日本甲状腺学会　臨床重要課題
成人の甲状腺超低リスク乳頭癌の非手術経過観察についての見解：国民の皆様に向けて

作成委員会

委員長：杉谷　巌（日本医科大学大学院医学研究科　内分泌外科学分野）

副委員長：堀口和彦（群馬大学大学院医学系研究科　内分泌代謝内科学）吉田有策（東京女子医科大学　乳腺・内分泌外科）

委員（五十音順）：岩久建志（甲仁会 さっぽろ甲状腺診療所・伊藤病院）　江本直也（佐倉中央病院）笠原俊彦（隈病院　内科）佐藤潤一郎（東京大学医学部附属病院　腎臓・内分泌内科）志村浩己（福島県立医科大学医学部　臨床検査医学講座）進藤久和（やました甲状腺病院　外科）鈴木悟（福島県立医科大学附属病院　甲状腺・内分泌内科）永野秀和（千葉大学大学院医学研究院　分子病態解析学）古屋文彦（山梨大学医学部　第三内科）　槙田紀子（東京大学医学部附属病院　腎臓・内分泌内科）松本文彦（順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学講座）間中勝則（東京大学医学部附属病院　腎臓・内分泌内科）光武範吏（長崎大学　原爆後障害医療研究所）宮川めぐみ（宮川病院　内科）横谷進（福島県立医科大学　ふくしま国際医療科学センター　甲状腺・内分泌センター）

要約

- 最近、世界的に甲状腺癌、とくに乳頭癌が発見される頻度が増加しています。これは主に、超音波検査などの画像検査の精度の向上と様々な理由により頸部の検査を受ける機会が増加したことにより、小さな乳頭癌が偶然発見されることが増えたためと考えられています。
- 腫瘍径 1cm 以下の乳頭癌のうち、明らかな転移や周囲臓器への浸潤（注 1 参照）を認めない乳頭癌を「超低リスク乳頭癌」と呼びます。超低リスク乳頭癌は、手術による治療を選択した場合、手術後の治療成績はきわめて良好です。しかし、熟練した甲状腺外科医が手術しても反回神経麻痺や副甲状腺機能低下症といった手術合併症がまれに認められます。
- 超低リスク乳頭癌に対して非手術経過観察を行った報告によれば、大多数の腫瘍はほとんど進行しないこと、たとえ少し進行したとしてもその時点で手術を行えば、その後の再発や生命への悪影響はないことが示されています。
- 超低リスク乳頭癌の非手術経過観察の結果、年齢が若いことが進行（腫瘍の大きさの増大、リンパ節転移の出現）の危険因子であることが示されています。
- 日本の医療保険制度のもとでは、非手術経過観察の方が即時手術（診断時にすぐに手術を行うこと）より 10 年間の医療費が安いことが報告されています。
- 非手術経過観察と即時手術を比較した患者さんの視点からの健康状態についての研究は少ないですが、非手術経過観察は即時手術に比較して、手術合併症を回避できるため身体的なクオリティ・オブ・ライフ（生活の質：QOL）は優れています。一方で、非手術経過観察では即時手術よりも不安が強くなる可能性があるものの、時間の経過とともに軽減することが示されています。
- 以上より、超低リスク乳頭癌の非手術経過観察は、適切な診療体制の下で行われれば、安全で妥当な診療方針であるといえます。とくに高齢者では進行する確率が低く、非手術経過観察の良い適応と考えられます。

注 1：原発巣、転移、浸潤

癌が最初にできた場所を「原発巣」といいます。甲状腺癌の原発巣は当然甲状腺の中にあ

り ます。癌が原発巣から広がっていく行き方には「転移」と「浸潤」とがあります。良性の腫瘍では転移も浸潤も起こりません。

「転移」は癌細胞が原発巣からリンパの流れや血液の流れに乗って、離れた場所に行って、そこでまた病巣を形成することです。前者をリンパ行性転移といい、甲状腺癌の場合には主に頸部のリンパ節に転移します。後者は血行性転移または遠隔転移といい、肺への転移が多くみられます。

「浸潤」は癌が原発巣から直接、周囲に進展して、周辺のほかの臓器を破壊して入り込んでいくような広がり方をさします。甲状腺癌の場合、甲状腺周囲の気管や食道、声帯を動かす反回神経などに浸潤することが多いです。

解説

はじめに

最近、世界的に甲状腺癌、とくに乳頭癌という種類の癌（表 1 参照）が発見される頻度が増加しています。これは主に、超音波検査（エコー）などの画像検査の精度の向上と様々な理由により頸部の検査を受ける機会が増加したことにより、小さな乳頭癌が偶然発見されていると考えられています。一方で、甲状腺癌によって亡くなる人の数は以前と変わりはなく、このような癌を診断することは「過剰診断」（注 2 参照）にあたるとして、警鐘が鳴らされています。

このため、日本やアメリカでは、超音波検査で癌が疑われても、大きさが小さい場合には、穿刺吸引細胞診という診断のための検査を実施しない基準を設けました。また、米国予防医療サービス対策委員会（United States Preventive Service Task Force: USPSTF）は 2017 年に、無症状の成人に対する、頸部の触診や超音波検査を用いた甲状腺癌のスクリーニング検査（検診）は推奨しないとしました。

一方、診断がつけられた腫瘍径 1cm 以下の乳頭癌のうち、明らかな転移や周囲への浸潤を認めない「超低リスク乳頭癌」（表 2 参照）に対して、診断時にすぐに手術を行わずに定期的に超音波検査で経過観察する（非手術経過観察）臨床試験が、1990 年代から日本の２施設（隈病院、がん研有明病院）で行われてきました。その結果が良好であったことから、2010 年発行の日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会による「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」において、超低リスク乳頭癌の場合、十分な説明と同意を前提に、非手術経過観察が取扱い方法の一つとして認められました。そして、2015 年には米国甲状腺学会（American Thyroid Association: ATA）による成人の甲状腺腫瘍取扱いガイドラインにおいても、超低リスク乳頭癌に対する非手術経過観察の方針が容認されました。

こうした経緯のもと、日本甲状腺学会では、成人における超低リスク乳頭癌の非手術経過観察という新しい取扱い方法について、国民の皆様にその現状を示す目的で、現時点での科学的根拠に基づいた見解を発表いたします。これにより、甲状腺癌の過剰診断の概念と非手術経過観察という方針が広く理解されることを期待します。

表１：主な甲状腺癌の種類と頻度

組織型分類	頻度
乳頭癌	約 90%
濾胞癌	約 5%
髄様癌	約 1～2%
低分化癌	1%未満
未分化癌	約 1～2%
悪性リンパ腫	約 1～5%

注２：がんの過剰診断

　進行の早いがんを検診により、早期に診断し、早期に治療を開始することは、がんによる死亡リスクを減らし、生活の質を改善し、治療負担を軽減するといった利点があります。一方で、がん検診やその他の病気の検査中に偶然発見されるがんの中には、進行が非常に遅く、生命にかかわらないものもあり、過剰診断と呼ばれています。そのような場合でも多くは、通常のがんと同様の検査や治療が行われます。検査や治療は、経済的負担のみでなく、身体的、精神的にも大きな負担をもたらし、場合によっては、治療の合併症のため、生活の質の低下につながる可能性もあります。このように、過剰診断は、本来であれば必要なかった治療につながるリスクがあります。

表２：甲状腺乳頭癌のリスク分類

超低リスク 乳頭癌	低リスク 乳頭癌	中リスク 乳頭癌	高リスク 乳頭癌
腫瘍径：1cm 以下 リンパ節転移：なし 遠隔転移：なし 上記のすべてを満たす	腫瘍径：1cm を超えるが 2cm 以下 リンパ節転移：なし 遠隔転移：なし 上記のすべてを満たす	超低リスク・低リスク・高リスクのいずれにも当てはまらない	腫瘍径：4cm 以上 リンパ節転移：3cm 以上 遠隔転移：あり 気管や反回神経など甲状腺あるいはリンパ節の周囲臓器に浸潤 上記のいずれかを満たす

日本内分泌外科学会による「甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018」では乳頭癌を再発や癌による死亡のリスクによって、このように分類しています。

１．甲状腺乳頭癌が発見される頻度

世界各国において 1980 年代から、小さな甲状腺乳頭癌が発見される頻度が増えています。増加の原因として、ヨウ素過剰摂取、肥満、様々な環境要因や医療用放射線の被ばくなどの影響も検討されてきましたが、その関与の程度は確定的でありません。

実は、甲状腺癌以外の原因によって亡くなられた人の甲状腺を死後に解剖して詳しく調べると、生前には見つかっていなかった小さな乳頭癌が、ごく小さいものも含めると 10%程度の人に発見されます。その頻度は 1970 年代から現在まで変わっていません。また、香川県癌検診センターからの報告によると、成人女性を対象に超音波検査と細胞診を用いて甲状腺癌検診を精力的に行った（3mm 以上で精査）ところ、3.5%の人に乳頭癌が発見されたといいます。

こうしたことから、最近の乳頭癌増加の最も大きな原因と考えられているのが、簡便に甲状腺結節を発見でき、乳頭癌の可能性を診断できる甲状腺超音波検査（エコー）と、診断を確定するための穿刺吸引細胞診の普及です。これらによって、従来であれば生涯発見されることがなかったような小さな甲状腺癌が発見・診断されるケースが増えているのです。

実際、米国では 2000 年～2012 年に、甲状腺超音波検査の件数が 5 倍、穿刺吸引細胞診検査が 7 倍に増えた結果、甲状腺癌の頻度が 2 倍に増加しました 。また、韓国でも 1999 年以降、超音波検査による甲状腺癌検診を盛んに行うようになった結果、1993 年に比較して 2011 年には乳頭癌の頻度が 15 倍に増加していましたが、その多くが 1cm 以下の小さな乳頭癌でした。重要なことに、この間、甲状腺癌によって亡くなる人の数はほとんど変化していません。すなわち、近年増加した乳頭癌のほとんどは、寿命に関係しない小さく無害な乳頭癌を、検査によって見つけたものであると考えられています。

また、検診や他の病気の検査のために行った CT、MRI や FDG-PET 検査によって甲状腺に偶然、癌が発見されることも増えています。

2. 超低リスク乳頭癌の手術治療成績

米国の癌登録システムを用いた、腫瘍の大きさが 1cm 以下であった乳頭癌の患者さん 18,445 人のデータ調査では、患者さんが甲状腺癌のために死亡する確率は手術後 10 年間で 0.5%、15 年間で 0.7%でした。日本でも、超低リスク乳頭癌で手術を受けた患者さん 1,034 人を調査した結果、術後 10 年で新しく遠隔転移が出現した人や、乳頭癌により亡くなった人はいませんでした。また別の調査では、1cm 以下の乳頭癌の患者さんのうち、診断された時点で明らかなリンパ節転移や甲状腺外への浸潤による反回神経麻痺を認めた 30 人では、4 人に新しく遠隔転移が出現し、4 人が乳頭癌により亡くなられました。しかし、浸潤や転移が明らかでない超低リスク乳頭癌 148 人では、リンパ節再発を 4 人（2.7%）に認めましたが、新しく遠隔転移が出現した人や、乳頭癌により死亡した人はいませんでした。これらの事実から、超低リスク乳頭癌の手術後の治療成績はきわめて良好であると言うことができます。

3. 超低リスク乳頭癌に対する非手術経過観察について

1）超低リスク乳頭癌の非手術経過観察が可能な患者さんとは

甲状腺乳頭癌と診断されても、すぐに手術をせずに定期的に超音波検査によって経過を見ていく非手術経過観察を行うことができるのは、限られたケースです。すなわち、原発巣の大きさが 1cm 以下の甲状腺乳頭癌のうち、リンパ節転移や肺など遠隔臓器への転移、気管や反回神経など腫瘍の周辺臓器への浸潤が触診や画像診断（超音波検査や CT 検査）で明らかでない超低リスク乳頭癌の場合に、原則として限られます。

2）超低リスク乳頭癌を手術せずに経過観察した場合の治療成績

超低リスク乳頭癌の非手術経過観察の試みは、1990 年代に日本の 2 つの施設で始められました。神戸市の隈病院では、1,235 人の患者さんを平均 5 年間、東京都江東区のがん研有明病院では 409 人の患者さんを平均 6.8 年間経過観察した結果、乳頭癌の最大径が 3mm 以上増大したのは 7～8%、リンパ節転移が出現したのは 1～4%でした。

その後、世界各国（米国、韓国、イタリア、コロンビア）でも、超低リスク乳頭癌の非手術経過観察が行われるようになりました。外国からの報告はまだ経過観察期間が短いものが多いですが、それでも大半の患者さんで乳頭癌の進行は認められませんでした。

表 3 の各国からの報告では、経過観察中に肺などの遠隔臓器に転移が発生したり、反回神経や気管に浸潤が明らかになった人はいませんでした。なお、腫瘍が大きくなったり、リンパ節転移が出現した患者さんは、その時点で手術を受けていますが、その後さらに再発を繰り返して重篤化したり、甲状腺癌のために亡くなった人はいません。隈病院からの報告では、経過観察後に手術に移行した人のうち、術後 3 年間でリンパ節再発が 1.1%の人に認められましたが、再手術によって切除できています。

表３．超低リスク乳頭癌の非手術経過観察の報告

	症例数	観察期間	腫瘍の増大	リンパ節転移出現
隈病院 2014 年	1235	平均 60 か月	8.0% /10 年	3.8%/10 年
がん研有明病院 2016 年	409	中央値 6.8 年	7.3% /10 年	1%
名古屋大学 2019 年	41	平均値 62 か月	4.8%	0%
米国 2017 年	291	平均 25 か月	12.1% /5 年	0%
韓国 2018 年	370	中央値 32.5 月	3.5%	1.4%
イタリア 2019 年	93	中央値 19 か月	2.1%	1.1%
コロンビア 2020 年	102	中央値 13.9 か月	10.8%	データなし

※これらの報告のうち、がん研有明病院、名古屋大学、米国、コロンビアからの報告は一部、腫瘍の大きさが 1cm を超えるものも対象としています（おおよそ 1.5cm まで）。その結果、大きさ 1cm 以下のものと比べ、進行率に明らかな差はありませんでした。しかし、1cm を超える低リスク乳頭癌（表２参照）の経過観察はまだ報告が少なく、今後の研究成果の蓄積が待たれます。

3）超低リスク乳頭癌の非手術経過観察で、進行しやすいのはどのような患者さんか

超低リスク乳頭癌の経過観察を行った際に、腫瘍が大きくなったり、リンパ節転移が発生したりするのは、どのような人かについても研究がされています。そこで明らかになったことは、年齢が高い人ほど進行しにくいということです。

超低リスク乳頭癌の診断時の年齢と 80 歳までに腫瘍が進行する確率について、20 歳代では 48.6%、30 歳代で 25.3%、40 歳代では 20.9%、50 歳代では 10.3%、60 歳代で 8.2%、70 歳代では 3.5%と推定されています。

若年者の場合は進行の可能性が高いため手術を受けた方がよいと考えることもできますが、20 歳代の患者さんの半数以上および 30 歳代の患者さんの約 3/4 は生涯手術が必要とならないという見方もできます。

なお、20 歳未満の人の超低リスク乳頭癌の経過観察については、これまでにデータがなく、積極的に推奨することはできません。

微小な乳頭癌が甲状腺内に複数あること（多発）や血縁者に甲状腺乳頭癌の人がいること（家族歴）は進行の危険因子にはならないようです。

4）超低リスク乳頭癌を手術した場合の合併症

超低リスク乳頭癌に対して手術を行うと、再発の心配はほとんどありません。しかしながら、熟練した甲状腺外科医が手術を行っても、一過性の副甲状腺機能低下症（16.7%）、永続性の副甲状腺機能低下症（1.6%）、一過性の反回神経麻痺（4.1%）、永続性の反回神経麻痺（0.2%）といった手術合併症（注３参照）がまれに認められます。非手術経過観察を選択すれば、これらの合併症を避けることができます。

経過観察中に病状が進行するなどして、手術に移行した場合、すぐに手術する場合より手術合併症が増えてしまうのではないかという懸念に関して、隈病院で経過観察後に手術を行った 94 症例についての報告があります。手術合併症は、一過性の副甲状腺機能低下症が 35.1%、一過性の反回神経麻痺が 7.4%と、上記の即時手術の場合の合併症の頻度より若干高い結果になっています。ただし、超低リスク乳頭癌が進行する頻度が少ないことから、非手術経過観察後に手術へ移行する例は限られており、最初から手術を受けた方がよいという根拠に

はなりません。

注３：手術合併症

手術合併症とは手術を行うことで起こる新たな病気や症状のことを意味します。手術の後しばらく時間がたてば改善する合併症を一過性の合併症、手術の後に一生症状が残る合併症を永続性の合併症といいます。甲状腺癌の手術を行った際に発生する主な合併症として、反回神経麻痺、副甲状腺機能低下症があります。

（1）反回神経麻痺

声を出すために必要な声帯を動かす神経を反回神経といいます。反回神経は甲状腺のすぐ裏を走っているため、甲状腺の手術の際に麻痺を起こすことがあります。反回神経麻痺が起こると、声帯の動きが障害され、声がかすれたり、食事や飲水時にムセやすくなります。

（2）副甲状腺機能低下症

副甲状腺は米粒くらいの大きさの臓器で、甲状腺の裏側、上下左右に４つ存在しています。非常に小さいため、手術中に見つけて残してくるためには熟練が必要です。副甲状腺は、血の中のカルシウム量を増やす副甲状腺ホルモンを出しています。手術時に副甲状腺がダメージを受け、副甲状腺ホルモン分泌が不十分になることを副甲状腺機能低下症といいます。副甲状腺機能低下症では、血の中のカルシウムが少なくなることによって手や足の先、唇のまわりが痺れたり、けいれんを起こしたりします。カルシウムとビタミン D の薬を内服することで症状は改善します。

そのほか、甲状腺を切除することによって、甲状腺機能が低下（甲状腺機能低下症）し、甲状腺ホルモン薬の内服が生涯必要になることがあります。

5)超低リスク乳頭癌に対して手術を選択した場合と非手術経過観察を選んだ場合の医療費の比較

日本の医療保険制度の下で、即時手術と非手術経過観察の 10 年間の医療費を比較した隈病院からの報告があります。それによると、即時手術の医療コスト（手術後の経過観察も含む）は、非手術経過観察の場合（手術に移行した場合も含む）よりも 4.1 倍高額でした（928,094 円対 225,695 円/患者）。

ただし、手術後の経過観察の方法は病院によって若干異なります。また、患者さんの年齢によって、経過観察から手術に移行する確率や必要な経過観察期間

が異なることに注意が必要です。

6）超低リスク乳頭癌の診療方針と患者さんのクオリティ・オブ・ライフ（生活の質：QOL）

超低リスク乳頭癌に対する方針として非手術経過観察と即時手術のどちらが、患者さん自身の視点から見て、より望ましいかについての報告は、まだそれほど多くありません。

アルゼンチンからの報告では、1.5cm 以下の低リスク乳頭癌患者さんのうち、81％は経過観察を望まず、即時手術を選択しました。その理由の多くは「不安」でした。また、経過観察中に手術に移行する理由も、病状の進行ではなく、「不安」であることが多く、その頻度は約 50％と報告されています。

一方、超低リスク乳頭癌に対して非手術経過観察を選択した患者さん 234 人に対し、隈病院でアンケート調査を行った結果、回答者のうち 37％がいずれかの時点で癌の心配を抱えていたものの、回答者の 60％は時間の経過とともに心配が減じたと回答しました。

超低リスク乳頭癌と診断され、即時手術を選択した患者さんと経過観察を選択した患者さんの QOL を直接比較した研究は 2 つあります。韓国からは、非手術経過観察を行った患者さんの方が手術を行った患者さんより、日常生活の心理的問題や頸部やのどの症状、そして傷の問題が少なかったと報告されました。

東京女子医科大学からは、非手術経過観察を行った患者さんは手術を行った患者さんより、調査時の不安が強いと報告されました。この不安に関連する要因は即時手術を行ったか非手術経過観察を行ったかということではなく、もともと不安になりやすい患者さん自身の特性が関連していました。そして、時間がたつほどに不安は軽減していました。また、「頸部の違和感」、「声の出しにくさ」、「頸部の外見」といった自覚症状に関しては経過観察が手術よりも優れていました。

これらの研究では、非手術経過観察は即時手術より、患者さんの身体的な QOL が優れていること、一方で不安などの心理的な QOL において劣る可能性があるものの、その不安は時間の経過とともに徐々に軽減することが示されて

います。ただし、これらの研究報告は症例数や観察期間が限られており、今後、さらに大勢の患者さんを対象とした長期的な研究が期待されています。

おわりに

超低リスク乳頭癌の非手術経過観察という新しい診療方針は、非常に性質の良いこの病気に対する過剰な治療の予防策として日本から発信され、世界的に受け入れられつつあります。安全性、医療費、患者さんの視点からの健康状態等に関するこれまでの研究成果から見て、妥当な方針として評価できます。実際、日本内分泌外科学会のアンケート調査では、わが国においては超低リスク乳頭癌の54%に非手術経過観察が適用されており、さらなる普及の途上にあると考えられます。しかしながら、非手術経過観察にあたっては、いくつかの注意事項があります。

第一に、すべての微小乳頭癌（腫瘍最大径 1cm 以下の乳頭癌）が非手術経過観察の適応となるわけではありません。性質の悪い微小乳頭癌を正確に区別する必要があります。1cm 以下の甲状腺腫瘍は放置してよい、というのは重大な誤りです。

第二に、超低リスク乳頭癌の非手術経過観察を行うためには適切な診療体制が必須です。経験豊富な医師や超音波検査技師が、腫瘍やリンパ節の変化を正確に把握することができる体制の下で行われなければなりません。

第三に、高齢者の超低リスク乳頭癌は非手術経過観察中に進行する確率が低いのですが、一方で高齢者の甲状腺癌は一般に若年者に比較して性質が悪いという事実もあります。高齢者の微小癌がひとたび進行した場合は経過不良となる可能性があるため、非手術経過観察は原則として生涯にわたり継続する必要があります。

第四に、超低リスク乳頭癌患者についての患者さんの視点から見た健康状態に関する研究は少なく、いまだ不明なことが少なくありません。微小癌の治療方針を選択する際には、患者さんは非手術経過観察と即時手術の利点と欠点を十分に理解し、医師と共に治療方針を決定することが重要です。

※本見解の基となった参考文献は「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（cT1aNOMO）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）」に掲載されています。