

## 総 説

## 甲状腺細胞診報告様式

—わが国における変遷とベセスダシステム—

坂本 穆彦

大森赤十字病院検査部

わが国の甲状腺癌取扱い規約（「規約」）にはパパニコロウソサエティの細胞診報告様式に準拠したものが採用されている。これは「規約」第6版作成時（2005年）の国際的動向を強く意識したものであった。この報告様式によれば、検体にはまず適・不適の判断が下される。適正検体は正常あるいは良性、鑑別困難、悪性の疑い、悪性の4つのカテゴリーに分けられ、さらに推定診断名が付記される。なお、近々行われる「規約」改訂では、2008年に公表されたベセスダシステムにそった内容になる見通しである。ベセスダシステムでは従来の鑑別困難が“意義不明な異型あるいは意義不明な濾胞性病変（AUS/FLUS）”と“濾胞性腫瘍あるいは濾胞性腫瘍の疑い（FN/SFN）”に2分される。前者が再検によってさらに推定診断の内容をしまりこめる可能性があるのに対し、後者は細胞診判定としては最終的なものである。本稿では、これまでの甲状腺細胞診の流れを示すとともに、パパニコロウソサエティおよびベセスダシステムの報告様式の意義に主眼を置いて概説した。

**Key words** : Thyroid, Fine needle aspiration cytology, The Bethesda System, Reporting format

## I. はじめに

甲状腺細胞診の報告様式としてベセスダシステム（The Bethesda System）<sup>1)</sup>が2008年に公表されて以降、その採用は各国で急速に広まり、今日では近隣諸国も含めほぼ国際的な標準になった感がある。この流れを受けて、わが国では「甲状腺癌取扱い規約」（以下、「規約」と略記）刊行母体である日本甲状腺外科学会の病理委員会では、「規約」第6版（2005年）<sup>2)</sup>にある細胞診報告様式を改訂し、1年後を目処にベセスダシステムに準拠したものにするという方針を決定した。

本稿では「規約」に細胞診が記載される以前の状況および、その後「規約」に細胞診が収載されて以降の経緯について概説する。その中で今後わが国への導入が予定されているベセスダシステムのいくつかの課題について述べる。筆者は現行の「規約」第6版作成にあたり、病理委員会委員長として病理編のまとめ役を担当した。その立場から、本稿が近い将来のわが国の甲状腺細胞診報告様式の変更が円滑に推移するための一助になることを願っている。

## II. 「規約」に細胞診の記載のなかった時期の状況

わが国の実地臨床に細胞診が導入されて以降、細胞診判定はパパニコロウクラス分類が用いられてきた<sup>3)</sup>。しかしその後、この分類には種々の問題点が指摘された<sup>4-6)</sup>。そのため国際的には用いられなくなり、陰性・疑陽性・陽性の3段階分類が広まった。他方、わが国ではクラス分類は根強く使われており、現在でも多くの施設で用いられている。

この中で、子宮頸部細胞診日母分類<sup>7)</sup>や肺癌集団検診における喀痰細胞診判定区分<sup>8)</sup>が関係学術団体より提示さ

Reporting system of thyroid cytology in Japan—Chronological changes with an introduction of the Bethesda system—

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

Department of Pathology and Laboratory Medicine, Omori Red Cross Hospital

論文別刷請求先 〒143-8527 東京都大田区中央4の30の1 大森赤十字病院検査部 坂本穆彦

平成25年12月24日受付

平成26年6月13日受理

れ、その領域には用いられてきたが、独自の報告様式を作成するという動きは他領域ではなかなかみられなかった。しかしながら、甲状腺細胞診ではパパニコロウソサエティ (The Papanicolaou Society of Cytopathology) の細胞診報告様式が公表されて以後、状況に変化が生じた。

### III. パパニコロウソサエティの細胞診報告様式

これまでわが国では、公的学術機関の定める甲状腺細胞診報告様式は、「規約」第6版に掲載されているものが唯一であり、これが多くの施設で実地に用いられてきた。

「規約」では第4版(1991年)<sup>9)</sup>に初めて細胞診に関する事項が記述されたが、ここでは検体の処理法や腫瘍の各組織型の特徴的細胞所見が記され、代表的な写真が示されるにとどまっていた。この状況は「規約」第5版(1996年)<sup>10)</sup>でも同様であった。当時は細胞診の判定にはパパニコロウソサエティの3段階分類あるいは陰性・疑陽性・陽性の3段階分類がわが国では一般に用いられていた。また、甲状腺領域において適用できる特別な報告様式も存在しなかったため、「規約」ではあえて報告様式についての記述は設けられなかった。

しかし、1996年にパパニコロウソサエティが提唱した独自の判定カテゴリー<sup>11)</sup>は多くの支持を得て、国際的に広く普及していった。この動向をとらえ、「規約」第6版<sup>2)</sup>では、パパニコロウソサエティの判定カテゴリーの骨子を取り入れた報告様式を採用した。

その特徴の第一は、従来用いられていたパパニコロウソサエティの3段階分類からの脱却がはかられたことである。

その内容はきわめて斬新で、細胞診標本は鏡検によって判定が下される前に、その標本が鏡検による評価に耐えるか否かをチェックするというものであった。

すなわち、鏡検に適さない場合は、不適正 (Inadequate) とし、その理由が付記された。たとえば、乾燥標本であるとか、血液の混入が著しいなどの理由が示されることによって、再検査における注意点を明確にした。

適正 (Adequate) とされた標本だけが鏡検の対象とされ、それぞれの所見により次の4つのカテゴリーに分けられた。

- ・正常あるいは良性 (Normal or benign)
- ・鑑別困難 (Indeterminate)
- ・悪性の疑い (Malignancy suspected)
- ・悪性 (Malignant)

このうえさらに可能であれば、推定される病態や診断名を付記することが求められた。鑑別困難では困難な内容の明

示も重要な事項とされた。

これらの各判定カテゴリーに対しての臨床的対応や、精度管理の目安として多数症例を判定した際に期待しうるカテゴリー別の症例数の頻度の目安が数値で示された。

### IV. ベセスダシステムの登場

パパニコロウソサエティの判定カテゴリーは多くの国々で受け入れられ、わが国においては「規約」第6版<sup>2)</sup>の細胞診報告様式として取り入れられたことはすでに記したとおりである。

しかしながらその後のパパニコロウソサエティの判定カテゴリーの使用経験から、鑑別困難に含まれる多様な病態を2分でできることが明らかになった。これを受けて作成されたのがベセスダシステムである。子宮頸部細胞診ベセスダシステム<sup>12)</sup>同様、米国メリーランド州ベセスダにある国立保健研究所 (National Institute of Health : NIH) で会議がもたれたのでこの名がある。甲状腺細胞診ベセスダシステムは2008年に公表された。その内容はパパニコロウソサエティはじめ関係諸学術団体の合意のもとに作成されたことが示されている。つまり、パパニコロウソサエティの判定カテゴリーが変わって、ベセスダシステムを用いようというものである。このことが明言されているので、実地におけるダブル・スタンダードの存在という事態は回避された。

### V. ベセスダシステムの意義

全体的にみると、ベセスダシステムはパパニコロウソサエティの判定カテゴリーを一段と進化させたものであると評価できる。すなわち、バージョンアップされた内容が、ベセスダシステムには盛り込まれている。

ベセスダシステムで最も重要な点は、鑑別困難を2分したことにある (Table 1)。すなわち、鑑別困難は次の2つの新しい判定カテゴリーに分けられた。

- ・意義不明な異型あるいは意義不明な濾胞性病変 (Atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance : AUS/FLUS)
  - ・濾胞性腫瘍あるいは濾胞性腫瘍の疑い (Follicular neoplasm/Suspicious for a follicular neoplasm : FN/SFN)
- なお、この2つの判定カテゴリーの名称はいずれも長いので、以後、本稿ではそれぞれ“意義不明”、“濾胞性腫瘍”と短縮した呼称を用いる。

細胞診においては、濾胞癌と濾胞腺腫の鑑別は現時点では行うべきではなく、その区別は組織学的検査によつての

**Table 1** Comparison of categories of the respective reporting systems for thyroid cytology

General Rules* (2005)	TBS** (2008)
Inadequate	
Normal or benign	
Indeterminate	AUS/FLUS***
	FN/SFN****
Malignancy suspected	Suspicious for malignancy
Malignant	

\*General Rules for the Description of Thyroid Cancer (The 5<sup>th</sup> edition)<sup>2)</sup>

\*\*The Bethesda System for reporting thyroid cytopathology<sup>1)</sup>

\*\*\*Atypia of undetermined significance/Follicular lesion of undetermined significance

\*\*\*\*Follicular neoplasm/Suspicious for a follicular neoplasm

み可能である。このことは 1988 年に刊行された WHO 組織分類<sup>13)</sup>に明記されて以降、今日にいたるまで受け継がれている事項である<sup>14)</sup>。すなわち、両者の鑑別は腫瘍被膜浸潤の有無、脈管侵襲の有無、他臓器への転移の有無の組織学的確認が必要条件とされているからである。この鑑別には細胞異型や核異型に関する所見は関与していない。したがって、細胞診でこの鑑別を行うことは、定義上の制約があるために論理的に不可能である。ここで無理を通せば、細胞異型、組織異型のない悪性腺腫 (adenoma malignum) とも呼ばれる転移性甲状腺腫 (metastasizing goiter) を良性と判定してしまう恐れがある。また、高度の細胞異型や核分裂像があるが、良性腫瘍の 1 型である異型腺腫 (atypical adenoma) を悪性と誤判定してしまう。

他方、“意義不明”は再検査によって他のカテゴリーへの再区分の判定が下される可能性をふくんでいる。つまり、再検査によって推定診断の幅をせばめることができる可能性をもつカテゴリーである。

このように、鑑別困難を“意義不明”と“濾胞性腫瘍”に 2 分することの臨床的意義は大きく、この変更は十分に評価されるべきものと思われる<sup>15)</sup>。

ところで、ベセスダシステムが示している“濾胞性腫瘍の良・悪性の鑑別は細胞診では行わない”という立場は、一見、細胞診の限界を組織診が一方的に規定しているようにもとらえられる。しかし、これは細胞診の意義を絶対的に限定したり、精度向上の営みを否定するものではなく、現時点での現実的対応はいかなるものかという観点から設定された基準にすぎない。今後、説得力のある知見や見解が提出されれば、新たな展開は十分に期待できる。筆者は、そのためには組織診断基準の変更を視野に入れた細胞所見

の新しい解釈が必要と考えている。

細胞診の限界が突き破られた事例としてあげることのできる“乳頭癌と濾胞癌の鑑別に関する問題点の克服”はきわめて教訓的である。

かつては、乳頭癌の診断には乳頭状構造の存在が必須の条件であった。しかしながら、1988 年刊行の WHO 組織分類<sup>13)</sup>では、乳頭癌の診断には核内細胞質封入体・核の溝・すりガラス状核といった特有の細胞所見こそが必要条件であり、乳頭状構造は十分条件にすぎないと規定された。つまり、乳頭状構造のない乳頭癌 (濾胞型乳頭癌) の存在を公式に分類表に採用した。乳頭癌の診断には組織構築よりも細胞所見を重視するように基準が変更されたのである。これによって、細胞診では乳頭癌を推定したが、組織診では濾胞癌とされたという類の診断不一致例は激減した。そのため、乳頭癌の細胞診における正診率は上昇し、ひいては甲状腺細胞診全体の臨床的有用性がきわめて高く認識されるようになった。筆者は WHO 組織分類作成のメンバーとしてこの会議に参画したが、ここでの議論を通して、組織診・細胞診は、両者の特性を適切に組み合わせて運用することこそが肝要であることを改めて感じさせられた。

前述の乳頭癌・濾胞癌の鑑別の問題点を克服した事例のように、濾胞性腫瘍の細胞診判定基準の現状を乗り越える新たな試みがわが国から発信できるように英知を結集して取り組んでいきたいものである。

## VI. ベセスダシステムの課題と問題点

パパニコロウソサエティの判定カテゴリーとベセスダシステムが大きく異なるもう一つの事項は囊胞 (cyst) の扱いである。

マクロファージが標本の背景に出現していれば囊胞形式を示唆する所見とされる。これをパパニコロウソサエティ判定カテゴリーでは良性としていたが、ベセスダシステムでは不適正と判定されることになった。囊胞を伴う乳頭癌はしばしば経験されるので、囊胞のみの標本を良性と判定すると悪性の見のがす危険性が生じるためとされている。

他方、標本それ自体には十分量の細胞が確保されており、固定・染色も適切であれば標本としては適正であり、しかも多くの囊胞性病変は良性であるので、総合的には適正と判定しても良いという立場もなりたつ。実際にパパニコロウソサエティ判定カテゴリーでは、それを適正としてきた。

わが国においては、囊胞性病変と判定された症例のその後の検索で、実際にどの程度の悪性所見が検出されるかなどの具体的な検証を経て、この課題は対応されるべきであろうと考えられる。

さらに、ベセスダシステムでは細胞診判定と臨床的対応の係が強調されている。しかし、現在のわが国では、判定カテゴリーと臨床的対応が1対1の係で成り立つ保証はない。当面は、細胞診では判定までにとどめ、臨床的対応に関する直接的な指示はひかえておくことが現実的であろう。

## VII. 課題の克服と今後の方向性

嚢胞の判定を適正とするか不適正とするかについては、前述のような検証を早急に行い妥当な対処をえる作業が要請される。多数症例を扱う施設の協力を得れば比較的短期間で結果が出されるであろう。

ベセスダシステムで推奨している臨床的対応との強い相関は、わが国の実情にあわせて柔軟に対応する必要がある。細胞診判定を受けての治療も含め、臨床的対応は甲状腺腫瘍診療ガイドライン<sup>16)</sup>に委ねるのも一つの方法と思われる。

ベセスダシステムや、あるいはパパニコロウソサエティの判定カテゴリーにおいても、各カテゴリーごとの判定頻度の目安が数値で示されている。これに精度管理の際の目標値になると積極的評価を与える立場もある<sup>17)</sup>。しかし、甲状腺疾患を多数扱う施設にとっては有用でも、その他の多くの病院ではそれがたとえ大規模病院であっても、甲状腺細胞診検体数は必ずしも多いものではない。そのような状況下でカテゴリーごとの数値目標を用いることはあまり意味のないように思われる。また、甲状腺疾患患者全体における紹介患者数の比率によってもカテゴリー別頻度にはバイアスがかかる。したがって、この数値目標は強く推奨しないほうが現実的であると考えている。

## VIII. おわりに

本稿ではわが国の「規約」に採用が内定している甲状腺細胞診ベセスダシステムの概略と評価に値する点および課題や問題点について述べた。とりわけ、後者についてはわが国に普及させる際の解決案についても記した。ベセスダシステム導入にあたっては、その事情を理解していただき新報告様式への移行が円滑にすすむことを願っている<sup>18,19)</sup>。

なお、2013年8月に日本甲状腺学会から出された甲状腺結節取扱い診療ガイドライン<sup>20)</sup>には甲状腺細胞診分類として今までにない内容のものが記載された。そこでは、細胞診判定カテゴリーの“濾胞性腫瘍”をさらに3群に分けるという分類が提示されている。「規約」の刊行母体である日

本甲状腺外科学会病理委員会での検討ではその掲載の手順や内容に不適切な面があり、本邦での使用は妥当性がないと判断された。既述のとおり「規約」改訂がタイムテーブルにのっており、その際にはベセスダシステムに準拠した報告様式が提示されることになっている点に再度の留意を求めたい。

筆者は、開示すべき利益相反状態にはありません。

本稿の趣旨は第59回日本臨床細胞学会秋期大会(大阪, 2013年11月)のシンポジウムにて発表した。

謝辞 甲状腺細胞診ベセスダシステムの本邦への導入に関する課題の検討過程では、サイロイドクラブのメンバー、とくに加藤良平、越川 卓、廣川満良、覚道健一、亀山香織(順不同、敬称略)の諸氏との交見が大変参考になった。ここに深甚なる謝意を表したい。

## Abstract

Chronological changes of reporting systems of thyroid cytology in Japan were described. In 2005, the Guidelines of the Papanicolaou Society for Cytopathology was adopted in the General Rules for Description of Thyroid Cancer, 6<sup>th</sup> ed., issued by the Japanese Society of Thyroid Surgery (JSTC). In this new system, interpretation categories were as follows; Inadequate, Normal or benign, Indeterminate, Malignancy suspected, and Malignancy. Then, Indeterminate category was divided into 2 subclassifications; namely, "Atypia of undetermined significance/follicular lesion of undetermined significance (AUS/FLUS)" and "Follicular neoplasm/suspicious for a follicular neoplasm (FN/SFN)" by the Bethesda System for thyroid cytology (2008). This revision has been world-widely spreading. JSTC decided to accept the Bethesda System and introduce to the next revision of the General Rules.

## 文 献

- Baloch, Z. W., LiVolsi, V. A., Asa, S. L., Rosai, J., Merino, M. J., Randolph, G., et al. Diagnostic terminology and morphologic criteria for cytologic diagnosis of thyroid lesions: a synopsis of the National Cancer Institute Thyroid Fine-Needle Aspiration State of the Science Conference. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 425-437.
- 日本甲状腺外科学会, 編. 甲状腺癌取扱い規約 第6版. 東京: 金原出版; 2005.
- 坂本穆彦. 細胞診断報告様式. *病理と臨床* 2013; 31 (臨時増刊): 63-71.
- 田嶋基男. 細胞診断判定および判定基準. *病理技術マニュアル* 6. 細胞診とその技術. 日本病理学会, 編. 東京: 医歯薬出版; 1981. 83-92.
- 坂本穆彦. ポスト・パパニコロウの時代. *臨床検査* 2000; 44: 1161-1162.
- 水口國雄. 脱“パパニコロウ分類”の動きと報告様式の再建

- 築. 臨床検査 2000 ; 44 : 1169-1172.
- 7) 天神美夫, 石東嘉男, 栗原操寿. 研修ノート No. 11, 子宮がん検診—細胞診とコルポスコピー. 東京: 日本母性保護医協会; 1978.
  - 8) 日本肺癌学会, 編. 肺癌取扱い規約 初版. 東京: 金原出版; 1978.
  - 9) 日本甲状腺外科検討会, 編. 甲状腺癌取扱い規約 第4版. 東京: 金原出版; 1991.
  - 10) 日本甲状腺外科検討会, 編. 甲状腺癌取扱い規約 第5版. 東京: 金原出版; 1996.
  - 11) The Papanicolaou Society of Cytopathology : Guidelines of the Papanicolaou Society of Cytopathology for the examination of fine-needle aspiration specimens from the thyroid nodules. Diagn Cytopathol 1996 ; 15 : 84-89. 1996.
  - 12) The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of cervical cytology. JAMA 2002 ; 287 : 2114-2118.
  - 13) Hedinger, C., Williams, E., Sobin, L., eds. WHO International Classification of Tumours. Histological Typing of Thyroid Tumours, 2<sup>nd</sup> ed. Berlin : Springer-Verlag ; 1988.
  - 14) DeLellis, R. A., Lloyd, R. V., Heitz, P. U., Eng, C., eds. WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics. Tumours of Endocrine Organs. Lyon : IARC Press ; 2004.
  - 15) 竹沢奈緒子, 坂本穆彦, 戸田和寿, 元井紀子, 古田則行, 小松京子・ほか. 甲状腺細胞診「鑑別困難」のベセスダシステムによる検討. 日臨細胞誌 2014 ; 53 : 251-256.
  - 16) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会, 編. 甲状腺腫瘍診療ガイドライン. 東京: 金原出版; 2010.
  - 17) 樋口観世子, 廣川満良, 延岡由梨, 高木 希, 隈 晴二, 宮内昭. 甲状腺細胞診ベセスダシステム「悪性の疑い」の分析と臨床的対応に関する提言: 日臨細胞誌 2012 ; 51 : 395-401.
  - 18) Ali, S. Z., Clibas, E. S. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology : Definition, criteria and explanatory notes. New York : Springer ; 2009.
  - 19) 坂本穆彦, 監訳. 甲状腺細胞診ベセスダシステム. 東京: シュプリンガー・ジャパン; 2011.
  - 20) 日本甲状腺学会, 編. 甲状腺結節取扱い診療ガイドライン 2013. 東京: 南江堂; 2013.
-