

腎細胞癌により 2 次性膜性腎症を発症したと思われる ネフローゼ症候群の 1 例

奈良県立医科大学第 1 内科学教室

吉本宗平, 中谷公彦, 浅井 修,
赤井靖宏, 西野俊彦, 岩野正之, 斎藤能彦

榛原町立榛原病院

椎木英夫

奈良県立医科大学泌尿器科学教室

多武保光宏, 藤本清秀, 平尾佳彦

MEMBRANOUS NEPHROPATHY ASSOCIATED WITH RENAL CELL CARCINOMA PRESENTING AS NEPHROTIC SYNDROME

SHUHEI YOSHIMOTO, KIMIHIKO NAKATANI, OSAMU ASAI,
YASUHIRO AKAI, TOSHIHIKO NISHINO, MASAYUKI IWANO and YOSHIHIKO SAITO
First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

HIDEO SHIIKI

Haibara General Hospital

MITSUHIRO TAMBO, KIYOHIDE FUJIMOTO and YOSHIHIKO HIRAO

Department of Urology, Nara Medical University

Received August 22, 2005

Abstract : A 69-year-old man was admitted to our hospital for evaluation of increasing edema. The laboratory findings showed that he had nephrotic syndrome. CT scan and MRI demonstrated a solid mass with a diameter of 4.0 cm in the upper pole of the left kidney. Total left nephrectomy was performed on twenty-eighth day after admission. The histopathology of the removed kidney showed membranous nephropathy (MN) accompanied with clear cell renal cell carcinoma (RCC). Nephrectomy did not ameliorate nephrotic syndrome effectively and oral steroid administration was required for the treatment.

Although MN is known to be commonly associated with malignancy, there are only 7 case reports describing association of MN with RCC. There is only one case report which showed complete remission of nephrotic syndrome after nephrectomy. We experienced a rare case with MN and RCC. It is essential to investigate the relationship between histological findings and the clinical course for the better understanding of the pathogenesis of tumor-associated MN.

Key words : membranous nephropathy, renal cell carcinoma, nephrotic syndrome, malignant tumor

はじめに

膜性腎症は、糸球体基底膜上皮への免疫複合体の沈着による糸球体基底膜の肥厚を主病変とする糸球体腎炎で、ネフローゼ症候群を呈することが多い。原発性膜性腎症以外にも、全身性エリテマトーデス、悪性腫瘍、および薬物などに起因する二次性膜性腎症の存在が知られている。中高年齢層の膜性腎症症例には約 10% (60 歳以上では約 20%) に悪性腫瘍が合併するとされ、その頻度は健常成人と比較して、約 5 倍高いと報告されている。今回われわれは、腎細胞癌に合併した膜性腎症を経験した。腎細胞癌に合併した膜性腎症は稀であり、若干の考察を加えて報告する。

症 例

症 例：69 歳，男性

主 訴：蛋白尿，血尿，下腿浮腫

既往歴：56 歳 胃潰瘍(部分切除)，69 歳 糖尿病

家族歴：父；腎臓病(詳細不明)

現病歴：平成 13 年の検診で初めて蛋白尿(2+)，血尿(2+)および高血圧(200/100 mmHg)を指摘されたが，放置していた。平成 14 年 2 月頃から顔面と下腿に浮腫が出現したため，近医を受診した。ネフローゼ症候群と診断され，2 月中旬よりプレドニン(30 mg/日)の内服治療が開始された。ネフローゼ症候群が軽快しないため当科に紹介され，精査および加療を目的として 3 月 19 日に入院した。

入院時身体所見：身長 161 cm. 体重 62 kg. 血圧 右 200 / 90 mmHg, 左 195 / 90 mmHg. 脈拍 78 / 分, 整. 結膜に貧血と黄染を認めない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺胞音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。腹水貯留を認める。顔面と両下腿に浮腫を認める。神経学的所見に異常を認めない。表在リンパ節を触知しない。

入院時検査成績：検尿所見で，尿蛋白(4+)，潜血(+/-)を認め，尿沈渣では脂肪円柱と卵円脂肪円柱を認めた。一日尿蛋白量は 3.9g/日であった。血液生化学では低蛋白，低アルブミン血症，および高脂血症を認め，ネフローゼ症候群と診断された。また軽度の腎機能低下を認めた(Table.1)。尿細胞診では異型細胞の出現を認めな

った。

入院時胸部 X 線：異常陰影を認めない。胸部造影 CT (第 2 病日施行)：異常陰影を認めない。腹部造影 CT (第 2 病日施行)：左腎上極に 4cm の血管増生性の腫瘤を認める。リンパ節腫大は認めない。腹部造影 MR (第 14 病日施行)：左腎上極に径 4 cm の T1 で等信号，T2 で等から高信号の腫瘤を認める(Fig.1, Fig.2)。

入院後経過：入院後の精査から左腎に腎細胞癌が認められたため，第 28 病日に左腎摘出術が施行された。

腎摘出標本；病理組織所見：腎細胞癌(明細胞癌)：明るい胞体をもつ腫瘍細胞の増生が見られ，小結節を多数形成している。細胞密度はやや高く，また異型性の強い腫瘍細胞も目立つ。紡錘形の腫瘍細胞の増生も一部認められる。リンパ管侵襲と考えられる像が認められる(Fig.3, Fig.4)。非腫瘍部所見：残存する糸球体には，び慢性に係蹄壁の肥厚が認められる。PAM 染色像では係蹄壁にスパイク形成を認め，蛍光所見では IgG, IgM および，C3 の係蹄壁への沈着を認める。電顕像で上皮下に electron dense deposits を認める(Fig.5, Fig.6, Fig.7, Fig.8)。

本例は腎細胞癌に合併した膜性腎症によるネフローゼ症候群と診断された。左腎摘出後，ネフローゼ症候群および腎機能は一時的に悪化した。利尿薬とアルブミンの投与により腎機能は軽快した。ネフローゼ症候群が軽快しないため，第 39 病日より副腎皮質ステロイド薬(プレドニン 40mg/日)の投与が開始された。ステロイド薬投与により，糖尿病が増悪したためインスリン療法が導入された。第 50 病日頃より尿蛋白が減少傾向を示し(2g/日前後)，第 69 病日には不完全寛解 I 型となった。血糖も良好にコントロールされたため，第 118 病日に退院した(Fig.9)。

考 察

1966 年に Lee ら¹⁾は，悪性腫瘍にネフローゼ症候群が合併することを報告している。腎病変は膜性腎症であることが多く(11 例中 8 例)，微小変化群(2 例)や膜性増殖性糸球体腎炎(1 例)の病理像を呈することもあるという。また Alpers ら²⁾の報告では，悪性腫瘍を合併したネフローゼ症候群の 68.7% が膜性腎症であり，その悪性腫瘍の 76.7% が固形癌であるという。固形癌の発症部位としては，肺が最も多く(49.1%)，次いで消化器であり(22.8%)，

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis			Blood biochemistry			Immunochemistry		
protein	(2+)		TP	4.8	g / dl	HBs-Ag	(-)	
sugar	(2+)		Alb	2.8	g / dl	HCV-Ab	(-)	
occult blood	(-)		Tch	312	mg / dl	Wa-R	(-)	
Cast			TG	102	mg / dl	CRP	0.6	mg / dl
RBC	5.9	/HPF	Glu	108	mg / dl	IgA	122.0	mg / dl
fatty cast	(+)		BUN	27	mg / dl	IgG	542.0	mg / dl
U-TP	3.9	g/day	Scr	1.7	mg / dl	IgM	53.9	mg / dl
cytological examination			UA	7.5	mg / dl	C3	94.2	mg / dl
no malignant cell			Na	133	mEq / l	C4	33.4	mg / dl
			K	4.4	mEq / l	CH50	42	U / ml
			Cl	100	mEq / l			
Hematology			Renal function			tumor marker		
WBC	10,600	/ μ l	Ccr	52.1	ml / min	CEA	7.9	ng/ml
RBC	402 x 10 ⁴	/ μ l	β 2MG			AFP	2.7	ng/ml
Hb	12.5	g / dl	serum	4.1	mg / l			
Ht	37.5	%	urine	108.5	μ g / day			
Plt	25.9 x 10 ⁴	/ μ l						
ESR	53	mm/hrs						

U-TP; Urinary total protein,

Table 2. Case reports of membranous nephropathy due to renal cell carcinoma

Published year & Author	Age/Sex	Therapy	Prognosis
1978 Kerpen H.	58M	resection	unknown
1991 Cudkowicz M.	63M	resection	unknown
1992 Sanefuji K.	59F	resection + PSL	ICR I
1993 Stein H.D.	unknown	unknown	unknown
1996 Nisihara G.	69M	PSL	ICR II
2002 Togawa A.	57M	resection	ICR I
2004 Fujita Y.	62M	resection	CR
2004 Yoshimoto S.	69M	resection + PSL	ICR I

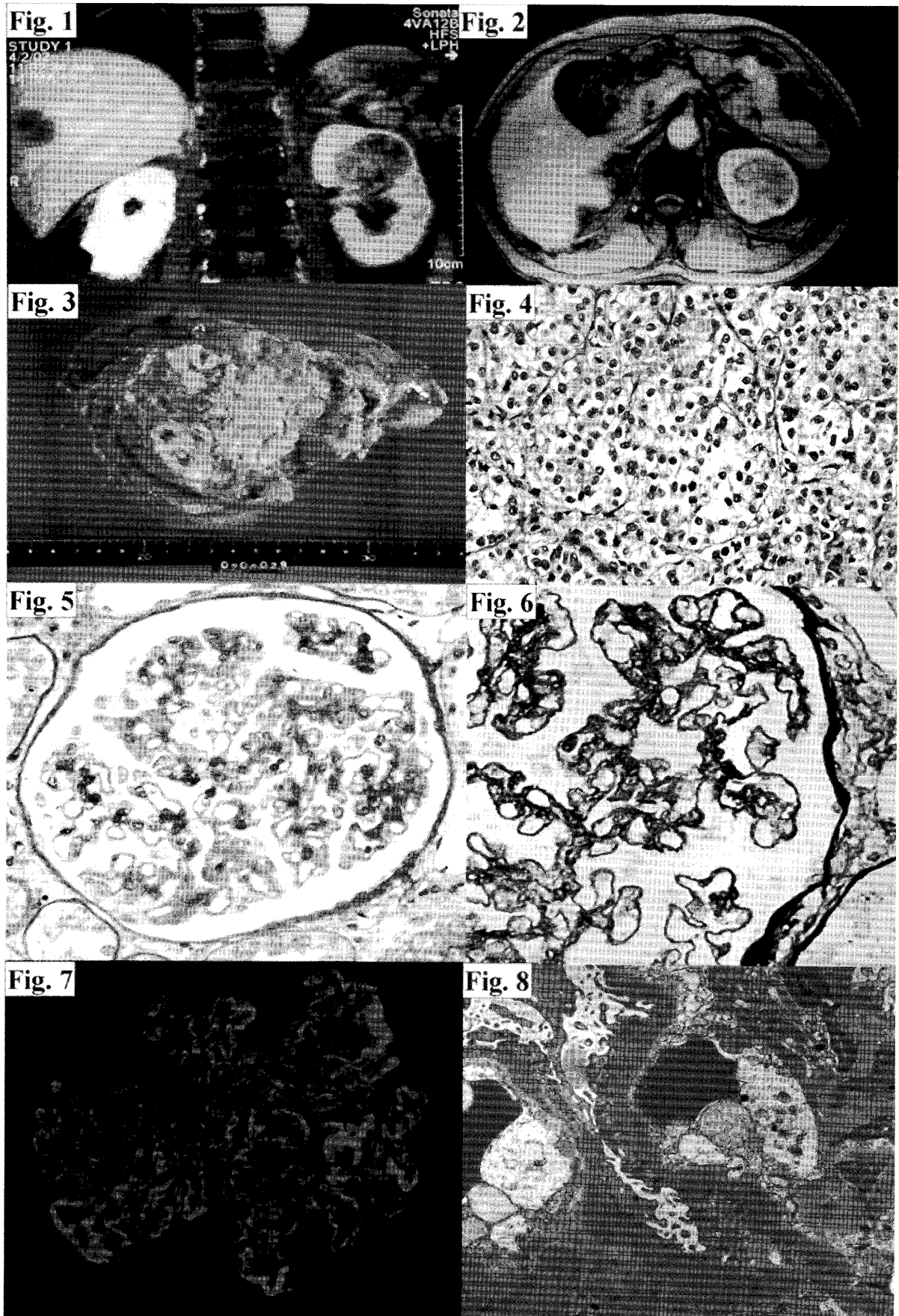


Fig. 1. ~ 8.

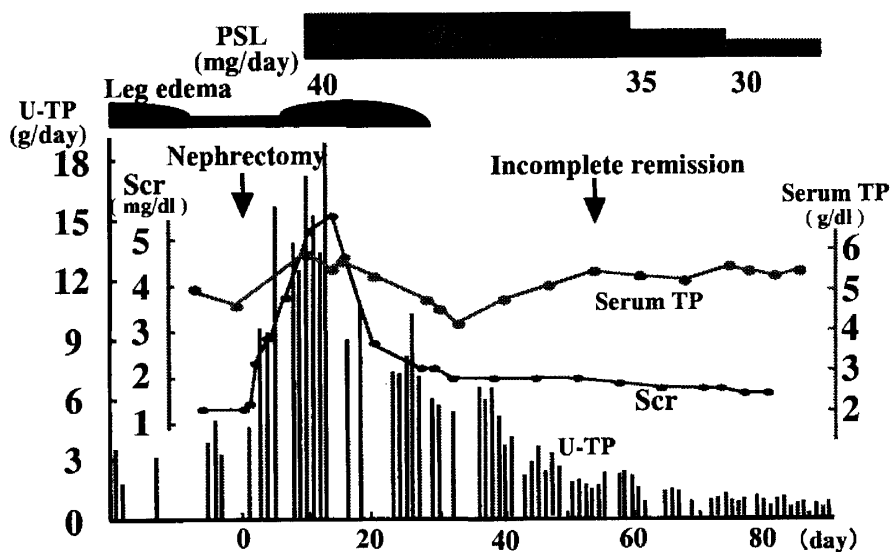


Fig. 9. Clinical course.

より形成された免疫複合体(IC)が糸球体基底膜上皮下に沈着するとされているが、詳細は不明である。また、腫瘍抗原が膜性腎症の糸球体糸球壁に検出されたという報告は少数にすぎない^{4,5,6}。Ozawaら⁷は腎細胞癌組織より抽出したIgG抗体を用いて免疫組織染色を行い、同IgGが糸球体糸球壁へ沈着することを確認した。一方、Togawaら⁸は腎細胞癌を発症した膜性腎症例で、腎細胞癌内のIgGが糸球体から抽出した蛋白と結合しないことをウエスタンブロッティング法で確認しており、现阶段では腎細胞癌と膜性腎症の因果関係が明らかにされているとはいえない。

腎細胞癌に合併したネフローゼ症候群の病理像としては、膜性腎症、膜性増殖性糸球体腎炎や微小変化群が報告されている^{9,10}。腎細胞癌に合併した膜性腎症の報告は、われわれが検索し得た限り7例に過ぎず、稀であると考えられる^{8,11,12,13,14,15,16}(Table 2)。これらの症例では、腎細胞癌の摘出によりネフローゼ症候群が軽快している。

ステロイド薬を投与せず、腎癌の摘出だけで完全寛解となった症例も報告されている¹⁰。一方では、腎細胞癌の転移により再燃した症例も報告されていることから⁸、ネフローゼ症候群が寛解に至らない場合は腎細胞癌が根治していない可能性を考慮する必要がある。本例では、腎細胞癌を摘出しステロイド療法を施行したにもかかわらず、完全寛解には至らなかった。したがって本例では、腎細胞癌が根治していない可能性も考慮し、腎細胞癌の再発および蛋白尿の推移を注意深く観察する必要がある。

結 語

腎細胞癌を合併したネフローゼ症候群を呈する膜性腎症例を経験したので報告した。

本論文の要旨は、第32回日本腎臓学会西部学術大会(平成14年10月、和歌山)で発表した。

Fig. 1, Fig.2. Enhanced abdominal magnetic resonance imaging (T1 high) reveals massive renal tumor in the upper part of the left kidney (3cm × 4cm).

Fig. 3. The gross appearance of renal tumor (4.5cm × 4.2cm)

Fig. 4. Microscopic appearance of renal tumor, showing clear cell type of renal cell carcinoma (Hematoxylin-eosin, ×200)

Fig. 5. The glomerular capillary walls show diffuse uniform thickening (Periodic acid-Schiff staining, ×200).

Fig. 6. There are spike formations of the glomerular basement membrane (PAM staining, magnification ×200).

Fig. 7. Immunofluorescence microscopy shows granular and linear localization of IgG along the glomerular capillary wall (magnification ×200).

Fig. 8. Electron micrography shows the electron dense deposits in subepithelial area (magnification ×3000).

文 献

- 1) Lee, J. C., Yamauchi, H. and Hopper, J. : The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann. Int. Med.* **64** : 41-51, 1966.
- 2) Alpers, C. E., and Cotran, R. S. : Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int.* **30** : 465-73, 1986.
- 3) Eagen, J. W., and Lewis, E. J. : Glomerulopathies of Neoplasia. *Kidney Int.* **11** : 297-306, 1977.
- 4) Costanza, M. E., Pinn, V., and Schwartz, R. S. : Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N. Engl. J. Med.* **289** : 520-522, 1973.
- 5) Borochoviz, D., Kam, W. K., Nolte, M., Graner, S., and Kiss, J. : Adenocarcinoma of the palate associated with nephrotic syndrome and epimembranous carcinoembryonic antigen deposition. *Cancer.* **49** : 2097-2102, 1982.
- 6) Yamauchi, H., Linsey, M. S., Biava, C. G., and Hopper, J. Jr. : Cure of membranous nephropathy after resection of carcinoma. *Arch. Intern. Med.* **145** : 2061-2063, 1985.
- 7) Ozawa, T., Pluss, R., Lacher, J., Boedecker, E., Guggenheim, S., Hammond, W. and McIntosh, R. : Endogenous immune complex nephropathy associated with malignancy, I. Studies on the nature and immunopathogenic significance of glomerular bound antigen and antibody, isolation and characterization of tumor specific antigen and antibody and circulating immune complexes. *Q. J. Med.* **176** : 523-41, 1975.
- 8) Togawa, A., Yamamoto, T., Suzuki, H., Watanabe, K., Matsui, K., Nagase, M. and Hishida, A. : Membranous glomerulonephritis associated with renal cell carcinoma: failure to detect a nephritogenic tumor antigen. *Nephron.* **90** : 219-221, 2001.
- 9) Woodrow, G., Innes, A., Ansell, I. D. and Burden, R. P. : Renal cell carcinoma presenting as nephrotic syndrome. *Nephron.* **69** : 166-169, 1995.
- 10) Ahmed, M., Solangi, K., Abbi, R. and Adler, S. : Nephrotic syndrome, renal failure, and renal malignancy: an unusual tumor-associated glomerulonephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* **8** : 848-52, 1997.
- 11) Kerpen, H.O., Bhat, J. G., Feiner, H. D. and Baldwin, D. S. : Membranes nephropathy associated with renal cell carcinoma. Evidence against a role of renal tubular or tumor antibodies in pathogenesis. *Am J Med.* **64** : 863-7, 1978.
- 12) Cudkowicz, M. E., Sayegh, M. H. and Rennke, H. G. : Membranous nephropathy in a patient with renal cell carcinoma. *Am. J. Kidney Dis.* **17** : 349-51, 1991.
- 13) 実藤 健, 竹林茂夫 : 膜性腎症によるネフローゼ症候群に合併した腎細胞癌の1例. *泌尿器外科* **5** : 1023-1025, 1992.
- 14) Stein, H. D., Yudis, M., Sirota, R. A., Snipes, E. R. and Gronich, J. H. : Membranous nephropathy associated with renal cell carcinoma. *Am. J. Kidney Dis.* **17**(3) : 349-51, 1991.
- 15) Nishihara, G., Sakemi, T., Ikeda, Y. and Yomiyoshi, Y. : Nephrotic syndrome due to membranous nephropathy associated with renal cell carcinoma. *Clin. Nephrol.* **45**(6) : 424, 1996.
- 16) Fujita, Y., Kashiwagi, T., Takei, H., Takada, D., Kitamura, H., Iino, Y. and Katayama, Y. : Membranous nephropathy complicated by renal cell carcinoma. *Clin. Exp. Nephrol.* **8** : 59-62, 2003.