症例報告

ネフローゼ症候群合併進行胃癌の1手術例

佐賀大学医学部一般・消化器外科

井手 貴雄 佐藤 清治 田中 雅之
北島 吉彦 中房 祐司 宮崎 耕治

症例は63歳の女性で、感冒様症状、両下肢の浮腫を主訴に近医を受診した。ネフローゼ症候群（膜性腎症）と診断され、同時に貧血の精査目的で行われた上部消化管内視鏡検査にて胃体上部小彎に1型進行癌を指摘されたため、当科紹介入院となった。入院時血清アルブミン1.8mg/dlと低値であり、尿蛋白は3.4g/dayであった。アルブミン製剤、fresh frozen plasma（以下、FFPと略記）を連日投与したが、血清アルブミンは2.7mg/dl以上には上昇せず、3週間投与を継続した状態で胃全摘術を施行した。術後も引き続きアルブミン製剤、FFPの投与を行い経過は良好であった。また、術後1か月目頃より次第に尿蛋白は減少、血清アルブミン値は上昇しネフローゼ症候の軽快を認めた。ネフローゼ症候群を伴った胃癌症例は周術期管理が重要だが、切除により本症例のようにネフローゼ症候の改善を認めることもあり、文献的考察を加えて検討した。

はじめに

1966年のLeeら¹⁾によるネフローゼ症候群（とくに膜性腎症）と悪性腫瘍との関連の報告以来、両者の合併症例が多数報告されている。しかし、その悪性腫瘍に対する手術時には低アルブミン血症が問題となる。今回、われわれはネフローゼ症候群（膜性腎症）を合併した進行胃癌に対し、周術期にアルブミン製剤、fresh frozen plasma（以下、FFPと略記）を補充することにより、根治術後合併症なく経過し、ネフローゼ症候の軽快を認めた症例を経験したので報告する。

症 例

患者：63歳、女性

主訴：感冒様症状、両下肢の浮腫

既往歴：32歳時、虫垂切除術、卵管結紮術施行される。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2002年5月7日、感冒様症状と両下肢の浮腫がみられ、近医を受診、同院入院後の精査

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,100 /μl	BUN	11.4 mg/dl
RBC	363×10 ⁴ /μl	Cr	0.61 mg/dl
Hb	10.9 g/dl	Na	143 mEq/l
Ht	32.2 %	K	4.1 mEq/l
Plt	24.5×10 ⁴ /μl	Cl	108 mEq/l
TP	4.0 g/dl	CEA	2.0 ng/ml
Alb	1.8 g/dl	CA19-9	39 U/ml
T-bil	0.4 mg/dl	Uric protein volume	3.4 g/day
AST	20 IU/l	Uric sugar volume	0.0 g/day
ALT	8 IU/l		
ALP	214 IU/l		
LDH	204 IU/l		
T-cho	359 mg/dl		

にてネフローゼ症候群と診断され、貧血の精査目的で行われた上部消化管内視鏡検査にて胃体上部小彎に1型進行癌を指摘されたため6月11日当科紹介入院となった。

入院時現症：血圧120/66mmHg、脈拍76/min、体温36.6℃。下腹部正中に手術痕あり。両下肢に浮腫を認めた。

入院時検査所見：Hb 10.9g/dl、Ht 32.2%と貧血を認めた。T.P 4.0g/dl、Alb 1.8g/dl、T-cho 359

<2004年11月30日受理>別刷請求先：井手 貴雄
〒849-8501 佐賀市鍋島5-1-1 佐賀大学医学部一般・消化器外科

Fig. 1 Endoscopy (A) and upper GI series (B) showed type 1 tumor in the upper body of the stomach.

Fig. 2 Resected specimen showed type 3 tumor located on the upper body of the stomach.

mg/dl, 尿蛋白 3.4g/day であり, ネフローゼ症候群の診断基準を満たしていた. 腫瘍マーカーは CA19-9 が 39U/ml と軽度上昇していた (Table 1).

腎生検所見: HE 染色で極軽度のメサンギウム基質の増加がある他は特に異常を認めなかった. 蛍光抗体法で IgG, C3 の糸球体基底膜への顆粒状沈着がみられ, 膜性腎症 (Stage I) と診断した.

上部消化管造影および内視鏡所見: 胃体上部小彎後壁に径 10cm 程の 1 型進行癌を認め, 生検にて Group V (Well differentiated adenocarcinoma) であった (Fig. 1).

腹部 CT: 他臓器への浸潤は認めず, 転移を示唆する所見も認めなかった.

入院後経過: 上記所見より根治術は施行可能であったが, 血清アルブミン値 1.8mg/dl と低値であり, 手術へ向け, 術後合併症を避けるためアルブミン製剤, FFP を連日投与することとした. 血清アルブミン値は 2.7mg/dl 以上には上昇しなかったが, 3 週間投与を継続した状態で, 同年 8 月 13 日に手術を施行した.

手術所見: 腹水はなく, 腹膜播種や肝転移などの所見も認めなかった. 腫瘍の深達度は SS と思われる, #3 リンパ節転移が疑われた. 胃全摘術, D2 リンパ節郭清術を施行, 再建は Roux-en Y 吻合にて行った. 術中所見としては T2 N1 P0 H0 M0 stage II.

摘出標本所見: 腫瘍は 8.5×6.5cm の 3 型の進行癌で, 占居部位は体上部小彎であった. 病理組織診断では深達度 SS の乳頭腺癌で, ly2, v2, int, INF β, N1, stage II であった (Fig. 2).

術後もアルブミン製剤, FFP の投与を 10 日間行い, 合併症なく術後 20 日目に軽快退院となった (Fig. 3). 経過は良好であり, 術後 1 か月目頃より血清アルブミン値は徐々に上昇し, 尿蛋白量の減少も認めた. 術後 1 年 11 か月で, 現在再発の兆候もなく, TP 7.1g/dl, Alb 4.5g/dl, 尿蛋白陰性であ

Fig. 3 Pre- and post-operative management and transition of the albumin, uric protein volume.

Fig. 4 Clinical course and change of the albumin, uric protein volume.

り、ネフローゼ症候は完全寛解している (Fig. 4).

考 察

1966年にLeeら¹⁾が101人の成人のネフローゼ症候群患者のうち11例(8例は膜性腎症)に悪性腫瘍の合併を認め、悪性腫瘍とネフローゼ症候群との関連性を示唆した報告をして以来、同様の症例が多数報告されている。ネフローゼ症候群に合併する悪性腫瘍としては上皮性の固形癌である場

合が多く²⁾³⁾、腎病変としては大部分が膜性腎症であり⁴⁾、流血中に出現する腫瘍関連抗原がそれに伴う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が、その原因と考えられている⁵⁾。また、ネフローゼ症候群を合併した悪性腫瘍に対し、腫瘍摘出後血中の腫瘍関連抗原成分が除去されること⁶⁾、ネフローゼ症候が軽快したとの報告も散見される。

Table 2 Resected cases of gastric cancer with nephrotic syndrome

No	Author	Age	Sex	Histology of kidney	Preoperative TP/Alb level	Use of Alb	Use of FFP	Outcome of nephrose	Preoperative treatment
1	Wakashin ⁶⁾	1980	51	M	membranous			remission	
2	Wakashin ⁶⁾	1980	72	M	membranous			unknown (postop. death)	
3	Uno ⁷⁾	1981	68	F	membranous			unknown (cancer. death)	
4	Oosawa ⁸⁾	1982	38	M	membranous			remission	
5	Oosawa ⁸⁾	1982	53	M	membranous			no change (cancer. death)	
6	Jinzen ⁹⁾	1982	64	M	membranous			remission	
7	Jinzen ⁹⁾	1982	42	M	membranous			remission	
8	Yamada ¹⁰⁾	1984	62	M	unknown	6.5/unknown	○	no change	
9	Yamane ¹¹⁾	1990	58	F	minimal		○	remission	
10	Fukuda ¹²⁾	1993	51	M	membranous			remission	steroid
11	Tsujimoto ¹³⁾	1994	81	F	membranous			remission	
12	Tsujimoto ¹³⁾	1994	67	M	membranous			remission	
13	Tsujimoto ¹³⁾	1994	71	M	membranous			remission	
14	Maeshiro ¹⁴⁾	1995	65	M	minimal	6.2/3.0		no change (postop. death)	steroid
15	Miyake ¹⁵⁾	1995	66	M	membranous	6.0/unknown	○	remission	steroid
16	Emoto ¹⁶⁾	1996	56	M	membranous	5.4/3.5	○	remission	
17	Eriguchi ¹⁷⁾	1998	77	F	unknown		○	remission	
18	Ishimine ¹⁸⁾	2001	50	M	membranous	6.2/3.3	○	no change	ECUM, HD, steroid etc
19	Present case	2004	63	F	membranous	5.6/2.7	○	remission	

membranous : Membranous nephropathy minimal : Minimal change ECUM : Extra Corporeal Ultrafiltrating Method HD : Hemodialysis

胃癌にネフローゼ症候群が合併した症例は本邦でも多数報告されているが、胃癌としての特徴的所見は特になく、胃癌の進行度や全身状態により根治的手術あるいは化学・放射線療法などの姑息的治療が選択されている。医学中央雑誌検索によると、そのうち胃癌に対して切除術を施行した文献報告は自験例を含めて19例^{6)~18)}であり、これらを集計し比較検討した(Table 2)。ネフローゼ症候群を合併した胃癌に対する切除術の際には、周術期の低蛋白血症、低アルブミン血症が大きな問題となり、治療方針としてネフローゼ症候群の治療を先行する場合と手術を先行する場合との2つに大きく分けられる。

ネフローゼ症候群の治療を先行する場合は、対症療法としての安静や血圧管理、利尿剤投与、食塩制限・蛋白質管理を基本とした食事療法が行われるとともに、ステロイドや免疫抑制剤などによる薬物療法が併用されることが多い¹⁹⁾。これまで

に報告されている19例では、ネフローゼ症候群の治療を先行させた症例は4例であり、いずれにもステロイドが使用されており、1例で免疫抑制剤の投与が行われていた。ステロイドを使用した4例中2例では術前にネフローゼ症候は軽快していたが、うち1例では術後に縫合不全が生じている。

手術を先行させる場合は、一時的に低蛋白血症、低アルブミン血症を改善させた後に手術を行う方法と、直接手術を行う方法とに分けられる。縫合不全や感染症などの術後合併症を避けるためには、術前血清蛋白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、術前に低蛋白・低アルブミン血症をできるだけ改善させておくことが推奨されている^{20)~23)}。ネフローゼ症候群の根本的な治療をせずに一時的に低蛋白・低アルブミン血症を改善させるには、アルブミン製剤やFFPの投与を行う方法が一般的であるが、保険医療上の制約がある。一方、倫理的問題は残るが、人

為的に一時的腎不全状態とし尿蛋白量を減らし、血清蛋白・アルブミン値を上昇させる試みもある。実際に、やむをえず extra corporeal ultrafiltrating method (ECUM), hemodialysis (HD) を施行し、血清アルブミン値を上昇させてから根治術を施行した症例¹⁸⁾もみられ、会議録での報告ではあるが、胃癌切除とともに片腎摘出を同時に施行した症例もみられた²⁴⁾。19例中、手術を先行させた症例は15例であり、そのうち術前に低蛋白血症、低アルブミン血症を改善させた症例は7例で、いずれも周術期にアルブミン製剤、FFPが使用されていた。投与量としては、25% アルブミン 100ml/day, FFP 5U/day の場合が多く、投与期間としては術前後1週間～10日間が多くみられた。アルブミン製剤、FFPを投与した7例は、術前 TP 5.4～6.5g/dl, Alb 2.7～3.5g/dl で手術が施行されており、全例とも術後合併症を認めなかった。手術を先行させた15例で、術前に低蛋白・低アルブミン血症を改善させたかどうか記載のない症例は10例あり、そのうち1例で肺炎による術後死を認めた。これらのことよりネフローゼ症候群を合併した胃癌に対して切除を施行する際、周術期にアルブミン製剤、FFPを投与し、低蛋白・低アルブミン血症をできるだけ改善させておくことは術後合併症を避ける上で重要であると思われた。また、今回検討した19例において腎の組織学的所見が膜性腎症であった15症例では、ネフローゼ症候改善の有無が不明な術後死1例と癌死1例を除くと、13例中11例(84.6%)で術後ネフローゼ症候は改善し、再燃もみられなかった。前述のように悪性腫瘍に合併した膜性腎症による腎障害は、腫瘍関連抗原などの免疫複合体によることが示唆されており、必ずしも血中CEA値とネフローゼ症候は相関しないと考えられているが¹⁶⁾、CEAの免疫複合体が関与したとされる報告⁶⁾⁹⁾¹⁶⁾や腫瘍切除によって組織学的に糸球体病変が正常化した報告²⁵⁾も認められていることより、膜性腎症であれば、腫瘍切除によりネフローゼ症候の治癒も期待できる症例が存在することも念頭に置き治療方針を立てることが肝要である。

本症例は、当初、膜性腎症の治療を先行するべ

く腎臓内科へ転科となったが、ステロイド、免疫抑制剤の投与にてもネフローゼ症候が軽快する確率は30～40%である²⁶⁾²⁷⁾ことやステロイド、免疫抑制剤の投与が胃癌を更に進行させる可能性があること、同治療にて術後合併症発症の危険性を高める可能性があること、本症例では腫瘍関連抗原との関係は不明であったが、これまでも胃癌切除により膜性腎症が軽快した報告例があることなどより治療方針を手術先行へと変更した。その後、アルブミン製剤、FFPを補充しながら血清蛋白・アルブミン値を改善後根治術を施行し、術後合併症を起こすことなく、ネフローゼ症候の軽快も得ることができた。しかし、1999年6月の「血液製剤の使用指針」²⁸⁾の改正を受け、近年はFFPなどの大量投与を極力控えるような試みとなってきており²⁹⁾、周術期に約4週間もの血液製剤投与を行ったことは不要であったと思われ、アルブミン値の上昇が停滞した時点での手術も可能であったと思われた。

ネフローゼ症候群を合併した胃癌症例に対する明確な治療方針はなく、今後も症例の集積が必要ではあるが、術前ステロイド投与などによる合併症発症の危険性の増加や胃癌の進行性を考えると、膜性腎症を合併した胃癌に対する治療方針としては、手術を先行することを第1選択とし、適切なアルブミン製剤、FFP投与によりできるだけ早期に胃癌切除を行うことで安全に根治性が得られるとともにネフローゼ症候の改善も期待できると思われる。

文 献

- 1) Lee JC, Yamauchi H, Hopper J : The association of cancer and the nephrotic syndrome. *Ann Intern Med* **64** : 41—51, 1966
- 2) Alpes CE, Cotran RS : Neoplasia and glomerular injury. *Kidney Int* **30** : 465—473, 1986
- 3) 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—全国アンケート調査から。日内会誌 **71** : 206, 1982
- 4) Pascal RR : Renal manifestations of extrarenal neoplasms. *Hum Pathol* **11** : 7—17, 1980
- 5) Costanza ME, Pinn V, Schwartz RS et al : Carcinoembryonic antigen-antibody complexes in a patient with colonic carcinoma and nephrotic syndrome. *N Engl J Med* **289** : 520—522, 1973
- 6) Wakashin M, Wakashin Y, Iesato K et al : Association of gastric cancer and nephrotic syndrome.

- An immunologic study in three patients. *Gastroenterology* **78**: 749—756, 1980
- 7) 宇野治治, 土肥和紘, 本部佳紀ほか: 悪性腫瘍に続発したと考えられるネフローゼ症候群の2例. *臨成人病* **11**: 1261—1266, 1981
 - 8) 大沢源吾, 平野 宏, 山岸 剛ほか: ネフローゼ症候群と癌. *医事新報* **3033**: 12—16, 1982
 - 9) 神前五郎, 森 武貞, 栗山 洋ほか: 悪性腫瘍とネフローゼ症候群. *臨科学* **18**: 918—926, 1982
 - 10) 山田幸和, 笠原 洋, 田中 茂ほか: ネフローゼ症候群合併の早期胃癌の1手術例. *近畿大医誌* **9**: 165—170, 1984
 - 11) 山根祥晃, 菅沢 章, 万木英一ほか: ネフローゼ症候群を合併した第3群リンパ節転移陽性の多発早期胃癌の1例. *臨外* **45**: 915—919, 1990
 - 12) 福田祐幹: 併存疾患の薬物治療. 膜性腎症と悪性腫瘍. *治療* **75**: 617—620, 1993
 - 13) 辻本志朗, 山田亜美, 小口健一ほか: ネフローゼ症候群と悪性腫瘍. *東邦医会誌* **41**: 336—347, 1994
 - 14) 真栄城修二, 平田哲生, 金城一志ほか: 悪性腫瘍に合併したネフローゼ症候群の2例—微小変化群と膜性腎症—. *沖繩医会誌* **33**: 36—39, 1995
 - 15) 三宅千恵, 浪江 智, 佐々木修ほか: 進行胃癌に合併した膜性腎症の1例. *腎と透析* **40**: 825—828, 1996
 - 16) 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1例. *日臨外医会誌* **58**: 1864—1868, 1997
 - 17) Eriguchi N, Aoyagi S, Hara M et al: A case of gastric cancer with nephrotic syndrome. *Kurume Med J* **45**: 283—286, 1998
 - 18) 伊志嶺朝成, 長嶺義哲, 古波倉史子ほか: ネフローゼ症候群合併胃癌に対し術前透析療法後に根治手術を施行した1例. *日臨外会誌* **62**: 942—946, 2001
 - 19) 上野光博, 下条文武: 腎疾患診療とEBM—膜性腎症によるネフローゼ症候群の治療. *EBMジャーナル* **5**: 152—157, 2004
 - 20) 木村信良, 村上一登, 具 栄作ほか: 低栄養患者の手術—低蛋白と脱水—. *外科診療* **17**: 1289—1293, 1975
 - 21) 鈴木昌八, 稲葉圭介, 中村 達: 肝硬変患者における術後感染症. *日外会誌* **103**: 873—876, 2002
 - 22) Hunt TK, Hawley PR: Surgical judgement and colonic anastomosis. *Dis Colon Rectum* **12**: 167, 1969
 - 23) Felcher A, Schwartz J, Shechter C et al: Wound healing in normal and analbuminemic (NAR) rats. *J Surg Res* **43**: 546—549, 1987
 - 24) 川瀬友則, 唐仁原全, 君川正昭ほか: 糖尿病性腎症によるネフローゼ症候群での胃癌患者に対する手術経験. *日腎会誌* **44**: 656, 2002
 - 25) Yamauchi H: Cure of membranous nephropathy after resection of carcinoma. *Arch Int Med* **145**: 2061, 1985
 - 26) 小山哲夫, 小林正貴, 室かおりほか: 膜性腎症—治療の現状. 腎と透析 **38**: 505—511, 1995
 - 27) 熊谷直憲, 根東義明: 膜性糸球体腎炎. *小児診療* **66**: 591—594, 2003
 - 28) 厚生省医薬安全局: 「血液製剤の使用指針」. 医薬発第715号, 1999
 - 29) 佐藤雅榮, 大河内信弘, 小山田尚ほか: 肝切除症例に対する新鮮凍結血漿投与量の検討. *日臨外会誌* **63**: 2621—2625, 2002

A Resected Case of Advanced Gastric Cancer with Nephrotic Syndrome

Takao Ide, Seiji Sato, Masayuki Tanaka,
Yoshihiko Kitajima, Yuji Nakafusa and Kohji Miyazaki
Department of Surgery, Saga University School of Medicine

A 63-year-old woman admitted for a common cold and leg edema was found to have advanced gastric cancer with nephrotic syndrome. Serum albumin was 1.8g/dl and uric protein volume was 3.4g/day on admission. After albumin and FFP was administered for 3 weeks, total gastrectomy was conducted and albumin and FFP administration continued postoperatively. The postoperative course was unremarkable. About a month postoperatively, serum albumin gradually increased, and uric protein volume decreased. Careful pre- and postoperative management is important in gastric cancer with nephrotic syndrome. If membranous nephropathy is histologically diagnosed before surgery, possible remission of nephrotic syndrome can be expected after gastrectomy.

Key words : nephrotic syndrome, gastric cancer, albumin

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **38** : 490—495, 2005]

Reprint requests : Takao Ide Department of Surgery, Saga University School of Medicine
5-1-1 Nabeshima, Saga, 849-8501 JAPAN

Accepted : November 30, 2004