

●症 例

エリスロマイシンによる慢性気管支炎治療にて血清CA19-9値の低下をみた1例

今本 拓郎 川崎 剛 伊藤 拓
鈴木 友里 伊狩 潤 鈴木 拓児

要旨：71歳女性，2年以上持続し6ヶ月前より増悪傾向の湿性咳嗽あり，胸部単純X線で左下肺野浸潤影を指摘された．同時に血清CA19-9高値が判明したが，精査で明らかな消化器悪性腫瘍は認められなかった．慢性気管支炎に対して，14員環マクロライド系薬剤の抗炎症・免疫調整作用を念頭にエリスロマイシン（erythromycin：EM）内服治療が開始された．その結果，自覚症状および胸部画像所見の改善とともに血清CA19-9値が低下した．血清CA19-9値は，消化器悪性腫瘍マーカーとしての役割のみならず，気道炎症の程度を反映する炎症指標にもなりうることを示唆された．

キーワード：慢性気管支炎，CA19-9（シアリルLe^a糖鎖抗原），マクロライド長期療法
Chronic bronchitis, Carbohydrate antigen 19-9 (Sialyl Lewis A antigen),
Long-term macrolide antibiotic therapy

緒 言

CA19-9はマウスモノクローナル抗体NS19-9で認識されるシアリルLe^a糖鎖抗原であり，血清CA19-9は胆膵系悪性腫瘍における腫瘍マーカーの一つである．また消化器悪性腫瘍のみならず，良性疾患においても上昇する報告もある．一方，呼吸器病態とCA19-9との関連については，診療医に広く認識されていない可能性がある．今回，血清CA19-9値上昇を伴う慢性気管支炎に対しエリスロマイシン（erythromycin：EM）投与の結果，症状改善とともに血清CA19-9の低下をみた症例を経験したため，報告する．

症 例

患者：71歳，女性．
主訴：湿性咳嗽．
既往歴：小児結核，慢性蕁麻疹．
家族歴：免疫疾患および呼吸器疾患なし．
生活歴：喫煙歴20本/日，14年（26～40歳）．
居宅：木造築30年，風通し良好．
アレルギー歴：特記なし．

内服薬：フェキソフェナジン（fexofenadine）60mg頓用，ジメモルファン（dimemorfan）錠10mg 3錠分3，アンブロキシール（ambroxol）錠15mg 3錠分3．

現病歴：当院初診2年以上前より湿性咳嗽を自覚し，6ヶ月前より徐々に増悪したため，1ヶ月前に近医を受診した．去痰薬内服で症状が改善せず，胸部単純X線で左下肺野浸潤影を指摘された．感染症や腫瘍性疾患を念頭に精査された結果，血清CA19-9 316U/mLと上昇を認め，精査目的に当院紹介受診となった．

初診時現症：身長152.3cm，体重61.8kg，BMI 26.6kg/m²，意識清明，体温36.5℃，血圧145/65mmHg，脈拍数80回/分，呼吸数20回/分，経皮的動脈血酸素飽和度95%（室内気，自発呼吸）．頭頸部；明らかな頸部リンパ節腫脹なし，前頭部叩打痛・閉鼻声・後鼻漏なし．胸腹部；両側下肺野でcoarse cracklesあり，四肢；皮疹・浮腫なし．

初診時血液検査（Table 1）：好中球優位の白血球増多を認めたが，CRP値は正常範囲内であった．β-D-グルカン値は正常範囲内であり，T-SPOT[®].TBは陰性であった．CEA，SCCおよびCYFRAは正常範囲内であったが，CA19-9の上昇を認めた．

初診時画像所見：胸部単純X線写真（Fig. 1A）では両側下肺野に淡い浸潤影を認めた．胸部CT（Fig. 1B, C）では左上葉舌区と両側下葉底部に分枝状陰影および浸潤影を認めた．明らかな肺気腫所見はなかった．

初診後経過：2年以上持続する湿性咳嗽を背景に，約6ヶ月の経過で増悪する湿性咳嗽，血液検査での白血球上昇および胸部画像所見より，慢性気管支炎および下気

連絡先：川崎 剛
〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻1-8-1
千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学
（E-mail: kawatake@chiba-u.jp）
（Received 5 Oct 2021 / Accepted 19 Jan 2022）

Table 1 Laboratory findings on first visit

Hematology		Biochemistry		T-SPOT®.TB	
White blood cell count	10,600/μL	AST	26 U/L	Negative control	3
Neutrophil	78.1%	ALT	23 U/L	A antigen	0
Eosinophil	0.5%	LDH	233 U/L	B antigen	2
Monocyte	5.2%	ALP	129 U/L	Positive control	173
Lymphocyte	16.1%	γ-GTP	16 U/L	Tumor markers	
Red blood cell count	410×10 ⁴ /μL	TP	7.5 g/dL	CEA	1.6 ng/mL
Hemoglobin	13.3 g/dL	Alb	4.3 g/dL	CA19-9	388.7 U/mL
Hematocrit	39.1%	Uric acid	4.0 mg/dL	SCC	0.7 ng/mL
Platelet count	20.9×10 ⁴ /μL	BUN	13 mg/dL	CYFRA	0.8 ng/mL
Coagulation		Cr	0.59 mg/dL	Cultivation survey	
APTT	30.7 sec	T-bil	0.6 mg/dL	Sputum	
PT%	104%	Na	141 mmol/L	<i>Haemophilus influenzae</i>	2+
D-dimer	0.5 μg/mL	K	4.1 mmol/L	<i>Streptococcus</i> species	1+
		Cl	108 mmol/L	<i>Neisseria</i> species	1+
		CRP	0.23 mg/dL		
		Glucose	107 mg/dL		
		HbA1c	5.7%		
		β-D-glucan	<2.82 pg/mL		

APTT: activated partial thromboplastin time, PT: prothrombin time, CEA: carcinoembryonic antigen, CA19-9: carbohydrate antigen 19-9, SCC: squamous cell carcinoma-related antigen.

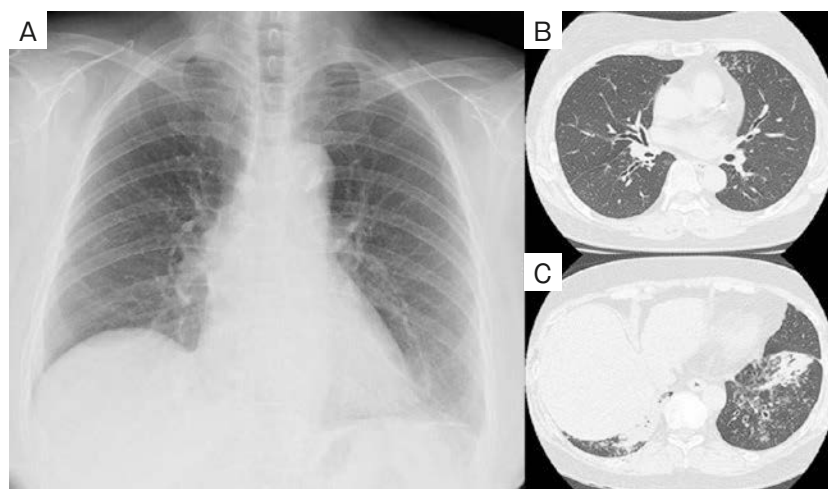


Fig. 1 Chest images at the first visit. (A) Infiltrative shadows in the bilateral lower lung fields are observed on chest X-ray. (B, C) Thickening of bronchial walls, and branched nodular and infiltrative shadows that are dominant in the bilateral lower lobes are observed on high-resolution CT (HRCT).

道感染に伴う気管支肺炎の合併と診断され、当院初診時にアモキシシリン (amoxicillin : AMPC) 1,500mg/日、クラブラン酸 (clavulanic acid : CVA) 375mg/日の内服薬が開始された。初診時喀痰培養 (Table 1) でアモキシシリン感受性の *Haemophilus influenzae* が同定され、抗菌化学療法後に喀痰と咳嗽症状は軽減したが、残存した。治療開始3週後に、下気道感染症に対する治療効果の判定、および初診時血清CA19-9高値について消化器悪性腫瘍合併の可能性を念頭に、胸腹部造影CTが施行された。

その結果、肺野所見の改善を認めたが、明らかな消化器病変は指摘されなかった。初診時の喀痰培養検査にて抗酸菌、放線菌、真菌は検出されなかった。その後も気管支炎症状が残存していたため、問診、身体所見、検査結果などから、慢性気管支炎に対する14員環マクロライド系薬剤の抗炎症・免疫調整作用を念頭に、初診36病日からエリスロマイシン400mg/日内服が開始された。初診36病日の血清CA19-9値は348.9U/mLと依然高値であったため、初診64および67病日に上下部消化管内視鏡検

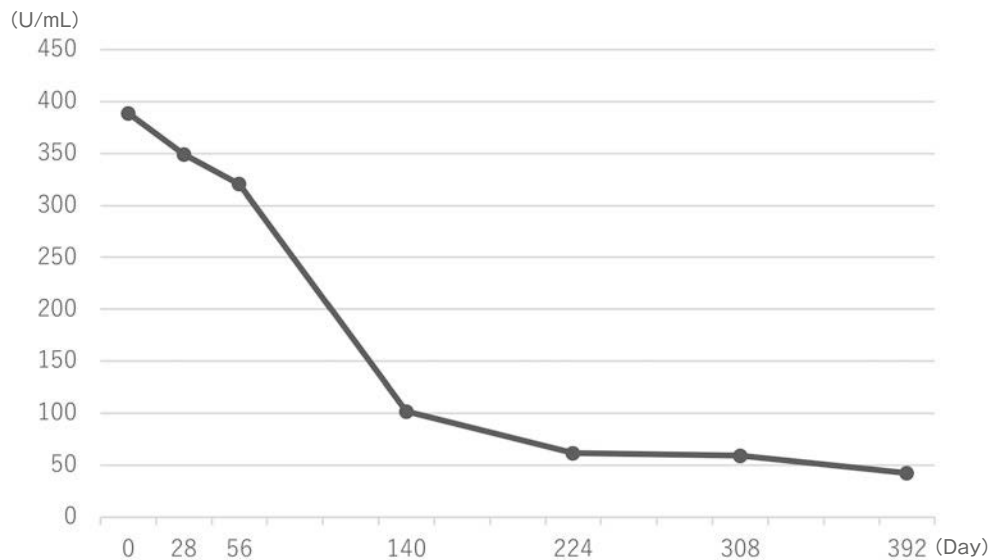


Fig. 2 The changes in serum CA19-9 levels.

査も施行されたが、異常所見は指摘されなかった。エリスロマイシン内服が継続された結果、気管支炎症状はさらに改善し、経時的に血清CA19-9値は正常上限付近まで低下した (Fig. 2)。約1年のエリスロマイシン内服継続の結果、初診時に認めたCT上の左上葉舌区の分枝状陰影および両側下葉の浸潤影の大半が消滅した (Fig. 3)。また、同日の血清CA19-9値は42.5U/mLとさらに低下した。初診420病日時点で、血清CA19-9値の再上昇や胸部画像所見、自覚症状の再燃を認めず経過している。

考 察

本症例は胸部異常陰影について悪性疾患の可能性も念頭に施行された検査を契機に、血清CA19-9高値が判明した慢性気管支炎の1例であった。血清CA19-9値は膀胱癌をはじめとする消化器悪性腫瘍の腫瘍マーカーとして広く認識されている¹⁾が、本症例では明らかな消化器悪性腫瘍の併存はなかった。慢性気管支炎に対するマクロライド療法の開始後、気管支炎の軽減とともに血清CA19-9値が低下したことから、本症例の血清CA19-9値は気道炎症の疾患活動性を反映していたと考えられた。

本症例では慢性気管支炎の原因として、びまん性汎細気管支炎、慢性下気道感染症、原発性免疫不全症、原発性線毛機能不全症、cystic fibrosis、黄色爪症候群、膠原病など多様な疾患の鑑別を要した。まず本症例では呼吸器疾患についての家族歴および小児期の既往はなかったことから、原発性免疫不全症、cystic fibrosisの可能性は否定的と考えられた。また身体所見にて皮膚関節症状、黄色爪所見を認めず、血清学的に検索した範囲内では免疫不全および膠原病を示唆する所見はなかったことから、

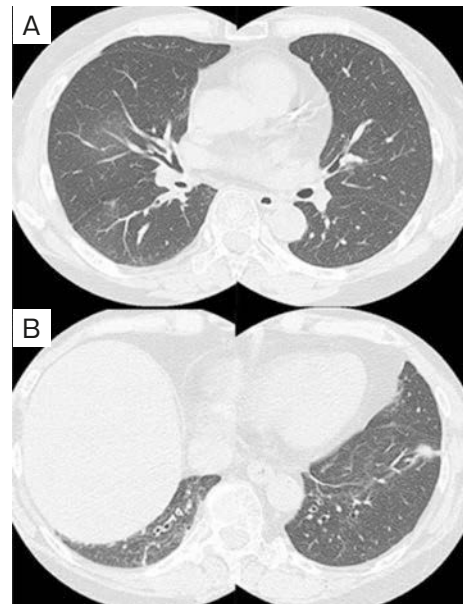


Fig. 3 HRCT after 1 year of treatment with erythromycin. (A) The branched shadows in the left upper lobe have resolved. (B) Thickening of the bronchial walls and consolidation in bilateral lower lobe have almost disappeared.

膠原病、黄色爪症候群も否定的と考えられた。本症例では抗菌薬の短期間投与後にも残存する気管支炎症状に対して、慢性下気道感染症、喫煙曝露に伴う慢性気管支炎、びまん性汎細気管支炎といった気道分泌過剰の病態を念頭に、エリスロマイシン内服を開始した。当院初診後に喀痰培養検査を複数回実施したが、口腔内常在菌のみ検出され、抗酸菌、放線菌、真菌は検出されなかったこと

から、慢性下気道感染症は否定的と考えられた。本症例では副鼻腔炎の明らかな既往や併存を認めておらず、びまん性汎細気管支炎の主要臨床症状基準は満たさなかった。しかし、初診時胸部CTにて細気管支炎併存が示唆され、14員環マクロライドであるエリスロマイシンによる改善効果を認めたことから、びまん性汎細気管支炎の病態が併存していた可能性が考えられた。さらに本症例の慢性気管支炎の要因として、小児結核による気管支病変残存の影響、20本/日×14年といった喫煙歴も関与した可能性があると考えられた。原発性線毛機能不全症に関しては、成人発症例の報告もあり²⁾、鼻腔NO、線毛の電子顕微鏡検査などによる精査を実施できていないことから、病態が併存している可能性は否定できない。また本症例では、嚥下機能評価を行っておらず、厳密には慢性誤嚥が存在している可能性も否定できないと考えられた。一方で、特異的な抗原回避をすることなく症状、画像所見の改善を認めたことから、過敏性肺炎の可能性は低いと考えられた。しかしながら、本症例の咳嗽、喀痰について明らかな原因は不明であったことから、本症例は慢性気管支炎と診断した。

本症例で上昇を認めた血清CA19-9値は、消化器悪性腫瘍以外の固形悪性腫瘍における上昇や良性疾患における上昇例があることも報告されている³⁾。血清CA19-9値の上昇機序については、CA19-9産生亢進、CA19-9排出障害・代謝障害といった要因が示唆されている⁴⁾。呼吸器領域ではCA19-9は正常気管支腺のみならず、特発性肺線維症の剖検肺において線維化巣内の細気管支上皮および気管支腺過形成部に多量に存在するとの報告がある⁵⁾。これらの報告から、CA19-9は胆膵系細胞のみならず、気道上皮細胞や気管支腺からも産生されることが示唆されている。また血清CA19-9値の上昇をきたす機序として、肺構築の破壊などによる、気道から血液へのCA19-9流入の可能性が示唆されている⁵⁾。本症例においては、初診時に慢性気管支炎に下気道感染症が併存していたことにより、CA19-9産生増加、喀痰のクリアランス低下、さらに気道上皮傷害が惹起され、産生されたCA19-9が血中へ流入し、血清19-9値が上昇していた可能性が推察された。過去の報告では、下気道感染症や、間質性肺炎をはじめとするびまん性肺疾患など、多様な非腫瘍性呼吸器疾患において、血清CA19-9が高値であったことが示されている^{6)~8)}。

本症例では、初診時の抗菌化学療法後に残存する気管支炎症状に対して、14員環マクロライド系薬剤の抗炎症・免疫調整作用などによる気道炎症の軽減目的にエリスロマイシン内服が開始された。その結果、次第に咳嗽、喀痰が減少し、血清CA19-9値も低下傾向となった。過去には肺分画症の患者における血清CA19-9高値が感染

病巣切除により正常化したとの報告⁹⁾、慢性気管支炎に真菌感染症を合併し、血清CA19-9値が高値であった症例において、病巣切除後に低下したとの報告¹⁰⁾、血清CA19-9上昇を伴うアレルギー性気管支肺アスペルギルス症における治療介入により、気管支炎の改善と血清CA19-9の低下を認めたとの報告¹¹⁾、さらには血清CA19-9値は特発性肺線維症の病勢マーカー、予後因子であるとの報告¹²⁾などがあり、多様な呼吸器疾患の病勢と血清CA19-9値との関連が示唆されている。さらに、びまん性汎細気管支炎においてエリスロマイシンでの加療により血清および気管支肺胞洗浄液中のCA19-9が低下したとの報告¹³⁾¹⁴⁾もある。本症例の臨床経過、検査結果、既報をふまえると、本症例の慢性気管支炎の原因として、副鼻腔炎の既往や併存は明らかでなく、HLA検査は実施していないが、びまん性汎細気管支炎あるいはそれに類似した病態が併存している可能性が高いと考えられた。ただし、気管支喘息など気道炎症を呈するすべての疾患において、血清CA19-9値が病勢を反映するかについては不明であり、さらなる検討が必要である。

今回、血清CA19-9高値を伴う慢性気管支炎を呈し、マクロライド長期療法にて気管支炎の改善とともに血清CA19-9値低下を認めた症例を経験した。本症例のように健診や日常診療において、CA19-9上昇を伴う胸部異常陰影が指摘され、精密検査を要する状況が今後も想定される。血清CA19-9値は消化器悪性腫瘍における腫瘍マーカーとしての役割のみならず、気道炎症の程度を反映する炎症指標にもなりうることを念頭に置くことが円滑な日常診療の一助になると考えられた。

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) Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-5.
- 2) 中本啓太郎, 他. 60歳代で発症したprimary ciliary dyskinesiaの1例. *日呼吸会誌* 2013; 2: 841-5.
- 3) Kim HR, et al. Increased CA 19-9 level in patients without malignant disease. *Clin Chem Lab Med* 2009; 47: 750-4.
- 4) Ito S, et al. Elevation of serum CA19-9 levels in benign diseases. *Intern Med* 1999; 38: 840-1.
- 5) 塩田雄太郎, 他. 特発性間質性肺炎に於ける肺局所のCEAおよびCA19-9の検討. *日胸疾患会誌* 1989; 27: 887-93.
- 6) Kodama T, et al. Serum levels of CA19-9 in patients

- with nonmalignant respiratory diseases. *J Clin Lab Anal* 2007; 21: 103-6.
- 7) Yokoyama A, et al. Comparative evaluation of sialylated carbohydrate antigens, KL-6, CA19-9 and SLX as serum markers for interstitial pneumonia. *Respirology* 1998; 3: 199-202.
 - 8) Shin JY, et al. Extremely increased serum carbohydrate antigen 19-9 levels caused by new or resistant infections to previous antibiotics in chronic lung diseases. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* 2013; 75: 125-7.
 - 9) Han P, et al. Pulmonary sequestration presenting with left upper abdominal bloating and marked elevation of serum carbohydrate antigen 19-9: a case report. *Oncol Lett* 2014; 7: 1493-6.
 - 10) Han P, et al. Chronic bronchitis with fungal infection presenting with marked elevation of serum carbohydrate antigen 19-9: a case report. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6307-12.
 - 11) Hachiya T, et al. Elevated serum CA19-9 level and regional lymphadenopathy in a young man with allergic bronchopulmonary aspergillosis. *Intern Med* 1998; 37: 91-3.
 - 12) Maher TM, et al. An epithelial biomarker signature for idiopathic pulmonary fibrosis: an analysis from the multicentre PROFILE cohort study. *Lancet Respir Med* 2017; 5: 946-55.
 - 13) 迎 寛, 他. びまん性汎細気管支炎における糖鎖抗原腫瘍マーカーとエリスロマイシン少量長期療法による変化. *日胸疾患会誌* 1992; 30: 802-7.
 - 14) Mukae H, et al. Elevation of tumor-associated carbohydrate antigens in patients with diffuse pan-bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 744-51.

Abstract

A case of chronic bronchitis with elevated serum CA19-9 levels that decreased after treatment with erythromycin

Takuro Imamoto, Takeshi Kawasaki, Taku Itoh,
Yuri Suzuki, Jun Ikari and Takuji Suzuki

Department of Respirology, Graduate School of Medicine, Chiba University

Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9), also known as sialyl Lewis, is well-known as a tumor marker with a moderate sensitivity and specificity for pancreatic cancer and biliary tract tumors. In addition, serum CA19-9 level elevation is sometimes observed in patients with other tumors or benign diseases. However, the relationship between CA19-9 and chronic bronchitis might not be familiar to physicians. Here, we report a case of chronic bronchitis with elevated serum CA19-9 levels that decreased after treatment with a macrolide, erythromycin. A 71-year-old woman presented to a clinic complaining of chronic cough lasting 6 months. The chest X-ray showed consolidation in the left lower lung field, therefore infectious diseases and lung malignancy including metastatic tumor were suspected. The measurement of serum tumor makers revealed that the CA19-9 level was high enough to suggest the existence of malignancy. The patient was then referred to our hospital for further systemic examinations; however, there was no apparent evidence of malignancy including in the gastrointestinal tract, and the patient was diagnosed with chronic bronchitis. After initiation of treatment with erythromycin for the chronic bronchitis, the serum CA19-9 level gradually decreased and the respiratory symptoms eased. This present case indicates that serum CA19-9 levels might not only serve as a tumor maker related to gastrointestinal cancer but also as a marker of intense airway inflammation.