原 著

尿路系移行上皮癌の細胞診に関する研究

——特に移行上皮癌 grade I と grade II との鑑別を中心に——

市立堺病院臨床病理部

花井 淳 内野 暢彦
米川みな子 川上 均

市立堺病院泌尿器科

坂口 洋 神田 英憲

緒 言

自然尿細胞診は、剝離した細胞が尿の影響を受けるため、ある程度の細胞変性が予想される。膀胱腫瘍では、その大半が移行上皮癌であるが、grade I あるいは grade II あたりの腫瘍細胞は少し小型であり、炎症や結石などの影響を受けた移行上皮との鑑別が困難なことをしばしば経験する。かかる背景のために、尿細胞診の実際にあたって判定基準が明確でなく難渋することが多い。

そこでわれわれは、1974～77年の4年間に、移行上皮癌を主とした膀胱腫瘍127例を経験したのを機に、この点に関する問題点を明確にする目的で、細胞診のdataを統計的に概観してみると、class III および class II (追跡) とした群に判定の不確かさが明らかに認められた。その点をより詳しく解析する目的で、127例の中から組織標本および細胞診の材料が検索に十分なだけ揃っている。

Study on Cytology of Urinary Transitional Cell Carcinoma — With special reference to differentiation between transitional cell carcinoma grade I and grade II —

Jun HANAI, M.D., Nobuhiko UCHINO, C.T., I.A.C.,
Minako YONEKAWA, C.T., I.A.C., and Hitoshi KAWAKAMI, C.T., I.A.C.

Dept. of Clinical Pathology, Sakai Municipal Hospital

Hiroshi SAKAGUCHI, M.D. and Hidenori KANDA, M.D.

Dept. of Urology, Sakai Municipal Hospital

Reprint request 〒590 堺市宿院町西2 市立堺病院

昭和54年12月7日受付

る症例を、移行上皮癌 grade I, grade II, grade III につきそれぞれ7例ずつ選り出し、細胞計測を行い検討した。

その結果、尿細胞診判定に際して有効と思われる data を得たので報告する。またその後の約2年間の細胞診の成績を補遺として報告し、その有効性について述べることにする。

材料および方法

われわれは、1974～77年までの4年間に2,135件の自然尿細胞診を施行した(表1)。まず当施設の尿細胞診の概略を述べる。

自然尿を試験管に採り、遠沈1,500回転、5分間行う。次に上清を捨て、沈渣を毛細管ピペットで採り、スライドに塗抹し、半乾固の状態で固定液(アルコール:エーテル等量混合液)にて30分以上固定後、パパニコロ染色を行う。表1から、class V と class IV の正診率はそれぞれ94%, 85%であり、class II, class I での正診率は99%である。前述したごとく、問題はclass III, class II (追跡) とした群の成績である。そこで、まずclass III と class II (追跡) のわれわれの判定基準を述べる。

細胞集団の剝離があり、やや大型で軽度異型のみられる場合は、移行上皮癌 grade I を推定して class III とし、細胞集団が若干小型で乳頭腫または過形成を推定した症例は class II (追跡) とした。本来、class II (追跡) は陰性を示す診断であるが、両群の腫瘍存在の比率がほとんど変わらないため、一括するとその診断率(腫

表1 市立堺病院4年間の自然尿細胞診成績 (1974~77)

細胞診	症例数	組織診断あるいは臨床診断			正診率
class V	51	膀胱腫瘍	36		
		他の尿路系腫瘍	6	腫瘍 (-) 3	94%
		転移癌	6		
class IV	23	膀胱腫瘍	11		
		他の尿路系腫瘍	4	腫瘍 (-) 6	85%
		転移癌	2		
class III	40	膀胱腫瘍	22		
class II 追跡	53	他の尿路系腫瘍	12	腫瘍 (-) 51	45%
		転移癌	8		
class II, I	1,968	膀胱腫瘍	20	腫瘍 (-) 1,948	99%
総計	2,135		127	2,008	

瘍存在の%)は45%となる。class III と class II (追跡)の両群が似た成績である点は、この group の診断率の低さに加えて第二の問題点である。

一方、臨床 data からは、移行上皮癌 grade I と grade II の間には再発率や予後に明らかな差が認められる。病理組織学的にも前者は浸潤、転移がほとんどないものを指しているし、grade II 以上では進行すると浸潤、転移がみられるのが普通である。したがって、細胞診上、両者の鑑別が可能になると手術術式の選択、制癌治療の方法を考える上でも、臨床上極めて有意義である。幸いこれらは組織学的に比較的判別しやすいので、組織診断を基にして移行上皮癌 grade I と grade II について、細胞診上の鑑別の可能性につき検討した。さらに、尿路結石症や膀胱炎に基づく異型剝離上皮による誤陽性例と移行上皮癌 grade II との鑑別も、移行上皮癌 grade II が浸潤性の癌であるという立場から、臨床上重要であり併せ検討した。

材料は各群において組織診断の裏付けがあり、かつ膀胱鏡にて乳頭状腫瘍を認めた7症例において、各症例ごとに剝離した5個以上の細胞集団について960倍の写真を撮り、細胞の大きい順に、10個の細胞の長径と短径を測定し、長径と短径の和について各群を比較した。この際用いた写真にて各群の核の性質(異型性、クロマチンパターン、核小体、長径・短径比)についても比較検討した。

結 果

それぞれの群について代表的な像を写真にて説明する。写真1は、移行上皮癌 grade I の細胞像で、比較的小型で整っている。写真2は、同じ症例の組織像であ

写真1 移行上皮癌 grade I の cell cluster の細胞像 (Pap. 染色 ×1,000)

写真2 移行上皮癌 grade I の組織像(写真1と同一症例, H-E 染色 ×400)

る。写真3は、移行上皮癌 grade II の細胞像、写真4は、同じ症例の組織像で、いずれも核が少し大きくなっている。写真5および写真6は、移行上皮癌 grade III で、腫瘍細胞の核はクロマチンが増量し、大型化している。組織像でも、腫瘍細胞の異型性、核小体が明らかとなる。以上の移行上皮癌の grade の判定は WHO の分

写真 3 移行上皮癌 grade II の cell cluster の細胞像 (Pap. 染色 ×1,000)

写真 6 移行上皮癌 grade III の組織像 (写真 5 と同一症例, H-E 染色 ×400)

写真 4 移行上皮癌 grade II の組織像 (写真 3 と同一症例)
表層部は核濃縮と細胞の小型化を示す (H-E 染色 ×400).

写真 7 class III で誤陽性であった cell cluster の細胞像
核の変性があり, 核濃縮がみられる (Pap. 染色 ×1,000).

写真 5 移行上皮癌 grade III の cell cluster の細胞像 (Pap. 染色 ×1,000)

写真 8 class IV で誤陽性であった cell cluster の細胞像
retrospective にみると, 核はわずかに小型である (Pap. 染色 ×1,000).

類⁹⁾に従った. 次に誤陽性であった症例を示す. 写真 7 は, class III としての膀胱炎の症例である. 写真 8 は, class IV としての糖尿病による腎乳頭壊死後の症例である.

今回は, 孤在性の細胞は除外し, 5 個以上の細胞集団を検索対象とした. まず各群 (1 群につき 70 個の細胞) の細胞核の長径と短径を加えた値の平均値を棒グラフで

示した (図 1). 移行上皮癌 grade I と grade II, grade II と grade III は, それぞれ 99%, 99.9% の信頼度で有意差が認められる. 誤陽性群と移行上皮癌 grade III とは明らかに判別できるが, 移行上皮癌 grade II と誤陽性群とは, グラフ上高さが重なっていて有意差がない. この点が class IV の正診率 85% に関連がある

図1 核径測定の平均値の比較

と思われる。

次に移行上皮癌につき、各症例ごとに細胞核の長径と短径の和の値をプロットしてみた(図2)。この図の中に、移行上皮癌 grade I と grade II とを識別する上で最も妥当な値を選び、横線を入れた。この識別線より上方に2個以上の細胞のみられる症例は、移行上皮癌 grade II では7症例中5例、移行上皮癌 grade III では7症例全例であるが、移行上皮癌 grade I では1例もない。また誤陽性群については、12症例中わずか2例

図2 各症例の核径測定

に2個以上の細胞がこの線を超えていた。したがって、誤陽性群と移行上皮癌 grade II 以上との鑑別にも一応役立つと思われるが、一部に鑑別できない症例もありうることを示している。そこで誤陽性群と移行上皮癌 grade II 以上との鑑別のためには、さらに核の性質について検討する必要がある(表2)。

誤陽性群(IV, V)と移行上皮癌 grade II では、核異型、核クロマチンパターンにもほとんど差がない。ただ移行上皮癌 grade II の細胞の一部に核小体のやや大きい細胞があり、1つの鑑別点と考えられる。

なお表2の中で円型腫大上皮集団というのは、写真9に示すごとく、核縁も薄く整っており、核クロマチンも淡染性で、一般によく認められる移行上皮とは少し異なった像の細胞である。核小体も小型で腺上皮に近い。こ

表2 各群の核質比較

	核異型	核クロマチン	核小体	長径 短径
移行上皮癌 grade III	+++	粗大顆粒	中～大型 (1～3個)	1.38
移行上皮癌 grade II	++	粗顆粒	小～中型 (1～3個)	1.44
移行上皮癌 grade I	+	細顆粒	小型～不明瞭	1.48
誤陽性 class V, IV	++	粗顆粒	小型～不明瞭	1.36
誤陽性 class III	+	細顆粒	小型～不明瞭	1.34
円型腫大上皮集団	+～±	細顆粒	小型	1.20
class II, I	—	細顆粒	不明瞭

写真 9 円型腫大上皮集団の細胞像
核は円味を帯びて腫大するが、異型が少ない。胞体の一部は明るく空胞状となっている (Pap. 染色 ×1,000)。

の細胞群はリンパ球の4倍を超える核を有することが多いが、癌細胞ではないことを多数の症例で経験している。この細胞は組織などの対比から、移行上皮過形成巣、尿管管上皮、前立腺由来、膀胱腺上皮などが考えられる。最後に、各群の細胞核の長径と短径の比も表2の中に示した。誤陽性群の細胞では、長径・短径の比が小さくなり、円味を帯びる細胞が多いことを示唆している。

考 案

尿細胞診では、カテーテル尿で contamination を防ぎ、迅速に固定して、できるだけ細胞変性の少ない状態で観察することが理想である。しかし実際臨床の場においては、簡易な自然尿細胞診を捨て去ることはできない。われわれは、2,135 件の自然尿細胞診例を整理し問題点を検討した結果、移行上皮癌 grade I と grade II のより明確な鑑別が可能となれば、臨床で大きな利点があることがわかり、細胞計測学的に検索し、1つの鑑別点をみいだした。検索途上、その他にも尿細胞診の問題点が出てきたが、考察を加えながら述べることにする。

まず細胞剥離の問題であるが、乳頭腫などの分化の高い腫瘍は、比較的剥離しにくく⁴⁾、尿細胞診が陰性であっても、膀胱鏡で腫瘍が発見されることがある。われわれの data でも、ポリープの全症例と乳頭腫の一部の症例で細胞診が陰性であった。また腫瘍の表面と深部の状態がいつも同じとは限らず、深部の方でより anaplastic なことがある⁷⁾。Melamed⁸⁾ は“carcinoma in situ”に至る前段階として上皮の異常が起こり、いわゆる border line の状態になるとしているが、この段階を細胞診で捕えることは困難であろう。誤陽性の中には、このよう

な症例が含まれ、将来発癌につながる可能性を考えておかねばならない³⁾。なおわれわれの data 中、class III または class II (追跡) としての群の診断率は 45% であったが、Umiker¹⁰⁾ の class III も約 50% である。Umiker の尿細胞診全体の正診率は 71.6% であり、特に慢性膀胱炎、Hunner's ulcer や尿路結石症の際、誤診しやすいとしている¹¹⁾。本邦では、稲田²⁾ が尿細胞診上の腫瘍細胞の判定基準を示した。この基準はカテーテル尿の比較的変性の少ない細胞から得たもので、自然尿細胞診においては、移行上皮癌 grade III のようなはっきりした症例にはあてはまるものも多いが、grade II 以下高分化癌では必ずしもあてはまらない症例がある。山田ら¹³⁾ は、乳頭腫と移行上皮癌 grade I については、potential malignancy として class III と判定したいとしている。

乳頭腫の生物学的活性に関して、山田ら¹⁴⁾は、Mostofi, Evans, Pyarath の文献を引用し、乳頭腫の細胞は正常の移行上皮とまったく同じであると論じ、膀胱癌 0 期と称している。移行上皮癌 grade I と乳頭腫は区別しない学者もあり、実際には明確な鑑別はむずかしいことが多い。class III では、剥離細胞の集団性を中心に判定し、細胞の大きさはあまり重視できないことになる。したがって、診断率が 50% 前後になるのは止むを得ないように思われる。

そこで、class III の中に入り込んでいた移行上皮癌 grade II、および grade III を class IV または class V に、また class III の中の陰性例を class II や class I へと診断できるよう努力することが重要である。われわれが膀胱鏡にて乳頭状腫瘍を認めた症例の 84% は、5 個以上の細胞集団としてスライドガラス上で確認できた。しかも陰性であった 16% は、ポリープまたは移行上皮癌 grade I であったことを確認している。したがって、元来悪性としての処置の必要な移行上皮癌 grade II および grade III は、まずほとんど尿中に細胞集団として出てくると考えて良いと思われる。文献にも、細胞が cluster として出やすいものは、より grade の高い移行上皮癌であるという報告¹²⁾があり、われわれの data とよく一致している。ただ、正常の移行上皮においても一部が増殖して、pseudopapillary の状態を呈し¹⁾、その部分が集団として剥離することもあるので、細胞集団は必ずしも乳頭腫または移行上皮癌とは判断できない。今回、尿中の細胞集団に焦点を絞ったのは、前述のごとく膀胱移行上皮癌の剥離細胞の集団性を確認したからである。

次に、今回計測から得た結果について、いろいろな角度から検討を加えてみる。一般に細胞診では、腫瘍細胞

図3 尿中リンパ球と識別線上の移行上皮癌細胞のシェーマ

の大きさに関して、リンパ球の何倍かという表現を使うと便利ことが多い。そこで、前述の識別線上の腫瘍細胞をリンパ球と比較してみた。細胞計測に用いた960倍の写真中にみられた15個のリンパ球の長径と短径を測定し、その平均値を求めた。その結果、腫瘍細胞の長径と短径の和である識別線は、リンパ球の長径と短径の和の2.5倍であった。ここで注意を用いるのは、実際に顕微鏡上で、両者の長径と短径の和を比較することは大変むずかしいという点であり、面積の比較をする方が容易である。そこで、それぞれの細胞の径の比を用いて、面積比を求めた。

リンパ球の長径を a 、短径を b とすると(図3-A), $a:b=1.2:1$ となったので、計算の便宜上 $a=1.2$, $b=1$ とする。表2から grade I の細胞の長径・短径比の平均値は1.48, grade II では1.44であったので、その識別線上にある腫瘍細胞の長径・短径比は、1.46とする。この腫瘍細胞の長径を a' 、短径を b' とすると(図3-B), リンパ球と腫瘍細胞の径の和の関係から、

$$\begin{aligned} a' + b' &= (a + b) \times 2.5 \\ &= 5.5 \end{aligned}$$

となる。 $a':b'=1.46:1$ から、 a と b に対して、

$$\begin{aligned} a' &= 5.5 \times 1.46 / (1.46 + 1) \\ &= 3.264 \\ b' &= 5.5 \times 1 / (1.46 + 1) \\ &= 2.236 \end{aligned}$$

である。リンパ球および腫瘍細胞は楕円型を基本としているので、その面積比は、

$$\begin{aligned} \text{リンパ球の面積 } S_1 &= (a/2) \times (b/2) \times \pi \\ \text{腫瘍細胞の面積 } S_2 &= (a'/2) \times (b'/2) \times \pi \text{ から} \\ S_2/S_1 &= 6.082 \end{aligned}$$

となる。すなわち、腫瘍細胞はリンパ球の約6倍の大きさである。しかし、顕微鏡上で比較する場合は、図3-Cのごとくリンパ球を腫瘍細胞に重ねて判定するとわかりやすく、上の細胞形態の条件では、リンパ球が4個重ね

られる。この腫瘍細胞は識別線上にあるので、それ以上の大きさの腫瘍細胞が5個以上の細胞集団中に2個以上認められると、移行上皮癌 grade II あるいは grade III の可能性が高いことになる。ただし、この基準は、核が少し濃縮し、移行上皮であることがほぼ確認できる細胞集団に適用すべきである。前述の円型腫大上皮集団にこの基準をあてはめると、誤陽性の可能性があり、注意すべきである。最近、山田¹⁵⁾は、多分この細胞について移行上皮の“clear cell dysplasia”と称しているようである。

なお、Koss⁵⁾はカテーテル尿を用いて、同様の細胞を尿管からの剝離細胞であると記載している。別に、誤陽性と判定されやすいものに、核クロマチン濃縮のみられる異型変性があり、“decoy cell”と称される。これは孤立散在性に出現し、集団として認めないことが多いので区別しやすい。しかし、個々の細胞の異型は強いが変性が少ない場合には、“carcinoma in situ”のことがよくあるので^{6,16)}、細胞集団でない場合にも注意深く“decoy cell”と癌細胞を見極める必要がある。このように孤立性細胞の場合にも、核の異型性の他に細胞核の大きさについても考慮し、リンパ球の4倍程度を目印に判定している。

主に、大型細胞核の判定の諸問題を論じてきたが、細胞集団の細胞核がリンパ球の4倍前後またはそれ以下の場合には、異型が少なくても必ずしも正常上皮の過形成とはいえず、移行上皮癌 grade I あるいは乳頭腫と区別できないという問題は、なお残されている。移行上皮癌 grade I および乳頭腫は例外はあるにせよ、浸潤もほとんどなく低分化癌への移行がない限り、臨床的に比較的前後が良いので、class III の診断を得た場合もあわてて過剰な治療をする必要がなく、仮に誤陽性であっても、致命的な過誤につながらない点が救いである。実際 class III では腫瘍が陰性の症例も多いので、内視鏡所見などを併せ判断し、将来の発癌の可能性も考慮に入れての適切な追跡が必要であろう。

最後に、自然尿の集細胞の方法について触れると、一般的には遠沈法を用いているが、細胞数が少ない場合には、ミリポアフィルターも用いられる。この場合でも、剝離細胞の集団性はよく保たれ、遠沈法で得られた結果と同じであったことを確かめている。

以上のごとく、われわれは尿細胞診につき、細胞の計測を行った結果を報告した。組織で診断を確認できる症例は意外に少なく、各群7例ずつの少数の検索であったが一応有意差検定ができた。また、自然尿細胞診であるため、採尿から固定までには症例により約2時間までの

表 3 市立堺病院の膀胱および尿路移行上皮癌に関する細胞診成績 (1978. 1~1979.10)

細胞診	症例数	組織診断あるいは臨床診断			正診率
class V	24	腫瘍 (+) 23	腫瘍 (-) 1		95.8%
class IV	9	腫瘍 (+) 8	腫瘍 (-) 1		87.5%
class III	20	腫瘍 (+) 6	腫瘍 (-) 14		30.0%
class II 追跡	12	腫瘍 (+) 2	腫瘍 (-) 10		83.0%
class II, I	1,067	腫瘍 (+) 7	腫瘍 (-) 1,060		99.3%
総計	1,132	46	1,086		

幅があり、細胞の収縮膨化は一樣とはいえないので、この結果をあくまで preliminary なものと考え、その後の尿細胞診業務にあてはめてみて、その有効性を確認しようと考えた。末尾に、約2年間の成績を補遺として示した。その実績をもふまえると細胞計測による結果は有効であると考えられる。今後も引き続き実際尿細胞診の中で検討を続けていく予定である。

結 語

1) 移行上皮癌 grade I と grade II との間には、尿中剝離細胞の核径の測定により有意差が認められた ($p<0.01$)。実際の観察においては、5個以上の核濃縮傾向のある移行細胞集団中に、リンパ球の長径と短径の和の2.5倍以上(面積に換算するとリンパ球4個分が入りうる)の細胞が2個以上含まれると、移行上皮癌 grade II および grade III の可能性が高くなる。

2) 移行上皮癌 grade II と誤陽性群の間には、核径の測定により有意差は認められず、とくに誤陽性(class IV, V)との間にはNC比、核異型、核クロマチンパターンにも明らかな差がなかった。ただし、移行上皮癌 grade II では核小体の大きい細胞が混じっており、細胞核は楕円型を主体とする点を鑑別点とする。

今回の材料と方法には、考案で述べた通り避けられない不備な点を有しているので、この結論を preliminary なものとし、実際に適用を重ねてその有効性を確かめた。以下、最近の data を補遺として示す。

補 遺

以上の成績に基づいて、1978年1月より1979年10月までの尿細胞診を行った結果は、次表のごとくなる(表3)。class IV および class V の正診率は、前回の86.3%から93.9%と精度が増している。すなわち、移行上皮癌 grade II, grade III と grade I, 乳頭腫とを区別する点では、先の結果を用いると有効であることが

確認された。一方、class III の正診率は30%となり、前回の45%より下まわったが、このことは移行上皮癌 grade I と過形成を含む正常上皮との区別が困難なことを改めて確認できたことになる。前回は、class II (追跡)と class III の成績に差がなかったが、今回は class II (追跡)の陰性率83%と上昇した。

以上のごとく、class III の診断率は低くなったが、その他の class の成績は向上した。症例がまだ少ないので、さらに検討を続けたいと思っている。また class III については、移行上皮癌 grade I または乳頭腫と正常の過形成移行上皮癌の鑑別点を追求し、正診率の改善を求めて、細胞の size 以外の因子をみつけることが必要であると考ええる。

本論文の要旨の一部は、第19回日本臨床細胞学会総会シンポジウムにおいて発表したものであり、その後の約2年間の追試を加えた。

Summary

In 1962, Umiker reported the difficulty of cytological diagnosis of voided urine, especially in class III group. Up to the present, it seems that this problem has been not resolved.

We performed a statistical analysis and a karyometric examination using available materials for cytology of Sakai Municipal Hospital from 1974 to 1977. Our statistical data were similar to Umiker's. In 84% we observed desquamated cell clusters in the voided urine of patients with transitional cell carcinoma. Consequently we conducted a karyometry on cells in clusters in the voided urine of patients with transitional cell carcinomas grade III, II, I and false positive. Totally 33 patients were karyometrically examined.

The discriminant point between transitional cell carcinoma grade I and grade II was determined by the comparison of nuclear sizes ($p<0.01$). In examination of

two more cells in a transitional cell cluster, if the sum of long diameter and short diameter of a tumor cell nucleus is 2.5 times larger than that of lymphocyte, the cell cluster is considered to belong to transitional cell carcinoma grade II or grade III. The comparison of the nuclear diameters among them, however, did not seem to be easy under microscope. Therefore we tried to convert the length to the dimensions concerning the discriminant point, using the ratio of long diameter/short diameter of the tumor cell nucleus with the size of discriminant point, that of the lymphocyte's nucleus of average size in the urine and the discriminant value of the sum of long and short diameters of tumor cell nucleus.

Consequently, in case that observed more than two cells 6 times larger than a lymphocyte's nucleus in a transitional cell cluster, we suspected transitional cell carcinoma grade II or III. But in microscopic examination, when we put lymphocyte's figure on a tumor cell nucleus in the above condition, we are just able to place four lymphocytes on it, because we cannot put six figures of almost circle like lymphocyte on an elliptical figure like a nucleus of transitional cell carcinoma without an unfilled space.

In this study the renewed transitional cells with clear cell dysplasia, renal tubular epithelium and glandular epithelium were excluded out of the karyometric examination of transitional cell carcinoma. Additionally we studied on the features of nuclei in all groups of transitional cell carcinomas grade III, II, I, false positive and negative respectively.

The result concerning the karyometrical differentiation between transitional cell carcinoma grade I and grade II should be evaluated as a preliminary one, because the condition of desquamated cells, e. g. shrinkage, swelling, or other degenerative changes, could not be uniform as long as we would use the voided urine as materials and because the number of cases examined karyometrically were not enough to settle the conclusion. So we continued to confirm the above results in the practice of urine cytology almost for two years.

In other words, we conducted supplementarily the urino-cytological examination cytology from January 1978 to October 1979 on the basis of the above results.

As result, we obtained more accurate information of urinary cytology in class V, IV, II follow up, II and I. In fact, a correct diagnosis could be made 94% in class V, IV and 83% in class II follow up, while the former 86%, the latter 55% in the previous data. However a correct diagnosis rate became lower in class III.

The result in class III suggests that it is very difficult to distinguish between transitional cell carcinoma grade I and hyperplasia of non-malignant transitional epithelium only by the estimation of nuclear sizes.

文 献

- 1) Allerga, S. R., et al.: Cytologic and histogenetic observations in well differentiated transitional cell carcinoma of bladder, *J. Urol.*, 107: 777~781, 1972.
- 2) 稲田俊雄: 膀胱腫瘍の剝離細胞診, *日泌会誌*, 58: 156~175, 1969.
- 3) 石津澄子: 職業性膀胱腫瘍の尿細胞診, *日臨細胞誌*, 17: 414, 1978.
- 4) Johnson, W. D.: Cytopathological correlations in tumours of the urinary bladder, *Cancer*, 17: 867~880, 1964.
- 5) Koss, L. G.: Diagnostic cytology and its histopathologic bases, 2nd ed., 408, J. B. Lippincott. Co., 1968.
- 6) 松田 実・他: 膀胱上皮内癌の細胞診, *日臨細胞誌*, 16: 26~31, 1977.
- 7) Melamed, M. R., et al.: Cytohistological observation on developing carcinoma of the urinary bladder in man, *Cancer*, 13: 67~74, 1960.
- 8) Melamed, M. R.: Diagnostic cytology of urinary tract carcinoma a review of experience with spontaneous and carcinogen induced tumours in man, *Europ. J. Cancer*, 8: 287~292, 1972.
- 9) Mostofi, F. K., et al.: International histological classification of tumors No. 10, Histological typing of urinary bladder tumors, 17, W. H. O., Geneva, 1973.
- 10) Umiker, W., et al.: Exfoliative cytology of papillomas and intraepithelial carcinomas of the urinary bladder, *Acta Cytol.*, 6: 255~266, 1962.
- 11) Umiker, W.: Accuracy of cytologic diagnosis of cancer of the urinary tract, *Acta. Cytol.*, 8: 186~193, 1964.
- 12) Wolfson, W. L., et al.: Cell clusters in urinary cytology, *Acta Cytol.*, 22: 138~141, 1978.
- 13) 山田 喬・他: 膀胱腫瘍の剝離細胞像—剝離細胞診上の特殊性—, *癌の臨*, 13: 765~774, 1967.
- 14) 山田 喬・他: 膀胱における悪性腫瘍の剝離細胞学的認識—特に乳頭腫と初期癌との細胞学的差—, *臨床病理*, 21: 753~756, 1973.
- 15) 山田 喬: 膀胱正常移行上皮細胞の形態とその非腫瘍性変化, *臨泌*, 33: 865~871, 1979.
- 16) 山田 喬・他: 膀胱上皮内癌および早期浸潤癌の剝離細胞診とその病理組織学的背景, *日臨細胞誌*, 16: 32~42, 1977.