

CASE REPORT

化学療法によって完全寛解と PR3-ANCA 陰性化が得られた
小細胞肺癌の 1 例

尾下豪人¹・高橋達紀¹・妹尾美里¹・
船石邦彦¹・三玉康幸¹・奥崎 健¹

A Case of Small Cell Lung Cancer with Complete Remission and
PR3-ANCA Improvement by Chemotherapy

Hideto Oshita¹; Tatsuki Takahashi¹; Misato Senoo¹;
Kunihiko Funaiishi¹; Yasuyuki Mitama¹; Ken Okusaki¹

¹Department of Internal Medicine, Mihara Medical Association Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) are highly specific for ANCA-related vasculitis and are used to assist in its diagnosis. Although ANCA may also be present in patients with malignant tumors, few studies have reported lung cancer patients with false-positive ANCA tests. **Case.** A 66-year-old man was admitted to our hospital with suspected refractory pneumonia and was diagnosed with small cell lung cancer by bronchoscopy. Although his serum was positive for PR3-ANCA, no findings of vasculitis were observed, suggesting the false-positive detection of PR3-ANCA. Chemotherapy was effective against his lung cancer, and a complete remission was obtained, at which point his PR3-ANCA levels became negative. There was no recurrence of lung cancer and his PR3-ANCA level remained negative. **Conclusion.** Although rare, lung cancer patients may show false-positive ANCA tests results and their disease status may be evaluated according to the change in their ANCA titer.

(JLCC. 2021;61:54-58)

KEY WORDS — Small cell lung cancer, Complete remission, Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA)

Corresponding author: Hideto Oshita.

Received September 4, 2020; accepted November 18, 2020.

要旨 — **背景.** ANCA は ANCA 関連血管炎に特異性が高く、その診断補助目的に測定される。悪性腫瘍でも陽性となり得るが、肺癌での偽陽性例の報告は少ない。**症例.** 66 歳の男性。難治性肺炎の疑いで当院に転院したが、気管支鏡検査で小細胞肺癌と診断された。PR3-ANCA が陽性であったが、血管炎の所見は認めず、偽陽

性と考えられた。肺癌に対して化学療法が著効し、完全寛解を得たが、肺癌縮小に伴って PR3-ANCA も陰性化した。その後も肺癌の再発はなく、PR3-ANCA も陰性を維持している。**結論.** 肺癌では稀に ANCA が偽陽性を示して病勢を反映することがある。

索引用語 — 小細胞肺癌、完全寛解、PR3-ANCA

緒言

Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA) は、多発血管炎性肉芽腫症の疾患標識抗体

である。悪性腫瘍でも稀に偽陽性を示すが、肺癌における偽陽性例の報告は散見されるのみである。^{1,4} 我々は、小細胞肺癌診断時に PR3-ANCA 陽性を示し、化学療法によって完全寛解が得られるとともに、PR3-ANCA が陰

¹三原市医師会病院内科。
論文責任者：尾下豪人。

受付日：2020 年 9 月 4 日，採択日：2020 年 11 月 18 日。

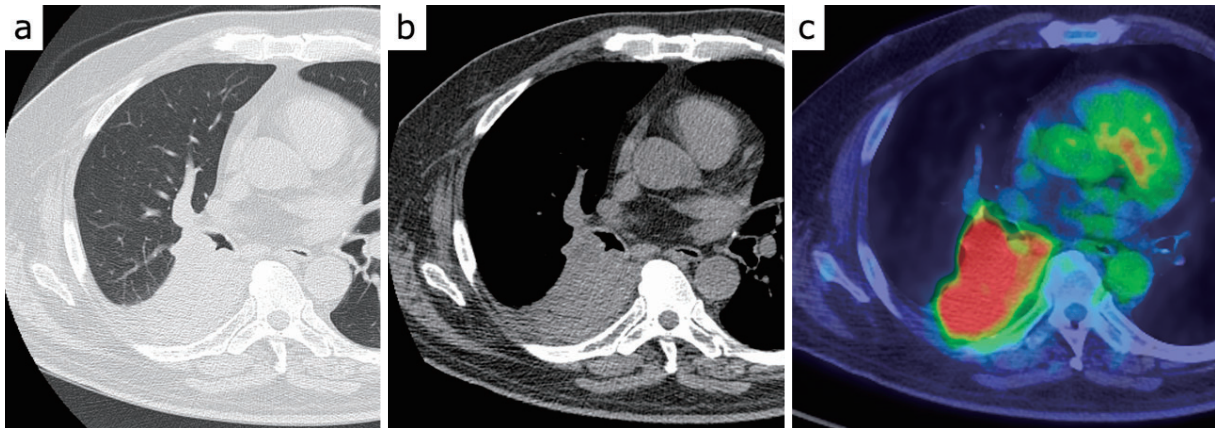


Figure 1. Chest CT and FDG-PET/CT at admission. CT scans revealed a tumor in the right lower lobe of the lung and right pleural effusion (a, b). FDG-PET/CT showed the accumulation of FDG in the tumor (c).

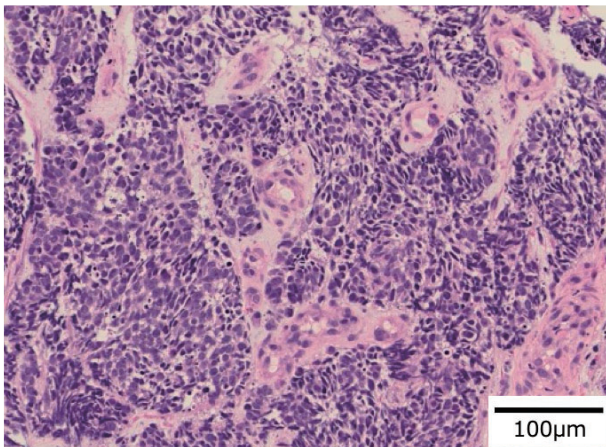


Figure 2. The histological findings from a bronchoscopic examination were compatible with small cell carcinoma.

性化した症例を経験した。PR3-ANCA が肺癌の病勢を反映した稀有な症例と考え、本邦報告例のレビューとともに報告する。

症 例

症例：66 歳，男性。

主訴：発熱。

現病歴：20XX 年 7 月上旬に発熱のため A 病院に受診し，胸部 CT 検査で右肺炎を指摘され，入院となった。抗菌薬を投与されるも改善しないため，7 月中旬に当院に転院となった。

併存症：高血圧症。

薬剤歴：ラベプラゾール 10 mg，アテノロール 50 mg。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙は 20 本/日を 46 年間(前医受診時まで)。

職業は溶接業 (アスベスト曝露なし)。

入院時身体所見：身長 161 cm，体重 77 kg，体温 37.6℃，血圧 131/80 mmHg，呼吸数 16 回/分，脈拍 76 回/分・整，SpO₂ 96% (室内気)。胸部の聴診では右背側でラ音聴取，心雑音なし。その他に異常所見は認めない。

入院時検査所見：白血球が 15,920/μl，CRP が 21.7 mg/dl と炎症反応の亢進を認めた。腫瘍マーカーでは ProGRP が 119 pg/ml と上昇していた。また，前医での抗菌薬治療が無効だった経過から，血管炎の鑑別目的で提出した PR3-ANCA が 16.0 U/ml と陽性であった。

入院時画像所見：胸部単純 X 線では右中下肺野の透過性低下を認めた。胸部 CT では右胸水とともに右下葉に腫瘤影を認めた (Figure 1)。

臨床経過：CT 所見からは腫瘍性病変とそれに伴う閉塞性肺炎が疑われた。ドリベネムとクラリスロマイシンを開始したところ解熱し，第 5 病日の血液検査では CRP は 3.4 mg/dl，白血球は 9,380/μl へ改善した。前医での経過が抗菌薬治療に反応が乏しい肺陰影であったため，入院時に各種自己抗体や ANCA を提出したところ，PR3-ANCA が陽性であった。右下葉腫瘤影の精査のため第 7 病日に気管支鏡検査を施行したところ，右底幹支は隆起性病変によってほぼ閉塞しており，同病変から生検を施行した。FDG-PET/CT では右下葉の腫瘤影および縦隔リンパ節に集積亢進を認めた。生検組織の病理組織学的検査では，異型な核と少量の細胞質を有する細胞を認め，小細胞癌と診断された (Figure 2)。血管炎を示唆する組織所見は認めなかった。胸水を認めたため進展型小細胞肺癌として，第 15 病日からカルボプラチン (AUC 5, day 1)/エトポシド (80 mg/m², day 1, 2, 3) 併用療法を開始した。顕著な有害事象はなく退院した。以降は外来で同レジメンを継続したところ，腫瘍性病変は著明に縮小した。6 コース終了時の FDG-PET/CT で集積病変は消失し，完全奏効と判定した。PR3-ANCA も継続的に測定

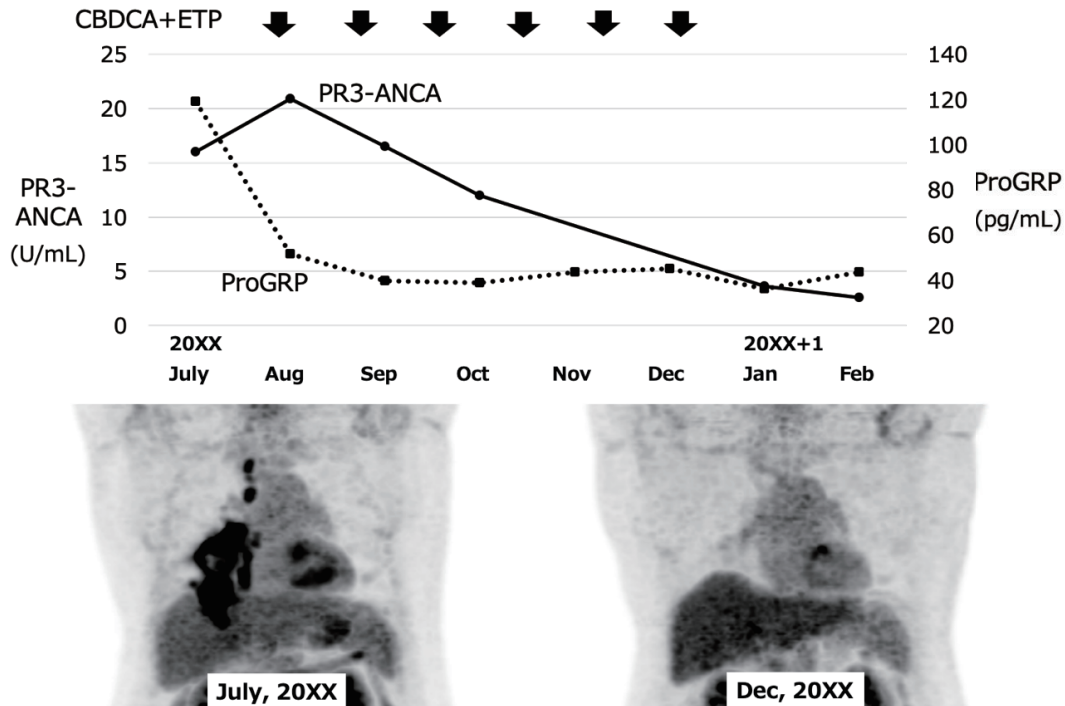


Figure 3. The clinical course of chemotherapy. CBDCA, carboplatin; ETP, etoposide.

したところ、低下傾向となり、陰性化した (Figure 3)。20XX+2年10月現在まで肺癌は完全寛解を維持しており、PR3-ANCAの上昇も認めていない。

考 察

ANCAにはPR3-ANCAとmyeloperoxidase-ANCA (MPO-ANCA)があり、ANCA関連血管炎の診断補助的に測定されるが、それ以外にも様々な疾患や薬剤によって陽性となる。Houbenらは237例のANCA陽性患者のうち、ANCA関連血管炎と診断されたのは119例であり、偽陽性例118例のうち87例が他疾患と診断され、内訳は炎症性腸疾患(24例)、腎疾患(17例)、関節リウマチ(11例)、感染症(11例)、その他の血管炎(8例)、悪性腫瘍(4例)、その他(12例)と報告している。⁵ 感染症では心内膜炎や結核など、薬剤では一部の抗甲状腺薬、抗けいれん薬、抗菌薬などでANCAが陽性化することが知られている。^{6,7}

本症例は肺癌診断時にPR3-ANCAが陽性であった。その解釈には、①肺癌によってANCAが誘導された、②肺癌以外にANCA偽陽性をきたす病態があった、③ANCA関連血管炎が先行し肺癌を合併した、という3通りが考えられた。②については、疑わしい薬剤歴や結核、感染性心内膜炎はなく、初診時に閉塞性肺炎を合併していたが、すみやかに軽快した後もPR3-ANCAの上昇が持続したことから原因とは考えにくかった。また、

血尿や腎機能障害はなく、腎疾患も否定的であった。③については、血痰、鼻漏、鞍鼻、中耳炎、関節痛、神経炎などのANCA関連血管炎に合致する臨床所見は認めなかったため否定的であった。化学療法開始後、肺癌の縮小に伴ってANCAが陰性化したことから、①の肺癌によってPR3-ANCAが誘導された可能性が高いと考えられた。EdgarらはANCA陽性を示した固形癌について初めて報告し、悪性腫瘍がANCA産生や血管炎発症に重要な働きをする可能性を指摘している。⁸ その機序としては、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、腫瘍細胞の血管内皮細胞への直接的作用、悪性腫瘍に伴う高サイトカイン血症の影響、などが推測されている。¹ 実際に腫瘍随伴症候群としてANCA関連血管炎を合併した肺癌症例も報告されている。^{9,10}

本症例は明らかな血管炎所見を認めなかったため、肺癌によるPR3-ANCA偽陽性例と考えられる。前記したHoubenらの報告にあるように、ANCA偽陽性の原因として悪性腫瘍は比較的稀であり、そのなかでも肺癌での報告は少ない。肺癌診療においてルーチンで測定される検査ではないため潜在例も多くあると考えられるが、本邦におけるANCA偽陽性を示した肺癌症例の報告(論文4報、会議録5報)^{1-4,11-15}を、Table 1に提示する (ANCA関連血管炎と診断された症例は除外)。PR3-ANCAの報告が多く、組織型では小細胞肺癌は本症例が

Table 1. Cases of Lung Cancer with ANCA-false Positive

Author, year (refs)	Age (years)	Sex	ANCA type	Maximum value of ANCA	Histological type	Lung cancer therapy	ANCA improvement by lung cancer therapy
Morisako et al., 2006 (1)	57	Male	PR3	142 EU	Squamous cell carcinoma	Chemotherapy	Present
Haga et al., 2013 (2)	87	Male	PR3	64 EU	Adenocarcinoma	EGFR-TKI	Present
Okauchi et al., 2016 (3)	70	Female	PR3, MPO	MPO: 60.3 U/ml PR3: 7.5 U/ml	Adenocarcinoma	Surgery	Present
Ito et al., 2020 (4)	67	Male	MPO	24.7 U/ml	Adenocarcinoma	Surgery and adjuvant chemotherapy	ND
Murakami et al., 1999 (11)	38	Male	PR3	85 EU	Large cell carcinoma	Surgery	Present
Ito et al., 2006 (12)	57	Male	PR3	142 EU	Squamous cell carcinoma	Chemotherapy	Present
Okamoto et al., 2014 (13)	76	Male	PR3	84.4 U/ml	Squamous cell carcinoma	Surgery	Present
Shibata et al., 2016 (14)	60	Female	PR3	45.8 U/ml	Adenocarcinoma	Surgery and adjuvant chemotherapy	Present
Nakamura et al., 2017 (15)	63	Male	PR3	7.8 U/ml	Adenocarcinoma	Surgery	Present
Present case	66	Male	PR3	20.9 U/ml	Small cell carcinoma	Chemotherapy	Present

ND, not described.

初めての報告であった。出版バイアスもあると思われるが、すべての症例で肺癌治療による ANCA の低下を認めており、岡本らの症例では肺癌再発に伴って PR3-ANCA が再上昇している。¹³ ANCA 偽陽性を示す肺癌においては、ANCA が病勢評価に利用できる可能性がある。

以上、PR3-ANCA が偽陽性を示した小細胞肺癌の 1 例を報告した。稀ではあるが、肺癌では ANCA が偽陽性を示して病勢を反映する症例や、腫瘍随伴症候群として血管炎を合併する症例があることに留意したい。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 森迫隆弘, 土田文宏, 中村博幸, 大石修司, 松岡 健. 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. 日呼吸会誌. 2006;44:139-143.
- 芳賀高浩, 長 晃平. PR3-ANCA 陽性を呈した肺腺癌の 1 例. 気管支学. 2013;35:537-541.
- Okauchi S, Tamura T, Kagohashi K, Kawaguchi M, Satoh H. Elevated serum levels of two anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in a lung cancer patient: A case report. *Biomed Rep.* 2016;5:511-513.
- 伊藤徳明, 尾下豪人, 妹尾美里, 船石邦彦, 三玉康幸, 奥崎 健. 抗 ARS 抗体陽性間質性肺疾患に合併した肺腺癌の 1 例. 日呼吸会誌. 2020;9:449-453.
- Houben E, Bax WA, van Dam B, Slieker WA, Verhave G, Frerichs FC, et al. Diagnosing ANCA-associated vasculitis in ANCA positive patients: A retrospective analysis on the role of clinical symptoms and the ANCA titre. *Medicine.* 2016;95:e5096.
- Choi HK, Lamprecht P, Niles JL, Gross WL, Merkel PA. Subacute bacterial endocarditis with positive cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibodies and anti-proteinase 3 antibodies. *Arthritis Rheum.* 2000;43:226-231.
- Choi HK, Merkel PA, Walker AM, Niles JL. Drug-associated antineutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis: prevalence among patients with high titers of antimyeloperoxidase antibodies. *Arthritis Rheum.* 2000;43:405-413.
- Edgar JD, Rooney DP, McNamee P, McNeill TA. An association between ANCA positive renal disease and malignancy. *Clin Nephrol.* 1993;40:22-25.
- Navarro JF, Quereda C, Rivera M, Navarro FJ, Ortuño J. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated paraneoplastic vasculitis. *Postgrad Med J.* 1994;70:373-375.
- 福原和秀, 塩谷咲千子, 川本雅英. 肺扁平上皮癌に合併した顕微鏡的多発血管炎の 1 例. 広島医学. 2015;68:339-344.
- 村上美保, 岩田 勝, 加藤聡之, 吉田憲生, 山田憲隆, 松下容子, 他. C-ANCA 高値を示し Wegener 肉芽腫症との鑑別が問題となった肺大細胞癌の 1 例. 肺癌. 1999;39:704.
- 伊藤昌之, 中村博幸, 仙波征太郎, 小高以直, 小宮山学, 畑尾英一, 他. プロテナーゼ 3 抗好中球細胞質抗体 (C-ANCA) 陽性を示した肺扁平上皮癌の 1 例. 肺癌. 2006;46:171-172.
- 岡本圭伍, 片岡瑛子, 元石 充, 澤井 聡, 葉山 学. 細胞質性好中球細胞質抗体が腫瘍マーカーの様に推移した肺扁平上皮癌の 1 切除例. 日本呼吸器外科学会総会.

- 2014;31:1-P41-6.
14. 柴田 諭, 宮崎こずえ, 花木英明, 鍵本篤志, 下地清史, 小川喬史, 他. PR3-ANCA が陽性であった肺癌の一切除例. 肺癌. 2016;56:855.
 15. 名嘉村敬, 谷口春樹, 梶浦耕一郎, 福本泰三, 石垣昌伸. 気腫合併間質性肺炎に併発した PR3-ANCA 陽性肺腺癌の一例. 肺癌. 2017;57:593.