

## 浸潤性乳管癌に先立って認められた二次性膜性腎症の1例

<sup>1</sup>東京女子医科大学八千代医療センター卒後臨床研修センター

<sup>2</sup>東京女子医科大学八千代医療センター腎臓内科（指導：小池美菜子准講師）

<sup>3</sup>東京女子医科大学八千代医療センターリウマチ膠原病内科

<sup>4</sup>東京女子医科大学八千代医療センター乳腺内分泌外科

ヤマグチ ヨシコ コイケ ミナコ タナカ エイイチ ジビキ ノリエ  
山口 佳子<sup>1</sup>・小池美菜子<sup>2</sup>・田中 荣一<sup>3</sup>・地曳 典恵<sup>4</sup>

(受理 平成22年7月23日)

### Secondary Membranous Nephropathy, Predating the Diagnosis of Invasive Ductal Carcinoma: A Case Report

**Yoshiko YAMAGUCHI<sup>1</sup>, Minako KOIKE<sup>2</sup>, Eiichi TANAKA<sup>3</sup> and Norie JIBIKI<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Medical Training Center for Graduates, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, Division of Nephrology, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

<sup>3</sup>Department of Internal Medicine, Division of Rheumatology and Collagen Diseases, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

<sup>4</sup>Department of Surgery, Division of Breast and Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical University Yachiyo Medical Center

A 49-year-old Japanese woman was referred to our hospital for further evaluation and treatment of proteinuria in February 2009. We performed a renal biopsy in May 2009, and confirmed a diagnosis of secondary membranous nephropathy (stage I-II). Immunofluorescent staining was positive for IgG, C3, and C1q, which suggested lupus nephritis (class V). She began prednisolone (PSL; 40 mg/day) in August. The proteinuria rapidly decreased from a maximum of 6.45 g/g · Cre to a minimum 1.51 g/g · Cre over 7 weeks, so the PSL was tapered to 30 mg/day. The proteinuria persisted at 2 g/g · Cre. In July 2009, computed tomography (CT) showed a mass in the left breast. We performed a partial mastectomy for left breast cancer (T1N0M0 stage I) in November 2009. The histologic diagnosis was invasive ductal carcinoma with no left axillary lymph node metastasis. We could not discern histologically that her nephritis was caused by SLE and/or by the malignant tumor. Post-operatively she was treated with adjuvant endocrine treatment and irradiation therapy, and 5 months after the mastectomy, the proteinuria persisted at 2 g/g · Cre, and the PSL was tapered to 15 mg/day.

**Key words:** proteinuria, membranous nephropathy, lupus nephritis, SLE, breast cancer

#### はじめに

膜性腎症は腎糸球体係蹄基底膜上皮下の免疫複合体沈着と補体の活性化により惹起される疾患である。その成因として、約10~20%に悪性腫瘍、薬物、膠原病、感染症などに伴って生じる二次性のものが含まれており、抗原としてB型肝炎ウィルスのHBe抗原などの感染症関連抗原、CEAなどの癌関連抗原などが知られている<sup>1</sup>。今回、浸潤性乳管癌に先立って認められ、さらに全身性エリテマトーデス(SLE)を合併した二次性膜性腎症の1例を経験したため報

#### 告する。

#### 症 例

患者：49歳、女性。

主訴：蛋白尿精査。

既往歴：24歳 乳腺脂肪腫、34歳 橋本病、44歳 耳下腺炎、48歳 一過性痙攣発作、49歳 シェーグレン症候群。

家族歴：父 心筋梗塞、前立腺肥大症、母 バセドウ病、乳癌、緑内障、妹 甲状腺癌。

嗜好：喫煙歴 なし、飲酒歴 3日に1回程度。

**現病歴**：2009年2月、職場健診で尿蛋白を指摘され、2009年3月精査目的に当院受診。血液検査で、抗SS-A抗体陽性・抗SS-B抗体陽性、眼科診断でドライアイ、小唾液腺生検の結果から、シェーグレン症候群と診断した。また、腎障害(1日尿蛋白3.2g)、光線過敏の既往、口腔内潰瘍、抗核抗体陽性(speckled type, ×320)、ssDNA抗体陽性からSLE合併の可能性が考えられ、2009年5月に腎生検目的に当センター第1回入院となった。

**入院時現症**：意識清明、身長155.5cm、体重61.8kg、体温35.5度、脈拍71回/分、整。貧血・黄疸なし。口腔内に齶歯多数、口腔内潰瘍なし。甲状腺右葉優位に腫大あり、圧痛なし。胸部、心雜音なし。呼吸音清。左乳房上方外側に小結節触知、弾性軟、圧痛なし。腹部、肥満あり、臍のレベルに小褐色斑散在、四肢浮腫なし。左膝関節に疼痛軽度あり、腫脹なし、熱感軽度あり。

**入院時検査所見**（表1～3）：[胸部Xp所見] CTR 45%、胸水なし、肺鬱血像なし。[心電図] 洞調律、正軸、68bpm、ST-T変化なし。

**入院後経過および治療**：腎生検の結果、二次性の膜性腎症stage I～II、蛍光抗体法で基底膜にIgG、

表1 入院時血液検査所見

WBC	4,240 / $\mu$ L	TP	7.1 g/dL
RBC	4.35 × 10 <sup>6</sup> / $\mu$ L	Alb	3.4 g/dL
Ht	35.10 %	AST	19 IU/L
Hb	10.9 g/dL	ALT	15 IU/L
Plt	28.6 × 10 <sup>3</sup> / $\mu$ L	LDH	195 IU/L
		$\gamma$ -GTP	52 IU/L
		BUN	9.6 mg/dL
		Cre	0.53 mg/dL
		eGFR	97 mL/min
		APTT	38.0 sec
		APTT-Con	29.0 sec
		Fib	397 mg/dL

C3, C1q陽性でWHO V型のループス腎炎と診断した。8月よりプレドニゾロン(PSL)40mg/日より加療を開始したところ、9月には蛋白尿は速やかに減少傾向(1日尿蛋白最大6.45g/g·Creから1.51g/g·Cre)を認め、さらにssDNA抗体価も加療前の33.2IU/mlから6.4IU/mlと正常化した。しかし、その後尿蛋白は2.0g/g·Cre前後と遷延した(図)。

一方で、24歳時に左乳房に乳腺腫瘍を指摘され、摘出されたが良性であった。数年前より乳癌検診でも指摘を受けていたが、近医にて経過観察されていた。2009年7月に胸部造影CTにて左乳腺腫瘍を指摘、吸引細胞診で悪性と判断されたため、ステロイド投与量は変更せず、乳癌の治療を優先することとした。同年11月に左乳癌T1N0M0の診断にて、乳房部分切除術+センチネルリンパ節生検を施行され、病理診断の結果、左浸潤性乳管癌(HER2 1+, ER 3+, PgR 3+, Nuclear grade 1)と診断。腋窩リンパ節への転移を認めず、術後放射線療法および術後ホルモン療法を行い、術後6ヵ月目の翌年5月には、PSL15mg/日まで漸減し、尿蛋白は1.04g/g·Creへと改善傾向を認めた。

## 考 察

本症例は、当初尿蛋白の原因としてループス腎炎WHO V型と考えていたが、乳癌の指摘により悪性

表2 入院時尿検査所見

色調	淡黄色	尿沈渣	
混濁	( - )	RBC	< 1/HPF
比重	1.007	WBC	< 1/HPF
pH	7.0	扁平上皮	< 1/HPF
尿蛋白	( 2 + )	硝子円柱	10 ~ 99/WF
尿潜血	( ± )	上皮円柱	1 ~ 9/WF
尿ケトン	( - )	変形RBC	( - )
尿中WBC	( - )		

表3 特殊検査所見

抗核抗体	(speckled type, × 320)	RA	( + )
抗SS-A抗体	Index値128	抗カルジオリビン抗体	( - )
抗SS-B抗体	Index値46.6	抗カルジオリビンβ2GP	( - )
抗Sm抗体	( - )	PR3-ANCA	( - )
抗DNA抗体	( - )	MPO-ANCA	( - )
dsDNA	6.8 IU/mL	IC-C1q	< 1.5 μg/mL
ssDNA	33.2 IU/mL	IgG	2,077 mg/dL
LE因子	( - )	IgA	298 mg/dL
血清補体値		IgM	137 mg/dL
CH50	43.8 U/mL	蓄尿検査所見	
C3	101 mg/dL	蓄尿蛋白	1.6 g/day
C4	20 mg/dL		

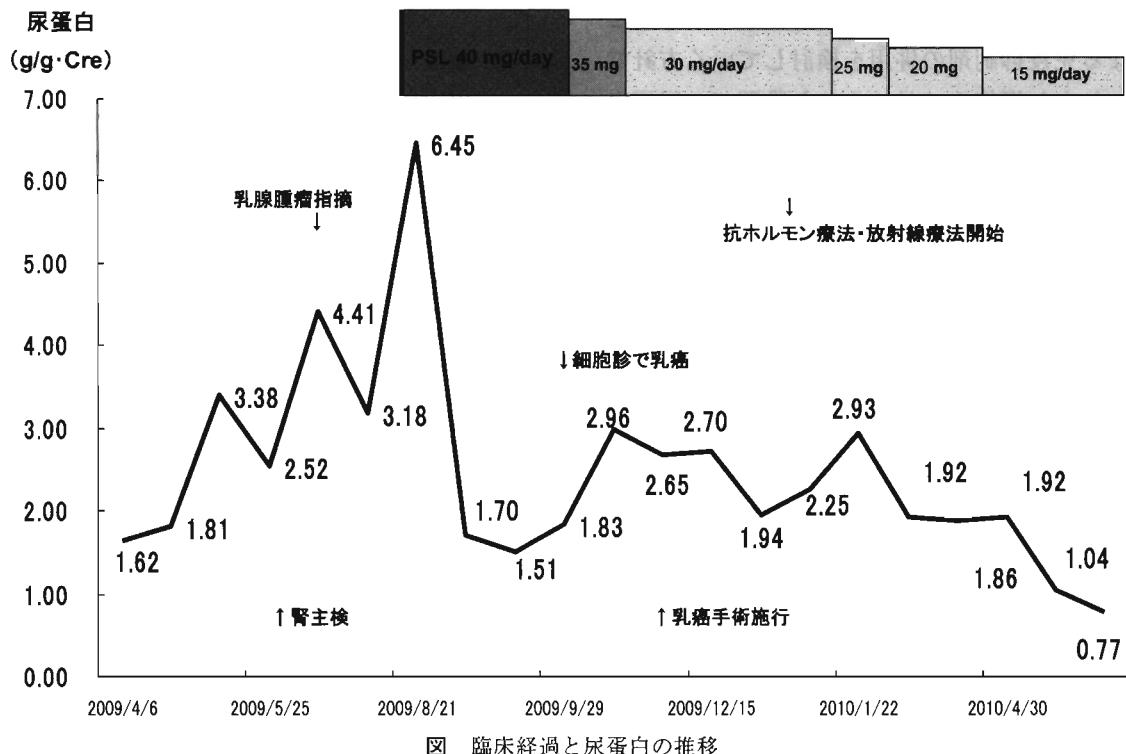


図 臨床経過と尿蛋白の推移

表4 国内での乳癌合併膜性腎症報告例

年	症例	臨床診断	尿蛋白	腎組織	乳癌staging	乳癌治療	補助療法	転帰
2004	鹿児島大 大学院	53歳 女性 ネフローゼ 症候群		膜性腎症	T1N0M0, stage I	根治術	なし	5年間再燃なし
2004	鹿児島大 大学院	61歳 女性 ネフローゼ 症候群		膜性腎症	T2N0M0, stage II A	根治術	術後 補助内分泌 化学療法	寛解
2003	島根県立 中央病院	58歳 女性 ネフローゼ 症候群	4.4g/day	膜性腎症	T3N2M0, stage III A	胸筋温存 乳房切除術	術後 補助内分泌 化学療法	術後2ヵ月まで 改善なし。 6ヵ月後完全寛解1型
2002	新潟県立 中央病院	75歳 女性	蛋白尿	6.2g/day	膜性腎症	手術		術後1ヵ月で 蛋白尿陰性化。 3年間陰性を維持
2004	東京都立 墨東病院	69歳 男性 ネフローゼ 症候群	4.4g/day	膜性腎症		胸筋温存 乳房切除術		

腫瘍に伴う膜性腎症の合併も否定できなかった。過去の報告より病理所見からは両者の鑑別は困難とされている。横山らは、IgGサブクラスを鑑別することにより、IgG1, IgG2が陽性の場合、悪性腫瘍の可能性を示すことが出来ると報告している<sup>1)</sup>。

1996年のLeeらの報告によると、ネフローゼ症候群の患者の11%は何らかの悪性疾患と関連していると報告している<sup>2)</sup>。乳癌による二次性膜性腎症の報告は少なく、国内ではこれまで5例の報告がある(表4)<sup>3)~7)</sup>。海外での報告はさらに乏しく、2004年までに報告されているものについては4例であった<sup>3)</sup>。国内で報告された5例の乳癌合併の二次性膜性腎症は、

いずれも乳癌加療とともに腎症も寛解が得られていて、中には寛解までに6ヵ月を要した報告例もあった。

一方で、WHO V型のループス腎炎のステロイド反応性は良好で、予後も良いとされている。本症例においても、ステロイド使用開始後速やかに蛋白尿は減少した。

本症例を乳癌とSLEとの合併例と考えると、一般的なWHO V型のループス腎炎や、報告された乳癌による二次性膜性腎症の他症例と比較して治療の長期化が予想された。術後6ヵ月以上経過し、SLEの悪化が認められた場合、もしくは腎症としてネフ

ローゼの領域に至った場合には、エンドキサンなどのさらなる免疫抑制剤の併用を検討していく方針であった。しかし術後6ヵ月に入った段階で、尿蛋白は1.04g/g・Creまで改善傾向を認め、本症例も乳癌加療とともに腎症の改善が得られたものと考えた。

### 結論

二次性の膜性腎症は、さまざまな自己免疫疾患や感染症、悪性疾患、中毒、薬物に関連があるとされる。そのうちのいずれかの原因が1つ特定できたとしても、悪性疾患による可能性を常に念頭に置き、全身検索をしておく必要がある。SLE・乳癌を同時に合併した膜性腎症の報告は稀であり、その病態や治療方針を考えていくうえで、貴重な1例と考えられたため、今回報告を行った。

### 文献

- 1) 横山 仁, 和田隆志: 膜性腎症. 腎と透析 **62**: 47-51, 2007
- 2) Lee JC, Yamaguchi H, Hopper J: The association of cancer and the nephritic syndrome. Ann Intern Med **64**: 41-51, 1996
- 3) Kijima Y, Yoshinaka H, Aikou T et al: Breast cancer with nephritic syndrome: report of two cases. Surg Today **34** (9): 755-759, 2004
- 4) 稲嶋麻衣子, 須野 肇, 山田貴子ほか: 乳癌治療によりネフローゼ症候群が軽快した膜性腎症の1例. 日臨外会誌 **64**: 744, 2003
- 5) 藤井徹郎, 金子伸吾, 岸原輝仁ほか: ネフローゼ症候群の発症を契機に発見された乳癌の1例. 日腎会誌 **46** (6): 602, 2004
- 6) 島田久基, 佐藤文則, 高田琢磨ほか: 乳癌の術後に寛解した、半月体形成を伴った膜性腎症の1例. 日腎会誌 **44** (6): 643, 2002
- 7) 今井未知留, 洲村正裕, 金 聰根ほか: 進行性乳癌の術後にACEI, ARB併用で軽快した膜性腎症の1例. 日腎会誌 **45**: 618, 2003