

原 著

## 肺癌と活動性結核の合併例の検討

小松彦太郎・石塚葉子・米田良蔵

国立療養所東京病院

受付 昭和 55 年 10 月 2 日

A STUDY OF COEXISTENCE OF BRONCHOGENIC CARCINOMA  
AND ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS

Hikotaro KOMATSU\*, Yoko ISHIZUKA and Ryozo YONEDA

(Received for publication October 2, 1980)

Seventeen cases of coexisting bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis were diagnosed during the period from 1975 to 1979. The majority were male of over 60 years of age; namely, only one case was female, 12 cases were over 60 years old and 12 cases were squamous cell carcinoma. The incidence of bronchogenic carcinoma among cases with active tuberculosis was 25.8 times higher in males and 19.6 times higher in females than the corresponding figures in the general population. Observing by histological type, the proportion of squamous cell carcinoma among cases with coexisting tuberculosis was higher than that among total cases of bronchogenic carcinoma, but the difference was not statistically significant after standardization by sex and age.

The diagnosis of coexisting bronchogenic carcinoma was very difficult, and in the majority of cases, the final diagnosis as coexisting carcinoma was delayed over one year from the detection of active tuberculosis.

The foci of active tuberculosis and of bronchogenic carcinoma were found mostly in the same lobe, but the coexistence of both foci in the same locality was found in only one case of squamous cell carcinoma.

In the follow up study of patients with active tuberculosis, the cell-mediated immune status returned to normal level in patients who responded well to anti-tuberculosis chemotherapy, while it remained under impaired status in patients who failed to respond to chemotherapy.

The patients of bronchogenic carcinoma with advanced stage showed attenuated cell-mediated immune response, and the trend was more marked among coexisting cases of carcinoma and tuberculosis.

The suggested possible explanation of the coexistence of bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis is that the former is not caused by the latter, but both diseases develop as a result of attenuated nonspecific cellular immunity.

## はじめに

日本人の平均寿命は年々延長し高齢化社会になるに伴い、高年齢層の肺結核患者も増加し、更に近年急激に増

加している肺癌との合併も注目されている。肺癌の合併に関しては発生論的にも古くから議論の多いところで、両者が拮抗的に作用するとする拮抗説、単なる共存とする共存説、結核性瘢痕が発癌の母地となりうるとする癌

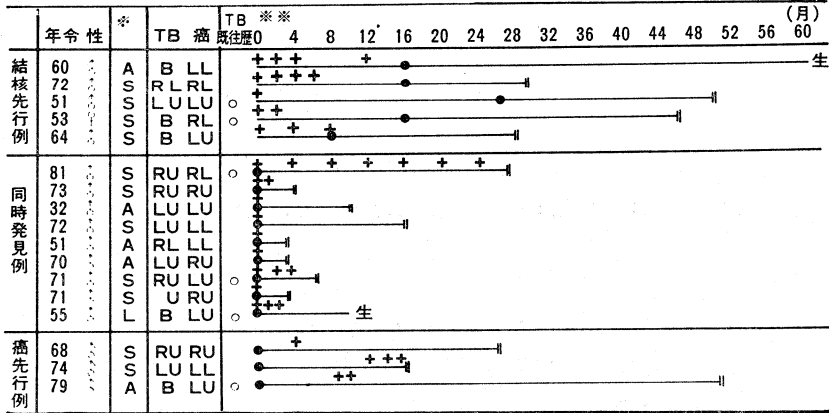
\* From the Tokyo National Chest Hospital, 3-1-1, Takeoka, Kiyose City, Tokyo 180-04 Japan.



ついてみると、肺癌ではI期に比較しⅢ、Ⅳ期で低下がみられる。結核では入院時に低下していたものが、抗結核剤に反応し胸部写真も改善し排菌の止まった例で治療開始後6ヵ月後には上昇している。しかし6ヵ月以上排菌のみられる例では低下している。合併例では、症例は

少ないが、著しい細胞性免疫の低下がみられる。液性免疫についてみると、結核例の入院時にIgGが高く、IgAは肺癌例で病期が進むにつれ高く、また結核例の入院時および排菌持続例で高い。

表3 肺癌と活動性結核の合併(昭50.1~昭54.8)



☆ S:扁平上皮癌 A:腺癌 L:大細胞癌  
 ☆ ○ 癌発見時期 結核菌排菌 死亡

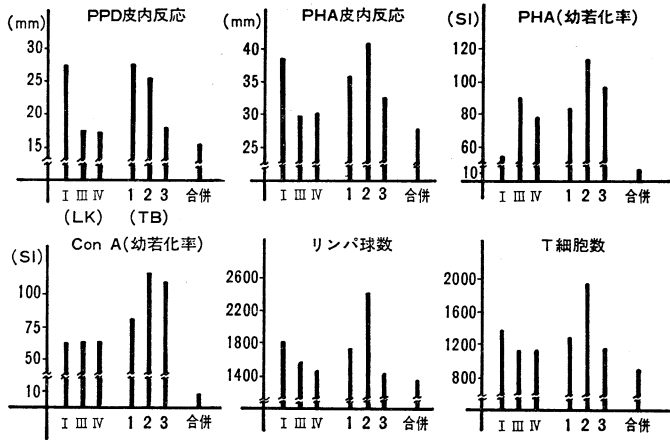
表4 肺癌患者の免疫(病期別)

	n	PPD 皮内反応	PHA 皮内反応	PHA(幼若化率)	ConA(幼若化率)	リンパ球数	T細胞数
I期	11	27.4±18.4	38.3±6.5	54±39	63±44	1818±453	1390±360
Ⅲ期	38	17.2±15.4	29.9±11.2	88±58	62±44	1468±763	1120±570
Ⅳ期	20	17.0±10.6	30.3±13.3	77±66	64±56	1424±679	1175±569
	n	B細胞数	IgGFCR <sup>+</sup> T細胞数	IgG	IgA	IgM	CEA
I期	11	146±70	192±112	1463±384	255±71	116±68	2.2±0.8
Ⅲ期	38	105±99	154±156	1520±384	298±119	130±61	14.4±17.6
Ⅳ期	20	99±94	153±101	1423±329	326±144	109±51	15.1±18.5

表5 結核患者の免疫

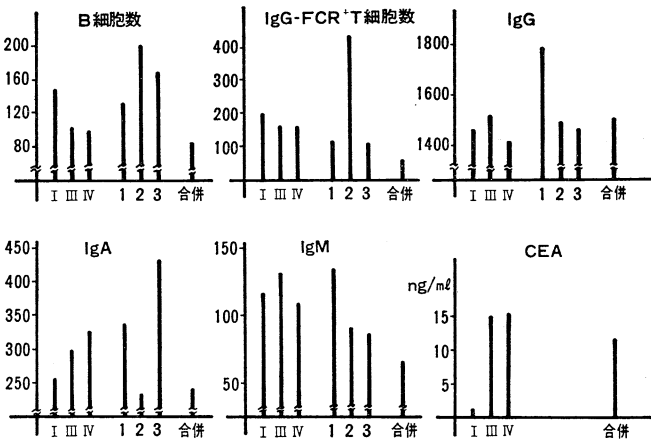
	n	PPD 皮内反応	PHA 皮内反応	PHA(幼若化率)	ConA(幼若化率)	リンパ球数	T細胞数
入院時	22	27.6±16.8	35.6±9.7	83.0±57.4	81.5±50.9	1724±443	1249±368
6ヵ月後	14	25.6±6.1	40.7±9.9	113.1±96.5	117.0±125.9	2507±807*	1906±492*
6ヵ月以上排菌有	7	18.0±13.0	32.4±6.1	96.7±56.7	109.0±59.1	1406±601	1152±462
肺癌合併例	3	16.7±5.6	27.5±8.5	13.6±9.3	9.1±4.5	1347±140	874±181
	n	B細胞数	γT細胞数	IgG	IgA	IgM	BSG
入院時	22	131±85	110±97	1785±360	337±88	133±60	59.7±43.5
6ヵ月後	14	198±114	427±403*	1496±352	232±119	90±46	10.1±8.5
6ヵ月以上排菌有	7	165±100	102±67	1464±203	432±162	87±38	48.1±28.3
肺癌合併例	3	82±40	51±5	1515±105	242±1	67±1	102.7±31.8

\* 入院時に比較し有意に高値 p<0.01



(肺癌 I : I期 III : III期 IV : IV期 肺結核 1 : 入院時 2 : 6ヶ月後 3 : 6ヶ月以上排菌例)

図1 肺癌と肺結核の免疫 (I)



(肺癌 I : I期 III : III期 IV : IV期 肺結核 1 : 入院時 2 : 6ヶ月後 3 : 6ヶ月以上排菌例)

図2 肺癌と肺結核の免疫 (II)

考 察

肺結核と肺癌の合併頻度については、対象とした肺結核を既往歴または結核性癆瘵まで含めるか、活動性結核とくに有排菌者のみに限るかにより異なるが、肺結核患者に対する肺癌の合併頻度は1%以下とする報告が多い<sup>12)</sup>。著者の成績でも活動性結核患者の0.9%であった。かかる活動性結核患者の肺癌合併頻度は一般人の肺癌発生率に比較し、高いかどうかが問題になる。今回対象とした1,897人の性年齢構成に、人口動態統計からの性年齢別肺癌死亡率を乗じて、各性年齢別の期待肺癌死亡数を求め合計すると0.67人となる。すなわち1,897人の一般集団から0.67人の肺癌が期待される。実際は1,897人の活動性結核患者から17人の肺癌患者が発生していることから、期待肺癌死亡率を一応発生数と仮定す

ると、当院における活動性結核集団での肺癌の発生危険度は一般集団に比較し25.4倍の肺癌が発生しやすいことになる。Trefný<sup>3)</sup>も結核病巣を有している者の方がいない者より、男性で5倍多く肺癌にかかる危険があると報告している。

性別についてみると男性16人、女性1人と男性が圧倒的に多い。国際肺癌研究会の統計<sup>4)</sup>でも男性が圧倒的に多い。しかし上記と同じ方法で求めた当院における活動性結核に対する肺癌の合併の相対危険度は男性25.8倍、女性19.6倍でほとんど差がみられない。これらは、見かけ上男性が多くなっているが年齢を考慮すると必ずしも男性が結核と肺癌を合併しやすいとはいえないことを示している。

組織型では、扁平上皮癌が12人と多く、合併例に扁平上皮癌が多い印象をうける。そこで合併例と肺癌例で組

織型の分布、特に扁平上皮癌の相対頻度に違いがあるか考えてみたい。女性の例数が少ないので男性のみについて検討する。当院の肺癌例の各年齢別例数に乘以合併例の期待扁平上皮癌数を出すと8.06人となる。すなわち16人の合併例の年齢別組織型が全肺癌集団のそれに等しいならば、このうち8.06人は扁平上皮癌になる。実測は11人であり $\chi^2$ 検定では有意差がない。このことから合併例中に扁平上皮癌が見かけ上多いが、これらは年齢構成と標準誤差によるものであろう。ちなみに合併例の年齢構成をみると60歳以上が12例71%、特に70歳以上が8例53%と多く、肺癌全体に比較し有意に高齢者が多くみられる。青木<sup>5)</sup>は結核にかかりやすい集団と肺癌にかかりやすい集団があり、これらの人々は一般人より何倍か高い結核死の可能性があり結核の減少とともに45歳以上生存すれば、高い肺癌死の危険性があると述べており、今回の検討は、両者の合併例の問題であつて青木の検討とは同一には論じられないが、平均寿命の延長に伴う高齢化社会における肺癌と結核の関係を示唆しており興味深い。

合併例の肺癌病巣と結核病巣の関係をみると、同一肺葉内の合併が12例と多い。しかし両者が混在してみられたものは1例のみであり、他家の報告<sup>6)</sup>をみても両者が混在している例は少ない。米山ら<sup>7)</sup>は1,425例の肺癌中片側に肋膜病変のある46例についてその組織型を調べ、扁平上皮癌は患側に比較し健側に多く、腺癌は差がないという成績を発表している。また国療肺癌研究会の成績<sup>8)</sup>においては、結核の既往歴を有する肺癌例のうち、胸郭形成術を行なつた例では、健側に肺癌の発生が多く、実施してない例では、患側に肺癌の発生が多くなつているが、この一見相反すると思われる成績について肋膜病変や胸郭形成術により片側に高度の低肺機能状態が存在する場合、外因性物質の影響が少なく、そのために扁平上皮癌のように外因性物質の影響を強く受けると考えられる肺癌の発生は少なく、一方、それほど高度の低肺機能状態でない場合は、むしろ外因性物質が吸入され沈着しやすく、より外因性物質の影響を受けるために患側に多く肺癌が発生しているのではないかと述べている。当院の例においては、胸郭形成術や強い肋膜病変を伴つた例はなく、同一肺葉内に両病巣がみられることから、上記の考えは一応妥当なものと考えられる。一方肺癌の発生に結核の瘢痕が関係するという考えは古くからみられ<sup>8,9)</sup>、Auerbach<sup>10)</sup>は21年間に剖検した肺癌1,186例中瘢痕癌82例を発見しすべて末梢発生で、末梢型肺癌の45%にあたり、うち72%は腺癌で、結核性瘢痕からの発癌は25%弱であつたと述べている。しかし下里<sup>11)</sup>は、瘢痕癌には否定的で、線維化巣の多くは癌の成長とともに生じたものと考えている。当院における肺癌例でもはつきり瘢痕から生じたと考えられるものはなく、今回検討し

た合併例においても結核性瘢痕からの発癌と考えられる症例はみられていない。

合併例の診断の困難性を検討するために、両者の診断時期から、肺結核が先に診断され肺癌があとから診断されたものを結核先行例、両者が同時に診断されたものを同時発見例、肺癌が先に診断されその後排菌がみられたものを肺癌先行例の3群に分類した。安野ら<sup>12)</sup>は、主治医が肺癌を疑つた時期をしらべ、それから遡つてX線上に初めて腫瘤影を見出しうるまでの期間を疑診所要時間とし各種要因別にこの疑診所要時間を検討し、肺癌単独例に比較し、合併例ではこの期間がいずれも延長し、特に両者が同一肺葉にある場合は、12.3ヵ月かかっていると報告している。我々の例でも結核先行例において、肺癌病巣がいつ頃から胸部写真上にみられるかを検討してみると、大部分の例で結核と診断された時期にすでに肺癌の陰影はみられており、結核の診断後1年以上も診断が遅れている。これらは結核菌が入ればすべての陰影を結核による陰影と考え排菌が止まってもなお陰影が増大し、はじめて肺癌を疑い検索を開始しているためである。次に同時発見例であるが、今回の検討した合併例の中で一番多い。これらは肺癌に対する認識の向上と同時に、当院では入院時大部分の症例に入院時一般検査として結核菌の他に喀痰細胞診を行なつていることがあげられる。しかし残念ながら現在までのところ末期肺癌のみで、むしろ結核先行例より予後が悪い。沢村ら<sup>13)</sup>は60歳以上の結核患者に喀痰細胞診を行ない、高率に肺癌患者特に早期癌を発見していることから肺癌患者を発見するための集団検診の一つの有力な方法であるとしている。最後に、肺癌先行例についてであるが、当院においては、肺癌患者も経時的に喀痰の結核菌を検索しており、この結果肺癌患者の治療中の排菌がとらえられている。特に強力な化学療法や放射線により既往の結核病巣の崩壊によるシェーブや免疫能の低下による結核の感染などは常に考えておく必要がある。今回の例でも、2例が放射線療法後に1例は化学療法後に排菌がみられており、特に結核の既往を有する例においては、肺癌の治療中も経時的に結核菌を検索する必要があると思われる。

次に肺癌、結核および両者の合併例の免疫学的問題点に触れ、肺癌と結核の合併が免疫学的にどのような関係があるかを考えてみたい。結核にかかつたものは肺癌にかかりにくいという考えがあり、BCGを肺癌の免疫療法として使用する発端になつている。しかしBCGは、悪性黒色腫<sup>14)</sup>など一部の悪性腫瘍に対し、その免疫療法としての意義は認められているが、肺癌の免疫療法としては、癌性胸膜炎の胸腔内注入療法<sup>15)</sup>、肺癌切除後投与<sup>17)</sup>など期待がもたれているが、まだ一定の評価を得ていない。肺癌患者の免疫能についてはすでに多くの報告<sup>19)</sup>があるように、今回の検討でも病期が進むにつ

れ、その細胞性免疫能は低下している。また結核患者の免疫能においても、入院時細胞性免疫能は低下しており、治療に成功し排菌のみられなくなる例ではそれが回復している。これに反し排菌持続例では改善がみられていない。合併例は数が少なくしかも肺癌の病期が進んでいる例が多いため、結核の合併がどの程度免疫能に関係しているかは十分に検討することができなかつたが、細胞性免疫能は非常に低下している。志摩<sup>21)</sup>も重症結核において細胞性免疫能の低下を示唆しており、Bhatnagar<sup>22)</sup>も重症結核患者でT細胞の絶対数および百分率の低下を報告している。今回検討した合併例の大部分が高齢者であることも、合併例の免疫能を考えるうえに重要であると思われる。Diaz-Jouanen<sup>23)</sup>は、60歳以上の高齢者でリンパ球数の減少があり、特にT細胞の減少が著明で発癌および炎症を増加させる原因になっているのではないかと報告しており、岸本<sup>24)</sup>も高齢者で免疫能の低下を認めている。

以上のように、肺癌と活動性結核の合併における最大の特徴は、高齢者が多いことであり、そのためにもたらされる免疫能の低下という共通の基盤が重要と考えられる。更に合併例の予後が必ずしも良好でなく、肺癌一般の予後に比較し悪いことを考慮すると、肺癌に結核の合併は免疫学的に有利とはいえずむしろ不利に作用していると考えられる。

## 結 語

昭和50年1月から昭和54年8月までに当院で経験した肺癌と活動性結核（入院中に排菌のみられたもの）の合併例17例を対象に、その臨床像を検討し、あわせて肺癌患者、肺結核患者、両者の合併例の免疫能を検討し以下の結論を得た。

1) 肺癌に対する活動性結核の合併頻度は4.2%、一方活動性結核に対する肺癌の合併頻度は0.9%である。活動性結核に対する肺癌の合併頻度は、一般人の期待肺癌発生数に比較し25.4倍となり、当院における活動性結核集団での肺癌の発生危険度は、一般集団に比較し25.4倍肺癌にかかりやすいことになる。

2) 合併例の特徴として、高齢者、男性、扁平上皮癌が多いことがあげられるが、期待値を計算すると、男性、扁平上皮癌については有意差がみられない。

3) 合併例の肺癌病巣と結核病巣の関係をみると、両者が同一肺葉内にみられるものが多いが、両病巣が混在してみられたものは1例のみである。

4) 合併例において肺癌と活動性結核の診断時期から、結核先行例、同時発見例、肺癌先行例の3群に分けて診断の困難性を検討した。両者が入院時同時に診断された結核先行例も多くみられるが、結核が先に診断された結核先行例では肺癌を合併していることを診断するまでに

結核の診断から1年以上も遅れている。肺癌の治療中特に放射線療法や強力な化学療法後に排菌のみられていることから、既往の結核病巣の崩壊によるシェーブや免疫能の低下による結核の感染に注意する必要がある。

5) 肺癌患者、結核患者、両者の合併例について免疫学的検討を行なつた。肺癌患者においては病期の進行例で免疫能、特に細胞性免疫の低下がみられ、結核患者においては、入院時低下していた細胞性免疫は、治療に成功し排菌の止まつた例ではその回復がみられるが、排菌持続例では細胞性免疫は低下しており回復がみられない。合併例においては細胞性免疫の低下が著しく肺癌と肺結核の合併は免疫学的に必ずしも有利に作用しているとは思われず、むしろ不利に作用していると思われる。

以上より肺癌と肺結核の合併は、平均寿命の延長に伴う高齢化社会の一つの特徴と考えられ、今後も高齢者の免疫能の低下も考慮にいれ、両者の早期発見、早期治療が大切と思われる。

稿を終えるにあたり、統計処理の問題でお世話になつた森亨先生（結核予防会結研）、終始ご協力を頂いた当院の諸先生、検査科および看護部の諸兄姉に感謝します。

なお本論文の要旨は第55回日本結核病学会総会において発表した。

## 文 献

- 1) 影山圭三他：肺結核と肺癌，50：607，1975。
- 2) 板野龍光他：肺結核と肺癌の合併，日胸，38：197，1979。
- 3) Trefný, J.: Risiko der Erkrankung an Bronchialkarzinom bei Personen mit Tuberkulosebefund, Z. Erkrank. Atem-Org., 149: 313, 1977.
- 4) 八塚陽一：臨床からみた肺結核と肺癌の実態—国療肺癌研究会登録4000例の検討，肺癌，Suppl. 2, 1979。
- 5) 青木国雄：肺癌の疫学における問題点—宿主原因の研究—肺結核と肺癌の関係を中心に，日本臨床，26：34，1968。
- 6) 山下英秋他：肺がんと活動性肺結核の混在する切除症例の検討，日胸，35：114，1976。
- 7) Yoneyama, T. et al.: Bronchial Carcinoma in Patients with pre-existing unilateral lung disease, Thorax, 31: 650, 1976.
- 8) Kitagawa, M.: Autopsy Study of Lung Cancer with Special Reference to Scar Cancer, Acta Path. Jap., 15: 199, 1960.
- 9) 岡田慶夫他：肺の癒痕癌について，日胸，26：39，1967。
- 10) Auerbach, O. et al.: Scar Cancer of the Lung Increase Over a 21 Year Period, Cancer, 43: 636, 1979.
- 11) 下里幸雄：肺癌の発生と成長。シンポジウム I. 早期癌および境界領域病変，癌と化学療法，7(Suppl.): 38, 1980。
- 12) 安野博他：肺結核合併肺癌例における診断の困難性，肺癌，13：244，1976。

- 13) 沢村猷児他: 肺癌集検における喀痰細胞診の意義, 日胸, 37: 777, 1978.
- 14) Morton, D. L. et al.: Immunological factors which influence response to immunotherapy in malignant melanoma, Surgery, 68: 158, 1970.
- 15) Sparks, F. C. et al.: Complications of BCG Immunotherapy in Patients with Cancer, N. Engl. J. Med., 289: 827, 1970.
- 16) 太田満夫他: 癌性胸膜炎の治療, 癌の臨床, 26: 714, 1980.
- 17) 宮沢直人他: 切除肺癌例に対する BCG アジュバント療法のプロトコール研究, 最近医学, 33: 1548, 1978.
- 18) Edwards, F. R.: Use of BCG as an immunostimulant after resection of Carcinoma of the lung, Thorax, 34: 801, 1979.
- 19) Wanebo, H. J. et al.: Immune reactivity in primary carcinoma of the lung and its relation to prognosis, J. Thorax. Card. Surg., 72: 339, 1976.
- 20) Shirakusa, T. et al.: Changes in T cell population in patients with bronchogenic carcinoma, J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 76: 262, 1978.
- 21) 志摩 清: 難治肺結核患者の背景因子—免疫学的アプローチ, 結核, 54: 156, 1979.
- 22) Bhatnagar, R. et al.: Spectrum of Immune Response Abnormalities in Different Clinical Forms of Tuberculosis, Am. Rev. Respir. Dis., 115: 207, 1977.
- 23) Diaz-Jouanen, E. et al.: Studies of Human Lymphocytes in the Newborn and the Aged, Am. J. Med., 58: 620, 1975.
- 24) 岸本 進: 老化と免疫, 結核, 55: 107, 1980.