

●原 著

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

小林 研一 清家 正博 高橋 明子 渥美健一郎 武内 進
松本 優 野呂林太郎 峯岸 裕司 久保田 馨 弦間 昭彦

要旨：肺癌の癌性胸膜炎に対する胸膜癒着術においては、我が国では OK-432 が広く使用されてきたが、滅菌調整タルクが使用可能となり、その有効性と安全性の向上が期待されている。OK-432 およびタルクを用いた胸膜癒着術の有効性と安全性について後方視的に比較検討した。OK-432 群 30 例、タルク群 30 例の検討で、癒着成功割合は各群それぞれ 79.2%、69.2%と有意差は認めなかった。発熱、胸痛の発現割合がタルク群で有意に低かった。タルク群 30 例中、呼吸困難を呈する 2 例を経験したが、ステロイド投与により軽快した。

キーワード：癌性胸水、胸膜癒着術、滅菌調整タルク、OK-432

Malignant pleural effusion, Pleurodesis, Talc, OK-432

緒 言

癌性胸膜炎は肺癌進行期における難治性の病態の一つである。癌性胸膜炎の症状として進行性の呼吸困難、咳嗽や胸痛があり¹⁾、患者 QOL を著しく損ねる。我が国では、これまで OK-432 が胸膜癒着時に広く使用されてきたが、海外では他の薬剤に比較し癒着成功割合が高く有害事象が少ないことから、滅菌調整タルクが多く使用されている²⁾。2013 年 12 月に我が国でも滅菌調整タルクが使用可能となり、その有効性と安全性の向上が期待されている。今回、当院における癌性胸膜炎に対して、OK-432 および滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術の有効性と安全性について後方視的に比較検討した。

研究対象と方法

2012 年 1 月から 2015 年 11 月までに、日本医科大学付属病院において原発性肺癌および悪性胸膜中皮腫による癌性胸膜炎と診断され、OK-432 または滅菌調整タルクによる初回の胸膜癒着術を行った患者を対象とし、有効性と安全性を後方視的に検討した。胸膜癒着術は全例胸腔内混濁液注入法（スラリー法）にて施行された。

18Fr-24Fr のダブルルーメン胸腔ドレインにてドレナージを施行し、1 日の排液量が 100 ml 以下となった時点で癒着術を施行した。胸腔ドレインチューブをクランプし、側管より薬剤を注入後、生理食塩水を追加注入した。OK-432 投与時には、薬剤投与直前に 1%キシロカイン (Xylocaine®) 10 ml を鎮痛剤として注入した。薬剤注入後クランプし、体位変換（座位、右側臥位、左側臥位、臥位を 15 分ずつ 2 回）を施行した。2 時間の体位変換の後クランプを解除し、 $-10 \text{ cmH}_2\text{O}$ の陰圧で管理した。排液量が 100 ml 未満/日となった時点を目安に胸腔ドレインを抜去した。胸膜癒着術施行 4 週間経過後の胸部 X 線写真にて胸水再貯留を認めないものを胸膜癒着成功と判定し、胸膜癒着術施行 4 週間以内に胸水貯留に対する再治療を要したものと胸水再貯留を認めるものを失敗と判定した。再貯留の定義は、ドレイン抜管直後と比較し半胸郭 10% 以上の増加とし、胸部 X 線写真にて判定した。胸水胸膜癒着術の成功割合とともに癒着術施行後から胸腔ドレイン抜去までに要した日数を比較した。安全性に関しては、発熱・胸痛・呼吸困難・低酸素血症の発生割合を比較した。発熱に関しては、CTCAE ver 4.0 の Grade 1 以上に準じ 38.0°C 以上と定義した。胸痛は、癒着術前と比較した疼痛の増強と解熱鎮痛剤の投与回数が増加で定義した。呼吸困難に関しては、CTCAE ver 4.0 の Grade 2 以上に準じきわめて軽度の労作に伴う息切れと定義した。低酸素血症は、癒着術前を基準としパルスオキシメータで 5% 以上の低下と定義した。数値データは平均値 \pm 標準偏差で表記し、 $p < 0.05$ を有意差

連絡先：清家 正博

〒113-8603 東京都文京区千駄木 1-1-5

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科分野

(E-mail: mseike@nms.ac.jp)

(Received 7 Apr 2016/Accepted 22 Jul 2016)

表1 全患者背景

		OK-432 (n=30)	タルク (n=30)	p 値
年齢		70.1±9.1	73.6±9.3	0.15
性別	男	18 (60.0%)	18 (60.0%)	1
	女	12 (40.0%)	12 (40.0%)	
喫煙歴	あり	19 (63.3%)	20 (66.7%)	0.79
	なし	11 (36.7%)	10 (33.3%)	
ECOG PS	0~1	13 (43.3%)	10 (33.3%)	0.70
	2	11 (36.7%)	12 (40.0%)	
	3~4	6 (20.0%)	8 (26.7%)	
疾患	小細胞肺癌	2 (6.7%)	2 (6.7%)	0.02
	扁平上皮癌	2 (6.7%)	2 (6.7%)	
	非扁平上皮癌	22 (73.3%)	26 (86.6%)	
	悪性胸膜中皮腫	4 (13.3%)	0	
薬剤投与前の肺拡張	良好	19 (63.3%)	20 (66.7%)	0.79
	不良	11 (36.7%)	10 (33.3%)	

表2 胸膜癒着術の有効性

	OK-432 (n=30)	タルク (n=30)	p 値
評価可能症例	24	26	
評価不能症例 (死亡/転院)	6 (5/1)	4 (3/1)	
癒着成功例	19	18	
癒着失敗例	5	8	
癒着成功割合 (%)	79.2	69.2	0.42
拡張良好例での癒着成功割合 (%)	89.5	85	0.68
ドレイン抜去までの日数	5.06±2.67	4.71±2.14	0.58

表3 胸膜癒着術の有害事象

	OK-432 (n=30)	タルク (n=30)	p 値
発熱	21 (70%)	3 (10%)	<0.01
胸痛	15 (50%)	7 (23.3%)	0.03
呼吸困難	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0.55
低酸素血症	1 (3.3%)	2 (6.7%)	0.55

ありと判定した。2群間の比較はFisher t-testおよびStudent's t-testを用いて行い、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

結 果

OK-432による癒着術は30例、滅菌調整タルクによる癒着術は30例であった。患者背景はOK-432群で悪性胸膜中皮腫が多く含まれていたが、性別、年齢、喫煙歴、ECOG performance status (PS)、薬剤投与前の肺拡張においては明らかな偏りは認めなかった(表1)。

全60例のうち、転院などによる追跡不能な患者2例、4週間以内に原疾患もしくは他疾患で死亡した患者8例を除いたOK-432群24例と、滅菌調整タルク群26例にて有効性を評価した(表2)。癒着成功割合はOK-432群79.2%、滅菌調整タルク群69.2%で、両群間に有意差は認めなかった($p = 0.42$)。また、再拡張が十分得られたOK-432群19例、滅菌調整タルク群20例での癒着成功割合においても、それぞれ89.5%、85.0%で、両群間に有意差は認めなかった($p = 0.68$)。癒着術施行日からドレイン抜去までの日数に関してもOK-432群 5.1 ± 2.7 日、滅

菌調整タルク群 4.7 ± 2.1 日と有意差は認めなかった($p = 0.58$)。滅菌調整タルク投与量に関しては30例中26例が4gの単回投与であったが、4例で追加投与(計8g)の投与が行われた。滅菌調整タルク投与(8g)後にOK-432の追加投与を行った1例を除き2例で癒着に成功したが、1例は癒着失敗であった。

有害事象(60症例)については、発熱はOK-432群21例(70.0%)、滅菌調整タルク群3例(10.0%)、胸痛はOK-432群15例(50.0%)、滅菌調整タルク群7例(23.3%)であり、滅菌調整タルク群で有意に低かった($p < 0.01$, $p < 0.05$)(表3)。また、呼吸困難・低酸素血症に関しては両群に有意差を認めなかった(表3)。薬剤性肺障害は、OK-432群1例、滅菌調整タルク群2例に認めた。滅菌調整タルク群における1例は、81歳の女性肺腺癌患者で、癒着術2時間後より 38.9°C の発熱と呼吸困難、低酸素血症[経皮的動脈血酸素飽和度(SpO_2)85%:室内気]を認めた。胸部単純CT検査では、癒着術前(図1a)と比較し、ドレイン留置側に片側性に気管支血管周囲束の肥厚像および小葉間隔壁の肥厚像の出現を認めた(図1b)。同日よりメチルプレドニゾロン(methylprednisolone)250mg/日(3日間)を投与し、陰影は速やかな改善を認めた(図1c)。呼吸不全は可逆的であり癒着術も成功と

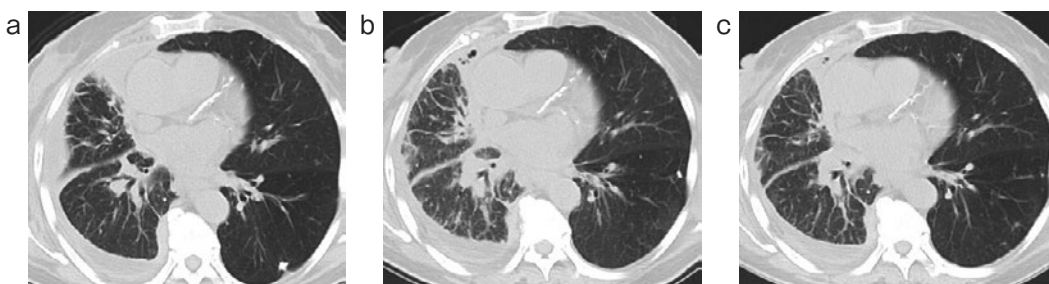


図1 症例1. 胸部単純CT. (a) 癒着術前. (b) 癒着術施行3時間後. 片側性に気管支血管周囲束の肥厚およびすりガラス影を認めた. (c) 癒着術施行後4日後 (ステロイドパルス療法4日後). 片側性の陰影の改善を認めた.

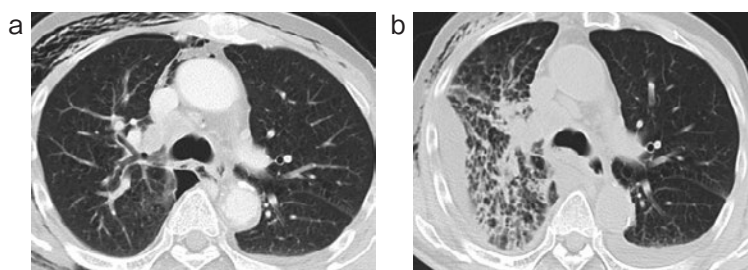


図2 症例2. 胸部単純CT. (a) 癒着術前. (b) 癒着術施行3日後. 右胸水の再貯留と片側性のすりガラス影および浸潤影の出現を認めた.

判定した. 2例目は78歳の男性非小細胞肺癌患者で, 癒着後3日間で緩徐に進行する低酸素血症 (SpO_2 88% : 室内気) を認め, 癒着術前 (図2a) と比較し片側性のすりガラス影および浸潤影が出現した (図2b). メチルプレドニゾロン 250 mg/日 (3日間) の投与を行い呼吸状態は改善 (SpO_2 92% : 室内気) するも胸水コントロールは不良であり, 胸膜癒着術は失敗と判断した. OK-432 群での1例は66歳の男性悪性胸膜中皮腫患者で, 投与数時間後より低酸素血症 (SpO_2 80% : 室内気) を認め, 単純CTでは両側びまん性のすりガラス影を認めた. メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日 (3日間) 投与を行うも陰影の改善なく呼吸状態も増悪し, 術後23日で死亡した.

考 察

46のランダム化比較試験のメタアナリシスにより, 滅菌調整タルクはテトラサイクリン (tetracycline) やブレオマイシン (bleomycin) などと比較し有効性が高い薬剤として報告されているが³⁾, 我が国で広く使用されている OK-432 と滅菌調整タルクとの比較試験の報告はない. 我が国においては, 未治療非小細胞肺癌を対象としたブレオマイシン, OK-432, シスプラチン+エトポシド (cisplatin/etoposide : PE) 併用の3療法を比較するランダム化比較第II相試験が報告されている⁴⁾. 主要評価項目である4週間の胸水無増悪割合に関しては, ブレオマ

イシン群 (68.6%), OK-432 (75.8%), PE 群 (70.6%) で有意差は認めなかった. しかしながら, 副作用を考慮すると最も胸水コントロール割合の高かった OK-432 が推奨される結果となり, 我が国では OK-432 が広く使用されてきた. 滅菌調整タルクを用いたスラリー法による30例の国内第II相試験では, 30日後の再発抑制割合は83.3%であり, 術後60日後および90日後においても再貯留の抑制効果を認めたと報告されている⁵⁾. 主な有害事象は, CRP 増加 24例 (80.0%), 発熱 (53.3%) などであったが, 薬剤性肺障害は報告されていない.

本研究においては, 癒着成功割合において滅菌調整タルク群と OK-432 群に有意差は認めなかったが, 発熱, 胸痛に関する有害事象はタルク使用例に有意に少なかった ($p < 0.01$, $p < 0.05$). このことから, 滅菌調整タルクは OK-432 と同等な癒着を期待でき, かつ有害事象が少ない薬剤であると考えられる. 本研究の滅菌調整タルクによる胸膜癒着術の成功割合 (69.2%) は国内第II相試験 (83.3%) と比較し低い結果であったが, 再拡張が十分であった患者に限ると癒着術の成功割合は85.0%と, ほぼ同等の結果であった. 過去の前向き比較試験では再拡張が得られた患者が対象であったが, 再拡張が不十分な患者に対する胸膜癒着術に関しても, 今後検討の余地がある. 癌性胸膜炎による肺の膨張不全に対するウロキナーゼ (urokinase) の投与に関して, Hsu らが48例の患者

に対して29例で改善を認めたと報告しており⁶⁾、投与の適応や副作用については十分な検討が必要ではあるが、外科手術よりは侵襲が低く治療法の一つとなる可能性がある。滅菌調整タルクの使用法としては、生理食塩水に溶解し胸腔ドレインから注入する方法（スラリー法）と局所麻酔下胸腔鏡下に粉末としてのタルクを噴霧する方法があり、これら2つの使用法を比較した第III相試験では、30日間の再貯留割合や再発までの期間には差がないと報告されている⁷⁾。また、悪性胸水を合併した非小細胞肺癌に対するカルボプラチン（carboplatin）＋パクリタキセル（paclitaxel）療法（CP療法）にベバシズマブ（bevacizumab）を併用投与すると、血管内皮細胞増殖因子濃度が低下し、高い胸水コントロールが得られたとの報告があり⁸⁾、この試験では胸水ドレナージ後に再拡張しなかった6例中4例で胸水の増加を認めなかったとされる。悪性胸水を合併した非扁平非小細胞肺癌のベバシズマブを含んだ初回および二次化学療法における13例の検討では、12例で8週間の胸水コントロールがなされたと報告されている⁹⁾。この13例には、胸膜癒着術失敗例（3例）、ドレナージによる拡張不良例（2例）、被包化胸水例（2例）も含まれていることから、胸腔ドレナージだけでは制御困難な患者でもベバシズマブの投与による効果が期待される。

滅菌調整タルク投与後の急性呼吸窮迫症候群（ARDS）の合併が1例報告されているが¹⁰⁾、Janssenらは、粒子径を調整したフランス製タルク製剤を用いた欧州を中心とする14施設の国際共同前向き研究を行い、558例でARDSを1例も認めず、30日以内の死亡も2%と安全性は高いと報告している¹¹⁾。本研究では、滅菌調整タルク群において、呼吸不全を伴う2例の肺障害を認めたが、いずれも陰影は片側でARDSの病態とは異なり、ステロイド投与により陰影は速やかに改善した。胸膜癒着術後、癒着術施行側に陰影が出現した場合は、薬剤性肺障害に加えて、癌性リンパ管症を含む原疾患の増悪および再膨張性肺水腫などが病態として考えられ、その鑑別には難渋する。本研究での2例は、画像所見や発現時期より滅菌調整タルクによる肺障害が疑われた。気管支鏡下肺生検や気管支肺胞洗浄などの精査は施行できなかったが、出現した陰影が片側に限局していたことやステロイド治療に速やかに効果を認めたことから、小粒子タルクで報告されているARDSとは異なると考えられる。1例は女性・非喫煙者・PS良好であるのに対し、もう1例は男性・喫煙者（気腫性変化あり）・PS不良と対照的な症例であり、肺障害のリスクとなりうる共通の背景は見いだせなかった。本研究では背景肺に間質性肺炎を認める症例はなく、その点も含め今後肺障害に関してはさらなる検討が望まれる。現時点では間質性肺炎合併肺癌患者

への使用は慎重な検討が必要であろう。また10gを超えるタルクを投与した場合に、薬剤性肺障害の発現割合が高くなることが報告されている¹²⁾。本研究では、滅菌調整タルク追加投与（合計8g）による新規有害事象の出現はなく、癒着の有効性も高いことから、計8g程度までの追加投与は許容されると考えられる。

本研究では、滅菌調整タルクを用いた胸膜癒着術における有効性と安全性をOK-432と比較し検討した。後ろ向き検討のため、結果の解釈には注意を要するが、滅菌調整タルクは、有効性においてOK-432と有意差はなく、安全性においては優れていた。今後滅菌調整タルクは胸膜癒着術における標準薬剤の一つになると考えられるが、今後より安全かつ有効性の高い悪性胸水制御の確立が望まれる。

著者のCOI（conflict of interest）開示：日本医科大学呼吸器内科；研究費・助成金（中外製薬）。久保田 馨；講演料（中外製薬）。他は本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) American Thoracic Society. Management of malignant pleural effusions. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1987-2001.
- 2) Antunes G, et al. BTS guidelines for the management of malignant pleural effusions. *Thorax* 2003; 58 (Suppl 2): ii29-ii38.
- 3) Tan C, et al. The evidence on the effectiveness of management for malignant pleural effusion: a systematic review. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29: 829-39.
- 4) Yoshida K, 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: 362-8.
- 5) 坂英雄他. がん性胸膜炎に対する滅菌調整タルクによる胸膜癒着術の第II相試験：医師主導治験. 第55回日本肺癌学会学術集会, 2014.
- 6) Hsu LH, et al. Intrapleural urokinase for the treatment of loculated malignant pleural effusions and trapped lungs in medically inoperable cancer patients. *J Thorac Oncol* 2006; 1: 460-7.
- 7) Dresler CM, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusions. *Chest* 2005; 127: 909-15.
- 8) Tamiya M, et al. Phase 2 study of bevacizumab with carboplatin-paclitaxel for non-small cell lung cancer with pleural effusion. *Med Oncol* 2013; 30: 676.

- 9) Kitamura K, et al. Bevacizumab plus chemotherapy for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer with malignant pleural effusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013; 71: 457-61.
- 10) Kelly MG, et al. Acute respiratory distress syndrome (ARDS) secondary to talc pleurodesis. *Eur J Intern Med* 2007; 18: 611.
- 11) Janssen JP, et al. Safety of pleurodesis with talc poudrage in malignant pleural effusion: a prospective cohort study. *Lancet* 2007; 369: 1535-9.
- 12) Sahn SA, et al. Is Talc Indicated for Pleurodesis?: Pro: Talc Should Be Used for Pleurodesis. *J Bronchol* 2002; 9: 223-7.

Abstract

Efficacy and safety of pleurodesis using OK-432 or talc in patients with malignant pleural effusion: A retrospective, single-center study

Kenichi Kobayashi, Masahiro Seike, Akiko Takahashi, Kenichiro Atsumi, Susumu Takeuchi, Masaru Matsumoto, Rintarou Noro, Yuji Minegishi, Kaoru Kubota and Akihiko Gemma
Department of Pulmonary Medicine and Oncology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School

Talc was recently approved as a treatment agent for malignant pleural effusion in Japan. In this retrospective study, we evaluated the efficacy and safety of talc compared with OK-432 in the treatment of malignant pleural effusion. Thirty patients with malignant pleural effusion were treated with talc, and another 30 were treated with OK-432. Pleurodesis success rates did not significantly differ between the OK-432 and talc groups (79.2% vs. 69.2%, $p = 0.42$). The frequencies of fever and chest pain as adverse events were significantly lower in the talc group than in the OK-432 group ($p < 0.01$, $p < 0.05$, respectively). Talc-related lung injury was found in 2 cases, but they were immediately improved by steroid therapy. These findings suggest that talc may be a safe and effective agent for chemical pleurodesis in patients with malignant pleural effusion.