

## 前立腺穿刺吸引細胞診の有用性の検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

藤 本 佳 則

竹 内 敏 視

栗 山 学

西 浦 常 雄

岐阜大学医学部第一病理学教室（主任：高橋正宜教授）

杉 江 茂 幸

高 橋 正 宜

EVALUATION OF PROSTATE ASPIRATION BIOPSY FOR  
CYTOLOGICAL DETECTION OF PROSTATE CANCERYoshinori FUJIMOTO, Toshimi TAKEUCHI, Manabu KURIYAMA,  
and Tsuneo NISHIURA*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine**(Director: Prof. T. Nishiura)*

Shigeyuki SUGIE and Masayoshi TAKAHASHI

*From the 1st Department of Pathology, Gifu University School of Medicine**(Director: Prof. M. Takahashi)*

The aspiration biopsy of the prostate for cytological detection was evaluated in 143 patients with clinically suspected prostate cancer and compared with the pathological diagnosis by needle biopsy performed simultaneously. Histopathological evaluation was possible in 136 cases. Sufficient cells for cytological diagnosis were obtained in 92.3% of pathologically diagnosed cases. Only 3 specimens for cytology (4.3%) of the prostate cancer before treatment were insufficient for cytology.

Compared with pathological diagnosis by needle biopsy, false positive and negative rates were observed in 4.8% and 25.0% respectively. The accuracy rate of cytological diagnosis was higher the higher the degree of anaplasia in the pathological findings.

In 20 clinically well-controlled patients the cytological results were negative in all of the well differentiated adenocarcinomas, whereas positive in poorly differentiated ones without exception. The cytological findings were still positive in all of the 4 cases with progressive cancer in spite of the anticancer therapy.

Besides these results, because of no complication in the 182 aspiration biopsies, this may be a useful method for detection of prostate cancer, especially for screening of the cancer and judgment of efficacy during treatment.

**Key words:** Prostate cancer, Aspiration biopsy, Cytology

## 緒 言

前立腺癌の組織学的診断の一つの方法として穿刺吸引細胞診が導入されたのは新しいことではなく、1930年 Ferguson<sup>3)</sup>により始められ、1960年 Franzen<sup>5)</sup>によりその方法が確立された。以後欧米では広く行なわれるようになり、Esposti ら<sup>7)</sup>は多くの症例に対し経直腸的穿刺吸引細胞診を行ない、ほぼ満足する結果を得、その有用性を強調した。しかしわが国では、1968年竹内により前立腺細胞診が紹介され、その成績も発表されているが、いまだその普及度は十分ではない。本法は患者に与える苦痛ははるかに少ないものと考えられるが、現状では経直腸的前立腺触診で癌が疑われる患者に対する確定診断にいきなり前立腺針生検による組織診が行なわれることが多い。

そこで今回われわれは経直腸的前立腺吸引細胞診の信頼度と治療効果判定の指標となりうるか否かについて検討したので若干の文献的考察を加え報告する。

## 対象および方法

1982年1月より1983年12月までの2年間に岐阜大学附属病院泌尿器科およびその関連施設泌尿器科において、臨床的に前立腺癌が疑われた患者および前立腺癌の診断のもとに既に加療されている患者計143名に対し、経直腸的前立腺穿刺吸引細胞診と経会陰式前立腺針生検を施行した。

まず Franzen 穿刺吸引器を用い経直腸的穿刺吸引を行ない、スミアを2枚のスライドグラスに塗抹後、エーテル・アルコール等量液で固定し、Papanicolaou染色を施し細胞診用検体とした。次に会陰部を局所麻酔、時に仙骨硬膜外麻酔を行なった後、経会陰式に針生検を施行し、左右両葉から前立腺組織を採取し、10%ホルマリンで固定後、H. E. 染色を施し病理組織標本とした。細胞診および組織診用検体はそれぞれ別個に客観的診断を得た。細胞診は class I~V の5段階標価を行なったが、今回は class I, II を陰性、class III を疑陽性、class IV, V を陽性と判定した。

組織診における前立腺癌の分類は WHO 分類にしたがい、分化度を高分化型、中等分化型、低分化型の3型に分類した。患者は上記生検検査終了後膀胱洗浄を行ない、内服抗菌剤を原則として3日間投与した。なお患者のほとんどは外来患者である。

## 結 果

### 1) 吸引細胞診の検体の採取率について

前立腺針生検は143例に対し173回施行されたが、前立腺の病変の組織診断が可能であったのは158検体(91%)であった。一方、吸引細胞診は143例に対し182回施行され、細胞診を行なうに十分な細胞が得られたのは168検体(92%)であった。細胞診検体182検体中、病理組織診断がくださった136例、175検体についてその詳細を Table 1 に示す。組織診別にみると、正常前立腺では、8検体すべてが十分な標本であったのに対し、前立腺炎、前立腺肥大症の良性疾患は、不良検体率がそれぞれ17%、10%と全体の平均8.0% (175検体中14検体) より高い傾向にあった。一方、前立腺癌では、未治療群は不良検体率4.2% (72検体中3検体) にすぎず、良好な標本が多く得られたが、既治療群は13% (31検体中4検体) で診断に十分な細胞が得られなかった。

### 2) 吸引細胞診の信頼度について

病理診断にて悪性像なしと判定された61症例、65検体中、細胞診陰性は59検体(91%)、疑陽性3検体(5%)、陽性3検体(5%)であり、疑陽性を除いて判定すると正診率95%、誤診率5%であった。病理組織診別にみると、前立腺肥大症では細胞診疑陽性を2検体認めるものの陽性例は認めなかった。しかし前立腺炎は5検体中1検体が陽性、組織学的に正常前立腺と判定された6症例8検体中、疑陽性1検体、陽性2検体と、この2群では誤診率が高い傾向にあった (Table 2)。

未治療前立腺癌56例(膀胱移行上皮癌、grade II の前立腺浸潤1例を含む)は、細胞診陰性13例(23%)、疑陽性4例(7%)、陽性39例(70%)であり、

Table 1. Incidence of insufficient samples in fine-needle aspiration biopsy to patients with prostatic diseases.

Pathology	Aspiration Biopsy (No. of Patients)	Insufficient	Samples (%)
Cancer	103 (68)	7	(7)
Pretreatment	72 (56)	3	(4)
Posttreatment	31 (26)	4	(13)
Normal	8 (6)	0	
Prostatitis	6 (6)	1	(17)
BPH	58 (56)	6	(10)
Total	175 (136)	14	(8.0)

Table 2. Cytological results in cases with benign prostatic diseases.

Pathological diagnosis	Cytology			Total
	Negative	Suspected	Positive (%)	
Normal	5	1	2(25)	8
Prostatitis	4	0	1(20)	5
BPH	50	2	0	52
Total (%)	59(91)	3(5)	3(5)	65

Table 3. Relationship between aspiration cytology and cell differentiation in patients with prostate cancer before treatment.

Differentiation	Cytology			Total
	Negative	Suspected	Positive (%)	
Well	8	3	12(52)	23
Moderate	3	1	9(69)	13
Poor	2	0	17(89)	19
Infiltration from Bladder	0	0	1(100)	1
Total (%)	13(23)	4(7)	39(70)	56

Table 4. Relationship between clinical response and aspiration cytology in patients with prostate cancer after treatment.

Clinical response	Cytology			Total
	Negative	Suspected	Positive	
Yes	well; 4	0	well; 0	20
	mod.; 5		mod.; 5	
	poor; 0		poor; 4	
No	0	0	4 poor; 4	4
Total (%)	11 (46)	0	13 (54)	24

疑陽性を除くと false negative は25%であった (Table 3)。分化度別に false negative の割合をみると、高分化型は40% (20例中8例)、中等度分化型25% (12例中3例)、低分化型11% (19例中2例)であり、分化度が低くなるにしたがい誤診率は低く正診率は高くなった ( $P<0.01$ )。なお前立腺癌における細胞診の判定で、同一症例に対し複数回細胞診が行なわれた症例は、その悪性度が高い方を採用した。

### 3) 治療と細胞診について

治療は原則として抗男性ホルモン療法を施行したが、ホルモン抵抗性前立腺癌の症例に対しては化学療法も併用した。放射線療法は施行していない。前立腺癌の治療中に検体を採取した24例中、細胞診陰性は11例 (46%)、陽性13例 (54%)であり、疑陽性の症例は認めなかった。組織の分化度との関係では、高分化型の4例はすべて陰性と判定され、中等度分化型は12例中7例 (58%)が陰性と判定された。しかし低分化型の8例は治療後も全例細胞診は陽性と判定された (Table 4)。

臨床効果と細胞診の関係は、Table 4にみられるように、治療効果ありと判断された症例20例中、細胞

Table 5. Relationship between cytological change and clinical response in patients with prostate cancer.

Normalization on cytology	Clinical Response		Total
	Yes	No	
Yes	6	0	6
No	7	4	11
Total	13	4	17

診が陰性と判定されたのは11例 (55%)であり、一方、陽性は9例であった。これを分化度別にみると、高分化型は4例すべてが陰性であり、中等度分化型は12例中、陰性7例、陽性5例であったが、低分化型の4例はすべて陽性と判定された。臨床効果なしと判断された4症例の細胞診は全例陽性であり、しかも4例とも分化度は低分化型であった。

臨床効果と治療による細胞診の判定の変化についてみると (Table 5)、治療により細胞診が陰性化した症例は6例 (1例は治療前陰性が治療後も陰性)が認められ、それらの臨床効果は全例有効であった。一方、治療後もひきつづいて細胞診が陽性であった11例は、臨床効果が有効と判断されたものが7例、無効と

判断されたものは4例であった。

なお、今回の検査の合併症として膀胱出血を2例に認めたが、バルンカテーテル留置により軽快した。しかしこれは同時に併用した針生検に原因するものであった。発熱や尿路性器系の感染症は認めなかった。

## 考 察

前立腺癌の確定診断には病理組織診断が必須であることは論を待たないが、一般に直腸内前立腺触診で前立腺癌が疑われた場合、すぐに前立腺針生検による組織診が行なわれることが多いのが現状である。しかし針生検は患者に与える苦痛もかなりあり、合併症の頻度も高い。また診断まで日時を要することが多い。そこで前立腺疾患の細胞診が始められ、種々の方法で検体を採取し、その細胞診の有用性を述べた報告も多くみられる。検体の採取法としては、自排尿、前立腺マッサージによる前立腺分泌物、マッサージ後の尿、前立腺吸引生検などがあるが、Sharifi<sup>13)</sup>は上記4方法による前立腺癌の細胞診の陽性率はそれぞれ17%、29%、22%、55%であり、吸引生検による細胞診が最も有用性が高いと報告している。

前立腺吸引生検細胞診は1960年Franzen<sup>5)</sup>により確立され、以後その有用性については欧米での諸家の報告は多い<sup>1,2,4,9)</sup>。本法は前処置も不要で、無麻酔で行ないうること、また合併症も少ないため、前立腺癌が疑われる患者に対しベッドサイドでただちに施行できるという利点がある。しかし、本邦では、前立腺吸引生検細胞診の普及度はいまだ低いと思われる。そこで今回本法の診断上の有用性および治療効果判定の指標となりうるか否かについて検討した。

本法により採取した検体が細胞診を行なうに十分なものが否かをみると、われわれの検討では92.3%の検体で細胞診が可能であった。これはFaul<sup>2)</sup>の92.9%、Filiberto<sup>4)</sup>の94.2%とほぼ同等の値であり、針生検による組織標本採取率91.3%とも同等の成績であった。このことは本法がくり返し手軽にできることを考慮すれば満足できる成績と考えられる。組織別では、良性疾患で検体が不十分な割合が比較的高かったが、竹内<sup>14)</sup>のいう、正常前立腺や前立腺肥大症の吸引生検では血液が多く混入しやすいということから、吸引にて採取した検体量中に占める前立腺の細胞成分の割合が低いため細胞診が不能であったのではないかと考えられる。前立腺癌での細胞採取率は93.2%であったが、特に未治療群では95.8%と高率であった。藤岡<sup>6)</sup>は77.1%、Kaufman<sup>8)</sup>は92.6%と報告しているが、吸引回数の増加および技術の向上によ

り、一層細胞の採取率は良くなるものと思われる。

本法による細胞診の正診率については多く報告されており、Kline<sup>9)</sup>は540例に施行し、前立腺肥大症158例中細胞診陽性12例(7.6%)、前立腺癌154例中細胞診陰性21例(13.6%)であったとしている。またFiliberto<sup>4)</sup>は検討症例226例中false negativeは160例中2例、false positiveは66例中5例と報告している。われわれの成績は、false positive 4.8%、false negative 25%であり、false positiveの割合は低くfalse negativeの割合が高かった。ここでfalse positiveが少ないということは、良性疾患に対して過度の検査が予防できるという意味で重要なことと思われる。一方、false negativeが多いことについては、今後診断上の技術向上が必要であることを痛感した。また組織診で正常前立腺と診断された症例群で疑陽性あるいは陽性と判定される割合が高かったが、初期前立腺癌で小結節を有する場合、組織診用の検体はその部位から正しく採取されたか否かという問題もあり、それら細胞診陽性例をただちにfalse positiveと叫ぶかどうかは難しいと思われる。

治療効果と細胞診上の変化については、竹内<sup>15)</sup>は細胞の変化の程度を4段階に分け詳しく分析しているが、50例中臨床効果が不良であった症例は6例あり、そのうち細胞診での変化が少なかったもの3例、細胞診上はかなり効果ありと判定されたもの3例で、他の44例は細胞診上の変化と臨床効果が相関したと述べている。われわれの検討では、臨床効果有効群20例中9例が、治療後も細胞診は陽性であり、無効群4例は全例とも陽性であった。また陽性例の組織診は、全例中等度分化型あるいは低分化型であった。以上より、臨床効果が不良で細胞診も陽性が持続する症例は治療方法の変更を考慮すべきであり、臨床効果ありと判断されても細胞診が陽性である症例では、近い将来癌の再燃や進展の可能性も高いと考えられ一層緻密な経過観察が必要であろう。一方、治療により細胞診が陰性化する症例は臨床効果も大いに期待できると考えられる。

以上より本法は前立腺癌のスクリーニングの第1段階として大いに有用なものと考えられ、また治療効果の判定や癌の再燃の予知にも一役を担うものと思われる。前立腺癌患者の定期的検査の一環として採用すべきと考えられた。また本法の合併症として、Faul<sup>2)</sup>は1,788回の検査で計26件(副辜丸炎15件、発熱5件など)みられたと報告しているが、われわれの検討では143例中2例に血尿をみたが、これは針生検によるものと思われ、吸引生検によると思われる合併症は1件も認めていない。以上安全性の面からも推奨できる方

法と思われる。

## 結 語

臨床的に前立腺癌が疑われる患者および前立腺癌のため治療中の患者計143名に対し経直腸的前立腺穿刺吸引細胞診と、経会陰式針生検による病理組織診を行ない、以下の結論をえた。

1) 吸引細胞診の検体採取率は、針生検による組織標本採取率と同等であり、92.3%であった。中でも未治療前立腺癌の検体採取率は95.8%と高かった。

2) 前立腺癌56例における吸引細胞診の正診率は75.0%であり、分化度が低いほど false negative は少ない傾向にあった。良性前立腺癌疾患における false positive は4.8%であった。

3) 前立腺癌に対する治療が奏効していると考えられる20例中、治療後の細胞診は高分化型は全例陰性、中等度分化型は12例中5例陽性、低分化型は全例陽性であった。治療効果なしの4例は全例陽性であった。

4) 182回の前立腺吸引生検による合併症は1件も認めなかった。

以上より、前立腺穿刺吸引細胞診は手軽にかつ安全にでき、その成績もほぼ満足できることより、前立腺癌のスクリーニングおよび治療効果の判定に有用な方法と考えられた。

## 文 献

- 1) Esposti PL: Cytological malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy, *Scand J Urol* 5: 199~205, 1971
- 2) Faul P and Schmiedt E: Cytologic aspects of diseases of the prostate. *Internatl Urol Neph* 5: 297~310, 1973
- 3) Ferguson RS: Prostatic neoplasm, their diagnosis by needle puncture and aspiration. *Amer J Surg* 9: 507~511, 1930
- 4) Filiberto Z, Pagano F, Rebuffi A and Costantin G: Transrectal thin-needle aspiration biopsy of prostate; Four years experience.

*Urol* 22:69~72, 1983

- 5) Franzen S, Giertz G and Zajicek J: Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy. *Brit J Urol* 32: 193~196, 1960
- 6) 藤岡知昭・石井延久・千葉隆一・真嶋 光・沼田功・箱崎半道: 前立腺癌における針吸引生検の評価. *泌尿紀要* 9: 1189~1194, 1984
- 7) 久住治男: 前立腺疾患特に前立腺癌に於ける剝離細胞学的研究. *日泌尿会誌* 51: 606~638, 1960
- 8) Kaufman JJ, Ljung BM, Walther P and Waisman J: Aspiration biopsy of prostate. *Urol* 19: 587~591, 1982
- 9) Kline TS, Kohler FP and Kelsey DM: Aspiration biopsy cytology, its use in diagnosis of lesions of the prostate gland. *Arch Pathol Lab Med* 106: 136~139, 1982
- 10) 松本 茂・藤田幸利・大橋洋三・亀井義広・平野学・近藤捷嘉・園部 浩: 前立腺腫瘍に対する Aspiration Cytology の経験. *西日泌尿* 46: 549~553, 1984
- 11) Mostofi FK: Histological typing of prostatic tumors (International histological classification of tumors, No. 22), Geneva: WHO, 1980
- 12) 坂本穆彦・木原和徳・穆塚 誠・河合恒雄・平田守男・都竹正文・原島三郎: 前立腺癌穿刺吸引細胞診と生検組織像の対比. *日臨細胞誌* 22: 769~774, 1983
- 13) Sharifi R, Shaw M, Ray V, Rhee H, Nagubadi S and Guinan P: Evaluation of cytologic techniques for diagnosis of prostate cancer. *Urol* 21: 417~420, 1983
- 14) 竹内弘幸・山内昭正: 前立腺癌の経直腸吸引生検法. *癌の臨床* 14: 853~859, 1968
- 15) 竹内弘幸: Estrogen 療法における前立腺癌細胞の変化. *癌の臨床* 17: 692~699, 1971

(1985年11月25日受付)