

症例報告

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

香川大学医学部附属病院第1外科

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は比較的まれである。外科的治療によりネフローゼ症候群が治療前後でどのように推移するかを検討した。当院で過去6年間に経験した5症例を対象とした(大腸癌4例, 胃小腸悪性リンパ腫1例)。術前に腎生検が4例に施行され, すべて膜性腎症であった。術前, 術後(1M, 6M, 1Y)における1日尿中蛋白排泄量, 血清albumin 値, 血清creatinine 値について検討した。1日尿中蛋白排泄量は術前と比較して術後1Yでは減少し, 血清Alb 値は術前に比べて上昇した。血清Cr 値は手術の前後でほとんど変化はなかった。今回, 文献的考察を加えて報告する。

はじめに

悪性腫瘍にネフローゼ症候群がまれではあるが合併することはよく知られており¹⁾, ①肺癌, 胃癌, 乳癌, 大腸癌などの固形癌に伴う膜性腎症と, ②ホジキン病などのリンパ増殖性疾患に伴う微小変化型ネフローゼ症候群に大きく分類される。悪性腫瘍に起因するネフローゼ症候群の発生機序としては, 腫瘍に起因する何らかの原因抗原とそれに伴う抗体とからなる免疫複合体が基底膜に沈着することによると解明されつつある²⁾。

これまで, 手術を含めた癌治療によりタンパク尿の消失, ネフローゼ症候群の寛解, 腫瘍マーカーの正常化などが本邦では報告されてきた^{3,4)}。しかし, 多くは1例報告のみで, これまでまとまった報告はされていない。今回, 我々は5手術例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

対象と方法

1998年から2004年までに当科にて手術を施行したネフローゼ症候群を合併した消化器悪性腫瘍患者5症例の概要を以下に記述する。なお, 手術所見などの記載は大腸癌取扱い規約に準拠した。

症 例

症例1: 合併症: 高血圧, 慢性腎不全。腹痛を主訴に紹介医を受診した。精査で上行結腸癌, ネフローゼ症候群(尿中蛋白3.5g/day)を認め, 右半結腸切除術を施行した。術後, 低蛋白血症による胸水, 腹水の貯留を認め, 利尿剤などの投与を要した。現在, 術後2年が経過し, いまだ蛋白尿(2~3g/day)を認めるが, 無再発生存中である。

症例2: 下腿浮腫を主訴に紹介医を受診し, ネフローゼ症候群(尿中蛋白5.7g/day)と診断された。ステロイド療法(プレドニゾロン30mg/day)を1か月間行ったが, 改善しないため, 当院を受診した。腎生検で膜性腎症が判明し, 精査で横行結腸癌を認めたため, 横行結腸部分切除術を施行した。術後も蛋白尿(5~8g/day)が持続したため, ステロイド療法(プレドニゾロン20mg/day)は継続し, 術後2年10か月が経過した現在, 下腿浮腫は消失し, 蛋白尿も減少(尿中蛋白1~2g/day)し, 無再発生存中である。なお, 術後1か月より内服化学療法(tegafur・uracil 400mg/day)を約1年間行った。

症例3: 5年前から糖尿病, ネフローゼ症候群(尿中蛋白8g/day)で紹介医で加療されていた。(なお, 糖尿病に対してはインスリン療法が行わ

<2006年3月22日受理>別刷請求先: 矢野 孝明
〒761-0793 木田郡三木町大字池戸1750-1 香川大学
医学部附属病院第1外科

Table 1 Patients characteristics

	Age, Sex	Complication	Type of tumor	Stage	Pre CEA (ng/ml)	Post CEA (ng/ml)	Pre PU (g/day)	Post PU (g/day)	Renal biopsy	Chemo	Steroid	Cur A	Outcome
1	83, M		Colon	I	2.5	2.9	3.5	3				+	alive
2	64, M		Colon	I	11.4	2.5	5.7	1.4	MG	+	+	+	alive
3	71, M	DM	Colon	I	0.7	1.4	8	1.8	MG		+	+	alive
4	76, F		NHL		0.6		3.7	0.2	MG	+	+		dead
5	55, M	DM	Colon	II	2.8	1.6	5	4	MG	+	+	+	alive

DM : diabetes mellitus MG : membranous glomerulonephritis
 NHL : non-Hodgkin's lymphoma PU : proteinuria

れ, HbA1c 6% 前後であった). 腎生検で膜性腎症と判明し, ステロイド療法 (プレドニゾン 60 mg/day) が行われたが, ネフローゼ症候群は改善しなかった. 便潜血陽性を契機に精査したところ横行結腸癌を認めたため, 横行結腸部分切除術を施行した. 術後 5 年 5 か月経過した現在, 尿中蛋白は激減したが, いまだ 1g/day 前後と認められ, 無再発生存中である.

症例 4 : 2 年前にネフローゼ症候群と診断された. 腎生検で膜性腎症と判明し, 悪性腫瘍の検索をされたが認めなかった. ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン点滴静注 1,000mg/day を 3 日間連続投与) を施行し, 尿中蛋白が 3.7g/day から 1.2g/day と減少し, その後もしばらく試験紙法で陰性のまま近医で継続加療されていた. 今回, 腹痛を主訴に来院し精査をすすめたところ, 胃, 小腸, 左副腎に悪性リンパ腫を示唆する腫瘍を認めたため, 診断目的で胃小腸部分切除術を施行した. 病理組織学的検査結果から non-Hodgkin's lymphoma (diffuse large B cell type) と判明したため, 術後 3 週間から化学療法 (etoposide 50mg/day) を開始した. なお, 蛋白尿は術前に比較して著明に改善し (3.7g/day → 0.2g/day), いったんネフローゼ症候群は完全寛解にまで至ったが, 術後 1 年 2 か月で腫瘍死となった. なお, 診断後は他院で化学療法を含めた治療が行われ, 腫瘍死の直前のネフローゼ症候群に関する検査は施行されなかった.

症例 5 : 15 年前から糖尿病にて近医で内服加療されていたところ, 四肢の浮腫を契機にネフローゼ症候群 (尿中蛋白 9.9g/day) と診断された. 当

院に紹介となり, 腎生検を行ったところ, 膜性腎症と判明した. ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン点滴静注 1,000mg/day を 3 日間連続投与) によりやや蛋白尿の改善 (尿中蛋白 5.0g/day) が認められた. さらに, 便潜血陽性を契機に精査したところ下行結腸癌を認めたため, 下行結腸切除および小腸人工肛門造設術を施行した. 術後 1 か月から抗癌剤による化学療法 (S-1 50mg/day) を開始した. 術後 1 年が経過した現在, 蛋白尿を認めたまま (4g 前後/day) 無再発生存中である. なお, 糖尿病に対しては内服加療を継続し, 増悪を認めていない.

5 症例の検査結果の推移と遠隔成績

術前に腫瘍マーカー (CEA, CA19-9) の上昇を認めたのは 5 例中 3 例で, 3 例とも腫瘍切除により正常化した (Table 1). 1 日尿中蛋白排泄量は術前と比較して術後 1Y では減少し, 血清 Alb 値は術前に比較して術後 1M, 6M, 1Y では上昇した (Fig. 1, 2). また, 血清 Cr 値は手術の前後でほとんど変化はなかった (Fig. 3). 5 例の術式は結腸部分切除が 3 例, 右半結腸切除が 1 例, 胃小腸部分切除が 1 例で, いずれの症例も吻合方法は機械的端々吻合を行い, 人工肛門の造設は 1 例に施行した. 術後合併症は 1 例で認められ, 低蛋白血症による胸水, 腹水の貯留を認めた. 縫合不全はなかった.

観察期間は 6~70 か月で, 生存例は 4 例, 死亡例が 1 例で, 悪性リンパ腫による腫瘍死であった.

考 察

1966 年 Lee ら⁵⁾がネフローゼ症候群の患者のうち 11% に悪性腫瘍の合併を認め, その大半が膜性

Fig. 1 Proteinuria before and after surgery

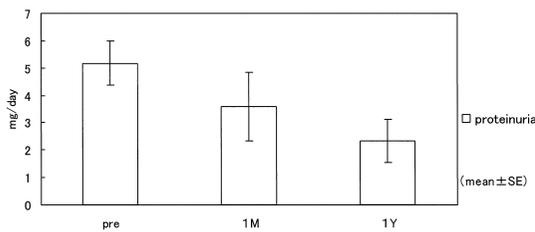
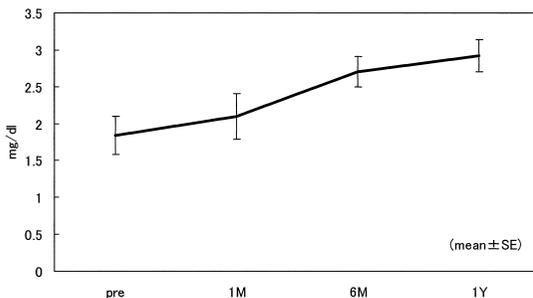


Fig. 2 Serum albumin before and after surgery



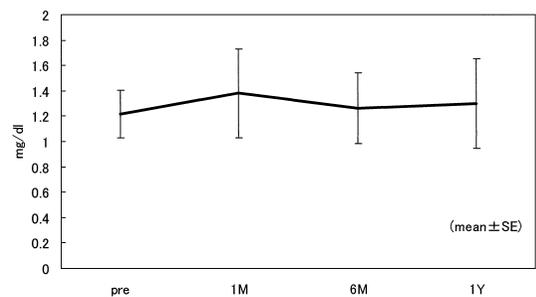
腎症であったと発表して以来、さまざまな癌に膜性腎症を主とするネフローゼ症候群が合併することが散発的に報告されている⁶⁾(Pub Medで1950~2004年,「nephrotic syndrome」・「cancer」, 医中誌で1983~2004年,「ネフローゼ症候群」で検索)。

本邦では石田ら⁷⁾の42例の報告によると、ネフローゼ症候群は上皮性の固形腫瘍に併発することが多く、胃癌(25%)、肺癌(15%)、悪性リンパ腫(10%)となっている。

特に、膜性腎症と悪性腫瘍には明らかに関連があり、固形腫瘍にネフローゼ症候群を合併した場合、膜性腎症が60~80%を占めるとする報告がある⁸⁾。

悪性腫瘍に起因するネフローゼ症候群の発生機序としては、腫瘍に起因する何らかの原因抗原とそれに伴う抗体とからなる免疫複合体が糸球体基底膜に沈着することにより発生するIII型アレルギーが推測されており、その原因となる抗原に、①腫瘍特異抗原、②CEAなどの胎児性抗原、③ウイルス抗原、④自己抗原(腎尿細管、DNAなど)

Fig. 3 Serum creatinine before and after surgery



が挙げられている⁹⁾。中でも、②の関与が示唆され、江本ら⁴⁾は血中のCEA免疫複合体の定量のみが癌とネフローゼ症候群の関連を証明し、症状改善のパラメーターとなりうるとし、血中のCEA値は修飾を受けるため、ネフローゼ症候群のパラメーターとして適していないと述べた。自験例ではCEA免疫複合体の測定はできなかったが、症例5のように術後1日尿中蛋白排泄量が増加し、ネフローゼ症候群の増悪を呈したにもかかわらず、CEA値は不変で、正常範囲内を推移した。よって、自験例でもパラメーターとしては不相当であると考えられた。

また、ネフローゼ症候群では縫合不全や感染症などの術後合併症を回避するためには、血清蛋白6.0g/dl以上、血清アルブミン3.0g/dl以上であることが望ましく、周術期にアルブミン製剤や新鮮凍結血漿を投与し、低蛋白・低アルブミン血症をできるだけ改善することが井手ら¹⁰⁾によって推奨されているが、自験例もそれに従って、アルブミン製剤を全例で投与したところ、縫合不全は皆無で、アルブミン製剤の投与が有効であった可能性が示唆された。

悪性腫瘍を合併したネフローゼ症候群の経過はさまざまで、悪性腫瘍に対する治療により完全寛解に至る症例から再発して腎不全に進行する症例まで多岐にわたる^{3,4)}。Eagenら⁹⁾は44人中7人に蛋白尿の消失を認めたが、残りの大半は蛋白尿が持続し、短期間に34人が死亡したと報告した。また、Bursteinら⁶⁾は7人のうち、2人は蛋白尿が消失し、4人は蛋白尿が持続し、1人は腎不全に進行

したと述べた。一方、Ahmed ら¹¹⁾は蛋白尿が改善を示す場合、腫瘍の治療がよい方向に向かっていると指摘した。

Fig. 1, 2 で示すように1日尿中蛋白排泄量と血清 Alb 値は術後1Y では術前と比べて改善を認めた。これまでの報告と一概に比較することはできないが、自験例はおおむね良好な経過が得られたと考えられた。その原因には比較的進行癌が少なかったことや根治度 A の手術が大半を占めたことなどが挙げられるが、その経過や予後を左右する因子と機序についてはいまだ明らかにはなっていない。

自験例ではネフローゼ症候群を左右する因子として次の四つの問題点が挙げられる。①糖尿病の有無、②術後の化学療法の有無、③根治手術の有無、④ステロイド療法の有無である。

①について5例中2例(症例3, 5)で糖尿病を合併した。腎生検では症例3では糖尿病による変化と思われる糸球体の硬化像が一部にみられ、また症例5でも同様の変化である糸球体基底膜の肥厚が認められた。この2例では術前後のHbA1cは変化していないが、ネフローゼ症候群が改善したことから糖尿病による影響よりも悪性腫瘍によるネフローゼ症候群の発症が可能性として高いと考えられた。また、糖尿病がネフローゼ症候群、蛋白尿にどれ位の影響を及ぼしたかは不明である。

②に関して、自験例では症例2, 4, 5で術後化学療法を行った。三宅ら¹²⁾が述べているように、化学療法によって腫瘍細胞の崩壊を生じ、腫瘍の抗原成分が血中に多量に放出されたため膜性腎症が悪化する可能性はあるが、Stageなどを考慮するとその可能性は低い。幸い、3例とも徐々に蛋白尿は改善した。しかし、より早期に改善した可能性は残る。

③だが、診断を目的とした非根治手術が1例(症例4)で行われた。明らかな癌の遺残があったにもかかわらず術後ネフローゼ症候群の寛解した浅岡ら²⁾の報告もあり、自験例も同様に、手術が腫瘍のvolume reductionの面で有効に作用し、蛋白尿の消失やネフローゼ症候群の完全寛解につながった

可能性が示唆された。

④について、ネフローゼ症候群に対してステロイド療法が第1選択として経験的に行われ、有効であったことも多い。近年、ネフローゼ症候群の病態形成過程が解明されるに伴い¹³⁾、免疫異常の制御の重要性が認識されるようになり、免疫抑制を目的としたステロイド療法や免疫抑制剤の併用が臨床効果をもたらしつつある。自験例でも症例2, 4, 5では、癌が発見されるまでステロイド療法を行い、それがネフローゼ症候群の改善に寄与した可能性が考えられた。また、これまでも癌摘除の後にネフローゼ症候群の改善がみられないため、ステロイド療法を加えることで完全寛解に至った三宅ら¹²⁾の報告も散見された。

また、血清Cr値に関して、ネフローゼ症候群では血清Crは腎機能の良い指標にはならないとする意見¹⁴⁾もあるが、Fig. 3に示すようにほぼ変化を認めなかった。

これまでさまざまな報告がされてきたが、蛋白尿の時期・期間、経過などの詳細な記載はなく、いまだにその経過の隔たりが何に起因するかは不明で、今後の症例の蓄積、①～④の問題点を含めた解明を待ちたい。今回、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行い、術後1年で蛋白尿と血清Alb濃度の改善を認め、詳細な経過と共に報告できたことは意義深いと考えられた。

なお、本論文の要旨は第60回日本消化器外科学会定期学術総会(2005年7月東京)にて発表した。

文 献

- 1) 松本 博, 長岡由女: Nephrotic syndrome and malignancy. 日臨 62: 1915—1918, 2004
- 2) 浅岡忠史, 松井成生, 岩澤 卓ほか: 胃癌切除によりネフローゼ症候群の寛解を認めた1例. 日消外会誌 37: 1727—1731, 2004
- 3) 山口耕一, 泉川公一, 三宅千恵ほか: 早期直腸癌切除術により完全寛解した膜性腎症の一症例. 腎と透析 45: 249—252, 1998
- 4) 江本健太郎, 高橋忠照, 加藤良隆ほか: 胃癌切除によりネフローゼ症候群が軽快した膜性腎症の一症例. 日臨外医会誌 58: 1864—1868, 1997
- 5) Lee JC, Yamauchi H, Hopper J et al: The association of cancer and the nephritic syndrome. Ann Intern Med 64: 41—51, 1966

- 6) Burstein DM, Korbet SM, Schwartz MM et al : Membranous glomerulonephritis and malignancy. *Am J Kidney Dis* **22** : 5—10, 1993
- 7) 石田尚志, 井上真夫, 大貫忠男ほか : 悪性腫瘍とネフローゼ症候群の合併に関する臨床統計. *日内会誌* **71** : 206, 1982
- 8) Yamauchi H, Linsey MS, Biava CG et al : Cure of membranous nephropathy after resection on carcinoma. *Arch Intern Med* **145** : 2061—2063, 1985
- 9) Eagen JW, Lewis EJ : Glomerulopathies of neoplasia. *Kidney Int* **11** : 297—306, 1977
- 10) 井手貴雄, 佐藤清治, 田中雅之ほか : ネフローゼ症候群合併進行胃癌の1手術例. *日消外会誌* **38** : 490—495, 2005
- 11) Ahmed M, Solangi K, Abbi R et al : Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy. *J Am Soc Nephrol* **8** : 848—852, 1997
- 12) 三宅千恵, 浪江 智, 山澤紀子ほか : 進行胃癌に合併した膜性腎症の1例. *腎と透析* **40** : 825—828, 1996
- 13) Eddy AA, Symons JM : Nephrotic syndrome in childhood. *Lancet* **362** : 629—639, 2003
- 14) Branten AJ, Vervoort G, Wetzels JF et al : Serum creatinine is a poor marker of GFR in nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* **20** : 707—711, 2005

Report of 5 Surgically Treated for Malignant Tumors with Nephrotic Syndrome

Takaaki Yano, Hisao Wakabayashi, Shintaro Akamoto, Shinichi Yachida,
Keiichi Okano, Hisashi Usuki and Hajime Maeta
First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagawa University

We report 5 patients surgically treated for malignant tumors with nephrotic syndrome. The purpose of this report is to examine the post operative course with respect to the nephrotic syndrome. Only 1 patient had a malignant lymphoma, another 4 patients had colon cancer with nephrotic syndrome. Four out of five patients underwent a renal biopsy, and all of them had membranous glomerulonephritis. After surgical treatment of the tumors, remission of proteinuria and serum albumin can be expected.

Key words : nephrotic syndrome, malignant tumor, surgery

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **39** : 1627—1631, 2006]

Reprint requests : Takaaki Yano First Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kagawa University
1750-1 Ooazaikenobe, Miki-cho, Kita-gun, 761-0793 JAPAN

Accepted : March 22, 2006