

第41巻増刊号(通巻181号)2024年4月25日発行

ISSN 2434-6535

日本内分泌外科学会雑誌

Official Journal of the Japan Association of Endocrine Surgery

April 2024 Vol.41, Supplement 2



甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024

日本内分泌外科学会 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024

日本内分泌外科学会 甲状腺腫瘍診療ガイドライン作成委員会

はじめに

本ガイドラインは日本内分泌外科学会と日本甲状腺外科学会が2010年に公開した「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」、さらに2018年に公開した「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」の改訂第3版である。対象は基本的に成人患者とした。初版が目指したEBM（evidence-based medicine平均値を考慮する医療）と治療の標準化は、診療における重要性をいっそう増している。また、この間に新たなエビデンスの蓄積があり、とくに薬物治療の進歩は著しい。ガイドラインの目的を果たすため、これらの進歩に合わせて改訂版をここに公開する。

目的

本ガイドラインの目的は2010年の初版から変わらず、甲状腺腫瘍に悩む患者の健康アウトカムを高めることである。本改訂版もまた、エビデンスに基づく医療利用者と提供者の意思決定（shared decision making）を可能にすること、甲状腺腫瘍に対する診療を標準化することを目標とした。そのために、システマティックレビューによりエビデンス総体を評価し、患者視点の健康状態を含む益と害のバランスを勘案して、最適と考えられる推奨を提示することを心掛けた。一方で、本領域においては、実臨床上の重要な事項であっても、高位のエビデンスが不足している部分も少

なくない。現状のコンセンサスを踏まえて、実用的なガイドラインとすることを目指した。

本ガイドラインの適用場面

本ガイドラインの活用が期待される医療場面は甲状腺腫瘍の初期評価およびその診断と治療および経過観察である。すなわちガイドラインが対象とする疾患は甲状腺腫瘍であり、非腫瘍性結節（橋本病、炎症性疾患）およびリンパ腫は対象としない。また、対象患者は成人を想定しており、基本的に小児患者は含まない。ガイドラインの利用者としては、甲状腺疾患を取扱う臨床医および医療スタッフを想定している。

ガイドライン作成主体

日本内分泌外科学会が統括して作成した。

ガイドライン作成グループ

本ガイドライン作成委員会には1名の委員長と2名の副委員長を置き、7名の委員が参加した。専門領域の内訳は外科6名、放射線・核医学科2名、腫瘍内科1名、病理1名であり、さらに1名のオブザーバーをおいた。また、システマティックレビューチームとして49名が参加した(表0-1)。

なお、利益相反に関して、ガイドライン作成グループお

表0-1. ガイドライン作成委員会およびシステマティックレビューチーム名簿

ガイドライン作成委員会		
委員長	杉谷 巖	日本医科大学付属病院 内分泌外科
副委員長	伊藤 康弘	隈病院 外科
副委員長	小野田 尚佳	隈病院 外科

委員	絹谷 清剛	金沢大学附属病院 核医学診療科
	清田 尚臣	神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
	近藤 哲夫	山梨大学 病理
	杉野 公則	伊藤病院 外科
	廣正 智	金沢大学附属病院 核医学診療科
	堀内 喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科
	森谷 季吉	淡海医療センター 頭頸部甲状腺外科センター
オブザーバー	原 尚人	筑波大学 乳腺甲状腺内分泌外科
システムティックレビューチーム (順不同)		
	尾身 葉子	東京女子医科大学 内分泌外科
	吉田 有策	東京女子医科大学 内分泌外科
	松津 賢一	伊藤病院 外科
	友田 智哲	伊藤病院 外科
	山崎 春彦	横浜市立大学附属市民総合医療センター 乳腺・甲状腺外科
	高野 悠子	名古屋大学医学部附属病院 化学療法部
	伊藤 勅子	信州大学医学部 外科学教室 乳腺内分泌外科学分野
	銭 真臣	日本医科大学付属病院 内分泌外科
	數阪 広子	日本医科大学付属病院 内分泌外科
	松井 満美	日本医科大学付属病院 内分泌外科
	小山 泰司	神戸大学医学部附属病院 腫瘍・血液内科
	能田 拓也	金沢医科大学 頭頸部外科
	戸田 宗治	横浜市立大学附属市民総合医療センター 乳腺・甲状腺外科
	石川 久美	野口病院 外科
	川本 晃史	順天堂大学医学部 放射線治療学講座
	福原 隆宏	鳥取大学 耳鼻咽喉・頭頸部外科
	中山 博貴	国家公務員共済組合連合会 平塚共済病院 外科
	菅沼 伸康	横浜市立大学附属病院 乳腺・甲状腺外科
	佐藤 伸也	やました甲状腺病院
	森 祐輔	やました甲状腺病院 外科
	進藤 久和	やました甲状腺病院 外科
	武信 真佐夫	淡海医療センター 頭頸部甲状腺外科センター
	安慶名 信也	琉球大学病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
	西川 徹	聖マリアンナ医科大学 乳腺・内分泌外科
	加藤 弘	北里大学病院 乳腺甲状腺外科
	佐藤 真実	東北大学 総合外科 乳腺・内分泌外科
	山崎 知子	埼玉医科大学国際医療センター 頭頸部腫瘍科・耳鼻咽喉科
	手島 直則	神戸大学医学部附属病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
	和田 哲郎	筑波大学 耳鼻咽喉科・臨床医療管理部
	田村 温美	東京医科大学 呼吸器・甲状腺外科学分野

三崎 万理子	徳島大学大学院 胸部内分泌腫瘍外科学
宇野 敦彦	大阪急性期・総合医療センター 耳鼻咽喉・頭頸部外科
太田 一郎	近畿大学奈良病院 耳鼻咽喉・頭頸部外科
野田 諭	社会医療法人寿楽会 大野記念病院 乳腺・内分泌外科
福島 光浩	昭和大学横浜市北部病院 甲状腺センター
金井 敏晴	信州大学医学部 外科学教室 乳腺内分泌外科学分野
竹内 直人	筑波大学附属病院 乳腺甲状腺内分泌外科
花井 信広	愛知県がんセンター 頭頸部外科
堀口 和彦	群馬大学医学部附属病院 内分泌糖尿病内科
武内 大	名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科
岩久 建志	医療法人社団甲仁会 さっぽろ甲状腺診療所
中野 賢英	昭和大学横浜市北部病院 甲状腺センター
外岡 裕雄	隈病院 外科
大場 崇旦	信州大学医学部 外科学教室 乳腺内分泌外科学分野
渡部 直史	大阪大学大学院医学系研究科 放射線統合医学講座 核医学
松本 佳子	福島県立医科大学 医学部 甲状腺内分泌学講座
井口 研子	筑波大学 乳腺甲状腺内分泌外科
山下 智	東京大学医学部附属病院 胃食道・乳腺内分泌外科
松尾 知平	筑波大学附属病院 乳腺甲状腺内分泌外科

よび外部評価委員会のメンバーは日本内分泌外科学会の利益相反指針の規程に沿って、過去3年分の報告を行った。その報告内容は学会ホームページにて公開している。

作成の方法

ガイドラインの改訂作業は2021年10月に着手した。具体的な手順は公益財団法人日本医療機能評価機構が発行する「Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver. 3.0」が提案する方法を参考にした。

臨床上の重要な課題を疫学、甲状腺結節の診断・治療総論、組織型別診療方針（乳頭癌、濾胞性腫瘍、髄様癌、低分化癌、未分化癌）、放射線ヨウ素内用療法、分化癌進行例の治療、甲状腺がんの薬物治療、甲状腺手術にともなう合併症と安全管理の領域に分け、「クリニカルクエスチョン（clinical question；CQ）」を設定した。それぞれ文献を検索、通覧、抽出、選択、そして吟味した。利用可能なエビデンスと臨床経験に基づく知恵を総合し、委員会での検討を経て、エビデンスの確実度と推奨度を決定した。これを踏まえ、診療の全体的な流れに関して、「診療アルゴリズム」として図示した。アルゴリズムにおいて複数の診療方針をひとつのカラム内に列記した場合には、上位に記載があるものほど優先順位が高いことを示している。

推奨の理解のために必要な疾患の背景知識やすでに確立

した診療手順については「解説」で、最近の知見などエビデンスが十分でないが、臨床上有用と思われる情報については「コラム」で、それぞれ現状のエビデンスに基づき記載した。

最後に、次の改訂に向けての今後の課題を「Future Research Questions」として掲載した。

1) CQの設定

最終的に32のCQを選定した。アウトカムの抽出においては、益のアウトカムおよび害のアウトカムの両方を取り上げた。

2) 網羅的文献検索

文献検索を特定非営利活動法人日本医学図書館協会に依頼し、2010年1月1日から2022年5月31日までの文献を検索した。検索データベースはPubMed、医中誌WEBおよびThe Cochrane Libraryとした。検索式と検索結果はWeb版での公開とする。なお、2022年6月以降に公開された文献についても、上記検索作業以降、適宜検索・抽出した。

3) システマティックレビュー

システマティックレビューチームにより、分担してシス

テーマティックレビューを行った。1つのCQにつき、2～3名のメンバーが独立して一次スクリーニングを行い、タイトル、アブストラクトから二次スクリーニングに進む文献を選択した。文献の選択基準として、まず、研究デザインの優位性を系統的レビュー（メタ分析を含む）、ランダム化比較試験、前向き観察研究、後向き観察研究、症例報告の順とすること、次に、研究内容が当該CQのPICO（population, intervention, comparison, outcome）に適用していることを重視した。二次スクリーニングでは選択された論文の全文を読み、研究デザイン、PICOおよびリミテーションやバイアスリスクをまとめた表を作成した。

4) エビデンスの評価

臨床疫学の知識に照らし合わせてエビデンスの内的・外的妥当性を吟味した。吟味の要点は各CQの「文献の要約と解説」に記載した。そして、「エビデンスの確実性」は表0-2のような基準により、評価した。

5) 推奨とその決定

医療行為（治療）を問うCQではその形式を「(特定の治療)は推奨されるか?」とし、それに対する回答として、「推奨文」を付与した。さらに、「考慮したアウトカム」の項目を列記（益と害の両者を考慮）し、対応する「エビデンス」を提示、その根拠となる「文献の要約と解説」を記載し、「文献」を付記した。

「推奨度」については、「強」または「弱」のいずれかとし、推奨度の決定については、エビデンスの強さを基にしつつ、臨床的有用性の大きさ、その臨床適応性、有害事象なども踏まえて議論を尽くし、2023年10月7日に開催したガイドライン作成委員会において、GRADEグリッドによる合意形成フォーム(表0-3)を用いた投票で決定した。合意率が60%以下であったものについては、議論の要点などを解説文中に付記した。会議に欠席した委員は投票には参加しなかった。また、CQに直結する臨床試験に深く関与

表0-2. エビデンスの確実性（強さ）

A (高)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに強く確信がある (質の高いランダム化比較試験やきわめて確実なエビデンスを示す観察研究が複数ある, など)
B (中)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに中程度の確信がある (リミテーションのあるランダム化比較試験や一致したエビデンスを示す観察研究が複数ある, など)
C (低)	効果の推定値が推奨を支持する適切さに対する確信は限定的である (観察研究やケース・シリーズ研究のみ)
D (とても低い)	効果の推定値が推奨を支持する適切さにほとんど確信がない (エビデンスに不一致がある, 質の高いエビデンスがない, など)

している場合、および関連する薬剤や医療機器製造・販売に関与する企業または競合企業に関する利益相反を有する場合（経済的利益相反）には、推奨決定会議における投票を棄権した。

6) ガイドラインの評価

ガイドライン最終案を作成後、以下のエキスパートによる外部評価を受けた。指摘を受けた部分については、ガイドライン作成委員会で検討し、必要に応じて修正・追記を行った。対応の詳細については、Web版での公開とする。

岡本 高宏	新宿つかめクリニック
馬場 英司	九州大学大学院医学研究院社会環境医学講座連携社会医学分野
本間 明宏	北海道大学大学院医学院感覚器病学講座 耳鼻咽喉科・頭頸部外科学教室

表0-3. GRADEグリッドによる合意形成フォーム（推奨度決定の際に用いた投票用紙）

CQ:				
推奨文案案:				
推奨の強さ	強い	弱い	弱い	強い
推奨の内容	介入支持の強い推奨	介入支持の条件付き(弱い)推奨	介入反対の条件付き(弱い)推奨	介入反対の強い推奨
推奨の表現	「実施する」ことを推奨する。	「実施する」ことを提案(条件付きで推奨)する。	「実施しない」ことを提案(条件付きで推奨)する。	「実施しない」ことを推奨する。
投票 (右のいずれかに○)				

ガイドライン公開後には日本癌治療学会の「がん診療ガイドライン評価委員会」による評価を受ける予定である。

7) 作成の独立性

ガイドライン作成に要する費用（文献検索費、会議費、会議参加者の交通費）は日本内分泌外科学会が負担した。ただし、作成委員会は学会からの介入を受けることなく、独立してガイドラインを作成した。

ガイドラインの普及

本ガイドラインは日本内分泌外科学会の学会誌（日本内分泌外科学会雑誌）にて公開するとともに、学会のホームページにも公開する。

ガイドライン普及効果の評価

日本内分泌外科学会が参加しているNational Clinical

Database（NCD）の甲状腺疾患登録は甲状腺癌登録を兼ねており、本ガイドラインの普及による診療の標準化と、甲状腺腫瘍患者の健康アウトカムはNCDへの登録データを利用して評価する予定である。

ガイドライン改訂の予定

臨床決断はエビデンスを参照して下される。そのエビデンスを数値で提示するのが診療ガイドラインであるから、より質の高いエビデンスが報告されれば直ちにそれを採用し指針に反映できるよう、その改訂と公開にはダイナミックな仕組みを構築することが望ましい。作成グループは担当領域の文献検索と選択そして吟味の作業を継続し、その成果を毎年学会誌に報告してガイドラインの妥当性を補強する。さらには、そうした進捗を踏まえてガイドラインの大きな改訂を4年後に行う。

利用にあたっての注意点

本ガイドラインは、現時点で利用可能なエビデンスに基づいて作成された診療の指針であるが、実際の診療でその指針に従うことを強制するものではない。また、診断や治療について記載されていない管理方針を制限するものでもない。いわゆるEBMというエビデンスとは診断の確実さや治療効果あるいは予後といった、臨床における不確実さを数値で表したものである。臨床の現場では多くのことに100%の確信をもてないので、行動の決断には定量化された不確実さが役立つ。一方で、不確実であるからこそエビデンスに基づいた判断が最善の結果をもたらすとは限らない。正確なエビデンスを知っていることは専門医にとって必須であるが、病歴や身体所見そして検査所見から得られる目の前の患者の個性ともいべき特徴を十分に把握することも、適切な臨床判断には不可欠である。したがって、主治医は本ガイドラインを参考に患者の状況や希望を考慮して診療方針を決定すべきである。本ガイドラインの記述内容に関しては、作成委員会が責任を負うが、実際の治療結果についての責任は治療担当者が負うべきである。

なお、本ガイドラインは医療訴訟において利用されることを想定していない。

本ガイドラインの著作権は一般社団法人日本内分泌外科学会に帰属する。

目次

第1章 疫学

解説1-1 甲状腺がんの疫学	13
----------------------	----

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	16
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	17
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	18
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？	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？	19
解説2-1 甲状腺がんの病理診断における問題点	20

第3章 乳頭癌

解説3-1 乳頭癌の予後因子とリスク分類について	23
コラム3-1 乳頭癌における分子予後マーカーについて	24
アルゴリズム3-1 乳頭癌のリスク分類に基づく初期治療と術後モニタリング	25
CQ3-1 超低リスク乳頭癌に積極的経過観察は推奨されるか？	26
CQ3-2 病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌に葉切除は推奨されるか？	29
CQ3-3 cN0またはcN1aの乳頭癌に予防的外側区域郭清は推奨されるか？	31
解説3-2 高齢の中リスク乳頭癌に甲状腺全摘を含めた積極的な治療は推奨されるか？	32
コラム3-2 乳頭癌に対する甲状腺全摘の意義	32
コラム3-3 予防的中央区域郭清の省略について	33
解説3-3 乳頭癌術後の血清Tgモニタリングについて	34
解説3-4 再発乳頭癌のダイナミックマーカー（動的予後因子）による評価について	35
解説3-5 乳頭癌術後のTSHコントロールについて	35
コラム3-4 乳頭癌亜型について	36

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	43
CQ4-1 どのような濾胞性腫瘍に手術が推奨されるか？	44
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？	45
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	46
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	46

第5章 髄様癌

アルゴリズム5-1 髄様癌の初期治療	49
アルゴリズム5-2 髄様癌の術後サーベイランス	50
解説5-1 髄様癌の静的予後因子について	50
解説5-2 髄様癌術後の経過観察における腫瘍マーカーとダイナミックマーカー（動的予後因子）について	50

解説5-3	髄様癌診療における遺伝カウンセリングの必要性和RET遺伝学的検査について	51
解説5-4	遺伝性髄様癌と診断された場合の血縁者へのスクリーニング検査および未発症のRET変異保因者に対する予防的（発症前、前臨床期）甲状腺全摘について	52
CQ5-1	片側性の散発性髄様癌に対して葉切除は推奨されるか？	53
CQ5-2	cN0の髄様癌に対して外側区域郭清は推奨されるか？	54

第6章 低分化癌

解説6-1	低分化癌について	57
CQ6-1	低分化癌と診断された症例に、RAIを用いたアブレーションや補助療法は推奨されるか？	57
CQ6-2	低分化癌の遠隔転移に対して、RAI内用療法は推奨されるか？	58

第7章 未分化癌

解説7-1	未分化癌について	61
アルゴリズム7-1	未分化癌の診療	62
CQ7-1	根治切除後に偶発未分化癌と診断された症例に対して、術後治療は推奨されるか？	63
CQ7-2	根治切除を考慮する未分化癌に対して術前薬物療法は推奨されるか？	63
CQ7-3	腺外浸潤を伴う未分化癌に対して他臓器合併手術は推奨されるか？	64
CQ7-4	根治切除を行い得た未分化癌に術後放射線治療は推奨されるか？	65

第8章 放射性ヨウ素（RAI）内用療法

解説8-1	RAI内用療法：定義，適応，方法	68
CQ8-1	RAI内用療法にrhTSHは推奨されるか？	68
CQ8-2	RAIによる補助療法（アジュバント治療）目的で ¹³¹ I 1.1 GBq（30 mCi）投与は推奨されるか？	70
コラム8-1	RAI内用療法の副作用とその管理	71
コラム8-2	RAI 不応性の定義	72
コラム8-3	甲状腺癌の ¹⁷⁷ Lu-DOTATATE 治療	72

第9章 分化癌進行例の治療

アルゴリズム9-1	分化癌の一側反回神経浸潤への対応	76
CQ9-1	術前声帯麻痺がない反回神経表層浸潤に対して、反回神経のシェービングは推奨されるか？	76
CQ9-2	反回神経浸潤に対して神経合併切除を行った場合、即時再建は推奨されるか？	77
アルゴリズム9-2	分化癌の気管浸潤への対応	78
CQ9-3	気管表層浸潤に対するシェービングは推奨されるか？	78
CQ9-4	気管内腔浸潤に対する完全切除（+再建術）は推奨されるか？	79
コラム9-1	分化癌の喉頭，食道・咽頭，大血管浸潤および副咽頭や縦隔リンパ節転移に対する治療	80
アルゴリズム9-3	遠隔転移部位別の治療方針	82
CQ9-5	単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は推奨されるか？	82
CQ9-6	脊髄圧迫症状を呈する脊椎転移や，病的骨折や切迫骨折のリスクのある四肢長管骨転移に対する手術療法は推奨されるか？	83
CQ9-7	骨転移に対する骨修飾薬の使用は推奨されるか？	84
CQ9-8	脳転移に対する局所療法は推奨されるか？	85

第10章 甲状腺がんの薬物治療

アルゴリズム10-1	RAI不応・再発/転移性分化癌に対する分子標的薬治療	91
アルゴリズム10-2	進行/再発/転移性髄様癌に対する分子標的薬治療	92
アルゴリズム10-3	切除不能未分化癌に対する分子標的薬治療	93
コラム10-1	甲状腺がんと免疫チェックポイント阻害薬	93
解説10-1	がんゲノム医療	94
CQ10-1	再発/転移性甲状腺がんに対してがんの遺伝子検査は推奨されるか？	96
CQ10-2	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬は推奨されるか？	98
CQ10-3-1	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬は推奨されるか？	99
CQ10-3-2	RET遺伝子変異陽性の進行/再発/転移性髄様癌に対する初回薬物療法としてRET阻害薬は推奨されるか？	99
CQ10-4	切除不能未分化癌に対する分子標的薬治療は推奨されるか？	101

第11章 甲状腺手術にともなう合併症と安全管理

解説11-1	甲状腺手術に伴う有害事象	106
コラム11-1	術後出血の発見法と対処法	107
解説11-2	甲状腺手術に際して必要な安全管理体制と非常時の対処	108
CQ11-1	甲状腺手術に際し術中神経モニタリング (IONM) の使用 (Laryngeal twitch法を含む間欠的刺激) は推奨されるか？	109
CQ11-2	術前, 術後の声帯運動の評価は, 甲状腺手術で推奨されるか？	110
CQ11-3	甲状腺手術に際し意図せず摘除された副甲状腺の自家移植は推奨されるか？	111

略 語

- ・ AFTN: auto-functioning thyroid nodule 自律性機能性甲状腺結節
- ・ AJCC/UICC: American Joint Committee on Cancer/ Union for International Cancer Control 米国がん合同委員会/国際対がん連合
- ・ CEA: carcinoembryonic antigen 癌胎児性抗原
- ・ CI: confidence interval 信頼区間
- ・ CR: complete response 完全奏功
- ・ CT: computed tomography コンピュータ断層撮影
- ・ FDG: fluorodeoxyglucose フルオロデオキシグルコース
- ・ FNAC: fine needle aspiration cytology 穿刺吸引細胞診
- ・ FT3: free-T3 遊離トリヨードサイロニン
- ・ FT4: free-T4 遊離サイロキシン
- ・ HR: hazard ratio ハザード比
- ・ IONM: intraoperative neuromonitoring 術中神経モニタリング
- ・ LT4: levothyroxine レボチロキシン
- ・ MKI: multi-targeted tyrosine kinase inhibitor 多標的分子標的薬
- ・ MRI: magnetic resonance imaging 磁気共鳴画像診断
- ・ OS: overall survival 全生存率
- ・ PET: positron emission tomography 陽電子放出断層撮影
- ・ PFS: progression free survival 非進行生存率
- ・ PD: progressive disease 進行
- ・ PR: partial response 部分奏功
- ・ QOL: quality of life 生活の質
- ・ RAI: radioactive iodine 放射性ヨウ素
- ・ rhTSH: recombinant human thyroid-stimulating hormone 組み換え型ヒト甲状腺刺激ホルモン
- ・ SD: stable disease 安定
- ・ Tg: thyroglobulin サイログロブリン
- ・ TgAb: thyroglobulin antibody 抗サイログロブリン抗体
- ・ TPOAb: thyroid peroxidase antibody 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体
- ・ TSH: thyroid stimulating hormone 甲状腺刺激ホルモン
- ・ US: ultrasound 超音波検査
- ・ VEGF-R: vascular endothelial growth factor 血管内皮増殖因子受容体

CQ 推奨一覧

	CQ	推奨文	エビデンスの確実性	推奨度	一致率	
1	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？	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。	B	弱	78%
2	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？	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。	C	弱	78%
3	CQ3-1	超低リスク乳頭癌に積極的経過観察は推奨されるか？	成人の超低リスク乳頭癌には積極的経過観察が推奨される。	B	強	89%
4	CQ3-2	病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌に葉切除は推奨されるか？	病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌には葉切除を推奨する。	C	強	89%
5	CQ3-3	cN0またはcN1aの乳頭癌に予防的外側区域郭清は推奨されるか？	大きな腫瘍径、甲状腺外浸潤といった予後不良因子のないcN0またはcN1a乳頭癌に対しては、予防的外側区域郭清を行わないことを推奨する。	B	弱	89%
6	CQ4-1	どのような濾胞性腫瘍に手術が推奨されるか？	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	C	弱	67%
7	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？	1. 微少浸潤型には補完全摘を行わないことを推奨する。 2. 被包性血管浸潤型では血管浸潤の数 \geq 4、年齢 \geq 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。 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。	C C C	強 弱 強	100% 78% 67%
8	CQ5-1	片側性の散発性髄様癌に対して葉切除は推奨されるか？	片側性の散発性髄様癌に対して葉切除を行うことを推奨する。	C	強	89%
9	CQ5-2	cN 0 の髄様癌に対して外側区域郭清は推奨されるか？	cN 0 の髄様癌に対しては予防的外側区域郭清を行わないことを推奨する。	C	弱	78%
10	CQ6-1	低分化癌と診断された症例に、RAIを用いたアブレーションや補助療法は推奨されるか？	低分化癌と診断された症例にRAIによるアブレーションや補助療法を行うことを提案する。	D	弱	100%

11	CQ6-2	低分化癌の遠隔転移に対して、RAI内用療法は推奨されるか？	低分化癌の遠隔転移に対しては、転移臓器や転移の状況に応じ、RAI内用療法を行うことを提案する。	D	弱	100%
12	CQ7-1	根治切除後に偶発未分化癌と診断された症例に対して、術後治療は推奨されるか？	術後の病理検査で偶発的に少量の未分化癌成分を認めた患者に対しては、術後治療を行うことを推奨する。	D	弱	89%
13	CQ7-2	根治切除を考慮する未分化癌に対して術前薬物療法は推奨されるか？	根治切除を考慮する未分化癌に対しては、遺伝子検査結果に基づき術前薬物療法を行うことを推奨する。 1. <i>BRAF</i> 変異陽性例には <i>BRAF</i> / <i>MEK</i> 阻害薬 2. <i>BRAF</i> 変異陰性例にはパクリタキセル週1回投与方法（wPTX）（ただし、保険収載外）	D C	弱 弱	89% 89%
14	CQ7-3	腺外浸潤を伴う未分化癌に対して他臓器合併手術は推奨されるか？	腺外浸潤を伴う未分化癌に対しては、他臓器合併切除による根治切除を行うことを提案する。	D	弱	89%
15	CQ7-4	根治切除を行い得た未分化癌に術後放射線治療は推奨されるか？	根治切除（R0切除）を行いえた未分化癌に対して（化学）放射線療法を行うことを推奨する。	D	弱	100%
16	CQ8-1	RAI内用療法にrhTSHは推奨されるか？	1. 遠隔転移を認めない症例に対するRAI補助療法にrhTSHを使用することを推奨する。 2. 遠隔転移を認める症例に対するRAI治療にはrhTSHを使用しないことを推奨する。	C D	弱 強	78% 78%
17	CQ8-2	RAIによる補助療法（アジュバント治療）目的で ¹³¹ I 1.1 GBq（30 mCi）投与は推奨されるか？	RAIによる補助療法は ¹³¹ I 1.1 GBq（30 mCi）で行わないことを推奨する。	D	弱	89%
18	CQ9-1	術前声帯麻痺がない反回神経表層浸潤に対して、反回神経のシェービングは推奨されるか？	術前声帯麻痺がない場合には癌を遺残させないように神経から鋭的に剥離（シェービング）し、反回神経を温存することを推奨する。	C	強	89%
19	CQ9-2	反回神経浸潤に対して神経合併切除を行った場合、即時再建は推奨されるか？	切断した反回神経の即時再建を行うことを推奨する。	C	強	67%
20	CQ9-3	気管表層浸潤に対するシェービングは推奨されるか？	気管表層浸潤に対しては、肉眼的腫瘍遺残のないシェービングを推奨する。	C	強	67%
21	CQ9-4	気管内腔浸潤に対する完全切除±再建術は推奨されるか？	気管内腔浸潤に対する完全切除（+再建術）を推奨する。	C	強	67%
22	CQ9-5	単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は推奨されるか？	単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は、QOLの維持・改善への貢献が期待できる場合、行うことを提案する。	C	弱	100%
23	CQ9-6	脊髄圧迫症状を呈する脊椎転移や、病的骨折や切迫骨折のリスクのある四肢長管骨転移に対する手術療法は推奨されるか？	手術（脊椎固定術や人工骨頭・関節置換術など）を行うことを推奨する。	C	強	89%

24	CQ9-7	骨転移に対する骨修飾薬の使用は推奨されるか？	骨関連事象のリスクを低減させることより、骨修飾薬による治療を行うことを推奨する。	B	強	89%
25	CQ9-8	脳転移に対する局所療法は推奨されるか？	脳転移に対する局所療法（手術、定位放射線照射、全脳照射）を行うことを推奨する。	B	強	89%
26	CQ10-1	再発/転移性甲状腺がんに対してがんの遺伝子検査は推奨されるか？	<i>BRAF-V600E</i> 遺伝子変異、 <i>RET</i> 遺伝子変異/融合遺伝子、 <i>NTRK</i> 融合遺伝子など有効性と安全性が確認されている分子標的薬に紐づく遺伝子異常を検出できる可能性があり、行うことを推奨する。	B	強	100%
27	CQ10-2	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬は推奨されるか？	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬を提案する。	B	弱	63%
28	CQ10-3-1	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬は推奨されるか？	ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬を提案する。	C	弱	88%
	CQ10-3-2	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の進行/再発/転移性髄様癌に対する初回薬物療法として <i>RET</i> 阻害薬は推奨されるか？	<i>RET</i> 遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌に対する初回薬物療法として <i>RET</i> 阻害薬を推奨する	B	強	100%
29	CQ10-4	切除不能未分化癌に対する分子標的薬治療は推奨されるか？	1. <i>BRAF-V600E</i> 陽性の切除不能未分化癌に対して <i>BRAF</i> 阻害薬/ <i>MEK</i> 阻害薬併用療法を推奨する。	B	強	100%
			2. <i>BRAF-V600E</i> 以外のドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性の切除不能未分化癌に対して <i>RET</i> 阻害薬や <i>TRK</i> 阻害薬などの選択的チロシンキナーゼ阻害薬を提案する。	C	弱	63%
			3. ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性の切除不能未分化癌に対してレンバチニブを提案する。	C	弱	100%
30	CQ11-1	甲状腺手術に際し術中神経モニタリング（IONM）の使用（Laryngeal twitch法を含む間欠的刺激）は推奨されるか？	すべての甲状腺手術に際して、IONMを使用することを推奨する。	C	強	67%
31	CQ11-2	術前、術後の声帯運動の評価は、甲状腺手術で推奨されるか？	すべての甲状腺手術の術前・術後に、直接観察による声帯運動評価を行うことを推奨する。	C	強	78%
32	CQ11-3	甲状腺手術に際し意図せず摘除された副甲状腺の自家移植は推奨されるか？	副甲状腺が切除標本で確認できた場合、永続性副甲状腺機能低下症を回避するために自家移植を行うことを推奨する。	C	強	100%

第1章 疫学

解説1-1 甲状腺がんの疫学

1) 世界の動向

甲状腺がん罹患率は1990年代から徐々に増加し、2000年以降ほぼすべての先進国で急増している。この背景には、1980年代に超音波検査が普及し始め、1990年代には超音波ガイド下細胞診により、より小さな腫瘍の診断が可能となった経緯がある[1]。また、2000年以降、CT検査やMRI検査による甲状腺偶発腫瘍の発見も増えている[2]。とくに韓国の罹患率の上昇は著明で2010年の時点で人口10万人あたり150人を超えている。一方、年齢調整死亡率はほとんど変化しておらず、各国での差は見られない。

PizzatoらはGlobal Cancer Observatoryのデータを用いて甲状腺がんの罹患率と死亡率を調査した[3]。2020年の全世界での新たな甲状腺がん患者は女性が449,000人、男性が137,000人であり、人口10万人あたりの年齢調整罹患

率は女性で10.1人、男性で3.1人であった。上位3か国は、韓国45人、キプロス30人、カナダ27人であった。死亡は44,000人で女性が28,000人、男性が16,000人である。人口10万人あたりの年齢調整死亡率は女性が0.5人、男性は0.3人であった。サモアが5.0人、バヌアツが4.2人、ケープヴェルデが2.0人と高い。罹患率が高かった国の年齢調整死亡率は、韓国が0.4人、キプロスが0.3人、カナダが0.3人といずれも低い。

Miranda-FilhoらはInternational Agency for Research on Cancerのデータベースを用いて、1998～2012年の甲状腺がんの組織型別の頻度について報告している[4](表1-1)。乳頭癌が世界的に増加している一方、濾胞癌、髄様癌の罹患率は概ね横ばいで、未分化癌は減少傾向にある。日本は、濾胞癌と髄様癌の罹患率が、他の国よりもやや低い傾向があった。

2) 日本の現状

以下の数値は国立がん研究センターのがん情報サービス[5]による。

2019年における甲状腺がん罹患数は18,780人であり、男

表1-1. 各国の甲状腺がん罹患患者数と組織型別年齢調整罹患率（2008～2012年 女性20～84歳）（文献4より一部改変）

	罹患患者数	年齢調整罹患率（人口10万人あたり）					
		全体	乳頭癌	濾胞癌	髄様癌	未分化癌	その他・不明
北ヨーロッパ							
デンマーク	823	7.5	5.3	1.41	0.31	0.19	0.32
英国	8,684	7.4	5.3	1.45	0.17	0.10	0.41
西ヨーロッパ							
オーストリア	3,807	19.4	16.2	1.84	0.57	0.11	0.68
フランス	3,393	21.8	19.6	1.44	0.44	0.13	0.14
ドイツ	595	9.9	7.6	1.16	0.37	0.07	0.71
オランダ	1,906	5.6	4.3	0.81	0.24	0.15	0.15
南ヨーロッパ							
イタリア	4,029	36.7	32.9	1.84	0.82	0.13	1.03
スペイン	2,597	16.2	13.8	1.77	0.37	0.12	0.16
北米							
カナダ	15,158	29.3	27.2	0.98	0.20	0.08	0.87
米国	15,535	28.2	25.6	1.87	0.29	0.11	0.29
南米							
コロンビア	844	21.2	18.8	0.53	0.29	0.20	1.41
アジア							
中国	5,806	28.7	25.8	0.77	0.19	0.02	1.91
日本	4,368	13.6	12.3	0.56	0.10	0.13	0.48
韓国	59,499	148.5	143.3	2.10	0.50	0.14	2.46
トルコ	3,406	32.4	28	2.52	0.49	0.17	1.24
オセアニア							
オーストラリア	8,106	19.2	16.1	2.29	0.33	0.12	0.33

性4,888人、女性13,892人であった。人口10万人あたりの罹患率は14.9人で、男性8.0人、女性21.5人であった。2017年の全がん罹患数のうち甲状腺がんは1.9%を占めるに過ぎない。年齢階級別では、女性は15～19歳以降罹患数が増え、70～74歳で37.1人とピークを迎える。男性は、15～19歳以降緩やかに上昇し、65～79歳で15.3人とピークに達する。

2020年の甲状腺がんによる死亡数は1,843人で、男性591人、女性1,252人であった。人口10万人あたり1.5人で、男性1.0人、女性2.0人であった。年齢階級別死亡率は男女とも55歳以降より増え始め、65～69歳以降に急激な増加を認める。

年齢調整罹患率と死亡率の年次推移を図1-1に示す。罹患率は1980年代後半より緩やかに増加し、1990年代に急激に増加している。一方、死亡率は1975年以降緩やかであるが下降傾向を認め、罹患率との間に乖離が認められる。

病期別の10年生存率を表1-2に示した。Ⅲ期まで96%以上と、一般的ながんと比較して良好である。

3) 甲状腺がんのサバイバー生存率

サバイバー生存率とは、診断から一定年数後生存している者（サバイバー）の、その後の生存率を指す。日本の甲状腺がんの場合、5年サバイバーの5年相対生存率は男性で97.9%、女性で99.3%と推測される。甲状腺がんの罹患患者数は決して多くはなく、死亡者数は非常に少ないが、甲状

腺がんサバイバーの数は年々増加している。さらに近年では積極的経過観察(CQ3-1参照)を受けているサバイバーも増えている。今後、増え続ける甲状腺がんサバイバーの診療に対応できる専門医や医療機関の充足が望まれる。

4) 甲状腺がんの過剰診断（過剰検査）・過剰治療について

1970年代以降、病理解剖によって初めて確認されるラテント甲状腺がんの報告が世界各地から見られ始めた。それによるとおよそ0.5～5.2%の割合で潜在的微小乳頭癌が確認されている[6]。Furuya-Kanamoriらのメタアナリシスでは、1949～2007年の甲状腺疾患の既往のない病理解剖において、11.2%に分化癌を認めた。経時的な変化は認めず1970年以降の頻度は変わっていないという[7]。日本でも、1994年に武部らが健康な30歳以上の女性に対して超音波検査を施行したところ、甲状腺がんが見つかる割合が3.5%で、その75%は1.5 cm以下であったと報告している[8]。このように20世紀後半にはすでに予後に影響しない甲状腺がんが一定の割合で存在することが明らかとなっていた。2006年にDaviesらが米国の経時的な甲状腺がん発生率と死亡率をSurveillance Epidemiology and End ResultsとCenters for Disease Control and Preventionのデータベースにより解析したところ、甲状腺がんの罹患率は1973年では人口10

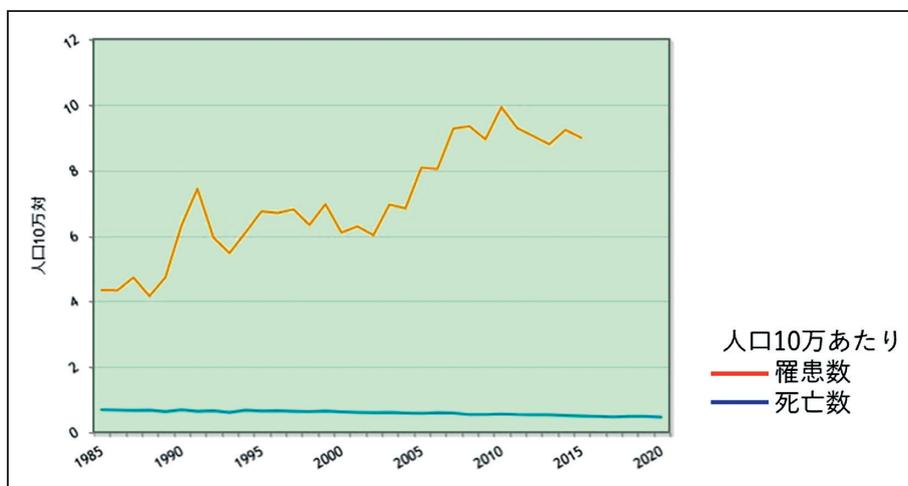


図1-1. 甲状腺がんの年齢調整罹患数・死亡数の年次推移 (文献5より一部改変)

表1-2. 全国がんセンター協議会加盟施設における10年生存率 (文献5より一部改変)

病期	症例数	割合 (%)	10年実測生存率 (%)	10年相対生存率 (%)
I	577	35	96	100
II	182	11	92.8	100
III	258	16	85.7	96.2
IV	504	31	50.4	57.3
不明	127	8	81	88.4
total	1648	100	78.9	85.7

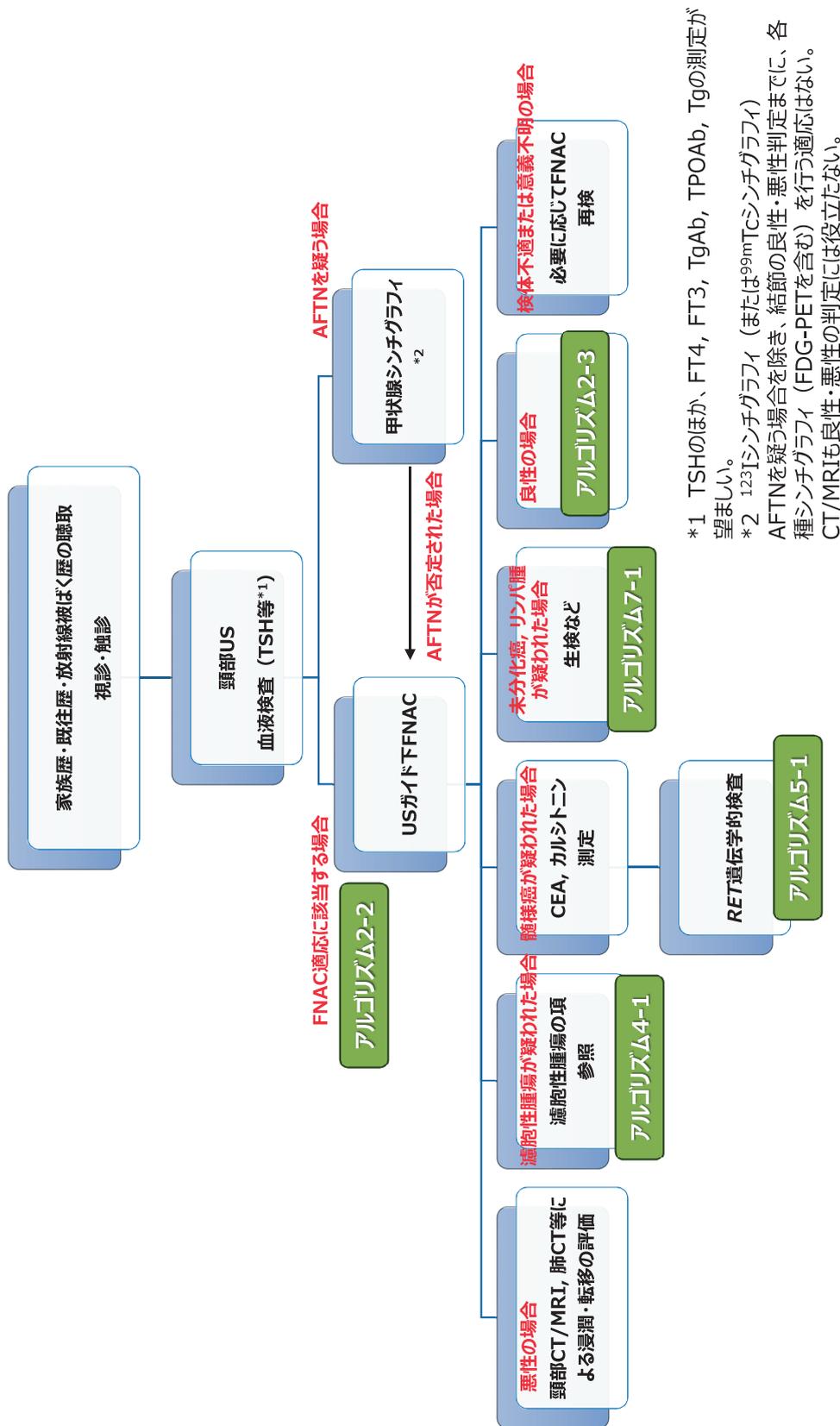
万人あたり3.6人であったのが、2002年には8.7人と2.4倍に増えていた。そのほとんどは乳頭癌であり、多くは2 cm以下であった。一方、甲状腺がんによる死亡率は1973年には10万人あたり0.57人、2002年では0.47人とむしろ減少傾向であった[9]。2014年には、韓国での甲状腺がん検診の普及による甲状腺がん罹患率の上昇に関しての報告がなされた。それによると、1999年以降がん検診が国費でカバーされ、甲状腺の超音波検診が盛んに行われた結果、甲状腺がんの罹患率が急速に増加し2011年の甲状腺がん罹患率は1993年時の15倍となったが、多くが1 cm未満の小さい乳頭癌であった。これに比例し甲状腺がん手術数も増加したが、死亡率は下がらなかったという[10]。これらの報告より、潜在的な乳頭癌を診断・治療することは「過剰診断(検査)・過剰治療」にあたるとする議論が起こった[11]。これに対し、日本の甲状腺超音波診断ガイドブックは、検診において微小乳頭癌の発見に努めることは好ましくないとした[12]。米国予防医療サービス対策委員会(United States Preventive Service Task Force)も2017年、放射線被ばく歴や甲状腺がん家族歴のない無症状の成人に対する頸部触診や超音波検査を用いた甲状腺がんのスクリーニングは推奨しないとのステートメントを発表している[13](CQ2-1参照)。また、日本のガイドブック[12]や米国甲状腺学会のガイドライン[14]は超音波所見から乳頭癌が疑われる症例に対し、穿刺吸引細胞診を行うべき腫瘍径に下限を設けた。一方、細胞診で診断がつけられた超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察は、日本の2施設において1990年代より前向き臨床試験が行われた。その良好な結果に基づき、現在では管理方針の一つとして世界的に認められるようになっている(CQ3-1参照)。

【文献】

1. Leenhardt L, Bernier MO, Boin-Pineau MH, et al.: Advances in diagnostic practices affect thyroid cancer incidence in France. *Eur J Endocrinol* 150: 133-139, 2004
2. Baker LC, Atlas SW, Afendulis CC: Expanded use of imaging technology and the challenge of measuring value. *Health Aff (Millwood)* 27: 1467-1478, 2008
3. Pizzato M, Li M, Vignat J, et al.: The epidemiological landscape of thyroid cancer worldwide: GLOBOCAN estimates for incidence and mortality rates in 2020. *Lancet Diabetes Endocrinol* 10: 264-272, 2022
4. Miranda-Filho A, Lortet Tieulent J, Bray F, et al.: Thyroid cancer incidence trends by histology in 25 countries: a population-based study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 225-234, 2021
5. 国立がん研究センターがん対策情報センター: がん情報サービス 統計 <http://ganjoho.jp/professional/statistics/index.html> 2023年11月12日参照
6. Harach HR, Franssila KO, Wasenius VM: Occult papillary carcinoma of the thyroid. A "normal" finding in Finland. A systematic autopsy study. *Cancer* 56: 531-538, 1985
7. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, 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
8. 武部晃司, 伊達学, 山本洋介, 萩野哲朗, 竹内義員: 超音波検査を用いた甲状腺癌検診の実際と問題点. *KARKINOS* 7(4): 309-317, 1994
9. Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295: 2164-2167, 2006
10. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG: Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 371: 1765-1767, 2014
11. 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
12. 日本乳癌甲状腺超音波医学会編: 甲状腺超音波診断ガイドブック改訂第3版 南江堂, 東京, 2020, p184.
13. US Preventive Services 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
14. Haugen BR, Alexander EA, Bible KC, et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26: 1-133, 2016

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



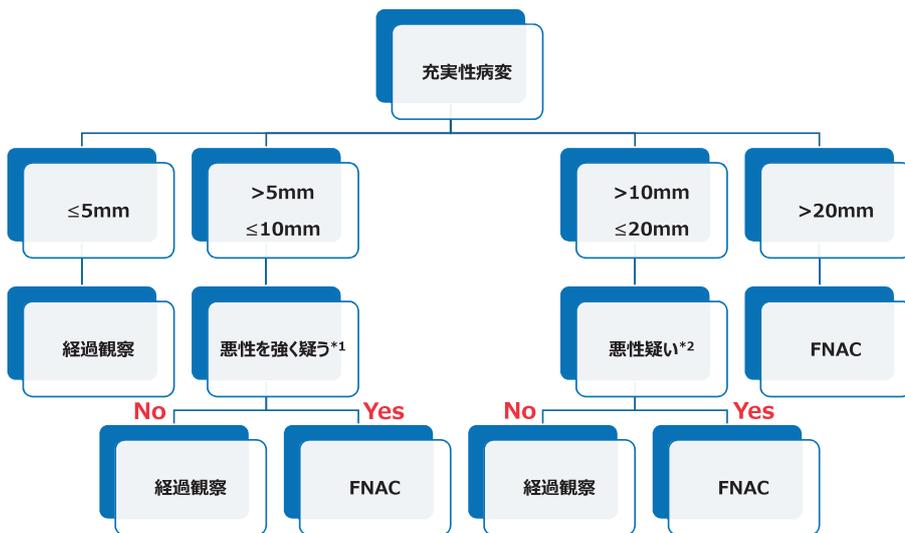
*1 TSHのほか、FT4、FT3、TgAb、TPOAb、Tgの測定が望ましい。

*2 ^{123}I シンチグラフィ（または $^{99\text{m}}\text{Tc}$ シンチグラフィ）
AFTNを疑う場合を除き、結節の良性・悪性判定までに、各種シンチグラフィ（FDG-PETを含む）を行う適応はない。
CT/MRIも良性・悪性の判定には役立たない。

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

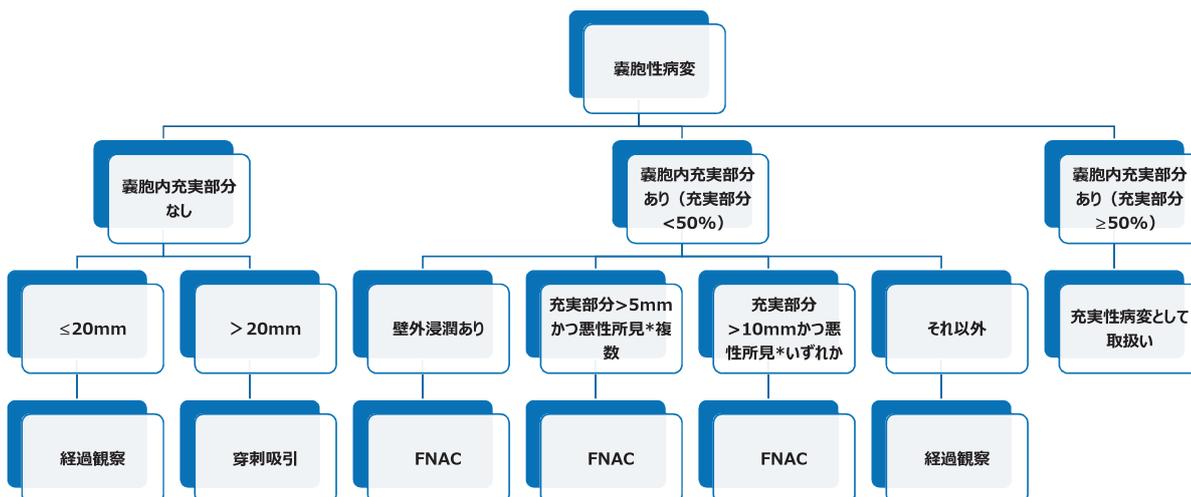
- 「甲状腺超音波診断ガイドブック改訂第3版」(日本乳癌甲状腺超音波医学会・甲状腺用語診断基準委員会編集)に準拠する。
- 腫瘍径や超音波所見のみでなく、頸部リンパ節腫大や甲状腺外浸潤の有無に注意する。これらを認めた場合には、必ず穿刺吸引細胞診(FNAC)を行う。
- リンパ節腫大に対しては、穿刺液のTg測定(髄様癌を疑う場合はカルシトニン測定)が転移の診断に有用なことがある。
- 遠隔転移が疑われる場合にはFNACを行う。
- 血液検査でCEA、カルシトニンが高値で髄様癌が疑われる場合にはFNACを行う。
- 典型的な腺腫様結節と思われる場合でも、20mmを超えたら一度はFNACを行う。
-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



「甲状腺結節超音波診断基準」の悪性所見(形状不整、境界不明瞭・粗雑、内部エコーレベル低、内部エコー不均質、微細高エコー多発、境界部低エコー帯不整/なし)に照らして
 *1: ほぼ全項目が該当する場合
 *2: いずれかの所見が該当、またはドブラ法で結節への貫通血流を認める場合

2) 嚢胞性病変



*悪性所見: 充実部分の形状不整、微細高エコー多発、血流増加

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、一定の頻度で甲状腺機能低下、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、甲状腺がん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2cm以下で、限局型（甲状腺内に限局する）または領域型（頸部リンパ節を伴うが遠隔転移はない）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、3mm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1cm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（Quality-adjusted life year: QOLで調整された生存年数）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、一定の頻度で甲状腺機能低下、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、先天奇形発症率）
- ✓ 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。細胞診で髓様癌、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討、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（2022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際とその問題点. *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 Services 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. 鈴木彩葉, 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, 2022 (beta version ahead of print)
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

第3章 乳頭癌

解説3-1 乳頭癌の予後因子とリスク分類について

「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」では、乳頭癌を腫瘍径、リンパ節転移、原発巣および転移リンパ節からの浸潤、遠隔転移に基づき、超低リスク、低リスク、中リスク、高リスクの4つにリスク分類した[1]。その後Itoらはこのリスク分類の妥当性を調査する検証論文を出したが、それによると疾患特異的生存率、遠隔無再発生存率、局所無再発生存率とも超低/低リスク、中リスク、高リスクの順に有意に低くなっており、この分類の妥当性が証明された[2,3]。したがって、本ガイドラインでも同じリスク分類法を踏襲する(表3-1)。

しかしこのリスク分類には、年齢という非常に強い予後因子が考慮されていない。2020年にItoらは、55歳以上および55歳未満の症例で、エンドポイントを疾患特異的生存率としたサブセット解析を行った[4]。その結果、超低/低

リスク症例の予後は年齢に関係なく極めて良好であった(20年疾患特異的生存率99.8%)。一方高リスク症例の予後は年齢によって大きく異なり、55歳以上の高リスク症例の20年疾患特異的生存率は80.6%であり、55歳未満の96.6%に比べて有意に低かった(p<0.0001)。中リスク症例の予後にも年齢は多少影響しており、55歳以上の症例の20年疾患特異的生存率は96.9%で、55歳未満の症例の98.7%よりも有意に低かった(p<0.0001)。なお、55歳未満の高リスク症例と55歳以上の中リスク症例の予後には、有意差がなかった。

表3-2に日本の4施設における、乳頭癌のリスク分類別生存率を示した。施設ごとに症例のバイアスはあると思われるが、いずれの施設においても、55歳以上の高リスク症例の疾患特異的生存率および遠隔無再発生存率がとくに不良であることがわかる。中リスク症例は、年齢で予後に有意な差は出るがその差異はわずかである。また、55歳未満の高リスク症例の予後は中リスク症例のそれとほとんど変わらない。これらの結果をふまえてリスク分類と予後を表3-1に付記した。それぞれの症例がどの程度の予後を有するのかを把握して、手術術式や補助療法の有無などを決定する必要がある。

表3-1. 乳頭癌のリスク分類と予後

本ガイドラインにおけるリスク分類	リスク分類の要件	予測される生命・再発予後
超低リスク	T1aN0M0	癌死亡率：0～2% 遠隔再発率：1～2%
低リスク	T1bN0M0	
中リスク	超低、低リスク、高リスクのいずれにも該当しない症例	癌死亡率：0～8% 遠隔再発率：2～27%
高リスク若年者(<55歳)	1) T > 4 cm 2) Ex2a以上 3) N1a-2またはN1b-2(転移リンパ節の最大径が3 cmをこえる、または節外浸潤あり)	
高リスク高齢者(≥55歳)	4) M1 上記のうち1項目以上を満たす症例	

表3-2. 日本の4施設における乳頭癌のリスク分類別生存率

リスク分類	20年疾患特異的生存率 (%)				20年遠隔無再発生存率 (%)			
	隈病院	がん研有明病院/日本医大	伊藤病院	東京女子医科大学	隈病院	がん研有明病院/日本医大	伊藤病院	東京女子医科大学
超低/低リスク	99.8	98.8	99.3	98.4	99.4	99.1	97.8	99.1
中リスク<55歳	98.7	100	100	97.1	98.2	92.3	83.7	94.9
中リスク≥55歳	96.9	97.1	93.9	92.9	95.6	94.2	73.1	78.6
高リスク<55歳	96.6	92.1	98.2	97.3	91.8	85.4	93.4	87.8
高リスク≥55歳	80.6	54.0	82.4	60.9	76.0	55.9	66.6	51.5

コラム3-1 乳頭癌における分子予後マーカーについて

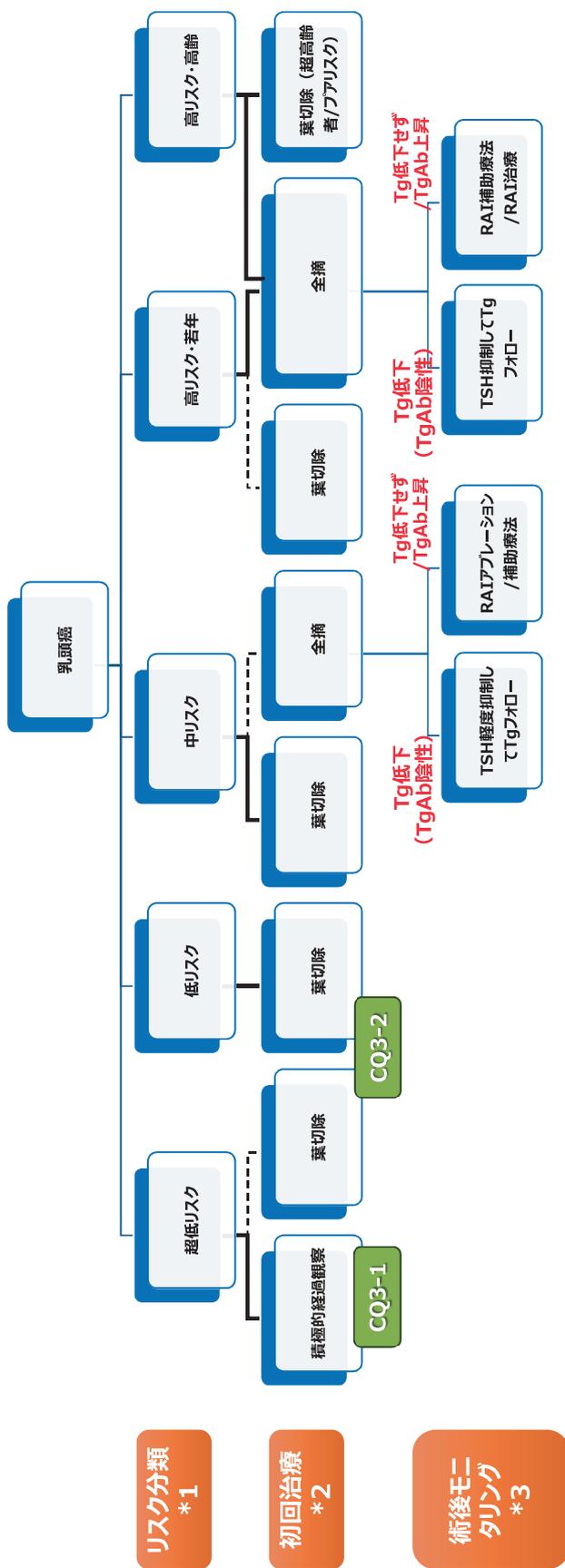
乳頭癌の分子予後マーカーとして最初に注目されたのは、*BRAF*変異である。この変異により、MAPK経路における下流のMEKが常に活性化され細胞増殖を促進することになる。ほとんどがV600Eの点突然変異で、乳頭癌における頻度は30~80%と報告によってかなりの差はあるが、総じて高い。2000年代前半から2010年代にかけて、*BRAF*変異のある症例は予後不良であるという報告が、欧米や韓国から多く出された。しかし本邦からの報告では、*BRAF*変異は乳頭癌の予後に影響しないという結論になっている[5, 6]。この原因については病理診断の違いや人種差などが挙げられているが、少なくとも本邦において*BRAF*変異は、乳頭癌の強い予後因子とは言えない。

現時点でもっとも有用な乳頭癌の分子予後マーカーは*TERT*プロモーター変異であり、この変異によって*TERT*の転写量が増加すると考えられている。2014年にXingらは*TERT* C228Tの変異がある乳頭癌は変異のない症例に比べて高齢であり、男性が多く、浸潤性が強いことを示した[7]。また*BRAF*V600Eおよび*TERT*C228Tの両方の変異をもつ症例の再発予後は、それ以外の症例に比べて有意に不良であった[7]。本邦においても*TERT*プロモーター変異は多変量解析において、独立した再発および生命予後不良因子であるという報告が出ている[8]。また、Matsuseらは*TERT*プロモーター/*BRAF*変異とKi-67 labeling indexを組み合わせて3群に分類すれば、再発予後の予測に役立つことを示した[6]。海外からも多くの報告があり、いくつかのメタアナリシスも出ているが、いずれも*TERT*プロモーター変異は乳頭癌の強い予後因子であるという結論であった[9, 10]。さらに*TERT*プロモーター変異がRAI抵抗性の転移と関連するという報告や[11]、*TERT*プロモーター変異がなくても*TERT*を高発現する乳頭癌は再発予後が不良であるという報告もある[12]。

なお、微小癌における*TERT*プロモーター変異についてもいくつか論文が出ており、Yabutaらは経過観察中に増大したために手術を施行された10例、リンパ節転移が出現したために手術を施行された5例、進行していないが他の理由で手術となった11例の*BRAF*および*TERT*プロモーター変異を調べたところ、*BRAF*変異は64~80%に見られたものの、*TERT*変異のあった症例は1例もなかったと報告した[13]。海外からも微小癌における*TERT*プロモーター変異の頻度はわずかに3.2%および4.7%であり、予後に関係はなかったと報告されている[14, 15]。したがって、*TERT*プロモーター変異の有無は微小癌の積極的経過観察の適応決定には有用ではないと考えられる。

乳頭癌に見られる遺伝子変異としては、他に*RET/PTC*などの融合遺伝子やRAS変異などがあるが、いずれも予後との関連性については報告されていない。

アルゴリズム3-1 乳頭癌のリスク分類に基づく初期治療と術後モニタリング



*1 解説3-1参照

*2 術前評価に応じて治療的頸部郭清を追加する。予防的外側区域郭清は推奨しない (CQ3-3参照)。

*3 解説3-3、解説3-4、解説3-5参照。術後フォローアップには適宜、頸部超音波検査などの画像診断を追加する。

CQ3-1

超低リスク乳頭癌に積極的経過観察は推奨されるか？

推奨文

成人の超低リスク乳頭癌には積極的経過観察が推奨される。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強 (一致率: 8/9=89%)

考慮したアウトカム

- ✓ 腫瘍進行率
- ✓ 予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 医療コスト
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 積極的経過観察を受けた成人の超低リスク乳頭癌の進行率は非常に低く、なおかつ少し進行してから手術を施行しても生命にかかわる再発は、きわめて稀である。
- 臨床癌と異なり若年者の方が進行しやすいが、それでも手術に移行した後の予後は良好である。
- 即時手術を施行した群と、積極的経過観察を行った群（経過中に進行したために手術に移行した例を含む）との予後は変わらない。
- 即時手術による有害事象の頻度は、積極的経過観察によるものよりも有意に高い。また、即時手術と経過観察後に手術に移行した症例の有害事象の頻度は変わらない。
- 積極的経過観察の症例の方が即時手術よりも身体的QOLが良好であるという報告が多い。

文献の要約と解説

超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察の系統的レビューは日本甲状腺学会により行われ、position paperとして2021年に発表された[16]。また、具体的な適応と実施方法については日本内分泌外科学会よりconsensus statementsが発行されている[17]。それぞれ、日本語版も各学会ホームページ上で閲覧可能なので、参照されたい[18, 19]。

1) 積極的経過観察の成績

表3-3に主たる前向き研究の結果を示すが、総じて増大率やリンパ節転移出現率が低く[20-27]、経過観察中あるいは進行後に手術を施行した後に、癌死した症例は皆無であった。Tuttleらは1.5 cm以下の乳頭癌483例のうち1例が当初は安定していたものの、その後急速に増大し（腫瘍体積ダブルタイム0.7年）、手術を行った結果BRAF変異陽性で好酸性かつ低分化成分を含む乳頭癌であったと報告した[23]。また、Miyachiらは経過観察をうけた3,222例中1例が患者希望で手術を受けた後に、肺転移を起こしたと報告している[28]。しかし即時手術を施行した2,424例の中にも肺に再発した症例が1例あったという。

2) 進行リスクと腫瘍増大の評価

超低リスク乳頭癌の経過観察中の進行（腫瘍増大やリンパ節転移の出現）確率は若年者ほど高いことが示されている[20-22, 24]。しかし、Miyachiらによれば、20歳代であっても生涯における進行確率は48.6%にとどまると推計されている[29]。また、Itoらは微小癌の進行速度は増大したと判定されてからの方が、判定される前よりも有意に遅くなることを示した[30]。超低リスク乳頭癌の進行速度は多くの場合、年齢、時間とともに低下することが示唆され、少し増大したからといってただちに手術に踏み切るのは早計と考えられる。一方、高齢者の超低リスク乳頭癌の進行確率は低いが、経過観察を終了してよい年齢、観察期間についてのエビデンスはなく、基本的には生涯の経過観察が求められる。

腫瘍増大の評価に関して、腫瘍体積50%増加をもって増大と判定する方が、進行していく症例を早期に発見できるとする報告[31]もあるが、実臨床では経過観察開始時よりも最大径が3 mm以上増大した場合をもって腫瘍が増大したと判定するほうが簡便で、observer varianceも少ない[17]。

3) 即時手術と移行手術との予後

Chouらによる14の論文の系統的レビューでは、小さな低リスク乳頭癌の経過観察例と即時手術例の再発および生命予後には大きな差はなかった[32]。Fujishimaらは即時手術を受けた症例と、経過観察後に様々な理由で手術を受けた症例の術後予後を比較した結果、両群に差はないことを報告した。また、即時手術群と経過観察中に進行して手術に移行した群との比較でも、同様の結果であった[33]。

4) 有害事象

Odaらによると、甲状腺外科の専門家が手術をしたにもかかわらず、超低リスク乳頭癌の即時手術で術中反回神経損傷が974例中2例（0.2%）に、永続性副甲状腺機能低下

表3-3. 超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察の向き研究結果

報告者	施設, 国	症例数	経過観察期間	進行増大の定義	増大率	リンパ節転移出現率	増大予測因子	リンパ節転移出現予測因子
Ito et al. 2023 [20]	Kuma Hospital Japan	2705例	1-15.7年 (中央値5.5年)	最大径3ミリ以上増大	5年3.0%, 10年5.5%, 15年6.2%	5年0.9%, 10年1.1%, 15年1.1%	40歳未満, TSH高値, 腫瘍径9ミリ以上	40歳未満, 男性
Lee et al. 2022 [21]	Multicenter study South Korea	755例	中央値41.4ヶ月	1方向3ミリ以上増大, 2方向2ミリ以上増大, 腺外浸潤, リンパ節転移が新たに出現	2年および5年進行率は5.3%, 14.2%。	0%	年齢30歳未満, 男性, 腫瘍径6ミリ以上が独立した進行因子。	記載なし
Nagoka et al. 2021[22]	Nippon Medical School Japan	571例	1-26年 (平均7.6年)	最大径3ミリ以上増大	5年4.3%, 10年9.9%, 20年25.2%	10年1.4%, 20年3.9%	40歳未満 (腫瘍増大とリンパ節転移出現を併せて評価)	
Tuttle et al. 2022[23]	Sloan Kettering Memorial Cancer Center United States	483例	0.5-17年 (中央値3.7年)	腫瘍体積>72%増大 最大径>3 mm増大 最大径>24%増大	腫瘍体積>72%増大59例 (12%), 最大径>3 mm増大472例 (9%), 最大径>24%増大64例 (13%)。5年腫瘍体積>72%増大率15.9%。なお, 1例が5年以上安定していたが, その後急速増大 (病理は好酸性低分化乳頭癌)。	リンパ節転移出現は7例 (1.4%)にみられ, 5年リンパ節転移出現率は1.5%。	記載なし	記載なし
Oh et al. 2018 [24]	Multicenter study South Korea	370例	23.6-47.0ヶ月 (中央値34.1ヶ月)	1. 最大径3ミリ以上増大 2. 体積50%以上増大	1. 3年3.2%, 5年6.4% 2. 3年17.3%, 5年36.2%	8.60%	45歳未満	記載なし
Sanabria 2020 [25]	Universidad de Antioquia Colombia	1.5cm以下の低リスク乳頭癌102例	0.2-112ヶ月 (中央値13.9ヶ月)	1. 最大径3ミリ以上増大 2. 体積50%以上増大	1. 2年10.2% 2. 2年23%	0%	記載なし	記載なし
Molinaro et al. 2020[26]	Universiy Hospital of Pisa Italy	1.3cm以下の低リスク乳頭癌93例	6-54ヶ月 (中央値19ヶ月)	1. 最大径3ミリ以上増大 2. 体積50%以上増大	1. 2.2% 2. 1.6%	1.10%	記載なし	記載なし
Rosario et al. 2019[27]	Ensin e Pesquisa da Santa Casa de Belo Horizonte, Brazil	最大径1.2cm以下, 年齢20歳以上の低リスク乳頭癌70例	年2回の検診を6回受診18例, 5回以上24例, 4回以上36例, 3回以上45例, 2回以上55例, 1階以上70例	腫瘍径増大≥3 mm, 腫瘍体積増大≥50%, 腺外浸潤, および新たなリンパ節転移出現	30ヶ月後に1例が進行 (腺外浸潤疑いが出現), 3例が腫瘍体積50%以上縮小。	0%	記載なし	記載なし

症が16例（1.6%）に出現した[34]。さらにSasakiらは、即時手術となった1,739例と経過観察後に手術を行った242例を比較し、手術による有害事象の頻度に差はなかったと報告している[35]。

5) 医療コストの比較

コスト比較については各国の医療システムや観察期間によるばらつきが大きいですが、日本の保険制度下で積極的経過

観察と即時手術にかかる医療費を比較した論文[36]によると10年間のコストは即時手術で経過観察のそれよりも、4.1倍高いと報告されている。

6) QOLに与える影響

表3-4に示すように、積極的経過観察と即時手術が患者の健康関連QOLに与える影響を比較した論文が6本出ている[37-42]。研究デザインやQOL尺度にばらつきがあるが、

表3-4. 超低リスク乳頭癌における即時手術と積極的経過観察を比較した患者報告アウトカム研究

横断研究

場所 国 年	症例数	診断から調査までの期間	QOL測定尺度	主な結果
Asan Medical Center, 韓国, 2019[37]	手術: 148 経過観察: 43	中央値 38.0ヶ月 中央値 29.6ヶ月	SF-12v2 THYCA-QOL FoP	心理的問題は経過観察群で少ない。特性不安と観察期間は、管理方針よりも状態不安の有意な予測因子となる。経過観察群では神経、筋、咽頭、口腔の症状および創に関する問題が少ない。がんの進行への恐れに両群間で差はない。
東京女子医科大学, 日本, 2020[38]	手術: 30 経過観察: 20	中央値 4.25年 中央値 4.05年	STAI VAS (独自に開発した症状と不安を測定するスケール)	経過観察群で不安が強いが、不安の程度は管理方針の選択よりも個々の患者の特性不安に関連している。不安の程度は観察期間に逆相関する。頸部違和感、弱い声、頸部の外観についての懸念は経過観察群で良好。
隈病院, 日本, 2020[39]	手術: 49 経過観察: 298	中央値 84ヶ月 中央値 56.5ヶ月	THYCA-QOL HADS	経過観察群は声、心理的問題、瘢痕、体重増加に関する愁訴が少ない。経過観察群では不安、抑うつが有意に少ない。
がん研病院・日本医科大学, 日本, 2023[40]	手術: 32 経過観察: 249	中央値 4.0年 中央値 7.9年	STAI SF-36v2 VAS ([23]と同じ)	傾向スコアマッチング後、経過観察群は特性不安、精神的健康状態が良好。手術群は頸部症状が強い。経過観察群における状態不安は特性不安が軽いもの、観察期間が長いもので有意に良好。

縦断研究

場所 国 年	症例数	観察期間	QOL測定尺度	主な結果
Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital, National Cancer Center, 韓国, 2019[41]	手術: 203 経過観察: 192	平均 7.1 ± 4.2ヶ月 平均 9.3 ± 4.8ヶ月	Thyroid-specific QOL questionnaire	経過観察群はベースラインの心理的健康に優れ、平均観察期間8.2ヶ月での身体的および心理的健康に優れる。
Seoul National University Hospital, Seoul National University Bundang Hospital, National Cancer Center, Korea, 2021[42]	手術: 381 経過観察: 674	中央値 24.6ヶ月 中央値 24.0ヶ月	Thyroid-specific QOL questionnaire	年齢、性別、ベースラインの腫瘍径およびQOLスコアを調整すると、2年QOLは経過観察群、葉切除群、全摘群の順に良好。経過観察中に手術に方針変更した患者では、進行のために変更した患者の方が、進行していない患者よりQOLが良好。

SF-12v2: 12-item short-form health survey version 2.0; SF-36v2: 36-item short-form health survey version 2.0; THYCA-QOL: thyroid cancer specific health-related quality of life questionnaire; FoP: fear of progression questionnaire; STAI: State-trait anxiety inventory; VAS: visual analog scale; HADS: hospital anxiety and depression scale

身体的QOLは経過観察群が優れるとの報告が多い。精神的QOLについては報告により差があるが、管理方針以外に患者の特性不安（不安を感じやすい元々の性格）や観察期間が影響している可能性がある。

CQ3-2

病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌に葉切除は推奨されるか？

推奨文

病変が片側にとどまる低リスク乳頭癌には葉切除を推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：8/9=89%）

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

- 低リスク乳頭癌において、全摘か葉切除かは残存甲状腺再発を除けば再発予後を左右しない。
- 遠隔転移がなく、かつ50歳以上では明らかな甲状腺外浸潤や3 cm以上のリンパ節転移がない症例において全摘か葉切除かは、無再発生存率や疾患特異的生存率に影響しない。
- 健康関連QOLについては、全摘の方が愁訴が多いという報告がある一方、術式に関係なかったという報告や葉切除の方が再発への懸念が大きいという報告もある。

文献の要約と解説

表3-5に、低リスク（または超低リスク）乳頭癌における甲状腺切除範囲と予後との関係についての報告を要約した。2010年の隈病院からの報告[43]によると、T1N0M0症例に対する全摘群1,037例の無再発生存率（disease-free survival）は、非全摘群1,601例よりも有意に良好ではあったが、これは非全摘群のうち17例（1.1%）が残存甲状腺に再発を来したからで、それらを除外すれば、両群の予後に有意差はなかった。なお、このシリーズでは遠隔再発が4例、癌死は2例であった。

表3-5. 低リスク乳頭癌における甲状腺切除範囲と予後の比較研究

報告者	対象集団 対象者数	追跡期間	術式	アウトカム	結果
Ito et al.[43]	cT1N0M0 乳頭癌2631例	平均91ヶ月	全摘/準全摘1037例 非全摘1601例	無再発率	全摘/準全摘群の方が有意に無再発予後良好（ $p=0.0172$ ）。ただし残存甲状腺再発を除けば、有意差無し。
Sugitani et al.[44]	癌研分類低癌死危険度症例498例	記載なし	全摘/準全摘47例 非全摘451例	無再発率および疾患関連生存率	有意差なし
Ebina et al.[45]	癌研分類低癌死危険度症例967例（微小癌を除く）	平均8.3年	全摘/準全摘176例 非全摘791例	無再発率 疾患関連生存率	有意差なし
Kim et al.[46]	cT1aN0M0 8676例	平均64.6ヶ月	全摘5387例 葉切除3289例	局所無再発率	全摘群の方が有意に無再発予後良好（ $p<0.001$ ）だが、残存甲状腺再発を除けば有意差なし。

Kwon et al.[47]	cT1aN0M0 2031例	中央値8.5年	個々のリスク因子を マッチさせた全摘お よび葉切除各688例	局所無再発率	全摘群の方が無再発予後良 好 (p=0.01) だが, 残存甲 状腺再発を除けば予後は両 群有意差なし (p=0.08)
Jeon et al.[48]	cT1aN0M0 255例	中央値94.8ヶ 月	葉切除127例 全摘128例	局所無再発率	無再発率は両群変わりなし (p=0.244)。交絡因子を調 節しても同様の結果 (p =0.115)

2010年, Sugitaniらは微小癌を除く癌研分類の低癌死危険度乳頭癌 (50歳未満で遠隔転移のない症例および50歳以上で遠隔転移, 高度の腺外浸潤 [術前反回神経麻痺や気管・食道粘膜面までの浸潤], 3 cm以上のリンパ節転移のない症例 = 本ガイドラインの中リスク群および高リスク群の一部を含む) 498例を解析し, 非全摘群 (451例) および全摘群 (47例) の10年無再発生存率はそれぞれ95.7%および89.2%, 疾患特異的生存率は99.2%および100%で有意差を認めなかったと報告した[44]。さらにEbinaらは癌研低癌死危険度症例967症例の前向きコホートにおいて, 非全摘群791例の10年無再発率および疾患特異的生存率はそれぞれ99%および87%であり, 全摘群のそれら (99%および91%) と変わらないことを示した[45]。なお, 永続性副甲状腺機能低下症の頻度は全摘, 準全摘, 亜全摘の症例でそれぞれ9%, 5%, 3%と報告されている。永続性反回神経麻痺は全摘, 準全摘, 亜全摘, 葉切除でそれぞれ3%, 3%, 2%, 2%で全摘および非全摘群間で有意差を認めなかった。

韓国からは, 超低リスク症例 (T1aN0M0) において全摘/非全摘を比較した報告がある。Kimらは葉切除群3,289例と全摘群5,387例について検討し, 全摘は術後の局所再発リスクを抑制するが, 残存葉以外の局所再発リスクには

影響を与えないと報告した[46]。Kwonらは全摘症例と葉切除症例を1対1でマッチさせた2群 (葉切除, 全摘群とも688例) の予後を検討したところ, 全摘群の方が再発予後は良好ではあったが, 葉切除群の残存甲状腺再発を除外したところ両群間の有意差は消失したと報じた[47]。手術合併症について反回神経損傷率は両群で変わらなかったが, 全摘群は永続性副甲状腺機能低下症が1.7%にみられた。Jeonらは片葉切除群127例と全摘群128例に対して比較検討したが, やはり両群の予後に有意差はなかった[48]。

Zhangらの13論文を用いたメタアナリシスでは, 2 cm以下の乳頭癌においては, 甲状腺全摘は全生存率改善に寄与しないと結論づけられている。再発率については, 非全摘群の方が再発率は高いが多くの残存葉再発であった[49]。

甲状腺切除範囲と健康関連QOLについても, いくつか報告があるが結果は様々である (表3-6)。Bongersらは切除範囲によって健康関連QOL全スコアに差異はないものの, 葉切除の方が再発に対する心配が大きいと報告している[50]。しかし, 両群間に有意差はないという報告や[51], 全摘症例の方が健康関連QOLに対する愁訴が多かったという報告もある[52]。さらに全摘症例の方が術後1~3ヶ月後の愁訴は多いが, 6ヶ月以降は両群に差はないとも報告されている[53]。いずれにせよ, 葉切除が患者の健康関

表3-6. 甲状腺切除範囲とQOLの比較

報告者	対象集団 対象者数	術式	結果
Bongers et al.[50]	ATA低リスク分化癌患者270例のQoLをEORTC QLQ-C30 version 3.0, およびEORTC QLQ-THY34 version 2.0, ASCによって評価	全摘/準全摘211例 非全摘59例	QLQ-C30における全スコアは, 術式によって違いはない (p=0.450)。ASCによる評価では, 片葉切除の患者の方が, 再発に対する心配が大きい (p=0.021)。
Yang et al.[51]	分化癌患者のQoLをEORTC QLQ-C30, THYCA QoLによって評価。	Propensity score matchingした133症例を評価。うち54例が全摘を受けている。	全摘と葉切除群のQoLには, 解析法にかかわらず有意差はなかった。
Nickel et al.[52]	独自で作成したと思われる様式 (HRQOL) を用いて全摘および葉切除症例のQoLを評価	1005例の分化癌が対象。うち乳頭癌は889症例 (88.6%)。片葉切除が214例 (21.3%), 残りは全摘。	全摘の方がHRQOLに対する訴えが多かった。さほど進行していない症例には片葉切除を採用したほうが, 患者の心配や有害事象も減るかもしれない。

Chen et al. [53]	EORTC QLQ-C30, THYCA QoLを用いて低-中リスク分化癌患者のHRQOLを評価	563例の片葉切除および497例の全摘症例に対して、術前、および術後1, 3, 6, 12ヶ月後のQoLの状態を比較。	全摘症例は術後1および3ヶ月後のHRQOLの訴えは、片葉切除症例よりも強かったが、6ヶ月以降は両者で変わらなかった。
Maki et al. [54]	甲状腺癌サバイバー292例のQoLをcross-sectional studyで解析。CFS, SF-36 version 2.0を用いた。	全摘症例135例, それ以外157例	FT3が低値の症例が、より強く疲労を感じていた。

EORTC QLQ; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life core Questionnaire
 ASC; Assessment of Survivor Concerns
 THYCA-QoL; a disease-specific health-related quality of life questionnaire
 CFS; Cancer Fatigue Scale
 HRQOL; health-related quality of life

連QOLに与える影響は甚大とは言えず、低リスク乳頭癌に対しては、病変が片葉に限局していれば甲状腺葉切除が勧められる。

なお、Makiらは術後のFT3が低値の症例が、より強く疲労を感じていたと報告している[54]。全摘後にTSHを抑制しなければFT3は低値となることが知られており[55]、術後管理において注意を要する。

的外側区域郭清は患者の予後を改善しないと報告されている。

- 予防的頸部郭清では頻度は高くないものの、様々な合併症が起こりうる。
- 外側区域郭清を施行した症例を含めたシリーズで、術後の頸部不快感などの症状は、術後すぐからのストレッチで経時的に軽減されていくという患者視点に立った研究がある。

CQ3-3

cN0またはcN1aの乳頭癌に予防的外側区域郭清は推奨されるか？

推奨文

大きな腫瘍径、甲状腺外浸潤といった予後不良因子のないcN0またはcN1a乳頭癌に対しては、予防的外側区域郭清を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：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 再発率
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 臨床的にcN0/N1aであったとしても、外側区域を郭清すれば高率に病理学的な転移が発見される。その頻度は腫瘍径1cm以下の微小癌でも40.5%、4.0cmをこえる症例では86.5%に達する。
- 後ろ向き研究では大きな腫瘍径や腫瘍の被膜外浸潤などの高リスク因子を持たない症例において、予防

文献の要約と解説

乳頭癌は中央区域だけではなく、外側区域にも高頻度で転移を起こす。Mullaらによるメタアナリシスでは、予防的外側区域郭清を受けた2,048例中1,177例（57.5%）に病理学的な転移が発見され、pN1bと診断された[56]。メタアナリシスに採用されたうちの1つの研究では、外側区域への転移率は腫瘍径と相関し、1cm以下では転移率40.5%であるのに対し、4cmを超える症例では86.5%に達すると報告されている[57]。しかし病理学的なリンパ節転移が存在するといっても、それが将来、臨床的に再発として問題になるとは限らない。

ItoらはcN0あるいはcN1a乳頭癌で甲状腺切除、中央区域郭清、そして予防的外側区域郭清を施行した1,231例を検討し、1) 男性、2) 55歳以上、3) 腫瘍の最大径が3cmを超える、そして4) T4a相当の甲状腺外浸潤の4因子のうち0, 1, 2, 3-4因子を有する症例の10年リンパ節無再発生存率（平均追跡期間10.9年）は、それぞれ98.4%, 95.6%, 88.5%, 64.7%であると報告した[57]。DucoudrayらはcN0乳頭癌603例全例に甲状腺全摘、中央および両側外側区域郭清を施行したが、このうち23例（4%）が経過観察中（平均4.3年）に再発を来した。pN1b症例の再発率は、pN0およびpN1a症例よりも有意に高かった[58]。SugitaniらはcN0/N1a症例に対しては中央区域の郭清のみ、そしてcN1b症例には治療的外側区域郭清を行う前向き研究を実

施した[59]。前者の10年リンパ節無再発生存率は91%と良好であり、外側頸部リンパ節再発を来した症例は再手術により局所根治が得られ、平均観察期間8.1年で原病死を認めなかった。cN0/N1a症例においては、診断時遠隔転移の存在（リスク比46）と4 cm以上の原発巣（リスク比3.6）がリンパ節再発のリスク因子であった。

予防的外側区域郭清施行群と非施行群の予後を前向きに直接比較検討した論文はなく、すべて後ろ向き研究である。いずれの研究も腫瘍径が大きい、T4a相当の甲状腺外浸潤があるなどの高リスク因子がない症例においては、予防的外側区域郭清は再発予後を改善しないという結果になっている[43, 60, 61]。またItoらは自施設の治療方針が2006年に変更され、予防的外側区域郭清の頻度が大きく低下したが、リンパ節無再発生存率はむしろ改善していることを報告した[61]。著者らは推測される理由として、1) 腫瘍径が大きい、あるいは浸潤性の強い症例が以前に比べて減少していること、そして2) 以前に比べて超音波などの画像検査の制度がはるかに向上していることを挙げている。

予防的外側区域郭清では頻度が低いとは言え、様々な有害事象が起こりうる。Itoらは再手術を要した乳び漏、穿刺廃液を要したリンパ瘻、横隔神経損傷、顔面神経麻痺、副神経麻痺、ホルネル症候群、気胸がそれぞれ0.6%、1.0%、0.2%、0.3%、0.2%、0.2%、0.08%に見られたと報告している[57]。また、外側区域郭清を施行するには創の延長が必要で、患者の頸部痛や不快感は増強される。Takamuraらはそれらに対し、術後翌日からのストレッチが有用であると報告している[62]。

以上より、cN0/N1a乳頭癌においては、大きな腫瘍径や甲状腺外浸潤といった予後不良を示唆する因子のない症例に対して予防的外側区域郭清は行わないことを推奨する。

解説3-2 高齢の中リスク乳頭癌に甲状腺全摘を含めた積極的な治療は推奨されるか？

中リスク乳頭癌は、遠隔転移や腫瘍および転移リンパ節からの周囲臓器への浸潤がなく、腫瘍径が2.1~4 cm、または径が3 cm以下の臨床的リンパ節転移のある症例と定

義される(表3-1)。

Itoらは2020年に高リスク1,230症例、中リスク1,798症例の予後を55歳以上と55歳未満のサブセットに分けて解析した[4]。中リスク高齢者の予後は若年者に比べて不良であったが、それでも10年および20年疾患特異的生存率はそれぞれ99.1%および96.9%と高かった。なお中リスク症例のうち甲状腺全摘は976例(54.3%)に施行されていたが、30 mCi以上のRAI投与を受けたのはわずか22例(1.2%)であり、6~357ヶ月(中央値176ヶ月)の経過観察期間中に癌死した中リスク症例は、わずかに18例(1.0%)であった。

Matsuzuらは初回手術で葉切除を施行した乳頭癌1,088例を解析し、10年および20年遠隔再発率はそれぞれ1.4%および3.7%、癌死亡率はそれぞれ0.6%および2.2%と報告している[63]。癌死した症例はわずかに22例(2.0%)であり、それらの症例は年齢45歳以上、4 cmを超える腫瘍径、N1、T4a相当の浸潤の4つの因子のうち、少なくとも1つを持っていた。

Ebinaらは、癌研分類で低癌死危険度(CQ3-2参照)に分類される最大径1 cmを超える乳頭癌967例を解析し、全摘症例(176例)と非全摘例(791例)の無再発生存率および疾患特異的生存率に有意差はなかったと報告した[45]。

McKinneyらはNational Cancer DatabaseからcT2N0M0症例を抽出し、その全生存率を解析した[64]。55歳を超えるサブセットでは全摘およびRAIを投与した群の方が、葉切除群よりも有意に全生存率が良好であると報告しているが、エンドポイントを全生存率に置いているので、本当に術式が甲状腺癌そのものの予後に影響するかどうかは不明である。

上記をふまえての結論としては、確かに55歳以上の中リスク乳頭癌の予後は若年者よりも不良であるが、それでも10年および20年癌死亡率は0.9%および2.6%と良好である。したがって一律に甲状腺全摘や広汎なリンパ節郭清およびRAI治療といった積極的な治療を奨めるのではなく、原発巣やリンパ節転移の状況、細胞診の所見、患者の認知機能も含めた全身状態、余命などを考慮して、個別に術式や術後の補助療法(RAI投与など)を決定すべきである。

コラム3-2 乳頭癌に対する甲状腺全摘の意義

どういう乳頭癌症例に甲状腺全摘を行うのかは、実はかなり難しい命題である。甲状腺全摘が乳頭癌患者の予後を改善するかを調査した後ろ向き研究がこれまでにいくつかある。ItoらはT1N0M0乳頭癌2,638症例を解析し、非全摘症例の再発予後は全摘症例よりも不良ではあるものの、残存甲状腺への再発を除外すれば両群の予後は変わらなかったと報告した[43]。またEbinaらは、癌研分類の低癌死危険度群(CQ3-2参照)において、全摘か非全摘かは無再発および疾患特異的生存率に関係しないと報告している。さらに低癌死危険度群における遠隔再発の危険因子としては、60歳以上、腫瘍径3 cm以上、2 cm以上のリンパ節転移が多変量解析で挙げられた。それをふまえてEbinaらは、こうい

った遠隔再発のリスク因子をもたない低リスク症例には、全摘は必須とはならないのではないかと考察している[45]。さらにSugitaniらは「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」が定める高リスク症例において、propensity score matchingで背景因子をそろえても、全摘群と非全摘群の再発予後および生命予後に差はなく、多変量解析でも、甲状腺切除範囲は独立した生命予後因子とはならないと報告している[65]。また、Itoらは同じくガイドラインの高リスク症例1,230例を解析した結果、55歳以上とそれ未満では疾患特異的生命予後が大きく異なるが、いずれのサブセットにおいても甲状腺切除範囲は独立した予後因子ではなかったと報告している[4]。

海外からも全摘例と非全摘例の乳頭癌あるいは分化癌の予後を比較した論文がいくつか出ている。しかし大規模データベースから症例を抽出した研究[66-69]でも単施設での研究[70-72]でも、全摘症例が非全摘症例よりも予後がよいという結論は得られていない。

甲状腺全摘の大きなメリットとしては、血中Tgが術後の鋭敏な腫瘍マーカーとして使えることである。経時的にTg値が上昇してきた場合、RAI投与やPET-CTなどで全身検索を行い、転移再発巣を早い時期に発見することができ、RAI治療に移ることができる。すなわち甲状腺全摘は患者の予後を改善するという点よりも、こういった術後のマネジメントの便宜性を高める要素が強いと言える。しかしその反面、とくに高リスク症例においては両側声帯麻痺や永続性副甲状腺機能低下症などの手術合併症は増加すると言ったデメリットもある。今後、ドライバー遺伝子変異を標的とする治療がさらに進んだり、RAI治療に対する反応性が治療早期の遺伝子検査で予想できたりするようになれば、甲状腺全摘の意義はさらに変化してくると思われる。

コラム3-3 予防的中央区域郭清の省略について

「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」には「甲状腺乳頭癌に対して予防的リンパ節郭清は推奨されるか?」というCQがあり、「中央区域の予防的郭清は行うことを推奨する」と記載されている[1]。その根拠としては、1) 予防的中央区域郭清が再発率を低下させるというメタアナリシスがあること、2) 中央区域が甲状腺摘出術と同一の視野にあり、郭清に長時間を要しないこと、3) 非郭清で再発すれば癒着のなかでの再手術は合併症の懸念が増すことが挙げられている。しかし実際にはこれまでにかなりの数のメタアナリシスが出ているが、予防的中央区域郭清が予後や有害事象の発生率に影響するかどうかについては、結論が分かれている[73-80]。これは取り上げる論文の多くが後ろ向き研究であり、様々なバイアスがかかっているためと考えられる。したがって外側区域に明らかに転移がある、腫瘍径が大きい、周辺臓器に浸潤を来しているなどの高リスク因子を持たない症例に対しての予防的中央区域郭清が、本当に患者の予後を改善するのかどうかについては確たる結論が出ていないと言わなければならない。Itoらによれば、cNOMO乳頭癌4,301例に対して甲状腺切除とともに予防的中央区域郭清をルーチンに施行したところ、5年および10年中央区域リンパ節無再発生存率はそれぞれ99.1%および98.2%と非常に良好であった[81]。しかしこれはあくまで郭清群のみのシングルアームの結果であって、予防的中央区域郭清を勧める根拠とはならない。

2012年にCarlingらは、cN0乳頭癌に対する予防的中央区域郭清の意義を前向きランダム化試験で少なくとも80%の統計検出力を達成するには、5,840例のエントリーが必要であると計算した。従って、このテーマに対する前向きランダム化試験はそう簡単に実施できるものではないと結論づけた[82]。その後、前向きランダム化試験は5編[83-87] (表3-7)、そしてこれらのメタアナリシスが2編出ている[88, 89]。症例数は60~257例と少ないが、いずれも郭清群と非郭清群間の予後に有意差は見られなかった。郭清にともなう有害事象については両群に差があるとするものと[84, 85]、差がないとするものがあるが[86, 87]、どれも結論としては、予防的中央区域郭清にoncological benefitは見られないというものであった。

表3-7. 予防的中央区域郭清の有無についての、前向きランダム化試験

報告者	対象集団 対象者数	追跡期間	術式	結果
Kim et al.[83]	低リスク微小癌 164例。	平均73.4ヶ月	全例片葉切除。82例が郭清あり、82例がなし。	郭清なしの方が手術時間短い (p<0.0001)。郭清なしの方が術後のTg値は高値 (p=0.005-0.037)。再発率に有意差なし。

Lee et al.[84]	T1-T2N0乳頭癌 257例	郭清あり55.2ヶ月, なし49.2ヶ月(中央 値)	全例全摘。 郭清あり153例 なしが104例。	合併症については一過性の副甲 状腺低下の頻度が郭清ありの方 が高い(p=0.043)。その他は有 意差なし。再発率に有意差なし。
Viola et al.[85]	cN0乳頭癌181例	平均59.4ヶ月	全例全摘。 郭清あり93例 なしが88例。	背景などに有意差なし。RAI ablation後のTg値は郭清あり群 の方が低い(p=0.0017)。永続性 副甲状腺機能低下は郭清あり群 に有意に多い(p=0.02)。臨床的 なアウトカムは両群で変わりなし。
Sippel et al.[86]	cN0乳頭癌60例	記載なし?	全例全摘。 郭清あり31例, なし30例。	郭清群81%, 非郭清群80%がex- cellent response to therapyを達 成。6週後, 1年後のTg<0.2お よびsTg<1.0達成率もほぼ同じ。 手術の有害事象の率も変わらず。
Ahn et al.[87]	cN0乳頭癌101例 年齢20-70歳。	平均46.6ヶ月	全例全摘。 郭清あり51例, なし50例。	画像上再発した症例は両群とも なし。手術の有害事象やアブレ- ーションの達成率もほぼ同じ。

Carlingが試算した通り、この問題に対して高いエビデンスレベルに基づいた回答を出すのは容易ではなく、今後の課題である。しかし症例数が少ないと言うものの前向きランダム化試験で再発率に差がないこと、そして有害事象が郭清によって増加する可能性があること(少なくとも減少はしない)を鑑みれば、予防的中央区域郭清を一律に推奨するのは適切ではないと考えられる。郭清の操作によって声帯麻痺や副甲状腺機能低下症などの有害事象が増えるかどうかは、術者の技量によることも多い。したがってcN0乳頭癌に対する予防的中央区域郭清は必須ではなく、患者の背景(年齢、体格など)や術者の技量に鑑みて個別に検討すべきである。

解説3-3 乳頭癌術後の血清Tgモニタリングについて

TgはTgAb陰性の甲状腺分化癌における、重要な腫瘍マーカーとされる。甲状腺全摘症例の場合、根治手術ができていれば理論上、Tgは測定感度以下になるはずである。しかし症例によっては反回神経入口部周囲に微小な正常甲状腺が残存することもあり、その場合は数値として測定されることもある。局所や遠隔臓器に甲状腺癌が残存あるいは転移している場合、Tgは当然高値となる。米国甲状腺学会のガイドラインには、全摘後のTgが1 ng/mL以上(あるいはrhTSH刺激下でTgが10 ng/mL以上)の場合、“biochemical incomplete response”と判定され、20%は画像的に明らかな再発(structural disease)を来すと記載されている[90]。

RAI治療が盛んで容易に施行できる海外からは、RAI投与前後のTgの値が予後を左右するという報告や[91]、rhTSHで刺激した状態でのTg値と予後との関係についての論文も出ているが[92-95]、RAI治療がさほど多く行われていない本邦の実臨床に役立つことは少ないと思われる。むしろ大切なのはTgを術後定期的に測定し、その経時的変化をきちんと追うことである(解説3-4参照)。Tgダブリ

ングタイムが1年未満の症例の予後は、非常に不良である[96]。術後にTgがどんどん上昇していく場合は転移再発を疑って、RAI投与や画像検査を施行すべきである。

TgAb陽性症例の場合、Tgの腫瘍マーカーとしての価値は低くなる。そういう症例はTgだけを測定するのではなく、TgAbも一緒に測定し、モニターしていくべきである。Tsushimaらによると、全摘後のTgAb値が術前の50%未満に低下した症例のリンパ節および遠隔再発予後は、それ以外の症例に比べて有意に良好であった[97]。従って、術後にTgAbがさほど低下しない症例やいったん低下しても再度上昇してくる症例には、再発を疑ってRAI投与やPETなどの画像検査を施行するのが望ましい。

葉切除後のTg値の推移についての研究もある。Chouらのシステムティックレビューでは4つの研究を挙げているが、いずれも陽性適中率や感度が低値で陰性適中率や特異度が高い、再発した症例としていない症例のTg値に有意差はないなど、再発の有無を正確に判定できないとしている[98]。しかしXuらは、葉切除後初回のTg測定値(術後6~12ヶ月)が5.3 ng/mL以上の症例や直近のTgが11.0 ng/mL以上の症例は、再発を来しやすいことを示した[99]。葉切除の場合は甲状腺がかなりの量残存しており、Tgの腫瘍マーカーとしての価値は全摘に比べてかなり低いが、

それでも経時的に上昇を来せば再発を疑う必要がある。したがって葉切除術後の症例も、経時的なTgおよびTgAbの測定を行うとよい。

解説3-4 再発乳頭癌のダイナミックマーカー(動的予後因子)による評価について

乳頭癌においては年齢、腫瘍径、N因子、M因子、腫瘍の浸潤度など手術前および手術中に評価すべき重要な予後因子がいくつかある。今回のガイドラインでも、それらを組み合わせてリスク分類を行っている。しかし手術を施行したあとの評価については、腫瘍マーカーや再発腫瘍の状況など、刻一刻と変化していく因子(ダイナミックマーカー)を評価していかなくてはならない。

再発乳頭癌に対するダイナミックマーカーについてはいくつか報告があり、ここでは代表的なものを3つあげる。なお、これらは乳頭癌だけではなく濾胞癌にも応用できる。

1) TgAb陰性症例における、Tgダブリングタイム(Tg-DT)とダブリングレート(Tg-DR)

2011年、MiyachiらはTgAb陰性かつ甲状腺全摘後の症例においてTgが倍増するのに要する時間を計算し、Tg-DTという概念を確立した[96]。その結果、Tg-DTが1年未満の症例の10年疾患特異的生存率がわずか50%である反面、1~3年の症例では95%と良好であった。さらに様々な静的予後因子とともに多変量解析を行った結果、Tg-DT<1年は独立した癌死予測因子であった。しかしTgは上昇するだけでなく下降する症例もあるので、これらの症例を一緒に解析しようとする数値に連続性がなくなってしまう。そこでBarbetらの手法に則り[100]、その逆数をとって評価すれば、Tgが上昇する症例と下降する症例を一緒に評価することが可能となる。Miyachiらは、これをTg-DRと命名した(単位は/年となる)。2021年、Itoらは遠隔転移を来した分化癌321例(乳頭癌253例、濾胞癌60例、低分化癌8例)のうち、TgAb陰性症例265例においてTg-DR>1/年である症例の生命予後は<1/年の症例に比べて有意に不良であり、かつ多変量解析で独立した生命予後因子であると発表した[101]。

なお、DTの計算方法は煩雑であるが、隈病院のHPから計算ソフトをダウンロードでき、数値を代入するだけで簡単に計算ができる(<https://www.kuma-h.or.jp/kumapedia/kuma-medical/detail/?id=59>)。

2) 腫瘍体積ダブリングタイム(TV-DT)とダブリングレート(TV-DR)

転移・再発腫瘍の成長の早さが、予後を左右するのではないかという仮説のもとに確立された概念である。とくに

肺転移はCTの画像から少なくとも2方向を測定することが容易であり、上述のソフトに代入すればTV-DTが簡単に計算できるが、上記と同じ理由でTV-DRとして評価するのが妥当と考えられる。ただ、骨転移などの場合は正確に計測できない場合もあり、評価が不可能な場合もある。TV-DRが測定可能であった分化癌292例において、TV-DR>1/年の症例は単変量解析でも多変量解析でも生命予後が不良であった[101]。

3) 好中球/リンパ球比(NLR)

NLRは過去に様々な臓器の癌において、強い予後因子であると発表されている。そのメカニズムは不明確ではあるが、全身の炎症が癌の進行に関係があるのではないかと推察されている。過去にNLRと甲状腺癌の予後との関係を検討した論文はいくつかあるが、いずれも臨床的に役立つ所見は示せていなかった。しかし遠隔転移や再発を来した分化癌を対象を絞れば、転移発見時点でNLR>3の症例の生命予後はNLR<3の症例よりも有意に不良であることがわかった[101]。これは分子標的薬導入の目安にも使える[102, 103]。

これだけだとNLRは静的なマーカーとなるが、NLRを経時的に追っていき、3を超えた時点からの生命予後を見れば、5年および10年生存率がそれぞれ50.4%および23.9%と非常に低いことがわかった[101]。NLRは病状進行とともに上昇していくことが多く、分子標的薬の効果を判定する一つの基準ともなりうる。

解説3-5 乳頭癌術後のTSHコントロールについて

これまでに乳頭癌(あるいは分化癌)の術後TSH値と予後の関係を調べた論文が、いくつか発表されている。現時点で唯一のランダム化比較研究は本邦からのもので、Sugitaniらは乳頭癌433例をTSH抑制群(<0.01 μ IU/mL)と対照群(正常範囲内)に割り付け、平均6.9年追跡した[104]。その結果、両群間の5年無再発生存率および疾患特異的生存率に有意な差は見られなかった。この報告では高リスク群(AMES分類)は50例(11.5%)で、全摘を施行した症例も66例(15%)にとどまっている。

Hovensらは甲状腺全摘後に2,800MBq以上のRAIを投与された366例の分化癌症例に対して前向き観察研究を行った結果(追跡期間中央値8.9年)、TSHの中央値が2 μ IU/mL以上の症例は、再発予後および生命予後が不良であることを示した[105]。Carhillらは分化癌4,941例(85%が全摘/準全摘、71%がRAI投与を受けている)を検討し、あらゆる病期でTSHスコアが3.0~4.0(normal or elevated)の症例はそれ以外の症例に比べて予後不良であると報告した。しかしTSHスコアが2.0~2.9(subnormal)の

症例と1.0~1.9 (undetectable) の症例の予後には、有意差を認めなかった[106]。一方Wangらは米国甲状腺学会のlowおよびintermediate riskの分化癌全摘症例771例において、TSHを0.4 μ IU/mLに抑制した症例とそれ以外の症例の間で予後に差はなかったと報告している[107]。2019年に葉切除を施行された乳頭癌1,528例に対する後ろ向き研究(平均観察期間5.6年)が発表され、それによると術後のTSH値は再発予後に影響を与えなかった[108]。2021年にもTSH値は*BRAF*変異やリンパ節転移とともに、乳頭癌の再発予測因子であるという後ろ向き研究が一報出ているが、手術術式は一樣ではない[109]。

TSH抑制の有害事象としては、骨粗鬆症や心血管系の疾患が挙げられる。過去の報告の結果にはばらつきがあるが[110]、最近これらの関連性を認める論文が複数出ている[104, 107, 111-113]。その一方で、甲状腺全摘後にTSHを軽度抑制した症例のFT3値は正常範囲内になるが、TSHが正常値の場合はFT3値が有意に低くなり、機能低下症と同じ状態になるという報告がある[55]。

以上のことから術後のTSH値については、以下のようにまとめられる。

- 1) 葉切除例に対してのTSH抑制は臨床的意義に乏しく、行うべきではない。
- 2) 低リスク症例で全摘を行った場合、TSH抑制は予後改善には貢献しない。しかしFT3値を正常範囲に保つために、TSHを正常下限かごく軽度抑制する意義はあると考えられる。
- 3) 高リスク症例の全摘後は、転移・再発を抑制するためにTSHを抑制することが勧められる。しかしTSH値を感度以下に抑制するのは予後を改善しないばかりか、有害事象を誘発することになるので行うべきではない。
- 4) 中リスク症例の全摘後のTSH抑制の程度については術中所見や病理所見、患者の年齢や全身状態に鑑みて個別に決定する必要がある。

コラム3-4 乳頭癌亜型について

乳頭癌の名称は乳頭状構造からなる甲状腺がん由来しており、通常型の乳頭癌には乳頭状構造がみられる。しかし甲状腺癌取扱い規約、WHO分類では腫瘍細胞の特徴的な核所見(核溝、核内細胞質封入体、すりガラス状核)が乳頭癌の定義となっており、乳頭状構造は診断基準に含まれていない[114, 115]。様々な細胞形態、組織構築を呈する甲状腺腫瘍がこの特徴的な核所見を有するため、多くの亜型(subtype)が乳頭癌として定義されている。規約第9版では通常型に加えて9の亜型(表3-8)を定めている。

濾胞型は乳頭癌亜型の中では最も頻度が高い。乳頭状構造を欠き、濾胞状構造のみからなる。濾胞型は被膜を伴わず浸潤性に増殖する腫瘍と被膜を伴う腫瘍(被包性濾胞型)に大別される。当初は通常型と変わらない臨床病理学的特徴を持つとされたが[116]、浸潤を伴わない被包性濾胞型については転移、再発、死亡がないことが報告された[117, 118]。2012年、Kakudoらは被包性濾胞型を癌の名称で呼ぶことは誤りであると主張し[119]、2016年Nikiforovらは浸潤を伴わない被包性濾胞型をNIFTPに名称変更することを提案した[120]。濾胞型は*BRAF*変異よりも*RAS*変異の頻度が高い[120]。

びまん性硬化型は乳頭癌の1~2%を占める稀な亜型である[121]。甲状腺内の拡張したリンパ洞に砂粒体、扁平上皮化生を伴う腫瘍細胞がみられる。穿刺吸引細胞診では十分量の腫瘍細胞が採取されにくく、化生によって乳頭癌の核所見が乏しくなるため、穿刺吸引細胞診による判定がしばしば難しい。びまん性硬化型は*BRAF*変異よりも*RET*遺伝子再構成の頻度が高い[122]。

高細胞型の高細胞とは腫瘍細胞の高さが幅の3倍以上であることを指す。通常型よりも再発率、死亡率が高く[123]、*BRAF*、*TERT*プロモーターの両変異をもつ頻度は通常型よりも高い[7]。

充実型は腫瘍細胞が充実性に増殖する。Sakamotoらのはじめて提唱した低分化癌のなかの低分化型乳頭癌が現在の充実型に相当している[124]。無病生存期間は通常型に比べて短い[125]。

篩型は甲状腺癌取扱い規約第9版から乳頭癌の亜型ではなく篩状モルラ癌として独立した組織型に分類された。従来核所見によって乳頭癌の亜型に含められてきたが、遺伝子背景、臨床病理学的特徴から乳頭癌とは分けられた。

表3-8. 甲状腺癌取扱い規約第9版による乳頭癌亜型

1) 濾胞型
2) 大濾胞型
3) 好酸性細胞型
4) びまん性硬化型
5) 高細胞型
6) 円柱細胞型
7) 充実型
8) ホブネイル型
9) その他

【文 献】

1. 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編 甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2018; 35: Supplement 3.
2. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al.: Appropriateness of the revised Japanese guidelines' risk classification for the prognosis of papillary thyroid carcinoma: a retrospective analysis of 5,845 papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J* 66: 127-134, 2019
3. Yamazaki H, Masudo K, Rino Y. Migration of Risk Classification Between the JAES Versus ATA guidelines for Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 2023 doi. org/10.1007/s00268-023-06976-9
4. Ito Y, Miyauchi A, Yamamoto M, et al.: Subset analysis of the Japanese risk classification guidelines for papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 67: 275-282, 2020
5. Ito Y, Yoshida H, Maruo R, et al.: *BRAF* mutation in papillary thyroid carcinoma in a Japanese population: Its lack of correlation with high-risk clinicopathological features and disease-free survival of patients. *Endocr J* 56: 89-97, 2009
6. Matsuse M, Yabuta T, Saenko V, et al.: *TERT* promoter mutations and Ki-67 labeling index as a prognostic marker of papillary thyroid carcinomas: combination of two independent factors. *Sci Rep* 7: 41752, 2017
7. Xing M, Liu R, Liu X et al.: *BRAF* V600E and *TERT* promoter mutations cooperatively identify the most aggressive papillary thyroid cancer with highest recurrence. *J Clin Oncol* 32: 2718-2716, 2014
8. Ebina A, Togashi Y, Baba S, et al.: *TERT* promoter mutation and extent of thyroidectomy in patients with 1-4 cm intrathyroidal papillary carcinoma. *Cancers* 12: 2115, 2020
9. Vuong HG, Altibi AMA, Duong UNP et al.: Prognostic implication of *BRAF* and *TERT* promoter mutation combination in papillary thyroid carcinoma - A meta-analysis *Clin Endocrinol* 87: 411-417, 2017
10. Yin D-T, Yu K, Lu R-Q, et al.: Clinicopathological significance of *TERT* promoter mutation in papillary thyroid carcinomas: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 85: 299-305, 2015
11. Meng Z, Matsue M, Saenko V, et al.: *TERT* promoter mutation in primary papillary thyroid carcinoma lesions predicts lower ¹³¹I uptake in metastasis. *IUBMB Life* 71: 1030-1040, 2019
12. Tanaka A, Matsuse M, Saenko et al.: *TERT* mRNA expression as a novel prognostic marker in papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 8: 1105-1104, 2019
13. Yabuta T, Matsuse M, Hirokawa M, et al.: *TERT* promoter mutations were not found in papillary thyroid microcarcinomas that showed disease progression on active surveillance. *Thyroid* 27: 1206-1207, 2017
14. Lee J, Ha EJ, Roh J, et al.: Presence of *TERT* ± *BRAF* V600E mutation is not a risk factor for the clinical management of patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Surgery* 170: 743-747, 2021
15. De Biase D, Gandolfi G, Ragazzi M, et al.: *TERT* promoter mutations in papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 25: 1013-1019, 2015
16. 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
17. Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al. Indications and strategy for active surveillance of adult low-risk papillary thyroid microcarcinoma: consensus statements from the Japan Association of Endocrine Surgery task force on management for papillary thyroid microcarcinoma. *Thyroid* 31: 183-192, 2021
18. 日本甲状腺学会 臨床重要課題 成人の低リスク甲状腺微小乳頭癌 (cT1aN0M0) の取扱いについてのポジション・ペーパー (一般医家に向けて) 2021/5/14 https://www.japanthyroid.jp/doctor/img/p_20210514.pdf
19. 成人の甲状腺低リスク微小乳頭癌 cT1aN0M0に対する積極的経過観察の適応と方法: 日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会による提言 2020/12/20 <http://jaes.umin.jp/pdf/news2020033101.pdf>
20. Ito Y, Miyauchi A, Fujishima M, et al.: Thyroid-stimulating hormone, age, and tumor size are risk factors for progression during active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma in adults. *World J Surg* 47: 392-401, 2023
21. Lee EK, Moon JH, Hwangbo Y, et al.: Progression of low-risk papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance: Interim analysis of a multicenter prospective cohort study of active surveillance on papillary thyroid microcarcinoma in Korea. *Thyroid* 32: 1328-1336, 2022
22. Nagaoka R, Ebina A, Toda K, et al.: Multifocality and progression of papillary thyroid microcarcinoma during active surveillance. *World J Surg* 45: 2768-2776, 2021
23. Tuttle RM, Fagin J, Minkowitz, et al.: Active surveillance of papillary thyroid cancer: frequency and time course of the six most common tumor volume kinetic patterns. *Thyroid* 32: 1337-1345, 2022
24. Oh H-S, Ha J, Kim HI, et al.: Active surveillance of low-risk papillary thyroid microcarcinoma: A multi-center cohort study in Korea. *Thyroid* 12: 1587-159, 2018

25. Sanabria A. Experience with active surveillance of thyroid low-risk carcinoma in a developing country. *Thyroid* 7: 985-991, 2020
26. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, et al.: Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: experience at a single Italian center. *J Elin Endocrinol Metab* 105: e172-e180, 2020
27. Rosario PW, Mourao GF, Calsolari MR. Active surveillance in adults with low-risk papillary thyroid microcarcinomas: A prospective study. *Horm Metab Res* 51: 703-708, 2019
28. Miyauchi A, Ito Y, Fujishima M, et al.: Long-term outcomes of active surveillance and immediate surgery for adult patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma: 30-year experience. *Thyroid* 33: 817-825, 2023
29. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, et al.: Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery* 163: 48-52, 2018
30. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al.: Kinetic analysis of growth activity in enlarging papillary thyroid microcarcinomas. *Thyroid* 29: 1765-1773, 2019
31. Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al.: Natural history and tumor volume kinetics of papillary thyroid cancers during active surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 143: 1015-1020, 2017
32. Chou R, Dana T, Haymart M, et al.: Active surveillance versus thyroid surgery for differentiated thyroid cancer: A systematic review. *Thyroid* 32: 351-357, 2022
33. Fujishima M, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Active surveillance is an excellent management technique for identifying patients with progressive low-risk papillary thyroid microcarcinoma requiring surgical treatment. *Endocr J* 70: 411-418, 2023
34. 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
35. Sasaki T, Miyauchi A, Fujishima M, et al.: Comparison of postoperative unfavorable events in patients with low-risk papillary thyroid carcinoma: immediate surgery versus conversion surgery following active surveillance. *Thyroid* 33: 186-191, 2023
36. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J* 64: 59-64, 2017
37. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al.: Quality of life in patients with papillary thyroid microcarcinoma managed by active surveillance or lobectomy: a cross-sectional study. *Thyroid* 29: 956-962, 2019
38. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' view on the management of papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance or surgery. *Thyroid* 30: 681-687, 2020
39. Nakamura T, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma: active surveillance versus immediate surgery. *Endocr Pract* 26: 1451-1457, 2020
40. Kazusaka H, Sugitani I, Toda K, et al.: Patient-Reported Outcomes in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Cross-Sectional Study to Compare Active Surveillance and Immediate Surgery. *World J Surg* 47: 1190-1198, 2023
41. Kong SH, Ryu J, Kim MJ, et al.: Longitudinal assessment of quality of life according to treatment options in low-risk papillary thyroid microcarcinoma patients: active surveillance or immediate surgery (interim analysis of MAe-STro). *Thyroid* 29: 1089-1096, 2019
42. Moon JH, Ryu CH, Cho SW, et al.: Effect of initial treatment choice on 2-year quality of life in patients with low-risk papillary thyroid microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 106: 724-735, 2021
43. Ito Y, Masuoka H, Fukushima M, et al.: Excellent prognosis of patients with solitary T1N0M0 papillary thyroid carcinoma who underwent thyroidectomy and elective lymph node dissection without radioiodine therapy. *World J Surg* 34: 1285-1290, 2010
44. Sugitani I, Fujimoto Y. Management of low-risk papillary thyroid carcinoma: Unique conventional policy in Japan and our effort to improve the level of evidence. *Surg Today* 40: 199-215, 2010
45. Ebina A, Sugitani I, Fujimoto Y, et al.: Risk-adapted management of papillary thyroid carcinoma according to our own risk group classification system: Is thyroid lobectomy the treatment of choice for low-risk patients? *Surgery* 156: 1579-1589, 2014
46. Kim SS, Park I, Woo J-W, et al.: Total thyroidectomy versus lobectomy in conventional papillary thyroid microcarcinoma: Analysis of 8,676 patients at a single institution. *Surgery* 161: 485-492, 2017
47. Kwon H, Jeon MJ, Kim WG, et al.: A comparison of lobectomy and total thyroidectomy in patients with papillary thyroid microcarcinoma; a retrospective individual risk factor-matched cohort. *Eur J Endocrinol* 176: 371-378, 2017
48. Jeon YW, Gwak HG, Lim ST, et al.: Long-term prognosis of unilateral and multifocal papillary thyroid microcarcinoma after unilateral lobectomy versus total thyroidectomy. *Ann Surg Oncol* 26: 2952-2958, 2019
49. Zhang C, Li Y, Li J, et al.: Total thyroidectomy versus lobectomy for papillary thyroid cancer; A systematic review and meta-analysis. *Medicine* 99: 5, 2020

50. Bongers PJ, Greenberg CA, Hsiao R, et al.: Differences in long-term quality of life between hemithyroidectomy and total thyroidectomy in patients treated for low-risk differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 167 : 94-101, 2020
51. Yang X, Yang Q, Tang Y, et al.: Impact of the extent of thyroidectomy on quality of life in differentiated thyroid cancer survivors: A propensity score matched analysis. *Cancer Manag Res* 7 ; 13 : 6953-6967, 2021
52. Nickel B, Tan T, Cvejic E, et al.: Health-related quality of life after diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer and association with type of surgical treatment. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 145 : 231-238, 2019
53. Chen W, Li J, Peng S, et al.: Association of total thyroidectomy or thyroid lobectomy with the quality of life in patients with differentiated thyroid cancer with low to intermediate risk of recurrence. *JAMA Surg* 157 : 200-209, 2022
54. Maki Y, Horiuchi K, Okamoto T. Fatigue and quality of life among thyroid cancer survivors without persistent or recurrent disease. *Endocr Connect* 11 : e210506, 2022
55. Ito M, Miyauchi A, Morita S, et al.: TSH-suppressive doses of levothyroxine are required to achieve preoperative native serum triiodothyronine levels in patients who have undergone total thyroidectomy *Eur J Endocrinol* 167 : 373-378, 2012
56. Mulla MG, Knoefe WT, Gilbert J. Lateral cervical lymph node metastases in papillary thyroid cancer : a systematic review of imaging-guided prophylactic removal of the lateral compartment. *Clin Endocrinol* 77 : 126-131, 2012
57. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al.: Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid patients without preoperatively detectable lateral node metastasis: validity of prophylactic modified radical neck dissection. *World J Surg* 31 : 2085-2091, 2007
58. Ducoudray R, Tresallet C, Godiris-petit G, et al.: Prophylactic lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Is there a place for lateral neck dissection? *World J Surg* 37 : 1584-1591, 2013
59. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K, et al.: Prospective outcomes of selective lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma based on preoperative ultrasonography. *World J Surg* 32 : 2494-2502, 2008
60. Ito Y, Tsushima Y, Masuoka H, et al.: Significance of prophylactic modified radical neck dissection for patients with low-risk papillary thyroid carcinoma measuring 1.1-3.0 cm: First report of a trial at Kuma Hospital. *Surg Today* 41 : 1486-1491, 2011
61. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al.: The effectiveness of prophylactic modified neck dissection for reducing the development of lymph node recurrence of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 41 : 2283-2289, 2017
62. Takamura Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al.: Exercises to reduce symptoms of postoperative neck discomfort after surgery: Prospective randomized study. *World J Surg* 29 : 775-779, 2005
63. Matsuzo K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer: Long-term follow-up study of 1,088 cases. *Thyroid* 38 : 68-79, 2014
64. MacKinney EC, Kuchta KM, Winchester DJ, et al. Overall survival is improved with total thyroidectomy and radiation for male patients and patients older than 55 with T2N0M0 Stage 1 classic papillary thyroid cancer. *Surgery* 2022 ; 171 : 197-202.
65. Sugitani I, Kazusaka H, Ebina A, et al.: Long-term outcomes after lobectomy for patients with high-risk papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 47 : 382-391, 2023
66. Haigh PI, Urbach DR, Rotstein LE. Extent of thyroidectomy is not a major determinant of survival in low- or high-risk papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 12 : 81-89, 2004
67. Adam MA, Pura J, Goffredo P, et al. Impact of extent of surgery on survival for papillary thyroid cancer patients younger than 45 years. *J Clin Endocrinol Metab* 260 : 601-605, 2014
68. Liu J, Zhang Z, Huang H, et al.: Total thyroidectomy versus lobectomy for intermediate-risk papillary thyroid carcinoma: A single-institution matched-pair analysis. *Oral Oncol* 90 : 17-22, 2019
69. Barney BM, Hitchcock YJ, Sharma P, et al.: Overall and cause-specific survival for patients undergoing lobectomy, near-total or total thyroidectomy for differentiated thyroid cancer. *Head & Neck* 33 : 645-649, 2011
70. Wanebo H, Coburn M, Teates D, et al.: Total thyroidectomy does not enhance disease control or survival even in high-risk patients with differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 1998 ; 227 : 912-921, 1998
71. Choi JB, Lee SG, Kim MJ, et al.: Oncologic outcomes in patients with 1-cm to 4-cm differentiated thyroid carcinoma according to extent of thyroidectomy. *Head & Neck* 41 : 56-63, 2019
72. Xu S, Huang X, Wang S, et al.: Long-term outcomes of lobectomy for papillary thyroid carcinoma with high-risk features. *Br J Surg* 108 : 395-402, 2021
73. Qu N, Zhang L, Ji Q-H, et al.: Risk factors for central compartment lymph node metastasis in papillary thyroid microcarcinoma: A meta-analysis. *World J Surg* 39 : 2459-2470, 2015
74. Hughes DT, Rosen JE, Evans DB, et al.: Prophylactic central compartment neck dissection in papillary thyroid cancer and effect on locoregional recurrence. *Ann Surg Oncol* 25 : 2526-2534, 2018

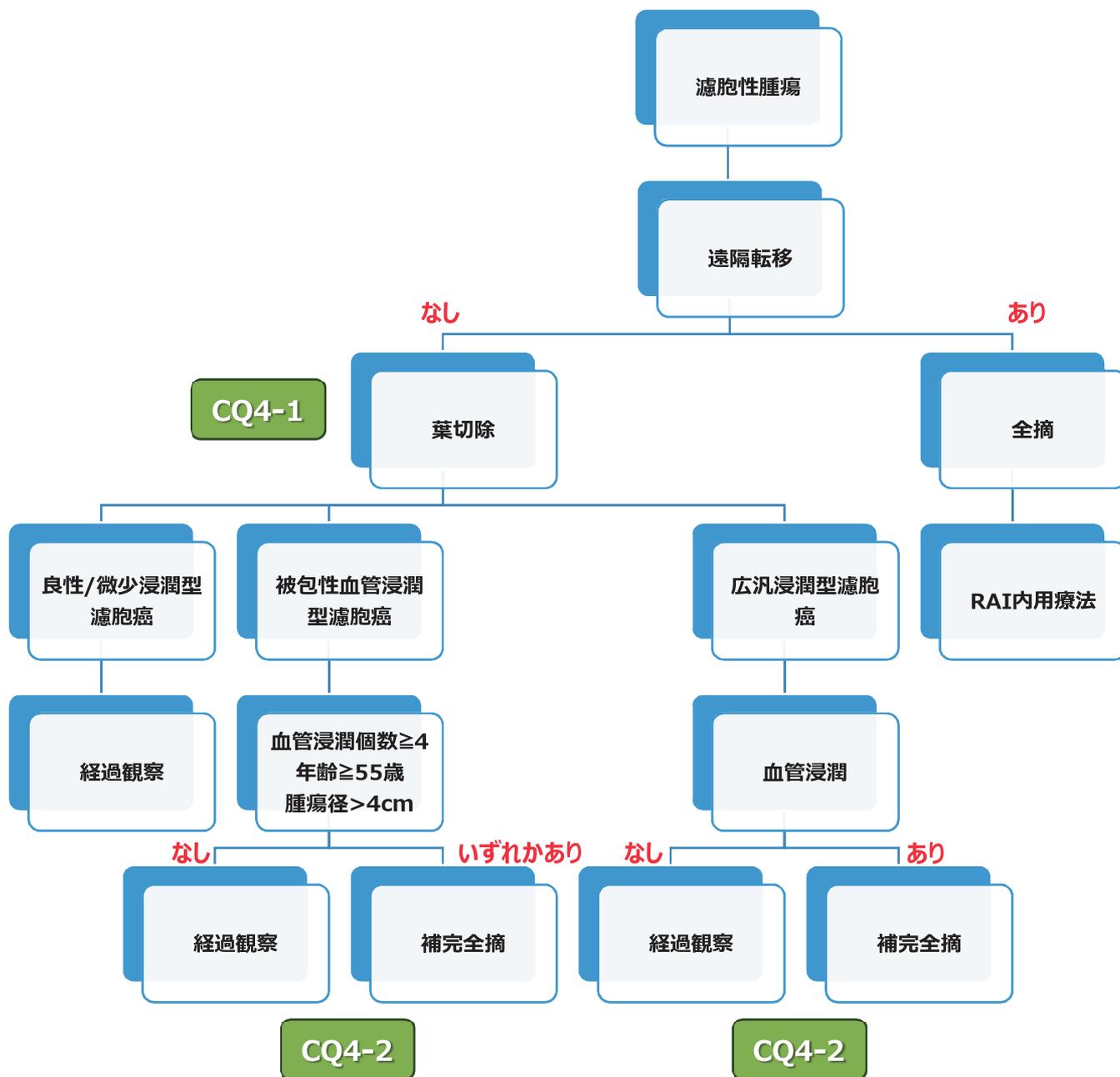
75. Lang B H-H, Ng S-H, Lau LLH, et al.: A systematic review and meta-analysis of prophylactic central neck dissection on short-term locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy. *Thyroid* 23: 1087-1098, 2013
76. Chen L, Wu Y-H, Lee C-H, et al.: Prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma with clinically uninvolved central neck lymph nodes: A systematic review and meta-analysis. *World J Surg* 42: 2846-2857, 2018
77. Liu H, Li Y, Mao Y. Local lymph node recurrence after central neck dissection in papillary thyroid cancers: A meta analysis. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck* 136: 481-487, 2019.
78. Qu H, Sun G-R, Liu Y, et al.: Clinical risk factors for central lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Endocrinol* 83: 124-132, 2015
79. Zhao et al. Evaluating the effectiveness of prophylactic central neck dissection with total thyroidectomy for cN0 papillary thyroid carcinoma: An updated meta-analysis. *Eur J Surg Oncol* 2017; 43: 1989-2000.
80. Zhao W, You L, Hou X, et al.: The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid carcinoma after total thyroidectomy: A systematic review and meta-analysis: pCND for the locoregional recurrence of papillary thyroid cancer. *Ann Surg Oncol* 24: 2189-2198, 2017
81. Ito Y, Miyauchi A, Masuoka H, et al.: Excellent prognosis of central lymph node recurrence-free survival for cN0M0 papillary thyroid carcinoma patients who underwent routine prophylactic central node dissection. *World J Surg* 42: 2462-2468, 2018
82. Carling T, Carty SE, Ciarleglio MM, et al.: American Thyroid Association design and feasibility of a prospective randomized controlled trial of prophylactic central lymph node dissection for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 22: 237-244, 2012
83. Kim BY, Choi N, Kim SW, et al.: Randomized trial of prophylactic ipsilateral central node dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol* <https://doi.org/10.1007/s00405-019-05702-3>, 2019
84. Lee DY, Oh KH, Cho I-G, et al.: The benefits and risks of prophylactic central neck dissection for papillary thyroid carcinoma: Prospective cohort study. *Int J Endocrinol* 2015; 2015: 571480
85. Viola D, Materazzi G, Valerio L, et al.: Prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma: Clinical implications derived from the first prospective randomized controlled single institution study. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 1316-1324, 2015
86. Sippel RS, Robbins SE, Poebls J, et al.: A randomized controlled clinical trial: No clear benefit to prophylactic central neck dissection in patients with clinically node negative papillary thyroid cancer. *Ann Surg* 273: 496-513, 2020
87. Ahn J-H, Kwak JH, Yoon SG, et al.: A prospective randomized controlled trial to assess the efficacy and safety of prophylactic central compartment lymph node dissection in papillary thyroid carcinoma. *Surgery* 171: 182-189, 2022
88. Sanabria A, Betancourt-Aguero C, Sanchez-Delgado JGS, et al.: Prophylactic central neck lymph node dissection in low-risk thyroid carcinoma patients does not decrease the incidence of locoregional recurrence; A meta-analysis of randomized trials. *Ann Surg* 276: 66-73, 2022
89. Alsubaie KM, Alsubaie HM, Alzabrani FR, et al.: Prophylactic central neck dissection for clinically node-negative papillary thyroid carcinoma. *The Laryngoscope* 132: 1320-1328, 2022
90. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 2015 American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 26; 1-133, 2016
91. Toubeau M, Touzery C, Arvenx P, et al.: Predictive value for disease progression of serum thyroglobulin levels measured in the postoperative period and after 131I ablation therapy patients with differentiated cancer. *J Nucl Med* 45: 988-994, 2004
92. Jeon S, Kwon SY, Ryu YJ, et al.: Combined role of lymph node ratio and serum thyroglobulin levels in predicting prognosis of papillary thyroid carcinoma. *Nucl Med Commun* 47: 733-739, 2020
93. Haddady S, Pinjic E, Lee SL. Prognostic value of serum thyroglobulin measured at 48 hours versus 72 hours after second dose of recombinant human thyrotropin in surveillance of well-differentiated thyroid cancer. *Endocr Pract* 27: 216-222, 2021
94. Jammahh AA, Masood A, Akkielah LA, Utility of stimulated thyroglobulin in reclassifying low risk thyroid cancer patients' following thyroidectomy and radioactive iodine ablation: a 7-year prospective trial. *Front Endocrinol* 24: 1-6, 2021
95. Zenella AB, Scheffel RS, Nava CF, et al.: Dynamic risk stratification in the follow-up of children and adolescents with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 28: 1285-1292, 2018

96. Miyauchi A, Kudo K, Miya A, et al.: Prognostic impact of serum thyroglobulin doubling-time under thyrotropin suppression in patients with papillary thyroid carcinoma who underwent total thyroidectomy. *Thyroid* 21: 707-716, 2011
97. Tsushima Y, Miyauchi A, Ito Y, et al.: Prognostic significance of changes in serum thyroglobulin antibody levels of pre-and post-total thyroidectomy in thyroglobulin antibody-positive papillary thyroid carcinoma patients. *Endocr J* 66: 871-876, 2013
98. Chou R, Dana T, Brent GA, et al.: Serum thyroglobulin measurement following surgery without radioactive iodine for different thyroid cancer: A systematic review. *Thyroid* 32: 613-639, 2022
99. Xu S, Huang H, Zhang X, et al.: Predictive value of serum thyroglobulin for structural recurrence following lobectomy for papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 31: 1391-1399, 2021
100. Barbet J, Champion L, Kraeber-Bodere F, et al.: Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 6077-6084, 2005
101. Ito Y, Onoda N, Kihara M, et al.: Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in differentiated thyroid carcinoma having distant metastasis: A comparison with thyroglobulin-doubling rate and tumor volume-doubling rate *In Vivo* 35: 1125-1132, 2021
102. Ito Y, Onoda N, Kudo T, et al.: Sorafenib and Lenvatinib treatment for metastasis/recurrence of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid carcinoma. *In Vivo* 35: 1057-1064, 2021
103. Fukuda N, Wang X, Ohmoto A, et al.: Sequential analysis neutrophil-to-lymphocyte ratio for differentiated thyroid cancer patients treated with Lenvatinib. *In Vivo* 34: 709-714, 2020
104. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4576-4583, 2010
105. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al.: Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 2610-2615, 2007
106. Carhill AA, Litofsky RL, Ross DS, et al.: Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma: NTCTCS registry analysis 1987-2012. *J Clin Endocrinol Metab* 100: 3270-3279, 2015
107. Wang LY, Smith AW, Palmer FL, et al.: Thyrotropin suppression increases the risk of osteoporosis without decreasing recurrence in ATA low- and intermediate-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 25: 300-307, 2015
108. Lee M-C, Kim MJ, Choi HS, et al.: Postoperative thyroid-stimulating hormone levels did not affect recurrence after thyroid lobectomy in patients with papillary thyroid cancer. *Endocrinol Metab* 34: 150-157, 2019
109. Xiang Y, Xu Y, Bhandan A, et al.: Serum TSH levels are associated with postoperative recurrence and lymph node metastasis of papillary thyroid carcinoma. *Am J Transl Res* 13: 6108-6116, 2021
110. Parker WAE, Edefe O, Balasubramanian SP. Long-term treatment-related morbidity in differentiated thyroid cancer: a systematic review of the literature. *Pragmat Obs Res* 8: 57-67, 2017
111. Sugitani I, Fujimoto Y. Effect of postoperative thyrotropin suppressive therapy on bone mineral density in patients with papillary thyroid carcinoma: a prospective controlled study. *Surgery* 150: 1250-1257, 2011
112. Hesselink ENK, Hesselink MSK, de Rock GH, et al.: Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma: An observational study. *J Clin Oncol* 31: 4046-4053, 2013
113. Ito M, Miyauchi A, Hisakado M, et al.: Biochemical markers reflecting thyroid function in athyreotic patients on levothyroxine monotherapy. *Thyroid* 27: 484-490, 2017
114. 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺病理学会編. 甲状腺癌取扱規約, 第9版. 金原出版, 2023
115. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours*, 5th ed. IARC, Lyon, 2022 (beta version ahead of print)
116. Chem KT, Rosai J: Follicular variant of thyroid papillary carcinoma: a clinicopathologic study of six cases. *Am J Surg Pathol* 1: 123-130, 1977
117. Liu J, Singh B, Tallini G et al.: Follicular variant of papillary thyroid carcinoma: a clinicopathologic study of a problematic entity. *Cancer* 107: 1255-1664, 2006
118. Piana S, Frasoldati A, Di Felice E et al.: Encapsulated well-differentiated follicular-patterned thyroid carcinomas do not play a significant role in the fatality rates from thyroid carcinoma. *Am J Surg Pathol* 34: 868-672, 2010
119. Kakudo K, Bai Y, Liu Z et al. Encapsulated papillary thyroid carcinoma, follicular variant: a misnomer. *Pathol Int* 62: 155-160, 2012
120. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G et al.: Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Over-treatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2: 1023-1029, 2016

121. Pillai S, Gopalan V, Smith RA, et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma—an update of its clinicopathological features and molecular biology. *Crit Rev Oncol Hematol* 94 : 64-73, 2015
122. Joung JY, Kim TH, Jeong DJ et al.: Diffuse sclerosing variant of papillary thyroid carcinoma: major genetic alterations and prognostic implications. *Histopathology* 69 : 45-53, 2016
123. Shi X, Liu R, Basolo F et al. Differential Clinicopathological Risk and Prognosis of Major Papillary Thyroid Cancer Variants. *J Clin Endocrinol Metab* 101 : 264-274, 2016
124. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H.: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 52 : 1849-1855, 1983
125. Ohashi R, Kawahara K, Namimatsu S et al.: Clinicopathological significance of a solid component in papillary thyroid carcinoma. *Histopathology* 70 : 775-781, 2017

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-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3 cm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，そのうち細胞診で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。218結節に手術が行われたが，そのうち109結節（50%）が悪性であった。分子診断陽性例では70%が悪性であったのに対し，陰性例での悪性率は16%であった（ $p<0.0001$ ）。ただし，手術例における濾胞癌（膨大細胞型も含む）は15結節（6.9%）のみであった。分子診断は悪性結節を予測するにはある程度有用であるものの，濾胞癌の診断精度についてのエビデンスは十分でない。

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。

血管に腫瘍が侵入する血管浸潤がある。また腫瘍が周囲の甲状腺組織に広範囲に浸潤し、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多寡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。広汎浸潤型は腫瘍が周囲の甲状腺組織に広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少浸潤型、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]。

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

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に分けられる。海外では比較的稀な悪性腫瘍とされており、甲状腺がんの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、腫瘍型別に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。

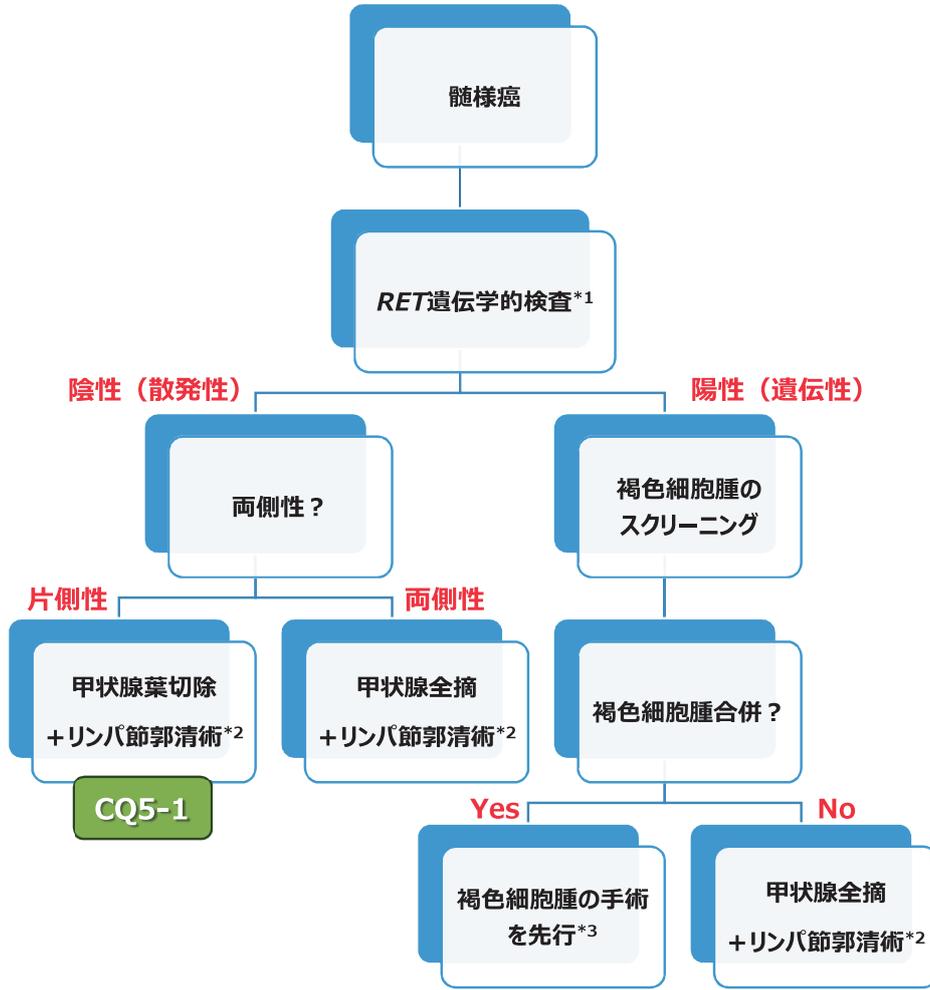
【文献】

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. 甲状腺癌取り扱い規約, 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

第5章 髓様癌

アルゴリズム5-1 髓様癌の初期治療

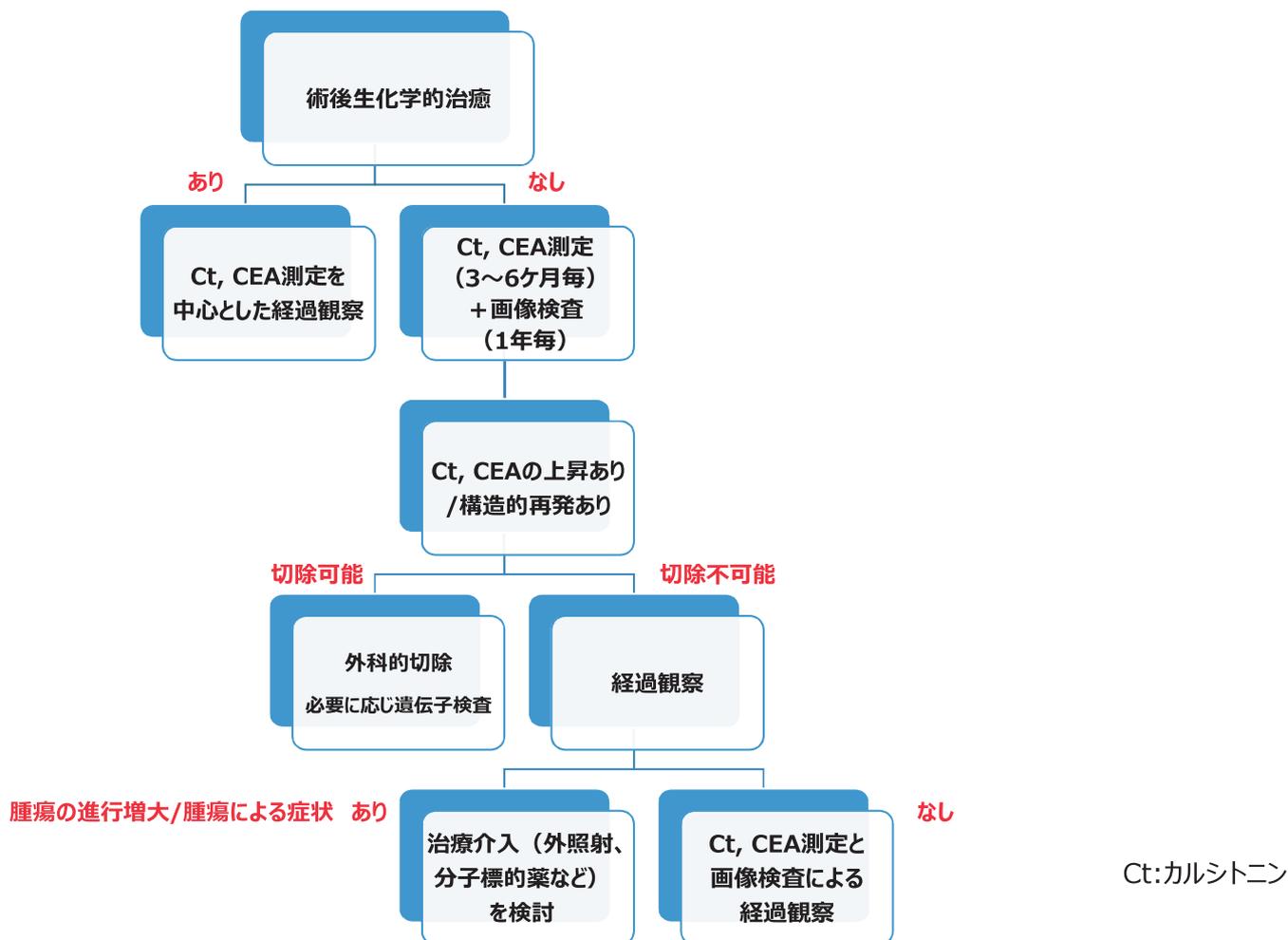


*1 胚細胞変異の確認を行う。保因者診断は自費検査となる。

*2 中央区域リンパ節郭清は必須。外側頸部リンパ節は治療的郭清を原則とする (CQ5-2参照)。

*3 基本的には褐色細胞腫の手術を先行するが、褐色細胞腫のホルモン活性の程度と髓様癌の進行度によっては、内分泌内科医や麻酔科医との十分な協議の上で、術中褐色細胞腫クリーゼに対応できる環境下であれば甲状腺の手術を先行することもあり得る。

アルゴリズム5-2 髄様癌の術後サーベイランス



解説5-1 髄様癌の静的予後因子について

1) 臨床的予後因子

甲状腺髄様癌の予後に関して、Clarkらは全生存率は5年、10年、20年で97%、88%、84%と報告しており、予後は良い[1]。予後不良因子としては、ほとんどの報告がハザード比(HR)で評価している。高齢(55歳を超えるとHR:3.21, 65歳を超えるとHR:1.461)と腫瘍径(4cm以上でHR:2.89, 4cmを超えるとHR:5.65)、多数のリンパ節転移(10以上でHR:3.793, 16以上でHR:3.40)[2-6]、遠隔転移(HR:5.68)、甲状腺外浸潤(HR:12.820)などである[4, 5]。

2) 病理組織学的予後因子

Xuらの5施設計327人の初回手術の患者の報告では、High gradeな髄様癌を①mitotic index $\geq 5/2 \text{ mm}^2$ ②Ki-67 labelling index $\geq 5\%$ 、③腫瘍壊死のいずれかを認めるものと定義し、その他をLow gradeとして生存率を比較した。結果は全生存率、疾患特異的生存率、無遠隔転移生存

率、無局所再発生存率のすべてで差を認めている[7]。Nigamらは病理の所見とカルシトニンダブリングタイムの2因子で予後を求めている。病理所見は、腫瘍壊死、mitotic rate $\geq 5/2 \text{ mm}^2$ 、Ki-67 index $\geq 5\%$ のいずれかを認めた場合はhigh-gradeとして予後が有意に不良であった。つまり両者ともに、腫瘍壊死、mitotic rate $\geq 5/2 \text{ mm}^2$ 、Ki-67 index $\geq 5\%$ は予後不良因子としている[8]。

解説5-2 髄様癌術後の経過観察における腫瘍マーカーとダイナミックマーカー(動的予後因子)について

髄様癌の腫瘍マーカーとしてカルシトニンとCEAは優れた腫瘍マーカーである[9]。術後にカルシトニンとCEAの正常化を認めたら、生化学的治療に達したと判断する。カルシトニンやCEAが正常化しない場合は生化学的非治療とされ、カルシトニンを産生する甲状腺傍濾胞細胞が遺残していることを強く疑う。手術後いったんは正常化したのが再度上昇した場合には生化学的再発の状態である。生化学

表5-1. RET遺伝子の変異部位とMEN2の分類

ドメインの種類と位置	細胞外システイン-リッチドメイン									細胞内チロシンキナーゼドメイン1			細胞内チロシンキナーゼドメイン2				
codon	533	609	611	618	620	630	631	634*	666	768	790	804	883*	891	912	918**	
exon	8	10			11			13	14	15			16				
MEN分類	MEN2A												MEN2B	MEN2A	MEN2B		
米国甲状腺学会2015	リスクカテゴリー									high*							Highest**

表5-2. MEN2における特徴的な併存疾患

MEN2A 95%				MEN2B 5%			
Classical MEN2A	MEN2A & アミロイド苔癬	MEN2A & ヒルシユスプラング病	FMTC				
MTC 90%	MTC 95%	MTC 80%		MTC 100%			
PHEO 30%	PHEO 50%	PHEO 20%	PHEO, PHPTなし	PHEO 50%			
PHPT 10%	PHPT 15%	PHPT 5%		粘膜下神経腫			
				マルファン様 70%			
				角膜神経の肥厚 45%			
				ACTH不応症 40%			
関連codon	主に634だが, 611, 804の報告あり		609, 611, 618, 620の報告あり	主に533, 768, 804		主に918, 883	

MTC：甲状腺髄様癌 PHEO：褐色細胞腫 PHPT：原発性副甲状腺機能亢進症

学的再発となった際には構造的再発（画像で確認できる再発巣）の確認のため画像検査を施行するのが望ましい。CTやMRIにより頸部、胸部、肝臓の検索を行う。骨シンチや全身骨MRIなどは骨転移を疑われるような患者にのみ考慮すべきである。全身検索は複数の検査によって行うのがよいが、どの組み合わせが良いかについては明確なエビデンスがない。一方で、髄様癌では生化学的再発＝構造的再発の出現とはならないことも多い[1]。カルシトニンが高感度なマーカーであるがゆえに、生化学的非治療・再発となっても画像検査では明らかな再発巣を確認できないことが少なからずある。無症状の場合は、早急な治療の介入（薬物療法など）はせず、半年～1年毎にカルシトニンを測定し経過観察をするのが望ましい[10]。

経過観察中の病状進行予測の動的因子として、Miyachiらはカルシトニンダブリングタイム（Ct-DT）が腫瘍増殖速度を精密に反映していることを示した。Ct-DTが0.5年以内の患者はすべて3年以内に死亡し予後不良であった[11]（ダブリングタイムの計算方法は解説3-4参照[5]）。ただし、腫瘍増殖速度は必ずしも一定であるとは限らない。10年以上の長期経過観察でCt-DTを前期と後期で比較したMiyachiらの報告では、多くの症例でCt-DTは経時的に延長していた。すなわち、経過観察期間中に腫瘍の増殖速度は減少していた。一方、一部（とくに散発性）の髄様癌は腫瘍の急速な増殖をきたすという[12]。

解説5-3 髄様癌診療における遺伝カウンセリングの必要性とRET遺伝学的検査について

1) 遺伝性髄様癌とRET遺伝子変異

髄様癌は甲状腺癌の約1～5%程度と非常にまれな癌である。髄様癌の約40%は遺伝性の多発性内分泌腫瘍症2型（MEN2）が占める。MEN2は常染色体顕性遺伝であり2A型と2B型に分類されるが、2A型では血縁者に髄様癌、あるいは褐色細胞腫を発症した者がいることが多い。そのため髄様癌の患者の家族歴を詳細に聴取することは非常に重要である。しかしながら、散発性と思われた髄様癌の16%にRET遺伝子変異を認めたという報告があり[13]、家族歴の有無のみで遺伝性か否を正確に診断することはできない。確実にMEN2の診断をつけるには、遺伝学的検査が必須である。MEN2の責任遺伝子であるRET遺伝子はがん遺伝子であり、10番染色体の長腕10.11に存在する。また、RET遺伝子は1回膜貫通型のチロシンキナーゼ型受容体をコードし、1,114個のアミノ酸から構成されている。細胞外のシステインリッチドメインと、細胞内のチロシンキナーゼドメインを持ち、本来はリガンドにより二量体を形成し、チロシンキナーゼ活性化を起こし、細胞内でのシグナル伝達に関与している。MEN2Aではexon10, 11の変異が95%を占める。これまで確認されている変異部位はMEN2Aではexon6, 8, 10, 11, 13, 14, 15, MEN2Bではexon16である。RET遺伝子変異の部位とMEN2のタイプを表5-1に、MEN2における特徴的な併存疾患を表5-2

表5-3. 日本人のMEN2におけるcodon変異による褐色細胞腫の浸透率（文献15による）

米国甲状腺学会ガイドライン2015 リスクカテゴリー[18]	変異部位 (codon)	褐色細胞腫 あり/なし	褐色細胞腫の浸透率 (%)
Highest	918	13/5	72.2
High	634	110/68	61.8
Moderate	609	1/5	16.7
	610	1/0	100
	611	4/20	16.7
	618	8/60	11.8
	620	5/34	12.8
	630	0/11	0
	768	1/18	5.3
	778	0/1	0
	790	0/1	0
	804	0/12	0
	891	0/10	0

に示す[14]。

胚細胞性変異のため、患者の血液採取で検査を行う。現在日本では、髄様癌の診断がついた患者に対しては保険診療でRET遺伝学的検査を行うことが可能である。1回の依頼で前述のexon10, 11, 13, 14, 15, 16の部位の検査が可能である。

2) 髄様癌患者の遺伝学的検査

髄様癌の患者には、手術前に必ずRET遺伝学的検査を行い、遺伝性か否かを確認しておく必要がある。遺伝性の髄様癌は両側に発生するため、腫瘍の大きさやリンパ節転移の有無にかかわらず甲状腺全摘が必須である。また、遺伝性の場合、手術に際してはMEN2に合併する褐色細胞腫の存在を確認する必要がある。顕著な褐色細胞腫が合併していた場合には、手術操作によってクリーゼを誘引する危険があるため、原則として褐色細胞腫の手術が優先される。万が一、褐色細胞腫の存在下で甲状腺髄様癌の手術を先行する場合には、 α -blockerを投与し十分に血圧のコントロールを行っておくべきであろう。日本のMENコンソーシアムによるMEN2における褐色細胞腫の浸透率を表5-3に示す[15]。

日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診療に関するガイドライン」（2022年3月改訂）によると、「すでに発症している患者の診断を目的として行われる遺伝学的検査はその分析的妥当性、臨床的妥当性、臨床的有用性などを確認した上で、臨床的及び遺伝医学的に有用と考えられる場合に提案され、説明と同意の上で実施する。」とある。すでに発症している髄様癌患者については、十分な妥当性があると言える。また、「遺伝学的検査の事前の説明と同意・了解（成人におけるインフォームド・コンセント、未成年者等におけるインフォームド・アセント）の確認は、原則として主治医が行い、必要に応じて専門家による遺伝カウ

セリングや意思決定のための支援を受けられるように配慮する。」とある[16]。つまり、遺伝カウンセリングの体制が整っていない施設においても、主治医が遺伝性髄様癌と遺伝学的検査の知識があれば、髄様癌発症患者への基本的な疾患の説明と遺伝学的検査の説明と同意を得るのは可能である。また、RET遺伝学的検査が陽性だった場合には、しかるべき体制の整った施設での家族の保因者診断や患者とその家族の心理的サポートが望まれる。

3) 遺伝性髄様癌患者の血縁者の遺伝学的検査

MEN2髄様癌患者の血縁者の未発症者におけるRET遺伝学的検査は自費診療となる。変異が確定している家系の血縁者であれば該当部位（1 exon）の検索で十分である。しかし発症前診断であるため、遺伝専門医、遺伝カウンセラーなど遺伝専門スタッフによる遺伝カウンセリングを受けたうえで、遺伝学的検査を受けるか否かは当事者自身に決定してもらう必要がある。

解説5-4 遺伝性髄様癌と診断された場合の血縁者へのスクリーニング検査および未発症のRET遺伝子変異保因者に対する予防的(発症前, 前臨床期) 甲状腺全摘について

遺伝性髄様癌と診断された血縁者に対しては、RET遺伝学的検査を行うことが望ましい。しかし、現在未発症の症例に対するRET遺伝学的検査は保険適応がなく、RET変異保因者であることが判明した場合の将来的な生命保険などへの加入に関しては、取り巻く環境の整備はされていないのが現状である。RET遺伝学検査を受けない場合は、血縁者への頸部触診、頸部のスクリーニング超音波検査、カルシトニン測定などを自費診療で行うことになる。

RET変異保因者の予防的甲状腺全摘については、2005

年にSkinnerらが報告している[17]。それらの情報をもとに2009年に米国甲状腺学会よりガイドラインが発表され、2015年に改訂されている[18]。最も高危険度のHighestリスク群 (exon18 codon918変異) では、出生後1か月あるいは1年以内、次のHighリスク群 (codon 634, codon 883変異) では、カルシトニン値を基本として5歳までの予防的甲状腺全摘術を推奨している。その他のModerateリスク群に対しては、カルシトニン値の上昇時、あるいは長期間の経過観察を望まない場合に予防的甲状腺全摘術を推奨している。「予防的」と記載はあるものの、これまで海外から報告された小児の予防的甲状腺全摘術のほとんどは臨床癌も含んでいる。米国甲状腺学会ガイドラインでは「予防的甲状腺全摘」について、「髄様癌発症前、あるいは臨床的に不顕性で甲状腺内に癌が留まるものに対する甲状腺切除」と定義している。すなわち、甲状腺乳頭癌でいう、T1aN0の髄様癌の手術であれば十分に「予防的切除」と言えるだろう。実際にBeressiらは生化学的治癒を達成する要因として、腫瘍径1cm以下と報告している[19]。その場合には、十分に術後の生化学的治癒を期待できる。木原らは、カルシウム負荷試験で反応が見られた時点で予防的甲状腺全摘を行ったMEN2の患者について報告している。Highリスク群では8歳から30歳まで、Moderate群では13歳から58歳まで年齢層が幅広くいずれもATAの予防的甲状腺全摘の推奨年齢を上回っていた。全ての患者において再発を認めていないことより、ATAの推奨年齢を超えてもカルシウム負荷試験で反応が見られた時点での手術でも予後良好な可能性を示唆している[20]。

小児の予防的甲状腺全摘における益は未発症またはC細胞過形成の時期に全摘を行うことで、確実に生化学的治癒を得ることである。一方、害として手術合併症がある。小児のRET保因者に対する予防的甲状腺全摘による手術合併症についてはオランダと日本から報告されている。オランダからの報告では、永続性副甲状腺機能低下が20%、反回神経損傷が4.5% (一過性1人、永続性1人) と高頻度であった[21]。日本からの報告でも永続性副甲状腺機能低下が33%、一過性の反回神経麻痺が17%、何らかの合併症が生じたのは67%とかなり高頻度であった[22]。オランダからの報告ではとくに3歳未満の手術で合併症の頻度が高いとされている。予防的手術に際しては合併症に関する十分な説明と保護者の同意が必須である。

CQ5-1

片側性の散発性髄様癌に対して葉切除は推奨されるか？

推奨文

片側性の散発性髄様癌に対して葉切除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：再投票で8/9=89% 初回4/9=44%)

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 生化学的治癒率
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 散発性髄様癌に限定した切除範囲に関する研究報告は少なく、非ランダム化比較試験が1論文、後ろ向き症例収集研究が5論文であった。
- 全生存率に明らかな差を認める報告はなかった。
- 5年無再発生存率で全摘群、非全摘群に差は認めなかった。
- 生化学的治癒においても、全摘の方が望ましいという報告はなかった。
- 反回神経損傷、副甲状腺機能低下のいずれも全摘群の方が頻度は高かった。
- 散発性髄様癌では、術前に単発性である場合は両側病変の可能性は3%未満と低いが、T3aでは両側性の可能性が8.2%、T4以上では10%以上となる。
- 患者視点の健康状態の報告は甲状腺髄様癌における研究はなかった。

文献の要約と解説

散発性髄様癌の切除範囲に関する報告の中で、全摘と比較しているものは全部で6文献認めた。

アウトカムを全生存率で求めた報告は3文献認めた。それぞれの生存率の求め方は異なるため注意が必要ではあるが、いずれも術式による生存率の差は認めない。Pillarisettyらの報告では経過観察3.8年であるがいずれの術式でも死亡は認めなかった[23]。Zhangらによると、5年累積生存率は全摘群で97.4%、非全摘群で92.8% (p=0.314) と有

意差は認めていない[24]。

アウトカムを再発で求めた文献を2つ認めた。Kiharaらは遺伝性と散発性の予後を15年disease-free survival (DFS)で比較した。散発性の術式は単発性には亜全摘、両側性には全摘を施行した。結果、遺伝性は100%、散発性が90%と差を認めなかった[25]。Zhangらは散発性において術式の比較をし、recurrence-free survival (RFS)を求めた。それによると5年RFSは全摘群で88.9%、非全摘群で82.5% (p=0.409)であり有意差は認めなかった。また、再発リスク因子として、生化学的治癒、腫瘍径 ≥ 4 cm、外側頸部リンパ節転移を挙げている[26]。

アウトカムをカルシトニンの生化学的治癒で求めた文献は4文献認めた。いずれも術式による差は認めなかった。しかし生化学的治癒の定義が研究によって異なっている。術後のカルシトニン基礎値で評価している研究、術後ペンタガストリン+カルシウム刺激試験を行い評価している研究、カルシウムのみを刺激試験で評価をしている研究と様々である。Miyachiらは生化学的治癒を達成する因子としてT1, 2, 片側頸部郭清, pN0を挙げている[23, 24, 27, 28]。

有害事象をアウトカムとした文献は2つ認めた。一過性副甲状腺機能低下出現頻度は、全摘は40.7%、非全摘は0%であった[24]。また、反回神経損傷は全摘で58.3%、非全摘で1.4%であった[28]。

散発性髄様癌の多発の可能性について甲状腺全摘を施行した症例を対象に後ろ向きに解析した報告がある[29]。それによると、術前に片葉に単発性病変であった場合、術後の評価で両側性病変である割合は2.8%、術前に片葉に多発性病変であった場合の両側性病変の割合は21.6%であった。腫瘍の大きさとの関連では、両側性病変の可能性はT0-1a: 6.5%, T1b: 2%, T2: 0%, T3: 8.2%, T4a: 11.5%, T4b: 18.2%と腫瘍径が大きいくほど両側性病変の可能性が高くなる傾向を認めた。

以上、散発性髄様癌では、生存率、再発率、生化学的治癒に関して甲状腺全摘の方が良好であるエビデンスは認めなかった。ただし、単発であっても対側への病巣を認める可能性は数%あり、とくにT4以上では10%以上と高くなる可能性がある。しかし対側病変遺残の有無が予後に関係するかは明らかでない。また、髄様癌は傍濾胞細胞由来であり、RAI内用療法の適応はない。したがって、片側性の散発性髄様癌に対しては、葉切除を行うことを推奨する。

CQ5-2

cN0の髄様癌に対して外側区域郭清は推奨されるか？

推奨文

cN0の髄様癌に対しては予防的外側区域郭清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	弱 (一致率: 7/9=78%)

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 生化学的治癒率
- ✓ 手術合併症
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- cN0髄様癌に対する予防的外側区域郭清の有無でアウトカムを比較した論文はいずれも後ろ向き研究であった。
- 予防的郭清の有無で再発率、疾患特異的生存率、全生存率および生化学的治癒率に有意差は認めない。
- 手術合併症(副甲状腺機能低下、反回神経麻痺)の出現率を予防的外側区域郭清の有無で比較した研究では、オッズ比は中央区域郭清のみの方が低かった。
- 患者視点の健康状態をアウトカムとする研究はなかった。

文献の要約と解説

cN0髄様癌に対する予防的外側区域郭清の有無でアウトカムを比較した論文は3つで、いずれも後ろ向き研究であった。Yamashitaらは術前画像検査でcN0と判断した散発性と遺伝性髄様癌110例に対しての予防的リンパ節郭清の有無による予後の比較をしている。予防的郭清あり対なしで全再発率は39%対20% (p=0.46)、局所再発率は22%対7.6% (p=0.08)と郭清施行群で不良であったが、郭清施行群は18例のみで、有意差は認めなかった。また、5年全生存率は31%対43% (p=0.52)で差を認めなかった。郭清なしの群は郭清ありの群に比べT2までの症例が多く、術前のカルシトニン値が低い傾向があった。生存率がかなり低い理由は不明である[30]。

Spanheimerらは、1986年から2017年までの髄様癌316例中、術前カルシトニン値200 pg/mL以上かつcN0の89例に

ついて予防的外側区域郭清の有無で予後を求めている。術後10年での全生存率は郭清あり対なしでは82% 対90% ($p=0.6$)、疾患特異的生存率は86%対93% ($p=0.53$)、頸部再発の累積発生率は20.9%対30.4% ($p=0.46$)、遠隔再発の累積発生率は18.3%対18.4% ($p=0.97$)で、予防的外側区域郭清は予後を改善しないと結論づけている[31]。

PenaらはcN0散発性髄様癌66例に対する外側区域郭清の有無で予後を解析した。局所の無再発率は郭清あり対なしで100%対98% ($p>0.999$)、5年全生存率は100%対84% ($p=0.156$)、生化学的治癒率は85%対82% ($p>0.999$)と両群間での差は認めなかった。ただし、患者背景では術前のカルシトニン値(中央値)が郭清あり対なしで1,243 pg/mL対714 pg/mL ($p=0.016$)と有意差を認めている[32]。

有害事象に関しては、ヨーロッパのデータベースをもとにした研究がある。髄様癌手術における術後副甲状腺機能低下症は26.2%、反回神経麻痺は13.7%、再手術が必要になった後出血は2.6%であった。郭清範囲と副甲状腺機能低下症に関しては、中央区域郭清のみ、中央区域郭清+片側外側区域郭清、中央部区域郭清+両側外側区域郭清のオッズ比(95%CI)はそれぞれ2.20(1.04-4.67)、2.78(1.20-6.43)、2.83(1.13-7.05)と中央区域郭清のみのオッズ比が低かった($p=0.040$)。反回神経麻痺では、中央区域郭清のみと中央区域郭清+外側区域郭清のオッズ比はそれぞれ2.82(0.76-10.39)、4.04(1.12-14.58)と外側区域郭清をする方がリスクは高い($p=0.033$)結果であった[33]。

【文 献】

1. Clark JR, Fridman TR, Odell MJ, et al.: Prognostic variables and calcitonin in medullary thyroid cancer. *Laryngoscope* 115: 1445-1450, 2005
2. Kotwal A, Erickson D, Geske JR, et al.: Predicting Outcomes in Sporadic and Hereditary Medullary Thyroid Carcinoma over Two Decades. *Thyroid* 31: 616-626, 2021
3. Esfandiari NH, Hughes DT, Yin H, et al.: The effect of extent of surgery and number of lymph node metastases on overall survival in patients with medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 448-454, 2014
4. Kuo EJ, Sho S, Li N, et al.: Risk Factors Associated With Reoperation and Disease-Specific Mortality in Patients With Medullary Thyroid Carcinoma. *JAMA Surg* 153: 52-59, 2018
5. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al.: Static Prognostic Factors and Appropriate Surgical Designs for Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: The Second Report from a Single-Institution Study in Japan. *World J Surg* 42: 3954-3966, 2018
6. Jiao Z, Wu T, Jiang M, et al.: Early postoperative calcitonin-to-preoperative calcitonin ratio as a predictive marker for structural recurrence in sporadic medullary thyroid cancer: A retrospective study. *Front Endocrinol* 13: 1094242, 2022
7. Xu B, Fuchs TL, Ahmadi S, et al.: International Medullary Thyroid Carcinoma Grading System: A Validated Grading System for Medullary Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 40: 96-104, 2022
8. Nigam A, Xu B, Spanheimer PM, et al.: Tumor Grade Predicts for Calcitonin Doubling Times and Disease-Specific Outcomes After Resection of Medullary Thyroid Carcinoma. *THYROID* 32: 1193-1200, 2022
9. Censi S, Manso J, Mian C: Other markers of medullary thyroid cancer, not only calcitonin. *Eur J Endocrinol* 188, 2023
10. Haddad RI, Bischoff L, Ball D, et al.: Thyroid Carcinoma, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 20: 925-951, 2022
11. Miyauchi A, Onishi T, Matsuzuka F, et al.: Prognostic values of the doubling time of serum carcinoembryonic antigen and calcitonin levels in medullary thyroid carcinoma. *Gan No Rinsho* 32: 1519-1524, 1986
12. Miyauchi A, Kudo T, Kihara M, et al.: Spontaneous Deceleration and Acceleration of Growth Rate in Medullary Thyroid Carcinomas Suggested by Changes in Calcitonin Doubling Times Over Long-Term Surveillance. *World J Surg* 43: 504-512, 2019
13. Parkhurst E, Calonico E, Abboy S.: Utilization of Genetic Testing for RET Mutations in Patients with Medullary Thyroid Carcinoma: a Single-Center Experience. *JGenet Couns* 27: 1411-1416, 2018
14. Mathiesen JS, Effraimidis G, Rossing M, et al. Multiple endocrine neoplasia type 2: A review. *Semin Cancer Biol* 79: 163-179, 2022
15. Imai T, Uchino S, Okamoto T, et al.: High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol* 168: 683-687, 2013
16. 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」2022年3月改訂
17. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al.: Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. *N Engl J Med* 353: 1105-1113, 2005
18. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al.: Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25: 567-610, 2015
19. Beressi N, Campos JM, Beressi JP, et al.: Sporadic medullary microcarcinoma of the thyroid: a retrospective analysis of eighty cases. *Thyroid* 8: 1039-1044, 1998

20. 木原実 : MEN2Aの予防的甲状腺全摘. 日本内分泌甲状腺外科学会雑誌34 : 41-44, 2017
21. Kluijfhout WP, Beninato T, Drake FT, et al. : Unilateral Clearance for Primary Hyperparathyroidism in Selected Patients with Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. *World J Surg*, 2016
22. Matsushita R, Nagasaki K, Ayabe T, et al. : Present status of prophylactic thyroidectomy in pediatric multiple endocrine neoplasia 2 : a nationwide survey in Japan 1997-2017. *J Pediatr Endocrinol Metab* 32 : 585-595, 2019
23. Pillarisetty VG, Katz SC, Ghossein RA, et al. : Micromedullary thyroid cancer : how micro is truly micro? *Ann Surg Oncol* 16 : 2875-2881, 2009
24. Zhang J, Gu P, Huang D, et al. : Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 407 : 3013-3023, 2022
25. Kihara M, Miyauchi A, Yoshioka K, et al. : Germline RET mutation carriers in Japanese patients with apparently sporadic medullary thyroid carcinoma : A single institution experience. *Auris Nasus Larynx* 43 : 551-555, 2016
26. Zhang J, Gu P, Huang D, et al. : Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 407 : 3013-3023, 2022
27. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, et al. : Prospective trial of unilateral surgery for nonhereditary medullary thyroid carcinoma in patients without germline RET mutations. *World J Surg* 26 : 1023-1028, 2002
28. Ma SH, Liu QJ, Zhang YC, et al. : Alternative surgical strategies in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma : Long-term follow-up. *Oncol Lett* 2 : 975-980, 2011
29. Essig GF, Porter K, Schneider D, et al. : Multifocality in Sporadic Medullary Thyroid Carcinoma : An International Multicenter Study. *Thyroid* 26 : 1563-1572, 2016
30. Yamashita TS, Rogers RT, Foster TR, et al. : Medullary thyroid cancer : What is the optimal management of the lateral neck in a node negative patient at index operation? *Surgery* 171 : 177-181, 2022
31. Spanheimer PM, Ganly I, Chou JF, et al. : Prophylactic Lateral Neck Dissection for Medullary Thyroid Carcinoma is not Associated with Improved Survival. *Ann Surg Oncol* 28 : 6572-6579, 2021
32. Pena I, Clayman GL, Grubbs EG, et al. : Management of the lateral neck compartment in patients with sporadic medullary thyroid cancer. *Head Neck* 40 : 79-85, 2018
33. van Beek DJ, Almquist M, Bergenfels AO, et al. : Complications after medullary thyroid carcinoma surgery : multicentre study of the SQRTPA and EUROCRINE® databases. *Br J Surg* 108 : 691-701, 2021

第6章 低分化癌

解説6-1 低分化癌について

低分化癌は濾胞上皮を由来とする稀な悪性甲状腺腫瘍であり、予後良好な分化癌（乳頭癌および濾胞癌）と致死的な未分化癌の中間的な組織形態、生物学特徴を示す。低分化癌の概念が最初に提唱されたのはSakamotoらの報告（1983年）であり、以後Carcangiuらの島状癌の報告（1984年）、低分化癌のトリノ基準（2007年）によって疾患概念が整理されてきた[1-3]。WHO分類第5版（2022年）の低分化癌は厳格にトリノ基準を採用しているが、甲状腺癌取扱い規約第8版（2019年）および第9版（2023年）ではWHO分類第3版（2004年）に準じた診断基準を用いている[4, 5]。このため低分化癌の病理診断は国外と国内で若干の差異が生じている（表6-1）。

低分化癌の診断は原則的に手術検体の病理組織によって行われる。術前の穿刺吸引細胞診で低分化癌を推定することは可能であるが、濾胞性腫瘍との鑑別は難しいことが多い。肉眼的には浸潤性増殖を示す。境界明瞭で線維性被膜

を有することもあるが、少なくとも被膜浸潤か血管浸潤を伴う。充実状、索状、島状の特徴的な組織構築が腫瘍の多くを占め、腫瘍内に凝固壊死をしばしば伴う。分化癌よりも核分裂像は多い（3個以上/ 2mm^2 ）。乳頭癌に典型的な核所見はみられない。スローンケタリング基準として、組織構築や核所見にかかわらず核分裂像が5個/ 2mm^2 以上または腫瘍壊死を伴うものを低分化癌とする定義も提唱されたが、WHO分類第5版ではこれを満たす甲状腺がんのなかで組織構築が分化癌に相当するものは分化型高異型度甲状腺癌differentiated high-grade thyroid carcinomaと新たに定義した[4, 6]。

低分化癌はde novo発生もしくは分化癌からの多段階発がんによって発生する[7]。低分化癌は濾胞構成成分をしばしば伴い、RAS変異（18~27%）の頻度がBRAF変異（0~13%）よりも高いことから、濾胞性腫瘍に由来する低分化癌が多いと考えられている[7, 8]。

本邦において低分化癌は全甲状腺がんの0.7%と稀である[9]。トリノ基準を採用した場合は0.3%とさらに頻度が下がる[9]。低分化癌の10年無病生存率（DFS）は48~66%、10年疾患特異的生存率（CSS）は44~88%であり、分化癌よりも予後不良である[9-11]。トリノ基準を満たす低分化癌ではさらにDFS、CSSが低下する[9, 11]。

表6-1. 低分化癌の診断基準

	規約第9版	WHO分類第5版/トリノ基準	スローンケタリング基準
組織構築	充実状、索状、島状 上記成分が腫瘍の50%以上	充実状、索状、島状 量的基準なし	基準なし
核分裂像、凝固壊死、脳回状核	必要所見ではない	1) ~ 3) のいずれかが必要 1) 核分裂像：3個以上/ 2mm^2 2) 凝固壊死 3) 脳回状核	1), 2) のいずれかが必要 1) 核分裂像：5個以上/ 2mm^2 2) 凝固壊死
核所見	乳頭癌の核所見はない	乳頭癌の核所見はない	基準なし

CQ6-1

低分化癌と診断された症例に、RAIを用いたアブレーションや補助療法は推奨されるか？

推奨文

低分化癌と診断された症例にRAIによるアブレーションや補助療法を行うことを提案する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：9/9=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ アブレーション成功率
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 多数例のRAI投与群と非投与群を、背景を合わせて直接比較検討した研究はない。
- 遠隔転移のない低分化癌におけるアブレーション成功率は、61~100%と報告されている。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

文献の要約と解説

低分化癌術後にアブレーションや補助療法目的でのRAI投与について検討した研究はいくつかあるが、すべて後ろ向き研究であり、雑多な治療を受けた症例の解析である。Da Silvaらは遠隔転移のない低分化癌（TgAb陰性）38例を検討した。全例が甲状腺全摘およびRAIによるアブレーション（中央値8.362 GBq）を受けており、治療後のTg値が1 ng/mL以下となった症例（アブレーション成功例）は61%であったと報告している[12]。アブレーション成功例は不成功例に比べて断端陰性、かつN0の症例が多く、無再発生存率および疾患特異的生存率は有意に良好であった。しかしTgAb陽性症例にはこの基準は適応できず、かつRAI投与例と非投与例を比較検討したわけではない。一方Thiagarajanらはアブレーション成功の定義をuptake <0.2%かつTg < 2 ng/mLとした場合、29例全例が成功と判定されたと報告している[13]。しかしこの結果も、アブレーションが予後を改善するという根拠にはならない。それ以外は雑多な治療を受けた症例の解析となるが、Leeらによると手術のみよりもRAIや外照射などの補助療法を施行したほうが予後良好ではあったが、有意差は認めなかった[14]。また、YuらによるとアジュバントとしてRAI投与を受けた低分化癌6例は、経過観察期間中（期間不明）全例が生存していた[15]。

以上のことから低分化癌の術後にアブレーションおよび補助療法目的でRAIを行えば、再発率を下げて予後を改善する可能性は否定できない。また、その後に再発を来せば、それがRAI治療抵抗性であると速やかに判断でき、次の治療に移れるというメリットもある。したがって低分化癌に対するアブレーションおよび補助療法目的の投与は、予後不良の疾患に対する集学的治療の見地から、行うことが提案される。

CQ6-2

低分化癌の遠隔転移に対して、RAI内用療法は推奨されるか？

推奨文

低分化癌の遠隔転移に対しては、転移臓器や転移の状況に応じ、RAI内用療法を行うことを提案する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：9/9=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 奏効率
- ✓ 治療予後
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 低分化癌術後遠隔転移巣がRAIを取り込む頻度は、60～82.4%と報告されている。
- RAIを取り込む遠隔転移巣の33～83%が、CRとなったと報告されている。
- 転移巣がRAI-avidか-refractoryか、また転移巣に対してRAI内用療法を行うことが予後に影響するかを比較検討した研究はない。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

解説

表6-2に低分化癌症例の転移巣に対するRAI内用療法についての報告をまとめた[13, 16-18]。これらは、すべて後ろ向き研究である。遠隔再発巣がRAIを取り込む頻度は報告によってかなり差があるが、82.4%に達するという報告もある[18]。さらにはRAIを取り込む遠隔転移巣が、高率

表6-2. 低分化癌遠隔転移に対するRAI内用療法

報告者	対象集団	追跡期間	結果	考察
	対象者数			
Ibrahimspasic et al. 2013[16]	MSKCCの定義による低分化癌のうち、肉眼的浸潤がみられた27例	中央値57ヶ月（1-197ヶ月）	1) 肺転移10例中7例がRAI-avid。 2) 5年全生存率および疾患関連生存率はそれぞれ47%, 49%。	RAI-avidityと予後の関係は論じられていないが、高率に取り込まれることが示された。
Ibrahimspasic et al. 2014[17]	MSKCCの定義による低分化癌91例。24例（26%）に遠隔転移あり。	中央値50ヶ月（1-215ヶ月）。	1) 遠隔転移のあった24例中、17例（70%）がRAI-avid。 2) 5年全生存率62%, 疾患関連生存率66%。	RAI-avidityと予後の関係は論じられていないが、高率に取り込まれることが示された。

De la Fouchardiere et al. 2018 [18]	低分化癌104例	中央値59.3ヶ月 (29.5-90.7ヶ月)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 99例 (95.2%) にRAI投与。34症例はM1。うち28例 (82.4%) は術後のRAIで判明。 2) 37例が初期治療でremission。63例がpersistent disease。4例が不明 3) 62例が2回目, そして14例が3回目のRAI内用療法を受けた。52症例がRAI-refractoryに。 4) <i>TERT</i>遺伝子変異のある症例はRAI抵抗性の確率が高いが, 生存率とは関係なし。 5) 5年OSは72.8% RFS 45.3% 	転移巣はRAIを高率に取り込んでいるが, 予後へどれだけ寄与するかは不明。
Thiagarajan et al. 2020[13]	低分化癌患者35例。全員が手術, そしてRAI内用療法を受けた (中央値220mCi [40-1140])。17例がM1症例	中央値33ヶ月 (6-64ヶ月)	<ol style="list-style-type: none"> 1) 3年非進行率69%。局所非根治, M1, 45歳以上が予後不良因子。 2) 肺への遠隔転移/再発18例中6例 (33%) はRAI投与によって, CRとなった。 3) M1症例の病勢非進行期間の中間値は25ヶ月, M0症例は37ヶ月。 	遠隔転移にRAIはよく奏効するが, 予後改善にどれほど寄与しているかは不明。

にCRとなったという報告が出ている [13]。

しかし転移巣がRAIを取り込むことと奏効していること, あるいはそれが生命予後延長に寄与することとは, 必ずしも一致しない。実臨床で非常に強くRAIを取り込む転移巣であるにもかかわらず, 転移巣の増大, あるいはTg値の上昇といった病勢進行の所見が見られる症例は, しばしば経験するところである。表に示した中で転移巣がCRになった率が33%と高い報告でも, M1症例の病勢非進行期間は25ヶ月と短く, 3年非進行率は69%と低く [13], 低分化癌の予後は総じて良好とは言えない。これはRAIを取り込まない別の転移巣が進行したり, RAI抵抗性の転移巣が新たに出現したりすることが原因と考えられる。さらに, 低分化および高分化の病巣が混在する症例では, RAIが実は高分化の部分だけに取り込まれている可能性もある。

分子標的薬の投与は少なくとも現時点では, まず標準的な治療 (すなわちRAI内用療法) を優先し, それが無効な場合に考慮するというのが原則である。効果があるかどうかは別問題としても, 低分化癌の遠隔転移巣はかなり高率にRAIを取り込むので, これらにはやはりfirst lineとしてのRAI投与は提案されることになる。ただ, 取り込みがあったからといって漫然とRAI投与を繰り返すのではなく, 転移巣の大きさや形状の変化, Tg値の推移などを追跡した上で, 次回の投与を行うかどうかを慎重に検討すべきである。

また脊髄まで達しそうな椎骨転移や, すでに呼吸困難が出現しているような肺転移がある場合は, RAI内用療法の

ためにLT4投与を一定期間中止することによって転移巣が進行し, 患者のQOLを著しく損ねると危惧される。こういった症例には, それぞれに応じた治療を個別に考慮する必要がある (CQ9-6参照)。

【文 献】

1. Sakamoto A, Kasai N, Sugano S: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. *Cancer* 52: 1849-1855, 1983
2. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J: Poorly differentiated ("insular") thyroid carcinoma. A reinterpretation of Langerhans' "wuchernde Struma". *Am J Surg Pathol* 8: 655-668, 1984
3. Volante M, Collini P, Nikiforov YE et al.: Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. *Am J Surg Pathol* 31: 1256-1264, 2007
4. WHO Classification of Tumours Editorial Board. *Endocrine and neuroendocrine tumours*, 5th ed. IARC, Lyon, 2022 (beta version ahead of print)
5. 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
6. Hiltzik D, Carlson DL, Tuttle RM et al.: Poorly differentiated thyroid carcinomas defined on the basis of mitosis and necrosis: a clinicopathologic study of 58 patients. *Cancer* 106: 1286-1295, 2006

7. Kondo T, Ezzat S, Asa SL : Pathogenetic mechanisms in thyroid follicular-cell neoplasia. *Nat Rev Cancer* 6 : 292-306, 2006
8. Landa I, Ibrahimasic T, Boucai L et al. : Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 126 : 1052-1066, 2016
9. 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
10. 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
11. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. : Prognosis and prognostic factors of follicular thyroid carcinoma in Japan : Importance of postoperative pathological examination. *World J Surg* 31 : 1417-1424, 2007
12. Da Silva TN, Limbert E, Leite V. Poorly differentiated thyroid carcinoma patients with detectable thyroglobulin levels after initial treatment show an increase in mortality and disease recurrence. *Eur Thyroid J* 7 : 313-318, 2018
13. Thiagarajan S, Yousuf A, Shetty R, et al. : Poorly differentiated thyroid carcinoma (PDTC) characteristics and efficacy of radioactive iodine (RAI) therapy as an adjuvant treatment in a tertiary cancer care center. *Head Neck* 277 : 1807-1814, 2020
14. Lee DY, Won J-K, Lee S-H, et al. : Changes of clinicopathologic characteristics and survival outcomes of anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 26 : 404-413, 2016
15. Yu GM, Rivera J, Jimeno C. Poorly differentiated thyroid carcinoma : 10-year experience in a Southeast Asian population. 32 : 288-295, 2017
16. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carson DL, et al. : Poorly differentiated thyroid carcinoma presenting with gross extrathyroidal extension : 1986-2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Thyroid* 23 : 997-1002, 2013
17. Ibrahimasic T, Ghossein R, Carslon DL, et al. : Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 99 : 1245-1252, 2014
18. De la Fouchardiere, Decaussin-Petrucci M, Berthiller J, et al. : Predictive factors of outcome in poorly differentiated thyroid carcinomas. *Eur J Cancer* 92 : 40-47, 2018

第7章 未分化癌

解説7-1 未分化癌について

1) 頻度と予後

発生頻度は全甲状腺悪性腫瘍の1～2%程度と稀である。最も予後の悪いがんのひとつであり、診断後の平均生存期間は3～6ヶ月程度、1年生存率は5～20%である。orphan diseaseである未分化癌の診療方針には確立したものがなく、わが国においては2009年、本疾患の現状把握とエビデンスの構築を目的とした多機関共同研究機構として、甲状腺未分化癌研究コンソーシアム(anaplastic thyroid carcinoma research consortium of Japan: ATCCJ)が設立され、全国データベースに基づく後ろ向き研究や医師主導の前向き臨床試験が行われた[1]。

2) 診断

穿刺吸引細胞診によっても可能であるが、確定診断のためには生検が望ましい。また、未分化癌の病理組織学的鑑別診断は難しい場合があり、専門家による評価が重要である[2]。

3) 予後因子

年齢、腫瘍径、腺外浸潤、遠隔転移、白血球数、好中球/リンパ球比などが挙げられる。AJCC/UICCによるTNM分類第8版では未分化癌の病期(Stage)を原発腫瘍の甲状腺外浸潤、リンパ節転移、遠隔転移の有無で規定しており、予後を推測するとともに、病変の広がりを評価するのに有用である。わが国で開発されたprognostic index (PI)は1ヶ月以内の急性増悪症状、5cmを超える腫瘍径、 $10,000/m^3$ 以上の白血球増多、遠隔転移の存在の4つの予後不良因子のうち、その症例における該当する項目数で、治療開始前に評価が可能で、患者の生命予後をよく反映することが示されている[3, 4]。PIの低い症例には積極的治療を行って生存期間の延長を目指すのがよいが、PIが高い症例にはquality of survivalを重視したbest supportive care (BSC)が望まれる。このほか、分化癌のリンパ節転移や遠隔転移部位における未分化転化例や分化癌として手術された症例の病理組織検査で部分的に未分化癌成分を認

める症例(CQ7-1参照)がある。

4) 治療

未分化癌に対する標準治療はいまだ確立されていない。未分化癌と診断された患者に対しては、積極的治療を行うか否かにかかわらず、当初からの緩和医療介入による支持療法の提供が重要である。従来、外科的根治切除に加え、十分量(40～60 Gy以上)の放射線外照射、ドキソルビシンを中心とする多剤併用化学療法等の集学的治療を行い得た患者の中にわずかに長期生存例を認めてきた。しかしながら、未分化癌の多くはStage IVBまたはIVCであり、根治切除可能な症例は少ない。わが国においてはパクリタキセル週1回投与方法(wPTX)による導入化学療法の可能性が多機関共同前向き臨床試験(ATCCJ-PTX-P2試験)により検討され、Stage IVBの未分化癌患者に対するwPTXは、その後に根治切除が可能となった場合、患者の生存期間を延長させる可能性があることが示された(CQ7-2参照。ただし、保険収載外)[5]。2015年に保険収載された分子標的薬レンバチニブは主にVEGF-Rを標的とする血管新生阻害薬で、未分化癌も適応となる(根治切除不能な標的病変がある場合)。わが国における多機関共同前向き臨床試験(HOPE試験)では根治切除不能未分化癌に対する奏効率は11.9%で、推定1年全生存率は11.9%と十分なものではなかった[6]。

米国MD Anderson Cancer Centerからの報告[7]によれば、未分化癌の治療成績(全生存率)は近年、目立って改善しているという。2000～2013年に治療を受けた227例の1年全生存率は35%、2年生存率は18%であったが、2017～2019年に治療を受けた152例ではそれぞれ59%、42%であった(ハザード比0.50, 95%信頼区間0.38-0.67)。BRAF変異を標的としたBRAF/MEK阻害薬(+/-免疫チェックポイント阻害薬)の登場がgame changerとなっており、最近の同施設からの報告によれば、BRAFV600E変異陽性の未分化癌に対する術前BRAF/MEK阻害薬(±免疫チェックポイント阻害薬療法)治療後に根治切除手術を行いえた症例の1年全生存率は94%で、多くの症例で切除範囲が縮小できたという[8]。

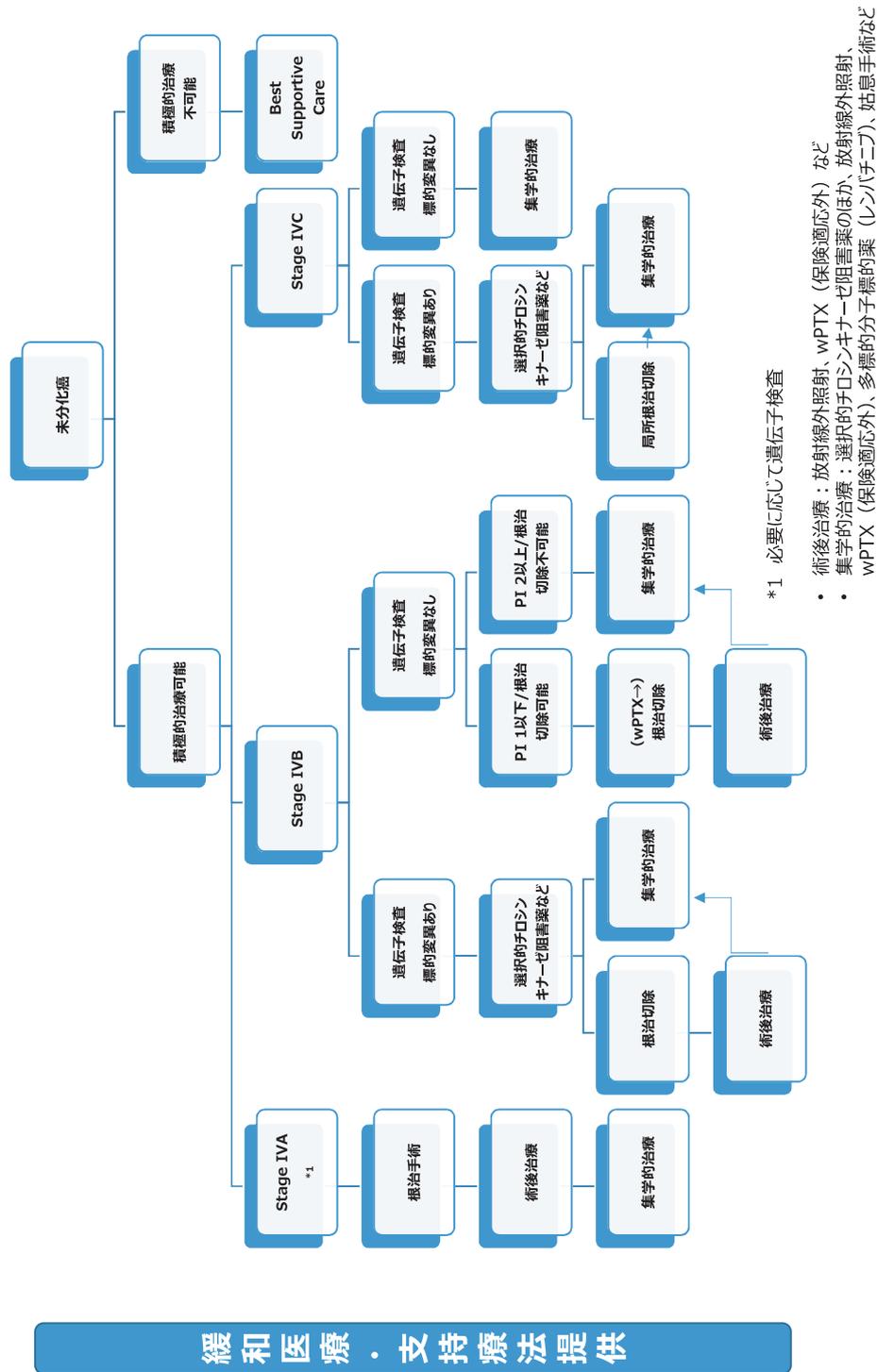
BRAF/MEK阻害薬がわが国において保険収載されて間もないが、今後の未分化癌治療においては診断後早期に組織生検による遺伝子検査を行い、BRAF変異の有無を評価したうえで、治療方針を立てることが求められる。

アルゴリズム7-1 未分化癌の診療

- 現時点で未分化癌には標準的治療は存在しない。患者のperformance status, 病変の広がり (Stage), 予後予測因子 (prognostic indexなど) を考慮し, shared decision-makingに基づき, 治療のゴールを臨機応変に設定して, 管理方針を決定する。
- 診断時から一貫した緩和ケアの介入が必須である。
- 根治切除可能な症例には, 根治切除手術を行うこと

を原則とする。

- 治療待機期間中 (遺伝子検査の結果待ちなど) にはパクリタキセル週1回投与方法 (wPTX 保険適応外) などを行ってもよい。多標的分子標的薬 (レンパチニブ) には創傷治癒遅延や出血のリスクがあるため, 術前使用は推奨されない。



CQ7-1

根治切除後に偶発未分化癌と診断された症例に対して、術後治療は推奨されるか？

推奨文

術後の病理検査で偶発的に少量の未分化癌成分を認めた患者に対しては、術後治療を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 偶発未分化癌に注目した研究報告は少なく、すべて後ろ向き研究である。
- 偶発未分化癌の予後は通常型に比較して良好であるが、半数程度は原病死する。
- 根治切除後の偶発未分化癌症例に対する補助療法の有無による治療成績を比較した研究報告は日本の未分化癌コンソーシアムによるもののみであり、根治切除単独に比べ、放射線療法追加群、化学放射線療法追加群の成績が良好であったが、統計学的有意差は認めていない。
- 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

切除標本の病理検査で偶発的に少量の未分化癌成分を認めることが稀にある。女性に多く、合併する分化癌はほとんどが乳頭癌である。通常型の未分化癌に比較して、腫瘍径が小さく、腺外浸潤や遠隔転移は少なく、予後も有意に良好で[4, 9-12]、未分化癌コンソーシアムによる報告によれば、全生存率は1年71.8%、2年58.3%である[11]。

根治切除後の補助療法に関しては、未分化癌コンソーシアムによる報告では根治切除単独（6例、1年疾患特異的生存率50%）に比べ、放射線療法追加群（7例、87.5%）、化学放射線療法追加群（5例、100%）の成績が良好であったが、統計学的有意差は認めなかった[11]。

偶発未分化癌と診断された症例に対する根治切除後の追加治療の効果と安全性についてのエビデンスは乏しく、今後、前向きの比較試験が必要であるが、Stage IVA症例に

対するR0/1切除後と同様、追加治療が予後を改善する可能性はあると考えられ、患者の全身状態や意向を考慮したうえで施行を推奨する。なお、標的病変が存在しない状況での多標的分子標的薬の予防的使用についてはエビデンスがない。

CQ7-2

根治切除を考慮する未分化癌に対して術前薬物療法は推奨されるか？

推奨文

根治切除を考慮する未分化癌に対しては、遺伝子検査結果に基づき術前薬物療法を行うことを推奨する。

1. *BRAF*変異陽性例には*BRAF*/*MEK*阻害薬

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

2. *BRAF*変異陰性例にはパクリタキセル週1回投与方法（wPTX）（ただし、保険収載外）

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 未分化癌の術前薬物療法に関する報告は症例数が少なく、エビデンスとしては十分ではない。
- 米国のMD Anderson Cancer Centerからの後ろ向き報告によれば、*BRAF*V600E変異陽性の未分化癌に対する術前*BRAF*/*MEK*阻害薬（±免疫チェックポイント阻害薬療法）治療後の根治切除手術症例32例の1年全生存率は94%、1年非進行生存率は84%と良好で、多くの症例で切除範囲が縮小できた。
- Higashiyamaらの後ろ向き報告によれば、導入wPTXを施行したStage IVB未分化癌9例の全生存率は化学療法を行わなかった症例や他の化学療法を行った症例より有意に良好であった。うち4例にはwPTX後に根治切除手術が行われ、11~32ヶ月生存していた。
- wPTXの有用性について、未分化癌コンソーシアムによる前向き多機関検証（医師主導第2相試験）が

行われ、wPTX後に根治切除手術が行われた8例の生存期間はそれ以外の症例に比べて有意に長かった。有害事象の発生率は98%であったが、Grade 3以上のは29%で、有害事象のために治療を中止した例はなかった。

- レンパチニブを術前薬物療法として用いた結果に関するまとまった報告はない。
- 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

根治切除を行えた未分化癌の予後は根治切除できなかった症例より良好である。Stage IVB以上でも根治切除を考慮する未分化癌患者に対しては、術前薬物療法の効果が期待される。以前は選択肢がwPTXに限られていた（ただし、保険適応外）が、最近、*BRAF*変異陽性例に対して*BRAF*/*MEK*阻害薬が本邦でも保険収載された。

1) wPTX

未分化癌に対するwPTXの導入化学療法としての意義については、Higashiyamaらが最初に報告している[13]。Stage IVBの9例に対する奏効率は33%（CR1例，PR2例）であり、wPTX施行例の全生存率は化学療法を行わなかった50例や他の化学療法を施行した24例より有意に良好であったという（それぞれ $p=0.0213$ ， $p=0.0467$ ）。9例中4例にwPTX後に根治切除手術が行われ、11~32ヶ月生存中であった。

これを受けて未分化癌コンソーシアムではwPTXの医師主導多機関共同第2相試験を行った[5]。56例が登録され、1コース以上の完遂率は93%で、有害事象は55例（98%）で発生した（貧血77%、脱毛68%など）が、Grade 3以上のは16例（28%）にとどまり（好中球減少11%など）、有害事象による治療中止例はなかった。全生存期間中央値は6.7ヶ月、6ヶ月生存率は54%であった。評価可能病変を有した42例における奏効率は21%、臨床的有用率は73%（PR 21%、SD 52%、PD 19%）で、非進行生存の中央値は1.6ヶ月であった。治療後に根治切除できた8例の生存期間中央値は7.6ヶ月でそれ以外の例の5.4ヶ月より有意に長い（ $p=0.018$ ）結果であった。

以上よりStage IVBの未分化癌患者に対するwPTXは、その後に根治切除が可能となった場合、患者の生存期間を延長させる可能性がある。

2) *BRAF*/*MEK*阻害薬併用療法

米国MD Anderson Cancer Centerからの報告によれば、*BRAF*V600E変異陽性の根治切除不能未分化癌6例にダブラフェニブ+トラメチニブ治療（3例はペムプロリズマブ

併用）が行われ、全例で治療後根治切除手術が可能となったという。全生存率は6ヶ月で100%、1年で83%（遠隔転移死2例）であり、局所制御率は100%であった[14]。

さらに同施設からの最近の報告[8]によると、2017~2021年に*BRAF*V600E変異陽性の未分化癌57例（Stage IVB 35%、Stage IVC 65%）に対して*BRAF*/*MEK*阻害薬が少なくとも1か月間投与された（43例では免疫チェックポイント阻害薬も投与）。うち32例（術前療法群）では投与後に原発巣切除手術が行われ、12例（術後療法群）には原発巣切除手術後に*BRAF*/*MEK*阻害薬が投与され（9例は他施設で手術）、13例（非手術群）では手術が併施されなかった（9例は進行や不十分な効果のため、2例はperformance status不良、2例は手術拒否）。術前療法群（*BRAF*/*MEK*阻害薬治療期間中央値136日）の1年全生存率は93.6%、非進行生存率は84.4%で、術後療法群のそれは74.1%、50%、非手術群では38.5%、15.4%であった。術前療法群では、*BRAF*/*MEK*阻害薬治療前には切除不能と評価された9例が、治療後には切除可能となるなど、ほとんどの症例で切除範囲の縮小（手術のmorbidity and complexityスコアの改善）が認められたという。

以上、*BRAF*変異陽性未分化癌に対する*BRAF*/*MEK*阻害薬併用療法は根治切除不能例の切除を可能にし、生命予後を改善する可能性がある。ただし、根治切除を先行した場合との比較研究はない。

CQ7-3

腺外浸潤を伴う未分化癌に対して他臓器合併切除手術は推奨されるか？

推奨文

腺外浸潤を伴う未分化癌に対しては、他臓器合併切除による根治切除を行うことを提案する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 局所浸潤をともなう未分化癌に対する拡大根治切除手術についての研究報告は後ろ向き研究に限られている。

- Machensらは気管・喉頭・食道部分切除を含む隣接臓器合併切除例で、R0/1切除例はR2切除例より生命予後良好であることを報告した。
- Brownらは総頸動脈浸潤のない症例における拡大根治手術16例について、平均4.8年の経過観察にて、7例は再発なく生存中であったと報告している。生存例は全例経口摂取可能となっていた。
- 未分化癌コンソーシアムによる報告によれば、Stage IVB未分化癌（AJCC/UICC第7版による）に対して拡大根治切除手術が行われた23例の生命予後は拡大切除なしで根治切除を施行しえた49例と同等で、姑息的切除を行った72例や非手術の80例より良好であった。拡大根治切除手術例の78%は永久気管孔を要した。
- 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

従来、未分化癌に関しては局所根治切除を行っていた症例の生命予後がそれ以外の症例に比べて良好であることが報告されている[4, 15]。しかしながら、隣接他臓器浸潤のない未分化癌（Stage IVA）は少数で、多くは腺外浸潤をとまうStage IVB症例である。一般的に未分化癌においては前頸筋群や片側反回神経、気管表層、食道筋層、内頸静脈の合併切除は許容範囲と考えられる一方、総頸動脈や椎前筋群への明らかな浸潤は根治切除不能とされる。気管/喉頭、食道/下咽頭の全層切除や胸骨切開を要する縦隔手術による拡大根治切除手術の成績についての研究報告は少なく、いずれも後ろ向き研究で、拡大根治切除手術が行われた症例数は少ない。

Machensらの報告[15]によると、気管・喉頭・食道部分切除を含む隣接臓器合併切除を施行した症例で、R0/1切除群の生命予後はR2切除群より良好であった。Brownらは、総頸動脈浸潤のない症例における拡大根治手術16例（喉頭切除12例、気管切除4例、頸部食道切除6例、胸骨切開を伴う縦隔手術2例）の治療成績について、全例局所再発はなく、平均4.8年の観察期間で7例が無再発生存中、6例で遠隔再発、1例が他病死、2例は不明であったことを報告している。生存例は全例経口摂取可能であったという[16]。

未分化癌コンソーシアムによる日本の多機関データベース解析によれば、Stage IVBの未分化癌233例に対し、気管/喉頭や食道/咽頭の全層切除あるいは胸骨切開をとまう縦隔手術による拡大根治切除は23例に施行されており、その1年疾患特異的生存率は33%であった。これは拡大切除をとまわらない根治切除例49例の41%と同等（ $p=0.94$ ）で、姑息的切除を行った72例の15%、非手術80例の10%を上回った。一方、拡大根治切除施行例において、prognostic

index (PI) 1以下の症例の1年疾患特異的生存率が50%であったのに対し、PI 2以上の症例では11%であった。また、拡大根治切除群では78%で永久気管孔造設を要していた[17]。

以上より、気管/喉頭、食道/下咽頭の全層切除（必要に応じ再建）手術は、姑息手術または非手術で集学的治療に移行する場合に比べて、腺外浸潤をとまう未分化癌の局所制御率を向上させ、生命予後を改善する可能性もある。しかし、その適応の判断においては、患者の全身状態や意向、考えられる合併症などを十分考慮し、PIなどを用いた予後予測に基づいて行うべきである。

なお、**CQ7-2**において述べたように、近年、*BRAF* V600E変異陽性の未分化癌に対する*BRAF*/*MEK*阻害薬併用療法（±免疫チェックポイント阻害薬療法）後の根治切除手術について良好な成績が米国より報告されている[8, 14, 18, 19]。これらの治療により、根治切除不能例が切除可能となることがあり、より安全で確実な根治手術により、生命予後を改善する可能性がある。

CQ7-4

根治切除を行い得た未分化癌に術後放射線治療は推奨されるか？

推奨文

根治切除（R0切除）を行っていた未分化癌に対して（化学）放射線療法を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱（一致率：9/9=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- R0切除を行った未分化癌の治療成績について、術後放射線治療を行った症例と行わなかった症例で比較した論文は少なく、すべて後ろ向き研究である。
- 未分化癌コンソーシアムによる報告では、Stage IVAでは（化学）放射性治療の追加は全生存率を有意には改善しなかったが、Stage IVBでは化学放射線治療の追加により全生存率が有意に改善した。
- その他の後ろ向き解析にて、R0切除後に（化学）放射線治療を施行した群の生存期間は放射線治療非

施行群より長かったが、統計学的有意差は示されていない。

- 17の後ろ向き研究を用いたメタ解析でもR0切除後の放射線治療群の生存期間は非治療群より長かったが、統計学的有意差はなかった。
- 有害事象、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

未分化癌コンソーシアムによるR0切除例80例の報告によれば、Stage IVAで根治切除が行われた症例のうち、術後化学放射線治療が行われた11例の1年全生存率は50%、術後放射線治療が行われた9例の1年全生存率は67%で、いずれも行われなかった9例の22%より良好であったが、統計学的有意差は認めなかった。一方、Stage IVBで根治切除が行われた症例で、術後化学放射線治療が行われた35例の1年全生存率は57%で、術後放射線治療のみが行われた12例の36%、いずれも行われなかった25例の22%を上回り、術後化学放射線治療施行群と追加治療なし群の間には有意差を認めた (Stage分類はAJCC/UICC第7版による) [4]。

韓国の単施設後ろ向き解析では、R0切除が行われた症例で、放射線治療ありの31例の生存期間中央値は43.6ヶ月で、なしの12例では25.9ヶ月であったが、統計学的有意差はなかった ($p=0.345$, $HR=1.11$, $95\% CI=0.45-2.71$) [20]。米国のNational Cancer Databaseを用いた報告では、R0切除後の128例に放射線治療 (±化学療法) が行われ、生存期間中央値は17.5ヶ月であったが、R0切除後、放射線治療が行われなかった42例の11.0ヶ月と有意差はなかった ($p=0.36$) [21]。

2016年に17の後ろ向き研究を用いて行われたメタ解析によれば、切除後の放射線治療施行は手術単独に比較して、未分化癌の死亡率を有意に低下させた ($p<0.001$, $HR=0.556$, $95\% CI=0.419-0.737$) が、R0切除が行われた102例に限ると有意差はなかった ($p=0.086$, $HR=0.286$, $95\% CI=0.068-1.196$) [22]。

以上より、R0切除後の放射線治療については、有意性を見出すための検出力が不足している研究報告のみであるが、未分化癌患者の生命予後を改善する可能性はあると考えられ、患者の全身状態や意向 (患者の治療目標や積極的治療を希望するか否か) を考慮したうえでの施行を推奨する。

【文献】

1. Sugitani I, Onoda N, Ito K, et al.: Management of Anaplastic Thyroid Carcinoma: the Fruits from ATC Research Consortium of Japan. *J Nippon Med Sch* 85: 18-27, 2018
2. Hirokawa M, Sugitani I, Kakudo K, et al.: Histopathological analysis of anaplastic thyroid carcinoma cases with long-term survival: A report from the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan. *Endocr J* 63: 441-447, 2016
3. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al.: Prognostic Factors and Therapeutic Strategy for Anaplastic Carcinoma of the Thyroid. *World J Surg* 25: 617-622, 2001
4. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, et al.: Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma: ATC research consortium of Japan cohort study of 677 patients. *World J Surg* 36: 1247-1254, 2012
5. Onoda N, Sugino K, Higashiyama T, et al.: The safety and efficacy of weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid cancer patients: A nationwide prospective study. *Thyroid* 26: 1293-1299, 2016
6. Higashiyama T, Sugino K, Hara H, et al.: Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). *Eur J Cancer* 173: 210-218, 2022
7. Maniakas A, Dadu R, Busaidy N, et al.: Evaluation of Overall Survival in Patients with Anaplastic Thyroid Carcinoma, 2000-2019. *JAMA Oncol* 6: 1397-1404, 2020
8. Zhao X, Wang JR, Dadu R, et al.: Surgery After BRAF-Directed Therapy Is Associated with Improved Survival in BRAFV600E Mutant Anaplastic Thyroid Cancer: A Single-Center Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 33: 484-491, 2023
9. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al.: Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 21: 1183-1189, 2011
10. Han JM, Kim WB, Kim TY, et al.: Time trend in tumour size and characteristics of anaplastic thyroid carcinoma. *Clin Endocrinol* 77: 459-464, 2012
11. Yoshida A, Sugino K, Sugitani I, et al.: Anaplastic thyroid carcinomas incidentally found on postoperative pathological examination. *World J Surg* 38: 2311-2316, 2014
12. Green berg JA, Moore MD, Thiesmeyer JW, et al.: Coexisting Papillary and Anaplastic Thyroid Cancer: Elucidating the Spectrum of Aggressive Behavior. *Ann Surg Oncol* 30: 137-145, 2023
13. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al.: Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 20: 7-14, 2010

14. Wang JR, Zafereo ME, Dadu R, et al.: Complete Surgical Resection Following Neoadjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in BRAFV600E-Mutated Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 29: 1036-1043, 2019
15. Machens A, Hinze R, Lautenschläger C, et al.: Extended surgery and early postoperative radiotherapy for undifferentiated thyroid carcinoma. *Thyroid* 11: 373-380, 2001
16. Brown R, Ducic Y.: Aggressive surgical resection of anaplastic thyroid carcinoma may provide long-term survival in selected patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148: 564-571, 2013
17. Sugitani I, Hasegawa Y, Sugasawa M, et al.: Super-radical surgery for anaplastic thyroid carcinoma: a large cohort study using the Anaplastic Thyroid Carcinoma Research Consortium of Japan database. *Head Neck* 36: 328-333, 2014
18. McCrary HC, Aoki J, Huang Y, et al.: Mutation based approaches to the treatment of anaplastic thyroid cancer. *Clin Endocrinol* 96: 734-742, 2022
19. Kent J, Erwin P, Haraf D, et al.: Laryngotracheal Resection After B-Raf Proto-oncogene Inhibition for Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Ann Thorac Surg* 115: e117-e120, 2023
20. Lee DY, Won JK, Lee SH, et al.: Changes of Clinicopathologic Characteristics and Survival Outcomes of Anaplastic and Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 26: 404-413, 2016
21. Saeed NA, Kelly JR, Deshpande HA, et al.: Adjuvant external beam radiotherapy for surgically resected, nonmetastatic anaplastic thyroid cancer. *Head Neck* 42: 1031-1044, 2020
22. Kwon J, Kim DH, Jung HW, et al.: The prognostic impacts of postoperative radiotherapy in the patients with resected anaplastic thyroid carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 59: 34-45, 2016

第8章 放射性ヨウ素 (RAI) 内用療法

解説8-1 RAI内用療法：定義，適応，方法

2015年の米国甲状腺学会ガイドライン[1]に見られるように、RAI内用療法を、残存腫瘍がないと考えられる患者における正常濾胞細胞除去を目的とした「アブレーション (ablation)」, 微少病巣が残存する可能性のある患者にお

ける「補助療法 (adjuvant therapy)」, 肉眼的残存腫瘍や遠隔転移の存在する患者における「治療 (treatment)」の3つに分類して議論するのが国際的に一般的である[1-3] (表8-1)。わが国においては、以前は「アブレーション」と呼称される症例の多くがここでいう「補助療法」であったため、「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」作成時には、これらの用語使用が適切に行われていない印象であったが、昨今はこの定義が正しく用いられるようになってきたと考えられる。

表8-1. RAI内用療法の分類

呼称	アブレーション Remnant ablation	補助療法 Adjuvant therapy	治療 Cancer treatment
対象と意図	残存腫瘍がないと考えられる患者における正常濾胞細胞除去	画像診断で確認できないが、顕微鏡的な残存腫瘍が存在すると考えられる患者における癌細胞の破壊	肉眼的残存腫瘍や遠隔転移が存在する患者における癌細胞の破壊
目的	経過観察の単純化	再発予防, 遅延	顕在する癌の治療
投与量	1.1-3.7 GBq (30-100 mCi)	3.7-5.6 GBq (100-150 mCi)	3.7-7.4 GBq (100-200 mCi)

「アブレーション」の主目的は、甲状腺全摘術後のTg値利用の適正化にある。ESTIMABL1試験[4]とHiLo試験[5]により、rhTSHと1.1 GBq (30 mCi) の組み合わせが甲状腺ホルモン休薬法 (thyroid hormone withdrawal method, THW) と7.4 GBq (200 mCi) の組み合わせと同等の効果を示すことが示された。一方で、低リスク患者でアブレーションが必要であるか否かは、頸部超音波、高感度Tg測定 (感度0.1~0.2 ng/ml), TgAbによる術後観察により、全摘術後のアブレーション実施群と再発などに差がないことが複数のデータで示されている[6-10]。国内ではアブレーションに相当する内用療法はほぼ実施されていないと考えられるが、この情報から判断して、この患者群に対してはRAI内用療法は不要と考えて良さそうである。

「治療」は形態診断で残存腫瘍が認められる症例に対するRAI内用療法である[1, 2]。効果判定には、画像診断, Tg, TgAb, 症状を総合的に考えることが重要である。たとえば、Tgは全身の腫瘍体積を判断するのに有効であり、そのダブリングタイムが予後と相関するが、病状悪化は必ずしもすべての残存病巣で同じ速度で生じるわけではなく、少数箇所のみが急激な変化を生じ、クリティカルになることもありえる。したがって、Tgで全身の評価をしつつ、各病巣の変化を個別に評価することが肝要である。効果の期待できないRAI内用療法を繰り返すことは、治療時のTSH刺激による腫瘍関連症状の悪化や病変進行の可能性に繋がる可能性もある[11]。したがって、漫然とRAI内用療法を継続することなく、適切なタイミングで治療方針を再考することが求められる。

「補助療法」は、病期的にアブレーションと治療の間に相当する症例群に対するRAI内用療法で、無病生存期間改善を企図するものである[1, 2]。つまり、微少残存腫瘍が疑われる症例におけるRAI内用療法であるが、非常に幅広い症例が含まれるため、施設ごとの考え方の差違が患者選択に関わってくると思われるので、ここでは細部の記載は避ける。なお、補助療法として行う場合には3.7 GBq (100 mCi) 以上の投与量が推奨されている[4, 12]。わが国では治療病室の不足のために、このような症例でも“外来アブレーション”の呼称のもとに1.1 GBq (30 mCi) の外来投与が行われていることも多いようであるが、国際的な考えとは齟齬があることを理解すべきである。

CQ8-1

RAI内用療法にrhTSHは推奨されるか？

推奨文

1. 遠隔転移を認めない症例に対するRAI補助療法にrhTSHを使用することを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱 (一致率: 7/9 = 78%)

2. 遠隔転移を認める症例に対するRAI治療にはrhTSHを使用しないことを推奨する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	強 (一致率: 7/9=78%)

考慮したアウトカム

- ✓ 遠隔転移を認めない症例における再発率
- ✓ 遠隔転移を有する症例における治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態
- ✓ 治療前準備の容易さ
- ✓ 医療費

エビデンス

- 米国甲状腺学会ガイドライン (ATA) における中・高リスク分化癌のみを対象としたランダム化比較試験はない。
- 中・高リスク分化癌を対象とした後ろ向き研究 (3論文) ではrhTSHを使用した場合と甲状腺ホルモン休薬 (THW) 法で再発率に有意差は認めていない。
- 遠隔転移症例を対象とした後ろ向き研究 (4論文) ではrhTSH法とTHW法でPFSおよびOSに有意差は認められないが、いずれの文献も症例数が限られる。
- rhTSH使用により有害事象が軽減されるかどうかは不明であるが、THWによって甲状腺機能低下症に伴う一過性のQOL低下が引き起こされる。
- 治療前準備の容易さに関する報告はないものの、rhTSH使用でのRAI内用療法がより管理しやすい傾向にある。
- 医療費はrhTSH使用群で高くなる。

文献の要約と解説

rhTSHは2009年に「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘又は準全摘術を施行された患者における、放射性ヨウ素シンチグラフィと血清サイログロブリン (Tg) 試験の併用又はTg試験単独による診断の補助」として製造販売承認を受け、2012年に「分化型甲状腺癌で甲状腺全摘または準全摘術を施行された遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織の放射線ヨウ素によるアブレーション補助」の効能追加の承認を受け国内利用に至る。解説8-1にもあるように、RAIによるアブレーションは現在では¹³¹I 1.1 GBq (30 mCi) での治療を一般的に指すものの、効能追加承認を受けた際のデータは3.7 GBq (100 mCi) での古典的なアブレーション療法 (現在の補助療法に準ずる治療量に相当) のデータが元となっている [13]。そのため正常甲状腺除去

が目的に含まれる際の分化癌全摘後の遠隔転移を認めない症例に対するrhTSH併用での3.7 GBq (100 mCi) 内用療法は国内における保険診療の枠を超えない。このような背景をもとに本CQは中・高リスク症例を対象とし、補助療法の目的とするところの再発率に主眼を置いてTHW法とrhTSH法に関する文献を検証した。なお、本CQはRAI補助療法にrhTSHを使用することを推奨したが、あくまでもrhTSH法はTHW法の代替案であることに注意し、いずれのリスク分類においてもRAI補助療法にTHW法を使用することは推奨される。また、遠隔転移に対するrhTSH併用RAI治療は適応外使用にあたるため、注意されたい。

1) 遠隔転移を有しない症例における再発率

Dehbiらは英国29施設の低・中リスク甲状腺癌症例 (434例のうち中リスク147例) を対象としたランダム化比較試験 (Hilo試験) において、RAI内用療法時におけるTHW法とrhTSH法とを比較検証した。7年後の再発率はTHW法で5.0% (95% CI: 2.5-10.0), rhTSH法で8.3% (95% CI: 4.5-15.3) であり、THW法とrhTSH法で再発率に有意差は認めなかった [14]。ただし、この試験には低リスク症例や低用量1.1 GBq (30 mCi) RAI内用療法群も含まれるために解釈には注意を要する。

Jeongらは後ろ向き研究においてT4またはN1b症例 (全253例) に対するrhTSH+3.7 GBq (100 mCi) とTHW+5.6 GBq (150 mCi) の再発率を検証した。平均追跡期間43.6±19.4ヶ月での再発率はTHW法+5.6 GBq (150 mCi) で13/125例 (10.4%), rhTSH法+3.7 GBq (100 mCi) で9/128例 (7.0%) と、有意差を示さなかった (p=0.936) [15]。Rosarioらは中リスク群に該当するcN1b症例に対するRAI内用療法の短期と長期の再発率を検証し、平均66か月の観察期間中にrhTSH群とTHW群で再発率に有意差は認めなかった (rhTSH群4/91 (4.4%), THW群4/87 (4.6%)) [16]。Hugoらは中・高リスク症例が主体の586例 (THW法321例, rhTSH法265例) に対するRAI内用療法後の再発率 (追跡期間中央値9年) はrhTSH法1.5%, THW法1.2%と報告し、再発率に有意差は認められなかった [17]。

2) 遠隔転移を有する症例に対する治療成績

遠隔転移症例を対象とした後ろ向き研究ではこれら方法間でのPFSおよびOSにはいずれも有意差を認めなかった [18-21]。ただし、いずれの文献においてもサンプル数が非常に限られており、これら文献のみでは転帰データは不十分と判断される。前述したように、わが国では遠隔転移に対するrhTSH併用RAI治療は適応外使用のため、遠隔転移症例に対するrhTSH併用RAI治療は執筆時点において推奨できない。

3) 有害事象, QOL, 医療費

RAI内用療法に伴う副作用は**コラム8-1**を参照されたい。また、健康関連QOLは甲状腺機能低下症が主因であり、これら因子は再発リスクとの因果関係が低い。低リスク症例に対する高用量3.7 GBq (100 mCi) RAI内用療法によって出現する有害事象や健康関連QOL, かかる医療費は中・高リスク症例のそれらと類似点が多く、この項目ではリスク分類に関わらずに文献を採用した。

Mallickらは英国29施設のHilo試験にてrhTSH群とTHW法群でのRAI内用療法にともなう有害事象・健康関連QOL・医療費に関して報告した[5]。有害事象発現率についてはrhTSH群とTHW群で治療1週間後(23%対30%, $p=0.11$), および3ヶ月後(27%対24%, $p=0.34$)でいずれも同程度であり、治療と因果関係のある重篤な副作用は認められなかった。また、高用量RAI内用療法を受けた患者の平均コストはrhTSH群で1,582ポンド(2,515ドル), THW法群で1,056ポンド(1,679ドル)としている。治療前4週間においては甲状腺機能低下症に関連する症状はrhTSH使用群で少なく(多くの比較で $p<0.001$), 就業に関する質問を含む患者調査ではrhTSH使用群の44.6%に対し, THW法群の28.7%が治療前に継続就業していた($p<0.001$)。欠勤者の欠勤日数中央値は, rhTSH群では1日, THW群では5日と報告している($p=0.17$)。

Borgetらは低リスク甲状腺癌症例を対象にしたランダム化比較試験にてRAI内用療法(低用量, 高用量, rhTSH, THWの4群)に伴う健康関連QOLおよび費用対効果に関して報告している(ESTIMABL試験)。rhTSH使用群はTHWによる一過性の健康関連QOLの悪化を回避する一方で, THW群よりQALYs (Quality-Adjusted Life Years: 1人当たり0.013QALY増)が高く, フランスにおいてはrhTSHが50,000ユーロ/QALYの閾値で費用対効果の確率は47%であり, 現在の価格では費用対効果が見込めないとしている[22]。

そのほか, ATAガイドラインにおいてはRAI内用療法前に甲状腺ホルモンを休薬できないような重大な併存疾患を有する分化癌では, リスク分類にかかわらずrhTSHを考慮すべきであるとしている。重大な併存疾患には, 甲状腺機能低下症により重篤な有害事象につながる可能性のある医学的または精神医学的な状態, またはTHWによって十分な内因性TSH反応を得ることができない状態が該当する[1]。

CQ8-2

RAIによる補助療法(アジュバント治療)目的で¹³¹I 1.1 GBq (30 mCi) 投与は推奨されるか?

推奨文

RAIによる補助療法は¹³¹I 1.1 GBq (30 mCi) で行わないことを推奨する。

エビデンスの確実性	D
推奨度	弱(一致率: 8/9=89%)

考慮したアウトカム

- ✓ アブレーション達成率
- ✓ 再発率
- ✓ 疾患特異的生存率
- ✓ 有害事象

エビデンス

- 中・高リスク分化癌の再発率や生存率に関して, RAI内用療法の低用量群と高用量群を比較検証した前向き研究はない。
- 中・高リスク症例を対象としたメタアナリシスでは初回RAI内用療法によるアブレーション達成が再発率に影響を及ぼすと推定した。
- 中リスク群の一部を対象とした研究では低用量RAI内用療法でもアブレーション達成に差はないと示している。
- 有害事象発現率は低用量群と比較して高用量群で高くなる。

文献の要約と解説

中・高リスク分化癌のみを対象としたRAI内用療法の投与量差による再発率・生存率を比較検証した前向き研究はなく, 再発率に関して報告されている文献は1つの後ろ向き研究のみであった。そのため, 再発率に影響を及ぼす可能性のあるアブレーション達成に関しても本CQでは検証を行った。アブレーション達成とは一般にRAI内用療法後のTg低値や画像検査にて転移病変を呈していない状態を指すが, RAI内用療法に対するアブレーション達成に対する見解は文献間でもさまざまであり, 文献のアブレーション達成の定義はカッコ書きにてそれぞれ注釈した。また, 本文中の低用量とは1.1 GBq (30 mCi) を指し, 高用量とは3.7 GBq (100 mCi) 以上の量を指す。

KlainらはRAI内用療法(投与量不問)が実施された中・

高リスク分化癌3,103例を対象としたメタアナリシス[23]において、高リスク群（52%）よりも中リスク群（72%）のほうがアブレーション達成率（頸部超音波にて異常所見がなく、TSH刺激下でのTg低値）は高いと報告している。また、追跡調査（平均6.4±1.4年）が可能であった中リスク群の再発率はアブレーション達成症例で2%、初回治療でのアブレーション未達成群で14%と報告しており、初回RAI内用療法でのアブレーション達成が再発率に影響を及ぼすと推定した。

後ろ向き研究でサンプル数が少ないものの、Watanabeらは顕微鏡的に断端陽性の分化癌を対象に低用量RAI内用療法群（17例）と高用量群（31例）において再発率を検証し、再発率（観察期間中央値：低用量群36.2ヶ月、高用量群43.8ヶ月）は低用量RAI内用療法群で52.9%（9例）、高用量群で22.5%（7例）と報告した[12]。

中・高リスク分化癌のみを対象とした初回RAI内用療法の投与量差によるアブレーション達成に関する報告も非常に限られたもののみとなる。Abeらは、後ろ向き研究で中・高リスク分化癌119症例に対する低用量RAI内用療法によるアブレーション達成率（診断シンチ陰性、TSH刺激下でのTg < 2 ng/mL）は23.4%と報告している[24]。これはKlainらのメタ解析と比較すると非常に低い達成率となる。

Hanらは、後ろ向き研究において、顕微鏡的甲状腺外進展を認め、原発巣が2 cm以下および頸部リンパ節転移のない中リスク症例のアブレーション達成率（TSH刺激下でのTg陰性・抗Tg抗体陰性、頸部超音波にて異常リンパ

節なし）は低用量群と高用量群で有意差なしと報告している[25]。ただし一部の中リスク群のみを対象とした報告のため、中・高リスク群全体にこの結果を反映することは難しい。

以上より、中・高リスク群において低用量RAI補助療法がアブレーション達成率を低下させるかどうか、それによって再発率が上昇するかどうかは不明である。投与量不足による再発率増加を否定できない現状において、低用量RAI補助療法を一概には推奨できない。ただし、国内事情として高用量RAIは治療病室でのみ実施可能であるために、待機期間延長によって適切なタイミングでRAI補助療法が実施できない事例が発生することも危惧される。現在、3.7 GBq（100 mCi）の外來投与の承認を目指して日本核医学会で活動を行っているが、依然として承認までに時間がかかりそうである。そのため、承認までの期間は上記のことを十分理解した上で、補助療法を1.1 GBq（30 mCi）で行うこともやむを得ないと思われる。

有害事象に関して、Quら[26]はランダム化比較試験において、低・中リスク群の分化癌を対象にRAI内用療法の有害事象は低用量群で18.18%、高用量群で39.39%と示した。また、Chengら[27]はリスク分類不能の分化癌のメタアナリシスで、高用量群と比較し低用量群で治療後早期の有害事象が低いことを報告している。以上から低用量群と比較し高用量RAI内用療法では治療後早期有害事象が増加すると考えられる。

コラム8-1 RAI内用療法の副作用とその管理

RAI内用療法により、唾液腺炎・涙腺炎とそれに伴う腺機能低下、悪心・嘔吐などの胃腸障害、骨髄機能障害、性腺機能異常などが生じうる。外來投与可能な1.1 GBq（30 mCi）の投与では、生じたとしても軽度である。RAI内用療法後の二次発がんが議論されているが、結論は明らかになっていない。

RAI内用療法に伴って早期に生じる唾液腺炎[28]、悪心嘔吐などの胃腸障害[29]が頻度的に高いものである。報告によって頻度が異なるが、数%から数10%の症例で、唾液腺腫脹・疼痛、悪心・嘔吐が発生する。嘔吐に至るまで強い副作用を呈することもある。唾液腺障害を低減させるために、種々の製剤など（ビタミンE、ビタミンC、キャンディなど）の投与が試みられているが、確実なものはない[30]。急性期には症状に応じて、鎮痛剤、制吐剤などで対応する。累積投与量増加に従い唾液腺分泌低下が増強することがある。涙腺炎の頻度は頻度的に低い、涙液低下などの症状の持続に繋がるのが時にある[31]。舌の味蕾障害により味覚の低下が生じることがあるが、時間経過とともに回復する[32]。

治療量RAIの投与により、骨髄被曝が生じるため末梢血球数低下が潜在的に生じるが、対処が必要になることは稀である[29, 32]。累積投与量が増加すると、血球数低下が増強するので注意が必要である。

RAI内用療法に伴い一過性に卵巣機能、精巣機能の低下が生じることがある[33]。男性で14 GBq（約380 mCi）を超える治療が想定される場合には、精子の凍結保存を推奨する報告もある[34]。女性ではRAI内用療法後1年間の避妊が勧められるが[35]、長期の不妊、流産、胎児奇形の頻度は増加しないようである[36]。

RAI内用療法後の二次発がん惹起の有無に関しては、議論のあるところである。若年成人を対象にした米国SEERデ

ータベースによる27,050例における検討では、RAI内用療法による白血病を含む血液系悪性腫瘍と乳がんを含む固形癌の増加が示唆されている[37]。また、同様にSEERを基盤にした検討では、RAIを受けていない甲状腺癌患者と一般人の両者よりも、RAI治療群で乳癌増加が示されている[38]。しかし、200,247例の大規模データでの検討では、RAI治療による乳癌増加は確認されていない[39]。また、24,318例の多施設例における検討でも、RAI治療による二次発がんリスクは示されていない[40]。

コラム8-2 RAI不応性の定義

甲状腺分化癌で、遠隔転移を生じるのは5～10%の例で、このうち約60～70%の患者がRAI不応性となる。したがって、RAI不応例は、全患者の5%未満であると考えられる[41]。

DECISION試験[42]やSELECT試験[43]におけるRAI不応性判断は、(1)シンチグラムでRAIの病巣集積が全病巣で見られない、(2)集積の見られない病巣がある、(3)集積があるものの12～14ヶ月以内に病巣が増大する、(4)総投与量が一定量(600 mCi, 22.2 GBq)に達しているなどとされた。国内の「根治切除不能な分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針」では、シンチグラムで集積がないかきわめて薄い集積しか示さない病巣が存在する、集積するが3～4回のRAI後に増大・増加する場合をRAI不応性と定義し、多標的分子標的薬(MKI)の適応の条件として2年以内に画像診断や血中Tgで病勢進行することと規定しており、ほぼ上記と合致する[41]。しかし、これらの定義は実のところかなりの曖昧さを含有している。

シンチグラムは、診断量と治療量のRAIでは病巣検出感度が前者では非常に劣ることが知られている。また、全身平面像とSPECT(断層)像では、後者の診断精度が圧倒的に高い。

臨床試験のエントリー基準に用いられた総投与量600 mCi(22.2 GBq)は、これを超えて寛解が得られることはなかったとする一研究結果に依存するものである。100～150 mCi(3.7～5.6 GBq)の投与量が主に用いられるわが国の現状においては、600 mCi(22.2 GBq)よりも早いタイミングで判断されていると考えられる。

RAI不応性となりやすい因子としては、無集積、男性、高齢者(年齢は報告によってばらつきあり)、肺以外の臓器転移などが指摘されている[44, 45]。また、年齢、BMI、喫煙、原発巣サイズ、腺外浸潤、リンパ節転移数、郭清リンパ節の転移陽性率、T因子、N因子、TNMステージ、濾胞癌で多因子解析を行って、有意な因子を危険率の大きさによって点数化して、総合点でRAI不応性リスクを判定するという考えもあるが、一般化はされていない[46]。RAI集積とFDG集積は逆相関することは報告されているものの、FDG-PET所見でのみでRAI不応性の判断を行うことは困難である。

病巣集積があっても、治療後に腫瘍増大あるいはTg上昇があれば、RAI不応性である。画像診断で縮小傾向が明らかでない場合には、予後不良因子として報告されている1 cmを超える肺転移粗大結節型、肺以外の臓器転移、年齢などを考慮して判断することが求められる。つまり、1～2回のRAIで集積があっても、腫瘍縮小効果が得られないような場合は、RAIを繰り返しても効果が得られないであろう。腫瘍の存在部位によっては、転移巣がクリティカルな症状を惹起するようなことが想定される場合には、大きなものでなくても薬物療法導入が必要となることもあるだろう。状況によっては、そのような部位に外照射を行う適応もありえる。

放射線治療病室(アイソトープ病室)が不足している現状においては、RAIを¹³¹I集積の有無のみで安易に繰り返すのではなく、RAI不応性を適切に判断し、不要なRAIを回避して治療方針を再考することが必要である。

コラム8-3 甲状腺癌の¹⁷⁷Lu-DOTATATE治療

RAI不応性分化癌と髄様癌において、¹⁷⁷Lu-DOTATATE治療は分子標的薬が奏効しない場合の治療選択肢となりうる。

Peptide Receptor Radionuclide Therapy(PRRT)は、神経内分泌腫瘍の細胞膜上に発現するソマトスタチン受容体(SSTR、とくにサブタイプ2)に結合する放射性医薬品を用いた内用療法である[47]。我が国では、¹⁷⁷Lu-

DOTATATEが2021年に承認された。甲状腺由来の神経内分泌腫瘍でも、SSTR発現が示されていれば、保険診療として実施可能である。

甲状腺分化癌にはRAI治療無効例が少なからず存在し、かなりの頻度でSSTRが発現する[48]。また、髄様癌でも発現する例が多い[49]。本治療は8週間隔で最大4回実施することとなっている。

SSTR発現の有無は、¹¹¹In-オクトレオスキャンによる核医学検査を実施することにより確認可能である。海外でより精度の高い⁶⁸Ga-PETによる診断が一般的であるが[50]、わが国では保険収載されていない。

RAI不応性分化癌、髄様癌で試みられるようになってかなり時間経過しているが、小規模症例数の報告のみで、十分な症例蓄積がされていない。2021年のシステムティックレビューでは、RAI不応性分化癌で157例、髄様癌で220例が集積され、生物学的効果と客観的効果は、前者では25.3%、10.5%、後者では37.2%、10.6%と報告された[47]。種々の分子標的薬が存在する状態において、この奏効率をどうとらえるか単純に評価することは難しいが、個々の症例において分子標的薬の効果・副作用の発現状態を考慮しつつ、治療選択肢として検討するべきであろう。

【文献】

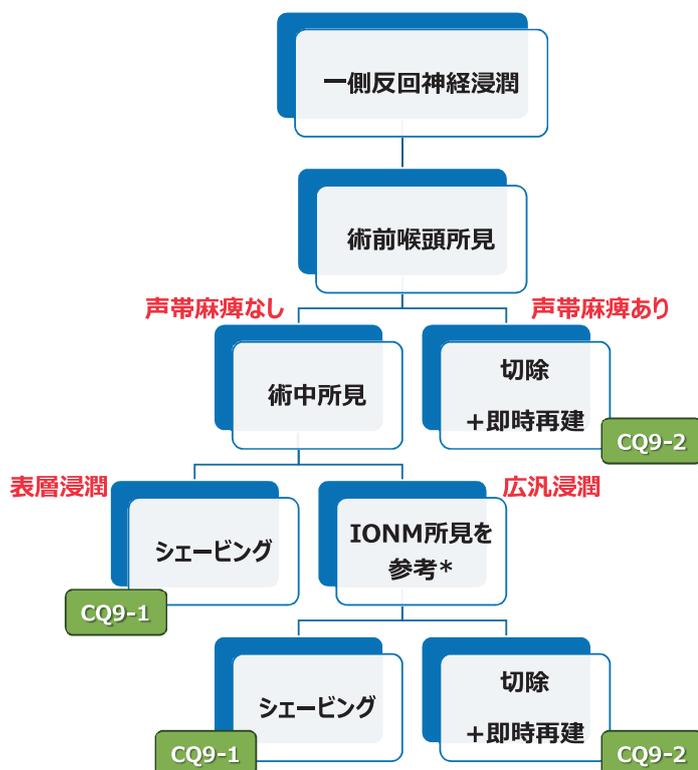
1. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al.: 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26: 1-133, 2016
2. Pacini F, Fuhrer D, Elisei R, et al.: 2022 ETA Consensus Statement: What are the indications for post-surgical radioiodine therapy in differentiated thyroid cancer? *Eur Thyroid J* 11: e210046, 2022
3. Sparano C, Moog S, Hadoux J, et al.: Strategies for Radioiodine Treatment: What's New. *Cancers (Basel)* 14: 3800, 2022
4. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al.: Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 366: 1663-1673, 2012
5. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al.: Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 366: 1674-1685, 2012
6. Nascimento C, Borget I, Troalen F, et al.: Ultrasensitive serum thyroglobulin measurement is useful for the follow-up of patients treated with total thyroidectomy without radioactive iodine ablation. *Eur J Endocrinol* 169: 689-693, 2013
7. Nakabashi CC, Kasamatsu TS, Crispim F, et al.: Basal serum thyroglobulin measured by a second-generation assay is equivalent to stimulated thyroglobulin in identifying metastases in patients with differentiated thyroid cancer with low or intermediate risk of recurrence. *Eur Thyroid J* 3: 43-50, 2014
8. Kashat L, Orlov S, Orlov D, et al.: Serial post-surgical stimulated and unstimulated highly sensitive thyroglobulin measurements in low- and intermediate-risk papillary thyroid carcinoma patients not receiving radioactive iodine. *Endocrine* 54: 460-466, 2016
9. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR.: Can the follow-up of patients with papillary thyroid carcinoma of low and intermediate risk and excellent response to initial therapy be simplified using second-generation thyroglobulin assays? *Clin Endocrinol (Oxf)* 85: 596-601, 2016
10. Leboulleux S, Bournaud C, Chougnet CN, et al.: Thyroidectomy without Radioiodine in Patients with Low-Risk Thyroid Cancer. *N Engl J Med* 386: 923-932, 2022
11. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al.: rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma: a comprehensive review. *Endocr Relat Cancer* 12: 49-64, 2005
12. Watanabe K, Igarashi T, Uchiyama M, et al.: Relapse-free survival after adjuvant radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid carcinoma with a microscopically positive tumor margin. *Ann Nucl Med* 34: 920-925, 2020
13. Pacini F, Ladenson PW, Schlumberger M, et al.: Radioiodine ablation of thyroid remnants after preparation with recombinant human thyrotropin in differentiated thyroid carcinoma: results of an international, randomized, controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 926-932, 2006
14. Dehbi HM, Mallick U, Wadsley J, et al.: Recurrence after low-dose radioiodine ablation and recombinant human thyroid-stimulating hormone for differentiated thyroid cancer (HiLo): long-term results of an open-label, non-inferiority randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 7: 44-51, 2019
15. Jeong SY, Lee SW, Kim WW, et al.: Clinical outcomes of patients with T4 or N1b well-differentiated thyroid cancer after different strategies of adjuvant radioiodine therapy. *Sci Rep* 9: 5570, 2019

16. Rosario PW, Mourão GF, Calsolari MR.: Recombinant human TSH versus thyroid hormone withdrawal in adjuvant therapy with radioactive iodine of patients with papillary thyroid carcinoma and clinically apparent lymph node metastases not limited to the central compartment (cN1b). *Arch Endocrinol Metab* 61 : 167-172, 2017
17. Hugo J, Robenshtok E, Grewal R, et al.: Recombinant human thyroid stimulating hormone-assisted radioactive iodine remnant ablation in thyroid cancer patients at intermediate to high risk of recurrence. *Thyroid* 22 : 1007-1015, 2012
18. Gomes-Lima CJ, Chittimoju S, Wehbeh L, et al.: Metastatic Differentiated Thyroid Cancer Survival Is Unaffected by Mode of Preparation for (131)I Administration. *J Endocr Soc* 6 : bvac032, 2022
19. Simões-Pereira J, Ferreira TC, Limbert E, et al.: Outcomes of Thyrotropin Alfa Versus Levothyroxine Withdrawal-Aided Radioiodine Therapy for Distant Metastasis of Papillary Thyroid Cancer. *Thyroid* 31 : 1514-1522, 2021
20. Tala H, Robbins R, Fagin JA, et al.: Five-year survival is similar in thyroid cancer patients with distant metastases prepared for radioactive iodine therapy with either thyroid hormone withdrawal or recombinant human TSH. *J Clin Endocrinol Metab* 96 : 2105-2111, 2011
21. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al.: Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 22 : 310-317, 2012
22. Borget I, Bonastre J, Catargi B, et al.: Quality of Life and Cost-Effectiveness Assessment of Radioiodine Ablation Strategies in Patients With Thyroid Cancer: Results From the Randomized Phase III ESTIMABL Trial. *J Clin Oncol* 33 : 2885-2892, 2015
23. Klain M, Nappi C, Zampella E, et al.: Ablation rate after radioactive iodine therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate or high risk of recurrence: a systematic review and a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 48 : 4437-4444, 2021
24. Abe K, Ishizaki U, Ono T, et al.: Low-dose radioiodine therapy for patients with intermediate- to high-risk differentiated thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 34 : 144-151, 2020
25. Han JM, Kim WG, Kim TY, et al.: Effects of low-dose and high-dose postoperative radioiodine therapy on the clinical outcome in patients with small differentiated thyroid cancer having microscopic extrathyroidal extension. *Thyroid* 24 : 820-825, 2014
26. Qu Y, Huang R, Li L.: Low- and high-dose radioiodine therapy for low-/intermediate-risk differentiated thyroid cancer: a preliminary clinical trial. *Ann Nucl Med* 31 : 71-83, 2017
27. Cheng W, Ma C, Fu H, et al.: Low- or high-dose radioiodine remnant ablation for differentiated thyroid carcinoma: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 1353-1360, 2013
28. Horvath E, Skoknic V, Majlis S, et al.: Radioiodine-Induced Salivary Gland Damage Detected by Ultrasonography in Patients Treated for Papillary Thyroid Cancer: Radioactive Iodine Activity and Risk. *Thyroid* 30 : 1646-1655, 2020
29. Van Nostrand D, Neutze J, Atkins F.: Side effects of "rational dose" iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. *J Nucl Med* 27 : 1519-1527, 1986
30. Noaparast Z, Hosseinimehr SJ.: Radioprotective agents for the prevention of side effects induced by radioiodine-131 therapy. *Future oncol* 9 : 1145-1159, 2013
31. Zetting G, Hanselmayer G, Fueger BJ, et al.: Long-term impairment of the lacrimal glands after radioiodine therapy: a cross-sectional study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29 : 1428-1432, 2002
32. Dorn R, Kopp J, Vogt H, et al.: Dosimetry-guided radioactive iodine treatment in patients with metastatic differentiated thyroid cancer: largest safe dose using a risk-adapted approach. *J Nucl Med* 44 : 451-456, 2003
33. Bourcigaux N, Rubino C, Berthaud I, et al.: Impact on testicular function of a single ablative activity of 3.7 GBq radioactive iodine for differentiated thyroid carcinoma. *Hum Reprod* 33 : 1408-1416, 2018
34. Hyer S, Vini L, O'Connell M, et al.: Testicular dose and fertility in men following I(131) therapy for thyroid cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)* 56 : 755-758, 2002
35. Schlumberger M, De Vathaire F, Ceccarelli C, et al.: Exposure to radioactive iodine-131 for scintigraphy or therapy does not preclude pregnancy in thyroid cancer patients. *J Nucl Med* 37 : 606-612, 1996
36. Sawka AM, Lakra DC, Lea J, et al.: A systematic review examining the effects of therapeutic radioactive iodine on ovarian function and future pregnancy in female thyroid cancer survivors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 69 : 479-490, 2008
37. Pasqual E, Schonfeld S, Morton LM, et al.: Association Between Radioactive Iodine Treatment for Pediatric and Young Adulthood Differentiated Thyroid Cancer and Risk of Second Primary Malignancies. *J Clin Oncol* 40 : 1439-1449, 2022
38. Zhao X, Chen M, Qi X, et al.: Association of Radioiodine for Differentiated Thyroid Cancer and Second Breast Cancer in Female Adolescent and Young Adult. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12 : 805194, 2021

39. Nappi C, Klain M, Cantoni V, et al.: Risk of primary breast cancer in patients with differentiated thyroid cancer undergoing radioactive iodine therapy: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49: 1630-1639, 2022
40. Kim S, Bang JI, Boo D, et al.: Second primary malignancy risk in thyroid cancer and matched patients with and without radioiodine therapy analysis from the observational health data sciences and informatics. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49: 3547-3556, 2022
41. 伊藤 研一, 清水 一雄, 吉田 明, 他: 放射性ヨウ素治療抵抗性の局所進行性, 再発・転移性分化型甲状腺癌に対する分子標的薬治療の適応患者選択の指針. *内分泌甲状腺外会誌* 31: 310-313, 2014
42. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384: 319-328, 2014
43. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372: 621-630, 2015
44. Kawamoto T, Shikama N, Fukumori T, et al.: Long-term clinical outcomes and prognostic factors for patients with papillary thyroid carcinoma with other organ invasions after adjuvant radioactive iodine. *Endocrine* 80: 79-85, 2023
45. Song HJ, Qiu ZL, Shen CT, et al.: Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer: efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. *Eur J Endocrinol* 173: 399-408, 2015
46. Li G, Lei J, Song L, et al. Radioiodine refractoriness score: A multivariable prediction model for postoperative radioiodine-refractory differentiated thyroid carcinomas. *Cancer medicine* 7: 5448-5456, 2018
47. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, et al.: Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC Cancer* 21: 579, 2021
48. Pazaitou-Panayiotou K, Tiensuu Janson E, Koletsa T, et al.: Somatostatin receptor expression in non-medullary thyroid carcinomas. *HORMONES* 11: 290-296, 2012
49. Grossrubatscher E, Fanciulli G, Pes L, et al.: Advances in the Management of Medullary Thyroid Carcinoma: Focus on Peptide Receptor Radionuclide Therapy. *J Clin Med* 9: 3507, 2020
50. Tuncel M, Kılıçkap S, Süslü N.: Clinical impact of (68)Ga-DOTATATE PET-CT imaging in patients with medullary thyroid cancer. *Ann Nucl Med* 34: 663-674, 2020

第9章 分化癌進行例の治療

アルゴリズム9-1 分化癌の一側反回神経浸潤への対応



* 術中神経モニタリング（IONM）による浸潤部の近位端での反回神経刺激による筋電図電位を参考にする。

CQ9-1

術前声帯麻痺がない反回神経表層浸潤に対して、反回神経のシェービングは推奨されるか？

推奨文

術前声帯麻痺がない場合には癌を遺残させないよう神経から鋭的に剥離（シェービング）し、反回神経を温存することを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：再投票で8/9=89% 初回5/9=56%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 術後音声・嚥下機能
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 反回神経だけに浸潤を認めた乳頭癌症例のシェービング後の浸潤部周囲再発は5%以下である。
- 術前に反回神経麻痺を認めない場合、シェービング後に永続性声帯麻痺を呈する頻度は8~25%である。
- 反回神経浸潤例における手術に関連した患者視点の報告はない。

文献の要約と解説

本CQに関し報告されている文献はすべて後ろ向き研究である。反回神経浸潤により術前より声帯麻痺を認めるものでは、浸潤が高度であることが多く、神経合併切除が推奨される[1]。一方、術前に声帯麻痺を認めなくとも、術中所見で反回神経浸潤を認める場合も少なくない[2]。声帯麻痺のない反回神経浸潤例では、浸潤が神経の表層から一部に留まることが多い。浸潤が神経の表層（神経上膜）に留まるものに対しては、声帯機能温存を目的として腫瘍遺残のないように鋭的剥離を行い、反回神経を温存するシ

ェービングが推奨される[3]。浸潤部の近位端での反回神経刺激による筋電図電位も、術式の決定の参考にできる[4]。反回神経だけに浸潤を認めた乳頭癌症例に対して、シェービングを行った場合の浸潤部周囲での再発は5%以下と報告されている[5-7]。一方、シェービング後の永続性声帯麻痺の割合は8~25%と報告され、声帯可動は6ヶ月以内に回復することが多い[5-10]。

術前声帯麻痺がなくとも浸潤が神経上膜を超え、神経周膜や内膜に及ぶ高度な浸潤では、肉眼的に切除できても顕微鏡的な遺残を認めることがほとんどであるため、患者背景を考慮し合併切除もしくはシェービングを選択すべきである。とくに高齢者で嚥下機能の低下した患者では、神経麻痺により誤嚥リスクが高くなり、誤嚥性肺炎の原因となることがある。

反回神経浸潤例における手術に関連した患者視点の報告はない。

CQ9-2

反回神経浸潤に対して神経合併切除を行った場合、即時再建は推奨されるか？

推奨文

切断した反回神経の即時再建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

- ✓ 術後音声機能
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 神経再建後1年以内に音声機能は回復することが多

い。

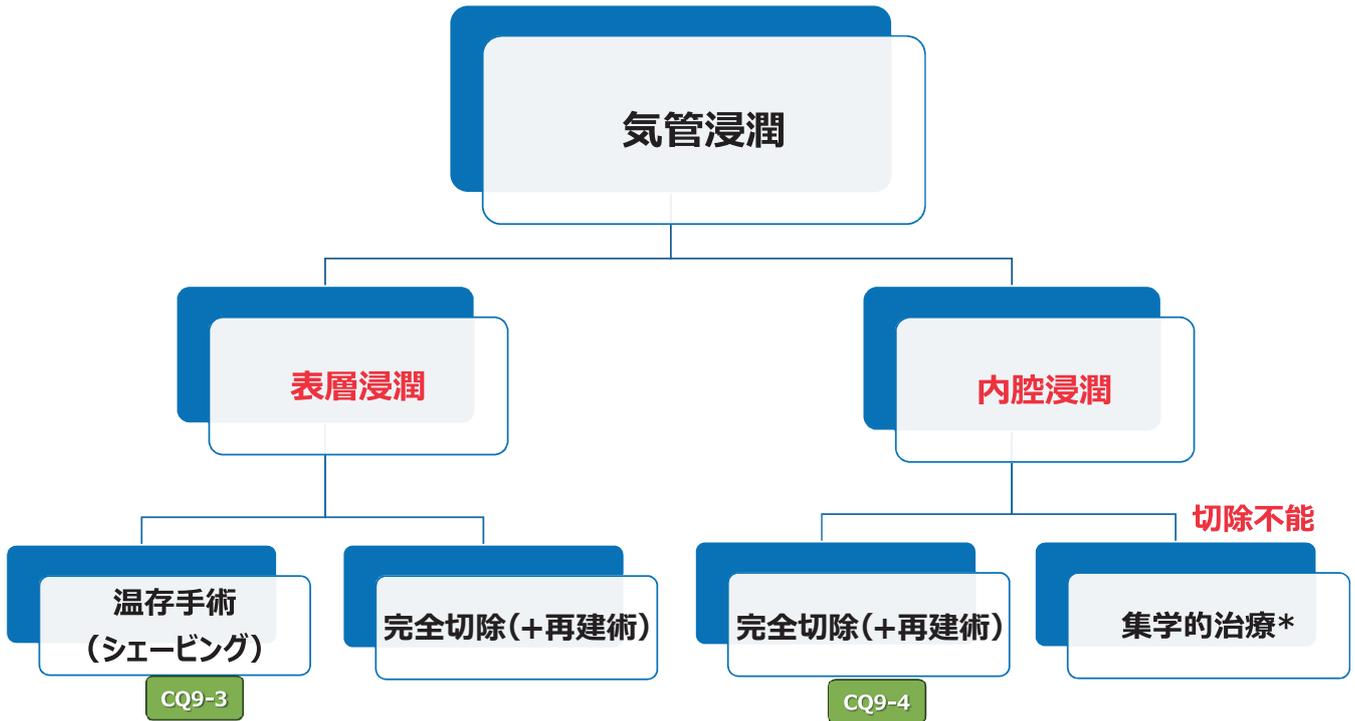
- 神経再建術に関連した患者視点の報告はない。

文献の要約と解説

分化癌の反回神経浸潤は、再発や予後への影響は少ないとされる[9, 11-13]が、片側声帯麻痺は嗄声や嚥下障害の、両側声帯麻痺は気道狭窄の原因となるため、機能予後への影響は大きい。一側反回神経浸潤に対して神経切断を行った場合、声帯は傍正中位に固定する。喉頭内筋の萎縮が進むことで声門間隙が拡大し、これに伴い嗄声や嚥下障害がさらに進行する。反回神経を再建しても神経過誤再生現象が起こるため声帯可動性の回復は見込めない。しかし、数ヶ月の期間を要するが声帯は正中位に固定し、喉頭内筋の萎縮も防止されることで音声機能が改善することが多い。したがって反回神経合併切除例では、できる限り同時に再建を行うことが推奨される。

反回神経即時再建についての報告はすべて後ろ向き研究である。切断した反回神経を即時再建することで、多くの場合1年以内に音声機能の回復が見込める[14-17]。再建による音声機能の回復は、甲状軟骨形成術I型や披裂軟骨内転術といった二次的な音声改善手術と比較して、時間がかかるが、最終的には同等もしくはそれ以上の改善が期待できる[18-20]。

反回神経の再建手技には、反回神経端々吻合、遊離神経移植、頸神経ワナー反回神経吻合、迷走神経-反回神経吻合が報告されている[14]。いずれの方法も音声機能の改善が見込めるため、術中所見にあわせ選択されるべきである。喉頭入口部での浸潤のために反回神経を合併切除した場合、切除後に神経末梢側を同定することは困難である。下咽頭収縮筋を切離し、反回神経末梢側を腫瘍切除前に同定するLaryngeal approach法は、喉頭入口部での神経再建に有用である[21, 22]。



*集学的治療：外照射，薬物療法，ステント留置など

CQ9-3

気管表層浸潤に対するシェービングは推奨されるか？

推奨文

気管表層浸潤に対しては、肉眼的腫瘍遺残のないシェービングを推奨する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	強（一致率：再投票で6/9=67% 初回5/9=56%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 局所再発
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 気管浸潤に対する非切除や不完全切除（肉眼的遺残）例の予後は不良である。
- 気管表層浸潤に対するシェービング後の気管壁再発率は約5%である。

- 気管浸潤に関連した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

分化癌による気道浸潤は気道狭窄や嚥下障害を起こすので、外科治療の役割は大きい。ただし気道は呼吸や発声、嚥下に関わる重要な臓器であり、気管切除が術後QOLを低下させる懸念もある。気管合併切除の決定にあたっては、切除による術後のQOLの低下と予想される生命予後を十分に考慮する必要がある。

甲状腺癌による気道浸潤は、これら臓器の外膜より始まり内腔に向かう。浸潤が内腔（気管粘膜）に及ぶ深層浸潤では気道合併切除が必要である（CQ9-4参照）。浸潤が表層に留まる場合には、浸潤部を中心に気道の表層を鋭的に切除し、管状構造を温存するシェービングが可能である。気管合併切除は根治手術の可能性を高めるが、一次的再建や気管皮膚瘻の形成・閉鎖術が必要である。逆にシェービングは気管再建や気管皮膚瘻閉鎖術を要しないが、切除断端での腫瘍遺残による再発のリスクが高まる。とくに気管軟骨輪を超える浸潤、複数の気管軟骨に及ぶ浸潤、膜様部を含む浸潤に対するシェービングは、切除断端での腫瘍遺残の可能性が高い[23]。

気管浸潤に対する気管合併切除の報告は、単施設からの後ろ向き研究のみで症例数が限られる。また、非切除や不完全切除（肉眼的遺残）例は、完全切除例より浸潤の程度が一般に強いというバイアスがあるが、完全切除群と非切除・不完全切除群の比較では、不完全切除に終わった群の予後が不良であった[24-27]。

表層浸潤に対する気管合併切除とシェービングの治療成績を直接比較した報告はなく、シェービングを行った症例の予後や局所制御に関する報告を収集した。気管表層浸潤に対するシェービングの治療成績に関する報告の多くは、局所の制御が良好（71.9~95%）であること[28-31]や予後が良好であること[28, 29, 32, 33]からシェービングを推奨する立場をとる。またこれらの報告の多くは、切除部に顕微鏡的遺残を認めるものも多い[28, 30, 34]。Itoら[28]は、乳頭癌の気管微小浸潤例に対してシェービングを行い、肉眼的な治療切除と顕微鏡的な治療切除の間に乖離があったが、気管での再発は低率であったと報告している。一方、シェービングよりも気管合併切除を推奨する報告[35, 36]もある。Tsaiら[36]は、気管表層浸潤16例に対してシェービング（15例に補助療法を追加）を行ったが、8例に局所再発を認め、3例は気道再発により死亡したと報告している。局所再発と腫瘍遺残の詳細は不明であるが、7例に肉眼的遺残があり、局所制御が不良であった可能性がある。

気管浸潤に関連した患者視点の健康状態についての報告はない。

以上、気管表層浸潤に対するシェービングでは顕微鏡的遺残があっても、局所再発は少なく予後も良好とする報告が多く、選択肢の一つとなりうる。ただし、肉眼的遺残例での局所制御は不良であるため、術式の選択にあたっては進達度を含む気管浸潤の広がりの評価と治療チームの技量の考慮が重要である。

CQ9-4

気管内腔浸潤に対する完全切除（+再建術）は推奨されるか？

推奨文

気管内腔浸潤に対する完全切除（+再建術）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（局所再発，生存率）

- ✓ 手術合併症
- ✓ 術後機能（気管孔閉鎖の有無）
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 管状切除後の5年、10年疾患特異的生存率は、それぞれ75.8~90%、54.5~69.2%であった。一方、窓状切除後の5年、10年疾患特異的生存率は、それぞれ78.9~94%、60.8~92%であった。
- 管状切除後および窓状切除後の浸潤部再発は、それぞれ0~12.3%、4~17.1%であった。
- 管状切除の術後合併症発症率は14.1~27%であり周術期死亡は2.0%に認めた。窓状切除後の術後合併症発症率は19.8%であった。
- 永久気管孔開存率は管状切除後で4.0%、窓状切除後で16.5~61%であった。
- 気管合併切除について患者視点の報告はない。

文献の要約と解説

分化癌の浸潤が内腔（気管粘膜）に及ぶ深層浸潤では気管合併切除が必要である。術式には気管管状切除と、気管部分切除（窓状切除や楔型切除）がある。気管管状切除は浸潤部の気管を管状に区域切除し、切除端の気管の端々吻合により一期的に閉鎖を行う。気管部分切除術は浸潤部に安全域をつけて切除し、多くは気管欠損部に気管皮膚瘻を作成した後、二期的に気管孔の閉鎖を行う。気管浸潤が粘膜下に達すると、気管の長軸よりも周軸方向へ浸潤が広がりやすい[37, 38]。気管部分切除術では切断断端に腫瘍遺残の可能性が高くなること、また気管孔閉鎖困難例が増加することから、気管管状切除・端々吻合を推奨する報告が多い。

気管深部浸潤に対する気管切除・再建に関する報告は後ろ向き研究のみで、前向き試験はない。管状切除に関するシステマティックレビュー[39]によると、管状切除後の5年、10年疾患特異的生存率は、それぞれ75.8~90%、54.5~69.2%であった。術後合併症は27%（95%CI：20.0-36.0）に認め、周術期死亡は2.0%（95%CI：1.0-4.0）と報告されている。また永久気管孔開存率は4.0%（95%CI：2.0-8.0）であった。一方、管状切除と窓状切除の両術式に関するシステマティックレビュー[40]では、管状切除及び窓状切除後の術後合併症は、それぞれ14.1%（95%CI：8.3-19.9）、19.8%（95%CI：6.9-32.8）であった。管状切除後の気管吻合部縫合不全は2.2%（95%CI：1.2-3.1）に認め、端々吻合は7輪（5~6cm）が限界で、2~3輪の切除が多いと報告されている。40例以上の気管窓状切除を行った報告によると、切除断端の病理学的腫瘍残存は、Itoら[41]は

35%, Ebiharaら[42]は65.8%に認めたが、いずれも断端陽性例と陰性例の間で局所再発率に差はなかったという。窓状切除後の浸潤部再発は4~17.1%と報告されており、疾患特異的生存率は、5年78.9~94%, 10年60.8~92%であった[41-43]。一方、管状切除後の浸潤部再発は0~12.3%であった[36, 37, 44, 45]。

気管窓状切除後の気管孔開存率は16.5~61%と幅が広い。Moritaniら[43]は76例の気管内腔浸潤に対して窓状切除を行い、61%に永久気管孔が残ったと報告しており、半周以上の気管切除例は永久気管切開孔となりやすいと報告している。またEbiharaら[42]は気管孔の閉鎖は段階的となるが、合併症が少なく頸部固定も必要がないため、高齢者などに

有効であると報告している。

気管合併切除について患者視点の報告はない。

以上、気管内腔浸潤に対する気管合併切除に対して管状切除・端々吻合を推奨する立場は、切除断端の腫瘍残存がなく予後が良好であること、また致命的な術後合併症も少なく、機能も良好であることを根拠としている。一方、報告は少ないが窓状切除を推奨する立場も予後は良好であり、頸部固定の必要がなく高齢者にも有用であるとしている。術式の選択にあたっては患者の状況(腫瘍の病期, 併存症, 耐術能, 患者や家族の意向)に加えて担当医療チームの技量を十分に勘案する必要がある。

コラム9-1 分化癌の喉頭、食道・咽頭、大血管浸潤および副咽頭や縦隔リンパ節転移に対する治療

喉頭、食道・咽頭、大血管浸潤や副咽頭、縦隔リンパ節転移を伴う腫瘍の外科的切除を考慮する場合には、経験豊富な頭頸部外科医、呼吸器外科医や血管外科医などを含む専門チームと連携を密にし、その適応を決定すべきである。

局所進行性の分化癌切除不能例では、気道閉塞や出血を伴うものも多く、これらは分化癌の死因となりうる[46]。このため局所制御の観点からは切除が推奨される。気管・喉頭、食道・咽頭浸潤、大血管浸潤に対する切除は、表層浸潤に対してはシェービングなどの機能温存手術を、内腔浸潤(深部浸潤)に対しては浸潤部分の合併切除および再建術を支持する立場が多い[47, 48]。表層浸潤に対するシェービングでは、顕微鏡的残存は予後や再発に影響しないとして許容する立場をとる報告が多い。これら臓器への浸潤は、甲状腺癌からの直接浸潤だけではなく、転移リンパ節からも起こる。浸潤が複数臓器に及ぶことも多く、拡大手術となる場合がある[49]。治療の第一選択は外科的切除であるが、経験豊富な専門チームと連携し、腫瘍の広がり、手術合併症のリスク、術後に予測される嚥下や発声機能を含めたQOLの低下や、予測される予後を総合的に判断し手術適応を決定すべきである。

1) 喉頭浸潤

喉頭への浸潤は、甲状軟骨や輪状軟骨に直接浸潤し内腔に達するものや、甲状軟骨背側から傍声帯間隙に進展し内腔に達するものがある。同時に食道・咽頭にも浸潤する可能性がある[50]。輪状軟骨を含む気管浸潤の切除・再建は、気道の切除範囲と反回神経浸潤の有無から術後機能の予測が可能である。一方、甲状軟骨および喉頭内腔への浸潤では、切除・再建後の機能予測は難しい。甲状軟骨の表層浸潤では、軟骨の合併切除(シェービングを含む)が行われることが多く、片側甲状軟骨板を合併切除したとしても、喉頭機能は温存されることが多い。頻度は低いですが喉頭内腔(もしくは傍声帯間隙に深く)に浸潤したものでは、浸潤の程度に合わせた喉頭内腔の切除が必要となる。参考にできる術式として、喉頭部分切除術や喉頭垂直半切除術がある[51, 52]。切除範囲が大きくなるにつれ、喉頭機能温存は困難となるため、広汎浸潤例では喉頭全摘が選択される[53]。しかし、喉頭全体に浸潤が及ぶことは少なく、分化癌の場合は比較的長期予後が期待できるため、可及的に喉頭全摘は回避すべきである。

2) 食道・咽頭浸潤

食道浸潤の多くは筋層に留まるため、浸潤部を含む筋層切除で対応できることが多い[4]。食道の固有筋層は内側輪状筋層(内輪筋)と外側縦走筋層(外縦筋)の2層で構成されている。外側の固有筋層切除であれば、術後早期の経口摂取が可能である。また、筋層切除で一部粘膜が露出したとしても、食道の管腔保持の観点からは再建の必要はない。しかし、内腔浸潤のため食道合併切除を行った場合には、食道の再建が必要である。食道と共に喉頭を摘出した場合は、遊離空腸など管腔臓器の自家移植を行うことが多い。食道のみ部分切除(喉頭温存)を行った場合には、前腕皮弁など薄い皮弁が有効である。

3) 大血管浸潤

頸動脈は内膜、中膜、外膜の3層構造をとる。外膜合併切除のみでは動脈破裂や動脈瘤形成の危険性は低いが、切

除が中膜に及ぶ場合には動脈再建が必要である。術前画像のみでは動脈浸潤の評価は困難であるため、頸動脈浸潤が疑われた場合には、血行再建の準備を行い手術に臨む必要がある。頭頸部扁平上皮癌の報告では、頸動脈合併切除後に再建を行うことで、合併症や死亡率は低下したものの、脳神経学的合併症を含む術後合併症は15～20%と報告され、重篤な合併症報告も少なくない[54, 55]。CT画像で180°、MRIで270°を超えて腫瘍が頸動脈を取り囲む場合には、動脈浸潤の可能性が高いとされる[56, 57]。

分化癌の頸動脈浸潤の治療に関する論文は少ない。Moritaniの49例の乳頭癌頸動脈浸潤に対する治療成績の報告[58]では、47例に外膜切除術を、2例に頸動脈合併切除・再建術が行われた。初回治療例の20例はすべて外膜切除で腫瘍摘出が可能で、10年疾患特異的生存率は69.3%であった。局所・領域再発を14名(29%)に認めたが、頸動脈浸潤部の再発は2%であったという。治療成績は頭頸部扁平上皮癌の頸動脈浸潤と比較して良好であり、乳頭癌の生物学的悪性度が低いことが影響している可能性があるとしている。なお、外膜を合併切除した動脈は外力や感染に非常に弱い。頸動脈浸潤を認める進行癌では、複数臓器浸潤を認めることも多い。気道や食道内腔切除例では、とくに感染制御に注意を払う必要がある。

4) 副咽頭リンパ節転移

甲状腺癌の副咽頭間隙への転移は稀であるが、切除不能となりやすく、機能障害も出現しやすい。副咽頭間隙は舌骨大角から頭蓋底に至る逆ピラミッド型のスペースで、内側は咽頭収縮筋、外側は内外翼突筋・耳下腺深葉、後方は頸椎や椎前筋で囲まれている(頭蓋底を底辺とした咽頭、頸椎、下顎で囲まれたスペース)。この狭い間隙の後部に、内頸動・静脈、下部脳神経(IX-XII)や交感神経幹が密集する。転移性腫瘍は後部に発生しやすい[59]。

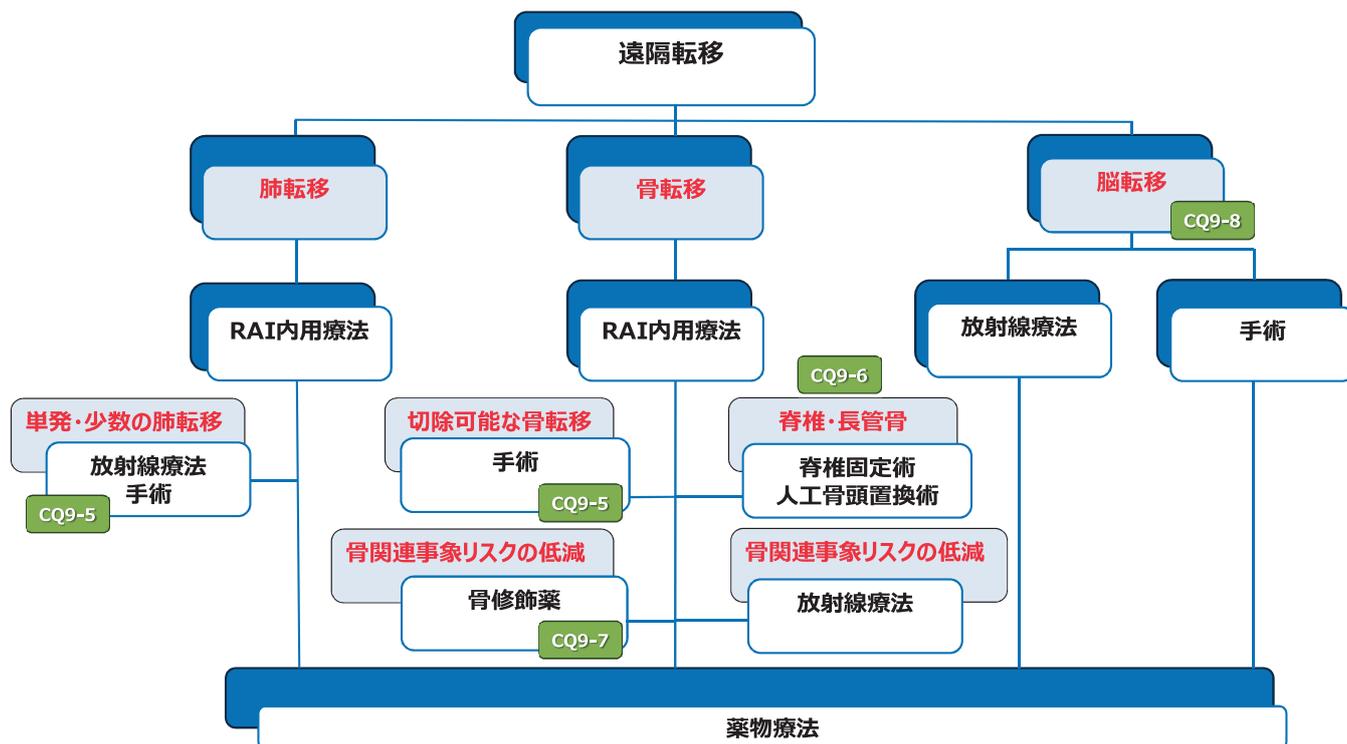
甲状腺癌の副咽頭転移の多くは再発例であるが、甲状腺上極から直接副咽頭と交通するリンパ流が20%程度に存在するため、初発例でも頻度は低いが転移が生じる[60]。再発例では、内深頸転移に対する頸部郭清術によるリンパ流の変化が、副咽頭への転移の原因と考えられている[61]。副咽頭は腫瘍が大きくなるまで症状を呈しにくいいため、発見された時点で下部脳神経や血管浸潤が疑われるものも多い。また下顎が障壁となり術野を確保しにくいことから、切除不能とされやすい。副咽頭へのアプローチには、経頸部法、下顎骨離断法、経口腔法がある。頸部アプローチによる摘出の報告が多いが、どのアプローチ法も主要器官との位置関係の把握と、術野確保が重要である。また浸潤や摘出による下部脳神経の損傷も起こりやすいため、術後の咽頭腫脹による上気道閉塞や嚥下障害に注意を要する[62]。

5) 縦隔リンパ節転移

甲状腺からのリンパ流は上甲状腺動脈に沿った頸部上外側へのリンパ流、下甲状腺動脈に沿った頸部下外側へのリンパ流、また頸部正中では甲状腺中央下面や反回神経に沿ったリンパ流があり、それらの交通は密である。これらリンパ流の交通を考えると、上縦隔は甲状腺癌の転移好発部位といえる[63]。とくに、反回神経に沿った気管周囲の転移が多い。気管前傍領域や傍食道領域、対側頸部を含む外側領域のリンパ節転移が縦隔転移の危険因子とされる[64]。

分化癌の縦隔郭清に関する報告は、頸部アプローチで摘出可能な中央区域郭清に連続した腕頭動静脈までの報告が大半を占め、胸骨切開を要する縦隔郭清の報告は少ない。頸部アプローチによる上縦隔郭清は、中央区域郭清の延長として行われ、侵襲も少なく安全に施行できるため、縦隔転移リスクのある患者や転移を疑うリンパ節腫脹を認める患者では考慮されるべきである[65]。一方、胸骨切開を要する縦隔郭清術は、術前画像で転移を疑うリンパ節腫脹がない限り推奨されない[66]。胸骨切開による縦隔アプローチ法には、胸骨切開(L、逆L、逆T、ジグザク、縦切開)や胸鎖関節・胸骨柄部分切除がある。いずれも広い視野とワーキングスペースを確保すること、愛護的に臓器を取扱うことが重要である。Moritaniらは、乳頭癌58例に対して胸骨切開による縦隔郭清を行い、術後の10年生存率は60%と長期予後が期待できることを報告している[67]。腫瘍の広がりや手術による侵襲や合併症のリスクを考慮し適応を決定すべきであるが、切除により長期予後が期待できる症例も多いことから、手術療法は治療選択肢の一つになりうる[68]。

アルゴリズム9-3 遠隔転移部位別の治療方針



CQ9-5

単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は推奨されるか？

推奨文

単発または少数の骨転移や肺転移に対する局所療法（手術や放射線療法）は、QOLの維持・改善への貢献が期待できる場合、行うことを提案する。

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

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 骨転移巣が単発もしくは少数で切除可能な場合には、手術療法により予後やQOLの改善が期待できる。
- 病的骨折や脊髄圧迫症状を伴わない骨転移の痛みは、外照射により痛みの緩和や消失が期待できる。

- 肺転移に対する手術は、低侵襲手術が優先され、切除個数は3個以下が妥当である。
- 肺転移に対する定位放射線療法は、少数転移であるが切除術のリスクの高いと考えられる患者に対して腫瘍の縮小・維持が期待できる。
- 甲状腺癌の遠隔転移に対する局所療法に関して、患者視点の健康状態を検討した報告はない。

文献の要約と解説

分化癌の遠隔転移は、肺転移（49%）に次いで骨転移（25%）の頻度が高い。また肺と骨の同時転移も15%程度あり、肺と骨は分化癌の遠隔転移の好発部位である。骨転移は血流の豊富な部位に好発し、脊椎（34.6%）、次いで骨盤（25.5%）、胸郭（18.3%）、四肢骨（15.6%）と続く。甲状腺癌の骨転移は溶骨型パターンを示し、半数は単発性転移である[69, 70]。組織型別では濾胞癌に多く（7~28%）、乳頭癌では1.4~7%と報告されている[69, 71]。遠隔転移の治療は、緊急治療（脊髄圧迫症状や麻痺、咯血など）を要しなければ、RAI内用療法が第一選択である。RAI不応例に対しては、腫瘍の増大・増加など進行の程度に応じて薬物療法を開始する。

遠隔転移治療は予後延長に加え、QOL維持・改善も大きな目的の一つである。RAI内用療法や薬物療法は遠隔転

移に対する全身療法として治療効果が期待できる一方、手術療法や放射線療法の局所治療は、QOLの維持・改善への貢献が期待できる。脊椎や四肢長管骨転移(CQ9-6参照)以外の骨転移でも、病巣が単発もしくは少数で切除可能な場合には、手術療法により予後やQOLの改善が期待できる場合がある[72, 73]。病的骨折や脊髄圧迫症状を伴わない骨転移の痛みは、外照射により緩和や消失が期待できる。骨転移に対する外照射の効果を報告したランダム化比較試験のメタアナリシスでは、外照射によりITT (intention to treat) 解析で61~62% (評価可能例で72~75%) の症例で痛みが緩和され、23~24% (評価可能例で28~29%) の症例で痛みが消失したと報告されている[74]。骨転移に対する全身療法に加え、疼痛緩和目的に放射線療法を行うことが推奨される。また骨転移に対する骨修飾薬の併用は、骨関連事象 (Skeletal related event: SRE 疼痛, 病的骨折, 脊髄圧迫, 高カルシウム血症や、骨転移に対する手術療法や放射線治療) の発症遅延効果が期待できる (CQ9-7参照)。

転移性肺腫瘍切除に関する報告はすべて後ろ向き研究である。Society of Thoracic Surgeons Work Force of Evidence Based Surgery からのExpert Consensusでは、1) 転移性肺腫瘍切除術は集学的チーム内で個々の症例ごとに慎重に検討する必要がある、2) 手術適応と判断された患者に対しては低侵襲手術が優先される、3) 切除数の禁忌はないが切除個数は3個以下が妥当である、4) 定位放射線療法は少数転移であるが切除術のリスクの高いと考えられる患者や、切除を拒否する患者に対して妥当な治療法である、などと記載されている[75]が、甲状腺癌の肺転移切除術に関する記述はない。

甲状腺分化癌の肺や骨転移の局所療法 (手術や放射線療法) に関する報告は、すべて後ろ向き研究で、単施設からの報告がほとんどである。RAI内用療法に加えての局所療法の上乗せ効果については、有効・無効の両方の報告[76-86]がある。転移巣の状態や選択される治療は患者ごとに異なるため、集学的治療チーム内で慎重に検討する必要がある。なお、症状緩和やQOLの改善をアウトカムとした検討はなかった。

CQ9-6

脊髄圧迫症状を呈する脊椎転移や、病的骨折や切迫骨折のリスクのある四肢長管骨転移に対する手術療法は推奨されるか？

推奨文

手術 (脊椎固定術や人工骨頭・関節置換術など) 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: 8/9=89%)

考慮したアウトカム

- ✓ 患者視点の健康状態
- ✓ 治療予後

エビデンス

- 転移性脊椎腫瘍に伴う随伴症状のなかで、脊髄圧迫は早いものでは数時間で麻痺が完成するものもあり、治療のタイミングを逸すると不可逆的な脊髄麻痺が生じる。
- 四肢長管骨転移は進行とともに、疼痛の増強、切迫骨折や病的骨折による患肢の機能不全に至る。
- 手術療法の効果として機能の維持、QOLの改善が期待できる。

文献の要約と解説

分化癌骨転移に対しては一般にRAI内用療法が第一選択である。腫瘍縮小や症状緩和など効果があればRAI内用療法を継続する。転移部位や数、症状の有無により、RAI内用療法に加え他の治療 (手術や放射線療法、選択的塞栓術、分子標的薬など) が併施される。とくに単発性骨転移では手術可能なら手術が組み合わせられることが多い。ただし、脊椎転移や四肢長管骨転移は、進行にともない脊髄圧迫症状や病的骨折、切迫骨折を呈し、患者のQOLに大きな影響を及ぼすため、緊急の対応が必要となる場合が多い。

転移性骨腫瘍にともなう随伴症状のなかで、脊髄圧迫は早いものでは数時間で麻痺が完成するものもあり、治療のタイミングを逸すると不可逆的な脊髄麻痺が生じる。病態が多様であること、手術方法も多彩であることから、転移性脊椎腫瘍に対する手術療法の有効性を示すエビデンスレベルの高い報告は少ない。Patchellら[72]は、101例の神経症状のある転移性脊椎腫瘍を手術+放射線療法群 (50例) と放射線療法単独群 (51例) にランダム化割り付けを行い、2群間で歩行能力を比較した。放射線療法単独群の57%に対して、手術+放射線療法群では84%が歩行可能となり (オッズ比: 6.2, 95%CI 2.0-19.8, p=0.001), 歩行可能期間も122日 (放射線療法単独群は13日, p=0.003) と長かった。脊髄圧迫症状のある脊椎転移に対して、放射線療法に手術を組み合わせることによる歩行能力の改善が示された。ただし、手術療法は完全麻痺を呈してから48時間以上経過している場合、予後6ヶ月以内と推定される場合には推奨されない。

四肢長管骨の骨転移も進行と共に、疼痛の増強、切迫骨

折や病的骨折による患肢の機能不全に至るためQOLの改善を目的として手術的治療が行われる。Noohら[73]による多施設共同前向き研究では、術前と比較して術後2週間の患肢機能と疼痛が改善し、術後6週、3ヶ月、6ヶ月、1年においても経時的な改善を認めたと報告している。術後早期からの患肢機能の改善と疼痛の改善を認めたことより、病的骨折のリスクのある四肢長管骨の骨転移に対する手術療法の有効性が示された。

甲状腺分化癌の脊椎転移の治療に関する報告は、すべて後ろ向き研究で、それぞれの報告の症例数も少ない。甲状腺癌脊椎転移を文献的に収集した202例の検討[71]では、脊椎転移の発見機序は脊髄圧迫症状が57%、腰痛が28%と神経症状を呈するものが多く、無症状のものは15%であった。治療法の記載のある183例のうち、手術療法は67%に、外照射は47.5%に、動脈塞栓術は39%に選択された。組織型別では濾胞癌の脊椎転移120例に対し、72%で手術療法が、18%で保存的治療が選択された。66%はRAI親和性で、34%が不応であった。乳頭癌の脊椎転移54例では55%に手術療法が、28%で保存的治療が選択された。43%がRAI親和性で、57%が不応であった。転移性脊椎腫瘍の病態が多彩であること、また適応される治療も多種多様であるため、脊椎手術の術式ごとの有効性を比較したエビデンスレベルの高い報告は少ない。Jiangら[87]は搔把や脊椎固定術でも痛みの緩和や全身状態の改善が期待でき、術式による再発や生命予後の違いはなかったと報告している。一方、Demuraら[88]やKatoら[89]は術式が再発や生命予後に影響し、脊椎転移を含む椎体の完全切除術が減量手術に比べて有効であったと報告している。また、Yinら[90]は頸椎転移に対する手術療法と非手術療法を比較し手術療法は予後の改善につながると報告しているが、手術療法が予後改善に寄与しなかったと、逆の立場をとる報告も多い[71, 91, 92]。

手術適応や術式の選択においては、患者の全身状態、脊椎転移の進行度や脊髄圧迫症状の有無、また骨転移以外の遠隔転移の有無などに加え、治療チームの能力なども考慮したうえで、個々の患者ごとに決定することが重要である。

CQ9-7

骨転移に対する骨修飾薬の使用は推奨されるか？

推奨文

骨関連事象のリスクを低減させることより、骨修飾薬による治療を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強 (一致率: 8/9=89%)

考慮したアウトカム

- ✓ 骨関連事象 (SRE)
- ✓ 有害事象

エビデンス

- 骨修飾薬 (デノスマブやゾレドロン酸) はSREの発現を遅らせる。
- 有害事象に関して、デノスマブはゾレドロン酸と比べ顎骨壊死と低カルシウム血症の頻度が高く、腎毒性と急性期反応はゾレドロン酸に多い。

文献の要約と解説

骨転移の進行に伴う骨関連事象 (SRE) は、患者の日常生活やQOLの低下、予後の悪化に大きく影響する。このためSREを回避することは臨床的意義が大きい。甲状腺分化癌245例を用いたSREに関する検討では、骨転移診断から最初のSREが起こるまでの期間は5ヶ月、そのうち65%が2回目のSREが生じ、初回SREから2回目のSRE発症までの期間の中央値は10.7ヶ月と報告されている。この初回から2回目SRE発症までの期間は、乳癌や前立腺癌のそれらと類似したという[93]。

分化癌に関する骨修飾薬 (BMA: bone modifying agents) の効果についてのランダム化比較試験はない[94]。肺癌とその他の固形がん骨転移症例を対象としたゾレドロン酸のプラセボに対するSREのリスク軽減に対する有用性を検証したランダム化比較試験において、ゾレドロン酸は主要評価項目であるSRE発現までの期間をプラセボと比較して有意に延長させ、副次評価項目である複数のSREの発症リスクを低下させた[95]。乳癌・前立腺癌以外の固形がん、多発性骨髄腫に対するデノスマブとゾレドロン酸のランダム化比較試験では、生存期間や病勢進行には差がなかったが、デノスマブ群はゾレドロン酸群と比較して、SRE発症に関して非劣性が証明された[96]。上記試験と他の比較試験などを統合したデノスマブとゾレドロン酸の有効性や有害事象などの比較では、デノスマブはゾレドロン酸と比較して、初回SRE発症までの期間を4.6ヶ月遅らせ (19ヶ月対14.4ヶ月、ハザード比0.83, 95%CI 0.71-0.97 p=0.022)、骨転移薬に対する放射線治療のリスクを22%低減 (ハザード比0.78, 95% CI 0.63-0.97 p=0.026) させた[97]。有害事象については概ね差がなかったが、低カルシウム血症と顎骨壊死の発生率はデノスマブで高く、腎毒性と急性期反応はゾレドロン酸に多いと報告されている[98-100]。

CQ9-8

脳転移に対する局所療法は推奨されるか？

推奨文

脳転移に対する局所療法（手術，定位放射線照射，全脳照射）を行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/9=89%）

考慮したアウトカム

- ✓ 治療予後
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 分化癌の脳転移治療に関する前向き研究はない。
- 脳転移患者の1年全生存率は28～68.2%，2年全生存率は30.2～45.5%である。
- 脳転移の治療は，外科切除や定位放射線照射が選択されることが多く，治療群は無治療群に比べ，予後良好であるとする報告が多い。
- 全脳照射を加えることで，生存期間を延長に寄与しないが，局所再発率や新規病変の出現率を低下させる。
- RAIを取り込む病変は少なく，取り込みがあったとしても治療による脳浮腫や出血のリスクが高いため避けるべきである。

文献の要約と解説

分化癌の脳転移の頻度は0.15～1.5%と低く，脳転移を持つ患者の約6割は肺に同時転移があるとされる[101, 102]。治療の選択には，脳転移の状態のみならず原発巣や他の転移病変の有無や制御，患者の全身状態や年齢を考慮する必要がある。

甲状腺癌の脳転移の治療に関する報告は，すべて後ろ向き研究で，単施設からの報告がほとんどで症例数も少ない。収集した14文献[101-114]によると，1年，2年全生存率は，それぞれ28～68.2%，30.2～45.5%であった。治療は手術療法，定位放射線照射，全脳照射，化学療法，分子標的薬治療，RAI内用療法が施行され，とくに手術療法，定位放射線照射が選択されることが多い。これら治療を含むものが，含まないものと比べ生存期間が長いとの報告が多い。また近年，定位放射線照射が選択される頻度が高まってい

る。

甲状腺癌の脳転移治療に関する高レベルのエビデンスはないため，転移性脳腫瘍全般に準じた治療法の選択が推奨される。転移性脳腫瘍の主な治療は，手術療法，定位放射線照射，全脳照射である。予後予測の指標として用いられるRPA，GPA[注]にはKPS（Karnofsky Performance Status）と年齢が含まれる[115]。転移部位や転移数，また転移の大きさに応じて，治療方針が異なる。4個以下の少数個の脳転移に対して，切除可能部位で直径3 cm以上の転移は腫瘍摘出術を，直径3 cm未満の病変には定位放射線照射もしくは手術療法が推奨される。また5個以上の多数個の脳転移に対して，全脳照射が推奨される。ただし合計体積が15ml以下の10個以下の病変には定位放射線照射を行い，注意深い経過観察とサルベージ治療を行うことも治療選択肢の一つである[116-119]。

全脳照射は，多数個の脳転移に対する標準治療であるが，照射3～4ヶ月後の認知機能の低下が報告されている。また定位放射線照射や手術療法後に，全脳照射を加えることで，局所再発率や新規病変の出現率を低下させるが，生存期間の延長には寄与しないとの報告が多い[120-124]。

RAIを取り込む脳転移病巣は少ない。また取り込みを認めた場合でも，脳浮腫や脳出血など重篤な合併症を生じる可能性があるため，脳転移に対するRAI内用療法は避けるべきである。

注：RPA（Recursive partitioning analysis）：KPS，年齢，原発巣の制御，脳転移以外の転移
GPA（Graded Prognostic Assessment）：KPS，年齢，脳転移数，脳転移以外の転移

【文 献】

1. Fundakowski CE, Hales NW, Agrawal N, et al.: Surgical management of the recurrent laryngeal nerve in thyroidectomy: American Head and Neck Society Consensus Statement. *Head Neck* 40: 663-675, 2018
2. Kumai Y, Kodama N, Murakami D, et al.: Comparison of vocal outcome following two different procedures for immediate RLN reconstruction. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273: 967-972, 2016
3. Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, et al.: International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II; Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer—Incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope* 128(Suppl3): S3-S27, 2018

4. Kamani D, Darr EA, Randolph GW.: Electrophysiologic monitoring characteristics of the recurrent laryngeal nerve preoperatively paralyzed or invades with malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 149 : 682-688, 2013
5. Kihara M, Miyauchi A, Tabuta T et al.: Outcome of vocal cord function after partial layer resection of recurrent laryngeal nerve in patients with papillary thyroid cancer. *Surgery* 155 : 184-189, 2014
6. Lee HS, Kim SW, Park T, et al.: Papillary thyroid carcinoma with exclusive involvement of a functioning recurrent laryngeal nerve may be treated with shaving technique. *World J Surg* 39 : 969-974, 2015
7. Moritani S, Takenobu M, Yoshioka K, et al.: Novel surgical methods for reconstruction of the recurrent laryngeal nerve: Microscope-guided partial layer resection and intralaryngeal reconstruction of the recurrent laryngeal nerve. *Surgery* 169 : 1124-1130, 2021
8. Nishida T, Nakao K, Hamaji M, et al.: Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. *Ann Surg* 226 : 85-91, 1997
9. Lang BH, Lo CY, Wong KP, et al.: Should an involved but functioning recurrent laryngeal nerve be shaved or resected in a locally advanced papillary thyroid carcinoma? *Ann Surg Oncol* 20 : 2951-2957, 2013
10. Miyamaru S, Kumai Y, Murakami D, et al.: Phonatory function in patients with well-differentiated thyroid carcinoma following meticulous resection of tumors adhering to the recurrent laryngeal nerve. *Int J Clin Oncol* 24 : 1536-1542, 2019
11. Ito Y, Kihara M, Takamura Y, et al.: Prognosis and prognostic factors of patients with papillary thyroid carcinoma requiring resection of recurrent laryngeal nerve due to carcinoma extension. *Endocr J* 59 : 247-252, 2012
12. Brooks JA, Abdelhamid Ahmed AH, Al-Qurayshi Z, et al.: Recurrent Laryngeal Nerve Invasion by Thyroid Cancer: Laryngeal Function and Survival Outcomes. *Laryngoscope* 132 : 2285-2292, 2022
13. Moritani S.: Impact of gross extrathyroidal extension into major neck structures on the prognosis of papillary thyroid carcinoma according to the American Joint Committee on Cancer eighth edition. *Endocr J* 67 : 941-948, 2020
14. Miyauchi A, Matsusaka K, Kihara M et al.: The Role of Ansa-to-Recurrent-Laryngeal Nerve Anastomosis in Operations for Thyroid Cancer. *Eur J Surg* 164 : 927-933, 1998
15. Wang W, Liu F, Zhang C, et al.: Immediate Ansa Cervicalis-to-Recurrent Laryngeal Nerve Anastomosis for the Management of Recurrent Laryngeal Nerve Infiltration by a Differentiated Thyroid Carcinoma. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 82 : 93-105, 2020
16. Iwaki S, Maeda T, Saito M, et al.: Role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction in surgery for thyroid cancers with fixed vocal cords. *Head Neck* 39 : 427-431, 2017
17. 宮丸 悟: 甲状腺癌手術における音声機能の維持. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 124 : 862-868, 2021
18. 山田弘之, 宮村朋孝, 福家智仁, 他: 甲状腺手術に必要な手技 - 反回神経即時再建 - 頭頸部癌 34 : 563-567, 2008
19. Yumoto E, Sanuki T, Kumai Y.: Immediate Recurrent Laryngeal Nerve Reconstruction and Vocal Outcome. *Laryngoscope* 116 : 1657-1661, 2006
20. Sanuki T, Yumoto E, Minoda R, et al.: The role of immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction for thyroid cancer surgery. *J Oncol* 2010 : 846235, 2010
21. Miyauchi A, Ito Y, Miya A, et al.: Lateral mobilization of the recurrent laryngeal nerve to facilitate tracheal surgery in patients with thyroid cancer invading the trachea near Berry's ligament. *World J Surg* 31 : 2081-2084, 2009
22. Miyauchi A, Masuoka H, Tomoda C, et al.: Laryngeal approach to the recurrent laryngeal nerve involved by thyroid cancer at the ligament of Berry. *Surgery* 152 : 57-60, 2012
23. Shindo ML, Caruana SM, Kandil E, et al.: Management of invasive well-differentiated thyroid cancer: an American Head and Neck Society consensus statement. *AHNS consensus statement. Head Neck* 36 : 1379-1390, 2014
24. Brauckhoff M, Machens A, Thanh PN, et al.: Impact of extent of resection for thyroid cancer invading the aerodigestive tract on surgical morbidity, local recurrence, and cancer-specific survival. *Surgery* 148 : 1257-1266, 2010
25. Hartl DM, Zago S, Leboulleux S, et al.: Resection margins and prognosis in locally invasive thyroid cancer. *Head Neck* 36 : 1034-1038, 2014
26. Avenia N, Vannucci J, Monacelli M, et al.: Thyroid cancer invading the airway: diagnosis and management. *Int J Surg* 28 Suppl 1 : S75-78, 2016
27. Wada N, Nakayama H, Masudo Y, et al.: Clinical outcome of different modes of resection in papillary thyroid carcinomas with laryngotracheal invasion. *Langenbecks Arch Surg* 391 : 545-549, 2006
28. Ito Y, Fukushima M, Yabuta T, et al.: Local prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma who were intraoperatively diagnosed as having minimal invasion of the trachea: a 17-year experience in a single institute. *Asian J Surg* 32 : 102-108, 2009

29. Moritani S.: Surgical Management of Cricotracheal Invasion by Papillary Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 22: 4002-4007, 2015
30. McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL, Jr, et al.: Surgical management of thyroid cancer invading the airway. *Ann Surg Oncol* 4: 403-408, 1997
31. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K.: Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Acta Otolaryngol* 129: 1498-1502, 2009
32. Peng A, Li Y, Yang X, et al.: A review of the management and prognosis of thyroid carcinoma with tracheal invasion. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272: 1833-1843, 2015
33. Kim H, Jung HJ, Lee SY, et al.: Prognostic factors of locally invasive well-differentiated thyroid carcinoma involving the trachea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273: 1919-1926, 2016
34. Czaja JM, McCaffrey TV.: The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 123: 484-490, 1997
35. Park CS, Suh KW, Min JS.: Cartilage-shaving procedure for the control of tracheal cartilage invasion by thyroid carcinoma. *Head Neck* 15: 289-291, 1993
36. Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, et al.: Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. *Br J Surg* 92: 1382-1387, 2005
37. Ozaki O, Sugino K, Mimura T, et al.: Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea: circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. *Surgery* 117: 268-271, 1995
38. Shin DH, Mark EJ, Suen HC, et al.: Pathologic staging of papillary carcinoma of the thyroid with airway invasion based on the anatomic manner of extension to the trachea: a clinicopathologic study based on 22 patients who underwent thyroidectomy and airway resection. *Hum Pathol* 24: 866-870, 1993
39. Piazza C, Lancini D, Tomasoni M, et al.: Tracheal and Cricotracheal Resection With End-to-End Anastomosis for Locally Advanced Thyroid Cancer: A Systematic Review of the Literature on 656 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 779999, 2021
40. Allen M, Spillinger A, Arianpour K, et al.: Tracheal Resection in the Management of Thyroid Cancer: An Evidence-Based Approach. *Laryngoscope* 131: 932-946, 2021
41. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al.: Airtight tracheocutaneostomy after window resection of the trachea for invasive papillary thyroid carcinoma: experience of 109 cases. *World J Surg* 38: 660-666, 2014
42. Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, et al.: Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. *Auris Nasus Larynx* 38: 271-275, 2011
43. Moritani S.: Window Resection for Intraluminal Cricotracheal Invasion by Papillary Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 41: 1812-1819, 2017
44. Piazza C, Del Bon F, Barbieri D, et al.: Tracheal and Crico-Tracheal Resection and Anastomosis for Malignancies Involving the Thyroid Gland and the Airway. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 125: 97-104, 2016
45. Gaisert HA, Honings J, Grillo HC, et al.: Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. *Ann Thorac Surg* 117: 268-271, 1995
46. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al.: Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinic, 1946 through 1970: Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. *Mayo Clin Oric* 61: 978-996, 1986
47. Su SY, Milas ZL, Bhatt N, et al.: Well-differentiated thyroid cancer with aerodigestive tract invasion: Long-term control and functional outcomes. *Head Neck* 38: 72-78, 2016
48. Shadmehr MB, Farzanegan R, Zangi M, et al.: Thyroid cancers with laryngotracheal invasion. *Eur J Cardiothorac Surg* 41: 635-640, 2012
49. McCaffrey JC.: Aerodigestive tract invasion by well differentiated thyroid carcinoma: diagnosis, management, prognosis, and biology. *Laryngoscope* 116: 1-11, 2006
50. McCaffrey TV, Bergstrahl EJ, Hay ID.: Locally invasive papillary thyroid carcinoma: 1940-1990. *Head & Neck* 16: 165-172, 1994
51. Giovanni A, Guelfucci B, Gras R, et al.: Partial front lateral laryngectomy with epiglottic reconstruction for management of early-stage glottic carcinoma. *Laryngoscope* 111: 663-668, 2001
52. Biller HF, Ogura JH, Prat LL.: Hemilaryngectomy for T2 glottic cancers. *Arch Otolaryngol* 93: 238-243, 1971
53. Price DL, Wong RJ, Randolph GW.: Invasive thyroid cancer: management of the trachea and esophagus. *Otolaryngol Clin North Am* 41: 1155-1168, 2008
54. Snyderman CH, D'Amico F.: Outcome of carotid artery resection for neoplastic disease: a meta-analysis. *Am J Otolaryngol* 13: 373-380, 1992
55. Ozer E, Agrawal A, Ozer HG, et al.: The impact of surgery in the management of the head and neck carcinoma involving the carotid artery. *Laryngoscope* 118: 1771-1774, 2008

56. Yu Q, Wang P, Shi H, et al.: Carotid artery and jugular vein invasion of oral-maxillofacial and neck malignant tumors: diagnostic value of computed tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 96: 368-372, 2003
57. Yousem DM, Hatabu H, Hurst RW, et al.: Carotid artery invasion by head and neck masses: prediction with MR imaging. *Radiology* 195: 715-720, 1995
58. Moritani S: Appropriateness of subadventitial resection for invasion of the carotid artery by papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 43: 519-526, 2019
59. Eisele DW, Richmon JD.: Contemporary evaluation and management of parapharyngeal space neoplasms. *J Laryngol Otol* 127: 550-555, 2013
60. Rouvier H: Anatomie Humaine, et Topographique, 10th edn. Masson et Cie, Paris, p 506, 1967
61. McCormack KR, Sheline GE.: Retropharyngeal spread of carcinoma of the thyroid. *Cancer* 26: 1366-1369, 1970
62. Moritani S: Parapharyngeal metastasis of papillary thyroid carcinoma. *World J Surg* 40: 350-355, 2016
63. Chouke KS, Whitehead RW, Parker AE.: Is there a closed lymphatic system connecting the thyroid and thymus gland? *Surg Gynecol Obstet* 54: 865-871, 1932
64. Zhang TT, Qu N, Hu JQ, et al.: Mediastinal lymph node metastases in thyroid cancer: characteristics, predictive factors, and prognosis. *Int J Endocrinol* 1868165, 2017
65. Woo JH, Park KN, Lee JY, et al.: Predictive factors of superior mediastinal nodal metastasis from papillary thyroid carcinoma—A prospective observational study. *PLoS One* 11: e0148420, 2016
66. Ito Y, Miyauchi A.: Lateral and mediastinal lymph node dissection in differentiated thyroid carcinoma: indications, benefit, and risks. *World J Surg* 31: 905-915, 2007
67. Moritani S, Takenobu M, Yasunaga, M, et al.: Surgical indications for upper mediastinal dissection by sternotomy in patients with papillary thyroid carcinoma. *Endocr J* 69(10): 1245-1251, 2022
68. 岩崎博幸, 山崎春彦, 根本大士, 他: 甲状腺縦隔転移に対する手術の適応と限界. *内分泌甲状腺外雑誌* 35: 30-35, 2018
69. Ramadan S, Ugas MA, Berwick RJ, et al.: Spinal metastasis in thyroid cancer. *Head Neck Oncol* 25;4: 39, 2012
70. Planty-Bonjour A, Dubory A, Terrier LM, et al.: Spinal metastases from thyroid cancer: Some prognostic factors. *Eur J Surg Oncol* 48: 292-298, 2022
71. Kushchayeva YS, Kushchayev SV, Carroll NM, et al.: Spinal metastases due to thyroid carcinoma: an analysis of 202 patients. *Thyroid* 24: 1488-1500, 2014
72. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al.: Direct decompressive surgical resection in the treatment of spinal cord compression caused by metastatic cancer: a randomized trial. *Lancet* 366: 643-648, 2005
73. Nooh A, Goulding K, Isler MH, et al.: Early Improvement in Pain and Functional Outcome but Not Quality of Life After Surgery for Metastatic Long Bone Disease. *Clin orthop Relat Res* 476: 535-545, 2018
74. Rich SE, Chow R, Raman S, et al.: Update of the systematic review of palliative radiation therapy fractionation for bone metastases. *Radiother Oncol* 126: 547-557, 2018
75. Handy JR, Bremner RM, Crocenzi TS, et al.: Expert consensus document on pulmonary metastasectomy. *Ann Thorac Surg* 107: 631-649, 2019
76. Talaat OM, Ali IM, Abolyazid SM, et al.: Long-term scintigraphic and clinical follow up in patients with differentiated thyroid cancer and iodine avid bone metastases. *Nucl Med Commun* 41: 327-335, 2020
77. Qiu ZL, Song HJ, Xu YH, et al.: Efficacy and survival analysis of ¹³¹I therapy for bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 96: 3078-3086, 2011
78. Orita Y, Sugitani I, Mastuura M, et al.: Prognostic factors and the therapeutic strategy for patients with bone metastasis from differentiated thyroid carcinoma. *Surgery* 147: 424-431, 2010
79. Bernier MO, Leenhardt L, Hoang C, et al.: Survival and therapeutic modalities in patients with bone metastases of differentiated thyroid carcinomas. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1568-1573, 2001
80. Jannin A, Lamartina L, Moutarde C, et al.: Bone metastases from differentiated thyroid carcinoma: heterogeneous tumor response to radioactive Iodine therapy and overall survival. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 49: 2401-2413, 2020
81. Wu D, Gomes Lima CJ, Moreau SL, et al.: Improved Survival After Multimodal Approach with ¹³¹I Treatment in Patients with Bone Metastases Secondary to Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 229: 971-978, 2019
82. Mazziotti G, Formenti AM, Panarotto MB, et al.: Real-life management and outcome of thyroid carcinoma-related bone metastases: results from a nationwide multicenter experience. *Endocrine* 59: 90-101, 2018
83. Nakayama R, Horiuchi K, Susa M, et al.: Clinical outcome after bone metastasis (BM) surgery in patients with differentiated thyroid carcinoma (DTC): a retrospective study of 40 cases. *Jpn J Clin Oncol* 44: 918-925, 2014

84. Moneke I, Kaifi JT, Kloeser R, et al.: Pulmonary metastasectomy for thyroid cancer as salvage therapy for radioactive iodine-refractory metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 53: 625-630, 2018
85. Fragnaud H, Mattei JC, Le Nail JR, et al.: Mid and long-term overall survival after carcinologic resections of thyroid cancer bone metastases. *Front Surg* 9: 965951, 2022
86. Bernstein MB, Chang EL, Amini B, et al.: Spine Stereotactic Radiosurgery for Patients with Metastatic Thyroid Cancer: Secondary Analysis of Phase I/II Trials. *Thyroid* 26: 1269-1275, 2016
87. Jiang L, Ouyang H, Liu X, et al.: Surgical treatment of 21 patients with spinal metastases of differentiated thyroid cancer. *Chin Med J (Engl)* 127: 4092-4096, 2014
88. Demura S, Kawahara N, Murakami H, et al.: Total en bloc spondylectomy for spinal metastases in thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine* 14: 172-176, 2011
89. Kato S, Murakami H, Demura S, et al.: The impact of complete surgical resection of spinal metastases on the survival of patients with thyroid cancer. *Cancer Med* 5: 2343-2349, 2016
90. Yin LX, Puccinelli CL, Van Abel K, et al.: Prognostic Factors in Patients with Differentiated Thyroid Cancers Metastatic to the Cervical Spine. *Laryngoscope* 131: E1741-E1747, 2021
91. Sellin JN, Suki D, Harsh V, et al.: Factors affecting survival in 43 consecutive patients after surgery for spinal metastases from thyroid carcinoma. *J Neurosurg Spine* 23: 419-428, 2015
92. Zhang D, Gong H, Shen M, et al.: Surgical Management and Factors Affecting the Prognosis for Patients with Thyroid Cancer Spinal Metastases: A Retrospective Analysis of 52 Consecutive Patients from a Single Center. *World Neurosurg* 129: E1741-E1747, 2019
93. Farooki A, Leung V, Tala H, et al.: Skeletal-related events due to bone metastases from differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2433-2439, 2012
94. Orita Y, Sugitani I, Takao S, et al.: Prospective Evaluation of Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases from Differentiated Thyroid Carcinoma. *Ann Surg Oncol* 22: 4008-4013, 2015
95. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian S et al.: Zoledronic acid versus placebo in the treatment of skeletal metastases in patients with lung cancer and other solid tumors: a phase III, double-blind randomized trial-the Zoledronic Acid Lung Cancer and Other Solid Tumors Study Group. *J Clin Oncol* 21: 3150-3157, 2003
96. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al.: Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *J Clin Oncol* 29: 1125-1132, 2011
97. Rolfo C, Raez LE, Russo A, et al.: Molecular target therapy for bone metastasis: starting a new era with denosumab, a RANKL inhibitor. *Expert Opin Biol Ther* 14: 15-26, 2014
98. Chen F, Pu F.: Safety of Denosumab Versus Zoledronic Acid in Patients with Bone Metastases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat* 39: 453-459, 2016
99. Chen J, Zhou L, Liu X, et al.: Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm* 43: 2-10, 2021
100. Jiang L, Cui X, Ma H, et al.: Comparison of denosumab and zoledronic acid for the treatment of solid tumors and multiple myeloma with bone metastasis: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res* 16: 400, 2021
101. Gomes-Lima CJ, Wu D, Rao SN, et al.: Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: Prevalence, Current Therapies, and Outcomes. *J Endocr Soc* 3: 359-371, 2018
102. Saito F, Uruno T, Shibuya H, et al.: Prognosis After Brain Metastasis from Differentiated Thyroid Carcinoma. *World J Surg* 40: 574-581, 2016
103. Choi J, Kim JW, Keum YS, et al.: The Largest Known Survival Analysis of Patients With Brain Metastasis From Thyroid Cancer Based on Prognostic Groups. *PLoS One* 11: e0154739, 2016
104. Osborne JR, Kondraciuk JD, Rice SL, et al.: Thyroid Cancer Brain Metastasis: Survival and Genomic Characteristics of a Large Tertiary Care Cohort. *Clin Nucl Med* 44: 544-549, 2019
105. Hong YW, Lin JD, Yu MC, et al.: Outcomes and prognostic factors in thyroid cancer patients with cranial metastases: A retrospective cohort study of 4,683 patients. *Int J Surg* 55: 182-187, 2018
106. McWilliams RR, Giannini C, Hay ID, et al.: Management of Brain Metastases From Thyroid Carcinoma: A Study of 16 Pathologically Confirmed Cases Over 25 Years. *Cancer* 98: 356-362, 2003
107. Chiu AC, Delpassand ES, Sherman SI.: Prognosis and Treatment of Brain Metastases in Thyroid Carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 3637-3642, 1997
108. Wu T, Jiao Z, Li Y, et al.: Brain Metastases From Differentiated Thyroid Carcinoma: A Retrospective Study of 22 Patients. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 730025, 2021

109. Henriques de Figueiredo B, Godbert Y, Soubeyran I, et al.: Brain metastases from thyroid carcinoma: a retrospective study of 21 patients. *Thyroid* 24: 270-276, 2014
110. Bernad DM, Sperduto PW, Souhami L, et al.: Stereotactic radiosurgery in the management of brain metastases from primary thyroid cancers. *J Neurooncol* 98: 249-252, 2010
111. Kim IY, Kondziolka D, Niranjan A, et al.: Gamma Knife Radiosurgery for Metastatic Brain Tumors From Thyroid Cancer. *J Neurooncol* 93: 355-359, 2009
112. Bunevicius A, Fribance S, Pikis S, et al.: Stereotactic Radiosurgery for Differentiated Thyroid Cancer Brain Metastases: An International, Multicenter Study. *Thyroid* 31: 1244-1252, 2021
113. Blomain E, Berta S, Hug N, et al.: Radiotherapy for Brain Metastases from Thyroid Cancer: An Institutional and National Retrospective Cohort Study. *Thyroid* 32: 781-788, 2022
114. Dziggel L, Gebauer N, Bartscht T, et al.: Performance Status and Number of Metastatic Extra-cerebral Sites Predict Survival After Radiotherapy of Brain Metastases from Thyroid Cancer. *Anticancer Res* 38: 2391-2394, 2018
115. Sperduto PW, Berkey B, Gaspar JE, et al.: A new prognostic index and comparison to three other indices for patients with brain metastases: an analysis of 1,960 patients in the RTOG database. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008
116. Patchell RA, Tibbs PA, Walsh JW, et al.: A randomized trial of surgery in the treatment of single metastases to the brain. *N Engl J Med* 322: 494-500, 1990
117. Vecht CJ, Haaxma—Reiche H, Noordijk EM, et al.: Treatment of single brain metastasis: radiotherapy alone or combined with neurosurgery? *Ann Neurol* 33: 583-590, 1993
118. Aoyama H, Shirato H, Tago M, et al.: Stereotactic radiosurgery plus whole—brain radiation therapy vs stereotactic radiosurgery alone for treatment of brain metastases: a randomized controlled trial. *JAMA* 295: 2483-2491, 2006
119. Yamamoto M, Serizawa T, Shuto T, et al.: Stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901): a multi-institutional prospective observational study. *Lancet Oncol* 15: 387-395, 2014
120. Mulvenna P, Nankivell M, Barton R, et al.: Dexamethasone and supportive care with or without whole brain radiotherapy in treating patients with non-small cell lung cancer with brain metastases unsuitable for resection or stereotactic radiotherapy (QUARTZ): results from a phase 3, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 388(10055): 2004-2014, 2016
121. Meyers CA, Smith JA, Bezjak A, et al.: Neurocognitive function and progression in patients with brain metastases treated with whole—brain radiation and motexafin gadolinium: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 22: 157-165, 2004
122. Patchell RA, Tibbs PA, Regine WF, et al.: Postoperative radiotherapy in the treatment of single brain metastases to the brain. *JAMA* 280: 1485-1459, 1998
123. Sahgal A, Aoyama H, Kocher M, et al.: Phase 3 trials of stereotactic radiosurgery with or without whole-brain radiation therapy for 1 to 4 brain metastases: individual patient data meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 91: 710-717, 2015
124. Brown PD, Jaeckle K, Ballman KV, et al.: Effect of Radiosurgery Alone vs Radiosurgery With Whole Brain Radiation Therapy on Cognitive Function in Patients With 1 to 3 Brain Metastases: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316: 401-409, 2016

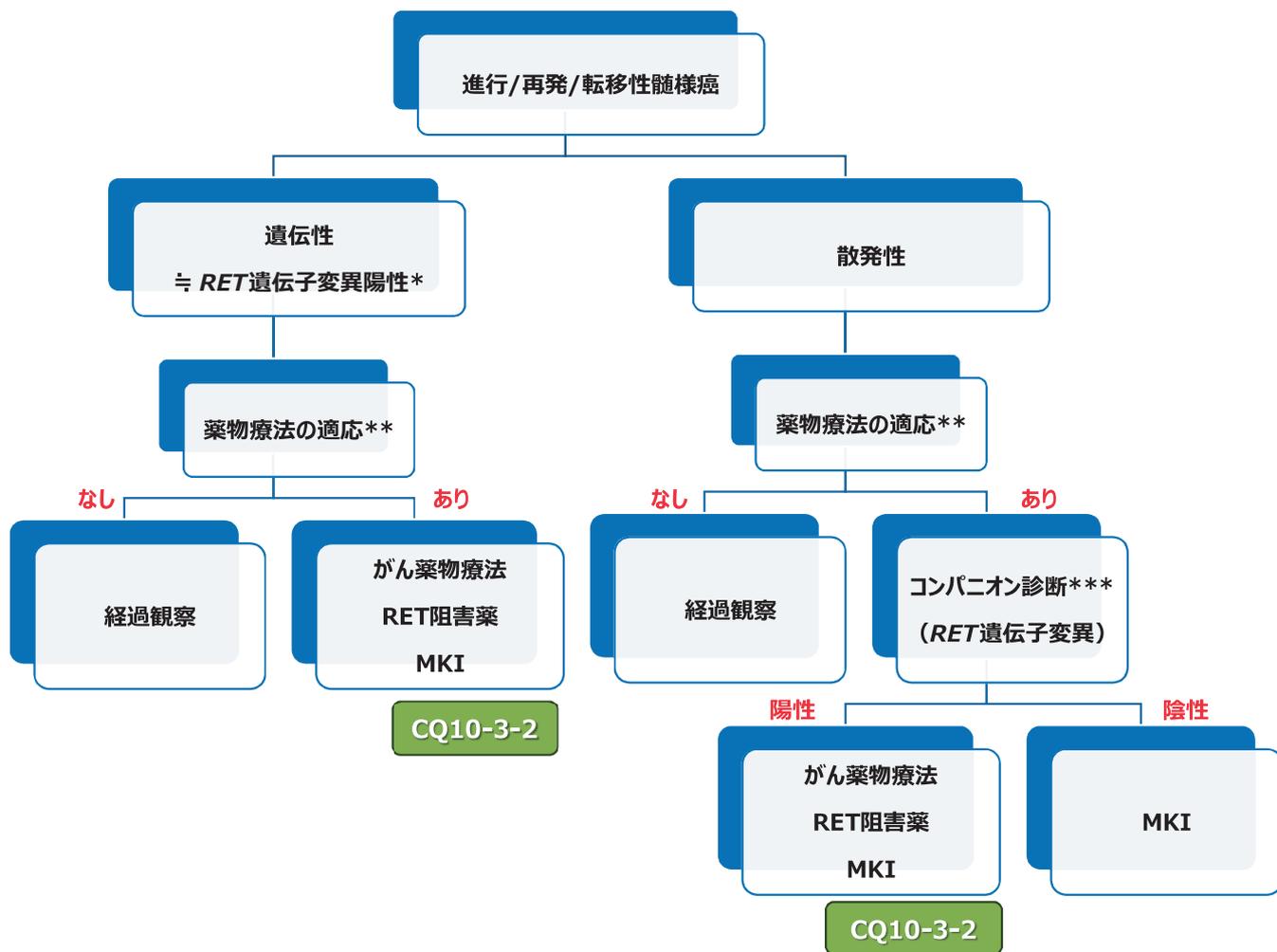
第10章 甲状腺がんの薬物療法

アルゴリズム10-1 RAI不応・再発/転移性分化癌に対する分子標的薬治療



*進行速度、腫瘍量、がんによる症状の有無などを総合的に考慮
 **MEBGENT™BRAF3 キット
 ***オンコマインDxTTマルチCDx
 MKI: 多標的分子標的薬

アルゴリズム10-2 進行/再発/転移性髄様癌に対する分子標的薬治療



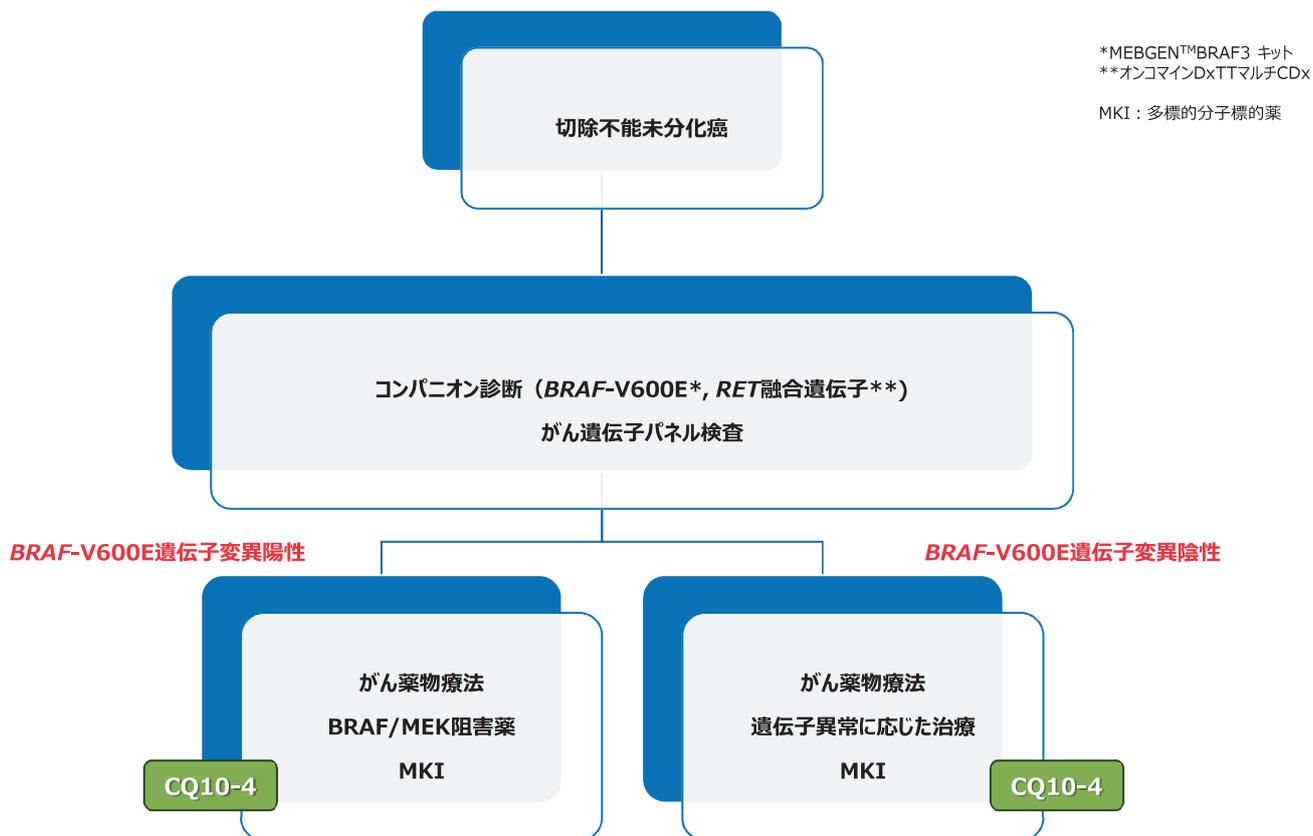
* RET 遺伝学的検査

** 進行速度、腫瘍量、がんによる症状の有無などを総合的に考慮

*** オンコマインDxTTマルチCDx

MKI：多標的分子標的薬

アルゴリズム10-3 切除不能未分化癌に対する分子標的薬治療



コラム10-1 甲状腺がんと免疫チェックポイント阻害薬

免疫チェックポイント阻害薬の一つである抗CTLA-4抗体のイピリムマブの悪性黒色腫での有効性が示されて以来[1], 抗PD-1/PD-L1抗体を中心に様々ながん種でその有効性が証明され, 現在では悪性黒色腫以外に, 肺がん, 頭頸部がん, 食道がん, 胃がん, 乳がん, 肝臓がん, 腎細胞がん, 尿路上皮がん, 胆管がん, 子宮体がん, 子宮頸がんなど様々な悪性腫瘍において実臨床で使用されている。また, 上述の幅広い適応症からも推察可能であるが, 免疫チェックポイント阻害薬がこれまでの抗悪性腫瘍薬の概念を変えた一つに臓器横断的な治療効果を発揮したことにある。例えば, 高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) の固形がんにおいては, 抗PD-1抗体のペムプロリズマブが固形がんの種類に関わらず (甲状腺がん含む), 奏効割合 53%を示しており[2], KEYNOTE-158試験のMSI-Highコホートでも同様に固形がんの種類に関わらず有用性を示し[3], ペムプロリズマブは「治癒切除不能な進行・再発の高頻度マイクロサテライト不安定性 (MSI-High) を有する固形がん (標準的な治療が困難な場合に限る)」に対して保険適用となっている。さらに, 腫瘍遺伝子変異量 (tumor mutation burden: TMB) と抗PD-1抗体のペムプロリズマブの治療効果の関係をKEYNOTE-158試験の中で検討したところ, 固形がんの種類に関わらず (甲状腺がん含む) TMB-High (≥ 10 mutations/Mgb) における奏効割合は29%に対して, non-TMB-High (< 10 mutations/Mgb) では6%であり[4], この結果からペムプロリズマブは「がん化学療法後に増悪した高い腫瘍遺伝子変異量 (TMB-High) を有する進行・再発の固形がん (標準的な治療が困難な場合に限る)」に対して保険適用となっている。このように, これまでのようながん種毎の治療適応以外にも甲状腺がん患者に対して潜在的に治療選択肢が存在することを知らず, 適切に患者に治療選択肢を提案するうえで非常に重要である。ただし, 甲状腺がんにおけるMSI-Highの頻度は2-3%程度[2], またTMB-Highの頻度も2.7%と報告されており, がんゲノム医療(解説10-1参照)を活用して如何に少ない患者を効率よく拾い上げるかが課題といえる。

一方で, 甲状腺がんに特化した免疫チェックポイント阻害薬の前向き試験は限られている。分化癌では, Phase Ib試験であるKEYNOTE-028の中で登録されたPD-L1陽性進行・転移性乳頭癌/濾胞癌 (n=22) におけるペムプロリズ

マブの安全性と有効性が報告されている。約80%がRAI治療を受けており、約7割が何らかの全身治療を受けている対象において、奏効割合は9%であった[5]。さらに、Multi-cohort Phase II試験であるKEYNOTE-158試験の甲状腺がんコホートで、PD-L1発現に関係なく標準治療に不応もしくは不耐な乳頭癌/濾胞癌の患者（n=103）に対するペムブロリズマブの有効性と安全性が検討され、奏効割合は6.8%であり、PD-L1陽性で8.7%、PD-L1陰性で5.7%とPD-L1発現による奏効割合の違いは認められなかった。安全性については、これまでの試験と同様に約5%にG3以上の免疫関連有害事象（腸炎、肝障害、副腎不全、肺障害、1型糖尿病）を認めているが新たな安全性の懸念は認められなかった[6]。以上の結果からは甲状腺分化癌に対しては、そのindolentな性質からも何らかの免疫チェックポイント阻害薬の有効性と相関するバイオマーカー（MSI-HighやTMB-Highを含め）を見出して適切に対象を絞り込む必要があると考えられる。未分化癌においては、分化癌や低分化癌よりも腫瘍遺伝子変異量が高いという報告[7]や、システマティックレビューにおいてMSI-Highの割合が7.4%と報告されており[8]、治療選択肢が限られた非常に予後が悪い疾患に対して免疫チェックポイント阻害薬の効果が期待される場所である。しかし、当然ながら罹患数の少ない本疾患における前向き試験は限られており、これまで論文として報告されているのは、Spartalizumabという抗PD-1抗体の未分化癌に対するPhase II試験のみである（n=42）[9]。本試験において、奏効割合は19%で、PD-L1陽性では29%、PD-L1陰性では0%であった。また奏効はBRAF変異の有無に関わらず認められており、1年生存割合は40%であった。この結果は、未分化癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の更なる開発が期待されるものであり、実際に本邦でもニボルマブとレンバチニブの有効性を検討するPhase II試験（NCT05696548）が行われている。

以上のように、甲状腺癌の領域も免疫チェックポイント阻害薬とは無縁ではなく、如何に患者に対して治療選択肢として提案し、使用に伴って生じる免疫関連有害事象を管理できるかが重要な課題といえる。治療選択肢として提案するには、がんゲノム医療を行える環境の整備が、使用にあたっては様々な臓器に生じる免疫関連有害事象（表10-1）を適切に診断し治療する体制の整備が必要である。このためには、既に単一診療科によるがん治療を行う時代ではなく、施設内外の連携体制を充実させることが重要である。

表10-1. 様々な免疫関連有害事象

標的臓器	有害事象
皮膚	皮膚障害（掻痒、皮疹、白斑など）
内分泌臓器	甲状腺機能障害、下垂体炎、副腎機能低下、1型糖尿病
肺	間質性肺障害
肝臓	肝障害、胆管炎
消化管	下痢、腸炎
腎臓	腎障害（間質性腎炎など）
血液	血球減少症
神経・筋肉	末梢神経障害、脳症、重症筋無力症、筋炎など
心臓	心筋炎、心膜炎

解説10-1 がんゲノム医療

次世代シーケンサー（next-generation sequencer: NGS）の急速な普及に伴い、悪性腫瘍の領域においても、その発生や増殖に関係する複数の遺伝子異常を網羅的に検出可能な遺伝子パネル検査が行えるようになってきた。また、これに伴い保険診療でがん遺伝子パネル検査が行える体制も整備され、2019年6月に保険収載された。現時点で使用可能ながん遺伝子パネル検査は、腫瘍組織検体を用いて行う「OncoGuide NCCオンコパネル」、「FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル」、「GenMineTOPがんゲノムプ

ロファイリングシステム」、血液中の腫瘍細胞由来のctDNA（circulating tumor DNA）を用いて行う「FoundationOne Liquid CDxがんゲノムプロファイル」、「Guardant360 CDxがん遺伝子パネル」の5種類がある。

1) がん遺伝子パネル検査とは

がん遺伝子パネル検査の目的は、約100以上のがん関連遺伝子の変化を分析することで、対象となる悪性腫瘍の特徴を見出すゲノムプロファイリング検査の側面と、臨床での主たる目的である検出された遺伝子異常から効果が期待される抗悪性腫瘍薬を推定することや、参加が勧められる

臨床試験を見出すことにある。本検査の対象は、「標準治療がない固形がん患者又は局所進行若しくは転移が認められ標準治療が終了となった固形がん患者（終了が見込まれる者を含む）」であり、実施できる施設は2023年7月時点で全国13か所の「がんゲノム医療中核拠点病院」、32か所の「がんゲノム医療拠点病院」、203か所の「がんゲノム医療連携病院」に限定されている[10]。検査結果の返却には、エキスパートパネルでの詳細な検討が必要であり、多くの施設で4～8週程度かかっている。このため、がん遺伝子パネル検査を実施する施設では各がん種に対する標準的な薬物療法が何か慎重に判断し、進行した悪性腫瘍患者であるが故に検査提出の時機を逸しない見極めが重要となる。また、すでに標準的な薬物療法が行われた患者を対象に治療選択肢を探索するため、一般的な固形がんにおける治療到達率は7.7%とも報告されている[11]。しかし、甲状腺がんでは*BRAF*遺伝子、*RET*遺伝子、*NTRK*遺伝子などの治療薬に紐づく遺伝子異常を伴う可能性が比較的高いことに加えて、免疫チェックポイント阻害薬の保険適用を判断するためのマイクロサテライト不安定性検査（MSI検査）や腫瘍遺伝子変異量（tumor mutation burden: TMB）も同時に行えるメリットもあるため、後述のコンパニオン診断薬と上手に組み合わせることで甲状腺がん診療に活かすことができる検査と言える。

2) コンパニオン診断薬とは

一方で、甲状腺がんの領域においても、特定の遺伝子異常に紐づいた治療薬の適応を判断するためのコンパニオン診断薬が登場した。*RET*融合遺伝子陽性甲状腺がんおよび*RET*遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌であるかどうかを検出し、*RET*阻害薬であるセルベルカチニブの適応判定するコンパニオン診断薬「オンコマインDx Target Test マルチCDxシステム（ODxTT）」である[12]。本検査システムも、先述のがん遺伝子パネル検査と同様にNGSの技術を用いて同時にかんに関連する46遺伝子を分析するが、甲状腺がんにおけるコンパニオン診断薬としては*RET*遺伝子異常の有無のみが返却され、残りの情報は診療には使用できない。利点はコンパニオン診断薬であるため実施施設の限定はないこと、承認取得過程で既にコンパニオン診断薬と紐づいた治療薬との間の有効性と安全性が十分に検証されているためエキスパートパネルが不要であること、検査結果の返却が早い（1～2週間程度）ことが挙げられる（表10-2）。欠点は、先述のように*RET*遺伝子異常以外の情報は研究目的でのみ利用可能で、現時点で診療には使用できないことである。

3) がん遺伝子パネル検査とコンパニオン診断薬における課題

以上のように、同じNGSの技術を用いた網羅的遺伝子解

表10-2. コンパニオン診断薬とがん遺伝子パネル検査

種類	単一遺伝子検査	ホットスポットパネル検査	がん遺伝子プロファイリング検査（CGP）				
代表的検査	MEBGEN TM BRAF3キット	ODxTT	NOP	TOP	F1CDx	F1L	G360
機能	コンパニオン診断（CDX）	コンパニオン診断（CDX）	CGP/CDX	CGP	CGP/CDX	CGP/CDX	CGP/CDX
使用検体	腫瘍組織	腫瘍組織	腫瘍組織+血液		腫瘍組織	血液	血液
使用核酸	DNA	DNA/RNA	DNA	DNA/RNA	DNA	ctDNA	ctDNA
対象遺伝子数	<i>BRAF</i> -V600E	甲状腺がん、 <i>RET</i> 遺伝子異常（研究用：46遺伝子）	124	737	324	324	74
MSI/TMB	不可	不可/不可	可/可	不可/可	可/可	可/可	可/不可
対象	<i>BRAF</i> -V600E変異を有する可能性がある進行固形がん患者	<i>RET</i> 遺伝子異常を有する可能性がある甲状腺がん患者	標準治療終了（終了見込み）の固形がん患者				
エキスパートパネル	不要	不要	検討結果に基づく推奨が必要				
実施施設	すべての医療機関	すべての医療機関	がんゲノム医療指定医療機関				
出口治療	ダブラフェニブ・トラメチニブ	セルベルカチニブ	得られた遺伝子異常に有効と考えられる治療				
保険点数	5000点	5000点（甲状腺がん）	56,000点				

ODxTT: オンコマインDx Target Test マルチ CDxシステム, NOP: OncoGuide NCCオンコパネル, TOP: GenMineTOPがんゲノムプロファイリングシステム

F1CDx: FoundationOne CDxがんゲノムプロファイル, F1Liquid: FoundationOne Liquid CDx がんゲノムプロファイル, G360: Guardant360CDxがん遺伝子パネル

ctDNA: circulating tumor DNA, MSI: マイクロサテライト不安定性, TMB: tumor mutational burden

析を行う検査であるが、簡潔に言えば、がん遺伝子パネル検査は「遺伝子異常に対応する治療薬や臨床試験がないかを探索する検査」であり、コンパニオン診断薬は「特定の治療薬に紐づいた遺伝子異常を見出すための検査」である。この違いと保険適用上の違いを理解しつつ、上手に臨床では利用することが重要である。例えば、利用できる腫瘍組織が十分にある場合であれば、まずはODxTTを行い、RET融合遺伝子/遺伝子変異陰性であっても既存の多標的チロシンキナーゼ阻害薬で治療中であれば（標準治療終了見込み相当）、がん遺伝子パネル検査を依頼できる。利用できる腫瘍組織が少ない場合や古い場合などは、さらに戦略が必要になるが、発症年齢、組織型なども含めてどのような遺伝子異常が検出される可能性が高いかも考慮して、コンパニオン診断薬であるODxTTや後述のMEBGEN™ BRAF3キットを優先するか、がん遺伝子パネル検査を優先するかは変わってくる。また、甲状腺がんでは治療に紐づく遺伝子異常が複数あるため、今後の治療薬の承認とそれに紐づくコンパニオン診断薬の承認も大きな問題点である。例えば、BRAF-V600E遺伝子変異は、乳頭癌では60%程度、未分化癌では10~50%程度に認められBRAF阻害薬やBRAF/MEK阻害薬併用の有効性が示されている[13, 14]。2023年11月24日にBRAF/MEK阻害薬併用による治療として、ダブラフェニブ/トラメチニブが適応追加となった。本治療薬の適用の判断においては、コンパニオン診断薬であるMEBGEN™ BRAF3キットでBRAF-V600E遺伝子変異の有無を判断する必要があり、ODxTTで研究用にBRAF-V600E遺伝子変異を知りえたとしてもダブラフェニブ/トラメチニブによる併用療法を行うことはできない。このように甲状腺がんにおいて頻度の高い遺伝子異常に紐づいた治療薬の適応を検討する際に、複数回にわたり検査を提出することで患者に負担をかけないように治療開発と承認申請の仕組みが構築されることを切に願うところである。

CQ10-1

再発/転移性甲状腺がんに対してがんの遺伝子検査は推奨されるか？

推奨文

BRAF-V600E遺伝子変異, RET遺伝子変異/融合遺伝子, NTRK融合遺伝子など有効性と安全性が確認されている分子標的薬に紐づく遺伝子異常を検出できる可能性があり、行うことを推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/8=100%）

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム（生存の改善, PFSの改善, QOLの改善, 毒性の少ない治療）
- ✓ 害のアウトカム（検査による治療開始の遅延, 二次的所見が指摘される可能性）

エビデンス

- BRAF-V600E遺伝子変異陽性進行甲状腺がん（とくに乳頭癌および未分化癌）ではBRAF阻害薬もしくはBRAF阻害薬とMEK阻害薬の併用による治療の有効性と安全性が示されている[13-19]。
- RET遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌およびRET融合遺伝子陽性甲状腺がんではRET阻害薬の有効性と安全性が示されている[12, 20, 21]。
- NTRK融合遺伝子陽性甲状腺がんではTRK阻害薬の有効性と安全性が確認されている[22, 23]。
- その他にも、マイクロサテライト不安定性(MSI-High)を伴う場合やTMB-High（腫瘍遺伝子変異量, Tumor mutational burden ≥ 10 mutations/Mgb）を伴う甲状腺がんを含む固形腫瘍において、抗PD-1抗体の有効性と安全性が示されている[2-4]。

文献の要約と解説

解説10-1にも記載されているように、近年の次世代シーケンサー（next-generation sequencer: NGS）の急速な普及に伴い、がんの発生や増殖に関係する複数の遺伝子異常を網羅的に検出可能ながん遺伝子パネル検査が利用可能となっている。本CQにおけるがんの遺伝子異常を確認するための遺伝子検査には、いわゆるがんゲノム医療で用いられるがん遺伝子プロファイリング検査（CGP）とオンコメインDx Target TestマルチCDxシステムや2023年11月に新たに承認されたMEBGEN™ BRAF3キットに代表されるコンパニオン診断薬（CDX）としてのホットスポットパネル検査やPCR検査も含める。

甲状腺がんは治療標的となる遺伝子変異の頻度が高く、The Cancer Genome Atlas（TCGA）を用いた解析では、乳頭癌の約60%がBRAF-V600E変異を有し、甲状腺がんの12%が何らかの融合遺伝子を有することが示されている[24, 25]。RET融合遺伝子は乳頭癌を中心に認められ、CCDC6-RETやNCOA4-RETなどが代表的であるが、その頻度には幅がある。先述のTCGAを用いた解析では乳頭癌の6.8%であるが[24]、最近の報告では36%にも上るもの

もある[26]。また、若年者に多い(37%)という報告もある[27]。*NTRK*融合遺伝子も乳頭癌を中心に認められる融合遺伝子で、*ETV6-NTRK3*や*TPM3-NTRK1*などが代表的である。この頻度についても報告によりばらつきがあり、近年の報告では1~2%程度とされており[28, 29]、本融合遺伝子も若年者でやや多いとの報告がある[28-30]。また、抗PD-1抗体：ペムプロリズマブの臓器横断的適応となるようなMSI-HighやTMB-Highであることも2~3%程度と報告されている[2, 31-33]。

BRAF-V600E遺伝子変異陽性甲状腺がんに対する*BRAF*阻害薬および*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用の有効性に関する前向き試験の報告を表10-3にまとめた。なお、*BRAF*遺伝子変異は厳密には*BRAF*-V600E以外にも存在し*BRAF*阻害薬に対する感受性も異なるが、甲状腺がんではほとんどが*BRAF*-V600E変異でありこれを中心に記載する。*BRAF*-V600E遺伝子変異は未分化癌の40%程度に認めるとされており[7]、*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用療法による高い有効性は非常に予後の悪い未分化癌にとって重要な治療選択肢である(CQ10-4参照)。同様に*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性甲状腺分化癌に対しても一定の有効性を示していることから(CQ10-3-1参照)、*BRAF*-V600E遺伝子変異の有無を進行甲状腺がんにおいて薬物療法を検討する際に確認することは治療方針を決定する上で重要である。

*RET*遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌および*RET*融合遺伝子陽性甲状腺がんに関する*RET*阻害薬の有効性に関する前向き試験の報告を表10-3にまとめた。表に示されている通り、*RET*阻害薬は高い有効性を示している。とくに*RET*遺伝子変異陽性甲状腺髄様癌においては、*RET*阻害薬であるセルペルカチニブとMKI(バンデタニブ/カボザンチニブ)とを比較するPhase III試験においてセルペルカチニブが有意に無増悪生存期間を延長することが示されている(HR for disease progression or death, 0.28; 95% CI, 0.16-0.48; p<0.001)[21]。以上より、遺伝性髄様癌だけでなく、散発性髄様癌においては腫瘍における*RET*遺伝子変異の有無を、また乳頭癌を中心とする進行甲状腺がんにおいて*RET*融合遺伝子の有無を薬物療法を検討する際に確認することは治療方針を決定する上で重要である。

*NTRK*融合遺伝子を伴う甲状腺がんに関する*TRK*阻害薬の有効性に関する前向き試験の報告を表10-3にまとめた。表に示されている通り、*TRK*阻害薬は高い有効性を示しており、乳頭癌を中心とする進行甲状腺がんにおいて薬物療法を検討する際に*NTRK*融合遺伝子の有無を薬物療法を検討する際に確認することは治療方針を決定する上で重要である。

その他には、MSI-Highの進行固形がんにおける抗PD-1抗体であるペムプロリズマブの、Phase II試験において、奏効割合31%、奏効期間中央値47.5か月と良好な治療成績

表10-3. 甲状腺がんに対する選択的チロシンキナーゼ阻害薬の前向き試験における有効性

治療薬	N	対象	奏効割合	無増悪生存期間
ダブラフェニブ・トラメチニブ	36	<i>BRAF</i> -V600E変異ATC	56%	6.7か月
ダブラフェニブ・トラメチニブ	27	<i>BRAF</i> 変異DTC	48%* 30%**	15.1か月
エンコラフェニブ・ビニメチニブ	17 5	<i>BRAF</i> -V600変異DTC <i>BRAF</i> -V600変異ATC	47% 80%	1年 79% 1年 75%
セルペルカチニブ	55 88 19	<i>RET</i> 陽性MTC (既治療) <i>RET</i> 陽性MTC (未治療) <i>RET</i> 融合遺伝子陽性DTC	69% 73% 79%	1年 82% 1年 92% 1年 64%
セルペルカチニブ vs. バンデタニブ/カボザンチニブ	193 98	<i>RET</i> 陽性MTC (未治療)	69% 39%	1年 87% 1年 66%
プラルセチニブ	55 21 9	<i>RET</i> 陽性MTC (既治療) <i>RET</i> 陽性MTC (未治療) <i>RET</i> 融合遺伝子陽性DTC	60% 71% 89%	1年 75% 1年 81% 1年 81%
エヌトレクチニブ	13	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性TC	54%	NA
ラロトレクチニブ	22 7	<i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性DTC <i>NTRK</i> 融合遺伝子陽性ATC	86% 29%	1年 100% 1年 17%

DTC: differentiated thyroid cancer, ATC: anaplastic thyroid cancer, MTC: medullary thyroid cancer

*modified RECIST, **RECIST 1.1

を示しており、安全性もこれまでの抗PD-1抗体と同様に管理可能なものであった[3]。同様にミスマッチ修復異常を伴う進行固形がんにおけるPhase II試験においてもペムプロリズマブは高い有効性を示している[2]。またTMB-Highの進行固形がんにおけるペムプロリズマブは、non-TMB-Highの患者に比べて奏効割合が高いことがPhase II試験において示されている（奏効割合29% vs. 6%）[4]。いずれの臨床試験においても甲状腺がん患者が少ないながらも含まれており奏効も認められている。以上のことから、標準的な治療が困難な進行甲状腺がんにおいて、MSI-HighもしくはTMB-Highであることを確認することは治療方針を決定する上で重要である。

以上より、*BRAF*-V600E遺伝子変異、*RET*遺伝子変異/融合遺伝子、*NTRK*融合遺伝子など有効性と安全性が確認されている分子標的薬に紐づく遺伝子異常を検出できる可能性があり、転移・再発甲状腺がんに対してがんの遺伝子検査を行うことを推奨する。

CQ10-2

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬は推奨されるか？

推奨文

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌に対する初回薬物療法後の2次治療として多標的分子標的薬を提案する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	弱（一致率：5/8=63%）

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム（腫瘍縮小，QOLの改善，PFSの改善，生存の改善）
- ✓ 害のアウトカム（分子標的薬による副作用）

エビデンス

- 後ろ向き研究では、ソラフェニブやレンバチニブ既治療のRAI不応分化癌（RAIR-DTC）を中心に多標的分子標的薬（MKI）による救済治療に対する奏効や救済治療を行わなかった場合と比較して予後改善の可能性が報告されている[34-37]。一方で、MKIによる救済治療に奏効しなかったとする報告もあり、MKIによる救済治療の寄与は明確ではな

い[38, 39]。

- 前向き試験における報告では、レンバチニブやカボザンチニブを始めとするMKIが、MKI既治療RAIR-DTCにおいて奏効を示した単群前向き試験の報告が複数ある[40-43]。さらに、RAIR-DTCを対象とするPhase III試験であるSELECT試験では、ソラフェニブを中心とするMKIによる既治療例が含まれており、レンバチニブのプラセボに対するPFS改善効果は、未治療例（HR 0.20）と既治療例（HR 0.22）に関係なく認められている[44]。加えて、MKI既治療RAIR-DTCを対象とするカボザンチニブとプラセボを比較するPhase III試験（COSMIC-311）において、カボザンチニブはプラセボと比較して有意なPFS改善を示した（HR 0.22（96%CI 0.13-0.36, $p < 0.0001$ ））[45]。

文献の要約と解説

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAI不応分化癌（RAIR-DTC）に対する標準的な初回治療は、過去のPhase III試験結果よりVEGF-Rを中心とする阻害効果を有する多標的分子標的薬（MKI）のレンバチニブもしくはソラフェニブである[44, 46]。ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子が陰性の場合の2次治療としては、過去に使用していないMKIの投与を考慮することになる。現在、甲状腺がん有効性が確認されているMKIはVEGF-Rを中心に阻害活性を有するが、レンバチニブであればPDGFR/FGFR/RET/KITなどの阻害作用も、ソラフェニブであればPDGFR/RET/RAFなどの阻害作用も有している[44, 46]。このため、理論的には異なる種類のMKIを逐次的に使用することで効果が期待できる。

これまでの後ろ向き研究では、ソラフェニブやレンバチニブ既治療のRAIR-DTCを中心にMKIによる救済治療に対する奏効や救済治療を行わなかった場合と比較して予後改善するとの報告がある一方で[34-37]、MKIによる救済治療に奏効しなかったとの相反する報告もあり、MKIによる救済治療の寄与は明確ではなかった[38, 39]。しかし、前向き試験においてもMKI既治療例における逐次的MKIの有効性に関して検討されてきた。例えば、レンバチニブやカボザンチニブを始めとするMKIが、MKI既治療RAIR-DTCにおいて奏効を示した単群前向き試験は複数報告されている[40-43]。さらに、RAIR-DTCを対象とするPhase III試験であるSELECT試験では、ソラフェニブを中心とするMKIによる既治療例が含まれており、レンバチニブのプラセボに対するPFS改善効果は未治療例（HR 0.20, 95%CI 0.14-0.27）と既治療例（HR 0.22, 95%CI 0.12-0.41）に関係なく認められている[44]。加えて、MKI既治

療RAIR-DTCを対象とするカボザンチニブとプラセボを比較するPhase III試験 (COSMIC-311) において、ソラフェニブ既治療例/レンバチニブ既治療例/両薬剤既治療例がそれぞれ30%程度ずつ含まれているが、カボザンチニブはプラセボと比較して有意なPFS改善を示している (HR 0.22 (96%CI 0.13-0.36, $p < 0.0001$)) [45]。

以上より、ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性RAIR-DTCに対する初回薬物療法後の二次治療として逐次的にMKIの投与を考慮すべきと考えられる。しかし、本邦ではRAIR-DTCに対して使用可能なMKIはレンバチニブとソラフェニブのみであり、最も明確なデータのあるカボザンチニブは甲状腺がんには保険適用外であること、またレンバチニブ既治療例におけるソラフェニブの有効性に関する前向き試験の報告はないことから、推奨の程度は「弱く推奨」とした。

CQ10-3-1

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬は推奨されるか？

推奨文

ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAI不応分化癌に対する初回薬物療法として選択的チロシンキナーゼ阻害薬を提案する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱 (一致率: 7/8=88%)

CQ10-3-2

RET遺伝子変異陽性の進行/再発/転移性髄様癌に対する初回薬物療法としてRET阻害薬は推奨されるか？

推奨文

RET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌に対する初回薬物療法としてRET阻害薬を推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強 (一致率: 8/8=100%)

考慮したアウトカム

✓ 益のアウトカム (腫瘍縮小, QOLの改善, PFSの改

善, 生存の改善)

✓ 害のアウトカム (分子標的薬による毒性)

エビデンス

- BRAF-V600E陽性RAI不応分化癌 (RAIR-DTC) に対するBRAF阻害薬/MEK阻害薬の前向き試験データは乏しい。ダブラフェニブとダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を比較したランダム化Phase II試験 (n=53) において、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法 (n=27) はmodified RECISTを用いた奏効割合48% (RECIST 1.1: 30%) を示し、安全性も既報通りであった[13, 14, 16]。併用療法の毒性による減量は56%に、治療中止は22%に認められた[13]。
- 本邦から報告されたエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法のPhase II試験 (n=22) には17例のBRAF-V600E陽性分化癌が含まれており、82%がRAI既治療例で94%がMKI既治療例であったが、奏効割合47%を示し安全性も既報通りであった[19, 47-49]。併用療法の毒性による減量は14%に、治療中止は18%に認められた。
- RET遺伝子変異陽性進行髄様癌に対する選択的RET阻害薬であるセルベルカチニブの有効性と安全性が、バンデタニブもしくはカボザンチニブ既治療例 (n=55) においても、未治療例 (n=88) においても示されている[12]。また、RET融合遺伝子陽性進行甲状腺がん (n=19) においても同様に有効性が確認されている。
- 未治療のRET遺伝子変異陽性髄様癌においては、RET阻害薬であるセルベルカチニブとMKI (バンデタニブ/カボザンチニブ) とを比較するPhase III試験が行われ、セルベルカチニブが有意に無増悪生存期間 (PFS) を延長することが示された (HR for disease progression or death, 0.28; 95% CI, 0.16-0.48; $p < 0.001$) [21]。
- NTRK融合遺伝子陽性進行甲状腺がんに対しては、選択的TRK阻害薬であるエヌトレクチニブとラロトレクチニブの有効性と安全性が報告されている。エヌトレクチニブについては統合解析 (n=121) に甲状腺がん患者が含まれており (n=13)、全体集団と同様の有効性を示していた[22, 50]。エヌトレクチニブの毒性による減量は25%に、治療中止は8%に認められた[50]。選択的TRK阻害薬であるラロトレクチニブについては統合解析 (n=159) に甲状腺がん患者 (n=26) が含まれており [51, 52]、甲状腺がん患者のみの解析 (n=29) も報告されている [23]。全体集団と甲状腺がん患者において同様の有効性を

示していた[23]。ラロトレクチニブの毒性による減量は8%に、治療中止は2%に認められた[52]。

文献の要約と解説

これまで、RAI不応分化癌 (RAIR-DTC) に対するランダム化試験であるSELECT試験およびDECISION試験の結果から、VEGF受容体を中心に阻害するMKI (multi-targeted tyrosine kinase inhibitor) であるレンバチニブとソラフェニブが標準的な治療選択肢と認識されている[44, 46]。また、進行髄様癌に対してもランダム化試験であるZETA試験およびEXAM試験の結果からバンデタニブとカボザンチニブ (保険適用外) が標準的な治療選択肢と認識されている[53, 54]。一方で、MKIによる特徴的な毒性 (高血圧, 下痢, 倦怠感, PPES (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), 皮疹) により減量や中止を余儀なくされることもあり適切な有害事象管理が重要である (表10-4) [44, 46, 53, 54]。これに対して、選択的チロシンキナーゼ阻害薬では概してMKIよりも毒性による減量や中止となる頻度は低い傾向にあり安全性と忍容性が高い (表10-4) [12, 13, 19, 22, 50, 52]。有効性についてはMKIも選択的チロシンキナーゼ阻害薬も十分な効果が示されており、初回治療でどちらを優先して使用すべきかについては各治療薬の臨床試験結果に基づき、毒性や耐用性も考慮して決定すべきである。

MKIと選択的チロシンキナーゼ阻害薬を直接比較したランダム化比較試験の結果はRET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌においてのみ報告されている。プライマリーエンドポイントをBICR (blinded independent committee review) によるPFSと設定し、セルベルカチニブとカボザンチニブ/バンデタニブを比較したPhase III試験 (LIBRETTO-531) において、セルベルカチニブが有意にPFSを延長することが示された (HR for disease pro-

gression or death, 0.28; 95% CI, 0.16-0.48; $p < 0.001$)。さらに、有害事象による減量 (39% vs. 77%) や中止 (5% vs. 27%) もセルベルカチニブで少なく、安全性の面においてもカボザンチニブ/バンデタニブよりも優れていた[21, 55]。このため、薬物療法が必要なRET遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌においては、セルベルカチニブの使用が優先される。

BRAF-V600E陽性進行甲状腺がんに対するBRAF阻害薬/MEK阻害薬併用療法については、BRAF-V600E陽性未分化癌を中心に報告されており[14, 16, 17]、BRAF-V600E陽性RAIR-DTCに対するBRAF阻害薬/MEK阻害薬に対する前向き試験データは乏しい。BRAF遺伝子変異陽性RAIR-DTCを対象にダブラフェニブとダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法を比較したランダム化Phase II試験 (n=53) において、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法 (n=27) はmodified RECISTを用いた奏効割合48% (RECIST 1.1: 30%), PFS中央値15.1ヶ月、全生存期間中央値 (median OS) 47.5ヶ月と報告されており、特徴的な有害事象として発熱・皮膚障害・嘔気・PPES・高血糖などが認められた。国内で行われたエンコラフェニブ・ビニメチニブ併用療法のPhase II試験 (n=22) には17例のBRAF-V600E陽性分化癌が含まれており、82%がRAI既治療例で94%がMKI既治療例であった。有効性については、奏効割合47%, 1年PFS 79%, 1年OS 77%と報告されている[19]。安全性も悪性黒色腫や非小細胞肺癌における既報と同様で[47-49]、特徴的な有害事象として嘔気・PPES・関節痛・食欲低下・漿液性網膜剥離などが認められたが適切な減量・休薬などの対応で管理可能であった。また、BRAF阻害薬単独でも一定の有効性が小規模な前向き試験において報告されており、BRAF-V600E陽性分化癌に対するBRAFを標的とする治療法は有望な治療選択肢と考えられる[13, 15, 18]。実際に2023年11月には未分化癌36例を含むBRAF-V600E陽性進行固形がん患者を対象と

表10-4. 多標的分子標的薬 (MKI) と選択的チロシンキナーゼ阻害薬における毒性による減量・中止割合

治療薬	種類	減量割合	中止割合
レンバチニブ	MKI	68%	14%
ソラフェニブ	MKI	65%	19%
バンデタニブ	MKI	-	12%
カボザンチニブ	MKI	79%	16%
ダブラフェニブ・トラメチニブ	BRAF/MEK阻害薬	56%	22%
エンコラフェニブ・ビニメチニブ	BRAF/MEK阻害薬	14%	18%
セルベルカチニブ	RET阻害薬		
LIBRETTO-001		30%	2%
LIBRETTO-531		39%	5%
エヌトレクチニブ	TRK阻害薬	25%	8%
ラロトレクチニブ	TRK阻害薬	8%	2%

するROAR試験の結果と参考資料としての上述の*BRAF*遺伝子変異陽性RAIR-DTCに対するランダム化Phase II試験の結果などを踏まえて、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍」に対して追加承認が得られている[13, 14, 16, 17]。

*RET*遺伝子変異陽性進行髄様癌に対しては、*RET*遺伝子異常のある進行固形がん患者に対するPhase I/II試験（LIBRETTO-001）においてセルベルカチニブの有効性と安全性が解析された[12]。主たる対象はバンデタニブもしくはカボザンチニブ既治療例（n=55）であり、探索的に未治療例（n=88）における有効性と安全性も解析された。既治療例（n=55）においては、53%の患者が2種類以上のMKIを使用しており、60%が*RET* M918T変異を有していた。有効性については、奏効割合69%、1年PFS 82%と報告されている。未治療例（n=88）については、56%が*RET* M918T変異陽性で、奏効割合73%、1年PFS 92%であった。さらに、先述の未治療*RET*遺伝子変異陽性髄様癌に対するランダム化Phase III試験（LIBRETTO-531）においてセルベルカチニブの有用性が示されている[21]。また、LIBRETTO-001においては*RET*融合遺伝子陽性甲状腺がんに対してもセルベルカチニブの有効性と安全性が探索的に解析されている[12]。*RET*融合遺伝子陽性進行甲状腺がん（n=19）のうち、68%が乳頭癌で84%の患者がRAI既治療例であった。*RET*融合遺伝子は*CCDC6-RET*融合遺伝子、*NCOA4-RET*融合遺伝子が約80%を占めていた。有効性については、奏効割合79%、1年PFS 64%と報告されている。安全性については、特徴的な有害事象として口渇・高血圧・下痢・倦怠感・AST上昇・浮腫などが認められているが、忍容性は高く適切な減量・休薬などの対応で管理可能であった。また、同じ*RET*阻害薬であるプラルセチニブにおいても同様の有効性と安全性が*RET*遺伝子変異陽性髄様癌および*RET*融合遺伝子陽性甲状腺がんにおいて示されている[20]。

*NTRK*融合遺伝子陽性甲状腺がんに対しては、*NTRK*融合遺伝子陽性進行固形がん患者を対象とするTRK阻害薬であるエヌトレクチニブのPhase I試験とPhase II試験の統合解析（n=121）に甲状腺がん患者13例が含まれていた[22, 50]。有効性については、全体での奏効割合61%と同様に甲状腺がんにおいても奏効割合54%、median PFS 19.9ヶ月を示していた。特徴的な有害事象として味覚障害・眩暈・下痢・倦怠感・クレアチニン上昇・体重増加などが認められているが、耐用性は高く減量休薬などの対応で管理可能であった。また、同様のTRK阻害薬であるラロトレクチニブについても、*NTRK*融合遺伝子陽性進行固形癌患者を対象とするPhase I試験とPhase II試験の統合解析（N=159）が報告されている[51, 52]。有効性については、

全体での奏効割合79%、median PFS 28.3ヶ月と報告されている。甲状腺がんのみを抽出した解析（n=29）では[23]、22例が分化癌で95%がRAI既治療例で50%がMKI既治療例であった。融合遺伝子については*NTRK1*融合遺伝子が45%、*NTRK3*融合遺伝子が55%を占めていた。有効性については、評価可能な21例の分化癌における奏効割合86%、1年PFS 100%と報告されている。統合解析で示されている特徴的な有害事象は、倦怠感・ALT上昇・咳嗽・貧血・眩暈・嘔気などであり、耐用性は高く減量休薬などの対応で管理可能であった[51, 52]。

以上の結果から、RAIR-DTCにおいてMKIはランダム化比較試験結果に基づく標準的治療であるが、選択的チロシンキナーゼ阻害薬は単群試験や単群試験の統合解析に基づき高い有効性と安全性および耐用性を示している。このため、ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性のRAIR-DTCに対する初回薬物療法のオプションとして選択的チロシンキナーゼ阻害薬が提案される。なお、ダブラフェニブ・トラメチニブ併用療法は「標準的な治療が困難な*BRAF*遺伝子変異を有する進行・再発の固形腫瘍」に対して本邦では追加承認となっており、臨床試験の結果からもMKI既治療例やMKIが不適な患者に対する治療オプションと考えられる。

*RET*遺伝子変異陽性髄様癌については*RET*に対する選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるセルベルカチニブのMKIに対するPFSにおける優越性と高い安全性がランダム化比較試験で示されている。このため、*RET*遺伝子変異陽性の進行/再発髄様癌においては初回薬物療法として*RET*に対する選択的チロシンキナーゼ阻害薬であるセルベルカチニブが推奨される。

CQ10-4

切除不能未分化癌に対する分子標的薬治療は推奨されるか？

推奨文

1. *BRAF*-V600E陽性の切除不能未分化癌に対して*BRAF*阻害薬/MEK阻害薬併用療法を推奨する。

エビデンスの確実性	B
推奨度	強（一致率：8/8=100%）

2. *BRAF*-V600E以外のドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性の切除不能未分化癌に対して*RET*阻害薬やTRK阻害薬などの選択的チロシンキナーゼ阻害薬を提案する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱 (一致率: 5/8=63%)

3. ドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陰性の切除不能未分化癌に対してレンバチニブを提案する。

エビデンスの確実性	C
推奨度	弱 (一致率: 8/8=100%)

考慮したアウトカム

- ✓ 益のアウトカム (腫瘍縮小, QOLの改善, PFSの改善, 生存の改善)
- ✓ 害のアウトカム (分子標的薬による副作用 (出血, 瘻孔形成など))

エビデンス

- *BRAF*-V600E陽性未分化癌に対しては, *BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用療法の高い有効性が示されている[14, 16, 17, 19]。
- 他のドライバー遺伝子変異/融合遺伝子陽性未分化癌に関しては前向き試験の中に含まれていた少数の未分化癌患者において奏効が確認されている[12, 23]。
- 切除不能未分化癌に対するレンバチニブの有効性に関しては, 当初本邦から報告されたPhase II試験の未分化癌コホート (n=17) の治療成績よりも国内外の追試験結果で低いことが示されている[56-58]。
- 他の多標的チロシンキナーゼ阻害薬 (パゾパニブ, スニチニブ, ソラフェニブ) を未分化癌に対して用いた前向き試験の報告でも奏効例を認めていない[59-61]。

文献の要約と解説

未分化癌は非常に予後不良であり, 標準的といえる薬物療法は存在しない。そのような中で近年では血管内皮成長因子受容体 (VEGF-R) を中心に阻害する多標的分子標的薬 (multi-targeted tyrosine kinase inhibitor: MKI) の開発が行われてきた。過去には, パゾパニブ, スニチニブ, ソラフェニブなども第2相試験において検討されたが, いずれも奏効を認めなかった[59-61]。一方で, 同様なMKIの一つであるレンバチニブは, 国内で行われたPhase II試験の未分化癌コホート (n=17) において, 奏効割合24%, 無増悪生存期間 (PFS) 中央値7.4ヶ月, 生存期間 (OS) 中央値10.6ヶ月と非常に有望な治療効果を示し, 治療選択肢の乏しい本疾患において本邦では保険適用となっている[56]。しかし, その後の追試では, 米国からのPhase II

試験の報告 (n=34) において奏効割合2.9%, PFS中央値2.6ヶ月, OS中央値3.2ヶ月で無効中止となっており, 国内のPhase II試験の報告 (n=42) においても奏効割合11.9%, 1年PFS 4.9%, 1年OS 11.9%と当初の報告より劣るものであった[57, 58]。このため, 現在ではレンバチニブは特徴的な副作用管理と共に出血や瘻孔形成のリスクなどを十分に考慮して投与すべき治療オプションと考えられている。

一方で, 未分化癌は*BRAF*-V600E遺伝子変異が40%程度に認められ[7], *BRAF*阻害薬や*MEK*阻害薬との併用療法が検討されてきた。*BRAF*阻害薬の一つであるベムラフェニブは*BRAF*遺伝子変異を有する進行固形がんのバスケット試験において検討され, その未分化癌コホート (n=7) において2例に奏効を認めている[62]。その後, *BRAF*阻害薬であるダブラフェニブと*MEK*阻害薬であるトラメチニブの併用療法が*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性進行固形がんのバスケット試験 (ROAR試験) として検討され, 甲状腺未分化癌コホート (n=36) の結果が報告されている[14, 16, 17]。奏効割合56%, PFS中央値6.7ヶ月, OS中央値14.5ヶ月と非常に良好な治療成績を示した[14]。国内からも*BRAF*阻害薬であるエンコラフェニブと*MEK*阻害薬であるビニメチニブの併用療法の*BRAF*-V600E遺伝子変異陽性進行甲状腺癌におけるPhase II試験の結果が報告され, 22例中5例が未分化癌で4例に奏効を認めた[19]。以上の結果から, *BRAF*-V600E遺伝子変異陽性未分化癌に対しては, 悪性黒色腫を含む他の*BRAF*-V600E陽性進行固形腫瘍における*BRAF*阻害薬/*MEK*阻害薬併用療法の再現性の高い有効性と安全性のデータからも本治療法を行うことが強く推奨される[17, 19, 47-49, 63-66]。

未分化癌では*BRAF*-V600E遺伝子変異以外のドライバー遺伝子異常を稀に伴うことがある。実際に*RET*阻害薬であるセルペルカチニブのPhase I/II試験 (LIBRETTO-001) では, *RET*融合遺伝子陽性甲状腺癌コホートに2例の未分化癌が登録されており, 1例に奏効を認めた[12]。また*NTRK*融合遺伝子を伴う進行固形がんに対するラロトレクチニブの統合解析においては, 甲状腺がんコホート29例中7例が未分化癌で, 奏効割合29%, PFS中央値2.2ヶ月, OS中央値8.8ヶ月という治療成績を示している[23]。以上のデータは*BRAF*-V600E遺伝子変異以外のドライバー遺伝子異常を有する未分化癌においても, 対応する選択的チロシンキナーゼ阻害薬の有効性が示唆されるが, 症例数が限られており従来のレンバチニブを含む治療選択肢との比較は困難である。以上より, *BRAF*-V600E遺伝子変異以外のドライバー遺伝子異常を有する未分化癌に対しては, 対応する選択的チロシンキナーゼ阻害薬が提案される。

【文献】

1. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al.: Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 363: 711-723, 2010
2. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al.: Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 357: 409-413, 2017
3. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al.: Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol* 33: 929-938, 2022
4. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, et al.: Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 21: 1353-1365, 2020
5. Mehnert JM, Varga A, Brose MS, et al.: Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with advanced, PD-L1-positive papillary or follicular thyroid cancer. *BMC Cancer* 19: 196, 2019
6. Oh DY, Algazi A, Capdevila J, et al.: Efficacy and safety of pembrolizumab monotherapy in patients with advanced thyroid cancer in the phase 2 KEYNOTE-158 study. *Cancer*, 129: 1195-1204, 2023
7. Landa I, Ibrahimipasic T, Boucai L, et al.: Genomic and transcriptomic hallmarks of poorly differentiated and anaplastic thyroid cancers. *J Clin Invest* 126: 1052-1066, 2016
8. Rocha ML, Schmid KW, Czapiewski P.: The prevalence of DNA microsatellite instability in anaplastic thyroid carcinoma - systematic review and discussion of current therapeutic options. *Contemp Oncol (Pozn)* 25: 213-223, 2021
9. Capdevila J, Wirth LJ, Ernst T, et al.: PD-1 Blockade in Anaplastic Thyroid Carcinoma. *J Clin Oncol* 38: 2620-2627, 2020
10. Naito Y, Aburatani H, Amano T, et al.: Clinical practice guidance for next-generation sequencing in cancer diagnosis and treatment (edition 2.1). *Int J Clin Oncol* 26: 233-283, 2021
11. Sunami K, Naito Y, Komine K, et al.: Chronological improvement in precision oncology implementation in Japan. *Cancer Sci* 113: 3995-4000, 2022
12. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al.: Efficacy of Selpercatinib in RET-Altered Thyroid Cancers. *N Engl J Med* 383: 825-835, 2020
13. Busaidy NL, Konda B, Wei L, et al.: Dabrafenib Versus Dabrafenib + Trametinib in BRAF-Mutated Radioactive Iodine Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Randomized, Phase 2, Open-Label Multicenter Trial. *Thyroid* 32: 1184-1192, 2022
14. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant anaplastic thyroid cancer: updated analysis from the phase II ROAR basket study. *Ann Oncol* 33: 406-415, 2022
15. Brose MS, Cabanillas ME, Cohen EE, et al.: Vemurafenib in patients with BRAF(V600E)-positive metastatic or unresectable papillary thyroid cancer refractory to radioactive iodine: a non-randomised, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 1272-1282, 2016
16. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 36: 7-13, 2018
17. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, et al.: Dabrafenib plus trametinib in BRAFV600E-mutated rare cancers: the phase 2 ROAR trial. *Nat Med* 29: 1103-1112, 2023
18. Falchook GS, Millward M, Hong D, et al.: BRAF inhibitor dabrafenib in patients with metastatic BRAF-mutant thyroid cancer. *Thyroid* 25: 71-77, 2015
19. Tahara M, Kiyota N, Imai H, et al.: A phase II study of encorafenib in combination with binimetinib in patients with metastatic BRAF-mutated thyroid cancer in Japan. *Thyroid* doi: 10.1089/thy.2023.0547, 2024
20. Subbiah V, Hu MI, Wirth LJ, et al.: Pralsetinib for patients with advanced or metastatic RET-altered thyroid cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, registrational, phase 1/2 study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9: 491-501, 2021
21. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al.: Phase 3 Trial of Selpercatinib in Advanced RET-Mutant Medullary Thyroid Cancer. *N Eng J Med* 389: 1851-1861, 2023
22. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, et al.: Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol* 21: 271-282, 2020
23. Waguespack SG, Drilon A, Lin JJ, et al.: Efficacy and safety of larotrectinib in patients with TRK fusion-positive thyroid carcinoma. *Eur J Endocrinol* 186: 631-643, 2022
24. Cancer Genome Atlas Research N: Integrated genomic characterization of papillary thyroid carcinoma. *Cell* 159: 676-690, 2014
25. Stransky N, Cerami E, Schalm S, et al.: The landscape of kinase fusions in cancer. *Nat Commun* 5: 4846, 2014

26. Gouda MA, Nelson BE, Buschhorn L, et al.: Tumor-Agnostic Precision Medicine from the AACR GENIE Database: Clinical Implications. *Clin Cancer Res* 29: 2753-2760, 2023
27. Vanden Borre P, Schrock AB, Anderson PM, et al.: Pediatric, Adolescent, and Young Adult Thyroid Carcinoma Harbors Frequent and Diverse Targetable Genomic Alterations, Including Kinase Fusions. *Oncologist* 22: 255-263, 2017
28. O'Haire S, Franchini F, Kang YJ, et al.: Systematic review of NTRK 1/2/3 fusion prevalence pan-cancer and across solid tumours. *Sci Rep* 13: 4116, 2023
29. Westphalen CB, Krebs MG, Le Tourneau C, et al.: Genomic context of NTRK1/2/3 fusion-positive tumours from a large real-world population. *NPJ Precis Oncol* 5: 69, 2021
30. Ricarte-Filho JC, Halada S, O'Neill A, et al.: The clinical aspect of NTRK-fusions in pediatric papillary thyroid cancer. *Cancer Genet* 262-263: 57-63, 2022
31. Shao C, Li G, Huang L, et al.: Prevalence of High Tumor Mutational Burden and Association With Survival in Patients With Less Common Solid Tumors. *JAMA Netw Open* 3: e2025109, 2020
32. Genutis LK, Tomsic J, Bundschuh RA, et al.: Microsatellite Instability Occurs in a Subset of Follicular Thyroid Cancers. *Thyroid* 29: 523-529, 2019
33. Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, et al.: Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* 22: 1342-1350, 2016
34. Dadu R, Devine C, Hernandez M, et al.: Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *J Clin Endocrinol Metab* 99: 2086-2094, 2014
35. Oh HS, Shin DY, Kim M, et al.: Extended Real-World Observation of Patients Treated with Sorafenib for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Carcinoma and Impact of Lenvatinib Salvage Treatment: A Korean Multicenter Study. *Thyroid* 29: 1804-1810, 2019
36. Kish JK, Chatterjee D, Wan Y, et al.: Lenvatinib and Subsequent Therapy for Radioactive Iodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: A Real-World Study of Clinical Effectiveness in the United States. *Adv Ther* 37: 2841-2852, 2020
37. Balmelli C, Railic N, Siano M, et al.: Lenvatinib in Advanced Radioiodine-Refractory Thyroid Cancer - A Retrospective Analysis of the Swiss Lenvatinib Named Patient Program. *J Cancer* 9: 250-255, 2018
38. Owonikoko TK, Chowdry RP, Chen Z, et al.: Clinical efficacy of targeted biologic agents as second-line therapy of advanced thyroid cancer. *Oncologist* 18: 1262-1269, 2013
39. Massicotte MH, Brassard M, Claude-Desroches M, et al.: Tyrosine kinase inhibitor treatments in patients with metastatic thyroid carcinomas: a retrospective study of the TUTHYREF network. *Eur J Endocrinol* 170: 575-582, 2014
40. Carr LL, Mankoff DA, Goulart BH, et al.: Phase II study of daily sunitinib in FDG-PET-positive, iodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary carcinoma of the thyroid with functional imaging correlation. *Clin Cancer Res* 16: 5260-5268, 2010
41. Cabanillas ME, Brose MS, Holland J, et al.: A phase I study of cabozantinib (XL184) in patients with differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 24: 1508-1514, 2014
42. Cabanillas ME, Schlumberger M, Jarzab B, et al.: A phase 2 trial of lenvatinib (E7080) in advanced, progressive, radioiodine-refractory, differentiated thyroid cancer: A clinical outcomes and biomarker assessment. *Cancer* 121: 2749-2756, 2015
43. Cabanillas ME, de Souza JA, Geyer S, et al.: Cabozantinib As Salvage Therapy for Patients With Tyrosine Kinase Inhibitor-Refractory Differentiated Thyroid Cancer: Results of a Multicenter Phase II International Thyroid Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 35: 3315-3321, 2017
44. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al.: Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 372: 621-630, 2015
45. Brose MS, Robinson B, Sherman SI, et al.: Cabozantinib for radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer (COSMIC-311): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 22: 1126-1138, 2021
46. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.: Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 384: 319-328, 2014
47. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al.: Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 1315-1327, 2018
48. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al.: Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19: 603-615, 2018
49. Riely GJ, Smit EF, Ahn MJ, et al.: Phase II, Open-Label Study of Encorafenib Plus Binimetinib in Patients With BRAF(V600)-Mutant Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 41: 3700-3711, 2023

50. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, et al.: Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 28: 1302-1312, 2022
51. Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, et al.: Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *N Engl J Med* 378: 731-739, 2018
52. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, et al.: Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol* 21: 531-540, 2020
53. Wells SA, Jr., Robinson BG, Gagel RF, et al.: Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 30: 134-141, 2012
54. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al.: Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 31: 3639-3646, 2013
55. Wirth LJ, Brose MS, Elisei R, et al.: LIBRETTO-531: a phase III study of selpercatinib in multikinase inhibitor-naïve RET-mutant medullary thyroid cancer. *Future Oncol* 18: 3143-3150, 2022
56. Tahara M, Kiyota N, Yamazaki T, et al.: Lenvatinib for Anaplastic Thyroid Cancer. *Front Oncol* 7: 25, 2017
57. Wirth LJ, Brose MS, Sherman EJ, et al.: Open-Label, Single-Arm, Multicenter, Phase II Trial of Lenvatinib for the Treatment of Patients With Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol* 39: 2359-2366, 2021
58. Higashiyama T, Sugino K, Hara H, et al.: Phase II study of the efficacy and safety of lenvatinib for anaplastic thyroid cancer (HOPE). *Eur J Cancer* 173: 210-218, 2022
59. Bible KC, Suman VJ, Menefee ME, et al.: A multiinstitutional phase 2 trial of pazopanib monotherapy in advanced anaplastic thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 97: 3179-3184, 2012
60. Ravaud A, de la Fouchardiere C, Caron P, et al.: A multicenter phase II study of sunitinib in patients with locally advanced or metastatic differentiated, anaplastic or medullary thyroid carcinomas: mature data from the THYSU study. *Eur J Cancer* 76: 110-117, 2017
61. Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al.: Sorafenib in Japanese Patients with Locally Advanced or Metastatic Medullary Thyroid Carcinoma and Anaplastic Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 27: 1142-1148, 2017
62. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al.: Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 373: 726-736, 2015
63. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al.: Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 386: 444-451, 2015
64. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al.: Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 372: 30-39, 2015
65. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF (V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 17: 984-993, 2016
66. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al.: Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 18: 1307-1316, 2017

第11章 甲状腺手術にともなう合併症と安全管理

解説11-1 甲状腺手術に伴う有害事象

甲状腺手術に伴う主な有害事象は以下の通りである(表11-1)。病状に応じて、予想される頻度、重症度、予後、対処法を術前に担当医から患者に説明する。すべての有害事象を説明することは不可能だが、個々の患者に特有の問題点や価値観(こだわり)を踏まえて、頻度の高いものや術後生活への影響の大きいものについては丁寧に説明する。患者の質問や反応を記録に残し、十分な理解が得られているかを推し量る。説明後の患者の心情を聞き取り、共有することも有用である。

1) 術創について

創の位置や長さや予想される術後の状態を説明する。とくに内視鏡(補助)下手術においては整容性に対する患者の期待度が高いことに配慮が必要である。頸部から肩の筋肉の凝り、つっぱり感、可動制限などは、程度、期間ともに個人差が大きいことを告げ、早期離床や適切なストレッチ[1]、マッサージ[2]を勧める。退院後も1~2ヶ月は創周囲に軽度の腫脹が見られること、場合により硬結を形成することなどを説明する。前頸筋の切除や頸神経ワナの切除により前頸筋の萎縮が予想される場合には、頸部の陥凹が予想されることを伝える。

2) 発声障害

嗄声、高い声や大きな声が出しにくくなる、発声持続時間が短くなるなどの自覚症状の大部分は数日以内に回復することを説明する。発声障害の原因には、神経損傷、前頸筋や輪状甲状筋の損傷、声帯血腫・浮腫、挿管性声帯損傷、瘢痕形成などが考えられる。患者の発声障害の自覚は、医療者が他覚的に判断するよりはるかに高い頻度で認められ

ることに注意が必要である。反回神経や上喉頭神経外枝の損傷が予想される場合は、回復までの期間は数週間から半年以上までの大きな差があることを伝え、発声機能の客観的記録を考慮する。神経を切断したままにすると生涯に渡り発声障害が残存する。術前検査、術中神経モニタリング(IONM)の使用、即時反回神経再建による治療などの対応を行っても、発声障害は完全には回避できないことを伝える。両側声帯麻痺や術後の喉頭浮腫は稀ではあるが起こった時には生命にかかわるため、緊急時の気道確保のための気管切開などの処置の可能性の事前説明が必須である。

3) 嚥下障害

誤嚥、引っ掛かり感、通過障害などを経験することが多いが、一般的には経過とともに軽減し、症状が完全に消失することがない場合でも日常生活に支障を来すことはないことを伝える。反回神経損傷による誤嚥は、時間とともに症状の消失が期待できるものの、回復までの期間には個人差があり、誤嚥性肺炎や経口摂取不足による脱水・栄養障害への対応も必要となることを説明する。

4) 術後出血

稀ではあるが重症化すれば窒息死の可能性があるので、発生時には緊急対処(開創止血など)の必要性があることに必ず言及する。

5) リンパ漏

郭清後のリンパ(乳び)漏が起こる可能性があり、重症例や保存的治療に抵抗性の場合には再手術の適応となることを説明する。

6) 甲状腺機能低下

甲状腺を全摘した場合、あるいは全摘以外の術式でも一定の割合で、生涯にわたる甲状腺ホルモン薬内服による機能補填が必要となる。甲状腺ホルモン薬による副作用はほとんど見られない。

表11-1. 術前に説明すべき甲状腺手術に伴う有害事象

1. 術創について
2. 発声障害(CQ9-1, 2およびCQ11-1, 2参照)
3. 嚥下障害
4. 術後出血(コラム11-1参照): 窒息死回避のための緊急手術の必要性
5. リンパ漏
6. 甲状腺機能低下
7. 副甲状腺機能低下(CQ11-3参照): 一過性・永続性機能低下の頻度を挙げて説明
8. 神経損傷: 創周囲、前頸部と前胸部の皮神経麻痺や副神経麻痺
9. 術後創感染
10. その他: 合併切除や拡大手術による術後障害

7) 副甲状腺機能低下

自施設での一過性・永続性副甲状腺機能低下の頻度について数字を挙げて説明する。全摘例では、低カルシウム血症による手指や口周囲のしびれなどテタニーの症状が出現する可能性があること、多くは一過性で点滴や内服により対応できることを説明する。遷延が予想される場合は治療方法と治療期間を説明する。

8) 神経損傷

創周囲、とくに前頸部と前胸部の皮神経麻痺による感覚鈍麻は不可避である。臨床的に問題となることはほとんどないが、最も一般的に経験される症状であり通常の生活に支障がないことや時間はかかるが徐々に改善することを説明する。外側区域リンパ節郭清の際は、副神経麻痺による患側上肢の挙上障害について説明する必要がある。片側性の横隔神経麻痺は、通常症状がない。

9) 術後創感染

ごく稀ではあるが皮膚の常在菌に起因する創感染が起こ

る。通常重症化することはなく開創排膿や抗生剤投与で対応できるが、創の整容性が保てなくなる。

10) その他

胸骨切開が必要な縦隔手術を行う場合、筋肉や血管、気管や食道を合併切除する場合は、術後の生活の質にどのような影響があるかを具体的に説明し、手術の必要性を患者・医療者ともに十分に納得することが不可欠である。さらに、起こりうる危険を回避するための十分な体制と設備があることを説明し確認しておく。

これらの説明と同意は、病院の定めたプロセスに従って書面で行う。病院は説明と同意における必要事項を院内で統一し、説明と同意文書の書式を承認・管理することが推奨される。1つの病院で複数の診療科が甲状腺手術を行っている場合、それらの文書は同一であることが望ましい。互いに協力し統一した説明・同意文書を作成し、対応した診療科によらず病院として医療を提供できる体制を構築しておく。

コラム11-1 術後出血の発見法と対処法

本コラムは、頸部手術に起因した気道閉塞に係る死亡事例の分析からの提案[3]を受けて学会としての対応を提起しているため、甲状腺手術に関わる全てのスタッフ間で十分に周知、確認していただきたい。

甲状腺手術の稀な合併症に挙げられる術後出血は、適切な対応ができなければ重篤化し致命的となる。術後出血を早期に確実に発見し、迅速かつ適切に対処する体制は、甲状腺手術を行うすべての施設で整備されている必要がある。

1) 発生頻度、時期や危険因子

術後出血の発生率は0.3~2.2%と報告されている。術後出血による死亡率は0~1.3%とされるが、甲状腺手術全体を対象とした周術期死亡率(0.01~0.05%)と比較してはるかに高いことを知っておく必要がある[4-13]。手術終了から6時間以内に発症する例が多く、ほとんどは24時間以内に発症する。退院7~22日後の発症も稀に報告されており、抗凝固薬内服や咳嗽が強い患者、強い運動を行う患者には退院時に注意を喚起しておく必要がある[4,5,9,10,14]。術後出血の危険因子は男性、バセドウ病手術のほか、高齢、肥満なども挙げられているが、手術の難易度・切除範囲や執刀する外科医の経験の多寡は関連しないので過信は禁物である[4-13]。

2) 窒息に至る病態

術後出血により窒息に至る主因は血腫による気道の圧迫でなく、血腫による静脈圧迫に起因する還流障害が引き起こす喉頭浮腫に伴う気道内腔の狭窄・閉塞である[3]。

3) 初期症状と初期対応

頸部腫脹(頸部周径の増加)、呼吸困難(窒息感)、圧迫感、疼痛、通過障害(唾液が飲み込みにくい)、創部からの出血、血圧低下、ドレーンの血性排液の増加などの症状・兆候がある。進行速度は様々で、重篤化に伴い患者は体動が激しくなり不穏状態となる[3,9]。酸素飽和度は窒息寸前まで低下しない[3]ため、重症度の指標としてはいけない。患者が笑顔で「大丈夫」と言った直後に窒息状態に陥ることが経験される[15]。

緊急時の初期対応は、患者だけでなく医療者にとっても非常に大きなストレスを伴うが、患者の窒息死という最悪の事態を防ぐためには、初期対応を手控えないことが最低条件となる。一人で判断せず、可能な限り多数の医療者が

関与して対処すべき緊急救命処置と位置づける。術後出血が発見されれば即座にスタッフを集め、対処する。すでに呼吸困難の症状が出ている（喉頭浮腫を来した）状況では気管内挿管はできないと判断する必要があり、開創とともに緊急気管切開などによる外科的気道確保が必要となる[3]。呼吸状態に変化のない状態では気管内挿管が可能なこともあるが、創部腫脹を伴う場合にはまず開創減圧し呼吸が安定化すれば気管内挿管を試みるのが重要である。止血手術は、気道確保に引き続いて体制を整えて行うことが、不十分な止血や二次的な神経損傷などを予防し後遺障害を残さないという視点からも重要である。喉頭浮腫に陥る前に対処が完了すれば、一般的にその後の経過には影響しない。一方で、重症例では、初期対応が成功した後も、喉頭浮腫の消退が確認できるまで気道確保を継続する必要がある。集中治療室などでの管理を行いつつ、患者に関わる医療スタッフ全員に気道確保継続の重要性を周知し、治療方針の統一を欠かしてはいけぬ。「この挿管チューブが抜けたら患者は窒息死する」という意識を共有して、統一した基準をもって客観的に経過を観察し、複数で判断しつつ治療する。早期抜管が困難と予想される場合や、施設の管理体制を踏まえて挿管での管理に不安がある場合は気管切開を行っての管理を推奨する。

4) 予防対策

術後出血の発生頻度を低下させるには、閉創前の手順を決めて出血のないことを十分に確認することが有効とされる（例：洗浄による血餅の除去、しばらく観察する、収縮期血圧上昇、頸部伸展体位の解除、バルサルバ手技による静脈圧の上昇などを行う）[13]。術後の血圧管理、鎮痛薬や制吐薬の十分な投与を行うことも重要である[9]。

術後24時間は創部の観察を頻繁に行う体制を構築し、術後の観察項目・頻度・医師コール基準等を具体的に決め、頸部周囲径など客観的な指標を記録する[11,12]とともに、緊急初期対応のための準備を整えておく。初期対応にあたる当直医や看護師に術後出血の危険性が周知されていなければ対応は後手に回る。稀な事象であることから繰り返しの教育が必要[16]であると同時に、報告基準を明確にしてオーバートリージを許容する文化が不可欠である[3]。観察項目の基準を超えた変化を警告的な前兆と捉え自動的に対応が起動する医療安全体制を構築することも有用とされる[17]。

5) 施設としての対応(解説11-2参照)

上記の様な担当部署や病棟での意思統一だけでなく、手術や検査を担う部門とのスムーズな連携が行えるように施設全体の責務として、施設長が中心となり医療安全体制を確立する必要がある。初動の医師は診療科にかかわらず院内で予め定めた手順に従い対処を行う。

術後出血の原因は不明なことが多く、患者関係者の視点からすれば「手術という侵襲的医療行為が原因となって惹起された患者には責任のない緊急の状況」と理解されることから、当事者同士が納得のいく状況を作り出すことが困難なことが多い。術前説明時に危険性に言及しておくことは必須である。さらに、事後の説明には推測や弁明を交えることなく事実を真摯に説明することが重要であり、必ず施設の医療安全担当者への報告を行い、第三者の介入を考慮する。とくに死亡という転帰を取った場合には、異状死としての報告・病理解剖・死亡時画像診断等を考慮し客観的記録の収集に努め、院内医療安全チームにとどめることなく、医療事故調査・支援センター（一般社団法人日本医療安全調査機構（medsafe.or.jp））などによる検証機会を活用する姿勢が望まれる。

解説11-2 甲状腺手術に際して必要な安全管理体制と非常時の対処

手術担当医師の個人的な知識や技術の研鑽だけでは、医療安全は確保されない。甲状腺手術に際して患者が不利益を被らないよう施設として安全管理体制を整備し、適切に運用することが不可欠である。

1) 合併症の低減に有用な検査・設備
術前後の喉頭鏡による声帯運動の確認、術中神経モニタ

リングなどは、想定外の気道狭窄・閉塞を回避するために推奨される(CQ11-1, 2参照)。超音波凝固切開装置などの止血用のデバイスの適切な使用は、出血量やドレーン排液量の減少や入院期間短縮につながる。これらの検査や機器は手術点数への加算が認められており、積極的に導入すべきである。

2) 施設内安全管理体制・教育体制

甲状腺手術は手術侵襲が軽微なことから、医療者の中でも危険度の低い、簡単な手術と誤解されがちであるが、ひ

とたび合併症を起こせば生涯にわたる発声機能の喪失や、窒息死の危険をはらんでいる。甲状腺手術を行うすべての施設では、周術期の患者の安全確保についてカンファレンス、講習会などを通じて実際に患者に接する医療者の教育を行い、術後出血や気道閉塞などの緊急時の対応についてチーム全員で手順を確認しておく必要がある。

とくに初期対応を行う可能性がある医療者に対しては、院内外の研修などに参加し、外科的気道確保（気管切開術、輪状甲状間膜切開術、経皮的気道確保キット）の手技に習熟する機会を提供することが望ましい。

3) 不測の事態の対応体制

頸部術後の観察項目・頻度・医師コール基準等を具体的に決めておく。初動の医師は当該診療科とは限らないので、緊急対応時のトラブルは当該診療科がすべて責任を持つという院内コンセンサスを得ておかなければ、対策は機能しない。したがって、安全管理体制の構築は、当該診療科や当該病棟のみで行うものではなく、施設長の下で施設の安全管理部門が関与して行う必要がある。

ひとたび医療事故が発生した場合、対応しなければならないのは直接の患者担当者だけではない。施設の医療安全管理部門は医療事故調査・支援センターからの提言を踏まえて、院内スタッフへの情報提供、安全管理体制構築に向けて平時から対処にあたる。

CQ11-1

甲状腺手術に際し術中神経モニタリング（IONM）の使用（Laryngeal twitch法を含む間欠的刺激）は推奨されるか？

推奨文

すべての甲状腺手術に際して、IONMを使用することを推奨する。

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

- ✓ 反回神経、上喉頭神経外枝の損傷、機能温存の頻度
- ✓ 手術時間短縮、術者のストレス低減などのメリット
- ✓ 有害事象

エビデンス

- 甲状腺手術での反回神経損傷の頻度は低いため、これまでの検討ではIONMの使用により声帯麻痺が有

意に減少するエビデンスを統計学的に証明できていない。

- IONMの使用により上喉頭神経外枝の術中同定率が上昇し、術後発声障害が軽減される可能性が高い。
- IONMの使用により反回神経の同定が容易となり、術後の声帯麻痺予測が可能となる。
- リンパ節郭清を伴う悪性腫瘍手術例や、大きな結節性甲状腺腫例、術前に声帯麻痺が認められる例の手術、再手術例などでは、IONMの使用により声帯麻痺を減少できる可能性が高い。
- IONMの使用による患者の有害事象増加の報告はない。

文献の要約と解説

IONMは術中に神経刺激に対する筋の運動を確認することにより、神経の健全性をリアルタイムに確認できる手段であり、海外では使用法の詳細なガイドラインが示されている[18, 19]。本邦でも日常臨床で使用され、保険診療において手術点数への加算が収載されている。

甲状腺手術における反回神経麻痺の頻度は低く、IONMを使用することによって有意に反回神経麻痺の頻度が低下することを示すためには膨大な症例数（良性多結節性甲状腺腫手術なら各アーム9,000,000件、甲状腺癌なら各アーム40,000件）を必要とすることが報告されている[20]。過去の報告のシステマティックレビュー（30,926例。麻痺率は、IONM使用群3.18%：非使用群3.83%で有意差なし）[21]やメタ解析（36,487神経。一過性麻痺率はIONM使用群2.56%：非使用群2.71%[OR: 0.80; 95% CI: 0.65-0.99]、永続性麻痺率は使用群0.78%：非使用群0.96%で有意差なし）[22]でも必要症例数には届いていない。個々の報告ではいずれもIONM使用群で反回神経麻痺の頻度が低いが、一部に一過性反回神経麻痺の頻度が有意に低下したとする報告があるものの、永続性麻痺の有意な低下は示せていない[23-25]。

上喉頭神経外枝の同定にはIONMが有意に有効（使用群83.8～89.2%：非使用群17.8～34.3%）で、術後の発声障害もIONM使用群で有意に少ないことが報告されている[26, 27]。

IONMの臨床的な特異度や陰性反応的中率は99%以上とする報告が多く、適正な方法で術中に判定された信号の消失（Loss of signal: LOS）は、非常に高い確率で術後の声帯麻痺や音声障害を反映する[28-30]。

IONMにはセンサー付き気管内挿管チューブと刺激電極、記録装置などの機器が必要で、現行の加算点数では賄えないという難点があるが、センサー付き気管内挿管チューブを用いず術者の指で喉頭内筋の動きを触知する方法（La-

ryngeal twitch法)でも反回神経の健全性の確認は可能である[18]。使用により反回神経を同定するまでの時間が短縮され[31]、継続して使用することで反回神経損傷の頻度が低下することが報告され[32]、使用による患者への有害事象は報告されていない[33, 34]ことから、すべての甲状腺手術においてIONMの使用は患者の益が害を上回る。とくにリンパ節郭清を伴う悪性腫瘍手術例や、大きな結節性甲状腺腫例、術前に声帯麻痺が認められる例の手術、再手術例[35, 36]では国際ガイドラインと同様にIONMの使用を強く推奨する。さらに、トレーニング中の外科医の手術[37]や両側反回神経を露出する甲状腺全摘手術[38]では神経損傷のリアルタイムモニター、両側声帯麻痺による窒息の回避などの医療安全面から積極的なIONMの使用を考慮してよい。

- 術後の声帯麻痺の頻度は、一過性が1.4~38.4%、永続性が0~18.6%と報告されている。
- 術直後の発声障害は声帯麻痺によらないことが多い。
- 術後声帯麻痺は一過性麻痺が多い。
- 喉頭ファイバースコープによる直接観察が第一選択であり、有害事象はほとんど報告されていない。

文献の要約と解説

甲状腺手術の周術期における音声障害の原因としては、反回神経麻痺(声帯麻痺)、上喉頭神経外枝損傷、前頸筋や輪状甲状筋の損傷、浮腫、挿管性声帯損傷、瘢痕形成、披裂軟骨脱臼などがある。さらに、反回神経麻痺の原因にも、過去の頸部、胸部、頭蓋内手術、喉頭癌や下咽頭癌、ウイルス性感染、脳梗塞、糖尿病性神経障害、脳神経障害(IX, X)など甲状腺疾患以外の疾患が原因となっていることもある。

声帯麻痺は、術前患者の1~6%に認めると報告されている[39-41]。ほとんどの報告で、良性腫瘍と比較すると甲状腺癌での声帯麻痺の頻度は有意に高い[41]。発声障害を伴わない場合が半数以上あるとされ[41]、発声状態の自・他覚的評価のみから声帯運動を正確には判断できず[42]、発声障害がない患者の0~0.7%に声帯麻痺が見つかりと報告されている[41, 43, 44]。一方で、甲状腺疾患患者の15~87%は発声障害を自覚する[41, 45, 46]ことから、声帯運動の正確な評価には直接観察が必要である。その他、表11-2のような理由から、術前の声帯運動の直接的確認は有用である。

無症候性の患者では声帯麻痺の頻度が低いが、術前喉頭ファイバーなどによる声帯運動評価は簡便、低侵襲であり、患者に対する有害事象はほとんど発生しないことから、医療負担や医療経済を考慮しても、全手術例に対し術前の声帯運動を直接観察することが勧められる。とくに表11-3の場合は必須と考えられる。

術後声帯麻痺の頻度は、確認法や術後の時期により大きく左右されるため、報告によって一過性1.4~38.4%、永続性0~18.6%と大きな開きがある[41, 47]。25,000件以上を対象としたメタアナリシスでは9.8%[48]、5,000人以上の

CQ11-2

術前、術後の声帯運動の評価は、甲状腺手術で推奨されるか？

推奨文

すべての甲状腺手術の術前・術後に、直接観察による声帯運動評価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: 7/9=78%)

考慮したアウトカム

- ✓ 声帯麻痺や喉頭病変の検出頻度
- ✓ 治療方針へ与える影響
- ✓ 検査による有害事象発現率

エビデンス

- 術前の声帯麻痺の頻度は1~6%、発声障害のない患者で声帯麻痺が見つかる頻度は0~0.7%と報告されている。
- 術前に声帯麻痺が確認された場合、癌による神経浸潤の診断、癌のリスク評価と治療法の検討、両側反回神経麻痺を回避する術式の立案に有用である。

表11-2. 術前声帯運動評価が有用な理由

1. 自・他覚的発声障害がない場合でも声帯麻痺は存在する。
2. 一侧の声帯麻痺が術前に判明している場合、対側(健側)の神経損傷のリスクを避ける術式を検討できる。
3. 癌の反回神経への浸潤による機能障害程度から治療法(補助療法を考慮に入れた甲状腺切除範囲、シェービングによる神経温存、神経切離再建など)の選択や予後を推測する情報となる。
4. 術後声帯麻痺が見られた場合に、手術による影響であるかどうかを判断するのに有益である。

表11-3. 術前の声帯運動の直接観察が必ず必要な場合

1. 現在あるいは過去に発声障害の自・他覚的症状がある場合
2. 過去に頸部, 胸部, 頭部手術を受けている場合
3. 過去の手術で気管内挿管に問題があった場合
4. 神経筋疾患, 脳血管障害や糖尿病性神経障害の病歴がある場合
5. 大きな結節性甲状腺腫や縦隔甲状腺腫の手術の場合
6. 悪性腫瘍に対する手術の場合
7. 術中神経刺激装置を用いる場合[18]
8. 両側反回神経を露出する手術 (全摘術, 亜全摘術, 両側頸部郭清など) を行う場合

症例集積検討では9%と報告されており[49], 術後早期の声帯麻痺はおおよそ10%程度に見られると考えられる[45,46]。手術直後には, 声帯麻痺を伴わない音声障害(声帯出血, 喉頭炎, 喉頭浮腫など)が高頻度で見られるため[44,50], 術後数日までに声帯運動を直接評価することが必須である。麻痺がある場合は, 2~8週毎に再検査し, 半年以上改善しなければ永続性声帯麻痺の可能性が高いと判断して必要に応じて音声障害治療を考慮する[38]。

声帯運動の確認方法

喉頭鏡による直接観察には主に経鼻で行うファイバースコープが使用される。短時間で簡便に検査可能であり, トレーニングも容易である。声帯周囲も同時に確認でき, 客観的な記録(録音, 録画), 生検なども可能である。設備, 費用などが問題点としてあげられるが, 患者の苦痛は軽微で信頼度は高く声帯周囲の観察も可能であることから第一選択である。超音波検査で低侵襲に声帯運動を確認する方法は, 精度にばらつきがあり推奨されない[51]。

CQ11-3

甲状腺手術に際し意図せず摘除された副甲状腺の自家移植は推奨されるか?

推奨文

副甲状腺が切除標本で確認できた場合, 永続性副甲状腺機能低下症を回避するために自家移植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: 9/9 = 100%)

考慮したアウトカム

- ✓ 一過性, 永続性副甲状腺機能低下の発生頻度
- ✓ 有害事象

エビデンス

- 甲状腺手術後の一過性, 永続性副甲状腺機能低下は, それぞれ5~51.9%, 0.5~5.5%と報告されている。
- 自家移植時の一過性, 永続性機能低下は, それぞれ4.8~85.2%, 0~22.2%と大きな幅をもって報告されているが, 温存できた副甲状腺の数, 移植した副甲状腺の数などの因子は非常に多岐にわたる。
- 自家移植による局所での出血, 組織誤認による疾患の再発, 副甲状腺機能亢進症の発生などの有害事象は報告されていない。

文献の要約と解説

甲状腺手術後の一過性, 永続性副甲状腺機能低下は, それぞれ5~51.9%, 0.5~5.5%と報告されている[52-54]。手術の原疾患, 術式, 機能低下の評価基準や評価時期の違いから発症率には大きな幅が見られるが, 手術時の副甲状腺の血流障害や摘出が原因となり, 一定の頻度で副甲状腺機能低下症が発生する。一般的に郭清を伴う悪性腫瘍手術や代謝亢進を伴うバセドウ病手術, 大きな良性結節の手術では頻度が高い[54]。副甲状腺の*in situ*での機能温存が副甲状腺機能低下症に対する最も有効な対処法であるが, 副甲状腺の温存が不可能な場合は切除標本中に副甲状腺を同定し, 術中に胸鎖乳突筋や大胸筋, 前腕の筋肉内に自家移植する方法がとられることが多い。

すべての副甲状腺を*in situ*に温存することができずに1~4腺の副甲状腺を自家移植することとなった例では術後早期の一過性副甲状腺機能低下症を回避することはできないが, 永続性の機能低下を回避できる可能性が高いと報告されている。7,291例を対象としたメタアナリシスでは, 副甲状腺が切除されたため自家移植が必要となった例では, 全腺を*in situ*に温存した例と比較して有意に高頻度(4.8~85.2%, オッズ比2.37; 95% CI: 1.90-2.96; $p < 0.0001$)に一過性の副甲状腺機能低下が認められた。一方で, 自家移植が必要となった例の永続性副甲状腺機能低下症の発症率は0~22.2%と全腺を*in situ*に温存し自家移植が必要でなか

った例での副甲状腺機能低下の発症率0~15.0%と差がなかった(オッズ比: 1.17; 95% CI: 0.71-1.91; p=0.5418) [53]。甲状腺癌に対する全摘術2,477例の検討では、可及的に副甲状腺を温存した上で血行遮断や切除された副甲状腺1ないし2腺を自家移植する必要がある場合の一過性副甲状腺機能低下症は46.1%と、全腺が温存された場合の26.5%と比較して有意に高かったが、永続性副甲状腺機能低下症の発症率はそれぞれ1.7%と0.6%で有意差がなかった[55]。

*In situ*に温存できずに自家移植しなければならなくなった副甲状腺の個数が多くなるほど一過性副甲状腺機能低下症の発症頻度は高いが、2腺以上の自家移植ができれば永続性副甲状腺機能低下症の発症率は変わらないとされる。甲状腺全摘術5,997例の検討では副甲状腺全腺が温存できなかった場合、永続性副甲状腺機能低下は1腺の自家移植のみでは13.5%で、2, 3, 4腺の自家移植では5.2%, 1.8%, 1.8%で認められた[56]。甲状腺全摘術1,077例の検討では術中に血中PTHレベルが基準値未満に低下していても、2腺の自家移植を行えば永続性副甲状腺機能低下は8.5%であった[57]。

移植後PTHは術後1カ月までは有意に低いが、6ヶ月以降は回復し、以後変化しない。多くの検討結果では術後のPTHレベルは術前より低いが、その理由は、温存、移植した副甲状腺への機械的あるいは熱によるダメージ、健常に見える温存腺のダメージ、移植腺の血流不足や線維化、移植中の組織喪失、意図しない副甲状腺の喪失などが挙げられている[53]。また、補完全摘を行った154例の検討では5%に永続性副甲状腺機能低下症が見られ、再手術時にも自家移植を勧めると報告されている[58]。

【文献】

1. Takamura Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al.: Stretching exercises to reduce symptoms of postoperative neck discomfort after thyroid surgery: prospective randomized study. *World J Surg* 29: 775-779, 2005
2. Lee JS, Kim JP, Ryu JS, et al.: Effect of wound massage on neck discomfort and voice changes after thyroidectomy. *Surgery* 164: 965-971, 2018
3. 医療事故調査・支援センター(一般社団法人 日本医療安全調査機構)編集・発行 医療事故の再発防止に向けた提言 第16号 頸部手術に起因した気道閉塞に係る死亡事例の分析teigen16.pdf (medsafe.or.jp) 令和5年11月15日参照
4. Rosenbaum MA, Haridas M, McHenry CR: Life-threatening neck hematoma complicating thyroid and parathyroid surgery. *Am J Surg* 195: 339-343, 2008
5. Promberger R, Ott J, Kober F, et al.: Risk factors for postoperative bleeding after thyroid surgery. *Br J Surg* 99: 373-379, 2012

6. Weiss A, Lee KC, Brumund KT, et al.: Risk factors for hematoma after thyroidectomy: results from the nationwide inpatient sample. *Surgery* 156: 399-404, 2014
7. Chen E, Cai Y, Li Q, et al.: Risk factors target in patients with post-thyroidectomy bleeding. *Int J Clin Exp Med* 7: 1837-1844, 2014
8. Suzuki S, Yasunaga H, Matsui H, et al.: Factors Associated with Neck Hematoma After Thyroidectomy: A Retrospective Analysis Using a Japanese Inpatient Database. *Medicine (Baltimore)* 95: e2812, 2016
9. Wojtczak B, Aporowicz M, Kaliszewski K, et al.: Consequences of bleeding after thyroid surgery—analysis of 7805 operations performed in a single center. *Arch Med Sci* 14: 329-335, 2018
10. 尾作忠知, 杉野公則, 田中智章, 他: 甲状腺・副甲状腺手術における術後出血の検討. *内分泌甲状腺外会誌* 35: 200-203, 2018
11. 森祐輔, 大迫智弘, 橋正剛, 他: 甲状腺副甲状腺手術後出血の評価—頸周囲測定法の有用性 *日内分泌外会誌* 38: 185-190, 2019
12. 田村温美, 筒井英光, 伊藤純子, 他: 当院における甲状腺・副甲状腺手術の後出血マネージメント—ひも1本でできる危機管理 *日内分泌外会誌* 38: 269-273, 2019
13. Edafe O, Cochrane E, Balasubramanian SP.: Reoperation for Bleeding After Thyroid and Parathyroid Surgery: Incidence, Risk Factors, Prevention, and Management. *World J Surg* 44: 1156-1162, 2020
14. 新田早苗: 甲状腺・副甲状腺手術における退院後に後出血を発症した症例の検討. *内分泌外会誌* 36: 84-88, 2019
15. 福島光浩: 甲状腺・副甲状腺手術における術後出血. *内分泌外会誌* 36: 64-67, 2019
16. 庄川久美子, 福原隆宏, 竹内裕美: 当院における「頸部術期管理ガイドライン」の運用について—現時点での状況評価と問題点—. *内分泌外会誌* 36: 79-83, 2019
17. 新井正康: Rapid Response Systemは甲状腺外科術後頸部血腫による心停止回避に有効か? *内分泌外会誌* 36: 68-73, 2019
18. Randolph GW, Dralle H, Abdullah H, et al.: Electrophysiologic recurrent laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: international standards guideline statement. *Laryngoscope* 121 Suppl 1: S1-16, 2011
19. Barczyński M, Randolph GW, Cernea CR, et al.: External branch of the superior laryngeal nerve monitoring during thyroid and parathyroid surgery: International Neural Monitoring Study Group standards guideline statement. *Laryngoscope* 123 Suppl 4: s1-14, 2013
20. Dralle H, Sekulla C, Haerting J, et al.: Risk factors of paralysis and functional outcome after recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Surgery*. 136: 1310-1322, 2004

21. Malik R, Linos D.: Intraoperative Neuromonitoring in Thyroid Surgery: A Systematic Review. *World J Surg* 40: 2051-2058, 2016
22. Zheng S, Xu Z, Wei Y, et al.: Effect of intraoperative neuromonitoring on recurrent laryngeal nerve palsy rates after thyroid surgery--a meta-analysis. *J Formos Med Assoc* 112: 463-472, 2013
23. Anuwong A, Lavazza M, Kim HY, et al.: Recurrent laryngeal nerve management in thyroid surgery: consequences of routine visualization, application of intermittent, standardized and continuous nerve monitoring. *Updates Surg* 68: 331-341, 2016
24. Calo PG, Pisano G, Medas F, et al.: Identification alone versus intraoperative neuromonitoring of the recurrent laryngeal nerve during thyroid surgery: experience of 2034 consecutive patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 43: 16, 2014
25. Barczyński M, Konturek A, Cichoń S.: Randomized clinical trial of visualization versus neuromonitoring of recurrent laryngeal nerves during thyroidectomy *Br J Surg* 240-246, 2009
26. Barczyński M, Konturek A, Stopa M, et al.: Randomized Controlled Trial of Visualization versus Neuromonitoring of the External Branch of the Superior Laryngeal Nerve during Thyroidectomy. *World J Surg* 36: 1340-1347, 2012
27. Masuoka H, Miyauchi A, Higashiyama T, et al.: Prospective randomized study on injury of the external branch of the superior laryngeal nerve during thyroidectomy comparing intraoperative nerve monitoring and a conventional technique. *Head Neck* 37: 1456-1460, 2015
28. Genther DJ, Kandil EH, Noureldine SI, et al.: Correlation of final evoked potential amplitudes on intraoperative electromyography of the recurrent laryngeal nerve with immediate postoperative vocal fold function after thyroid and parathyroid surgery. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 140: 124-128, 2014
29. Melin M, Schwarz K, Pearson MD, et al.: Postoperative vocal cord dysfunction despite normal intraoperative neuromonitoring: an unexpected complication with the risk of bilateral palsy. *World J Surg* 38: 2597-2602, 2014
30. Tomoda C, Hirokawa Y, Uruno T, et al.: Sensitivity and Specificity of Intraoperative Recurrent Laryngeal Nerve Stimulation Test for Predicting Vocal Cord Palsy after Thyroid Surgery. *World J Surg* 30: 1230-1233, 2006
31. Sarı S, Erbil Y, Sümer A, et al.: Evaluation of recurrent laryngeal nerve monitoring in thyroid surgery. *Int J Surg* 8: 474-8, 2010
32. Sun H, Tian W, Jiang K, et al.: Clinical guidelines on intraoperative neuromonitoring during thyroid and parathyroid surgery. *Ann Transl Med.* 3: 213, 2015
33. Dionigi G, Chiang FY, Dralle H, et al.: Safety of neural monitoring in thyroid surgery. *Int J Surg* 11 Suppl 1: S120-6, 2013
34. Friedrich C, Ulmer C, Rieber F, et al.: Safety analysis of vagal nerve stimulation for continuous nerve monitoring during thyroid surgery. *Laryngoscope* 122: 1979-87, 2012
35. Wu CW, Dionigi G, Barczynski M, et al.: International neuromonitoring study group guidelines 2018: Part II: Optimal recurrent laryngeal nerve management for invasive thyroid cancer-incorporation of surgical, laryngeal, and neural electrophysiologic data. *Laryngoscope* 128 Suppl 3: S18-S27, 2018
36. Barczyński M, Konturek A, Pragacz K, et al.: Intraoperative nerve monitoring can reduce prevalence of recurrent laryngeal nerve injury in thyroid reoperations: results of a retrospective cohort study. *World J Surg* 38: 599-606, 2014
37. Onoda N, Noda S, Tauchi Y, et al.: Continuous intraoperative neuromonitoring for thyroid cancer surgery: A prospective study. *Laryngoscope Investig Otolaryngo* 4: 455-459, 2019
38. Schneider R, Randolph GW, Dionigi G, et al.: International neural monitoring study group guideline 2018 part I: Staging bilateral thyroid surgery with monitoring loss of signal. *Laryngoscope* 128 Suppl 3: S1-S17, 2018
39. Birben B, Özden S, Er S, et al.: Is Vocal Cord Assessment before Total Thyroidectomy Required for All Patients? *Am Surg* 85: 1265-1268, 2019
40. Kay-Rivest E, Mitmaker E, Payne RJ, et al.: Preoperative vocal cord paralysis and its association with malignant thyroid disease and other pathological features. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 44: 35, 2015
41. Franch-Arcas G, González-Sánchez C, Aguilera-Molina YY, et al.: Is there a case for selective, rather than routine, preoperative laryngoscopy in thyroid surgery? *Gland Surg* 4: 8-18, 2015
42. Nam IC, Bae JS, Shim MR, et al.: The importance of preoperative laryngeal examination before thyroidectomy and the usefulness of a voice questionnaire in screening. *World J Surg* 36: 303-309, 2012
43. Randolph GW, Kamani D.: The importance of preoperative laryngoscopy in patients undergoing thyroidectomy: voice, vocal cord function, and the preoperative detection of invasive thyroid malignancy. *Surgery* 139: 357-362, 2006
44. Lang BH, Chu KK, Tsang RK, et al.: Evaluating the incidence, clinical significance and predictors for vocal cord palsy and incidental laryngopharyngeal conditions before elective thyroidectomy: is there a case for routine laryngoscopic examination? *World J Surg* 38: 385-391, 2014

45. Chandrasekhar SS, Randolph GW, Seidman MD, et al.: Clinical practice guideline: improving voice outcomes after thyroid surgery. *Otolaryngol Head Neck Surg* 148: S1-37, 2013
46. Tedla M, Chakrabarti S, Suchankova M, et al.: Voice outcomes after thyroidectomy without superior and recurrent laryngeal nerve injury: VoiSS questionnaire and GRBAS tool assessment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 273: 4543-4547, 2016
47. Bergenfelz A, Jansson S, Kristoffersson A, et al.: Complications to thyroid surgery: results as reported in a database from a multicenter audit comprising 3,660 patients. *Langenbecks Arch Surg* 393: 667-673, 2008
48. Jeannon JP, Orabi AA, Bruch GA, et al.: Diagnosis of recurrent laryngeal nerve palsy after thyroidectomy: a systematic review. *Int J Clin Pract* 63: 624-629, 2009
49. Francis DO, Pearce EC, Ni S, et al.: Epidemiology of vocal fold paralyses after total thyroidectomy for well-differentiated thyroid cancer in a Medicare population. *Otolaryngol Head Neck Surg* 150: 548-557, 2014
50. Steurer M, Passler C, Denk DM, et al.: Advantages of recurrent laryngeal nerve identification in thyroidectomy and parathyroidectomy and the importance of preoperative and postoperative laryngoscopic examination in more than 1000 nerves at risk. *Laryngoscope* 112: 124-133, 2002
51. Sinclair CF, Bumpous JM, Haugen BR, et al.: Laryngeal examination in thyroid and parathyroid surgery: An American Head and Neck Society consensus statement: AHNS Consensus Statement. *Head Neck* 38: 811-819, 2016
52. Paek SH, Lee YM, Min SY, et al.: Risk factors of hypoparathyroidism following total thyroidectomy for thyroid cancer. *World J Surg* 37: 94-101, 2013
53. Qiu Y, Fei Y, Xing Z, et al.: Does the number of autotransplanted parathyroid glands affect postoperative hypoparathyroidism and serum parathyroid hormone levels? *Asian J Surg* 45: 117-124, 2022
54. Edafe O, Antakia R, Laskar N, et al.: Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 101: 307-320, 2014
55. Qiu Y, Xing Z, Qian Y, et al.: Selective parathyroid autotransplantation during total thyroidectomy for papillary thyroid carcinoma: A cohort study. *Front Surg* 8: 683041, 2021
56. 木原実, 宮内昭: 当院における甲状腺全摘術後の副甲状腺機能の検討. *日内分泌外会誌* 31: 5-8, 2014
57. 宇留野隆, 正木千恵, 渋谷洋, 他: 甲状腺全摘後の永続性副甲状腺機能低下症を回避するために, 副甲状腺をどのように取り扱うのか? *日内分泌外会誌* 31: 9-13, 2014
58. Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, et al.: Permanent hypoparathyroidism after completion total thyroidectomy as a second surgery: How do we avoid it? *Endocr J* 61: 403-408, 2014

おわりに Future Research Questions

本ガイドラインで取り上げた各CQにおける「エビデンスの確実性」はAが0, Bが9, Cが22, Dが8 (表0-2)と総じて高くなかった。甲状腺腫瘍の臨床的対処法に関して、ランダム化比較試験を実施することは、必要な症例数や観察期間、それに伴うコスト等を鑑みると今後も容易ではないだろう。しかし、これまでの後ろ向き研究の成果をベースとした前向き研究など、質の高い観察研究を行っていくことでも、より確実なエビデンスを蓄積することができ、ガイドラインの目的であるより良いShared decision makingが可能となり、診療の標準化を進めることができるだろう。最後に、次の改訂に向けての今後の主な課題をFuture research questionsとして述べる。

1) 過剰検査・過剰治療の予防を意識した甲状腺結節診断のベストプラクティス探求

先進諸国において、超音波検査機器の精度向上や検査受診機会上昇に伴い乳頭癌の過剰検査（過剰診断）・過剰治療の問題がクローズアップされたこと、乳頭癌におけるリスク評価法が進歩しOne-size-fits-allの治療法から脱却し、Risk-adapted managementの概念が一般化したことから、世界における甲状腺がん診療においては“Less is more”の考え方がトレンドとなっている。

本ガイドラインでは、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した(CQ2-1)が、見つかってしまった充実性結節に対する穿刺吸引細胞診の適応は「甲状腺超音波診断ガイドブック改訂第3版」に準拠し、超音波検査で“悪性を強く疑う”場合は“5 mm”を超えるものとした(アルゴリズム2-2)。

日本では古くから甲状腺結節の診断に超音波検査を用いてきた。しかし、米国甲状腺学会や米国放射線医学会、韓国甲状腺放射線医学会、欧州甲状腺学会ではThyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS)として、超音波検査に基づく甲状腺結節の悪性リスク評価と穿刺吸引細胞診の推奨基準を提唱しているのに比べると、日本の診断基準にはファジーな要素が強い印象である。今後、標準的な超音波診断カテゴリーの策定を含め、わが国におけるベストプラクティスの探求が求められる。

2) 超低リスク乳頭癌に対する積極的経過観察における今後のテーマ

甲状腺癌の過剰治療への対応策としての積極的経過観察については、日本から発信されたエビデンスが世界のガイドラインを書き換えるに至っている(CQ3-1)。今後の研

究課題としては、経過観察中に進行する乳頭癌をあらかじめ予測するための分子マーカーの探索、経過観察症例に対するTSH抑制療法の効果の検討、ラジオ波などのThermal ablation治療との比較研究、T1bN0M0乳頭癌に対する積極的経過観察の適応拡大の可能性についての検討、低リスク乳頭癌の自然史研究などが挙げられる。

3) 甲状腺がんサバイバーのケア

甲状腺がんの予後は全般に良好なため、術後患者および積極的経過観察中の患者が年々増加している(解説1-1)。にもかかわらず、甲状腺がんサバイバーの心理的、社会的、経済的負担に関する研究は少ない。長期にわたる患者視点の健康状態に関して、患者報告アウトカムを含む検討が望まれる。

4) 甲状腺癌取扱い規約の改訂に伴う新たな病理組織型に対するエビデンスの創出

本ガイドラインでは、甲状腺がんの組織型別診療方針を従来通り乳頭癌、濾胞癌(濾胞性腫瘍)、髄様癌、低分化癌、未分化癌に分けて記載した。一方、WHO病理分類第5版(2023年)は甲状腺腫瘍を腫瘍細胞の起源と悪性度から系統的に分類した。腫瘍の発生と進行に関わる遺伝子変異を重視して病理組織分類の枠組みや配列を変更し、臨床的予後の観点を加味して、低リスク腫瘍(Low-risk neoplasm)や高異型度癌(低分化癌とDifferentiated high-grade thyroid carcinoma)などの概念も組み入れている。日本の甲状腺癌取扱い規約第9版(2023年)も国際性重視の観点から、概ねWHO新分類に沿った改訂を行っており、今後、これらの新たな分類に基づくエビデンスの創出が必要となる。例えば、低リスク腫瘍について言えば、その概念は欧米における過剰診断・過剰治療を抑制するための取り組みの一つと考えられるが、わが国におけるエビデンスに基づく益と害の評価は定まっていない。

5) 乳頭癌のリスク分類とRisk-adapted managementに関する課題

本ガイドラインでは乳頭癌のリスク分類について、「甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018」から変更せず、TNM分類を基本とした術前・術中の静的予後因子に基づく分類法を踏襲した。この分類には年齢が含まれていないが、それは一定の年齢を境に治療方針を変えることが必ずしも適切とは考えられなかったためである。今回、年齢が乳頭癌の重要な予後因子であることについて明記した(解説3-1)が、年齢その他の患者側因子を考慮した治療アルゴリズムについての検討は今後の課題となる。

乳頭癌のリスク分類では治療後のTg値やTgAb値といった動的予後因子も考慮される(解説3-3, 解説3-4)。米国

甲状腺学会ガイドライン（2015年）では、Dynamic risk stratification（治療後の画像診断およびTg, TgAbにより、症例をExcellent response, Biochemical incomplete response, Structural incomplete response, Indeterminate responseの4群に再分類し、再発、原病死の確率を予測したうえで、管理方針を決定する。基本的には甲状腺全摘・RAIアブレーション治療後の患者に適用する）を採用している。これに関する日本からのエビデンスは十分ではない。

乳頭癌のRisk-adapted managementについて、**アルゴリズム3-1**では、超低リスク群には葉切除よりも積極的経過観察を、中リスク群には全摘よりも葉切除をより強く推奨した。さらに、若年の高リスク群も生命予後が良好であることから葉切除をも容認する形としている。また、予防的外側区域郭清はリスク群を問わず推奨せず(**CQ3-3**)、**コラム3-3**では予防的中央区域郭清の省略についても言及した。これらは世界的な“Less is more”のトレンドの発祥の地であると自負する日本のガイドラインとしての矜持であるとともに、高リスク乳頭癌に対する甲状腺全摘・リンパ節郭清・RAI内用療法・TSH抑制療法という従来のフルコース治療の評価が十分とはいえない(**コラム3-2**)ことの反映でもある。今後、分子マーカーなどを用いた腫瘍のリスク評価がさらに進歩することで、より少ない負担で同等以上の治療成績を得られるような治療シークエンスの確立のための研究が求められる。

6) 濾胞性腫瘍の術前診断における遺伝子診断キットの有用性

濾胞性腫瘍の術前診断は長年の課題である。米国では細胞診検体を用いた遺伝子診断キットが市販されている分子診断は陰性反応的中率が高いとされており、過剰治療を避けるのには有用な可能性があるが、濾胞癌を正しく診断して手術に持ち込めるか否かについてはエビデンスが不足している。将来的には日本への導入も予想されるが、その有用性（益と害）についての検討は重要な臨床課題となる。

7) 未分化癌に対するNeoadjuvant therapyとしての新規薬物療法

未分化癌に対する標準治療はいまだ確立されておらず、長年にわたりその治療成績は悲惨なものであり続けた。しかし、近年、*BRAF*変異症例に対する*BRAF*/*MEK*阻害薬の登場により、改善の兆しが認められるようになった。とくに本治療後（+/-免疫チェックポイント阻害薬）に根治

切除を行えた症例の良好な成績が報告されており、本邦における多数症例での検証が期待される。

8) 分化癌進行例に対する外科的治療と薬物療法の至適バランス

分化癌局所進行例における腫瘍浸潤は、多標的分子標的薬（MKI）の使用を躊躇させる。外科的局所制御の後にMKIを使用する流れが望ましいと考えられるものの、明確なエビデンスは不足している。さらに個々の腫瘍に特有の遺伝子変化を標的とする選択的チロシンキナーゼ阻害薬の登場により、外科手術の意義、治療順序についての多数症例での検討が望まれる。

9) 選択的チロシンキナーゼ阻害薬治療に関する課題

甲状腺がん治療においてもようやくがんゲノム医療の恩恵に浴する時代が到来した。標的となりうる遺伝子異常の頻度が高い甲状腺がんではあるが、薬物療法の適応となるような症例は多くない。その中で適切なタイミングで、適切な患者に、しかるべき遺伝子検査を行い、選択的チロシンキナーゼ阻害薬や免疫チェックポイント阻害薬、MKIをエビデンスに基づく順序で使用する体制を確立するためには、多数症例の長期治療成績の蓄積が必要となる。

患者の益を最大化し、医療の経済性も担保するためには、薬剤ごとにコンパニオン診断法が異なる現在のシステムは改善されるべきであるが、至適の検査法の開発もまた課題の一つである。WHO新分類では、甲状腺濾胞細胞起源の腫瘍はドライバー遺伝子変異の別により*RAS*系腫瘍と*BRAF*系腫瘍に大きく分けられた。甲状腺腫瘍の初期診断において、低侵襲、低コストで遺伝子診断を行うことが標準となれば、一部の課題の解決につながる可能性がある。

10) 甲状腺腫瘍診療におけるチーム医療の確立

新規薬物療法の登場のみならず、医療安全の観点からも、甲状腺腫瘍の診療を内分泌・甲状腺外科医や頭頸部外科医が一手に担う時代は終焉を迎えた。腫瘍内科医、放射線・核医学医、内分泌内科医、病理医や関連するメディカルスタッフはもとより、薬剤の有害事象に関係する各科や医療安全部門など施設内外の連携体制を充実させることは喫緊の課題であり、そのためのノウハウ作りが重要である。わが国では諸外国に比べ、甲状腺がん診療にコミットする内分泌内科医が少ない。Endocrinologistとの緊密なコミュニケーションも促進すべき課題であろう。

日本内分泌外科学会雑誌

Official Journal of the Japan Association of Endocrine Surgery

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2024

第41巻増刊号（通巻181号） 2024年4月25日発行

1部定価6,000円+税

発行所：一般社団法人日本内分泌外科学会
〒112-0012 東京都文京区大塚5-3-13
小石川アーバン4F 学会支援機構内

電話：03-6821-5819

Fax：03-5981-6012

Email：jaes@asas-mail.jp

編集部：日本内分泌外科学会雑誌編集部
〒105-0014 東京都港区芝1-9-3
芝マツラビル1階 大村印刷株式会社内

電話：03-6459-0066

Fax：03-3451-6561

Email：jaes-jsts@med.omura.jp

令和六年四月二十日印刷
令和六年四月二十五日発行

編集兼
発行人

東京都文京区大塚五丁目三番一
一 小石川アールパルク内
一般社団法人学会支援機構
一般社団法人日本内分泌外科学会

印刷所

大村印刷株式会社

発行所

〒112-0012

東京都文京区大塚五丁目三番一
一 小石川アールパルク内
一般社団法人学会支援機構
電話 〇三―五九八―一六〇―

一般社団法人日本内分泌外科学会

一部定価六〇〇円＋税