

原著

## 甲状腺乳頭癌と橋本病の鑑別について

佐野 太亮<sup>1)</sup> 布引 治<sup>1)</sup> 岩井 重寿<sup>1)</sup> 澤田 浩秀<sup>1)</sup>  
 青野 早姫<sup>2)</sup> 天間友理香<sup>2)</sup> 能瀬衣沙子<sup>2)</sup> 宮下奈都美<sup>2)</sup>  
 猪俣 啓子<sup>3)</sup> 山下 弘幸<sup>3)</sup> 覚道 健一<sup>1)</sup>

### Cytological characteristics of Hashimoto disease.

— morphometric analysis and comparison with papillary thyroid carcinoma —

Daisuke SANO<sup>1)</sup>, Osamu NUNOBIKI<sup>1)</sup>, Shigetoshi IWAI<sup>1)</sup>, Hirohide SAWADA<sup>1)</sup>,  
 Saki AONO<sup>2)</sup>, Yurika TENMA<sup>2)</sup>, Isako NOSE<sup>2)</sup>, Natsumi MIYASHITA<sup>2)</sup>,  
 Keiko INOMATA<sup>3)</sup>, Hiroyuki YAMASHITA<sup>3)</sup>, and Kenichi KAKUDO<sup>1)</sup>

#### Abstract

Introduction: Thyroid fine-needle cytology is the first line clinical method for thyroid nodule to select patients for surgery, because papillary carcinoma has diagnostic characteristics in cytology, such as nuclear enlargement, nuclear grooves and nuclear inclusions. However over-diagnosis of Hashimoto disease is well known fact to occur frequently.

Materials and Methods: Morphometric analysis of cytological samples from Hashimoto disease, papillary carcinoma and benign adenomatous nodule were carried out 4 cases each using Papanicolaou stained conventional smear samples.

Results: Sizes of clusters were evaluated by counting number of follicular cells in the cluster. It was larger in papillary carcinoma (63.3/cluster) and benign (43.9/cluster) than Hashimoto disease (18.9/cluster) (P=0.006). The nuclear diameter increased in Hashimoto disease and the average of the longest diameter was 6.5  $\mu$  m and the shortest was 5.5  $\mu$  m, which was overlapped with those of papillary carcinoma. The number of nuclear grooves increased from benign (<1%), Hashimoto disease (6%) to papillary carcinoma (16%).

1) 保健科学部医療検査学科

2) 保健科学部医療検査学科学生 (4 回生)

3) やました (甲状腺・副甲状腺) クリニック

Conclusion: There are significant overlap between Hashimoto disease and papillary carcinoma morphologically. For more accurate diagnosis of Hashimoto disease may be achieved only with combined morphological features.

Key Words 甲状腺細胞診、橋本病、乳頭癌、形態計測、診断

## はじめに

甲状腺細胞診では、乳頭癌の判定は容易であり、正診率は高いとされている<sup>1)-4)</sup>。その理由は、乳頭癌では核溝や核内細胞質封入体、すりガラス状核など特徴的な核所見があることによる<sup>1)-4)</sup>。しかし、代表的な特徴である核溝は良性疾患である橋本病でもみられ、どちらの疾患でも核は腫大するという報告があり、核溝や核腫大で判定することは誤診につながる恐れがある<sup>4)-8)</sup>。また、橋本病においては乳頭癌発生が増加するとの報告もあり、否定する論文も見られる<sup>9)</sup>。そこで、これら疾患を細胞診上で区別する方法の開発を目指し、核溝以外で指標となる細胞学的特徴はないか、核の長径、短径、核溝の有無を含め形態計測を試みた<sup>10)</sup>。

## 方法

Papanicolaou 染色通常スミアをそれぞれスライドガラス1枚ずつ、良性4例、橋本病4例、乳頭癌4例を用いて測定をした。1症例に対して、20集塊または細胞数500個を目標に測定し、スライド上の出血の多い部分、重積が多い部分、細胞数の少ない症例は測定対象から除外した。撮影にはBX51 (OLYMPUS、顕微鏡)、DP71 (OLYMPUS、カメラ)を用い、撮影後の画像をImage Jにて処理し、細胞の長径、短径、個数を測定した<sup>10)</sup>。

## 結果

最初に細胞の核溝について数の差がないか検討した。(図1、図2)。良性では核溝を示す細胞は少数あり、橋本病では数%に認められた。平均をとると、良性では1%以下、橋本病では6%程度、乳頭癌では16%と乳頭癌における核溝をもつ細胞の割合

が多いことが判明した。(図3、図4) (P<0.001)しかし、ここで注目すべきは橋本病1の症例である。この症例では核溝が11.7%と核溝の少ない乳頭癌1, 4と同程度の頻度で核溝が見られた(図3)。

次に集塊状に出現する濾胞上皮細胞集塊について、いくつの細胞から1つの集塊が構成されているか、それぞれ1症例ごとに20集塊について、細胞数をカウントし一例ごとの平均を算出した(図5)。橋本病群では、構成細胞数が一番多い症例4では1集塊あたり20.5個(矢印1)。乳頭癌で、構成細胞が一番少ない症例3では1集塊あたり49.7個の細胞がみられた(矢印2)。橋本病の一番多いものと乳頭癌の少ないものを比較すると約2倍の差があり、意識して判定すれば区別可能であるかも知れない。疾患ごとに4例の平均を取ると(図6)良性43.991個、橋本病になると少なくなり18.76個、乳頭癌では多くなり63.329個と橋本病の約3倍、橋本病症例1に関しても集塊を構成する細胞数に違いが見られる(矢印3)。3群で集塊の構成細胞数に差があり、集塊の大きさに差がある事が判明した (P=0.006)。

次に核の形状に着目した。甲状腺濾胞上皮細胞では核が腫大すると同時に、類円形で核小体の肥大するもの(図7)と楕円形、長円形(図8)を呈するものが見られる。これを数値化する目的で、核の長径と短径を全12例で計測した。その結果を乳頭癌を図9に、橋本病を図10に1例ずつ示す。すべての例において細胞の大きさは3  $\mu$ m~10  $\mu$ mの間に分布した。橋本病は良性との比較では、平均値で1  $\mu$ mほどの差はあるものの、乳頭癌とは差は見られない(図11)。散布図を比べると橋本病ではピークとは別に長径が大きい方に1~2つの小さな山がある(図10)。すべての橋本病の症例においてこのような小

さな山が見られ、乳頭癌ではこのような山は見られなかった(図9)。

当初の予想では良性、橋本病、乳頭癌の順に細胞が大きくなり鑑別が出来ると考えたが差が見られなかった。そこで次に、長短径の比を比較した。

長径と短径から長短径比を求めた。すべての症例において最も多かったものは長短径比1、つまりきれいな円形の核であった(図5)。円形の核には違いがないと思われることから肉眼的に楕円形核に見える長短径比1.5以上の細胞群がそれぞれの疾患でどれくらいの割合で含まれているかを求めた(図6、図13)。良性の中でも3.7%~16%と楕円形核の比率は幅広く、橋本病、乳頭癌においても同様の結果となった。平均を比較すると、橋本病で最も少なく(7.849%)、次いで良性、乳頭癌と増加した。注目していた橋本病症例1では11.49%と乳頭癌よりも比率が高い結果となった。乳頭癌の核は楕円形になる傾向が強いと考えられるが、ここでも橋本病症例1のような例外症例があるため、鑑別は難しくなると思われる。さらに、核溝ありの細胞を抽出し、長短径比1.5以上の楕円形核の比率を比べてみても橋本病症例1では11.9%と高く、乳頭癌の8.696から36.538の幅の中に入ってしまうという結果であり、この指標では区別できなかった。

今まで得られた結果から橋本病4のような核溝を示さない症例、核溝を示しても細胞の形が円形に近い症例(橋本病2, 3)は乳頭癌との鑑別が可能になると考えられる。そのほか鑑別出来ない橋本病1について乳頭癌症例を合わせて以下の様な表を作った結果、乳頭癌の中でも様々なパターンがみられ、 $\geq 1.5$ の割合とシワありの細胞数では反比例の関係にあるのではないかと考えられる。このパターンから橋本病1と同じ割合を示す、乳頭癌1, 3の症例について比べるのが我々の課題になると考える。

結論として核溝に注目して診断すると橋本病の一部に乳頭癌と区別出来ない例が存在する。

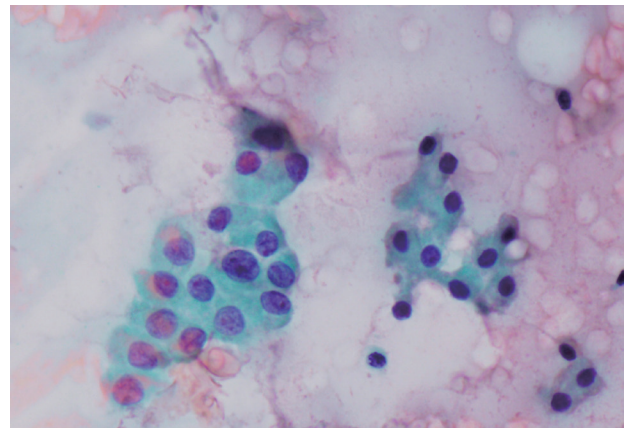


図1：橋本病症例1でみられた核溝を伴う集塊。1集塊あたり4~5個の核溝がみられる。(対物×40)

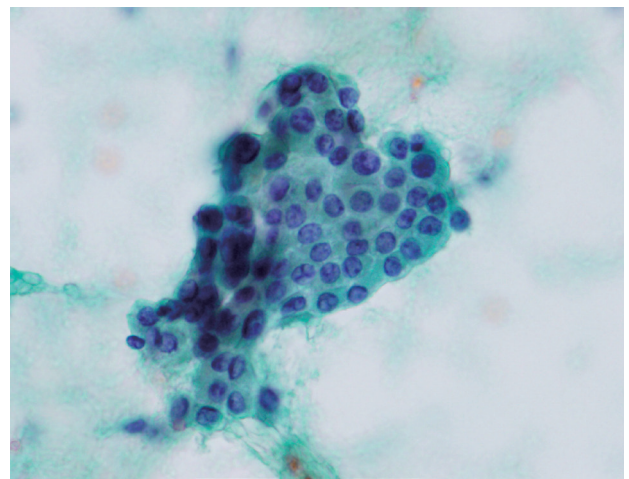


図2：乳頭癌の細胞集塊。核溝を認める。(対物×40)

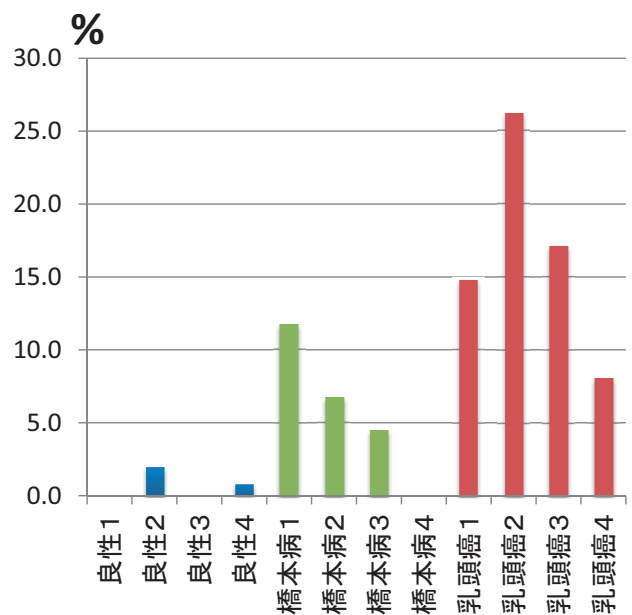


図3：症例ごとに核溝を示す細胞の割合。(核溝比)

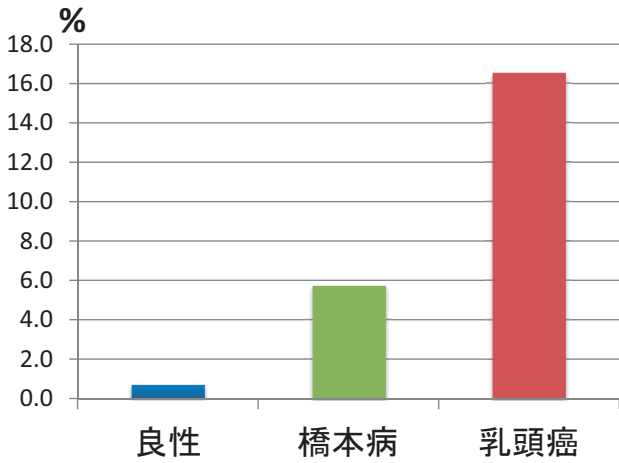


図4: 良性群 (n=4)、橋本病群 (n=4) 乳頭癌群 (n=4) の核溝を持つ細胞の割合 (平均)

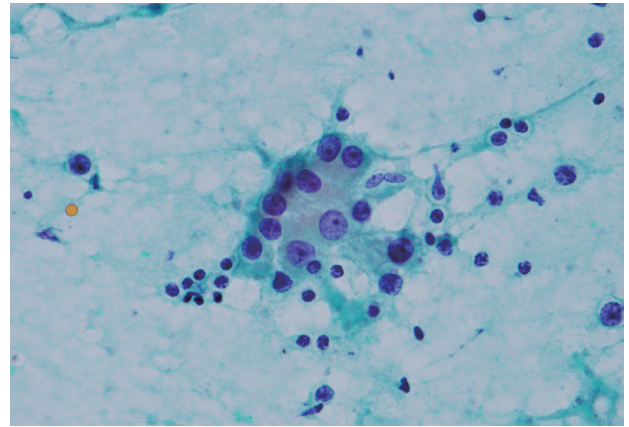


図7: 円形の核 (長短径比1) を示す橋本病。背景に小型のリンパ球が多数見られ、濾胞上皮細胞の核の増大、核小体の肥大が明らかである。(対物×40)

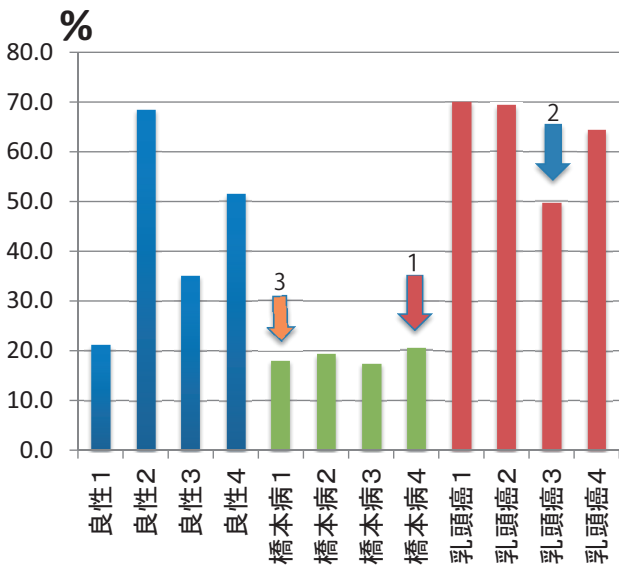


図5: 疾患ごとの1集塊を構成する細胞の数。

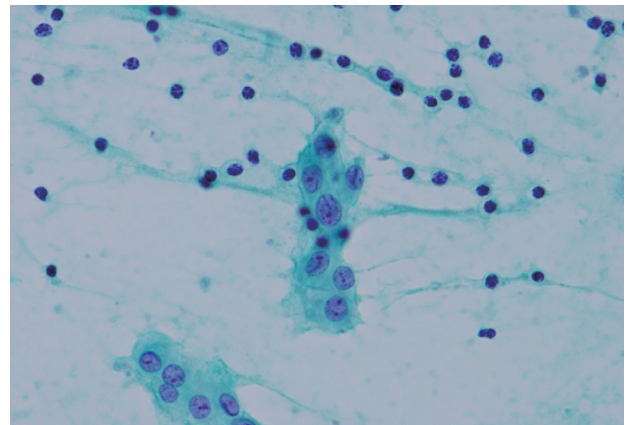


図8: 楕円形状 (長短径比1.5) の核を示す橋本病 (症例4)。背景に多数のリンパ球があることに注意。リンパ球に比べ核は著明に増大し、核の溝も見られる。(対物×40)

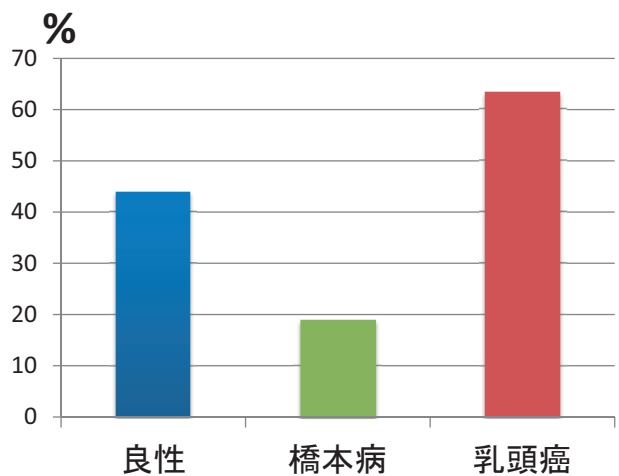


図6: 細胞集塊を構成する細胞の数について疾患ごとに平均値を比較した。

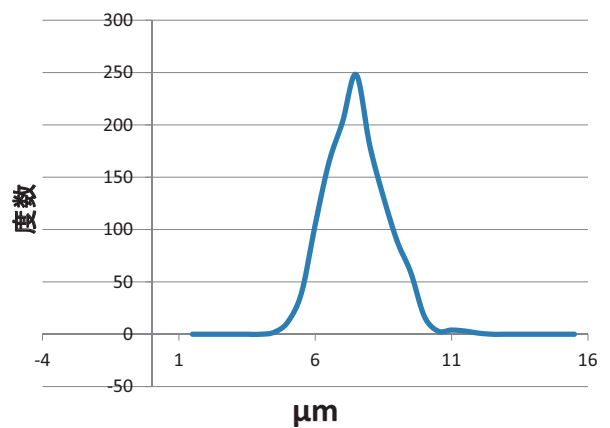


図9: 乳頭癌 (症例1) における長径散布図。単一の山を作り、均一な腫瘍細胞集団であることがわかる。



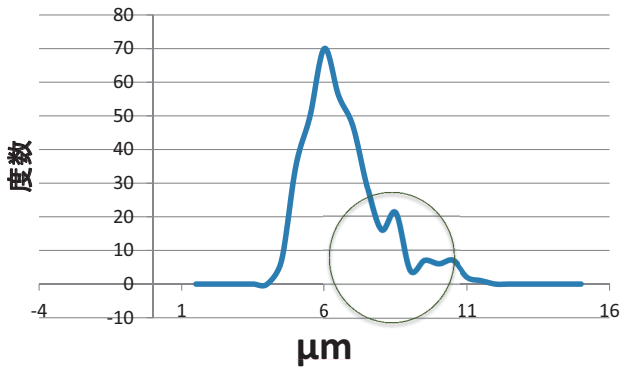


図10：橋本病（症例1）における長径散布図。長径の大きい部位に第2、第3のピークがあることがわかる。

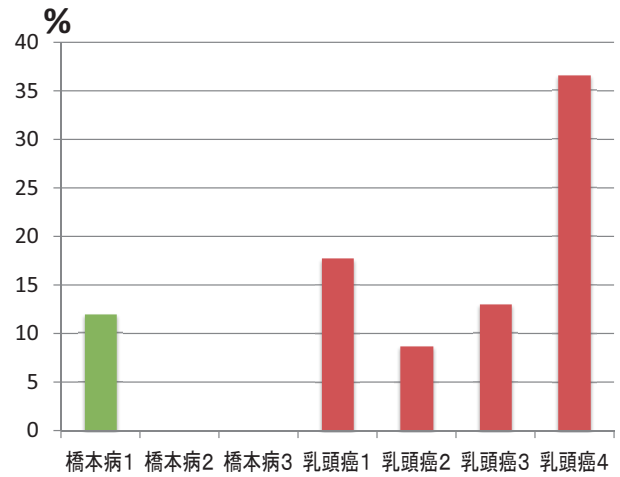


図13：核溝がある細胞に限定した時の楕円形核の割合。

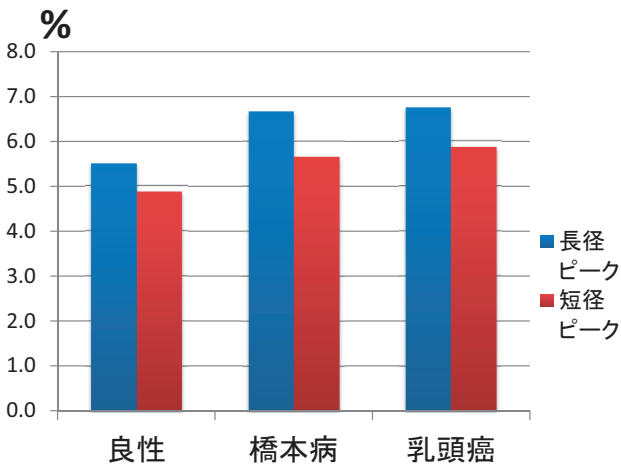


図11：腺腫様結節（良性）、橋本病、乳頭癌（悪性）各疾患における長径短径ピークの平均。橋本病は乳頭癌に近似していることに注意。

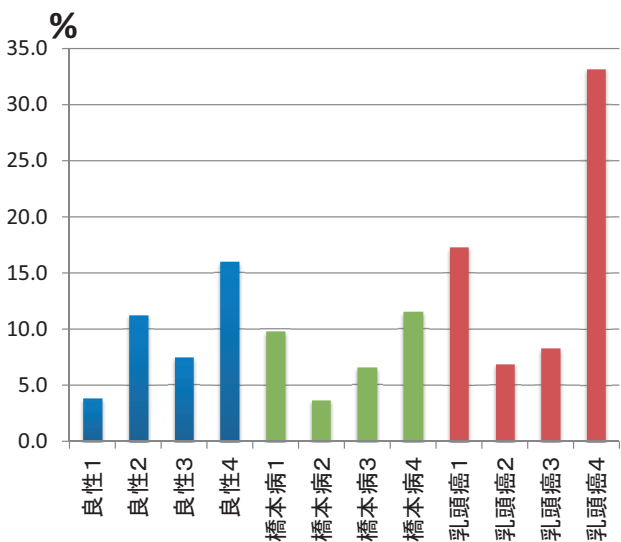


図12：各疾患における楕円形核の割合。

表1：橋本病症例1と乳頭癌での楕円形核と核溝比の比較

	乳頭癌 1	乳頭癌 2	乳頭癌 3	乳頭癌 4	橋本病 1
≥1.5割合	17.742	8.696	12.941	36.538	11.905
核溝比	14.750	26.236	17.103	8.081	11.732

### 考察

今回我々は核型、核溝以外で指標を見出すため種々の形態解析を細胞診材料を用いて行った。核の大きさについては、我々がはじめに予想していた（良性<橋本病<乳頭癌）核の大きさに差はなく、特に乳頭癌との間では近似した値を示し、核の大きさでの鑑別は不可能であった。核溝については、良性<橋本病<乳頭癌に増加した。しかし、数の違いはあれ、核溝の有無では鑑別は困難であった。核の円形度については3群間で差は見られなかったが、核溝を持つ細胞のみをピックアップし、長短径比を求めると、乳頭癌で多い傾向が見られた。これらを総合的に判定すると、橋本病と乳頭癌との鑑別が可能と考えられる（長短径比 $\geq 1.5$ は乳頭癌）。残念ながら、橋本病症例1のような核溝、核型の割合が乳頭癌に似た例外的な症例があり、明確な診断基準を設定できなかった。もうひとつの可能性として、散布図（図10）に示したピークとは別にみられた小さな第2の山が、橋本病に見られたことである。乳頭癌ではこの第二の山がないことから、この細胞群を

検討することで、橋本病の乳頭癌からの鑑別点を見つけてることが出来るのではないかと考えている。

この結果をもとに鑑別困難な症例数を増やし研究を進めて行きたい。また、鑑別に戸惑う細胞群が橋本病、乳頭癌それぞれの疾患に特異的な細胞であるのか、それとも化生や未熟な細胞など炎症や修復時に出てくる細胞群であるのかなど細胞のルーツに関しても明らかにしたいと考えている。

## 文献

- 1) Droese M: Cytological aspiration biopsy of the thyroid gland by (translated by Burt A.; F.K). Schattauer Verlag, Stuttgart, New York, Schattauer, 1980.
- 2) 坂本穆彦編集, 細胞診を学ぶ人のために, 医学書院, 東京, 2011.
- 3) 黒住昌史, 坂本充弘, 覚道健一: 甲状腺乳頭癌の核所見: 核の超微形態像と光顕所見の比較。内分泌外科, 14: 273-276, 1997.
- 4) 樋口佳代子: 甲状腺吸引細胞診の見方・考え方。医学の歩み 178: 334-341, 1996.
- 5) Harvey AM, Truong LD, Mody DR: Diagnostic pitfalls of Hashimoto/lymphocytic thyroiditis on fine-needle aspirations and strategies to avoid overdiagnosis. Acta Cytol 56: 352-360, 2012.
- 6) 奥沢悦子, 熊谷幸江, 方山揚誠 他: 橋本病を合併した甲状腺乳頭癌の3例。日本臨床細胞学会雑誌, 41: 180-186, 2002.
- 7) 遠藤千鶴子, 吉岡辰泰, 大島昌宏, 山村彰彦, 松本道男: 甲状腺穿刺吸引細胞診にて診断に苦慮した乳頭癌、濾胞腺腫、橋本病が合併した一例。日本臨床細胞学会雑誌, 35 (補冊): 163-163, 1996.
- 8) Wakasa T, Shintaku M, Tanaka M et al: Morphological Changes of Follicular Cells in Hashimoto's disease: A Possible Cause of Overdiagnosis in Cytology. J Basic & Clin Med, 2: 12-16, 2013.
- 9) Jankovic B, Le KT, Hershman JM: Clinical review: Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma: Is there a correlation? J Clin Endocrinol Metab 98: 474-482, 2013.
- 10) 橋本克訓, 新田憲司, 水嶋祥栄, 長田祐之, 瀬古周子, 加藤正和, 青木光治, 前田永子, 都築豊徳, 横井豊治 液状処理細胞診を用いた甲状腺病変の免疫化学的、形態計測的鑑別の基礎的研究。日本臨床細胞学会雑誌, 48: 675-675, 2009.