原 著

前立腺癌の細胞学的検討

大宮赤十字病院病理¹⁾, 同 外科²⁾, 同 泌尿器科³⁾, 社会保険三島病院泌尿器科⁴⁾三田 健司¹⁾ 伊佐山絹代¹⁾ 兼子 耕¹⁾ 諏訪 敏一²⁾大和田文雄³⁾ 竹内 弘幸⁴⁾

1978年1月から1985年8月の間に328例の症例に対し、経直腸的穿刺吸引細胞診を行った。Papanicolaou分類では、Class I・IIが256例、Class IIIが24例、Class IV・Vが48例であった。

これらのうち同時に、組織診が施行され比較することができた症例は95例であった。細胞診でClass I・IIと判定された41例中過形成が36例、癌が5例（偽陰性率10%）であった。またClass IIIと判定された12例のうち過形成が6例、癌が6例であった。Class IV・Vは42例あり、過形成は4例（偽陽性率9%）、癌は38例であった。

穿刺吸引された前立腺癌細胞を細胞学的異型度から低異型度癌細胞をGrade 1、中異型度癌細胞をGrade 2、高異型度癌細胞をGrade 3、の3段階に分類し、組織学的分化度との比較を行ったところ、76%の一致率をみた。Grade 1は、癌細胞の異型度が低く、過形成細胞との鑑別が困難な症例が多いため、われわれは12のチェック項目について検討を加え、両者の鑑別を試みた。さらに偽陽性、偽陰性を示した症例について、鑑別を誤る細胞診所見をRetrospectiveに検討した。

Key words : Prostate—Aspiration biopsy cytology—Cancer

I. 緒 言

前立腺癌は直腸側に発生することが多く、そのため直腸内指診により硬結として触知することができるので^{8,13)}、経直腸的穿刺吸引法によって容易に細胞を採取することができる^{2~4,15)}。この方法による細胞診は、1960年 Franzén ら⁵⁾によって開発され、わが国では1968年竹内ら¹⁵⁾によって紹介された。本法は前立腺マッサージによる分泌物、あるいはマッサージ後尿より得られる前立腺細胞よりも多量の細胞が採取できることから高い正

診率を示すとされている^{3,4,7,10,15,18)}。

一方、前立腺癌の治療法は、生検による組織学的分化度分類によって選択されるが、生検手技は、患者に対する苦痛などを考慮すると、必ずしも簡便な方法とはいえない。しかし穿刺吸引細胞診法は、外来でも施行できる簡便な方法であり、また多部位から細胞採取ができるので、組織型の混在が多い前立腺癌では有用である^{4,6,16)}。

今回われわれは、穿刺吸引された細胞診標本を、その細胞異型度よりGrade 1（低異型度癌細胞）、Grade 2（中異型度癌細胞）、Grade 3（高異型度癌細胞）の3段階に分類し、さらにGrade 1と過形成との鑑別について検討し、偽陽性、偽陰性とした症例についても、retrospectiveに検討した。

II. 症例および方法

1978年1月から1985年8月までの間に大宮赤十字病院泌尿器科を受診し、前立腺癌の疑いで、経直腸的穿刺吸引細胞診を行った症例は、328例（平均年齢71.3歳）であり、同時に生検あるいは手術材料などによって組織

Cytological findings of prostatic cancer

Kenji MITA¹⁾, C.T., I.A.C., Kinuyo ISAYAMA¹⁾, C.T., Kou KANEKO³⁾, M.D., Toshiichi SUWA²⁾, M.D., Fumio OWADA³⁾, M.D.

Department of Pathology¹⁾, Surgery²⁾, Urology³⁾, Omiya Red Cross Hospital

Hiroyuki TAKEUCHI, M.D.

Shakaihoken Mishima Hospital

論文別刷請求先 ☎338 与野市上落合 903 大宮赤十字病院病理 三田健司

昭和62年9月3日受付

昭和62年10月16日受理

写真1 高分化型前立腺癌組織像 (H-E 染色, ×100)

写真2 中分化型前立腺癌組織像 (H-E 染色, ×100)

学的検査が行われたものは、95例であった。そのうち癌が証明された症例は、49例（平均年齢72.2歳）であった。

組織標本はH-E染色を行い、細胞診標本は、Papanicolaou染色を行った。組織診における分化度分類は、WHO分類⁹⁾により高、中、低分化型癌に分類した（写真1, 2, 3）。細胞診は、PapanicolaouによるClass分類を行い、さらにその細胞診所見を、背景、細胞配列、核径平均、核の大小不同、核縁、N/C比、核形、核位、クロマチンの量・型・分布、核小体の形・型・数、澱粉様小体の15項目について検討した。

上記症例から得られた細胞診標本および組織診標本を用いて以下のごとき検討を行った。

- (1) 細胞診が Class IV, Vで、組織診によって癌と証明された38例の細胞診標本について、細胞学的異型度から Grade 分類を試みた。
- (2) 組織学的分化度と細胞学的異型度の一致率を比較検討した。
- (3) Grade 1 と過形成細胞との鑑別基準について検討した。
- (4) 偽陽性、偽陰性とされた細胞診標本について retrospective に検討した。

III. 成 績

1. 細胞診および組織診の対比成績

対象となった328例の Papanicolaou 分類は、Class I・IIが256例、Class IIIが24例、Class IV・Vが48例であった。そのうち組織診が行われた95例については、前立腺過形成が46例、前立腺癌が49例であった。癌の内訳は、高分化型30例、中分化型13例、および低分化型6例であった。細胞診で Class I・II と分類したが、組織診で癌とされた偽陰性は5例（偽陰性率10%）。

写真3 低分化型前立腺癌組織像 (H-E 染色, ×100)

また Class IV・V と分類して組織診では過形成とされた偽陽性は4例（偽陽性率9%）であった。細胞診で癌を疑い、組織診でも癌と診断された症例は38例であった（表1）。

2. 細胞学的異型度とその細胞診所見

癌症例の細胞診所見を、背景と澱粉様小体を除いた13項目について分析すると、おおよそ3段階にわけることができ、これについて組織学的分化度（高・中・低）との比較を試みた。細胞学的異型度による細胞診所見を示すと以下のごとくであった（表2）。

細胞配列が集合性を呈し、核径平均 $6.6 \pm 1.3 \mu$ 、核の大小不同は軽度で、核縁は明瞭やや不均等である。クロマチン量は濃いが分布は均等で、核小体は小型で0~1個認める。これを Grade 1（低異型度癌細胞）とした（写真4）。

細胞配列が集合一部散在性を呈し、核径平均 $7.2 \pm 1.3 \mu$ 、核の大小不同は中等度で、核位は偏在している。クロマチン量は中等度で顆粒状を呈し、その分布はやや不均等で、核小体も0~1個認める。これを Grade 2（中異型度癌細胞）とした（写真5）。

細胞配列が散在性を呈し、核径平均 $9.7 \pm 2.1 \mu$ 、核の

表 1 細胞診および組織診の対比成績

細胞診		組織診				
		実施総数	良 性	悪 性 (高分化 中分化 低分化)		
Class I・II	256	41	36	5	(5 0 0)	
III	24	12	6	6	(5 1 0)	
IV・V	48	42	4	38	(20 12 6)	
計	328	95	46	49	(30 13 6)	

表 2 細胞学的異型度による細胞診所見

異型度 細胞所見		Grade 1	Grade 2	Grade 3
細胞配列		集 合 性	集合一部散在性	散 在 性
核 径 平 均		$6.6 \pm 1.27 \mu$	$7.2 \pm 1.31 \mu$	$9.7 \pm 2.12 \mu$
核の大小不同		+	++	+++
核 縁		明瞭やや不均等	明瞭不整	明瞭不均等肥厚
N/C 比		中	中	中～大
核 形		類 円	類 円	類 円
核 位		偏在一部中心	偏 在	偏 在
クロ マ チ ン	量	濃 い	中	薄 い
	型	顆粒状, 凝集	顆粒状	粗顆粒状
	分布	均 等	やや不均等	不均等
核 形		不 整	円	円
小 体	型	小	中	大
	数	0～1	0～1	1～2

写真 4 Grade 1 細胞像 (Pap. 染色, $\times 400$) 写真 5 Grade 2 細胞像 (Pap. 染色, $\times 400$)

大小不同は著明で、核縁は明瞭で不均等肥厚を示す。核粒は偏在性で、クロマチンは薄く粗顆粒状を呈し、分布は不均等である。核小体は円形大型 1～2 個認める。これを Grade 3 (高異型度癌細胞) とした (写真 6)。

3. 組織学的分化度と細胞学的異型度の一致率

前立腺癌の組織学的分化度と細胞学的異型度を対比す

ると、38 例中 29 例 (76%) において両者の分類が一致した (表 3)。

Papanicolaou 分類にて Class IV・V で、組織学的に高分化型癌は 20 例あり、このうち細胞学的にも Grade 1 を呈するものは 13 例 (65%), Grade 2 は 7 例 (35%) であり、最も一致率が低かった。しかし組織学的高分化

写真 6 Grade 3 細胞像 (Pap. 染色, ×400)

表 3 組織学的分化度と細胞学的異型度的一致率

細胞学的 異型度	組織学的 分化度			
	高分化型	中分化型	低分化型	
Grade 1	13	1		14
Grade 2	7	11	1	19
Grade 3			5	5
	20	12	6	38

表 4 Grade 1 と過形成の鑑別

		Grade 1	過形成
背 景		出血・炎症性	出血性
細 胞 配 列		集合性	平面状
核 間 距 離		不均等	均 等
核 径 平 均		$6.6 \pm 1.27 \mu$	$5.6 \pm 0.98 \mu$
核 の 大 小 不 同		+	-
核 縁		明瞭やや不均等	明瞭均等
N/C 比		中	中
核 形		類 円	円
クロマチン	量	濃 い	濃 い
	分布	均 等	均 等
核 小 体		小型不整	目立たない
澱 粉 様 小 体		少	多

型癌を Grade 3 としたり, 低分化型癌を Grade 1 とする誤りは 1 例もなかった。

4. Grade 1 と過形成細胞との鑑別

組織学的に高分化型癌とされた 30 例を穿刺吸引細胞診にて Papanicolaou 分類すると, Class I・II が 5 例, Class III が 5 例認められた。その理由は Grade 1 では過形成細胞との鑑別が困難であることを意味している。この点をクロマチンの型と核小体型, 数を除いた 12 項

写真 7 偽陽性一症例 1 (Pap. 染色, ×400)

写真 8 偽陽性一症例 2 (Pap. 染色, ×400)

目について細胞学的に検討してみると, 表 4 のような成績となった。

背景は Grade 1 で出血炎症性を呈し, 過形成では出血性となる傾向がある。その他鑑別に参考となる点は, 癌で細胞配列が集合性を呈し, 核間距離は不均等で, 核の大小不同がみられるが, 過形成では, このような所見が認められないことであった。一方, 澱粉様小体, 扁平上皮化生細胞は過形成の方に出現頻度が高かった。

5. 偽陽性, 偽陰性の細胞像

鑑別を誤る細胞診所見をさらに詳しく検討するために偽陽性, 偽陰性の症例について retrospective に検討した。偽陽性とされる要因は, 集合性配列と乾燥標本による核の大小不同に注目したり (写真 7), 変性により核径が大きく核間距離の不均等の出現 (写真 8), などによって偽陽性としてしまった。

偽陰性とした症例は, 平面状細胞配列と扁平上皮化生細胞の出現, 吸引された細胞が少ないため (写真 9), またクロマチン分布が均等で扁平上皮化生細胞の出現に注目したため (写真 10), 核径が小型で核の大小不同がみられなかった (写真 11), 変性像により核径が小型で, 核間距離が一部均等なところから (写真 12), 偽陰性とし

表 5 偽陽性・偽陰性の細胞像

	No	集塊	核 径	核間 均等	核 明 瞭	縁 不明瞭	核小体	核大小不同	扁平上皮 化 生
偽 陽 性	1	+	5.5 ± 1.2	±	+	+	—	+	+
	2	±	6.8 ± 1.3	—	+	+	—	—	+
	3	+	6.9 ± 1.3	+	+	—	+	+	+
	4	+	6.3 ± 1.4	±	+	+	+	+	+
偽 陰 性	1	—	6.7 ± 1.6	—	—	—	—	+	+
	2	+	6.4 ± 1.4	+	+	—	—	+	+
	3	±	5.1 ± 0.8	±	+	—	+	—	+
	4	+	5.4 ± 1.0	±	+	+	—	—	—
	5	—	6.4 ± 1.2	+	+	—	—	—	+

写真 9 偽陰性一症例1 (Pap. 染色, $\times 400$) 写真 11 偽陰性一症例3 (Pap. 染色, $\times 400$) 写真 10 偽陰性一症例2 (Pap. 染色, $\times 400$) 写真 12 偽陰性一症例4 (Pap. 染色, $\times 400$)

てしまった。

IV. 考 察

前立腺癌の早期診断は、排尿困難、頻尿などの症状と経直腸的指診による硬結の触知によってなされることが多い¹³⁾。硬結は高齢者に多いが、特に後葉の硬結は前立腺

癌を十分考えなければならない^{8,13,14)}。その硬結から経直腸的穿刺吸引によって細胞を採取する方法は、Franzén ら⁵⁾によって発表され、わが国では竹内ら¹⁵⁾によって紹介された。

本法は患者に苦痛を与えず、新鮮かつ多量の細胞が採取されるので有意義な方法であるとする報告が多い^{2,4,5,7,10,15)}。

今回の検索で前立腺の硬結から生検された95症例のうち、組織診で癌が50%であったことは、触診のみでは癌の診断が困難なことを現しており、組織診、細胞診の重要性を物語っている^{3,4,15,17}。

組織学的検索は、穿刺生検が開発され簡便法として盛んに行われているが、穿刺吸引細胞診はさらに簡便で、かつ患者への侵襲が少ない検査である^{7,10}。しかしながらあまり普及されていないので細胞診所見に習熟する機会が少ないことは残念なことである。われわれは過去7年間穿刺吸引細胞診と、生検法を併用し、その細胞像を追求した結果、前述のような諸所見を得、細胞診も組織診を補う検査として十分有用であることを確認した^{11,12}。

本法は侵襲が少ないという利点のため、頻回に行うことが可能であり、診断確定後のfollow upにも有用と思われる^{6,10}。そのためには組織像との相関を証明することが必須であるが、坂本らはまだ確立されていないと報告しており^{1,12}、一方、Esposhiらは可能であるとしている^{2,3}。ただし前者は癌か否かすなわち悪性度については、細胞診と組織診の間に80%の一致率があるとしながら、その組織学的分化度との対比については問題が多すぎるとしている。その理由として、過形成と高分化型癌との鑑別が困難であること、癌症例では複数の異なる分化度が混在する場合、その組織診断は占拠部位の多い組織型にするか、また癌細胞の悪性度の高い組織型にするか、一定の診断基準が確立されていないことを指摘している。

組織学的分化度分類は、構造異型に重点をおいて分類しているため、細胞学的異型度分類との相関は一般に難しいとされている^{1,3,11,12,17,18}。

今回われわれは、細胞診標本について、その細胞像(核・細胞質など)のみでなく、背景や細胞配列などの多項目をチェックすることにより、癌症例を3段階に分類することを試みたところ、組織学的分化度(高・中・低)との間に76%の一致率を得ることができた。また組織型が混在する腫瘍の穿刺吸引細胞診は、多数部位から細胞採取ができるため、穿刺生検法よりも全体像がとらえられる場合があるので意義があると思われる。このことは、Asperation Cytologyが腔スミアや喀痰などの剝離細胞診と根本的に異なる手技でありながら、細胞診としての特徴を十分有していることを意味している。

われわれの細胞学的異型度分類では、組織学的高分化型癌を、Grade 3としたり、低分化型癌を、Grade 1とする誤りは1例もなかったが、高分化型癌20例中7例(35%)で、Grade 2とした不一致が認められた。これは組

織学的分類の高分化型癌と中分化型癌では、細胞異型よりむしろその構造異型を重要視して分類しているため、細胞診では、その分類が難しいところが多いこと^{11,12}、また高分化型癌と中分化型癌との混在の頻度が最も多いためと考えられた。

従来前立腺癌の細胞学的診断が困難であるとされた理由は、過形成との鑑別が難しい高分化型癌が、前立腺癌の中で61%と最も多いためである。本報告でも、高分化型癌の中に細胞診でClass I・IIとした症例が5例(17%)、Class IIIとした症例が5例(17%)あり、両者を合わせると1/3が見落されていた。

さらに細胞診断の際に問題となる点は、微小硬結の場合に、癌病巣にあたらず細胞が採取されなかったときは陰性と判定してしまう⁴。

一方、ホルモン療法によって癌細胞の萎縮、または良性化細胞となった場合、細胞変化の程度を考慮しての細胞診断は困難なところがある。以上のような問題点があるため、細胞診所見をとる場合に、さらにチェック項目を増やし、検討することが望まれる。

V. 結 語

経直腸的穿刺吸引した328例の細胞診標本を作製し、Papanicolaou分類するとClass I・IIは256例、Class IIIは24例、Class IV・Vは48例であった。そのうち前立腺癌で組織標本と細胞診標本を作製した38例について、組織学的分化度とわれわれが決めた細胞学的異型度を対比検討したところ、その一致率は76%であった。鑑別診断として問題となるGrade 1と過形成について検討し、さらに偽陽性、偽陰性とされた要因について検討したところ次のような結果を得た。

1) 穿刺吸引される細胞は、正常前立腺、過形成、癌の順に多い。

2) 前立腺癌の細胞学的診断には、集合性配列、核間距離の不均衡、核縁は明瞭やや不均等、核小体の存在、核の大小不同などが重視される。

3) 細胞学的異型度によるGrade分類は、細胞配列、核径平均、核の大小不同、核縁、N/C比、核形、核位、クロマチン量・型・分布、核小体の形・型・数である程度分類することができる。組織学的分化度との一致率は76%であった。

4) Grade 1と過形成の鑑別は、細胞異型が軽度であるため、構造異型も参考にしなければならない。癌細胞の配列は集合性で核間距離が不均等である。背景は癌で出血炎症性、過形成では出血性となる傾向がある。澱粉

様小体，扁平上皮化生細胞は過形成にやや多くみられる。

5) 95 例の経直腸的穿刺吸引細胞診で偽陽性は 4 例，偽陰性は 5 例であった。偽陽性例は，変性を呈する集合配列や，標本乾燥による核間距離の不均等が目立った。偽陰性例は，細胞配列の集合性が弱く，一部核間距離が均等で，扁平上皮化生細胞の出現を認めた。偽陽性，偽陰性を生ずる要因として癌細胞と過形成細胞の混在，炎症，結石などによる腺細胞の増生，sampling miss，標本作製による変性が考えられた。

Summary

Between January 1978 and August 1985, Transrectal Aspiration Cytology was executed for 328 cases.

According to Papanicolaou Classification, 256 cases were in Class I・II, 24 cases were in Class III, and 48 cases were in Class IV・V. Out of 328 cases, 95 cases were effective for Histology as well as Cytology and could be compared. Out of 41 cases which were given as Class I・II via Cytological Diagnosis, 36 cases were Hyperplasia, whereas, 5 cases were Cancers (false negative ratio : 10%). Out of 12 cases classified as Class III, 6 cases were Hyperplasia, and 6 cases were Cancers. There were 42 cases for Class IV・V, 4 cases for Hyperplasia (false positive ratio : 9%), and 38 cases for Cancer.

When Prostate Cancer Cells were classified from the view of Cytological Atypia, as Grade 1 for Mild Atypia Adenocarcinoma, Grade 2 for Moderately Atypia Adenocarcinoma and Grade 3 for High Atypia Adenocarcinoma, and compared with Histologic Differentiation, then 76% concurred.

In Histological well differentiated Adenocarcinoma, Atypia of Cancer Cell was mild and many cases were difficult for Dicrisis with Hyperplasia Cell, so, we investigated 13 items for checking and tried the Diacrisis of the two.

In addition, in cases for false positive and false negative, we examined Cytological finding where Differentiation fails with Retrospective.

文 献

- 1) Bokcing : Zytologishe Diagnostik der Prostata, Urologe (A), 22 : 134~143, 1983.
- 2) Esposhi, P.L. : Cytologic malignancy grading of prostatic carcinoma by transrectal aspiration biopsy : a five-year followup study of 479 hormone-treated patients, Scand. J. Urol. Nephrol., 5 : 199~209, 1971.
- 3) Esposhi, P.L. : Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of transrectal aspiration biopsy : a critical review of 1,110 cases and a report of morphologic and cytochemical studies, Acta Cytol., 10 : 182~186, 1966.
- 4) 藤岡知昭，岡本重禮，他 2 名 : 前立腺癌における経直腸的針生検の評価，泌尿紀要，27 (3) : 279~282, 1981.
- 5) Franzen, 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.
- 6) Gleason, D.F., Mellinger, G.T. and the VACURG : Prediction of prognosis for prostatic adenocarcinoma by combined histological grading and clinical staging, J. Urol., 111 : 58~64, 1974.
- 7) Kline, T.S., Kohler, F.P. and Kelsey, D.M. : Aspiration biopsy cytology (ABC), Its use in diagnosis of lesions of the prostate gland, Arch. Pathol. Lab. Med., 106 : 136~139, 1982.
- 8) 宮崎徳義，百瀬俊郎 : 前立腺癌の 15 年間の臨床統計，西日泌，43 : 487~491, 1980.
- 9) Mostofi, F.M. : Histological Typing of prostatic Tumours (International Classification of Tumours, No. 22), Geneva, WHO, 1980.
- 10) 坂本穆彦，河西恒雄，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.
- 11) 坂本穆彦，木原和徳，鷺塚 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.
- 12) 坂本穆彦，木原和徳，鷺塚 誠・他 : 前立腺癌の組織学的分化度と細胞診所見の対比，日臨細胞誌，23 : 132~137, 1984.
- 13) 斉藤 泰 : 老年者の前立腺肥大と前立腺癌，老人科診療，6 (3) : 262~265, 1985.
- 14) 関口 浩・他 : 前立腺癌入院患者の統計学的観察，西日泌，43 : 719~723, 1981.
- 15) 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.
- 16) 竹内弘幸 : Estrogen 療法による前立腺細胞の変化，癌の臨床，17 : 692~699, 1971.
- 17) 和志田裕人，柴田偉雄 : 前立腺癌の細胞診，日臨細胞誌，12 : 31~37, 1973.
- 18) 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.