

甲状腺腫瘍の診療ガイドライン:世界の動向

いまい つねお
今井 常夫*

* 名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科

Key words 甲状腺腫瘍 (thyroid tumor), ガイドライン (guidelines), 甲状腺乳頭癌 (papillary thyroid carcinoma), 甲状腺全摘術 (total thyroidectomy), 気管周囲リンパ節郭清術 (central neck dissection)

要旨

海外の甲状腺腫瘍の診療ガイドラインの主なものは、米国のNCCNとATA、欧州のBTAとETAの4つが挙げられる。NCCNとATAは1990年代なかばから、BTAとETAは2000年以降に公開され、最新のものはNCCN:2010年、ATA:2009年、BTA:2007年、ETA:2006年に発行されている。

甲状腺癌の大半を占める甲状腺乳頭癌の治療は、甲状腺全摘術と術後に¹³¹I ablationを行うことが基本的な共通点である。しかしどのような症例に全摘術やablationを行うか、各ガイドラインで異なる点がある。前向き試験によるデータがなく、後向きのデータ蓄積と専門家によるコンセンサスでガイドラインが作成されているため、異なった指針が存在する。甲状腺乳頭癌は予後が良いので、より良いという手術方法や治療方法があっても、そのために合併症が頻発してQOLが低下してはいけな。甲状腺全摘術や気管周囲リンパ節郭清術は合併症なく行えればそのほうが良いが、必須ではないというのが基本的な考え方である

はじめに

甲状腺腫瘍の診療ガイドラインは、甲状腺外科学会・内分泌外科学会のメンバーを主体とする甲状腺腫瘍診療ガイドラインと、甲状腺学会・内分泌学会のメンバーを主体とする甲状腺結節取り扱い診療ガイドラインが開発中である。筆者もメンバーとして参加し、ガイドライン作成の過程で海外のガイドラインを参考にするプロセスを経験した。海外の甲状腺腫瘍に関するガイドラインは古いものはすでに公表から10年以上経過し、改訂も行われている。どのように改訂されたかということの中に、日本のガイドライン作成の参考となることもある。ガイドラインは甲状腺腫瘍の診療に携わるすべての医療関係者のためのものであるため、その内容は多岐にわたり、すべてを解説することは筆者の力量を超える。甲状腺悪性腫瘍のうち最も多い甲状腺乳頭癌の手術を中心とした解説だけにとどめさせていただくので、与えられた「甲状腺腫瘍の診療ガイドライン:世界の動向」というタイトルに対しては不十分な内容となることをご容赦いただきたい。

海外のガイドラインにはどのようなものがあるか

1. NCCN ガイドライン

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) が公開しているガイドラインである。NCCN はいろいろな情報をオープンにしているが、その中の一つとしてClinical Practice Guidelines in Oncologyを公開している。インターネットでいつでもアクセスでき、毎年改定されている。アクセスの仕方は以下の通りである。

<http://www.nccn.org> にアクセスする。右上のLog inをクリックすると新しい画面になる。初めてのときは左上のUser LoginのNew Member? Sing up hereをクリックする。画面が変わりEメールアドレスを入力しNextをクリックすると次の画面が変わる。パスワードを自分で決めて入力、簡単な個人情報を入力すると登録が完了し、ログインできるようになる。個人情報を入力することによる迷惑なことは今まで経験していない。

ログインすると元の画面に戻り、右上のLog inが

Log out が変わっている。そのすぐ下の Quick Links にある NCCN Guidelines - FREE をクリックすると、臓器別のガイドラインが列挙される。下のほうにある Thyroid Carcinoma をクリックすると最新版の PDF ファイルが開く。このページへはログインしなくても到達できるが、ログインしていないと Thyroid Carcinoma をクリックしても PDF ファイルが開かない。

NCCN の Thyroid Carcinoma ガイドラインは診断から治療までサマリー、アルゴリズム、解説、参考文献が記載されている。インターネットでアクセスできることから、甲状腺専門医よりむしろ甲状腺を専門としていない一般医療者が多く利用しているのではないかと想像する。

2. ATAガイドライン^{1)~3)}

American Thyroid Association (ATA) が出しているガイドラインで、初版は1996年に出され、10年後の2006年にメンバーが大きく入れ替わり改訂版が出された。この2006年のガイドラインは甲状腺専門医の間では一番参考にされ、またいろいろと議論のあったガイドラインであったように思う。雑誌 Thyroid の論文として公開されているので、この雑誌にアクセスできない一般医にとっては手に入りにくいものとなっているが、いろいろな意味で影響の大きなガイドラインであった。2006年のメンバーの中に外科医は一人だけで、2009年版において耳鼻科医が一人加わったものの残りは内科・放射線科で、内科主導のガイドラインという性格は変わっていない。2009年の改訂版では欧州の内科医や放射線科医もメンバーに加わり、気管周囲郭清のところに関しては6人の外科医が議論したと書いてある。

3. BTA ガイドライン

British Thyroid Association (BTA) が出しているガイドラインで、雑誌の論文という公開ではなく、NCCN のようにインターネットでアクセスできる。下記のアドレスでホームページを開き、Guidelines という左のタブをクリックすると新しいページが開く。上から4段目の段落にある download をクリックするとガイドラインが PDF ファイルで開く。

<http://www.british-thyroid-association.org/>

2001年のガイドラインで、Introductionの最初の文章に下記のような記載がされていることは驚きである。

In spite of advances in diagnostic methods, surgical techniques and clinical care, differences in survival of patients with thyroid cancer are evident in different countries and the outcome in the UK appears to be worse than in other western European nations.

英国での甲状腺癌の診療レベルを改善し他の国の

ように予後を向上しないといけないので甲状腺癌ガイドラインが必要であると述べている。日本でのガイドライン作成の雰囲気は英国の状況とはむしろ逆で、日本の今までの甲状腺癌診療で甲状腺癌、特に乳頭癌の予後は非常に良いから、海外のガイドラインと同じでなくても日本独自の今までの治療でなんら不都合はない、という意識が委員会のメンバーに強かったように思う。

英国のガイドラインの他の特徴として、超音波検査 (ultrasonography : US) が推奨されないことがあげられる。細胞診のときに使っても良いくらいの書き方であり、専門医が行う検査においても診断にはほとんど寄与しないと記載してある。さらに一般医では US を行わないことが2007年のガイドラインでも推奨されており、理由として紹介が遅れるだけで意味がないとのことである。これにはイギリスの医療事情によるところが大きく、甲状腺を観察できる US 機器が普及してないこと、甲状腺 US のトレーニングがされていないことが指摘されている⁴⁾。

2007年のガイドラインでは Cancer waiting times という記載があり興味深い。一般医を受診してから専門医を受診するまで14日、治療決定が行われるまで31日、手術は一般医の初診日から2ヵ月の62日が Deadline となっている。日本の状況と比較しても、なかなかきつスケジュールであり、このような制限を設けたことも一般医で US 検査を行わないことにつながっていると考えられる。英国では手術までの待機が年単位ということが以前あったため、その反動かもしれないが、ガイドラインにここまではっきりスケジュールを書かれると遵守できない医療機関は非常に困ると思うが実際はどうかであろうか。

4. ETA ガイドライン⁵⁾, ESMO ガイドライン⁶⁾

European Thyroid Association (ETA) と European Society for Medical Oncology (ESMO) がおのこのガイドラインを論文で公開しているが、筆頭著者が同じで ESMO のガイドラインは ETA のダイジェスト版というようなものである。

5. AACE/AME ガイドライン^{7),8)}

American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) と Associazione Medici Endocrinologi (AME) が出したガイドラインで、診断が中心の内容となっており外科治療、放射線治療については述べられていない。2010年の改訂版では ETA の名前が追加され3つの Association 共通のガイドラインとなった。

6. AES ガイドライン⁹⁾

Australian Endocrine Surgeons (AES) が出したガイドラインで、甲状腺全摘術後の低カルシウム血症に関する管理に限定した内容であり、ガイドラインとしては特殊なものである。

表1. 葉切除術を容認する基準と気管周囲郭清を行う基準

	NCCN	ATA		BTA		ETA
	2010	2006	2009	2001	2007	2006
葉切を容認する腫瘍径 (Completion thyroidectomy なしでも良いとする腫瘍径)	4cm	Small	1cm	1cm	原則 1cm	2cm
気管周囲郭清を行う基準	4cm	すべて推奨するが、 全摘と RAI でもよい	転移の ある場合	1cm	転移のある場合：全例 転移のない場合：男、45 才 以上、4cm 以上、Ex2、M1	転移の ある場合

甲状腺乳頭癌の治療

甲状腺乳頭癌の手術術式は、基本的には甲状腺全摘術が推奨されているが、その中でも葉切除術でも良いとされている基準がある。葉切除術を容認されていると考えられる基準と気管周囲リンパ節郭清を行う基準を、代表的な海外ガイドラインについて表にまとめた(表1)。

1. NCCN

甲状腺乳頭癌の大きさが4cm以下のときは葉切除術でも良いとしており、この場合気管周囲郭清も行わなくても良いとしていることが、他の海外ガイドラインと大きく異なる。この点は今回の日本のガイドラインに近いと考えられる。

2. ATA

甲状腺切除範囲について (Recommendation 26)

甲状腺乳頭癌に対する治療は甲状腺(準)全摘術が基本だが、葉切除術でも良いという基準が記載されている。<1cmで Low risk, Unifocal, Intrathyroidal, 外照射の既往なし, リンパ節転移の所見なし:すべてを満たせば葉切除術で良い。2006年のガイドラインでは腫瘍径は small とだけの記載が、2009年は<1cmと大きさが明記された。

気管周囲郭清について (Recommendation 27)

2009年のガイドラインでは Therapeutic と Prophylactic を分けて記載されるようになった。予防的気管周囲郭清を行わないことも Recommendation C で記載された。外科医の熟練に応じた術式選択について下記のように記載された。

Recommendations should be interpreted in light of available surgical expertise. For patients with small, noninvasive, apparently node-negative tumors, the balance of risk and benefit may favor simple near-total thyroidectomy with close intraoperative inspection of the central compartment with compartmental dissection only in the presence of obviously involved lymph nodes. This approach may increase the chance of future locoregional recurrence, but overall this approach may be safer in less experienced surgical hands.

3. BTA

英国ではガイドライン作成の機運が予後改善を主目的としたためか、2001年のガイドラインは海外のガイドラインの中でもっとも aggressive な方針となっている。1cm以上の甲状腺乳頭癌は甲状腺全摘術と気管周囲リンパ節郭清を行い、術後に¹³¹I ablationを行うというのが基本方針とされた。このような治療により予後が改善するというエビデンスはないわけだが、前述した Introduction の記載から想像すると、英国の甲状腺癌の予後を向上させるためにはこのような治療が必要という結論になったのではないかと思う。

2001年のガイドラインを遵守した手術・治療はいろいろと弊害が多かったようで(手術後の永久性副甲状腺機能低下症や ablation 後の口腔内乾燥が増加した¹⁰⁾、2007年の改訂で甲状腺乳頭癌に対する治療の記載が微妙に変更されている。内科の先生方はあまり大きな変化と受け取られないかもしれないが、外科医にとっては大きな変化である。すなわち副甲状腺に関する記載が追加され、副甲状腺機能低下症を来さないよう注意して手術することという項目が新たに追加された。

4. ETA

1cm以上の甲状腺癌では甲状腺全摘術を基本的に推奨しているが、Completion thyroidectomy の適応のところで、2cmまでの甲状腺乳頭癌は Completion thyroidectomy を行わない選択を許容している。裏を返せば2cm以下の甲状腺乳頭癌は葉切除術でも良いと考えていると読み取れる。ablation に関して適応を明示しているのが特徴で、ablation を行わない項目の一つに Complete Surgery という表現が用いられていることが興味深い。Complete Surgery とは、著者の一人である *Schlumberger, M* によれば、甲状腺全摘術と気管周囲リンパ節郭清が行われ、Ex1以下でリンパ節転移なし、術後の Diagnostic scan で甲状腺床への取り込みが少ないもの、ということである。

海外ガイドラインに関する補足

海外の主なガイドラインの甲状腺乳頭癌治療を比

べてみると、同じ米国のガイドラインでありながらNCCNとATAにかなりの違いがあること、BTAは早くにガイドラインを公開したが改訂により他のガイドライン、特にヨーロッパのガイドラインに近くなってきたこと、ATAも改訂によりわずかであるがaggressiveからconservativeへシフトしたように思う。

NCCNガイドラインのパネルメンバーの筆頭に名前があがる *Tuttle, RM* と同じ Memorial Sloan-Kettering の *Shaha, AR* は、”In treatment decisions for thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer, let the punishment fit the crime” という表現を用いて、甲状腺乳頭癌の標準的手術は甲状腺全摘術であるべきという意見に反論している¹¹⁾。米国内においても、ATAのガイドラインで意見統一されているわけでもない様子がうかがえる。

甲状腺全摘術 Total thyroidectomy に似た用語で、Near-total thyroidectomy (準全摘術)、Subtotal thyroidectomy (亜全摘術) という表現がガイドラインに出てくるが、内科医の先生にとっては違いがわかりにくいと思うので筆者の意見を交えて解説を試みる。ATA、BTAガイドラインに術式の定義が載っているが、両者とも同じ内容なのでATAガイドラインに記載されている文章を紹介する。ETAはNear-total thyroidectomyが術式として記載してあるが、その説明がない。NCCNではNear-total thyroidectomyという用語を使用していない。

Total thyroidectomy: removal of all grossly visible thyroid tissue.

Near-total thyroidectomy: removal of all grossly visible thyroid tissue, leaving only a small amount [$<1g$] of tissue adjacent to the recurrent laryngeal nerve near the ligament of Berry.

Subtotal thyroidectomy: leaving $> 1g$ of tissue with the posterior capsule on the uninvolved side.

甲状腺の残す量でNear-total thyroidectomy (準全摘術) と Subtotal thyroidectomy (亜全摘術) が違うということがわかるが、なんのために準全摘術を行うかという説明がないためわかりにくい。日本の甲状腺癌取扱い規約には目的が明記され、わかりやすいので紹介する。

甲状腺癌取扱い規約【第6版】の記載

準全摘とは上皮小体を温存するために、これに接する甲状腺組織をわずか(1g以下)に残す場合をいう。

亜全摘とは、原則として甲状腺の約2/3以上を切除した場合をいう。その術としては、一側の葉切除術+反対側の葉部分切除か、あるいは両側各葉の2/3以上の切除などである。甲状腺組織の残存した部位を明記する。

準全摘術は副甲状腺温存のためという目的を明示

しないと、なんのために1gの甲状腺を残すかの意味が伝わってこない。反回神経温存という意味もあるが、甲状腺癌の手術で反回神経を温存することは、甲状腺手術を行う外科医の minimal requirement ともいべきことで、それより副甲状腺温存という意味を明示すべきであると思う。¹³I ablation の観点からすれば、準全摘術や亜全摘術より全摘術のほうが良いに決まっているのに、何故このような術式があるのだろうか。これは副甲状腺機能を温存して甲状腺全摘術を行うことが難しいということに尽きる。NCCNでNear-total thyroidectomy (準全摘術) という言葉を使用していないように、そもそも甲状腺全摘術と準全摘術を区別していないことも多い。

甲状腺全摘術なのに甲状腺組織が残ることがあるのだろうか、という疑問を持たれたことのある内科医の先生は多いのではないだろうか。肉眼的に甲状腺をきれいに全摘したつもりでも、術後に¹³¹I全身シンチを行うと、いわゆる甲状腺床という部位にアイソトープの集積が認められることは周知の事実である。もちろんUSでは見えない、再手術しても肉眼でわからない程度の甲状腺組織が残っているものと想像される。しかし、海外では甲状腺全摘術の術後にUSで残存甲状腺組織のvolumeを計測して、ablationに必要なアイソトープの量との関係を報告したものがあつた(図1)¹²⁾。この図に示された症例はすべて甲状腺全摘術か準全摘術を受けている。準全摘術は残した甲状腺組織が $1cm^3$ 以下というのが定義であるが、図に示された症例の大部分は $1cm^3$ 以上残っている。甲状腺全摘術は、肉眼的に甲状腺組織をきれいに切除するのが当たり前と考えているものにとっては、なかなか理解しにくい。ETAのガイドラインの筆頭著者である *Pacini, F* は、イタリアでは甲状腺全摘術後の患者の頸部をUSで観察する

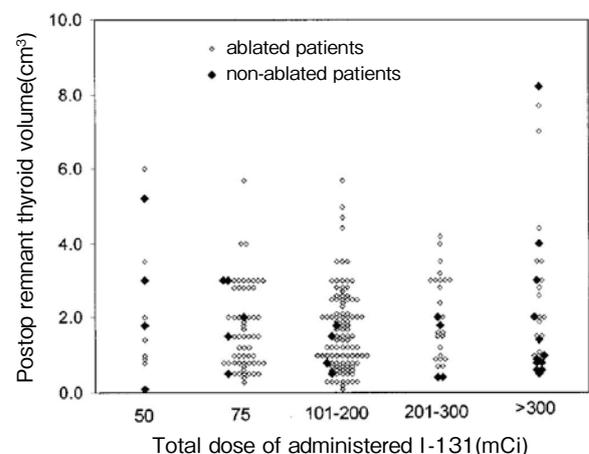


図1. 甲状腺(準)全摘術後にUSで測定した残存甲状腺組織量(cm^3)・使用した¹³¹Iのdoseと、ablationされたかどうかの関係。文献12)から引用。

と、すべて残存甲状腺組織を確認できると言っている。フランスとドイツにはきちんと甲状腺全摘術を行う外科医がいるが、イタリアにはいない。海外で甲状腺全摘術と表現されている手術には、肉眼で分かるくらい大きな甲状腺組織を残したものも含まれているというのは事実であろう。術後の ablation の dose を考える上で参考になる話である。

甲状腺全摘術に気管周囲リンパ節郭清をルーチンに行うかどうかについて、2009年のATAガイドラインで治療的と予防的に分けて方針を決めると改訂された。臨床的にリンパ節転移が明らかな場合はリンパ節郭清を行うことでコンセンサスが得られている。臨床的にリンパ節転移があるかどうか分からない場合、予防的リンパ節郭清を行うかどうか意見が分かれる。甲状腺全摘術と同時に両側気管周囲リンパ節郭清を行うと、反回神経麻痺、副甲状腺機能低下症という合併症の発生が問題となる。腫大していない正常副甲状腺を見つけることは簡単なことではない。特にリンパ節郭清を徹底して行えば行うほど、正常副甲状腺の血流が阻害される可能性は高く、気付かずにリンパ節と一緒に摘出してしまうこともある。

1980年代からすでに明らかなことであるが、熟練した外科医が行えば合併症の頻度は許容できるくらい低い、そうでなければ予後の良い甲状腺乳頭癌では合併症を来さない程度の手術にとどめたほうが良い¹³⁾。今回紹介しなかったが、1988年にオランダから出されたガイドラインともいうべき論文に下記のような記載がある¹⁴⁾。

It was uniformly accepted that total thyroidectomy is desirable, but not required, for many patients. The morbidity determines the procedure and a surgeon should not feel pressed to do a total thyroidectomy, when uncomfortable with this procedure and when the tumor is limited.

リンパ節郭清も同じで、合併症無く行えればそのほうが良いが、必須ではないというのが基本的な考え方である。

おわりに

日本甲状腺外科学会が行ってきた甲状腺癌登録は現在中断している。日本において甲状腺癌がどの程度の頻度で、どのような手術が行われているか本当のところはわからない。特に専門病院以外で行われている手術の実態はどのようなのであろうか。2011年1月から日本外科学会を中心に National Clinical Database (NCD) という手術症例を網羅的に登録す

るシステムがスタートする。日本内分泌外科学会も参加して登録が始まる予定である。とりあえず外科を中心としたスタートだが、将来外科系診療科すべてが登録するようになれば、甲状腺癌の手術が日本でどれくらい行われ、どのような術式で合併症がどれくらい発生しているかというデータが集積される可能性がある。ガイドラインの作成はそのようなデータを考慮して行うとより有用なものになると思う。

甲状腺乳頭癌手術に焦点をあてて主に内科医の先生方がわかりにくいのではないかと勝手に想像する点を中心に解説させていただいた。筆者の勝手な解釈で海外のガイドラインが間違っていて理解されてはいけないので、間違いや不適切などあればご指摘いただければ幸いです。

文献

- 1) Singer PA, et al: Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. Arch Intern Med 1996; 156(19): 2165-2172
- 2) Cooper DS, et al: Management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. Thyroid 2006; 16(2): 109-142
- 3) Cooper DS, et al: Revised American Thyroid Association Management Guidelines for Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Thyroid 2009; 19(11): 1167-1214
- 4) Perros P: Introduction to the updated guidelines on the management of thyroid cancer. Clin Med 2007; 7(4): 321-322
- 5) Pacini F, Schlumberger M, Dralle H, Elisei R, Smit JW and Wiersinga W: European consensus for the management of patients with differentiated thyroid carcinoma of the follicular epithelium. Eur J Endocrinol 2006; 154(6): 787-803
- 6) Pacini F, Castagna MG, Brilli L and Jost L: Differentiated thyroid cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2008; 19(Suppl 2): ii99-101
- 7) Gharib H et al: American Association of Clinical Endocrinologists and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2006; 12(1): 63-102
- 8) Gharib H, Papini E, Paschke R, Duick DS, Valcavi R, Hegedus L and Vitti P: American Association of Clinical Endocrinologists, Associazione Medici Endocrinologi, and European Thyroid Association Medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules. Endocr Pract 2010; 16(Suppl 1): 1-43
- 9) Australian Endocrine Surgeons Guidelines AES06/01. Postoperative parathyroid hormone measurement and early discharge after total thyroidectomy: analysis of Australian data and management recommendations. ANZ J Surg 2007; 77(4): 199-202
- 10) Gerrard G and Gill V: Thyroid cancer guidelines--what's new? Clin Oncol (R Coll Radiol) 2008; 20(3): 264-266
- 11) Udelsman R and Shaha AR: Is total thyroidectomy the best possible surgical management for well-differentiated thyroid cancer? Lancet Oncol 2005; 6(7): 529-531
- 12) Arslan N, Ilgan S, Serdengeci M, Ozguven MA, Bayhan H, Okuyucu K and Gulec SA: Post-surgical ablation of thyroid remnants with high-dose (131)I in patients with differentiated thyroid carcinoma. Nucl Med Commun 2001; 22(9): 1021-1027
- 13) Carling T, Long WD, 3rd and Udelsman R: Controversy surrounding the role for routine central lymph node dissection for differentiated thyroid cancer. Curr Opin Oncol 2010; 22(1): 30-34
- 14) Van De Velde CJH, Hamming JF, B.M. Goslings, Schelfhout LJD, Clark OH, Smeds S, Bruining HA, Krenning EP and Cady B: Report of the consensus development conference on the management of differentiated thyroid cancer in the Netherlands. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24(2): 287-292