

甲状腺腫瘍病理診断の諸問題

もり もり いちろう いちろう かくどう かくどう けん いち けん いち
森 一郎*, 覚道 健一*

* 和歌山県立医科大学 大学院医学研究科 人体病理学

Key words 甲状腺癌 (thyroid carcinoma), 分類 (classification), 診断 (diagnosis), 境界悪性 (borderline lesion)

はじめに

WHO分類は2004年改訂され、甲状腺腫瘍は20余りの診断名で並列的に分類された（表1）¹⁾。2005年の本邦での甲状腺癌取扱規約の改定でも、この点への批判はあったが、（一部大括りにまとめるように変更されたが）、日本国内から国際雑誌への発表に支障が生じることを恐れ、WHO分類の診断項目をほとんどそのまま受け入れ分類が作成された（表2）²⁾。組織発生の異なる腫瘍群を、相互関係なく並列的に扱う、この甲状腺腫瘍分類は、他の臓器ではまれな分類方針である。同じWHO分類でも内分泌腺腫瘍ではまったく別の哲学で分類が作成されている（表3）。腫瘍は良性から悪性までWell-differentiated endocrine tumour, Well-differentiated endocrine carcinoma, Poorly differentiated endocrine carcinomaと3群に分類されている。それぞれ独立した別の腫瘍ではなく、連続スペクトル上にあるものとして、腫瘍の大きさ、

浸潤の有無、細胞分裂の多寡、転移の有無などから、これらを良性、境界悪性、低悪性度、高悪性度の4段階の腫瘍に分類している¹⁾。病理医にとっては個人的見解の差を包含し、診断基準の個人差を緩和してくれるありがたい分類である。

論点を単純化するために、本論文では、甲状腺腫瘍のうち濾胞細胞由来腫瘍に限って問題点を議論したい。

甲状腺腫瘍分類とその基本方針

近年の腫瘍組織診断には、癌の多段階発癌説が大きく影響を与えており、腫瘍は正常細胞から種々の分子メカニズムを経て、腫瘍化、腫瘍形成、良性腫瘍、低悪性度の癌に変化、浸潤能の獲得、転移形成、高悪性度の癌に変化、進行癌へ進展すると考えられる。しかし甲状腺腫瘍では、この多段階発癌説の裏づけが確立していないため、多段階的に進行する腫瘍として腫瘍診断名を割り当てるのではなく（第1の問題点）、それぞれ分子メカニズムの異なる別個の腫瘍として、良性は濾胞腺腫、低悪性度の癌である高分化癌は、乳頭癌と濾胞癌に2分割され、高悪性度の癌は低分化癌、未分化癌、扁平上皮癌などと別個に設定されている^{1), 2)}。高分化癌からプログレッションを想定し、低分化癌が、2004年の分類に取り入れられたが、その他の癌の位置づけは不明で、組織分類の全体像は多段階発癌説と調和していない。特に高分化癌の中でも乳頭癌は、摘出により大半が良性の経過をたどるにもかかわらず、良性腫瘍や、良性と悪性の間（境界悪性に相当する疾患概念）を設定せず、（乳頭癌の核所見があれば、転移浸潤がなくても）すべてを悪性と診断する方針を変更しなかった。良性か悪性の二者択一で甲状腺腫瘍を診断しなければならないことが、甲状腺腫瘍分類が抱える（第2の問題点）である。

表 1. Tumours of the thyroid by world health organization, 2004.

Papillary carcinoma
Follicular carcinoma
Poorly differentiated carcinoma
Undifferentiated(anaplastic) carcinoma
Squamous cell carcinoma
Mucoepidermoid carcinoma
Scleroring mucoepidermoid carcinoma
Mucinous carcinoma
Medullary carcinoma
Mixed medullary and follicular cell carcinoma
Spindle cell tumour with thymus-like differentiation
Carcinoma showing thymus-like differentiation
Follicular adenoma
Hyalinizing trabecular tumour
Teratoma
Primary lymphoma and plasmacytoma
Secondary tumors ect

表2. 甲状腺癌取扱規約による甲状腺腫瘍分類、第6版、金原出版、2005年

1 良性腫瘍	b. 濾胞癌	c. 粘液癌
a. 濾胞腺腫	1) 微小浸潤型	d. 粘表皮癌
2 悪性腫瘍	2) 広範浸潤型	e. 好酸球增多を伴う硬化性粘表皮癌
a. 乳頭癌	c. 低分化癌	f. 胸腺様分化を示す癌
1) 濾胞型	d. 未分化癌	g. 胸腺様分化を伴う紡錘形細胞腫瘍
2) 被包型	e. 體様癌	h. 扁平上皮癌
3) 大濾胞型	f. 悪性リンパ腫	i. 肉腫
4) 好酸性細胞型	3 その他の腫瘍	j. その他
5) 高細胞型	a. 硝子化索状腺腫	k. 転移性腫瘍
6) 篩型	b. 円柱細胞癌	

表3. Pancreatic endocrine tumours by world health organization, 2004.

1 Well-differentiated endocrine tumour
1.1 Benign behavior
1.2 Uncertain behavior
Confined to the pancreas and one or more of the following features, $\geq 2\text{cm}$ in diameter, 2-10 mitoses/10 HPF, $>2\%$ Ki-67 positive cells, angioinvasion, perineural invasion
2 Well-differentiated endocrine carcinoma
Low grade malignant, gross local invasion and /or metastasis
3 Poorly-differentiated endocrine carcinoma
High grade malignant, >10 mitoses/10HPF

筆者は、このことが甲状腺腫瘍の診断一致率の低さの最大の原因となっていると考える^{3)~5)}。

甲状腺腫瘍における 悪性の診断根拠となる所見は何か

他臓器では、細胞異型、構造異型と浸潤・転移が病理組織診断の悪性の根拠である。しかし甲状腺腫瘍では極端なローカルルールが二つ存在する（第3の問題点）。

乳頭癌の核所見は、乳頭癌ではほぼ全例に認められ、重要な診断根拠とされている^{1), 2)}。しかし高細胞亜型や篩（cribriform-morular）亜型では乳頭癌の核所見は明瞭でなく、良性である硝子化索状腺腫に、逆に乳頭癌の核所見が乳頭癌以上に明瞭にみられるなど、乳頭癌の核所見は、悪性の絶対的根拠ではない。他の臓器では、（肝細胞の糖原の核内蓄積など）核内細胞質封入体は良性、非腫瘍性病変でも広くみられる細胞の形態変化であり、細胞の癌化、悪性化を説明できる形態変化、病態ではない。また乳頭癌のスリガラス（淡明）核も、乳頭癌に多い変化ではあるが、長沼らの検討では、固定不良で現れやすい人工産物であると報告され、腫瘍化、悪性化と直接関連ある分子メカニズムは明らかにされていない⁶⁾。

乳頭癌の癌遺伝子変化と考えられてきたRET/PTC遺伝子再構成も、乳頭癌細胞のすべての細胞にみられるのではなく、癌細胞の一部の細胞にみられ

る変化（passenger mutation）とする発表もあり、被膜浸潤やリンパ節転移以外に、何を診断根拠に甲状腺腫瘍を良性と悪性に鑑別するか、その診断基盤にぐらつきが生じている⁷⁾。

濾胞癌については、被膜浸潤の有無で良性（濾胞腺腫）と悪性（濾胞癌）を鑑別する。しかしこれでも甲状腺腫瘍のローカルルールがあり混乱の原因となっている。すなわち被膜がある濾胞性腫瘍では、完全な被膜浸潤がある時のみ悪性（濾胞癌）と診断し、不完全な被膜浸潤にとどまる時には良性とすべきであると記述されている^{1), 2)}。この運用に病理医は悩んでいる。他の臓器たとえば胃粘膜病変や、子宮頸部粘膜では、基底膜を破り間質へわずかな浸潤があれば悪性と診断される。しかし甲状腺腫瘍では明らかに浸潤が被膜間質にあっても、被膜を貫いていない場合には不完全という評価のもとに無視されることとなる。根拠は被膜浸潤のみ（血管浸潤がない時）の病変では、術後の転移再発が起こらないと報告されているからである⁸⁾。明らかな間質浸潤のある病変でも、程度が軽ければ良性に分類しなければならないことに、病理医は総論的矛盾を感じている。

甲状腺腫瘍における 境界悪性病変とは何か

甲状腺穿刺吸引細胞診断では、乳頭癌には細胞学的特色が明瞭にあるため、一般に乳頭癌の正診率は高い。しかし乳頭癌濾胞亜型（FVPTC）は、鑑別困難と診断されることが多い、悪性の確定診断が得られないことが多い。すなわち病理/細胞診断が根拠とする形態学的特色が通常の乳頭癌と異なっている（十分でない、明確でない）ことを示している。

欧米からの報告では、

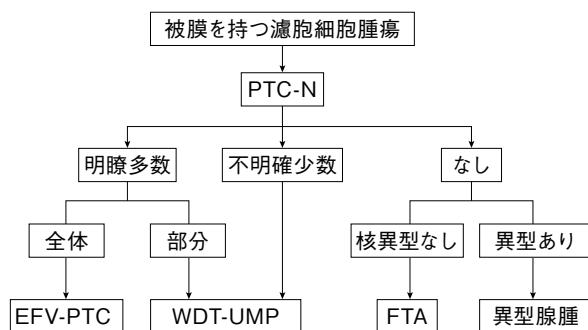
- 1) FVPTCは浸潤（invasive/diffuse）型と被包（非浸潤）型の2型ある。
- 2) 浸潤型は他の通常の乳頭癌と同様である。
- 3) 被包（非浸潤）型FVPTCはリンパ節転移が少なく、予後は良く、術後再発はほとんどなく、患者は腫瘍死しない。
- 4) 被包（非浸潤）型FVPTCはRET/PTC遺伝子再

表4. 甲状腺濾胞細胞腫瘍の新病理組織分類

1 良性腫瘍：	2) Moderately-differentiated adenocarcinoma (subtype: PTC type and FTC type)
濾胞腺腫	a) Aggressive variants of PTC
2 境界悪性：	b) Widely invasive FTC
1) Follicular Tumor of uncertain malignant potential	c) Angioinvasive FTC
2) Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential	3) Poorly differentiated carcinoma (subtype: PTC type and FTC type)
3) Encapsulated papillary carcinoma, follicular variant(濾胞型乳頭癌, 被包型)	4) Undifferentiated carcinoma
3 悪性腫瘍：	(FTC: follicular thyroid carcinoma, PTC: papillary thyroid carcinoma)
1) Well-differentiated adenocarcinoma (subtype: PTC type and FTC type)	
a) Low-risk PTC	
b) Minimally invasive FTC	

図1. 乳頭癌の核所見の程度による被膜を持つ濾胞細胞腫瘍の分類。

PTC-N, papillary thyroid carcinoma type nuclear changes; EFVPTC, encapsulated follicular variant papillary thyroid carcinoma; WDT-UMP, well differentiated tumor of uncertain malignant potential; FTA, follicular thyroid adenoma.



構成とBRAF点突然変異はみられないか、みられてもまれと報告されている。濾胞腺腫/濾胞癌にみられるras変異は高頻度（30～50%）に見出されている。

これらの論文から、私は被膜を持ち、転移浸潤のないFVPTCは生物学的には摘出のみで再発しない良性腫瘍的病変であり、分子遺伝学的位置づけも含めて、明瞭な悪性とも、明瞭な良性とも分類できない境界的な腫瘍と考えている。

Williamsは2000年に乳頭癌の核所見が明瞭でない被膜を持つ濾胞性腫瘍で、被膜浸潤がない時Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP)と呼ぶことを提唱した¹⁰⁾。これは境界悪性を意図したのではなく、診断の一致しないこの病変を良性の濾胞腺腫、悪性のFVPTCのいずれかに診断するのではなく、WDT-UMPとさしあたり呼んでおこうというものである。

別の解釈は、FVPTCは乳頭癌の前駆病変であり、良性と悪性の中間的病変であるため区別が困難という考え方である。この仮説のもとに発表されたのがFuscoらの論文で、乳頭癌の核所見のある部位にRET/PTC遺伝子再構成があり、乳頭癌の前駆的病変の可能性があると報告している¹¹⁾。この病変（被包型濾胞型乳頭癌）を悪性と診断することに（第4の問題点）がある。

WilliamsはWDT-UMP以外にFollicular tumour

of uncertain malignant potential (FT-UMP)を被膜浸潤の評価で意見が分かれる病変（乳頭癌の核所見のないもの）に対して推奨している¹⁰⁾。これを含めて我々は境界悪性に分類することを推奨している¹²⁾。

甲状腺腫瘍の診断アルゴリズム

濾胞細胞由来腫瘍で被膜を持つ甲状腺腫瘍の場合、良性は濾胞腺腫、悪性はさらに乳頭癌と濾胞癌に分類される。乳頭構造の有無にかかわらず、腫瘍細胞に乳頭癌の核所見、スリガラス（淡明）核、核の溝、核内細胞質封入体、重疊核などがみられた時、乳頭癌と診断される^{1), 2)}。被膜浸潤や、リンパ節転移がない例でも、乳頭癌の核所見があれば悪性、乳頭癌と診断される。乳頭構造もなく、被膜浸潤や、リンパ節転移がない時、濾胞腺腫/濾胞癌とどのように区別するのであろうか。腫瘍細胞に乳頭癌の核所見、スリガラス（淡明）核、核の溝、核内細胞質封入体、重疊核などが有りと判定するか、不十分と判定するかで決定され、あれば被包型乳頭癌、濾胞亜型と診断する^{1), 2)}。

乳頭癌の核所見がなければ、また被膜浸潤がなければ良性の濾胞腺腫、被膜浸潤があれば悪性の濾胞癌、被膜浸潤の程度で、軽いものは微小浸潤型濾胞癌、程度が強ければ広範浸潤型濾胞癌と診断される^{1), 2)}。

診断の不一致はなぜ起こるか

それではこれらの所見が明瞭でない時、意見が分かれる時、実際にはどのように診断されているのであろうか？我々の参加した診断の一一致率の解析では驚くほどの診断の食い違いが見られた^{3)～5)}。どの程度の乳頭癌の核所見があれば、乳頭癌と診断するかの基準が病理医ごとに基準の運用が異なっていた。一般に日本では良性の方向に診断し、医療訴訟の多い欧米では少しでも乳頭癌の核所見があれば、悪性を見落とすことを恐れ、（転移浸潤がなくとも）乳頭癌と診断する傾向があつた^{3)～5)}。ひどいことに、同一診断者が時間を見て診断すると、良性から悪性に、また逆に悪性から良性に、診断が変動することが発表されている⁹⁾。臨床医の皆様に理解いただきたいことは、これほど微妙な核所見で、病理医は甲状腺乳頭癌か、良性の濾胞腺腫かを、診断しなければならないという現状を理解いただきたいのであり、病理診断があてにならないことを強調しているわけではない。我々は、いっそのこと、診断不一致を減らすため、またこの病変は転移・再発しない良性的病変であることを知っていただくため、これらを境界悪性の群に分類することが得策と考え、新しい組織分類を提案している（表4、図1）^{12), 13)}。

われわれは（乳頭癌の核所見を悪性の根拠に用いない新しい甲状腺腫瘍分類として）浸潤転移の有無を根拠として、良性の濾胞腺腫と悪性の濾胞細胞癌に分類することを提唱した^{12), 13)}。この分類では、FVPTCは、被膜があり浸潤がなければ、境界悪性、被膜があり浸潤・転移があれば、濾胞細胞癌、高分化腺癌、乳頭癌亜型に分類される。ちなみに一般的の濾胞癌と乳頭癌は、分化度分類し、高分化腺癌、中分化腺癌と低分化癌に分類する（表4）^{12), 13)}。分化度に

対応し再発予後に違いがあること（高分化腺癌：10年無病生存率 86～93%，中分化腺癌：10年無病生存率 65～82%，低分化癌：10年無病生存率 43～54%）を報告している^{12), 13)}。

文献

- 1) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al, eds. Pathology and Genetics: Tumours of Endocrine Organs. WHO classification of Tumours. IARC Press, Lyon, 2004
- 2) 甲状腺外科研究会編, 甲状腺癌取扱い規約, 第6版, 金原出版, 東京, 2005
- 3) Kakudo K, Katoh R, Sakamoto A et al: Thyroid gland: international case conference. Endocr Pathol 2002; 13: 131-134
- 4) Hirokawa M, Carney JA, Goellner JR et al.: Observer variation of encapsulated follicular lesions of the thyroid gland. Am J Surg Pathol 2002; 26: 1508-1514
- 5) Lloyd RV, Erickson LA, Casey MB, et al.: Observer variation in the diagnosis of follicular variant of papillary thyroid carcinoma. Am J Surg Pathol 2004; 28:1336-1340
- 6) Naganuma H, Murayama H, Ohtani N, et al: Optically clear nuclei in papillary carcinoma of the thyroid demonstration of one of the fixation artifacts and its practical usefulness. Pathol Int 2000; 50:113-118
- 7) Nakazawa T, Murata S, Kondo T, et al: RET/PTC rearrangements arising from a small population of papillary carcinoma cells. Possible candidate for passenger mutation. Virchows Arch 2009; 455: 35-41
- 8) Van Heerden JA, Hay ID, Goellner JR, et al.: Follicular thyroid carcinoma with capsular invasion alone: A nonthreatening malignancy. Surgery 1992; 112: 1130-1138
- 9) Elsheikh TM, Asa SL, Chan JK, et al.: Interobserver and intraobserver variation among experts in the diagnosis of thyroid follicular lesions with borderline nuclear features of papillary carcinoma. Am J Clin Pathol 2008; 130: 683-686
- 10) Williams ED: Guest Editorial: Two proposals regarding the terminology of thyroid tumors. Int J Surg Pathol 2000; 8: 181-183
- 11) Fusco A, Chiappetta G, Hui P, et al.: Assessment of RET/PTC oncogene activation and clonality in thyroid nodules with incomplete morphological evidence of papillary carcinoma: a search for early precursors of papillary cancer. Am J Pathol 2002; 160: 2157-2167
- 12) Kakudo K, Bai Y, Katayama S, et al.: Classification of follicular cell tumors of the thyroid gland: Analysis involving Japanese patients from one institute. Pathol Int 2009; 59: 359-367
- 13) Bai Y, Kakudo K, Li Y, et al: Subclassification of non-solid type papillary carcinoma, identification of high-risk group in common type. Cancer Sci 2008; 99: 1908-1915