

5) 甲状腺癌の細胞診

新潟大学医学部附属病院病理部 江村 巖・渡辺 徹
白浜 美佳

Cytological Diagnosis of Thyroid Cancer

Iwao EMURA, Tooru WATANABE and Mika SHIRAHAMA

Department of Surgical Pathology, Niigata University Hospital

This report describes our 4-year experience with fine-needle aspiration (FNA) cytology of the thyroid gland. Four hundred ninety three FNA cytologies of 295 patients were performed. Twenty of 20 class V patients (100%), 34 of 35 class IV patients (97%) and 22 of 25 class III patients (88%) were correctly diagnosed. Three cancers and 9 adenomas were found in class I and II patients (total 144 cases), and as a results of review of the preparations, it became obvious that 5 of 12 cases were misdiagnosis. The authors believe that well trained surgical pathologists can become proficient in interpreting the FNA cytologies without significant loss in accuracy, and accordingly, the authors recommend FNA of the thyroid as the initial diagnostic test in the evaluation of thyroid nodules.

In our laboratory, obtained materials are suspended in physiological saltwater and after hemolysis, cells were fixed on slides glass using autosmear. This method is good for making diagnostic preparations.

Key word: Thyroid gland, Fine-needle aspiration cytology, cell suspension, autosmear
甲状腺, 穿刺細胞診, 細胞浮遊液, オートスメアー

緒 言

近年, 穿刺細胞診は生体への侵襲が少ないことから甲状腺の診断にも旺んに用いられるようになり, 本学でも甲状腺疾患の診断と治療にたずさわる第一内科, 第一外科, 耳鼻咽喉科のいずれの科でも穿刺細胞診によって甲状腺腫瘍の診断がなされるようになってきている。

検索材料及び方法

検 索 材 料

検索対象は本院で1988年から今日までの間に295名の患者に対してなされた延べ493回の穿刺細胞診標本と手術標本である。

細胞診標本の作製方法

Reprint requests to: Iwao EMURA,
Department of Surgical Pathology,
Niigata University Hospital, Asahimachi-
dori, 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番地
新潟大学医学部附属病院病理部

江村 巖

本院病理部では穿刺細胞診によって得られる微量の検体をより良好な状態の標本に作るため以下に述べる手順で処理し、標本を作っている。

1) 穿刺により得られた検体を生理食塩水中に浮遊させると共に、穿刺針や注射器の内壁に付着している検体もていねいに洗い出すことが大切である。

2) 病理部に到着した検体は直ちに遠心し、多少の赤血球の混入が予想される場合には必要に応じて1.4%の尿酸アンモニウム水溶液を用いて溶血操作を加える。

3) 洗浄したのち再度生理食塩水中に細胞を浮遊させ、細胞数を整える。

4) オートスメアーを用いて検体をスライドガラスに付着させる。

5) スライドガラスに付着させた後、上澄みを捨てる。

6) 上澄みを捨てたら、すぐにラピッドフィックス固定液(武藤社)を慎重に注ぎ15分間固定する。

7) 固定後、パパニコロウ染色を施して検鏡する。

手術材料

診断され手術された材料は10%中性ホルマリンで固定し、病理組織標本を作製するとともに、必要に応じて電子顕微鏡や免疫組織化学等の手段でより正確に診断することに心がけた。

結 果

本学病理部では臨床医に病理診断をより正確に伝えるため Class I～V のクラス分類を記入し、さらに所見の項に想定される病理組織を記載することになっている。Class I～V の診断基準と診断の正診率は以下の通りである。

1. Class V

甲状腺癌を診断する際の重要なマーカーである核内封入体や核内に線条が観察され乳頭状癌が想定される場合や、極めて異型性の強い細胞が観察されて髄様癌や anaplastic cancer が疑われる場合および悪性リンパ腫と判断された時にクラスVと診断することになっている。

クラスVと診断された症例は22例あり、うち20例に手術が施されていた。20例はいずれも甲状腺の乳頭状癌や anaplastic cancer あるいは悪性リンパ腫であり、手術された症例で見ると正診率は100%であった。

2. Class IV

核内封入体は無いが細胞に異型性がある場合や、写真1に示すように核に線条が観察され悪性が疑われる時には Class IV と診断し、想定される病理組織所見を付記している。

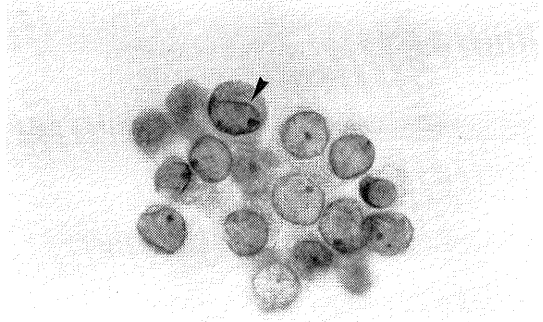


写真1 濾胞腺癌の腫瘍細胞の核に観察された核内の線条(矢印)。

クラスIVと診断した44例の内35例に手術がなされており、うち23例が甲状腺癌、11例が甲状腺腫、1例が甲状腺炎であった。9例には手術が行われていなかった。手術された症例に関してみると、術後癌であることが判明した症例のみを正診すると正診率は66%であった。しかし考案に述べる理由から著者らは adenoma も正診とすべきであると考えている。もしこの提言が受け入れられるとすれば正診率は97%であった。

3. Class III

上皮細胞に軽度の異型性があることから甲状腺腺腫と判断した症例である。

クラスIIIと判定した85例中60例はほぼ年1回の間隔で、穿刺細胞診により経過観察されている。25例の症例が手術を受け、うち2例は癌、1例は甲状腺炎、残りの22例が甲状腺腫であった。手術された症例で腺腫を正診とす

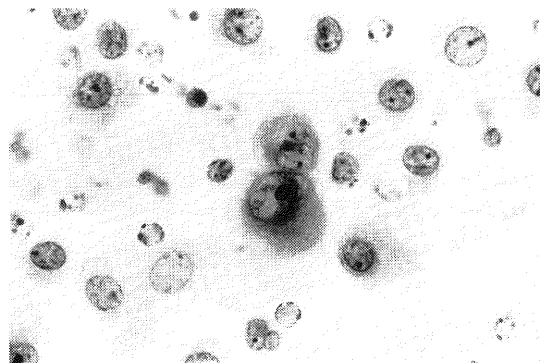


写真2 クラスIIIと診断したが甲状腺癌であった症例の標本中の異型細胞。核小体が大きく明瞭であるが核内封入体や核内の線条は見られない。

ると、正診率は85%であった。

癌であった2症例はいずれも乳頭状癌であり、これら症例の細胞診標本を再検討した結果2例ともほぼ同様な所見であった。すなわち写真2のようにいずれも多数の組織球とともに核小体の明瞭な上皮細胞からなる細胞塊を少数認めた。これら細胞には核内封入体や核の線条は無かった。しかし現在見直すと細胞に異型性があることから、クラスⅣとして悪性を強く疑うことができる細胞であった。

4. Class II

上皮細胞にほとんど異型性が無く、腫瘍とは判断できなかった症例である。

41例のクラスⅡとした症例のうち、8例に手術がなされており、うち2例は癌、5例は腺腫、残る1例は甲状

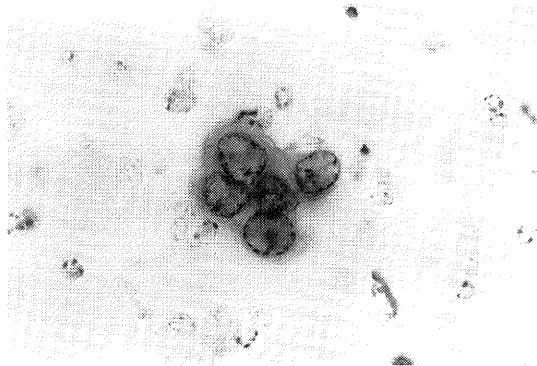


写真3 クラスⅡと診断したが甲状腺癌であった症例の細胞診標本中に観察された細胞塊。細胞は小さく、核小体も小さいか見られない。核内封入体や核内の線条は無い。

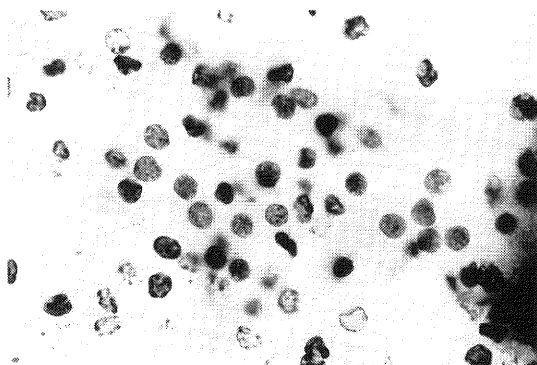


写真4 クラスⅡと診断したが濾胞腺腫であった症例の細胞診標本中に観察された細胞。核に異型性がほとんど無い。

腺炎であった。

癌であった2例はいずれも乳頭状癌であり、細胞診標本はほぼ同じ所見であった。標本中には多数の組織球が存在しており、それらのまじって少数写真3に示すような異型性の軽い細胞塊を認めた。核は小型であり、核小体は小さいか、これを欠き、核内封入体や核内の線条も無かった。見直してみても細胞の異型性が軽度で、乳頭状の細胞塊であることから悪性の可能性を否定する事はできなくとも、癌由来と考えることはできず、クラスⅢと判定すべき細胞と考えた。腺腫であった5例中3例では細胞診標本中に上皮細胞が無かった。2例では写真4に示すようにほとんど異型性はないが、軽くクロマチンの増加した上皮細胞を認めた。この様な細胞を見て腺腫と判定するのは容易でないが、少なくとも上皮性細胞が多数採取されていることから、あるいは腺腫の可能性があるとすべきであったかと考えている。

5. Class I

腫瘍とは判断しなかった症例である。

103例のクラスⅠ症例のうち5例が手術されており、内1例が癌、4例が腺腫であった。

癌であった1例は病理組織標本中に偶然発見された微小癌であり、細胞診標本中に異常細胞は無かった。腺腫であった4例中3例の細胞診標本中には異常細胞は無かった。1例では写真5に示すような軽い異型性を示す細胞を認めた。病理組織をみると好酸性細胞からなる腺腫で、腫瘍は嚢胞化しており、嚢胞内には多数の組織球を認めた。写真5の細胞の診断時には組織球と考えた。しかし病理組織標本と対比すると胞体が好酸性化した腺腫由来の細胞である可能性がある。

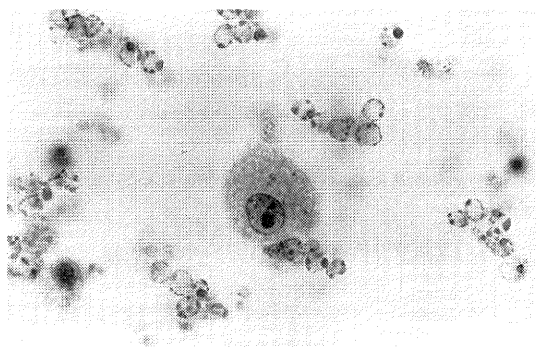


写真5 クラスⅠと診断したが濾胞腺腫であった症例の細胞診標本中の異型細胞。核小体は明瞭であるが、核・細胞質比は低く、胞体は顆粒状で組織球との鑑別が難しかった。

考 案

欧米では甲状腺の穿刺細胞診に関して良好な成績が報告されている¹⁾²⁾³⁾。本邦でも多くの施設で広く行なわれ、良好な成績が報告されている⁴⁾⁵⁾⁶⁾。本学では甲状腺穿刺細胞診の取り組みが遅れたため、症例数が少なく、国内外の他の施設のレベルに迫り付くための努力をしているのが現状である。以下、著者らが標本作製上特に注意している点、診断上の問題点について述べる。

1. 標本作製法

本学病理部で先に記載した方法で標本作製しているのは以下の4つの理由からである。

- 1) 穿刺で得られた検体をより完璧に集める。
- 2) 赤血球の重なりが少なく、しかも固定良好で診断に適した標本を作る。
- 3) 細胞の乾燥による変性を防ぐ。
- 4) 診断にかかる時間を短縮し、集中して観察することにより、細胞の見落としをなくする。

穿刺によって得られる細胞数は一般には少ない。そこで生理食塩水で穿刺針や注射器を洗浄することにより穿刺器具の内壁に付着した細胞までも出来るだけ集め、より多くの細胞からより多くの情報を得て、より正確な診断をすべく努力している。

実際の診断にあたっては、混入した赤血球が腫瘍細胞と重なったり、固定不良の原因となったりして大きな障害となる。そのため施設によっては末梢血が混入した場合には再度検体を採取しなおしている施設もあるようである。しかし検体を細胞浮遊液とし溶血操作を行なうことによって末梢血混入の問題は容易に解決できる。

著者らが穿刺細胞診標本の作製で最も留意した点は検体を乾燥させないことである。従来から血球の観察には検体をスライドグラスに塗布した後乾燥固定しメイ・ギムザ染色が行われてきたためか、医師はもとより看護婦、検査技師も湿固定と乾燥固定の差と、二つの固定方法の使い分けを十分には理解していないように思える。乾燥固定した場合には細胞は湿固定した細胞に比し約2倍以上大きな細胞として固定される。そのため細胞質内の顆粒の有無やヘモグロビン産生などを観察するのに適している。しかし乾燥固定すると良悪性の判定に必要な核小体の形態、クロマチンのパターン及び核膜の構造などが失われてしまう。穿刺細胞診で良悪性の判定をするときには湿固定をする必要があることを十分に理解してほしい。得られた検体を一貫して細胞浮遊液として処理することにより、細胞の乾燥という問題は容易に解決で

きるわけである。

最後にスライドグラスの全面に検体を塗布すると、広い範囲に散らばったわずかな細胞をくまなく、見落としなく、観察しなければならない。このためには多くの時間とエネルギーが必要である。著者らの方法はオートステマーを用いて標本を作るため、細胞はスライドグラス上の1×1cmほどの領域に集中して付着する。この方法はスライドグラスに直接塗布する方法に較べると時間と人手がかかる。しかし見落としがなく、短時間で観察できることを考えると、標本作製にかかる時間と人手のみに限っても、著者らの方法は優れていると考えている。

以上標本作製法について述べてきたが特に1)~3)は細胞診標本の作製においては留意すべき重要な点である。これらの点をすべて解決できることから著者らの方法は細胞診標本作製に適していると考えている。

2. 診断上の問題点

今回の細胞診診断と病理組織診断の不一致例の検討の結果からも明らかなように著者らは甲状腺の穿刺細胞診に関していくつかの問題点を認識している。

(1) 濾胞癌

甲状腺癌の診断で最も難しいのは濾胞癌であろう。著者らは核のサイズや核小体の有無、特に写真1に示した核内の線条の有無に注目している。核内の線条は電子顕微鏡で観察すると核膜の鋭い切れ込みである。この構造は病理組織学的に検索するとは核内封入体を持った乳頭状癌にも観察されるが濾胞癌にも観察される。この観察結果から核内封入体は無いが、核内の線条が観察された症例を濾胞癌として疑った(クラスⅣ)わけである。一方、病理組織学的に濾胞癌と診断するためには腫瘍細胞が被膜を100%越えて浸潤しているか(腫瘍細胞が完全に被膜を越えて浸潤しているか)、明らかに血管やリンパ管に侵入している所見をつかまえる必要がある。しかし100%の被膜浸潤も1%から始まるわけであり、100%被膜を浸潤している症例が癌であるならば、浸潤が100%以下の症例にも癌が含まれている筈である。実際細胞の形態所見は良く類似していても被膜浸潤が100%か90%かにより前者は濾胞癌、後者は濾胞腺腫と診断されている。この様に濾胞癌の診断が病理標本の構造異型によってなされている現在、細胞診標本中に観察される細胞の異型性のみで濾胞癌か濾胞腺腫かを決定することには無理があるように思える。以上の理由からクラスⅣとして濾胞腺腫であった場合も正診とすることが許されよう。

(2) 乳頭状細胞塊

甲状腺腫瘍の場合、増殖が乳頭状であったならばほと

んど癌であるとされている。しかし濾胞腺腫でも時に、特に腫瘍内部に cystic change がある場合には上皮が小さく乳頭状に突出する所見をしばしば観察する。写真 2, 3 に示した症例ではいずれも背景に組織球が多く観察され、それらに混じって少数の乳頭状細胞塊を認めたため、cystic change を起こした濾胞腺腫と考え、誤診した症例である。現在振り返って見直すと写真 2 の細胞は、核、核小体ともに大きく細胞に異型性があることからクラス IV とすべきであったと考える。しかし写真 3 の細胞は異型性に乏しく、現在見直しても癌とは判断できない。しかし写真 3 の細胞も実際には癌の組織から採取された細胞と考えられることから、今後は乳頭状の上皮性細胞塊が存在したら癌の可能性があると報告すべきであろうと反省している。一方、実際穿刺を行なう臨床医においても

- 1) 適切な場所から穿刺する、
- 2) より多くの細胞を採取する、
- 3) 画像診断と細胞診断にずれがあった場合には再度穿刺を行なう、

等の努力が必要であろうと考えている。

(3) 濾胞腺腫と非腫瘍性上皮の鑑別

細胞診標本中に観察される上皮に多少なりとも異型性がある場合には濾胞腺腫を疑うことができる。しかし写真 4 の様に細胞、核、核小体ともに小さく異型性に乏しいときには濾胞腺腫か非腫瘍性上皮かの鑑別は難しい。今回の検討結果からすると、異型性が乏しくとも上皮が多数採取された時には腺腫の可能性があると考えるべきであろうとも思える。しかし一方、検体採取量の多寡は採取する医師の技量によっても大きく左右されることから、細胞数が多くても腺腫の可能性あることを示唆するにとどまらざるを得ないと考えている。

(4) 好酸性変化を起こした細胞の診断

唾液腺の oxyphilic adenoma に類似して、甲状腺にも胞体が著しく好酸性を増した細胞からなる腫瘍が存在する。このようなタイプの細胞では核の異型性が強い場合には癌か否かが、異型性が軽い場合には好酸性細胞腺腫由来の細胞かあるいは cystic change を起こした病変に由来した組織球かの鑑別が必要になる。

著者らは病理組織学的に血管浸潤が確認されたことから好酸性細胞癌と診断した症例を 1 例経験しており、その症例の癌細胞の異型性を基準にして好酸性細胞癌か好酸性細胞腺腫かの鑑別を行なっている。そして細胞に異型性はあるが癌とは判断できない症例をクラス IV と診断することになっているが、いままでにそれら症例から癌は

発見されていない。好酸性細胞癌の症例は術前の 3 回の穿刺細胞診がなされており、各標本で観察された腫瘍細胞の異型性はそのつど異なっていた。そして腫瘍は 2.5 × 2.0 cm 大であった。すべてを標本として観察すると腫瘍細胞の異型性は腫瘍の部位によって異なっていた。穿刺細胞診を行なう場合には腫瘍内部が均一でない可能性を念頭に置く必要がある。また著者らは髄様癌を好酸性細胞癌と誤診した 1 例を経験している。髄様癌の場合には胞体内に神経分泌顆粒が好酸性細胞癌の場合にはミトコンドリアが増加するため胞体が厚く、微細顆粒状になるわけであるが、この 2 種類の細胞の鑑別は難しかった。retrospective にみれば髄様癌の場合には細胞診標本中にも少量のアミロイドが採取されていたこと、検査データ上ではカルシトニンと CEA の値が高値であったことが鑑別上重要であったと考えられた。

好酸性変化を起こした上皮細胞の異型性が軽度な時には組織球との鑑別が問題となる。組織球が多量の赤血球等を貪食していれば鑑別は容易であるが、cystic change を起こしているような場合に出現する未分化で殆ど異物を貪食していない組織球との鑑別は極めて難しい。写真 5 は診断時には組織球と判断した細胞であるが、病理組織学的に好酸性細胞腺腫であることが確定してから見直してみると、核小体が明瞭であることから好酸性変化を起こした上皮細胞の可能性もあると考えた細胞である。今後このような細胞の診断を的確にすることが必要である。

(5) 慢性甲状腺炎に見られる異型細胞

慢性甲状腺炎の際には核の腫大した上皮細胞 (Askanazy 細胞) が出現することが知られている。一般に慢性甲状腺炎の場合には穿刺細胞診標本中にも多数の、大小のリンパ球が出現することから、慢性甲状腺炎を推定することはできる。しかしクラス IV 及び III と誤診した 2 例はいずれも細胞の異型性に引かれ腺腫や癌を疑った症例であった。今後、診断に当たってはさらに慎重を期す必要がある。

おわりに

甲状腺の穿刺細胞診のいくつかの問題点について述べた。穿刺手技が簡便であることから今後とも穿刺細胞診は甲状腺疾患を診断する重要な手段であり続けると考えられる。しかし、穿刺細胞診標本から得られる情報は病理組織標本に比較すると少ない。病理医、細胞診検査士、臨床医が協力して、一例ずつを大切に扱い、常に病理組織像と対比して経験を重ねてゆくことが大切である。

謝 辞

本論文に関し校閲，御指導頂きました第二病理学教室大西義久教授に深謝いたします。

参 考 文 献

- 1) Silverman, J.E., West, R.L., Larkin, E.W., et al.: The role of fine-needle aspiration biopsy in the rapid diagnosis and management of thyroid neoplasm. *Cancer*, 57: 1164~1170, 1986.
- 2) Keller, M.P., Crabbe, M. and Norwood, S.H.: Accuracy and significance of fine-needle aspiration and frozen section in determining the extent of thyroid resection. *Surgery*, 101: 632~635, 1987.
- 3) Kini, S.R., Miller, J.M. and Hamburger, J.I.: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration. *Acta Cytol.*, 24: 511~521, 1980.
- 4) 矢谷隆一，曾我俊彦，矢花 正，他：甲状腺の穿刺吸引細胞診。針生検細胞診—その病理学的基礎。病理と臨床，3: 35~49, 1985.
- 5) 鳥屋城男，仙石耕一：甲状腺。穿刺吸引細胞診アトラス（山田喬，垣花昌彦編），p. 37~40, 72~93, 文光堂，1984.
- 6) 城下 尚：頭頸部・甲状腺。細胞診アトラス2（飯島宗一，他）p. 125~131, 文光堂，1989.

伊藤 ありがとうございます。江村先生には標本の作り方，クラス別での正診率についてお話ししましたが，何か御質問ございますでしょうか。先生，クラスⅠやクラスⅡで癌と見つかったのは，繰り返し細胞診を

やっているうちにどこかでひっかかって手術をしたということですか。

江村 ありませんね。あの症例は全部クラスⅠ，クラスⅡなんですが，臨床の先生方が何らかの異常を見い出されて手術されたのだろーと思います。

伊藤 シンチや他のもので見つかったのでしょうか。

江村 はい，恐らくそうだと思います。

伊藤 はい，わかりました。どなたか御質問ございすでしょうか。はい，筒井先生。

筒井 甲状腺癌の大半は乳頭癌のわけですが，そのよみの場合，細胞の異型度の他にいわゆる乳頭状構造がよめるかどうか。或いは重積性だとか，そういうものを重視してよむケースが多いと思うんですけど，先生の場合のやり方で，それは細胞がバラバラになるとかそういうことはございませんでしょうか。

江村 甲状腺癌で細胞がバラバラになるということでしょうか。

筒井 ええ，普通は何もしないで確かに重積しているというのは，細胞診を診断するときの大きな factor になるんですけども，それに関しては先生の方法でほとんど影響は……。

江村 私は，実際塗った標本は臨床の先生から出されても受け付けませんので，その実際塗った標本というのは外来プローブと申しまして私共の病理学教室に入ってくる標本しか見ておりませんが，それと比べて遜色ないと思いますし，乳頭状癌のような症例では，今先生がおっしゃいました細胞塊として十分観察できようになっています。

伊藤 よろしいでしょうか。それでは時間でもありますので最後の症例，甲状腺未分化癌の2例，信楽園病院内科の高澤先生，お願い致します。