

●症 例

直腸癌術後化学療法経過中に発症した細葉性肺結核症（岡 IIB 型）の 1 例

林 浩昭 粒来 崇博 谷本 英則
関谷 潔史 谷口 正実 秋山 一男

要旨：症例は 65 歳，男性。直腸癌術後化学療法経過中，2008 年 12 月胸部 computed tomography (CT) にてびまん性播種性に小葉中心性粒状影を認め，紹介となった。初診時痰抗酸菌塗抹検査は陰性であったが後に痰抗酸菌培養陽性となり，PCR にて結核菌が同定された。画像所見もふまえ細葉性肺結核症と診断し，抗結核薬にて治療を行った。肺結核症，直腸癌の再発は認めず，現在外来通院中である。直腸癌術後化学療法経過中に細葉性肺結核症を発症した報告例はなく，悪性腫瘍治療経過上重要な病態と考え報告した。

キーワード：細葉性肺結核症，肺結核，岡 IIB 型，悪性腫瘍，直腸癌

Disseminated acinar pulmonary tuberculosis, Pulmonary tuberculosis,
Type IIB Oka's classification, Malignant tumor, Rectal cancer

緒 言

細葉性肺結核症(岡氏肺結核病型分類IIB型：岡IIB型)は全肺結核症の0.08～0.32%に認められるまれな病型である¹⁾。一見，粟粒性肺結核症(岡IIA型)に似るが，病変はすべて細葉性(気道中心性)である点が異なる。これまでの報告^{2)～4)}では，広範囲の病変にもかかわらず排菌量，炎症反応は軽度であり，宿主免疫との共生状態が推測されている。本症例では直腸癌に対する治療的介入，つまり手術および化学療法が細葉性肺結核症の誘発要因と考えられた。今回我々は，直腸癌術後化学療法経過中に細葉性肺結核症を発症した1例を経験した。悪性腫瘍に対する治療と結核の関連性も含め，報告する。

症 例

症例：65 歳，男性。

主訴：胸部異常影の精査目的にて紹介。

既往歴：高血圧症。

家族歴：父 2001 年に結核。

職業歴：石材工。

喫煙歴：60～90 本/日 (20～40 歳)。

現病歴：2007 年 (59 歳時) 2 月に直腸癌 (Stage IIIB) のため，国立病院機構相模原病院外科において腹腔鏡下低位前方切除術を施行した。術前精査では胸部異常影は認めなかった。10 月より術後化学療法として FOLFOX 療法 [オキサリプラチン (oxaliplatin) 150 mg, レボホリナートカルシウム (levofolinate calcium) 350 mg, フルオロウラシル (fluorouracil) 2,700 mg] を開始，2008 年 (61 歳時) 6 月，経過良好のため計 5 コースで終了とした。12 月，治療評価目的で施行された胸部 CT においてびまん性播種性に小葉中心性粒状影を認め (図 1)，精査目的にて呼吸器内科・アレルギー科紹介となった。

初診時現症：身長 164 cm，体重 83 kg，体温 36.0℃，脈拍 80 min・整，SpO₂ 99% (室内気)。頭頸部領域に表在リンパ節触知せず。胸部聴診上明らかな心音・呼吸音の異常なし。四肢にばち指を認めず。ツベルクリン反応：0×0/16×8 mm。

初診時血液検査では明らかな炎症所見を認めず (表 1) 患者が気管支鏡による精査を希望しなかったため経過観察となった。2009 年 2 月，初診時に採取した痰抗酸菌培養が陽性 (2～7 コロニー発育)，PCR により結核菌が同定された。画像所見をふまえ細葉性肺結核症と診断し，リファンピシン (rifampicin : RFP) 450 mg，イソニアジド (isoniazid : INH) 400 mg，エタンブトール (ethambutol : EB) 750 mg，ピラジナミド (pyrazinamide : PZA) 1,200 mg で治療を開始した。結核菌はすべての抗結核薬に対して感受性を認め，4 月より INH 400 mg，RFP 450 mg，EB 750 mg の投与を継続した。喀痰抗酸菌塗抹・培養陰性を確認のうえ，11 月に結核治療を終

連絡先：林 浩昭

〒252-0392 神奈川県相模原市南区桜台 18-1

国立病院機構相模原病院臨床研究センター呼吸器内科・アレルギー科

(E-mail: h-hayashi@sagamihara-hosp.gr.jp)

(Received 31 Jan 2013/Accepted 5 Apr 2013)

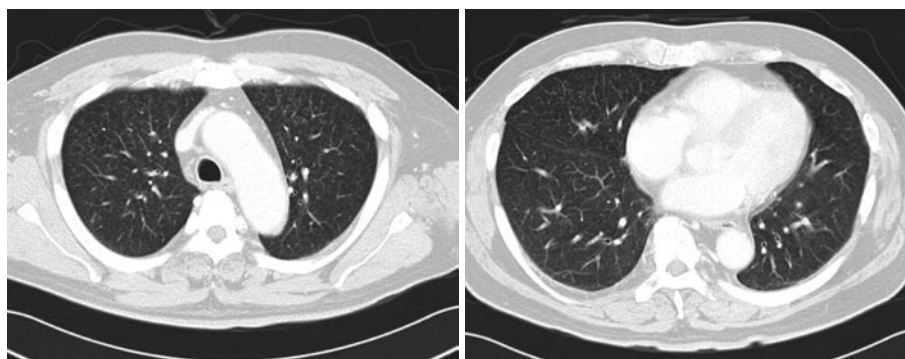


図1 2008年12月, 呼吸器内科・アレルギー科初診時の胸部CT. びまん性播種状に小葉中心性小粒状影を認める. 分布は上葉優位であり下葉にかけて疎である.

表1 検査所見

Haematology		Biochemistry	
WBC	4,720/μl	TP	7.5 g/dl
Neutrophils	57.6%	Alb	4.4 g/dl
Eosinophils	3.8%	T-Bil	0.6 mg/dl
Basophils	0.4%	AST	22 IU/L
Monocytes	6.8%	ALT	20 IU/L
Lymphocytes	31.4%	LDH	177 IU/L
RBC	561 × 10 ⁴ /μl	ALP	218 IU/L
Hb	14.7 g/dl	γ-GTP	57 IU/L
Ht	45.3%	Cr	0.7 mg/dl
Plt	135 × 10 ³ /μl	BUN	14.3 mg/dl
		Na	140 mEq/L
		K	4.4 mEq/L
		Cl	104 mEq/L
		Glu	128 mg/dl
Serology		Tumor markers	
CRP	0.63 mg/dl	CEA	1.0 ng/ml
ESR30	4 mm	CA19-9	2.1 U/ml
ESR60	12 mm		
KL-6	287 U/ML		
SP-D	93.2 NG/ML		
ACE	21.3 U/L		
Cold hemagglutination test	16		

了した. その後の胸部画像では粒状影の改善が確認された (図2). 肺結核, 直腸癌の再燃を認めず, 2013年3月現在外来において経過観察中である.

考 察

本症例は, 直腸癌術後化学療法経過中に胸部画像上びまん性播種状の粒状影が出現し, 細葉性肺結核症と診断した. 我々の検索した範囲では癌術後化学療法経過中に細葉性肺結核症を発症した報告例はなく, 本症例が最初の報告と考えられる.

細葉性肺結核症はX線分類である岡氏肺結核病型の一つであり, 岡IIA型: 粟粒性肺結核症, 岡IIB型: 細葉性肺結核症に分類される⁵⁾. 岡IIB型のX線像は「肺野に広く細かい病変が散布され, その散布状況は全肺野一様ではなく粗密の差があり, 一つ一つの病影も多少大

小があり, 形も不規則である. 典型的には両側肺に殆ど対称的に, 上方では密で下方に行くに従い疎に細葉性病変が散布している」と定義されている¹⁾. 岡IIB型は細葉性病変が中心となって肺内に広く分布し, 空洞などの散布源がほとんど認められないというきわめて特異な病態である⁴⁾. 本症例でも空洞など明らかな散布源はなく, 上葉優位に細葉性陰影が認められ下葉に向かうにつれ陰影は疎となっていた (図1). 鑑別として細菌性感染, びまん性汎細気管支炎, 塵肺, 過敏性肺臓炎, 転移性肺腫瘍が考えられた. 各種所見上塵肺, 過敏性肺臓炎は否定的であった. 抗菌薬投与を行ったが明らかな症状の変化を認めず, 初診より約1ヶ月後の胸部CTでは肺野陰影に変化を認めなかった. 化学療法終了後に発症し直腸癌に対する治療的介入がないなか, 結核治療により陰影の改善を認めたため, 肺結核症による陰影と診断した (図2).

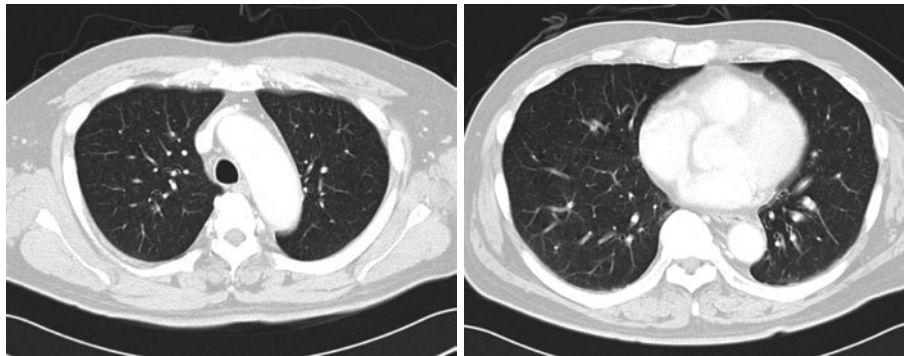


図2 2010年1月、細葉性肺結核症治療後の胸部CT. 両側の粒状影の改善を認める.

細葉性肺結核症はまれな病型であり、頻度は全肺結核において0.08~0.32%程度と報告されている¹⁾. 過去の報告では、患者背景として高齢²⁾³⁾, 基礎疾患として脳出血³⁾が認められている. 一方で基礎疾患を認めない若年の症例¹⁾³⁾もあり、一定ではない. 発症形式は血行性散布による粟粒性肺結核症と異なり、気管内進展が起こり生ずると考えられている. 排菌量が少なく診断方法として痰塗抹検査が陽性となることはまれで、培養陽性または気管支鏡により診断に至ることが多い. 治療は結核の標準治療に準じて行う. 報告症例数が非常に少なく予後を示すデータはないが、一般的な肺結核症と同様と考えられる.

本症例は悪性腫瘍の治療経過中に細葉性肺結核症を発症した. その誘因として、担癌状態、手術侵襲や化学療法の影響が考えられた. 我々が検索した範囲において、細葉性肺結核症と悪性腫瘍の関連についての報告は認めなかった. これまでの報告より、細葉性肺結核症の治療法、予後は肺結核症と同様と考えられた. このため本症と悪性腫瘍の関連も肺結核症に準ずると考えた. 悪性腫瘍患者では結核発症のリスクが高まるとされている^{6)~10)}. 悪性腫瘍の種類により結核発症・再燃の危険性に差があり、血液系腫瘍は他の固形癌と比較して結核発症のリスクは高いが、固形癌患者は非担癌患者と比較して差はないとの報告がある¹¹⁾. 固形癌は一般的に、血液腫瘍と比較して免疫抑制が軽度であることが理由とされている¹²⁾.

化学療法は結核発症・再燃の危険因子と報告されている⁶⁾. その一方で、化学療法中における結核の発症・再燃に関しては一般的な結核患者と比較して差は認めず、化学療法は結核治療の妨げとはならないという報告もあり¹²⁾. 見解が分かれている. また化学療法中の好中球減少の程度と期間、ステロイドの使用量も結核の発症や病勢に影響を与えることが推測されている¹⁰⁾¹²⁾. しかしその一方で、近年の化学療法はサイクル投与が中心であり、細胞性免疫の低下が顕著となる前に1サイクルが完了し、

免疫能の改善後に次のサイクルに移れると考えられており¹²⁾¹³⁾, 一様ではない. 本症例では化学療法 (FOLFOX) のサイクル投与が行われ、治療中の好中球減少も軽度であった (図3). このため化学療法による免疫抑制は軽度であったと考えられる.

悪性腫瘍に対する手術侵襲が結核の発症・経過に与える影響については、胃癌術後に結核発症のリスクが有意に増加すると報告されている¹⁴⁾. リスク上昇の要因は、手術侵襲による生体の免疫力低下と考えられている. 他方、他臓器での手術侵襲による結核合併のリスクに関する報告は乏しく、同様の結論となるかは不明である.

現状では悪性腫瘍治療経過において、細葉性肺結核症を含む結核発症・再燃を予測する因子は明らかではない. しかし胸部X線画像上陳旧性肺結核像を認める場合、結核発症・再燃のリスクは有意に増加するという報告がある⁶⁾¹²⁾¹⁴⁾. 本症例では治療開始前の精査にて胸部異常影は指摘されていない. しかし父親が数年前に肺結核を発症していた経緯があり、潜在性結核感染を生じていた可能性が高く、直腸癌と手術侵襲・化学療法による免疫力の低下が重なり結果的に細葉性肺結核症を発症したと考えられた.

これまでの報告では細葉性肺結核症は一般的に排菌量が少なく、炎症反応も軽微であり宿主免疫との共生状態が背景にあると考えられている. 本症例では担癌状態、手術侵襲、化学療法が誘因となり免疫抑制状態を招いたと推測された. しかし術後経過が良好であり、化学療法のサイクル投与が行われ重篤な骨髄抑制などの副作用を生じなかったという背景 (図3) が、宿主免疫の改善を促し宿主と結核菌の共生状態を作り出したと予測される.

悪性腫瘍治療経過中にびまん性播種性小粒状影を認めた場合、本症も鑑別診断の一つとして抗酸菌検査と慎重な経過観察を行っていく必要があると考えられた. 細葉性肺結核症はまれな病態であるが、今日の多様化する癌治療経過における合併症の一つとして今後発生しうる重要な病態であると考えられたため報告した.

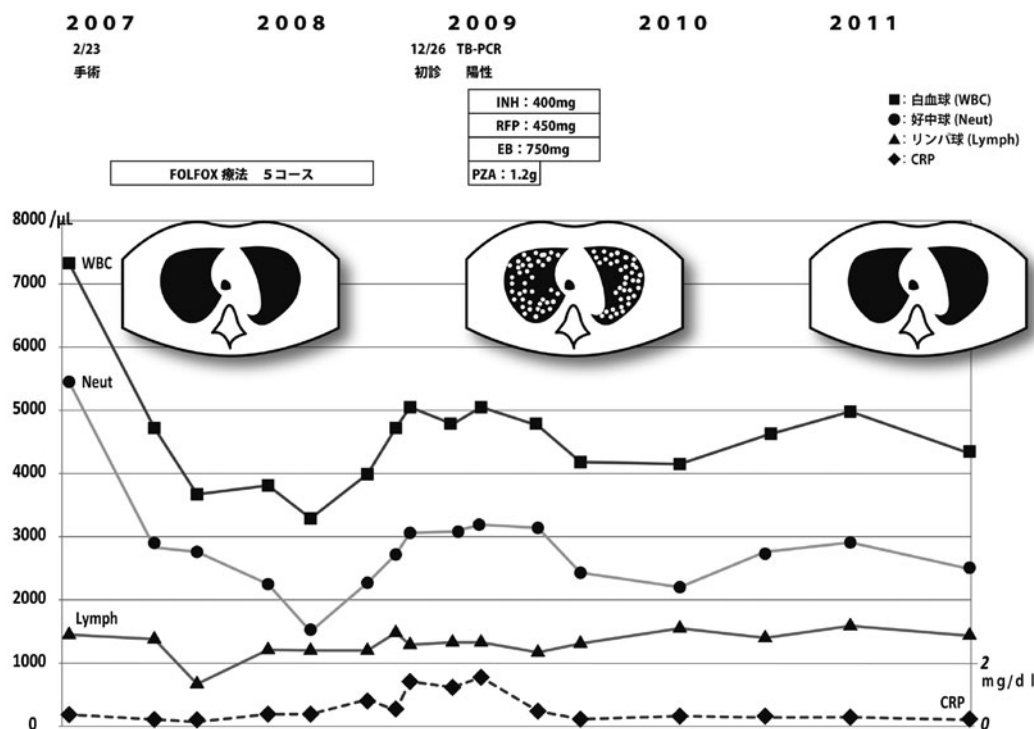


図3 病状経過. 直腸癌治療経過において重度の白血球減少や炎症反応の上昇は認めなかった. 胸部陰影は細葉性肺結核症の治療に伴い改善した.

本論文の要旨は第564回日本内科学会関東地方会(2009年7月)において発表した.

著者のCOI(conflicts of interest)開示:本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) 四元秀毅, 他(編). 結核 Up to Date (改訂第3版). 東京:南江堂. 2010; 192-3.
- 2) 平野 淳, 他. 約3年間画像所見上変化を認めなかった細葉性肺結核の1例. 結核 2004; 79: 475-9.
- 3) 徳田 均. 慢性細葉性散布肺結核症(いわゆる岡病型 IIB型)の成立機序—2症例からの考察—. 結核 2007; 82: 507-13.
- 4) 徳田 均. 肺結核症の画像所見—細葉性病変とその諸相. 結核 2009; 84: 551-7.
- 5) 岡 治道. 肺結核症の分類「戦争と結核」. 東京:日本医事新報社. 1943; 170-94.
- 6) Kim H-R, et al. Solid-organ malignancy as a risk factor for tuberculosis. Respirology 2008; 13: 413-9.
- 7) Dewan PK, et al. Risk factors for death during tuberculosis treatment in Orel, Russia. Int J Tuberc Lung Dis 2004; 8: 598-602.
- 8) Kaplan MH, et al. Tuberculosis complicating neoplastic disease. A review of 201 cases. Cancer 1974; 33: 850-8.
- 9) Libshitz HI, et al. Tuberculosis in cancer patients: an update. J Thorac Imaging 1997; 12: 41-6.
- 10) De La Rosa GR, et al. Mycobacterium tuberculosis at a comprehensive cancer centre: active disease in patients with underlying malignancy during 1990-2000. Clin Microbiol Infect 2004; 10: 749-52.
- 11) Kamboj M, et al. The risk of tuberculosis in patients with cancer. Clin Infect Dis 2006; 42: 1592-5.
- 12) Kim DK, et al. Clinical characteristics and treatment responses of tuberculosis in patients with malignancy receiving anticancer chemotherapy. Chest 2005; 128: 2218-22.
- 13) Nair R, et al. The effect of short-term intensive chemotherapy on reactivation of tuberculosis. Ann Oncol 2007; 18: 1243-5.
- 14) Huang SF, et al. Increased risk of tuberculosis after gastrectomy and chemotherapy in gastric cancer: a 7-year cohort study. Gastric Cancer 2011; 14: 257-65.

Abstract**A case of disseminated acinar pulmonary tuberculosis (type IIB Oka's classification) developing during postoperative chemotherapy for rectal cancer**

Hiroaki Hayashi, Takahiro Tsuburai, Hidenori Tanimoto, Kiyoshi Sekiya,
Masami Taniguchi and Kazuo Akiyama
Clinical Research Center for Allergy and Rheumatology, Sagamihara National Hospital

A 65-year-old man undergoing postoperative chemotherapy for rectal cancer was admitted to our department because disseminated granular shadows had been observed in both lung fields on chest computed tomography. Initially, sputum culture for acid-fast bacteria was negative. After about 8 weeks, the sputum culture became positive, as did TB-PCR testing. On the basis of these examinations, we diagnosed disseminated acinar pulmonary tuberculosis and began treating the patient with antituberculosis drugs (rifampicin, isoniazid, ethambutol, and pyrazinamide) 7 months after completion of his cancer chemotherapy. The shadows improved after treatment, about 5 years after the cancer chemotherapy ended; about 4 years after the end of tuberculosis therapy, neither disease has recurred. To our knowledge, this is the first case of disseminated acinar pulmonary tuberculosis developing during postoperative chemotherapy for rectal cancer. It is important to remember that the presence of cancer and also cancer therapy have the potential to trigger tuberculosis.