

食道癌化学放射線治療後に食道気管支瘻と肺結核再燃をきたした1例

¹桑原 元尚 ²西山 守 ²財前 圭晃 ²岡山 雄亮
²末安 禎子 ³船津 康弘

要旨：食道癌に対する化学放射線治療後の食道気管支瘻と肺結核を合併した59歳の男性の症例を経験したので報告する。右上葉に結節影を指摘され気管支鏡を含む各種検査で、非活動性の陳旧性の炎症性腫瘍と診断した。3カ月後嚥下困難で入院し、食道ファイバーで進行したIV a期の食道癌を認めた。大学病院で化学放射線治療を受け部分寛解した。2カ月後呼吸困難で救急搬送され、胸部X線写真で右肺野に肺炎像を認めた。呼吸不全が著しく人工呼吸管理を施行した。気管支鏡で再発した食道癌による食道気管支瘻を認め消化液の逆流を認めた。数日後に吸引痰から結核菌が同定された。isoniazidとレボフロキサシンの点滴とストレプトマイシンの筋肉内注射を開始した。患者は結核病床をもつ医療センターに転院した。2カ月間の治療の間で結核菌は検出されなかった。当院へ帰院したが食道癌は遠隔転移を伴うほど進行し3週間後に永眠した。癌に対する化学放射線治療を施行する場合は結核の再燃も念頭に置いた経過観察が必要と考えた。

キーワード：結核，食道癌，食道気管支瘻，肺炎，化学放射線治療

緒 言

癌に対して抗癌剤による化学療法時に安定していた結核が再燃することが経験される^{1)~3)}。今回食道癌に対する化学放射線治療後に食道気管支瘻で再発した際の気管支吸引痰から排菌を認めた肺結核症を経験した。

食道気管支瘻を合併したため経口・経胃瘻からの抗結核薬の投与ができず、経静脈内・筋肉内投与を余儀なくされ治療に難渋したので報告する。

症 例

症 例：59歳，男性。

主 訴：呼吸苦・胸部異常影。

既往歴：13歳，急性虫垂炎で虫垂切除。40歳代より胃潰瘍。

喫煙歴：20本/日，30年間。

現病歴：発熱と呼吸苦のため救急搬送され気管支肺炎で入院した。その際の胸部X線写真・胸部CTで閉塞性

肺疾患・両下葉の気管支肺炎像と右肺尖部に辺縁に粗大石灰化の見られる21×15 mmの結節影を指摘された (Fig. 1a, b, c)。

経過：入院中の喀痰検査では *Branhamella Catarrhalis* を認め3日連続の塗抹の抗酸菌は陰性だった。スルバクタム・アンピシリンの静脈内投与で発熱は改善し退院した。3カ月後の経過観察の胸部CTで結節の周囲に汎小葉性の区域性分布のconsolidationの出現を指摘された (Fig. 1d)。入院し気管支鏡検査を行い気管洗浄液・ブラシによる擦過の検体も抗酸菌は陰性だった。非活動性の陳旧性の炎症性腫瘍と診断した。その後は外来で経過を診られていた。

その3カ月後に10日前からの嚥下困難で消化器内科を受診した。胸部CTで食道壁の肥厚を指摘され、翌日の上部消化管内視鏡検査で切歯から30 cmの部分に隆起性病変を認めてスキップした複数の隆起性病変と、その先に白苔を附着しほぼ全周性の潰瘍性病変と高度の狭窄を認め、深部への挿入が困難で進行した食道癌と診断さ

れた (Fig. 2a, b)。病理検査で中～低分化の扁平上皮癌が検出された。

大学病院へ転院し精査を行われ中部～下部への9 cmの3型の食道癌と心嚢・大動脈・左主気管支への浸潤と腹腔内までに及ぶリンパ節転移より臨床病期はT4N4M0, Stage IV aと診断され抗癌剤による化学放射線療法の適応とされた。5-フルオロウラシル440 mg, シスプラチン

8.7 mgの10回投与および1.8 Gy×17回 (30.6 Gy) を施行され, 縮小率84.2%の部分寛解となったが, 骨髄抑制が著明なため一旦退院し当院で開腹胃瘻造設を行った。再び根治的化学療法を目的に大学病院へ入院し5-フルオロウラシル440 mg, シスプラチン8.7 mgの10回投与および2 Gy×14回 (28 Gy) を施行され縮小率57.5%の部分寛解となった。当院消化器内科外来で経腸栄養と一部経口

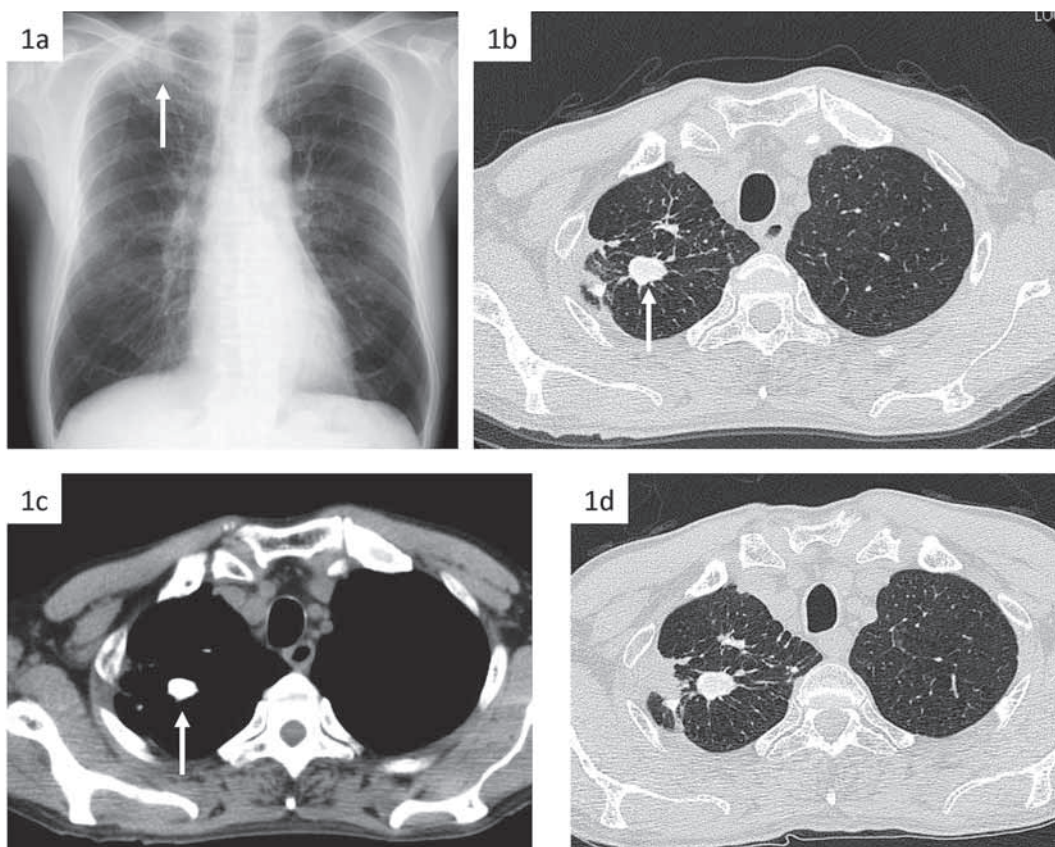


Fig. 1 A lung nodule was detected in the right upper lobe using chest X-ray (1a) and computed tomography (CT) (1b [lung field view], c [mediastinal view]). After 3 months, the panacinar segmental consolidations have appeared (1d).

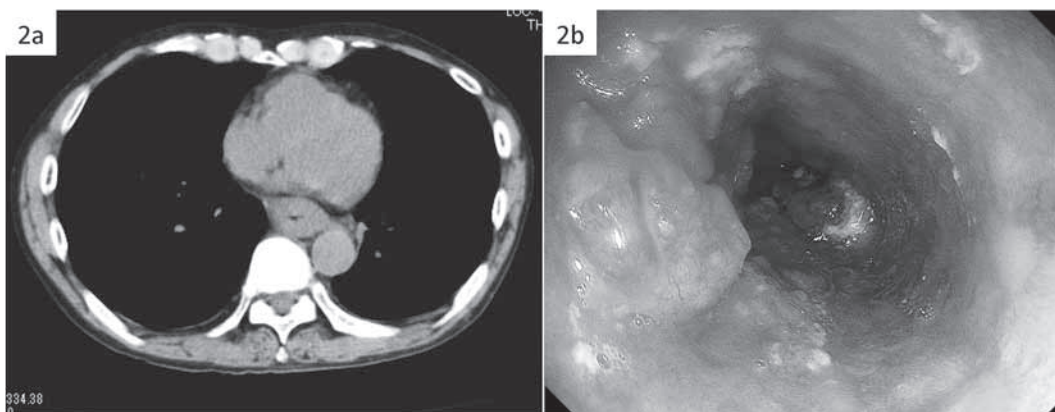


Fig. 2 Chest CT (2a) showed full thickness of middle of esophagus wall and esophagoscopy (2b) showed advanced esophageal cancer.

が可能とされて経過を診られていた。

2カ月後呼吸困難で救急室に搬送された。胸部X線写真・胸部CTで右肺野に肺炎像と右肺尖の結節影の空洞化を認めた (Fig. 3a, b)。また右下肺野に炎症像が強く、食道壁の肥厚の再燃からの食道気管支瘻を疑われた (Fig. 3c)。呼吸不全が著しく人工呼吸管理が必要と診断した。気管内挿管と気管支鏡を救急室で施行した。気管支鏡で再発した食道癌による右下葉気管支との食道右気管支瘻を認め消化液の逆流を確認した (Fig. 3d)。集中治療室で人工呼吸管理下に中心静脈ラインを留置し完全静脈栄養とした。挿管チューブからの気管支吸引痰より塗抹蛍光でGaffky 2号を認め、結核菌PCRで結核菌群と診断された。感染症用個室に隔離しイソニアジド (INH) 200 mgの静脈内投与とレボフロキサシン (LVFX) 250 mgの点滴とストレプトマイシン (SM) 0.75 gの隔日の筋肉内注射を開始した。患者は結核病床をもつ医療センターに転院した。気管切開術を施行されて抗結核薬の治療を継続した。右眼辺縁および舌に食道癌からの転移性腫瘍が出現した。心タンポナーデを併発しドパミン等の強心薬と鎮痛のためのモルヒネが使用された。2カ月間の治

療の間で結核菌が検出されなかったので緩和治療を目的で当院へ転院して3週間で永眠された。

考 察

結核発病の医学的リスク要因としては、細胞性免疫を低下させる病態や、治療・処置との関連が報告されている。悪性腫瘍に対する化学療法あるいは化学放射線療法時における結核の再燃が報告されている¹⁾。悪性リンパ腫の化学療法中に肺尖部の陳旧性肺結核病巣が再燃し、リンパ行性に気管分岐下リンパ節へ広がり、融解壊死に至ることにより食道気管支瘻を形成したと考えられる症例の報告がある²⁾。本症例はこれらの症例の再発例と同様に化学放射線治療により細胞性免疫を低下させ肺結核の再燃が顕著化し排菌にまで至ったと考えている。

しかし食道癌による嚥下困難の症状発現の3カ月前の胸部CTで陳旧性と考えていた結節の周囲に汎小葉性の区域性分布のconsolidationが出現し、気管支鏡を施行したが診断には至らなかった。そのことは食道癌の存在による免疫能低下が結核の再燃に関与した可能性も示唆された。

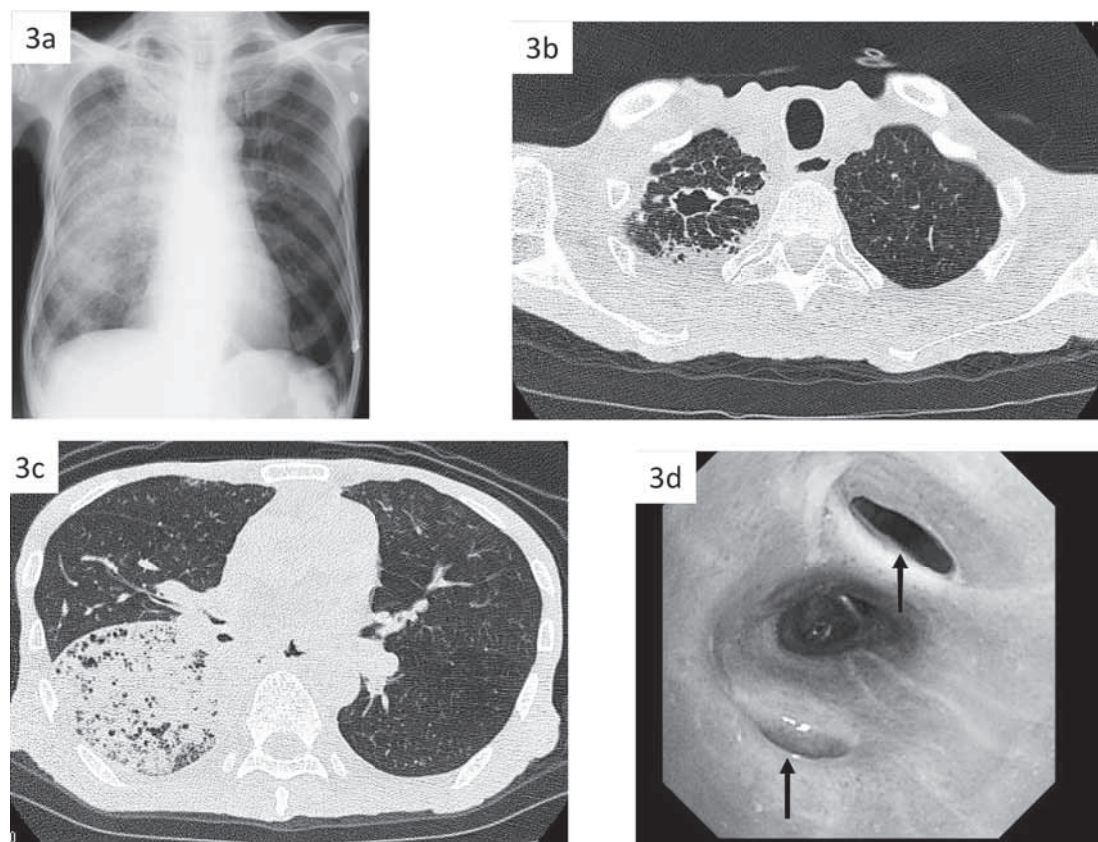


Fig. 3 Chest X-ray (3a) showed pneumonia in the right lung fields. Chest CT showed cavitation of previous inflammatory tumor (3b) as well as aspiration pneumonia in the right lower lung fields adjacent esophago-bronchial fistulas (3c). The presence of esophago-bronchial fistulas (indicated by arrow; due to recurrent esophageal cancer and backward flow of digestive juice) was also confirmed by bronchoscopy (3d).

当初われわれは右肺尖部の結節影に粗大石灰化が見られるため陳旧性肺結核を疑った。3日連続の喀痰塗抹では抗酸菌は陰性だった。またその後結節の周囲の変化を認め、気管支鏡検査を施行し気管洗浄液・ブラシによる擦過の検体も抗酸菌は陰性だったため、非活動性の陳旧性の炎症性腫瘍と診断した。この際にインターフェロン- γ 遊離試験 (IGRA) まで行われなかったが、IGRA陽性であれば潜在性結核感染症として低線量CTを用いた経過観察やINHの6カ月投与を検討していれば良かったと考えている。INHを6カ月投与することで約50~70%で、その後の発症を予防できた可能性もある³⁾。また3カ月後に嚥下困難で入院し大学病院へ転院した際や呼吸困難での救急搬送時にこの情報を共有できれば、集中治療室での排菌を防げた可能性もある。現在各種癌腫に対する化学療法時にウイルス肝炎の再燃が問題となり、ウイルス抗原・抗体の確認および既往のある場合には抗ウイルス薬の投与が必須になっている。これまで結核の既感染患者でも同様の再燃をきたした経験は少なくない。われわれは結核でも同様に各種癌腫に対する化学療法時にIGRAの確認および既感染者に対して低線量CTを用いた経過観察や抗結核薬の投与を検討すべきではと考えている⁴⁾⁵⁾。

結核患者では一般人口と比較して癌の標準化発生比が2.07倍高いとされ、また肺癌を除いた他部位の癌でも1.71倍になる⁶⁾。この報告では頭頸部癌、食道癌、結腸直腸癌、肝癌、肺癌、黒色腫およびホジキン病の結核診断後1年内の癌の標準化発生比は増加している。特に食道癌では標準化発生比は3.36倍と報告されている。このことは喫煙と細胞性免疫の低下に関連しているものと考えられている。

われわれの症例と同じく食道癌に対する化学放射線治療後の難治性胸水で遅発性放射線性胸膜炎との鑑別で胸腔鏡検査まで要した結核性胸膜炎の報告がある⁷⁾。結核既往歴のある患者に対する化学放射線治療などを行う際の結核再燃の注意喚起をしている。しかし食道癌に対する化学放射線治療の臨床試験などでは結核再燃の報告はなく、臨床試験での適応基準が厳しく陳旧性陰影の存在例は除外されているのではないかと考えられる⁸⁾。しかし実地臨床で食道癌に対する化学放射線治療を行う際にはIGRA等も参考にしなければならないと考えられる。

食道癌が局所進行した場合に食道気管支瘻やそれに伴った縦隔炎を生じ、それに対してステント留置術や外科的バイパス術を姑息的に行った報告もある⁹⁾¹⁰⁾。また悪性リンパ腫の化学療法中に再燃し、気管分岐下リンパ節結核から食道気管支瘻を生じたとの報告もある²⁾。この症例においては右肺尖部の陳旧性肺結核病巣を認めていたが、化学放射線療法で部分寛解していた食道癌が増

悪し右気管支まで達して食道気管支瘻を生じ、その食道気管支瘻を通じての誤嚥で右下肺野の肺炎像を強く呈したと考えている。

結核診療ガイドラインにおいては、内服不能 (消化管疾患や嚥下障害) 時には経鼻胃管または胃瘻からの薬剤注入を原則とする。消化管からの投与が不可の場合にはSM (またはカナマイシン, エンビオマイシン) 筋注, INHの静注, キノロン薬の静注 (LVFXが使用可能) を行うと記されている¹¹⁾。結核治療の中心薬であるリファンピシン (RFP) は日本では注射薬が使用できない。このため一部の施設では院内製剤としてRFP座薬を調整して用いるなど工夫もされている¹²⁾。われわれの症例では食道気管支瘻および胃食道逆流のため胃管からの消化管への投与が不可能でSM筋注, INH・LVFXの静注を行い菌の陰性化が見られた。

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) 弓場達也, 初瀬真弓, 児玉真衣, 他: 胃悪性リンパ腫治療中に、慢性膿胸より再燃した胸囲結核の1例. 結核. 2016; 91: 475-479.
- 2) 中村嘉典, 大畑雅洋, 畠 信介, 他: 悪性リンパ腫の治療中に、肺結核再燃が原因と思われる気管食道瘻を併発した1症例. 総合臨床. 1998; 47: 2816-2819.
- 3) 鈴木公典: 潜在性結核感染症の治療と診断. 調査研究ジャーナル. 2013; 2: 77-85.
- 4) Rodriguez GH, Safdar A: Impact of cytotoxic and targeted antineoplastic drugs on the validity of the mitogen-induced interferon-gamma release assay for latent tuberculosis infection: results of a prospective trial at a comprehensive cancer center. Scand J Infect Dis. 2014; 46: 52-57.
- 5) 西 耕一, 岡崎彰仁: 医療従事者に対するインターフェロン γ 遊離試験と低線量CT検査を用いた結核スクリーニングの実施. 結核. 2015; 90: 683-687.
- 6) Kuo SC, Hu YW, Liu CJ, et al.: Association between tuberculosis infections and non-pulmonary malignancies: a nationwide population-based study. Br J Cancer. 2013; 109: 229-234.
- 7) 平川昌宏, 佐藤康史, 大沼啓之, 他: 食道癌に対する化学放射線療法後に難治性胸水として発症した結核性胸膜炎の1例. 日本消化器病学会雑誌. 2011; 108: 231-237.
- 8) Shinoda M, Ando N, Kato K, et al.: Randomized study of low-dose versus standard-dose chemoradiotherapy for unresectable esophageal squamous cell carcinoma (JCOG 0303). Cancer Sci. 2015; 106: 407-412.
- 9) Sebastian J, Kirankumar VS, Pappachan JM, et al.: Multifactorial dysphagia complicated by esophago-bronchial fistula. J Cancer Res Ther. 2007; 3: 108-110.
- 10) 朽木 恵, 板垣孝知, 濱本 泰, 他: 縦隔炎, 食道気管

- 瘻孔を伴った食道癌の放射線治療. 日放線腫瘍会誌. 2002; 14: 93-98.
- 11) 日本結核病学会編: 内服不能 (消化管疾患や嚥下障害). 「結核診療ガイドライン」改訂第2版, 南江堂, 東京,

- 2012, 90.
- 12) 坪田典之, 谷向茂厚: 肺結核治療におけるリファンピシン座薬の使用経験. 結核. 2015; 90: 543-547.

————— Case Report —————

A CASE OF PULMONARY FLARE-UP TUBERCULOSIS
WITH AN ESOPHAGO-BRONCHIAL FISTULAS
AFTER CHEMORADIOTHERAPY FOR ESOPHAGEAL CANCER

¹Motohisa KUWAHARA, ²Mamoru NISHIYAMA, ²Yoshiaki ZAIZEN, ²Yusuke OKAYAMA,
²Yasuko SUEYASU, and ³Yasuhiro FUNATSU

Abstract We present a case of a 59-year-old man with pulmonary tuberculosis and esophago-bronchial fistulas after chemoradiotherapy (CRT) for esophageal cancer. A lung nodule was detected in the right upper lobe and diagnosed as an inactive old inflammatory tumor by several examinations, including bronchoscopy. He was admitted to our hospital because of dysphagia 3 months later. The esophagoscopy showed advanced, stage IVa esophageal cancer. He received CRT at the university hospital and experienced partial remission. Two months later, he called an ambulance for dyspnea and chest roentgenography showed pneumonia in the right lung fields. The respiratory failure was severe and required mechanical ventilation. The intubation and bronchoscopy were performed in the emergency room. The bronchoscopy showed the esophago-bronchial fistulas due to recurrent esophageal cancer and backward flow of digestive juice. *Mycobacterium tuberculosis* was isolated from aspirated sputum several days later. Administrations of isoniazid/

levofloxacin and intramuscular injection of streptomycin were started. The patient moved to a medical center with a tuberculosis ward while on the respirator. The tuberculosis was not detected in the ward for 2 months. The patient returned to our hospital, but his esophageal cancer had progressed with distant metastases, he died 3 weeks later. When performing CRT, we should be careful for relapse of tuberculosis.

Key words: *Mycobacterium tuberculosis*, Esophageal cancer, Esophago-bronchial fistulas, Pneumonia, Chemoradiotherapy

¹Division of Chest Surgery, ²Respirology, ³Nurse, Saiseikai Futsukaichi Hospital

Correspondence to: Motohisa Kuwahara, Division of Chest Surgery, Saiseikai Futsukaichi Hospital, 3-13-1, Yumachi, Chikushino-shi, Fukuoka, 818-8516 Japan.
(E-mail: KHC03152@nifty.com)