

原 著

肺癌患者に見られた活動性肺結核症の臨床的検討

¹田村 厚久 ²蛇沢 晶 ¹田中 剛 ¹立田 秀生
¹坪井 知正 ¹永井 英明 ¹林 孝二 ¹相良 勇三
¹川辺 芳子 ¹赤川志のぶ ¹長山 直弘 ¹町田 和子
¹倉島 篤行 ¹佐藤 紘二 ¹福島 鼎 ¹四元 秀毅
¹毛利 昌史

¹国立療養所東京病院呼吸器科, ²同病理

ACTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS IN PATIENTS WITH LUNG CANCER

¹*Atsuhisa TAMURA, ²Akira HEBISAWA, ¹Go TANAKA, ¹Hideo TATSUTA,
¹Tomomasa Tsuboi, ¹Hideaki NAGAI, ¹Koji HAYASHI, ¹Yuzo SAGARA,
¹Yoshiko KAWABE, ¹Shinobu AKAGAWA, ¹Naohiro NAGAYAMA,
¹Kazuko MACHIDA, ¹Atsuyuki KURASHIMA, ¹Koji SATO,
¹Kanae FUKUSHIMA, ¹Hideki YOTSUMOTO, and ¹Masashi MORI

¹* *Department of Respiratory Diseases, Tokyo National Chest Hospital,*
² *Department of Pathology, Tokyo National Chest Hospital*

To clarify the features of the coexistence of active pulmonary tuberculosis in patients with lung cancer, we analyzed clinical data on 25 cases with coexisting lung cancer and active pulmonary tuberculosis encountered at Tokyo National Chest Hospital during the period from 1991 to 1998. There were 23 men and 2 women, with a mean age of 70 years. The incidence of lung cancer among patients with active pulmonary tuberculosis at our hospital was 0.7 per cent, while the incidence of active pulmonary tuberculosis in untreated lung cancer patients at our hospital was 1.9 per cent. We classified the 25 cases into 2 groups as follows: (1) tuberculosis sequential to lung cancer (11 cases) and (2) tuberculosis concurrently detected with lung cancer (14 cases). All patients in the former group were transferred from other hospitals after diagnosing the coexistence of pulmonary tuberculosis during the management of lung cancer. Histological types of lung cancer were squamous cell carcinoma in 12, adenocarcinoma in 9, and small cell carcinoma in 4, and as to the disease stage, stages III to IV were predominant. Analysis on relationship of chest X-ray findings between lung cancer and pulmonary tuberculosis revealed that in general, the location of lung cancer and tuberculosis seemed to be independent. Tuberculosis in the sequential group was more extensive and severer than in the concurrent

*〒204-8585 東京都清瀬市竹丘3-1-1

* 3-1-1, Takeoka, Kiyose-shi, Tokyo 204-8585 Japan.
(Received 23 Mar. 1999/Accepted 19 Aug. 1999)

group. In the concurrent group, treatment for tuberculosis was successful except for one case, and coexisting tuberculosis did not seem to affect the course of lung cancer among this group. However, in the sequential group, 5 patients died within 3 months, 2 of them died of tuberculosis. We consider that in the management of lung cancer, physicians should consider the possibility of coexistent active pulmonary tuberculosis and should not make delay in the diagnosis of active pulmonary tuberculosis.

Key words : Lung cancer, Active pulmonary tuberculosis, Coexistence of lung cancer and pulmonary tuberculosis, Clinical findings

キーワード : 肺癌, 活動性肺結核症, 肺癌と肺結核症の合併, 臨床所見

はじめに

肺癌と肺結核症の合併については古く1810年のBayle¹⁾の最初の報告以来幾多の研究がなされてきた。現代においても依然として結核症は本邦最多の感染症であり、また、肺癌も胃癌と一、二を争うほど多い悪性腫瘍であるところから、この両者の合併する病態を検討することは今日的にも意義深いものといえる。また、近年の肺癌治療の高度化に伴い、日和見感染としての肺結核症合併の可能性も増大しているものと思われる。しかしながら現実には、結核病床を有する呼吸器科あるいは病院は減少し続けており、肺癌と結核症の合併に対する関心、経験の低下も危惧されるところである。

以上の推移を背景に、今回われわれは日常診療、特に肺癌診療への寄与を目的として、当院で経験した肺癌患者に見られた活動性肺結核症の現状について臨床的検討を行った。

対象と方法

肺癌と活動性肺結核症の合併についての研究では、病因論的あるいは疫学的観点を中心に据え、結核先行群、同時発見群、肺癌先行群を包括して対象としたものが多い^{2)~4)}。しかし、結核先行群では肺癌確定時にすでに排菌消失していることが普通であり、さらには結核治療終了後に初めて肺癌の合併が確認されることも少なくない。このような症例の存在は上述の観点からは意味のあるものだが、肺結核症の存在が肺癌の診療に与える臨床的影響は大きなものとはならない。本研究では肺結核症の存在が肺癌患者の診療にどのような影響を与えているかを明らかにするため、研究対象を、肺癌と活動性肺結核症の両者の診断の間隔が1カ月以内のもの(同時発見群)と肺癌の経過中に活動性肺結核症の併発を見た群(肺癌先行群)の2群とした。肺癌の経過中とは担癌もしくは担癌の可能性のあるものと定義し、具体的には、

手術例では転移巣、再発巣への手術も含め最終手術より観察5年以内のものを、非手術例では全例を対象とした。

以上の定義を基に1991年~98年に当院で入院治療を行った、肺癌に排菌陽性の活動性肺結核症を合併した25例を対象とした。

研究方法は臨床資料の解析によった。すなわち、患者背景、肺結核症の状態、肺癌の状態、胸部X線像やCT像、治療経過や予後についての評価を行い、さらにこれらの因子について同時発見群と肺癌先行群の比較検討を行った。

結 果

対象25例の背景因子(表1)では男性23例、女性2例と男性が大半を占め、平均年齢は70歳と高齢で、喫煙歴は20例に認められた。肺癌先行群は11例、同時発見群は14例で、両群間に性差、年齢差はなかった。ま

表1 活動性肺結核症合併肺癌患者の背景因子

	肺癌先行群	同時発見群	計
症例数	11	14	25
性			
男性	10	13	23
女性	1	1	2
平均年齢 (範囲)	71 (43~90)	69 (62~81)	70
PS*			
0~2	6	11	17
3~4	5	3	8
合併症			
糖尿病	2	0	2
その他	3**	2***	5
結核既往	2	5	7

* Performance status

** ステロイド依存気管支喘息, 肺線維症, 慢性腎不全各1例

*** 肝硬変1例, 後天性免疫不全症候群各1例

表2 肺癌の状態

	肺癌先行群	同時発見群	計
部位			
右上葉/中葉/下葉	3/0/4	3/1/7	6/1/11
左上葉/下葉	2/2	3/0	5/2
組織型			
扁平上皮癌	7	5	12
腺癌	4	5	9
小細胞癌	0	4	4
病期 (初発時)			
I/II	(4)/(0)	1/2	
III/IV	(6)/(1)	8/2	
不明	(0)	1	
治療 (初発時)*			
支持療法のみ	9 (2)	3	
化学療法	1 (4)	5	
放射線療法	2 (4)	7	
手術療法	0 (2)	3	
肺癌発症から肺結核発症までの期間			
1～6カ月	5		
6～24カ月	4		
24カ月～	2		

* 重複あり

た、肺癌先行群は全例他院で肺癌診療中（入院中6例、外来通院中5例）の肺結核発症による当院紹介入院例であるのに対し、同時発見群はいずれも肺癌もしくは肺結核症で当院紹介入院時に両者の合併が確認された症例であった。両群を通じ、INHなどの抗結核剤の予防投与を受けていた症例はなかった。また、肺癌先行群は同時発見群に比し、Performance status (PS) 不良例や糖尿病などの合併症を有するものが目立った。肺結核症の既往については同時発見群にやや多い傾向があったが、既往の有無にかかわらず、対象25例の胸部X線像には胸膜肥厚、癒着や線維性石灰化巣など軽微なものも含めて、いずれも何らかの陳旧性結核陰影が認められた。

なお、1991年から1998年に当院で入院治療を行った排菌陽性の活動性肺結核症患者数は3,348例で、肺結核症から見た肺癌合併は0.7 (25/3,348) %であった。一方、同期間に当院で入院治療を行った肺癌新規（未治療）症例845例から見た肺結核症合併は、同時発見群の14例に肺癌先行群のうち他院で肺癌への治療はされず観察のみ行われていた2例を加えた16例、1.9 (16/845) %であった。

表2に対象25例の肺癌の状態を示す。肺癌はどの肺葉にも見られたが、右下葉が11例と多かった。組織型については扁平上皮癌が12例、腺癌9例、小細胞癌4

表3 肺結核症の状態

	肺癌先行群	同時発見群	計
拡がり			
不明	3	1	4
III 1	0	1	1
III 2	0	2	2
II 1	0	2	2
II 2	7	8	15
II 3	1	0	1
塗抹			
0号	1	1	2
1～5号	3	8	11
6～10号	7	5	12
治療			
HRE	6	13	19
HREZ	1	1	2
HRESZ	2	0	2
その他	2	0	2
菌陰性化までの期間			
1カ月	1	4	5
2カ月	5	9	14
陰性化せず*	5	1	16

HRE: INH+RFP+EB

HREZ: INH+RFP+EB+PZA

HRESZ: INH+RFP+EB+SM+PZA

* 菌陰性化前の死亡例

例と扁平上皮癌が優位であった。肺癌診断時の病期では肺癌先行群、同時発見群ともにⅢ期、Ⅳ期が多数を占めていた。また、肺癌先行群では肺癌発見から肺結核症発症まで6カ月以内の症例が約半数を占め、ほとんどが2年以内の発症であった。治療について、肺癌先行群においては肺癌初発時には切除、cisplatinを含む抗癌剤投与、原発巣への放射線照射等の積極的治療を受けていた症例が大半であったが、肺結核症発症後はすでに癌への治療は終了、あるいはPS不良等のため支持療法のみがなされる場合が多かった。一方、同時発見群ではPS不良例を除き、結核治療開始後2カ月以内（塗抹陰性化後）の切除や1カ月以内の抗癌剤、放射線治療など結核治療とほぼ並行した形で肺癌への積極的治療が行われていた。

肺結核症の状態については肺癌先行群と同時発見群で差異が見られた（表3）。すなわち肺癌先行群の肺結核症はほとんどがⅡ2～Ⅱ3型の空洞を伴う広汎病変を呈していた（図1）のに対し、同時発見群ではⅡ1型や非空洞性病変（Ⅲ型）も若干見られた（図2）。なお、25例中4例では結核病変の拡がりをX線画像上確定できなかった。病変の拡がりを反映して、塗抹6号以上の大量排菌例は同時発見群では14例中5例であったのに対し、肺癌先行群では11例中7例を占めていた。

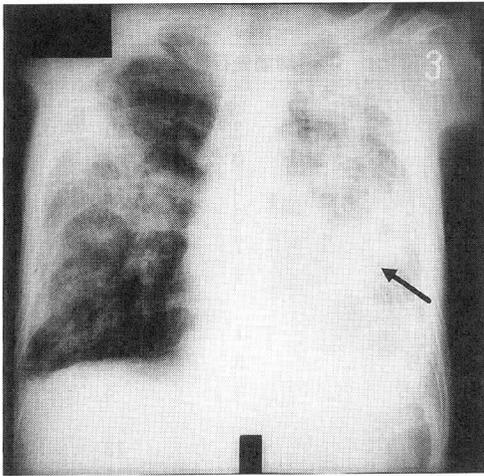


図1 肺癌先行群の症例の胸部単純X線像（左下葉の肺腺癌〈Ⅳ期、矢印〉の抗腫瘍治療中に併発した肺結核症〈bⅡ3〉）

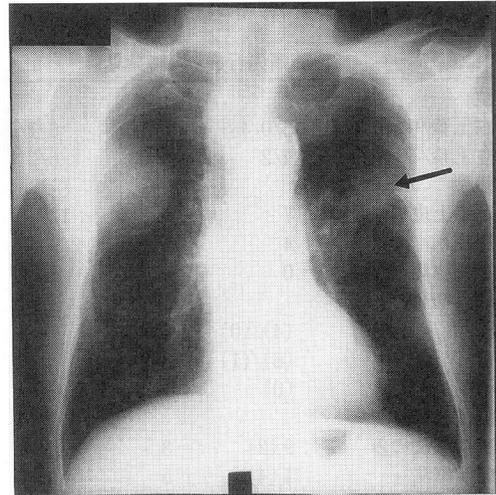


図2 同時発見群の症例の胸部単純X線像（右上葉の肺腺癌〈Ⅲ期〉で当院入院時に発見された肺結核症〈I II 1、矢印〉）

表4 肺癌原発巣と肺結核主病巣の位置関係

	肺癌先行群	同時発見群	計
同側肺	7	6	13
同一葉（混在*）	3(2)	3(1)	6(3)
他葉	4	3	7
他肺	3	8	11
不明	1	0	1

* X線画像上結核病変の拡がりは不明だが、気管支鏡検査より同一肺葉内で肺癌と肺結核症が混在していることが確認された症例

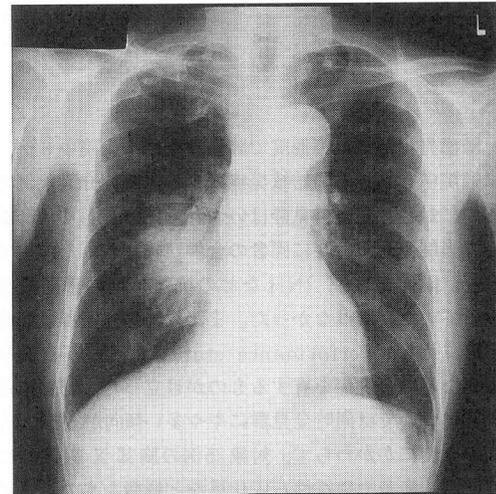


図3 同時発見群の症例の胸部単純X線像（右中葉の肺扁平上皮癌〈Ⅱ期〉と肺結核症。X線画像では結核病変の拡がりは不明だが、気管支鏡下、右中葉からの細胞診と抗酸菌塗抹、培養検体より両者の混在が確認された）

結核治療および予後については、同時発見群では入院後1カ月以内の早期他病（敗血症）死1例を除く13例で2カ月以内に菌陰性化が得られ、予後は生存中3例、癌死8例（6カ月以内4例、6～24カ月4例）で、他病死も3例あったが、結核死はなかった。一方、肺癌先行群11例中5例は入院後3カ月以内に菌陰性化が得られないまま死亡しており、その死因は癌死2例、他病死1例のほか、2例は結核死であった。なお、残りの6例については菌陰性化後、肺癌診療を行っていた元の施設へ帰院したため予後は不明であった。

胸部単純X線やCT像、さらに一部症例では気管支鏡所見も加えて評価した肺癌と肺結核症の位置関係は多様で、特定の傾向は見られなかった（表4）。ただ25例中6例では癌原発巣と結核主病巣が同一肺葉（下葉4例、上葉2例）内に認められた。このうち3例はCTも含めたX線画像上結核病変の拡がりは不明だが、気管支鏡

検査によって同一肺葉内で両病変が混在していることが確認された症例であった（図3）。

考 察

肺癌と肺結核症の合併に関してはRokitansky⁵⁾の括

抗説、Friedrich⁶⁾の癥痕癌説などの病因論的な研究や肺癌と肺結核症の罹患率が一定とするCampbell⁷⁾の疫学的研究など、欧米における歴史的な研究のほか、本邦でも数多くの臨床病理学的研究がなされてきた^{2)~4)8)~16)}。これらの研究をまとめると、両者の合併は男性、高齢者、喫煙者に多く見られ、扁平上皮癌が優位で^{2)~4)13)15)}、疫学的に肺結核症患者では肺癌の合併が高率であることが示されている²⁾³⁾¹³⁾¹⁶⁾。両者の頻度には年代や剖検例、臨床例など対象の違いによる差異はあるものの、臨床例ではおおそ活動性肺結核症の1~2%に肺癌が、肺癌の1~5%に活動性肺結核症が合併するという^{2)~4)8)12)~15)}。今回の研究では過去の報告同様、肺結核合併肺癌患者には喫煙歴を有する男性の高齢者が多く、扁平上皮癌が優位であった。頻度については、活動性肺結核症の0.7%に肺癌が見られ、過去の報告より若干低かった。しかし、今回の当該期間内には研究対象から除外した肺結核症先行の肺癌症例も数例あることを考え併せると、1980年代およびそれ以前と同様、1990年代においても活動性肺結核症患者における肺癌合併の頻度は1%程度で推移しているものと考えられる。他方、肺癌患者における活動性肺結核症の合併も1.9%と少なかった。ただこの数字は当院の未治療肺癌症例のみから見たもので、この中にいわゆる日和見感染としての肺結核症続発例が存在しなかったことが影響していると考えられた。肺癌先行群、すなわち肺癌患者に続発する活動性肺結核症には日和見感染の要素が大きく、年代による差異よりも対象の取り方や肺癌治療の内容などにより修飾され、施設間や報告間のばらつきが生じているものと推察される。

肺癌と活動性肺結核症の病因論においては癥痕癌の概念が一世を風靡してきた⁶⁾¹⁷⁾。しかし、Shimosatoら¹⁸⁾は癥痕が癌に先行して起こるよりも末梢肺腺癌の結果として生じている例があることを病理的に明らかにし、以後その考えは広く受け入れられている¹⁹⁾。実際の報告でも肺癌病変と肺結核病変はしばしば同一肺葉に存在するものの、通常両者は離れて存在し、癥痕癌は稀とするものが多い^{2)9)~11)20)}。当院の結核後遺症患者における肺癌15例の検討²¹⁾でも肺癌陰影と結核性癥痕を意味する陳旧性肺結核病変とは特定の位置関係はなく、両者が混在しているのは1例(6.7%)にすぎなかった。今回の症例でも肺癌病変と肺結核病変に特定の位置関係はなかったが、同一肺葉内で肺癌病変と肺結核病変が混在していたのは3例(12%)あった。かつて影山ら¹⁰⁾は剖検肺の検討から同一肺葉に癌と結核が共存する場合、結核病変の再燃像が認められることが多いと指摘しており、またその場合、病理学的に結核病変が癌病変を侵食している像が見られることもとされる²²⁾。当院の症例において陳旧性結核病変よりも活動性結核病変に癌と

の共存がより高率に見られたことを説明するには癥痕癌というよりも、肺癌の進展に伴い、近接した領域の被包化されていた陳旧性結核病変が再燃したと見る方がより合理的と思われる。

以上の肺癌と活動性肺結核症合併に関する過去の報告との対比のほか、今回の研究で注目すべきは肺癌先行群と同時発見群の臨床像の違いである。これまでの報告では肺結核合併肺癌の予後が非合併例に比し短いとする報告はわずか²³⁾で、一般的には肺癌と肺結核症はお互いの予後に影響し合わず、肺癌が合併していても結核治療は順調に進み、菌陰性が得られるとされる¹⁵⁾²⁴⁾²⁵⁾。今回の研究においても、同時発見群では肺結核症の存在は肺癌の治療、経過に大きな影響を与えていなかったが、肺癌先行群の結核病変はより広汎で、排菌も止まらぬまま結核死する症例も見られた。

日和見感染としての肺結核症について、山岸ら²⁶⁾は消化器癌では空洞性病変(Ⅱ型)が多いものの、肺癌では非空洞性病変(Ⅲ型)が多いとし、これは呼吸器科医が他科医より肺結核症についての知識が高く、早期に結核診断がなされるためであろうと推察している。また、ステロイド剤を含む長期免疫抑制療法や造血器腫瘍治療において、INHなどによる化学予防の意義が認知されている²⁸⁾²⁹⁾のに対し、肺癌診療においては、INHによる副作用の可能性や結核早期診断で容易に菌陰性化が得られることを根拠に抗結核薬予防投与には否定的な見解が多く¹⁵⁾²⁵⁾²⁷⁾、当院でも明瞭な陳旧性結核病変を有する肺癌患者に種々の理由で長期ステロイド剤投与がなされる場合など、限られた症例に対して主治医の判断でINH予防投与がなされている程度である。しかし、本研究の肺癌先行群には上述の一般的見解の前提である結核早期診断がなされず、重症化して初めて結核症の合併が判明した症例が少なからず存在した。現代の癌治療においては、積極的治療が終了した後は患者のquality of life(QOL)を考えた在宅医療が基本となっている。このため結核症の発見が遅れる場合もあったものと推察されるが、一方では結核症に対する関心、知識の低下が呼吸器科医にも及んできている可能性も否定できない。

結核病棟での肺結核症診療と非結核病棟での肺癌診療の経験から、筆者はさまざまな制約を有し、大半の患者が1~3カ月で自他覚的に歴然と軽快、退院していく結核病棟での肺癌診療は、患者のQOLや精神的ストレスの点から問題が多いと感じている。肺癌診療においては肺結核症合併をできるだけ早期に発見し、患者のQOLやひいては予後を損なうことのないよう、細心の注意をもって管理すべきである。

文 献

- 1) Bayle GI: Recherches sur la Phthisie Pulmonaire, Gabon, Paris, 1810, 310.
- 2) 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. 1981; 56: 49-55.
- 3) 小川伸郎, 荒井他嘉司, 稲垣敬三, 他: 活動性肺結核と肺癌の合併例の検討. 日胸. 1990; 49: 901-907.
- 4) 原 宏紀, 副島林造, 松島敏春: 肺癌と肺結核合併の現況: 中国四国地方のアンケート調査から. 結核. 1990; 65: 711-717.
- 5) Rokitsansky C: A Manual of Pathological Anatomy, Vol.1, Blanchard and Lea, Philadelphia, 1855, 237-238.
- 6) Friedrich G: Periphäre Lungenkrebe auf dem Boden pleuranaher Narben. Virchows Arch. 1939; 304: 230-247.
- 7) Campbell AH: The relationship between cancer and tuberculosis mortality rates. Brit J Cancer. 1961; 15: 10-18.
- 8) 河合直次, 香月秀雄: 肺癌と肺結核との関連. 結核. 1953; 31 (増刊号): 1-28.
- 9) Miyaji T, Kitamura H, Senno T, et al.: Morphological study of 406 cases of bronchogenic carcinoma in Japan. GANN. 1955; 46: 523-548.
- 10) 影山圭三, 花岡和明: 肺結核と肺癌. 結核. 1975; 50: 607-611.
- 11) 板野龍光, 杉本直人, 西井保司, 他: 肺癌と肺結核の合併—日本病理剖検輯報, 過去18年の観察—. 日胸. 1979; 38: 197-201.
- 12) 八塚陽一, 松山智治, 沢村猷児, 他: 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. 1980; 20: 21-32.
- 13) 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.
- 14) 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.
- 15) 倉沢卓也, 高橋正治, 久世文幸, 他: 肺癌と活動性肺結核の合併症例の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 119-125.
- 16) Aoki K: Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. Jpn J Clin Oncol. 1993; 23: 205-220.
- 17) Raeburn C, Spencer H: Lung scar cancers. Brit J Tuberc Dis Chest. 1957; 51: 237-245.
- 18) Shimosato Y, Suzuki A, Hashimoto T, et al.: Prognostic implications of fibrotic focus (scar) in small peripheral lung cancers. Am J Surg Pathol. 1980; 4: 365-373.
- 19) Madri JA, Carter D: Scar cancers of the lung: origin and significance. Hum Pathol. 1984; 15: 625-631.
- 20) 青木国雄: 肺結核と肺癌の疫学的考察. 結核. 1985; 60: 629-642.
- 21) 田村厚久, 永井英明, 相良勇三, 他: 結核後遺症に合併した肺癌症例の検討. 結核. 1998; 73: 619-624.
- 22) 田ノ上雅彦, 益田貞彦, 吉澤靖之, 他: 同一肺葉内に一塊となって認められた肺癌と活動性肺結核の1合併例. 日胸. 1985; 44: 220-223.
- 23) Chen YM, Chao JY, Tsai CM, et al.: Shortened survival of lung cancer patients initially presenting with pulmonary tuberculosis. Jpn J Clin Oncol. 1996; 26: 322-327.
- 24) Mok CK, Nandi P, Ong GB: Coexistent bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. J Thorac Cardiovasc Surg. 1978; 76: 469-472.
- 25) 小松彦太郎, 永井英明, 佐藤紘二, 他: 悪性腫瘍と活動性肺結核合併症例の臨床的検討. 結核. 1995; 70: 281-284.
- 26) 山岸文雄, 佐々木結花, 鈴木公典: Compromised hostの結核: 臨床から. 結核. 1993; 68: 605-610.
- 27) Alhashimi MM, Citron ML, Fossieck BE, et al.: Lung cancer, tuberculin reactivity, and isoniazid. South Med J. 1988; 81: 337-340.
- 28) Millar JW, Horne NW: Tuberculosis in immunosuppressed patients. Lancet. 1979; 2: 1176-1178.
- 29) 森内幸美, 上平 憲, 佐藤智子, 他: 造血器腫瘍患者における感染予防(Ⅱ)—結核症の合併とisoniazidの予防投与について—. 臨床血液. 1991; 32: 199-204.