

肺癌に合併した MPO-ANCA 関連性急速進行性糸球体腎炎

糸賀正道、富樫 賢、面川 歩、政井理恵、
牧 伸樹、小松田 敦、涌井秀樹、澤田賢一

秋田大学医学部附属病院 内科学講座 血液内科学分野・腎・膠原病内科学分野

<緒言>

ANCA 関連性 RPGN による慢性腎不全に肺癌を合併した症例を経験した。

<症例>

主訴:腎機能増悪、胸水貯留。既往歴・家族歴:特記事項なし。喫煙歴:20本/日(54年間)。飲酒歴:機会飲酒。

現病歴:2008年7月1日、両下肢浮腫と全身倦怠感を自覚し近医を経て総合病院受診。肺野異常陰影・高度腎機能低下・貧血を認め、精査・加療目的に同院入院。入院後、腎機能障害は輸液・利尿剤にて改善。肺野異常陰影精査の結果、扁平上皮癌と診断。7月29日に退院、肺癌の手術適応について当院呼吸器外科紹介受診。8月13日造影CT検査を施行後に腎機能が悪化し、当科外来を紹介受診。MPO-ANCA高値を示し、ANCA関連血管炎疑いにて、8月20日に当科に転科した。

主な入院時現症:身長 164.0 cm、体重 51.5 kg、体温 37.5 度、脈拍 94/分・整、血圧 176/108 mmHg、意識清明、結膜に貧血・黄疸なし、表在リンパ節触知せず。胸部:心雑音なし、肺副雑音なし。腹部:平坦・軟。前頸骨稜浮腫なし、両足背に軽度の浮腫を認める。神経学的異常所見認めず。

【主訴】腎機能増悪、胸水貯留
【既往歴・家族歴】特記事項なし
【生活歴】喫煙歴:20本/日(54年間)、飲酒:機会飲酒
【現病歴】

2008年7月1日、両下肢浮腫と全身倦怠感を自覚し近医を経て総合病院受診。肺野異常陰影・高度腎機能低下・貧血を認め、精査・加療目的に同院入院。入院後、腎機能障害は輸液・利尿剤にて改善。肺野異常陰影精査の結果、扁平上皮癌と診断。7月29日に退院、肺癌の手術適応について当院呼吸器外科紹介受診。8月13日造影CT検査を施行後に腎機能が悪化し、当科外来を紹介受診。MPO-ANCA高値を示し、ANCA関連血管炎疑いにて、8月20日に当科に転科した。

【主な入院時現症】

身長 164.0 cm、体重 51.5 kg、体温 37.5 °C
脈拍 94/分・整、血圧 176/108 mmHg
意識清明
結膜に貧血・黄疸なし
表在リンパ節触知せず
胸部:心雑音なし、肺副雑音なし
腹部:平坦・軟
前頸骨稜浮腫なし、両足背に軽度の浮腫を認める
神経学的異常所見認めず

入院時検査所見:WBC 4700 / μ L(Band. 3%, Seg. 63%, Eos. 4%, Baso. 0%, Mono. 9%, Lymph. 21%), RBC 266 万 /mL, Hb 7.8 g/dL, MCV 91.7 fl, Plt 14.1 万 / μ L, APTT 34.2 sec, PT 11.6 sec, INR 1.08, FDP 7.31 μ g/mL, Fib 436.3 mg/dL, D-dimmer 3.17 μ g/mL, AST 29 IU/L, ALT 16 IU/L, γ -GTP 25 IU/L, LDH 361 IU/L, ALP 236 IU/L, TP 5.7 g/dL, Alb 2.5 g/dL, T-Bil 0.3 mg/dL, T-Chol 144 mg/dL, TG 71 mg/dL, BUN 73.2 mg/dL, Cre 5.60 mg/dL, UA 5.6 mg/dL, Na 134 mEq/L, K 4.4 mEq/L, Cl 99 mEq/L, CHE 166 IU/L, CPK 112 IU/L, CRP 7.41 mg/dL, HDLC 45.6 mg/dL, LDLC 76.1 mg/dL, CEA 9.7 ng/mL, SCC 1.2 ng/mL, SLX 63.7 U/mL, NSE 13.6 ng/mL, Pro-GRP 115.0 pg/mL, CYFRA 21-1 4.8 ng/mL, KL-6 446 U/mL, PR3-ANCA 10EU 未満, MPO-ANCA 170EU.

検尿:色調 薄黄色、比重 1.008、pH 7.0、尿糖 (-)、蛋白 (+)、潜血 (4+)、NAG 9.2 U/L。

尿沈渣:赤血球 >100/HPF、白血球 <1/HPF、扁平上皮 (-)、移行上皮 (-)、尿細管上皮 (-)、細菌 (-)。胸部CT所見:右B3を閉塞させる腫瘍、右上葉に無気肺を認めた。同側肺門リンパ節腫大(+)、上縦隔気管傍リンパ節腫大(+)、両側胸水(++)、心嚢液(++)。両肺に肺門側優位の浸潤影を認めた。

腎生検所見:糸球体所見…観察糸球体数 35 個、全硬化性糸球体 26 個、線維細胞性半月体 2 個、線維性半月体数 5 個であり、基底膜の異常・メサングウム細胞の異常・結節性病変は認めず、糸球体癒着を高度に認めた。尿細管所見…細胞浸潤が著明であった。蛍光所見…硬化性糸球体の為に正確な評価は困難であった。IgG・IgA・IgM・kappa・lambda・C3・C1q・fibrinの沈着を認めなかった。

【入院時検査所見・1】

WBC 4700 / μ L	AST 29 IU/L	BUN 73.2 mg/dL
Band. 3%	ALT 16 IU/L	Cre 5.60 mg/dL
Seg. 63%	γ -GTP 25 IU/L	UA 5.6 mg/dL
Eos. 4%	LDH 361 IU/L	Na 134 mEq/L
Baso. 0%	ALP 236 IU/L	K 4.4 mEq/L
Mono. 9%	TP 5.7 g/dL	Cl 99 mEq/L
Lymph. 21%	Alb 2.5 g/dL	CHE 166 IU/L
RBC 266 万/mL	T-Bil 0.3 mg/dL	CPK 112 IU/L
Hb 7.8 g/dL	T-Chol 144 mg/dL	CRP 7.41 mg/dL
MCV 91.7 fl	TG 71 mg/dL	HDLC 45.6 mg/dL
Plt 14.1 万/ μ L		LDLC 76.1 mg/dL
APTT 34.2 sec		
PT 11.6 sec		
INR 1.08		
FDP 7.31 μ g/mL		
Fib 436.3 mg/dL		
D-dimmer 3.17 μ g/mL		

【入院時検査所見・2】

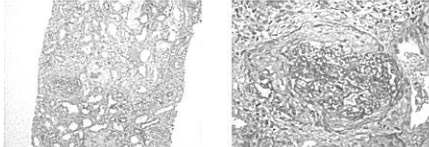
CEA 9.7 ng/mL	検尿:
SCC 1.2 ng/mL	色調 薄黄色
SLX 63.7 U/mL	比重 1.008
NSE 13.6 ng/mL	pH 7.0
Pro-GRP 115.0 pg/mL	尿糖 (-)
CYFRA 21-1 4.8 ng/mL	蛋白 (+)
KL-6 446 U/mL	潜血 (4+)
PR3-ANCA 10EU未満	NAG 9.2 U/L
MPO-ANCA 170EU	尿沈渣
	赤血球 >100/HPF
	白血球 <1/HPF
	扁平上皮 (-)
	移行上皮 (-)
	尿細管上皮 (-)
	細菌 (-)

【腎生検所見】

糸球体所見:観察糸球体数35個、全硬化性糸球体26個、線維細胞性半月体2個、線維性半月体数5個であり、基底膜の異常・メサングウム細胞の異常・結節性病変は認めず、糸球体癒着を高度に認めた。

尿細管所見:細胞浸潤が著明であった。

蛍光所見:硬化性糸球体の為に正確な評価は困難であった。IgG・IgA・IgM・kappa・lambda・C3・C1q・fibrinの沈着を認めなかった。



<入院後経過>

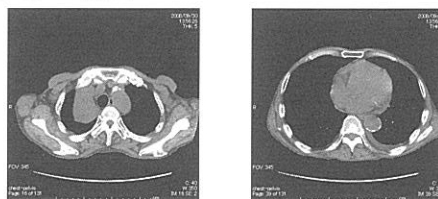
入院時、MPO-ANCA 170 Eu と高値を示した。FENa は 17% と腎性腎不全と考えられ、Ccr は 3.26 ml/min と尿毒症期に相当した。右腎:10.2 cm × 6.3 cm、左腎:11.1 cm × 5.6 cm であった。8月13日のCT所見と比較して(右腎:9.0 cm × 4.8 cm、左腎:9.0 cm × 7.7 cm)、腎の萎縮を認めなかった。超音波検査においても同様に萎縮所見は認めなかったものの、輝度の変化を認めた。萎縮を認めないことより、8月22日にエコーガイド下腎生検を施行した。ANCA 関連性 RPGN と診断し、8月23日よりステロイドパルス療法(8月23日～25日 mPSL 500 mg/day)を施行した。8月26日よりPSL 30 mg/day を内服開始した。Cre は 6.02 mg/dl と高値を示していたが、9月1日には 4.83 mg/dl と改善した。9月1日に施行された胸部X線においても、胸水・心嚢液の改善、下肺野を中心とした粒状影の改善を認めたため、9月5日当科退院とした。

【胸部X線写真】



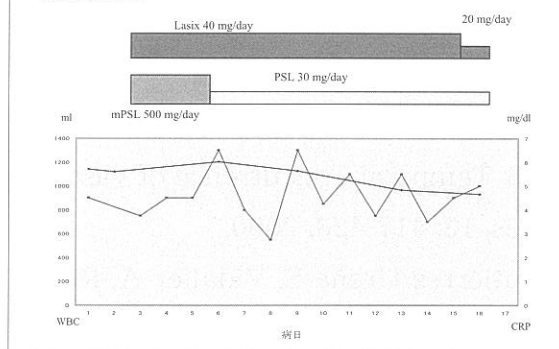
CTR 48.6%.
 右肺上葉に腫瘍と無気肺が一体となった陰影を認めた。
 両肺野にごく僅かに胸水を認めた。
 両下肺野に粒状影を認めた。
 その他肺野に異常陰影等は認めなかった。

【胸部CT所見】



右B3を閉塞させる腫瘍、右上葉に無気肺を認めた。
 同側肺門リンパ節腫大(+), 上縦隔気管傍リンパ節腫大(+), 両側胸水(++), 心嚢液(++).
 両肺に肺門側優位の浸潤影を認めた。

【入院後経過】



<考察>

血管炎患者の悪性腫瘍合併率は5%と推測されている。Hustonらは、2800例の血管炎患者で悪性腫瘍合併率は2.5%と報告している¹⁾。また、Sanchez-Guerreroらは血管炎患者222例に対して悪性腫瘍を5%認めたと報告している²⁾。ANCA関連性血管炎に限定すれば、Pankhurstらは悪性腫瘍合併率は10%と報告している³⁾。血管炎発症に関連する因子として、ANCA、抗DNA抗体、TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 、IL-6、IL-8、IL-12p70などのサイトカインが挙げられ、

これらの因子がトリガーとなり、好中球の活性化をしていると推定されている。活性化された好中球は細胞傷害を引き起こし、腫瘍発生・成長に関与している可能性も指摘できる。また、腫瘍と好中球の関係において、早期には好中球は腫瘍増殖抑制的に働き、末期には腫瘍増殖促進的に働くという報告もある⁴⁾。

【考察(血管炎と悪性腫瘍合併の疫学的考察)】

血管炎患者の悪性腫瘍合併率は5%と推測されている。Hustonらは、2800例の血管炎患者で悪性腫瘍合併率は2.5%と報告している。

(Huston TE, et al: *Arthritis Care Res*, 13: 417-423, 2000)

また、Sanchez-Guerreroらは血管炎患者222例に対して悪性腫瘍を5%認めたと報告している。

(Sanchez-Guerrero J, et al: *J Rheumatol*, 17: 1458-1462, 1990)

ANCA関連性血管炎に限定すれば、Pankhurstらは悪性腫瘍合併率は10%と報告している。

(Pankhurst T, et al: *Rheumatology*, 43: 1532-1535, 2004)

【考察(血管炎と悪性腫瘍合併の機序に関して)】

血管炎発症に関連する因子として、ANCA、抗DNA抗体、TNF- α 、IL-1 β 、INF- γ 、IL-6、IL-8、IL-12p70などのサイトカインが挙げられ、これらの因子がトリガーとなり、好中球の活性化をしていると推定されている。活性化された好中球は細胞傷害を引き起こし、腫瘍発生・成長に関与している可能性も指摘できる。

また、腫瘍と好中球の関係において、早期には好中球は腫瘍増殖抑制的に働き、末期には腫瘍増殖促進的に働くという報告もある。

(Wakabayashi M, et al: *Biotherapy*, 10(3): 449-452, 1996)

【結語】

ANCA 関連性RPGNによる慢性腎不全に肺癌を合併した症例を経験した。

高齢者のANCA 関連性血管炎において、悪性腫瘍の発生を念頭に置くべきである。

参 考 文 献

- 1) Hutson TE, Hoffman GS: Temporal Concurrence of vasculitis and cancer: a report of 12 cases. *Arthritis Care Res*, 13: 417-423, 2000.
- 2) Sánchez-Guerrero J, Gutiérrez-Ureña S, Vidaller A, Reyes E, Iglesias A, Alarcón-Segovia D: Vasculitis as a paraneoplastic syndrome. Report of 11 cases and review of the literature. *J Rheumatol*, 17: 1458-1462, 1990.
- 3) Pankhurst T, Savage CO, Gordon C, Harper L: Malignancy is increased in ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology*, 43: 1532-1535, 2004.
- 4) 若原正幸, 日下部光彦, 梅本敬夫, 佐治重豊: 好中球枯渇化単抗体(RP3)とBRM(G-CSF,OK-432)を用いた, 担癌生体における好中球の抗腫瘍効果に関する実験的検討. *Biotherapy*, 10(3): 449-452, 1996.