

原 著

尿細胞診検査における p53陽性異型細胞の意義

長岡中央総合病院、病理部；病理医

五十嵐俊彦、福田 剛明、鈴木 利光

目的：尿路系の移行上皮癌の病理診断は困難であるが、免疫染色上の p53陽性所見は癌を示唆することが報告されている。今回、尿細胞診による癌スクリーニングに関して、癌との鑑別が困難な異型細胞に対して p53免疫染色を実施して、その客観的な癌診断の有効性を検討したので報告した。

方法：2008年より2009年までの1年間における当施設に依頼された尿細胞診癌スクリーニング依頼検体検査において、癌との鑑別が困難な異型細胞を確認できた155症例を対象とした。パバニコロウ染色尿細胞塗抹細胞診を脱色の上、抗 p53抗体(ダコ社)による免疫細胞染色を施行した。更に、この p53陽性細胞診検査症例に関して、その後に施行された膀胱鏡検査下組織生検による最終組織診断結果を比較検討した。

成績：尿細胞診の p53免疫染色陽性頻度は51例(33%)であった。この p53陽性症例中でその後の最終組織診断の施行された23例において、癌及び前癌病変(異形性)が22例(96%)、良性の炎症性異形性が1例(4%)であった。

結論：尿細胞診において悪性と断定できない検体について、p53細胞免疫染色は有効な手段であることが確認できた。

キーワード：尿路系癌、膀胱癌、尿細胞診、移行上皮癌、悪性診断基準、脱色標本、免疫細胞診、p53

あった軽度異型細胞または変性異型細胞に関して、p53免疫染色による再検討を加え、更に、その後の内視鏡下採取検体の最終組織診断結果と比較することにより、p53免疫染色の有効性を検討したので報告した。

材 料 と 方 法

2008年より2009年までの1年間における当施設に依頼された尿細胞診癌スクリーニング依頼検体検査において、癌との鑑別が困難な異型細胞を確認できた155症例を対象とした。パバニコロウ染色尿細胞塗抹細胞診を脱色の上、抗 p53抗体(ダコ社)による免疫細胞染色を施行した。更に、この p53陽性細胞診検査症例に関して、その後に施行された膀胱鏡検査等の内視鏡下組織生検による最終組織診断結果を比較検討した。

結 果

尿細胞診の p53免疫染色陽性頻度は51例(33%)であった。(表2)その51例の内、内視鏡下採取生検での最終組織診断がなされた23症例について検討した。癌及び異形性が22例(96%)、良性の炎症性異形性が1例(4%)であった。(表3)大半は膀胱癌で、肉眼的には非乳頭状が多かった(16例、73%)。また、上皮内癌が多く(15例、68%)、組織異型度はGrade2が多かった(14例、64%)。

緒 言

病理組織診断上、尿路系移行上皮癌は、膀胱炎後の再生性変化や良性過形成との鑑別が困難である。従来、移行上皮層が7層を超えることが移行上皮癌の病理学的基準とされているが、伸縮する膀胱壁の固定条件や移行上皮重層数をどのように数えるのかが明確にされておらず誤診の元凶となっている。その問題解決手段として、より客観的な移行上皮癌の診断基準が求められ、McKenneyらにより免疫組織学的悪性診断基準「移行上皮細胞層全体に散在する p53陽性細胞の出現」が提唱された。(1、表1)

基本的に、細胞診検体は、上皮層表層部分の剥離細胞で構成される。すなわち、尿細胞診における診断困難な細胞異型性の少ない早期移行上皮癌の診断においては、異型細胞の p53免疫染色による再検討が有意義と考えられる。

今回、1年間に当施設で検討した尿細胞診による癌スクリーニング検体において、癌との鑑別が困難で

考 察

尿細胞診による移行上皮癌の診断は極めて重要である。癌のスクリーニング検査のみでなく、尿路系癌が多発性に発生しやすく膀胱・左右尿管・左右腎盂など治療摘出範囲の決定上、分画尿細胞診の診断意義は極めて重要である。特に、内視鏡検査が困難な平坦型癌の確定に細胞診は有効である。その一方、移行上皮癌の細胞異型度が弱い標本において、組織構築異常を癌の根拠とする病理組織診断は困難であり、更に、細胞異型度のみを癌の診断根拠とする尿細胞診による癌の診断は不可能である。

McKenneyらにより、移行上皮癌の免疫組織診断手技が確立されたことは有意義である。(表1)すなわち、癌においては p53と cytokeratin20が陽性で、CD44が陰性となる。特に、p53陽性細胞は上皮層表層細胞まで陽性になることより、通常の尿細胞診検体は表層細胞の自然剥離細胞であることより、尿細胞診の p53

免疫染色は癌の同定に有効な手段と推定された。

今回、我々は、悪性を疑うが悪性と確定できなかったパバニコロウ染色標本中の異型細胞を脱色した後にp53免疫染色を実施し、その内96%に癌または前癌病変（異形成）と診断できることを確認できた。

更に、尿路系癌は多発しやすく、かつ、腎・尿管・膀胱は日常生活活動（QOL）上極めて重要な臓器である。ゆえに、切除治療上、分画ごとの厳密な癌診断が要求される尿細胞診の診断は慎重になされるべきであり、それを担保する手段として p53による免疫細胞診は有意義である。

文 献

1. McKenny JK et al. Discriminary immunohistochemical staining of urothelial carcinoma in situ and non-neoplastic urothelium : an analysis of cytokeratin 20, p53, and CD44 antigens. Am J Surg Pathol 2001 ; 25 : 1074-8.

英 文 抄 録

Original Article

Significance of p53-positive atypical cells in urine cytology for transitional cell carcinoma of urinary tract

Nagaoka Central General Hospital, Department of Pathology ; Pathologist
Toshihiko Ikarashi, Takeaki Fukuda, Toshimitsu Suzuki

Objective : The pathological diagnosis of the transitional cell carcinoma of urinary tract has been difficult, but p53 positivity in the immunostaining has been reported to suggest cancer. On cancer screening by the urine cytological diagnosis, we carried out p53 immunostaining for the atypical cells that were difficulty to confirm cancer this time. Furthermore, we analyzed its effectiveness of the objective cancer diagnosis.

Study design : In our urine cytological screening examination of transitional cell carcinoma of urinary tract during one year from 2008 to 2009, 155 specimens with atypical cells difficult to discriminate from cancer were analyzed in this study. These atypical cells were stained with anti-p53 antibody (DAKO Co.) immunocytochemically. Furthermore, p53-positive cases were checked by biopsy specimens under cystoscopy.

Results : 51 cases were positive for p53 immunostaining (positivity rate : 33%). As for the result of being diagnosed as positive, 96% of cases were pathognomonic lesion, malignancy or dysplasia, and 4% of ones were benign inflammatory variant.

Conclusion : On troublesome borderline malignant cases in cytodagnosis of urine, carcinoma could be objectively distinguished from benign reactive lesions definitely by p53 immunocytostain.

Key words : carcinoma of urinary tract, carcinoma of bladder, cytology of urine, transitional cell carcinoma, pathological diagnostic criteria of malignancy, immunocytology, immunocytostain, p53

表1. p53免疫染色による癌・非癌の鑑別（文献1より）

免疫染色	正常移行上皮	反応性病変	上皮内癌
p53	上皮基底層の一部の細胞が陽性	上皮基底層の一部の細胞が陽性	上皮層全体に陽性細胞が散在。その内、57%では全層
CK20	上皮層表層の傘細胞が陽性	陰性	上皮層全体に陽性細胞が散在。その内、81%では全層
CK44	上皮基底層が陽性	上皮層全層が陽性	陽性細胞減少

表2. 尿細胞診異型細胞検体の p53免疫染色結果
urological cytology and p53 positivity

	p53		total
	+	-	
異型細胞	51 (33%)	104	155

表 3. 細胞診 p53陽性症例のその後の最終組織診断結果一覧表

番号	原発巣	肉眼所見		異型性 Grade	追加病変
		浸潤/非浸潤	P/N		
09-1097	bladder	non-invasive	P	2	
09-3594	bladder	non-invasive	P	2	
09-7133	bladder	non-invasive	P	2	
09-7903	bladder	non-invasive	P	3	
09-10332	bladder	non-invasive	N	1	
08-14635	ureter	non-invasive	N	2	
08-14681	bladder	non-invasive	N	2	
09-14437	bladder	non-invasive	N	2	
08-16133	bladder pelvis	non-invasive non-invasive	N N	2 2	
09-1148	bladder	non-invasive	N	2	
09-1318	bladder	non-invasive	N	2	
09-3601	bladder	non-invasive	N	2 2	
08-15428	bladder	non-invasive non-invasive	N N	2 2	
09-1612	bladder	non-invasive	N	3	
09-2529	bladder	non-invasive	N	3	
09-4859	ureter	invasive	P	3	bladder: dysplasia
09-10743	bladder	invasive	N	2	
09-5860	bladder	invasive	N	2	
09-6597	bladder	invasive	N	2	
09-9813	bladder	invasive	N	3	
09-10375	bladder	invasive	N	3	
09-9726	bladder	benign: inflammation			
09-10145	bladder	dysplasia			

まとめ

最終診断	P	N	grade1	grade2	grade3	
癌、小計	21	5	16	1	14	6
invasive	6	1	5	0	3	3
non-invasive	15	4	11	1	11	3
異形性	1					
良性異型	1					
合計	23	5	6	1	14	4

略 P 乳頭状
N 非乳頭状、平坦型

2009/11/01 受付 (2009-09)