

4 細胞診で何がわかる？

結論から先に

- ▶ 多くの甲状腺腫瘍の組織型推定が可能だが、濾胞がんと濾胞腺腫の鑑別はできない。
- ▶ 採取者の技量が細胞診の診断精度を決定づける。

1 細胞診を行う目的は？

- 細胞診の診断精度は針生検とほぼ同等であることから、甲状腺結節性病変の診断には、簡便で合併症の少ない細胞診が行われています。
- 質的診断（良性、悪性）や腫瘍の組織型（乳頭がん、髄様がん、未分化がんなど）の推定はできますが、機能的診断（亢進症、低下症）はできません（表1）。
- 細胞診の功績の1つは、良性と診断することによって不必要な手術を減少させてきたことです。

表1 甲状腺穿刺吸引細胞診の適応と禁忌

適応	
1	結節性病変, 超音波検査上での腫瘍様低エコー部
2	嚢胞の排液時に細胞診を併用
3	超音波検査上でびまん性に微細石灰化がある甲状腺
4	抗甲状腺抗体陰性のびまん性甲状腺腫
5	非定型的な炎症性疾患の確認
6	甲状腺切除後に出現した結節
禁忌	
1	甲状腺機能亢進状態のBasedow病
2	頸部を静止できない患者さん
3	検査協力（インフォームド・コンセント）が得られない患者さん
適応外	
1	明らかな亜急性甲状腺炎・慢性甲状腺炎・良性嚢胞
2	5mm以下の結節, 10mm以下の超音波上良性の結節, 20mm以下の嚢胞

2 細胞診はどのように行うか？

- 細胞診の診断精度は診断者の能力よりも、採取者の技量による
ところが大きです。必ず超音波ガイド下で行い(図1)、診断に最
も役立つ部位から細胞を採取し、適切な操作で塗抹標本を作成
することが重要です¹⁾。
- 操作は、刺入、陰圧、切り取り、陰圧解除、抜去、排出、塗抹、
固定の順に行います(図2、表2)²⁾。
- 血液の混入を避けるためには、陰圧の時間は3秒以内、陰圧は
0.3mL以下にします。
- 血液や囊胞液をそのまま塗抹すると、採取された細胞の観察が
難しくなります。血液や囊胞液を採取した場合、プレパラートを
斜めにし、下方に流れ落ちた液状成分を拭き取ってから塗抹
操作を行います(図3)。



図1 穿刺吸引細胞診外来の様子
穿刺は必ずエコーガイド下で針先を確認しながら行う。

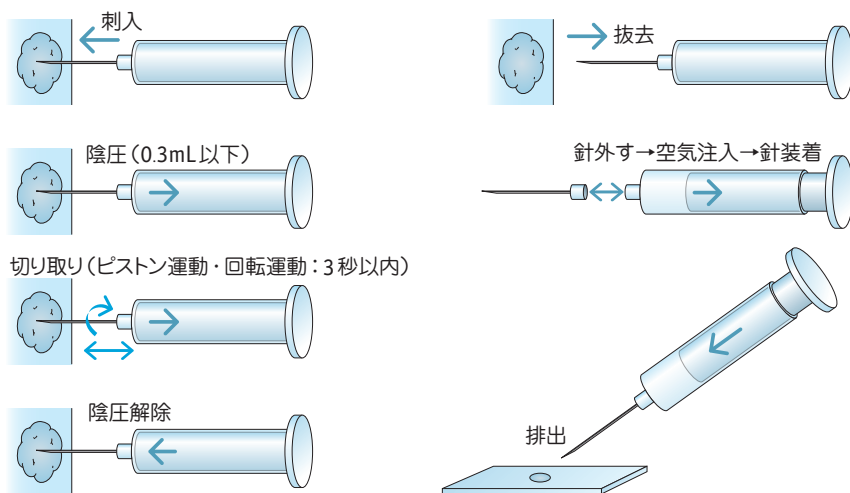


図2 穿刺吸引手順

表2 甲状腺穿刺吸引細胞診の手順

1. 刺入	血管，気管，神経を避け，結節までの距離が最短になるルートを選ぶ
2. 陰圧	針先が目的部位にあることを必ず確認し，陰圧をかける
3. 切り取り	陰圧のまま，針を前後にピストン運動させると同時に回転を加え，組織を切り取る
4. 陰圧解除・抜去	陰圧を解除した後，針を抜く
5. 排出	注射針を注射筒から外し，注射筒に空気を入れてから再び注射針を装着し，検体をプレパラート上に1回で吹き出す
6. 塗抹	検体上にもう1枚のプレパラートを強く押し当て，そのまま上下に離す(合わせ法)
7. 固定	湿固定(95%アルコール，スプレー法，滴下法)を行う 通常塗抹後直ちに固定するが，液状検体の場合は数秒から数十秒後に固定する

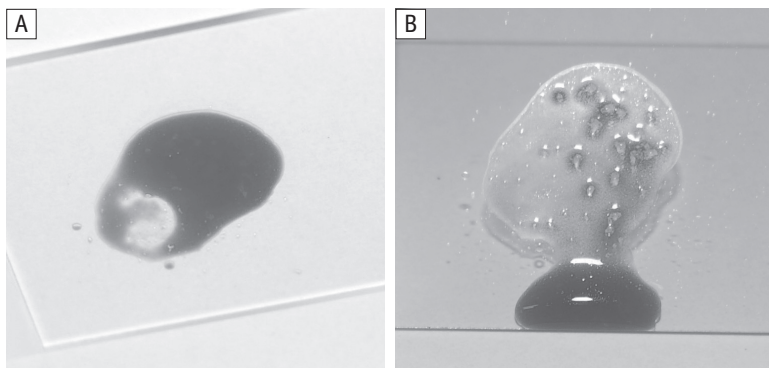


図3 血液性検体の処理 **カラー口絵 D**

血液を吹き出した場合(A), すばやくプレパラートを立て(B), 下方に流れ落ちた血液を拭き取った後に塗抹操作を行う。

■ 穿刺・塗抹のポイントはここだ!

- 陰圧時間は3秒以内、陰圧は0.3mL以下にする。
- プレパラートを強く押し当て、できる限り薄く塗抹する。
- 血液成分や嚢胞液成分はできる限り流し落とす。
- 液状検体は塗抹後直ちに固定しない。

3 どこを穿刺したらよいか? ²⁾

充実部を含む嚢胞性病変

- 嚢胞内充実部を穿刺します。

nodule in nodule, nodule from nodule

- それぞれの部位を穿刺します(図4)。

衛星結節を伴う主結節

- 主結節と衛星結節の両方を穿刺します(図4)。

石灰化結節

- 石灰化の途切れた部位から針を結節内に刺入します。針先を内部に刺入できなかった場合は、必ずその旨を依頼用紙に記載します。

悪性リンパ腫が疑われる

- 結節の中央を穿刺します。辺縁部では橋本病との区別が難しくなります。

未分化がんが疑われる

- 結節の周辺か、ドブラで血流のある部を穿刺します。結節の中央はしばしば壊死に陥っており、正確な診断ができません。

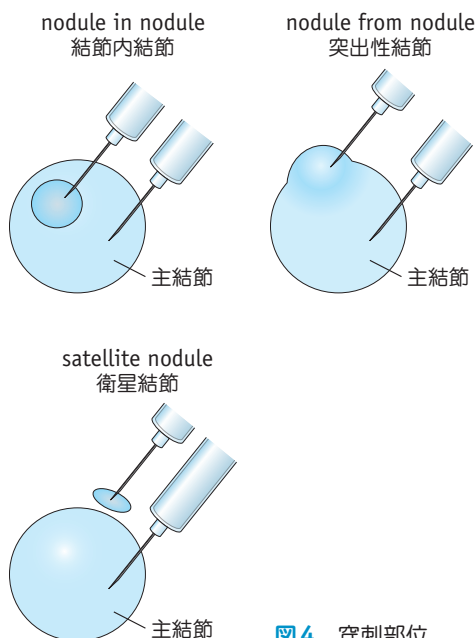


図4 穿刺部位

4 採取物をみて何がわかる？(図5)

透明感のある粘稠な液状物、ゼリー状検体、褐色泥状物

- 腺腫様甲状腺腫もしくは良性嚢胞性病変が考えられます。

糸状の細長い組織塊を含む出血性検体

- 濾胞性腫瘍が考えられます。

透明感のない白色調の固形物

- 腫瘍性病変が考えられます。

無色透明な液状検体

- 副甲状腺嚢胞が考えられますので、穿刺液のPTHを測定します。

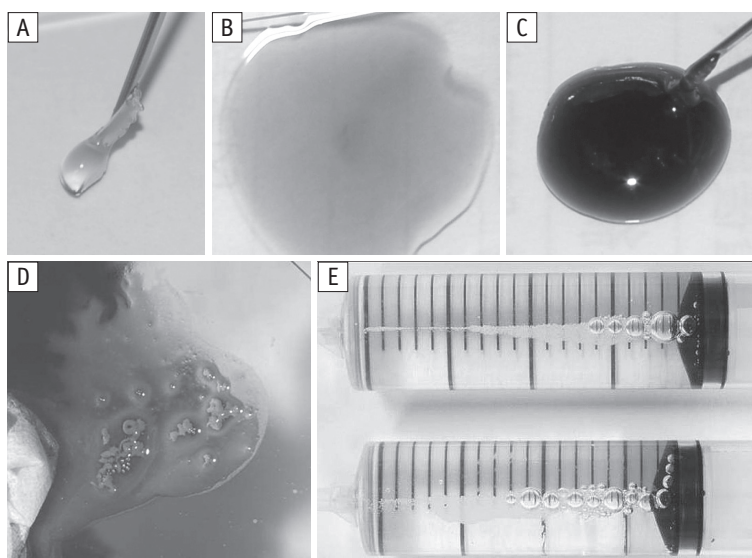


図5 穿刺物の肉眼所見 **カラー口絵 D**

A: 粘稠なコロイド(腺腫様甲状腺腫), B: 嚢胞液(良性嚢胞), C: 出血を伴った嚢胞液(良性嚢胞もしくは嚢胞形成性乳頭がん), D: 血液成分と組織塊(濾胞性腫瘍), E: 透明な液(副甲状腺嚢胞)

5 細胞診報告書をどう読む？

- 細胞診断は採取された材料からなされます。つまり、針先が結節にヒットしていない場合があります、「良性の細胞診報告」イコール「その結節が良性」ではありません。
- 「甲状腺癌取扱い規約」では、検体が適正と評価された標本のみ、「嚢胞液」、「良性」、「意義不明」、「濾胞性腫瘍」、「悪性の疑い」、「悪性」に区分され、推定しうる診断名が記されます(表3)³⁾。不適正な検体では診断はなされません。
- 濾胞腺腫と濾胞がんとの区別はできませんので、「濾胞性腫瘍」と報告されます。その場合、再検しても結果は同じです。
- 「意義不明」は、再検によってより正確な診断がなされる可能性が高く、再検が推奨

表3 甲状腺細胞診の判定区分と該当する所見および疾患

標本の評価	判定区分	該当する所見および疾患
検体不適正		細胞診断ができない
		標本作製不良, 病変を推定するに足る細胞あるいは成分がない
適正	嚢胞液	嚢胞液で, コロイドや濾胞上皮細胞を含まない
		良性の嚢胞に由来する。稀に嚢胞形成性乳頭がんが含まれることがある
適正	良性	悪性細胞を認めない
		正常甲状腺, 腺腫様甲状腺腫, 甲状腺炎, Basedow病などが含まれる
適正	意義不明	良性・悪性の鑑別が困難, 他の区分に該当しない, 診断に苦慮する
		乳頭がんの可能性がある, 特定が困難な異型細胞が少数, 濾胞性腫瘍と乳頭がんの鑑別が困難, 橋本病とリンパ腫との鑑別が困難, などが含まれる
適正	濾胞性腫瘍	濾胞腺腫, 濾胞がんが推定される, あるいは疑われる
		多くは濾胞腺腫, 濾胞がんである。好酸性細胞型や異型腺腫を推定する標本も含まれる。腺腫様甲状腺腫, 濾胞型乳頭がん, 副甲状腺腺腫様甲状腺腫のこともある
適正	悪性の疑い	悪性と思われる細胞が少数または所見が不十分なため, 悪性と断定できない
		種々の悪性腫瘍および硝子化索状腫瘍が含まれるが, その多くは乳頭がんである。乳頭がんを疑うが濾胞性腫瘍が否定できない標本も含まれる。良性疾患で含まれる可能性のあるものとしては, 異型腺腫, 腺腫様甲状腺腫, 橋本病などがある
適正	悪性	悪性細胞を認める
		乳頭がん, 低分化がん, 未分化がん, 髄様がん, リンパ腫, 転移がんなどが含まれる

(文献3, 表3より改変)

されます。

- 検体不適正, 良性, 意義不明, 濾胞性腫瘍, 悪性の疑い, 悪性と報告された場合, 悪性の可能性はそれぞれ, 5~10%, 0~3%, 6~18%, 10~40%, 45~60%, 94~96%とされています⁴⁾。

まとめ

- ▶ 細胞診は甲状腺結節の質的診断に非常に有用だが, その精度は診断医ではなく, 穿刺医の技量に大きく左右される。

文献

- 1) 廣川満良, 他: 穿刺吸引細胞診. 内分泌画像検査・診断マニュアル. 成瀬光栄, 他編. 診断と治療社, 2011, p105-10.
- 2) Hirokawa M, et al: Thyroid fine-needle aspiration and smearing techniques. VideoEndocrinology. 2018;5(2).
[http://doi.org/10.1089/ve.2018.0119]
- 3) 甲状腺癌取扱い規約. 第7版. 甲状腺外科学会, 編. 金原出版, 2015, p56.
- 4) The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology: Definitions, Criteria, and Explanatory Notes. 2nd ed. Ali SZ, et al, ed. Springer, 2018.

— 廣川満良

TSHomaとPlummer病の合併

- ▶ 自律性機能性甲状腺結節 (autonomously functioning thyroid nodule; AFTN) の診断はTSHが抑制されていることに依存している。
- ▶ TSHの自律分泌を伴う疾患 (TSH産生下垂体腫瘍, 一部の先端巨大症) との合併はAFTN診断のピットフォールである。

1 TSH産生下垂体腺腫と甲状腺腫

- TSH産生下垂体腫瘍 (TSHoma) は下垂体腺腫の1~2%を占める比較的稀な機能性腫瘍ですが, 近年報告が増えています。診断時の血清TSHの中央値は $3.08 \mu\text{IU}/\text{mL}$ であり, TSH値が基準値上限を上回るのはTSHomaの30%程度にとどまります¹⁾。TSHomaの90%では甲状腺腫を認め, しばしば結節性甲状腺腫を合併します。TSHomaに結節性甲状腺腫を合併したものの, TSHoma術前にはAFTNと診断できなかった一例を紹介し, AFTN診断のピットフォールについて考察します。

2 症例提示

症例 50代, 女性, 主婦

現病歴 5年前から頸部腫大と動悸, 発汗過多を自覚し, したいに増悪するため前医受診。

身体所見・検査所見 身長157cm, 体重58kg, 血圧132/78mmHg, 脈拍92回/分・整, 体温 36.6°C 。
甲状腺はびまん性に腫大。眼球突出・眼球運動障害・視野障害なし。
甲状腺機能はTSH $0.886 \mu\text{IU}/\text{mL}$, FT_3 $6.04 \text{ pg}/\text{mL}$, FT_4 $2.74 \text{ ng}/\text{dL}$ と甲状腺中毒症かつSITSHを呈した (再現性あり)。TRAbとTSAbは陰性。TbAgとTPOAbは陽性。
TR β 遺伝子変異: 陰性
下垂体MRI: 造影T1強調像で造影効果の乏しい5mmの腫瘍性病変あり
TRH負荷試験: TSHは無反応
甲状腺エコー: びまん性腫大, 甲状腺下極に50mmを超える等エコー結節を認める
甲状腺シンチグラフィ ($^{99\text{m}}\text{Tc}$): 集積は正常甲状腺>結節

- 上記の検査所見から #1 TSHoma, #2結節性甲状腺腫, #3慢性甲状腺炎と診断しました。治療の経過を図1に示します。術前に甲状腺機能を正常化するためKI 100mg/日内服し, オクトレオチド $300 \mu\text{g}/\text{日}$ を皮下注射しました (適応外使用)。

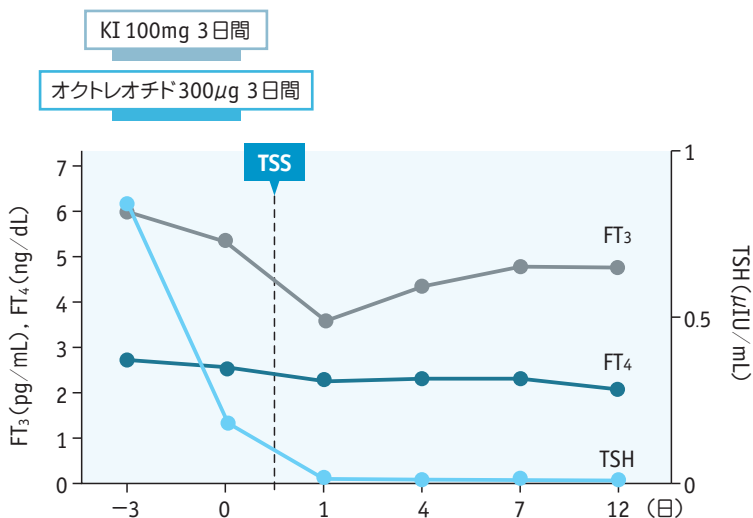


図1 TSHoma術前後の甲状腺ホルモンの推移

オクトレオチドは80%以上のTSHomaでTSH分泌を低下させ甲状腺機能を正常化します。本症例においてもTSHは基準値以下まで低下しましたが、不思議なことにFT₃・FT₄はびくともしませんでした。

- 患者さんと外科、麻酔科とで協議した上でTSHomaの手術〔経蝶形骨洞手術 (transphenoidal surgery; TSS)]を予定通りに行う方針となり、無事に腫瘍は全摘されました。摘出された腫瘍は免疫染色でTSH陽性、Pit-1陽性、SSTR2A (ソマトスタチン受容体2)陽性の腺腫であり、TSHomaの確定診断に至りました。
- 術直後からTSHは感度以下まで低下しましたが、FT₃・FT₄は術後1カ月後も高値を維持しました。通常、TSHomaが全摘されるとTSHは速やかに感度以下まで、FT₃、FT₄は基準域下限まで低下するので非典型的です。本症例の非典型的な経過に疑問を抱き、甲状腺の結節がAFTNではないかと考えました。術前後に甲状腺シンチグラフィを撮像したところ(図2)、TSHomaの術後、SPECT/CTで示すよう

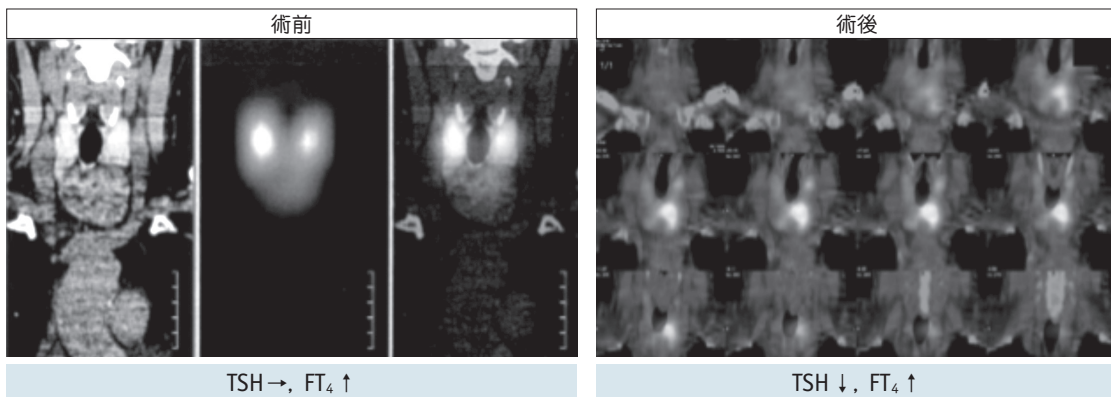


図2 TSHoma術前(左, ^{99m}TcO₄)・術後(右, ¹³¹I)の甲状腺SPECT/CT像

(写真提供: 隈病院 深田修司先生)

カラー口絵 H

に強く集積する部位がTSHの低下に伴って正常甲状腺から結節へと変化しており、この結果をもってAFTNの診断に至りました。

3 なぜTSHoma術前にAFTNの診断が困難であったか

- TSHoma術前の甲状腺シンチグラムにおいて甲状腺結節はhot noduleには見えず、これではAFTNとは診断できません。AFTNの分泌する甲状腺ホルモンが正常下垂体にネガティブフィードバックをかけていたのかもしれませんが、TSHomaによるTSH分泌までは抑制できず、正常甲状腺でのヨウ素の取り込みが低下していなかったのでしょう。そのため、典型的なシンチグラムとならなかったのだと考えられます。
- オクトレオチドの投与によってTSHが抑制されたにもかかわらず甲状腺ホルモンが高値を維持した経過はまさにAFTNの病態そのものです。また、AFTNでは大量ヨウ素の有用性は乏しいとされており、本症例においてKIが無効であったことは典型的な経過であったと言えます。
- 本症例の経過から、逆説的ではありますがAFTNの診断(データの解釈、シンチグラム)がいかにTSHに依存しているかがよく理解できます。また、一元的に説明できない経過について基本に立ち返り、診断を見直す重要性について教えてくれる味わい深い一例です。

文献

- 1) Yamada S, et al: Clinicopathological characteristics and therapeutic outcomes in thyrotropin-secreting pituitary adenomas: a single-center study of 90 cases. J Neurosurg. 2014;121(6):1462-73.

辰島啓太