症 例

膀胱癌肉腫の1例

——その剥離細胞像と病理組織学的背景——

聖路加国際病院泌尿器科¹⁾, 同 病理科²⁾, 獨協医科大学病理学教室³⁾藤本 恭士^{1,3)} 岡本 重禮¹⁾ 永田 幹男¹⁾ 蛇沢 晶²⁾斎木 茂樹²⁾ 伊藤 定子²⁾ 山田 喬³⁾

膀胱に低分化型移行上皮癌と、一部に横紋筋への分化を示す肉腫が混在して発生したまれな1例を経験した。

患者の尿中には低分化な異型細胞が発見されたが、変性が強く術前に悪性の異型細胞を見出したが組織像の推定はできなかった。術後切除標本を詳細に調べたところ、大型な内腔へ隆起した腫瘍が2個あり、その多くは肉腫組織により占められており、移行上皮癌は小部分であった。

術後細胞像を再検討したところ、異型細胞には大小2種類あり、大型の紡錘型ないし不整形の細胞と、小型円形細胞があった。前者は、横紋筋肉腫由来であり、後者は、低分化な移行上皮癌と横紋筋芽細胞であると推定されたが、両者を剥離細胞像より区別することは困難であった。

Key words : Urinary bladder——Carcinosarcoma——Case report

I. はじめに

膀胱の癌肉腫はきわめてまれである。Young による1987年までの従来の報告例の集計では、45例の報告があるにすぎない^{10,14)}。調べた範囲内では、わが国のこの腫瘍の報告はこれまで約5例にすぎない^{1,5,6,8,9)}。

最近この癌肉腫の形態を示す膀胱腫瘍が、移行上皮癌より肉腫へと変化 (metamorphosis) を起こして発生す

るのではないかという報告もみられるようになった^{5,9)}。

しかし、この膀胱の癌肉腫から剥離した細胞の形態についての報告はない。

今回、われわれは膀胱癌肉腫の1症例の尿から横紋筋肉腫由来と思われる異型細胞と低分化な異型細胞を発見した。その剥離細胞像と病理組織学的背景について検討したので報告したい。

II. 症 例

患 者 : 80歳, 男性。

家族歴 : 特記すべきことなし。

既往歴 : 22歳時, 肺結核のため気胸療法を受けた。34歳時, 肺結核が再発し化学療法により治癒。

現病歴 : 1985年7月より頻尿があり近医を受診し顕微鏡的血尿を指摘された。3ヵ月後より肉眼的血尿があり、他院にて経尿道的生検を行い移行上皮癌と診断され、加療されるも軽快せず7ヵ月後当院泌尿器科へ入院となった。

入院時所見および臨床検査成績 : 肝を二横指触知した

A case of carcinosarcoma of the urinary bladder — Its cytologic features and histologic background

Yasushi FUJIMOTO^{1,3)}, M.D., Shigehiro OKAMOTO¹⁾, M.D., Mikio NAGATA¹⁾, M.D., Akira HEBISAWA²⁾, M.D., Shigeki SAIKI²⁾, M.D., Sadako ITOH²⁾, C.T., I.A.C., Takashi YAMADA³⁾, M.D., F.I.A.C.

¹⁾Department of Urology, St. Luke's International Hospital

²⁾Department of Pathology, St. Luke's International Hospital

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

論文別刷請求先 ☎104 東京都中央区明石町10の1 聖路加国際病院泌尿器科 藤本恭士

平成元年8月22日受付

平成元年8月25日受理

ほか、理学的に特記すべきことなし。末梢血に著名な貧血なし。一般検査において、尿沈渣に赤血球および白血球を多数認めた。肝機能、腎機能は正常であった。

臨床経過：入院後、排泄性尿路造影上、膀胱底部右側に陰影欠損像を認めた。膀胱鏡の観察によると膀胱右側壁に凝血塊が大量に付着した広基性の直径約8cm大と推定される乳頭状腫瘍を認めた。周囲粘膜の浮腫が強く周囲との境界は不明瞭であった。細胞診を行った結果、低分化な悪性細胞を認め、経尿道的に生検を行ったところ、低分化型移行上皮癌と診断された。なお、上記腫瘍と反対壁の粘膜から採取した組織片にも同様な悪性腫瘍組織が認められた。化学療法を施行したが、その後も肉眼的血尿が続き、頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状が増悪した。1986年9月10日、排泄性尿路造影により両側

の水腎症、水尿管症を認めた。1986年9月16日、姑息的膀胱全摘術および尿路変更術を施行した。1987年6月ごろよりリンパ管閉塞によると思われる右下肢腫脹が出現し、同年9月25日、他院にて死亡。剖検せず。

III. 尿細胞診所見

採取した尿を遠沈し、その沈渣を塗抹し、1:1エーテルアルコールにより固定し、Papanicolaou染色を行い鏡検したところ、赤血球と白血球と細胞壊死物質の中に散在性に多数の変性細胞を認めた。変性が強いが、過クロマチンのある小型円形異型細胞（図1）と大型の紡錘型または不整形のクロマチン過剰の異型細胞（図2）を認めた。前者の一部には相互封入像もあり低分化な移行上皮癌も考えられ、また、後者の中にはオタマジャクシ状細胞あるいは二核細胞も混在し非上皮性腫瘍も考えられた。

術後、組織像と対比してみると図2の細胞は肉腫細胞であり図1の小型円形細胞は低分化な移行上皮癌細胞と横紋筋芽細胞が混在していると思われたが、変性が強いいため両者を区別できなかった。なお、肉腫細胞に横紋は発見できなかった。

IV. 全摘膀胱の病理学的所見

肉眼的所見：写真と模式図を図3に示す。右尿管口入

図1 尿中に出現した過クロマチンとその凝集が著明な小型異型細胞。一部には、小型異型細胞の相互封入像もみられる（Pap. 染色，×1,000）

図2 尿中に出現した大型の紡錘型細胞や、不整形の過クロマチンのある異型細胞。非上皮性腫瘍を思わせたが、横紋を認めることはできなかった（Pap. 染色，×1,000）

図3 全摘膀胱の肉眼的所見(左),とその模式図(右),実線 A, B の部位から切片 A (図4)および切片 B (図9)を作成した。

図4 切片Aの写真(上)と模式図(下)
表層において,移行上皮癌から,肉腫へと移行している
(H-E 染色, $\times 1.0$)

口部に大きさが $4 \times 2.5 \times 0.5$ cm の表面が顆粒状の扁平な腫瘍(イ)が存在した。それに連続して右側壁から前壁にかけてさらに大型の腫瘍(ロ)を認めた。その大きさは, $9 \times 14.5 \times 6$ cm であり,表面は絨毛状であった。

図5 腫瘍(イ)に認められた,未分化移行上皮癌層状構造をなお示している(H-E 染色, $\times 100$)

絨毛状腫瘍の表面は出血を伴い壊死に陥っていた。また,左尿管口入口部に大きさが $2 \times 1 \times 0.3$ cm の扁平な腫瘍(ハ)とそれに連続した腫瘍(ニ)があった。その大きさは $3.5 \times 2 \times 0.5$ cm であり,表面は絨毛状であった。

組織学的所見:図3に示すごとく腫瘍(イ)と腫瘍(ロ)を縦断するように切片を作製しAとした。同様に,腫瘍(ハ)と腫瘍(ニ)を縦断するように切片を作製しBとした。切片Aの写真と模式図を図4に示す。切片Aにおいて,肉眼的に扁平に見えた腫瘍(イ)は,一部層状構造を示す低分化な移行上皮癌(図5)であり,肉眼的に絨毛状にみえた腫瘍(ロ)には紡錘状細胞からなる肉腫(図6)が認められた。肉腫の一部分には横紋のみえる横紋筋肉腫細胞と円形の横紋筋芽細胞(図7)を認めた。腫瘍(イ)と腫瘍(ロ)の間には図4に示すごとく,表層において移行上皮癌から肉腫への形態学的移行を示す部分(図8)が認められた。

次に,切片Bの写真と模式図を図9に示す切片Bの標

図6 腫瘍(ロ)に認められた肉腫組織.
ここでは紡錘状肉腫細胞がみられる
(H-E 染色, $\times 100$)

図7 横紋のみられる横紋筋肉腫細胞と円形の横紋筋芽細胞が認められる。(ロ)の肉腫部分の一部にこのような横紋筋肉腫像がみられた

本においても肉眼的に扁平にみえた腫瘍(ハ)は低分化な移行上皮癌(図10)であり、絨毛状にみえた腫瘍(ニ)は肉腫組織であり、その中に結節状に移行上皮癌(図11)が認められた。腫瘍(ハ)と腫瘍(ニ)の間には、図9に示すごとく、表層において移行上皮癌から肉腫への移行部分(図12)が、切片Aと同様に認められた。

これらの腫瘍の深達度は筋層浅部までであった。また、図3に示すように、肉腫成分の占める面積は、移行上皮癌の占める面積よりかなり大きかった。

なお前立腺を膀胱とともに全摘して検索したが、この腫瘍は前立腺へ進展せず、また原発性の前立腺の腫瘍も全く認めなかった。

図8 腫瘍(イ)と腫瘍(ロ)の間には、移行上皮癌から肉腫への移行部分が認められた。左下の部分には層状構造を伴う移行上皮癌、右および上方向へいくに従い、肉腫成分となり、紡錘状肉腫細胞へ移行している

図9 切片Bの写真(右)と模式図(左).
表層において移行上皮癌から、肉腫へ移行している (H-E 染色, $\times 1.0$)

図 10 腫瘍（ハ）に認められた未分化移行上皮癌（H-E 染色，×100）

図 11 腫瘍（ニ）には肉腫が認められたが、その中に島状に移行上皮癌が細胞増殖している（H-E 染色，×100）

V. 考 察

文献上¹⁴⁾、膀胱の carcinosarcoma の発症年齢は 33 歳から 82 歳までに分布し、平均年齢は 62 歳、性差は男性：女性が 3：1 であり、通常の膀胱癌の発症年齢および性差と比較し有意な差は認められない。しかし、予後に関しては、一般に不良で膀胱全摘から 3 年以内に局所再発、遠隔転移にて死亡する¹¹⁾と報告されている。われわれの症例でも予後はきわめて不良であった。

また、文献的にみると、carcinosarcoma の上皮成分の出現頻度は、移行上皮癌 48%、扁平上皮癌 24%、腺癌 12%、混合腫瘍 6%、分類不可能な例 9% と報告されている¹¹⁾。肉腫成分としては、軟骨肉腫あるいは骨肉腫が約半分を占め、横紋筋肉腫は 15% 程度にとどまる。さらに上皮成分が移行上皮癌で、かつ、肉腫成分が横紋筋肉腫であるものは、検索した限りでは 6 例^{1-3,6)}にすぎない。

Carcinosarcoma として報告されている例では、いずれもかなり大型の腫瘍を形成しており、Peterson¹¹⁾はこれを large bulky mass と表現している。その肉眼的形態は Young¹⁴⁾の 35 例についての統計的観察によると、ポリープ状 31%、内腔突出型またはキノコ状 31%、乳頭状または有茎性 11%、無茎性 11% である。また、その表面の状態についての記載では、Peterson¹¹⁾によると、潰瘍状で広範に壊死を伴うのを特徴としている。村尾⁹⁾、

図 12 腫瘍（ハ）と腫瘍（ニ）の間における移行上皮癌から肉腫への移行部分。左方向が移行上皮癌成分で右方向にいくに従い、肉腫成分となる（H-E 染色，×100）

Murao⁸⁾、神谷⁵⁾らの報告例も壊死を伴っている。

本症例でも、大きな、内腔突出型の腫瘍であり、表層の肉腫部分ではかなり広範に壊死に陥っていた。したがって尿中に剝離した大型異型細胞はすべて、かなり変性あるいは壊死に陥っていた。膀胱の純粋な肉腫の場合は、

上皮下の深部組織に発生するため, 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に剝離してこない¹²⁾と思われるが, *carcinosarcoma* では表層において肉腫細胞が露出する可能性はその発生当初より少なくないと考えられる. われわれの症例でも肉腫を思わせる細胞が尿中に多く認められた. 本症例では表層に広範に肉腫が存在し, しかも, 肉腫の表面への露出は癌腫に比べてはるかに広いため, より肉腫細胞が剝離しやすかったと思われる. Murao⁸⁾ らは *carcinosarcoma* の症例報告のなかで, 腫瘍表面には上皮成分は残存せず, 99%以上が肉腫成分であったと述べている. また, 神谷⁵⁾ らも, 肉腫様増殖を示した膀胱癌の報告の中で, 腫瘍の大部分は肉腫様成分であったと述べている. われわれの症例と, これらの報告を合わせて考えると移行上皮癌成分の増殖速度よりも肉腫成分または, 肉腫様部分の増殖速度の方が速いのではないと思われる. われわれの症例では, 大小の 2 つの腫瘍が認められたが, 癌腫との割合はきわめて異なり, 小腫瘍では大腫瘍に比べてはるかに肉腫の占める体積比が低い. もし小腫瘍が経時的に, より遅く発生したと考えるならば, この事実は肉腫の方が増殖が速いと推定する理由の一つになるかもしれない.

文献上, *carcinosarcoma* の剝離細胞像について言及している報告は少なく⁴⁾, 調べた範囲では膀胱に発生した例についての記載はない. 本症例では, 残念ながら全臨床経過を通して, 尿細胞診は一度のみ行ったにすぎず, 細胞診上この肉腫細胞の特徴である横紋を認めることはできなかったが, 細胞診のみで横紋を認めた他臓器 *carcinosarcoma* の症例⁴⁾があることを考えると, 細胞診の利点を生かし頻回に行うべきであった.

従来より上皮性腫瘍と間葉系腫瘍が混在する腫瘍は一般に *carcinosarcoma* と表現されてきた. Meyer⁷⁾ は, これを ① collision tumor ② composition tumor ③ combination tumor の 3 型に分類し, さらに Willis¹⁵⁾ はこのうち上記 ②, ③ のみを限定して *carcinosarcoma* とした.

今までに報告されている膀胱の *carcinosarcoma* は, 国内および国外を合わせ 50 例以内であると思われるが報告例ではその定義を明確に記載している文献は少ない. われわれの症例においては, 移行上皮癌から肉腫へと移行する所見が光顕上認められたので, 低分化型移行上皮癌から肉腫へと変化したものと理解したい. したがってこの例は厳密には従来定義されている *carcinosarcoma* ではないと思われる. しかし本例のような例も *carcinosarcoma* として報告している例もあるかもしれない.

山田¹³⁾は癌腫が肉腫へと変化していく現象は膀胱移行上皮癌の epithelial-mesodermal origin に由来する性格の表現であるとしている.

神谷⁵⁾は移行上皮癌から変化により肉腫を形成したと理解した例を報告しているが, この変化の過程では, まず, 移行上皮癌に扁平上皮化生が生じ, その扁平上皮化生の部分が徐々に肉腫様組織へ移行していくと考察している. すなわち, 癌腫が, 肉腫様増殖を示す場合には, その発生母地が扁平上皮癌であるか, あるいは扁平上皮癌でない場合には, その癌の一部に扁平上皮化生が存在することが, ほとんど必須であると考えている. われわれの症例では, その変化の経過は見出せなかった. 扁平上皮化生や腺様化生を起こす膀胱移行上皮癌は低分化であることが多い¹³⁾ので, 肉腫へと変化を示した低分化な移行上皮癌の中に, 多くの扁平上皮化生が同時に存在する可能性があり, この化生性変化を肉腫変化の発生母地と考えたのかもしれない.

村尾⁹⁾らも同様の扁平上皮化生を経て肉腫様変化を示した移行上皮癌例について報告しており, vimentin, keratin, CEA を用いた酵素抗体法および電顕的に検索を行っている. そして, 移行上皮癌から肉腫様細胞への移行像について報告している. 酵素抗体法では肉腫様組織は間葉系細胞の悪性化を示す所見であったがこれに反し, 電顕所見では低分化上皮腫瘍と判定され, 矛盾した結果を報告している. われわれの症例でも, 免疫組織学的に検索していく必要があると思われ, 現在検討中である.

稿を終えるにあたり, ご協力いただいた, 聖路加国際病院病理科の熊坂利夫先生, 佐藤命子技師, 宮下尚子技師, 平野さつき技師に深謝いたします. また, 獨協医科大学病理学教室技術員の鈴木盛一郎氏には, 写真作製上, 大変ご協力をいただき, あわせて深謝いたします.

本論文の要旨は日本臨床細胞学会第 27 回秋期大会 (広島) において発表した.

Summary

A rare case of *carcinosarcoma* in the urinary bladder was reported. The tumor consisted of poorly differentiated transitional cell carcinoma and sarcoma including rhabdomyosarcoma. Various kinds of poorly differentiated tumor cells were found in the urin, whereas their histopathologic origins could not be estimated before operation. The histopathological examination of the resected tumor revealed both sarcomatous and carcinomatous components.

Postoperative cytological review of the urine showed two types of atypical cell, which were large spindle cells and small round cells. The former was presumed to be originated from rhabdomyosarcoma. The latter was presumed to be poorly differentiated transitional carcinoma cell and also rhabdomyoblast. The cytologic morphology and the histogenesis of the present tumor were reviewed.

文 献

- 1) 藤田公生・他：泌尿生殖系の悪性中胚葉性混合腫瘍，日泌会誌，63：346～352，1972.
- 2) Grossman, H.B. et al. : Carcinosarcoma of bladder, Urology, 24 : 387～389, 1984.
- 3) Holtz, F. et al. : Carcinosarcoma of the urinary bladder, Cancer, 29 : 294～304, 1972.
- 4) Ishizuka, T. and Yamada, T. : A case of pulmonary carcinosarcoma, Acta Cytol., 32 : 658～662, 1988.
- 5) 神谷恵三・他：肉腫様増殖を示した膀胱癌の1例，癌の臨床，32：332～337，1986.
- 6) Kusaba, Y., et al. : Carcinosarcoma of the bladder, J. Urol., 131 : 118～119, 1984.
- 7) Meyer, R. : Beitrag zur Verständigung über die Nomenklatur in der Geschwulstlehre, Zur. Allg. Path., 30 : 291～296, 1920.
- 8) Murao, T. and Tanahashi, T. : Carcinosarcoma of the urinary bladder, Acta pathol. Japan., 35 : 981～988, 1985.
- 9) 村尾 烈，棚橋豊子，松村陽右：肉腫様変化を示した膀胱癌の1例—免疫組織学的及び電顕的検索，癌の臨床，35：114～119，1989.
- 10) Pang, L.S.C. : Bony and cartilaginous tumors of the urinary bladder, J. Path. Bact., 76 : 357～379, 1958.
- 11) Peterson, R.O. : Urologic pathology, 378～382, J.B. Lippincott company, Philadelphia, 1986.
- 12) 関本 弘・他：膀胱ブドウ状肉腫の3例—細胞診断学的所見，日臨細胞誌，27：1016～1023，1988.
- 13) 山田 喬：現代病理学大系 15 B 泌尿器Ⅱ 尿路，pp. 216～256，中山書店，東京，1986.
- 14) Young, R.H. : Carcinosarcoma of the urinary bladder, Cancer, 59 : 1333～1339, 1987.
- 15) Willis, R.A. : Malignant mixed tumor of bladder, Texas S.J.M., 46 : 627～629, 1950.