原 著

甲状腺乳頭癌の穿刺吸引細胞診

——誤陰性例の検討——

川崎医科大学病理学教室¹⁾, 心臓病センター榊原病院検査室²⁾広川 満良¹⁾ 中村さと子²⁾ 物部 泰昌¹⁾ 中島 正光¹⁾森谷 卓也¹⁾ 清水 道生¹⁾ 福屋 崇¹⁾

穿刺吸引細胞診を行った甲状腺乳頭癌の誤陰性例について検討した。再鏡検の結果、誤陰性例は112例中39例で、そのうち塗抹標本上に腫瘍細胞がみられなかった真の陰性例は20例(17.9%)で、腫瘍細胞が存在したにもかかわらず良性あるいは悪性の疑いと報告した誤判定例は16例(14.3%)であった。真の陰性例は腫瘍径が1 cm以下の小さい場合(微小癌)、石灰化や骨化がみられるもの、肉眼分類では完全被包型や部分的被包型などの症例に出現する傾向がみられた。誤判定の原因としては細胞採取量が少ないこと、核内封入体や核溝がみられなかったこと、あるいはそれらの数が少なかったことなどがあげられた。

Key words : Thyroid—Aspiration cytology—Papillary carcinoma—False negative

I. はじめに

乳頭癌は甲状腺悪性腫瘍のなかでもっとも頻度の高い疾患であり、その術前診断には穿刺吸引細胞診がきわめて有用である^{1,2,5,6,8)}。今回、われわれは甲状腺の穿刺吸引細胞診断の向上を目的として、乳頭癌症例における誤陰性例に焦点をあて検討したので報告する。

II. 対 象

1985年から1992年4月までの7年4ヵ月間に、川崎医科大学附属病院 病院病理部において組織学的に診断された甲状腺乳頭癌症例のうち、腫瘍が存在した同部位に対して術前に穿刺吸引細胞診が行われていた112症例を検討対象とした。穿刺吸引針は22ゲージを用い、通常1患者、1病巣当たり1ないし2回の穿刺吸引がエコーガイドなしに行われていた。吸引後、検体はスプレー法にて湿固定され、全例パパンニコロー染色が施されていた。穿刺吸引細胞診で良性と報告した症例は112例中27例で、悪性の疑いありと報告した症例は10例、悪性と断定した症例は74例、採取不良とした症例は1例であった。これらの症例の穿刺吸引細胞像と腫瘍の最大断面で作製された組織像を見直し検討した。腫瘍の肉眼分類は“取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス甲状腺”⁷⁾に従った。

Re-evaluation of cytologic false negative cases of papillary carcinoma of the thyroid

Mitsuyoshi HIROKAWA¹⁾, M.D., Satoko NAKAMURA²⁾, M.T., Yasumasa MONOBE¹⁾, M.D., Masamitsu NAKAJIMA¹⁾, M.D., Takuya MORIYA¹⁾, M.D., Michio SHIMIZU¹⁾, M.D., Takashi FUKUYA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School
²⁾Laboratory, The Cardiovascular Center, Sakakibara Hospital

論文別刷請求先: ☎ 701-01 岡山県倉敷市松島 577 川崎医科大学病理学教室 広川満良

平成4年7月29日受付

平成4年10月30日受理

III. 結 果

見直し検討の結果(表1), 悪性90例, 悪性の疑い2例, 良性13例, 採取不良7例となった。誤陰性例のなかで, 標本中に悪性細胞がみられなかった真の陰性例は20例(全体の17.9%)で, 悪性細胞が吸引されていたにもかかわらず良性あるいは悪性の疑いと報告した誤判定例は16例(全体の14.3%)であった。また, 乳頭癌の正診における sensitivity は82.2%, specificity は100%であった。さらに細かく報告結果と見直し結果とを比べてみると, 悪性と報告した74例と悪性の疑いと報告した10例にはすべて乳頭癌細胞が吸引されていた。良性と報告した27例中13例は良性, 6例が採取不良, 2例が悪性の疑い, 残りの6例には悪性細胞が存在した。

真の陰性例について: 良性組織から吸引されていた症例が13例で, 細胞が採取されていない症例が7例であった。腫瘍径と細胞診結果の関係では, 腫瘍径が小さいと陰性になりやすく, 特に腫瘍径が1cm以下の場合では16例中9例(66%)において採取不良例や良性組織からの吸引例がみられた(図1)。良性組織から吸引されていた13例中11例は周囲の正常甲状腺からの吸引と考えられたが, 残りの2例は近接する腺腫様甲状腺腫からの吸引と思われた。腫瘍の肉眼分類と細胞診結果では, 完全被包型や部分的被包型に陰性例が多かった(図2)。石灰化や骨化例でも陰性例(それぞれ20%, 50%)が多く(図3), 腫瘍が硬くて針が腫瘍内に到達しなかったと記載されていた症例もあった。

誤判定例について: 悪性の疑い, あるいは良性と報告したものの見直しで悪性と判断した誤判定16例中

表1 乳頭癌穿刺吸引例の再検討結果

		再検討後の診断				計
		悪性	悪性の疑い	良 性	採取不良	
報告時の診断	悪 性	74				74
	悪性の疑い	10				10
	良 性	6	2	13	6	27
	採取不良				1	1
計		90	2	13	7	112

図1 腫瘍の大きさと細胞診結果

図2 肉眼分類と細胞診結果

13例は採取細胞量が少なく、このことが過小診断の第一原因であった(表2)。核内封入体や核溝の出現率は正診例でそれぞれ95.9%と94.6%であったのに対し、偽陰性例では56.2%と62.5%であった。核内封入体や核溝がみられなかったり、それらの数が少なかった場合は疑いにとどめられており、これが過小評価の次の原因であった。また、嚢胞型の乳頭癌の症例で大型で異型性のある細胞が出現していたが、細胞数が少なく、N/C比が低いため、腺腫様甲状腺腫の嚢胞壁を覆う良性異型細胞との鑑別が困難で悪性と断定できていない症例が1例あった。

IV. 考 察

甲状腺の結節性病変における術前診断法の一つとして、穿刺吸引細胞診は今や重要な位置を占めている。それは、手技が簡便でコストが低く、患者への侵襲が少なく安全であることに加えて、質的診断率の高さも評価されるべきところである。Millerらのまとめによると、甲状腺の穿刺吸引細胞診のsensitivityは66~93%である²⁾。この数値は臨床的な他の検査と比較して大差はないが、specificityに関しては47~95%(臨床的検査では13~52%)と高く、針生検における組織診のspecificity(45~100%)とほぼ同様である。

図3 石灰化例、骨化例における細胞診結果

われわれの施設での甲状腺乳頭癌の正診における sensitivity は82.2%で、specificity は100%であった。われわれの場合は良性疾患を検討結果に加えていないので数値のみを直接比較することはできないが、sensitivity がやや低く、specificity が高いのは、われわれが常に診断に対して慎重で控えめな姿勢で臨んでいることの現れであろう。

一般的に甲状腺の穿刺吸引における検体不良率は5%といわれている²⁾。われわれの今回の再検討結果では、周囲の良性組織から採取されていた症例が11.6%で、細胞が全く吸引されていなかった採取不良例が6.3%(合計17.9%)と多かった。採取者の問題は別にして、これら陰性例となりやすい腫瘍側の原因として、われわれの結果より ① 腫瘍径が小さい、② 完全被包型、③ 石灰化や骨化があるなどがあげられた。腫瘍径については特に1cm以下の微小癌で顕著となり、16例中9例が陰性例であった。今までわれわれの施設ではブラインドで吸引が行われていたため、小さい腫瘍では針先が腫瘍内に到達していなかったと思われる。今後は小さい腫瘍に対してはエコーガイド下で行う方針であり、陰性例がより減少するものと期待している。石灰化や骨化を伴う例の原因としては硬くて穿刺針が腫瘍内に到達できない場合と、たとえ針が腫瘍内に侵入しても組織内の細胞密度が低く細胞が採取されにくかったためと推測される。また、完全被包型で陰性例が多かった理由としては、この型に特に腫瘍径の小さい例や骨化例が含まれていたためと考えられた。なお、われわれは採取不良7例中6例を良性として報告していた。Kiniら⁵⁾も同様な結果を報告しており、日常検査では細胞が採取されていなくてもとにかく良性として報告しがちであったことを改めて知った。このような場合良性と診断せず、不十分な材料として報告し、臨床家に追検査を促すべきと考える。

甲状腺の穿刺吸引における誤陰性率は1~9%と報告されている²⁾が、われわれの結果では112例中16

表2 細胞診結果と細胞像

報告した 診断	再検討後 診断	細胞数 少 中 多	乳頭状 構造	濾胞状 構造	封入体	核 溝	変 性	砂粒体
良性 → 悪性 (6例)		3 2 1	2	4	4	4	1	0
疑い → 悪性 (10例)		10	5	4	5	6	2	0
悪性 → 悪性 (74例)		10 30 34	73	55	71	70	1	4

例(14.3%)において悪性細胞が吸引されていたにもかかわらず悪性の疑いあるいは良性として報告されていた。これら誤判定例の第一原因は採取細胞量が少ないことであった。採取細胞量の問題は穿刺吸引細胞診ではいずれの部位においてもすでに述べられてきたことであり、偽陰性例を少なくするもっとも良い方法は十分な細胞量を採取することである。Humburger⁴⁾は悪性を除外するためには、一つの結節から少なくとも6回吸引し、そのうち異なる2回の吸引材料において少なくとも6つの良性細胞集塊が必要であると述べている。われわれは1病変に対して通常1回、多くても2回しか吸引していないが、欧米の一般的な報告よりも太い穿刺針を使用しているためか、平均的には細胞採取量が他の報告者より劣っているとは考えていない。しかし、彼の意見のように穿刺吸引材料で良性と診断しても、採取細胞量が少ない場合は常に偽陰性の可能性が潜んでいることは留意すべきであろう。一方、穿刺時、目的とする細胞が十分採取されたか否かの判断は肉眼である程度可能であるが、欧米では穿刺時ただちにDiff-Quik染色を行い採取細胞量の確認を行っている施設もある。Diff-Quik染色は手技が簡便で場所もとらず、短時間(30秒)で染色ができるからであり、細胞量が少ない場合は再度穿刺吸引を行うことになる³⁾。この方法を取り入れれば偽陰性例の減少に貢献できるばかりでなく、後日改めて再検などという手間が省ける。

塗抹標本中に核内封入体像や核溝がなかったり、数が少なかったりしたことも誤判定の原因として考えられた。このことはわれわれの結果において核内封入体や核溝の出現率は正診例でそれぞれ95.9%と94.6%であったのに対し、偽陰性例では56.2%と62.5%であったことから十分察しできる。松田ら⁶⁾は甲状腺の穿刺吸引材料における核内封入体の出現率は72.9%で、核溝の出現率は100%であったと報告しており、核内封入体の出現は核溝に比べてはるかに診断的価値が高いが、核溝も標本中に多数出現した場合は十分に診断に役立つと述べている。しかし、実際の診断の場で核内封入体がみられない標本でどの程度核溝が出現したら乳頭癌と診断してよいのか、あるいは乳頭癌を疑ってよいのかの判断は困難である。このような場合は細胞診断にこだわるよりも、むしろ他の検査も含めた総合的な判断に委ね手術適応を決めるか、再度穿刺吸引を試みる方が得策とわれわれは考えている。

以上、甲状腺の穿刺吸引細胞診の誤陰性例についてわれわれの結果とを考えを述べた。穿刺吸引細胞診の診断は採取者や診断者の経験に大きく左右されるが、われわれの述べてきた点がいくらかでも参考となり、日常業務における穿刺吸引細胞診の診断率の向上につながれば幸いと考える。

Summary

We re-examined fine needle aspiration smears from 112 histologically proven cases of papillary carcinoma of the thyroid. Twenty cases (17.9%) revealed no malignant cells on the smears. Thirteen of these true negative cases were aspirated from normal thyroid tissue or adenomatous goiter near the papillary carcinoma. There were no aspirated cells on the smear in the remaining seven cases. Microcarcinoma (a tumor less than 1 cm in size), an association with calcification and/or ossification and totally or partially encapsulated types represent true negative cases. On the other hand, 16 cases (14.3%) were considered to have been under-diagnosed. The inaccurate diagnoses obtained in these cases may be attributable to inadequate sampling of the lesions or a paucity of intranuclear inclusions and nuclear grooves.

文 献

- 1) Bibbo, M.: Comprehensive cytopathology, pp 649~670, W.B. Saunders, Philadelphia, 1991.
- 2) Livolsi, V.A.: Surgical pathology of the thyroid, Vol. 22 Major problems in pathology, pp 367~364, W.B. Saunders, Philadelphia, 1990.
- 3) 広川満良, 森谷卓也, 真鍋俊明: 術中迅速診断における塗抹細胞診—湿固定 Diff-Quik 染色法の有用性に関する検討, 病理と臨床, 10: 599~602, 1992.
- 4) Humburger, J.I.: Effective use of fine-needle biopsy in the management of thyroid nodules, Diagn. Oncol., 1: 177~180, 1991.
- 5) Kini, S.R., Miller, J.M., Hamburger, J.I., et al.: Cytopathology of papillary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration, Acta Cytol., 24: 511~521, 1980.
- 6) 松田 実, 山登直美, 和田 昭: 甲状腺の穿刺細胞診標本にみられる, 核内封入体, nuclear groove および psammoma body の出現頻度について, 日臨細胞誌, 29: 813~818, 1990.
- 7) 坂本彦彦: 取扱規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス甲状腺, pp 21~53, 文光堂, 東京, 1991.
- 8) 坂本彦彦, 都竹正文, 池永素子・他: 甲状腺の細胞診, 病理と臨床, 7(臨): 237~240, 1989.