第35巻増刊号(通巻149号)2018年12月25日発行
ISSN 2186-9545

日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌

Official Journal of the Japan Association of Endocrine Surgeons
and the Japanese Society of Thyroid Surgery

December 2018　Vol.35, Supplement 3

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018

内分泌甲状腺外会誌
日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会

ガイドライン　改訂甲状腺腫瘍診療ガイドライン

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018

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」の改訂版である。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，専門医制度とも相まって，診療において益々重要である。この間に新たなエビデンスの蓄積があり，新たな治療方法（外来での放射性ヨウ素内用療法や分子標的薬など）が開発されてきた。さらに診療ガイドラインの作成法も変わってきている。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年版と同じく，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。このアウトカムには甲状腺腫瘍の自然歴と臨床経過，そして患者視点の健康状態が含まれる。

目的達成のために本ガイドラインが目指したのは２点である。第一にエビデンスに基づく意思決定を可能にすることである。診断や治療につきまとう不確実さにどう向き合うかは永遠の課題であり，日々の臨床はそれ乗り越える患者と医療者の共同作業である。その際，不確実さを数値（エビデンス）で示すことが臨床決断の一助となる。第二に甲状腺腫瘍に対する診療を標準化することである。診療方針は個々の状況を勘案して決まるものだが，知識や経験の差による判断のばらつきは抑えておくのが望ましい。

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。ガイドラインが扱う臨床管理は診断と治療（外科治療，放射性ヨウ素内用療法，外照射療法，TSH抑制療法，化学療法，そして分子標的薬治療）および経過観察（非手術，手術後）である。ガイドラインの利用者として甲状腺疾患を扱う臨床医を想定している。

ガイドライン作成主体

日本甲状腺外科学会と日本内分泌外科学会が主体となって作成した。

ガイドライン作成委員会

作成委員会には１名の委員長と２名の副委員長を置き，24名の委員が参加した。専門領域の内訳は外科18名，放射線科４名，内分泌内科２名，腫瘍内科１名，病理２名であり，うち１名は臨床疫学の専門を兼ねている。さらに２名の顧問，１名のアドヴァイザーをおいた**(表１)**。

作成の方法

ガイドラインの改訂作業は2014年３月に着手した。具体的な手順は日本医療機能評価機構の医療情報サービスMindsが公開している「診療ガイドライン作成の手引き2014」および国際的なグループであるGRADE（The Grading of Recommendations and Assessment, Development and Evaluation）の提案する方法を参考にした。

臨床上の重要な課題に対してクリニカルクエスチョン（clinical question；CQ）を設定し，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，推奨を決定した。

表１． ガイドライン作成委員会

委員長	岡本　高宏	東京女子医科大学外科学（第二），衛生学公衆衛生学（第二）	外科・臨床疫学
副委員長	伊藤　康弘	隈病院外科，治験・臨床試験管理科	外科
	小野田　尚佳	大阪市立大学大学院医学研究科乳腺・内分泌外科学	外科
委員	赤須　東樹	日本医科大学武蔵小杉病院内分泌外科	外科
	伊藤　研一	信州大学医学部　乳腺内分泌外科	外科
	内野　眞也	野口病院外科	外科
	小川　利久	獨協医科大学越谷病院乳腺センター	外科
	亀山　香織	慶應義塾大学病院病理診断科	病理科
	菅間　博	杏林大学医学部病理学	病理科
	菊森　豊根	名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科	外科
	北川　亘	伊藤病院外科	外科
	絹谷　清剛	金沢大学核医学診療科	放射線科
	茂松　直之	慶應義塾大学医学部放射線科学教室	放射線治療科
	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	外科
	杉野　公則	伊藤病院外科	外科
	田中　克浩	川崎医科大学乳腺甲状腺外科	外科
	田原　信	国立がん研究センター東病院頭頸部内科	腫瘍内科
	筒井　英光	東京医科大学呼吸器・甲状腺外科学分野	外科
	野口　仁志	野口病院内科	内分泌内科
	野口　靖志	野口病院放射線科	放射線科
	原　尚人	筑波大学　医学医療系　乳腺甲状腺内分泌外科	外科
	東　達也	量子科学技術研究開発機構　放射線医学総合研究所　分子イメージング診断治療研究部	放射線科
	日比　八束	藤田医科大学医学部　一般外科学　内分泌外科	外科
	前田　茂人	国立病院機構長崎医療センター外科	外科
	宮川　めぐみ	医療法人誠医会　宮川病院　内科	内分泌内科
	森谷　季吉	草津総合病院　頭頸部甲状腺外科センター	頭頸部外科
	和田　修幸	横浜関内わだクリニック	外科
顧問	吉田　明	神奈川県予防医学協会	
	高見　博	伊藤病院学術顧問	
アドヴァイザー	吉田　雅博	日本医療機能評価機構EBM医療情報部 国際医療福祉大学化学療法研究所附属病院外科	

①CQの設定

臨床上の重要課題を疫学，診断・非手術的管理，組織型別治療方針（乳頭癌，濾胞性腫瘍，髄様癌，低分化癌，未分化癌），放射線治療，分化癌進行例，術後治療，分子標的薬治療の領域に分け最終的に44のCQを選定した。

②網羅的文献検索

文献検索をNPO法人日本医学図書館協会に一括依頼し，2008年１月から2014年２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The Cochrane Libraryである。検索式と検索結果はガイドライン冊子体には掲載せず，Web版での公開とする。

なお，ガイドライン改訂作業が予定よりも長期化して，最終案を2018年４月に完成した。このため，上記検索作業以後も文献を適宜検索・抽出した。文献検索にご協力いただいた方々は次のとおりである。

河合　富士美	聖路加国際病院医学図書館
渡辺　由美	日本獣医生命科学大学図書館/ 日本医科大学武蔵境校舎図書室
大谷　裕	東邦大学医学メディアセンター
柿田　憲広	愛知学院大学歯学・薬学図書館情報センター
三浦　裕子	東京女子医科大学図書館
堀米　拓哉	日本大学歯学部図書館

③採用する文献の選択基準

二つの要件を基準とした。第一に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，後向き観察研究の順にとすること。第二に研究内容が当該CQのPICO（population, intervention, comparison, outcome）に適っていること。ただしガイドラインが提示するCQは，個々の臨床疫学研究で解決する疑問research questionと異なり，PICOの設定は精緻でない。この傾向はGRADEの提案によってより顕著である。したがって，本ガイドラインでもCQごとにみた文献選択の判断は再現性を欠く可能性がある。

④エビデンスの吟味

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。GRADEの提案する“body of evidence”の概念は採用しなかったが，吟味の要点は［文献の要約］に記載した。そしてエビデンスの質を判断し顔マークで表示した。

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（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］を記載し，［文献］を付記した。

推奨の程度には段階を設けた。医療行為として「行う」あるいは「行わない」のいずれかを推奨し，その程度を「強く推奨する」ないしは「弱く推奨する」のいずれかとする。推奨の程度を◎あるいは×で以下のように表示した。

	強く推奨する	弱く推奨する
行うよう	◎◎◎	◎または◎◎
行わないよう	×××	×または××

推奨の根拠となるのはエビデンスの質とコンセンサスの程度である。その根拠を推奨ごとに原則、以下のように表示した。

	強く推奨する	弱く推奨する
行うよう	質の高いエビデンス ☺ または コンセンサス +++	質の低いエビデンス ☹ または コンセンサス++ または+
行わないよう	質の高いエビデンス ☺ または コンセンサス +++	質の低いエビデンス ☹ または コンセンサス++ または+

なお，コンセンサス（合意）形成に投票等は用いず，作成委員会の開催時およびメール審議で意見の集約と確認を行った。

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評価を受けた。

今井　常夫	国立病院機構　東名古屋病院
岩崎　博幸	神奈川県立がんセンター乳腺内分泌外科
北野　博也	日本頭頸部外科学会
鈴木　眞一	福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
福成　信博	昭和大学横浜市北部病院外科

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の一部（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と日本甲状腺外科学会が負担した。ただし，作成委員会は両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。

⑧利益相反

2017年12月までに編集委員会委員27名，評価委員会５名は日本内分泌外科学会，日本甲状腺外科学会の利益相反指針の規程に沿って報告を行った。その報告内容は学会ホームページにて公開する。

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と日本甲状腺外科学会の学会誌（日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌）にて公開するとともに，直ちに両学会のホームページにても公開する。

ガイドライン普及効果の評価

日本内分泌外科学会と日本甲状腺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できる。前者の標準化については，本改訂版が普及すると思われる2019年症例は2020年４月までに登録されるので，評価指標を決めて調査を行う。後者の健康アウトカム評価には長期の展望をもって計画する必要がある。

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３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で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う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。

CQ，推奨一覧

CQ		推奨		
疫学				
1	わが国における甲状腺癌の罹患率，死亡率は？		推奨なし	P12
2	甲状腺癌発症の危険因子とリスクの大きさは？		推奨なし	P15
診断・非手術的管理				
3	甲状腺結節における悪性腫瘍の頻度は？		推奨なし	P17
4	甲状腺結節患者において甲状腺癌の可能性を高める症状や所見は？		推奨なし	P17
5	甲状腺結節の鑑別診断に超音波検査，CT，MRI，FDG-PET検査は推奨されるか？	◎◎◎ ×××	超音波検査を行うよう推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。 CT，MRI，FDG-PET検査は行わないよう推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P18
6	甲状腺結節の鑑別診断に血液検査は推奨されるか？	甲状腺結節の鑑別診断における血液検査は，他の臨床所見を考慮して判断する。 ◎◎◎ ◎ ◎◎◎ ◎◎◎	機能性結節を疑う場合には，血中TSH測定を推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。 濾胞性腫瘍を疑う場合には，血中サイログロブリン測定を推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。 髄様癌を疑う場合には，血中カルシトニン測定を推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。 髄様癌を疑う場合には，血中CEA測定を推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。	P20
7	甲状腺結節の鑑別診断における穿刺吸引細胞診の診断能は？		推奨なし	P21
8	甲状腺良性結節の自然史は？		推奨なし	P21
9	甲状腺良性結節に対してTSH抑制療法は推奨されるか？	×	TSH抑制療法を行わないことを推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。	P22
乳頭癌				
10	甲状腺乳頭癌のリスク分類		推奨なし	P24
11	甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術は推奨されるか？	××× ◎◎◎ ◎◎	超低リスク・低リスク症例（T1N0M0）には全摘術を行わないことを推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。 高リスク症例には（準）全摘術を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 中リスク症例では予後因子や患者背景を考慮して全摘術か葉切除術かを決定する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P25

12	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？	術前評価でリンパ節転移を認めない（cN0）乳頭癌症例に対して； ◎◎ × ◎	中央区域の予防的郭清は行うことを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 外側区域の予防的郭清は，低リスク症例には行わないことを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 中・高リスク症例における外側区域予防的郭清の適応は，その他の予後因子や患者背景，意思を考慮のうえ決定することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。	P26
13	超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）に対して非手術・経過観察は推奨されるか？	◎◎	転移や浸潤の徴候のない超低リスク乳頭癌患者が，十分な説明を受けたうえで非手術・経過観察を希望する場合には，適切な診療体制のもとで行うことを推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。	P29
濾胞性腫瘍				
14	広汎浸潤型濾胞癌に甲状腺全摘術は推奨されるか？	◎◎◎ ◎◎◎	遠隔転移を伴う（M1）広汎浸潤型濾胞癌には甲状腺全摘術とその後の放射性ヨウ素内用療法による治療を推奨する（コンセンサス＋＋＋）。 遠隔転移を伴わない（M0）広汎浸潤型濾胞癌にも補完甲状腺全摘術を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P31
15	片葉切除後に微少浸潤型濾胞癌と判明した症例に補完甲状腺全摘術は推奨されるか？	×	遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌に補完甲状腺全摘術は一律には推奨されない（☹，コンセンサス＋＋）。	P32
髄様癌				
16	甲状腺髄様癌で遺伝性を疑う症状・所見は？		推奨なし	P34
17	甲状腺髄様癌患者に対して*RET*遺伝学的検査は推奨されるか？	◎◎◎	すべての髄様癌患者に*RET*遺伝学的検査を行うことを推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。	P34
18	未発症*RET*変異保有者に対して予防的甲状腺全摘は推奨されるか？	×	未発症変異キャリアに対して一律に予防的甲状腺全摘を行うことは推奨しない（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P35
19	髄様癌に対して甲状腺全摘は推奨されるか？	◎◎◎ ◎◎	遺伝性髄様癌は両側のC細胞領域に発生するため，たとえ臨床的に片側葉の病変であっても甲状腺全摘を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 片葉に限局した散発性髄様癌では非全摘（片葉切除）を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P37
20	髄様癌に対する予防的リンパ節郭清は推奨されるか？	◎◎◎ ◎	中央区域の予防的郭清を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 患側あるいは対側外側区域の予防的郭清については，個々のカルシトニン値や予後因子を踏まえて決定することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P37
低分化癌				
21	低分化癌はどのように定義されているか？その頻度，予後はどれくらいか？		推奨なし	P40

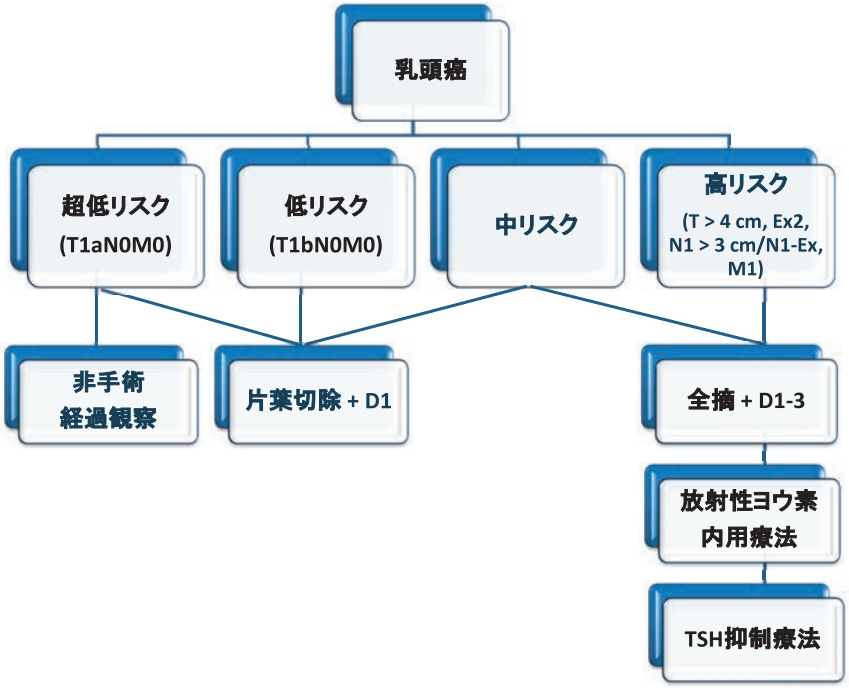
22	低分化癌は術前に診断可能であるか？		推奨なし	P40
23	低分化癌に対して甲状腺全摘術，（予防的）リンパ節郭清，放射性ヨウ素内用療法は推奨されるか？	◎	低分化癌に対しては甲状腺全摘術，（予防的）リンパ節郭清，放射性ヨウ素内用療法を推奨する（エビデンスなし，コンセンサス＋＋）。	P41
未分化癌				
24	甲状腺未分化癌の予後，およびその予測因子は？		推奨なし	P42
25	根治手術を施行しえた未分化癌に対する術後補助療法は推奨されるか？	◎◎	根治手術を施行しえた未分化癌に対して術後補助療法を推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。	P42
26	切除不能甲状腺未分化癌に対する集学的治療は推奨されるか？	◎◎	切除不能甲状腺未分化癌に対して集学的治療を推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。	P43
27	分化癌再発時に未分化癌と診断された場合，未分化癌として治療することが推奨されるか？	◎◎◎	分化癌再発時に未分化癌と診断された場合，未分化癌として治療することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P44
28	甲状腺未分化癌治療に際して緩和ケアの介入は推奨されるか？	◎◎◎	緩和ケアの介入を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P44
放射線治療				
29	甲状腺分化癌の術後に放射性ヨウ素内用療法は推奨されるか？	◎◎◎ ◎ ××× ◎◎◎ ××	高リスク乳頭癌には推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 中リスク乳頭癌には予後因子を考慮したうえで推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。 低リスク乳頭癌には推奨しない（☹，コンセンサス＋＋＋）。 広範浸潤型濾胞癌には推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 微少浸潤型濾胞癌には推奨しない（☹，コンセンサス＋＋）。	P47
30	術後放射性ヨウ素内用療法施行前にヨウ素制限は推奨されるか？	◎◎◎	残存正常あるいは悪性甲状腺組織への放射性ヨウ素の集積を向上させるため，ヨウ素制限を推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P50
31	術後放射性ヨウ素内用療法に用いる放射性ヨウ素の投与量は？		推奨なし	P50
32	分化型甲状腺癌の再発（局所，リンパ節転移，遠隔）に対して放射性ヨウ素内用療法は推奨されるか？	◎◎◎ ◎◎◎ ◎◎◎ ◎ ××× ××× ×××	病変の部位，数，大きさ，全体の進行度を考慮して判断することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 肺転移には強く推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 骨転移には強く推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 手術適応外だが治療を要する局所再発，リンパ節転移には弱く推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。 脳転移には推奨しない（☹，コンセンサス＋＋＋）。 その他の臓器転移には推奨しない（☹，コンセンサス＋＋＋）。 転移部位が明らかでないサイログロブリン高値症例には推奨しない（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P51

33	放射性ヨウ素を投与する際にTSHを上昇させる手段として遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤（recombinant human Thyroid Stimulating Hormone, rhTSH）は推奨されるか？	◎◎◎	放射性ヨウ素全身シンチグラフィ（I-131 Whole Body Scan；WBS）や血清サイログロブリン（Thyroglobulin；Tg）試験を行う際に，あるいはアブレーションを行う際に，甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法に代わって，rhTSHの使用を推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。	P53
34	進行再発甲状腺分化癌に対して放射線外照射は推奨されるか？	◎	腫瘍による症状があり，かつ外科治療や放射性ヨウ素内用療法あるいは分子標的治療薬治療の適応がない症例においては，その緩和を目的として，放射線外照射による治療を推奨する（☹，コンセンサス＋）。	P54
分化癌進行例				
35	反回神経浸潤例に神経合併切除は推奨されるか？	◎◎◎ ◎◎	術前から反回神経麻痺の症状や所見を認める場合には神経合併切除を行うことを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。（CQ36を参照）。 術前に反回神経麻痺の症状や所見を認め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し（いわゆるシェービング），神経を温存することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P57
36	反回神経合併切除例で反回神経再建は推奨されるか？	◎◎◎	切除と同時に再建することを推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。	P57
37	気管浸潤例に対して気管合併切除は推奨されるか？	◎◎	気管合併切除を推奨する。ただし，その適応と方法は病期，腫瘍の広がり，手術合併症の危険，術後のQOL，予測される予後，治療チームの技量を十分に考慮して決定する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P58
38	気管内腔に達する明らかな浸潤に対して，気管部分切除（楔型切除や窓状切除）よりも気管管状切除・再建が推奨されるか？	◎	気管管状切除・再建は患者の疾患状況（腫瘍の解剖学的位置，病期，併存症，耐術能，予測される予後）と手術合併症の危険，術後のQOL，そして担当医療チームの技量を十分に踏まえ，患者や家族の意向を勘案したうえで実施することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P60
術後治療（再発・転移を含む）				
39	甲状腺分化癌に対する術後補助療法としてTSH抑制療法は推奨されるか？	××× ◎◎ ◎◎ ◎◎	乳頭癌の超低リスク・低リスク症例に対してはTSH抑制療法を行わないことを推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。 乳頭癌の中リスク症例に対しては術中所見と病理診断に基づいてTSH抑制療法の適応を決定することを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 乳頭癌の高リスク症例に対してはTSH抑制療法を行うことを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。 濾胞癌では広汎浸潤型症例に対してTSH抑制療法を行うことを推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P63
40	進行・再発甲状腺癌分化癌に対して，化学療法は推奨されるか？	×	進行・再発甲状腺分化癌に対して殺細胞性抗癌薬による化学療法は行わないことを推奨する（☹，コンセンサス＋＋）。	P64

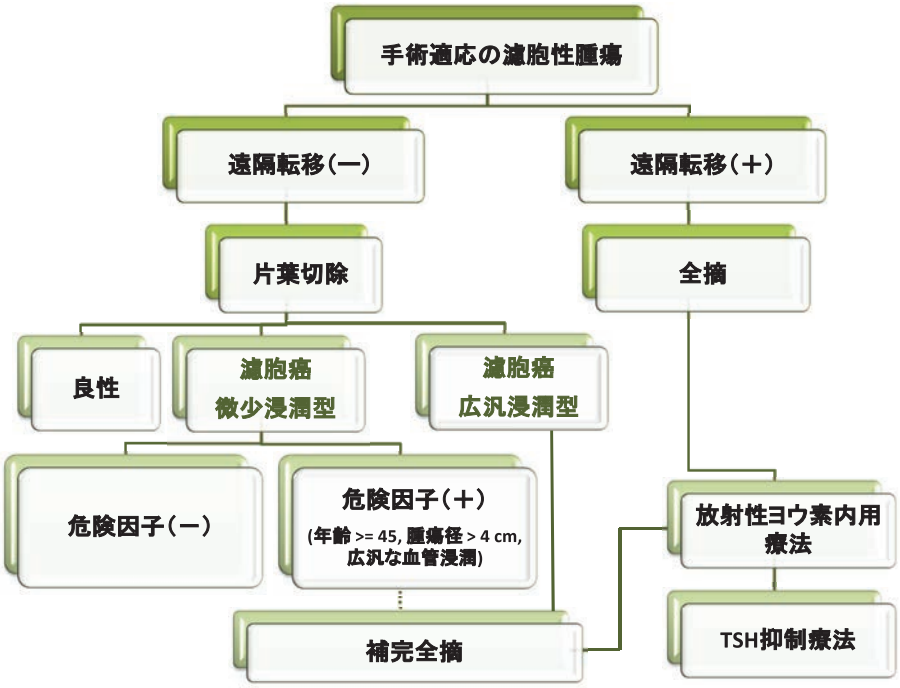
41	甲状腺癌治療として補完代替治療法は推奨されるか？	×××	甲状腺癌の進行抑制や延命効果が確認できる補完代替治療法は存在せず，行わないことを強く推奨する（☹，コンセンサス＋＋＋）。	P65
分子標的薬治療				
42	進行・再発甲状腺分化癌に対して，分子標的薬の使用は推奨されるか？	◎◎◎	病勢進行が明らかな放射性ヨウ素内用療法不応性の進行・再発甲状腺分化癌に対して分子標的薬の使用を推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。	P66
43	進行・再発甲状腺髄様癌に対して，分子標的薬の使用は推奨されるか？	◎◎◎ ◎◎	病勢進行が明らかな進行・再発甲状腺髄様癌に対して分子標的薬（バンデタニブ）の使用を推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。 病勢進行が明らかな進行・再発甲状腺髄様癌に対して分子標的薬（ソラフェニブまたはレンバチニブ）の使用を推奨する（☺，コンセンサス＋＋＋）。	P68
44	進行・再発甲状腺未分化癌に対して，分子標的薬の使用は推奨されるか？	◎◎	根治切除不能の進行・再発甲状腺未分化癌に対する分子標的薬（レンバチニブ）は，特に期待される効果と予想される危険を十分に評価したうえでの使用を推奨する（☺，コンセンサス＋＋）。	P71

管理方針のフローチャート

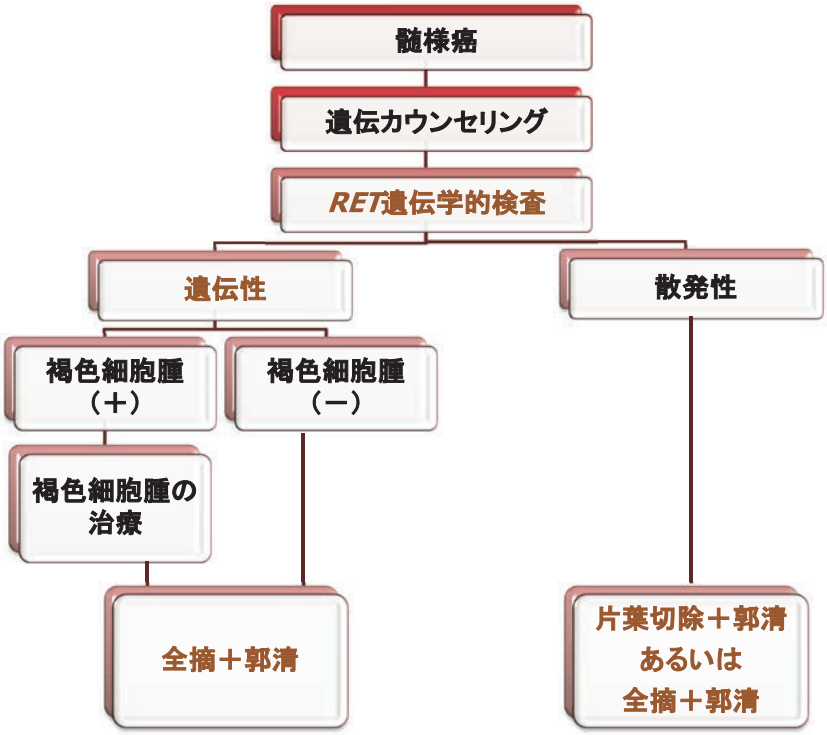
乳頭癌（CQ10-13）P24～P30



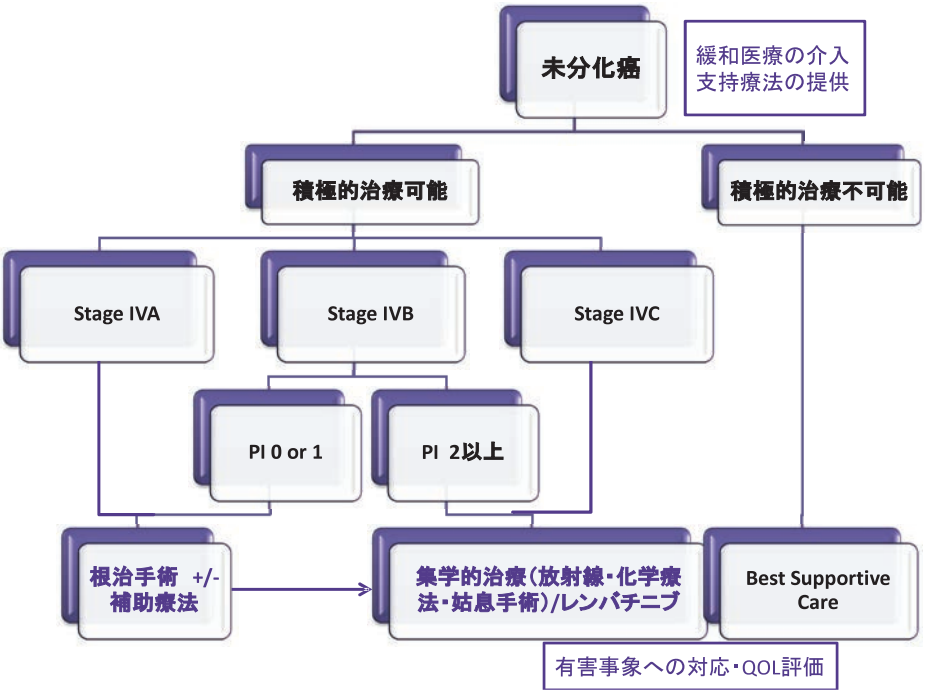
濾胞性腫瘍（CQ14, 15）P31～P33



髄様癌（CQ16-20）P34～P39



未分化癌（CQ24-28）P42～P45



疫学

CQ1

わが国における甲状腺癌の罹患率，死亡率は？

考慮したアウトカム

✓ 甲状腺癌の罹患数（率）
✓ 甲状腺癌による死亡数（率）

エビデンス

- わが国の2013年における甲状腺癌推定罹患数は15,629例（男性4,233例，女性11,396例）であった。人口10万人あたりの粗罹患率は男性6.84，女性17.43，年齢調整罹患率は男性5.01，女性13.32であった。
- わが国の2016年における甲状腺癌による死亡数は1,779例（男性587例，女性1,192例）であった。人口10万人あたりの粗死亡率は男性0.96，女性1.86，年齢調整死亡率は男性0.42，女性0.53であった。
  （年齢調整罹患率，年齢調整死亡率はいずれも1985年モデル人口を基準人口とする。）

文献の要約

わが国における甲状腺癌の推定罹患数，推定罹患率の年次推移を示す**（表２，図１～３）**。国立がん研究センターによる統計等に基づき現時点における最新のデータ［１～７］を示した。

2013年における甲状腺癌推定罹患数は15,629例（男性4,233例，女性11,396例）であった。人口10万人あたりの粗罹患率は男性6.84，女性17.43，年齢調整罹患率は男性5.01，女性13.32であった。

推定罹患数の年次推移は，2010年度版の本ガイドラインで見られた1990年以降の男性の増加傾向が微増から横ばいを示している。これに対し1990年以降ほぼ横ばいだった女性では2003年以降増加傾向に転じている。粗罹患率は男女とも罹患数と同様の推移を示している。年齢調整罹患率は，2010年度版に示した1990年以降横ばいだった男性が横ばいから微増，1990年以降減少傾向だった女性は増加を示している。

超音波検査等画像診断法の発達により甲状腺微小乳頭癌が発見される機会が多くなり甲状腺癌罹患数，罹患率が増加傾向を続けたといわれて久しいが，甲状腺集団検診の普及もさらなる癌発見頻度を高めていると考えられる［１］。

次にわが国における甲状腺癌による死亡数，死亡率の年次推移を示す**（表３，図４～６）**。こちらも国立がん研究センターによる統計に基づき現時点における最新のデータを示した。

2016年における甲状腺癌による死亡数は1,779例（男性587例，女性1,192例）であった。人口10万人あたりの粗死亡率は男性0.96，女性1.86，年齢調整死亡率は男性0.42，女性0.53であった。

年次推移をみると，死亡数，死亡率については男性が横ばい，女性は微増を示している。年齢調整死亡率は，2010年度版に示した1990年以降横ばいだった男性が減少傾向に，1990年以降減少傾向だった女性も引き続き減少傾向をそれぞれ示している。

表２． わが国における甲状腺癌の推定罹患数，推定罹患率の年次推移

年	罹患数			罹患率（人口10万対）			
				粗罹患率		年齢調整罹患率*	
	計	男性	女性	男性	女性	男性	女性
2003	8,069	2,023	6,046	3.25	9.26	2.56	7.17
2004	8,995	1,933	7,062	3.10	10.80	2.40	8.54
2005	9,219	2,126	7,093	3.41	10.84	2.67	8.46
2006	10,234	2,382	7,852	3.82	12.00	2.91	9.40
2007	10,756	2,336	8,420	3.75	12.86	2.84	10.07
2008	11,658	3,043	8,615	4.89	13.17	3.66	10.30
2009	13,093	3,503	9,590	5.69	14.67	4.29	11.24
2010	13,374	3,782	9,592	6.07	14.59	4.53	11.46
2011	13,740	3,490	10,250	5.61	15.62	4.23	12.26
2012	13,906	3,447	10,459	5.56	15.97	4.12	12.34
2013	15,629	4,233	11,396	6.84	17.43	5.01	13.32

*：1985年モデル人口を基準人口とする。

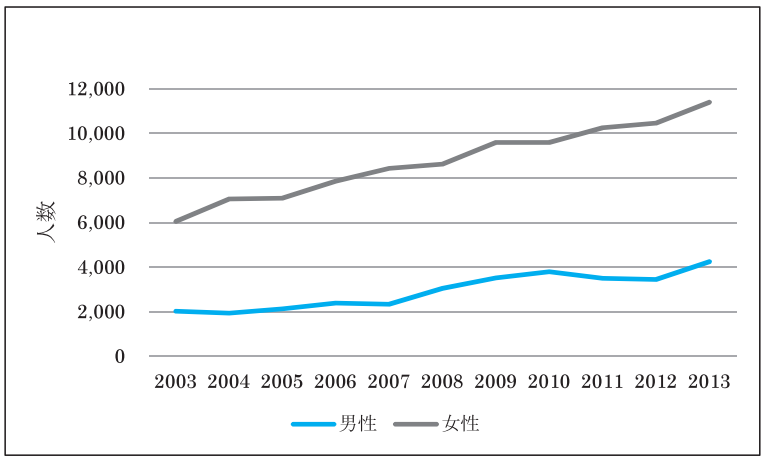


図１． 甲状腺癌：罹患数の年次推移

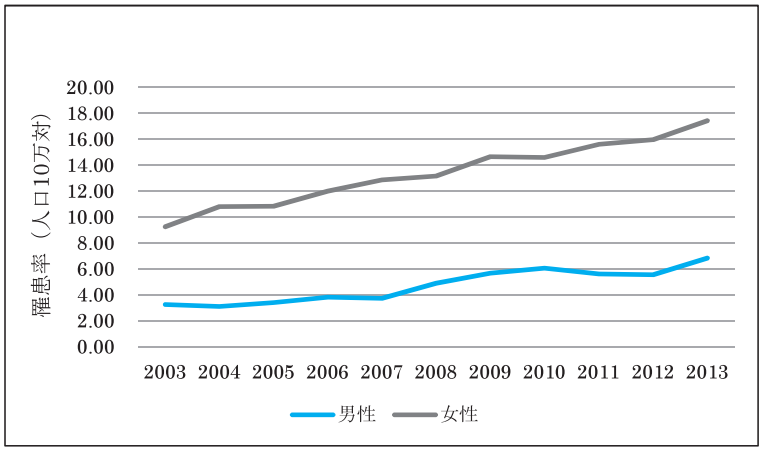


図２． 甲状腺癌：粗罹患率の年次推移

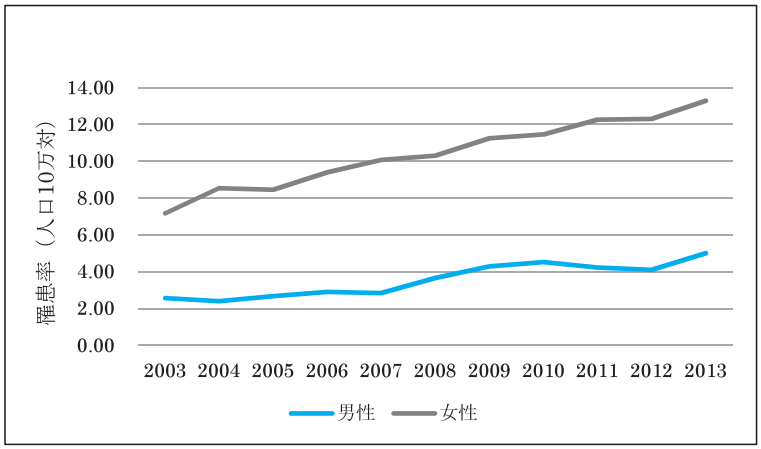


図３． 甲状腺癌：年齢調整罹患率の年次推移

表３． わが国における甲状腺癌による死亡数，死亡率の年次推移

年	死亡数			死亡率（人口10万対）			
				粗死亡率		年齢調整死亡率*	
	計	男性	女性	男性	女性	男性	女性
2005	1,470	446	1,024	0.72	1.59	0.44	0.67
2006	1,541	498	1,043	0.81	1.61	0.49	0.66
2007	1,558	518	1,040	0.84	1.61	0.49	0.64
2008	1,512	493	1,019	0.80	1.59	0.45	0.60
2009	1,579	511	1,068	0.83	1.66	0.45	0.60
2010	1,669	582	1,087	0.95	1.68	0.50	0.59
2011	1,637	546	1,091	0.89	1.69	0.46	0.59
2012	1,694	550	1,144	0.90	1.77	0.44	0.59
2013	1,742	550	1,192	0.90	1.85	0.44	0.59
2014	1,762	570	1,192	0.93	1.85	0.43	0.57
2015	1,729	585	1,144	0.96	1.78	0.44	0.53
2016	1,779	587	1,192	0.96	1.86	0.42	0.53

*：1985年モデル人口を基準人口とする。

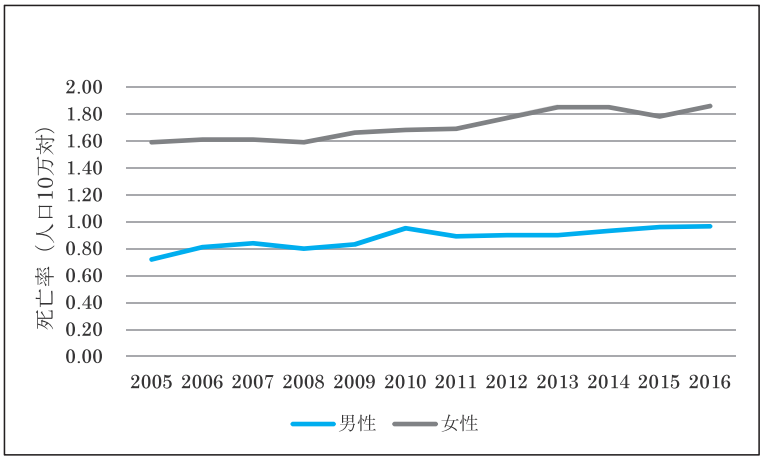


図４． 甲状腺癌：粗死亡率の年次推移

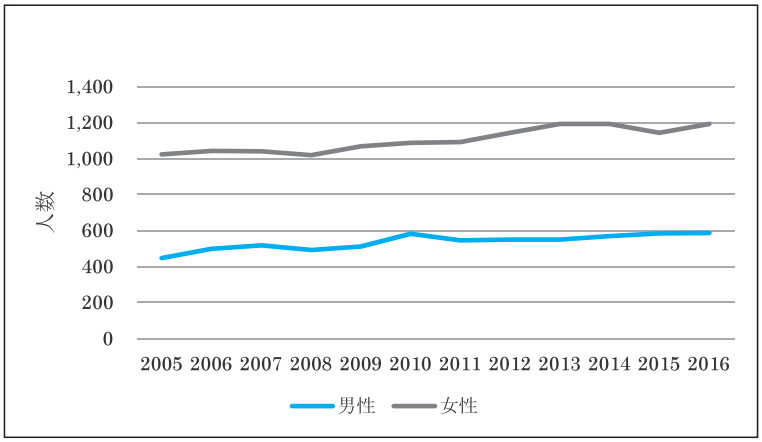


図５． 甲状腺癌：死亡数の年次推移

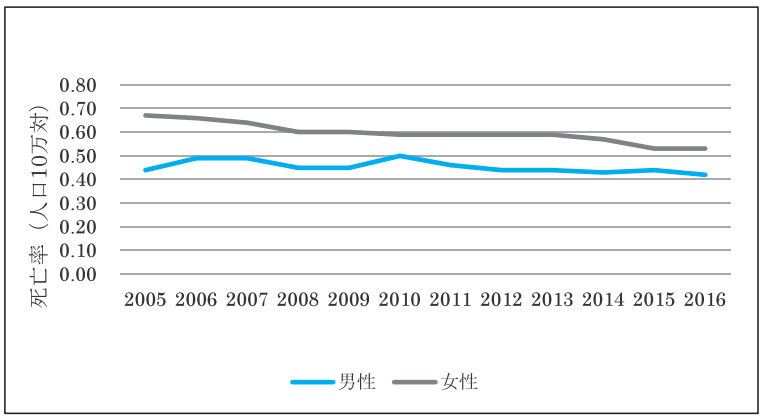


図６． 甲状腺癌：年齢調整死亡率の年次推移

CQ2

甲状腺癌発症の危険因子とリスクの大きさは？

考慮したアウトカム

✓ 甲状腺癌発症に関連する因子とその相対リスク，オッズ比あるいはハザード比

エビデンス

- 甲状腺癌発症の危険因子として放射線被曝（相対リスク 2.15～7.7），体重増加（ハザード比 1.2～1.53），遺伝子（FOXE1）異常（オッズ比 1.62～2.10）などがある。
- 甲状腺癌発症リスクの低下と関連する因子として喫煙（ハザード比 0.68），飲酒（ハザード比 0.72），経口避妊薬使用（ハザード比 0.48）が報告されている。

文献の要約

（１）放射線被曝

1945年広島・長崎の原爆被爆者や1986年チェルノブイリ原発事故後の疫学調査などより，外部被曝のみならず放射性ヨウ素による内部被曝によるものと考えられる晩発性甲状腺癌が誘発される事が確認された[８]。特に若年者と甲状腺発癌との関連が認められ，Ronらの報告[９]によると15歳以下を対象とした放射線治療のメタアナリシスでは，7.7倍（ERR/Gy=7.7，95%CI，2.1-28.7），チェルノブイリ原発事故時18歳以下の若年者コホート調査では，甲状腺発癌発症の相対リスクは，Ivanovらの報告[10]では3.22倍（ERR/Gy=3.22，95%CI，1.56-5.81），Zablostskaらの報告[11]では2.15倍（EOR/Gy=2.15，95%CI，0.81-5.47）と増加していた。またTaylorらの報告によると，約18000人の15歳以下の小児癌患者（ホジキン病や急性白血病等）に対して放射線治療による甲状腺発癌の影響を調査し，放射線治療を受けた患者は，放射線治療を受けていない患者に比して甲状腺癌発生相対リスクが4.6倍（95%CI，1.4-15.1）に増加していた[12]。発癌リスクは，被曝時の年齢が若いほど影響を受けやすいと考えられる。一方，チェルノブイリ原発事故後の甲状腺癌発症に対して信頼性の問題点を指摘する報告もあり，事故直後に甲状腺癌が著増した理由として，スクリーニングの影響や各種バイアス（チェルノブイリ被害者として被曝地以外から移住してきた患者バイアス）があることを指摘し，再検討の必要があるとした[13]。また，1979年のスリーマイル島原発事故後30年の調査では，甲状腺癌発生率はわずかに増加したものの，甲状腺癌による死亡や悪性度の高い甲状腺癌が認められなかったことより，甲状腺癌発症は死亡率に影響を与えるものではないと報告した[14]。

わが国では，2011年の東日本大震災時の福島原発事故後，福島県では小児に対する甲状腺超音波スクリーニングが施行されているが，これまでのところ原発事故による影響は明らかにはなっていない[15]。福島県外の他の地域で行った同様のスクリーニングにおいても，福島県と同様の頻度で甲状腺結節が認められた[16]。

（２）体重増加（肥満）

Kitaharaらの統合解析によると，約85万人の経過観察中（平均観察期間10.3年）に，約1100人が甲状腺癌と診断され，BMIが5kg/m^2上昇する毎に，女性でハザード比1.16（95%CI，1.08-1.24），男性で1.21（95%CI，0.97-1.49）のリスク上昇を認めた。男女をまとめると正常体重群BMI（18.5～24.9kg/m^2）に比較して，体重増加群（BMI25.0～29.9kg/m2）はハザード比1.2（95%CI，1.04-1.38），肥満群（>30kg/m^2）はハザード比1.53（95%CI，1.31-1.79）と，甲状腺癌が発生しやすい傾向があった[17]。また，小児期の体格と甲状腺癌発症について，約32万人の７～13歳児を

平均38.6年間観察したコホート調査において，小児期の高身長やBMI増加が甲状腺癌発症に関わっていると報告された[18]。

（３）遺伝子異常

ゲノムワイド関連解析による分子疫学調査により染色体9q22.33における遺伝子多型と甲状腺癌発症リスクとの関連が示唆されてきたが結論がさまざまであったため，Zhuangらは16研究を統合したメタアナリシス解析を行って，FOXE1関連遺伝子と甲状腺癌発症との間に関連があることを示した。FOXE1は「forkhead domain」というDNA-binding motifを持ち，この転写因子が甲状腺形成，分化，機能に関与していると考えられている。１アレルあたりのオッズ比は，rs965513が1.74（95%CI，1.62-1.86），rs1867277が1.62（95%CI，1.50-1.76）であった。また，FOXE1 polyalanine tract（rs71369530）のオッズ比は2.01（95%CI,1.66-2.44）であった[19]。

（４）その他

他の危険因子としては，喫煙，飲酒，アルコール，女性ホルモンなどが研究されている。５つの前向きコホートを統合した研究では喫煙者は非喫煙者に比べて甲状腺癌発症のハザード比0.68（95%CI0.55-0.85），また週に７杯以上の飲酒者は非飲酒者に比べてハザード比0.72（95%CI0.58-0.90）と報告されている[20]。さらに女性ホルモンとの関連はないものの，経口避妊薬使用者は未使用者に比べて甲状腺癌発症のハザード比0.48（95%CI，0.28-0.84）と推定されている[21]。

診断・非手術的管理

CQ3

甲状腺結節における悪性腫瘍の頻度は？

考慮したアウトカム

✓ 甲状腺腫瘍における悪性腫瘍の頻度

エビデンス

- 触診で甲状腺結節が発見された場合，癌の頻度は５～17.0%である。
- 超音波検査で甲状腺結節が発見された場合，癌の頻度2.6～8.3%である。

文献の要約

日本で報告された論文をまとめた志村らの報告がある[22]。集団検診（乳癌など）や人間ドックでの偶発的発見の論文の集積で対象者の総数は触診で最小が114名，最大で152,651名，超音波検査で最小が205名，最大で19,824名である。触診の結果は13編，超音波の結果は16編の論文を集約している。触診による甲状腺腫瘤の発見率は0.78～5.3%（男性0.2～8.3%，女性0.96～4.1%）であった。また甲状腺癌の発見率は0.06～0.9%（男性０～2.6%，女性0～0.63%）であった。触診で発見された甲状腺結節における甲状腺癌の頻度は５-17%である。

超音波検査による甲状腺腫瘤の発見率は6.9-31.6%（男性4.4-18.5%，女性9.2-31.6%），甲状腺癌の発見率は0.1～1.5%（男性0.07-2.0%，女性0.15-1.5%）であり，超音波検査で発見された甲状腺結節における甲状腺癌の頻度は2.6-8.3%である。

CQ4

甲状腺結節患者において甲状腺癌の可能性を高める症状や所見は？

考慮したアウトカム

✓ 甲状腺結節の良悪性鑑別診断における症状・所見の感度・特異度，尤度比，あるいはオッズ比

エビデンス

- 具体的な触診所見の陽性尤度比は「周囲組織に固定」が27.8，「頸部リンパ節を触知」が13.1，「硬い結節」が1.9である。
- 腫瘍径については３cm未満を基準とすると，3.0-5.9cmで悪性の可能性は高まり（オッズ比1.3），６cm以上で悪性の可能性は低くなる（オッズ比0.84）。
- 良性の診断で経過観察中の腫瘍径増大傾向は悪性の診断に関連しない。
- 結節の急速な増大とそれに伴う疼痛などの急性症状は甲状腺未分化癌の59%に認められる。

文献の要約

（１）触診所見

Atliらによる，触診の各所見の診断能を表に示した[23]**（表４）**。なお，後向き研究であり，検者が他の診断情報を知る機会を遮断したことが明記されていないので，これらの推定値は偏っている可能性がある。

（２）自覚症状

自覚症状としての「嗄声」は悪性を疑う症状であるが，陽性尤度比は1.6（95%CI：0.8-3.2），陰性尤度比は0.95（95%CI：0.9-1.0）と報告され，有意でない[23]。

（３）腫瘍径

結節の腫瘍径と悪性との関連については２つの系統的レビューが報告されている[24，25]。Shinらは数学的な集約を行わず，個々の研究結果から腫瘍径が大きいほど悪性の頻度が高くなるとしている[24]。Hammadらはメタ分析

表４． 触診所見による甲状腺癌の診断能

	陽性尤度比	陰性尤度比
「周囲組織に固定」[23]	27.8（95%CI：7.4–105）	0.9（95% CI：0.8–1.0）
「頸部リンパ節触知」[23]	13.1（95% CI：5.8–29.7）	0.8（95% CI：0.7–0.9）
「硬い結節」[23]	1.9（95% CI：1.2–3.2）	0.9（95% CI：0.8–1.0）

を行い，「３cm未満」に対する，「3.0-5.9cm」のオッズ比は1.26（95%CI：1.13-1.39）で悪性の可能性が高くなるが，「６cm以上」ではオッズ比0.84（95%CI：0.73-0.98）]で悪性の可能性はむしろ低くなると推定した[25]。ただし，これらの系統的レビューが含めた研究は多くが後向き研究であり，これら推定オッズ比の正確さには限界がある。

（4）腫瘍径の増大傾向

Ospinaらは細胞診で良性と診断された結節の経過観察中に増大傾向があった場合，それが悪性であるリスクをメタ分析で推定した[26]。悪性のゴールドスタンダードを病理組織診断（癌の診断）とした研究で尤度比は0.83（95%CI：0.56-1.2），細胞診断（「良性」以外の診断）とした研究で尤度比は1.8（95%CI：0.48-6.4）であり，有意な関連はない。ただし，思慮深い選択過程を経て対象論文を選んだメタ分析ではあるものの，それらに含まれる観察研究の質は低く，推定尤度比の信用性も低い[26]。

（５）急性症状

結節（腫瘍）の急速な増大とそれに伴う疼痛などの急性症状は甲状腺未分化癌の特徴である。わが国で組織された甲状腺未分化癌コンソーシアムが集計した“通常型”未分化癌547例のうち59%で急性症状を認めている[27]。

CQ5

甲状腺結節の鑑別診断に超音波検査，CT，MRI，FDG-PET検査は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　超音波検査を行うよう推奨する（☺，コンセンサス+++）。

×××　CT,MRI,FDG-PET検査は行わないよう推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓　甲状腺腫瘍の鑑別診断における画像診断法の感度・特異度，または尤度比

エビデンス

● 甲状腺結節の超音波診断カテゴリーとしてTIRADS（Thyroid Imaging Reporting AND Data System）がある。熟練した検者による超音波検査（Bモード）の鑑別診断能は，TIRADS 4a，4b，4c，５を陽性（悪性）とした場合，感度99%，特異度74%である。

文献の要約

甲状腺腫瘍の鑑別診断に用いられる画像診断法としては，超音波検査，CT，MRI，FDG-PETなどが挙げられる。

（１）超音波検査

超音波検査には，最も多く普及しているBモード検査の他，血管構築を評価し血流速度解析を行うドプラモード，硬さ（弾性）を評価するエラストグラフィなどがある。

①Bモード検査

Horvathらは甲状腺結節の超音波診断カテゴリーとしてTIRADS（Thyroid Imaging Reporting AND Data System）を提案した[28]。2016年には502結節を対象に病理組織診断をゴールドスタンダードとした前向き研究の結果を報告し[29]，12年以上の熟練した検者によるTIRADS 4a，4b，4c，５を陽性（悪性）とした場合の感度を99%（95%CI：99-100%），特異度を74%（95%CI：69-80%）と推定した。診断カテゴリーを３つに分けて尤度比を推定すると，TIRADS2-3が0.005（95%CI：0.001-0.04），TIRADS4が2.7（95%CI：2.1-3.4），そしてTIRADS5が72（95%CI:10-518）である。なお，TIRADSについてのメタ分析[30]が報告されているがエビデンスの妥当性は低い。

超音波検査の各所見が悪性の診断にどの程度有効かを検証したメタ分析は２報告ある[31，32]。陽性尤度比からは「縦径＞横径」，「辺縁不整」，「内部石灰化」などを認めると悪性の可能性は高まる**（表５）**。

②ドプラモード検査

Khadraらのメタ分析は50結節以上を対象としてドプラモードで血流を評価した前向き研究の14文献を集約した[33]。ドプラモード所見「無血流」，「結節辺縁の血流，「結節内部の血流」の鑑別診断における要約オッズ比はいずれも有意とはいえない結果であった。

③エラストグラフィ検査

エラストグラフィについては用手圧迫法と音響圧迫法の２種類に大別されるが，用手圧迫法の一つであるreal-time elastography（RTE）や音響圧迫法の一つであるshear wave elastography（SWE）の診断能を集約した２つのメタ分析研究が報告されている[34，35]。2015年に報告されたRTEの感度と特異度は，2010年の報告と比べて明らかに低い**（表６）**。TrimboliらはBモード，ドプラモードにRTEを加えて多施設共同研究を行い，癌を疑う６所見のうち一つでもあれば陽性とすると感度は97%（特異度は34%）と推定した[36]。

（２）その他の画像診断検査

CT，MRI，FDG-PET検査の目的は甲状腺癌の病期診

表５． 超音波Bモード検査各所見の悪性腫瘍鑑別能（メタ分析）

	Brito（31研究）[31]		Remonti（52研究）* [32]	
診断のゴールドスタンダード	以下のいずれか • 病理組織診断 • 針生検 • ２回以上の細胞診で同一結果 • １回の細胞診かつ６カ月以上の経過変化なし		病理組織診断	
	陽性尤度比	陰性尤度比	陽性尤度比	陰性尤度比
内部石灰化	3.7（2.8-4.8）	0.6（0.5-0.6）	3.3	0.7
内部低エコー	1.9（1.6-2.1）	0.5（0.4-0.6）	1.7	0.6
内部血流増加	1.4（1.2-1.6）	0.8（0.7-0.9）	2.1	0.7
充実性	1.5（1.2-1.8）	0.4（0.2-0.7）	1.6	0.5
辺縁不整	3.8（2.3-6.3）	0.6（0.5-0.8）	3.0	0.6
辺縁透亮帯（ハロー）なし	0.8（0.5-1.3）	0.2（0.9-1.5）**	2.0	0.8
縦径＞横径	5.4（3.9-7.6）	0.6（0.5-0.8）	8.1	0.8

*Remontiらの研究では区間推定を示していない
**この区間推定は誤りであると思われる

表６． 超音波エラストグラフィ検査の悪性腫瘍鑑別能（メタ分析）

	Bojunga（８研究）[34]		Tian（54研究）* [35]	
診断のゴールドスタンダード	以下のいずれか • 病理組織診断 • 細胞診		以下のいずれか • 病理組織診断 • 細胞診 • 針生検	
研究の質評価	あり（QUADAS*による）		なし	
	感度	特異度	感度	特異度
RTE	92%（88-96%）	90%（85-95%）	83%（79-86%）	81%（76-85%）
SWE	含まれず		79%（71-85%）	81%（71-87%）

*QUADAS：Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

断と治療計画にあたっての解剖学的把握にある。これらを結節の質的診断に用いることは推奨されない。MRI検査の診断能についての臨床研究が報告されているが，対象となった悪性腫瘍の大半が乳頭癌である[37，38]。Guptaらは濾胞性腫瘍28例（濾胞癌８例，濾胞腺腫20例）に対してダイナミックMRIを施行し，rapid enhancementの感度88%（95%CI：47-100%），特異度85%（95%CI：62-98%），washout patternの感度88%（95%CI：47-100%），特異度80%（95%CI：56-94%）と報告しているが[39]，対象数が少ないために区間推定の幅がかなり広い。いずれの場合もMRIの空間分解能を考慮すると病変サイズには制限があることが予想され，現時点で良悪性鑑別を目的として広く用いるには困難が伴うこともあり，推奨されない。

鑑別診断におけるFDG-PET検査の診断能は感度33.3～88.8%，特異度43.9～87.8%と報告されており[40～42]，他の診断法よりも優れているとは言えない。

CQ6

甲状腺結節の鑑別診断に血液検査は推奨されるか？

推奨

甲状腺結節の鑑別診断における血液検査は，他の臨床所見を考慮して判断する。

◎◎◎　機能性結節を疑う場合には，血中TSH測定を推奨する（☺，コンセンサス++）。

◎　濾胞性腫瘍を疑う場合には，血中サイログロブリン測定を推奨する（☹，コンセンサス++）。

◎◎◎　髄様癌を疑う場合には，血中カルシトニン測定を推奨する（☺，コンセンサス++）。

◎◎◎　髄様癌を疑う場合には，血中CEA測定を推奨する（☺，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓　甲状腺結節の良悪性を鑑別する血液検査所見の感度・特異度，尤度比，あるいはオッズ比

エビデンス

- サイログロブリン：濾胞性腫瘍の診断におけるサイログロブリン測定のカットオフ値を1,000 ng/mLとした場合，感度57%，特異度86%，尤度比4.4である
- カルシトニン：甲状腺結節の鑑別診断法として測定した場合，高値を示す症例の頻度は0.3-1.7%，髄様癌の頻度は0.09-0.6%である
- CEA：甲状腺結節の鑑別診断法として測定した研究報告はない

文献の要約

（1）TSH

甲状腺結節患者においてTSH値が抑制されており，かつ甲状腺シンチグラムで機能性結節であると診断されれば悪性の可能性は少ない[43]。

一方，TSH値が高いほど悪性腫瘍の可能性が高まるとする報告が複数あり，それらを集約したメタ分析は，TSH値が1 mU/Lを超えると両者の間に用量反応関係があることを観察し、TSH 1 mU/L上昇あたりのオッズ比を1.16（95%CI：1.12-1.21）と推定している[44]。TSH高値を甲状腺癌診断の“独立した予測因子”としている報告があるが，超音波診断や細胞診断に追加して有用な診断情報をもたらすかは不明である。

（2）サイログロブリン

Okamotoらは濾胞性腫瘍の診断における血清Tgのカットオフ値を1,000 ng/mLとした場合，感度57%，特異度86%，尤度比4.4と推定した[45]。以後，血中サイログロブリン値が術前の甲状腺癌予測因子になりえるかについて複数の論文が公開されているが，2015年に報告された系統的レビューでも明確な結論は出ていない[46]。このレビューで指摘されていないが，過去の研究報告の多くは乳頭癌症例を少なからず含んでいる。誰を対象とするのか，どのような患者集団で検証するかという視点を定めてからその有用性を論じるのがよい。

（3）カルシトニン

血中カルシトニン測定は髄様癌の診断に有用であり多発性内分泌腫瘍症２型を疑う症例，細胞診で髄様癌を疑う症例，CEA高値を伴う甲状腺結節症例で検査の適応がある。一方，これをあらゆる甲状腺結節の鑑別診断法として取り入れるべきかについては議論がある。甲状腺結節の鑑別診断における同検査の意義を調査したPaciniら，Iacoboneら，Herrmannら，そしてSchneiderらの報告を表**（表７）**に示した[47～50]。基礎値上昇あるいはカルシトニン分泌刺激試験陽性を示した症例の割合は0.3-1.7%であり，研究集団における髄様癌の頻度は0.09-0.6%であった。甲状腺を摘出しても病変を認めなかった症例もあり[48]，カルシトニン分泌刺激試験には偽陽性があることが知られている[51]。髄様癌はまれな疾患なので発見率が極めて低いこ

表７． 甲状腺疾患におけるカルシトニン値測定

報告者	対象者（数）	基礎値あるいは負荷後のカルシトニン上昇例数	髄様癌/C細胞過形成/病変なし/非手術	髄様癌患者数（頻度）
Pacini［47］	結節性甲状腺疾患（1,385）	8（0.6%）	8／0／0／0	8（0.6%）
Iacobone［48］	甲状腺疾患（7,236）	66（0.9%）	45/16/ 5／0	45（0.6%）
Herrmann［49］	結節性甲状腺疾患（1,007）	17（1.7%）	2／3／0/12	2（0.2%）
Schneider［50］	甲状腺結節（11,270）	32（0.3%）	10/病理不明10/非手術12	10（0.09%）

と，偽陽性があることから甲状腺結節に対して日常的に行う鑑別診断法としては推奨されない。

（4）CEA

CEAも髄様癌の腫瘍マーカーである。Machensらは髄様癌初回手術症例77例において54例（70%）が術前CEA陽性（4.6 ng/mL以上）であったと報告している[52]。しかしながらその特異性は乏しく，甲状腺癌のなかで髄様癌に限り，その治療効果の特定や予後予測因子としての測定は有効であるが，甲状腺癌全体のスクリーニング検査としては適さない。

CQ7

甲状腺結節の鑑別診断における穿刺吸引細胞診の診断能は？

考慮したアウトカム

✓ 細胞診の感度，特異度
✓ 細胞診の各診断カテゴリーにおける悪性の頻度

エビデンス

- 細胞診の感度は95-97%，特異度は47-51%である
- 各カテゴリーにおける悪性の頻度
  - ➢Unsatisfactory（検体不適正）：12%
  - ➢Benign（良性）：５%
  - ➢AUS/FLUS（意義不明）：17%
  - ➢FN/SFN（濾胞性腫瘍）：25%
  - ➢Susp Malignancy（悪性の疑い）：72%
  - ➢Malignancy（悪性）：98%

背景

甲状腺穿刺吸引細胞診（FNA）の報告様式には変遷があり，わが国では1996年にPapanicolau Societyから公表されたガイドラインに基づき，甲状腺癌取扱い規約第６版において，これに準拠した報告様式が取り入れられた。すなわち，クラス分類を廃止し，不適正，良性，鑑別困難，悪性の疑い，悪性の５つのカテゴリーに分類することとなった。一方，米国では2008年に“The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology（BSRTC）”が発表された[53]。これは“意義不明な異型あるいは意義不明な濾胞性病変（atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance, AUS/FLUS）”と“濾胞性腫瘍あるいは濾胞性腫瘍の疑い（follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm, FN/SFN）”という新たなカテゴリーを作り，“不適正”，“正常あるいは良性”，“悪性の疑い”，“悪性”とともに６つのカテゴリーに分類するものである。

わが国の甲状腺癌取扱い規約は2015年に改訂され（第７版），細胞診の判定区分については，BSRTCに準じて，「検体不適正，嚢胞液，良性，意義不明，濾胞性腫瘍，悪性の疑い，悪性」の７区分による報告様式が取り入れられた[54]。

文献の要約

（1）細胞診の感度，特異度

病理組織診断をゴールド・スタンダードとした２つの文献レビューがある。

Wangらは11研究を集計した。「indeterminate」と「malignant」を検査陽性とした場合，感度は95%，特異度は47%であった（95%信頼区間は与えられていない）[55]。Bongiovanniらは８研究を集計し，“AUS/FLUS”を含めて“FN/SFN”，“Susp Malignancy”，“Malignancy”を陽性とした場合の感度を97%（95%信頼区間：96-98%），特異度を51%（95%信頼区間：49-53%）と推定した[56]。

（2）各診断カテゴリーにおける悪性の頻度

KraussらはBSRTCの各カテゴリーにおける悪性の頻度について，病理組織診断をゴールドスタンダードとした文献を系統的に通覧し，18の研究報告を集約した[57]。各頻度（95%信頼区間）は“Unsatisfactory”で12%（９-14%），“Benign”で５%（３-７%），“AUS/FLUS”で17%（11-23%），“FN/SFN”で25%（20-29%），“Susp Malignancy”で72%（61-84%），“Malignancy”で98%であった。なお，これらはいわゆる票集計方式（“vote count”）による推定値であるが，同論文内のメタ分析による推定値は“AUS/FLUS”の頻度24%（16-32%）を除いてほぼ同じであった。

Stracciaらのメタ分析は“AUS/FLUS”と”FN/SFN”の２つのカテゴリーに限定して51研究を集約し，悪性の頻度をそれぞれ27%（23-31%），31%（28-36%）と推定した[58]。

CQ8

甲状腺良性結節の自然史は？

考慮したアウトカム

✓ 甲状腺良性結節の自然経過（増大，不変，縮小率）

エビデンス

約５年の自然経過で

- 結節の増大を経験する患者は12%（95%CI：10-

15%）
- 結節が不変の患者は69%（95%CI：66-72%）
- 結節の縮小を経験する患者は15%（95%CI：13-18%）
- 結節の増大と縮小の両者を経験する患者は３％（95%CI：２-４％）

文献の要約

甲状腺良性結節の自然史に関する文献は複数あるが，Duranteらによる報告[59]は唯一の前向き観察研究であり，内的・外的妥当性ともに高い。この８施設共同研究は，最多で４結節，最大で40mmの良性甲状腺結節を有する無症候性の患者992名（1,567結節）を対象とし，年に１回の超音波検査を行って５年間追跡した。彼らは少なくとも２方向で腫瘤径２mm以上，かつ20%以上の増大または縮小を臨床的に意味のある変化と定義した。分析の単位を患者とした場合，結節の増大を経験した患者は12%（95%CI：10-15%），不変であった患者は69%（95%CI：66-72%），縮小を経験した患者は15%（95%CI：13-18%），増大と縮小の両者を経験した患者は３％（95%CI：２-４％）であった。

結節を単位としてみた場合，増大したのは11%（95%CI：10-13%）であった。

CQ9

甲状腺良性結節に対してTSH抑制療法は推奨されるか？

推奨

× TSH抑制療法を行わないことを推奨する（☺，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓ 甲状腺良性結節に対するTSH抑制療法の縮小効果
✓ 甲状腺良性結節に対するTSH抑制療法の副作用
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 結節の縮小（体積で50%以上）を期待できるのは16人に１人である。
- ６人に１人が甲状腺機能亢進症症状を経験する。
- 心血管系疾患や骨折などを起こす懸念はある。
- 患者視点の健康状態についての報告はない。

文献の要約

（１）TSH抑制療法の結節縮小効果

２つの系統的レビュー（メタ分析）が報告されている[60，61]**（表８）**。Yousefらは８つのランダム化試験と３つのコホート研究を集約した。結節縮小の基準や治療・追跡期間がさまざまであるが，TSH抑制療法により縮小の可能性は1.7倍（95%CI：1.3-2.1倍）高くなる。プラセボ群での平均縮小率が23%であったことから，TSH抑制療法によって平均縮小率は39%になると仮定し，僅かでも縮小を期待できるのは６人に１人と推定している[60]。

Bandeira-Echtlerらによる系統的レビューはコクラン共同計画事業（Cochrane Database of Systematic Reviews：CDSR）として行われた[61]。Levothyroxineの効果検証について16のランダム化試験を含めているが，50%以上の体積縮小を結節縮小と定義した10研究に限定して集約している。結節縮小率は治療群16%，対照群10%であり，縮小を期待できるのは16人に１人である[61]。

（２）TSH抑制療法の副作用

①甲状腺機能亢進症症状

表８． 甲状腺結節の縮小をアウトカムにしたTSH抑制療法のメタ分析

報告者	研究デザイン（論文数）	縮小の定義（論文数）	追跡期間（論文数）	効果量	NNT
Yousef［60］	RCT（８） Cohort（３）	＞ 50%（４） ＞ 20%（２） ＞ 11.7%（１） any reduction（４）	* 0.5 year（２） * 1.0 year（６） * 1.5 years（１） * 2.0 years（１） * 5.0 years（１）	pooled RR 1.7（1.3-2.1）	6
Bandeira-Echtler*［61］	RCT（10）	＞ 50% volume	6-24 months	RR 1.57（1.04-2.38）	16

*Bandeira-Echtlerらは16のRCTを集約しているが，ここでは結節の縮小を体積で50％以上と定義した10研究のみ示してある

Bandeira-Echtlerらの系統的レビューによると３つのランダム化試験で甲状腺機能亢進症の症状について報告されている[61]。治療群で25%，対照群で７%に見られたとの記載から治療によって６人に１人が甲状腺機能亢進症症状を経験すると推定できるが，同症状は試験に予め組み込まれた評価項目ではないので，正確とは言えない。

②骨密度減少あるいは骨折

Bandeira-Echtlerらの系統的レビューに含まれる１つのランダム化試験で，被験者の一部に対して骨密度測定（腰椎，大腿骨）を行い，１年間の介入前後で，治療群と対照群とで差を認めなかったとしている。

（３）TSH抑制状態に伴う健康障害（甲状腺結節患者以外）

甲状腺結節患者を対象とした研究ではないがTSH抑制に伴う健康障害を調査した報告がある。

Flynnらはlevothyroxineを服用している17,684例を対象にTSH値と心血管疾患，不整脈，骨折発症の関連を調査し，TSH値が基準値内を参照基準とした場合のハザード比はTSH=＜0.03 mU/Lでそれぞれ1.37（95%CI：1.17-1.60），1.6（95%CI：1.10-2.33），2.02（95%CI：1.55-2.62）と報告している[62]。

Blumらのメタ分析は軽度の甲状腺機能亢進症（subclinical hyperthyroidism）であっても，甲状腺機能正常に比べて，骨折の危険性は高いことを示した（あらゆる部位の骨折でハザード比1.28（95%CI：1.06-1.53））[63]。

乳頭癌

CQ10

甲状腺乳頭癌のリスク分類

- 本ガイドラインでは乳頭癌を超低リスク，低リスク，中リスク，そして高リスクに分類する。
- 分類はUICC/AJCC TNM分類と取扱い規約をもとに行う。
- リスク分類に基づいて管理方針を推奨する。

解説

甲状腺乳頭癌の管理方針は予想されるリスク（再発あるいはがん死）に応じて決定する（Risk-adapted approach）。UICC/AJCC TNM分類は最も普及した病期分類であり[64，65]，わが国の甲状腺癌取扱い規約もこれを採用している[66]。本ガイドラインではこれらに基づいてリスク分類を行うことを提案する**(表９)**。

超低リスク乳頭癌は腫瘍径が１cm以下で画像上あきらかなリンパ節転移や遠隔転移がない症例である（T1aN0M0）。低リスク乳頭癌は腫瘍径が1.1-２cmでリンパ節転移や遠隔転移を伴わない症例とする（T1bN0M0）。一方，高リスク乳頭癌は１）腫瘍径が4cmを超える，２）Ex2に相当する浸潤がある，３）画像上で径が３cmを超えるあきらかなリンパ節転移がある，４）画像上あきらかな遠隔転移がある，の１項目以上を満たす症例を指す。そして中リスク乳頭癌はこれらのいずれにも該当しない症例である。なお，Ex2については術前に診断できるとは限らない。手術所見としてEx2に相当する浸潤が原発巣あるいは転移リンパ節（sN-Ex）にあればその時点で高リスクと判定する[67]。

乳頭癌の生命予後あるいは再発予後に関連する因子としてTNMの他に年齢，性，病理組織学的所見としての分化度などが報告されており，これらをもとにリスク分類が提唱されている[68～71]**(表10)**。乳頭癌の管理方針決定には，本ガイドラインの提唱するリスク分類に加え，これら

表９． 甲状腺乳頭癌のリスク分類

超低リスク	T1a N0 M0
低リスク	T1b N0 M0
中リスク	超低，低，高リスクのいずれにも該当しない症例
高リスク	１）T ＞ ４cm ２）Ex2または sN-Ex ３）径が ３cmを超えるN1 ４）M1 上記のうち１項目以上を満たす症例

表10． これまでに報告されている乳頭癌のリスク分類

	AGES score（Age, Grade, Extent, Size）[68]	MACIS score（Metastasis, Age, Completeness of resection, Invasion, Size）[69]	野口病院[70]	癌研有明病院[71]
対象	乳頭癌	乳頭癌	乳頭癌	乳頭癌
予測するアウトカム	疾患特異的生存	疾患特異的生存	疾患特異的生存，無再発	疾患特異的生存，無再発
報告者（年）	Hay ID（1987）	Hay ID（1993）	Noguchi S（1994）	Sugitani I（2004）
年齢	✓	✓	✓	✓
性			✓	
腫瘍径	✓	✓	✓	
分化度	✓			
甲状腺外進展	✓	✓	✓	✓
リンパ節転移			✓	✓
根治性		✓		

の予後因子が参考になる。

CQ11

甲状腺乳頭癌に対して甲状腺全摘術は推奨されるか？

推奨

×××　超低リスク・低リスク症例（T1N0M0）には全摘術を行わないことを推奨する（☺，コンセンサス+++）。

◎◎◎　高リスク症例には（準）全摘術を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎◎　中リスク症例では予後因子や患者背景を考慮して全摘術か葉切除術かを決定する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 予後（再発，癌死）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 超低および低リスク症例（T1N0M0）に対する非全摘術（亜全摘術または葉峡切除術）の術後10年無再発生存率は97%と報告されている。
- 術式の違い（全摘術あるいは葉切除）が再発や癌死と関連するかは明確でない。
- 術式選択に関連した手術合併症の報告はない。
- 甲状腺切除範囲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

甲状腺乳頭癌に対する手術術式として甲状腺全摘術と葉切除術とを比較検証したランダム化試験はない。これまで多くの観察研究がなされたが，両者同等とする報告と全摘術の治療効果が高いとする報告とがある。さらに過去の報告では対象集団を分化癌として乳頭癌患者と濾胞癌患者を併せた研究もあるので結論の解釈には注意を要する。

（1）米国の疾患登録データベースを利用した甲状腺全摘術と葉切除術の比較報告

米国の疾患登録データベースである SEER（the Surveillance, Epidemiology, and End Results）databaseあるいはNCDB（the National Cancer Data Base）の登録データを利用して，乳頭癌患者を対象にした大規模な後向き症例集積研究が最近10年間に複数報告されているが，術式の違い（全摘術あるいは葉切除）が再発や癌死と関連するかは明確でない[72～76]**(表11)**。

表11. 米国の疾患登録データベースを利用した甲状腺全摘術と葉切除術の比較報告

報告者	対象集団	対象者数	追跡期間	検証群	対照群	アウトカム	全摘術のハザード比
Haigh [72]	SEER	5,432	7.2年	全摘	部切	全生存率（OS）	OS（AMES low-risk） 1.73* OS（AMES high-risk） 1.46
Bilimoria [73]	NCDB	52,173	70ヶ月	全摘	葉切	再発，死亡	再発 0.64* 死亡 0.83*
Mendelsohn [74]	SEER	22,724	109ヶ月	全摘	葉切	疾患特異的生存率（DSS） 全生存率（OS）	DSS 1.10 OS 1.07
Adam [75]	NCDB	61,775	82ヶ月	全摘	葉切	全生存率（OS）	OS（tumor size 1.0-2.0 cm） 1.05 OS（tumor size 2.1-4.0 cm） 0.89
Adam [76]	NCDB & SEER（Stage I）	43,032	NCDB：83ヶ月 SEER：115ヶ月	全摘	葉切	全生存率（OS）	NCDB OS（tumor size 1.0-2.0 cm） 1.12 OS（tumor size 2.1-4.0 cm） 1.93 SEER OS（tumor size 1.0-2.0 cm） 0.95 OS（tumor size 2.1-4.0 cm） 0.94

*：統計学的に有意差あり

（2）わが国からの甲状腺全摘術と葉切除術の比較報告

わが国からも乳頭癌に対する全摘術と非全摘術の治療成績が後向き症例集積研究として報告されている（**表12**）。本ガイドラインで定義している超低および低リスク症例（T1N0M0）に対する非全摘術（亜全摘術または葉峡切除術）の術後10年無再発生存率は97%と報告されており[77]，葉（峡）切除術を推奨する[77～79]。

高リスク症例において全摘術がよいとするエビデンスは示されていないが，再発および生命予後不良と関連する要因を有するので，全摘術を行って放射性ヨウ素内用療法（RAI）や薬物療法を行う，あるいはそれらに備えるのが妥当である。中リスク症例についても，**表12**からは，非全摘術で良好な経過を期待できる可能性があるが臨床所見や患者背景を特に十分に考慮して，症例ごとに決定することを推奨する。

なお，かつてわが国で施行されていた亜全摘は推奨されない。再手術（補完全摘）の必要が生じた際に永続性副甲状腺機能低下症や反回神経損傷を起こすリスクがあることに加え，葉（峡）切除にまさるベネフィットが見いだせないからである。

CQ12

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？

推奨

術前評価でリンパ節転移を認めない（cN0）乳頭癌症例に対して；

◎◎　中央区域の予防的郭清は行うことを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

×　外側区域の予防的郭清は，低リスク症例には行わないことを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎　中・高リスク症例における外側区域予防的郭清の適応は，その他の予後因子や患者背景，意思を考慮のうえ決定することを推奨する（☹，コンセンサス++）。

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

- 甲状腺全摘術に併せて行う予防的中央区域郭清の有無と局所リンパ節再発率との間には関連があり，これが治療効果であると仮定すれば1人の再発を防ぐのに43人に郭清を行う必要がある。
- 甲状腺全摘術に併せて行う予防的中央区域郭清は術後副甲状腺機能低下症に関連し，郭清により低カルシウム血症発症は一過性が9人に1人発症，永続性が50人に1人発症する。

表12. わが国からの甲状腺非全摘術の報告

報告者	対象集団（乳頭癌）	対象者数	追跡期間	術式	比較	アウトカム	結果
Ito [77]	T1N0M0	2,638	91ヶ月	非全摘	（準）全摘	無再発生存率（DFS）	DFS at 10yrs 非全摘　97.2% （準）全摘　98.4%
Matsuzu [78]	片葉限局, any N, M0	1,088	17.6ヶ月	葉切＋D2郭清	なし	残存甲状腺無再発率（RT-RFS） リンパ節無再発率（L-RFS） 遠隔無再発率（D-RFS） 疾患特異的生存率（CSS）	at 15 yrs RT-RFS：96% L-RFS：92% D-RFS：98% CSS：99%
Ebina [79]	T > 1.0cmの低リスク（50歳未満または甲状腺外進展や大きなリンパ節転移がない）	967	8.3年	非全摘	（準）全摘	疾患特異的生存率（DSS）， 無再発率（DFS）	CSS at 10 yrs 非全摘　99% （準）全摘　99% DFS at 10 yrs 非全摘　91% （準）全摘　87%

- 低リスク群で予防的外側区域郭清の実施が再発率を低下させることは証明されていない。
- cN0であってもリンパ節再発の予後因子を複数認める症例では，予防的外側区域郭清を行っても術後10年の再発率は10%を超える。
- 予防的外側区域郭清に伴う手術合併症として乳糜漏（１%）や一過性神経麻痺（１%未満）がある。
- 予防的郭清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

（１）中央区域の予防的郭清

①　効果

予防的中央区域郭清の治療効果に関する系統的レビューは３つ報告されており，最新はZhaoによる17研究（4437患者）の集約である[80]**(表13)**。甲状腺全摘術に併せて行う予防的中央区域郭清の有無と局所リンパ節再発率との間には関連があり，リスク比は 0.66 [95%CI: 0.49 – 0.90]と推定されている。予防的郭清の有無による再発率の絶対差は 2.3%であり，これが治療効果であると仮定すれば1人の再発を防ぐのに43人に郭清を行う必要がある（NNT 43)。ただし研究デザインは前向きが３，後向きが14でいずれも観察研究であり，郭清群と非郭清群は様々な点で異なる。観察された率の差を説明する要因は郭清の有無以外にもあると考えるのが妥当であり，これらのエビデンスは偏って（過大に）推定されている可能性がある。

②　合併症

郭清に伴って下副甲状腺の機能を損なう可能性が強まる。Zhaoらによれば低カルシウム血症発症のオッズ比は一過性が2.37[95%CI：1.89-2.96]（郭清により９人に１人発症），永続性が1.93[95%CI：1.05-3.5]（郭清により50人に１人発症）と推定されている。

中央区域は甲状腺摘出術と同一の視野にあり，予防的リンパ節郭清に長時間を要しない。さらに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からも初回手術時に予防的郭清，すなわち甲状腺に対する術式が片葉切除術なら片側郭清（D1 uni），全摘術なら両側郭清（D1 bil）を行っておく意義はある。

③　リンパ節転移予測因子

一方，合併症の発生を考慮し不要な郭清を避けるため，転移の可能性が高い症例を選んで予防的郭清を行うことを目的としてcN0症例における中央区域リンパ節転移の予測因子を同定する試みがある。Maらはそうした研究の系統的レビューを行い，予測因子とそのオッズ比を集約した[81]。転移に関連する因子として年齢（45歳未満），男性，腫瘍径，脈管浸潤などが挙げられている**(表14)**。

（２）外側区域の予防的郭清

外側区域郭清についての系統的レビューは2014年に報告があるが，「分化癌」として濾胞癌症例を対象とした研究や治療的郭清の研究も含まれている[82]。そのなかで紹介されている乳頭癌の予防的郭清に関する報告と今回の検索

表13. 予防的中央区域郭清と非郭清の系統的レビュー［80］

文献データベース	PubMed, EMBASE, Cochrane Library limited to English（through Nov 27, 2015）
研究数，対象者数	17研究, 4437名
研究デザイン	前向き研究 ３、後ろ向き研究 14
研究対象	乳頭癌 cN0 M0
介入	全摘術 + 予防的中央区域郭清（bil 6, uni/bil 5, uni 1, unsepcified ５）
比較	全摘術のみ
アウトカム	局所リンパ節再発，反回神経麻痺，低カルシウム血症
エビデンス	
リンパ節再発	全摘 + 予防的中央区域郭清　4.6% 全摘のみ　6.9% Risk Ratio 0.66（95%CI：0.49-0.90）：NNT 43
反回神経麻痺（一過性）	OR 1.22（0.85-1.75）
反回神経麻痺（永久性）	OR 1.17（0.56-2.44）
低カルシウム血症（一過性）	OR 2.37（1.89-2.96）
低カルシウム血症（永久性）	OR 1.93（1.05-3.57）

表14. 中央区域リンパ節転移の予測因子に関する系統的レビュー［81］

目的対象患者	明らかなリンパ節転移のない（cN0）乳頭癌患者
介入	予防的中央区域リンパ節郭清
アウトカム	リンパ節転移に関連する因子
文献データベース	PubMed, EMBASE, Ovid, Web of Science（prior to Depember 2015）
妥当性評価ツール	The Newcastle-Ottawa Scale
研究数	31 研究
研究デザイン	前向き研究 3，後ろ向き研究 28
対象患者数	37355名，cN0, TとMは不明
術式	全摘＋中央区域郭清　17研究 葉切または全摘＋中央区域郭清　6研究 葉切または亜全摘または全摘＋中央区域郭清　4研究 葉切＋中央区域郭清　2研究 甲状腺切除＋中央区域郭清　2研究
エビデンス（無調整オッズ比）	Age < 45 yrs　OR 1.57（1.48-1.66）［19研究］ Male gender　OR 1.79（1.69-1.91）［25研究］ Tumor multifocality　OR 1.46（1.31-1.77）［22研究］ Tumor size > 1 cm　OR 2.61（2.27-3.00）［17研究］ Location <upper third>　OR 0.54（0.43-0.67）［6研究］ Angiolymphatic invasion　OR 8.02（5.00-12.87）［5研究］ Lymphocytic thyroiditis　OR 0.64（0.42-0.97）［5研究］ Extracapsular invasion　OR 2.10（1.81-2.43）［21研究］ Bilateral tumors　OR 1.52（1.31-1.77）［8研究］ High histologic risk（tall-cell, desmoplastic, anaplastic, insular variant）　OR 2.62（2.13-3.22）［5研究］ $BRAF^{v600E}$ mutation　OR 1.78（1.38-2.30）［6研究］

で抽出した計５研究を**表15，16**にまとめた[83～87]。いずれも後向き症例集積研究である。

① 効果：郭清と非郭清の比較

表15は低リスク群を対象として予防的外側区域郭清の実施群と非実施群を比較した２研究である[83，84]。やはり観察研究なので郭清の有無で比較するには限界があるが，Kaplan-Meier曲線は実施と非実施で有意差はなく，かつ非常に高い無再発率を示している。一方，予防的外側区域郭清に伴う合併症として，乳糜漏（１%），一過性副神経・横隔神経麻痺（0.2%）が報告されている[85]。

② 予防的郭清後の再発

表16はcN0症例を対象に予防的外側区域郭清の成績を報告した３研究である[85～87]。Itoらはリンパ節再発の予後因子として「55歳以上」、「男性」、「高度の甲状腺外浸潤」、「腫瘍径３cm以上」を挙げ、術後10年のリンパ節無再発率は２因子を有すると88.5%、３因子以上では 64.7%であったとして、選択的に予防的外側区域郭清を行うことを推奨している[85]。

③ 非郭清後の再発

SugitaniらはcN0またはcN1a症例には中央郭清のみ，cN1b症例には（治療的）外側区域郭清を行う管理方針の前向き研究を実施した[88]。前者のリンパ節無再発率を術後５年で97%，10年で91%と推定し，リンパ節再発危険因子は「原発巣の腫瘍径が４cm以上」（リスク比 3.6）と「遠隔転移あり」（リスク比 46.0）であった。

④ 合併症

外側区域郭清により癒着などが原因となって術後の愁訴は起きやすくなる。また，頻度は高くはないが乳糜漏，副神経麻痺，顔面神経麻痺，ホルネル症候群などの特有な合併症が起こりうる。一方でリンパ節再発は，ただちに生命予後には影響しないものの，患者に大きな心理的負担を及ぼす[89]。中リスク・高リスク症例においては個々の臨床所見と予想される合併症，そして患者の意思を考慮したうえで予防的外側区域郭清を実施することが望ましい。

表15. 低リスク群における予防的外側区域リンパ節郭清と非郭清の比較報告

報告者	対象集団，対象者数	追跡期間	手術術式	アウトカム	エビデンス
Ito [83]	乳頭癌（cT1N0M0, solitary），2,631	91 ヶ月（median）	予防的外側郭清あり（1,545 pts） 予防的外側郭清なし（1093 pts）	無再発率	有意差なし
Ito [84]	乳頭癌（cN0 or N1a , not T4, not M1），1,243	48 ヶ月（mean）	予防的外側郭清あり（414 pts） 予防的外側郭清なし（829 pts）	リンパ節無再発率	有意差なし

表16. cN0症例に対する予防的外側区域リンパ節郭清の報告

報告者	対象集団，対象者数	追跡期間	手術術式	アウトカム	エビデンス
Ito [85]	乳頭癌（cN0），1,231	10.9年	thyroidectomy + CND + LND	リンパ節無再発率	術後10年リンパ節無再発率，（ ）内は予後因子数 98.4%（0） 95.6%（1） 88.5%（2） 64.7%（3 or 4）
Bonnet [86]	乳頭癌（cT1N0M0），115	1 年	total thyroidectomy + CND + LND	リンパ節無再発率	術後 1 年リンパ節無再発率 100%
Ducoudray [87]	乳頭癌（cN0），603	4.3年	total thyroidectomy + CND + *bilateral* LND	再発率	粗再発率 全体　4％ リンパ節　3％ その他　1％

CQ13

超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）に対して非手術・経過観察は推奨されるか？

推奨

◎◎　転移や浸潤の徴候のない超低リスク乳頭癌患者が，十分な説明を受けたうえで非手術・経過観察を希望する場合には，適切な診療体制のもとで行うことを推奨する（☺，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

- ✓ 腫瘍の進行（増大，浸潤，転移，癌死）
- ✓ 経過観察後に手術となった症例での手術合併症，予後
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 非手術・経過観察で超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）が増大する（腫瘍径で 3 mm以上）患者の割合は 5 年で4.9%，10年で8.0%と推定されている。
- 非手術・経過観察で超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）にリンパ節転移が出現する患者の割合は 5 年で1.7%，10年で3.8%と推定されている。
- 非手術・経過観察で超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）が臨床的に進行（腫瘍径 12mm以上，あるいはリンパ節転移の出現）する患者の割合は 5 年で3.9%，10年で6.8%と推定されている。
- 腫瘍（結節）単位でみた場合，非手術・経過観察で増大する（腫瘍径で 3 mm以上）超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）の割合は 5 年で6.3%，10年で7.3%と推定されている。
- 経過観察後に手術となっても安全や予後が損なわれることはない。

● 患者視点の健康状態についての研究報告はない。

文献の要約

（1）非手術・経過観察で腫瘍が増大あるいは進行する可能性（**表17**）

わが国の2施設から超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）に対する非手術・経過観察の前向き研究の成果が報告されている。Ito, Miyauchiらは18か月以上経過観察を行った1235例で腫瘍径が3mm以上増大する患者の割合を5年で4.9%，10年で8.0%，リンパ節転移が出現する患者の割合を5年で1.7%，10年で3.8%，臨床的に進行（腫瘍径 12mm以上，あるいはリンパ節転移の出現）する患者の割合を5年で3.9%，10年で6.8%と推定した[90]。

Fukuoka, Sugitaniらは12か月以上経過観察を行った480病巣（384症例）で径が3mm以上増大する腫瘍の割合を5年で6.3%，10年で7.3%と報告している。また，平均6.3年の経過観察期間内にリンパ節転移が出現した症例は1%であった[91]。

（2）非手術・経過観察中に腫瘍が増大あるいは進行する症例または病巣の特徴

Itoらは経過観察開始後5年，10年の時点までに腫瘍が増大する可能性を年齢層別に推定し40歳未満で9.1%，12.1%，40-59歳で5.0%，9.1%，60歳以上で4.0%，4.0%と若年者ほど増大しやすく，高齢者が最も非手術・経過観察に適していると報告した[90]。Fukuokaらの研究でも50歳未満で9.7%，15.3%，50歳以上で6.4%，6.4%と10年の時点で両者に9%の差を推定したが統計学的には有意とならなかった。そして進行しない乳頭癌の超音波検査所見として強い石灰化と血流に乏しい特徴を認めた[91]。Sugitaniらは415病巣（322症例）を対象にした非手術・経過観察で血清TSH値と病巣増大との間には関連を認めなかった[92]。

（3）非手術・経過観察後の手術例とその予後

Itoらの報告では非手術・経過観察1235人のうち191人（15%）が，何らかの理由で後に手術を受け（93人に全摘，34人に外側区域郭清），うち1人で後に再発（遺残甲状腺内）した[90]。また，Odaらは同じ施設で2005年から2013年までの間に非手術を選択し12か月以上経過観察された1179例について報告している。後に手術を受けた94人（意思変更54%，腫瘍増大29%，リンパ節転移出現6%）における術後合併症は一過性，永続性声帯麻痺がそれぞれ7.4%，0%，一過性，永続性副甲状腺機能低下症がそれぞれ35%，1%であった。予後は頸部再発が1名のみで遠隔転移や甲状腺癌死はなかった[93]。Sugitaniらが経過観察を行った非手術の230症例のうち管理方針を変更して手術を受けた16人（2人に全摘，2人に外側区域郭清）では手術合併症，癌の再発や癌死いずれもなかった[94]。

（4）非手術・経過観察を勧めない症例

上記の観察研究における除外基準は，1）明らかなリンパ節転移，2）明らかな遠隔転移，3）明らかな甲状腺外進展，4）気管や食道あるいは反回神経に近接した腫瘍とされており，これらの所見の有無を超音波検査や頚胸部CT検査で確認する必要がある[90, 91]。Itoらは腫瘍と気管軟骨面によって形成される角度が鋭角であれば浸潤は否定的であり経過観察の適応となりうるが，鈍角であれば手術が望ましいとしている[95]。

以上，さらなる症例数と観察期間の蓄積が必要ではあるが，超低リスクの微小乳頭癌（cT1aN0M0）に対する非手術・経過観察（および臨床癌への進行後の手術）は管理方針の一つとして妥当である。ただし，非手術・経過観察を行う場合には，腫瘍径の増大やリンパ節転移の出現により手術が必要となる可能性はもとより，きわめて低い確率ながら遠隔転移の出現や未分化転化などのリスクが存在しうることを十分説明し，患者自身の自由意思による選択を求める必要がある。そのうえで，年1～2回の定期的経過観察を確実に継続することが重要である。定期検査の際には経験豊富な検査者による頸部超音波検査を行い，腫瘍径の増大や新たな病変の出現，リンパ節転移の出現に注意し，これらの所見が明らかな場合には手術に方針を変更するべきである。

表17. 超低リスク乳頭癌（T1aN0M0）に対する非手術・経過観察の前向き研究

報告者	対象数	アウトカム	追跡期間	追跡率	解析単位	エビデンス
Ito [90]	1235人	（1）腫瘍増大（3mm以上） （2）リンパ節転移出現 （3）腫瘍径 12mm以上あるいはリンパ節転移	中央値60ヵ月	記載なし	患者	10年での推定値 （1）8.0% （2）3.8% （3）6.8%
Fukuoka [91]	384人，480病変	（1）腫瘍増大（3mm以上）	平均 6.8年	記載なし	結節	10年での推定値 （1）7.3%

濾胞性腫瘍

CQ14

広汎浸潤型濾胞癌に甲状腺全摘術は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　遠隔転移を伴う（M1）広汎浸潤型濾胞癌には甲状腺全摘術とその後の放射性ヨウ素内用療法による治療を推奨する（コンセンサス+++）。

◎◎◎　遠隔転移を伴わない（M0）広汎浸潤型濾胞癌にも補完甲状腺全摘術を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

片葉切除を施行した遠隔転移を伴わない（M0）広汎浸潤型濾胞癌に対して補完全摘術の追加，そしてその後の放射性ヨウ素内用療法が予後を向上させるかを検証した臨床試験は行われていないが，その予後は微少浸潤型よりも不良である。甲状腺全摘術を行ってサイログロブリン値測定による再発の有無を監視し，遠隔転移または再発時の放射性ヨウ素内用療法に備えることを強く推奨する。

考慮したアウトカム

✓　治療予後（転移・再発率，生命予後）
✓　手術合併症
✓　患者視点の健康状態

エビデンス

- 遠隔転移を伴わない（M0）広汎浸潤型濾胞癌で術後に放射性ヨウ素内用療法（アブレーション）を行わない場合，数年後に20-30％の再発が起こると推測される。ただし術後10年程度の期間では生命予後を損なう可能性は低い。
- 濾胞癌手術における合併症として反回神経麻痺（一過性が３％，永続性が0.4％），低カルシウム血症（一過性が20％，永続性が６％）がある。
- 甲状腺全摘術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

広汎浸潤型濾胞癌で遠隔転移を伴う（M1）症例に対しては放射性ヨウ素内用療法による治療の適応があり，そのためには甲状腺全摘術が必要になる。臨床上の疑問は遠隔転移を伴わない症例（M0）に甲状腺全摘術（とその後の放射性ヨウ素内用療法）が必要かどうかである。臨床試験は行われておらず，その是非は広汎浸潤型濾胞癌（M0）症例の臨床経過を推定した後向き観察研究から検討する他ない（**表18**）。

わが国からの２報告は補助療法としての放射性ヨウ素内用療法未施行例を多く含んでいることが特徴である。Itoらが観察した56例ではアブレーション施行は３例のみであった。Kaplan-Meier法による無再発率は５年で86%，10年で65%，疾患特異的生存率は５年で97%，10年で97%であった（区間推定不明）[96]。Suginoらは10例のM0症例で無遠隔転移率を70%（95％信頼区間：35-93％）と報告している（追跡期間は不明）[97]。一方，Loらはアブレーション施行の52例を含む64例の予後を観察し，無再発率は88％（95％信頼区間：77-94％），疾患特異的生存率が92％（95％信頼区間：83-97％）であった（追跡期間は不明）[98]。また，Poddaらは全例にアブレーションを施行し，平均125か月の追跡観察で無再発率を76％（95％信頼区間：56-90％），疾患特異的生存率を100％（95％信頼区間：88-100％）と推定した[99]。

遠隔転移を伴わない広汎浸潤型濾胞癌の予後因子は不明であり，積極的な治療を勧める症例を選別することは困難である。再発（遠隔転移）を早期に診断できるように補完全摘およびアブレーションを行うことが望ましい。

表18. 遠隔転移を伴わない（M0）広汎浸潤型濾胞癌の予後

報告者	対象	術後RAI*	無再発率	疾患特異的生存率
Ito[96]	56例	３例	５年86%，10年65%	５年97%，10年97%
Sugino[97]	10例	０例	無遠隔転移率：70%（７/10）	
Lo[98]	64例	52例	88%（56/64）	92%（59/64） （全摘 93%，非全摘 75%） （RAI施行 94%，RAI未施行 83%）
Podda[99]	29例	29例	76%（22/29）	100%（29/29）

*RAI：放射性ヨウ素内用療法（アブレーション）

なお，Loらは濾胞癌手術における合併症を報告している。片葉切除例を含む156例での反回神経麻痺は一過性が３％（95％信頼区間：２-６％），永続性が0.4％（95％信頼区間：０-２％），両葉に及ぶ手術を施行した131例での低カルシウム血症は一過性が 20％（95％信頼区間：13-28％），永続性が６％（95％信頼区間：３-12％）であった[98]。

CQ15

片葉切除後に微少浸潤型濾胞癌と判明した症例に補完甲状腺全摘術は推奨されるか？

推奨

× 遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌に補完甲状腺全摘術は一律には推奨されない（☹，コンセンサス++）。

微少浸潤型濾胞癌に対して補完全摘術の追加，そしてその後の放射性ヨウ素内用療法が予後を向上させるかを検証した臨床試験は行われていない。

考慮したアウトカム

✓ 治療予後（転移・再発率，生命予後）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 微少浸潤型濾胞癌でも１-９％の頻度で初回治療時に既に遠隔転移を伴っていることがある。
- 遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌で術後に放射性ヨウ素内用療法（アブレーション）を行わない場合，数年後に０-14％程度の再発が起こると推測される。ただし生命予後は良好である。
- 微少浸潤型濾胞癌手術における合併症の報告はない。
- 微少浸潤型濾胞癌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

（１）微少浸潤型濾胞癌における初回治療時遠隔転移例（M1）の頻度

その頻度をAsariらは９％（95%信頼区間：５-16%），Suginoらは９％（95%信頼区間：６-13%），Itoらは２％（95%信頼区間：１-５％），Loらは１％（95%信頼区間：0.03-８％）と報告している[100～103]。O'Neillらの経験では，M1症例の多くは術後アブレーション時の画像で診断されている[104]。Suginoらも予防的に補完甲状腺全摘術を施行した２例で術後に遠隔転移を診断している[105]。

（２）遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌の予後（**表19**）

SuginoらはKaplan-Meier法によって無遠隔転移率を術後10年 86%，15年 75%，20年 74%，疾患特異的生存率を術後10年 98%，15年 95%，20年 93%と報告している（区間推定不明）[105]。Loらは無再発率を99％（95％信頼区間：92-100％），疾患特異的生存率を100％（95％信頼区間：95-100％）とし（追跡期間は不明），Itoらは平均117か月の追跡観察で無再発率を93％（95％信頼区間：90-96％），疾患特異的生存率を99％（95％信頼区間：97-100％）と推定した[102, 103]。Poddaらは全例に甲状腺全摘術とアブレーションを施行し，平均113か月の追跡観察で無再発率，疾患特異的生存率ともに100％（95％信頼区間：92-100％）と報告した[103]。

（３）遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌の予後因子

微少浸潤型濾胞癌は，広汎浸潤型濾胞癌に比べて，予後良好であることから，補完全摘やアブレーションなどを追加する補助療法は画一的には推奨されない。一方，上記のように微少浸潤型であっても再発する症例があり，追加治療によってそれを未然に防ぐことができるかもしれない。どのような症例で再発が起こるのか，その臨床的あるいは

表19. 遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌の予後

報告者	対象	全摘	術後RAI*	無再発率	疾患特異的生存率
Sugino[105]	324	101	81	無遠隔転移率： 10年 86%，15年 76%，20年 74%	10年 98%，15年 95%， 20年 93%
Lo[103]	71	記載なし	記載なし	99%（70/71）	100%（71/71）
Ito[102]	285	記載なし	記載なし	93%（266/285）	99%（282/285）
Podda[99]	42	42	42	100%（42/42）	100%（42/42）

*RAI：放射性ヨウ素内用療法（アブレーション）

病理学的な特徴を把握することが臨床判断に役立つかもしれない。

M0微少浸潤型濾胞癌の予後因子を**表20**に示した。Suginoらによると遠隔転移再発に関連する因子のオッズ比として,「年齢45歳以上」が9.6（95%信頼区間：3.7-32.7),「補完全摘未施行」が2.9（95%信頼区間：1.2-9.0）であった[105]。Poddaらは「腫瘍径 > 4 cm」がオッズ比6.8（95%信頼区間：1.01-44.9）の再発関連因子であると結論している[106]。Itoらが検討した予後因子のうち再発の危険を高める因子のオッズ比は「年齢45歳以上」が9.8（95%信頼区間：2.2-43.8),「広汎な脈管浸潤」が5.4（95%信頼区間：1.7-17.0),「腫瘍径> 4 cm」が3.5（95%信頼区間：1.1-11.4）であった[107]。さらに癌死と関連する因子は「広汎な脈管浸潤」であり，そのオッズ比は17.0（95%信頼区間：1.7-250）であった[107]。なお，甲状腺癌死した症例はすべて45歳以上であり，腫瘍径が 4 cmを超えていた[107]。これに対して，Suginoらは予防的に補完全摘を施行した101例を検証し，予後不良とされる45歳以上の補完全摘群で原病死症例はなかった[105]。

以上のことから片葉切除後に微少浸潤型濾胞癌と診断された症例はおおむね予後良好であり，遠隔転移がすでにない限り，補完全摘を一律に推奨するものではない。しかし，上記の再発の危険因子が複数あるような症例には考慮してもよいかも知れない。

表20. 遠隔転移を伴わない（M0）微少浸潤型濾胞癌の予後因子（多変量解析）

報告者	対象（全摘/術後RAI）	アウトカム＝再発	アウトカム＝甲状腺癌死
Sugino,［105］	324（101/81）	遠隔転移再発： • 年齢45歳以上：9.6（3.7-32.7） • 補完全摘未施行：2.9（1.2-9.0）	報告なし
Ito,［107］	285（50/ 0 ）	• 年齢45歳以上：9.8（2.2-43.8） • 広汎な脈管浸潤：5.4（1.7-17.0） • 腫瘍径 > 4 cm：3.5（1.1-11.4）	• 広汎な脈管浸潤：17.0（1.7-250）
Podda,［106］	42（42/42）	• 腫瘍径 > 4 cm：6.8（1.01-45）	報告なし

＊Suginoら，Itoらの推定は比例ハザード・モデルによる。Poddaらはロジスティク・モデルを使用した。

髄様癌

CQ16

甲状腺髄様癌で遺伝性を疑う症状・所見は？

- 家族歴に褐色細胞腫あるいは副甲状腺機能亢進症があれば多発性内分泌腫瘍２型を，甲状腺髄様癌のみあれば家族性甲状腺髄様癌を疑う。
- わが国の多発性内分泌腫瘍２型集計調査では褐色細胞腫を46%に，副甲状腺機能亢進症を８%に認めている。
- 稀ながら多発性内分泌腫瘍症2A型では皮膚苔癬アミロイドーシス，ヒルシュスプルング病，2B型ではマルファン症候群様徴候，口唇舌神経腫，腸管神経節腫，角膜神経肥厚などを伴う。
- 髄様癌が両葉多発性の場合は，遺伝性を疑う所見である。

文献の要約

遺伝性髄様癌は，MEN2（Multiple endocrine neoplasia type 2：多発性内分泌腫瘍症２型）あるいはFMTC（Familial medullary thyroid carcinoma：家族性甲状腺髄様癌）であり，MEN2は臨床的にMEN2AとMEN2Bに分類される。遺伝性髄様癌ではさまざまな随伴病変が知られている。また*RET*遺伝学的検査の有無，変異コドンの部位によって集積症例の背景は異なり，MEN2あるいはFMTCの定義の違いによっても随伴症状の頻度は異なる。

家族歴では，髄様癌や褐色細胞腫（Pheo），原発性副甲状腺機能亢進症（pHPT）の聴取が不可欠であり，これらの家族歴があることはその疾患が遺伝性であることを強く示唆する。家族歴の情報は不確かな場合があり，家族歴聴取の範囲，聞き取りが十分になされていない場合は，家族歴を入念に再聴取する。

遺伝性髄様癌の診断のためには甲状腺以外の臨床徴候の存在が重要である。遺伝性髄様癌に随伴する疾病として，MEN2Aでは，Pheo，pHPTの合併に加え，皮膚苔癬アミロイドーシスやヒルシュスプルング病などを併発していることがある。MEN2Bでは，Pheo，マルファン症候群様徴候，口唇舌神経腫，腸管神経節腫，角膜神経肥厚などが併発する。MEN2における髄様癌の生涯浸透率は90%以上であり，PheoとpHPTはそれぞれ約30-60%，約10-30%である[108～110]。疾病頻度は，対象集団によるコドン634変異の頻度により左右され，634変異が多い研究においては必然的にPheoとpHPTの頻度が上昇する[111，112]。わが国のMENコンソーシアムによる505例（MEN2A 67.9%，MEN2B 5.7%，FMTC 20.4%）の集積調査[113]では，Pheo 45.6%，pHPT 8.1%であり，ヒルシュスプルング病，口唇舌神経腫，腸管神経節腫，皮膚苔癬アミロイドーシスの頻度は低かった（いずれも10例以下）。

MEN2Bの多くは新生突然変異（両親には変異がみられない）によるものであり，そのような場合は家族歴からの発見は難しいが，身体的特徴から臨床的に発見できることが多い。FMTCはMEN2Aの亜型と考えられ，Pheo，pHPT，皮膚苔癬アミロイドーシスなどの合併頻度は極めて低いものの，稀に認められることがある[114，115]。臨床的には髄様癌が若年発症あるいは両葉多発性に存在する場合は，遺伝性が疑われる。

しかし家族歴あるいは既往歴がないからといってただちに散発性であるとは言えず，臨床的観点だけで遺伝性の鑑別を間違いなく行うことは不可能である。遺伝性か散発性かの最終的な診断は*RET*遺伝学的検査の結果に依るべきである。

CQ17

甲状腺髄様癌患者に対して*RET*遺伝学的検査は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　すべての髄様癌患者に*RET*遺伝学的検査を行うことを推奨する（☺，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 検査診断能
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- *RET*遺伝学的検査（以下，*RET*検査）により遺伝性症例の98%以上に*RET*変異を証明できる。
- 変異はエクソン10，11，13～16のいずれかの部位に認められる。
- 患者の視点として*RET*遺伝学的検査の結果は陽性でも陰性でも不安と安堵の両者を含むさまざまな心理反応を招くことがある。

文献の要約

甲状腺髄様癌の術前の治療方針を決定する上で最も重要なことは，遺伝性と散発性を鑑別することである。

*RET*遺伝学的検査（以下，*RET*検査）は，臨床的に髄

様癌と診断がついた患者，あるいは髄様癌が強く疑われる患者が対象となる。本検査により遺伝性症例の98%以上に*RET*変異を証明することができ，変異はエクソン10，11，13～16のいずれかの部位に認められる[116]。遺伝性の場合は，常染色体優性遺伝性疾患である多発性内分泌腫瘍症２型（MEN2）あるいは家族性甲状腺髄様癌（FMTC）である。本検査は従来の血縁者に対するカルシトニンスクリーニングに比べ，より優れた検査法である[117, 118]。家族歴や臨床的特徴だけで遺伝性と散発性を完全に区別することは不可能であり，臨床的に一見散発性にみえる髄様癌の約10～15%は*RET*検査により遺伝性であることが判明する[119]。本検査を行うにあたっては，遺伝カウンセリングを行い，一定の手続きにより文書で同意を得なければならない。また*RET*変異が明らかな家系においては，遺伝的リスクのある血縁者に対して*RET*検査が勧められる（コラム１参照）。早期に甲状腺全摘を行えば予後良好な疾患であるため，着床前診断・出生前診断に関しては，我が国では適応外である[120]。

*RET*変異の部位と臨床病型には密接な関連がある（**表21**）。遺伝性髄様癌の手術は甲状腺全摘が基本術式であるが，散発性の場合は，甲状腺全摘は必ずしも必要ではなく，病巣の範囲に応じた甲状腺切除が可能である[121]。また*RET*変異の存在するコドン部位に応じて，髄様癌の発症時期や悪性度が異なる傾向があり，変異の有無だけではなく，変異コドンの部位情報も重要である（CQ-18参照）。*RET*検査により遺伝性髄様癌と診断がついた場合は，術前に褐色細胞腫の有無を検査し，褐色細胞腫の手術適応があれば副腎手術が優先となる。MEN2AでpHPTを最も多く合併するのはコドン634変異であり，ヒルシュスプルング病ではエクソン10（コドン609，618，620）に変異が集中する[122]。

GrosfeldらはMEN 2患者の血縁者とそのパートナーを調査し，*RET*遺伝子検査の結果が陽性でも陰性でも不安と安堵の両者を含むさまざまな心理反応を招くことを報告している[123]。また子供の検査結果が陽性であった場合，その親にはより強い心理反応が起こることを示した[124]。

CQ18

未発症*RET*変異保有者に対して予防的甲状腺全摘は推奨されるか？

推奨

× 未発症変異キャリアに対して一律に予防的甲状腺全摘を行うことは推奨しない（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 治療予後（転移・再発率，生命予後）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- リンパ節転移陰性症例の手術時平均年齢は細胞外ドメイン変異（コドン609，611，618，620，630，634）で10.2歳，細胞内ドメイン変異（コドン768，790，791，804，891）で16.6歳である。
- 術後カルシトニン値からみた予防的甲状腺全摘術後の再発率は11-12%である。

表21. 主な*RET*遺伝子変異部位と臨床病型との関連

エクソン	コドン	臨床病型	
		MEN2A/FMTC	MEN2B
10	609	●	
	611	●	
	618	●	
	620	●	
11	630	●	
	634	●	
13	768	●	
14	804	●	
15	891	●	
16	918		●

- 予防的全摘例における永久性副甲状腺機能低下症は20%，反回神経麻痺は５%とする報告がある。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

文献の要約

甲状腺髄様癌に対して，*RET*遺伝学的検査に基づいて，リンパ節転移や遠隔転移が生じる前の段階で手術することが可能である。欧米では，MEN2Bは１歳までに甲状腺全摘を勧め，MEN2Aでは５歳までに全摘を勧めるとする論文が多い[125～127]。カルシトニン基礎値が正常で頸部超音波検査で異常がみられない場合，カルシトニン誘発刺激試験は微小髄様癌の診断として有用な検査法である[128]。2001年にBrandiら[125]は，髄様癌悪性度に関して，*RET*変異部位別にリスク分類し，予防的甲状腺全摘を推奨する年齢を提唱した。2009年に米国甲状腺学会（ATA）が甲状腺髄様癌に関する管理ガイドライン[129]を発表し，その中で髄様癌リスクレベルと予防的全摘の推奨年齢を提唱し，さらに2015年に改訂版が出された[130]**(表22)**。これらのガイドラインによる手術の推奨年齢の目安は，既存の報告例における髄様癌発症の最少年齢を参考にしている[131]。両親家族に対して，予防的甲状腺全摘と合併症のリスクに関して十分に理解を得て同意を得る必要がある。したがって，すべての小児に対して欧米ガイドラインに書かれている推奨年齢どおりに手術を実施していくことは現実には困難である。

20歳以下の*RET*変異を有する小児に対して甲状腺全摘を行った症例の集積研究から，各変異において，年齢を経るに従って前癌状態のC細胞過形成から髄様癌へと進展することが確認されている[132～134]。Machensら[132]の報告によると，髄様癌でリンパ節転移陰性（N0）の症例の手術時平均年齢は細胞外ドメイン変異（コドン609，611，618，620，630，634）で10.2歳，細胞内ドメイン変異（コドン768，790，791，804，891）で16.6歳であった。コドン634変異に絞ると，C細胞過形成の手術時平均年齢は6.9歳，N0髄様癌は10.1歳，N1髄様癌は16.7歳であった。20歳以下の*RET*変異を有する小児に対する甲状腺全摘例の術後再発に関する研究では，術後カルシトニン基礎値あるいは誘発刺激試験によるピーク値上昇を含む再発を50例中６例（12%，手術時平均年齢10歳，平均追跡期間７年）に認めたとする報告[133]と，46例中５例（11%，手術時平均年齢13歳，平均追跡期間6.4年）に認めたとする報告[134]がある。これらの研究で永久性反回神経麻痺の症例は報告されていないが，永久性副甲状腺機能低下症の発生率は２～６%と報告されている。オランダの１施設の報告[135]では，44例の予防的全摘例において，永久性副甲状腺機能低下症は20%で，年齢が低いほどその頻度は高かった。また一過性両側反回神経麻痺が２例にみられ，うち１例は片側の永久性麻痺が残っている。彼らはATAリスク分類のHigh risk（コドン634）に対しては３歳以下での手術は勧めないとしている。

わが国において，何歳から*RET*検査を勧めるべきか，また変異のタイプに応じて何歳から全摘を勧めるかに関するコンセンサスはまだ存在しない。しかし，本邦でのこれまでの（*RET*遺伝子診断普及前の症例を含む）小児髄様癌46例の術後生化学再発を含めた再発率は39%と高く，特に術前カルシトニン値2,000 pg/mL以上あるいはリンパ節転移２個以上の症例に多かった[136]。*RET*変異を有する小児に対して，手術合併症を極力おこさずに，髄様癌がより早期の段階で甲状腺全摘術を行っていくことが望まれ

表22. <参考>米国における*RET*変異コドンに基づく遺伝性甲状腺髄様癌のリスクレベルと臨床的対応：米国甲状腺学会（2015年改訂版）[130]による

リスクレベル	変異コドン	米国における小児に対する臨床的対応
HST（highest risk）	918	１歳あるいは生後１ヶ月以内に手術すべきである。中央区域リンパ節に転移が疑われない場合，同部の郭清を行うかどうかは，副甲状腺を確認できて温存できるか，あるいは移植できるかに基づく。
H（high risk）	634, 883	５歳より前に手術をすべきであり，カルシトニン高値の場合はそれ以前に施行する。カルシトニン値が40 pg/mLを超える場合あるいは臨床検査もしくは術中所見で中央区域リンパ節転移が疑われる場合は同部を郭清する。
MOD（moderate risk）	533, 609, 611, 618, 620, 630, 631, 666, 768, 790, 804, 891, 912	５歳頃から触診，頸部超音波，基礎値測定を開始すべきである。血清カルシトニン値上昇に基づいて手術時期を決定すべきである。しかし，半年あるいは１年おきの評価は数年あるいは数十年に及ぶことがある。両親がこのような長期にわたる観察を希望しない場合は，５歳頃に手術を選択する場合がある。

手術のタイミングはどのリスクレベルにおいても内分泌外科医，小児科医，両親と相談して決定する。

る。日本の保険制度上，甲状腺髄様癌が未発症の状態の正常甲状腺を切除する予防的甲状腺全摘か，微小な髄様癌が既に発症している甲状腺に対する治療的早期甲状腺全摘かは明確に区別すべきである。一般的に本邦の髄様癌は欧米に比べ性質が穏やかであり，また欧米とは異なる社会的背景や保険制度などから考えて，発症後早期に治療的早期甲状腺全摘が選択されることが多い。

CQ19

髄様癌に対して甲状腺全摘は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　遺伝性髄様癌は両側のC細胞領域に発生するため，たとえ臨床的に片側葉の病変であっても甲状腺全摘を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎◎　片葉に限局した散発性髄様癌では非全摘（片葉切除）を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 治療予後（転移・再発率，生命予後）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- わが国の全国調査によると遺伝性髄様癌の術後10年生存率は全摘で94%，非全摘で90%である。
- 遺伝性髄様癌の術後再発率は全摘の14%に対し，非全摘で45%とする報告がある。
- 散発性髄様癌の進行度に応じて施行した非全摘手術で術後カルシトニン値の正常化率は74%である。
- 遺伝性髄様癌に対する甲状腺全摘術後の永続性副甲状腺機能低下症を29%に認めたとする報告がある。

文献の要約

遺伝性髄様癌の術式に関する報告は２つあり，全摘／非全摘（片葉切除）は同等との結果と全摘の方が優れているとの結果がある。Iiharaら[137]，は全摘（n=102）の10年生存率は94%に対し，非全摘（n=24）では90%と，両者の違いはないとしている。宮澤ら[138]は全摘の再発率14%に対し，非全摘では45%と報告している。またKebebewら[139]の単一施設での症例集積研究では，平均観察期間8.6年で，無再発生存において有意差をもって全摘が優れているとされたが，この研究では遺伝性46例と散発性58例の両者を含んで解析している。遺伝性髄様癌は両側のC細胞領域に発生するため，たとえ臨床的に片側葉の病変であっても甲状腺全摘が推奨される。

散発性髄様癌で全摘と非全摘を比較した研究は少ない。Miyauchiら[140]の観察研究ではエンドポイントを術後の刺激試験によるカルシトニン値の正常化としており，全摘群で18例中13例（72%），非全摘群では19例中14例（74%）の正常化が得られた。ここで非全摘の選択はランダム化されたものではなく，超音波検査にて対側の甲状腺葉に病変がないと判断した症例のみを対象としている。他の症例集積研究においても，全摘が非全摘に比べて再発や死亡の予後を改善するかは明らかにされていない。したがって非全摘でも全摘と同等な予後が得られる可能性が十分あることを考慮し，片葉に限局した散発性髄様癌の場合，不要な手術合併症や術後補充療法を避ける意味で，非全摘（片葉切除）が推奨される[140～142]。

Rodriguesらは多発性内分泌腫瘍症２型の43名に横断的調査を行い，遺伝性髄様癌で甲状腺全摘を受けた41例のうち12例（29%）に永続性副甲状腺機能低下症を認めた。また，患者が抱える精神的苦痛として42%に不安症状を，26%にうつ症状を認めている[143]。

CQ20

髄様癌に対する予防的リンパ節郭清は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　中央区域の予防的郭清を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎　患側あるいは対側外側区域の予防的郭清については，個々のカルシトニン値や予後因子を踏まえて決定することを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 治療予後（転移・再発率，生命予後）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- リンパ節郭清の有無は生存率に関連しないとされている。
- 術後カルシトニン値の正常化率は郭清施行で68%，郭清非施行で41%と報告されている。
- 術前カルシトニン基礎値別にみた患側と対側外側区域リンパ節転移の陽性率は20～200 pg/mLで，それぞれ12%と０%，200～2,000 pg/mLで43%と14%，2,000

～10,000 pg/mLで74%と44%，10,000 pg/mL以上で96%と80%と報告されている。

- 手術合併症に関する報告はない。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

文献の要約

リンパ節郭清の有無が予後に影響を及ぼすかについては単一施設での症例集積研究がいくつか報告されている。Kebebewら[144]の散発性と遺伝性を含めた104例の報告ではリンパ節郭清の有無で予後に差はみられず，Grozinsky-Glasbergら[145]の散発性41例，遺伝性10例を合わせた報告でも全摘＋リンパ節郭清郡の15年生存率80%に対し，全摘単独群では79%と両者に違いを認めていない。一方で症例数は少ないが，甲状腺全摘にリンパ節郭清を加える術式で無再発生存率が良好との報告もある[146]。ただ，これらはいずれも進行度に応じた治療法を選択し，後ろ向きに解析している。

遺伝性髄様癌については多施設での139例の症例集積研究がある[147]。エンドポイントを刺激試験による術後カルシトニン値の正常化とし，系統的リンパ節郭清を行った群と非郭清郡との比較を行っている。郭清群では69例中47例（68%），非郭清群では17例中７例（41%）の正常化が得られ，郭清群でカルシトニン値の正常化率が高い。

Scolloら[148]は散発性54例，遺伝性47例に甲状腺全摘および中央区域＋両側外側区域郭清を行い，リンパ節転移の有無を検討した。中央区域，同側外側区域，対側外側区域でのリンパ節転移陽性率は，散発性でそれぞれ50%，57%，28%，遺伝性では45%，36%，19%であり，散発性，遺伝性のいずれにおいても各領域にリンパ節転移を高率に認めた。

Machensら[149]は遺伝性＋散発性195例の領域別リンパ節転移個数とその関係を分析した。中央区域リンパ節転移がない場合の患側と対側の外側区域リンパ節転移（skip metastasis）の陽性率はそれぞれ10%と５%であったのに対し，患側外側区域リンパ節転移の陽性率は中央区域リンパ節転移個数が１～３個では77%，４個以上では98%と高かった。対側外側区域リンパ節転移の陽性率は，中央区域リンパ節転移の個数が１～９個では38%であったが，10個以上では77%と高かった。また彼らは遺伝性＋散発性300例の解析にて，カルシトニン値と各領域のリンパ節転移の陽性率を検討している[150]。術前カルシトニン基礎値別にみた患側と対側外側区域リンパ節転移の陽性率は20～200 pg/mLで，それぞれ12%と０%，200～2,000 pg/mLで43%と14%，2,000～10,000 pg/mLで74%と44%，10,000 pg/mL以上で96%と80%であった。再手術のリスクを減らすためには200 pg/mL以上の場合は中央区域＋両側外側区域郭清の必要があるかもしれないと述べている。

リンパ節郭清の有無や郭清範囲の違いが予後にどのような影響を及ぼすかについてはまだはっきりしない点もあるが，中央区域リンパ節転移陽性率や同部のリンパ節再発がその後のQOLに与える影響を考慮すると，少なくとも中央区域郭清は必須である。患側あるいは対側外側区域郭清の追加の決定に関しては，術前のカルシトニン基礎値は重要な因子ととらえ，それに年齢，腫瘍径，甲状腺被膜外浸潤の有無，リンパ節転移の有無など髄様癌の予後因子も考慮に入れて決定する。

コラム１：*RET*遺伝学的検査について

平成28年４月，甲状腺髄様癌に対する*RET*遺伝学的検査が保険収載された。診療報酬点数表によると，保険適応による*RET*遺伝学的検査は甲状腺髄様癌に限り算定でき，診療報酬点数は3,880点である。*RET*遺伝学的検査は，甲状腺髄様癌の患者に限られる。したがって対象となるのは，①穿刺吸引細胞診で甲状腺髄様癌を疑う，②血清カルシトニン（＋CEA）が高値の場合であり，遺伝カウンセリングを施行した上で*RET*遺伝学的検査を行う。不要な*RET*遺伝学的検査や遺伝カウンセリングが行われないためにも，上記２ついずれもが満たされた場合のみ実施されることが望まれる。診療報酬点数表によれば，*RET*遺伝学的検査を含む保険適応になっている遺伝学的検査の実施にあたっては，厚生労働省「医療・介護関係事業者における個人情報の適切な取扱いのためのガイドライン」（平成16年12月）および日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」（平成23年２月）の２つのガイドラインを遵守しなければならない。また，厚生労働大臣が定める施設基準に適合しているものとして地方厚生局長等に届け出た保険医療機関において，臨床遺伝学に関する十分な知識を有する医師が，甲状腺髄様癌を含む保険適用となっている遺伝学的検査を実施し，その結果について患者またはその家族に対し遺伝カウンセリングを行った場合には，遺伝カウンセリング加算として，患者１人につき月１回に限り，500点を所定点数に加算できることになっている。遺伝カウンセリング加算に関する施設基準としては，遺伝カウンセリングを要する診療に係る経験を３年以上有する常勤の医師が１名以上配置されていること，遺伝カウンセリングを年間合計20例以上実施していることが要件である。

一方，甲状腺髄様癌が診断されていない血縁者に対しては本検査は自費診療となる。変異がすでに確定している家

系の血縁者で，甲状腺髄様癌をまだ発症していない場合，もしくは臨床検査（頸部超音波検査，穿刺吸引細胞診，血清カルシトニン（＋CEA）測定）が未施行で無症状かつ臨床的に甲状腺髄様癌の発症の有無が不明な場合は，*RET*遺伝学的検査を受ける時点では患者ではないため，通常の医療の対象とはならず，自費診療となる。

結果報告書の解釈に関しては，十分注意をはらわなければならない。遺伝子変異が既知のよく知られた変異であるかどうか，稀な変異ではないかどうかをよく確認する必要がある。変異はミスセンス変異が多いため，遺伝子多型（コドン691，769，904）との区別が特に重要である。検査結果を誤って解釈をすると，誤った診断や不適切な治療，不必要な血縁者への介入などにつながる危険性は否定できない。結果の解釈に迷った場合は，*RET*遺伝学的検査に関して経験豊富な専門家に相談し，意見を求めるべきである。

表23. 甲状腺髄様癌に対する *RET* 遺伝学的検査の保険適応・自費診療の区別

No.	発端者／血縁者	臨床検査*	臨床的診断	保険適応／自費診療
A	髄様癌発端者	済	既発症	保険適応
B-1	変異がすでに確定している家系の血縁者	済	既発症	保険適応
B-2		済	未発症	自費診療
B-3		未施行	無症状かつ発症の有無は不明	自費診療

* 頸部超音波検査，穿刺吸引細胞診，血清カルシトニン（＋CEA）測定

A　家系内で最初に臨床的に甲状腺髄様癌と診断された患者（発端者）に対しては，保険適応。
B-1　変異がすでに確定している家系の血縁者で，臨床的に髄様癌と診断された患者に対しては，保険適応。
B-2　変異がすでに確定している家系の血縁者で，臨床的に髄様癌を発症していない場合は，自費診療。
B-3　変異がすでに確定している家系の血縁者で，臨床検査が未施行で，無症状かつ臨床的に甲状腺髄様癌の発症の有無が不明な場合は，自費診療。

低分化癌

CQ21

低分化癌はどのように定義されているか？その頻度，予後はどれくらいか？

- 低分化癌は，「高分化癌（濾胞癌ないし乳頭癌）と未分化癌との中間的な形態像および生物学的態度を示す濾胞上皮由来の悪性腫瘍」と定義される。ただし，その組織診断基準には変遷がある。
- 2017年のWHO分類（トリノ基準）に基づく低分化癌の頻度はわが国で0.3%と推定されている。
- 術後５年生存率は44-72%と推定されている。
- 乳頭癌症例の中から抽出した取扱い規約第６版（2005年）に基づく低分化癌の10年無再発生存率および疾患特異的生存率はそれぞれ53.8%および80.0%である。
- 濾胞癌症例の中から抽出した取扱い規約第６版（2005年）に基づく低分化癌の10年無再発生存率および疾患特異的生存率はそれぞれ43%および71%である。

文献の要約

①WHO分類

低分化癌は1980年代にSakamotoやCarcangiuによって提唱された概念で，2004年のWHO分類で濾胞癌や乳頭癌から独立した腫瘍組織型と定められた[151～153]。低分化癌の増殖様式を示す病理組織学的所見として１）充実性（solid），２）索状（trabecular），３）島状（insular）の３つの成分（低分化成分）が挙げられる。2004年のWHO分類はこれらに加えて４）乳頭癌に典型的な核所見を欠くことを要件とし，乳頭癌の充実亜型（Solid variant of papillary carcinoma）を低分化癌から除外した。2007年のトリノ会議はさらに５）脳回状の核型，あるいは核分裂像の増加ないし腫瘍壊死像を加える，より厳しい組織診断基準を提案した[154]。2017年のWHO分類でも５）を加えた基準を採用している。

②甲状腺癌取扱い規約

わが国の甲状腺癌取扱い規約は第６版（2005年）で低分化癌を独立した組織型としたが[155]，WHO分類とは異なりSakamotoの診断基準を踏襲した。第７版（2015年）では2004年のWHO分類を採用し，上記所見１）～３）が腫瘍の50％以上を占め，４）を満たすことを診断基準とした[156]。しかし2017年にWHO分類が改訂されたため両者には再び差違が生じている[157]。

③頻度

わが国における低分化癌の頻度は，2004年のWHO分類（第７版の取扱い規約）に従うと0.8％であるが，2017年のWHO分類（トリノ会議の基準）に従うと0.3%と極めて少ない[158]。同じ基準に基づくと北米での頻度は1.8%，ヨーロッパとくに北イタリアを中心とするアルプス地方では4.0～6.7％と高い[159, 160]。こうした頻度の差異は組織診断基準の変遷のほか，ヨード摂取量などの地域差も関与している可能性がある。

低分化癌は分化癌（乳頭癌ないし濾胞癌）よりも予後不良である。ただし，これまでの後向き症例集積研究で推定された術後５年生存率の点推定値は44％から72％と幅があり，診断基準や地域，施設による違いを反映していると思われる[161～165]。

日本の報告では乳頭癌のシリーズと濾胞癌のシリーズにおいてそれぞれ検討したものがあり[166, 167]，どちらのシリーズにおいても低分化癌（正確には低分化成分が全体の50%以上を占めるもの）であることは，多変量解析で独立した再発予後および生命予後因子であった。

CQ22

低分化癌は術前に診断可能であるか？

- 術前の診断は不可能である。

文献の要約

低分化癌の画像診断（超音波検査，CT検査，MRI検査）については症例報告ないし少数例の研究で，十分な統計的な解析は行われていない。

穿刺吸引細胞診の検討は，2004年のWHO分類を診断のゴールドスタンダードとした研究がわが国と欧米から報告されている[168, 169]。Bongiovanniらは６施設からの標本収集による後向き研究で低分化癌40例と分化癌40例の細胞診標本を比較し以下の４所見が低分化癌に特徴的であったとしている[169]：①Insular, solid or trabecular pattern（感度93%，特異度95%），②Single-cell pattern（感度75%，特異度83%），③High N/C ratio（感度67%，特異度82%），④Severe crowding（感度70%，特異度100%）。病理組織診断に対してブラインドで細胞所見の評価を行ったことは研究の妥当性を高めるが，評価の再現性は報告されていない。

CQ23

低分化癌に対して甲状腺全摘術，（予防的）リンパ節郭清，放射性ヨウ素内用療法は推奨されるか？

推奨

◎　低分化癌に対しては甲状腺全摘術，（予防的）リンパ節郭清，放射性ヨウ素内用療法を推奨する（エビデンスなし，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓ 治療法と予後の関連
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 低分化癌に対する放射性ヨウ素治療と予後の関連は明らかでない。
- 患者視点の健康状態に関する報告はない。

文献の要約

低分化癌に対して甲状腺全摘や広範囲なリンパ節郭清が患者の予後を延長するかどうかを検証した前向き研究はない。また，その診断は病理医によるバイアスがかなり強く，さらに古い論文では定義も統一されておらず，異なった論文の結果を比較することは妥当でない（CQ21を参照）。

Ibrahimpasicらは壊死と核分裂像から定義される低分化癌の91例を後方視的に検証しpT4a（ハザード比6.85，95% CI：1.37-34.3）とM1（ハザード比2.97，95%CI：1.32-6.68）が疾患特異的生存率の低下と関連することを示した[170]。

Kazaureらは米国のSurveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）database（1999-2007）にICDコードで登録された甲状腺分化癌34021例，Insular carcinoma 114例，そして未分化癌497例を検証した。Insular carcinomaの生命予後に関連する因子を放射性ヨウ素内用療法（ハザード比0.15，95%CIの記載なし）と遠隔転移（ハザード比15.3，95%CIの記載なし）と推定したが，放射性ヨウ素内用療法の詳細は不明である[171]。

Insular carcinoma についてはLaiらが23文献から収集した73例と自験例９例とを合わせた82例を検討し，10年生存率を52%と推定した。年齢45歳以上と遠隔転移は予後不良と関連したが，放射性ヨウ素内用療法や外照射療法は予後延長と関連しなかった[172]。

以上のように低分化癌に対して甲状腺全摘とリンパ節郭清術，放射性ヨウ素内用療法，あるいは外照射が有効であるとのデータは示されていない。しかし予後不良であることを鑑み，あらゆる治療法を駆使すべきであるという意見は妥当と考えられる[173～175]。また，分子標的薬剤も治療戦略の一つであるが[176, 177]，現時点では放射性ヨウ素内用療法に抵抗性であることが使用条件となっており，この点からも甲状腺全摘が推奨される。

未分化癌

CQ24

甲状腺未分化癌の予後，およびその予測因子は？

＜予後＞

甲状腺未分化癌の診断からの生存期間中央値は６ヶ月以下，１年生存率は20%以下である。

＜予後因子＞

診断時の年齢，被膜を越える原発巣の広がり，遠隔転移の存在，急性増悪症状，大きな腫瘍径，白血球数が有意な予後不良因子である。

エビデンス

- 甲状腺未分化癌の診断からの生存期間中央値は３-４ヶ月である。
- １年生存率は18-20%である。
- 甲状腺内に限局した未分化癌，被膜を越える進展のある癌，遠隔転移のある癌の生存期間中央値は，それぞれ８-９，４-５，２-３か月である。
- 診断時の年齢（70歳以上），原発巣の広がり（T4b以上），遠隔転移の存在，１か月以内の急性増悪症状，大きな腫瘍径（５cmを越える），白血球数（10,000/mL以上）が予後不良を予測するのに有用な因子である。

文献の要約

甲状腺未分化癌の予後は極めて不良で，診断からの生存期間中央値は４か月程度，１年生存率は20%以下とする報告が多い[178～182]。本邦で集積された未分化癌547例での解析では，生存期間中央値3.8か月，１年生存率18%[183]，米国のSurveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）データベースを用いた516例での解析でも，生存期間中央値３か月，１年生存率19.3%[184]と，同様の結果である。UICC/TNM第７版では未分化癌は全てStage Ⅳに分類され，原発巣の状況と遠隔転移の有無で，T4a（Tumor limited to the thyroid）をⅣA，T4b（Tumor extends beyond the thyroid capsule）をⅣB，M1をⅣCに区分している[185]。米国のNational Cancer Database（NCD）を用いた699例での解析結果によると，生存期間中央値は，Stage ⅣA 9.0か月，ⅣB 4.8か月，ⅣC 3.0か月であり[186]，他の報告もほぼ同様の結果である[183, 184]。

Sugitaniらは単施設での後方視的解析から，急性増悪症状，５cmを越える腫瘍径，遠隔転移，白血球10,000mm^{3}以上の４つが有意な予後不良因子であり，これらの該当数の総和が未分化癌の予後と相関することを示し[188]，その後の前向き試験で予後予測に基づいた治療戦略の有用性を報告した[189]。さらに，本邦で集積された547例の解析で，上述の４項目および甲状腺外浸潤（T4b）と，年齢70歳以上が有意な予後不良因子で，該当因子の総和別の疾患特異的生存率に各群間で有意差を認めたことを報告した[184]。また，Akaishiらは単施設での解析で，70歳以上，白血球数10,000mm^{3}以上，甲状腺外への進展，遠隔転移あり，が独立した予後不良因子であったことを報告した[190]。海外では，上記SEERデータベース[184]や，Slovenia[191], Korea[192]からのいずれの解析でも，年齢，腺外への進展の２項目が有意な予後不良因子に含まれている。一方，米国のNCDを用いた2742例での解析で，治療因子以外では年齢85歳以上が，唯一生存期間と相関していたとしている[186]。遠隔転移を有さない症例であっても，高齢者，腫瘍が腺外に進展している症例は，予後不良と判断できる。

CQ25

根治手術を施行しえた未分化癌に対する術後補助療法は推奨されるか？

推奨

◎◎　根治手術を施行しえた未分化癌に対して術後補助療法を推奨する（☹，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓ 根治手術を施行した甲状腺未分化癌の予後，術後補助療法の予後延長効果

エビデンス

- 根治手術後の長期生存例には補助療法が行われていることが多い。
- 放射線外照射（RT）あるいは化学療法を併用した放射線外照射（CRT）の追加により生命予後を延長する可能性がある。
- RT, CRTとも生活に支障のある有害事象，後遺症を来す可能性がある。
- RT, CRTを施行したあとに化学療法を追加することにより生命予後を延長する可能性がある。
- 有用な化学療法薬剤，投与法は確立されていない。
- 現状では，分子標的薬剤は術後補助療法には用いる

べきではない。

文献の要約

甲状腺未分化癌が甲状腺内にとどまっている症例（stage ⅣA）の割合は，6-13％[193～197]と報告されている。癌が周囲組織に進展（stage ⅣB）していても気管，喉頭，食道，反回神経，前頚筋への浸潤であれば拡大合併切除と再建により根治手術は可能[198]である。Haymart ら[199]は，National Cancer Database を用いた未分化癌患者2,742例の予後を検討し，stage ⅣA 患者の生存中央値が手術のみでは4.3（95％ CI 3.1-7.4）か月で，補助療法として放射線，化学療法，あるいは両者を追加した患者の 9.3，6.4，11.2 か月より短いことを示した。Yoshida ら[200]は，術後の病理検索で偶発的に発見された未分化癌25 例の根治切除後の生命予後を検討し，手術のみで治療を終えた場合の１年生存率は50％で，術後に放射線療法や化学療法を追加した場合の87％と大きな差があると報告した。Kimら[194]は多施設の121例の生命予後を解析し，長期生存例ではほとんどが根治手術後に放射線外照射治療を行っていたと報告した。Sugitaniら[197]も，677例の甲状腺未分化癌研究コンソーシアム（http://www.atccj.com/）の集計結果から，stageⅣAでは根治術後の放射線療法により有意ではないが生命予後延長が見られた（6.2 vs 13.0か月 p=0.078）と報告している。また，stage ⅣAでは根治術後の放射線療法に化学療法を追加しても有意な生命予後延長が見られていない（13.0 vs 10.5か月）が，stage ⅣBでは根治術後の放射線療法に化学療法を追加した症例で有意な生命予後延長（6.5 vs 14.0か月）を認めたとしている。一方で Chen ら[201]は，261例のSurveillance, Epidemiology, and End Results（SEER）データベース解析から，stage ⅣAでは放射線治療の施行，非施行により予後に差はなかったと報告している。これらはすべて後ろ向きのデータベース解析であり，投与薬剤の種類や投与法が不詳であり，長期予後を期待できる患者を選択して補助療法が追加されているバイアスも否定できない。化学療法では，血液毒性やそれ以外にも有害事象が高頻度で経験される。放射線治療でも高頻度に皮膚炎，咽喉頭炎，嚥下障害が見られ，頻度は低いものの脊髄への影響[199]，肺臓炎，食道狭窄[202]などの後遺障害が報告されており，hyperfractionated radiation therapy（多分割放射線照射）[199] やintensity modulating radiation therapy（強度変調放射線療法）[202]による対策が考察されている。 現時点で適用が認められている分子標的薬は切除不能甲状腺癌への適用であり，根治手術後の補助療法に使用することを意図したものではない。また，補助療法に使用した場合の成績，有害事象については報告されていない。以上のような検討からは，根治術後の長期生存例では放射線外照射，化学療法による補助療法が生命予後の改善に有益である可能性があるが，一方で有害事象・後遺症を来す可能性があり，計画通りの十分な補助療法を追加できないこともある。補助療法の実施に当たっては，予後因子や年齢などを踏まえて，個々の患者でのリスクとベネフィットを十分に考慮する必要がある。

CQ26

切除不能甲状腺未分化癌に対する集学的治療は推奨されるか？

推奨

◎◎　切除不能甲状腺未分化癌に対して集学的治療を推奨する（☹，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓ 切除不能甲状腺未分化癌に対する集学的治療の予後延長効果

エビデンス

- 集学的治療による甲状腺未分化癌の生存延長効果は限定的であるが，治療奏効例では生存延長が示されている。
- 放射線療法，放射線化学療法により局所制御が期待できる。
- タキサン系の薬剤による化学療法は14-23％の奏効率が得られ，引き続いて根治切除が行い得た場合長期予後が期待できる。
- 遠隔転移を制御できる薬物療法は確認されていない。
- 分子標的薬が使用できるが，安全性や有効性についてはさらに検討が必要である。
- 各治療による重篤な有害事象，あるいはQOLを損なうような有害事象が報告されている。

文献の要約

未分化癌では初診時に手術が不可能な局所進展ないしは遠隔転移を認めることが多く，病巣のコントロール，生存率やQOLの改善目的に姑息手術・放射線・薬物を用いた集学的治療が行われる。再発率，生存率やQOLを比較した前向き検討は無いが，大規模な後ろ向き検討では集学的治療を行った症例の予後が，行っていない症例に比べて良好と解析されている[203～205]。一方で，過去20年間未分化癌の生存率は変化しておらず[203]集学的治療がすべて

の症例に対し，予後の改善をもたらすかどうかは明らかではない。

単施設からの探索的な集学的治療の症例集積検討では，長期の予後が得られている例には手術・放射線・化学療法のすべてを行っているものが多い[206, 207]。とくに放射線外照射を含む治療（術前照射，術後照射，化学療法併用）[206～210]で長期無再発・生存例が報告されている。

Paclitaxelの毎週投与は，症例集積検討で奏効率31％，stage ⅣB症例で投与後に根治手術が可能であった場合に有意に良好な生命予後が得られると報告された[211]。その後，前向き試験で認容性が確認され，奏効率23％と全生存中央値6.7か月，1年生存率 26.8%が報告された。とくに術前療法としての有用性が示唆されている[212]。Docetaxelも同様な有効性（奏効率14%，病勢コントロール率43％）が報告されている[213]。しかし，Paclitaxel, Docetaxelによる遠隔転移の制御効果は認められていない。

現在わが国で未分化癌に対して有効性が確認され適用が認められている薬剤はLenvatinibである[214]。未分化癌に対してはSorafenibの有効性は確立していない[215]。（CQ44参照）

切除不能甲状腺未分化癌の治療においては，集学的治療を行わざるを得ない状況に遭遇する頻度が高いが，探索的な治療とならざるを得ない。いずれの治療法を選択した場合にも治療に伴う有害事象の発現率は高く，予後因子や患者の状態を把握し，十分な説明を行った上で治療にあたる必要がある。

CQ27

分化癌再発時に未分化癌と診断された場合，未分化癌として治療することが推奨されるか？

推奨

◎◎◎　分化癌再発時に未分化癌と診断された場合，未分化癌として治療することを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓　分化癌再発時に未分化癌と診断された症例の予後

エビデンス

- 未分化癌にはTSH 受容体は発現せず，TSH抑制療法の適応はない。
- 未分化癌にはヨウ素の取り込み能はないため，放射性ヨウ素内用療法の適応はない。
- 治癒切除された転移再発巣に偶然未分化癌が発見された場合，通常の未分化癌に比較して長い生存が期待できる。
- 姑息手術は，予後やQOL を改善する効果がある。

文献の要約

甲状腺分化癌の再発時に未分化癌の組織型を呈する（未分化転化）症例がある[216]。未分化転化した癌細胞にはTSH 受容体は発現せず[217]，サイログロブリンの産生能も認められず[218]，ヨウ素の取り込み能はないことから，分化癌で行われるTSH 抑制療法や放射性ヨウ素内用療法は適応とはならず，通常の（初発の）未分化癌と同様の治療を選択するべきである。本邦で集積された677の未分化癌の解析報告[219]では，頚部リンパ節での未分化転化95例の生存中央値は5.8か月，1年生存率は30％，と通常の未分化癌に比較して有意に良好であったが，遠隔転移巣での未分化転化6例の生存中央値はわずか1.5か月，1年生存はなし，と極めて不良であった。手術的治療は，治癒切除されたリンパ節転移再発巣などに偶然に未分化癌が発見された例でのみ生存期間の延長が期待でき[220]，気管切開などの姑息手術は，窒息を回避することで予後やQOLを改善する効果があると報告されている[216, 221]。

分子生物学的解析から未分化癌では分化癌と同様の遺伝子異常が継承[222]されている場合があり，分子標的治療の有効性が期待できる。一方で，未分化癌では分化癌では見られない種々の異常が加わっている[218, 223～225]ため，分化癌同様の治療成績が得られるとは限らない。

CQ28

甲状腺未分化癌治療に際して緩和ケアの介入は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　緩和ケアの介入を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓　甲状腺未分化癌治療時の緩和ケア介入の有用性

エビデンス

- 緩和ケア介入による有用性を示した報告は無い

文献の要約

甲状腺未分化癌の進行は極めて速く，癌告知に対する患

者の一般的反応過程，すなわち初期の衝撃・否認・混乱から病状の認識・受容・適応を待つ時間的余裕のないうちに治療が開始されることが多くなる。気管切開などの治療に伴う喪失体験も加わり，心理的なダメージが大きい。患者のみならず，医療者の予想を上回る病状の進行も稀ではなく，結果として治療やケアが後手に回ることで相互の信頼関係の構築を妨げる結果となり得る。ほとんどの症例で根治的治療はなく，予後は診断後半年以内と“癌の終末期”と考えられる期間に等しい。積極的な抗癌治療といえども治療に対する反応性を確認しつつ，経過の中で随時中止することが考慮される。さらに治療が奏効しない場合，急速に（数日単位で）病状が悪化していく。他覚的に認識できる苦痛を伴う症状が認められるため，適切な症状緩和や支持療法が行われなければ，患者周囲の関係者の心理的反応は当然強く，患者側・医療者側ともに治療に対する満足感を得ることは極めて困難となる。双方ともに不安・抑うつなど心理的ストレスを感じる機会は多く，互いに病気に対して正面から向き合うことは容易ではない。

甲状腺未分化癌と診断した患者に対しては，診断当初から短期間でできるだけ患者のQOLを低下させない全人的緩和ケアを提供する必要がある。緩和ケア担当者に介入を依頼し，多職種を含めたチームを構成することで切れ目のないケアの提供を目指す。緩和医療の講習会も広く実施されており，癌診療に関わる医療者は担当者に任せるだけではなく個々に十分な知識・技術を備えるべきである。病状の変化が激しい本疾患では，あらかじめ長期的な治療計画について話し合うことが困難な場合も経験される。患者本人以上に周囲関係者とのコミュニケーションが必要になることも少なくない。スムーズな医療を行うためには，治療開始時から継続した患者・家族・医療者間のコミュニケーションを保ち，抗癌治療の中止や終末期の迎え方を含めた話し合いが持てる環境を整えることが重要である。

コラム２：甲状腺扁平上皮癌は未分化癌とは独立した疾患単位として分類されているが，治療の方針や予後は一般的な未分化癌と同様か？

甲状腺原発扁平上皮癌は発育・進行が急速で，放射線療法・化学療法に抵抗性であり，予後は不良である。進行例では未分化癌と同様QOL に重点を置いた治療を中心とすべきである。

甲状腺扁平上皮癌は，「腫瘍全体が扁平上皮への分化を示す癌」と定義されている[226]。頻度は甲状腺癌の１％未満で，急速に発育し，腫瘍は硬く，局所での周囲進展のために気管や食道への狭窄症状が出現することが多い。遠隔転移が20％程度，リンパ節転移も頻度が高く，未分化癌と同様の病期分類を行う[226]。甲状腺癌取扱い規約（第７版）[227]には「腫瘍の全体が扁平上皮への分化を示すものであり，未分化癌と同様の臨床経過をたどる。通常は周囲組織への浸潤が顕著である。」と記載されている。乳頭癌に扁平上皮癌への化生を有するものは予後良好であり，他臓器原発の扁平上皮癌が甲状腺を冒した場合も治療に反応することが多い[228]。未分化癌組織が混在する扁平上皮癌では未分化癌が予後を規定することとなる。このような理由から，腫瘍全体が扁平上皮癌であることが診断の条件となる。扁平上皮化生を来した癌やCASTLEとの鑑別診断が困難な場合もあり，注意を要する。

89例の文献的解析[229]では，年齢中央値63.0（24-90）歳，男：女30：59，甲状腺に限局22.5％，周囲進展70.8％，遠隔転移6.7％，生存中央値は9.0（６-23）か月，３年生存率は20.1％，若年，R0手術が有意な予後良好因子，術後補助療法の有無では予後に差が無い，と報告されている。有効な薬物療法は報告されておらず，放射性ヨウ素内用療法は無効である。

放射線治療

放射性ヨウ素内用療法の定義と効果判定

放射性ヨウ素内用療法の定義

放射性ヨウ素内用療法を行う際には，患者の病状と施行目的により国際的な定義に従って「アブレーション（ablation）」,「補助療法（adjuvant therapy）」,「治療（treatment）」の三つに分類し，適切に効果を判定することが重要である。

放射性ヨウ素内用療法の効果判定

内用療法の効果判定あるいは不応性の判断には画像診断所見だけでなく，症状，身体所見，血清サイログロブリン値や抗サイログロブリン抗体値なども考慮する。

解説

国内では，放射線治療病室が不足していることより，国際的には「補助療法」と定義される症例の多くが「アブレーション」として報告されており，海外文献と国内情報に混乱を来している。2015年の新しい米国甲状腺学会（ATA）ガイドライン[230]では，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にした「アブレーション（ablation）」[230, 231]，周囲組織浸潤部位などに微小病巣が残存する患者における「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）」の三つに分類している[232]**(表24)**。国内では「アブレーション」と呼称されるものの多くは，ここでいう「補助療法」であると考えられる。この理由としては，我が国において過去に内用療法の実施が困難であったために，ATAの定義する「アブレーション」に相当するものがあまり行われていなかったことがあげられる。また，「補助療法」として行う場合には3.7 GBq（100 mCi）超の投与量が推奨されているが[232]，我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混乱の理由と考えられる。しかし，今後，我が国の治療成績を国際的に正しく比較するためには，国際的な定義付けに沿った用語の使用が推奨される。

分子標的薬が近年承認されたが，分化癌においては内用療法不応性症例に用いることが原則である[233]。そのためには内用療法の効果判定あるいは不応性の判断を適切に行うことが必要である。各転移臓器・残存腫瘍存在部位ごとの治療効果に関わる事柄はCQ32を，また内用療法不応性に関わる考え方はコラム４を参照されたい。重要なことは，単一の指標で効果判定を行うのではなく，画像診断，血中サイログロブリン値・抗サイログロブリン抗体値，症状を総合的に考えることである。たとえば，サイログロブリンは全身の腫瘍容量を判断するのに有効であり，その倍加時間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，サイログロブリン値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。また，漫然と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。

補足

最近，治療病室の待機時間に改善傾向は見られるものの，依然として充足してはいない。したがって，補助療法を100 mCi超で実施するには入院が必要なため，適切なタイミングで補助療法が実施できない事例が発生することが危惧される。現在，100 mCi外来投与の承認を目指して学会で活動を行っているが，承認まで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30 mCiで行うこともやむを得ないと思われる。

表24. 放射性ヨウ素内用療法の分類

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 GBq （30 mCi）	3.7–5.6 GBq （100–150 mCi）	3.7–7.4 GBq （100–200 mCi）

CQ29

甲状腺分化癌の術後に放射性ヨウ素内用療法は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　高リスク乳頭癌には推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎　中リスク乳頭癌には予後因子を考慮したうえで推奨する（☹，コンセンサス++）。

×××　低リスク乳頭癌には推奨しない（☹，コンセンサス+++）。

◎◎◎　広範浸潤型濾胞癌には推奨する（☹，コンセンサス+++）。

××　微少浸潤型濾胞癌には推奨しない（☹，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓ 治療効果（無再発生存率，生存率）
✓ 治療に伴う有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 低リスク乳頭癌：極めて予後良好であり，放射性ヨウ素内用療法追加による再発や癌死抑制効果はない。
- 中リスク乳頭癌：米国の大規模コホート研究によれば補助療法追加による死亡のリスク比は対象全体で0.71，45歳未満で0.64と推定されている。
- 高リスク乳頭癌：米国のコホート研究によればstage ⅢないしⅣの分化癌に対する放射性ヨウ素内用療法は予後改善と関連し，そのリスク比は全死亡に対して0.74，癌死に対して0.68，再発に対して0.76と推定されている。
- 広汎浸潤型濾胞癌，微少浸潤型濾胞癌については，CQ14および15を参照されたい。
- 急性期副作用として，消化器症状，放射線性唾液腺炎が60-70%に発生する。一時的な性腺機能・骨髄への影響が発生し得る。二次発癌リスクは投与量が増加すると発生すると言われているが，頻度は非常に低い。
- 患者の視点として「甲状腺癌の診断は人生を変える体験」，「内用療法の決断は必ずしも容易ではない」，「内用療法後にさまざまな症状を経験する」ことが語られている。

文献の要約

放射性ヨウ素内用療法に関するエビデンスの注意事項：

✓研究対象について，研究対象を「分化癌」として乳頭癌と濾胞癌の両者を含む場合がある。また，リスク分類の定義は研究ごとに異なり，本ガイドラインのそれとは異なっている。

✓放射性ヨウ素内用療法に関する論文では，海外からの報告であっても，「アブレーション」，「補助療法」，「治療」を必ずしも明確に区別してはいない。

✓I-131の投与量も様々である。

（1）治療効果

①低リスク乳頭癌**(表25)**：本ガイドラインでは低リスク乳頭癌（T1N0M0）に対して甲状腺全摘術を推奨しておらず，放射性ヨウ素内用療法の適応はない。Lamartinaらは米国甲状腺学会ガイドラインで定義された低リスク甲状腺分化癌（T1-3N0M0）に対する放射性ヨウ素内用療法について文献を通覧し，「補助療法」は再発や死亡などの抑制に関連しないとした[234]。Huらによる観察研究のメタ分析でも微小癌に対する「アブレーション」の追加は再発と癌死の抑制に関連しない[237]。

②中リスク乳頭癌**(表26)**：同じくLamartinaらは米国甲状腺学会ガイドラインで定義された中リスク甲状腺分化癌（T1-3N1a-bM0）に対する放射性ヨウ素内用療法についても文献を通覧し，再発抑制に関連するとした10研究と，関連しないとした14研究があることを報告した[234]。Ruelらは米国のNational Cancer Databaseに登録された中リスク乳頭癌（T3N0M0-x, T1-3N1M0-x）21870例を対象に放射性ヨウ素内用療法追加と全死亡との関連を検証した。内用療法（「補助療法」としている）追加による死亡のリスク比は対象全体で0.71（95%CI 0.62-0.82），45歳未満で0.64（95%CI 0.45-0.92）であった[238]。これを治療効果と見做した場合のNNT（number needed to treat）は全患者で54（95%CI 39-87），45歳未満で162（95%CI 90-800），65歳以上で22（95%CI 11-233）と推定できる。ただし，この研究での中リスクの定義は，本ガイドラインのそれとは異なっていることに注意を要する。また放射性ヨウ素に関する情報は投与の有無のみで投与量は検証できていない。

③高リスク乳頭癌**(表27)**：米国のThe National Thyroid Cancer Treatment Cooperative Study Group（NTCTCSG）は甲状腺分化癌　2936例のうち，高リスク群として定義したstage ⅢないしⅣ症例で放射性ヨウ素内用療法は予後改善と関連していることを報告し，そのリスク比を全死亡で0.74（95%CI 0.61-0.91），癌死で0.68（95%CI 0.53-0.88），再発で0.76（95%CI 0.60-0.98）と推定した[239]。

本ガイドラインで定義する高リスク乳頭癌症例で放射性ヨウ素内用療法がどの程度予後を改善するか，文献からは確認できない。しかし長期予後が不良であることを鑑みれば，その改善に利用可能な方略として放射性ヨウ素内用療法が推奨される。

なお，術後補助療法を目的とする放射性ヨウ素内用療法は，治療目的と同様の容量が推奨される[240]。（**CQ31参照**）

（2）有害事象（表28）

①初期（急性）障害

消化器症状：食欲不振，悪心などの消化器症状が60-70%に発生する[241]。嘔吐まで来すのは希で10%未満である。ホルモン休薬に伴う甲状腺機能低下症による便秘が生じやすい。制吐剤，緩下剤を適宜使用するのがよい。

放射性唾液腺炎：軽微なものを含めると60-70%と高率に発生する[242]。レモンキャンディーなどで唾液分泌を促すことの是非については定まった見解はない[243]。症状が強い場合は消炎剤使用を考慮する。治療回数が増えるに従い，導管狭窄による食事時などの唾液腺腫脹が生じるようになり，徐々に唾液腺分泌低下に至ることは希ではなく，内用療法継続不能にいたる因子になりえる。味覚障害は生じても確実に回復する。涙腺機能異常は，潜在的に高頻度で障害が発生していることを示唆する報告があるものの[244]，臨床的に問題となることは少ない。

前頚部痛・腫脹：残存甲状腺のある場合は放射線性甲状腺炎による症状が20%に起こりえる[245]。形態学的に残存甲状腺がない状態でも，痛みを伴わない前頚部腫脹を経験することがある[241]。通常48時間以内に生じる。非常に希であるが，喘鳴を伴う症状に繋がることがあり注意が必要である。

神経症状惹起：脳転移や椎体転移で脊柱管内に腫瘍が入り込んでいる例では，放射性浮腫あるいはTSH刺激による腫瘍増大による神経症状惹起のリスクがあるため，一般的には禁忌である[246]。

若年女性への影響：妊娠可能な女性では，一時的無月経が20-30%で生じる[247]。早期の閉経に繋がる可能性が否定できない[247]。妊娠中の内用療法は禁忌であるが，治療後の妊娠機会における不妊，胎児奇形のリスク増加には繋がらない[247]。治療後1年以内の妊娠では流産の頻度が増加するとする報告があるものの[248]，否定的な報告もある[247]。男性では，一時的な精子減少が発生するものの，数回の治療で不妊などに繋がる性腺機能障害が発生する可能性は低いと考えられる[249]。

末梢血数低下：内照射後，軽度の末梢血数低下が生じるが一過性である[241]。複数回施行時には，永続的な末梢血数低下発現は希ではない。腎機能低下例では，クリアランス低下が骨髄線量増加に繋がるため，投与量の減量なども考慮すべきである。

②晩期障害

放射性肺臓炎・肺線維症：びまん性肺転移に強集積する例では放射性肺臓炎・肺線維症のリスクが発生するが希である[241]。しかし，急性呼吸不全による死亡例が報告されており，注意を要する[250]。古典的には，投与48時間後の肺集積が80mCiを超えない投与量を設定すべきであると言われている。

二次発癌：投与量に比例した二次発癌（固形癌，白血病）リスクの増加が示唆されている一方で[251, 252]，否定的な意見もある[253]。発生リスクがあるとの報告でもその程度は極めて低く，高リスク乳頭癌などでは内用療法の適応が妥当である。なお，アブレーション投与量（1.1GBq，すなわち30mCi）ではリスク増加につながるとの報告はない。小児例への適応については報告が少なく，成人例よりもさらに症例ごとの慎重な判断が必要である[254]。

（3）患者視点の健康状態

Sawkaらは甲状腺癌の診断と放射性ヨウ素内用療法が患者にどのような体験をもたらすかを学ぶため，甲状腺分化癌患者16名を対象に質的研究を行った[255]。彼らが語ったのは，『甲状腺癌の診断は人生を変える体験』（生き方や人生観を変える，将来に対する恐れと不安，「おとなしい癌」という説明は不安解消にならず「大したことではない」と軽んじられている気がする），『内用療法の決断は必ずしも容易ではない』（主な情報源は甲状腺専門医，医師とインターネットで異なる情報，内用療法の効果と害に関する分かりやすい説明を望む，数値化された情報が好まれるとは限らない，患者が意思決定の主役を望むとは限らない），『内用療法後にさまざまな症状を経験する』（半数以上が精神的・身体的症状を体験，しかし担当医は気が付かないことも多い）などである。彼らはそうした体験に基づき，内用療法の相談に際して医療者が重視すべきこととして「治療を勧めるか否かの理論的根拠を患者個人の状況に合わせて説明」，「治療の効果と副作用に関する分かりやすい情報提供」，「生殖系への影響と二次発癌」，「治療を受けても再発する可能性」，「多職種によるチーム医療」，「診療ガイドラインの共有」を挙げている[255]。

表25. 低リスク乳頭癌に対するアブレーション

報告者	デザイン	対象	介入	結果
Lamartina[234]	文献通覧	• Low risk microcarcinomas • Low risk macrocarcinomas	補助療法	• 乳頭癌を対象にした1観察研究（中央値73mCi）で再発・癌死の抑制に関連なし[235] • 乳頭癌と濾胞癌を対象にした1観察研究（平均値 90mCi）で再発・全死亡の抑制に関連なし[236]
Hu, 2016[237]	メタ分析	• papillary thyroid microcarcinoma	アブレーション	再発に対するリスク比 0.96［0.63-1.48］ 癌死に対するリスク比 0.76［0.22-2.63］

表26. 中リスク乳頭癌に対する補助療法

報告者	デザイン	対象	介入	結果
Lamartina[234]	文献通覧	• intermediate risk DTC	補助療法	• 10研究で再発抑制と関連あり，14研究で関連なし
Ruel[238]	後向き観察研究	• intermediate-risk PTC（T3N0M0-x, T1-3N1M0-x）	補助療法	補助療法の死亡リスク比［95%CI］ ✓全患者 0.71［0.62-0.82］ ✓45歳未満 0.64［0.45-0.92］ 治療効果とみた場合のNNT ✓全患者 54［39-87］ ✓45歳未満 162［90-800］ ✓65歳以上 22［11-233］

表27. 高リスク乳頭癌に対する放射性ヨウ素内用療法

報告者	デザイン	対象	介入	結果
Jonklaas[239]	観察研究	• Stage III & IV の分化癌 2936例	RAI useとのみ記載	RAI投与のリスク比*［95%CI］ • 全死亡に対して 0.74［0.61-0.91］ • 癌死に対して 0.68［0.53-0.88］ • 再発に対して 0.76［0.60-0.98］

*比例ハザード解析による（文献に記載された「RAI非投与/投与」のリスク比を「RAI投与/非投与」に計算しなおした）

表28. 内用療法の副作用

急性期副作用	晩期副作用
消化器症状*	唾液腺機能低下#
放射性唾液腺炎*	涙腺機能低下
味覚異常*	一時的無月経
放射性甲状腺炎	早期閉経
神経症状惹起	末梢血数低下
	放射性肺臓炎・肺線維症
	二次発がん+

＊，高頻度；#，複数回投与時；+，議論あり

CQ30

術後放射性ヨウ素内用療法施行前にヨウ素制限は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　残存正常あるいは悪性甲状腺組織への放射性ヨウ素の集積を向上させるため，ヨウ素制限を推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 効果（アブレーション成功率，無再発生存率，生存率）
✓ 有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- わが国でのヨウ素制限の実状と効果は十分に把握されていない
- 放射性ヨウ素内用療法時のヨウ素制限が長期予後の改善に関連するかは検討されていない
- ヨウ素制限中に低ナトリウム血症を発症した報告がある
- 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

関連する報告は複数あるが，ヨウ素制限の内容，期間，内用療法に使用した放射性ヨウ素量，アブレーション成功の定義などが異なることに注意を要する。また，わが国の食生活は，地域差はあるものの欧米に比較してヨウ素摂取量が格段に多く，最近の放射性ヨウ素内用療法施行前のヨウ素制限についての調査によると[256]，現在においても実態把握・対策・評価が不十分であることは否めない。放射性ヨウ素内用療法施行前のヨウ素制限は必須であることについて専門家の意見は一致しているものの，欧米並みのヨウ素制限をわが国で遵守することは困難であるという考えもあり，評価法や数値目標については，今後の調査結果の公表や指針の策定を注視する必要がある。

Sawkaらは系統的レビューを行ってヨウ素制限の有効性を示したが[257]，Liらは既報の多くが後ろ向き観察研究であることから更なる検証が必要としている[258]。また，諸外国からの報告は上記の理由により，わが国の実情には当てはまらない。

なおLiらによれば，頻度は不明ながら放射性ヨウ素内用療法準備のヨウ素摂取制限中に低ナトリウム血症を発症した報告がある[258]。また，患者視点の健康状態に関する研究報告はない。

ヨウ素制限とは，ヨウ素含有率の高い食品の摂取を控え，ヨウ素含有率の高い薬品の投与を行わないことである。ヨウ素含有率の高い食品の摂取を控えて，できるだけヨウ素含有率の低い食品を摂取する食事を「ヨウ素制限食」あるいは「低ヨウ素食」と呼ぶ（以下ヨウ素制限食）。「ヨウ素制限食」の基準は，１日のヨウ素摂取量が50 μg/day 以下である。術後放射性ヨウ素内用療法の少なくとも２週前よりヨウ素制限食を開始すべきである。ヨウ素含有率の高い薬品としては甲状腺ホルモン剤（リオチロニンナトリウム；T3 剤，レボチロキシンナトリウム；T4 剤など），抗不整脈剤（アミオダロンなど），胃炎・消化性潰瘍剤（マリジン M，ガストロフィリンなど），肝不全治療薬（アミノレバンなど）が挙げられる。大量のヨウ素が含有されるものとして，ルゴール液，ヨウ素含有うがい液，ヨウ素ヨード造影剤などがある。甲状腺癌の術後放射性ヨウ素内用療法に際して行うヨウ素制限は，組織ヨウ素摂取率の高い甲状腺機能亢進症に際して行う放射性ヨウ素内用療法の場合とは意味合いが異なり，甲状腺分化癌での組織ヨウ素摂取率は低いため，ヨウ素制限は厳格に行われるべきである。なお，わが国においては独特のヨウ素含有量の多い食事習慣のためヨウ素制限食の基準をクリアするのは大変に難しく，患者への指導を徹底することが重要である。そのためには管理栄養士の介入も考慮すべきである。また，家庭での食事準備によるヨウ素制限は，患者あるいは家族の負担が大きいことが否めない。そのような場合には，適宜，市販のヨウ素制限食の利用を勧めるなどの工夫も必要であろう。

ヨード造影剤使用後の待機期間については様々な意見はある。通常，１-３ヶ月間 とされるが[259]，明確なエビデンスがあるとは言いがたい。

CQ31

術後放射性ヨウ素内用療法に用いる放射性ヨウ素の投与量は？

- アブレーションには1.1 GBq（30 mCi）を用いる。
- 補助療法には3.7-5.6 GBq（100-150 mCi）を用いる。
- 治療には3.7-7.4 GBq（100-200 mCi）を用いる。

文献の要約

術後放射性ヨウ素内用療法に必要な放射性ヨウ素（I-131）の投与量についてはさまざまな報告がなされてきた。

その多くは 1.1 GBq（30 mCi）投与と3.7 GBq（100 mCi）投与の比較である[260～266]。しかし対象となった患者集団の特徴や内用療法の目的が異なっており，これらの研究を通覧して投与量の優劣を論じることは適切でない。近年，各症例の再発・がん死危険度に即して術後放射性ヨウ素内用療法の目的を定め，それに応じた投与量がより明確に示されるようになってきた。

正常甲状腺組織（甲状腺床）の焼灼（アブレーション）は主に低危険度の症例に実施され，1.1 GBq（30 mCi）で十分であることが示されている[267]。顕微鏡学的な残存悪性甲状腺組織などの高危険度症例に対する補助療法としては，主に残存・転移病巣の治療と同様の投与量で検討されている[268～270]。残念ながら本邦で外来使用上限とされている1.1 GBq（30 mCi）という投与量の検討はなされておらず，補助療法としてこれを妥当とする根拠は今のところ存在しない。したがって，補助療法として根拠のある適切なI-131の投与量はあくまでも治療目的投与に準ずることが推奨される。

CQ32

分化型甲状腺癌の再発（局所，リンパ節転移，遠隔）に対して放射性ヨウ素内用療法は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　病変の部位，数，大きさ，全体の進行度を考慮して判断することを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎◎◎　肺転移には強く推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎◎◎　骨転移には強く推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎　手術適応外だが治療を要する局所再発，リンパ節転移には弱く推奨する（☹，コンセンサス++）。

×××脳転移には推奨しない（☹，コンセンサス+++）。

×××その他の臓器転移には推奨しない（☹，コンセンサス+++）。

×××転移部位が明らかでないサイログロブリン高値症例には推奨しない（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 治療効果（奏功率，生存率）
✓ 治療に伴う有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- ヨウ素集積を認める肺転移例での奏効率はCR 17%，PR 44%，SD 33%，PD 6%と推定されている
- ヨウ素集積を認める肺転移例の全生存率は５年で87%，10年で69%，15年で56%と推定されている
- ヨウ素集積を認めない肺転移例の全生存率は：５年で70%，10年で38%，15年で21%と推定されている
- 骨転移のCRは45歳以下（８例）で50%，46歳以上（99例）で21%と推定されている
- 有害事象として37%に血液系障害を認めたとの報告がある
- 患者視点の健康状態に関する報告はない

文献の要約

甲状腺分化癌の再発に対しては，可能であれば外科治療を行う。そして手術困難例や遠隔転移例に対して放射性ヨウ素内用療法の実施を検討することになる。その判断にあたっては病変の部位，数，大きさ，全体の進行度を考慮することが大切である。放射性ヨウ素内用療法の効果は転移部位により異なるため，部位毎に有効性を評価した。

（1）肺転移（表29）

微小肺結節でI-131集積が認められる場合は内用療法の効果が最も期待できる状況であり，積極的な加療が望ましい[271～275]。画像診断で病巣が認識できない微細な病巣に I-131 が集積を示す場合は特に有効であると考えられ，文献により差はあるものの，治癒が30-80％の確率で期待できる[271～275]。若年者では効果が良好である[273, 275, 276]。一方，40歳を超える例や，粗大結節型転移ではその効果は低下する[274, 275]。I-131集積がある場合は，総じて肺転移患者の生命予後改善に寄与し，集積があり治療後に病巣消失が得られた場合の15年生存率は，89%と著しく良好である[271]。肺にびまん性集積を認める場合，頻度は低いものの肺線維症を惹起する可能性があるので注意を要する[277]。

（2）骨転移（表29）

骨転移のみを有する症例を対象にして放射性ヨウ素内用療法の効果を検証した研究報告はない。Petrichらは1965年から1997年までに経験した，初回治療時に骨転移を有する甲状腺分化癌107例（乳頭癌 29例，濾胞癌 78例，うち肺転移合併 44例を含む）を対象とし，放射性ヨウ素内用療法による骨転移の完全寛解率を45歳以下（８例）で50%，46歳以上（99例）で21%と報告した。ただし完全寛解の要件とした“lack of tumor tissue”の意味は明確でな

表29. 肺転移・骨転移に対する放射性ヨウ素内用療法

報告者	対象	奏功の定義	結果
Durante［274］	遠隔転移を有する甲状腺分化癌患者444例（肺転移 223，骨転移 115，肺・骨転移 82）	奏功のグループ分類： （1）治療後の診断スキャンで集積なし，かつレントゲンで異常なし（肺転移の消失または骨転移の再石灰化） （2）治療後の診断スキャンで集積なし，しかしレントゲンで異常あり （3）治療後の診断スキャンで集積あり，しかしレントゲンで異常なし （4）治療後の診断スキャンで集積あり，かつレントゲンで異常あり	奏功（グループ（1））の率： 転移巣に放射性ヨウ素の集積を認めた295例のうち，127例（43%） 肺転移で71%，骨転移単独あるいは骨・肺転移で12% 乳頭癌で71%，高分化濾胞癌で18%，低分化濾胞癌で19% ***** 遠隔転移診断時からの10年生存率（OS）は， 転移に集積あり，かつ寛解で 92% 転移に集積あり，かつ非寛解で 29% 転移に集積なしで 10%
Petrich［278］	初回治療時に骨転移を有する甲状腺分化癌M1患 者107例（肺転移 44を含む）	奏功のグループ分類： （1）完全寛解：症状なし，腫瘍組織なし，血中サイログロブリン値正常化 （2）部分寛解：症状改善，転移巣の縮小，血中サイログロブリン値低下 （3）進行：症状増悪，転移巣の増大あるいは増加，血中サイログロブリン値上昇	45歳以下（8例）：完全寛解 4例（50%），部分寛解 1例，進行 3例 46歳以上（99例）：完全寛解 21例（21%），部分寛解 28例，進行 50例 ***** 遠隔転移が骨転移のみの60例の平均生存時間は8.9年（全生存か，疾患特異的生存かの記載なし） ***** 有害事象：37%に血液系障害（貧血，白血球減少，血小板減少）

いことに注意を要する。一方，治療に伴う有害事象として37%に血液系障害（貧血，白血球減少，血小板減少）を認めた。Bernierらは1958年から1999年までに経験した甲状腺分化癌骨転移患者109例（乳頭癌 19例，濾胞癌 77例，不明 13例，うち肺転移合併 14例を含む）の生命予後（死亡原因を問わない）を検証し，放射性ヨウ素内用療法の蓄積投与量 200mCi以上は死亡率の低減と関連することを示した[279]。

（3）局所再発・リンパ節転移

一般的な画像検査で認められる大きさの局所再発・リンパ節転移は，内用療法で制御は困難であり，最も望ましい対処は外科的切除である[280]。内用療法は手術後の補助療法として用いるが[281, 282]，補助療法としての意義はないとする報告もある[283]。内用療法のみで腫瘍縮小を得ることは多くないものの，著効例も時に経験されるため［284］，手術がなんらかの要因で適応とならない場合に試みてもよいだろう。

（4）脳転移

手術，放射線外照射（CQ34を参照）など他の手段での対応が第一選択である。脳転移に対する内用療法のまとまった報告は乏しいが，I-131集積は不良であることに加え[285]，集積した場合には脳浮腫を惹起しかねないため勧められない。しかしながら，脳転移の多くの症例では肺転移・骨転移も合併しており，脳転移に対し他の治療手段で対応した上で，残存する肺・骨転移病巣に対する効果を期待し，放射性浮腫などに留意しながら慎重に行う事は可能である。

（5）他の臓器転移

甲状腺分化癌は，肝，腎，副腎などにも転移を来すことがある。内用療法の効果に関するまとまった報告はなく意義は不明であるが，これらは多臓器転移の一部であったりや，大きな切除不能病巣を有する病状が非常に進行した例で認められたりすることが多いので，内用療法による対応は困難であることが考えられる[286, 287]。

（6）転移部位が明らかでないサイログロブリン高値症例

サイログロブリンが高値であるが，一般的な画像検査や診断シンチグラフィで病巣が不明である例で，内用療法を試みることがあり，I-131投与後のシンチグラフィで病巣存在部位が判明することが少なからずある[288, 289]。しかし，生命予後を改善する意義は明らかではない［288, 290］。

CQ33

放射性ヨウ素を投与する際にTSHを上昇させる手段として遺伝子組換えヒト型甲状腺刺激ホルモン製剤（recombinant human Thyroid Stimulating Hormone, rhTSH）は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　放射性ヨウ素全身シンチグラフィ（I-131 Whole Body Scan；WBS）や血清サイログロブリン（Thyroglobulin；Tg）試験を行う際に，あるいはアブレーションを行う際に，甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法に代わって，rhTSHの使用を推奨する（☺，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 診断能
✓ アブレーション成功率
✓ 治療に伴う有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- rhTSHの使用は，甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法と比較して，短期間での診断が可能であり，甲状腺機能低下に伴う生活の質（quality of life：QOL）低下を回避でき，がん細胞増殖促進のリスクを低減できるなどの利点がある
- 診断におけるrhTSHの使用は，甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法と比較して，同等の診断能である
- アブレーションにおけるrhTSHの使用は，甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法と比較して，同等の成功率である
- rhTSHの使用は，甲状腺ホルモンの投与を中止する従来法と比較して，費用負担が大きい
- rhTSHの有害事象として頭痛，嘔気，嘔吐，全身倦怠感，めまい等がある

rhTSH使用の保険適応

rhTSHは以下の場合に使用することが保険承認されている。

① 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，WBSとTg試験の併用又はTg試験単独による診断の補助

② 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遠隔転移を認めない患者における残存甲状腺組織のI-131によるアブレーションの補助

文献の要約

（1）診断能

従来法と同等の診断能であることが報告されている[291]。

（2）アブレーション成功率

アブレーションにおけるrhTSH使用の妥当性は，2つの大規模多施設共同ランダム化比較試験で報告されている[292, 293]。従来法，rhTSH法，1.1 GBq投与，3.7 GBq投与の組み合わせによる4群比較において，rhTSH法はアブレーション成功率で同等，副作用の発現率で低率を示して有用とされており，米国甲状腺学会（ATA）のガイドラインでも強く推奨されている[294]。

（3）治療に伴う有害事象

従来法では，甲状腺ホルモン薬の投与を中止し人為的に甲状腺機能低下症をつくることで，内因性TSHを上昇させ，WBSやTg試験の診断準備とする。しかし，この方法では数週間にわたって甲状腺機能低下に伴う諸症状（寒がり，体重の増加，便秘，動作緩慢，皮膚冷感，眼瞼浮腫，心臓・腎臓機能の低下，認知機能の低下等）が避けられないという欠点がある[295～300]。これらの諸症状によるQOL・全身臓器・代謝機能の低下に加え，従来法による欠点として，診断準備期間が2週間以上と長いこと，甲状腺機能低下が検査後も当分続くこと，がん細胞の増殖促進の危険性がある。これに対し，rhTSH法による利点としては，QOLの低下がない，5日間と短期間での診断が可能，甲状腺機能低下がない，唾液腺障害の低減[301]，がん細胞の増殖促進への影響が最小限[302, 303]，腎機能低下がないため被ばく量が軽減[304, 305]が挙げられる。副作用は頭痛，嘔気，嘔吐，全身倦怠感，めまい等があるが，その発現率は高いものではない。禁忌は，甲状腺刺激ホルモン製剤に対し過敏症の既往歴のある患者，妊婦，妊娠している可能性のある婦人及び授乳婦への投与である。

（4）患者視点の健康状態

rhTSH法による利点としては，QOLの低下がない，rhTSH法による欠点としては，医療費負担が大きいことが挙げられる。

高リスク症例に対する補助療法や遺残例，遠隔転移例に対する治療においてもrhTSH法を用いた複数の前向き試験やメタアナリシスが報告され，その効果が従来法と同等

であると評価[306～312]されているが，ATAガイドラインでは推奨されておらず今後の課題である。なお，保健診療上は，補助療法におけるrhTSHの使用を妨げるものではない。個々の症例において，リスクを検討した上で，rhTShを補助療法に用いることの可否を考慮することが必要である。

CQ34

進行再発甲状腺分化癌に対して放射線外照射は推奨されるか？

推奨

◎　腫瘍による症状があり，かつ外科治療や放射性ヨウ素内用療法あるいは分子標的治療薬治療の適応がない症例においては，その緩和を目的として，放射線外照射による治療を推奨する（⊗，コンセンサス+）。

文献の要約

（1）甲状腺癌の原発巣に対する適応

甲状腺分化癌は放射線感受性が高いとは言えず，手術や高線量が照射可能なヨウ素内用療法，あるいは分子標的治療が中心的治療法であり，放射線外照射の適応は残念ながら少ないとされてきた[313～315]。後ろ向き試験では，放射線外照射により，手術不能あるいは術後残存・術後再発腫瘍で局所再発の低減が報告され[316～321]，またリンパ節転移症例にもその有効性が示され[317, 322]，化学療法併用の有用性も報告されている[323]。特に近年，顕微鏡的残存腫瘍に対して追加外照射を行うことによって局所非再発率の低減が報告された[324, 325]。病理学的には乳頭癌において局所再発率が低減するとの報告もある[324]。このように手術やヨウ素内用療法の非適応例や，これらの治療後の追加治療として放射線外照射が行われる傾向にあり有効性も示されているが，一方でそれを否定する報告もある[326～328]。

放射線治療技術に関してもいくつかの報告があり，放射線外照射の照射野に関しては上縦隔リンパ節領域も含めた広範な照射で局所制御率が高かったとの報告[329, 330]，照射線量に関しては 50Gy以上で再発率の低減が報告されている[331]。さらに，三次元原体照射（3 Dimensional Conformal Radiation Therapy（3DCRT））や強度変調放射線治療（Intensity Modulated Radiation Therapy（IMRT））を用いると正常組織の照射線量が低減できる[321, 325, 332]ため，以前に問題となった放射線性脊髄障害[324, 333]等を避けることができ，腫瘍に対する照射線量を増大することが可能となった。今後，放射線外照射の適応は拡大されると考えられる[321, 325, 332]。

（2）甲状腺癌の転移巣に対する適応

転移をきたした症例で，骨転移による疼痛，脳転移による神経症状など，また局所腫瘍の進行による出血，喘鳴，上大静脈閉鎖，嚥下困難などの症状，あるいは近い将来その発生が生じる危険性のある場合に適応を考慮する。症状緩和に向けて手術療法，ヨウ素の集積のある場合は内用療法などを考慮し，放射線科・外科・整形外科，さらに緩和医療チームへのコンサルトが重要である。骨転移，脳転移，肺転移に対する放射線外照射は症状緩和に有効である[334]。脳転移に対するヨウ素内用療法は脳浮腫発生の危険性もあり，手術を勧める報告もあるが[335]，3DCRTの進歩により短期照射での有用性も期待できる[336]。一般には3か月以上の予後が期待できる全身状態の比較的良好な患者が適応となる。

コラム３：放射性ヨウ素内用療法に際しては，事前に診断量（トレーサ量）I-131シンチグラフィを行う必要があるか？

内用療法前に診断量のI-131シンチグラフィは，病巣検出能に限界があることや手順の煩雑さなどから，必ずしも必要ではない。

放射性ヨウ素内用療法前にTSH刺激下に診断量（トレーサ量）の検査シンチグラフィを行う意義は，病巣へのI-131集積性を確認することにある。シンチグラフィで集積が確認された後に治療量のI-131を投与すると，直前のI-131集積が濾胞細胞および分化癌細胞のヨウ素摂取に影響を与え，治療時のI-131病巣集積が低下してしまう可能性があることが指摘されている（stunning現象）[337]。我が国では，I-131を大量投与する場合には発注を前週までに行っておく必要があるため，stunning現象が臨床の場で問題になることはない。

治療前検査シンチグラフィのもう一つの問題点として，検査シンチグラフィの病巣検出能が治療時シンチグラフィに劣ることが挙げられる。システマティックレビューでは，再発リスクの高いと考えられる例では，診断量シンチグラフィ陰性でもサイログロブリン高値の場合には治療を行う正当性が示唆されている[338]。

内用療法前の検査シンチグラフィは，病巣検出感度に限界があるため必ずしも推奨するものではない。しかし，治療適応を判断する一助として，治療までの待機時間に検査を組み込んでおくという考えもあり得る。

コラム４：内用療法不応とは？

「内用療法不応」の判定にはI-131集積判定のためのシンチグラフィ診断，進行性評価のための経過観察の画像診断，増悪判定での時間的判断をあわせた総合的な判断が推奨される。「内用療法不応」＝「分子標的薬治療の適応」とは限らないので注意を要する。

甲状腺癌薬物療法委員会（日本内分泌外科学会，日本甲状腺外科学会，日本核医学会の共同）から「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」（以下，「指針」）が出され，放射性ヨウ素内用療法不応性に関する定義がなされた（一部改定，ver. 3）**（表30）**[339]。「内用療法不応」の定義において，I-131集積判定では全身だけでなく，個別の病変で見るように記載し，感度の高いSPECT/CTの追加が望ましいとしている[340～341]。

診断量シンチグラフィで集積がない場合でも，治療量（3.7-7.4GBq）投与後のシンチグラフィで集積を示す病変は多いことから[342～345]，診断シンチグラフィで「内用療法不応」の判断をすべきでないという意見もある。上記「指針」では，「放射性ヨウ素治療未実施の患者で，病状の急速な進行などのやむを得ない事情がある場合には，診断シンチグラフィで放射性ヨウ素の取り込みを確認することも許容される」との一文が追加されている。

進行性評価のための経過観察の画像診断では，CT，FDG-PET/CTが重要である。I-131集積とFDG集積は一般に反比例の関係にあるとされ，FDG-PET/CTが増悪を予見しうる可能性が示唆される[346, 347]。しかし，FDG陽性が必ずしも「内用療法不応」となるわけではないため，総合的な判断が必要である。

「内用療法不応」を判定する際に注意すべき点は，１）I-131集積を示す病変と示さない病変が同一患者でも併存しえること，２）I-131集積があっても進行，増大，増数する病変が存在すること，３）進行，増大，増数はしていても，その時間的な進行が遅いものと早いものがあること，である。I-131集積を示さない病変があっても，その進行が遅ければ，比較的良好な予後を期待され，高いQOLを維持している患者も存在するため[348]，I-131集積を示さない病変の存在は必ずしも分子標的薬治療導入に直結するわけではない。すなわち，「内用療法不応」の定義，判断には，１）I-131集積判定のためのシンチグラフィ診断，２）進行性評価のための経過観察の画像診断，３）血中サイログロブリン値[349]等を含めた経時的な増悪判定，が必要である。

Na/Iシンポーター発現欠落等の遺伝子変異の関与から「内用療法不応」を説明しようとする研究も進みつつあり[350～352]，一部の分子標的治療薬では放射性ヨウ素の取込みを促進する効果も認められている[353]。画像診断機器の普及もさらに期待される。これらの進歩に応じて，「内用療法不応」という定義，概念も今後変化すると思われる。

表30.「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」による内用療法不応の定義（ver.3，2016年12月18日現在）
http://www.jsmo.or.jp/thyroid-chemo/case/
（ホームページの記載を一部要約した。）

以下の条件のうち，いずれかに当てはまること
１：I-131シンチグラフィ検査*にて，ヨウ素集積の全くない，あるいは極めて淡い病変があること。
２：ヨウ素集積が良好であるにも関わらず，３-４回の放射性ヨウ素治療に増大あるいは増加を示す病変があること。

注１：放射性ヨウ素治療当日のTSH値は30（μU/mL）が目安。
注２：全身シンチの撮影にはSPECT/CT追加が望ましい。集積判定は専門医が望ましい。
注３：通算I-131投与量が600 mCiにこだわる必要はない。３-４回は一つの目安。
注４：*病状の急速な進行などのやむを得ない事情のある場合には，診断シンチグラフィでの確認のみでも許容される。

付記：「分子標的薬治療の条件としての進行性について」は，「少なくとも過去２年以内に画像診断や血中サイログロブリン値などで病勢進行が確認されている症例を対象とすべき」と記載されている。

分化癌進行例

CQ35

反回神経浸潤例に神経合併切除は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　術前から反回神経麻痺の症状や所見を認める場合には神経合併切除を行うことを推奨する（☹，コンセンサス+++）。（CQ36を参照）。

◎◎　術前に反回神経麻痺の症状や所見を認め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し（いわゆるシェービング），神経を温存することを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 予後（再発，癌死）
✓ 発声機能
✓ 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でシェービング部の再発は５％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８-17%である。
- 温存される反回神経の径が１/２以下でも，発声機能は83％の症例で保たれる。
- 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

本CQに答える前向き研究は存在しない。報告されている文献はすべて後向き観察研究である。

（１）術前に反回神経麻痺を認める場合

術前から反回神経麻痺の症状や所見を認める症例において神経合併切除の有無から予後や発声機能あるいは患者視点の健康状態を検証した報告はない。こうした症例では癌の遺残なく神経を温存することは困難であり，かつ発声機能の回復も見込めないことから根治手術を目指して反回神経を合併切除し，併せて神経再建術を施行することが推奨される。

（２）術前に反回神経麻痺を認めない場合

Nishidaらは術中に反回神経への浸潤を認めた乳頭癌45例と濾胞癌５例の計50例（気管浸潤28例，遠隔転移７例）に対し23例で反回神経温存（シェービング），27例で反回神経合併切除を施行した（どのような理由で温存/切除を決めたかは不明）。放射性ヨウ素内用療法は行っていない。術後10年までの無再発率は温存群で35％，切除群で44％，生存率は温存群で78％，切除群で52％，と切除群で予後不良であった（P値は５％を超えており「有意差はない」）。温存群23例のうち永続性声帯麻痺を呈したのは４例（17％）であった[354]。

Kiharaらは温存される反回神経の径が１/２以下となる“partial layer resection”を施行した18例を観察し，術後声帯機能は麻痺なし２例，一過性麻痺13例，永続性麻痺３例であり，術後１年の時点で15例（83％）は発声機能が保たれていたと報告している[355]。

Langらは乳頭癌の手術中に反回神経への浸潤を認めた77例（うち26例は他臓器への浸潤あり）で39例にシェービング，38例に神経合併切除を行った（どちらを行うかは術者の判断）。全症例の69％が放射性ヨウ素内用療法（3.0-5.5 GBq）を，57％が外照射（40-50 Gy）を術後に受けた。シェービング例での永続性声帯麻痺は３例（８％）であった。Kaplan-Meier法によると局所無再発率はシェービング例で77％，切除例で79％，疾患特異的生存率はシェービング例で76％，切除例で66％であった[356]。

Leeらは反回神経だけに乳頭癌の浸潤を認めた34例のうち20例でシェービングにより神経を温存できたが，14例では温存できなかった（神経再建なし）。術後は全例が放射性ヨウ素内用療法（3.7-7.4 GBq）を，79％がTSH抑制療法を受けた。シェービング例での永続性声帯麻痺は２例（10％）であった。シェービング例では４例（20％）に再発をみたが，うち１例はシェービング部での再発であった。平均85か月の追跡期間で癌死を認めていない[357]。

CQ36

反回神経合併切除例で反回神経再建は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　切除と同時に再建することを推奨する（☺，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 発声機能
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 神経再建後約１年以内に発声機能は回復する。
- 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

反回神経を再建しても神経過誤再生現象（misdirected regeneration）は避けることができず声帯の動きは改善しないが，声帯内筋の萎縮を防止し発声機能は改善する。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[358]。

反回神経の再建手技には，いくつかの方法がある。Miyauchiらは１）反回神経端々吻合，２）遊離神経移植，３）頚神経ワナ－反回神経吻合，４）迷走神経－反回神経吻合を報告している。反回神経麻痺患者の最長発声持続時間（MPT）は健常者よりも短いが，術後１年のMPTは反回神経を再建症例で声帯麻痺患者より有意に長い。MPTで評価した声帯機能回復までの時間（平均）は端々吻合（５例）で67日，頚神経ワナ－反回神経吻合（19例）では89日，遊離神経移植（８例）で147日，迷走神経―反回神経吻合（２例）で約12ヶ月であった[359]。また，MPTは性差があるが，発声効率指数（PEI；MPT/肺活量）では男女差で違いがないと報告している[360]。Ezakiらによる反回神経端々吻合７例と非再建10例の調査[361]，山田らによる再建22例と甲状軟骨形成術12例の調査でも神経再建症例で発声時間が長い[362]。Yumotoらも神経再建９例（大耳介神経間置法８例，端々吻合１例），非再建９例，披裂軟骨内転術４例を対象に調査を行い，神経再建で良好な発声機能が得られることを報告している[363]。

神経再建は，同時再建が二期的の再建より容易と考えられるが，二期的再建も音声機能の改善に有効である[365, 366]。また，Mengらは，二期的再建の場合，神経再建は神経損傷後，２年以内に施行することがよいと報告している[366]。

CQ37

気管浸潤例に対して気管合併切除は推奨されるか？

推奨

◎◎　気管合併切除を推奨する。ただし，その適応と方法は病期，腫瘍の広がり，手術合併症の危険，術後のQOL，予測される予後，治療チームの技量を十分に考慮して決定する（⊗，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 予後（局所（気管部）再発，癌死）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- シェービング後の局所（気管壁）再発率は約５％である。
- 気管合併切除・吻合再建では縫合不全により，稀ながら重篤な転帰となることがある。
- 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。

文献の要約

甲状腺分化癌による気管浸潤は気道狭窄を起こしうるので，外科治療の役割は大きい。ただし，気道や食道は呼吸や発声，嚥下に関わる重要な臓器であり，手術合併症の懸念もある。気管合併切除の決定にあたっては術後のQOLと病期から予想される生命予後を十分に考慮する必要がある。

（１）気管合併切除後の生命予後

気管浸潤例の予後は根治的気管合併切除例で，非切除や不完全切除（肉眼的残存）例と比べて，良好との報告があるが[367～371]，非切除や不完全切除例におわる症例は，完全切除例よりも進行度が高いことは容易に想像できるため，術式と予後の因果関係の証明にはならない。また，進行癌では他臓器浸潤の状況や術後治療も個々に異なるので報告されている気管合併切除後の生命予後は外挿しがたい。

（２）気管合併切除か，シェービングか

分化癌の浸潤が内腔（気管粘膜）に及ぶ深層浸潤例では気管合併切除が必要である。深層浸潤が明らかでない気管浸潤例においても合併切除は選択肢であるが，浸潤部を中心に気管表層を鋭的に切離して，内腔に達せずに腫瘍を切除する，いわゆ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，気管皮膚瘻または一期的再建などの形成術が必要となる。一方，シェービングは形成術を要しないが，切除断端に腫瘍を遺残させるかもしれない。これら術式の選択にあたって考慮するアウトカムは気管切除に伴うリスクと患者から見た健康状態，そしてシェービングで起こりうる局所再発である。

Shadmehrらは気管管状切除・吻合再建を行った18例のうち２例で縫合不全を起こし，そのうちの１例が縦隔炎から敗血症になり死亡したと報告している[370]。Tsaiらも気管切除18例のうち２例で縫合不全を経験し，うち１例は大血管への穿破で死亡した[372]。

シェービング後の臨床経過を調査した研究報告を**表31**に示した。術後数年の経過であるが，局所（気管）での再発率はおよそ５％である[372～376]。Tsaiらの報告は局所

表31. 気管浸潤に対するシェービング手術の報告

報告者	対象集団（数）	追跡期間	術後治療	局所（気管部）再発	癌死	合併症
Ito［373］	乳頭癌 術中に気管浸潤が疑われ， シェービングを行った127例 （遠隔転移 ４例，他臓器浸潤 67例）	平均90か月	放射性ヨウ素内用療法 ４例 外照射 19例	局所（気管）再発 4.7% （６/127） 肉眼的に癌の遺残がないと思われた例で 0.9% （１/107） 肉眼的に癌の遺残が疑われた例で 25%（５/20）	２名が癌死	記載なし
Tsukahara［374］	乳頭癌 気管浸潤が認められた43例のうち シェービング22例（うち遠隔転移 ３例，低分化癌 ３例）	平均61か月	放射性ヨウ素内用療法 ６例 外照射 ０例 TSH抑制療法 13例	局所（気管）再発 ５％ （１/22）	全生存率：５年で93％、10年で41％	記載なし
McCarty［375］	乳頭癌，濾胞癌，Hurthle細胞腫瘍，髄様癌，未分化癌 明らかな気管浸潤の５例に気管合併切除 その他35例にシェービング （軟部組織浸潤 28例，前頸筋浸潤 13例，反回神経浸潤 10例等）	平均81か月	放射性ヨウ素内用療法 27例 外照射 14例	シェービングを行った分化癌での局所コントロール率： ５年で95.2% 10年で71.9%	シェービングを行った分化癌での全生存率： ５年で96.2% 10年で90.8%	記載なし
Tsai［372］	乳頭癌，濾胞癌 気管浸潤の明らかな18例に気管合併切除 気管浸潤の疑われた16例にシェービング（全例で断端陽性） 他臓器浸潤の有無不明	平均5.8年	放射性ヨウ素内用療法 34例 TSH抑制療法 34例 外照射肉眼的癌遺残症例	シェービング例で 局所再発 50%（８/16） [25-75%]	５年生存率: 気管切除例で88％ シェービング例で84％ シェービング例で死亡した４例のうち３例は局所再発による気道閉塞	気管切除例で 気管縫合不全11% （２/18）［１-35%］ 術死６％（１/18） [0.1-27%] シェービング例では気道関連の合併症なし，術死なし
Moritani［376］	乳頭癌 気管浅層浸潤 57例 気管深層浸潤 53例 （初回手術 81例，再発手術 29例） （反回神経浸潤 71例，食道浸潤 46例）	平均7.4年	記載なし	気道再発： シェービング例で ５％ （３/57）［１-15%］ 気管切除例で ６％（３/53） ［１-16%］	初回手術81例の10年生存率： シェービング例で90.8％ 気管切除例で44.4％	記載なし

再発率が50％と高いがシェービングを行った全例で断端陽性であった。

患者から見た健康状態の研究報告はない。

CQ38

気管内腔に達する明らかな浸潤に対して，気管部分切除（楔型切除や窓状切除）よりも気管管状切除・再建が推奨されるか？

推奨

◎　気管管状切除・再建は患者の疾患状況（腫瘍の解剖学的位置，病期，併存症，耐術能，予測される予後）と手術合併症の危険，術後のQOL，そして担当医療チームの技量を十分に踏まえ，患者や家族の意向を勘案したうえで実施することを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 予後（局所（吻合部）再発）
✓ 手術合併症
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

気管管状切除・再建（端々吻合）では，

- 再建（吻合）部の再発は極めて稀と思われる
- 縫合不全の頻度は０-10%と報告されている
- 手術関連死亡の頻度は０-８％と報告されている
- 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

分化癌の浸潤が内腔（気管粘膜）に及ぶ深層浸潤例では気管合併切除が必要である。その術式として気管管状切除・再建（端々吻合）や気管部分切除（楔型切除や窓状切除）がある。気管管状切除では離断後の再建術が必要となる。これら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。その際に考慮するアウトカムは各術式に伴う局所再発のリスクと合併症，そして患者から見た健康状態である。

表32には対象集団に明らかな気管浸潤症例を含む後向き症例集積研究の要約を示した[377～378]。

局所再発の頻度はあまり報告されていない。Ozakiらは気管管状切除・端々吻合の21例で局所再発を認めていない[377]。Ebiharaらは窓状切術とその後に気管皮膚瘻孔の二次閉鎖を41例に施行し，７例（17％）で再発を経験した[381]。その他の報告は再発の情報がないか，内容が不明である。

気管端々吻合の手術合併症として縫合不全がある。Ozakiらは重篤な合併症を認めなかった[377]。Grilloらは再建手術69例で縫合不全を３例（４％）に，手術関連死（喉頭浮腫による気道閉塞）を１例（１％）に経験した[380]。Musholtらは「重大な合併症」を記載しているが，内容が不明である[378]。Nakaoらの40例では縫合不全が４例（10%）で発生し，うち３例が死亡（動脈穿破２例，縦隔炎１例）した[379]。Linらの19例でも縫合不全を２例（10％）に認めている[382]。

気管合併切除について患者視点からの研究はこれまで報告されていない。

なお，進行例の生命予後も重要な情報であるが，対象集団の病期によって大きく影響されるのでエビデンスとして採用することを控えた。

表32. 対象集団に明らかな気管浸潤症例を含む外科治療の後向き症例集積研究

報告者	対象集団（数）	術式	追跡期間	術後治療	再発	癌死	合併症
Ozaki［377］	21例 （乳頭癌 18例, 濾胞癌 2例,髄様癌 1例）	管状切除・端々吻合	平均４年９カ月	放射性ヨウ素内用療法 ２例	再発なし 16例（76%） 遠隔転移 ４例（19%） 他因死 １例（５%）	なし	重大な合併症 なし
Musholt［378］	33例，34手術 （乳頭癌 21，濾胞癌 ８，髄様癌 ４）	シェービング　17手術 窓状切除　　６手術 管状切除　　５手術 喉頭気管ステップ切除 6手術	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	重大な合併症（内容不明）： シェービング　５事例 窓状切除　　２事例（１例死亡） 管状切除　　１事例 喉頭気管ステップ切除 １例死亡
Nakao［379］	分化癌 40例 （初回手術31，再発手術９）	管状切除・端々吻合	記載なし	記載なし	記載なし	記載なし	縫合不全 ４例（10%），うち ３例が死亡（動脈穿破 ２ 例，縦隔炎 １例） 反回神経切断 ３例（８%） 肺炎 ３例（８%） 心筋梗塞で死亡 １例（３%）
Gaissert［380］	甲状腺癌82例 乳頭癌55，濾胞癌７，髄様癌１，未分化癌７，その他12 初回治療 43例 二次治療 39例	再建手術群： ①管状切除・端々吻合 29 ②喉頭気管切除・再建 40 救済手術群： ①頸部縦隔内臓器摘出 ７ ②喉頭全摘 ６	平均6.1年	放射性ヨウ素内用療法 31例（38%） 外照射 28例（34%）	分化癌・再建手術例 56例の無再発率 ５年 41% 10年 25% 15年 22% *disease-free survivalの定義がなく，不完全切除や遠隔転移例でのDFSをどのように計算したのか不明	分化癌・再建手術 56例の全生存率 ５年 63% 10年 45% 15年 26% 分化癌・救済手術 ６例の全生存率 ５年 33% 10年 17% 15年 17% *生存時間は初回甲状腺手術から起算	再建手術（69例）の合併症： 縫合不全 ３例（４%） 両側反回神経麻痺 ６例（９%） 副甲状腺機能低下症 ５例（７%） 死亡 １例（１%） 合併症なし 44例（64%） 救済手術（13例）の合併症： 縫合不全 ２例（15%） 副甲状腺機能低下症 ２例（15%） 死亡 ０例（０%） 合併症なし ６例（46%）
Ebihara［381］	分化癌 41例（４例に低分化癌成分，１例に未分化癌 成分） 17例は再発例	窓状切術（二次閉鎖）	中央値43か月	「照射なし」	局所再発 ７例（17%） 局所コントロール率： ５年 92% 10年 73% （断端陽性の有無で比較して有意差なし）	癌死 ９例（22%） 全生存率： ５年 79% 10年 75%	反回神経麻痺 17例（41%） 創部感染 １例（２%）
Lin［382］	乳頭癌19例	管状切除・端々吻合	中央値22か月	記載なし	再発２例 （リンパ節１例，"primay site" １例）	食道瘻で１例死亡 （他の18例は生存）	両側反回神経麻痺 ２例（10%） 吻合部狭窄 １例（５%） 食道瘻 ２例（10%） 縫合不全 ２例（10%）

コラム５　気管喉頭，食道，縦隔進展例に対する治療と管理方法

気管喉頭，食道，縦隔進展例に対する切除は拡大切除となることも多く，腫瘍広がりと切除による手術合併症，術後のQOLと予測される予後を総合的に考慮し適応されるべきである。

甲状腺分化癌の局所進行（気道や食道浸潤，縦隔進展）に対する切除は，分化癌進行例の解説のように一定の見解が得られていない。しかし，局所進行の切除不能例は，気道閉塞や出血を伴うものも多く，分化癌の死因の多くを占める[383]。このため局所制御の観点からは，切除が推奨される。

甲状腺癌による周囲臓器への浸潤は，食道癌や喉頭癌が粘膜に発生し周囲に広がるのとは違い，これら臓器の外側から浸潤が始まり内方（内腔）に向かうこと，その進行は比較的緩徐であるという特徴をもつ。浸潤が内腔に達しないものも多く，また切除マージンを小さくできる可能性があり，腫瘍の切除と同時に機能温存を行える症例も多い。しかし，複数臓器に広範囲に浸潤が広がる場合には，切除不能や切除困難（腫瘍残存の可能性が高いや術後合併症のリスクが高い）な症例もある。

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。またこれらは同時に咽頭にも浸潤する可能性がある。食道浸潤は，甲状腺癌の直接浸潤や転移リンパ節からの浸潤が多い[384]。またこれらの浸潤は単一臓器ではなく，複数臓器に及ぶ可能性が高い[385]。

輪状軟骨を含む気管浸潤の切除・再建は，管腔の確保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・再建後の機能の予測は難しい。しかし，甲状軟骨浸潤を認めても表層にとどまるものでは，軟骨の合併切除（シェービングを含む）で対処でき，喉頭機能は温存されることが多い。頻度は低いが喉頭内腔（もしくは傍声帯間隙に深く）浸潤したものでは，浸潤の程度に応じた機能再建を考える必要がある。しかし，内腔浸潤を認めても，喉頭全体に浸潤が及ぶことは少なく，可能な限り喉頭全摘を避けたいところである。

食道浸潤は筋層にとどまることが多い[384]。筋層の合併切除で一部粘膜が露出したとしても，食道の管腔の保持という点では大きな問題はない。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。

喉頭や食道浸潤の切除は，気道や食道の内腔が露出するため不潔手術となる。周術期管理として術後感染を起こさないことが重要である。特に，再建部での瘻孔形成に注意が必要である。頸動脈や腕頭動脈の外膜切除や血管置換を行った場合の瘻孔形成は致死的な合併症となる可能性が高い。

さらに，縦隔内で気管や食道の切除が必要な場合，また縦隔大血管の操作が必要な場合は，縦隔炎や出血など致死的な合併症につながる可能性がある。縦隔気管孔を形成する場合の気管孔は，胸壁よりかなり深い位置に形成される。このため，DP（Deltopectoral flap）皮弁や大胸筋皮弁の利用やGrillo手術[386]を行い，死腔を作らない工夫が必要である。縦隔内で食道切除が必要な場合は，通常は胃管や有茎結腸で食道を置換することが多い。

甲状腺分化癌の局所進行例に対する術後補助療法としての外照射は，前向き検討はなく，単施設からの報告のみであるが，微小残存例に対する術後照射は，局所再発までの期間を延長させるという報告がある[387, 388]。

局所進行の浸潤程度による予後の比較では，内腔浸潤例は表層浸潤例よりも局所および遠隔再発が多く，また再発までの期間も短いと報告され，生物学的特性の変化も示唆されている[389]。

術後治療（再発・転移を含む）

CQ39

甲状腺分化癌に対する術後補助療法として TSH 抑制療法は推奨されるか？

推奨

×××　乳頭癌の超低リスク・低リスク症例に対してはTSH抑制療法を行わないことを推奨する（☺，コンセンサス++）。

◎◎　乳頭癌の中リスク症例に対しては術中所見と病理診断に基づいてTSH抑制療法の適応を決定することを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎◎　乳頭癌の高リスク症例に対してはTSH抑制療法を行うことを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

◎◎　濾胞癌では広汎浸潤型症例に対してTSH抑制療法を行うことを推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓　予後（再発，癌死）

✓　有害事象

✓　患者視点の健康状態

エビデンス

- 高リスクでない乳頭癌症例ではTSH抑制療法に再発抑制効果はない。
- 分化癌の再発・死亡抑制に軽度（“subnormal”）のTSH抑制が関連する（リスク比0.05-0.37）との報告がある。
- TSH抑制療法は心血管系事象による死亡や骨密度低下との関連が示唆されている。
- 患者の視点としてTSH抑制療法の解除はQOLの明らかな改善には結びつかない。

文献の要約

（1）再発や癌死に対する抑制効果**(表33)**

TSH抑制療法の効果については2002年にMcGriffらが系統的レビューを報告した[390]。10の観察研究を集約し，TSH抑制療法を受けている症例は予後が良好であり，そのリスク比を0.73[95%CI：0.60-0.88]と推定した。ただし，このメタ分析は妥当性に懸念があり，推定されたリスク比の解釈は困難である[391]。

TSH抑制の効果を検証する唯一のランダム化比較試験は日本で行われた[392]。SugitaniとFujimotoが対象とし

表33. 甲状腺分化癌に対するTSH抑制療法

報告者	研究デザイン	対象集団	TSH 抑制療法	エビデンス
Sugitani [392]	ランダム化比較試験 追跡6.9年	乳頭癌 433 例 （M 0：100%, Ex 2：15%, clinical N 1：38%） 全摘 15% RAI 0％	TSH levels 抑制群：< 0.01 μU/mL 対照群：normal range	５年無再発率： 抑制群 89% 対照群 91%（P=0.39） ５年疾患特異的生存率： 抑制群 98% 対照群 99%（P=0.31）
Hovens [393]	前向き症例集積研究 追跡8.9年	分化癌 366 例 （M 1：14%） 全摘 100% RAI 100%	TSH levels < 0.1mU/liter	T1-3M0の症例では，median TSH が 1 mU/L 上昇すると，再発の危険は 1.41 倍，甲状腺癌死の危険は 2.14 倍
Carhill [394]	前向き症例集積研究 追跡６年	分化癌 4941 例 （Stage I 43%, II 27%, III 24%, IV 5％） 全摘 100% RAI 74%	TSH Score	すべての病期で，TSH Score 2.0-2.9（"subnormal"）は Score 3.0-4.0（"normal/elevated"）に比べて死亡のリスク低下（リスク比，Stages I-IV：0.10, 0.05, 0.15, 0.30），そして再発のリスク低下（リスク比，Stages I-III：0.35, 0.37, 0.19）と関連する。抑制の程度が強い TSH score 1.0-1.9（"undetectable"）を TSH Score 2.0-2.9（"subnormal"）と比較してもリスク低下とは関連しない
Wang [395]	後向き症例集積研究 追跡6.5年	甲状腺分化癌 771例（ATA low risk 44%, intermediate risk 56%） 全摘 100% RAI 69%	median TSH levels 抑制群：=< 0.4mIU/L 非抑制群：> 0.4mIU/L	TSH 抑制の非抑制に対する再発のハザード比は HR 0.88 [CI 0.46-1.66]

た乳頭癌433例は甲状腺外進展（Ex2）例が15%，明らかなリンパ節転移（cN1）例が38%と，いわゆるハイリスク症例は少なく，甲状腺全摘が施行されたのは15%であった。対象をTSH抑制群（< 0.01 μU/ml）と非抑制群に割り付け，平均6.9年の追跡を行った。５年無再発率は抑制群で89%，非抑制群で91%，５年疾患特異的生存率は抑制群で98%，非抑制群で99%であり，抑制せずとも効果は劣らないことが示された。

観察研究からはTSH抑制療法が有効と推測する報告もある。分化癌366例を対象に前向き観察研究を行ったHovensらはTSH抑制の程度と予後との間に関連があること示した[393]。Carhillらはすべての病期で，TSH Score 2.0-2.9（"subnormal"）は Score 3.0-4.0（"normal/elevated"）に比べて死亡や再発のリスク低下と関連するが，抑制の程度が強いTSH score 1.0-1.9（"undetectable"）をTSH Score 2.0-2.9（"subnormal"）と比較してもリスク低下とは関連しないことを報告した[394]。一方，Wangらによれば米国甲状腺学会のガイドラインで定義される low riskあるいは intermediate risk症例に対するTSH抑制は再発抑止と関連しなかった[395]。

（２）有害事象

TSH抑制療法に伴う有害事象として骨や心血管系の続発症，あるいは心理学的影響が懸念されているが，これらの関連を検証した観察研究の結果は分かれる[396]。SugitaniとFujimotoは再発抑制効果を検証するランダム化比較試験のなかで，女性患者を対象に腰椎骨密度への影響を調べ，TSH抑制療法を受けた50歳以上の女性で骨密度が有意に低下することを示した[392, 397]。HesselinkらはTSH抑制療法を受けている甲状腺分化癌患者と一般人口対照群の予後を比較し，TSH抑制群では心血管系死亡が3.35倍，全死亡が4.40倍となることを報告した[398]。

（３）患者視点の健康状態

Eustatia-Ruttenらは術後にTSH抑制療法を10年以上受けている甲状腺分化癌患者24名を対象にTSH抑制療法継続群とTSH正常化群とでquality of life（QoL）を比較するランダム化比較試験を行った。QOL測定に使われた調査票はSF-36，Mfi-20，HADS，SRS，SDSであり，甲状腺疾患に特異的な尺度は含まれていない。介入６カ月後の両群間比較で有意差を認めたのはSF-36の「身体的問題による役割制限」（TSH抑制群で良好）とMfi-20の「モチベーション低下」（TSH正常化群で良好）のみであった[399]。

CQ40

進行・再発甲状腺癌分化癌に対して，化学療法は推奨されるか？

推奨

× 進行・再発甲状腺分化癌に対して殺細胞性抗癌薬による化学療法は行わないことを推奨する（☹，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓ 抗腫瘍効果
✓ 有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- ドキソルビシン単剤での奏効率（CR+PR）は５%とする報告と31%とする報告がある。
- ゲムシタビン＋オキサリプラチン併用療法で奏効率は57%である。
- 化学療法に関連した患者視点の報告はない。

文献の要約

殺細胞性抗癌薬として最も検証されてきたのはドキソルビシンである。

Shimaokaらによるドキソルビシン単剤（60 mg/m^2 every 3 weeks）とドキソルビシン（60 mg/m^2 every 3 weeks）＋シスプラチン併用療法（40 mg/m^2 every 3 weeks）のランダム化比較試験では対象に分化癌，髄様癌，そして未分化癌を含んでいた[400]。このうち分化癌35例での効果はドキソルビシン単剤（16例）でCR０%（95%CI ０-21%），PR31%（95%CI 11-59%），併用療法（19例）でCR11%（95%CI １-33%），PR５%で（95%CI 0.1-26%）あった。試験全体での重篤な有害事象はドキソルビシン単剤で４%，併用療法で12%であり治療関連死はなかった。Drozらは10年間で49例の転移を有する甲状腺癌（未分化癌を含まない）にドキソルビシンを含む５つのレジメンを使用した経験を調査し，奏効率３%と報告した[401]。Matuszczykらはヨウ素不応性の進行性乳頭癌または濾胞癌22例にドキソルビシン単剤（8 cycles of 15 mg/m^2 weekly or 3 cycles of 60 mg/m^2 every 3 weeks）を投与し，11カ月の観察でPR５%，SD42%，PD53%と報告した[402]。

ドキソルビシンにインターフェロンαを併用した後ろ向き研究では，ドキソルビシン単剤と比較して奏効率に差はなく副作用が増加した[403]。エトポシドの前向き研究で

は，全例で無効であり研究は途中で中止された[404]。

Spanoらは内用療法不応性14例を対象としたゲムシタビン＋オキサリプラチン併用療法で奏効率を57%（CR７%, PR50%, SD28%）と報告したが，少数例の後向き解析であること（奏効率の信頼区間：29-82%）から，多数例での前向き試験で検証すべきとしている[405]。

本邦では甲状腺分化癌に対する化学療法において，保険が適用される殺細胞性抗癌薬はない。また報告されている奏効率の信頼区間は幅が広いことからその臨床使用は推奨されない。

CQ41

甲状腺癌治療として補完代替治療法は推奨されるか？

推奨

×××　甲状腺癌の進行抑制や延命効果が確認できる補完代替治療法は存在せず，行わないことを強く推奨する（☹，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

- ✓ 抗腫瘍効果
- ✓ 症状緩和効果
- ✓ 有害事象
- ✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- ● なし

文献の要約

癌患者における補完代替療法は大まかに，（１）代替医療システム（伝統医学系統，民族療法，東洋医学など），（２）エネルギー療法（気功，レイキなど），（３）肉体的療法（カイロプラクティック，マッサージ療法など（４）精神・心体介入（精神療法，催眠，瞑想など），（５）薬物学・生物学にもとづく療法（漢方，サメ軟骨，アガリスク，食事療法，免疫療法など）の５つに分類される。

補完代替療法の海外での利用は，標準的な癌治療に伴う有害事象や疼痛などの症状緩和や心理的不安の軽減などを目的にしているのに対し，本邦では癌に対する直接的な進行抑制や延命効果を期待して利用されていることが多い。さらに，利用者の大半が十分な情報収集や専門医師への相談を行わず，広告媒体や周囲の人からの勧めをもとに利用している状況がある。現在までに甲状腺癌の補完代替治療法に関しては，使用頻度を調査した報告があるのみで[406]，他の癌腫で見られるような化学療法の吐き気を軽減する効果，痛みや不安を取り除く効果も確認されていない。

また，ヨウ素摂取，特にヨウ素含有量が多い昆布などの食品の摂取が甲状腺癌の進行再発に影響を与えるエビデンスを示した検討は存在しない。

分子標的薬治療

CQ42

進行・再発甲状腺分化癌に対して，分子標的薬の使用は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　病勢進行が明らかな放射性ヨウ素内用療法不応性の進行・再発甲状腺分化癌に対して分子標的薬の使用を推奨する（☺，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 有効性
✓ 有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 無増悪生存期間（中央値）はソラフェニブによって５か月，レンバチニブによって15か月延長した。
- 疾患制御のNNT（number needed to treat）（治療開始後６か月まで）はソラフェニブが５，レンバチニブが２であった。
- 主な有害事象（NNH（number needed to harm）=< ５）はソラフェニブ治療で手足の皮膚反応（２），下痢（２），脱毛（２），皮疹・落屑（３），体重減少（３），高血圧（４），疲労（４），食欲不振（４），口内炎（５）であり，レンバチニブ治療で高血圧（２），下痢（２），食欲不振（３），体重減少（３），口角炎（３），疲労（３），肢端紅斑異感覚症候群（３），タンパク尿（３），嘔気（４），嘔吐（５），頭痛（５），発音障害（５）であった。
- 分子標的薬治療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

進行・再発甲状腺分化癌に対する分子標的治療についてランダム化比較試験の結果を表に示した**(表34)**。

ソラフェニブはVEGFR-1-3，RET，RAF，PDGFRβをターゲットとするチロシンキナーゼ阻害剤である。過去14か月以内に病勢進行し，甲状腺癌に対する薬物治療歴（分子標的薬，サリドマイド，化学療法）がない放射性ヨウ素内用療法不応性の局所進行または転移性甲状腺分化癌を対象としたプラセボとソラフェニブとの無作為化比較第３相試験（DECISION試験）が実施された[407]。ソラフェニブは主要評価項目である無増悪生存期間を統計学的有意に５か月延長し，病勢進行のリスクをおよそ41%低下させ，奏効率12.2%を示した。クロスオーバー（プラセボ群も病勢進行後にソラフェニブ服用可能）の影響で全生存期間は両群間で有意差は認められなかった。主な有害事象は，手足の皮膚反応（76.3%），下痢（68.6%），脱毛（67.1%），皮疹/落屑（50.2%），疲労（49.8%）であり，主なグレード３以上の有害事象は手足の皮膚反応（20.3%），下痢（5.8%），疲労（5.8%），体重減少（5.8%），皮疹/落屑（4.8%）などであった。有害事象による治療中止は全体18.8%，日本人（12例）50%（手足の皮膚反応，皮疹・落屑など）であった。

レンバチニブはVEGFR-1-3，FGFR-1-4，RET，c-KIT，PDGFRをターゲットとするチロシンキナーゼ阻害剤である。過去13か月以内に中央判定にて画像で病勢進行が確認され，VEGFRを標的とする治療歴が１レジメン以内であるRAI治療抵抗性の甲状腺分化癌を対象としたプラセボとレンバチニブとの無作為化比較第３相試験（SELECT試験）が実施された[408]。レンバチニブは主要評価項目である無増悪生存期間を統計学的に有意に14.7か月延長させ，病勢進行のリスクを79%低下させ，さらに奏効率65%を示した。VEGFRを標的とする治療歴を有した患者においてレンバチニブ投与群の無増悪生存期間は15.1か月と統計学的に有意に延長させ，ハザード比0.22と良好な結果が得られた。クロスオーバー（プラセボ群も病勢進行後にレンバチニブ服用可能）の影響で両群の全生存期間は統計学的有意差を示さなかった。プラセボ群の無増悪生存期間はDECISION試験のプラセボ群と比較して短かった（3.6か月vs. 5.8か月）ことから，SELECT試験では，DECISION試験に比較してより病勢進行の早い患者が登録されていたことが示唆される。主な有害事象は，高血圧（67.8%），下痢（59.4%），疲労・無力症（59.0%），食欲減退（50.2%），体重減少（46.4%），悪心（41.0%）であり，主なグレード３以上の有害事象は高血圧（42%），体重減少（10%），蛋白尿（10%），倦怠感（９%）であった。日本人では高血圧（全グレード87%，グレード３以上80%），蛋白尿（全グレード63%，グレード３以上20%）手足の皮膚反応（全グレード70%，グレード３以上３%）などが全体より頻度が高かったが，治療中止となった頻度は少なかった（全体14.2%，日本人3.3%）[409]。

分子標的薬の適応と治療開始の時期

a）適応

本邦ではレンバチニブ，ソラフェニブともに「根治切除不能な甲状腺癌」に対して適応（効能・効果）が得られているが，「根治切除不能」という適応病名だけで投与の適

表34. 進行・再発甲状腺分化癌に対する分子標的薬のランダム化試験

	DECISION 試験［407］	SELECT 試験［408］
研究デザイン	RCT（1：1）	RCT（2：1）
対象者数	417 名（介入 207名，対照 210名）	392 名（介入 261名，対照 131名）
対象適格基準	• 18歳以上 • 甲状腺分化癌（局所進行/遠隔転移） • 最近 14か月以内に明らかな進行 • I-131 治療抵抗性（以下のいずれか一つを満たす；I-131 スキャンで集積を示さない病変が 1つ以上，I-131 治療後に進行する病変が 1つ以上，I-131 累積治療量が 600mCi 以上） • TSH < 0.5mIU/L	• 18歳以上 • 甲状腺分化癌（ 局所進行/ 遠隔転移） • 最近 13か月以内に明らかな進行 • I-131 治療抵抗性（以下のいずれか一つを満たす；I-131 スキャンで集積を示さない病変が 1つ以上，I-131 治療後に進行する病変が 1つ以上，I-131 累積治療量が 600mCi 以上）
介入治療	ソラフェニブ 800mg/日，分 2	レンバチニブ 24mg/日，分 1
対照治療	プラセボ，分 2	プラセボ，分 1
主たるアウトカム	無増悪生存期間	無増悪生存期間
副のアウトカム	✓ 全生存期間 ✓ 奏効率 ✓ 安全性	✓ 全生存期間 ✓ 奏効率 ✓ 安全性
追跡期間	中央値 16.2か月	中央値 17.1か月
対象者の背景	• 性：男 52%，女 48% • 地域：欧州 60%，北米 17%，アジア23% • 組織型：乳頭癌 57%，濾胞癌 26%，低分化癌 10%，その他 9％ • 転移部位：肺 86%，リンパ節 51%，骨27%，胸膜 15%，頭頸部 16%，肝14% • 先行治療：外照射 42%，化学療法3％	• 性：男 77%，女 23% • 地域：欧州 50%，北米 30%，その他20% • 組織型：乳頭癌 51%，濾胞癌37%，低分化癌 12% • 転移部位：肺 89%，骨 39% • 先行治療：チロシンキナーゼ阻害薬24%
治療期間	中央値 • ソラフェニブ群 10.6か月 • プラセボ群 6.5か月	中央値 • レンバチニブ群 13.8か月 • プラセボ群 3.9 か月
無増悪生存期間	ソラフェニブ投与によって 5か月の延長（中央値） • ソラフェニブ群 10.8か月 • プラセボ群 5.8か月	レンバチニブ投与によって 14.7か月の延長（中央値） • レンバチニブ群 18.3か月 • プラセボ群 3.6か月
疾患制御率	6 か月間の疾患制御 NNT 5	23 週間の疾患制御率 NNT 2
全生存	ハザード比 0.80（95%CI：0.54 – 1.2）	ハザード比 0.73（95%CI：0.50 – 1.1）
奏効率差（介入群 – 対照群）	CR 0％, PR 12%, SD 20%	CR 2％, PR 61%, SD -15%
有害事象（NNH）	手足の皮膚反応（2） 下痢（2） 脱毛（2） 皮疹・落屑（3） 体重減少（3） 高血圧（4） 疲労（4） 食欲不振（4） 口内炎（5）	高血圧（2） 下痢（2） 食欲不振（3） 体重減少（3） 口角炎 （3）疲労（3） 肢端紅斑異感覚症候群（3） タンパク尿（3） 嘔気（4） 嘔吐（5） 頭痛（5） 発音障害（5）
治療関連死	NNH 200	NNH 43

応を決めるべきではない[410, 411]。根治切除不能な甲状腺分化癌ではまず放射性ヨウ素内用療法の適応を検討すべきであり，分子標的薬の適応はその適応がない場合に限る（内用療法不応性の詳細については，放射線治療のコラム４とそれに続く表を参照）。

現時点では術前・術後の補助療法に分子標的薬を使用する場合の安全性・有効性は確立していない。血管新生阻害剤であることから創傷治癒遅延・出血のリスクがある。よって，分子標的薬投与による腫瘍縮小後に外科的切除を行うことや術後の再発リスクが高い患者に補助療法として分子標的薬を投与することは勧められない。また，放射線照射歴のある部位からの再発腫瘍あるいは動脈浸潤・皮膚浸潤した腫瘍を有する患者において重篤な出血や出血死が報告されており，特に皮膚浸潤例では投与を慎むべきである。

b）治療開始の時期

転移・再発巣が内用療法不応性であっても比較的ゆっくりと進行することがあり，治療開始のタイミングは慎重に検討すべきである。NCCNのガイドラインでは急速な増大または症状を有する患者に分子標的薬の投与を考慮すべきとされている[413]。American Thyroid Associationのガイドラインではこれらに加えて，切迫して命が脅かされる場合（病状悪化して治療が必要となる，かつ又は予後が６か月未満と予想される）も分子標的薬の投与を考慮すべきとしているが[412]，これを適切に判断するのは一般的に難しい。症状を有しない患者が症状出現または急速な増大を示すまで投与を控える（先延ばしする）ことで，動脈浸潤・皮膚浸潤による出血リスクの増加，QOLの悪化など患者に不利益をもたらす・投与の機会を失うリスクがある。よって，症状を有しない場合でも再発・転移を有する患者には積極的な経過観察が勧められる。定期的な画像診断にて転移再発腫瘍の動脈・脊柱管・気管・食道・皮膚などへの浸潤リスクの有無，腫瘍の増大スピード，血液検査にてサイログロブリン，抗サイログロブリン抗体の増減から，適切に出血・QOL悪化のリスク，病勢進行の有無を判断すべきである。一概に急速な増大または症状を有する場合に治療開始するのではなく，治療に伴う益と害を考慮して患者の状態を適正に評価した上で，投与の適応・開始の時期を決めることが必要である。

分子標的薬の副作用管理

副作用は決して軽いとは言えず，特に投与開始初期は副作用の頻度，重症度も高い。たとえばレンバチニブの投与期間中央値は１年を超えており，患者のQOLを悪化させないためにも，休止，減量，再開など細やかな副作用管理を必要とする。心筋梗塞，出血性梗塞，出血などの致死性の副作用もあり，患者・家族に事前説明を要する。また，薬物療法の副作用管理に精通した医師のみならず，副作用発現時に適切に対応可能な施設整備，患者教育も必須である。特に副作用を早めに察知して適切に対応することが重篤化を防ぎ，患者のQOL悪化・副作用中止も抑制することにつながることを認識すべきである。

分子標的薬の選択

本邦では，根治切除不能な甲状腺分化癌に対してレンバチニブ，ソラフェニブの２剤が選択可能である。根治切除不能な再発・転移を有する癌患者の治療ゴールは，quality of life（QOL）を損なうことなく生存延長を示すことである。腫瘍の縮小は症状の改善に，長期の病勢コントロールや治療に伴う副作用がより軽く忍容性が高いこともQOL維持につながると想像されるが患者視点の健康状態に関しては報告されていない。

レンバチニブ，ソラフェニブの２剤の直接比較のデータはないが，プラセボとの比較試験で示された有効性や副作用のプロファイルは異なる。ソラフェニブは皮膚毒性の頻度が高く，日本人では海外と比べて副作用による中止に至る患者が多かった。一方，レンバチニブでは高血圧，食欲不振，倦怠感の頻度が高いが，休薬や減量で管理可能であった。グレード３以上の手足皮膚反応の頻度も少なく，副作用による中止は日本人で１例（３%）のみであった。

NCCNガイドラインでは内用療法不応性の甲状腺分化癌患者の中でも急速な増大または症状を有する患者にレンバチニブ，ソラフェニブの投与を考慮すべきとされており[413]，奏効率（CR+PR）が前者は65%であるのに対し後者は12%であったことから，同ガイドライン作成委員会はレンバチニブを“preferred agent”としている。臨床の現場においては両者薬剤の奏効率，増悪抑制効果，忍容性に関するエビデンスを提示したうえで選択の決断を患者と共有するのが良い。

なお，両剤ともVEGFRを標的とする薬剤の治療歴を有する症例に対する２次治療としての有効性は検証されていない。

CQ43

進行・再発甲状腺髄様癌に対して，分子標的薬の使用は推奨されるか？

推奨

◎◎◎　病勢進行が明らかな進行・再発甲状腺髄様癌に対して分子標的薬（バンデタニブ）の使用を推奨する（☺，コンセンサス+++）。

◎◎　病勢進行が明らかな進行・再発甲状腺髄様癌に対して分子標的薬（ソラフェニブまたはレンバ

チニブ）の使用を推奨する（☺，コンセンサス+++）。

考慮したアウトカム

✓ 有効性
✓ 有害事象
✓ 患者視点の健康状態

エビデンス

- 無増悪生存期間（中央値）はバンデタニブによって11か月延長した。
- バンデタニブによる疾患制御のNNT（治療開始後６か月まで）は５であった。
- 主な有害事象（NNH=<５）は下痢（３），皮疹（３），TSH上昇（３），高血圧（４）であった。
- 患者視点の疼痛無増悪期間はバンデタニブによって有意に延長した（ハザード比0.61）。

文献の要約

進行・再発甲状腺髄様癌に対するバンデタニブのランダム化比較試験の結果を表に示した**(表35)**。

バンデタニブはVEGFR，RET，EGFRをターゲットとするチロシンキナーゼ阻害剤である。切除不能な局所進行・再発転移の甲状腺髄様癌を対象にバンデタニブとプラセボとの無作為化比較第３相試験（ZETA試験）が実施された。バンデタニブは主要評価項目である無増悪生存期間を統計学的有意に延長させ，ハザード比0.46と病勢進行のリスクを64%低下させることを示した[414]。バンデタニブの奏効率は43.7%であった。クロスオーバーの影響で全生存期間は両群間で有意差は認められなかった。主な有害事象は皮膚症状（82.7%），下痢（46.8%），高血圧（26.4%），悪心（23.4%），疲労（18.6%）であり，主なグレード３以上の有害事象として下痢（10%），高血圧（９%），QTc延長（８%），倦怠感（６%）などが認められた。

レンバチニブは，本邦における全組織型の甲状腺癌を対象とした第２相試験にて髄様癌に対して22%（95%CI：３-60%）の奏効，無増悪生存期間中央値9.2ヶ月を示した[415, 416]。また海外における甲状腺髄様癌を対象とした第２相試験にて奏効率36%（95%CI：24-49%），無増悪生存期間中央値９ヶ月と有用性が示されている[417]。

ソラフェニブは，本邦における甲状腺未分化癌，髄様癌を対象とした第２相試験にて，髄様癌に対して25%（95%CI：３-65%）の奏効を示した[418]。

分子標的薬の適応と治療開始の時期

髄様癌の治療体系については，別項を参照されたい。バンデタニブが「根治切除不能な髄様癌」に対して適応（効能・効果）が得られているが，「根治切除不能」という適応病名だけで投与の適応を決めるべきではない。すべての髄様癌の進行も決して早いわけではなく，分化癌同様にリスク・ベネフィットを考慮して患者の状態を適正に評価した上で，投与の適応・開始のタイミングを決めることが必要である。

分子標的薬の副作用管理

バンデタニブでは稀ながら間質性肺疾患（間質性肺炎，肺臓炎，肺線維症，急性呼吸窮迫症候群等）があらわれることがあり，息切れ，呼吸困難，咳嗽，疲労等の症状確認および胸部画像検査にて観察を十分に行う必要がある。また，QTc延長があるので，定期的に心電図を実施する必要がある。さらに下痢，光線過敏症などの皮膚毒性にも注意する[419]。

分子標的薬の選択

本邦ではバンデタニブが「根治切除不能な髄様癌」に対して，レンバチニブ，ソラフェニブともに「根治切除不能な甲状腺癌」に対して適応（効能・効果）が得られており，根治切除不能な甲状腺髄様癌に対して３剤が使用可能である。３剤の直接比較のデータはないが，バンデタニブはプラセボとの第３相試験を実施しており，より質の高いエビデンスを有する。さらにグレード３以上の有害事象，有害事象中止の頻度が低いことから忍容性が高いことが示唆される。以上から，根治切除不能な甲状腺髄様癌に対してバンデタニブが他の２剤より推奨される。

VEGFRを標的とする薬剤の治療歴を有する髄様癌に対する臨床試験のデータがないことから，レンバチニブ，ソラフェニブの投与後に別の薬剤の投与を検討する場合は，十分なデータがないことを患者に説明する必要がある。

表35. 進行・再発甲状腺髄様癌に対する分子標的薬のランダム化試験

	ZETA 試験［414］
研究デザイン	RCT（2：1）
対象者数	331 名（介入 231 名，対照 100 名）
対象基準	適格基準 • 成人 • 甲状腺髄様癌（局所進行/遠隔転移，遺伝性/散発性） • PS（WHO）が 0 から 2 • 血清カルシトニン値 >= 500pg/mL 除外基準 • 重度の心，骨髄，肝，腎機能障害 • 4 週間以内の化学療法あるいは放射線治療歴
介入治療	バンデタニブ 300mg/日，分 1
対照治療	プラセボ，分 1
主たるアウトカム	無増悪生存期間（RECIST）
副のアウトカム	✓ 全生存期間 ✓ 奏効率 ✓ 24週時点での疾患制御率 ✓ 奏効期間 ✓ 生化学的奏効（カルシトニンと CEA） ✓ 疼痛増悪までの期間
追跡期間	中央値 24 か月
対象者の背景	• 性：男 57%，女 43% • 平均年齢：介入群 51歳，対照群 53歳 • 遺伝性 10%，散発性（または不明）90% • 転移部位：肝 66%，肺 66%，リンパ節 61%，頚部 55%，骨 42% • 先行治療：化学療法 40%
治療期間	中央値 • バンデタニブ群 90週 • プラセボ群　40週
無増悪生存期間	バンデタニブ投与によって 11 か月の延長（中央値） • バンデタニブ群 30.5か月（予測値） • プラセボ群　　19.3か月
疾患制御率	6 か月間の疾患制御 NNT 5
全生存	ハザード比 0.89（95%CI：0.48–1.7）
奏効率差（介入群－対照群）	客観的奏効率 32%，疾患制御率 16%，生化学的奏効（カルシトニン）66%，生化学的奏効（CEA）50%
有害事象（NNH）	下痢（3） 皮疹（3） 甲状腺機能低下症（TSH 上昇）（3） 高血圧（4）

CQ44

進行・再発甲状腺未分化癌に対して，分子標的薬の使用は推奨されるか？

推奨

◎◎　根治切除不能の進行・再発甲状腺未分化癌に対する分子標的薬（レンバチニブ）は，特に期待される効果と予想される危険を十分に評価したうえでの使用を推奨する（☺，コンセンサス++）。

考慮したアウトカム

✓　有効性

エビデンス

● 未分化癌に対する部分奏効率はレンバチニブで27%（95%CI：6-61%），24%（95%CI：7-50%），ソラフェニブで0%（95%CI：0-31%），10%（95%CI：1-32%）である。

文献の要約

レンバチニブの添付文書に示された社内資料で未分化癌に対する部分奏効率は27%（95%CI：6-61%）とされている[420]。また，本邦における全組織型の甲状腺癌を対象とした第2相試験では未分化癌に対して24%（95%CI：7-50%）の奏効，無増悪生存期間中央値は7.4か月と報告されている[420, 421]。

ソラフェニブは，本邦における甲状腺未分化癌，髄様癌を対象とした第2相試験にて，未分化癌に対して0%（95%CI：0-31%）と奏効が認められなかった[418]。また海外で実施された甲状腺未分化癌を対象とした第2相試験においても奏効率10%（95%CI：1-32%），無増悪生存期間中央値1.9か月とその有用性は示されなかった[422]。

分子標的薬の適応と治療開始の時期

未分化癌の治療体系については，未分化癌の項（CQ24～28）を参照されたい。切除不能の未分化癌は病勢進行が早く予後が悪いので，症状がなくても分子標的治療の適応を早急に検討する必要がある。分化癌に対する分子標的治療薬の項（CQ42）で述べた通りであるが，未分化癌ではとくに腫瘍の食道や気管などの周囲臓器・大血管・皮膚などへの浸潤の有無を評価して，瘻孔形成・出血のリスクを十分に勘案したうえで治療による益を考慮する必要がある。未分化癌は術後に再発リスクが高いが，レンバチニブには強い創傷治癒遷延効果があり，また前述の通り，現時点では術前・術後の補助療法の安全性・有効性は確立していないので，勧められない。

分子標的薬の副作用管理

CQ42を参照

分子標的薬の選択

現在，進行・再発の未分化癌に対して，レンバチニブのみが保険適用である。ソラフェニブの未分化癌に対する有用性・安全性は確立していない[418]。

【文　献】

1. Hori M, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009 : a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol 2015 ; 45 : 884-891.
2. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2008 : a study of 25 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol 2014 ; 44 : 388-396.
3. Matsuda A, Matsuda T, Shibata A, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2007 : a study of 21 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol 2013 ; 43 : 328-336.
4. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2006 : based on data from 15 population-based cancer registries in the monitoring of cancer incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol 2012 ; 42 : 139-147.
5. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2005 : based on data from 12 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Jpn J Clin Oncol 2011 ; 41 : 139-147.
6. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2004 : based on data from 14 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. Jpn J Clin Oncol 2010 ; 40 : 1192-1200.
7. Matsuda T, Marugame T, Kamo K, et al. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2003 : based on data from 13 population-based cancer registries in the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) Project. Jpn J Clin Oncol 2009 ; 39 : 850-858.
8. 光武範吏，山下俊一　放射線被曝と甲状腺発癌　日内会誌 2010 ; 99 : 789-791.
9. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation : a pooled analysis of seven studies. 1995. Radiat Res 2012 ; 178 : AV43-60.
10. Ivanov VK, Kashcheev VV, Chekin SY, et al. Radiation-epidemiological studies of thyroid cancer incidence in Russia after the Chernobyl accident (estimation of radiation risks, 1991-2008 follow-up period). Radiat Prot Dosimetry 2012 ; 151 : 489-499.
11. Zablotska LB, Ron E, Rozhko AV, et al. Thyroid cancer risk in Belarus among children and adolescents exposed to radioiodine after the Chornobyl accident. Br J Cancer 2011 ; 104 : 181-187.
12. Taylor AJ, Croft AP, Palace AM, et al. Risk of thyroid cancer in survivors of childhood cancer : results from the British Childhood Cancer Survivor Study. Int J Cancer 2009 ; 125 : 2400-2405.
13. Jargin SV. Validity of thyroid cancer incidence data following the Chernobyl accident. Health Phys 2011 ; 101 : 754-757.
14. Levin RJ, De Simone NF, Slotkin JF, et al. Incidence of thyroid cancer surrounding Three Mile Island nuclear facility : the 30-year follow-up. Laryngoscope 2013 ; 123 : 2064-2071.
15. Yamashita S, Suzuki S. Risk of thyroid cancer after the Fukushima nuclear power plant accident. Respir Investig 2013 ; 51 : 128-133.
16. Hayashida N, Imaizumi M, Shimura H, et al. Thyroid ultrasound findings in children from three Japanese prefectures : Aomori, Yamanashi and Nagasaki. PLoS One 2013 ; 8 : e83220.
17. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LE, et al. Obesity and thyroid cancer risk among U.S. men and women : a pooled analysis of five prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011 ; 20 : 464-472.
18. Kitahara CM, Gamborg M, Berrington de Gonzalez A, et al. Childhood height and body mass index were associated with risk of adult thyroid cancer in a large cohort study. Cancer Res 2014 ; 74 : 235-242.
19. Zhuang Y, Wu W, Liu H, et al. Common genetic variants on FOXE1 contributes to thyroid cancer susceptibility : evidence based on 16 studies. Tumour Biol 2014 ; 35 : 6159-6166.
20. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, et al. Cigarette smoking, alcohol intake, and thyroid cancer risk : a pooled analysis of five prospective studies in the United States. Cancer Causes Control 2012 ; 23 : 1615-1624.
21. Schonfeld SJ, Ron E, Kitahara CM, et al. Hormonal and reproductive factors and risk of postmenopausal thyroid cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Cancer Epidemiol 2011 ; 35 : e85-90.
22. 志村浩己：日本における甲状腺腫瘍の頻度と経過―人間ドックからのデータ．日甲状腺会誌 1 ：109-113，2010
23. Atli M, Akgul M, Saryal M, et al. Thyroid incidentalomas : Prediction of malignancy and management. Int Surg 2006 ; 91 : 237-244.
24. Shin JJ, Caragacianu D, Randolph GW. Impact of thyroid nodule size on prevalence and post-test probability of malignancy : A systematic review. Laryngoscope 2014 ; 125 : 263-272.
25. Hammad ARY, Noureldine SI, Hu T, et al. A meta-analysis examining the independent association between thyroid nodule size and malignancy. Gland Surg 2016 ; 5 : 312-317.
26. Ospina SN, Maraka S, Espinosa DeYcaza A, et al. Diagnostic accuracy of thyroid nodule growth to predict malignancy in thyroid nodules with benign cytology : systematic re-

view and meta-analysis. Clin Endocrinol 2016 ; 85 : 122-131.
27. 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 2012 ; 36 : 1247-1254.
28. Horvath E, Majlis S, Rossi R, et al. An ultrasonogram reporting system for thyroid nodules stratifying cancer risk. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 1748-1751.
29. Horvath E, Silva CF, Majlis S, et al. Prospective validation of the ultrasound based TIRADS (Thyroid Imaging Reporting And Data System) classification : results in surgically resected thyroid nodules. Eur Radiol 2016 ; doi : 10.1007/s00330-016-4605-y.
30. Wei X, Li Y, Zhang S, et al. Meta-analysis of thyroid imaging reporting and data system in the ultrasonographic diagnosis of 10,437 thyroid nodules. Head Neck 2016 ; 38 : 309-15.
31. Brito JP, Gionfriddo MR, Nofal AA, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer : Systematic review and meta-analysis. J clin Endoc Metab 2014 ; 99 : 1253-1263.
32. Remonti LR, Kramer CK, Leitao CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma : A systematic review and meta-analysis of observational studies. Thyroid 2015 ; 25 : 538-550.
33. Khadra H, Bakeer M, Hauch A, et al. Is vascular flow a predictor of malignant thyroid nodules? A meta-analysis. Gland Surg 2016 ; 5 : 576-582.
34. Bojunga J, Herrmann E, Meyer G, et al. Real-time elastography for the differentiation of benign and malignant thyroid nodules : A meta-analysis. Thyroid 2010 ; 20 : 1145-1150.
35. Tian W, Hao S, Gao B, et al. Comparison of diagnostic accuracy of real-time elastography and shear wave elastography in differentiation malignant from benign thyroid nodules. Medicine (Baltimore) 2015 ; 94 : e2312.
36. Trimboli P, Guglielmi R, Monti S, et al. Ultrasound sensitivity for thyroid malignancy is increased by real-time elastography : a prospective multicenter study. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : 4524-4530.
37. Schueller-Weidekamm C, Schueller G, Kaserer K, et al. Diagnostic value of sonography, ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology, and diffusion-weighted MRI in the characterization of cold thyroid nodules. Eur J Radiol 2010 ; 73 : 538-544.
38. Gupta N, Kakar AK, Chowdhury V, et al. Magnetic resonance spectroscopy as a diagnostic modality for carcinoma thyroid. Eur J Radiol 2007 ; 64 : 414-418.
39. Gupta N, Norbu C, Goswami B, et al. Role of dynamic MRI in differentiating benign from malignant follicular thyroid nodule. Auris Nasus Larynx 2011 ; 38 : 718-723.
40. Hsiao YC, Wu PS, Chiu NT, et al. The use of dual-phase 18F-FDG PET in characterizing thyroid incidentalomas. Clin Radiol 2011 ; 66 : 1197-1202.
41. D'Souza MM, Marwaha RK, Sharma R, et al. Prospective evaluation of solitary thyroid nodule on 18F-FDG PET/CT and high-resolution ultrasonography. Ann Nucl Med 2010 ; 24 : 345-355.
42. Kim SJ, Kim BH, Jeon YK, et al. Limited diagnostic and predictive values of dual-time-point 18F FDG PET/CT for differentiation of incidentally detected thyroid nodules. Ann Nucl Med 2011 ; 25 : 347-353.
43. Gabriele R, Letizia C, Borghese M, et al. Thyroid cancer in patients with hyperthyroidism. Horm Res 2003 ; 60 : 79-83.
44. McLeod DS, Watters KF, Carpenter AD, et al. Thyrotropin and thyroid cancer diagnosis : a systematic review and dose-response meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : 2682-2692.
45. Okamoto T, Kanbe M, Iihara M, et al. Measuring serum thyroglobulin in patients with follicular thyroid nodule : its diagnostic implications. Endocr J 1997 ; 44 : 187-193.
46. Trimboli P, Treglia G, Giovanella L. Preoperative measurement of serum thyroglobulin to predict malignancy in thyroid nodules : a systematic review. Horm Metab Res 2015 ; 47 : 247-252.
47. Pacini F, Fontanelli M, Fugazzola L, et al. Routine measurement of serum calcitonin in nodular thyroid diseases allows the preoperative diagnosis of unsuspected sporadic medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 1994 ; 78 : 826-829.
48. Iacobone M, Niccoli-Sire P, Sebag F, et al. Can sporadic medullary thyroid carcinoma be biochemically predicted? Prospective analysis of 66 operated patients with elevated serum calcitonin levels. World J Surg 2002 ; 26 : 886-890.
49. Herrmann BL, Schmid KW, Goerges R, et al. Calcitonin screening and pentagastrin testing : predictive value for the diagnosis of medullary carcinoma in nodular thyroid disease. Eur J Endocrinol 2010 ; 162 : 1141-1145
50. Schneider C, Kobe C, Schmidt M, et al. Calcitonin screening in patients with thyroid nodules. Diagnostic value. Nuklearmedizin 2012 ; 51 : 228-233.
51. Hernandez C, Simo R, Oriola J, et al. False-positive results of basal and pentagastrin-stimulated calcitonin in non-gene carriers of multiple endocrine neoplasia type 2A. Thyroid 1997 ; 7 : 51-54.
52. Machens A, Ukkat J, Hauptmann S, et al. Abnormal carcinoembryonic antigen levels and medullary thyroid cancer progression : a multivariate analysis. Arch Surg 2007 ; 142 : 289-293.
53. Ali SZ, Cibas ES. The Bethesda system for reporting thyroid cytopathology : definitions, criteria and explanatory

notes. Springer, New York, 2010.
54. 日本甲状腺外科学会．甲状腺癌取扱い規約．第７版．金原出版，東京，2015.
55. Wang CCC, Friedman L, Kennedy GC, et al. A large multicenter correlation study of thyroid nodule cytopathology and histopathology. Thyroid 2011 ; 21 : 243-251.
56. Bongiovanni M, Spitale A, Faquin WC, et al. The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology. Acta Cytologica 2012 ; 56 : 333-339.
57. Krauss EA, Mahon M, Fede JM, et al. Application of the Bethesda Classification for thyroid fine-needle aspiration : Institutional experience and meta-analysis. Arch Pathol Lab Med 2016 ; 140 : 1121-1131.
58. Straccia P, Rossi ED, Bizzarro T, et al. A meta-analytic review of the Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Has the rate 1 . of malignancy in indeterminate lesions been underestimated? Cancer Cytopathol 2015 ; 123 : 713-722.
59. Durante C, Costante G, Lucisano G, et al. The natural history of benign thyroid nodules. JAMA 313 : 926-935, 2015.
60. Yousef A, Clark J, Doi SA. Thyroxine suppression therapy for benign, nonfunctioning solitary thyroid nodules : a quality-effects meta-analysis. Clin Med Res 8 : 150-158, 2010.
61. Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, Richter B. Levothyroxine or minimally invasive therapies for benign thyroid nodules. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2014, Issue 6.
62. Flynn RW, Bonellie SR, Jung RT, et al. Serum thyroid stimulation hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 186-193.
63. Blum MR, Bauer DC, Collet T-H, et al. Subclinical thyroid dysfunction and fracture risk : A meta-analysis. JAMA 2015 ; 313 : 2055-2065.
64. UICC : TNM Classification of Malignant Tumours. 7th edition, Sobin L, Gospodarowicz M, Wittekind C, eds., 2009
65. Brierley JD, Panzarella T, Tsang RW, et al. A comparison of different staging systems predictability of patient outcome : Thyroid carcinoma as an example. Cancer 1997 ; 2414-2423.
66. 甲状腺癌取扱い規約　第７版，日本甲状腺外科学会編，金原出版，2015.
67. Ito Y, Ichihara K, Masuoka H, et al. Establishment of an intraoperative staging system (iStage) by improving UICC TNM classification system for papillary thyroid carcinoma. World J Surg 2010 ; 34 : 2570-2580.
68. Hay ID, Grant CS, Tayor WF, et al. Ipsilateral lobectomy versus bilateral lobar resections in papillary thyroid carcinoma : aretrospective analysis of surgical outcome using a novel prognostic scoring system. Surgery 1987 ; 102 : 1088-1095.
69. Hay ID, Bergstralh EJ, Goellner JR, et al. Predicting outcome in papillary thyroid carcinoma : Development of a reliable prognostic scoring system in a cohort of 1799 patients surgically treated at one institution during 1940 through 1989. Surgery 1993 ; 114 : 1050-1058.
70. Noguchi S, Murakami N, Kawamoto H. Classification of papillary cancer of the thyroid based on prognosis. World J Surg 1994 ; 18 : 552-558.
71. Sugitani I, Kasai N, Fujimoto Y, et al. A novel classification system for patients with PTC : addition of the new variables of large (3 cm or greater) nodal metastases and reclassification during the follow-up period. Surgery 2004 ; 135 : 139-148.
72. 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 2005 ; 12 : 81-89.
73. Bilimoria KY, Bentrem DJ, Ko CY, et al. Extent of surgery affects survival for papillary thyroid cancer. Ann Surg 2007 ; 246 : 375-384.
74. Mendelsohn AH, Elashoff DA, Abemayor E, et al. Surgery for papillary thyroid carcinoma : Is lobectomy enough? Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2010 ; 136 : 1055-1061.
75. Adam MA, Pura J, Gu L, et al. Extent of surgery for papillary thyroid cancer is not associated with survival : An analysis of 61,775 patients. Ann Surg 2014 ; 260 : 601-607.
76. 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 Endoc Metab 2015 ; 100 : 115 – 121.
77. 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 2010 ; 34 : 1285-1290.
78. Matsuzu K, Sugino K, Masudo K, et al. Thyroid lobectomy for papillary thyroid cancer : Long-term follow-up study of 1088 cases. World J Surg 2014 ; 38 : 68-79.
79. 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 2014 ; 156 : 1579-1589.
80. Zhao W, You L, Hou X, et al. The effect of prophylactic central neck dissection on locoregional recurrence in papillary thyroid cancer after total thyroidectomy : A systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2016 Dec 2. [Epub ahead of print]
81. Ma B, Wang Y, Yang S, et al. Predictive factors for cen-

tral lymph node metastasis in patients with cN0 papillary thyroid carcinoma : A systematic review and meta-analysis. Int J Surg 2016 ; 28 : 153-161.
82. Madenci AL, Caragacianu D, Boeckmann JO, et al. Lateral neck dissection for well-differentiated thyroid carcinoma : A systematic review. Laryngoscope 2014 ; 124 : 1724-1734.
83. 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 2010 ; 34 : 1285-1290.
84. 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 2011 ; 41 : 1486-1491.
85. Ito Y, Higashiyama T, Takamura Y, et al. Risk factors for recurrence to the lymph node in papillary thyroid carcinoma patients without preoperatively detectable lateral node metastasis : validity of prophylactic modified radical neck dissection. World J Surg 2007 ; 31 : 2085-2091.
86. Bonnet S, Hartl D, Leboulleux S, et al. Prophylactic lymph node dissection for papillary thyroid cancer less than 2 cm : Implications for radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 2009 ; 94 : 1162-1167.
87. Docoudray 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 2013 ; 37 : 1584-1591.
88. 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 2008 ; 32 : 2494-2502.
89. Misra S, Meiyappan S, Heus L, et al. Patients' experiences following local-regional recurrence of thyroid cancer : A qualitative study. J Surg Oncol 2013 ; 108 : 47-51.
90. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, et al. Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. Thyroid 2014 ; 24 : 27-34.
91. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, et al. Natural history of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma : time-dependent changes in calcification and vascularity during active surveillance. World J Surg 2016 ; 40 : 529-537.
92. Sugitani I, Fujimoto Y, Yamada K. Association between serum thyrotropin concentration and growth of asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma. World J Surg 2014 ; 38 : 673-678.
93. 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 2016 ; 26 : 150-155.
94. Sugitani I, Toda K, Yamada K, et al. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized : our treatment strategies and outcomes. World J Surg 2010 ; 34 : 1222-1231.
95. Ito Y, Miyauchi A, Oda H, et al. Revisiting low-risk thyroid papillary microcarcinomas resected without observation : was immediate surgery necessary? World J Surg 2016 ; 40 : 523-528.
96. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan : importance of postoperative pathological examination. World J Surg 2007 ; 31 : 1417-1424.
97. Sugino K, Ito K, Nagahama M, et al. Prognosis and prognostic factors for distant metastases and tumor mortality in follicular thyroid carcinoma. Thyroid 2011 ; 21 : 751-757.
98. Lo CY, Chan WF, Lam KY, et al. Follicular thyroid carcinoma : the role of histology and staging systems in predicting survival. Ann Surg 2005 ; 242 : 708-715.
99. Podda M, Saba A, Porru F, et al. Follicular thyroid carcinoma : differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. World J Surg Oncol 2015 ; 13 : 193. doi : 10.1186/s12957-015-0612-8.
100. Asari R, KOperrek O, Sceuba C, et al. Follicular thyroid carcinoma in an iodine-replete endemic goiter region ; a prospective collected retrospectively analyzed clinical trial. Ann Surg 2009 ; 249 : 1023-1031.
101. Sugino K, Kameyama K, Ito K, et al. Outcomes and prognostic factors of 251 patients with minimally invasive follicular thyroid carcinoma. Thyroid 2012 ; 22 : 798-804.
102. Ito Y, Miyauchi A, Tomoda C, et al. Prognostic significance of patient age in minimally and widely invasive follicular thyroid carcinoma : investigation of three age groups. Endocr J 2014 ; 61 : 265-271.
103. Lo CY, Chan WF, Lam KY, et al. Follicular thyroid carcinoma : the role of histology and staging systems in predicting survival. Ann Surg 2005 ; 205 : 708-715.
104. O'Neill CJ, Vaugham L, Learoyd DL, et al. Management of follicular thyroid carcinoma individualized based on degree of capsular and vascular invasion. Eur J Surg Oncol 2011 ; 37 : 181-185.
105. 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 2014 ; 21 : 2981-2986.
106. Podda M, Saba A, Porru F, et al. Follicular thyroid carcinoma : differences in clinical relevance between minimally invasive and widely invasive tumors. World J Surg Oncol 2015 ; 13 : 193. doi : 10.1186/s12957-015-0612-8.
107. Ito Y, Hirokawa M, Masuoka H, et al. Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma : exten-

sive vascular invasion significantly affects patient prognosis. Endocr J 2013 ; 60 : 637-642.
108. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation concortium analysis. JAMA 1996 ; 276 : 1575-1579.
109. Frank-Raue K, Höppner W, Frilling A, et al. Mutations of the ret protooncogene in German multiple endocrine neoplasia families : relation between genotype and phenotype. German Medullary Thyroid Carcinoma Study Group. J Clin Endocrinol Metab 1996 ; 81 : 1780-1783.
110. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編．多発性内分泌腫瘍症ガイドブック，金原出版．p99，2013.
111. Schuffenecker I, Virally-Monod M, Brohet R, et al. Risk and penetrance of primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A families with mutations at codon 634 of the RET proto-oncogene. Groupe D'etude des Tumeurs a Calcitonine. J Clin Endocrinol Metab 1998 ; 83 : 487-491.
112. Quayle FJ, Fialkowski EA, Benveniste R, et al. Pheochromocytoma penetrance varies by RET mutation in MEN2A. Surgery 2007 ; 142 : 800-805. Discussion 805 e1.
113. 内野眞也．内分泌外科稀少疾患の日本の現状把握と診療指針の作成．4．多発性内分泌腫瘍症２型集計結果．日本外科学会雑誌 2012；113：362–367.
114. Verga U, Fugazzola L, Cambiaghi S, et al. Frequent association between MEN2A and cutaneous lichen amyloidosis. Clin Endocrinol (Oxf) 2003 ; 59 : 156-161.
115. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015 ; 25 : 567-610.
116. 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会編．多発性内分泌腫瘍症ガイドブック，金原出版．p99，2013.
117. Eng C, Clayton D, Schuffenecker I, et al. The relationship between specific RET proto-oncogene mutation and disease phenotype in multiple endocrine neoplasia type 2. International RET mutation concortium analysis. JAMA 1996 ; 276 : 1575-1579.
118. Machens A, Dralle H. Genotype-phenotype based surgical concept of hereditary medullary thyroid carcinoma. World J Surg 2007 ; 31 : 957-968.
119. 内野眞也．家族性腫瘍学―家族性腫瘍の最新研究動向―Ⅱ．各論 原因遺伝子*RET*．日本臨床 2015；73増６：358–363.
120. 亀井良政．遺伝性内分泌腫瘍の基礎と臨床．遺伝カウンセリングに必要な知識．遺伝性内分泌腫瘍の出生前診断．ホルモンと臨床 2009；57：285–287.
121. Ito Y, Miyauchi A, Yabuta T, et al. Alternative surgical strategies and favorable outcomes in patients with medullary thyroid carcinoma in Japan : experience of a single institution. World J Surg 2009 ; 33 : 58-66.
122. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015 ; 25 : 567-610.
123. Grosfeld FJ, Lips CJ, Ten Kroode HF, et al. Psychosocial consequences of DNA analysis for MEN type 2. Oncology 1996 ; 10 : 141-146.
124. Grosfeld FJM, Beemer FA, Lips CJM, et al. Parents' responses to disclosure of genetic test results of their children. Am J Med Genet 2000 ; 94 : 316-323.
125. Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 5658-5671.
126. Szinnai G, Meier C, Komminoth P, et al. Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children : therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis. Pediatrics 2003 ; 111 : e132-139.
127. Machens A, Holzhausen HJ, Thanh PN, et al. Malignant progression from C-cell hyperplasia to medullary thyroid carcinoma in 167 carriers of RET germline mutations Surgery 2003 ; 134 : 425-431.
128. Niccoli-Sire P, Murat A, Rohmer V, et al. When should thyroidectomy be performed in familial medullary thyroid carcinoma gene carriers with non-cysteine RET mutation? Surgery 2003 ; 134 : 1029-1037.
129. Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al. Medullary thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 19 ; 565-612, 2009.
130. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015 ; 25 : 567-610.
131. Waguespack SG, Rich TA, Perrier ND, et al. Management of medullary thyroid carcinoma and MEN2 syndromes in childhood. Nat Rev Endocrinol 2011 ; 7 : 596-607.
132. Machens A, Niccoli-Sire P, Hoegel J, et al. Early malignant progression of hereditary medullary thyroid cancer. N Engl J Med 2003 ; 349 : 1517-1525.
133. Skinner MA, Moley JA, Dilley WG, et al. Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A. N Engl J Med 2005 ; 353 : 1105-1113.
134. Frank-Raue K, Buhr H, Dralle H, et al. Long-term outcome in 46 gene carriers of hereditary medullary thyroid carcinoma after prophylactic thyroidectomy : impact of individual RET genotype. Eur J Endocrinol 2006 ; 155 : 229-236.
135. Kluijfhout WP, van Beek D, Verrijin Stuart AA, et al. Postoperative complications after prophylactic thyroidectomy for very young patients with multiple endocrine neoplasia type 2 : Retrospective cohort analysis. Medicine (Baltimore) 2015 ; 94 : e1108
136. 内野眞也．小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期．最新医学 2013；68：1867–1873.

137. Iihara M, Yamashita T, Okamoto T, et al. A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. Jpn J Clin Oncol 1997 ; 27 : 128-134.
138. 宮澤幸正，坂田治人，川島太一，他．散発性甲状腺髄様癌に対する診断と治療．臨外 2004；59：413–417.
139. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma : clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer 2000 ; 88 : 1139-1148.
140. 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 2002；26：1023-1028.
141. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, et al. Unilateral surgery supported by germline RET oncogene mutation analysis in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. World J Surg 2000 ; 24 : 1367-1372.
142. Ito Y, Miyauchi A, Yabuta T, et al. Alternative surgical strategies and favorable outcomes in patients with medullary thyroid carcinoma in Japan : experience of a single institution. World J Surg 2009 ; 33 : 58-66.
143. Rodrigues KC, Toledo RA, Coutinho EL, et al. Assessment of depression, anxiety, quality of life, and coping in long-standing multiple endocrine neoplasia type 2 patients. Thyroid 2017 ; 27 : 693-706.
144. Kebebew E, Ituarte PH, Siperstein AE, et al. Medullary thyroid carcinoma : clinical characteristics, treatment, prognostic factors, and a comparison of staging systems. Cancer 2000 ; 88 : 1139-1148.
145. Grozinsky-Glasberg S, Benbassat CA, Tsvetov G, et al. Medullary thyroid cancer : a retrospective analysis of a cohort treated at a single tertiary care center between 1970 and 2005. Thyroid 2007 ; 17 : 549-556.
146. Greenblatt DY, Elson D, Mack E, et al. Initial lymph node dissection increases cure rates in patients with medullary thyroid cancer. Asian J Surg 2007 ; 30 : 108-112.
147. Dralle H, Scheumann GF, Proye C, et al. The value of lymph node dissection in hereditary medullary thyroid carcinoma : a retrospective, European, multicenter study. J Intern Med 1995 ; 238 : 357-361.
148. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 2070-2075.
149. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. Br J Cancer 2008 ; 95 : 586-591.
150. Machens A, Dralle H. Biomarker-based risk stratification for previously untreated medullary thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 2655-2663.
151. 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 1983 ; 52 : 1849-1855.
152. Carcangiu ML, Zampi G, Rosai J. Poorly differentiated (insular) thyroid carcinoma : a reinterpretation of Langhans wuchernde struma" Am J Surg Pathol 1984 ; 8 : 655-668.
153. DeLellis RA, Llyd RV, Heinzz PU, Eng C. Pathology & Genetics : Tumours of Endocrine Organs, WHO, Lyon, 2004.
154. 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 2007 ; 31 : 1256-1264.
155. 甲状腺外科研究会編，甲状腺癌取扱い規約．第６版，金原出版，東京，2005
156. 日本甲状腺外科学会編，甲状腺癌取扱い規約．第７版，金原出版，東京，2015
157. DeLellis RA, Llyd RV, Heinzz PU, Eng C. Pathology & Genetics : Tumours of Endocrine Organs, WHO, Lyon, 2017.
158. 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 2008 ; 32 : 1535-1543.
159. 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 2006 ; 106 : 1286-1295.
160. Volante M, Rapa I, Papotti M. Poorly differentiated thyroid carcinoma : diagnostic features and controversial issues. Endocr Pathol 2008 ; 19 : 150-155.
161. Volante M, Rapa I, Papotti M. Prognostic factors of clinical interest in poorly differentiated carcinomas of the thyroid. Endocr Patho 2004 ; 15 : 313-317
162. Sakamoto A. Definition of poorly differentiated carcinoma of the thyroid : the Japanese experience. Endocr Pathol 2004 ; 15 : 307-311.
163. Sanders EM, LiVolsi VA, Brierley J, Shin J, Randolph GW. An evidence-based review of poorly differentiated thyroid cancer. World J Surg 2007 ; 31 : 934-945.
164. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carlson DL, et al. Poorly differentiated thyroid carcinoma presenting with gross extrathyroidal extension : 1986-2009 Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Thyroid 2013 ; 23 : 997-1002.
165. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carlson DL, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2014 ; 99 : 1245-1252.
166. Ito Y, Hirokawa M, Fukushiima M, et al. Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell

variant in papillary carcinoma in Japan. World J Surg 2008 ; 32 : 1535-1543.
167. Ito Y, Hirokawa M, Higashiyama T, et al. Prognosis and prognostic factors of follicular carcinoma in Japan : importance of postoperative pathological examination. World J Surg 2007 ; 31 : 1417-1424.
168. 前川観世子，廣川満良，柳瀬由香里，他．甲状腺低分化癌の細胞像. 日本臨床細胞学会誌. 2009 ; 48 : 268-273
169. Bongiovanni M, Bloom L, Krane JF, et al. Cytomorphologic features of poorly differentiated thyroid carcinoma : a multi-institutional analysis of 40 cases. Cancer (Cancer Cytopathol) 2009 ; 117 : 185-194.
170. Ibrahimpasic T, Ghossein R, Carlson DL, et al. Outcomes in patients with poorly differentiated thyroid carcinoma. J Clin Endocrinol Metab 2014 ; 99 : 1245-1252.
171. Kazaure HS, Roman SA, Sosa JA. Insular thyroid cancer : a population-level analysis of patient characteristics and predictors of survival. Cancer 2012 ; 118 : 3260-3267.
172. Lai H, Lee C, Chen J, et al. Insular thyroid carcinoma : collective analysis of clinicohistologic prognostic factors and treatment effect with radioiodine or radiation therapy. J Am Coll Surg 2006 ; 203 : 715-722.
173. Sywak M, Pasieka JL, Ogilivie T. A review of thyroid cancer with intermediate differentiation. J Surg Oncol 2004 ; 86 : 44-54.
174. Corneta AJ, Burchard AE, Pribitkin FA, et al. Insular carcinoma of the thyroid. ENT Journal 2003 ; 82 : 384-389.
175. Flynn SD, Forman BH, Stewart AF, et al. Poorly differentiated (“insular”) carcinoma of the thyroid gland : an aggressive subset of differentiated thyroid carcinoma. Surgery 1998 ; 104 : 963-970.
176. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer : a randomized, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2014 ; 374 : 319-328.
177. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015 ; 372 : 621-630.
178. NCCN clinical practice guidelines in oncology, Thyroid carcinoma version 2. 2015.http : //www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#site
179. British thyroid association guidelines for the management of thyroid cancer. Clin Endocrinol 2014 ; 81 : suppl. 1 .
180. American thyroid association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. Thyroid 2012 ; 22 : 1104-1139.
181. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma : pathogenesis and emerging therapies. Clin Oncol 2010 ; 22 : 486-497.
182. Neff RL, Farrar WB, Kloos RT, et al. Anaplastic thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2008 ; 37 : 525-538, xi.
183. 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 2012 ; 36 : 1247-1254.
184. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. Cancer 2005 ; 103 : 1330-1335.
185. TNM Classification of Malignant Tumours. 7thEdition, Union for International Cancer Control.
186. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. Cancer 2013 ; 119 : 3133-3139.
187. Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. Laryngoscope 2008 ; 118 : 1195-1198.
188. SugitaniI, Kasai N, Fjimoto Y, et al. Prognostic factors and therapeutic strategy for anaplastic carcinoma of the thyroid. World J Surg 2001 ; 25 : 617-622.
189. Orita Y, Sugitani I, Amemiya T, et al. Prospective application of our novel prognostic index in the treatment of anaplastic thyroid carcinoma. Surgery 2011 ; 150 : 1212-1219.
190. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 2011 ; 21 : 1183-1189.
191. Besic N, Hocevar M, Zgajnar J, et al. Prognostic factors in anaplastic carcinoma of the thyroid—a multivariate survival analysis of 188 patients. Langenbecks Arch Surg 2005 ; 390 : 203-208.
192. Kim TY, Kim KW, Jung TS, et al. Prognostic factors for Korean patients with anaplastic thyroid carcinoma. Head Neck 2007 ; 29 : 765-772.
193. Kebebew E, Greenspan FS, Clark OH, et al. Anaplastic thyroid carcinoma. Treatment outcome and prognostic factors. Cancer 2005 ; 103 : 1330-1335.
194. Kim TY, Kim KW, Jung TS, et al. Prognostic factors for Korean patients with anaplastic thyroid carcinoma. Head Neck 2007 ; 29 : 765-772.
195. Akaishi J, Sugino K, Kitagawa W, et al. Prognostic factors and treatment outcomes of 100 cases of anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 2011 ; 21 : 1183-1189.
196. Bisof V, Rakusic Z, Despot M. Treatment of patients with anaplastic thyroid cancer during the last 20 years : whether any progress has been made? Eur Arch Otorhinolaryngol 2015 ; 272 : 1553-1567.
197. 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 2012 ; 36 : 1247-1254.
198. Ito K, Hanamura T, Murayama K, et al. Multimodality therapeutic outcomes in anaplastic thyroid

carcinoma : improved survival in subgroups of patients with localized primary tumors. Head Neck 2012 ; 34 : 230-237.
199. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. Cancer 2013 ; 119 : 3133-3139.
200. Yoshida A, Sugino K, Sugitani I, et al. Anaplastic thyroid carcinomas incidentally found on postoperative pathological examination. World J Surg 2014 ; 38 : 2311-2316.
201. Chen J, Tward JD, Shrieve DC, et al. Surgery and radiotherapy improves survival in patients with anaplastic thyroid carcinoma. Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results 1983-2002. Am J Clin Oncol 2008 ; 31 : 460-464.
202. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma : a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. Thyroid 2011 ; 21 : 25-30.
203. Bisof V, Rakusic Z, Despot M. Treatment of patients with anaplastic thyroid cancer duringthe last 20 years : whether any progress has been made? Eur Arch Otorhinolaryngol 2015 ; 272 : 1553-1567.
204. Sugitani I, Miyauchi A, Sugino K, et al. Prognostic factors and treatment outcomes for anaplastic thyroid carcinoma : ATC Research Consortiumof Japan cohort study of 677 patients. World J Surg 2012 ; 36 : 1247-1254.
205. Haymart MR, Banerjee M, Yin H, et al. Marginal treatment benefit in anaplastic thyroid cancer. Cancer 2013 ; 119 : 3133-3139.
206. Derbel O, Limem S, Segura-Ferlay C, et al. Results of combined treatment of anaplastic thyroid carcinoma (ATC) BMC Cancer 2011 ; 11 : 469
207. Foote RL, Molina JR, Kasperbauer JL, et al. Enhanced survival in locoregionally confined anaplastic thyroid carcinoma : a single-institution experience using aggressive multimodal therapy. Thyroid 2011 ; 21 : 25-30.
208. Tennvall J, Lundell G, Wahlberg P, et al. Anaplastic thyroid carcinoma : three protocols combining doxorubicin, hyperfractionated radiotherapy and surgery. Br J Cancer 2002 ; 86 : 1848-1853.
209. Troch M, Koperek O, Scheuba C, et al. High efficacy of concomitant treatment of undifferentiated (anaplastic) thyroid cancer with radiation and docetaxel. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : E54-57.
210. Onoda N, Kashiwagi S, Noda S, et al. High efficacy of chemoradiation therapy sensitized by weekly docetaxel for anaplastic thyroid cancer. Anticancer Res 2013 ; 33 : 3445-3448.
211. Higashiyama T, Ito Y, Hirokawa M, et al. Induction chemotherapy with weekly paclitaxel administration for anaplastic thyroid carcinoma. Thyroid 2010 ; 20 : 7 -14.
212. 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 2016 ; 26 : 1293-1299.
213. Kawada K, Kitagawa K, Kamei S, et al. The feasibility study of docetaxel in patients with anaplastic thyroid cancer. Jpn J Clin Oncol 2010 ; 40 : 596-599.
214. Takahashi S, Tahara M, Kiyota N, et al. Phase Ⅱ study of lenvatinib, a multi-targeted tyrosine kinase inhibitor, in patients with all histologic subtypes of advanced thyroid cancer. Ann Oncol 2014 ; 25 : Abstract 4933. (suppl_4) : iv340-iv356. 10.1093/annonc/mdu340
215. Onoda N, Ito Y, Ito K, et al. Phase Ⅱ clinical trial of sorafenib in Japanese patients with anaplastic thyroid carcinoma and locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma. Thyroid 2015 ; 25 : A120.
216. Kitamura Y, Shimizu K, Nagahama M, et al. Immediate causes of death in thyroid carcinoma : clinicopathological analysis of 161 fatal cases. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 4043-4049.
217. Brabant G, Maenhaut C, Kohrle J, et al. Human thyrotropin receptor gene : expression in thyroid tumors and correlation to markers of thyroid differentiation and dedifferentiation. Mol Cell Endocrinol 1991 ; 82 : R7-12.
218. Wiseman SM, Griffith OL, Deen S, et al. Identification of molecular markers altered during transformation of differentiated into anaplastic thyroid carcinoma. Arch Surg 2007 ; 142 : 717- 727 ; discussion 727-729.
219. 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 2012 ; 36 : 1247-1254.
220. Ito Y, Higashiyama T, Hirokawa M, et al. Prognosis of patients with papillary carcinoma showing anaplastic transformation in regional lymph nodes that were curatively resected. Endocr J 2008 ; 55 : 985-989.
221. Shaha AR. Airway management in anaplastic thyroid carcinoma. Laryngoscope 2008 ; 118 : 1195-1198.
222. Smith N, Nucera C. Personalized therapy in patients with anaplastic thyroid cancer : targeting genetic and epigenetic alterations. J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100 : 35-42.
223. Nakamura T, Yana I, Kobayashi T. p53 gene mutations associated with anaplastic transformation of human thyroid carcinomas. Jpn J Cancer Res 1992 ; 83 : 1293-1298.
224. Salvatore G, Nappi TC, Salerno P. A cell proliferation and chromosomal instability signature in anaplastic thyroid carcinoma. Cancer Res 2007 ; 67 : 10148-10158.
225. Liu X, Bishop J , Shan Y Highly prevalent TERT promoter mutations in aggressive thyroid cancers Endocrine-Related Cancer 2013 ; 20 : 603-610.
226. Lam KY, Sakamoto A. Squamous cell carcinoma. In WHO

Classification of tumors. Pathology & Genetics. Tumors of the Endocrine Organs. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C（. Ed）. IARC press, Lyon, p 81, 2004.
227. 甲状腺外科研究会編．扁平上皮癌．甲状腺癌取扱い規約第７版，金原出版，p 29．2015.
228. Booya F, Sebo TJ, Kasperbauer JL, et al. Primary squamous cell carcinoma of the thyroid : report of ten cases. Thyroid 2006 ; 16 : 89-93.
229. Cho JK, Woo SH, Park J, et al. Primary squamous cell carcinomas in the thyroid gland : anindividual participant data meta-analysis. Cancer Medicine 2014 ; ３ : 1396-1403.
230. Bryan R. Haugen, Erik K. Alexander, Keith C. Bible, Gerard M. Doherty, Susan J. Mandel, Yuri E. Nikiforov, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer : The American Thyroid Association (ATA) Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2016 ; 26 : 1-133.
231. Mallick U, Harmer C, Yap B, Wadsley J, Clarke S, Moss L, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1674-1685.
232. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, Zerdoud S, Bridji B, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1663-1673.
233. 甲状腺癌薬物療法委員会，日本核医学会．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．http : //jaes.umin.jp/pdf/digest_tki.pdf
234. Lamartina L, Durante C, Filetti S, et al. Low-risk differentiated thyroid cancer and radioiodine remnant ablation : a systematic review of the literature. J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100 : 1748-1761.
235. Durante C, Attard M, Torlontano M, et al. Identification and optimal postsurgical follow-up of patients with very low-risk papillary thyroid microcarcinomas. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 4882-4888.
236. Schvartz C, Bonnetain F, Dabakuyo S, et al. Impact on overall survival of radioactive iodine in low-risk differentiated thyroid cancer patients. J Clin Endocrinol Metab 2012 ; 97 : 1526 -1535.
237. Hu G, Zhu W, Yang W, et al. The effectiveness of radioactive iodine remnant ablation for papillary thyroid microcarcinoma : A systematic review and meta-analysis. World J Surg 2016 ; 40 : 100-109.
238. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100 : 1529-1536.
239. Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D, et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. Thyroid 2006 ; 16 : 1229-1242.
240. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer : a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. J Endocrinol Invest 2016 ; 39 : 341-347.
241. van Nostrand D, Neutze J, Atkins F. Side effects of “rational dose” iodine-131 therapy for metastatic well-differentiated thyroid carcinoma. J Nucl Med 1986 ; 27 : 1519-1527.
242. Mandel SJ, Mandel L. Radioactive iodine and thesalivary glands. Thyroid 2003 ; 13 : 265-271.
243. Nakada K, Ishibashi T, Takei T, et al. Does lemon candy decrease salivary gland damage after radioiodine therapy for thyroid cancer? J Nucl Med 2005 ; 46 : 261-266.
244. Zettinig 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 2002 ; 29 : 1428-1432.
245. Cherk MH, Kalff V, Yap KS, et al. Incidence of radiation thyroiditis and thyroid remnant ablation success rates following 1110 MBq (30 mCi) and 3700 MBq (100 mCi) postsurgical 131I ablation therapy for differentiated thyroid carcinoma. Clin Endocrinol (Oxf) 2008 ; 69 : 957-962.
246. Luster M, Lippi F, Jarzab B, et al. rhTSH-aided radioiodine ablation and treatment of differentiated thyroid carcinoma : a comprehensive review. Endocr Relat Cancer 2005 ; 12 : 49-64.
247. Garsi JP, Schlumberger M, Rubino C, et al. Therapeutic administration of 131I for differentiated thyroid cancer : radiation dose to ovaries and outcome of pregnancies. J Nucl Med 2008 ; 49 : 845-852.
248. .Ceccarelli C, Bencivelli W, Morciano D, et al. 131I therapy for differentiated thyroid cancer leads to an earlier onset of menopause : results of a retrospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 3512-3515.
249. Wichers M, Benz E, Palmedo H, et al. Testicular function after radioiodine therapy for thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med 2000 ; 27 : 503-507.
250. Mathonne M, Clavel M, Labrousse F, et al. Unusual fatal effect of radioiodine (I-131) therapy : a case report. World J Nucl Med 2009 ; ８ : 187-191.
251. Rubino C, de Vathaire F, Dottorini ME, et al. Second primary malignancies in thyroid cancer patients. Br J Cancer 2003 ; 89 : 1638-1644.
252. Swaka AM, Thabane L, Parlea L, et al. Second primary malignancy risk after radioactive iodine treatment for thyroid cancer : a systematic review and meta-analysis. Thyroid 2009 ; 19 : 451-457.
253. Bhattacharyya N, Chien W. Risk of second primary malignancy after radioactive iodine treatment for differentiated thyroid carcinoma. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006 ; 115 : 607-610.

254. Jarzab B, Handkiewicz-Junak D, Wloch J. Juvenile differentiated thyroid carcinoma and the role of radioiodine in its treatment : a qualitative review. Endocr Relat Cancer 2005 ; 12 : 773-803.
255. Sawka AM, Goldstein DP, Brierley JD, et al. The impact of thyroid cancer and post-surgical radioactive iodine treatment on the lives of thyroid cancer survivors : A qualitative study. PLoS ONE 2009 ; 4 : e4191.
256. 御前 隆，布施養善，浦川由美子，他. 甲状腺疾患に対する放射性ヨウ素内用療法施行前のヨウ素制限についての研究．第１報 放射性ヨウ素内用療法の実施状況と施行前のヨウ素制限についての全国調査．日本甲状腺学会雑誌 2016 ; 7 : 34–40.
257. Sawaka AM, Zada-Ibrahim I, Galacgac P, et al. Dietary iodine restriction in preparation for radioactive iodine treatment or scanning in well-differentiated thyroid cancer : A systematic review. Thyroid 2010 ; 20 : 1129-1138.
258. Li JH, He ZH, Bansal V, et al. Low iodine diet in differentiated thyroid cancer : a review. Clin Endocrinol 2016 ; 84 : 3-12.
259. Sohn SY, Choi JH, Kim NK, et al. The impact of iodinated contrast agent administered during preoperative computed tomography scan on body iodine pool in patients with differentiated thyroid cancer preparing for radioactive iodine treatment. Thyroid 2014 ; 24 : 872-877.
260. Hackshaw A, Harmer C, Mallick U, et al. 131 I activity for remnant ablation in patients with differentiated thyroid cancer : A systematic review. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 28-38.
261. Doi SA, Woodhouse NJ. Ablation of the thyroid remnant and 131 I dose in differential thyroid cancer. Clin Endocrinol 2000 ; 52 : 765-773.
262. Maenpaa HO, Heikkonen J, Vaalavirta L. Low vs. high radioiodine activity to ablate the thyroid after thyroidectomy for cancer : a randomized study. PLoS One 2008 ; 3 : e1885.
263. Rosario PW, Reis JS, Barroso AL, et al. Efficacy of low and high 131 I doses for thyroid remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma based on post-operative cervical uptake. Nucl Med Commun 2004 ; 25 : 1077-1081.
264. Bal C, Padhy AK, Jana S, et al. Prospective randomized clinical trial to evaluate the optimal dose of 131 I for remnant ablation in patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1996 ; 77 : 2574-2580.
265. Creutzig H. High or low dose radioiodine ablation of thyroid remnants? Eur J Nucl Med 1987 ; 12 : 500-502.
266. Johansen K, Woodhouse NJ, Odugbesan O. Comparison of 1073 MBq and 3700 MBq iodine-131 in postoperative ablation of residual thyroid tissue in patients with differentiated thyroid cancer. J Nucl Med 1991 ; 32 : 252-254.
267. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1663-1673.
268. Pacini F, Brianzoni E, Durante C, et al. Recommendations for post-surgical thyroid ablation in differentiated thyroid cancer : a 2015 position statement of the Italian Society of Endocrinology. J Endocrinol Invest 2016 ; 39 : 341-347.
269. Lee NK, Kim CY, Baek SK, et al. The role of adjuvant radiation therapy for locoregionally advanced papillary thyroid carcinoma. Oncology 2016 ; 90 : 209-214.
270. Ruel E, Thomas S, Dinan M, et al. Adjuvant radioactive iodine therapy is associated with improved survival for patients with intermediate-risk papillary thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100 : 1529-1536.
271. Schlumberger M, Challeton C, De Vathaire F, et al. Radioactive iodine treatment and external radiotherapy for lung and bone metastases from thyroid carcinoma. J Nucl Med 1996 ; 37 : 598-605.
272. Ilgan S, Karacalioglu AO, Pabuscu Y, et al. Iodine-131 treatment and high-resolution CT : results in patients with lung metastases from differentiated thyroid carcinoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004 ; 31 : 825-830.
273. Hod N, Hagag P, Baumer M, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and young adults : evaluation of response to treatment. Clin Nucl Med 2005 ; 30 : 387-390.
274. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma : benefits and limits of radioiodine therapy. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 2892-2899.
275. Song HJ, Qui ZL, Shen CT, et al. Pulmonary metastases in differentiated thyroid cancer : efficacy of radioiodine therapy and prognostic factors. Eur J Endocrinol 2015 ; 173 : 399-408.
276. Dottorini ME, Vignati A, Mazzucchelli L, et al. Differentiated thyroid carcinoma in children and adolescents : a 37-year experience in 85 patients. J Nucl Med 1997 ; 38 : 669-675.
277. Chen L, Shen Y, Luo Q, et al. Pulmonary fibrosis following radioiodine therapy of pulmonary metastases from differentiated thyroid carcinoma. Thyroid 2010 ; 20 : 337-370.
278. Petrich T, Widjaja A, Musholt TJ, et al. Outcome after radioiodine therapy in 107 patients with differentiated thyroid carcinoma and initial bone metastases. Eur J Nucl Med 2001 ; 28 : 203-208.
279. 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 2001 ; 86 : 1568-1573.
280. Schlumberger MJ : Papillary and follicular thyroid carcinoma. New Engl J Med 1998 ; 338 : 297-306.
281. Haymart MR, Muenz DG, Stewart AK, et al. Disease se-

verity and radioactive iodine use for thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2013 ; 98 : 678-686.
282. Van Nostrand D. The benefits and risks of I-131 therapy in patients with well-differentiated thyroid cancer. Thyroid 2009 ; 19 : 1381-1391.
283. Yim JH, Kim WB, Kim EY, et al. Adjuvant radioactive therapy after reoperation for locoregionally recurrent papillary thyroid cancer in patients who initially underwent total thyroidectomy and high-dose remnant ablation. J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 3065-3700.
284. 渋谷洋，杉野公則，長浜充二，他．甲状腺癌における 131I 内用療法の役割．臨床放射線　2007 ; 52 : 847–854.
285. Misaki T, Iwata M, Kasagi K, et al. Brain metastasis from differentiated thyroid cancer in patients treated with radioiodine for bone and lung lesions. Ann Nucl Med 2000 ; 14 : 111-114.
286. Kraft O. Hepatic metastasis of differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Rev Cent East Eur 2005 ; 8 : 44-46.
287. Malhotra G, Upadhye TS, Sridhar E, et al. Unusual case of adrenal and renal metastases from papillary carcinoma of thyroid. Clin Nucl Med 2010 ; 35 : 731-736.
288. van Tol KM, Jager PL, de Vries EG, et al. Outcome in patients with differentiated thyroid cancer with negative diagnostic whole-body scanning and detectable stimulated thyroglobulin. Eur J Endocrinol 2003 ; 148 : 589-596.
289. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? J Nucl Med 2005 ; 46 : 1164-1170.
290. Pacini F, Agate L, Elisei R, et al. Outcome of differentiated thyroid cancer with detectable serum Tg and negative diagnostic 131 I whole body scan : comparison of patients treated with high 131 I activities versus untreated patients. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86 : 4092-4097.
291. Haugen BR, Pacini F, Reiners C, et al. A comparison of recombinant human thyrotropin and thyroid hormone withdrawal for the detection of thyroid remnant or cancer. J Clin Endocrinol Metab 1999 ; 84 : 3877-3885.
292. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1663-1673.
293. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. N Engl J Med 2012 ; 366 : 1674-1685.
294. 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 2016 ; 26 : 1 -133.
295. Taïeb D, Sebag F, Cherenko M, et al. Quality of life changes and clinical outcomes in thyroid cancer patients undergoing radioiodine remnant ablation with recombinant human thyrotropin : a randomized controlled study. Clin Endocrinol (Oxf) 2009 ; 71 : 115-123.
296. 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 2015 ; 33 : 2885-2892.
297. Hoftijzer HC, Bax JJ, Heemstra KA, et al. Short-term overt hypothyroidism induces discrete diastolic dysfunction in patients treated for differentiated thyroid carcinoma. Eur J Clin Invest 2009 ; 39 : 204-210.
298. Botella-Carretero JI, Gómez-Bueno M, Barrios V, et al. Chronic thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine and short-term overt hypothyroidism after thyroxine withdrawal are associated with undesirable cardiovascular effects in patients with differentiated thyroid carcinoma. Endocr Relat Cancer　2004 ; 11 : 345-356.
299. Karanikas G, Schütz M, Szabo M, et al. Isotopic renal function studies in severe hypothyroidism and after thyroid hormone replacement therapy. Am J Nephrol 2004 ; 24 : 41-45.
300. Münte TF, Lill C, Otting G, et al. Cognitive changes in short-term hypothyroidism assessed with event-related brain potentials. Psychoneuroendocrinology 2004 ; 29 : 1109-1118.
301. Iakovou I, Goulis DG, Tsinaslanidou Z, Giannoula E, Katsikaki G, Konstantinidis I. Effect of recombinant human thyroid-stimulating hormone or levothyroxine withdrawal on salivary gland dysfunction after radioactive iodine administration for thyroid remnant ablation. Head Neck 2014 Dec 23. doi : 10.1002/hed.23974.［Epub ahead of print］
302. Sorvillo F, Mazziotti G, Carbone A, et al. Recombinant human thyrotropin reduces serum vascular endothelial growth factor levels in patients monitored for thyroid carcinoma even in the absence of thyroid tissue. J Clin Endocrinol Metab 2003 ; 88 : 4818-4822.
303. Tuttle RM, Fleisher M, Francis GL, et al. Serum vascular endothelial growth factor levels are elevated in metastatic differentiated thyroid cancer but not increased by short-term TSH stimulation. J Clin Endocrinol Metab 2002 ; 87 : 1737-1742.
304. Hänscheid H, Lassmann M, Luster M, et al. Iodine biokinetics and dosimetry in radioiodine therapy of thyroid cancer : procedures and results of a prospective international controlled study of ablation after rhTSH or hormone withdrawal. J Nucl Med 2006 ; 47 : 648-654.
305. Taïeb D, Sebag F, Farman-Ara B, et al. Iodine biokinetics and radioiodine exposure after recombinant human thyrotropin-assisted remnant ablation in comparison with thy-

roid hormone withdrawal. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 3283-3290.
306. Rosario PW, Furtado Mde S, et al. Value of diagnostic radioiodine whole-body scanning after initial therapy in patients with differentiated thyroid cancer at intermediate and high risk for recurrence. Thyroid 2012 ; 22 : 1165-1169.
307. Sabra MM, Tuttle RM. Recombinant human thyroid-stimulating hormone to stimulate 131-I uptake for remnant ablation and adjuvant therapy. Endocr Pract 2013 ; 19 : 149-156.
308. Xu G, Wu T, Ge L, Li W. A systematic review of adjuvant interventions for radioiodine in patients with thyroid cancer. Oncol Res Treat 2015 ; 38 : 368-372.
309. Van Nostrand D, Khorjekar GR, O'Neil J, et al. Recombinant human thyroid-stimulating hormone versus thyroid hormone withdrawal in the identification of metastasis in differentiated thyroid cancer with 131I planar whole-body imaging and 124I PET. J Nucl Med 2012 ; 53 : 359-362.
310. Rani D, Kaisar S, Awasare S, et al. Examining recombinant human TSH primed ^{131}I therapy protocol in patients with metastatic differentiated thyroid carcinoma : comparison with the traditional thyroid hormone withdrawal protocol. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2014 ; 41 : 1767-1780.
311. Reiners C, Hänscheid H, Luster M, Lassmann M, Verburg FA. Radioiodine for remnant ablation and therapy of metastatic disease. Nat Rev Endocrinol 2011 ; 7 : 589-595.
312. Klubo-Gwiezdzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, Mete M, Jonklaas J, Wartofsky L. Potential use of recombinant human thyrotropin in the treatment of distant metastases in patients with differentiated thyroid cancer. Endocr Pract 2013 ; 19 : 139-148.
313 Harmer CL, McCready VR. Thyroid cancer : differentiated carcinoma. Cancer Treat Rev 1996 ; 22 : 161-177.
314. Wilson PC,Millar BM, Brierley JD. The management of advanced thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2004 ; 16 : 561-568.
315. Vini L, Hyer SL, Marshall J, A'Hem R, Harmer C. Long-term results in elderly patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 2003 ; 97 : 2736-2742.
316. Meadows KM, Amdur RJ, Morris CG, et al. External beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer. Am J Otolaryngol 2006 ; 27 : 24-28.
317. Lee N, Tuttle M. The role of external beam radiotherapy in the treatment of papillary thyroid cancer. Endocr Relat Cancer 2006 ; 13 : 971-977.
318. Brierley JD, Tsang RW. External beam radiation therapy for thyroid cancer. Endocrinol Metab Clin North Am 2008 ; 37 : 497-509.
319. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, Rivera M, Tuttle RM, Wolden SL, Zelefsky MJ, Wong RJ, Patel SG, Pfister DG, Shaha AR, Lee NY. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer : Memorial Sloan-kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 ; 73 : 795-801.
320. Tuttle RM, Rondeau G, Lee NY. A risk-adapted approach to the use of radioactive iodine and external beam radiation in the treatment of well-differentiated thyroid cancer. Cancer Control 2011 ; 18 : 89-95.
321. Giuliani M, Brierley J. Indications for the use of external beam radiation in thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2014 ; 26 : 45-50.
322. Farahashi J, Reiners C, Stuschke M, et al. Differentiated thyroid cancer. Impact of adjuvant external radiotherapy in patients with perithyroidal tumor infiltration (stage pT4). Cancer 1996 ; 77 : 172-180.
323. Romesser PB, Sherman EJ, Shaha AR, Lian M, Wong RJ, Sabra M, Rao SS, Fagin JA, Tuttle RM, Lee NY. External beam radiotherapy with or without concurrent chemotherapy in advanced or recurrent non-anaplastic non-medullary thyroid cancer. I Surg Oncol 2014 ; 110 : 375-382.
324. Tsang RW, Brierley JD, Simpson WJ, Panzarella T, Gaspodarowicz MK, Sutcliffe SB. The effect of surgery, radioiodine, and external radiation therapy on the clinical outcome of patients with differentiated thyroid carcinoma. Cancer 1998 ; 82 : 375-388.
325. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, Morrison WH, Rosenthal DI, Ahamad A, Evans DB, Clayman G, Sharman SI, Garden AS. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer : outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 ; 74 : 1083-1091.
326. Lin JD, Tsang NM, Huang MJ, Weng HF. Results of external beam radiotherapy in patients with well differentiated thyroid carcinoma. Jpn J Clin Oncol 1997 ; 27 : 244-247.
327. Taylor T, Specker B, Robbins J, et al. Outcome after treatment of high risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 622-627.
328. Biermann M, Pixberg M, Riemann B, Schuck A, Heinecke A, Schmid KW, Willich N, Dralle H, Schober O ; MSDS study group. Clinical outcomes of adjuvant external-beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer - results after 874 patient-years of follow-up in the MSDS-trial. Nuklearmedizin 2009 ; 48 : 89-98.
329. Azrif M1, Slevin NJ, Sykes AJ, Swindell R, Yap BK. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer : implication for target volume delineation. Radiother Oncol 2008 ; 89 : 105-113.
330. Kim TH1, Chung KW, Lee YJ, Park CS, Lee EK, Kim TS, Kim SK, Jung YS, Ryu JS, Kim SS, Cho KH, Shin KH. The

effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. Radiat Oncol 2010 ; 5 : 69.
331. Ford D, Giridharan S, McConkey C, Hartley A, Brammer C, Watkinson JC, Glaholm J. External beam radiotherapy in the management of differentiated thyroid cancer. Clin Oncol (R Coll Radiol) 2003 ; 15 : 337-341.
332. Brierley JD. Update on external beam radiation therapy in thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2011 ; 96 : 2289-2295.
333. Taylor T, Specker B, Robbins J, et al. Outcome after treatment of high risk papillary and non-Hurthle-cell follicular thyroid carcinoma. Ann Intern Med 1998 ; 129 : 622-627.
334. Brierley J, Sherman E. The role of external beam radiation and targeted therapy in thyroid cancer. Semin Radiat Oncol 2012 ; 22 : 254-262.
335. Ghiu AC, Delpassand ES, Shemann SI. Prognosis and treatment of brain metastases in thyroid carcinoma. J Clin Endoclinol Metab 1997 ; 82 : 3637-3642.
336. McWilliams RR1, Giannini C, Hay ID, Atkinson JL, Stafford SL, Buckner JC. Management of brain metastases from thyroid carcinoma : a study of 16 pathologically confirmed cases over 25 years. Cancer 2003 ; 98 : 356-362.
337. McDougall R, Iaguru A. Thyroid stunning : fact or fiction? Semin Nucl Med 2011 ; 41 : 105-111.
338. Ma C, Xie J, Kuang A. Is empiric 131I therapy justified for patients with positive thyroglobulin and negative 131I whole-body scanning results? J Nucl Med 2005 ; 46 : 1164-1170.
339. 甲状腺癌薬物療法委員会，日本核医学会. 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（ver. 3，2016年12月18日現在）http : //www.jsmo.or.jp/thyroid-chemo/case/
340. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT : an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. J Nucl Med 2012 ; 53 : 754-764.
341. Avram AM. Radioiodine scintigraphy with SPECT/CT : an important diagnostic tool for thyroid cancer staging and risk stratification. J Nucl Med Technol 2014 ; 42 : 170-180.
342. Chen WL, Guan SI, Huang WS. RadioiodineI-131 therapy in the management of differentiated thyroid carcinoma : a review of 202 patients. J Formos Med Assoc 1993 ; 92 : 623-631.
343. Koh JM, Kim ES, Ryu JS, et al. Effects of therapeutic doses of 131I in thyroid papillary carcinoma patients with elevated thyroglobulin level and negative131I whole-body scan : comparative study. Clin Endocrinol (Oxf) 2003 ; 58 : 421-427.
344. Zanotti-Fregonara P, Keller I, Rubello D, et al. Thyrotropin variations may explain some positive radioiodinetherapy scans in patients with negative diagnostic scans. J Endocrinol Invest 2009 ; 32 : 267-271.
345. Sabra MM, Grewal RK, Tala H, Larson SM, Tuttle RM. Clinical outcomes following empiric radioiodine therapy in patients with structurally identifiable metastatic follicular cell-derived thyroid carcinoma with negative diagnostic but positive post-therapy 131I whole-body scans. Thyroid 2012 ; 22 : 877-883.
346 Wang W, Larson SM, Fazzari M,et al. Prognostic value of ［18F］fluorodeoxyglucose positron emission tomographic scanning in patients with thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2000 ; 85 : 1107-1113.
347. Miller ME, Chen Q, Elashoff D, Abemayor E, St John M. Positron emission tomography and positron emission tomography-CT evaluation for recurrent papillary thyroid carcinoma : meta-analysis and literature review. Head Neck 2011 ; 33 : 562-565.
348. Ito Y, Miyauchi A, Ito M, et al. Prognosis and prognostic factors of differentiated thyroid carcinoma after the appearance of metastasis refractory to radioactive iodine therapy. Endocr J 2014 ; 61 : 821-824.
349. Miyauchi A, Kudo T, 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 2011 ; 21 : 707-716.
350. KogaiT, Brent GA. The sodium iodide symporter (NIS) : regulation and approaches to targeting for cancer-therapeutics. Pharmacol Ther 2012 ; 135 : 355-370.
351. Chung JK, Cheon GJ. Radioiodinetherapy in differentiated thyroid cancer : the first targeted therapy in oncology. Endocrinol Metab (Seoul) 2014 ; 29 : 233-239.
352. Chung T, Youn H, Yeom CJ, Kang KW, ChungJK. Glycosylation of sodium/iodide symporter (NIS) regulates its membrane translocation and radioiodine uptake. PLoS One 2015 ; 10 : e0142984.
353. Ho AL, Grewal RK, Leboeuf R, et al. Selumetinib-enhanced radioiodine uptake in advanced thyroid cancer. N Engl J Med 2013 ; 368 : 623-632.
354. Nishida T, Nakao K, Hamaji M, et al. Preservation of recurrent laryngeal nerve invaded by differentiated thyroid cancer. Ann Surg 1997 ; 226 : 85-91.
355. Kihara M, Miyauchi A, Yabuta T, et al. Outcome of vocal cord function after partial layer resection of recurrent laryngeal nerve in patients with papillary thyroid cancer. Surgery 2014 ; 155 : 184-189.
356. 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 2013 ; 20 : 2951-2957.
357. 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 2015 ; 39 : 969-974.
358. 牛尾浩樹：反回神経麻痺の臨床的並びに実験的研究　第１編　臨床編（その１）甲状腺手術と反回神経麻痺　―特に神経縫合の意義について―．日外会誌 1981；82：22–33.
359. 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 1998 ; 164 : 927-933.
360. Miyauchi A, Inoue H, Tomoda C, et al. Improvement in phonation after reconstruction of recurrent laryngeal nerve in patients with thyroid cancer invading the nerve. Surgery 2009 ; 146 : 1056-1062.
361. Ezaki H, Ushio H, Harada Y, et al. Recurrent laryngeal nerve anastomosis following thyroid Surgery. World J Surg 1982 ; 6 : 342-346.
362. 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　2008；34：563–567.
363. Yumoto E, Sanuki T, Kumai Y. Immediate recurrent laryngeal nerve reconstruction and vocal outcome. Laryngoscope 2006 ; 116 : 1657-1661.
364. Wang W, Chen S, Chen D, et al. Contralateral ansa cervicalis-to-recurrent laryngeal nerve anastomosis for unilateral vocal fold paralysis : A long-term outcome analysis of 56 cases. Laryngoscope 2011 : 121 : 1027-1034.
365. Li M, Liu F, Shi S, et al. Bridging gaps between the recurrent laryngeal nerve and ansa cervicalis using autologous nerve grafts. J Voice 2013 ; 27 : 381-387.
366. Meng L, Chen S, Wang W, et al. Effect of duration of denervation on outcomes of ansa-recurrent laryngeal nerve reinnervation. Laryngoscope 2014 ; 124 : 1900-1905.
367. Nishida T, Nakao K, Hamaji M. Differentiated thyroid carcinoma with airway invasion : indication for tracheal resection based on the extent of cancer invasion. J Thorac Cardiovasc Surg 1997 ; 114 : 84-92.
368. Czaja JM, McCaffrey TV. The surgical management of laryngotracheal invasion by well-differentiated papillary thyroid carcinoma. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997 ; 123 : 484-490.
369. Ishihara T, Kobayashi K, Kikuchi K. Surgical treatment of advanced thyroid carcinoma invading the trachea. J Thorac Cardiovasc Surg 1991 ; 102 : 717-720.
370. Shadmehr MB, Farzanegan R, Zangi M, et al. Thyroid cancers with laryngotracheal invasion. Eur J Cardiothorac Surg 2012 ; 41 : 635-640.
371. 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 2006 ; 391 : 545– 549.
372. Tsai YF, Tseng YL, Wu MH, et al. Aggressive resection of the airway invaded by thyroid carcinoma. Br J Surg 2005 ; 92 : 1382–1387.
373. 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 2009 ; 32 : 102–108.
374. Tsukahara K, Sugitani I, Kawabata K. Surgical management of tracheal shaving for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. Acta Otolaryngol 2009 ; 129 : 1498–1502.
375. McCarty TM, Kuhn JA, Williams WL Jr, et al. Surgical management of thyroid cancer invading the airway. Ann Surg Oncol 1997 ; 4 : 403– 408.
376. Moritani S. Surgical management of cricotracheal invasion by papillary thyroid carcinoma. Ann Surg Oncol 2015 ; 22 : 4002-4007.
377. Ozaki O, Sugino K, Mimura T, Ito K. Surgery for patients with thyroid carcinoma invading the trachea : circumferential sleeve resection followed by end-to-end anastomosis. Surgery 1995 ; 117 : 268–271.
378. Musholt TJ, Musholt PB, Behrend M, et al. Invasive differentiated thyroid carcinoma : Tracheal resection and reconstruction procedures in the hands of the endocrine surgeon. Surgery 1999 ; 126 : 1078-1088.
379. Nakao K, Kurozumi K, Nakamura M, et al. Resection and reconstruction of the airway in patients with advanced thyroid cancer. World J Surg 2004 ; 28 : 1204-1206.
380. Gaissert HA, Honings J, Grillo HC, Donahue DM, et al. Segmental laryngotracheal and tracheal resection for invasive thyroid carcinoma. Ann Thorac Surgery 2007 ; 83 : 1952–1959.
381. Ebihara M, Kishimoto S, Hayashi R, Miyazaki M, et al. Window resection of the trachea and secondary reconstruction for invasion by differentiated thyroid carcinoma. Auris Nasus Larynx 2011 ; 38 : 271-275.
382. Lin S, Huang H, Liu X, et al. Treatments for complications of tracheal sleeve resection for papillary thyroid carcinoma with tracheal invasion. Eur J Surg Oncol 2014 ; 40 : 176-181.
383. McConahey WM, Hay ID, Woolner LB, et al. Papillary thyroid cancer treated at the Mayo Clinc, 1946 through 1970 : Initial manifestations, pathologic findings, therapy, and outcome. Mayo Clin Oric 1986 ; 61 : 978-996.
384. McCaffrey TV, Bergstralh EJ, Hay ID. Locally invasive papillary thyroid carcinoma : 1940-1990. Head & Neck 1994 ; 16 : 165-172.
385. McCaffrey JC. Aerodigestive tract invasion by well differentiated thyroid carcinoma : diagnosis, management,

prognosis, and biology. Laryngoscope 2006 ; 116 : 1-11.
386. Grillo HC, Zannini P. Resection management of airway invasion by thyroid carcinoma. Ann Thorac Surg 1986 ; 42 : 287-298.
387. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer : outcomes and morbidity with conformal treatment. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 ; 74 : 1083-1091
388. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrenct nonanaplastic thyroid cancer : Memorial Sloan-kettering Cancer Center experience. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009 ; 73 : 795-801.
389. Hotomi M, Sugitani I, Toda K, Kawabata K, et al. A novel definition of extrathyroidal invasion for patients with papillary thyroid carcinoma for predicting prognosis. World J Surg 2012 ; 36 : 1231-1240.
390. McGriff NJ, Csako G, Gourgiotis L, et al. Effects of TSH suppression therapy on adverse clinical outcomes in thyroid cancer. Ann Med 2002 ; 34 : 554-564.
391. Zafón C. TSH-suppressive treatment in differentiated thyroid cancer : A dogma under review. Endocrinol Nutr 2012 ; 59 : 125-130.
392. Sugitani I, Fujimoto Y. Does postoperative thyrotropin suppression therapy truly decrease recurrence in papillary thyroid carcinoma? A randomized controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2010 ; 95 : 4576-4583.
393. Hovens GC, Stokkel MP, Kievit J, et al. Associations of serum thyrotropin concentrations with recurrence and death in differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 2610–2615.
394. Carhill AA, Litofsky DR, Ross DS, et al. Long-term outcomes following therapy in differentiated thyroid carcinoma : NTCTCS Registry analysis 1987–2012. J Clin Endocrinol Metab 2015 ; 100 : 3270–3279.
395. 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 2015 ; 25 : 300-307.
396. Parker WA, Edafe O, Balasubramanian SP. Long-term treatment-related morbidity in differentiated thyroid cancer : a systematic review of the literature. Pragmat Obs Res 2017 ; 8 : 57-67.
397. 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 2011 ; 150 : 1250-1257.
398. Hesselink ENK, Hesselink MSK, de Bock GH, et al. Long-term cardiovascular mortality in patients with differentiated thyroid carcinoma : An observational study. J Clin Oncol 2013 ; 31 : 4046-4053.
399. Eustatia-Rutten CF, Corssmit EP, Pereira AM, et al. Quality of life in longterm exogenous subclinical hyperthyroidism and the effects of restoration of euthyroidism, a randomized controlled trial. Clin Endocrinol 2006 ; 64 : 284-291.
400. Shimaoka K, Schoenfeld DA, DeWys WD, et al. A randomized trial of doxorubicin versus doxorubicin plus cisplatin in patients with advanced thyroid carcinoma. Cancer 1985 ; 56 : 2155-2160.
401. Droz JP, Schlumberger M, Rougier P, et al. Chemotherapy in metastatic nonanaplastic thyroid cancer : experience at the Institut Gustave-Roussy. Tumori 1990 ; 76 : 480-483.
402. Matuszczyk A, Petersenn S, Bockisch A, et al. Chemotherapy with doxorubicin in progressive medullary and thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Horm Metab Res 2008 ; 40 : 210-213.
403. Argiris A, Agarwala SS, Karamouzis MV, et al. A phase Ⅱ trial of doxorubicin and interferon alpha 2b in advanced, non-medullary thyroid cancer. Invest New Drugs 2008 ; 26 : 183-188.
404. Leaf AN, Wolf BC, Kirkwood JM, et al. Phase Ⅱ study of etoposide (VP-16) in patients with thyroid cancer with no prior chemotherapy : an Eastern Cooperative Oncology Group Study (E1385). Med Oncol 2000 ; 17 : 47-51.
405. Spano JP, Vano Y, Vignot S, et al. 2012 GEMOX regimen in the treatment of metastatic differentiated refractory thyroid carcinoma. Med Oncol 2012 : 29 : 1421-1428.
406. Rosen JE, Gardiner P, Saper RB,et al. Complementary and alternative medicine use among patients with thyroid cancer. Thyroid 2013 ; 23 : 1238-1246.
407. 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 2014 ; 384 : 319-328
408. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. N Engl J Med 2015 ; 372 : 621-630
409. Kiyota N, Schlumberger M, Muro K, et al. Subgroup analysis of Japanese patients in a phase 3 study of lenvatinib in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. Cancer Sci 2015 ; 106 : 1714-1721
410. レンビマ添付文書，2015年11月改訂（第３版）
411. ネクサバール添付文書，2016年２月改訂（第16版）
412. 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 2016 ; 26 : 1-133
413. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Thyroid carcinoma, Version 1.2016,

https : //www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/thyroid.pdf 2017/1/4 参照
414. 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 2012 ; 30 : 134-141.
415. レンビマ添付文書. In2015年11月改訂（第３版）
416. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Phase Ⅱ study of lenvatinib in patients with differentiated, medullary, and anaplastic thyroid cancer : Final analysis results. J Clin Oncol 2016 ; 34 : abstr 6088.
417. Schlumberger M, Jarzab B, Cabanillas ME, et al. A Phase Ⅱ trial of the multitargeted tyrosine kinase inhibitor Lenvatinib (E7080) in advanced medullary thyroid cancer. Clin Cancer Res 2016 ; 22 : 44-53.
418. Ito Y, Onoda N, Ito KI, et al. Sorafenib in Japanese patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid carcinoma and anaplastic carcinoma. Thyroid 2017 ; 27 : 1142-1148.
419. カプレルサ添付文書. In2016年12月改訂（第２版）
420. レンビマ添付文書. 2015年11月改訂（第３版）.
421. Takahashi S, Kiyota N, Yamazaki T, et al. Phase Ⅱ study of lenvatinib in patients with differentiated, medullary, and anaplastic thyroid cancer : Final analysis results. J Clin Oncol 2016 ; 34 : abstr 6088.
422. Savvides P, Nagaiah G, Lavertu P, et al. Phase Ⅱ trial of sorafenib in patients with advanced anaplastic carcinoma of the thyroid. Thyroid 2013 ; 23 : 600-604.

日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌

Official Journal of the Japan Association of Endocrine Surgeons and the Japanese Society of Thyroid Surgery

甲状腺腫瘍診療ガイドライン2018

第35巻増刊号（通巻149号）　2018年12月25日発行

１部定価4,000円+税

発行所：日本内分泌外科学会
日本甲状腺外科学会
〒675-0055　兵庫県加古川市東神吉町西井の口601-1
電　話：079-433-8081
Ｆａｘ：079-433-3718
Ｅｍａｉｌ：journal-gakkai@totalmap.co.jp

編集部：日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌編集部
〒105-0013　東京都港区浜松町2-2-12
JEI浜松町ビル8F　大村印刷株式会社内
電　話：03-6459-0066
Ｆａｘ：03-3436-5455
Ｅｍａｉｌ：jaes-jsts@med.omura.jp

平成三十年十二月二十日印刷　編集兼
平成三十年十二月二十五日発行　発行人　兵庫県加古川市東神吉町
西井の口六〇一―一
日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会

印刷所　大村印刷株式会社

発行所　〒675-0055
兵庫県加古川市東神吉町
西井の口六〇一―一
電話〇七九―四三二―八〇八一
日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会

一部定価四〇〇〇円＋税