犬の膀胱内腫瘍に対する内視鏡生検鉗子を使用した 超音波ガイド下生検法

高橋 健^{1)†} 林 英幸¹⁾ 清水誠司¹⁾ 藤江三樹雄²⁾ 末松弘彰³⁾

田近智彦⁴⁾ 三根雄一郎⁵⁾ 山崎寛治⁶⁾ 坂本 紘⁷⁾

- 1) 高橋ペットクリニック (〒816-0851 春日市昇町6-31)
- 2) 藤江動物クリニック (〒849-0931 佐賀市鍋島町蛸久1338-3)
- 3) 末松動物病院 (〒877-0011 日田市中城町1-30)
- 4) たちか動物病院 (〒811-4163 宗像市自由が丘11-13-3)
- 5) 三根獣医科医院 (〒859-3213 佐世保市権常寺1102-22)
- 6) 化学物質評価機構 (〒877-0061 日田市石井町3-882)
- 7) 鹿児島大学農学部 (〒890-0065 鹿児島市郡元1-21-24)

(2000年11月13日受付・2001年10月15日受理)

要 約

膀胱内腫瘍の生検法として、経尿道で挿入した内視鏡生検鉗子を超音波ガイド下で誘導する方法を開発し、10例の症例に用いその有用性について検討した。生検鉗子は外径1.8mmのものを8Frのカテーテルに通して使用した。その際、尿道の局所麻酔または必要に応じて鎮静処置を行った。また、超音波監視下で膀胱径が2～3cmになるよう、尿吸引あるいは生理食塩水注入により調節した。膀胱内の鉗子は高エコーで、鉗子カップの開閉が明瞭に描出され、組織把持も容易に行えた。10例全例で約2mmの長さの組織材料が得られた。病理組織学的検査で、膀胱上皮および粘膜固有層の一部が観察された。組織診断の結果は、移行上皮癌が9例および線維肉腫が1例であった。以上の結果から、今回開発した方法による組織採取量は膀胱粘膜の病理組織学的診断に十分であり、膀胱の生検法としての臨床応用が十分に期待できることが示唆された。——キーワード：生検、犬、内視鏡生検鉗子、超音波ガイド下、膀胱腫瘍。

-----日獣会誌 55, 83～87 (2002)

近年、膀胱の画像検査には、従来のX線検査法に加えて超音波検査法が用いられるようになり、膀胱内腫瘍の診断率は飛躍的に向上した [1, 6]。膀胱内腫瘍においては、その発生部位、形態および病理組織学的診断は、治療と予後に密接な関連を有する [4, 9, 11]。尿検査による細胞診は、生検材料を用いた組織診断に比較して形態学的情報は限られており、診断的価値はかなり低い。その原因の1つとして、尿の浸透圧、pH、酵素および代謝産物に曝されることによって生ずる細胞形態の変化が、そのほかの臓器・組織から得られた標本に比べて著しいことがあげられている [8]。このような理由から新鮮な組織材料の採取法として、Melhoffら [8] によってカテーテル生検法が尿路系に応用され、その成績が報告されている [3, 5]。この方法では半硬性サイドホール付きのカテーテルが使用されるため、膀胱内でカテーテ

ル吸引口と採取標的病変を一致させることが困難な場合が少なくない。この吸引法が超音波ガイド下で実施された報告によると、標的組織とカテーテルは明瞭に描出されているにもかかわらず採取される材料が少ないため、病理組織学的診断に際してかなりの制約をうけることが指摘されている [5]。したがって、このカテーテル法で採取される材料の多くは、組織学的検査ではなく、細胞診検査にとどまっている。さらに膀胱内視鏡の使用も取り上げられているが、対象が大きな動物に限られることに加えて、装置が高価であり一般的ではない [10]。

今回われわれは、犬の膀胱内腫瘍の採取希望部位から、より多くの組織を採取することを目的として、10例の症例に対して内視鏡生検鉗子を超音波ガイド下で使用し、その有用性について検討した。その結果、カップ（鉗子口部）の開閉を画像内で監視でき、採取希望部位

† 連絡責任者：高橋 健（高橋ペットクリニック）

〒816-0851 春日市昇町6-31 ☎092-581-5347 FAX 092-581-6982

表1 膀胱内腫瘍生検の供試犬

No.	犬 種	年齢(歳)	性別	体重(kg)	発生部位	発生数	備 考
1	ゴールデン・レトリバー	2	雄	37	頸腹側	複	線維肉腫, 肥大型骨症, 安楽死, 剖検診断
2	シェットランド・シープ ドッグ	11	去勢	12	三 角	全 域	左水腎症, 移行上皮癌, ピロキシ カム投与
3	マルチーズ	14	去勢	4.3	体腹側	複	移行上皮癌
4	雑 種	14	雄	14	頸腹側	複	移行上皮癌, ピロキシカム投与
5	ビーグル	11	去勢	15	体腹側	複	移行上皮癌, ピロキシカム投与
6	シェットランド・シープ ドッグ	10	避妊	17	体腹・背側	複	移行上皮癌, 切除術後に組織診断
7	ビーグル	10	避妊	10	尖	単	移行上皮癌
8	バーニーズ・マウンテン・ ドッグ	8	雌	37.5	尖	複	移行上皮癌, 切除手術, 切除術後 に組織診断
9	ダックスフンド	14	雌	14	尖	複	移行上皮癌
10	シー・ズー	18	雌	4.5	三 角	全 域	排尿不全, 移行上皮癌, 安楽死

図1 使用した内視鏡生検鉗子とホルマリン固定された採取組織。生検鉗子は先端を切り落としたポリ塩化ビニルカテーテルに通してある。鉗子先端のカップは開口状態にある。

に容易に誘導できた。さらに採取量は膀胱粘膜の病理組織学的診断に十分であり、膀胱の生検法として今後の利用が期待できることが確認された。

材 料 お よ び 方 法

供試犬の種類, 年齢, 体重および膀胱の超音波所見ならびに組織所見を表1に示した。各症例には血尿や頻尿などの尿路系疾患の症状がみられ, 膀胱, 前立腺および尿道疾患の類症鑑別のために実施した超音波検査で, 膀胱内腫瘍が原因と診断されたものであった。10例のうちに8犬種が含まれ, 雌雄はそれぞれ5例ずつであった。年齢は2～18歳, 体重は4.3～37kgであった。膀胱の検査には7.5MHzの探触子装備の超音波診断装置^{a)}を使用した。膀胱内腫瘍の採取には, 外径1.8mmで, 有効長100cmの内視鏡用生検鉗子^{b)}を用いた。カップの長さは2.5mmで, 最大開口幅は5mmである。この生検鉗子は金属製であるため尿道粘膜の損傷を予防するために, 先端を切り落とした8Frポリ塩化ビニルカテーテル^{c)}を外筒として用い, 内部に生検鉗子を通した(図1)。こ

のカテーテルを外筒として使用することは, 単に粘膜の保護ばかりでなく, 特に雌犬ではカテーテルを膀胱内に留置したまま, 生検鉗子を何度でも出し入れすることを可能にするとともに, 後述する膀胱径を調節するためにも用いることができ, きわめて利点大きい。

生検鉗子の挿入前にはポピドンヨード液による局所の消毒を行った。カテーテル挿入時の尿道の痛みを和らげるために, 動物の大小に応じて尿道内に1%リドカイン液^{d)}を1～2ml注入した。ほとんどの症例では局所麻酔薬注入のみで検査台上に背臥位保定し, 生検を行うことが可能であったが, 気性の荒い犬または大きな動物で保定が困難な場合には, ジアセパム^{e)}の0.5～1mg/kgに塩酸ケタミン^{f)}の5mg/kgを加えた静脈内注射により鎮静処置を施した。

生検鉗子挿入前には, 膀胱内の尿貯留を超音波検査で観察しながら, カテーテルを通じて尿吸引または生理食塩水注入を行うことにより膀胱径が2～3cmになるよう調節した。雄への生検鉗子挿入では, 陰茎尿道から骨盤尿道に至る屈曲を極力少なくするため, 陰茎を尾側に牽引しながら挿入した。雄で膀胱径の調整に使用したカテーテルサイズが8Fr以下の場合には, 尿道径が狭いため生検鉗子にカテーテルを装着しなかった。雌犬では陰鏡を用いてカテーテル付き生検鉗子のまま挿入した。膀胱内への生検鉗子挿入時には, 超音波監視は膀胱の横断像で行った。その理由は, 生検鉗子が膀胱内のどの位置にあっても, 表面高エコーの点として描出されるためである。この後, 探触子の方向を変えて膀胱長軸像にした。この超音波画像の中で腫瘍と鉗子は同一画像内に位置させた。これらの位置関係を維持するためには, 膀胱

a) SSD2200, アロカ, 東京。 b) FB19C, オリンパス, 東京。

c) アトム栄養カテーテル, アトムメデイカル, 東京。

d) キシロカイン注射液1%, 藤沢薬品工業, 大阪。

e) セルシン注射液, 武田シェリング・プラウ アニマルヘルス, 大阪。

f) ケタラルール50, 三共, 東京。

図2 膀胱尖腫瘍への鉗子誘導時の所見。生検鉗子は高エコーに観察される。生検鉗子カップは閉じている (No. 7)。

図3 膀胱頸腫瘍の組織採取時所見。生検鉗子の開口したカップが高エコーに観察され、膀胱内腫瘍に接している (No. 1)。

内腫瘍の発生部位がさまざまであるため、恥骨前縁の膀胱位置に置いた探触子位置を原則として変えず、術者または助手により体壁の左右上下から膀胱壁に圧をかけることによりコントロールした。採取希望部位に生検鉗子先端を誘導し (図2)、カップを開口したまま、やや強めに組織に押しあてながら組織を採取した (図3)。この採取操作を2～3回繰り返して生検を終了した。なお、雌では生検鉗子の再挿入に備えて、カテーテルをそのまま残し、生検鉗子だけを引き抜いた。生検終了後の出血の有無を膀胱の超音波検査で観察し、術後5日間抗生物質の経口投与を行った。採取した材料は10%中性ホルマリン液で固定して、パラフィン包埋・薄切切片とした後、全例に対してヘマトキシリン・エオジン染色を、また一部の切片にアザン染色を施し組織学的検査を行った。

成 績

膀胱内腫瘍は、膀胱尖、膀胱体の腹側壁または背側壁および膀胱頸に発生していた。この中で膀胱頸から膀胱三角における発生部位の確認は容易ではなく、膀胱体部の圧迫で膀胱三角に尿を集中させて部位の確認を行った。それでも明瞭な三角が形成されない場合には、膀胱三角に腫瘍が存在している可能性を疑った。腫瘍の発生部位は、膀胱三角2例、膀胱頸3例 (腹側壁1例と側壁2例)、膀胱体2例および膀胱尖3例であった。膀胱三角に腫瘍が発生していた2例のうち、1例 (No. 2) には左腎臓の重度水腎症と尿管拡張があり、膀胱頸部全域の腫瘍形成と微小結石による尿道閉塞がみられた。もう1例 (No. 10) には膨満した膀胱と尿道開口部の腫瘍による完全閉塞が認められた。その他の部位に発生した症例では、水腎症はみられず、排尿障害も認められなかった。膀胱の超音波画像の中で、カテーテルは2本の線状エコーに、また生検鉗子は表面高エコーに描出された (図2)。採尿時に8Fr カテーテルが使用できた雄犬では、カテーテルに生検鉗子を通したまま挿入したが、骨盤腔に移行する尿道の屈曲部位でやや抵抗感を感じた。体重が最小の4.3kgで去勢済みのマルチーズでは、6Frのカテーテルしか挿入できなかったため、生検鉗子だけを挿入した。この症例への鉗子挿入時には、やや強い抵抗感を感じた。雌犬で最も体重の少なかった4.5kgのシー・ズーでも、8Fr カテーテル付き生検鉗子の挿入が可能であった。

膀胱三角から膀胱頸における生検では、鉗子先端のぶれが少なく採取が短時間で終了した。完全に組織が把持されているかどうかを確認するには、超音波画像内で生検鉗子を少し動かし、これに伴う組織の動きを観察した。鉗子口先端に採取された組織片は、長さ約2mmであり (図1; ホルマリン固定された採取組織)、時にカップの長さを超える組織片が採取される場合もあった。生検鉗子組織把持後に鉗子の引き動作に伴う腫瘍の揺れを確認したものでは、全例で組織の採取が行えた。組織採取直後から術後における顕著な持続性膀胱出血は、全例で認められなかった。

10例の病理組織学的検査で、組織片には粘膜上皮と粘膜固有層の一部が観察された (図4)。病理組織診断の結果、1例 (No. 1) は線維肉腫で (図5)、残りの9例は移行上皮癌であった。線維肉腫と診断された1例には、診断6カ月後に四肢の痛みを伴う熱性腫脹と変形がみられ、X線検査で肺に腫瘍転移性小病巣を疑う所見と四肢に肥太性骨症が出現し、安楽死処置がとられた。再度実施した病理組織学的検査では同様に線維肉腫と診断された。残り9例の移行上皮癌のうちの2例 (No. 6, 8) は切除術が行われ、切除組織は移行上皮癌と診断され

図4 病理組織学的所見 (HE 染色 ×200). 粘膜上皮の一部が観察される. 移行上皮癌と診断された (No. 8).

図5 病理組織学的所見 (HE 染色 ×400). HE 染色とアザン染色から線維肉腫と診断された (No. 1).

た. また1例 (No. 10) ではバルーンカテーテル留置により排尿が維持されていたが, 飼い主の希望により安楽死処置が施された. この例は剖検許可が得られなかったため, 剖検診断は行われなかった. 3例 (No. 3, 7, 9) は無処置のままであり, その他の3例 (No. 2, 4, 5) にはピロキシカム^{g)} (0.3mg/kgの1日1回経口) が継続投与 [4] されている.

考 察

Melhofら [8] によって報告された尿管, 膀胱, 前立腺および尿道の病変に対するサイドホールカテーテル吸引による生検法は, 膀胱内の落屑細胞の採取を目的とするものではない. この方法における吸引の目的は, 粘膜表面の新鮮細胞採取にあり, 下位尿路疾患に対する臨床応用の有効性が報告されている [3, 5]. この方法ではサイドホールのカテーテルを用いるため, 前立腺疾患の生

検には優れている. しかしながら, この方法を膀胱内で応用しようとする, 標的組織とカテーテルのサイドホールの位置を厳密に一致させるためには, 熟練した手操作やX線透視などによる確認が必要とされる. 著者らの予備実験では, 膀胱内の半硬性カテーテルにたわみを生じることを経験した. 一方, Lambら [5] は, このカテーテル法を非侵襲的な超音波ガイド下で行った. 超音波画像の中で明瞭な標的構造と線状エコーのカテーテルが同時に描出される. しかしながら, この方法は超音波ガイド下であっても吸引してみないと, 正しいカテーテル位置が判明しないという欠点を有している. この方法による12例の臨床診断応用報告では, 2例で細胞診的サンプル採取であったこと, また採取材料が限られているため正確な病理組織診断を下すのは難しいことなどが指摘されている [5]. すなわち, カテーテル法による生検は非侵襲的で手技が簡便であるが, 採取材料の少なさが最大の欠点である. この原因として, カテーテル法は吸引による出血と外尿道口付近の細胞の吸引を防止するために, 吸引をかけながらカテーテルを前後に動かした後に吸引圧を解除してカテーテルを抜くため, 多くの採取材料が得られないと考えられる.

以上のような背景のもとに, 今回われわれは, 膀胱内腫瘍の病理組織診断率の向上を目的とした, 安全かつ容易により多くの組織量を採取できる新しい方法の開発を試みた. われわれが開発した方法では, 内視鏡生検鉗子のカップの開閉が, 表面高エコーに描出され, 組織把持操作および把持の確認が容易であった. 膀胱径の調整は, 生検鉗子操作の重要なポイントであった. 比較的尿貯留の少ない膀胱では, 壁緊張状態から開放された腫瘍が大きくなり確認しやすくなった. さらに膀胱尖付近に発生した腫瘍であっても採取が容易であったが, これは膀胱径を小さくすることで, 膀胱頸から膀胱尖までの距離が短縮し, 生検鉗子の自然下垂がまったく生じないためと考えられる. 一方, 採取希望部位への誘導に適切な音響窓になる程度の膀胱拡張状態後にカテーテルを誘導するよりも, 探触子で体壁を押しながら病変部をカテーテルに近づける方がよいとする報告もある [5]. われわれの方法でも, 膀胱側壁から発生する腫瘍では, 手操作による体壁の圧迫で腫瘍を鉗子側に押しこめていったが, この操作に対する適切な膀胱径は2~3cmであったと考えられた.

犬の膀胱腫瘍は上皮系腫瘍と間葉系腫瘍に大別され, 前者の発生が多くみられる [2, 7]. 今回の結果では, 移行上皮癌が10例中9例で, 線維肉腫が1例であった. また, 3例で膀胱の部分切除術あるいは剖検による診断がなされ, いずれも本生検法による結果と一致していた. しかしながら, この生検法では採取組織の一部に粘膜固有層が含まれていたが, 胃腸管の採取材料のように筋層

g) パキソ, 富山化学工業, 東京.

までは採取できなかった [12]。したがって、平滑筋および横紋筋由来の間葉系腫瘍の場合には、その浸潤度合いが診断の精度に影響を及ぼすと考えられる。

以上の結果より、今回われわれが開発した方法は、従来報告されている半硬性のカテーテル法に比べて、誘導ならびに採取操作性に優れており、また豊富な採取量が確保できることから、膀胱内腫瘤病変の生検法として十分に活用できるものと考えられる。今後さらに生検鉗子や誘導法に改良を加え、より精度の高い診断法の開発を目指したい。

引用文献

- [1] Biller DS, Kantrowitz B, Partington BP, Miyabayashi T : J Am Anim Hosp Assoc, 26, 397-402 (1990)
- [2] Caywood DD, Osborne CA, Johnston GR : Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Kirk RW ed, 7th ed, 1203-1212, W.B. Saunders company, Philadelphia, U.S.A. (1980)
- [3] Holt PE, Lucke VM, Brown PJ : Vet Rec, 118, 681-684 (1986)
- [4] Knapp DW, Richardson RC, Chan TCK, Bottoms GD, Widmer WR, DeNicola DB, Teclaw R, Bonney PL, Kuczek T : J Vet Intern Med, 8, 273-278 (1994)
- [5] Lamb CR, Trower ND, Gregory SP : J Small Anim Pract, 37, 413-416 (1996)
- [6] Leveille R, Biller DS, Partington BP, Miyabayashi T : Vet Radiol Ultrasound, 33, 103-107 (1992)
- [7] MacEwen EG, Harvey HJ, Patnaik AK : Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Kirk RW ed, 7th ed, 1204-1207, W.B. Saunders company, Philadelphia, U.S.A. (1980)
- [8] Melhoff T, Osborne CA : Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Kirk RW ed, 6th ed, 1173-1204, W.B. Saunders company, Philadelphia, U.S.A. (1977)
- [9] Rogers KS, Walker MA : Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Kirk RW ed, 11th ed, 919-922, W.B. Saunders company, Philadelphia, U.S.A. (1992)
- [10] Senior DF : Current Veterinary Therapy, Small Animal Practice, Kirk RW ed, 11th ed, 878-880, W.B. Saunders company, Philadelphia, U.S.A. (1992)
- [11] Withrow SJ, MacEwen EG : Small Animal Clinical Oncology, 2nd ed, 385-390, W.B. Saunders company, Philadelphia, U.S.A. (1996)
- [12] Yamasaki K, Suematsu H, Takahashi T : J Am Vet Med Assoc, 209, 95-97 (1996)

Ultrasound Guidance for Urinary-bladder-tumor Biopsy with Endoscopic Biopsy Forceps in Dogs

Takeshi TAKAHASHI^{*†}, Hideyuki HAYASHI, Seiji SHIMIZU, Mikio FUJIE,
Hiroaki SUEMATSU, Tomohiko TADIKA, Yuichiro MINE,
Kanji YAMASAKI and Hiroshi SAKAMOTO

** Takahashi Pet Clinic, 6-31 Nobori-machi, Kasuga-shi 816-0851, Japan*

SUMMARY

Ultrasound-guided biopsy using endoscopic biopsy forceps was attempted in 10 dogs with urinary-bladder tumors. The forceps used were 1.8 mm wide and mounted in an 8 French catheter. Before forceps insertion, generally local anesthetic was infused into the urethra, although in some cases the dog was sedated. The diameter of the urinary-bladder cavity was maintained between 2 and 3 cm under ultrasonographic guidance by either urine removal or infusion of a saline. Opening and closing the forceps proved to be strongly echogenic, permitting easy grasping and removal of target tissues. In all cases, tissue specimens obtained were 2 mm long. Histological examination of the mucosal epithelium and part of the sub-mucosal tissue made it possible to diagnose transitional cell carcinoma in 9 dogs and fibrosarcoma in one dog. Sample volumes were sufficient for pathological diagnosis. The technique proved applicable to diagnosis of mucosal lesions of the urinary bladder. — Key words : biopsy, dog, endoscopic biopsy forceps, ultrasound guidance, urinary-bladder-tumor.

[†] Correspondence to : Takeshi TAKAHASHI (Takahashi Pet Clinic)

6-31 Nobori-machi, Kasuga-shi 816-0851, Japan TEL 092-581-5347 FAX 092-581-6982

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 55, 83 ~ 87 (2002)