

## —特集 [甲状腺外科領域に於けるトピックスについて (3)]—

## 最新の甲状腺癌取り扱い規約について：病理医の立場から



大橋 隆治

日本医科大学大学院医学研究科統御機構診断病理学

## はじめに

甲状腺癌取り扱い規約は、国内外の最新情報を取り込みながら数年おきに改訂されるが、2023年に出版された甲状腺癌取り扱い規約第9版（新規約）では、WHO分類第5版（新WHO分類）の内容が大きく反映されている<sup>1,2</sup>。新規約の最大の改訂点は、乳頭癌様核所見を伴う非浸潤性濾胞型腫瘍非浸潤性濾胞型甲状腺腫瘍 noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features (NIFTP) や悪性度不明な腫瘍濾胞 Follicular tumor of uncertain malignant potential (FT-UMP) を含む“境界病変”が「低リスク腫瘍」として導入されたことである。新WHO分類で新たに採用された高異型度分化癌についても、低分化癌と未分化癌の間に付記する形で言及されている。病理診断のカギとなる免疫組織学的特徴や遺伝子変異に関する情報も網羅されている。

以下、病理医の立場から、新規約の記載内容の主な変更点につき、WHO分類を参考にしながら紹介してみたい。

## 1. 腫瘍様病変と良性腫瘍

## 腺腫様甲状腺腫

新WHO分類では、腺腫様甲状腺腫 (Adenomatous goiter) は、良性腫瘍 (Benign tumors) の一つとして、甲状腺濾胞 結節性疾患 (Thyroid follicular nodular disease: FND) の名称で記載されている。これは、腺腫様甲状腺腫結節病変の一部に遺伝学的均一性がみられることによる<sup>3</sup>。一方、新規約では、腺腫様甲状腺腫は、腫瘍様病変 (Tumor-like lesion) に分類されている。

腺腫様甲状腺腫は肉眼および組織所見を総合して病理診断される。肉眼的に大小の複数の結節が不均等にみられる。結節の性状は多彩で、飴色コロイドの貯留、変性、壊死、出血、嚢胞形成、瘢痕線維化、石灰化などの像が不規則に混在してみられる。充実性結節もしばしば認められる。典型的には両葉に多発性の結節性がみられるが単結節のこともあり、その場合は腺腫様

結節 (Adenomatous nodule) と呼ばれる。組織学的に結節を構成する濾胞は大きいものが多いが、小さいものも混在する (図1)。コロイドが充満し嚢胞状に拡張したコロイド結節もみられる。濾胞細胞も扁平なものから円柱状のものまで認められる。濾胞細胞の重積や乳頭様増殖がみられることもあるが、乳頭癌の核所見は欠く。結節の二次的な変化として、出血、ヘモジデリン沈着、濾胞破綻、肉芽腫反応、泡沫細胞を伴う嚢胞形成、リンパ球の浸潤などがみられる。結節の周囲濾胞に対する圧排所見は乏しく、通常は全周性の被膜形成を欠く。非結節部の甲状腺組織にも結節類似の変化がみられる。

## 濾胞腺腫

濾胞腺腫は、濾胞細胞が全周性線維性被膜を伴って圧排性増殖を示す良性腫瘍である。本腫瘍の定義に関して、新規約と新WHO分類の間に大きな差異はない。増殖パターンは小濾胞状構造が主体であるが、大小の濾胞が混在することもある。間質は通常少なく、濾胞間には毛細血管が豊富である。浮腫、線維化、硝子化、出血、石灰化、軟骨化生、骨化生、嚢胞形成などの二次的な変化を部分的に伴うものもある。特に大濾胞が主体の場合は腺腫様甲状腺腫との鑑別が問題となる。血管浸潤、被膜浸潤が見られた場合、濾胞癌となり、乳頭癌に特徴的な核所見を認めた場合、濾胞型乳頭癌となる。

## 膨大細胞腺腫

これまで濾胞腺腫の好酸性細胞亜型とされていた腫瘍は、新規約、新WHO分類ともに膨大細胞腺腫 (Oncocytic adenoma) の名称で独立した腫瘍として扱われている。膨大細胞腺腫は腫瘍の大部分 (75%以上) が多量なミトコンドリアを含む好酸性の胞体を持つ膨大細胞で占められる腺腫と定義され、ミトコンドリア関連遺伝子の異常を認める<sup>4</sup>。肉眼的に赤褐色調 (マカボニー色) で、内部に瘢痕を有することがある。組織学的に腫瘍細胞は顆粒状の豊富な好酸性細胞質を有

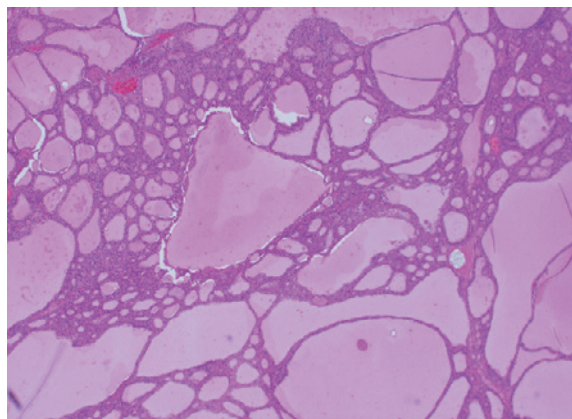


図1 腺腫様甲状腺腫  
内部にコロイドを容れた濾胞の過形成変化を認める。

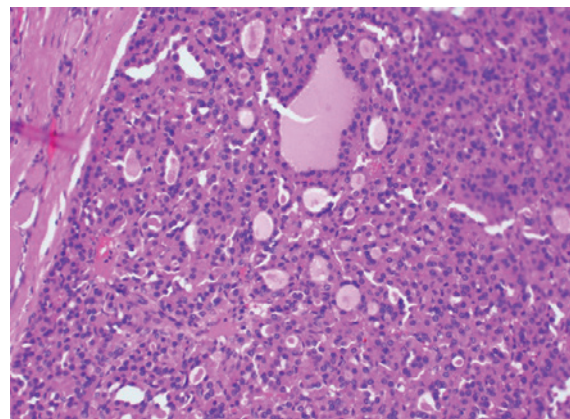


図2 膨大細胞腺腫  
ミトコンドリアを含む好酸性の胞体を持つ膨大細胞から構成される濾胞腺腫である。

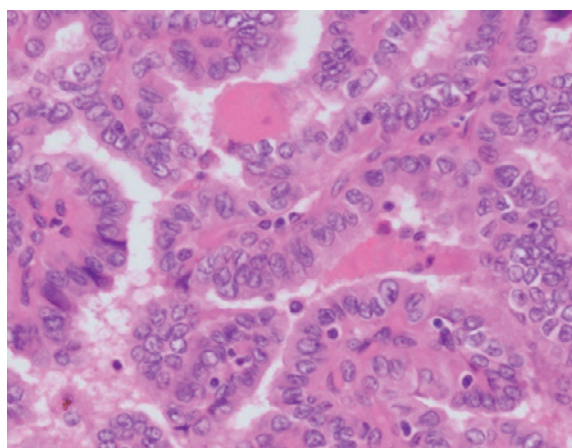


図3 乳頭癌の核所見  
核溝、核内細胞質封入体、すりガラス状核クロマチンなどの特徴を認める。

し、クロマチンはしばしば過染色性であり、ときに核小体が明瞭な、多形性の大型核を示す(図2)。抗ミトコンドリア抗体の免疫染色で、ミトコンドリアの増加、形態異常が確認される。

## 2. 低リスク腫瘍

低リスク腫瘍とは、第4版内分泌腫瘍 WHO 分類(2017年)において、良性とも悪性とも断定できない境界病変に相当する被包化性濾胞型腫瘍として提唱された疾患概念である。従来、被包化性濾胞型腫瘍の悪性度は、①乳頭癌の核所見(核溝、核内細胞質封入体、すりガラス状クロマチン、核の重畳)(図3)、②浸潤性増殖(被膜貫通、血管内浸潤)の有無によって評価されており、これら①②の所見が揃う被包化性濾胞型腫瘍は悪性と診断されてきた。しかし、核所見、浸潤の有無の判断は病理医間の整合性に乏しく、再現性に乏

しいと言われる。この課題を背景に WHO 分類では被包化性濾胞型腫瘍の病理診断に大きな改定が行われた。核所見については、核形(腫大、伸長、重畳)、核膜(不整、核溝、核内細胞質封入体)、クロマチン(淡明化、すりガラス状)の3項目に分けて評価し、各々を1点として合計した点数を核スコア1, 2, 3に分類する。浸潤性増殖の判断についても、“あり(present)”, “なし(absent)”の二段階ではなく、“疑わしい(questionable)”の項目が加えられて三段階となった。そして“乳頭癌の核所見が疑わしい”や“浸潤性増殖が疑わしい”という甲状腺腫瘍に対して、低リスク腫瘍としての非浸潤性濾胞型甲状腺腫瘍(NIFTP)と悪性度不明の濾胞腫瘍(FT-UMP)という診断名が付与された(図4)。

WHO 分類で低リスク腫瘍が採用されて以降、本邦における同概念の導入について、甲状腺癌取扱い規約作成委員の間で長らく議論が続いた。懸念の一つは、「低リスク腫瘍は本来、過剰診断(北米では、甲状腺腫瘍に少しでも悪性を疑う像がある場合、悪性と診断する傾向がある)を防ぐために考案された概念であり、本邦で低リスク腫瘍が導入されると、いままで良性と診断していたものが、低リスク腫瘍と診断されて(過剰診断されて)臨床現場の混乱を招く」というものである。だが、国際標準である WHO 分類の概念を導入せず、本邦独自の分類を使用していれば、いずれ国際的な甲状腺癌の医療、研究の潮流から外れることになる。以上のような慎重な議論の末、新規約では低リスク腫瘍である NIFTP と UMP が組織学的分類に加えられることになった。



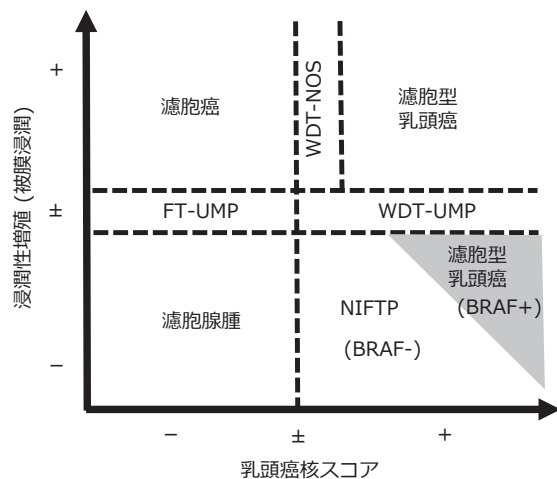


図4 被包性濾胞型腫瘍の診断

NIFTP = Noninvasive follicular thyroid neoplasm with papillary-like nuclear features, FT-UMP = Follicular tumor of uncertain malignant potential, WDT-UMP = Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential, WDT-NOS = Well-differentiated tumor, not otherwise specified

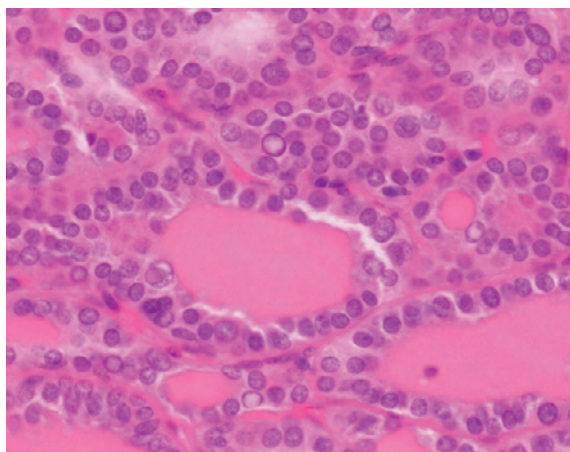


図6 NIFTP (強拡大)

腫瘍細胞の核には核内細胞質封入体、核腫大など、乳頭癌核スコア2相当の変化を認める。

### NIFTP

2016年、Nikiforovらは、被包性濾胞型腫瘍のうち、浸潤性病変を伴う場合、約12%に有害事象（遠隔転移、死亡など）が発生するが、浸潤性病変を欠くと再発、転移がほとんど見られないことを報告した<sup>5</sup>。この結果をもとに非浸潤性被包性濾胞型腫瘍を極めて低リスクの腫瘍とし、NIFTPと命名した。

NIFTPは被包化された境界明瞭な結節である。腫瘍性被膜の厚さは様々で不明瞭な場合もある。肉眼的には濾胞腺腫や腺腫様結節（単結節性の腺腫様甲状腺腫）

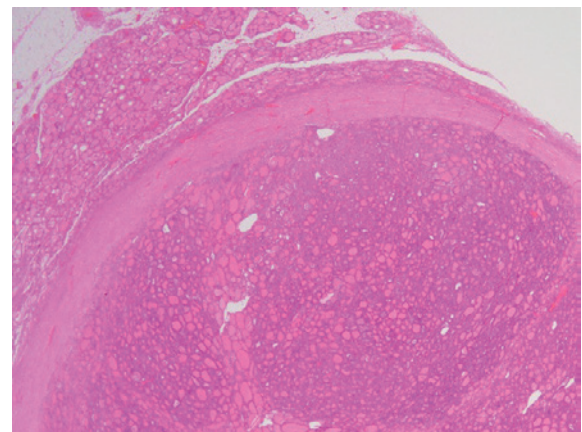


図5 NIFTP (弱拡大)

線維性被膜で全周性に被包化された境界明瞭な結節を認める。腫瘍の被膜内浸潤は認めない。

と区別がつかない（図5）。内部は比較的単調な濾胞構造からなるが、濾胞の大きさは症例によって異なる。乳頭状構造や充実状/索状/島状構造はほとんどみられず、砂粒体も認めない。腫瘍細胞の核には乳頭癌核スコア2相当の変化を認める（図6）。被膜浸潤や血管浸潤はない。壊死や核分裂像の増加（>3個/10 HPF）がないことも基準に含まれている。遺伝子検査で、BRAF変異、TERTプロモーター変異、TP53変異の欠如を確認することが望ましいとされる。新規約ではこれらの遺伝子異常が認められた場合はNIFTPではなく被包化濾胞型乳頭癌とすることを求めている（図4）。

### UMP

FT-UMPは浸潤性増殖が疑わしい被包性濾胞型腫瘍の中で、乳頭癌の核所見を欠く濾胞腺腫を指す。旧規約で、濾胞腺腫、濾胞癌と診断されていた甲状腺腫瘍の一部が該当する。浸潤性増殖が疑わしい被包性濾胞型腫瘍の中で、乳頭癌の核所見が疑わしい場合、悪性度不明な高分化腫瘍 Well-differentiated tumor of uncertain malignant potential (WDT-UMP) の診断名が適応される（図4）。被包性濾胞型腫瘍と診断されていた腫瘍の一部がWDT-UMPに相当する。FT-UMPは濾胞腺腫に、WDT-UMPはNIFTPに類似した肉眼所見、組織所見を呈する。新規約ではUMPの診断の際には十分な切出し、深切りを行って浸潤の有無を評価するよう推奨している。UMPに見られる遺伝子変異は濾胞腺腫やNIFTPと共通する。

### 3. 乳頭癌

甲状腺乳頭癌の診断は、伝統的に核内細胞質封入体、

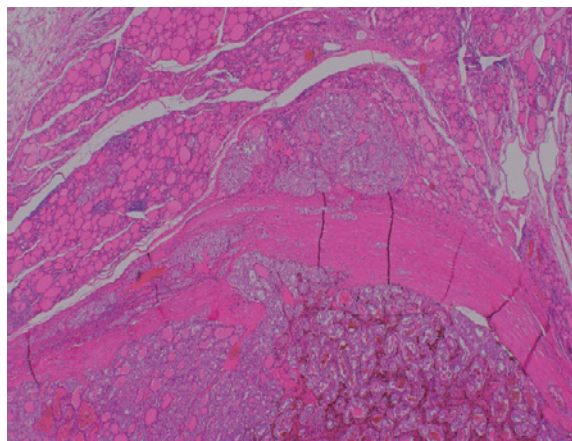


図7 乳頭癌濾胞型亜型

腫瘍は全周性に線維性被膜で覆われ、一部に被膜内から外への浸潤がみられる。

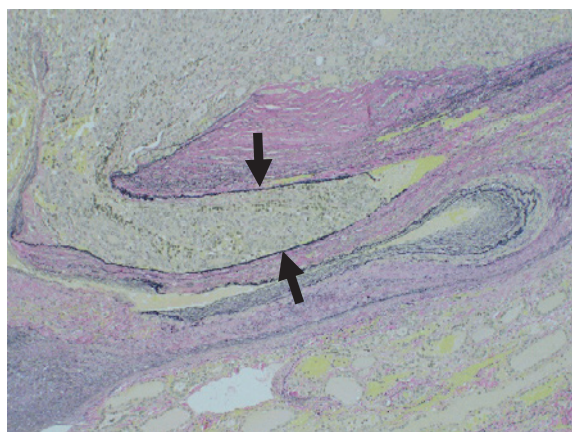


図9 濾胞癌の血管浸潤（矢印）（EVG 染色）

すりガラス状、核溝といった核所見の有無によりなされる（図3）。新規約でも、乳頭癌の診断は核所見に基づいて行うことに変更はない。変更点は、核所見が「低リスク腫瘍」の診断に用いられる乳頭癌核スコアとの整合性を保つため、核形（腫大、伸長、重畳）、核膜（不整、核溝、核内細胞質封入体）、クロマチン（淡明化、すりガラス状）の3項目に分けて記載されたということである（乳頭癌通常型の診断にスコアリングは必須ではない）。遺伝子変異に関しては、*BRAF* 遺伝子点突然変異（*BRAF* p.V600E）と *RET* 遺伝子の再構成が高率に見られること、*RAS* 遺伝子の点突然変異は稀であることが新たに記載されている。

旧規約では、乳頭癌に充実性、索状、島状構造を示す低分化成分が優位に見られる場合（50%以上）は低分化癌と診断するよう記載されていたが、今回、低分化癌の定義が変更されたことに伴い、その記述は省かれている（後述）。

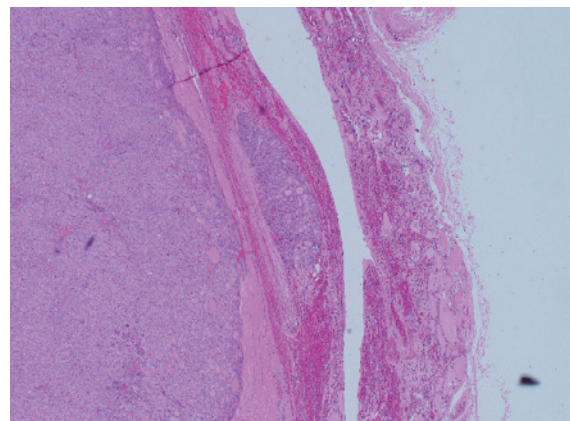


図8 濾胞癌の被膜浸潤

旧 WHO 分類では、乳頭癌の亜型を表すのに、“variant” が使用されていたが、新 WHO 分類からは、“subtype” が使用されている。これは、WHO 分類の多くの腫瘍で、“subtype” が用いられていることとの整合性を保つためと、遺伝子診断のときに用いられる“genetic variant”との混乱を避けるためである。これに合わせる形で、新規約でも乳頭癌亜型に、“subtype” が使用されている。乳頭癌の代表的な亜型である濾胞型は核に乳頭癌の所見がみられるが、乳頭状構造を欠き、濾胞状構造のみからなる。周囲に浸潤性に増殖し線維性被膜を欠くものと、全周性に線維性被膜で覆われるが一部に浸潤がみられるもの（図7）に分けられる。後者の場合、NIFTP の基準は満たすものの、乳頭癌核スコアが3の場合や *BRAF* 遺伝子変異が確認された場合、被包化濾胞型乳頭癌とする。

その他の亜型には、大濾胞型、好酸性細胞型、びまん性硬化型、高細胞型、充実型、ボブネイル型に加え、円柱細胞型が新たに加わった。旧規約にあった篩型亜型は乳頭癌亜型から外れ、独立した腫瘍として記載されている。

#### 4. 濾胞癌

濾胞癌の定義は新 WHO 分類において、旧分類から大きな変更はないため、新規約でも改定はない。濾胞癌の診断は、乳頭癌の核所見を欠き、組織学的に被膜浸潤（図8）あるいは血管浸潤（図9）が確認された場合、確定される。被膜浸潤とは、腫瘍細胞が被膜を完全に貫通した状態である。血管浸潤は、被膜内外の血管内に腫瘍細胞が認められ、かつ腫瘍に血管内皮あるいは血栓の付着を伴う病変である。被膜浸潤・血管浸潤の存在が組織学的に疑わしいが、確定できない場合、前述の低リスク腫瘍となる。



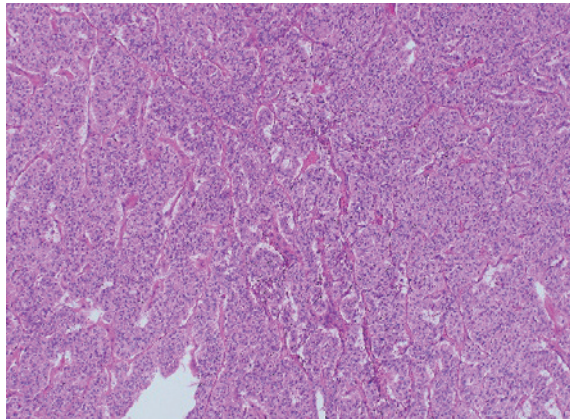


図 10 低分化癌

腫瘍細胞は、密な島状パターンを呈して増生している。濾胞構造や乳頭状パターンは明らかではない。

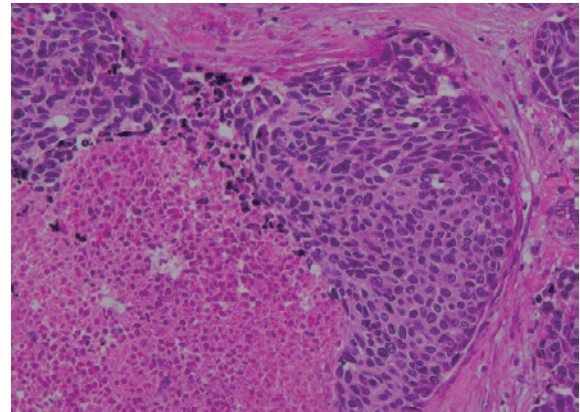


図 11 高異型度髄様癌

紡錘形核を持つ異型細胞が充実性に増生し、壊死を伴う。

### 5. 低分化癌と高異型度分化癌

新規約には甲状腺悪性腫瘍の組織亜型として、低分化癌に付記する形で、高異型度分化癌 (High-grade differentiated carcinoma) が追加された。この組織型は新 WHO 分類で新たに導入された分化型高異型度癌 (Differentiated high-grade carcinoma) に相当する。新 WHO 分類では高異型度濾胞細胞由来非未分化癌 (High-grade follicular cell-derived non-anaplastic thyroid carcinoma) のひとつであり、低分化癌とともに分類されている。通常の高分化癌よりも予後不良な非未分化癌として臨床的に注意が必要な組織型である。

#### 低分化癌 (Poorly differentiated carcinoma)

高分化癌 (濾胞癌、乳頭癌、膨大細胞癌) と未分化癌の中間的な悪性度を有する濾胞性腫瘍で、1983 年に本邦から発信された疾患概念である<sup>6</sup>。甲状腺腫瘍 WHO 病理分類第 3 版 (2004 年) において独立亜型として分類され、本邦では甲状腺癌取り扱い規約第 6 版 (2005 年) に初めて採用された。肉眼的に多くは広範浸潤性であるが、部分的な被包化結節としてみられることもある。多くの症例で血管浸潤や甲状腺外組織への浸潤を伴う。組織学的低分化形質である充実状 (Solid)・索状 (Trabecular)・島状 (Insular) の STI パターンが優位 (50% 以上) な、浸潤性で高異型度の濾胞細胞起源の癌で、乳頭癌の核所見 (核内細胞質封入体や核溝) を欠くことが条件である (図 10)。新規約では、新 WHO 分類に合わせて「核分裂像が散見され、腫瘍の凝固壊死をしばしば伴う。分化癌に比べると細胞異型がより高度で核分裂像も多い (>3 個/2 mm<sup>2</sup>) が、未分化癌ほどではない。

新 WHO 分類では低分化癌の診断はトリノ提案に準

じて convoluted nuclei と呼ばれるレーズン様のねじれ核、分裂像 3 個/2 mm<sup>2</sup> 以上、腫瘍性凝固壊死の 3 所見のうち一つ以上をとること、と定義されている<sup>7</sup>。新規約もこれに倣い、腫瘍壊死やねじれ核がみられることが多い、という組織学的特徴が追加された。

#### 高異型度分化癌 (High-grade differentiated carcinoma)

新 WHO 分類に新たに導入された濾胞性腫瘍である。乳頭癌の構造や核所見または濾胞癌の濾胞状構造といった高分化形質を残す浸潤性かつ高異型度の濾胞上皮性癌腫である。国際的には甲状腺癌の 1~6.7% の頻度と言われているが、本邦では 1% 未満とごく稀であることから、新規約では亜型として独立させずに、低分化癌に付記する形で説明がなされている。

低分化癌と同様、高齢者に多く、大型の孤在性腫瘍として発見され、数カ月で増大し、甲状腺外の血管や軟部組織、神経周囲に浸潤する<sup>8</sup>。高分化型甲状腺癌 (乳頭癌、濾胞癌、膨大細胞癌) の組織像が主体であるが、分裂像が >5 個/2 mm<sup>2</sup> と目立ち、腫瘍壊死を伴うことで診断される。基本の組織型は乳頭癌であることが多いが、hobnail 亜型、高細胞亜型や円柱細胞亜型などの成分も混在する。まれに広範浸潤型濾胞癌の基本像で診断される場合もある。診断時、リンパ節転移を 30~50% に認めると言われ、最終的には 40~70% の症例に肺や骨への遠隔転移がみられるという。

### 6. 髄様癌 Medullary carcinoma

C 細胞への分化を示し、カルシトニン calcitonin 分泌を特色とする上皮性悪性腫瘍である。間質にはコンゴレッド Congo Red 染色あるいはダイロン染色で

陽性を示すアミロイド沈着を認め、同部に石灰化をみる例が多い。

組織学的に、腫瘍細胞は多くの場合、充実性パターンを示す。濾胞状、乳頭状あるいは索状などを示す例では、濾胞上皮由来の癌との鑑別を要する。細胞の形状は、多稜形、類円形、紡錘形など様々で、小細胞や巨細胞化する場合もある。前述の通り、新規約から、高異型度分化癌が採用されたが、髄様癌にも高異型度腫瘍の考えが導入された<sup>9</sup>。細胞増殖活性が高く（分裂像 $\geq 5$ 個/2 mm<sup>2</sup>、Ki-67 $\geq 5\%$ ）、腫瘍壊死がみられるものは予後不良なため、高異型度髄様癌とする（図 11）。

### おわりに

甲状腺癌取扱い規約の主な改訂ポイントについて、新 WHO 分類の内容を参照しながら概説した。病理医の立場からは、低リスク腫瘍、高異型度分化癌などの新たな疾患概念を甲状腺腫瘍の治療に関わる医療従事者間に広め、受け入れられるよう努力をすべきと考える。また、本邦では欧米に比して NIFTP や UMP などの低リスク腫瘍の頻度は少ないと言われるが、疾患概念が一般に定着すれば、そう診断される症例が増加する可能性もある。これらの症例の臨床的特徴、予後等に関する本邦独自のデータの蓄積、研究発表が待たれる。

Conflict of Interest : 開示すべき利益相反はなし。

### 文 献

1. 日本内分泌外科学会・日本甲状腺病理学会編：日本甲状腺癌取扱い規約第 9 版。2023；金原出版 東京。
2. WHO Classification of Tumours Editorial board: Endocrine and Neuroendocrine tumours, 5th ed. 2022; International Agency for Research on Cancer,

Lyon, France.

3. Derwahl M, Studer H: Hyperplasia versus adenoma in endocrine tissues: are they different? Trends Endocrinol Metab 2002; 13: 23-28.
4. Gasparre G, Porcelli AM, Bonora E, et al.: Disruptive mitochondrial DNA mutations in complex I subunits are markers of oncocytic phenotype in thyroid tumors. Proc Natl Acad Sci U S A 2007; 104: 9001-9006.
5. 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.
6. Sakamoto A, Kasai N, Sugano H: Poorly differentiated carcinoma of the thyroid. A clinicopathologic entity for a high-risk group of papillary and follicular carcinomas. Cancer 1983; 52: 1849-1855.
7. Volante M, Collini P, Nikiforov YE, et al.: Poorly differentiated thyroid carcinoma: the Turin proposal for the use of uniform diagnostic criteria and an algorithmic diagnostic approach. Am J Surg Pathol 2007; 31: 1256-1264.
8. Wong KS, Dong F, Telatar M, et al.: Papillary Thyroid Carcinoma with High-Grade Features Versus Poorly Differentiated Thyroid Carcinoma: An Analysis of Clinicopathologic and Molecular Features and Outcome. Thyroid 2021; 31: 933-940.
9. Alzumaili B, Xu B, Spanheimer PM, et al.: Grading of medullary thyroid carcinoma on the basis of tumor necrosis and high mitotic rate is an independent predictor of poor outcome. Mod Pathol 2020; 33: 1690-1701.

(受付：2025 年 9 月 15 日)

(受理：2025 年 9 月 19 日)

日本医科大学医学会雑誌は、本論文に対して、クリエイティブ・コモンズ表示 4.0 国際 (CC BY NC ND) ライセンス (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>) を採用した。ライセンス採用後も、すべての論文の著作権については、日本医科大学医学会が保持するものとする。ライセンスが付与された論文については、非営利目的の場合、元の論文のクレジットを表示することを条件に、すべての者が、ダウンロード、二次使用、複製、再印刷、頒布を行うことができる。