原 著

前立腺腺癌の組織学的分化度と細胞診所見の対比

癌研究所病理部¹⁾, 癌研病院泌尿器科²⁾, 癌研病院細胞診断部³⁾坂本 穆彦¹⁾ 木原 和徳²⁾ 鷲塚 誠²⁾ 河合 恒雄²⁾
平田 守男³⁾ 都竹 正文³⁾ 原島 三郎³⁾

前立腺癌の治療は組織学的分化度によって選択が異なる傾向を示す例があるため、分化度診断は重要である。本研究では組織学的分化度（WHO 分類）と細胞診所見とを比較検討した。

検索対象は前立腺穿刺吸引細胞診と針生検が同時に行われ、かつ双方の診断が腺癌であった 16 例で、細胞診所見は細胞集合性の特徴によりクラスター形成の顕著な密集型、孤立した細胞からなる散在型、両者の中間の混在型にわけた。細胞異型度は軽度・高度に 2 分した。

細胞集合性では密集型 8 例（高・中・低分化癌各 3・3・2 例）、混在型 7 例（低分化癌のみ）、散在型 1 例（低分化癌）であり細胞異型度は軽度 8 例（高・中・低分化癌各 3・2・3 例）、高度 8 例（中・低分化癌各 1・7 例）であった。

前立腺癌細胞診では細胞配列が混在型・散在型の場合は低分化癌であると推定される。密集型の場合は細胞異型度によっても分化度を類推できず、今後の課題である。

Key words : Prostate—Aspiration biopsy cytology—Histologic differentiation—Adenocarcinoma

は じ め に

前立腺癌のほとんどは腺癌であり、腺癌以外の癌は極めて少ない。この前立腺腺癌の治療法の選択には組織学的分化度が考慮される^{5,7,12)}。すなわち、高分化癌ではホルモン療法が、低分化癌では放射線療法が有効とされる傾向を示す例があるため^{7,13)}、腺癌の分化度診断は重要な意味をもつ。

腺癌の分化度診断の手段としては生検組織診と細胞診

がある。このうち確定診断を下しうる生検組織診では患者の苦痛や麻酔の必要性を考慮に入れると必ずしも簡便には行いがたい。一方穿刺吸引細胞診は手技の容易さと高い正診率とから高い評価がなされている^{4,9,11)}。しかしながら、腺癌の組織標本上での分化度診断は、組織学的分化度分類が統一されていないのが現状であり、腺癌組織のうちの優勢な predominant 像で診断すべきか、特定の像の有無に着目すべきかという基本的な事項においても一致をみていない。したがって細胞診所見を組織学的分化度分類に対応させる際にはいかなる組織学的診断基準を用いた報告であるかを十分吟味して評価する必要がある^{1-3,10,12)}。

本研究では生検組織材料と細胞診材料の双方を用いて前立腺癌の組織学的分化度と細胞診所見とがどのように対応するかについて検討を行い細胞診での分化度診断の基準の確立の一助とすることを目的とした。

症例および方法

1980 年 7 月より 1983 年 6 月までの 3 年間に癌研病院

A comparative study on histologic differentiation and cytologic characteristics of prostatic adenocarcinoma

Atsuhiko SAKAMOTO, M.D.

Department of Pathology, Cancer Institute

Kazunori KIHARA, M.D., Makoto WASHIZUKA, M.D., and Tsuneo KAWAI, M.D.

Department of Urology, Cancer Institute Hospital

Morio HIRATA, C.T., I.A.C., Masafumi TSUZUKU, C.T., I.A.C., and Saburo HARASHIMA, M.D., F.I.A.C.

Cytology Laboratory, Cancer Institute Hospital

論文別刷請求先 ☎170 東京都豊島区上池袋 1 の 37 の 1

癌研究所病理部 坂本穆彦

昭和 58 年 11 月 8 日受付

図1 前立腺高分化腺癌
腺房状構造が特徴的である。(H-E 染色, $\times 125$)

図3 前立腺低分化腺癌
腺腔構造はほとんどみられない充実性癌巣。(H-E 染色, $\times 125$)

図2 前立腺中分化腺癌
篩状構造がみられる。(H-E 染色, $\times 125$)

図4 前立腺癌・密集型
重積性を示すクラスターを形成している。組織学的には高分化腺癌。(No. 2973) (Pap. 染色, $\times 400$)

泌尿器科にて臨床的に前立腺癌ないしその疑いとされた患者で、前立腺針生検と穿刺吸引細胞診が同時に行われ、かつ双方の診断が腺癌であった15症例を検索の対象とした。

このうち14症例は1回の検査であるが、1症例は4カ月の間隔で2回検査が行われているので、本研究で用いられた検体は16例の生検組織診ならびに細胞診標本である。16例中14例は未治療の新鮮例、2例は既治療例である。既治療例は治療による癌の変性が形態学的に認めがたい場合のみに限った。

材料採取法についてはすでに報告したごとく¹⁰⁾、竹内¹²⁾の記載に準拠した。組織診材料は Silvermann 生検針にて前立腺片葉より5片を目標に腫瘍全体から経会陰的に採取された。採取後はただちに10%ホルマリン液で固定しH-E染色を施した。

細胞診材料は Franzén 吸引生検器具により経直腸的に採取された。材料はただちに2枚のスライドガラスに塗抹され、パパニコロウ染色が施された。

生検組織標本での分化度分類は WHO 分類⁶⁾に基づき、

腺癌は3つの亜型すなわち高・中・低分化癌にわけられた(図1~3)。高分化癌は小腺房状 small acinar, 大腺房状 large acinar ないし乳頭状 papillary 構造を示す。中分化癌は篩状構造 cribriform, 癒合腺管 fused glands が特徴である。低分化癌は癌巣に腺腔構造がほとんどみられず、配列は充実性 solid ないし索状 trabecular である。これらの亜型が共存する際は量的に優勢な亜型によって全体を代表させた。さらに分化度判定の根拠となった組織学的優勢像についても記載した。

細胞診所見は細胞集合性および細胞異型度を指標とした(図4~8)。細胞集合性により腺癌は次の3型にわけられた。すなわち癌細胞は集簇傾向が強く顕著なクラスター形成をみる密集型、集簇傾向が弱く孤立した癌細胞からなる散在型、これら両者の像がほぼ等量ずつみられる混在型である。

細胞異型度は軽度・高度に2分した。癌細胞の形・大きさ・大小不同性、核小体の大きさ・数、N/C 比を異型度判定の指標とした。これらの項目のうち、一部でも極

図 5 前立腺癌・密集型 (図 4 の拡大)

核小体は目立つが、核はほぼ類円型で大小不揃いは顕著ではなく、細胞異型は軽度とされた。(×1,000)

図 7 前立腺癌・混在型 (図 6 の拡大)

核の形状が類円型～楕円型と多様性に富み、細胞異型・高度とした。(×1,000)

図 6 前立腺癌・混在型

クラスター形成と散在した異型細胞とがみられる。組織学的には低分化腺癌。(No. 3689) (Pap. 染色, ×400)

図 8 前立腺癌・散在型

孤立・散在性の異型細胞からなる。核の大小不同は著明で、細胞異型は高度とされた。組織学的には低分化腺癌。(No. 3509) (Pap. 染色, ×400)

めて強い正常からのかけはなれを示すものを高度異型とした。高度異型以外の場合は軽度異型とした。

各例について生検による組織学的分化度ならびに細胞診による細胞集合性、細胞異型度を検討し、これらの対比を行った。

結 果

1) 年齢・組織学的分化度による症例分布

患者 (15 症例) の年齢分布は、50 歳台 3 例、60 歳台 8 例、70 歳台 3 例、80 歳台 1 例で、平均 65.9 (標準偏差 7.3) 歳であった (表 1)。

腺癌 16 例の組織学的分化度をみると高・中・低分化癌はおおの 3・3・10 例であった。各例で優勢を示した組織像をみると、高分化癌は全例が腺房状構造、中分化癌は篩状構造 1 例、癒合腺管 2 例であった。低分化癌では充実性構造 8 例、索状構造 2 例であった。低分化癌

中の 5 例では豊富な間質のなかに癌細胞がひろがっている硬性 scirrhous 浸潤像が随伴してみられた。

全例を通じて同一組織像のみによる癌巣はなく、複数の組み合わせからなる多彩な像が観察された。

2) 組織学的分化度と細胞集合性の関係

細胞集合性による分類では密集型 8 例、混在型 7 例、散在型 1 例であった (表 1, 2)。

いずれの密集型においても若干の孤立散在性の癌細胞がみられ、クラスターのみの例はない。異型細胞からなるクラスターは、非癌細胞のシート状配列とは異なり、重積性を示す点に特徴がある。

組織学的分化度との関係をみると、密集型では高・中・低分化癌のおおの 3・3・2 例であった。混在型・散在型の 8 例はいずれも低分化癌であった。

3) 組織学的分化度と細胞異型度との関係

細胞異型度による分類では軽度異型 9 例、高度異型 7 例であった (表 1, 3)。

表1 前立腺癌症例の組織・細胞所見

症例番号	年齢(歳)	組織所見		細胞所見	
		組織学的分化度	組織学的優勢像	細胞集合性	細胞異型度
1	58	高分化癌	小腺房状	密集型	軽度
2	67	高 "	大腺房状	密集型	軽度
3	69	高 "	小腺房状	密集型	軽度
4*	60	中分化癌	癒合腺管	密集型	軽度
5*		中 "	篩状	密集型	高度
6	73	中 "	癒合腺管	密集型	軽度
7	57	低分化癌	索状	密集型	軽度
8	69	低 "	索状	密集型	軽度
9	81	低 "	充実性	混在型	軽度
10	56	低 "	充実性	混在型	高度
11	60	低 "	充実性	混在型	高度
12	63	低 "	充実性	混在型	高度
13	64	低 "	充実性	混在型	高度
14	64	低 "	充実性	混在型	高度
15	73	低 "	充実性	混在型	高度
16	74	低 "	充実性	散在型	高度

註* 4, 5は同一症例. 4カ月の間隔を置いて再検された.

表2 組織学的分化度と細胞集合性の関係

細胞集合性	組織学的分化度			
	高分化癌	中分化癌	低分化癌	小計
密集型	3例	3例	2例	8例
混在型	0	0	7	7
散在型	0	0	1	1
小計	3	3	10	16

高度異型細胞の形状は一般に楕円形で大きく, しかも大小不同が目立つ. 核は大きく核小体は明瞭で複数個のものが少なくない.

組織学的分化度との関係をみると, 軽度異型では高・中・低分化癌のおおの3・2・3例, 高度異型では中・低分化癌各1・7例であり, 高分化癌に該当する例はなかった.

4) 組織学的分化度と細胞集合性・細胞異型度との関係

組織学的所見と細胞学的所見を対比したものが表4である. 密集型で軽度異型を示す例は各分化度の癌があり, 高・中・低分化癌はおおの3・2・2例であった. 密集型で高度異型を示すものには中分化癌(1例)のみがみられた. 混在型では細胞異型度にかかわりなく低分化癌がみられた. 散在型では軽度異型例はなく, 高度異型が1例みられた.

表3 組織学的分化度と細胞異型度の関係

細胞異型度	組織学的分化度			
	高分化癌	中分化癌	低分化癌	小計
軽度	3例	2例	3例	8例
高度	0	1	7	8
小計	3	3	10	16

表4 組織学的分化度と細胞診所見の関係

細胞集合性	細胞異型度	
	軽度	高度
密集型	高分化癌 3例 中分化癌 2例 低分化癌 2例	中分化癌 1例
混在型	低分化癌 1例	低分化癌 6例
散在型		低分化癌 1例

考 察

前立腺癌穿刺吸引細胞診と組織診との診断一致率は80%以上とされており, 癌の有用な診断手段として評価されている^{4,10,12)}. しかしながら, 腺癌の分化度診断に関しては組織診と細胞診の診断一致率は必ずしも十分なものではなく, また各報告により組織診, 細胞診の診断基準が一定していない^{1-3,8,11,14)}.

組織学的分化度についてみると, われわれはこれまで腺腔形成の程度を指標にした分化度分類によって腺癌を高・中・低分化癌にわけてきた^{9,10)}. この基準によるとWHO分類の中分化癌(篩状構造・癒合腺管)は高分化癌に属することになる. 近時, 日本病理学会・日本泌尿器科学会合同ですすめられている「前立腺癌取扱規約」はWHO分類に準ずることが明らかにされているので⁷⁾, 本研究では, WHO分類に従った. しかしながら, 本研究の結果からは高・中分化癌が細胞学的特徴, 特に細胞集合性では同様な性質をもつことが示されており細胞診から高・中分化癌を識別することは困難であった.

われわれの知る限りでは高・中分化癌(WHO分類)が細胞診断上, 異なる所見を示すという報告はなく, 本研究の結果からも明らかにされなかった. 組織学的に腺腔形成の優勢な腺癌の分類法と細胞診断の対比はひきつづき今後の課題として残されている.

細胞所見の判定は, 本研究では構造上の異型を反映していると思われる細胞集合性と個々の細胞の異型である細胞異型度を対等に各例を観察した. しかしながら, こ

れまでの報告のなかには細胞集合性を、核の大きさ・クロチン量の多少など細胞異型を構成する項目と同格に扱う立場もあり¹⁾、この場合は細胞異型が強調された診断となる。このように細胞所見のとり方については、とりあげる指標の内容や重きのおき方について種々の考え方がある。

なお、細胞集合性に関しては、標本作製上の人為的要因によって所見が修飾される可能性についても考慮を払う必要がある。すなわち、材料採取時、塗抹時の物理的影響によって細胞結合性が左右されるのではないかという危惧についてである。この点については、各標本は作製過程の再現が不可能なので真の判断は難しいが、本研究で扱った同一患者の時期を違えた採取では同じ集合性を示したという点や、検体の扱いは同一の手技に基づいて行われている点より、細胞集合性には、挫滅など Artefact として識別できる以外の変化が加わっている可能性は少ないと考えられる。著者らは集合と分散という指標は診断者の違いによる判定のバラツキが少ない客観性に富むものであると思っている。

本研究の結果によれば、細胞集合性が、特に低分化癌を診断する際には重要な所見であることが示された。しかし、密集型に関しては単に細胞集合性からだけでは分化度を類推できず、個々の症例の異型度についてさらに分析する必要がある。

密集型には結合性の点から高分化癌が含まれることは当然としても、低分化癌が含まれるのは、なにゆえであろうか。この点については低分化癌の組織学的内容が問題となる。低分化癌は腺腔形成傾向の乏しい、結合性の弱い癌細胞が主体をなすものであるが、前立腺癌はすでに述べたごとく多様な組織学的構築がその特徴である。したがって、低分化癌にも多少の腺腔構造がある例が少なくなく、細胞診標本ではその成分が強調されたために密集型に分類されたものと考えられる。したがって、高分化癌、低分化癌ともに密集型を示す可能性があることになる。観察した限りでは密集型の高分化癌と中分化癌のクラスターの構成内容には違いはみられなかった。

本研究では細胞集合性と細胞異型度は必ずしも完全な平行関係にはなかった。また細胞診上の所見は組織学的分化癌との関係においても全腺癌にあてはまる一般的傾向は見い出しがたかった。

しかしながら、細胞診所見から分化度を推定する際には細胞集合性が有用かつ客観的に所見をとりやすい指標であること、特に混在型、散在型では低分化癌である可能性の強いことが示された。一方、分化型と密集型との関係に関しては今後の課題として残された。密集型では

構成細胞の細胞異型のさらなる解析が必要と考えられる。

稿を終えるにあたり、ご校閲をいただきました癌研究所・菅野晴夫所長に深甚なる謝意を表します。

本論文の要旨は第 22 回日本臨床細胞学会秋期大会 (1983 年 11 月, 長崎) にて発表した。

Summary

Needle biopsy and aspiration biopsy cytology specimens obtained from 16 prostatic adenocarcinoma cases (3 well differentiated, 3 moderately differentiated, and 10 poorly differentiated) were histologically and cytologically analyzed to observe a relation of histologic differentiation and cytological characteristics of cancer. All the cases were cytologically divided into 3 groups according to clusterization; namely 8, 7, and 1 cases of compact-type, mixed compact and isolated type, and isolated-type, respectively. In addition, these were separated into 2 categories by cell atypia, comprising of 8 and 8 cases with mild and high atypia, respectively. In conclusion, the cases with mixed or isolated-type on cytology indicates that the cancer might be poorly differentiated. However, the cases with compact-type reveal various degrees of histologic differentiation of adenocarcinoma. Further cytological analysis should be necessary as to cell atypia of the cases with compact-type.

文 献

- 1) Böking : Zytologische Diagnostik der Prostata, Urologe (A)., 22 : 134~143, 1983.
- 2) Ekman, H., Hedberg, K., and Persson, P.S. : Cytological versus histological examination of needle biopsy specimens in the diagnosis of prostatic cancer, Brit. J. Urol., 39 : 544~548, 1967.
- 3) Esposti, P.L. : Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy; a five-year followup study of 469 hormone-treated patients, Scand. J. Urol. Nephrol., 5 : 199~209, 1971.
- 4) Franzén, S., Giertz, G., and Zajicek, J. : Cytological diagnosis of prostatic tumours by transrectal aspiration biopsy : a preliminary report, Brit. J. Urol., 32 : 193~196, 1960.
- 5) Kawai, T., Takeda, T., Kihara, K., and Fukushima, S. : Radiation therapy for carcinoma of the prostate, The Prostate. supplement, 1 : 35~40, 1981.

- 6) Mostofi, F.M. : Histological Typing of Prostatic Tumours (International Classification of Tumours, No. 22), Geneva, WHO, 1980.
- 7) 日本病理学会・日本泌尿器科学会；前立腺癌取扱い規約作成病理委員会：「前立腺癌の組織分類と取扱い規約」試案の概要，日病会誌，72，補冊（2）：22～27，1983.
- 8) Riotten, G., Christopherson, W.M., and Lunt, R. : Cytology of Non-Gynaecological Sites (International Classification of Tumours, No. 17), Geneva, WHO, 1977.
- 9) 坂本穆彦，河合恒雄，北川知行・他：前立腺癌治療後の組織像の経時的変化，癌の臨床，29：1433～1440，1983.
- 10) 坂本穆彦，木原和徳，鷲塚 誠・他：前立腺癌穿刺吸引細胞診と生検組織像の対比，日臨細胞誌，22：769～774，1983.
- 11) 竹内弘幸：前立腺の穿刺細胞診—前立腺癌の細胞学的悪性度について—，日臨細胞誌，13：227～228，1974.
- 12) 竹内弘幸，山内昭正：前立腺癌の経直腸吸引生検法，癌の臨床，14：853～859，1968.
- 13) Tsuya, A., Kawai, T., Fukushima, S., Shida, K., Shimazaki, J., Matsumoto, K., and Seto, T. : Radiotherapy combined with hormone therapy for prostate cancer, Strahlentherapie 148：24～34，1974.
- 14) 矢谷隆一，北本正人，太田昌親・他：前立腺癌の細胞学的検討，日臨細胞誌，22：447，1983.