

●症 例

CEAが異常高値を呈した嚢胞を伴う濾胞性細気管支炎の1例

高澤 聖子^a 岡本 師^{a,b} 細谷 龍作^c
 榊原 里江^a 石塚 聖洋^a 宮崎 泰成^a

要旨：症例は、71歳、男性。20XX-2年9月、胸部CT上、右肺S²に浸潤影を伴う嚢胞性病変を認め、血清CEA 105ng/mL、縦隔リンパ節腫脹より原発性肺癌が疑われた。縦隔鏡による縦隔リンパ節生検、開胸右肺S²区域切除では悪性所見を認めず、慢性炎症による線維化病変と判断した。20XX年9月右下葉に嚢胞性病変が出現、術後低下した血清CEA値が再上昇した。手術検体の病理組織を見直すと、リンパ濾胞の過形成を認め濾胞性細気管支炎の所見であり、プレドニゾロン (prednisolone) 30mg/日にて陰影は改善、CEA値も低下し、3年後も再燃はない。

キーワード：濾胞性細気管支炎、癌胎児性抗原、嚢胞

Follicular bronchiolitis, Carcinoembryonic antigen (CEA), Cyst

緒 言

Carcinoembryonic antigen (CEA) は、肺癌などの悪性疾患における治療効果や再発の評価に有用であり¹⁾、間質性肺炎では重症度と関連していることが報告されている²⁾。良性肺疾患でも高値を呈することがあるが、20ng/mLを超えることは少ない³⁾。今回、我々は、血清CEA値が異常高値を呈し、増大する嚢胞性病変を認め、肺癌との鑑別が困難であり、外科的肺生検にて確定診断を得た濾胞性細気管支炎を経験した。

症 例

患者：71歳、男性。

主訴：咳嗽。

既往歴：気管支喘息、高血圧症、糖尿病、網膜色素変性症、右肺神経鞘腫。

内服歴：モンテルカスト (montelukast) 10mg/日、アムロジピン (amlodipine) 5mg/日、エピナスチン (epinastine) 20mg/日、シタグリプチン (sitagliptin) 50mg/日、サルメテロール・フルチカゾン (salmeterol/flutica-

zone) 吸入剤2回/日 (1回1吸入)。

家族歴：兄 前立腺癌。

喫煙歴：21~25歳 (10本/日)。

アレルギー歴：なし。

職業歴：鍼灸師。

粉塵吸引歴：なし。

現病歴：20XX-7年8月、咳嗽を主訴に近医を受診し、胸部単純X線写真にて右下葉無気肺を指摘された。前医での胸部CT、気管支鏡検査にて間葉系腫瘍が疑われ、当院呼吸器外科を受診した (Fig. 1a)。胸腔鏡下右下葉管状切除・気管支形成術を施行し、病理所見上、神経鞘腫であった。経過観察中、血清CEA上昇あり、20XX-4年9月上旬部・下部消化管内視鏡検査を施行したが悪性所見はなかった。20XX-2年9月、胸部CTにて右肺S²胸膜下に浸潤影を伴う嚢胞性病変を認めた (Fig. 1b)。血清CEA 105ng/mLと高値、13mmの縦隔リンパ節 (#4R)の腫脹を認め (Fig. 1c)、原発性肺癌が疑われた。右肺S²外側胸膜下の腫瘤に対し、CTガイド下針生検を施行し、線維化と炎症性細胞の浸潤、扁平上皮化生を認めたが確定診断が得られず、縦隔鏡による#4Rの生検、開胸右肺S²区域切除を施行した。病理所見上、悪性所見はなくリンパ濾胞を伴うリンパ球および形質細胞の浸潤を認めたが、リンパ腫を疑う所見は認めなかった。肺胞腔の虚脱や線維化、粘液貯留を認め、慢性炎症による線維化病変と判断した。20XX-1年6月、右下葉にすりガラス陰影が出現、増大傾向にあり、20XX年9月には浸潤影を伴う嚢胞性病変へ変化した。また、術後2ヶ月には血清CEA値が8.7ng/mLと低下したが、93.6ng/mLまで再上昇し

連絡先：高澤 聖子

〒113-8519 東京都文京区湯島1-5-45

^a 東京医科歯科大学病院呼吸器内科

^b 東京医科歯科大学肺免疫治療学講座

^c 横須賀共済病院呼吸器内科

(E-mail: takapulm@tmd.ac.jp)

(Received 21 Dec 2022/Accepted 2 Feb 2023)

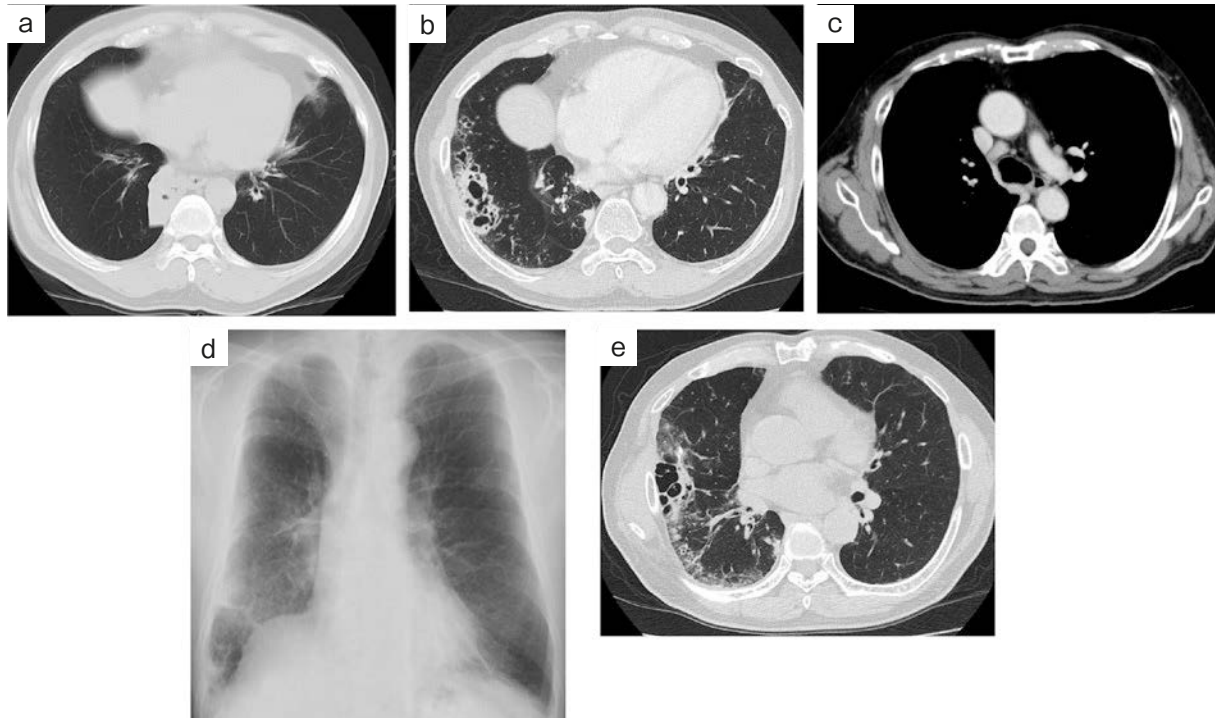


Fig. 1 Chest X-ray film and chest computed tomography (CT) findings. (a) Preoperative chest CT for schwannoma showing atelectasis in the right lower lobe. (b) Preoperative chest CT showing cystic lesions in the right upper lobe. (c) Preoperative chest CT showing mediastinal lymphadenopathy. (d) First-admission chest X-ray scan showing cystic lesions with infiltrative shadows and diffuse ground-glass attenuations in the right lower lung field. (e) First-admission chest CT of cystic lesions with infiltrative shadows in the right lower lobe.

ため、精査加療目的に当科紹介、入院精査となった。

入院時現症：意識清明、体温35.8℃、血圧132/84 mmHg、心拍数77回/分・整、SpO₂ 95%（室内気）。呼吸数15回/分。表在リンパ節を触知せず、甲状腺の腫脹は認めなかった。胸部聴診では、呼吸音清、心雑音を聴取しなかった。皮膚所見はなく、関節腫脹や疼痛は認めなかった。乾燥症状や消化器症状はなく、自己免疫疾患を疑う所見は認めなかった。

検査所見：血清CEA 97.7ng/mLと高値、リウマトイド因子は61IU/mLと上昇を認め、血清IgGとIgG4の上昇を認めた。呼吸機能検査では、%VC 87.4%、FEV₁/FVC 54.4%と閉塞性換気障害を認めた（Table 1）。病理所見上、IgG4/IgG陽性細胞比は40%以上であった（Fig. 2a）が、広義間質中心の形質細胞浸潤は目立たず、特徴的な花筵様線維化所見や閉塞性静脈炎は認めなかった。胸部単純X線写真では、右下肺野に浸潤影を伴う嚢胞性病変を認め（Fig. 1d）、胸部CTでは、右下葉胸膜下にすりガラス陰影および浸潤影を伴う嚢胞性病変を認めた（Fig. 1e）。PET-CTにて、右下葉胸膜下のすりガラス陰影と浸潤影（SUVmax 3.3）、右肺門（SUVmax 3.7）、右上気管傍リンパ節（SUVmax 3.9）、縦隔リンパ節（SUVmax 3.2）にFDGの高度集積を認めたが、他臓器の明らかな集積は

認めなかった。

臨床経過：手術検体の病理標本を見直すと、細気管支を中心に胚中心のあるリンパ濾胞の過形成を認め（Fig. 2b, c）、濾胞性細気管支炎の所見と考えられた。CEA染色では、嚢胞内面を被覆する粘液産生細気管支上皮と粘液が強く染色された（Fig. 2d）が、明らかな悪性所見を認めなかった。また、血清IgE高値を認めたが、喘息の病勢は安定しており、吸入薬や内服薬の変更はなかった。濾胞性細気管支炎の診断でプレドニゾロン（prednisolone）30mg/日内服を開始し、加療に伴い血糖値の悪化を認めインスリン導入を行った。12日後には、胸部単純X線写真において右下肺野の浸潤影は改善傾向を示した。2ヶ月後、血清CEA 7.2ng/mLと著明に低下し、漸減による再燃を認めなかった。4ヶ月後の胸部CTでは、嚢胞周囲の浸潤影は消失し（Fig. 3）、縦隔リンパ節は13mmから5.7mmに縮小した。また、%VC 116%、FEV₁/FVC 63.2%と呼吸機能の改善を認めた。9ヶ月後、プレドニゾロン4mg/日に漸減時、胸部単純X線写真で右下肺野浸潤影の悪化と、CEA値が13ng/mLと上昇を認めた。再度、5mg/日に増量したところ画像所見は改善しCEA値も低下傾向にあった。糖尿病は、内服とインスリン加療によりHbA1c 7.0%前後を推移し、病勢は安定していた。

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry	
WBC	10,500/ μ L	TP	7.6 g/dL
Neutrophil	32.1 %	Alb	4.2 g/dL
Basophil	1.4 %	AST	19 U/L
Eosinophil	11.5 %	ALT	33 U/L
Monocyte	7.0 %	γ -GTP	43 U/L
Lymphocyte	48.0 %	LDH	191 U/L
RBC	499×10^4 / μ L	T-bil	0.9 mg/dL
Hb	15.1 g/dL	BUN	17 mg/dL
Ht	45.1 %	Cr	0.94 mg/dL
Plt	20.1×10^4 / μ L	Na	140 mmol/L
		K	4.2 mmol/L
Serology		Pulmonary function tests	
CRP	0.28 mg/dL	VC	2.64 L
IgG	1,622 mg/dL	%VC	87.4 %
IgG4	215 mg/dL	FEV ₁	1.29 L
IgA	335 mg/dL	FEV ₁ /FVC	54.4 %
IgM	38 mg/dL		
IgE	2,214 IU/mL		
KL-6	510 U/mL		
SP-D	121 ng/mL		
ACE	9.8 U/L		
sIL-2R	440 U/mL		
ANA	40×		
Anti SS-A/Ro ab	(-)		
PR3-ANCA	<1.0 U/mL		
MPO-ANCA	<1.0 U/mL		
RF	61 IU/mL		
CEA	97.7 ng/mL		
NSE	12.0 ng/mL		
CA19-9	37.8 U/mL		
SCC	3.1 ng/mL		
ProGRP	44.9 pg/mL		

3年経過したが、プレドニゾロン5mg/日にて画像上の再燃や明らかな血清CEA値の上昇はない。

考 察

本症例は、血清CEA値が異常高値を呈し縦隔リンパ節腫脹と増大する嚢胞性病変を認め、肺癌が鑑別となった。CTガイド下針生検や縦隔リンパ節生検では診断がつかず、外科的肺生検にて濾胞性細気管支炎と診断され、ステロイド加療が著効した。

血清CEA値は、良性肺疾患でも高値を示すことがあるが、異常高値を呈する症例は少ない。4,796人の良性肺疾患患者における血清CEA値を検討した報告では、20ng/mLを超えた患者は0.06%と少なく、超える場合は悪性腫瘍を強く疑う必要があると報告している³⁾。また、本症例のように、65歳以上の高齢者や糖尿病疾患を有する患者では血清CEA値が有意に高値を認めることが報告され³⁾、肺疾患を有する患者では年齢、併存疾患を総合的に検討

する必要がある。

血清CEA値が異常高値を呈した好酸球性細気管支炎の報告では、気道上皮および粘液栓にCEAが発現していた⁴⁾。また、粘液栓を伴う喘息患者では、伴わない患者と比較し有意に血清CEA値が高値であった⁵⁾。CEA高値の機序として、喘息による粘液産生亢進と気管内腔の狭小化から粘液塞栓をきたし、粘液塞栓による機械的刺激が気道上皮のCEA産生亢進や上皮傷害による血中へのCEA移行を促進すると報告している⁵⁾。本症例の病理所見では、嚢胞内面は粘液産生細気管支上皮で被覆され、粘液産生上皮と粘液にCEAが発現しており、喘息による粘液産生亢進が粘液貯留に関与し、血清CEA値高値に寄与した可能性がある。外科的介入による嚢胞の切除や薬剤加療による濾胞性細気管支炎の改善に伴い血清CEA値の低下を認め、良性肺疾患においても病勢を反映するマーカーとなった。

濾胞性細気管支炎は細気管支領域におけるリンパ球を

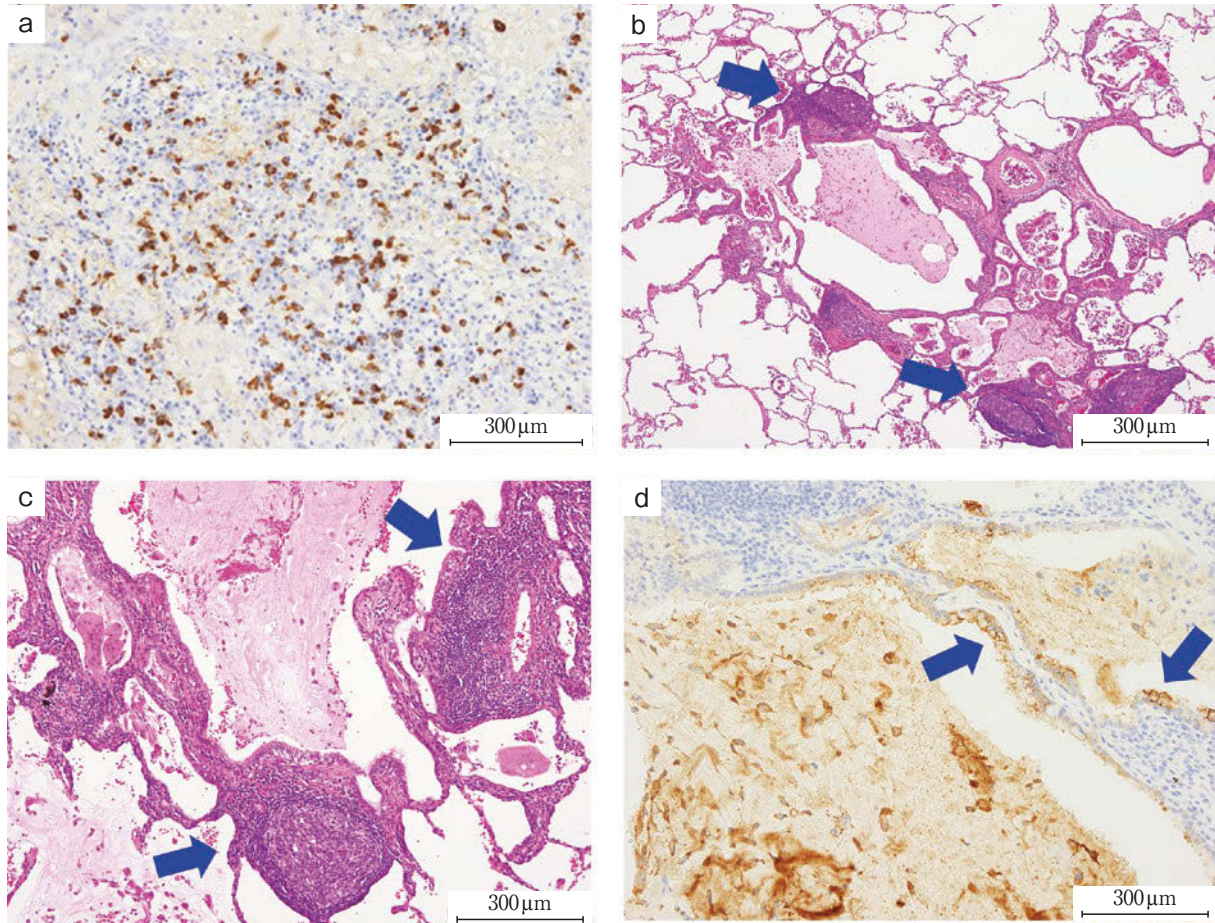


Fig. 2 Pathological findings. (a) IgG4 immunohistochemical staining reveals IgG4-positive plasma cells (IgG4 immunohistochemical staining, $\times 20$). (b) Hyperplasia of lymphoid follicles with germinal centers on the bronchioles (arrows) and findings of follicular bronchiolitis (hematoxylin-eosin staining, $\times 4$). (c) Histopathological findings showing higher magnification of a lymphoid follicle (arrows) (hematoxylin-eosin staining, $\times 10$). (d) CEA expression in airway epithelial cells and mucus (arrows) (CEA staining, $\times 20$).

主体とする細胞浸潤とリンパ濾胞形成を特徴とし⁶⁾、原発性・続発性に分類される⁷⁾。続発性濾胞性細気管支炎の基礎疾患には、関節リウマチやシェーグレン症候群などの自己免疫疾患⁸⁾、免疫不全、感染症、間質性肺疾患、喘息や気管支拡張症などの気道病変などがあり⁷⁾、本症例は喘息に伴う濾胞性細気管支炎と考えられる。本症例では、リウマトイド因子陽性を認めたが、自己免疫疾患を示唆する所見はなかった。濾胞性細気管支炎が先行し、関節リウマチを発症した報告もあり⁸⁾⁹⁾、今後慎重な経過観察が必要である。

濾胞性細気管支炎のCTでは、小葉中心性小結節、細気管支周囲の透過性低下、気管支拡張像などを認め、病変は気道に局限することが特徴的である⁷⁾。びまん性の嚢胞性病変を呈することはある¹⁰⁾が、本症例のように局限した嚢胞性病変は少ない。気道病変に伴う嚢胞形成の機序として、慢性的な細気管支の炎症により末梢気道にair-

trappingを生じ¹¹⁾、細気管支狭窄をきたすことによるチェックバルブ機構が報告されている¹¹⁾¹²⁾。本症例の病理所見では、嚢胞は肺泡構造が壊れた細気管支壁構造と連続しており、慢性的な細気管支の炎症に伴いチェックバルブ機構を生じ、嚢胞形成に寄与した可能性がある。

嚢胞性肺疾患では、画像や採血、遺伝子検査などを行うが、確定診断にしばしば外科的肺生検が必要となる¹⁰⁾。また、濾胞性細気管支炎は、気管支鏡検査では診断率が低く、外科的肺生検による組織診断が有用である¹⁰⁾。本症例では、非典型的な画像所見を呈し、CTガイド下針生検では診断がつかず、確定診断において組織量が十分に採取可能な外科的肺生検が有用であった。

血清CEA値が異常高値を呈し、増大する嚢胞性病変を認め、悪性腫瘍との鑑別に難渋した濾胞性細気管支炎を経験した。増大する嚢胞性病変では、さまざまな鑑別疾患が考えられるため、外科的生検による組織学的診断を

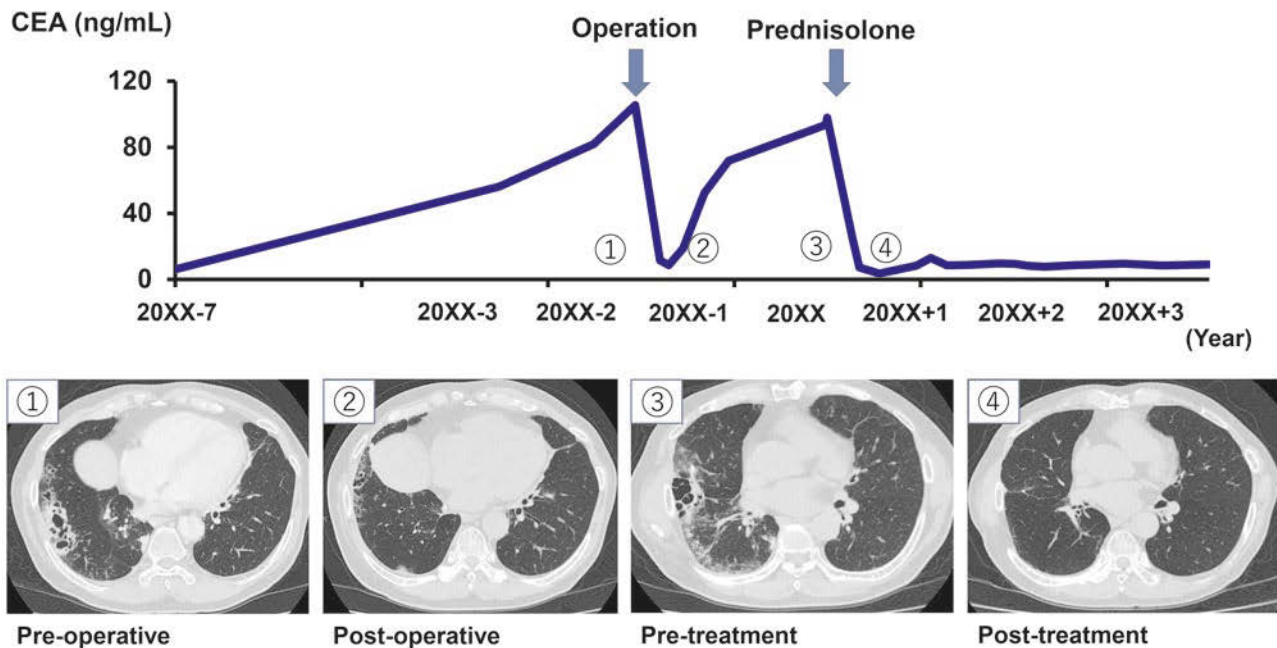


Fig. 3 Clinical course of the patient. (①, ②) Serum CEA levels increased gradually from 20XX-7 and decreased quickly after surgical resection of the S² field of the right lung. (③) After surgery, CT revealed cystic lesions and infiltrative shadows in the right lower lobe with elevation of CEA levels. (④) Four months after steroid therapy, cysts and infiltrate shadows had disappeared on CT and serum CEA levels had decreased.

行うことが重要である。

謝辞：神奈川県立循環器呼吸器病センター病理診断科 武村民子先生，東京医科歯科大学包括病理学 明石 巧先生に深謝いたします。

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

- 1) He G, et al. Expression of LDH and CEA in serum in the process of targeted therapy of lung adenocarcinoma and the association between them and prognosis. *Oncol Lett* 2019; 17: 4550-6.
- 2) Fahim A, et al. Serum carcinoembryonic antigen correlates with severity of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2012; 17: 1247-52.
- 3) Yang Y, et al. Serum carcinoembryonic antigen elevation in benign lung diseases. *Sci Rep* 2021; 11: 19044.
- 4) 粒来崇博, 他. 気管支喘息治療中に多彩な画像所見とCEA高値を示した好酸球性気管支細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 742-8.
- 5) 前田由起子, 他. 粘液塞栓を伴う気管支喘息における血清および気管支肺胞洗浄液中CEA濃度. *日呼吸会誌* 2004; 42: 988-93.
- 6) Yousem SA, et al. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol* 1985; 16: 700-6.
- 7) Tashtoush B, et al. Follicular bronchiolitis: a literature review. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OE1-5.
- 8) 北里裕彦, 他. 関節リウマチの発症に先行した濾胞性細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2006; 44: 104-10.
- 9) 永山雅晴, 他. 慢性関節リウマチに先行した濾胞性細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2002; 40: 236-40.
- 10) Gupta N, et al. Diffuse cystic lung disease. Part II. *Am J Respir Care Med* 2015; 192: 17-29.
- 11) Rowan C, et al. Diffuse cystic lung disease of unexplained cause with coexistent small airway disease: a possible causal relationship? *Am J Surg Pathol* 2012; 36: 228-34.
- 12) Jeong YJ, et al. Amyloidosis and lymphoproliferative disease in Sjögren syndrome: thin-section computed tomography findings and histopathologic comparisons. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28: 776-81.

Abstract**Follicular bronchiolitis with cystic lesions with elevated carcinoembryonic antigen levels**

Seiko Takasawa^a, Tsukasa Okamoto^{a,b}, Ryusaku Hosoya^c,
Rie Sakakibara^a, Masahiro Ishizuka^a and Yasunari Miyazaki^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

^bDepartment of Pulmonary Immunotherapeutics, Tokyo Medical and Dental University

^cDepartment of Respiratory Medicine, Yokosuka Kyosai Hospital

A 71-year-old man was admitted to our hospital because atelectasis was observed on chest X-ray. Histological examination by video-assisted thoracoscopic surgery revealed schwannoma. Five years later, chest computed tomography (CT) scan showed cystic lesions in the right upper lobe and mediastinal lymphadenopathy. Laboratory tests showed high serum carcinoembryonic antigen (CEA) levels. We performed lymph node biopsy by mediastinoscopy and partial right upper lobe resection. The histological examination did not reveal malignant findings. After one and a half years, CT revealed cystic lesions and infiltrative shadows in the right lower lobe. Histological re-examination of the surgical lung biopsy showed follicular bronchiolitis. After two months of prednisolone treatment, serum CEA levels decreased. After four months, cysts and infiltrate shadows had disappeared on CT. After three years, no recurrent signs were observed. In summary, we experienced a case of follicular bronchiolitis with abnormally high serum CEA levels.