

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

慶応義塾大学医学部内科学教室

渡辺賢治 山澤文裕 今福俊夫 岡田泰昌
米丸 亮 鈴木幸男 山口佳寿博 鈴木洋通
川城丈夫 猿田享男 横山哲朗

慶応義塾大学医学部病理 坂口 弘

日本内科学会雑誌 第77巻 第9号別刷

1988年9月10日

1例および過去20年間の文献的考察

慶応義塾大学医学部内科学教室

渡辺賢治 山澤文裕◇ 今福俊夫 岡田泰昌
米丸 亮 鈴木幸男 山口佳寿博 鈴木洋通
川城丈夫 猿田享男 横山哲朗

慶応義塾大学医学部病理 坂口 弘

概要 肺小細胞癌に合併し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74才男性で昭和59年8月、ネフローゼ症候群と診断され慶応義塾大学病院内科に入院した。胸部X線像上異常陰影を認め、喀痰細胞診で肺小細胞癌（燕麦細胞型）と診断された。肺小細胞癌に対し化学療法を施行したところ、腫瘍陰影の消失に伴いネフローゼ症候群は完全寛解した。腎生検所見は光顕、電顕、蛍光ともに膜性腎炎に一致するものであった。過去20年間に肺小細胞癌にネフローゼ症候群が合併した報告例は6例で、治療により寛解した例はそのうち2例であった。経過より本症例のネフローゼ症候群の発生機序に肺小細胞癌が関与していたことが示唆された。

〔日内会誌 77:1421~1427, 1988〕

緒 言

高令発症のネフローゼ症候群では二次性ネフローゼが40%前後を占めるといわれている¹⁾²⁾。その原因疾患として糖尿病、アミロイドーシス、悪性腫瘍、膠原病などがあげられている。中でも悪性腫瘍に伴うネフローゼ症候群は、1966年Leeの報告³⁾以来注目されてきた。

われわれは、ネフローゼ症候群を合併した肺小細胞癌で、肺小細胞癌の治療・寛解に引き続きネフローゼ症候群の寛解をみた1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 74才、男性。

主訴： 全身浮腫。

現病歴： 昭和59年8月より全身浮腫および1か月間に7kgの体重増加を認めたため、9月28日

当院内科に入院した。経過中、血痰・咳嗽・胸痛を認めなかった。

既往歴： 65才で、急性下壁心筋梗塞症で当院内科に入院し、以来定期的に尿検査、血液生化学検査、胸部X線写真撮影、心電図検査が行なわれていた。

家族歴： 特記すべきことなし。

職業歴： 60才まで設計士。

喫煙歴： タバコを昭和49年まで1日20ないし60本を50年間喫煙していた。

入院時身体所見： 身長155.7cm、体重65.6kg、体温35.6℃。呼吸数16/分、脈拍100/分、整。血圧132/90mmHg。全身に浮腫を認めた。軽度貧血を認めたが黄疸を認めなかった。チアノーゼ、ばち指を認めなかった。表にリンパ節を触知しなかった。心音は清であったが、右下肺野に打診上

〔昭和63年1月6日受稿〕

A case of the oat cell carcinoma of the lung presenting as nephrotic syndrome and a review of literatures in recent 20 years

Kenji WATANABE, Fumihiko YAMASAWA, Toshio IMAFUKU, Yasumasa OKADA, Makoto YONEMARU, Yukio SUZUKI, Kazuhiro YAMAGUCHI, Hiromichi SUZUKI, Takeo KAWASHIRO, Takao SARUTA, Tetsuro YOKOYAMA and Hiroshi SAKAGUCHI¹⁾, The Department of Medicine and Pathology¹⁾, School of Medicine, Keio University, Tokyo

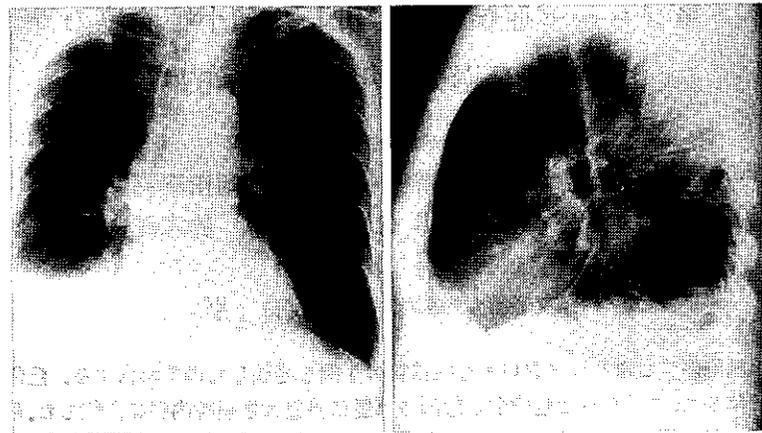


図1. 昭和59年9月入院時胸部X線写真

濁音界を認め、両側上肺野で乾性ラ音および左下肺野で吸気終末に湿性ラ音を聴取した。腹部は膨満し、腹水を認めた。神経学的には特記すべき所見を認めなかった。

入院時検査成績(表1): 血沈は、1時間値120mmであった。尿では蛋白が強陽性で、尿沈渣では脂肪球、脂肪細胞を認めたが、顆粒円柱を認めなかった。血液学的検査では、軽度の貧血を認めた。血液生化学検査では、血清蛋白量3.5g/dl、アルブミン量1.2g/dl、コレステロール量582mg/dlであった。補体の低下は認められず、 α フェトプロテイン(以下AFP)、癌胎児性抗原(以下CEA)も正常範囲内であった。1日尿蛋白量は10~12gで、transferrinとIgGによるselectivity indexは0.33以上であった。血液ガス分析では、室内気吸入下でPao₂57Torr、Paco₂41Torrであり、呼吸不全状態にあった。また、胸水は黄色透明で、性状は漏出液であり、胸水細胞診を2回施行し、class IIであった。

入院時の胸部正面X線写真では、右肺門部の陰影増強および右に強い両側胸水貯留を認めた。側面写真においては、4.3×3.1cmの肺門部腫瘤影を認めた(図1)。

胸部CT写真では、右S⁶部領域の腫瘍影および両側胸水貯留を認めたが、他の肺野に異常所見を認めなかった(図2)。

表1. 検査所見

| | 昭和59年9月入院時 | 昭和61年1月入院時 |
|-------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 血沈 | 120mm(1時間値) | 46mm(1時間値) |
| 尿検査 | | |
| 蛋白 | (3+) | (-) |
| 脂肪球・脂肪細胞 | (+) | (-) |
| 血液学的検査 | | |
| WBC | 4200 /mm ³ | 9100 /mm ³ |
| RBC | 400×10 ⁴ /mm ³ | 402×10 ⁴ /mm ³ |
| Hb | 11.7 g/dl | 12.2 g/dl |
| Ht | 35.9 % | 38.5 % |
| plt | 35.8×10 ⁴ /mm ³ | 30.9×10 ⁴ /mm ³ |
| 1日尿蛋白量 | 10~12 g | 0 g |
| selectivity index | 0.33以上 | |
| 動脈血ガス分析 | | |
| Pao ₂ | 57 Torr | 64 Torr |
| Paco ₂ | 41 Torr | 41 Torr |
| pH | 7.43 | 7.44 |
| HCO ₃ ⁻ | 27 mEq/l | 26 mEq/l |
| 血液生化学 | | |
| TP | 3.5 g/dl | 7.6g/dl |
| alb. | 34.1%=1.2g/dl | 62.7%=4.8g/dl |
| α_1 -glob. | 5.0% | 2.9% |
| α_2 -glob. | 42.1% | 16.7% |
| β -glob. | 12.8% | 8.4% |
| γ -glob. | 6.0% | 9.3% |
| TC | 582 mg/dl | 276 mg/dl |
| BUN | 19.3 mg/dl | 31.4 mg/dl |
| Cr. | 1.6 mg/dl | 1.4 mg/dl |
| LDH | 221 IU/l | 325 IU/l |
| Na | 142 mEq/dl | 143.6 mEq/dl |
| K | 4.2 mEq/dl | 3.9 mEq/dl |
| C3 | 95 mg/dl | 69 mg/dl |
| C4 | 67 mg/dl | 28 mg/dl |
| AFP | 3 ng/ml以下 | 3 ng/ml以下 |
| CEA | 3.2 ng/ml以下 | 2.5 ng/ml以下 |
| クレアチニン クリアランス | 38 ml/min | 57 ml/min |

気管支鏡検査では右B⁶入口部の狭窄、出血を認めたが、同部位の生検で炎症所見のみが得られた。入院後血痰が出現し、喀痰細胞診により肺小細胞癌(燕麦細胞型)と診断した(図3)。

その他、Gaシンチグラム、骨シンチグラム、腹部超音波検査、体部および頭部CT、経静脈的腎盂造影を施行したが、明らかな転移巣を見いだせなかった。

入院後経過(図4): 尿検査所見および血液検査所見よりネフローゼ症候群と診断し、プレドニゾン投与を開始した。ついで、肺癌に対してサイクロフォスファミド、メトトレキセート、ビ

ンクリスチン、ACNUによる化学療法を1クール施行した。ビンクリスチンによると思われる麻痺性イレウスが発症したため、サイクロフォスファミド、メトトレキセート、プロカルバジンによる化学療法を続けて2クール施行した。胸部X線写真上、腫瘍陰影は完全に消失し、Pao₂は89Torrに改善した。ネフローゼ症候群はプレドニゾンの8週間の投与にもかかわらず、尿蛋白量は1日5~10gと持続した。副腎皮質ステロイドホルモンは本症例のネフローゼ症候群に効果なしと判断し、これを漸減した。



図2. 昭和59年9月入院時胸部CT像



図3. 喀痰細胞診(パバニコロウ染色, ×400)

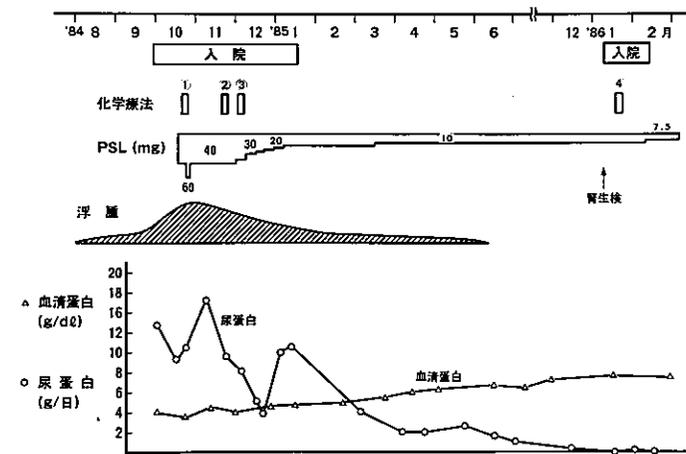


図4. 入院後臨床経過

化学療法

- 1 サイクロフォスファミド、メトトレキセート、ビンクリスチン、ACNU
- 2 および3 サイクロフォスファミド、メトトレキセート、プロカルバジン
- 4 サイクロフォスファミド、VP-16

昭和60年1月退院後、当院外来で経過観察を続けたところ、尿蛋白量の減少、血液蛋白量の増加に伴い浮腫も軽減し、6月にはネフローゼ症候群は寛解に至った。

昭和61年1月9日、肺小細胞癌強化療法および腎生検目的で再入院した。

昭和61年1月12日に施行した腎生検では、光顕的(図5)には糸球体には細胞増殖は見られず、



図5. 腎生検標本：光顕像(PAS染色, 400倍)。糸球壁の軽度の肥厚、一部メサンギウム細胞の軽度の増殖を認めるが、全体としてPAS染色でも膜性とわからない程度の微小変化の像である。

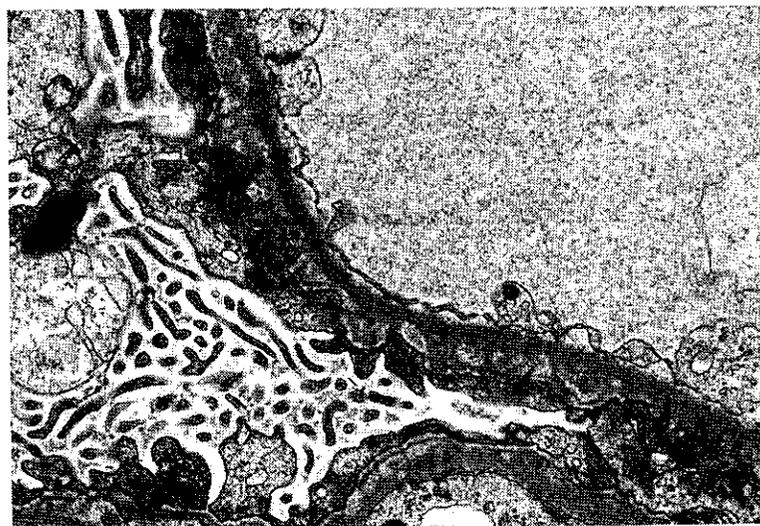


図6. 腎生検標本：電顕像(×1800)。基底膜上皮側にdepositを認め、膜性腎炎Stage IIIに相当する像を示している。

糸球壁の軽度の肥厚が見られた。また、電顕的(図6)には基底膜内および上皮側にdepositが見られ、膜性腎炎のEhrenreich & Churg⁴⁾のstage IIIに相当する所見であったが、特発性(idiopathic)の膜性腎炎に比しdepositの状態が不規則なことより二次性の膜性腎炎を疑った。蛍光顕微鏡的にはIgGのびまん性顆粒状沈着を認めたが、IgA, IgM, C3, C4, フィブリノーゲンの蛍光は認められなかった(図7)。

第2回入院時の胸部X線写真(図8)では腫瘍陰影は消失しており、胸部CT, Gaシンチグラムなどの諸検査でも肺癌再発および転移の徴候を認めなかった。肺小細胞癌に対する強化療法として、VP-16およびサイクロフォスファミドによる化学療法を1クール施行後、退院した。現在、当院内科外来にて経過観察中である。

考案

本例は高令発症のネフローゼ症候群の原因検査中に肺小細胞癌が発見された1例である。

昭和48年に厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班が行なった全国調査⁵⁾によると、全ネフローゼ症候群患者のうち、60才以上の本症患者は3.7%であった。石本ら¹⁾は、近年高令者のネフ

ローゼ症候群は増加傾向にあるとし、その原因疾患につき検索したところ、60才以上のネフローゼ症候群患者は全ネフローゼ症候群患者280例中19例、6.4%で、これら高令者のネフローゼ症候群患者のうち二次性の者が8例、44%あり、原因疾患として糖尿病が4例、悪性腫瘍が2例、アミロイドーシスの疑いが1例、腎静脈血栓症が1例であった。Zechら²⁾は、76例の60才以上のネフローゼ症候群患者を検索したところ、32例、42%が二次性のものであり、原因疾患としてアミロイドーシスが10例、悪性腫瘍が6例あったと報告した。昭

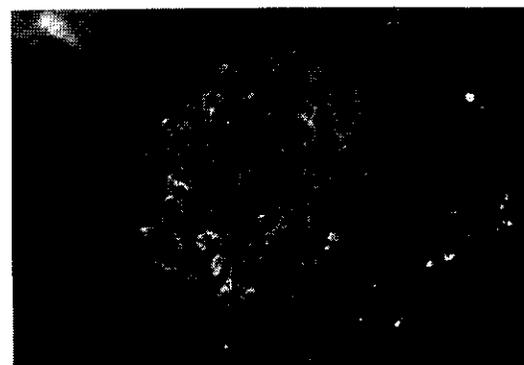


図7. 腎生検標本：蛍光抗体法。IgGのびまん性顆粒状沈着を認める。

和48年の厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班が行なった全国調査の成績によると全年令中、二次性ネフローゼ症候群の占める率は全体の7%にすぎず、これに比し高令者のネフローゼ症候群では二次性のものが多く、その原因となる疾患が隠されている可能性が非常に高いといえる。本例も高令者に急激に発症したネフローゼ症候群を認めたため、その原因疾患を検索する必要があった。

悪性腫瘍に伴うネフローゼ症候群は1966年のLeeの報告³⁾以来注目されてきた。その報告によると、10年間で集計されたネフローゼ症候群患者のうち糖尿病、アミロイドーシス、腎静脈血栓症によるものを除いた101例を検討したところ、11例に悪性腫瘍が合併していた。以来、悪性腫瘍にネフローゼ症候群を合併したとする報告が重ねられてきた。Eaganら⁴⁾は、Leeの報告後1976年までの悪性腫瘍に合併したとするネフローゼ症候群報告例171例をまとめ、癌腫に伴うものが67例、ホジキン病に伴うものが63例、他の悪性リンパ腫に伴うものが7例、白血病に伴うものが9例等であった。癌腫67例は肺癌28例で最も多く、次いで大腸癌7例、胃癌5例、腎癌3例等であった。

Leeの報告後1985年までの20年間で、肺癌とネ



図8. 昭和61年1月、2回目入院時胸部X線写真

フローゼ症候群の合併についての報告例について着目してみると、癌組織型が明確に記載されているものは18例あり、扁平上皮癌が9例、小細胞癌が6例で、腺癌、腺表皮癌、その他の癌が1例ずつであった。これら肺癌にネフローゼ症候群が合併した18例の腎臓の組織像は膜性腎炎と記載されているものが11例、61%であった。Eaganら⁶⁾の報告によれば、67例の癌腫のうち48例で腎病変の検索がなされており、それらのうち膜性腎炎が33例、68%に認められた。一方、ホジキン病では52例で腎病変の検索がなされ、26例が微小変化群で、18例がアミロイドシスで、その他が4例あり、膜性腎炎は4例に認められたのみであった。

本症例は病初期には全身状態が不良であったため腎生検を施行できなかったが、昭和61年1月に施行した腎生検所見は膜性腎炎の像であり、Ehrenreich & Churgのいうstage IIIに相当した⁴⁾。彼らによれば、膜性腎炎は電顕形態学的に4つの型に分けられ、膜性病変の進展の時期を表すとされている。本例も病初期にはstage Iもしくはstage IIに相当する膜性腎炎が存在したと推定される。

肺癌に対する手術または化学療法による腫瘍の消失に伴い、ネフローゼ症候群が寛解したとする報告は完全寛解、不完全寛解あわせて5例あり、このうち肺小細胞癌との合併例は2例のみであった。1例はJeranovichら¹⁰⁾の報告例で、55才の女性が肺小細胞癌にネフローゼ症候群を合併し、化学療法により肺腫瘍陰影の消失、ネフローゼ症候群の寛解をみたが、3年後再発時、尿蛋白(500mg/日)を認めたと記載されている。腎組織所見はメサンギウム増殖性糸球体腎炎であった。もう1例はAsamerら⁹⁾の報告で52才男性、肺小細胞癌にネフローゼ症候群を合併し、肺癌の手術を施行した14日後にネフローゼ症候群は寛解し、数カ月後に癌の脳転移で死亡するまでネフローゼ症候群再発の徴候はみられなかったと報告されている。腎組織所見は膜性腎炎であった。

上記のようにネフローゼ症候群を合併した肺小細胞癌の報告は過去20年間の範囲で検索し得た限

表2. 過去20年間に於けるネフローゼ症候群を合併した肺小細胞癌の報告例

| Case | 報告者 | 腎組織所見 |
|------|----------------------------|-------------|
| 1 | Loughridgeら ⁷⁾ | 膜性腎炎 |
| 2 | Asamer ⁹⁾ | 膜性腎炎 |
| 3 | Higginsら ⁹⁾ | 膜性腎炎 |
| 4 | Jeranovichら ¹⁰⁾ | メサンギウム増殖性腎炎 |
| 5 | Moorthyら ¹¹⁾ | 微小変化 |
| 6 | Moorthyら ¹¹⁾ | 微小変化 |
| 7 | 本症例 | 膜性腎炎 |

りでは世界で6例あり^{7)~11)}、本邦では本症例が初例であった(表2)。

本症例において肺小細胞癌とネフローゼ症候群の関係をみると、肺小細胞癌とネフローゼ症候群の両者が同時期に見いだされ、肺癌に対する化学療法により腫瘍陰影が消失し、それに引続きネフローゼ症候群は寛解した。その後、肺癌の再発徴候もなく、ネフローゼ症候群は完全寛解状態を続けている。本例はブレドニゾロンおよび化学療法として免疫抑制作用を有する抗癌剤の投与を受けていたため、これらの薬物によりネフローゼ症候群が寛解した可能性も考えられる。しかし一般的には、膜性腎炎にステロイド薬、免疫抑制薬は著効を示すことが少ないとされている¹²⁾。さらに、ネフローゼ症候群が自然寛解した可能性も考慮すべきであるが、寛解までの期間を考えると、この可能性も否定的である¹³⁾。

免疫蛍光組織学的検討から膜性腎炎の成立には免疫複合体の関与が示唆されている。癌腫におけるネフローゼ症候群の発症には、抗原として腫瘍自身¹⁸⁾、CEA¹⁹⁾、非腫瘍性自己組織²⁰⁾などが挙げられている。癌腫摘出後や化学療法による癌腫の消退とともにネフローゼ症候群も寛解することより^{14)~17)}、癌腫とネフローゼ症候群の因果関係が強く示唆される。本例も肺小細胞癌と同時期にネフローゼ症候群が発症し、腎組織所見で二次性の膜性腎炎であることが示唆され、蛍光でIgGの沈着が証明されたことより、その発症機序として免疫反応の関与が考えられた。抗原検索としてElusion testを施行することが望ましいが、癌組織および

腎組織を大量に心要とするため本症例ではElusion testをなし得なかった。

結 語

肺小細胞癌に合併したネフローゼ症候群の1例を経験したので報告した。Leeの報告以後、われわれが検索し得た限りでは、肺小細胞癌に合併したネフローゼ症候群の報告としては本症例は世界で7例目、本邦では初例であった。本症例のネフローゼ症候群の発症には肺小細胞癌の関与が強く示唆された。

文 献

- 1) 石本二見男, 他: 高齢者ネフローゼ症候群の臨床病理学的研究. 日腎誌 23: 1321, 1981.
- 2) Zech P, et al: The nephrotic syndrome in adult aged over 60: Etiology, evolution and treatment of 76 cases. Clin Nephrology 17: 232, 1982.
- 3) Lee JC, et al: The association of cancer and the nephrotic syndrome. Ann Intern Med 64: 41, 1966.
- 4) Ehrenreich T, Churg J: Pathology of membranous nephropathy. Pathol Ann 3: 145, 1968.
- 5) 平山宗宏, 他: ネフローゼ症候群の免疫学的研究. 第2報. 第2次調査集計成績並び小児と成人の疾患パターンと比較について. 厚生省特定疾患「ネフローゼ症候群」調査研究班業績集(昭和49年度): 16, 1974.
- 6) Eagan JC, et al: Glomerulopathies and the neoplasia. Kidney Intern 11: 297, 1977.
- 7) Loughridge LW, Lewis MG: Nephrotic syndrome in malignant disease of non-renal origin. Lancet 1: 256, 1971.
- 8) Asamer H, et al: Das paraneoplastische nephrotische syndrome. Deutsche Woch 99: 573, 1974.
- 9) Higgins MR, et al: Nephrotic syndrome with

oat cell carcinoma. Brit Med J 3: 450, 1974.

- 10) Jeranovich NB, et al: Small cell carcinoma of the lung with mesangial proliferative glomerulonephritis. Arch Intern Med 142: 397, 1982.
- 11) Moorthy AV: Minimal change glomerular disease, a paraneoplastic syndrome in two patients with bronchogenic carcinoma. Amer J Kid Dis 3: 58, 1983.
- 12) Erwin DT, et al: The clinical course of idiopathic membranous nephropathy. Mayo Clin Proc 48: 697, 1973.
- 13) Noel LH, et al: Long-term prognosis of idiopathic membranous glomerulonephritis. Amer J Med 66: 82, 1979.
- 14) 大沢源吾, 他: ネフローゼ症候群と癌. 日本医事新報 3033: 12, 1982.
- 15) Yamauchi T, et al: Cure of membranous nephropathy after resection of carcinoma. Arch Intern. Med 145: 2061, 1985.
- 16) Wakashin M, et al: Association of gastric cancer and nephrotic syndrome: An immunologic study in three patients. Gastroenterology 78: 749, 1980.
- 17) Barton CH, et al: Nephrotic syndrome associated with adenocarcinoma of the breast. Amer J Med 68: 308, 1980.
- 18) Lewis MG, et al: Immunological studies in nephrotic syndrome associated with extra-renal malignant disease. Lancet 2: 134, 1971.
- 19) Costanza ME, et al: Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. New Engl J Med 289: 520, 1973.
- 20) Da Coata RM, et al: Nephrotic syndrome in bronchogenic carcinoma: Report of two cases with immunochemical studies. Clin Nephrol 2: 245, 1974.