

尿管壁全周性肥厚を呈した尿管悪性リンパ腫の1例

灰谷 崇夫^{1*}, 清水 洋祐¹, 井上 貴博¹, 大久保和俊¹
 渡部 淳^{1*2}, 神波 大己¹, 吉村 耕治¹, 兼松 明宏^{1*3}
 西山 博之^{1*4}, 小川 修¹, 住吉 真治², 三上 芳喜²
 錦織 桃子³

¹京都大学医学部附属病院泌尿器科, ²京都大学医学部附属病院病理診断部

³京都大学医学部附属病院血液・腫瘍内科

A CASE OF URETERAL MALIGNANT LYMPHOMA WITH CONCENTRIC THICKENING OF THE URETERAL WALL

Takao HAITANI^{1*}, Yosuke SHIMIZU¹, Takahiro INOUE¹, Kazutoshi OKUBO¹,
 Jun WATANABE^{1*2}, Tomomi KAMBA¹, Koji YOSHIMURA¹, Akihiro KANEMATSU^{1*3},
 Hiroyuki NISHIYAMA^{1*4}, Osamu OGAWA¹, Shinji SUMIYOSHI², Yoshiki MIKAMI²
 and Momoko NISHIKORI³

¹The Department of Urology, Kyoto University

²The Department of Diagnostic Pathology, Kyoto University

³The Department of Hematology and Oncology, Kyoto University

A 59-year-old man was referred to our hospital with right hydronephrosis, which was diagnosed from a medical examination. On imaging studies, he had concentric thickness of the right ureteral wall, and retroperitoneal and mesenteric lymphadenopathy. Urine cytology was negative, and an ureteroscopic biopsy showed no malignancy. We performed laparoscopic biopsy of the retroperitoneal lymphadenopathy, and the histopathological diagnosis was B-cell follicular lymphoma. The patient received four cycles of R-CVP (rituximab, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone) chemotherapy and four cycles of rituximab monotherapy and then he obtained complete remission. If concentric thickness of the ureteral wall is found, physicians should be aware of the possibility of malignant lymphoma and should consider laparoscopic biopsy for diagnosis.

(Hinyokika Kiyo 58 : 209-213, 2012)

Key words : Malignant lymphoma, Ureteral wall thickening

緒 言 症 例

悪性リンパ腫はリンパ組織から発生する悪性腫瘍で、ホジキン病と非ホジキンリンパ腫に大別される。非ホジキンリンパ腫は一般に局所または全身のリンパ節に発症し、Waldeyer 輪、消化管、皮膚、骨髄、脾、肝などあらゆる部位、臓器に発生する¹⁾。しかし、尿管壁の全周性肥厚を呈する症例は非常に稀である。今回、われわれは尿管壁の全周性の肥厚を呈した二次性尿管悪性リンパ腫の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

患者 : 59歳, 男性

主訴 : 右水腎症

家族歴・既往歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 2009年4月、健康診断における PET/CT で偶然に右水腎症を指摘され当科へ紹介となった。発熱、肉眼的血尿、側腹部痛などの自覚症状は認めなかった。

受診時現症 : 表在リンパ節の腫脹および CVA 叩打痛を含め明らかな異常所見は認めなかった。

血液尿検査所見 : 血液一般・一般生化学検査、尿沈渣検査に異常は認めなかった。尿細胞診は陰性であった。腫瘍マーカーは、AFP 7.0 ng/ml (15 > ng/ml), CEA 0.9 ng/ml (5.0 > ng/ml), CA19-9 17.5 U/ml (37 > U/ml), SCC 0.7 ng/ml (1.5 > ng/ml), CYFRA 1.0 ng/ml (2.2 > ng/ml), NSE 8.85 ng/ml (12.0 > ng/ml), PSA 0.89 ng/ml (4.0 > ng/ml), hCGβ 0.50

*¹ 現 : 大津市民病院泌尿器科

*² 現 : 静岡県立総合病院泌尿器科

*³ 現 : 兵庫医科大学泌尿器科

*⁴ 現 : 筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床医学系泌尿器科

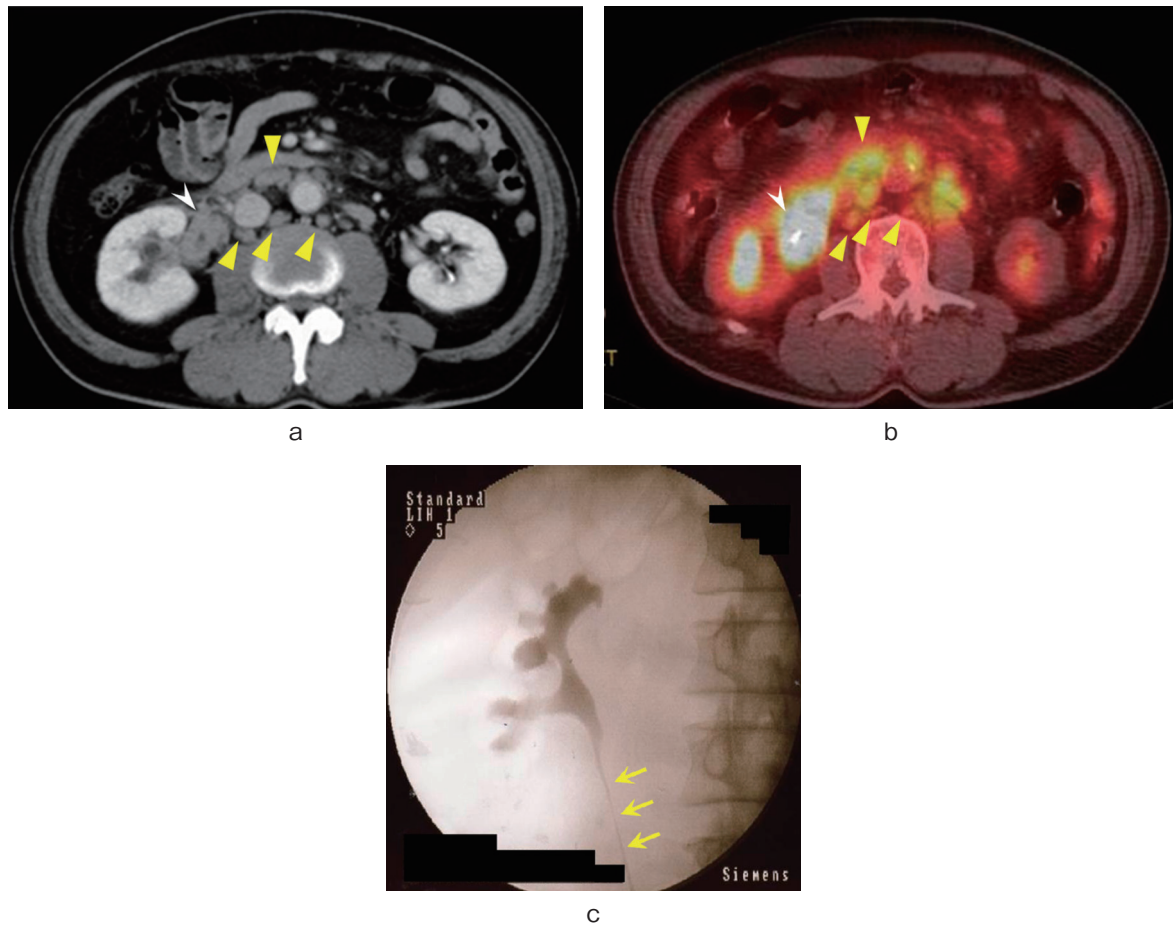


Fig. 1. a: Abdominal enhanced CT showed concentric thickening ureteral wall (white arrow) and paraaortic lymphadenopathy (yellow arrow). b: PET/CT showed FDG uptake of right ureteral wall (white arrow) and paraaortic lymph nodes (yellow arrow). c: Retrograde pyelography showed longitudinal stenosis of right ureter (yellow arrow).

> mIU/ml (0.50 > mIU/ml) と異常を認めず、可溶性 IL-2 レセプターが 952 U/ml (145~519 U/ml) と軽度の上昇を認めた。

画像検査所見：腹部 CT 上、右腎盂から内外腸骨動脈分岐レベルまでの右尿管の壁肥厚を認め、右腎杯の拡張を認めた。また傍大動脈や腸間膜に多数のリンパ節腫大を認めた (Fig. 1a)。胸部 CT では明らかなリンパ節腫大や肺転移は認められなかった。右腎盂・尿管の壁は、MRI の T1 強調画像では低信号、T2 強調画像では軽度高信号を呈し、拡散強調画像では明瞭な高信号であった。造影 MRI では均一な軽度の造影効果を認めた。FDG/PET では右尿管壁および傍大動脈、腸間膜のリンパ節に FDG の集積を認めた (Fig. 1b)。その他の臓器に原発性腫瘍を思わせるような異常集積は認めなかった。また、上部・下部消化管内視鏡検査では明らかな異常は認めなかった。

臨床経過：以上の検査所見より尿路上皮癌、悪性リンパ腫、転移性癌のリンパ節・尿管転移などが鑑別疾患として考えられ、まず尿路上皮癌の診断目的に、入院の上、全身麻酔下に逆行性腎盂尿管造影と同時に尿

管鏡下生検を施行した。逆行性腎盂尿管造影では右尿管に全長約 15 cm にわたって狭窄を認めた (Fig. 1c)。尿管鏡検査では、尿管粘膜には異常を認めなかったが、高度の狭窄のため腸骨上縁レベルから頭側の検査は施行できなかった。狭窄部の尿管粘膜を生検した

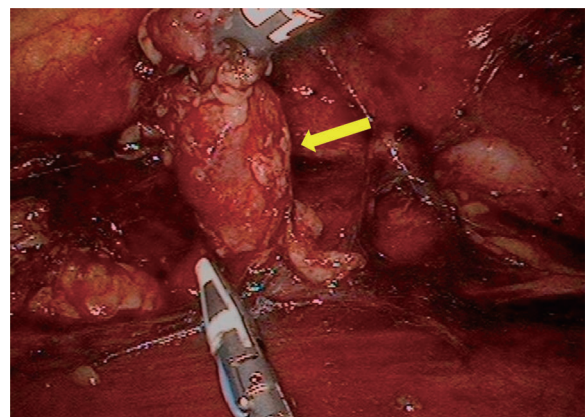


Fig. 2. We had Retroperitoneal laparoscopic biopsy of retroperitoneal lymph node (yellow arrow).

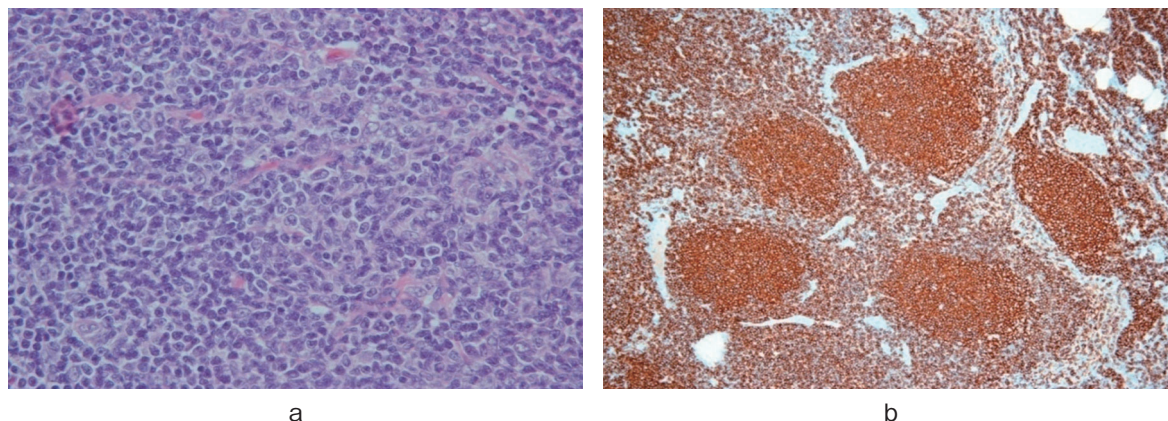


Fig. 3. Histological findings. a: HE staining (×200). b: CD20 staining (×100).

が、病理学的には明らかな悪性所見は認めなかった。また右上部尿路尿細胞診は陰性であった。以上より、尿路上皮癌は否定的であり、肥厚した尿管壁およびリンパ節に病変の首座があると考えられた。尿管壁およびリンパ節は大血管周囲に位置し CT ガイド下生検は危険であると考えられた。また悪性リンパ腫であった場合、病型分類の決定には十分な組織量が必要であることを考慮し、尿管鏡検査の約1カ月後に後腹膜下リンパ節生検の方針とした。なお術中迅速診断にて診断がつかなかった場合を考慮し、尿管壁生検のための体腔鏡用生検鉗子も準備した。

後腹膜鏡下生検：全身麻酔下、左半側臥位にて手術を開始した。中腋窩線上、肋骨弓と腸骨稜の中間点に12 mm カメラポート、同じ高さで前腋窩線上、後腋窩線上に5 mm ポートを置いた。外側円錐筋膜を切開し、後腹膜腔を展開したところ、肥厚した右尿管を認めた。さらに下大静脈に隣接する腫大したリンパ節を同定し、その1つを摘出した (Fig. 2)。迅速病理検査では異型リンパ球細胞の増殖を認め、悪性リンパ腫が示唆されたため、尿管壁の生検は施行せず手術を終了した。手術時間は240分、出血量は少量であった。

フローサイトメトリー：異常細胞の表面抗原はCD10, CD19, CD20, Sm-IgM, Sm-IgD, Sm- κ , HLA-DR が陽性であり、B細胞系腫瘍の表面抗原に一致していた。またDNA aneuploidy (染色体数、約49本相当) が認められた。

病理組織学的検査：HE染色でリンパ節の基本的構築は不明瞭で、くびれのある小型リンパ球様異型細胞と少数のcentroblast-like cell からなる結節状増殖病変を広範囲に認めた (Fig. 3a)。この異型細胞はCD20, CD10, BCL-6, BCL-2に陽性で、CD3, cyclin D1に陰性であった (Fig. 3b)。以上から、非ホジキンリンパ腫、B細胞性濾胞性悪性リンパ腫 (WHO分類)、臨床病期 IVA (Ann Arbor分類) と診断した。

手術後経過：術後は経過良好であり術後4日目に退

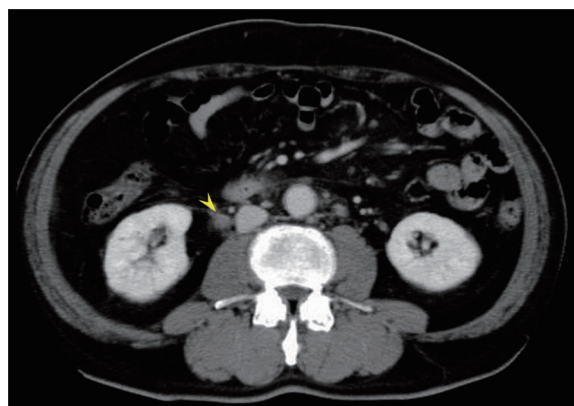


Fig. 4. Abdominal CT after chemotherapy showed complete remission (yellow arrow head: ureter).

院。術後約1カ月目から血液内科で rituximab (375 mg/m²), cyclophosphamide (750 mg/m²), vincristine (1.4 mg/m²), prednisolone (100 mg/body) の多剤併用化学療法 R-CVP 療法を4コース、rituximab 単独療法 (375 mg/m²) を4コース行った。右腎盂から右尿管へかけての壁肥厚は改善し、可溶性 IL-2 レセプターは952 U/ml から361 U/ml と基準値内へ減少した。化学療法開始後、現在2年2カ月が経過しているが治療効果はCRである (Fig. 4)。

考 察

一般に、悪性リンパ腫により尿管壁の肥厚を認める場合には、原発性と二次性に分類される。原発性は「尿管壁に局限したリンパ球腫瘍細胞の浸潤を認め、周囲組織への浸潤や遠隔転移、リンパ節転移を認めない症例」¹⁾を指し、二次性は「全身性悪性リンパ腫、または近接するリンパ節腫大に伴い尿管への浸潤・転移を認める症例」²⁻⁴⁾を指す。本症例では、初診時に著明な尿管壁の全周性肥厚とともに多数の後腹膜リンパ節や腸管膜リンパ節の腫大を認め、リンパ節生検にて非ホジキンリンパ腫、B細胞性濾胞性悪性リンパ腫

(WHO 分類)と確定診断を得た。また、尿管病変自体の病理学的確定診断には至っていないが、悪性リンパ腫に対する化学療法を施行しリンパ節と同様に尿管病変も改善しており、臨床的に二次性尿管悪性リンパ腫と診断した。

原発性尿管悪性リンパ腫の頻度は河嶋らの報告では本邦で16例を認めるのみで、非常に稀である¹⁾。ほとんどの症例が尿管癌を否定することが困難で手術にて確定診断を得ていた⁵⁾。

また、二次性尿管悪性リンパ腫の報告例は、われわれが調べえた限り、本邦・海外報告あわせ14例あり^{2,3,6-15)}、本症例は15例目であった (Table 1)。しかし、剖検症例における検討では悪性リンパ腫の腎、尿管、膀胱への浸潤を認める頻度はそれぞれ18~71, 16, 7~13%との報告もあり¹⁶⁾、全身性に進行した悪性リンパ腫が最終的に尿路系に進展することは稀なことではないと思われる。

今回集計した二次性尿管悪性リンパ腫の15例を検討したところ、組織型は全例非ホジキンリンパ腫であった。初発症状としては、側腹部痛や嘔吐などがあるが、約半数の症例で無症状であり、偶発的に水腎症で発見されていた。このように悪性リンパ腫が尿管に進展しても、自覚症状は呈しにくい。本症例でも無症状

であり、健康診断における PET/CT で偶然に右水腎症を指摘され、診断につながった。

二次性尿管悪性リンパ腫の画像上の特徴としては、15例中7例で尿管壁の肥厚を認め、いずれも全周性であり、本症例のように全周性および体軸方向に長さを持って肥厚している症例も1例あった¹³⁾。これは二次性尿管悪性リンパ腫が後腹膜リンパ節から尿管壁に浸潤・転移し、豊富なりんぱ管が存在する外膜に沿って進展するためと考えられた⁴⁾。この事は、尿管鏡下粘膜生検にて明らかな悪性所見を認めなかった事とも一致する。

原発性尿管悪性リンパ腫においても尿管壁の全周性肥厚がみられる症例もあり、ある程度の長さをもって病変が広がっている症例もみられた¹⁷⁾。このように既存のリンパ系組織のない尿路上皮の粘膜下から、どのように原発性悪性リンパ腫が発生するかはわかっていない。*H. pylori* 菌の感染によって節外性濾胞辺縁帯リンパ腫が胃に発生するように、リンパ腫へ形質転換させる臨床的にあらわれない炎症や感染の過程が原因として存在するかもしれない¹⁸⁾。

二次性尿管悪性リンパ腫の診断方法は、自験例を合わせて尿管部分切除4例、生検11例であった。生検方法別でみると、開腹生検5例、CT ガイド下生検4

Table 1. Previous reports of secondary ureteral malignant lymphoma

症例	報告者	年度	年齢	性別	初発症状	患側	診断方法	生検部位	組織型	場所	水腎症	尿管壁肥厚	治療
1	Kim ⁶⁾	1985	44	女	無症状	左	CT ガイド下生検	尿管周囲軟部組織	NHL	中	無	無	化学療法
2	Caro ²⁾	1985	37	男	右下腹部痛	右	部分切除	尿管	NHL	中	有	無	尿管部分切除術、化学療法
3	Lighthelm ⁷⁾	1985	60	男	側腹部痛	右	開腹生検	尿管周囲腫瘍	NHL	下	有	不明	不明
4	Lighthelm ⁷⁾	1985	71	男	貧血、尿毒症	左	開腹生検	後腹膜リンパ節	NHL	上	有	不明	不明
5	Harry ⁸⁾	1988	59	男	無症状	右	開腹生検	尿管壁	NHL	上	有	有	不明
6	Buck ⁹⁾	1992	42	男	無症状	右	開腹生検	右腋下リンパ節	NHL	上	有	有	化学療法
7	Comiter ¹⁰⁾	1992	42	男	左側腹部痛	左	開腹生検	右大腿部腫瘍、左鼠径リンパ節	NHL	上	有	無	化学療法
8	Bhattachary ¹¹⁾	1995	26	女	嘔吐、腹痛	両側	部分切除	尿管	NHL	下	有	無	子宮全摘両付属器切除+化学療法
9	Stein ¹²⁾	1995	35	男	左側腹部痛	左	部分切除	尿管、後腹膜リンパ節	NHL	上	有	不明	化学療法後、自家腎移植、放射線療法
10	Connor ³⁾	2001	61	男	無症状	両側	CT ガイド下生検	尿管周囲軟部組織	NHL	上	無	有	化学療法
11	Connor ³⁾	2001	56	男	無症状	右	CT ガイド下生検	尿管周囲軟部組織	NHL	上	無	有	化学療法
12	E Ghersin ¹³⁾	2007	36	男	無症状	左	CT ガイド下生検	尿管壁	NHL	中	有	有	化学療法
13	Numakura ¹⁴⁾	2010	54	男	左側腹部痛	左	体腔鏡下生検	尿管壁	NHL	上	有	有	化学療法
14	Yoshii ¹⁵⁾	2010	74	女	左側腹部痛	左	部分切除	腹膜腫瘍、尿管壁	NHL	上	有	不明	化学療法
15	自験例	2011	59	男	無症状	右	体腔鏡下生検	後腹膜リンパ節	NHL	上	有	有	化学療法

例, 体腔鏡下生検2例であり, 体腔鏡下リンパ節生検の報告は自験例のみであった。生検部位は, リンパ節の組織にて確定診断を得ている症例は4例, 尿管壁および尿管周囲組織の生検を施行している症例は7例であった (Table 1)。

尿管壁自体に悪性リンパ腫が進展している事は, 尿管壁自体の組織診を得ないと判定はできないが, 本症例と同様にリンパ節での組織診と画像診断をあわせて, 臨床的に二次性尿管悪性リンパ腫と診断している報告も多い。

悪性リンパ腫の診断に対する生検方法としては針生検と開腹生検とがあり, 開腹生検の方がより多くの組織が採取される。一般に悪性リンパ腫の標準治療や予後は組織型により異なる。このため, 診断として, HE染色の他に, 免疫染色, フローサイトメトリー, 染色体検査を総合して行うため, 近年は十分な組織量を必要とすることが多く, われわれは針生検ではなく, 体腔鏡下リンパ節生検を選択した。また, 本例ではリンパ節の迅速病理診断で悪性リンパ腫が指摘されたため, 尿管壁自体の生検は避けえたが, 術中迅速診断にて診断がつかなかった場合は体腔鏡下生検鉗子を用いた尿管壁の生検を予定していた。事実, 迅速病理診断で診断がつかない場合があり, 低悪性度の悪性リンパ腫と反応性リンパ節腫大は鑑別が困難であり, 偽陰性を50%に認め注意を要するとの報告もある¹⁹⁾。

結 語

尿管壁の全周性肥厚を認めた二次性尿管悪性リンパ腫の1例を経験した。尿管鏡下生検で診断が得られない場合, 後腹膜鏡下リンパ節生検は診断に有用であると考えられた。

文 献

- 河嶋厚成, 塩塚洋一, 任 幹夫, ほか: 尿管原発悪性リンパ腫の1例. 泌尿紀要 **51**: 269-272, 2005
- David JC: Clinical presentation of metastatic lymphoma to ureter. Urology **116**: 53-55, 1985
- Stephen E J C, Nina U, Peter J, et al.: Extranodal periureteric lymphoma-demonstration with computed tomography. Clin Radiol **56**: 422-424, 2001
- Marincek B, Scheidegger JR, Studer UE, et al.: Metastatic disease of the ureter: patterns of tumoral spread and radiologic findings. Abdom Imaging **18**: 88-94, 1993
- Kubota Y, Kawai A, Tsuchiya T, et al.: Bilateral primary malignant lymphoma of the ureter. Int J Clin Oncol **12**: 482-484, 2007
- Kim IM and Barry HG: CT demonstration of and periureteral non-Hodgkin lymphoma. AJR **144**: 945-946, 1985
- Lighthelm RJ and Lister TA: Malignant lymphoma of ureter. Br J Urol **57**: 587, 1985
- Harry HC, Joseph SP, David R, et al.: Non-Hodgkin lymphoma of ureteral wall. J Comput Assist Tomogr **12**: 157-158, 1988
- Buck DS, Peterson MS, Borochovitz D, et al.: Non-Hodgkin lymphoma of ureter: CT demonstration with pathologic correlation. Urol Radiol **14**: 183-187, 1992
- Scott C, Jeffrey G and Salah A: Ureteral obstruction in a patient with Burkitt's lymphoma and AIDS. Urology **39**: 277-280, 1992
- Bhattachary V and Gammall MM: Bilateral non-Hodgkin's intrinsic lymphoma of ureters. Br J Urol **75**: 673-674, 1995
- Stein A, Aghai E, Cohen O, et al.: Kidney conservation by delayed contralateral autotransplantation in a case of retroperitoneal lymphoma involving the ureter. Urol Int **55**: 167-168, 1995
- Ghersin E, Keidar Z, Eldad DJ, et al.: Multimodality imaging of direct uretic involvement in non-Hodgkin's lymphoma using PET/CT, CT urography and antegrade CT pyelography. Br J Radiol **80**: 283-286, 2007
- Nakamura K, Tsuchiya N, Obara T, et al.: A case of ureteral malignant lymphoma diagnosed by laparoscopic needle biopsy. Jpn J Clin Oncol **41**: 440-442, 2011
- 吉井貴彦, 堀口明男, 城武 卓, ほか: 自然尿管破裂を契機に発見された悪性リンパ腫の1例. 泌尿紀要 **56**: 639-643, 2010
- Scarifker D and Chalasani A: Ureteral involvement by malignant lymphoma: ten years' experience. Arch Pathol Lab Med **102**: 541-542, 1978
- Tozzini A, Bulleri A, Orsitto E, et al.: Hodgkin's lymphoma: an isolated case of involvement of the ureter. Eur Radiol **9**: 344-346, 1999
- Schniederjan SD and Osunkoya AO: Lymphoid neoplasms of the urinary tract and male genital organs: a clinicopathological study of 40 cases. Mod Pathol **8**: 1057-1065, 2009
- Diulus L, Chalikhonda S, Pitt T, et al.: Efficacy of laparoscopic mesenteric/retroperitoneal lymph node biopsy. Surg Endosc **23**: 389-393, 2009

(Received on October 12, 2011)

(Accepted on December 9, 2011)