

●原 著

PS 不良患者に対する胸膜癒着術の治療実態

安藤 克利 大国 義弘 牧野 英記 小松あきな
 松沼 亮 中島 啓 浅井 信博 金子 教宏

要旨：【背景】胸水貯留に対する緩和的治療として胸膜癒着術は有用であるが，PS 不良例に対する適応の判断に苦慮することが多い。【方法】2010年12月までの5年間に当科に入院し胸膜癒着術を施行された46例の内，PSが3以上で全身化学療法が併用されていない24症例を対象に3カ月以内の死亡例と生存例，術後PSの改善，不変と悪化例にそれぞれ分類し，retrospectiveに検討した。【結果】死亡例と生存例の両群で患者背景，組織型，入院時症状例や緊急入院となった症例の割合に有意差を認めなかった。一方，癒着術後PS悪化例は改善，不変例と比較して，初回癒着術での成功例が有意に低かった。また初回癒着術の不成功例では1カ月後，3カ月後の生存率が33.3%，0%と成功例の77.8%，32.4%と比較して有意に低かった。【考察】PS不良患者では初回の胸膜癒着術で成功するか否かがその後のPSや予後に影響を及ぼす可能性があり，初回癒着術の成績向上が課題となる。

キーワード：肺癌，胸膜癒着術，悪性胸水

Lung cancer, Pleurodesis, Pleural effusion

緒 言

癌性胸膜炎は癌細胞が胸膜へ浸潤することで引き起こされる炎症や組織破壊によって，血性滲出性胸水が貯留する病態であり，患者の活動能力は著しく阻害される。特に原発巣が肺癌である場合，根治的治療は困難で2010年に改訂された新TNM分類では，M1aへと変更になり，その存在はIV期を意味することとなった¹⁾。このため胸水排液や再貯留防止によるQuality of life (QOL)の改善は治療目標の一つであり，全身化学療法の外に胸膜癒着術はその選択肢の一つとして実施されている²⁾。特に大量胸水を認める症例や貯留の速度が速い場合には良い適応となり，胸腔ドレーンにて胸水を排液した後，薬剤を注入し，炎症を起こさせ臓側胸膜と壁側胸膜を物理的に癒着させる。欧米では癒着剤としてタルクが広く使用され，高い癒着効果が報告されているものの³⁾，本邦では未承認であることから，OK-432(ピシバニール[®])，ミノサイクリンやブレオマイシンなどが用いられており，我々の施設でも標準的レジメンとしてOK-432を使用している。

しかし癒着術はその治療病態から発熱や胸痛が高頻度に生じ，実地臨床では，入院時にPerformance status

(PS)が低下した症例も多く，癒着術を行うことでPSやQOLをさらに低下させてしまう可能性も危惧される。田中らは術後急速に脱水が進行し，心不全，腎不全に移行した症例を報告しており⁴⁾，PS低下例では適応決定に困難を要するものの，その治療実態について検討した報告は少ない。今回我々はPS不良患者に対する治療実態を把握し，その問題点や解決策を見出すため，当院で胸膜癒着術を施行された症例についてretrospectiveに検討した。

研究対象，方法

2005年1月から2010年12月までの5年間に原発性肺癌に伴う悪性胸水貯留で亀田総合病院呼吸器内科に入院し，胸膜癒着術を施行された46例の内，PSが3以上で全身化学療法が併用されていない24症例を対象とした。当科では胸膜癒着術にあたりOK-432(ピシバニール[®])を使用し，初回投与量として5~7KEを用いている(OK-432は溶連菌の死菌製剤であり，その単位として用いられる1KE中には乾燥溶連菌0.1mgを含むとされる⁵⁾)。方法は①20~24Frのダブルルーメントロウカーチューブを挿入し，胸水ドレナージを行う。②胸部単純レントゲンにて臓側胸膜と壁側胸膜が間隙なく接していることを確認する。③1日胸水排液量が一定で100ml以下となった時点で，1%塩酸リドカイン10mlとOK-432の5~7KE(症例により3KEの場合あり)を生食100mlに混注し，胸腔ドレーンより注入する。④

ドレーンをクランプし、背臥位、左右側臥位、腹臥位など、おのおの30分ずつ全体で約2時間体位変換を行い、薬剤が胸腔内に均等に浸透するようにする。⑤約2時間後にクランプを解除し、胸腔内に10~15 cmH₂Oの陰圧がかかるように持続吸引を行う。⑥胸水からの1日の排水量が2日間に渡って50 ml以下になった場合には癒着術成功と判断し、ドレーナージューブを抜去する。⑦50 ml以下にならないければ再度胸腔内に注入し同じ操作を繰り返す。といった形で施行している。本検討にあたり、初回の癒着術で排液が停止し胸腔ドレーンが抜去可能になった症例を成功例、2回以上の癒着術が必要であった症例や排液が停止せず、ドレーンが抜去される前に死亡した症例を不成功例、また癒着術後3カ月以内に死亡した症例を死亡例、3カ月以上の生存が確認された症例を生存例とした。さらに予定受診日以外に胸水に伴う症状で、外来(救急外来を含む)を受診し同日入院が必要と判断された症例を緊急入院例とし、胸水中の細胞診が陽性もしくは陰性でも滲出性胸水で経過や画像所見から二人以上の呼吸器内科医により原発性肺癌に伴う胸水と臨床診断されたものを悪性胸水と定義した。これらを基に対象を生存例と死亡例の2群、また癒着術後PSが改善した症例(PS改善例)、不変であった症例(PS不変例)、悪化した症例(PS悪化例)の3群に分け、それぞれ患者背景についてretrospectiveに検討した。症例の臨床像に関しては診療録記載を参考とし、不明であれば可能な限り電話などで連絡を行いその詳細を確認した。

統計学的解析はStatMate IVを使用し、両群間の比較は、Fisher-t検定、Student-t検定にて行った。また生存曲線はKaplan-Meier法にて作成し、いずれの検定も $P < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

(1) 対象症例の患者背景

全24症例の平均年齢は 73.58 ± 13.38 歳、男女比は16(66.7%) : 8(33.3%)と男性に多かった。併存疾患は全体の66.7%(16例)で有しており、平均Charlson Comorbidity Index (CCI)は 0.96 ± 1.51 であった。内容は高血圧12例(50.0%)、脂質異常症4例(16.7%)、COPD 1例(4.2%)、糖尿病2例(8.4%)、脳血管疾患1例(4.2%)、心血管疾患3例(12.5%)、腎疾患2例(8.4%)、消化器疾患1例(4.2%)であった。組織型は腺癌12例(50.0%)、扁平上皮癌1例(4.2%)、大細胞癌3例(12.5%)、非小細胞癌(分類不能)3例(12.5%)、小細胞癌2例(8.3%)、組織型不明3例(12.5%)と腺癌が最も多かった。原発巣は右上葉3例(12.5%)、右中葉1例(4.2%)、右下葉8例(33.3%)、左上葉6例(25.0%)、左下葉3例(12.5%)で原発巣の特定が困難であった症例が3例(12.5%)含

まれていた。対象の内、再発例が10例(41.7%)、緊急入院となった症例は12例(50.0%)であった。

癒着術は左 : 右 = 12 (50.0%) : 12 (50.0%)で施行され、初回癒着術は全ての症例でOK-432単独で施行されていた(3KE 3例, 5KE 21例)。初回の成功例は18例(75.0%)で、不成功例の内、2例が再癒着術を施行され(いずれも成功)、4例は再度の癒着術が施行できないまま死亡していた。

対象の内、癒着術後3カ月以内に死亡した症例は19例(79.2%)であった。

(2) 死亡例と生存例の比較 (Table 1)

両群で年齢、性別、併存疾患、組織型などの患者背景や入院時の血液、胸水検査値に統計学的有意差は認めなかった。また入院時有意症状例(94.7% vs 80.0%, $p = 0.29$)、緊急入院例(57.9% vs 20.0%, $p = 0.13$)や術後全身加療された症例の割合(21.1% vs 20.0%, $p = 0.96$)も両群で差を認めなかった。

(3) PS改善例、不変例、悪化例の比較 (Table 2)

患者背景、組織型や入院時の症状に差は認めなかった。緊急入院となった症例も3群間で差を認めなかったが、PS悪化例は改善例、不変例と比較して初回の癒着術成功例が有意に低かった(16.7% vs 100%, 87.5% : $p < 0.01$)。

(4) 初回癒着術成功例と不成功例における生存率の比較

両群の生存曲線をFig. 1に示した。不成功例の1カ月後、3カ月後の生存率は33.3%、0%と成功例の77.8%、32.4%と比較して有意に低かった($p < 0.05$)。

考 察

原発性肺癌において悪性胸水は経過中に10から15%にみられるとされ⁶⁾、一旦貯留を来すと肺機能の異常や肺胞ガス交換能の低下から呼吸困難などの症状が出現する。さらにこれらは患者のQOLやPSの低下を招くため、化学療法など全身治療の開始や継続にあたっては弊害となる。このため治療効果やその予後の悪さから、旧TNM分類ではT4に位置していたが、新分類ではM1aへと変更され、その存在はIV期を意味することとなった¹⁾。

このような悪性胸水が貯留する要因として①癌細胞の胸膜播種に伴う炎症により、毛細血管の透過性が亢進する②肺、胸膜のリンパ管の閉塞により胸水の再吸収が阻害される③肺静脈の閉塞により臓側胸膜の静水圧が上昇し、壁側との圧格差が消失する④胸水の蛋白上昇により再吸収が障害されるなどが考えられている⁷⁾。このため抗癌剤の効果が期待しうる小細胞癌などでは全身化学療法が優先されるものの、再発例や効果が乏しいと考えら

Table 1 Comparison between non-survival and survival cases

	Non survival cases (n = 19)	Survival cases (n = 5)	p-value
Patient's characteristics			
Mean age \pm SD	72.89 \pm 14.92	76.60 \pm 7.54	P = 0.59
Male/Female	14/5	2/3	P = 0.16
Right/Left	11/8	1/4	P = 0.13
Recurrence cases	8 (42.1%)	2 (40.0%)	P = 0.93
Smoking status			
Non smoker	3 (15.8%)	3 (60.0%)	P = 0.72
Pack-year	54.17 \pm 51.97	18.60 \pm 25.88	P = 0.16
Comorbidities			
Cases with comorbidities	12 (63.2%)	4 (80.0%)	P = 0.16
CCI	1.05 \pm 1.72	0.60 \pm 0.55	P = 0.57
Blood Examination			
TP (g/dl)	6.22 \pm 1.04	6.80 \pm 1.32	P = 0.41
Alb (g/dl)	2.86 \pm 0.57	3.04 \pm 0.45	P = 0.66
LDH (IU/l)	367.58 \pm 195.54	347.00 \pm 130.43	P = 0.83
CRP (mg/dl)	5.83 \pm 4.66	4.67 \pm 3.52	P = 0.61
Cytology positive	11 (57.9%)	3 (60.0%)	P = 0.93
Plural effusion/Blood			
TP	0.69 \pm 0.04	0.65 \pm 0.13	P = 0.57
LDH	1.20 \pm 0.56	1.07 \pm 0.39	P = 0.63
Pathology			
Adenocarcinoma	8 (42.1%)	4 (80.0%)	P = 0.13
Large cell Ca	3 (15.8%)	0	P = 0.34
Small cell Ca	2 (10.5%)	0	P = 0.45
Squamous cell Ca	1 (5.3%)	0	P = 0.60
NSCLC	2 (10.5%)	1 (20.0%)	P = 0.57
Hospitalization			
Symptom (+)	18 (94.7%)	4 (80.0%)	P = 0.29
Unscheduled	11 (57.9%)	1 (20.0%)	P = 0.13
Post treatment			
Chemotherapy	3 (15.8%)	1 (20.0%)	P = 0.82
EGFR-TKI	1 (5.3%)	0	P = 0.60

れる症例においては治療の目標として症状緩和が第一となる。特に PS が低下している場合や呼吸苦などの症状が出現している場合には胸水コントロールを優先させる必要があり、選択肢として治療的胸水穿刺や胸膜癒着術が挙げられる。

胸膜癒着術は胸腔ドレーンを挿入し胸水を排液した後、胸膜刺激剤を注入し胸膜の癒着を促すことで、胸水貯留の抑制を図る方法である。欧米では薬剤としてタルクが使用されており、他の薬剤と比較して癒着成功率が高いことが報告されているが³⁾⁸⁾⁹⁾、本邦では保険未承認であり数例の報告が散見されるのみである¹⁰⁾。このため本邦では免疫賦活薬である OK-432、ブレオマイシンやシスプラチンなどの抗癌剤、Minocycline などの抗生物質が使用されている。非小細胞肺癌悪性胸水例を対象にしたブレオマイシン 1 mg/kg (最大 60 mg/body)、OK-432 0.2 KE/kg(最大 10 KE)、シスプラチン (80 mg/m²) +

エトポシド (80 mg/m²) の比較試験では、4 週間の無胸腔増悪生存率 (生存期間中央値) がそれぞれ 68.8% (32.1 週)、75.8% (48.1 週)、70.6% (45.7 週) と有意差はないものの OK-432 で良好な傾向にあった¹¹⁾。このため本邦では多くの施設で OK-432 が用いられており、当院でも初回癒着時には OK-432 単剤にて行っている。

今回我々の検討でも初回癒着術での成功率は 75.0% とこれまでの報告と同等であり、2 回目 (OK-432 で施行) での成功例を含めると 83.3% と高率であった。しかし初回癒着術の不成功例は成功例と比較して生存率が有意に低く、また癒着後 PS による 3 群間での比較でも、初回癒着成功例の割合が PS 悪化例で 16.7% と改善例 (100%) や不変例 (87.5%) と比較して有意に低かった。このため早期に癒着術を成功させることは、胸水貯留による M1a 症例における予後改善策の一つとなる可能性がある。田中らはミノサイクリンと OK-432 を併用する

Table 2 The progress after pleurodesis

	Improve cases (n = 10)	Stable cases (n = 8)	Aggravate cases (n = 6)
Patient's characteristics			
Mean age \pm SD	75.8 \pm 9.9	75.3 \pm 12.1	67.7 \pm 20.5
Male/Female	6/4	5/3	5/1
Right/Left	4/6	5/3	3/3
Recurrence cases	4 (40.0%)	2 (25.0%)	4 (66.7%)
Smoking status			
Non smoker	4 (40.0%)	2 (25.0%)	0
Pack-year	37.8 \pm 58.0	53.1 \pm 50.9	50.5 \pm 38.4
Comorbidities			
Cases with comorbidities	8 (80.0%)	5 (62.5%)	3 (50.0%)
CCI	0.50 \pm 0.71	1.75 \pm 2.31	0.67 \pm 1.03
Pathology			
Adenocarcinoma	6 (60.0%)	3 (37.5%)	3 (50.0%)
Large cell Ca	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
Small cell Ca	0	2 (25.0%)	0
Squamous cell Ca	0	0	1 (16.7%)
NSCLC	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
Symptoms			
Dyspnea	5 (50.0%)	6 (75.0%)	4 (66.7%)
Abnormal shadow	1 (10.0%)	1 (12.5%)	0
Pain	1 (10.0%)	0	1 (16.7%)
Cough and sputum	2 (20.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
Dysorexia	1 (10.0%)	0	0
Unscheduled hospitalization	3 (30.0%)	5 (62.5%)	4 (66.7%)
First pleurodesis			
Successful cases	10 (100%)	7 (87.5%)	1 (16.7%)*
OK-432			
3KE	1 (10.0%)	1 (12.5%)	1 (16.7%)
5KE	9 (90.0%)	7 (87.5%)	5 (83.3%)

*p<0.01

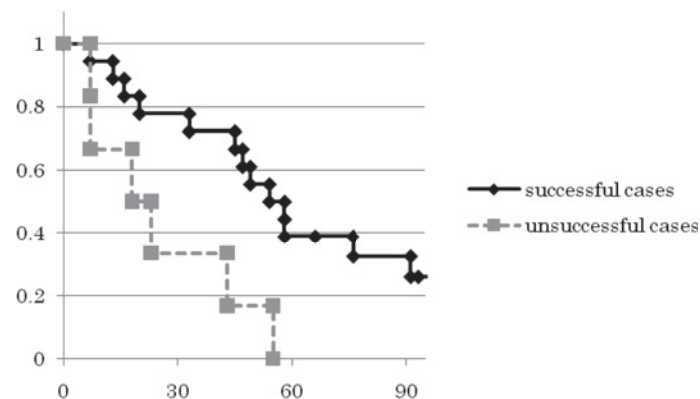


Fig. 1 Kaplan-Meier estimate of survival in successful and unsuccessful pleurodesis cases (log-rank test, p<0.05)

ことで100%の制御率が可能であったとしている他¹²⁾, 胸腔鏡下にタルクを散布することで盲目的に癒着術を行うのと比較し, 成功率が10~20%改善することが報告されている¹³⁾. しかし悪性胸水が診断された時点で臨床

病期はIV期にあたるため, 実地臨床において全身麻酔を要する胸腔鏡下手術が行われることは少なく, また複数薬剤による癒着術もその有害事象が問題となる.

胸膜癒着術にあたっては胸腔ドレーンの留置が必要と

なるため、疼痛や不快感、行動制限などにより一時的にも患者の QOL は著しく低下し、さらにその治療病態からも術後発熱や胸痛が高頻度に生じる。血清学的にも術後、顆粒球数や Interleukin (IL)-6 値が著明に上昇することが報告されており、その炎症は胸腔のみならず全身性に波及していることが予想される¹²⁾。また同時にこれらのサイトカインは悪液質の進行などに関与しているとされ、癒着術後に全身状態の悪化や悪液質の進行が生じる可能性も危惧される。

このため我々の施設では、①入院時の PS が不良である②癒着術に耐えうる心肺機能がない③予後が数週以内と極めて不良であることが予想される④患者、家族の同意が得られないなどの場合には、胸腔ドレーンの留置や癒着術は施行せず、治療的胸水穿刺もしくは穿刺をせずモルヒネ等による症状緩和のみで治療を継続している。しかし一方で PS が不良でも胸水コントロールにより改善が見込まれる症例には担当医師の判断の元で施行されており、今回の検討でも当院で胸膜癒着術を施行された症例の内、52.2% (24/46) は入院時の PS が 3 以上であった。特に PS 不良の患者では癒着術により PS が回復する可能性と有害事象によりさらに PS が悪化する可能性を有しており、実地臨床においてその判断は非常に難解で、日常診療で問題となる。これら PS 不良患者では初回癒着術で成功するか否かが、その後の PS や予後に影響を及ぼす可能性があり、各施設での初回癒着術の成績向上と試行前後における患者や家族への説明が重要となる。

同時に本検討においては 2 つの問題点の存在が考慮される。第一に今回の検討は単施設の後方的検討であるため、適応にあたっては複数の専門医にて検討しているものの、他施設との共同研究や臨床試験と比較してその適応決定や方法の精度がやや低くなっている可能性が示唆される。第二に今回の検討では、予後影響因子を確立すべく、その検討を行う事が困難であった。予後因子を含めて検討を行う場合、宿主側因子、転移部位や転移個数などに分類した腫瘍側因子、さらに胸水ドレナージや胸膜癒着術のような治療介入因子に分けて、それぞれの予後を解析することが必要になる。しかし本検討では、① PS 不良患者に限定しており、症例数が少数であること②後方的検討であり、対象全例の各因子についてそれぞれを正確に抽出することが困難であったため、実態把握を行うことで、その問題点や解決策を見出す事に主眼をおいた。その結果、実地臨床では胸膜癒着術の対象症例として PS 不良例が多い現状が明らかとなり、同時に初回癒着術の重要性が考慮され、今後、前向きな検討や他施設との共同研究などにより PS 不良者に対する初回癒着術の成績改善や適応決定の確立が課題になると考え

られた。

結 語

胸膜癒着術を施行された症例の内、約半数の症例が PS 不良 (3 以上) であった。PS 不良患者では初回の胸膜癒着術で成功するか否かがその後の PS や予後に影響を及ぼす可能性があり、初回癒着術の成績向上が重要となる。

引用文献

- 1) 日本肺癌学会. EBM の手法による肺癌診療ガイドライン—2010 年版—.
- 2) 濱口俊一, 磯部 威. 悪性胸水のマネジメント. 臨床と研究 2009;86:882-885.
- 3) Janssen JP, Collier G, Astoul P, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. The Lancet 2007;369:1535-1539.
- 4) 田中明彦, 佐藤 諱, 大澤久慶, 他. 胸水持続貯留症例に対する OK-432 胸腔内注入療法の効果と副作用について. 市立札幌医誌 1997;57:167-171.
- 5) Okamoto H, Shoin S, Koshimura S, et al. Studies on the anticancer and streptolysin S forming abilities of hemolytic streptococci. Japan J Microbiol 1967;11:332-336.
- 6) Sahn SA. Malignancy metastatic to the pleura. Clin Chest Med 1998;19:351-361.
- 7) Leff A, Hopewell PC, Costello J. Pleural effusion from malignancy. Ann Intern Med 1978;88:532-537.
- 8) Walker-Renard PB, Vaughan LM, Sahn SA. Chemical pleurodesis for malignant pleural effusions. Ann Intern Med 1994;120:56-64.
- 9) Shaw P, Agarwal R. Pleurodesis for malignant pleural effusions. Cochrane Database Syst Rev 2004;1:CD002916.
- 10) 水野幸太郎, 深井一郎, 遠藤克彦. 癌性胸水に対するタルクを用いた胸腔鏡下胸膜癒着術の検討. 肺癌 2007;47:701-705.
- 11) Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, et al. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non small cell lung cancer: JCOG 9515. Lung Cancer 2007;58:362-368.
- 12) 田中明彦, 佐藤 諱. 悪性胸水の貯留防止に有効であったミノサイクリン, OK-432 併用胸腔内注入療法. 日呼吸会誌 1999;37:531-537.
- 13) Stefani A, Natali P, Casali C, et al. Talc poudrage versus talc surgery in the treatment of malignant

pleural effusion. A prospective comparative study.

Eur J Cardiothorac Surg 2006 ; 30 : 827-832.

Abstract

A clinical review of pleurodesis for patients with poor performance status

Katsutoshi Ando, Yoshihiro Ohkuni, Hideki Makino, Akina Komatsu, Ryo Matsunuma,
Kei Nakashima, Nobuhiro Asai and Norihiro Kaneko
Department of Pulmonology, Kameda Medical Center

Background : Although pleurodesis is an effective treatment for malignant pleural effusion, we hesitate to use in patients with poor performance status (PS) because of its side effects. **Methods :** Of 46 pleurodesis cases in our institution between 2006 and 2010, 24 poor PS cases (≥ 3) were classified into 2 groups according to survival (beyond 3 months) or non-survival, and 3 groups according to condition : PS improved after pleurodesis, remained stable, or was exacerbated and we analyzed their backgrounds. **Results :** Among the 24 cases (66.7%), there were 5 and 19 survival and non-survival cases. Patient backgrounds, characteristics of the lesions and examination results did not differ significantly among them. On the other hand, the ratio of successful initial pleurodesis in the exacerbated PS group was lower than in the improved and stable groups (16.7% vs 100%, 87.5%). The 1- and 3-month survival rates of unsuccessful cases were lower than those of successful cases (33.3% vs 77.8%, 0% vs 32.4%). **Conclusion :** Success of initial pleurodesis can affect PS and outcome, thus it is important to improve the number of successful cases of initial pleurodesis.