

厚生労働科学研究費補助金（がん対策推進総合研究事業）

総括研究報告書

小児甲状腺がんにおける情報提供と相談支援の体制構築のための研究

研究代表者 鈴木眞一 福島県立医科大学 甲状腺内分泌学講座 主任教授

研究要旨：小児甲状腺癌の診断治療指針を日本国内で作成することが急務とされており、本研究の目的は（１）小児甲状腺癌に関する情報提供と相談支援の体制を構築する。（２）本研究で得られた情報をもとに診断治療指針を作成する事であり、本年度も引き続き福島県立医科大学の小児甲状腺癌手術症例について情報整理をおこなった。また、小児甲状腺癌診断・治療ガイドライン作成の準備をおこなった。

研究分担者

岩舘学	福島県立医科大学	甲状腺内分泌学講座	講師
鈴木聡	福島県立医科大学	甲状腺内分泌学講座	講師
鈴木悟	福島県立医科大学	放射線医学県民健康管理センター	教授
志村浩己	福島県立医科大学	臨床検査医学講座	教授
光武範吏	長崎大学	放射線災害医療疫学研究分野	准教授

A. 研究目的

小児甲状腺がんの標準的な診断・治療法は現段階では成人の甲状腺癌の診断治療指針に準じているのが実情である。一方、診断のための検査や治療法に関しては年齢を含めた患者背景が情報提供や相談支援に関わってくる。現在おこなわれている福島県民健康管理調査による甲状腺検査により小児甲状腺癌の生物学的特性が明らかにされつつあるが、医療技術の飛躍的な進歩により早期発見が可能となった現在、非侵襲的

あるいは侵襲的診断の適応、手術を含めた治療の適応を議論すべきであり、個々の症例に適した対応が必要である。以上の課題を解決するため、本研究班では小児甲状腺癌に関する情報提供と相談支援の体制を構築し、研究で得られた情報をもとに診断治療指針を作成する事とした。

B. 研究方法

1) 福島県立医科大学における小児甲状

## 腺癌手術症例の検討

2011年10月以降に甲状腺検査が開始されたが、現在まで手術施行された125例について臨床病期分類、病理組織診断、手術術式、遺伝子変異解析をおこない、さらに115症例について事故後4年未満に手術施行された症例と事故後4年以上過ぎた後に手術施行された症例の2群について臨床病理学的解析をおこなった。

### 2) 情報提供・相談支援

各種学会にて研究成果を発表した。

### 3) 診断治療指針の作成

小児甲状腺癌診断・治療ガイドラインを作成するにあたり、診断編と治療編の編者を定め、CQを作成した。さらに各々のCQに対して文献検索をおこなった。

## C. 研究結果

### 1) 福島県立医科大学における小児甲状腺癌手術症例の検討

福島県立医科大学で手術施行された125例のうち、男女比は1:1.8であった。診断時年齢は9~23歳で平均年齢は17.8歳であった。最大腫瘍径は5~53mmで平均腫瘍径は14mmであった。腫瘍占拠部位は片側が96%、両側が3.2%、峡部が0.8%であった。術前のcTNMでは、cT1 80.8%、cT2、cT3がそれぞれ9.6%でcT4(EX2)は認めなかった。cT3はすべてcEX1であったが、その中で4cmを超えているものは2例あった。cN0は77.6%、cN1は22.4%であった。また、3例にM1を認め、いずれも術前CT検査で肺転移と診断されている。術後のpTNMでは、pT1 59.2%、pT2 1.6%、pT3 39.2%、pT4 0%であった。pN0は22.4%、

pN1は77.6%であった。

手術術式は甲状腺全摘術が11例(8.8%)、片葉切除または甲状腺半切除が114例(91.2%)であった。術後病理診断は123例(98.6%)が乳頭癌、1例が低分化癌、1例が分類不能とされた特殊型であった。

115例について事故後4年未満に手術施行された症例と事故後4年以上過ぎた後に手術施行された症例の2群について臨床病理学的解析をおこなった。性、年齢、腫瘍径はオッズ比が1前後と低く、Intrathyroid spread, Extrathyroidal extension, Lymphatic/vascular invasion Lymph node metastasis, Distant metastasisもオッズ比が1前後であったが、Multifocallyのみオッズ比が高かった。

遺伝子変異解析は63症例に対して施行され、BRAF(V600E)変異が43例(63.2%)であった。一方、RET/PTCは7例(10.3%)であった。

### 2) 情報提供・相談支援

2018年4月の第118回日本外科学会定期学術集会において”Childhood and adolescent thyroid cancer occurrence in Fukushima prefecture after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident”の演題名でシンポジウムをおこなった。2018年6月の第91回日本超音波医学会において”特に小児若年者甲状腺癌症例について”のパネルディスカッションをおこなった。また、第42回日本頭頸部癌学会の招待講演として”福島における甲状腺癌検診と発見された小児若年者甲状腺癌について”を発表した。10月の第41回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会では”福島県民健康調査「福島における小児若年者

甲状腺癌について」を公表した。

### 3) 診断治療指針の作成

小児甲状腺癌診断・治療ガイドラインとして、診断編と治療編の二つを構成した。診断編は、1) 健常小児若年者の甲状腺(解剖など)、2) 小児若年における甲状腺結節・がんの疫学的事項、3) 先天性異常に伴う甲状腺腫、片葉欠損など、4) 甲状腺結節・がんの臨床像(症状や理学所見、転移など)、5) 小児甲状腺結節の病理、6) 診断の進め方、7) 診断のための検査、8) 精査基準、9) Cancer survivor のための精査基準、10) その他の検査 の10項目を選定し、それぞれにおいてCQを選定した。治療編では、1) 甲状腺良性腫瘍、2) 甲状腺悪性腫瘍の2項目を選定し、それぞれにおいてCQを選定した。CQA1-1: 健常小児若年者の甲状腺の大きさは?、CQA1-2: 甲状腺の形にはどのようなバリエーションがあるか?、CQA2-1-1: 小児甲状腺結節・がんの発見動機/契機は何か、CQA2-1-2: 小児甲状腺結節・がんは地域ヨウ素摂取量に関連するか、CQA2-1-3: 小児甲状腺結節・がんのサイズは発見動機に関連するか、CQA2-2-1: チェルノブイリにおける甲状腺結節・がんの頻度と疫学的特徴は?、CQA2-2-2: 三県調査における甲状腺結節・がんの頻度と疫学的特徴は?、CQA2-2-3: 福島県県民調査「甲状腺検査」における甲状腺結節・がんの頻度と疫学的特徴は?、CQA2-3: 学校検診において、CQA2-4: 小児慢性疾患のデータベースから、CQA2-4-1: 小児甲状腺癌発症リスクの高い集団は存在するのか、CQA3-1: 小児における甲状腺腫にはどのような原因がある

か?、CQA3-2: ホルモン合成障害にはどのようなものがあるか?、CQA3-3: 小児における甲状腺腫は甲状腺癌のリスクか?、CQA4-1: 小児甲状腺結節・がんではどのような臨床症状があるか?、CQA4-2: 小児甲状腺結節・がんでは成人と比べて頸部リンパ節転移や遠隔転移に違いがあるか?、CQA5-1: 小児甲状腺癌の組織学的分類はどの基準を用いるのか?、CQA5-2: 小児甲状腺癌の組織像は成人例と異なるのか?、CQA5-3: Microcarcinoma は小児甲状腺癌に対して用いるのか?、CQA6-1: 超音波検査の役割は成人と同様か?、CQA6-2: 穿刺吸引細胞診の役割は成人と同様か?、CQA7-1-1: 小児甲状腺に特有な超音波検査所見は?、CQA7-1-2: 小児甲状腺良性結節に特有な超音波検査所見は?、CQA7-1-3: 小児甲状腺がん特有な超音波検査所見は?、CQA7-2-1: 小児甲状腺結節における細胞診の適応は?、CQA7-2-2: 小児に特有の細胞診手技は?、CQA7-2-3: 細胞診報告様式は何を用いるか?、CQA8-1: 超音波検査精査基準は成人と同様か?、CQA9-1: CCS(Childhood Cancer Survivor)の長期フォローアップにおける甲状腺がんの適切なモニタリングの方法は?、CQA10-1-1: 小児における甲状腺関連検査の判定方法は成人と同様か?、CQA10-2-1: FNAの際の遺伝子診断は、診断・治療法選択に有用か、CQA10-2-2: 腫瘍の遺伝子診断は、診断・治療法選択に有用か、CQA10-3-1: どのような症例で遺伝性甲状腺腫瘍を疑うか? CQA10-3-2: 遺伝性甲状腺腫瘍を疑った場合に行う検査は?、CQA10-3-3: 発症前 RET 遺伝学的検査はいつ行うべきか?、CQB1-1-1: 小児甲状腺

良性腫瘍の手術適応はいかなるものか？、  
CQB1-1-2: 成人と異なる点は？、  
CQB1-2-2: 小児甲状腺良性腫瘍の手術で  
甲状腺切除範囲は以下にするか？、  
CQB1-2-3: 小児甲状腺良性腫瘍に内視鏡  
手術は適応となるか？、CQB1-2-4: 成人と  
異なる点は？、CQB2-1a-1: 小児甲状腺乳  
頭がんのリスク分類は？、CQB2-1a-2: 乳  
頭がんの手術適応は小児と成人と異なる点  
は？、CQB2-1b-1: 小児甲状腺乳頭がんに  
おける適切な甲状腺切除範囲は？、  
CQB2-1b-2: 小児甲状腺乳頭がんで気管周  
囲郭清は行うべきか？、CQB2-1b-3: 小児  
甲状腺乳頭がんで側方頸部郭清は行うのは  
どのようなときか？、CQB2-1b-4: 小児甲状  
腺乳頭がん手術における手術合併症で成人  
と異なる点は？、CQB2-1c-1: 小児甲状腺  
乳頭がん手術における手術合併症で成人と  
異なる点は？、CQB2-1c-1: 小児甲状腺乳  
頭癌術後に TSH 抑制療法を行うのはどの  
ようなときか？、CQB2-1d-1: Ablation 適  
応は？、CQB2-1e-1: RAI 大量治療の適応  
は？、CQB2-1e-2: 大量治療時の RAI の用  
量と安全な累積 RAI 量とは？、CQB2-2-1:  
腺葉切除後に判明した濾胞癌において補完  
全摘、アブレーションの適応は？、  
CQB2-3-1: 未発症 RET 変異保有者に対す  
る手術適応は？、CQB2-3-2: 小児遺伝性髄  
様癌に対する手術法は？、CQB2-4-1: 小児  
甲状腺低分化癌とはどのようなものか、成  
人と異なる点は？、CQB2-4-2: 小児甲状腺  
低分化癌の治療方針は、成人と異なる点  
は？、CQB2-6-1: 小児甲状腺癌で TKI が適  
応となる場合は？、FCQ1: 手術術式  
(Active Surveillance するのか手術するの  
か、葉切除なのか全摘なのか)、FCQ2: RAI

治療、FCQ3: TKI などの分子標的治療、  
FCQ4: 家族性腫瘍に関する発症前診断、  
FCQ5: Active Surveillance

それぞれの CQ に対してキーワードおよ  
び参考論文を抽出し文献検索をおこなった。

#### D. 考察

小児若年性甲状腺がんにおける情報提供  
と相談支援の体制構築のためには、小児若  
年性甲状腺がんの診断および治療がどの  
ようにおこなわれているかを明らかにする  
ことが必要である。しかし、エビデンスレ  
ベルの高い関連論文がほとんどない小児若  
年性甲状腺がんの診断・治療の標準化をお  
こなうためには、東日本大震災以降に発見  
された小児若年性甲状腺がんやチェルノブ  
イリ原発事故後の小児若年性甲状腺がん、あ  
るいは日本および世界各国の症例の情報収  
集が必要である。

福島県立医科大学での小児若年者の甲状  
腺癌の手術例では、片葉切除が多く、腫瘍  
径は平均 14mm であり、遠隔転移は約 2%  
であった。また、リンパ節転移や甲状腺外  
浸潤はいずれも高率であり、特にリンパ節  
転移は 70%に認められた。海外での小児若  
年者の報告例では平均腫瘍径が大きく、肺  
転移が高率であるとの報告もあるため、今  
後も国内および海外の情報収集が必要であ  
ると考えられる。

手術術式はチェルノブイリ事故後の症例  
では大半が全摘術を行っているのに対し、  
福島県立医科大学の症例では片葉切除が大  
半であり、全摘例は少なかった。我が国の  
ガイドライン（成人甲状腺癌）ではハイリ  
スク症例は全摘が推奨され、低リスク症例

には片葉切除が勧められているが、中間リスクに対しては各施設に決定が委ねられている。福島県立医科大学の小児若年性甲状腺癌に関しては、年齢が独立した予後因子であること、わが国では予防的アイソトープ治療を若年者には特に推奨していないこと、全摘での永続的なホルモン補充への若年者に対する心理的負担やコンプライアンスの問題から日本の主立った甲状腺外科内科の専門家によるコンセンサスからも、できるかぎり片葉切除にとどまることになったという経緯がある。

本研究班で解析した福島県立医科大学の小児若年性甲状腺がんだけでなく、過去の国内の詳細な症例の解析や海外の事例の情報収集を行うことは、本研究班で作成する診療治療指針にも必要不可欠である。

#### E. 結論

本年度は昨年度に引き続き福島県立医科大学の症例を中心に小児若年性甲状腺癌について解析した。さらに、学会において現在の研究の進行状況を発表した。小児甲状腺癌の情報提供と相談支援の体制構築のためには、国内および海外の知見の集約と専門家からの意見を集約した診断治療指針の作成が必要であり、今後も各学会と連携し、本研究班の活動を継続する予定である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Suzuki S, Bogdanova TI, Saenko VA, Hashimoto Y, Ito M, Iwadate M, Rogounovitch TI, Tronko MD, Yamashita S. Histopathological analysis of papillary thyroid carcinoma detected during ultrasound screening examinations in Fukushima. *Cancer Sci.* 110(2):817-827, 2019.

2) Ohira T, Takahashi H, Yasumura S, Ohtsuru A, Midorikawa S, Suzuki S, Matsuzuka T, Shimura H, Ishikawa T, Sakai A, Yamashita S, Tanigawa K, Ohto H, Kamiya K, Suzuki S; Fukushima Health Management Survey Group. Associations Between Childhood Thyroid Cancer and External Radiation Dose After the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident. *Epidemiology.* 29(4): e32-e34, 2018.

3) Murakami Y, Shimura T, Okada R, Kofunato Y, Ishigame T, Yashima R, Nakano K, Suzuki S, Takenoshita S. Pancreatic metastasis of papillary thyroid carcinoma preoperatively diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration biopsy: a case report with review of literatures. *Clin J Gastroenterol.* 11(6):521-529, 2018

4) Ohba K, Mitsutake N, Matsuse M, Rogounovitch T, Nishino N, Oki Y, Goto Y, Kakudo K. Encapsulated Papillary Thyroid Tumor with Delicate Nuclear Changes and a KRAS Mutation as a

Possible Novel Subtype of Borderline Tumor. *J Pathol Transl Med.* 53(2):136-141, 2019.

5) Shimura K, Shibata H, Mizuno Y, Amano N, Hoshino K, Kuroda T, Kameyama K, Matsuse M, Mitsutake N, Sugino K, Yoshimura Noh J, Hasegawa T, Ishii T. Rapid Growth and Early Metastasis of Papillary Thyroid Carcinoma in an Adolescent Girl with Graves' Disease. *Horm Res Paediatr.* 9:1-6, 2018.

6) 鈴木眞一. WHOの新病理分類改訂についてー外科医の立場からー. *乳腺甲状腺超音波医学.* 8(1):13-17,2019.

7) 鈴木眞一. 内分泌代謝科専門医研修がトブック 第7章\_20 甲状腺外科. 日本内分泌学会編集. 診断と治療社. 東京. 335-338, 2018.

8) 鈴木眞一. 癌診療指針のための病理診断プラクティス 内分泌腫瘍 初版. [甲状腺・副甲状腺第2章]甲状腺・副甲状腺画像診断 23-32、外科的治療 73-79、[副腎第4章] MEN と副腎髄質病変 363-366.

### 2. 学会発表

1) Suzuki S. The clinicopathological features of childhood and adolescent thyroid cancer in Fukushima after the Fukushima Daiichi nuclear power plant accident. 88th Annual Meeting of American Thyroid Association. Washington DC, U.S.A., Oct, 2018.

2) Iwadate M. BRAF(V600E) mutation is highly prevalent in the young population in Fukushima. 88th Annual Meeting of

American Thyroid Association.  
Washington DC, U.S.A., Oct, 2018.

3) Suzuki S. A Review of Our Experience in Fukushima. Surgery of the Thyroid and Parathyroid Glands Boston November 9th and 10th 2018, Boston, U.S.A., Nov, 2018.

4) Suzuki S. Childhood and adolescent thyroid cancer occurrence in Fukushima prefecture after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant. 3rd Congress of Asia-Pacific Society of Thyroid Surgery. Taiwan, Dec, 2018.

5) 鈴木眞一. Childhood and adolescent thyroid cancer occurrence in Fukushima prefecture after the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant Accident(シンポジウム 甲状腺癌診療における最近の進歩【International】). 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018年4月

6) 岩館学. 甲状腺濾胞癌の診断における網羅的遺伝子発現解析の可能性. 第118回日本外科学会定期学術集会. 東京. 2018年4月

7) 岩館学. 術中神経モニタリングを用いた甲状腺内視鏡手術. 第29回内視鏡外科フォーラム. 秋田. 2018年5月

7) 鈴木眞一. 特に小児若年者甲状腺癌症例について(パネルディスカッション). 日本超音波医学会第91回学術集会. 神戸市. 2018年6月

8) 岩館学. 甲状腺結節の超音波ドプラ法と超音波エラストグラフィの有用性について. 日本超音波医学会第91回学術集会. 神戸市. 2018年6月

9) 岩館学. 小児若年者甲状腺癌の超音波所見について 日本超音波医学会第91回学

術集会. 神戸市. 2018年6月

10) 鈴木眞一. 福島における甲状腺癌検診と発見された小児若年者甲状腺癌について(招請講演). 第42回日本頭頸部癌学会. 東京, 2018年6月

11) 鈴木眞一. 震災後の福島における小児若年者甲状腺癌の診断と治療について(招待講演). 平成30年度福島県国保地域医療学会. 福島市. 2018年7月

12) 鈴木眞一. 遺伝性甲状腺癌. 第77回日本癌学会学術総会. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪. 2018年9月

13) 岩館学. BRAF(V600E) mutation is highly prevalent in the young population in Fukushima. 第77回日本癌学会学術総会. 大阪. 2018年9月

14) 鈴木眞一. 福島県県民健康調査「福島における小児若年者甲状腺癌について」. 第41回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 大阪. 2018年10月

15) 鈴木眞一. 小児若年者甲状腺癌のリンパ節転移の超音波診断について(甲状腺用語診断基準委員会企画). 第41回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 大阪. 2018年10月

16) 岩館学. 遺伝子異常による甲状腺腫. 第41回日本乳腺甲状腺超音波医学会学術集会. 大阪. 2018年10月

17) 鈴木眞一. 甲状腺微小癌に対するディベート(特別企画). 第51回日本甲状腺外科学会学術集会. 横浜. 2018年10月

18) 岩館学. 濾胞癌と濾胞腺腫を区別する新たな遺伝子発現セットの開発 第51回日本甲状腺外科学会学術集会. 横浜. 2018年10月

19) 鈴木聡. 当科における甲状腺分化癌に対する放射性ヨウ素内用療法の経験について 第51回日本甲状腺外科学会学術集会. 横浜. 2018年10月

20) 鈴木眞一. 外科医からみたWHO 新分類(特別企画). 第51回日本甲状腺外科学会

学術集会. 横浜. 2018 年 10 月

2 1) 鈴木眞一. 福島県民健康管理調査における甲状腺検査(臨床重要課題). 第 61 回日本甲状腺学会学術集会. 川越市. 2018 年 11 月

2 2) 鈴木眞一. 小児・若年者甲状腺癌における臨床病理学的検討および遺伝子変異について. 第 61 回日本甲状腺学会学術集会. 川越市. 2018 年 11 月

2 3) 鈴木眞一. 放射線被ばくと小児若年者甲状腺癌について、福島の実験から(招請講演). 第 80 回日本臨床外科学会総会. 東京・港区. 2018 年 11 月

2 4) 鈴木眞一. 頭頸部領域における内視鏡手術の現状と展望 (パネディスカッション, 特別発言). 第 31 回日本内視鏡外科学会総会. 福岡市. 2018 年 12 月

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案

なし

##### 3. その他

なし