

【研究紹介】

「犬膀胱移行上皮癌における超音波検査による膀胱壁浸潤度評価」

華 園 究

北海道大学大学院獣医学研究科・獣医学部先端獣医療学教室
(〒060-0818 札幌市北区北18条西9丁目)

1. はじめに

犬の膀胱の移行上皮癌 (Transitional cell carcinoma : TCC) は膀胱粘膜を構成する移行上皮細胞に由来する腫瘍であり、犬の全悪性腫瘍の2%、膀胱に発生する悪性腫瘍の90%以上を占める上皮系の悪性腫瘍である。その浸潤性は強く、転移率が高いことが特徴としてあげられる^[1]。一方ヒトの膀胱癌の80%は膀胱壁浸潤を伴わない表在性タイプであり^[2,3]、多くは良好にコントロールすることができるが、浸潤性膀胱癌の場合は、犬と同様に予後は一般的に悪い^[4]。また、ヒト膀胱癌では腫瘍の膀胱壁内浸潤度に加え、広がりも予後に深く関連しており、進行したTNMステージは生存期間の短縮につながる^[5]。したがって、ヒト医療において術前に正確に膀胱壁内浸潤度を評価することや腫瘍の広がりを評価することは適切な治療法の選択や予後判断を行う上で極めて重要であり、近年、超音波検査は正確なTNMステージ分類を行う上で着目されている^[6-10]。上述の通り犬膀胱TCCはヒトの膀胱癌よりも浸潤性・転移性が強く、術前に超音波検査による正確な全身評価を行うことは、適切な治療選択や予後判断を行う上で極めて重要と考えられる。しかしながら、これらの評価に関する検討は獣医学領域では十分なされていない。

そこで本研究は犬膀胱TCCの早期診断および予後診断に有用な超音波検査所見を模索するために、超音波検査による膀胱壁への浸潤度評価の信頼性、および生存期間との関連性について検討した。

2. 材料および方法

1) 対象動物

2004から2011年までの間に酪農学園大学附属動物病院

に来院し、膀胱腫瘍摘出術を行い、術後の病理組織学検査でTCC(22例)またはポリープ状膀胱炎(5例)と診断された27例を対象とした。全例で、臨床所見、超音波検査所見、病理検査所見について調査した。TCC症例のフォローアップ期間は平均17ヵ月(1-60ヵ月)であり、全生存期間は手術から死亡までの月とした。

2) 病理組織学的検査

病理組織学的検査には外科的に摘出された組織を用いた。検体はホルマリン固定後Hematoxylin-Eosin染色が施され、病変の筋層浸潤の有無を確認した。

3) 超音波検査

超音波検査は超音波診断装置EUB-6500[®]およびPreirus[®](HITACHI ALOKAメディカル株式会社、東京)にて、コンバックスプローブ(7.5MHz)またはリニアプローブ(10-13MHz)を用いて実施した。膀胱壁筋層浸潤の判定は過去の報告より、**図1**より、膀胱壁の低エコー層(筋層)が腫瘍浸潤により消失した場合を「膀胱壁筋層浸潤」と判定した^[7,10]。

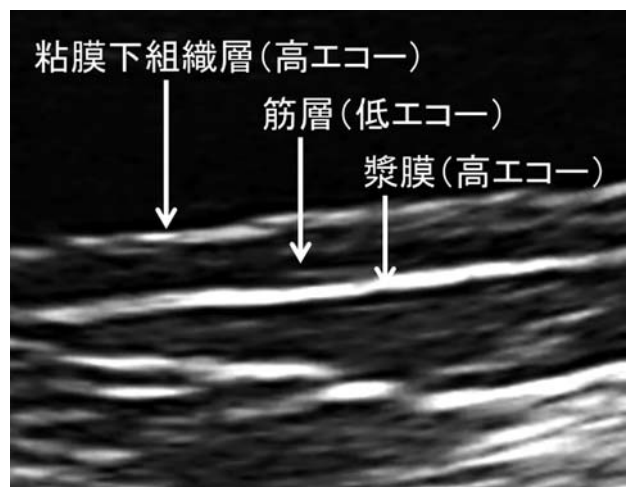


図1. 正常犬の超音波画像上の膀胱の層構造

4) 統計学的分析

統計学的分析には、超音波検査所見と病理組織検査所見との関連性についてはカイ2乗検定を用い、信頼水準は95%、有意性はP値0.05未満で「有意性あり」とした。また超音波検査所見ごとにKaplan-Meier法を用いて生存曲線を描出し、log rank検定にて比較を行い、P値0.05未満で「有意差あり」とした。

3. 結 果

超音波検査による膀胱壁浸潤と病理組織学的筋層浸潤の関連性については表1に、超音波画像に相当する病理組織写真を図2に示した。超音波検査による膀胱壁浸潤は検討した27頭中14例で認められ、全頭がTCCであった。非浸潤は13例で、うち8例がTCC、5例がポリープ状膀胱炎であった。超音波検査で膀胱壁浸潤が認められた14例のうち13例(93%)において病理組織学的に筋層浸潤がみられた。超音波検査による膀胱壁浸潤は有意

に病理組織学的筋層浸潤に関連しており(P=0.00005)、その感度は93%(95%信頼区間(CI):79-98%)、特異度92%(95%CI:76-98%)、正診率93%(95%CI:77-98%)であった。また超音波検査にて膀胱壁浸潤が認められた全14例(100%)と膀胱壁浸潤が認められなかった13例のうち8例(62%)が病理組織学的にTCCと診断された。また膀胱壁浸潤が認められなかった5例(38%)が病理組織学的にポリープ状膀胱炎と診断された。

さらにTCC症例において膀胱壁浸潤所見の有無と生存期間を比較したところ、膀胱壁浸潤が認められた群の生存期間(平均生存期間14.6ヵ月)は認められない群(38.3ヵ月)に比較して有意に短縮していた(P=0.03)。

4. 考 察

腹部超音波検査は非侵襲的かつCT検査とは異なり麻酔を必要としないモダリティであるため、獣医学領域においても腹部臓器の評価に広く用いられている。またヒトでは膀胱腫瘍における筋層浸潤は臨床的予後指標であるため、膀胱壁評価の臨床的意義は重要視されている[3,11,12]。

犬の膀胱壁は超音波画像上、二つの高エコー層とその間に挟まれた一つの低エコー層からなり、この低エコー層が筋層に相当する[13]。超音波検査上、筋層は他の層に比べ明瞭に分画されているため、筋層への腫瘍浸潤はほとんどの症例において判定することが可能である。

本研究では27例中25例(93%)で超音波検査による筋層

表1. 超音波検査と病理組織学的検査結果の関連性

超音波検査所見	病理組織学的検査所見	
	筋層浸潤 n=14(14/0)	非筋層浸潤 n=13(8/5)
膀胱壁浸潤 n=14(14/0) †	13* (13/0)	1 (1/0)
非膀胱壁浸潤 n=13(8/5)	1 (1/0)	12* (7/5)

統計学的分析：カイ2乗検定

*p<0.0001

† (TCC/ポリープ状膀胱炎)

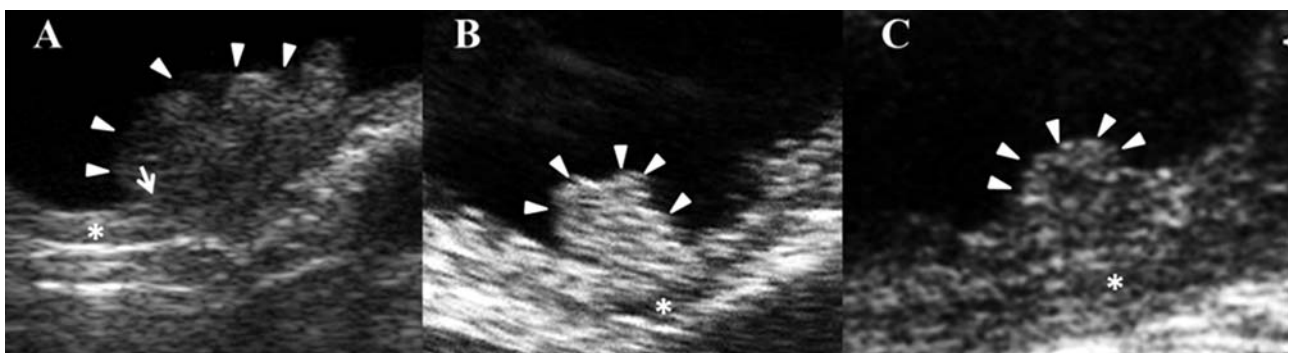


図2. TCCならびにポリープ状膀胱炎の超音波画像

- (A) 病理組織学的に筋層浸潤しているTCCの超音波画像
非有茎状の腫瘍(矢頭)が筋層に浸潤し(*)、粘膜固有層の連続性が消失(矢印)しているのが認められる。本症例は病理組織検査において筋層に腫瘍細胞の浸潤が認められた。
 - (B) 病理組織学的に筋層浸潤していないTCCの超音波画像
超音波画像では有茎状の腫瘍(矢頭)は低エコーの筋層(*)との連絡がみられない。本症例は病理組織検査において筋層への腫瘍細胞の浸潤は認められなかった。
 - (C) ポリープ状膀胱炎の超音波画像
超音波画像上、非有茎状の腫瘍(矢頭)は筋層(*)から離れている。
- (図は文献16より引用)

浸潤が病理組織学的浸潤に一致していた。一方2例において超音波検査所見と病理組織学的検査所見が一致せず、そのうちの1例では「非浸潤」と超音波検査で判定したが病理組織学的検査によって腫瘍細胞の僅かな筋層浸潤が認められた。この結果は、顕微鏡レベルの微細な腫瘍細胞の筋層浸潤を超音波検査によって評価することは難しいことを示している。超音波検査にて「非浸潤」と診断された13例で組織学的にも筋層浸潤は確認されなかったが、粘膜下織への腫瘍浸潤は確認された。最近の超音波診断装置においても粘膜下織の層を評価することは困難であり^[14]、これらのことを考慮すると、超音波検査によって僅かな筋層浸潤を認める初期のTCCや筋層浸潤を認めないが粘膜下織浸潤を認める初期のTCCと筋層病変を伴わない良性病変を鑑別することは困難と思われた。また、腫瘍が膀胱腹側に発生していたもう1例では超音波検査によって「浸潤」と判定したが、病理組織学的検査によって筋層への浸潤は確認されなかった。体表近くの腹側の膀胱壁を評価する際には、超音波の物理的性状により体表構造物から多重反射によるアーティファクトが生じるため、膀胱壁構造が不明瞭となる場合がある^[15]。このことが、膀胱腹側に位置する腫瘍に対し誤った評価を下した可能性があると思われた。しかしながら本研究では、1) 超音波診断装置によって高い感度・特異度で筋層浸潤を評価できること、2) 超音波検査によって筋層浸潤所見が確認されたすべての症例が病理組織検査によってTCCと診断されたこと、3) 超音波検査によって膀胱壁浸潤が確認された群は確認されない群に比較して有意に生存期間が短かったことを示した。本研究の結果は、回顧的でありかつ限られた症例数であるものの、超音波検査が犬膀胱TCCの診断と予後評価に有用であることを示すものであると考えられた。

今後の展望としては超音波検査のみならずCT・MRI検査を用いて、他の腫瘍で認められる様々な画像所見と病理組織検査所見や予後との関連性についても前向きに調査していく予定である。

(今回の内容については Hanazono, K., Fukumoto, S., Endo, Y., Ueno, H., Kadosawa, T. and Uchida, T. 2014. Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 55 : 79-84. で公表した一部である)

引用文献

- Knapp, D. W., Glickman, N. W., Denicola, D. B., Bonney, P. L., Lin, T. L. and Glickman, L. T. 2000. Naturally occurring canine transitional cell carcinoma of the urinary bladder. A relevant model of human invasive bladder cancer. *Urol. Oncol* 5 : 47-49.
- Kramer, M. W., Waalkes, S., Hennenlotter, J., Serth, J., Stenzl, A. and Kuczyk, M. A. 2010. Merseburger AS. Maspin protein expression correlates with tumor progression in non-muscle invasive bladder cancer. *Oncol. Lett* 1 : 621-626.
- Babjuk, M., Oosterlinck, W., Sylvester, R., Kaasinen, E., Böhle, A. and Palou-Redorta, J. 2008. EAU guidelines on non-muscle-invasive urothelial carcinoma of the bladder. *Eur. Urol* 54 : 303-314.
- Scattoni, V., Da Pozzo, L. F., Colombo, R., Nava, L., Rigatti, P., De Cobelli, F., Vanzulli, A. and Del Maschio, A. 1996. Dynamic gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in staging of superficial bladder cancer. *J. Urol* 155 : 1594-1599.
- Sobin, D. H. and Wittekind, Ch. TNM Classification of Malignant Tumours. 6th ed. New York : Wiley-Liss, 2002 : 199-202.
- Abu-Yousef, M. M., Narayana, A. S., Brown, R. C. and Franken, E. A. Jr. 1984. Urinary bladder tumors studied by cystosonography. Part II. Staging. *Radiology* 153 : 227-231.
- Denkhaus, H., Crone-Münzebrock, W. and Hulan, H. 1985. Noninvasive ultrasound in detecting and staging bladder carcinoma. *Urol. Radiol.* 7 : 121-131.
- Dershaw, D. D. and Scher, H. I. 1987. Sonography in evaluation of carcinoma of bladder. *Urology*. 29 : 454-457.
- McLaughlin, I. S., Morley, P., Deane, R. F., Barnett, E., Graham, A. G. and Kyle, K. F. 1975. Ultrasound in the staging of bladder tumours. *Br. J. Urol* 47 : 51-56.
- Singer, D., Itzhak, Y. and Fischelovitch, Y. 1981. Ultrasonographic assessment of bladder tumors. Part II. Clinical staging. *J. Urol* 126 : 34-36.
- Grossman, H. B., Natale, R. B., Tangen, C. M., Speights, V. O., Vogelzang, N. J., Trump, D. L., deVere White, R. W., Sarosdy, M. F., Wood, D. P. Jr., Raghavan, D. and Crawford, E. D. 2003. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N. Engl. J. Med* 349 : 859-866.

12. Stein, J. P., Lieskovsky, G., Cote, R., Groshen, S., Feng, A. C., Boyd, S., Skinner, E., Bochner, B., Thangathurai, D., Mikhail, M., Raghavan, D. and Skinner, D. G. 2001. Radical cystectomy in the treatment of invasive bladder cancer : long-term results in 1,054 patients. *J Clin Oncol* 19 : 666-675.
13. Geisse, A. L., Lowry, J. E., Schaeffer, D. J. and Smith, C. W. 1997. Sonographic evaluation of urinary bladder wall thickness in normal dogs. *Vet. Radiol. Ultrasound* 38 : 132-137.
14. Horiuchi, K., Shimizu, H., Yoshida, K. and Nishimura, T. 2005. Identification of the layers of the bladder wall on high-frequency endoluminal ultrasonography by a needle puncture experiment. *Ultrasound. Med. Biol* 31 : 307-309.
15. Leveille, R., Biller, D. S., Partington, B. P. and Miyabayashi T. 1992. Sonographic investigation of transitional cell carcinoma of the urinary bladder in small animals. *Vet. Radiol. Ultrasound* 33 : 103-107.
16. Hanazono, K., Fukumoto, S., Endo, Y., Ueno, H., Kadosawa, T. and Uchide, T. 2014. Ultrasonographic findings related to prognosis in canine transitional cell carcinoma. *Vet. Radiol. Ultrasound*. 55 : 79-84.