潤型、広範な血管浸潤と被包を伴う広汎浸潤型の濾胞癌は規約第9版では被包性血管浸潤型となる。広汎浸潤型の定義に血管浸潤の評価は含まれていないが、

血管浸潤は多いことが前提となっている。Itoらは血管浸潤のない広汎浸潤型は血管浸潤のある広汎浸潤型よりも予後良好であることを報告している[14]。

コラム4-1 日本の好酸性細胞型濾胞癌（膨大細胞癌）について

好酸性細胞型濾胞癌はかつてHürthle細胞癌と呼称されていた。Hürthle細胞はKarl Hürthleが示した細胞であるが、実はC細胞であることが後に明らかになった[23]。WHOの組織型分類第5版では、Oncocytic carcinoma of the thyroid（膨大細胞癌）と呼称され、かつては濾胞癌の亜型に分類されていたが、独立した疾患単位になった[24]。好酸性細胞型濾胞性腫瘍は75%以上が好酸性細胞で占める腫瘍で、通常の濾胞癌と同様に被膜浸潤や血管浸潤の有無で腺腫と癌と分けられる。海外では比較的稀な悪性腫瘍とされており、甲状腺癌の3～7%を占めるに過ぎないと言われている[25]。本邦での正確な発生率は不明であるが、2つの日本の施設からの報告[26, 27]では、濾胞癌全体に本疾患の占める割合は約15%とほぼ同じであった。濾胞癌の頻度自体が甲状腺癌全体で約5%と言われていることから、本疾患が比較的稀で、海外に比してさらに少ない腫瘍と推測される。

以前、膨大細胞癌は他の分化癌に比して予後不良と報告されていた[28, 29]が、本邦での検討[14, 26]では、通常型の濾胞癌と比べて予後に差を認めていない。485例の通常型濾胞癌と73例の膨大細胞癌の予後を比較したSuginoらの検討では、通常型がより若年（ $p=0.001$ ）で、広汎浸潤型が多く（ $p=0.03$ ）、初診時遠隔転移例が多い（ $p=0.03$ ）という背景であった。全例での生命予後に関する危険因子の多変量解析では、年齢、原発腫瘍径、初診時遠隔転移が有意な因子であったが、組織型は有意ではなかった。また、年齢、浸潤度、腫瘍型にわけて、通常型と好酸性細胞型の予後を比較しても有意差は認められなかった[26]。また、Itoらによる膨大細胞癌を含む523例の濾胞癌の予後を検討した最近の報告[14]によると、年齢や血管浸潤数と同様にNon-oxophilic（通常型濾胞癌）が遠隔再発の有意な因子であったとし、むしろ膨大細胞癌の方が予後良好であることを示唆している。483例の通常型濾胞癌と80例の膨大細胞癌の予後を検討した韓国からの多施設合同の報告[30]では、中央値72ヶ月の経過観察期間で両者に予後の違いがなかった。

1940年から2002年までの文献の結果をまとめた報告では、平均8.7年の経過観察で20.7%の症例が原病死したと記されている[31]。また、2000年から2020年までの報告のメタアナリシス[25]では、10年無再発生存率は80%（95%CI 70-89%）、10年累積生存率は76%（95%CI 70-82%）であった。35年間のSEER Data baseでの検討[32]では、膨大細胞癌の予後は徐々に改善したが、通常型濾胞癌の予後には変化が見られていないと報告されている。欧米でのヨウ素摂取不足の改善が寄与している可能性が示唆される。

【文献】

1. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al.: Diagnostic accuracy of fine needle aspiration biopsy cytology and ultrasonography in patients with thyroid nodules diagnosed as benign or indeterminate before thyroidectomy. *Endocr J* 60: 375-382, 2013
2. Kihara M, Miyauchi A, Hirokawa M, et al.: Long-term outcomes of cytologically benign thyroid tumors: a retrospective analysis of 3,102 patients at a single institution. *Endocr J* 68: 1373-1381, 2021
3. Kim M, Chung SR, Jeon MJ, et al.: Determining whether tumor volume doubling time and growth rate can predict malignancy after delayed diagnostic surgery of follicular neoplasm. *Thyroid* 29: 1418-1424, 2019
4. Hirokawa M, Suzuki A, Kawakami M, et al.: Criteria for follow-up of thyroid nodules diagnosed as follicular neoplasm without molecular testing - The experience of a high-volume thyroid centre in Japan. *Diagn Cytopathol* 50: 223-229, 2022
5. Carty SE, Ohori NP, Hilko AH, et al.: The clinical utility of molecular testing in the management of thyroid follicular neoplasms (Bethesda IV nodules). *Ann Surg* 272: 621-627, 2020
6. Shimbashi W, Sugitani I, Kawabata K, et al.: Thick tumor capsule is a valuable risk factor for distant metastasis in follicular thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 45: 147-155, 2018
7. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al.: Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patients prognosis. *Endocr J* 60: 637-642, 2013
8. Kim HJ, Sung JY, Oh YL, et al.: Association of vascular invasion with increased mortality in patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma but not widely invasive follicular thyroid carcinoma. *Head Neck* 36: 1695-1700, 2014
9. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al.: Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 21: 751-757, 2011
10. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al.: Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. *Thyroid* 22: 798-804, 2012
11. Ito Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al.: Prognostic significance of patients age in minimally and widely invasive follicular thyroid carcinoma; investigation of three age groups. *Endocr J* 61: 265-271, 2014
12. Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, et al.: Outcomes for minimally invasive follicular thyroid carcinoma in relation to the change in age stratification in the AJCC 8th edition. *Ann Surg Oncol* 28: 3576-3583, 2021
13. Yamazaki H, Katoh R, Sugino K, et al.: Encapsulated angioinvasive follicular thyroid carcinoma: prognostic impact of the extent of vascular invasion. *Ann Surg Oncol* 29: 4236-4244, 2022
14. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al.: Prognostic factors for follicular thyroid carcinoma: the importance of vascular invasion. *Endocr J* 69: 1149-1156, 2022
15. Yamazaki H, Sugino K, Katoh R, et al.: New insights on the importance of the extent of vascular invasion in widely invasive follicular thyroid carcinoma. *World J Surg* 47: 2767-2775, 2023
16. Sugino K, Kameyama K, Nagahama M, et al.: Does completion thyroidectomy improve the outcome of patients with minimally invasive follicular carcinoma of the thyroid? *Ann Surg Oncol* 21: 2981-2986, 2014
17. Brauer PR, Reddy CA, Burkey BB, et al.: A national comparison of postoperative outcomes in completion thyroidectomy and total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 164: 566-573, 2021
18. Sena G, Gallo G, Innaro N, et al.: Total thyroidectomy vs completion thyroidectomy for thyroid nodules with indeterminate cytology/follicular proliferation: a single-centre experience. *BMC Surgery* 10; 19: 87, 2019
19. Minni A, Rosati D, Cavaliere C, et al.: Total versus completion thyroidectomy: a multidimensional evaluation of long-term vocal alterations. *Ear Nose Throat J* 100: 562S-568S, 2021
20. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取扱い規約, 第9版. 金原出版, 2023.
21. van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR et al.: Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: a non-threatening malignancy. *Surgery* 112: 1130-1138, 1992
22. Xu B, Wang L, Tuttle RM et al.: Prognostic impact of extent of vascular invasion in low-grade encapsulated follicular cell-derived thyroid carcinomas: a clinicopathologic study of 276 cases. *Hum Pathol* 46: 1789-1798, 2015
23. Caturegli P, Ruggere C.: Karl Hürthle! Now, who was he? *Thyroid* 15: 121-123, 2005
24. Baloch ZW, As SL, Barletta JA, et al.: Overview of the 2022 WHO classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol* 33: 27-63, 2022
25. Coca-Pelaz Andrés, Rodrigo JP, Shah JP, et al.: Hürthle cell carcinoma of the thyroid gland: systematic review and meta-analysis. *Adv Ther* 38: 5144-5164, 2021
26. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al.: Does Hürthle cell carcinoma of the thyroid have a poorer prognosis than ordinary follicular thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol* 20: 2944-2950, 2013

27. Ito Y, Hirokawa M, Miyauchi A, et al.: Diagnosis and surgical indications of oxyphilic follicular tumors in Japan: Surgical specimens and cytology *Endocr J* 63: 977-982, 2016
28. Lopez-Penabad L, Chiu AC, Hoff AO, et al.: Prognostic factors in patients with Hürthle cell neoplasms of the thyroid. *Cancer* 97: 1186-1194, 2003
29. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, et al.: *Am J Surg* 195: 457-467, 2008.
30. Kim WG, Kim TY, Kim TH, et al.: Follicular and Hürthle cell carcinoma of the thyroid in iodine-sufficient area: retrospective analysis of Korean multicenter data. *Korean J Intern Med* 29: 325-333, 2014
31. Kushchayeva Y, Duh QY, Kebebew E, et al.: Prognostic Indications for Hürthle Cell Cancer. *World J Surg* 28: 1266-1270, 2004
32. Nagar S, Ascherbrook-Kilfoy B, Kaplan EL, et al.: Hürthle cell carcinoma: an update on survival over the 35 years. *Surgery* 154: 1263-1271, 2013