

肺癌を合併した肺 *Mycobacterium avium* complex 症 13例の臨床的検討

細田 千晶 萩原 恵里 篠原 岳 馬場 智尚
西平 隆一 小松 茂 小倉 高志

要旨：〔目的〕肺癌と肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症の合併については僅かな症例数での報告が散見されるにすぎない。今回、われわれは肺MAC症と肺癌の合併症例の特徴を検討した。〔対象〕2006年から2012年の間に当院に肺MAC症で受診した症例のうち肺癌を同時期に合併した症例を対象に臨床的検討を行った。〔結果〕肺MAC症530例中、肺癌合併症例は13例(2.4%)。13例の内訳は、男性6例、女性7例、平均73歳で、喫煙者は5例であった。同時発見群6例、肺MAC症先行群7例であった。癌の組織型は腺癌9例、小細胞癌2例、その他2例で、進行期はI～ⅢA期の症例が11例と多数を占め、そのうち小細胞癌の1例を除く10例に対し切除術が行われていた。肺MAC症と肺癌の病変は10例で同一肺葉内に存在していた。肺MAC症の病変は12例で両側に認められたが、拡がりには日本結核病学会の分類で1が9例、2が4例であった。肺MAC症に関しては治療を行ったのは7例で、そのうち2例は副作用により短期間で中止していた。6例は無治療だった。〔結論〕今回の検討では肺MAC症と肺癌の合併率は高く、肺癌・肺MAC症ともに比較的早期の症例が多かった。同一肺葉内に病変が存在する症例が多く、診断が遅れないように両者の合併に注意が必要である。

キーワード：肺非結核性抗酸菌症, 肺癌, 合併

はじめに

本邦では肺癌と肺結核症の合併に関する研究が数多くなされ、男性、高齢者、喫煙者に多く、扁平上皮癌が優位である特徴が知られている。また、肺癌の1～5%に肺結核症が合併するとも報告されている^{1)~5)}。一方、肺非結核性抗酸菌 (NTM) 症と肺癌の合併については僅かな症例数での報告が散見されるにすぎない^{6)~10)}。しかし近年のわが国の肺NTM症患者の増加とともに、両疾患の合併例を稀ならず経験するようになった。その中で最も頻度の高い肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と肺癌の合併例についてのまとまった報告はほとんどない。今回、われわれは肺MAC症と肺癌の合併症例の臨床的特徴を後方視的に検討したので報告する。

対象と方法

神奈川県立循環器呼吸器病センターに2006年から2012年の間に肺MAC症の診断で受診した症例のうち、肺癌を同時期に合併した症例を対象に後方視的に検討を行った。肺MAC症の定義は2003年4月の日本結核病学会の肺NTM症の診断基準を満たすものとした。また、肺癌に関しては、I期肺癌術後などの、癌の残存や再発がない状態で肺NTM症と診断されたものを除き、明らかに担癌状態であると考えられる症例を対象とした。

臨床資料、すなわち患者の背景因子、肺癌の状態、肺MAC症の状態、両疾患の画像上の特徴、治療経過について解析した。なお肺MAC症と肺癌の発見時期については、肺MAC症先行、同時発見、肺癌先行の3群に分けた。両疾患の診断の期間が1カ月以内のものを同時発見

と定義した。

結 果

2006年から2012年の間に当センターに肺MAC症の診断で受診したのは530例であった。そのうちの13例(2.4%)に肺癌の合併を認めた(Table 1)。同時発見6例, 肺MAC症先行7例であり, 肺癌先行例はいなかった。患者背景は, 男性6例, 女性7例。平均73歳で, 喫煙者は5例であった。喫煙者は5例とも男性で, 全員がCOPDを合併していた。男女別の合併率はそれぞれ男性3.6%, 女性1.9%であった。

肺癌の臨床的特徴をTable 2に示す。癌の組織型は腺癌9例と腺癌が最も多かった。全例が末梢発生であり, 中枢気道発生の症例はなかった。進行期はI期5例, II期2例, III期5例, IV期1例であり, I~III A期の症例が11例と多数を占めていた。そのうち小細胞癌の1例を除く10例に対し切除術が行われていた。肺MAC症が先行した場合に, 肺癌の病期がより進行していることが多い傾向があった。

合併例の肺MAC症の特徴をTable 3に示す。肺MAC症の病変は12例で両側に認められたが, 拡がり日本結核病学会の分類で1が9例, 2が4例であった。肺MAC症に関しては治療を行ったのは7例で, 全例がリファンピシン, エタンブトール, クラリスロマイシンの3剤で治療されていた。そのうち2例は副作用により短期間で中止していた。6例は無治療だった。

肺MAC症と肺癌の解剖学的関係については, 全例で肺MAC症と肺癌の病変は同側肺に存在していた。また, 同一肺葉内に存在するものは10例と多かった。肺癌診断時に12例で気管支鏡検査を施行されており, そのう

ち肺癌と同部位の気管支洗浄液でMACが検出されたのは9例であった。

肺MAC症先行の例として症例3の画像を示す(Fig.)。初診時のCTでは中葉舌区を中心に粒状影を認めた。右下葉には結節影を認め, 初診時には肺MAC症の病変の一部と考えられたが, 増大を示し15カ月後に精査で肺腺癌と診断された。

考 察

肺癌と肺MAC症を合併した症例の後方視的検討により, いくつかの臨床的特徴が明らかになった。まず, 今回の研究では530例の肺MAC症における肺癌の合併率は2.4%であった。一般のCT健診では肺癌の発見率が0.36%といわれており¹¹⁾, この頻度は明らかに高率であった。また, 最近の本邦の研究では, 田村らは肺MAC症患者における肺癌合併率は1.3%であったと報告しており¹²⁾, 同等の結果となった。この合併率は, 肺結核と肺癌との合併率として報告されている値ともほぼ同等であると思われる。

組織型については, 肺MAC症と肺癌を合併した女性では40%が扁平上皮癌だったという海外の報告がある¹³⁾。また, 本邦の以前の報告ではNTM症と肺癌の合併に関しては男性, 重喫煙者が多く, その背景を反映してか組織型は扁平上皮癌が多かった¹²⁾¹⁴⁾。しかし, 今回の研究では扁平上皮癌はみられなかった。男性では6例中5例に喫煙歴があったが女性是非喫煙者のみであり, この患者背景が反映されている可能性もある。これが今回の研究範囲に限ったことであるか否かは, さらに大規模な研究を待たなければならないが, 最近の肺結核と肺癌の報告では以前と異なり腺癌のほうが多くなっているという

Table 1 Patients' characteristics

Case	Gender	Age (year)	Smoking history (Brinkman Index)	Underlying disease	Preceding disease	Histology of lung cancer
1	M	69	ex (1150)	COPD	MAC	pleomorphic
2	M	84	ex (600)	COPD, old TB	MAC	adeno
3	F	73	never	none	MAC	adeno
4	F	65	never	none	concurrent*	adeno
5	F	59	never	none	MAC	adeno
6	M	81	ex (2880)	COPD	concurrent*	small
7	F	77	never	DM	concurrent*	adeno
8	M	74	never	none	MAC	adeno
9	M	81	ex (1080)	COPD, old TB	concurrent*	small
10	F	57	never	BA	MAC	adeno
11	F	82	never	none	concurrent*	adeno
12	M	72	ex (1920)	COPD, RA	MAC	LCNEC
13	F	75	never	none	concurrent*	adeno

M: male F: female ex: ex-smoker

COPD: chronic obstructive pulmonary disease Old TB: sequelae of tuberculosis DM: diabetes mellitus

BA: bronchial asthma RA: rheumatoid arthritis MAC: pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection

adeno: adenocarcinoma small: small cell carcinoma LCNEC: large cell neuroendocrine carcinoma

concurrent*: Lung cancer and pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection were concurrently diagnosed.

Table 2 Status of lung cancer

	Lung cancer diagnosed sequentially after MAC (n=7)	Lung cancer diagnosed concurrently with MAC (n=6)	Total (n=13)
Site			
Upper lobe (right/left)	3 (2/1)	2 (2/0)	5
Middle lobe	1	0	1
Lower lobe (right/left)	3 (1/2)	4 (2/2)	7
Histological type			
Adenocarcinoma	5	4	9
Squamous cell	0	0	0
Small cell	0	2	2
Others*	2	0	2
Stage			
I	1	4	5
II	2	0	2
III	3	2	5
IV	1	0	1
Treatment			
Resection	5	5	10
Radiology	1	0	1
Chemoradiotherapy	0	1**	1
Supportive care alone	1	0	1

MAC: pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection

*Others: pleomorphic carcinoma, large cell neuroendocrine carcinoma

**small cell carcinoma

Table 3 Status of pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection

	Lung cancer diagnosed sequentially after MAC (n=7)	Lung cancer diagnosed concurrently with MAC (n=6)	Total (n=13)
Lateralities			
Bilateral	7	5	12
Unilateral	0	1	1
Disease extent			
1	5	4	9
2	2	2	4
Classification			
FC	2	2	4
NB	5	4	9
Treatment			
Anti-MAC	3	4	7
None	4	2	6
Anatomical relationship between lung cancer and MAC			
Same lobe	6	4	10
Same side of lung	7	6	13

MAC: pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection

FC: fibrocavitary NB: nodular/bronchiectatic

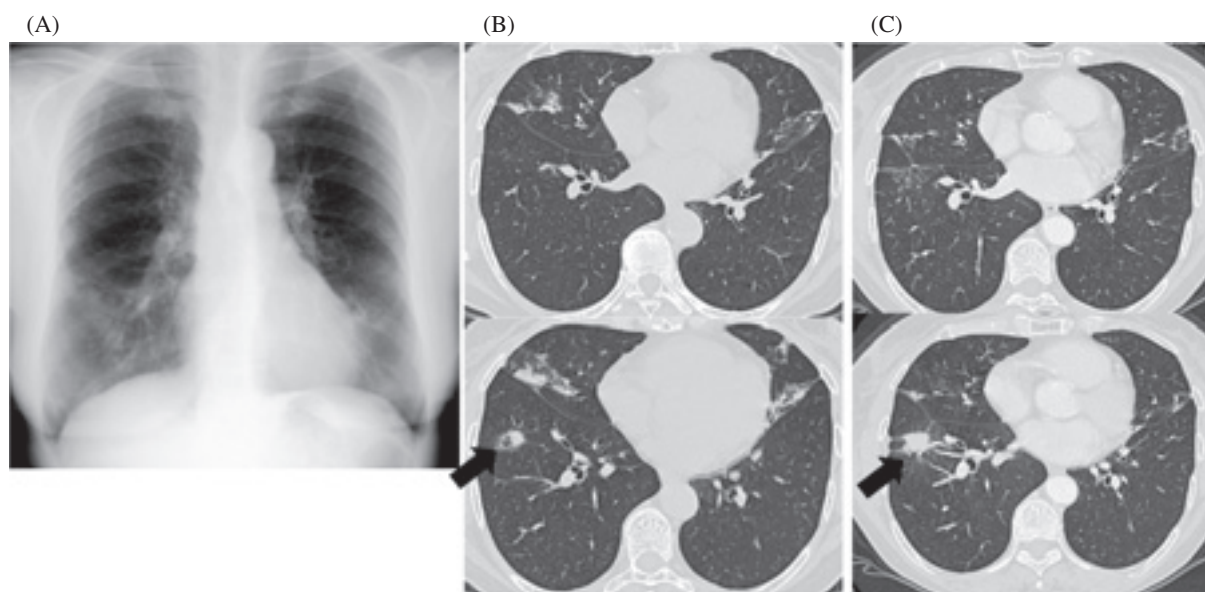


Fig. Chest radiograph (A) and chest CT scan (B) at initial presentation showed centrilobular small nodular shadow in the right middle lobe and lingula, and a solitary nodule in the right lower lobe. The solitary nodule in the right lower lobe enlarged after 15 months (C).

報告が複数みられることから^{15) 16)}, 時代背景とともに肺 MAC 症に合併する肺癌も腺癌が優位になっている可能性がある。

肺癌診断時の進行期については I ~ III A 期の手術可能な状態で発見される例が 11 例と多かった。しかし、肺 MAC 症先行例に肺癌の病期が進行していることが多い

傾向がみられ、両病巣が近接し重なっているために肺癌の診断が遅れやすい可能性があることが示唆された。以前の国内の報告でも、肺癌の先行した抗酸菌症では、肺結核症はみられるが肺 MAC 症を含めた肺 NTM 症はいなかったとの報告がある¹²⁾。今回も同様に肺癌先行肺 MAC 症はみられなかった。同報告では、肺結核症と肺

癌の合併例においては、肺癌先行例に両疾患の重症例が多いと報告されているが、今回の研究では異なる結果となった。肺結核症と肺MAC症は宿主背景や肺局所の状態、発症機序も全く異なるものであり、別に論ずる必要があるものと思われる。

これまでは肺MAC症の治療に関しては診断が必ずしも治療につながるものではないとされてきたが、最近では積極的に治療を行う方向になってきた。しかし、本研究では肺MAC症と診断後も治療例が13例中7例と少なかった。病変の拡がりは全例で1または2であり、そのうちの9例が1と病変が軽度なものが多かったためと考えられる。肺癌を合併した場合の肺MAC症の治療介入の時期に関しては今後の長期の観察と研究が必要になると考えられた。

肺MAC症と肺癌の解剖学的関係については、肺MAC症と肺癌の病変は10例で同一肺葉内に存在していた。また肺癌診断時に気管支鏡検査を施行された12例のうち、肺癌と同部位の気管支洗浄液でMACが検出されたのは9例であった。すなわち、同一部位に両疾患が併存するものが少なくとも13例中9例あると考えられた。同一部位に隣接または混在している例が多いことから、この両疾患は何らかの影響をお互いにまたはどちらか一方から及ぼしている可能性が高いと考えるのが自然である。しかし、肺MAC症と発癌がいかに関連するかについては現在のところ不明である。肺結核症を含む肺抗酸菌症と肺癌の合併の様式は多様であることが報告されているが¹⁷⁾、肺MAC症は肺結核症と異なり、内因性再燃の可能性は少ないため、肺結核症合併とは別な機序が関係しているかもしれない。

本研究は後方視的検討であり、合併症例数も多くない。一施設での検討であることも本研究の限界と思われる。しかし、今回の検討で肺MAC症には肺癌が一定の割合で合併し、合併する肺癌は腺癌が多く、肺MAC症と肺癌の病変が同一肺葉内に存在する症例が多いことが示唆された。

今後肺MAC症患者は増加の一途をたどることが予想され、肺癌合併患者に遭遇する機会はますます増えると思われる。両疾患とも比較的早期の段階で合併が発見されることが多いことが示されたが、肺MAC症先行の肺癌では診断が遅れることが多く、陰影の変化に十分な注意を払う必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特になし。

文 献

- 1) 八束陽一, 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. 結核. 1980; 20: 21-32.
- 2) 小松彦太郎, 石塚葉子, 米田義蔵: 肺癌と活動性結核の合併例の検討. 結核. 1981; 56: 49-55.
- 3) Aoki K: Excess incidence of lung cancer among pulmonary tuberculosis patients. Jpn J Clin Oncol. 1993; 23: 205-220.
- 4) 倉沢卓也, 高橋正治, 久世文幸, 他: 肺癌と活動性結核の合併症例の臨床的検討. 結核. 1992; 67: 119-125.
- 5) 田村厚久, 蛇沢 晶, 田中 剛, 他: 肺癌患者にみられた活動性肺結核症の臨床的検討. 結核. 1999; 74: 797-802.
- 6) 小林賀奈子, 矢野修一, 加藤和宏, 他: 肺 *M. avium* 症に腺癌を合併した1例. 日呼吸会誌. 2003; 41: 177-180.
- 7) 玉置伸二, 兎山紀子, 甲斐吉郎, 他: 経過中に肺癌を合併した肺非結核性抗酸菌症の2例. 気管支学. 2009; 31: 237-243.
- 8) 徳島 武, 荒木邦夫, 目次裕之, 他: 肺非結核性抗酸菌症と同一肺葉内に合併した肺癌の3手術例. 日呼吸会誌. 2006; 20: 33-39.
- 9) 松本亜紀, 榎本達治, 室屋洋平, 他: 非小細胞肺癌化学療法中に空洞性病変で発症した非結核性抗酸菌症 (*Mycobacterium intracellulare*) の1例. 日呼吸会誌. 2010; 48: 609-613.
- 10) 藤田 雄, 石井 聡, 平野 聡, 他: 肺癌と活動性非結核性抗酸菌症に対し癌化学療法と抗酸菌治療の同時加療を行った1例. 日呼吸会誌. 2011; 49: 855-860.
- 11) 小林 健, 松永哲夫, 木部佳紀, 他: 車載型低線量マルチスライスCT肺癌検診5年間の成績と工夫の検討. J Thorac CT Screen. 2009; 16: 117-123.
- 12) 田村厚久, 蛇沢 晶, 益田公彦, 他: 肺癌と活動性抗酸菌症の合併: 特徴と推移. 日呼吸会誌. 2007; 45: 382-393.
- 13) Lande L, Perterson DD, Gogoi R, et al.: Association between Pulmonary *Mycobacterium avium* Complex infection and lung cancer. J Thorac Oncol. 2012; 7: 1345-1351.
- 14) 田村厚久, 蛇沢 晶, 相良勇三, 他: 肺癌を合併した肺非結核性抗酸菌症. 結核. 2004; 79: 367-373.
- 15) Silva DR, Valentin DF Jr, Muller AM, et al.: Pulmonary tuberculosis and lung cancer: simultaneous and sequential occurrence. J Bras Pneumol. 2013; 39: 484-489.
- 16) Liang HY, Li XL, Yu XS, et al.: Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: a systematic review. Int J Cancer. 2009; 125: 2936-2944.
- 17) 田村厚久, 蛇沢 晶, 相良勇三, 他: 肺癌と活動性肺抗酸菌症の混在する病態の検討. 結核. 2005; 80: 413-419.

Original Article

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PULMONARY *MYCOBACTERIUM AVIUM* COMPLEX INFECTION COMPLICATED WITH LUNG CANCER

Chiaki HOSODA, Eri HAGIWARA, Takeshi SHINOHARA, Tomohisa BABA,
Ryuichi NISHIHARA, Shigeru KOMATSU, and Takashi OGURA

Abstract [Objectives] The coexistence of lung cancer and pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) infection has not been well reported. This study illustrated the clinical characteristics of pulmonary MAC infections complicated with lung cancer.

[Patients and methods] We conducted a retrospective analysis of the clinical characteristics of patients with pulmonary MAC infections complicated with newly diagnosed lung cancer between 2006 and 2012.

[Results] Of 530 patients with pulmonary MAC infections, 13 (2.4%) were complicated with lung cancer. Six men and 7 women with a mean age of 73 years were also diagnosed with cancer, and 5 had a smoking history. Six patients were diagnosed concurrently, and 7 patients were diagnosed with pulmonary MAC infections prior to being diagnosed with cancer. Histological examination revealed adenocarcinoma, small cell carcinoma, and other cancer types in 9, 2, and 2 patients, respectively. Eleven of 13 patients had cancers of stages I–IIIA, and 10 underwent cancer resection. Analysis of the anatomical relationship between lung cancer and MAC revealed that both diseases were present in the same lobe in 10

patients. The disease extent was within one-third of a single lung field in 9 patients. Anti-MAC treatment was initiated in 7 patients, but was discontinued in 2 patients owing to side effects. Six patients did not receive anti-MAC treatment.

[Conclusion] In this study, lung cancer was frequent among patients with pulmonary MAC infections, and both diseases tended to be in the early stages. Physicians should consider coexisting lung cancer when managing MAC infections.

Key words: Pulmonary *Mycobacterium avium* complex infection, Lung cancer, Complication

Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

Correspondence to: Chiaki Hosoda, Department of Respiratory Medicine, Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center, 6–16–1, Tomioka-higashi, Kanazawa-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 236–0051 Japan.
(E-mail: hosoda@kanagawa-junko.jp)