

甲状腺癌の過剰診断の理解促進を

宮城学院女子大学
教授 緑川早苗

はじめに

医学や画像診断の進歩に伴い内分泌の領域でも様々な疾患をより早期に診断することが可能となってきた。そのため過剰診断の概念を理解しておくことは、診療においても研究においても必須となってきている。しかし、過剰診断・過剰治療という医学用語を医療者も正しく理解していない場合が見受けられる。一生症状を出さず、生命に関与しない無害の疾患を診断することが過剰診断であり、その診断が治療に結び付いた場合は、過剰治療である¹⁾。症状のない健康な方に対し、一つの診断が、早期発見・早期治療による利益をもたらす可能性のある診断なのか、あるいは患者に不利益をもたらす過剰診断かどうかは、個別には判断できない。そのため、過剰診断を想起しなかったり、その不利益の認識が不十分であれば、必然的にそれは過剰治療に繋がりやすい。医療技術の進歩や健康志向の広がりとともに過剰診断・過剰治療は大きな問題になることを、現代の医療者は知る必要があるだろう。本稿では内分泌領域で国際的に大きな課題として議論されている甲状腺乳頭癌の過剰診断の問題を概説し、福島で行われている若年者の甲状腺癌スクリーニングで生じている過剰診断について述べる。

Key words: 過剰診断 過剰治療 甲状腺乳頭癌 癌スクリーニング

癌の過剰診断

癌のような一般的に生命予後に大きく関連することの多い疾患でも、その癌の持つ自然史によっては過剰診断が生じることが知られている²⁾。Welchらの総説で示されている非常にゆっくり進行する癌(very slow)や途中で進行を止める癌(non-progressive)がこれに当たる(図1)²⁾。癌であっても一生症状を出さないうままで経過し、他の原因による個体の死まで、認識されないまま経過するも

のが存在することは、比較的古くから剖検による研究で知られており、近年はそのメタ解析が報告されている³⁾⁴⁾。前立腺癌では年齢依存性に有病率は増加し、50歳代以上では10%以上に上る³⁾。甲状腺癌でも研究年代によらず、甲状腺癌の有病率が10%を超えることが報告されている⁴⁾。有症状者に対する病気の診断のための検査においては、過剰診断のような症状を出さずに経過する癌を診断することは、比較的避けやすい。しかし癌スクリーニングなどで症状がない人を対象に広く検査を行えば、過剰診断が生じやすくなる。特に検査法が簡便であったり、低侵襲であったり、被験者の負担が小さい場合には、エビデンスが不十分でも癌スクリーニングが推進されやすい。そのため大規模な過剰診断が生じやすく、世界的に問題となってきた。このような状況の中で、米国予防医学専門委員会(USPSTF)からは2012年に全年齢で前立腺癌のPSAによるスクリーニングが、**recommendation D(推奨されない)**とされた⁵⁾。2018年に改訂版が出され、70歳以上と、54歳以下はPSAスクリーニングは**recommendation D(推奨されない)**とされ、55~69歳は、利益と害について理解した上で、個人の選択に任せるものとなった⁶⁾。一方、2017年には成人に対する甲状腺がんのスクリーニングが**recommendation D(推奨されない)**とされた⁷⁾。

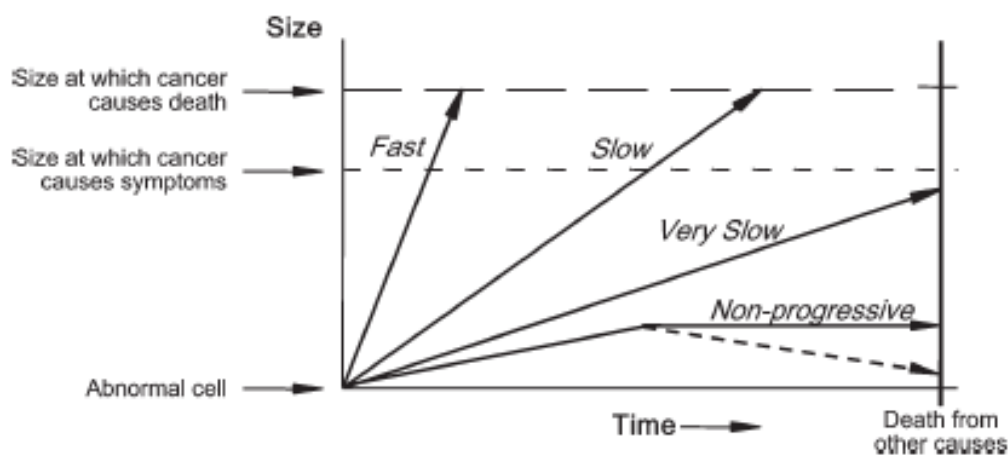


図1 癌の進展の多様性(文献2より引用)

過剰診断の不利益

これらの国際的潮流の背景は、たとえ癌であっても過剰診断は明らかな不利益(論文ではharm=害と記載されていることが多い)をもたらすからである。過剰診断の不利益は甚大である(図2)⁸⁾。その診断は本来必要のなかったものであるため、疾患が疑われてから診断までの過程やその後に行われる治療に関わる

すべてが身体的、心理的、経済的負担をもたらす⁸⁻¹¹⁾。特にその疾患が癌であれば、この不利益はさらに大きくなり、そしてその経験はその後の人生への影響をもたらす。さらに過剰診断は社会的不利益をもたらす。例えば生命保険加入や住宅ローン契約、就職や結婚などの様々なライフイベントでのマイナスの経験の可能性を否定できない。癌の過剰診断が若い人に生じれば、これらの不利益がさらに大きくなる¹⁰⁻¹¹⁾ことは容易に想像されよう。

また過剰診断が生じていても、個別のケースにおける患者と医療スタッフはそれを認識しにくいばかりでなく、早期診断ととらえて「早期治療ができてよかった」と考えがちとなる。このような「本当は不利益を被ったのに、よかったと考えてしまう」状況はポピュラリティーパラドックス（人気に関する矛盾）として知られている¹²⁾。医療者が過剰診断の存在を想起せず、早期診断を善として診断や治療などを行えば、患者はそれらの診断・治療を当然のことと捉え、不必要かもしれない医療を受ける可能性を想像できない。そのため、そこに生じる不利益をすべて受け止めることになる。診断治療に関する様々なリスクやそれに対する不安、再発への懸念などを、然るべきものとして医療者が対応することは、倫理的観点から議論されるべきである^{9,13)}。

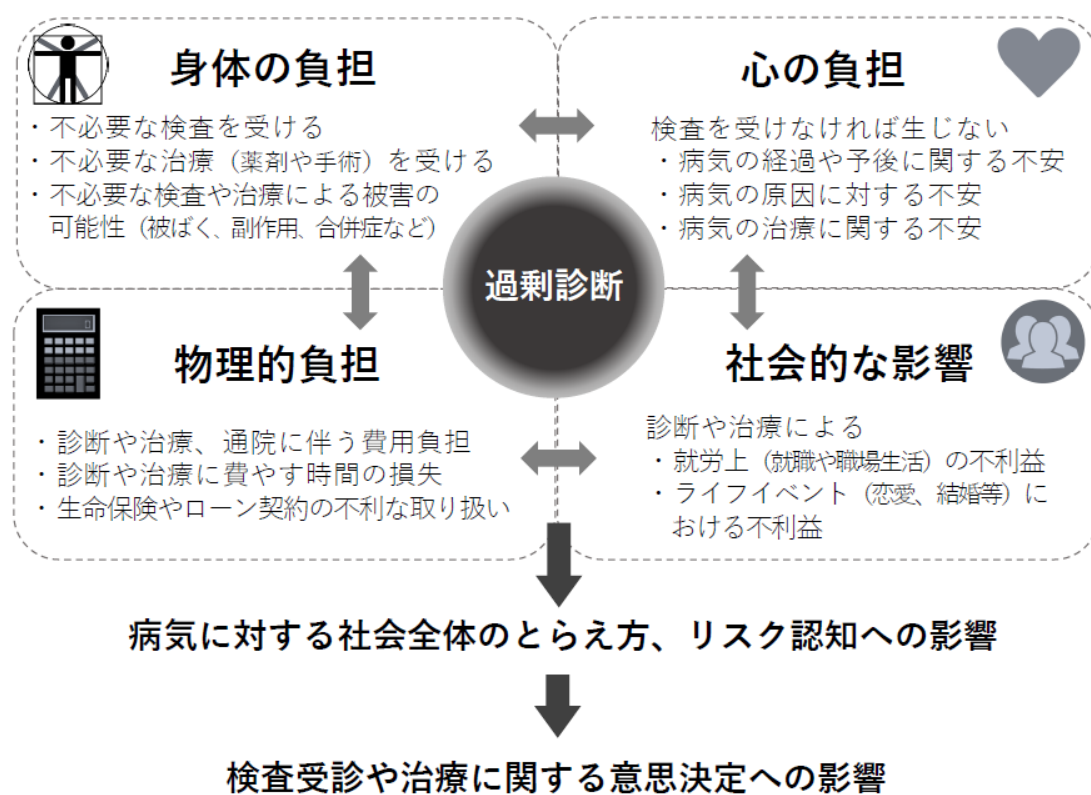


図 2 過剰診断の不利益(文献 8 より引用)

甲状腺癌の予後と自然史

甲状腺癌の予後が良好であることは、様々な疫学データから明らかである。図3は国立がん研究センターにて公表されている、日本における甲状腺癌の罹患率ならびに死亡率の年齢調整別年次推移であるが、乳頭癌のみならず、未分化癌も含んだ甲状腺癌全体のデータであっても、死亡率は著しく低い。乳頭癌だけであれば、もっと死亡率は低下する。若年者の甲状腺癌の予後はさらに良好で、2019年に改訂された甲状腺癌取り扱い規約¹⁴⁾でも、高分化型甲状腺癌(乳頭癌ならびに濾胞癌)におけるステージ分類で、若年者では遠隔転移があってもステージ2と判断される。ステージ2までの10年生存率は100%である。さらに第7版まで若年者は45歳未満であった年齢区分が55歳未満が若年者と年齢の引き上げが行われた。一方で若年者の甲状腺癌は進行が早く、リンパ節などへの転移も高頻度であることが知られているが、それでも予後がよいという事実は何を意味しているだろうか？子どもや思春期に発症する甲状腺癌では、初期には増大するがその後成長を停止するという自然史を示唆することが、複数の論文で報告されている¹⁵⁻¹⁸⁾。前述のがんの過剰診断を論じたWelchの総説²⁾にある、「途中で進行を止めてしまう癌」に相当すると考えられる。このような自然史を有する甲状腺乳頭癌は、無症状の人に精密な検査を行えば行うほど、過剰診断が増加することは自明であろう。

甲状腺超音波検査と甲状腺癌の過剰診断

甲状腺超音波検査は1980年代から臨床で利用されるようになり、リアルタイム超音波検査法、超音波ガイド下穿刺吸引細胞診の技術、アニュラアレイ探触子の開発により、現在では甲状腺結節性病変の診断の優れた低侵襲技術として確立されている¹⁹⁾。甲状腺超音波検査の導入により、甲状腺結節性病変の診断学が発展したことは疑いの余地はないだろう。それまでの方法より診断能力の高い、かつ低侵襲である検査が開発されれば、その技術を使用してより健康に寄与できないかを考えるのは医療者の自然の姿である。甲状腺超音波検査を用いた甲状腺癌のスクリーニングが、当時日本の複数の地域で行われ、その検出率が臨床で経験される甲状腺癌の罹患率とかけ離れて高いことが経験され¹⁹⁻²⁰⁾、超音波検査を用いた甲状腺癌スクリーニングは積極的には行われたい傾向となった。この歴史は日本における甲状腺癌罹患率の年次推移(図3)に表れている。1980年代後半から急増した甲状腺癌罹患率が、その後は同程度で推移している。当時の甲状腺診療に携わっていた人々や癌スクリーニングの専門家の良識により、

このような結果がもたらされたと考えられる。一方で、2000年代の後半から甲状腺がん罹患率の増加が明らかであり、この背景として、動脈硬化の検査としての頸動脈エコーにより、偶然に発見される甲状腺癌の増加が疑われる。頸動脈エコー施行時に甲状腺結節が発見されることは避けられないのであるとすれば、無症状の甲状腺癌を診断することは過剰診断をもたらすという認識を持って、発見された結節の診断を抑制する必要があるだろう。

甲状腺超音波検査を甲状腺がんスクリーニングに利用した韓国では、結果として過剰診断により甲状腺癌罹患率が国全体でも15倍以上増加し、そのほとんどは、乳頭癌であった。それらを報告した2014年のAhnらの論文²¹⁾により甲状腺癌スクリーニングに警鐘が鳴らされた。この論文では地域別のスクリーニング回数と地域の甲状腺癌罹患率が比例することが示されている。甲状腺結節の診断にはなくてはならない検査となっている甲状腺超音波検査ではあるが、低侵襲であることを理由に広く検査を行うことにより、過剰診断を引き起こすリスクを考慮し、適応を限定すべきであろう。



図3 年齢調整死亡率・罹患率年次推移 (国立がん研究センターがん情報サービス)
(https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/stat/cancer/24_thyroid.html)

福島で行われている甲状腺癌スクリーニング

福島原発事故後の健康調査の一環として、当時18歳以下の全福島県民約38万人を対象とした、甲状腺超音波検査を用いた甲状腺癌スクリーニングでは、スクリーニングのない状況での罹患率と比較して数十倍の甲状腺癌(ほとんどが甲状腺乳頭癌)が診断されている²²⁻²³⁾。そしてその多くは手術が行われている。この検査の開始当時、2011年の10月時点では、甲状腺癌の過剰診断について、前述のような科学的知見も少なく、子どもや若年者の甲状腺癌の自然史についても十分に分かっていなかった。この大規模な甲状腺癌スクリーニングによって、子どもや若年者であっても甲状腺癌スクリーニングは過剰診断を生じることが指摘されたと言えよう。過剰診断の被害がこれ以上拡大しないよう、検査の方法論が見直されるべきである²²⁻²³⁾。

一方、福島では原発事故後であり、放射線被ばくによる健康影響を調べるためのスクリーニングであり継続が必要という議論がある。国連の科学委員会であるUNSCEARから、2021年3月に福島の被ばく線量について見解が述べられ、福島の住民では甲状腺癌が増加するような被ばくを受けた可能性は低いことが示された²⁴⁾。癌の要因調査においてリスクが小さい時には他の交絡因子の影響を大きく受けることや、低い線量に応じて甲状腺癌を検出する時の適正な対象者数ではないことなど、福島の被ばくの状況下における現在の甲状腺癌スクリーニングには限界が多いことが指摘されている²⁵⁾。さらに、国連のIARCから2018年9月に原発事故後の甲状腺癌スクリーニングは推奨されないとされた²⁶⁾。また線量が100-500mSv以上の被ばくがあるときに考慮されるべき甲状腺のモニタリングも、福島原発事故後の住民には線量が低く必要がないレベルである。

さらに要因研究である前提であったとしても、多くの過剰診断が生じる状況でスクリーニングを継続することには倫理的な問題がある。スクリーニングを行うことが許容されるためには多くの条件があることを、1968年に国連が示しているが、福島で行われている甲状腺癌スクリーニングはこの何点かを満たしておらず、特にスクリーニングで重要な「利益が不利益を上回る」ことが示されていない。過剰診断の不利益が生じる以上は、現在行われているような甲状腺癌のスクリーニングの形態をとるべきではないだろう。そして過剰診断の不利益が生じることが対象者に十分に説明されていないことも大きな倫理的課題である。

まとめ

超音波診断装置と超音波下穿刺吸引細胞診の進歩により、小さな甲状腺乳頭癌の診断は容易となってきた。しかし過剰診断が生じやすい甲状腺乳頭癌では、早期診断・早期治療の利益が見込めるエビデンスが明確な他の癌種とは異なり、超音波を用いた癌スクリーニングを行うことは、非推奨である。それは症状がない人に対する臨床検査や偶然に発見された甲状腺結節の診断においても過剰診断を想起した対応が必要であることを意味する。同様に、早期発見が可能な医学の進歩は、様々な形で内分泌領域でも今後も見られるはずである。その際に、対象となる疾患における自然史と過剰診断を含めた診断と治療がもたらす影響をよく考える必要がある。また対策型のスクリーニングにおいては、対象者の社会的な背景や、その技術が及ぼす社会的影響を踏まえ、スクリーニングがもたらす過剰診断も含めた不利益について、対象者や一般の人に理解していただく努力も含めた倫理的な観点が重要である。

【参考文献】

- 1) NCI Dictionary of Cancer Terms. National Cancer Institute.
<https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms>
 accessed on July 25, 2021.
- 2) Welch HG, Black WC. Overdiagnosis in cancer. *J Natl Cancer Inst.* 5;102(9):605-13, 2010.
- 3) Bell KJ, Del Mar C, Wright G, et al. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer.* 137(7):1749-57, 2015.
- 4) Furuya-Kanamori L, Bell KJL, Clark J et al. Prevalence of Differentiated Thyroid Cancer in Autopsy Studies Over Six Decades: A Meta-Analysis. *J Clin Oncol* 34:3672-79, 2016.
- 5) Moyer VA. Screening for prostate cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med.* 157:120–134, 2012.
- 6) US Preventive Services Task Force, Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 319(18):1901-1913, 2018.
- 7) US Preventive Services Task Force, Screening for Thyroid Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 317(18):1882-1888, 2017.
- 8) 大津留晶、緑川早苗 みちしるべ〜福島県「甲状腺検査」の疑問と不安に応えるために〜POFF 2020.
- 9) Rogers WA. Thyroid cancer overdiagnosis: the ethical issues. *日本甲状腺学会雑誌* 12: 16-21, 2021.
- 10) Midorikawa S, Murakami M, Ohtsuru A. Harm of overdiagnosis or extremely early diagnosis behind trends in pediatric thyroid cancer. *Cancer.* 125(22):4108-4109, 2019.
- 11) Coon ER, Quinonez RA, Moyer VA et al. Overdiagnosis: how our compulsion for diagnosis may be harming children. *Pediatrics* 134(5): 1013–1023, 2014.
- 12) アンジュラ・ラッフル、ミュアーグレイ スクリーニング 健診、その発端から展望まで 同人社 2009.
- 13) Outghon D, Liutsko L, Midorikawa S, et al. An etical dimension to accident management and health surveillance. *Environ Int.* 153: 106537, 2021.
- 14) 日本内分泌外科学会 / 日本甲状腺病理学会編 甲状腺癌取扱い規約 第8版 金原出版 2019.
- 15) Takano T. Natural history of thyroid cancer [Review]. *Endocr J.* 64(3):237-244, 2017.
- 16) Midorikawa S, Ohtsuru A, Murakami M, et al. Comparative Analysis of the Growth Pattern of Thyroid Cancer in Young Patients Screened by Ultrasonography in Japan After a Nuclear Accident: The Fukushima Health Management Survey. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.*144(1):57-63, 2018.
- 17) Miyauchi A, Kudo T, Ito Y et al. Natural history of papillary thyroid microcarcinoma: Kinetic analyses on tumor volume during active surveillance and before presentation. *Surgery.* 165(1):25-30, 2019.

- 18) Kasahara T, Miyauchi A, Ito Y et al. Tumor Volume Kinetic Analyses Might Explain Excellent Prognoses in Young Patients with Papillary Thyroid Carcinoma. *J Thyroid Res.*18:2020:4652767.
- 19) 植野映 甲状腺超音波診断装置導入の影響-偽風土病- 甲状腺学会雑誌 12: 28-32, 2021.
- 20) 武部晃司 甲状腺がん超音波検診で発見される微小がんの問題点 innocent carcinoma の提唱 内分泌外科 4(3):181-184, 1994.
- 21) Ahn HS, Kim HJ, Welch HG. Korea's thyroid-cancer "epidemic" --screening and overdiagnosis. *N Engl J Med* 371(19): 1765–1767, 2014.
- 22) Ohtsuru A, Midorikawa S, Ohira T et al. Incidence of Thyroid Cancer Among Children and Young Adults in Fukushima, Japan, Screened With 2 Rounds of Ultrasonography Within 5 Years of the 2011 Fukushima Daiichi Nuclear Power Station Accident. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 145(1):4-11, 2019.
- 23) Ohtsuru A, Midorikawa S. Lessons learned from conducting disease monitoring in low-dose exposure conditions as a counter-measure after a nuclear disaster. *J Rad Res* 62(Supplement_1): i64–i70, 2021.
- 24) UNSCEAR 2020 report. 2020. Sources, effects and risks of ionizing radiation. Annex B: Levels and effects of radiation exposure due to the accident at the Fukushima Daiichi Nuclear Power Station: implications of information published since the UNSCEAR 2013 Report.
<https://www.unscear.org/unscear/en/publications/2020b.html> accessed on July 25, 2021
- 25) 津金昌一郎 福島原発事故後の甲状腺被ばくと甲状腺癌：因果関係評価における過剰診断が及ぼす影響 日本甲状腺学会雑誌 12: 45-51 2021.
- 26) Togawa K, Ahn HS, Auvinen A et al. Long-term strategies for thyroid health monitoring after nuclear accidents: recommendations from an expert group convened by IARC. *The Lancet Oncology* 19(10): 1280–1283, 2018.