

原 著

肺癌患者における肺結核の臨床的検討

青木 洋介・黒木 茂高・日浦 研哉
加藤 収・山田 穂積佐賀医科大学内科
受付 平成3年2月25日

A CLINICAL STUDY OF PULMONARY TUBERCULOSIS IN LUNG CANCER PATIENT

Yousuke AOKI*, Shigetaka KUROKI, Kenya HIURA,
Osamu KATOH and Hozumi YAMADA

(Received for publication February 25, 1991)

We have reviewed 442 patients with lung cancer. There were 323 male patients with a mean age of 65.8 yr and 119 female patients with a mean age of 66.0 yr. Histological types of lung cancer were squamous cell carcinoma 177 patients (40.0%), adenocarcinoma 167 (37.8%), small cell carcinoma 75 (17.0%), large cell carcinoma 17 (3.8%) and undifferentiated carcinoma 6 (1.4%). When lung cancer was diagnosed, 55 patients (12.5%) showed tuberculous lesions on the initial chest X-ray film. The majority of these tuberculous lesions were old changes, but only one with cavitory lesion was confirmed to be active. Although there was no statistical significance, the incidence of squamous cell carcinoma was higher in the 55 patients with tuberculous lesions than in the remaining 387 patients without ones.

In the present study, five patients developed active pulmonary tuberculosis while on a therapy of lung cancer. All of these five patients were male and they had advanced lung cancer on admission. The diagnosis of active tuberculosis was made by autopsy in two patients and by culture-positive after death in two. Only one patient was identified to have active tuberculosis by broncho-alveolar lavage. Three of 5 patients showed old tuberculous lesions on the initial chest X-ray film, but all of five patients showed caseoinfiltrative shadows when active tuberculosis occurred. In addition, the prevalence of active pulmonary tuberculosis was significantly higher in the patients with old tuberculous lesions (5.6% : 3 out of 54 patients) than in those without ones (0.52% : 2 out of 387 patients). Finally, all of the five patients died. The causes of death were lung cancer in three patients, both pulmonary tuberculosis and lung cancer in one and pulmonary tuberculosis in one.

Key words : pulmonary tuberculosis, Lung cancer **キーワード** : 肺結核, 肺癌

* From the Department of Internal Medicine, Saga Medical School 1-1, Nabeshima 5-chome, Saga 849 Japan.

はじめに

近年、結核による死亡は急速に減少してきた^{1) 2)}。しかし、高齢者や compromised host においては、結核は最も注意すべき感染症の一つである^{3) ~ 5)}。一方、肺癌は今日最も急増している疾患であり、特に本疾患に対する放射線療法や強力な化学療法の導入は、しばしば感染症合併の原因となっている。肺癌患者での肺結核合併についてはこれまでに数多くの報告がなされているが^{6) ~ 8) 13) 14) 16)}、肺結核は肺癌の治療を困難にするのみならず、しばしば直接死因となることが指摘されている⁵⁾。また、結核が開放性であれば、院内排菌という他入院患者や医療従事者にとって極めて危険な状況が出現する。したがって、われわれが肺癌患者の治療を行う場合には、肺結核の合併には特に注意が必要である。そこで、われわれは当院で経験した肺癌患者を対象に、肺結核合併症例の臨床的検討を行い、その問題点について考察した。

対象および方法

昭和56年10月より平成元年3月までに佐賀医科大学に入院した肺癌患者442名を対象として検討を行った。肺癌の診断は、生検、切除肺、剖検の組織標本で行い、扁平上皮癌、腺癌、小細胞癌、大細胞癌、未分化癌に分類した。活動性肺結核の診断は、結核菌陽性あるいは病理所見での活動性病変の確認で行った。また、全対象患者の肺癌診断時における胸部X線写真について、結核病変を詳細に検討し、有所見者を学研肺結核病型分類に基づいてC（線維乾酪型）、D（硬化型）、Pls（胸膜肥厚型）に分類した。結核病変を認めた患者については、胸部断層写真や胸部CT所見を参考に、肺結核病巣と肺癌病変部との関連についても検討を加えた。さらに、肺癌の治療経過中に活動性肺結核を合併した患者については、その臨床背景を詳細に検討した。なお、検討結果の有意差判定には χ^2 検定を用いた。

結 果

1. 対象肺癌患者の内訳

対象となった肺癌患者は442名であった。男性患者は323名で、50歳未満16名、50~59歳57名、60~69歳148名、70~79歳86名、80歳以上16名で、平均年齢は65.8歳であった。女性患者は119名で、50歳未満8名、50~59歳26名、60~69歳38名、70~79歳34名、80歳以上13名で、平均年齢は66.0歳であった。また、全対象患者の肺癌組織型（表2）は、扁平上皮癌が177名（40.0%）、腺癌167名（37.8%）、小細胞癌75名（17.0%）、大細胞癌17名（3.8%）、未分化癌6名（1.4%）であった。肺癌のstageはI期110名（24.9%）、

II期22名（5.0%）、III期115名（26.0%）、IV期195名（44.1%）であった。

2. 肺癌患者における肺結核の検討

1) 肺癌診断時の胸部X線所見

対象患者442名について、肺癌診断時の胸部X線写真所見を表1に示した。肺結核病変を認めた患者は55名

表1 肺癌患者に認められた肺結核病変

	肺 癌 患 者				計
	結核病変あり			結核病変なし	
	C	D	Pls		
男 性	6	38	1	278	323
女 性	2	8		109	119
計	8	46	1	387	442

(12.4%)で、その内訳はC（線維乾酪型）8名、D（硬化型）46名、Pls（胸膜肥厚）1名であった。このうち活動性結核は1名で、右上葉に $C_2 \cdot Ky_2$ の結核病巣を認め、喀痰培養で結核菌陽性であった。本症例は66歳の男性で、結核病変とは離れた左下葉（S⁶）に小細胞肺癌を認めた。肺結核に対しては直ちにSM、INH、RFPの投与を開始した。肺癌の治療は結核の合併を考慮し、化学療法は施行せず、局所の放射線治療を行った。この患者は治療開始より6カ月後に肺癌により死亡したが、肺結核病型は $C_2 \cdot Ky_2$ から $C_2 \cdot Ky_1$ に改善し、結核菌も陰性化を認めた。一方、他の54名の結核病変は非活動性と考えられ、抗酸菌培養は全例で陰性であった。

次に、肺結核病変の有無による肺癌組織型について表2に示した。肺癌診断時に結核病変を認めた55名の患

表2 肺結核病変の有無と肺癌組織型

	肺癌患者 (%)			計
	結核病変あり	結核病変なし		
扁平上皮癌	28 (51.0)	149 (38.5)	177 (40.0)	
腺 癌	16 (29.0)	151 (39.0)	167 (37.8)	
小細胞癌	9 (16.4)	66 (17.1)	75 (17.0)	
大細胞癌	1 (1.8)	16 (4.1)	17 (3.8)	
未分化癌	1 (1.8)	5 (1.3)	6 (1.4)	
計	55 (100)	387 (100)	442 (100)	

者においては、扁平上皮癌が28名（51.0%）、腺癌16名（29.0%）、小細胞癌9名（16.4%）、大細胞癌1名（1.8%）、未分化癌1名（1.8%）であった。一方、結核病変を認めなかった患者387名においては、扁平上皮癌が149名（38.5%）、腺癌151名（39.0%）、小細胞癌

66名(17.1%)、大細胞癌16名(4.1%)、未分化癌5名(1.3%)であった。また、結核病変を認めた患者で扁平上皮癌の頻度が若干多い傾向を認めたが、有意差はなかった。

また、結核病変を認めた55名の患者について、肺結核病巣と肺癌病変部との関連を検討した結果を表3に示した。肺結核と肺癌が同一葉内に認められた患者は10名であり、この10名の肺結核病型はすべてD(硬化型)で、肺癌組織型は扁平上皮癌5名、腺癌5名であった。他の45名においては、肺結核と肺癌は互いに離れた他葉または対側肺に認められ、肺結核病型はC8名、D

36名、Pls1名であり、肺癌は扁平上皮癌23名、腺癌11名、小細胞癌9名、大細胞癌1名、未分化癌1名であった。

2) 肺癌治療経過中に新たに発症した活動性肺結核の検討

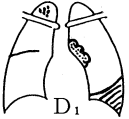

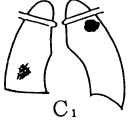
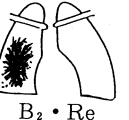

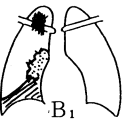

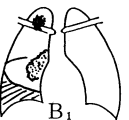


対象患者442名において、肺癌治療経過中に活動性肺結核を合併した患者は5名であった。この5名の肺癌および肺結核の臨床像について表4に示した。5名は66歳から78歳までの男性患者で、平均年齢は69.4歳であった。Performance statusは1が1名(症例2)、3が1名(症例5)、4が3名(症例1, 3, 4)であった。肺癌は扁平上皮癌が3名(症例3, 4, 5)、小細胞癌1名(症例1)、大細胞癌1名(症例2)であり、stageは全員がⅢ以上の進行期肺癌であった。

肺癌診断時の胸部X線写真で陳旧性結核病巣を認めた患者は5名中3名(症例1, 2, 3)で、他の2名(症例4, 5)には明らかな結核病巣を認めなかった。肺癌の治療を受けた患者は4名で、化学療法が2名(症例1: CDDP + VCR + CPM, 症例4: MTX + CPM + PEP)、手術が1名(症例2: 左上葉切除術)、気管支動脈内CDDP注入(BAI)と放射線治療の併用が1名(症例5)に施行された。しかし、4名とも死亡した。

表3 肺結核病巣と肺癌病変部との関連

	同一葉内			他葉または対側肺			計
	C	D	Pls	C	D	Pls	
扁平上皮癌	5			3	19	1	28
腺癌	5			1	10		16
小細胞癌				3	6		9
大細胞癌				1			1
未分化癌					1		1
計	10			8	36	1	55

表4 肺癌治療経過中に発症した活動性肺結核

症例	肺癌 PS, Stage, 治療	肺結核		診断	治療
		胸部X線写真 (肺癌診断時)	胸部X線写真 (死亡時)		
1 (70歳)	小細胞癌(左) 4, IV, 化学療法			剖検	(-)
2 (66歳)	大細胞癌(左) 1, IIIA, 手術			剖検	(-)
3 (78歳)	扁平上皮癌(右) 4, IV, 治療なし			培養	(-)
4 (66歳)	扁平上皮癌(右) 4, IV, 化学療法			培養	(-)
5 (67歳)	扁平上皮癌(右) 3, IIIA, 放射線 BAI			塗抹 培養	SM INH RFP

また、他1名(症例3)は78歳と高齢で、performance status が極度に不良であったため治療は施行されず、本症例も死亡した。5名の肺癌診断時から死亡までの平均期間は4.4カ月であった。

死因については、症例1は剖検で活動性肺結核の合併が認められたが、肺癌が直接死因であり、症例3と症例4も、喀痰培養が死後に陽性と判明し、結核の合併が確認されたが、死因は肺癌であった。また、症例2は肺癌に対して左上葉切除術を施行され、約1カ月後に右肺に浸潤影が出現し、肺炎として治療され、呼吸不全で死亡した。本症例に認められた浸潤影(B₂)は剖検にて活動性肺結核と判明し、肺結核が直接死因であった。

症例5は活動性結核の合併を生前に診断し得た患者であるが、その診断に至るまでの経過を図に示した。患者は右肺S⁶の扁平上皮癌で入院し、右下葉の閉塞性肺炎を伴っていたが、抗酸菌は陰性であった。Performance status が不良なため化学療法は行わず、放射線治療を開始した。その後、自覚所見に一時改善を認めた。しかし、radiation pneumonitisを併発し、プレドニゾン(PSL)を20mgより投与開始したところ、2週間後に右上肺野に新たな浸潤影が出現した。喀痰および気管支洗浄液の抗酸菌は再度陰性であったため、一般細菌による肺炎と考え各種抗生剤を投与した。しかし、胸部X線所見の改善はみられず、3回目の気管支洗浄液で

Gaffky 6号相当の抗酸菌(培養で結核菌と確認)が検出された。肺結核に対しては、SM, INH, RFPによる治療を行ったが、2カ月後に呼吸不全のため死亡した。本症例は、死亡時まで菌の陰性化が認められず、肺癌および肺結核の両者が死因と考えられた。

考 察

今回、われわれは対象とした肺癌患者442名の肺癌診断時の胸部X線写真について、肺結核病変の有無を検討した。その結果、診断時に結核病変を認めた患者は55名(12.4%)であり、このうち1名のみが活動性肺結核であった。他の54名に認められた結核病変は、いずれも線維乾酪型、硬化型、胸膜肥厚型などの非活動性病変で、結核菌も陰性であった(表1)。

両疾患合併例における肺癌の組織別頻度については、小松ら⁶⁾は扁平上皮癌が多い印象を受けると述べ、原ら⁷⁾は同側あるいは同葉発生では扁平上皮癌が、対側発生では腺癌が多い傾向にあったと報告している。われわれの検討では、扁平上皮癌が多い結果を得たが、有意な差は認めなかった。

青木⁸⁾は“肺結核と肺癌の疫学的考察”と題する論文の中で、「肺癌の多くは結核病巣とは離れた部位に発生していた」と述べている。本検討においても、結核病変を認めた55名の中で、肺癌が他葉もしくは対側肺に発

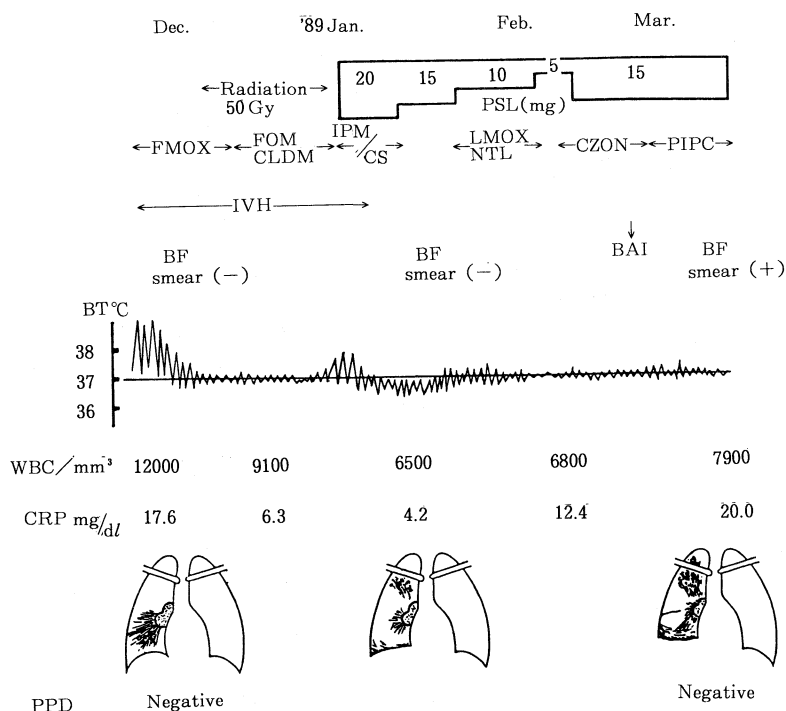


図 臨床経過(症例5, 67歳男性)

生した患者が45名(81.8%)であり、同一区域ないし同一葉に認められた患者は10名であった。一方、1957年に Raeburn, Spencer⁹⁾により癆痕癌の概念が提唱されたが、Shimosatoら¹⁰⁾は、肺癌とくに腺癌の病巣に認められる線維化は癌の進展に伴って形成される、と述べており、今日では後者の見解を支持する報告が多い¹¹⁾¹²⁾。

今回の検討では、肺癌患者442名のうち活動性肺結核を合併した症例は、肺癌治療前の合併患者1名と治療経過中の発症患者5名の計6名であり、その合併頻度は1.36%であった。諸家の検討でもこの頻度は0.4~4%と報告されており⁶⁾⁷⁾¹³⁾、肺癌全剖検例に基づく Neussle¹⁴⁾の報告では、検討年度がやや古いものの、6.4%と高率である。さらに青木⁸⁾は本邦の剖検輯報を基に、「男性は9.9%、女性は5.0%の合併率で、とくに男性では肺癌患者以外の対照群に比べて有意に高い」と報告している。

悪性腫瘍患者における化学療法や、膠原病患者に対するステロイド剤および免疫抑制剤の投与は、活動性肺結核の発症因子として重要であると言われており³⁾⁴⁾、この点については当教室の日浦も既に報告した¹⁵⁾。今回の6名の肺癌患者も、高齢で performance status が不良なことに加え、手術や抗瘤剤投与あるいは放射線治療が施行されており、これらの要因が肺結核発症の契機となったものと考えられる。また、肺癌治療経過中に活動性肺結核を発症した5名中3名は、結核既往病変を認めた患者群からの発症(54名中3名:5.5%)であり、他2名は結核病変のない患者群からの発症(387名中2名:0.52%)であった。両群の頻度差は統計的に有意であった($P < 0.05$)。したがって、結核既往巣を有する肺癌患者は、治療経過中に活動性肺結核を発症する危険性が高く、注意を要すると考えられる。

活動性肺結核を合併した肺癌患者の予後に関しては、本症が直接死因となる危険性も高いが、適切な化学療法により多くは菌の陰性化が認められると言われていた¹³⁾¹⁶⁾。しかし、自験例6名においては、合併した肺結核を生前に診断し得た症例はわずか2名で、他の4名の肺結核はすべて患者の死後に判明したものであった。しかも、肺結核が生前に診断された2名のうち1名(症例5)は肺結核がかなり進行した時期に診断されたため、抗結核剤投与開始時の performance status が極めて不良であり、薬剤投与後も菌の陰性化が得られず、肺結核が直接死因に関与したと考えられた。一方、肺結核が死後に診断された4名では、結核死が1名(症例2)、開放性結核が2名(症例3, 4)であり、後者は特に患者のみならず院内感染の問題を含め、重視すべき結果と考えられる。

最近、感染症のDNA診断法が注目されており¹⁷⁾、

われわれも本法を用いた肺結核の迅速診断法に関する研究を行っている¹⁸⁾。今回の検討結果で示されたように、compromised hostでの肺結核の早期診断が容易ではない現況を考えると、これらの新しい診断法の早期確立が望まれる。

文 献

- 1) 青木正和：世界的にみた結核の動向、臨床と研究、67：2313~2317, 1990.
- 2) 厚生省保健医療局結核・感染症対策室編：結核の統計1988、財団法人結核予防会、1988.
- 3) Yamada, H., Katoh, O., Hiura, K. et al. : The present status of active tuberculosis in a general hospital - A study of 186 cases, Jpn J Med, in press.
- 4) 螺良英郎：Compromised hostにおける肺結核—国療化研第30次B研究報告、結核、66：95~99, 1991.
- 5) Flora, G. S., Modilevsky, T., Antoniskis, D. et al. : Undiagnosed tuberculosis in patients with human immunodeficiency virus infection, Chest, 98：1056-1059, 1990.
- 6) 小松彦太郎、石塚葉子、米田良蔵：肺癌と活動性結核の合併例の検討、結核、56：49~55, 1981.
- 7) 原 宏紀、副島林造、松島敏春：肺結核と肺癌合併の現況：中国四国地方のアンケート調査から、結核、65：711~717, 1990.
- 8) 青木国雄：肺結核と肺癌の疫学的考察、結核、60：629~642, 1985.
- 9) Raeburn, G., Spencer, H. : Lung scar cancer, Br J Tuberc Dis Chest, 51：237-245, 1957.
- 10) Shimosato, Y., Hashimoto, T., Kodama, T. et al. : Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers, Am J Surg Pathol, 4：365-373, 1980.
- 11) Kung, I. T. M., Lui, I. O. L., Loke, S. L. et al. : Pulmonary scar cancer, Am J Surg Pathol, 9：391-400, 1985.
- 12) Madri, J. A., Carter, D. : Scar cancers of the lung : Origin and significance, Hum Pathol, 15：625-631, 1984.
- 13) 松島敏春、原 宏紀、莊田恭聖他：癌と肺抗酸菌感染症との合併例に関する臨床的検討、結核、59：269~275, 1984.
- 14) Neussle, W. F. : Association of bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis, Chest, 23：207-216, 1953.

- 15) 日浦研哉, 山田穂積, 山口常子他: 剖検時に認められた結核病変の臨床及び病理学的検討, 結核, 62: 419~442, 1987.
- 16) Mok, C. K., Nandi, P., Ong, G. B.: Coexistent bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis, J Thorac Cardiovasc Surg, 76: 469-472, 1978.
- 17) 藪内英子, 江崎孝行: 細菌感染症のDNA診断の動向, 日本臨床, 47(増): 755~769, 1989.
- 18) 青木洋介, 加藤 収, 山田穂積他: DNA Hybridization (Microplate 法) による肺結核の迅速診断の試み—基礎的検討—, 結核, 66: 275~276, 1991.