

●症 例

プロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体陽性を示した肺扁平上皮癌の1例

森迫 隆弘¹⁾ 土田 文宏¹⁾ 中村 博幸²⁾ 大石 修司²⁾ 松岡 健²⁾

要旨：症例は57歳，男性．平成14年4月，持続する咳嗽と血痰を主訴に受診．胸部単純写真および胸部CTで縦隔リンパ節腫大と左下葉に空洞を伴う腫瘤影を認めた．画像所見と副鼻腔炎の既往を持つことからWegener肉芽腫症が鑑別診断のひとつに挙げられることから，プロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体価測定の結果142EUと高値を示した．確定診断のため実施した経気管支生検の結果，肉芽腫性変化や血管炎の所見は認めず，肺扁平上皮癌（臨床病期IIIB，T4N2M0）の診断であった．パクリタキセルとカルボプラチンによる化学療法を行い，腫瘍縮小に伴って，プロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体価も低下した．本例は腫瘍の縮小とプロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体の推移が一致を示した肺扁平上皮癌症例であり，肺癌と腫瘍随伴性血管炎の関係を考察する上で興味深い1例と考えられるため報告する．

キーワード：肺癌，ウェゲナー肉芽腫症，プロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体

Lung cancer, Wegener's granulomatosis, Proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody

緒 言

肺癌の鑑別診断の1つに孤立肺結節を呈するWegener肉芽腫症も考慮すべきであるが，その際には十分な画像，生化学および病理組織の検討を行う必要がある．プロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体はWegener肉芽腫症の疾患特異抗体であり，疾患鑑別の有用な指標となりうるということが知られている．今回我々は副鼻腔炎の既往歴を持ち，腫瘍随伴性血管炎によると考えられるプロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体高値陽性を示した肺扁平上皮癌の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

57歳，男性．

主訴：咳嗽，血痰．

現病歴：平成14年4月，3カ月前から持続する咳嗽と血痰を主訴に近医受診．胸部単純写真で左下肺野に径8cmの空洞を伴う腫瘤影を認めたため当科精査入院となる．

既往歴：50歳，副鼻腔炎．

喫煙歴：20本/日，40年．

入院時現症：身長173cm，体重55kg，血圧120/70

mmHg，脈拍73回/分，整，表在リンパ節は触知せず，心音および呼吸音に異常を認めない．鼻漏，鼻出血なし．鼻腔，副鼻腔，口腔内に異常を認めない．視力低下，眼球突出を認めない．

入院時検査所見（Table 1）：末梢血検査では軽度の貧血を認め，炎症反応はCRP 15.4 mg/dlと亢進を示していた．生化学検査，尿定性検査に異常を認めず腫瘍マーカーはSCC 2.2ng/ml CYFRA 10.0ng/mlが高値を示した．Wegener肉芽腫症鑑別のため測定されたプロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体（以下PR3 ANCA）は142EUと高値であった．動脈血液ガス分析はPaO₂ 73.8torrと軽度の低下を示し，喀痰検査は抗酸菌塗沫・培養ともに陰性，細胞診は陰性であった．

入院後経過：平成14年4月の入院時胸部単純写真（Fig. 1）において左下肺野に空洞を伴う径8cm大の腫瘤影を指摘され，胸部造影CT（Fig. 2）で左S¹⁰に辺縁不整かつ肥厚した空洞壁を持つ径10cm×8cm大の腫瘤影を認め，腫瘍進展のためと考えられる左下肺静脈から左房内への陰影欠損を伴っていた．副鼻腔炎の既往と空洞を伴う腫瘤影を認め，Wegener肉芽腫症の可能性も否定できないことからPR3 ANCAを測定したところ高値を示した．以上の画像・検査所見から肺癌あるいはWegener肉芽腫症の合併が疑われ，診断確定のために経気管支生検を実施した．

気管支鏡所見（Fig. 3）は左上下葉支分岐部の発赤と腫脹，左下葉支入口部の狭窄を示し，同部から採取した生検組織（Fig. 4）はリンパ球，多核白血球浸潤を伴う気管支粘膜組織から成り，腫瘍細胞の浸潤やWegener

〒301-0854 茨城県龍ヶ崎市中里1丁目1番

¹⁾龍ヶ崎済生会病院呼吸器内科

²⁾東京医科大学霞ヶ浦病院呼吸器内科

（受付日平成17年5月25日）

Table 1 Laboratory findings on admission

Urinalysis		Hematology		ABG (room air)	
Protein	(-)	WBC	7,420/ μ l	pH	7.415
Glucose	(-)	RBC	315×10^4 / μ l	PaO ₂	73.8 torr
Occult blood	(-)	Hb	9.8 g/dl	PaCO ₂	42.3 torr
24hrs Ccr	105 ml/min	Ht	31.2%	BE	2.4 mmol/l
		Plt	29.6×10^4 / μ l	Sputum	
Biochemistry		Serology		Culture: normal flora	
TP	7.5 g/dl	CRP	15.4 mg/dl	Acid-fast bacilli (-)	
AST	15 IU/l	SCC	2.2 ng/ml	Cytology: negative	
ALT	7 IU/l	CEA	2.4 ng/ml		
LDH	172 IU/l	CYFRA	10.0 ng/ml		
BUN	17.8 mg/dl	Pro GRP	15.0 ng/ml		
Cr	0.62 mg/dl	PR3-ANCA	142 EU		
FBS	106 mg/dl	MPO-ANCA	10 EU		
Na	142 mEq/l				
K	3.9 mEq/l				



Fig. 1 Chest radiograph on admission showed a lesion with a cavity in the left lower lung field.

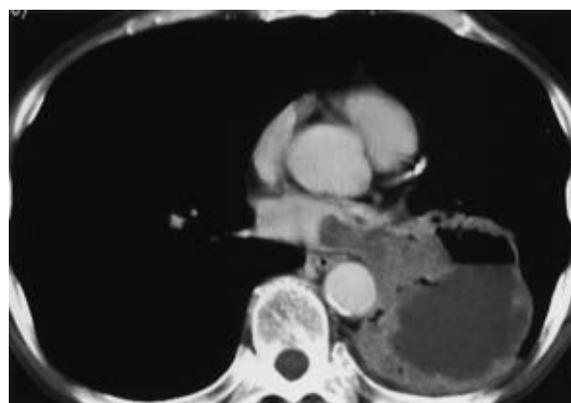


Fig. 2 Chest CT on admission shows a thick-walled cavitary lesion invading into the left atrium via the left inferior pulmonary vein.

肉芽腫症を疑わせる壊死組織、肉芽腫性変化や血管炎は認めなかった。同時に左下葉支より施行した気管支ブラシ生検において扁平上皮癌細胞が採取されたことから、肺扁平上皮癌と診断した。全身検索の結果、明らかな遠隔転移を認めず、肺扁平上皮癌 (T4N2M0, 臨床病期 IIIB) と診断、同年5月よりカルボプラチンとパクリタキセルによる全身化学療法を開始した。3回の化学療法施行後、胸部造影CTによる評価で56%の腫瘍縮小を認め、PR3 ANCA値は低下した (Table 2)。退院後外来で化学療法を継続中であったが、急性心筋梗塞のため同年10月2日永眠された。



Fig. 3 Bronchoscopic findings of the left lower bronchus showed redness and swelling accompanied by stenosis of the bronchial lumen in the orifice.

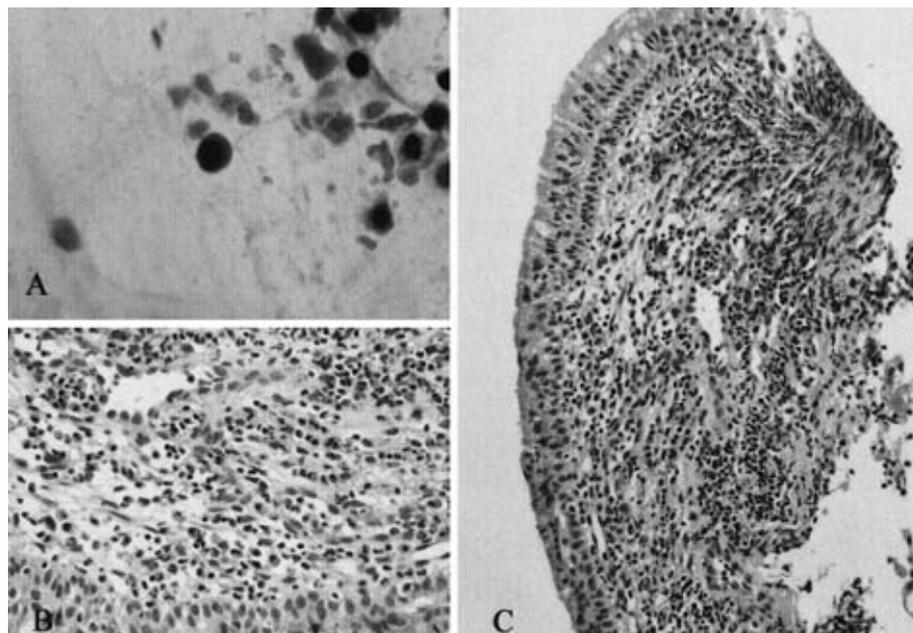


Fig. 4 Smears obtained from the left lower lobe bronchus by transbronchial brushing showed squamous cell carcinoma (Papanicolaou stain, $\times 100$; A) Transbronchial biopsy specimen obtained from the bifurcation of the left upper and lower lobe bronchus shows bronchial mucosa infiltrated by lymphocytes, plasma cells, eosinophils and polymorphonuclear leukocytes. There are no findings of necrosis, granulomatous changes or vasculitis suggestive of Wegener's granulomatosis. (H E stain, $\times 100$; B, $\times 400$; C)

Table 2 Clinical course

2002	Apr	May	Jun	Jul
Carboplatin AUC 5		↓	↓	↓
Paclitaxel 180mg/m ²		↓	↓	↓
	cough, hemoptum			
SCC(ng/ml)	2.2		1.4	1.0
CEA(ng/ml)	2.4		1.9	
CYFRA(ng/ml)	10.0		5.8	3.2
PR3 ANCA(EU)	142		39	16
MPO-ANCA(EU)	10		10	
Chest radiograph				

考 察

本症例は副鼻腔炎の既往と血痰および咳嗽の臨床症状

と、胸部単純写真で空洞を伴う腫瘍影を認めたことから、鑑別疾患のひとつである Wegener 肉芽腫症の疾患標識抗体 PR3 ANCA が陽性を示し、Wegener 肉芽腫症の合

併が疑われた肺扁平上皮癌の1例である。

今回鑑別が問題となった Wegener 肉芽腫症は病理組織学的に①上気道と肺を主とする壊死性肉芽腫, ②壊死性半月体形成腎炎, ③全身性壊死性肉芽腫性血管炎を呈し, 高率に抗好中球細胞質抗体のひとつである PR3 ANCA を認める原因不明の血管炎である¹⁾。その診断基準は主要症状である①上気道 (E) の症状, ②肺 (L) の症状, ③腎 (K) の症状, ④血管炎の症状, 組織所見では①巨細胞を伴う壊死性肉芽腫性炎, ②壊死性半月体形成腎炎, ③細小動脈の壊死性肉芽腫性血管炎, 検査所見では, 感度 66%, 特異度 87%²⁾の疾患標識抗体である PR3 ANCA 陽性により診断する。Wegener 肉芽腫症の診断においては肺癌との鑑別を考慮すべきであるが, 高分化腺癌との鑑別が問題となった報告³⁾や病理組織学的に Wegener 肉芽腫症と診断された孤立肺結節の症例で定型治療に反応せず肺癌が疑われた報告⁴⁾など, 鑑別が困難となる場合もあるため十分な画像, 生化学および病理組織の検討を診断基準に基づき行う必要がある。

Wegener 肉芽腫症の画像所見について, 病理学的診断の確定した 10 例の CT 画像の検討⁵⁾⁶⁾で, 2cm を超える大きさを持つ辺縁不整かつ空洞を伴う多発結節影で, 縦隔リンパ節の腫大を欠くこと⁵⁾, 気管支病変を反映した気管支狭窄あるいは拡張, 気管支壁の肥厚などの気管支周囲の変化をもつこと⁶⁾が特徴とされている。本症例は, 辺縁不整で壁の厚い空洞を伴う径 8cm 大の腫瘤影で縦隔リンパ節の腫大を伴い, 腫瘍進展のためと考えられる左下肺静脈から左房内への陰影欠損を伴っていることから, 肺癌単独あるいは肺癌と Wegener 肉芽腫症の合併が疑われた。

ところで PR3 ANCA 高値を示した理由として① Wegener 肉芽腫症 (疑い例) と肺癌の合併②肺癌による腫瘍随伴性血管炎③肺癌に伴う高サイトカイン血症による可能性が考えられる。

①について, Wegener 肉芽腫症と悪性腫瘍の合併に関する報告で Tasis⁷⁾らは Wegener 肉芽腫症 477 例の検討を行い, 悪性腫瘍との同時発症は 23 例 (4.8%) に認め腎細胞癌が 7 例と最多で, 肺癌は 1 例のみであったと報告している。一方, ②について, PR3 ANCA が陽性を示した固形癌は Edgar⁸⁾らにより報告された 2 例が最初であり, 一部の ANCA 関連性血管炎発症の引き金として悪性腫瘍が重要な役割を果たす腫瘍随伴性血管炎の可能性を指摘している⁸⁾⁹⁾。その機序として (1) 腫瘍関連抗原・抗体による免疫複合体の生成と血管壁への沈着により生じる (2) 腫瘍細胞の血管内皮細胞への直接の影響を挙げている¹⁰⁾¹¹⁾。また③について村上¹²⁾らは, 疾患標識抗体である C-ANCA が高値陽性を示した肺大細胞癌切除例について報告し, 肺葉切除後血中 IL-6 の

低下に伴い C-ANCA も正常化したことから, 肺癌に伴う高サイトカイン血症による可能性を指摘している。

本症例は PR3 ANCA 高値を伴うが, 画像上, 辺縁不整で壁の厚い空洞を伴う腫瘤影で縦隔リンパ節の腫大を伴うこと, 病理組織学的に Wegener 肉芽腫症に特徴的な壊死性肉芽腫性血管炎を認めなかったことより, 腫瘍随伴性血管炎による PR3 ANCA 陽性を示す肺扁平上皮癌と診断した。PR3 ANCA が陽性を示す肺癌症例は稀と考えられたため報告する。

文 献

- 1) 橋本博史: 難治性血管炎の診療マニュアル 厚生科学研究特定疾患対策事業難治性血管炎に関する調査研究班. 2002; 30—34.
- 2) Cristiaan E, Mohamed R, Daha J, et al: Diagnostic value of standard assays for anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in idiopathic systemic vasculitis. *Kidney Int* 1998; 53: 743—753.
- 3) Uppal S, Saravanappa N, Goldsmith DJA, et al: Pulmonary Wegener's granulomatosis misdiagnosed as malignancy. *BMJ* 2001; 322: 89—90.
- 4) 桐野洋平, 辻 隆, 大野 滋, 他: 肺癌との鑑別が問題となった孤立肺結節影を伴った Wegener 肉芽腫症の 1 症例. *リウマチ* 2003; 43: 39—43.
- 5) Ian HW, Nestor LM, Peter K, et al: Wegener's granulomatosis: findings from computed tomography of the chest in 10 patients. *Canadian Association of Radiologists Journal* 1992; 43: 31—34.
- 6) Maskell GF, Lockwood CM, Flower CDR, et al: Computed Tomography of the lung in Wegener's granulomatosis. *Clinical Radiology* 1993; 48: 377—380.
- 7) Tasis E, Reinhold-Keller E, Steindolf K, et al: Wegener's granulomatosis associated with renal cell carcinoma. *Arthritis Rheum* 1999 Apr; 42: 751—756.
- 8) Edgar JDM, Rooney DP, McNamee P, et al: An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol* 1993; 40: 22—25.
- 9) Navarro JF, Quereda C, Rivera M, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic vasculitis. *Postgrad Med J* 1994; 70: 373—375.
- 10) Greer J, Longley S, Edwards L, et al: Vasculitis associated with malignancy: Experience with 13 patients and literature review. *Medicine* 1988; 67: 220—230.
- 11) Sanchez-Guerrero J, Gutierrez-Urena S, et al: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome: Report of 11

- cases and review of the literature. *J Rheumatol* 1990; 17: 1458—1462.
- 12) 村上美保, 岩田 勝, 加藤聡之, 他: C-ANCA 高値を示し Wegener 肉芽腫症との鑑別が問題となつた肺大細胞癌の1例. *肺癌* 1999; 39: 704—704.
- 13) Kurzrock R, Cohen PR: Clinical manifestations of vasculitis in patients with solid tumors. *Arch Intern Med* 1994; 154: 334—342.

Abstract

A case of squamous cell carcinoma of the lung with a high titer of proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody

Takahiro Morisako¹⁾, Fumihiko Tsuchida¹⁾, Hiroyuki Nakamura²⁾,
Shuji Ohishi²⁾ and Takeshi Matsuoka²⁾

¹⁾Department of Respiratory Medicine, Ryugasaki-Saiseikai Hospital

²⁾The Fifth Department of Internal Medicine, Tokyo Medical University

A 57-year-old man who had a history of sinusitis was admitted to Ryugasaki-Saiseikai hospital in April 2002 because of productive cough and bloody sputum. Chest radiographs and CT scans showed mediastinal lymphadenopathy and a solitary mass lesion with an irregular margin and cavity in the left lower lung field. Proteinase 3 antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3 ANCA) was positive, and this is a sensitive and specific indicator of Wegener's granulomatosis. The pathological findings from transbronchial biopsy revealed squamous cell carcinoma of the lung, without the presence of vasculitis, accompanied by Wegener's granulomatosis. A partial response was finally obtained after three courses of paclitaxel and carboplatin. The serum level of PR3 ANCA decreased from 142 EU to 16 EU. This case appears to have had parallel time courses of progression of squamous cell carcinoma of the lung and changes in serum PR3 ANCA level. This is of importance in considering the relationship of lung cancer and paraneoplastic vasculitis.