

急性腎不全にて発症し腎生検にて診断した悪性リンパ腫の1例

八尾村多佳朗 林 宏樹 狩野俊和 倉田圭
石原佐和子 町田英之 稲熊大城 公文進一

A case of non-Hodgkin's lymphoma presenting with acute renal failure diagnosed by renal biopsy

Takaaki YAOMURA, Hiroki HAYASHI, Toshikazu KANOH, Kei KURATA,
Sawako ISHIHARA, Hideyuki MACHIDA, Daijo INAGUMA, and Shinichi KUMON

Department of Nephrology, Tosei General Hospital, Aichi, Japan

We report a case of non-Hodgkin's lymphoma(NHL) presenting with acute renal failure.

A 56-year-old male was admitted to our hospital on October, 1997 with fever and renal dysfunction. Physical examination showed no abnormality except for hepatomegaly. Body surface lymphadenopathy was not observed. Computed tomography(CT) of the abdomen showed markedly enlarged kidneys bilaterally and a mass of soft tissue density, which was considered as a swelling lymph node, around the aortic artery. The renal biopsy revealed parenchymal involvement of the NHL cells without normal tubulo-interstitial structure, but the glomeruli were almost intact. Our case rapidly fell into oliguria and acute renal failure, hence needed hemodialysis. After chemotherapy was performed, his renal function gradually improved and the kidney became smaller on subsequent CT. Unfortunately, the patient happened to suffer from methicillin-resistant staphylococcus aureus(MRSA) infection in a neutropenic state and died. Necropsy revealed recovery of the renal interstitium without residual NHL cells.

Renal lymphoma without any other organ or nodal involvement is a rare type of NHL, which considered primary renal lymphoma(PRL). However, we believe this case to have been a result of lymphomatous infiltration of the kidneys in disseminated lymphoma.

Jpn J Nephrol 1999; 41: 505-510.

Key words: non-Hodgkin's lymphoma, primary renal lymphoma(PRL), acute renal failure, hemodialysis, chemotherapy

緒言

悪性リンパ腫による腎障害はこれまでに数多くの報告がある。その多くは病期の末期段階での腎への播種性の浸潤であり、また間接的な腫瘍による機械的圧迫や、高カルシウム血症、敗血症、腫瘍産生蛋白による糸球体尿細管障害、化学療法による tumor-lysis syndrome などがその原因である^{1,2)}。しかし最近では腎原発と考えられる症例も報告されており、独立した疾患概念として考えられることも

ある^{2~4)}。今回われわれは、高度の腎機能障害を初診時から認め腎生検によって診断した症例を経験したので報告する。

症例

患者：56歳、男性

主訴：発熱

既往歴：特になし。尿異常を指摘されたことなし

職 業：会社員

嗜 好：タバコ 40 本/日， ビール 2 本/日

現病歴：平成 9 年 10 月 5 日頭部外傷にて近医受診。その際に肝機能異常、尿潜血ならびに尿蛋白を指摘されるが、血清クレアチニンは正常範囲内であった。同年 10 月 14 日より 37.5°C 程度の発熱あり。近医で感冒薬を処方され様子をみていたが軽快せず、M 市民病院受診。白血球增多、腎機能障害(BUN 46.3 mg/dl, Cr 7.0 mg/dl)を指摘され当院紹介となる。

入院時現症：身長 164 cm, 体重 64.5 kg, 体温 37.7°C, 脈拍 78 回/分、呼吸数 18 回/分、血圧 132/60 mmHg, 意識清明、眼瞼浮腫軽度あり。眼球結膜に貧血、黄疸を認めず。口腔内異常なし。体表リンパ節触知せず。心音、呼吸音ともに異常なし。肝 3 横指触知。脾腫なし。下腿浮腫なし。

入院時検査所見(Table)：末梢血液像では白血球 32,200/mm³(うち異型リンパ球 55%)と著明な増加を認めた。生化学では BUN 46.2 mg/dl, Cr 7.4 mg/dl と高度の腎機能障害のほかに LDH 1,668 IU/l, UA 13.7 mg/dl などの異常が認められた。各種自己抗体、補体値は正常であった。尿所見では潜血(+)、蛋白(4+)であったが、円柱は認められなかった。1 日尿蛋白は 1.5 g であった。

腹部 CT にて、両腎のがまん性の著しい腫大、大動脈周囲に軟部腫瘍像、軽度の肝脾腫を認めた(Fig. 1a, b)。そのほか全身の CT では特に異常はなかった。血中および尿中の蛋白電気泳動では IgG-κ, BJP-κ が検出された。なお

骨髓穿刺は dry tap であった。

入院後経過(Fig. 2)：両腎の著明な腫大を認め確定診断のために CT 下に腎生検を行った。得られた腎組織(Fig. 3a, b, c)ではリンパ球様細胞の間質への著明な浸潤を認めたが、糸球体は軽度の増殖性病変とメサンギウム基質の増大をみるのみであった。蛍光抗体法にて免疫グロブリン、補体などで染色されず、また酵素抗体法にても CD4, CD8, CD20 はすべて陰性であった。末梢血表面マーカーにても null type であった。末梢血染色体分析は変化が強く解析不能であった。最近、悪性リンパ腫の診断ならびに治療効果判定などでしばしば測定される血中可溶性 IL-2 レセプター(EIA 法)は 3,070 U/ml と異常高値であった。

以上より悪性リンパ腫との診断にて cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone(CHOP)による化学療法を開始した。入院後第 3 病日には BUN 75.2 mg/dl, Cr 12.9 mg/dl と急激に腎機能が悪化し血液透析導入となつた。CHOP 第 1 クール第 5 日には UA 27.3 mg/dl, BUN 126.9 mg/dl, Cr 14.2 mg/dl, K 6.9 mEq/l, P 7.1 mg/dl と化学療法による腫瘍崩壊によって tumor-lysis syndrome も併発した。一時 50,000/mm³ を超えた白血球数も CHOP 第 1 クール第 7 日には 4,000/mm³ にまで減少し、末梢血中からの異型細胞の消失をみた。その後尿路感染などを合併したが抗生素にて軽快し、順調な経過をたどり、次第に尿量も増加していく。CHOP 第 3 クール終了時に施行した腹部 CT では、大動脈周囲の腫瘍像は消失し、両腎の

Table. Laboratory findings on admission

Blood count		Biochemistry		Immunology	
WBC	32,200/mm ³	T. P	6.7 g/dl	IgG	698 mg/dl
Eo	4 %	Alb	4.1 g/dl	IgA	90 mg/dl
Neu	30 %	BUN	46.2 mg/dl	IgM	102 mg/dl
Ly	10 %	Cr	7.4 mg/dl	C3	83 mg/dl
Mo	1 %	UA	13.7 mg/dl	C4	45 mg/dl
atyl	55 %	Na	136 mEq//l	CH50	47.4 U/ml
RBC	437 × 10 ⁶ /mm ³	K	4.3 mEq//l	ANA	(-)
Hb	14.3 g/dl	Cl	100 mEq//l	ASO	(-)
Ht	41.4 %	Ca	5.2 mEq//l	ASK	(-)
Plts	16.1 × 10 ³ /mm ³	Pi	5.2 mg/dl	CRP	6.3 mg/dl
Urinalysis		T-bil	0.44 mg/dl	MPO-ANCA	(-)
pH	5.0	GOT	36 IU//l	PR3-ANCA	(-)
protein	≥ 300 mg/dl	GPT	16 IU//l	IL-2R	3,070 U/ml
	1.5 g/day	LDH	1,668 IU//l		
occult blood	(+)	ALP	202 IU//l		
Sediment		AMY	58 IU//l		
RBC	1/HPF	CPK	99 U//l		
WBC	1/HPF				
cast	(-)				

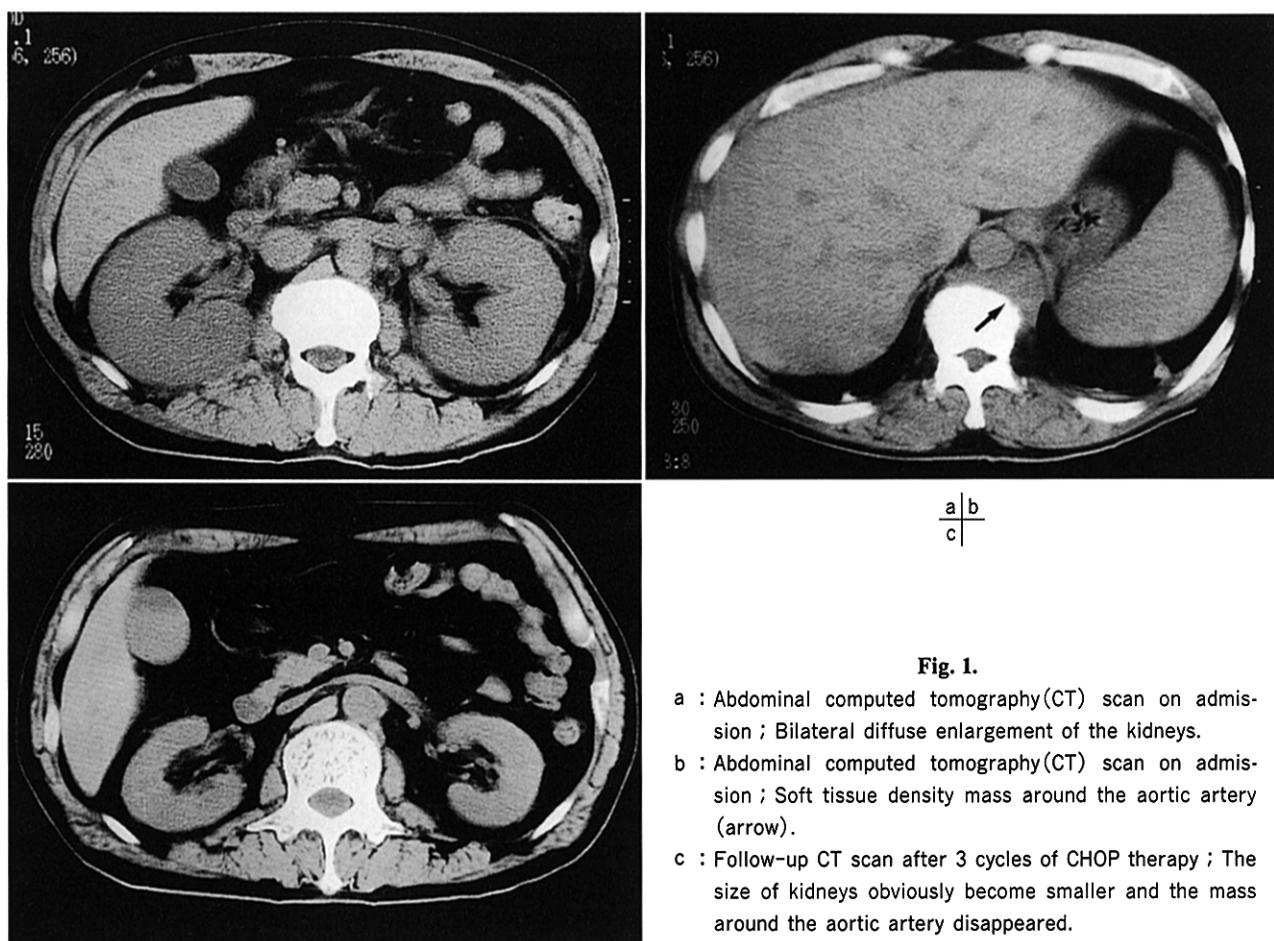


Fig. 1.

- a : Abdominal computed tomography(CT) scan on admission ; Bilateral diffuse enlargement of the kidneys.
- b : Abdominal computed tomography(CT) scan on admission ; Soft tissue density mass around the aortic artery (arrow).
- c : Follow-up CT scan after 3 cycles of CHOP therapy ; The size of kidneys obviously become smaller and the mass around the aortic artery disappeared.

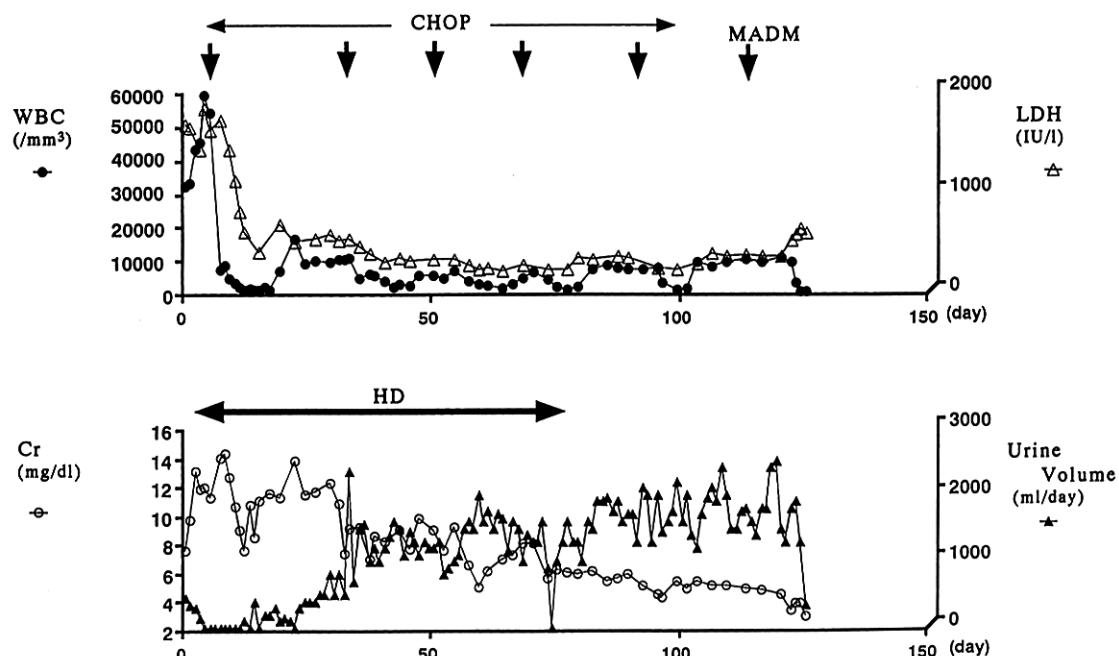


Fig. 2. Clinical course

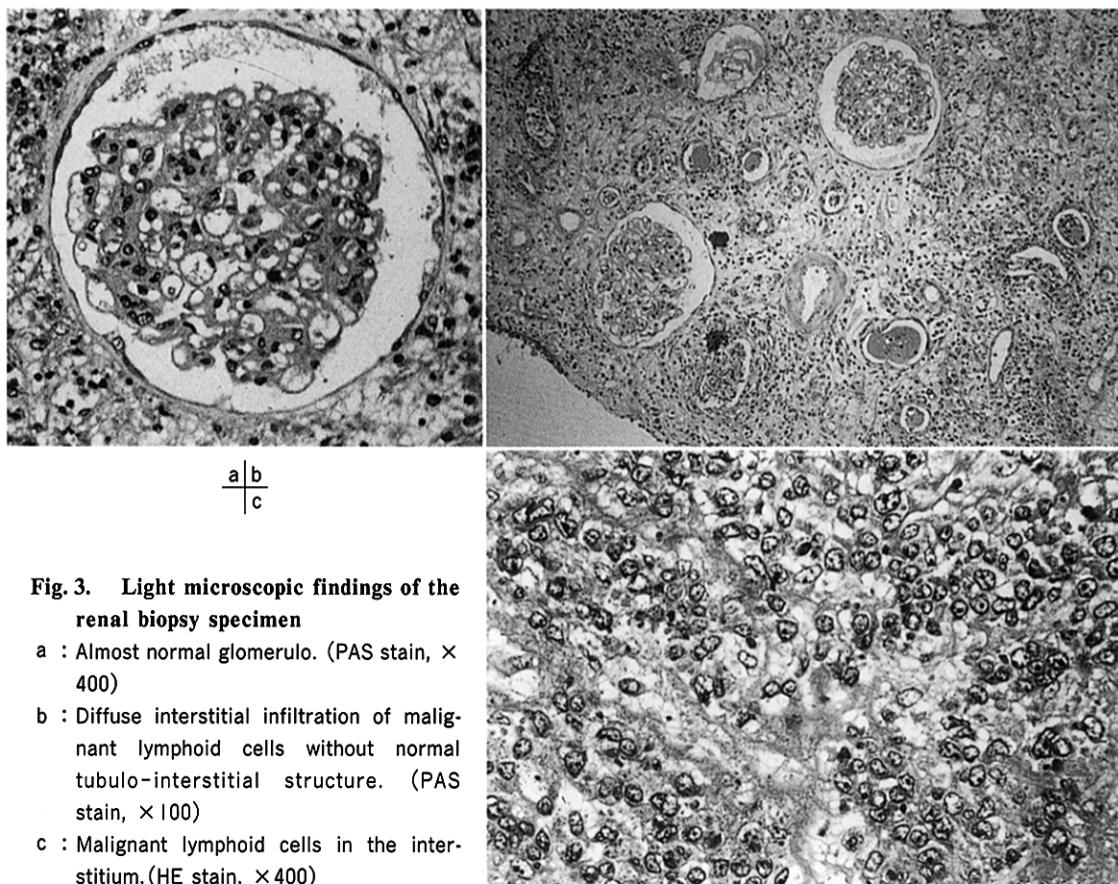


Fig. 3. Light microscopic findings of the renal biopsy specimen

- a : Almost normal glomerulo. (PAS stain, $\times 400$)
- b : Diffuse interstitial infiltration of malignant lymphoid cells without normal tubulo-interstitial structure. (PAS stain, $\times 100$)
- c : Malignant lymphoid cells in the interstitium. (HE stain, $\times 400$)

腫大も軽快していた(Fig. 1c)。可溶性IL-2レセプターは1,390 U/mlにまで減少した。また第4クール終了時より透析は離脱できた。しかしながら第5クール終了時、可溶性IL-2レセプターが2,740 U/mlと再上昇し、再度の骨髄穿刺にて腫瘍細胞の浸潤が認められたためにCHOP療法を変更し、cytarabine, methotrexate, mitoxantrone hydrochloride, dexamethasone(MADM)を使用した。しかし、化学療法による好中球減少が重篤となり、MRSA敗血症を合併し平成10年2月11日に死亡した。死後に肝臓と腎臓の組織を採取したが、腎組織では糸球体には概ね変化がないばかりか、間質も軽度の線維化を認めるも、尿細管間質の構造はかなり回復しており、異型細胞も消失していた(Fig. 4)。また、肝組織においても小葉構造も正常に保たれており、異形細胞の浸潤はみられなかった。

考 察

本症例は入院当初から高度の腎障害をきたしていたが、入院約10日前の他院の検査所見上、腎機能は正常であったことから急性腎不全と判断した。急性腎不全の鑑別のた

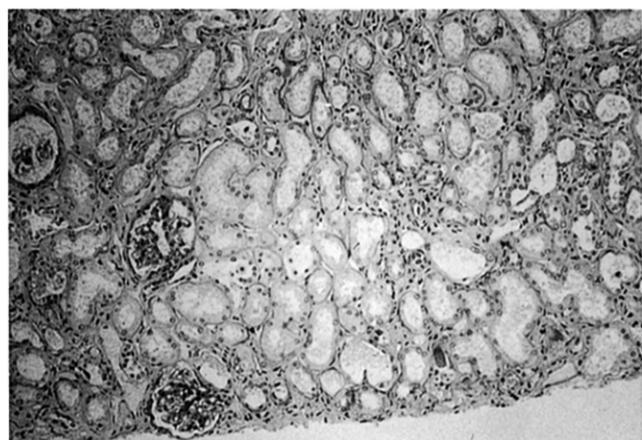


Fig. 4. Light microscopic finding of the renal biopsy specimen

Tubulo-interstitial structure fairly recover from severe damage and no existence of malignant lymphoid cells. (PAS stain, $\times 100$)

め腎生検を施行し、尿細管間質領域に異型リンパ細胞のびまん性浸潤を認め、diffuse large cell typeの悪性リンパ腫との診断が得られた。

悪性リンパ腫による腎障害の報告は1878年にSuttonと

Turner¹⁾によりなされてから数多くあるが、腎障害の原因としては病期の末期段階に至っての腎への直接浸潤が多く、そのほかに腫瘍による尿管閉塞、高Ca血症、para-proteinemia、tumor-lysis syndrome、抗癌剤によるものなどがある²⁾。しかし、本例のように当初から急性腎不全を認め、腎生検によって悪性リンパ腫と診断がついたものは20数例と極めて稀である^{3,4)}。本邦でも検索した限りではこれまでで2例の報告にとどまっている^{5,6)}。それらは腎生検組織上は、糸球体は概ね正常であるものの、腫瘍細胞が間質にびまん性に浸潤していることが多く、今回の症例も既存の報告と同様であった。本例の治療前の腎生検組織では、得られた切片上では正常な尿細管構造をほとんど認めなかつたことから、尿細管間質の機能不全となり、糸球体自体はいわゆる atubular glomeruli⁷⁾の状態となって、単位ネフロンとしての機能が廃絶し急性腎不全に陥ったと考えられた。

組織型については、B cell type, diffuse large cell, high grade malignancyに多いとされているが⁴⁾、報告例をみると悪性リンパ腫の分類法がそれぞれ異なっており、単純な比較は困難と思われる^{4,8,9)}。本例では末梢血、腎組織とともに表面マーカーは null type(CD4, 8, 20すべて陰性)であった。しかし、血中、尿中に γ グロブリン(IgG- κ , BJP- κ)が検出されたことより、B cell系の非ホジキンリンパ腫(diffuse large B cell type)であると思われた。尿蛋白についても糸球体に変化が乏しかつたことから、腫瘍の産生する γ グロブリンが尿中に漏出していたものと思われる。

これまでの報告では、多くの場合化学療法により急速に腎機能の回復をみるが、その反面、他臓器への転移や化学療法による合併症で死亡することがあり、予後はあくまで原疾患の悪性度、組織型によるとされている^{10,11)}。われわれのケースでもCHOP療法を施行したところ、最終的にはMRSA感染にて死亡したが、腎機能自体は経過の途中で透析からの離脱が可能となる程度にまで回復し、さらには死後に得られた腎組織においても尿細管間質病変は再構築され、異型細胞の消失をみたことなどから、腎病変自体のコントロールは良好であったといえる。

本症例が通常の悪性リンパ腫と異なる点は、急性腎不全にて発症し、その原因が腎実質への腫瘍細胞の浸潤であった点である。この点については腎原発か否かが論点となる。腎臓が非リンパ節組織であるため、腎原発の悪性リンパ腫は存在せず隣接する組織が原発であるとの説⁹⁾など諸説様々であり、今のところ一致した見解は得られていないのが現状である。そのなかで最近では primary renal

lymphoma(PRL)という新しい概念が提唱されている^{2,12,13)}。Malbrainら²⁾はPRLの定義を、1) renal failure at initial presentation, 2) bilateral enlargement of the kidneys without obstruction and other organ or nodal involvement, 3) diagnosis made by renal biopsy, 4) absence of other causes of renal failure, 5) rapid improvement of renal function after chemotherapy or radiationとした。片側性のPRLについてはこれまでに9例報告があるが^{2,14,15)}、腎摘出術とそれに引き続く化学療法により15年またはそれ以上の生存が得られている報告もある⁹⁾。これが両側性に先行するものなのか、または異なる疾患概念のかは今のところ不明である²⁾。

PRLの定義について今回の症例を照らし合わせてみると、急性腎不全にて発症した点、両腎のびまん性の腫大を認めた点、腎生検にて診断を得た点、ほかに腎不全の原因となるものがない点、化学療法により腎機能の改善がみられた点は一致している。しかし入院時より末梢血にて異型リンパ球の出現を認めた点、肝腫大を認めた点、骨髄穿刺にて dry tap であった点、腹部CTにて大動脈周囲にリンパ節と考えられる腫瘍を認めた点、などから厳密にはPRLを満たしてはいない。また、PRLにおける腎腫大の形態としては、過去の報告ではCT上多結節性が多いとされているが、本症例はびまん性の形態をとっており、この点でも一致していなかった¹⁶⁾。つまり、腹腔内リンパ節原発の悪性リンパ腫が臓器浸潤をきたした可能性が最も考えやすい。だが、PRL自体は非常に進行が速やかであることが知られており⁸⁾、本症例も含めこれまでの報告例のなかには、Malbrainらの診断基準は満たさないものの、初めは腎原発であったものが診断の時点ですでに急速に他臓器に浸潤していた可能性がある症例も多く含まれていると思われる。実際に生前にPRLと思われた症例のなかで、死亡はしたものの死後組織にて腎臓に限局したものが証明されている例も存在している^{17,18)}。したがって、本症例が臓器浸潤が強いことに比較してリンパ節の腫大が全身性ではなく単発であった点では、前述のように腎原発であった悪性リンパ腫が急速に肝臓や骨髄に転移をしたPRLの可能性も全く否定できないと考えている。

PRLについては先に述べたようにこれまでの報告例が少なく、症例の更なる蓄積が必要であり、今回われわれが経験した症例も貴重な1症例と思われたため報告した。

文 献

- Sutton H, Turner F. Drawings of organs with microscopical

- sections from cases of Hodgkin's disease and allied conditions. *Trans Pathrol Soc Lond* 1878 ; 29 : 342-59.
2. Malbrain MLNG, Lambrecht GLY, Daelemans R, Lins RL, Hermans P, Zachee P. Acute renal failure due to bilateral lymphomatous infiltrates. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma(p-EN-NHL) of the kidneys : does it really exist? *Clin Nephrol* 1994 ; 42 : 163-9.
 3. Choi JH, Choi GB, Shim KN, Sung SH, Han WS, Baek SY. Bilateral Primary Renal Non-Hodgkin's Lymphoma Presenting with Acute Renal Failure : Successful Treatment with Systemic Chemotherapy. *Acta Haematol* 1997 ; 97 : 231-5.
 4. Arranz Arija JA, Carrion JR, Garcia FR, Tejedor A, Perez-Manga G, Tardio J, Menarguez FJ. Primary Renal Lymphoma : Report of 3 Cases and Review of the Literature. *Am J Nephrol* 1994 ; 14 : 148-53.
 5. 町田詩子, 岩本彩雄, 天野正道, 松下 啓, 大池裕美子, 杉本徳一郎, 多川 斎, 高橋利一郎. 急性腎不全で発症した両側腎原発悪性リンパ腫の1例. 日透析医学会誌 1997 ; 30(12) : 1391-5.
 6. 右田良克, 池田公明, 瀬川賀世子, 西村 学, 富永喜久男, 菊池昌弘. 急性腎不全で発症し両側腎への著明な浸潤を認めた悪性リンパ腫の1例. 臨床血液 1989 ; 30(9) : 1671.
 7. 山口 裕. 間質病変の病理一間質構築の障害様式. 腎と透析 1998 ; 45(7) : 29-34.
 8. Kandel LB, MaCullough DL, Harrison LH, Woodruff RD, Ahl ET Jr, Munitz HA. Primary renal lymphoma. Does it exist? *Cancer* 1987 ; 60 : 386-91.
 9. Betta PG, Bottero G, Cosimi MF, Musante F. Primary renal lymphoma. *Eur Urol* 1986 ; 12 : 352-4.
 10. Baldus M, Kooker P, Kress S, Waldherr R, Moller P, Brass H. Primary Bilateral Renal Centrocytic Non-Hodgkin's Lymphoma as a Cause of Renal Failure. *Nephron* 1996 ; 73 : 86-90.
 11. Obrador GT, Price B, O'Meara Y, Salant DJ. Acute Renal Failure Due to Lymphomatous Infiltration of the Kidneys. *J Am Soc Nephrol* 1997 ; 8 : 1348-53.
 12. Glicklich D, Sung MW, Frey M. Renal failure due to lymphomatous infiltration of the kidneys. Report of three new cases and review of literature. *Cancer* 1986 ; 58 : 748-53.
 13. Trong LD, Soroka S, Sheth AV, Kessler M, Mattioli C, Suki W. Primary renal lymphoma presenting as acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1987 ; 9 : 502-6.
 14. Sharma SK, Hemal AK, Goswani AK, Radotra BD, Greg K, Greg SK. Primary renal Hodgkin's lymphoma : case report. *Urol Int* 1989 ; 44 : 313-5.
 15. Poulius C. Primary renal non-Hodgkin lymphoma. *Scand J Urol Nephrol* 1990 ; 24 : 227-30.
 16. Heiken JP, McClellan BL, Gold RP. Renal lymphoma. *Semin Ultrasound CTMR* 1986 ; 7 : 58-66.
 17. Koolen MI, Schipper P, v Liebergen FJHM, Kurstjens RMA, v Unnik AJM, Bogman MJT. Non-Hodgkin lymphoma with unique localization in the kidneys presenting with acute renal failure. *Clin Nephrol* 1988 ; 29 : 41-6.
 18. Paganelli E, Arisi L, Ferrari ME, Olivetti G, Tedeschi F. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the kidney. *Haematologica* 1989 ; 74 : 301-4.