

総 説

泌尿器尿細胞診新報告様式による尿細胞診の再評価
—各カテゴリーにおける高異型度尿路上皮癌のリスクについて—Re-Evaluation of Urinary Cytology Using New Reporting System for Urinary
Cytology; Risk of High Grade Urothelial Carcinoma in Each Category

川 崎 隆

Takashi KAWASAKI

要 旨

「泌尿器細胞診報告様式2015」(新報告様式)では、各カテゴリーにおいて高異型度尿路上皮癌(HGUC)と組織診断される比率(HGUCのリスク)を示している。今回、新報告様式に沿って過去の尿細胞診の再分類を行い、HGUCのリスクを検証した。2013年1年間にClass分類された尿細胞診で、1年以内に病理組織学的に良悪性が確定した744例を対象とした。再分類では、「陰性」518例中39例(7.5%)、「異型細胞」88例中30例(34.1%)、「悪性疑い」59例中39例(66.1%)、「悪性」79例中71例(89.9%)にHGUCを認めた。HGUCのリスクは「異型細胞」で目安とされた15%の2倍以上の高い値であった。要因は再分類の精度などいろいろあるが、がん拠点病院における癌患者(特にHGUC)の偏りが最も大きいと考えられた。新報告様式は尿細胞診の初めての手引書であり、早い時期の導入を目指したい。

はじめに

尿細胞診は尿路上皮癌(以下UC)を効率よく検出できる検査法で、患者への負担が少なく、検体採取が容易で、反復して検査することができる。基本的にはスクリーニング検査であるが、診断や再発の有無、BCG療法後の効果などにも用いられる。泌尿器科臨床では、Class分類による尿細胞診はそれなりの評価を受けている。しかし、Class分類の基準はまちまちであり、統一された報告様式がないことから、地域間差、施設間差や雑多な報告様式を生む原因となっていた。また、観察者間差も従来から言われており、精度の向上も問題であった。当院では、パパニコロウの5段階方式(Class I~V)で報告しているが、Class IIIをさらにIIIa, III, IIIbの3段階に分けて7段階方式で報告している施設もある。県内で行われた尿細胞診の研修会でもClass分類や記述式など報告様式は様々であり診断基準も異なっていた¹⁾。

2011年に別々であった規約が腎盂癌、尿管癌、膀

胱癌取り扱い規約第1版へ改定され、UCの異型度はこれまでのG1~G3の3段階分類から、低異型度(LGUC)と高異型度(HGUC)の2分類となった(図1)²⁾。HGUCはLGUCと再発の頻度は変わらないが、病期進展に大きな差異を認める^{3,4)}。尿細胞診で両者の鑑別が可能となれば臨床に大きな影響を与えることになる。我々も非浸潤性UCの疾患特異的10年生存率の検討で、HGUCの87.5%に対してLGUCは96.9%($P=0.07$)と、low, highの2分類が予後へ大きく反映されることを報告している(図2)⁵⁾。このような中で2012年の日本臨床細胞学会秋期大会(新潟市)で尿細胞診の新報告様式のワーキンググループが発足した。その後の活動を経て2016年に「泌尿器細胞診報告様式2015」(新報告様式)として公表された⁶⁻¹⁰⁾。これは尿細胞診の報告様式統一に向けた初めての手引き書である。2013年に国際細胞学会(パリ)においてThe Paris System for Reporting Urinary Cytologyが発足し¹⁰⁾、海外でも尿細胞診の報告様式の統一化に向けての動きがあるが、詳細は考察で述べる。

新潟県立がんセンター新潟病院 病理部

Key words : 泌尿器尿細胞診報告様式2015 (The 2015 Japan Reporting System for Urinary Cytology), 2段階報告様式 (2-step reporting system), 5段階カテゴリー分類 (5-category classification), 高異型度尿路上皮癌 (High grade urothelial carcinoma), HGUC (HGUC), HGUCのリスク (Risk of HGUC), パリスシステム (The Paris System)

新報告様式の特徴は⁶⁻⁸⁾、泌尿器科からの検体だけではなく内科などからの検体にも利用できる。5段階のカテゴリー分類（不適正、陰性、異型細胞、悪性疑い、悪性）に推定組織型を記載し、コメントを述べる2段階報告様式である。HGUCの診断を優先するが、LGUCやUC以外の腫瘍にも対応できる。例えば、LGUCは悪性と判断できるものから良性と判別が困難なものまであり、各カテゴリー分類にコメントを加えて対応する。各診断カテゴリーの定義、診断基準や細胞所見の見方は次の項で述べる。注目すべきは各カテゴリーにおけるHGUCのリスク（可

能性）が確率（%）で示されていることである⁶⁾。「陰性」と判定された症例でHGUCと組織学的に診断される確率は5%未満で、「異型細胞」は15%程度、「悪性疑い」は70%以上、「悪性」は95%以上とされている。しかし、これはあくまで目安として設定された数値で、今後検証していく必要がある。

2016年11月の第55回日本臨床細胞学会秋期大会（別府市）のシンポジウム「泌尿器尿細胞診報告様式2015に沿った細胞診断－リスクの検証－」で発表する機会を得た¹¹⁾。新報告様式に基づいて過去の尿細胞診の再分類を行い、各カテゴリーにおいて

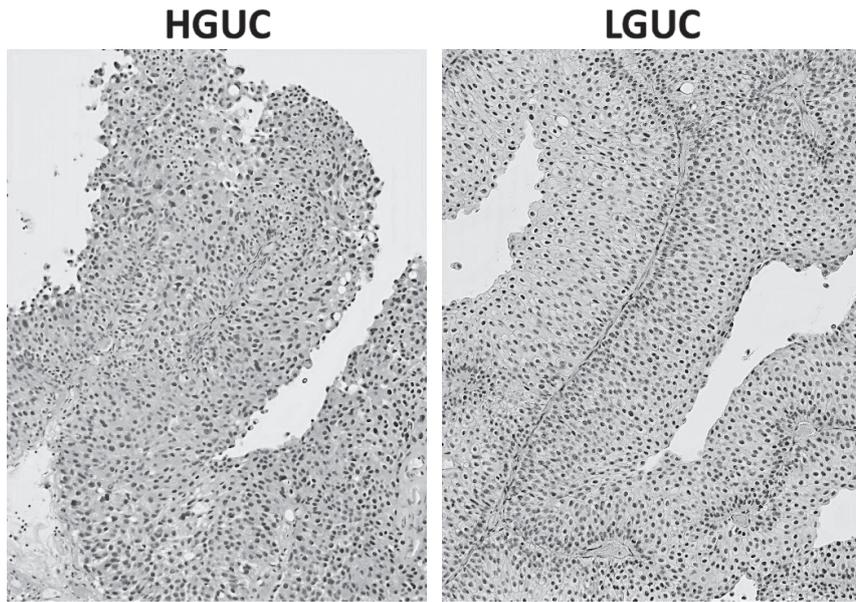


図1 高異型度尿路上皮癌(HGUC)と低異型度尿路上皮癌(LGUC)の組織像

LGUCと比較してHGUCは、1)表層細胞は消失し、2)核の極性はなくなり、3)核の分布は不均等で、4)上皮の厚さは不均一となる。

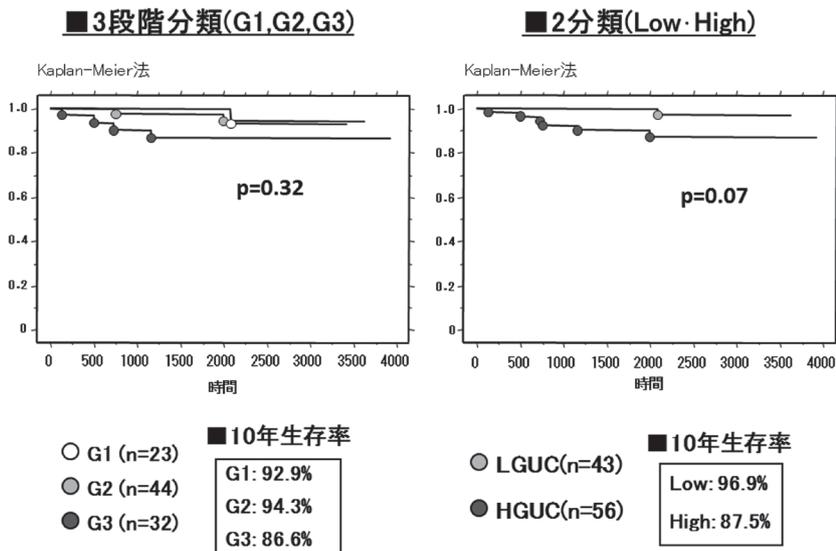


図2 非浸潤性乳頭状尿路上皮癌の異型度による疾患特異的10年生存率 G1-G3の3段階分類に比べてlow & highの2分類では予後の違いが明らかである。

HGUCと組織診断された症例数の比率について発表した。今回その内容に若干の修正を加えまとめた。各カテゴリーにおけるHGUCの比率は、HGUCのリスクと同じ意味であり、以下“HGUCのリスク”と表現する。

本邦報告様式の概略

新報告様式における診断カテゴリーとコメント記載について以下に述べる⁶⁾。

I 診断カテゴリー

1. 診断カテゴリーの定義と診断基準 (表1)

- ・ **不適正**：血尿，膿尿，血漿が高度で尿路上皮細胞がほとんど見られない場合。
- ・ **陰性**：良性と考えられる細胞のみからなり，悪性を示唆する細胞が見られない。主に反応性細胞である。HGUCのリスクは5%未満を目指す。
- ・ **異型細胞**：異型細胞が出現しているが悪性疑い以上に診断できず，また陰性とも断定できない場合。HGUCのリスクは15%程度とされている。
- ・ **悪性疑い**：悪性を疑う細胞が出現しているが細胞数，異型の程度，変性などで断定できない場合。このカテゴリーの70%以上がHGUCとされている。
- ・ **悪性**：悪性と考えられる細胞が少なくとも10個以上存在する場合。このカテゴリーの95%以上がHGUCとされる。

表1 新報告様式の診断カテゴリー

*HGUCのリスク (可能性) を確率 (%) で示しているが，今後の検証が必要とされている。

| 診断カテゴリー | HGUCのリスク* | 臨床対応の例 |
|---------|-----------|----------------|
| 不適正 | | 不適正の原因を改善し再検 |
| 陰性 | ~5% | 精査不要 |
| 異型細胞 | 15%程度 | 再検あるいは経過観察 |
| 悪性疑い | 70~95% | 再検と膀胱鏡検査を含めた精査 |
| 悪性 | 95%~ | 膀胱鏡検査を含めた精査 |

2. 細胞所見の見方

a) パターン認識とスクリーニング

背景所見と上皮の出現パターンから鑑別診断を絞る。壊死性背景に孤在性異型細胞が見られたらHGUC，清浄な背景に孤在性大型異型細胞が見られる場合はCIS，円柱にhobnail様細胞の出現があれば腎疾患，血性あるいは好中球を背景に結合性が強く辺縁平滑な上皮集塊があれば結石を考えるなどである。

b) 異型細胞の診断 (図3)

次の5項目を満たせば“HGUC”と診断される。

①核クロマチンの増量：正常尿路上皮の核より

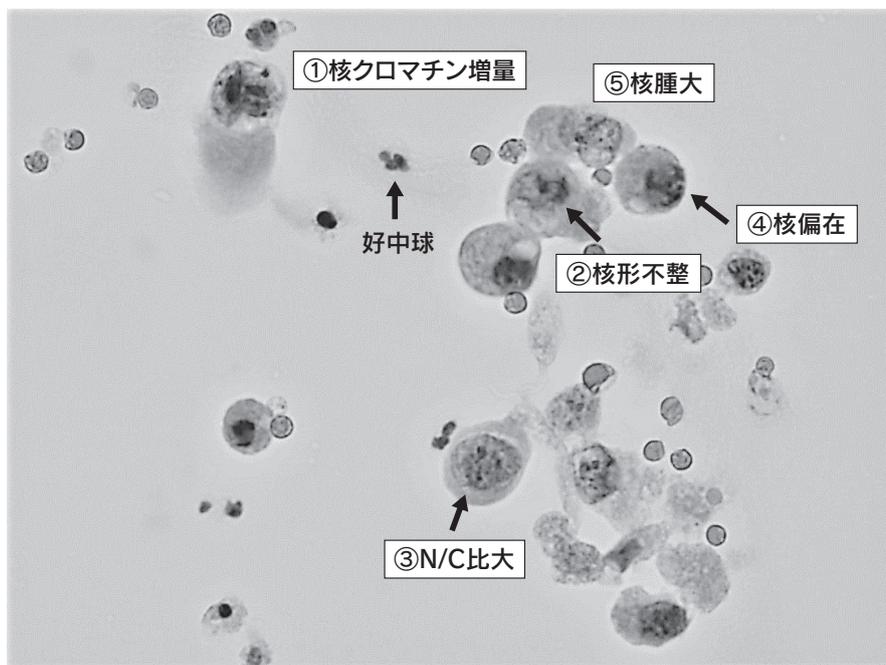


図3 HGUCの検出に有効な5所見

①核クロマチン増量，②核形不整，③N/C比大，④核偏在，⑤核腫大
核クロマチン量と核の大きさについては，好中球との比較が重要である。

濃い場合（好中球の核と同等以上の場合は高度増量）。

- ②核形不整：正常の核からの逸脱所見（立体異型は高度核形不整）。
- ③N/C比大：細胞全体の面積と核の面積比が50%以上の場合（70%以上は高度）
- ④核偏在：核が細胞膜に接している場合（核突出は高度核偏在）。
- ⑤核腫大：好中球よりも大きい場合（好中球の2倍以上は高度核腫大）。

II コメント記載について

コメントは、各細胞診断カテゴリーの評価を補い、提出医に鑑別診断の情報を提供するために設けられた。

- ・不適正：不適正の理由と再検が必要であることをコメントする。
- ・陰性：軽度な異型があるにもかかわらず「陰性」と判定した場合。カテーテル操作による異型細胞、デコイ細胞などと具体的にコメントする。
- ・異型細胞：良悪の判定が難しい細胞が含まれるカテゴリーであり、「異型細胞」とした根拠と鑑別疾患をコメントする。LGUCは「異型細胞」に判定されることが多い。変性の強いHGUCは「異型細胞」または「悪性疑い」に判定される。HGUCのリスクは15%程度であり、診断コメントが重要な意味を持つ。
- ・悪性疑い：悪性を疑う根拠と可能性のある病変をコメントする。HGUCを疑うが変性が強く断定できないものやUC以外の腫瘍を疑う場合がこのカテゴリーに分類される。
- ・悪性：悪性とした根拠と推定組織型をコメントする。組織型は、HGUC, LGUCの他に尿膜管癌、前立腺癌、婦人科系癌、大腸癌などその他の悪性腫瘍に分けられる。本稿ではその他の悪性腫瘍（Others）の細胞像の説明は省く。

自然尿検体を提出した際の尿細胞診の結果報告を新報告様式で行うと以下のようなになる。

<例>「悪性、推定組織型：HGUC

コメント：壊死性背景に異型細胞が小集塊から孤在性に出現しています。核は類円形で腫大し、核クロマチンは増量、N/C比大で、核形不整があり、核偏在傾向を認めます。高異型度尿路上皮癌を考える細胞所見です。」

対象と方法

2013年1月から12月に自然尿細胞診検体が提出された744例（男576例、女168例、年齢31-94歳）、744標本を対象とした。複数回尿細胞診が行われた場合は、最も高くClass分類された標本を用いた。尿検体は、1) 遠心後沈渣を自家製サコマノ液で固定、

2) オートスメアでスライドグラスに塗抹、3) 95%エタノールで再固定、4) パパニコロウ染色の手順で処理し標本化した。臨床診断は、膀胱癌などUCの術後が521例（70%）、術前が133例（18%）で、血尿・水腎症などが77例（10%）などであった（図4）。5段階（I~V）にClass分類された尿細胞診を新報告様式に沿って再分類し、各カテゴリーにおけるHGUCのリスクを算出した。再分類は、筆者が一人で行った。

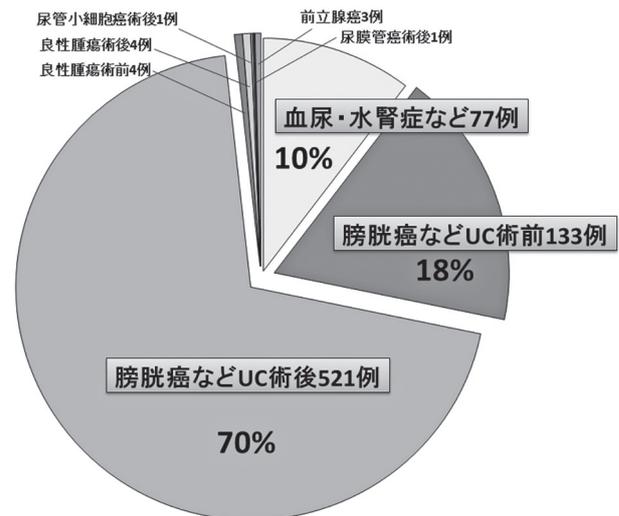


図4 対象774例の臨床診断

男576例、女168例（年齢31-94歳）が対象で、膀胱癌など尿路上皮癌（UC）の術後と術前で88%を占める。

結 果

1年以内に病理学的に悪性が確定したものを“悪性”とし、確定しなかったものを“良性”とした¹²⁾。実際に良性の中に1年を過ぎてから悪性と診断された症例もあったが、今回の検討では良性とした。組織がない場合は、連続してClass Vが続いた場合を“尿中異型細胞”とした。悪性は231例（31.0%）で、良性は513例（69.0%）であった。悪性の内訳は、HGUC179例、LGUC48例、前立腺癌の膀胱浸潤1例であった。また、組織がない3例では3回連続してClass Vと判定され尿中異型細胞とした。

再分類前のClass分類では、Class I/II：474例（63.7%）、III：125例（16.8%）、IV：32例（4.3%）、V：113例（15.2%）であった（図5）。新報告様式による再分類では、「陰性」518例（69.7%）、「異型細胞」88例（11.8%）、「悪性疑い」59例（7.9%）、「悪性」79例（10.6%）であった。Class分類I/II, III, IV, Vは、それぞれ新報告様式の「陰性」、「異型細胞」、「悪性疑い」、「悪性」に読み替え可能である。再分類によ

り「異型細胞」と「悪性」が減り、「陰性」と「悪性疑い」が増えた。特にClass IIIは16.8%から「異型細胞」の11.8%と低下し、良悪に振り分けられた形となった。

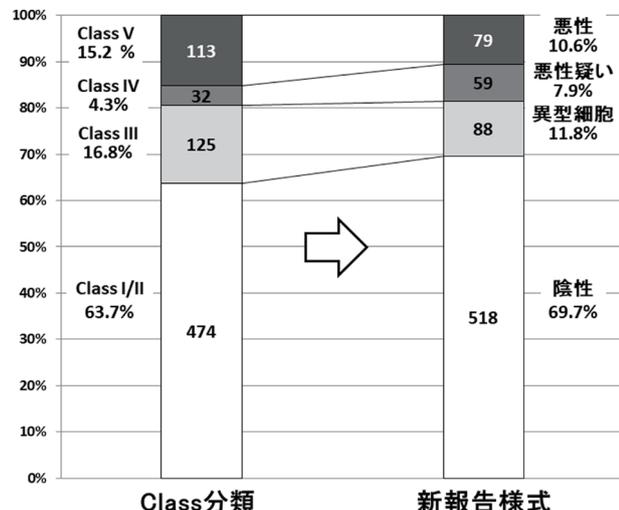


図5 新報告様式による再分類

再分類により「異型細胞」と「悪性」が減り、「陰性」と「悪性疑い」が増えた。Class分類I/II, III, IV, Vは、それぞれ新報告様式の「陰性」、「異型細胞」、「悪性疑い」、「悪性」に読み替え可能である。

HGUCと組織診断された症例は、「陰性」39例、「異型細胞」30例、「悪性疑い」39例、「悪性」71例で、HGUCのリスクは、「陰性」7.5%、「異型細胞」34.1%、「悪性疑い」66.1%、「悪性」89.9%であった(図6)。「陰性」におけるHGUCのリスクは、新報告様式の目安の5%よりやや高い値であった。「異型細胞」は目安の15%の2倍以上の高い値であった。「悪性疑い」は66.1%、「悪性」は89.9%とそれぞれ目安の70%, 95%に届かない値であった。

考察

2016年に公表された尿細胞診の新報告様式に対する期待は大きい。臨床サイドでは施設間格差が小さくなり、尿細胞診の信頼性が上がり、診断や治療により直結するものとなる。診断サイドでは、観察間格差が小さくなり、より精度の高い結果を報告することが可能となる。今後特に泌尿器科と連携して、できるだけ早い時期に導入したい。新報告様式の目玉であるHGUCのリスクについての検討では、満足する結果が得られなかった。特に「異型細胞」におけるリスクは目安の15%を大きく越えるものであった。もっともHGUCのリスクについては今後大規模な検証が必要であり、実際に15%に収まるか定かではない。今回の再分類は筆者1人で行ったものであり、精度の問題は残る。また、細胞検査士11名に「異型細胞」と判定した28標本を評価してもらったと

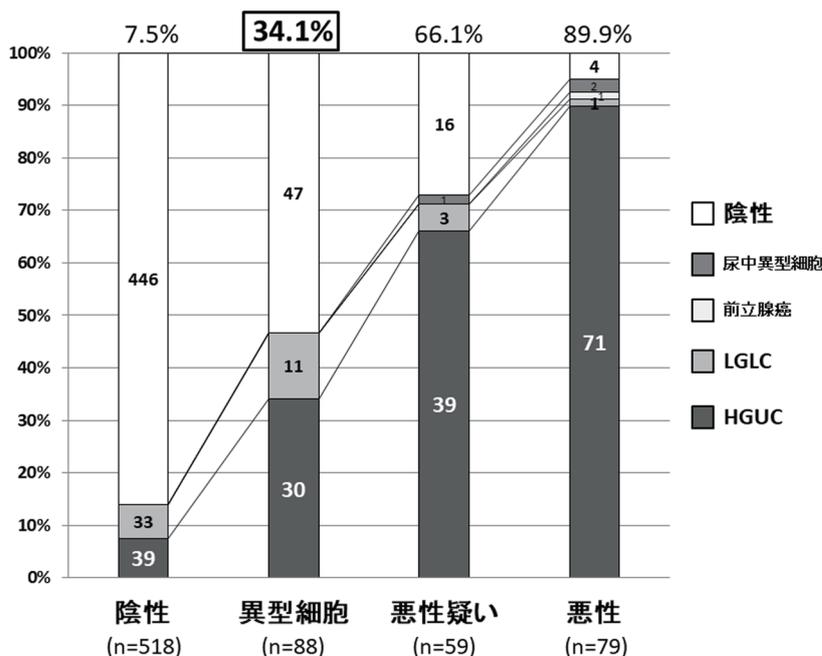


図6 各カテゴリーにおけるHGUCのリスク

「異型細胞」のリスクは34.1%で、新報告様式のリスクの目安の15%の2倍以上であった。

ころ一致率は60%程度で決して高い値ではなかった(データ非提示)。経験年数に関係なく、陰性よりの判定、悪性よりの判定と個人差が見られた。今後細胞所見の見方や判定の均質化を図って行きたい。

UCでは、HGUCとLGUCの混在する頻度が比較的高い。HGUCの成分が深部あるいは一部に存在するようなUC(図7)では、尿中に出現している細胞はLGUC由来の細胞のことが多く、これを拾い上げることはHGUCに対する感度の向上につながる。しかし、LGUCは、通常乳頭型で、細胞異型が軽度で、細胞剥離が少なく細胞診断が困難な場合が多い。今

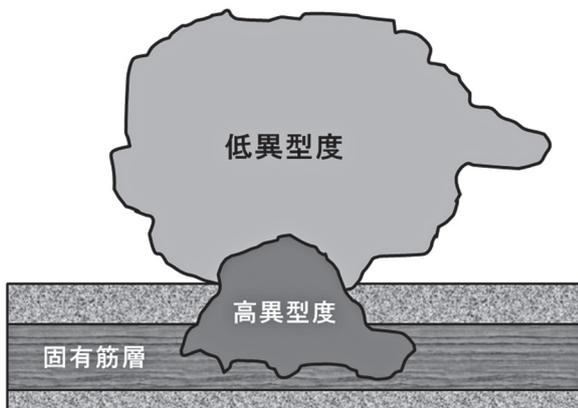


図7 混在型の尿路上皮癌

LGUCが表層、HGUCが深部に存在する場合、尿細胞診ではLGUC由来の細胞が検出されることが多い。

回行った再分類では、HGUCに混在するLGUCは「異型細胞」の40%に対して、「悪性」の18.3%と低率であった(図8)。HGUCの肉眼型における乳頭型の比率は、「陰性」64%、「異型細胞」66.7%、「悪性疑い」64.1%と60%以上であるのに対して、「悪性」は40.8%と低率であった。「異型細胞」と判定された細胞は「悪性」に比べて、診断が難しいLGUC由来の細胞が出現していた可能性が示唆された。

「陰性」カテゴリーの518例中39例、7.5%で組織学的にHGUCと診断されている。ほとんどの症例では連日尿細胞診検体が提出されることはなく、1回の尿細胞診で判定されている。提出された検体に癌細胞が含まれていなければ、癌があっても「陰性」の判定になり、1回の尿細胞診の限界と考えられる。今回の対象症例は再発例が70%と多く、反応性異型の細胞診断への影響が考えられたが、再発例の割合は、「陰性」49.7%、「異型細胞」73.3%、「悪性疑い」56.4%、「悪性」71.8%であり、一定の傾向はなかった。2012年から2016年に病理診断されたUC全体におけるHGUCの比率は60-70%で推移している。一部のLGUCをHGUCと診断しているため「異型細胞」のHGUCのリスクが高値になった可能性も考えられたが、2012年から2013年にJCOG1019試験にエントリーしたHGUC18例全てで中央診断と当院診断は一致しており病理診断に問題はなかった。泌尿器科では2010年から原則紹介制に移行しており、必然的に有病率が高くなると考えられる。詳細は検討し

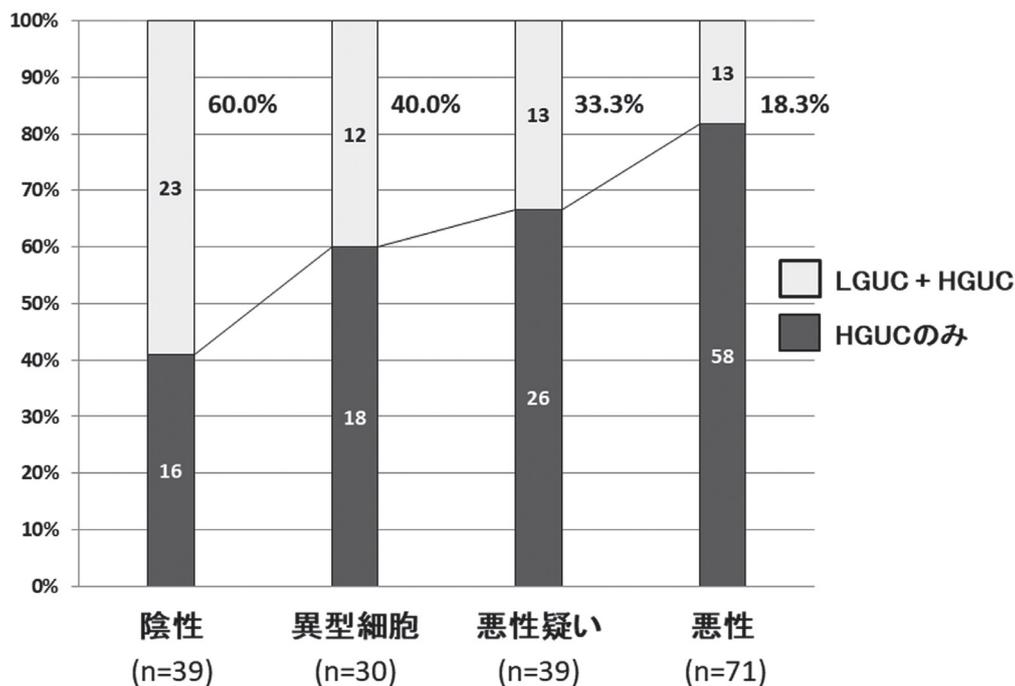


図8 HGUCにおけるLGUCの混在の割合

LGUCと混在するHGUCは「異型細胞」は40%、「悪性」は18.3%であった。

ていないが、このような病院の特性が「異型細胞」のHGUCのリスクの値に影響した可能性がある。

新報告様式のHGUCのリスクの検討では、各カテゴリーで目安とされる値との乖離が見られた。特に「異型細胞」は2倍以上高い値であった。再分類の精度や腫瘍の性質なども要因ではあるが、癌患者（特にHGUC）の偏りが最も大きく影響したと推測される。

2016年に「泌尿器細胞診報告様式2015」が公表されたが、海外でも同様の動きがあり、2013年の国際細胞学会(パリ)においてThe Paris System for Reporting Urinary Cytologyが発足し、新報告様式と同様に2016年に「The Paris System for Reporting Urinary Cytology」(TPS)として公表された^{7,10,13,14})。ともに尿細胞診の報告様式統一に向けた初めての手引き書である。両者の根本的な違いは^{7,10,14})、TPSでは泌尿器科以外からの検体は考慮されていないこととLGUCが尿細胞診の主たる対象から除外されたことである¹³)。TPSの最終目的はHGUCの検出であり、この原則に基づいて構成されている(表2)。つまり、LGUCが示唆されても血管間質を伴っていないければ、Negative for HGUCと判定される。ちなみにTPSにおけるHGUCの判定基準は¹³)、1) 少なくとも5-10個の異型細胞が存在すること、2) N/C比70%以上、3) 中等度から高度の核クロマチン増量、4) 核膜の不整、5) 粗大な核クロマチンである。Paris systemでは、LGUCの取り扱いが決まっていなかったが、本邦では両者が同じ診断カテゴリーで扱われる。新報告様式の導入に当たって、国内でTPSとの整合性が問題となる可能性は少ないが、今後の修正により両者が統一され、混乱が生じないことが望まれる。

表2 報告様式の対応表

HGUC, high grade urothelial carcinoma; LGUC, low grade urothelial carcinoma; LGUN, low grade urothelial neoplasia. パリスシステムのLGUCに対応するカテゴリーはLGUNのみである。LGUNには、LGUCの他papillomaなど良性腫瘍も含まれる。

| 5段階分類 | 新報告様式 | The Paris System |
|-----------|------------------------------|------------------------------------|
| Class I | 不適正 | Adequacy statement |
| Class II | 陰性 | Negative for HGUC |
| Class III | 異型細胞 | Atypical urothelial cells (AUC) |
| Class IV | 悪性疑い | Suspicious for HGUC |
| Class V | 悪性 HGUC LGUC Others | HGUC LGUN Other malignancies |

ま と め

尿細胞診は今や婦人科細胞診に次ぐ検体数であり、泌尿器科診療における診断やスクリーニングに欠かせない検査である。新報告様式はカテゴリー分類に推定組織型を記載しコメントを述べる2段階報告様式で、癌細胞の判別に有効な5つの項目も示された。これまでしばしば見られた施設間での表現の違いが少なくなり、UCの診断治療においてより有用な診断ツールになると考えられる。早期導入が望まれる。

謝 辞

本稿をまとめるに当たり貴重なご助言をいただいた社会医療法人財団白十字会白十字病院臨床検査科の大谷 博先生をはじめ、協力をいただいた本間慶一先生と病理部のスタッフの皆様へ深謝いたします。

文 献

- 川崎 隆：第6回新潟県臨床細胞学会研修会報告「尿細胞診－鑑別困難症例について－」。新潟県臨床細胞学会会報。29: 14-18, 2014.
- 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会編：泌尿器科・病理・放射線科：腎盂・尿管・膀胱癌取り扱い規約第1版。p90-102.金原出版。2011.
- Lopez-Beltran A, Montironi R: Non-invasive urothelial neoplasms: according to the most recent WHO classification. *European urology* 46(2):170-176. 2004.
- 都築豊徳, 森永正二郎：腎盂・尿管・膀胱癌－腫瘍病理鑑別診断アトラス。p15-22. 文光堂。2012.
- 川崎 隆, 鳥羽智貴, ビリーム ウラジミルら：非浸潤性乳頭状尿路上皮癌の異型度と長期予後。第79回日本泌尿器科学会東部総会プログラム集。406, 2014.
- 日本臨床細胞学会：泌尿器尿細胞診報告様式2015。3-10, 2016。http://jscc.or.jp/wp-content/themes/jscc/zassi/55-4yp/55-4-06泌尿器細胞診新報告様式解説書刊行ワーキンググループ.pdf [引用2017-7-6]
- 大谷 博, 吉田一博, 林 洋子：尿細胞診報告様式－日本と世界で何が変わったのか。臨床泌尿器科。70(10): 776-784, 2016.
- 大谷 博, 小出祐子, 富川千晶ら。新しい泌尿器細胞診の報告様式-その概要と運用の実際。Medical Technology。45 (1): 84-90, 2017.
- 金城 満, 都築豊徳, 大谷 博ら。シンポジウム5「泌尿器細胞診の新報告様式」を考える。日本臨床細胞学会雑誌 52(補冊2): 472-475, 2013.
- 金城 満, 大谷 博, 是松元子ら。泌尿器尿細胞診の新報告様式;最終答申案について。日本臨床細胞学会雑誌 53(補冊2): 535-537, 2014.
- 賀本敏行, 今井律子, 川崎 隆ら。シンポジウム7 泌尿器尿細胞診報告様式2015に沿った細胞診断－リスクの検証－。日本臨床細胞学会雑誌 55(補冊2): 413-414, 2016.
- Brimo F, Vollmer RT, Case B, et al.: Accuracy of urine cytology and the significance of an atypical category. *American journal of clinical pathology*. 132(5): 785-93, 2009.
- Rosenthal DL, Wojcik EM, Kurtycz DF: The Paris System for Reporting Urinary Cytology. Springer. 2016.
- 大谷 博, 金城 満, 渡辺みからワークショップ1 尿細胞診の報告様式－日本の報告様式とThe Paris Systemの併用－。日本臨床細胞学会雑誌 56(補冊1): 169-172, 2017.