

— 話 題 —

甲状腺腫瘍における境界悪性病変： その背景と問題点

日本医科大学武蔵小杉病院病理診断科
大橋 隆治

はじめに

癌腫をはじめとする腫瘍病変は、通常その病理組織像から良性、悪性に大きく分類される。しかし、どの臓器においても良悪の判定が困難な症例が一定数存在する。これらに対処するため、各臓器では境界悪性という概念がある。例えば、卵巣の粘液性腫瘍や漿液性腫瘍といった上皮性腫瘍には、以前から境界悪性 (borderline malignancy) という疾患カテゴリーが確立しており、その診断基準、臨床的な取り扱いについては日本の癌取り扱い規約に明記されている。甲状腺腫瘍においては長らく、この境界悪性という概念が存在しなかったが、2017年出版のWHO分類第4版から、新たに濾胞性腫瘍の一つとして境界悪性病変 (前駆腫瘍) が正式に採用された¹⁾。しかし、この新たな疾患概念を本邦に正式導入するにあたり、甲状腺腫瘍の専門家から様々な問題点が指摘されている。本稿では、甲状腺境界悪性病変登場の背景、問題点、これからの課題について概説する。

1. 甲状腺境界悪性病変登場の背景と現状

欧米からの報告によると、甲状腺癌の発生率は、約半世紀前から増加の一途をたどっているが、腫瘍に関連した死亡率はほとんど不変である。この現象に関して、生物学的に悪性度のない病変も悪性と診断している、つまり過剰診断の可能性が指摘されていた。甲状腺癌で最も高頻度なものは、乳頭癌と濾胞癌である。組織学的診断には、乳頭癌は特徴的な核所見 (核内封入体、核溝、スリガラス状クロマチン) の同定が必要であり、濾胞癌の診断には、腫瘍の被膜浸潤、脈管浸潤の証明が必須である。しかし、これらの組織所見は、定義があいまいであり、施設間、病理医間でも意見が食い違うことが多い。そのため、これらの所見の存在が不確定な場合、誤診 (癌の見逃し) を避けるため、悪性とすることが多く、これが過剰診断の一要因と考えられた。誤診に対して訴訟の多い米国では特にこの傾向は強いと予想される。この問題を解決するため、被膜浸潤、脈管浸潤が不完全な濾胞腫瘍は follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-Ump) と新たに命名された。また、乳頭癌の核所見が不明瞭な腫瘍は、well differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-Ump) と

命名された。いずれも、WHO分類第4版からは境界悪性病変のカテゴリーに記載されているが、その疾患概念の分かりにくさ (ネーミングから疾患をイメージし難い) から、世界的にはまだ完全には定着していない印象がある。

被包型乳頭癌濾胞亜型は、濾胞状増生、乳頭癌の核所見と線維性被膜を持つ腫瘍で、旧WHO分類では悪性とされていた。しかし、この亜型は被膜浸潤がない場合、予後は極めて良好なことが知られており、悪性とするには以前から疑問の声があった。2016年Nikiforovらは、被包型乳頭癌濾胞亜型210例の術後経過を約10年にわたり調査したところ、被膜、血管浸潤がない症例には、転移、再発がまったく見られないことを示した²⁾。この事実により、非浸潤性被包型乳頭癌濾胞亜型 NIFTP (non-invasive follicular neoplasm with papillary-like nuclear features) との新たな概念が提唱された。NIFTPは、WHO分類第4版からは境界悪性病変のカテゴリーに分類されており、その組織所見は①被包化された腫瘍、②乳頭状パターンを欠く、③乳頭癌の核所見を有する、④脈管、被膜浸潤を欠く、⑤腫瘍壊死がない、⑥核分裂像が少数 (10視野あたり3以下)、と定義された。臨床的な取り扱いでは、癌としての治療 (甲状腺全摘+放射性ヨウ素治療) は不要と明記されている。

これらの境界悪性病変の概念であるが、本邦に導入するにあたり、種々の問題点が指摘されている。一般的に甲状腺腫瘍は、臨床的、画像的に腫瘍性病変が発見された後、穿刺吸引細胞診 (fine needle aspiration cytology) で細胞を採取、観察して診断を推定する。その後の手術をはじめとする治療方針は、この細胞所見をもとに決定される。例えば、乳頭癌の診断はその特徴的な細胞像に基づいて行われる。だが、NIFTPは非悪性病変でありながら、乳頭癌の核所見を有しているため、細胞像のみで診断すると悪性に分類される可能性が高い。実際、甲状腺腫瘍の細胞診断基準を規定する Bethesda reporting system 第2版には、悪性である浸潤性被包型乳頭癌濾胞亜型と NIFTPは、細胞像のみからは鑑別できないと記載されている。わが国でも、近年の研究において Koshikawa らが NIFTP と浸潤性被包型乳頭癌濾胞亜型の細胞像を比較したが、細胞像のみから両腫瘍の鑑別は不可能であったという³⁾。今後、NIFTPが正式にわが国に導入された場合、臨床現場での問題、混乱が予想される。例えば、術前細胞診では乳頭癌 (悪性) であったのに、手術後の摘出検体で NIFTP (非悪性) との組織診断が下された場合、細胞診が誤陽性の扱いとなる可能性がある。また、非悪性病変の NIFTP を乳頭癌と同様に手術、治療すると過剰治療となり、患者側には不利益となる。これらは、患者、医師間 (病理医と臨床医) の信頼関係にも影響を及ぼすかもしれない。

2. 今後の展望

欧米諸国では、過去に乳頭癌と診断された症例を再検討

した場合, NIFTP に該当するのは 18.6% であるのに対し, 日本をはじめとするアジア諸国ではわずか 0.8% と極めて少数である。そのため, NIFTP の概念は本邦には不向き, 不要であるとの意見もある。一方で, この概念をいち早く取り入れないと, 甲状腺腫瘍の診断, 治療, 研究において, 世界の潮流から取り残されるとの懸念の声も聞かれる。いづれにしろ, 病理医, 内科医, 外科医など甲状腺腫瘍の診断, 治療に関与するスタッフ間の議論や情報の共有など, 概念導入には慎重な対応が望まれる。今後, 遺伝子背景など, さらなる研究が進み, 甲状腺境界悪性腫瘍の全貌が明らかとなることが期待される。

文 献

1. Rosai J, Albores Saavedra J, Ascoli S, et al: Papillary carcinoma. In : Lloyd R, Osamura R, Kloppel G, Rosai J (eds). WHO classification of tumours of endocrine organs, WHO/IARC classification of tumours (4th), vol 10. 2017; pp 81-91, International Agent for Research on Cancer. World Health Organization Lyon.
2. Nikiforov YE, Seethala RR, Tallini G, et al: Nomenclature Revision for Encapsulated Follicular Variant of Papillary Thyroid Carcinoma: A Paradigm Shift to Reduce Overtreatment of Indolent Tumors. *JAMA Oncol* 2016; 2: 1023-1029.
3. Koshikawa T, Fujita N, Ueda N, et al: Important cytological findings for distinction between follicular variant and conventional papillary thyroid carcinoma, including noninvasive follicular thyroid tumors with papillary-like nuclear features. *Endocr J* 2019; 66: 475-483.

(受付 : 2019 年 9 月 20 日)

(受理 : 2019 年 10 月 7 日)