

## 当院における悪性腫瘍を合併した結核症例の検討

(地方独立行政法人京都市立病院機構京都市立病院 呼吸器内科)

小林 祐介 高田 直秀 西川 圭美 太田 登博  
吉岡 秀敏 五十嵐 修太 中村 敬哉 江村 正仁

### 要 旨

当院は結核病床を有する市中総合病院であるため、結核症例の高齢化とともに増加してきている悪性腫瘍などの合併症をもった結核症例を受け入れることが多い。2007年4月から2012年6月の間に当院で入院治療を行った結核症例223例のうち、悪性腫瘍を有した24例について後ろ向きに検討を行った。合併した癌種は肺癌6例、胃癌4例、前立腺癌4例、肝細胞癌2例、その他8例。結核治療終了時において生存13例、死亡11例だった。死亡例は生存例に比し年齢では有意な差はなく、入院時の血清Alb値は低く、performance status (PS)は悪かった。悪性腫瘍合併結核症例は予後不良であったが、悪性腫瘍を合併していても抗結核薬投与を行っていくことは可能で、栄養状態、PSが比較良好であれば、排菌停止後、悪性腫瘍治療を十分行うことができた。年齢よりも栄養状態やPSが管理において重要な指標になる可能性があり、癌治療医と結核治療医の緊密な連携が必要である。

(京市病紀 2019; 39(2): 144-148)

Key words : 結核, 悪性腫瘍

### 緒 言

当院は結核病床を有する市中総合病院であるため、結核症例の高齢化とともに増加してきている悪性腫瘍などの合併症をもった結核症例を受け入れることが多い。悪性腫瘍患者は結核発症のハイリスクグループであり、死亡率も高いことが報告されている<sup>1),2),3)</sup>。そこで今回、当院において入院治療を行った結核症例のうち悪性腫瘍合併例の実態について検討を行い、特に臨床上問題となりうる悪性腫瘍の内訳や転帰に影響する因子、結核治療の状況、悪性腫瘍に対する治療状況について探ることを目的とした。

続変数をMann-Whitney U検定、名目変数を $\chi^2$ 検定にて行い、危険率は5%未満を有意とした。過去の報告<sup>4),5),6),7),8)</sup>に準じ、検討項目を以下のように決定した。悪性腫瘍の有無は診断治療中または治療終了後(手術後)1年以内のものとした。診断までの期間は症状出現または異常陰影指摘されてから結核診断までの期間とした。画像所見の分類は日本結核病学会分類に準じ、入院時身体状況はEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)によるperformance status (PS)、栄養状態は簡便に得ることができかつ客観的な入院時血清Alb値を指標とした。転帰における死亡を退院後1年以内のものとし、非結核死は基礎疾患または合併症が死因の場合とした。

### 対 象 と 方 法

2007年4月から2012年6月の間に当院で入院治療を行った結核症例223例のうち、悪性腫瘍を有した24例(10.8%)を対象とし、年齢、性別、画像所見、合併した悪性腫瘍、結核発症時期、入院時身体状況、栄養状態、転帰等について後ろ向きに検討を行った。統計解析は連

### 結 果

性別は男性22例、女性2例で、年齢分布は59歳から94歳で平均75.4歳だった(図1)。各症例ごとに病型分類、癌腫、発症時期、転帰、入院時PS、結核既往の有無、喫煙歴の有無、入院時血清Alb値、診断までの期間について示した(表1)。

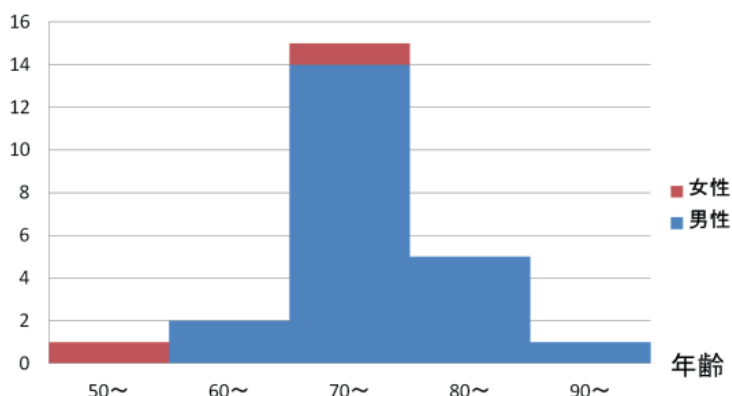


図1 年齢性別

表1 症例

年齢	性	病型	癌種	発症時期	転帰	PS (ECOG)	結核既往	喫煙	Alb (g/dl)	診断までの期間(日)
59F	I	II 2	子宮癌	癌先行	軽快		1なし	あり	3.5	15
72M	b	III 3	大腸癌	同時	死亡		4あり	あり	1.7	90
85M	b	II 3	肺癌	結核先行	死亡		4あり	あり	1.7	61
75M	b	II 2	盲腸癌	同時	軽快		0なし	なし	3.1	79
73F	I	II 1	乳癌	癌先行	軽快		0なし	なし	3.6	78
85M	r	III 1	食道癌	癌先行	軽快		0あり	あり	3.2	31
74M	b	III 2	肺癌	同時	死亡		3あり	あり	2.4	24
54M	r	II 1	下咽頭癌	癌先行	軽快		3なし	なし	3.7	27
83M	r	III 2	前立腺癌	癌先行	死亡		4あり	あり	1.9	10
77M	r	III 2	肝細胞癌	癌先行	軽快		4なし	なし	3.1	10
65M	b	III 2	胃癌	癌先行	死亡		4なし	あり	1.8	107
66M	b	II 2	肝細胞癌	癌先行	死亡		1なし	あり	2.2	45
94M	r	III 2	直腸癌	癌先行	死亡		1あり	なし	3.1	30
70M	b	III 3	胃癌	癌先行	死亡		3なし	あり	1.9	4
76M	r	III 2	胃癌	癌先行	死亡		3なし	あり	1.8	60
74M	b	II 2	肺癌	癌先行	軽快		1なし	あり	4.2	30
76M	b	III 3	MDS	癌先行	軽快		1あり	あり	2.8	70
79M	b	III 3	前立腺癌	癌先行	死亡		3なし	あり	3.2	44
87M	b	III 3	前立腺癌	癌先行	死亡		4なし	あり	1.8	7
72M	r	IV 1	肺癌	癌先行	軽快		1なし	あり	3	2
78M	I	II 2	肺癌	結核先行	軽快		1なし	あり	3.3	0
76M	b	III 2	胃癌	癌先行	軽快		3なし	あり	2	15
75M	r	III 2	前立腺癌	癌先行	軽快		0なし	あり	1.7	10
80M	b	III 2	肺癌	癌先行	軽快		1あり	あり	4	4

合併した癌種は肺癌6例、胃癌4例、前立腺癌4例、肝細胞癌2例、その他それぞれ1例ずつだった(図2)。結核と癌の発症時期は悪性腫瘍先行例が19例、結核先行例が2例、同時診断例が3例だった(図3)。結核先行例は2例とも肺癌だった。画像所見は、病側として両側性が13例、病変としては非広範空洞型のIIが7例、不安定非空洞型のIIIが15例、広がりは一側肺1/3以上だが、一側肺を超えない2が14例だった。入院時におけるECOGのPSは0, 1合わせて12例, 3, 4合わせて12例だった。

転帰は結核治療終了後1年において生存13例(年齢73.4歳)、死亡11例(年齢77.3歳、退院後1月以内4例, 6ヶ月以内1例を含む)で、死亡例の合併した癌種に胃癌、前立腺癌が多い傾向にあり(図4)、死亡のうち結核死4例、非結核死7例(癌死6例、肺炎1例)であった(図

5)。入院中死亡6例中、結核死2例、非結核死4例(癌死3例、肺炎1例)で平均生存期間は21日(5-39日)だった。死亡例では全身状態不良例が多く、結核診断後4例で悪性腫瘍に対する加療が中断され、そのあとも治療再開することができず、2例が癌死だった。生存例では手術予定1例、化学療法中5例、放射線治療予定1例、放射線治療中1例含む全例において、排菌停止後に悪性腫瘍に対しての治療がもとの方針の通りに行われていた。死亡例は生存例に比し年齢、喫煙歴の有無では有意な差は認めなかった。転帰と合併した癌種では、死亡例で胃癌、前立腺が多い傾向にあった。転帰と画像所見では、死亡例で両側性で、非空洞性不安定病変のIII、広がりも広い傾向にあった(図6)。転帰と治療では、生存例ではisoniazid+リファンピシシ+エサンブトール+ピラジ

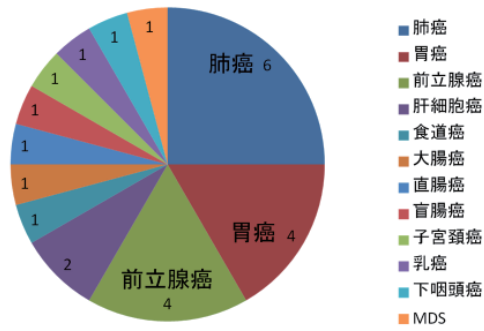


図2 合併した癌腫

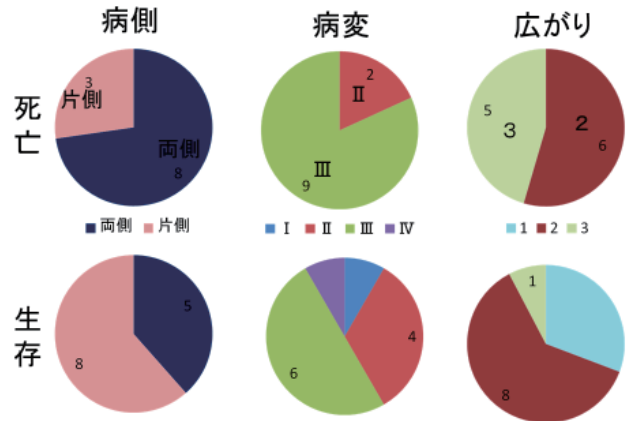


図6 転帰と画像所見

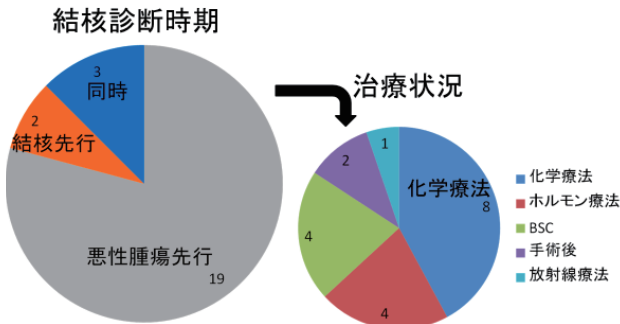


図3 結核診断時期と治療状況

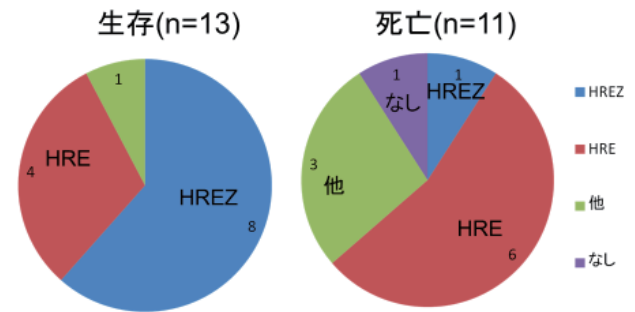


図7 転帰と結核治療

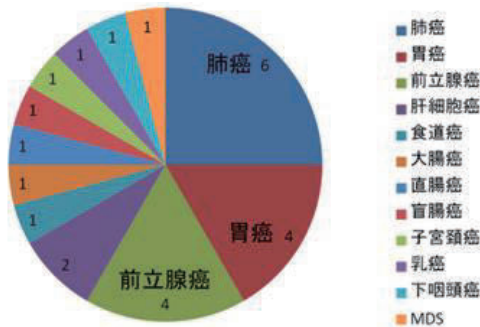


図4 転帰と合併した癌腫

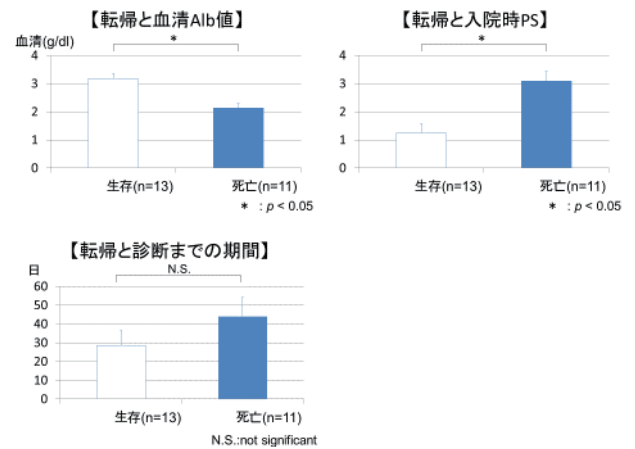


図8 転帰と血清Alb値, 入院時PS, 診断までの期間

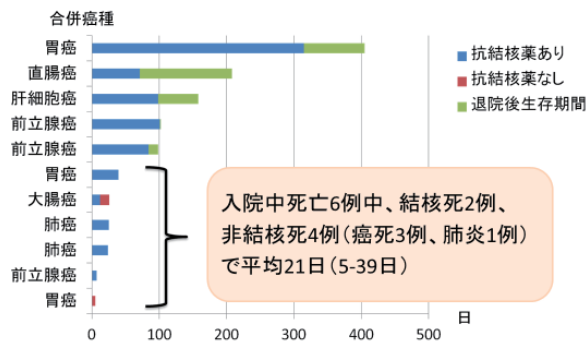


図5 死因と生存期間

考 察

わが国の2014年における人口10万対新登録全結核患者数(全結核新登録率)は15.4で、米国(2.8)の5.5倍であり、依然として少なくなく、結核患者の半数以上(58.2%)を70歳以上の高齢者が占め、高齢化とともに増加傾向である悪性腫瘍合併例も増加傾向であることが推測される<sup>9)</sup>。

すべての悪性腫瘍患者で活動性肺結核のリスク増加、高い死亡率が指摘されており、高リスクとされる血液悪性腫瘍および頭頸部癌だけでなく、肺癌および乳癌は中間リスクとされ、潜在性結核感染症のスクリーニングと治療の対象として検討されることが報告されている<sup>1), 2), 3), 10), 11)</sup>。今回の報告では当院での患者数の影響

ナミド(HREZ)4剤治療が行えたものが多いのに対して、死亡例ではイソニアジド+リファンピシン+エサンブトール(HRE)3剤治療が多いだけでなく、標準治療が行えないものも少なくなかった(図7)。また、血清Albの入院時の値は死亡例で有意に低く、PSも死亡例で有意に悪かったが、結核診断までの期間は有意な差は認めなかった(図8)。

もあり、血液悪性腫瘍、頭頸部癌は比較的少なく、肺癌が最も多い癌種であった。また、小松ら<sup>4)</sup>は男性が90%以上、70歳以上が40%以上を占めていたことを報告しているが、当院でも男性例がほとんどで、結核患者自体の高齢化<sup>9)</sup>を反映して、70歳以上が90%以上を占める結果であった。

転帰に関しては、既報で有意な差が報告されていた年齢や診断までの期間では、当院での症例数が少なく、ばらつきも大きかったこともあり、有意な差は認めなかったと考えられる。しかし、血清 Alb の入院時の値は死亡例で有意に低く、PS も死亡例で有意に悪かったのは既報と同様の結果であった<sup>4), 12)</sup>。結核発症に伴い、悪性腫瘍に対する治療の中断による予後への影響が想定されたが、今回の報告では死亡例でも4例以外、生存例では全例で、排菌停止後に予定どおり悪性腫瘍治療を行うことがなんとかできていた。合併した癌種では、死亡例で胃癌、前立腺が多い傾向にあったが、胃癌は全例術後で、既報でも指摘されているように、胃切除自体がリスク因子なのか、術後のやせや低栄養などが二次的にリスク因子となっているのかは明らかではなかったが<sup>13)</sup>、進行例が多いからではなかった。前立腺癌に関しても、高齢な傾向があったが、他にリスク因子が明らかではなく、進行例が多いからでもなかった。

結核治療では、一般的に高齢者や全身状態不良者では肝障害の発現が高率であることや内服困難なだけでなく、経口摂取困難なことが多く、HREZ4 剤標準治療が行えないことが多い<sup>14)</sup>ことが、今回の報告でも反映されていたものと考えられた。その結果として、結核死した例では画像所見でもより重症の結核が多い中、全身状態不良で、結核治療も標準治療が行えず、予後に影響した可能性がある。

悪性腫瘍患者であること自体だけでなく、さまざまな癌治療自体が免疫抑制の原因としての影響が大きくなってきているためか、今回の報告では結核と癌の発生時期は悪性腫瘍先行例が多くを占めていた。従来は細胞毒性化学療法薬が主な癌治療だったが<sup>10), 11)</sup>、慢性骨髄性白血病に対するイマチニブ<sup>15)</sup>や腎細胞癌に対するテムシロリムス<sup>16)</sup>、肝細胞癌に対するソラフェニブ<sup>17)</sup>などの分子標的薬だけでなく、最近注目を集めているニボルマブなどの免疫チェックポイント阻害薬においても結核発症例が報告されてきている<sup>18), 19)</sup>。そのため、さまざまな癌種において有効性が示され、今後も使用が増えると考えられるが、その使用の歴史が浅いこともあり、今後のさらなる症例蓄積による詳細な検討が望まれる。

もちろん、悪性腫瘍患者の結核の診断治療は、ときに癌病変と結核病変の画像所見が類似し鑑別が困難であったり<sup>20)</sup>、結核の症状自体が癌の進行による症状と当初は考えてしまうことも多いため、全身状態不良で侵襲的な検査が困難な場合でも、背景の結核曝露歴・画像・腫瘍マーカー・インターフェロノン- $\gamma$ 遊離試験を含む細菌学的検査および経時的変化を加味して総合的に判断し<sup>10), 11), 19)</sup>、両病変混在の可能性もあることも念頭に癌治療医と結核治療医の緊密な連携が必要である。

## 結 語

当院における悪性腫瘍を合併した結核症例の実態を報告した。癌腫は肺癌、胃癌が多く、悪性腫瘍合併結核症例は予後不良であった。しかしながら、悪性腫瘍を合併していても抗結核薬投与を行っていくことは可能で、栄養状態、PS が比較良好であれば、排菌停止後、悪性腫瘍治療を十分行うことができた。年齢よりも栄養状態やPS が管理において重要な指標になる可能性があり、癌治療医と結核治療医の緊密な連携が必要である。

本論文の要旨は第53回日本呼吸器学会総会（東京）で発表した。

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

## 引用文献

- 1) Karnak D, Kayacan O, Beder S, et al : Reactivation of pulmonary tuberculosis in malignancy. *Tumori* 2002 ; 88 : 251-254.
- 2) Kim HR, Hwang SS, Ro YK, et al : Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. *Respirology* 2008 ; 13 : 413-419.
- 3) Kaplan MH, Armstrong D, Rosen P : Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. *Cancer* 1974 ; 33 : 850-858.
- 4) 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.
- 5) 田村厚久, 蛇沢晶, 田中剛, 他 : 肺癌患者に見られた活動性肺結核症の臨床的検討. *結核* 1999 ; 74 : 797-802.
- 6) 黒田文伸, 山岸文雄, 佐々木結花, 他 : 入院時 Performance Status 不良の高齢者結核の臨床的検討. *結核* 2002 ; 77 : 789-793.
- 7) 永田忍彦, 松永和子, 若松謙太郎, 他 : 結核患者の栄養状態と退院時の転帰の関係に関する研究. *結核* 2009 ; 84 : 611-616.
- 8) 川崎剛, 佐々木結花, 西村大樹, 他 : 死亡退院した肺結核症例 52 例の検討. *結核* 2009 ; 84 : 667-673.
- 9) 結核研究所疫学情報センター : 結核年報 2014 (1). *結核* 2016 ; 91 : 83-90.
- 10) Cheng MP, Abou Chakra CN, Yansouni CP, et al : Risk of Active Tuberculosis in Patients With Cancer : A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2017 ; 64 : 635-644.
- 11) Dobler CC, Cheung K, Nguyen J, et al : Risk of tuberculosis in patients with solid cancers and haematological malignancies : a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2017 ; 50 : 1700157.
- 12) 高原誠 : 肺結核死亡症例の臨床的検討. *結核* 2004 ; 79 : 711-716.



- 13) 八木毅典, 山岸文雄, 佐々木結花, 他: 胃切除後に結核を発症した症例の臨床的検討. 結核 2004; 79: 355-359.
- 14) 佐々木結花, 山岸文雄, 八木毅典, 他: 高齢者肺結核症例の問題. 結核 2007; 82: 733-739.
- 15) Daniels JM, Vonk-Noordegraaf A, Janssen JJ, et al.: Tuberculosis complicating imatinib treatment for chronic myeloid leukaemia. Eur Respir J 2009; 33: 670-672.
- 16) Coriat R, Mir O, Ropert S, et al.: Reactivation of tuberculosis during temsirolimus therapy. Invest New Drugs 2011; 29: 1494-1496.
- 17) 小林祐介, 江村正仁, 中村敬哉, 他: ソラフェニブによる肝細胞癌治療中に発症した肺結核症の1例. 結核 2013; 88: 671-675.
- 18) Fujita K, Terashima T, Mio T: Anti-PD1 antibody treatment and the development of acute pulmonary tuberculosis. J Thorac Oncol 2016; 11: 2238-2240.
- 19) Picchi H, Mateus C, Chouaid C, et al.: Infectious complications associated with the use of immune checkpoint inhibitors in oncology: reactivation of tuberculosis after anti PD-1 treatment. Clin Microbiol Infect 2018; 24: 216-218.
- 20) 鈴木光, 藤田明, 大塚十九郎, 他: 多発結節性陰影を呈した肺結核の4例. 日呼吸会誌 1999; 37: 538-542.

#### Abstract

### Evaluation of the Characteristics of Tuberculosis Patients with Malignant Tumors in Our Hospital

Yusuke Kobayashi, Masahito Emura, Takaya Nakamura,  
Shuta Igarashi, Hidetoshi Yoshioka, Takahiro Ota,  
Yoshimi Nishikawa and Naohide Takada  
Department of Respiratory Medicine, Kyoto City Hospital

Our hospital is a community hospital with beds for tuberculosis. Therefore many tuberculosis cases with complications such as malignant tumors are increasing with the aging of tuberculosis patients. Of 223 cases of tuberculosis seen at our hospital from April 2007 to June 2012, 24 cases with malignant tumors were retrospectively analyzed. The cancer types involved were 6 cases of lung cancer, 4 cases of gastric cancer, 4 cases of prostate cancer, 2 cases of hepatocellular carcinoma and 8 other cases. At the end of tuberculosis treatment, 13 patients survived and 11 died. There was no significant difference in age at death compared to the survivals, but the serum Alb levels at admission were lower and performance status (PS) was poorer. Tuberculosis cases with malignant tumors had a poor prognosis, but it was possible to administer anti-tuberculosis drugs. If nutritional status and PS are comparatively good, and the malignant tumor was successfully treated. Nutritional status and PS may be more important indicators in management than age. Close cooperation between oncologists and specialist physicians for tuberculosis is necessary.

(J Kyoto City Hosp 2019; 39(2):144-148)

Key words: Tuberculosis, Malignant tumor