

CASE REPORT

ウロキナーゼの胸腔内注入が有効であった肺膨張不全の1例

田内俊輔¹・田根慎也¹・北村嘉隆¹・
内野和哉¹・岩永幸一郎¹・吉村雅裕¹

Intrapleural Urokinase for the Treatment of Poor Expansion of Lung with Malignant Pleural Effusion

Shunsuke Tauchi¹; Shinya Tane¹; Yoshitaka Kitamura¹;
Kazuya Uchino¹; Koichiro Iwanaga¹; Masahiro Yoshimura¹

¹Department of Thoracic Surgery, Hyogo Cancer Center, Japan.

ABSTRACT — **Background.** When treating malignant pleurisy, we often cannot achieve complete reexpansion of lungs and control pleural effusion even after thoracic drainage. We report a successfully treated case with intrapleural urokinase for loculated malignant pleural effusion and trapped lung. **Case.** A 56-year old woman. She had left pleural effusion after operation for left breast cancer. Subsequently the pleural effusion increased remarkably, so she was admitted because of dyspnea on exertion. Thoracic drainage and pleurodesis were performed, but pleural fluid loculation and trapped lung remained. For fibrinolysis, urokinase was administered into the thoracic cavity via an thoracic tube. Immediately after the urokinase administration, the multilocular pleural effusion was resolved and complete pulmonary reexpansion was achieved. She underwent pleurodesis again and was discharged. She died of breast cancer 7 months later, but was able to survive without deterioration of her respiratory condition due to pleurisy. **Conclusion.** Intrapleural urokinase might be one therapeutic approach for trapped lung caused by malignant pleurisy.

(JJLC. 2009;49:313-316)

KEY WORDS — Lung cancer, Malignant pleural effusion, Trapped lung, Urokinase

Reprints: Shunsuke Tauchi, Department of Thoracic Surgery, Hyogo Cancer Center, 13-70 Kitaohjicho, Akashi City, Hyogo 673-8558, Japan (e-mail: s-tauchi@hp.pref.hyogo.jp).

Received December 16, 2008; accepted February 20, 2009.

要旨 — **背景.** 癌性胸膜炎による胸水貯留は胸腔ドレナージ施行後も肺が十分に再膨張しないことがあり、そのコントロールに難渋することがある。今回、我々は癌性胸膜炎による膨張不全肺に対して、ウロキナーゼの胸腔内注入を行い良好な肺の再膨張を得られた症例を経験したので報告する。**症例.** 56歳女性。左乳癌術後経過観察中に左胸水の出現を認めた。その後胸水の著明な増加と労作時の呼吸困難が出現したため、当院乳腺科入院となった。胸腔ドレナージの後に胸膜癒着術が施行されたが、肺の膨張は不十分で胸腔内に多房性の胸水貯留が認

められた。フィブリン溶解を目的としてウロキナーゼが胸腔内に投与された。その結果、形成されていた多房性の胸水は消失し良好な肺の再膨張が得られた。その後、再度胸膜癒着術が施行された。患者は約7ヶ月後に癌死となったが、その間胸水の再貯留を認めることなく安定した呼吸状態を保ち、自宅での生活が可能であった。**結論.** 癌性胸膜炎に対するウロキナーゼの胸腔内注入は、trapped lung に対する治療法として有用であった。

索引用語 — 肺癌, 癌性胸膜炎, Trapped lung, ウロキナーゼ

¹兵庫県立がんセンター呼吸器外科.

別刷請求先: 田内俊輔, 兵庫県立がんセンター呼吸器外科,
〒673-8558 兵庫県明石市北王子町 13-70 (e-mail: s-tauchi@hp.pref.

hyogo.jp).

受付日: 2008年12月16日, 採択日: 2009年2月20日.

はじめに

癌性胸膜炎による胸水貯留は患者の quality of life (QOL) を著しく損なうため、胸膜癒着術などによる胸水制御が重要である。しかしながら、多量の胸水が長期間貯留すると肺は虚脱し、胸水排液後も肺は十分に膨張せずその制御に難渋することがしばしば経験される。

今回、我々は癌性胸膜炎に起因する膨張不全肺に対して、ウロキナーゼの胸腔内注入により良好な肺の再膨張と経過が得られた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：56 歳女性。

主訴：労作時呼吸困難。

既往歴：特記すべきことなし。喫煙歴なし。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：左乳癌に対して当院乳腺科にて左乳房切除術が施行された。外来経過観察中の術後 2 年目に左胸水の出現を認めた。1 ヶ月後、胸水の著明な増加と労作時の呼吸困難が出現し、癌性胸膜炎の診断で乳腺科入院となった。

胸部 X 線 (Figure 1)：左胸水の著明な増加と左肺の虚脱、縦隔の右方偏移を認めた。

入院時理学的所見：身長 151.0 cm。体重 45.0 kg。体温 37.5℃。血圧 118/77 mmHg。脈拍 90/分・整。眼瞼結膜貧血なし。眼球結膜黄染なし。表在リンパ節触知せず。左呼吸音減弱。ラ音聴取せず。心雑音なし。腹部平坦かつ軟。肝脾触知せず。浮腫なし。

入院後経過：入院同日に左胸腔にドレーンが留置され、淡黄色漿液性の胸水約 2400 ml が除去された。胸水除

去後の胸部 X 線で肺の再膨張は十分でなかったが、胸膜癒着目的のため OK-432 が胸腔内投与された。

投与翌日には排液をほとんど認めなくなったため胸腔ドレーンが抜去された。しかしその後胸部 X 線で肺の膨張の改善は認められず、また CT でも胸腔内は幾つかのコンパートメントに分離されていることが確認された (Figure 2)。

当科にコンサルトがあった後、直ちに胸腔ドレーンが再留置された。ドレーン留置後に持続吸引を行ったが、既に線維性に癒着が形成されていると考えられ、肺の拡張は全く得られなかった。そのため胸腔内のフィブリン



Figure 1. Chest X-ray film on admission shows massive pleural effusion in the left hemithorax.



Figure 2. Chest CT (a, b) scans show poor lung reexpansion and loculated pleural effusion.

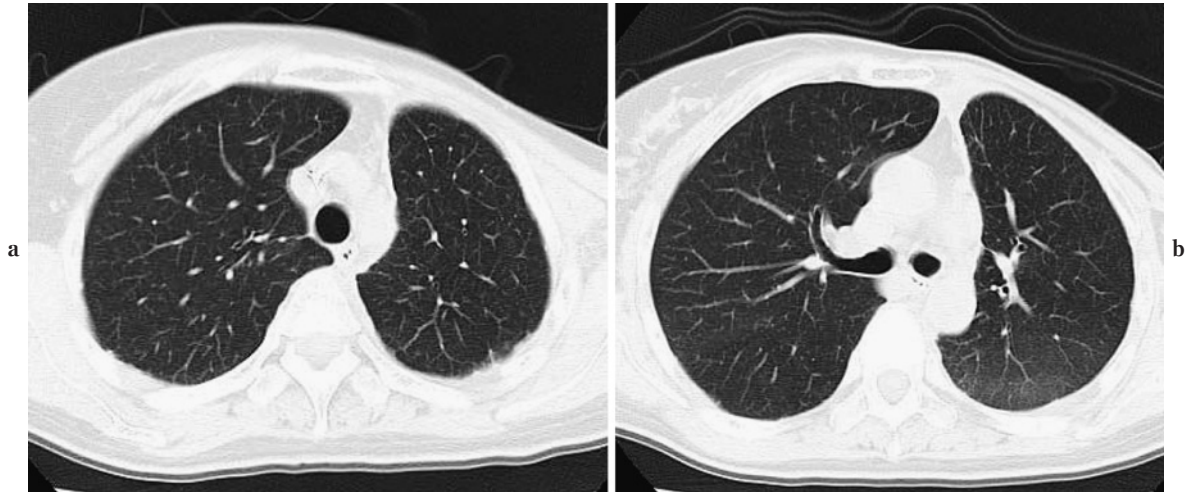


Figure 3. Chest CT (a, b) scans show full expansion of the left lung and complete success of pleurodesis.

溶解目的でウロキナーゼ胸腔内注入が6万単位/日で3日間連続行われた。注入後、胸腔ドレーンからフィブリン塊を含んだ胸水の排出が認められ、その後形成されていた多房性の胸水も消失し肺の良好な再膨張が確認された (Figure 3)。肺の再膨張が良好であることを確認した後、再度胸膜癒着目的でアドリアマイシンが胸腔内投与され、胸腔ドレーンの抜去、退院となった。

患者は約7ヶ月後に癌死となったが、その間胸水の再貯留を認めることなく、安定した呼吸状態を保ち、自宅での生活を送ることができた。

考 察

悪性胸水の貯留は、呼吸困難、胸部圧迫感、咳嗽、胸痛などの症状を認めることが多く、そのコントロールは患者のQOLを考える上で重要となってくる。

胸水穿刺、ドレナージのみでは再貯留することが多く、再発防止を目的とした局所療法として胸膜癒着術がしばしば行われる。しかし経過が長期にわたるものは胸水除去後も肺の再膨張が得られないことがあり、この状態での胸膜癒着術は胸膜の不均一な癒着をもたらす次の治療戦略がとりづらくなる。

癌性胸膜炎や膿胸などにより慢性的な胸水貯留を来し、臓側胸膜にフィブリンが形成され、胸腔ドレナージ施行にもかかわらず肺の再膨張が得られない状態をtrapped lungと呼ぶ。¹

今回の症例も癌性胸膜炎による胸水貯留に対して胸腔ドレナージを施行したが、肺の再膨張が十分に得られずtrapped lungを呈していると考えられた。

trapped lung に対する治療は①間欠的な胸腔穿刺、胸腔ドレナージ、②腹腔胸腔シャント、③外科手術 (胸膜剝離術、胸膜肺全摘) などがある。しかしながら、外科

手術は侵襲が強く患者の全身状態などから施行困難なことが多い。他の方法も、虚脱が長期に及んだ際は肺の再膨張は期待できない場合がしばしばであり、効果的な治療には成り得ないことが多い。

癌性胸膜炎や膿胸では胸腔内でPAI (plasminogen activator inhibitor)-1, PAI-2のinhibitorが活性化されている。これらはフィブリン分解作用を持つplasminがplasminogenから形成される際に用いられるactivatorを抑制する作用を有しており、そのため胸腔内ではフィブリンが形成されやすく、そして分解されにくい状態となる。² ウロキナーゼはplasminogenをplasminに活性化するactivatorの1つであり、これを胸腔内に投与することでactivatorを補充しフィブリンの分解を促進し、ドレナージをより有効に行え得ると考えられる。

膿胸の急性期におけるウロキナーゼの胸腔内投与は、以前より報告されている。フィブリンの形成により肺の拡張が不十分になった症例に対して、肺の再膨張目的で数日間にわたってウロキナーゼを投与し、比較的良好な成績を得ている。^{3,5}

癌性胸膜炎による肺の膨張不全に対するウロキナーゼの投与に関しては、Hsuらは癌性胸膜炎のため肺膨張が不十分な48例の患者に対して、ウロキナーゼを投与し29例にその改善が認められたと報告している。⁶ またGilkesonらはmalignant pleural effusionによってtrapped lungを来した症例22例中19例にウロキナーゼの胸腔内投与が、Daviesらは10例の全てにストレプトキナーゼの胸腔内注入が効果を認めたと報告している。^{7,8}

trapped lung に対する胸腔内へのウロキナーゼの投与量・方法は確立されていないが、膿胸に対しては10~20万単位を数日投与されている。^{3,5} 癌性胸膜炎に対し

でもHsuらはウロキナーゼ10万単位/日を3日間、Gilkesonらは12.5万単位を12時間ごとに2~4回投与している。^{6,7} 合併症に関しては膿胸に対する胸腔内投与後、出血を認め手術が必要であったとの報告があるが、³ その他は発熱、^{3,5} 胸痛⁴などで、保存的療法で軽快しており重篤なものは認めていない。しかし癌性胸膜炎を来している患者は全身状態が不良であることが多く、投与前より出血傾向を認める場合や、肺の再膨張が得られても全身状態の改善が見込めない場合では、その投与には十分な検討が必要である。また合併症には十分に注意し、投与後の排液の性状や呼吸状態などの経過を十分に観察する必要がある。

結 語

癌性胸膜炎による肺の虚脱に対してウロキナーゼの胸腔内注入にて再膨張が得られた症例を経験した。

胸水のコントロールがついた患者は、その後にQOLの改善や原疾患治療のチャンスが期待できるので、その治療は積極的に行っていくべきである。癌性胸膜炎に対するウロキナーゼの胸腔内注入は、投与の適応、タイミング、効果、副作用などに関しては今後十分な検討が必要と考えるが、癌性胸膜炎でのtrapped lungに対する治療法の1つになり得る可能性があると考えられた。

REFERENCES

1. Pien GW, Gant MJ, Washam CL, Sterman DH. Use of an implantable pleural catheter for trapped lung syndrome in patients with malignant pleural effusion. *Chest*. 2001; 119:1641-1646.
2. Philip-Joët F, Alessi MC, Philip-Joët C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A, et al. Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. *Eur Respir J*. 1995;8: 1352-1356.
3. Temes RT, Follis F, Kessler RM, Pett SB Jr, Wernly JA. Intrapleural fibrinolytics in management of empyema thoracis. *Chest*. 1996;110:102-106.
4. Jerjes-Sánchez C, Ramirez-Rivera A, Elizalde JJ, Delgado R, Cicero R, Ibarra-Perez C, et al. Intrapleural fibrinolysis with streptokinase as an adjunctive treatment in hemothorax and empyema: a multicenter trial. *Chest*. 1996;109:1514-1519.
5. Robinson LA, Moulton AL, Fleming WH, Alonso A, Galbraith TA. Intrapleural fibrinolytic treatment of multiloculated thoracic empyemas. *Ann Thorac Surg*. 1994;57: 803-814.
6. Hsu LH, Soong TC, Feng AC, Liu MC. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2006;1:460-467.
7. Gilkeson RC, Silverman P, Haaga JR. Using urokinase to treat malignant pleural effusions. *AJR Am J Roentgenol*. 1999;173:781-783.
8. Davies CW, Traill ZC, Gleeson FV, Davies RJ. Intrapleural streptokinase in the management of malignant multiloculated pleural effusions. *Chest*. 1999;115:729-733.