

上部尿路疾患に対する尿細胞診の臨床的検討

岐阜大学医学部泌尿器科学教室（主任：西浦常雄教授）

竹内 敏視・篠田 育男・栗山 学

小林 覚・長谷 行洋・米田 尚生

高橋 義人・斉藤 昭弘・張 邦光

兼松 稔・坂 義人・西浦 常雄

岐阜大学医学部第1病理（主任：高橋正宜教授）

杉 江 茂 幸・田 中 卓 二

EVALUATION OF URINARY CYTOLOGY FOR UPPER URINARY TRACT DISEASE

Toshimi TAKEUCHI, Ikuo SHINODA, Manabu KURIYAMA,
Satoru KOBAYASHI, Yukihiro NAGATANI, Hisao KOMEDA,
Yoshito TAKAHASHI, Akihiro SAITO, Pang Kwang CHANG,
Minoru KANEMATSU, Yoshihito BAN and Tsuneo NISHIURA

*From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine
(Director: Prof. T. Nishiura)*

Shigeyuki SUGIE and Takuji TANAKA

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

One hundred and seventy-two patients with upper urinary tract disease were examined by cytological study of ureteral urine which was taken by ureteral catheterization. Of 139 patients with benign disease or ureteral stricture due to non-urolgical cancer, only one case with renal cyst revealed positive findings (false positive rate : 0.7%). Two positive cases, which were a renal hemorrhage without followup and a uterine cervical cancer with squamous cancer cells in the ureteral urine, were excluded. Although 6 of 17 (35%) uroepithelial cancers in the upper urinary tract were registered as positive, this examination was little use for detecting stage pTa, grade 1 or papillary non-invasive tumors. However, 2 out of 12 (17%) renal pelvic or ureteral cancer patients with negative results of voided urine were cytologically detected by ureteral urine. Five out of 6 cases of these cancers demonstrated malignant cells in the renal pelvic urine sampled from surgical specimen. We have recently experienced aspiration cytology for upper urinary tract disease, using the percutaneous puncture method, and five of 7 upper urinary tract patients were cytologically diagnosed. This procedure could be valuable for detecting even patients with associated bladder cancer or failure of ureteral catheterization.

Key words: Urinary cytology, Upper urinary tract

Table 1. Radiological findings and cytological results of ureteral urine in the upper urinary tract diseases

Radiological findings	No. of cases	Cytologic results*		
		Negative	Suspicious	Positive
No abnormality	74	62 (84%)	10 (14%)	2 (3%)
Defect pelvis	21	13 (62%)	5 (24%)	3 (14%)
ureter	8	6 (75%)	1 (13%)	1 (13%)
Deformity	25	20 (80%)	4 (16%)	1 (4%)
Dilatation without narrowing	11	8 (73%)	2 (18%)	1 (9%)
smooth narrowing	17	17 (100%)	0	0
irregular narrowing	16	12 (75%)	2 (13%)	2 (13%)
total	172	138 (80%)	24 (14%)	10 (6%)

* Papanicolaou's classification, Negative; class I or II,
Suspicious; class III
Positive; class IV or V

緒 言

尿細胞診は Papanicolaou・Marshall の報告¹⁾ 以来、次第に普及し、現在では広く日常診療にとりいれられ、尿路腫瘍の診断には不可欠な手段となっている。しかしながら、上部尿路腫瘍に対する尿細胞診の成績は報告者によりかなり差がある。いっぽう、腎盂尿管癌に対し尿管カテーテル法による尿管尿の尿細胞診の有用性が唱えられ²⁾、臨床に繁用されているが、いまだその成績の報告は少ない。そこで、今回、上部尿路疾患を有する患者に対し、尿管カテーテル法による尿管尿を主体とした尿細胞診の臨床的意義を検討した。

対象および方法

1979年1月より1984年6月までの5年6カ月間に尿管カテーテル法により尿管尿を採取し、尿細胞診の施行された上部尿路疾患 172 例を対象とした。

尿管尿の採取はカテーテル挿入後透視下でその位置を確認ののち行い、造影剤などの薬剤注入前に実施した。なお、一部の症例では生理食塩水による洗浄液を用いた。得られた検体は可及的速かに当院中央検査部細胞診室に搬入され、遠心法により剝離細胞を採取し、Papanicolaou 染色を行った。判定は Papanicolaou 分類に従い、臨床的検討を行うにあたり、2 回以上施行されている症例あるいは部位別採取のなされたものに対しては高い class を採用した。

結 果

尿管カテーテル法により施行された逆行性腎盂尿管造影所見と尿管尿細胞診の結果を比較すると (Table

1), 異常所見のみられなかった74例のうち, class I あるいは II の陰性例は62例 (84%), class III の疑陽性例は10例 (14%) で, class IV あるいは V の陽性例は2例 (3%) のみであった。この陽性2例は膀胱上皮内癌と右腎出血の症例であった。陰影欠損像を認めた29例のうち陽性例4例 (14%) がすべて腎盂尿管癌であった。腎盂腎杯の変形像を示した25例のうち腎囊胞1例 (4%) に悪性所見がみられ、尿管の不整狭窄像を呈したもののうち2例 (13%) が陽性であった。尿管の拡張像のみを認めた11例のうち、尿管上皮内癌の1例 (9%) が陽性であった。

疾患別にみると (Table 2), 腎盂癌11例のうち3例 (27%) が陽性で、尿管癌6例も3例 (50%) が陽性であった。しかしながら、腎癌9例はいずれも悪性細胞は認められなかった。上部尿路癌を除いた146例のうち尿管尿の尿細胞診が陽性であったものは4例 (3%) で、腎囊胞の症例は再検にて陰性であった (Table 3)。いっぽう、右腎出血例は追跡不能例で、膀胱上皮内癌例は繰り返し本法を施行したが、同所見で臨床的には両側の上部尿路にも腫瘍性上皮の存在が考えられた。

尿管カテーテル法施行前に膀胱尿が採取された69例の腎盂尿管癌以外の症例について細胞診所見を比較したところ、尿管尿は膀胱尿よりやや class の高いものがみられたが、おおむね一致した所見であった (Table 4)。いっぽう、腎盂尿管癌15例のうち膀胱尿陰性は12例認められた。このうち2例が尿管尿で陽性所見を認めた (Table 5)。しかしながら、1例に膀胱尿が陽性であったにもかかわらず、尿管尿は陰性であった。

尿管カテーテル法未施行の7例を含めた22例の腎盂

Table 2. Cytological results of ureteral urine in the upper urinary tract diseases

Diagnosis	No. of cases	Cytologic results		
		Negative	Suspicious	Positive
Renal cancer	9	8(89%)	1(11%)	0
Renal pelvic cancer	11	4(36%)	4(36%)	3(27%)
Ureteral cancer	6	2(33%)	1(17%)	3(50%)
Bladder cancer	5	4(80%)	0	1(20%)
Renal cystic disease	11	10(91%)	0	1 (9%)
Urolithiasis	21	15(71%)	6(29%)	0
Ureteral stricture	35	32(91%)	2 (6%)	1 (3%)
Renal hemorrhage or CGN	52	45(87%)	6(12%)	1 (2%)
Others	22	18(82%)	4(18%)	0
Total	172	138(80%)	24(14%)	10 (6%)

Table 3. Characteristics of cases with positive ureteral urine cytology (except for upper urinary tract cancer patients)

Case	Age	Sex	Radiological results	Cytologic results		Diagnosis
				Bladder	Ureteral	
1. N. T.	59	F	Deformity	I. I. I.	IV. III. II.	Renal cyst
2. K. I.	58	M	No abnormality	I.	V.	Gross hematuria (no follow-up)
3. R. O.	71	F	Irregular narrowing	I.	V.	Ureteral obstruction (cervical ca.)
4. N. K.	68	M	No abnormality	V. IV. IV. V. V.	V/IV**V/V. II/V. III/V.*	Bladder cancer (Tis No Mo)

* Before treatment
After treatment

** right ureteral urine/left ureteral urine cytology

Table 4. Cytologic study of bladder or ureteral urine in the upper urinary tract diseases excluding the renal pelvic and ureteral cancer

Grade	Pelvic cancer		Ureteral cancer		Total	
	Bladder urine	Ureteral urine	Bladder urine	Ureteral urine	Bladder urine	Ureteral urine
G ₁	0/5	0/3	0/3	0/2	0/8	0/5
G ₂	3/7	2/5	1/3	0/1	4/10	2/6
G ₃	1/2	0/2	2/2	2/2	3/4	2/4

Table 5. Cytologic study of bladder or ureteral urine in the renal pelvic and ureteral cancer

Cytologic results of bladder urine	Ureteral urine				
	I	II	III	IV	V
I		1		1	
II		5	2	1	
III			2		
IV			1		
V					2

尿管癌について組織学的に検討した。深達度では pTa 群には膀胱尿，尿管尿とも陽性例はみられなかったが，pT₄ 群では膀胱尿において5例中3例，尿管尿においても3例中2例に悪性細胞が認められた (Table 6)。異型度では grade I 群には膀胱尿，尿管尿とも陽性例はなかった (Table 7)。いっぽう，grade 2 群ではそれぞれ10例中4例，6例中2例で，grade 3 群でも4例中3例，4例中2例が陽性であった (Table 7)。発育様式においては乳頭状—非浸潤型では1例も陽性例は認められなかった (Table 8)。

Table 6. Cytological detection of the renal pelvic and ureteral cancer (pathological stage)

Stage	Pelvic cancer		Ureteral cancer		Total	
	Bladder urine	Ureteral urine	Bladder urine	Ureteral urine	Bladder urine	Ureteral urine
pTis			1/1	1/1	1/1	1/1
pTa	0/5	0/4	0/2	0/2	0/7	0/6
pT ₁	1/4	1/4			1/4	1/4
pT ₂			1/3	0/1	1/3	0/1
pT ₃	1/1		0/1		1/2	
pT ₄	2/4	1/2	1/1	1/1	3/5	2/3
Total	4/14 (29%)	2/10 (20%)	3/8 (38%)	2/5 (40%)	7/22 (32%)	4/15 (26%)

術前に尿管カテーテル法による尿管尿の採取が不可能であった症例に対し、術後摘出標本より直接腎盂尿を採取し、細胞診学的検索を行ったところ、6例中5例に悪性細胞が認められた。また、膀胱癌併存などの理由で術前尿管カテーテル法による上部尿路の検索ができない症例に対し、経皮的腎盂腔穿刺を実施した腎盂尿管癌7例のうち5例に陽性所見を認めた。

Table 7. Cytological detection of the renal pelvic and ureteral cancer (grade)

Cytologic results of bladder urine	Ureteral urine				
	I	II	III	IV	V
I	10	17	7	1	2
II	1	18			
III	1	3	4		
IV		2			
V	1	1	1		1

Table 8. Cytological detection of the renal pelvic and ureteral cancer (growth pattern)

Growth pattern	Pelvic cancer		Ureteral cancer		Total	
	Bladder urine	Ureteral urine	Bladder urine	Ureteral urine	Bladder urine	Ureteral urine
PNT	0/5	0/4	0/2	0/2	0/7	0/6
PIT	2/6	2/6	1/3	0/1	3/9	2/7
NNT			1/1	1/1	1/1	1/1
NIT	2/3		1/2	1/1	3/5	1/1

考 察

尿細胞診の膀胱癌に対する陽性率はおよそ60～90%といわれ⁹⁾、腫瘍の stage, grade などとの関連が詳細に報告されている^{4,9)}。本法は高分化型のもの、特に乳頭状発育のものに対する診断の有用性は少ないが、腫瘍の分化度を判定するには優れた検査法である⁶⁾。

いっぽう、上部尿路腫瘍である腎盂尿管癌の発生頻度は低く、その細胞診に関する検討は十分とはいえないが、膀胱癌に比し診断率は低いといわれる⁷⁾。上部尿路剝離細胞は長い経路を通して排泄されるため癌細胞採取の可能性が低く、変性する確率が高い⁷⁾。そこで尿管カテーテル法による尿採取が勧められ²⁾、Zincke

ら⁸⁾は膀胱尿が 6/18 (33%) の陽性率を示したのに対し、尿管カテーテル法によるものでは 11/18 (61%) とその有用性を強調している。また平松ら⁹⁾は尿管カテーテル法直後の尿細胞診が重要であるとしている。しかし、Rübben らの検討¹⁰⁾では膀胱尿と尿管尿には特に差は認められていない。今回のわれわれの検討では膀胱尿陰性の腎盂尿管癌12例のうち2例が尿管尿で悪性細胞が認められ、本法による尿採取は臨床的意義のあるものと考えられる。また尿管カテーテル操作により深層尿路上皮細胞の剝脱を誘発し、false positive 例をつくる恐れもあるが、今回の集計において腎盂尿管癌以外のものでは尿管尿にやや class の高いものが若干認められたが、明らかな false positive 例は1例のみであった。尿管尿採取は上部尿路癌の診断

のみならず、膀胱尿との *separate sampling* は腎盂尿管癌に併発する膀胱癌の診断にも有用といわれている⁸⁾。また最近報告が増加しつつある上部尿路の上皮内癌の部位診断には本法は不可欠の方法である¹¹⁾。

尿細胞診と腎盂尿管癌の分化度とは相関がみられ、早川ら¹²⁾は $G_1: 0/2$ (0%), $G_2: 9/22$ (41%), $G_3: 6/8$ (75%), $G_4: 2/2$ (100%), Nocks ら¹³⁾は $G_1: 0/3$ (0%), $G_2: 4/14$ (29%), $G_3: 11/14$ (79%), 更に Zincke ら⁸⁾も $G_1: 3/29$ (10%), $G_2: 21/47$ (45%), $G_3: 14/18$ (78%), $G_4: 5/6$ (83%) と grade の進行に伴い陽性率の上昇が認められる。Rübben ら¹⁰⁾は高分化型のもので45%の陽性率を報告しているが、一般に G_1 の高分化型のものでは非常に低い陽性率を示す。膀胱癌同様、高分化型ものを細胞診学的に診断するのは困難で⁷⁾、むしろ、高分化型陽性例は併存する、あるいは潜在する膀胱病変に留意すべきである⁸⁾。

一般に腎盂尿管癌においても stage は grade に相関が認められるので、尿細胞診と stage の間にも grade 同様関連がみられる⁸⁾。前述の Nocks ら¹³⁾は $A: 2/14$ (14%), $B: 1/3$ (33%), $C: 4/5$ (80%), $D: 8/9$ (89%), Zincke ら⁸⁾も $I: 9/34$ (26%), $II: 21/44$ (48%), $III: 8/17$ (47%), $IV: 5/5$ (100%) と報告している。今回のわれわれの検討でも G_1 群あるいは pTa 群には膀胱尿、尿管尿とも陽性例は認められず、また発育様式が乳頭状非浸潤型のものには陽性例はみられなかった。

腎癌の成績は報告者により著しく異なるが里見ら¹⁴⁾によれば、腎癌90例のうち40例 (44%) が腎盂へ浸潤がみられ、うち8例 (20%) のみ陽性所見がみられ、いっぽう、腎盂への浸潤のみみられないものでも50例中8例 (16%) が細胞診陽性であったと報告している。この分野の検討はいまだ十分とはいえず、検体採取法あるいは特殊染色法の研究が必要と考えられる。

尿細胞診は open biopsy を除けば癌細胞診断の唯一の手段であるが、false negative が多い。Gill ら¹⁵⁾は上部尿路の radiolucent filling defect に対し brushing 法を開発した。しかし、腎盂尿管癌の発生頻度が少なく、腎杯内病変に対してはかならずしも操作が容易ではないため¹⁶⁾、その普及は遅れていた¹⁷⁾。その後、操作器具の改良がなされ、Blute ら¹⁸⁾は78%の正診率が得られたと報告している。いっぽう、Leistenschneider ら¹⁷⁾は生理食塩水による洗浄液の細胞診 (lavage cytology) により36例の腎癌尿管癌のうち29例 (80.5%) が陽性であったとし、lavage cytology は従来の exfoliative cytology よりも優

れ、簡便かつ安価で brushing 法に匹敵する方法であると報告している。

尿路上皮癌は多発性という特徴をもつため腎盂尿管癌と膀胱癌の併存はしばしば認められ、Zincke ら⁸⁾は腎盂尿管癌100例中18例 (18%) に膀胱癌の併発をみている。今回の検討でも6例みられ、1例を除き尿管カテーテル法は困難であった。このような症例に対しては画像診断による上部尿路の検索に加え、経皮的腎盂腔穿刺が有用と考えられる。本法は簡便で安全かつ患者に対する苦痛も少なく、今後症例によっては積極的に行われていくものと考えられる。更に経皮的腎臓造設術後に brushing 法を行うことも報告されている¹⁹⁾。しかしながら、これらの操作は後腹膜腔への tumor seeding の危険性ははらんでいるため、慎重に実施しなければならないと考える。

結 語

岐阜大学医学部附属病院泌尿器科において過去5年6カ月間に施行された172例の尿管尿の細胞診について臨床的に検討した。

本法の偽陽性は1例/139例 (0.7%) であったものの、上部尿路上皮癌においても6例/17例 (35%) と低い陽性率であった。特に PNT, pTa, G_1 症例では陽性例は全く認められなかった。

いっぽう、経皮的腎盂腔穿刺による腎盂尿の尿細胞診を実施した7例のうち5例に陽性所見を認め、臨床的に有用であった。

なお、本論文の要旨は第22回日本癌治療学会総会において発表した。

文 献

- 1) Papanicolaou GN and Marshall VF: Urine sediment smears as diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science* **101**: 500~520, 1945
- 2) Sarnacki CT, McCormack LJ, Kiser WS, Hazard JB, McLaughlin TC and Belovich DM: Urinary cytology and the clinical diagnosis of urinary tract malignancy: A clinicopathological study of 1,400 patients. *J Urol* **106**: 761~764, 1971
- 3) 長田尚夫・井上武夫・田中一成・工藤 治・吉尾正治・黒子幸一: 尿細胞診の検討. *西日泌尿* **42**: 543~547, 1980
- 4) Rübben H, Bubenzer J, Bökenkamp K,

- Lutzeyer W and Rathert P Grading of transitional cell tumours of the urinary tract by urinary cytology. *Urol Res* 7: 83~91, 1979
- 5) 沼沢和夫・川村俊三・鈴木麒一・今井克忠・杉田篤生: 膀胱癌における尿細胞診の検討. *臨泌* 30: 765~769, 1976
- 6) 山田 喬: 泌尿器科領域の細胞診(4) 一膀胱腫瘍細胞の形態とその病理組織学的背景一. *臨泌* 33: 969~976, 1979
- 7) 山田 喬: 泌尿器科領域の細胞診(5) 一非上皮性悪性腫瘍と上部尿路・腎腫瘍の剝離細胞像一. *臨泌* 33: 1067~1075, 1979
- 8) Zincke H, Aguilo JJ, Farrow GM, Utz DC and Khan AU: Significance of urinary cytology in the early detection of transitional cell cancer of the upper urinary tract. *J Urol* 116: 781~783, 1976
- 9) 平松 侃・伊集院真澄・平尾佳彦・小原壮一・塩見 努・馬場谷勝廣・脇岡 隆・橋本雅善・丸山良夫・末盛 毅・岡村 清・金子佳照・堀井康弘・守屋 昭・岡島英五郎: 上部尿路上皮性腫瘍の臨床的観察. 第2編: 原発性尿管腫瘍. *泌尿紀要* 29: 1205~1217, 1983
- 10) Rübber H, Hering F, Dahm HH and Lutzeyer W: Value of exfoliative urinary cytology for differentiation between uric acid stone and tumor upper urinary tract. *Urology* 20: 571~573, 1982
- 11) Takeuchi T, Kuriyama M, Fujihira S, Nishiura T, Tanaka T, Nishikawa A and Takahashi M: Primary carcinoma in situ and dysplasia of the upper urinary tract: Microspectrophotometric study of nuclear DNA content. *日癌治* 18: 2009~2016, 1983
- 12) 早川正道: 上部尿路上皮性腫瘍の臨床的ならびに細胞学的研究. 第1編 上部尿路上皮性腫瘍の細胞学的悪性度・浸潤度・早期診断と予後の検討. *日泌尿会誌* 69: 1422~1431, 1978
- 13) Nocks BN, Perrone TA, Heney NM, Griffin PP, Daly JJ and Prout GR Jr: Transitional cell carcinoma of renal pelvis. *Urology* 19: 472~477, 1982
- 14) 里見佳昭・高井修道・近藤猪一郎・福島修司・古畑哲彦・吉村義之: 腎細胞癌における尿細胞診の検討. *臨泌* 33: 445~449, 1979
- 15) Gill WB, Lu CT and Thomsen S: Retrograde brushing A new technique for obtaining histologic and cytologic material, renal pelvic and renal caliceal lesions. *J Urol* 109: 573~578, 1973
- 16) Brown RC, Hawtrey CE and Phixley EE: Brush biopsy of the renal pelvis. A preliminary report. *Amer J Roentgen* 119: 779~782, 1973
- 17) Leistenschneider W and Nagel R: Lavage cytology of the renal pelvis and ureter with special reference to tumors. *J Urol* 124: 597~600, 1980
- 18) Blute RD Jr, Gittes RR and Gittes RF: Renal brush biopsy: Survey of indications, techniques and results. *J Urol* 126: 146~149, 1981
- 19) Lang EK, Alexander R, Barnett T, Palomar J and Hamway S: Brush biopsy of pyelocalyceal lesions via a percutaneous translumbar approach. *Radiology* 129: 623~627, 1978

(1985年5月9日受付)