原 著

骨形成を伴う甲状腺乳頭癌

——穿刺吸引細胞診の特徴——

川崎医科大学病理学教室¹⁾, さとう記念病院²⁾, 岡山医学検査センター病理部³⁾広川 満良¹⁾ 西村比呂恵²⁾ 伊禮 功¹⁾ 三上 芳喜¹⁾物部 泰昌¹⁾ 森谷 卓也¹⁾ 清水 道生¹⁾ 福屋 崇¹⁾杉原 佳子³⁾

骨形成を伴う甲状腺乳頭癌 16 例の穿刺吸引細胞診像を検討した。正診率は 47% で、乳頭癌全体の正診率と比べかなり低かった。骨化量が多い症例ほど腫瘍細胞の吸引が困難であったことより、硬い腫瘍の穿刺吸引においては、たとえ陰性であっても良性と決めつけない方がよいと思われた。全例において、塗抹標本内には骨組織は認められなかった。3 例においては、大小不同や泡沫状の胞体を有する脂肪細胞がみられ、形態学的に乳頭癌組織内の骨梁間にみられる脂肪細胞に一致するため、そのような脂肪細胞は骨化を伴った乳頭癌の存在を間接的に示唆する所見と思われた。

Key words : Thyroid—Aspiration—Papillary carcinoma—Ossification—Metaplasia

I. はじめに

甲状腺乳頭癌では腫瘍巢内に硝子化や石灰化がみられることはよく知られているが、ときに骨形成をみることもある^{1,2)}。加藤¹⁾によると、その頻度は乳頭癌の約 8% であり、元来腫瘍細胞自身が骨を形成する能力を持った腫瘍以外の悪性腫瘍のなかでは極端に高く、骨形成も乳頭癌の特徴の一つとされている。一方、甲

状腺の穿刺吸引細胞診の分野では、乳頭癌はその細胞学的な特徴の多さから正診率の高い腫瘍としても知られている。しかしながら、以前、われわれが指摘したように、骨形成を伴う例では穿刺吸引細胞診における偽陰性率が高く、慎重な対応が望まれている³⁾。今回、われわれは骨形成を伴った甲状腺乳頭癌の穿刺吸引細胞診像をさらに詳しく検討し、穿刺吸引細胞診像の特徴をまとめたので報告する。

II. 対象および方法

川崎医科大学附属病院の病院病理部において、過去 10 年間に、腫瘍最大断面の組織学的検索で腫瘍巢内に骨形成がみられ、かつ同部位に対して術前に穿刺吸引細胞診がなされていた甲状腺乳頭癌症例は 16 例であった。このうち 3 例は二度穿刺吸引が行われており、合計 19 検体の塗抹標本（パパニコロー染色）とそれぞれの症例の組織標本（H-E 染色）を検討対象とした。骨組織の量は、腫瘍最大断面の組織像からその程度によって 3 つのグループに分類した。つまり、

Thyroid papillary carcinoma associated with ossification
—A feature of aspiration cytology—

Mitsuyoshi HIROKAWA¹⁾, Hiroe NISHIMURA²⁾, M. T., Isao IREI¹⁾, M.D., Yoshiaki MIKAMI¹⁾, M.D., Yasumasa MONOBE¹⁾, M.D., Takuya MORIYA¹⁾, M.D., Michio SHIMIZU¹⁾, M.D., Takashi FUKUYA¹⁾, M.D., Keiko SUGIHARA³⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School

²⁾Satou Memorial Hospital

³⁾Okayama Medical Laboratory, Division of Pathology

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 5 年 1 月 9 日受付

平成 5 年 4 月 16 日受理

表 1 骨化を伴う甲状腺乳頭癌の穿刺吸引細胞診像

検体番号	細胞診結果	細胞量	乳頭状構造	核内封入体	核溝	砂粒体	多核巨細胞	脂肪細胞	骨組織
1	V	少	—	+	+	—	+	—	—
2	V	中	+	+	+	—	—	—	—
3	V	中	+	+	+	—	+	—	—
4	V	少	—	—	+	—	+	—	—
5	V	中	+	+	+	—	—	+	—
6	V	中	+	+	+	—	—	—	—
7	V	多	+	+	+	+	+	+	—
8	IV	多	—	—	+	—	—	—	—
9	IV	少	+	+	+	+	—	—	—
10	II	少	—	—	—	—	—	—	—
11	II	少	—	—	—	—	—	—	—
12	II	少	—	—	—	—	—	—	—
13	II	少	—	—	—	—	—	—	—
14	II	少	—	—	—	—	—	—	—
15	II	少	—	—	—	—	—	—	—
16	I	無	—	—	—	—	—	—	—
17	0	少	—	—	—	—	—	+	—
18	0	無	—	—	—	—	—	—	—
19	0	無	—	—	—	—	—	—	—

細胞診結果はクラス分類

写真 1 骨化を伴った甲状腺乳頭癌（症例 7）の穿刺吸引細胞診像。大小不同を示す脂肪細胞が集合性に出現している。右下の細胞集塊は腫瘍細胞と思われる（パニコロー染色，×10）

骨梁の数が 5 個以下を少量，6 から 10 個を中等量，11 個以上を多量とした。

III. 結 果

穿刺吸引細胞診所見：19 検体中，悪性と診断されたのは 9 検体で，正診率は約 47% であった（表 1）。陽性検体の多くは，採取細胞量は中等量から多量で，乳頭癌に特徴的な乳頭状構造，核内封入体像，核溝，

表 2 骨化を伴う甲状腺乳頭癌の穿刺吸引細胞診結果

骨化量	細胞診結果			計
	採取不良	良 性	悪 性	
多	3	1	1	5
中	0	3	5	8
少	0	3	3	6
計	3	7	9	19

砂粒体，多核巨細胞などがみられ，誤陽性例はなかったと判断した。誤陰性 10 検体中 7 検体では，細胞が採取されてはいたが，乳頭癌を示唆する細胞はみられず，良性組織からの吸引と思われた。残りの 3 検体では細胞は全く採取されていなかった。細胞採取量については，多くの細胞が採取されていたと判断されたのは検体番号 7，8 の 2 検体のみ（10.5%）で，中等量が 4 検体（21.1%），少量ないし採取不良が 13 検体（68.4%）であった。骨組織は全例において採取されていなかった。3 検体（15.8%）では脂肪細胞が吸引されていた。脂肪細胞は単独で，あるいは集合性に出現し，細胞の大小不同がみられた（写真 1）。また，泡状の胞体を有するものもみられた。

組織学的にみた腫瘍内の骨化量と穿刺吸引細胞診結果とを比較すると，骨化量が多い症例ほど，陰性率が高く，特に骨化量が多い 5 症例中 3 例では，全く細胞

写真 2 骨化を伴った甲状腺乳頭癌。骨化は硝子化・石灰化した結合組織に接してみられる (H-E 染色, $\times 10$)

写真 3 甲状腺乳頭癌の骨化部。脂肪細胞には大小不同がみられる (H-E 染色, $\times 20$)

が採取されていなかった (表 2)。これらの症例では腫瘍が硬くて針が腫瘍内に到達できなかったとカルテに記載されていた。なお、二度穿刺吸引が行われた 3 例中 2 例は二度とも良性で、残り 1 例は二度目に悪性と診断された。

組織所見：骨組織は硝子化した被膜や腫瘍内結合組織の石灰化部に接してみられた (写真 2)。骨組織は層状構造を有する骨梁 (lamellar bone) で構成され、骨梁周囲に一列に配列する骨芽細胞 (osteoblastic rim) をみる症例もあった。骨梁間には、脂肪組織、拡張した毛細血管である洞、リンパ球や形質細胞を主体とする炎症細胞浸潤などもみられた。これらの所見が顕著な症例では一見骨髓を思わす像を呈していたが、未熟な血液細胞を確認することはできなかった。また、脂肪細胞には大小不同がみられ (写真 3)、なかには泡沫状の胞体を有するものもみられた。

IV. 考 察

骨組織はカルシウム塩を多量に含む間質と骨細胞からなり、文字どおり骨格系の主体となっている。しかし、本来の骨とは別に、骨組織が形成されることもある。たとえば、炎症や変性疾患における癒痕組織に骨や軟骨が出現する場合^{4,5)}、結合組織の化生と呼ばれている。化生性変化は腫瘍の間質にもみられ、甲状腺乳頭癌^{1,2)}、乳癌⁶⁾、髄膜腫⁷⁾、神経鞘腫^{8,9)}、皮膚の石灰化上皮腫¹⁰⁾などの腫瘍で記載されている。加藤は甲状腺乳頭癌で骨形成がみられる頻度は約 8%¹⁾と報告しており、本来骨を形成する能力を持たない悪性腫瘍のなかでは圧倒的に頻度が高い。しかしながら、その原因や臨床的な意義についての詳細な記載は現在のと

ころない。

今回、われわれは骨形成を伴う甲状腺乳頭癌症例の穿刺吸引細胞診像について検討した結果、その特徴として、まず、以前われわれが指摘したように、骨化例の正診率は乳頭癌全体の正診率と比べてかなり低い³⁾ことがあげられた。一般的には乳頭癌の正診率は 67～99% である¹¹⁻¹³⁾のに対して、われわれの骨化例では 50% 以下であった。偽陰性であった 10 検体中 7 検体は、採取細胞量が少なく、しかも、良性病変からの吸引と判断された。残りの 3 検体ではまったく細胞が採取されていなかった。その原因は腫瘍が硬くて、針が腫瘍内に到達できないため、何も吸引されなかったか、あるいは針先が外れて周囲の良性病変から細胞が吸引されたためと思われる。悪性と診断し得た症例でも、3 例は採取細胞量が少なく、たとえ針が腫瘍内に到達しても、腫瘍内部は強い線維化を伴っているため、腫瘍細胞の密度が低く、細胞成分が吸引されにくかったためと思われる。骨化量と穿刺吸引結果との関係では、骨化量が多いほど偽陰性率が増加し、細胞がまったく採取されていなかった 3 例はいずれも骨化量が多い症例であった。

われわれの症例においては、穿刺吸引材料中に骨組織は認められなかった。よって、穿刺吸引細胞診で腫瘍が骨を形成しているか否かを直接判断することはできないと思われる。一方、3 例において、穿刺吸引材料中にみられた脂肪細胞は間接的に骨組織を伴った乳頭癌の存在を示唆する所見と考えられる。つまり、骨化部の骨梁間には、脂肪組織を伴うことが多く、これが吸引されたと思われる。もちろん、甲状腺腫瘍に到達するまでの間に介在する皮下脂肪組織を吸引している可能性も十分考慮すべきであろうが、正常の脂肪細胞

は大型で均一な大きさであるのに対して、乳頭癌の骨形成部にみられる脂肪細胞は大小不同や泡沫状胞体を有するものがみられ、これらの所見が両者の鑑別に役立つものと思われる。

以上のことより、骨化を伴う甲状腺乳頭癌の穿刺吸引細胞診の特徴は以下のごとくまとめられる。① 正診率は47%で、乳頭癌全体の正診率と比べかなり低い、② 骨化量が多い症例ほど細胞採取が困難である、③ 塗抹標本内には骨組織は認められない、④ 大小不同や泡沫状の胞体を有する脂肪細胞は骨化を伴った乳頭癌の存在を間接的に示唆する所見と思われる。なお、甲状腺良性病変での骨化の頻度は乳頭癌に比べてかなり低い¹⁾ことを考慮すると、腫瘍が硬くて穿刺吸引材料が十分に採取できない症例や脂肪細胞が採取されている症例では、乳頭癌の可能性が十分にありえると考えらるべきであろう。そして、そのような症例では再度穿刺吸引を試みるよりも、ほかの臨床所見を参考にしながら積極的に外科的摘出術を検討すべきと考えらる。

Summary

We examined aspiration cytology specimens from 16 cases of thyroid papillary carcinoma associated with ossification. The true aspiration cytology positive rate (47%) was low. Cases with a large degree of ossification tended to yield less aspiration material. Even when aspiration for a hard mass in the thyroid is negative, we like to think we still have to consider the possibility of malignancy. There was no bony tissue in 19 aspirated materials, but in 3 cases there was adipose tissue composed of fat cells of a variety of cell size and foamy cytoplasm. The presence of adipose tissue may be indicative of aspiration from a papillary carcinoma with ossification.

文 献

- 1) 加藤良平：悪性腫瘍 1. 乳頭癌 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス。甲状腺，(坂本穆彦編)，pp 21～53，文光堂，東京，1991。
- 2) 石川栄世，牛島 有，遠城寺宗知：外科病理学，pp 257～285，文光堂，東京，1990。
- 3) 広川満良，中村さと子，物部泰昌・他：甲状腺乳頭癌の穿刺吸引細胞診—誤陰性例の検討，日臨細胞誌，32：46～49，1993。
- 4) Kissan, J.M. : Anderson's Pathology, Eight edition, p 58, C.V. Mosby, St. Louis, 1985.
- 5) 影山圭三：病理学，第4版，p 32，医学書院，東京，1989。
- 6) Lugo, M., Putong, P.B. : Metaplasia, An overview, Arch Pathol. Lab. Med., 108 : 185～189, 1984.
- 7) 調 輝男：臨床神経病理，改訂3版，pp 147～150，金芳堂，京都，1992。
- 8) 綾部公懿，母里正敏，谷口英樹・他：胸腔内横隔神経より発生した神経鞘腫，日胸疾会誌，26：1187～1190，1988。
- 9) 田地弘子，松井一裕，安田政実・他：骨化生を伴った神経鞘腫，病院病理，10：66，1992。
- 10) Lever, W.F., Schaumburg-Lever, G. : Histopathology of the skin. Seventh edition, pp 587～588, J.B. Lippincott Comp., Philadelphia, 1990.
- 11) Miller, J.M., Kini, S.R., Hamburger, J.I. : Needle biopsy of the thyroid, pp 168～186, Praeger, New York, 1983.
- 12) LiVolsi, V.A. : Surgical Pathology of the Thyroid, Vol 22 in the Series Major Problems in Pathology, pp 367～384, W.B. Saunders Comp, Philadelphia, 1990.
- 13) Hamburger, J.I. : Effective use of fine-needle biopsy in the management of thyroid nodules. Diagn. Oncol., 1 : 177～180, 1991.