

尿細胞診の臨床的検討

— 膀胱腫瘍を中心に —

筑波大学臨床医学系泌尿器科（主任：小磯謙吉教授）

根本 真一・石川 悟・武島 仁

飯泉 達夫・内田 克紀・矢崎 恒忠

根本 良介・林正 健二・加納 勝利

CLINICAL STUDY OF URINARY CYTOLOGY

Shin-ichi NEMOTO, Satoru ISHIKAWA, Hitoshi TAKESHIMA,

Tatsuo IIZUMI, Katsunori UCHIDA, Tsunetada YAZAKI,

Ryosuke NEMOTO, Kenji RINSHO and Shori KANO

*From the Department of Urology, Institute of Clinical Medicine, University of Tsukuba**(Director: Prof. K. Koiso, M. D.)*

During the last 66 months, 482 urinary cytologic examinations were performed on 160 inpatients suspected of having genitourinary cancer at our University Hospital. Cytologic diagnosis was done according to the Papanicolaou's classification. The cytologic findings were compared by size, shape, numbers of the tumor and the histologic findings.

The positive rate (classes IV and V) was 56.7% (90 patients) in bladder cancer, 22.2% (18 patients) in prostatic cancer, 13.3% (15 patients) in renal cancer and 62.5% (8 patients) in renal pelvic or ureteral cancer. There was no false positive case for benign disease.

The positive rate of cytologic examinations for stage A bladder cancer was statistically lower than that for stage B, C and D cancers. There were no statistically significant differences among the stage B, C and D groups.

The positive rate in the low grade (grade I and II) bladder cancer was statistically lower than that of high grade (grade III and IV) cancer.

In the small tumor less than thumbtip-sized, cytological diagnosis was positive in 40.0%, while in the large tumor larger than this size, the positive rate was 73.3%. The difference between these two groups was statistically significant.

The positive rate in the non-recurrent cases of the bladder cancer was 64.5%, while that in the recurrent cancer cases was 39.3%. The difference between these two groups was statistically significant.

The positive rate of urinary cytology did not correspond to the shape or number of tumors.

It is desirable to perform cytology more than 3 times on the same patient. In prostatic cancer cases, the urinary cytology was positive only in the patients with either an abnormal level of serum prostatic acid phosphatase or bone metastasis. There was, however, no statistical significance due to the small number of cases.

Key words: Urinary cytology, Bladder cancer

緒 言

尿細胞診は尿路悪性腫瘍のスクリーニング、上皮内癌の診断、膀胱癌治療後の経過観察などの目的に患者に苦痛を与えることなく繰り返しておこなえるという利点があり、ますます繁用されてきている。今回、われわれは筑波大学附属病院泌尿器科に悪性腫瘍を疑われて入院した患者を対象におこなわれた尿細胞診の結果を集計し、尿細胞診の有用性について、膀胱腫瘍を中心に臨床的検討を加えたので報告する。

対象および方法

1977年1月より1982年6月までの5年6カ月の間に、筑波大学附属病院泌尿器科に入院した患者で、尿路悪性腫瘍を疑って尿細胞診をおこなった160例を対象とした。

検体は大部分が自然尿であり、カテーテル尿は少数であった。尿細胞診の診断は5年半にわたり同一のcytoscreenerによっておこなわれた。悪性か否かの判定はPapanicolaouの分類に従い、class I・IIを陰性、IIIを疑陽性、IV・Vを陽性と判定した。尿細胞診が1回以上陽性となったものを陽性例としてその陽性率を計算した。陽性率の差を検定するに際しては、統計処理上の観点より陽性例(class IV・V)と陰性および疑陽性例(class I・II・III)に2分した。統計学的な有意差の検定には χ^2 テストを用いた。

結 果

尿細胞診は160名(男子123名、女子37名)に対して482回おこなわれた。患者1人あたりの平均施行回数は3.0回であった。その内訳は膀胱癌90例(男子70例、女子20例、平均年齢67.8歳)、前立腺癌18例(平均年齢72.2歳)、腎癌15例(男子11例、女子4例、平均年齢54.9歳)、腎盂尿管癌8例(男子6例、女子2例、平均年齢57.8歳)、その他29例(男子18例、女子11例、平均年齢37.8歳)であった。その他として分類された疾患は、生検により確定診断が下された内科的腎疾患11例、膀胱炎5例、腎血管系の異常3例、腎嚢胞1例、特発性腎出血9例であった。

尿細胞診陽性率は腎盂尿管癌62.5%、膀胱癌56.7%、前立腺癌22.2%、腎癌13.3%の順であった。良性疾患の陽性率は0%でいわゆるfalse positive例はなかった(Table 1)。

つぎに、膀胱癌について詳細に検討した。対象となった膀胱癌は全例が原発性膀胱癌であり、病理学的診断は扁平上皮癌が2例含まれるほかはすべて移行上皮

Table 1. 疾患別分布と尿細胞診

疾 患 名	症例数	I・II	III	IV・V (%)
膀 胱 癌	90	23	16	51 (56.7)
前 立 腺 癌	18	11	3	4 (22.2)
腎 癌	15	11	2	2 (13.3)
腎 盂 尿 管 癌	8	3	0	5 (62.5)
そ の 他	29	28	1	0 (0)
合 計	160	76	22	62 (38.8)

Table 2 膀胱腫瘍の stage と尿細胞診

stage	症例数	I・II・III	IV・V (%)
A	45	29	16 (35.6)
B	28	5	23 (82.1)
C	7	2	5 (71.4)
D	10	3	7 (70.0)
計	90	39	51 (57.0)

Table 3. 膀胱腫瘍の grade と尿細胞診

grade	症例数	I・II・III	IV・V (%)
I	8	7	1 (12.5)
II	40	24	16 (40.0)
III	31	8	23 (74.2)
IV	11	0	11 (100)
計	90	39	51 (57.0)

癌であった。

膀胱癌の浸潤度をレ線検査、超音波検査、手術所見、病理学的診断によってJewett-Marshallの基準に従ってA～Dに分類し尿細胞診陽性率との関係を検討した(Table 2)。stage Aとstage B～Dの間には有意差を認めた($\chi^2=25.6$, $P<0.001$)が、B～D間には有意差を認めなかった。

膀胱癌の組織学的悪性度をBrodersの基準に従ってI～IVに分類し、尿細胞診陽性率との関係をみた(Table 3)。grade Iとgrade IIの間には有意差を認めなかった($\chi^2=2.19$, $P>0.1$)。grade IIとgrade IIIの間には有意差を認めた($\chi^2=8.3$, $P<0.01$)。grade IIIとgrade IVの間には有意差はなかった($\chi^2=3.5$, $P>0.05$)。grade I, IIをlow grade, grade III, IVをhigh gradeとして陽性率の差を検定してみると、low grade群の尿細胞診陽性率は35.4%、high grade群の陽性率は84.6%となり有意差を認めた($\chi^2=25.2$, $p<0.001$)。

つぎに、膀胱腫瘍の大きさを内視鏡および膀胱造影所見によって拇指頭大以上、およびそれ以下に分けて尿細胞診との関係を検討した。その結果、拇指頭大以上の群の尿細胞診陽性率が高いことがあきらかになった (Table 4, $\chi^2=10.2$, $P<0.005$)。

膀胱腫瘍の数を単発と多発に分け、尿細胞診陽性率の差を検討したが有意差は認められなかった (Table 5, $\chi^2=0.07$, $P>0.5$)。

膀胱腫瘍の形態を乳頭状、非乳頭状に分けて検討したが有意差は認めなかった (Table 6, $\chi^2=2.5$, $P>0.1$)。

膀胱腫瘍を初発例と再発例に分けて陽性率を検討した。初発例の陽性率は64.5%、再発例は39.3%であり有意に初発例の陽性率が高かった (Table 7, $\chi^2=5.1$, $P<0.05$)。

つぎに、膀胱腫瘍の臨床経過上、尿細胞診陽性が何回目の検査で出現したかを検討した。初回陽性例は88.3%であり、3回目までの検査で陽性となった病例は96.1%と高率であった (Table 8)。

つぎに、前立腺癌に関して、前立腺性酸フォスファターゼ(酵素法による)の異常な群と正常群に分けて尿細胞診陽性率の差を検討した。前立腺性酸フォスファターゼが高値を示した群の陽性率は26.7%であるのに対して、正常群の陽性例はなかったが、統計学的な有意差は認めなかった (Table 9, $\chi^2=1.03$, $P>0.1$)。

Table 4. 膀胱腫瘍の大きさと尿細胞診

	症例数	I・II・III	IV・V (%)
拇指頭大以上	45	12	33 (73.3)
拇指頭大以下	45	27	18 (40.0)

Table 5. 膀胱腫瘍の数と尿細胞診

	症例数	I・II・III	IV・V (%)
単 発	47	21	26 (55.3)
多 発	43	18	25 (58.1)

Table 6. 膀胱腫瘍の形態と尿細胞診

	症例数	I・II・III	IV・V (%)
乳 頭 状	80	37	43 (53.8)
非乳頭状	10	2	8 (80.0)

また、骨転移陽性群と陰性群に分け尿細胞診との関係をみると、尿細胞診陽性例はすべて骨転移陽性を示したが、同様に統計学的な有意差は認められなかった (Table 9, $\chi^2=1.5$, $P>0.1$)。

考 察

尿細胞診は他科領域の細胞診と同様 Papanicolaou 法¹⁾によりその臨床応用と普及がおこなわれた。しかし、尿中の細胞が他部のものに比して修飾をうけやすいこと、偽陽性や偽陰性の率が高いこと、そのために正診率が必ずしも向上していないことなどのために、尿細胞診の重要性は長く認識されなかった²⁾。しかし、上皮内癌の診断³⁾、マスキング検査としての有用性⁴⁾、治療後の経過観察⁵⁾などに臨床的価値がみいだされ、最近是一般臨床の場で広く使われる検査となっている。

今回、われわれが対象としたのは、外来において膀胱癌、前立腺癌、腎癌、腎盂尿管癌と診断が確定したもの、あるいはそれらが強く疑われて精査および治療目的で入院した症例であった。一般に、尿細胞診における false positive の割合は2~6%とされている⁶⁾が、われわれの集計においては false positive 例はなかった。その理由として、今回対象を入院患者に限ったため良性疾患の尿細胞診対象例が少なかったためと

Table 7. 膀胱腫瘍初発例と再発例の尿細胞診

	症例数	I・II・III	IV・V (%)
初 発	62	22	40 (64.5)
再 発	28	17	11 (39.3)

Table 8. 膀胱腫瘍尿細胞診施行回数と陽性率

症 例 数	5 1 (%)
1 回目で陽性	4 5 (88.3)
2 回目で陽性	2 (3.9)
3 回目で陽性	2 (3.9)
4回目以降で陽性	2 (3.9)

Table 9. 前立腺癌の尿細胞診

	I・II	III	IV・V (%)
前立腺性酸 フォスファターゼ	9	2	4 (28.7)
骨 転 移	2	1	0 (0)
陽 性	8	2	4 (28.6)
陰 性	3	1	0 (0)

思われた。

膀胱癌の尿細胞診陽性率は諸家⁷⁻¹¹⁾によれば、50.6～81.8%とされるが50%台の報告が一番多いようである。われわれの膀胱癌陽性率は56.7%であり、諸報告例とはほぼ一致していた。

検体採取方法は陽性率をあげる目的で膀胱洗浄をおこなうなど^{12,13)}、さまざまな方法が工夫されているが、患者に苦痛を与えず簡単におこなえるという尿細胞診の利点を考慮してわれわれは自然尿を使用した。

膀胱腫瘍の浸潤度と尿細胞診陽性率の関係については、沼沢ら⁸⁾、坪井ら⁹⁾、能登ら¹¹⁾、Schooncesら¹⁴⁾は相関関係を認めなかったが、村山ら⁷⁾は浸潤度を localized, advanced の2群に分け両者間に有意差を認めた。また、長田ら¹⁰⁾も low, high の2群間に有意差を認めた。今回のわれわれの集計した結果では stage A と stage B 以上の浸潤癌の間に尿細胞診陽性率に有意差を認めたが、stage B, C, D の間には有意差はなかった。

膀胱腫瘍の grade と尿細胞診陽性率に関しても、相関を認める長田ら¹⁰⁾、能登ら¹¹⁾、Frableら¹⁵⁾、Beyer-Boonら¹⁶⁾と相関なしとする村山ら⁷⁾、坪井ら⁹⁾の相反する成績が報告されている。われわれの結果は grade が進むに従って高い尿細胞診陽性率がえられた。これらについての統計学的有意差検定は low grade と high grade の2群間についておこなったがあきらかな相異が認められた。

膀胱腫瘍の大きさと尿細胞診の関係について沼沢ら⁸⁾、長田ら¹⁰⁾は陽性率に有意差はないとしているが、村山ら⁷⁾は拇指頭大以上の大きさの群に陽性率が高いと述べており、今回のわれわれの成績と一致していた。

膀胱腫瘍の数と尿細胞診の関係では長田ら¹⁰⁾は単発と多発の2群間に陽性率の有意差はないと報告している。われわれも彼らと同じく有意差を認めなかった。

以上、尿細胞診の成績をその background factor である stage, grade, 大きさ, 数, 形態などの点より分析して述べたが、これらは坪井ら⁹⁾の指摘しているように、腫瘍が尿流に接している面積が大きいほど陽性率が高まること、悪性度が高くなれば腫瘍細胞相互の結合力が弱まり、陽性率が高くなる¹⁷⁾ということによると思われる。

膀胱腫瘍初発例と再発例に関しては能登ら¹¹⁾の報告があり、両群に有意差はないとしているが、われわれの成績では初発例に尿細胞診陽性率が有意に高いとの結果を得た。これは術後症例は定期的に膀胱鏡をおこない、再発例ではその初期段階で発見されるためであると推定される。Cullenら¹⁸⁾の述べたごとく再発例の

陽性率が低いために経過観察には不適當であるとの考えには以上の理由で賛成できない。

膀胱腫瘍の尿細胞診が初回検査で陽性に出る割合は69～89%との報告^{7,9,11)}がある。とくに、能登ら¹¹⁾は89%と高い値であり、われわれもこれに近い結果となっている。これはマスキングの有用性を示すものと思われる。また、村山ら⁷⁾は4回の検査で100%陽性例を検出しえたとしており、われわれも3回の検査で96.1%の検出率となっている。以上より陽性率を上げるには少なくとも3回の尿細胞診をおこなう必要があると思われた。

前立腺癌において自然尿を用いた尿細胞診が陽性となるためには、腫瘍が尿道に浸潤して尿流面に接することが重要と考えられる。このような状態は進行前立腺癌にみられるところである。今回は症例が少なく統計的な有意差は認められなかったが、前立腺性酸フォスファターゼが高値を示す群、および骨転移が陽性である群だけに尿細胞診陽性例が認められたことは以上の理由によると思われる。

結 語

筑波大学附属病院泌尿器科に悪性腫瘍を疑われて入院した160例の尿細胞診を臨床的に検討し、以下に述べる結果を得た。

1) 尿細胞診陽性率は腎盂尿管癌(8例)62.5%、膀胱癌(90例)56.7%、前立腺癌(18例)22.2%、腎癌(15例)13.3%であった。false positive 例はなかった。

2) 膀胱腫瘍患者90例について検討した結果、stage A と B, C, D の間に尿細胞診陽性率の有意差を認めたが、stage B, C, D 間には差を認めなかった。low grade (I・II) 群に比して high grade (III・IV) 群に有意に尿細胞診陽性率が高かった。また、膀胱腫瘍の大きさによっても陽性率に有意差を認めたが、数および形態による陽性率の差は認めなかった。

3) 膀胱腫瘍初発例と再発例での尿細胞診陽性率を検討すると、初発例が有意に高かった。これは再発例は定期的な内視鏡検査により初期に発見されるためと思われた。

4) 膀胱腫瘍の尿細胞診陽性は1回目の検査で88.3%に認められ、3回目までに陽性例の96.1%が出現した。これは少なくとも3回は尿細胞診をおこなう必要があることを示している。

5) 前立腺癌では尿細胞診陽性例は前立腺性酸フォスファターゼが高値なもの、あるいは骨転移を有するもののみであったが、統計学的な有意差は認められな

かった。

本論文の要旨は、第23回日本臨床細胞学会総会および第10回癌治療学会総会で発表した。また、尿細胞診の実施にあたった当院病理部鍵田美栄子女史に深謝致します。

文 献

- 1) Papanicolaou GN and Marshall VF: Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. *Science* **101**: 500~520, 1945
- 2) 山田 喬: 泌尿器科領域の細胞診 (I) —細胞診の歴史とその臨床病理的背景. *臨泌* **33**: 645~650, 1979
- 3) 松田 実・成瀬靖悦・清原久和・森 義則: 膀胱上皮内癌の診断における尿細胞診の意義. *臨泌* **31**: 241~245, 1977
- 4) 根本良介・西沢 理・三浦邦夫・加藤哲郎・西田香保登・加納正史: Toluidine blue 染色による尿細胞診—mass screening 16,792名の結果—. *臨泌* **34**: 1165~1169, 1980
- 5) 池田嘉之・竹中生昌: 尿路腫瘍の細胞診. *西日泌尿* **37**: 537~541, 1975
- 6) Heney NM, Szyfelbein WM, Daly JJ, Prout GR and Bredin HC: Positive urinary cytology in patients without evident tumor. *J Urol* **117**: 223~224, 1977
- 7) 村山鉄郎・近藤猪一郎・松岡規男・早淵洋子: 尿路悪性腫瘍における尿細胞診の検討—膀胱腫瘍を中心として—. *泌尿紀要* **21**: 911~916, 1975
- 8) 沼沢和夫・川村俊三・鈴木騏一・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
- 9) 坪井成美・秋元成太・矢崎恒忠・由井康雄・中島均・戸塚一彦・川井 博: 尿細胞診の臨床統計. *臨泌* **33**: 469~474, 1979
- 10) 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* **55**: 543~547, 1980
- 11) 能登宏光・根本良介・加藤哲郎: 尿細胞診の臨床的意義. *臨泌* **35**: 469~473, 1981
- 12) Flanagan MJ and Miller A III: Evaluation of bladder washing cytology for bladder cancer surveillance. *J Urol* **119**: 42~43, 1978
- 13) Murphy WM, Crabtree WN, Jukkola AF and Soloway MS: The diagnostic value of urine versus bladder washing in patients with bladder cancer. *J Urol* **126**: 320~322, 1981
- 14) Schoonces R, Gamarra MG, Moore RH and Murphy GP: The diagnostic value of urinary cytology in patients with bladder carcinoma. *J Urol* **105**: 693~696, 1971
- 15) Frable WJ, Paxson L, Barksdale JA and Koontz WW Jr: Current practice of urinary bladder cytology. *Cancer Research* **37**: 2800~2805, 1977
- 16) Beyer-Boon ME, de Voogt HJ, van der Velde EA, Brussee JAM and Schaberg A: The efficacy of urinary cytology in the detection of urothelial tumors. *Urological Research* **6**: 3~12, 1978
- 17) Brannan WB, Lucas TA and Mitchell WT Jr: Accuracy of cytologic examination of urinary sediment in the detection of urothelial tumors. *J Urol* **109**: 483~485, 1973
- 18) Cullen TH, Popham RR and Voss HJ: An evaluation of routine cytological examination of the urine. *Brit J Urol* **39**: 615~632, 1967

(1983年6月15日受付)