

●症 例

抗ARS抗体陽性間質性肺疾患に合併した肺腺癌の1例

伊藤 徳明^{a,b} 尾下 豪人^a 妹尾 美里^a
船石 邦彦^a 三玉 康幸^a 奥崎 健^a

要旨：症例は67歳の男性。3年前から両肺下葉のすりガラス影を経過観察されていた。右肺下葉に浸潤影が出現し、気管支鏡検査によって肺腺癌と診断された。間質性肺炎の原因を精査したところ、抗ARS抗体、リウマチ因子が陽性であり、自己免疫疾患との関連が示唆された。間質性肺疾患は肺癌を高頻度に合併するが、抗ARS抗体陽性の間質性肺疾患に肺癌を合併した報告は稀である。自己免疫疾患の要素を有する間質性肺炎における肺癌の合併リスクや癌薬物療法については不明な点が多く、今後の検討課題である。

キーワード：抗ARS抗体、自己免疫疾患の要素を有する間質性肺炎、肺癌

Anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS) antibody,
Interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF), Lung cancer

緒 言

抗ARS抗体は、多発性筋炎/皮膚筋炎の25~30%に検出される自己抗体である¹⁾。抗ARS抗体陽性例では間質性肺疾患 (interstitial lung disease : ILD)、筋炎、関節炎を高頻度に合併し、抗ARS抗体症候群と呼ばれているが、ILDのみが先行する症例も多い²⁾。

近年、いずれの自己免疫疾患の診断基準も満たさないものの、自己免疫疾患の特徴を有するILDを検討するための基準として、interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) が提唱された³⁾。我々は抗ARS抗体陽性を示し、IPAFと考えられたILDに肺癌を合併した1例を経験した。IPAFにおける肺癌合併リスクや癌薬物療法については不明な点が多く、重要な検討課題と考えられるため報告する。

症 例

患者：67歳、男性。

主訴：胸部異常影。

現病歴：3年前に他院で両下葉のすりガラス影を指摘されたが、症状が乏しかったこともあり、年1回のCTで

経過観察されていた。20XX年1月のCTで右肺下葉に浸潤影を指摘されたため、当科を紹介受診した。肺癌が疑われたため、気管支鏡検査目的で入院した。

併存症：糖尿病、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は40本/日×30年間 (50歳まで)。飲酒は焼酎1合/日。職業は製材業 (石綿曝露歴なし)。

入院時身体所見：身長158cm、体重57kg、体温36.7℃、血圧132/91mmHg、呼吸数18回/分、脈拍94回/分・整、SpO₂ 98% (室内気)。背側でfine cracklesを聴取する。四肢の関節や筋に腫脹・圧痛はない。Mechanic's hand、Raynaud徴候など、膠原病を示唆する身体所見は認めない。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1) : CEA、リウマチ因子、抗ARS抗体、MPO-ANCAの高値を認めた。抗ARS抗体についてはEUROLINE Myositis Profile[®] 3にて、抗PL-7/12抗体、抗EJ抗体、抗OJ抗体を検索したが、いずれも陰性だった。

入院時画像所見：胸部単純X線写真では両下肺野に網状影を認めた (Fig. 1)。胸部HRCTでは右下葉S¹⁰に25×40mmの浸潤影が出現していた (Fig. 2)。また、両下葉の気管支血管束優位に牽引性気管支拡張を伴ったすりガラス影を認めた。病変は胸膜直下に乏しく、明らかな蜂巣肺は認めなかった。FDG-PET/CTでは右下葉の浸潤影に集積亢進がみられた。肺門・縦隔リンパ節にはFDG集積亢進を認めなかった。

気管支鏡検査：右B¹⁰より鋭匙を挿入し、透視観察下で擦過した。

連絡先：尾下 豪人

〒723-0051 広島県三原市宮浦1-15-1

^a三原市医師会病院内科

^b広島大学病院呼吸器内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 8 May 2020/Accepted 30 Jul 2020)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		Biochemistry and serology			Respiratory function test		
WBC	8,780/ μ L	TP	6.9 g/dL	CEA	37.2 ng/mL	VC	3.39L
Neu	72.4 %	Alb	4 g/dL	CYFRA	1.1 ng/mL	%VC	103.4 %
Lym	22.3 %	T-bil	0.3 mg/dL	ProGRP	72 pg/mL	FEV ₁ /FVC	69.4 %
Eos	1.6 %	AST	20 U/L	Rheumatoid factor	210 IU/mL	%FEV ₁	85.7 %
Mono	3.5 %	ALT	14 U/L	ANA	$\times 40$		
RBC	447 $\times 10^4$ / μ L	LDH	189 U/L	Anti-cytoplasm	$\times 40$	Urinalysis	
Hb	13.7 g/dL	CPK	71 U/L	PR3-ANCA	<1.0 U/mL	Occult blood	(-)
Plt	23.9 $\times 10^4$ / μ L	Na	141 mmol/L	MPO-ANCA	24.7 U/mL	Protein	(-)
		K	4.2 mmol/L	Anti-RNP ab	<2.0 U/mL	Glucose	(+)
		Cl	104 mmol/L	Anti-CCP ab	<0.6 U/mL	pH	6.0
		BUN	17.7 mg/dL	Anti-SS-A ab	<1.0 U/mL		
		Cre	0.78 mg/dL	Anti-SS-B ab	<1.0 U/mL		
		Glucose	143 mg/dL	Anti-ds-DNA ab	<10 IU/mL		
		HbA1c	6.7 %	Anti-Scl-70 ab	<1.0 U/mL		
		CRP	0.13 mg/dL	Anti-Sm ab	1.4 U/mL		
		KL-6	453 U/mL	Anti-ARS ab	137		
		SP-D	85.1 ng/mL	Anti-Jo-1 ab	<1.0 U/mL		



Fig. 1 Chest radiograph on admission demonstrated bilateral reticular shadow with volume loss of both lower lobes.

臨床経過：気管支鏡検査後に合併症はみられず、擦過細胞診にて肺腺癌と診断した。3年前から経過観察されていた肺病変はCT所見からnon-specific interstitial pneumonia (NSIP)と考えられた。その原因精査を行ったところ、抗ARS抗体が陽性であったため、抗ARS抗体症候群によるILDを疑った。肺癌の術前病期はcT2aN0M0, cStage IBと考え、胸腔鏡補助下右下葉切除術を施行した。右下葉の腫瘍(9.0 \times 5.5 \times 3.0cm)は異型上皮細胞が微小乳頭状(50%)、管状(30%)、乳頭状(10%)、充実性(10%)に増殖する像からなり、郭清した肺門・縦隔リンパ節に転移を認め、肺腺癌(pT4N2M0, pStage III B)と診断した。EGFR遺伝子変異, ALK融合遺伝子, ROS1融合遺伝子, PD-L1発現はいずれも陰性

であった。肺癌周囲の肺組織においては、肺胞構造の破壊および線維化よりなる蜂巣肺を示すusual interstitial pneumonia (UIP)パターンの領域と、比較的肺胞構造が保たれ、びまん性に線維化病変が分布するcellular and fibrosing NSIPパターン(Fig. 3a)の領域がみられた。また、肺組織内ではリンパ濾胞形成が目立ち(Fig. 3b)、膠原病関連肺疾患類似の組織像が観察された。血管炎や肺胞出血の所見は認めなかった。切除肺では一部に蜂巣肺形成/UIPパターンを認めたが、end stageのNSIPパターンをみている可能性も考えられ、画像所見を重視した総合的な判断でcellular and fibrosing NSIPパターンの特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias : IIP)と診断し、IPAFの基準を満たすと考えた。呼吸不全や呼吸器症状を認めず、3年前から画像的にも悪化がなかったため、NSIPについては経過観察とした。肺癌はpStage III Bではあるものの完全切除されており、術後補助化学療法としてカルボプラチン(carboplatin, AUC5)/パクリタキセル(paclitaxel, 180mg/m²)を開始した。4コース終了時点でILD悪化や肺癌再発を認めていない。

考 察

抗ARS抗体陽性ILDに肺腺癌を合併した1例であった。抗ARS抗体はこれまでに8種類が同定されており、本症例では特定できなかったが、原因抗体の種類によってILD, 筋症状, 皮膚症状などの臨床像の分布に差異がある⁴⁾。抗ARS抗体症候群の明確な診断基準はないが、Solomonらは、抗ARS抗体を有し、主要項目(ILD, 多発性筋炎あるいは皮膚筋炎)を2つとも満たすか、主要項目1つと副項目(関節炎, mechanic's hand, Raynaud

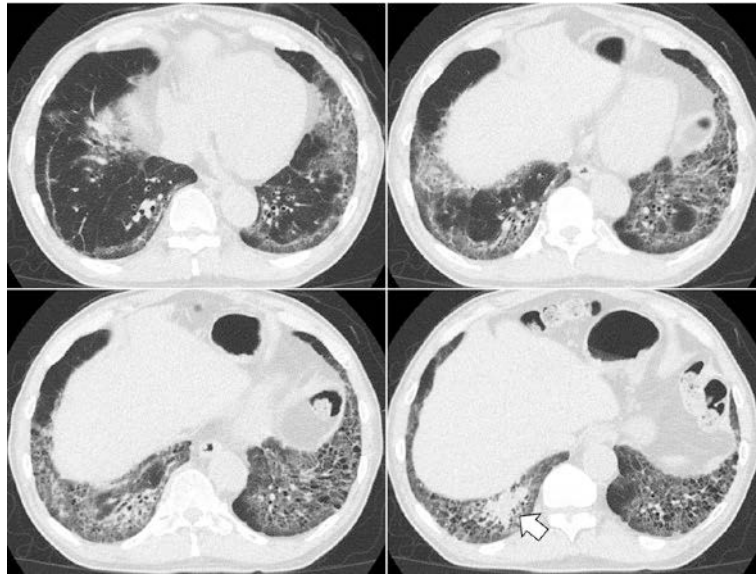


Fig. 2 Chest high-resolution computed tomography (HRCT) showed diffuse bilateral ground-glass opacification superimposed on bronchiolectasis, and subpleural sparing with no definite honeycomb cysts. The findings of the HRCT were interpreted as a non-specific interstitial pneumonia pattern. Furthermore, the consolidation in the lower lobe of the right lung was newly detected (arrow).

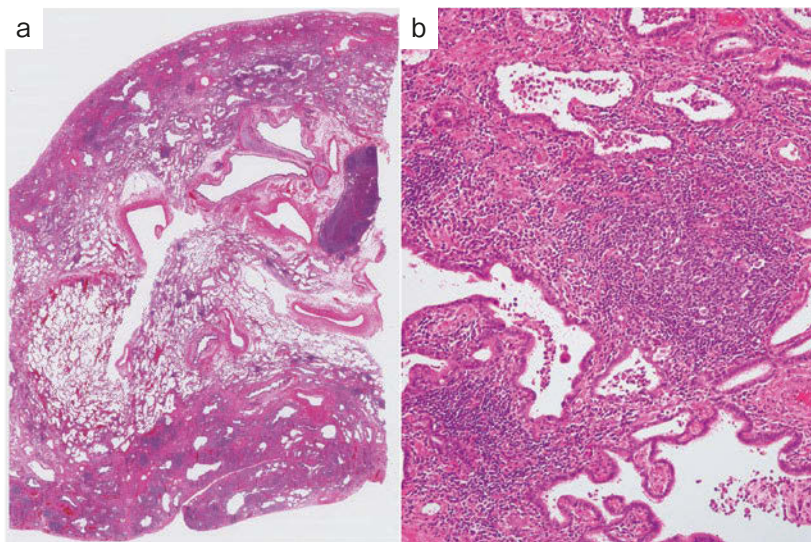


Fig. 3 Histological findings of resected peripheral lung tissue (hematoxylin-eosin stain, a: loupe, b: $\times 10$). There was relatively diffuse distribution of chronic fibrosis with no extensive architectural destruction. Scattered bronchiolectasis and many lymphoid follicles were observed. The features were interpreted as a cellular and fibrosing non-specific interstitial pneumonia pattern.

徴候)の2つ以上を満たす場合に診断することを提唱している⁵⁾。本症例はILD以外に所見を認めないために上記基準を満たさず、IPAFに相当すると考えられた。

また、MPO-ANCAも陽性を示したが、他臓器に血管炎所見はなく、切除肺にも血管炎や肺胞出血の所見は認めなかった。全身性血管炎を伴わず、ANCAのみ陽性を

示すILD症例は少なからず存在する⁶⁾。MPO-ANCA自体が肺の線維化を進行させる説、ILDの慢性炎症がMPO-ANCAを産生する説などが唱えられており⁷⁾、本症例のMPO-ANCA陽性をどう解釈するのか難しいが、診断時にMPO-ANCA陽性を示した特発性肺線維症患者の20~30%のちに血管炎を発症する⁷⁾ため、本症例でも注意

深くフォローする必要がある。

本症例では間質性病変の顕著な肺底部に肺癌が発生していることから、IPAFと肺癌の関連が示唆された。IIPが高率に肺癌を合併することは周知の事実であり、経過観察においても肺癌スクリーニングは重要視されている。しかし、IPAFでは肺癌の合併に関する検討が少なく、肺癌スクリーニングの重要性も明らかではない。IIPと肺癌の合併機序については肺線維化病巣での遺伝子異常の蓄積による発癌が想定されている⁸⁾。本症例は画像所見を重視してcellular and fibrosing NSIPと最終診断したものの、病理組織学的にはUIPパターンも混在しており、特に線維化の強かった部分で発癌した可能性が示唆された。IPAFにおいても特にUIPパターンを有する症例では発癌に注意すべきかもしれない。なお、抗ARS抗体陽性ILDと肺癌の合併例の報告は検索した限りで3例のみであり^{9)~11)}、稀と思われるが、抗ARS抗体検査がまだ新しい検査であることを考慮すると、今後症例を集積し、その頻度や臨床的特徴について明らかにする必要がある。

IPAFに合併した肺癌に対する癌薬物療法についてはまだ知見が蓄積されていない。非IPAF患者と比較してIPAF患者では急性増悪リスクが低く、予後良好との報告¹²⁾があることから、IPAFはIIPと異なる臨床的特徴を持つ可能性がある。一方で膠原病関連ILD合併肺癌において、UIPパターンの症例は治療後の急性増悪が高頻度であったとの報告¹³⁾もあるため、IPAFでもUIPパターンの有無が急性増悪のリスク評価において重要と考えられる。本症例は病理組織学的にUIPパターンを有する点も考慮し、術後補助化学療法ではIIPに準じてcarboplatin/paclitaxelを選択した。同レジメンはIIP合併肺癌に対して有効性、忍容性ともに高く¹⁴⁾、わが国で頻用されている。過去に皮膚筋炎によるILDに合併した肺癌症例において安全に施行できたとの報告⁹⁾や、逆に急性増悪をきたしたとの報告¹⁵⁾があるが、本症例ではILD増悪を認めずに施行しえた。

以上、抗ARS抗体陽性ILDに肺癌を合併した1例を報告した。経過観察時の肺癌スクリーニングや肺癌合併時の治療においてIPAFをIIPと同様に扱うべきかどうかは検討課題である。本症例のようにUIPパターンを有するIPAFではIIPと同様に注意すべきかもしれない。

謝辞：本症例の病理診断においてご指導いただいた広島大学大学院医系科学研究科病理学研究室の櫛谷 桂先生に深謝いたします。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 平形道人. 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体は筋炎に関係しているか—抗ARS抗体の臨床的・病因的意義について—. 分子リウマチ治療 2010 ; 3 : 1-6.
- 2) Yoshifuji H, et al. Anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in clinical course prediction of interstitial lung disease complicated with idiopathic inflammatory myopathies. *Autoimmunity* 2006; 39: 233-41.
- 3) Fischer A, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-87.
- 4) 松島理明, 他. 抗PL-7抗体陽性筋炎の1例—anti-synthetase syndromeの臨床像と筋病理像の検討—. *臨神経* 2015 ; 55 : 810-5.
- 5) Solomon J, et al. Myositis-related interstitial lung disease and antisynthetase syndrome. *J Bras Pneumol* 2011; 37: 100-9.
- 6) Sambataro G, et al. State of the art in interstitial pneumonia with autoimmune features: a systematic review on retrospective studies and suggestions for further advances. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170139.
- 7) 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会合同 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2020作成委員会. 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断・治療指針2020. 2020 ; 135-40.
- 8) 坂東政司. 膠原病肺に合併する肺癌. *医のあゆみ* 2009 ; 229 : 584-8.
- 9) Daido W, et al. A rare combination of dermatomyositis, interstitial pneumonia, and lung cancer in a patient treated with immunosuppressive therapy and chemotherapy. *Intern Med* 2018; 57: 849-53.
- 10) 大貫次利, 他. 肺癌術後に顕在化した抗PL-7抗体陽性の抗ARS抗体症候群に伴う間質性肺炎の1例. *日呼吸会誌* 2018 ; 7 : 192-6.
- 11) 磯貝理恵子, 他. 肺癌に間質性肺炎を伴った抗ARS抗体陽性臨床的無筋性皮膚筋炎の1例. *皮膚臨床* 2019 ; 61 : 1817-20.
- 12) Yoshimura K, et al. Distinctive characteristics and prognostic significance of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients with chronic fibrosing interstitial pneumonia. *Respir Med* 2018; 137: 167-75.
- 13) 磯部和順, 他. 間質性肺炎合併肺癌における治療後急性増悪の検討. *肺癌* 2007 ; 47 : 849-54.
- 14) Minegishi Y, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011; 71: 70-4.

- 15) 藤田 雄, 他. 皮膚筋炎に生じた非小細胞肺癌に対する加療中に急性増悪した間質性肺炎の1例～本邦報告例の臨床的検討～. 日呼吸会誌 2011; 49: 108-15.

Abstract

A case of lung adenocarcinoma with anti-ARS antibody-positive interstitial lung disease

Noriaki Ito^{a,b}, Hideto Oshita^a, Misato Senoo^a, Kunihiko Funaiishi^a,
Yasuyuki Mitama^a and Ken Okusaki^a

^aDepartment of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Hiroshima University Hospital

A 67-year-old man was followed up for bilateral ground-glass opacification for three years. The consolidation appeared in the lower lobe of the right lung, and he was diagnosed with adenocarcinoma by bronchoscopy. In the course of examining for interstitial pneumonia he showed positive for rheumatoid factor and anti-aminoacyl tRNA synthetase (anti-ARS) antibodies, suggesting the involvement of an autoimmune disease. Although interstitial lung disease is frequently complicated by lung cancer, reports of anti-ARS antibody-positive interstitial lung disease with lung cancer are rare. There are many unclear points regarding the complication risks of both lung cancer and of drug therapy for lung cancer in interstitial pneumonia with autoimmune features, and it is an important subject for future study.