吸引生検による膀胱癌リンパ節転移の診断

東北大学泌尿器科 (主任: 折笠精一教授)

星 宣次	折笠 精一	吉川 和行
栃木 達夫	小野久仁夫	佐藤 信
大山 力	斉藤 誠一	景山 鎮一

ASPIRATION BIOPSY OF REGIONAL LYMPH NODE IN BLADDER CANCER

Senji Hoshi, Seiichi Orikasa, Kazuyuki Yoshikawa, Tatsuo Tochigi, Kunio Ono,
Makoto Satoh, Chikara Ohyama, Seiichi Saitoh and Shizuichi Kageyama
Department of Urology, Tohoku University School of Medicine
(Director: Prof. S. Orikasa)

Percutaneous transabdominal fine needle aspiration biopsy (FNAB) of the pelvic and retroperitoneal lymph nodes was performed in 116 patients with bladder cancer. Metastasis to the regional lymph nodes was determined by this method in 21 patients. FNAB was positive in 10 of 12 patients having unequivocally positive or highly suspicious lymphogram, and in 11 of 104 patients (11%) having normal lymphogram. The results of FNAB were compared to the finding of lymph node dissection (LND) in 51 patients. FNAB and LND were negative in 43 patients and positive in 5. Two patients were FNAB negative but LND positive, and the remaining one case was FNAB positive but LND negative. The correlation between cytological diagnosis of FNAB and histological diagnosis of LND was 94 per cent. The survival rate of the cases of FNAB positive and lymphography negative was significantly higher than that of lymphography positive ($p<0.01$). The metastatic site of 5 cases with bladder cancer who are alive now without disease after more than 3 years was under the common iliac node and the number of the involved nodes was within 3.

Key words: bladder cancer, lymph node metastases, fine needle aspiration biopsy

要旨: 膀胱癌例116例に両足背よりのリンパ管造影後, 細針による経腹的な骨盤・後腹膜リンパ節の吸引生検を行った。リンパ管造影では12例が画像診断上陽性であり, 吸引生検による細胞診では12例中10例が陽性であった。リンパ管造影陰性であった104例中11例(11%)が吸引生検陽性であった。51例に膀胱全摘術, リンパ節郭清術を行った。吸引生検による細胞診と郭清による組織診がともに陽性は5例, 共に陰性は43例で, 1例は吸引生検が陽性で郭清が陰性, 2例は吸引生検が陰性で郭清が陽性であった。吸引生検と郭清の一致率は94%であった。遠隔転移を認めない症例で, リンパ管造影陰性で吸引生検陽性例の生存率は, リンパ管造影陽性例に比べ有意に($p<0.01$)高かった。リンパ節転移陽性5例が3年以上再発なく生存中である。それらの症例のリンパ節転移部位は総腸骨領域以下であり, 転移リンパ節の数は3個以内であった。

キーワード: 膀胱癌, リンパ節転移, リンパ節吸引生検

緒 言

教室では1982年より尿路性器悪性腫瘍のリンパ節転移の有無を知る目的で, 経腹的リンパ節吸引生検(FNAB)による細胞診を行って来た¹⁾²⁾。その症例数は1889年12月までで277例あり, そのうち65例のリンパ節より悪性細胞を検出した。その内訳は膀胱癌21例, 前

立腺癌19例などである(表1)。今回は本法を行った膀胱癌例について検討した。

対象および方法

対象はFNABを行った膀胱癌116例である。あらかじめリンパ管造影を行ったレ線写真に左図のごとく番号をつけ, その番号順にリンパ節の吸引を行った。症

表1 骨盤・後腹膜リンパ節吸引生検施行症例

	症例数	細胞診 陽性例	画像診断	
			(+)	(-)
膀胱癌	116	21	10	11
腎盂・尿管癌	20	6	4	2
前立腺癌	53	19	11	8
腎癌	25	5	0	5
精巣腫瘍	42	7	4	3
その他	21	7	5	2
計	277	65	34	31

1989. 12. 31

結 果

膀胱癌例116例にリンパ管造影, FNAB を行った(表2)。膀胱癌の stage, grade 分類は膀胱癌取扱規約に従った(表3)。リンパ管造影では, 12例が画像診断上陽性であった(このうち8例がCTでリンパ節転移が指摘された)。FNABによる細胞診では12例中10例に陽性所見を得た。このうち3例に膀胱全摘, リンパ節郭清を行い組織学的にリンパ節転移を確認した。2例は十分な細胞が採取されずFNAB陰性であった。またリンパ管造影陰性であった104例中11例(11%)がFNAB陽性であった。この11例中3例が膀胱全摘術, リンパ節郭清術がなされたが, 2例は細胞診と組織診が一致した。1例は細胞診が陽性で組織診が陰性であり, この症例は微小なリンパ節転移のため, たまたま組織学的に検出できなかったためと考えられた。またFNAB陰性の93例中45例が膀胱全摘術, リンパ節郭清術がなされ43例は郭清でも陰性であったが, 2例が細胞診が陰性で組織診が陽性であった。この2例中1例は外腸骨リンパ節の微小転移例であり, もう1例は右内腸骨, 左外腸骨のそれぞれ1個の転移であった。FNABと郭清の一致率は94%であった。

Kaplan-Meier 法による累積生存率を示した。遠隔

例によるが, 3~12個, 平均7.6個のリンパ節を吸引した。右図はNo. 2のリンパ節を穿刺しているところである(図1)。硬膜外麻酔下に患者をレ線透視台に仰臥させる。直径0.6mmの23gauge, 20cmの細針を用いてレ線透視下に経腹的にリンパ節を穿刺し, 吸引ピストル, extension tubeを用いて陰圧をかけて吸引する。その後陰圧を解除し穿刺針を抜去する(図2)。穿刺吸引液はスライドグラスに塗抹し, パパニコローないしギムザ染色を行う。なお本検査の所要時間は約30分, X線の透視時間は約15分である。

図1 あらかじめリンパ管造影を行ったレ線写真に左図のごとく番号をつけ, その番号順にリンパ節の吸引を行った。右図はNo. 2のリンパ節を穿刺しているところである。

表2 膀胱癌のリンパ管造影，リンパ節吸引生検，リンパ節郭清の関係

リンパ管造影 (n=116)	リンパ節吸引生検 (n=116)	リンパ節郭清 (n=51)
(+) 12	(+) 10	(+) 3
	(-) 2	(+) 2
(-) 104	(+) 11	(-) 1
	(-) 93	(+) 2
		(-) 43

吸引生検と郭清の一致率：48/51=94%

図2 硬膜外麻酔下に患者をレ線透視台下に仰臥させる。直径0.6mmの23gauge, 20cmの細針を用いてレ線透視下で経腹的にリンパ節を穿刺し、吸引ピストル，extension tubeを用いて陰圧をかけて吸引する。その後陰圧を解除し穿刺針を抜去する。

表3 リンパ節吸引生検をおこなった膀胱癌のGradeとStageの関係

	G 1	G 2	G 3	SCC	Total
Tis			6		6
Ta		10	1		11
T1	4	22	13		39
T2		11 (1)	5 (3)		16 (4)
T3		5	17 (5)	3 (1)	25 (6)
T4		4 (2)	12 (8)	3 (1)	19 (11)
Total	4	52 (3)	54 (16)	6 (2)	116 (21)

() リンパ節吸引生検陽性例

図3 膀胱癌例の生存率

転移を認めない例でリンパ管造影陰性でFNAB陽性の11例の5年生存率は45%であり、リンパ管造影陽性、FNAB陽性の10例は9例が1年以内に癌死しており1例が14ヵ月NEDで生存中である。この両者間には、一般化 Wil-coxon 検定で1%以下の危険率で有意差が認められた(図3)。

リンパ節転移を有する膀胱癌の長期生存例を5例経験している(表4)。これらの例のリンパ節転移部位は

総腸骨領域以下に限られており、転移リンパ節の数も3個以内であった。なお5例中リンパ管造影陽性例は症例4の1例のみであった。

次に症例を供覧する

症例1はFNAB陰性であったが、リンパ節郭清時の迅速診断にて右外腸骨リンパ節に転移を認めたため、膀胱全摘は行わず、尿路変更のみを行い、CDDP、ADMの静脈内投与と60Gyの放射線照射を行ったと

表 4 リンパ節転移を有する膀胱癌長期生存例

	リンパ節転移		手術	化療	照射	生存期間 (M)
	部位	数				
1. 相○元○ 70M	r. eI	1ヶ	尿変 郭清	+	60 Gy	84 癌なし
2. 三○英○ 70M	l. iI	2	全摘	+	40	68 癌なし
	l. eI	1	郭清			
3. 細○清○ 62M	r. iI	1	全摘	+	—	40 癌なし
	l. eI	1	郭清			
4. 熊○誠○ 55M	r. eI	1	—	+	18	44 癌なし
	l. eI	1				
	l. cI	1				
5. 星○茂○ 53M	l. eI	2	全摘 郭清	+	—	36 癌なし

r : right, l : left, iI : internal Iliac, eI : external Iliac,
cI : common Iliac

ころ膀胱腫瘍は消失した。7年経過した現在、膀胱腫瘍の再発、遠隔転移はいずれも認めていない。

症例2は膀胱の左側壁に広範な浸潤性の腫瘍を認め、FNABにて左外腸骨リンパ節より癌細胞を検出したため、CDDP、ADMを、内腸骨動脈内に注入したのち膀胱全摘術、リンパ節郭清術を行った。左内外腸骨領域に3個のリンパ節転移を認めた。病理組織診断はpT3aN2M0、中分化型の扁平上皮癌であった。そこで化学療法の追加と全骨盤腔に40Gyの放射線照射を行った。化学療法の総投与量は、CDDP 226mg、ADM 40mg、PEP 34mgであった。本例も5年経過した現在腫瘍の再発を認めていない。

症例4は膀胱のほぼ全腔を占める腫瘍で、両側の水腎、尿管を認めた。リンパ管造影では左外腸骨リンパ節の1個の一部に欠損像を認めた。FNABでは左右の外腸骨、左総腸骨リンパ節それぞれ1個より悪性細胞を検出した。本症例は膀胱全摘術を拒否されたため、経尿道的に膀胱腫瘍を切除し、化学療法 (total dose CDDP 1,075mg, PEP 70mg, ADM 68mg, MTX 136 mg, VP-16 150mg)を主に骨盤動脈内に注入し、また骨盤腔に放射線照射を18Gy行った。3年5カ月経過したが、膀胱内再発や遠隔転移は認めていない。

症例5はFNABにて左外腸骨リンパ節に転移を認めた。CDDPとADMの左内腸骨動脈内注入療法を2クール行った後、膀胱全摘術とリンパ節郭清術を行った。病理組織学的には膀胱癌は完全に消失していたが、2個の左外腸骨リンパ節転移を認めた。そこでさらに化学療法を2クール行い退院した。術後3年経過した

が局所再発や遠隔転移は認めない。

考 察

両足背よりのリンパ管造影は骨盤・後腹膜臓器の悪性腫瘍のリンパ節転移の診断に用いられてきたが、false positive, false negativeが多いために頻用されていないのが現状であろう。一方 Zornoza ら³⁾が、膀胱癌例で造影されたリンパ節を透視下に穿刺吸引したリンパ節転移を細胞診にて診断して以来、後腹膜・骨盤リンパ節吸引生検法は泌尿器科領域でも欧米でさかんに実施されるようになってきた⁴⁾。経膜的リンパ節吸引生検法は、あらかじめリンパ管造影を行う必要があり、この意味でリンパ管造影にあらたな意義をもたらしたと言える。

骨盤内リンパ節転移の診断にCT、MRが試みられている⁵⁾⁶⁾がなお信頼性に欠けている。内腸骨、閉鎖リンパ節が造影されにくい欠点はあるが、現時点では1~2cmの骨盤内リンパ節転移を適確に診断する方法はリンパ管造影以外にない。自検例でもCTでリンパ節転移ありとしたのは8例のみで、これらの例はすべてリンパ管造影陽性であった。一方、FNABの有用性は高い。リンパ管造影陽性の12例中、確実に細胞が吸引された10例は細胞診陽性であり、残りの2例は、十分な細胞が吸引されなかったためである。これは技術的な問題と考えられるが、リンパ節より細胞を吸引する技術は年々向上している²⁾。リンパ管造影が陰性であった症例のうち11例(11%)がFNAB陽性であったことは、臨床的には極めて重大である。これらの症例は、臨床的にはリンパ節微小転移例と考えられる。FNABはリンパ節の微小転移の検出の可能性を秘めている。一方膀胱癌のstageとFNABの陽性例の関係を見ると(表3)、T1以下の症例にはFNAB陽性例は見られなかった。T2以上の症例でのFNAB陽性率は35%(21/60)であり、浸潤性膀胱癌を疑われる症例にはリンパ管造影、FNABを行ってみる意義があると思われる。

Wajsman ら⁷⁾はFNAB陽性例の膀胱癌例に対してのリンパ筋郭清は予後を改善せず、radicalな手術を行うよりもむしろ、化学療法、放射線療法を行うべきと述べている。一方CDDPを含む化学療法の進歩とともに、膀胱癌に対しても術前に化学療法(ないし放射線療法)を行ういわゆるneo-adjuvant療法が試みられるようになって来ている⁸⁾。微小転移の想定される症例ではまず化学療法を行い、原発巣と微小転移を縮小あるいは消退させたうえで手術療法を加えるものであ

る。そういった意味でリンパ節転移を手術前に確認することは、大変重要である。

neo-adjuvant 療法として骨盤動脈内注入療法によるよい成績が報告されている⁹⁾¹⁰⁾。そしてその後摘出した膀胱に腫瘍の残存を認めなかった例、あるいは組織学的に化学療法が著明に奏功した例の予後が特に良かったとの報告が見られる^{9)~11)}。我々も浸潤性膀胱癌に対して CDDP, ADM を主薬剤として骨盤内動脈注入療法を 2~3 クール行っている。その効果判定には、我々がさきに報告した膀胱癌の全層生検を行っている。全層生検法¹²⁾¹³⁾は膀胱癌の正確な深達度判定法として、あるいは neo-adjuvant 療法を正しく評価する上で大変有用である。

リンパ節転移と予後について Smith ら¹⁴⁾は、134例の骨盤内リンパ節転移を有する症例を N1: 総腸骨動脈分岐部以下に 1 個の転移を認める, N2: 総腸骨動脈分岐部以下の同側に 2 個以上の転移を認める, N3: 両側に転移を認めるが、転移部位は、総腸骨動脈分岐部以下にとどまる, N4: 総腸骨動脈分岐部以上に転移を認める、の 4 群に分類し、各群の粗 5 年生存率を検討した。その結果 N1 が 17%, N2 & N3 が 5%, N4 が 0% であったと報告、転移リンパ節の数と転移の範囲により、予後に差があったと述べている。西尾ら¹⁵⁾はリンパ節転移を認める 29 例を、転移リンパ節数 3 個以内 17 例と 4 個以上 12 例の 2 群に分け検討した。3 個以内の 17 例中再発は 7 例 (41%), 7 例が NED で生存し、5 年以上の生存例 3 例、2 例は 3 年~5 年で生存中という。一方転移リンパ節 4 個以上の 12 例では、再発率 80% (10 例) と高く、骨盤内再発も多く、予後は極めて不良で、3 年以上の長期生存例は認めていない。このように転移リンパ節の数と部位が膀胱癌例の予後を左右することがうかがえる。自験例のリンパ節転移陽性の 21 例についてみると、FNAB のみ陽性の 11 例はリンパ管造影も陽性であった 10 例にくらべあきらかに予後は良かった。臨床的なリンパ節微小転移の段階では集学的治療が奏効し、このような予後の差が出たと考えられる。我々はリンパ節転移が骨盤腔を超えるような膀胱癌例に対しては原則的には膀胱全摘は行わずに、化学療法、放射線療法を優先している。リンパ節転移が骨盤内に限局し、その数も少ない症例に対しては、抗癌剤の骨盤動脈内注入療法ないし放射線照射を行ってから膀胱全摘術 (あるいは膀胱部分切除術) を行っている。

リンパ節吸引生検の合併症としては、血管の穿刺による出血、腸の穿刺による腹膜炎、転移リンパ節穿刺

による腫瘍の播種などが考えられるが、277 例の経験では治療を必要とする合併症の発生をみた症例は 1 例も経験していない。しかし、今後も慎重に経過の観察が必要と思われる。

結 語

膀胱癌の骨盤内リンパ節穿刺細胞診は、リンパ節転移の検出に有用である。リンパ管造影で指摘できないリンパ節転移もある程度検出できる。リンパ節穿刺細胞診とこれまで発表してきた膀胱壁の全層生検法の併用により、正確な膀胱癌の staging, 化学療法後の術前の評価が可能となり、より綿密な治療計画を立てることができるようになった。

文 献

- 1) 星 宣次, 相馬文彦, 栃木達夫, 吉川和行, 折笠精一, 松田尚太郎: 経腹の後腹膜リンパ節吸引生検法。泌尿紀要, 29, 1411—1417, 1983.
- 2) 三浦ヨウ子, 石岡国春, 木村伯子, 佐藤 泰, 富樫明美, 三浦敏也, 長谷川清美, 星 宣次, 川合厚子: 泌尿器癌症例における経腹の後腹膜リンパ節穿刺吸引細胞診。日臨細胞誌, 26, 968—973, 1987.
- 3) Zornoza, J., Wallace, S., Goldstein, H.M., Lukeman, J.M. and Jing, B.: Transperitoneal percutaneous retroperitoneal lymphnode aspiration biopsy. Radiology, 122, 111—115, 1977.
- 4) Chagnon, S., Cochang-Priollet, B., Gzaeil, M., Jacquenod, P., Roger, B., Boccon-Gibod, L. and Blery, M.: Pelvic cancer: Staging of 139 cases with lymphography and fine-needle aspiration biopsy. Radiology, 173, 103—106, 1989.
- 5) Salo, J.O., Kivisaari, L., Rannikko, S. and Lehtonen, T.: The value of CT in detecting pelvic lymph node metastases in cases of bladder and prostate carcinoma. Scand. J. Urol. Nephrol., 20, 261—265, 1986.
- 6) Amendola, M.A., Glaze, G.M., Grossman, H.B., Aisen, A.M. and Francis, I.R.: Staging of bladder carcinoma: MRI-CT-surgical correlation. AJR, 146, 1179—1183, 1986.
- 7) Wajzman, Z., Gamarra, M., Park, J.J., Beckley, S. and Pontes, J.E.: Transabdominal fine needle aspiration of retroperitoneal lymph nodes in staging of genitourinary tract cancer (correlation with lymphography and lymph node dissection findings). J. Urol., 128, 1238—1240, 1982.
- 8) 垣添忠生: 膀胱癌の surgical neo-adjuvant 療法の進歩 Surgical neo-adjuvant 療法とは一その現状一。泌尿器外科, 2, 543—549, 1989.
- 9) Galetti, T.P., Pontes, E., Montie, J., Medenorp, S.V. and Bukowski, R.: Neoadjuvant intra-

- arterial chemotherapy in the treatment of advanced transitional cell carcinoma of the bladder: Results and followup. *J. Urol.*, 142, 1211—1215, 1989.
- 10) Kakizaki, H., Suzuki, H., Kubota, Y., Numazawa, K. and Suzuki, K.: Preoperative one-shot intra-arterial infusion chemotherapy for bladder cancer. *Cancer Chemothea. Phamacol.*, 20, 15—19, 1987.
 - 11) 蓮田良浩, 長田幸男, 上原和隆: 膀胱癌における膀胱全摘術前集学的治療による病理組織学的反応の検討. *西日泌尿*, 51, 1449—1453, 1989.
 - 12) 星 宣次, 折笠精一, 吉川和行, 栃木達夫, 沼田功, 小野久仁夫, 加藤正和, 松田尚太郎: 針生検による膀胱腫瘍の全層標本を用いた膀胱癌の浸潤度診断. 1. Surecut 針による生検. *日泌尿会誌*, 77, 923—929, 1986.
 - 13) 栃木達夫, 吉川和行, 星 宣次, 折笠精一, 小野久仁夫, 加藤正和: 経皮的膀胱壁全層生検による膀胱癌深達度診断の試み. *日泌尿会誌*, 77, 1578—1584, 1986.
 - 14) Smith, J.A. Jr. and Whitmore, W.F. Jr.: Regional lymph node metastasis from bladder cancer. *J. Urol.*, 126, 591—593, 1981.
 - 15) 西尾添規, 松本恵一, 大谷幹伸, 垣添忠生: 膀胱移行上皮癌に対する根治的膀胱全摘除術の治療成績. *日泌尿会誌*, 77, 79—86, 1986.

(1990年6月5日受理)