

症 例

血清及び気管支肺胞洗浄液中の CA 19-9 が著明な高値を示した特発性間質性肺炎の 1 例

山本 光信 井川 克利 龍河 敏行* 山崎 章* 佐々木孝夫*

要旨：症例は 84 歳の男性で呼吸苦を主訴に来院。画像上両肺にびまん性に広がる蜂窩肺を認め、厚生省研究班の診断基準に従い、特発性間質性肺炎（慢性型、定型例）と診断した。血清中の CA 19-9 が 2,400 U/ml と著明な高値を示したため、悪性腫瘍の合併を疑い精査するも異常なく、肺由来の可能性を考え検討したところ、気管支肺胞洗浄液中の CA 19-9 が 5,700 U/ml と著明な高値を示し、さらに経気管支肺生検により採取した肺組織の免疫組織染色で、CA 19-9 の存在を認めた。したがって、肺での CA 19-9 の産生が亢進し、さらにその血中への流出によって血清中 CA 19-9 が高値を示したものと考えられる。本例のような非腫瘍性肺疾患において、肺由来で血中 CA 19-9 が高値を示す場合がある事を認識する必要がある。

キーワード：CA 19-9, 特発性間質性肺炎, 気管支肺胞洗浄, 免疫組織染色

CA 19-9, Idiopathic interstitial pneumonia, Bronchoalveolar lavage, Immunohistochemical staining

緒 言

糖鎖抗原系の腫瘍マーカーである CA 19-9 は腺癌、胆道癌に特異性が高く、一般にその高値は悪性腫瘍の存在を示唆する。しかし最近肺癌のみならず特発性間質性肺炎（以下 IIP）やびまん性汎細気管支炎（以下 DPB）、さらに気管支拡張症などの非腫瘍性肺疾患においても、血中の CA 19-9 が上昇する場合がある事が知られている^{1)~3)}。今回我々は血中及び気管支肺胞洗浄液（以下 BALF）中の CA 19-9 が著明な高値を示した IIP 例を経験した。IIP の同一症例において血中及び BALF 中共に、CA 19-9 が著明な高値を示したとの報告はなく、この事は血中 CA 19-9 が肺由来である事を示唆すると考えられ、肺組織の免疫組織学的検討と文献的考察をまじえて症例の報告を行なう。

症 例

症例：84 歳，男性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記すべき事なし。

生活歴：喫煙歴なし。

職業歴：主に農業でその他には、18 歳～40 歳まで毎年 3 カ月間木炭の製造に従事。

現病歴：平成 6 年 1 月頃より労作時の呼吸苦が出現。同年 7 月 2 日に当院を受診し、胸部レントゲン上両肺に広がるびまん性輪状陰影及び低酸素血症を指摘される。その後食欲不振もあり、同年 7 月 7 日精査加療目的にて入院となる。

入院時現症：意識清明。体格中背痩せ型。栄養状態やや不良。体温 36.8。血圧 140/90 mmHg。脈拍 84/分。整。呼吸数 20/分。貧血、黄疸なし。表在リンパ節触知せず。手指にチアノーゼやパチ状指はなし。胸部聴診上、心音清。呼吸音は両側中下肺野背側に fine-crackle を聴取した。腹部異常なし。浮腫なし。神経学的異常なし。

入院時検査所見（Table 1）：血清、生化学検査では CRP の軽度上昇を認め、血清腫瘍マーカーでは CA 19-9 が 2,400 U/ml と著明な高値を示した。又この他にも CA 125 が 275 U/ml と高値を示した。動脈血ガス分析では、PaO₂ が 67.0 Torr と準呼吸不全状態であった。肺機能検査では %VC が 53.9% と拘束性障害を示した。さらに CA 19-9 の代謝臓器である肝臓の異常所見は認めなかった。

入院時胸部 X 線写真（Fig. 1）：両側下肺野を中心にびまん性の多発性輪状影及び心・横隔膜陰影の不鮮明化、さらに下肺を中心とする肺容積の減少を認めた。

入院時胸部 CT 写真（Fig. 2）：両側下肺野背側を中心にびまん性の輪状影を認め、蜂窩肺と考えられる。さらにびまん性に気管支壁の不整及び軽度の拡張を認めた。

入院後経過：症状及び理学所見、肺機能検査、画像所

〒680 0017 鳥取市尚徳町 117

鳥取赤十字病院内科

*鳥取大学第 3 内科

（受付日平成 9 年 5 月 6 日）

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Arterial Blood Gas	
WBC	7,500 /mm ³	(room air)	
seg	62 %	pH	7.407
lymph	30 %	P _a CO ₂	41.1 torr
mono	6 %	P _a O ₂	67.1 torr
eo	2 %	HCO ₃ ⁻	25.8 mEq/l
RBC	382 × 10 ⁴ /mm ³	Pulmonary Function	
Hb	12.8 g/dl	VC	1.541
Plt	16.1 × 10 ⁴ /mm ³	%VC	53.9 %
Blood Chemistry		FEV ₁₀	1.181
TP	6.8 g/dl	FEV ₁₀ %	79.2 %
GOT	22 IU/l	BALF Analysis	
GPT	9 IU/l	AM	4.8 %
LDH	279 IU/l	Neu	32 %
ALP	149 IU/l	Lymph	20 %
Na	138 mEq/l	CD4/8	0.83
K	4.3 mEq/l	CA19-9	5,700 U/ml
Cl	97 mEq/l	Culture	
Cr	0.8 mg/dl	Bacteria	(-)
BUN	14 mg/dl	Tbc	(-)
BS	106 mg/dl	Cytology	
Serology		Class I	
CRP	3.4 mg/dl		
CA19-9	2,400 U/ml		
CA125	274 U/ml		
AFP	< 5 ng/ml		
CEA	4.9 ng/ml		
RA	12 U/ml		
ANA	× 40		
Anti-DNAAb	< 1 IU/ml		
ACE	8.1 IU/l		

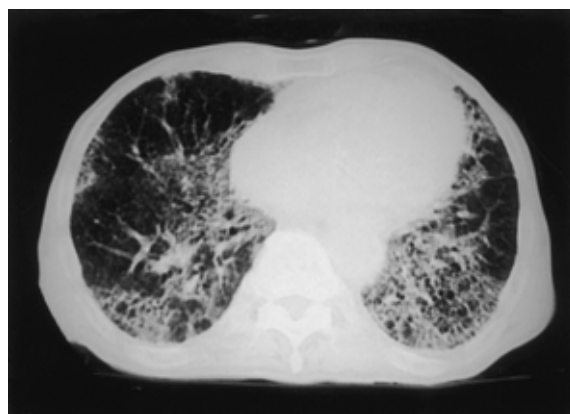


Fig. 2 Chest CT scan on admission, showing diffuse honeycombing shadows.

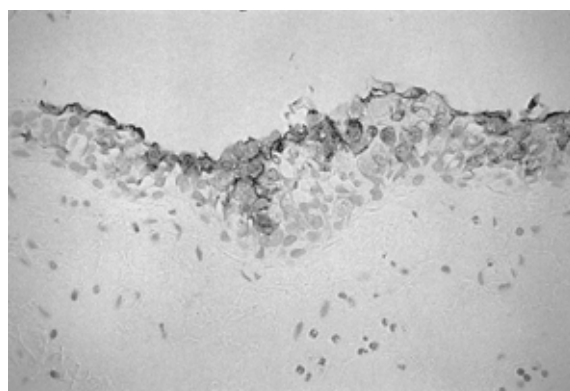


Fig. 3 Immunohistochemical staining for CA 19 9; bronchiolar epithelial cells and goblet cells were positive for CA 19 9.



Fig. 1 Chest X-ray film on admission, showing reticulonodular shadows and volume loss in both lower lung fields.

見等より厚生省研究班の診断基準に従って、特発性間質性肺炎の慢性型、定型例と診断した。しかし血清中 CA

19 9 の著明な高値より、悪性腫瘍の合併を疑い、消化器系を中心に腹部エコー、腹部 CT、大腸造影、Ga シンチ等の精査を行なうも悪性腫瘍は見出されず、肺由来の可能性を考えて、8月4日気管支肺胞洗浄(以下 BAL)及び経気管支肺生検(以下 TBLB)を施行した。その後患者は小康状態となり退院となる。

気管支肺胞洗浄液所見 (Table 1) : BAL は左 B⁴b より、生食 50 ml ずつの 3 回、計 150 ml にて施行。回収率 61%。細胞分画では、好中球及びリンパ球の増加を認めた。さらに BALF 中の CA 19-9 は、5,700 U/ml と著明な高値を示した。BALF 中の CA 19-9 の測定は、BALF を 1,500 RPM、10 分間で遠沈した後、その上清を濃縮する事なく、そのまま検体として、ダイアマトロン社のキットである LPIA・CA 19-9 テスト (ラテックス近赤外比濁法) によって測定した。

TBLB による組織所見 : 左下葉から採取した肺組織は、以下の所見を認めた。1) 細気管支腔の拡張が強い。

2) goblet cell が目立つ．3) 細気管支基底膜の肥厚がある．4) 細気管支周囲に線維化を認める．さらに同一検体において，抗 CA 19-9 モノクローナル抗体 (CIS バイオインターナショナル社) を用い，ABC 法による免疫組織化学染色を行い，CA 19-9 の存在の有無を検討したところ，細気管支の線毛円柱上皮細胞の刷子縁及び goblet cell にその存在を認めた (Fig. 3)．

考 察

最近糖鎖抗原系の腫瘍マーカーの 1 つである CA 19-9 が血清中において IIP，DPB，気管支拡張症，肺結核等の非腫瘍性肺疾患で高値を示すとの報告が散見される¹⁾⁻⁴⁾．しかしこれらの血中 CA 19-9 は，肺の一部での組織学的な検討⁵⁾⁻⁷⁾より，肺由来の可能性が示唆されているが，著明な高 CA 19-9 血症を示した IIP の同一症例において，一つの亜区域枝領域全体での CA 19-9 の発現を反映すると考えられる BALF では，CA 19-9 が高値を示した報告はなかった．今回我々は血中 CA 19-9 が 2,400 U/ml，さらに BALF 中の CA 19-9 が 5,700 U/ml と共に著明な高値を示した慢性型 IIP 例を経験した．この BALF 中の CA 19-9 の値は，我々の良性肺疾患 12 例での検討値である 37.3 ± 44.2 U/ml (平均 \pm 標準偏差) (Table 2)，さらに塩田ら⁵⁾の，健常人 7 名について中葉又は舌区にて生食 100 ml で BAL を行い，その上清中の CA 19-9 を測定した値である 54.4 ± 65.1 U/ml (平均 \pm 標準偏差) と比較すると著明な高値であった．さらに TBLB で採取した肺組織での免疫組織染色でも，細気管

支の線毛円柱上皮細胞の刷子縁及び goblet cell に CA 19-9 の存在が認められた．これらの所見は，肺由来で高 CA 19-9 血症を示す非腫瘍性肺疾患の存在を証明するものと考えられる．肺での CA 19-9 産生亢進の機序に関しては，Matsuoka らの報告⁸⁾によると正常肺において気管，気管支，細気管支の上皮及び腺組織に CA 19-9 の局在が認められるが，間質性肺炎の組織学的な検討においては，塩田らの IIP 剖検肺での検討⁵⁾によると，強い線維化を示す領域の呼吸細気管支に CA 19-9 陽性細胞の増加，染色性の増加を認め，迎らの IPF の剖検肺の検討⁶⁾でも，CA 19-9 は気管支上皮の一部，microscopic honeycombing の上皮の一部，及び気腔内容物に認められている．慢性型 IIP を含めた慢性経過の間質性肺疾患では，肺腔内線維化による肺腔の閉塞，肺胞壁の癒合による肺胞の線維化，消失，残存気腔の拡張が起こり，さらに肺胞上皮細胞の消失，扁平上皮化生，気管支上皮化生が起こると考えられる⁹⁾．したがって間質性肺炎の一部の症例では，このような広範な肺組織の改築，特に蜂窩肺の部分の気管支上皮化生の進展による CA 19-9 産生細胞の絶対数の増加，あるいは個々の細胞での産生能の発現及び産生量の亢進，さらにその両者の合併等によって CA 19-9 産生が亢進しているものと考えられる．次に気道病変を主とする肺疾患での組織学的な検討においては，迎らの DPB の開胸肺生検例での検討⁷⁾では，膜性細気管支を中心とした比較的大きな気道上皮と気道内腔の滲出物に CA 19-9 の局在を認め，さらに炎症の程度の強い細気管支ほど CA 19-9 の発現が強い傾向を示している．癌細胞での CA 19-9 産生能の発現の機序としては，細胞の癌化によって，糖鎖の合成不全に伴う前駆糖鎖の蓄積と糖転移酵素の活性化が起こり，これによって新しい糖鎖が合成される機序と，細胞膜上での糖脂質の配置や密度が変化し，正常細胞では隠れていた糖脂質抗原が露出する機序が考えられている¹⁰⁾．間質性肺炎や DPB においても間質や細気管支を中心とする炎症によって，細気管支上皮や腺細胞が何らかの刺激を受け，癌細胞と同様な機序で CA 19-9 産生能の発現及び産生量の増加が起る可能性が考えられる．次に血中での CA 19-9 が高値を示すためには，肺での産生亢進のみならず，産生部位より血中への何らかの漏出機構が必要である．間質性肺炎での間質を中心とする炎症や広範な肺構造の再編，あるいは DPB における広範な細気管支を中心とした炎症などによって，いわゆる空気血液関門の破綻が起るものと考えられるが，詳細は今後の検討に待たれる．本例において血中 CA 19-9 が著明な高値を示した機序に関しては，組織学的には TBLB による検体であるため詳細な検討は出来ないが，腺細胞や細気管支上皮の過形成が強く起こり，肺での CA 19-9 の産生が亢進し，さらに何ら

Table 2 CA19-9 levels in BALF in patients with benign pulmonary diseases

Diagnosis	Number of cases	CA19-9 U/ml
IIP	2	< 4, 26
BOOP	4	20, 20, 38, 51
Bacterial pneumonia	2	4, 17
Organizing pneumonia	1	31
ARDS (legionella pneumonia)	1	157
PSS-IP	1	< 4
CEP	1	9
	12 (total)	37.3 ± 44.2 (mean \pm SD)

Two cases (CA19-9 < 4) were eliminated from the statistics.

IIP: idiopathic interstitial pneumonia

BOOP: bronchiolitis obliterans organizing pneumonia

ARDS: acute respiratory distress syndrome

PSS-IP: progressive systemic sclerosis associated interstitial pneumonia

かの血中への漏出機構が存在したものと考えられる。塩田らの検討⁵⁾によると、IIP患者のBALF中のCA 19-9濃度と好中球比率との間に相関を認めており、これは本例の所見とも合致する。IIPにおいては、肺での好中球が増加する何らかの病態をBALF中のCA 19-9値が反映しているものとも考えられる。又、本例での胸部CT所見では、びまん性の気管支壁の不整及び軽度の気管支拡張所見を認め、気道病変の合併が考えられる。これらの気道病変が、肺でのCA 19-9産生を亢進させた一因である可能性も考えられる。最後に血中及びBALF中のCA 19-9値の臨床的な意義に関しては、良性肺疾患における血清CA 19-9の検討を行なった高山らの報告³⁾によると、16例のIPFのうちcut off値である37 U/mlを超えたのは81.3%であり、特にIPFで血中CA 19-9が上昇する傾向がある。さらに塩田らのIIPのBALF中のCA 19-9の検討⁵⁾によると、IIP 21例でのBALF中のCA 19-9の平均値は200 U/mlであり、健康人や過敏性肺臓炎群と比較して有意な高値を示している。しかし血中やBALF中のCA 19-9の高値は、間質性肺炎のみならず気道病変を中心とするDPBや気管支拡張症でも見られる。したがってこれらは、疾患特異的なものではなく、CA 19-9の発現を引き起こす何らかの炎症や血中への漏出機構の存在を反映しているとも考えられ、その意義付けに関してはさらに検討が必要である。いずれにしても、高CA 19-9血症を見た時には、そのCA 19-9が非腫瘍性肺疾患の肺由来である可能性を常に認識する必要がある。

文 献

1) 豊後雅巳, 山地康文, 二見仁康, 他: 血清CA 19-9

が著明な高値を示した特発性間質性肺炎の1例. 日胸疾会誌 1988; 26: 185-189.

- 2) Mukae H, Hirota M, Kohno S, et al: Elevation of Tumor-associated Carbohydrate Antigens in Patients with Diffuse Panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 1993; 148: 744-751.
- 3) 高山重光, 片岡直之, 白井 裕, 他: 良性肺疾患における血清CA 19-9の検討. 日胸疾会誌 1990; 28: 1326-1331.
- 4) 石浦嘉久, 藤村政樹, 南 真司, 他: 血清および気管支肺胞洗浄液中のCA 19-9が高値を呈した肺結核の1例. 日胸疾会誌 1996; 34: 477-481.
- 5) 塩田雄太郎, 古谷敬三, 北出公洋, 他: 特発性間質性肺炎に於ける肺局所のCEAおよびCA 19-9の検討. 日胸疾会誌 1989; 27: 887-893.
- 6) 迎 寛, 崎戸 修, 織田裕繁, 他: 経過中に糖鎖抗原腫瘍マーカーが高値を示した間質性肺炎の2例. 日胸疾会誌 1991; 29: 611-617.
- 7) 迎 寛, 崎戸 修, 織田裕繁, 他: びまん性汎細気管支炎における肺局所の糖鎖抗原性腫瘍マーカーの検討. 日胸疾会誌 1992; 30: 2075-2081.
- 8) Matsuoka Y, Endo K, Kawamura Y, et al: Normal Bronchial Mucus Contains High Levels of Cancer Associated Antigens, CA 125, CA 19-9, and Carcinoembryonic Antigen. Cancer 1990; 65: 506-510.
- 9) 福田 悠: 間質性肺疾患における肺胞構造改変の機序. 最新医学 1992; 47: 1279-1289.
- 10) Hakomori S, Kannagi R: Glycosphingolipids as Tumor Associated and Differentiation Markers. JNCI 1983; 71: 231-251.

Abstract

A Case of Idiopathic Interstitial Pneumonia with Marked Increase
of CA 19 9 in Serum and BALF

Mitsunobu Yamamoto, Katsutoshi Igawa, Toshiyuki Tatsukawa^{1)*},
Akira Yamasaki^{1)*} and Takao Sasaki^{1)*}

Internal Medicine, Tottori Red Cross Hospital, Tottori Tottori, Japan

* The Third Department of Internal Medicine, Tottori University
Faculty of Medicine, Yonago, Tottori, Japan

A 84-year-old man was admitted with dyspnea. Chest X-ray and CT showed honeycombing in the dorso-basal segments of the lung bilaterally. Idiopathic interstitial pneumonia (IIP : chronic, typical type) was diagnosed in accordance with the clinical criteria proposed by the Japanese Ministry of Health and Welfare. An extensive examination revealed no malignancy. However, the CA 19 9 level in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) was very high (5,700 U/ml). An immunohistochemical test of lung tissue obtained by transbronchial lung biopsy was positive for CA 19 9 in bronchiolar epithelial and goblet cells. This case suggests that CA 19 9 is occasionally produced on a large scale in the lung of patients with IIP.