原 著

甲状腺腫の穿刺吸引細胞診

—特にその病理組織像と細胞像の対比について—

東京医科歯科大学第2外科学教室（主任：浜口榮祐教授）

鳥 屋 城 男

I. 緒 言

甲状腺疾患は、少数の例外を除けば、結節性であれ、びまん性であれ、甲状腺腫として認められることが多い。したがって、その診断は、甲状腺腫の経過と触診とによって、ほぼ確定され得ることがしばしばである。しかし、一方では、今日広く行なわれている各種の補助診断法を駆使しても、なお、確定診断に苦しむような症例にも、日常、遭遇する。とくに、良性甲状腺腫と悪性甲状腺腫の鑑別に困難を感じることは少なくない。

しかるに、甲状腺腫の良性・悪性の鑑別を適確に行なうことは、その後の治療方針の決定ならびに予後の判定のために、きわめて重要な問題である。もしこの問題が解決されるならば、良性甲状腺腫の手術適応は、圧迫症状の除去、あるいは美容上の難点を解決することのみになるかもしれない。

本論文においては、かかる甲状腺腫の鑑別診断に、穿刺吸引細胞診が有用であるか否かを検討した。本法は、細い針を腫瘍に穿刺し、陰圧で吸引することによって、腫瘍を構成する細胞を採取し、それから細胞診断を行なおうとするものである。

本法をはじめて実地臨床に用いたのは Martin & Ellis^{1,2)} (1930) である。その後 Stewart³⁾, Lipton ら⁴⁾, Söderström⁵⁾, Frazell ら⁶⁾ 等の報告がなされているが、本法が一般に普及するためには、狙った腫瘍から確実に細胞を吸引し得る装置の開発が必要であった。1960年に Franzén ら⁷⁾が、また 1969 年に竹内⁸⁾が、このような装置を考案し、主として前立腺に用いた。

著者は、この竹内の考案した穿刺吸引装置を改良し

Cytological aspiration biopsy of goiters, especially with reference to their histological and cytological examinations.

Kunio TORIYA

2nd Department of Surgery, Faculty of Medicine, Tokyo Medical and Dental University. (Director: Professor Eisuke Hamaguchi)

て、一般外科外来で、手軽に用いることができるようにし、これを用いて甲状腺腫の穿刺吸引細胞診を行ない、その病理組織像と比較検討しながら、甲状腺腫の細胞診断の可能性を追究した。

II. 研究対象ならびに研究方法

A. 研究対象

1970 年 6 月より 1971 年 4 月の間に東京医科歯科大学第2外科ならびに伊藤病院に、甲状腺腫を主訴として来院した患者 123 例にたいし、穿刺吸引細胞診を行なった。これらの甲状腺腫は、すべて手術または針生検により病理組織学的診断が確定された(表1)。なお、8 例の腺腫剔出手術中に、腺腫周辺の正常甲状腺組織から穿刺吸引を行ない、得られた細胞を対照として用いた。

表 1 研究対象

病理組織学的分類	症 例 数
甲 状 腺 癌	25
乳 頭 腺 癌	22
濾 胞 腺 癌	3
濾 胞 腺 癌	1
索 状 癌	1
好酸性細胞癌	1
腺 腫	42
濾 胞 腺 腫	36
コロイド腺腫	33
管 状 腺 腫	2
索 状 腺 腫	1
乳 頭 腺 腫	6
乳 頭 腺 腫	2
乳頭状囊腺腫	4
囊 胞	10
Basedow 病	25
橋 本 病	15
亜急性甲状腺炎	1
腺腫様甲状腺腫	5
計	123

図 1 穿刺吸引細胞診用装置

図 2 穿刺吸引の実施方法

B. 研究方法

1. 穿刺吸引細胞診用装置

甲状腺腫の細胞を吸引するために用いた装置は、竹内が考案し、前立腺の吸引細胞診に用いた器具に改良を加えたものである（東京医科歯科大学式穿刺吸引細胞診用装置、友伸内視鏡製作所製、東京）。それは、注射器に陰圧を加えるためのピストル型の本体と 10ml のロック注射器ならびにステンレス製の細い穿刺針（長さ 6cm、外径 0.7mm）とから成る（図1）。注射器の内筒を外筒におさめたまま、その先端部分を不潔にすることなく、注射器を本体に装着できるように工夫してあり、したがって、本体の滅菌消毒は不必要である。この装置を用いて、細胞を吸引する際、注射器は陰圧を針先に加えるために働かし、液状の内容を有する嚢胞を穿刺した場合を除けば、吸引物は注射器の外筒まで達せず、細針内に留まる。外筒内に達すると、吸引物は、その内面に散布して、塗抹標本作成の妨げとなる。したがって、細針の長さはこの程度を必要とし、また、その外径はこれより細いと細胞採取の能率が落ちる。なお、この装置を用いた際の吸引力は最高 -520 mmHg である。

2. 穿刺吸引細胞診の実施方法

患者は坐位あるいは仰臥位とし、目的とする腫瘤を検者の左手の示指および中指にてはさむように固定し、両指間をアルコール消毒した後、右手で吸引装置を把持し

表 2 吸引細胞の検索事項

No.	年 月 日				核 の 変 化	細胞集塊の 変化	細胞相互 関係の 変化	細胞 診 断	組 織 診 断
氏名	年 令 性								
肉眼的性状									
細胞の種類	腺 上 皮	極めて少	少 や や	多 多					
	リンパ球	極めて少	少 や や	多 多					
	泡沫細胞	極めて少	少 や や	多 多					
	そ の 他								
細胞の変化	1. 細胞の増大	無	軽度	高度					
	2. 形態の異常	無	軽度	高度					
	長 形 突起形成 紡錘形 複葉形 そ の 他								
細胞質の変化	1. 染色性の変化	無	有						
	2. 細胞質内顆粒	無	有						
	3. 異 常 空 腔	無	有						
	1. 核 形								
	2. 核・細胞質比	小	正常	大					
	3. 核クロマチン								
	a. クロマチン量の増加	無	軽度	高度					
	b. 核クロマチン構造								
	細顆粒状, 細網状 粗顆粒状, 粗網状 細顆網状, 粗顆網状 無 構 造, その他								
	4. 核形不整	無	有						
	5. 多 核	無	有						
	6. 核 膜								
	a. 肥 厚	無	軽度	高度					
	b. 不 整	無	軽度	高度					
	7. 核小体								
	a. 数								
	b. 大きさ								
	c. 形の不整	無	有						
	8. 核分裂像	無	有						

表 3 甲状腺疾患における各種吸引細胞出現頻度(%)

疾 患	細 胞	上 皮 細 胞				リ ン パ 球				泡 沫 細 胞			
		±	+	++	+++	±	+	++	+++	±	+	++	+++
甲 状 腺 癌		—	26.1	26.1	47.8	—	61.0	39.0	—	56.6	39.0	4.3	—
良 性 腺 腫		16.7	40.5	35.7	7.1	38.1	59.5	2.4	—	33.3	40.5	19.0	7.1
囊 胞		70	30	—	—	80	20	—	—	—	30	40	30
Basedow 病		—	40	40	20	—	92	8	—	76	24	—	—
橋 本 病		26.6	66.6	6.6	—	—	—	20	80	93.3	6.6	—	—
腺 腫 様 甲 状 腺 腫		—	20	80	—	—	80	20	—	—	60	40	—

±:極めて少 +:少 ++:やや多 +++:多

ながら、穿刺針を腫瘤内に確実に刺入させる(図2)。通常、局所麻酔を必要としない。腫瘤内に針を刺入した後、右手で吸引装置を操作して、注射器内に陰圧を加えながら、針を腫瘤内で前後に往復させる。しかる後、注射器の陰圧を戻してから、針を抜去する。この操作は、甲状腺が血管に富み、血液混入を起こし易いので、2~3秒内ですみやかに吸引するのが肝要である。穿刺針を注射器から外し、その中に吸引された材料を別の注射器にて、スライド・ガラスの上に圧出し、材料が乾固しないように注意しながら、手速く薄く伸ばしたのちに、固定液(エーテル・エタノールの等量混合液)に浸漬し、原則と便して30分以上固定する。標本は組織標本との対比に利なように、優先的に、ヘマトキシリン・エオジン染色を行なった。

C. 検索事項

穿刺吸引細胞診による後出血、感染等の合併症の有無を検討した。吸引材料については、まず、穿刺吸引物の肉眼的性状を観察した。また、各種甲状腺疾患の細胞学的特徴を把握するために、濾胞上皮細胞の細胞・核・細胞相互の関係等にもわたる検索事項一項目を定め、これらを整理して表2に示すようなチャートを作成し、すべての症例について、それぞれ評価を加えた。

III. 研究成績

A. 細胞採取率ならびに副作用

123例の甲状腺腫にたいし、161回の穿刺吸引を施行し、121例(98.3%)、149回(92.5%)において、細胞診断に十分な量の細胞を採取し得た。

本法による吸引標本を光学顕微鏡で検索すると、認められるのは細胞成分が主体であって、線維成分などの細胞間物質を見ることは稀であった。吸引細胞の種類の出現頻度は疾患によって異なったが、上皮細胞・リンパ球・泡沫細胞などが見られ、また、亜急性甲状腺炎の1例では多核巨細胞が吸引された(表3)。

図 3 線維化の強い腺癌組織像(×300)

2例(1.7%)、12回(7.5%)の穿刺吸引において細胞採取に失敗したが、この2例は病理組織学的検索によれば、いずれも腺癌であって、しかも癌細胞は緻密に増生した線維間に散在していた(図3)。

次に、穿刺吸引操作に伴う副作用は、臨床的に認めることができなかった。後出血による局所の腫脹および感染には遭遇せず、また甲状腺癌穿刺後、皮膚あるいはリンパ節への転移が新たに発生したような症例も経験しなかった。

B. 吸引採取物の肉眼的所見

正常甲状腺組織からの吸引物は、きわめて微量で、無色透明、やや粘稠な液状を呈し、その中にわずかに微細な粒状物が認められる程度であった。これに反し、甲状腺癌からの採取物は量も多く、凝乳に似た白色の粒状物を混ざることがしばしばで(52%)、かつ、血液の混入を見ることは少なかった。甲状腺癌の1例において、混濁した赤褐色の液状を呈する吸引物を得たが、これは嚢胞性の乳頭腺癌であった。

腺腫からのものは、正常甲状腺に似て無色透明で粘稠な微量の液状物質に白色微細な粒状物を混ざりするような性状を呈することが多かったが、ときに漿液性の液体ないし無色透明のゼリー状物質が吸引されることもあった。嚢胞の特徴は相当量の液状吸引物を得ることで、その色

調は茶褐色ないしチョコレート色を呈することが多く、ときに淡黄色ないし無色透明であった。腺腫様甲状腺腫からの穿刺吸引物は、全例において、嚢胞由来の吸引物と同性状を呈した。なお、嚢胞性変化を示さない腫瘤からは、正常甲状腺組織ないし腺腫からのものに類似した吸引物が得られることが多かった。他の良性疾患からの吸引物も正常甲状腺ないし腺腫からのものとほぼ同じ性状を呈したが、Basedow 病では血液の混入を見ることが多く、橋本病では血液の混入することは稀で、1~2個の白色の粒状物が吸引されることが多かった。

C. 正常甲状腺組織からの吸引細胞像

吸引細胞の種類は、甲状腺上皮細胞の他には、血球成分(多数の赤血球と少数の顆粒白血球・リンパ球)を見ることが多く、稀にプラズマ細胞・血管内皮細胞を認めた。

甲状腺上皮細胞は、その数がきわめて少なく、孤在性に散在し、細胞集塊(cluster)を形成することは少なかった。細胞集塊を形成しても、数個から十数個の細胞から成る小群を見ることが多く、数十個の細胞の集まる中以上の集塊に遭遇することはごく稀であった。

集塊を構成する細胞は、ほぼ同型同大で、細胞境界も明らかであり、重畳することなく、単層に規則正しく配列していた(図4)。

核は円形ないし卵円形で、5~7 μ の径を有し、核形不整および核膜の肥厚を示さなかった。核クロマチンは染色性が弱く、核内に一様に分布していて、クロマチン構造をほとんど把握できないか、あるいは、わずかにその凝集を認める程度であった。核小体は不明瞭なことが多かった。細胞質は、一般に、染色性に乏しく、小さかったが、ときに良染する大型の細胞質のものや、細胞質内に小空胞と光沢のある黄褐色の微小粒を持つ細胞が存在することもあった(図5)。

D. 各種甲状腺腫からの吸引細胞像

各種甲状腺腫からの吸引細胞について、最も異型性の強い細胞群ないし個々の細胞を対象として、上記に挙げた所見について検索した成績を示し(表4,5)、各疾患別にその吸引細胞像の特徴について記述する。

1. 甲状腺癌

吸引された上皮細胞の数は多いか、きわめて多く(73.9%)、すべての標本において細胞集塊を形成し、その大きさは、必ず中程度以上のものが存在するものが大部分であった(95.7%)。

この集塊を構成する細胞は、正常甲状腺からの上皮細胞にくらべて大型の核を持ち、核相互の大小不同が目立ち、細胞質に乏しく、細胞境界も不明瞭で、不規則に密集重畳する傾向が強かった(図6)。この細胞集塊におい

図4 正常甲状腺濾胞上皮細胞
(H-E 染色)($\times 1200$)

図5 正常甲状腺濾胞上皮細胞、細胞質内に小空胞と小顆粒が見られる(H-E 染色)($\times 1200$)

図6 乳頭腺癌から吸引された cluster
(H-E 染色)($\times 120$)

ては、構成細胞が密集重畳する傾向が強かったので個々の細胞について詳細な検索を行なうことができなかったが、集塊辺縁部の細胞または散在性細胞を対象として個々の細胞を観察すると、核の異型性が強く、核径増大が著明で、核径8 μ 以下のものは認められず、8~10 μ のものが30.4%、10~15 μ のものが43.5%、15 μ 以

図 7 乳頭腺癌細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 10 乳頭腺癌細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 8 乳頭腺癌細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 11 濾胞腺癌細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 9 乳頭腺癌細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 12 濾胞腺癌細胞 (H-E 染色) (×1200)

上のものが 26.1% であった。核膜は明瞭のことが多く、核膜肥厚、核形不整もそれぞれ、80% 以上に見られた。核のクロマチン含有量は中等度ないし高度に増大し、クロマチン構造は細顆粒が連珠状に連なって網状をなすもの(細顆網状)(図 7)が多かったが(69.6%), クロマチン顆粒が肥大して点状結集を呈するもの(粗顆粒状とまではいかないが、一応粗顆粒状に分類す)が 13%,

それが連なって網状を呈するもの(粗顆網状に分類す)(図 8, 9)が 17.4% に見られた。核小体の認められることが多く(82.6%), その数は 1 ないし 2 個がほとんどで、その大きさは 2μ 以下が多かったが、時に 5μ 径位の巨大な核小体を見ることもあった(図 10)。核・細胞質比の増大は 65.2% に見られ、細胞質は好塩基性を示すことが多かった。同一集団の核および細胞の大小不同は 2 倍以上の差があるものは、それぞれ、91.3%,

87%と多く、その配列の不規則な程度が著しいものが78.3%に見られた(図 8,9,10)。

乳頭腺癌と濾胞腺癌では、細胞の特徴にやや違いを認めた。すなわち前者では、細胞の多形性および核形の不整が著しく、核クロマチン構造はクロマチン顆粒が連なって網状を呈することが多かった。それに反し、後者では細胞の多形性および核形の不整はほとんど見られず、クロマチン顆粒の点状結集を示すことが多かった(図 11, 12)。

2. 腺 腫

上皮細胞の数は少ないことが多く(57.2%)、小細胞集塊が少数散在し、個々の細胞は正常甲状腺上皮細胞とおおむね類似していた(図 13)。

少数例において100個以上の細胞の大集塊を認め、細胞配列の重畳を見たが、甲状腺癌細胞と異なり、細胞の不規則な密集重畳はみられず、個々の細胞はほぼ同型同大で、核径の増大なく、核クロマチン含有量の増加は著明でなく、クロマチン構造は不明瞭ないし微細な顆粒状を呈したものも存在した(図 14)。

図 13 濾胞腺腫細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 14 濾胞腺腫より吸引された cluster (H-E 染色) (×70)

コロイド腺腫からのもので、好酸性に染まる豊富な細胞質を有した細胞群が見られた1例を経験した。この細胞は核径増大が著しく、最大径は 15μ であり、核膜肥厚を認め、核形の不整は著明でないが、核小体の肥大が目立ち、 3μ ほどのもの存在した。細胞の配列は規則正しく、細胞境界も明瞭で、細胞相互の異型性は弱く、明らかに癌細胞とは異なった(図 15)。この細胞は、いわゆる Hürthle cell に相当するものとおもわれるが、この症例の組織像はコロイド腺腫の一部に Hürthle cell の形態がみられたものであった。

以上のように、腺腫からの吸引細胞像は、癌からのそれに比し、かなりのへだたりを示したが、管状腺腫の1例において、一見、癌細胞に類似した細胞集塊に遭遇した。この構成細胞は細胞質に乏しく、核径 $5\sim7\mu$ で、含有量の増加した核クロマチンは点状結集を示し、核膜および核小体も比較的明瞭な細胞が密集重畳した集団を形成していた(図 16)。しかし、個々の細胞は同型同大で細胞相互の異型性のない点が鑑別点となった。

その他、数個ないし十数個の核をもつ合胞体細胞、甲状腺濾胞構造をとどめる上皮細胞集団、貪食細胞および

図 15 濾胞腺腫から吸引された好酸性細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 16 管状腺腫細胞 (H-E 染色) (×1200)

泡沫細胞なども, しばしば観察された. また, H-E 染色で赤紫色に染まるコロイド塊が散在することもあった.

3. 囊 胞

甲状腺の単純性囊胞 10 例の吸引細胞像は共通の特徴を示した. すなわち, 上皮細胞の数はきわめて少なく, 細

図 17 囊胞から吸引された変性上皮細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 18 囊胞から吸引された泡沫細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 19 囊胞から吸引された泡沫細胞 (H-E 染色) (×1200)

胞集塊は見られないか(70%), 見られても小集塊を形成する程度で, 不規則な配列や, 重畳像を示すことはなかった. 個々の細胞は変性像を示すものが多く, 核は濃縮あるいは膨化し, 時に核融解を見た(図 17). 核膜の肥厚・不整は, それぞれ 70%, 80%と多かった.

囊胞に特有の細胞は大型の泡沫細胞であり, この種の細胞は多少にかかわらず全例に認められた(図 18, 19), 泡沫細胞は, 小型の円形核と空胞で満された豊富な細胞質を有するのが特徴で, 散在性にまたは数個が隣接してみられた. 核は小さく, 核クロマチン構造は不明瞭なものが多く, 核膜は比較的明瞭であった. ときに核小体のはっきりしたやや大型の核をもち, クロマチン顆粒は少ないが, はっきりしているものもあった. 細胞質は核にくらべてはるかに大きく, 微細な空胞が均等に分布したり, やや大きい空胞が密に充填されたり, あるいは大型の空胞が2ないし3個存在したりするものもあった. 空胞がまったく見られず, 細胞質が単に, 茶褐色ないし赤褐色の顆粒状を呈するものも認められた. 以上のような所見は, 単純性囊胞の吸引標本のみならず, 囊胞性変化を示すコロイド腺腫・乳頭状囊腺腫・腺腫様甲状腺腫などにおいても共通してみられた.

4. Basedow 病

抗甲状腺剤の投与を受け, 完全に euthyroid の状態になった患者にたいし, 手術前に穿刺吸引を施行した.

上皮細胞は多数の細胞集塊を形成した. この集塊は腺腫からのものにくらべて大きいことが多かった. この集塊を構成する細胞は, 規則正しく配列し, 細胞境界も明らかなことが多く, 密集重畳像を示すことは稀であった(図 20). 個々の細胞をみると, 核径は増大し(60%), 核膜肥厚はあまりみられないが, 核クロマチンは含有量が増加し, 一様に濃く染色されて, クロマチン構造が不明瞭であるか(24%), あるいはクロマチン顆粒がやや肥

図 20 Basedow 病から吸引された上皮細胞 (H-E 染色) (×1200)

図 21 Basedow 病から吸引された上皮細胞
(H-E 染色) (×1200)

図 23 橋本病から吸引された変性上皮細胞とリンパ球
の混在した小集団 (H-E 染色) (×300)

図 22 橋本病から吸引された多数のリンパ球
(H-E 染色) (×300)

図 24 亜急性甲状腺炎から吸引された多核巨細胞
(H-E 染色) (×500)

大し、細顆粒状を呈するか (40%), または細顆粒網状を呈した (63%)。細胞質はエオジン好性で豊富なことが多く、胞体内にしばしば空胞を認めた。しかし顆粒はほとんどの例で認められなかった。

一般に、Basedow 病において、悪性異型細胞との鑑別に困難をとまなうことは稀であるが、1 例において、核の大小不同が著明で、不規則に配列し、重畳を呈し、核クロマチンが、やや肥大し異型性の強い細胞群がみられた (図 21)。しかし、核の染色性が弱く、クロマチン顆粒は少なく、癌との鑑別が可能であった。

5. 橋本病

リンパ球が多数吸引されるのが特徴で、その他、少数の形質細胞と組織球が散見された (図 22)。上皮細胞はきわめて少ないか少数のことが多く (93.4%), 上皮細胞は変性像を示すことが多く、リンパ球と混在した小細胞集塊を形成していることが多くみられた (図 23)。上皮細胞の核は、膨化していることが多く、染色性が弱く、しばしば核内空胞を認めた。細胞質も染色性が弱か

った。少数例において比較的整った上皮細胞の集塊の吸引されることがあったが、規則正しく配列し、かつ細胞間距離もほぼ一定な同型同大の細胞の集塊であった。これらの細胞の核径はやや大きく、核小体も明らかで、核クロマチン含有量は少なく、その構造は細顆粒状を呈した。

6. 亜急性甲状腺炎

本症は 1 例を検索したにすぎなかったが、特徴ある所見を得た。

上皮細胞の数は中等度で、数十個の細胞集塊を形成していたが、細胞の配列は規則正しく、密集重畳はなかった。個々の細胞では、核やや大きく、核クロマチン含有量の増加はなく、その構造は細顆粒状を呈し、核小体ははっきりしていた。細胞相互の異型性はほとんど認めなかった。特徴的な所見は多核巨細胞が数個存在したことである (図 24)。その他にも類上皮細胞も比較的多数みられ、またリンパ球も多数認められた。

7. 腺腫様甲状腺腫

同一症例において、明らかに触知される腫瘤 2, 3 コ

を選んで穿刺した。

吸引細胞像の所見は、穿刺した腫瘍の性状により変化し、嚢胞としての所見を有するもの、腺腫または Basedow 病に似た細胞像を呈するものなどがあった。

IV. 考 按

細胞診は、今日、有力な診断法の 1 つとして臨床医学

表 4 甲状腺疾患の吸引細胞像 (1) — 細胞および核の変化 (%)

所 見	疾 患	甲状 腺癌	良性 腺腫	嚢胞	Basedow 病	橋本病	腺腫様 甲状腺 腫
細胞の増大	無	8.7	71.4	50	64	26.7	40
	軽 度	43.5	21.5	40	24	60	60
	高 度	47.8	7.1	10	12	13.3	
細胞染色変化 質性の	無	56.5	61.9	90	64	40.7	80
	有	43.5	38.1	10	36	59.3	20
核 径	8 μ 以下		57.1	50	40	33.3	60
	8~10 μ 以下	30.4	40.5	30	48	53.3	40
	10~15 μ 以下	43.5	2.4	10	12	13.3	
	15 μ 以上	26.1		10			
核・細胞質比	小		16.7	30	44	26.6	
	正 常	34.8	64.3	60	48	40	80
	大	65.2	19.0	10	8	33.3	20
ク量の増加 クロマチン	無		40.5	70	32	33.3	60
	軽 度	8.7	52.4	30	52	53.3	20
	高 度	91.3	7.1		16	13.3	20
核造 クロマチン 構	細顆粒状		35.7	10	40	26.6	40
	粗顆粒状	13.0	2.4	10		6.6	
	細顆網状	69.6	14.3	20	36	33.3	40
	粗顆網状	17.4					
核膜肥厚	無	13.0	54.8	30	84	59.3	20
	軽 度	56.6	42.8	30	16	40.7	80
	高 度	30.4	2.4	40			
核膜不整	無	13.0	57.1	20	80	60	40
	軽 度	56.6	40.5	80	20	40	60
	高 度	30.4	2.4				
核小体の大きさ	不 明	17.4	64.3	70	52	40.7	40
	1 μ 以下	21.7	26.2	30	36	13.3	60
	1~2 μ 以下	39.1	9.5		12	26.6	
	2 μ 以上	21.7			4	13.3	

の諸方面で利用され、見るべき成果を挙げている。しかしながら、現在広く行なわれている細胞診の方法は、直接塗抹法にしる、洗浄法にしる、あるいは体液の遠沈塗抹法にしる、いわゆる、剝離細胞診に属する。この方法はいうまでもなく、管腔臓器または体表に露出した、腫瘍から剝離した、または剝離せしめられた細胞を検索対象としている。したがって、実質臓器内の腫瘍・皮下に触知される腫瘍は、本法の対象から除外される。

しかるに、かかる実質臓器内または皮下に存在する固形腫瘍 solid tumor を診断するために、その穿刺物を検索の対象としようという試みは、ほとんど無意識的に、古くから行なわれたことであろう。細胞診を意識して、固形腫瘍の穿刺吸引を試みた報告は、Martin & Ellis¹⁾ が最初である。かれらは、普通の注射器と針 (18 gauge) を用いて、細胞採取率 80% を得た。

しかし、固形腫瘍の穿刺吸引細胞診を普及せしめるためには、安全に穿刺でき、かつ確実に細胞が吸引される工夫がなされなければならない。これは、できるだけ細い針を用いること、ならびに吸引力の強い装置を考案す

表 5 甲状腺疾患の吸引細胞像 (2) — 細胞集塊および細胞相互関係の変化 (%)

所 見	疾 患	甲状 腺癌	良性 腺腫	嚢胞	Basedow 病	橋本病	腺腫様 甲状腺 腫
集塊の大きさ	集塊の形成なし		35.7	70		33.3	
	小	4.3	26.2	30	32	26.7	
	中	34.8	23.8		56	33.3	100
	大	60.9	14.3		12	16.7	
過密性重畳	無		76.2	100	72	86.7	60
	軽 度	47.8	23.8		24	13.3	40
	高 度	52.2			4		
重則疊性の不規	無		62.0	100	56	86.6	20
	軽 度	17.4	33.3		44	6.7	60
	高 度	82.6	4.7			6.7	20
核同の大小不	無		33.3	60	24	33.3	
	軽 度	8.7	57.1	30	64	33.3	100
	高 度	91.3	9.5	10	12	33.3	
細不胞同の大小	無		38.1	80	24	33.3	
	軽 度	13.0	57.1	10	64	33.3	100
	高 度	87.0	4.8	10	12	33.3	
配則列性の不規	無		52.4	90	40	66.6	40
	軽 度	21.7	42.8	10	60	26.7	60
	高 度	78.3	4.8			6.7	

ることによって達せられるであろう。かかる意味において、Franzén 等⁷⁾が開発した吸引装置は画期的なものであった。

穿刺吸引細胞診用装置について：

旧来の注射器による穿刺吸引法に代わって、Franzén 等が考案した吸引装置は、特殊のガラスで作った注射筒の内面にシリコン処理を行ない、これと気密に接着する金属性の内筒に把手を直結し、片手操作で穿刺吸引できるように工夫されたものである。この装置を用い 98% の細胞採取率を得たと報告している。

一方、竹内⁸⁾が開発した吸引装置の特徴は、注射器に陰圧を加えるための本体をピストル型の装置にしたことである。この装置は、梃子の原理を応用しているので、少ない力で細胞を吸引できること、また操作する手と目的とする腫瘍との距離が近接していることなどのため、実際に用いてみると、Franzén 型の装置に比し、より確実に穿刺吸引できる。本研究では、この竹内の装置に改良を加えたものを用いた。その要点は吸引装置本体を解体することなく、注射器を容易に装着できるようにしたこと、この改良により本体を消毒する必要がなくなり、したがって、吸引用の注射器と針を消毒しておけば、外来で簡単に何回でも穿刺吸引できるようになり、集団検診にも使用することができる。本装置を用いた細胞採取率は 98.3% で、Franzén 等に劣るものではなかった。細胞採取に失敗した 2 例の病理組織像を検討すると、いずれも線維化が著しく、腫瘍細胞増殖の乏しい腺癌であって、穿刺吸引が可能な限界に近いものであったことを考慮するならば、本法による細胞採取の確実性は十分評価されてよいと考えられる。

穿刺吸引細胞診の安全性について：

細針を用いて腫瘍を穿刺し、安全に細胞の採取されることを示したのは、Söderström⁹⁾である。かれは、外径 0.4~0.8 mm の針を使い分けたが、Franzén は 0.7 mm 外径の針を好んで用いた。著者は甲状腺腫の穿刺吸引細胞診には外径 0.7 mm の長針が必要にして十分な条件を満たすとの結論に達した。この針の太さは一般に用いられている静脈注射針程度のものであり、これを用いて後出血、感染などの不愉快な合併症を 1 例も経験しなかった。

穿刺吸引に伴うと考えられるもう 1 つの危険性は、腫瘍細胞散布の問題である。組織診断を目的とし、太い針を穿刺する針生検法により、穿刺部位に癌腫発生をみた例、あるいはリンパ節転移を促進したと考えられる例が幾つか報告^{10,11)}されており、細い針を用いるとはいえ、穿刺吸引細胞診においてもこの問題を避けることは

できないであろう。しかしながら、細針を用いた穿刺吸引細胞診の文献を通覧しても、かかる危険に遭遇したという報告に接することはできない。著者もまた、甲状腺癌に限定した少数例であるが、かかる例をみなかった。穿刺吸引細胞診の経験の蓄積と共に、この問題は吟味されなければならないと考えられるが、しかし、少なくとも本法よりはるかに太い Vim-Silverman 穿刺針を用いる針生検、あるいは incision biopsy にくらべれば、本法による侵襲は、はるかに少ないといえることはできよう。いずれにせよ、かかる危険性を否定できない以上、悪性腫瘍の細胞診断がなされたならば、できるだけ速かに外科的処置を行なうよう心がける必要はあろう。

悪性甲状腺腫と良性甲状腺疾患の鑑別点について：

穿刺吸引細胞診の一般的な特徴を要約すれば、第 1 に、採取された細胞は限局性の病変部一主として腫瘍一に由来しており、第 2 に、その細胞は等しく新鮮であるということができよう。これを敷衍するならば、穿刺吸引細胞診で観察される細胞は、ほぼ同一の部位から同一の条件で採取された細胞であるといえよう。したがって、その細胞像は穿刺部位の病態をかなり忠実に反映していることが期待される。事実、成績の項に記述したように、各種甲状腺腫に由来する吸引細胞標本は、それぞれの病理組織像に相応した細胞像を示した。

著者の最大の関心は、癌と非癌の鑑別にあるので、甲状腺癌と各種良性疾患との間の鑑別診断に焦点を合わせながら、それらの細胞像を比較検討する。

穿刺吸引により、甲状腺癌からは、多数の上皮細胞が採取されるという報告¹²⁾がなされており、また、他の臓器の癌においても、同様なことが報告¹³⁾されている。本研究の結果においても、甲状腺癌からは、最も多数の上皮細胞が採取され、Basedow 病がこれに次いだ。他の良性疾患からは比較的少数の細胞しか採取されなかった。かかる傾向は、悪性細胞間の結合性が比較的弱いということ¹⁴⁾と悪性腫瘍においては、単位容積当りの細胞密度が高いことによるものと推定され、癌診断の手掛りの 1 つとなるといえよう。

本法により採取された上皮細胞は、癌・非癌の区別なく、細胞集塊 (cluster) を形成したが、両者の間では cluster の大きさ・形状に有意の差が認められた。すなわち、甲状腺癌では、最大の cluster が採取され、その周囲に少ない中程度のものが散在することが多く、さらに、cluster の構成細胞は不規則に配列し、過密性重量を示した。これにたいし、腺腫も含めた良性疾患では、大きな cluster をみることは少なく、たとえそれが認められたとしても、弧在性で、小集塊を伴うことはほとんど

どなく、また cluster の構成細胞は規則正しく配列していた。このような傾向は、すでに幾つかの文献^{12,15)}で指摘されたところでもあり、癌診断の有力な根拠となる。

細胞および核の大小不同は、従来、癌細胞の特徴として重視されてきたが、本研究においても類似の事実が認められた。すなわち、癌の大多数例において、細胞および核の大小不同の著しいものが観察されたのにたいし、腺腫においてはきわめて稀であった。ただ、Basedow 病・橋本病の少数例において、それがみられたことは注目される。

甲状腺癌細胞における、核径・核クロマチン構造・核小体などの変化は、他の臓器の癌にくらべて、はるかに乏しいことが、従来報告されている^{15,16)}。かかる記載は、病理組織学的に、分化型甲状腺癌の細胞異型が、きわめて少ない¹⁷⁾という事実からも、当然推定されることである。しかしながら、既述の如く、各種甲状腺腫から吸引された上皮細胞の核の所見を細かに検討すると、たしかに癌細胞の核の変化は高度ではなかったが、良性甲状腺疾患に由来した細胞の核との間には、形態学的に、かなりの差違のあることが明らかにされた。

まず、癌細胞の大部分は、径 10μ を越す大型の核を持つことを示したのにたいし、腺腫では、このような大型の核は、いわゆる Hürthle cell に認められたにすぎない。嚢胞 2 例および橋本病にみられた大型核はいずれも変性による核の膨化のためであり、Basedow 病の少数例に出現した大核は、豊富な酸好性の細胞質を持ち癌細胞とは明らかに異なっていた。ただ、癌例の 30% に 10μ 径以下の核がみられたことは、他の領域の癌に比して、明らかに小型であるといえる。

核クロマチン量は、甲状腺癌で顕著な増加傾向を示したが、良性疾患では、かかる傾向は著しくなかった。また、クロマチン構造も癌と良性疾患の間に差違が認められ、前者では、細顆粒状と細網状の混在するものが高頻度に出現したのにたいし、後者では、monotonous で核内構造が不明瞭か、ないしは細顆粒状のクロマチン構造を示すものが多かった。かくの如き甲状腺癌のクロマチン構造は、一般に癌細胞の特徴として強調されているクロマチンの粗大凝集化とか、クロマチンの不均等分布とは異なっている。最近、かかる特徴は癌細胞の退行性変化によるものであるとの報告^{18,19,20,21,22,23)}をみるが、吸引細胞の新鮮さを考えると、本研究で示されたクロマチン構造こそ新鮮癌細胞の特徴に近いといえるかもしれない。

癌細胞の核小体の肥大傾向およびその数的増加は、古くから注目されてきた^{24,25)}。甲状腺癌では、この点に關

して、意見が分かれる。大きな核小体の出現が診断の目安になるという報告¹²⁾もあり、また、他の報告では、核小体の変化は、癌と非癌とで差がなかったと記載^{18,28)}されている。著者の成績によると、明瞭な核小体を認めることは癌細胞で多く、腺腫細胞で少なく、その他の良性疾患ではほぼ半数においてであった。したがって、核小体の存在は、癌診断の根拠として重視することはできない。

甲状腺癌細胞の核膜の変化について、垣花²⁸⁾はこれを強調する見解を発表し、田嶋¹⁸⁾は非癌との間に差違がないといっている。著者の成績では、甲状腺癌では、核膜の変化の有無はともかく、核膜が明瞭に弁別できることが多かったのに比し、嚢胞を除く良性疾患では、核膜を見分けにくい例が多かった。

核・細胞質比の増加も癌細胞判定基準として重視されてきたが甲状腺癌でもそれは対照に比し大となる傾向が強かった。しかし他疾患でも、核・細胞質比の大きい細胞がまったくみられなかった訳ではない。逆に良性疾患では、この比が、正常細胞にくらべて小となることがあったが、癌ではこのようなことは認められなかった。

なお、細胞の大きさは、甲状腺癌で大きく、腺腫で小さい傾向を認めたが、その他の疾患では明らかな傾向を認めなかった。また、細胞質の染色性は、甲状腺癌では、塩基好性に染まる傾向が強く、良性疾患では、酸好性を示す傾向にある。しかしながら、かかる傾向は、他の臓器の癌細胞の特徴に比し、あまり目立つ所見ではないといえる。

以上の如く、甲状腺癌と良性疾患、とくに腺腫との間には、吸引細胞の形態にかなりの差を認め、両者の鑑別が可能であると考えられる。また、瀰漫性甲状腺腫を呈する Basedow 病、橋本病、腺腫様甲状腺腫および亜急性甲状腺炎の間でも、成績の各項ですでに述べたように、それぞれの疾患に特有な細胞像が認められることから、ある程度鑑別可能であると期待される。

甲状腺疾患の穿刺吸引細胞診による正診率について：

研究対象 123 例の穿刺吸引細胞標本について、標本番号・患者氏名・診断名など診断の参考となる一切の情報を除いた後、前項に述べた甲状腺癌と良性疾患細胞の鑑別点を判定基準として、癌・疑癌・非癌の細胞診断を行ない、正診率を求めた。その細胞診で癌と診断された 21 例は、すべて、病理組織学的に癌であった（正診率：84%）。疑癌 2 例の中、1 例は乳頭腺癌、1 例は Basedow 病であった。非癌と診断した 98 例の中には、1 例の乳頭腺癌が含まれていたが、残りの 97 例はすべて良性疾患であった。なお、2 例では、採取細胞僅少のため診断不能であったが、両者とも腺癌であった。

甲状腺疾患の穿刺吸引細胞診による正診率は、従来の報告によると、67% (Franzén 等)²⁹⁾, 77.5% (Bonneau)³⁰⁾, 60% (山川)¹⁵⁾, 75% (石垣等)³¹⁾である。これらの値に比し、著者の正診率が優った理由の1つは、retrospective にそれを算出したためともいえるが、また、病理組織像と比較対照して新たに作成した悪性細胞判定基準が信頼に値するともいえる。

文献的には、橋本病を癌と誤診した報告^{15,30,31)}がみられるが、著者の成績からも、橋本病からの上皮細胞に異型性が認められることは事実であるが、既述したような橋本病の吸引細胞像にみられる特有なパターンから、癌との鑑別は十分可能であると考えられる。

V. 結 論

甲状腺癌 25 例、腺腫 42 例、等を含む各種甲状腺腫 123 例に、外来で簡便に使用できるように、新たに考案した穿刺吸引装置を用いて、穿刺吸引細胞診を行ない、甲状腺腫の病理組織像と細胞像とを比較検討した結果、各種甲状腺疾患に相応する特徴ある細胞像を得た。

1) 本装置による細胞採取率は 98.3% であった。細胞採取不能の 2 例 (1.7%) は線維化が強く、腫瘍細胞の少ない腺癌例であった。

2) 本装置による穿刺吸引操作により、後出血、感染、癌細胞散布などの副作用は経験しなかった。

3) 甲状腺癌からの吸引細胞像の特徴は、吸引される上皮細胞数がきわめて多く、それらは大ないし中程度の cluster を形成し、その周辺に小さな cluster を伴ない、cluster を構成する細胞は不規則に配列し、過密に重畳を示し、かつ、細胞および核の大小不同が目立った。個々の腫瘍細胞の特徴は、従来の悪性細胞判定基準にほぼ一致したが、その多くのものの核クロマチン構造が細顆網状を呈した点が注目された。

4) 腺腫からの吸引細胞像と癌からのそれは、形態学的にかなりのへだたりを示し、両者の鑑別は比較的容易であった。

5) 嚢胞の特徴は、液状吸引物が多量に得られることと特有な泡沫細胞の存在であった。

6) Basedow 病からの吸引細胞は、ときに、癌細胞と鑑別が困難なこともあったが、概して、異型性の少ない大型細胞が、比較的多数吸引され、とくに規則正しく配列した小ないし中程度の cluster の形成が特徴であった。

7) 橋本病の細胞診断は、多数のリンパ球と変性上皮細胞の存在から可能である。

8) 亜急性甲状腺炎から吸引細胞のなかに多核巨細胞を認めた。また、腺腫様甲状腺腫の結節からの吸引細胞像は、嚢胞類似のことが多く、また、腺腫類似の性状を示すこともあった。

9) 以上のような診断基準をもとに、retrospective に甲状腺癌の細胞診断を行ない、84% の正診率を得た。

稿を終わるにあたり、終始御懇篤なる御指導、御校閲を賜った恩師浜口栄祐教授および日夜研究に御助言御援助を下された仙石耕一博士に深く感謝するとともに、御協力をいただいた伊藤病院伊藤国彦博士および外科医局員各位、国立がんセンター山田喬博士、ならびに教室員各位に謝意を表します。なお本文の要旨は第 12 回および第 13 回日本臨床細胞学会総会において発表した。

Summary

The purpose of this paper is to examine whether the cytological fine needle aspiration biopsy is useful, or not, to make settled diagnosis of disease with goiter. To study this possibility, both histological and cytological examinations were made on the same case.

A new instrument for the aspiration biopsy was used in this study. The instrument is devised so as to be fitted, without any aseptic precaution, with a 10 ml syringe, which is usually used in a clinic. A fine needle, 6 cm in length and 0.7 mm in outer diameter, is attached to the syringe.

Using the instrument, the aspiration biopsy was applied to 123 patients with goiters, the histological classification of which consisted of 25 carcinomas, 42 adenomas, 10 simple cysts, 25 Graves' diseases, 15 Hashimoto's diseases, 5 adenomatous goiters and one subacute thyroiditis.

The conclusions of this study are as follow:

1. In 121 of 123 examined cases, aspirated cells were sufficient for diagnosis. Both the remaining cases histologically showed "adenocarcinoma with massive fibrosis and scant tumor cells".

2. No complication of hemorrhage, infection or tumor cell spreading was accompanied by this procedure.

3. The smear from thyroid carcinoma was usually abundant in cancer cells. Frequently, they gathered to form characteristic clusters of cells,

which were large in size and showed irregular and dense crowding of cells. Although the cancer cells aspirated from the thyroid also showed the general features of malignant cells, it was peculiar to the formers that many of their nuclei had rather fine granuloreticular patterns of chromatin structure.

4. Adenoma cells considerably differed in morphology from cancer cells, and cytological diagnosis of benign adenoma was not so difficult.

5. The diagnosis of cyst was determined by aspiration of massive fluid and observation of characteristic foamy cells.

6. There were medium-sized to small clusters in the aspiration smears of Graves' diseases, all of which had fallen into euthyroidism with treatments. The epithelial cells, of which the clusters consisted, were slight in atypism, large in size and regular in arrangement.

7. Cytological diagnosis of Hashimoto's disease was based upon a large number of lymphocytes and a few degenerative epithelial cells.

8. Some characteristic, multinucleated giant cells were aspirated from a goiter of subacute thyroiditis.

9. Based upon such cytological features of aspiration smears from various kinds of goiters as mentioned above, cyto-diagnosis was retrospectively tried again on the blind specimens of 123 examined cases. In 21 out of 25 thyroid cancers, cyto-diagnosis of cancer was settled, in one case cancer was suspected, in one a diagnosis of benign adenoma was made, and in 2 the cells were too insufficiently aspirated to an exact cyto-diagnosis. In addition, there was one false-positive.

文 献

- 1) Martin, H.E. and Ellis, E.B. : Biopsy by needle puncture and aspiration. *Ann. Surg.*, 92, 169~181, 1930.
- 2) Martin, H.E. and Ellis, E.B. : Aspiration biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.*, 59, 578~589, 1934.
- 3) Stewart, F.W. : The diagnosis of tumors by aspiration. *Am. J. Path.*, 52, 801~812, 1933.
- 4) Lipton, R.F. and Abel, M.S. : Aspiration biopsy of

the thyroid in the evaluation of thyroid dysfunction. *Am. J. Med. Sci.*, 208, 736~742, 1944.

- 5) Söderström, N. : Puncture of goiters for aspiration biopsy. *Acta Med. Scand.*, 144, 237~244, 1952.
- 6) Frazell, E.L. and Foote, F.W. : Papillary cancer of the thyroid. *Cancer.*, 11, 895~921, 1958.
- 7) Franzén, S., Giertz, G. and Zajicek, J. : Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy. *Brit. J. Urol.*, 32, 193~196, 1960.
- 8) 竹内弘幸 : 前立腺および睾丸の生検, *日本臨床*, 27, 11, 93~101, 1969.
- 9) 鳥屋城男等 : 経皮的吸引生検法による甲状腺疾患の細胞診, *日本臨細誌*, 10, 2, 309~310.
- 10) Crile, Jr. G. : The danger of surgical dissemination of papillary carcinoma of the thyroid. *Surg. Gynec. Obstet.*, 102, 161~165, 1956.
- 11) Clarke, B.G. et al. : Implantation of cancer of the prostate in site of perineal needle biopsy : Report of a case. *J. Urol.*, 70, 937~939, 1953.
- 12) Söderström, N. : Fine-needle aspiration biopsy. Grune & Stratton, New York-London, 1966.
- 13) 竹内弘幸, 山内昭正 : 前立腺癌の経直腸吸引生検法, *癌の臨床*, 14, 10, 853~859, 1968.
- 14) Coman, D.R. : Decreased mutual adhesiveness. A property of the cells from squamous cell carcinoma. *Cancer Res.*, 4, 625~629, 1944.
- 15) 山川達郎 : 甲状腺, *日本臨細誌*, 7, 2, 144~146, 1968.
- 16) 後藤一博 : 術中迅速細胞診, *日外会誌*, 73, 4, 424~439.
- 17) 矢川寛一 : 甲状腺悪性腫瘍の早期像, 「癌・早期診断」, 癌の臨, 別冊, 医歯薬出版, 東京, 104~111, 1964.
- 18) 田嶋基男 : 細胞診特論, 中山書店, 1970.
- 19) 田嶋基男等 : 腫瘍組織を構成する腫瘍細胞の形態, *日病会誌*, 57, 100~101.
- 20) 松田実等 : 異常乳頭分泌物の細胞診断, *日本臨細誌*, 8, 1, 31~39, 1969.
- 21) 西川良平 : 新鮮材料にもとづく胃癌細胞の形態学的研究, *日本臨細誌*, 9, 2, 135~148.
- 22) 柴田偉雄等 : 各臓器における新鮮癌細胞クロマチン, *日本臨細誌*, 10, 2, 323, 1971.
- 23) 谷本一夫等 : 癌細胞の変性とクロマチン形態の変化, *日本臨細誌*, 323, 10, 2, 323, 1971.
- 24) Mac Carty, W.C. : Value of macronucleolus in the cancer problem. *Amer. J. Cancer.*, 26, 592~593, 1936.
- 25) Hauptmann, E. : The cytologic features of carcinoma as studied by direct smear. *Amer. J. Path.*, 24, 1199~1233, 1948.
- 26) 高橋正宣 : 悪性細胞の特徴, *癌の臨床*, 13, 792~797, 1967.

- 27) 山田喬等：剝離細胞診の基礎的問題，最新医学，23，606～622，1968.
- 28) 垣花昌彦等：甲状腺癌の剝離細胞像，日本臨細誌，9，2，210～211，1970.
- 29) Einhorn, J. and Franzén, S. : Thih-needle biopsy in the diagnosis of thyroid disease. Acta Radiol., 58, 321～336, 1962.
- 30) Bonneau, H. : Thyroid cytological diagnosis. Tumors of the thyroid gland, American Elsevier, New York, 126～135, 1966.
- 31) 石垣実弘等：甲状腺疾患における Aspiration biopsy の検討，第4回甲状腺外科検討会，1971.
-