膀胱癌深達度診断のための経皮的膀胱壁全層針生検

—生検法の開発—

東北大学医学部泌尿器科教室 (主任: 折笠精一教授)

小野久仁夫 折笠 精一 星 宣次
吉川 和行 栃木 達夫 神部 広一

PERCUTANEOUS TRANSABDOMINAL WHOLE LAYER CORE NEEDLE BIOPSY FOR STAGING THE URINARY BLADDER CANCER

Kunio Ono, Seiichi Orikasa, Senji Hoshi, Kazuyuki Yoshikawa, Tatsuo Tochigi and Kohichi Kanbe

Department of Urology, School of Medicine, Tohoku University
(Director: Prof. Seiichi Orikasa)

Accurate staging is one of the most important determinants necessary in planning an effective treatment for bladder cancer, but at the present time, staging by the conventional clinical methods are not completely reliable. Accordingly, we have newly developed a percutaneous transabdominal core needle biopsy technique capable of obtaining good cylindrical specimens of the entire layer.

In order to obtain the core specimen of the bladder wall, which is a vesico-elastic material, the biopsy needle must penetrate the bladder wall at an extremely high speed. We have developed an original automatic biopsy instrument and modified the head of needle for this purpose. With this method, we could obtain good core specimens for pathological staging in about 90% cases. The correlation between the pathological stagings of core specimens and those of cystectomy specimens were in good agreement.

This technique is accurate not only for preoperative pathological staging, but also monitoring histopathologically the responsiveness of multi-disciplinary treatment for invasive bladder cancer. This method allows us to determine the optimal therapeutic modality for managing individual patient with invasive bladder cancer.

Key words: bladder cancer, staging, whole layer core needle biopsy

要旨: 膀胱癌の深達度診断は、その治療計画の決定に極めて重要であるが、現在用いられている臨床的診断法の信頼性は低い。そこで、腫瘍を含む膀胱壁全層を連続した一つの円柱状標本として採取する、経皮的膀胱壁全層針生検法を開発した。

粘弾性体である膀胱壁全層を針生検するには、極めて急速な針の刺入が必要であり、この目的に適った自動穿刺装置と生検針を製作した。このシステムにより、90%以上で深達度判定可能な組織が採取され、その組織像は摘出標本の組織像とよく一致した。

この生検法により、術前に正確な組織学的深達度を判定できるのみならず、進行性膀胱癌に対する集学的治療の治療効果を組織学的にモニターでき、個々の症例に応じた適切な治療計画が可能である。

キーワード: 膀胱癌, 深達度, 全層針生検

緒 言

膀胱癌の深達度診断は膀胱癌の予後の判定と治療方針の決定に極めて重要である。膀胱癌の生存率は腫瘍の深達度によって大きく左右され、筋層以上に浸潤し

た浸潤性腫瘍の生存率は悪い。従って、浸潤性腫瘍に対しては、正確な深達度判定に基づいて、適切な治療を行うことが重要である。

画像診断法の進歩により、膀胱癌の術前深達度の判

定精度は向上しているものの、その正診率は高くない。また、TUR-biopsy による組織診断は最も確実だが、膀胱壁深層への癌の浸潤を確実に診断するには技術的に難しいことが多い。

そこで我々は、正確な情報を術前に得るべく、腫瘍を含む膀胱壁全層及び膀胱周囲組織までを連続した一つの円柱状標本として採取して、病理組織学的な深達度判定を正確に行うことを可能とする、経皮的針生検を開発した。この方法は、世界的に類似の報告をみない全く新しい考えに基づいたものである。すでに、臨床データを主とした成績は発表しているので¹⁾²⁾、本稿では本法の開発過程を中心に述べる。

(A) 基礎実験

生検方法として、安全性に優れ良質の組織が採取できる Surecut[®] 針の生検原理を用いた。初期の方法は、陰圧を生成した Surecut[®] 針(径16G, 組織採取有効長25mm)をゆっくり回転させながら、ゆっくり刺入するものである。この方法で膀胱壁を生検する場合、肝臓、腎臓等の実質性臓器の生検の場合とは全く異なり、著しい伸展性を有する膀胱壁は、刺入点を中心に後退し、結局は穿孔するのみであったり、一部の組織しか採取されず、目的とする壁全層及び周囲脂肪組織を理想的な円柱状標本として採取できなかった。そこで、膀胱壁の力学的特性を検討した。

(1) 膀胱壁の力学的特性³⁾⁴⁾

Fig. 1 は、新鮮イヌ膀胱壁に対してある程度速い時間でひずみを与えた場合の応力(stress)とひずみ(strain)の関係を表す。即ち、長さ10mmの膀胱壁片

を0.485mm/secの速度で5mm引き伸ばした場合にかかる力(応力)を表しており、上の線は応力を増加した時、下の線は応力を減じた時のひずみを表している。このような形をヒステリシスといい、粘弾性体という物質が示す特性の一つである。即ち膀胱壁の力学的特性は、概ね粘弾性体に近似したものであることが判明した。粘弾性体のうち橋かけ構造をもった無定性高分子物質において、加えられた一定応力とひずみの比はクリープコンプライアンス $J(t)$ といわれ、時間 (t) の連続増加関係であることが判っている。

小さい t 領域におけるクリープコンプライアンスはガラスコンプライアンス J_g と言われ、物質は硬いガラス様の振舞いを示す。また、大きい t 領域ではクリープコンプライアンスは一定の平衡値に達し、平衡コンプライアンス J_e と言い、この領域では物質はゴム状の挙動を示すのである。即ち、粘弾性体も、瞬間的に力が加えられた時には、ガラス状の性状を示すことを意味している。

(2) 組織の切断について

組織を切断するには、組織固有の引張り強度を越える引張り(剪断)応力を生じさせるための、より大きい応力を単位時間に作用させればよいことが分っている。

以上より、初期の方法での標本採取成績の不良の原因は、膀胱壁を粘弾性体として捉えていないための、時間因子を考慮に入れなかった生検法であったためと判明した。従って、膀胱壁全層生検を可能にするには、生検針刺入速度できるだけ大きくする、つまり、生検時間(タイムスケール)をできるだけ短くすることにより、伸展性に富む膀胱壁をガラス板様にする、同時に、より大きい応力を作用させることが必要である。以上の条件を満足する、Surecut[®] 針による生検のためのピストル型の自動穿刺装置を開発、製作した(Fig. 2, 3)。これは、プランジャーと一体になっている内針を一定の位置に固定し、外筒(16G)のみを2.5 m/secの速度で25mm進め(組織採取有効長25mm)、同時に、シリンジ内の陰圧化を自動的に行うことができるものである。術者は生検針を刺入開始点まで誘導し、自動穿刺装置のスイッチを入れるだけで生検が完了する。

(3) 生検針の形状について

この自動穿刺装置(但し、穿刺速度1.5m/secの装置)を用いて以下の実験を行った。ゆるい寒天上に静置した鶏筋肉およびヒト膀胱壁(両者とも、(1)のイヌ

Fig. 1 イヌ膀胱壁の Stress-Strain Curve. 長さ10 mmの新鮮イヌ膀胱壁片を速度0.485mm/secで、5.0mm引き伸ばした場合にかかる力(応力)とひずみの関係をしめす。矢印の様に原点にもどる際、往きと帰りでは違う路をとるのが粘弾性体の特徴である。

Fig. 2 自動穿刺装置による穿刺・陰圧化。上は穿刺前、下は穿刺後をしめす。

Fig. 3 ピストル型自動穿刺装置。穿刺終了時である。

膀胱壁に類似したヒステリシスを示す) に対し, (a) 術者自身の手技による急速な穿刺と, (b) 自動穿刺装置を用いての穿刺をおこなった. (a)では, ヒト膀胱壁は寒天中に押込まれ, 組織は採取できない. (b)では, 鶏筋肉およびヒト膀胱壁とも寒天中に押込まれることなく, 寒天上にそのまま留り, 生検針は筋肉, 膀胱壁さらに寒天中へと進む. このことは, 自動穿刺装置による生検のタイムスケールが十分に小さく, 粘弾性体としてのヒト膀胱壁のクリープコンプライアンスがガラスコンプライアンス領域にあり, 膀胱壁がガラス板様に振舞ったことをしめすものである. ところが, 採取されたヒト膀胱壁が理想的な円柱状のものではなく, ごく一部の組織しか採取できないことがあった.

そこで, 採取標本不良の原因が, 穿刺速度と生検針先端の形状にあると考え, 穿刺速度を増加することと同時に, 種々の形状の生検針を試作した. この中から

Surecut[®]針の他に, 4種類の生検針を選定し, 上と同様の実験を行った. その結果, 穿刺速度が1.5m/secでは fishmouse 型で, 生検針外筒の内側を研磨した No. 4標本採取成績が最も良好であった (Fig. 4).

以上の結果より, No. 4の形状の生検針と自動穿刺装置 (穿刺速度, 2.5m/sec) による新しい方法を1987年10月より採用した. 但し, 穿刺速度を2.5m/secにした場合には, 針先の形状による組織採取率に大きな差はなかった.

(B) 臨床成績

(1) 対象および方法: 臨床的に T2以上と判定した拇指頭大以上の広基性膀胱腫瘍20例である. 20例のうち, 1987年9月までの11例は初期の方法, つまり, 術者がゆっくり Surecut[®]針を回転しながら穿刺する方法で生検した. 1987年10月よりの4例は, 新しい生検針と自動穿刺装置を用いて生検をおこなった. なお3症例は, neoadjuvant 療法中に複数回の生検を行っている.

腰椎麻酔または硬膜外麻酔下に, 内視鏡にて腫瘍を十分観察した後, 膀胱内に滅菌水100~150mlを注入した. 安全のために膀胱の過伸展は避けるようにした. 経腹的超音波断層法にて, 腫瘍, 膀胱壁および周囲組織を観察し, 大血管や腸管がなく, 腫瘍が最も浸潤していると判定される部位に, 経皮的に刺入した生検針の先端を誘導し, 自動穿刺装置のスイッチを入れ生検は完了する (Fig. 5). できる限り, これら一連の操作を内視鏡に取り付けたビデオモニター下で, 術者が直接, 生検開始部位と方向をコントロールできるようにしている (Fig. 6) [なお, 最近は上記自動穿刺装置と

Fig. 4 自動穿刺装置による各型生検針の標本採取成績(模式図). 生検針4が組織採取有効長とほぼ同じ長さの理想的な円柱状の標本として採取できる.

No.	1	2	3	4	5
生 検 針					
鶏 筋 肉					
ヒト膀胱壁					

同じ考えに基づいた生検針で市販されている Biopty gun® (18G, 先端有効長16mm, Bard Urological Division, Georgia, USA)を用い, ほぼ同じ成績が得

られている].
(2) 結果(Table 1, 2): 従来の Surecut®針を用いた初期の生検は, 11症例に対して計13回施行した. 11

Fig. 5 生検時の経腹的超音波断層像
A, 生検前, tumor に対してほぼ直角に生検針の刺入方向 (dott line)を設定する. B, 生検針の刺入完了を示す. C, 別症例で生検針の刺入完了を示す. 周囲脂肪組織まで針先端(↑)が達していることを十分確認できる.

Fig. 6 Percutaneous transabdominal whole layer core needle biopsy technique.

術者は、助手が操作する videomonitor と自身の操作による経皮的超音波断層とにより、膀胱内外を観察し生検部位、方向をコントロールする。

例中 7 例 (64%), 13 生検中 9 検体 (69%) において、判定に供し得る標本を採取し得た (Table 3)。しかし、この 7 例、9 検体の内訳をみると、全層標本あるいは、ほぼそれに近い標本として採取できたのは 3 例 4 検体であり、他の 4 例 5 検体は筋層や脂肪組織層が部分的に採取されたものであった。残りの 4 例 (36%) は採取されたものが腫瘍のみか脂肪組織のみで、判定には不適切な標本であった。

一方、新しい方法では 9 例中 8 例 (89%), 13 生検中 12 検体 (93%) が判定に供し得た。その内訳は全層あるいはそれに近い標本は、7 例 11 検体で、1 例は筋層

と脂肪組織層が部分的に採取されたものであった。残りの 1 例は標本を採取しにくい前壁の膀胱頸部付近に発生した腫瘍で、採取した標本には腫瘍は認められず健常膀胱壁のみであった。pT3 以上の深い浸潤を示すものでは、ほぼ完全な円柱状の全層標本が採取されることが多いが、pT1, 2 程度のものでは部分的な標本となることが多かった。

次に、針生検にて採取された標本と手術摘出標本との病理組織学的な深達度判定の一致率をしめる (Table 4)。従来の方法により標本が採取され、手術を行った 7 例のうち 3 例 (43%)、新しい方法で標本が採取され手術を施行した 6 例のうち 5 例 (83%) で深達度判定が一致した。また、ほぼ完全な全層標本として採取されたものでは、従来法で 3/3、新法で 5/5 と両法共に 100% の一致を示した。これらのことは、新しい方法がより確実にかつ質の良い標本を採取できることを示し、腫瘍を含めて膀胱壁全層が生検できれば、その所見は摘出標本の所見と一致することを示している。筋層あるいは脂肪層が部分的に採取された例でも、ある程度正確な深達度を予測できることが多かった。

合併症に関しては、20 例に対する 26 回の生検において、内視鏡および超音波断層上膀胱内及び周囲組織への軽度の出血を認めたものの、臨床的に問題となるものはなかった。また、10 例に開腹手術をおこなったが、術中に認められた所見は生検部周囲の炎症性変化のみであった。これまで癌組織の播種を思わせる所見は認めていない。

症例を供覧する。

〔症例 1〕 (症例 No. 18) A.O. 77y, F. 臨床的深達

Table 1 臨床成績 (1) (従来の生検法)

症 例	臨 床 的 深 達 度			針生検による深達度	摘出標本	治 療
	CT	ECHO	Angio			
1. C.S. 60y ♂	① T ₃ b	T ₃	T ₂ ~T ₃	① pT ₃ b		Chemo- radio therapy
	② T ₃	T ₃		② Carcinoma infiltration		
	③ T ₂ ~T ₃	T ₃		③ pT ₀	pT ₀	
2. M.T. 68y ♀	T ₃ a			pT ₂	pT ₂	部分切除
3. T.S. 76y ♀	T ₄		T ₄	pT ₄	pT ₄	Chemotherapy 全摘
4. M.M. 53y ♀	T ₂ ~T ₃	T ₂		(pT ₂ ≤) (筋・脂肪のみ)	pT ₂	全摘
5. K.S. 57y ♂	T ₂ ~T ₃	T ₂	T ₂ (?)	(pT ₂ ≥) (筋・脂肪のみ)	pT ₁ b	TUR
6. T.H. 62y ♀	T ₂	T ₂		不適 (結合組織のみ)	pT ₂	全摘
7. Y.S. 78y ♀	T ₂ ~T ₃	T ₂		不適 (腫瘍のみ)	pT ₁ b	TUR
8. K.M. 51y ♂	T ₃ a	T ₂	T ₁ ~T ₂	不適 (わずかな腫瘍のみ)	pT ₁ b	全摘
9. S.S. 77y ♂	T ₂ ~T ₃	T ₁		不適 (わずかな腫瘍のみ)	pT ₁ b	TUR
10. T.O. 62y ♂	T ₂ ~T ₃	T ₁		(pT ₂ ≥) (筋・脂肪のみ)	pT ₁ b	TUR
11. T.O. 80y ♂	T ₂ ~T ₃	T ₃	T ₂	pT ₃ b (?)	pT ₁ b	TUR

Table 2 臨床成績 (2) (自動穿刺生検法)

症 例	臨 床 的 深 達 度			針生検による深達度	摘出検本	治 療
	CT	ECHO	Angio			
12. K. K. 46y ♀	T ₄		T ₃ b	pT ₄		Chemotherapy
13. K. S. 75y ♀	① T ₃ b	T ₃	T ₃ b	pT ₃ b		Chemotherapy
	② T ₃ a	T ₃	T ₃ b	pT ₃ b		
	③ T ₂ ~T ₃	T ₃	T ₃ a	pT ₃ b		
	④ T ₂ ~T ₃	T ₂	T ₃ a(?)	pT ₃ a	pT ₂ ≤	TUR (Biopsy)
14. M. H. 70y ♀	T ₃ b	T ₃ b	T ₃ b	pT ₃ b	pT ₃ b	全摘
15. H. Y. 51y ♀	① T ₃ b	T ₃ b	T ₃ b	pT ₄		Chemotherapy
	② T ₃ b	T ₃ b	T ₃ b	pT ₃ b	pT ₃ b	全摘
16. H. T. 68y ♀	T ₃ b			[pT ₀ (健常膀胱壁)]	pT ₃ a	全摘
17. T. S. 57y ♀	T ₃ b			pT ₃ b	pT ₃ b	部分切除
18. A. O. 77y ♀	T ₃ a		T ₃ b	pT ₃ b	pT ₃ b	全摘
19. T. I. 79y ♀	T ₂ ~T ₃		T ₃ b	pT ₂ ≥(筋・脂肪のみ)	pT ₁ b	TUR
20. J. H. 66y ♀	① T ₂ ~T ₃	T ₂ ~T ₃		pT ₃ b		

Table 3 深達度判定に供しうる標本の採取率

生 検 法	症例	採取率(%)
従来の生検法 (Surecut [®] 針)	11例	7例(64%)
	13検体	9検体(69%)
自動穿刺生検法 (Modified-Surecut [®] 針)	9例	8例(89%)
	13検体	12検体(92%)

度判定は T3a~T3b と不確実であったが、全層生検で筋層さらに外膜層への浸潤を認め pT3b と判定した (Fig. 7, 8). 手術摘出標本での判定も pT3b であった (Fig. 9).

次に、進行性膀胱腫瘍に対し、抗癌剤動注療法、放射線療法などの集学的治療を施行し、その抗腫瘍効果を組織学的に monitoring するために、本法による深達度判定が有用であった症例を供覧する。

〔症例 2〕(症例 No. 13) K.S. 75y, M. 臨床的深達

Table 4 深達度判定の一致率 (針生検と手術摘出標本)

生 検 法	症例	一致率(%)
従来の生検法 (Surecut [®] 針)	7 (3)	3(43%) (3)
自動穿刺生検法 (Modified-Surecut [®] 針)	6 (5)	5(83%) (5)

() 内はほぼ完全な全層標本例

度 T3b, 全層生検でも pT3b と判定された (Fig. 10, 11). 計 6 回の抗癌剤動注療法を施行した期間に、計 4 回の全層針生検にて抗腫瘍効果を判定した。4 回目の動注療法終了後、腫瘍が著明に縮小し臨床的には T3a と判定した。しかし、全層針生検で pT3b であったため (Fig. 12, 13), さらに動注療法と放射線療法の追加が必要と判断した。

考 察

我々は、膀胱癌の壁内深達度の正確な情報を得るた

Fig. 7 症例18の針生検標本(×5). 腫瘍, 筋層, 周囲脂肪組織まで理想的な core として採集されている。

Fig. 8 Fig. 7の拡大図(×40). 筋層, 周囲脂肪組織に明らかな癌浸潤を認める.

Fig. 9 症例18の手術摘出標本(×40). 針生検標本と同様, 筋層, 周囲脂肪組織に明らかな癌浸潤を認める.

めに, 内視鏡と超音波断層法を活用しながら, 腫瘍が最も浸潤していると思われる部位より, 腫瘍, 筋層および周囲脂肪組織を一続きの円柱状標本として採取するシステムを考案した。

初期の方法では標本の採取率は悪く, 標本そのものの質も良くはなかった。そこで, 種々検討した結果, この標本採取成績の不良の原因が, 膀胱壁を粘弾性体として捉えていないことにあり, この膀胱壁全層の生検過程では時間因子が大きく関与していることが明らかとなった。生検針刺入過程の時間をできるだけ短くすることにより, 大きな伸展性を有する膀胱壁はガラス板様に振舞い, それと同時に, 大きな応力を作用させることにより壁を切断することができる。このような条件を満たす自動穿刺装置と生検針を作製し, 膀胱壁全層の円柱状の良好な標本を確実に得られるようになった。

本システムによる深達度判定の最も良い適応は, 非

Fig. 10 症例13の治療前のCTおよび針生検標本(×5). CT-scan(上)ではT3b, 針生検(下)でもpT3bである.

Fig. 11 Fig. 10. 針生検拡大図(×40). 周囲脂肪組織に明らかな癌浸潤を認める.

乳頭状, 広基性の腫瘍である。乳頭状, 有茎性の腫瘍は, 従来の画像診断とTUR-biopsyでその深達度はかなり良く判定でき, 治療はTUR-btで十分なことが多い。ところが, 非乳頭状の広基性腫瘍は, その大きさにかかわらず深部浸潤を示すことが多く⁶⁾⁷⁾, 従来の画像診断とTUR-biopsyでは, しばしば筋層浸潤の程度を正確に診断することは困難である。

浸潤性膀胱癌は手術療法のみではその成績は悪く, 近年, 集学的治療が試みられている^{8)~10)}。その治療効

Fig. 12 症例13の治療後のCT および針生検標本(×5). 治療により腫瘍は縮小しCT-scan(上)ではT3aと判定したが, 針生検(下)ではpT3bである.

Fig. 13 Fig. 12 針生検拡大図(×40). 筋層, 周囲脂肪組織に明らかな癌浸潤を認める.

果は, 従来は, 主に経時的な画像診断とTUR-biopsyにて評価されてきたために, その判定は信頼性に欠けるところがあった. ところが, 本システムにより, 深部組織についても組織学的に判定できるようになり, 治療計画を画一的なものではなく, 個々の症例に応じてきめ細かに修正して, より根治的なものを目指すことが可能になった. 即ち, 浸潤性膀胱癌に対する集学的治療の適応と, 各療法それぞれの時期について, 本

システムが重要な示唆を与え得ることを示しており, 個々の症例に応じた, より効果的な集学的治療を行う道をひらくものである.

全層針生検法による合併症としては, (1) 他臓器の損傷, 及び, (2) 癌細胞の播種が考えられる. (1)は術前の諸検査, 画像診断による十分な解剖学的検索にて穿刺部位を決めることにより防止できると考える. (2)に関しては, 稀ではあるが他臓器の腫瘍の針生検による播種の症例報告があり, 厳重な経過観察を要すると考えている.

結 語

臨床的に筋層浸潤を有すると判定される広基性の膀胱癌に対し, 正確な病理組織学的深達度を判定するための, 膀胱壁全層針生検法のシステムを確立した.

術前の正確な組織学的深達度判定により, 適切な治療計画を立てることができる. また, 進行性膀胱腫瘍に対する集学的治療の抗腫瘍効果を, 全層針生検にて組織学的にモニターすることにより, 個々の症例に応じた適切な治療計画が可能となる. その結果, 未だ不良である進行性膀胱腫瘍の予後の向上が期待される.

文 献

- 1) 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. 日泌尿会誌, 77, 923-929, 1985.
- 2) 栃木達夫, 吉川和行, 星 宣次, 折笠精一, 小野久仁夫, 加藤正和: 経皮的膀胱壁全層針生検による膀胱癌深達度診断の試み. 日泌尿会誌, 77, 1578-1584, 1982.
- 3) 小野木重治: レオロジー. 化学同人, 1982.
- 4) 岡 小天: バイオレオロジー(物理科学選書7). 裳華房, 1984.
- 5) 小野 周: 基礎工学1. 力学1. 岩波書店, 1968.
- 6) 栃木達夫, 西村洋介, 福崎 篤, 吉川和行, 星 宣次, 棚橋善克, 折笠精一, 今井克忠: 膀胱移行上皮癌の内視鏡分類. 日泌尿会誌, 76, 1357-1367, 1985.
- 7) 住吉昭信: 膀胱癌の臨床病理一非乳頭型を中心として. 西泌尿, 43, 1-9, 1981.
- 8) Skinner, D.G.; Current state of classification and staging of bladder cancer. Cancer, 45, 1832-1841, 1977.
- 9) 高士宗久, 村瀬達良, 三宅弘治, 三矢英輔: 膀胱腫瘍の統計学的研究一臨床的・病理学的嬉子と予後との関係. 日泌尿会誌, 76, 1323-1335, 1985.
- 10) 黒田昌男: 膀胱癌の臨床的病理学的研究一浸潤性膀胱癌の予後規制因子の検討. 日泌尿会誌, 75, 379-390, 1984.

(1992年5月19日受理)