

診断治療に苦慮した細菌性腎盂腎炎を伴う 腎原発 Castleman 病の 1 例

深澤美智子¹, 今村 正明¹, 村岡 桂¹, 福島 美香¹
熊谷 昌俊¹, 藪崎 亮¹, 上田 政克¹, 白石 裕介¹
吉村 耕治¹, 谷岡 書彦²

¹静岡県立総合病院泌尿器科, ²静岡県立総合病院病理診断科

CHALLENGING CASE OF PRIMARY RENAL CASTLEMAN'S DISEASE ACCOMPANIED WITH BACTERIAL PYELONEPHRITIS

Michiko FUKASAWA¹, Masaaki IMAMURA¹, Kei MURAOKA¹, Mika FUKUSHIMA¹,
Masatoshi KUMAGAI¹, Ryo YABUSAKI¹, Masakatsu UEDA¹, Yusuke SHIRAISHI¹,
Koji YOSHIMURA¹ and Fumihiko TANIOKA²

¹The Department of Urology, Shizuoka General Hospital

²The Department of Pathology, Shizuoka General Hospital

Castleman's disease is a rare lymphoproliferative disease, mostly found in the mediastinum. The number of Castleman's disease cases involving the kidneys is still limited. We report a case of primary renal Castleman's disease sporadically detected during a regular health check-up as pyelonephritis with ureteral stones. In addition, computed tomography showed renal pelvic and ureteral wall thickening with paraaortic lymphadenopathy. A lymph node biopsy was performed, but it did not confirm either malignancy or Castleman's disease. The patient underwent open nephroureterectomy for diagnostic and therapeutic purposes. The pathological diagnosis was renal and retroperitoneal lymph node Castleman's disease with pyelonephritis.

(Hinyokika Kiyo 69 : 47-53, 2023 DOI: 10.14989/ActaUroJap_69_2_47)

Key words : Castleman's disease, Kidney, Bacterial Pyelonephritis

緒 言

Castleman 病はリンパ増殖性疾患の 1 つであり, 国内の報告によれば年間発症数は単中心性 Castleman 病で 0.6~4.3/100 万人である¹⁾. 病変部位は縦隔, 頸部, 腹腔内に次いで後腹膜が多いが²⁾, 腎原発の症例については報告がまだ少ない³⁾. 画像検査や血液検査では非特異的な所見が多く, 診断には病理組織が必須である. 今回われわれは診断治療に苦慮した細菌性腎盂腎炎を伴う腎原発 Castleman 病を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者 : 55 歳, 女性

主 訴 : なし

既往歴 : 特記事項なし

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 20XX 年 7 月に健診の超音波検査で左尿管結石の指摘を受け, 精査目的に近医を受診した. 単純 CT 検査でも左尿管結石を認め (Fig. 1), 同月に治療目的に当院へ紹介受診となった.

現 症 : 発熱なし, 身体所見に特記すべきものなし.

血液検査所見 : WBC 14,500/ μ l, CRP 3.93 mg/dl, Cre 0.78 mg/dl, eGFR_{cre} 60 ml/min, 可溶性 IL-2 受容体 1,463 U/ml (基準値 : 157~474 U/ml), IgG 2,795 mg/dl (基準値 : 0.14 mg/dl 以下), IgA 2,795 mg/dl (基準値 : 861~1,747 mg/dl), IgM 556 mg/dl (基準値 : 50~269 mg/dl), IgG4 538 mg/dl (基準値 : 11~121 mg/dl)

腫瘍マーカー : HCG, CEA, CA19-9, SCC, CYFRA, NSE はすべて基準値内.

尿検査所見 : 尿比重 1.013, 尿 pH 7.5, 尿潜血反応半定量 2+, 尿白血球半定量 3+, 尿亜硝酸反応 -

造影 CT 検査所見 : 左腎盂尿管移行部に 22×17 mm, 左尿管膀胱移行部に 5×2 mm の結石を認めた. 左腎は腫大し, 腎実質の造影効果の減弱を認めた. また左腎盂壁~尿管壁は肥厚し, 左腎門部・大動脈周囲リンパ節の腫大を認め, 短径が 10 mm 以上のものも認められた (Fig. 2).

画像所見から左尿管結石嵌頓による膿腎症が疑われたが, 症状はなく腎機能も比較的良好で急激な増悪も



Fig. 1. Abdominal computed tomography images showing complete obstruction of the (A) left ureteropelvic junction and (B) left ureterovesical junction by ureteral stones.

認めなかった。また、腎盂から尿管壁への肥厚やリンパ節腫大から尿路悪性腫瘍や悪性リンパ腫も鑑別に挙げられた。そのため、まず尿路上皮癌の鑑別を目的として経皮的左腎盂穿刺を実施した。回収した検体は約1 mlの粘液で、液性成分に乏しいものであった。尿細胞診の結果は陰性であった。検体量が少なく尿培養検査・尿検査は施行できなかった。この時点でも上記三疾患（細菌性腎盂腎炎・尿路上皮癌・悪性リンパ腫）がいずれも否定しえない状況だと考えられた。このため、次に低侵襲で確実な組織採取ができる後腹膜リンパ節生検を実施する方針となった。20XX年8月に後腹膜鏡下リンパ節生検を施行した。

リンパ節生検病理所見：リンパ節全体に萎縮した胚中心をもつ濾胞が多数形成され、胚中心には細血管の侵入とマンテル層の拡大を認める（Lollipop follicle）。他にも濾胞間の硝子変性を伴った線維化、1つの濾胞内に複数の胚中心が認められる（twinning/multiple germinal centers in one follicle）、被膜下洞の閉塞、被膜部分の異常血管などのCastleman病に特徴的な病理所見が確認された（Fig. 3）。濾胞間にはhyaline-vascular typeとplasma cell typeの両者の特徴を示す所見を認めた。一方で、follicular lymphomaやmantle cell lymphoma



Fig. 2. CECT showing an enlarged left kidney with reduced enhancement and urothelial thickening (arrowheads) (C, D), suggestive of pyelonephritis. It also showed enlarged renal lymph nodes and paraaortic lymph nodes (arrows). CECT, Contrast-enhanced computed tomography.

に類似する所見も存在した。免疫染色では胚中心に残るリンパ球はBCL2陰性・MIB-1陽性、マンテル細胞はcyclin D1陰性であった。

病理結果からはCastleman病疑いとなるも確定診断には至らなかった。その後、リンパ節のフローサイトメトリーで $\kappa \cdot \lambda$ 軽鎖発現に偏倚はなく、PCR検査においても免疫グロブリン重鎖遺伝子の再編成は認められず、悪性リンパ腫は否定的と考えられた。20XX年9月に血液内科でさらに精査され、IL-6が13.8 pg/ml（基準値：0.7 pg/ml以下）とやや高値であることから臨床的にはCastleman病として相違なしとの評価に至った。その場合、病変領域からは単中心性Castleman病だと判断され、病巣部すべての外科的切除が必要だと考えられた。術前に尿路上皮癌を完全には否定できなかったため、左尿管全摘出・リンパ節摘除の方針となった。

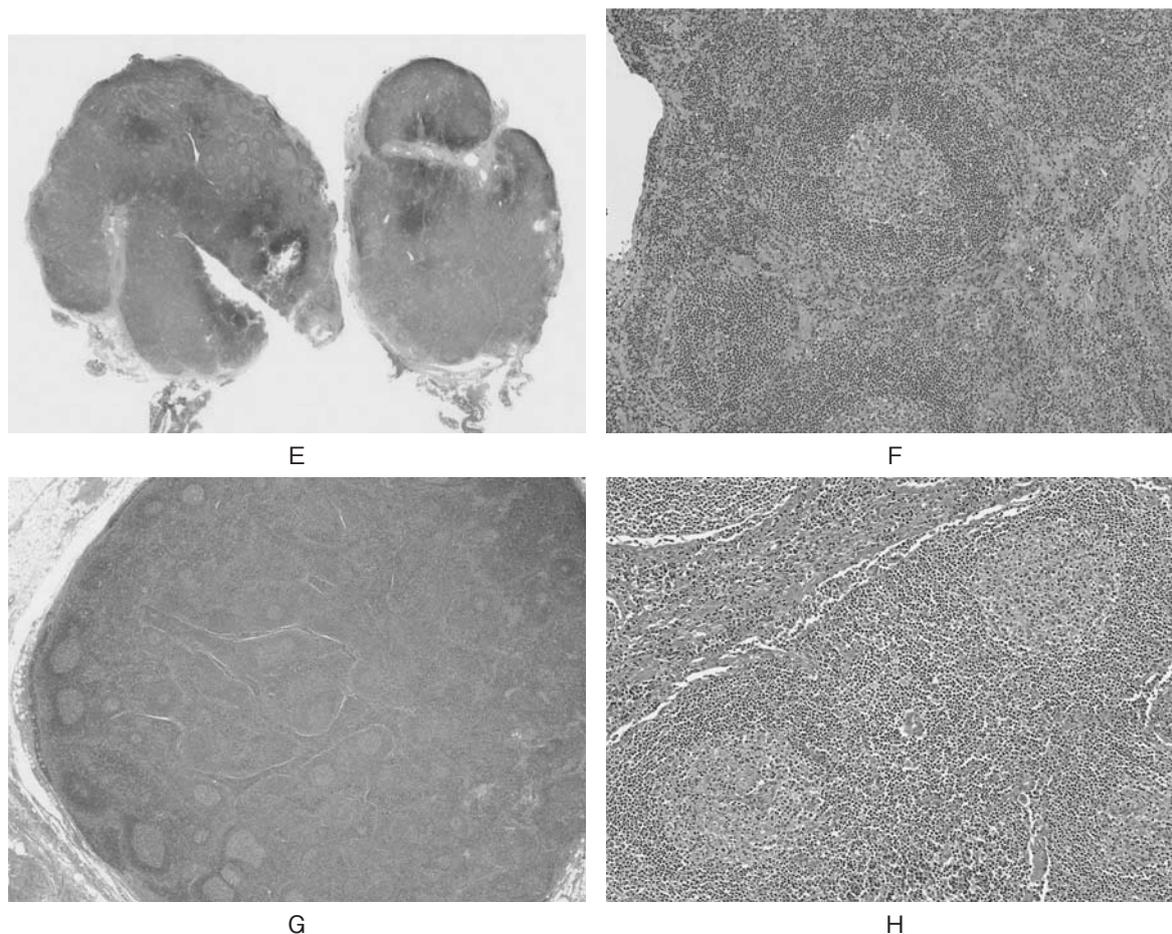


Fig. 3. (E) Enlarged retroperitoneal lymph nodes (1.7×, H & E staining) showing follicles with atrophic germinal centers. (F) Lollipop follicle (100×, H & E staining). (G) Another retroperitoneal lymph node showing multiple germinal centers in altered follicles (20×, H & E staining). (H) Twinning (100×, H & E staining). H & E staining, hematoxylin-eosin staining.

手術所見：20XX年12月に開腹左腎尿管摘出術と後腹膜リンパ節郭清術を施行した。左腎背側は腸腰筋と強固に癒着しており一部腸腰筋を合併切除した。リンパ節は腎門部～総腸骨領域を郭清した。手術時間は5時間41分、出血量は605 mlであった。

病理所見：〈腎〉糸球体の多くは硝子化しており、尿管は萎縮していた。また、マントル層と萎縮した胚中心をもつ濾胞が散在していた。胚中心は Lymphocyte depletion を呈し、硝子様硬化所見を示す細血管増生を認めた。濾胞間は線維化し炎症細胞が浸潤していた。濾胞の多くは細菌感染により炎症を来し壊死に陥ったり崩壊したりしていたが、遺残する濾胞構造や濾胞間質組織には Castleman 病に見られる特徴的な病理所見が認められた (Fig. 4)。Hyaline-vascular type の所見と plasma cell type の両者の組織像が混在し、mixed type の Castleman 病と考えられる。〈尿管〉びらんにより上皮は消失。慢性活動性炎症を認め、壁は厚く線維化していた。濾胞が散在するが胚中心は目立たない。漿膜側は化膿性炎症を示していた。〈後腹膜リンパ節〉ほぼすべてのリンパ節に濾胞過形成を認め

た。萎縮し血管の侵入する胚中心と拡大したマントル層を認める濾胞もあり (Lollipop follicle)、腎と同様の病変と考えられる (Fig. 5)。

以上より、腎・後腹膜リンパ節の Castleman 病と腎尿管の細菌性腎盂腎炎と診断した。

術後経過：経過は良好で術後8日目に退院した。その後、当科と血液内科にて造影CT検査・血液検査による定期フォローとしている。術前に上昇を認めていた IgG・IgA・IgM は術後正常値となった。可溶性 IL-2 受容体・IgG4 については術後の再検を行っていない。画像上も新規病巣の出現なく経過しており、術後18カ月の時点で再発は認めていない。

考 察

Castleman 病は1950年代に Castleman らにより初めて報告された胸腺腫に類似した原因不明の良性リンパ増殖性疾患である⁴⁾。その後、Flendrig や Kellerr らは病理組織学的にはリンパ濾胞過形成と胚中心に侵入する硝子化した血管を特徴とする硝子血管型 (hyaline-vascular type) とリンパ濾胞間に形質細胞が増生する

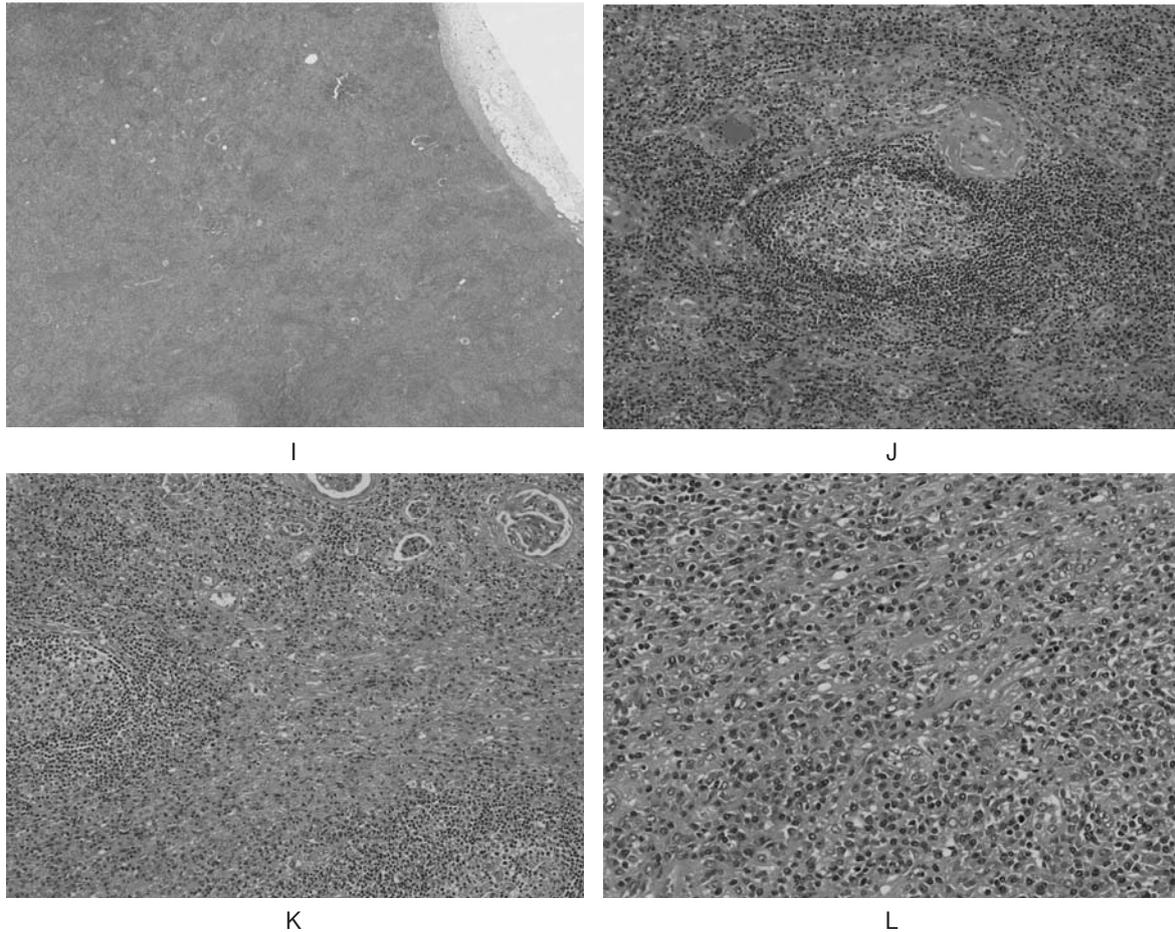
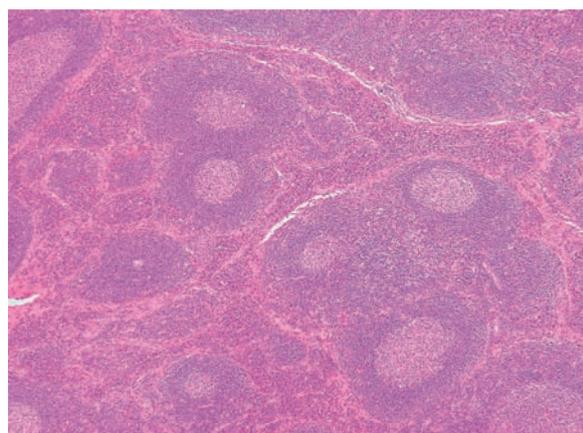


Fig. 4. (I) Renal parenchyma showing follicles infiltrated with neutrophils, macrophages, and plasma cells (10×, H & E staining). (J) Germinal center showing lymphocytes depletion and small vascular proliferation (100×, H & E staining). (K) Interfollicular fibrosis (100×, H & E staining). (L) Interfollicular region showing infiltration of chronic inflammatory cells including plasma cells (200×, H & E staining). H & E staining, hematoxylin-eosin staining.

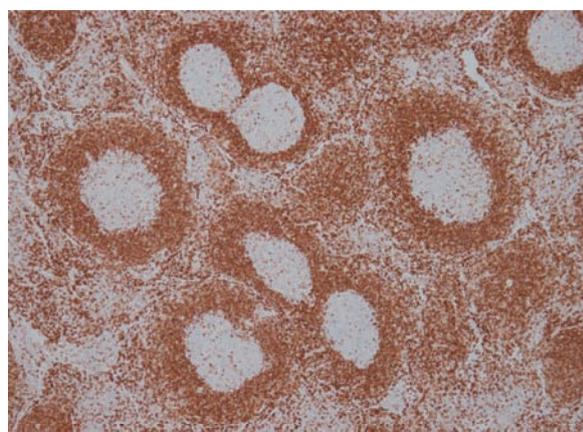
像を特徴とする形質細胞型 (plasma cell type) に分類できることを報告し^{5,6)}, 中には2つの組織型が混在する症例もあることを示しており⁶⁾, これが今日の混合型 (mixed type) に相当する。

また, 病変部位の分布により単中心性 (unicentric Castleman disease : 以下 UCD) と多中心性 (multicentric Castleman disease : 以下 MCD) に分類される。UCD は節性・節外病変が1つのみ, あるいは外科的全切除が可能な1つの解剖学的領域に限局しており, MCD は節性・節外病変が複数の解剖学的領域にまたがっている¹⁾とされる。好発部位については前述の通りであるが, 腎原発の症例報告数は未だ少なく, 本例を含む腎原発 UCD と考えられるものを Table にまとめた (Table)^{3,7-14)}。UCD における「外科的全切除が可能な1つの解剖学的領域」をどのように定義するかは明言されておらず, UCD か MCD かを判断するには困難な症例も存在する。このため過去の症例については本症例に準じて分類を適宜変更している。その上で UCD としてまとめた症例のほとんどが再発なく

経過しており, 外科的切除後の予後が良いことを示していると考えられる。UCD の大部分は硝子血管型であり, 多くが無症状であるのに対して, MCD は形質細胞型が中心で発熱, 倦怠感, 体重減少, 脾腫などの多彩な症状で発症する。本症例は形質細胞型であり, UCD においては頻度が低い組織像であった。なお, 自覚症状に乏しい UCD は画像検査で偶発的に発見されることが多い。Castleman 病の画像所見については病理組織型によって若干所見が異なる場合があるものの, CT・MRI 共に Castleman 病に特異的な所見はなく, 悪性リンパ腫を始めとする他疾患との画像的鑑別は困難とされている^{7,8)}。他の検査所見としては Castleman 病の原因と考えられている炎症性サイトカインである IL-6¹⁵⁻¹⁷⁾ やそれにより発現が増加する VEGF が高値になることが挙がるが, これはむしろ MCD で多く認める所見である。本症例ではリンパ節生検を実施するまで Castleman 病は鑑別に挙がっておらず, 一般的な画像検査・血液検査からだけでは積極的に疑うことは難しいと考える。しかし, 診断基準よ



M



N

Fig. 5. (M) Follicular twinning (100 ×, H & E staining). (N) Germinal center is negative for BCL-2 (100 ×, BCL2 staining). H & E staining, hematoxylin-eosin staining.

り「腫大した(長径 1 cm 以上)のリンパ節を認める¹⁾」場合には悪性疾患だけでなく、Castleman 病も鑑別診断に挙がることを覚えておきたい。

治療方法は臨床分類により異なり、UCD では外科的切除で良好な予後が見込めるとされている。一方、MCD は HHV-8 関連の場合はリツキシマブを中心とした薬物治療、特発性の場合は重症度に応じて IL-6 阻害薬やステロイドを組み合わせた薬物治療を行う¹⁾。

本症例は臨床経過より UCD と判断した上で診断・治療を目的とした外科的切除を実施したが、術前に鑑別診断(細菌性腎盂腎炎・尿路上皮癌・悪性リンパ腫)のいずれも完全には否定することができなかった。画像所見と血液検査からは尿管結石嵌頓に伴う腎盂腎炎の存在は明らかに思えたが、自覚症状や発熱を認めず、経過からも感染極期とは考えにくかった。また、尿路上皮癌は尿細胞診陰性であったものの完全には否定できず、悪性リンパ腫を疑う所見としては可溶性 IL-2 受容体の上昇のみであった。

このような経緯で確定診断のために実施した組織採取(腎盂尿採取・リンパ節生検)はいずれもどのように採取を行うかという点で非常に悩ましいものであった。腎盂尿採取については経尿道的にはなく、経皮的左腎盂穿刺を選択した。経尿道的には結石が嵌頓している上部尿管へのアプローチが容易ではないと思われた。また、尿路上皮癌であった場合に尿管損傷による播種や尿管内圧上昇により癌細胞が広がるリスクも懸念されたが、すでにリンパ節転移がある状態と捉えると播種よりも検体を確保するほうが優先されるとも

Table. Clinical characteristics of case reports regarding primary renal UCD

報告	著者	報告年	部位	同一領域内病変	治療	臨床分類	組織型	転帰
1	Nolan	1988	腎盂	後腹膜	不明	UCD	PC	不明
2	Feudis	1998	腎実質	なし	右腎摘	UCD	HV	再発なし
3	Nishie	2003	腎盂	なし	不明	UCD	不明	不明
4	Huang	2004	腎実質	不明	左腎摘	UCD	HV	再発なし
5	Mah	2007	腎実質	なし	左腎部切	UCD	HV	再発なし
6	Hatano	2007	腎実質	なし	左腎部切	UCD	HV	再発なし
7	Kaneko	2008	腎実質	なし	左腎部切	UCD	HV	再発なし
8	Shiga	2009	腎盂	なし	左腎尿管全摘	UCD	Mixed	再発なし
9	Zhu	2009	腎盂	大動脈周囲リンパ節・腎門部リンパ節	左腎摘+リンパ節摘除	UCD	PC	再発なし
10	Ryu	2009	腎実質	なし	右腎摘	UCD	PC	再発なし
11	Kwon	2012	腎実質	大動脈周囲リンパ節	左腎部切+リンパ節摘除	UCD	HV	不明
12	Kim	2012	腎実質・腎盂	なし	左腎摘	UCD	PC	不明
13	Jang	2012	腎盂	なし	左腎尿管全摘	UCD	PC	再発なし
14	Koh	2014	腎実質	なし	右腎部切	UCD	HV	再発なし
15	Yunzhu	2019	腎実質	なし	右腎部切	UCD	HV	再発なし
16	本例	2022	腎実質	腎門部リンパ節	左腎尿管全摘	UCD	PC	再発なし

UCD, unicentric Castleman's disease; PC, plasma cell; HV, hyaline vascular.

考えた。この時点でリンパ節生検も検討したが、比較的侵襲度の低いCTガイド下生検では検体量が確保できないこと、悪性リンパ腫の場合にはリンパ節をブロックで切除することが好ましいこと、血管周囲のリンパ節であり位置的に穿刺が困難と判断されたことより、リンパ節生検を実施する際は後腹膜鏡下となることが想定された。このため播種するリスクも踏まえた上で、より侵襲度の低い経皮的な腎盂尿採取を優先する方針とした。なお、Castleman病の診断にCTガイド下生検を用いた症例報告は複数存在するが、やはり検体量が少なく確定診断に至らなかったという報告がある¹⁸⁾。またCastleman病が多血性腫瘍であることを踏まえ、MCD症例のリンパ節生検のみを行う場合にも創部が小さく、拡大視で安全に行える腹腔鏡下手術を実施すべきだという報告もある¹⁹⁾。さらにUCD症例の場合、腹腔鏡下手術にて診断・治療を兼ねることができるという利点がある。以上を踏まえると確定診断という観点からは、悪性を含むリンパ増殖性疾患が鑑別に挙がる場合に針生検よりも手術によるリンパ節摘除を優先させるべきだろう。

術式についてだが、本症例ではリンパ節生検を経ても確定診断に至らず、最後まで尿路上皮癌を否定できなかったために腎尿管全摘術を施行した。仮に術前にCastleman病と確定診断がついていた場合、ガイドラインに則り腎・所属リンパ節の摘出を行うという選択肢があったと考える。一方で経過からは尿管結石の長期嵌頓による膿腎症と尿管の慢性炎症が想定され、一期的に手術で腎尿管を摘出することが侵襲性と治療効果の観点からは有益であるとも考える。同様の症例が存在する際には感染症の程度と経尿道的に結石へアプローチできるかどうかで二期的に手術を検討することも可能かもしれない。

本症例に関し調べた限りでは、腎Castleman病・腎盂腎炎・尿路結石の関連を指摘する文献はなく、腎Castleman病・腎盂腎炎・尿路結石のいずれかが併発した症例も報告がない。診断学の基本は一元論的な考え方であるが、本症例は結果的に「腎Castleman病」と「尿管結石による腎盂腎炎」の2つの病態が併存しており、より診断を困難なものにしたと考える。Castleman病の診断基準に「リンパ節腫大の原因になりうる他疾患の除外¹⁾」が記載されているように、本症例では特に鑑別診断を挙げ吟味することが重要であった。

結 語

尿管結石嵌頓による細菌性腎盂腎炎を合併し診断治療に苦慮したCastleman病の1例を経験した。リンパ節腫大を呈する症例ではCastleman病が鑑別に挙がる可能性がある。

文 献

- 1) キャッスルマン病診療ガイドライン 令和2年度初版
- 2) Talat, Nadia BSc Hons: Surgery in Castleman's disease. *Ann Surg* **255**: 677-684, 2012
- 3) 洪 陽子, 金城孝則, 野々村大地, ほか: 腎限局型 Castleman's disease の1例. *泌尿紀要* **60**: 129-132, 2014
- 4) Castleman B and Towne VW: Case records of the Massachusetts General Hospital; weekly clinicopathological exercises; founded by Richard C Cabot. *N Engl J Med* **251**: 396-400, 1954
- 5) Keller AR, Hochholzer L and Castleman B: Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of the mediastinum and other locations. *Cancer* **29**: 670-683, 1972
- 6) Flendrig JA: Benign giant lymphoma: clinicopathologic correlation study. Edited by Clark RL, Cumley RW. *The year book of cancer*, pp 296-299, Year Book Medical Publishers, Chicago, 1970
- 7) Nishie A, Yoshimitsu K, Irie H, et al.: Radiologic features of Castleman's disease occupying the renal sinus. *AJR Am J Roentgenol* **181**: 1037-1040, 2003
- 8) Zhou LP, Zhang B, Peng WJ, et al.: Imaging findings of Castleman's disease of the abdomen and pelvis. *Abdom Imaging* **33**: 482-488, 2008
- 9) Nolan RL, Banerjee A and Idikio H: Castleman's disease with vascular encasement and renal sinus involvement. *Urol Radiol* **10**: 173-175, 1988
- 10) Ryu JH, Oh JW, Kim KH, et al.: Castleman's disease misdiagnosed as a neoplasm of the kidney. *Korean J Urol* **50**: 413-416, 2009
- 11) Jang SM, Han H, Jang KS, et al.: Castleman's disease of the renal sinus presenting as a urothelial malignancy: a brief case report. *Korean J Pathol* **46**: 503-506, 2012
- 12) Kwon JH, Min SK, Shin MK, et al.: Hyaline vascular Castleman's disease involving renal parenchyma and a lymph node: a case report. *Korean J Pathol* **46**: 79-82, 2012
- 13) Kim TU, Kim S, Lee JW, et al.: Plasma cell type of Castleman's disease involving renal parenchyma and sinus with cardiac tamponade: case report and literature review. *Korean J Radiol* **13**: 658-663, 2012
- 14) Li Y, Zhao H, Su B, et al.: Primary hyaline vascular Castleman's disease of the kidney: case report and literature review. *Diagn Pathol* **14**: Article number 94, 2019
- 15) Nishimoto N and Kishimoto T: Interleukin 6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* **2**: 619-626, 2006
- 16) Yoshizaki K, Matsuda T, Nishimoto N, et al.: Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood* **74**: 1360-1367, 1989

- 17) Leger-Ravet MB, Peuchmaur M, Devergne O, et al. : Interleukin-6 gene expression in Castleman's disease. *Blood* **78** : 2923-2930, 1991
- 18) 橋田真輔, 大橋龍一郎, 中村智子, ほか : 腫瘍切除後に全身症状が改善した後腹膜単中心性 Castleman 病の 1 例. *日臨外会誌* **78** : 1122-1126, 2017
- 19) 上原智仁, 鳥越貴行, 秋山泰樹, ほか : 腹腔鏡下で摘出した後腹膜 Castleman 病の 1 例. *日臨外会誌* **74** : 2300-2305, 2013

(Received on June 17, 2022)
(Accepted on October 11, 2022)