

# 甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン

なかむら ひろとし  
中村 浩淑\*

\* 浜松医科大学第二内科

**Key words** 甲状腺結節 (thyroid nodule(s)), 穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration biopsy), 鑑別困難 (indeterminate), 濾胞性病変 (follicular lesion)

## はじめに

甲状腺結節は非常に多い。わが国で人間ドックの際、触診で甲状腺結節が見つかる頻度は1%近くと考えられているが、近年は甲状腺超音波検査 (ultrasonography : US) や頸動脈 US の普及によって、甲状腺結節が見つかる頻度は驚くほど高くなっている。志村らが2万人あまりの人間ドック受診者全員(年齢中央値50歳)に甲状腺USを行った結果は、腫瘍性病変が22.8%に認められたという<sup>1)</sup>が、欧米のいくつかの報告をまとめたものもほぼ同様で、USによる甲状腺結節の頻度は50歳代で40%近くに達し、年齢が進むとさらに高くなる<sup>2)</sup>。これらの甲状腺結節の大部分は良性であるが、当然甲状腺癌も含まれる。したがって甲状腺結節の診療のポイントは、数多い結節の中から甲状腺癌を的確に見つけ出すことである。

世界的にも甲状腺結節、甲状腺癌の取り扱いに対する関心が高まっており、いくつものガイドラインが発表されている。わが国でも、日本甲状腺学会から甲状腺結節に対する取り扱い診療ガイドラインを作成することになった。本稿では、わが国からガイドラインを出す意義、結節を巡る問題点、ガイドラインの方向性と活動の現状などにつき記載する。

## ガイドライン作成の背景

2006年にアメリカ臨床内分泌医学会(AACE)とイタリア内分泌学会(AME)のジョイントで甲状腺結節に対するガイドラインが出されたが、今年になりヨーロッパ甲状腺学会(ETA)のメンバーも加わった改訂版が発表された<sup>3)</sup>。43ページからなる詳細なものである。一方、アメリカ甲状腺学会(ATA)からは甲状腺結節と甲状腺癌に対するガイドライン

がやはり2006年に出されていたが、ETAのガイドラインを取りまとめたPaciniとSchlumbergerがメンバーに加わって新しい改訂版が昨年11月に発表された<sup>4)</sup>。これも48ページからなる大著である。AACE/AME/ETAガイドラインが甲状腺結節に焦点を置いているのに対し、ATAのガイドラインは甲状腺癌に対する取り扱いに力点が置かれている。これ以外にも2007年にイギリス甲状腺学会から<sup>5)</sup>、2009年にラテンアメリカ甲状腺学会(LATS)から<sup>6)</sup>、相次いでガイドラインや取り扱い指針が出された。ガイドラインが次々出されている背景には、言うまでもなく甲状腺結節が非常に多く、近年、甲状腺癌の頻度が増加していることがある。さらに、後述するように、良性の甲状腺腺腫と甲状腺癌の鑑別が明確でない面があること、甲状腺癌に対して外科的にどのように対処するのが医療経済的にもベストであるかが確立していないことなどがあげられる。

AACEやATA、ETAなどから相次いでガイドラインが出されているのに、わが国からあえて結節の取り扱いガイドラインを出す意義は何であろうか。一つにはわが国の独自性がある。わが国では諸外国に比しヨード摂取量が多いため、甲状腺疾患に関する海外のデータをそのまま使用することには問題がある。日本で乳頭癌が多く、濾胞癌が少ないのはヨード摂取量の影響と考えられている。ヨード摂取量を増やすため食塩にヨードを添加した国で、相対的に乳頭癌が増加していることがいくつか報告されている。また国によって医療経済的側面が異なる。例えば甲状腺USと穿刺吸引細胞診(FNA)はわが国では全額で9,600円であり、3割の自己負担患者なら3,000円足らずで済む手軽に行われる検査であるが、アメリカで同様にUSとFNAを行った場合は1,000ドルほどかかり、細胞診断にさらに500ドルから1,000ドル要求されるという(UCLA菅原教授、私信；た

だし州、施設により異なる)。保険がカバーしてくれなければ15万円も支払わねばならない検査であれば、行うべき対象者もかなり厳密なものとなる。一方、わが国では甲状腺癌に対するアイソトープ治療を行える施設数が限られていて、望ましい時期に希望通り施行し難い現実がある。このことはリンパ節郭清術の適応にも影響するであろう。LATSのガイドラインには、術後のフォローアップが期待できない患者が少なくないことから、フォローアップできる患者とできない患者それぞれに合わせた方針が記載されている。やはりガイドラインは、現在の医学レベルで最良のものを追求する一方、それぞれの国に適したものでなければならない。

## 日常診療における 甲状腺結節をめぐる問題点

甲状腺結節の診療においてはいくつかの問題点がある。主なものをあげてみる。

### 1. 甲状腺濾胞癌の術前診断の困難さ

甲状腺結節の最も大きな問題点は、良性と悪性を鑑別できない状況が残ることである。言い換えれば、確実に良性結節と断定できず、ひょっとすると癌かもしれないという懸念を抱きながら患者を診ていかねばならないことが多い。これが甲状腺結節の診療に混乱をもたらし、診療方針を難しくしている。甲状腺結節は表1のように分類される。日常診療で遭遇する結節の内訳として、最も多いのは非腫瘍性病変である腺腫様結節（複数個であれば腺腫様甲状腺腫）であり、次いで良性腫瘍の濾胞腺腫である。悪性腫瘍の内では乳頭癌が約9割を占める。濾胞癌は欧米では15%程度とされるが、わが国では少なく5~6%である<sup>7)</sup> (図1)。

甲状腺結節を診断する上で拠り所となるのは、甲

表1. 甲状腺結節の組織学的分類

I. 腫瘍性病変	
1. 良性腫瘍	濾胞腺腫
2. 悪性腫瘍	● 乳頭癌
	● 濾胞癌
	● 低分化癌
	● 未分化癌
	● 髄様癌
	● 悪性リンパ腫
3. その他の腫瘍・分類不能腫瘍	
II. 非腫瘍性病変	
1. 腺腫様結節、腺腫様甲状腺腫	
2. アミロイド甲状腺腫	
3. 嚢胞	

状腺USとFNAである。甲状腺癌の大部分を占める乳頭癌は、US上もFNA上も特徴的所見があり、典型例の診断は難しくない。USで境界不明瞭、形状不整の低エコーで内部に砂粒小体と称される微細石灰沈着が見られ、FNAでスリガラス状核や核内細胞質封入体、深い核溝など独特の核所見があれば、乳頭癌の診断は確実である。問題は甲状腺濾胞癌で、乳頭癌と異なりUS上特徴的所見に乏しく、FNAも濾胞腺腫との鑑別にあまり有用でない。そもそも濾胞癌の確定診断は、腫瘍細胞の被膜浸潤、脈管侵襲、あるいは甲状腺外への転移所見を認めることで、核異型性は濾胞癌の診断根拠とはならない。このことは、濾胞癌の最終診断は腫瘍の切除組織診に委ねられることを意味し、術前に濾胞腺腫か濾胞癌かを確実に鑑別することは困難ということになる。したがって現在は、濾胞腺腫と濾胞癌を区別せず、一群として取り扱っている（この一群の用語は国際的にも統一されていない。Indeterminateあるいはfollicular lesionが用いられているが、follicular lesionは別の意味でも使用されていて混乱している。）もしFNAで腺腫様結節と濾胞性病変が的確に区別して報告されないと、数多くの甲状腺結節の中に濾胞癌が含まれることになり、取り扱い是非常に難しくなる。

### 2. 「良性腫瘍」の治療方針および長期的フォローアップのしかた

前述のごとく、濾胞腺腫と濾胞癌の鑑別が容易ではなく、さらに腺腫様結節と濾胞腺腫・濾胞癌の鑑別も必ずしも常にクリアではないため、良性の結節と考えられても癌である可能性を完全には否定できないことになる。また乳頭癌もfollicular variant typeなど診断が難しいものがある。あるいはサンプル側の問題で、あるいは細胞診断士側の問題で、FNAのfalse negativeがあり得る（通常3~5%以

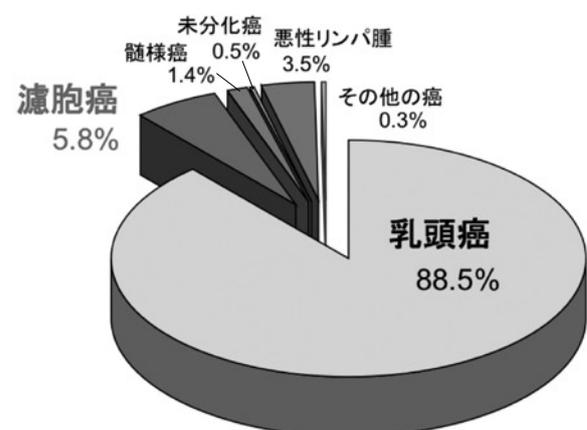


図1. 限病院における甲状腺悪性腫瘍の組織型

下とされる)。FNA で良性腫瘍と判断されても経過を見ていく必要が出てくるが、どのような間隔で、どのような方法で「良性腫瘍」の経過を見るのが良いだろうか。US はどれくらいの間隔で行うべきか、FNA は繰り返し行う必要があるかどうか、そしてどのようなときに外科的切除を勧めるべきだろうか。濾胞癌の診断には FNA は有用とは言えないが、乳頭癌の false negative に対しては再検することで正診率を 90% から 98% に高めることができる、との報告がある<sup>8)</sup>。であれば、たとえ「良性」であっても全例 FNA を繰り返し行うべきであろうか。

外科的切除に関しては、濾胞癌では年齢（例えば 45 歳以上）や腫瘍径（例えば 4cm 以上）が予後因子として確立している<sup>9)</sup>。腫瘍径がある程度以上の濾胞性腫瘍は、悪性である可能性が否定できない以上切除した方が良いという考えが出てくる。手術をするかしないかは、どちらが患者にとってより有利なのかを判断することになるが、当然症例ごとにファクターが異なり、患者とよく相談する必要がある。手術しないで定期的に診ていく場合は、サイロキシン（thyroxine : T<sub>4</sub>）を投与して TSH を抑制するかしないかの選択がある。甲状腺癌においては術後 TSH を抑制することの有効性が確立している<sup>10)</sup>が、甲状腺結節では TSH 抑制により結節のある程度の縮小効果は期待できるものの<sup>11)</sup>、メリット、デメリットのバランスから、いずれのガイドラインもヨード欠乏地域でない限り TSH 抑制療法を推奨していない。わが国ではこれまで、結節に対する T<sub>4</sub> 投与が広く行われてきた。この理由の一つに、わが国では「腺腫様甲状腺腫」という診断名が臨床上手軽に用いられてきたことに関係があるのかもしれない。腺腫様甲状腺腫は一般に甲状腺の過形成と考えられ、病理診断で

初めて付けられる病名であるが、日本では臨床上多発結節があれば病理診なしに安易に腺腫様甲状腺腫とされてきた。過形成であれば T<sub>4</sub> で TSH を抑制することが合理的であろうと考えられてきたのかもしれない。（「腺腫様甲状腺腫」の用語の正しい使い方もガイドラインで記載される予定である。）

### 3. FNA の分類, 細胞診の現状と問題点

表 2 に、わが国で推奨されている FNA の判定区分と ATA, AACE のガイドライン、さらに後述する Bethesda System の分類を示す。FNA で採取された検体は、まず評価するのに適した検体かどうか評価される。10 個以上の甲状腺濾胞細胞を含むグループが少なくとも 6 つ以上ある場合に適正な検体と判断される。わが国では細胞診断は、「正常あるいは良性」、「鑑別困難」、「悪性の疑い」、「悪性」と表記されるが、これが非常に誤解されやすい。「悪性の疑い」、「悪性」は悪性腫瘍をすべて含むことになるが、実質的にはほとんどが乳頭癌である。しかしこれが乳頭癌だけでなく濾胞癌も含めたものと誤解されている。濾胞癌は FNA での診断が困難であることから、濾胞腺腫、濾胞癌を含めた濾胞性病変は「鑑別困難 (indeterminate)」として扱われるが、「鑑別困難」が濾胞性病変を意味するものであることが一般にあまり理解されていない。ATA のガイドラインでは「悪性の疑い」、「悪性」を「乳頭癌あるいはその疑い」と明記している。また 2010 年の AACE/AME/ETA ガイドラインでは「鑑別困難 (indeterminate)」を「follicular lesion」と名称を変えている。さらに 2008 年 National Cancer Institute で行われたカンファランスで発表された Bethesda System は全部で 6 分類とし、鑑別困難に相当す

表2. FNAの判定区分

日本	ATA (2009)	AACE/AME/ETA (2010)	Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology (2009)
1. 検体不適正 (Inadequate)	Nondiagnostic/ Inadequate	Nondiagnostic	Nondiagnostic/Unsatisfactory
<検体適正 (Adequate)>			
2. 正常あるいは良性 (Normal or benign)	Benign	Benign	Benign
3. 鑑別困難 (Indeterminate)	Indeterminate	Follicular lesion	Atypia of Undetermined Significance/ Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS) Follicular Neoplasm/Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN)
4. 悪性の疑い (Malignancy suspected)		Suspicious	Suspicious
5. 悪性 (Malignancy)	Diagnostic of or suspicious for PTC	Malignant	Malignant

る部分を「Atypia of Undetermined Significance/Follicular Lesion of Undetermined Significance (AUS/FLUS)」と「Follicular Neoplasm/Suspicious for a Follicular Neoplasm (FN/SFN)」に2分した<sup>12)</sup>。前者に含まれるのは「benign」か「follicular neoplasm」か明瞭に区別できないもので、悪性が含まれるリスクは5～10%とされる。一方、後者は濾胞腺腫と濾胞癌のカテゴリーで、悪性のリスクは15～30%とされている。このBethesda Systemは、濾胞性病変をより良性に近いか、より濾胞性腫瘍らしいかで区分しており、正確度が増している。一般の医療施設で十分使いこなせるかどうかの問題はあるが、今後世界的にはこの分類方法が主流となるのは間違いない。ガイドライン作成委員会の病理の先生方の意見でも、濾胞性腫瘍をFNAで悪性度のリスクに従い細分類することは可能とのことであり、わが国のガイドラインでもBethesda Systemを取り入れることになろう。FNAで濾胞癌である危険性が高いかどうかある程度示されれば、切除を勧めるかどうかを判断する上で大いに有用である。

わが国における細胞診の最大の問題点は、細胞診断士の甲状腺FNAに対する理解度と診断レベルのバラツキである。いまだに多くの施設では細胞異型、核異型をもとにした悪性度判定がなされている。濾胞癌は異型性が診断根拠とならないため、異型性をもとにしたクラス分類（パパニコロー分類）は意味をなさないが、異型性が見られないから正常、としているレポートが数多い。適切な判定区分を用い、細胞所見・コメントを記載するとする日本臨床細胞学会の推奨する細胞診報告様式が普及しているとは、とても言えない状況である。細胞診断士の知識とレベルの向上を図ることがきわめて重要である。濾胞性病変をAUS/FLUSとFN/SFNに細分類するBethesda Systemも、一般医療施設における細胞診断士のレベルが不十分であればまったく機能しないであろう。

#### 4. 甲状腺USあるいはFNAの適応患者

甲状腺USは結節の検査の最も基本となるもので、そこから得られる情報量は多い。結節のある患者にまずUSを行うことはごく当然であるが、スクリーニング検査として甲状腺に問題のない患者、甲状腺腫のない患者にもUSを行うことは妥当であろうか。USを行えば触診の数十倍も結節を見出す率が高まる。海外のガイドラインはいずれも、甲状腺結節のある患者、結節の疑われる患者に甲状腺USを行うことを推奨し、USをスクリーニング検査に用いることには反対している。しかし志村らのデータによれば、USで検出される結節の30%は1cm径以上という<sup>1)</sup>。それがもし甲状腺癌であれば、微小癌ではな

いことになる。USが手軽にできるわが国でどのような立場をとるのが妥当か、これから議論を進めていかねばならない。

同様に、見出された結節にすべてFNAを行うべきかどうかという問題がある。最近ではUSガイド下でのFNAが推奨され、かなり微細な結節にもFNAが可能となっている。US所見にかかわらず、すべての結節に細胞診まで行うべきか、悪性所見が疑われるものだけでよいのか。ATAガイドラインは、USで甲状腺癌が疑われる所見がある場合は5mm径以上から、異常頸部リンパ節がある場合はすべての結節に、充実した結節で低エコーなら1cm径以上、低エコーでなければ1.5～2cm径以上など、と細かく推奨レベルを規定している。AACE/ACE/ETAガイドラインは、低エコーの充実した結節なら1cm径以上、ただし甲状腺癌の疑われる場合はサイズにかかわらず行うこととしている。わが国は患者の費用負担が比較的低いこともあり手軽にFNAを施行できるが、どのような基準が望ましいのか議論せねばならない。

### 「甲状腺結節の取り扱い診療ガイドライン」の作成方針

平成20年5月16日の日本甲状腺学会理事会で「甲状腺結節取り扱い診療ガイドラインの作成」が臨床重要課題に決まり、委員会を設立してからこれまでに4回のミーティングをもち、ガイドラインの目的、対象、問題点、取り組み方などについて討議を重ねてきた。委員会は自薦・他薦・公募による計29名の外科、内科、検査・放射線科、病理の4部門の委員からなる（委員長 中村浩淑）。

今回のガイドラインの主眼は濾胞性腫瘍の取り扱いに対する指針とし、甲状腺癌に対する取り扱いは最小限にとどめることにした。甲状腺癌に関しては日本内分泌外科学会からガイドラインが出される予定であり、そちらに委ねることにしたものである。したがって本ガイドラインでは、甲状腺結節に対してどのようにアプローチしていくのが現時点でベストと考えられるか、その指針を提示したいと考えている。現在の診断技術では、すべての濾胞癌を的確に術前診断することは不可能である。したがってガイドラインの方針としては、見逃してはいけない濾胞癌を可能な限り見つけ出すことに力点を置きたい。濾胞癌は微小浸潤型（minimally invasive type）と広範浸潤型（widely invasive type）に分けられ、予後が大きく異なる。例えば隈病院からの成績<sup>13)</sup>では、10年無病生存率（disease-free survival）が前者は86.3%であるのに対し、後者は65.4%と非常に悪い。幸いなことに腺腫様結節の中に紛れ込む、あるいは濾胞腺腫との鑑別が難しいのは微小浸潤型であり、

表 3. 「甲状腺結節の取り扱い診療ガイドライン」 作成作業項目

<ul style="list-style-type: none"> <li>● 甲状腺結節の種類と疫学…病理組織学的分類とその問題点, 疫学</li> <li>● 甲状腺結節の診察手順…フローチャートによる診断アプローチ</li> <li>● 結節性病変に対する具体的な診断のすすめ方 臨床的評価因子 甲状腺エコー…Bモード断層像, 血流評価, 組織弾性イメージング 穿刺吸引細胞診…注意点, 細胞所見, 判定区分の基準, 病理報告書 その他の検査法…CT, MR, PET, シンチグラフィ, Tg, 分子マーカー</li> <li>● 治療方針の立て方 乳頭癌が疑われた場合</li> </ul>	<p>濾胞性腫瘍が考えられた場合 手術を選択する条件 手術をしない場合の診療方法…診察間隔, 検査, TSH 抑制療法</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● 特論…小児における甲状腺腫瘍, 妊娠と甲状腺腫瘍, 腺腫様甲状腺腫, 嚢胞性病変, 機能性結節, バセドウ病合併結節</li> <li>● 代表的医療機関における我が国の臨床データ 甲状腺腫瘍の内訳 手術をした濾胞性腫瘍の病理結果と各検査の感度, 特異度, 正診率 手術をしないで経過を見た濾胞性腫瘍の予後</li> <li>● 海外のガイドラインについて</li> </ul>
---	--

広範浸潤型は US でも FNA でもそれなりの所見があり, 診断は可能である。濾胞癌としてすべてを一括せず, 予後の悪いタイプのもとの比較的良いタイプのもとのを分けて考えるべきである。わが国のガイドラインは, すべての濾胞癌を拾い上げることが不可能であれば, 濾胞癌の中の広範浸潤型を見逃さないことを重視する立場でまとめたいと考えている。

ガイドラインの利用対象者は一般内分泌医であるが, 甲状腺専門医にも十分有用なものとなるであろう。現在, 表 3 に掲げる項目で作業を進めており, 2011 年に発表することを目標としている。

## 文献

- 1) 志村浩己, 宮崎朝子, 小林哲郎: 甲状腺腫瘍の疫学 (日本人における偶発腫瘍発見率, 罹患率, risk factor, 予後) 内分泌・糖尿病科 2009; 29: 179-185
- 2) Mazzaferri EL: Management of a solitary thyroid nodule. N Engl J Med 1993; 328: 553-559
- 3) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L, Vitti P: American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules. Endocr Pract 2010; 16 (Suppl 1): 1 - 43
- 4) Cooper DS et al: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009; 19: 1167-1214
- 5) Guidelines for management of thyroid cancer 2007. British Thyroid Association(<http://www.british-thyroid-association.org/guidelines.htm>)
- 6) Camargo R et al: Latin American thyroid society recommendations for the management of thyroid nodules. Arq Bras Endocrinol Metabol 2009; 53: 1167-1175
- 7) 宮内昭: 甲状腺腫瘍概論 内分泌・糖尿病科 2009; 29: 171-178
- 8) Oertel YC, Miyahara-Felipe L, Mendoza MG, Yu K: Value of repeated fine needle aspirations of the thyroid: an analysis of over ten thousand FNAs. Thyroid 2007; 17: 1061-1066
- 9) Shaha, A.R. Implications of prognostic factors and risk groups in the management of differentiated thyroid cancer. Laryngoscope 2004; 114: 393-402
- 10) Cooper DS et al: Thyrotropin suppression and disease progression in patients with differentiated thyroid cancer: Results from the National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Registry. Thyroid 1998; 8: 737-744
- 11) Castro MR, Caraballo PJ, Morris JC: Effectiveness of thyroid hormone suppressive therapy in benign solitary thyroid nodules: a meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 4154-4159
- 12) Syed Z, Ali, Edmund S. Cibas ed. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria and Explanatory Notes. Springer, 2009
- 13) Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, Takamura Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Kuma K, Miyauchi A: Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan: importance of postoperative pathological examination. World J Surg. 2007; 31: 1417-1424