

膀胱癌症例に対する膀胱粘膜多部位生検に関する研究

第1編：膀胱粘膜多部位生検における組織学的所見の検討

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：仁平寛巳教授）

井 川 幹 夫

STUDIES ON THE MULTIPLE MUCOSAL BIOPSY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

1. EVALUATION ON THE RESULTS OF MULTIPLE MUCOSAL BIOPSY IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER AND *IN VIVO* METHYLENE BLUE STAINING

Mikio IGAWA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. H Nihira)

Between March, 1980 and July, 1984, 165 multiple mucosal biopsies were performed in 111 patients with bladder cancer. Of these 165 multiple mucosal biopsies, 87 were performed in new cases and 78 in recurrent cases: 147 were performed under *in vivo* staining with intravesical methylene blue. Before endoscopic tumor resection, biopsies were taken with a flexible cup biopsy forceps from non-tumorous urothelium lateral to the ureteral orifices, in the midline posteriorly, from both lateral wall and bladder neck, adjacent to the tumor and from the tumor itself. Histological abnormalities in this paper indicate transitional cell carcinoma, microinvasion of carcinoma *in situ*, carcinoma *in situ*, dysplasia and hyperplasia.

In the total 955 biopsy specimens, transitional cell carcinoma was found in 45 (4.7%), microinvasion of carcinoma *in situ* in 30 (3.1%), carcinoma *in situ* in 55 (5.8%), dysplasia in 27 (2.8%), hyperplasia in 141 (1.5%), squamous metaplasia in 4 (0.4%), proliferative cystitis in 58 (6.1%), inflammation in 233 (24.1%) and normal epithelium in 492 (51.5%).

The frequency of histological abnormalities in biopsied specimens was 14.8% in new cases, 21.1% in recurrent cases, the difference being statistically significant ($P<0.01$). Transitional cell carcinoma and dysplasia were more common in mucosal biopsies of recurrent cases than those of new cases ($P<0.001$, $P<0.05$).

The frequency of histological abnormalities was 11.5% in 836 biopsy specimens from cystoscopically normal-looking mucosa, while 65.5% in 119 biopsy specimens from grossly abnormal mucosa, the difference being statistically significant ($P<0.001$). Of histological abnormalities, transitional cell carcinoma, microinvasion of carcinoma *in situ* and carcinoma *in situ* were more common in biopsy specimens from grossly abnormal mucosa than those from normal-looking mucosa ($P<0.001$). The frequency of histological abnormalities in mucosal biopsy was 11.4% in patients who exhibited a single tumor, and 26.7% in those with multiple tumors, the difference being significant ($P<0.005$).

Biopsies of mucosa adjacent to a visible tumor were abnormal most frequently (26.9%),

while those taken lateral to the ureteral orifices, from the midline posteriorly and from both lateral wall revealed a slightly lower rate of abnormal findings. The frequency of histological abnormalities in mucosal biopsy was 7.7% in patients with G1 tumor, 15.8% in those with G2 tumor and 36.0% in those with G3 tumor. The histological abnormalities increased with the increase in the grade of main tumor; this correlation was statistically significant ($P<0.001$). Of histological abnormalities, carcinoma in situ and microinvasion of carcinoma in situ were not observed in patients with G1 tumor, and increased with the increase of the grade from G2 to G3; this correlation was statistically significant ($P<0.001$).

The *in vivo* staining with intravesical methylene blue was applied to 147 multiple mucosal biopsies. Of cystoscopically normal-looking mucosa, the frequency of histological abnormalities was 15.9% in biopsies taken from stained mucosa, 9.0% in those from unstained mucosa and the difference was statistically significant ($P<0.025$).

Of the 955 biopsies 171 (17.9%) revealed significant urothelial abnormalities. Results of mucosal biopsies showed that there are widespread urothelial changes in patients with bladder cancers and support the assumption that bladder cancer is a gross manifestation of a field changing disease affecting the urothelium. In the evaluation of patients with bladder cancer, histological findings of mucosal biopsy should be taken into consideration as well as the grade and stage of the visible tumor.

Key words: Bladder cancer, Multiple mucosal biopsy, *In vivo* methylene blue staining

緒

言

対象および方法

膀胱癌症例において膀胱全摘標本の mapping¹⁻⁴⁾,あるいは giant section^{5,6)}による検索の結果, 可視的腫瘍以外の膀胱粘膜上皮に増殖性膀胱炎から上皮内癌までの多様な病変が存在することが明らかとなり, 膀胱癌を“field change”として認識する必要性が生じた。膀胱癌を評価する場合に, 可視的腫瘍の組織学的な深達度や異型度のみならず, 付随した膀胱粘膜の病変も考慮すべきであり, これらの付随した粘膜病変が存在することは再発しやすい傾向を示すものとされている⁷⁾。このように予後は本来は可視的腫瘍の摘除後に残っている膀胱上皮の拡がり, すなわち“field change”に依存している⁸⁾ので, この意味からも粘膜病変の状態を把握することは意義があることと思われる。この“field change”を認識する方法として膀胱粘膜多部位生検法(以下粘膜生検法と略記)がある。この粘膜生検法の所見は同一症例の膀胱全摘標本の mapping の成績との相関が証明されており¹⁾, 治療後の選択, 予後の推測などに関して粘膜生検法の有用性はひろく認められている⁹⁻¹³⁾。著者も同様の認識の上に立ち, 膀胱癌症例に対してメチレンブルー生染色法を併用した粘膜生検法を行ない, これらの臨床的検討の成績を報告する。

1. 対象

対象は1980年3月より1984年7月までの期間に広島大学医学部附属病院泌尿器科で治療を行なった膀胱癌患者111名である。性別は男91名, 女20名で, 男女比は4.5:1であった。年齢は28歳~88歳で, 平均年齢は63.2歳であった。膀胱癌111例のうち初発例が86例, 再発例は25例で, これらに対して165回の粘膜生検法を施行した。

2. 方法

a. メチレンブルー生染色法

染色方法は福井らの方法¹⁴⁾に準じて行なった。すなわち検査の約2時間前に空虚とした膀胱内へ0.2%メチレンブルー水溶液 50 ml を注入し, 患者はそのまま手術室へ移動する。硬膜外麻酔を施行してから検査直前に膀胱内を滅菌水で頻回に洗滌し, 排出液がほぼ清澄となったところで内視鏡検査により膀胱粘膜と腫瘍の染色状態を観察して記録する。

b. 粘膜生検法

上記のごとく手術室において硬膜外麻酔下での内視鏡検査後に, 7 Fr の軟性組織採取鉗子(Stortz 社製)を使用して cold punch 法による粘膜生検法を行ない, この操作の終了後に引き続いて腫瘍の経尿道的切除術を施行した。生検部位は主腫瘍とその近接部, 左

右の尿管口附近，左右の側壁，後壁，膀胱頸部の8カ所を原則とし，さらに膀胱内面と前立腺尿道における発赤，浮腫，表面不整などの異常粘膜部，およびメチレンブルーにより青染した部位などをこれに加えた。

粘膜生検法の施行回数は計165回で，このうち腫瘍初発例に施行したのが87回，腫瘍再発時の施行が78回である。また165回の粘膜生検法のうちで，147回はメチレンブルー生染色法に併用して行った。

c. 生検組織

生検組織はそれぞれ採取部位とメチレンブルー染色状態を記録し，10%ホルマリン液に浸漬して病理診断に提出した。

病理学的事項については膀胱癌取り扱い規約¹⁵⁾に従ったが，上皮内癌はUICC³⁰⁾の定義を満たすものとし，これは膀胱癌取り扱い規約では移行上皮癌，pTis G3に該当する。また増殖様式が非乳頭状で組織学的異型度がG3であり，粘膜下組織まで浸潤が及んだものは上皮内癌の微小浸潤とみなした。ブルン細胞巣，嚢胞性膀胱炎，および腺性膀胱炎などは一括して増殖性膀胱炎とした。以下の検討において組織学的異常と表現したものは移行上皮癌，上皮内癌の微小浸潤，上皮内癌，上皮異形成，上皮過形成を包含するものである。なお統計的な有意差の検討は χ^2 検定によった。

結 果

1. 全症例の粘膜生検法の組織学的所見 (Table 1)

主腫瘍を除く粘膜生検955検体の組織学的所見は移行上皮癌45(4.7%)，上皮内癌の微小浸潤30(3.1%)，上皮内癌55(5.8%)，上皮異形成27(2.8%)，上皮過形成14(1.5%)，扁平上皮化生4(0.4%)，増殖性膀胱炎58(6.1%)，炎症230(24.1%)，正常492(51.5%)である。組織学的異常が認められたものは955検体のうち171(17.9%)であった。この955検体を初発時と再発時の生検に分けると，それぞれ481，474となる。初発時と再発時の生検について各組織学的所見が占める頻度を比較すると，移行上皮癌の頻度は初発時が2.1%，再発時が7.4%と再発時の生検において有意に高かった($P<0.001$)。上皮異形成は初発時が1.6%，再発時が4.0%で，この頻度は同様に再発の生検において有意に高値であった($P<0.05$)。また組織学的異常の総数は初発時が71(14.8%)，再発時が100(21.1%)で，このような異常粘膜の頻度は再発時の生検において有意に高かった($P<0.01$)。

2. 粘膜生検法の組織学的所見と膀胱鏡検査所見 (Table 2)

生検粘膜955検体を生検時の内視鏡検査所見によって分類すると，粘膜が正常と観察されたものは836検

Table 1. Comparison of histology of multiple mucosal biopsy between initial and recurrent cases

Cases	Histology of multiple mucosal biopsy (%)								
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation	Normal
Initial (n=481)	10(2.1) ^b	20(4.2)	29(6.0)	8(1.6) ^c	4(0.8)	1(0.2)	27(5.6)	137(28.5)	245(50.9)
			71(14.8) ^a						
Recurrent (n=474)	35(7.4) ^b	10(2.1)	26(5.5)	19(4.0) ^c	10(2.1)	3(0.6)	31(6.5)	93(19.6)	247(52.1)
			100(21.1) ^a						
Total (n=955)	45(4.7)	30(3.1)	55(5.8)	27(2.8)	14(1.5)	4(0.4)	58(6.1)	230(24.1)	492(51.5)

^a $P<0.01$ ^b $P<0.001$ ^c $P<0.05$

Table 2. Correlation between cystoscopic appearance and histology of multiple mucosal biopsy

Cystoscopic appearance	Histology of multiple mucosal biopsy (%)								
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation	Normal
Normal (n=836)	24(2.9) ^b	11(1.3) ^c	26(3.1) ^d	23(2.7)	9(1.1)	4(0.5)	53(6.3)	217(26.0)	469(56.1)
			93(11.1) ^a						
Mossy or Flat red (n=119)	21(17.6) ^b	19(16.0) ^c	29(24.4) ^d	4(3.4)	5(4.2)	0	5(4.2)	13(10.9)	23(19.3)
			78(65.5) ^a						

^{a, b, c, d} $P<0.001$

Table 3. Correlation between multiplicity of visible tumor and histology of multiple mucosal biopsy

No. of visible tumor	Histology of multiple mucosal biopsy (%)								
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation	Normal
Single (n=413)	11(2.7) ^b	8(1.9)	12(2.9) 47(11.4) ^a	8(1.9)	8(1.9)	1(0.3)	35(8.5) ^c	130(31.5)	200(48.4)
Multiple (n=502)	33(6.5) ^b	22(4.4)	28(5.6) 104(20.7) ^a	15(3.0)	6(1.2)	3(0.6)	24(4.8) ^c	97(19.3)	274(54.6)

^aP<0.001 ^bP<0.005 ^cP<0.05

Table 4. Comparison of histology of multiple mucosal biopsy between biopsy sites

Biopsy site	Histology of multiple mucosal biopsy (%)								
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation	Normal
Adjacent to tumor (n=130)	11(8.5)	8(6.2)	8(6.2) 35(26.9)*	3(2.3)	5(3.8)	0	8(6.2)	28(21.5)	59(45.4)
Adjacent to rt. orifice (n=159)	10(6.3)	6(3.8)	8(5.0) 28(17.6)	2(1.3)	2(1.3)	0	7(4.4)	43(27.1)	81(50.9)
Adjacent to lt. orifice (n=151)	6(4.0)	4(2.7)	5(3.3) 24(15.9)	8(5.3)	1(0.7)	2(1.3)	6(4.0)	39(25.8)	80(53.0)
Posterior wall (n=166)	5(3.0)	6(3.6)	8(4.8) 27(16.3)	5(3.0)	3(1.8)	0	9(5.4)	40(24.1)	90(54.2)
Rt. lateral wall (n=146)	6(4.1)	3(2.1)	13(8.9) 25(17.1)	3(2.1)	0	0	5(3.4)	34(23.3)	82(56.2)
Lt. lateral wall (n=138)	2(1.5)	1(0.7)	7(5.1) 15(10.9)	4(2.9)	1(0.7)	0	5(3.6)	35(25.4)	83(60.1)

*P<0.05

体、顆粒状、ビロード状、浮腫状あるいは発赤など粘膜の異常が観察されたものは119検体である。移行上皮癌、上皮内癌の微小浸潤、上皮内癌の頻度は、膀胱鏡検査所見が正常の粘膜ではそれぞれ2.9%、1.3%、3.1%、膀胱鏡検査で異常と認めた粘膜ではそれぞれ17.6%、16.0%、24.4%であり、膀胱鏡検査で異常が観察された粘膜の生検において粘膜上皮癌化の頻度が有意に高かった(P<0.001)。組織学的異常の総計は、膀胱鏡検査所見が正常のものでは93(11.1%)、異常が観察された粘膜では78(65.5%)であり、膀胱鏡検査所見が異常の粘膜に上皮の組織学的異常の頻度が有意に高値であった(P<0.001)。

3. 可視的腫瘍の発生数と粘膜生検法の組織学的所見 (Table 3)

原発性上皮内癌の4症例を除いた107例の生検粘膜915検体を可視的腫瘍の発生数により分類すると単発群が413、多発群が502となる。これら両群において各組織学的所見が占める頻度を比較すると、移行上皮癌は単発群が2.7%、多発群が6.5%であり、この頻度は

多発群が有意に高かった(P<0.005)。増殖性膀胱炎は単発群が8.5%、多発群が4.8%と単発群にこの頻度が有意に高かった(P<0.05)。組織学的異常が認められる生検粘膜は単発群が47(11.4%)、多発群が104(20.7%)であり、多発群に組織学的異常の頻度が有意に高かった(P<0.001)。

4. 粘膜生検法における生検部位別の組織学的所見 (Table 4)

粘膜生検法を始めた初期の段階では膀胱頸部と前立腺部尿道は生検部位に含めていなかったために検体数が少ないので、この2カ所を除いた腫瘍近接部、左右尿管口近傍、後壁、左右側壁の各部位について組織学的所見を比較した。生検粘膜890検体について組織学的異常が占める頻度を部位別にみると、腫瘍近接部が26.9%、右尿管口近傍が17.6%、左尿管口近傍が15.9%であり、腫瘍近接部に組織学的異常の頻度が高かった(P<0.05)。

腫瘍近接部位を除いた残りの生検部位に関しては、各部位間で組織学的異常の頻度に有意差は認められな

Table 5. Correlation between grade of main tumor and histology of multiple mucosal biopsy

Grade of main tumor	Histology of multiple mucosal biopsy (%)								
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation	Normal
G1 (n=284)	12(4.2)	0 ^b	0 ^c	2(0.7)	8(2.8)	0	16(5.6)	82(28.9)	164(57.7)
			22(7.7) ^a						
G2 (n=436)	29(6.7)	3(0.7) ^b	15(3.4) ^c	17(3.9)	5(1.1)	3(0.7)	26(6.0)	91(20.9)	247(56.6)
			69(15.8) ^a						
G3 (n=175)	6(3.4)	24(13.7) ^b	28(16.0) ^c	4(2.3)	1(0.6)	1(0.6)	11(6.3)	38(21.7)	62(35.4)
			63(36.0) ^a						

^{a, b, c}P<0.001

Table 6. Correlation between grade of main tumor and histology of mucosal biopsy adjacent to main tumor

Grade of main tumor	Histology of mucosal biopsy adjacent to main tumor (%)								
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation	Normal
G1 (n=41)	2	0 ^b	0 ^c	0	3	0	3	11	22
			5(12.2) ^a						
G2 (n=58)	7	1 ^b	3 ^c	3	1	0	3	11	29
			15(25.9) ^a						
G3 (n=23)	2	7 ^b	4 ^c	0	1	0	0	3	6
			14(60.9) ^a						

^{a, b}P<0.001 ^cP<0.025

かった。

5. 主腫瘍の組織学的異型度と粘膜生検法の組織学的所見

原発性上皮内癌を除いた症例について、主腫瘍の組織学的異型度と粘膜生検法の組織学的所見との関連を、全生検部位と主腫瘍近接部のそれぞれについて検討した。

a. 全生検部位に関して (Table 5)

粘膜生検法 895 検体を主腫瘍の組織学的異型度により分類し、それぞれの組織学的所見を比較した。粘膜生検法で認められる組織学的異常の頻度は主腫瘍の組織学的異型度が G1 では 7.7%, G2 では 15.8%, G3 では 36.0% と異型度の上昇とともに高くなり、これらの頻度の差は統計学的に有意であった (P<0.001)。

組織学的異常のなかでも上皮内癌の微小浸潤と上皮内癌は主腫瘍が G1 の膀胱では全くみられず、主腫瘍が G2 ではそれぞれ、0.7%, 3.4%, G3 ではそれぞれ、13.7%, 16.0% と主腫瘍の組織学的異型度が上昇するに比例して頻度が増加し、これらの頻度の差は統計学的に有意であった (P<0.001)。移行上皮癌の頻度は主腫瘍の組織学的異型度が G1 の膀胱では 4.2%, G2 では 6.7%, G3 では 3.4% と 3 群間に差はみられなかった。上皮過形成の頻度は主腫瘍の組織学的異型

度が高くなるほど低下の傾向にあるが、この頻度は 3 群間で統計学的には有意ではなかった。

b. 主腫瘍の近接部位 (Table 6)

粘膜生検法の組織学的所見の生検部位別の検討では、主腫瘍の近接部に組織学的異常の頻度が高値であることはすでに述べた。そこで組織学的異常の頻度が高い主腫瘍近接部位について、粘膜生検の組織学的所見を主腫瘍の組織学的異型度別に検討した。粘膜生検で組織学的異常が認められる頻度は主腫瘍が G1 では 12.2%, G2 では 25.9%, G3 では 60.9% と主腫瘍の組織学的異型度が高くなるほど増加し、これらの頻度差は 3 群間で統計学的に有意であった (P<0.001)。組織学的異常のなかでも、上皮内癌の微小浸潤と上皮内癌の頻度は主腫瘍の組織学的異型度の上昇とともに有意に高くなり (P<0.001, P<0.025), 特に主腫瘍が G3 の膀胱においては上皮内癌の微小浸潤と上皮内癌は組織学的異常の 78.6% を占めた。

6. 尿細胞診

尿細胞診の判定では class IV 以上の変化を陽性とした。主腫瘍の組織学的異型度が G1 の症例においては、粘膜生検法での組織学的異常の有無にかかわらず尿細胞診は全例に陰性であった。主腫瘍が G2 の症例では尿細胞診の陽性率は 16.0% であり、この陽性例は

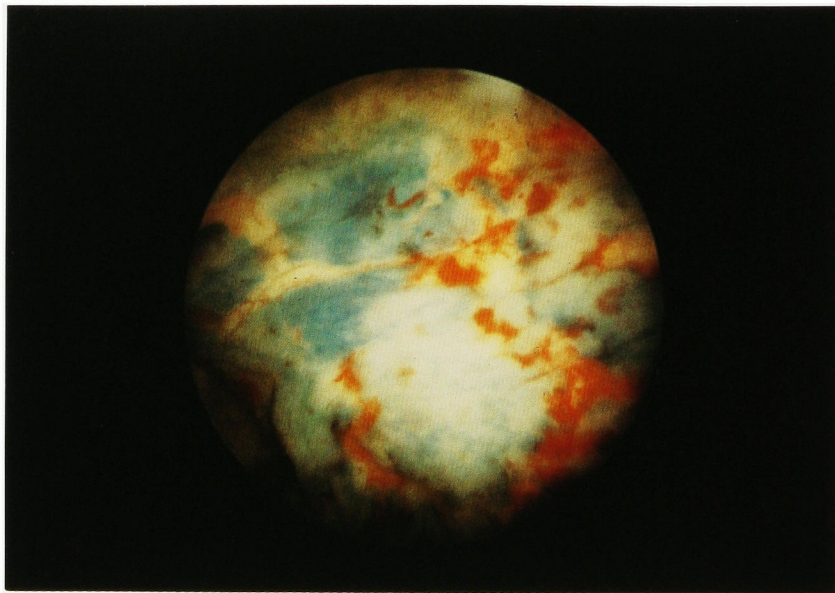


Fig. 1. Photograph of cystoscopy. Mucosa of a case with microinvasion of CIS is slightly elevated and stained with methylene blue. Also, venous bleeding is recognized diffusely.

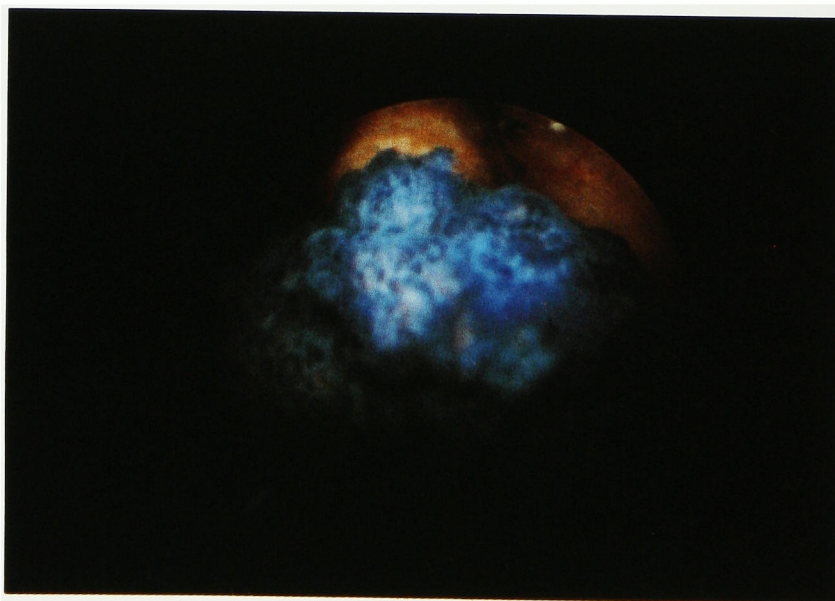


Fig. 2. Photograph of cystoscopy. Papillary tumor is stained intensively and appears to be well circumscribed from adjacent mucosa.

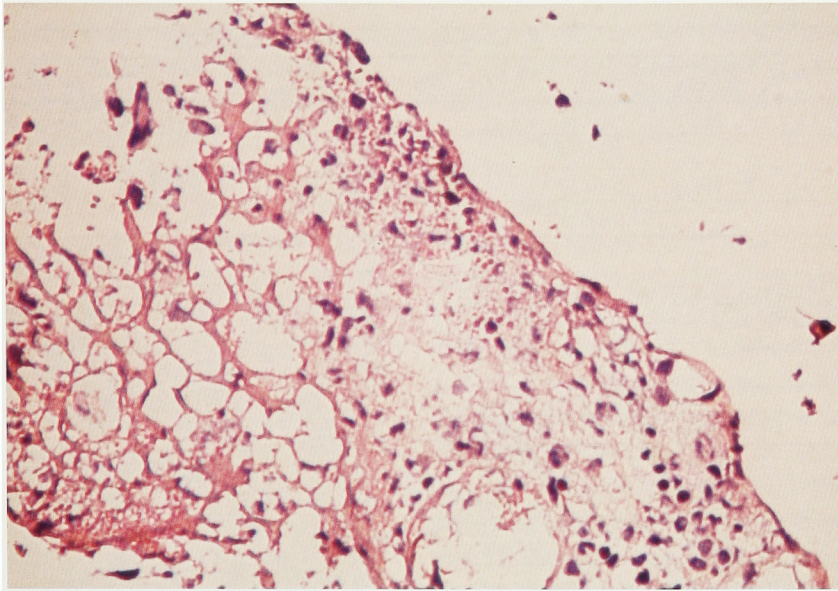


Fig. 3. Biopsy of lesion of Fig. 2 reveals transitional cell carcinoma, grade 2. (H.E.; magnification $\times 200$)

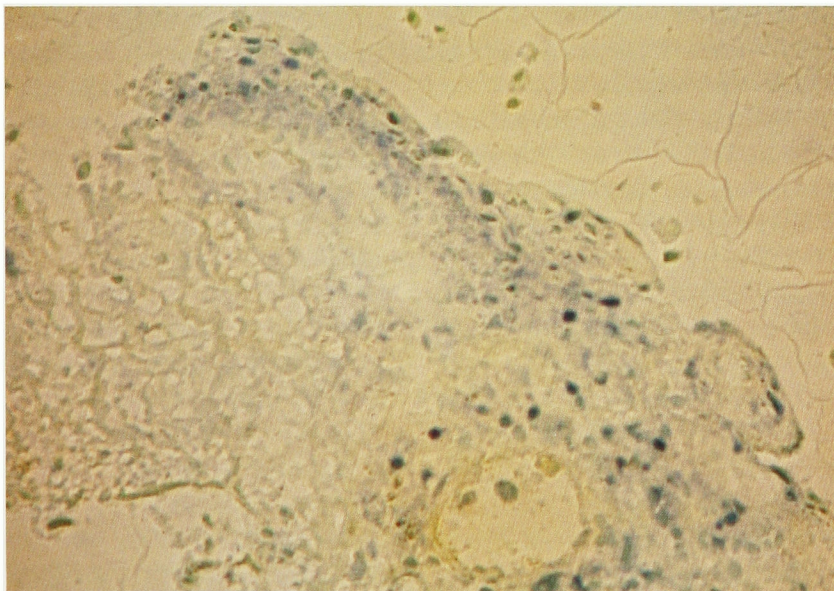


Fig. 4. Thin frozen section of lesion of Fig. 2 reveals that nuclei of tumor cells are stained in vivo with methylene blue. (Magnification $\times 200$)

Table 7. Correlation between histology of multiple mucosal biopsy and *in vivo* methylene blue staining in cystoscopically normal mucosa

Staining	Histology of multiple mucosal biopsy (%)							
	TCC	Microinvasion of CIS	CIS	Dysplasia	Hyperplasia	Squamous metaplasia	Proliferative cystitis	Inflammation
Positive (n=164)	10(6.1) ^b	2(1.2)	5(3.0)	7(4.3)	2(1.2)	2(1.2)	12(7.3)	46(28.0)
			26(15.9) ^a					78(47.6)
Negative (n=592)	9(1.5) ^b	7(1.2)	19(3.2)	11(1.9)	7(1.2)	2(0.3)	36(6.1)	159(26.8)
			53(9.0) ^a					342(57.8)

^aP<0.025 ^bP<0.005Table 8. Correlation between grade of main tumor and *in vivo* methylene blue staining

Grade of main tumor	Methylene blue staining	
	Positive (%)	Negative (%)
G1 (n=40)	21(52.5)	19(47.5)
G2 (n=68)	54(79.4)	14(20.6)
G3 (n=22)	19(86.4)	3(13.6)
	P<0.01	

いずれも粘膜生検法で上皮内癌が認められた症例であった。主腫瘍がG3の症例では尿細胞診の陽性率は83.0%であったが、粘膜生検法における上皮内癌の微小浸潤あるいは上皮内癌の有無による尿細胞診の陽性率の差はみられなかった。

7. メチレンブルー生染色法

165回の粘膜生検法のうち147回にメチレンブルー生染色法を併用した。これらについて内視鏡検査で正常と認めた膀胱粘膜の染色性と粘膜生検の組織学的所見、主腫瘍の染色性とその組織学的異型度などについて検討した。メチレンブルーによる染色性の内視鏡的判定は、斑点状以上の染色がみられるものを陽性とした。メチレンブルー染色例を粘膜の膀胱鏡写真 (Fig. 1) と腫瘍の膀胱鏡写真 (Fig. 2) で呈示し、その凍結切片の光顕写真 (Fig. 3, Fig. 4) を示した。

a. 内視鏡的に正常な膀胱粘膜のメチレンブルーに対する染色性とその生検粘膜の組織学的所見 (Table 7)

メチレンブルー生染色法併用の粘膜生検法において内視鏡検査で正常と認めた粘膜の生検は756検体で、このうちメチレンブルー染色陽性のものは164、陰性のものは592となり、全生検粘膜のメチレンブルーに対する染色陽性率は21.7%であった。メチレンブルー染色陽性および陰性の2群の生検粘膜について各組織学的所見の頻度をみると、移行上皮癌の頻度はメチレンブルー染色陽性群において有意に高かった (P<0.005) が、上皮内癌および上皮内癌の微小浸潤の頻

度は両群間に有意差が認められなかった。組織学的異常の頻度はメチレンブルー染色陽性群では15.9%、陰性群では9.0%と陽性群に有意に高かった (P<0.025)

b. 主腫瘍の組織学的異型度とメチレンブルーに対する染色性 (Table 8)

原発性上皮内癌症例を除き、主腫瘍の組織学的異型度の判定が可能であった130回の粘膜生検法において、主腫瘍のメチレンブルーに対する染色性と組織学的異型度との関連を検討した。主腫瘍のメチレンブルー染色陽性群は組織学的異型度がG1群では52.5%、G2群では79.4%、G3群では86.4%で、組織学的異型度が高くなるほど染色性も有意に高くなる結果が得られた (P<0.01)。

考 察

膀胱癌症例における膀胱の multiple mucosal biopsy, すなわち腫瘍部以外の膀胱粘膜の多部位生検法 (以下に粘膜生検法と略記) についての報告は1968年以降に多数みられる^{8-11, 17-26)}。生検手技の多くは、著者と同様の組織生検鉗子による cold punch technique である^{9, 11, 12, 17, 22, 25)}。Cold punch technique は腫瘍の組織学的深達度の判定が主目的ではないため、組織採取の深さは必ずしも筋層まで到達する必要はない¹²⁾。この生検法により膀胱粘膜はほとんど損傷されることなく採取されるが、表層細胞は粘膜上皮の深層にゆるく付着しているため生検時に失われる可能性がある¹³⁾。また上皮内癌の細胞間の結合性の減少は粘膜層の脆弱性を示すものであり²⁷⁾、cold punch の過程、あるいは組織の処理の段階で粘膜層が剝離し、そのために病理診断は denuding cystitis となって結果的に上皮内癌を見逃すことがあるので注意が必要である。

生検部位について報告例をみると、両側尿管口外側方^{8, 9, 11, 12, 19, 24)}、後壁^{8, 9, 11, 12, 17, 19, 22, 24)}、三角部^{11, 17, 21, 22)}、両側壁¹⁷⁾、頂部^{9-11, 21, 26)}、頸部¹⁷⁾および腫瘍の近接部^{8, 10, 12, 19, 21, 26)}などである。著者は統計的に腫瘍の発生頻度が低い前壁および頂部以外の部位はすべて生

検を行ない、最近では男性においては前立腺部尿道も生検部位に加えている。

粘膜生検法で得られた標本の組織学的分類は膀胱癌取扱規約¹⁶⁾に準じたが、上皮異形成と上皮内癌については報告者によって定義が異なり、膀胱癌取扱規約¹⁶⁾においてもこれらの説明は必ずしも明確ではない。上皮異形成は子宮頸部の前癌性変化を表現するものとして広く使用されているが²⁸⁾、膀胱に関しては慢性膀胱炎、上皮化生など必ずしも前癌性といえない病変まで含めて上皮異形成と表現しているものもある²⁹⁾。上皮異形成の定義は、Murphyら²⁸⁾によると形態的に細胞のcytologic clearingが欠けた平坦な上皮病変とされ、軽度～中等度の上皮異形成は基底細胞と中間層細胞の細胞質と核が大きく、核は球形をなし、染色質はより顆粒状となり、細胞の極性が失われている。ただし表層細胞はこの上皮異形成の部分で連続して被覆しているものである。一方高度の上皮異形成の細胞は極性を失い、核と細胞質の比が増大し、核の多形性と濃染性があり、染色質は荒く顆粒状をなし、核小体が顕著で細胞形態のうえでは上皮内癌と変りはないが、これらの異常細胞が粘膜上皮層の全層を占めていない点で上皮内癌と異なるとされる。しかしUICCの定義³⁰⁾では上皮内癌は腫瘍細胞が上皮全層を置換する必要はないとしており、著者はこの見解に賛同しているのでMurphyらがいうところの高度の上皮異形成は上皮内癌として扱い、上述の軽度～中等度の変化を上皮異形成として分類した。膀胱癌取扱規約¹⁶⁾によると細胞異型と構造異型を呈する組織は癌に分類されることになるので、上皮異形成は必然的に細胞異型のみの変化に限定され、従来から上皮異形成と同義語に近い形で使われてきた異型的上皮過形成はむしろ癌の範疇に入れるべきものと考えられる。本研究において内視鏡的に腫瘍の乳頭状発育を認めない粘膜の生検組織のなかで、移行上皮癌と判定したものの多くはこの型の変化である。

上皮内癌については、既に述べたごとくUICCの定義³⁰⁾に従い、上皮層に局限した異型性が高い細胞(G3)によって構成された平坦な粘膜上皮病変とした。上皮内癌は細胞間の結合性の減少により表層の細胞は単独または集塊をなして上皮層から剝離し³¹⁾、あるいは腫瘍細胞層が基底膜から分離していることもあるため³²⁾、光顕的に粘膜全層についての観察ができず、極端な場合には上皮層が失われて全く認められないこともある。したがって少なくとも残存している上皮細胞にG3の異型度が観察されれば、著者は上皮内癌と判断した。この判定に対しては異論があるかも知れ

ないが、上皮内癌においては腫瘍細胞が粘膜全層を置換する必要はないというUICCの見解に著者は賛成するので、残存上皮にG3の異型度が認められた場合は上皮内癌という判定に到達することになる。また生検粘膜組織において粘膜下組織までG3の細胞異型を有する腫瘍細胞が認められた場合は、上皮内癌が基底膜を穿孔、浸潤したものと考え、このような変化を上皮内癌の微小浸潤と判定した。

1回の粘膜生検法において1カ所以上の生検粘膜に組織学的異常が認められたものは、総計165回の生検のうち98回(59.4%)であった。生検粘膜に組織学的異常が認められる頻度は22～30%⁷⁾、43%¹⁹⁾と報告されているので、自験例の頻度は報告よりも若干高い。粘膜生検法の955検体について検討すると、このうち組織学的異常が認められたものは171(17.9%)と相当に高頻度であった。粘膜生検法において認められる組織学的異常の頻度を膀胱癌の初発時と再発時とで比較すると、初発時が14.8%、再発時が21.1%であり、再発時の生検において組織学的異常の頻度が有意に高い結果が得られた。このことは膀胱癌の再発症例では膀胱粘膜により広いfield changeが存在することを示すものであり、再発の機序との関連性を示唆するものと考えられる。

生検粘膜の内視鏡所見と組織学的所見との関連は、内視鏡的に正常の粘膜では組織学的異常の頻度は33%、癌は4.5%、発赤が観察された粘膜では組織学的異常は52%、癌は14%、顆粒状ないし苔状(mossy)の外観を呈した粘膜では組織学的異常は81.5%、癌が42%と報告され⁹⁾、内視鏡的所見の異常の中でも顆粒状ないし苔状を呈した膀胱粘膜に高率に組織学的異常が認められている。しかし膀胱鏡所見が正常の粘膜部でも、その部分の生検粘膜における癌の頻度が23%という報告¹⁰⁾もある。自験例の集計では、生検粘膜に組織学的異常が認められる頻度は内視鏡所見が正常の粘膜では11.1%、何らかの異常が観察された粘膜では65.5%であり、上述の報告と同様に内視鏡的に異常が観察された生検粘膜に組織学的異常の頻度が有意に高い結果が得られた。組織学的異常のうちで移行上皮癌、上皮内癌、上皮内癌の微小浸潤などの頻度も、やはり内視鏡的に異常が観察された生検粘膜に有意に高い。

上皮内癌の内視鏡所見は膀胱粘膜の軽度の肥厚、発赤を伴ったビロード状変化などが特徴的とされ²⁰⁾、粘膜下組織の浮腫やうっ血が著明であれば上皮層が隆起して小さい乳頭腫を思わせる襞を形成し、“cobble stone”と呼ばれる外観を呈するとされている^{27,31)}。しかし上皮内癌であっても粘膜下組織の変化が軽度で

あれば、内視鏡的には正常と観察される場合もあると述べられている³¹⁾。自験例においては上皮内癌が認められた生検粘膜は55検体あって、このうち内視鏡的に異常が観察された粘膜は29検体で、残り26検体(47.3%)は内視鏡的には異常を認めなかった。このように上皮内癌で内視鏡的異常を認めたものは約半数に過ぎないので、何らかの補助的方法の併用により粘膜生検法において組織学的異常、特に上皮内癌を有する粘膜の検出率を高める必要があると考えられた。

粘膜の腫瘍病変の色素による染色は口腔粘膜^{33,34)}、胃粘膜³⁵⁾などに対しても行なわれており、その有用性が確認されている。そこで本研究においては粘膜生検法にメチレンブルー生染色法の併用を行なったが、この主たる目的は上皮内癌の検出率を高めることにあった。しかし結果的には上皮内癌および上皮内癌の微小浸潤ではむしろメチレンブルー染色陰性の頻度が高く、また染色陽性の生検粘膜164検体のうち124検体(75.6%)は組織学的所見が炎症または正常であったことから、メチレンブルー生染色法は腫瘍特異性が低いことが示された。生検粘膜を総体的にみると組織学的異常はメチレンブルー染色陽性の粘膜164検体のうち26検体(15.9%)、メチレンブルー染色陰性の粘膜592検体のうち53検体(9.0%)で、統計学的には染色陽性の生検粘膜に組織学的異常の頻度が高い結果が得られた。また膀胱癌の経尿道的切除にメチレンブルー生染色法を併用すれば、腫瘍に染まったメチレンブルーの青色は背景の赤色の粘膜と明瞭なコントラストを作り出し、腫瘍多発例では小腫瘍取り残しの減少も期待できると述べられている¹⁴⁾。

可視的腫瘍のメチレンブルーに対する染色性は組織構築像が未分化になるほど強く青染するとされており¹⁴⁾、自験例においても同様の結果であった。メチレンブルー染色陽性の組織における染色状態の光顕的観察には、メチレンブルーは水溶性で通常ホルマリン固定標本の処理に使用される溶剤によって溶出されるために、凍結切片を利用する必要がある^{14,35,36)}。腫瘍の生検材料の凍結切片に対する光顕的観察では、腫瘍が内視鏡的にはメチレンブルーに濃染していても染色は表層より6~7層までの細胞に限られており(Fig. 3)、この範囲の細胞では核の染色、細胞質の淡染色などが観察される。組織の生染色法に関しては、口腔粘膜凍結切片のトリジンブルー生染色標本の光顕的観察によると、色素は核に取り込まれているのではなく、3~4層の腫瘍細胞の深さまで色素が拡散しているものと述べられている³³⁾。この根拠として、電顕的に正常の口腔粘膜の上皮にみられる interfacial ca-

nal と intercellular canal が、腫瘍組織では細胞の乱雑な配列により正常の上皮よりも拡大していることで染色液がより強く浸透することが考えられている³³⁾。膀胱腫瘍組織においても、組織学的異型度が低ければ正常上皮と同様に腫瘍の表層の細胞間には tight junction が存在して permeability barrier としての役割りを果たしているが、組織学的異型度が高い腫瘍では表層の細胞間の junction が開き、膀胱内腔と intercellular space が連続していることが電顕的に観察されている³⁷⁾。したがって膀胱腫瘍においては組織学的異型度が高い腫瘍組織ほど色素が浸透しやすく、メチレンブルー生染色法でより濃染することになる。他にメチレンブルー生染色法の機序を説明するものとしては、膀胱腫瘍の細胞膜には荷電した染色液を結合する異常が存在するという仮説がある³⁸⁾。すなわち膀胱腫瘍の表層の異常な粘膜は陽性に荷電したメチレンブルー染色液の接近を許し、続いて核内の陰性に荷電した核酸と結合するという考えである。以上がメチレンブルー生染色法の理論的根拠であるが、自験例において可視的腫瘍の染色性についてはほぼ満足できる結果が得られたが、細胞の異型性が高くて理論的にはよく染色されるはずの上皮内癌の染色性が実際には低く、逆に染色性が低いはずの正常上皮がかなり染色されている。このようにメチレンブルー生染色法の特異性には問題があるが、本法は簡便で特別な装置を必要としないので今後は濃度、注入時間などに工夫を重ね、本法の有用性についてさらに検討する必要がある。

可視的腫瘍の発生数と粘膜生検法の組織学的所見との関連についてみると、膀胱癌が上皮の前癌病変から発生するものと考えれば、可視的腫瘍の多発症例において生検粘膜に組織学的異常の頻度が高いことは容易に推測される。自験例の粘膜生検法における組織学的異常の頻度は可視的腫瘍の単発例が11.4%、多発例が20.7%であり、また組織学的異常のうち移行上皮癌の頻度は単発例が2.7%、多発例が6.5%で、組織学的異常、あるいは移行上皮癌の頻度はいずれも可視的腫瘍の多発症例に有意に高い。報告¹⁰⁾によると、可視的腫瘍の単発例では組織学的異常が42%、癌が15%、多発例では組織学的異常が56%、癌が19%認められており、やはり可視的腫瘍の多発症例に組織学的異常の頻度が高い傾向がみられる。このように可視的腫瘍が多発している膀胱には広範な粘膜病変の存在が明らかであり、これは多発腫瘍症例における高い再発率を説明する一つの因子と考えられる。

膀胱腫瘍の発生部位は、自験例では報告と同様に側壁が最も頻度が高く、続いて後壁、頸部、三角部、頂

部、前壁の順であった。これに対して粘膜生検法において組織学的異常が認められる頻度は部位別では腫瘍近接部位が最も高いが、自験例では26.9%と報告例の41.9%¹⁰⁾に比較すると若干低い。腫瘍近接部位を除く両側壁、後壁、両尿管口近傍の各生検粘膜において組織学的異常が認められる頻度は10.9~17.6%であり、生検部位別の頻度に有意差は認められなかった。文献的には側壁と後壁が前癌病変の頻度が最も高い部位とされているが⁹⁾、自験例では生検部位別に組織学的所見に差がみられなかったのは、前壁と頂部は通常の生検部位としていないこと、および膀胱頸部は中途から生検部位に加えたため検体数が少なく、これらの部位を検討の対象としなかったことも一因と考えられる。組織学的異常の中でも重要な意義をもつ上皮内癌については、その好発部位は尿管口周囲を含む三角部^{31,39)}、および膀胱頸部であり、前壁、頂部はまれと述べられている³¹⁾。したがって前壁、頂部を除いた現在の生検部位、すなわち腫瘍近接部、両側尿管口附近、左右の側壁、後壁、膀胱頸部、および前立腺部尿道などで膀胱の粘膜病変の面としての把握はほぼ可能と考えられる。

主腫瘍の組織学的異型度と粘膜生検法の組織学的所見との関連をみると、主腫瘍の組織学的異型度が高くなるほど生検粘膜に組織学的異常が認められる頻度が高くなり、なかでも上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤にその傾向が特に強い。報告例においても生検粘膜に組織学的異常がみられる頻度は主腫瘍がG1では20%、G2では30%、G3では50%¹⁰⁾、また低異型度の腫瘍では15%、高異型度の腫瘍では77%⁷⁾といわれ、粘膜生検法における異常の頻度と主腫瘍の組織学的異型度との相関が認められている。自験例において、主腫瘍がG1の症例では粘膜生検法で上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤が全くみられなかった点が注目に値することであり、また主腫瘍がG3の症例では上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤が複数の生検部位に認められる頻度が高いのが特徴的であった。

1回の粘膜生検法で2カ所以上の生検部位に異常上皮が認められた場合に広範な尿路上皮病変の存在が考えられるので²¹⁾、自験例の結果から主腫瘍の組織学的異型度が高い症例ほど粘膜病変の範囲が広いと言える。特に主腫瘍がG3の症例では組織学的異常のなかでも上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤が膀胱粘膜に広く分布していると考えられるので、治療としては可視的腫瘍の切除のみでは不十分であり、可能な限り根治的手術を施行する必要があることが示唆される。

主腫瘍近接部位の生検粘膜に組織学的異常が高率で

あることは既に述べたが、組織学的異常の中でも上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤の頻度が高い傾向があり、この頻度は主腫瘍の組織学的異型度と相関がある。すなわち腫瘍近接部位の生検粘膜における上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤は主腫瘍がG1では全くみられず、G2では6.9%、G3では47.8%の頻度と主腫瘍がG3の症例において2病変の出現率が高い。報告例¹⁰⁾においても、組織学的異型度がG3の腫瘍近接部位粘膜に組織学的異常、特に上皮異形成、上皮内癌などの頻度が高いことが示されており、このことはG3腫瘍症例における極めて高い再発率と予後不良を説明するものと述べられている。またこの所見は可視的腫瘍の発生の機序、特にG3腫瘍においては発生源として上皮内癌の存在を示唆するものと考えられる。

尿細胞診は膀胱癌の診断と膀胱癌患者の経過観察において膀胱鏡検査と互いに補完を為すものといわれ⁴⁰⁾特に上皮内癌の診断に有用であり^{8,16,17,27)}、浸潤癌を伴わない上皮内癌症例の発見頻度が高くなったと述べられている³¹⁾。また尿路上皮の病変はしばしば多中心性であるので、尿細胞診は尿路上皮全体に関する情報の提供に適している⁴¹⁾。しかしながら組織学的異型度がG1の乳頭状腫瘍においては尿細胞診による陽性例が少なく、この検査のみでの診断は極めて困難とされている¹³⁾。実際に自験例においても、主腫瘍の組織学的異型度がG1の症例では尿細胞診陽性例は皆無であった。主腫瘍の組織学的異型度別に尿細胞診の陽性率をみると、自験例ではG1が0%、G2が16%、G3が83%、報告例⁴²⁾ではG1が40%、G2が54%、G3が77%といずれも腫瘍の組織学的異型度の上昇とともに本検査の陽性率が高くなる傾向がみられた。また尿細胞診の感受性を高めるために、様々の工夫が報告されている^{12,24,43~45)}。例えば切除鏡のルーブで膀胱粘膜を擦過する方法⁴³⁾、自然尿の同じ試料に対して3種類の染色(Giemsa, Papanicolaou, Oil Red O)を施す方法⁴⁵⁾、生理食塩水による膀胱洗滌液を細胞診に供する方法などである^{11,12,24,44)}。これらのうちで生理食塩水による膀胱洗滌は手技が簡便で、患者に与える苦痛が少ないことから、著者もこの方法を採用している。

尿細胞診の結果の解釈について、尿細胞診が陽性でありながら内視鏡的に可視的腫瘍が観察されない場合に偽陽性と解釈する傾向にあるが、可視的腫瘍病変出現の数カ月前に尿細胞診が陽性であった報告があり⁴⁰⁾、尿細胞診の偽陽性は検査の誤りというよりは初期癌の表現とする考え方もある⁴⁶⁾。自験例の主腫瘍の組織学的異型度がG2の症例のなかで、尿細胞診が陽性であ

った症例は粘膜生検法で上皮内癌が認められているので、尿細胞診は初期癌のうちでも上皮内癌のような細胞異型が高い病変を反映しやすいものと考えられる。したがって主腫瘍の組織学的異型度が比較的低い症例において尿細胞診が陽性の場合、尿細胞診の結果は必ずしも主腫瘍から剝離した腫瘍細胞のみを表示しているとは限らない。このような症例では内視鏡的に観察されにくい高異型性の粘膜病変の合併を考慮する必要があるので、粘膜生検法により粘膜病変に対する詳細な追究が望まれる。

粘膜生検法の成績において全生検粘膜の17.9%に組織学的異常が認められ、膀胱癌症例の膀胱には広範な粘膜病変、すなわち field change が存在することが明らかとなった。もちろん粘膜生検法で得られる生検粘膜は少量であり、得られる情報量には自ずと限界があるが、膀胱粘膜の組織学的異常は面としての拡がりを持つものと考えられるので、生検粘膜の組織学的所見は生検部位を含めた領域の粘膜の状態を表示するものとして支障ないであろう。粘膜生検法によって明らかとなった field change は上皮過形成から上皮内癌、移行上皮癌までの組織学的異常を包含しており、尿中の発癌物質、その他の刺激に対する膀胱粘膜の反応が表現されているものと推測される。1回の粘膜生検法で生検部位により異なった組織学的所見を呈する場合があるが、これは一つの膀胱でも部位によって粘膜が異なった反応を示した結果、あるいは transformation の時間的な差の表現とも考えられる。粘膜生検法で得られた膀胱粘膜の組織学的異常が、そのまま時間の経過とともに可視的腫瘍へと移行する不可逆的な変化であるのか、あるいは degradation する可能性を有するものか、または単に刺激に反応した結果で偶発的なものであるかなどの点について、臨床的な解明はかなり困難である。しかしながら膀胱の保存的治療後の患者の予後は、残存している膀胱粘膜の組織学的所見、さらにその transformation に左右されると考えられるので、症例数を集積し、各症例について注意深い経過観察を行なう必要がある。そして膀胱癌を field change と認識し、可視的腫瘍は粘膜病変が増大したものと考え、腫瘍のみでなく膀胱粘膜全域を対象として治療法を選択し、治療経過の観察を行なうべきであると考えられる。

結 語

1980年3月から1984年7月までの期間の膀胱癌患者111名を対象として、multiple mucosal biopsy (腫瘍部以外の膀胱粘膜多部位生検法、以下に粘膜生

検法と略記)を合計165回施行した。165回のうち腫瘍初発例に施行したのが87回、腫瘍再発時の施行が78回、また165回中147回はメチレンブルー生染色法に併用したものである。

1. 粘膜生検試料の総計955検体における種々の組織学的所見の検体数は移行上皮癌45(4.7%)、上皮内癌の微小浸潤30(3.1%)、上皮内癌55(5.8%)、上皮異形成27(2.8%)、上皮過形成14(1.5%)、扁平上皮化生4(0.4%)、増殖性膀胱炎58(6.1%)、炎症230(24.1%)、正常492(51.5%)であった。

2. 初発症例の粘膜生検481検体と再発症例の同474検体において、組織学的異常が認められる頻度はそれぞれ14.8%、21.1%と再発症例に異常の頻度が有意に高かった($P<0.01$)。組織学的異常のなかで、移行上皮癌と上皮異形成の頻度はそれぞれ再発症例の粘膜生検において有意に高値であった($P<0.001$, $P<0.05$)。

3. 膀胱鏡検査で正常と観察した粘膜の生検836検体と異常が観察された粘膜の生検119検体における組織学的異常の頻度は正常粘膜群11.1%、異常粘膜群65.5%と後者に有意に高かった($P<0.001$)。そして組織学的異常のなかでも移行上皮癌、上皮内癌の微小浸潤、上皮内癌の頻度はいずれも異常粘膜群に有意に高かった($P<0.001$)。

4. 可視的腫瘍の単発例および多発例における組織学的異常の頻度は単発例11.4%、多発例20.7%と後者に有意に高かった($P<0.001$)。そして組織学的異常のなかでも移行上皮癌の頻度は多発症例に有意に高かった($P<0.005$)。

5. 生検部位別にみると組織学的異常の頻度は腫瘍近接部位が26.9%と有意に高く($P<0.025$)、残りの生検部位、すなわち両側尿管口附近、後壁、左右の側壁などに関しては各部位間で組織学的異常の頻度に有意差は認められなかった。

6. 主腫瘍の組織学的異型度と生検粘膜の組織学的所見との関連をみると、組織学的異常の頻度はG1が7.7%、G2が15.8%、G3が36.0%と組織学的異型度の上昇とともに高くなり、これらの頻度差は統計学的に有意であった($P<0.001$)。組織学的異常のうち上皮内癌と上皮内癌の微小浸潤は主腫瘍がG1の症例ではみられず、G2からG3へと異型度の上昇とともにこれらの病変の頻度が有意に高くなった($P<0.001$)。

7. 尿細胞診の陽性率は主腫瘍の組織学的異型度がG1の症例では0%、G2では16%、G3では83%であり、G2で尿細胞診陽性の症例はすべて粘膜生検で上皮内癌が認められた。

8. メチレンブルー生染色法を147回の粘膜生検法

に併用し、内視鏡的に正常と観察した粘膜における染色の有無と組織学的所見との関係を検討した。内視鏡的に正常な粘膜の生検で組織学的異常が認められる頻度はメチレンブルー生染色陽性群で15.9%、陰性群で9.0%と染色陽性の粘膜に有意に高かった($P < 0.025$)。

本論文の要旨は第34回日本泌尿器科学会西日本総会(倉敷)、第21回日本癌治療学会総会(名古屋)において発表した。

稿を終るにあたり、終始御指導、御校閲を賜った恩師仁平寛巳教授に深甚なる謝意を捧げます。病理学的事項に関して御指導頂いた広島大学病院病理部山本正美博士に心から謝意を表します。

文 献

- 1) Koss LG, Nakanishi I and Freed SZ: Non-papillary carcinoma in situ and atypical hyperplasia in cancerous bladders. *Urology* 9: 442~455, 1977
- 2) Cooper PH, Waisman J, Johnston WH and Skinner DG: Severe atypia of transitional epithelium and carcinoma of the urinary bladder. *Cancer* 31: 1055~1060, 1973
- 3) Koss LG, Tiamson EM and Robbins MA: Mapping cancerous and precancerous bladder changes. *JAMA* 227: 281~286, 1974
- 4) Simon W, Cordonnier JJ and Snodgrass WT: The pathogenesis of bladder carcinoma. *J Urol* 88: 797~802, 1962
- 5) Soto EA, Friedell GH and Tiltman AJ: Bladder cancer as seen in giant histologic sections. *Cancer* 39: 447~455, 1977
- 6) Austen G Jr and Friedell GH: Observations on local growth patterns of bladder cancer. *Trans Am Assoc Genito-Urin Surg* 56: 38~43, 1964
- 7) Eisenberg RB, Roth RB and Schweinsberg MH: Bladder tumors and associated proliferative mucosal lesions. *J Urol* 84: 544~550, 1960
- 8) Loening S, Narayama A, Yoder L, Slymen D, Weinstein S, Penick G and Culp D: Longitudinal study of bladder cancer with cytology and biopsy. *Br J Urol* 50: 496~501, 1978
- 9) Wallace DMA, Hindmarsh JR, Webb JN, Busuttil A, Hargreave TB, Newsam JE and Chisholm GD: The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. *Br J Urol* 51: 535~540, 1979
- 10) Cooper TP, Wheelis RF, Correa RJ Jr, Gibbons RP, Mason JT and Cummings KB: Random mucosal biopsies in the evaluation of patients with carcinoma of the bladder. *J Urol* 117: 46~48, 1977
- 11) Denis L, Nowe P and Declercq G: Diagnostic contribution of bladder washing and multiple biopsies in bladder cancers. *Eur Urol* 6: 137~138, 1980
- 12) National Bladder Cancer Collaborative Group A: Cytology and histopathology of bladder cancer cases in a prospective longitudinal study. *Cancer Res* 37: 2911~2915, 1977
- 13) Koss LG: Tumors of the urinary bladder, *Atlas of Tumor Pathology*, 2nd, p. 62, Armed Forces Institute of Pathology, Washington, D.C., 1975
- 14) 福井 巖・大和田文雄・牛山武久・和久井 守・当真嗣裕・三谷玄悟・横川正之・山田 喬: 膀胱腫瘍に対するメチレンブルー生体染色検査—特に早期癌局在診断への有用性について—。 *臨泌* 31: 607~614, 1977
- 15) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会編: 膀胱癌取扱い規約, 第1版, pp. 62~86, 金原出版, 東京, 1980
- 16) Utz DC and Zincke H: The masquerade of bladder cancer in situ as interstitial cystitis. *J Urol* 111: 160~161, 1974
- 17) 藤岡知昭・岡本重禮・永田幹男・李 漢榮・斉木茂樹: 経尿道的膀胱腫瘍切除術施行時の multiple random mucosal biopsy の意義—特に上皮内癌の診断に関して—。 *臨泌* 35: 149~154, 1981
- 18) Heney NM, Daly J, Prout GR Jr, Nieh PT, Heaney JA and Trebeck NE: Biopsy of apparently normal urothelium in patients with bladder carcinoma. *J Urol* 120: 559~560, 1978

- 19) Soloway MS, Murphy W, Rao MK and Cox C: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J Urol* 120 : 57~59, 1978
- 20) Schade ROK and Swinney J : Pre-cancerous changes in bladder epithelium. *Lancet* 2: 943~946, 1968
- 21) Wolf H and Hojgaard K : Prognostic factors in local surgical treatment of invasive bladder cancer, with special reference to the presence of urothelial dysplasia. *Cancer* 51: 1710~1715, 1983
- 22) Smith G, Elton RA, Beynon LL, Newsam JE, Chisholm GD and Hargreave TB : Prognostic significance of biopsy results of normal-looking mucosa in cases of superficial bladder cancer. *Br J Urol* 55:665~669, 1983
- 23) Ozen H, Remzi D, Akdas A and Ruacan S : Biopsy of apparently normal bladder mucosa in patients with bladder carcinoma and its prognostic importance. *Int Urol Nephrol* 15: 327~332, 1983
- 24) Zein T, Wajsman Z, Englander, LS, Gamarra M, Lopez C, Huben RP and Pontes JE : Evaluation of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer and its correlation with selected biopsies of the bladder mucosa. *J Urol* 132 : 670~671, 1984
- 25) 井川幹夫・池本秀昭・中村浩二・西本憲二・小林勲勇・大西喜夫・中津 博・仁平寛巳: 膀胱癌に対する膀胱粘膜多部位生検とメチレンブルー染色について, *西日泌尿* 45 : 803~808, 1983
- 26) Felderhof JF, Scholtmeijer RJ, Voogt HJ, Oort J and Ooms ECM : Towards an F-classification of bladder tumors. *World J Urol* 1: 74~76, 1983
- 27) Utz DC, Farrow GM, Rife CC, Segura JW and Zincke H : Carcinoma in situ of the bladder. *Cancer* 45: 1842~1848, 1980
- 28) Murphy WM and Soloway MS Urothelial dysplasia. *J Urol* 127: 849~854, 1982
- 29) Schade ROK and Swinney J : The association of urothelial abnormalities with neoplasia: A 10-year followup. *J Urol* 129 : 1125~1126, 1983
- 30) Skrabanek P and Walsch A: Carcinoma in-situ, in bladder cancer, UICC workshops on the biology of human cancer No. 13, pp.31~36, UICC, 1981
- 31) Melamed MR, Vousta NG and Grabstald H: Natural history and clinical behavior of in situ carcinoma of the human urinary bladder. *Cancer* 17: 1533~1545, 1964
- 32) Weinstein RS, Miller AW and Pauli BU : Carcinoma in situ : Comments on the pathology of a paradox. *Urol Clin North Am* 7: 523~531, 1980
- 33) Strong MS, Vaughan CW and Incze JS : Toluidine blue in the management of carcinoma of the oral cavity. *Arch Otolaryng* 87: 527~531, 1968
- 34) Mashberg A : Tolonium (Toluidine blue) rinse—a screening method for recognition of squamous carcinoma. *JAMA* 245 : 2408~2410, 1981
- 35) 井田和徳・川井啓市・橋本陸弘・島本和彦・郡大裕・赤坂 裕三・中島 正継・宮岡 孝幸・多田 正正・高橋俊雄: 胃内視鏡検査における色素撒布法の応用—第6報—胃粘膜ことに腸上皮化生の生体染色. *Gastroenterol Endosc* 15 : 671~678, 1973
- 36) Gill WB, Huffman JL, Lyon ES, Bagley DH, Schoenberg HW and Straus FH : Selective surface staining of bladder tumors by intravesical methylene blue with enhanced endoscopic identification *Cancer* 53 : 2724~2727, 1984
- 37) Fellows GJ : Permeability of normal and diseased human bladder epithelium. *Proc Roy Soc Med* 65: 299~300, 1972
- 38) 井川幹夫・相模浩二・平山多秋: 膀胱腫瘍の臨床統計的観察. *西日泌尿* 44 : 747~754, 1982
- 39) Yates-Bell AJ : Carcinoma in situ of the bladder. *Br J Surg* 58: 359~364, 1971
- 40) Dubernard JM, Devonec M, Amiel J, Bouverier R, Fontaniere B and Faucon M : Correlation between cytology and cystoscopy in the follow-up of patients with bladder tumours. *Eur Urol* 8: 5~8, 1982
- 41) Esposti PL, Voogt HJ, Grechi G, Martinez-Pineiro JA and Ventura M : Cytology of

- bladder tumors—round table, Bladder Tumors and Other Topics in Urological Oncology, Pavone-Macaluso M, Smith PH, Edsmyr F, pp.69~75, Pleum Press, New York, 1980
- 42) Sarnacki CT, McCormack LJ, Kiser WS, Hazard JB, McLaughlin TC and Belovich DM: Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: A clinicopathologic study of 1,400 patients. *J Urol* **106**: 761~764, 1971
- 43) Morales A, Marriott J and Connolly J: The value of mechanical cell harvesting in diagnosis and prognosis of bladder tumor recurrence. *J Urol* **114**: 220~222, 1975
- 44) Trott PA and Edwards L : Comparison of bladder washings and urine cytology in the diagnosis of bladder cancer. *J Urol* **110**: 664~666, 1973
- 45) Theodorou C, Goulandris N, Kotzia-Theodorou E, Nacopoulou L, Kyrkos KA and Dimopoulos C: Sensitivity of exfoliative cytology in bladder cancer using the divided one-urine specimen examination. *Br J Urol* **56**: 48~49, 1984
- 46) Murphy WM : Falsely positive urinary cytology : Pathologists error or preclinical cancer? *J Urol* **118**: 811~813, 1977
- (1986年7月17日迅速掲載受付)