

●症 例

微小変化型ネフローゼ症候群, 抗リン脂質抗体症候群, 溶血性貧血を合併した肺癌の1例

宮島 真治 田口 善夫 田中 栄作 井上 哲郎
 櫻本 稔 水口 正義 前田 勇司 馬庭 厚
 谷澤 公伸 岡元 昌樹 竹田 知史

要旨：症例は49歳の男性，両下肢浮腫と左下肢先端の疼痛にて入院，右肺野に腫瘤影を認め精査の結果微小変化型ネフローゼ症候群，抗リン脂質抗体症候群，温式自己免疫性溶血性貧血を伴うcStage IIIBの肺腺癌と診断した．肺癌以外の3疾患に対しステロイド投与を開始，その9日後より肺癌に対し化学放射線療法を行いPRとなり他3疾患も良好にコントロールされた．初診より1年1カ月後多発脳転移と共にループスアンチコアグラントなどの抗リン脂質抗体症候群のparameterが再増悪を示した．全脳照射により脳転移は著明に縮小，抗リン脂質抗体症候群のparameterも改善傾向を示し，初診より3年後良好に経過している．微小変化型ネフローゼ症候群，抗リン脂質抗体症候群，温式自己免疫性溶血性貧血はいずれも腫瘍随伴症候群と考えられ，これらが同時に随伴した報告例はなく貴重な症例と考え報告する．

キーワード：微小変化型ネフローゼ症候群，抗リン脂質抗体症候群，温式自己免疫性溶血性貧血，腫瘍随伴症候群，肺癌
 Minimal change nephrotic syndrome, Antiphospholipid syndrome,
 Autoimmune hemolytic anemia (warm type), Pananeoplastic syndrome, Lung cancer

緒 言

悪性腫瘍には約10%の頻度で種々の腫瘍随伴症候群の合併が起こると報告されており¹⁾，上皮性悪性腫瘍の中で肺癌での合併率は高い²⁾．今回我々は微小変化型ネフローゼ症候群，抗リン脂質抗体症候群，温式自己免疫性溶血性貧血による症状で発症した肺腺癌を経験したので報告する．

症 例

症例：49歳，男性．

主訴：両下肢浮腫，左下肢先端の痛み．

既往歴：46歳，尿路結石．

家族歴：母が急性心筋梗塞．

生活歴：喫煙歴：30本/日×30年，飲酒歴：機会飲酒，

職業：ゴルフ場管理．

現病歴：2002年4月下旬より左足のしびれ，10分間位歩いた時の左下肢のだるさを自覚，5月10日頃より

両下肢むくみを認め増強する為，14日他院受診，低蛋白血症，尿蛋白を認め，紹介にて17日当院受診，入院予約となる．しかし19日朝左下肢先端のしびれ，左足第4趾の痛みを自覚，増強するため21日緊急入院となる．

入院時現症：身長174.2cm，体重72.5kg，体温36.7℃，脈拍85/分・整，呼吸数12/分，血圧105/57mmHg，結膜に貧血・黄疸なし，表在リンパ節を触知せず，呼吸音清，心音純，腹部平坦・軟，下肢：両脛骨前面に高度，両足背に中等度の浮腫を認める，左大腿動脈触知微弱，同部でbruit聴取，左膝窩動脈，左後脛骨動脈，左足背動脈触知せず，左下肢第4趾にチアノーゼを認め紫色に変色，神経学的異常所見なし．

入院時検査所見 (Table 1)：白血球数，CRPの軽度の上昇を認めた．低アルブミン血症，尿蛋白高値，高コレステロール血症からネフローゼ症候群と，正球性貧血，ハプトグロビン低下，直接クームス試験陽性から温式自己免疫性溶血性貧血と，またAPTTの高度延長，ループスアンチコアグラント，抗CLB2GPI複合体抗体の上昇から抗リン脂質抗体症候群と診断した．腫瘍マーカーではCYFRAの軽度上昇を認めた．

画像所見 (Fig. 1)：胸部X線写真では右上肺野に一

Table 1 Laboratory data on admission

<Hematology>		<Biochemistry>		CH50	45.9 U/ml
WBC	10,200/ μ l	TP	4.2 g/dl	C3	152.2 mg/dl
Lym.	5.5%	Alb	1.4 g/dl	C4	46.0 mg/dl
Mono.	4.5%	γ -gl	23.5%	Direct Coombs test	(+) (IgG (2 +))
Eo.	2.0%	AST	25 IU/l	Indirect Coombs test	(+)
Seg	87.0%	ALT	20 IU/l	Lupus anticoagulant (LAC)	2.89
Band	1.0%	LDH	376 IU/l	antiCL- β 2GPI complex Ab	> 125 U/ml
RBC	3.31×10^6 / μ l	ALP	382 IU/l	IgG	863 mg/dl
Hb	9.4 g/dl	T-Bil	0.2 mg/dl	IgA	200 mg/dl
Ht	30.6%	BUN	10.0 mg/dl	IgM	315 mg/dl
Ret	7.2%	Cre	0.8 mg/dl	PR3-ANCA	< 10 EU
PLT	24.7×10^4 / μ l	Glu	115 mg/dl	MPO-ANCA	< 10 EU
ESR	130 mm/hr	T-Chol	410 mg/dl	<tumor marker>	
<Coagulation>		CK	215 IU/l	CEA	2.8 ng/ml
PT	13.2 sec	Na	138 mEq/l	CYFRA	5.9 ng/ml
aPTT	70.1 sec	K	4.1 mEq/l	proGRP	16.7 pg/ml
Fib	1,120 mg/dl	Cl	106 mEq/l	<Urinalysis>	
FDP	9 μ g/ml	Ca	7.5 mg/dl	Sugar	(-)
TAT	11.6 ng/ml	<serum>		RBC	5-10/HPF
		CRP	2.5 mg/dl	WBC	1-3/HPF
		RF	5.2 IU/ml	Oval fat body	10/LPF
		ANA	$\times 160$	Fatty cast	10/LPF
		Anti-DNA antibody	< 2.0 IU/ml	Urine protein	11.55 g/day
		LEcell	(-)	Selectivity index	0.20
		haptoglobin	1.1 mg/dl		

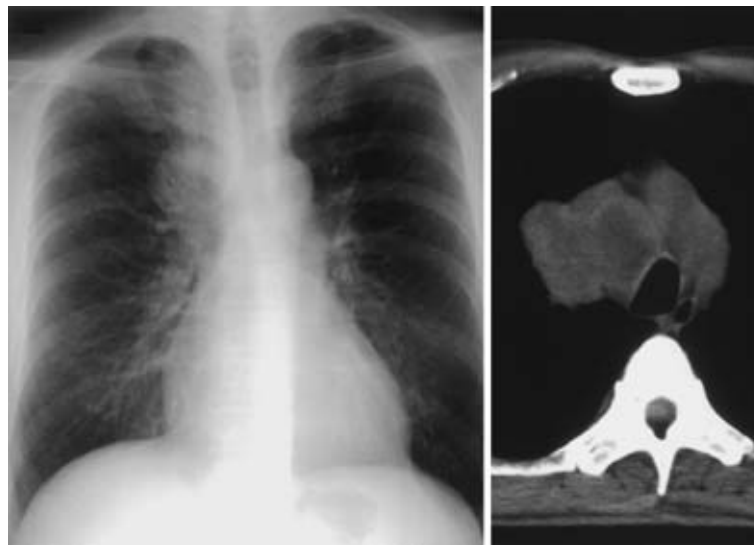


Fig. 1 Chest radiograph on admission (left) shows a nodular shadow adjuvant to the mediastinum in the right upper lung field. Chest CT scan on admission (right) shows a solitary nodule and ipsilateral mediastinal lymphadenopathy.

部縦隔に接した直径約4cmの腫瘤影を認めた。CTでは右肺門部に腫瘍を認め縦隔リンパ節と一塊となっていた。

入院後経過 (Fig. 2) : 入院後 TBNA を行い、腺管構造を示す異型性の強い細胞を認め腺癌と診断 (Fig. 3A),

全身検索ののち clinical stage IIIB (T4N2M0) の肺腺癌と診断した。またネフローゼ症候群の精査目的に腎生検を施行、光顕像では軽度のメサングイウムの増加を認めるのみ (Fig. 3B)、電顕像では足突起の癒合所見以外異常所見を認めず (Fig. 3C)、蛍光抗体法では IgG, A, M,

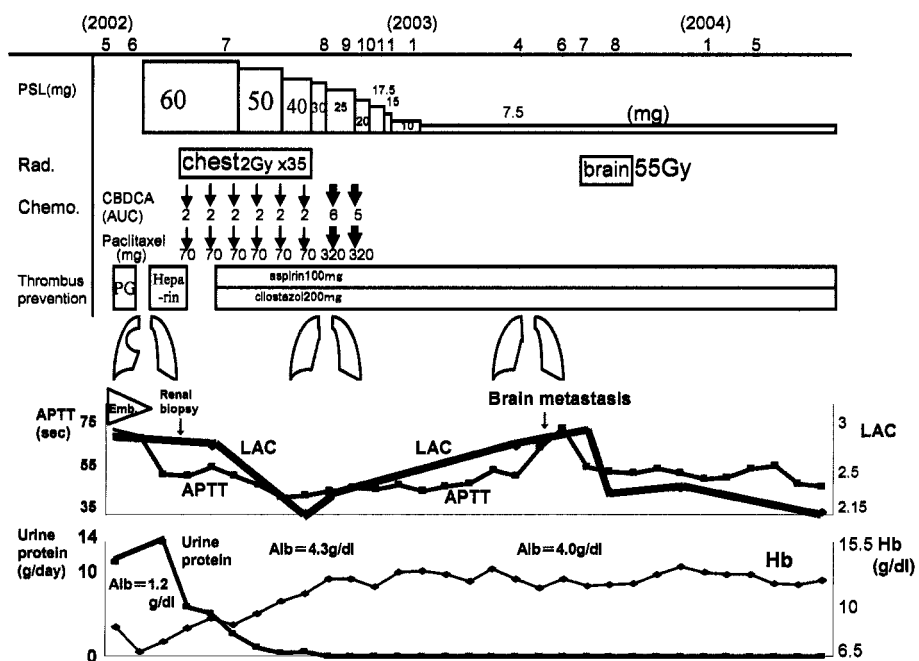


Fig. 2 Clinical course. Rad, radiation ; Chemo, chemotherapy ; PG, prostaglandin ; Emb, embolization

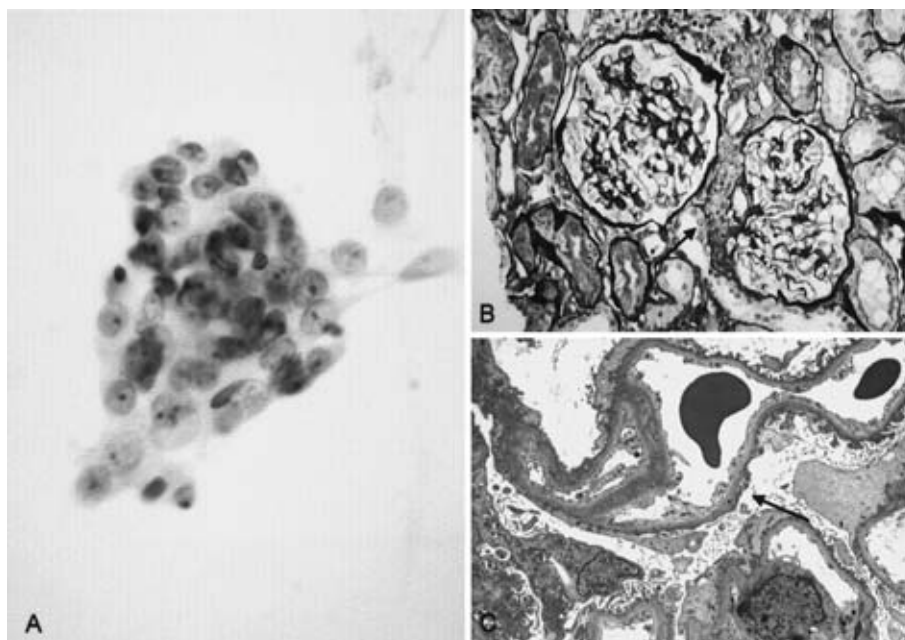


Fig. 3 Cytological findings obtained from the mediastinal lymph node (A) shows adenocarcinoma cells with a duct-like configuration (HE stain, $\times 400$). Renal biopsy shows normal findings apart from mild mesangial proliferation (arrow) (B, optical microscope image, PAM stain, $\times 400$), foot process fusion (arrow) (C, electronic microscope image, $\times 6,000$).

補体とも陰性, 以上より微小変化型ネフローゼ症候群と診断した.

また左下肢は ankle-brachial index 値の低下 (0.50) を認め, 臨床所見, 検査所見とあわせ抗リン脂質抗体症候群に伴う動脈塞栓と診断した. 入院直後よりプロスタグ

ランジン製剤の投与を開始, 塞栓は速やかに軽快傾向を示した. 一方ネフローゼ症候群による著明な全身浮腫, 体重の増加を認め, アルブミン値も 1.2g/dl まで低下したため 6月4日よりプレドニゾロンを 60mg/日より開始した. その9日後より肺腺癌に対し原発巣から縦隔に

対しての放射線照射 (総線量 70Gy, 2Gy/日, 35 分割) とその増感目的に carboplatin (1 コースあたり AUC2) と paclitaxel (1 コースあたり 40mg/m²) による化学療法 (1 週毎, 合計 6 コース) を行った. ステロイド治療開始直後より一日尿蛋白, 血中アルブミン値, 貧血, APTT 延長とも改善傾向を示し, 化学放射線療法後さらに改善, また肺腫瘍の著明な縮小 (CT の RECITE 基準で 80% 縮小) を認め, 照射終了後 carboplatin (AUC それぞれ 6, 5) と paclitaxel (それぞれ 180mg/m²) による化学療法を計 2 コース施行し PR となった. 1 年 1 カ月後多発脳転移が出現し全脳照射 (計 55Gy) を施行した. この時期に一致して APTT やループスアンチコアグラントが上昇, また脳転移への治療にて下降傾向を示した. 初診より 3 年 3 カ月後の現在プレドニンは漸減し 7.5mg/日 で続行, 増悪を認めず経過している.

考 察

本症例は微小変化型ネフローゼ症候群, 抗リン脂質抗体症候群, 自己免疫性溶血性貧血にて発症した肺腺癌の 1 例である. 一般にネフローゼ症候群と悪性腫瘍との合併では腎病変は膜性腎症が最多であることが知られており, 特に固形腫瘍に合併する腎病変では 44~68% を占めると報告されている³⁾. 一方微小変化型ネフローゼ症候群は固形癌との合併は稀であり Meylier らの報告では過去 16 例のみで, うち 4 例 (25%) のみが肺癌であった⁴⁾. 微小変化型ネフローゼ症候群と肺癌がほぼ同時に発見された症例は 1980 年以降で自験例を含め 10 例で^{4)~11)}, ステロイド投与 6 症例中 5 例 (83%) で良好な反応を示している. また化学療法施行 5 症例では全例で尿蛋白の減少を認めており両疾患の関与が示唆される.

ネフローゼ症候群と悪性腫瘍の合併機序として膜性腎症では免疫複合体の関与の可能性が高いと推察されているが, 微小変化型ネフローゼ症候群では T 細胞の機能異常や T 細胞から産生されるサイトカインによる糸球体基底膜の陰性荷電の減少が成因と推察されている¹²⁾.

一方抗リン脂質抗体症候群は抗リン脂質抗体, 自己免疫性溶血性貧血は抗赤血球抗体による自己免疫が病因とされている. 国内の有病者数はそれぞれ約 3,700 人, 1,000 人と推定されており稀な疾患である¹³⁾¹⁴⁾. 抗リン脂質抗体症候群と肺癌との合併例の報告は 1980 年以降自験例を含め 6 例のみ^{15)~19)}, 全例腺癌で, ステロイド投与 4 症例中 3 例 (75%) で良好な反応を示している. また温式自己免疫性溶血性貧血と肺癌との合併例の報告は 1980 年以降自験例を含め 3 例のみ²⁰⁾²¹⁾, 全例ステロイドに良好な反応を示している.

一般に腫瘍による浸潤, 圧迫などの直接的な症状ではなく, 腫瘍が産生する生理活性物質や腫瘍が誘導した自

己免疫反応による間接的な症状は腫瘍随伴症候群と定義されており, 肺癌では Cushing 症候群, 高 Ca 血症, Eaton-Lambert 症候群などがよく知られている. 今回合併した 3 疾患はいずれも稀な疾患であり, 悪性腫瘍, 特に肺癌などの固形癌との合併例の報告は極めて稀であった.

腫瘍随伴症候群の場合腫瘍に対する治療により随伴疾患の改善を認める例が報告されているが, 本例では腫瘍への治療と合併疾患への治療がほぼ同時に開始されており, これら 3 疾患が腫瘍随伴症候群との断定は困難である. しかし抗リン脂質抗体の parameter は肺癌原発巣や脳転移の病勢に相関し変動しており, 抗リン脂質抗体症候群は腫瘍随伴症候群と考えられる. また微小変化型ネフローゼ症候群と温式自己免疫性溶血性貧血が肺癌と同時に発症したことや稀な疾患であることから, 偶然的合併よりは肺癌に伴う腫瘍随伴症候群の可能性が高いと考えた.

文 献

- 1) Abeloff MD. Paraneoplastic syndromes. NEJM 1987; 317: 1598—1600.
- 2) 升谷雅行. 腫瘍随伴症候群. 呼と循 1996; 44: 1161—1167.
- 3) 松本 博, 長岡由女. 二次性ネフローゼ症候群—原因病態別考察—悪性腫瘍. 日本臨床 2004; 62: 1915—1918.
- 4) Meyrier A, Delahousse M, Callard P, et al. Minimal change nephrotic syndrome revealing solid tumors. Nephron 1992; 61: 220—223.
- 5) Moorthy AV. Minimal change glomerular disease: A paraneoplastic syndrome in two patients with bronchogenic carcinoma. Am J Kid Dis 1983; 3: 58—62.
- 6) 窪田靖志, 小池 透, 海老沢哲也, 他. コレステリン胸膜炎並びにネフローゼ症候群を合併した肺癌の 1 症例. 日内科誌 1984; 73: 422—423.
- 7) 辻本志朗, 山田亜美, 小口健一, 他. ネフローゼ症候群と悪性腫瘍. 東邦医会誌 1994; 41: 336—347.
- 8) 竹田 篤, 土肥まゆみ, 安藤亮一, 他. 微小変化型ネフローゼ症候群を合併した肺大細胞癌の 1 例. 日腎会誌 1997; 39: 648.
- 9) 山縣俊之, 赤松啓一郎, 黒田真由, 他. 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. 日呼吸会誌 1998; 36: 1032—1037.
- 10) 中村明彦, 福岡晃輔, 喜多村真治, 他. 固形癌に合併した微小変化型ネフローゼ症候群の 4 例. 日腎会誌 2000; 42: 435.
- 11) 石田祐二, 岡田浩一, 菅野義彦, 他. 悪性腫瘍に随伴する微小変化型ネフローゼ症候群はステロイド抵

- 抗性か? . 日腎会誌 2000;42:542.
- 12) Korzets Z, Golan E, Manor Y, et al. Spontaneous remitting minimal change nephropathy preceding a relapse of Hodgkin's disease by 19 months. *Clin Nephrol* 1992;38:125—127.
- 13) 小林茂人, 他. 抗リン脂質抗体症候群. 難治性血管炎に関する調査研究班事務局編. 難治性血管炎の診療マニュアル. キタ・メディア, 東京, 41—47.
- 14) 小澤敬也, 他. 溶血性貧血. 難病情報センターホームページ, 2002.
- 15) 吉田順一, 岩井敏郎, 真弓武仁, 他. 肺癌と劇症型抗リン脂質抗体症候群: 上腸間膜動脈閉塞に対する1手術例. *日外会誌* 1999;100:228—230.
- 16) 勝岡宏之, 三森康世, 郡山達男, 他. 多発性脳梗塞を反復し, 肺癌に合併した劇症型抗リン脂質抗体症候群の1剖検例. *脳神経* 2000;52:64—69.
- 17) Yamamoto T, Ito M, Nagata S, et al. Catastrophic exacerbation of antiphospholipid syndrome after lung adenocarcinoma biopsy. *J Rheumatol* 2000;27:2035—2037.
- 18) Kim JS, Choi EJ. Recurrent thromboembolism, adenocarcinoma and antiphospholipid syndrome. *Cerebrovasc Dis* 2002;14:266—267.
- 19) 武曾有美, 大島さやか, 樽谷勝仁, 他. 抗リン脂質抗体症候群と肺癌を合併した皮膚筋炎の1例. *皮膚の科学* 2003;2:64—65.
- 20) Honan W, Balazs J, Jariwalla AG. Autoimmune haemolytic anaemia (AHA) and lung carcinoma. *Bri J Cli Pra* 1986;40:35—36.
- 21) 埜村智之, 籠橋厚樹, 松下豊顯, 他. 自己免疫性溶血性貧血を合併した肺小細胞癌の1剖検例. *肺癌* 1988;28:282—283.

Abstract

A case of pulmonary adenocarcinoma accompanied by minimal change nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome and warm-type autoimmune hemolytic anemia

Shinji Miyajima, Yoshio Taguchi, Eisaku Tanaka, Tetsuro Inoue, Minoru Sakuramoto,
Masayoshi Minakuchi, Yuji Maeda, Ko Maniwa, Kiminobu Tanizawa,
Masaki Okamoto and Tomoshi Takeda

Department of Respiratory Medicine, Tenri Yorodu Soudansho Hospital

A 49-year-old man was urgently admitted due to edema in both leg and left toe pain. A chest radiograph revealed a solitary nodule in the right lung field. Detailed investigations including bronchoscopy and renal biopsy led to a simultaneous diagnosis of clinical stage IIIB pulmonary adenocarcinoma, minimal change nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome, and warm-type autoimmune hemolytic anemia. Prednisolone was administered for nephrotic syndrome, antiphospholipid syndrome and warm-type autoimmune hemolytic anemia, and 6 courses of chemotherapy with 70Gy radio-therapy were performed. The pulmonary nodule significantly decreased in size, and the other three autoimmune diseases appeared to be well-controlled. Thirteen months after admission, multiple brain metastases developed along with worsening antiphospholipid syndrome symptoms including lupus anticoagulant. Following whole-brain irradiation, the brain metastases decreased in size and antiphospholipid syndrome symptoms improved. Thirty-nine months after the initial visit, the primary lung cancer, its brain metastasis and the 3 other autoimmune diseases appeared to be well-controlled. The temporal correlation of the lung cancer and the three autoimmune diseases suggests the latter may be paraneoplastic syndrome.