

## ●症 例

## 乳癌系血清腫瘍マーカーが高値を呈し 免疫組織染色で産生を確認できた器質化肺炎の1例

平嶋 純子 竹田雄一郎 正木 晴奈 放生 雅章 杉山 温人

要旨：症例は51歳，女性．3週間前からの咳・痰・発熱を主訴に受診し，胸部単純X線写真で異常影を認めた．非定型肺炎が疑われ抗菌薬を投与されたものの改善せず，胸部CT所見とCA15-3などの乳癌系腫瘍マーカーの上昇のため乳癌の肺転移が疑われたものの，乳癌や他の原発巣は確認されなかった．経気管支肺生検で器質化肺炎と診断され，免疫組織染色でCA15-3の産生が確認された．治療においては，経口ステロイド投与が奏効した．今回の症例で，乳癌系腫瘍マーカーが器質化肺炎で産生されうることが確認された．このような症例では病理学的評価が重要と考えられた．

キーワード：器質化肺炎，乳癌，CA15-3，BCA225

Organizing pneumonia, Breast cancer, CA15-3, BCA225

### 緒 言

CA15-3 (carbohydrate antigen 15-3) やBCA225 (breast carcinoma-associated antigen 225) は，乳癌に特異性が高い腫瘍マーカーとして知られている．CEAは，消化器癌や肺癌をはじめとする悪性腫瘍のマーカーであるものの，器質化肺炎や慢性気管支炎等の良性肺疾患でも高値を呈することが報告されている．しかし，CA15-3やBCA225といった乳癌の腫瘍マーカーが器質化肺炎で上昇するという報告はない．今回我々は，乳癌系血清腫瘍マーカー高値を呈し乳癌肺転移との鑑別を要した器質化肺炎の1例を経験したので，考察を加えて報告する．

### 症 例

患者：51歳，女性．

主訴：咳，痰，発熱．

現病歴：2010年3月上旬から上記症状あり，3月18日近医で鎮咳薬を処方されたが改善せず，3月23日胸部単純X線写真で両側下肺野に浸潤影を指摘され当院紹介受診した．3週間咳嗽が持続しておりLDH，CRP (C-reactive protein) が軽度上昇していたので，非定型肺炎を疑われクラリスロマイシン (clarithromycin：CAM) 400

mg/日を内服したが，その後も画像所見の改善なく，労作時呼吸困難も伴うようになり3月31日精査加療目的に入院した．

既往歴：花粉症．

生活歴：非喫煙者．職業はコンビニエンスストア経営．粉塵吸入歴なし．薬剤服用歴なし．

入院時身体所見：身長156cm，体重80.3kg，body mass index (BMI) 32.9 kg/m<sup>2</sup>，体温36.2℃，血圧106/69 mmHg，脈拍75回/min・整，呼吸数20回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 95% (室内気)，左後頸部に30 mm×15 mm大の可動性ある硬い腫瘤あり，乳房に腫瘤触知せず，両側下肺野でfine crackleあり．レイノー現象なし．

検査所見 (表1)：白血球の上昇なし．乳癌系血清腫瘍マーカーとKL-6 (Krebs von den lungen-6) が上昇していた．

呼吸機能検査：努力性肺活量2.60 L (予測値の94.2%) と1秒量2.26 L (予測値の97.8%)，1秒率86.9%は正常だったものの，CO肺拡散能力/肺胞気量 (DL<sub>CO</sub>/VA) は3.40 ml/min/mmHg/L (68.4%) と拡散能低下を認めた．

入院時胸部単純X線写真 (図1)：CTR (cardiothoracic ratio) 52%，両側下肺野に浸潤影を認めた．

入院時胸部CT (図2)：左肺底部にS9とS10にまたがって円形の浸潤影 (reversed halo sign) を認めた．胸水貯留，リンパ節腫大なし．

入院後経過：入院時の胸部CT所見と血液検査結果から乳癌肺転移を疑われたものの，触診，マンモグラフィ，エコーにて乳腺に異常を認めなかった．婦人科診察と上

連絡先：平嶋 純子

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

国立国際医療研究センター呼吸器内科

(E-mail: jhirashima-ky@umin.ac.jp)

(Received 8 Oct 2014/ Accepted 21 Mar 2015)

表 1 入院時検査所見

血算		生化学		免疫学	
WBC	4730/ $\mu$ l	Alb	3.2 g/dl	CEA	6.2 ng/ml
Neutro	61.7%	T-bil	0.8 mg/dl	NSE	18.7 ng/ml
Lymph	23.5%	AST	22 IU/L	CYFRA	4.8 ng/ml
Eosino	7.0%	ALT	22 IU/L	Pro-GRP	19.6 pg/ml
Mono	7.4%	LDH	232 IU/L	CA125	25.1 U/ml
Baso	0.4%	ALP	264 IU/L	CA15-3	115.6 U/ml
RBC	$512 \times 10^4$ / $\mu$ l	$\gamma$ -GTP	33 IU/L	BCA225	1,992 U/ml
Hb	12.7 g/dl	CK	81 IU/L	KL-6	7,572 U/ml
Ht	39.8%	BUN	11 mg/dl	抗 Jo-1 抗体	陰性
Plt	$28.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cre	0.59 mg/dl	P-ANCA	<1.3 U/ml
ESR-1h	93 mm	UA	5 mg/dl	C-ANCA	<1.3 U/ml
血液ガス (室内気)		Cl	105 mEq/L	抗 dsDNA 抗体	3.0
pH	7.394	Na	138 mEq/L	抗 RNP 抗体	<5.0
PaCO <sub>2</sub>	35.1 mmHg	K	4.2 mEq/L	抗 SS-A 抗体	<5.0
PaO <sub>2</sub>	76.1 mmHg	BS	103 mg/dl	抗 scl-70 抗体	<5.0
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	21.4 mmol/L	CRP	2.72 mg/dl	抗 CCP 抗体	0.5
TCO <sub>2</sub>	22.5 mmol/L				
BE	-2.3 mmol/L				



図 1 入院時胸部単純X線写真。CTR 52%，両側下肺野に浸潤影を認めた。

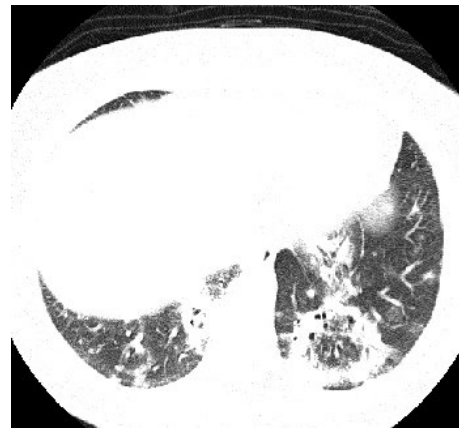


図 2 入院時胸部 CT。両肺上葉に気管支周囲に分布する複数の結節影あり。両肺下葉に気管支に沿った consolidation やすりガラス状陰影を複数認めた。左肺底部に S9 と S10 にまたがって円形の浸潤影 (reversed halo sign) を認めた。胸水貯留，リンパ節腫大なし。

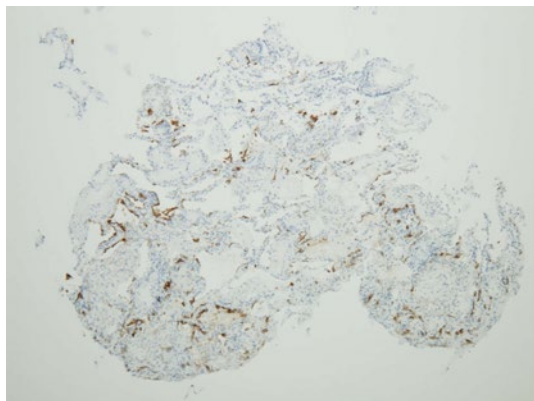


図 3 CA15-3免疫染色。反応性に腫大した肺胞上皮が染まっている。

部消化管内視鏡検査でも悪性所見を指摘されなかった。原発巣検索目的に<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG) ポジトロン断層 CT (positron-emission tomography CT : PET-CT) を施行し左第 6 肋骨肋軟骨移行部と左後頸部に集積を認めたが、前者は骨折後の炎症と考えられ、後者は外科的に摘出され病理学的に良性腫瘍であることが確認された。肺の浸潤影にも FDG の集積亢進が認められた。病理診断目的に 4 月 8 日気管支鏡検査を行った。気管～左右主気管支において毛細血管拡張と浮腫状粘膜が認められたものの、軟骨輪は保たれていた。経気管支肺生検

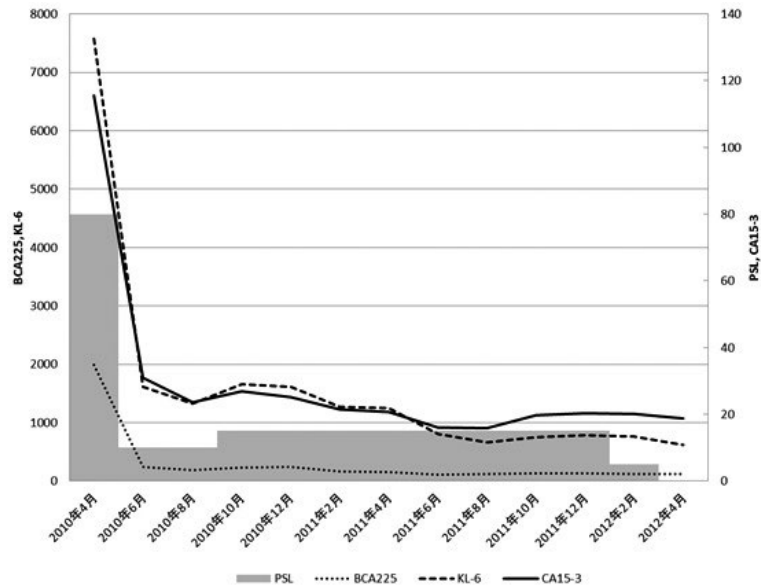


図4 臨床経過.

が施行され、病理学的にポリープ状の器質化と肺胞腔内へのフィブリン滲出が認められ、器質化肺炎と診断された。気管支肺胞洗浄に特記すべき所見はなかった。CA15-3の免疫染色が行われ、反応性に腫大した肺胞上皮細胞にCA15-3陽性を認めた(図3)。

2010年4月21日からプレドニゾロン(prednisolone: PSL) 80 mg/日(1 mg/kg)内服を開始した。当初は労作時に経鼻カニューラで2 L/minの酸素療法を必要としたものの、次第に改善を認めた。胸部単純X線写真でも両側下肺野の陰影が改善したため、PSLはday 12に40 mg/日、day 15に20 mg/日と漸減された。酸素吸入は不要になり、聴診上もfine crackleが消失した。胸部CTでは浸潤影が改善し、血液検査で腫瘍マーカーの低下を認めた(図4)。Day 25(5月25日)からPSL 10 mg/日に減量し退院となった。9月1日外来にて5 mg/日に減量したところ、その後両肩・両膝・右第1手指中手指節間関節・左第3手指遠位指節間関節に関節痛が出現した。10月にはKL-6の上昇を認め、胸部単純X線写真にて左下肺野の索状影が出現を認めたため、器質化肺炎の再発と考へてPSL 15 mg/日に増量した。しかしその後もKL-6は低下せず、胸部単純X線写真の改善もみられなかったため、2012年1月6日からサイクロスポリンA(cyclosporin: CsA) 200 mg/日を併用した。CsAは血中トラフ濃度が100~150 ng/mlとなるよう適宜調節した。この間、咳嗽や呼吸困難は特に認められなかった。併用直後からKL-6の低下と胸部単純X線写真の改善を認め、CsA併用のまま1月21日PSL 10 mg/日、2月1日5 mg/日、3月1日2.5 mg/日と漸減し、3月29日からは2.5 mg

隔日投与としたが再発を認めなかった。4月12日からCsAのみとし、4月25日でCsA内服終了とした。なお、全経過中の体重減少は認められなかった。

2012年10月に運動時の呼吸困難感を自覚して当院再受診し、初発時と同様の陰影を認め、KL-6が2,804 U/mlに上昇していたため、経気管支肺生検が施行され、器質化肺炎の再発と診断された。11月6日からPSL内服で治療を再開した。反応良好であり、現在外来通院加療中である。

## 考 察

本症例では、胸部CT所見から当初は転移性肺癌が疑われ、原発巣として乳癌の可能性が考えられた。米国臨床腫瘍学会のガイドラインでは乳癌スクリーニングに血清CA15-3を測定することは推奨されていないものの、IV期乳癌での上昇頻度は75%との報告があるため<sup>1)</sup>、本症例でも同検査を実施したところ、CA15-3高値という結果を得た。原発巣検索目的のPET-CTおよび気管支鏡検査を行った結果、器質化肺炎と診断された。免疫組織染色では肺胞上皮細胞でCA15-3が陽性となり、器質化肺炎の組織からCA15-3が産生されていることが証明された。

血清CEA高値である器質化肺炎の報告はこれまで認められる<sup>2)</sup>。また、間質性肺炎におけるCA15-3上昇例も報告されている<sup>3)</sup>。しかし、器質化肺炎におけるCA15-3上昇例は、我々の知る限り報告されていない。また、器質化肺炎で乳癌系血清腫瘍マーカーが陰性であったとする報告も、我々の知る限りない。なお、今回BCA225免

疫染色は実施されなかったため、肺組織におけるBCA225の産生は不明であった。

CA15-3は乳癌腫瘍マーカーとして開発され、乳癌術後の再発モニタリングや再発乳癌の治療効果判定の補助的手段として利用されている。比較的乳癌に特異性が高いものの、卵巣癌や肺癌など他の腺癌でも陽性になることがあり<sup>4)</sup>、良性乳腺疾患・肝炎・サルコイドーシス・結核・全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE)・甲状腺機能低下症などの良性疾患でも高値を示すことが知られている<sup>5)</sup>。

KL-6はMUC-1上に存在しているシアル化糖鎖抗原の一つである。MUC-1は上皮細胞系に発現する膜貫通型の糖蛋白質であり、多くの癌細胞だけでなく、肺・気管支の2型肺胞上皮細胞などの上皮細胞、乳管上皮細胞、腺管上皮細胞などの正常細胞にも存在している。KL-6は間質性肺炎で上昇することが知られているものの、進行した肺癌・乳癌・膵癌では50%前後の症例で異常値を示すといわれている<sup>6)</sup>。

画像所見としてreversed halo signは器質化肺炎に特異的な所見であるといわれてきた<sup>7)8)</sup>。しかし、同signは炎症性疾患や感染症、悪性疾患でも認められることがあるため<sup>9)</sup>、必ずしも器質化肺炎に特異的な所見とはいえない。

本症例の器質化肺炎では、PSL減量に伴い関節痛が出現し、その後も肺陰影が消失したままであるにもかかわらず、PSLも免疫抑制剤も使用していない約6ヶ月間は関節痛が継続している状態であった。血清学的には膠原病の診断は得られていないものの、経過からは肺野病変先行型の膠原病が疑われた。しかし、全身検索を行っても明らかな基礎疾患や生活歴は認められず、最終的に特発性器質化肺炎と診断された。

我々は、乳癌腫瘍マーカーの上昇を認めた器質化肺炎の1例を経験した。腫瘍マーカー高値であっても、悪性疾患の検索と同時に、炎症性疾患も念頭に置いた病理学

的な診断を実施することが重要であると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

## 引用文献

- 1) Bast RC Jr, et al. 2000 update of recommendations for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1865-78.
- 2) 鹿田康紀, 他. 乳癌術後に高CEA血症を呈した器質化肺炎の一例. *日呼外会誌* 2007; 21: 144-8.
- 3) Willemsen AE, et al. Caution for interstitial lung disease as a cause of CA 15-3 rise in advanced breast cancer patients treated with everolimus. *Int J Cancer* 2014; 135: 1007.
- 4) Hayes DF, et al. Comparison of circulating CA15-3 and carcinoembryonic antigen levels in patients with breast cancer. *J Clin Oncol* 1986; 4: 1542-50.
- 5) Colomer R, et al. Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 1989; 13: 123-33.
- 6) 河野修興. 間質性肺炎診療におけるKL-6の使い方. *医事新報* 2002; (4075): 89.
- 7) Bravo Soberon A, et al. High-resolution computed tomography patterns of organizing pneumonia. *Arch Bronconeumol* 2006; 42: 413-6.
- 8) Kim SJ, et al. Reversed halo sign on high-resolution CT of cryptogenic organizing pneumonia: diagnostic implications. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 180: 1251-4.
- 9) Marchiori E, et al. Reversed halo sign: high-resolution CT scan findings in 79 patients. *Chest* 2012; 141: 1260-6.

**Abstract****A patient with organizing pneumonia and elevation of serum CA15-3 and BCA225**

Junko Hirashima, Yuichiro Takeda, Haruna Masaki, Masayuki Hojo and Haruhito Sugiyama

Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

A 51-year-old woman presented with a 3-week history of cough, sputum, and low-grade fever. Atypical pneumonia was suspected, based on infiltrative shadows on chest X-rays and the results of blood tests, but symptoms persisted despite antimicrobial treatment. We suspected metastatic lung cancer because ground-glass opacity around nodular shadows and a reversed halo sign were detected on computed tomography of the chest. Testing for tumor markers showed high levels of serum CA15-3 and BCA225. We thought she had breast cancer, but the pathological diagnosis from transbronchial lung biopsy was organizing pneumonia. Immunohistochemical staining for CA15-3 showed a positive reaction in alveolar epithelial cells. The patient was effectively treated with corticosteroid and immunosuppressant, and tumor marker levels decreased in accordance with improvements to such clinical observations as symptoms and radiological findings. We attributed the high level of serum CA15-3 to organizing pneumonia. This is the first report of a patient with cryptogenic organizing pneumonia showing increased levels of tumor markers for breast cancer.