原 著

2004 年 WHO 分類に基づく病理組織診断による 尿細胞診評価の試みおよび Liquid-based cytology (LBC) 標本と 従来法標本の比較研究

平 紀代美¹⁾ 東 学¹⁾ 奥山 大¹⁾ 中島真奈美¹⁾
鈴木 宏明²⁾ 山城 勝重²⁾

独立行政法人国立病院機構北海道がんセンター臨床検査科¹⁾, 同 病理診断科²⁾

目的：病理組織診断との比較による尿細胞診の成績評価方法を模索し、さらに Liquid-based cytology (LBC) の意義を検証し、LBC 標本と従来法標本の細胞像の違いを明らかにした。

方法：術前に尿細胞診を行った 114 例の初発膀胱癌を解析した。まず、2004 年 WHO 分類に基づく病理組織診断により細胞診の評価を行った。次に、CytoRich Red による LBC 法と従来法標本を併用した場合と、従来法標本のみとの感度と特異性を比較した。さらに 2 方法の細胞像を検討した。

成績：細胞診断は組織の表層病変の増殖形態により感度に差が出ることが明らかとなった。2 方法を併用した感度は 84.3%、従来法だけでは 61.1%で、LBC 標本を加えることにより感度は改善され、特に低悪性度尿路上皮癌で差は大きかった。LBC 標本では細胞数が多く、大型集塊が多く塗抹されることにより、診断精度が向上した。また LBC 標本の併用で特異性の低下は認めなかった。細胞所見は、従来法標本の細胞像との差は尿検体で最も少なかった。

結論：細胞収集能に優れた LBC 標本の採用により、尿細胞診の精度が引き上げられることが証明された。

Key words : Urine, Liquid-based cytology, CytoRich Red, Urinary bladder cancer, WHO classification

I. はじめに

尿細胞診は泌尿器系腫瘍発見のための初期の検査として

古くから広く行われてきている。しかしその診断精度は十分なものではなく、特に low grade の病変に関してはその感度は低く諸家の報告でもばらつきがみられる¹⁻⁵⁾。

一方、効率良く細胞を収集できる優れた方法とされる Liquid-based cytology (LBC) の非婦人科領域検体での採用は欧米では広く行われており、尿細胞診における LBC の有用性の検討も諸家により報告されている^{2,6-19)}。当検査室では、2003 年より尿細胞診に CytoRich Red preservative fluid (BD 社) を使用した LBC 標本を従来法作製による標本 (従来法標本) と併用して診断を行ってきたが、CytoRich Red preservative fluid を使用した尿細胞診の成績についての報告は少ない¹⁹⁾。

本報告では、まず尿細胞診の精度管理の方法を模索することを目的として、当検査室の尿細胞診の成績を、2004 年に提案された WHO 分類を基にした病理組織診断と、腫瘍

A trial of evaluating urine cytology based on the 2004 WHO classification, and comparative study of liquid-based cytology preparation and conventional ones

Kiyomi TAIRA¹⁾, C. T., J. S. C., Manabu AZUMA¹⁾, C. T., I. A. C., Dai OKUYAMA¹⁾, C. T., I. A. C., Manami NAKAJIMA¹⁾, C. T., I. A. C., Hiroaki SUZUKI²⁾, M. D., Katsushige YAMASHIRO²⁾, M. D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Division of Pathology, National Hospital Organization Hokkaido Cancer Center

論文別刷請求先 〒003-0804 札幌市白石区菊水 4 条 2 丁目 3 の 54 北海道がんセンター臨床検査科 平 紀代美

平成 23 年 1 月 11 日受付

平成 23 年 8 月 10 日受理

の表面病変のみを対象とした病理組織診断とのそれぞれの対応を分析した。さらに、尿細胞診における CytoRich Red preservative fluid を使用した LBC 標本の有用性の検証のため、従来法標本のみの診断結果との比較を行った。また従来法標本と LBC 標本の細胞所見についての検討結果を明らかにする。

II. 対象と方法

本報告では、当院で病理組織学的に膀胱尿路上皮癌と診断され、それ以前に膀胱癌の既往のない症例を初発膀胱癌と定義した。これらの症例のうち、術前尿細胞診が2003年6月～2008年5月に施行された114例を検討対象とした。

細胞診標本は尿検体量が25 ml 以上の場合は従来法標本と LBC 標本双方を作製し、25 ml 以下の場合は LBC 標本のみを作製している。従来法標本は尿検体量 10～15 ml を使用し、沈渣成分の多少によりオートスミアまたは引きガラス法のスミア標本を作製している。LBC 標本は尿検体量約 10 ml を使用し CytoRich Red preservative fluid (BD 社) で固定を行い、基本的に BD 社の用手法の標本作製プロトコルに沿って作製した。従来法標本、LBC 標本ともに Papanicolaou 染色を行っている。

細胞診断のカテゴリーは「正常・良性」、「鑑別困難」、「悪性疑い」、「悪性」の4段階判定を行った。また、今回の研究では術前2週間以内に行われた細胞診のみを対象とし、複数回行われた場合は最も診断カテゴリーの高いものを細胞診断の代表値として採用した。組織診断に対応する尿細胞診の感度は「悪性疑い」および「悪性」を許容診断として計算した。

まず最初に、尿細胞診の精度管理の方法として WHO 分類に基づいて病理組織診断を行い尿細胞診との結果の対比をみた²⁰⁾。すなわち、病理組織診断は infiltrating urothelial carcinoma, urothelial carcinoma *in situ*, non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade, non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade, およびこれらの非浸潤がんの混合および他の病変は others とした。しかしながら、WHO 分類では infiltrating urothelial carcinoma については表層の増殖形態や異型度が規定されておらず、尿細胞診は基本的に腫瘍の表層病変から剥離してきた細胞を診断の対象とすることから、細胞像を検討したり、細胞診断の精度管理を目的とする場合にはしばしば不都合を生じる。そこで infiltrating urothelial carcinoma の場合も、試みに WHO 分類の非浸潤癌の診断基準を準用し、low grade papillary urothelial carcinoma 群 (low grade PUC), high grade papillary urothelial carcinoma 群 (high grade PUC), non-papillary

urothelial carcinoma からなる flat urothelial carcinoma 群 (FUC), 乳頭状腫瘍と非乳頭状上腫瘍の混在する others の4つに類型化して (表層病変分類), 尿細胞診の結果と対比を試みた。flat urothelial carcinoma, FUC は一般的な表現ではないが、粘膜内の増殖が血管性間質を伴って突出することなく平坦に増殖するものである。

次に、同114例の従来法標本・LBC 標本併用法と、従来法標本のみの診断の感度を比較するために、既存の診断結果を参考にせず、今回新たに従来法標本のみを3名で再鏡検し、そのうち2名以上が合致した診断を従来法標本のみの判定として、上記の表層病変分類に対応させて感度を比較検討した。

またわれわれの施設の尿細胞診の特異性を検討をするために、2003年6月～2008年5月に行われた尿細胞診の結果、「鑑別困難」、「悪性疑い」および「悪性」が最も高い判定であった症例のうち、上部尿路上皮癌と膀胱癌を除く症例の経過を検討した。これらの症例に関しても従来法標本・LBC 標本併用法と、従来法標本のみの判定結果を比較した。

さらに、細胞数、細胞径、細胞集塊、クロマチン、核小体の5項目に関してパラメータを設け、従来法標本と LBC 標本の所見の比較を行った。それぞれの項目のパラメータは下記のとおりである。

- 1) 細胞数—各標本の塗抹されている範囲内の細胞総数
- 2) 細胞径—小型, 小型および中型, 小・中型および大型
- 3) 細胞集塊—散在性細胞のみ, 散在性～小型集塊, 散在性～中型集塊, 集塊のみ
- 4) クロマチン—微細, 微細～凝集状, 凝集状, 凝集状～融解状
- 5) 核小体—なし, 有, 著明

III. 結 果

初発膀胱癌114例はWHO分類に基づいて分類すると、Infiltrating urothelial carcinoma 59例, urothelial carcinoma *in situ* 10例, non-invasive papillary urothelial carcinoma, low grade 32例, non-invasive papillary urothelial carcinoma, high grade 7例, non-invasive urothelial carcinoma, others 6例であった。

これら症例の術前の尿細胞診実施回数は総数で356回であり、症例ごとの実施回数は1～5回、平均で3.12回 (標準偏差0.853回) であった。

1. 病理組織診断分類と細胞診断の感度

まず、WHO 分類と細胞診断の比較をみた (Table 1)。「悪性疑い」および「悪性」を許容診断とすると細胞診断の感

Table 1 Relationship between histological type by WHO classification and results of cytological diagnosis

Histology (WHO/ISAP)	Cytology				Total	Sensitivity
	Normal/Benign	Indeterminate	Suspicious	Malignant		
Infiltrating urothelial carcinoma	2	1	10	46	59	0.949
Non-invasive urothelial neoplasias						
UC <i>in situ</i>	0	0	0	10	10	1.000
PUC, low grade	11	4	8	9	32	0.531
PUC, high grade	0	0	0	7	7	1.000
Others	0	0	1	5	6	1.000
Total	13	5	19	77	114	0.843

UC : urothelial carcinoma

PUC : papillary urothelial carcinoma

Table 2 Histological grouping of bladder cancer specially focusing on the surface lesion of bladder cancer and the results of cytological diagnosis.

Histology grouping	Cytology				Total	Sensitivity
	Normal/Benign	Indeterminate	Suspicious	Malignant		
Low grade PUC	11	4	10	10	35	0.571
High grade PUC	0	0	3	28	31	1.000
FUC	1	1	1	22	25	0.920
Others	1	0	5	17	23	0.957
Total	13	5	19	77	114	0.843

PUC : papillary urothelial carcinoma

FUC : flat urothelial carcinoma (non-papillary urothelial carcinoma)

度は infiltrating urothelial carcinoma では 94.9% と高く, non-invasive urothelial carcinoma は, papillary urothelial carcinoma, low grade で 53.1% であるのに対し, papillary urothelial carcinoma, high grade と urothelial carcinoma *in situ* はいずれも 100% であった. 全症例の感度は 84.3% であった. なお, 腫瘍の進達と尿細胞診の感度を検討すると, pTa, pTis, pT1, pT2 以上でそれぞれ 66.7%, 100%, 96.6%, 90% であった.

次に表層病変分類と細胞診断を対比した (Table 2). 表層病変分類では, low grade PUC 35 例, high grade PUC 31 例, FUC 25 例, others 23 例であった. 尿細胞診の感度はそれぞれ, 57.1%, 100%, 92.0%, 95.7% であった.

2. 従来法標本・LBC 標本併用判定 (以下, 併用判定) と従来法標本のみの判定 (以下, 従来法判定) の比較

ルチン検査において検体不足のため従来法標本作製ができなかった 6 例を除く 108 例で併用判定ならびに従来法判定と病理組織診断と比較し, その結果を Table 3 に示した (表の上段に従来法判定, 下段に併用判定の結果を示した). 組織型は, 細胞診断の精度管理のための試みとして表層病変による分類を用いた. 細胞診断の併用判定と従来法判定との感度を比較すると (Fig. 1), FUC 以外の組織型で

併用判定による感度の上昇がみられ, 特に low grade PUC では従来法判定の約 2 倍であった. 全体では併用判定で感度が約 23% 上昇しており, 有意の差がみられた.

3. 細胞診断の特異性

2003 年 6 月～2008 年 5 月に尿細胞診で「悪性疑い」または「悪性」と判定された症例中, 上部尿路上皮癌と膀胱癌症例を除くと 136 例となり, さらに膀胱癌の既往のある症例を除くと, 偽陽性の可能性のある症例は 9 例であった. このうち諸事情から病理組織診断は行われなかったが臨床的には膀胱癌とされた症例が 6 例あり, 残り 3 例は臨床的に悪性病変が否定された症例が 2 例, 病理組織診断で良性病変のみとされた症例が 1 例であった. この 3 例の細胞診断はすべて「悪性疑い」の判定にとどまっていた. 病理組織診断で良性とされた 1 例の従来法標本のみを再鏡検し, 併用判定との比較を行った結果, 併用判定で「悪性疑い」, 従来法判定では「正常・良性」と判定された.

また, 同期間に最も高い診断が「鑑別困難」とされた症例で, 上部尿路上皮癌と膀胱癌症例を除くと 26 例で, さらに膀胱癌の既往のある症例を除くと 19 例であった. その中で病理組織診断がなされたものは 3 例であり, 1 例は異型細胞がみられるものの反応性と考えられ, 残り 2 例も

Table 3 Synergistic effect on sensitivity with added LBC preparation, by histological grouping based on the surface lesion

Histology grouping	Cytology				Total	Sensitivity	P-value
	Normal/benign	Indeterminate	Suspicious	Malignant			
Low grade PUC	20	4	6	4	34	0.303	0.028
	11	3	10	10	34	0.667	
High grade PUC	1	5	6	16	28	0.786	0.031
	0	0	3	25	28	1.000	
FUC	2	1	4	17	24	0.870	1.000
	1	1	1	21	24	0.917	
Others	8	1	1	12	22	0.591	0.012
	1	0	5	16	22	0.955	
Total	31	11	17	49	108	0.611	0.000
	13	4	19	72	108	0.843	

Upper row : conventional preparation alone

Lower row : conventional plus LBC preparation

Sensitivity : (Suspicious + Malignant) / Total

P-value : derived from Yates corrected chi-squared test

PUC : papillary urothelial carcinoma

FUC : flat urothelial carcinoma (non-papillary urothelial carcinoma)

Fig. 1 Sensitivity of conventional plus LBC preparation and conventional preparation only.

良性病変のみと診断された。この3例に関して、同様に従来法標本のみを再鏡検し比較を行った結果、1例で併用判定と従来法判定に差はみられず、2例で併用判定で「鑑別困難」、従来法判定では「正常・良性」と判定された。

4. 従来法標本とLBC標本の細胞所見の比較

従来法とCytoRich Red preservative fluidを使用したLBC法の細胞所見に関しては、著者らが尿以外の検体についてすでに報告している^{16,21)}が、諸家の報告と同様の結果となっている。すなわち、細胞集塊は3次元的な集塊となるが、いったん細胞が吸着されるとその上に他の細胞が重なることはないthin-layer標本となる。また、胞体はやや収縮ぎみとなり、やや厚ぼったくライトグリーン好性が強くなる傾向があり細胞自体も若干小型になる。核は濃染ぎみとなるがクロマチンの凝集は弱くなり、核小体は赤味が

強くなり目立つようになる。背景は、赤血球は溶血し壊死物質、粘液は減少する傾向がある。

尿検体に関しても一般的な細胞自体の所見の特徴は同様であるものの、他検体と比較してその差は最も小さい。しかし塗抹されてくる細胞の傾向が組織型により異なり、以下のような特徴が認められた。

・low grade PUC

従来法標本では腫瘍細胞数の少ない症例が多く、標本上に腫瘍細胞を認めないものが約50%を占める。また小型細胞が多く、散在性のみまたは散在性～小型集塊のものがほとんどを占めている。これに対して、LBC標本では腫瘍細胞を認めないものは約25%であり、小型～中型の細胞からなる症例が多いが、大型の細胞を雑える症例もみられ、また多くが散在性細胞とともに小型または中型の集塊がみられる(Photo. 1, 2)。クロマチンに関しては、双方の標本で微細状～凝集状の症例が多いが、LBC標本では少数ではあるが融解状のものを雑える症例もみられた。

・high grade PUC

従来法標本、LBC標本ともに比較的多数の細胞がみられる症例が多いが、LBC標本においてより多くの細胞が標本上に塗抹されている(Photo. 3)。また、従来法標本で小型細胞のみからなる症例が多いのに対して、LBC標本では大型の細胞を含む症例がみられる(Photo. 4)。さらに従来法標本で散在性細胞のみの症例が最も多いが、LBC標本では散在性細胞に小型集塊を伴うものが最も多く、中型の集塊を伴う症例も多くみられる。(Photo. 3)。またクロマチンは、LBC標本では凝集状のものが多く、さらに融解状のものを

Photo. 1 Cell appearance in low-grade papillary urothelial carcinoma (PUC). (A) Conventional preparation with a few single small cells (Pap. staining, $\times 40$). (B) LBC preparation with many single small cells equally distributed (Pap. staining, $\times 40$).

Photo. 2 Cell appearance in low-grade PUC. (A) Conventional preparation with a small cluster with a few small cells (Pap. staining, $\times 40$). (B) LBC preparation with a medium-sized cluster with many single small cells (Pap. staining, $\times 40$).

Photo. 3 Cell appearance in high-grade PUC. (A) Conventional preparation with single sparse cells and small cell clusters (Pap. staining, $\times 10$). (B) LBC preparation with many cell clusters of in variable size and numerous single cells (Pap. staining, $\times 10$).

Photo. 4 Cell appearance in high-grade PUC. (A) Conventional preparation with medium-sized clusters composed of rather small cells. Note clumped chromatin (Pap. staining, $\times 40$). (B, C) LBC preparation with medium-sized clusters composed of medium cells showing dissolved chromatin (B), and large cells (C) (Pap. staining, $\times 40$).

雑える症例が多くを占めている (Photo. 4, 5).

・FUC

従来法標本, LBC 標本ともに多数の細胞がみられる症例が多く, high grade PUC と同様の傾向がみられた. 従来法標本では小型と中型の細胞からなる症例が多く, ほとんどの症例が散在性細胞のみであるが, LBC 標本では小型～大型の細胞を含む大小不同の激しい多彩な細胞像で, 散在性細胞に小型の集塊を伴う症例が多くみられる (Photo. 6). クロマチンに関しては, LBC 標本で凝集状に融解状のものを雑える症例がより多く約 50%にみられた (Photo. 6).

また核小体に関しては, いずれも従来法標本と LBC 標本

で大きな差はみられないが, やや LBC 標本で強くみられる傾向がある.

IV. 考 察

尿細胞診は多くの施設で実施されているが, その精度は必ずしも高いものとはいえず, 臨床からの信頼度にも疑問がのこる. その原因としては, low grade の尿路上皮癌では腫瘍細胞が尿中に脱落しづらく細胞の異型も弱いいため, それらが尿細胞診全体の精度を低下させていることがあげら

れる。さらに、尿が粘性のない液状検体であるために通常のスメア標本では多くの細胞が脱落してしまうことが考えられる。

しかしながら、尿細胞診は泌尿器系腫瘍発見のための初期のスクリーニングだけでなく、近年では尿路上皮癌の確

定診断や、治療効果判定の指標の一つとして利用され、また再発の監視などに果たす役割も期待されてきている。したがって、low grade の尿路上皮癌に多くみられる、「腫瘍細胞が載らない」との欠点を払拭する方法が必要となり、これまでにいくつかの方法が考案されてきた^{6~14)}。その中でも細胞収集装置（サイトスピン、オートスメア）が広く採用されているが、十分な細胞収集が得られないことがあり、反対に炎症細胞等が重なり腫瘍細胞が十分に観察できない場合がある。またフィルター法も細胞収集力は大きいものの強拡大での観察が難しいなどの問題が起きてくる。それらの問題を解決するために当検査室では 2003 年より CytoRich Red preservative fluid (BD 社) を使用した LBC 法を尿細胞診に応用してきた。

一方、膀胱癌の組織分類はさまざまの変遷を経て、国際的には 2004 年には WHO から新たな組織分類が提唱されている。この分類は、大きく浸潤性病変と非浸潤性病変に分け、これまで広く行われてきた異型度分類は非浸潤性の乳頭状尿路上皮癌にのみ適用するというものである。しかし、この分類をふまえ、LBC 法に焦点を当てて尿細胞診の成績を論じたものは多くない。

われわれは、まず 2003 年から 5 年間の 114 例の初発の膀胱癌を WHO 分類を基本とした病理組織診断を基に細胞診断の成績を検討した。その結果、infiltrating urothelial car-

Photo. 5 Cell appearance in high-grade PUC. (A) Conventional preparation with medium-sized clusters composed of cells showing clumped chromatin (Pap. staining, $\times 40$). (B) LBC preparation with a 3-dimensional cell cluster of cyanophilic cytoplasm. Note dissolved chromatin in comparison with conventional preparations (Pap. staining, $\times 40$).

Photo. 6 Cell appearance in flat urothelial carcinoma. (A) Conventional preparation with medium-sized cells with loose cohesion and single cells showing clumped chromatin (Pap. staining, $\times 40$). (B, C) LBC preparation with a tight cohesive cell cluster of well-preserved cyanophilic cytoplasm. Single large cells with bizarre nucleus showing clumped chromatin and a large nucleolus (C-1) and showing dissolved chromatin (C-2) (Pap. staining, $\times 40$).

cinoma の大半は尿細胞診陽性となり, non-invasive urothelial neoplasias は papillary urothelial carcinoma, low grade, papillary urothelial carcinoma, high grade, urothelial carcinoma *in situ* といった表層病変の増殖形態によって感度に差が出る事が明らかとなった。

2004 年の WHO 分類による尿路上皮癌の病理組織診断に関しては諸家により論じられているが²²⁻²⁴⁾, 尿細胞診の成績の評価に関する報告はみられていない。だが, 提案された 2004 年分類をそのまま受け入れると, これまで腫瘍細胞の異型度によって診断感度に差が出るといった検討に infiltrating urothelial carcinoma を含めることができず, 細胞診の精度管理や組織型の推定などを議論することに大きな制限が加わることになってしまう。この問題を解決する試みとして, われわれは浸潤を有する病変も含めて, 非浸潤癌部分のみを non-invasive urothelial neoplasias の診断基準で表層病変分類を行った。この分類を用いて細胞診断と比較すると, 細胞診断の精度は low grade PUC では 57.1%と低いものの, high grade PUC では 100%, FUC では 92.0%と感度は高く, 全体での感度は 84.3%であった。

次に, LBC 法の有用性を検証するために, 上記成績を全くブラインドとして今回改めて従来法標本のみでの判定を試みたところ, 全体の感度は 61.1%であり, LBC 標本を加えた実際の感度よりも感度が約 23%低下していた。その中でも FUC では約 5%の低下であったのに対して, low grade PUC では約 36%の大きな低下がみられた。つまり, 実際には LBC 標本を併用することにより, 尿細胞診感度の大きな引き上げが起こり, 特に low grade PUC ではその効果が顕著であることが分かった。

さらに, この原因を探るために細胞所見の傾向を検討した。まず, 細胞数に関しては, low grade PUC では標本上に腫瘍細胞が確認できない症例が, LBC 標本では従来法標本の約半数にとどまっている。このことにより, 従来から最も問題とされているように low grade PUC では尿に腫瘍細胞が出現しづらいものの, LBC 標本では腫瘍細胞をより多く保持でき, 結果として 30%以上の感度の上昇が生じたと考えられる。また, FUC で感度の差が小さかった原因は, もともと FUC の細胞が組織との接着力が弱く尿中に脱落しやすい性質があり, 従来法標本でもある程度の細胞数が確保できたため LBC 標本作製による効果は限定的だったことによると考えられる。

腫瘍細胞の大きさ, 細胞の出現傾向の検討では, LBC 標本では小型・散在性の腫瘍細胞に加えて大型の腫瘍細胞や大型の集塊がより多く標本上に塗抹されていた。これは LBC 法が細胞吸着性に優れているため, 従来法標本では脱落しやすい大型の細胞や集塊がしっかりと標本上に吸着さ

れているためと考えられる。その結果, LBC 標本は小型散在性細胞に対する大型の腫瘍細胞または集塊の割合が大きくなる。これらのことから, 細胞数の少ない従来法標本では小型散在性細胞のみで見逃しや判定が難しくなる症例でも, LBC 標本では大型細胞や集塊が存在することにより判定が容易になると思われる。

一方, 尿細胞診の特異性の検討からは, 治療の行われていない症例に関しては特異性は高く, また LBC 標本を併用することによる特異性の低下は認められなかった。

このように, CytoRich Red preservative fluid を使用した LBC 標本併用による尿細胞診の診断精度上昇の背景には, 標本上に塗抹される細胞数が多くなり, 診断に有用な細胞所見を多く得られることがあることが実証された。しかし, LBC 法には国内外を含めいくつかの方法があり, それらに関してさまざまな評価がされている^{6-14,18)}。LBC 法という名称が冠されていてもすべてに同様の結果が期待できるものではない。また, 同一の方法であっても使用する固定液の違いにより細胞収集率は大きく異なり¹⁹⁾, 特に出血性のものや蛋白濃度の高い検体に関しては溶血能の有無などが強く関係するため, われわれの検査室では全ての検体に, 優れた溶血能を有している CytoRich Red preservative fluid を使用している。BD 社にはほかに CytoRich Blue preservative fluid が用意されているが, 出血性のものや蛋白濃度の高い検体に使用すると細胞収集率が大きく低下することが経験されている。このように, 尿細胞診の精度の上昇にはそれぞれの LBC 法の特徴を把握したうえで活用していくことが重要と考えられる。

細胞収集能に優れた LBC 法ではあるが, 細胞像の解釈に関しては若干の注意を払わなければならない。しかし, LBC 標本の一般的な特徴としてあげられている細胞所見は, 子宮頸腔部スミア, 体腔液や腫瘍穿刺針洗浄液と比較して尿検体の細胞変化は最も少なく, 従来法標本の細胞所見との違和感は少なく診断に支障をきたすことはないと思われる。

最後に, LBC 標本作製には費用と労力がかかるとの指摘もあるが, 検査室の工夫により費用の削減も可能であるため, 他の方法と比較して大きな負担であるとは考えられない。今後は検査室間の情報交換を密にして経済的で効率的な運用が実現されると思われる。

Abstract

Objective : To verify the value of liquid-based cytology (LBC) in urine cytology and to determine differences in cytological features between conventional and LBC preparations.

Study Design : Subjects numbered 114 with primary bladder cancer undergoing preoperative urine cytology. This was, first, to determine the relationship between the 2004 World Health Organization histological classification of urinary tract tumors and the results of urine cytology and, second, to compare the sensitivities of using (1) the conventional preparation alone and (2) both the conventional preparation and LBC with CytoRich Red. We also reexamined the cytological features of the two preparations.

Results : Sensitivity in urine cytology differed in histological surface growth patterns. Sensitivity using both types of preparation was 84.3% and that using conventional preparation alone was 61.1%. Adding the LBC preparation clearly improved that using the conventional preparation alone, especially for low-grade tumors. Tumor cells, including large clustered cells on a LBC preparation, were increased, resulting in more successful cytodiagnosis. False-positive cases did not increase in number. Although cells appeared similar to those of LBC applied to other specimens, the distinction from conventional preparations was minimal.

Conclusion : The concurrent use of LBC preparations raised urine cytology sensitivity.

文 献

- 1) Brown, F.M. Urine cytology. It is still the gold standard for screening? *Urol Clin North Am* 2000 ; 27 : 25-37.
- 2) Laucirica, R., Bentz, J.S., Souers, R.J., Wasserman, P.G., Crothers, B.A., Clayton, A.C., et al. Do liquid based preparations of urinary cytology perform differently than classically prepared cases? *Arch Pathol Lab Med* 2010 ; 134 : 19-22.
- 3) Tritschler, S., Karl, A., Sommer, M. L., Straub, F., Hocaoglu, Y., Stief, C., et al. Influence of clinical information on the interpretation of urinary cytology in bladder cancer : how suggestible is a cytology? *BJU Int* 2010 ; 106 : 1165-1168.
- 4) Bastacky, S., Ibrahim, S., Wilczynski, S. P., Murphy, W. M. The accuracy of urinary cytology in daily practice. *Cancer* 1999 ; 87 : 118-128.
- 5) Renshaw, A. A., Nappi, D., Weinberg, D. S. Cytology of grade 1 papillary transitional cell carcinoma. A comparison of cytologic, architectural and morphometric criteria in cystoscopically obtained urine. *Acta Cytol* 1996 ; 40 : 676-682.
- 6) Lu, D. Y., Nassar, A., Siddiqui, M. T. High-grade urothelial carcinoma : comparison of SurePath liquid-based processing with cytospin processing. *Diagn Cytopathol* 2009 ; 37 : 16-20.
- 7) Piaton, E., Hutin, K., Faÿnel, J., Ranchin, M. C., Cottie, M. Cost efficiency analysis of modern cytocentrifugation methods versus liquid based (Cytyc Thinprep) processing of urinary samples. *J Clin Pathol* 2004 ; 57 : 1208-1212.
- 8) Zardawi, I. M., Duncan, J. Evaluation of a centrifuge method and thin-layer preparation in urine cytology. *Acta Cytol* 2003 ; 47 : 1038-1042.
- 9) Nasuti, J. F., Tam, D., Gupta, P. K. Diagnosis value of liquid-based (Thinprep) preparation in nongynecologic cases. *Diagn Cytopathol* 2001 ; 24 : 137-141.
- 10) Wright, R. G., Halford, J. A. Evaluation of thin-layer methods in urine cytology. *Cytopathology* 2001 ; 12 : 306-313.
- 11) Elsheikh, T. M., Kirkpatrick, J. L., Wu, H. H. Comparison of Thin-Prep and cytospin preparations in the evaluation of exfoliative cytology specimens. *Cancer* 2006 ; 108 : 144-149.
- 12) Xin, X., Raab, S. S., Michael, C. W. Low-grade urothelial carcinoma : reappraisal of the cytologic criteria on ThinPrep. *Diagn Cytopathol* 2003 ; 29 : 125-129.
- 13) Bishop, J. W., MacFarlane, K., Cheuvront, D., Sims, K. L. Cell recovery and appearance in thin-layer preparation in nongynecologic cytology. *Anal Quant Cytol Histol* 1998 ; 20 : 229-237.
- 14) Bishop, J. W., Sims, K. L. Cellular morphometry in nongynecologic thin-layer and filter cytologic specimens. *Anal Quant Cytol Histol* 1998 ; 20 : 257-267.
- 15) Hoda, R. S. Non-gynecologic cytology on liquid-based preparations : A morphologic review of facts and artifacts. *Diagn Cytopathol* 2007 ; 35 : 621-634.
- 16) 平紀代美, 山城勝重. 病理・液状処理細胞診検査の新しい試み・4 穿刺細胞診(乳腺, 甲状腺, 肺). 検査と技術 2008 ; 36 : 1432-1436.
- 17) Hwang, E. C., Park, S. H., Jung, S. I., Kwon, D. D., Park, K., Ryu, S. B., et al. Usefulness of liquid-based preparation in urine cytology. *Int J Urol* 2007 ; 14 : 626-629.
- 18) Norimatsu, Y., Kawanishi, N., Shigematsu, Y., Kawabe, T., Ohsaki, H., Kobayashi, T. K. Use of liquid-based preparation in urine cytology : An evaluation of Liquid-PREP and BD SurePath. *Diagn Cytopathol* 2010 ; 38 : 702-704.
- 19) Weidman, J., Chaubal, A., Bibbo, M. Cellular fixation. A study of CytoRich Red and Cytospin Collection fluid. *Acta Cytol* 1997 ; 41 : 182-187.
- 20) Tumours of the Urinary System. Eble, J. N., Sauter, G., Epstein, J. I., Sesterhenn, I. A. World Health Organization Classification of Tumours : Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. Lyon : IARC Press ; 2004. 89-157.
- 21) 平紀代美, 松林 聡, 東 学, 中島真奈美, 山城勝重. Liquid-based cytology (Thin-layer 標本) による乳腺穿刺針洗浄液細胞診の評価. 日臨細胞誌 2006 ; 45 : 77-83.
- 22) Cheng, L., Montironi, R., Davidson, D. D., Lopez-Beltran, A. Staging and reporting of urothelial carcinoma of the urinary bladder. *Modern Pathol* 2009 ; 22 : 70-95.
- 23) The College of American Pathologists. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Carcinoma of the Urinary Bladder. http://www.cap.org/apps/docs/committees/cancer/cancer_protocols/2011/UrinaryBladder_11protocol.pdf
- 24) Pan, C., Chang, Y., Chen, K., Yu, H. J., Sun, C. H., Ho, D. M. Prognostic Significance of the 2004WHO/ISUP classification for prediction of recurrence, progression, and cancer-specific mortality of non-muscle-invasive urothelial tumors of the urinary bladder. *Am J Clin Pathol* 2010 ; 133 : 788-795.