

—特集【甲状腺外科領域に於けるトピックスについて(5)]—



甲状腺微小癌のアクティブ・サーベイランス： 現状と今後の課題

數阪 広子

日本医科大学内分泌外科

はじめに

甲状腺微小乳頭癌に対する積極的経過観察 (active surveillance: AS) 法は、1990年代に本邦にて前向き臨床試験が行われ、その安全性が高く評価された結果、本邦のみならず世界中で妥当な管理方針として広く採用されている。本稿では、甲状腺微小癌に対する AS 法が確立するに至った背景と現状、および今後のエビデンス構築の展望について解説する。

1. 甲状腺微小癌診療の変遷

1) 甲状腺微小癌の過剰診断と過剰治療

近年、世界的に甲状腺癌の罹患率は急増している。この主な原因として、超音波検査をはじめとする画像検査の普及と機器精度の向上、および健康意識の向上による検診機会の増加が考えられる。Davies ら¹は、1973年から2002年までに米国にて甲状腺乳頭癌の罹患率は2.9倍に増加したが、最大腫瘍径が10 mm以下の比率は49%であり、増加した甲状腺癌患者の半数は微小癌であると報告した。これは、臨床的に影響を及ぼさない「無害な」小さな乳頭癌の偶発的な発見が増えたためと解釈されている。一方で、同期間内の甲状腺癌死亡率に変化はなかったことから、このような癌の診断、手術は過剰診断・過剰治療にあたるとして、警鐘が鳴らされてきた。

そこで、腫瘍径10 mmの微小乳頭癌における高リスク因子、すなわち(1)臨床的に明らかなリンパ節転移、遠隔転移、(2)明らかな周辺臓器への浸潤、(3)穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration: FNA) にて悪性度が高い、のいずれも有さない超低リスク乳頭癌 (cT1aN0M0) に対して、即時手術を行わずに定期的な超音波検査にて経過観察を行う AS 法の前向き臨床試験が1993年に隈病院²で、また1995年にがん研有明病院³にて開始された。これらの臨床試験は、①癌の増大確率やリンパ節転移の新規出現率が低く、例えそうなってから手術を行っても重大な再発や癌死を来たした症例がない、そして②経過観察中に遠隔転移が出現し

た症例および癌死した症例がない、という非常に良い結果が得られた⁴。そこで、これらの良好な結果に基づき、2010年に発行された日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編集『甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版』(金原出版)において、AS 法が超低リスク微小癌に対する管理方針の一つとして採択され、さらに2015年には米国甲状腺学会 [American Thyroid Association: ATA] (以下、ATA) による「成人の甲状腺腫瘍取扱いガイドライン」においても容認されるに至った⁵。

2) 微小乳頭癌の取扱いに関する国内の実態調査

AS 法の提唱から国際的な容認までに約 20 年が経過し、国内外で超低リスク乳頭癌と AS 法に関する様々なエビデンスが報告されてきたが、一方で AS 法の更なる普及には課題点も多く含まれていた。2018年に日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会会員施設を対象とした「成人の甲状腺微小乳頭癌の取扱いに関する実態調査」が行われ、そこでは成人の超低リスク乳頭癌のうち、即時手術となったものが 46%、経過観察となつたものが 54% と報告された⁶。また一部の因子を含む症例には積極的に手術を勧めるという回答が多く、成人の超低リスク乳頭癌に対する AS 法は、少なくともこれらの学会会員施設においては一定の理解を得られているが、さらなる普及のために具体的な方法についての指針が必要と考えられた。

3) コンセンサス・ステートメントとポジション・ペーパー

アンケート調査の結果を踏まえ、2020年に日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会は、実際に AS 法を施行する専門医、非専門医を対象とした「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察の適応と方法：日本内分泌外科学会甲状腺微小癌取扱い委員会による提言⁷」(以下、コンセンサス・ステートメント)を作成した。また 2021 年

表1 アクティブ・サーベイランス法の適応とならない微小癌の特徴

高リスク因子をもつ	1. 臨床的にリンパ節転移、および極めてまれだが遠隔転移がある 2. 反回神経や気管への浸潤が臨床的に明らかである 3. 細胞診で悪性度が高いと診断された症例
高リスクかどうか不明だが不適当	1. 腫瘍が気管に面で接しており、浸潤を疑う 2. 腫瘍が反回神経の走行経路にあると考えられる 3. 未成年（現時点でエビデンスなし）

日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会編集「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察の適応と方法：日本内分泌外科学会 甲状腺微小癌取扱い委員会による提言」：日本内分泌外科学会ホームページ「ガイドライン・提言」(<https://jaes.umin.jp/info/guidelines.html>) より引用
改変

には、日本甲状腺学会が国民および一般医家へ超低リスク乳頭癌と AS 法の啓発を目的とした、「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ポジション・ペーパー（一般医家に向けて）⁸」（以下、ポジション・ペーパー）を作成した。

実臨床における超低リスク乳頭癌の診断の流れと AS 法についての概略を簡潔に述べていく。

2. 実際のアクティブ・サーベイランス

1) 微小癌の診断

頸部超音波検査で 10 mm 以下の結節が発見された場合、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集『甲状腺超音波診断ガイドブック改訂第3版』（南江堂）では、充実性病変の場合は腫瘍径 5~10 mm に対して、悪性を強く疑う（辺縁不整、内部低エコー、微細石灰化、縦横比 > 1、充実性結節、結節内部血流等）場合に FNA をすることが推奨されている。一方で 5 mm 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嗄声を認める場合、遠隔転移が疑われる場合、CEA・カルシトニン高値で髓様癌が疑われる場合には FNA を行うことが推奨される。

2) AS 法の適応判断

成人の乳頭癌のうち、AS 法の適応となるのは超低リスク乳頭癌である。AS 法が不適当と考えられる症例の特徴を、表1に示す。未成年の症例に対する AS 法は、エビデンスがないため推奨されない。低リスク乳頭癌 (cT1bN0M0) の手術例において、腫瘍径 15 mm 未満では再発がなかった報告⁹もあり、低リスク乳頭癌の場合も腫瘍径が 13 mm までは患者が望めば経過観察を行うことが許容される¹⁰。

乳頭癌は高頻度でリンパ節転移を起こすことが知られている。微小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は、生命予後を悪化させる要因であり即時手術の適応である。これらは方針決定の前に、超音波検査や CT 検査による慎重な評価がされるべきである。腺外浸潤の評価には、一般的に超音波検査が用いられる。腫瘍が甲状腺被膜から突出し、甲状腺被膜が途絶している場合は、甲状腺外への浸潤が疑われる。腫瘍が甲状腺腹側にあり胸骨甲状腺筋や胸骨舌骨筋への浸潤が疑われたとしても、手術時にその筋肉の一部を切除すればよく、予後に及ぼす影響も極めて小さいことから、ただちに手術適応にはならない。しかし、腫瘍が甲状腺背側にあり、気管や反回神経への浸潤を疑う場合には、慎重に適応を決定しなければならない。気管や反回神経への浸潤有無の評価には、超音波検査だけでなく CT 検査を追加してもよい。また、必要に応じて喉頭ファイバーによる声帯麻痺の有無も評価する¹⁰⁻¹²。腫瘍と気管が接する角度が鈍角であれば、鋭角の場合よりも浸潤のリスクが高い（図1）。腫瘍と反回神経が走行する経路との間に正常な甲状腺組織が画像上存在しない場合、反回神経浸潤のリスクがある（図2）。このような症例は経過観察には適切ではなく即時手術の適応となるが、単に腫瘍が気管に接する、あるいは甲状腺背面に存在するというだけでは即時手術の適応とはならないことに留意するべきである。

リンパ節転移の評価には、一般的に超音波検査が用いられる。疑わしい所見として点状高エコー（微細石灰化）、囊胞化、辺縁血流、円形、リンパ節門の消失などがある。頸部外側区域へのリンパ節転移が疑われる場合は、リンパ節の FNA および穿刺液のサイログロブリン (Thyroglobulin : Tg) 値の測定も推奨される。慢性甲状腺炎を合併する症例は甲状腺周囲のリンパ節腫大がよく見られ、転移の評価が困難なことがあり、症例毎の検討が必要である。微小癌でも遠隔転移を認めることがあるものの、それらは高リスク微小癌に伴

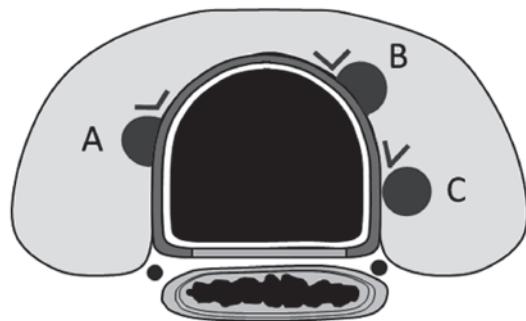


図1 肿瘍と気管が接する角度 (A) 鈍角, (B) ほぼ直角, (C) 銳角

Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al.: Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2021;31:183-192. (文献7) より改変

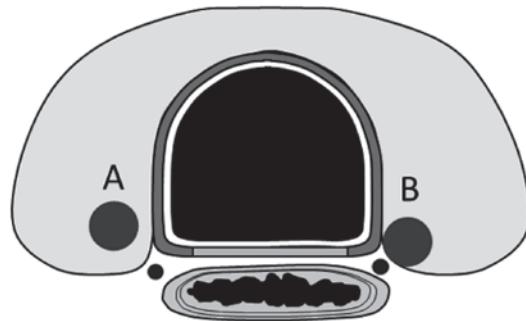


図2 肿瘍が反回神経の走行経路の甲状腺被膜に, (A) 接していない, (B) 接している

Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al.: Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2021;31:183-192. (文献7) より改変

うものと考えられ、超低リスク乳頭癌での遠隔転移は非常にまれである。そのため、AS法の開始時に遠隔転移検索のための胸部CT検査は必須ではない。また、微小癌の診断時血清Tg値はその後の経過と無関係であった報告¹³もあり、Tg値によってAS法の適応決定を判断するエビデンスはない。

3) ASの方法と手術への切り替え

AS法の開始後、1~2年間は半年ごとに経験豊富な検査者が超音波検査を行い、進行がなければその後は1年ごとに超音波検査を行うのが適切である。経過観察中の進行とは腫瘍の増大、臨床的に明らかな腺外浸潤やリンパ節転移、遠隔転移の出現と定義できる。腫瘍径の評価は超音波検査にて行い、横断像の縦径と横径、縦断像の縦径の計3方向を測定し、最大計測値を腫瘍径とするのが一般的である。腫瘍の増大は「超音波検査にて最大腫瘍径3mm以上の増加」と定義され¹³、この定義を用いた長期の経過観察による増大頻度が報告された^{14,15}ことから、その後の多くの報告でもこの定義が採用されている。2mm以下の変化は測定誤差と考えられており、臨床判断を誤らないよう注意を要する。また、腫瘍径3方向の測定から腫瘍体積を求め、その50%増加をもって腫瘍増大とすると進行症例を早期に発見できるとする報告¹⁶もあるが、実臨床では簡便な腫瘍最大径による評価を推奨する。

AS法の開始時に比べて腫瘍が増大したと判定されても、ただちに手術を行う必要があるとは限らず、腫瘍の占拠部位（反回神経、気管に浸潤の及ぶ可能性）

と増大速度、患者の意向を確認したうえで経過観察を続けても良いと考えられる。もちろんさらに腫瘍が増大する場合は、その時点で手術を施行するべきである。隈病院、がん研有明病院からの報告では、AS中におよび手術への移行時に、遠隔転移または生命を脅かすような再発、あるいは現病死を認めた症例はいなかつた^{2,3}。また手術への移行後の再発は、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¹⁷。以上より、AS中に腫瘍増大やリンパ節転移の出現などにより手術へ移行したとしても、即時手術と比較して予後は変わらなかった。また、乳頭癌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おり、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10~30%に認められた¹⁸⁻²³。しかし、これまでの本邦での報告の結果から、こうした潜在的リンパ節転移が臨床的問題に発展する確率は低く、画像検査にて検出できるようになった時点で手術を行えば予後に問題はないものと推察される。

超低リスク乳頭癌に対する手術法は、前頸部への襟状切開を要する通常法手術の他に、鎖骨下を切開する内視鏡補助下手術（video-assisted neck surgery: VANS）法がある。両術式において甲状腺の切除範囲は通常法と同じだが、手術時間は通常法よりもやや長い。VANS法は通常法手術と比較して、安全性や確実性に明確な相違はなく、術式選択は患者とのShared-decision making (SDM) により決定されるべきである。また、その他の非手術治療としてラジオ波焼灼療

法 (radiofrequency ablation : RFA) があるが、実施可能な施設は限られており、公的医療保険の対象外である。

4) AS 法の推奨と各因子の関連

患者背景や腫瘍関連因子には、AS 法が推奨される因子とそうでない因子が含まれる。高齢者の超低リスク乳頭癌は進行する確率が低く、AS 法の良い適応である。診断時の年齢と 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%、40 歳代では 20.9%、50 歳代では 10.3%、60 歳代で 8.2%、70 歳代で 3.5% と推定されている²⁴。若年例が超低リスク乳頭癌の進行リスク因子であることは米国、韓国、コロンビアでも同様であることが報告されている^{16, 25, 26}。以上より、高齢者の超低リスク乳頭癌は AS 法の良い適応であるといえるが、一方で若年者の場合も進行後の手術治療成績は良好である。若年患者は進行の可能性が高いため手術を勧めた方が良いと考えることもできるが、20 歳代の患者の半数以上は生涯手術が必要とならないという見方もできるため、若年者においても AS 法は適応となる。ただし現時点で、未成年の微小癌に対する AS 法のエビデンスはないことに留意する必要がある。

超低リスク乳頭癌の多発症例と単発症例の 10 年間の進行確率はそれぞれ 14.8%、12.2% ($p=0.51$) で、多変量解析では多発病変の有無は病勢進行の危険因子とならなかったとの報告²⁷があり、本邦の他の報告においても、多発病変と腫瘍増大の関連は示されなかった²。多発病変が術再発のリスク因子となるという報告は、いずれも海外からの後ろ向き研究であり、多発病変を本邦での AS 法から除外する根拠はない。両側性の多発病変は甲状腺全摘術を余儀なくされるために、多発病変を有する超低リスク乳頭癌の AS 法は甲状腺全摘を避けられるメリットがある。

第一度近親者に 2 人以上の乳頭癌患者がいる場合は「家族性甲状腺乳頭癌」と定義される。家族性は散発性と比較して腺内多発例が多く、残存甲状腺内再発が多く、無再発生存期間率が有意に低いが、遠隔転移率、全生存期間には有意差を認めなかった²⁸。本邦の報告では、超低リスク乳頭癌の AS 症例 1,235 例のうち 5% に家族性甲状腺癌症例が含まれていたが、家族歴の有無により腫瘍増大、リンパ節転移、顕性化の頻度には有意差を認めなかった²。そのため甲状腺癌家族歴の有無は AS 法の適応の妨げにはならないが、家族性乳頭癌が臨床的にアグレッシブである可能性は念頭に置く必要がある。妊娠期、産後も慎重な AS 法の施行により、

超低リスク乳頭癌は安全に管理可能である。本邦では、妊娠前後で 3 mm 以上の腫瘍径増大は 8% の症例に認められ、その半数は産後に手術を受けたが再発を認めず、残り半数は産後に腫瘍径が増大しなかったため AS 法を継続しているという報告がある²⁹。そのため、挙児希望がある症例や妊娠中の症例も AS 法の適応となる。

腫瘍内石灰化の強さは超低リスク乳頭癌の増大予測因子であるとする報告がある^{3, 30}が、時間とともに微小癌の石灰化が強まる傾向も示唆されており、石灰化の弱い症例を AS 法の適応から外すべきエビデンスはない。また、血流豊富な腫瘍は血流が乏しい病変に比較して増大する確率が高いという報告はあるが³¹、微小癌では時間とともに血流が弱まるものが多いことも示唆されており、血流豊富な症例を AS 法の適応から外すべきエビデンスも乏しい。バセドウ病が経過観察中の超低リスク乳頭癌に与える影響を検討した報告はなく、橋本病の合併は腫瘍増大のリスク因子とはならないと報告されている³¹。良性結節が合併した場合は結節増大により手術となる可能性はあるものの、AS 法の適応外とすべきエビデンスはない。

3. ガイドラインの推移と AS 法が抱える今後の課題

1) 国内外のガイドライン

AS 法が世界で初めて記載された『甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版』、『甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018』、および『甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2024』における AS 法の記載を表 2 に述べる。版数につれて AS 法の推奨条件は緩和され、推奨レベルも大きく向上していることがわかる。さらに 2024 年版ではそれまでのガイドラインにあった「適切な診療体制のもとで」という記載が省略されたが、これはコンセンサス・ステートメントおよびポジション・ペーパーの普及が、AS 法の施行可能な診療体制の拡充につながったためと考えられる。

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、AS 法の記載は版により大きく異なる。2015 年版では、「細胞診により診断された甲状腺癌は、手術が一般的に推奨される」とし、AS 法は「適切に選択された患者において、即時手術に代わる安全かつ有効な選択肢」との記載にとどまっていた⁵。しかし 2025 年に ATA により発行された最新の「成人の甲状腺腫瘍取扱いガイドライン」では、AS 法は「cT1aN0M0 の乳頭癌患者に対して、AS 法を適切な管理方針として提示して良い。そのために、AS 法のリスクとベネフィットについて患者と臨床チームの間で

表2 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」の各年版におけるAS法の記載

2010年版 ⁽¹⁾	甲状腺微小乳頭癌（腫瘍径1cm以下）において、ただちに手術を行わず非手術経過観察を行い得るのはどのような場合か？	術前診断（触診・頸部超音波検査など）により明らかなリンパ節転移や遠隔転移、甲状腺外浸潤を伴う微小乳頭癌は絶対的手術適応であり、経過観察は勧められない。これらの転移や浸潤の徵候のない患者が、十分な説明と同意のもと非手術経過観察を望んだ場合、その対象となり得る。	C1 エビデンスは少ないが、診療で利用・実践することを勧める
2018年版 ⁽²⁾	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？	転移や浸潤の徵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。	行うよう弱く推奨する コンセンサス 中
2024年版 ⁽³⁾	超低リスク乳頭癌に積極的経過観察は推奨されるか？	成人の超低リスク乳頭癌には積極的経過観察が推奨される。	確実性B 強く推奨

(1) 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会編集：甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010年版；82-89. 金原出版より引用改変

(2) 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌編集部 編集：甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 2018；35 増刊号（通巻 149）；29-30. 日本内分泌外科学会・日本甲状腺外科学会より引用改変

(3) 日本内分泌外科学会雑誌編集部 編集：甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2024. 日本内分泌外科学会雑誌 2024；41 増刊号（通巻 181）；25-29. 日本内分泌外科学会より引用改変

SDMを行うことが不可欠である」と記載され、米国内でもAS法の実臨床における位置の向上が目立った³²。

2) 適切なSDMのために

適切なSDMを行うにあたり、米国では甲状腺低リスク乳頭癌の管理方針に対する説明ツールが一般公開されている（<https://947he6.axshare.com/home.html>）。同ツールの有用性を検証した報告では、登録された患者の53%がこの説明支援ツールを使用し、説明ツールを使用した群の患者は通常の診療を受けた患者と比較して、AS法を選択する割合が有意に高かった³³。これを受け、2025年7月に日本内分泌外科学会の甲状腺微小癌取扱い委員会は、日本内分泌外科学会ホームページに「甲状腺低リスク微小乳頭がん患者さんのための治療方針決定支援ツール」を公開した（<https://jaes.umin.jp/thyroid-aid-tool/>）。この方針決定支援ツールは無料で公開されており、インターネット環境があれば誰でも閲覧が可能である。このツールを使用することにより、患者自身が超低リスク乳頭癌に対する中立的な意見入手することが可能となることで、超低リスク乳頭癌やAS法のさらなる啓蒙に繋がるだろう。

3) 今後期待されるエビデンス

これまでの国内外における長期研究により、超低リスク乳頭癌の腫瘍学的エビデンスが多く蓄積されてきた。超低リスク乳頭癌は進行が極めて緩徐であり、患者の多くが10年以上の長期経過をたどることとなる。そのため、腫瘍進行や生存期間などのハード・アウト

カムではなく、QoLや周囲の負担といった「ソフト・アウトカム」が注目されている。ソフト・アウトカムは、患者QoLや疼痛、金銭的負担など患者の主観的要素が入りやすい指標である。ソフト・アウトカムはハード・アウトカムと比較して結果が変動しやすく、また疼痛などは一般的に医療者は患者よりも評価が軽くなる傾向にある。そのため、患者の主観的なアウトカムを測定するために、患者報告アウトカム（patient-reported outcome: PRO）が重要な指標となる。PROは「臨床医やその他の誰の解釈も介さず、患者から直接得られた、患者の健康状態に関するあらゆる報告」と定義される³⁴。甲状腺超低リスク乳頭癌におけるPRO研究が現在にわたり注目されており、横断研究が国内外で4本、縦断研究が韓国から2本報告されている³⁵⁻⁴⁰。研究デザインやQoL評価尺度にばらつきはあるが、身体的QoLはAS群が優れるとの報告が多く、精神的QoLについては、管理方針以外に患者の特性不安（不安を感じやすい人々の性格）や観察期間が影響している可能性がある。

他にも米国を中心に、甲状腺結節の診断段階において分子診断キットを使用する動きも活発化しており、これは微小癌の診断においても例外ではない。ただし本邦においては製品化やコストの面で、実現にはさらなる時間を要するだろう。

おわりに

本稿では甲状腺微小癌の診断の流れとAS法の実態について、最新の知見を含めて概説した。超低リスク乳頭癌は適切な管理体制の下で極めて安全に経過観察

可能である。管理方針の適切な意思決定のためには、その方針決定には専門医のみならず一般医家、また患者が十分な知識を共有することが重要であり、学会が啓発のための役割を担っているといえよう。

Conflict of Interest: 開示すべき利益相反はなし。

文 献

- Davies L, Welch HG: Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *Jama* 2006; 295: 2164-2167.
- Ito Y, Miyauchi A, Kihara M, Higashiyama T, Kobayashi K, Miya A: Patient age is significantly related to the progression of papillary microcarcinoma of the thyroid under observation. *Thyroid* 2014; 24: 27-34.
- 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; 40: 529-537.
- Miyauchi A, Ito Y, Fujishima M, et al: Long-Term Outcomes of Active Surveillance and Immediate Surgery for Adult Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: 30-Year Experience. *Thyroid* 2023; 33: 817-825.
- 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.
- 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: 1563-1571.
- Sugitani I, Ito Y, Takeuchi D, et al: Indications and Strategy for Active Surveillance of Adult Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Consensus Statements from the Japan Association of Endocrine Surgery Task Force on Management for Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Thyroid* 2021; 31: 183-192.
- Horiguchi K, Yoshida Y, Iwaku K, et al: Position paper from the Japan Thyroid Association task force on the management of low-risk papillary thyroid microcarcinoma (T1aN0M0) in adults. *Endocr J* 2021; 68: 763-780.
- Sakai T, Sugitani I, Ebina A, et al: Active Surveillance for T1bN0M0 Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 59-63.
- Miyauchi A, Ito Y: Conservative Surveillance Management of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2019; 48: 215-226.
- Miyauchi A, Ito Y, Oda H: Insights into the Management of Papillary Microcarcinoma of the Thyroid. *Thyroid* 2018; 28: 23-31.
- Sugitani I: Active surveillance for very low risk papillary thyroid carcinoma: experience and perspectives from Japan. *Ann Thyroid* 2018; 3: 26.
- Ito Y, Miyauchi A: A therapeutic strategy for incidentally detected papillary microcarcinoma of the thyroid. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3: 240-248.
- Ito Y, Miyauchi A, Inoue H, et al: An observational trial for papillary thyroid microcarcinoma in Japanese patients. *World J Surg* 2010; 34: 28-35.
- Toda K, Yamada K, Yamamoto N, Ikenaga M, Fujimoto Y: Three distinctly different kinds of papillary thyroid microcarcinoma should be recognized: our treatment strategies and outcomes. *World J Surg* 2010; 34: 1222-1231.
- Tuttle RM, Fagin JA, Minkowitz G, et al: Natural History and Tumor Volume Kinetics of Papillary Thyroid Cancers During Active Surveillance. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 143: 1015-1020.
- 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.
- 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; 254: 653-660.
- 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: 6-13.
- Lee YC, Jung AR, Sohn YM, Kim EJ, Eun YG: Ultrasonographic features associated with false-negative and false-positive results of extrathyroidal extensions in papillary thyroid microcarcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2018; 275: 2817-2822.
- Ito Y, Hirokawa M, Fujishima M, et al: Prognostic significance of vascular invasion and cell-proliferation activity in widely invasive follicular carcinoma of the thyroid. *Endocr J* 2021; 68: 881-888.
- Kwak JY, Kim EK, Youk JH, et al: Extrathyroid extension of well-differentiated papillary thyroid microcarcinoma on US. *Thyroid* 2008; 18: 609-614.
- Jung 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: 1606-1613.
- Oh HS, Kwon H, Song E, et al: Tumor Volume Doubling Time in Active Surveillance of Papillary Thyroid Carcinoma. *Thyroid* 2019; 29: 642-649.
- Oh HS, Ha J, Kim HI, et al: Active Surveillance of Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Multi-Center Cohort Study in Korea. *Thyroid* 2018; 28: 1587-1594.
- Sanabria A: Experience with Active Surveillance of Thyroid Low-Risk Carcinoma in a Developing Country. *Thyroid* 2020; 30: 985-991.
- Nagaoka R, Ebina A, Toda K, et al: Multifocality and Progression of Papillary Thyroid Microcarcinoma During Active Surveillance. *World J Surg* 2021; 45: 2769-2776.
- Uchino S, Noguchi S, Kawamoto H, et al: Familial

- nonmedullary thyroid carcinoma characterized by multifocality and a high recurrence rate in a large study population. *World J Surg* 2002; 26: 897–902.
- 29. Ito Y, Miyauchi A, Kudo T, et al: Effects of Pregnancy on Papillary Microcarcinomas of the Thyroid Re-Evaluated in the Entire Patient Series at Kuma Hospital. *Thyroid* 2016; 26: 156–160.
 - 30. 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; 63: 805–810.
 - 31. Kwon H, Oh HS, Kim M, et al: Active Surveillance for Patients With Papillary Thyroid Microcarcinoma: A Single Center's Experience in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102: 1917–1925.
 - 32. Ringel MD, Sosa JA, Baloch Z, et al: 2025 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 2025; 35: 841–985.
 - 33. Brito JP, Moon JH, Zeuren R, et al: Thyroid Cancer Treatment Choice: A Pilot Study of a Tool to Facilitate Conversations with Patients with Papillary Microcarcinomas Considering Treatment Options. *Thyroid* 2018; 28: 1325–1331.
 - 34. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research, U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research & U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health (2006) Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes* 4: 79.
 - 35. Jeon MJ, Lee YM, Sung TY, et al: Quality of Life in Patients with Papillary Thyroid Microcarcinoma Managed by Active Surveillance or Lobectomy: A Cross-Sectional Study. *Thyroid* 2019; 29: 956–962.
 - 36. Yoshida Y, Horiuchi K, Okamoto T: Patients' View on the Management of Papillary Thyroid Microcarcinoma: Active Surveillance or Surgery. *Thyroid* 2020; 30: 681–687.
 - 37. Nakamura T, Miyauchi A, Ito Y, et al: Quality of Life in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Microcarcinoma: Active Surveillance Versus Immediate Surgery. *Endocr Pract* 2020; 26: 1451–1457.
 - 38. Kazusaka H, Sugitani I, Toda K, et al: Patient-Reported Outcomes in Patients with Low-Risk Papillary Thyroid Carcinoma: Cross-Sectional Study to Compare Active Surveillance and Immediate Surgery. *World J Surg* 2023; 47: 1190–1198.
 - 39. Kong SH, Ryu J, Kim MJ, et al: 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; 29: 1089–1096.
 - 40. Moon JH, Ryu CH, Cho SW, et al: Effect of Initial Treatment Choice on 2-year Quality of Life in Patients with Low-risk Papillary Thyroid Microcarcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106: 724–735.

(受付: 2025年9月29日)

(受理: 2025年10月14日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことが出来る。