膀胱腫瘍における非腫瘍部生検の意義

北海道大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 小柳知彦教授)

高橋 和明 坂下 茂夫 丸 彰夫 小柳 知彦

CLINICAL SIGNIFICANCE OF MULTIPLE BIOPSIES OF NONTUMOROUS BLADDER MUCOSA IN PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Kazuaki Takahashi, Shigeo Sakashita, Akio Maru and Tomohiko Koyanagi

Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine

(Director: Prof. T. Koyanagi)

Multiple biopsy specimens obtained from nontumorous bladder mucosa were investigated histologically. An average of 3.6 specimens was taken in 142 transurethral resection operations for 112 patients with bladder cancer. The histological categories used were normal epithelium, metaplasia, hyperplasia and G1-G3 dysplasia.

Thirty-seven patients (27.7%) had G2<dysplasia within normal looking bladder mucosa. In patients with high grade bladder cancer, the incidence of the association with dysplasia was 51.7%, which was significantly higher than the rates in patients with low or moderate grade bladder cancer ($p<0.05$).

The tumor recurrence was observed in 45 patients of 102 patients who were followed with bladder preservation. The recurrence was seen in 13 of 19 patients (68.4%) with mucosal dysplasia in the previous operation. The rate was significantly higher than 38.6% in patients without dysplasia ($p<0.05$).

Thus, the epithelial dysplasia seen in nontumorous bladder mucosa were associated with higher grade bladder tumors more often, and the histology of multiple biopsy specimens might be one of predictors for tumor recurrence in near future.

要旨: 膀胱腫瘍112例に対して行なった142回の経尿道的切除術の際に, 平均3.6カ所の非腫瘍部生検を行い, 異常な上皮細胞の有無を検討した。非腫瘍部の上皮異形成を G1, G2, G3に3分し, G2以上の異形成上皮と腫瘍の異型度と再発との関係を検討した。

膀胱腫瘍112例中31例 (27.7%) で非腫瘍部に G2以上の異形成上皮を認めた。腫瘍の組織学的異型度が G3の症例では, 29例中15例 (51.7%) で非腫瘍部に G2以上の異形成を認め, G1の31例中3例 (9.7%) に比べ高頻度に異形成上皮がみられ ($p<0.01$), G0の9例中1例 (11.1%), G2の43例中12例 (27.9%) に比べても高頻度であった ($p<0.05$)。

膀胱全摘術を受けた症例を除けば, 経過観察中腫瘍の膀胱内再発がみられたのは102例中45例であるが, 非腫瘍部に G2以上の異形成を認めた19例中13例 (68.4%) に再発がみられ, G2以上の異形成の認めなかった83例中32例の再発率 (38.6%) に比べ高かった ($p<0.05$)。

したがって, 膀胱腫瘍患者の非腫瘍部生検で異形成上皮の存在は, 腫瘍の悪性度と再発の指標になりうると考えられた。

緒 言

膀胱腫瘍においては, 肉眼的あるいは内視鏡的に正常に見える非腫瘍部の上皮細胞にもさまざまな変化がみられることが, 1950年代の前半に見出されている¹⁾²⁾。このような上皮内に限局した病変は, 異形成

(dysplasia) あるいは上皮内癌 (carcinoma in situ) と今日呼ばれている。膀胱腫瘍の自然経過とこれらの腫瘍に随伴した非腫瘍部の上皮内病変との関係については, 膀胱全摘標本あるいは経尿道的非腫瘍部生検組織を用いて検討されてきた。しかし, 異形成あるいは

上皮内癌の定義や性格づけは、臨床的にも、病理組織学的にも確定していないのが現状である³⁾。

我々は1982年から膀胱腫瘍における経尿道的膀胱腫瘍切除（以下 TUR-BT）の際、同時に非腫瘍部生検を積極的に行なってきた。ここでは、その得られた非腫瘍部生検組織像と腫瘍部の組織学的異型度、深達度、および臨床治療経過との関係を解析し、膀胱腫瘍における非腫瘍部生検の臨床的意義を検討した。

対象および方法

北海道大学泌尿器科において、1982年から1986年までの5年間に、内視鏡的隆起性病変を認めた膀胱腫瘍患者で、TUR-BTと同時に非腫瘍部生検を行なった112名を検討の対象とした。患者の性別は男79名、女33名で、年齢は28歳から88歳で平均年齢61.0歳であった。切除された膀胱腫瘍はいずれも組織学的に移行上皮癌または移行上皮癌+扁平上皮癌と確定したものであった。

生検は内視鏡による観察で正常と思われる粘膜を生検鉗子にて採取した。その部位は主に膀胱三角部、後壁、左右側壁、頂部、および男性後部尿道粘膜であっ

た。今回の非腫瘍部生検の検討では腫瘍部の近接部の生検組織は除外した。生検回数は初回の非腫瘍部生検が112回、再発後2回目以上の生検が30回で、合計142回であった。

腫瘍近接部をのぞいた非腫瘍部生検で採取された生検組織総数は514個であり、1回の手術あたりの生検部位数を図1に示した。一回の手術あたり4カ所生検された場合が最も多く、平均3.6カ所の粘膜が採取された。

組織学的所見は、正常、化生、過形成、異形成に分けた。異形成以外は日本泌尿器科学会、病理学会による膀胱癌取扱規約⁴⁾に従い判定した。異形成上皮についてはNagyら³⁾の分類に従い、その構成細胞の異型度と組織構築から3種に分類し、異型度の低いほうから高い順にG1、G2、G3とした。それぞれの代表的な組織像を図2～図4に示した。G3異形成は、組織学的には日本泌尿器科学会、病理学会による膀胱癌取扱規約⁴⁾における上皮内癌に近似していたが、上皮下への浸潤は示さないものとした。同一症例で化生と異形成、過形成と異形成が存在する場合は異形成とした。

図1 1回の手術における生検部位数

図2 非腫瘍部のG1異形成。HE染色（×180）

図3 非腫瘍部のG2異形成。HE染色（×180）

図4 非腫瘍部のG3異形成。HE染色（×180）

非腫瘍部生検組織像のうち、とくに G2, G3異形成の存在に焦点を絞り、以下にあげた膀胱腫瘍の組織学的、臨床的な項目と対比し検討した。すなわち、日本泌尿器科学会、病理学会による膀胱癌取り扱い規約⁴⁾による腫瘍の組織学的異型度分類、腫瘍の組織学的深達度、腫瘍の再発と非腫瘍部の G2, G3異形成の存在との関連を解析した。尚、2つ以上の異なった異型度を示す腫瘍組織が混在する場合、異型度の高い方をその腫瘍の異型度とした。解析には χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ を有意差ありとした。

結 果

1. 非腫瘍部生検組織像

採取された514のうち、上皮の剥脱や機械的な損傷などにより組織学的診断が困難であった76個の標本を除いた438個でその組織像を判定することができた。初回および再発時の非腫瘍部生検症例合わせて142例のうち、すべて正常組織像を示したのは43例であり、残り

表1 非腫瘍部生検における組織像

非腫瘍部組織像	例数	(%)
正常上皮のみ	43	(30.3%)
化生上皮まで	4	(2.8%)
過形成上皮	10	(7.0%)
異形成上皮	85	(59.9%)
計	142	

表2 非腫瘍部異形成上皮の分類と例数

異形成上皮	
G 1	44
G 2	27
G 3	14
計	85

表3 腫瘍の組織学的異型度と非腫瘍部生検組織像

腫瘍の異型度	非腫瘍部の G 2 および G 3 異形成	
	あり (%)	な し
G 0 N = 9	1 (11.1%)	8
G 1 N = 31	3 (9.7%)	28
G 2 N = 43	12 (27.9%)	31
G 3 N = 29	15 (51.4%)	14
計 112	31 (27.7%)	81

χ^2 検定 $p<0.01$: G 1—G 3,
 $p<0.05$: G 0—G 3, G 2—G 3
 $p<0.1$: G 1—G 2

99例では1カ所以上の非腫瘍部粘膜に非正常上皮の出現が観察された。その内分けは、移行上皮以外への化生のみがみられたのが4例、過形成上皮のみが観察されたのが10例であり、85例では異形成上皮が観察された。したがって、非腫瘍部に1カ所以上の異形成上皮が出現した頻度は59.9%であった(表1)。異形成上皮の異型度分類では、G1異形成が44例と最も多く、G2異形成が27例、G3異形成が14例にみられた。結局、臨床的に問題となりうる G2, G3異形成は、合わせて41例(28.9%)に観察されたことになる。生検数でみると、組織診断の可能であった438個の組織のうち72個(16.4%)に G2, G3の異形成上皮が出現していた。

2. 腫瘍部の組織学的異型度と非腫瘍部生検組織像

初回の非腫瘍部生検をうけた112例の腫瘍部の組織学的異型度と非腫瘍部生検組織像の関係を表2、表3に示した。腫瘍の組織学的異型度の内分けは、G0が9例、G1が31例、G2が43例、G3が29例であった。非腫瘍部に化生のみがみられたのは4例で、過形成は10例にみられた。一方、非腫瘍部に G2, G3異形成上皮の出現がみられたのは、G0腫瘍では1例(11.1%)、G1では3例(9.7%)、G2では12例(27.9%)、G3では15例(51.7%)であった。統計学的には、G3の腫瘍ではそれ以外の腫瘍のいずれに比べても、非腫瘍部に異形成上皮の出現する頻度が高かった ($p<0.05$)。

3. 腫瘍部の組織学的深達度と非腫瘍部生検組織像

初回の非腫瘍部生検をうけた112名について腫瘍部の組織学的深達度と非腫瘍部生検組織像の関係を表4に示した。

腫瘍部の組織学的深達度別の症例数は、Taが18例、T1が41例、T2が13例、T3が3例、CISが4例、Txが33例であった。そのうち非腫瘍部生検にて G2, G3異形成の所見があったのは、それぞれ Taで1例(5.6%)、T1で8例(19.5%)、T2で6例(46.2%)、T3で1例

表4 腫瘍の深達度と非腫瘍部生検組織像

腫瘍の深達度	非腫瘍部の G 2 および G 3 異形成	
	あり (%)	な し
T a N = 18	1 (5.6%)	17
T 1 N = 41	8 (19.5%)	33
T 2 N = 13	6 (46.2%)	7
T 3 N = 3	1 (33.3%)	2
Tis N = 4	4 (100.0%)	0
T x N = 33	11 (33.3%)	22

χ^2 検定 $p<0.01$: T a—T 2
 $p<0.1$: T 1—T 2

(33.3%)であり、このほか CIS で 4 例 (100%), Tx で 11 例 (33.3%)であった。CIS では、症例数は少ないが非腫瘍部に G2, G3 異形成が高頻度に出現した。また、T2 の腫瘍では、Ta の主要に比べ非腫瘍部に G2, G3 異形成の出現する頻度が高かった ($p < 0.01$)。その他の組織学的深達度の間には異形成上皮の出現頻度に有意差はなかった。

4. 再発と非腫瘍部生検組織像

非腫瘍部生検を実施した症例で、膀胱摘除症例を除き術後抗瘍剤膀胱内注入療法を施行しながら再発の有無を観察した症例は 102 例であった。このうち再発がみられたのは 45 例 (44.1%)であった。再発例において、前回の経尿道的電気切除術の際に施行された非腫瘍部生検で G2, G3 異形成がみられたのは 13 例で、G2, G3 異形成がみられなかったのが 32 例であった。この結果、G2, G3 異形成がみられた 19 例の再発率は 68.4%となり、G2, G3 異形成がみられなかった 83 例の再発率 38.6%に比べ高率であった ($p < 0.05$) (表 5)。

再発を理由として、2 回以上の非腫瘍部生検を行ったのは 30 例であるが、このうち 21 例では、2 回目の非腫瘍部生検組織像を初回のそれと比較し得た (表 6)。腫瘍の組織像の比較で初回の組織学的異型度に比べ悪化したのは 10 例で、不変が 11 例であった。再発時の非腫瘍部の生検組織像を初回のそれと比べると、新たに G2, G3 異形成上皮が出現したり、異形成の程度が進行したのは 11 例で、不変は 9 例であった。腫瘍の組織学的異型度が悪化した 10 例中 6 例では非腫瘍部の組織像は不変であり、また腫瘍の組織像が不変であった 11 例中非腫瘍部の組織像が不変であったのはわずか 3 例であった。この結果、個々の症例で腫瘍の組織学的

異型度の悪化と非腫瘍部の組織像の変化の間には特別な関係を見いだすことはできなかった。再発部位における以前の非腫瘍部生検組織像を比べてみたが (部位：膀胱癌取扱い規約による)、評価可能な 24 例中正常が 12 例、G1 異形成が 5 例、G2 異形成が 7 例で特別な傾向を認めなかった。

考 察

非腫瘍部生検は、再発や多発の性質を持つ膀胱腫瘍において、前癌状態と言うべき異常上皮の早期発見を主な目的として開始された方法である。特に異形成上皮の出現と腫瘍の再発や進行の関係が明らかとなれば、非腫瘍部生検は治療方針の決定に有力な根拠を与える事になり、膀胱全摘標本のマッピングによる非腫瘍部の組織検査とは異なる意義を持つと考えられる。しかし、膀胱癌の前癌病変の特定についてはもちろんのこと、異形成上皮の定義についても議論が多いところである⁵⁾。本邦における膀胱癌取扱い規約⁴⁾においては、腫瘍様病変ないし異常上皮として上皮異形成がとりあげられているが、その定義あるいは分類については明確とされていない。そこで、本研究では異形成の定義と分類は Nagy ら³⁾に従い、非腫瘍の異形成上皮の出現のもつ臨床的意義を検討した。

今回の検討では異形成を、その程度から 3 分類したが、G1 の異形成には正常上皮との区別が困難なものがあつた。また、G1 の異形成はすでに述べられているように (Murphy, Tannebaum)⁸⁾⁷⁾、上皮の変性、再生あるいは反応性の変化とも厳密に区別することは困難と考えた。いっぽう、Murphy⁸⁾は G3 の異形成を neoplastic としているが、本研究においては、G2 異形成との境界は必ずしも明確でない場合があつた。そこで、G2 以上の異形成に焦点を絞り、G2 および G3 異形成を一群として検討対象にした。

採取された 514 個の標本のうち、76 個 (14.8%) は組織学的診断が困難であった。これらの標本では、上皮の剝脱や、上皮が存在しても組織構築上の損傷が高度であった。上皮細胞の剝奪は、上皮内癌でみられるような細胞間接着が弱い時に、病変そのものの性質に起因した減少とも考えられるが、人為的損傷と区別できないために判定から除外した。また、上皮細胞の損傷は、人為的な原因によると考えられ、特に、電気メスを用いた生検組織には組織診断の可能な標本は少なかった。したがって、非腫瘍部生検の組織診断では、まず、保存状態の良い標本をうることが重要であって、注意深い組織の採取と取扱いが必要と考えられた。

表 5 非腫瘍部の G2 および G3 異形成とその後の再発

非腫瘍部組織像	例数*	再発あり (%)	χ^2 検定
異形成あり	19	13 (68.4%)	$p < 0.05$
異形成なし	83	32 (38.6%)	
計	102	45 (44.1%)	

*: 膀胱全摘除術施行例を除く

表 6 再発症例における非腫瘍部生検組織像の変化

腫瘍部異型度	非腫瘍部生検組織像		
	grade up	grade down	no change
grade up N=10	4	0	6
no change N=11	7	1	3

438個の非腫瘍部生検組織の検討で、72個(16.4%)にG2以上の異形成があった。症例単位でみると、初回の検査112例中31例(27.7%)、再発を含めればのべ142例中41例(28.9%)に異形成上皮が観察された。非腫瘍部生検で異形成上皮の出現頻度に関する従来の報告では、その定義は必ずしも同一ではないが、20~80%^{8)~13)}とされている。今回の検討でもG1異形成を含めば59.9%の出現頻度であり、従来の報告と近似していた。腫瘍組織の異型度と非腫瘍部のG2以上の異型上皮の出現には密接な関係がみられた。すなわち、G3の腫瘍では実に51.7%で、G2の腫瘍では27.9%で非腫瘍部にG2以上の異形成を伴うことが判明した。これは、G1における9.7%の出現率に比べ高かった。このようなG2以上の異形成上皮の存在が、前癌状態と密接な関係があるとすれば、腫瘍の再発の危険因子となりうる。事実、今回の112例中45例が、観察期間中に再発したが、異形成を認めなかった83例中32例(38.6%)が再発したのに対して、異形成を認めた場合は19例中13例(68.4%)と高率に再発した($p<0.05$)。

以上の成績から、非腫瘍部の生検組織にG2以上の異形成上皮をみとめることは、腫瘍の組織学的異型度に代表される悪性度と再発危険度の高いことが示していると言える。臨牀的な側面から述べれば、非腫瘍部に異形成上皮の存在は、低分化型腫瘍の場合にはより強力な治療を、高分化型腫瘍ではより厳密な経過観察を支持する根拠となると考えられる。

しかし、G2以上の異形成上皮が、隆起性膀胱癌の前癌状態か否かを今回の結果から断定するには、なお不十分と考えられた。それは、異形成上皮から腫瘍への発育過程を直接観察していないからである。今後は、異形成上皮の定義をより明確にするためには、まず、正常上皮と異形成上皮の細胞生物学的な相違を明確にする研究の進展が期待される。さらに、膀胱内景の詳細な地図を作製し、非腫瘍部の異形成上皮とその後の再発腫瘍の地理的關係を経時的に明らかにする必要がある。

結 語

1. 112例の膀胱腫瘍患者に142回の非腫瘍部生検を施行した。初回の非腫瘍部生検で31例(27.7%)にG2、G3異形成上皮がみとめられた。

2. 非腫瘍部のG2、G3異形成上皮の出現頻度は、腫瘍の組織学的異型度が高くなるほど高頻度であった($p<0.05$)。

3. 膀胱腫瘍の再発は、非腫瘍部にG2、G3異形成上

皮のみられた68.4%、異形成上皮のみられなかった38.6%にみられ、前者の再発率が高かった($p<0.05$)。

4. したがって、非腫瘍部に異形成上皮が存在することは、腫瘍の悪性度あるいは再発の危険に関して指標となると思われる。

文 献

- 1) Melicow, M.M.: Histological study of vesical urothelium intervention between gross neoplasms in total cystectomy. *J. Urol.*, 68, 261—279, 1952.
- 2) Mashna, F.: Mucosal changes in relation to bladder tumor. *Brit. J. Urol.*, 24, 344—351, 1952.
- 3) Nagy, G.K., Frable, W.J. and Murphy, W.M.: Classification of premalignant urothelial abnormalities: A Delphi study of the national bladder cancer collaborative group A. *Path. Ann.*, Part 1, 17, 219—233, 1982.
- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会: 泌尿器科, 病理. 膀胱癌取扱い規約. 第1版, 1980.
- 5) Dean, P.J. and Murphy, W.M.: Carcinoma in situ and dysplasia of the bladder urothelium. *World J. Urol.*, 5, 103—107, 1987.
- 6) Murphy, W.M. and Soloway, M.S.: Urothelial dysplasia. *J. Urol.*, 127, 849—854, 1982.
- 7) Tannebaum, M., Romas, N. and Droller, M.: The pathobiology of early urothelial cancer. *Rd. Skinner, D.G. and Lieskovsky, G., Genitourinary Cancer*, p. 55, Saunders CO., Philadelphia, 1988.
- 8) Soloway, M.S., Murphy, W., Rao, M.K. and Cox, C.: Serial multiple-site biopsies in patients with bladder cancer. *J. Urol.*, 120, 57—59, 1978.
- 9) Wallace, D.M.A., Hindmarsh, J.R., Webb, J.N., Busuttill, A., Hargreave, T.B., Newsam, J.E. and Chisholm, G.D.: The role of multiple mucosal biopsies in the management of patients with bladder cancer. *Brit. J. Urol.*, 51, 535—540, 1979.
- 10) Cooper, T.P., Wheelis, R.F., Correa, R. J. Jr., Gibbons, R.P., Mason, J.T. and Cummings, K. B.: Random mucosal biopsies in the evaluation of patients with carcinoma of the bladder. *J. Urol.*, 117, 46—48, 1977.
- 11) Wolf, H. and Hojgaard, K.: Urothelial dysplasia in random mucosal biopsies from patients with bladder tumors. *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 14, 37—41, 1980.
- 12) Wolf, H. and Hojgaard, K.: Prognostic factors in local surgical treatment of invasive bladder cancer, with special reference to the presence of urothelial dysplasia. *Cancer*, 51, 1710—1715, 1983.
- 13) 斎木 喬, 滝川 浩, 香川 征, 黒川一男: 膀胱腫瘍における Multiple Mucosal Biopsy. *西日泌尿*, 48, 733—736, 1986.

(1989年1月10日受理)