症 例

膀胱肉腫様癌の2例

笹生 俊一¹⁾ 柳川 直樹¹⁾ 植松美由紀¹⁾ 高橋 由紀¹⁾星 宣次²⁾ 小野久仁夫²⁾山形県立中央病院中央検査部病理¹⁾, 同 泌尿器科²⁾**Key words** : Sarcomatoid carcinoma—Urine cytology—Urinary bladder—Case report**背景** : 膀胱の肉腫様癌はきわめてまれであり, 肉腫様癌の尿細胞診についての報告はない。**症例** : 症例1 : 59歳, 女性. 膀胱頂部に隆起性腫瘤をみた. 尿細胞診で, 大小不同のある大型細胞で, 核クロマチン増量とくびれやひしげた核が目立ち, 多核細胞もみた. 組織学的に肉腫様組織内に大型で異型の強い細胞からなる癌巣が島状に散見された. 症例2 : 87歳, 女性. 膀胱尿路癌 TUR 後の経過観察中に再発腫瘍として結節状腫瘤と小型乳頭状腫瘍をみた. 尿細胞診で, いわゆる尿路癌細胞のほかに大型の紡錘形や類円形細胞, 大小不同ある細胞, 多核巨細胞をみた. 組織学的に, 結節性腫瘍は異型紡錘形細胞からなり, その中に軟骨と骨形成巣を散見した.**結論** : 膀胱肉腫様癌を尿細胞診で診断するのは容易でないが, 通常の尿路上皮癌細胞のほかに, 多核や不整核を有する変わった異型細胞をみる例では鑑別診断に肉腫様癌をあげる必要があると考えられた.

I. はじめに

II. 症 例

膀胱で, 肉腫様細胞成分が混在する肉腫様癌の発生はまれであり, 肉腫様癌の尿細胞診に関しては, 報告例に記載がある場合 class V とある^{1,2)} のみで細胞所見が記載されていないので, どのような細胞が出現しているか明らかでない. 今回, われわれは膀胱の肉腫様癌2例を経験したが, いずれも尿路上皮癌という報告をし, 肉腫成分については考慮できなかった. この2例につき報告する.

症例1 : 59歳, 女性. 2003年5月より血尿があり, 6月当院を受診した. 膀胱鏡検査で膀胱頂部に有茎性の約4 cm のポリープ状に隆起する結節状の腫瘤をみた. CT と MRI にて T3a の腫瘍と診断された. 自然尿で行われた尿細胞診にみられた異型細胞 (Photo. 1) は, 多数が大型で, 大小不同があり, 核縁が肥厚し, 細および粗顆粒状クロマチンが強く増量していた. 核のくびれの強いものが目立ち, 核形のひしげたものをみ, 多核細胞もみられた. 上皮内癌が存在する異型の強い尿路上皮癌と考えた. 6月TURで腫瘍が摘出された. 摘出腫瘍は類円形から多形を示す細胞境界不明瞭な異型細胞からなる肉腫様組織の中に大型でクロマチン増量の強い異型細胞からなる癌巣が島状に散見された (Photo. 2A, B). 摘出腫瘍表面は組織内部にみられた癌巣の癌細胞と同様の異型の強い細胞に覆われていた. 免疫染色では, 癌巣部は EMA と Keratin が陽性で, 肉腫様組織内でも EMA と Keratin の陽性細胞が小集簇または孤立性に散見された (Photo. 2C). 肉腫様組織は, Vimentin 陽性で, HHF35 と α -SMA が少数の細胞

Two cases of sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder : a case report

Shunichi SASOU¹⁾, M.D., M.I.A.C., Naoki YANAGAWA¹⁾, M.D., Miyuki UEMATSU¹⁾, C.T., I.A.C., Yuki TAKAHASHI¹⁾, C.T., Senji HOSHI²⁾, M.D., Kunio ONO²⁾, M.D.

¹⁾Departments of Pathology, ²⁾Departments of Urology, Yamagata Prefecture Central Hospital

論文別刷請求先 〒990-2292 山形県山形市青柳1800 山形県立中央病院中央検査部病理 笹生俊一

平成17年1月20日受付

平成17年4月28日受理

で陽性で、S-100 陽性細胞が少数散見された。多核巨細胞の多くが CD68 陽性であった。症例は、2005 年 4 月現在、癌の再発がなく、健在である。

症例 2：87 歳、女性。1993 年 5 月膀胱尿路癌 G2 を TUR で切除。1996 年と 2002 年に再発して TUR で切除。2003 年 12 月小さい乳頭状腫瘍を散見するほかに、後壁に有茎性の大きな結節性腫瘍を認めた。自然尿に中型、類円形で、核縁肥厚、細顆粒状クロマチンの増量をみる異型細胞の集塊と類円形で裸核状細胞の、通常よくみる尿路上皮癌細胞のほかに大型で紡錘形細胞や類円形細胞があり、大小不同のある細胞をみた (Photo. 3)。多核巨細胞もみた。これらはすべて尿路上皮細胞由来とみて異型の強い尿路上皮癌細胞と考えた。TUR にて切除された組織は多形および紡錘形の異型細胞が充実性に増殖し、その中に軟骨および骨形成巣を多数認めた (Photo. 4A)。肉腫様組織部に Keratin 陽性細胞を認めた (Photo. 4C)。組織表面を覆う細胞は剥がれていて確認できなかった。このほかの切除組織に乳頭状尿路癌巣 (G2) をみた。2003 年 7 月 4 回目の再発がみられ、再発腫瘍は大きな結節状を示していた。自然尿には、中型、類円形で、核縁肥厚し、細顆粒状クロマチンの増量した異型細胞を少数認め、前回の尿細胞診にみた細胞と同様の像と考えた。TUR で摘出した腫瘍は長紡錘形の異型細胞が束をなして種々の方向に走る充実性増殖巣からなり (Photo. 4B)、部分的に軟骨形成をみた。2004 年 3 月膀胱内に再発し、膀胱周囲への浸潤と肺転移をみ、膀胱内癌巣からの強い出血が加わり、3 月死亡した。剖検はなされなかった。

III. 考 察

本報告の第 1 例は、組織学的に類円形や多形性で、異型の強い細胞の肉腫性部位の中に大型で異型の強い細胞からなる比較的境界明瞭な癌巣が散見された。肉腫性の部位には HHF35 や α -SMA 陽性細胞が散見され、一部に EMA と Keratin の陽性部位をみた。腫瘍表面に癌巣と同様の異型の強い癌細胞組織に覆われている部位をみた。第 2 例では、長紡錘形細胞の充実性増殖する肉腫組織内に骨化を伴う軟骨形成部位が散見された。その後の再発腫瘍では、ほとんどが長紡錘形細胞からなり、一部に軟骨形成部がみられた。免疫染色で長紡錘形細胞部の一部に EMA と Keratin の陽性を示す細胞からなるところがみられた。

肉腫様癌は膀胱の尿路上皮癌の亜型で³⁾、膀胱悪性腫瘍の中の 0.31% を占め、悪性度の高いまれな腫瘍である⁴⁾。これまで癌肉腫や悪性中胚葉性混合腫瘍という名称が多く用いられている³⁾。Ogishima ら⁵⁾ は、平滑筋や軟骨、骨

への分化のない肉腫様増殖を示す例を肉腫様癌、骨・軟骨肉腫や横紋筋肉腫の像を示す例を癌肉腫としている。しかし、本例にみられるように肉腫様組織部に Keratin 陽性部がみられ、肉腫様細胞に上皮性性質を示すことから肉腫様癌の名称の使用が多くなっている^{3,6)}。本報告で 1 例目は現在健在であるが、2 例目は、再発してまもなく死亡している。肉腫様癌は悪性度の高い膀胱癌であるが、その予後は腫瘍の stage に関連しているといわれ、同じ深達度を示す低分化尿路上皮癌と同様に扱うのがよいといわれている^{7,8)}。

本報告の 1 例目では、肉腫様組織に癌巣が散在し、肉腫様組織内に少数であったが EMA と Keratin の陽性細胞部が散見された。2 例目は、通常の尿路上皮癌の切除、経過観察中に再発し、その中に肉腫様癌が発生し、肉腫様成分の中に EMA と Keratin が陽性の上皮性成分を確認できた。これらから、この肉腫様癌の発生は尿路上皮癌の脱分化によることが推察される。これを支持する確証として、膀胱肉腫様癌例で癌と肉腫様成分が共通の細胞に由来すること、すなわち単クローン性であることが示されており⁹⁾、また肉腫様癌の肉腫様成分の発生は cell adhesion molecules を失う過程に関連して起こる脱分化の結果であるといわれている⁸⁾。食道や他の臓器での癌肉腫でも、2 成分が同じ起源、すなわち単クローン性であることが示されている^{10,11)}。

膀胱の肉腫様癌例で、尿細胞診の細胞所見が記載されている報告は捜し出せなかった。本報告例では、第 1 例の尿細胞診は自然尿で行われ、みられた異型細胞の多数が大型で、大小不同があり、核縁が肥厚し、細および粗顆粒状クロマチンが強く増量していた。核のくびれの強いものが目立ち、核形のひしげたものがあり、多核細胞もみられた。これらは上皮内癌を含む異型の強い尿路上皮癌と考えた。摘出腫瘍には強い異型細胞層に覆われる部位が確認され、これらの細胞が剥離したものと思われた。上皮内癌では核形のひしげたものや多核細胞の出現はまれで、このような細胞は肉腫様成分に由来するのではないかと思われた。肉腫様癌の癌成分の多くは高度の悪性尿路上皮癌で、しばしば未分化癌であるといわれているので、本例もこれに相当するものである¹²⁾。2 例目の尿細胞診で、中型、類円形で、核縁肥厚、細顆粒状クロマチンの増量をみる通常の尿路上皮癌の異型細胞の集塊をみた。そのほか、類円形、裸核状でクロマチンの増量した細胞のほかに大型で紡錘形細胞や類円形細胞があり、大小不同のある細胞や多核巨細胞もみた。これらはすべて尿路上皮細胞由来とみて異型の強い尿路上皮癌細胞と考えた。しかし、紡錘形異型細胞では核は中央部にあって、細胞から突出する像を示し、また、

多核巨細胞も上皮内癌としてはまれな細胞と考えられ、これらは肉腫様組織に由来することが推測された。2例目では、肉腫様癌組織のほかに通常の乳頭状尿路上皮癌、G2が存在しており、それらの細胞が主に尿細胞診に出現していたと考えられた。2例とも、尿中に出現した異型細胞の異型性は非常に強かったが、細胞異型の強さに加え、核形のひしげた異型細胞や多核の大型異型細胞が混じている場合には、上皮内癌のほかに肉腫様癌も鑑別診断にあげておく必要があると考えられた。

IV. ま と め

2例のまれな膀胱肉腫様癌を経験した。1例目で、尿中に大型で、ひしげた核や多核の異型細胞を認めた。2例目で、通常の尿路癌細胞をみ、そのほかに紡錘形や多核の大型異型をみた。2例とも、みられた細胞は上皮内癌を示すものと考えたが、これらは肉腫様細胞由来の可能性を考えるべきと思われた。尿細胞診で肉腫様癌細胞をみることはまれであり、また、肉腫様癌細胞の同定は難しく、尿細胞診での肉腫様癌の推定は困難であると思われるが、特に本例にみたような形の変った異型の強い細胞を認める際には低分化尿路上皮癌に加えて、肉腫様癌を鑑別診断にあげる必要があると考えられた。

本論文の要旨は第43回日本臨床細胞学会秋期大会（東京，2004年）において発表した。

Abstract

Background : No previous reports have, to our knowledge, described the urine cytology of urinary bladder sarcomatoid carcinoma.

Cases : Case 1 : A 4 cm nodular lesion found in the urinary bladder of a 59-year-old woman showed larger high-grade atypical cells characterized by a thick nuclear rim, constricted nuclei, or multinuclei in urine cytology. Histologically, scattered foci consisting of high-grade malignant epithelial cells were found in sarcomatoid lesions.

Case 2 : A nodular tumor accompanied by small G2 papillary urothelial carcinomas was observed in the urinary bladder of an 87-year-old woman the fourth recurrence. Urine cytology showed papillary-like cell clusters consisting of middle-sized atypical urothelial cells and other more atypical cells, i.e., irregular cells sized from small to large, round cells with round and irregular-shaped nuclei having increased chromatin, and spindle cells with nuclei situated at cell center. Histologically, the tumor consisted of atypical spindle cells that produced many foci of cartilage and bone tissue.

Conclusion : When strangely shaped atypical cells in addition to

ordinary urothelial cancer cells are found during the daily urine cytology, sarcomatoid carcinoma should be posed as a possible diagnosis.

文 献

- 1) 中尾昌宏, 豊田和明. 膀胱肉腫様癌の1例—組織発生に対する免疫組織化学的検討—. 泌尿紀要 1997 ; 43 : 673~677.
- 2) 平川和志, 大室 博, 藤枝順一郎, 山城勝重. 膀胱の肉腫様癌の1例. 日泌尿会誌 1955 ; 86 : 1583~1586.
- 3) Murphy, W.M., Grignon, D.J., Perlman, E.J. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. Fascicle 1, Washington, DC : Armed Forces Institute of Pathology, 2004 ; 285~287.
- 4) Torenbeek, R., Blomjous, C.E.M., de Bruin, P.C., Newling, D.W.W., Meijer, C.J.L.M. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic findings. Am J Surg Pathol 1994 ; 18 : 241~249.
- 5) Ogishima, T., Kawachi, Y., Saito, A., Suzuki, F., Ishi, K., Tanaka, T. Sarcomatoid carcinoma and carcinosarcoma of the urinary bladder. Int J Urol 2002 ; 9 : 354~358.
- 6) Young, R.H., Wick, M.R., Mills, S.E. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 12 cases and review of the literature. Am J Clin Pathol 1988 ; 90 : 653~661.
- 7) Pettet, L., Chaubert, P., Hessler, D., Guillou, L. Primary heterogeneous carcinosarcoma (metaplastic carcinoma) of the urinary bladder. A clinicopathologic, immunohistochemical, and ultrastructural analysis of eight cases and a review of the literature. Cancer 1998 ; 82 : 1535~1549.
- 8) Ikegami, H., Iwasaki, H., Ohjimi, Y., Takeuchi, T., Ariyoshi, A., Kikuchi, M. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder : A clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 14 patients. Hum Pathol 2000 ; 31 : 332~340.
- 9) Halachmi, S., DeMarzo, A.M., Chow, N-H., Halachmi, N., Smith, A.E., Linn, J.F., et al. Genetic alterations in urinary bladder carcinosarcoma : Evidence of a common clonal origin. Eur Urol 2000 ; 37 : 350~357.
- 10) Amatya, V.J., Takashima, Y., Kaneko, M., Inai, K. Esophageal carcinosarcoma with basaloid squamous carcinoma and rhabdomyosarcoma components with TP53 mutation. Pathol Int 2004 ; 54 : 803~809.
- 11) Thompson, L., Chang, B., Barsky, S.H. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. Am J Surg Pathol 1996 ; 20 : 277~285.
- 12) Young, R.H. Carcinosarcoma of the urinary bladder. Cancer 1987 ; 59 : 1333~1339.

写真説明

- Photo. 1** Urine cytology in case 1. Atypical cells show different sizes and shapes, and some cells are multinuclear (Pap. staining $\times 100$).
- Photo. 2** Case 1. Tumor histology. 2A and 2B show foci of carcinoma in the sarcomatoid lesion. Keratin-positive cells were found in the sarcomatoid lesion (2C) (HE staining, $\times 5$, $\times 40$, $\times 40$).
- Photo. 3** Urine cytology in case 2. Note atypical cells of different types (Pap. staining $\times 40$).
- Photo. 4** Case 2. 4A shows sarcomatoid lesions with cartilage and bone formation. Recurrent lesions consisted mainly of spindle cells (4B) (HE staining, $\times 20$). 4C shows Keratin-positive cells in the sarcomatoid lesion (Immunostaining of cytokeratin, AE1 + AE3, $\times 20$).

Photo. 1

Photo. 3

Photo. 2

Photo. 4