

肺結核と原発性肺癌合併症例の臨床的特徴と問題点の分析

杉野圭史^{1,2}・本間 栄^{1,2}・宮本 篤¹・
高谷久史¹・坂本 晋¹・川畑雅照¹・
岸 一馬¹・坪井永保¹・吉村邦彦¹

要旨——**目的**、肺結核と原発性肺癌の合併症例の臨床的特徴ならびに問題点を分析し、今後の対策について検討した。**対象および方法**、1985年から2005年までの21年間に当院に入院した活動性肺結核患者788例および肺結核治療後の患者240例の中で、原発性肺癌を合併した17例を対象とし、患者背景、画像所見、予後をretrospectiveに検討した。**結果**、17例の内訳は男性15例、女性2例、平均年齢は73.4歳であった。肺癌の組織型では、腺癌が10例と最も多く、病期では、同時型(活動性肺結核が肺癌と同時期に発症・発見されている症例)が5例で全例III期、IV期の進行例であったのに対し、異時型(肺結核後遺症あるいは、すでに化学療法が終了し排菌のない症例)12例では、4例(33%)においてI期の早期肺癌が発見された。両疾患の病巣が同側肺あるいは同一葉内に存在する割合は、同時型でそれぞれ4例(80%)、3例(60%)で、異時型ではそれぞれ8例(67%)、1例(8%)で、同時型の方が同一葉内に存在する傾向が高かった。**考察**、肺結核と肺癌が合併した症例のうち、とくに同時型では、進行肺癌で診断されることが多く、予後が不良である。注意深い観察と積極的な診断および治療へのアプローチが必要である。(肺癌、2007;47:97-103)

索引用語——肺結核、肺結核後遺症、原発性肺癌

Clinical Analysis of Lung Cancer Complicated by Pulmonary Tuberculosis

Keishi Sugino^{1,2}; Sakae Homma^{1,2}; Atsushi Miyamoto¹;
Hisashi Takaya¹; Susumu Sakamoto¹; Masateru Kawabata¹;
Kazuma Kishi¹; Eiyasu Tsuboi¹; Kunihiko Yoshimura¹

ABSTRACT——**Objective**. The aim of this study was to assess the characteristic clinical features of lung cancer associated with pulmonary tuberculosis. **Patients and Methods**. Among 1,028 patients with pulmonary tuberculosis admitted in our hospital between 1985 and 2005, 17 (15 men, 2 women; mean age 73 ± 8) were diagnosed as having lung cancer. Patient characteristics, clinical features, radiographic images, treatment and prognosis were evaluated retrospectively. **Results**. Patients were classified into 2 groups: group A (n = 5), lung cancer complicated by active tuberculosis, and group B (n = 12), lung cancer with tuberculosis sequelae. All patients in group A and 8 patients (33%) in group B had either stage III or IV lung cancer, whereas 4 patients in group B had stage I lung cancer. Coexistence of lung cancer and pulmonary tuberculosis in the same segment or lobe was seen in 80% (n = 4) or 60% (n = 3) of group A cases, respectively, and in 67% (n = 8) or 8% (n = 1) respectively, in group B. Mean survival in group A and group B was 9.2 months and 26.8 months, respectively. **Conclusions**. More attention should be paid to the possibility of devel-

¹国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科;
²東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科。
別刷請求先: 杉野圭史, 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内
科, 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1 (e-mail: keishi_sugino
@yahoo.co.jp)。

¹Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center,
Toranomon Hospital, Japan; ²Department of Respiratory Medicine,

Toho University School of Medicine, Japan.

Reprints: Keishi Sugino, Department of Respiratory Medicine,
Toho University School of Medicine, 6-11-1 Omorinishi, Ota-ku, To-
kyo 143-8541, Japan (e-mail: keishi_sugino@yahoo.co.jp).

Received July 19, 2006; accepted January 12, 2007.

© 2007 The Japan Lung Cancer Society

opment of lung cancer in individuals with a history of pulmonary tuberculosis or who have had tuberculosis sequelae revealed by chest radiography. Also, the possible coexistence of lung cancer must be carefully examined in patients with active pulmonary tuberculosis. (*JJLC*. 2007;47:97-103)

KEY WORDS — Pulmonary tuberculosis, Sequelae of pulmonary tuberculosis, Primary lung cancer

緒言

肺結核罹患患者では、活動性肺結核症の1%前後、肺結核既往例の約4%に肺癌が合併すると言われており、¹その危険率は高率である。しかし肺結核と原発性肺癌の合併症例は、時に診断が困難となることがある。したがって、正確かつ迅速な診断と治療は、本症の予後を大きく左右する。その臨床的特徴として、男性、高齢者、喫煙者、進行性肺癌症例が多いことが指摘されているが、²症例の臨床的解析に画像所見の詳細な検討を加えた報告はほとんどない。そこで本研究では、活動性肺結核ならびに陳旧性肺結核例に合併した原発性肺癌症例に関して、胸部画像所見を主とした臨床的特徴を検討した。

対象と方法

対象は、1985年から2005年までの21年間に虎の門病院に入院した活動性肺結核患者788例および肺結核治療後の患者240例の中で、原発性肺癌を合併した17例で、患者背景、診断経緯、画像検査所見、治療および予後について retrospective に検討した。

方法は肺癌が活動性肺結核と同時期に発症した症例を同時型、肺結核既往あるいは、既に化学療法が終了し排菌していない症例に発症した場合を異時型と定義した。次に患者年齢、性別、喫煙歴、基礎疾患、肺癌臨床病期、肺癌組織型、肺癌および結核の治療歴、治療開始時の performance status (PS) を評価した。また臨床的病期は日本肺癌学会取扱い規約のTNM分類に準じた。肺癌の確定診断は、気管支鏡検査による細胞診および組織診、喀痰細胞診、手術または剖検による組織診のいずれかで行われた。肺結核の確定診断は、気管支洗浄液・吸引痰ならびに喀出痰からの結核菌培養によって行われた。全例で胸部X線写真が撮影されており、肺結核診断時、肺癌診断時あるいは両疾患の同時診断時からの経時的変化について解析した。また胸部CT検査は施行例に限り、同様の解析を行った。各症例に認められた結核病巣の性状に関しては、結核学会分類にしたがって表記し、さらに肺結核後遺症を区別した。なお、画像所見は、1名の放射線科医ならびに2名の呼吸器内科医の同意を得た。さらに、治療内容、投与期間、治療効果ならびに予後・死因に関して検討した。統計学的解析は、2群間の比較には stu-

dent t-test を用い、有意差水準を5%未満とした。また生存率はKaplan-Meier法で算出し、その有意差検定には log rank test を用い、有意差水準を5%未満として検討した。

結果

1: 患者背景

肺結核に合併した原発性肺癌症例は計17例で、合併率は、同時型で788例中5例(0.6%)、異時型で240例中12例(5%)であった。性別は男性15例、女性2例、年齢は58歳から84歳で、平均年齢73.4歳であった。両型とも70歳代の男性に多く認められた。76%の症例に喫煙歴があり、Brinkmann index は平均 $1,137 \pm 1,030$ と重喫煙者が多かった。肺癌の組織型は、腺癌が10例(うち1例は細気管支肺胞上皮癌)と最も多く、次いで扁平上皮癌が5例、小細胞癌が1例、同定不能が1例であった。病期は、同時型で全例III期、IV期の進行例であったのに対し、異時型では、12例中III期4例、IV期4例であり、ことに4例(33%)がI期の早期発見例であった。PSは両型とも比較的良好で82%がPS0~2であった(Table 1)。

2: 画像、病理所見

肺癌の病変部位として最も多かったのは右上葉で、次いで左下葉、左舌区の順であった。一方、肺結核の病変部位として最も多かったのは、肺癌と同様に右上葉で、次いで左上葉、左下葉であった。また1例(症例9)に気管支結核を合併していた。両疾患の病巣が同側肺あるいは同一葉内に存在する割合は、同時型5例中それぞれ4例(80%)、3例(60%)で、異時型12例中それぞれ8例(67%)、1例(8%)で、全体の70%以上の症例で同側肺に両疾患を合併しており、さらに異時型に比して同時型の方が同一葉内に存在する傾向が高かった。また空洞病変を有する症例は3例(症例4, 6, 14)に認められ、そのうち2例でそれぞれの病変が同一葉内に存在していた。これらの症例の肺癌組織型は腺癌および扁平上皮癌であった(Table 2)。

3: 治療

肺結核に対する治療は、同時型では全例で抗結核薬による治療が行われた。一方、異時型では抗結核薬による薬物療法が6例、外科的治療が5例、未治療例が1例で

Table 1. Patient Characteristics

		Lung cancer with active pulmonary tuberculosis (n=5)	Lung cancer with tuberculosis sequelae (n=12)
Sex (Male/Female)		4/1	11/1
Age (yrs)		72 ± 9	74 ± 8
Smoking history		4 (80%)	9 (75%)
Brinkmann index		1380 ± 980	1036 ± 1075
Lung cancer histological subclassification	Adenocarcinoma	4 (80%)	6 (50%)
	Squamous carcinoma	1 (20%)	4 (33%)
	Small cell carcinoma	0 (0%)	1 (8%)
	Unknown	0 (0%)	1 (8%)
Stage	I	0 (0%)	4 (33%)
	II	0 (0%)	0 (0%)
	III	3 (60%)	4 (33%)
	IV	2 (40%)	4 (33%)
Performance status	0 ~ 2	5 (100%)	9 (75%)
	3 ~ 4	0 (0%)	3 (25%)

Table 2. Dermographic Features of Individual with Lung Cancer and Pulmonary Tuberculosis

Case	Classification	TNM stage	Histological classification of lung cancer	Radiographic classification of PTB	Localization of lung cancer	Localization of PTB	Therapy for PTB	Therapy for lung cancer	Survival after the diagnosis of lung cancer (months)
1	A	T2N0M1	BAC	rIII2	LLL	RUL	ATD	C	14
2	A	T1N1M1	Ad	rIV1	Rt. S ²	Rt. S ¹	ATD	C	12
3	A	T4N2M0	Ad	rIII1	Rt. S ^{1,2}	Rt. S ^{1,2}	ATD	C, R	8
4	A	T2N2M0	SCC	III2	Lt. S ⁶	Lt. S ⁶	ATD	BSC	8
5	A	T2N3M1	Ad	III2	Lt. S ¹⁺²	Lt. S ⁶	ATD	C, R	4
6	B	T2N2M1	Ad	rIV1	Rt. S ²	Rt. S ²	ATD	BSC	15
7	B	T3N2M0	SCC	bIV2	Rt. S ^{4,5}	Rt. S ¹	ATD	R	8
8	B	T4N0M0	SCC	PTS	LLL	LLL	L	R	10
9	B	T1N0M0	Ad	rIV1	Rt. S ⁶	Rt. main bronchus, Rt. S ⁶	ATD	L	60 (alive)
10	B	T4N3M1	SCLC	bIV2	LLL	BUL	None	C, R	3
11	B	T4N3M0	Undetermined NSCLC	rIV1	Lt. S ⁵	Rt. S ¹	ATD	R	7
12	B	T2N0M0	Ad	PTS	Rt. S ⁴	Rt. S ²	P	PN	84
13	B	T1N0M0	Ad	PTS	Lt. S ⁴	RUL	T	L	23
14	B	T2N0M0	SCC	IIV1	Lt. S ⁶	Lt. S ¹⁺²	ATD	L	87
15	B	T2N0M1	Ad	PTS	Rt. S ³	LUL	P + T	BSC	7
16	B	T4N0M1	Ad	PTS	Rt. S ³	RUL	ATD	R	13
17	B	T4N0M0	SCC	PTS	Lt. S ³	RUL	P	BSC	6

A: lung cancer with active pulmonary tuberculosis, B: lung cancer with pulmonary tuberculosis sequelae, PTB: pulmonary tuberculosis, BAC: bronchioloalveolar cell carcinoma, Ad: adenocarcinoma, SCC: squamous cell carcinoma, SCLC: small cell carcinoma, NSCLC: non-small cell lung carcinoma, PTS: pulmonary tuberculosis sequelae, LLL: left lower lobe, RUL: right upper lobe, BUL: bilateral upper lobe, LUL: left upper lobe, ATD: anti-tuberculosis drug, L: lobectomy, P: pneumothorax, T: thoracoplasty, C: chemotherapy, R: radiotherapy, BSC: best supportive care, PN: pneumonectomy.

あった。外科的治療の内訳としては、肺切除術1例、気胸術2例、胸郭形成術1例、気胸術+胸郭形成術1例であった (Table 2)。

肺癌に対する治療は、同時型では抗癌剤と放射線照射の併用療法が2例、分子標的薬であるゲフィチニブが1

例に使用されていた。異時型では放射線照射の単独治療と外科的肺切除術がそれぞれ4例ずつと最も多く行われた。また全体で4例が best supportive care (BSC) となっていた (Table 2)。

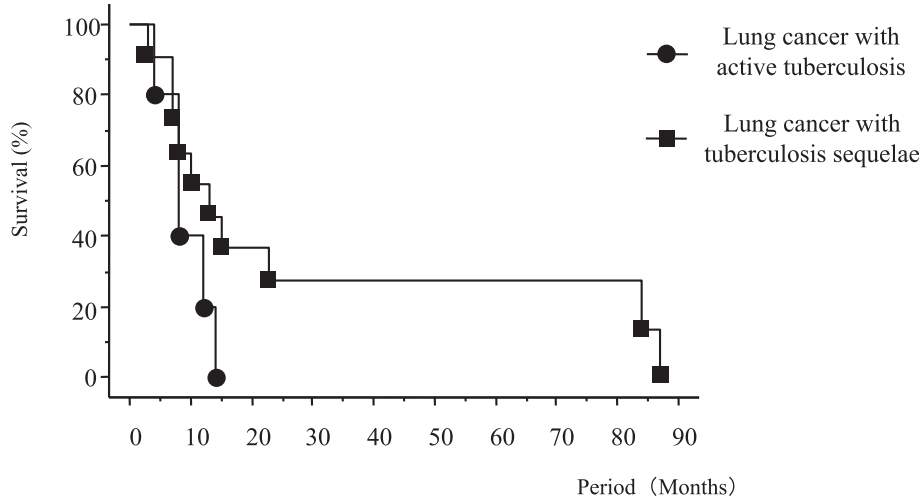


Figure 1. Survival in 2 groups of lung cancer patients (no significant difference between groups).

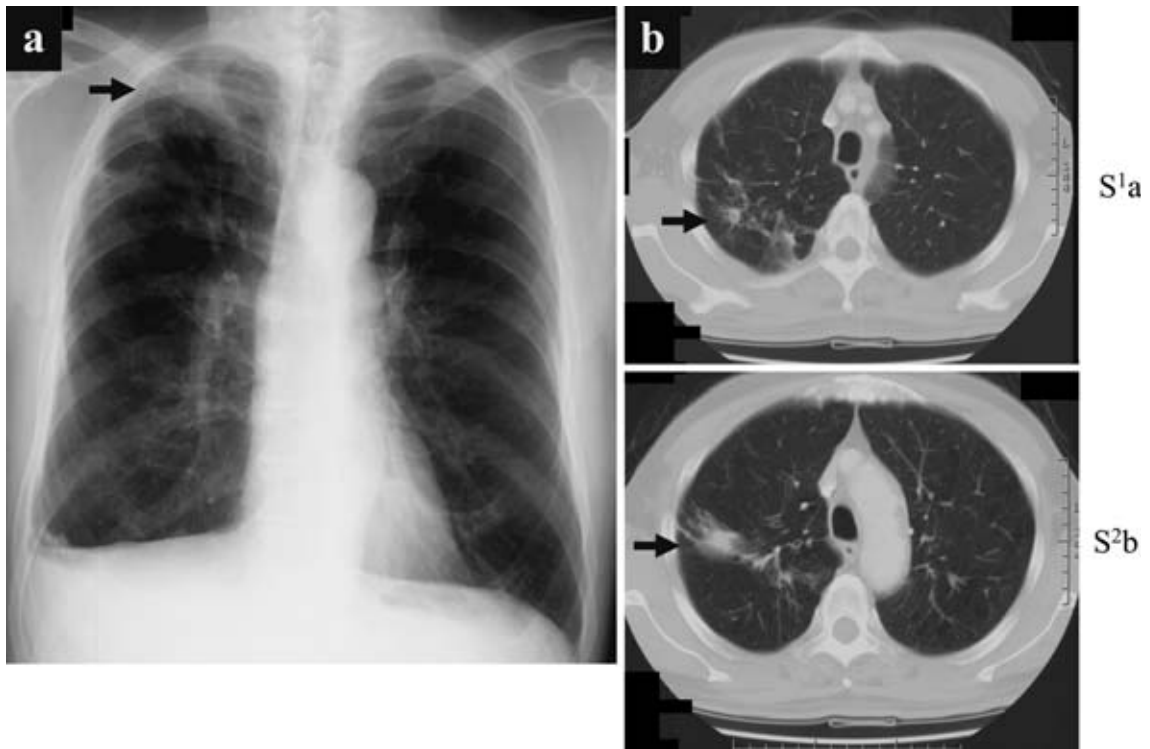


Figure 2. Radiographic data on Case 2. **a)** Nodular shadow in the right upper lung field shown on chest radiograph obtained on admission. **b)** Chest computed tomography scans on admission showing infiltrative shadow in the right S¹a and a nodular shadow in the right S²b.

4: 予 後

肺癌診断後の平均生存期間は、同時型 9.2 ヶ月、異時型 26.8 ヶ月で、両群間に有意差は認められなかったが、異時型で生存期間が長い傾向にあった (Figure 1)。中でも肺

癌に対して外科的治療が可能であった 4 例中 3 例 (症例 9, 12, 14) においては、長期生存が確認された (Table 2)。

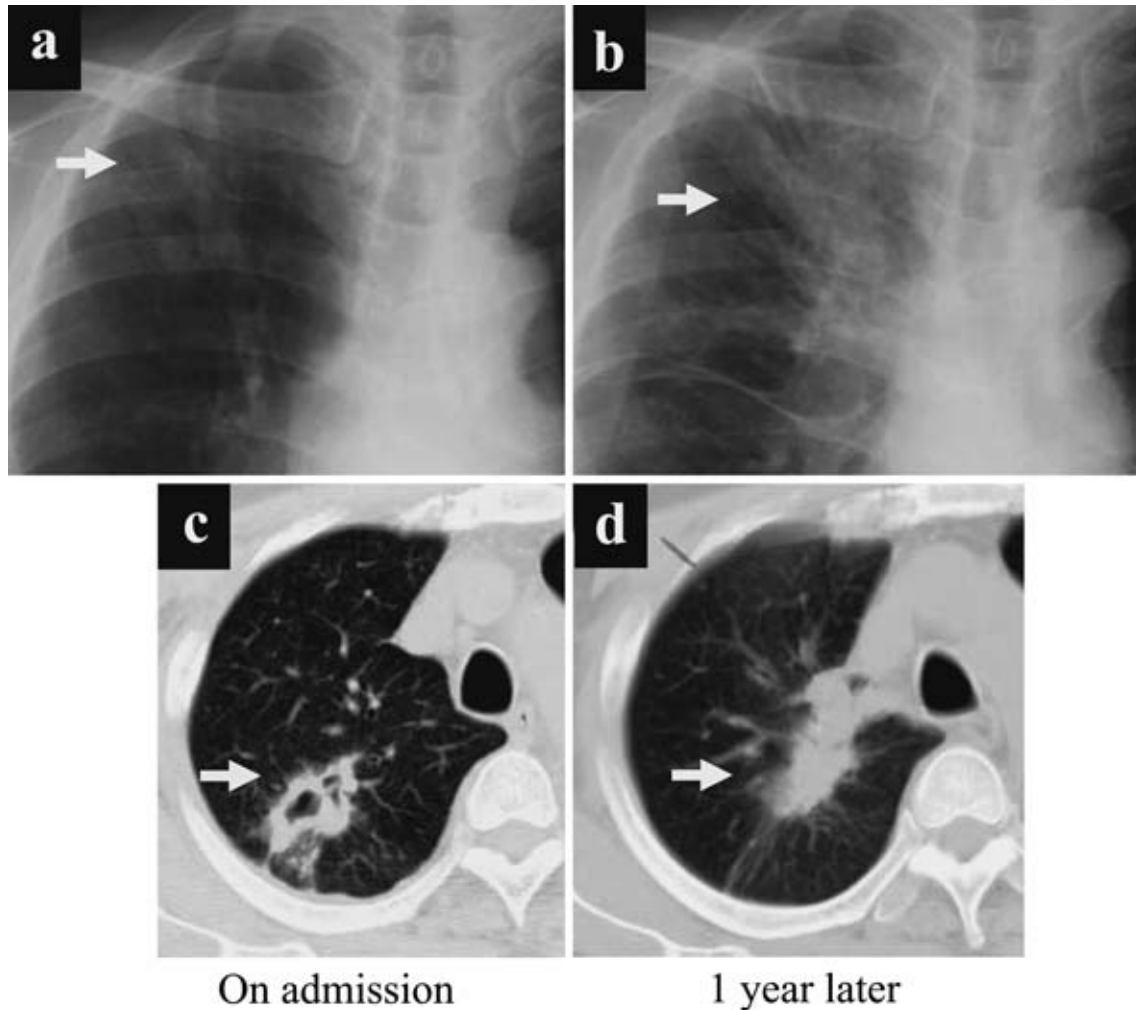


Figure 3. Radiographic data on Case 6. **a)** Nodular shadow in the right upper lung field on chest radiograph obtained on admission. **b)** Chest radiograph 1 year later after administration of anti-tuberculous agents. Infiltrative shadow in the right upper lung field is evident. **c)** Chest computed tomography scan on admission revealing a nodule with an internal cavity and satellite lesions in right S². **d)** Chest computed tomography scan 1 year later after administration of anti-tuberculous agents. Progressive infiltrative opacity at the proximal region in the same segment is evident.

5 : 症 例

1) 同時型・同一葉内発症例 (症例 2 : Figure 2)

73 歳の男性. 右 S¹a, 右 S²b にそれぞれ結節性病変を認めた. 気管支鏡検査で S²b 病巣は腺癌と診断した. しかしその後の喀痰検査でガフキー 1 号, 結核菌が培養され, S¹a は結核病巣と診断した.

2) 異時型・同一葉内発症例 (症例 6 : Figure 3)

69 歳の男性. 初診時に右上葉 (S¹) に空洞を有する病変を認め, 喀痰検査でガフキー 1 号, 結核菌が培養された. 抗結核剤 4 剤による治療終了 1 年後も隣接病巣の増大を認めたため, 気管支鏡検査を施行. 腺癌 (T2N2M1) と診断した.

3) 細気管支肺胞上皮癌 (bronchioloalveolar cell carcinoma, BAC) との合併例 (症例 1 : Figure 4)

71 歳の女性. 肺炎の疑いで, 喀痰培養ならびに喀痰細胞診を施行したところ, BAC と診断された. 同時にガフキー 1 号, 結核菌が培養された.

4) 肺結核後遺症との合併例 (症例 8 : Figure 5)

65 歳の男性. 19 年前に肺結核に対して左上葉切除術を施行. 大動脈弓近傍に結節性病変が認められ, 気管支鏡検査で扁平上皮癌 (T4N0M0) と診断した.

考 察

近年, 肺結核患者の高齢化によって, 肺癌との合併例

の報告が増加している。一方で肺癌患者も高齢化しており、内因性再燃による結核発病のリスクが高まっている。肺結核と肺癌との合併頻度は、1%前後とする報告が多いが、これは一般集団の約25倍と言われている。³ その原因として、結核病巣周辺の瘢痕組織の関与(瘢痕癌)、⁴ 扁平上皮化生や腺腫様過形成の関与、⁵ 喫煙、⁶ 抗結核薬や環境の影響⁶などが推察されているが、いまだ一定の



Figure 4. Chest radiograph of Case 1 on admission showing infiltrative shadows in both middle and lower lung fields and consolidation in the right upper field.

見解は得られていない。本検討においては、活動性肺結核もしくは肺結核既往症に合併した肺癌の罹患率は1.7%であり、70歳代の男性に多く合併していた。これは同集団の肺癌罹患率0.4~0.6%⁷に比し、約3倍高い罹患率であった。また、肺癌と肺結核の病変部位が同一葉内に隣接して混在するものは17例中4例のみであったことから、瘢痕癌の概念では十分な説明は困難である。この点に関し Shimosato ら⁸は瘢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存在することを病理学的に明らかにしている。

肺結核合併肺癌の組織型としては、一般に扁平上皮癌が多いとされているが、¹これは対象症例が重喫煙者であることが関連しているものと考えられる。本検討でも、同様に対象症例は重喫煙者が多かったものの、腺癌が最も多く、次いで扁平上皮癌の順であった。

肺結核と肺癌の合併例における臨床上の問題点は、肺癌の早期診断が困難なため、発見時には既に進行癌となる点である。Kim ら⁹は、肺癌と肺結核が同一葉内に混在した51症例を検討した結果、肺癌発見時に既に約60%がstage IIIB、IV期の進行例であり、両疾患が隣接した症例では、画像上識別が非常に困難となり、平均11ヶ月の診断の遅れがあったとしている。本検討でも、同時型では5例中3例、異時型では12例中1例で、両疾患が同一葉内に隣接して存在し、さらにいずれも末梢型肺腺癌であったことから、肺癌の診断が遅延し、最終的に進行期での発見となったと考えられた。また肺結核後遺症患者では、既存肺の変形などの影響によって悪性所見が修飾されることが多い。¹⁰本検討においても6例の肺結核

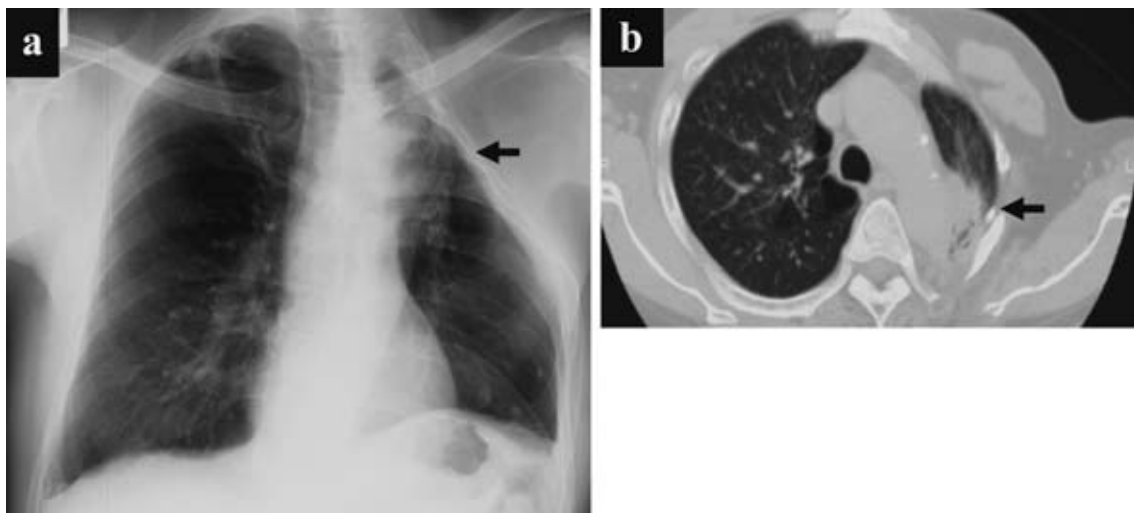


Figure 5. Radiographic data on Case 8. **a)** Chest radiograph on admission, revealing deformity of the left thoracic cage due to thoracoplasty and infiltrative shadow adjacent to aortic arch. **b)** Chest computed tomography scan on admission shows a nodular opacity adjacent to aortic arch.

後遺症患者のうち、半数の3例で同側肺に両疾患が存在しており、診断をより困難にしていたと考えられる。

また水谷ら¹¹の報告にもあるように、BACと肺結核などの感染性疾患との鑑別が困難である。BACは、癌細胞が肺胞上皮を置換性に増殖する乳頭型腺癌の特殊型に分類されており、¹²画像上、consolidationを呈し、細菌性肺炎との鑑別が問題となる。本検討においても、症例1がBACであったが、幸い同時に施行した喀痰細胞診ならびに抗酸菌検査により、早期に診断できた。

一方で、胸部CT検査が進歩した現在においても、肺癌と結核腫を明確に判別することは難しい。最近ではFDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)検査の普及により、以前は良・悪性の判断が困難であった症例も、かなり高い正診率をもって診断できるようになった。¹³しかし炎症性肉芽腫疾患でのFDG-PET検査の偽陽性率は高く、¹⁴特異性に欠けることに注意しなければならない。

このように両疾患が合併した場合には、病変の隣接や既存肺の影響により画像上の識別が困難なことが多く、早期から喀痰および気管支鏡検査による抗酸菌検査と細胞診検査を併行して行うこと、また経過観察中には、胸部画像上の陰影の変化や新たな陰影の出現に注意することが重要であると考えられる。

たとえ早期に肺癌が発見されたとしても、肺結核合併例の肺癌切除率は25%前後、5年生存率は35%前後と不良である。³これは患者が高齢であることや、肺結核後遺症に基づく心肺機能の低下が著しいことなどから、手術切除可能症例が限定されるためと考えられる。さらにPS不良例や手術により膿胸や気管支断端瘻などの合併症が危惧され、実際には放射線単独治療や対症療法のみとなることが多い。¹⁵本検討においては、4例がI期肺癌であったが、PS、心肺機能はいずれの症例においても良好であり、1例を除き60歳代と比較的年齢も若かったため、全例に手術を施行し、長期生存が得られている。

したがって、現時点においては、肺癌と肺結核の合併の可能性を常に念頭に入れつつ、早期から積極的に検査を行うことや、注意深い経過観察が必要である。さらに

は早期肺癌合併症例においては、手術が肺癌に対する最善の治療法であるため、適応の有無を十分検討するべきと考えられる。

REFERENCES

1. 原 宏紀, 副島林造, 松島敏春. 肺結核と肺癌合併の現状: 中四国地方のアンケート調査から. 結核. 1990;65:711-717.
2. 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.
3. 小松彦太郎. 肺癌と肺結核の合併例の臨床的特徴と問題点. 医療. 1999;53:499-503.
4. Raeburn B, Spencer H. Lung scar cancers. *Br J Tuberc Dis Chest*. 1957;51:237-245.
5. 景山圭三. 肺がんの発生母地. 日臨. 1966;24:7-13.
6. 青木国雄. 肺結核と肺癌の疫学的考察. 結核. 1985;60:629-642.
7. 加藤治文, 祖父江友孝, 神山由香理, 他. 禁煙と肺がん治療. 薬の知識. 2002;53:253-269.
8. 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.
9. Kim YI, Goo JG, Kim HY, et al. Coexisting bronchogenic carcinoma and pulmonary tuberculosis in the same lobe: radiologic findings and clinical significance. *Korean J Radiol*. 2001;2:138-144.
10. Tamura A, Hebisawa A, Hayashi K, et al. Lung cancer in patients who had received thoracoplasty for pulmonary tuberculosis. *Jpn J Clin Oncol*. 1999;29:541-545.
11. 水谷 宏, 堀場通明, 進藤 丈, 他. 活動性肺結核症に合併した細気管支肺胞上皮癌の2例. 日呼吸会誌. 2001;39:145-150.
12. 日本肺癌学会. III. 定義と解説. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 第6版. 東京: 金原出版; 2003:122-123.
13. Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, et al. Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *JAMA*. 2001;285:914-924.
14. Goo JM, Im JG, Do KH, et al. Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET: findings in 10 cases. *Radiology*. 2000;216:117-121.
15. 小松彦太郎. 結核症外科治療の適応とその有効性. 四元秀毅, 倉島篤行, 編集. 結核 Up to Date. 第2版. 東京: 南江堂; 2005:122-125.