原 著

前立腺分泌液細胞診の有用性について

——104 例の検討——

長野県厚生連篠ノ井総合病院検査科¹⁾, 同 泌尿器科²⁾, 同 病理科³⁾
瀧澤 雅美¹⁾ 中村恵美子¹⁾ 清水 敏夫¹⁾ 和食 正久²⁾
川口 研二³⁾

前立腺分泌液細胞診を施行した 104 例を対象に, 前立腺癌の早期診断における本検査の有用性について検討した。組織学的に癌が確認された 29 例の細胞診所見は class II 5 例, IIIa 1 例, IIIb 8 例, IV 4 例, V 11 例であった。class IIIb 以上の症例は 23 例で疑陽性を含めた陽性率はおおよそ 79% であった。29 例中触診で結節の明らかな症例は 23 例, 不明瞭な症例は 6 例で細胞診 class IIIb 以上と診断されたのはそれぞれ 20 例 (87%), 3 例 (50%) であった。class II の症例は細胞採取量不足によるもので, class IIIb 8 例には細胞採取量の少ない症例, 採取時の出血により細胞の変性が強い症例, 比較的早期の臨床病期 B2 の症例が含まれていた。細胞診疑陽性で生検陰性の 5 例のうち 2 例に, その後の TUR-P で癌が証明された。病巣の部位や大きさにあまり左右されず, 広領域からの細胞が観察可能な前立腺分泌液細胞診は, 十分な採取細胞量があれば前立腺癌の診断法として簡便で有効な検査法と考えられる。

当院ではランダム針生検と組み合わせ, 腫瘍マーカーの異常はあるが, 臨床的に結節の不明瞭な, 癌の疑いのある症例の経過観察の一手段として活用している。

Key words : Prostate cancer——Exfoliative cytology

I. はじめに

前立腺癌は, 直腸診や経直腸的超音波断層法による局所所見, ならびに prostate specific antigen (PSA) などの腫瘍マーカー異常から, 最終的に細胞

診あるいは組織診によって総合的に診断が下される。近年, 生検診断として手技が簡便で合併症も少なく, 外来で繰り返し施行できる針生検がひろく普及している。これに伴って, 細胞診断学の分野でも生検診断に劣らない正診率の高さと, 外来で反復施行が可能な穿刺吸引細胞診が積極的に活用されている^{1~4)}。穿刺吸引細胞診では病変が小さい場合や穿刺すべき病変部が不明瞭な場合に診断率が下がり³⁾, 他の手段を併用する必要がでてくる。前立腺の細胞診の検体としては自然尿, 前立腺マッサージ後の尿などが用いられてきたが, 患者に対する侵襲が少ないという利点を除くと診断の確実性が低いといわれている⁵⁾。今回われわれは, 前立腺の細胞診検査の中でも診断率が高いといわれている一条ら^{5,6)}の開発した特殊なカテーテルを用いた前立腺分泌液細胞診を 104 例の前立腺癌疑いの患者に施行し, その臨床的有用性について検討した。

Diagnostic value of exfoliative cytology using a prostatic fluid collecting catheter for early detection of prostatic carcinoma

Masami TAKIZAWA¹⁾, C.T., I.A.C., Emiko NAKAMURA¹⁾, C.T., J.A.C., Tosio SHIMIZU¹⁾, C.T., I.A.C., Masahisa WAJIKI²⁾, M.D., Kenji KAWAGUCHI³⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, ²⁾Department of Urology, ³⁾Department of Pathology, Sinonoi General Hospital

論文別刷請求先 ☎ 388 長野市篠ノ井会 666 の 1 長野県厚生連篠ノ井総合病院検査科 瀧澤雅美

平成 7 年 8 月 14 日受付

平成 7 年 12 月 16 日受理

表 1 Stage 別細胞診結果

stage	class	II	IIIa	IIIb	IV	V
B ₁		1		2	2	2
B ₂		2		2	1	3
C		1	1	3		
D ₂		1		1	1	6

II. 対象および方法

1990 年 1 月～1992 年 12 月, 当院泌尿器科で血清 PSA 高値あるいは触診所見で前立腺癌を疑われ, 前立腺分泌液細胞診ならびに前立腺生検や経尿道的前立腺切除術 (TUR-P) による組織学的検索のなされた 104 例を対象とした。患者の年齢は 45 歳から 93 歳で平均 71.1 歳であった。

前立腺分泌液細胞診は各例で 1 回施行された。前立腺生検を 2 回施行した 9 例以外の症例は生検あるいは TUR-P が 1 回行われている。なお生検はほとんどの例で左右両葉より 1 本ずつ計 2 本採取されている。

一条らの開発した前立腺分泌液採取用カテーテルは, 先端の穴が尿道前立腺部に位置するよう工夫されている。このカテーテルを尿道に留置した後, 前立腺をマッサージし, カテーテル端に接続した注射筒で前立腺分泌液を吸引した。抜去したカテーテルの先端部を 50% アルコールの入った遠心管に挿入し, カテーテル内の分泌液を十分アルコールで洗浄, パンピングする。洗浄液を遠心分離し沈渣を塗抹標本として型どり Papanicolaou 染色し鏡検した。

III. 結 果

前立腺分泌液細胞診を施行した 104 例の細胞診の結果は class II 52 例, class IIIa 24 例, class IIIb 13 例, class IV 4 例, class V 11 例であった。組織学的に癌が証明されたのは 104 例中 29 例であった。29 例のうち 27 例が初回の生検で癌の診断が下され残りの 2 例は生検後の TUR-P で癌が確認された。癌の証明されなかった 75 例の生検所見は検体量不十分な 1 例をのぞいて本来の前立腺組織が採取されていた。

なお PSA 高値の持続する症例は現在定期的な経過観察を行っている。

29 例の細胞診結果は class II 5 例, class IIIa 1 例, class IIIb 8 例, class IV 4 例, class V 11 例で class

表 2 分化度別細胞診結果

組織型	class	II	IIIa	IIIb	IV	V
高分化型		1	1	3		2
中分化型		4		5	3	3
低分化型					1	6

IIIb 以上は合計 23 例で癌の確診例の約 79% であった。細胞診の結果を臨床病期分類でみたものが表 1 である。臨床病期 B₁ では class IV 以上 4 例, B₂ では 4 例, D で 7 例であった。組織学的に腺癌と診断されたのに class II, IIIa であった 6 例を検討してみると, 細胞成分が少なく材料不適とされたのが 3 例, 出血がひどく判定が困難であったものが 3 例であった。なお細胞量については対物 10 倍の視野で大小の細胞集塊がよくちらばって全体の 50% くらいを占めるのが良いと考えられた。癌の組織分化度との関連 (表 2) についてみると, 細胞像からは高, 中分化型の鑑別をすることは困難であった。しかし低分化型症例 7 例全例が細胞診陽性でかつ細胞異型も明らかに強かった。写真 1 に正常の前立腺細胞像を示す, 細胞は円柱形で核は円形または楕円形, 核形の不整はなく小型核小体が認められるものもある。類澱粉小体を背景にみる。写真 2 に典型的な前立腺癌の細胞像を示す。写真 2a は中分化型腺癌で大型の細胞集塊を形成し, 明るい均一な細胞からなる, 蜂巣状構造がみられ, 核小体も明瞭で, 核クロマチンの不均等分布がみられる。写真 2b は低分化型腺癌で, N/C 比増加が著しく核の大小不同, 核小体肥大が著明である。

上述した癌細胞に類似する細胞集塊が少数しかみられない場合や, 出血による細胞変性があり明らかに癌と診断できないものを class IIIb とした。

細胞診で癌を疑ったが, 生検で癌が証明されなかった 5 例のうち 2 例にその後の TUR-P で癌が証明された。残る 3 例は現在も経過観察中である。また 104 例中触診上結節の明らかなものは 39 例, 不明瞭なものは 65 例であった。組織学的に癌の証明された 29 例をみると結節が明瞭な症例が 23 例, 不明瞭な症例は 6 例であった。これらの細胞診結果をみると, 結節明瞭の 23 例は class V 11 例, IV 4 例, IIIb 5 例, IIIa 1 例, II 2 例で IIIb 以上は 20 例, 全体の 87% を占める。一方結節不明瞭な 6 例は class IIIb 3 例, II 3 例で, class IIIb 以上は 3 例で 50% がスクリーニングできた。

写真 1 正常の前立腺細胞像 (Pap. 染色, ×40)

IV. 考 察

米国では、前立腺癌の発生頻度は高く、男性の癌死亡原因でも肺癌に次いで第2位にランクされている。1994年の報告では、年間で38,000人が前立腺癌で死亡し、年間20万人の新たな患者が発生しているという⁸⁾。わが国においても近年、人口の高齢化や生活様式の欧米化にともない前立腺癌の罹患率は増加を示している。近い将来、米国のように男性の癌死亡の上位にランクされると予想されている⁷⁾。こうした背景から前立腺癌を早期の段階でみつけ、治療することは前立腺癌の死亡数を減少させる点で重要な課題と考えられる。

現在、前立腺癌の診断は血清の腫瘍マーカー、直腸診、超音波断層法、吸引や生検によって採取される細胞や組織の形態学的診断など複数の検査の組み合わせによる総合判定で行われている。

血清PSA値の測定は感度の高い検査として早期発見、治療後の経過観察など日常広く用いられている。しかし、微小癌、早期癌の発見という点では万全の検査とはいえない^{8,9)}。生検は確定診断のうえで決定的な役割を果たす。近年外来で簡便かつ安全に行える穿刺針生検が普及している。しかし誤陰性が比較的多いことや、病変が小さい場合の命中率の低さなどに問題がある。さらに正診率も50~60%と低いといわれている^{2,10)}。これに対し、細胞診断学分野でも穿刺吸引細胞診を行い、生検の組織診断と変わらないかあるいはこれに劣らぬ正診率をあげている報告がある^{1~3)}。この穿刺法による診断は病変の局在がはっきりしていること、きちんと病変から採取されていることが必要であり、手技の巧拙、標本の善し悪しなども

a

b

写真 2 a: 中分化型前立腺癌の細胞像 (Pap. 染色, ×40). b: 低分化型前立腺癌の細胞像 (Pap. 染色, ×40)

結果に大きく影響する。

一条ら^{5,6)}の開発した、前立腺分泌液細胞診は局在病変はもちろんのこと、狙撃すべき結節性病変が不明瞭な場合にも診断的威力を発揮するといわれている。95%という彼らが報告⁶⁾するほどの高い診断率があれば狙撃生検も合わせ、前立腺癌の診断率をさらに向上させることができると考えられる。しかし残念ながらこの診断法の有効性を評価する研究は彼ら自身の報告以外見当たらない。そこでわれわれは、この検査法を追試し、その臨床的有用性について検討を加えることにした。

細胞診施行104例中組織学的に癌の証明されたのは29例であった。この29例の細胞診の結果はclass II 5例, class IIIa 1例, class IIIb 8例, class IV 4例, class V 11例でclass IIIb以上の陽性率は約79%であった。class IIIbとされたものは細胞採取量が少ない症例、出血のため細胞が変性して確認できない症例が含まれていた。また組織学的には癌が証明されたが細胞診の結果がclass II, IIIaの症例はいずれも細胞採取量が少ない症例であった。さらに細胞診が疑陽性

図1 前立腺癌の診断手順

であって初回の生検では癌の確診の得られなかった5例を追跡検査すると、うち2例にその後のTUR-Pで癌が証明された。

癌症例29例のうち23例は触診で結節が触知され、6例は結節が不明瞭であった。この2群の細胞診結果は結節明瞭群ではclass IIIb以上が20例(87%)、結節不明瞭群で3例(50%)であった。結節不明瞭なものでは半数がスクリーニングできたことになる。しかし、まだ症例が少ないため今後の検討が必要と考えられる。

stage B2とstage Cの陽性率を比較するとstage B2の方が陽性率が高いようにみえるが症例数が少ないことや、手技上の問題があると考えられ今後の検討課題と思われる。

一般に穿刺細胞診の診断率は生検による診断と差がないかあるいはこれよりも優れているという報告が多い¹⁻⁶⁾。米国の200例以上を検索した研究⁷⁾では穿刺細胞診のsensitivityは69~96%で、specificityは78~97%である。これに対し本邦では80~90%の正診率という報告がある¹⁰⁾。われわれの追試結果は一条らの示す95%という診断率にはとうてい及ばないが、一般的にいわれている正診率に入っていると考えられる。前立腺分泌液細胞の鏡検にあたって、当初は正常の前立腺細胞が確実に採取されているのか、また異型の乏しい高分化型腺癌細胞の同定に苦慮した。しかし、前立腺小石の存在などから本来の前立腺細胞は認識できるようになった。また高分化型の腺癌細胞においては現在でも判定に悩む症例はあるが、核の大きさがやや大きく、核間距離、核配列の乱れがあり、核縁の不整もみられること、まれにクリスタロイドもみら

れることなどから判定が可能と考えられる。

以上、侵襲が少なく手技も簡便で、外来で頻回に施行できる利点から、結節が不明瞭な症例に対しての一診断法として有用と考えられる。これら104例の検討から、図1に示すように現在われわれの施設では癌の疑いのある患者で初回の生検が陰性の場合、細胞診所見を重点におき、陰性であれば定期的な経過観察とし、陽性であれば積極的に生検を繰り返し癌の早期発見に努めている。

本論文の要旨は第33回日本臨床細胞学会秋期大会(仙台市)において発表した。

Summary

In 104 patients who were suspected of having prostatic carcinoma, we reevaluated the clinical validity of exfoliative cytology utilizing prostatic fluid obtained by a specially-designed catheter devised by Ichijo. Of 29 patients who had been histologically diagnosed as having prostatic carcinoma, 15 were cytologically positive and eight were strongly suspected to have a carcinoma. Therefore, diagnostic sensitivities were 52% (15/29) and 79% (23/29; including cases with class IIIb). In addition, in the two of five patients who were cytologically positive but histologically negative, subsequent follow-up biopsy ultimately confirmed prostatic carcinoma. Thus, we consider this method to be a simple and potentially useful method for early detection of prostatic carcinoma.

文 献

- 1) Dohen, M.B., Ljung, B.M.E. Fine-needle aspiration biopsy of the prostate. In Rosen PP, Fechner RE eds. Pathol Ann. Norwalk, Connecticut/San Mateo California, Appleton & Lange. 1991; 26: 89~108.
- 2) Eble, J.N., Angermeier, P.A. The role of fine needle aspiration and needle core biopsies in the diagnosis of primary prostatic cancer. Hum. Pathol. 1992; 23: 249~257.
- 3) 鷺山和幸. 穿刺吸引細胞診(微小癌の発見). 矢谷隆一, 島崎 淳 編, 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別診断アトラス前立腺, 東京: 文光堂, 1992: 111~116.
- 4) 松崎 理. 前立腺細胞診の現状と展望. 病理と臨床 1993; 11: 689~695.
- 5) Ichijo, S., Katayayose, K., Koguchi, M., Suzuki, T.,

- Shiraiwa, Y. Exfoliative cytology of prostatic carcinoma using a prostatic fluid collecting catheter. *J. Urol.* 1985 ; 133 : 416~420.
- 6) 一条貞敏. 剝離細胞診. 矢谷隆一, 島崎 淳 編, 取扱い規約に沿った腫瘍鑑別アトラス前立腺, 東京:文光堂, 1992 : 117~128.
- 7) がん死亡者数の将来予測. がん罹患者数の将来予測. 成人病のしおり 95. 厚生省保険医療疾病対策課監修日本成人予防会 1995 : 104~105.
- 8) Bostwick, D.G. Prostatic-specific antigen. Pathology patterns. Supplement to *Am. J. Clin. Pathol.* 1994 ; 102 : 531~537.
- 9) Oesterling, J.E. Prostatic specific antigen. *Cancer* 1995 : 75 ; 1795~1804.
- 10) 松嶋 理. 臓器別穿刺吸引細胞診. 前立腺. 臨床検査 1993 ; 37 : 47~57.
-