

症例報告

RFP 投与により, はじめの一定期間肺結核を
考えさせられた小細胞癌の1例

平 田 世 雄

富山町国保病院(千葉県)
東京大学医学部第3外科

受付 昭和 55 年 9 月 19 日

A CASE OF SMALL-CELL CARCINOMA MISDIAGNOSED AS LUNG TUBERCULOSIS
IN CONSEQUENCE OF SHADOW REGRESSION DURING
INITIAL ADMINISTRATION OF RIFAMPICIN

Seiyu HIRATA*

(Received for publication September 19, 1980)

A 35-year-old male suffering from small-cell carcinoma was misdiagnosed as lung tuberculosis for about 4 months initially, because of rapid improvement of clinical symptoms, improvement of laboratory data and certain regression of shadow on chest X-ray observed as a result of combined use of anti-tuberculous drugs including rifampicin 450 mg daily. The patient died of pulmonary cancer one year later, and the effects of RFP on tumor were also discussed briefly.

はじめに

症 例

Rifampicin (RFP) は結核菌に殺菌的に作用し, 臨床
上強力な抗結核剤として日常使用されている一方で,
免疫抑制作用^{1)~3)}, 抗ウイルス⁴⁾⁵⁾作用および抗腫瘍効
果⁶⁾⁷⁾もあることが知られている。特にヒト sarcoma⁶⁾⁷⁾,
melanoma⁶⁾⁷⁾, leukemia⁸⁾ 細胞は *in vitro* で最も RFP
に sensitive でありながら, なぜか臨床上有効という報
告がない。

著者は最近35歳の比較的若年者の小細胞癌を結核と誤
診し, 当初外来で RFP, EB, INH を投与したところ,
有効に反応したためますます結核と誤認した。しかしそ
の後の悪化で初めて癌であることに気付き, 急抛入院せ
しめ一定期間化学療法を行なった。結局患者は癌で死亡
したが, 知らず知らずの間に投与された RFP を含む結
核化学療法の経過について卒直に述べてみたい。

患 者: 35歳, 男, 会社員
主 訴: 咳嗽, 発熱
喫煙歴: 18歳頃から20本/日, 最近30本/日
既往歴: 25歳に虫垂突起炎で手術した以外特記すべき
ものはない。

家族歴: 特にない。

現病歴: 昭和53年4月13日から咳嗽と 38°C までの発
熱があり, 風邪と思ひ買薬を服用したが治らず, 6月5
日近医に受診, 胸部XPで初めて異常影を指摘され, 肺
炎を疑われて抗生剤の投与を受けたが治らず, 6月10日
東京大学第3外科を紹介された。

現 症: 体温 37.4°C, 脈搏80整, 身長 163 cm, 体重
62.5 kg(平常 68 kg), 血沈 56 mm/h, WBC 6700, RBC
494×10⁴, Hb 93%, Ht 41%, Plat 22×10⁴, ツ反 $\frac{15 \times 15}{20 \times 30}$,
血清生化学は LDH のみ 428単位とやや高値を示した以

* From the Tomiyama-Machi Kokuho Hospital, Tomiyama-Machi, Chibaken, and the Third Department of Sur-
gery, Tokyo University School of Medicine, Bunkyo-ku, Tokyo 113 Japan.

外は正常であつた。体表面リンパ節は触知せず、胸部、腹部、四肢ともに理学的に異常所見は認められなかつた。

胸部レ線像は図1のように、左肺門に一致して S_6 に浸潤影が認められ、これを断層でみると図2のように後方 5, 6 cm が中心であるが、8, 9, 10 cm の前方にまでおよび、肺門との関係が示唆された。当時年齢が若く、上述の臨床症状およびツ反陽性、抗生剤無効と白血球增多がないことなどから、結核を疑い喀痰の結核菌検査を数回行なつたが陰性であつた(培養は後日判明)。更に気管支ファイバースコープを行なつた結果、左側は主気管支より全周の発赤が下幹にまでおよび、 B_6 は区域入口部で閉塞し、表面はやや陥凹して黄色の偽膜のごときものが付着し、易出血性の状態であつた。念のため擦過細胞診を行なつたが陰性であつた。同時に周辺気管支壁に付着している分泌物を採取し、一般細菌および結核菌の検査を行なつたが、前者は咽頭常在菌のみであつたのに対し、後者は塗抹検鏡で少数、蛍光法で0号という返事であつた(培養は後日陰性と判明)。このため結核を強く疑い、更に来院2週間後の6月24日の胸部レ線像は、むしろ陰影の増大傾向にあることなどから、急拠この日から RFP, INH, EB の投与を試みた。RFP は1日 450 mg 分3連日投与であつた。抗結核剤投与1週間後に行なつた気管支造影所見は、図3のように気管支鏡所見と一致して左 B_6 は造影されず、あたかも B_6 は欠損の状態であつた。爾後外来通院は週1回土曜日である以外は自宅療養し、子供の接近を禁じた。

RFP, INH, EB 投与後の経過: 投与後より熱は漸次下降し、2週後の7月8日には熱は平熱となり、これと平行して頑固な咳嗽もほぼ消失した。血沈は初診時の56から 16 mm/h と急速な改善を示し、胸部レ線像も図4のように陰影の縮小が認められた。体重の増加も著しく、臨床症状の軽快と呼応して1カ月後にはほぼ平常の 68 kg に回復した。1カ月半後の胸部異常影は図5のように、縮小傾向が一段と正面像で観察されたが、側面像では必ずしも正面像ほど明瞭でなかつた。しかし一般状態の改善があまり急なため、逆に結核にしては早過ぎるように思われた。このような良好な状態が続いたため、3カ月近くなると患者は家庭療養に飽き職場復帰を希望したため、9月12日第2回目の内視鏡検査を行なつた。この結果 B_6 は依然として閉塞したままであるが、周辺の粘膜の発赤は消退し軟骨輪は明瞭で、 B_6 の跡は粘膜が 3~4 mm 程度縦に隆起し、また下幹内腔は全体的に狭いように見え発赤なく、当時これを結核治療後の瘢痕性縮窄と解釈した。図6は同時に施行した気管支造影所見である。

また併せて行なつた擦過細胞診と結核菌検査は、前回同様共に陰性であつた。血沈は 2 mm/h、胸部レ線像は図7のように前後像では肺門影拡大の程度に見えたが、

側面像ではなお S_6 に陰影が残存した。断層は結核にしては日が浅いため撮影せず、一応軽快と判定し9月12日3カ月振りに出勤を許可した。

出勤後の10月14日の血沈 4 mm/h で自覚症もなく経過したが、以後患者の薬の内服が不規則化し、次第に残業もするようになった。このためか10月末から軽い咳が出るようになったが、若さにまかせて勤務を続けていたところ、11月6日夜急に左胸痛、発熱と強い咳嗽があり、翌日近医に受診、不明のまま11月13日富山町国保病院に入院した。

入院時所見およびその後の経過: 入院時既に平熱となつたが、乾性咳嗽があり、全身状態は良好で 69 kg、血沈値 22 mm/h、白血球增多なく血算は正常、血清生化学は LDH が 426 単位以外正常であつた。胸部 XP は図8のように左肺門異常影は腫瘤影に増大し、中下肺野に新たな肺炎像と葉間の浸潤肥厚像が認められ、断層像でも図9のように、腫瘤影は上下両葉とも各区域支の高さまで取囲み、air-bronchogram の像が明瞭であつた。続いて気管支鏡検査を行なつたところ、閉塞していた B_6 から僅かな易出血の肉芽が垂れ下がっているのを発見、これを採取塗抹細胞診した結果図10のように初めて小細胞癌と判明した。この時点で毎年10月会社での集検のフィルムを取り寄せ検討した結果、51年度から左肺門と重なつたため発見が遅れたものと判明した。

直ちに制癌剤を投与し1カ月余経過を観察したが、肺門腫瘤影の縮小傾向は少なく、乾性咳嗽がとれないこと、内視鏡所見の改善に乏しいことなどから、照射療法を考慮すべきであることと、癌を結核と誤診したという家族の不信感の表明の2つの理由から、某国立病院を紹介し同年12月18日に転院した。患者は照射後一時退院したが、癌の進展悪化のため54年7月6日再入院し、同月16日に腫瘍で死亡した。

考 察

RFP は半合成抗生物質で、分裂および分裂休止結核菌に対し殺菌的に作用し、今日強力な抗結核剤として広く使用されている。その作用機序は細菌の DNA dependent RNA polymerase の inhibitor として RNA 合成を阻害するものとされている。RFP はこのほかに RFP よりもその誘導体に抗ウイルス作用、特に oncogenic virus あるいは関連しての抗腫瘍効果があり、*in vitro* でヒト腫瘍細胞、特に sarcoma⁶⁷⁾、melanoma⁶⁷⁾、leukemia⁶⁹⁾ に比較的低濃度で sensitive とされ、正常の細胞では insensitive と報告⁶⁷⁾³⁾ されている。

本症例はたまたま化学療法が有効とされている小細胞癌を、はじめ結核と考え RFP のほかに INH, EB を投与したが、初期の一定期間のみにせよ本病巣に好結果をもたらしたのは、抗生剤としての RFP なのか、あるい

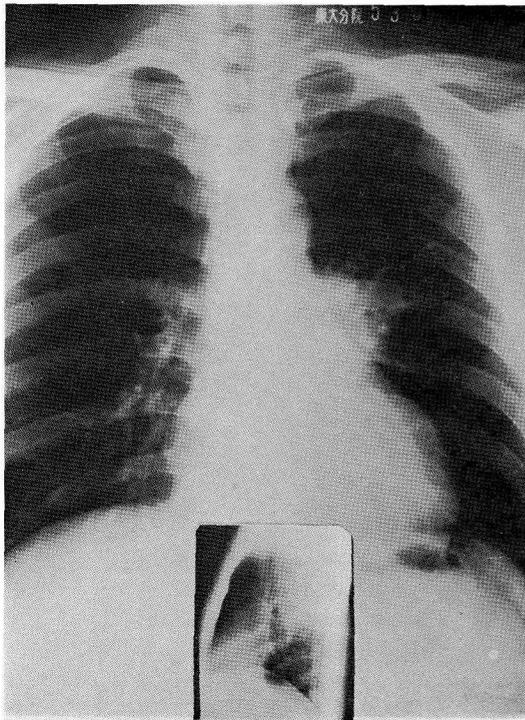


図1 1978.6.10 外来初診

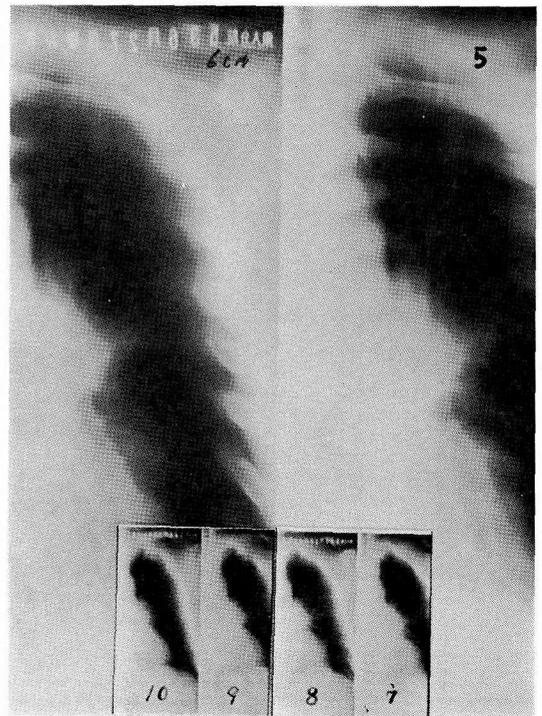


図2 図1の断層像

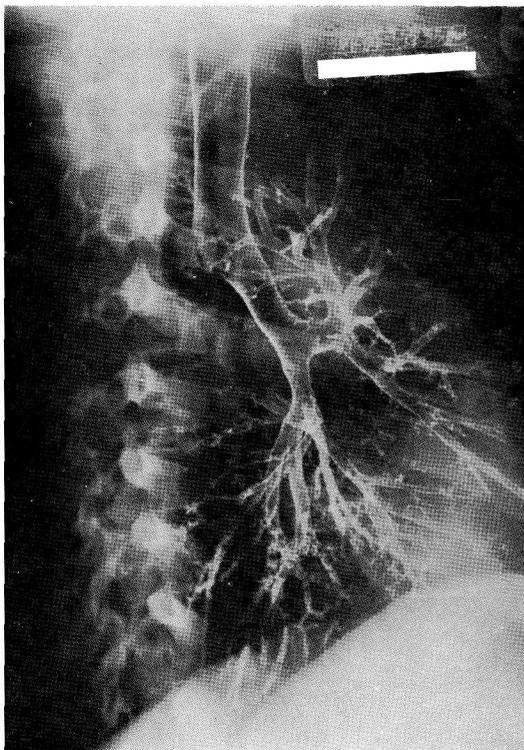


図3 1978.7.1 の bronchography。B₆ の閉塞。

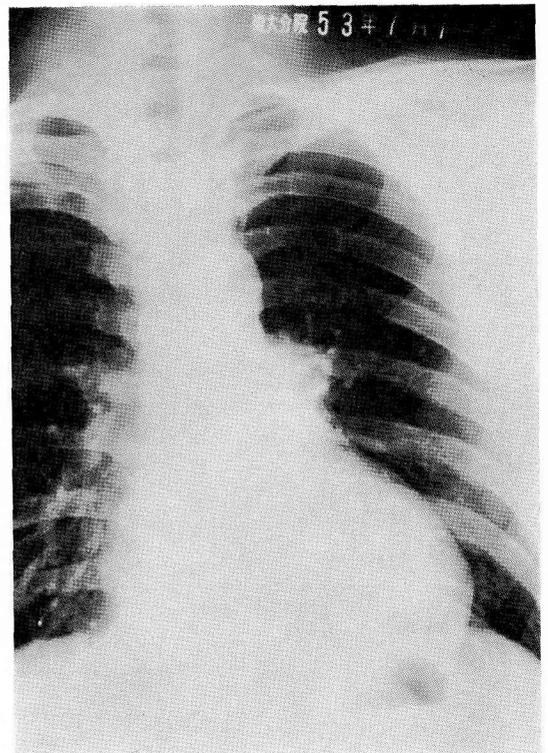


図4 1978.7.8 RFP 投与2週後の陰影の縮小傾向。

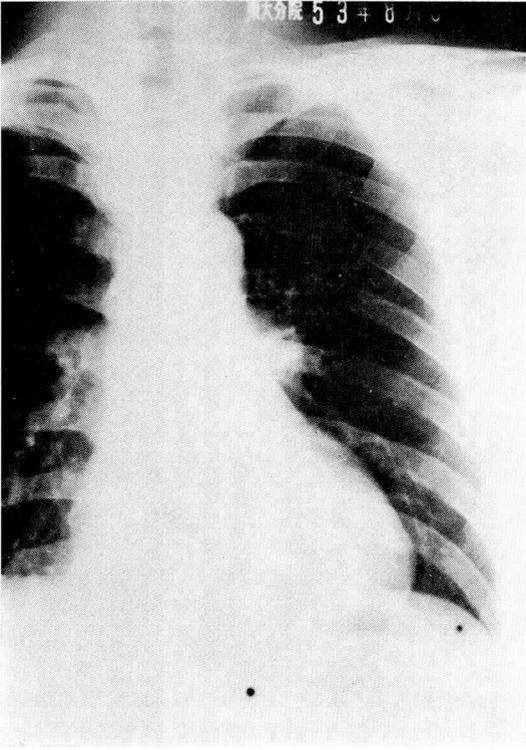


図5 1978.8.5 RFP 投与後1.5ヵ月

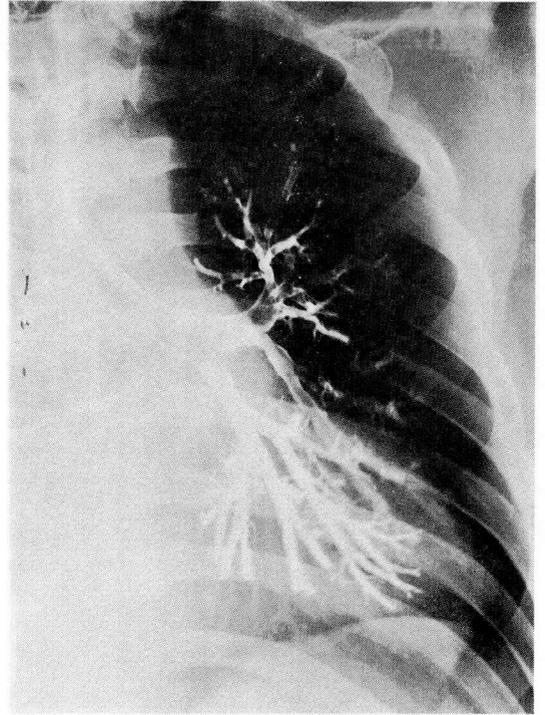


図6 1978.9.12 3ヵ月近いRFPの投与。B₆の閉塞と新たに下幹の狭窄傾向を認める。

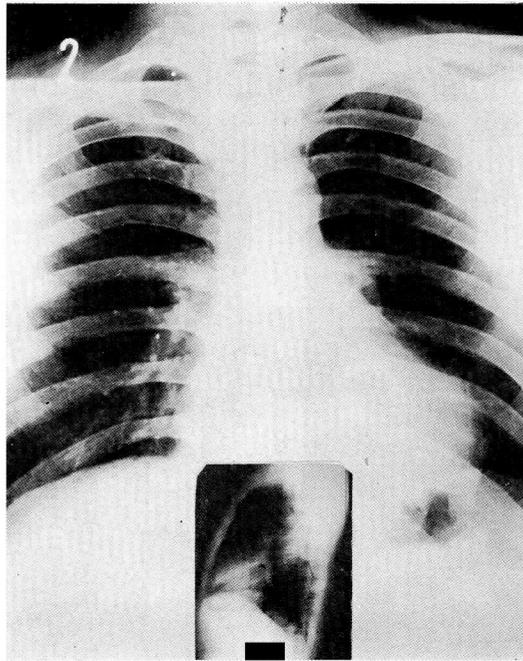


図7 図6と同日のXP。肺門部陰影の縮小は明瞭。ただし側面像でS₆の陰影はまだ大きい。

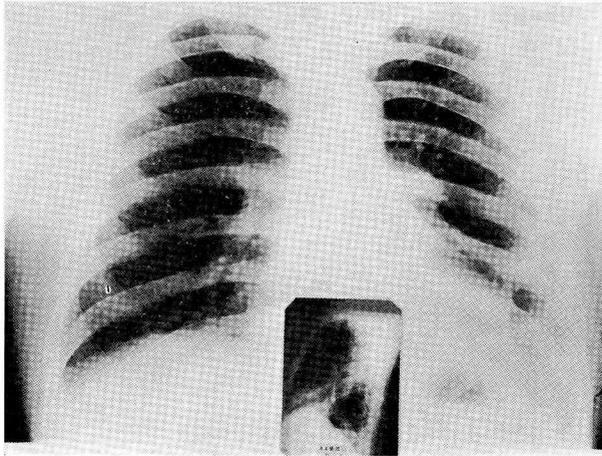


図 8 1978. 11. 14 悪化直後の XP



図 9 図8の断層像。上、下葉とも気管支は区域の高さまで腫瘍で embedding され、air-bronchogram が明瞭。

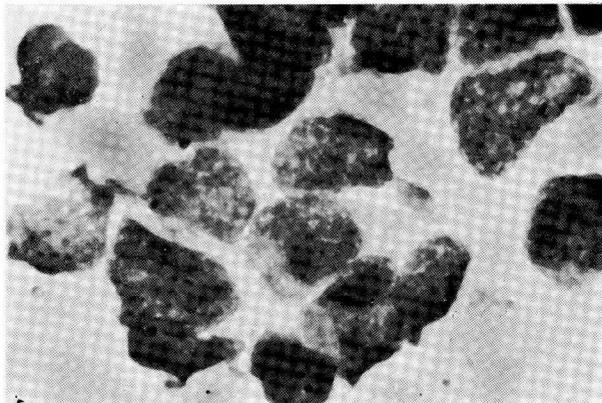


図 10 8~10 μ 大、裸核、形不正な核の集りを示す、小細胞癌の細胞像 (Giemsa 染色500倍)。

は抗腫瘍作用としての RFP なのか、または両者であるかはつきりしない。抗生剤としてあれば、白血球増多はなく、また来院前既に肺炎として投与されているが効果はなかつた。また抗腫瘍作用については今までに *in vitro* や動物実験で観察されながら、いまだ臨床的に有効という報告はない。

本症例を当初結核と考えた理由は、年齢が35歳と若く、内視鏡下局所採痰で抗酸菌少数という返事、およびその後の抗結核剤の投与で臨床症状の急速な緩解、諸検査成績の好転、更にそれらを裏づけるような胸部異常影の縮小傾向が認められたことなどである。しかし陰影の縮小はその後の検討で真の腫瘍の縮小よりも、気管支の閉塞による二次的な陰影の消退が主であろうと気付いたのは、むしろ癌と判明した後のことである。

RFP 投与後の血中濃度について、馬場ら⁹⁾は通常量の経口投与後2時間で0~24 μ g(平均6 μ g)、6時間で0.7~17 μ g(平均6.9 μ g)と血中濃度が長く続くと述べ、豊原¹⁰⁾も投与5時間までは高濃度に吸収分布し、滞留時間が比較的長いという。一方 cell culture で RFP に対するヒト sarcoma, melanoma の有効濃度について Winter ら⁷⁾は5~20 μ g/ml であると報告し、これに先がけて Gray ら⁶⁾も同様な結果を報告している。本症例も一時的にせよ好結果をもたらした理由に、RFP の抗腫瘍効果を考えるなら全く根拠のない血中濃度ではない。

一般的に小細胞癌は中枢気管支に発生しやすく、レ線型上肺門型陰影を示し、1年以内に死亡する例が多いと報告¹¹⁾されている。また40歳以下のいわゆる若年者肺癌は、諸家¹²⁾¹³⁾の報告にもある通り肺結核と誤られやすい。まして RFP を含めた抗結核剤の意外な好結果ですつかり結核と信じきつた矢先だけに、癌と判明したときの驚きは今でも忘れえず敢えてこの臨床例を報告した。

む す び

35歳、男性の小細胞癌の1例を結核と誤診し、RFP を含めた抗結核剤を投与したところ当初一定期間臨床症状の急速な緩解と、諸検査成績の改善および陰影の縮小

傾向を認め、ますます結核と誤認した1症例を報告した。

(本文の要旨は97回結核病学会関東支部、46回胸部疾患関東地方会で発表した。また千葉県ガンセンター小黒昌夫博士の御教示に深謝します。)

参 照 文 献

- 1) 志摩 清他: Rifampicin の免疫抑制作用について. 第1報. 遅延型アレルギー, マクロファージ, 多核球の enzyme activity に及ぼす影響, 結核, 49: 371, 1974.
- 2) 長井苑子他: Rifampicin の免疫抑制作用について, 結核, 49: 375, 1974.
- 3) 泉 孝英: RFP の作用動態—免疫抑制作用の面から, 結核, 54: 574, 1979.
- 4) Ben-Ishai, Z. et al.: Rifampicin poxvirus and trachoma poxvirus and trachoma agent, Nature, 224:29, 1969.
- 5) Subak-Sharpe, J.H. et al.: Rifampicin inhibits the growth of some mammalian virus, Nature, 222: 341, 1969.
- 6) Gray, B.K. et al.: Selective inhibition of human cancer cells by drugs which inhibit the RNA dependent DNA polymerase enzyme, Surg. Forum, 22:106, 1971.
- 7) Winter, N.D. et al.: Differential effects of RFP on cultured human tumor cell, Cancer Res., 34:3173, 1974.
- 8) Gallo, R.C. et al.: RNA dependent DNA polymerase of human acute leukemic cells, Nature, 228: Dec. 5. 927, 1970.
- 9) 馬場治賢他: Rifampicin による肺結核の再治療. 後編. 耐性, 血中濃度, 副作用, 結核, 46: 481, 1971.
- 10) 豊原希一: RFP の作用動態. 細菌, 薬理面から, 結核, 54: 576, 1979.
- 11) 能美一政他: 若年者肺癌の臨床像, 日胸, 38: 696, 1979.
- 12) 小山 明他: 若年者肺癌切除例の検討, 肺癌, 第20回肺癌学会総会(昭和54年9月).
- 13) 富田正雄他: 小細胞型未分化癌に対する臨床検討, 胸部外科, 31: 299, 1978.