

●原 著

悪性胸水に対する滅菌調整タルクでの胸膜癒着術の検討

柳沼 裕嗣^a 川名 伸一^a 吉川 真生^a 水谷 尚雄^b

要旨：2014年1月以降，当院で滅菌調整タルクによる胸膜癒着術を行った悪性胸水患者22例につき，有効性，安全性，効果因子について検討した．22例中10例（45%）で胸膜癒着術が成功した．14例（64%）の症例で有害事象を認めたが，重篤なものは認めなかった．PS不良（ $p=0.002$ ）および血清CRP値が1.0mg/dL以上（ $p=0.020$ ）の群で有意に成功率が低下した．PSおよび血清CRP値は胸膜癒着術不成功の危険因子となり得る．

キーワード：悪性胸水，胸膜癒着術，タルク

Malignant pleural effusion, Pleurodesis, Talc

緒 言

悪性胸水による呼吸困難，咳嗽，胸痛などの症状は時として担癌患者のQOLを著しく損ない得る．タルクによる胸膜癒着術は海外では悪性胸水に対する標準治療とされている¹⁾．一方で，わが国では粒子径を調整された滅菌調整タルク（ユニタルク[®]）が2013年に保険収載されたばかりであり，日本人を対象とした検討の報告は少数である^{2)~4)}．今回，赤穂中央病院における悪性胸水に対する滅菌調整タルクによる胸膜癒着術症例についてその有効性，安全性，効果因子について後方視的に検討を行った．

対象と方法

2014年1月以降当院で胸膜癒着術を施行された悪性胸水症例25例のうち，治療時のデータ集積に不備等のあった3例を除く22例を対象とした．胸腔ドレナージは20Frのダブルルーメンチューブを使用し，1日の排水量が200mL以下になった時点で胸膜癒着術を施行した．薬液の散布は全例スラリー法にて行った．薬剤は滅菌調整タルク4gを用い，生理食塩水50mLに混濁させた．薬液の注入はドレナージチューブの側管から行い，1%キシロカイン液20mLを胸腔内に投与した後に薬液を注入，さら

に生理食塩水50mLを追加で注入した．薬剤注入後は2時間にわたりドレナージチューブをクランプし，解放後は10~20cm水柱の陰圧で持続吸引した．薬剤注入後の体位交換はBritish Thoracic Society (BTS)のガイドライン¹⁾に従い，ルーチンとしなかった．治療後の排水量が200mL以下になった時点でドレナージチューブを抜去した．治療効果の判定はわが国における過去の報告³⁾⁴⁾を参照し，治療後1ヶ月の時点または観察中止時の胸部X線写真で半胸郭の面積で10%以上の胸水貯留がなく，かつ臨床的に無症状の症例を治療有効と判定，それ以外を治療無効と定義した．Performance status (PS)についてはEastern Cooperative Oncology Group (ECOG)の分類を使用した．胸膜癒着術の直前でPSの評価を行い，PS 0~2をPS良好，PS 3~4をPS不良と定義した．治療後の有害事象についてはCommon Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) ver 4.0に準じて判定した．症例を治療有効群と無効群の2群に分けて臨床的因子ごとに検討を行った．統計解析はEZRで行い，2群間の比較はMann-WhitneyのU検定およびFisherの正確検定を，独立因子の検定についてはロジスティック回帰分析を用い， $p<0.05$ をもって統計学的に有意と判定した．

結 果

全22例の年齢の中央値は77.5歳（45~86歳），男性は15例，女性7例であった．原発巣は肺癌が17例，卵巣癌が3例，乳癌が1例，悪性胸膜中皮腫が1例であった．PSについてはPS良好が14例，PS不良が8例であった（Table 1）．また，PS不良症例において胸腔ドレナージおよび胸膜癒着術後にPSが改善した症例は認めなかった．

治療効果の検討では全22例中10例（45%，95%信頼区

連絡先：柳沼 裕嗣

〒678-0241 兵庫県赤穂市惣門町52-6

^a 赤穂中央病院呼吸器科

^b 姫路赤十字病院呼吸器外科

(E-mail: yagichan32@gmail.com)

(Received 19 Dec 2017/Accepted 23 Feb 2018)

Table 1 Patients' characteristics

Characteristics	N=22
Age (years) (median, range)	77.5 (45-86)
Sex	
Male	15
Female	7
Tumor type	
Lung cancer	17
Ovarian cancer	3
Breast cancer	1
Pleural malignant mesothelioma	1
Performance status	
Good (0/1/2)	7/4/3
Poor (3/4)	6/2

間24~68%)で治療が有効であった。有害事象は14例(64%)で認められ、内訳は発熱8例(36%)、疼痛5例(23%)、低酸素血症2例(9%)であった。発熱、疼痛はいずれもCTCAE ver 4.0の分類でGrade 1~2であった。また、低酸素血症の症例はいずれも一過性のGrade 2の低酸素血症であり、急性呼吸窮迫症候群(acute respiratory distress syndrome: ARDS)のような重篤な呼吸不全は認めなかった。治療後のドレナージ期間は中央値3日(2~7日)であった(Table 2)。

治療効果に関する因子の検討では癌種、末梢血中のneutrophil-lymphocyte ratio、血清中の蛋白質値(TP)、アルブミン値(Alb)とコリンエステラーゼ(ChE)、胸水中の糖(p-Glucose)、胸水中のLDH(p-LDH)、有害事象の有無、ドレナージ期間では有効群と無効群との間に有意差は認めなかった。一方で治療無効群では血清C反応性蛋白(CRP)値が高く($p=0.043$)、PS不良($p=0.002$)および血清CRP値1.0mg/dL以上($p=0.020$)の症例で有意に胸膜癒着術の治療無効例が多かった(Table 3)。しかし、いずれの因子も多変量解析では独立した効果予測因子としては抽出されなかった。

考 察

わが国では悪性胸水に対してOK-432による胸膜癒着術が広く使用されてきたが、2013年12月滅菌調整タルクが保険収載・発売されてからはその使用経験は増加していると思われる。OK-432とタルクとの比較については後方視的な検討ではあるが、癒着術の有効率では両者に差はなく、胸痛や発熱といった有害事象はタルクで減少すると報告されている⁴⁾。投与方法についてはDreslerらがスラリー法によるタルクでの胸膜癒着術の有効率は71%と報告しており、局所麻酔下胸腔鏡下での散布と差がないと報告している⁵⁾。スラリー法でのタルクの投与はベッドサイドでも簡便に施行できることや、特殊な器具を必

Table 2 Clinical outcomes of talc pleurodesis (N=22)

Effective cases	10 (45%)
95% confidence interval (%)	24-68
Adverse event	
Over all	14 (64%)
Fever	8 (36%)
Pain	5 (23%)
Hypoxia	2 (9%)
Drainage period (days) (median, range)	3 (2-7)

要とせず、また、専門医が不在の医療機関でも容易に施行可能といった利点があると考えている。

タルクによる胸膜癒着術の主な合併症としては治療後の疼痛や発熱が多いが、少数ながら肺炎やARDSなどの重篤な合併症も生じていると報告されている⁶⁾。タルクの粒子径が合併症と関連しているといわれ、小型の粒子径のタルクを使用した場合に治療関連死が増加するとされている⁷⁾。粒子径が調整されたタルクを使用した胸膜癒着術の検討ではARDSをはじめとした重篤な合併症はなかったとの報告もある⁸⁾。我々の検討でも半数以上の症例で合併症が認められたが、発熱や疼痛が大半を占め、いずれもGrade 2以下の軽微なものであった。また我々の検討では年齢の中央値が77.5歳と高齢者が多く、さらにPS不良症例も過去の報告と比較して多く含まれていたが、このような症例でも滅菌調整タルクによる胸膜癒着術を安全に行い得ることが示唆された。

タルクによる胸膜癒着術の治療効果の予測因子として、胸水中のpH、糖およびLDHや血清アルブミン、PSが挙げられている³⁾⁹⁾¹⁰⁾。胸水中のpH、糖とLDHは胸腔内の腫瘍量と関連し⁹⁾¹⁰⁾、一方でPSや血清アルブミン値は宿主の全身状態に関連するとされている³⁾。今回の検討では単変量解析において治療無効例ではPS不良症例が多く、血清CRP値も有意に上昇していた。また、過去のGlasgow prognostic score (GPS)の報告¹¹⁾を参考に1.0mg/dLをcut off値にした検討ではCRP陽性例で有効率が有意に減少していた。担癌患者では腫瘍組織から産生されるIL-6が肝でCRPを誘導するとされ、血清アルブミン値と負の相関を示すとされる。また低栄養がなくとも血清CRPの上昇があれば癌悪液質の準備段階の状態にあり、CRP値は血清アルブミン値よりも予後への関連が強いと報告されている¹²⁾。今回の検討では過去に報告のあったPSに加え新たに血清CRPが胸膜癒着術の効果予測因子となり得る可能性が示唆された。しかし、多変量解析で独立した因子としては抽出されなかった。今後はさらに症例を集積して検討をする必要があると考えている。

我々の検討では胸膜癒着術の有効率が45%と過去の報告と比較しても低い傾向にあった。有効率が低下した要

Table 3 Clinical outcomes according to effectiveness of talc pleurodesis

Characteristics	Group	Effective group	Ineffective group	p-value
Age (years)	Median (range)	71.5 (45-86)	79.5 (65-86)	0.187
Sex	Male	7	8	1.00
	Female	3	4	
Tumor type	Lung cancer	8	9	1.00
	Others	2	3	
Performance status	Good (0-2)	10	4	0.002
	Poor (3-4)	0	8	
Neutrophil-lymphocyte ratio	Median (range)	3.60 (2.04-9.11)	4.73 (0.98-45.5)	0.203
TP (g/dL)	Median (range)	6.8 (5.5-7.6)	6.45 (5.3-7.8)	0.390
Alb (g/dL)	Median (range)	3.4 (2.2-4.2)	3.35 (1.4-3.6)	0.273
ChE (U/L)	Median (range)	165 (143-211)	147.5 (103-223)	0.306
CRP (mg/dL)	Median (range)	0.78 (0.16-12.39)	4.48 (0.51-13.57)	0.043
	< 1.0mg/dL	6	1	
	≥ 1.0mg/dL	4	11	0.020
p-Glucose (mg/dL)	Median (range)	121.5 (2-163)	120 (55-149)	0.771
p-LDH (U/L)	Median (range)	242.5 (102-748)	473.5 (159-2,310)	0.203
Adverse event	Yes	5	9	0.378
	No	5	3	
Drainage period (days)	Median (range)	2.5 (2-5)	3 (2-7)	0.202

因の一つに過去の報告^{3)~5)}と比較してもPS不良な症例が多く含まれていたことが考えられている。本検討の症例では胸膜癒着術により治療後のPSの改善を期待して胸膜癒着術を行ったが、結果としてPS不良症例で癒着術後にPSが改善した症例は認めなかった。安藤らはPS不良な症例でも胸膜癒着術後にPSが改善した症例では胸膜癒着術の成功率や予後は良好であったとしながらも、実地臨床で胸膜癒着術によりPSが改善するかを予測するのは難しいとしている¹³⁾。しかし実地臨床ではPS不良症例に対してPS改善を期待して胸膜癒着術の適応を検討することもあり得ると思われる。そのような症例では過去の報告にあった因子に加えて、血清CRP値も胸膜癒着術の適応を検討する際に参考になると考える。

今回の検討において悪性胸水に対する滅菌調整タルクによる胸膜癒着術は高齢者やPS不良症例に対しても安全に施行し得た。また、過去に報告のあったPSに加え血清CRP値が胸膜癒着術の効果予測因子となり得る可能性があると考えられる。

本論文の要旨は、第78回日本臨床外科学会総会（2016年11月、東京）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) Roberts ME, et al. Management of a malignant

pleural effusion: British Thoracic Society pleural disease guideline 2010. *Thorax* 2010; 65: ii32-40.

2) Inoue T, et al. Talc pleurodesis for the management of malignant pleural effusions in Japan. *Intern Med* 2013; 52: 1173-6.

3) 坂田能彦, 他. タルクによる胸膜癒着術を施行した悪性胸水26症例の臨床的検討. *気管支学* 2016; 38: 6-11.

4) 小林研一, 他. 癌性胸膜炎に対する滅菌調整タルクとOK-432による胸膜癒着術の後方視的比較検討. *日呼吸会誌* 2016; 5: 297-301.

5) Dresler CM, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. *Chest* 2005; 127: 909-15.

6) Gonzalez AV, et al. Lung injury following thoracoscopic talc insufflation: Experience of a single North American Center. *Chest* 2010; 137: 1375-81.

7) Arellano-Orden E, et al. Small particle-size talc is associated with poor outcome and increased inflammation in thoracoscopic pleurodesis. *Respiration* 2013; 86: 201-9.

8) Bridevaux PO, et al. Short-term safety of thoracoscopic talc pleurodesis for recurrent primary spontaneous pneumothorax: A prospective European multicentre study. *Eur Respir J* 2011; 38: 770-3.

9) Heffner JH, et al. Pleural fluid pH as a predictor of pleurodesis failure: Analysis of primary data. *Chest* 2000; 117: 87-95.

10) Pantazopoulos I, et al. Pleural fluid glucose: A pre-

dictor of unsuccessful pleurodesis in a preselected cohort of patients with malignant pleural effusion. JBUON 2014; 19: 1018-23.

- 11) Forrest LM, et al. Evaluation of cumulative prognostic scores based on the systemic inflammatory response in patients with inoperable non-small-cell

lung cancer. Br J Cancer 2003; 89: 1028-30.

- 12) 三木誓雄, 他. 消化器外科における栄養管理の現状と展望. 5. 各種病態における術前・術後栄養管理 c) 下部消化管疾患. 日外会誌 2010; 111: 368-72.
13) 安藤克利, 他. PS不良患者に対する胸膜癒着術の治療実態. 日呼吸会誌 2011; 49: 723-8.

Abstract

Talc pleurodesis for patients with malignant pleural effusion

Hiroshi Yaginuma^a, Shinichi Kawana^a, Mao Yoshikawa^a and Hisao Mizutani^b

^a Department of Respiratory Medicine, Ako Central Hospital

^b Department of Thoracic Surgery, Himeji Red Cross Hospital

In Japan, only a few studies have been conducted on talc pleurodesis. We evaluated the efficacy, safety, and risk factors for treatment failure of talc pleurodesis in 22 patients who underwent talc pleurodesis at our hospital from January 2014. Of the 22 patients, treatment was effective in 10 patients (45%). Fourteen (64%) developed adverse events, but serious adverse events were not observed. Efficacy was significantly lower in the group with poor performance status (PS) and serum C-reactive protein (CRP) levels of ≥ 1.0 mg/dL ($p=0.002$ and $p=0.020$, respectively). PS and serum CRP are indicated as risk factors for talc pleurodesis failure.