原 著

甲状腺穿刺吸引細胞診における Class III（疑陽性）症例の検討

川崎医科大学病理学教室¹⁾, 同 附属川崎病院病理²⁾清水 道生¹⁾ 森谷 卓也²⁾ 広川 満良¹⁾

当院にて1986年1月から1993年10月までに施行された甲状腺穿刺吸引細胞診でClass IIIと診断された症例のうち、標本の保存がよく、かつ病理組織との対比が可能であった53症例を対象に、各疾患における診断困難例を解析し、その対応策を明らかにする目的で検討を行った。正診できなかった要因の一つとして検体採取細胞量の少ないものや乾燥変性があげられるが、前者では術者の技量以外に著明な石灰化や硝子化などの存在も大きく影響すると考えられた。一般に、採取細胞量が多い場合は良性疾患であっても、細胞量が多いことが過大評価され、採取細胞量が少ない場合は悪性の細胞所見が過小評価される傾向がみられ、前者ではいわゆる過形成性の腺腫様甲状腺腫でその傾向がみられた、核内細胞質封入体は良性疾患での報告もあり、厳密な判定基準で診断に望む必要があると思われた。組織学的診断基準に起因するものとしては小濾胞状集塊が多数みられるような場合があり、この場合は濾胞状病変として、良悪性のコメントはひかえるべきと思われた。以上の要因を考慮しつつ、典型的な所見のみを有意として、少なくとも複数の有意な所見を見出すように努め、最終的にはそれらを総合的に判断する必要があると思われた。

Key words: Thyroid—Aspiration—Class III—Quality assurance

I. はじめに

甲状腺穿刺吸引細胞診は広く普及し、その診断率も向上してきたが、日常の細胞診の診断では依然として良悪性の判定が困難な症例は存在し、そのような場合にはClass III（疑陽性）と判定せざるを得ない。このような疑陽性症例は数%存在する¹⁾といわれているが、そのような症例の見直しは細胞診の診断精度向上

のためにはきわめて重要であると考えられる。今回われわれは当院で行われている細胞診の精度管理体制²⁾の一端として、甲状腺穿刺吸引細胞診におけるClass III（疑陽性）症例を対象に、各疾患における診断困難例を解析し、その対応策を明らかにする目的で検討を行ったので報告する。

II. 対象および方法

川崎医科大学で1986年1月から1993年10月までの8年間に施行された甲状腺穿刺吸引細胞診症例1772例中Class IIIと判定された83例（4.8%）のうち、標本の保存がよく、かつ腫瘍の病理組織所見との対比が可能であった53症例を検討の対象とした。標本としては細胞診はパパニコロウ染色標本で、病理組織診はH-E染色標本を用いた。細胞診における所見としては、採取細胞量、細胞集塊パターン（特に乳頭状および小濾胞状集塊）、細胞所見（核内細胞質封入

Evaluation of class III cases in aspiration cytology of the thyroid

Michio SHIMIZU¹⁾, M.D., M.I.A.C., Takuya MORIYA²⁾, M.D., Mitsuyoshi HIROKAWA¹⁾, M.D., M.I.A.C.

¹⁾Department of Pathology, Kawasaki Medical School

²⁾Department of Pathology, Kawasaki Hospital, Kawasaki Medical School

論文別刷請求先 ☎ 701-01 倉敷市松島 577 川崎医科大学病理学教室 清水道生

平成8年5月20日受付

平成8年6月14日受理

体, 核溝, 核の大小不同, 核形不整, 好酸性細胞型細胞など), 変性所見などを検討し, 同時に組織所見との比較検討を行った。

III. 結 果

甲状腺穿刺吸引細胞診 Class III症例の性別は男性が9例, 女性が44例で, 年齢は17歳から71歳までで, 平均47.1歳であった。また, 腫瘤径は0.5 cm から6.0 cm まで (平均2.2 cm) で, 腫瘤の性状は充実性が47例, 嚢胞性が6例であった。Class III症例の組織学的診断名は良性疾患では腺腫様甲状腺腫が26例, バセドウ病が1例, 橋本病が1例であった。また, 好酸性細胞型腫瘍が1例で, 悪性腫瘍では乳頭癌が20例, 濾胞癌, 髄様癌, 未分化癌, 悪性リンパ腫がおの1例ずつみられた。

採取細胞量は, 採取細胞量の多量群 (以下, 多群と略す) および少量群 (以下, 少群と略す) はいずれも19例 (36%) で, 中等量群 (以下, 中群と略す) は15例 (28%) であった。Class III症例における疾患の良悪性と採取細胞量との関係を表1に示す。採取細胞量多群では良性疾患が13例, 悪性疾患が5例, 好酸性細胞型腫瘍が1例で, 採取細胞量中群では良性疾患が9例, 悪性疾患が6例, 採取細胞量少群では良性が6例, 悪性が13例であった。すなわち, 良性疾患ではその47%にあたる13例が採取細胞量多群で, 悪性疾患に限ってみると24例中13例の54%が採取細胞量少群であった。各疾患と採取細胞量との関係をみると, 腺腫様甲状腺腫では採取細胞量多群が26例中12

例の46%の12例にみられたのに対して, 乳頭癌では採取細胞量少群が20例中12例の60%にみられた。この他採取細胞量少群としては腺腫様甲状腺腫6例, 未分化癌1例がみられた。採取細胞量と平均腫瘤径との関係を良悪性の疾患別に示したものが表2であるが, 両者の相関はみられなかった。採取細胞量少群について, 組織像における著明な硝子化や石灰化, 厚い被膜形成の有無について検討したのが表3である。腺腫様甲状腺腫では6例中1例 (17%) に著明な硝子化がみられた。一方悪性群ではこれらの変化がみられたものは全乳頭癌で, その頻度は12例中5例 (41%) であった。それらの内訳は石灰化の強い症例が3例, 硝子化の強い症例が1例, いわゆる被膜形成型のものが1例であった。

次に Class IIIとした理由について, 良悪性疾患別および採取細胞量別に検討したものが表4である。まず, 良性疾患であったもののうち採取細胞量多群では重複するものが含まれるが, 核溝が6例, 核の大小不同が5例, 核形不整が1例認められた。細胞集塊パターンとして小濾胞状構造を示したものが6例, 乳頭状集塊が3例と目立ったが, それ以外にも核内細胞質封入体がみられたものも1例あった。採取細胞量中群では, 核の大小不同を示したものが6例, 核溝が4例, ついで好酸性細胞型細胞, 孤立細胞がそれぞれ2例ずつ認められた。また, 採取細胞量少群では核の大小不同が6例中3例, 核形不整が1例認められた。好酸性細胞型腫瘍では好酸性細胞型細胞が多数みられた。

一方, 悪性疾患においては, 採取細胞量多群では核の大小不同が4例, 核溝が2例, ついで核形不整, 核内細胞質封入体, 小濾胞状構造, 好酸性細胞型細胞,

表1 Class III症例における疾患の良悪性および各疾患と採取細胞量

採取細胞量	多	中	少	合計
良性疾患	13(47%)	9(32%)	6(21%)	28(100%)
腺腫様甲状腺腫	12	8	6	26
バセドウ病	0	1	0	1
橋本病	1	0	0	1
好酸性細胞型腫瘍	1(100%)	0	0	1(100%)
悪性疾患	5(21%)	6(25%)	13(54%)	24(100%)
乳頭癌	3	5	12	20
濾胞癌	1	0	0	1
髄様癌	1	0	0	1
未分化癌	0	0	1	1
悪性リンパ腫	0	1	0	1
合計	19(36%)	15(28%)	19(36%)	53(100%)

表2 Class III症例における疾患の良悪性別平均腫瘤径 (cm) と採取細胞量

採取細胞量	多	中	少
良性疾患	2.5	2.2	2.3
好酸性細胞型腫瘍	2.5	—	—
悪性疾患	1.6	2.4	1.9

表3 Class III症例 (採取細胞量少群) における硝子化, 石灰化, 被膜形成の頻度

組織像	腺腫様甲状腺腫 (n=6)	乳頭癌 (n=12)	未分化癌 (n=1)
硝子化	1	1	0
石灰化	0	3	0
被膜形成	0	1	0

表 4 Class III症例における細胞所見と疾患の良悪性・採取細胞量

細胞所見	良性			好酸性 細胞型腫瘍		悪性	
	多 (n=13)	中 (n=9)	少 (n=6)	多 (n=1)	多 (n=5)	中 (n=6)	少 (n=13)
乳頭状集塊	3	1	0	0	0	1	1
小濾胞状構造	6	1	0	0	1	0	3
核溝	6	4	1	0	2	4	8
核の大小不同	5	6	3	0	4	3	7
核形不整	1	0	1	0	1	2	6
核内細胞質封入体	1	1	1	0	1	5	5
隔壁性細胞質内空胞	0	0	0	0	1	0	0
孤立細胞	0	2	0	0	0	0	0
好酸性細胞型細胞	2	2	0	1	1	0	0
乾燥変性	0	0	1	0	0	1	1

隔壁性細胞質内空胞 (septate cytoplasmic vacuoles)³⁾ がおのおの1例ずつみられた。採取細胞量中群では核溝が4例、核の大小不同が3例、核形不整が2例みられ、核内細胞質封入体を6例中5例と83%に当たる症例に認めた。その他、乳頭状集塊、乾燥変性が1例ずつみられた。採取細胞量少群でも中群同様に核の大小不同、核溝、核内細胞質封入体などがClass IIIとした理由では多かった。

IV. 考 察

一般に、細胞診で正診できない理由としては、大きく3つの要因が考えられる。すなわち、1) 検体採取もしくは標本作製上の問題に起因するもの、2) 細胞判定に起因するもの、3) 組織学的診断基準に起因するものである^{4,5)}。

今回の検討では、第1の要因に相当するものとして採取細胞量の少ないものや乾燥変性などがあげられた。われわれは乾燥変性に関してはできるだけその部分を評価しないように心がけている。採取細胞量の少ないものについては術者の穿刺技術の未熟さによるもの以外にも、表3にみられるような著明な石灰化や硝子化などの病変の存在も大きく影響すると考えられる。このことは以前われわれが甲状腺癌の穿刺吸引細胞診における誤陰性例を検討した際や骨形成を伴う甲状腺乳頭癌を検討した際に、石灰化や骨化を伴うものや被包型の乳頭癌では診断率がきわめて低かった^{6,7)}点と一致する。すなわち、腫瘍が硬く、針が腫瘍内に到達できないか、腫瘍内部に到達しても硝子化が強く、腫瘍細胞の密度が低いため、細胞成分が十分に吸

引されないと考えられる。なお、腫瘍径に関しては今回の検討では表2に示すように特に採取量が少ないものに腫瘍径が小さいというような結果は得られなかった。

第2の要因には判定者の経験がある程度関係してくるのはもちろんであるが、表1でみられるように一般に採取細胞量が多い場合には良性疾患であっても、細胞量が多いことが過大評価され、採取細胞量が少ない場合には悪性の細胞所見が過小評価される傾向があると考えられる。過大評価される場合、特に腺腫様甲状腺腫で細胞成分に富むいわゆる hyperplastic phase に相当するもの⁸⁾ではその傾向が強く、特に乳頭状集塊や小濾胞状構造がみられるものでは乳頭癌や濾胞性腫瘍が鑑別にあがってくると思われる。乳頭状集塊に関しては、腺腫様甲状腺腫でも乳頭状の集塊を認めることがあり、必ず強拡大して乳頭癌に特徴的な核所見があるかどうかを丹念に観察する必要があると思われる。今回、乳頭状集塊を呈した良性疾患4例を再検討してみると、いずれにも乳頭癌を示唆する核所見は認められず、Class IIとすべきであったと考えている。

悪性疾患のうち採取細胞量の中群や少群のものでは、核溝、核の大小不同に加えて核内細胞質封入体を認めたものが多かった。このうち前2者は良性疾患でも認められることからややもすれば核内細胞質封入体に重きを置く傾向があるが、この核内細胞質封入体は、悪性、特に乳頭癌を疑うものの、1個のみみられるような症例では、良性疾患での報告^{9,10)}もあることからその診断には慎重を要するものと思われた。また、採取細胞量中群の乳頭癌症例を再検討してみると核所見に加えて核内細胞質封入体もしくは乳頭状集塊

がみられ, これらの多くは retrospective にみると Class V と診断すべきであったと考えられた。なお, われわれは核内細胞質封入体と変性空胞との鑑別には, 封入体の内部が細胞質と同様の性状を示す点と封入体縁の外側にクロマチンの凝集がみられる2点を重視しているが, 腺腫様甲状腺腫で核内細胞質封入体を認めた症例をわれわれ自身も経験しており, 最近ではより厳密な判定基準¹¹⁾を設けて診断に望んでいる。

最後に, 第3の要因, すなわち組織学的診断基準に起因するものについてであるが, 小濾胞状集塊に関しては, その採取量が問題になってくるものの現時点では小濾胞状集塊が多数みられる場合は“濾胞状病変”とし, 坂本らが提唱するように¹²⁾良悪性のコメントはしないという態度をとるべきであるとわれわれも考えている。なぜなら, 鑑別診断として腺腫様甲状腺腫, 濾胞腺腫, 濾胞癌があげられるが, 現行の組織診断基準には濾胞腺腫と濾胞癌の鑑別には細胞レベルの異型性に関する所見は含まれておらず, 被膜浸潤, 脈管浸潤, あるいは転移をもって悪性所見とするため, 細胞所見からのみでは良悪性の判定は不可能と考えられるからである。false positive をできるだけ出さないようにするという細胞診の立場からも, 今後濾胞性腫瘍の診断基準の変更がない限りは, 前述のように積極的に Class III, 濾胞状病変とし, 良悪性のコメントはしない立場をとるべきと思われる。また, ここでわれわれが“Class III, 濾胞状腫瘍”とせずに“Class III, 濾胞状病変”としたのは前述の細胞成分に富む, いわゆる過形成性の腺腫様甲状腺腫と濾胞腺腫の鑑別が問題になるからで, この両者も細胞所見のみでは鑑別が困難である¹³⁾。特に単発性の腺腫様甲状腺結節¹⁴⁾と濾胞腺腫との鑑別は組織学的にも病理医により意見が分かるところであり¹⁵⁾, 被膜形成が不完全なものや周囲への圧排所見がみられないものは濾胞腺腫とはせずに現時点では腺腫様甲状腺結節とするのが一般的で, 両者の鑑別に細胞所見は関与していない。また, 好酸性細胞型細胞が目立つ症例では好酸性細胞型腫瘍が鑑別にあがってくるが, この腫瘍の良悪性自体が組織診断においても脈管侵襲や転移によらねばならないことから, 現時点ではやはり Class III とせざるを得ないと思われた。

以上, 今回の甲状腺の穿刺吸引細胞診の Class III (疑陽性) 症例についての検討からいえることは, 鏡検に際しては典型的な所見のみを有意とし, 一つの所見に固執せず, 少なくとも複数の有意な所見を見出す

ようにつとめ, 最終的にはそれらを総合的に判断することが必要であると思われた。そして, 確信が持てない場合は Class III として再検討するなどし, false positive を出さないようにすることが大切であると思われた。なお, このような疑診例を定期的に review していくことは精度管理上大切であり, 診断レベルの向上にもつながって行くものと思われ, 今後も行って行く予定である。

本論文の要旨は, 第35回日本臨床細胞学会総会(松江)において発表した。

Summary

To clarify the difficulty in reaching a correct diagnosis with aspiration biopsy of the thyroid, we evaluated 53 Class III cases, in whom biopsies had been performed between January, 1986 and October, 1993. One factor in diagnosing Class III was insufficient material, including too few cells having been obtained and degeneration due to dessication. In addition to the technical level of aspiration biopsy, severe calcification as well as hyalinization are thought to be affected when insufficient cells are obtained. Generally, benign lesions have a tendency to be overdiagnosed while malignant lesions tend to be underdiagnosed. Concerning intracytoplasmic nuclear inclusions, it is important to apply strict criteria since this finding may be seen in benign diseases. As to microfollicular nests, it is better to make a diagnosis of follicular lesion when numerous microfollicular nests are present. Considering these factors, we must endeavor to identify at least two specific findings to make a diagnosis.

文 献

- 1) LiVolsi, V.A. Surgical Pathology of the Thyroid. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1990: 367~384.
- 2) 広川満良. 細胞診の精度管理体制. 日臨細胞誌 1994; 33: 407~413.
- 3) 広川満良, 物部泰昌, 森谷卓也, 定平吉都, 清水道生, 真鍋俊明・ほか. 甲状腺の穿刺吸引細胞診における隔壁性細胞質内空胞. —septate cytoplasmic vacuoles—. 日臨細胞誌 1994; 33: 996~1000.
- 4) 深沢政勝, 菅間 博, 小杉岳三郎, 植野 映, 田中秀行, 相吉悠治. 乳腺穿刺吸引細胞診における組織診との良・悪判定不一致の要因と疑診(Class III)判定要因. 日臨細胞誌 1993; 32: 867~875.

- 5) 松田 実, 曾根啓子, 南雲サチ子, 岸上義彦, 辻 直子, 建石龍平. 甲状腺癌の穿刺吸引細胞診—成績と誤陰性例の検討—. 日臨細胞誌 1994; 33: 989~995.
 - 6) 広川満良, 中村さと子, 物部泰昌, 中島正光, 森谷卓也, 清水道生・ほか. 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 1993; 32: 46~49.
 - 7) 広川満良, 西村比呂恵, 伊禮 功, 三上芳喜, 物部泰昌, 森谷卓也・ほか. 骨形成を伴う甲状腺乳頭癌—穿刺吸引細胞診の特徴—. 日臨細胞誌 1993; 32: 507~510.
 - 8) Kini, S.R. Guides to clinical aspiration biopsy, Thyroid. New York: Igaku-Shoin, 1987: 41~56.
 - 9) 丸田淳子. 核内細胞質封入体のみられた甲状腺良性疾患. 日臨細胞誌 1993; 32: 833~839.
 - 10) 松田 実, 山登直美, 和田 昭. 甲状腺腫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 1990; 29: 813~818.
 - 11) 広川満良, 清水道生, 福屋 崇, 東 靖人. 核内細胞質封入体様所見がみられた甲状腺腺腫様結節の1例. 日臨細胞誌 1996; 35: 49~50.
 - 12) 坂本穆彦. 甲状腺穿刺吸引細胞診の現状と問題点. 日臨細胞誌 1993; 32: 1079~1085.
 - 13) 広川満良. 甲状腺の細胞診—濾胞性病変の鑑別診断—. 病理と臨床 1996; 14: 597~602.
 - 14) 小俣好作. 腫瘍様病変. 坂本穆彦編, 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス, 「甲状腺」, 東京: 文光堂, 1991: 120~131.
 - 15) 寺畑信太郎, 片山正一. 濾胞癌その鑑別. 病理と臨床 1996; 14: 583~591.
-