

シンポジウム

シンポジウムⅥ 病理・細胞

第2日目（5月15日）第6会場

14:30～16:30 甲状腺細胞診

司 会：横田 裕香（大阪市立総合医療センター病理部）
中屋 佳子（福井総合病院）

- 【S-24】 1. 報告様式変更
覚道 健一（近畿大学医学部奈良病院）
- 【S-25】 2. 細胞の見方・濾胞性腫瘍
樋口 観世子（隈病院）
- 【S-26】 3. 細胞の見方・良性と悪性
鈴木 彩菜（隈病院）
- 【S-27】 4. 標本作製の工夫
松田 江身子（天理よろづ相談所病院）

ねらい

甲状腺細胞診は専門病院以外の一般病院、検査センターではまれな検体であり、細胞の見方を迷うことがしばしばある。一方で報告様式は、クラス分類からの脱却をめざし甲状腺癌取り扱い規約、甲状腺細胞診ベセスダシステム、そして新報告様式である甲状腺結節取扱い診療ガイドライン2013と、よりよい報告様式が検討されてきた。新報告様式が発表され、変更点、従来様式との違い、特徴について勉強するとともに、これを機に改めて甲状腺細胞像の見方を復習し、明日からの検査診断に活かしたい。

◎覚道 健一¹⁾
 近畿大学医学部奈良病院 中央検査部病理¹⁾

現在米国（ベセスダ）様式、イタリア様式、英国様式と日本甲状腺学会が発表した日本様式が、国際的な甲状腺細胞診の診断様式として並立している。診断用語の違いと記載方法の違いは歴然とあり、英国式では、診断とその診断カテゴリー記号(Thy 1, Thy 1C, Thy 2, Thy 3a, Thy 3f, Thy 4, Thy 5)を併記することが薦められている。日本式ではできるだけ内容（組織型と悪性の確率）が分かりやすい用語を用いることとした。現在、すべての診断様式が読み替え可能なものとなっているので、基本的にどれを採用してもよい。しかし4種の診断様式には若干違いがある。違いは診断基準にあるのではなく、それぞれの国の法律規範、考え方、文化の差が影響を与えていると考えている。

甲状腺細胞診の70%程度の検体は、良性か悪性に明確に診断できる。しかし残りの30%程度の症例は検体不適正、鑑別困難、悪性疑いと診断され、良性、悪性のいずれにも決定できない。その大部分（20%程度）を占める鑑別困難については、細胞診の診断様式ごとにその取扱いは若干異なっている。甲状腺細胞診の国際的様式すべてで、鑑別困難は、2分割されている。米国式、英国式、イタリア式ではいずれも低危険群(Low-risk)と高危険群(High-risk)に2分割している。ここでは乳頭癌の核所見の有無は考慮されず（明確にあれば悪性又は悪性疑い）、低危険群と高危険群のいずれにも、乳頭癌が多数含まれている。一方日本式は、乳頭癌の核所見があるか否かで鑑別困難を2分し、乳頭癌の核所見のない濾胞性腫瘍A群と、不完全な乳頭癌の核所見のあるB群に分類する。そのため、手術例からは、乳頭癌は圧倒的にB群に含まれる。

米国式、イタリア式のもう一つの特色は、高危険群の全例に診断的切除が薦められることである。英国式では、鑑別困難、悪性疑い、検体不適正の場合、すべて検討会を経て決めることを薦めている。一方日本式でも、画像など、他の所見が良性であれば、経過観察も可としている。ここでも15-30%の確率で悪性なのだから1例も癌を漏らさないためには全例手術だという考えと、70%以上が良性なのだから、良性の可能性が高い例はできるだけ手術を避けようとの考え方の差が歴然とある。米国からは、全例手術の反省から、高危険群の濾胞性腫瘍の診断比率できるだけ減らす方法も報

告されている。一般的な比率は15-20%程度とされているが、これを5%程度に減らし、手術される患者を減らすことを目指している。

濾胞細胞10個以上の細胞集塊が6個以上ない時、米国式では検体不適正として、全例に再検査の指示をする。しかし、嚢胞やコロイド結節の場合、濾胞細胞6細胞集塊以上の採取がされなくとも、癌の確率は極めて低い。嚢胞については英国式でThy1C, Thy2C、イタリア式で、TIR1Cとして、検体不適正の中でも他と区別し診断する。一方日本式では、癌を疑う異型細胞がない場合には、嚢胞を良性と診断する。これは検体不適正として再検査をすることの不利益が多いと考えるか、稀にある嚢胞性乳頭癌を見逃すことを罪悪と考えるかのどちらに重きを置くかの違いでおこる。

米国式では、いくつかの数値目標を上げている。その最たるものは、AUS/FLUSの診断比率を7%以下と制限することである。診断者の自由度の高い日本では、この意味は理解しにくい。欧米では性悪説のため、がんじがらめに規則で拘束し、診断の自由裁量を認めない。軽い異型のある病変をAUS/FLUSに診断することを、歯止めなく認めると、簡単に10%を超えることとなる。7%を上限とすることでゴミ箱的使用を許さないという強い決意が示されている。この数値とAUS/悪性の比率を検査所の精度管理に用いることが検討され、比率が高いと行政指導をうけることとなる。

診断カテゴリーごとの癌の確率が示されたことは米国式の大きな特色で、他のすべての診断様式もこれに追随した。しかし、診断カテゴリーごとの手術比率が国ごとに異なるため、悪性の確率は大きく異なる。癌研の竹沢らは、すでに治療された症例を米国式で診断し直して、AUS群で88.6%、FN群で72.7%と欧米の報告と癌の確率で大きな差を報告した。隈病院の山尾らはAUS/FLUSの16.5%が切除され、切除された結節の79.5%が悪性であったと報告している。日本では一般に鑑別困難の手術比率は低く、癌の確率は高い。報告様式の差が癌の確率を決定するのではなく、どのように手術を決めたかで癌の比率が決まる。米国でもこれを追う動きが現れた。

細胞の見方・濾胞性腫瘍

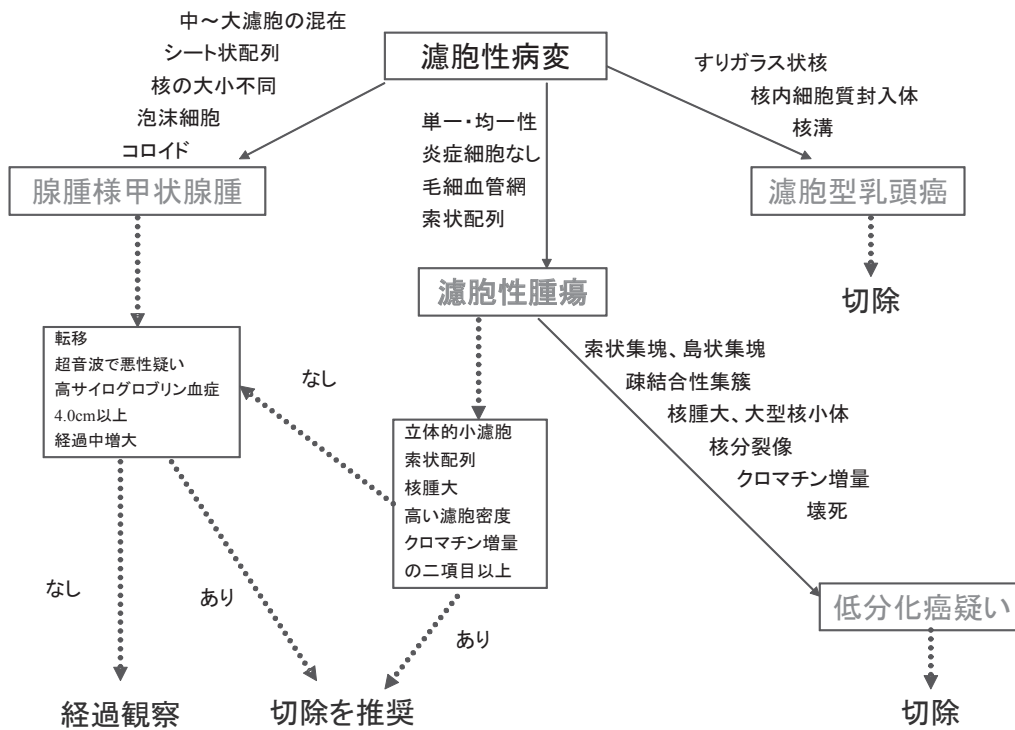
◎樋口 観世子¹⁾
 隈病院¹⁾

特別企画

甲状腺穿刺吸引細胞診はその簡便性と診断精度の高さから甲状腺結節性病変の診断に広く用いられている。しかし、濾胞性病変に関しては良性・悪性の判断ができない場合が多く、その報告様式も一様ではない。濾胞性病変には、腺腫様甲状腺腫、濾胞腺腫、濾胞癌、濾胞型乳頭癌、低分化癌などが含まれるが、これらのなかで濾胞腺腫と濾胞癌は被膜浸潤、脈管侵襲、転移などの有無により鑑別されると定義されていることから、濾胞腺腫と濾胞癌は区別せず、濾胞性腫瘍として報告するとされている。ベセスダシステムでは濾胞性病変のなかでも悪性の可能性があるものを「濾胞性腫瘍・濾胞性腫瘍の疑い」とし、同様の細胞所見でも採取細胞量が少ない場合は「意義不明な濾胞性病変」として異なるカテゴリーに分類している。甲状腺結節取扱い診療ガイドライン 2013 では濾胞性腫瘍を更に良性、悪性の可能性によって3つの群に分類しようとする試みがなされている。今回我々は濾胞腺腫と濾胞癌の細胞像を見直し、両者に細胞学的な違いがあるのかを検討し、濾胞性病変の診断アルゴリズムを提案した(下図参照)ので、細胞像とともに紹介する。

濾胞性腫瘍の疑い」とし、同様の細胞所見でも採取細胞量が少ない場合は「意義不明な濾胞性病変」として異なるカテゴリーに分類している。甲状腺結節取扱い診療ガイドライン 2013 では濾胞性腫瘍を更に良性、悪性の可能性によって3つの群に分類しようとする試みがなされている。今回我々は濾胞腺腫と濾胞癌の細胞像を見直し、両者に細胞学的な違いがあるのかを検討し、濾胞性病変の診断アルゴリズムを提案した(下図参照)ので、細胞像とともに紹介する。

(連絡先：078-371-3721)



◎鈴木 彩菜¹⁾
医療法人 神甲会 隈病院¹⁾

甲状腺細胞診標本をみる際、1) 採取材料の構成成分、2) 背景、3) 採取細胞の出現様式、4) 細胞形、5) 細胞質所見、6) 核所見を詳細に観察し、総合的に判断しなければならない。

1) 採取材料の構成成分

穿刺吸引材料は穿刺部位から小さな組織片を切り取ったものであり、塗抹標本上と組織内の構成成分はほぼ同様と考えられる。採取細胞量が多く、コロイドが少ない場合は腫瘍性病変、逆にコロイドが多く、採取細胞量が少ない場合は良性病変、ともに少ない場合は採取不良、細胞密度の低い病変、石灰化病変などを推測する。

2) 背景

正常および非腫瘍性濾胞性病変では多量の薄いコロイドが採取される。硝子様コロイドは濾胞性腫瘍や腺腫様甲状腺腫で、ローピーコロイドは乳頭癌でみられる。アミロイド物質は髓様癌に、砂粒体は乳頭癌に特徴的である。背景にリンパ球が多い場合は、慢性甲状腺炎、悪性リンパ腫、乳頭癌を、好中球が多い場合は、急性甲状腺炎や未分化癌を考える。多核巨細胞は、亜急性甲状腺炎、乳頭癌、未分化癌などでみられる。泡沫細胞の存在は嚢胞性病変を示唆し、嚢胞や腺腫様甲状腺腫、乳頭癌を考える。壊死物質は未分化癌、梗塞を来した乳頭癌や好酸性細胞型濾胞性腫瘍でみられる。

3) 出現様式

乳頭状構造は乳頭癌と腺腫様甲状腺腫でみられる。濾胞構造は腺腫様甲状腺腫、濾胞性腫瘍、乳頭癌などでみられる。篩状構造とは大きな集塊内にいくつもの濾胞構造が存在するもので、濾胞癌、篩型乳頭癌、低分化癌でみられる。索状配列は、濾胞性腫瘍、低分化癌、乳頭癌などでみられる。大型充実性集塊は、低分化癌、未分化癌でみられる。孤立散在性に出現する腫瘍は、悪性リンパ腫、髓様癌、未分化癌などである。

4) 細胞形

円形～類円形を呈する細胞は、ほとんどの疾患で出現するため、鑑別診断の鍵にはならない。高円柱状細胞は高細胞型乳頭癌、円柱細胞癌、篩型乳頭癌、大腸癌の転移などでみられる。多角形細胞は、未分化癌、髓様癌などで出現する。紡錘形細胞は、髓様癌、未分化癌でよく知られているが、硝子化索状腫瘍や篩型乳頭

癌でも出現する。有尾状細胞は髓様癌や硝子化索状腫瘍で出現するが、細胞境界が不明瞭で、観察は困難である。新しい細胞診標本の作製法である Liquid-based cytology (LBC)では、細胞を専用保存液で固定してから塗抹するので、細胞形の保持が良好である。したがって、LBCでは、高細胞型乳頭癌の高円柱状細胞や髓様癌の有尾状細胞質の観察が容易である。

5) 細胞質所見

好酸性細胞とは、顆粒状で広い細胞質を有する細胞のことで、多量のミトコンドリアを含む。好酸性細胞型濾胞性腫瘍や腺腫様甲状腺腫、橋本病などでみられる。髓様癌の細胞質も顆粒状だが、これは神経内分泌顆粒によるもので、ギムザ染色で異染性を示す。化生細胞は乳頭癌や未分化癌、腺腫様甲状腺腫でみられる。化生細胞の細胞質内に、ほぼ同じ大きさの小型空胞が密集し、個々の空胞間に明瞭な隔壁がみられるものを隔壁性細胞質内空胞といい、嚢胞形成性乳頭癌でみられやすい。

6) 核所見

核内細胞質封入体は細胞質成分が核膜に囲まれた状態で核内に存在するもので、偽封入体とも呼ばれる。(a)境界明瞭で、(b)境界の内側は平滑で、外側には核クロマチンの凝集がみられ、(c)色調が細胞質に類似していることが同定条件である。乳頭癌、硝子化索状腫瘍、髓様癌などでみられる。核の溝は核クロマチンの凝集が線条になったもので、乳頭癌でしばしばみられるが、腺腫様甲状腺腫や橋本病などでもみられる。多数の細胞に存在するか、数条のものが目立つときは、乳頭癌の診断に有用である。その他、乳頭癌に特徴的な核所見としては、すりガラス状核、核の重畳、分葉核がある。BD社のLBC標本では、核が収縮・濃染傾向を示し、すりガラス状核を確認することは困難である。一方、核縁の半周以上が脳回状の凹凸不整を示すジグザグ核(convoluted nuclei)が乳頭癌には出現し、診断に有用である。

連絡先 — 078-371-3721

◎松田 江身子¹⁾
公益財団法人 天理よろづ相談所病院¹⁾

当院での甲状腺穿刺検査は、曜日・時間帯を指定し、年間約 600～700 件施行しており、全例が超音波ガイド下で行われ、on-site で迅速判定を行っている。検査は超音波検査担当技師が甲状腺を描出し、穿刺医（主に耳鼻科医）が画像で確認した病変に対し穿刺が行われる。穿刺方法は 5 ml の注射器に 22G の注射針を装着し、針内に乾燥防止のため ACD-A 液（血液保存液）を充填したものが使用される。針先が目的の部位に到達した時点で当院仕様の穿刺装置を用い、1 ml の陰圧を維持した状態で針先の回転、前後動作を加えながら、約 10 秒間穿刺が行われる。穿刺の終了した注射器は直ちに待機している細胞検査士に手渡され、予め番号、患者名を記載したスライドガラスに塗抹する。この時塗抹量が少ない場合あるいは適量の時ははじき法で、塗抹量が多い場合あるいは特に血液の混入が多い時は注射器で血液を吸い取り摺合せ法にて標本作製を行い、1 枚を湿固定、もう一枚を乾燥させ、その場でヘマカラー染色を施行する。ヘマカラー染色施行後、直ちに鏡検を行い、迅速判定結果（血液細胞のみ、Cyst 液の細胞像、コロイドの有無、上皮細胞の有無、悪性所見等）を穿刺医に報告し、臨床像あるいは画像所見に一致する場合は穿刺が終了するが、細胞採取が不十分な場合や画像所見と乖離する症例に関しては穿刺医の判断で再度穿刺が行われる。なお、Cyst 液が採取された場合は検査室に持ち帰り遠心分離後沈渣を塗抹する。

迅速判定で特殊染色が必要と判断される症例には穿刺針を洗浄し、オートスマ法にて標本作製後、免疫染色等を実施する。また、リンパ増殖性病変が疑われる症例に関しても針の洗浄液を用いて、PCR 法にて遺伝子再構成の検索を行っている。

連絡先：天理よろづ相談所病院 臨床検査部
0743 (63) 5611