症 例

膀胱ブドウ状肉腫 (Rhabdomyosarcoma) の 3 例

——細胞診断学的所見——

群馬県健康づくり財団対ガン事業部病理¹⁾, 群馬大学医学部中検病理²⁾, 獨協医科大学病理³⁾,
帝京大学医学部溝之口分院泌尿器科⁴⁾, 県西部浜松医療センター泌尿器科⁵⁾, 同 中検細胞診⁶⁾

関本 弘¹⁾ 木村 茂¹⁾ 城下 尚²⁾ 山田 喬³⁾
藤本 恭士³⁾ 横川 正之⁴⁾ 鈴木 滋⁵⁾ 土井 久平⁶⁾

膀胱の胎児型横紋筋肉腫の3例について、主としてその細胞学的所見について報告した。3例はその肉腫細胞の尿中への剝離条件は著しく異なり、すべてに典型的な肉腫細胞が尿に多数剝離するとは限らなかった。しかし急速に増殖発育した1例では、この肉腫特有な細胞形態を見出すことができた。

小型紡錘状の肉腫細胞には、特徴の少ない細胞も多いが、細胞外へ突出したような形態を示す核、ラケット型細胞像、そして細胞質内横紋、連珠状に配列した多核細胞がこの肉腫に特徴的と思われた。一部小型偏在核とライトグリーンに濃染した細胞質を示す円形の横紋筋芽細胞もみられた。

Key words : Urinary bladder—Rhabdomyosarcoma—Cytodiagnostic findings—Case report

I. はじめに

横紋筋肉腫は、頭頸部、胆道、子宮、尿路、上下肢など

Three cases of rhabdomyosarcoma of the urinary bladder—Cytodiagnostic findings

Hiroshi SEKIMOTO¹⁾, C.T., J.S.C., Shigeru KIMURA¹⁾, C.T., I.A.C., Takashi JOSHITA²⁾, M.D., Takashi YAMADA³⁾, M.D., F.I.A.C., Yasushi FUJIMOTO³⁾, M.D., Masayuki YOKOGAWA⁴⁾, M.D., Shigeru SUZUKI⁵⁾, M.D., Kyuhei DOI⁶⁾, C.T., I.A.C.

¹⁾ Department of Pathology, Gunma Medical Corporation for Cancer

²⁾ Central Laboratory, Gunma University, School of Medicine

³⁾ Department of Pathology, Dokkyo University, School of Medicine

⁴⁾ Department of Urology, Teikyo University, School of Medicine, Mizonokuchi Annex Hospital

^{5,6)} Department of Urology and Cytodiagnostic Laboratory, Hamamatsu Medical Center Hospital

論文別刷請求先 ☎371 前橋市千代田町1の7の4 (財)群馬県健康づくり財団対ガン事業部病理 関本 弘

昭和63年6月22日受付

昭和63年8月26日受理

いたところに発生するが、膀胱、前立腺には比較的発生頻度が高く、特に小児の場合はこの頻度が高い^{6,7,15)}。膀胱の横紋筋肉腫の60%は2歳以下の小児に発生するといわれ、その肉眼的所見が特徴的であり不整、多房性の腫瘍がブドウの房状にみえることからブドウ状肉腫 (botryoid sarcoma) と呼びならされている¹⁶⁾。

このブドウ状肉腫から尿中に剝離する細胞形態の記載は比較的少なく、多くは1例の症例報告において、その肉腫細胞形態を示しているにすぎない^{3,8,10,13,18,23)}。

われわれは、その診断経過の異なるこの肉腫の3症例を経験したので報告し、この剝離細胞形態とその診断上における問題点を論じたい。

II. 症 例

1. 症例 1

患 者 : M.Y., 2歳, 男. 入院46日前に肉眼的血尿あり。漸次、排尿痛、排尿障害が出現。某医院に受診し異常なしといわれ、投薬も受けず様子をみていたが、自覚症状は改善せず、一時血尿は消失したが自覚症状は増

図1 左は腹壁手術創に進展隆起した横紋筋肉腫塊, 右は膀胱に造影剤を注入したあとのX線像. 内腔へポリープ状に突出している (症例1)

図2 尿中出现した横紋筋肉腫細胞集団 (症例1). 紡錘形の異型細胞にはわずかながら横紋がみえる (Pap. 染色, $\times 1000$)

強し, 蛋白尿, 血尿, 排尿困難の主訴により入院。

入院時, 尿検査以外血液所見その他の臨床検査所見に著しい異常を認めず. 全麻下に膀胱鏡およびX線検査を行ったところ, 膀胱の左前上壁より頸部にかけてブドウ状の隆起性腫瘍を認め (図1の右), また両側の腎盂の拡張を認めた。

尿細胞診所見: 赤血球と炎症性細胞とともに図2に示すごとく, 比較的小型紡錘状細胞の集団を数カ所に認めた. 相互に重畳しているが細胞間の結合性は全くみられず, 核は紡錘状細胞の中心に存在するが, 一部は細胞の辺縁にありクロマチンは増量していた. しかし核縁は薄く, 核小体は目立たなかった. 細胞質の一部に長軸に直

図3 腹壁に隆起した腫瘍組織の直接塗抹標本中の横紋筋肉腫細胞 (症例1). 左下は変性した横紋筋芽細胞と思われる (Pap. 染色, $\times 1000$)

角の方向に横紋の構造がわずかにみられた。

以上の所見より横紋筋肉腫を考え, 根治手術を試みたところ, すでにこの腫瘍は膀胱内へ広汎に進展し全摘の適応があると考えられたが, 家族の希望により, 両側尿管外瘻のみが造設された. この折に一部切除した腫瘍組織は胎児型の横紋筋肉腫であった. 化学療法を行ったが, 腫瘍の増殖を抑えることはできず, 術後約5ヵ月頃より, 前回開腹した際の正中切開創が隆起し, やがて腹壁から腫瘍が突出してきた (図1の左). この突出した部分について放射線療法を試みたが縮小しなかった. そこで腫瘍の隆起部分のみを切除し, その腫瘍組織から直接塗抹標本作製した。

直接塗抹標本所見: 尿中出现した異型細胞に比べて, さらに横紋筋肉腫細胞の特徴を示していた. すなわち図3に示すごとく円形ないし不整形細胞の核は一見細

胞の辺縁から外へ突出しているかのごとき位置にある細胞が多くその一部には横紋が不確かながらみられた。また図3の左下にみられるような円形、卵円形細胞の核は偏在し、細胞質はライトグリーンにより濃く緑色に染まり一見横紋筋芽細胞様の細胞もみられた。また一部には図4にみられるような連珠状の核を持つリボン状合体細胞の細胞質には明瞭な横紋を認めた。

これらの腫瘍細胞について、酵素抗体法により Desmin, Myoglobin, S-100 蛋白を染色すると Desmin は広

図4 図3と同一標本中の横紋筋肉腫細胞(症例1)。リボン状連珠状核の間の細胞質には横紋がみえる(Pap. 染色, $\times 1000$)

い胞体を有する腫瘍細胞にびまん性強陽性を示し, Myoglobin は同様な細胞の細胞質辺縁に中等度陽性を示した。S-100 蛋白は陰性であった。

病理組織学的所見: 切除された組織の大部分は、浮腫状ないし類粘液性の基質の間に小型で紡錘状の細胞が網目状に配列していた。単調な組織像を示した胎児型横紋

図5 横紋筋肉腫組織(症例1)。組織は部分的にかなり異なる。上の写真のごとく未分化な胎児型の横紋筋肉腫細胞とその間に横紋筋芽細胞(中央附近)がみえる。下の写真は線維状、紡錘状の異型細胞が集合し交錯している。この一部に横紋がみえる。(H-E 染色, $\times 200$)

図6 横紋筋肉腫組織の電顕像(症例1)。細胞質辺縁にミオフィラメントがみえる($\times 16600$)

図7 尿中出现した横紋筋肉腫細胞(症例2). 変性膨化して横紋はみえないが, 細胞膜は保存されその境界は明瞭である. 筋原性異型細胞と推定された (Pap. 染色, $\times 1000$)

図8 切除された膀胱標本の肉眼的所見(症例2). 典型的な大小のブドウ状隆起が多数みえる

筋肉腫の組織像であった。しかしそのごく一部には未分化円形細胞の集団と(図5の上), より異型の著明な紡錘状細胞の交錯した一見線維肉腫状の配列もみられた(図5の下)。これらの紡錘状細胞の一部には横紋がみられた。

電顕的にこの腫瘍を観察すると図6に示すごとく, 細胞質辺縁にミオフィラメント^{3,11,19,20)}がみられた。酵素抗体法により染色すると腫瘍細胞は Desmin, Myoglobin が強陽性ないし中等度陽性を示したが S-100 蛋白は陰性であった。以上の所見より胎児型横紋筋肉腫と診断された。

本症例は初回手術後, 次第に腫瘍が増大し発症後1年3ヵ月後に呼吸不全に陥り死亡した。

図9 横紋筋肉腫組織(症例2). 紡錘状の肉腫細胞のみが増殖している. この細胞の一部に横紋がみられた (H-E 染色, $\times 100$)

2. 症例 2

患者: T.S., 4歳, 男. 入院, 約4ヵ月前より頻尿と排尿痛が生じ, やがて血尿が出現した。腎排泄能は良好。内視鏡により膀胱頸部から中央部にかけて典型的な大小のブドウ状隆起を認め肉眼的にブドウ状肉腫と診断された。

尿細胞診所見: きわめて炎症所見が強く, 上皮細胞は少ないが, 詳細に検索すると図7のごとき太い線維状の異型細胞が数個発見された。核は細胞質の中央に位置し, また並んだ連珠状の2核細胞もみられた。さらに円形の異型細胞もみられた。これらの細胞は多少とも変性して膨化しているにもかかわらず核縁の肥厚はみられなかった。変性のため剥離細胞に横紋はみられなかった。この所見は明らかに移行上皮由来の細胞像ではなく, 非上皮性のとくに筋原性腫瘍と診断したが, 横紋筋肉腫とはこの細胞像から診断できなかった。

膀胱腫瘍の診断のもとに ^{60}Co 照射と化学療法を行った後に手術を施行。

病理組織所見: 全摘出された膀胱には大小不同の水々しい充血性の典型的なブドウ状の腫瘍を認めた(図8)。この腫瘍の大部分は粘膜に被われ, ごく一部が壊死となり, 内腔に露出していた。組織所見では図9に示すごとく, 比較的小型紡錘状ないし線維状の細胞が交錯する肉腫像を認めたが, 部分的には浮腫状に細胞間が分離し, また一部ではあるが大型線維状の細胞に横紋がみられ, 円形の横紋筋芽細胞も混在していた。また多数の核が連珠状に配列する肉腫細胞もみられた(図10)。以上の所見より胎児型横紋筋肉腫と診断された。

術後5ヵ月頃よりこの肉腫は会陰部に進展した。尿道から出血し, 6ヵ月頃より右上腹部にも腫瘍を触れるようになり, その後肺転移を生じ術後1年2ヵ月で死亡した。

図 10 図 9 の強拡大像 (症例 2). 連珠状の核が折り重なって配列している (H-E 染色, $\times 400$)

図 11 左: 切除した横紋筋肉腫の肉眼的所見 (症例 3). 下方は膀胱内腔へ突出した腫瘍. 上方は膀胱外上突出した腫瘍

右: 膀胱鏡所見 (症例 3). 上方より膀胱内へポリープ状に突出した腫瘍が横紋筋肉腫

3. 症例 3

患者: M.A., 17 歳, 男. 手術 1 ヶ月半前より肉眼的血尿を認め, 以後断続的に血尿が続く, 止血剤を投与されるも, 軽快せず来院. 全身状態は良好で貧血はなく, 下腹部にかなり大きい腫瘍を触れた. 膀胱鏡的にみると天蓋部にブドウ状の腫瘍を認めた (図 11 右). 尿排泄能は良好. 術前 3 回の膀胱洗浄を行ったが, いずれにも異型細胞を採取できなかった.

開腹したところ, 小手掌大の腫瘍が膀胱天蓋腹膜部より腹腔内に突出していた. その内腔には多数のポリープ状の充血性腫瘍が発生していた. すなわち “ヒョウタン型” の腫瘍であった (図 11 左). この腫瘍は周囲との癒着なく, 十分膀胱底部まで剝離できたのでこの腫瘍を含めて膀胱頂部の部分切除を行うにとどめた. 切除された腫瘍の病理組織所見は上記の 2 症例と同様に小型紡錘状細胞よりなる胎児型横紋筋肉腫と診断された (図 12, 13).

術後, 免疫賦活剤投与および, 化学療法を強力に施行

図 12 横紋筋肉腫組織 (症例 3). 小型紡錘形の肉腫細胞の増殖 (H-E 染色, $\times 40$)

図 13 図 12 の強拡大 (症例 3). 小型紡錘形の肉腫細胞が疎に配列 (H-E 染色, $\times 400$)

したところ, 術後 1 ヶ月には血小板が著明に減少し, 出血傾向が出現したので, 一時化学療法剤の投与を中止した.

その後, 繰り返し尿細胞診検査を行い経過を観察していたところ, 約 1 ヶ月後に異型細胞が尿中に出現した. この時点においては内視鏡的に腫瘍はみられなかった.

尿細胞診所見: 術後の尿中に出現した小型の異型細胞はすべて散在性に出現し, 紡錘形ないし不整形の一見肉芽腫由来の間葉系細胞に類似していた (図 14). しかしよくみると核・細胞比は大きく, その一部の核は細胞外に突出しているごとくみえたり, オタマジャクシ型や神経突起のごとく突出した細胞質がみられた. このやや膨化した細胞質には, 横紋が認められた. 少数の多核細胞も混在し, また少数であるが円形で濃緑色の細胞質と偏在核を示す横紋筋芽細胞と思われる小型の異型細胞もみられた. 以上の所見より横紋筋肉腫の再発と診断された.

再び強力に化学療法を行ったところ, まもなく尿中にこの異型細胞は認められなくなり術後約 5 年以上経過した現在, 元気で日常生活を続けている.

図 14 術後局所再発病巣より尿中に剝離した横紋筋肉腫細胞 (症例 3)。紡錘状細胞の核は細胞膜に接しているか、一見細胞外に突出しているかにみえる。その多くの細胞の細胞質にはわずかに横紋がみえる (Pap. 染色, $\times 1000$)

III. 考 察

報告した 3 例のうち 2 例は、膀胱の横紋筋肉腫としてより頻度の高い小児の例であり、1 例は比較的珍しい若年成人例である。3 例に共通していることは、膀胱内腔へブドウ状に多数の瘤状に隆起した肉眼所見と、病理組織学的にいずれも典型的な胎児型 (embryonal type) の横紋筋肉腫である。しかしそれぞれの症例に、特徴的な点がある。

症例 1 はきわめて急速に増殖し、治療に抵抗した例である。術前にすでに横紋がみられる肉腫細胞が尿中出现し、切除肉腫材料の直接塗抹標本では、この腫瘍細胞として最も特徴的な所見も認めた。

症例 2 は肉眼的に最も特徴的なブドウ状の隆起を認めた点であり、炎症性反応を高度に伴ったために尿中へ剝離した細胞の保存が不良で、肉腫であろうと推定はできても、その組織学的性格までも細胞像から推定することは困難であった。

横紋筋肉腫細胞は変性すると、その特徴が失われ、特に横紋は容易に消失することを示している。なお本例はすでに文献²¹⁾において単独に発表した例である。

症例 3 は術前には、尿中へ肉腫細胞は出現せず、腫瘍を含む膀胱部分切除後に残存した膀胱内に局所再発した病巣より、尿中に肉腫細胞が出現した例である。

本来膀胱の肉腫は粘膜下から壁深部に発生するので、ある程度進展して膀胱内面に潰瘍を形成しない限り肉腫細胞は尿中へ剝離しない。その意味では、発生早期には肉腫細胞は容易に尿中へ剝離しないのが普通であろう。症例 1 では増殖発育があまりに速いため、容易に肉腫が内腔へ進展してきたと思われ、むしろ特殊な例であろう。

本来ブドウ状を呈するこの腫瘍では粘膜下に腫瘍塊が増大して内腔へ隆起するのみならず、それを被う粘膜下組織に浮腫を生じて、より典型的な肉眼的形態を生ずるとされる (ブドウ状肉腫は本来は肉眼的所見から命名されたもので必ずしも横紋筋肉腫とは限らない¹²⁾。しかし膀胱ではほとんどが横紋筋肉腫である)。

Horn ら⁶⁾は自験例 39 例について検討し、横紋筋肉腫を pleomorphic, alveolar, embryonal の 3 型に分類している。その成績をみると、embryonal 型の患者の平均年齢は 7.0 歳であり、pleomorphic 型の患者の平均が 50.3 歳でありこの成績はきわめて対照的である。(この統計において、embryonal 型の大部分は、中耳、咽頭、上顎洞、胆道、そして子宮頸部に発生した例の統計であり、膀胱に発生した例は 1 例のみである)。また Batsakis¹⁾の発表した膀胱のブドウ状肉腫 11 例のうち 9 例までが胎児型の横紋筋肉腫であったと報告している。したがって胎児型は幼児に多く膀胱のブドウ状肉腫 (botryoid sarcoma) の多くは胎児型であり、本編に報告した 3 例もすべて胎児型であった。

横紋筋肉腫の細胞像についてはすでに症例として多数報告されている。これらの報告における知見と本症例についての知見を総合すると、この腫瘍の細胞学的特徴を示す肉腫細胞は、多形型 (Pleomorphic type) からより多く採取されると思われる。胎児型 (embryonal type) から採取される細胞はより特徴は少ない¹⁴⁾。胞巣型 (alveolar type) はさらに少なく、Nishikawa ら¹⁶⁾によると悪性リンパ腫細胞により似ており核の切れ込みが特徴的であると記載しているから横紋筋肉腫由来の細胞形態にはかなり幅があると思われる。このことは剝離細胞学的にすべての横紋筋肉腫を診断できるとは思われない。

報告した 3 例はいずれも胎児型であるが 3 例すべてに一部ではあるが多形型の横紋筋肉腫と共通な所見がそれ

ぞれの病理組織像にみられた。また剝離細胞学的にこれに一致する特徴的な横紋筋肉腫細胞を見出すことができた。この剝離細胞像のうちで特に核の細胞質外へ突出する所見は特徴的であった²²⁾。

この種の細胞像のうち2核を持つ細胞の場合はちょうど出目金(魚)のようであると福島・海老原⁵⁾らは表現しており、正に感覚的な優れた表現であろう。必ずしもすべてに典型的な横紋は証明されなかったが、従来リボン状細胞といわれる細胞は図4にみることで、このリボン状の合胞体細胞の核はボタンのようにみえる。

しかし尿中に出現するこの横紋筋肉腫は潰瘍形成のためしばしば変性しており、横紋はみえないことも多いのは当然であり、できたら直接穿刺吸引すれば、この変化は避けられる。最近酵素抗体法により悪性細胞の組織発生の性格を鑑別しようとする試みが報告されている^{9,17)}。この所見は大変参考になると思われるがこれのみを金科玉条として診断すると、おもわぬ誤りを侵す可能性がある。この面で今後多数例の検討がまたれる。

IV. おわりに

3例の膀胱ブドウ状肉腫例について報告した。その剝離細胞像の特徴を示すとともに、その剝離の条件とこの細胞像に幅があることについて論じた。

稿を終えるにあたり、ご指導いただきました上毛泌尿器科病院・篠崎忠利院長、特殊染色などでご協力いただいた、群大中検病理・堀越美枝子技官、当病理検査科・高月 寛技師に深謝します。なお、本論文の要旨は、第29回日本臨床細胞学会総会(東京、昭和63年5月)で発表した。

Summary

Three cases of embryonal rhabdomyosarcoma of the urinary bladder are reported with special reference to the morphologies of their exfoliated cells. Small round cells of these sarcomas were hard to distinguish morphologically from those exfoliated from other anaplastic sarcomas, whereas the following cell features were considered to be characteristic for this type of sarcoma: A nuclear configuration extending from the cytoplasm, racket form cells and striations in the cytoplasm. Occasionally, a round eccentric nucleus associated with deeply staining cyanophilic cytoplasm (rhabdomyoblast) was observed.

文 献

- 1) Batsakis, J.G.: Urogenital rhabdomyosarcoma: Histogenesis and classification, *J. Urol.*, 90: 180~186, 1963.
- 2) Bondeson, L. and Andreasson, L.: Aspiration Cytology of adult rhabdomyoma, *Acta Cytol.*, 30: 679~682, 1986.
- 3) Clark, M.A. and Connell, J.O.: An ultra structural study of embryonal rhabdomyosarcoma (sarcoma botryoides) of the bladder, *J. Urol.*, 109: 897~900, 1973.
- 4) Eigenbrodt, M.L. and Cunningham, L.F.: Fine needle aspiration cytology of a rhabdomyoma of the pharynx, *Acta Cytol.*, 30: 528~532, 1986.
- 5) 福島範子, 海老原善郎: 軟部組織悪性腫瘍の細胞診, 臨床検査 Mook, 21: 177~193, 1985.
- 6) Horn, R.C. and Enterline, H.T.: Rhabdomyosarcoma: A clinicopathological study and classification of 39 cases, *Cancer*, 11: 181~199, 1958.
- 7) 今井 克・他: 小児の膀胱に原発した横紋筋肉腫の一例, 癌の臨, 22: 425~431, 1976.
- 8) 伊藤哲男・他: 腹水に異型細胞が出現した横紋筋肉腫の1症例, 日臨細胞誌, 17: 370~373, 1978.
- 9) de Jong, A.S.H. van Kessel van Vark and van Heerde, P.: Five needle aspiration biopsy diagnosis of rhabdomyosarcoma. An immunocytochemical study, *Acta cytol.*, 31: 573~577, 1987.
- 10) 笠原正男・他: 横紋筋肉腫を併発した悪性神経鞘腫 "Triton tumor" の細胞学的組織学的所見について, 日臨細胞誌, 22: 871~880, 1983.
- 11) 木村伯子, 若狹治毅, 渡辺 至: 小児横紋筋肉腫の組織型と予後—電子顕微鏡的背景, 癌の臨床, 23: 436~437, 1977.
- 12) 松田 実, 建石龍平: Sarcoma botryoides の剝離細胞像について, 日臨細胞誌, 7: 78~82, 1968.
- 13) 松山敏剛・他: 5年生存した子宮体部横紋筋肉腫の1例, 日臨細胞誌, 21: 116~122, 1982.
- 14) McAllister, R.M. et al.: Cultivation in vitro of cells derived from a human rhabdomyosarcoma, *Cancer*, 24: 520~526, 1969.
- 15) Mostofi, F.K. and Morse, W.H.: Polypoid rhabdomyosarcoma (Sarcoma botryoides) of bladder in children, *J. Urol.*, 67: 681~687, 1952.
- 16) Nishikawa, A. et al.: Exfoliative cytopathology of alveolar rhabdomyosarcoma, *Acta pathol. Japan.* 37: 1003~1007, 1987.
- 17) Royds, J.A., et al.: Comparison of Benolase and myoglobin as histological markers of rhabdomyosarcoma, *J. Clin. Pathol.*, 38: 1258~1260, 1985.

- 18) 竜 良方・他：子宮体部横紋筋肉腫の剝離細胞像と核DNA量の測定, 日臨細胞誌, 20 : 281~287, 1981.
 - 19) 関根英明・他：小児膀胱横紋筋肉腫の1例—特にその光顕および電顕像について—, 臨泌, 32 : 1165~1168, 1978.
 - 20) Toker, C. : Embryonal rhabdomyosarcoma, An ultrastructural study, Cancer, 21 : 1164~1170, 1968.
 - 21) 山田 喬：泌尿器科の臨床—腫瘍を中心として—(横川正之, 山田 喬編) pp. 120~122, 文光堂, 東京, 1980.
 - 22) 山田 喬：泌尿器の細胞診, 病理技術マニュアル 6『細胞診とその技術』(日本臨床病理学会編), 東京, 1981.
 - 23) Youngblood, V.H., et al. : Rhabdomyosarcoma of the bladder, J. Urol., 67 : 957~961, 1959.
-