甲状腺濾胞性病変におけるマルチモダリティ評価の有用性

下 出 祐 造¹⁾ 川 上 理²⁾ 小 林 義 明¹⁾
石 坂 智¹⁾ 岡 野 恵 一 郎¹⁾ 高 岡 勇 稀³⁾
能 田 拓 也¹⁾ 的 場 宗 孝⁴⁾ 辻 裕 之¹⁾

要 旨

甲状腺濾胞癌の診断には腫瘍細胞の固有被膜浸潤・脈管浸潤あるいは甲状腺外への転移のいずれかが必要であり術前診断は困難である。超音波、RI、MRI 検査の単独検査では鑑別診断として不十分である。今回これらの検査を組み合わせたマルチモダリティ評価により濾胞癌の術前診断精度向上について検討を行った。2015 年 3 月から 2018 年 7 月までに当科で手術を受けた甲状腺濾胞性病変および良性結節性病変を対象とした。内訳は、10 例の濾胞癌（微少浸潤型 6 例、好酸性細胞型 3 例、広範浸潤型 1 例）、25 例の良性結節性病変（腺腫様結節 9 例、腺腫性甲状腺腫 8 例、濾胞腺腫 6 例、好酸性細胞型濾胞腺腫 2 例）である。超音波検査の FFT 解析、201TI 後期像、MRI 拡散強調画像（DWI）の ADC 値を検討した結果、単独検査と比べ二つの検査の組み合わせや、三つ施行した検査の陽性数の評価で濾胞癌に対する診断精度が向上する結果が得られた。マルチモダリティ評価は濾胞性病変に対する術前診断の向上、治療戦略に寄与すると考えられた。

キーワード：甲状腺濾胞性病変、良性結節性病変、濾胞癌、鑑別診断、マルチモダリティ

Preoperative image diagnosis of follicular lesions by multi-modality:

Yuzo Shimode¹⁾, Osamu Kawakami²⁾, Yoshiaki Kobayashi¹⁾, Tomo Ishisaka¹⁾, Keiichiro Okano¹⁾, Yuki Takaoka³⁾, Takuya Noda¹⁾, Munetaka Matoba⁴⁾ and Hiroyuki Tsuji¹⁾

¹⁾ Department of Head and Neck Surgery, Kanazawa Medical University

²⁾ Department of Otolaryngology and Tracheo-esophagology, The National Center for Global Health and Medicine

³⁾ Division of Head and Neck Surgery, National Cancer Center Hospital East

⁴⁾ Department of Radiology, Kanazawa Medical University

Summary

Thyroid follicular tumors are divided into follicular adenoma and follicular carcinoma. Cell heterogeneity does not contribute to discrimination between benign and malignant. For the pathological diagnosis of follicular carcinoma, it is necessary to confirm at least one of capsular invasion/vascular invasion of tumor cells or metastasis to the outside of the thyroid gland. Many researchers have examined this aspect of follicular tumors, and as a result, it is considered that there is a significant difference between follicular cancer and benign nodal lesion, but that this difference alone is insufficient for discriminating between benign and malignant.

Since examined improve the diagnostic accuracy of preoperative examination of follicular carcinoma by evaluation of a combination of these test results. Based on the possibility of application to multi-modality imaging, we report the results of our study.

Patients with thyroid follicular lesions and benign nodular lesions who underwent surgery in our department between March 2015 and July 2018 were targeted. The breakdown was 10 cases of follicular cancer (minimally invasive 6, oxyphilic cell carcinoma 3, widely invasive 1), and 25 cases of benign follicular tumor (adenomatous nodules 9, adenomatous goiter 8, follicular adenoma 6, oxyphilic cell adenoma 2). We conducted blood flow imaging analysis by ultrasonic examination, 201TI late image accumulated findings by RI examination, and diffusion weighted image (DWI) and ADC value by MRI examination. In this study, results were obtained by

¹⁾ 金沢医科大学頭頸部外科学講座

²⁾ 国立国際医療研究センター病院耳鼻咽喉科

³⁾ 国立がん研究センター東病院頭頸部外科

⁴⁾ 金沢医科大学放射線医学講座

別刷請求先：〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1

金沢医科大学頭頸部外科学講座

下出 祐造

combining the three methods to improve the accuracy of diagnosing follicular cancer. The multi-modality assessment was considered to contribute to treatment strategies for follicular lesions.

Key words : Thyroid follicular lesions, Benign nodular lesion, Follicular carcinoma, Differential diagnosis, Multi-modality

[Received Sep. 2, 2019, Accepted Oct. 29, 2019]

はじめに

甲状腺濾胞性腫瘍は甲状腺癌取り扱い規約¹⁾で濾胞腺腫と濾胞癌に分けられる。いずれも濾胞上皮細胞由来で乳頭癌に特徴的な核所見はなく、細胞異形は良悪性の鑑別に寄与しない。濾胞癌の病理学的診断には腫瘍の固有被膜浸潤・脈管浸潤あるいは甲状腺外への転移のいずれか少なくとも一つを確認することが必要である。そのため穿刺吸引細胞診による術前診断が困難であり試験切除術が行われる。

これまでに良悪性鑑別の試みとして超音波検査, MRI, RI 検査など様々なモダリティを用いた検討がなされている。当科でも同様の検討を行っているがそれぞれの検査モダリティにおいて濾胞癌と濾胞腺腫を含む良性結節性病変にはかろうじて有意差を認めているものの、感度・特異度が十分ではなく良悪性判定には十分とは言えない。しかしこれらのモダリティには形態、機能などそれぞれに得意な評価があり、単独の検査ではなくこれらの情報を統合することで術前画像診断の精度向上が期待できると考えられる。今回当科では乳頭癌や未分化癌を除く甲状腺結節性病変を対象に、これらの検査結果を組み合わせたマルチモダリティ評価による濾胞癌の術前診断の精度の向上について検討を行ったので報告する。

対象と方法

2015年3月より2018年7月までに当科で手術加療を行った甲状腺腫瘍症例の内、以下を除外した結節性病変を対象に後ろ向き研究を行った。除外条件として穿刺吸引細胞診で乳頭癌や未分化癌などが疑われる症例、血清カルシウムが上昇し髄様癌が疑われる症例、充実性病変の比率が50%以下の嚢胞性病変の3つとした。そしてこれらの条件を満たす甲状腺結節性病変の中で以下3種類の検査を施行した症例を対象とした。なお腫瘍サイズの最大径は良性腫瘍の疑いは約3.5cm以上とし、甲状腺結節超音波診断基準の評価項目である形状、境界明瞭性・性状、内部エコー、微細高エコー、境界部低エコー帯の所見²⁾や穿刺吸引細胞診から悪性腫瘍が否定できないとされる症例は10mm以上を対象とした。内訳は濾胞癌10例(微小浸潤型6例、好酸性細胞癌3例、広範浸潤型1例)、腺腫様結節9例、腺腫様甲状腺腫8例、濾胞腺腫6例、好酸性細胞型濾胞腺腫2例である。

画像検査方法は濾胞性病変の良悪性判定においてこれまでに報告がある手法として①超音波検査における血流波

形解析(FFT解析:Fast Fourier Transform Analysis)で計測されたRI(Resistance Index)値((最高流速-最低流速)/最高流速)およびPI(Pulsatility Index)値((最高流速-最低流速)/平均流速)、②201Tl後期像集積、③MRI拡散強調画像(DWI)で得られたみかけの拡散係数であるADC(Apparent Dissusion Coefficient)値の3つについて検討を行い、摘出した検体の永久病理組織診断結果と比較して評価した。各検査の評価基準について以下に示す。

①超音波検査における血流波形解析で計測されたRI値およびPI値

甲状腺濾胞性腫瘍に対する良悪性の鑑別にドップラ法の有用性が報告されている³⁾。今回の検討はRI値、PI値についてMiyakawaら⁴⁾の設定したCut-off値であるPI1.35、RI0.78を判定基準として、両者とも上回っている症例を陽性と判定し、それ以外は陰性として判定した(図1左)。

②201Tl後期像集積の有無

濾胞癌は201Tlシンチグラフィにおいて後期像(delayed scan)集積が認められ濾胞性腫瘍の良悪性鑑別に参考になり⁵⁾、今回201Tl後期像の集積について、放射線専門医による読影をもとに「集積」、「軽度集積」を陽性、「集積無し」を陰性として評価した(図1右)。

③MRI拡散強調画像(DWI)で得られたADC値

甲状腺癌の診断にMRI拡散強調画像(DWI)で検出されたADC値が有効であることが近年報告されている^{6,7)}。今回検討を行った35例を対象に放射線科専門医の指導の下でDWI(b0-b800)ADC map画像を用いて軸位断で腫瘍最大断面において充実性病変部分3か所のROI(region of interest:関心領域)を設定し測定したADC値の平均で評価した結果、濾胞癌と良性結節性病変(腺腫様結節、腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫を含む)の2群間で有意差を認めた(p=0.0123)。その際に算出された結果を基にROC曲線より算出したCut-off値を $1.7 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ で設定しそれ未満で陽性、以上で陰性とした(図2)。

統計学的解析は術後の病理学的診断に基づき濾胞癌、および濾胞腺腫を含む良性結節性病変の二群間に対して各検査結果の有意差やオッズ比、感度、特異度、陽性的中率、陰性的中率、正診率を算出した。またこれら3種類の診断結果について組み合わせを行い、いずれかの2つとも陽性とそれ以外の群で評価を施行、また3つの検査結果の陽性数についても同様の検討を行った。

① 超音波検査におけるFFT解析

良性結節性病変と濾胞癌の cut off point
 ・ RI ≥ 0.78 かつ PI ≥ 1.35 : 陽性
 ・ いずれかの値がそれ未満 : 陰性

② 201Tl 後期像集積

良性結節性病変と濾胞癌の cut off point
 ・ 201Tl 後期像残存有と軽度残存 : 陽性
 ・ 201Tl 後期像消失 : 陰性

図 1

(左) : 超音波検査における FFT 解析
 (右) : 201Tl 後期像集積

③ MRI 拡散強調画像 (DWI) で得られた ADC 値

図 2 MRI 拡散強調画像 (DWI) で得られた ADC 値

結 果

1. 患者背景

男女比は良性結節性病変が 4 : 21, 濾胞癌が 1 : 9 で両者に有意差はなかった ($p = 0.6468$)。年齢は前者 54.40 ± 15.67 歳, 後者 48.10 ± 19.77 歳で両者に有意差はなかった ($p = 0.3259$)。腫瘍最大径は前者 $34.60 \pm 12.92 \text{ mm}$, 後者

$27.10 \pm 13.21 \text{ mm}$ で両者に有意差は認めなかった ($p = 0.1326$) (表 1)。

2. 各検査結果

全症例における検査結果の一覧を示す (表 2)。

① 各検査単独検討群

超音波検査における FFT 解析では $p = 0.002551$, 感度 0.7, 特異度 0.86957 で正診率 0.81818 であった。RI におけ

表 1 症例の内訳

	良性結節性病変 (n = 25)	濾胞癌 (n = 10)	p
男女比	4 : 21	1 : 9	p = 0.6468
年齢 (歳)	54.40 ± 15.67	48.1 ± 19.77	p = 0.3259
腫瘍最大径 (mm)	34.60 ± 12.92	27.10 ± 13.21	p = 0.1326
病理組織分類	腺腫様結節	9 例	微少浸潤型 6 例 好酸性細胞型 3 例 広範浸潤型 1 例
	腺腫様甲状腺腫	8 例	
	濾胞腺腫	6 例	
	好酸性細胞型濾胞腺腫	2 例	

表 2 全症例の検査結果の一覧

年齢	性別	診断	RI ≥ 0.78 & PI ≥ 1.35	T1 delay	ADC < 1.7	陽性数
27	F	腺腫様結節				0
45	F	腺腫様結節				0
61	F	腺腫様結節				0
65	F	腺腫様結節				0
79	F	腺腫様甲状腺腫				0
68	M	腺腫様甲状腺腫				0
49	F	腺腫様甲状腺腫				0
67	F	腺腫様甲状腺腫				0
34	F	濾胞腺腫				0
46	F	濾胞腺腫				0
64	F	濾胞腺腫				0
54	F	腺腫様結節				1
46	F	腺腫様甲状腺腫				1
64	F	腺腫様結節				1
69	F	腺腫様結節				1
64	M	腺腫様甲状腺腫				1
69	F	腺腫様甲状腺腫				1
65	F	腺腫様甲状腺腫				1
39	F	好酸性細胞型濾胞腺腫				1
67	F	腺腫様結節				1
25	M	濾胞腺腫				1
22	F	腺腫様結節				2
51	M	濾胞腺腫				2
51	F	濾胞腺腫				2
69	F	好酸性細胞型濾胞腺腫				2
49	F	微少浸潤型				0
67	F	微少浸潤型				2
34	F	微少浸潤型				2
20	F	微少浸潤型				2
67	F	微少浸潤型				3
31	F	微少浸潤型				3
47	F	好酸性細胞型				3
76	M	好酸性細胞型				3
64	F	好酸性細胞型				3
26	F	広範浸潤型				3

陽性 陰性

表 3 各検査単独, 組み合わせ検討結果

単一モダリティ評価							
	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正診率	p	オッズ比
① RI 値, PI 値	0.7	0.86957	0.7	0.86957	0.81818	0.002551	0.058442
② T1 後期像	0.8	0.69565	0.53333	0.88889	0.72727	0.047868	0.140625
③ ADC 値	0.9	0.78261	0.64286	0.94737	0.81818	0.001441	0.035088
2 種類のモダリティ評価							
	感度	特異度	陽性的中率	陰性的中率	正診率	p	オッズ比
①&②陽性	0.6	1	1	0.85185	0.87879	0.000171	0
①&③陽性	0.7	0.95652	0.875	0.88	0.87879	0.000025	0.010417
②&③陽性	0.8	0.91304	0.8	0.91304	0.87879	0.000445	0.034091

p 値, オッズ比は χ^2 検定で評価

図 3 陽性検査数による検討結果

る T1 後期像では $p = 0.047868$, 感度 0.8, 特異度 0.69565 で正診率 0.72727 であった。MRI 検査における ADC 値は $p = 0.001441$, 感度 0.9, 特異度 0.78261 で正診率 0.81818 であった。いずれも陰性的中率は 0.8 以上と高い一方, 陽性的中率は低い傾向を示した (表 3)。

②二つの検査の組み合わせ群

それぞれ二つの検査とも陽性の患者群を組み合わせで検討した。FFT 解析と T1 後期像の両方が陽性の群とそれ以外の群で比較すると, $p = 0.000171$, 感度 0.6, 特異度 1, 正診率 0.87879 であった。同じく FFT 解析と ADC 値では $p = 0.000025$, 感度 0.7, 特異度 0.95652 で正診率 0.87879 であった。また T1 後期像と ADC 値の組み合わせでは $p = 0.000445$, 感度 0.8, 特異度 0.91304, 正診率 0.87879 であった。いずれも単独群と比べ明らかな有意差がみられ, 陰性的中率は 0.85185 ~ 0.91304 と良好であり, かつ陽性的中率も 0.8 ~ 1 と単独群に比べ上昇する傾向が示された (表 3)。

③陽性検査数による検討結果

三つの検査における陽性検査数について統計学的検討を

行った結果, Kruskal-Wallis test において $p = 0.000084$ であった。また陽性個数が一つ以下と二つ以上の群で比較した結果, $p = 0.000211$ で感度 0.9, 特異度 0.86957 で正診率 0.87879 であった (図 3)。

考 察

甲状腺腫瘍は頸部腫瘍として自覚する以外にも頸動脈超音波検査や胸部 CT 等でも偶然発見される頻度の多い疾患である。甲状腺結節性病変の質的診断には超音波検査を用い, 悪性の疑いもしくは腫瘍サイズが大きい場合は超音波ガイド下に穿刺吸引細胞診を行いまず乳頭癌の鑑別を行う。しかし実際には乳頭癌の細胞所見に乏しい結果に遭遇する頻度が多く, それらは濾胞腺腫と腺腫様甲状腺腫, 腺腫様結節などの良性結節性病変がほとんどを占める。しかし甲状腺癌で二番目に多い濾胞癌については細胞の異型がないため細胞診では診断が困難で, 濾胞癌の診断確定には血管侵襲や被膜侵襲という構造異型が必要である。しかし術後病理診断でも病理医間での診断に不一致を認めること

もあるといわれる⁸⁾。濾胞癌の術前診断として比較的有用性が高いとされる超音波検査でも、被膜形態を主に評価するBモード単独での診断率は60%程度と低い⁹⁾、Bモードとドプラ法の併用が必要とされる。Fukunariら³⁾は術前血流評価を行いBモード所見、血流分布、FFT解析によるPI値の組み合わせで感度88.9%、特異度72.4%と報告している。またMiyakawaら⁴⁾はRI値、PI値ともに有用性が高くCut-off値をPI 1.35, RI 0.78としている。最近USの機能が進化しエラストグラフィーなども検討できるようになってきた¹⁰⁾。しかし検者の技量に依存する点や使用機器間の精度差が課題となる。

超音波検査以外で以前から行われている検査として201TIシンチにおける早期像と後期像の比較が良悪性の鑑別に役立つことが報告されている⁵⁾。しかしその根拠は201TIの病巣停滞は乳頭状成分では長く、濾胞成分では短い傾向があり、これは乳頭癌において後期像で残存するが濾胞性腫瘍では消失することに基づいているとしている。しかし濾胞癌は乳頭癌に比べ消失する傾向があるとされ¹¹⁾、岩田らも濾胞性病変単一検査としての精度は十分とは言えないとしている¹²⁾。過去の報告では多くが細胞診による診断が可能な乳頭癌を含めた検討であり、さらに充実病変が少ないなど検査評価対象として不適当な症例も多く含まれていた可能性がある。この度の検討において超音波検査で評価可能な充実病変の少ない嚢胞性病変や、細胞診で診断可能な乳頭癌を除外する手順は非常に重要であり、それらを遵守することで濾胞性病変に対する診断精度に関する適切な検討が期待できると考えている。

さらに別の評価法として甲状腺癌の診断にMRI拡散強調画像(DWI)によって検出されたADC値が有効であることが近年報告されている^{6,7)}。この拡散強調画像については、生体における拡散の大きさを拡散係数といい、もっとも拡散が見られるのは水で、その水分を有する組織は拡散しやすく、逆に石灰化病変などは水分がほとんどないため拡散の無い組織となる。この拡散は細胞内外の水分子の拡散現象のみでなく毛細血管等における血液還流現象も拡散信号に影響し、より小さな拡散の位相のずれを画像化する手法を用い、流速の早い血液還流信号の影響を排除して微視的拡散運動をする細胞内外の水分子の拡散現象を見かけの拡散係数(ADC値)といい、ADC値が低値の病変は細胞密度が高く、N/C比が高いことが予想される¹³⁾。これまで他臓器の腫瘍群においてADC値が検討され、癌は良性に比べ低値となる傾向がある。また甲状腺腫瘍でも同様に検討が行われており、悪性は良性よりも低下傾向を示す報告が示されている。しかし評価設定によりADC値の結果は各医療施設に幅があるため画一的評価に至っていないのが現状である。

今回の検討でもそれぞれのモダリティを用いて評価を行ったが濾胞癌と良性結節性病変には有意差を認めているものの単独では良悪性判定には十分ではなかった。しかしこれらのモダリティには形態、機能などそれぞれに得

意な評価があり、単独の検査ではなくこれらの情報を統合することで術前画像診断の精度向上が期待できると考えられる。この手法はマルチモダリティイメージングとして近年他領域も取り組みが進んでいる。今回当科ではこれらの3種類のモダリティについて単独検査と2つの検査結果の組み合わせを行い検討したところ、統計学的有意差は2つの組み合わせでp値並びにオッズ比の減少を認め、また3種類の評価における判定について陽性検査数1個以下と2個以上の2群間では、p値、オッズ比いずれも単独検査群と比較すると良好な結果を示しており、更に感度は0.9、特異度0.86957と単独群よりも双方バランスの取れた良好な結果が得られた。

なお2017年版WHO分類で濾胞癌は微小浸潤型、広範浸潤型に加え被膜侵襲が無く脈管浸潤のみ認める型の3つに分類されている¹⁴⁾。濾胞癌の予後因子として浸潤形式や年齢、腫瘍径が重視されるが¹⁵⁾、脈管浸潤の程度も予後に関わるとする報告もあり¹⁶⁾、今後この分類に基づいて予後評価する報告が増えると思われる¹⁷⁾。しかし被膜形態を主な所見とする超音波検査Bモードの診断だけでは対応が困難でありドプラ法でも脈管浸潤の評価は困難であることから、術前画像診断と術後病理組織診断の間で今後さらに乖離が生じる可能性がある。従来の超音波診断と異なり今回検討を行ったマルチモダリティ評価はいずれの評価基準も被膜形態に依存しない点がBモードと異なる。なお今回の検討群ではWHO新分類で新たに加わった被膜侵襲が無く脈管浸潤のみ認める型の症例が無かったため、それらに対する診断については不明である。

今回有用性を検討したマルチモダリティについての課題として実臨床で被曝や医療経済的問題があげられる。細胞診で乳頭癌は排除できるとしても、それ以外の結節性病変すべてにこれらの検査を行うことは難しい。そのため最初に放射線被曝がなく簡便な超音波検査を軸にいずれか1種類のモダリティを選択して診断ができるように過不足のない検討を目指すと同時に、各モダリティ自体の精度向上も大変重要であると思われる。

さらに今後は治療法の変遷に対して柔軟に対応する必要がある。特に最近の話題として内視鏡手術が保険収載されたことを考慮する必要がある。これまでは頸部に創部が目立つことで整容性に問題があったが、近年保険収載された内視鏡手術¹⁸⁾の登場で、特に頻度の多い女性患者において創部に対する抵抗が少なくなったことで試験切除を受け入れやすくなる環境が整ったと思われる。おそらく手術件数は増加することとなり、それは仮に合併症の発生頻度が同じであればその件数も増えることが予想される。しかし術後管理上、外切開であれば再開創することで対応可能であった術後出血に対し、内視鏡手術では限られた創部での対応となるため重篤化する危険性は否定できない。手術手技の進歩により創部の整容性だけが独り歩きすることで、本来外切開アプローチであれば見送られているはずの手術不要な症例に対する施術を増やすことは避けなければなら

ない。しかし濾胞癌の診断手法はこれまでのように不確定なままであり、濾胞癌の術前診断の精度を向上させることで必要な症例に試験切除手術を行うことができるようになると考えている。今後分子生物学的アプローチや遺伝子診断の進歩で濾胞癌の術前診断におけるバイオマーカーが発見される時代が来ると予想されるが、現状の課題解決に向け速やかに対応する必要があると考えられる。現在の保険医療の中で対応可能な、しかし個々の精度では不十分であったモダリティを持ち寄る今回提示した手法は、検討症例数が少ないものの、単独群の検査に比べより有意差が明らかになり、検査の組み合わせ次第で感度、特異度も改善し診断精度の向上が期待できると思われる。しかし T1 シンチによる被曝は看過できない問題であると思われ、検査の順番について T1 シンチを最後行うことで他の 2 種類の検査が陽性となる群は濾胞癌の可能性が高い群として RI を省略するなど、検査手順の工夫により RI 検査による被曝を減らす検討は必要であると思われる。

今回提示したモダリティはいずれも血流に関わる情報を画像化しているが濾胞癌においてその意義は不明である。以前に福成らは濾胞癌では毛細血管の構造的変化が特徴的であることを示唆しており¹⁹⁾、その基本的な組織学的特徴をそれぞれのモダリティが視点を変えて画像化して見ている可能性があると考えられる。今後は前述のごとく T1 による被曝の影響を踏まえ、検査手順を工夫し、T1 以外の検査を先行させることで、できるだけ被曝の影響を減らす対策を考慮して検討を行う予定であり、さらに各モダリティに見られる陽性率の差が示す事象の検証も必要であると思われる。

まとめ

今回当科で濾胞性病変に対しこれまでに良悪性鑑別の試みとして用いられる超音波検査における血流波形解析 (FFT 解析)、201Tl 後期像集積所見と MRI 拡散強調画像 (DWI) における ADC 値についてそれぞれ検討を行い、各モダリティの検査結果を組み合わせた評価を行った。単独検査と比較してより有意差を認め、感度と特異度いずれも組み合わせ次第で上昇がみられた。しかし T1 シンチには被曝が生じるため、それ以外の検査を優先する形で被曝をできるだけ回避するための工夫が必要であると思われる。

著者らは申告すべき利益相反を有しない。

本検討は金沢医科大学病院の倫理委員会の承認を得て行っている。

文 献

- 1) 日本甲状腺外科学会 (編): 甲状腺癌取り扱い規約, 第 7 版, 金原出版, 東京, 2015.
- 2) 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): 甲状腺超音波診断ガイドブック, 改定第 3 版, 南江堂, 東京, 2016.
- 3) Fukunari N., Nagahama M., Sugino K., et al: Clinical evaluation of color Doppler imaging for the differential diagnosis of thyroid follicular lesions. *World J Surg* 28: 1261-1265, 2004
- 4) Miyakawa M., Onoda N., Etoh M., et al: Diagnosis of thyroid follicular carcinoma by the vascular pattern and velocimetric parameters using high resolution pulsed and power Doppler ultrasonography. *Endocr J* 52: 207-212, 2005
- 5) Tamizu A., Okumura Y., Sato S., et al: The usefulness of serum thyroglobulin levels and Tl-201 scintigraphy in differentiating between benign and malignant thyroid follicular lesions. *Ann Nucl Med* 16: 95-101, 2002
- 6) Zulkif B., Sonay C., Ferda D., et al: Diffusion-weighted MR imaging of thyroid nodules. *Neuroradiology* 51: 193-198, 2009
- 7) Gulnur E., Tamer E., Hakki M., et al: Diffusion-weighted images differentiate benign from malignant thyroid nodules. *J Magn Reson Imaging* 31: 94-100, 2010
- 8) Cibas E.S., Baloch Z.W., Fellegara G., et al: A prospective assessment defining the limitations of thyroid nodule pathologic evaluation. *Ann Intern Med* 159: 325-332, 2013
- 9) Sillery J.C., Reading C.C., Chaboneau J.W., et al: Thyroid follicular carcinoma: sonographic features of 50 cases. *Am J Roentgenol* 194: 44-54, 2010
- 10) 鈴木真一: 超音波の最新技術—エラストグラフィ—医学のあゆみ 239(2): 149-153, 2011
- 11) 久田欣一, 利波紀久, 久保敦司: 最新臨床核医学, 金原出版, 1986, pp530-531.
- 12) 岩田和宏, 杉本一郎, 久行敦士: 当科における甲状腺腫瘍の臨床的検討 耳鼻臨床 117: 54-59, 2006
- 13) 西村恒彦, 山田 恵, 伊藤博敏: diffusion・perfusion MRI—望千里, メジカルビュー社, 東京, 2006, pp30-31.
- 14) Lloyd R.V., Osamura R.Y., Kloppel G., et al (eds): WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs, World Health Organization, 2017, pp92-95.
- 15) 杉野公則: 甲状腺濾胞癌の臨床 Thyroid Cancer Explore 2(2): 32-38, 2016
- 16) Ito Y., Hirokawa M., Masuoka H., et al: Prognostic factors of minimally invasive follicular thyroid carcinoma: extensive vascular invasion significantly affects patient prognosis. *Endocr J* 60: 637-642, 2013
- 17) 松津賢一: 伊藤病院における甲状腺疾患診療の実態—甲状腺がんの臨床: 医学と薬学 75(4): 321-330, 2018
- 18) 野村研一郎, 片山昭公, 高原 幹他: 良性結節性甲状腺腫に対する内視鏡補助下甲状腺手術 (VANS 法) 182 例の検討 頭頸部外科 27(1): 45-52, 2017
- 19) 福成信博: 超音波カラー Doppler による甲状腺結節の鑑別診断 医学のあゆみ 239(2): 143-148, 2011