結核を伴った口腔と他領域との重複癌の1症例

吉田 秀夫・佐藤 光信・梁川 哲雄・石井 孝
浜田 傑・杉 政和・大枝 直樹・宮崎 正

Coexistence of tuberculosis and multiple cancer in oral and the other lesions: Report of a case

Hideo YOSHIDA・Mitsunobu SATO・Tetsuo YANAGAWA・Takashi ISHII
Suguru HAMADA・Masakazu SUGI・Naoki OEDA・Tadashi MIYAZAKI

緒 言

1個体に発生源の異なる2個以上の悪性腫瘍を有する重複癌は、1869年に Bilothe により2症例が報告されて以来¹⁾、多くの報告がなされている。頭頸部領域においても Wynder らは59例²⁾、Weinchert らは54例³⁾、河辺らは17例の重複癌症例を報告しており⁴⁾、診断技術の向上に伴い、今後も重複癌症例は増加する傾向にあり、生体の発癌機序を考える上で興味ある症例と考えられる。一方、慢性感染症である結核と癌の共存例は、従来肺結核と肺癌の共存例の報告が多く⁵⁻⁷⁾、その興味の対象も診断方法、治療法がおもであった。しかしながら、BCG による癌の免疫療法が話題となっている今日、結核と重複癌の共存症例は、癌に関する種々の問題に対して、きわめて示唆に富む症例と考えられる。今回われわれは頸部リンパ節に活動性結核病変を有し、かつ胃と頬部に、おのおの発生源の異なる重複癌症例に遭遇したので報告する。

症 例

患者は59歳の女性で、昭和54年11月■日に右側頬部の腫瘤を主訴として、■を受診した。既往歴ならびに現病歴としては、昭和21年に肺結核に罹患、近在内科にて投薬治療を受け、肺結核は消退するも昭和23年に左側頸部に結核性リンパ節炎を発症している。同部の結核性病変は内科的療法にて消失し、以後22年間は無症状で経過した。昭和45年に右側の

頸部リンパ節の腫脹を認め、前回と同じ内科医にて投薬を受け、半年後に右側頸部リンパ節の腫脹は消失した。昭和52年の暮に再度右側頸下リンパ節、ならびに右側鎖骨上リンパ節の腫脹を認め、治療を受けるも、右側鎖骨上リンパ節は一部自潰した。これらリンパ節炎の治療中に貧血を指摘され、昭和53年3月■に転医し、精査の結果胃幽門部悪性腫瘍と診断され、同年7

写真1 第1癌である胃切除病理組織像(×40)

写真2 初診時の口腔内所見、右側頬粘膜に腫瘍形成を認める

大阪大学歯学部口腔外科学第1講座(主任:宮崎正教授)

The First Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Osaka University Dental School (Chief: Prof. Tadashi Miyazaki)

受付日:昭和55年4月1日

写真3 初診時の右側顎下部の腫脹を示す

写真5 第2癌である頬粘膜癌病理組織像(×40)

写真4 初診時・前後方X線像、白抜き矢印は石灰化像を示す

写真6 外照射2,000 rad 終了後の頬粘膜所見、腫瘍の著明な縮小をみる

月に胃幽門側部分切除・所属リンパ節廓清術を受けた。胃の腫瘍は Borrmann I 型の限局性腫瘍で病理組織学的診断は、分化度の高い腺癌であった(写真1)。術後全身状態の回復を待って5FU 100 mg/日の投与が行われたが、同年9月に血清肝炎を併発し、約1か月半の入院加療にて軽快した。この間、一度右側頬粘膜の咬傷に気付くも特に症状なく、退院後、軽度の Dumping syndrome の他は胃癌の再発兆候も認められず、肝機能も正常に復し、CFQ 3g/日の投薬を続けて受けていた。昭和54年11月初旬に上記した咬傷部に相当する頬粘膜に腫瘤を認めたため、近在の歯科医を受診し、経過観察するも同部腫瘤の増大と、左顎下リンパ節ならびに頸部リンパ節の腫脹が著明となったため、本院を紹介され来院した。

初診時の所見としては、右口角部より内方 1.5 cm の頬粘膜に奥行き 2.4 cm、幅 1.9 cm の境界が比較的明瞭

な腫瘍を認めた。腫瘍の表面は不整で粟粒状を呈し、全体としては軽度の発赤を認めるも、粟粒状の先端は一部白黄色の変性を認めた(写真2)。腫瘍の硬度は弾性でやや硬く、触診にて腫瘍深部、ならびに周囲に硬結を認めた。頸部は右顎下腺相当部に、頤孔下部から下顎隅角部、耳下腺下部に至る著明な腫脹を認め、触診にて圧痛(+), 拇指頭大の弾性硬なるリンパ節を触知した(写真3)。X線検査では、下顎骨の変化は認められなかったが、顎下リンパ節相当部に数個の径 1~3 mm 大の石灰化像を認め、結核によるものと考えられた(写真4)。胸部X線では左右両肺尖部に陳旧性結核と考えられる石灰化像を認めた。T₂N₁M₀の頬粘膜癌という臨床診断の基に腫瘍前方部より試験組織片を採集した。組織病理学的診断は角化傾向の著明な扁平上皮癌であった(写真5)。

臨床検査所見では、血沈1時間値 14 mm, 2時間値 43 mm と軽度亢進, ツベルクリン反応(卅), 赤血球数 $507 \times 10^4/\text{mm}^3$, 血色素量 12.4 g/dl, 血球容積 36.0%, 白血球数 5,100/mm³, 好中球 53%, 好酸球 1%, 総蛋白量 7.24 g/dl, アルブミン 4.33 g/dl, A/G 1.5, GOT 17.33 Karman U., GPT 6.81 Karman U., γ -GTP

写真 7 顎下唾液腺とともに一塊として摘出された顎下リンパ腺組織の断面。結核病巣，石灰化，癌転移巣を認める
SG: 顎下腺, Ly: リンパ節

写真 8 顎下リンパ節病理組織像，結核病巣の周辺に腫瘍細胞を認める (×100)

12.18 mU/ml, LDH 338 Wroblewski U., α -feto Protein 2.5 ng/ml であり，貧血，肝機能低下を示す値はみられなかった。血清学的検査においても CRP, RA, RAHA, ASLO は，いずれも陰性を示した。

12月より⁶⁰Coの外射照を200 rad/日で総量3,000 radを12月まで施行し，腫瘍の著明な縮小をみた

(写真6)。さらに昭和54年1月より¹²⁵Iのgrainを同部に13個(各0.461 mci)封入し，総量11,000 radの内照射を続行し，1月末には頰部の腫瘍はほとんど消失した。全身状態の回復を待って2月，上頸部のみのリンパ節廓清術を施行した。摘出されたリンパ節は一部壊死に陥り，ところどころに石灰化物を認め，結核性病巣と悪性腫瘍転移巣とが混在していた(写真7)。組織病理学的検索では，同一視野に結核性病変と腫瘍細胞とが共存する部分を多数認める，きわめてまれな病理像を呈していた(写真8)。

考 察

結核と悪性腫瘍との関係については，1854年に Rokitsansky が，両者は阻止し合い，共存しにくいとの説を出し⁸⁾，長く支持されてきたが，1932年に Cooper は両者は共存しようとの見解を述べている⁹⁾。近年，有効な抗結核剤の開発と衛生環境の改善により，肺結核による死亡率は著しく減少する一方，活動性結核病巣を有しながら，慢性経過をたどる症例も多くみられ，肺結核に肺癌が合併する症例が増加している。すなわち松島らの中国四国地方における肺結核と肺癌との合併症例109例についての報告では，日本人の肺癌発生率0.08%に対して，肺結核患者のそれは0.4%と高い値を示している⁶⁾。欧米では日本とは異なり肺結核の罹患率が低く，逆に肺癌の発生率が高いため，結核罹患患者の肺癌発生率を一般の肺癌発生率と比較する事は困難であり，このため，肺癌患者の肺結核合併率が論ぜられている。Neussle は肺癌1,335例の剖検例中85例(6.5%)の肺結核合併例を報告しており¹⁰⁾，これは母集団の結核罹患率に比し，有意に高いものである。

肺，気管支領域以外の結核と悪性腫瘍の共存例の報告も増加しつつある。Kaplan は201例の結核と悪性腫瘍共存例のうち，頭頸部癌45例，肺癌44例，乳癌29例，リンパ系腫瘍，女性性器癌20例，胃癌9例，白血病7例，その他19例と種々の臓器での腫瘍を報告している¹¹⁾。Feld は結核と癌の共存例34例中10例の頭頸部癌を報告している¹²⁾。Clifton は292例の結核と癌の共存例のうち口腔領域癌50例，消化器癌49例をあげ，さらにこの292例中17例は2個の原発癌を有する重複癌であり，1例は3個の原発癌を有していたと述べている¹³⁾。White らは腫瘍死180例の剖検例中22例に結核の合併を認め，そのうち頭頸部領域の腫瘍は6例であり，さらに2例に口腔と胆管，および睾丸と腹膜との重複癌を認めている¹⁴⁾。このように口腔領域の悪性腫瘍と結核との共存例も多数みられ，また結核と重複癌との合併も多い。Raman らは最近口蓋部の活動性結核病巣中に発生した腫瘍の1例を報告し，その中で結核と悪性腫瘍との共存様式を次のように分類している¹⁵⁾。

写真 9 第1癌である胃切除病理組織像

A : $\times 40$, B : $\times 100$

写真 10 第2癌である口腔底病理組織像

A : $\times 40$, B : $\times 100$

- A-1) 結核病巣と腫瘍病巣とが異なる臓器にあるもの
 A-2) 結核病巣と腫瘍病巣とが同一臓器にあるもの
 A-3) 結核病巣と腫瘍病巣とが、組織病理診において同一視野に認められるもの

B-1) 結核病変が最初に起こり、腫瘍発生が続いて起こるもの

B-2) 腫瘍発生が最初に起こり、結核病変が続発するもの

B-3) 結核病変と腫瘍発生が同時期に起こるもの

としている。本論文での症例は上記の A-1), B-1) に相当し、第1癌である胃癌の増殖と頸部の結核病巣の活動が一致し、さらに第2癌である頬粘膜癌の増殖とも頸部の結核病巣の活動期は一致していた。また第2癌の転移巣である上頸部リンパ組織においては、組織病理診で同一視野内に結核病巣と腫瘍の転移巣を観察し、上記分類の A-3) に含まれるものであった。一般に腫瘍発生に際しては個体の免疫能の低下が関与すると考えられ、近年、BCG による免疫能の賦活を期待する、癌に対する BCG 療法が一部で行われており、ある種の腫瘍においては効果が認められている¹⁶⁾。BCG そのものは結核に対する免疫能を賦与し、結核菌による感染を未然に防いでいる。結核患者においては、個体の免疫能の低下が考えられ、個体の体力、抵抗力の低下と相まって、結核の

予後を大きく左右する因子となっている。本症例においても結核病巣の増悪期に腫瘍の増殖がみられ、抗結核免疫と抗腫瘍免疫の低下が考えられる。本患者より放射線治療開始前に採血して得たリンパ球の、PHA による幼若化率を ^3H サイミジンの取り込みを指標として測定した値は 3,753 cpm であり、同様にして測定した頭頸部腫瘍患者 30 名のそれは、 $6,233 \pm 4,666$ cpm (平均値 $\pm$ 標準偏差)、また健常者 21 名のそれは $8,067 \pm 3,851$ cpm であった。この値は、本症例と各群の年齢分布との相違もあり、直ちに免疫能を論ずることは無理であるが、間接的にリンパ球の免疫能低下を示唆している。しかし、同時に森の方法に準じて施行した¹⁷⁾ 貪食細胞能は、2.41 (+) であり、腫瘍患者での 2.36 ± 0.16 (+)、ならびに健常者の 2.83 ± 0.45 (+) と比べ、ほとんど差を認めなかった。結核に悪性腫瘍が合併しやすい理由として他に考えられる1つは、抗結核剤の長期投与による影響であろう。抗結核剤の連用により動物では腺腫は形成されるが、悪性腫瘍には至らなかったと報告されている¹⁸⁾。また結核に合併する悪性腫瘍のうち、腺癌は比較的少なく、抗結核剤を化学発癌物質とみる事は無理がある。結核による慢性炎症部位での組織変性が悪性転化をもたらす事が、次に考えられる。陳旧性結核病巣での発癌は瘢痕癌として知られているが、瘢痕癌は成立機序より腺癌

が主であると考えられるのに、結核に合併する癌は腺癌以外の癌が多い事、また活動性、非活動性を問わず結核性病変を有しない器官、臓器に発生する癌が合併例に多くみられる事は、癥瘍癌では説明不可能である。吉村らは結核性リンパ節炎に対して行った多量の放射線照射後、20～35年を経て同部に発生した悪性腫瘍を報告しているが¹⁸⁾、これは放射線発癌であり、結核に癌が合併しやすい事の説明にはなりにくい。近年、癌化に関与するのではないかと考えられているものにウイルスがあり、種々の動物においてはウイルス発癌が認められているが、ヒトではウイルス発癌についての十分な知見は、いまだ得られていない。しかしながら、結核に伴う免疫能の低下がヒトにおいても、またウイルス発癌を容易にする可能性は否定できない。ポリオマウイルスは、歯菌類に発生母地の異なる多様の腫瘍を形成することで知られており、本症例のごとき重複癌症例では、ウイルス発癌をも考慮する必要があると考える。最近、われわれは本症例とは別に64歳の男性での重複癌症例をも経験している。第1癌は昭和53年10月に胃の腺癌として発見され、同年11月に胃の部分切除を受けている(写真9)。第2癌は右口腔底癌で、昭和54年5月での本院の初診時所見としては、右側下顎後臼歯部歯肉より口腔底に及ぶ長径1.5 cm、幅径1.5 cmの腫瘍を有し、同側頸部リンパに転移巣と考えられるリンパ節の腫脹を触知し、病理組織診にて扁平上皮癌の診断を得た $T_2N_1M_0$ の腫瘍である(写真10)。この症例は直ちに第2癌に対し ^{60}Co の外照射を総量5,000 rad、BLM 総量90 mgの投与を行い、現在経過観察中である。この患者の既往歴では35年前にマラリアに罹患した以外は特記すべき疾患を有さないが、マラリアは肝、造血臓器、脾等を主として侵し、比較的長期にわたり再発を繰り返すことから考え、現在において免疫能、抵抗力の低下が存在することが考えられ、腫瘍発生を容易にする可能性は否定できない。現今の知見では結核と癌との関係、重複癌を起こしやすい要因等を明らかにするのは困難であるが、今後さらに免疫学的見地あるいはウイルス学的見地から発癌を考える必要がある。

結 論

1) 活動性結核病巣を有する59歳女性での第1原発癌、胃癌(腺癌)と第2原発癌、頬粘膜癌(扁平上皮癌)の重複癌の1例を報告した。

2) 本症例での頸部リンパ節の病理組織標本において、同一視野内に結核病巣と癌転移巣が共存する、きわめてまれな病理所見を得た。

3) 結核と癌との共存例について、文献的考察を行うとともに重複癌についても考察を行った結果、免疫能の低下と発癌との関係が示唆された。

4) 65歳、男性での第1原発癌、胃癌(腺癌)と第2

原発癌、口腔底癌(扁平上皮癌)の重複癌症例を追加報告した。

稿を終えるに当たり、貴重な資料を貸与頂き、適切な助言をたまわりました大阪厚生年金病院奥村賢三先生、渭南病院溝渕敏夫先生に感謝いたします。

引用文献

- 1) Bilroth, T., Cited by Eisenstaedt, J.S.: Multiple primary malignant tumors. JAMA 110: 2056 1938.
- 2) Wynder, E.L., Bross, I.J. and Feldman, R.M.: A study of the etiological factors in cancer of the mouth. Cancer 10: 1300 1957.
- 3) Weichert, K.A. and Schumrick, D.: Multiple malignancies in patients with primary carcinomas of the head and neck. The laryngoscope, 89: 988 1979.
- 4) 河辺義孝: 部検診断に基いた耳鼻咽喉科領域悪性腫瘍の統計的観察. 日耳鼻 69: 1756 1966.
- 5) 松島敏春: 中国・四国地方における肺結核と肺癌との合併症例に関する統計的観察. 結核 53: 377 1978.
- 6) Tunell, W.P., Koh, Y. and Adkins, P.C.: The dilemma of coincident active pulmonary tuberculosis and carcinoma of the lung. The J of Thora Cardio Surg 62: 563 1971.
- 7) Greenberg, S.D., Jenkins, D.E., Bahar, D., Schweppe, H.I. and Block, H.: Coexistence of carcinoma and tuberculosis of the lung. Am Rev Resp Dis 90: 67 1964.
- 8) Rokitsansky, K., Cited by Watson, W.L.: Lung cancer. Mosby, Saint Louis, 1968, p 8.
- 9) Cooper, F.G.: The association of tuberculosis and carcinoma. Am Rev Tuberc 25: 108 1932.
- 10) Neussle, W.F.: Association of bronchogenic carcinoma and active pulmonary tuberculosis. Dis of Chest 23: 207 1953.
- 11) Kaplan, M.H., Armstrong, D. and Rosen, P.: Tuberculosis complicating neoplastic disease-A review of 201 cases-. Cancer 33: 850 1974.
- 12) Feld, R., Bodey, G.P. and Groschel, D.: Mycobacteriosis in patients with malignant disease. Arch Intern Med 136: 67 1976.
- 13) Clifton, E.E. and Irani, B.B.: Pulmonary tuberculosis and cancer. NY state J of Med 70: 274 1970.
- 14) White, C.P.: Association of cancer with tuberculosis. Lancet 208: 544 1925.
- 15) Raman, R., Kuruvilla, A. and Bakthavizian, A.: Carcinoma of the palatine tonsil co-existing with tuberculosis. J of Laryngo Otol 93:

- 927 1979.
- 16) Yamamura, Y. Yoshizaki, K., Azuma, I., Yagura, T. and Watanabe, T.: Immunotherapy of human malignant melanoma with oil-attached BCG cell wall skeleton. GANN 66: 355 1975.
- 17) 森 喜久男:白血球貪食の簡単なる検査法に就いて, 十全会雑誌 33: 632 1928.
- 18) Mori, K. and Yasuno, A.: Preliminary note on the induction of pulmonary tumors in mice by isonicotinic acid hydrazide feeding. GANN 50: 107 1959.
- 19) 吉村 醇, 北村 馨, 山口宏也, 沢木修二: 頭頸部にみられた radiation cancer の3症例, 耳鼻と臨床 19: 166 1973.