

膀胱の Spindle Cell Carcinoma の 1 例

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 瀬川昭夫教授)

本多 靖明, 大下 博史

深津 英捷, 瀬川 昭夫

SPINDLE CELL CARCINOMA OF THE URINARY
BLADDER: A CASE REPORTNobuaki Honda, Hiroshi Ohshita,
Hidetoshi Fukatsu and Akio Segawa*From the Department of Urology, Aichi Medical University*

A 74-year-old man with spindle cell carcinoma of the urinary bladder is reported. He presented to our clinic with gross hematuria resulting in bladder tamponade. Transurethral resection (TUR) was performed in order to control severe hematuria intractable with conservative therapy. Histologically the tumor invaded the muscle layer and was composed of two components, small foci of transitional cell carcinoma and numerous spindle cells with severe atypia and then the transition was recognized between them. Immunohistochemically transitional cell carcinoma was intensely positive for cytokeratin (CK) and epithelial membrane antigen (EMA), but negative for vimentin (VIM). Moreover some parts of spindle cells were weakly stained for CK and EMA. Three months after TUR, multiple pulmonary metastases and moderate right hydronephrosis occurred and he died of respiratory insufficiency one month later.

(Acta Urol. Jpn. 39: 947-951, 1993)

Key words: Spindle cell carcinoma, Urinary bladder, Immunohistochemistry, Cytokeratin, Epithelial membrane antigen

結 言

膀胱の紡錘細胞癌 (spindle cell carcinoma) は、上皮性悪性腫瘍の稀な variant として位置づけられており、おもに紡錘形癌細胞の増殖から成る予後不良の疾患である¹⁾。今回われわれは、TUR 施行後に広範な肺転移をきたし、急速に死の転帰をとった症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 74歳, 男性

主訴: 肉眼的血尿

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 1989年6月21日, 10月3日, 1990年1月29日左冠状動脈(前下行枝)狭窄に対して経皮経管的冠状動脈形成術施行。1989年10月13日右総腸骨動脈の閉塞性動脈硬化症に対して大腿動脈-大腿動脈間バイパス術施行。

現病歴: 1989年10月初めに肉眼的血尿に気付いたが

放置していた。1990年3月12日再び肉眼的血尿が出現し、翌3月13日膀胱タンポナーデをきたして当科を初診。膀胱内凝血除去術を行った後直ちに入院した。

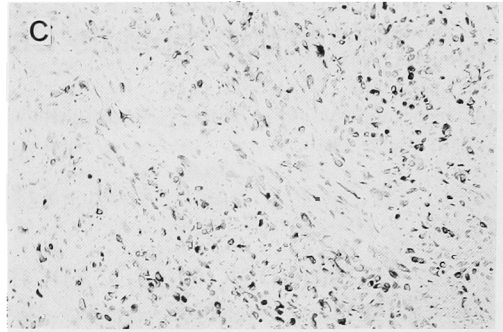
入院時現症: 身長 167 cm, 体重 50 kg, 栄養状態中等度, 体温 35.8°C, 血圧 174/100 mmHg, 胸腹部理学的所見異常なし。

入院時検査成績: 血液一般; WBC $15.5 \times 10^3/\text{mm}^3$ と高値を示した。血液生化学; ALP 319 IU/L, CRP 2.8 mg/dl と軽度上昇を示す以外異常なし。血沈1時間値 11 mm。腫瘍マーカー; 血清 CEA, SCC, T-PA, フェリチンはいずれも正常。尿細胞診; class V (TCC)。膀胱鏡検査; 高度な出血のため、十分な観察はできなかったが、膀胱内に腫瘍が認められた。画像診断; 胸部X線異常なし。腹部超音波検査で腎に特記すべき所見はないが、膀胱内に不規則なエコーレベルの mass が認められた。ECG; 不完全右脚ブロック。

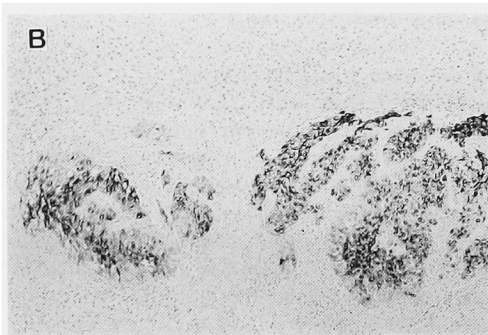
入院後経過: 凝血除去後も高度の血尿が持続し、凝血塊によるタンポナーデを繰り返したため、生理食塩



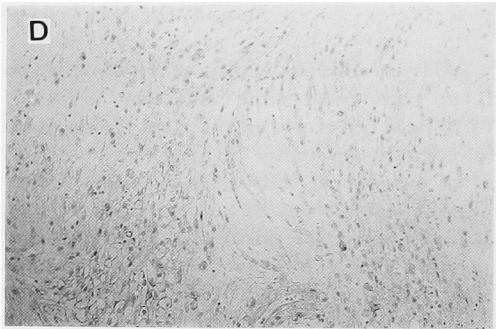
A: Small nests of TCC exhibit intense immunostain for CK ($\times 200$).



C: Most spindle-shaped cells show positive VIM stains ($\times 200$).



B: Small nest of TCC exhibit intense immunostain for EMA ($\times 100$).



D: Some parts of spindle-shaped cells show positive staining for CK ($\times 100$).

Fig. 1. Immunohistochemical staining

水およびミョウバン水を用いて持続膀胱灌流を試みたところ、効果はみられず、血圧低下および貧血の進行が認められた。輸血、輸液を行いながら全身状態の改善を図るとともに、出血をコントロールする目的で内腸骨動脈塞栓術を考慮したが、右総腸骨動脈の閉塞および大腿動脈間のバイパス術の既往があるため困難と考え、内視鏡手術による止血を試みた。

全身麻酔下にレゼクトスコープで膀胱内を観察したところ、右側壁から後壁にかけて表面に壊死を伴う巨大な腫瘍が認められたが、出血が高度なため正確な出血点を特定できず、広範な部位からの出血と考え、可及的に TUR を行った。膀胱内に隆起した腫瘍の切除は比較的容易であったが、腫瘍の基部は広く、深部浸潤が疑われたため TUR による根治は不可能と考え、出血のコントロールを確認して手術を終了した。

病理組織学的所見：切除された腫瘍の重量は 124 g で、広範な壊死巣が認められた。H-E 染色では主として、強い異型性を有する大型の紡錘形細胞が浮腫状の間質の間で、比較的疎に配列し、種々の方向に錯綜

し、束状あるいは充実性に増殖しているのが認められた。個々の紡錘形腫瘍細胞の核は大小不同の長円形あるいは円形で、核小体が目立ち、多数の核分裂像が認められた。また一部では、移行上皮様異型細胞が数石状あるいは毛細血管で境された胞巣を形成し（移行上皮癌 grade 2~3）、これらの間には移行像がみられた。また紡錘形腫瘍細胞は明らかに筋層内に浸潤し、尿管侵襲も認められた。

免疫組織化学的所見：パラフィン切片を用い、avidin-biotin-peroxidase complex 法にて、cytokeratin (CK), epithelial membrane antigen (EMA), vimentin (VIM), desmin (DES) の染色を行った。なお一次抗体として、抗 CK モノクローナル抗体 KL-1 (Dako), 抗 EMA モノクローナル抗体 (Dako), 抗 VIM モノクローナル抗体 (Dako), 抗 DES モノクローナル抗体 (Bio Genex) を使用した。移行上皮癌の小病巣は、基本的には CK および EMA が強陽性 (Fig. 1A, 1B), VIM および DES 陰性であったが、多くの紡錘形腫瘍細胞は、CK,

EMA および DES 陰性, VIM 陽性 (Fig. 1 C) であり, また一部の紡錘形腫瘍細胞 (紡錘形細胞全体の約30%) は, VIM のみならず CK (Fig. 1D) およびEMA 陽性を示し, これらの紡錘形細胞は混在して認められた。

術後経過: 手術直後から血尿はほとんど消失し, 術後2週間目の DIP で, 軽度の右水腎症, 右尿管下端狭窄, 膀胱右側の辺縁不整像が認められた。また膀胱 CT で, 右側壁から後壁にかけての肥厚像がみられ, 腫瘍の残存が疑われた。全身状態の回復後に膀胱全摘出術を考慮したが, 家族の同意がえられず4月12日に退院した。退院後は, UFT 3カプセル (テガフル 300 mg 相当量)/日の内服による治療を行っていたが, 5月9日突然肉眼的血尿が出現し再入院した。膀胱尿道鏡検査にて, 膀胱の右側壁から後壁を中心に, 鶏卵大の非乳頭状無茎性腫瘍が存在し, DIP で, 中等度の右水腎症および膀胱の右側に巨大な陰影欠損がみられ, 膀胱 CT でも, 右側壁から後壁にわたり, 5.7 cm × 4.6 cm の浸潤性腫瘍を示唆する所見がえられた。また胸部 X 線で両肺野に転移を疑わせる多数の結節状陰影が認められたため, CDDP および ADM を用いた全身化学療法を試みたところ, 効果はみられず, 呼吸不全にて7月31日死亡した。

考 察

おもに紡錘形細胞の増殖から成る上皮性腫瘍は, 尿路のみならず多くの部位にみられ, 大部分の場合, 共存する浸潤癌あるいは上皮内癌との関連から癌腫と見做される。種々の組織に発生する紡錘細胞様の外観を呈した癌腫は, これまで carcinosarcoma, pseudo-sarcoma, sarcomatoid carcinoma, carcinoma with pseudosarcomatous stroma, metaplastic carcinoma, spindle cell carcinoma などの名称で報告されている。

膀胱の spindle cell carcinoma は, 移行上皮癌あるいは扁平上皮癌の稀な variant とされ¹⁾, 現在までの本邦における報告例は少なく²⁻⁹⁾, 著者らの調べたかぎりでは, 1967年に杉原ら²⁾ が第1例目を発表して以来, 1992年12月までの間に15例が報告されているに過ぎない。

spindle cell carcinoma は, 従来からしばしば癌肉腫 (carcinosarcoma) の同義語で用いられてきたため混乱がみられるが^{4,9)}, 本来両者は, 組織学的所見の違いにより区別されるべきで, またそれが可能であるといわれている¹⁰⁾。すなわち癌肉腫は, 一つの腫瘍の中に癌腫の部分と肉腫の部分と同時に認められるき

わめて稀な形のもので, Meyer¹¹⁾はその成因上3種類のタイプに分類しているが, 武田¹²⁾は癌細胞が一方で癌巣を形成しながら, 他方ではびまん性に増殖して肉腫様形態を示すことがあり, これは真の癌肉腫ではなく, 肉腫様の癌腫と呼ぶべきであると述べており, この肉腫様の癌腫が, 組織学的には spindle cell carcinoma の同義語と考えられる。また Weidner ら¹³⁾ は, 癌腫に随伴する紡錘細胞が悪性の上皮細胞由来の場合, これらの腫瘍を sarcomatoid carcinoma と命名し, Young ら¹⁰⁾ もこの名称を支持している。sarcomatoid carcinoma では, 通常明らかな上皮性成分が肉腫様部分に僅かに混在し, 典型的な場合には, 上皮性部分と肉腫様部分が比較的はっきりと区別され, 両者の移行を明瞭に認めることができる¹⁰⁾。膀胱の悪性紡錘形細胞は, 組織学的には通常上皮内癌あるいは種々の組織型の浸潤癌と関連があるため¹⁴⁾, spindle cell carcinoma の診断には上皮性腫瘍の成分を明らかにするとともに, 紡錘形細胞の部分との移行を確認することが重要である。Young ら¹⁰⁾は, 膀胱の sarcomatoid carcinoma 12例中3例に上皮内癌, 11例に移行上皮癌, 2例に腺癌, 扁平上皮癌, 小細胞未分化癌の合併を認めた。自験例では, 強い異型性を有する紡錘形細胞の増殖を主体とするが, 部分的には上皮様異型細胞 (移行上皮癌 grade 2~3) の増生がみられ, 両者の移行像が認められた。しかし上皮性腫瘍の成分を欠く場合, あるいはその成分があっても少ない場合には, 肉腫との鑑別が困難になる¹⁴⁾。

spindle cell carcinoma との鑑別を要する疾患として, carcinosarcoma, leiomyosarcoma, pleomorphic rhabdomyosarcoma, neurofibrosarcoma, malignant fibrous histiocytoma, malignant melanoma, carcinoma with pseudosarcomatous stroma, post-operative spindle cell nodule, inflammatory pseudotumor などがあげられるが, 紡錘形細胞の増殖が, 上皮由来か間葉系由来かを明らかにするためには, 組織学的に上皮性部分の紡錘形細胞部分への移行の有無を明確にする必要があるのは勿論のこと, 同時に免疫組織学的染色を行うことはきわめて価値が大きい¹⁰⁾。

免疫染色において, 検索の対象となる抗原には, 上皮性マーカーの代表である EMA, CK, 非上皮性マーカーの VIM, DES, muscle-specific-actin, S-100 蛋白, α_1 -antichymotrypsin などがあり, 特に EMA, CK 染色の有用性が指摘されている。Wick ら¹⁴⁾は, 尿路の spindle cell proliferation 18例に各種の免疫染色を施行した結果, EMA 12例, CK 14

例, VIM 17例が陽性で, EMA および CK 染色がともに陽性を示した 12例を最終的に sarcomatoid carcinoma と診断した. Young ら¹⁰⁾は, CK および EMA 染色がいずれも陽性的の場合, 腫瘍が上皮由来であると結論しても差し支えないと述べており, 諸家の報告でも, DES および actin 染色陰性で, CK, EMA 染色が陽性的の場合, VIM 染色の何如にかかわらず, 肉腫様腫瘍は上皮性の性質を有すると述べられている^{15, 16)}. VIM は, 一般に間葉系細胞に存在する中間径線維であるが, 上皮性腫瘍でも肉腫様変化を起した部分ではしばしば陽性になるので¹⁴⁾, VIM 染色が陽性であることは, 紡錘形細胞が上皮由来であることと矛盾しない¹⁷⁾. Wick ら¹⁴⁾も膀胱の sarcomatoid carcinoma 12例中 11例に VIM の局在を認めている. また EMA は, 代表的な上皮性マーカーといわれるが, 上皮性腫瘍が肉腫様変化を示す時には陰性化する場合があることを銘記しておくべきである^{7, 14)} 自験例では, 明らかな移行上皮癌の部分が認められ, CK および EMA がいずれも強陽性を示したことで, 多くの紡錘形細胞は, CK, EMA, DES 染色陰性であったが, 他方では CK および EMA 染色がともに陽性的の紡錘形細胞が存在し, かつこれらの紡錘形細胞が混在して認められる部位があること, また病理組織学的に移行上皮癌と紡錘形細胞の間に移行像がみられたことから, 上皮由来と診断した.

膀胱の spindle cell carcinoma は, 常に浸潤傾向を示し, 発見時に通常 high stage のため予後不良である^{1, 3)}. 自験例においても, TUR 施行後 3 カ月で多発性の肺転移が出現し, 4 カ月後に呼吸不全で死亡した. 初診時すでに浸潤癌であったことから, 本来は膀胱全摘出術の適応と考えられたが, 保存的治療ではコントロールの困難な高度の膀胱出血および出血性ショックのため, 待機手術は不可能と考え, 緊急の TUR を施行した. しかし TUR 後早期に広範な肺転移をきたした要因として, 大量の腫瘍組織を切除したことによる開放血管よりの dissemination の可能性が強く示唆された. 出血をコントロールする目的で, 緊急に TUR を施行せざるをえなかったとはいえ, 可及的最小限の切除にとどめるべきであったと考えられた. spindle cell carcinoma の予後は, 諸家の報告からも明らかのように, 一般に不良であり, 現在のところ, 早期の外科的切除が唯一の一般的に認められた治療法である.

結 語

TUR 施行後, 急速に進行した膀胱の spindle cell

carcinoma の 1 例を報告し, 若干の文献的考察を加えた.

なお病理学的検索に際し, 御指導いただいた浜松医科大学第 2 病理学教室の小杉伊三夫博士に厚く感謝致します.

文 献

- 1) Koss LG: Tumor of the urinary bladder. In: Atlas of tumor pathology. Second series, Fascicle 11. Edited by Firminger HI. pp. 52-53, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC, 1975
- 2) 杉原 甫, 土山英夫: 膀胱の移行上皮癌, 紡錘形細胞型. 臨病理 15: 42-44, 1967
- 3) Komatsu H, Kinoshita K, Mikata N, et al.: Spindle and giant cell carcinoma of the bladder: report of 3 cases. Eur Urol 11: 141-144, 1985
- 4) Uyama T and Moriwaki S: Carcinosarcoma of the urinary bladder. Urology 18: 191-194, 1981
- 5) 安藤正夫, 北原聡史, 鷲塚 誠, ほか: 特異な骨盤動脈像を呈した膀胱 Spindle cell carcinoma の 1 部検例. 日泌尿会誌 72: 117, 1981
- 6) 深沢雄一郎, 近藤信夫, 吉木 敬, ほか: 膀胱の Spindle cell carcinoma の 1 例. 病院病理 6: 74, 1988
- 7) Fukuda T, Ohnishi Y, Sato K, et al.: Transitional cell carcinoma with sarcomatous elements in the urinary tract: six cases examined by immunohistochemistry. Acta Pathol Jpn 41: 143-149, 1991
- 8) Takashi M, Sakata T, Nakano Y, et al.: Sarcomatoid carcinoma of the bladder: a case report. Acta Urol Jpn 38: 67-70, 1992
- 9) 鈴木康之, 町田豊平, 小野寺昭一, ほか: 膀胱癌肉腫の 3 例. 臨泌 46: 227-230, 1992
- 10) Young RH, Wick MR and Mills SE: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathologic analysis of 12 cases and review of the literature. Am J Clin Pathol 90: 653-661, 1988
- 11) Meyer R: Beitrag zur Verständigung über die Namengebung in der Geschwulstlehre. Zbl Allg Pathol 30: 291-296, 1920
- 12) 武田勝男: 新病理学総論. 第 12 版 pp. 495, 南山堂, 1979
- 13) Weidner N: Sarcomatoid carcinoma of the upper aerodigestive tract. Semin Diagn Pathol 4: 157-168, 1987
- 14) Wick MR, Brown BA, Young RH, et al.: Spindle-cell proliferations of the urinary tract: an immunohistochemical study. Am J Surg Pathol 12: 379-389, 1988
- 15) Cooper D, Schermer A and Sun TT: Classi-

- fication of human epithelia and their neoplasms using monoclonal antibodies to keratin: strategies, applications and limitations. *Lab Invest* 52: 243-256, 1985
- 16) Ramaekers F, Huysman A, Moesken O, et al.: Cytokeratin expression during neoplastic progression of human transitional cell carcinomas as detected by a monoclonal and polyclonal antibody. *Lab Invest* 52: 31-38, 1985
- 17) McNutt MA, Bolen JW, Gown AM, et al.: Coexpression of intermediate filaments in human epithelial neoplasms. *Ultrastruct Pathol* 9: 31-43, 1985
- (Received on March 16, 1993)
(Accepted on June 7, 1993)