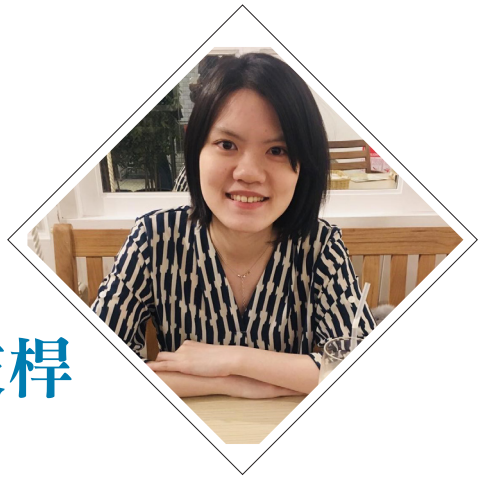

肺癌與肺結核以及非結核分枝桿菌肺病之間的相關性

廖庭淯 醫師
國立臺灣大學醫學院附設醫院

近年來，肺癌一直位居台灣十大癌症死亡人數的首位。肺癌的危險因子包括吸菸、職業暴露和慢性發炎，有兩種與肺部慢性發炎相關的疾病特別值得探討，它們分別是肺結核和非結核分枝桿菌肺病。以下將討論肺結核與非結核分枝桿菌肺病是否和肺癌之間存在著相關性。

肺結核是否會增加肺癌的發生？

一項 2011 年利用台灣健保資料庫進行的縱貫式研究 (longitudinal cohort study) 分析了 1998 年至 2000 年期間新診斷為肺結核的成年個案[(1)]。研究對象為男性、年齡超過 60 歲且從事藍領工作的人群。經過平均 7 至 9 年的追蹤，在校正了年齡、性別、職業、吸菸史和重要共病等因素後，結果顯示，與未得過肺結核的成年人相比，曾患肺結核的個案罹患肺癌的風險增加了 3.32 倍。

另外，2020 年一項使用韓國國家健康與營養調查資料庫 (Korean National Health and Nutrition Examination Survey database) 進行的回溯性研究也得出了類似的結論[(2)]，該研究分析了曾患肺結核且年齡超過 40 歲的成年人，在 1 至 6 年的追蹤期間校正了年齡、性別、吸菸史、社經地位和身體質量指數 (BMI) 等因素後，結果發現曾患肺結核的成年人罹患肺癌的風險增加了 3.24 倍。

一項於 2011 年進行的前瞻性縱貫式研究 (prospective longitudinal cohort study) 觀察發現，患有肺結核的人在兩年內罹患肺癌的風險最高[(3)]，然而該風險似乎會隨著時間的進展而降低[(4)]。關於 2 年內風險最高這一點仍存在許多爭議，其中一個爭議點是 2 年內診斷的肺癌有沒有可能是診斷肺結核的同時就有肺癌的存在？

大致上來說，過去的研究觀察到肺結核與肺癌的發生確實存在關聯性。根據台灣和南韓的資料，肺結核可能會使肺癌的風險增加大約 3 倍。然而，目前尚無確定的結論關於哪種類型的肺癌受到的影響最為明顯，以及在何時風險最高。

肺結核增加肺癌發生可能的機轉？

與細菌或病毒相關的癌症並不罕見，持續感染將逐漸增加罹癌風險。例如，B 型肝炎和 C 型肝炎病毒與肝癌、人類乳突病毒 (Human papillomavirus) 與子宮頸癌、幽門螺旋桿菌 (Helicobacter pylori) 與胃癌等都是明顯的例子。

肺結核增加罹患肺癌風險的兩個假設包括：第一，增加發炎物質的產生；第二，對免疫系統的抑制。

當結核菌進入巨噬細胞 (macrophage) 時，細胞接觸活性氧化物 (reactive oxygen) 的機會增加，進而導致細胞的 DNA 損傷。在組織修復過程中，反覆的組織損傷會增加細胞增生 (cell proliferation) 和血管新生 (angiogenesis) 的可能性，從而提高組織化生 (metaplasia) 的風險 [6]。

巨噬細胞可分為 M1 和 M2 兩種表型，其中 M1 表型與 Th1 相關，有助於個體對抗病原體和癌細胞，而 M2 表型與 Th2 相關，主要功能為促進血管新生和增加免疫抑制分子的表現，這可能促進腫瘤細胞的生長 [4]。研究發現，在肺結核的患者中以 M2 表型為主 [4]。

同時有肺癌與肺結核的病人預後是否較差？

2015 年台灣的一項回溯性研究 (retrospective cohort study) 分析了接受 EGFR-tyrosine kinase inhibitors(EGFR-TKIs) 治療的肺癌患者的預後 [7]。該研究僅納入至少使用 EGFR-TKIs 超過 90 天的患者，結果顯示性別在預後上存在明顯差異，特別是對於那些先前患有肺結核的女性肺癌患者，使用 EGFR-TKIs 的有效率 (response rate) 和一年無惡化存活率 (progression free survival) 最高，這可能是因為肺結核對於不同性別之間引發癌變 (carcinogenesis) 的機制存在差異。

另一方面，如果肺癌患者同時患有肺結核，預後是否會和只罹患肺癌的患者有所不同？根據 2012 年台灣的一項回溯性研究發現，同時患有肺癌和肺結核的患者 7 年存活率減少了 11%[8]。而根據 2021 年中國的一項回溯性研究，該研究分析了具有 EGFR 突變的肺癌患者 [9]，將其分成有肺結核和無肺結核兩組進行比較，發現同時患有肺癌和肺結核的患者佔 15.4%，與只患有肺癌患者相比，其無惡化存活期 (7.47 months vs. 11.77 months; p-value =0.038) 及存活期 (13.00 months vs. 20.00 months; p-value =0.0017) 皆顯著較短，可能與酪胺酸酵素抑制劑 (tyrosine kinase inhibitor) 的代謝或 epiregulin 的正向調控 (up-regulated) 相關。

不過，另一項於 2022 年在韓國進行的研究卻發現肺結核是一個保護因子，能夠降低同時患有肺癌患者的死亡率 (Hazard ratio, 0.35; p-value <0.001)[10]。這種現象可能與 T 細胞的免疫反應相關。需要注意的是，不同的研究可能存在研究方法、樣本數和地區等差異，這些因素都可能導致結果的不一致。因此，對於同時患有肺結核和肺癌的患者，肺結核對其預後的影響仍需要進一步的研究來探討。

同時治療肺結核與肺癌是否會影響用藥的完成率？

根據 2021 年發表的研究，該研究利用台灣癌登中心和健保資料庫的資料進行分析 [11]，發現在肺癌患者中，有幾個原因容易導致肺結核治療中斷。這些原因包括藥物交互作用、癌症惡病質 (cancer cachexia)、治療兩種疾病所使用的藥物具有相似的副作用（例如：血球低下、腸胃道不適、肝炎等）。

一般而言，肺結核治療的中斷率約為 38%，然而在肺癌患者中這個比例高達 61.13%。此外，肺癌患者中斷肺結核治療的情況隨著肺癌期別的進展而增加，同時中斷治療的患者確實具有較高的死亡率 [11]。

免疫治療是否會增加肺結核的再發生率？

近年來，免疫治療 (immunotherapy) 在抗癌治療中快速發展，免疫治療藥物能夠促進 T 細胞的活化和細胞激素的釋放，但是否會因此增加肺結核的再發生率呢？

根據 2020 年一篇日本的回溯性研究 [12]，該研究整理了 4 年間至少接受 1 次免疫治療的肺癌患者的資料。結果顯示，有 1.7% 的患者在免疫治療後發現了肺結核。而其中高達 60% 的患者在接受免疫治療前的丙型干擾素釋放試驗 (interferon-gamma release assay，IGRA) 結果呈陽性。因此，對於需要接受免疫治療的患者，也許需要篩檢 IGRA。

根據 2021 年一篇中國的回溯性研究 [13]，該研究整理了 5 年間至少接受 1 次免疫治療的非小細胞肺癌患者的資料。研究中共有 13 位患者患有陳舊性肺結核 (old tuberculosis) 或活動性肺結核，但在追蹤的過程中並未發現肺結核再發或難以控制的情況。

目前關於免疫治療是否會增加肺結核活性的研究案例數量有限。隨著更多經驗的累積，或許能夠更全面地回答這個問題。因此，對於接受免疫治療的患者，仍然需要密切監測並進行相應的篩檢和預防措施。

非結核分枝桿菌與肺癌的相關性

談完了肺結核，現在讓我們來談談非結核分枝桿菌。相較於肺結核，非結核分枝桿菌的相關資料更為有限。以流行病學而言，非結核分枝桿菌和肺癌具有類似的危險因子，包括間質性肺炎 (interstitial lung disease)、肺阻塞 (COPD) 和肺結核等。

一項於 2019 年在日本進行的前瞻性觀察研究 [14] 追蹤了平均 9 年以上的時間，其中有 8 位非結核分枝桿菌肺病的患者後來罹患了肺癌。統計分析結果顯示，雖然非結核分枝桿菌肺病患者中的吸菸比例較低，但在追蹤期間內罹患肺癌的比例較整體日本族群高（發生率：124.6/100,000 人年 vs. 87.9/100,000 人年）。目前尚不清楚造成這種現象的確切原因，但可能與慢性發炎（如嗜中性球發炎、IL-6、TNF-α 等）有關。

若同時患有非結核分枝桿菌肺病和肺癌，是否會影響病人的預後呢？一項於 2017 年在日本進行的小型回溯性研究 [15] 僅納入了 11 位先患有非結核分枝桿菌肺病後被診斷出肺癌的患者。部分患者在接受肺癌治療期間出現了非結核分枝桿菌肺病的惡化情況，但也有部分患者的非結核分枝桿菌肺病症狀和影像學表現保持穩定。該研究無法提供有關病人預後的結論，但可以得知的是，一旦出現明顯的症狀或影像學變化，就需要考慮進行治療。

然而，對於同時患有非結核分枝桿菌肺病和肺癌的病人來說，區分症狀或影像學變化是由哪一種疾病引起是非常困難的！我們於 2023 年發表的研究收集了 2015 年至 2019 年期間在台大醫院新診斷的肺癌患者 [16]，其中至少有一次呼吸道檢體培養出非結核分枝桿菌的比例為 2.5%。經過年齡、性別、病程和初步治療方式等方面的配對，共分析了 252 位患者。結果顯示接受化學治療的組別中，合併非結核分枝桿菌和肺癌的患者 2 年存活率較差 (Hazard ratio, 2.497; p-value =0.009)。這可能是因為呼吸道檢體培養出非結核分枝桿菌的患者常常表示肺部有結構性變化，而非結核分枝桿菌也可能損害肺部，導致痰液清除能力和免疫力較差。相較於其他抗癌治療方式，化學治療最容易導致患者免疫力下降，使得患者更容易感染，進而造成預後較差。

總結來說，肺結核所引起的慢性發炎確實會增加肺癌的風險。然而，隨著癌症治療的不斷進步，肺結核和非結核分枝桿菌與肺癌之間的相互作用變得更加複雜。對患者的影響仍需要進一步的研究來解答。

參考文獻

1. Yu YH, Liao CC, Hsu WH, et al: Increased lung cancer risk among patients with pulmonary tuberculosis: a population cohort study. J Thorac Oncol. 2011 Jan;6(1):32-7.
2. Oh CM, Roh YH, Lim D, et al: Pulmonary Tuberculosis is Associated with Elevated Risk of Lung cancer in Korea: The Nationwide Cohort Study. J Cancer. 2020 Jan 20;11(7):1899-1906.
3. Shiels MS, Albanes D, Virtamo J, et al: Increased risk of lung cancer in men with tuberculosis in the alpha-tocopherol, beta-carotene cancer prevention study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2011 Apr;20(4):672-8.
4. Xiong K, Sun W, He Y, et al: Advances in molecular mechanisms of interaction between Mycobacterium tuberculosis and lung cancer: a narrative review. Transl Lung Cancer Res. 2021 Oct;10(10):4012-4026.
5. Hwang SY, Kim JY, Lee HS, et al: Pulmonary Tuberculosis and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2022 Jan 30;11(3):765.
6. Cukic V. The Association Between Lung Carcinoma and Tuberculosis. Med Arch. 2017 Jun;71(3):212-214.
7. Chang CH, Lee CH, Ho CC, et al: Gender-based impact of epidermal growth factor receptor mutation in patients with nonsmall cell lung cancer and previous tuberculosis. Medicine (Baltimore). 2015 Jan;94(4):e444.
8. Shieh SH, Probst JC, Sung FC, et al: Decreased survival among lung cancer patients with co-morbid tuberculosis and diabetes. BMC Cancer. 2012 May 11;12:174.
9. Xie Y, Su N, Zhou W, et al: Concomitant Pulmonary Tuberculosis Impair Survival in Advanced Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) Mutant Lung Adenocarcinoma Patients Receiving EGFR-Tyrosine Kinase Inhibitor. Cancer Manag Res. 2021 Oct 1;13:7517-7526.
10. Lee HY, Kang HS, Kang JY, et al: Clinical characteristics and survival of patients concurrently diagnosed with lung cancer and active pulmonary tuberculosis. Transl Cancer Res. 2022 Aug;11(8):2671-2680.
11. Lee CS, Shu CC, Chen YC, et al: Tuberculosis treatment incompletion in patients with lung cancer: occurrence and predictors. Int J Infect Dis. 2021 Dec;113:200-206.

12. Fujita K, Yamamoto Y, Kanai O, et al: Incidence of Active Tuberculosis in Lung Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Open Forum Infect Dis. 2020 Apr 9;7(5):ofaa126.
13. Shi J, Li J, Wang Q, et al: The safety and efficacy of immunotherapy with anti-programmed cell death 1 monoclonal antibody for lung cancer complicated with Mycobacterium tuberculosis infection. Transl Lung Cancer Res. 2021 Oct;10(10):3929-3942.
14. Kusumoto T, Asakura T, Suzuki S, et al: Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. Respir Investig. 2019 Mar;57(2):157-164.
15. Tsuji T, Tsuyuguchi K, Tachibana K, et al: Analysis of the impact of lung cancer treatment on nontuberculous mycobacterial lung diseases. Respir Investig. 2017 Jan;55(1):45-50.
16. Liao TY, Wang JY, Shih JY. Association of pulmonary nontuberculous mycobacteria with the outcomes of patients with lung cancer: A retrospective matched cohort study with a special emphasis on the impact of chemotherapy. J Microbiol Immunol Infect. 2023 Apr;56(2):392-399.

[試題]

1. 根據台灣和南韓的資料，肺結核可能會使肺癌的風險增加大約幾倍？
   (A) 2 倍
   (B) 3 倍
   (C) 5 倍
   (D) 10 倍

2. 對於肺結核增加罹患肺癌風險假設的敘述，下列何者為非？
   (A) 肺結核會增加發炎物質的產生
   (B) 結核菌進入宿主細胞時會導致細胞的 DNA 損傷
   (C) 結核菌會抑制免疫系統
   (D) 結核菌有助於宿主細胞對抗病原體和癌細胞

3. 下列對於肺癌與肺結核之間的相關性，何者為非？
   (A) 治療肺癌與肺結核所使用的藥物具有相似的副作用
   (B) 因罹患肺癌需要使用免疫治療可能增加肺結核的再發
   (C) 同時有肺癌與肺結核的病人預後一定較差
   (D) 罹患肺結核可能促進腫瘤細胞的生長

4. 下列對於非結核分枝桿菌與肺癌的相關性，何者為非？
   (A) 非結核分枝桿菌肺病與肺癌有許多共同危險因子
   (B) 辨別非結核分枝桿菌肺病與肺癌的影像學差異十分容易
   (C) 因肺癌接受化學治療的病患，呼吸道檢體若培養出非結核分枝桿菌預後可能較差
   (D) 非結核分枝桿菌肺病可能增加罹患肺癌風險的機轉仍然不清楚