

## 経時的尿路細胞診と尿路上皮腫瘍の管理

順天堂大学医学部泌尿器科学教室（主任：北川龍一教授）

川	地	義	雄
岩	田	真	二
高	橋	茂	喜
小	川	由	英
北	川	龍	一

FOLLOW-UP CYTOLOGY ON MANAGEMENT  
OF UROTHELIOMASYoshio KAWACHI, Shinji IWATA,  
Shigeki TAKAHASHI, Yoshihide OGAWA and Ryuichi KITAGAWA*From the Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine**(Director: Prof. R. Kitagawa)*

Ninety-one patients with operation history for urotheliomas were followed-up by urinary cytology for 17.5 months on the average. Cytologically, fresh urine was examined every month and vesical irrigation fluid every three months. Cystoscopy was also performed every three months, IVP every six months, and biopsy was performed when carcinoma or dysplasia was suspected. As a result, cases were classified into four groups. Group 1: All cytological examination were negative. Group 2: Cytology was positive for two or three months after TUR-Bt during which period vesical instillation therapy of anti-cancer drugs was performed, but was negative after this period. Group 3: Positive and negative cytology were diagnosed irregularly. Group 4: All cytological examinations were positive. The numbers of cases classified into these groups were 27 (29.7%), 7 (7.7%), 43 (47.3%) and 14 (15.4%), respectively. Tumor recurrence was seen in 1/27 (3.7%), 0/7, 12/43 (27.9%) and 4/14 (28.6%) cases, respectively. Metastasis was seen in only five cases of the group 4. Tumor recurrence and positive urinary cytology at the same time were seen in nine cases (20.9%) of group 3, and eight cases (57.1%) of group 4. Thirty four cases (79.1%) with discrepancy of cytological and endoscopic findings in group 3, in which cases 20 cases had only positive irrigation cytology and 11 cases had positive fresh urine and irrigation specimens, were more suspicious of temporary existence of in situ carcinomas or dysplastic urothelium. Of six cases with the discrepancy in group 4, three cases were in situ carcinoma diagnosed by random biopsies, and four cases had positive cytologies after TUR-Bt continuously.

Cytology was thought to be very useful for following-up urotheliomas and in studying the natural history of urotheliomas.

**Key words:** Neoplasm, Urinary tract, Follow-up, Cytology

## 緒 言

近年、内視鏡的またはレ線の発見が困難な、尿路の非乳頭状上皮内癌や異形成上皮の発見における、尿路細胞診の有用性は高く評価されている。われわれは、経時的尿路細胞診と尿路上皮腫瘍の予後との関係について検討し、また尿路上皮腫瘍患者の管理について、若干の考察を加えた。

## 対象および方法

1984年10月30日現在、順天堂大学付属順天堂医院泌尿器科を受診している、尿路上皮腫瘍の既往を有する患者91名を対象とした。

経時的尿路細胞診は、1カ月1回の新鮮尿、3カ月に1回の膀胱洗浄液検査を原則とし、3カ月ごとの膀胱鏡検査、6カ月ごとのIVPおよび可及的生検または手術による組織診と比較検討した。対象とした91例の、経時的細胞診の経過観察期間は、3カ月から69カ月まで、平均17.5カ月で、新鮮尿検体数は、のべ1,295検体、1例あたり平均14.2検体、膀胱洗浄液は、のべ626検体、1例あたり平均6.9検体であった。なお細胞診判定は、gradeのいかんにかかわらず、腫瘍細胞が示唆された場合を陽性とした(Table 1)。

## 結 果

経時的細胞診の結果によって、対象例は4群に分類された。第1群は、経時的細胞診がすべて陰性であった症例、第2群は、術後1~2カ月間陽性が継続後、陰性化した症例、第3群は、細胞診陽性化と陰性化とをくりかえした例、第4群は経時的細胞診のほとんどが陽性で継続した例とすると、第1群は27例(29.7%)、第2群は7例(7.7%)、第3群は43例(47.3%)、第4群は14例(15.4%)であった。各群別の、

平均経過観察期間は、それぞれ17.0カ月、18.6カ月、19.3カ月、10.5カ月であり、平均検体数は新鮮尿がそれぞれ9.9検体、20.3検体、16.5検体、12.6検体、洗浄液がそれぞれ3.9検体、13.3検体、8.0検体、6.0検体であった(Table 2)。各群別に腫瘍の再発と転移についてみると経時的細胞診観察中の再発は、91例中の17例(18.7%)にみられ、第1群は27例中1例(3.7%)、第2群7例中にはなく、第3群は43例中12例(27.9%)、第4群は14例中4例(28.6%)にみられた。既往歴を含めると再発は91例中の28例(30.8%)となり、群別では第1群が27例中4例(14.8%)、第2群はなく、第3群は43例中19例(44.2%)、第4群は14例中5例(35.7%)であった。転移は第4群14例中の5例のみにみられた(Table 3)。

第3群の陽性細胞診について検討すると経時的細胞診と内視鏡的腫瘍の再発所見とがよく相関した例は9例(20.9%)あり、相関性が乏しかった症例は34例(79.1%)であった。非相関例の検体と陽性細胞診で推定された腫瘍細胞のgradeの内訳はgrade 2相当の細胞が多くみられた。また、洗浄液のみ陽性であった例が20例と多かったが、新鮮尿と洗浄液の両方にみられた例も11例あり、また、新鮮尿のみにみられた例も3例あった(Table 4)。

第4群の陽性細胞診について検討すると経時的細胞診と内視鏡所見がよく相関した例は8例(57.1%)であり、うち4例は内視鏡的に継続して腫瘍がみられた。また、他の4例は内視鏡的な腫瘍の出現に先立って陽性細胞診が継続していた。経時的細胞診のほとんどが陽性でありながら内視鏡的に腫瘍の確認ができなかった例は、6例(42.9%)あり、うち3例はランダムバイオプシーで上皮内癌をみとめた。また、4例は術後引き続いての細胞診陽性であって、生検は陰性であった(Table 5)。

Table 1. 経時的尿路細胞診の検討

対象：尿路上皮腫瘍の既往を有する患者	91名(男：女=72：19)
方法(原則)：	
尿路細胞診；	
新鮮尿	1カ月1回
(検体数 計	1,295検体 <14.2検体/1症例>)
膀胱洗浄液	3カ月1回
(検体数 計	626検体 <6.9検体/1症例>)
膀胱鏡検査；	1~3カ月1回
I.V.P.；	6カ月1回
生検または手術による組織診；	可及的に施行

Table 2. 経時的細胞診結果の内訳

第1群；経時的細胞診， 経過観察期間	全陰性 平均 17.0ヵ月，	；27例 (29.7%) 検体数平均；新鮮尿； 洗浄液；	9.9検体 3.9検体
第2群；術後細胞診陽性， 経過観察期間	その後 全陰性 平均 18.6ヵ月，	；7例 (7.7%) 検体数平均；新鮮尿； 洗浄液；	20.3検体 13.3検体
第3群；経時的細胞診， 経過観察期間	陰性・陽性の反復 平均 19.3ヵ月，	；43例 (47.3%) 検体数平均；新鮮尿； 洗浄液；	16.5検体 8.0検体
第4群；経時的細胞診 経過観察期間	全陽性 平均 10.5ヵ月，	；14例 (15.4%) 検体数平均；新鮮尿； 洗浄液；	12.6検体 6.0検体
第1群～第4群 合計 経過観察期間	平均 17.5ヵ月，	検体数平均；新鮮尿； 洗浄液；	14.2検体 6.9検体

Table 3. 腫瘍の再発と転移

	尿路上皮に於る再発		転 移
	経過中	既往歴を含む	
第1群	1/27 (3.7%)	4/27 (14.8%)	0/27 (0.0%)
第2群	0/7 (0.0%)	0/7 (0.0%)	0/7 (0.0%)
第3群	12/43 (27.9%)	19/43 (44.2%)	0/43 (0.0%)
第4群	4/14 (28.6%)	5/14 (35.7%)	5/14 (35.7%)
計	17/91 (18.7%)	28/91 (30.8%)	5/91 (5.5%)

Table 4. 第3群の内訳

経時的細胞診と内視鏡的腫瘍再発との相関例；	9例 (20.9%)		
非相関例；	34例 (79.1%)		
非相関例の検体と腫瘍細胞の grade の内訳			
	新鮮尿＋洗浄液	新鮮尿	洗浄液
G-0	0	0	1
G-1	1	0	0
G-2	6	0	11
G-3	1	0	4
G-?	3	3	2
計	11	3	20

Table 5. 第4群の内訳

経時的細胞診と内視鏡所見との相関例	8例 (57.1%)
(内視鏡的に継続して腫瘍が認められた例)	4例)
(経過中に腫瘍が内視鏡的に新たに出現した例)	4例)
経時的細胞診と内視鏡所見の非相関例	6例 (42.9%)
(生検で上皮内癌が認められた例)	3例)
(術後 継続しての細胞診陽性例)	4例)

## 考 察

尿路上皮腫瘍の診断に際しては、内視鏡とレ線的検査が、長い間主たる座を占めてきた。特に膀胱腫瘍に対しては、膀胱鏡検査に依存する傾向が極めて強く、細胞診はその補助的診断手技として認識されてきた。そのため内視鏡的に異常が認められないときの陽性細胞診は、偽陽性または誤陽性と表現されることすらみられた。しかし、尿路細胞診では、内視鏡的に認識が困難な上皮内癌や異形成上皮に由来する細胞も認識され得るわけ、そのような場合は、偽陽性とか誤陽性とするのが適当とはいえない。内視鏡やレ線的に異常が見られない時の陽性細胞診については十分に熟慮検討する必要がある。

膀胱全摘材料による mapping での検索<sup>2)</sup>でも知られているように、尿路上皮腫瘍には、多中心性発生が多く見られ、上皮内癌や異形成上皮が内視鏡的に認識されなかった部位にも存在していることが稀ではない。

今回の検索の対象とした尿路上皮腫瘍の既往を有する患者においては、内視鏡的に認識し得ない上皮内癌や異形成上皮が存在する可能性はより高いと考えられる。

ただ一度のみの陽性細胞診については、contamination の可能性なども考慮する必要があるが、数回におよぶ陽性細胞診は、十分な信頼がおけるものと考えたい。そのように考えると、今回の検索における第4群には腫瘍の存在が考えやすく、第3群でもその可能性が大きい。また、第3群の症例では、癌や、現在のところは細胞診上癌と鑑別の難しい異形成上皮が一過性に出現したり、自然消滅したりしていた可能性が考えられる。癌や異形成上皮の自然消滅があり得るか否かについては、さらに検討が待たれるが、われわれは、細胞診によってのみ認識し得る程度の微小上皮変化が、一過性に出現したり、消失したりしていることはあり得るものように考えている。

尿路上皮内癌には、急速に進展して予後不良なも

のがある一方、長期間の経過観察でも進行しないものもあり<sup>1)</sup>、いつからどのような治療を始めるのが良いのか、すべてを膀胱全摘すべきかなど、その取扱いは難しいが、まず組織学的にその状態を正確に確認評価することが大変重要である。そのため内視鏡やレ線的に所見に乏しい細胞診陽性例に対しては random biopsy が推奨されている。われわれの今回の検索では、random biopsy で第4群の3例に上皮内癌を認めており、さらに集計後にも第3群の1例において膀胱粘膜の腫瘍性変化を証明した。細胞診では、生検組織診よりも広い領域から採取されてきた材料を見ていること、また内視鏡やレ線的に認識不可能な変化も認識することという、検査の特性をよく理解して、精査管理計画に有用であるように用いることが重要であると考ええる。

今回の検索における第2群の陽性細胞診は、腫瘍細胞と鑑別が容易でない再生上皮の存在も考慮したうえで、手術後の腫瘍細胞の残存が考えやすい。われわれは grade 2 以上の膀胱移行上皮癌の TUR-Bt 後には、原則として adriamycin 40 mg/40 ml の膀胱内注入を手術の翌日から連日7日間施行し、その後も細胞診陰性化または副作用の出現まで週1回施行しており、手術での切除材料の組織診や臨床検査の stage を参考にするほか、細胞診で腫瘍細胞の増減や薬剤効果を判定することで<sup>3)</sup>治療方針を決めている。しかし、このような症例を、臨床的にどのように扱うか、すなわち、いつ膀胱全摘にふみきるか、いつまで抗癌剤の膀胱内注入療法で経過をみてよいかはなお問題である。われわれの経験では、術後2カ月がおよその目安と考えられる<sup>4)</sup>が、この2カ月のあいだに転移が生ずる可能性もあり、判断の難しいところである。この検索を集計したのち、第2群の1例に肺、骨、リンパ節転移が、第3群の1例に恥骨転移が見出された。しかし、これら2例の最近の尿路細胞診判定はいずれも陰性であり、膀胱鏡的にも、膀胱内に腫瘍の存在が認められない。前者は、5 cm 径の papillary transitional cell carcinoma grade 2 stage pT1b を TU

R したもので、TUR 以前に転移がすでにあったのか、TUR 以後、抗癌剤の膀胱内注入療法中症例に転移が生じたものかは知ることができない。後者の症例は、膀胱部分切除を施行しており、手術以前に転移していた可能性のほか、手術時の implantation の可能性も否定できない。このような症例においては膀胱全摘を施行しなかったことの適否を簡単には評価し難い。

尿路上皮腫瘍の自然史の解明がさらに詳細になされることが強く望まれ、経時的細胞診は、その一助になるものと期待したい。

## 結 論

1. 経時的尿路細胞診 全陰性例では尿路腫瘍の再発（局所性再発 および異時性多発）は極めて稀である。しかし尿路外転移巢の出現に注意を払う必要はある。

2. 経時的細胞診で、陽性と陰性を反復しながら内視鏡（レ線）的に腫瘍が確認されない症例では、一過性にまたは持続して潜伏性尿路上皮癌、または細胞診上それと鑑別の難しい異型性上皮が存在する可能性が大きい。

3. 経時的細胞診の大部分が陽性の症例は嚴重に精査する必要がある。

4. TUR-Bt と術後膀胱注療法施行例では、術後2カ月目まで腫瘍細胞の残存が見られる場合が多い。

5. 経時的尿路細胞診は、尿路上皮腫瘍の経過観察と精査、治療計画を決めるうえで有用であり、尿路上皮腫瘍の自然史の理解にも高い有用性が期待される。

稿を終るに臨み、順天堂大学中検病理鈴木節子細胞検査士の協力に深謝します。

本論文の要旨は、第73回日本泌尿器科学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) Farrow GM, Utz DC, Rife CC and Greene LF: Clinical observation on sixty-nine cases of in situ carcinoma of the urinary bladder. *Cancer Res* **37**: 2794~2798, 1977
- 2) Kakizoe T, Matsumoto K, Nishio Y and Kishi K: Analysis of 90 step-sectioned cystectomized specimens of bladder cancer. *J Urol* **131**: 467~472, 1984
- 3) 川地義雄: 膀胱腫瘍術後細胞診の諸問題について. *同愛医学雑誌* **12**: 114~129, 1982
- 4) 川地義雄: 細胞診による膀胱腫瘍術後の評価. *泌尿紀要* **29**: 1469~1474, 1983

(1985年7月18日受付)