

1 **日本甲状腺学会 臨床重要課題**

2 **成人の低リスク甲状腺微小乳頭癌（cT1aN0M0）の取扱いについての**

3 **ポジション・ペーパー**

4 **（一般医家に向けて）**

5

6 **ポジション・ペーパー作成委員会**

7 委員長：杉谷 巖（日本医科大学大学院医学研究科 内分泌外科学分野）

8 副委員長：堀口和彦（群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学）吉田有策（東京

9 女子医科大学 乳腺・内分泌外科）

10 委員（五十音順）：岩久建志（甲仁会 さっぽろ甲状腺診療所・伊藤病院） 江本直也（佐倉

11 中央病院）笠原俊彦（隈病院 内科）佐藤潤一郎（東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌

12 内科）志村浩己（福島県立医科大学医学部 臨床検査医学講座）進藤久和（やました甲状腺

13 病院 外科）鈴木悟（福島県立医科大学附属病院 甲状腺・内分泌内科）永野秀和（千葉大

14 学大学院医学研究院 分子病態解析学）古屋文彦（山梨大学医学部 第三内科） 槇田紀子

15 （東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科）松本文彦（順天堂大学医学部耳鼻咽喉科学

16 講座）間中勝則（東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科）光武範史（長崎大学 原爆

17 後障害医療研究所）宮川めぐみ（宮川病院 内科）横谷進（福島県立医科大学 ふくしま国際医

18 療科学センター 甲状腺・内分泌センター）

19

20 **はじめに**

21 近年、世界的に甲状腺癌の罹患率が急増している。これは主として、超音波検査
22 (ultrasonography: US) をはじめとする画像検査の普及とその精度の向上および検査を受ける機
23 会の増加が原因で、小さな乳頭癌の偶発的な発見が増えているためであると解釈されている。一方で、
24 甲状腺癌による死亡率は変化していないことから、このような癌の診断・治療（手術）は「過剰診断・
25 過剰治療」にあたるとして、警鐘が鳴らされている。

26 これに対し、日本の甲状腺超音波診断ガイドブックは、検診において微小乳頭癌の発見に努めること
27 は好ましくないとした。米国予防医療サービス対策委員会（United States Preventive Service
28 Task Force: USPSTF）も 2017 年、放射線被ばく歴や甲状腺癌の家族歴のない無症状の成人に
29 対する頸部触診や US を用いた甲状腺癌のスクリーニングは推奨しないとのステートメントを発表している
30 **[1]**。また、日米のガイドラインは US 所見から乳頭癌が疑われる症例に対し、穿刺吸引細胞診（fine
31 needle aspiration: FNA）を行うべき腫瘍径に下限を設けた。

32 一方、FNA で診断がつけられた腫瘍径 10mm 以下の微小乳頭癌のうち、臨床的に明らかな転移
33 や浸潤を認めない「低リスク」微小癌（cT1aN0M0）に対しては、日本の 2 施設において 1990 年代
34 より、即時手術を行わずに、定期的に US で経過観察する前向き臨床試験が行われた。その良好な結
35 果に基づき、2010 年発行の日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会による「甲状腺腫瘍診療
36 ガイドライン」において、低リスク微小乳頭癌の場合、十分な説明と同意を前提に、非手術経過観察が
37 取扱い方法の一つとして認められた**[2]**。そして、2015 年には米国甲状腺学会（American
38 Thyroid Association: ATA）による成人の甲状腺腫瘍取扱いガイドラインにおいてもこのような癌に
39 対する積極的経過観察（active surveillance: AS）の方針が容認されるに至った**[3]**。

40 こうした経緯のもと、日本甲状腺学会では、日本から提唱され、世界的にも受容されつつある成人に
41 おける低リスク微小乳頭癌 cT1aN0M0 の AS という取扱い方法について、国民に向けてその根拠と成
42 績を示すとともに、一般医家の啓発を図る目的で、関係論文の網羅的検索を行い、現時点での科学
43 的根拠に基づいたポジション・ペーパーを発行することになった。本ポジション・ペーパーにより、甲状腺癌の
44 過剰診断・過剰治療の概念と AS という新しい管理方針が安全に行われるための適応と方法の要点が
45 よく理解され、妥当な管理方法のひとつとして広く認識されることを期待するものである。

46

47

48

49 方法

50 2018年11月に、本ポジション・ペーパー作成委員会を発足した。作成にあたっては、公益財団法人
51 日本医療機能評価機構が公開している「診療ガイドライン作成マニュアル2017」**[4]**および国際的
52 に公開されているGRADE (The Grading of Recommendations Assessment,
53 Development and Evaluation)の方法を参考にした。

54

55 1. Clinical question (CQ)の決定

56 成人の低リスク甲状腺微小乳頭癌の取扱いについて、臨床上重要と考えられる課題を疫学、手術
57 成績、診断、積極的経過観察の領域に分けて検討し、最終的に疫学1、手術成績1、診断3、積
58 極的経過観察1の計6個のCQを選定した。CQごとに委員会で吟味し、文献検索のためのキーワー
59 ドの設定を行った。

60

61 2. 文献検索

62 文献検索はNPO法人日本医学図書館協会に依頼し、1990年1月1日から2019年6月
63 30日までに発表された文献を網羅的に検索した。検索データベースは、PubMed、医学中央委雑誌
64 Web、The Cochrane Libraryとし、言語は、英語、日本語とした。CQごとの検索式は、**付録**を参
65 照。

66

67 3. 一次スクリーニング

68 CQ毎に2名の担当委員が独立して、タイトル、アブストラクトからCQの趣旨に合致しない論文を除

69 外する一次スクリーニングを行った。2名の結果を照会し、二次スクリーニング用データセットを作成し、文
70 献を収集した。

71

72 **4. 二次スクリーニング**

73 一次スクリーニングにより選別された論文について、CQ 毎に 2名の委員が独立してフルテキストから
74 CQの趣旨に合致しない論文を除外する二次スクリーニングを行った。また、必要に応じて、各文献の
75 Reference などからの論文を追加し、文献ごとに研究デザイン・対象・介入または曝露・対照・アウトカム
76 (PICO/PECO)表の作成を行った。

77

78 **5. 草稿作成**

79 二次スクリーニングで作成した PICO/PECO 表に基づき、各 CQの趣旨にかなう論文の中からエビデ
80 ンスレベルの高い文献を選択した。選択した文献をもとに各 CQの担当委員（各 CQにつき 3～4
81 名）がステートメントの草稿を作成した。

82

83 **6. 合意形成**

84 各 CQ に対するステートメントについて、ポジション・ペーパー作成委員会において合意形成した。合意
85 形成は投票等を用いず、委員会開催およびメール審議によって意見の集約を行った。

86

87 **7. ポジション・ペーパーの評価**

88 本ポジション・ペーパー最終案を作成後、日本甲状腺学会会員および日本内分泌外科学会会員に

89 パブリック・コメントを求め、評価を受けたうえで、両学会の endorsement を取得した。

90

91 **8. 資金**

92 本ポジション・ペーパー作成は、日本甲状腺学会一般会計予算をもとに活動したものであり、その他の

93 特定の団体や製品・技術との利害関係はない。

94

95 **9. 利益相反**

96 ポジション・ペーパー作成委員の全員に日本内分泌学会「臨床研究の利益相反(COI)に関する共

97 通指針」に沿い、適切な利益相反 (conflict of interest: COI) マネージメントを実施した。その結

98 果、本ポジション・ペーパーの作成、内容に関して、COI を有する委員はいなかった。

99

100

101

102 **CQ 1：甲状腺乳頭癌の罹患率は近年上昇しているか？**

103 **要約**

104 世界各国において 1980 年代より、小さな甲状腺乳頭癌の罹患率が上昇している一方で、同一期
105 間中における甲状腺癌による死亡率にはほとんど変化が見られていない。また、甲状腺癌以外の原因で
106 亡くなった人に対して行った病理解剖では、死因に関係のない小さな乳頭癌が 10%程度見つかるが、
107 その頻度は 1970 年代から変化していない。他方、小さな乳頭癌を簡便な方法で容易に診断すること
108 が可能な甲状腺 US、US ガイド下 FNA の急速に普及した時期と、乳頭癌の増加した時期が一致す
109 る。このような背景から、様々な推論はあるものの、近年増加した乳頭癌のほとんどは寿命に関係しない
110 小さな乳頭癌を、検査によって見つけたものであると考えられている。

111

112 **解説**

113 近年、世界各国で甲状腺癌の増加が報告されているが[5-33] (表 1)、その病理組織型内訳を
114 みると、ほとんどが甲状腺乳頭癌、とくに腫瘍径 20mm 未満の小さな乳頭癌の増加であった[6, 9,
115 11, 17, 20, 23, 25-27, 30, 32, 34-37]。例えば、Davies らは、米国において 1988 年～
116 2002 年に乳頭癌は 2.9 倍に増加しているものの、49%が 10mm 未満、87%が 20mm 未満であ
117 ったと報告し[17]、Du らは、中国において 1972 年～2014 年に診断された甲状腺癌の 94.9%が
118 乳頭癌で、そのうち 10mm 未満のものが 70.4%を占めたと報告している[6]。

119 乳頭癌増加の原因として、ヨウ素過剰摂取（とくにヨウ素欠乏地域）[7, 10, 14, 20, 21, 26,
120 29, 32, 38]、肥満[5, 9, 14, 18, 20]、硝酸塩や亜硝酸塩[24]、特定の微量元素[24]の摂
121 取などの食習慣、ダイオキシン[39]やポリ臭化ジフェニルエーテル[16, 22]等の化学物質、欧州諸国

122 のチェルノブイリ原発事故の影響[5, 10, 25, 30]、原発近隣[22]や火山地帯[40]在住などの環
123 境要因、医療用放射線の被ばく[6, 9, 14-16, 33]などが挙げられているが、いずれも関与の程度は
124 不確定なものとされている。

125 一方、世界各地で甲状腺癌の増加が報告されているにもかかわらず、死亡率が変化しているという報
126 告はほとんど見られず[5-19]、増加した乳頭癌は寿命に影響しない小さな乳頭癌の過剰診断の結果
127 と考えられている[6, 9, 11, 13, 14, 17, 22, 25, 29, 30, 40-43]。これを裏付ける根拠とし
128 て、1949年～2007年に25ヶ国38地域で行われた甲状腺癌以外の原因で死亡した人の病理解
129 剖12,834例におけるラテン乳頭癌の出現頻度が、1970年以降変化していない（片葉の解剖で
130 は4.1%、両葉では11.2%）との報告[44]が挙げられる。

131 小さな乳頭癌の発見が増加している原因としては、簡便に乳頭癌を診断できる甲状腺US、FNAの
132 普及による甲状腺結節の検査機会の増加が考えられている[6, 9, 10, 13, 14, 16-19, 21-23,
133 25, 27, 32, 42]。実際に触診と甲状腺USでの結節の検出能を比較検討すると、5mm未満では
134 93.6%、20mm以上でも51.8%の結節が触診では検出することができず、USを用いることにより結
135 節の検出率が著しく上昇することが報告されている[45]。これらの背景から、米国においては2000年
136 ～2012年に、甲状腺USの件数が5倍、FNAが7倍に増えた結果、甲状腺癌が2倍に増加した
137 と報告されている[46]。韓国でも1999年以降、がん検診無料化の政策の下、USによる甲状腺癌
138 検診が盛んに行われるようになった結果、1993年に比較して2011年には乳頭癌の罹患率が15倍
139 に増加するも、多くが10mm未満の小さい乳頭癌であったと報告されている[42]。また、米国では甲
140 状腺USなど検査の受診機会が多い集団ほど乳頭癌が増えるものの、その多くが触知不能な小さなも
141 のだったと報告されている[13]。さらに検診や他疾患の評価目的で行ったCT、MRIやFDG-PETを契

142 機として甲状腺に偶発的に癌が発見されることも増えている [11, 47-50]。

143

144 **CQ2 : 低リスク微小乳頭癌 (T1aN0M0) の手術治療成績はどうなっているか？**

145 **要約**

146 腫瘍径 10mm 以下で浸潤・転移の明らかでない乳頭癌 (低リスク微小乳頭癌 : cT1aN0M0)
147 の手術後の予後はきわめて良好である。

148

149 **解説**

150 Yu らは、米国の Surveillance, Epidemiology and End Results Cancer Database
151 (SEER) を用いた後ろ向き研究により、腫瘍径 10mm 以下の微小乳頭癌 18,445 例 (リンパ節
152 転移のある症例 2,294 例を含む) の術後疾患特異的生存率は 10 年 99.5%、15 年 99.3%で、
153 リンパ節転移の有無にかかわらず良好であると報告した[51]。日本においては、Ito らが微小乳頭癌
154 のうち、臨床的に明らかなリンパ節転移や腺外浸潤を認めなかった 1,034 例においては、術後 10 年で
155 遠隔再発、原病死は認めなかったと報告している[52]。同様に Sugitani らは微小乳頭癌の術後成
156 績について、診断時に臨床的に明らかなリンパ節転移や反回神経麻痺を認めた 30 例では、9 例に頸
157 部再発、4 例に遠隔再発、4 例に原病死を認めたが、浸潤・転移の明らかでない cT1aN0M0 症例
158 148 例では、リンパ節再発を 4 例 (2.7%) 認めたものの、遠隔再発、原病死は認めなかったと報告
159 している[53]。以上より、臨床的に転移・浸潤の明らかでない低リスク微小乳頭癌 (cT1aN0M0) の
160 手術後の予後は極めて良好であるといえる。

161 5mm 以下の乳頭癌と 5~10mm の乳頭癌の予後については、小規模の後ろ向き研究から、
162 5mm 以下のほうが若干再発率は低いものの有意差はなく、生存率はともにきわめて良好とする報告が
163 多い[54-57]。

164 **CQ3 : 微小乳頭癌の診断について**

165 **CQ 3-1 : US で 10mm 以下の結節が発見された場合、どのような場合に FNA が推奨されるか？**

166 **要約**

167 甲状腺 US で 10mm 以下の結節が発見された場合、(1)5～10mm の結節で悪性を強く疑う場
168 合、すなわち US 上の悪性所見が多くみられる場合には FNA を行い、(2)5mm 以下では経過観察を
169 基本とすることが推奨される。しかし、明らかなリンパ節転移や甲状腺外浸潤（とくに後方）が疑われる
170 場合、反回神経麻痺による嚥声を認める場合、遠隔転移が疑われる場合は FNA を推奨する。

171

172 **解説**

173 近年、世界的に甲状腺癌の罹患率が急増しているが、これは US をはじめとする画像検査の普及とそ
174 の精度向上、および検査を受ける機会の増加が原因で小さな乳頭癌の偶発的な発見が増えていること
175 が主因であると解釈されている（**CQ1 参照**）。スクリーニングにおける微小癌発見にはデメリットがあるこ
176 とは、2012 年発行の日本乳癌甲状腺超音波医学会による「甲状腺超音波診断ガイドブック」改訂第
177 2 版ですでに強調されており、検診において微小乳頭癌の発見に努めることは好ましくない、（あえて検
178 診を行う場合には）受診者にデメリットをもたらすことのないように、検診方法および精査基準を十分検
179 討しておく必要があると記載されている。また、米国予防医療サービス対策委員会（United States
180 Preventive Service Task Force: USPSTF）は 2017 年、放射線被ばく歴や甲状腺癌の家族歴
181 のない無症状の成人に対する頸部触診や US を用いた甲状腺癌のスクリーニングは推奨しないとのステ
182 ートメントを発表している[1]。

183 このような背景の中、各国より FNA の実施基準が公表されており、主な基準を表 2 にて比較した。

184 「甲状腺超音波診断ガイドブック」では2012年発行の改訂第2版、その後の2016年の第3版**[58]**
185 において、結節性病変の診断の進め方について、充実性病変の場合は腫瘍径 5mm を超え 10mm
186 までは、悪性を強く疑う場合に FNA をすることが推奨されている。ここで「悪性を強く疑う場合」とは、形
187 状、境界、内部エコー、微細高エコー等の US 所見のほとんどすべてが悪性所見に該当する場合とされて
188 いる。一方、5mm 以下は経過観察を基本とするが、明らかなリンパ節転移や反回神経麻痺による嚥
189 声を認める場合、遠隔転移が疑われる場合、また CEA・カルシトニンが高値で髄様癌が疑われる場合に
190 は FNA を行うことを推奨している。なお、高線量の放射線被ばくの既往、甲状腺癌の手術歴や家族歴
191 がある場合は、結節の悪性リスクを考慮して FNA を検討する。日本甲状腺学会甲状腺結節取扱い診
192 療ガイドライン 2013**[59]**でも同様の FNA 実施基準を推奨している。米国からは、ATA**[3]**、
193 National Comprehensive Cancer Network (NCCN) **[60]**、American College of
194 Radiology (ACR) **[61]**から、また欧州からも European Society for Medical Oncology
195 (ESMO) **[62]**、European Thyroid Association (ETA) **[63]**からガイドラインが発表されて
196 いるが、いずれも US 所見にてリスク分類を行い、10～15mm の結節は US 所見上、悪性所見がある
197 場合に FNA が推奨されており、10mm 以下では原則的には推奨されていない。しかし、すべての悪性
198 所見がある場合 (ATA)、リンパ節転移、腺外浸潤、遠隔転移などのリスクが高い場合 (ATA、ETA)
199 は個別に FNA を検討する内容となっている。

200 FNA を施行する上でどのような US 所見を認めた場合に悪性を疑うかについては多くの論文がある。
201 Shimura ら**[64]**は多施設共同研究により、甲状腺結節の US 画像所見において、形状、境界の明
202 瞭性と性状、内部エコーレベルと均質性が最も悪性・良性の診断において重要であると報告し、日本超
203 音波医学会の超音波診断基準**[65]**にその結果が反映されている。最近、良悪性の鑑別に有用な

204 US 所見を解析した論文のメタ解析が報告されている（表 3） [66-68]。これらの報告に共通した悪
205 性所見としては縦横比> 1、微細石灰化、辺縁不整、内部低エコー、充実性結節、結節内部血流が
206 挙げられる。

207 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018[69]によると、AS の適応になる微小癌は「超低リスク乳頭癌
208 (T1aN0M0) 」(本ポジション・ペーパーでは「低リスク微小乳頭癌」としている) であり、逆に AS が適
209 応とならない場合すなわち手術が必要なものは、明らかなリンパ節転移、遠隔転移あるいは甲状腺外浸
210 潤を伴うもの、および気管や食道ないしは反回神経に近接した腫瘍であり、US や CT 検査で確認する
211 必要があるとしている。腫瘍径 10mm 以下の微小癌においても、これらの所見が認められることがあり、
212 注意深く評価することが重要である (CQ3-2, 3-3 参照) 。

213 転移や浸潤の徴候がない場合、5~10mm の結節に対する FNA の基準が議論となる。リンパ節転
214 移や術後再発のリスク因子として報告されている微細石灰化、腫瘍内低エコーレベル、腫瘍内血流豊
215 富、多発性など[70, 71]が US にて認められる場合、とくにこれらの所見が多く重複している場合は、
216 FNA を行って診断を確定したうえで、治療方針を決定することが重要と考えられる。

217

218 **CQ 3-2：微小乳頭癌の腺外浸潤、リンパ節転移の評価は推奨されるか？**

219 **要約**

220 微小癌であっても、臨床的に明らかなリンパ節転移や腺外浸潤が存在することは生命予後不良の要
221 因となっており、正確な評価が推奨される。一方で、臨床的にリンパ節転移や腺外浸潤のない患者でも、
222 手術時や病理組織学的検査により、小さなリンパ節転移や微少腺外浸潤が確認される場合があるが、
223 それらが生命予後の危険因子となることは示されていない。臨床的なリンパ節転移や腺外浸潤の検出
224 法としては US が推奨されるが、評価が不十分な場合には造影 CT 検査の追加が妥当である。

225

226 **解説**

227 微小乳頭癌においても、画像検査で発見される臨床的に明らかな腺外浸潤やリンパ節転移の存在
228 は、生命予後を悪化させる要因である[69]。Sugitani らの報告によれば、cT1aN0M0 の低リスク微
229 小乳頭癌（最大径 10mm 以上のリンパ節転移なし、画像上明らかな腺外浸潤なし）230 例 300
230 病巣の平均 5 年の AS で、明らかなリンパ節転移の出現は 1%で、腺外浸潤や遠隔転移の出現はな
231 く、後に手術を行った 12 例中に再発は認めなかった。一方、即時手術を行った臨床的に明らかなリンパ
232 節転移を有する微小乳頭癌 56 例の術後 10 年疾患特異的生存率は 80%で、とくに腺外浸潤ある
233 いはリンパ節外浸潤、最大径 20mm 以上の大きなリンパ節転移を有する症例の予後が不良であった
234 [72]。Yuらは、米国の SEER データベースを用いた後ろ向き研究により、微小乳頭癌 18,445 例の術
235 後疾患特異的生存率は 10 年 99.5%、15 年 99.3%であったが、年齢 45 歳以上、男性、アフリカ
236 系米国人あるいは minority race に加え、リンパ節転移、腺外浸潤が全生存率のリスク因子であると
237 報告した [51]。さらに、韓国の Park らは 3,174 例の甲状腺癌手術症例（3,073 例が乳頭癌、

238 1,518 例が 1cm 以下、1,002 例が 1~2cm) を検討し、10 年疾患特異的生存率において、腺外
239 浸潤を認めない症例、顕微鏡的微小浸潤例、および前頸筋群のみへの浸潤例では差がなかったが、皮
240 下軟部組織や喉頭、気管、食道へと浸潤しているものは有意に不良であったことを報告しており[73]、
241 小さな乳頭癌においても、腺外浸潤、リンパ節転移の評価は、その存在が予後に影響する可能性があ
242 るため、推奨される。

243 一方、臨床的にリンパ節転移、腺外浸潤がないと診断された場合でも、手術時または病理組織学的
244 に小さなリンパ節転移や、微小腺外浸潤が確認されることは少なくない。とくに US による中心領域リンパ
245 節転移の検出は困難とされる[74]。中国の Wang は 1,204 例の微小癌の手術病理所見を検討し、
246 395 例 (33%) に中心領域のリンパ節転移を認めたことを報告している[75]。また、中国の Zhao は、
247 微小癌 521 例中、218 例 (42%) に中心領域リンパ節転移を認め、そのうち 149 例 (68%) は
248 術前 US では検出できなかったと報告している[76]。病理学的な微小腺外浸潤については、報告によ
249 り幅があるが、その頻度は 6.3%~48%とされている[51, 77-81]。

250 臨床的には診断されず、病理組織学的に診断されるリンパ節転移、腺外浸潤の予後因子としての意
251 義について、中国の Xu らは、微小乳頭癌 3,607 例の無再発生存率は 87.5% (頸部リンパ節再
252 発 : 26、残存甲状腺再発 : 13) であったが、手術時の病理組織学的リンパ節転移の有無は有意な
253 予後因子とはならなかったことを報告している[82]。また、Diker-Cohen らのメタアナリシスにおいても、
254 微小癌を対象とした 5 研究 2,580 例の分析で微小腺外浸潤は生命予後に影響しないと報告した
255 [83]。さらに、顕微鏡的にのみ診断可能な微小腺外浸潤や前頸部筋群に留まる腺外浸潤は、少なく
256 とも単独の独立した生命予後規定因子とはならないことが報告されている[84-86]。

257 臨床的なリンパ節転移や腺外浸潤の検出方法について、微小癌に限定したエビデンスはないが、甲状

258 腺乳頭癌全般に対し、ATAや日本内分泌外科学会のガイドラインでは、USが推奨されている[3, 69]。

259 USのみでは不十分な際には、造影CT検査の追加が妥当であると考えられる。

260

261 **CQ3-3：微小乳頭癌において遠隔転移の評価は推奨されるか？**

262 **要約**

263 微小乳頭癌では、肺、骨、脳への遠隔転移例が報告され、その頻度は 0.14～0.50%と報告されてい
264 る。さらに、AS の対象となる臨床的に明らかなリンパ節転移や腺外浸潤のない微小癌（cT1aN0）で
265 は、遠隔転移は極めてまれである。実際にこれまで、AS 中に新たな遠隔転移が発生したという報告はな
266 い。以上より、AS の対象となる微小乳頭癌症例では、遠隔転移の検索を行うことは必須ではない。

267

268 **解説**

269 微小乳頭癌において、遠隔転移は予後不良因子の一つとして報告されている[51]。

270 微小乳頭癌の診断時における遠隔転移の頻度については、後ろ向き観察研究での報告が複数あ
271 り、中でも比較的大規模な報告は以下の通りである。Rotiらは、1966年～2008年の17文献のメタ
272 アナリシスを行い、9,313例中35例（0.37%）に遠隔転移を認めたと報告した[87]。米国のSEER
273 データベースを用いた解析では、1988年～2007年に手術された微小乳頭癌18,445例において、
274 甲状腺外への浸潤は6.3%、病理学的リンパ節転移は12.4%、遠隔転移は0.50%（91例）であ
275 った[51]。韓国のJeonらは、1999年～2012年にAsan Medical Centerで初回手術を受け微
276 小乳頭癌と診断された8,808例を後ろ向きに解析し、12例（0.14%）に遠隔転移を認めた。このう
277 ち10例は臨床的に明らかなリンパ節転移を伴っていた[88]。

278 微小乳頭癌における遠隔転移の検索について明確な推奨はみあたらない。乳頭癌の転移に関する
279 論文では、多くの場合¹³¹Iシンチグラフィや病理診断で転移と確定診断しているが、甲状腺全摘後でな
280 いと¹³¹Iシンチグラフィでは転移巣を検出できない。甲状腺分化癌の手術症例においては、とくにリンパ節

281 転移や局所浸潤を疑う場合は頸部および胸部 CT が推奨されており、微小乳頭癌においても、治療とし
282 て手術が選択された場合には、術前に胸部 CT を含めた検査が行われることが多い。癌の骨転移の検
283 索では骨シンチグラフィ（^{99m}Tc-MDP/HMDP）が用いられてきたが、Sodium Fluoride F 18 を利用
284 した PET/CT の方が感度・特異度ともに高いという報告がある[89]。脳転移では CT や MRI が利用さ
285 れるが、MRI の検出力が高く一般的である[90]

286 遠隔転移の危険因子として、年齢、腫瘍径、多発性、両側性、被膜浸潤、リンパ節転移の有無や
287 大きさなどが挙げられるが[88, 91]、今後さらなる検討が必要である。また、Holoubek らの 2004 年
288 ～2015 年の米国 National Cancer Database（NCDB）を用いた後ろ向き観察研究では、微小
289 乳頭癌の病理組織学的亜型による遠隔転移の頻度の差を報告しており、通常型では 82,056 例中
290 184 例（0.2%）、びまん性硬化型では 219 例中 0 例（0%）、高細胞型では 923 例中 6 例
291 （0.7%）であり、高細胞型乳頭癌の遠隔転移の頻度がわずかであるが有意に高かった[92]。

292 隈病院からの発表では、2006 年 1 月～2011 年 8 月に手術を施行された臨床的に明らかなリンパ
293 節転移や腺外浸潤のない微小乳頭癌（cT1aN0）の 879 例で、術前の胸部 CT で遠隔転移は認
294 めなかった[93]。

295 AS を行った低リスク微小乳頭癌 cT1aN0M0 における新規の遠隔転移出現に関しては、がん研病
296 院からの報告では、230 例の 1 年～17 年の経過観察で 0 例 [72]、隈病院からの報告でも、1,235
297 例の 10 年の経過観察で 0 例であった[94]。Memorial Sloan Kettering Cancer Center からの
298 報告では、15mm 以下の低リスク乳頭癌 291 例の 6～166 ヶ月（中央値：25 ヶ月）の経過観察
299 で新たな遠隔転移は認めなかった[95]。

300 以上より、臨床的に明らかなリンパ節転移や腺外浸潤を伴わない cT1aN0 の微小乳頭癌症例では、

301 遠隔転移は極めてまれであり、遠隔転移の検索を行うことは必須ではないと考えられる。

302

303 **CQ4 : 低リスク微小乳頭癌 (cT1aN0M0) に対する AS は、即時手術より推奨されるか？**

304 **要約**

- 305 ● 臨床的に明らかなリンパ節転移、甲状腺外浸潤、遠隔転移がない低リスク微小乳頭癌
306 (cT1aN0M0)に対して AS を行った報告によれば、大部分の症例はほとんど進行しないこと、たとえ
307 少し進行したとしてもその時点で手術を行えば、その後の再発や生命予後への悪影響はないことが
308 示されている。
- 309 ● 低リスク微小乳頭癌の AS の結果、若年が進行（腫瘍径増大、臨床的リンパ節転移出現）のり
310 スク因子であることが示されている。
- 311 ● 低リスク微小乳頭癌に対して手術を行うと、再発の懸念はほとんどないが、熟練した甲状腺外科医
312 が手術しても永続性副甲状腺機能低下症や永続性反回神経麻痺といった手術合併症がまれに
313 認められる。
- 314 ● 日本の医療保険制度のもとでは、即時手術の方が AS より 10 年間の医療費が高いことが報告さ
315 れている。
- 316 ● AS と即時手術を比較した生活の質（Quality of Life : QOL）、患者視点のアウトカム
317 (patient-reported outcome : PRO) 研究は少ないが、AS は即時手術に比較して、手術
318 合併症を回避できるため身体的な QOL は優れる。一方で、AS では即時手術よりも不安が強くな
319 る可能性があるものの、時間の経過とともに軽減することが示されている。
- 320 ● 以上より低リスク微小乳頭癌に対する AS は、適切な診療体制の下で行えば、安全で妥当な管理
321 方針であるといえる。とくに高齢者は進行する確率が低く、AS の良い適応と考えられる。

322

323 解説

324 1) ASにおける疾患の進行(表4)

325 経過観察中の疾患の進行とは腫瘍の増大、臨床的に明らかな甲状腺外浸潤やリンパ節転移あるい
326 は遠隔転移の出現と定義できる。腫瘍の増大については、最大径 3mm 以上の増大と定義する報告
327 と、腫瘍体積 50%以上とする報告がある。低リスク微小乳頭癌の 2~26%で AS 中に腫瘍の増大を
328 認める一方で、70%以上は疾患の進行を認めなかった[72, 94-107]。世界最大・最長のコホートを
329 有する隈病院からの報告では、1,235 例の平均 60 ヶ月の AS において、累積腫瘍増大(最大径
330 3mm 以上の増大)率は 10 年で 8.0%、新規リンパ節転移の累積発生率は 10 年 3.8%であった
331 [94]。また、がん研有明病院からは、409 例の中央値 6.8 年の AS で、最大径 3mm 以上の増大
332 例は 6.0%、リンパ節転移の出現は 1.0%と報告されている[96]。

333 海外からの報告も近年増加している。米国[95]、韓国[103]、イタリア[105]、コロンビア[107]か
334 らの報告では、腫瘍径が 3mm 以上増大した頻度はそれぞれ 3.8%、3.5%、2.1%、10.8%であっ
335 た。観察期間が日本の報告より短い、進行の頻度には大きな違いはなく、さまざまな地域で AS による
336 低リスク微小癌の管理は可能であると考えられる。

337 海外からの報告のうち米国[95]、コロンビア[107]からの報告は腫瘍径 10~15mm (コロンビアか
338 らの報告は併存症などにより手術を行わなかった 15mm を超える腫瘍も対象に含めている) の患者も
339 対象としているが、腫瘍径が 10mm を超える低リスク乳頭癌に対する AS について、わが国ではがん研
340 有明病院[100]、名古屋大学[106]から cT1bN0M0 症例を対象とした報告がある。がん研有明病
341 院では 61 例の T1b 症例を平均 7.9 年間観察し、腫瘍径が 3mm 以上増大した症例が 7%、リン
342 パ節転移が出現した症例が 3%であり、進行の頻度は cT1aN0M0 の場合と差がなかった [100]。

343 T1b 症例に対する AS はガイドラインで推奨されている管理方針ではないが、今後のエビデンスの蓄積に
344 伴って適応が拡大していく可能性がある。

345 腫瘍増大に関与する因子としては若年、US での石灰化の欠如（一部の報告では石灰化の存在）、
346 豊富な血流シグナルが報告されている[94, 96, 99, 104, 108]。隈病院からの報告では、多変量
347 解析の結果、若年（40 歳未満）が低リスク微小乳頭癌の独立した進行予測因子であったが、多発
348 性や分化型甲状腺癌の家族歴は有意な進行危険因子ではなかった[94]。低リスク微小乳頭癌の診
349 断時の年齢と 80 歳までに腫瘍が進行する確率については、20 歳代では 48.6%、30 歳代で 25.3%、
350 40 歳代では 20.9%、50 歳代では 10.3%、60 歳代で 8.2%、70 歳代では 3.5%と推定されてい
351 る[109]。若年齢が低リスク微小乳頭癌の進行リスク因子であることは、米国、韓国、コロンビアでも同
352 様であることが報告されている[95, 103, 107]。そして、Koshkina らは AS を行った低リスク微小癌
353 の進行と年齢の関係についてシステマティックレビューおよびメタアナリシスを行い、40 歳以上の患者の 40
354 歳未満の患者に対する腫瘍径が 3mm 以上増大するリスク比は 0.55 (95% CI, 0.36-0.82)であ
355 り、高齢になるにつれ腫瘍増大のリスクは軽減すると結論づけている[110]。若年の患者は疾患進行の
356 可能性が高いため手術を勧めた方がよいと考えることもできるが、20 歳代の患者の半数以上および 30
357 歳代の患者の約 3/4 において生涯手術が必要とならないという見方もできる。なお、20 歳未満の患者
358 の AS についてはエビデンスがない。

359

360 2) AS 後に手術を行った場合の再発と生命予後

361 隈病院、がん研有明病院からの報告によると、AS 中および手術への移行後に、遠隔転移または生
362 命を脅かすような再発、あるいは原病死を認めた患者はいなかった[94, 96]。手術への移行後の再発

363 に関しては、術後 3 年間でリンパ節再発は 1.1%にみられたが、再手術により治癒切除が可能であった
364 と Oda らが報告している[97]。海外からの AS 後の手術移行例については、短い観察期間ではあるが
365 韓国と米国からの報告に記載されている。Ohらの報告では手術へ移行した 58 例の術後に、平均 18.7
366 か月の期間でリンパ節再発、遠隔転移、そして乳頭癌による癌死を認めておらず[103]、Tuttle らが手
367 術移行を経験した 10 例では術後平均 7.3 か月の観察期間で再発を認めていない[95]。AS 中に
368 腫瘍の増大やリンパ節転移の出現などにより手術に移行したとしても、即時手術に比較して予後は変わ
369 らないことから、AS は手術が必要な一部の患者を見極める一つの手段ともいえる。

370 なお、乳頭癌では高頻度に病理組織学的リンパ節転移を認めることが知られている。低リスク微小乳
371 頭癌も例外ではなく臨床的リンパ節転移がなくとも、実際にリンパ節郭清を行うと病理学的転移は約 10
372 ～30%に認められる (CQ3-2 参照)。しかし、これまでのわが国での AS の結果から、こうした潜在的
373 なリンパ節転移が臨床的問題に発展する確率は低く、画像で検出できるようになった時点で手術を行え
374 ば予後に問題はないものと推察される[72, 94, 96-100]。

375

376 3) 手術に伴う不都合事象 (表 5)

377 低リスク微小乳頭癌に対する手術治療成績は極めて良好であり、再発はきわめて少ない (CQ2 参
378 照)。しかし、即時手術と AS 後に手術に移行した場合の手術合併症を比較した報告は限られている
379 [72, 96, 97, 111, 112]。

380 低リスク微小乳頭癌に対する手術の不都合事象として、隈病院の Oda らは低リスク微小乳頭癌に
381 対する AS と即時手術、それぞれの管理方針における手術合併症の頻度を報告した[97]。管理方針
382 として AS を選択した場合、手術を行った場合と比較して、一過性声帯麻痺 (0.6%対 4.1%、p

383 <0.0001)、一過性副甲状腺機能低下症(2.8%対16.7%、 $p < 0.0001$)、および永続的な
384 副甲状腺機能低下症(0.08%対1.6%、 $p < 0.0001$)の発生がおさえられた。また、即時手術を
385 行った患者のうち0.2%に永続性の声帯麻痺を認めた。熟練した甲状腺外科医が低リスク微小乳頭癌
386 の手術を行っても手術合併症の懸念はあり、管理方針としてASを選択すれば、手術による不都合事
387 象を回避することが出来る。しかし、この報告では、ASから手術に移行した症例の一過性副甲状腺機
388 能低下症、一過性反回神経麻痺の頻度はそれぞれ35.1%、7.4%と即時手術の合併症の頻度より
389 高い。AS後の手術移行例についてはがん研有明病院からも報告があり、合併症の発生は認めていない
390 が16例と限られた症例での報告である[72]。AS後に手術へ移行する症例は限られており、即時手術
391 と比較した合併症の頻度についてのエビデンスは十分とはいえない。

392

393 4) 医療コスト

394 香港での医療コストについてLangらは、ASは即時手術と比較して最初の16年間は医療コストを
395 抑えられることを報告した[113]。オーストラリアからも同様の報告があり、Linらは最初の16.2年はAS
396 のほうが即時手術より医療コストが低いが、長期の経過観察が必要な若年者では手術に経済的利点
397 があるとしている[114]。また、VenkateshはQOLと生存年数を加味した視点から、ASでQOLの低
398 下を感じる患者や余命の長い患者では、ASよりも葉切除の方が費用対効果で優位であることを示して
399 いる[115]。しかし、これらは医療保険制度が異なる海外からの報告であり、注意が必要である。

400 日本の医療保険制度の下での医療コストについてはOdaらが報告している。隈病院の管理方針によ
401 って、即時手術とASの10年間の医療費を比較すると、術後経過観察を含む即時手術の医療コスト
402 は、手術移行例も含むASによる管理方針よりも4.1倍高いことが示された(928,094円対

403 225,695 円/患者) **[116]**。ただし、術後の経過観察の間隔や期間は実臨床においては同様ではな
404 い。さらに、若年者においては AS から手術に移行する頻度が高いこと、より長期の経過観察が必要とな
405 ることに留意を要する。

406

407 **5) QOL/PRO 研究**

408 微小乳頭癌の管理方針を決定、遂行していくにあたり、実際に医療を経験する患者側の視点で感じ
409 られる健康面の不具合や不安といった PRO を知ることは重要である。しかし、微小乳頭癌に対して手術
410 を行った場合と AS を行った場合を比較し、患者の視点からはどちらの管理方針が望ましいかについての
411 エビデンスは限られている。

412 Smulever らによると 15mm 以下の乳頭癌患者 136 例のうち細胞診で診断がついた時点で経過
413 観察を選択した患者は 26 例（19%）にすぎず、多くの患者が手術を選択した理由は不安であった
414 **[117]**。また、多くの AS に関する報告においても、癌の進行以外の理由で手術へ移行する症例が少な
415 くなく、Oh らは手術移行の理由のうち 48.3%が患者の不安であるとし**[103]**、隈病院の Oda らも手
416 術移行の理由の 54%が「患者の希望」であったと報告している**[97]**。

417 低リスク微小乳頭癌に対して AS による管理方針を選択した患者の視点からの報告としては、Davies
418 らによる隈病院で微小癌の AS を行っている 234 例を対象としたアンケート調査を用いた定性的な研究
419 がある。回答者のうち 37%がいずれかの時点で癌の心配を抱えていたが、回答者全体の 60%は時間
420 の経過とともに心配が減じたと回答した。さらに患者の 80%は「AS を受けるという決定が個人的な価値
421 観に一致した」ことに“同意”または“強く同意”した。さらに、83%が「AS を選択したことが最良の決定であ
422 った」ことに“同意”または“強く同意”した**[118]**。

423 微小乳頭癌に対して即時手術を選択した患者と AS を選択した患者を比較した PRO 研究報告を
424 **表 6** に示す。Joen らは微小乳頭癌に対し AS を行った 43 例と葉切除を行った 148 例の QOL を SF-
425 12v2 (12-items short-form health survey version 2.0) で横断的に比較し、AS 群で日常
426 生活の心理的問題が葉切除群より少ないことを報告した。また、THYCA-QOL (Thyroid cancer
427 quality of life) を使用した評価では、AS 群では神経・筋・咽頭・口腔の症状そして傷の問題が少な
428 い結果であり、FoP (Fear of progression) を用いた調査では、AS 群と即時手術群で癌進行に対
429 する恐れの違いは認めなかった[119]。わが国では、Yoshida らが AS を行った 20 例と即時手術を行っ
430 た 30 例を STAI (State-Trait Anxiety Inventory) と THYCA-QOL を参考にして独自に作成し
431 た症状と心配に関する VAS (Visual analog scale) を用いて比較している。これによれば、AS 群は
432 即時手術群に比較して調査時の不安が強いという結果であったが、多変量解析によると、この不安の強
433 さには患者の不安になりやすい元来の特性が相関していること、および時間の経過が逆相関していること
434 が示され、AS か即時手術かの管理方針自体とは有意な関連はなかったことが示された。また、VAS を
435 使用した評価では「頸部の違和感」、「声の出しにくさ」、「頸部の外見」の項目で AS 群は即時手術群と
436 比較して好ましい結果であり、「今後の経過の心配」、「経過への満足度」、「飲み込み辛さ」の項目では
437 大きな差は認めなかった[120]。Kong らは多施設共同で 192 例の AS を行った患者と 203 例の手
438 術加療を行った患者を、Thyroid-specific QOL 質問紙票を用いて調査開始時と平均経過観察期
439 間 8 か月後の結果を縦断的に比較し、AS 群が調査開始時の心理的健康、最終調査時の心理的、
440 肉体的および全体的な健康の項目で手術群より優れていることを示した[121]。

441 AS は身体的な QOL の観点からは即時手術より優れている一方、不安などの心理的な QOL におい
442 て劣る可能性がある。しかしながら、これまでの報告からは時間の経過とともに患者の不安は徐々に軽減

443 すると考えられる。低リスク微小乳頭癌の管理方針に対するこれまでの PRO 研究においては、それぞれ
444 診断から調査までの期間が偏っていることや、症例数が少ないこと、観察期間が短いことなどの欠点があ
445 り、エビデンスは十分とは言えず今後の長期的な比較研究が期待される。
446

447 **おわりに**

448 低リスク微小乳頭癌の AS という新しい管理方針は、予後良好な本疾患の過剰治療予防策として日
449 本から発信され、世界的に受け入れられつつある。日本からのエビデンスは 1990 年代に前向き臨床試
450 験を開始した 2 施設からにほぼ限られていること、海外からの報告は観察期間が短いことなどを差し引い
451 ても、安全性（腫瘍学的アウトカムや不都合事象の発生）、医療コスト、QOL/PRO から見て、妥当
452 な方針として評価できる。実際、日本内分泌外科学会のアンケート調査では、わが国においては
453 cT1aN0M0 乳頭癌の 54%に AS が適用されており[122]、さらなる普及の途上にあると考えられる。
454 しかしながら、AS の実施にあたっては、いくつかの留意事項がある。

455 第一に、すべての微小乳頭癌（腫瘍最大径 1cm 以下）が AS の適応となるわけではない。臨床的
456 に明らかなリンパ節転移や腺外浸潤、遠隔転移を有する微小癌も存在すること、これらの予後は時に不
457 良であることを認識し、正確に診断したうえで、管理方針を決定することが重要である。1cm 以下の甲
458 状腺結節は放置してよい、というのは重大な誤りである。

459 第二に、低リスク微小乳頭癌の AS に際しては適切な診療体制が必須となる。経験豊富な医師や超
460 音波検査技師が検査を行い、原発巣やリンパ節の状況がどう変化したか、あるいはしていないかを正確
461 に把握することができる体制の下で行われるべきである。

462 第三に、高齢者の低リスク微小乳頭癌は AS 中に進行する確率が低く、AS の良い適応と考えられる
463 のであるが、一方で、高齢者の臨床癌は若年者に比較して一般に予後が悪いことも知られている。頻度
464 が低いとはいえ高齢者の微小癌がひとたび臨床癌に変化した場合は予後不良となる可能性があるため、
465 AS は原則として生涯にわたり継続する必要がある。

466 第四に、低リスク微小乳頭癌患者についての QOL/PRO 研究は少なく、エビデンスは十分とはいえな

467 い。Shared-decision making にあたっては、患者が当然感じるであろう不安に対して、医療提供者
468 は適切な態度で適切なエビデンスを説明することが重要である。

469

470 なお、さらに具体的、実践的な AS の適応と方法については、日本内分泌外科学会甲状腺微小乳
471 頭癌取り扱い委員会編集：「成人の甲状腺低リスク微小乳頭癌 cT1aN0M0 に対する積極的経過観
472 察の適応と方法： 日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取り扱い委員会 による提言」
473 (<http://jaes.umin.jp/pdf/news2020033101.pdf>
474 日本内分泌外科学会雑誌にも掲載予定) を参照されたい。

References

1. US Preventive Service Task Force, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Barry MJ, et al. Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2017; 317(18):1882-7
2. Treatment of thyroid tumor. Japanese clinical guidelines. Takami H, Ito Y, Noguchi H, Yoshida A, Okamoto T, eds. Springer 2010
3. Haugen B, 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.
4. 小島原典子・中山健夫・森實敏夫・山口直人・吉田雅博編集. *Minds 診療ガイドライン作成マニュアル* 2017. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部. 2017.
5. Salamanca-Fernández E, Rodríguez-Barranco M, Chang-Chan YL, Redondo-Sánchez D, Domínguez-López S, Bayo E, Narankiewicz D, Expósito J, Sánchez MJ (2018) Thyroid Cancer Epidemiology in South Spain: a population-based time trend study. *Endocrine* 62: 423-431.
6. Du L, Wang Y, Sun X, Li H, Geng X, Ge M, Zhu Y (2018) Thyroid cancer: trends in incidence, mortality and clinical-pathological patterns in Zhejiang Province, Southeast China. *BMC Cancer* 18: 291.
7. Shulin JH, Aizhen J, Kuo SM, Tan WB, Ngiam KY, Parameswaran R (2018) Rising incidence of thyroid cancer in Singapore not solely due to micropapillary subtype. *Ann R Coll Surg Engl* 100: 295-300.
8. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, Serraino D, Buzzoni C, Busco S, Ferretti S, Torrisi A, Falcini F, Zorzi M, Cirilli C, Mazzucco W, Magoni M, Collarile P, Pannoza F, Caiazzo AL, Russo AG, Gili A, Caldarella A, Zanetti R, Michiara M, Mangone L, Filiberti RA, Fusco M, Gasparini F, Tagliabue G, Cesaraccio R, Tumino R, Gatti L, Tisano F, Piffer S, Sini GM, Mazzoleni G, Rosso S, Fanetti AC, Vaccarella S; for AIRTUM working group (2018) The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer* 94: 6-15.
9. Jegerlehner S, Bulliard JL, Aujesky D, Rodondi N, Germann S, Konzelmann I, Chiolerio A; NICER Working Group (2017) Overdiagnosis and overtreatment of thyroid cancer: A population-based temporal trend study. *PLoS One* 12: e0179387.
10. Vučemilo L, Znaor T, Kuliš T, Šekerija M, Znaor A (2015) Thyroid cancer incidence and mortality trends in Croatia 1988-2010. *Acta Clin Croat* 54: 30-37.
11. Hoang JK, Choudhury KR, Eastwood JD, Esclamado RM, Lyman GH, Shattuck TM, Nguyen XV (2014) An exponential growth in incidence of thyroid cancer: trends and

- impact of CT imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 35: 778-83.
12. Kweon SS, Shin MH, Chung IJ, Kim YJ, Choi JS (2013) Thyroid cancer is the most common cancer in women, based on the data from population-based cancer registries, South Korea. *Jpn J Clin Oncol* 43: 1039-1046.
 13. Morris LG, Sikora AG, Tosteson TD, Davies L (2013) The increasing incidence of thyroid cancer: the influence of access to care. *Thyroid* 23: 885-891.
 14. Veiga LH, Neta G, Aschebrook-Kilfoy B, Ron E, Devesa SS (2013) Thyroid cancer incidence patterns in Sao Paulo, Brazil, and the U.S. SEER program, 1997-2008. *Thyroid* 23: 748-757.
 15. Ramírez-Vick M, Nieves-Rodríguez M, Lúgaro-Gómez A, Pérez-Irizarry J (2011) Increasing incidence of thyroid cancer in Puerto Rico, 1985-2004. *P R Health Sci J* 30: 109-115.
 16. Zhu C, Zheng T, Kilfoy BA, Han X, Ma S, Ba Y, Bai Y, Wang R, Zhu Y, Zhang Y (2009) A birth cohort analysis of the incidence of papillary thyroid cancer in the United States, 1973-2004. *Thyroid* 19: 1061-1066.
 17. Davies L, Welch HG (2006) Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 295: 2164-2167.
 18. Oh CM, Jung KW, Won YJ, Shin A, Kong HJ, Lee JS (2015) Age-Period-Cohort Analysis of Thyroid Cancer Incidence in Korea. *Cancer Res Treat* 47: 362-369.
 19. Lim H, Devesa SS, Sosa JA, Check D, Kitahara CM (2017) Trends in Thyroid Cancer Incidence and Mortality in the United States, 1974-2013. *JAMA* 317(13):1338-1348.
 20. Mirian C, Grønhoj C, Jensen DH, Jakobsen KK, Karnov K, Jensen JS, Hahn CH, Klitmøller TA, Bentzen J, von Buchwald C (2018) Trends in thyroid cancer: Retrospective analysis of incidence and survival in Denmark 1980-2014. *Cancer Epidemiol* 55: 81-87.
 21. Jayarajah U, Fernando A, Prabashani S, Fernando EA, Seneviratne SA (2018) Incidence and histological patterns of thyroid cancer in Sri Lanka 2001-2010: an analysis of national cancer registry data. *BMC Cancer* 18: 163.
 22. Liu FC, Lin HT, Lin SF, Kuo CF, Chung TT, Yu HP (2017) Nationwide cohort study on the epidemiology and survival outcomes of thyroid cancer. *Oncotarget* 8:78429-78451.
 23. Rojo Álvaro J, Bermejo Fraile B, Menéndez Torre E, Ardanaz E, Guevara M, Anda Apiñániz E (2017) Increased incidence of thyroid cancer in Navarra (Spain). Evolution and clinical characteristics, 1986-2010. *Endocrinol Diabetes Nutr* 64: 303-309.
 24. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S (2015)

The Impact of Diagnostic Changes on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Selected High-Resource Countries. *Thyroid* 25: 1127-1136.

25. Hakala T, Kellokumpu-Lehtinen P, Kholová I, Holli K, Huhtala H, Sand J (2012) Rising incidence of small size papillary thyroid cancers with no change in disease-specific survival in Finnish thyroid cancer patients. *Scand J Surg* 101: 301-306.
26. Londero SC, Krogdahl A, Bastholt L, Overgaard J, Pedersen HB, Frisch T, Bentzen J, Pedersen PU, Christiansen P, Godballe C (2013) Papillary thyroid carcinoma in Denmark 1996-2008: an investigation of changes in incidence. *Cancer Epidemiol* 37: e1-6.
27. Olaleye O, Ekrikpo U, Moorthy R, Lyne O, Wiseberg J, Black M, Mitchell D (2006) Increasing incidence of differentiated thyroid cancer in South East England: 1987-2006. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 268: 899-906.
28. Morris LG, Myssiorek D (2010) Improved detection does not fully explain the rising incidence of well-differentiated thyroid cancer: a population-based analysis. *Am J Surg* 200: 454-461.
29. Rego-Iraeta A, Pérez-Méndez LF, Mantinan B, Garcia-Mayor RV (2009) Time trends for thyroid cancer in northwestern Spain: true rise in the incidence of micro and larger forms of papillary thyroid carcinoma. *Thyroid* 19: 333-340.
30. Scheiden R, Keipes M, Bock C, Dippel W, Kieffer N, Capesius C (2006) Thyroid cancer in Luxembourg: a national population-based data report (1983-1999). *BMC Cancer* 6: 102.
31. Montanaro F, Pury P, Bordoni A, Lutz JM; Swiss Cancer Registries Network (2006) Unexpected additional increase in the incidence of thyroid cancer among a recent birth cohort in Switzerland. *Eur J Cancer Prev* 15: 178-186.
32. Gomez Segovia I, Gallowitsch HJ, Kresnik E, Kumnig G, Igerc I, Matschnig S, Stronegger WJ, Lind P (2004) Descriptive epidemiology of thyroid carcinoma in Carinthia, Austria: 1984-2001. Histopathologic features and tumor classification of 734 cases under elevated general iodination of table salt since 1990: population-based age-stratified analysis on thyroid carcinoma incidence. *Thyroid* 14: 277-86.
33. Lundgren CI, Hall P, Ekbohm A, Frisell J, Zedenius J, Dickman PW (2003) Incidence and survival of Swedish patients with differentiated thyroid cancer. *Int J Cancer* 106: 569-573.
34. Konturek A, Barczyński M, Stopa M, Nowak W (2016) Trends in Prevalence of Thyroid Cancer Over Three Decades: A Retrospective Cohort Study of 17,526 Surgical Patients. *World J Surg* 40: 538-544.

35. Hughes DT, Haymart MR, Miller BS, Gauger PG, Doherty GM (2011) The most commonly occurring papillary thyroid cancer in the United States is now a microcarcinoma in a patient older than 45 years. *Thyroid* 21: 231-236.
36. Griniatsos J, Tsigris C, Kanakis M, Kaltsas G, Michail O, Dimitriou N, Argyrakopoulou G, Delladetsima I, Kyriakou V, Syriou V, Alexandraki K, Pikoulis E, Giannopoulos A, Kouraklis G, Diamanti-Kandaraki E, Felekouras E (2009) Increased incidence of papillary thyroid cancer detection among thyroidectomies in Greece between 1991 and 2006. *Anticancer Res* 29: 5163-5169.
37. Grodski S, Brown T, Sidhu S, Gill A, Robinson B, Learoyd D, Sywak M, Reeve T, Delbridge L (2008) Increasing incidence of thyroid cancer is due to increased pathologic detection. *Surgery* 144: 1038-1043
38. Farahati J, Geling M, Mäder U, Mörtl M, Luster M, Müller JG, Flentje M, Reiners C (2004) Changing trends of incidence and prognosis of thyroid carcinoma in lower Franconia, Germany, from 1981-1995. *Thyroid* 14: 141-147.
39. Merhy J, Driscoll HK, Leidy JW, Chertow BS (2001) Increasing incidence and characteristics of differentiated thyroid cancer in Huntington, West Virginia. *Thyroid* 11: 1063-1069.
40. Malandrino P, Russo M, Ronchi A, Minoia C, Cataldo D, Regalbutto C, Giordano C, Attard M, Squatrito S, Trimarchi F, Vigneri R (2016) Increased thyroid cancer incidence in a basaltic volcanic area is associated with non-anthropogenic pollution and biocontamination. *Endocrine* 53:471-479.
41. O'Grady TJ, Gates MA, Boscoe FP (2015) Thyroid cancer incidence attributable to overdiagnosis in the United States 1981-2011. *Int J Cancer* 137: 2664-2673.
42. Ahn HS, Kim HJ, Welch HG (2014) Korea's thyroid-cancer "epidemic"--screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 371: 1765-1767.
43. Pelizzo MR, Rubello D, Bernardi C, Gemo G, Bertazza L, Schievano E, Fedeli U (2014) Thyroid surgical practices shaping thyroid cancer incidence in North-Eastern Italy. *Biomed Pharmacother* 68:39-43.
44. Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J, Glasziou P, Doi SAR (2016) Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 34: 3672-3679.
45. Wiest PW, Hartshorne MF, Inskip PD, Crooks LA, Vela BS, Telepak RJ, Williamson MR, Blumhardt R, Bauman JM, Tekkel M (1998) Thyroid palpation versus high-resolution thyroid ultrasonography in the detection of nodules. *J Ultrasound Med* 17: 487-496.
46. Zevallos JP, Hartman CM, Kramer JR, Sturgis EM, Chiao EY (2015) Increased

thyroid cancer incidence corresponds to increased use of thyroid ultrasound and fine-needle aspiration: a study of the Veterans Affairs health care system. *Cancer* 121: 741-746.

47. Hoang JK, Nguyen XV, Davies L (2015) Overdiagnosis of thyroid cancer: answers to five key questions. *Acad Radiol* 22:1024-1029.
48. Nayan S, Ramakrishna J, Gupta MK (2014) The Proportion of Malignancy in Incidental Thyroid Lesions on 18-FDG PET Study: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 151:190-200.
49. Shie P, Cardarelli R, Sprawls K, Fulda KG, Taur A (2009) Systematic review: prevalence of malignant incidental thyroid nodules identified on fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Nucl Med Commun* 30: 742-748.
50. O'Grady TJ, Kitahara CM, DiRienzo AG, Boscoe FP, Gates MA (2014) Randomization to screening for prostate, lung, colorectal and ovarian cancers and thyroid cancer incidence in two large cancer screening trials. *PLoS One* 9: e106880.
51. Yu XM, Wan Y, Sippel RS, Chen H. Should all papillary thyroid microcarcinomas be aggressively treated? An analysis of 18,445 cases. *Ann Surg*. 2011 Oct;254(4):653-60.
52. Ito Y, Fukushima M, Kihara M, Takamura Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Investigation of the prognosis of patients with papillary thyroid carcinoma by tumor size. *Endocr J*. 2012;59(6):457-64.
53. Sugitani I, Fujimoto Y. Symptomatic versus asymptomatic papillary thyroid microcarcinoma: A retrospective analysis of surgical outcome and prognostic factors. *Endocr J* 1999; 46, 209-16.
54. Mehanna H, Al-Maqbili T, Carter B, Martin E, Campain N, Watkinson J, McCabe C, Boelaert K, Franklyn JA. Differences in the recurrence and mortality outcomes rates of incidental and nonincidental papillary thyroid microcarcinoma: a systematic review and meta-analysis of 21 329 person-years of follow-up. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Aug;99(8):2834-43.
55. Kim E, Choi JY, Koo do H, Lee KE, Youn YK. Differences in the characteristics of papillary thyroid microcarcinoma ≤ 5 mm and >5 mm in diameter. *Head Neck*. 2015 May;37(5):694-7.
56. Buffet C, Golmard JL, Hoang C, Trésallet C, Du Pasquier Fédiaevsky L, Fierrard H, Aurengo A, Menegaux F, Leenhardt L. Scoring system for predicting recurrences in patients with papillary thyroid microcarcinoma. *Eur J Endocrinol*. 2012 Aug;167(2):267-75.
57. Cheema Y, Repplinger D, Elson D, Chen H. Is tumor size the best predictor of outcome for papillary thyroid cancer? *Ann Surg Oncol*. 2006 Nov;13(11):1524-8.

58. 鈴木眞一. C. 結節性病変, V. 診断の進め方. In: 甲状腺超音波診断ガイドブック 改訂第3版. 日本乳腺甲状腺超音波医学会甲状腺用語診断基準委員会 (編). 南江堂, 東京. p48-53, 2016
59. A. 穿刺吸引細胞診を行うべき対象者, 3. 穿刺吸引細胞診, II 結節性病変に対する具体的な診断の進め方. In: 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン 2013. 日本甲状腺学会 (編). 南江堂, 東京, p59-64, 2013
60. Haddad RI, et al. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines) Thyroid Carcinoma Version 2. 2019 URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf, accessed 2020 Feb
61. Tessler FN, Middleton WD, Grant EG, et al. ACR Thyroid Imaging, Reporting and Data System (TI-RADS): White Paper of the ACR TI-RADS Committee. J Am Coll Radiol. 2017; 14: 587-95
62. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30: 1856-83
63. Russ G, Bonnema SJ, Erdogan MF, et al. European Thyroid Association Guidelines for ultrasound malignancy risk stratification of thyroid nodules in adults: The EU-TIRADS. Eur Thyroid J 2017; 6: 225-37
64. Shimura H, Haraguchi K, Hiejima Y, et al. Distinct Diagnostic Criteria for Ultrasonographic Examination of Papillary Thyroid Carcinoma: A Multicenter Study. Thyroid 2005; 15: 251-8
65. 貴田岡正史, 宮本幸夫, 福成信博, et al. 甲状腺結節(腫瘍)超音波診断基準. 超音波医学 2011; 38: 667-70.
66. Brito JP, Gionfriddo MR, Al Nofal A, et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2014; 99: 1253-63
67. Campanella P, Ianni F, Rota CA, et al. Quantification of cancer risk of each clinical and ultrasonographic suspicious feature of thyroid nodules: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol 2014; 170: R203-11
68. Remonti LR, Kramer CK, Leitão CB, et al. Thyroid ultrasound features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Thyroid 2015; 25: 538-50
69. Ito Y, Onoda N, Okamoto T. The revised clinical practice guidelines on the management of thyroid tumors by the Japan Associations of Endocrine Surgeons: Core questions and recommendations for treatments of thyroid cancer. Endocr J. 2020 Apr 9. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0025. [Epub ahead of print]

70. Qu N, Zhang L, Ji QH, et al. Risk Factors for Central Compartment Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Meta-Analysis. *World J Surg.* 2015; 39: 2459-70
71. Gur EO, Karaisli S, Hacıyanlı S, et al. Multifocality related factors in papillary thyroid carcinoma. *Asian J Surgery* 2019; 42: 297-302
72. Sugitani I, Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto. Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg.* 2010;34(6):1222-1231.
73. Park SY, Kim HI, Kim JH, et al. Prognostic significance of gross extrathyroidal extension invading only strap muscles in differentiated thyroid carcinoma. *Br J Surg* 2018; 105: 1155-62
74. Huang XP YT, Zhang L, Liu RF, Lai XJ, Wang L, Yang M, Zhang B, Li XY, Liu ZW, Xia Y, Jiang. Sonographic features of papillary thyroid microcarcinoma predicting high-volume central neck lymph node metastasis. *Surg Oncol.* 2018;27(2):172-176.
75. Wang WH XS, Zhan. Clinicopathologic Factors and Thyroid Nodule Sonographic Features for Predicting Central Lymph Node Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Retrospective Study of 1204 Patients. *J Ultrasound Med.* 2016;35(11):2475-2481.
76. Zhao C JW, Gao Y, Niu W, Zhang X, Xin. Risk factors for lymph node metastasis (LNM) in patients with papillary thyroid microcarcinoma (PTMC): role of preoperative ultrasound. *J Int Med Res.* 2017;45(3):1221-1230.
77. Domínguez JM, Nilo F, Martínez MT, et al. Papillary thyroid microcarcinoma: characteristics at presentation, and evaluation of clinical and histological features associated with a worse prognosis in a Latin American cohort. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(1):6-13.
78. Lee YC, Jung AR, Sohn YM, Kim EJ and Eun YG. Ultrasonographic features associated with false-negative and false-positive results of extrathyroidal extensions in papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018; 75(11): 2817-2822.
79. Ito Y, Tomoda C, Uruno T, et al. Prognostic significance of extrathyroid extension of papillary thyroid carcinoma: massive but not minimal extension affects the relapse-free survival. *World J Surg.* 2006; 30(5):780-6.
80. Kwak JY, Kim EK, Youk JH, et al. Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid.* 2008;18(6):609-14.
81. Jun SP, Kim M, Choe JH, Kim JS, Nam SJ, Kim JH. Clinical implication of cancer adhesion in papillary thyroid carcinoma: clinicopathologic characteristics and

- prognosis analyzed with degree of extrathyroidal extension. *World J Surg.* 2013; 37(7): 1606-1613.
82. Xu Y XL, Wang. Clinical predictors of lymph node metastasis and survival rate in papillary thyroid microcarcinoma: analysis of 3607 patients at a single institution. *J Surg Res.* 2018;221:128-134.
 83. Diker-Cohen T, Hirsch D, Shimon I, et al. Impact of Minimal Extrathyroid Extension in Differentiated Thyroid Cancer: Systematic Review and Meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103: 2100-6.
 84. Moon HJ, Kim EK, Chung WY, Yoon LH, Kwak JY. Minimal extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma: is it a real prognostic factor? *Ann Surg Oncol.* 2011; 18(7): 1916-1923
 85. Ahn D, Sohn JH, Jeon JH, Jeong JY. Clinical impact of microscopic extrathyroidal extension in patients with papillary thyroid microcarcinoma treated with hemithyroidectomy. *J Endocrinol Invest.* 2014;37(2):167-73.
 86. Woo CG, Sung Co, Choi YM, Kim WG, Kim TY, Shong YK, Kim WB, Hong SJ, Song DE. Clinicopathological Significance of Minimal Extrathyroid Extension in Solitary Papillary Thyroid Carcinomas. 2015; 22Suppl3; S728-733.
 87. Roti E., degli Uberti E. C., Bondanelli M., Braverman L. E. (2008) Thyroid papillary microcarcinoma: a descriptive and meta-analysis study. *Eur J Endocrinol* 159: 659-673.
 88. Jeon M. J., Kim W. G., Choi Y. M., Kwon H., Lee Y. M., et al. (2016) Features Predictive of Distant Metastasis in Papillary Thyroid Microcarcinomas. *Thyroid* 26: 161-168.
 89. Montilla-Soler J. L., Mankanji R. (2017) Skeletal Scintigraphy. *Cancer Control* 24: 137-146
 90. Gallego Perez-Larraya J., Hildebrand J. (2014) Brain metastases. *Handb Clin Neurol* 121: 1143-1157.
 91. Roti E., Rossi R., Trasforini G., Bertelli F., Ambrosio M. R., et al. (2006) Clinical and histological characteristics of papillary thyroid microcarcinoma: results of a retrospective study in 243 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2171-2178.
 92. Holoubek S. A., Yan H., Khokar A. H., Kuchta K. M., Winchester D. J., et al. (2020) Aggressive variants of papillary thyroid microcarcinoma are associated with high-risk features, but not decreased survival. *Surgery* 167: 19-27.
 93. Kawano S, Miuauchi A, Ito Y. Routine chest CT at presentation does not identify distant metastasis in cT1aN0 papillary thyroid carcinoma. *Thyroid*. Published Online: 5 May 2020. Ahead of print <http://doi.org/10.1089/thy.2020.0073>.

94. Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, et al. (2014) Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 24: 27-34.
95. Tuttle R. M., Fagin J. A., Minkowitz G., Wong R. J., Roman B., et al. (2017) Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 143: 1015-1020
96. Fukuoka O, Sugitani I, Ebina A, Toda K, Kawabata K, Yamada K. Natural History of Asymptomatic Papillary Thyroid Microcarcinoma: Time-Dependent Changes in Calcification and Vascularity During Active Surveillance. *World J Surg*. 2016 Mar;40(3):529-37.
97. Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Yoshioka K, Nakayama A, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Incidences of Unfavorable Events in the Management of Low-Risk Papillary Microcarcinoma of the Thyroid by Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Thyroid*. 2016 Jan;26(1):150-5.
98. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Sasai H, Higashiyama T, Fukushima M, Masuoka H, Kihara M, Miya A. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018 Jan;163(1):48-52.
99. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Yamamoto M, Sasai H, Higashiyama T, Masuoka H, Fukushima M, Kihara M, Miya A. Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: Kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery*. 2019 Jan;165(1):25-30.
100. Sakai T, Sugitani I, Ebina A, Fukuoka O, Toda K, Mitani H, Yamada K. Active Surveillance for T1bN0M0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019 Jan;29(1):59-63.
101. Kwon H, Oh HS, Kim M, Park S, Jeon MJ, Kim WG, Kim WB, Shong YK, Song DE, Baek JH, Chung KW, Kim TY. Active Surveillance for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Center's Experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jun 1;102(6):1917-1925.
102. Kim HI, Jang HW, Ahn HS, Ahn S, Park SY, Oh YL, Hahn SY, Shin JH, Kim JH, Kim JS, Chung JH, Kim TH, Kim SW. High Serum TSH Level Is Associated With Progression of Papillary Thyroid Microcarcinoma During Active Surveillance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018 Feb 1;103(2):446-451.
103. Oh HS, Ha J, Kim HI, Kim TH, Kim WG, Lim DJ, Kim TY, Kim SW, Kim WB, Shong YK, Chung JH, Baek JH. Active Surveillance of Low-Risk Papillary Thyroid

- Microcarcinoma: A Multi-Center Cohort Study in Korea. *Thyroid*. 2018 Dec;28(12):1587-1594.
104. Oh HS, Kwon H, Song E, Jeon MJ, Kim TY, Lee JH, Kim WB, Shong YK, Chung KW, Baek JH, Kim WG. Tumor Volume Doubling Time in Active Surveillance of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid*. 2019 May;29(5):642-649.
105. Molinaro E, Campopiano MC, Pieruzzi L, Matrone A, Agate L, Bottici V, Viola D, Cappagli V, Valerio L, Giani C, Puleo L, Lorusso L, Piaggi P, Torregrossa L, Basolo F, Vitti P, Tuttle RM, Elisei R. Active surveillance in papillary thyroid microcarcinomas is feasible and safe: Experience at a single Italian center. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Mar 1;105(3):e172-e180.
106. 石原博雅, 稲石貴弘, 宮嶋則行, 柴田雅央, 高野悠子, 武内大, 菊森豊根. 甲状腺微小乳頭癌に対する非手術経過観察症例の検討. *内分泌外会誌*. 2019 36(4):231-234.
107. Sanabria A. Experience with active surveillance of thyroid low-risk carcinoma in developing country. *Thyroid*. 2020 DOI:10.1089/thy.2019.0522
108. Hirokawa M, Kudo T, Ota H, Suzuki A, Miyauchi A. Pathological characteristics of low-risk papillary thyroid microcarcinoma with progression during active surveillance. *Endocr J*. 2016 Sep 30;63(9):805-810.
109. Miyauchi A, Kudo T, Ito Y, Oda H, Sasai H, Higashiyama T, Fukushima M, Masuoka H, Kihara M, Miya A. Estimation of the lifetime probability of disease progression of papillary microcarcinoma of the thyroid during active surveillance. *Surgery*. 2018 Jan;163(1):48-52.
110. Koshkina A, Fazelzad R, Sugitani I, Miyauchi A, Thabane L, Goldstein DP, Ghai S, Sawka AM. Association of Patient Age With Progression of Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma Under Active Surveillance: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020 Apr 16. doi:10.1001/jamaoto.2020.0368. [Epub ahead of print]
111. Giordano D, Gradoni P, Oretti G, Molina E, Ferri T. Treatment and prognostic factors of papillary thyroid microcarcinoma. *Clin Otolaryngol*. 2010 Apr;35(2):118-24.
112. Kuo SF, Chao TC, Chang HY, Hsueh C, Yang CH, Lin JD. Prognostic evaluation of patients with multicentric papillary thyroid microcarcinoma. *J Form Med Assoc* 2011;110(8):511-517.
113. Lang BHH, Wong CKH. A cost-effectiveness comparison between early surgery and non-surgical approach for incidental papillary thyroid microcarcinoma. *European J Endocrinol* 2015;173:367-375.
114. Lin JF, Jonker PK, Cunich M, Sidhu SB, Delbridge LW, Glover ARG, Learoyd DL,

- Aniss A, Kruijff S, Sywak MS. Surgery alone for papillary thyroid microcarcinoma is less costly and more effective than long term active surveillance. *Surgery* 2019;167:110-116.
- 115.Venkatesh S, Pasternak JD, Beninato T, Drake FT, Kluijffhout WP, Liu C, Gosnell JE, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Suh I. Cost-effectiveness of active surveillance versus hemithyroidectomy for micropapillary thyroid cancer. *Surgery* 2016;161:116-126.
- 116.Oda H, Miyauchi A, Ito Y, Sasai H, Masuoka H, Yabuta T, Fukushima M, Higashiyama T, Kihara M, Kobayashi K, Miya A. Comparison of the costs of active surveillance and immediate surgery in the management of low-risk papillary microcarcinoma of the thyroid. *Endocr J.* 2017 Jan 30;64(1):59-64.
- 117.Smulever A, Pitoia F. Active surveillance in papillary thyroid carcinoma: not easily accepted but possible in Latin America. *Arch Endocrinol Metab* 2019 Sep 2;63(5):462-469.
- 118.Davies L, Roman BR, Fukushima M, Ito Y, Miyauchi A. Patient Experience of Thyroid Cancer Active Surveillance in Japan. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Apr 1;145(4):363-370.
- 119.Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, Han M, Shin YW, Kim WG, Kim TY, Chung KW, Shong YK, Kim WB. Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma Managed by Active Surveillance or Lobectomy: A Cross-Sectional Study. *Thyroid.* 2019 Jul;29(7):956-962.
- 120.Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T. Patients' View on the Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Active Surveillance or Surgery. *Thyroid.* 2020 Feb 6. Epub ahead of print.
- 121.Kong SH, Ryu J, Kim MJ, Cho SW, Song YS, Yi KH, Park DJ, Hwangbo Y, Lee YJ, Lee KE, Kim SJ, Jeong WJ, Chung EJ, Hah JH, Choi JY, Ryu CH, Jung YS, Moon JH, Lee EK, Park YJ. Longitudinal Assessment of Quality of Life According to Treatment Options in Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma Patients: Active Surveillance or Immediate Surgery (Interim Analysis of MAeSTro). *Thyroid.* 2019 Aug;29(8):1089-1096.
- 122.Sugitani I, Ito Y, Miyauchi A, Imai T, Suzuki S. Active Surveillance Versus Immediate Surgery: Questionnaire Survey on the Current Treatment Strategy for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma in Japan. *Thyroid* 2019;29(11):1563-1571.

表1. 甲状腺乳頭癌の罹患率と死亡率

著者	Ref	調査国	性別	組織型	100,000人あたりの罹患率(年齢人口調整)				100,000人あたりの死亡率(年齢人口調整)			
					前	発生率	後	発生率	前	死亡率	後	死亡率
Salamanca-Fernández E	5	スペイン	男性	PTC ^{※1}	1985-1987	1.3	2009-2013	3.9	2000-2004	0.28	2005-2009	0.26
			女性									
Du L	6	中国		TC ^{※2}	2000	2.75	2012	19.42	2000	0.23	2012	0.2
Shulin JH	7	シンガポール	男性	TC ^{※2}	1974	1.5	2013	2.7	1974-1978	<1.0	2009-2013	<1.0
			女性									
Dal Maso L	8	イタリア	男性	TC ^{※2}	1998-2002	5.3	2008-2012	10.1	1998-2002	0.87	2008-2012	0.76
			女性									
Jegerlehner S	9	スイス	男性	PTC ^{※1}	1998	1.59	2012	2.93	1998	0.56	2012	0.42
			女性	PTC ^{※1}		4.07		9.61		0.67		0.48
						nonPTC ^{※3}		1.79		2.1		
Vučemilo L	10	クロアチア	男性	TC ^{※2}	1988	1.9	2010	3.2	1988	0.7	2010	0.6
			女性									
Hoang JK	11	米国		TC ^{※2}	1990	5.43	2009	14.1	1990	0.37	2009	0.5
Kweon SS	12	韓国	男性	TC ^{※2}	1996-2000	2.3	2006-2010	13.5	1996-2000	0.3	2006-2010	0.5
			女性									
Morris LG	13	米国		PTC ^{※1}	1973	3.5	2009	12.5	1975年以降100,000人あたり0.5人前後で変化率は年-0.11%			
Veiga LH	14	ブラジル	男性	PTC ^{※1}	1997-2000	2.15	2005-2008	4.31	1997-2000	0.37	2005-2008	0.3
			女性	PTC ^{※1}		8.36		18.81		0.53		0.37
						TC ^{※2}		14.8		23.11		
Ramírez-Vick M	15	プエルトリコ	男性	TC ^{※2}	1985	1.1	2004	3.0	1985	0.2	2004	0.3
			女性									
Zhu C	16	米国	男性	PTC ^{※1}	1985-1989	3.0	2000-2004	4.6	1985-1989	0.4	2000-2004	0.46
			女性									
Davies L	17	米国		TC ^{※2}	1973	3.6	2002	8.7	1973	0.57	2002	0.47
Oh CM	18	韓国	男性	PTC ^{※1}	1997	1.11	2011	19.22	年間変化率0.03%, 経過中変化無し			
			女性	PTC ^{※1}		6.53		94.15		年間変化率0.4%, 経過中変化無し		
						TC ^{※2}		7.55		96.08		
Lim H	19	米国		TC ^{※2}	1974-1977	4.56	2010-2013	14.42	年間1.1%増加(1994-2013)			
Mirian C	20	デンマーク		TC ^{※2}	1980	0.62	2014	3.2				

Jayarajah U	21	スリランカ	男性	PTC ^{※1}	2001	1.55	2010	1.89	
			女性			2.45		5.6	
Liu FC	22	台湾	男性	TC ^{※2}	1997	1.93	2012	5.62	
			女性			9.3		18.81	
Rojo Álvaro J	23	スペイン	男性	TC ^{※2}	1986-1990	2.24	2006-2010	5.85	
			女性			9.05		14.04	
Vaccarella S	24	北欧4カ国	男性	TC ^{※2}	1988-1992	2.0	2003-2007	2.4	
			女性			5.8		6.7	
		UK, スコットランド	男性			1.0		1.7	
			女性			2.5		4.7	
		フランス	男性			2.1		5.3	
			女性			6.9		16.0	
		イタリア	男性			3.1		8.3	
			女性			8.2		26.4	
		米国	男性			3.4		6.2	
			女性			9.1		19.2	
		オーストラリア	男性			2.2		4.3	
			女性			5.6		13.4	
		日本	男性			1.7		2.3	
			女性			6.6		7.6	
韓国	男性	2.6	11.3						
	女性	12.2	59.9						
Hakala T	25	フィンランド		DTC ^{※4}	1981-1991	4.5	1992-2002	6.0	
Londero SC	26	デンマーク		PTC ^{※1}	1996	1.43	2008	2.16	
Olaleye O	27	英国	男性	TC ^{※2}	1987	0.97	2006	1.73	
			女性			2.6		4.46	
Morris LG	28	米国	全体	DTC ^{※4}	1973	3.5	2006	10.5	
			女性			5.1		15.6	
Rego-Iraeta A	29	スペイン	男性	TC ^{※2}	1987-1985	0.33	1994-2001	2.65	
						PMc ^{※5}		0.1	0.95
			nonPMc ^{※6}			0.15		1.42	
			TC ^{※2}			1.56		8.23	
			女性			PMc ^{※5}		0.14	3.94
						nonPMc ^{※6}		0.87	4.52
Scheiden R	30	ルクセンブルグ	男性	TC ^{※2}	1990-1994	2.3	1995-1999	3.6	
			女性			7.4		10.1	
Montanaro F	31	スイス	男性	TC ^{※2}	1980	1.62	1998	2.99	
			女性			2.13		8.09	

Gomez Segovia I	32	オーストリア	男性	TC ^{※2}		1.43		5.33
				PTC ^{※1}	1984-1989	1.39	1996-2001	4.88
			女性	TC ^{※2}		5.0		12.67
				PTC ^{※1}		3.87		11.22
Lundgren CI	33	スウェーデン	男性	PTC ^{※1}	1958-1967	0.5	1978-1987	0.9
			女性			1.5		2.8

表 2 各国のガイドラインにおける FNA 実施基準

	5-10mm	10-15mm	15-20mm	20mm-
JABTS (2016) ⁵⁸⁾ JTA (2013) ⁵⁹⁾	悪性を強く疑う場合 (形状・境界・内部エコー・高エコー・境界部低エコー帯のほとんどが悪性所見を示す場合)	悪性を疑う場合 (形状・境界・内部エコー・高エコー・境界部低エコー帯のいずれかが悪性所見を示す場合) (spongiform の場合は除外)		原則的に FNA を推奨
ATA (2016) ³⁾	Sonographically suspicious subcentimeter thyroid nodule without evidence of extrathyroidal extension or sonographically suspicious lymph nodes may be observed. FNA can be considered at lower size cutoffs for all of the sonographic appearances	High suspicion pattern (結節内部低エコー+悪性所見少なくとも1つ) Intermediate suspicious pattern (結節内部低エコーのみ)	Low suspicion pattern (結節内部等～高エコーまたは不整な充実部分を伴う嚢胞性結節)	Very low suspicion pattern (spongiform pattern または悪性所見を伴わない嚢胞成分を含む結節)
NCCN (2019) ⁶⁰⁾	Not recommended	1. Solid nodule with suspicious US features 2. Mixed cystic-solid nodule with suspicious US features if solid component is >1 cm	1. Solid nodule without suspicious US features 2. Mixed cystic-solid nodule without suspicious US features if solid component is >1.5 cm	Spongiform nodule
ACR (2017) ⁶¹⁾	Not recommended	Highly suspicious (≥7 / 14 points)	(15 - 25 mm) Moderately suspicious (4-6 / 14 points)	(≥ 25 mm) Mildly suspicious (3 / 14 points)
ESMO (2019) ⁶²⁾	Preoperative FNA for cytology is not required for nodules measuring ≤ 1 cm	ATA と同様	ATA と同様	ATA と同様
ETA (2017) ⁶³⁾	Patients with < 1 cm nodules with highly suspicious US features and no abnormal lymph nodes can have the choice of FNA or observation. In case of proven growth or detection of a suspicious lymph node, FNA should be performed.	Nodule with high risk US features	Nodule with intermediate risk US features	Nodule with low risk US features

表 3 甲状腺結節良悪性診断に寄与する超音波所見に関するメタ解析

Author	悪性を疑う所見	Ratio (95% CI)	良性を疑う所見	Ratio (95% CI)
		<u>Diagnositc odds ratio</u>		<u>Diagnositc odds ratio</u>
Brito (2014) ⁶⁶⁾	Taller than wider	11.14 (6.6-18.9)	Spongiform	12 (0.61 - 234.3)
	Infiltrative margins	6.89 (3.35 - 14.1)	Cystic nodule	6.78 (2.26 - 20.3)
	Internal calcification	6.78 (4.48 - 10.24)	Isoechoic	3.6 (2-6.3)
	Hypoechoic	4.5 (3.2 - 6.4)		
	Solid nodule	4.45 (2.63 - 7.5)		
	Increased blood flow (centrally)	1.8 (1.48-2.2)		
		<u>Odds ratio</u>		
Campanella (2014) ⁶⁷⁾	Nodule height greater than width	10.15 (6.72–15.33)		
	Absent halo sign	7.14 (3.71–13.71)		
	Microcalcifications	6.76 (4.72–9.69)		
	Irregular margins	6.12 (3.12–12.02)		
	Hypoechoogenicity	5.07 (3.47–7.43)		
	Solid nodule structure	4.69 (2.63–8.36)		
	Intranodular vascularization	3.76 (2.04–6.95)		
	Nodule size ≥4cm	1.63 (1.04–2.55)		
	Single nodule	1.43 (1.09–1.88)		
		<u>Positive likelihood ratio</u>		
Remonti (2015) ⁶⁸⁾	Taller than wide	8.07		
	Absence of elasticity	6.39		
	Microcalcifications	3.26		
	Irregular margins	2.99		
	Central vascularization	2.09		
	Halo absent	2.02		
	Hypoechoogenicity	1.66		
	Heterogeneity	1.58		
	Solid	1.55		
	Solitary	1.33		

1 表 4. 低リスク微小乳頭癌に対する AS の臨床試験成績

2

	症例数	観察期間	腫瘍の増大 最大径 3mm 以上	腫瘍の増大 体積 50%以上	リンパ節転移 の出現	腺外浸潤 の出現	遠隔転移 の出現
日本 2014 年 ⁹⁴⁾ 隈病院	1235	平均 60 か月 (range 18-227 月)	4.6% 4.9%/5 年 8.0%/10 年	ND	1.5% 1.7%/5 年 3.8%/10 年	0.16%	0%
日本 2016 年 ⁹⁶⁾ がん研有明病院	409	中央値 6.8 年 (range 1-23 年)	6.0% 6.3%/5 年 7.3%/10 年	ND	1.0%	0%	0%
米国 2017 年 ⁹⁵⁾ Memorial Sloan Kettering Cancer Center	291 <15mm	平均 25 か月 (range 6-166 月)	3.8% 2.5%/2 年 12.1%/5 年	12.4% 11.5%/2 年 24.8%/5 年	0%	0%	0%
韓国 2018 年 ¹⁰³⁾ Asan Medical Center, Samsung Medical Center, Seoul St. Mary's Hospital	370	中央値 32.5 月 (IQR 21.5-47.6 月)	3.5%	23.2%	1.4%	ND	0%
日本 2019 年 ¹⁰⁰⁾ がん研有明病院	T1a:360 T1b:61	平均値 7.3 年 (range 0.5-25 年) 平均値 7.9 年 (range 1-17 年)	8% 7%	21% 11%	1% 3%	ND 1.6%	ND ND
イタリア 2019 年 ¹⁰⁵⁾ University Hospital of Pisa	93	中央値 19 か月 (range 6-54 月)	2.1%	16%	1.1%	ND	0%

日本 2019 年 ¹⁰⁶⁾ 名古屋大学	41 (T1b:7)	平均値 62 か月 (range 7-180 月)	4.8%	ND	0%	ND	0%
コロンビア 2020 年 ¹⁰⁷⁾ Neck cancer center in Medellin	102 原則 <15mm	中央値 13.9 か月 (range 0.2 – 112 月)	10.8%	25.5%	ND	ND	ND

3 ND: no data

4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20

21 表 5. 低リスク微小乳頭癌に対する AS と即時手術における不都合事象の頻度

	AS : 1179 例 (内 94 例が手術に移行) ⁹⁷⁾	即時手術 葉切除 : 575 例 全摘術 : 399 例 (全例に気管周囲郭清) ⁹⁷⁾	AS 後の手術移行 例 : 94 例 ⁹⁷⁾	AS 後の手術移行 例 : 16 例 ⁷²⁾ がん研	全摘術 : 97 例 (内 8 例に気管周囲郭清) ¹¹¹⁾	全摘術 : 52 例 ¹¹²⁾ (郭清範囲不明)
一過性副甲状腺機能低下症	33 例 (2.8%)	163 例 (16.7%)	33 例 (35.1%)	ND	16 例 (17%)	ND
永続的な副甲状腺機能低下症	1 例 (0.08%)	16 例 (1.6%)	1 例 (1.1%)	0 例 (0%)	5 例 (5%)	2 例 (3.8%)
一過性反回神経麻痺	7 例 (0.6%)	40 例 (4.1%)	7 例 (7.4%)	0 例 (0%)	3 例 (3%)	ND
永続性の反回神経麻痺	0 例 (0%)	2 例 (0.2%)	0 例 (0%)	0 例 (0%)	0%	ND

22
23
24
25
26
27
28
29
30

31 表 6. 低リスク微小乳頭癌に対する AS と即時手術を比較した PRO 研究

	研究デザイン	症例数	診断（治療）から調査までの期間	評価用具
韓国 2019 年 ¹¹⁹⁾ Asan Medical Center	横断研究	即時手術：148 AS：43	中央値 38.0 か月 (range 25.4-53.0) 中央値 29.6 か月 (range 14.2-37.5) p-Value：<0.001	SF-12v2 THYCA-QoL questionnaire FoP questionnaire
日本 2020 年 ¹²⁰⁾ 東京女子医科大学	横断研究	即時手術：30 AS：20	中央値 4.25 年 (range 2.8-6.2) 中央値 4.05 年 (range 0-8.6) P-Value：0.50	STAI From JYZ 独自に作成した症状・心配に関する VAS

32 SF-12, 12-items short-form health survey version 2.0; THYCA-QoL, Thyroid cancer quality of life questionnaire; STAI, State-Trait Anxiety

33 Inventory; FoP, Fear of progression questionnaire; VAS, visual analog scale

34

	研究デザイン	症例数	観察期間	評価用具
韓国 2019 年 ¹²¹⁾ Seoul national university hospital, Seoul national university Bundang hospital, National cancer center	縦断研究	即時手術：203 AS：192	平均 7.1±4.2 か月 平均 9.3±4.8 か月	Thyroid-specific QoL questionnaire

35

36