

細胞診による膀胱腫瘍術後の評価

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

VALUE OF CYTOLOGICAL EXAMINATION FOR
POSTOPERATIVE BLADDER CANER

Yoshio KAWACHI

*From the Department of Urology, Juntendo University, School of Medicine**(Director: Prof. R. Kitagawa)*

In this preliminary report the usefulness of cytological examinations is emphasized in any follow-up for bladder cancer after surgery. In this study, 20 cases of bladder cancer, 3 of which were initially treated by TUC, 16 by TUR, and one by segmental resection, were followed-up regularly by consecutive cytologies, cystoscopy, and biopsies.

Anti-cancer drugs were instilled intravesically after the initial surgery in 16 cases. Cytological examinations one month after surgery gave negative results in 7 cases and positive results in 13 cases; cancer cells were confirmed by means of surgical specimens or biopsy in 6 of the latter cases. Positive cytology was documented in 7/9 cases of multiple tumors, in 10/13 cases of tumors larger than 1 cm in diameter, in 7/7 cases of grade 3 tumors, and in 9/9 cases of tumors more advanced than pTa.

Positive cytology and negative biopsy were converted to negative in 7 cases by vesical-instillation therapy, even in 4 cases with grade 3 tumors and in 2 cases with pT2.

In 6 cases with histologically proved cancer, urine cytology was positive or suspicious in 37.5% (positive in 25.0%) and vesical washing cytology was positive or suspicious in 71.1% (positive in 44.4%). In 7 cases with positive cytology and negative biopsy, urine cytology was positive or suspicious in 20.6% (positive in 7.7%) and vesical washing cytology was positive or suspicious in 70.8% (positive in 43.6%). The above results reveal that in diagnosing cancer in the bladder, washing-fluid cytology is superior to conventional urinary cytology. In conclusion, cytological examinations of both urine and vesical washing fluid are useful in diagnosing remaining vesical tumors and/or extravesical tumors after surgery.

Key words: Cytology, Bladder neoplasm, TUR, Intravesical instillation

緒 言

膀胱腫瘍に対する膀胱保存の手術後の再発が“不完全な切除”によるものか否かを判定することは必ずしも容易ではない。通常おこなわれている膀胱鏡検査による術後評価は、治療による膀胱粘膜の変化が加わって正確とはいえない。術後評価として経時的に新鮮尿と膀胱洗滌液の細胞診、膀胱鏡検査および組織診を

おこない、これらを比較検討して若干の知見を得たので報告する。

対象ならびに方法

膀胱腫瘍の20例に術後1週間目より、細胞診陽性期間中は1~2週間ごと、陰性化した後は2~4週ごとに細胞診と膀胱鏡検査を施行した。また、粘膜に変化を認めた場合には可及的に生検組織診をおこない腫瘍

組織の有無を確認した。20例の術式は TUC 3例, TUR 16例, 部分切除1例であった。20例中16例には術後抗癌剤の膀胱内注入療法を施行した。注入方法は Adriamycin (以下 ADM) 40 mg を20~40 ml の生食に溶解し, これを手術翌日より連日7日間, その後は細胞診陰性化または膀胱炎症状出現まで同量を週1回膀胱内に注入し, 注入後1~2時間で排尿させた。細胞診検体は新鮮尿および Ellik's evacuator によって数10回パンピング後に採取した膀胱洗滌液を用い, これらを遠沈後 Papanicolaou 染色を施した。細胞診判定は Papanicolaou 分類に準じた。術前膀胱鏡所見, 生検および手術材料の組織診, 術後膀胱鏡所見は「膀胱癌取扱規程」¹⁾に準じ, これらの結果を比較検討した。また, 術後の細胞診陽性例の経過や, 新鮮尿と膀胱洗滌液との細胞診成績についても検討した。新鮮尿108検体, 膀胱洗滌液158検体の合計266検体を検索の対象とした。

結 果

術後1カ月間の新鮮尿および膀胱洗滌液の細胞診は陰性7例, 陽性13例であり, その後に生検または手術によって組織学的に腫瘍の残存が確認された症例は13例中の6例であった。対象とした20例を, (1)術後細胞診・組織診ともに陰性の群〔7例〕, (2)術後細胞診陽性で組織診陰性の群〔7例〕, (3)細胞診, 組織診ともに陽性の群〔6例〕の3群に分類して検討した。

1) 術前膀胱鏡所見との比較検討 (Table 1); 単発

腫瘍は11例であり, うち術後細胞診陽性例が6例であった。また多発腫瘍は9例で, これらのうち術後細胞診陽性例は7例であった。腫瘍の大きさは最大径1 cm 以下が7例であり, うち3例が術後細胞診陽性を示し, 最大径1 cm 以上の13例についてはうち10例が術後細胞診陽性であった。術前膀胱鏡所見で腫瘍周囲浸潤を認めた4例は全例が術後細胞診陽性であった。

2) 手術材料組織診との比較検討 (Table 2); Tumor component の一部または全部が Transitional cell carcinoma Grade 3 の7例全例と, Grade 2 以下の13例中6例が術後細胞診陽性であった。手術材料における腫瘍の発育様式からみると, 術後細胞診陰性の7例はいずれも乳頭状非浸潤型 (PNT) であった。いっぽう, 乳頭状浸潤型 (PIT) では術後細胞診陽性, 生検組織診陰性が6例中5例であった。非乳頭状腫瘍 (NNT, NIT) はいずれも術後細胞診陽性で組織診も陽性であった。Stage との関係では, pTa の11例中4例, pTa 以外の9例全例が術後細胞診陽性であった。周辺粘膜の変化は判定困難な症例が多かったが, 周辺部に非乳頭状上皮内癌または異形上皮を見た6例中の5例が術後細胞診陽性であった。

3) 術後膀胱鏡所見との比較検討 (Table 3); 術後膀胱鏡で腫瘍残存なしと判定された11例中6例が術後細胞診陽性で, うち1例は組織診でも陽性であった。膀胱全摘術によって, 残存腫瘍が上皮内癌の

Table 1. 術後1カ月間の細胞診・術後組織診と術前膀胱鏡所見・手術々式との関係

術前膀胱鏡・手術	術後1カ月間の細胞診 術後組織診		腫瘍細胞(-) 腫瘍組織(-) 〔7例〕(35%)	腫瘍細胞(+) 腫瘍組織(-) 腫瘍組織(+) 〔7例〕(35%) 〔6例〕(30%)	
		単発	〔11例〕(55%)	5例	5例
術腫瘍数	2~4	〔5例〕(25%)	1例	2例	2例
	5以上・算定不能	〔4例〕(20%)	1例	0例	3例
膀胱鏡最大腫瘍径	1 cm以下	〔7例〕(35%)	4例	2例	1例
	1~3 cm	〔8例〕(40%)	2例	3例	3例
所見腫瘍周囲浸潤	3~5 cm	〔3例〕(15%)	1例	1例	1例
	5 cm以上	〔1例〕(5%)	0例	1例	0例
	計測不能	〔1例〕(5%)	0例	0例	1例
	(-)	〔16例〕(80%)	7例	6例	3例
	(+)	〔4例〕(20%)	0例	1例	3例
手術々式 〔計: 20例〕	TUC	〔3例〕(15%)	3例	0例	0例
	TUR	〔16例〕(80%)	4例	7例	5例
	SR	〔1例〕(5%)	0例	0例	1例

Table 2. 術後細胞診・組織診と手術材料組織診との関係

手術材料組織診	術後細胞診 組織診	腫瘍細胞(-)		腫瘍細胞(+)	
		腫瘍組織(-) 〔7例〕(35%)	腫瘍組織(+) 〔7例〕(35%)	腫瘍組織(-) 〔7例〕(35%)	腫瘍組織(+) 〔6例〕(30%)
Grade (最も高い部分)	G 0 [0例]	0例	0例	0例	0例
	G 1 [5例]	3例	1例	1例	1例
	G 2 [8例]	4例	2例	2例	2例
	G 3 [7例]	0例	4例	4例	3例
発育様式 (最も量の多い形)	PNT [11例]	7例	2例	2例	2例
	NNT [1例]	0例	0例	0例	1例
	PIT [6例]	0例	5例	5例	1例
	NIT [2例]	0例	0例	0例	2例
Stage	pTa [11例]	7例	2例	2例	2例
	pT1a [2例]	0例	2例	2例	0例
	pT1b [2例]	0例	1例	1例	1例
	pT1s [1例]	0例	0例	0例	1例
	pT1 [0例]	0例	0例	0例	0例
	pT2 [4例]	0例	2例	2例	2例
	正常上皮 [4例]	2例	2例	2例	0例
	異形成上皮 [4例]	1例	1例	1例	2例
周辺粘膜変化	上皮内癌 [2例]	0例	2例	2例	0例
	不明 [10例]	4例	2例	2例	4例

PNT: papillary, non-invasive type
 NNT: non-papillary, non-invasive type
 PIT: papillary, invasive type
 NIT: non-papillary, invasive type

Table 3. 術後細胞診・組織診と術後膀胱鏡所見・残存腫瘍との関係

	術後細胞診 組織診	腫瘍細胞(-)		腫瘍細胞(+)	
		腫瘍組織(-) 〔7例〕(35%)	腫瘍組織(+) 〔7例〕(35%)	腫瘍組織(-) 〔7例〕(35%)	腫瘍組織(+) 〔6例〕(30%)
術後膀胱鏡検査	<-> [11例]	5例	5例	1例	1例
	腫瘍<-?> [3例]	2例	1例	0例	0例
	残存<+?> [2例]	0例	1例	1例	1例
	<+> [4例]	0例	0例	4例	4例
	陰性 [15例]	7例	7例	1例	1例
	術後施行せず [1例]	0例	0例	1例	1例
	陽性 [4例]	0例	0例	4例	4例
再手術	施行せず [1例]	0例	0例	1例	1例
	TUR・TUC [2例]	1例	0例	1例	1例
	TC [4例]	0例	0例	4例	4例
腫瘍残存部位	同部位のみ	/	/	2例	2例
	同部位及び膀胱内他部位	/	/	2例	2例
	同部位及び尿管	/	/	1例	1例
	他部位(後部尿道)のみ	/	/	1例	1例
残存腫瘍の時期	術後1ヵ月以内	/	/	1例	1例
	術後1~3ヶ月	/	/	3例	3例
	術後3ヵ月以上	/	/	2例	2例

prostatic duct involvement であることが判明した1例は、再生粘膜を残存腫瘍と見誤っていたものである。

4) その後に施行した手術所見の検討 (Table 3); 初回の膀胱保存的手術々後評価の結果、再度手術を施行した症例は6例で、それらの術式は膀胱全摘術が4例 TUR, TUC が各1例であった。これら6例中5例において残存腫瘍が初回手術の切除領域に見られた。また、うち2例は膀胱内の初回切除領域と異なる部位にも、他の1例は下部尿管にも腫瘍が見られた。6例中の1例は膀胱内に腫瘍の残存を認めず、前立腺管内に腫瘍を認めた。生検または手術により残存腫瘍が確認された時期は、術後1カ月以内が1例、術後1月から3カ月の間が3例、術後13週が1例、術後11か月が1例であった。

5) 術後1週間と2~4週間の細胞診陽性、疑陽性率の比較 (Table 4); 術後1カ月間のうち、1週間目の細胞診陽性率は2週間目以降よりも低く、とくに術後細胞診陽性・生検組織診陰性の群にその傾向が目

立った。また術後細胞診、組織診ともに陽性の群では、術後1週間目には腫瘍細胞数が少なく、術後2週間目から漸増する傾向が見られた。

6) 術後細胞診陽性、生検組織診陰性の群の経過 (Fig. 1); 術後細胞診陽性、生検組織診陰性であった7例は、最近の細胞診では全例が陰性である。これらのうち6例は細胞診陰性化後3カ月以上経過している。陰性化の時期は術後5週から17週までと一定しないが、術後の ADM 膀胱療法で膀胱炎を生じた5例は、膀胱炎症状が軽快する前後4週間以内に細胞診の陰性化を示した。

7) 新鮮尿と膀胱洗滌液との細胞診陽性、疑陽性率の比較 (Table 5); 術後生検組織診陰性例で細胞診が陽性であった期間中、Class V を示したものは、新鮮尿では7.7% (39検体中3検体)、洗滌液では43.6% (55検体中24検体)であった。また、Class III 以上を示したものは、新鮮尿では20.6% (39検体中8検体)、洗滌液では70.8% (55検体中39検体)であった。術後細胞診、組織診ともに陽性例では、Class V を示したものは、新鮮尿では25.0% (16検体中4検体)、洗滌液では44.4% (45検体中20検体)であり、Class III 以上を示したものは、新鮮尿では37.5% (16検体中6検体)、洗滌液では71.1% (45検体中32検体)であった。

Table 4. 術後1週間と2~4週間の細胞診陽性・疑陽性率比較

洗滌液 細胞診結果	症例	腫瘍細胞(+) [13例]	
		腫瘍組織(-) (陽性・疑陽性期間中) (7例)	腫瘍組織(+) (6例)
術後1週間目の 陽性・疑陽性率		33.3%	75.0%
術後2~4週間の 陽性・疑陽性率		90.9%	78.6%

考 察

膀胱腫瘍の治療は腫瘍の Grade, Stage, 大きさ,

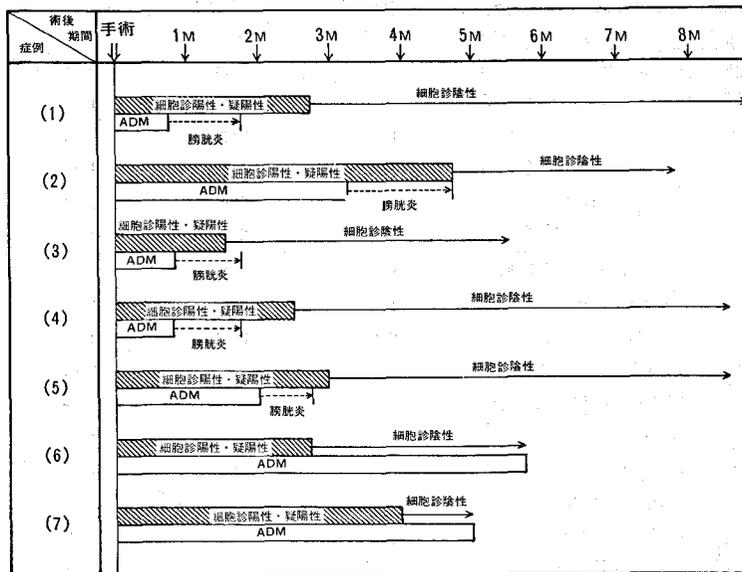


Fig. 1. 術後 ADM 膀胱療法と細胞診の陰性化

Table 5. 新鮮尿と膀胱洗滌液との細胞診陽性率の比較

術後1ヵ月間の 細胞診 検体		腫瘍細胞 (+)			
		腫瘍組織 (-) (陽性・疑陽性期間中) [7例]		腫瘍組織 (+) [6例]	
		新鮮尿 (39検体)	洗滌液 (55検体)	新鮮尿 (16検体)	洗滌液 (45検体)
陽性	class V	7.7%	43.6%	25.0%	44.4%
	class IV	2.6%	9.1%	6.3%	15.6%
	class IIIb	0%	3.6%	0%	4.4%
	class III	10.3%	14.5%	6.3%	6.6%
疑陽性	class IIIa	2.6%	1.9%	0%	0%
	class II ₁	76.9%	27.3%	62.5%	28.9%
細胞診判定		70.8%		71.1%	
細胞診判定		29.2%		28.9%	

部位、数などを総合して最適の方法が選択される²⁾。しかし、Grade 3 の表在性腫瘍、Stage T2 の腫瘍、Grade や Stage は低くても大型であったり、発生部位が切除容易でないもの、多発性で腫瘍境界が不明瞭なものなどに保存的治療か膀胱全摘か選択に迷うことがある。このような症例に対しては、まず保存的治療を試みることにしている。しかし、保存的治療では治療後の評価を正確かつ迅速におこなう必要があり、治療が不十分と考えられる時には可及的に補助療法や膀胱全摘術を施行しなければならない。膀胱保存的手術に際して、術前評価と手術手技を過信して治療後の評価が不十分であってはならない。斉藤ら³⁾は膀胱腫瘍の保存的治療後の再発について検討し、TUC後の77%、TUR後の90%に再発が見られ、そのうちおのおの70%および69%が同所性の再発であったと報告している。また、多発性腫瘍や high grade の腫瘍の場合に再発率が高く、再発時期は術後6ヵ月以内と1~3年に多かったと述べている。再発性膀胱腫瘍について Hinman⁴⁾は 1. missed at operation, 2. already initiated at the time of surgery, 3. stimulated by continued action of carcinogens, 4. seeded into raw areas, 5. initiated by increased vulnerability of resected area to carcinogens の5通りの可能性があるとして述べている。しかし、膀胱鏡やレ線のみ頼った術後評価では、一般に手術操作や化学療法によって膀胱容量が減少する場合や、膀胱粘膜所見が変化する場合が多く、これらを正確に区別することはむずかしい。術後の経時的細胞診と可及的生検組織診はこの点を補い、治療後の評価を迅速で正確なものにして、再発腫瘍の成因に関する多くの情報を提供するものと期待できる。今回の検索では20例中

13例に、術後1ヵ月間以上も細胞診陽性が続いた。これらの症例を検討すると、腫瘍が多発性、最大径1cm以上、high grade および浸潤性発育である場合に術後細胞診陽性率が高い傾向が見られた。術後細胞診陽性の13例中6例は組織診で残存腫瘍を確認できないうちに抗癌剤膀胱注療法で細胞診の陰性化を見た。抗癌剤膀胱注療法について斉藤ら³⁾は、術後早期の同所性再発に対しては著明な予防効果が見られたが、長期間にわたる再発防止効果は期待できなかったと報告している。術後の経時的細胞診と可及的生検組織診は、術後抗癌剤膀胱注療法の適応の選択にも有用であると考え、術後抗癌剤膀胱注療法を原則として細胞診陰性化まで続行している。薬剤性膀胱炎を生じて、膀胱注療法の続行が困難になっても細胞診陰性化が見られない場合や、細胞診で抗癌剤の治療効果をうまわる悪性細胞増殖が認められる場合には、精査のうえで膀胱全摘術を施行するか、他の治療法に変更して、さらに厳重な経過観察をおこなっている。細胞診の信頼性は高く、とくに誤陽性率はきわめて低い⁶⁾。治療後の細胞診には薬剤や炎症による細胞所見の変化が見られるが、悪性細胞の鑑別は可能で、また細胞学的に治療効果の判定もできる⁷⁻⁹⁾。細胞診の検体としては、膀胱洗滌液が新鮮尿よりも正診率において優れており¹⁰⁾、とくに low grade の腫瘍の検出には有利である⁷⁾。今回の検索でも、洗滌液により高い陽性率が得られた。しかし、新鮮尿はカテーテル操作を必要としないことと、膀胱外尿路腫瘍の検出において意義が認められ、洗滌液と新鮮尿の併用がより望ましいと考えられた。

結 語

膀胱腫瘍術後の20例を対象に、細胞診を主体とした

術後評価をおこなった。初回の治療としておもに TUR と術後 ADM 膀胱療法を施行した。術後細胞診陽性例は13例で、多発性、最大径 1 cm 以上、high grade および浸潤性発育の腫瘍に陽性例が多く見られた。Grade 3 と Stage pT 2 の症例は全例が術後細胞診陽性で、うち約半数に残存腫瘍組織を確認した。術後細胞診陽性、生検組織診陰性例は、術後の抗癌剤膀胱療法で細胞診の陰性化が見られた。検体の比較では、膀胱洗滌液が新鮮尿に比べて高い細胞診陽性率を示したが、新鮮尿にも意義を認めた。膀胱腫瘍に対する保存的治療後の経時的細胞診と可及的生検組織診は、術後評価を迅速かつ正確にしうるものであり、また、再発腫瘍の成因の解析にも役立つことが示唆された。

稿を終るに臨み、御指導と御校閲を賜りました北川龍一教授、小川由英助教授ならびに高橋茂喜講師に深謝いたします。また、本研究に御協力いただいた中検病理鈴木節子細胞検査士に感謝いたします。

本論文の要旨は第71回日本泌尿器科学会総会において発表した。

文 献

- 1) 泌尿器科・病理 膀胱癌取扱い規約 日本泌尿器科学会・日本病理学会編 第1版. 金原出版, 東京, 1980
- 2) 矢野仙太郎・大北健逸・千野一郎・原田直彦・鈴

木騏一・松本恵一・辻 一郎: 第55回日本泌尿器科学会シンポジウム 膀胱癌—治療を中心に— 臨泌 21: 765~776, 1967

- 3) 齊藤 清・窪田吉信・高井修道: 膀胱腫瘍の保存的治療後の再発について. 日泌尿会誌 69: 373~380, 1978
- 4) Hinman F Jr: The recurrence of bladder tumors. J Urol 83: 294~300, 1960
- 5) 齊藤 清・福島修司・高橋俊博・高井修道: 膀胱腫瘍の保存的治療の再発について 第2報 再発防止に対する腔内注入療法について. 日泌尿会誌 71: 449~457, 1980
- 6) 山越昌成・井上武夫・長田尚夫・黒子幸一・吉尾正治・黒田 俊・中野 勝・浜尾 巧・大山 登: 尿細胞診の臨床的検討. 第71回日本泌尿器科学会総会予稿集, 57, 1983
- 7) 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
- 8) 竹内 隆: 制癌剤の腹腔内投与に関する細胞学的および臨床的研究. 米子医誌 24: 137~174, 1973
- 9) 曾根啓子・宝来 威: 肺小細胞癌の細胞像と化学療法の効果. 日臨細胞誌 20: 23~29, 1981
- 10) Trott PA and Edwards L: Comparison of washing and urine cytology in diagnosis of bladder cancer. J Urol 110: 664~666, 1973
(1983年6月9日受付)