

症例報告

活動性肺結核の治療中に発見された原発性肺癌の2症例

藤澤伸光・永尾玲子・木元克治

国立療養所武雄病院内科

加藤 收・末岡尚子

社会保険佐賀病院内科

青木洋介・山田穂積

佐賀医科大学内科

受付 平成5年11月2日

STUDY OF TWO CASES OF ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS  
COMPLICATED BY LUNG CANCER

Nobumitsu FUJISAWA\*, Reiko NAGAO, Katsuharu KIMOTO,  
Osamu KATO, Naoko SUEOKA, Yohsuke AOKI  
and Hozumi YAMADA

(Received for publication November, 2, 1993)

In this study, we report on two patients diagnosed with active pulmonary tuberculosis who later developed complications of lung cancer. In both instances, lung cancer was not detected until after cessation of tuberculostatic drugs. Both patients were initially considered to be experiencing exacerbation of pulmonary tuberculosis.

Patient 1 was a 77-year-old female. A roentgenogram of her chest revealed a cavitory lesion with infiltration into the right lung field. Her sputum tested positive for acid-fast bacilli. Although she was treated with isoniazid (INH), rifampicin (RFP) and streptomycin sulfate (SM), the RFP and INH treatments had to be discontinued due to liver dysfunction. Her general condition was deteriorated, and pleural effusion appeared on a subsequent chest roentgenogram. Primary squamous-cell lung cancer was confirmed by conducting a trans-bronchial biopsy.

Patient 2 was a 59-year-old male. A roentgenogram of his chest revealed multiple cavitory lesions with infiltration into the bilateral lung field. His sputum also tested positive for acid-fast bacilli. Although he was treated with INH, RFP and SM, INH and RFP treatment had to be discontinued due to liver dysfunction and high fever. The shadow infiltrating the left lung field subsided, but a massive shadow appeared in the right lung field. Primary small-cell lung cancer was confirmed after conducting a sputum cytology.

\*From the Department of Internal Medicine, National Takeo Hospital, Takeo, Saga 843 Japan.

The patients was then administered cisplatin and etoposide. Patient 1 was diagnosed with lung cancer five months after being admitted to the hospital, and Patient 2 ten months after admission. Both patients succumbed due to lung cancer at seven and 26 months, respectively.

Active pulmonary tuberculosis may be complicated by immunosuppression due to anticancer drugs. Therefore great care must be paid toward the initiation of cancer treatment. However, concomitant lung cancer should be actively treated during the use of effective tuberculostatic drugs if the treatment is expected to effectively control the lung cancer.

**Key words :** Active pulmonary tuberculosis, Primary lung cancer, Diagnosis, Therapy

**キーワード :** 活動性肺結核症, 原発性肺癌, 診断, 治療

## はじめに

肺結核の年齢別発症率は高齢者ほど高く、肺癌の発症は65~75歳をピークに急速に増加し続けている。これまで肺結核と肺癌の合併については結核患者で肺癌の発症率が高く<sup>1)2)</sup>、また肺癌患者での肺結核の発症率も高い<sup>3)</sup>など両疾患の関連性が指摘されている。

われわれは前回、肺癌患者における肺結核合併の検討を行い、肺癌患者で肺結核合併率が有意に高いことをはじめ、臨床的問題点を検討し報告した<sup>3)</sup>。今回は胸部X線所見と喀痰中の結核菌陽性から肺結核と診断し、抗結核剤による治療を開始した後に肺癌の合併が確認された2症例を経験した。活動性肺結核の診断が先行した症例での肺癌に対する診断や、その治療の問題点について若干の文献を加え考察する。

## 症 例

<症例1> 77歳, 女性, 主婦。非喫煙者。

主訴: 食欲低下, 微熱。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成4年1月初旬より食欲低下および微熱が持続するため1月28日に近医を受診した。胸部X線写真で右上肺野に空洞を伴う浸潤影を認め、喀痰塗抹検査にて抗酸菌が検出され、肺結核の診断にて2月1日に国立療養所武雄病院へ入院した。

入院時現症: 体温 38.6°C, 血圧 130/80 mmHg, 結膜に黄疸・貧血なく, 表在リンパ節は触知しない。心音・呼吸音は正常であり, 肝脾腫は認めない。

入院時検査成績(表1): 血液検査では白血球は 8,200/mm<sup>3</sup> と正常であったが, 赤沈1時間値 87 mm, CRP 5.7 mg/dl の上昇を認めた。ChEは 93 I.U/l と低下していた。ツベルクリン反応は 5×5/10×7 mm と中等度陽性, 喀痰塗抹検査にて抗酸菌(Gaffky-6号)

が検出された。入院時胸部X線写真(図1左)では右上, 中肺野に広範な浸潤影と空洞を伴う 5.0×5.0 cm の結節影, 左下肺野に軽度の浸潤影(学会分類; bII<sub>2</sub>)を認めた。

入院後経過: 肺結核(後日, DNA診断で結核菌と確定)と診断し, isoniazid (INH) 0.3 g, rifampicin (RFP) 0.45 g, streptomycin sulfate (SM) 0.5 g 毎日の投与を開始した。しかし投与後30日目に GOT 93 I.U/l, GPT 71 I.U/l, T-Bil 2.5 mg/dl と上昇したために RFP, INH を中止し, SM のみを続行した。RFP, INH 中止後14日目に GOT, GPT, T-Bil は正常に復した。しかし発熱が再出現し, 投薬中止による結核の悪化の可能性が高いと考え, INH, RFP をそれぞれ 0.1 g, 0.15 g より再投与した。再投与後16日に再び GOT, GPT が 100 I.U/l 以上に上昇したために RFP, INH の使用は不可能と考え中止した。この時点で入院時の分離菌の耐性検査成績が判明した。INH, RFP, ethambutol (EB) はいずれも不完全耐性で, 他の抗結核薬は感受性を示した。

成績に基づき pyrazinamide (PZA), para-aminosalicylic acid (PAS), SM の3剤併用を開始した。これにより発熱は消失し, 6月以降喀痰から結核菌は分離されなくなり, 空洞病変など胸部X線写真上の改善もみられた。しかし, 一方では食欲低下, 浮腫など全身状態の悪化と赤沈亢進がみられ, 6月の胸部X線写真(図1右)では浸潤影は改善し, 結節影と空洞は消失し縮小したが, 新たに胸水が出現した。

肺結核に対する化学療法の効果は十分得られていると判断されるにもかかわらず, 全身状態の悪化や胸水出現がみられたことにより他疾患の鑑別が必要と考え, 胸部CTを施行した。CTでは両側に胸水が存在し, 右肺門部に径 4.8×2.5 cm の腫瘤と右前胸壁に第4肋骨および胸骨の破壊像を伴う 5.0×4.5 cm の腫瘤を認め(図

表1 入院時検査成績 &lt;症例1&gt;

Urine	normal	ALP	101 I.U/l
Stool occult blood	(-)	BUN	11.6 mg/dl
Peripheral Blood		Cr	0.7 mg/dl
RBC	$370 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Glu	89 mg/dl
Hb	10.6 g/dl	Na	136 mEq/l
Ht	32.2 %	K	4.2 mEq/l
Plt	$43.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Cl	101 mEq/l
WBC	$8200 / \text{mm}^3$	Ca	4.0 mEq/l
Biochemistry		Serology	
TTT	0.8 KU	CRP	5.7 mg/dl
ZTT	10.4 KU	HBs-Ag	(-)
TCH	164 mg/dl	HCV	(-)
TG	104 mg/dl	ESR	87 mm/hr
TP	5.8 g/dl	Blood Gas Analysis (room air)	
alb	3.3 g/dl	pH	7.460
A/G	1.28	Paco <sub>2</sub>	40.8 Torr
T-Bil	0.2 mg/dl	Pao <sub>2</sub>	81.8 Torr
GOT	22 I.U/l	PPD test	5 × 5/10 × 7 mm
GPT	11 I.U/l	Sputum examination	
LDH	332 I.U/l	<i>M. tuberculosis</i>	(+)
γ-GTP	14 I.U/l		
ChE	93 I.U/l		

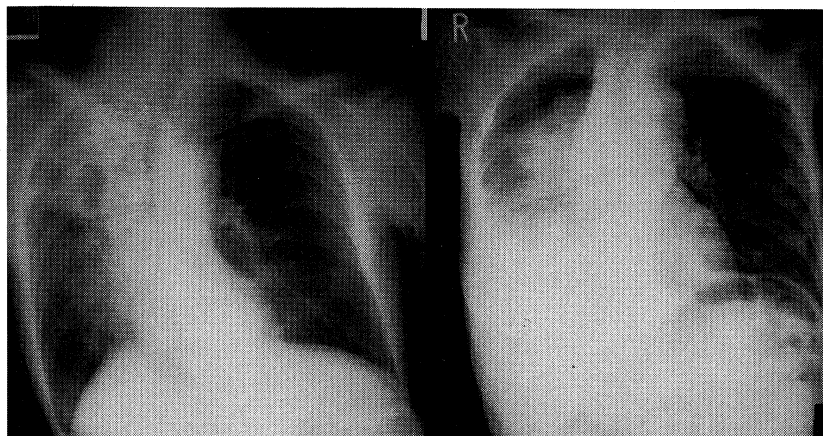


図1 胸部X線写真(症例1)

2), 悪性腫瘍が強く示唆された。気管支鏡では右主気管支に表面が不整で血管に富む易出血性の隆起が見られ、上葉支入口部は白色のプラークで閉塞されていた。

この隆起の生検にて肺癌(扁平上皮癌)の診断が確定し、右前胸壁の腫瘍もその生検から肺癌の骨転移であった。骨転移の存在する stage IV の扁平上皮癌であり、performance status (PS) も grade 4 であったために抗癌剤の適応はないと判断し、PZA, PAS, SM の投与のみで経過を観察した。それ以降も結核菌の再排菌は

認めなかったが、肺癌診断3カ月後に呼吸不全で死亡した。

<症例2> 59歳, 男性, 大工。喫煙指数500。

主訴: 湿性咳嗽, 食欲低下。

家族歴・既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 平成2年の検診にて胸部X線写真の異常を指摘されたが放置していた。平成3年1月中旬から湿性咳嗽, 膿性痰, 食欲低下が出現し持続するために2月15

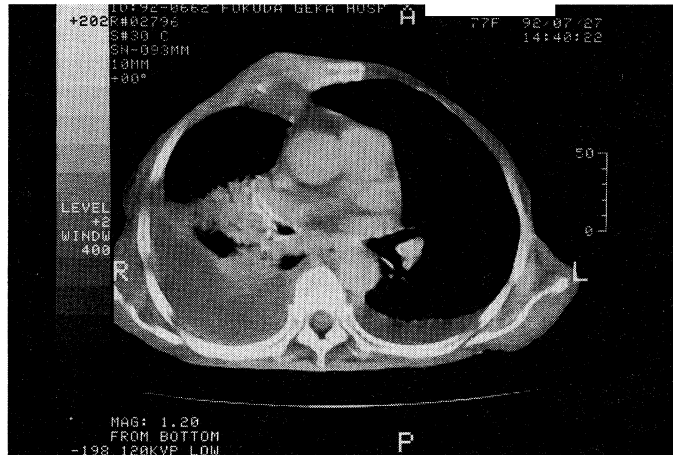


図2 胸部CT (症例1)

表2 入院時検査成績 &lt;症例2&gt;

Urine	normal	LDH	341 I.U/l
Stool occult blood	(-)	$\gamma$ -GTP	55 I.U/l
Peripheral Blood		ChE	68 I.U/l
RBC	$341 \times 10^4 / \text{mm}^3$	ALP	182 I.U/l
Hb	10.5 g/dl	BUN	9.6 mg/dl
Ht	32.8 %	Cr	0.6 mg/dl
Plt	$65.0 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Glu	87 mg/dl
WBC	$12,200 / \text{mm}^3$	Na	130 mEq/l
Biochemistry		K	4.8 mEq/l
TTT	1.5 KU	Cl	96 mEq/l
ZTT	11.0 KU	Ca	4.0 mEq/l
TCH	113 mg/dl	Serology	
TG	76 mg/dl	CRP	21.6 mg/dl
TP	6.2 g/dl	HBs-Ag	(-)
alb	3.4 g/dl	HCV	(-)
A/G	1.18	ESR	115 mm/hr
T-Bil	0.6 mg/dl	PPD test	
GOT	33 I.U/l		0×0/22×17 mm
GOT	17 I.U/l	Sputum examination	
			<i>M. tuberculosis</i> (+)

日に国立療養所武雄病院を受診、胸部X線写真の異常を指摘され同日入院となった。

入院時現症：体温 37.7°C。血圧 116/70 mmHg。

結膜に黄疸・貧血はなく、表在リンパ節は触知しない。心音・呼吸音は正常であり、肝脾腫は認めない。神経学的異常所見は認めない。

入院時検査成績 (表2)：血液検査では白血球  $12,200 / \text{mm}^3$ 、赤沈1時間値 115 mm、CRP 21.6 mg/dl と急性炎症所見が高度で、血液生化学検査では ChE 68 I.U/l、Na 130 mEq/l、Cl 96 mEq/l と低下がみられた。ツベルクリン反応は 0×0/22×17 mm と弱陽性であった。

喀痰塗抹検査にて抗酸菌 (Gaffky-7号) が検出された。分離菌の抗結核薬に対する耐性検査では、INH, SM, EB, RFP すべてに感受性であった。入院時胸部X線写真 (図3左) では左上・中肺野に多数の空洞陰影を伴う浸潤影がみられ、右肺は上肺野に空洞を伴う浸潤影、下肺野に軽度の浸潤影 (学会分類; b II<sub>3</sub>) を認めた。

入院後経過：肺結核 (後日、DNA 診断で結核菌と確定) と診断し、2月15日より INH 0.4 g, RFP 0.45 g, SM 1.0 g 週2回の化学療法を開始した。しかし2月25日に食欲低下が出現、GOT, GPT がそれぞれ 134 I.U/l, 307 I.U/l と上昇したために RFP の投与を中止した。

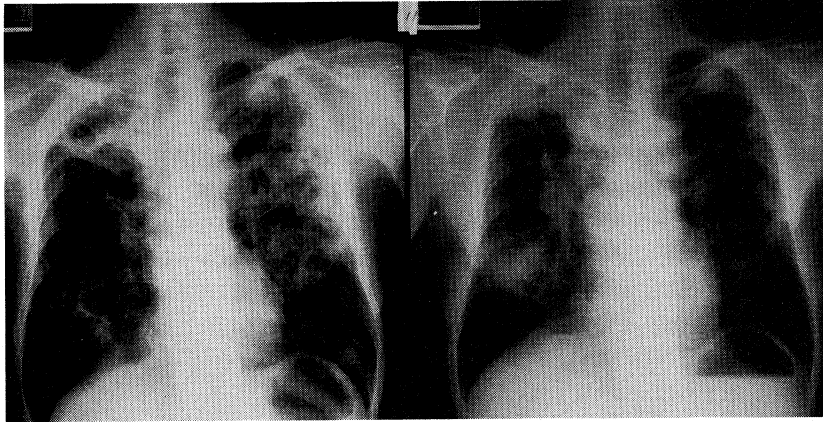


図3 胸部X線写真(症例2)

3月5日の喀痰塗抹検査は陰性であったが、入院以来持続していた発熱は増悪傾向を示した。このためINHの副作用の可能性があると考えINHも中止した。その後発熱は消失したが、4月の喀痰塗抹検査で再び抗酸菌(Gaffky-2号)が検出されたためにRFPを0.15gより開始し、EB, PASを追加した。GOT, GPTの再上昇は認めなかったが、喀痰塗抹・培養検査での結核菌陽性は持続した。

11月15日の胸部X線写真(図3右)では左上、中肺野および右上葉の陰影は改善したが、右下肺野の浸潤影は増大して腫瘤影となり、右肺門リンパ節の腫大がみられた。胸部CTでは右下葉に径5.0×3.0cmで辺縁不整、内部が不均一な腫瘤が存在し、両側肺門部および縦隔リンパ節の腫脹が認められた。腫瘍マーカーでは血液中NSEは65.5ng/mlと上昇し、喀痰細胞診はclass V(小細胞癌)であった。extensive disease(ED)の小細胞性肺癌と診断し、cisplatin+etoposideにて化学療法を3クール施行した。一方、抗結核薬はINHを0.2gより開始し、RFP, EVMの3剤併用にて加療した。抗結核薬の副作用は出現せず、平成4年1月以降、喀痰から結核菌は分離されなくなった。腫瘍も縮小率が85%とpartial response(PR)の状態となった。

同年7月に退院し、外来にてINH, RFPおよびetoposideの内服で経過観察した。しかし胸部X線写真上右下肺野の腫瘤影は再び増大傾向を示し、呼吸困難が出現したために9月22日に再入院となった。入院後cisplatin+etoposideによる化学療法を繰り返したが効果は低下し、平成5年3月25日に死亡した。なお、死亡するまで結核菌の再排菌は認めなかった。

### 考 察

肺結核と肺癌の合併についてはRokitanskyの拮抗

説<sup>1)</sup>以来、肺結核患者は肺癌を合併する可能性が少ないといわれてきた。しかし最近の報告では、その合併率は肺結核の経過中に肺癌を合併したものが0.44~1.42%<sup>1)2)5)</sup>、肺癌の経過中に肺結核を合併したものが0.41~4.24%<sup>2)3)5)</sup>と、両者の合併頻度は一般の肺癌および肺結核罹患率に比べて高いものとなっている。その因果関係は誘因説<sup>6)</sup>と偶然による共存説<sup>7)</sup>があるが、いまだに定説はない。

また両疾患の合併の臨床的な問題点は、互いにその診断が遅れ、治療の時期を失ってしまうことである。入院後、両疾患の合併が確認されるまでに要した期間は、肺結核先行例では1カ月から5カ月<sup>8)</sup>で、肺癌先行例では生前に診断し得た例はわずか33%であった<sup>3)</sup>。

今回の症例は、2症例ともに初診時の喀痰から大量の抗酸菌が検出され、胸部X線写真上も肺結核を強く示唆する所見であり、結核治療開始時には肺癌の合併は考えられなかった。症例1はINH, RFPによると考えられる肝機能障害や発熱によって一時これらの薬剤の中止を余儀なくされ、最終的にPZA, PAS, SMの投与で喀痰の結核菌は陰性化した。胸部X線写真での新たな胸水出現と、全身状態の悪化がきっかけで扁平上皮肺癌の合併が明らかとなった。

症例2はRFP, PAS, SMにて加療し、結核菌の排菌が持続したにもかかわらず、胸部X線写真上、左上・中肺野および右上葉の陰影は改善傾向がみられた。しかし、右下肺野の腫瘤影は右肺門リンパ節腫大を伴って増大し、これらのX線変化から肺結核病変以外の疾患の鑑別が必要と考えられたために精査を施行し、小細胞性肺癌の合併が明らかとなった。入院後肺癌の合併が確認されるまでの期間は症例1で約5カ月、症例2では約10カ月を要した。

今回の症例では、2例ともに抗結核薬による副作用が

出現し、臨床経過の評価に時間を費やさざるを得なかったことが、肺癌の診断をさらに困難にした要因の一つになっているものと考えられる。また、入院から肺癌の診断までの期間とその組織型、stageを考え合わせると、症例1は結核診断時、すでに肺癌がかなり進展していたと思われ、肺癌が直接結核の悪化に関与した可能性は高いと考えられた。症例2では胸部X線像から結核治療開始時には肺癌と思われる陰影は小さく、活動性肺結核の発現には直接関与していなかった可能性が高いと考えられる。しかし、有効と思われる抗結核剤投与にもかかわらず排菌陽性が持続したことに関しては、肺癌の存在が局所的な因子として持続排菌に関与した可能性が高い。

活動性肺結核に合併した肺癌の治療に関しては、肺結核を悪化させる可能性があるために抗結核剤の使用は危険性が高く、慎重な対応が必要である。症例1は肺癌診断時すでに遠隔転移を認め、PSはgrade4と全身状態が極めて不良であり、肺癌に対する集学的治療は不可能であった。

症例2は肺癌診断時のPSがgrade1と全身状態が良好で、肺癌の組織型が小細胞癌と化学療法の効果が期待でき、十分に有効と考えられる抗結核薬が存在し、さらに結核菌排菌持続の原因として肺癌の局所的因子の関与が考えられたために、積極的に肺癌に対する化学療法を行った。その結果、抗癌剤の効果は良好でPRとなり、結核菌の排菌も止まった。本例は結局肺癌の診断後約16カ月後に呼吸不全にて死亡したが、死亡まで結核菌の再排菌は認めなかった。

小細胞肺癌のEDに対するcisplatin+etoposideの併用化学療法によるmedian survival time (MST)は222日であったという報告<sup>9)</sup>があるが、この症例2は443日とその報告よりもむしろ良好な成績であった。抗癌剤が宿主の感染防御機能を抑制し、感染の急速な進展を引き起こす危険性があることは明白であるが、症例2の成績からすると、有効な抗結核薬の使用が可能であれば必ずしも活動性結核の存在が肺癌治療のマイナス因子とはならないと思われる。結核先行型の肺癌については、

抗癌剤による化学療法も慎重さが必要であるが、有効な抗結核薬が存在し抗癌剤の効果が期待できれば、肺癌の治療も積極的に考慮すべきと考えられる。

## 結 語

結核排菌患者の治療中に発見された原発性肺癌の2例を報告した。肺結核と肺癌は合併する頻度が高く、臨床的にはその診断に時間がかかる。また抗癌剤による化学療法も結核を悪化させる可能性があるために慎重な対応が必要であるが、有効な抗結核薬が存在し、抗癌剤の効果が期待できる場合には積極的に化学療法を施行する必要があるものと考えられる。

## 文 献

- 1) Gerstl B, Warring FC, Howlett KS: Cancer and pulmonary tuberculosis. *Am Rev Tuberc.* 1946; 54: 470-487.
- 2) 原 宏紀, 副島林造, 松島敏春: 肺結核と肺癌合併の現状: 中国四国地方のアンケート調査から, 結核. 1990; 65: 711-717.
- 3) 青木洋介, 黒木茂高, 日浦研哉, 他: 肺癌患者における肺結核の臨床的検討, 結核. 1991; 66: 727-732.
- 4) Rokitsansky C: *A Manual of Pathological Anatomy.* London. 1854; 1: 311.
- 5) 小松彦太郎, 石塚葉子, 米田良蔵: 肺癌と活動性肺結核の合併例の検討, 結核. 1981; 56: 49-55.
- 6) 中村憲二, 李 龍彦, 中元賢武, 他: 肺結核病棟における肺癌, 結核. 1981; 56: 403-406.
- 7) 松山智治: 肺癌と肺結核, 臨床医. 1981; 7: 1678.
- 8) 近畿地区国療胸部疾患研究会: 近畿地区国療における抗酸菌症の現状, 医療. 1991; 45: 1175-1181.
- 9) 斎藤龍生, 土屋 智, 湊 浩一, 他: 肺小細胞癌における Cisplatin+Etoposide 併用化学療法の臨床効果, 日癌治. 1988; 23: 744-751.