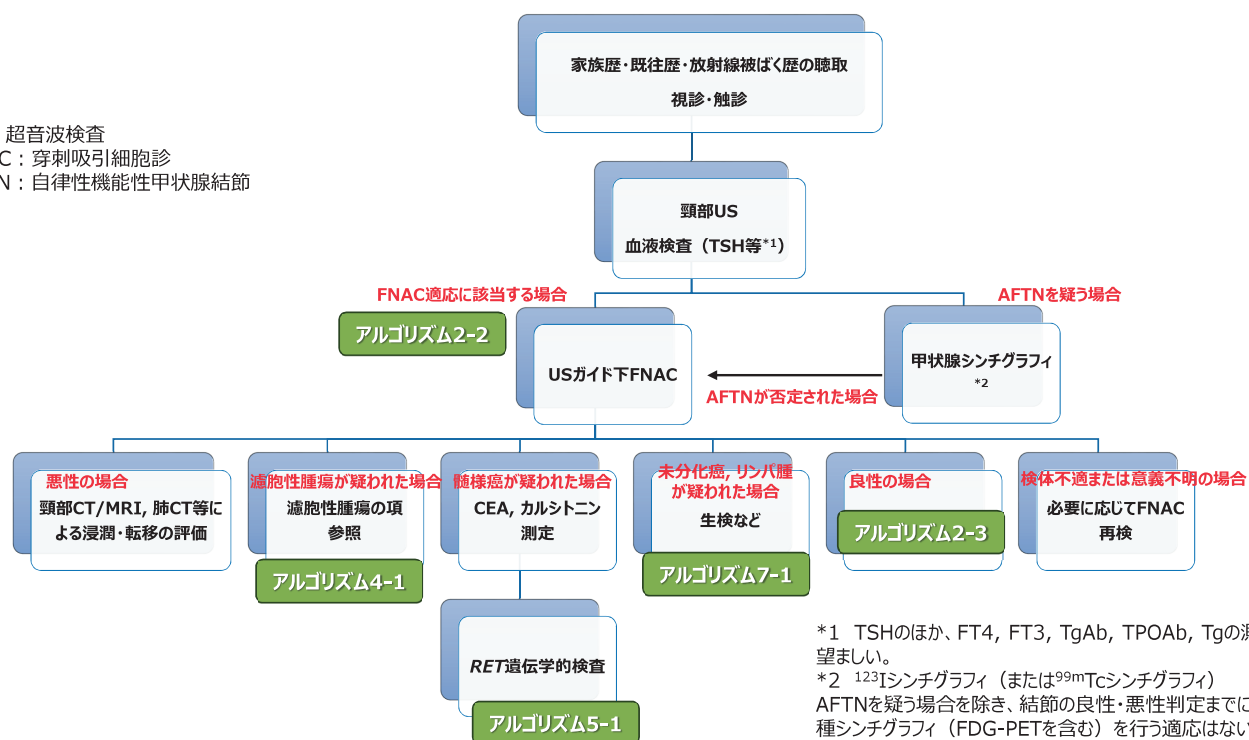


第2章 甲状腺結節の診断・治療総論

アルゴリズム2-1 甲状腺結節の基本的な診断手順

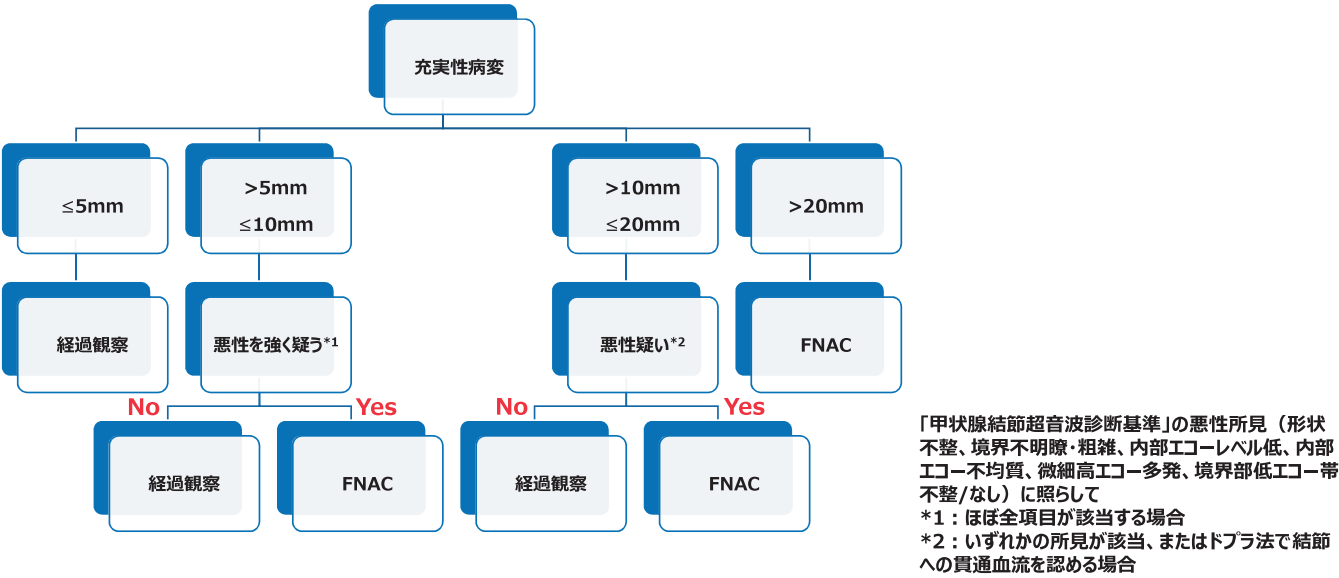
US：超音波検査
FNAC：穿刺吸引細胞診
AFTN：自律性機能性甲状腺結節



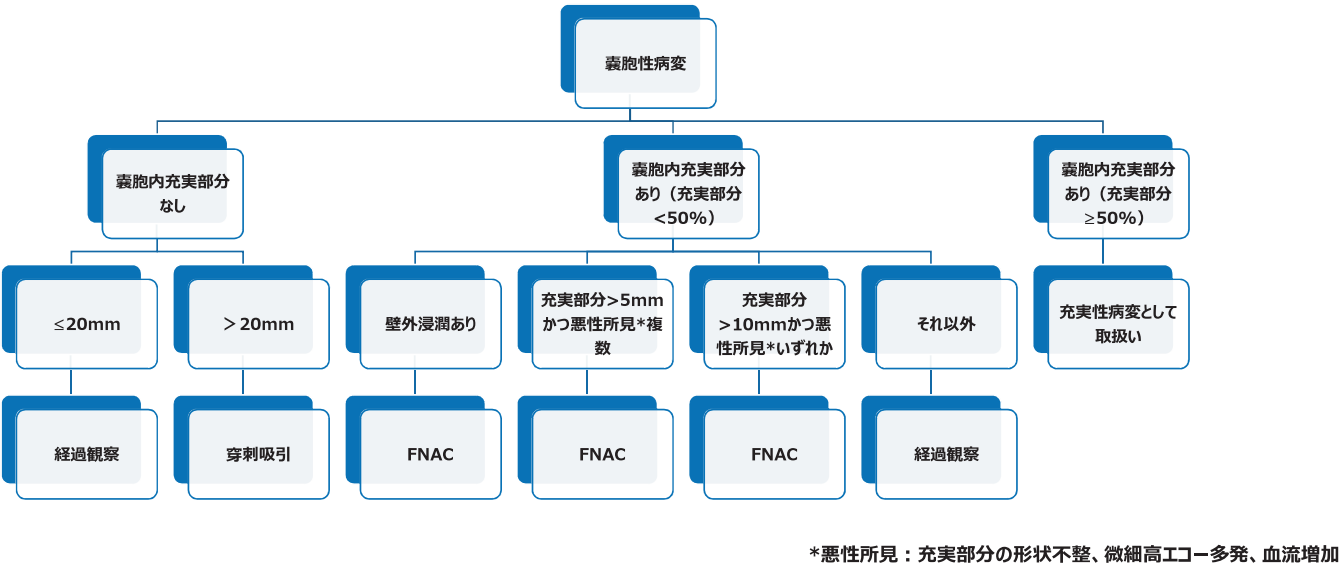
アルゴリズム2-2 甲状腺結節に対する穿刺吸引細胞診の適応

- 「甲状腺超音波診断ガイドブック改訂第3版」(日本乳癌甲状腺超音波医学会・甲状腺用語診断基準委員会編集)に準拠する。
- 腫瘍径や超音波所見のみでなく、頸部リンパ節腫大や甲状腺外浸潤の有無に注意する。これらを認めた場合には、必ず穿刺吸引細胞診(FNAC)を行う。
- リンパ節腫大に対しては、穿刺液のTg測定(髄様癌を疑う場合はカルシトニン測定)が転移の診断に有用なことがある。
- 遠隔転移が疑われる場合にはFNACを行う。
- 血液検査でCEA、カルシトニンが高値で髄様癌が疑われる場合にはFNACを行う。
- 典型的な腺腫様結節と思われる場合でも、20 mmを超えたら一度はFNACを行う。
- 副甲状腺腫大が疑われる場合には穿刺しない。

1) 充実性病変



2) 嚢胞性病変



アルゴリズム2-3 良性と診断された甲状腺結節の手術適応

以下のいずれかに該当し、十分な説明と同意の下、患者が手術を希望する場合

大きな結節（4 cmを超える）

増大傾向

圧迫その他の自覚症状

整容性に問題

縦隔進展

機能性結節

血清Tg高値（1,000 ng/mL以上）

注1. 「濾胞性腫瘍」と診断された場合の手術適応については、CQ4-1を参照。
注2. FNACが良性の結節でも、2～7%で病理組織学的に悪性と診断されることがある。

CQ2-1

家族歴、頸部被ばく歴などのない無症状の成人に対する超音波検査による甲状腺がん検診は推奨されるか？

推奨文

家族歴や甲状腺がんに関連する遺伝性症候群、小児期の頸部被ばく歴など特段の甲状腺がん発症リスクがない無症状の成人に対する超音波検査による甲状腺がん検診は行わないことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	弱（一致率：7/9=78%）

考慮したアウトカム

- ✓ 甲状腺がんによる死亡率
- ✓ 甲状腺がんの罹患率
- ✓ 甲状腺がん手術時の病期および治療予後
- ✓ 甲状腺がん検診による有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 検診を行わない場合と検診を行った場合とで、甲状腺がんによる死亡リスクや罹患率、手術時の病期および治療予後や患者視点の健康状態を直接、前向きに比較した研究報告はない。
- 甲状腺がん以外の原因で亡くなった人に対して行った病理解剖では、小さな乳頭癌が10%程度見つかるが、その頻度は1970年代から変化していない。

- 1980年代以降、世界各国において小さな乳頭癌の罹患率が上昇している一方、甲状腺がんによる死亡率にはほとんど変化が見られていない。
- 超音波検査の実施率と乳頭癌の発見率の間に正の相関がある。
- 甲状腺がんの超音波検査や超音波ガイド細胞診による深刻な有害事象はほとんど報告されていない。
- 甲状腺がんの治療では、甲状腺切除範囲やリンパ節郭清範囲、術後補助療法の有無や程度によるが、一定の確率で甲状腺機能低下、副甲状腺機能低下、反回神経麻痺等の有害事象が発生する。

文献の要約と解説

1) 乳頭癌罹患率の上昇とその原因

近年、世界各国で甲状腺がん罹患率の増加が報告されているが、そのほとんどが乳頭癌、とくに腫瘍径2 cm以下の小さな乳頭癌の増加である。一方で死亡率が変化しているという報告はほとんど見られない。罹患率増加の主な原因として、超音波検査をはじめとする精度の高い画像検査の普及および検査を受ける機会の増加によるスクリーニング効果が挙げられている(解説1-1参照) [1-3]。

以前より、甲状腺におけるラレント乳頭癌（生前、臨床的に乳頭癌の徴候が認められず、死後の解剖により初めて確認される癌）の頻度はきわめて高いことが知られており、1949～2007年の35研究を用いたメタアナリシスによれば、甲状腺癌以外の原因で死亡した人の病理解剖12,834例における全甲状腺精査によるラレント乳頭癌の存在頻度は11.2%で、1970年以降変化していなかった[4]。近年増加した乳頭癌のほとんどは、従来であれば生涯不顕性であった

と思われる、ヒトの寿命に関係しない小さな乳頭癌を、簡便で精度の高い検査によって見つけたものであると解釈される。実際、甲状腺超音波検査や超音波ガイド下穿刺吸引細胞診の受診率と甲状腺がん罹患率の間には正の相関があることが報告されている[5-8]が、そのほとんどは2 cm以下で、限局型または領域型にとどまる[9]。

2) 甲状腺がん検診による甲状腺がんの発見頻度とその効果

1994年の武部らの報告によれば、乳癌検診時に甲状腺超音波検査を併施し、3 mmを超える結節に細胞診を施行したところ、3.5%の受診者に乳頭癌が発見されたという[10]。韓国では1999年以降、超音波検査による甲状腺がん検診が盛んに行われるようになった結果、1993年に比較して2011年には乳頭癌の罹患率が15倍に増加するも、多くが1 cm未満の小さい乳頭癌で、死亡率に変化はなかったことが報告されている[11]。最近の韓国の多施設データベースを用いた研究によれば、甲状腺がん検診を受けていない人に対する検診受診者の甲状腺がん死のオッズ比は1.13(95%CI: 0.49-2.63)で、検診受診と甲状腺がん死予防との間に関連はなかった[12]。

中国の大規模データベース研究に基づく報告では、2019～2030年の甲状腺がん罹患患者(20～64歳)は検診を行わない場合が100万人であるのに対し、検診を行った場合は1140万人と試算されている[13]。また、米国での無症候性成人に対する甲状腺がんの超音波検診の費用対効果を分析したシミュレーション研究によれば、検診で甲状腺がんが発見され治療した群の質調整生存年数が18.74年であったのに対し、臨床的に発見され治療した群では18.71年で差がなく、累積医療費は検診群の\$18,819に対し非検診群では\$15,864であり、超音波検診は費用対効果が悪いと結論づけている[14]。

3) 甲状腺がんの検診と治療の直接的有害性

甲状腺がんの超音波検査による深刻な有害事象は報告されていない。穿刺吸引細胞診によりまれに出血や腫瘍播種が起こるとの報告があるが、その頻度は低い[15, 16]。

甲状腺がんの治療では、甲状腺切除範囲やリンパ節郭清範囲、術後補助療法の有無や程度により、一定の確率で甲状腺機能低下、副甲状腺機能低下、反回神経麻痺等の有害事象が発生する[2]。検診を行わない場合と検診を行った場合とで、甲状腺がんによる死亡リスクや治療予後、患者視点の健康状態を直接、前向きに比較した研究報告はないが、検診で発見される乳頭癌の大半を占める超低リスク乳頭癌に関して、即時手術(974例)と積極的経過観察(1,179例、うち94例は後に手術)を比較した研究では、頸部再発や全死亡に差はなく、一過性声帯麻痺、一過性および持続

性副甲状腺機能低下、甲状腺ホルモン薬補充、術後出血は即時手術例で有意に多いことが示されている[17]。

以上より、家族歴や甲状腺がんに関連する遺伝性症候群、小児期の頸部被ばく歴など特段の甲状腺がん発症リスクがない無症状の成人に対する超音波検査による甲状腺がん検診は、社会全体における甲状腺がん死亡率の減少や受診者の健康状態改善に寄与するとのエビデンスがなく、推奨されない。検診によるスクリーニング効果により、乳頭癌の罹患率は上昇し、手術や補助療法、経過観察などにより身体的、心理的、経済的に害を被るがんサバイバーが増加する恐れがある。この結論は米国のPreventive Services Task Forceによるステートメントと同様である[18]。

CQ2-2

妊娠中に乳頭癌と診断された場合、即時手術は推奨されるか？

推奨文

妊娠中に乳頭癌と診断された場合、即時手術は行わないことを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：再投票で7/9=78% 初回5/9=56%）

考慮したアウトカム

- ✓ 手術時の病期
- ✓ 治療予後
- ✓ 児への影響（流産率、先天奇形発生率）
- ✓ 手術および麻酔による有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 妊娠中に乳頭癌と診断された症例の予後や予後因子を非妊娠期に診断された乳頭癌と比較した研究はすべて後ろ向き研究である。一部に妊娠期の乳頭癌で遷延・再発率が高いとするものがあるが、多くの研究で病期や予後に差はないと報告されている。
- 妊娠中に乳頭癌と診断された症例に対する手術のタイミングについて、妊娠中と出産後を比較した論文は後ろ向きの小規模研究に限られる。疾患特異的生存率、全生存率に差があるとする報告はなく、病期や再発率についても差がないと報告されている。
- 妊娠中期（第二期）において手術を行った症例につ

いて、手術や麻酔による有害事象、流産、先天異常のリスクが高まるとする報告はない。

- 患者視点の健康状態に関する研究報告はない。

文献の要約と解説

1) 妊娠が乳頭癌の進行に与える影響について

妊娠中に分化癌と診断された症例の遷延・再発率が、非妊娠時に診断された症例より高いとする報告もある[19]が、その病態生理的なメカニズムは解明されていない。California Cancer Registryを用いた検討では、分化癌と診断された女性で、最近妊娠した女性301例と年齢、人種をマッチングした非妊娠女性903例の比較で、腫瘍径、腺外浸潤、リンパ節転移、遠隔転移、病期および5年疾患特異的生存率に差はなく、多変数解析でも最近の妊娠は腫瘍径、腺外浸潤、リンパ節転移、遠隔転移とは関連がなかった[20]。

また、積極的経過観察施行中の超低リスク乳頭癌[21, 22]やRAI内用療法後の乳頭癌肺転移患者[23]においても、妊娠は有意な進行危険因子とはされていない。

2) 手術のタイミングについて

妊娠中に乳頭癌と診断された症例に対する手術時期に関して、妊娠中であっても、産後まで延期されても、生存率への影響はない[24]。Uranoらは妊娠中に手術した乳頭癌24例（19例は妊娠第二期に施行）と出産後1年以内に手術した乳頭癌21例を比較し、いずれの群にも手術合併症、麻酔による有害事象、流産、先天異常は認められなかったこと、両群間で年齢、病期に差はなかったこと、局所再発は妊娠中手術群で3例、産後手術群で1例認めたが、無再発生存率に差はなかったと報告している[25]。

ほとんどの乳頭癌は成長が遅く、出産後まで手術を延期しても予後は変わらないため、患者が早期の手術を強く望む場合や妊娠中期までに明らかに進行する場合を除き、出産後に手術を行って問題はない。妊娠中に乳頭癌が明らかになったからと言って、妊娠を中断する必要はまったくない。妊娠中に手術を行う場合には、母体と胎児に対する有害事象（妊娠初期では器官形成の変化と自然流産、妊娠後期では早産と死産）を最小限にするために、妊娠中期（第二期）で行うべきである。手術は経験豊富な医師が行うのがよく、術後は母体の甲状腺機能低下症や副甲状腺機能低下症に注意する。

なお、手術を待機する場合、妊娠中のTSH抑制療法の有用性についてのエビデンスはない。

以上より、妊娠中に乳頭癌と診断された場合でも妊娠を中断する必要はない。出産後の手術でも予後は変わらないが、患者が強く手術を望む場合や急速に進行する場合、妊

娠中期（第二期）に手術を行うのがよい。

解説2-1 甲状腺がんの病理診断における問題点

甲状腺がんの病理診断には穿刺吸引細胞診、組織診（生検、手術）がある。細胞診は細胞核の観察に優れた検査方法であり、核溝、核内細胞質封入体、すりガラス状核など特徴的な核所見によって定義されている乳頭癌に対して診断精度が高い[26]。一方で濾胞癌の診断に必要な被膜浸潤や血管浸潤は細胞診では観察できないため、濾胞腺腫と濾胞癌は合わせて濾胞性腫瘍と判定される。従って濾胞性腫瘍と判定された甲状腺結節に対して細胞診の再検を繰り返しても濾胞癌と診断することは原理的にできない。細胞診で髄様癌、低分化癌、未分化癌、リンパ腫を推定することは十分に可能であるが、判定はしばしば難しい[27, 28]。このため細胞診で未分化癌やリンパ腫が疑われる場合に、生検標本を用いた組織学的検索、免疫染色の追加が必要となることがある。甲状腺の細胞診では塗抹標本のパパニコロウ染色、ギムザ染色が標準的な標本作成である。採取細胞量が少ないなどを理由として一定の割合で検体不適正の判定が生じるが、液状化検体やメンブレンフィルターによる検体処理で検体不適正の率を減らす方法がある[29, 30]。

病理診断の確定は手術検体によって行われる。組織型分類は本邦では甲状腺癌取扱い規約第9版（2023年）、国際的にはWHO分類第5版（2023年）が用いられている[31, 32]。両分類はほぼ共通しているが、低リスク腫瘍（NIFTP, FT-UMP, WDT-UMP）と低分化癌の扱いに若干の差異がある。低リスク腫瘍は規約第9版から新たに採用された診断カテゴリーであり、旧規約の濾胞腺腫や濾胞型乳頭癌の一部が相当している。診療の一貫性を担保するため、旧規約の基準で良性腫瘍となる低リスク腫瘍は旧規約の診断名を病理診断報告書に併記することが当面の間は推奨される。濾胞構造からなる甲状腺結節は病理診断の観察者間変動observer variationも大きいことが知られており、本邦における低リスク腫瘍の扱いには課題が残されている[33-35]。低分化癌についてはWHO分類ではトリノ提案を診断基準にしているが、規約では従来からのより広義の基準を用いている（解説6-1参照）[36, 37]。

【文 献】

1. Davies L, Welch HG.: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. JAMA 295: 2164-2067, 2006
2. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, et al.: Screening for Thyroid Cancer: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA 317: 1888-1903, 2017

3. Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, et al.: Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults. *Endocr J* 68: 763-780, 2021
4. Furuya-Kanamori L, Bell KJ, Clark J, et al.: Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 34: 3672-3679, 2016
5. Morris LGT, Sikora AG, Tosteson TD, et al.: The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 23: 885-891, 2013
6. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, et al.: Increased thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer* 121: 741-746, 2015
7. Ahn HS, Kim HJ, Kim KH, et al.: Thyroid Cancer Screening in South Korea Increases Detection of Papillary Cancers with No Impact on Other Subtypes or Thyroid Cancer Mortality. *Thyroid* 26: 1535-1540, 2016
8. Kang HY, Kim I, Kim YY, et al.: Income differences in screening, incidence, postoperative complications, and mortality of thyroid cancer in South Korea: a national population-based time trend study. *BMC Cancer* 20: 1096, 2020
9. Park S, Oh CM, Cho H, et al.: Association between screening and the thyroid cancer “epidemic” in South Korea: evidence from a nationwide study. *BMJ* 355: i5745, 2016
10. 武部晃司, 伊達学, 山本洋介, 他.: 超音波検査を用いた甲状腺癌検診の実態とその問題点. *KARKINOS* 7, 309-317, 1994
11. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG.: Korea's thyroid-cancer “epidemic”-screening and overdiagnosis. *N Eng J Med* 371: 1765-1767, 2014
12. Jun JK, Hwang SY, Hong S, et al.: Association of Screening by Thyroid Ultrasonography with Mortality in Thyroid Cancer: A Case-Control Study Using Data from Two National Surveys. *Thyroid* 30: 396-400, 2020
13. Liu Y, Lai F, Long J, et al.: Screening and the epidemic of thyroid cancer in China: An analysis of national representative inpatient and commercial insurance databases. *Int J Cancer* 148: 1106-1114, 2021
14. Yang N, Yang H, Guo JJ, et al.: Cost-Effectiveness Analysis of Ultrasound Screening for Thyroid Cancer in Asymptomatic Adults. *Front Public Health* 9: 729684, 2021
15. Ab-Yousef MM, Larson JH, Kuehn DM, et al.: Safety of ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy of neck lesions in patients taking antithrombotic/anticoagulant medications. *Ultrasound Q* 27: 157-159, 2011
16. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al.: Needle tract implantation of papillary thyroid carcinoma after fine-needle aspiration biopsy. *World J Surg* 29: 1544-1549, 2005
17. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid* 26: 150-155, 2016
18. US Preventive Serviced Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman D, et al.: Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 317: 1882-1887, 2017
19. Messuti I, Corvisieri S, Bardesono F, et al.: Impact of pregnancy on prognosis of differentiated thyroid cancer: clinical and molecular features. *Eur J Endocrinol* 170: 659-666, 2014
20. Chen AC, Livhits MJ, Du L, et al.: Recent Pregnancy Is Not Associated with High-Risk Pathological Features of Well-Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 28: 68-71, 2018
21. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al.: Effects of Pregnancy on Papillary Microcarcinomas of the Thyroid Re-Evaluated in the Entire Patient Series at Kuma Hospital. *Thyroid* 26: 156-160, 2016
22. Oh HS, Kim WG, Park S, et al.: Serial Neck Ultrasonographic Evaluation of Changes in Papillary Thyroid Carcinoma During Pregnancy. *Thyroid* 27: 773-777, 2017
23. Xi C, Zhang Q, Song HJ, et al.: Pregnancy Does not Affect the Prognoses of Differentiated Thyroid Cancer Patients with Lung Metastases. *J Clin Endocrinol Metab* 106: e3185-3197, 2021
24. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al.: 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum. *Thyroid* 27: 315-39, 2017
25. Uruno T, Shibuya H, Kitagawa W, et al.: Optimal timing of surgery for differentiated thyroid cancer in pregnant women. *World J Surg* 38: 704-70, 2014
26. Ali SZ, , Cibas ES, eds. *The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology*. 2nd ed. Springer International Publishing AG, Cham, 2018
27. Hirokawa M, Suzuki A, Hashimoto Y, et al.: Prevalence and diagnostic challenges of thyroid lymphoma: a multi-institutional study in non-Western countries. *Endocr J* 67: 1085-1091, 2020
28. Liu CY, Bychkov A, Agarwal S, et al.: Cytologic diagnosis of medullary thyroid carcinoma in the Asia-Pacific region. *Diagn Cytopathol* 49: 60-69, 2021
29. 北川亘, 長濱充二, 杉野公則, 他.: 甲状腺結節に対するUS guided FNAの適応とそのコツ. *内分泌外科学会誌* 34: 17-22, 2017

30. 鈴木彩菜, 廣川満良.: 甲状腺領域における液状化検体細胞診. 内分泌外科学会誌 37: 39-43, 2020
31. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取り扱い規約, 第9版. 金原出版, 2023
32. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Endocrine and Neuroendocrine Tumours, 5th ed. IARC, Lyon, 2023
33. Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR, et al.: Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 26: 1508-1514, 2002
34. Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al.: Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 28: 1336-1340, 2004
35. Vuong HG, Ngo HTT, Bychkov A, et al.: Differences in surgical resection rate and risk of malignancy in thyroid cytopathology practice between Western and Asian countries: A systematic review and meta-analysis. Cancer Cytopathol 128: 238-249, 2020
36. Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, et al.: Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. World J Surg 32: 1535-1545, 2008
37. Akaishi J, Kondo T, Sugino K, et al.: Prognostic Impact of the Turin Criteria in Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. World J Surg 43: 2235-2244, 2019