

症 例

微小変化型ネフローゼ症候群を合併した肺扁平上皮癌の1例

山縣 俊之 赤松啓一郎 黒田 真由 山縣 優子 西本 武司
 中西 宏公 土生 康雅 池田 剛司 味村 啓司 湯川 進

要旨: 症例は69歳男性, 蛋白尿, 血尿を認めて入院した。入院時胸部X線写真で腫瘤影を認め, 精査の結果微小変化型ネフローゼ症候群および肺扁平上皮癌と診断された。ネフローゼ症候群にステロイド治療を行い, その後肺癌に対し放射線療法および化学療法を行った。肺癌の縮小に伴い蛋白尿は減少し, ネフローゼ症候群は完全寛解に至った。一般に悪性腫瘍に合併するネフローゼ症候群の原疾患としては悪性リンパ腫などの非上皮性腫瘍が多いが, 上皮性腫瘍のなかでは肺癌の報告がもっとも多い。また悪性腫瘍に合併するネフローゼ症候群では膜性腎症を呈するものが半数以上を占めており, 発症機序については免疫複合体の沈着などが考えられている。微小変化型ネフローゼ症候群はホジキン病との合併が多いが, 肺癌との合併はまれであり, 発症機序についても膜性腎症とは異なるものと推測される。

キーワード: 扁平上皮癌, ネフローゼ症候群, 微小変化型

Squamous cell carcinoma, Nephrotic syndrome, Minimal change type

緒 言

中高年者における悪性腫瘍において, ときにネフローゼ症候群が合併することが知られている。原発巣としては上皮性の悪性腫瘍, とくに肺癌がもっとも多く¹⁾, また腎組織では膜性腎症がその約60%を占めると報告されている^{1,2)}。

今回我々は微小変化型のネフローゼ症候群を合併した肺扁平上皮癌で, 肺癌の縮小とともに完全寛解状態となり, 現在まで再発なく経過している症例を経験したので報告する。

症 例

症例: 69歳, 男性。

職業: 芸術家。

主訴: 全身倦怠感, 顔面・下肢浮腫。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 特記すべきことなし。

個人歴: タバコ40本/日×40年, アルコール 酒1合/日×40年

現病歴: 平成7年5月上旬感冒罹患後, 顔面・下肢の浮腫が出現し, 近医で蛋白尿, 血尿を指摘された。投薬を受けたが改善がみられず浮腫が増強するため, 精査加療目的で当科に紹介され入院となった。当科受診までに

胸部X線写真は撮影されておらず, 胸部陰影についてはまったく指摘されていなかった。

入院時現症: 身長161cm, 体重50kg, 体温37℃, 脈拍72/分・整, 血圧140/80mmHg, 顔面やや浮腫状, 表にリンパ節触知せず, チアノーゼ・ばち指認めず, 心音・呼吸音異常なし, 腹部異常なし, 下肢に浮腫を認めた。神経学的所見に異常は認めなかった。

入院時検査成績 (Table 1): 一般検血には異常を認めず, 血液生化学で血清総蛋白が5.7g/dl, アルブミンが2.2g/dlと低下し, 総コレステロールが359mg/dlと増加していた。検尿では蛋白・潜血とも強陽性で, 1日蛋白量は4.4gであった。血清補体価の異常は認めず, 腫瘍マーカーではCEAが16.3μg/l, SCC17.5μg/lといずれも高値を呈していた。

入院時の胸部X線写真 (Fig. 1) では左下肺野に50×40mmの境界明瞭, 辺縁やや不整な腫瘤影を認めた。胸部CT写真 (Fig. 1) では左S8領域に腫瘤影を認め, また気管分岐下リンパ節の腫大が認められた。

以上の結果から, 腎臓についてはネフローゼ症候群と診断し, 治療方針決定のため腎生検を施行した。腎組織では合計16個の糸球体が得られたが, 光顕上, PAS染色・PAM染色において, すべての糸球体で基底膜の肥厚やメサンギウム基質あるいは細胞の増加といった異常所見は認められず (Fig. 2, PAS染色), 蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着はまったく認められなかった。また電顕所見においても糸球体基底膜の断裂, 免疫複合体の沈着といった所見はみられず, 一部に foot

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Urinalysis	
WBC	4,900 /mm ³	Na	140 mEq/l	Prot	300 mg/dl
RBC	493 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.4 mEq/l	Sugar	(-)
Hb	14.9 g/dl	Cl	102 mEq/l	OB	(3 +)
Ht	42.8 %	BUN	26 mg/dl	24hr-Protein	4,480 mg/day
PBC	23.0 × 10 ⁴ /mm ³	Cr	1.0 mg/dl	Cr	876 mg/day
seg	63 %	UA	9.6 mg/dl	² -MG	108 μg/l
eos	2 %	TP	5.7 g/dl	24 Cer	79.1 l/day
mono	7 %	Alb	2.2 g/dl	Protein fraction	
lymph	28 %	TC	359 mg/dl	serum	
PT	117 %	TG	150 mg/dl	Alb	37.7 %
APTT	13.7 sec	glucose	90 mg/dl	¹ -glg	3.7 %
FDP	27.6 mg/l	ALP	189 U/l	² -glb	20.1 %
Serum		-GTP	38 U/l	-glb	13.0 %
ESR	78 mm/h	GOT	34 U/l	-glb	25.6 %
CRP	1.7 mg/dl	GPT	25 U/l	urine	
IgA	451 mg/dl	ChE	1,020 U/l	Alb	69.0 %
IgM	96 mg/dl	LDH	336 U/l	¹ -glg	7.0 %
IgG	1,450 mg/dl	² -MG	3.6 mg/l	² -glb	4.4 %
CH50	36.7 U/ml			-glb	9.5 %
C3	101 mg/dl			-glb	10.1 %
C4	61 mg/dl				
SCC	17.5 μg/l				
CYFRA	4.8 ng/ml				

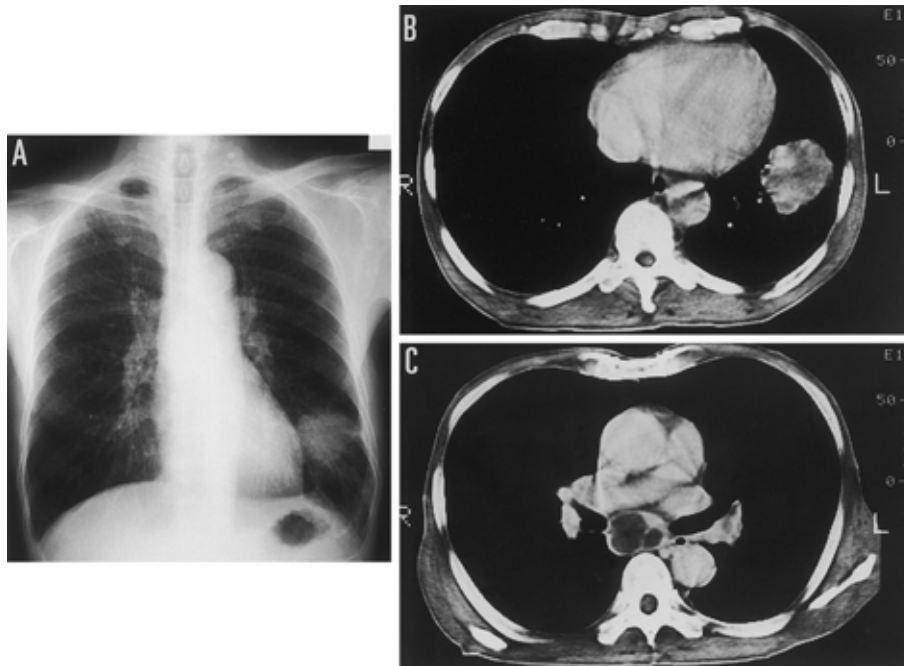


Fig. 1 (A) Chest X-ray on admission shows mass shadow in the left lower lung field. (B, C) Chest CT image on admission show heterogeneous mass and subcarinal lymph-node swelling

process の癒合を認めるのみで、これらの所見から微小変化型と判断した。尿管や間質には明らかな異常は認めなかった。胸部陰影については、気管支鏡下生検を施行し、扁平上皮癌と診断された(T 2 N 2 M 0, stage III_A)。

入院後経過 (Fig. 3): ネフローゼ症候群による全身の浮腫、倦怠感、低蛋白血症が強く、ただちに肺癌に対する治療を施行することは不可能と判断し、まずネフローゼ症候群に対してメチルプレドニゾロン 1g/日 × 3日

間、以後プレドニゾロン 40 mg/日経口投与による治療を開始した。ステロイド治療開始後尿蛋白は徐々に減少しはじめ、全身状態、浮腫も改善傾向を示したため、肺癌に対する治療を平行して行う目的で、腎臓に影響の及

ばない放射線療法を 6 月 19 日から開始した(計 40 Gy)。その結果、肺腫瘍は縮小傾向がみられ、また尿蛋白はさらに減少し、6 月末には一日尿蛋白量が 1 g 以下となったため、肺癌に対して 7 月 8 日から化学療法の併用を行った。放射線および 1 クールの化学療法終了時点で肺腫瘍は著明に縮小し (Fig. 4), またネフロゼ症候群も寛解状態となった。患者の強い希望で化学療法は 2 クール目を施行せず、プレドニゾロンを減量後退院となった。退院後プレドニゾロンをさらに漸減し、平成 8 年 8 月 28 日で中止したが現在に至るまで 13 カ月間尿蛋白の増加、および肺癌の増悪はみられていない。

考 察

本症例はほぼ同時期に発症した肺扁平上皮癌とネフロゼ症候群を合併した一例である。悪性腫瘍とネフロゼ症候群の合併については、Lee¹⁾や Eagan²⁾の報告がよく引用されるが、Eagan らによると、原発巣は上皮性の悪性腫瘍の中では肺癌が 67 例中 28 例ともっとも多く、さらにその組織型についての本邦での報告例の集計によれば³⁾、15 例の肺癌症例において扁平上皮癌が 6 例、小細胞癌が 5 例、腺癌が 4 例であった。また悪性腫瘍に合併するネフロゼ症候群の腎組織については膜性腎症の頻度が高いといわれており、Eagan ら²⁾は上皮性悪性腫瘍の 48 例中 33 例 (68%) に、立花ら³⁾は 16 例中 14 例 (87%) にみられたとしている。逆に Zech ら⁴⁾は 60 歳以上の膜性腎症によるネフロゼ症候群の約 1/4 が悪性疾患と関連していたと報告している。これに対し、本症例のように微小変化型の組織像を呈する症例の報告は、著者が検索しえた限りでは、Moorthy⁵⁾や Meyrier⁶⁾が小細胞肺癌に微小変化型のネフローゼ症候群を合併した症例を報告しているにすぎず、扁平上皮癌との合併に

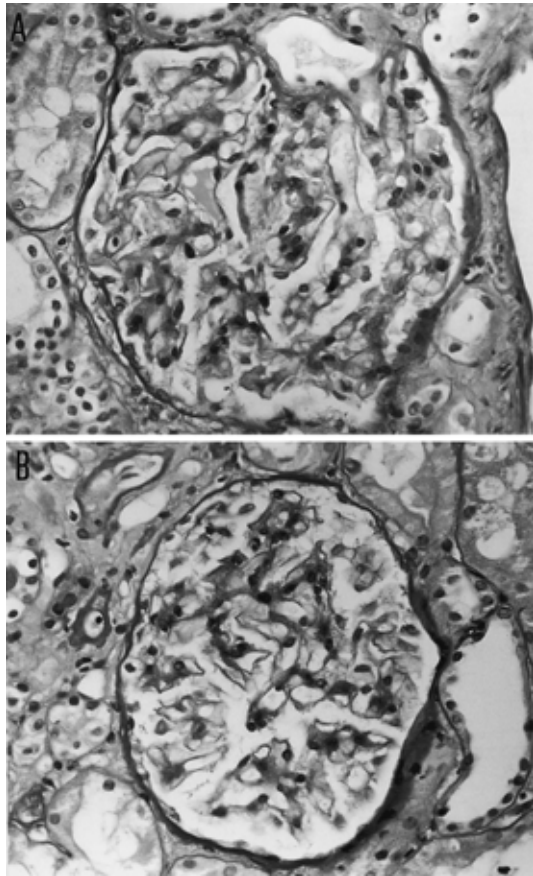


Fig. 2 (A, B) Light microscopic views of kidney tissue show no significant abnormalities in glomerulus. (PAS stain, x 200)

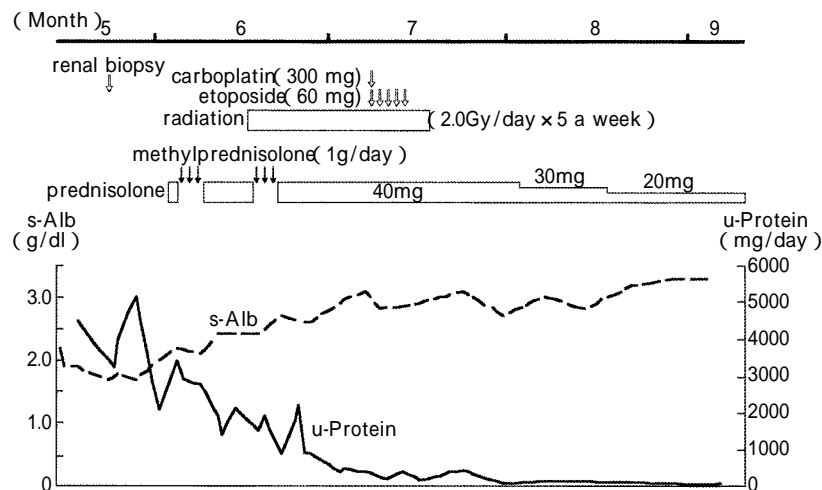


Fig. 3 Clinical course

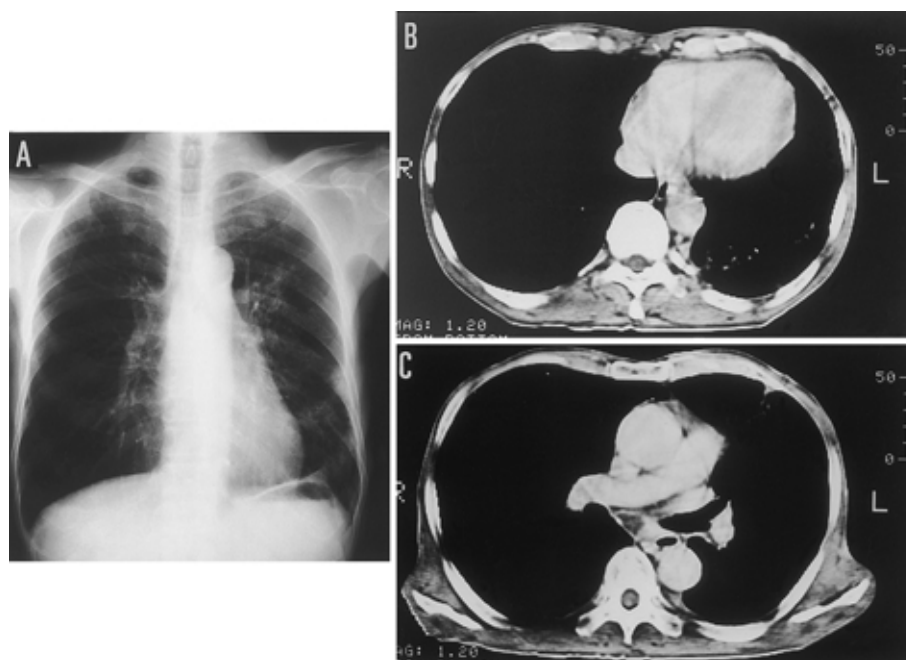


Fig. 4 (A) Chest X-ray films after treatment. The lung tumor had significantly decreased in size. (B, C) Chest CT images after treatment show decrease in primary tumor and mediastinal lymph nodes.

についての報告は認められなかった。

一般にネフローゼ症候群の発症と肺癌の発生との間に因果関係があるかどうかの証明は困難である。肺癌加療後の経過観察中にネフローゼ症候群が発症した報告³や、本症例のごとくほぼ同時期に両疾患が発症したと考えられる報告も認められる^{7,8)}。また Pedersen⁹⁾は肺癌症例において明らかに蛋白尿の頻度が高いこと、その頻度が肺癌の進行度と関連があること、小細胞肺癌においてより頻度が高いことを報告しており、肺癌と腎疾患の発症との間には、偶然による合併の可能性も否定できないものの、なんらかの関連性があることが示唆される。

本症例においては、残念ながら患者の全身状態などの理由から、肺癌の治療が先行できなかったこと、また悪性疾患であるため、ステロイド治療のみでネフローゼ症候群の完全寛解を待つ余裕がなかったことから、肺癌の縮小でネフローゼ症候群が完全寛解したかどうかについてははっきりと言及はできず、まったくの偶然による合併の可能性も十分に考えられる。ただ、1. 今回ネフローゼ症候群を発症するまでまったく蛋白尿等の既往がなく、高齢での初回発症であること、2. 肺癌発見時の大きさからみて肺癌の発生の方が蛋白尿出現よりも先行していた可能性が高く、また蛋白尿、浮腫の発症が非常に急激であったこと、3. ステロイド治療に反応してある程度蛋白尿の減少が認められたが、さらに肺癌の著明な縮小と一致するような形でネフローゼ症候群が完全寛解にいたり、ステロイドを中止後も長期間再燃がみられな

いことなどから、肺癌の発生がネフローゼ症候群の発症になんらかの関与をしていたのではないかと推察される。

上皮性腫瘍におけるネフローゼ症候群の発症機序について、膜性腎症においては腫瘍関連抗原が糸球体病変に証明されることがあり、また腫瘍の切除や縮小によりネフローゼ症候群が寛解したり、腫瘍の再発による増悪がみられたりすることから、腫瘍関連抗原とその抗体が免疫複合体を形成し糸球体に沈着し発症する可能性が推察されている¹⁰⁾。さらに腫瘍マーカーであるCEAの沈着が糸球体に認められることもあり、これらの因子が発症に関与している可能性も考えられている¹¹⁾。

一方、微小変化型に関しては、糸球体上皮細胞から合成されるヘパラン硫酸プロテオグリカンによって形成される陰性荷電の減少が蛋白尿の原因と考えられている。この原因として以前から細胞性免疫(T細胞)の異常が考えられてきたが、陰性荷電を消失させるなんらかの物質がT細胞から分泌されているという報告が散見され¹²⁾、その原因物質として血管透過性因子(vascular permeability factor (VPF))¹³⁾やinterleukin-2 (IL-2)¹⁴⁾などがあげられている。VPFはネフローゼ症候群の患者T細胞において無刺激で有意に多く産生されることから注目された。またIL-2はその投与により、糸球体基底膜の陰性荷電の減少が起こることで注目された。悪性疾患と微小変化型の合併においては、ホジキン病との合併が多くみられることから、とくに近年上記のような細胞性

免疫(T細胞の機能異常)とT細胞から産生されるリンホカインなどのサイトカインの関与が推察されている¹⁵⁾。これに対し、上皮系腫瘍、とくに肺扁平上皮癌と微小変化型の合併については、著者の検索した限りでは報告例が認められなかったが、現在考えられている微小変化型ネフローゼ症候群の発症機序と同様に、肺扁平上皮癌においてもT細胞系の異常や、種々のリンホカインの関与により、陰性荷電の消失あるいはfoot processの癒合といった形態学的な変化をもたらしている可能性が推察される。しかし残念ながら自験例では細胞性免疫や免疫複合体、リンホカインなどの検査がまったく行われていないため、本症例においてこれらの免疫系の異常が存在したかどうかについては不明である。

ネフローゼ症候群を合併した肺癌症例においては、どちらの治療を優先するかは個々の症例での全身状態、その他の要因が大きく影響すると考えられるが、文献的には肺癌の外科的摘出⁸⁾¹⁶⁾、あるいは化学療法等による腫瘍の縮小、消失に伴い蛋白尿の減少やネフローゼ症候群の寛解が得られたという報告もみられる³⁾。Pauker¹⁶⁾は肺癌の治療後、約1/4の例で蛋白尿の消失、半数で蛋白尿の減少がみられ、残りの1/4はネフローゼ状態が持続すると述べている。以上のようなことから肺癌とネフローゼ症候群の合併例における予後については治療前の肺癌の進行度や治療経過に影響される部分が大いと考えられるが、肺癌が十分にコントロールされたならば、本症例のごとくネフローゼ症候群も寛解し、再燃することなく経過する症例があることから、可能な限り肺癌に対して積極的に加療を試みるべきであると思われる。しかし一方で、William⁸⁾はネフローゼ症候群を合併した肺癌症例の予後は非常に悪いと述べており、またPedersen⁹⁾は肺癌において蛋白尿を伴う症例は、蛋白尿を認めない症例に比べ有意に予後が悪く、蛋白尿の有無が肺癌の予後を規定するひとつの因子となりうるのではないかと報告している。また一旦ネフローゼ症候群が完全寛解に至った症例では、経過観察中に蛋白尿が再び認められた場合、遠隔転移を含めた肺癌の再発を示唆している可能性があり⁹⁾¹⁰⁾、経過観察においては蛋白尿の再出現に十分注意する必要がある。

文 献

- 1) Lee JC, Yamauchi H, Hopper JJ: The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* 1966; 64: 41-51.
- 2) Eagan JW, Lewis EJ: Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* 1977; 11: 297-306.
- 3) 立花昭生, 鈴木和恵, 畠山 忍: ネフローゼ症候群

を合併し、Etoposideにより尿蛋白量の減少をみた肺扁平上皮癌の1例. *日本胸部疾患学会誌* 1992; 30(7): 1350-1354.

- 4) Zech P, Colon S, Pointer P: The nephrotic syndrome in adults aged over 60: Etiology, evolution and treatment of 76 cases. *Clin Nephrol* 1982; 18: 232-236.
- 5) Moorthy AV: Minimal change glomerular disease: a paraneoplastic syndrome in two patients with bronchogenic carcinoma. *Am J Kidney Dis* 1983; Jul 3(1): 58-62.
- 6) Meyrier A, Delahousse M, Callard P: Minimal change nephrotic syndrome revealing solid tumors. *Nephron* 1992; 61(2): 220-223.
- 7) 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例および過去20年間の文献的考察. *日本内科学会誌* 1988; 77(90): 1421-1427.
- 8) Coltharp WH, Lee SM, Miller RF: Nephrotic syndrome complicating adenocarcinoma of the lung with resolution after resection. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 308-309.
- 9) Pedersen LM, Milman N: Prevalence and prognostic significance of proteinuria in patients with lung cancer. *Acta Oncologica* 1996; 35(6): 691-695.
- 10) Goldstein D, Kelly R, Ralston M: Chemotherapy influencing the course of nephrotic syndrome in colonic carcinoma. *Med Oncol Tumor Pharmacother* 1987; 4: 101-105.
- 11) Costanza ME, Pinn VE, Schwarts RS: Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289: 520-522.
- 12) Maruyama K: Effect of supernatants derived from T lymphocyte culture in minimal change nephrotic syndrome on rat kidney capillaries. *Nephron* 1989; 51: 73-76.
- 13) Tomizawa S: Studies of vascular permeability factor derived from T lymphocytes and inhibitory effects of plasma on its production in minimal change nephrotic syndrome. *Nephron* 1985; 41: 157-160.
- 14) Saxena S: Pattern of interleukins in minimal change nephrotic syndrome of childhood. *Nephron* 1993; 65: 56-61.
- 15) Dabbs DJ: Glomerular lesions in lymphoma and leukemia. *Am J Med* 1986; 80: 63-70.
- 16) Pauker SG, Kopelman RI: Clinical problem solving. *N Engl J Med* 1993; 6(3): 1621-1624.

Abstract

Squamous Cell Lung Cancer with Minimal-change Nephrotic Syndrome

Toshiyuki Yamagata, Keiitiro Akamatsu, Mayu Kuroda, Yuko Yamagata,
Takeshi Nisimoto, Hirotaka Nakanishi, Yasumasa Habu, Takeshi Ikeda,
Keiji Mimura and Susumu Yukawa

Wakayama Medical College The Third Department of Internal Medicine

7-27, Wakayama, Wakayama, Japan 640-8156

We report a case of squamous cell lung cancer with nephrotic syndrome. A 69-year-old man was admitted because of proteinuria and microhematuria. A plain chest X-ray film on admission showed a large mass in the left-lower lung field. The patient was given a diagnosis of minimal-change-nephrotic syndrome and squamous cell lung cancer. We first treated the nephrotic syndrome with glucocorticoid therapy, and then treated the lung cancer with chemo-radiotherapy. This reduced the lung cancer, alleviated the proteinuria, and completely resolved the nephrotic syndrome. Nephrotic syndrome is generally associated with malignant lymphoma and other non-epithelial neoplasms. As the underlying disease, epithelial neoplasms are less common, but lung cancer is one of the most widely reported. Histologically, most cases of cancer-associated nephrotic syndrome exhibit membranous nephropathy; Minimal-change nephrotic syndrome is rare. Deposits of immunocomplex on glomerular basement membrane are considered to play a pathogenic role in membranous nephropathy. However, the pathogenesis of minimal-change nephrotic syndrome is different.