

膀胱悪性中胚葉性混合腫瘍の1例

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 宮崎 重*)

東 治人, 上田 陽彦, 谷 正剛, 榊原 敏彦
石川 朱実, 伊藤 奏, 岡野 准, 高崎 登

大阪医科大学第2病理学教室 (主任: 森 浩志教授)

小橋 昭雄, 森 浩志

大阪医科大学中央検査部病理 (主任: 稲井眞弥教授)

堤 啓

大阪医科大学皮膚科学教室 (主任: 安原 稔教授)

田中 巧, 安原 稔

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

Haruhito Azuma, Haruhiko Ueda, Masatake Tani,
Toshihiko Sakakibara, Akemi Ishikawa, Susumu Itoh,
Hitoshi Okano and Noboru Takasaki

From the Department of Urology, Osaka Medical School

Akio Obashi and Hiroshi Mori

From the Department of Pathology, Osaka Medical School

Akira Tsutsumi

From the Department of Laboratory Medicine, Surgical Pathology Division, Osaka Medical School

Isao Tanaka and Minoru Yasuhara

From the Department of Dermatology, Osaka Medical School

A 59-year-old male took total cystourethrectomy on July, 1991, since the bladder tumor recurred 2 years and 4 months after transurethral resection. Six months after total cystourethrectomy, an abnormal mass shadow appeared on the right lower lung field. Metastatic lung tumor was strongly suspected from CT scan. Despite chemotherapy, the pulmonary lesion grew rapidly and the patient died. From the autopsy, metastatic lesions were found in the bilateral lung fields, skin (face, head and abdominal wall), pleura, bilateral kidneys, small intestine and lymphnodes (para-aortic and mesenteric). The primary bladder tumor contained histologically transitional cell carcinoma as the epithelial element and sarcomatous changes with osteoid formation as the non-epithelial elements. Thus, the primary lesion was diagnosed as a malignant mesodermal mixed tumor. However, all of the metastatic lesions showed only sarcomatous changes. Only 10 cases of malignant mesodermal mixed tumor of the bladder have been reported in Japan since Fujita's report.

In general, total cystectomy is necessary for the treatment of this disease. It has a poor prognosis; 5 of the 10 patients died within one year after operation.

(Acta Urol. Jpn. 38: 711-714, 1992)

Key words: Bladder tumor, Malignant mesodermal mixed tumor

* 現: 大阪医科大学理事長

緒 言

泌尿器科領域において、癌肉腫は稀な疾患であるが、膀胱に発生する悪性中胚葉性混合腫瘍は、癌肉腫のうちで肉腫成分の中に異所性の要素を含んでいるものをいい、その発生機序は非常に興味深い。今回、膀胱全摘除術後6カ月目に肺転移をきたし、早期に死亡した本症の1例を経験したので報告するとともに若干の文献的考察を加えた。

症 例

患者：59歳、男性

主訴：終末時排尿痛

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1987年6月頃より終末時排尿痛が出現し当科を受診した。膀胱鏡にて膀胱後壁左側に直径約10mmの乳頭状広基性の腫瘍が発見され、TUR-Btを施行した。組織学的診断は移行上皮癌（grade 2, stage A）であった。術後2年4カ月目に前回と同部位および前壁に腫瘍の再発が認められた。TUR-Btをおこなうも病変部が広範囲であったため、1991年1月に膀胱尿道全摘除術および回腸導管造設術を施行した。退院後は、外来にて経過観察していたが、全摘除術後6カ月目の胸部レントゲン写真にて右下肺野に異常陰影が出現し、胸部CTにて肺転移が強く疑われた。同じ頃より頸部および顔面に小指頭大の硬い腫瘍が出現するようになったため、精査目的で1991年8月14日に3回目の入院となった。

入院時現症：身長170cm、体重60kg、栄養状態中等度、体温36.6°C、血圧140/90mmHg、体表リンパ節は触知せず。陰囊内容は正常。直腸診にて手指の届く範囲に腫瘍は触知せず。頭頂部、後頭部および顔面皮膚に小指頭大の硬い腫瘍を数個触知した。胸部聴診上、右肺下葉の呼吸音の減弱を認めた。

入院時一般検査成績：末梢血：WBC 4,680/mm³ (Neut. 64.2%, Mono. 7.0%, Eos. 4.1%, Baso. 1.1%, Lymph. 20.9%)。RBC 424×10⁴/mm³, Hb 13.1g/dl, Ht 39.4%, Platelet 30.3×10⁴/mm³。血液生化学検査：T.P. 6.0g/dl, A/G 1.6, T.Bili 0.5mg/dl, GOT 10U/l, GPT 5U/l, LDH 289U/l, AL-P 107U/l, BUN 1.1mg/dl, Creatinine 1.0mg/dl, Uric acid 5.0mg/dl, Na 143mEq/l, K 4.1mEq/l, Cl 108mEq/l, Ca 4.4mEq/l, CEA 0.5ng/ml (正常値：2.5ng/ml以下), AFP 3.5ng/ml (正常値：20ng/ml以下), IAP 620μg/ml (正常値：500μg/ml以下), 赤沈：1時間値26mm, 2時間値82mm

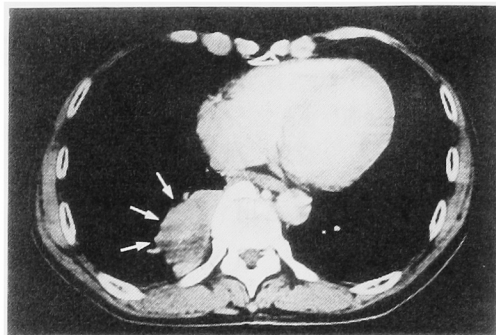


Fig. 1. CT scan six months after total cystourethrectomy shows a mass shadow in the right lower lung field.

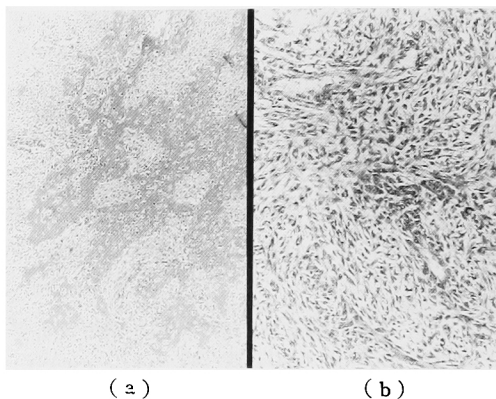


Fig. 2. Histological findings of the facial tumor reveals spindle-form cell proliferation (a) associated with osteoid formation (b). ((a) HE, ×50), ((b) HE, ×50)

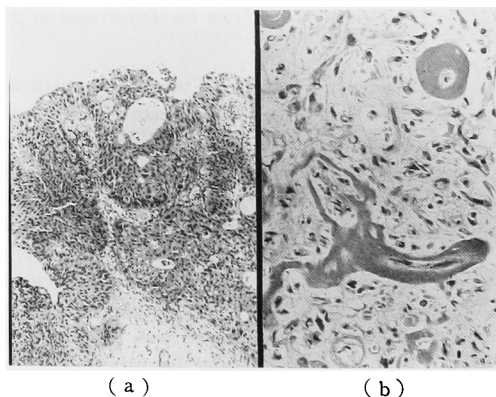


Fig. 3. Bladder tumor resected by transurethral resection contains microscopically transitional cell carcinoma as the epithelial elements (a) and spindle-form cell proliferation accompanied with osteoid formation as the non-epithelial elements (b). ((a) HE, ×132) ((b) HE, ×132)

X線学的検査所見: 胸部X線・右下肺野に直径約4 cmの腫瘍陰影が認められた。胸部CT: 右下肺野に約5 cm×4 cmの腫瘍像が認められた (Fig. 1)。

入院後経過: 入院後 M-VAC 療法に準じた化学療法〔9月5日 (D1): Methotrexate 30 mg, 9月6日 (D2): Vinblastine 3 mg, Cisplatin 70 mg, Adriamycin 30 mg, 9月21日 (D17): Methotrexate 30 mg, Vinblastine 3 mg〕を行ったが、肺の腫瘍は増大傾向を認め、9月13日には胸部レントゲン写真では右無気肺の状態を呈していた。9月20日の気管支鏡検査では、気管支粘膜に著変は認められなかったが、右中葉および下葉気管支の壁外性圧迫による完全閉塞と中葉気管支の閉塞性変化が認められた。その後無気肺が進行し、9月26日には呼吸困難が増進し、翌日死亡した。入院中全経過を通じて病状の悪化とともに IAP および LDH の上昇が認められた。

病理組織学的所見: 病理解剖の結果、肉眼的に腫瘍は、両側肺全葉、顔面、頭部、腹壁皮膚、縦隔胸膜、両側腎、小腸、リンパ節 (傍大動脈、腸間膜) に認められた。Fig. 2 は顔面の腫瘍の組織像である。異型性の強い紡錘型細胞が花むしろ模様をとりつつ増殖し、一部では類骨形成を伴っていた。keratin および epithelial membrane antigen (EMA) に対する免疫組織染色ではこれらの細胞は陰性であった。他の部位の腫瘍も同様の所見を呈していた。そこで、原発と考えられる膀胱病変を再検した。Fig. 3 は初回の

TUR-Bt の組織像である。上皮成分は移行上皮癌が認められる。同一病変の上皮下組織には、高度の異型性を有する紡錘型細胞が密に増殖し、その基質には粘液腫様変化と類骨形成像が認められる。すなわち、初回の膀胱病変は移行上皮癌と骨肉腫の混在した悪性中胚葉性混合腫瘍であったことが判明した。

考 察

Meyar¹⁰⁾ は、ひとつの腫瘍の中に癌成分と肉腫成分の両者を含む腫瘍を癌肉腫と定義した。1975年に Koss¹¹⁾ は、これら癌肉腫といわれるもののうち、非上皮成分として骨、軟骨、横紋筋などの異所性の成分を含む腫瘍に対して、悪性中胚葉性混合腫瘍と呼ぶことを提唱した。村尾¹²⁾によると1989年までに悪性中胚葉性混合腫瘍は世界で25例の報告がみられる²⁾。本邦では、現在までにわれわれの調べたかぎりでは本疾患の報告は10例にすぎない。詳細は Table 1 に示した。男女比は4:1で男性に多く、発症年齢は27歳から86歳まで広く分布するが、平均は64歳で高齢層に多い傾向がある。主訴は肉眼的血尿が最も多い。組織学的には腫瘍の上皮成分は10例中4例が移行上皮癌、2例が腺癌、1例が扁平上皮癌、2例に移行上皮癌と腺癌、1例で移行上皮癌と扁平上皮癌が認められた。また10例中2例に扁平上皮化生を伴っていた。非上皮成分は、骨肉腫が7例、軟骨肉腫9例、横紋筋肉腫が4例であった。

Table 1. Ten cases of malignant mesodermal mixed tumor in the Japanese literature.

症例	報 告 者	年 齢 (歳)	性	主 訴	上 皮 成 分	非上皮成分	治 療	転 帰
1	藤 田 ¹⁾ (1972)	27	男	無症候性 肉眼的血尿	移行上皮癌 扁平上皮癌	横紋筋肉腫	膀胱全摘除術 化学療法 radiation	死 亡 (術後3ヵ月)
2	近 藤 ²⁾ (1983)	63	男	肉眼的血尿 終末時排尿痛 頻	扁平上皮癌	骨・軟骨肉腫	TUR-Bt radiation	再 発 ⊖ (術後7年)
3	村 尾 ³⁾ (1984)	33	男	無症候性 肉眼的血尿	腺 癌	骨・軟骨肉腫	膀胱部分切除術 化学療法 radiation	再 発 ⊖ (術後9ヵ月)
4	岡 村 ⁴⁾ (1986)	61	男	無症候性 肉眼的血尿	腺 癌	骨・軟骨肉腫 横紋筋肉腫	膀胱全摘除術 化学療法 radiation	再 発 ⊖ (術後18ヵ月)
5	黒 住 ⁵⁾ (1987)	66	男	肉眼的血尿 頻尿、左腰痛	移行上皮癌 腺癌 (扁平上皮化生 [⊕])	骨・軟骨肉腫 横紋筋肉腫	膀胱全摘除術 化学療法	死 亡 (術後8ヵ月)
6	増 永 ⁶⁾ (1987)	86	男	無症候性 肉眼的血尿	移行上皮癌	骨・軟骨肉腫 横紋筋肉腫	TUR-Bt 化学療法	死 亡 (術後9ヵ月)
7	山 田 ⁷⁾ (1989)	81	女	無症候性 肉眼的血尿	移行上皮癌 (扁平上皮化生 [⊕])	軟 骨 肉 腫	膀胱全摘除術 化学療法	死 亡 (術後3ヵ月)
8	平 石 ⁸⁾ (1990)	74	女	無症候性 肉眼的血尿	移行上皮癌 腺癌	軟 骨 肉 腫	膀胱全摘除術 化学療法	再 発 ⊖ (術後7ヵ月)
9	永 田 ⁹⁾ (1990)	78	男	無症候性 肉眼的血尿	移行上皮癌	骨・軟骨肉腫	膀胱全摘除術 化学療法	再 発 ⊖ (術後7ヵ月)
10	自験例 (1991)	59	男	終末時排尿痛 頻	移行上皮癌	骨・軟骨肉腫	膀胱全摘除術 化学療法	死 亡 (術後8ヵ月)

転移巣に関して、黒住ら⁹⁾、Babaian ら¹³⁾はすべて移行上皮癌で構成されていたと報告している。一方、山田ら⁷⁾の報告ではすべての転移巣が上皮成分と非上皮性成分の両者で構成されていた。自験例では、すべての転移巣が非上皮性成分のみで構成されており本疾患の転移様式には一定の傾向が認められない。

本疾患における肉腫成分の成因としては現在のところ2つの説が考えられている。1つ目は、多分化能を持つ中胚葉性細胞に由来するという説である。すなわち藤田ら¹⁾によると膀胱三角部周辺の上皮は、中胚葉性起源である中腎管(Wolff管)に由来し、胎生期に器官形成がなされた後も不活性状態あるいは非常に緩慢に成長してきたこれら多分化能を有する未分化な細胞が腫瘍性に増殖した場合に筋肉、骨、軟骨などを作り出すという。もう一つはFromowitzら¹⁴⁾が述べた説であるが、尿路上皮が腫瘍性に増殖する際に同時に骨・軟骨化生を生じ、肉腫化する、すなわち非上皮成分の肉腫様変化は基本的には上皮性成分とする説である。現在では後者の説を支持する報告が多い^{7,8)}が、本症例では上皮成分に対する染色法であるEMAあるいはkeratin染色によっても紡錘型細胞が染まらなかった。またHuggins¹⁵⁾が報告しているごとく、移行上皮が、間質組織に骨組織を誘導する能力が非常に高いことはよく知られており、このことも本症例における骨肉腫の存在とは無関係ではないように思われる。本疾患の治療法としては膀胱全摘除術が原則として行われ、術後に化学療法あるいは放射線療法¹²⁾が併用されているが確立された方法はない。また本邦で報告された10例中5例が術後1年以内に死亡しており、予後の悪い疾患である。したがって本疾患の予後を改善するために最も重要なことは早期に発見し、膀胱全摘除術を行うことに尽きると思われる。悪性中胚葉性混合腫瘍は発生頻度は低いが、今後膀胱腫瘍の症例の際には本疾患も念頭において対処すべきであると考えられる。

本症例は第135回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

1) 藤田公生, 中内浩二, 松本恵一, ほか: 泌尿生殖

系の悪性中胚葉性混合腫瘍: 膀胱移行上皮癌患者にみられた例の報告とその概念の検討。日泌尿会誌 63: 346-352, 1972

- 2) 近藤 泉, 鈴木博雄, 山崎春成, ほか: 膀胱癌肉腫の1例。日泌尿会誌 75: 1342, 1984
- 3) 村尾 烈, 棚橋豊子, 難波克一: 膀胱原発の Mixed Mesodermal Tumor の1例。日病会誌 73: 361, 1984
- 4) 岡村菊夫, 高羽秀典, 伊藤浩一, ほか: 膀胱の癌肉腫の1例。日泌尿会誌 77: 834, 1986
- 5) 黒住武史, 八木弘朗, 尾本徹男, ほか: 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
- 6) 増永敦子, 扁田智彦, 糸山進次: 膀胱原発の悪性中胚葉性混合腫瘍の一剖検例。埼玉医大誌 17: 118, 1990
- 7) 山田芳彰, 山田博彦, 宮田嘉真, ほか: 膀胱原発 Malignant Mesodermal Mixed Tumor の1例。泌尿紀要 35: 1585-1589, 1989
- 8) 平石政治, 藤沢明彦, 熊谷久治郎: 膀胱の悪性中胚葉性混合腫瘍。臨泌 44: 246-248, 1990
- 9) 永田豊春, 蓮井良治, 山口孝則, ほか: 膀胱 Carcinosarcoma の1例。西日泌尿 52: 376, 1990
- 10) Meyer R: Beitrage Zur Verstandigung uber die Namengebung in der Geschwulstlehre. Zentralbl Allg Pathol 30: 291-320, 1920
- 11) Koss LG: Tumors of the urinary bladder. In: Atlas of tumor pathology. 2nd series fasc. 11, p 93-95, Armed Institute of Pathology, Washington D.C., 1975
- 12) Murao T and Tanahashi T: Carcinosarcoma of the urinary bladder: report of a case with electron microscopy and review of the literature. Acta Pathol Jpn 35: 981-988, 1985
- 13) Babaian RJ, Johnson DE, Manning J, et al.: Mixed mesodermal tumors of urinary bladder: prognosis and management. Urology 15: 261-264, 1980
- 14) 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
- 15) Huggins CB: Influence of urinary tract mucosa on the experimental formation of bone. Exp Biol Med 27: 349-351, 1930

(Received on August 26, 1991)
(Accepted on November 17 1991)