〈特集〉 甲状腺細胞診——診断の現状と問題点——

甲状腺乳頭癌の細胞診による分化度推定の可能性について

東京大学医学部病理学

坂本 穆彦

甲状腺乳頭癌・濾胞癌の組織分類（「甲状腺癌取扱い規約」・第4版，第5版）では組織学的分化度からみた分類としてそれぞれ高分化型 well differentiated，低分化型 poorly differentiated の定義が記載されている。しかし，細胞診標本による甲状腺癌の組織学的分化度分類は実地に用いられるには至っていない。とりわけ濾胞癌に関しては，細胞診での判定で濾胞癌そのもののクライテリアが未確立であるので，分化度分類を考慮する段階には達していない。したがって，分化度分類は乳頭癌に論考を限ることが今日的には現実的な立場であるといえよう。乳頭癌の分化度分類での細胞診における指標を細胞集塊の出現状況におくことができるであろうことは従来よりのわれわれの考え方である（日臨細胞誌 25：993~996，1986）。その後の乳頭癌における細胞集塊の分析を通して，細胞集塊内の細胞配列も分化度分類の指標になし得る可能性を見出しつつある。いずれにしても，甲状腺濾胞上皮細胞由来の悪性腫瘍の増殖・進展の過程で，高分化癌から低分化癌へ，さらには未分化癌へというプロGRESSIONが組織構築レベル，細胞レベル双方の異型の程度の変化と密接な関係のもとに進行する。したがって，分化度分類の鍵となるべき所見は形態像の中に反映されていると考えられる。それがいかなるものであるかをまず乳頭癌において明確にすることが問われている。

Key words : Thyroid—Fine needle aspiration—Papillary carcinoma—Histological grading—Review

I. はじめに

甲状腺濾胞上皮由来の悪性腫瘍のうち，乳頭癌・濾胞癌の診断には組織学的分化度が附記される場合がある。その組織学的診断基準は「甲状腺癌取扱い規

約」¹⁾によれば表1のごとくである。この組織学的分化度は予後を含めた甲状腺癌の生物学的態度の違いを想定して作られており，われわれもその臨床的，病理学的意義と重要性について論じてきた^{2~6)}。本稿では甲状腺癌における組織学的分化度が細胞診においてはどのように運用されるかにつき，自験例をまじえつつその現状と問題点を概説する。

Possible assessment of histological grading of papillary thyroid carcinoma by cytology

Atsuhiko SAKAMOTO, M.D., F.I.A.C.

Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

論文刷請求先 ☎ 113 東京都文京区本郷7の3の1 東京大学医学部病理学教室 坂本穆彦

平成8年12月13日受付

平成9年2月14日受理

表1 甲状腺低分化型乳頭癌の定義¹⁾

乳頭状構造や濾胞状構造の他に，乳頭状，濾胞状構造がくずれた低分化成分，すなわち充実性，索状構造が認められる乳頭癌である。しかし，未分化癌ほどの強い細胞異型は示さない。低分化成分が癌巣全体に占める割合は症例によりさまざまであるが，一部にでも低分化成分が確認される場合は本型に分類する。

なお、甲状腺細胞診では濾胞上皮由来の悪性腫瘍のうち乳頭癌と未分化癌については、検体・標本の状態さえ良好であればほぼ満足しうる正診率を得ることができる。しかし、濾胞状腫瘍の診断、いいかえると濾胞癌と濾胞腺腫の鑑別に関しては、鑑別診断上のポイントを指摘できるとする考えが一部にはあるものの、それらの多くは学会発表にとどまっており、学術的な論考の対象としうる論文発表に限ると、両者の鑑別には否定的見解にたつものが主流を占めている^{7,8)}と思われる。

したがって、現時点で濾胞癌の組織学的分化度を細胞診の立場から言及することは時宜をえていないと考えられる。また未分化癌には垂型分類は用いられない。したがって、本稿では乳頭癌のみにしぼって細胞診による組織学的分化度を論ずるのは以上のような理由からである。

II. 甲状腺低分化型乳頭癌とは

甲状腺乳頭癌は増殖速度がおそく、術後の予後が良好な癌の代表として位置づけられている。しかしこれらの中には予期せぬ再発をまねいたり、不幸な転帰をたどる症例も少ないながらも存在する。未分化癌ほどの悪性度や異型度を示すわけではないが、aggressive type とでもよぶべき乳頭癌が存在することはすでに以前より指摘されており、さまざまな名称でよばれてきた(表2)。これらはおのおのが乳頭癌の特殊なタイプとされるものの、そのクライテリアは同一ではない。これらの中には低分化 poorly differentiated という表現が用いられているものもあるが、おのおのにおいて“低分化”の定義が異なっている。

WHO 組織分類⁹⁾ではこれらの aggressive type というべき乳頭癌の存在について言及はしているものの明確な定義は示していない。

表2 Aggressive type として報告されている甲状腺乳頭癌・濾胞癌

• tall cell variant of papillary carcinoma	(Hazard ; 1964)
• less well differentiated carcinoma	(Byar ; 1979)
• poorly differentiated carcinoma	(Sakamoto ; 1983)
• poorly differentiated (“insular”) carcinoma	(Carcangiu, Rosai ; 1984)
• columnar cell carcinoma	(Evans ; 1986)
• diffuse follicular variant of papillary carcinoma	(Soares, Sobrinho-Simões ; 1989)

わが国ではすでにのべたように「甲状腺癌取扱い規約」¹⁾において組織学的分化度によって乳頭癌を高分化と低分化とに2分する立場がその定義とともに明らかにされている。

同一の診断名をもつ病変でも地域や人種の違いによって異なる特徴を示すことは少なくない。そのような観点からみると、わが国の乳頭癌と他国の乳頭癌では発生頻度や微小癌の頻度が異なることはすでに指摘されている。また乳頭癌を構成する組織所見にも違いがある可能性も指摘されている。したがって、低分化型乳頭癌が他国と同様の性質を示すか否かを検討することは必要であるが、同時にわが国における同病変の実態を詳細に検証することも問われているといえよう。

III. 甲状腺低分化型乳頭癌の細胞診： これまでのアプローチ

国内はともかくとして、国際的には前述のように施設や研究者によって低分化癌の定義が異なる現状では、どの立場にたつかによって検討内容の結果に違いが生じるのは当然であり、相互のデータ比較が困難な現状である。

細胞診に関する低分化癌を濾胞癌もふくめてみると、海外の報告では insular carcinoma についての症例報告が散発的になされている^{10,11)}。tall cell variant や columnar cell carcinoma についても同様である^{12,13)}。

一方、わが国の「甲状腺癌取扱い規約」に準拠した発表(坂本ら¹⁴⁾)によれば高分化型にくらべると低分化型には大型集塊が出現しないという特徴が指摘されている。すなわち、低分化型では細胞結合性が著しく強いものはふくまれない。これは組織構築上、腺腔を形成しない、つまり分化度の低下した部分の存在が低分化癌には必須であることに一致するものである。

さらに、荒井らの研究¹⁵⁾では、以下の点が低分化型乳頭癌の特徴として指摘されている。

1. 低分化型乳頭癌では小集塊での出現が主であり、孤立散在性傾向も認められる。
2. 細胞集塊には細胞配列の乱れと重積性が顕著で、一部には細胞結合性の低下(ほつれ現象)が認められる。
3. 核は高分化型よりも大型で、形状は楕円形が主体であり、大小不同性が強い。

表3 甲状腺低分化型乳頭癌の細胞学的所見の特徴

1. 小集塊・孤立散在
2. 高分化型集塊（大規模集塊）のみの症例はない

(坂本・池永・都竹 '86) (n=12)¹⁴⁾

1. 小集塊・孤立散在
2. 集塊：細胞配列の乱れ・集積・ほつれ
3. 核：大型・楕円形・大小不同
4. 高分化型集塊の混在

(荒井・都竹・坂本 '96) (n=13)¹⁵⁾

4. 同一標本上に高分化型に特徴とされる集塊の出現をみることがある。

表3はこれらの研究結果の概容をまとめたものである。

IV. 細胞診による分化度推定の問題点 と今後の課題

低分化癌の組織診断では、癌巣全体が低分化成分で占められる必要はなく、低分化所見が部分像にとどまる症例も低分化癌と診断される。したがって、穿刺吸引細胞診で低分化癌を推定する際には腫瘍内の複数の部位からの検体採取が必要であろう。高分化、低分化両成分の混在例、特に高分化成分が優勢な低分化癌では1ヵ所よりの検体採取では高分化成分が穿刺される確率が高い。したがって、とりわけ低分化癌がうたがわれている症例では複数の部位よりの検体採取が行われねばならないであろう。なお、高分化・低分化両成分を混在する低分化癌の高分化成分と、高分化成分のみからなる症例の細胞像の異同についての詳細な検討は現在までのところなされていない。

甲状腺乳頭癌の細胞診における正診率がきわめて高率である理由には、その所見の特異性をあげることができる。すなわち、すりガラス状核、核の溝、核内細胞質封入体などの客観性のきわめて高い所見を総合的に観察して乳頭癌か否かの判断が下される。これらはいずれもその所見が有か無かの違いが最も重要であり、有の場合の程度（＋，＃，≡など）は診断に限れば本質的意味はもたない。核や細胞の大きさ、N/C比などの数値化可能な所見が乳頭癌の診断に重きをおけないという点は重要なポイントである。

他方、乳頭癌の組織学的分化度を探る試みの中には核の大きさなどの計量可能な所見がふくまれている。数値化、計量化しうる所見は一見客観性をおびてみえ

るが、その境界値や cut off 値の設定には恣意が入らざるを得ない。そのために全体としての普遍性を求めることはできず、一般的傾向を述べるという域にとどまることになる。

乳頭癌それ自体の診断はともかくとして、分化度の判定には先にのべた N/C 比、核の大きさなどの数値化可能な因子をとりこまざるをえないという現状は、細胞診による診断基準の設定を考える上での大きな問題点である。これまでは低分化癌の示す一般的傾向の抽出という作業が中心であったが、今後は診断基準設定への試みの展開が期待されるところである。

なお、濾胞癌に関しては、濾胞癌自体の細胞診における判定が暗礁に乗りあげている以上、この癌の組織学的分化度を現時点で論ずることは時期尚早と考えられる。

本稿の要旨は第35回日本臨床細胞学会秋期大会学術集会（1996年11月；三重県）でのワークショップ「甲状腺細胞診：診断の現状と問題点」にて発表した。

Summary

The possibility of histological grading of thyroid papillary carcinoma by cytology was reviewed and discussed. According to our experience, the cytological characteristics of poorly differentiated papillary carcinoma can be described as follows: (1) Clusters are of small to medium size. Generally, the cells are scattered separately. (2) Cells of the cluster are in an irregular arrangement with tight and/or loose connections between cells. (3) Rather large nuclei with anisocytosis, compared to their well-differentiated counterpart. (4) Clusters with a well-differentiated component sometimes intermingle with other cells on the same slide.

文 献

- 1) 甲状腺外科検討会. 甲状腺癌取り扱い規約, 第5版. 東京: 金原出版, 1996.
- 2) 坂本穆彦, 河西信勝, 小川伸一郎, 北川知行, 菅野晴夫. 甲状腺低分化癌一組織像と予後一. 癌の臨床 1980; 26: 131~135.
- 3) 河西信勝, 坂本穆彦, 小川伸一郎, 内田正興. 甲状腺低分化癌の臨床. 癌の臨床 1981; 27: 20~25.
- 4) Sakamoto, A., Kasai, N., Sugano, H. Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for high-risk group of papillary and follicular

- carcinomas. *Cancer* 1983 ; 52 : 1849~1855.
- 5) 坂本穆彦. 甲状腺における組織学的分化度の臨床的意義. *病理と臨床* 1988 ; 6 : 761~764.
 - 6) 元井紀子, 坂本穆彦. 甲状腺癌と癌遺伝子, 癌抑制遺伝子. *病理と臨床* 1996 ; 14 : 627~632.
 - 7) 覚道健一. 細胞診. 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 : 144~159.
 - 8) 河西信勝, 坂本穆彦, 山田恵子. 甲状腺病変の診療—新しい概念と指針—. 東京 : 医学書院, 1996.
 - 9) Hedinger, Chr., Williams, E.D., Sobin, L.H. Histological Typing of Thyroid Tumours. In International Histological Classification of Tumour. Vol. 11. 2 nd ed. Geneva : WHO, 1988.
 - 10) Pietribiasi, F., Sapino, A., Papotti, M., Bussolati, G. Cytologic features of poorly differentiated 'insular' carcinoma of the thyroid, as revealed by fine-needle aspiration biopsy. *Am. J. Clin. Pathol.* 1990 ; 94 : 687~692.
 - 11) Sironi, M., Collini, P., Cantaboni, A. Fine needle aspiration cytology of insular thyroid carcinoma. A report of four cases. *Acta Cytol.* 1992 ; 36 : 435~439.
 - 12) Hui, P.K., Cham, J.K.C., Cheung, P.S.Y., Gwi, E. Columnar cell carcinoma of the thyroid. Fine needle aspiration findings in a case. *Acta Cytol.* 1990 ; 34 : 355~358.
 - 13) Harach, H.R., Zusman, S.B. Cytopathology of the tall cell variant of thyroid papillary carcinoma. *Acta Cytol.* 1992 ; 36 : 895~899.
 - 14) 坂本穆彦, 池永素子, 都竹正文, 平田守男, 原島三郎, 河西信勝. 甲状腺低分化癌 poorly differentiated carcinoma の細胞学的特徴. *日臨細胞誌* 1986 ; 25 : 993~996.
 - 15) 荒井祐司, 都竹正文, 坂本穆彦. 甲状腺乳頭癌の分化度分類における細胞学的特徴の検討. *日臨細胞誌* 1997 ; 36 : 109~114.
-