

肺癌を伴ったネフローゼ症候群の 1 剖検例

小森さと子 中澤英子 秋元 哲 目黒大志
戸澤亮子 武藤重明 草野英二

Nephrotic syndrome associated with lung adenocarcinoma : report of an autopsy case

Satoko KOMORI, Eiko NAKAZAWA, Tetsu AKIMOTO, Daishi MEGURO, Ryoko TOZAWA, Shigeaki MUTO,
and Eiji KUSANO

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

要 旨

剖検により膜性腎症と肺腺癌の合併を確認し得たネフローゼ症候群の 1 例を経験したので報告する。症例は 73 歳男性で、著明な腹水貯留による腹部膨満感が強いことから、アルブミン製剤、利尿薬および extracorporeal ultrafiltration method (ECUM) による体液管理に加えステロイド治療を行ったところ、尿蛋白の低下と血清蛋白の上昇を認め、体液貯留は減少した。しかし、経過中に播種性血管内凝固をきたし、多臓器不全のため死亡した。剖検では、肺腺癌および膜性腎症が確認された。膜性腎症は比較的高齢者に多く、胃癌や肺癌などの固形癌との合併頻度が高いことが知られており、病理診断し得た膜性腎症例に遭遇した場合には、悪性腫瘍の検索の必要性が指摘されている。しかし、本症例のように病理診断を伴うことなく治療の開始を検討せざるを得ない場合も稀ではない。高齢発症のネフローゼ症候群に遭遇した際には、病理診断に至らなくとも悪性腫瘍が潜在する可能性を念頭におき、精査を進める必要がある。

A 73-year-old male with nephrotic syndrome was admitted to our hospital. He was empirically treated with prednisolone, which resulted in the alleviation of proteinuria, hypoproteinemia, and pleural effusion. Thereafter, a computed tomographic scan revealed a mass lesion in the right-lower lung field. Finally, the patient died of multiple organ failure induced by disseminated intravascular coagulation. Adenocarcinoma of the lung and membranous nephropathy (MN) were revealed by autopsy. MN tends to occur in the elderly, and is also occasionally associated with solid tumors, such as lung and gastrointestinal cancer. Therefore, a malignancy survey may be useful in the management of cases with nephrotic syndrome in which MN is pathologically defined. However, the initiation of empirical treatment without a pathological diagnosis is not an exceptional phenomenon. Physicians should, therefore, bear in mind the potential association of malignancy and immediately and carefully investigate the potential presence of a malignancy in elderly patients with a new onset of nephrotic syndrome.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 138-144.

Key words : nephrotic syndrome, membranous nephropathy, lung adenocarcinoma, disseminated intravascular coagulation, pleural effusion

はじめに

ネフローゼ症候群をきたす膜性腎症は加齢とともに頻度が増大する糸球体疾患であり、悪性腫瘍の診断のきっかけになりうる¹⁻³⁾。今回われわれは、剖検により膜性腎症と肺腺癌の合併を確認しえたネフローゼ症候群の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患 者：73 歳，男性

主 訴：食欲不振，腹部膨満，下腿浮腫

家族歴：特記事項なし

既往歴：耐糖能異常(72 歳)

現病歴：2006 年 7 月下旬頃より食欲不振，腹部膨満感および全身倦怠感が出現した。体重増加も伴っていたことから同年 8 月 1 日に近医受診したところ，腹水貯留と低アルブミン血症を指摘され，アルブミン製剤と furosemide により加療された。同年 8 月 8 日より近医入院し精査したところ，8 g/日と著明な尿蛋白を認めネフローゼ症候群と診断された。ネフローゼ症候群の原因精査のため，同年 8 月 25 日当院に転院した。

入院時現症：身長 171 cm，体重 84 kg，体温 36.5°C，血圧 110/68 mmHg，脈拍 80 回/分，整。眼瞼浮腫あり。腹部は膨隆し，波動を認める。腹膜刺激症状なし。両側下肢に浮腫を認める。

検査所見(Table 1)：尿蛋白 8.39 g/日，血清 Alb 1.4 g/dL とネフローゼ症候群を呈していた。また，血清尿素窒素(BUN) 104 mg/dL，血清クレアチニン(Cr) 2.21 mg/dL，クレアチニンクリアランス(Ccr) 12.4 mL/min と腎機能は低下していた。尿潜血反応は陽性で，尿蛋白の選択指数(selectivity index：SI)は 0.12 であった。腎臓超音波検査では，腎実質のエコーレベルの上昇なく，両側とも長径は 12 cm 程度であり萎縮性変化は認められなかった。血清検査では，抗核抗体は陰性で，C3 122 mg/dL，C4 40 mg/dL と補体の低下も認められなかった。腹水は漏出性で細胞診 class I であり，細菌培養検査も陰性であった。

胸部 CT 所見(Fig. 1)：入院時に施行した胸部 CT では，両側胸水を認めたものの肺野に明らかな腫瘍性病変は認められなかった(Fig. 1A)。

臨床経過(Fig. 2)：本症例においては腹水貯留による腹部膨満感が強く，経皮的腎生検の施行は困難と判断し，飲水制限およびアルブミン製剤や利尿薬などの対症療法による体液管理を試みた。しかし治療効果が得られないことか

Table 1. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Blood chemistry		Urinalysis	
WBC	6,800/ μ L	CRP	1.18 mg/dL	Protein	8.39 g/day
RBC	379×10^4 / μ L	TP	4.5 g/dL	NAG	65.7 U/g · Cr
Hb	13.0 g/dL	Alb	1.4 g/dL	β_2 MG	316.0 μ g/L
Ht	37.2 %	BUN	104 mg/dL	Selectivity index	0.128
MCV	98 fL	Cr	2.2 mg/dL	Ccr	12.4 mL/min
MCH	34.2 pg	UA	9.7 mg/dL	Sediments	
MCHC	35.0 %	T-bil	0.81 mg/dL	RBC	1~2/HPF
Plt	12.3×10^4 / μ L	AST	50 mU/mL	WBC	1~2/HPF
HbA _{1c}	6.5 %	ALT	26 mU/mL	Epithelial cells	2~3/HPF
PT	12.7 sec	LDH	336 mU/mL	Hyaline cast	3~4/WF
APTT	32.4 sec	γ -GTP	569 mU/mL	Epithelial cast	2~3/WF
Fib	1,049 mg/dL	ChE	214 mU/mL	Granulated cast	1~2/WF
		Na	117 mmol/L		
		K	5.4 mmol/L		
Serological test		Cl	87 mmol/L		
IgG	366 mg/dL	Ca	6.7 mg/dL		
IgA	460 mg/dL	(cCa)	9.3 mg/dL		
IgM	65 mg/dL	iP	4.3 mg/dL		
C3	122 mg/dL	Glu	151 mg/dL		
C4	40 mg/dL	T-cho	303 mg/dL		
CH50	49.8 U/mL	TG	208 mg/dL		
ANA	$\times 40$				
	(speckled pattern)				

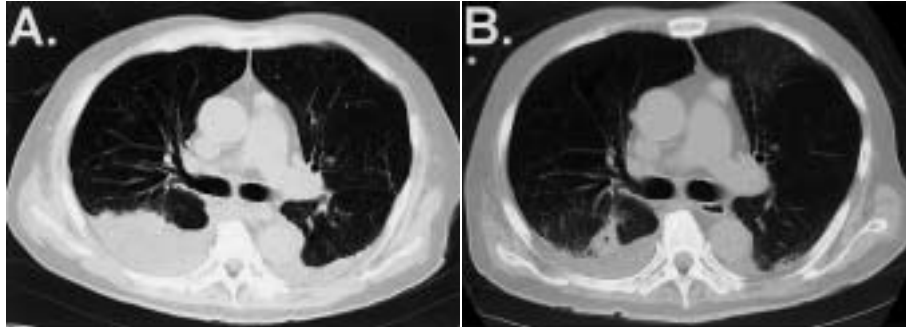


Fig. 1. Radiographic findings

- A : A CT scan on admission (in August 2006) revealed bilateral pleural effusion.
 B : In September 2006, bilateral pleural effusion appeared to decrease, but a tumor shadow in segment 6 in the lower lobe of the right lung was also observed.

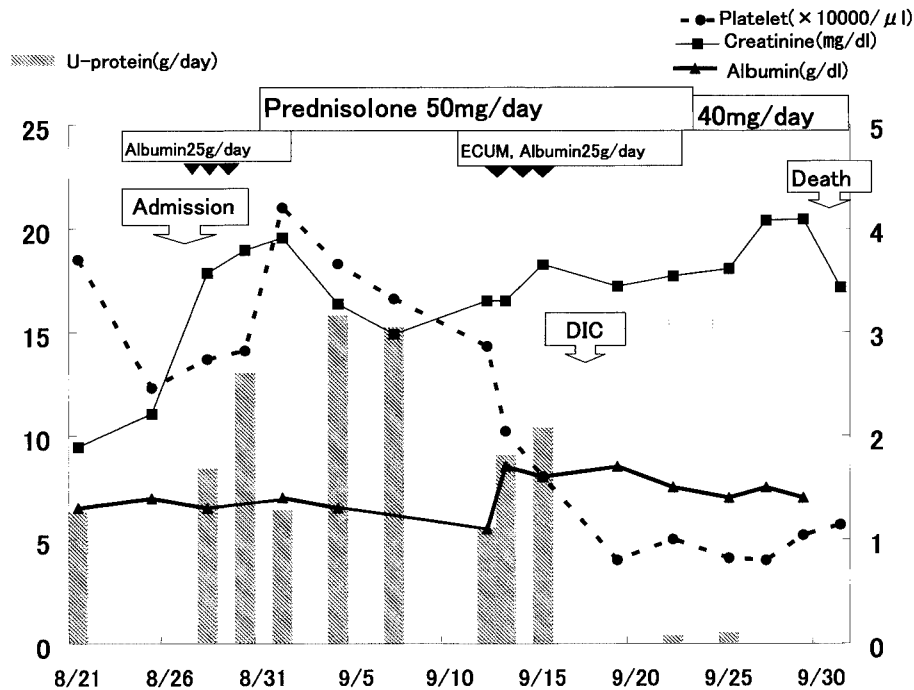


Fig. 2. Clinical course

Initially, he was treated with diuretics combined with the administration of albumin, and no apparent effect was observed. Subsequently, he was treated with prednisolone, which led to a decrease in the levels of urine protein. However, his renal function progressively deteriorated, and he finally died from multiple organ failure.

ら、患者の同意を得て8月31日(第7病日)より prednisolone 50 mg/日による治療を開始したところ、およそ10日後には尿蛋白の減少が確認された。また、9月12日(第19病日)より extracorporeal ultrafiltration method(ECUM)による体液管理を併用したところ胸・腹水は減少し、入院時より500~700 mL/日程度で推移していた尿量が増加した。ネフローゼ症候群の確定診断のため腎生検を予定していたが、9月19日(第26病日)の血液検査にて血小板数の低下

を認め、血中フィブリン体分解産物(FDP)およびDダイマーの上昇を伴っていることから、播種性血管内凝固(disseminated intravascular coagulation: DIC)と診断し、gabexate mesilate 1 g/日による治療を開始した。一方、9月16日(第23病日)には血痰が出現し、同日の喀痰細胞診にてclass IV、9月21日(第28病日)の喀痰細胞診ではclass Vの異型細胞が認められた。腫瘍抗原検査では、癌胎児性抗原(carcinoembryonic antigen: CEA)26.4 ng/mL, cytokeratin

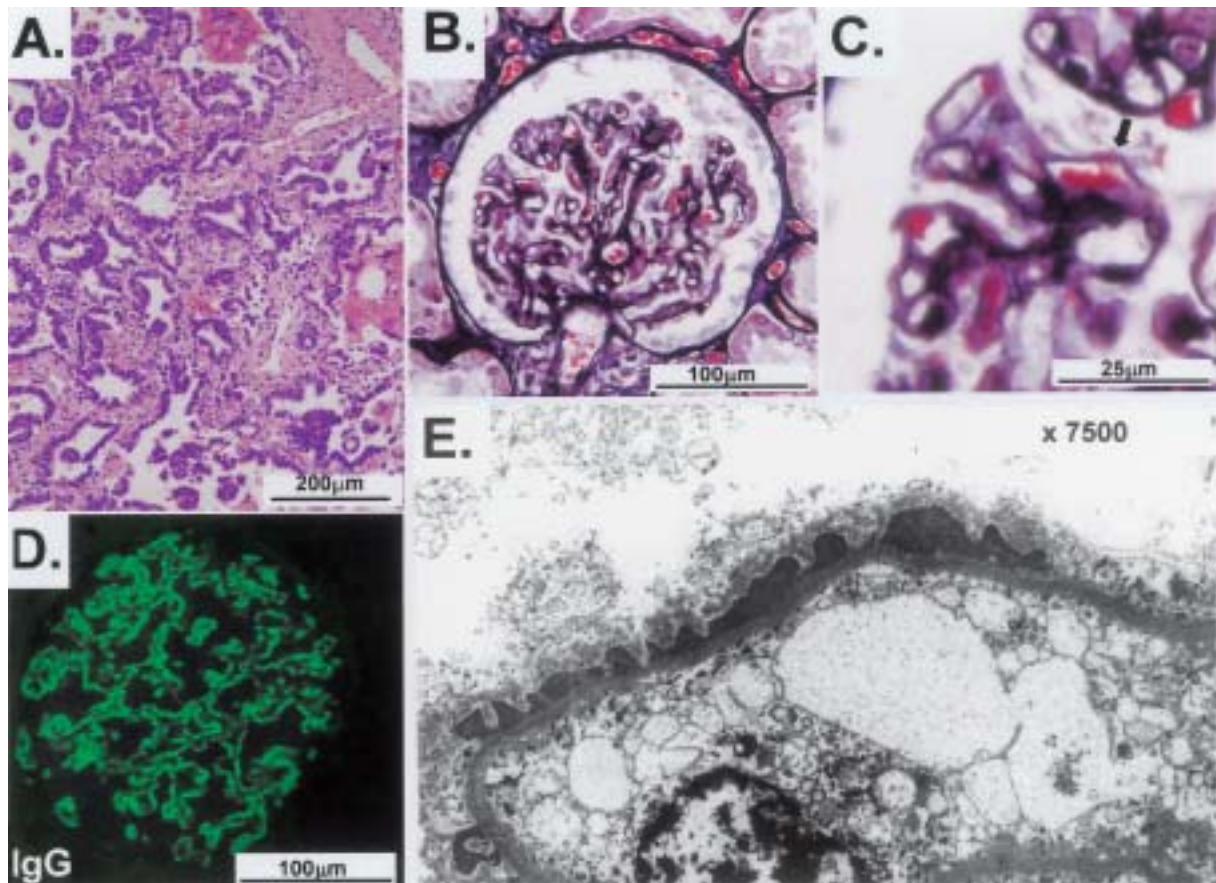
Table 2. Analysis of tumor markers

PSA	0.83 ng/mL
AFP	2 ng/mL
CEA	26.4 ng/mL
CA19-9	85 U/mL
SCC	1.2 ng/mL
SLX	54.2 U/mL
CYFRA	30.0 ng/mL
NSE	13.7 ng/mL
pro-GRP	81.0 pg/mL

AFP : α -fetoprotein, SCC : squamous cell carcinoma related antigen, proGRP : pro-gastrin releasing peptide

19 fragment (CYFRA21-1) 30.0 ng/mL, 神経特異エノラーゼ (neuron-specific enolase : NSE) 13.7 ng/mL, シリアル Lex-I 抗原 (serum sialyl lewis (x) antigen : SLX) 54.2 U/mL と肺癌の存在を示唆する腫瘍抗原値の上昇を認めた (Table 2)。9 月 29 日 (第 36 病日) に施行した胸部 CT では、右腕 S6 領域に治療開始前の CT では指摘し得なかった腫瘍性病変の存在が確認された (Fig. 1B)。その後多臓器不全が急速に進行し 10 月 3 日死亡した。

病理解剖所見：肉眼的には右肺 S6 領域に腫瘍性病変が確認された。組織学的には乳頭状腺癌の像 (Fig. 3A) であり、胸膜直下の癒痕巣では癌細胞が充実性に増殖していた。癌の脈管浸潤像も高度に認められ、右肺上下葉と左下葉の小血管内にはフィブリン血栓と腫瘍塞栓が認められたが、遠隔転移は確認されなかった。一方、腎病理像においては

**Fig. 3. Microscopic findings of lung and kidney**

- A : Microscopic findings of the lung tumor show glandular structures formed by poorly differentiated papillary adenocarcinoma (Hematoxylin-eosin stain).
 B : Histological analysis of the kidney demonstrates the absence of spike formation (periodic acid silver methenamine stain).
 C : Under high magnification, sparse red discrete granular deposits (arrow) lying on the epithelial side of the basement membrane can be seen (periodic acid silver methenamine stain).
 D : Immunofluorescence analysis confirms the presence of segmental granular deposits of IgG along the capillary walls.
 E : Electron micrograph shows segmental subepithelial dense deposits without intervening spikes, thus suggesting membranous nephropathy stage I.

The scale or scale bar is indicated in each panel.

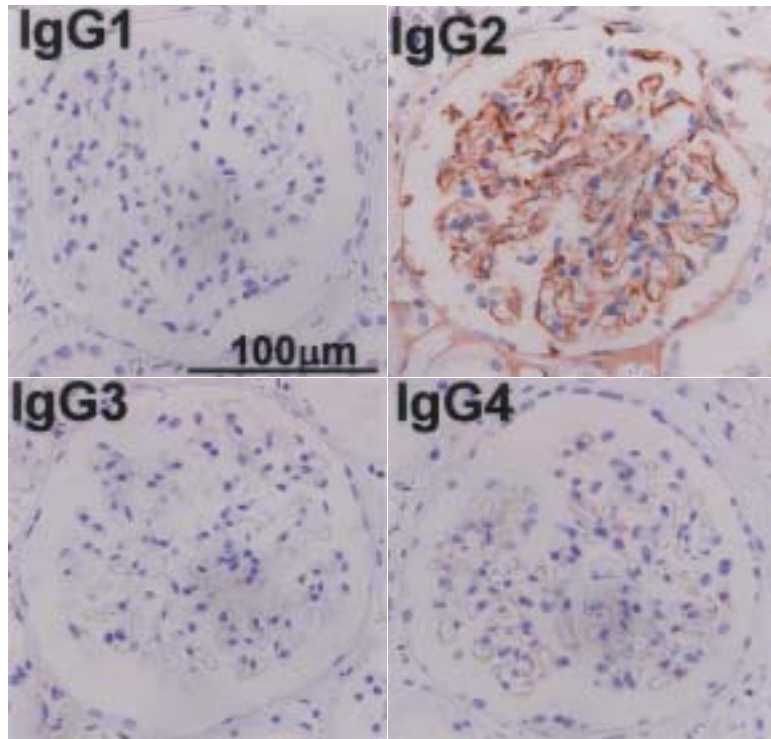


Fig. 4. Glomerular IgG subclass deposits

Glomerular IgG subclass deposition was immunohistochemically analyzed. In the present case, it can be seen that IgG2 was positive. Conversely, IgG1, IgG3 and IgG4 were negative. The scale bar is indicated in Panel IgG1.

観察した 50 個の糸球体のうち硬化糸球体は観察されず、メサンギウム細胞の増殖や基質の増加も確認されなかった。また、動脈や静脈などの血管系硝子様変化、間質の炎症細胞浸潤、尿細管の萎縮性変化なども認められなかった。PAM 染色像においては、腎糸球体基底膜には明らかなスパイク形成は認められないものの (Fig. 3B)、強拡大では基底膜上皮側に沈着物が確認された (Fig. 3C)。蛍光染色では IgG の糸球体基底膜への巣状分節状の微細顆粒沈着が認められた (Fig. 3D)。電顕像では糸球体基底膜上皮下に顆粒状の高電子密度沈着物が確認されたものの、その周囲での基底膜物質の突出は伴っておらず (Fig. 3E)、メサンギウム領域での高電子密度沈着物も認められなかった。以上の所見から膜性腎症 stage I と診断した。糸球体基底膜に沈着した IgG のサブクラス解析では IgG2 の沈着が認められた (Fig. 4)。また、前立腺には転移を伴わない最大径 1 cm ほどの高分化型腺癌 (不顕性癌) が認められた。

考 察

高齢発症のネフローゼ症候群においては、原発性の糸球体疾患に加えて、糖尿病、悪性腫瘍、アミロイドーシス、膠原病などによる 2 次性糸球体疾患の頻度が高くなる⁴⁾。本症例における入院後の検査では、膠原病の存在を示唆する所見に乏しく、耐糖能異常の指摘歴があるものの眼底検査にて網膜症の存在も確認されないことから、膠原病や糖尿病による腎障害である可能性は低いものと思われた。

一方、ステロイド治療により尿蛋白の減少と腎機能の回復、浮腫の改善を認めたことは、免疫学的機序を介したネフローゼ症候群であることを示している。われわれの提示した症例においては、入院当初著明な腹水貯留を伴っており腹部膨満感が強かったことから、腎生検の施行に至らなかったものの、剖検にて膜性腎症と肺腺癌の合併が確認された。悪性腫瘍への膜性腎症の随伴の機序には不明な点が多いものの、腫瘍抗原が関連した機序が想定されている^{2,3)}。肺癌とネフローゼ症候群の合併に関する本邦での 17 症例の集計によると、肺癌の内訳は扁平上皮癌 6 例、小

細胞癌 5 例, 腺癌 4 例であり, ネフローゼ症候群をきたした腎病変の内訳は膜性腎症が 14 例, 微小変化群 1 例, 膜性増殖性糸球体腎炎 1 例であり, 本症例に認められた肺腺癌と膜性腎症の合併は決して例外ではない⁴⁾。

膜性腎症は比較的高齢者に多く, 肺癌のみならず胃癌などの固形癌との合併頻度が高いことが知られており^{2~4)}, 病理診断し得た膜性腎症の症例に遭遇した場合には, ネフローゼ症候群の治療に先立ち, 便潜血検査や大腸内視鏡検査, CEA や prostate-specific antigen (PSA) などの腫瘍抗原検査の実施が潜在する悪性腫瘍の検索に有用である可能性が指摘されている^{5,6)}。今回われわれが提示した症例における入院時の胸部 CT では, 両側胸水貯留により肺野における腫瘍性病変の同定は困難であった。また, 画像検査以外の悪性腫瘍の検索を行っておらず, ステロイド治療に先駆けての肺癌を含めた悪性腫瘍の存在は評価し得なかった。しかし, 第 27 病日に実施した腫瘍抗原検査では CEA, CYFRA21-1, NSE, SLX の上昇が認められたことを考慮すると, 入院早期に一連の悪性腫瘍の存在を念頭においた検索を行うことで, 治療方針を決定するうえで有用な情報が得られた可能性がある。したがって, 本症例のように高齢発症のネフローゼ症候群症例に遭遇した際には, 膜性腎症という病理診断が得られなくても, 治療方針を検討するうえで腫瘍抗原検査を含めた悪性腫瘍の検索を積極的に行うことが肝要であると思われた。

悪性腫瘍と膜性腎症によるネフローゼ症候群の合併症例においては, 悪性腫瘍の治療を優先することが推奨されている^{5~7)}。腫瘍の外科的摘出や化学療法および放射線治療などによる腫瘍病変の縮小, 消失に併行して, 尿蛋白が減少しネフローゼ症候群が寛解に至ることが知られていることに加えて^{4~10)}, 膜性腎症の治療にしばしば用いられるステロイドや免疫抑制薬による免疫反応の抑制が腫瘍病変の悪化を促す可能性が懸念されることが根拠となっている⁵⁾。しかし, 悪性腫瘍に対する治療を行っても膜性腎症の寛解に至らない症例に遭遇する場合があります^{3,11)}, これまでに報告されたステロイドによるネフローゼ症候群の治療を癌治療に先行させた症例において悪性腫瘍の悪化が必ずしも指摘されているわけではなく, 両者合併例におけるステロイド治療の影響に関する知見も乏しい^{12~14)}。したがって, 両者の合併時に悪性腫瘍の治療を一律に先行させるべきとは考えられず, 特に本症例のように, 治療開始時点において膜性腎症の病理診断に至っていないネフローゼ症候群に悪性腫瘍の合併が確認された場合などは, 悪性腫瘍の病期を評価したうえで, いずれの治療を優先するかについ

て, 個々の症例において評価するのが妥当かと思われる。

ところで, Burnstein らの悪性腫瘍に関連した膜性腎症例における時間的検討では, ネフローゼ症候群の診断が腫瘍の診断に先行した例と両者の診断が同時であった例がそれぞれおよそ 40% であり, 腫瘍の診断がネフローゼ症候群の診断に先行した例がおよそ 20% であり, ほとんどの症例において両者は 12 カ月以内に発症していたことが確認された¹⁵⁾。本症例においては, 剖検により膜性腎症と肺腺癌および前立腺癌の診断に至っており, 癌の治療によるネフローゼ症候群の経時的な病態の変化を評価し得なかったことから, 膜性腎症と癌の関連については明確な言及は困難で, 全くの偶然による合併である可能性も十分に考えられる。しかし, 入院時の胸部 CT では胸水の貯留により肺の腫瘍性病変の確認は困難であったものの, ステロイド治療開始後の浮腫の改善とともに容易に腫瘍性病変が指摘し得たこと, 今回のネフローゼ症候群発症以前には尿蛋白の指摘歴がないこと, 病理所見上膜性腎症の stage I であり比較的早期病変であると考えても矛盾しないこと, および腫瘍抗原検査の結果から, 本症例においては肺腺癌が膜性腎症発症へ関与していた可能性が示唆される。膜性腎症を伴う悪性腫瘍には癌腫が多いことはすでに多くの報告から明らかとなっているが⁶⁾, 扁平上皮癌や腺癌などの組織型と膜性腎症の予後に関する知見は乏しい。多くの症例が 12 カ月以内に死の転帰をとり, 2 年以上の生存率が少ないなどの実情が影響しているものと思われ⁶⁾, 今後の検討課題と考えられる。近年, 糸球体に沈着した IgG のサブクラス解析が原発性膜性腎症と腫瘍関連膜性腎症との鑑別に有用である可能性が指摘されており, 後者においては, 前者と比較して IgG1 や IgG2 の染色強度が高いことが示されている^{16,17)}。実際, 本症例においても IgG2 が強く染色される傾向が観察されており, 症例の蓄積による詳細な解析に期待したい。

DIC は凝固線溶状態のバランス異常が顕著となり, 消費性凝固障害による出血症状と多発血栓による主要臓器の循環障害に基づく臓器症状を呈し, 感染や悪性腫瘍に伴うことが多い^{18,19)}。本症例においては, ステロイド治療の経過中に DIC を発症したことから, 感染症による可能性も念頭におき精査を進めたが, この可能性を支持する臨床および検査所見は認められなかった。一方, 同時期に行った喀痰細胞診において class IV および class V の異型細胞を認めたこと, 第 36 病日に施行した胸部 CT では, 入院時に施行した胸部 CT では同定し得なかった腫瘍性病変が確認されたこと, 血清腫瘍マーカー値の上昇 (Table 1) を伴っていたこ

となどから、肺悪性腫瘍に関連した DIC である可能性を念頭におき治療を継続していた。実際、本症例における剖検では、上述したように肺腺癌が確認されており、病理学的に癌組織の脈管侵襲が高度であり、左右肺組織内の小血管内にフィブリン血栓および腫瘍塞栓を認めていたことから、腫瘍細胞の血管内浸潤や腫瘍細胞により産生される凝固促進物質の血液中への放出などが DIC の発症に関与したものと考えて矛盾しないものと思われた¹⁵⁾。

結 語

剖検にて膜性腎症と肺腺癌の診断に至ったネフローゼ症候群の 1 例を経験した。高齢発症のネフローゼ症候群に遭遇した際には、病理診断に至らなくとも悪性腫瘍が潜在する可能性を念頭におき、精査を進める必要がある。

本文の要旨は、第 37 回日本腎臓学会東部学術大会(2007 年 10 月、さいたま市)において発表した。

文 献

- 田部井 薫. 悪性腫瘍合併症としての腎不全. 臨牀透析 2005 ; 21 : 437-443.
- Lee JC, Yamauchi H, Hopper J. The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Int Med* 1966 ; 64 : 41-51.
- Ronco PM. Paraneoplastic glomerulopathies : new insights into an old entity. *Kidney Int* 1999 ; 56 : 355-377.
- 渡辺賢治, 山澤文裕, 今福俊夫. ネフローゼ症候群を合併した肺小細胞癌の 1 例及び過去 20 年間の文献的考察. 日内会誌 1988 ; 77 : 1421-1427.
- Jefferson JA, Couser WG. Therapy of membranous nephropathy associated with malignancy and secondary causes. *Semin Nephrol* 2003 ; 23 : 400-405.
- Short CD, Mallick NP. Membranous nephropathy. In : Schrier RW ed. *Diseases of the kidney and urinary tract* 7th ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 1743-1772.
- Appel GB, Radhakrishnan J, D'Agati V. Secondary glomerular disease. In : Brenner BM ed. *Brenner & Rector's The Kidney* 8th ed. Philadelphia, PA : Saunders Elsevier, 2008 : 1067-1146.
- Shikata Y, Hayashi Y, Yamazaki H, Shikata K, Makino H. Effectiveness of radiation therapy in nephrotic syndrome associated with advanced lung cancer. *Nephron* 1999 ; 83 : 160-164.
- 立花昭生, 鈴木和恵, 畠山 忍, 永山雅晴, 岡野 弘. ネフローゼ症候群を合併し Etoposide により尿蛋白の減少をみた肺扁平上皮癌の 1 例. 日胸疾会誌 1992 ; 30 : 1350-1354.
- 矢野孝明, 若林久男, 赤本伸太郎, 谷内田真一, 岡野圭一, 白杵尚志, 前田 肇. ネフローゼ症候群を合併した消化器悪性腫瘍に対して外科的治療を施行した 5 例の検討. 日消外会誌 2006 ; 39 : 1627-1631.
- Couser W, Wagonfeld J, Spargo B, Lewis EJ. Glomerular deposition of tumor antigen in membranous nephropathy associated with colonic carcinoma. *Am J Med* 1974 ; 57 : 962-970.
- Couser WG, Alpers CE. Membranous nephropathy. In : Neilson EG and Couser WG eds. *Immunologic renal disease* 2nd ed. Philadelphia, PA : Lippincott Williams & Wilkins, 2001 : 1030-1055.
- 福田祐幹. 膜性腎症と悪性腫瘍. 治療 1993 ; 75 : 403-406.
- 三宅千恵, 浪江 智, 山澤紀子, 佐々木 修, 荻野真理子, 宮崎健一, 大園恵幸, 河野 茂, 原田孝司, 堀田義雄, 田口 尚. 進行胃癌に合併した膜性腎症の 1 例 : 胃全摘術および化学療法後に寛解したネフローゼ症候群. 腎と透析 1996 ; 40 : 825-828.
- Burnstein DM, Korbet SM, Schwartz MM. Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* 1993 ; 22 : 5-10.
- 吉村光弘. 2 次性ネフローゼ症候群の治療. 悪性腫瘍に伴うネフローゼ症候群. 内科 2004 ; 94 : 119-123.
- Ohtani H, Wakui H, Komatsuda A, Okuyama S, Masai R, Maki N, Kigawa A, Sawada K, Imai H. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 574-579.
- 的場敏明. 敗血症. 医学のあゆみ 2003 ; 206 : 33-36.
- 中川 克, 辻 肇. 固形癌と DIC. その病態と治療. 医学のあゆみ 2003 ; 206 : 43-47.