

日本の「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」： 使命、開発、未来像

よし だ あきら おか もと たか ひろ
吉田 明*1 岡本 高宏*2

*1 神奈川県立がんセンター 乳腺内分泌外科, *2 東京女子医科大学 内分泌外科

Key words

甲状腺腫瘍 (thyroid tumor), 診断方法 (diagnostic modality), 治療戦略 (therapeutic strategy),
エビデンス (evidence), 推奨 (recommendation)

要 旨

一昨年の秋以来, 日本内分泌外科学会と日本甲状腺外科学会が共同で「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」の開発を行ってきた。日本の甲状腺腫瘍治療方針は諸外国と異なっているところも多く, このガイドラインは日本独自のものである。ここにその使命, 開発の概要などを示す。

使命

近年, わが国においても基幹学会の指導のもと多くの診療ガイドラインが作成され, 日常臨床の場で規範として普及し定着しつつある。甲状腺腫瘍においては国内外を通じて質の高いエビデンスの蓄積が少なく, さらにアイソトープの利用面などで分化癌の治療方針が諸外国と異なっていること¹⁾から, ガイドライン作成は見送られてきた。しかし「内分泌・甲状腺外科専門医制度」の誕生を契機にガイドライン作りの機運が高まり, 日本内分泌外科学会と日本甲状腺外科学会が中心となり甲状腺腫瘍の診療ガイドラインを作成することになった。

このガイドラインの目的は「わが国で行われている甲状腺腫瘍の診療を基礎にエビデンスに基づいたガイドラインを作成し現状での標準診療を明らかにすると共に, 将来に向けてあるべき理想の診療方法を提示すること」であり, これにより「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。甲状腺腫瘍は内分泌腺に発生する腫瘍として最も多く, その診断と治療には専門的な知識と技術を必要とする。しかし, 十分なエビデンスがないことにより専門医の間でも診断法や管理方針の判断にはばらつきが認められる。一方, 最もありふれた内分泌疾患であるがゆえに, 専門としない臨床医が対応することも多く, 診療のばらつきは妥当な範囲を超えてしまう可能性がある。これらのことは, 甲状腺癌の見逃しあるいは過少治療を招き, 癌の再発や癌死を増加させる, あるいは過大治療に伴う合併症により治療

後の生活のQOLを大きく損ねる, といった健康アウトカムが悪化する可能性がある。このような状況を改善し甲状腺腫瘍診療の均てん化を図ることが本ガイドラインの大きな使命である。

また, 先に触れたごとく本邦では¹³¹Iの内用療法が行える施設が限られており, 諸外国のように分化癌の術後にアブレーションが行われることは少ない。しかし本邦における低リスクの分化癌治療成績は欧米に比べ決して引けをとらないばかりか, 高いQOLを保持していると思われる²⁾。このような本邦独自の診療方針は世界に誇るべきことであり, 日本型のガイドラインとして広く世界に発信するのも使命の一つと思われる。

さらに, すべての医療行為はなんらかの根拠を基に行われているはずであり, 甲状腺腫瘍の診療も例外ではない。ガイドライン作成過程でエビデンスレベルが低くとも, その根拠をできる限り明らかにすることは, 甲状腺腫瘍の診療体系を整備し発展させるのに大いに役立つものであり, このことも重要な使命であると考ええる。

開発

1.対象

本ガイドラインが対象とする患者は甲状腺腫瘍性疾患を有する患者とした。ただし, 甲状腺悪性リンパ腫については, その治療は主に血液科ないし腫瘍内科で行われることが多く, 治療法については触れないこととした。また極めて稀な甲状腺腫瘍につい

表 1. 分野構成とCQ・コラム数

分 野	CQ数	コラム数	作成委員数
1.疫学	2	4	2
2.診断・非手術的管理	13	2	6
3.織型別治療方針			
a) 乳頭癌	5	3	4
b) 濾胞性腫瘍	5	0	3
c) 髄様癌	5	0	3
d) 低分化癌	5	1	2
e) 未分化癌	4	2	2
4.放射線治療	5	5	4
5.分化癌進行例外科治療	4	1	2
6.術後経過観察・切除不能例	7	1	3
合 計	55	19	31

でも省略した。また利用者として甲状腺を取り扱う専門の医師を想定したが、専門としない臨床医にも利用可能なガイドラインを作成することを心がけた。そのため専門家には「常識」である基本的な問題も取り上げた。

2.作成

本ガイドラインの作成は「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」³⁾に準拠して行った。作成委員には内分泌外科学会や甲状腺外科学会で活躍中の外科、耳鼻（頭頸）科の医師を中心に放射線科、病理、内科など幅広い分野の医師が参加し、日本医療機能評価機構の吉田雅博先生に顧問としてさまざまなアドバイスを頂いた。表1に示すごとく、全体を10の分野に分け、各分野（班）で責任者（班長）を定め、それぞれの分野でCQ（クリニカル・クエスチョン）の選定や構造化抄録および推奨文/解説文の作成を行った。

下記のごとく、原案が完成するまでには7回の作成会議が行われた。

- 第1回作成委員会（2008年10月15日）
全体構成を決定し、各班でCQの立案を開始。
- 第2回作成委員会（2009年1月24日）
CQ、コラムの選定。
各CQの文献検索を日本医学図書館協会に一括依頼。文献検索の結果を各班に配布。各班にて文献批判的吟味および構造化抄録の作成を開始。
- 第3回作成委員会（2009年6月27日）
各班における構造化抄録作成の進捗状況を確認。ガイドライン作成上のさまざまな問題を討議。構造化抄録に基づいてCQに対する要旨/解説文を作成。
- 第4回作成委員会（2009年9月26日）
できあがった推奨文/解説文の審査（全体の約半数）。委員会全体のコンセンサスが必要な問題を検討。

- 第5回作成委員会（2009年12月12日）
第4回以降に提出された推奨文/解説文の審査。さらにコンセンサスが必要な問題を検討。
- 第6回作成委員会（2010年2月13日）
推奨グレードを6段階にすることを決定。各CQ要旨の推奨グレードを検討・承認。診断と治療アルゴリズムを検討。
- 第7回作成委員会（2010年4月11日）
遅れて提出させたCQ要旨/解説文の承認と全体の見直し。診断と治療アルゴリズムを承認。
原案完成。

1)CQ案の作成

上記に示したごとく第1回作成委員会で各班にCQの立案を依頼し、第2回作成委員会で、186のCQ案より55のCQと19のコラム（重要な事項であるがCQにしづらいもの）を最終的に選定した。

2)網羅的文献検索について

各CQの文献検索をNPO法人日本医学図書館協会に一括依頼し、1998年1月から2009年3月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JMEDPlusである。各委員はこの検索結果を参照し、さらに各自がハンドサーチにてこの期間の文献を追加して文献検索を完了した。

3)文献の批判的吟味・構造化抄録の作成

各分野でCQ・コラムの分担を決め、各委員は受け持ったCQ・コラムについての文献選択を行った。文献の選択については抽出した文献リストから、まずタイトルをみて不要なものを除外、次いで抄録（要約）を読んで関連のないものを除外、それからフルテキストを取り寄せて内容を吟味した。文献の批判的吟味を統一して行うため、作成委員会ではEXCELを利用して文献の批判的吟味シート（Critical Appraisal Sheet：CAS）を作成した。この吟味シートに採用した文献のさまざまな情報を書き込み構造化抄録とした。

4)CQ解説文/要旨の作成

構造化抄録を基に作成委員は受け持ったCQ・コラムについて解説文やその要旨（CQに対する回答）を作成し、さらに次に示す推奨グレードをCQごとに定めた。

5)推奨グレードとエビデンスレベルの評価

①推奨グレード（次項 表2）

本ガイドラインでは、各CQの要旨（推奨文）を日々の臨床で、どの程度利用・実践すべきかその推奨度を下記に示す6段階の推奨グレードとして用いることにした。この推奨グレードは「医療行為を伴わない」CQに対しても使用されているが、この場合は記載された要旨の「妥当性」を示す度合いと

表 2. 推奨グレード

グレード	内 容
A	質の高いエビデンスがあり、診療で利用・実践することを強く勧める。
B	質は高くないがエビデンスがあり、診療で利用・実践することを勧める。
C1	エビデンスは少ないが、診療で利用・実践することを勧める。
C2	エビデンスはなく、診療に利用・実践すべきかコンセンサスは得られない。
C3	エビデンスはなく、診療で利用・実践しないことを勧める。
D	無効性あるいは害を示すエビデンスがあり、診療で利用・実践しないことを強く勧める。

考えて差し支えはない。

②エビデンスレベル（表3）

本ガイドラインでは下記に示す理由によりエビデンスレベル分類は使用せず、下記のごとく研究デザインを各引用文献に表記することとした。

- 「Minds診療ガイドライン作成の手引き2007」にもエビデンスレベル分類例が紹介されているが、治療・予後・診断ごとに非常に細かくなっており、ユーザーにとっても開発者にとっても使いにくい（覚えることは不可能で効率の良いコミュニケーションはできない）ものである。
- しかも、それらは研究デザインを基にした分類であり、「レベルI」などと表現するよりも、研究デザインそのものを示す方が伝達しやすい。
- さらに、エビデンスの質は研究デザインのみでなく内的・外的妥当性を十分に吟味したうえで判定すべきものである。

6) アルゴリズムの検討

CQ解説文がほぼ出そろった時点で診断・治療のアルゴリズムの原案を作成し、第6回、第7回作成委員会で検討を加え承認した。

7) 公聴会および学会報告

下記のごとく公聴会および学会報告を行い、本領域に携わる医師の意見を広く拝聴し、本ガイドラインの作成に反映させた。

第42回日本甲状腺外科学会（2009年10月16日）

にてシンポジウム形式の公聴会を開催。

第52回日本甲状腺学会専門医教育セミナー（2009年11月3日）にて「甲状腺腫瘍のガイドライン作成」を発表。

第22回日本内分泌外科学会（2010年6月12日）にて特別報告として「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」の詳細について報告した。

これらの学会報告でも示したが本ガイドラインのCQとその要旨の抜粋を表4に示す。

未来像

本ガイドラインは現時点で最も標準的な診療指針であるが、実際の診療を強制するものでない。本ガイドラインは冒頭にも記したごとくできるだけEBMを尊重し作成したが、甲状腺腫瘍においては十分なエビデンスがないものも多く、このような事柄については作成委員会でのコンセンサスを得るように努めた。しかし、乳頭癌の手術術式の問題や結節性甲状腺腫手術適応については作成委員会内でも十分なコンセンサスが得られたとは言い難く曖昧さを含んだ記載となっている。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。臨床の場でこのガイドラインが一人歩きしないように切に願うものである。

本ガイドライン公開後、その究極の目的である『甲状腺腫瘍に悩む患者の健康アウトカムを高めること』が達成できているかどうかを評価する必要がある。患者の健康アウトカムが高まっているかどうかを直接測定することは困難であるが、甲状腺腫瘍診療の質に関してはNational Clinical Database（日本外科学会、日本内分泌外科学会：現在急ピッチで登録体制を整備中）登録、甲状腺腫瘍の術式、術後治療に関する知識のばらつきについては内分泌・甲状腺外科専門医試験、利用しやすさについては患者や利用者へのアンケート調査などの結果などが参考となると考えられる。また本ガイドライン作成委員会は、ガイドライン公開後も活動を継続する。厚生労働科学研究費補助金 がん臨床研究事業「がん診療ガイ

表 3. 研究デザイン

研究デザイン (省略形)	説 明
Systematic review (SR)	系統的レビュー。(RCT), (Prospective study), (Retrospective study)などレビュー対象となった論文の研究デザインを()内に付記する
Randomized controlled trial (RCT)	治療のランダム化試験
Prospective study (PS)	観察研究、介入研究の両者が含まれる。RCTもPSではあるが、ここではRCT以外の研究デザインとする
Retrospective study (RS)	観察研究、介入研究の両者が含まれる。ケース・コントロール研究もここに含まれる
Case report (CaseR)	症例報告
Narrative review (NR)	系統的でないレビュー
Others	遺伝学、分子生物学、生理学など基礎医学的研究、あるいは専門家の意見

表4. 本ガイドラインのCQと要旨（回答）：抜粋

CQ	要旨
CQ1 甲状腺癌のリスクファクターにはどのようなものが存在するか？	推奨グレード A：放射線被曝(被爆時年齢19歳以下、大量)は明らかなリスクファクターである。 推奨グレード A：一部の甲状腺癌には遺伝が関係する。 推奨グレード B：体重の増加はリスクファクターである。 これ以外に科学的に立証されたリスクファクターは、今のところ存在しない。
CQ3 甲状腺腫瘍における悪性腫瘍の頻度は？(検査前確率として)	甲状腺腫瘍における悪性腫瘍の頻度は、疫学的調査、集団検診、ドッグ検診、剖検例などによってこととなるが、健康人で偶発的に甲状腺結節が発見された場合、悪性腫瘍である確率は5.8～15.9%である。推奨グレード B
CQ5 悪性腫瘍の可能性を高める理学所見とその感度・特異度は？	甲状腺腫瘍における悪性腫瘍の可能性を高める理学所見は、結節の周囲組織への固定、リンパ節腫脹、声帯の麻痺(嚥声)、4cm以上の結節、呼吸困難、嚥下困難、咳そうなどである[推奨グレード B]。ある程度悪性を疑うものとして、硬い腫瘍、腫瘍の急激増大、[推奨グレード C1]
CQ17 甲状腺乳頭癌に対する甲状腺(準)全摘術は甲状腺葉(峡)切除術に比べて予後を向上させるか？	甲状腺乳頭癌に対する甲状腺(準)全摘術が、甲状腺葉(峡)切除術に比べて、再発・生命予後を向上させるというエビデンスは弱い。甲状腺(準)全摘術で残存葉再発は予防できる(推奨グレード A)が、リンパ節再発が減る根拠は示すことができず(推奨グレード C1)、遠隔転移の発生も減らせない(推奨グレード C1)。エビデンスは弱い委員会コンセンサスとして、ハイリスクと評価した甲状腺乳頭癌に対して甲状腺(準)全摘術を推奨する(推奨グレード B)。
CQ22 甲状腺濾胞癌の浸潤様式からみた分類(広汎浸潤型と微小浸潤型)は予後を反映するか？	推奨グレード B：広汎浸潤型と微小浸潤型の分類には予後を予測する妥当性がある。広汎浸潤型は微小浸潤型に比較して予後が不良になる。特に脈管侵襲の程度が有意に予後と相関する。手術直後の病理学的診断で広汎浸潤型と微小浸潤型に分類することが勧められる。
CQ26 髄様癌症例に対するRET遺伝子検査はどのような点で有用か？	推奨グレード A：すべての髄様癌について、遺伝性か散発性かを鑑別する点において、RET遺伝子検査を行うことが推奨される。
CQ33 低分化癌における甲状腺全摘および予防的リンパ節郭清は予後を改善させるか？	推奨グレード C1：低分化癌は悪性度が高く、術前の細胞診でそれが疑われれば全摘および広範囲なリンパ節郭清を施行するのは妥当ではあるが、それが予後を改善するという根拠は十分ではない。
CQ36 未分化癌に対する手術療法の是非手術に比べて予後を改善するか？	甲状腺未分化癌の多くは診断時にすでに進行例となっている。未分化癌に対する治療方針の中で手術療法の果たす役割は大きいものの、時期や方法には議論が多い。しかし長期生存例では根治手術がなされたものが多いことから手術療法を積極的に考慮すべきである(推奨グレード B)。しかし、隣接臓器に浸潤している症例に対して、減量手術や拡大手術が予後の改善につながるという根拠はない(推奨グレード C2)。
CQ40 ablationの適応およびablationの役割？	推奨グレード B：I-131を用いた放射性ヨード内用療法による甲状腺全摘術(準全摘)後の残存甲状腺組織(remnant)の除去をablationと呼ぶ。特にハイリスクと評価され、甲状腺全摘術となった症例に対してはablationを行うことにより、局所制御率や無病生存率を向上させると報告されている。ただし、ablationが生命予後の向上に貢献するかという点においては依然として議論の残るところである。
CQ44 遺伝子組み換えヒト甲状腺刺激ホルモン製剤(rhTSH)の使用法・効果・安全性はどのようなものであるか？	甲状腺分化癌の全摘又は準全摘術後の患者で、残存甲状腺組織の有無の確認や再発あるいは転移巣の検索を行う際には、甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法に代わって、遺伝子組み換えヒト甲状腺刺激ホルモン製剤(rhTSH)が使用できる。従来法と同等の診断能を有する上に、甲状腺機能低下に伴うQOLの低下がなく、被ばく量の軽減もできることから、多くのメリットを有するものと考えられる。 推奨グレード：全摘・準全摘後の再発診断A、全摘・準全摘後の残存甲状腺床の確認A、全摘・準全摘後のアブレーションの前処置A、転移巣・再発巣に対する放射性ヨード内用療法の前処置C1
CQ46 反回神経浸潤例における神経合併切除の適応	反回神経に浸潤している分化癌の手術に際し、術前反回神経麻痺が存在する場合は甲状腺癌完全に切除するため反回神経を合併切除し、可能な限り反回神経を修復することが推奨される(推奨グレード B)。術前反回神経麻痺を認めない場合は、議論はあるが術後の声帯の動きを維持しQOLを低下させないため反回神経を温存することが多い(推奨グレード C2)。
CQ49 甲状腺分化癌術後のTSH抑制療法は、非実施に比べて、予後を向上させるか？	推奨グレード B：癌の残存が疑われる高リスク患者では、TSH抑制により予後が向上するので、特別な禁忌がなければ血清TSHは0.1mU/lより低く維持すべきである。 推奨グレード C1：再発リスクが低い患者では、TSH抑制の意義は明らかでなく、副作用の観点から血中TSHは正常下限に維持するのが良い。

ラインの作成（新規・更新）と公開の維持およびその在り方に関する研究」での分担研究と共同して上記に示したモニタリング・監査を行うとともに、関連するエビデンスの集積に努め、3～4年後をめどに改訂版を出す予定である。

さらに将来は、現在、日本甲状腺学会で作成が進められている「甲状腺結節取り扱い診療ガイドライン」との一体化を目指し、日本の甲状腺腫瘍関連のガイドラインとして統一したものを作成したい。

以上、本ガイドラインは第1回の作成会議より約1年6ヵ月で原案を完成させることができ、本年10月には出版される予定である。異例のスピードでガ

イドラン作りが進められたのは作成委員各自がこのガイドラインの必要性を良く認識し、非常な熱意をもって開発に取り組んだからに他ならない。ご協力いただいた方々に深く感謝する次第である。

文 献

- 1) 山下弘幸, 高見 博:「日本と外国における濾胞性腫瘍の取り扱いの相違」, 内分泌外科2009; 26, 120-125
- 2) 吉田 明, 山中隆司, 黒田香葉子, 他:「日本における乳頭癌初期治療の現状と改善点」, 内分泌外科2009; 26, 132-138
- 3) Minds診療ガイドライン作成の手引き2007, 福井次矢, 吉田雅博, 山口直人(編)医学書院, 2007