症 例

腎盂尿管移行部に発生した悪性リンパ腫の1例

岡山大学医学部附属病院病理部¹⁾, 同 第2病理²⁾浜崎 周次¹⁾ 小倉 泰子¹⁾ 森下由美子¹⁾ 松岡 博美¹⁾秋田みどり¹⁾ 原 享子¹⁾ 吉野 正²⁾

尿路系にみられる悪性リンパ腫のほとんどは二次性であり、尿路に原発するリンパ腫はきわめてまれである。今回われわれは腎盂尿管移行部に発生した悪性リンパ腫の1例を経験したので報告する。症例は41歳女性。右側腹部痛を主訴に泌尿器科受診。超音波検査と腎盂造影で右水腎症と右尿管狭窄が指摘され、CTで腎盂尿管移行部から尿管壁に局限した2×5cmの腫瘤を認めた。自然尿、右分腎尿の細胞診はclass Iであった。尿管鏡施行時に採取された右腎盂尿細胞診では、多数の炎症性細胞を背景に核小体の目立つ大型のリンパ球様細胞が少数認められた。同時に行われた尿管粘膜生検でびまん性リンパ腫大細胞型(B細胞性)と診断された。CT, MRI等による検索では尿管、腎盂以外には病変は見いだされず腎盂尿管原発悪性リンパ腫と考えられた。

Key words : Ureter—Urinary cytology—Malignant lymphoma

I. はじめに

腎盂あるいは尿管に局限し、後腹膜のリンパ節病変や腎実質病変を伴わない悪性リンパ腫はきわめてまれであり、現在までに10数例の報告をみるのみである¹⁻⁶⁾。今回われわれは腎盂尿管移行部に発生した悪性リンパ腫の1例を経験し、尿管鏡施行時に採取された腎盂尿中にリンパ腫由来と考えられる細胞を認めたので組織所見、免疫組織・細胞化学的所見を含めて報告する。

A case of primary malignant lymphoma of the ureteropelvic junction

Shuji HAMAZAKI¹⁾, M.D., Yasuko OGURA¹⁾, C.T., J.S.C., Yumiko MORISHITA¹⁾, C.T., Hiromi MATSUOKA¹⁾, C.T., J.S.C., Midori AKITA¹⁾, C.T., J.S.C., Kyoko HARA¹⁾, M.D., Tadashi YOSHINO²⁾, M.D.

¹⁾Department of Pathology, Okayama University Hospital

²⁾Department of Pathology, Okayama University Medical School

論文別刷請求先 ☎ 700 岡山市鹿田町2の5の1 岡山大学医学部附属病院病理部 浜崎周次

平成8年9月2日受付

平成8年12月21日受理

II. 症 例

患 者：41歳，女性

家族歴，既往歴：特記すべきことなし

現病歴ならびに経過：1996年1月右側腹部痛を主訴に他院を受診。腹部超音波検査と腎盂造影にて右腎腫大と尿管狭窄を指摘され、1月31日当院泌尿器科外来を紹介受診。膀胱鏡検査では膀胱内に腫瘍は認められず、自然尿ならびに膀胱鏡施行時に採取した右分腎尿の細胞診はclass Iであった。腎盂造影では右水腎症と右腎盂尿管移行部から尾側にかけての狭窄が認められた。腹部CT検査では右腎盂尿管移行部から尿管壁全周性に径2cmの腫瘤が上下5cmの範囲にわたって認められた(写真1)。画像上は壁外性の圧迫よりむしろ尿管壁に発生した腫瘍と考えられた。後腹膜などの腹部リンパ節には腫大は認められなかった。泌尿器科入院後に施行された尿管鏡検査では狭窄部に粘膜の発赤と粘膜下からの圧迫所見が認められ、狭窄部粘膜の生検と右腎盂尿の採取が行われた。

右腎盂尿細胞診所見：多数の好中球，小リンパ球，

写真 1 腹部 CT 像、腎盂尿管移行部から尿管に腫瘍を認める

写真 3 尿管腫瘍組織像と免疫組織化学染色。上：粘膜固有層に類円形腫瘍細胞のびまん性増殖をみる (H-E 染色, $\times 40$)、下：腫瘍細胞の細胞膜に L26 陽性所見を認める ($\times 40$)

マクロファージ、壊死物質を背景に二種類の細胞群が認められた。第一のものは比較的小型の移行上皮集塊で少数認められた。第二のものは小リンパ球の2〜3倍の大きさの類円形のリンパ球様細胞で、少数孤在性に出現していた。移行上皮集塊についてはやや N/C が増加しているものの、結合は強く辺縁が円滑である

写真 2 腎盂尿管細胞像。壊死物質、炎症性細胞を背景に大型のリンパ球様細胞を少数孤在性に認める (上：Pap. 染色, $\times 40$, 下：Pap. 染色, $\times 40$)

ことから尿管鏡操作により剥離した移行上皮と考えられた⁷⁾。孤在性に出現した大型リンパ球様細胞は直径10〜15 μ で、ライトグリーン淡染性の狭小な細胞質を有し、核は類円形のものが主体であったが、くびれや皺壁を示すものもみられた (写真2)。また核縁は厚く、クロマチンは顆粒状〜網状で、大型核小体が1〜5個認められた。結合性を欠くことと核の性状からリンパ球系の細胞と推定したが、出現数が少なくまた背景に多数の炎症性細胞がみられることから腫瘍性よりむしろ炎症に伴って出現した反応性の大型リンパ球の可能性を考えた⁸⁾。しかし retrospective にはこれらのリンパ球様細胞は組織標本のリンパ腫細胞とほぼ同一の形態を示しており、腫瘍由来の可能性が高いと思われた。

組織所見：尿管粘膜固有層に類円形の腫瘍細胞がびまん性に増殖していた (写真3上)。腫瘍細胞は単核で核の直径は8〜12 μ 、類円形ないしくびれた核を持ち、淡明な胞体が中等量認められた。核小体は大型のものが1〜3個認められた。腫瘍細胞は移行上皮直下まで認められ、上皮の一部は脱落していた。上皮には

写真4 腎盂尿細胞診標本の免疫染色. 大型のリンパ球様細胞の細胞膜はL26陽性(上)を示したが, UCHL-1には陰性(下)であった(上:×40, 下:×40)

反応性のN/C増加や核小体の腫大がみられ, これらの上皮細胞が尿管鏡操作により脱落し集塊として腎盂尿に出現したものと考えられた.

免疫組織および細胞化学所見:尿管腫瘍のホルマリン固定パラフィン切片について酵素抗体法(ABC法)による検索を行った. 腫瘍細胞はLCA(+), L26(+), MB-1(-), MT1(-), UCHL1(-), keratin(-), EMA(-), κ (-), λ (-)を示した(写真3下). 組織所見と総合しびまん性リンパ腫大細胞型(B細胞性)と診断した.

腎盂尿のパパニコロウ染色細胞診標本を70%エタノールで脱色したものについて同様に免疫染色を行った. 腎盂尿中の大型リンパ球様細胞はL26(+), UCHL1(-)を示しB cell phenotypeと考えられた(写真4). 背景の小型炎症性細胞にはL26陽性所見は認められず, 小リンパ球, マクロファージ, 好中球の一部がUCHL1陽性を示した. 免疫グロブリン軽鎖の免疫染色は非特異的染色が強く判定が困難であっ

写真5 PCR法によるIgH遺伝子再構成の検出. PCR産物の電気泳動(3%アガロースゲル-エチジウムブロマイド染色). lane 1:分子量マーカー(ϕ X174-Hae III), lane 2:腎盂尿細胞診標本, lane 3:尿管リンパ腫組織, lane 4:DNA(-)コントロール, lane 5: polyclonal control (正常リンパ節組織DNA), lane 6: positive control (Bリンパ腫DNA, 他症例). lane 2, 3, 6に単一の再構成bandが認められる

た.

免疫グロブリン重鎖(IgH)遺伝子再構成の検出:腎盂尿パパニコロウ染色標本の一部から採取した細胞および生検標本のパラフィン包埋組織を材料とし, PCR法によりIgH遺伝子の再構成の有無を検討した⁹⁾. 腎盂尿標本, リンパ腫組織のいずれについてもIgHのclonalな再構成を示す単一のbandが認められた(写真5).

経過:本院第2内科転科後の全身の検索では, 腎盂尿管移行部と尿管以外に病変は認められず, 尿管+腎盂の節外性リンパ腫(stage II E)と考えられた. 化学療法(CHOP)4クール施行後腫瘍は著明な縮小を示した.

III. 考 察

全身性に進行した悪性リンパ腫が二次性に尿路系に浸潤することはまれではなく, 悪性リンパ腫剖検症例における腎, 尿管, 膀胱浸潤の頻度はそれぞれ18~71%, 16%, 7~13%である¹⁰⁻¹²⁾. 一方尿路系に原発

する悪性リンパ腫はまれであり、腎原発リンパ腫、膀胱原発リンパ腫いずれの報告も100例に満たない^{10,12~14}。腎盂あるいは尿管に局限した悪性リンパ腫はさらにまれであり、われわれの調べた範囲では国外7例^{1~3}、国内6例^{4~6}の報告をみるのみである。

尿路系に発生する悪性リンパ腫は組織分類上大部分はB細胞性の非ホジキンリンパ腫である^{10,12~14}。膀胱原発のリンパ腫は女性に多くみられ比較的予後のよいB細胞性の低悪性度リンパ腫が多く、濾胞性リンパ腫、びまん性リンパ腫のいずれもが報告されている^{10,14}。また腎原発リンパ腫はびまん性リンパ腫の中へ高悪性度群のものが多いとされている^{10,12,13}。尿路原発リンパ腫についての報告は少なく画像診断を主体としたものがほとんどであるが、組織型の記載のあるものはすべて非ホジキンリンパ腫で、濾胞性リンパ腫、びまん性リンパ腫ともに認められる^{4~6}。一部の節外性リンパ腫は慢性炎症を背景に発生することが知られているが、膀胱リンパ腫は発生患者の男女比が1:6と女性に多く、慢性膀胱炎を既往症にもつ患者の比率が高いことから、リンパ腫の発症要因として慢性膀胱炎が注目されている^{10,14}。しかしながら腎あるいは尿管リンパ腫については現在のところ発生要因としての慢性炎症性疾患の存在は知られていない。

尿路系に二次性に浸潤した悪性リンパ腫症例ではかなりの頻度で尿中にリンパ腫細胞が出現し尿細胞診でのリンパ腫細胞の出現がリンパ腫 staging の指標となりうると報告されている¹⁵。また進行した悪性リンパ腫では、薬剤の副作用、出血傾向などさまざまな原因により腎不全が発生するが、リンパ腫細胞の侵襲による腎不全の診断には尿細胞診が有用であると指摘されている⁸。しかしながら、悪性リンパ腫において尿路系症状をみるのは通常末期であり、その原因検索のため尿細胞診が行われる機会は実際は少なく日常の尿細胞診で悪性リンパ腫細胞を認めることはほとんどない。一方、尿路原発の悪性リンパ腫では通常全身症状を欠き、血尿、頻尿、尿路狭窄などの尿路症状がみられ^{10,12~14}、画像診断上特徴的所見がないことから、尿路上皮癌を疑い臨床的検索が進められることが多い^{4,6}。しかし症例自体が少ないために尿路系原発リンパ腫症例において尿細胞診でリンパ腫細胞が認められたとする報告は現在までに2例のみである^{16,17}。

本症例の腎盂尿の細胞像は背景に強い炎症があり出現した大型リンパ球様細胞も少数であることから、当初は反応性のリンパ球の可能性を考えたが、組織標本

で明らかなリンパ腫が認められ細胞形態も同様であったことから腎盂尿中にリンパ腫由来細胞が出現したものと考えられた。この点については成書にも尿細胞診において大型リンパ球様細胞が認められ背景に炎症や変性が存在する場合には反応性変化とリンパ腫の鑑別には組織検査による確認が必要と記されている⁸。なお腎盂尿標本の免疫染色で大型リンパ球様細胞のみがBcell マーカー (L26) 陽性を示したことで、そして腎盂尿中細胞にIgH 遺伝子の clonal な再構成が認められたことより尿中の大型リンパ球様細胞がリンパ腫由来であることが裏付けられた。

今回の症例では自然尿や分腎尿には腫瘍細胞が出現せず、尿管鏡施行時に採取された右腎盂尿にはリンパ腫由来と考えられる細胞が認められた。これは右腎尿が腎盂尿管移行部の狭窄部分を通過していなかったため膀胱尿にはリンパ腫細胞が出現しなかったとも解釈できるが、尿管や膀胱のリンパ腫ではリンパ腫細胞が粘膜上皮を残し固有層に浸潤増生することから¹⁰、むしろ尿管鏡施行時に上皮が剥離し粘膜固有層に存在するリンパ腫細胞が移行上皮集塊とともに腎盂尿中に出現した可能性が考えられる。

本症例は尿路系上皮癌の臨床所見、画像所見を呈しながら、自然尿には上皮性悪性細胞が認められなかった。このような症例で細胞学的診断を行う際に節外性悪性リンパ腫の可能性を念頭にいれておく必要があると考えさせられた1例であった。

Summary

The patient was a 41-year-old female who developed sudden right flank pain. Examination by ultrasonography, pyelography and CT-scan disclosed hydronephrosis and a mass involving the ureteropelvic junction and measuring 2×5 cm. No abnormal cells were found on urine cytology. Right pelvic urine obtained during ureteroscopy showed a few large lymphoid cells appearing in the inflammatory background. Due to the paucity of suspicious cells and the inflammatory background, a specific diagnosis could not be made by cytological examination alone. Histological and immunohistochemical examination of the biopsied mucosa disclosed a diffuse large cell lymphoma of B cell type. No other lymphomatous localizations were found by subsequent roentgenologic and hematologic examinations, and the diagnosis of primary malignant lymphoma of the ureteropelvic junction was made.

文 献

- 1) Curry, N.S., Chung, J.C., Potts, W., Bissada, N. Isolated lymphoma of genitourinary tract and adrenals. *Urology* 1993; 41: 494~498.
- 2) Hartman, D.S., Kasales, C.J., Potok, P.S., Hopper, K. D. Genitourinary case of the day. *Am. J. Radiol.* 1994; 162: 1452~1456.
- 3) Lebowitz, J.A., Rofsky, N.M., Weinreb, J.C., Friedman, P. Ureteral lymphoma: MRI demonstration. *Abdom. Imaging*. 1995; 20: 173~175.
- 4) 浪間孝重, 庵谷尚正, 鈴木孝行, 佐藤和宏, 千葉隆一, 箱崎半道. 泌尿器領域に発生した悪性リンパ腫の6例. *日泌会誌* 1986; 77: 1673.
- 5) 岩田英樹, 西野好則, 原田吉将, 斉藤昭弘, 河田幸道, 川本正吾・ほか. 尿路原発悪性リンパ腫の3例. *日泌会誌* 1991; 82: 670.
- 6) 大橋伸生, 富樫正樹, 出村孝義, 大山 格, 田端哲也, 平川和志. 尿路に原発した悪性リンパ腫症例の検討. 第59回日本泌尿器科学会東部総会プログラム・予稿集, 日本泌尿器科学会編, 1994: 140.
- 7) Kannan, V., Bose, S. Low grade transitional cell carcinoma and instrument artifact. A challenge in urinary cytology. *Acta Cytol.* 1993; 37: 899~902.
- 8) Eagan, J.W. Urinary tract cytology. Hill, G.S., ed. *Uropathology*. New York: Churchill Livingstone, 1989: 873~934.
- 9) Inagaki, H., Nonaka, M., Nagaya, S., Tateyama, H., Sasaki, M., Eimoto, T. Monoclonality in gastric lymphoma detected in formalin-fixed, paraffin-embedded endoscopic biopsy specimens using immunohistochemistry, *in situ* hybridization, and polymerase chain reaction. *Diag. Mol. Pathol.* 1995; 4: 32~38.
- 10) 高木敬三, 二階堂孝. 泌尿器科領域のリンパ腫. 菊池昌弘, 森 茂郎, 北 堅吉編, リンパ節病変 (病理と臨床第12巻臨時増刊), 1994: 220~222.
- 11) Scharifker, D., Chalasani, A. Ureteral involvement by malignant lymphoma. Ten year's experience. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1978; 102: 541~542.
- 12) Kandel, L.B., McCullough, D.L., Harrison, L.H., Woodruff, R.D., Ahl, E.T., Munitz, H.A. Primary renal lymphoma: Does it exist? *Cancer* 1987; 60: 386~391.
- 13) Ferry, J.A., Harris, N.L., Papanicolaou, N., Young, R. H. Lymphoma of the kidney. A report of 11 cases. *Am. J. Surg. Pathol.* 1995; 19: 134~144.
- 14) Ohsawa, M., Aozasa, K., Horiuchi, K., Kanamaru, A. Malignant lymphoma of bladder. Report of three cases and review of the literature. *Cancer* 1993; 72: 1969~1974.
- 15) Cheson, B.D., Schumann, J.L., Schumann, G.B. Urinary cytodiagnostic abnormalities in 50 patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1984; 54: 1914~1919.
- 16) Mincione, G.P. Primary malignant lymphoma of the urinary bladder with a positive cytologic report. *Acta Cytol.* 1982; 26: 69~72.
- 17) Sano, M.E., Koprowska, L. Primary cytologic diagnosis of a malignant renal lymphoma. *Acta Cytol.* 1965; 9: 194~196.