

尿細胞診と尿路腫瘍(第2報)

川崎医科大学 泌尿器科学教室

田中啓幹, 大田修平

斎藤典章

(昭和52年12月12日受付)

Urinary Cytological Evaluation of Cancer of the Urinary Tract (the Second Report)

Hiroyoshi Tanaka, Shuhei Oota
and Noriaki Saito

Department of Urology, Kawasaki Medical School

(Accepted on Dec. 12, 1977)

尿細胞診の検査を1974年11月から1977年10月までの3年間に川崎医科大学泌尿器科を受診した190例の患者に実施した。尿路性器悪性腫瘍患者77例は腎細胞癌4例、腎盂尿管癌3例、原発性膀胱癌57例、転移性膀胱癌2例および前立腺癌11例である。一方、非悪性腫瘍性尿路性器疾患は113例である。尿細胞診の分類はPapanicolaou class I, IIをnegative, class IIIをdoubtful, class IV, Vをpositiveとして判定した。

尿細胞診を臨床的病理組織学的事項と対比しその意義を検討した結果、腎細胞癌4例は全てnegative、腎盂尿管膀胱の移行上皮系腫瘍、すなわち尿路上皮腫瘍60例はnegative 18例(30.0%), doubtful 4例(7.3%), positive 38例(67.3%), 転移性膀胱癌2例(いずれも子宮頸癌の浸潤例)はnegative 1例、positive 1例、前立腺癌negative 5例、doubtful 1例、positive 5例であった。一方、非悪性腫瘍性疾患113例はfalse positive 3例(2.7%), その内訳は腎尿管結石兼感染性水腎症、前立腺肥大症および尿道狭窄の各1例、doubtful 10例(8.8%)であった。

膀胱腫瘍の数による尿細胞診陽性率は多発性腫瘍が単発性のものよりも有意の差($p < 0.05$)で高かった。

Brodersの分類による尿路上皮腫瘍45例の悪性度と尿細胞診との間には、low gradeはlow positive, high gradeはhigh positive cytologyの関係が認められた。すなわち、その陽性率はgrade 1 28.6%, grade 2 56.5%, grade 3, 4 93.3%であった。これらのことより、膀胱鏡あるいはレ線検査で比較的発見し易いlow gradeの腫瘍には細胞診は余り有用ではないが、膀胱鏡あるいは尿路レ線上発見困難なcarcinoma in situや炎症、hyperplasia, leucoplakiaなどと鑑別困難な非乳頭状腫瘍はhigh gradeで細胞診で高率にpositiveとなるので極めて有用な検査法といえる。

一般検査として自尿による尿細胞診の検査は少なくとも3回以上の反復検査が必要であることを強調した。すなわち、尿路上皮腫瘍62例は3回以上の検査が行なわれており、そ

の尿細胞診陽性率は 64.5% であったのに対し 2 回以下の 45 例では 44.9% の陽性率で両者の間には有意差 ($p < 0.05$) が認められた。なお、3 回施行例と 4 回以上例ではほとんど差がみられなかった。

膀胱腫瘍の手術および補助療法（抗癌剤膀胱内注入療法あるいは放射線療法）の術後の尿細胞診は、細胞診 positive で膀胱鏡的に腫瘍 negative の症例が 7 例 (15.2%)、その逆の症例は 1 例であった。これら不一致症例は術後 3 ~ 4 ヶ月目にはほぼ消失した。

Urinary cytologic studies were carried out in 190 patients with known 77 urogenital malignant neoplasms including 4 renal cell cancers, 60 primary urothelial cancers, 2 metastatic bladder cancers invading from uterine cervical carcinoma and 11 prostatic cancers, and 113 non-malignant urogenital diseases who visited our hospital of Kawasaki Medical School for the last three years from November 1974 to October 1977. Our interpretation of urinary cytology was classified according to Papanicolaou's classification, I, II as negative, III as doubtful and IV, V as positive. The clinical and histological significance of urinary cytology using voided urine was evaluated for the detection of malignant tumors and various factors affecting the results.

The clinical accuracy of the cytology for detecting the patients with cancer was found to be as follows: negative in all renal cell cancers, negative in 18 (30.0%), doubtful in 4 (7.3%) and positive in 38 (63.7%) of urothelial cancers, one negative and one positive in metastatic bladder cancers, and negative in 5 (45.5%), doubtful in one and positive in 5 (45.5%) of prostatic cancers. One of 5 positive cytologies of the prostatic cancers was found in a specimen of urine after prostatic massage and the other four were found in the cases with vesical invasion. Non-malignant patients with positive cytology amounted to 3 cases (2.7%) who were suffering from renal and ureteral calculi with infected hydronephrosis, benign prostatic hyperplasia and urethral stricture with chronic urethritis, and the patients with doubtful cytology numbered 10 (8.8%).

The sensitivity test for the number of the bladder tumors was assessed to be significantly higher in the cases with multiple tumors than with solitary one ($p < 0.05$).

The correlation of the histological grade of the urothelial carcinoma with the cytologic diagnosis was found to be the lower the grade the lower the positive cytology and the higher the grade the higher was the positive cytology. In 45 cases, the rate of positive cytology according to Broders' histological grading was 28.6% in the cases with grade 1 transitional cell carcinoma, 56.5% in grade 2 carcinoma and 93.3% in grade 3 and 4. These results proved useful in the cytology for the diagnosis of carcinoma in situ and non-papillary tumors, which were difficult to detect or differentiate cystoscopically or urographically from inflammatory tumors, metaplasia, leucoplakia, etc., but ineffective for the detection of low grade tumors which could be readily discovered cystoscopically.

As the routine works, in order to establish a definite diagnosis of malignancy by urinary cytology using voided urine, the specimens of freshly voided urine should be checked at least more than three times per patient, because cytologic positive rate of 64.5% after more than three examinations in 62 cases with urothelial cancer was significantly different from the rate of 44.9% in 45 cases examined less than two times ($p < 0.05$), but not so significant difference was observed between those tested three times and those tested more than four times.

The correlation between cytologic and cystoscopic findings in the follow-up observations of 46 patients after surgical treatment such as TUR-Bt, TVR-Bt and partial cystectomy, instillation of cytostatic solution and irradiation, revealed that cytologic positive and cystoscopic negative cases were 7 (15.2%) but its reverse case was only one. The discrepancy between cytologic and cystoscopic findings diminished after three or four months after operation.

はじめに

尿細胞診は泌尿器科領域においては今や routine 検査の一つとなっておりその有用性は urothelial cancer の発見、術後の follow-up、職業性膀胱腫瘍の mass screening など多岐にわたっている。第 1 報(1975)¹⁾で尿剝離細胞診と尿路腫瘍について臨床経験と反省点をあげたが、今回はその後の 3 年間に経験した泌尿器科患者の尿細胞診を retrospective に検討し、特に検査回数と術後症例について考察を加えて報告する。

倍であった (Table 1)。

検体は早朝第2尿を自尿で滅菌的に採取、catheter留置中のものは新鮮尿を用い、最低3日間反復して採取した。前立腺癌症例は原則として前立腺マッサージ後の尿も検査に供した。尿細胞診の診断は全て当大学中央検査部病理で下された結果に基づいた。報告はPapanicolaouの診断区分によってclass I, II, III, IV, Vと細胞のoriginを付記してあるが、われわれは尿細胞診の判定として「class I, IIをnegative, class IIIをdoubtful, class IV, V

対象および方法

対象は昭和49年11月1日より昭和52年10月31日までの3年間に川崎医科大学泌尿器科を訪れた患者190例(男性146例、女性44例)である。尿路性器悪性腫瘍患者77例は腎細胞癌4例、腎盂尿管癌3例、原発性膀胱癌57例、転移性膀胱癌2例(いずれも子宮頸癌の浸潤例)および前立腺癌11例である。良性疾患は113例である。年齢は60~70歳代が多く、良性疾患では40歳未満が悪性疾患に比し多くなっている。男性は女性の約3

Table 1. Cases performed cytological examination in urine

を positive」としている。最近は class III を IIIa と IIIb にわけて報告されるようになり一応 class I~IIIa を negative, class IIIb~V を positive としているが、今回の報告では症例数も少なくまた繁雑となるため従来用いていた上記判定基準によった。

follow-up を厳重に行なっている (Table 2)。

膀胱腫瘍を膀胱鏡的に単発性か多発性か（便上浸潤性のものは多発性に含めた）に分けて尿細胞診をみると、陽性率は単発性 26 例中 12 例 (46.2%), 多発性 31 例中 24 例 (77.4%) と

Table 2. Diseases and cytological classification

Diseases	Class		Negative		Doubtful	Positive		Total
	I	II	III	IV		V		
Renal cell ca.	2	2						4
Renal pelvic & ureteral ca.		1				1	1	3
Bladder ca.		17	4	19	17			57
Metastatic bladder ca.		1		1				2
Prostatic ca.		5	1	4	1			11
Total	2	26	5	25	19			77
Benign prostatic hypertrophy	6	28	1	1				36
Essential renal bleeding	1	19	3					23
Urolithiasis	5	11	4	1				21
Cystitis		6						6
Renal cyst	1	3	1					5
Inflammatory bladder tumor		4						4
Renal tuberculosis		2	1					3
Neurogenic bladder		3						3
Polycystic kidney		2						2
Renal carbuncle		2						2
Hydronephrosis		2						2
Benign renal tumor		2						2
Prostatitis		2						2
Ureterocele		1						1
Urethral stricture				1				1
Total	13	87	10	3				113

Table 3. Cytological classification according to type of bladder cancer

Type	Class		Negative		Doubtful	Positive		Total	Positive Total
	I	II	III	IV		V			
Solitary tumor		11	3	8	4			26	12/26* (46.2%)
Multiple tumor		6	1	11	13			31	24/31* (77.4%)
Total		17	4	19	17			57	36/57 (63.2%)

* p < 0.05

有意の差 ($p < 0.05$) が認められた (Table 3)。

膀胱腫瘍の悪性度 (Broders の分類) と尿細胞診との関係は high grade (grade 3, 4) では 1 例を除いて全て positive (93.3%), grade 2 は positive rate 56.5%, doubtful 8.7%, grade 1 は positive rate 28.6%, doubtful 14.3% であった。全体の傾向として, low grade—low positive, high grade—high positive といえる (Table 4)。

Table 4. Cytological classification according to histopathological grading of bladder cancer

Grade	Class		Negative		Doubtful	Positive		Total	Positive Total
	I	II	III	IV	V				
1		4	1	2				7	2/7 (28.6%)
2		8	2	6	7			23	13/23 (56.5%)
3		1		4	4			9	8/9 (88.9%)
4				4	2			6	6/6 (100%)

尿路腫瘍 (Urothelial cancer) において、細胞診の検査回数と診断率をみると、3回以上検査施行例と2回以下の症例（3回でわけた理由は第1報¹⁾を参照）との間には陽性率に有意の差 ($p < 0.05$) が認められた。すなわち、本報告期間以前に経験した症例と異所性再発例を含めた107例において、3回以上の陽性率は62例中40例 (64.5%) で2回以下の45例中20例 (44.5%) である (Table 5)。

Table 5. Evaluation of cytological diagnosis compared with No. of specimens in urothelial cancer*

No. of Specimens per Case	No. of Cases	Cytological classification		
		Negative	Doubtful	Positive
3 ≤ (%)	62	19 (30.7)	3 (4.8)	40+ (64.5)
2 ≥ (%)	45	21 (46.7)	4 (8.9)	20+ (44.9)

* Cases showed in Table 5 including the cases which have been experienced before this series and the recurrent cases.

* $p < 0.05$

Table 5 の3回以上検査施行陽性細胞診症例40例についてさらに検討してみると、3~6回の反復検査で唯1回のみ positive のものは40例中の9例 (22.5%), いずれも3~4回検査施行例であった。全検体陽性例は14例 (35.0%) とほぼ3分の1であった。従って、3回の検査で positive とならず4回以上で positive となるのは確率的にいって少なく最低3回の反復検査が必要と思われる (Table 6)。

膀胱腫瘍の手術療法と術後の補助療法 (adjuvant therapy) 後の膀胱鏡検査所見と尿細胞診の関係をみると、手術と補助療法を受けた46例の膀胱癌患者の中、尿細胞診が negative で膀胱鏡的に腫瘍 (+) が1例 (2.2%), 細胞診が positive で膀胱鏡的に腫瘍 (-) が7例 (15.2%), 両者共(-) が28例 (60.8%), 両者共(+) が10例 (21.8%) であった。不一致をみた8例はTUR-BtとThio-TEPAあるいはEsquinone + Cycloxyde膀胱内注入療法施行の6例、TVR-Btと同じ膀胱注例の1例および膀胱部分切除後 ⁶⁰Co 放射線

Table 6. Evaluation of cytological positive specimen rate in the urothelial cancer

Total specimens	Positive specimens	No. of cases
6	6	1
6	5	1
5	4	1
5	2	1
4	4	4
4	3	3
4	2	1
4	1	3
3	3	9
3	2	10
3	1	6
Total		40

Table 7. Cytological follow-up according to operation and adjuvant chemotherapy of the bladder cancer

Therapy	No. of cases	Cytology		Cytoscopic recurrence
		Negative	Doubtful	
TUR-Bt+Instillation	25	16	9 (5)	5*
TVR-Bt	2	2	0	0
TVR-Bt+Instillation	9	6	3 (1)	2
TVR-Bt+ ⁶⁰ Co+BLM	2	1	1	1
PC+ ⁶⁰ Co	7	3	4 (1)	3
PC+ ⁶⁰ Co+BLM	1	1	0	0
Total	46	29	17 (7)	11

() : Cystoscopically negative findings.

* : Include a case of false negative cytology.

Table 8. Cytological false positive cases of the bladder cancer performed operation and adjuvant therapy

No.	Operation	Adjuvant therapy	Postop. period	Cytology	Cystoscopy
1	TUR-Bt Gr. 1	Instilla-tion	Preop. 2 M 4 M	I, II, II, II IV II, II	No rec.
2	TUR-Bt Gr. 2	Instilla-tion	Preop. 1 M 1 Y 2.5 Y	II, IV, II IV II, II, II, II	No rec.
3	TUR-Bt Gr. 2	Instilla-tion	Preop. 1 M 2 M 4 M	IV, V, V, IV IV, II IV, IV II, III	No rec.
4	TUR-Bt Gr. 3	Instilla-tion	Preop. 1 M 1.5 M 3 M 4 M 5 M	II, V, V, V V, V V, IV III _b IV V	No rec. No rec.
5	TUR-Bt Gr. 2	Instilla-tion	Preop. 1 M 3 M 6 M 12 M	II, IV, II III, IV, II III, III, IV II II	No rec. " " "
6	PC Gr. 4	⁶⁰ Co BLM	Preop. 1 M 1&1.5Y 1.8 Y	III, IV, II II, IV, II II, II, II, II II, II	No rec. "
7	TVR-Bt Gr. 2	Instilla-tion	Preop. 2 M 6 M 2 Y	II, V, II IV, IV, III, II II, III, II II	No rec. "

PC: Partial cystectomy, Rec.: Recurrence.

療法を行なった1例であった(**Table 7**).

上記の不一致をみた尿細胞診陽性、膀胱鏡的腫瘍なしの7例を表示したのが**Table 8**である。症例4は術後5カ月でclass Vが出ており要注意であるが、との6例は術後3~4カ月後細胞診はnegativeないし doubtfulとなっており、症例2, 5, 6, 7では1~2年間再発をみていない。これらの成績からfalse positiveの原因として電気焼灼、抗癌剤や放射線療法の影響が考えられた。

考 察

尿路性器悪性腫瘍の尿細胞診は現在の所移行上皮系の尿路悪性腫瘍の診断には有用な検査法といえる。腎細胞癌に対しては診断率は低く¹⁾²⁾³⁾他の検査によらなければならぬ。前立腺癌も進行癌は別として自尿による検体では多くを期待出来ず前立腺マッサージ後の採取によらなければならぬがatypia cellの出現が多くなってくるという²⁾。Urothelial cancerの尿細胞診についてはその陽性率は26.1~100%とかなりの差がみられ¹⁾, de Voogtら(1977)²⁾はgrade 2以上での集計で34.4~100%, 村山ら(1975)⁴⁾はほぼ70~80%という。陽性率の差の原因として検体の採取法、検査回数、検査手技、細胞診の診断区分をどこにおくか、腫瘍の悪性度、例えばgrade 0, 1を除外して細胞診の陽性率をみる²⁾などがあげられる。

検体の採取法は早朝第2尿(早朝尿は除外すること)、すな

わち長期間高浸透圧下におかれた剥離細胞は変性を起す恐れがある¹²⁾）を自尿で採取しているものが多い。しかし、自尿による診断率は洗滌吸引法や擦過法に比し明らかに低い¹⁾。現時点では尿細胞診を臨床診断上どの位におくかによるが、村山ら⁴⁾も述べているように補助診断の一つと考え routine 検査の一環とするのならば自尿による検体採取も止むを得ないと思う。従って、他の検査法で診断困難な場合に上記の検体採取法を試みたらよいと考える。

検査回数について第1報¹⁾でも考察したが、その後村山ら⁴⁾は4回以上の必要性を述べ、さらに de Voogt ら²⁾は histological grade 別に3回の検査による efficacy を図示している。これによると、grade 2～4 の urothelial cancerにおいて2～3回の検査では1回のものより cytological atypia の減少をみている。すなわち、grade 2 の腫瘍では1回の陽性率34%が3回で79%，grade 3 で68%から92%，grade 4 で85%から98%と有意の上昇を認めている。われわれも3回以上と2回以下ではそれぞれ63.2%，44.9%と有意差をみた。従って、村山ら⁴⁾は4回以上を主張しているが、4回と3回の差は74例中2例(2.7%)で確率的にはもっと減ることから考えて4回の反復検査すれば十分で、少なくとも3回の検査が自尿採取では必要と考えられる。

検査手技や細胞診の診断区分、殊に Papainicolaou の class III の処遇は尿細胞診判定の重要な因子ではあるが、ここでの評価はさけ症例を重ねて今後検討してみたい。

腫瘍の大きさや数と尿細胞診の関係は大きな腫瘍程診断率が高く⁴⁾、数の多いものと同じ傾向にあるといえる（Table 3）。

病理組織学的悪性度と尿細胞診の関係は多くの報告に接するが、一般に low grade—low positive (high false negative), high grade—high positive といえる^{1)～3)}。de Voogt ら²⁾は grade 0,1 の47例中1例も positive をみていない。Eposti ら (1969)⁵⁾ は1回の検査で32例の papilloma は1例も診断がつかなかつたが、108例の cancer では grade 2 58%，

grade 3, 4 85% という結果であったといいう。われわれの診断率（Table 4）の結果と比較的よく一致している。一方、Schoonees ら (1971)⁶⁾ や村山ら⁴⁾は推計学的に histological grading と positive cytology の間には有意な相関はなかったといいう。従って、尿細胞診は papilloma や low grade の膀胱癌では false negative が多く余り有用ではないが膀胱鏡的には発見が容易である。一方、carcinoma in situ を含めた high grade の膀胱癌には positive rate が高く、しかも膀胱鏡的に発見しにくい carcinoma in situ, さらに炎症, metaplasia, leucoplakia などと鑑別困難な non-papillary cancer の診断に極めて有用な検査法でここに特徴の一つがあるといえる。

このように尿細胞診は有用な検査法であるので臨床上問題となるのは false positive の取り扱いであろう。de Voogt ら²⁾は false positive 症例を23人の報告者別に表示しているが、これによると0～13.9%，全体として23,463例中117例(0.74%)となる。本邦では稻田(1967)⁷⁾の50例中3例(class III 以上陽性), 村山ら⁴⁾の48例中3例(class IIIb 以上陽性), 自験例の113例中3例(class IV, V)などから数%の false positive rate があるといえよう。原因として尿路結石, 前立腺肥大症, 炎症, ホルモン療法, 抗癌剤, 放射線療法などがあげられている^{2)～3)}。尿細胞診の false positive はこのように少ない頻度であることを熟慮し、十分な他の臨床検査を行なうことはもとより、出来るだけ多くの検体を採取しより多くの情報を cytologist にもたらし正確な細胞診をあおぐべきである。

膀胱腫瘍に対する治療法は手術と化学療法あるいは放射線療法が行なわれ、その follow up を尿細胞診と3～6カ月毎の膀胱鏡検査によるのが一般的で、われわれもこの schedule によっている。de Voogt ら²⁾は主として TUR-Bt と抗癌剤の膀胱内注入療法あるいは放射線療法を行なった109例の膀胱腫瘍症例について、術後6週～6カ月間で尿細胞診陽性で膀胱鏡的に腫瘍の認められないものが27.5%（その逆は

7.5%) 1年後では 12.7%, 3年後では 3.7%と減少したという。われわれもこのような不一致症例を 8 例経験したがいずれも術後 6 カ月以内に認められた。従って、膀胱腫瘍に対する手術と補助療法後 6 カ月間は再発も多くみられる時期でもあり尿細胞診と膀胱鏡所見と不一致の頻度が高い時ともいえるのでより慎重な配慮が必要である。

結 語

過去 3 年間に川崎医科大学泌尿器科で経験した尿路性器悪性腫瘍 77 例と良性疾患 113 例の計 190 例に対して自尿を用いた尿細胞診を行ない、いささかの考察を加えた。なお、細胞診の診断区分は Papanicolaou の class I, II を negative, class III を doubtful, class IV, V を positive として判定した。

- 1) 腎細胞癌 4 例は全て negative, 原発性尿路上皮腫瘍 60 例（腎孟尿管癌 3 例, 膀胱癌 57 例）の positive は 38 例 (63.3%) doubtful 4 例 (7.3%), negative 18 例 (30.0%), 転移性膀胱癌 2 例は negative 1 例, positive 1 例, 前立腺癌 11 例は positive 5 例で進行癌症例であった。
- 2) 良性疾患 113 例は false positive 3 例 (2.7%), doubtful 10 例 (8.8%) であった。

3) 膀胱腫瘍では多発性の方が単発性より陽性率が有意の差 ($p < 0.05$) で高かった。

4) 尿路上皮腫瘍の病理組織学的悪性度との関係は low grade—low positive, high grade—high positive の傾向がつよく認められ、このことは膀胱鏡的に発見困難な carcinoma in situ や鑑別困難な non-papillary cancer の診断に対し細胞診の有用性を述べた。

5) 検査回数は自尿を用いる routine 検査では少なくとも 3 回の反復検査が必要である。

6) False positive の頻度は自験例で 2.7 %, 文献的に 0.74 % と極めて低く, positive cytology 症例には十分な配慮が必要であると考えられる。

7) 膀胱腫瘍の手術と補助療法後の数カ月間は膀胱鏡検査との不一致をみる頻度が高かった。

本論文の要旨は第42回日本泌尿器科学会山陰地方会と第 151 回日本泌尿器科学会岡山地方会において発表した。

稿を終えるに当り親切なる御指導と御校閲を頂いた大森弘之教授（現岡山大学教授）に深謝致します。

付記：脱稿後 Table 8 の症例 4 の膀胱癌症例は 12 月 9 日の膀胱鏡検査で豌豆大の異所性再発の乳頭状腫瘍が認められた。

文 献

- 1) 田中啓幹, 天野正道, 大森弘之：尿剥離細胞診と尿路腫瘍. 川崎医誌, 1: 120~127, 1975.
- 2) de Voogt, H. J., Rathert, P. and Beyer-Boon, M. E.: Urinary cytology, Springer-Verlag, Berlin, 1977, p. 1~67.
- 3) Tweeddale, D. N.: Urinary cytology, Little, Brown and Company, Boston, 1977, p. 1~22.
- 4) 村山鉄郎, 近藤猪一郎, 松岡規男, 早瀬洋子：尿路悪性腫瘍における尿細胞診の検討. 泌尿紀要, 21: 911~916, 1975.
- 5) Esposti, P. L., Edsmyr, F., Moberger, G., Wardstrom, L. and Zajicek, J.: The cytologic diagnosis of bladder tumours and its clinical and histologic bases. Scan. J. Urol. Nephrol., 3: 79~85, 1969.
- 6) Schoonees, R., Gamarra, M. G., Moore, R. H. and Murphy, G. P.: The diagnostic value of urinary cytology in patients with bladder carcinoma. J. Urol., 106: 683~695, 1971.
- 7) 稲田俊雄：膀胱腫瘍の剥離細胞診. 日泌尿会誌, 58: 156~176, 1967.