

## 膀胱原発 Malignant Mesodermal Mixed Tumor の1例

愛知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 瀬川昭夫教授)

山田 芳彰, 山田 博彦, 宮川 嘉真, 野々村仁志  
羽田野幸夫, 和気 正史, 平岩 親輔, 村松 直  
西川 英二, 佐藤 孝充, 本多 靖明, 深津 英捷  
瀬川 昭夫

MALIGNANT MESODERMAL MIXED TUMOR  
OF THE BLADDER: REPORT OF A CASE

Yoshiaki YAMADA, Hirohiko YAMADA, Yoshimasa MIYAGAWA,  
Hitoshi NONOMURA, Yukio HATANO, Masahumi WAKI,  
Shinsuke HIRAIWA, Tadashi MURAMATSU, Eiji NISHIKAWA,  
Takayoshi SATOU, Nobuaki HONDA, Hidetoshi FUKATSU  
and Akio SEGAWA

*From the Department of Urology, Aichi Medical University*

An 81-year-old woman was admitted to our clinic due to gross hematuria. A large bulky pedunculated mass was found in the bladder by cystoscopic examination. Subtotal cystectomy and bilateral cutaneostomy was performed on January 12, 1987. Histologically the tumor was composed of carcinomatous and sarcomatous elements. The carcinomatous element was composed fundamentally of grade 2, transitional cell carcinoma with numerous foci of squamous metaplasia. The sarcomatous element was composed of myxosarcomatous, chondro-sarcomatous pattern and non-differentiated malignant spindle cell component. Immunohistochemical examination demonstrated the presence of cytokeratin and epithelial membrane antigen in the spindle cell and more obvious carcinomatous regions, using the avidin-biotin conjugated immunoperoxidase technique. The patient died 3 months after operation. Autopsy findings showed multiple organ metastasis which were composed of carcinomatous and sarcomatous elements.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1585-1589, 1989)

**Key words:** Malignant mesodermal mixed tumor, Urinary bladder, Immunohistochemical study, Cytokeratin, Epithelial membrane antigen

## 緒

## 言

## 病

## 例

Malignant mesodermal mixed tumor は, 上皮性と非上皮性成分とにより構成された悪性腫瘍で, 膀胱原発のものは1856年 Ordóñez<sup>1)</sup> の報告以来稀な疾患とされている。

今回われわれは, 膀胱亜全摘出術後の病理標本により本腫瘍と診断され, 術後3カ月で癌性悪液質により死亡した症例を経験し, さらに免疫組織化学的検索および病理解剖学的所見より本腫瘍の組織発生, 転移巣の形態に関し, 若干の知見を得たので報告する。

患者: 81歳, 女性

主訴: 肉眼的血尿

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1987年9月頃より, 肉眼的血尿および排尿時痛が出現。近医にて治療を受けたが症状の改善を認めず, 10月16日当科初診, 精査目的の為に入院となった。

入院時現症: 身長 139 cm, 体重 29 kg, 栄養状態中等度, 体温 36.9°C, 血圧 180/94 mmHg, 理学的所見で特記すべきことなし。

入院時一般検査成績：末梢血；WBC 7,500/mm<sup>3</sup>, RBC 367×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 12.6 g/dl, Ht 38.1%, 血小板 33.7×10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>. 血液生化学；TP 7.4 g/dl, A/G 1.64, T-Bil 0.48 mg/dl, GOT 18 mU/ml, GPT 11 mU/ml, Alp 236 mU/ml, LDH 367 mU/ml,  $\gamma$ -

GTP 39 mU/ml, BUN 16.5 mg/dl, UA 4.3 mg/dl, Cr 1.25 mg/dl, Ca 9.0 mg/dl, P 9.0 mg/dl, CRP (-), ESR 76 mm/h, CEA 1.8 ng/ml,  $\alpha$ -FP 3.9 ng/ml. 尿沈渣；WBC 多数/hpf, RBC 無数/hpf, 移行上皮 1-2/hpf, 細菌(-). 尿細胞診；class V.

膀胱鏡所見：後壁より右側壁および頸部にかけて、内腔の約半分を占める腫瘍がみられ、表面は壊死組織で覆われ、一部に乳頭状増殖を示す部位も認められた。

X線学的検査所見 胸部X線；右上肺野に直径

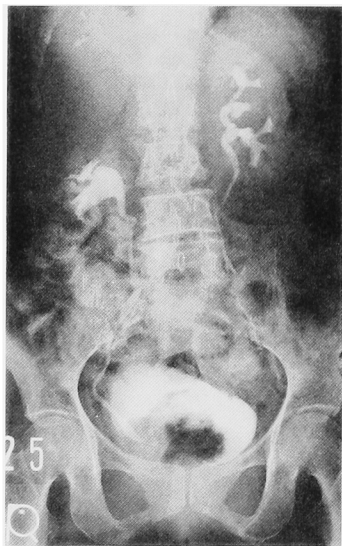


Fig. 1. IVP showed the filling defect on middle space in the bladder



Fig. 2. CT scan showed non-papillary broad based tumor with calcification on the right lateral wall in the bladder

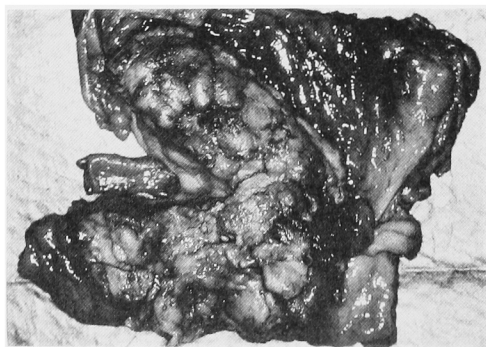


Fig. 3. Gross specimen of the bladder

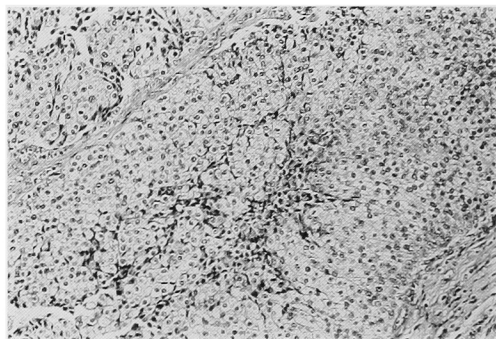


Fig. 4. Transitional cell carcinoma grade 2

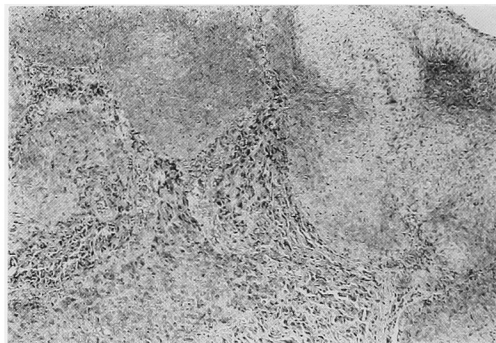


Fig. 5. Squamous metaplasia in transitional cell carcinoma and non-differentiated malignant spindle cell component

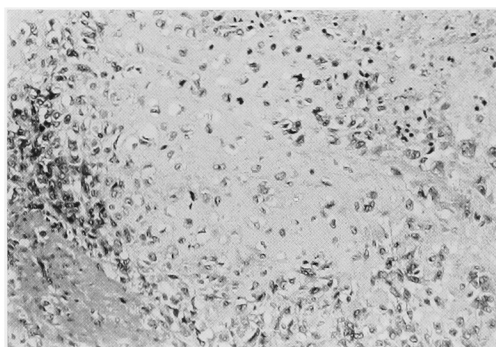


Fig. 6. Chondrosarcomatous elements

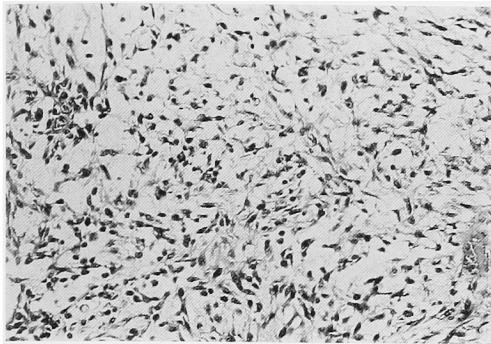


Fig. 7. Myxosarcomatous spindle cell pattern

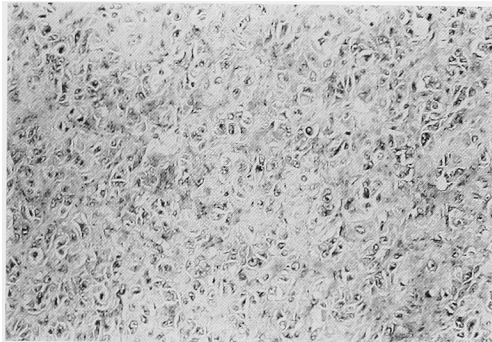


Fig. 8. Cyokeratin was positive in sarcomatous elements

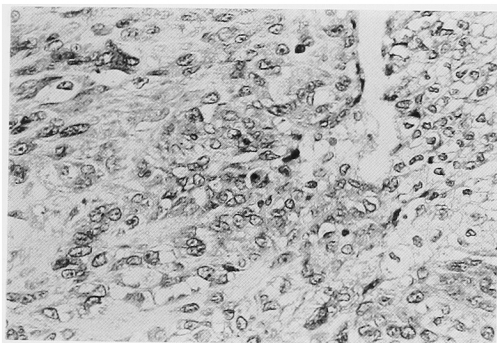


Fig. 9. EMA was positive in carcinomatous and sarcomatous areas

3 cm 大の転移を疑わせる coin lesion を認めた。IVP ; 上部尿路に異常所見を認めず, 膀胱像で中央部に陰影欠損を認めた (Fig. 1)。骨盤部 CT ; 膀胱後壁から右側壁にかけて内腔に突出する約 7 cm × 4 cm の腫瘍を認め, 一部に石灰化を伴っていた。子宮との境界は保たれているが, 周囲脂肪組織への壁外浸潤が疑われた (Fig. 2)。骨盤動脈造影 ; 左右の膀胱動脈より栄養される hypervascular mass が膀胱中央部やや右側に見られた。骨シンチグラフィ ; 異常所見は認めなかった。

入院後経過 : 膀胱生検にて移行上皮癌 grade 2 と診断されたため, 動注療法 (CDDP 50 mg, ADM 30 mg) および全身化学療法 (CDDP 50 mg, ADM 20 mg) を施行したが, 12月20日の DIP で右腎に造影剤の排泄を認めず, 左腎も軽度の水腎症をみとめ, また膀胱タンホナーゼを繰り返す様になったため T3NxM1 として 1988年1月12日, 膀胱垂全摘出術および両側尿管皮膚瘻術を施行した。

手術所見・全皮下に下腹部正中切開にて Retzius 腔に入った。right paravesical space は周囲脂肪組織まで一塊となり, 腫瘍は膀胱壁外まで浸潤していたが, 子宮および腔との剥離は容易であった。骨盤内リンパ節は肉眼的に転移は認められなかった。

摘出標本の肉眼的所見 : 膀胱三角部から右尿管口を中心に右側壁および後壁にかけて, 表面は壊死組織で覆われた非乳頭状広基性腫瘍を認め, 一部に乳頭状増殖を示す部位もみられた (Fig. 3)。

病理組織学的所見・腫瘍は上皮性と肉腫様成分の混在より構成されており, 周囲脂肪組織まで浸潤していた。上皮性成分は移行上皮癌が主体で (Fig. 4) 一部に扁平上皮化生を示す部位も認められた (Fig. 5)。肉腫様成分としては, 多陵型細胞の不規則な増殖の中に軟骨形成を示す部位がみられ (Fig. 6), 一部に myxomatous な紡錘型細胞の粗な増殖も認められた (Fig. 7)。病理組織学的に malignant mesodermal mixed tumor, pT 3b, Iy2, V+, N×, M1, INFβ, と診断した。

免疫組織学的所見 : avidin-biotin peroxidase complex 法を用い cyokeratin および epithelial membrane antigen (以下 EMA と略す) を染色した。EMA は上皮性成分のほとんどが陽性を示し, 一部の多陵型細胞でも陽性を示した (Fig. 8)。cyokeratin は上皮性成分および多陵型細胞にも強陽性を示した (Fig. 9)。

術後経過 : 術後肺炎を併発したが, 抗生剤投与により改善した。外来にて経過観察していたが, 3月15日, 発熱, 食欲不振, 右大腿部痛を主訴に再入院した。3月16日施行した骨シンチグラフィ ; ーでは異常所見を認めなかった。直腸診にて直腸全周に硬い腫瘤を触知し, 胸部X線では両肺野に多数の転移巣が認められ, 腫瘍の局所再発および肺転移巣の進展と診断し治療を行ったが, 4月15日癌性悪液質のため死亡した。

病理解剖学的所見・手術創に一致して腫瘍塊がみられ, 小腸全面を覆っており, 骨盤壁とは強固に癒着していた。転移は両肺, 心臓, 心嚢, 肝, 胆嚢, 脾, 左副腎, 子宮, 両卵巣, 横隔膜, 左総腸骨動脈に認めら

Table 1. 病理解剖診断

## 1. 膀胱腫瘍術後再発 (悪性中胚葉性混合腫瘍)

転移: 両肺, 心臓, 心嚢, 肝, 胆嚢, 膵, 左副腎,

子宮, 両卵巣, 横隔膜, 左総腸骨動脈

リンパ節転移: 大動脈, 右肺門, 腸間膜, 胃大弯

## 2. 癌性腹膜炎

## 3. 癌性胸膜炎

## 4. 腔水症 腹水2200ml, 胸水左200ml, 右30ml,

心嚢水320ml

## 5. 線維索性心外膜炎

## 6. 右腎盂腎炎

## 7. 子宮留膿症

## 8. 胃潰瘍

## 9. 食道びらん

## 10. 動脈硬化症 (大動脈, 冠状動脈, 腎動脈)

れ, リンパ節転移は大動脈周囲, 右肺門, 腸間膜, 胃大弯にみられた. 病理組織学的にすべての転移巣は重層構造を示す上皮性成分と肉腫様成分との混在であり, 多核型細胞の一部には軟骨形成がみられた (Table 1).

## 考 察

膀胱原発 malignant mesodermal mixed tumor は, 上皮性と非上皮性成分から構成された悪性腫瘍で, 今まで癌肉腫として報告された例が多い<sup>2-5)</sup> しかし, Norris ら<sup>6)</sup> は癌肉腫とは, 癌と肉腫が一様に混在し, collision tumor を否定でき, かつ, 異所性起源の可能性がまったく示唆できない非特異的肉腫像を示すものであるとしている. そしてこの肉腫様成分の中で, 軟骨, 骨, 横紋筋など heterologous なものを含んでいる腫瘍に対し Koss<sup>7)</sup> が, malignant mesodermal mixed tumor として分類した. 本来婦人科領域での報告が多い<sup>8-11)</sup> が, ときとして肺<sup>12)</sup>, 腎<sup>13)</sup>, 食道<sup>14)</sup> などに発生したという報告も散見される. 上皮性と非上皮性成分が混在して発生する理由として Mayer<sup>15)</sup> は ①癌と肉腫が偶然同時に発生して衝突する場合 (collision tumor), ②上皮性と非上皮性成分がおのの同時に腫瘍化した場合 (combination tumor), ③上皮性腫瘍の間質が肉腫化した場合 (composition tumor) の3つを上げている. 最近になり, 本腫瘍の組織発生に関し, Fromowitz ら<sup>16)</sup> は膀胱に発生した本腫瘍は尿路上皮の腫瘍性増殖に伴う, 間質の化生性増殖であると報告し, また, Masuda ら<sup>17)</sup> の卵巣に発生した本腫瘍を用いての細胞培養実験

でも癌細胞から肉腫様細胞への conversion を示唆しており, 発生は上皮性腫瘍に由来する可能性が高い. われわれの症例でも cytokeratin および EMA が上皮性成分と紡錘型細胞とに陽性を示した. これは keratin が紡錘型細胞に対し陽性を示したという Fromowitz ら<sup>16)</sup> の報告と一致するところであり, われわれもこの考えを支持するものである.

今回われわれの剖検例では, すべての転移巣が上皮性成分と非上皮性成分との混在により構成されていた. このことは黒住ら<sup>18)</sup> や Babaian ら<sup>19)</sup> の, 膀胱に発生した本腫瘍の転移巣は, 移行上皮癌により構成されていたという報告と異なり, 興味深いところであるが, 今後さらに検討する必要があると考えている.

治療に関しては, 膀胱全摘術と化学療法が主体であるが, 膀胱部分切除術でも長期生存例の報告<sup>16,20)</sup> があり, また術前放射線照射が有効であったとの報告<sup>19)</sup> もあり, 症例数も少ないためいまだ確立された方法がないのが現状である. われわれの症例は, 初診時すでに肺転移巣が認められ, 化学療法を施行したが効果は認められなかった. これは転移巣が上皮性と非上皮性成分との混在により構成されていたためとも考えられ, 転移を有する本腫瘍は, 転移巣の病理診断の後に化学療法の regimen を決定すべきであると考えている.

以上, 膀胱原発 malignant mesodermal mixed tumor の一例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した.

本症例は第38回日本泌尿器科学会中部総会にて発表した.

## 文 献

- 1) Ordonez MEC: Transformation Cartilagineus De La Vessie Chez Un Vieillard. *Gaz Med Paris* 11: 824-825, 1856
- 2) Pang LSC: Bony and cartilaginous tumors of the urinary bladder. *J Pathol Bacteriol* 76: 357-377, 1958
- 3) Johansen SE, Stenwig AE and Tveter KJ: Carcinosarcoma of the urinary bladder in an adult male. *Scan J Urol Nephrol* 13: 117-122, 1979
- 4) Schoborg TW, Saffos RO, Rodriquez AP and Scott CJr: Carcinosarcoma of the bladder. *J Urol* 124: 724-727, 1980
- 5) Koizumi H, Kumaki O, Nagano K and Kosaka S: Carcinosarcoma of the bladder diverticulum: a case report and review of literature. *Acta Urol Jpn* 33: 1447-1449, 1987
- 6) Norris HJ and Taylor HB: Mesenchymal

- tumors of the uterus: III. A clinical and pathologic study of 31 carcinosarcomas. *Cancer* **19**: 1459-1465, 1966
- 7) Koss LG: Tumors of the urinary bladder. In: Atlas of tumor pathology. 2nd series fasc. 11, pp93-95, Armed Institute of Pathology, Washington D.C., 1975
- 8) Sternberg WH, Clark WH and Smith RC: Malignant mixed müllerian tumor (mixed mesodermal tumor of the uterus): a study of twenty-one cases. *Cancer* **7**: 704-724, 1954
- 9) Norris HJ, Roth E and Taylor HB: Mesenchymal tumors of the uterus. II. A clinical and pathologic study of 31 mixed mesodermal tumors. *Obstet Gynecol* **28**: 57-63, 1966
- 10) Barwick KW and Livolsi VA: Malignant mixed mesodermal tumors of the ovary: a clinicopathologic assessment of 12 cases. *Am J Surg Pathol* **4**: 37-42, 1980
- 11) Auerbach HE, Livolsi VA and Merino MJ: Malignant mixed müllerian tumors of uterus: an immunohistochemical study. *Int J Gynecol Pathol* **7**: 123-130, 1988
- 12) Kahn LB, Uys CJ, Dale J and Rutherford S: Carcinoma of the breast with metaplasia to chondrosarcoma: a light and electron microscopic study. *Histopathology* **2**: 93-106, 1978
- 13) Farrow GW, Harrison EG Jr and Utz DC: Sarcomas and sarcomatoid and mixed malignant tumors of the kidney in adults-part III. *Cancer* **22**: 556-563, 1968
- 14) Stener B, Kock NG, Pettersson S and Zetterlund B: Carcinosarcoma of the esophagus. *J Thor Cardiovasc Surg* **54**: 746-750, 1967
- 15) Meyer R: Beitrag zur Verständigung über die Namengebung in der Geschwulstlehre. *Zbl Allg Pathol* **30**: 291-320, 1920
- 16) Fromowitz FB, Bard RH and Koss LG: The epithelial origin of a malignant mixed tumor of the bladder: report of a case with long-term survival. *J Urol* **132**: 978-981, 1984
- 17) Masuda A, Takeda A, Fukami H, Yamada C and Matsuyama M: Characteristics of cell lines established from a mixed mesodermal tumor of the human ovary: carcinomatous cells are changeable to sarcomatous cells. *Cancer* **60**: 2696-2703, 1987
- 18) 黒住武史, 八木拓朗, 尾本徹男, 岩田 康: 膀胱に発生した悪性中胚葉性混合腫瘍の1例. *日泌尿会誌* **78**: 1827-1832, 1987
- 19) Babaian RJ, Johnson DE, Manning J, Ayala A and Samuels ML: Mixed mesodermal tumors of urinary bladder: prognosis and management. *Urology* **15**: 261-264, 1980
- 20) Kanno J, Sakamoto A, Washizuka M, Kawai T and Kasuga T: Malignant mixed mesodermal tumor of bladder occurring after radiotherapy for cervical cancer: report of a case. *J Urol* **133**: 854-856, 1985
- (1988年11月30日受付)