

原 著

甲状腺癌頸部リンパ節転移の診断における 穿刺液サイログロブリン測定の有用性と適応について

耳鼻咽喉・頭頸部外科

嶋田 琢磨 森 将史 永田 明弘 松尾 康平
坂田 正行 桐 広樹 山本 佳史 宇野 敦彦

Efficacy and indication of thyroglobulin measurement in fine needle aspirates
for diagnosing lymph node metastasis of differentiated thyroid cancer

Takuma Shimada, Masashi Mori, Akihiro Nagata, Kohei Matsuo,
Masayuki Sakata, Hiroki Kiri, Yoshifumi Yamamoto, Atsuhiko Uno

Abstract

Efficacy of thyroglobulin measurement in fine needle aspirates (FNA-Tg) in addition to FNA cytology (FNAC) for diagnosing lymph node (LN) metastasis of differentiated thyroid cancer (DTC) were examined. In our experience of 50 DTC-LN metastasis, FNAC showed positive at 72%, FNA-Tg at 78%, and the both at 96%. In cervical cystic lesions (10 DTC-LN metastasis, 10 others), FNA-Tg showed positive for all metastasis lesions and no others, indicating FNA-Tg is particularly useful for cystic DTC-LN metastasis. On the other hand, FNA-Tg showed positive on some solid LN lesions that were not diagnosed by FNAC. Therefore, FNA-Tg should be applied definitively for cystic LN lesions, and occasionally for solid lesions when the diagnosis would have a strong impact on the treatment decision. According to the ROC analysis, cutoff value of FNA-Tg might be optimal at 5.03 ng/ml. However, to avoid false-positive, our present criteria (positive: upper than the normal range of serum Tg ; 33.7 ng/ml and also the serum Tg value) would be still valid. The cutoff value will be further verified depending on cystic or solid lesions, before or after thyroidectomy, and positive or negative serum anti-Tg antibody.

Key words : fine needle aspiration cytology, thyroglobulin, thyroid cancer, lymph node metastasis

要 旨

甲状腺分化癌の頸部リンパ節転移に対し、穿刺吸引細胞診 (FNAC) に加えて、穿刺吸引内容洗浄液のサイログロブリン測定 (FNA-Tg) を行う有用性を検討した。甲状腺癌転移リンパ節では、FNACで72%、FNA-Tgで78%、両者を合わせると96%が術前に転移と判断された。頸部嚢胞性病変では、FNA-Tgは甲状腺癌リンパ節転移の全てに陽性であり、嚢胞性リンパ節病変の診断に特に有用であった。一

方で、FNACでは診断されず、FNA-Tgで転移と判断された充実性リンパ節病変もあった。嚢胞性病変では確実に、方針決定に重要な場合には充実性病変でもFNA-Tgを加えることが効率的と思われた。ROC曲線からFNA-Tgのカットオフでは5.03 ng/mlが最適に近かったが、偽陽性を避けるためには、今回の判定基準 (血清正常上限値を超え、かつ血清Tg値を超える場合に陽性) は妥当性があると考えた。

はじめに

サイログロブリン (Tg) は甲状腺で特異的に産生される蛋白質であり、甲状腺ホルモンの合成に使われるが、甲状腺ホルモンを分泌しない甲状腺癌であっても分化癌 (乳頭癌、濾胞癌) では Tg が産生されることが多い¹⁾。甲状腺癌の頸部リンパ節転移の診断において、超音波検査での穿刺吸引細胞診 (FNAC) に加え、穿刺吸引内容洗浄液の Tg 値を測定すること (FNA-Tg) の有用性が報告されている^{2,3,4)}。当科でも、甲状腺に癌が疑われる場合や、甲状腺癌術後の経過観察時、嚢胞性や石灰化を伴うリンパ節の検査では、積極的に FNA-Tg を行ってきた。FNAC は診断に必須であるが、こういった例に FNA-Tg を加えるのかについては施設や検者によって差がある。また FNA-Tg の甲状腺癌の転移陽性と判断する基準も施設によって差がある。血中の抗 Tg 抗体による影響を指摘する報告もある^{5,6)}。当科での現状を後方視的に検討し、FNA-Tg の有用性、適用する病変の範囲、転移陽性と考える基準について考察した。

対象と方法

当センターにおいて 2014 年 4 月から 2018 年 10 月にリンパ節病変の疑いとして 830 検体の FNAC が提出され、このうち FNA-Tg を併せて行ったものが 245 検体あった。FNA-Tg は、細胞診提出用に穿刺針内容をプレパラートに吹き付けた後、穿刺針とシリンジの内容を 1ml の生食で洗浄し、その液中の Tg を測定した。Tg の測定は免疫測定法で行われ、2015 年に高感度の試薬に変更された。本邦からの既報⁴⁾に倣い、FNA-Tg 値は、血清 Tg の正常上限値 (33.7ng/ml) と血清 Tg 値を超える場合を陽性として解析した。以下の 3 つの検討を行った。①甲状腺癌のリンパ節転移の診断が病理組織学的に確定した例において、術前の FNAC と FNA-Tg の結果を比較し、FNA-Tg が術前の診断率を高めるかを検討した。併せて、血中抗 Tg 抗体の陽性/陰性で FNA-Tg 陽性率に差があるかをみた。②甲

状腺内以外にみられた頸部嚢胞性病変について、FNA-Tg と FNAC の結果を比較し、FNA-Tg の嚢胞性病変での有用性を検討した。③甲状腺癌リンパ節転移と臨床的に診断した検体とそれ以外の検体について、FNA-Tg の転移陽性とするカットオフ値を ROC 曲線 (Receiver Operating Characteristic curve) から検討した。

結 果

FNAC と FNA-Tg の両者を行い、その後手術を行って病理組織学的に甲状腺癌のリンパ節転移が確定した 50 検体 (乳頭癌 49 例、濾胞癌 1 例) について、FNAC と FNA-Tg の結果を表 1 にまとめた。FNAC は positive と判定されたものが 36 例 (感度 72%) あり、suspicious が 4 例、negative が 4 例、no diagnosis が 6 例あった。FNA-Tg では、陽性と判定したものが 39 例 (感度 78%)、血清 Tg 値が 33.7 ng/ml よりも高く、FNA-Tg 値がその血清 Tg 値と 33.7 ng/ml との間にあり陰性としたものが 2 例、FNA-Tg 値は測定されたが 33.7 ng/ml 以下で陰性としたものが 3 例、測定感度以下が 6 例あった。FNAC と FNA-Tg の両者を合わせると、50 例中 48 例 (感度 96%) が術前に転移リンパ節と判断されており、FNA-Tg を加えることで感度が上昇した。この 50 例では、血中抗 Tg 抗体が 12 例 (24%) に陽性で、抗 Tg 抗体陽性例では FNA-Tg 陽性は 7 例 (58%)、抗 Tg 抗体陰性例では FNA-Tg 陽性は 38 例中 32 例 (84%) と、有意差は検出されなかったものの、抗 Tg 抗体の陽性群では FNA-Tg の陽性率が低かった (Chi-square test, $p=0.07$)。

FNAC と FNA-Tg を行い、その後臨床的に診断を確定した頸部嚢胞性病変 20 例について、FNA-Tg と FNAC の結果を表 2-1, 2 にまとめた。頸部嚢胞性病変のうち、甲状腺癌リンパ節転移の 10 例は全て表 1 に含まれる。それ以外の病変は、咽頭癌のリンパ節転移 3 例、炎症性リンパ節腫脹 2 例、悪性リンパ腫、結核性リンパ節炎、正中頸嚢胞、側頸嚢胞、類表皮嚢胞の各 1 例であった。甲状腺癌の嚢胞性リン

表 1. 甲状腺分化癌頸部リンパ節転移 (n=50) の術前穿刺吸引細胞診 (FNAC) と穿刺針洗浄液サイログロブリン値 (FNA-Tg) による例数分布

FNAC \ FNA-Tg	FNA-Tg				計
	陽性	陰性 血清値 \geq	陰性 33.7ng/ml \geq	陰性 感度 \geq	
positive	27	1	3	5	36
suspicious	3	1	0	0	4
negative	4	0	0	0	4
no diagnosis	5	0	0	1	6
計	39	2	3	6	50

表2-1. 甲状腺内以外の頸部嚢胞性病変 (n=20) の診断と FNA-Tg

診断 FNA-Tg	甲状腺癌 リンパ節転移	その他病変 (本文参照)	計
陽性	10	0	10
陰性	0	10	10
計	10	10	20

表2-2. 甲状腺内以外の頸部嚢胞性病変 (n=20) の診断と FNAC

診断 FNAC	甲状腺癌 リンパ節転移	その他病変	計
positive	3	3	5
suspicious	1	1	2
negative	1	5	7
no diagnosis	5	1	6
計	10	10	20

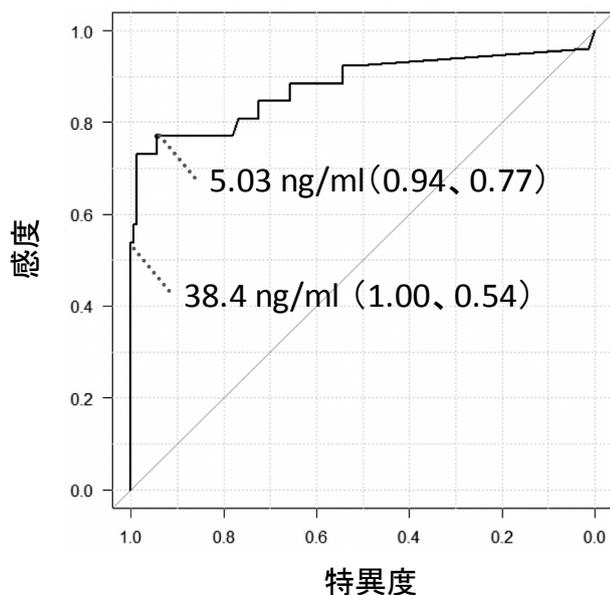


図1. FNA-Tgの陽性カットオフの検討

臨床的に甲状腺癌のリンパ節転移と診断した56例とそれ以外の166例について、FNA-Tg値のROC解析。5.03 ng/mlで特異度0.94、感度0.77となり、38.4 ng/mlで特異度1となった。

リンパ節転移では10例の全例がFNA-Tgに陽性で、その他の頸部嚢胞性病変では全てFNA-Tgは陰性だった(表2-1; 感度, 特異度ともに100%)。甲状腺癌の嚢胞性リンパ節転移10例のうち、FNACでpositiveは3例のみ、suspicious 1例、negative 1例、no diagnosis 5例だった(表2-2)。

FNA-Tgを行い、臨床的に甲状腺癌のリンパ節転移と診断した56例とそれ以外の検体166例について、甲状腺癌リンパ節転移の陽性と判断する値の感度/特異度からROC曲線を描画した(図1)。ただし、FNA-Tg値が1000 ng/ml以上のものは甲状腺癌転移と判断するのに疑いなく、他の数値に比べて外れ値になるため計算に含めず、FNA-Tg値が0.3 ng/ml以下の場合には0.3 ng/mlとして計算した。FNA-Tg値が5.03 ng/mlで特異度0.94、感度0.77と、特異度と感度が最も1に近い値となり、38.4 ng/mlで特異度1となった。

考 察

甲状腺分化癌では、原発巣の甲状腺手術の際に、外側頸部領域の予防的郭清は一般的に不要とされており^{7,8)}、術前に頸部リンパ節転移の有無を診断することは手術の範囲を決定する上で重要である。また甲状腺癌の術後経過観察は長期間にわたり、他の悪性腫瘍に比べて経過観察のための受診日の間隔も長いので、後発リンパ節転移は受診時に的確に診断されることが望まれる。甲状腺癌頸部リンパ節転移は頸部超音波検査での所見から疑われ、超音波ガイド下でのFNACで診断されるのが標準的である。甲状腺癌リンパ節転移のFNACでの感度は75-85%程度とされるが⁹⁾、FNA-Tgは分化癌のリンパ節転移をより高感度に捉えることができ、FNA-Tgを加えて測定することで診断率が高まると報告されている^{2, 3, 4)}。実際に当科の結果でも、甲状腺癌リンパ節転移が術後病理診断で確認された例において、FNACでの陽性率(感度)は72%に対して、FNA-Tgは78%と高く、FNACでpositiveと判定されなかった例でFNA-Tg陽性となっていた例があり、FNA-Tgと合わせて判定することで96%が術前にリンパ節転移の診断がなされており、FNA-Tgの有用性が確認された。

しかし甲状腺癌の転移が疑われる頸部リンパ節腫大の全てにFNACとFNA-Tgを行うのは、手間と費用を考えた場合、効率的かどうか疑問の余地がある。FNACは甲状腺分化癌以外の病変の診断のためにも必須であるので、FNACで診断され難く、FNA-Tgで診断されやすい病変に、FNA-Tgを追加するのが効率的である。その点で、嚢胞性病変に対してFNA-Tgは特に有用との報告がある^{10,11)}。当科での嚢胞性病変での陽性判断をみると、FNA-Tgでは甲状腺癌リンパ節転移とそれ以外の病変が全例鑑別できていた。FNACでは甲状腺癌嚢胞性リンパ節転移10例中の3例のみがpositiveの判断で、suspiciousの1例を含めても40%しか甲状腺癌を疑う結果が得られず、特に嚢胞性病変では

FNA-Tgの測定の有用性が高いことが確認された。一方で、嚢胞性病変以外にFNACで診断できずFNA-Tgで陽性となった例を探すと、表1のFNAC-suspiciousの3例中に2例、negativeの4例中に3例あった(表1と表2-2を比較)。以上より、嚢胞性病変以外にもFNA-Tgには一定の有用性があり、嚢胞性病変以外にも、甲状腺癌リンパ節転移かどうかをはっきりさせたい状況ではFNA-Tgを追加する価値があると考えられた。

FNA-Tgを陽性とする基準は、報告によって違いがある。当科では本邦からの過去の報告⁴⁾に倣い、血清正常上限値(33.7ng/ml)を超え、かつ血清Tg値を超える場合を陽性とした。単に血清上限値を超える場合とする本邦からの報告³⁾もあるが、血清Tgの測定値自体にもばらつきがあるため、特に数値の低い場合に偽陽性を生じないよう、血清正常上限値を超えることを条件とした。

FNA-Tgは穿刺針とシリンジを洗浄した液から測定しており、充実性病変から採取した場合には極端に希釈され、嚢胞液から採取した場合はあまり希釈されておらず、希釈率には大きな差がある。血清Tg値には捉われず、充実性病変からの検体と嚢胞液の検体では、異なった基準を用意すべきかもしれない。甲状腺癌で甲状腺全摘後と葉切除後と甲状腺手術前では、血清中のTg値が異なるため、リンパ節のFNA-Tg値にそれぞれ異なるカットオフ値を設ける考えもある^{12,13)}。血中抗Tg抗体があると免疫測定法での血清Tg値が非常に低くなるが、抗Tg抗体の有無は、FNA-Tg値にも影響するとの報告^{5,6)}もあれば、ほとんど影響がないとする報告もある^{13,14)}。今回の検討では、有意差は検出されなかったものの、血中Tg抗体陽性例ではFNA-Tgの陽性率が低く、抗Tg抗体がFNA-Tg値に影響を及ぼした可能性が否定できない。

今回のFNA-Tg値のROC曲線を描いてのカットオフ値の検討では、例数が十分でなく、充実性/嚢胞性病変、甲状腺全摘後かどうか、抗Tg抗体の有無など、条件で区分した検討はできなかったが、特異度1、感度1に最も近づくカットオフ値は5.03 ng/ml(特異度0.94、感度0.77)となった。この数値は、同様にROC曲線からの最適値を求めた過去の報告^{15,16)}でも2.08 - 16.0 ng/mlの範囲にあり、同等の数値であった。疑陽性を生じないよう、特異度1を優先した場合には、カットオフ値は38.4 ng/mlとなった。現在当科で採用するFNA-Tgの基準はこの範囲にあり、仮に現状の基準よりカットオフ値を下げたとしても、表1の50例ではFNAC-suspiciousの1例がFNA-Tg陽性に追加されるのみであった。現状の基準も妥当なものと考えられ、当科では当面、この基準での判定を継続する予定である。今後さらに症例数を重ねる中で、条件によって複数のFNA-Tgカットオフ値を作成すべきか検討したい。

結 語

甲状腺分化癌頸部リンパ節転移の診断において、FNACに加え、FNA-Tgを行うことで術前の診断率が向上した。特に嚢胞性病変において有用性が高いが、それ以外の病変でもFNA-Tgで診断できた例があった。今後も、甲状腺癌のリンパ節転移の可能性がある病変では、嚢胞性であれば確実に、それ以外にも、甲状腺癌のリンパ節転移かどうかはその後の方針決定に重要な場合にはFNA-Tgを加えて行う。現在のFNA-Tgのリンパ節転移陽性とする基準(血清正常上限値33.7 ng/mlを超え、かつ血清Tg値を超える場合)は妥当であると考えた。今後の症例を重ねる中で、充実性/嚢胞性病変、甲状腺全摘の有無、血中抗Tg抗体の有無などの条件によって、FNA-Tgの陽性とするカットオフ値は再検討していきたい。

本論文の要旨は、2019年5月11日の第120回日本耳鼻咽喉科学会総会にて発表した。

文 献

- 1) 日本甲状腺学会 編. II-4 甲状腺疾患の診断 甲状腺自己抗体, サイログロブリン. 甲状腺専門医ガイドブック 61-66 頁, 診断と治療社, 東京, 2016
- 2) Pacini F, Fugazzola L, Lippi F, Ceccarelli C, Centoni R, Miccoli P, Elisei R, Pinchera A: Detection of thyroglobulin in fine needle aspirates of nonthyroidal neck masses a clue to the diagnosis of metastatic differentiated thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 74: 1401-1404, 1992
- 3) Uruno T, Miyauchi A, Shimizu K, Tomoda C, Takamura Y, Ito Y, Miya A, Kobayashi K, Matsuzuka F, Amino N, Kuma K: Usefulness of thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy specimens for diagnosing cervical lymph node metastasis in patients with papillary thyroid cancer. *World J Surg* 29: 483-485, 2005
- 4) 坂本 耕二, 今西 順久, 富田 俊樹, 小澤 宏之, 佐藤 陽一郎, 稲垣 洋三, 山田 浩之, 伊藤 文展, 鈴木 法臣, 甲能 武幸, 齊藤 真, 野口 勝, 西山 崇経, 中村 伸太郎, 藤田 紘子, 渡部 高久, 新田 清一, 小川 郁: 甲状腺癌リンパ節転移診断における穿刺吸引内容物中サイログロブリン濃度測定(FNA-Tg)の有用性と限界. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 119: 721-726, 2016
- 5) Cappelli C, Pirola I, De Martino E, Gandossi E, Cimino E, Samoni F, Agosti B, Rosei EA, Casella C, Castellano M: Thyroglobulin measurement in fine-needle aspiration biopsy of metastatic lymph nodes after rhTSH stimulation. *Head Neck* 35: E21-3, 2013

- 6) Jeon MJ, Park JW, Han JM, Yim JH, Song DE, Gong G, Kim TY, Baek JH, Lee JH, Shong YK, Kim WB : Serum antithyroglobulin antibodies interfere with thyroglobulin detection in fine-needle aspirates of metastatic neck nodes in papillary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 98 : 153-160, 2013
- 7) Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, Pacini F, Randolph GW, Sawka AM, Schlumberger M, Schuff KG, Sherman SI, Sosa JA, Steward DL, Tuttle RM, Wartofsky L : 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid* 26 : 1-133, 2016
- 8) 甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2018. 日本内分泌外科学会 日本甲状腺外科学会編, 2018
- 9) Baskin HJ. Detection of recurrent papillary thyroid carcinoma by thyroglobulin assessment in the needle washout after fine-needle aspiration of suspicious lymph nodes. *Thyroid* 14 : 959-963, 2004
- 10) Cignarelli M, Ambrosi A, Marino A, Lamacchia O, Campo M, Picca G, Giorgino F : Diagnostic utility of thyroglobulin detection in fine-needle aspiration of cervical cystic metastatic lymph nodes from papillary thyroid cancer with negative cytology. *Thyroid* 13 : 1163-1167, 2003
- 11) 稲垣 洋三, 坂本 耕二, 井上 泰宏, 今西 順久, 富田 俊樹, 新田 清一, 小澤 宏之, 藤井 良一, 重富 征爾, 渡部 高久, 山田 浩之, 小川 郁 : 甲状腺乳頭癌嚢胞性頸部リンパ節転移の鑑別診断 穿刺液中サイログロブリン測定の有用性. *日本耳鼻咽喉科学会会報* 14 : 912-916, 2011
- 12) Zhao H, Wang Y, Wang MJ, Zhang ZH, Wang HR, Zhang B, Guo HQ : Influence of presence/absence of thyroid gland on the cutoff value for thyroglobulin in lymph-node aspiration to detect metastatic papillary thyroid carcinoma. *BMC Cancer* 17 : 296, 2017
- 13) Boi F, Baghino G, Atzeni F, Lai ML, Faa G, Mariotti S : The diagnostic value for differentiated thyroid carcinoma metastases of thyroglobulin (Tg) measurement in washout fluid from fine-needle aspiration biopsy of neck lymph nodes is maintained in the presence of circulating anti-Tg antibodies. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 1364-1369, 2006
- 14) Duval MADS, Zanella AB, Cristo AP, Faccin CS, Graudenz MS, Maia AL : Impact of Serum TSH and Anti-Thyroglobulin Antibody Levels on Lymph Node Fine-Needle Aspiration Thyroglobulin Measurements in Differentiated Thyroid Cancer Patients. *Eur Thyroid J* 6 : 292-297, 2017.
- 15) 北川 亘, 宇留野隆, 松本雅子, 國井 葉, 鈴木章史, Hames 規予美, 赤石純子, 正木千恵, 吉村 弘, 長濱充二, 杉野公則, 伊藤公一 : エクルーシス試薬サイログロブリン2を用いた頸部リンパ節転移の穿刺液中サイログロブリン値について. *日本甲状腺学会会報* 93 : 27, 2017
- 16) 宮内 昭, 工藤 工, 廣川 満良, 中尾 朋恵, 笠原 俊彦, 吉岡 和佳, 久門 真子, 井手 茜, 西原 永潤, 伊藤 充, 深田 修司, 西川 光重, 中村 浩淑 : リンパ節穿刺材料を用いたサイログロブリン測定のCutOff値の検討. *日本甲状腺学会会報* 91 : 75, 2017

