

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の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“5mm”を超えるものとした(アルゴリズム2-2-1)。

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予後良好なため、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。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）に根治切除を行い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、甲状腺癌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。