両側上部尿管周囲に発生した後腹膜腔 Castleman 病の 1 例

大阪医科大学泌尿器科学教室 (主任: 勝岡 洋治教授)

岩本 勇作 上田 陽彦 山本 員久 木浦 宏真
伊藤 奏 平井 景 高崎 登 勝岡 洋治

RETROPERITONEAL CASTLEMAN'S DISEASE OCCURRED AROUND THE BILATERAL UPPER URETERS

A Case Report

Yusaku Iwamoto, Haruhiko Ueda, Kazuhisa Yamamoto, Hiromasa Kiura,
Susumu Itoh, Kei Hirai, Noboru Takasaki and Yoji Katsuoka
Department of Urology, Osaka Medical College

A 45-year-old woman with a history of right flank regional dull pain was referred to our hospital for evaluation of right hydronephrosis. CT and MRI showed a solitary mass (1×1 cm, L1-L2 level) at the right upper ureter. Laboratory data were within the normal range. A right nephrectomy was carried out under a clinical diagnosis of primary right ureteral tumor. The pathohistological diagnosis of surgical specimen was plasma cell type of Castleman's disease. One year after surgery, the patient was rehospitalized for azotemia and left hydronephrosis. Abdominal CT revealed a solitary mass (1.5×1.5 cm) located at left upper ureter similar to that on her right side. We diagnosed that the mass lesion was due to asynchronous Castleman's disease, so we performed steroid therapy. After the treatment, mass had disappeared. The patient is uneventful for two years. This is the first case reported in the Japanese literature describing Castleman's disease occurred around the bilateral upper ureters.

Key words: Castleman's disease, retroperitoneal tumor

要旨: 症例は45歳, 女性。右側腹部痛を主訴として近医を受診し右水腎症を指摘され, 当科を紹介された。CT と MRI で右上部尿管に一致して 1×1 cm, 長さ4cm の腫瘍が認められた。入院時血液検査では異常所見は認められなかった。右原発性尿管腫瘍の術前診断で右腎摘除術を施行したが, 病理組織検査の結果はキャッスルマン病(plasma cell type)であった。術後, 1年目に高窒素血症と左水腎症をきたし, 再入院したところ, CT にて左上部尿管にも右側と同様な 1.5×1.5 cm の腫瘍が認められた。臨床経過からキャッスルマン病の異時性発生と考え, ステロイド療法を施行したところ, 腫瘍は消失した。その後, 患者は再発なしで2年間生存中である。両側上部尿管周囲に発生したと考えられる後腹膜腔 Castleman 病は, われわれが調べ得た限り本邦では本症例が初めてである。

キーワード: キャッスルマン病, 後腹膜腫瘍

緒 言

Castleman 病は, 1954年に Castleman ら¹⁾が, 胸腺腫に類似した縦隔リンパ節の過形成として最初に報告した原因不明の良性のリンパ増殖性疾患である。好発部位は胸部(特に縦隔, 肺門), 頭頸部であり, 後腹膜腔に発生することは比較的稀である。今回われわれは, 異時性に両側の上部尿管周囲に発生したと考えられる後腹膜腔 Castleman 病の 1 例を経験したので報告す

る。

症 例

患者: 45歳, 女性。

主訴: 右側腹部痛。

既往歴および家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1993年1月に右側腹部痛を主訴として近医を受診したところ, 腹部超音波検査で右水腎症を指摘された。腹部 CT にて右上部尿管の腫瘍を指摘され,

Fig. 1 Plain (Left) and enhanced (Right). CT revealed a mass shadow in the right upper ureter (arrow).

Fig. 2 In MRI, the mass showed lower intensity in T1-weighted image (Left) and higher intensity in T2-weighted image (Right).

精査目的で当科を紹介された。

入院時現症：体格中等度，栄養良好。胸腹部理学的所見に異常は認められなかった。

入院時検査成績：血液一般，生化学検査に異常は認められなかった。血清蛋白分画も正常であった。検尿では，糖（－），蛋白（－），沈渣正常であった。尿細胞診は陰性であった。CEA，AFP，CA19-9などの腫瘍マーカーは全て正常であった。

画像診断：DIPでは，右腎機能は低下し，水腎症が認められた。右RPでは，腎盂尿管移行部から上部尿管にかけて約4cmにわたる狭窄像が認められた。腹部CTでは，狭窄部位に一致して直径約1cmの腫瘍陰影が認められた。造影CTでは，腫瘍はわずかに enhance された (Fig. 1)。腫瘍はMRIT1強調画像で low intensity，T2強調画像で high intensity を示した (Fig. 2)。血管造影では，腫瘍は主に右上尿管動脈より栄養され，濃染像が認められた。

手術所見：以上より，右原発性尿管腫瘍の術前診断のもとに1993年5月に手術を施行した。腫瘍は腎盂尿管移行部より上部尿管にかけて約4cmにわたって存在し，上部尿管とは一塊となっていた。右腎摘除術を施行後，術中迅速病理組織検査で Castleman 病と診断されたため，残存尿管は摘除しなかった。

Fig. 3 The surgical specimen revealed a yellowish white mass surrounding right upper ureter.

摘出標本：腫瘍は弾性硬，黄白色均一，充実性で，肉眼的には尿管周囲から内腔を圧排するような形で存在していた。また，上部尿管のみにとどまらず，腎盂，下腎杯の下面に沿って約8cmの長さにわたっていることが判明した (Fig. 3)。病理組織学的検査では，尿管の固有筋層から外膜にかけて著明なリンパ組織の増殖が認められ，正常の大きさから大型のリンパ濾胞を形成していた。濾胞胚中心周囲には成熟した形質細胞が多数みられ，Castleman 病の plasma cell type と考えられた (Fig. 4)。

術後経過：術後に施行した胸部CT，Ga シンチでは異常は認められなかった。以後当科外来にて経過観察していたが，術後10カ月目頃より両下肢の浮腫と高血圧が認められるようになり，術後1年目のDIPにて左水腎症が認められたため，左腎に double-J カテーテルを留置し精査加療目的で再入院した。

再入院時検査成績：血液生化学検査にて BUN 39 mg/dl，Cr 3.9mg/dl と腎機能低下が認められた。血清 IL-6濃度は4.0pg/ml と正常であり，各種の腫瘍マーカーは正常であった。また，尿細胞診は陰性であった。

画像診断：左RPでは，腎盂尿管移行部から上部尿管に約4cmの狭窄像が認められた。腹部CTでは，同部位の尿管に直径約1.5cmの腫瘍陰影が存在しており，造影CTにて，enhance 効果が認められた。これらの所見は，初回入院時に右上部尿管にみられたものと同様であった。頸部，胸部，骨盤部のCTでは特に異常は認められなかった。

以上の経過および所見より，Castleman 病の異時性の発生が強く疑われた。腫瘍のみを摘除して左腎を温

Fig. 4 Microscopic examination revealed lymphoid tissue associated with plasma cell infiltration into the interfollicular tissue. (Upper : H.E. $\times 40$, Lower : H.E. $\times 200$)

存することは手技的に困難であり、左腎摘除術を施行すれば透析導入を余儀なくされることから、まずステロイド療法を開始した。プレドニゾロンは40mg/日から開始し、1週間に5mg/日ずつ漸減した。その後15mg/日を維持量として約3カ月間投与した後中止した。プレドニゾロン投与後1カ月目のCTにて、腫瘤の縮小傾向が認められたため、double-Jカテーテルを抜去したが、それ以降は高窒素血症を呈することはなかった。ステロイド療法開始後3カ月目のDIPでは左水腎症は軽快し、CTでは腫瘤陰影は消失した。現在当科外来で経過観察中であるが、2年間再発は認めていない。

考 察

Castleman病は、1954年にCastlemanら¹⁾により初めて報告された胸腔内、特に縦隔に好発する良性のリンパ増殖性疾患である。Castleman病の成因については現在なお不明であり、炎症説、ウイルス説、過誤腫説、腫瘍説などの仮説がある。本症が本来リンパ節の

存在しない部位にも発生することや免疫組織学的検討^{2)~4)}により、過誤腫説を支持する考え方が多かったが、一定の見解は得られていない。

従来Castleman病は、リンパ濾胞血管壁の硝子化と濾胞間毛細血管の増生を特徴とするhyaline-vascular type (HV型)とリンパ濾胞間への形質細胞の瀰漫性浸潤を特徴とするplasma cell type (PC型)に分類され、両者の混合型も存在する。一方、近年Chen⁵⁾は、PC型と同様の組織学的特徴を示し全身のリンパ節腫脹を伴う症例に対して、multicentric castlemans disease (MCD)という概念を提唱した。現在では、Castleman病は一般に、1) 限局性HV型、2) 限局性PC型、3) 全身型(MCD)に分類されている。限局型はリンパ節の限局性の腫瘤として発生し、HV型は胸部(特に縦隔、肺門)に、PC型は腹部に好発する⁶⁾。これに対して全身型は、全身の多発性のリンパ節腫脹を特徴とする。限局型が比較的若年者に多いのに対し、全身型は中高年の男性に多い傾向がある⁶⁾。限局性HV型の多くは無症状であるが、限局性PC型および全身型は、発熱、全身倦怠感といった症状に加え、血沈亢進、CRPやフィブリノーゲンなどの急性期蛋白の増加、貧血、多クローン性高 γ グロブリン血症がみられることが多い⁶⁾。

本邦では、1992年に浜田ら⁷⁾がCastleman病218例の集計を行った。それによると、HV型は68.3%、PC型は13.3%、混合型は7.3%で、発生部位別では、胸部45.4%、頭頸部24.8%、後腹膜11%の順で、5%に多発例が認められる。後腹膜腔に発生したCastleman病に関しては、野田ら⁸⁾、森下ら⁹⁾の報告があり、それぞれ45例、59例を集計している。後腹膜腔発生症例における腫瘤の大きさは5~10cmのものが過半数を占め、部位別では、いわゆる副腎腫瘍との鑑別を要するものが多いようである。

最近では、Castleman病のリンパ濾胞の胚中心にIL-6の存在が証明され¹⁰⁾、本症において認められる急性期蛋白の増加や高 γ グロブリン血症は、IL-6の異常発生で説明できると考えられている。遺伝子組み換えによりIL-6を異常産生するマウスを用いた実験モデルにおいてはMCDに類似した症状を呈することが証明され¹¹⁾、血清IL-6濃度が患者の病勢に比例していることも報告されている¹²⁾。

本疾患には特異的な検査法はなく、また画像診断においても特徴的な所見に乏しいため、術後の病理学的検索で診断がつく場合がほとんどである。限局型は、

腫大したリンパ節の外科的切除が有効であり、一般的には再発しない。しかし、腫大のない周囲リンパ節にも組織学的には病変が存在する可能性を考慮すると、主腫瘍のみならず周囲リンパ節を含めた切除が必要であるという意見もある¹³⁾¹⁴⁾。全身型は多発性にリンパ節が腫大するため、外科的切除による根治は困難である。治療法には必ずしも一定のものはなく、その選択は症例により様々であり、無治療での経過観察、ステロイド単独投与、抗癌剤の多剤併用療法などがあげられるが、20～30%が悪性腫瘍に移行するとされている⁶⁾¹⁵⁾。最近では、ステロイドパルス療法後に血清 IL-6濃度が正常化した症例¹⁶⁾や、ヒト型抗 IL-6受容体抗体の投与により臨床症状が改善した症例¹⁷⁾が報告されている。

自験例は1回目の入院時には、限局性 PC 型と考えられていたが、約1年後に対側の上部尿管周囲にも発生したと考えられ、極めて稀な症例である。また、われわれが調べ得たかぎりでは、両側の上部尿管周囲に発生したと考えられる後腹膜腔 Castleman 病は、本邦では自験例が初めてであると思われる。本症例を異時性の新たな発生と考えるのか再発と考えるのかは議論の分かれるところであるが、少なくとも部位的には、明らかに同一リンパ領域とは考えられない互いに関係のない場所であった。われわれの症例は水腎症に起因する側腹部痛以外には症状がなく、PC 型であるにもかかわらず、血清 IL-6濃度は正常であり、急性期蛋白の増加や高 γ グロブリン血症は認められなかった。現在のところ多発性のリンパ節腫大は認められないが、Castleman 病の全身型である可能性もあるため、今後も嚴重な経過観察が必要であると考えている。

結 語

異時性に両側の上部尿管周囲に発生したと考えられる後腹膜腔 Castleman 病の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

なお、本論文の要旨は第144回、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) Castleman, B. and Towne, V.W.: Case records of the Massachusetts General Hospital, Case 40011. *N. Engl. J. Med.*, **250**, 26—36, 1954.
- 2) Diamond, L.W. and Braylan, R.C.: Immunological makers and DNA content in a case of giant lymph node hyperplasia (Castleman's disease). *Cancer*, **46**, 730—735, 1980.
- 3) 小笠原実, 鈴木知勝, 神谷博文, 平塚博義, 今村正克, 菊地浩吉: 単クローン性ヒトリンパ球抗体を用いた Castleman's disease(giant lymph node hyperplasia)の免疫組織学的解析。癌の臨, **28**, 1103—1108, 1982.
- 4) 難波紘二, 板垣哲朗, 中井隼雄, 井藤久雄, 飯島宗一: 巨大リンパ過誤腫, 硝子血管型—リンパ節構成組織の配列異常と prefollicular B-cell の過形成—。日網内系会誌, **20**(補), 77—83, 1980.
- 5) Chen, K.T.K.: Multicentric Castleman's disease and Kaposi's sarcoma. *Am. J. Surg. Pathol.*, **8**, 287—293, 1984.
- 6) Frizzera, G.: Castleman's disease and related disorders. *Semin. Diagn. Pathol.*, **5**, 346—364, 1988.
- 7) 浜田史洋, 西山宜孝, 藤原恒太郎, 高須伸治, 井上文之, 折田 薫三: 後縦隔発生 Castleman lymphoma の1例—本邦報告218例の検討—。日臨外医会誌, **53**, 2100—2103, 1992.
- 8) 野田雅俊, 小野恵昭, 武田克治, 朝日俊彦, 大北健逸: 後腹膜に発生した Castleman's lymphoma の1例: 本邦報告例45例の検討。香川中病医誌, **10**, 51—55, 1991.
- 9) 森下裕志, 小林忠博, 國見一人, 天野俊康, 越田潔, 打林忠雄, 久住治男, 内藤克輔: 膀胱腫瘍に合併した後腹膜腔 Castleman's disease の1例: 本邦報告例59例の検討。泌紀, **38**, 1041—1044, 1992.
- 10) Yosizaki, K., Matsuda, T., Nishimoto, N., Kuritani, T., Taeho, L., Aozasa, K., Nakahata, T., Kawai, H., Tagoh, H., Komori, T., Kushimoto, S., Hirano, T. and Kushimoto, T.: Pathogenic significance of interleukin-6 (IL-6/BSF-2) in Castleman's disease. *Blood*, **74**, 1360—1367, 1989.
- 11) Brandt, S.J., Bodine, D.M., Dunbar, C.E. and Nienhuis, A.W.: Dysregulated interleukin 6 expression produces a syndrome resembling Castleman's disease in mice. *J. Clin. Invest.*, **86**, 592—599, 1990.
- 12) 大津智子, 齋 敏明, 岡 正行, 和知栄子, 飛内賢正: 全身型 Castleman 病の病態解析—DNA 解析と血清 IL-6 の推移。Int. J. Hematol., **1**, 186, 1991.
- 13) 牛尾龍朗, 吉村邦彦, 児島 章, 田井久量, 半沢隆, 伊坪喜八郎, 高木敬三, 杉崎祐一, 岡野 弘: 初回切除術9年後に再燃をみた Castleman 病の1例。日胸疾会誌, **32**, 1175—1180, 1994.
- 14) 石塚 敦, 森田理一郎, 石川成美, 鬼塚正孝, 赤荻栄一, 三井清文: 左肺門縦隔に多発した Castleman リンパ腫の1切除例。日胸外会誌, **42**, 253—256, 1994.
- 15) Weisenburger, D.D., Nathwani, B.N., Winberg, C.D. and Rappaport, H.: Multicentric angiofollicular lymph node hyperplasia: A clinopathologic study of 16 cases. *Hum. Pathol.*, **16**, 162—172, 1985.
- 16) 西本憲弘, 西谷尚美, 大島至郎, 栗谷太郎, 末村正樹, 吉崎和幸, 岸本忠三: 間質性肺病変を伴うキャッスルマン病の1例。治療学, **30**, 109—112, 1996.
- 17) 西本憲弘, 吉崎和幸, 嶋 良仁, 岸本忠三: ヒト型抗 IL-6 受容体抗体を用いたミエローマ, キャッスルマン, 慢性関節リウマチの治療。治療学, **30**, 66—69, 1996.

(1997年4月25日受付, 12月12日受理)