

- このスライドは、非営利かつ個人的な目的に限り閲覧することができます。  
The following presentation slides are shared with symposium registrants exclusively for personal, non-commercial, educational purposes.
- このスライドの著作権は、講演の発表者本人に帰属します(図表等の引用箇所は除く)。如何なる国・地域においても、また紙媒体やインターネット・電子データなど形態に関わらず、スライドの全部または一部を無断で複製、転載、配布、送信、放送、貸与、翻訳、販売、変造、二次的著作物を作成すること等は、固く禁止します。  
Copyright of these slides belongs to the presenter and/or the Radiation Medical Science Center for the Fukushima Health Management Survey, Fukushima Medical University (except figures, tables, etc., cited from other sources). Authorized recipients should refrain from reproducing, reprinting, distributing, transmitting, broadcasting, loaning, translating, selling, modifying, or creating derivatives of any slides, in any physical or electronic medium anywhere in the world.
- このスライド日本語版は国際シンポジウム事務局による翻訳です。正本は英語版となります。  
The English-language slides, as shown during the symposium presentation, best reflect the author's intent. Japanese translations by the symposium secretariat should be regarded as provisional and for reference purposes only.

2023年 福島県立医科大学『県民健康調査』国際シンポジウム  
公立大学法人福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター  
国際シンポジウム事務局(広報・国際連携室)

✉ kenkani@fmu.ac.jp Tel: 024-581-5454(平日9~17時)

2023 Fukushima Medical University International Symposium on the Fukushima Health Management Survey

Secretariat of International Symposium

Office of Public Communications and International Cooperation, Radiation Medical Science Center for the Fukushima Health Management Survey, Fukushima Medical University

✉ kenkani@fmu.ac.jp, TEL: +81-24-581-5454 (Weekday, 9a.m. - 5 p.m. JST)

第5回「県民健康調査」国際シンポジウム  
2023年3月4日

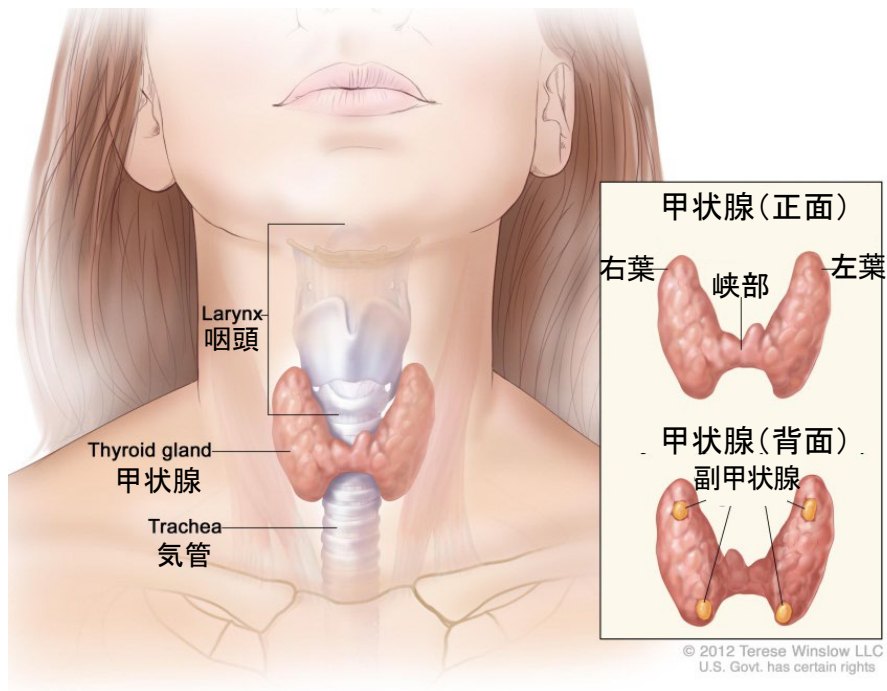
# 甲状腺がんの原因および 傾向を理解する

キャリー・M・キタハラ  
米国国立がん研究所  
がん疫学・遺伝学研究部門  
放射線疫学研究室

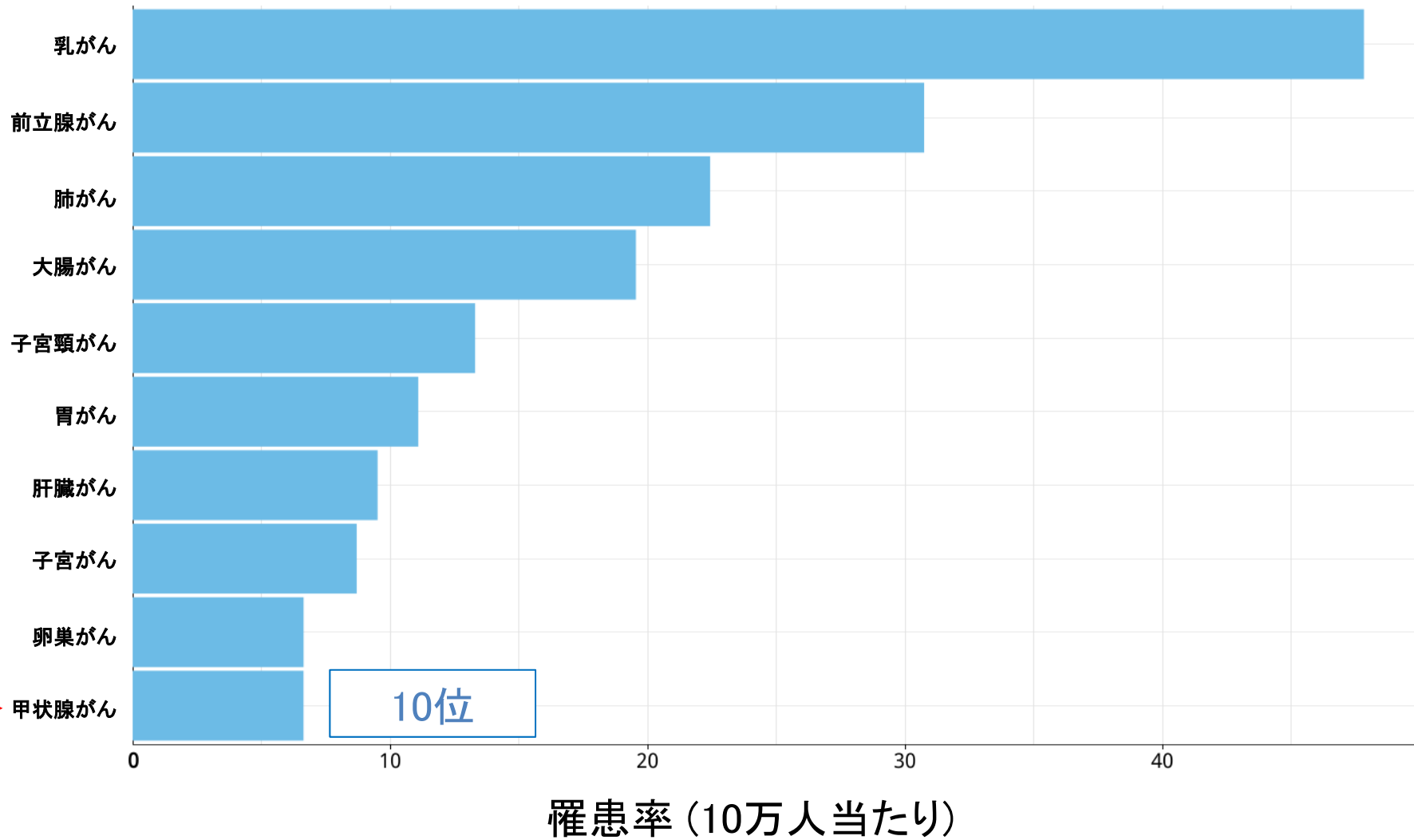
# 利益相反の開示

本発表に関して、開示すべき財務状況および利益相反状態はありません。

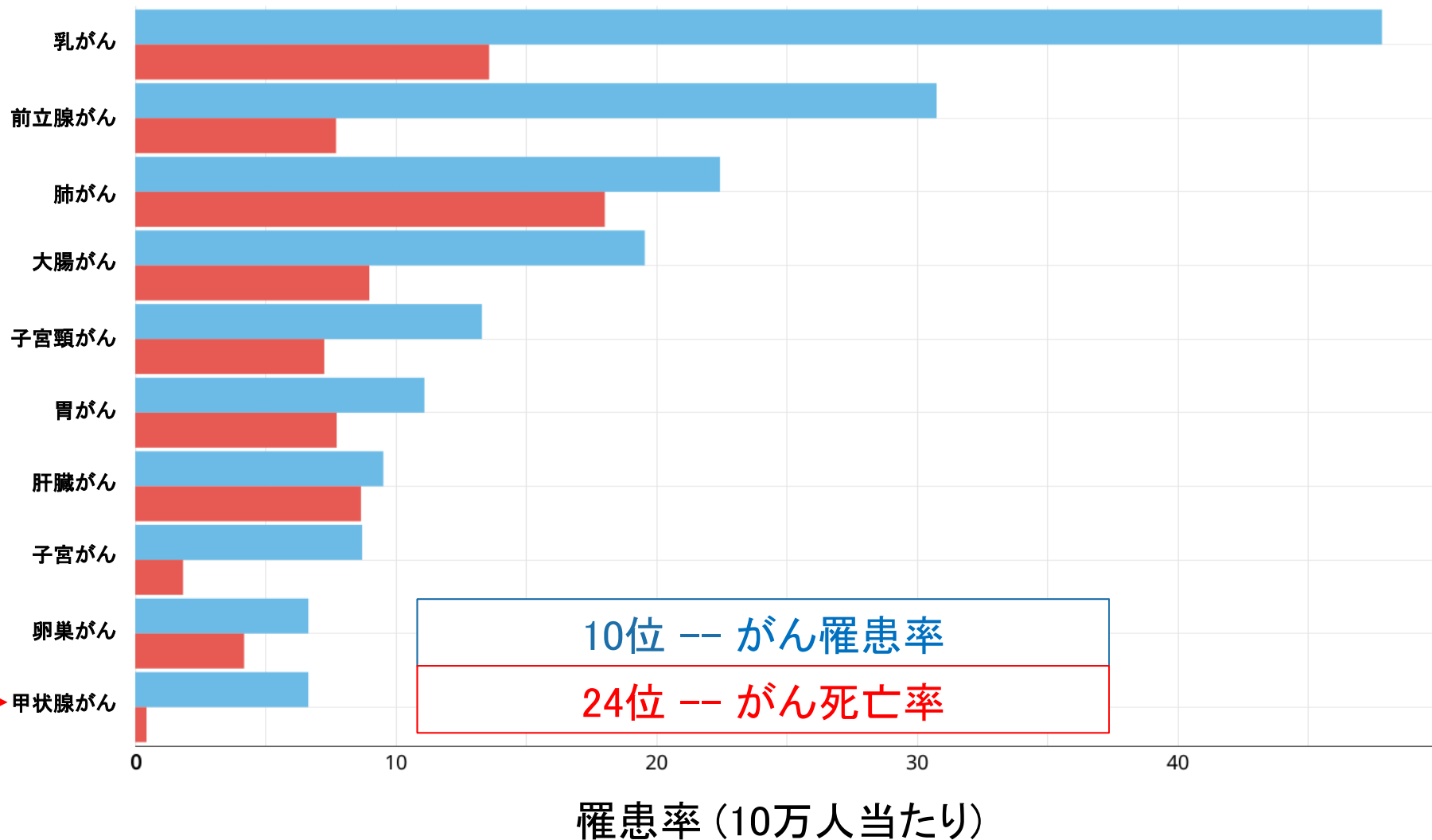
# 甲状腺がん



# 世界のがん罹患率

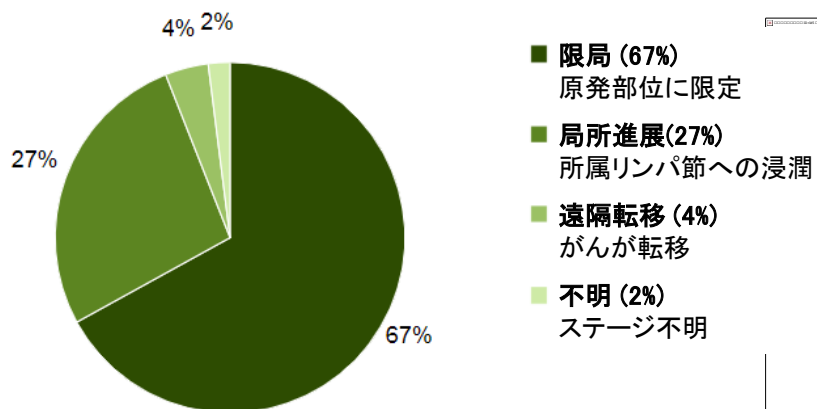


# 世界のがん罹患率および死亡率

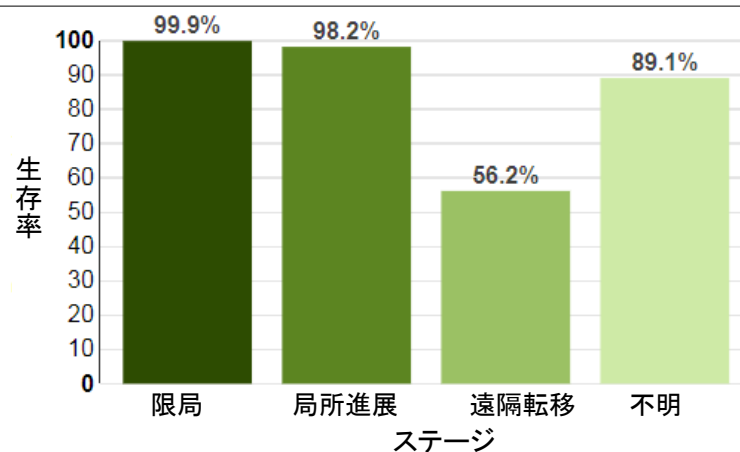


# 甲状腺がんは診断後の生存率が高い

## 診断時ステージ分布



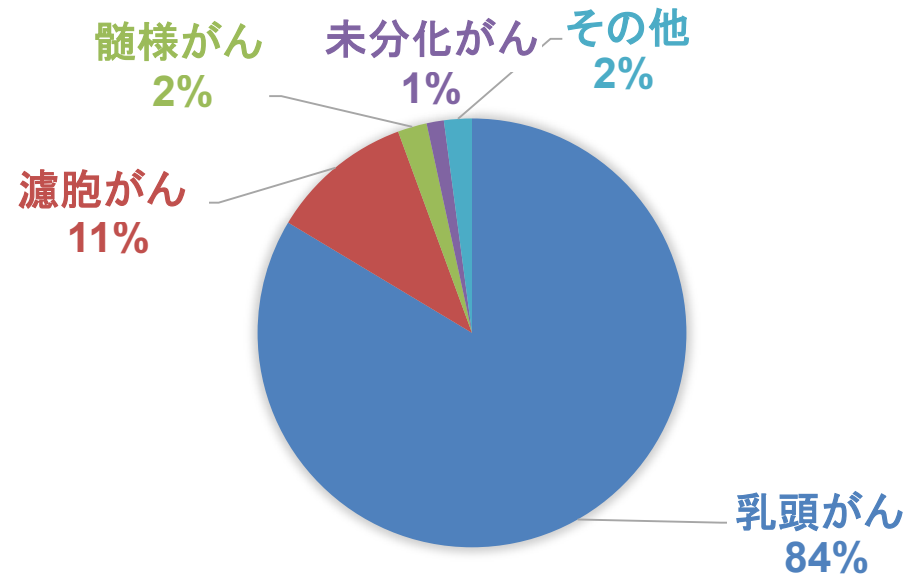
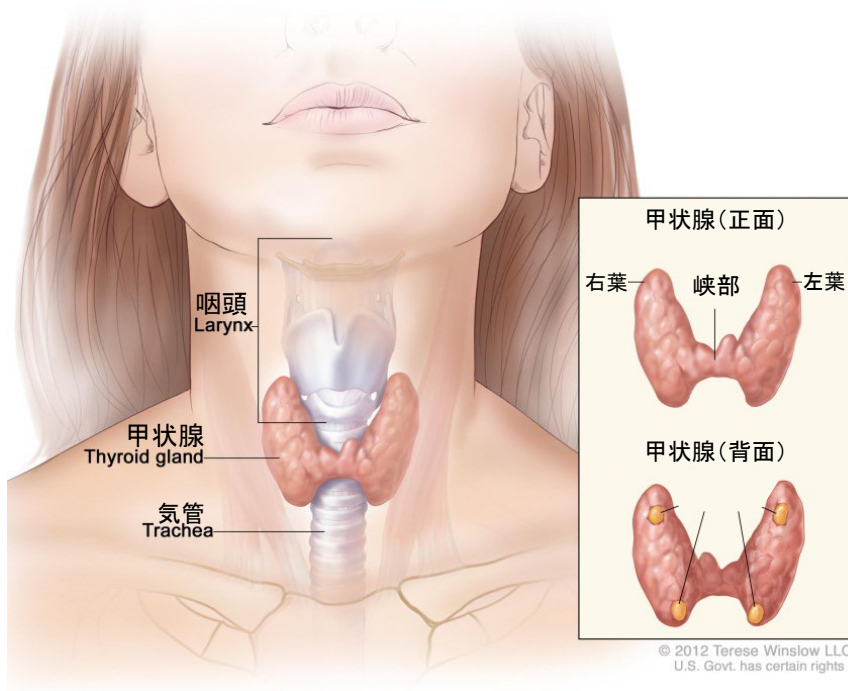
## 5年相対生存率



Globocan 2018; Surveillance, Epidemiology, and End Results (USA): [seer.cancer.gov](http://seer.cancer.gov)

# 甲状腺がんの組織型分類

甲状腺および副甲状腺の構造

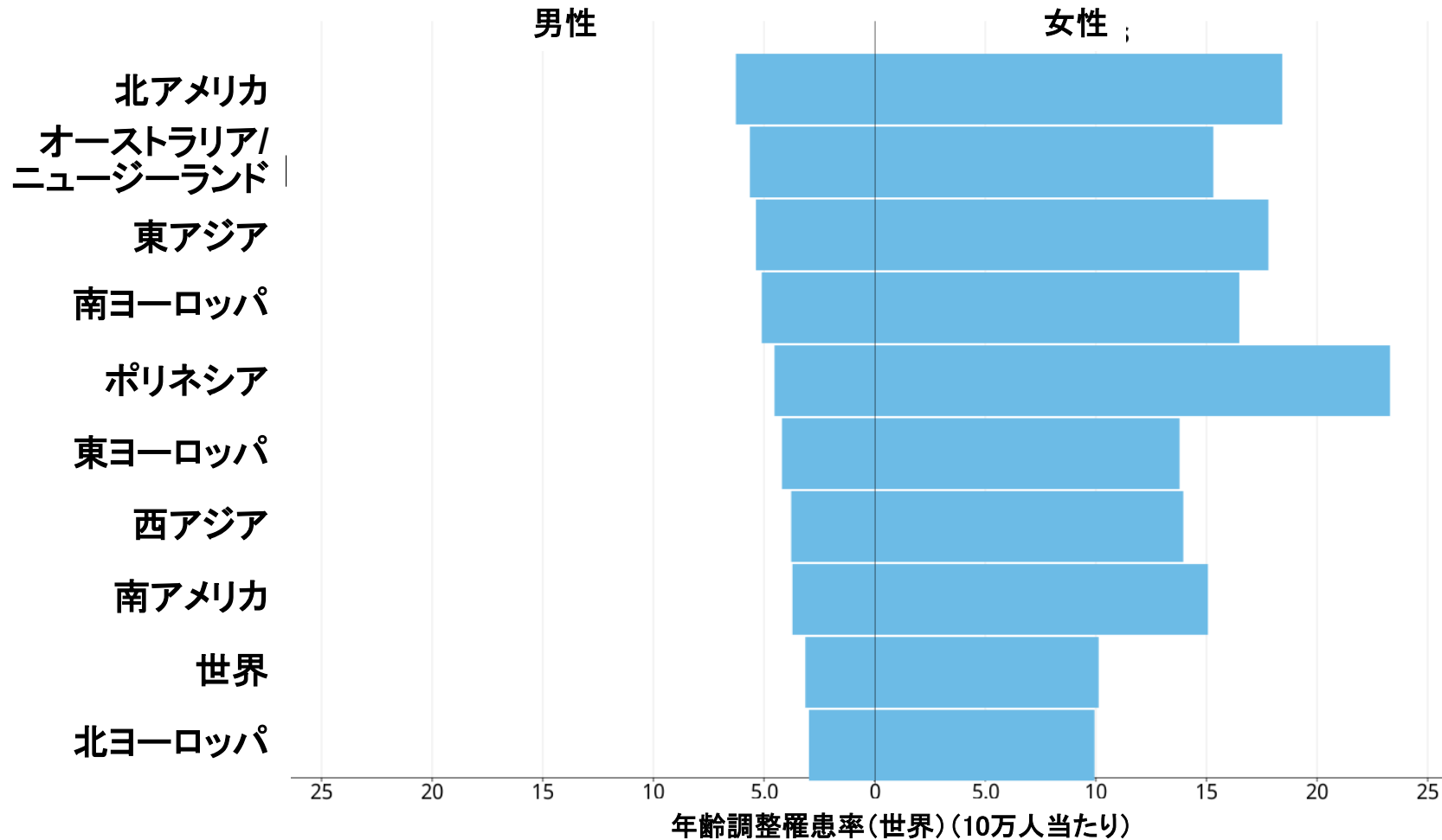


最も一般的な型で、  
生存率が最も高い

Source: National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER)-9 (1974-2013); [seer.cancer.gov](http://seer.cancer.gov)

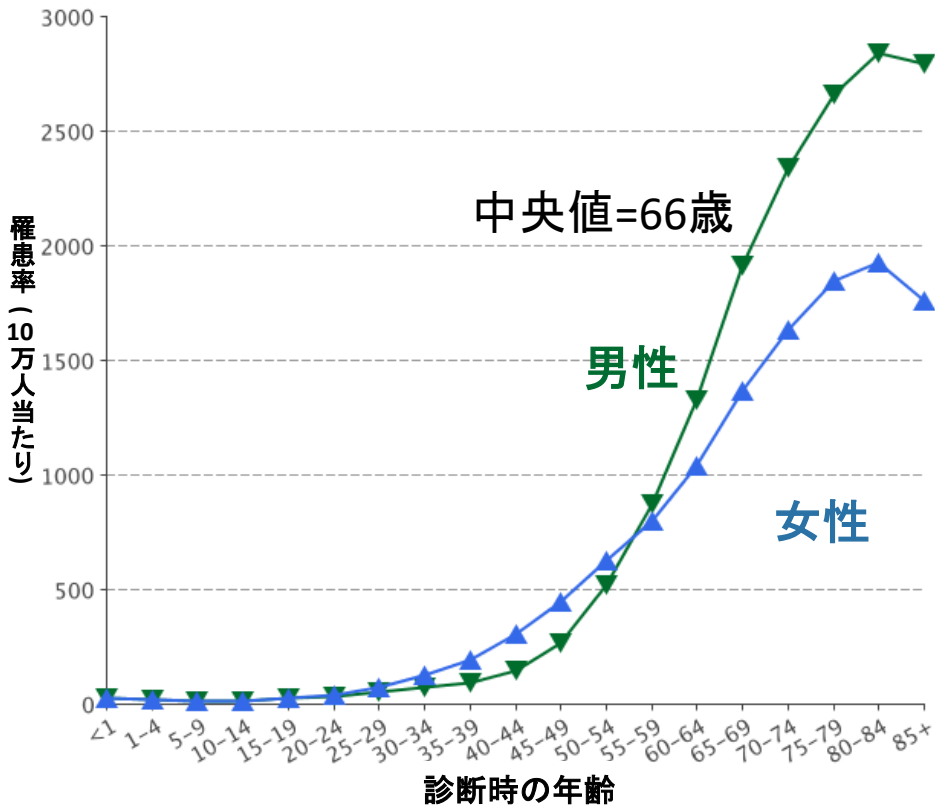


# 甲状腺がん罹患率は、男性より女性のほうが高い

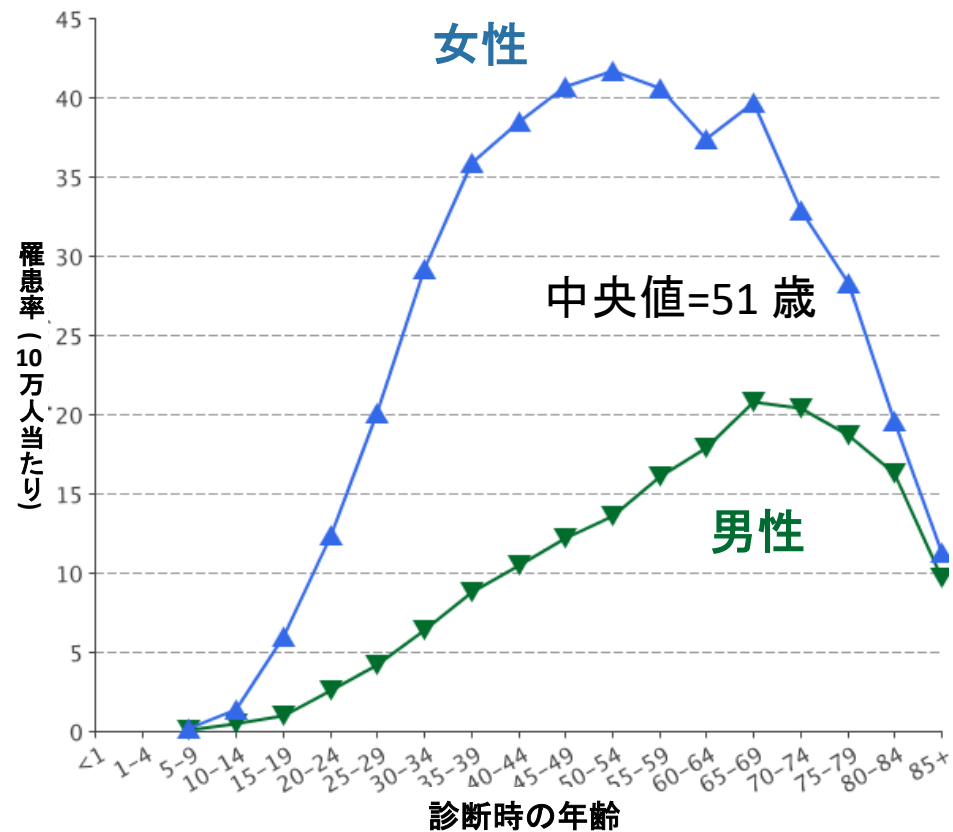


# 診断時の性別・年齢別罹患率(アメリカ)

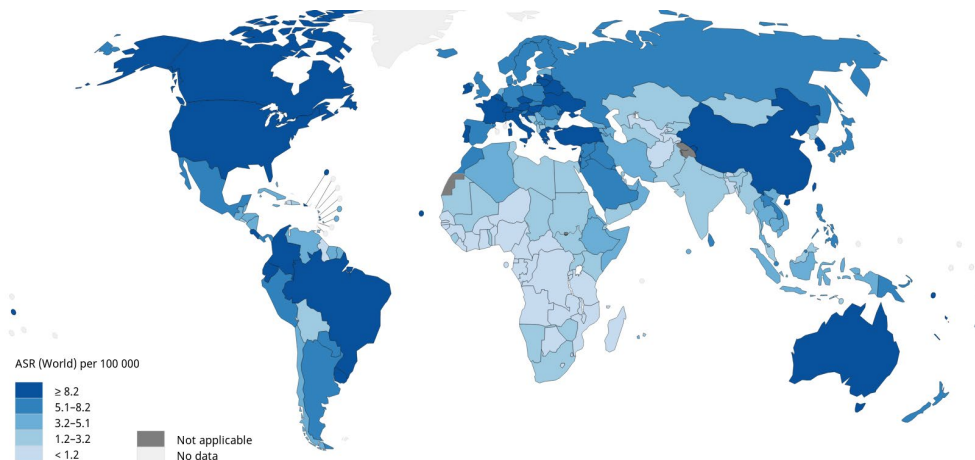
すべてのがん



甲状腺がん



# 甲状腺がん罹患率の地理的分布（2020年）



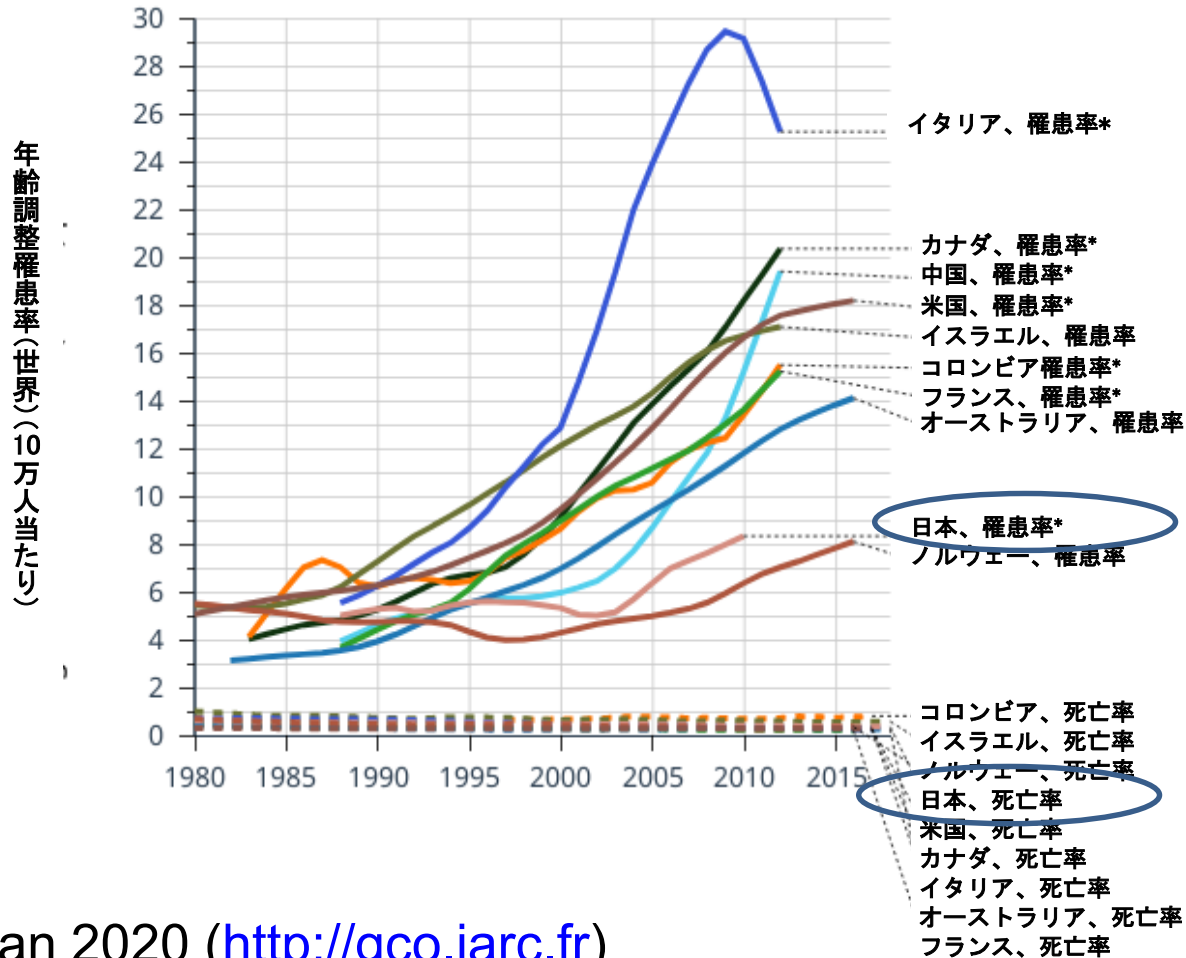
## ばらつき要因

- 社会人口統計学的要因
- 診断・スクリーニングの実施
- がん登録の質
- 症例数の少なさ/不正確さ
- 環境・ライフスタイル

| 母集団     | 罹患率<br>(10万人当たり) |
|---------|------------------|
| 韓国      | 26.6             |
| カナダ     | 17.4             |
| フランス    | 14.8             |
| イスラエル   | 14.3             |
| アメリカ    | 11.8             |
| オーストラリア | 11.4             |
| 中国      | 11.3             |
| 日本      | 8.0              |
| フィンランド  | 8.2              |
| ドイツ     | 5.3              |
| インド     | 1.4              |

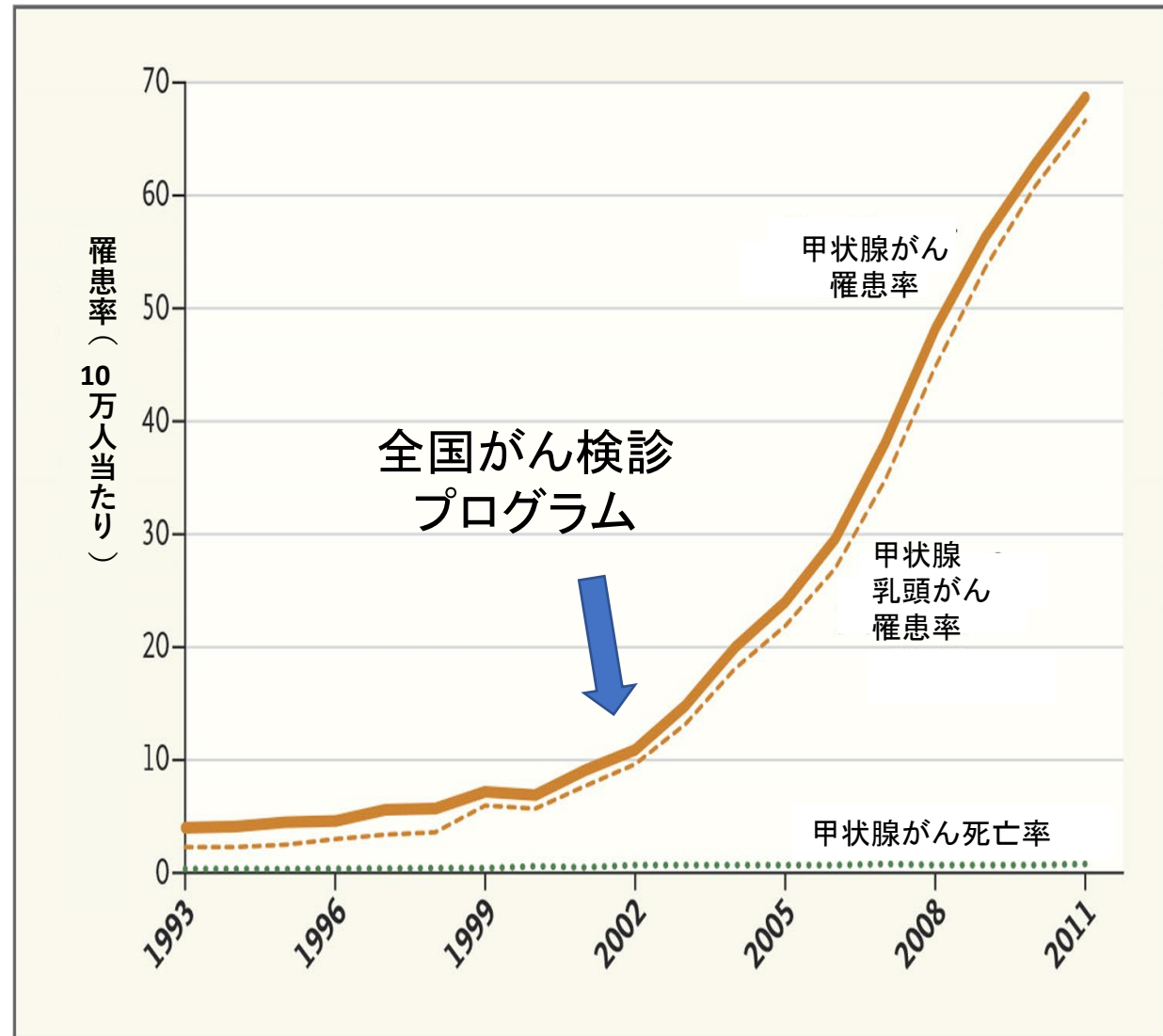
# 世界の甲状腺がん罹患率および死亡率

## 年齢調整罹患率（世界）、女性



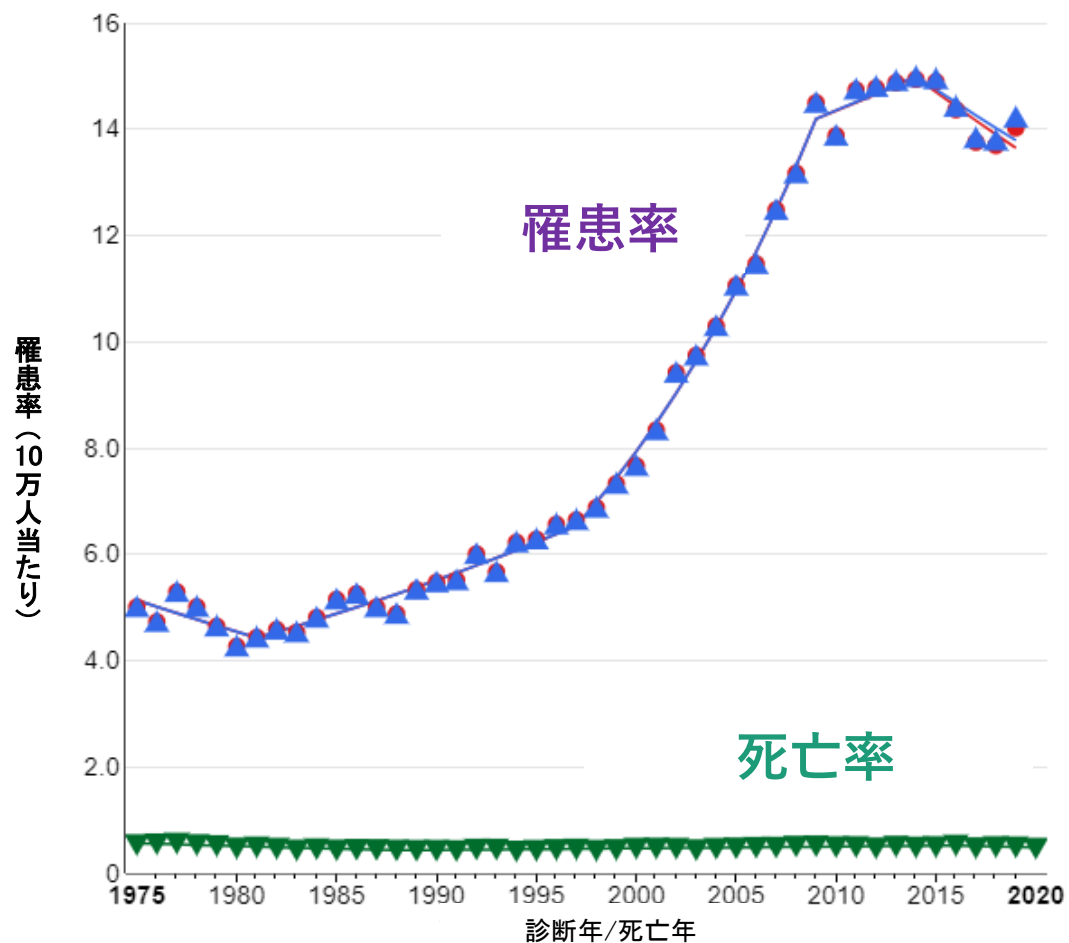
# 韓国における甲状腺がんの推移(1993-2011年)

- 罹患率が15倍に
- 死亡率は不変



# アメリカにおける甲状腺がん罹患率(1975-2019年)と死亡率(1975-2020年)の推移

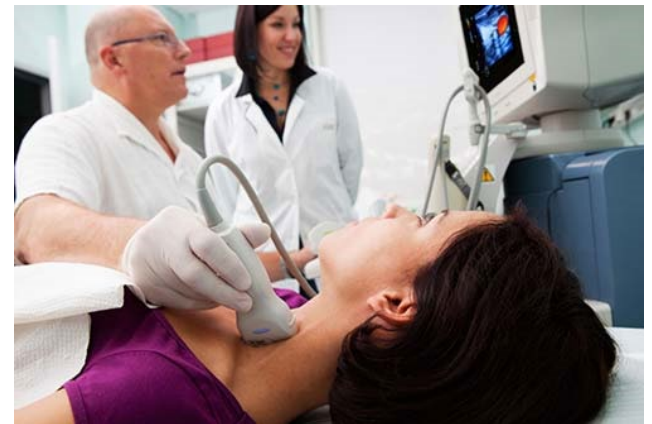
- 罹患率が3倍に
- 死亡率は不変



# 過剰診断エピソード？

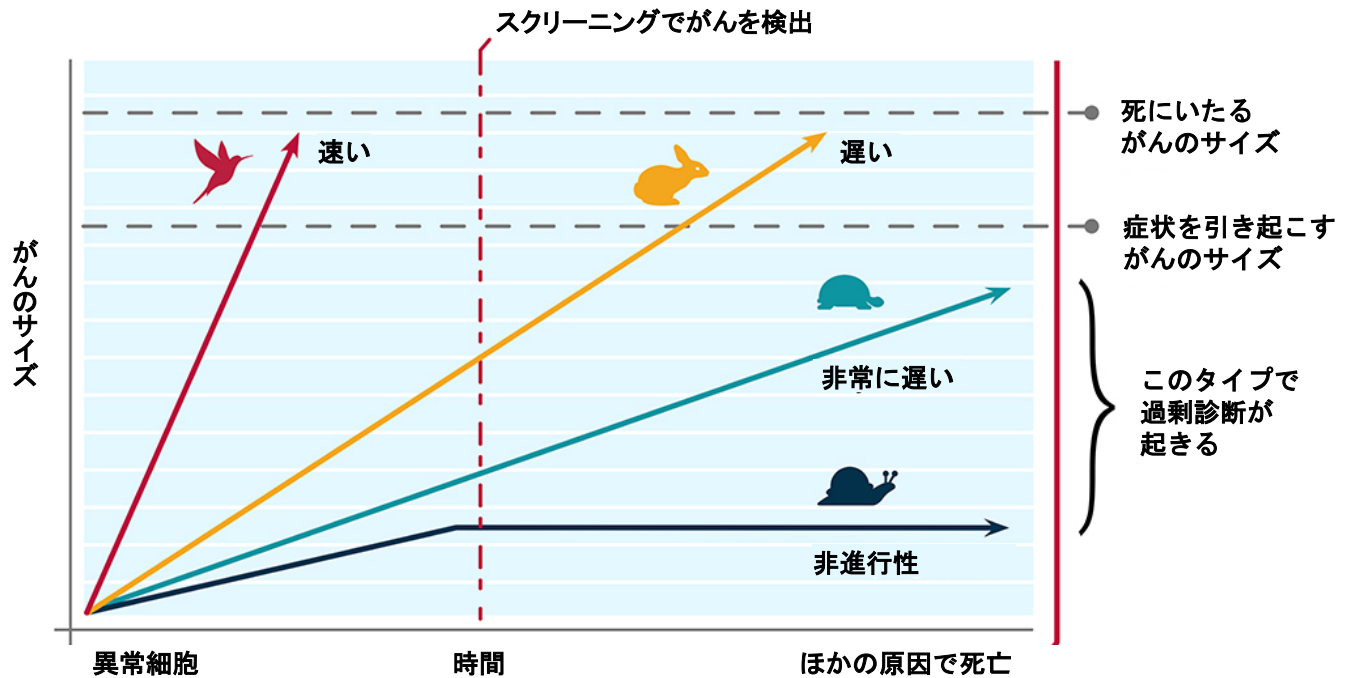
- 乳頭がんを中心とする甲状腺がん罹患率の急激な上昇
- 大きな腫瘍と比較して、小さい腫瘍が時代とともに増加
- 死亡率は不変
- 画像診断、診断ツールの高感度化
- 無症状かつ進行の遅いがんの高い有病率

「罹患率が増加しているように見える、最も可能性が高い理由は診断精度の向上だと考えている」



# がんの過剰診断

スクリーニングでがんが発見された後、がん細胞が増殖しない、または成長が非常に遅く、医学的な問題を引き起こさない場合に起こる。



Adapted from a figure courtesy of  
H. Gilbert Welch, Dartmouth Medical School

ダートマス大学医学部 H. Gilbert Welch氏のご厚意による図から作成

米国国立がん研究所: <https://prevention.cancer.gov/news-and-events/infographics/what-cancer-overdiagnosis>



# 甲状腺がんの診断時年齢別罹患率の傾向（女性）

観測

予測

Observed

Expected



..... 2008-12

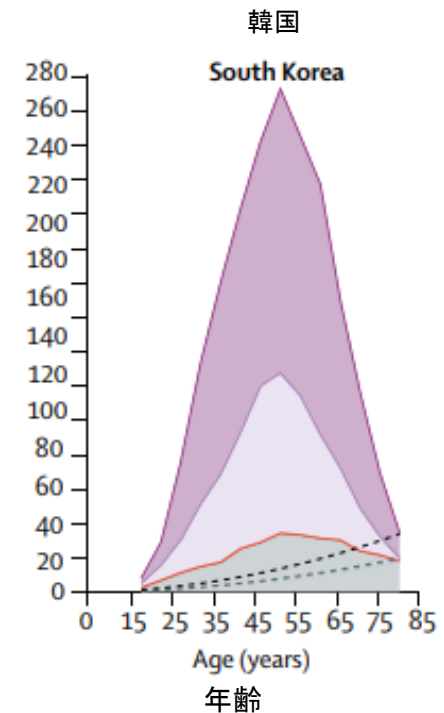
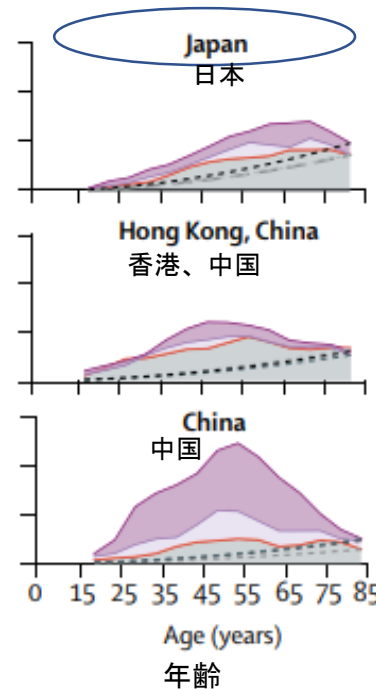
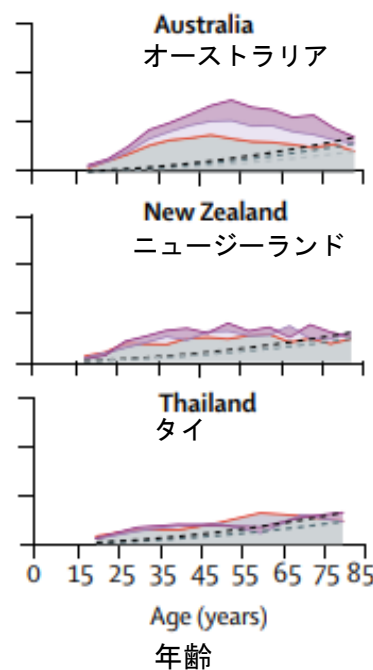
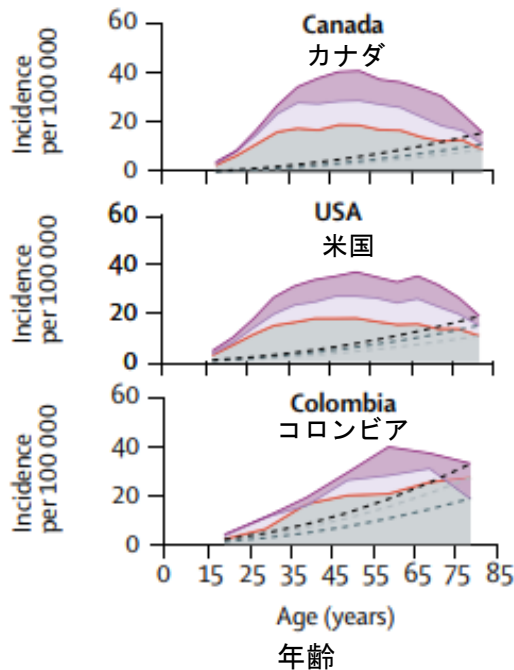


..... 2003-07



..... 1998-2002

罹患率  
10万人当たり



Li et al., Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8(6):468-470.

# 過剰診断に起因すると考えられる甲状腺がんの割合(2008-2012年)

|           | 女性         | 男性         |
|-----------|------------|------------|
| 韓国        | 93%        | 87%        |
| ベラルーシ     | 91%        | 82%        |
| 中国        | 87%        | 81%        |
| イタリア      | 84%        | 74%        |
| フランス      | 83%        | 72%        |
| カナダ       | 80%        | 67%        |
| アメリカ      | 76%        | 55%        |
| デンマーク     | 66%        | 68%        |
| イギリス      | 58%        | 40%        |
| <b>日本</b> | <b>55%</b> | <b>46%</b> |
| タイ        | 44%        | 39%        |

# 甲状腺がんの過剰診断による不利益

- 心理的影響
  - 不安/ストレス
  - 再発/増殖/転移に関する恐怖心
- 過剰治療
  - 短期的な合併症
  - 晩期障害(二次がん)
- 経済的負担(個人的、社会的)
- QOL全般の低下



Applewhite MK, et al. World J Surg 2016;40(3):551-61; Aschebrook-Kilfoy B, et al., CEBP 2013;22(7):1252-9; Iyer NG, et al., Cancer 2011;117(19):4439-46; Roman Br, et al. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2017;24(5):332-6.

# 過剰診断(および過剰治療)を最小化するための 日本における取り組み

- 微小乳頭がんのスクリーニングに関する勧告\*
- 5mm未満の甲状腺結節に対する穿刺吸引細胞診に関する勧告\*\*
- 非常に低リスクの乳頭がん患者(T1N0M0)に対する積極的経過観察の推奨\*\*\*

Shimura et al., Cancers (2021); \*Japan Association of Breast and Thyroid Sonology (2012); \*\*Japan Thyroid Association (2013); \*\*\* Japan Association of Endocrine Surgery (2010)

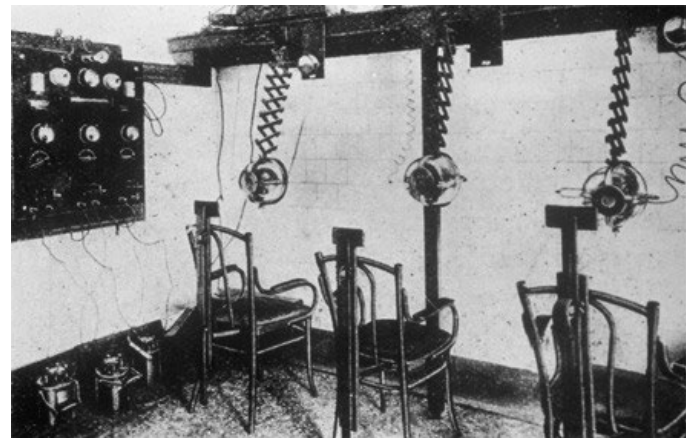
# 県民健康調査における甲状腺検査(TUE)

- 甲状腺専門医の指導のもと、日本の臨床ガイドライン改訂版に基づいて開発された診断法
- メリット・デメリット（過剰診断の可能性など）等の説明に基づく、インフォームドコンセント
- 甲状腺がんと診断された人々への充実したサポート（メンタルケアサポートを含む）
- 治療範囲をより小さく → 合併症の発生率を低下

**甲状腺がんの原因は何か？**

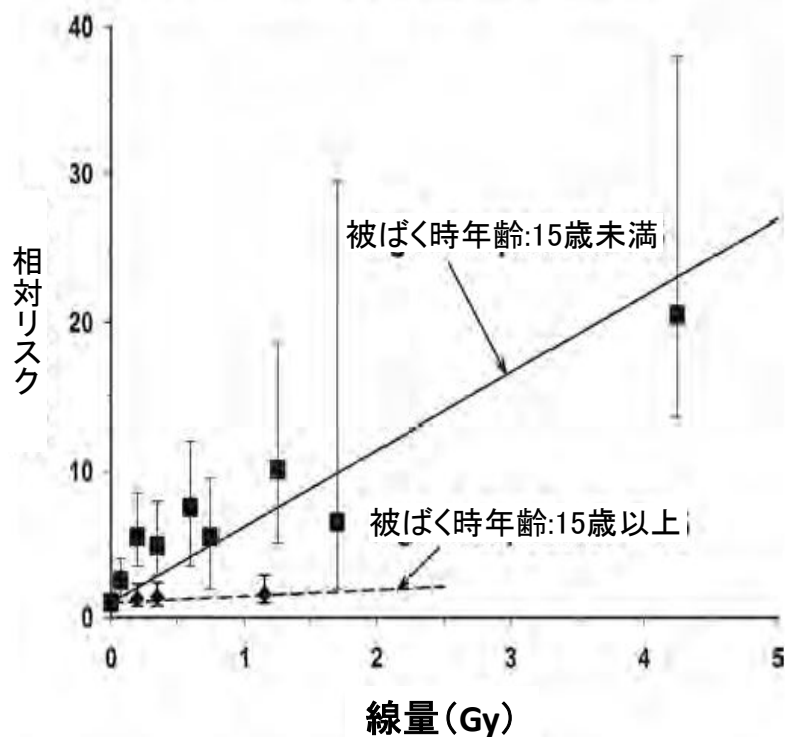
# 小児期における放射線被ばく

- 日本の原爆被災者
- チョルノービリ(チェルノブイリ)地域の避難民、住民
- 良性疾患、がんに対する放射線治療を受けている小児



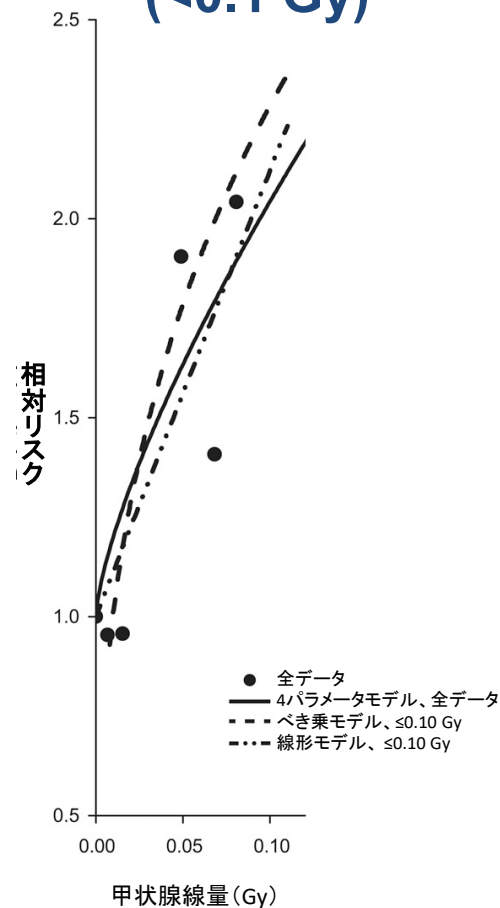
# 放射線被ばくと甲状腺がんのリスク

## 小児期の被ばくに限定した関連性



Adapted from Ron E, et al.  
Radiat Res 1995

## 低線量での線形相関 (<0.1 Gy)

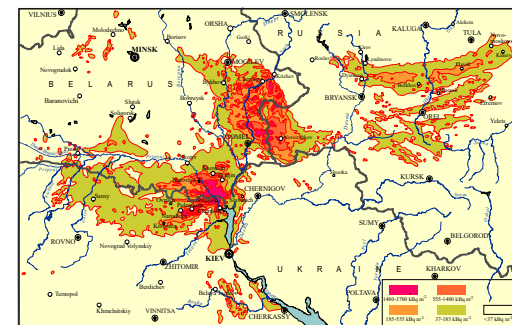


Veiga LH, et al. Radiat Res  
2016.185:473-84



# チェルノービリ原発事故(1986年)

- 今日までで最も深刻な原発事故
- ウクライナ、ベラルーシ、ロシアに放射性物質が拡散・堆積
- 事故後 2か月までの最重要放射性核種はヨウ素131
  - 吸入・(主に汚染牛乳を介して)摂取された
  - 小児は発がん作用の影響を最も受けやすい
  - ヨウ素不足の集団 → 甲状腺への取り込みが大



# チヨルノービリの子どもヨウ素131被ばくと 甲状腺がんのリスク

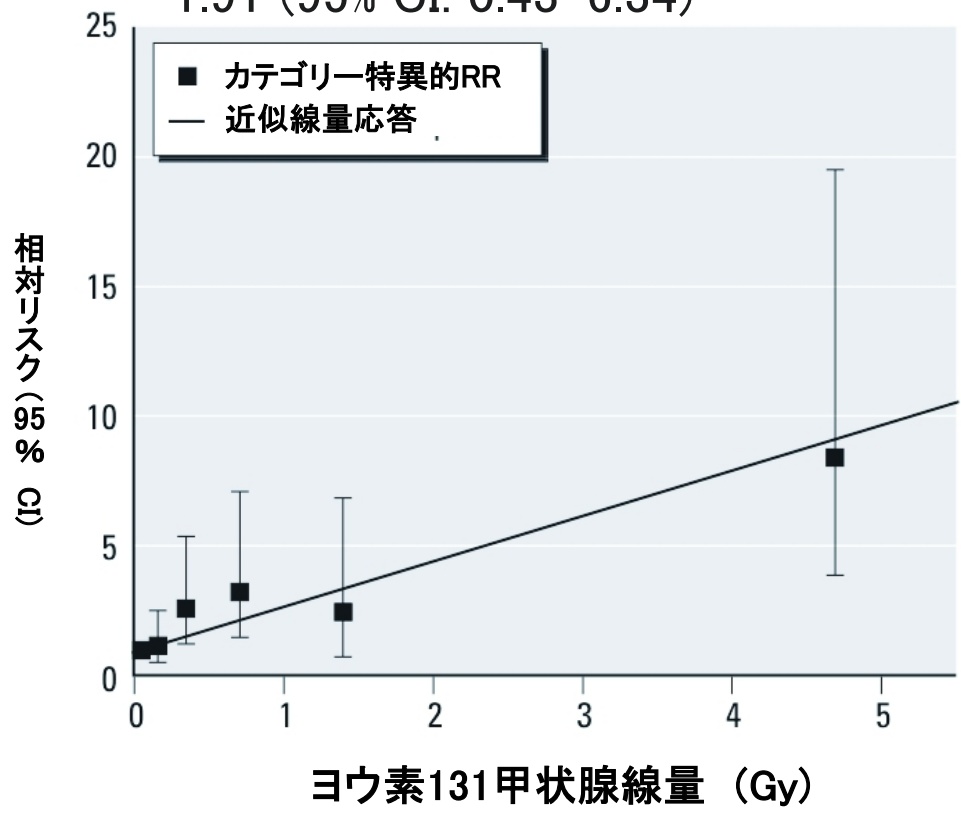
## スクリーニング対象者

- ウクライナ 12,500人  
(5サイクル, 1998-2015年)
- ベラルーシ 11,600人  
(3サイクル, 1996-2008年)

平均甲状腺線量  $\sim 0.5$  Gy

現在までに甲状腺がんと診断された2万人のうち、小児期のヨウ素131被ばくが原因だとされたのは約5,000人(約25%)。

ERR(過剰相対リスク)/Gy =  
1.91 (95% CI: 0.43-6.34)



Tronko et al JNCI 2006; Brenner et al Environ Health Perspect 2011; Tronko et al Cancer Epidemiol 2017; Zablotska et al Br J Cancer 2011

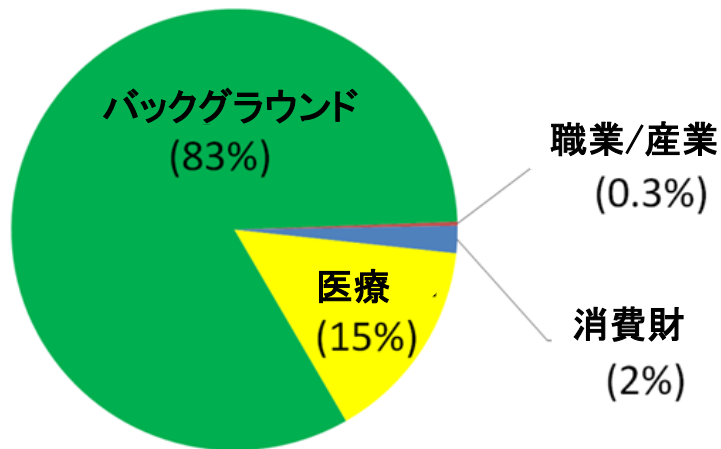
# チヨルノービリ原発事故と福島原発事故の被ばく状況の比較

- チヨルノービリ事故では福島の下10倍以上の放射能が放出された
    - 日本政府のより速やかな対応: 避難、ヨウ素剤の予防投与、食糧の供給管理
  - 日本ではヨウ素欠乏症が少ない
- 福島原発事故における線量は低く、一般集団に実質的な(あるいは識別可能な)健康影響を引き起こすとは考えにくい。

# アメリカにおける医療被ばく

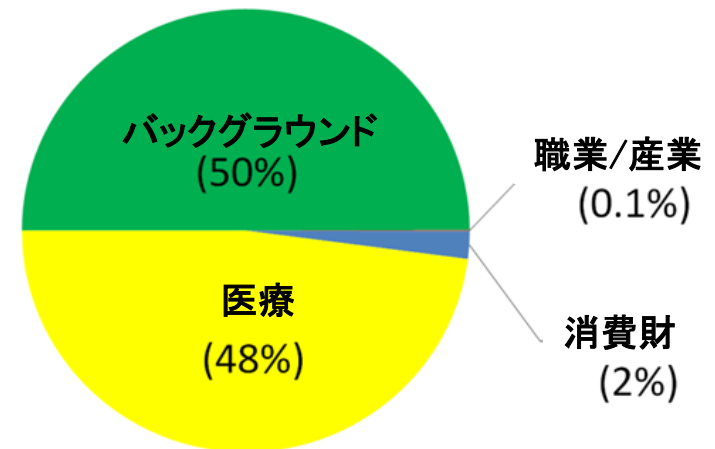
1980年代初頭

一人当たりの実効線量: 3.6 mSv



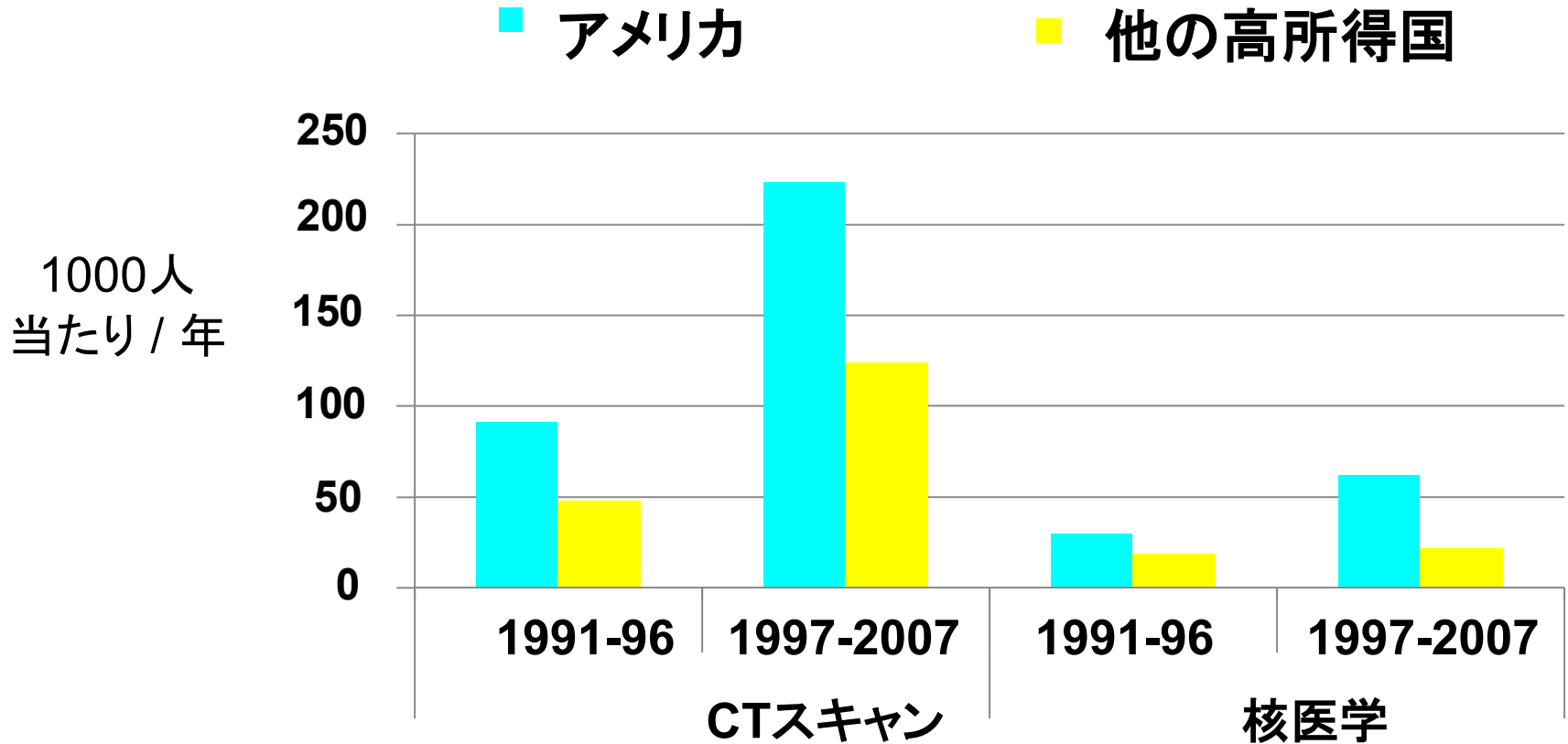
2006年

一人当たりの実効線量: 6.2 mSv

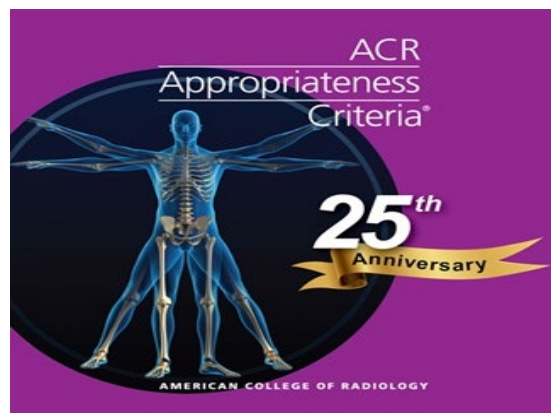


*National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP). Ionizing radiation exposure of the population of the United States. NCRP Report No. 160. 2009.*

# 画像診断の国際的傾向



# 医療における不必要な放射線照射の削減を呼びかけるキャンペーン



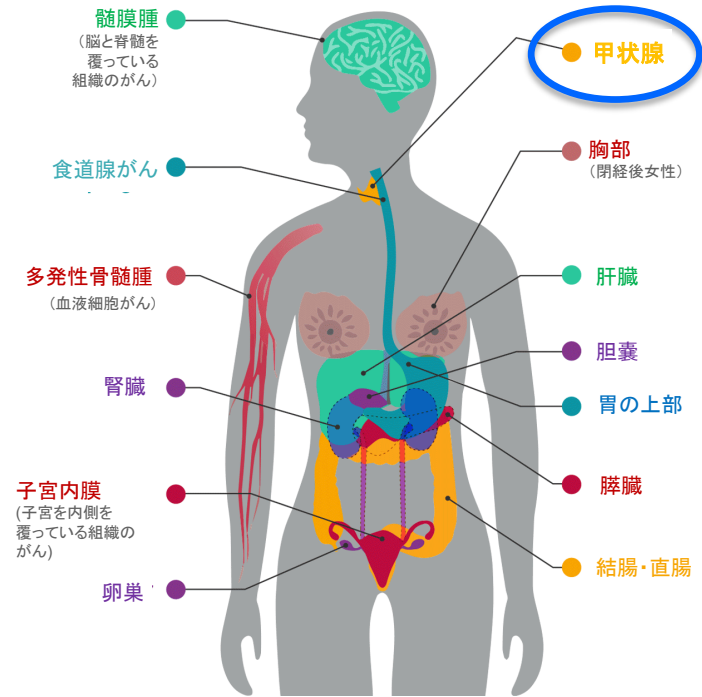
検査が臨床的に正当化された場合、利益がリスクを上回らなければならない

# 肥満と甲状腺がんリスク

## 国際がん研究機関による2016年報告書

表2 過剰体脂肪がないことのがん予防効果のエビデンスの強さ(部位/タイプ別)

| がんの部位/タイプ                         | ヒトにおけるエビデンスの強さ | 評価した最高BMI区分と正常BMIとの相対リスク (95% CI) |
|-----------------------------------|----------------|-----------------------------------|
| Esophagus: adenocarcinoma 食道: 腺がん | Sufficient 十分  | 4.8 (3.0-7.7)                     |
| Gastric cardia 胃の噴門               | Sufficient 十分  | 1.8 (1.3-2.5)                     |
| Colon and rectum 結腸・直腸            | Sufficient 十分  | 1.3 (1.3-1.4)                     |
| Liver 肝臓                          | Sufficient 十分  | 1.8 (1.6-2.1)                     |
| Gallbladder 胆嚢                    | Sufficient 十分  | 1.3 (1.2-1.4)                     |
| Pancreas 膵臓                       | Sufficient 十分  | 1.5 (1.2-1.8)                     |
| Breast: postmenopausal 胸部: 閉経後    | Sufficient 十分  | 1.1 (1.1-1.2)§                    |
| Corpus uteri 子宮体                  | Sufficient 十分  | 7.1 (6.3-8.1)                     |
| Ovary 卵巣                          | Sufficient 十分  | 1.1 (1.1-1.2)                     |
| Kidney: renal-cell 腎臓: 腎細胞        | Sufficient 十分  | 1.8 (1.7-1.9)                     |
| Meningioma 髄膜腫                    | Sufficient 十分  | 1.5 (1.3-1.8)                     |
| Thyroid 甲状腺                       | Sufficient 十分  | 1.1 (1.0-1.1)§                    |
| Multiple myeloma 多発性骨髄腫           | Sufficient 十分  | 1.5 (1.2-2.0)                     |

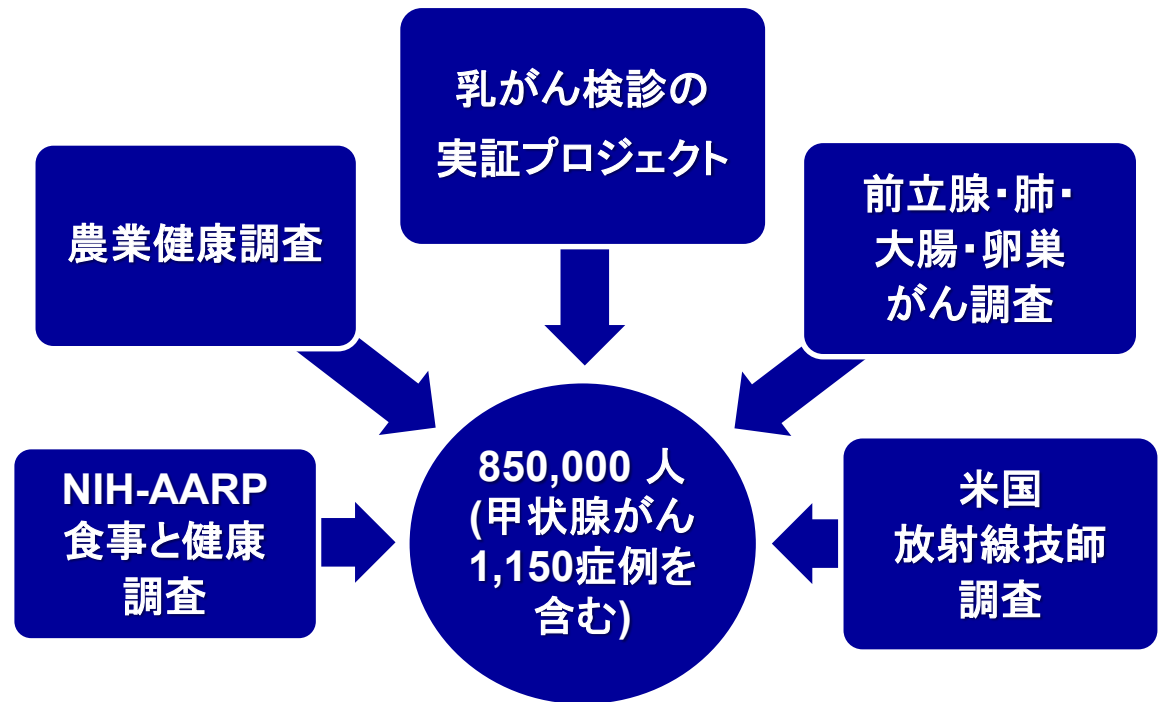


相対リスク 5 kg/m<sup>2</sup>

Lauby-Secretan, et al., NEJM 2016;  
[cancer.gov/obesity-fact-sheet](http://cancer.gov/obesity-fact-sheet)

# アメリカで行われた甲状腺がんのリスク要因に関する5つの前向き研究によるプール解析

- 身長
- BMI
- 喫煙
- アルコール摂取
- 身体活動
- 糖尿病の既往



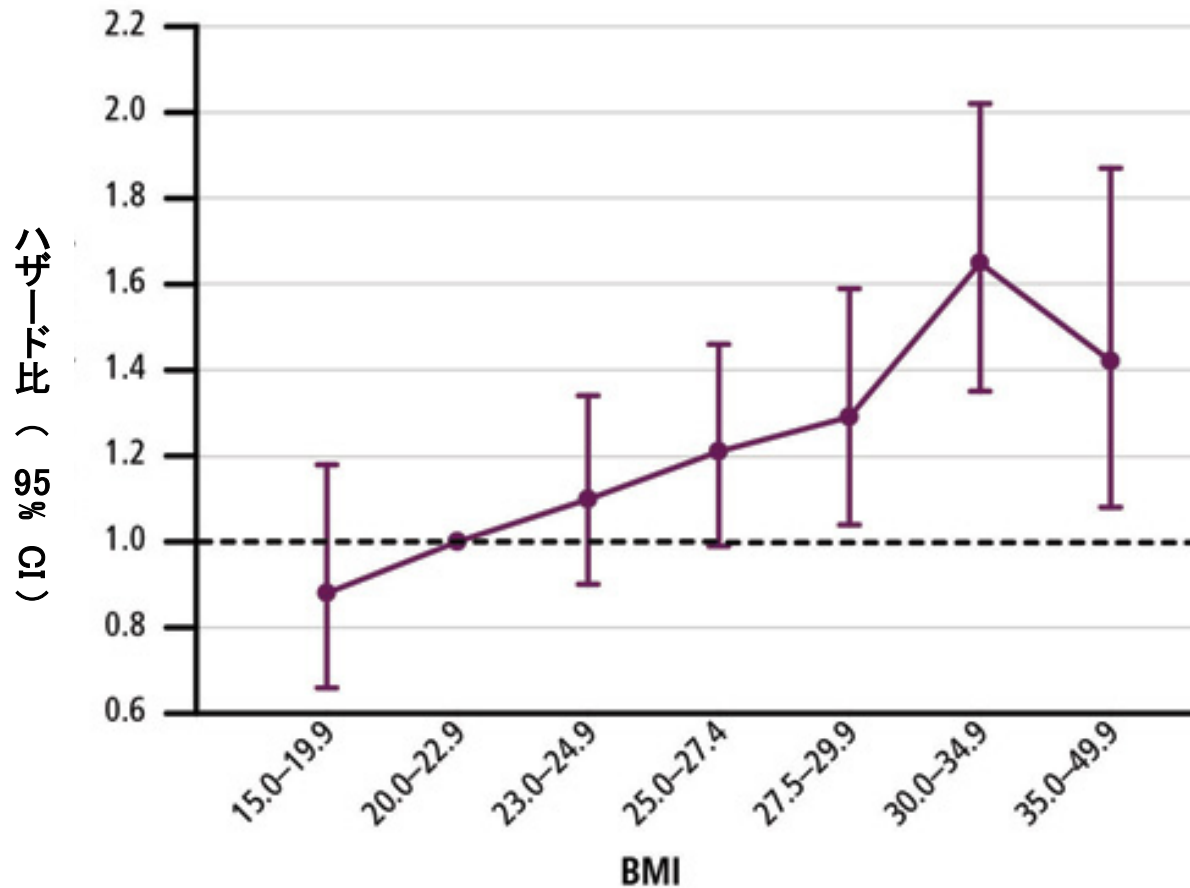
Kitahara CM, et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2011

Kitahara CM, et al., Cancer Causes Control 2012a

Kitahara CM, et al., Cancer Causes Control 2012b



# 5つの前向き研究によるプール解析: 肥満度指数の結果



5 kg/m<sup>2</sup>当たり:  
HR= 1.17 (95% CI 1.11-1.24)

年齢、性別、教育レベル、人種、配偶者の有無、喫煙、アルコール摂取、コホートで調整

# 前向き研究22件の国際共同解析 (n=2,000,000)



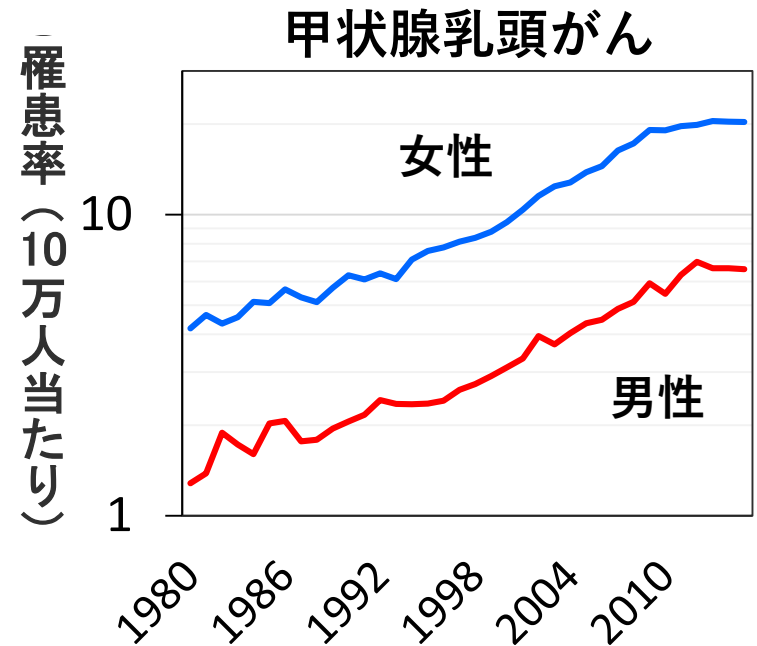
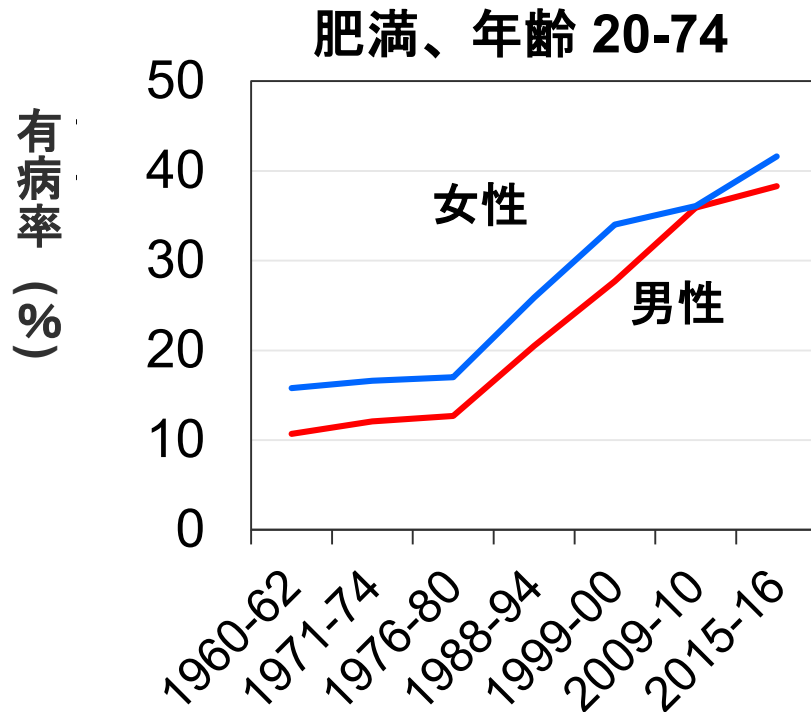
|           | 罹患率   |  | 死亡率 |  |
|-----------|-------|--|-----|--|
|           | 症例    | HR (95% CI) <sup>a</sup> ,<br>5ユニット当たり ↑ | 症例  | ハザード比<br>(95% CI) <sup>a</sup> ,<br>5ユニット当たり ↑ |
| 身長        | 2,825 | 1.07 (1.04-1.10) <sup>b</sup>            | 104 | 1.14 (1.00-1.31) <sup>b</sup>                  |
| BMI       | 2,825 | 1.06 (1.02-1.10)                         | 104 | 1.29 (1.07-1.55)                               |
| 腹囲        | 1,397 | 1.03 (1.01-1.05)                         | 45  | 1.22 (1.10-1.36)                               |
| 若年成人期 BMI | 970   | 1.13 (1.02-1.25)                         | 62  | 1.56 (1.13-2.15)                               |
| 成人期のBMI増加 | 970   | 1.07 (1.00-1.15) <sup>c</sup>            | 62  | 1.23 (0.94-1.60) <sup>c</sup>                  |

<sup>a</sup>性別、アルコール摂取、身体活動レベル、人種、配偶者の有無、教育、喫煙の有無で調整し、コホートにより層別化

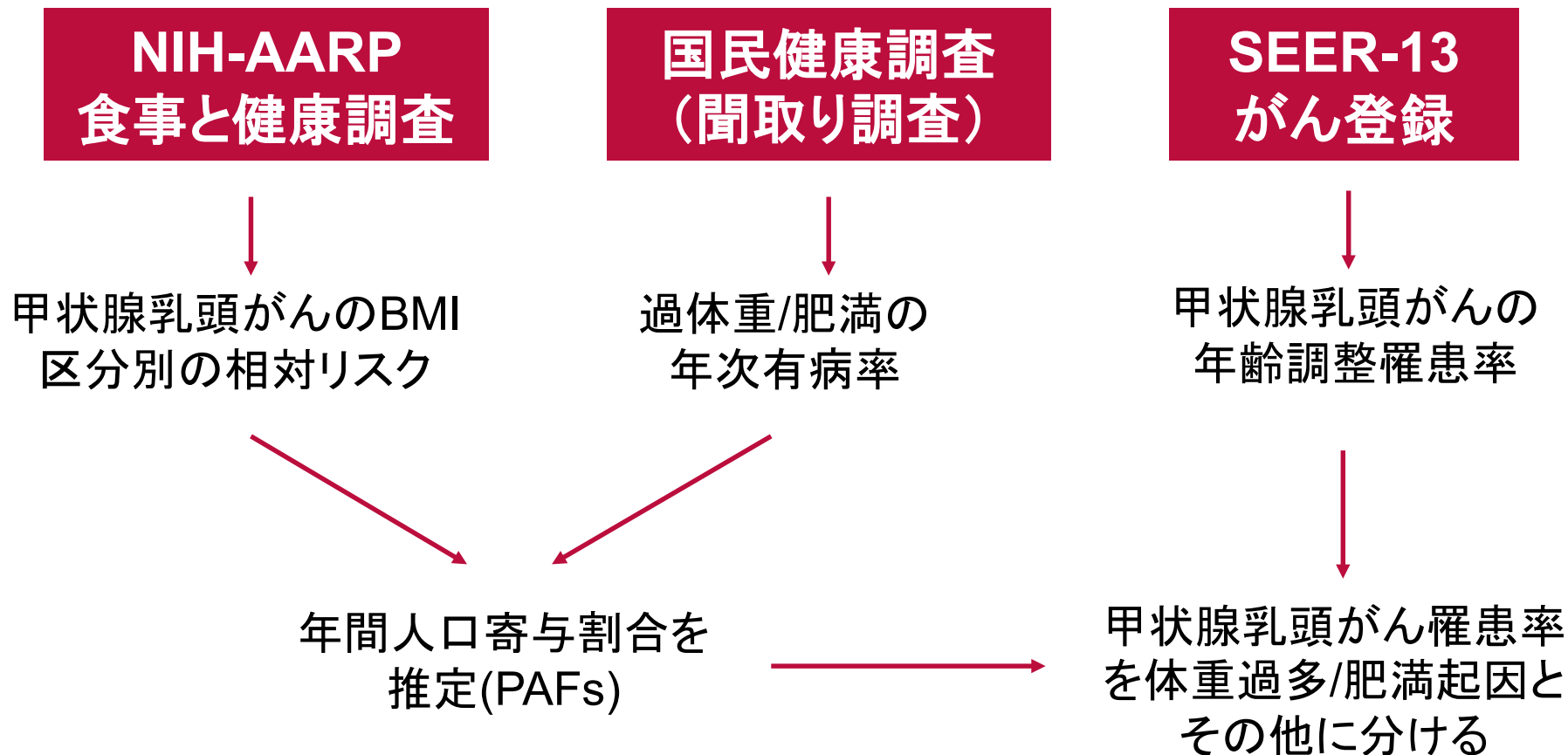
<sup>b</sup>さらにBMIで調整

<sup>c</sup>さらに若年成人で調整

# アメリカにおける甲状腺乳頭がんの増加に 肥満はどう影響したか？

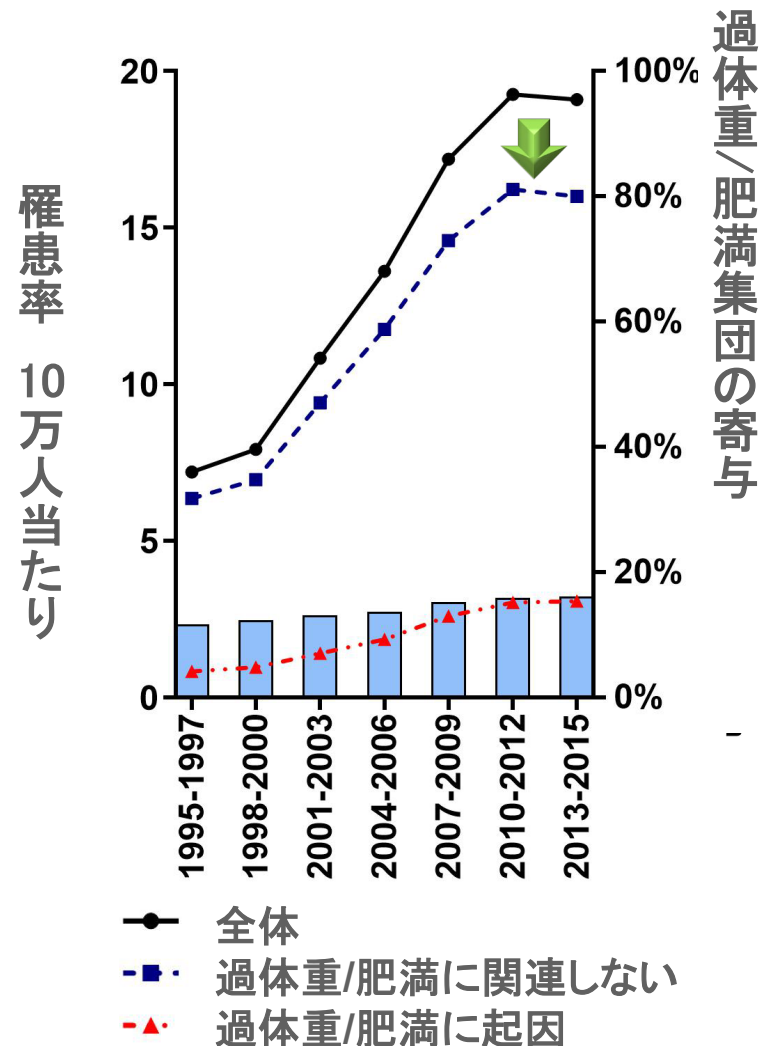


# 研究デザイン



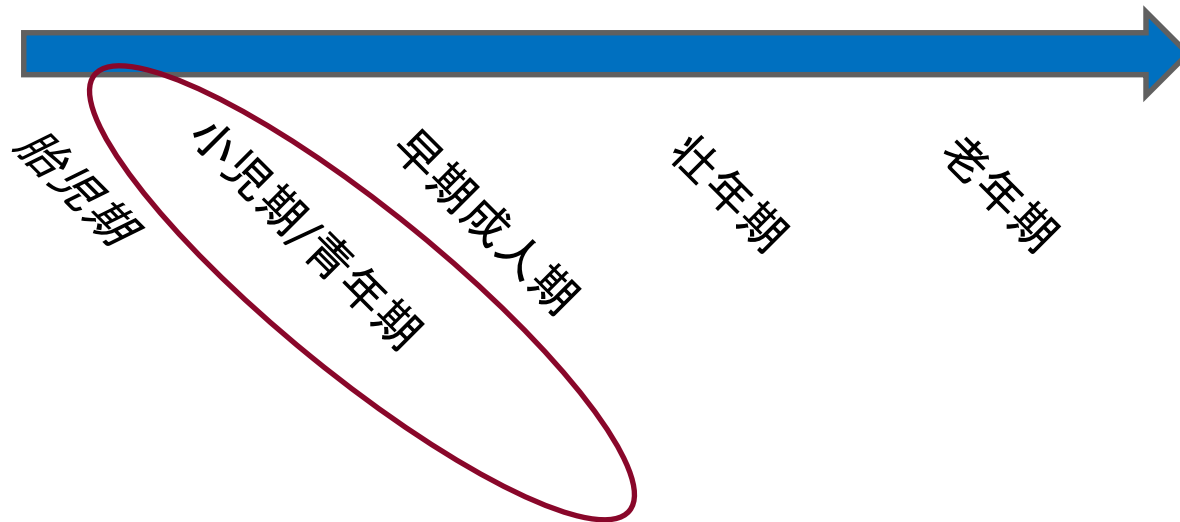
# アメリカの甲状腺乳頭がん罹患率増加に対する過体重/肥満の影響

- 甲状腺乳頭がんのうち、過体重・肥満が原因 ~15%
- 過体重/肥満がない場合：
  - 甲状腺乳頭がんの罹患率は13%低下



Kitahara et al, *J Natl Cancer Inst* 2020

# 小児期/青年期の過脂肪は甲状腺がんの リスクに影響しうるか？



# 小児期のBMIと甲状腺がんリスク

## コペンハーゲンの学校保健記録

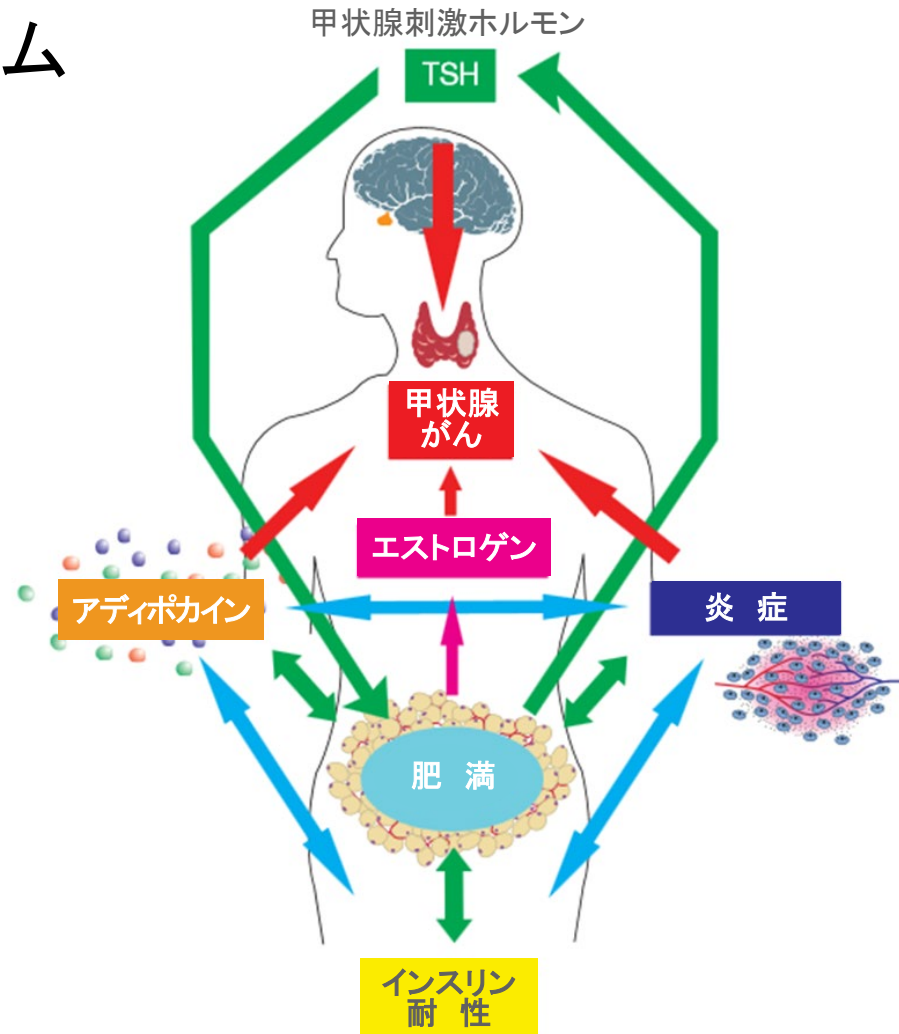
- 1930～89年生まれの学童372,636人
- 毎年、身長と体重を測定
- デンマークがん登録 (Danish Cancer Registry) (1968-2010) とリンク→  
235例のがん登録



| 測定時年齢 | BMIの1SD変化当たりの<br>ハザードリスク比 (95% CI) |
|-------|------------------------------------|
| 7     | 1.15 (1.01-1.33)                   |
| 8     | 1.15 (1.00-1.33)                   |
| 9     | 1.19 (1.03-1.38)                   |
| 10    | 1.15 (1.00-1.34)                   |
| 11    | 1.14 (0.99-1.32)                   |
| 12    | 1.13 (0.98-1.31)                   |
| 13    | 1.16 (1.00-1.34)                   |

Kitahara, et al. *Cancer Research*.  
2014;74(1):235-42

# 肥満と甲状腺がんとの関連性の背後にある生物学的メカニズム



Marcello, et al. *Endocr Relat Cancer* 2014;21(5):T255-71



# 疑わしいその他のリスク要因

## 混在するエビデンス

- 食事 (ヨウ素、ゴイトロゲンを含む)
- 生殖/ホルモン要因

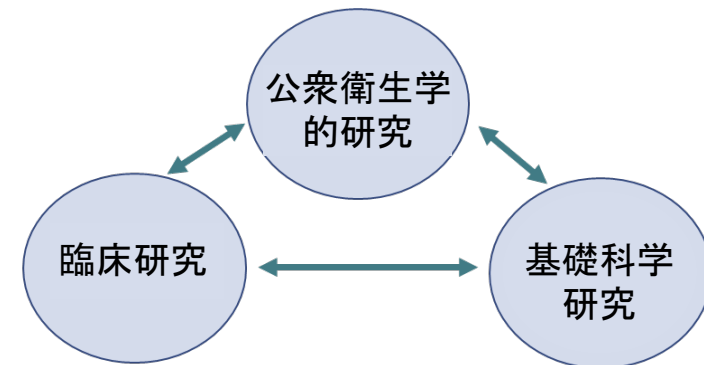
## 限定的なエビデンス

- 内分泌かく乱化学物質
  - 工業化学物質 (PCB、BPA、フタル酸エステル、臭素系難燃剤、過塩素酸塩、重金属、殺虫剤)
- 紫外線
- 睡眠障害



# 甲状腺がんの罹患率と負担を減らすには？

- 過剰診断の最小化
- 一次予防
  - 小児の放射線被ばく
  - 肥満
  - その他、まだ発見されていないリスク要因



ご清聴ありがとうございました

E-mail: [kitaharac@mail.nih.gov](mailto:kitaharac@mail.nih.gov)

Twitter: @cari\_kitahara

- このスライドは、非営利かつ個人的な目的に限り閲覧することができます。  
The following presentation slides are shared with symposium registrants exclusively for personal, non-commercial, educational purposes.
- このスライドの著作権は、講演の発表者本人に帰属します(図表等の引用箇所は除く)。如何なる国・地域においても、また紙媒体やインターネット・電子データなど形態に関わらず、スライドの全部または一部を無断で複製、転載、配布、送信、放送、貸与、翻訳、販売、変造、二次的著作物を作成すること等は、固く禁止します。  
Copyright of these slides belongs to the presenter and/or the Radiation Medical Science Center for the Fukushima Health Management Survey, Fukushima Medical University (except figures, tables, etc., cited from other sources). Authorized recipients should refrain from reproducing, reprinting, distributing, transmitting, broadcasting, loaning, translating, selling, modifying, or creating derivatives of any slides, in any physical or electronic medium anywhere in the world.
- このスライド日本語版は国際シンポジウム事務局による翻訳です。正本は英語版となります。  
The English-language slides, as shown during the symposium presentation, best reflect the author's intent. Japanese translations by the symposium secretariat should be regarded as provisional and for reference purposes only.

2023年 福島県立医科大学『県民健康調査』国際シンポジウム  
公立大学法人福島県立医科大学放射線医学県民健康管理センター  
国際シンポジウム事務局(広報・国際連携室)

✉ kenkani@fmu.ac.jp Tel: 024-581-5454(平日9~17時)

2023 Fukushima Medical University International Symposium on the Fukushima Health Management Survey

Secretariat of International Symposium

Office of Public Communications and International Cooperation, Radiation Medical Science Center for the Fukushima Health Management Survey, Fukushima Medical University

✉ kenkani@fmu.ac.jp, TEL: +81-24-581-5454 (Weekday, 9a.m. - 5 p.m. JST)