

CASE REPORT

傍腫瘍性ネフローゼ症候群を合併し化学療法に続き手術を施行しえた悪性胸膜中皮腫の1例

榛沢 理¹・立石知也¹・小林正嗣²・
大久保憲一²・伊藤 崇³・稲瀬直彦¹

A Case of Malignant Pleural Mesothelioma with Paraneoplastic Nephrotic Syndrome Successfully Treated with Surgery Followed by Chemotherapy

Satoshi Hanzawa¹; Tomoya Tateishi¹; Masashi Kobayashi²;
Kenichi Okubo²; Takashi Ito³; Naohiko Inase¹

¹Department of Respiratory Medicine, ²Department of Thoracic Surgery, ³Division of Surgical Pathology, Tokyo Medical and Dental University, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Nephrotic syndrome is frequently observed as paraneoplastic syndrome in the patients with malignant disease. However, malignant pleural mesothelioma with nephrotic syndrome is rare. The therapeutic approaches for malignant pleural mesothelioma with nephrotic syndrome are not yet well established. **Case.** A 65-year-old man was admitted with dyspnea on exertion due to the left pleural effusion. A video-assisted thoracoscopic surgical pleural biopsy failed to make a diagnosis. Five months later, he was admitted to our hospital with abdominal pain and systemic edema, and was diagnosed as having nephrotic syndrome with massive proteinuria (36.6 g/day). A kidney biopsy revealed that the cause of nephrotic syndrome was membranous nephropathy and he was treated with high-dose steroids. It was suspected that his condition was complicated with a malignancy and PET-CT showed the accumulation of ¹⁸F-FDG in the thick pleura on the left mediastinum side. He underwent open pleural biopsy and was diagnosed with epithelial malignant pleural mesothelioma. He could not undergo surgical resection due to his low serum albumin level and because he had been treated with high-dose steroids; he therefore received chemotherapy. After 5 cycles of chemotherapy, his serum albumin level improved and his dose of steroids had decreased, thereby enabling pleurectomy/decortication. The patient's serum albumin level and proteinuria were further improved after the surgical resection of the tumor. **Conclusion.** We experienced a case of malignant pleural mesothelioma with paraneoplastic nephrotic syndrome, which was improved by chemotherapy and surgical resection.

(JJLC. 2016;56:342-348)

KEY WORDS — Nephrotic syndrome, Membranous nephropathy, Malignant pleural mesothelioma, Paraneoplastic syndrome

Corresponding author: Naohiko Inase.

Received March 18, 2016; accepted June 13, 2016.

要旨 — **背景.** ネフローゼ症候群はしばしば傍腫瘍性症候群として発症することが知られているが、悪性胸膜中皮腫にネフローゼ症候群を合併する症例の報告はわずかであり、治療指針は確立されていない。 **症例.** 65歳男性。労作時呼吸困難のため前医を受診し、左胸水が認められた。胸腔鏡下胸膜生検を施行されたが診断はつかなかった。約5か月後、腹痛と全身性浮腫を自覚し、当院

を受診した。36.6 g/日の大量の尿蛋白を認め、ネフローゼ症候群と診断した。腎生検で膜性腎症であり、高用量ステロイド療法を行った。悪性腫瘍合併を疑われ、PET-CTを撮像し、左胸膜縦隔側に¹⁸F-FDG集積を認めた。同部位の開胸生検により、上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。ネフローゼ症候群に伴う低アルブミン血症のため手術困難であり、化学療法とステロイドの投与を行った。

東京医科歯科大学医学部附属病院¹呼吸器内科、²呼吸器外科、³病理部。

論文責任者：稲瀬直彦。

受付日：2016年3月18日、採択日：2016年6月13日。

化学療法5コース施行後にネフローゼ症候群の改善を認め、ステロイドを減量し、胸膜切除・肺剥皮術を施行した。手術後に血清アルブミン値がさらに改善し、尿蛋白量も改善した。**結論**。化学療法と手術によりネフローゼ

症候群の改善を認めた、悪性胸膜中皮腫の1例を経験した。

索引用語——ネフローゼ症候群、膜性腎症、悪性胸膜中皮腫、腫瘍随伴性症候群

背景

ネフローゼ症候群はしばしば悪性腫瘍に傍腫瘍性症候群として合併することが知られているが、悪性胸膜中皮腫にネフローゼ症候群が合併した症例の報告はわずかであり、治療指針は確立されていない。^{1,2}

今回、ネフローゼ症候群を合併した悪性胸膜中皮腫の症例を経験した。高度な低アルブミン血症のため、一次治療として手術は困難であったが、化学療法を施行することで低アルブミン血症の改善を認め、手術を施行できた。ネフローゼ症候群合併悪性胸膜中皮腫に術前化学療法を施行した報告はなく、ネフローゼ症候群合併胸膜中皮腫の治療戦略の選択肢として考慮しようと考え、報告する。

症例

症例：65歳、男性。

主訴：腹痛、全身性浮腫。

現病歴：X-1年12月、労作時呼吸困難と左大量胸水のため前医で胸腔鏡下胸膜生検を施行された。悪性胸膜

中皮腫を疑われたが腫瘍細胞は認められず、確定診断がつかなかった。胸膜生検後に膿胸を合併したが、胸腔内搔爬術で改善した。X年4月間歇的な腹痛と浮腫が出現し、当院を受診した。高度な低アルブミン血症と蛋白尿を認め、精査加療目的に入院した。

既往歴：逆流性食道炎、胆石症。

生活歴：喫煙歴20本/日20~65歳。職業歴大工・主に内装業、30~40歳でアスベスト曝露あり。

家族歴：特記事項なし。

身体所見：身長170.3cm、体重64.7kg、意識清明、体温37.0℃、脈拍数100回/分・整、呼吸数16回/分、血圧136/80mmHg、SpO₂98%（室内気）、結膜に貧血・黄疸なし、頸部リンパ節腫大なし、心雑音なし、左胸部で呼吸音減弱、腹部平坦・軟・圧痛なし、両側上下肢に浮腫あり、神経学的所見に異常なし。

検査所見：血清アルブミン値が0.5g/dlと異常低値であり、血清クレアチニン高値、高コレステロール血症、D-ダイマー高値を認めた（Table 1）。尿検査では36.6g/日と高度な蛋白尿があり、selectivity indexは0.255で低分子選択性であった。胸部X線では左肺容量の低下と肺

Table 1. The Laboratory Findings

【Hematology】		【Biochemistry】		【Serology】	
WBC	5400/ μ l	TP	4.1 g/dl	IgG	475 mg/dl
RBC	462/ μ l	Alb	0.5 g/dl	IgA	244 mg/dl
Hb	14.5 g/dl	BUN	18 mg/dl	IgM	132 mg/dl
Hct	44.6%	Cre	1.3 mg/dl	ANA	<1:40
Plt	44.8/ μ l	Na	144 mEq/l	Anti-DNA Ab	<2.0 IU/ml
		K	3.7 mEq/l	MPO-ANCA	<1.0 EU
		Cl	112 mEq/l	PR3-ANCA	<1.0 EU
		Ca	7.1 mg/dl	Anti-HBs Ab	<1.0
		AST	17 IU/l	Anti-HCV Ab	(-)
		ALT	9 IU/l	Cryoglobulin	(-)
		LDH	210 IU/l	CEA	1.8 ng/ml
		T-Cho	877 mg/dl	CYFRA	1.0 ng/ml
		HDL-Cho	30 mg/dl		
		LDL-Cho	712 mg/dl		
		CRP	0.45 mg/dl		
【Coagulation】					
PT-INR	1.16				
APTT	48.7 sec				
D-dimer	3.55 μ g/ml				
【Urinalysis】					
Protein	4+				
Occult blood	2+				
RBC	20-29/hpf				
WBC	1-4/hpf				
Hyaline casts	3+/hpf				
Fatty casts	1+/hpf				
Selectivity index	0.255				

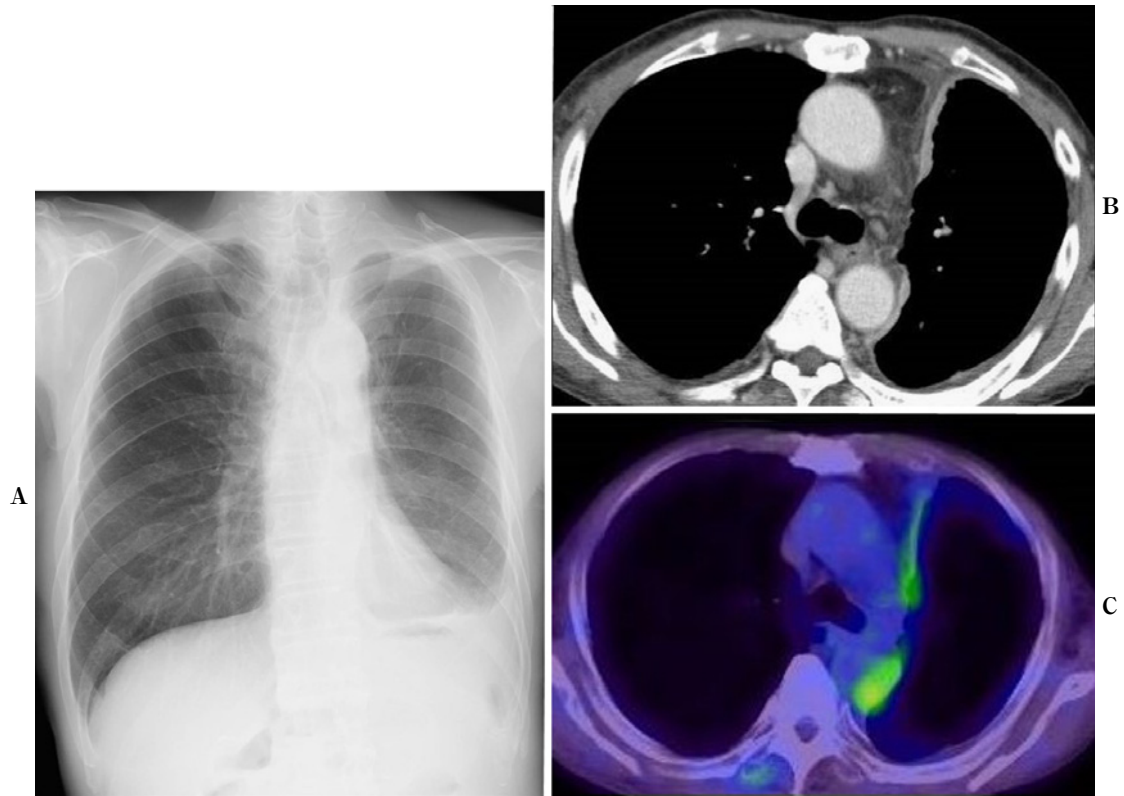


Figure 1. A. A chest X-ray showing the decreased lung volume and thick pleura on the left side. B. A Chest CT scan showing the thick pleura on the left mediastinum side. C. A PET-CT scan showing the accumulation of ^{18}F -FDG in the thick pleura.

尖部付近で胸膜肥厚があり、左肋骨横隔膜角は鈍化していた (Figure 1A)。胸部造影 CT では、左胸郭に全周性に胸膜肥厚を認め、特に縦隔側で顕著であった (Figure 1B)。

入院後経過：高度な蛋白尿、低アルブミン血症、全身性浮腫、脂質異常症からネフローゼ症候群と診断した。腹痛症状は低アルブミン血症による腹部アングーナと考えられた。ネフローゼ症候群の原疾患の鑑別のため腎生検を行った。蛍光抗体法で IgG1 に加え、IgG2、IgG3 が基底膜に沿って一部細顆粒状に陽性となった (Figure 2)。電子顕微鏡では上皮下に electron dense deposit を巣状・分節性に少数認め、蛍光抗体法の結果と併せて二次性膜性腎症の性質を反映していると考えた。悪性腫瘍合併を疑い PET-CT を撮像し、左胸膜縦隔側を中心に SUV (standardized uptake value) max 3.8 の ^{18}F -FDG (2-[fluorine-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose) 集積を伴う胸膜肥厚を認めた (Figure 1C)。結核性胸膜炎や肺癌の胸膜播種も否定できなかったが、肺内病変がないことやアスベスト曝露歴から悪性胸膜中皮腫を疑い、開胸下に ^{18}F -FDG 集積を伴った左縦隔側の胸膜を生検した。上皮様異

型細胞の増殖を認め、中皮腫マーカーである calretinin と WT-1 は陽性、CEA と TTF-1 は陰性であり、上皮型悪性胸膜中皮腫と診断した。画像より IMIG (International Mesothelioma Interest Group) 分類で II 期と診断した。

治療経過を Figure 3 に示した。入院後低アルブミン血症に対してアルブミン輸血を 3、4 日おきに行ったが、血清アルブミン値は上昇しなかった。ネフローゼ症候群に対する治療として、ステロイド・ワルファリンによる抗凝固療法・スタチンを開始した。しかし、低アルブミン血症は難治性であり、わずかに尿蛋白の減少を認め、血清アルブミン値は 1.0 g/dl を保てる程度であった。悪性胸膜中皮腫に対する根治手術を検討したが、低アルブミン血症および高用量ステロイド投与のため手術困難であると判断した。ステロイド治療により血清クレアチニン値は 0.91 mg/dl まで改善し、X 年 6 月、カルボプラチン (AUC (area under the curve)=5) とペメトレキセド (500 mg/m²) の 2 剤併用化学療法を開始したところ、徐々に尿蛋白の減少と血清アルブミン値の上昇を認めた。5 コース終了後、腫瘍の縮小を認めなかったが、血清アルブミン値は 1.7 g/dl まで改善し、ステロイドを減量でき

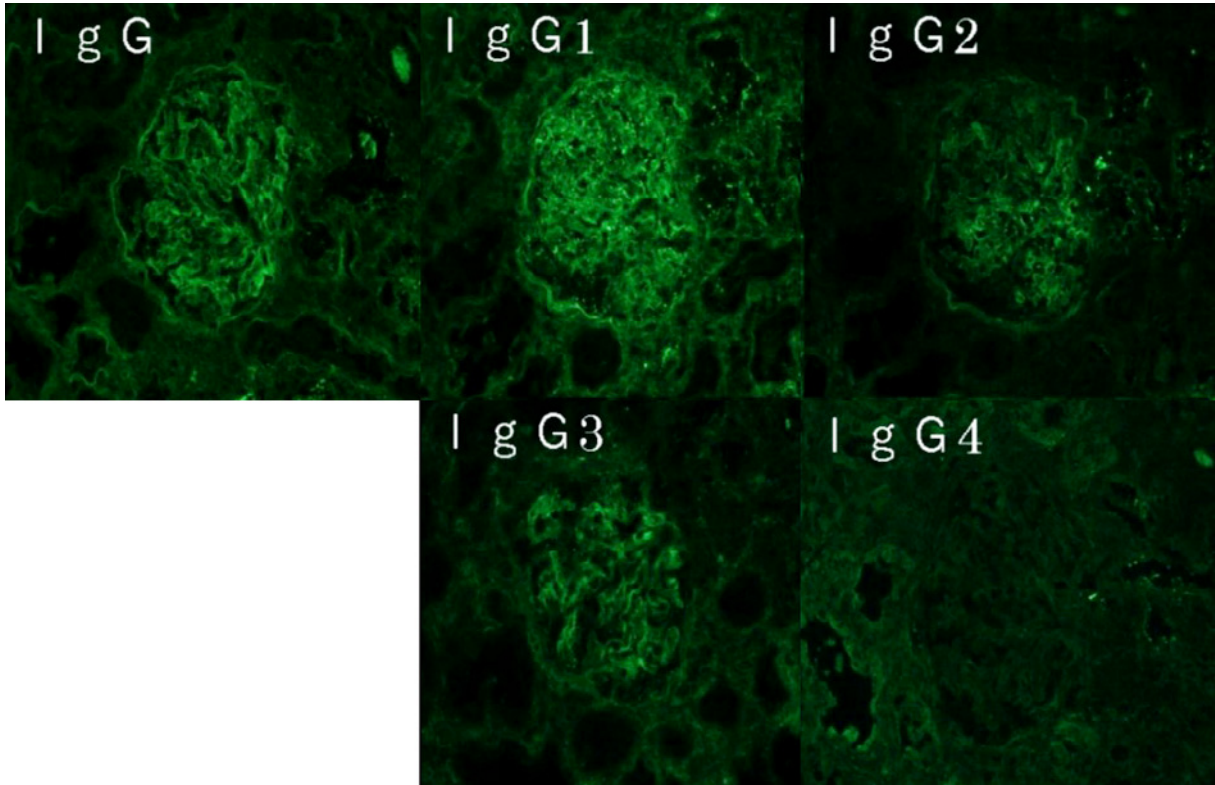


Figure 2. Immunofluorescence microscopy of the kidney shows the glomerular deposition of IgG; the predominant subclass is IgG1 (magnification, $\times 200$).

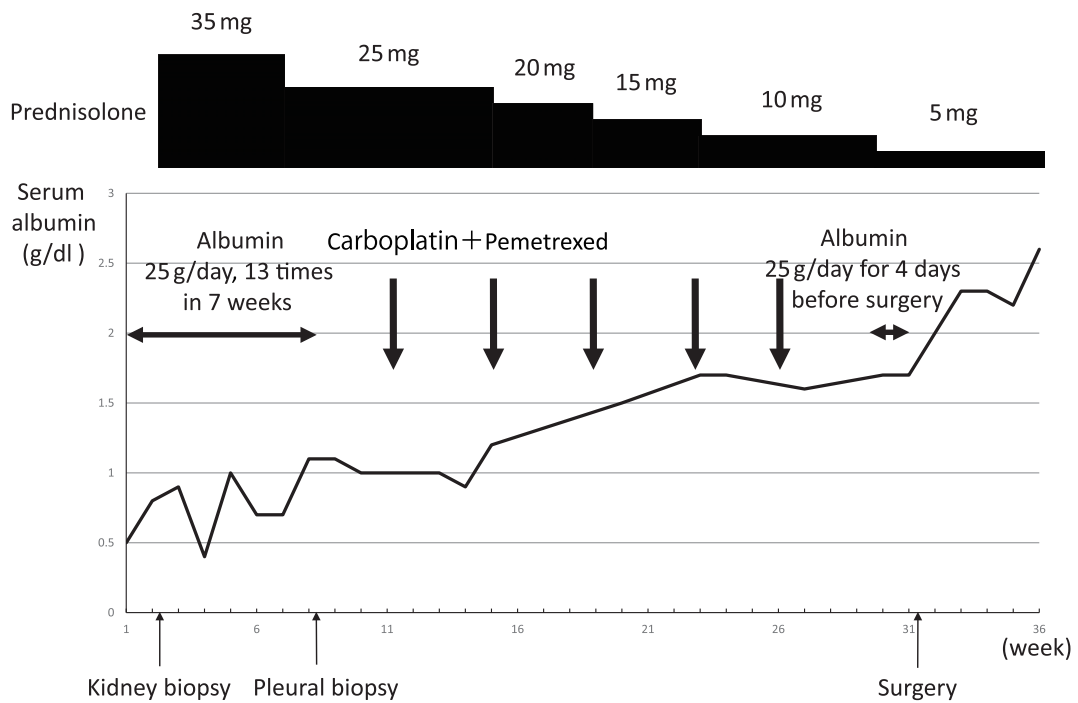


Figure 3. The clinical course and serum albumin level.

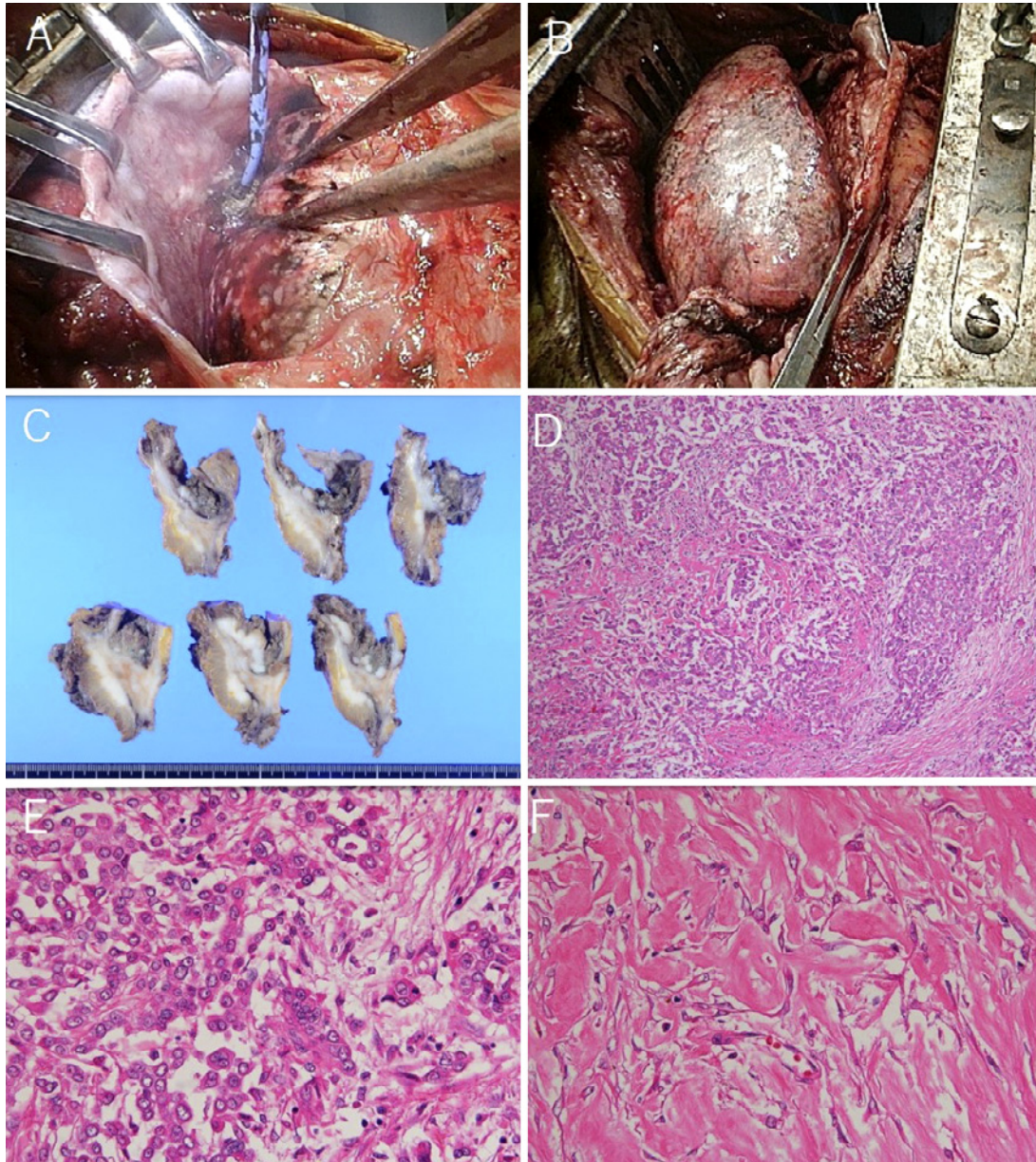


Figure 4. **A.** The visceral pleura was dissected from the lung parenchyma. **B.** Post radical pleurectomy/decortication. **C.** The macroscopic findings of biphasic malignant mesothelioma. A grayish-white tumor mass was observed along the pleura on the cut surface of resected specimen. **D.** The tumor tissue contained various amounts of fibrous stroma (HE staining; magnification, $\times 400$). **E.** The epithelioid component showed a solid or single-cell growth pattern (HE staining; magnification, $\times 400$). **F.** The desmoplastic component showed spindle cell proliferation with abundant hyalinized stroma (HE staining; magnification, $\times 400$).

たため、術前にアルブミン輸血を4日間行った上で、左胸膜切除・肺剥皮術を施行した。腹腔鏡下に腹膜浸潤がないことを確認し、左後側方切開・第6肋骨床開胸とし、胸膜を剥皮した。交感神経幹・迷走神経（反回神経温存）・横隔神経および心膜は、腫瘍浸潤を疑い合併切除した。胸膜剥皮後、胸腔内シスプラチン温熱灌流を施行し

た。摘出された腫瘍は、組織学的には二相性を呈し、上皮様腫瘍細胞の充実性～個細胞性増殖から成る成分と、豊富な線維性間質を伴った紡錘形細胞の増殖から成る成分の両者を認めた。免疫染色にて AE1/AE3, CK5/6, calretinin, WT-1, EMA, Glut-1 は陽性, TTF-1, napsin A は陰性であり、二相型悪性胸膜中皮腫と診断した (Fig-

Table 2. Summary of Malignant Pleural Mesothelioma with Nephrotic Syndrome Reported in Japan

author	age	sex	type of malignant pleural mesothelioma	type of nephritis	serum albumin (g/dl)	therapy	steroid therapy
Chikaishi ³	69	male	epithelioid	no data	1.4	surgery	no
Sakamoto ⁴	52	male	epithelioid	membranous nephropathy	no data	surgery	yes
Suzuki ⁵	64	male	epithelioid	minimal change	1.9	best supportive care	no
present study	65	male	biphasic	membranous nephropathy	0.5	chemotherapy → surgery	yes

ure 4). 腫瘍の浸潤は合併切除された心嚢の内腔面にわずかに達しており、pT4N0M0, IV期 (IMIG分類)と診断した。なお、化学療法施行後の状態であるが、腫瘍の変性・壊死や異物反応などの化学療法による組織学的変化は確認できなかった。術後さらに尿蛋白の減少を認め、術後35日目には血清アルブミン値は2.8 g/dlまで改善した。術後、肺癆遷延を認めたが、胸腔内自己血癒着により改善した。

考 察

悪性腫瘍に合併するネフローゼ症候群は、腎病理組織に膜性腎症が多いことが知られ、合併する悪性腫瘍は肺癌および胃癌が多いとされる。^{1,2} 本邦におけるネフローゼ症候群合併悪性胸膜中皮腫は、検索範囲内で論文化されているものは3例^{3,5}(Table 2)、学会発表されているものは8例であった。悪性胸膜中皮腫の組織型は上皮型・肉腫型・二相型のいずれも認めた。合併するネフローゼ症候群の腎病理組織は微小変化型が多く、膜性腎症は本症例のほかは1例のみであった。

ネフローゼ症候群を合併した悪性腫瘍において、悪性腫瘍への治療により、ネフローゼ症候群が改善したという報告は多数ある。^{3,4} しかし、ネフローゼ症候群を合併している場合、耐術能や化学療法への忍容性の低下により治療の選択に限られる。ネフローゼ症候群合併悪性胸膜中皮腫に関して、本邦における報告では、治療の第一選択として、手術が4例、化学療法が5例、緩和的治療のみが2例であった。近石らやSakamotoらの報告では悪性胸膜中皮腫に対して胸膜肺全摘を行い、ネフローゼ症候群の改善を認めた。^{3,4} 手術によりネフローゼ症候群は全例で改善を認めており、手術可能であれば治療の第一選択は手術と思われる。ネフローゼ症候群合併悪性胸膜中皮腫の既報において、ステロイド治療なしで手術を施行した例もあったが、³ 本症例のネフローゼ症候群および低アルブミン血症はより重度であり、アルブミン点滴を頻回に要する状態から離脱するため、ネフローゼ症候群の診断直後からステロイド投与を開始する必要があった。血清アルブミン値は1.0 g/dlまで改善したが、高

用量ステロイド投与中であり、手術を先行することは、感染や創傷遅延の合併症リスクを考慮すると困難と考えられた。また、化学療法の施行により、尿蛋白の減少と血清アルブミン値の上昇を認め、全身状態の改善に伴い手術療法を選択することができた。化学療法の施行により、ステロイドの減量とネフローゼ症候群のコントロールをえてから手術が可能となった症例報告は今までになく、今後の症例の蓄積が期待される。

悪性腫瘍に伴う傍腫瘍性腎症は、腫瘍抗原がそれに対する抗体と免疫複合体を形成し、糸球体基底膜に沈着することによると考えられている。² 本症例において、化学療法による腫瘍の縮小はえられなかったが、ネフローゼ症候群は改善しており、化学療法により腫瘍抗原の産生量が減少した可能性が示唆された。肺癌に対する治療によりネフローゼ症候群が改善した症例報告においては、その機序として、治療による腫瘍抗原の減少が推測されている。^{6,7} しかし、治療後の腎生検による糸球体の変化を検証した報告はなく、化学療法によるネフローゼ症候群改善の機序について十分には検証されていない。

ネフローゼ症候群合併悪性胸膜中皮腫の治療においては、腎機能障害により、化学療法による有害事象も懸念される。悪性胸膜中皮腫の化学療法の一次治療では、ペメトレキセドとシスプラチンの2剤併用療法が推奨されているが、⁸ 本症例においてはネフローゼ症候群による低アルブミン血症のため、大量補液により全身性浮腫が増悪する可能性を懸念し、シスプラチンではなくカルボプラチンを用いた2剤併用療法を行った。⁹ ペメトレキセドは投与基準として腎機能低下例でCcr 45 ml/分以上が推奨されているが、本症例はステロイド治療により、化学療法治療開始時の血清クレアチニン値が0.91 mg/dlまで改善していたことから、通常量で開始しつつ、1コース目は入院下で慎重に経過観察した。腎機能障害も含め、Grade 3以上の副作用は認められず、ネフローゼ症候群合併症例においても比較的 safely に化学療法を行うことは可能と考えられた。また、ペメトレキセドの投与基準を満たさないネフローゼ合併症例においては、学会発表による症例報告においてカルボプラチン・ゲムシタビン2

剤併用療法, ゲムシタピン・ビノレルビン 2 剤併用療法が施行されており, 代替レジメンとして検討される。

ネフローゼ症候群合併悪性胸膜中皮腫の治療に確立されたものはなく, 病期・患者の performance status・耐術能などを踏まえた上での治療選択となる。また, 悪性胸膜中皮腫ガイドラインにおいても, 集学的治療が推奨されており,¹⁰ 時期は異なっても全ての治療を導入できるような治療計画を考慮することが予後の改善につながると考えられる。

結 語

本症例より, ネフローゼ症候群の合併により手術困難と考えられる症例でも, 化学療法により改善が認められれば, 手術可能となりうることが示唆された。

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

REFERENCES

1. 廣川 誠. 自己免疫様疾患. 癌と化学療法. 2010;37:980-983.
2. Lien YH, Lai LW. Pathogenesis, diagnosis and management of paraneoplastic glomerulonephritis. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7:85-95.
3. 近石泰弘, 安田 学, 井上政昭, 花桐武志, 杉尾賢二, 安元公正. 胸膜肺全摘後にネフローゼ症候群の改善を認めた悪性胸膜中皮腫の一例. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2009;23:986-991.
4. Sakamoto K, Suzuki H, Jojima T. Membranous glomerulonephritis associated with diffuse malignant pleural mesothelioma: report of a case. *Surg Today*. 2000;30:1124-1126.
5. Suzuki S, Toyoshima M, Nihashi F, Tsukui H, Baba S, Sugimura H, et al. An autopsy case of malignant pleural mesothelioma associated with nephrotic syndrome. *Intern Med*. 2014;53:243-246.
6. 植田信策, 島田和佳, 磯上勝彦, 小林俊介. 肺扁平上皮癌摘出術によりネフローゼ症候群の改善を得た一例. 日本呼吸器外科学会雑誌. 2009;23:149-155.
7. 友田恒一, 濱田 薫, 福岡和也, 塚口勝彦, 辻本正之, 三笠桂一, 他. ネフローゼ症候群を合併し, 化学療法にて尿蛋白の減少を認めた肺小細胞癌の 1 例. 日本呼吸器学会雑誌. 1998;36:541-544.
8. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, Denham C, Kaukel E, Ruffie P, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003;21:2636-2644.
9. Castagneto B, Botta M, Aitini E, Spigno F, Degiovanni D, Alabiso O, et al. Phase II study of pemetrexed in combination with carboplatin in patients with malignant pleural mesothelioma (MPM). *Ann Oncol*. 2008;19:370-373.
10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®]). 悪性胸膜中皮腫 (2015 年第 2 版). NCCN.org