

●症 例

CEA, PR3-ANCAが高値を示したアレルギー性気管支肺真菌症の1例

尾下 豪人 妹尾 美里 井上亜沙美
佐野 由佳 吉岡 宏治 池上 靖彦

要旨：症例は66歳の女性。2ヶ月前から湿性咳嗽を自覚し、胸部CTで右肺上葉の腫瘤影を、血液検査でCEA, PR3-ANCAの高値を指摘された。気管支鏡検査では右B³に粘液栓を認め、気管支洗浄液の真菌培養では*Penicillium corylophilum*が検出された。アレルギー性気管支肺真菌症と診断し、ステロイド薬を投与したところ、腫瘤影は消退した。腫瘤影を呈し、CEA, PR3-ANCAが高値を示したため、肺癌や多発血管炎性肉芽腫症との鑑別を要した。

キーワード：アレルギー性気管支肺真菌症, ペニシリウム, 癌胎児性抗原, プロテナーゼ3抗好中球細胞質抗体

Allergic bronchopulmonary mycosis (ABPM), *Penicillium*, Carcinoembryonic antigen (CEA), Proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibody (PR3-ANCA)

緒 言

アレルギー性気管支肺真菌症 (allergic bronchopulmonary mycosis: ABPM) は、胞子の状態で吸入され、気道内で発芽・腐生した真菌がI型・III型アレルギーを誘導して起こる¹⁾。*Aspergillus*属菌を原因とするアレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (allergic bronchopulmonary aspergillosis: ABPA) の頻度が高いが、わが国ではスエヒロタケによるABPMの報告例も多い²⁾。

我々は腫瘤影を呈し、CEAおよびPR3-ANCAが高値を示したため、肺癌や多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatous with polyangiitis: GPA) との鑑別を要したABPMの1例を経験した。文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：66歳，女性。

主訴：湿性咳嗽。

現病歴：2021年3月末から湿性咳嗽が出現し、近医で吸入ステロイド薬や気管支拡張薬などを処方されたが改善なく、5月上旬に胸部単純X線写真で右肺に異常陰影を指摘された。A病院を紹介受診したところ、胸部CT

にて右肺上葉の腫瘤影が認められた。内服抗菌薬 [アモキシシリン/クラブラン酸 (amoxicillin/clavulanic acid: AMPC/CVA), アジスロマイシン (azithromycin: AZM)] で治療されたが、自覚症状、画像所見ともに改善がなく、血液検査にてCEAおよびPR3-ANCAが高値であったため、5月下旬に当院を精査目的で受診、入院した。

併存症：慢性心房細動、アレルギー性鼻炎。

既往歴：心房細動に対してカテーテルアブレーション。気管支喘息の既往なし。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙、飲酒はなし。職業は専業主婦。住居は築30年の木造住宅。陽当たり、風通しはよく、カビの生えているところはない。

入院時身体所見：身長157cm, 体重51kg, 体温36.6℃, 血圧143/86mmHg, 呼吸数14回/分, 脈拍68回/分・整, SpO₂ 99% (室内気)。胸部聴診では心雑音なく、呼吸音も清。体表リンパ節に腫脹なし。腹部および四肢に異常所見なし。

検査所見 (Table 1)：末梢血好酸球の増多を認めた。CEAが14.8ng/mL (基準値<5ng/mL), PR3-ANCAが7.4U/mL (基準値<1.0U/mL) と高値だった。非特異的IgE (総IgE) が高値だったため、特異的IgEを追加提出したところ、各種真菌に対する特異的IgEが高値だった。

画像所見：胸部単純X線写真では右中肺野中枢側に浸潤影を認めた。胸部CTの肺野条件では右肺S³に腫瘤影を認め、周囲にはすりガラス影、粒状影を認めた (Fig. 1A)。

連絡先：尾下 豪人

〒730-0822 広島県広島市中区吉島東3-2-33

国家公務員共済組合連合会吉島病院呼吸器内科

(E-mail: oshita1978@gmail.com)

(Received 20 Jul 2021/Accepted 2 Sep 2021)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry and serology		Total IgE	1,640 IU/mL
WBC	7,700/ μ L	TP	7.3 g/dL	Specific IgE	
Neu	41.0%	AST	28 U/L	<i>Penicillium</i>	3.8 U _A /mL
Ly	19.1%	ALT	19 U/L	<i>Aspergillus</i>	3.0 U _A /mL
Mo	4.9%	LDH (IFCC)	246 U/L	<i>Candida</i>	5.2 U _A /mL
Eo	33.2%	BUN	14.7 mg/dL	<i>Cladosporium</i>	1.1 U _A /mL
RBC	480×10^4 / μ L	Cre	0.79 mg/dL	<i>Alternaria</i>	5.6 U _A /mL
Hb	14.6 g/dL	Na	141 mmol/L	FeNO	110 ppb
Ht	45%	K	4.3 mmol/L	Respiratory function test	
Plt	19.1×10^4 / μ L	Cl	103 mmol/L	VC	244 L
		CRP	0.22 mg/dL	%VC	91.7%
		CEA	14.8 ng/mL	FEV ₁	1.84 L
		CYFRA	1.3 ng/mL	FEV ₁ /FVC	75.4%
		ProGRP	40.6 pg/mL	%FEV ₁	92%
		KL-6	295 U/mL	Bronchial washing fluid	
		β -D-glucan	<3.5 pg/mL	Cytology	class II
		T-SPOT.TB	(-)	Culture	<i>P. corylophilum</i>
		Anti-MAC ab	(-)		
		PR3-ANCA	7.4 U/mL		
		MPO-ANCA	<1.0 U/mL		

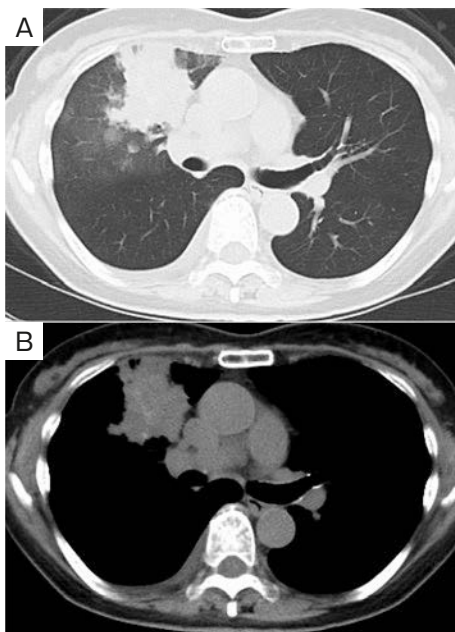


Fig. 1 Chest computed tomography (CT). Chest CT at first visit showed tumor shadow in the right S³ (A), and a high attenuation area was observed inside the tumor shadow in the mediastinal window (B).

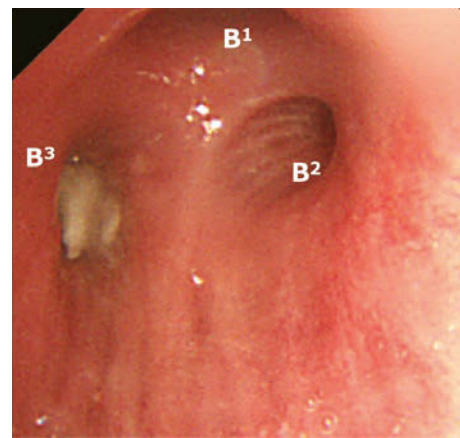


Fig. 2 Bronchoscopy findings. Bronchoscopic examination revealed mucoid impaction in the right B³.

縦隔条件では腫瘍影内部に索状の高吸収域を認め (Fig. 1B), high attenuation mucus (HAM) が疑われた。

臨床経過：腫瘍影の精査目的で気管支鏡検査を施行したところ、右B³に白色の粘液栓を認め (Fig. 2), 同部を生理食塩水で洗浄した。気管支洗浄液のグロコット染色は陰性だったが、真菌培養にて糸状菌の発育を認め、質

量分析では *Penicillium corylophilum* と判定された。後日提出した遺伝子同定検査 (富士フィルム和光純薬/ベックス) でも同菌と確認した。ABPMの新しい診断基準³⁾に照らすと、末梢血好酸球数 $\geq 500/\mu$ L, IgE ≥ 417 IU/mL, 下気道検体の培養で *Penicillium* 属菌検出, *Penicillium* 属菌の特異的IgE陽性, 気管支内粘液栓, HAMを認め、10項目中少なくとも6項目を満たしたため、ABPMと診断した。血液検査ではCEA, PR3-ANCAが高値だったが、気管支洗浄液の細胞診で異型細胞は検出されず、全身諸臓器に血管炎を示唆する所見を認めなかったため、肺癌およびGPAは否定的と考えた。プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 25mg/dayの内服投与を開始したところ、右肺S³の腫瘍影は気管支拡張所見を残して消退

し (Fig. 3), CEAおよびPR3-ANCAは低下した (Fig. 4).

考 察

本症例は気管支洗浄液から *Penicillium* 属菌を検出した。沈降抗体および特異的IgG抗体は測定できていないものの、同菌に対する特異的IgEが陽性だったことから、*Penicillium* 属菌を原因とするABPMと診断した。非アスペルギルスABPMの原因菌としての *Penicillium* 属菌は、Chowdharyらによるレビューでは143例中3例⁴⁾、わが国での検討では24例中3例と報告されており⁵⁾、比較的稀である。*Penicillium* 属菌は食品などに繁殖するありふれた真菌であるが、本症例で検出された *P. corylophilum* は特に高湿度な建築物内に繁殖することが知られている⁶⁾。カビの多い住宅で発症した、同菌を原因とする過敏性肺炎も過去に報告されている⁷⁾。



Fig. 3 Chest CT after the start of corticosteroids showed the disappearance of tumor shadow.

ABPA/ABPMでは、原因真菌の菌種ごとに臨床的特徴が異なることが示唆されており、わが国で報告例の多いスエヒロタケによるABPMはABPAと比べて、女性に多く、喘息の合併頻度が低く、再燃が多い傾向がある²⁾。これまで *Penicillium* 属菌によるABPMの報告は散見されるのみ⁸⁾であるため、その臨床的特徴については明らかでない。2019年に作成されたABPMの新しい診断基準³⁾では、一部の血清学的項目が確認できなくても診断可能となったため、ABPMの報告例は今後増加すると推測される。これまで報告例の少なかった原因真菌についても、症例を集積して臨床的特徴を明らかにすることが望まれる。

本症例で特異だったのは、CEA, PR3-ANCAが高値を示した点である。CEAが高値を示したABPA/ABPMの症例報告は、過去に散見される⁹⁾¹⁰⁾。YangらはABPA患者において、好酸球数と血清CEA値が相関すること、免疫組織染色法および免疫蛍光抗体法にて好酸球がCEA陽性であることを示し、ABPAにおいて好酸球がCEA分泌細胞として機能する可能性を示唆した¹¹⁾。一般的に、CEAは腫瘍マーカーとして測定されるが、ABPA/ABPMを含む好酸球性疾患においても病勢を反映する可能性がある。

一方、PR3-ANCAはGPAの80~90%で陽性となるが、珪肺、肺癌のほか、びまん性汎細気管支炎、気管支拡張症などの慢性気道炎症性疾患でも陽性を示すことがある¹²⁾。ABPA/ABPMに好酸球性多発血管炎性肉芽腫症を合併した症例の報告もある¹³⁾が、本症例では血管炎を

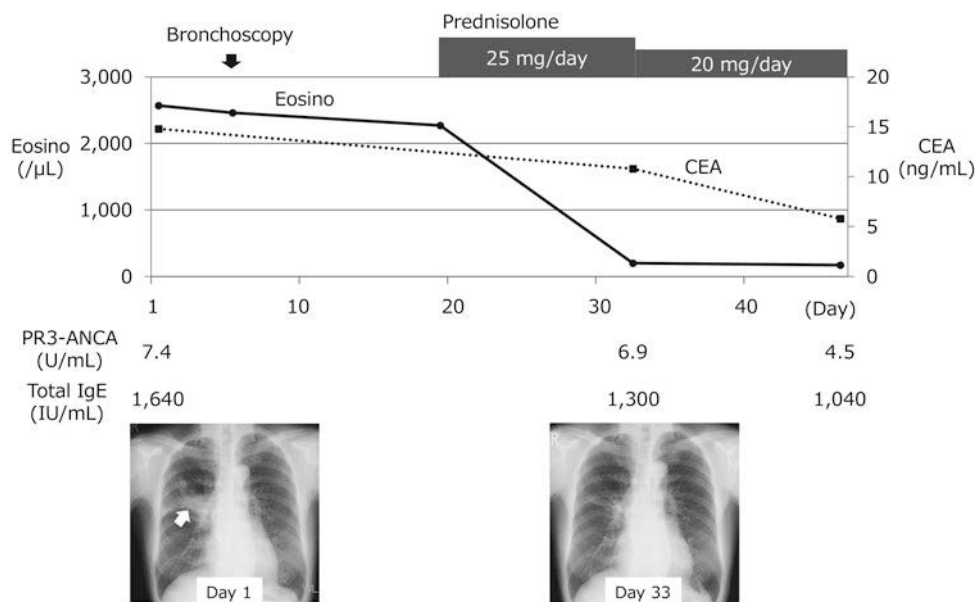


Fig. 4 Clinical course. A chest X-ray at the first visit showed an infiltrative shadow (arrow) in the right middle lung field.

示唆する所見はみられなかった。また、薬剤による ANCA の誘導も知られているが、その場合は MPO-ANCA が陽性化することが多く、本症例では疑わしい薬剤の投与もなかった。以上から慢性気道炎症による ANCA 偽陽性例と推測された。画像所見上、GPA でも孤発性の腫瘤影を呈することがあることから鑑別を要した。本症例では ABPM の病勢に一致して PR3-ANCA が低下したが、同様の報告はこれまでにない。ANCA が ABPA/ABPM の病勢を反映しうるかどうかは、症例を集積して明らかにする必要がある。

ABPA/ABPM では粘液栓の末梢に肉芽腫様病変、好酸球性肺炎、器質化肺炎、無気肺を伴うことがあり¹⁴⁾、腫瘤影を呈して肺癌との鑑別に難渋した症例も報告されている⁹⁾。腫瘤影を呈する症例では HAM が ABPA/ABPM を示唆する有用な所見となることがある。HAM は傍脊椎筋よりも高吸収を呈する粘液栓を認めた場合に陽性と判定され、ABPA/ABPM の 20~30% に認められる診断的価値の高い所見である¹⁵⁾。腫瘤影の鑑別診断においては ABPA/ABPM も鑑別に挙げる必要があり、腫瘤内部の CT 値にも着目すべきである。

謝辞：本症例の診療および論文執筆についてご指導をいただいた、当院院長の山岡直樹先生に深謝します。

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

- Asano K, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis — pathophysiology, histology, diagnosis, and treatment. *Asia Pac Allergy* 2018; 8: e24.
- Ishiguro T, et al. Clinical characteristics of biopsy-proven allergic bronchopulmonary mycosis: variety in causative fungi and laboratory findings. *Intern Med* 2014; 53: 1407-11.
- Asano K, et al. New clinical diagnostic criteria for allergic bronchopulmonary aspergillosis/mycosis and its validation. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 1261-8.
- Chowdhary A, et al. Allergic bronchopulmonary mycosis due to fungi other than *Aspergillus*: a global overview. *Crit Rev Microbiol* 2014; 40: 30-48.
- 「アレルギー性気管支肺真菌症」研究班編. アレルギー性気管支肺真菌症の診療の手引き. 2019; 22-5.
- McMullin DR, et al. Secondary metabolites from *Penicillium corylophilum* isolated from damp buildings. *Mycologia* 2014; 106: 621-8.
- 大西哲郎, 他. 血清 SP-D および KL-6 が高値を呈した *Penicillium corylophilum* による慢性型過敏性肺炎の 1 例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 66-70.
- 出村芳樹, 他. 気管支鏡が診断に有用であったペニシリウムによるアレルギー性気管支肺真菌症の 1 例. *気管支学* 2000; 22: 372-7.
- 齊藤尚美, 他. 治療により CEA が著減したアレルギー性気管支肺アスペルギルス症の 1 例. *内科* 2020; 126: 143-7.
- 竹安真季子, 他. 複数の腫瘍マーカー高値で肺腫瘤影を呈したアレルギー性気管支肺真菌症の 1 例. *日呼吸会誌* 2014; 3: 723-6.
- Yang Y, et al. Eosinophils may serve as CEA-secreting cells for allergic bronchopulmonary aspergillosis (ABPA) patients. *Sci Rep* 2021; 11: 4025.
- 鈴木栄一. ANCA 関連呼吸器疾患. *日内会誌* 2009; 98: 262-9.
- Ishiguro T, et al. Combined allergic bronchopulmonary aspergillosis and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: three cases and a review of the literature. *Intern Med* 2016; 55: 793-7.
- 蛇沢 晶, 他. 手術例から見たアレルギー性気管支肺アスペルギルス症・真菌症の病理形態学的研究. *日呼吸会誌* 1998; 36: 330-7.
- Agarwal R, et al. Clinical significance of hyperattenuating mucoid impaction in allergic bronchopulmonary aspergillosis: an analysis of 155 patients. *Chest* 2007; 132: 1183-90.

Abstract**A case of allergic bronchopulmonary mycosis with elevated serum CEA and PR3-ANCA levels**

Hideto Oshita, Misato Senoo, Asami Inoue,
Yuka Sano, Koji Yoshioka and Yasuhiko Ikegami

Department of Respiratory Internal Medicine, Federation of National Public Service
and Affiliated Personnel Mutual Aid Associations, Yoshijima Hospital

A 66-year-old woman complained of productive cough 2 months prior to presentation. Chest computed tomography (CT) showed a tumor shadow in the upper lobe of the right lung, and the blood test showed high carcinoembryonic antigen (CEA) and proteinase 3-antineutrophil cytoplasmic antibodies (PR3-ANCA) titers. Bronchoscopy revealed mucoid impaction in the right B³, and *Penicillium corylophilum* was identified in the fungal culture of the bronchial washing fluid. The patient was diagnosed with allergic bronchopulmonary mycosis, and the tumor shadow disappeared after steroid therapy. CT had shown a tumor shadow, and high serum CEA and PR3-ANCA titers were noted; therefore, distinguishing our case from those of lung cancer and granulomatosis with polyangiitis was essential.