

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—

社会保険京都病院泌尿器科 (部長: 中尾昌宏)

中尾 昌宏, 豊田 和明

A CASE OF SARCOMATOID CARCINOMA OF THE BLADDER:
IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY ON HISTOGENESIS OF
SARCOMATOID ELEMENTS

Masahiro NAKAO and Kazuaki TOYODA

From the Department of Urology, Shakai Hoken Kyoto Hospital

An 82-year-old man with microhematuria and class V cells in his urinary cytologic specimen was referred to our clinic. Cystoscopy revealed a solid, broad-based tumor of 1 cm in diameter in the bladder diverticulum. A partial cystectomy was performed. The tumor was composed of transitional cell carcinoma (TCC), sarcomatous spindle cells and the area of transition between TCC and spindle cells. The histopathological diagnosis was sarcomatoid carcinoma. Immunohistochemical examination showed that the spindle cells and the area of transition were positive for keratin, cytokeratin, vimentin and muscle actin. The histopathological and immunohistochemical transitions between the TCC and the spindle cells suggested that the sarcomatous elements originated from the TCC during tumor progression.

(Acta Urol. Jpn. 43: 673-677, 1997)

Key words: Bladder, Sarcomatoid carcinoma, Immunohistochemistry, Histogenesis

緒 言

肉腫様癌は移行上皮癌, 扁平上皮癌, 腺癌などの上皮成分と肉腫様の紡錘形細胞とが混在した特異な組織像を呈する悪性腫瘍であり, まれに膀胱にも発生する¹⁻⁶⁾.

最近われわれは膀胱憩室内に発生した肉腫様癌の1例を経験し, 本腫瘍の組織発生に対して病理組織学および免疫組織化学的検討を行ったので報告する.

症 例

患者: 82歳, 男性

主訴: 顕微鏡的血尿, 尿細胞診陽性

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 1991年前立腺肥大症にてTUR-Pを受けている. 1993年左陰嚢水腫発症.

現病歴: 1993年4月頃より左陰嚢内容の腫大に気づき, 同年9月某病院を受診. 左陰嚢水腫と顕微鏡的血尿を指摘された. 同時に行われた尿細胞診にてclass V (移行上皮癌) が認められ, 10月4日当院泌尿器科を紹介された. 外来における膀胱鏡検査にて膀胱頂部付近の憩室内に直径約1 cmの非乳頭状広基性腫瘍が認められ, 生検にて移行上皮癌, grade 3と判明したため, 入院となった.

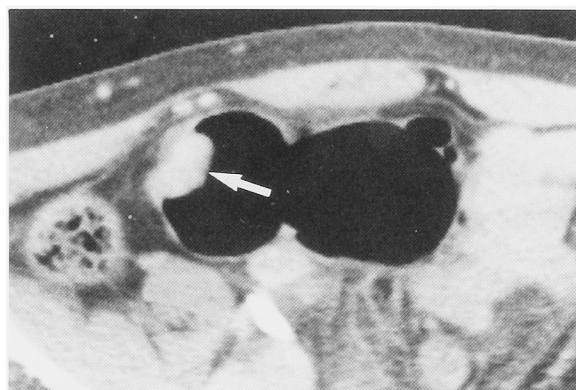


Fig. 1. CT scan showed a solid broad-based tumor (arrow) in the bladder diverticulum.

入院時現症: 体格, 栄養状態中等度. 理学的所見では, 左陰嚢水腫以外異常を認めなかった.

入院時一般検査: 検尿ではタンパク1+, 潜血1+, 一般血液検査では軽度の貧血と腎機能低下を認めた. 尿細胞診, class V.

画像診断: 下腹部CTでは, 膀胱鏡と同様膀胱頂部付近の憩室内に直径1 cmの非乳頭状広基性の腫瘍を認めたが, リンパ節の腫大は認めなかった (Fig. 1). DIPで上部尿路に異常を認めず, 胸部X線や上腹部CTでも転移巣と思われる所見を認めなかった.

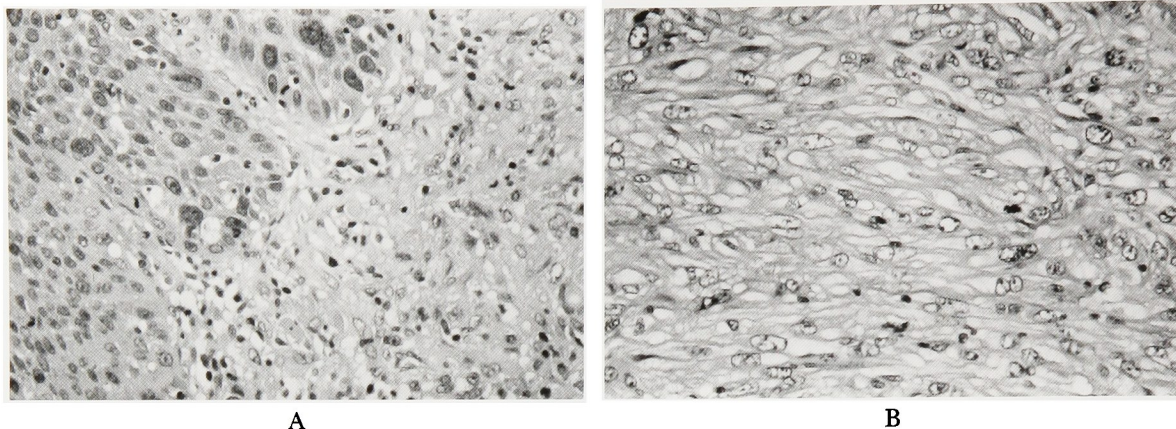


Fig. 2. Histopathological findings. A; Transitional cell carcinoma grade 3 (left portion) and the area of transition between carcinoma and spindle cells (right portion) (H.E. stain, $\times 400$). B; Sarcomatous spindle cells (H.E. stain, $\times 400$).

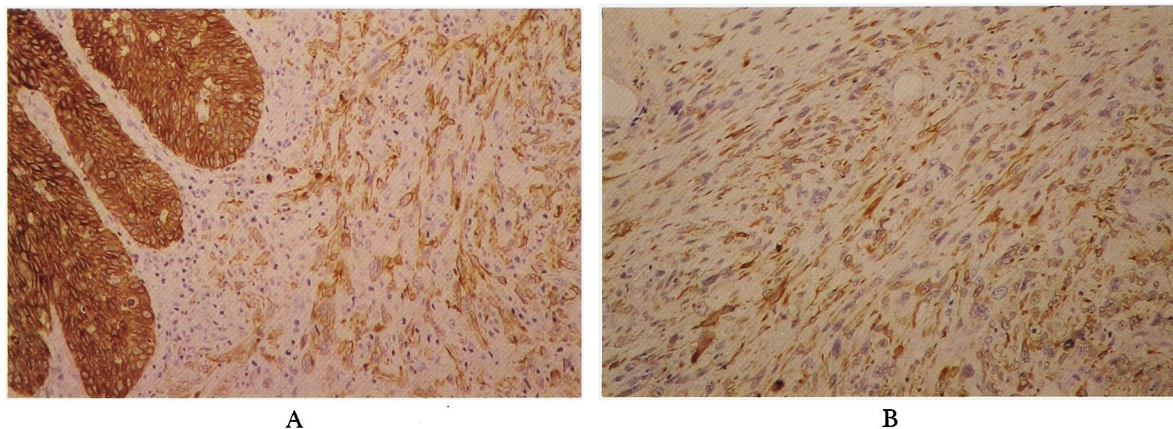


Fig. 3. Immunohistochemical staining. A; Transitional cell carcinoma (left portion) and the area of transition (right portion) were positive for keratin. (LSAB method, $\times 200$) B; Spindle cells were weakly positive for keratin (LSAB method, $\times 200$).

手術所見：全身麻酔下にて下腹部正中切開を行い膀胱の前壁および左右側壁を剥離した。腹膜を切開したところ、腫瘍の浸潤を認めなかったため、憩室とともに膀胱部分切除術を行った。腫瘍は直径1 cm、表面はほぼ平滑で広基性であり、断面では憩室壁への浸潤が疑われた。同時に左陰嚢水腫切除術を行った。

病理組織学的所見：HE染色では、腫瘍は索状あるいは充実性に配列した大小不同の核を有する異型性の強い紡錘形細胞より構成されており、その表層はgrade 3の移行上皮癌で覆われていたが、紡錘形細胞が露出したり壊死を起こしている部位もみられた。紡錘形細胞には多数の核分裂像も認められた。また明らかな骨肉腫、軟骨肉腫、横紋筋肉腫などの成分はみられなかった。紡錘形細胞は薄い膀胱憩室壁へ著しく浸潤して周囲の脂肪組織に達しており、紡錘形細胞間に比較的明瞭に境界された移行上皮癌が島状に散在していた。腫瘍の周囲には移行上皮内癌が認められた。紡錘形細胞と移行上皮癌との間には移行像が認められ、肉腫様癌と診断された (Fig. 2)。

免疫組織化学的所見：20%緩衝ホルマリン固定パラ

フィン包埋標本を用い、 $2\mu\text{m}$ の切片を作製した。脱パラフィン後、keratin, cytokeratin, cytokeratin 8 (CK 8), cytokeratin 10 (CK 10), cytokeratin 17 (CK 17), cytokeratin 18 (CK 18), cytokeratin 19 (CK 19), epithelial membrane antigen (EMA), vimentin, muscle actin, desmin に対する Dako-patts 社の一次抗体 (Table 1) を用いた labelled streptavidin biotine 法 (LSAB 法) による免疫染色を行った。なお染色に際し抗原性を賦活化させるために、keratin, cytokeratin, CK 8, CK 19, EMA, vimentin に対しては trypsin 処理を、CK 17 および CK 18 に対しては microwave 処理を施した。Fig. 3, Fig. 4 に keratin および muscle actin の移行上皮癌、移行像、紡錘形細胞における染色性を示した。各マーカーの染色性を、-：全く染色性を示さないもの、+：腫瘍細胞は部分的に染色されており陽性と考えられるもの、++：腫瘍細胞が全体的に染色されているもの、+++：腫瘍細胞が全体的にかつ著しく染色されているものの4段階に分類し、各組織部位ごとに Table 1 に示した。

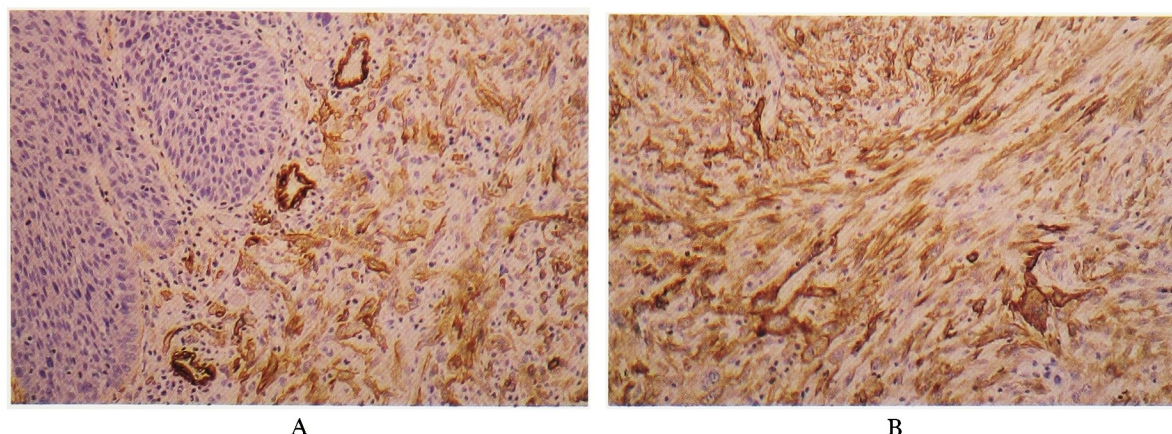


Fig. 4. Immunohistochemical staining. A; Transitional cell carcinoma (left portion) was negative for muscle actin, however, the area of transition (right portion) was positive (LSAB method, $\times 200$). B; Spindle cells were positive for muscle actin (LSAB method, $\times 200$).

Table Results of immunohistochemical study

Marker	Antibody	Degree of staining		
		TCC	Area of transition	Spindle cell
Keratin	Polyclonal anti-keratin, wide spectrum screening	+++	++	+
Cytokeratin	Monoclonal anti-human cytokeratin, clone MNF 116	+++	++	+
Cytokeratin	Monoclonal anti-human cytokeratin, high molecular weight, clone 34 β E12	+++	++	+
Cytokeratin 8	Monoclonal anti-human cytokeratin 8, clone 35BH11	++	—	—
Cytokeratin 10	Monoclonal anti-human cytokeratin 10, clone DE-K10	+	—	—
Cytokeratin 17	Monoclonal anti-human cytokeratin 17, clone E3	+	++	+
Cytokeratin 18	Monoclonal anti-human cytokeratin 18, clone DC 10	—	—	—
Cytokeratin 19	Monoclonal anti-human cytokeratin 19, clone RCK108	++	—	—
Epithelial membrane antigen	Monoclonal anti-human epithelial membrane antigen, clone E29	+	—	—
Vimentin	Monoclonal anti-swine vimentin, clone V9	—	++	++
Muscle actin	Monoclonal anti-human muscle actin, clone HH F35	—	++	++
Desmin	Monoclonal anti-human desmin, clone D33	—	—	—

TCC: transitional cell carcinoma, —: not stained, +: partially stained, ++: diffusely stained, +++: diffusely and intensely stained

術後経過: 術後経過は良好であり, 退院後は外来で経過観察をしていたが, 同年12月3日嘔吐, 全身倦怠感などが出現したため, 再入院となった. 入院後は吐血をおこしてさらに全身状態は悪化し, 12月4日死亡した. 死因は消化管出血と考えられた.

考 察

上皮性の成分と肉腫様の成分が混在した悪性腫瘍およびその境界領域の疾患には, 肉腫様癌, spindle cell carcinoma, 癌肉腫, 悪性中胚葉性混合腫瘍, carcinoma with pseudosarcomatous stromal reactionなどの名称が用いられている¹⁻¹⁹⁾. 膀胱の肉腫様癌は

spindle cell carcinoma とほぼ同義とされており, 悪性上皮細胞と肉腫様の紡錘形細胞の両者が観察される^{1,3)}. 組織学的特徴として, 上皮性の成分と肉腫様の成分は比較的明瞭に境界されており, 両者の移行像が認められることが診断の根拠となる¹⁷⁾. 紡錘形細胞には多数の核分裂像がみられ, 多核巨細胞もみられる¹⁾. 腫瘍の周囲には上皮内癌がみられることもある. 本症例も以上の所見をすべて認め, 肉腫様癌と診断した. 一方癌肉腫は, 悪性上皮性成分のほかに骨肉腫, 軟骨肉腫, 横紋筋肉腫などと診断されるよく分化した肉腫成分が観察され, 両成分は肉腫様癌に比し境界が不明瞭で混在している^{7,18)}. このような特徴が

ら、Young は肉腫様癌と癌肉腫とは光顕レベルで区別可能であると述べている^{17,18)}。ただし膀胱癌取扱規約(第2版)では、悪性上皮性成分に混在した肉腫様の成分はときに軟骨肉腫や骨肉腫への分化を伴うとされており、肉腫様癌と癌肉腫は同一疾患であるとの立場が取られている¹⁹⁾。このようにこれらの疾患に対する用語や病理組織学的診断基準にはいまだに混乱がみられるのが現状であり、統一に向けた今後の検討が重要である。その他肉腫様癌と区別しなければならない病変として carcinoma with pseudosarcomatous stromal reaction が挙げられるが、本疾患は間質が炎症細胞の浸潤を伴う炎症性の所見を呈し悪性腫瘍としての診断基準を満たさないことより区別される¹⁶⁾。また特に表層の悪性上皮性成分が脱落したときには、紡錘形の細胞より構成される横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、神経線維肉腫、悪性黒色腫、悪性線維性組織球腫などとの鑑別が困難になることもある^{1,6,17)}。

このように病理組織学的診断に困難の伴う肉腫様癌に対し、免疫組織化学の有用性が指摘されている^{3,20)}。Cytokeratin, vimentin, actin, desmin などの cytoskeleton を構成する polypeptide は種々の腫瘍において特徴ある発現を示すため、これらの蛋白に対するポリクローナルあるいはモノクローナル抗体を用いた肉腫様癌に対する免疫組織化学的検索は、特に紡錘形細胞の性質を明らかにして他の間葉系腫瘍との鑑別診断を行うことができ、また組織発生を推定することも可能とされている²⁰⁾。そこでわれわれも本症例に対して Table 1 に示す12種類の抗体を用いた免疫組織化学的検討を行った。Keratin は腫瘍が上皮性の性格を有するか否かを検索するのに有用なマーカーであり、本症例においては移行上皮癌は強陽性であり、移行像および紡錘形細胞の部位も陽性であったが染色性が徐々に低下しており、紡錘形細胞へと分化するにしたがって上皮性の性格が失われつつあるものと考えられた。Cytokeratin は分子量や免疫反応性によって現在20種類の subtype に分けられている上皮組織マーカーであり、各腫瘍によってその発現様式が異なっているが、移行上皮癌では CK 4, CK 7, CK 8, CK 10, CK 13, CK 14, CK 16, CK 17, CK 18, CK 19 が認められるとされている^{21~24)}。Cytokeratin に対してはいくつかの subtype と反応する wide range の抗体を2種類用いたが、その染色性も keratin とほぼ同様であった。CK 8 は移行上皮癌にも認められるとされており本症例でもよく染色されていたが、移行像や紡錘形細胞においては染色されなかった。CK 10 は扁平上皮のマーカーとされており²³⁾、本症例では移行上皮癌の最表層のいわゆる umbrella cell においてのみ認められた。CK 17 では、腫瘍の各部位がすべてほぼ同程度に染色されてお

り、本症例では紡錘形細胞においても keratin や cytokeratin と同様に上皮性腫瘍としての性格が保持されていることを示していた。CK 19 や同様に上皮組織マーカーである EMA は、移行上皮癌の部位のみで陽性を示していた。一方間葉系腫瘍マーカーの vimentin や平滑筋、横紋筋由来の腫瘍のマーカーである actin は移行像や紡錘形細胞において陽性であり、紡錘形細胞の間葉系腫瘍への分化を反映しているものと考えられた。以上より、紡錘形細胞は免疫組織化学的にも上皮性腫瘍の性格をある程度残しながらも、間葉系腫瘍への分化をとっているものと考えられた (Table)。

肉腫様癌の組織発生については議論の多いところであり、いくつかの説が提唱されているが、最近は上皮細胞由来ではないかと考察した報告が多い^{3,10,11,13)}。本症例でも、光顕レベルで上皮内癌、移行上皮癌、移行像、紡錘形細胞へと連続した移行が認められ、上皮由来の発生様式が推定される。一方免疫組織化学的手法による腫瘍マーカーの検索はあくまで定性的であり、陽性細胞の数や染色性の程度より組織内の抗原量を推定することは困難とされている²⁵⁾。さらに検体内抗原量の検出感度、固定や包埋による抗原性の失活、マーカーの各腫瘍に対する特異性の相違など種々の問題点が存在するため、免疫組織化学はあくまでも補助的な診断法とされているが、肉腫様癌においては同一標本内に移行上皮癌と紡錘形細胞が混在しており、両者に対して同時にまったく同じ処理を行って各腫瘍マーカーの染色性を比較しているのであるから、移行上皮癌と紡錘形細胞内の各マーカーの抗原量を比較することもある程度可能と考えられる²⁵⁾。すると本症例では、免疫組織化学的にも移行上皮癌、移行像、紡錘形細胞の間に連続的移行が観察されることになる (Table)。膀胱癌を始め一般に悪性腫瘍は通常単クローンの細胞から発生しても、多段階的に進展する過程において DNA に発現した異常が数多く集積され、末期癌の段階では多くのサブクローンに分かれていると考えられている²⁶⁾。したがって本症例に対する病理組織学的検索や免疫組織化学的検索より、肉腫様癌は腫瘍進展の過程において移行上皮癌からより悪性度が高く未分化な成分が生じて間葉系腫瘍への分化をとることにより、上皮性の成分と肉腫様の成分が混在した特異な形態をとったものではないかと考えられる¹¹⁾。

膀胱の肉腫様癌はきわめて稀であり、診断基準がいまいなため正確な集計は困難であるが、本邦では癌肉腫を含めると35例以上が報告されている^{3~6,8~15)}。症例数が少ないため臨床的には不明の点が多いが、非常に悪性度の高い腫瘍であり浸潤性膀胱癌と同様の根治的手術が必要であるとされている。化学療法や放射

線療法などの有用性は明らかにされていない^{6,15)}

結 語

きわめて稀な疾患である膀胱肉腫様癌の1例を経験したので, 免疫組織化学を中心に報告した. 本腫瘍は移行上皮癌の一部が腫瘍進展の過程において間葉系腫瘍への分化をとったものではないかと考えられた.

稿を終えるにあたり, 病理組織診断についてご指導を頂いた滋賀医科大学病理学第一講座杉原洋行助教授, ならびに免疫組織染色を施行して頂いた社会保険京都病院臨床検査部橋本大祐技師に深謝します.

本論文の要旨は第153回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した.

文 献

- 1) Koss LG: Tumors 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, Washinton DC, 1975
- 2) Takashi M, Sakata T, Nakano Y, et al.: Sarcomatoid carcinoma of the bladder: a case report. *Acta Urol Jpn* **38**: 67-70, 1992
- 3) 本田靖明, 木下博史, 深津英捷, ほか: 膀胱の spindle cell carcinoma の1例. *泌尿紀要* **39**: 947-951, 1993
- 4) 金子裕憲, 中内浩二, 田久保海誉, ほか: 他臓器癌に重複した膀胱肉腫様癌の3例. *西日泌尿* **56**: 1363-1367, 1994
- 5) 森山浩之, 笹岡良信, 福重 満, ほか: 肉腫様増殖を示した膀胱癌の1例 —Sarcomatoid carcinoma 症例—. *西日泌尿* **57**: 678-682, 1995
- 6) 平川和志, 大室 博, 藤枝順一郎, ほか: 膀胱の肉腫様癌の1例. *日泌尿会誌* **86**: 1583-1586, 1995
- 7) Koss LG: Tumors of the urinary bladder. In: Atlas of Tumor Pathology. Second series, Fascicle 11. Edited by Firminger HI. pp 93-94, Armed Forces Institute of Pathology, Washinton DC, 1975
- 8) 藤本恭士, 岡本重禮, 永田幹男, ほか: 膀胱癌肉腫の1例 —その剝離細胞像と病理組織学的背景—. *日臨細胞会誌* **28**: 930-936, 1989
- 9) 山田芳彰, 山田博彦, 宮川嘉真, ほか: 膀胱原発 malignant mesodermal mixed tumor の1例. *泌尿紀要* **35**: 1585-1589, 1989
- 10) 平石攻治, 藤沢昭彦, 熊谷久治郎: 膀胱の悪性中胚葉性混合腫瘍. *臨泌* **44**: 246-248, 1990
- 11) 狩野友昭, 中里洋一, 真下正道, ほか: 膀胱の癌肉腫 (悪性中胚葉性混合腫瘍) の1例. *病理と臨* **9**: 1241-1246, 1991
- 12) 東 治人, 上田陽彦, 谷 正剛, ほか: 膀胱悪性中胚葉性混合腫瘍の1例. *泌尿紀要* **38**: 711-714, 1992
- 13) 松井克明, 雪正 明, 中村勇夫, ほか: 膀胱に原発した癌肉腫 (悪性中胚葉性混合腫瘍) の1例. *病理と臨* **11**: 975-979, 1993
- 14) 長田恵弘, 橋本達也, 川上 隆: 原発性膀胱癌肉腫と本邦報告例21例の臨床的および文献的考察. *泌尿器外科* **8**: 223-225, 1995
- 15) 斎藤竜一, 斉藤 清: 膀胱癌肉腫の1例. *臨泌* **49**: 491-493, 1995
- 16) Mahadevia PS, Alexander JE, Rojas-Corona R, et al.: Pseudosarcomatous stromal reaction in primary and metastatic urothelial carcinoma: a source of diagnostic difficulty. *Am J Surg Pathol* **13**: 782-790, 1989
- 17) Young RH, Wick MR and Mills SE: Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: a clinicopathological analysis of 12 cases and review of the literatures. *Am J Clin Pathol* **90**: 653-661, 1988
- 18) Young RH: Carcinosarcoma of the bladder. *Cancer* **59**: 1333-1339, 1987
- 19) 日本泌尿器科学会 日本病理学会編: 膀胱癌取り扱い規約 (第2版) 金原出版, 東京, 1993
- 20) 向井万起男, 鳥潟親雄: 細胞骨格 (cytoskeleton) の免疫組織化学. *病理と臨* **6** (臨時増刊号): 161-168, 1988
- 21) Sanchez-Fernandez de Sevilla MC, Morell-Quadreny L, Gil-Salom M, et al.: Behavior of epithelial differentiation antigen (carcino-embryonic antigen, epithelial membrane antigen, keratin and cytokeratin) in transitional cell carcinoma of the bladder. *Urol Int* **48**: 14-19, 1992
- 22) Guelstein VI, Tchipysheva TA, Ermilova VD, et al.: Immunohistochemical localization of cytokeratin 17 in transitional cell carcinomas of the human urinary tract. *Virchows Archiv B Cell Pathol* **64**: 1-5, 1993
- 23) Moll R, Franke WW, Schiller DL, et al.: The catalog of human cytokeratins: patterns of expression in normal epithelia, tumors and cultured cells. *Cell* **31**: 11-24, 1982
- 24) Moll R, Lowe A, Laufer J, et al.: Cytokeratin 20 in human carcinomas: a new histodiagnostic marker detected by monoclonal antibodies. *Am J Pathol* **140**: 427-447, 1992
- 25) 向井 清: 免疫組織化学の日常病理診断への応用. *病理と臨* **6** (臨時増刊号): 73-76, 1988
- 26) 藤田哲也, 杉原洋行, 土橋康成: 癌の多段階進展 (5) 核 DNA 量と ploidy pattern からみた癌の多段階進展のメカニズム. *臨科* **27**: 1530-1537, 1991

(Received on March 12, 1997)

(Accepted on June 12, 1997)