

## ●症 例

## 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

藤田 雄\* 石井 聡 平野 聡  
竹田雄一郎 杉山 温人 小林 信之

要旨：症例は55歳男性。2004年10月に胸部X線にて右肺尖部に空洞病変を認め、精査にて肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症と診断されたが、治療を希望せず経過観察となっていた。2009年7月に労作時呼吸困難が出現、胸部X線にて左胸水を認め、精査にて左上葉原発肺腺癌 T2aN0M1a stage IV の診断となった。右肺尖部には肺 MAC 症による既知の空洞病変も認めた。排菌量が多いことより肺 MAC 症に対しては2週間のリファンピシン、エタンブトール、クラリスロマイシン、ストレプトマイシンによる治療を先行し、後に肺癌に対してカルボプラチン+ペメトレキセド投与を開始し、両者の病勢制御を得ることができた。現在、抗酸菌症に対する治療を継続しているものの再燃は認めていない。過去に両者合併症例の癌化学療法に言及した報告は少なく、肺 MAC 症の増加に伴い今後もさらなる検討が必要と考えられた。

キーワード：非小細胞肺癌，化学療法，非結核性抗酸菌症，肺 MAC 症

Non-small cell lung cancer, Chemotherapy, Non-tuberculous mycobacterium (NTM), Pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease

## 緒 言

肺非結核性抗酸菌症 (non-tuberculous mycobacteriosis: NTM 症) は近年増加傾向であり、中でも特に基礎疾患のない中・高年女性の肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症が増加している。同様に肺癌も近年その罹患率が増加しており、時に肺癌と肺 NTM 症の合併例が報告されている<sup>1)2)</sup>。その臨床経過は多様であり、肺癌と肺 NTM 症の同時発見例<sup>3)</sup>、肺 NTM 症経過中の肺癌合併例<sup>4)</sup>、また稀ではあるが肺癌治療中に発症する肺 NTM 症などが報告されている<sup>5)</sup>。両者の病変は同一肺葉内に存在する事が多く<sup>1)</sup>、早期に診断できれば両者の外科的切除が望ましいとされ、近年切除例での症例報告も増加している<sup>6)</sup>。一方で、肺癌と肺 NTM 症の合併例での癌化学療法については今まで十分な検討がされておらず、標準治療なども確立していない。今回我々は、肺腺癌と活動性肺 MAC 症に対し癌化学療法および抗酸菌治療を同時加療し治療効果を認めた1例を経験したので報告する。

## 症 例

55歳，男性。

主訴：全身倦怠感，労作時呼吸困難 (Fletcher-Hugh-Jones II 度)。

既往歴：十二指腸潰瘍。

家族歴：特記すべきことなし。

生活歴：喫煙：40本×35年，飲酒：機会飲酒。

現病歴：2004年10月に健康診断にて右肺尖部に空洞病変を指摘された。喀痰検査から *M. avium* が複数回検出され，肺 MAC 症と診断された。全身倦怠感を認めていたが，本人は治療を希望せず経過観察となった。2009年7月に呼吸困難感を認め，近医での胸部X線にて左胸水を指摘された。胸水細胞診は陽性であり腺癌を認め，悪性胸水の精査加療目的に同年9月25日入院となった。

入院時身体所見：身長164cm，体重52.8kg，体温36.4℃，血圧120/88mmHg，脈拍76回/分 整，呼吸回数12回/分，酸素飽和度93% (室内気)，貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。左中下肺野呼吸音低下，心音異常なし。腹部および神経学的所見に異常なし。

入院時検査所見 (Table 1)：赤沈1時間値62mm/hr の亢進を認める以外に血算，一般生化学検査に異常を認めなかった。腫瘍マーカーはSLX 48.3 U/ml のみ上昇を認めた。喀痰抗酸菌塗抹検査では2回連続で3+であり

〒162-8655 東京都新宿区戸山1-21-1

独立行政法人国立国際医療研究センター呼吸器科

\*現 東京慈恵会医科大学呼吸器内科

(受付日平成23年5月6日)

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Sputum	
WBC	4,720/ $\mu$ L	BUN	9.4 mg/dL	Bacterial	Normal flora
Neu	65.7%	Cr	0.5 mg/dL	Acid-fast bacteria	
Ly	26.3%	AST	32 IU/L	Smear	3 +
Mo	6.4%	ALT	12 IU/L	Culture	<i>M. avium</i> +
Eo	0.8%	LDH	213 IU/L	PCR	<i>M. avium</i> +
Ba	0.8%	ALP	238 IU/L	Cytology	Negative
RBC	$40.2 \times 10^5$ / $\mu$ L	TP	6.1 g/dL	Respiratory function	
Hb	13.8 g/dL	Alb	3.5 g/dL	VC	2.74 L
Plt	$34.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	Tumor markers		%VC	71.0%
Serology		CEA	4.0 ng/mL	FEV <sub>1.0</sub>	2.13 L
ESR	62 mm/h	SLX	48.3 U/mL	FEV <sub>1.0%</sub>	76.3%
CRP	0.19 mg/dL	CYFRA	3.4 ng/mL		
		ProGRP	23.2 pg/mL		

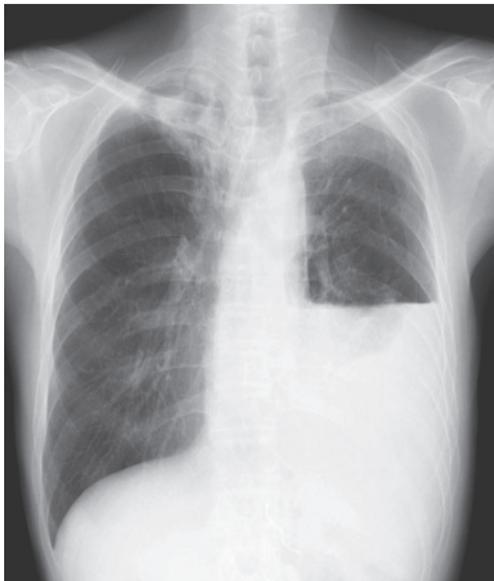


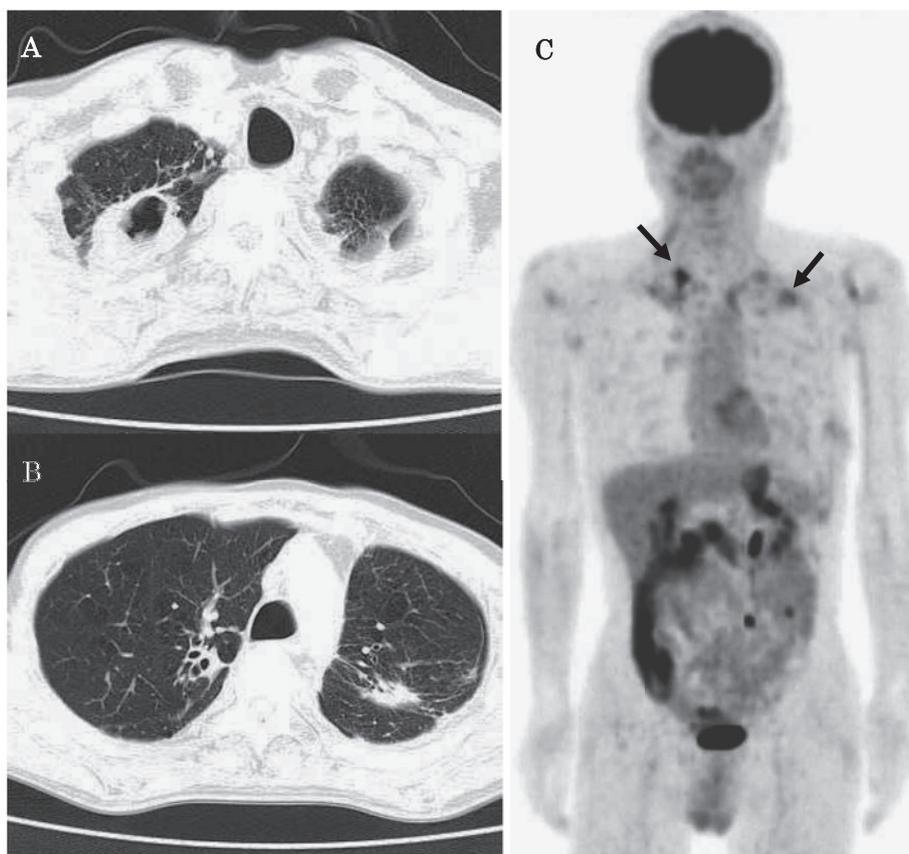
Fig. 1 Chest X-ray film on admission shows left pleural effusion, left pneumothorax and a cavitary lesion in the right upper lung field.

培養は *M. avium* 陽性であった。同様に喀痰 PCR 法にて *M. avium* 陽性であった。また喀痰の一般細菌培養では常在菌のみであり、喀痰細胞診陰性であった。呼吸機能検査では VC 2.74 L, %VC 71.0% と拘束性換気障害を認めた。

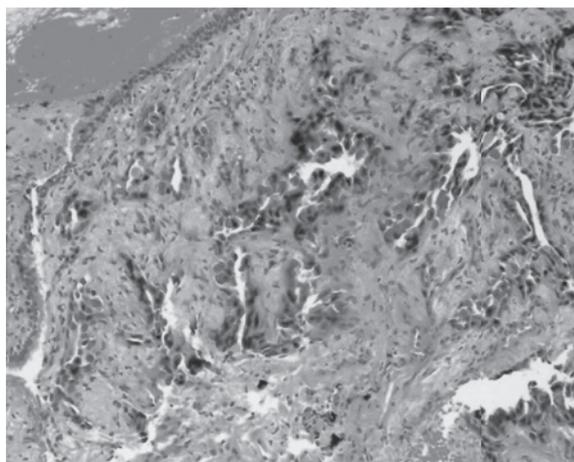
画像検査所見：入院時の胸部 X 線では左肺気胸および左胸水貯留を認め、右肺尖部には以前より指摘されていた空洞病変を認めた (Fig. 1)。胸部 CT では、右 S<sup>1</sup> に壁肥厚を伴う空洞病変を認め、その周囲に散在性の小結節や索状影が散見され、右 S<sup>3</sup> にも小結節を認めた。左 S<sup>1+2</sup> には胸膜陥入像を伴う 3 cm 大の結節状陰影を認めた。<sup>18</sup>F-DG-PET では右肺尖部の空洞病変に SUVmax

4.32 の集積を認め、左肺では上葉の結節状陰影に対しての FDG 集積は軽度であった (Fig. 2)。

入院後経過：入院後、左肺気胸および胸水に対して胸腔ドレーンを挿入し、気胸の改善および胸水の排液後に OK-432 10KE およびミノサイクリン 200 mg にて胸膜癒着術を施行した。左 S<sup>1+2</sup> の浸潤影に対して確定診断目的にて施行した経気管支肺生検では中分化の乳頭状腺癌を認めた (Fig. 3)。また全身精査にて遠隔転移は認めなかった。以上から肺 MAC 症の経過中に合併した原発性肺腺癌 T2aN0M1a stage IV と診断した。右上葉に肺 MAC 症が限局していることから肺 MAC 症に対して外科療法も検討したが、対側肺に胸膜癒着術を施行していることなど、呼吸機能を考慮すると肺 MAC 症に対しては内服加療がより望ましいと判断した。複数回の喀痰抗酸菌検査にて塗抹 3+ および培養陽性であり、PET でも FDG の高い集積を認めたこと、数年前からの持続する全身倦怠感を認めていたことから肺 MAC 症の活動性は高いものと考え、まずはリファンピシン (rifampicin ; RFP) 450 mg/day, エタンブトール (ethambutol ; EB) 750 mg/day, クラリスロマイシン (clarithromycin ; CAM) 800 mg/day, ストレプトマイシン (streptomycin ; SM) 0.75 g/週 3 回 (初期 3 カ月間のみ併用)、以上 4 剤による抗酸菌治療を 10 月 14 日より内服開始とした。4 剤投与開始後、2 週間にて排菌量の低下を認めたことから、10 月 27 日よりカルボプラチン (carboplatin ; CBDCA) (AUC5, day1) + ペメトレキセド (pemetrexed ; PEM) (500 mg/m<sup>2</sup>, day1) による癌化学療法を開始した。1 クール目に NCI-CTC で grade2 の白血球および好中球減少を認めたが重篤な有害事象を認めなかった。全身倦怠感は化学療法施行中に NCI-CTC で grade2 となったが、その後軽快した。4 クール終了時点で、胸部 CT 上の左上葉浸潤影は 35% 縮小し、効果判定は RECIST に



**Fig. 2** Chest CT and  $^{18}\text{F}$ -fluoro-deoxy-glucose positron emission tomographic ( $^{18}\text{F}$ FDG-PET) images on admission. CT images show a thick-walled cavitary lesion surrounded by small nodules in the right S<sup>1</sup> (A) and a nodular shadow with pleural indentation in the left S<sup>1+2</sup> (B).  $^{18}\text{F}$ FDG-PET images reveal abnormal FDG uptake corresponding to the cavitary lesion wall in the right S<sup>1</sup> (SUV max: 4.32), and slight FDG uptake corresponding to the nodular shadow in the left S<sup>1+2</sup> (C).



**Fig. 3** Transbronchial lung biopsy specimen (Tt B<sup>1+2</sup>b). Hematoxylin-eosin stain shows papillary adenocarcinoma (×200).

目には喀痰培養の陰性化が得られた。胸部CTにおいても肺MAC症の空洞壁の非薄化と付随する陰影の改善が得られた (Fig. 4)。

### 考 察

田村ら<sup>2)</sup>によると、肺NTM症の肺癌合併頻度は全体の1.8%であり近年増加傾向であると報告している。通常、肺NTM症ではその多くが *M. avium* complex (MAC: *M. avium* + *M. intracellulare*) であるが、肺癌合併となると *M. kansasii* の頻度が上がる<sup>1)</sup>。これは前者が女性に、後者が男性に多いこと、肺癌は男性に多いことがその理由として挙げられているが詳細は不明である。肺NTM症は、菌種により治療薬や治療効果も異なるため、今後より多くの症例集積が必要だと考えられる。孤立結節型であれば外科的治療の有効性が指摘されているが、一方で化学療法は菌陰性化率の低さや治療終了後の高い再排菌率など結核の治療成績と比較すると未だ不十分であり、投与の治療開始時には十分な検討が必要となる<sup>7)</sup>。肺MAC症は、他のNTM症と同様に日和見感染

で partial response (PR) であった。肺MAC症においては4剤開始後49日目に喀痰塗抹の陰性化が、105日

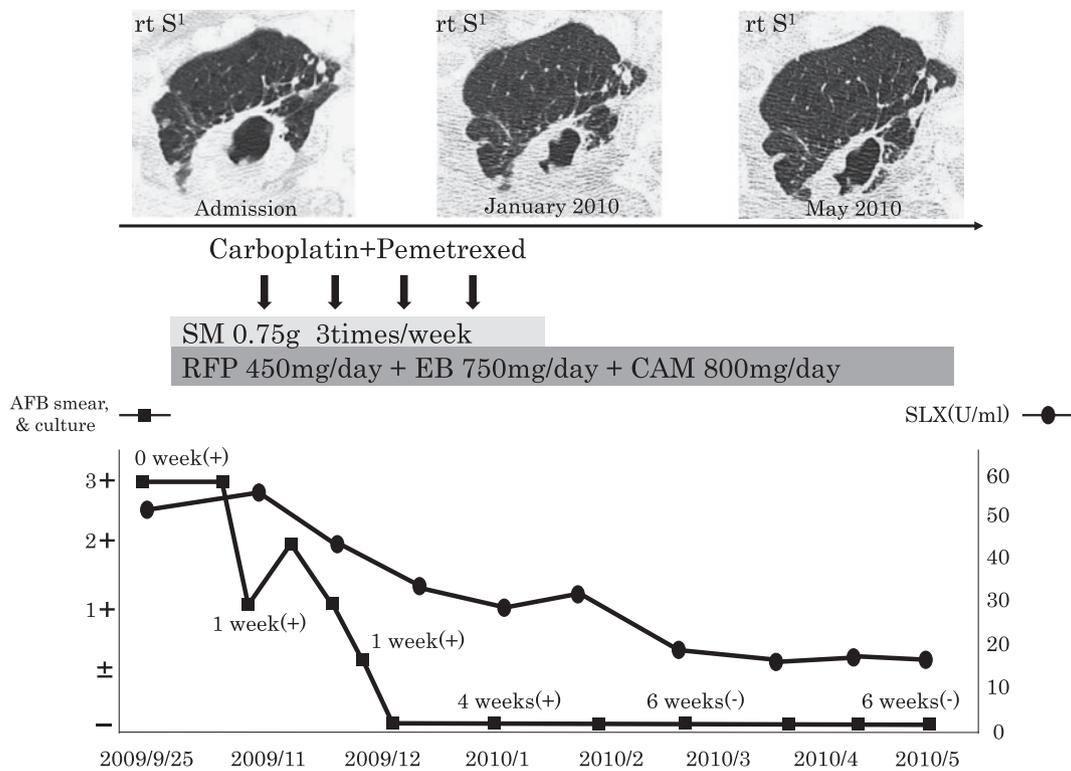


Fig. 4 Clinical course. AFB: acid-fast bacilli, CAM: clarithromycin, EB: ethambutol, RFP: rifampicin, SM: streptomycin, SLX: sialyl Lewis X antigen.

症の性格を有し、弱毒菌であっても難治性であることが多い。本症例のような癌化学療法を施行の際には免疫能はさらに低下するため、治療適応に関しては通常と比較しても若干適応患者を拡大せざるをえないと考えられる。また肺 MAC 症に対する薬剤投与期間に関しては、一般に菌陰性化後 1 年がひとつの目安とされているが<sup>8)</sup>、癌化学療法との併用時においても投与期間に関して大きな相違はないと考えられる。一方で、肺 MAC 症治療における中止後の再燃はよく経験される。癌化学療法の併用時には免疫抑制による再燃の可能性も危惧され、通常の治療患者以上に、より慎重な経過観察と個々の症例に応じた投与期間延長を検討すべきである。

肺 MAC 症に対する実際の治療薬選択として、2008 年に CAM およびリファブチン (rifabutin; RBT) が保険適用となり、また 2010 年には RFP および EB も公知承認され、治療を取り巻く環境は近年大きく変化している。このうち RFP, EB, CAM の 3 剤が中心薬剤となり、必要に応じて SM や kanamycin の併用が推奨されている<sup>8)</sup>。アミノグリコシドの併用は有効性が高く、重症例や再発例などでも積極的に推奨されており、菌陰性化率も優れている<sup>9)</sup>。本症例のような早期に肺 MAC 症の病勢制御を期待するケースでは有効であり本症例でも SM を併用した。

肺癌と肺 NTM 症合併例における癌化学療法の問題点

は、これまでほとんど検討されておらず、治療方針に関しては個々の症例の病勢に応じて対応しているのが現状である。一般に、活動性感染症の存在下での癌化学療法の問題点としては、以下の 2 点が考えられよう。

1 点目としては多種薬剤使用に伴う相互作用が問題点として挙げられる。特に中心薬剤である RFP は肝薬物代謝酵素 (CYP3A4 など) 誘導作用が強いため、併用薬に対する代謝促進の影響が危惧される。現在、非小細胞肺癌および小細胞肺癌において適応となっている抗癌剤の中で、代謝経路において CYP3A4 を介する薬剤はイリノテカン、ドセタキセル、パクリタキセル、ビノレルビン、エトポシド、ゲフィチニブおよびエルロチニブなどが挙げられる。これらは RFP との併用にて血中濃度の低下が予測されるが、人体においてイリノテカン<sup>10)</sup> およびゲフィチニブ<sup>11)</sup> は血中濃度の低下が報告されている。一方で、これら以外の抗癌剤であるシスプラチン、カルボプラチン、ペメトレキセド、アムルピシン、ゲムシタピンおよびベバジズマブなどは一般的に血中濃度の変化がないものとされている。このように CYP3A4 を介する抗癌剤選択時には血中濃度の変動を念頭に置く必要があるが、臨床的に RFP 使用に伴う抗癌剤の薬剤使用量の調節などは、現段階で明確な根拠がなく、今後は症例毎の血中濃度測定による検討の集積が待たれる。一方で、近年保険適用となった RBT は RFP と同じリファ

マイシン系薬剤でありながら CYP3A4 誘導作用が RFP よりも弱いこと、抗腫瘍剤との組み合わせにおいて血中濃度の観点から今後 RFP の代替薬としての選択肢となる可能性がある。

活動性感染症の存在下での癌化学療法の問題点の2点目として、抗腫瘍剤投与下での骨髄抑制期における感染症増悪・再燃の懸念がある。実際に過去の報告で抗腫瘍剤投与により抗酸菌が増悪再燃した報告がある<sup>12)</sup>。つまり抗腫瘍剤投与時には感染症がコントロールされていることが前提であり、例えば肺結核であれば有効な抗結核治療が行われれば排菌数は対数的に減少し、感染症の病勢制御が可能であるが<sup>13)</sup>、肺 MAC 症については治療効果が結核と比較すると劣るため、まず治療が有効であるか抗酸菌治療を先行させることが望ましいと考えられた<sup>3)</sup>。本症例においても肺 MAC 症に対する先行投与にて排菌量の減少を確認後に癌化学療法を開始した。また抗腫瘍剤の選択に関しても、細胞性免疫低下による感染症増悪の可能性を考え、より血液毒性の少ない抗腫瘍剤が選択されるべきである。ゲフィチニブ、エルロチニブおよびペバジズマブなどの分子標的薬剤は、細胞障害性抗腫瘍剤と比較して、一般に血液毒性が軽度であり有用であるが、本症例で用いたペメトレキセドは、新しい葉酸代謝拮抗薬であり、ビタミン B<sub>12</sub> および葉酸を併用することで骨髄抑制を軽減できることが知られている<sup>14)</sup>。自験例においても骨髄抑制は軽度であり、抗腫瘍剤投与中に肺 MAC 症の増悪や再燃を認めず安全に使用でき、有効な選択肢であると考えられた。

肺 NTM 症は長期経過をたどる弱毒菌感染症であり、その経過中に多くの併存症を呈する可能性がある。特に手術不能の肺癌合併時には、癌化学療法の適応症例が今後も増加すると予想される。肺癌との同時治療の際には、まず抗酸菌治療を先行させ、その有効性を検討したうえで癌化学療法を施行すべきと考えられた。抗腫瘍剤の選択においては血液毒性や薬物相互作用を加味する必要がある。本症例で用いたカルボプラチン+ペメトレキセドは特に RFP との薬物相互作用が少なく、また骨髄抑制も軽度であるため安全かつ有用な治療選択肢と考えられた。今後は薬剤血中濃度を含めたさらなる検討や症例の集積が期待される。

本稿の要旨は第 158 回日本肺癌学会関東地方会（2010 年、東京）において発表した。

#### 引用文献

- 1) 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.
- 2) 田村厚久, 蛇沢 晶, 益田公彦, 他. 肺癌と活動性

肺抗酸菌症の合併: 特徴と推移. 日呼吸会誌 2007; 45: 382-393.

- 3) 森 雅秀, 伏谷健二, 中澤幸恵, 他. 非結核性抗酸菌症と非小細胞肺癌が同時に発見された抗酸菌治療と癌化学療法を並行して行った2症例. 日胸 2008; 67: 613-621.
- 4) 玉置伸二, 児山紀子, 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.
- 5) 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.
- 6) 船越康信, 前田 元, 早川正宜, 他. 抗酸菌治療中に発見された肺癌手術症例の検討. 日呼外学誌 2001; 15: 23-27.
- 7) 小橋吉博, 沖本二郎, 松島敏春, 他. ガイドラインに沿った肺 *Mycobacterium avium* complex の治療成績. 結核 2002; 77: 435-441.
- 8) 日本結核病学会非結核性抗酸菌症対策委員会, 日本呼吸器学会感染症・結核学術部会. 肺非結核性抗酸菌症治療に関する見解—2008年暫定. 結核 2008; 83: 731-734.
- 9) Kobashi Y, Matsushima T, Oka M. A double-blind randomized study of aminoglycoside infusion with combined therapy for pulmonary *Mycobacterium avium* complex disease. Respir Med 2007; 101: 130-138.
- 10) Yonemori K, Takeda Y, Toyota E, et al. Potential interactions between irinotecan and rifampin in a patient with small-cell lung cancer. Int J Clin Oncol 2004; 9: 206-209.
- 11) Swaisland HC, Ranson M, Smith RP, et al. Pharmacokinetic drug interactions of gefitinib with rifampicin, itraconazole and metoprolol. Clin Pharmacokinetics 2005; 44: 1067-1081.
- 12) 福岡和也, 鴻池義純, 成田亘啓, 他. 肺非定型抗酸菌症に肺小細胞癌を合併した1治験例: 非定型抗酸菌症合併肺癌本邦報告例の文献的検討. 肺腫瘍 1992; 32: 389-395.
- 13) 佐藤瑞枝. 結核医療の将来: 特に化学療法開始後の喀痰中結核菌量の推移について. 結核 1985; 60: 538-543.
- 14) Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, et al. Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B12 in previously treated patients with non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res 2008; 14: 4206-4212.

## Abstract

**A case of lung cancer complicated with active non-tuberculous mycobacterium (NTM) infection successfully treated with anti-cancer agents and anti-NTM agents**

Yu Fujita<sup>1)2)</sup>, Satoru Ishii<sup>1)</sup>, Satoshi Hirano<sup>1)</sup>, Yuichiro Takeda<sup>1)</sup>,  
Haruhito Sugiyama<sup>1)</sup> and Nobuyuki Kobayashi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Respiratory Medicine, National Center for Global Health and Medicine

<sup>2)</sup>Division of Respiratory Diseases, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine

A 55-year-old man with pulmonary *Mycobacterium avium* complex (MAC) disease was referred to our hospital with dyspnea on exertion and general fatigue. Chest computed tomography (CT) revealed a nodular shadow with pleural indentation in the left S<sup>1+2</sup>, left pleural effusion, and a thick-walled cavitory lesion due to pulmonary MAC disease in the right S<sup>1</sup>. A biopsy specimen of the nodule in the left S<sup>1+2</sup> revealed adenocarcinoma, which various examinations confirmed to be stage IV lung adenocarcinoma (T2aN0M1a) complicated with active pulmonary MAC disease. Anti-non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) chemotherapy consisting of rifampicin, ethambutol, clarithromycin and streptomycin was administered to treat the pulmonary MAC disease, and the lung cancer was then treated with 4 courses of carboplatin/pemetrexed. This improved the patient's pulmonary MAC disease, and the lung cancer went into partial remission without severe adverse effects. Although a more detailed analysis of the drug interaction is required, we concluded that a combination of anti-NTM and carboplatin/pemetrexed chemotherapy was safe and effective.