

●症 例

特発性肺線維症に合併した難治性気胸に対し血液凝固第XIII因子製剤が奏効した1例

関谷 宗之^{a,b} 笠木 聡^a 太田 春彦^a
高澤 聖子^a 本間 栄^b 吉村 邦彦^a

要旨：症例は77歳男性。特発性肺線維症と反復性の続発性気胸で入退院を繰り返し、胸腔ドレナージと自己血胸膜癒着療法により一時的な改善を得て、長期酸素療法導入のうえ経過観察されていた。4回目の気胸では、胸腔ドレナージと自己血胸膜癒着療法では奏効せず、血液凝固第XIII因子活性が低値であったため、第XIII因子製剤を投与したところ、軽快し退院となった。間質性肺炎に合併した難治性気胸の症例において、血液凝固第XIII因子製剤の投与は有効な治療法になりうると考えられた。

キーワード：間質性肺炎，特発性肺線維症，難治性気胸，自己血胸膜癒着療法，血液凝固第XIII因子
Interstitial pneumonia, Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), Intractable pneumothorax,
Autologous blood patch pleurodesis, Blood coagulation factor XIII

緒 言

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) をはじめとする間質性肺炎の経過中に気胸の合併をししばしば経験するが、胸腔ドレナージのみでは改善しないことが多く、呼吸機能低下や全身状態不良に加えて、急性増悪の危険性もあるため、外科的治療や侵襲的な胸膜癒着療法は困難である。そのような症例は、侵襲の少ない自己血胸膜癒着療法などが行われるが、再発を繰り返すことから難治性に陥りやすい。今回我々は、IPFの難治性気胸に対して血液凝固第XIII因子 (blood coagulation factor XIII: FXIII) 製剤が有効であった1例を経験したので報告する。

症 例

患者：77歳，男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：68歳 早期胃癌，70歳 尿管結石，74歳 マロリー・ワイス症候群，76歳 大腸腺腫。

常用薬：ボノプラザン (vonoprazan) 20mg/日，酸化マグネシウム (magnesium oxide) 990mg/日，センノシ

ド (sennoside) 24mg/日，ソリフェナシン (solifenacin) 2.5mg/日，エチゾラム (etizolam) 0.5mg/日。

喫煙歴：40本×55年間 (20～75歳)。

粉塵・アスベスト曝露歴：なし。

職業歴：会社経営。

現病歴：20XX-2年2月に左気胸のため当院紹介受診，入院のうえ胸腔ドレナージおよび自己血胸膜癒着療法を施行され軽快した。その際の高分解能CT (high-resolution CT: HRCT) で通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) patternを認めたため、IPFの診断に至り、抗線維化薬ニンテダニブ (nintedanib) を導入するも倦怠感のため中止となり、慢性呼吸不全の進行に伴い長期酸素療法が導入された。20XX-1年9月に両側軽度の気胸 (肺虚脱I度) を発症し、安静にて軽快したものの、11月に両側中等度の気胸の再発 (肺虚脱II度) をきたしたため、入院となった。このエピソードでは、胸腔ドレナージのみでは改善せず、自己血胸膜癒着療法で軽快したため退院となった。その後、約3ヶ月間は気胸の再発なく経過していたが、20XX年2月に4回目の気胸を認めたため入院となった。

入院時身体所見：身長161.0cm，体重49.3kg，BMI 19.0kg/m²，Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS) 4，体温36.4℃，脈拍110回/min，呼吸数30回/min，血圧160/96mmHg，SpO₂ 96% (room air)。眼瞼結膜貧血あり，眼球結膜黄染なし，頸部リンパ節腫大なし。胸部聴診上は呼吸音；右で減弱，両側でfine crackles聴取，心音；異常なし。バチ指あり，下肢浮腫なし，神経学的異常所見なし。

連絡先：関谷 宗之

〒143-8541 東京都大田区大森西6-11-1

^a三井記念病院呼吸器内科

^b東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

(E-mail: muneyuki.sekiya@med.toho-u.ac.jp)

(Received 6 Dec 2018/Accepted 6 Mar 2019)

入院時検査所見：血液検査ではCRP 0.29mg/dL、白血球数は11,700/ μ Lと軽度増加し、LDH 279U/L、KL-6 639U/mL、SP-D 161ng/mLと間質性肺炎マーカーは軽度上昇していた。動脈血液ガス分析では2L/min nasal cannula下でPaO₂ 75.4Torrと酸素化は保たれていたものの、PaCO₂ 48.4Torrと軽度上昇し、A-aDO₂ 63.7Torrと開大を認めた。胸部X線写真では両側の気胸（虚脱度は右Ⅱ度、左Ⅰ度）と、縦隔の左方への偏位を認めた（図1）。

臨床経過：右気胸はⅡ度で、縦隔の左方偏位も合併していたため速やかに胸腔ドレーンを挿入し、左気胸はⅠ

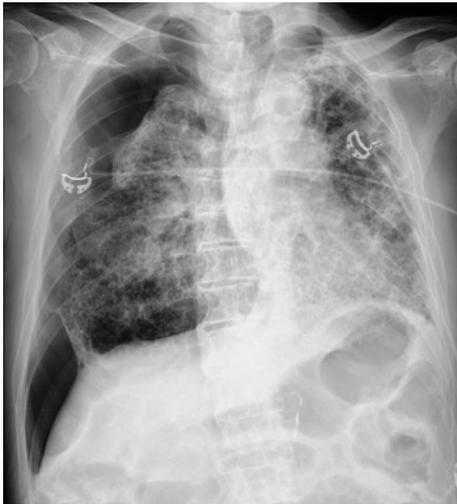


図1 入院時の胸部X線写真。両側の気胸（虚脱度は右Ⅱ度、左Ⅰ度）と縦隔の左方偏位を認める。

度であったため保存的加療とした。ドレーン挿入後の胸部CTでは左右気胸の残存と上葉優位の気腫性変化と多発するブラを認め、下葉優位の牽引性気管支拡張やすりガラス影、肺底部優位の蜂巣肺、胸膜直下の囊胞性変化など両側びまん性の間質性変化を認めた（図2）。ドレーン挿入後、持続陰圧吸引では肺瘻は改善せず肺の拡張が得られなかったため、外科的治療も検討したが、ECOG PSが4と全身状態不良で、間質性肺炎急性増悪の危険性もあったため、自己血胸膜癒着療法を選択した。第5・7・10病日に自己血100mLを胸腔内に注入したものの改善の徴候はなく、血液凝固能検査でFXⅢ活性が53%と低下していたため、第13病日よりFXⅢ製剤の静脈内投与（1日24mL：1,440IU以上）を開始した。第14病日には肺瘻は消失し、FXⅢ製剤を5日間継続したところで、FXⅢ活性は130%まで上昇し、第18病日には肺の拡張が得られた（図3）。第20病日に胸腔ドレーンを抜去し退院となった。その後は気胸の再発は認めなかったが、退院5ヶ月後にIPFの進行による呼吸不全で永眠された。

考 察

IPFを代表疾患とする間質性肺炎に続発する気胸は重大な合併症であり、IPFにおける気胸の発生頻度は3.6～11.4%とされている¹⁾。間質性肺炎に気胸を合併する機序は明らかになっていないが、肺胞破壊と線維化による気腔の囊胞状拡張が経過とともに増大し、横隔膜運動による胸腔内の陰圧で胸膜直下の囊胞が破綻するために気胸が生じると考えられている²⁾。間質性肺炎の進行とともに

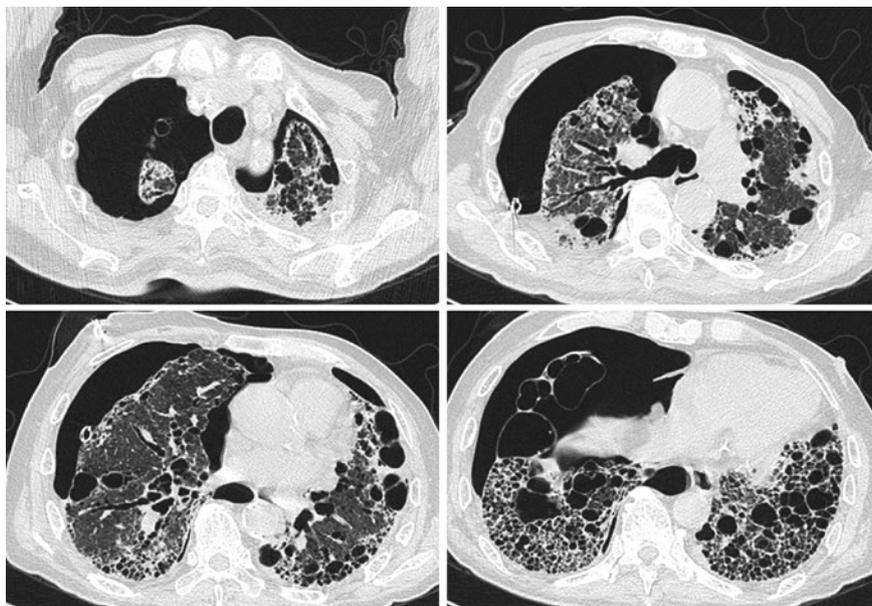


図2 胸腔ドレーン挿入後の胸部CT。両肺の虚脱、両肺上葉優位の気腫性変化と多発するブラ、両肺下葉優位の牽引性気管支拡張やすりガラス影などの間質性変化、肺底部の蜂巣肺を認める。



図3 血液凝固第XIII因子製剤静脈内投与後の胸部X線写真(第18病日)。右肺は完全ではないが拡張が得られている。

に増大傾向となる嚢胞が気胸発症の危険因子である可能性が示唆され¹⁾、BMI低値やHRCTで網状病変の広がったIPF症例³⁾、%VCが有意に低下している拘束性換気障害が進行したIPF症例⁴⁾において気胸が起りやすいとされている。本症例もBMI低値で網状病変が広範、かつ嚢胞性病変を有した拘束性換気障害の進行したIPFであり、多発した嚢胞やブラの一部が破裂して気胸が生じたものと考えられた。

気胸に対する治療は、軽度であれば安静経過観察のみでよいが、呼吸困難や呼吸状態の悪化を生じるような中等度以上の場合は胸腔ドレナージを行い、肺瘻が持続する場合は胸膜癒着療法や外科的治療が必要となる。一方、間質性肺炎に合併する気胸では治療に難渋する 경우가多く、その理由としては、肺線維化の進行とともに肺コンプライアンスが低下するため、胸腔ドレナージにて肺の再膨張が得られず、持続吸引を行うことによりドレナージ期間が遷延し治療期間が長期化することが挙げられる⁵⁾。また、進行した間質性肺炎の症例では、高度な拘束性換気障害が生じているため侵襲的な治療が行えない場合も少なくなく、OK-432による胸膜癒着療法や外科的治療で間質性肺炎の急性増悪をきたしたという報告もあり²⁾⁶⁾、有効な治療方法が確立されていないことも難治化する原因の一つである。近年、自己血による胸膜癒着療法の検討がされており、難治性気胸に対する有用性⁷⁾や間質性肺炎を基礎疾患に持つ症例における安全性⁸⁾が報告されており、間質性肺炎に合併した気胸に対しては選択されることが多い治療法である。本症例でも、胸腔ドレナージによる肺瘻閉鎖が認められず、長期酸素療法を導入するほどの慢性呼吸不全を呈したIPFであり、侵

襲的治療はIPFの急性増悪をきたす危険性が高かったため、低侵襲である自己血による胸膜癒着療法を選択した。実際に初発時および3回目の気胸に対しては自己血胸膜癒着療法で軽快したが、4回目の気胸の際は自己血胸膜癒着療法を数回繰り返したものの、全く反応せず肺瘻の改善は得られなかった。

FXIIIは、1960年にDuckertらにより生体内での役割が解明され、その欠乏患者における創傷治癒不全が報告された⁹⁾。FXIIIはフィブリン安定化因子とも呼ばれ、トロンビンにより活性化されフィブリン分子間の架橋形成を触媒することでフィブリン網が形成され止血を完成させるが、創傷治癒過程においてはフィブリン網上に線維芽細胞が増殖し肉芽組織が形成され、患者自身の創傷治癒を促進させることにより大きな役割を果たす酵素である¹⁰⁾。FXIII製剤は、FXIII活性が70%以下に低下している縫合不全および瘻孔に対して適応とされており、消化器外科手術後の瘻孔および縫合不全に対する有効性が報告されている¹¹⁾。呼吸器科領域でも、肺葉切除後5日以上肺瘻が続いた症例の約70%で有効であったという報告¹²⁾や、間質性肺炎を合併した続発性気胸術後に奏効した報告¹³⁾がある。Murataらは低肺機能で手術ができない症例にFXIII製剤を投与し奏効したことを報告しているが、胸膜癒着療法や手術などの確立された治療の前にFXIII製剤投与を最初の選択肢として用いるべきではなく、また重症肺炎や敗血症、膿胸などの感染症および深刻な栄養失調が創傷治癒遅延の原因となる可能性があることから、それらに対する治療を最初に行うべきであるとしている¹⁴⁾。本症例では、感染症の除外と適切な栄養管理を行ったうえで、反復した自己血胸膜癒着療法に不応性である難治性気胸に対して、FXIII製剤の静脈内投与を行い、短期間で肺瘻の消失に至った。また、術後の瘻孔や縫合不全に対するFXIII製剤の投与で改善を得た症例は、FXIII活性が70%以上を保っていたという報告¹¹⁾もあり、本症例においてもFXIII活性はFXIII製剤投与前に53%と低値で、投与後に130%まで上昇を認めていたことから、FXIII製剤が難治性肺瘻治癒に多分に関与したと考えられた。

FXIII製剤は、本症例のような間質性肺炎に伴う続発性気胸では厳密には保険適用とはならないが、創傷治癒に働く重要な因子であり、FXIII活性が低下している場合には著効を示す可能性もあることから、間質性肺炎で手術や侵襲的な胸膜癒着療法が選択できず、低侵襲な自己血胸膜癒着療法などでも改善しない難治性気胸の場合には、FXIII製剤の投与は有効な治療法の一つと考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 井上幸久, 他. 続発性気胸を合併した間質性肺炎の臨床的検討. 日呼吸会誌 2010; 48: 724-8.
- 2) 草野英美子, 他. タルク末注入と胸腔鏡下肺瘻閉鎖術が奏効した特発性肺線維症合併難治性気胸の1例. 日呼吸会誌 2005; 43: 117-22.
- 3) Nishimoto K, et al. The prognostic significance of pneumothorax in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2018; 23: 519-25.
- 4) Sakamoto N, et al. Spontaneous pneumothorax and pneumomediastinum in patients with idiopathic interstitial pneumonias. *Acta Med Nagasaki* 2006; 51: 23-6.
- 5) Marshall MB, et al. Suction vs water seal after pulmonary resection: a randomized prospective study. *Chest* 2002; 121: 831-5.
- 6) 中島慎治, 他. 間質性肺炎に起因する続発性気胸に対する外科治療8例の検討. 日呼外会誌 2010; 24: 658-63.
- 7) 門脇 晋, 他. 高齢者の続発性自然気胸に対する自己血注入による胸膜癒着療法の有用性. *Kitakanto Med J* 2014; 64: 237-42.
- 8) Aihara K, et al. Efficacy of blood-patch pleurodesis for secondary spontaneous pneumothorax in interstitial lung disease. *Intern Med* 2011; 50: 1157-62.
- 9) Duckert F, et al. A hitherto undescribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. *Thromb Diath Haemorrh* 1960; 5: 179-86.
- 10) Beck E, et al. The influence of fibrin stabilizing factor on the growth of fibroblasts *in vitro* and wound healing. *Thromb Diath Haemorrh* 1961; 6: 485-91.
- 11) 武藤輝一, 他. BI71.023 (フィブログミンP) の消化器外科手術後の瘻孔および縫合不全に対する有効性および安全性の臨床的検討. *新薬と臨* 1995; 44: 26-42.
- 12) Inoue H, et al. Clinical value of exogenous factor XIII for prolonged air leak following pulmonary lobectomy: a case control study. *BMC Surg* 2014; 14: 109.
- 13) 矢島澄鎮, 他. 間質性肺炎を合併した難治性気胸に対し血液凝固XIII因子製剤が奏効した1例. 日呼外会誌 2004; 18: 637-40.
- 14) Murata A, et al. The treatment of refractory pneumothorax in diffuse panbronchiolitis by intravenous administration of coagulation factor XIII concentrate. *J Nippon Med Sch* 2006; 73: 89-92.

Abstract

A case of intractable pneumothorax associated with idiopathic pulmonary fibrosis successfully treated with administration of blood coagulation factor XIII

Muneyuki Sekiya^{a,b}, Satoshi Kasagi^a, Haruhiko Ohta^a,
Seiko Takasawa^a, Sakae Homma^b and Kunihiro Yoshimura^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Mitsui Memorial Hospital

^bDepartment of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

A 77-year-old man was brought to our hospital because of secondary pneumothorax associated with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). After the initial successful treatment with thoracic drainage and autologous blood patch pleurodesis, he developed pneumothorax twice; each time, he was treated with the same procedure. He eventually developed chronic respiratory failure; as a result, long-term oxygen therapy was initiated. When he was hospitalized for the fourth time with pneumothorax, his condition did not improve with thoracic drainage and autologous blood patch pleurodesis. Neither surgery nor invasive pleurodesis could be performed because of the possible risk of acute exacerbation of IPF. Blood coagulation factor XIII was intravenously administered to the patient owing to its low activity. The air leakage ceased promptly, and the thoracic drain could be removed thereafter. Intravenous administration of blood coagulation factor XIII may be considered an effective treatment for intractable pneumothorax with interstitial pneumonia and IPF.