

<呼吸器内科>

①COPD患者におけるチオトロピウムレスピマットR/インダカテロール併用からグルコピロニウム/インダカテロール配合剤への切り替え効果

②大成 洋二郎

③大谷 俊人、山根 真由香

④呼吸器内科

⑤31(2):190-195, 2017

COPD患者におけるチオトロピウムレスピマット®/インダカテロール併用からグルコピロニウム/インダカテロール配合剤への切り替え効果*

大成洋二郎** 大谷俊人** 山根真由香**

Key Words : chronic obstructive pulmonary disease (COPD), long-acting anti-muscarinic agents (LAMA), long-acting beta2-agonists (LABA), MostGraph

緒言

慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease ; COPD) は、タバコ煙を主とする有害物質を長期に吸入曝露することで生じた肺の炎症性疾患であり、正常に復することのない気流閉塞を示すとされる¹⁾。COPD患者の主たる症状は労作時の呼吸困難と慢性的な咳、痰であり、労作時の呼吸困難の原因となる基本的な病態は気流閉塞である。気流閉塞は末梢気道の炎症性狭窄が主な原因であるため末梢気道病変への治療介入がより重要となる。

安定期のCOPDの薬物治療は長時間作用性気管支拡張薬が主体となる。長時間作用性気管支拡張薬には長時間作用性抗コリン薬 (long-acting anti-muscarinic agents ; LAMA) と長時間作用性β₂刺激薬 (long-acting beta2-agonists ; LABA) の2種類がある。チオトロピウムは本邦初のLAMAとして2002年に承認され4年間までの長期使用によっても気管支拡張効果は減弱することなく、症状の改善や増悪の減少効果が認められている²⁾。2012年にはグルコピロニウムが本邦2番

目のLAMAとして承認された。グルコピロニウムはチオトロピウムと同様に呼吸機能や健康関連QOLの改善、増悪の減少効果が示されている³⁾。また、LABAにおいては、1日1回吸入のインダカテロールが2011年に承認された。インダカテロールは呼吸機能や健康関連QOLの改善が既存のLABAであるサルメテロールと比較して有意な改善効果が示されている⁴⁾。

わが国におけるCOPD診断と治療のためのガイドライン第4版では、薬物治療の第1選択はLAMAあるいはLABAの単独使用であるが、これら単剤で効果不十分の場合にはLAMAとLABAの併用が推奨されている¹⁾。これまでもLAMA/LABA併用の報告は散見されるが、LABAであるインダカテロール使用下でLAMAであるチオトロピウムとグルコピロニウムの効果を比較した大規模臨床試験は存在しない。現在、LAMA/LABA配合剤であるグルコピロニウム/インダカテロール配合剤が承認されており、1つのデバイスで2種類の気管支拡張薬を吸入することが可能となっている。

そこで今回筆者らは、チオトロピウムレスピ

* Efficacy of the fixed combination of glycopyrronium/indacaterol compared with the individual combination of indacaterol plus tiotropium Respimat® in patients with chronic obstructive pulmonary disease. (Accepted November 24, 2016)

** Yojiro ONARI, M.D., Toshihito OTANI, M.D. & Mayuka YAMANE, M.D.: マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科 [〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15] ; Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Hiroshima 735-8585, JAPAN

マット®(soft mist inhaler ; SMI)とインダカテロールを併用している COPD 患者を対象として、グルコピロニウム / インダカテロール配合剤へ変更した際の呼吸機能と QOL の変化を検討した。

対象と方法

1. 対象患者

当院の外来を定期通院し1年以上前からチオトロピウム SMI とインダカテロール併用による治療を受けている COPD 患者 10 名を対象とした。本研究はマツダ病院の倫理委員会の承認を受け、対象患者からは参加について文書による同意を得た。

12 週間以内に全身性ステロイド薬を使用した患者や COPD に影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者、1 年以内に COPD に起因する入院を経験した患者は除外した。そのほか、臨床的に重大な合併症を有した患者や主治医が本研究に参加することが不相当と判断した患者も除外した。

2. 使用薬剤

チオトロピウム SMI (2.5 μg) を 1 日 1 回 2 吸入 / インダカテロール (150 μg) を 1 日 1 回 1 吸入の併用からグルコピロニウム / インダカテロール配合剤 (50 μg / 110 μg) を 1 日 1 回 1 吸入へ変更した。

3. 方法

チオトロピウム SMI / インダカテロールを併用中の患者においてグルコピロニウム / インダカテロール配合剤へ変更した。変更時 (0W) と変更後 4 週間 (4W) に肺機能検査として Spirometer HI-801 (Chest 社) と MostGraph-01 (Chest 社) を行い、QOL は COPD Assessment Test (CAT) スコアで評価した。

4. 統計解析

変更時と 4 週間後における評価指標の比較は Wilcoxon 符号付順位検定を用いた。%FEV₁ と X5 の変化の相関関係については Spearman の順位相関係数の検定を用いた。統計上の有意水準は両側 5% とした。

表 1 患者背景

男性 / 女性	10 / 0
年齢	72.9 ± 7.6
病期 (1/2/3/4)	2/4/4/0
喫煙歴 (Never/Ex/Current)	0/8/2
併用薬	
テオフィリン徐放製剤	3
吸入ステロイド剤	1
スパイロメトリー	
VC (L)	3.12 ± 0.54
FVC (L)	2.82 ± 0.65
FEV ₁ (L)	1.66 ± 0.63
FEV ₁ (%)	58.6 ± 13.8
%FEV ₁ (%)	63.5 ± 21.4
%V ₅₀ (L)	1.23 ± 1.01
MostGraph	
R5 (cmH ₂ O/L/s)	3.37 ± 0.82
R20 (cmH ₂ O/L/s)	2.48 ± 0.43
R5-R20 (cmH ₂ O/L/s)	0.89 ± 0.51
X5 (cmH ₂ O/L/s)	-1.04 ± 0.63
CAT スコア	13.1 ± 6.2

(Mean ± SD)

結果

1. 患者背景

対象患者の平均年齢は 72.9 歳で、すべて男性であった。対標準 1 秒量 (%FEV₁) は 63.8 ± 19.5% であり病期分類では I 期 (軽度の気流閉塞) が 2 例、II 期 (中等症の気流閉塞) が 4 例、III 期 (高度の気流閉塞) が 4 名であった (表 1)。

2. 呼吸機能

チオトロピウム SMI / インダカテロール併用からグルコピロニウム / インダカテロール配合剤へ変更し 0W および 4W において、スパイロメトリーでは、FVC は 2.82 ± 0.65L から 2.82 ± 0.66L (図 1-A)、FEV₁ は 1.66 ± 0.63L から 1.61 ± 0.62L (図 1-B)、%FEV₁ は 63.5 ± 21.4% から 62.6 ± 21.5% (図 1-C)、V₅₀ は 1.23 ± 1.01L から 1.35 ± 1.58L (図 1-D) へ変化した。いずれも有意な変化は認めなかった。MostGraph の平均値は、R5 は 3.37 ± 0.82 から 4.10 ± 1.41 cmH₂O/L/s (図 2-A)、R20 は 2.48 ± 0.43 から 3.00 ± 0.92 cmH₂O/L/s (図 2-B)、R5-R20 は 0.89 ± 0.51 から 1.11 ± 0.53 cmH₂O/L/s (図 2-C) の変化でありいずれも有意な変化を認めなかった。X5 は -1.04 ± 0.63 から -1.90 ± 1.58 cmH₂O/L/s (図 2-D) へ変化し有意に悪化した。MostGraph での呼気吸気の差では、R5 は 0.55 ± 0.87 から

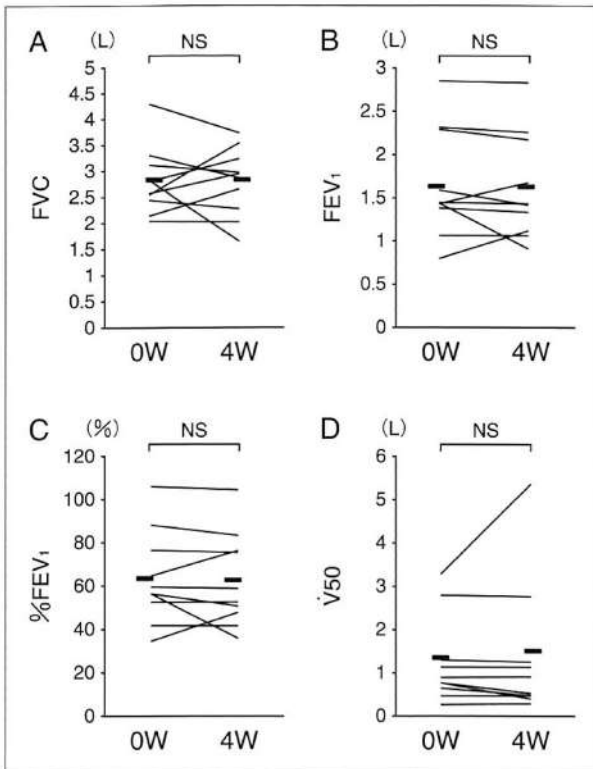


図1 FVC, FEV₁, %FEV₁, V50はいずれも0Wから4Wで有意な変化は認めなかった

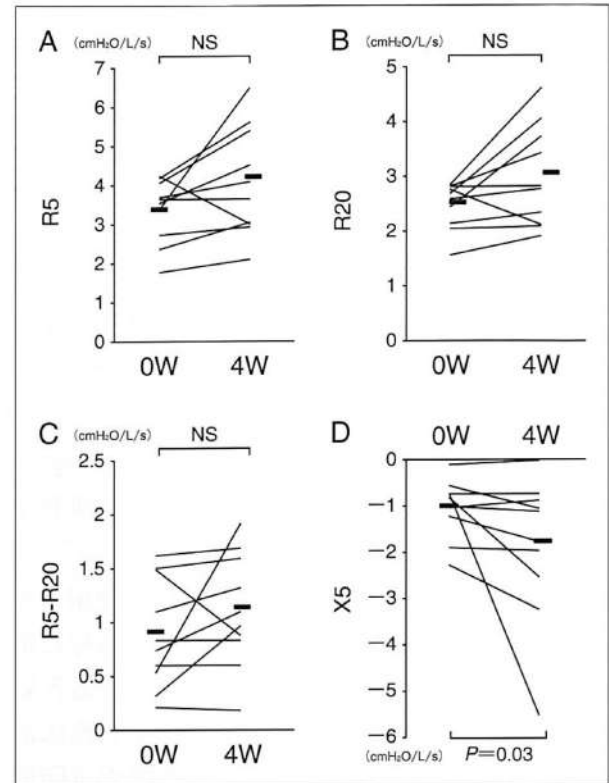


図2 R5, R20, R5-R20はいずれも0Wから4Wで有意な変化は認めなかったがX5は有意に悪化した

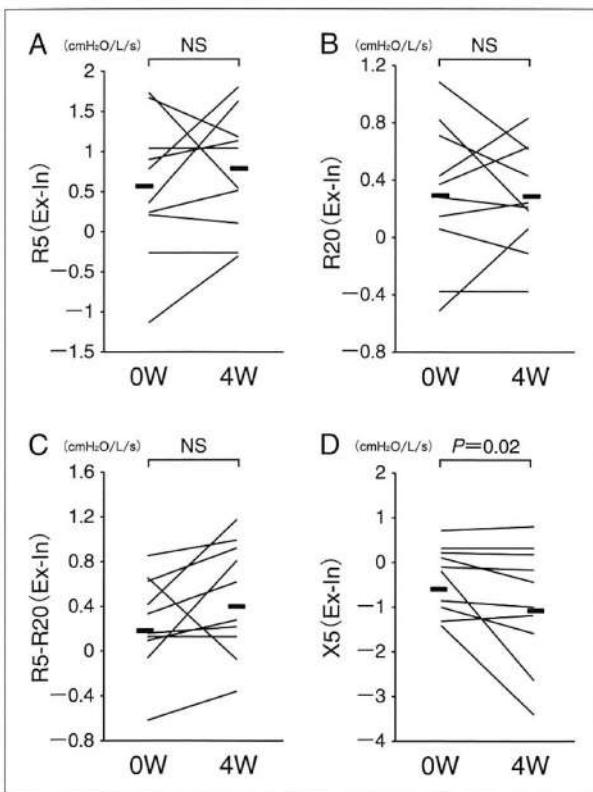


図3 呼気と吸気の差においてR5, R20, R5-R20はいずれも0Wから4Wで有意な変化は認めなかったがX5は有意に悪化した

0.74±0.74 cmH₂O/L/s(図3-A), R20は0.30±0.50から0.27±0.37 cmH₂O/L/s(図3-B), R5-R20は0.25±0.42から0.46±0.51 cmH₂O/L/s(図3-C)の変化でありいずれも有意な変化を認めなかった。X5は-0.36±0.74から-0.91±0.74 cmH₂O/L/s(図3-D)へ変化し有意に悪化した。

%FEV₁とX5の0Wから4Wの変化(ΔX5)は正の相関関係の傾向を認めたが有意なものではなかった(図4)。

QOLについては、CATスコアは0Wおよび4Wにおいて、13.3±5.76から13.4±6.63点であり有意な変化は認めなかった(図5)。

考 察

COPDの薬物治療の主体は吸入薬である。安定期COPDの薬物治療においてはまずLAMAあるいはLABAの単剤使用、効果不十分の場合にはLAMA/LABAの併用が推奨されている¹⁾。COPD患者は高齢者が多いため、吸入剤で治療を行う際にはアドヒアランス、吸入手技に注意をする必要がある。さらに薬物による気管支拡張作用に強さや末梢気道への到達なども考慮し

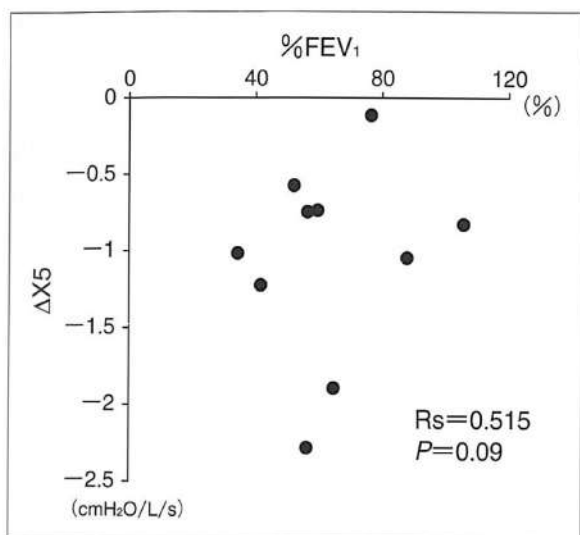


図4 %FEV₁とX5の0Wから4Wの変化(ΔX5)は正の相関関係の傾向を認めた

て患者に合わせた薬剤を選択することが重要である。

LABAについては、即効性と強力な気管支拡張作用を有しているインダカテロール⁴⁾が現時点では最も頻用されていると考えられる。

このためLAMA/LABAの併用を行う場合にはインダカテロールと併用するLAMAの選択が重要であると考えられる。

LAMAの比較においては、チオトロピウムとグルコピロニウムの同等性が示された報告³⁾を含めこれまでに多くの大規模試験が報告されている。しかし、チオトロピウムの比較検討についてはほぼすべてがハンディヘラー®(dry powder inhaler ; DPI)によるものである。今回の筆者らと同様の検討を行った報告では、グルコピロニウム/インダカテロール配合剤へ変更後に呼吸機能検査の変化は認めなかったが、CATスコアは有意に改善したことを示している⁵⁾。しかし、この報告についてもチオトロピウムはDPIが使用されており、SMIからの変更の検討はまだない。

今回の筆者らの検討はインダカテロール使用下における併用LAMAとしてチオトロピウムSMI併用からグルコピロニウム/インダカテロール配合剤へ切り替えることによりチオトロピウムSMIとグルコピロニウムの効果について比較を行った。その結果、呼吸機能検査では、スパイロメトリーでの各指標とCATについては有意な変化は認めなかった。MostGraphにおいては呼吸抵抗

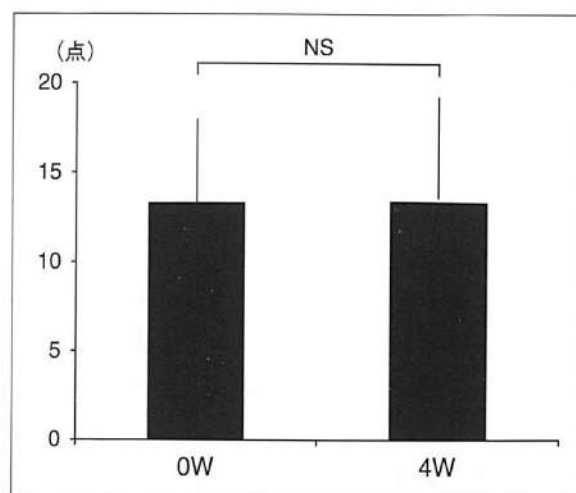


図5 CATスコアは0Wと4Wで有意な変化は認めなかった

(R5, R20, R5-R20)については有意な変化は認めなかったが、リアクタンス成分であるX5については有意に悪化した。X5は末梢肺の弾性抵抗であり、従来の肺機能検査での末梢気道指標との相関関係が報告されており⁶⁾、末梢気道病変の指標となることが推察されている。今回のチオトロピウムSMI/インダカテロール併用からグルコピロニウム/インダカテロール配合剤への変更により末梢気道病変の指標であるX5が悪化した原因としては粒子径の違いが関与していると考えられる。チオトロピウムには前述の通りDPIとSMIの2剤型がある。DPIとSMIの臨床効果の比較の報告はいくつか存在するが、いずれの報告でも両者の効果は同等とされる⁷⁾。日本人におけるDPIとSMIの比較試験においても同等の有効性、安全性を示すことが報告されている⁸⁾。これらの報告のように基本的にDPIとSMIは効果、安全性はほぼ同等と考えられる。しかし、DPIのエアロゾル化率はSMIと比較すると低率であり、吸気流速の低下に伴いエアロゾル化率がさらに低下する。また、SMIの薬物粒子径は1 μm未満と4 μmの2峰性の粒子径を有しており、4 μmの粒子径であるDPIより微細なものを含むことから、末梢気道を含めたより広範囲の気道に作用することが期待される。さらにSMIは吸気流速が低下してもエアロゾル化率はほとんど変化しないことが報告されている⁹⁾。高齢COPD患者での検討においてもSMIはDPIと比較して末梢気道病変とCATスコアの改善をきたすことも報告

されている¹⁰⁾。一方、グルコピロニウム/インダカテロール配合剤(ブリーズヘラー®)の粒子径は4 μmと報告されており¹¹⁾チオトロピウム DPI とほぼ同等の粒子径である。

今回の検討でグルコピロニウム/インダカテロール配合剤へ変更することにより末梢気道の指標と考えられる X5⁶⁾が悪化したのは吸入薬の末梢気道への到達率が低下したことが原因と考えられる。また、COPDの重症例では吸気流速が低下することが報告されている¹²⁾。今回の検討でCOPDの重症度(%FEV₁)とΔX5は有意ではないものの正の相関関係の傾向を認めた。本検討では対象者全員の吸気流速の測定が行えていないため断定はできないが、%FEV₁の低下に伴い吸気流速が低下し、吸入効率が低下したことがΔX5との相関関係に影響したと推察される。

今回、筆者らはCOPD患者におけるLAMA/LABA併用について検討した。チオトロピウム SMI/インダカテロール併用はグルコピロニウム/インダカテロール配合剤と比較して末梢気道病変に対しては良好な結果であった。しかし、今回は少数例の短期間の検討であり、CATスコアにも差を認めなかったことから、今後は多数例で増悪頻度も含め長期間の比較を行ったうえで優位性については判断する必要がある。

COPDの日常診療においては薬効の特性だけでなく、吸入デバイスの使いやすさ、アドヒアランス、自覚症状の改善、呼吸機能検査の改善や身体活動性の向上などを総合的に判断し薬剤を使い分けることが重要であると考えられる。

文 献

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン第4版作成委員会. COPD 診断と治療のためのガイドライン第4版. 東京: メディカルレビュー社; 2013.
- 2) Tashkin DP, Celli B, Senn S, et al. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1543.
- 3) Kerwin E, Hebert J, Gallagher N, et al. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: GLOWS2 study. *Eur Respir J* 2012; 40: 1106.
- 4) Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-

daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37: 273.

- 5) 宇津木光克, 松崎晋一, 蜂巢克昌, ほか. COPD患者におけるチオトロピウム・インダカテロール併用からグルコピロニウム/インダカテロール配合剤への変更による効果. *日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌* 2016; 26: 73.
- 6) Shirai T, Mori K, Mikamo M, et al. Respiratory mechanics and peripheral airway inflammation and dysfunction in asthma. *Clin Exp Allergy* 2013; 43: 521.
- 7) Van Noord JA, Cornelissen PJ, Aumann JL, et al. The efficacy of tiotropium administered via Respi-mat Soft Mist Inhaler or HandiHaler in COPD patients. *Respir Med* 2009; 103: 22.
- 8) Ichinose M, Fujimoto T, Fukuchi Y. Tiotropium 5mg via Respi-mat and 18mg via Handihaler; efficacy and safety in Japanese COPD patients. *Respir Med* 2010; 104: 228.
- 9) 田村 弦, 一ノ瀬正和. チオトロピウム吸入デバイス, ハンディヘラーとレスピマットの性能比較. *呼吸* 2012; 31: 1065.
- 10) 大成洋二郎, 中西 雄, 河内礼子, ほか. 高齢 COPD 患者におけるチオトロピウムレスピマットの臨床的効果の検討—ハンディヘラーを対照とした非盲検, 無作為化並行群間比較研究—. *呼吸* 2015; 7: 716.
- 11) 田村 弦. ブリーズヘラーの特性. *吸入療法* 2016; 8: 43.
- 12) Sanford C, Judith S, Steven K, et al. Effective delivery of particles with the HandiHaler dry powder inhalation system over a range of chronic obstructive pulmonary disease severity. *J Aerosol Medicine* 2001; 14: 309.

<Abstract>

Efficacy of the fixed combination of Glycopyrronium/Indacaterol compared with the individual combination of Indacaterol plus Tiotropium Respi-mat® in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

by

Yojiro ONARI, M.D., Toshihito OTANI, M.D.

and Mayuka YAMANE, M.D.

from

Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital,
Hiroshima, JAPAN

Corresponding author: Yojiro ONARI, M.D., Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, 2-15, Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima 735-8585, JAPAN

Background : There is no evidence either tiotropium Respimat®/indacaterol or glycopyrronium/

indacaterol is better for patient with COPD. Methods : Patients with COPD (n = 10) who had treated with tiotropium Respimat®/indacaterol change medication glycopyrronium/indacaterol for 4 weeks. Results : At week 4, Glycopyrronium/Indacaterol showed significant deterioration in X5. On the other hand, there were no significant in other lung function and CAT score. Conclusion : In patient with COPD, there is a possibility as the treatment with tiotropium Respimat® may provide better efficacy in small airway compared with glycopyrronium treatment.

* * *

<呼吸器内科>

①抗アスペルギルス沈降抗体が診断に有用でボリコナゾールの薬物
モニタリングが治療上有効であった慢性進行性肺アスペルギルス症の1例

②大谷 俊人

③山根 真由香、大成 洋二郎

④呼吸器内科

⑤31(1):95-100、2017

抗アスペルギルス沈降抗体が診断に有用で ボリコナゾールの薬物モニタリングが治療上有効であった 慢性進行性肺アスペルギルス症の1例*

大谷俊人** 山根真由香** 大成洋二郎**

Key Words : Aspergillus IgG antibody, chronic pulmonary aspergillosis (CPA), voriconazole

はじめに

慢性肺アスペルギルス症(CPA)は肺結核後遺症, COPD, 気管支拡張などの既存の肺疾患がある患者に発症する疾患である。体重減少, 発熱, 咳嗽などの臨床症状, 画像所見から疑うものの, 真菌の微生物学的証明はしばしば困難であり, 血清診断に頼らざるを得ない症例も多い。なかでも抗アスペルギルス沈降抗体は有用とされているが, いまだ本邦では保険適応外である。今回われわれは抗アスペルギルス沈降抗体の測定が診断に非常に有用であったCPAの1例を経験したのでここに報告する。

症 例

症例: 79歳, 男性。

主訴: 発熱。

既往歴: 陳旧性肺結核, 前立腺肥大症。

家族歴: 特記すべきことなし。

アレルギー歴: 特記すべきことなし。

喫煙歴: 15本/日(20~53歳)。

飲酒歴: ビール 350 ml/日(20~55歳)。

現病歴: 陳旧性肺結核の既往があり, X年8月

発熱, 咳嗽と灰白色の膿性痰を認め近医を受診したところ, 胸部CTで左肺尖部の空洞にfluid貯留と浸潤影を認めた。細菌性肺炎と診断され, キノロン, ミノサイクリン, カルバペネム系抗菌薬などで加療を行われた。しかし, その後も発熱や咳嗽は持続し, 繰り返し提出した喀痰の細菌培養, 抗酸菌検査も陰性, アスペルギルス抗原や β -Dグルカンも陰性であったため, 原因精査目的にX年8月27日当科に転院となった。

入院時現症: 身長159.0 cm, 体重40.4 kg (-2 kg/月)。意識清明, 体温37.4°C, 血圧91/62 mmHg, 脈拍数98/分整, 呼吸数20/分。胸部聴診では左側優位に両側の呼吸音が減弱していた。四肢には皮疹・関節痛・腫脹はなく, ばち状指・チアノーゼも認めなかった。

血液検査所見(表1): 白血球, CRP高値を認めた。しかし, ANCAやアスペルギルス抗原は陰性で, β -Dグルカンも正常範囲内であった。

画像所見: 胸部X線写真では左上肺野に浸潤影を認め, 収縮性変化に伴う気管の左方偏移も認めた(図1)。入院時胸部CTでは1年前にも存在していた左肺尖部の空洞内部にfluidの貯留を認め, 胸膜の肥厚や空洞壁の肥厚も認めた

* *Aspergillus* precipitating antibody testing useful for the diagnosis and effective therapeutic drug monitoring of voriconazole in a case with chronic progressive pulmonary aspergillosis. (Accepted October 3, 2016)

** Toshihito OTANI, M.D., Mayuka YAMANE, M.D. & Yojiro ONARI, M.D.: マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科(〒735-0017 広島県安芸郡府中町青崎南2-15); Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Mazda Motor Corporation, Hiroshima 735-0017, JAPAN

表1 入院時血液検査所見

WBC	15,790/ μ l	T-Bil	0.33 mg/dl	MPO-ANCA	(-)
Ne	92.0%	AST	26 IU/l	PR3-ANCA	(-)
Ly	3.5%	ALT	25 IU/l	Asp [#] 抗原	(-)
Mo	4.0%	LDH	236 IU/l	β -D グルカン	10.3 pg/ml
Eo	0.8%	TP	6.4 g/dl	sIL-2R	1,015 U/ml
Ba	0%	ALB	2.8 g/dl		
RBC	404 \times 10 ⁴ / μ l	BUN	13.5 mg/dl		
Hb	11.2 g/dl	Cr	0.85 mg/dl		
Hct	34.3%	Na	139 mEq/l	<尿検査>	
MCV	84.9 fl	K	4.2 mEq/l	混濁	(-)
Plt	47.7 \times 10 ⁴ / μ l	Cl	99 mEq/l	比重	1.019
		PCT	0.04 ng/ml	pH	6.5
PT 秒	15.4 秒	CRP	12.1 mg/dl	白血球	(-)
PT%	61.6%	抗核抗体	<20	潜血	(-)
APTT	34.2 秒	RA	10.6 IU/ml	タンパク質	(-)
D-dimer	2.30 μ g/ml	KL-6	390 U/ml	ブドウ糖	(-)
		HbA1c	6.2%	ケトン体	(-)

[#]Asp；アスペルギルス



図1 初診時胸部X線写真
気管の左方偏移があり、左上肺野に浸潤影を認める。

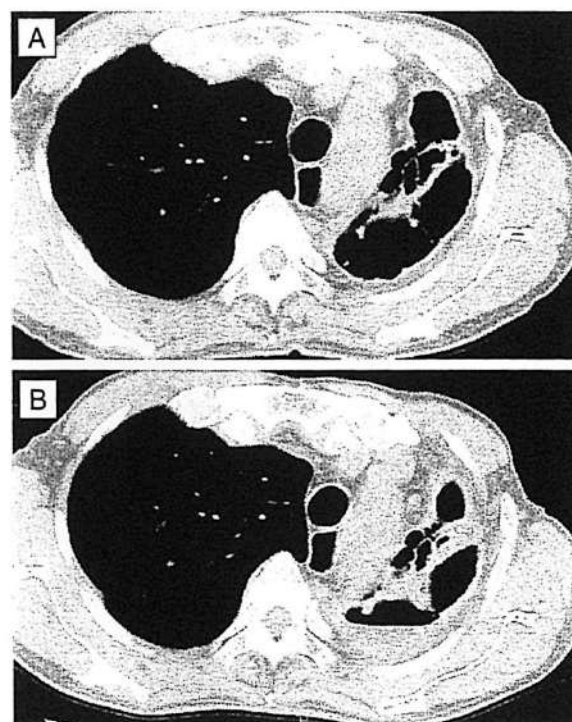


図2 1年前(A)および入院時(B)の胸部CT
左上葉に空洞があり、入院時は1年前に比べて空洞内部に fluid が貯留し、胸膜、空洞壁の肥厚を認める。

(図2)。

治療経過：入院後は薬剤熱などの可能性も含め考慮し、抗菌薬の投与はまずは行わず経過を見た。起因菌検索目的に喀痰培養の提出を繰り返したが、一般細菌、真菌、抗酸菌いずれも検出されなかった。このため、原因精査目的に気管支鏡検査を施行したが、左上葉から回収した気管

支洗浄液からもやはり有意な菌は検出されず明らかな原因を指摘できなかった。しかし、臨床症状や画像所見から慢性進行性肺アスペルギルス症(CPPA)の可能性が否定できないとして、本人と相談の上、ピペラシリン/タゾバクタム(PIPC/TAZ)とポリコナゾール(VRCZ)の投与を経験的に開始した(図3)。しかし、その後も発熱は持続

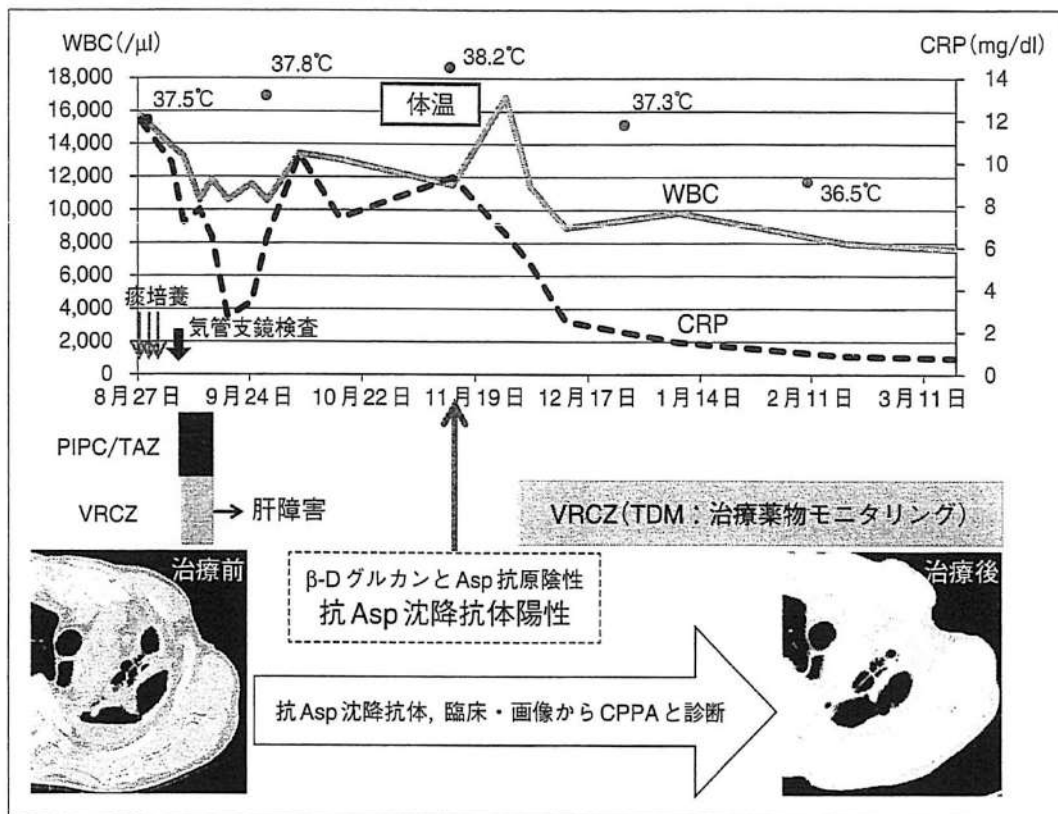


図3 治療経過

気管支鏡検査施行後、経験的に PIPC/TAZ と VRCZ で加療開始したが、改善なく発熱は持続し、薬剤性肝障害も出現したため、投薬は早期に中止となった。その後も症状持続したため、抗アスペルギルス沈降抗体を提出したところ陽性になり、臨床的に CPPA と診断した。TDM を行いながら VRCZ の投与を再開したところ、解熱し炎症反応も低下、画像上も改善を認めた。

し、咳嗽、膿性痰を認め、臨床的に改善がえられなかった。途中 VRCZ によると考えられる肝障害も出現し、倦怠感も増悪したため、本人がこれ以上の経験的治療を希望されなかったため、いったん抗菌薬、抗真菌薬を中止して経過をみることにした。外来での経過観察中も 38℃ 台の発熱と白血球、CRP 高値持続していた。臨床経過からやはり CPPA を強く疑い、保険適応外であるが抗アスペルギルス沈降抗体を測定したところ陽性になった。沈降抗体陽性、画像所見から CPPA と臨床的に診断し、再度 VRCZ を投与する方針とし、治療薬物モニタリング (TDM) を行いながら長期間投与したところ、咳嗽や喀痰は消失し、解熱が得られた。白血球や CRP も低下し、画像的にも入院時に空洞内部に認めていた fluid は消失し改善した。肝障害も問題なく経過したため引き続き血中濃度の推移をみつつ、VRCZ の投与を継続する方針である。

考 察

CPA は既存の肺病変を有する患者に発症することが多く、抗酸菌感染症の空洞病変や、肺嚢胞、気管支拡張症、慢性閉塞性肺疾患、間質性肺炎、胸部術後の死腔を有する患者にみられる¹⁾。SPA (単純性肺アスペルギローマ) と CPPA に大別され、さらに CPPA は CNPA (慢性壊死性肺アスペルギルス症)、CCPA (慢性空洞性肺アスペルギルス症)、CFPA (慢性線維化肺アスペルギルス症) の 3 つに分けられる。CNPA は基本的に菌糸の組織侵襲を伴うものである²⁾一方、CCPA は臨床的に定義された病型であり、組織侵襲はない³⁾。そして、CFPA は CCPA あるいは CNPA がさらに進展、増悪し、肺の線維化と破壊が 2 葉以上の広範囲に及んだ病態とされる³⁾。臨床的には Denning ら³⁾ の CPA 患者 18 名の報告によると体重減少 (94%)、咳嗽 (78%)、血痰 (58%)、息切れ (50%) などの症状を認めることが多い。原因菌は *A. fumigatus* であることが多いとされ

るが、*A. niger*や*A. flavus*が検出されることもある⁴⁾⁵⁾。しかしながら、CPA患者で喀痰培養が陽性になる確率は10～40%程度といわれており⁶⁾、診断に難渋することも多い。喀痰や気管支肺胞洗浄液、肺生検標本からアスペルギルス属が検出されると確定診断となるが、特徴的な画像所見に加えて、血中の抗アスペルギルス沈降抗体が陽性になることで臨床的に診断できるとされ、抗アスペルギルス沈降抗体、アスペルギルスガラクトマンナン抗原、 β -DグルカンのCPAに対する感度はそれぞれ88.6%、27.3%、23.0%との本邦からの報告がある⁷⁾。このようにCPAの診断には抗アスペルギルス沈降抗体の有用性が高く、その一方、侵襲性肺アスペルギルス症で補助診断に用いられるアスペルギルスガラクトマンナン抗原は感度が低く有用性に劣る。本症例は陈旧性肺結核といった既存の肺疾患を有し、持続する発熱、咳嗽など呼吸器症状を認めた。気管支鏡検査を施行しても明らかな原因菌は指摘できず、アスペルギルス抗原、 β -Dグルカンは陰性であった。しかし、炎症反応高値が持続、CTで左上葉の空洞影には壁肥厚も伴い、広域抗菌薬の投与にも反応しないことからCPPAとして非常に典型的な経過であり、CPPAが強く疑われた。深在性真菌症のガイドライン¹⁾では抗アスペルギルス沈降抗体検査、あるいは呼吸器検体の病理組織学的診断のいずれか、または、ともに陽性であれば臨床診断例となり、さらに、培養検査が陽性であれば確定診断になるとされる。今回は培養検査で陽性が得られていないため、確定診断することはできなかったが、保険適応外の抗アスペルギルス沈降抗体を測定したところ陽性となり、CPPA(臨床診断例)と診断することができた。

初期治療はVRCZを初日のみ6 mg/kg/回、その後4 mg/kg/回1日2回投与もしくはミカファンギン(MCFG)150～300 mg/回1日1回投与が推奨され、維持治療はVRCZ 200 mg/回1日2回もしくはイトラコナゾール(ITCZ) 200 mg/回1日1～2回が推奨されている¹⁾。VRCZについてSaitoらが多施設で行った研究ではCPAの患者71例のうち43例(60.6%)で有効であった⁸⁾。VRCZは肝代謝酵素チトクロムP450の分子種であるCYP2C19により代謝され

る。このCYP2C19にはVRCZの代謝活性が低い遺伝子多型poor metabolizer(PM)が存在し日本人の18～23%で認められ、他の人種より頻度が高いといわれている⁹⁾。PMではよりVRCZの血中濃度が高くなることで肝障害などの副作用が強く発現する可能性があるが、TDMを行うことで有意に治療成功率が高くなり、有害事象による脱落率も低下するとされる¹⁰⁾。本症例では最初にVRCZを使用した後、遅れてではあるが炎症反応の低下と解熱が得られていた。初回のVRCZは肝障害による倦怠感が出現してきたこと、診断が不十分であったことから早期に投与中止になってしまったが、治療継続できれば十分な効果を得られた可能性が考えられ、再度VRCZの投与を試みた。TDMを行ったところ本症例の血中濃度はVRCZ 200 mg/回投与の際には11.12 μ g/mlと高値であり肝障害を認めしたが、その後用量を調節しVRCZ 150 mg/回に減量することで3.54 μ g/mlと至適範囲内で維持でき、治療を継続できた。

治療期間についてはまだ明確なものは決まっていないが、ガイドラインでは6か月以上の治療を行った上で、病状病態が安定していれば中止を検討してもよいとしている¹⁾。ただ、治療終了後の再発は多いとされ、36%(14/39例)で再発があったとする報告もあることから慎重な経過観察が必要である¹¹⁾。特に若い患者、病変が2葉以上にわたるもの、治療への反応が遅かったものなどでの再発率が高いといわれている。また、予後についてはCPPA患者の3年間の死亡率は40%程度との報告があり¹²⁾、CNPAではさらに予後が悪いといわれている¹³⁾。予後の悪さや再発率の高さを考慮すると本症例でも費用負担が問題ないようであれば副作用に注意しつつ可能な限り投薬継続が望ましいと考えている。

最後に、手術はSPAでは根治的治療として第1選択であるが、CPAでは積極的には行われない。胸膜の癒着や多血であるために出血のリスクが高く、合併症のリスクもあることから可能であれば避けるべきである。有症状にもかかわらずアゾール耐性や副作用などで投薬が困難な症例で考慮すべきと考えられ、本症例は薬物療法で良好なコントロールが得られているため現時点では積極的

に行う必要はないと考える。

今回われわれは抗アスペルギルス沈降抗体が診断に有用であったCPPAの1例を経験した。CPPAの診断に難渋する症例では積極的に抗アスペルギルス沈降抗体を測定すべきであると考えられた。そして、CPPAの治療期間は長期にわたることが多く、VRCZによる有効な治療を行うためにはTDMを行い、投与量の調整を行うことが非常に重要であると考えられた。

なお、本症例については2016年(平成28年)7月9日開催の第55回日本呼吸器学会中国・四国地方会(広島市)で発表した。

文 献

- 1) 深在性真菌症ガイドライン作成委員会・編. 深在性真菌症の診断・治療ガイドライン 2014. 東京: 協和企画; 2014. p. 143.
- 2) Binder RE, Faling LJ, Pugatch RD, et al. Chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : a discrete clinical entity. *Medicine (Baltimore)* 1982 ; 61 : 109.
- 3) Denning DW, Riniotis K, Dobrashian R, et al. Chronic cavitory and fibrosing pulmonary and pleural aspergillosis : case series, proposed nomenclature change, and review. *Clin Infect Dis* 2003 ; 37 Suppl 3 : S265.
- 4) Severo LC, Geyer GR, Porto Nda S, et al. Pulmonary *Aspergillus niger* intracavitary colonization. Report of 23 cases and a review of the literature. *Rev Iberoam Micol* 1997 ; 14 : 104.
- 5) Pasqualotto AC, Denning DW. An aspergilloma caused by *Aspergillus flavus*. *Med Mycol* 2008 ; 46 : 275.
- 6) Camuset J, Nunes H, Dombret MC, et al. Treatment of chronic pulmonary aspergillosis by voriconazole in nonimmunocompromised patients. *Chest* 2007 ; 131 : 1435.
- 7) Kohno S, Izumikawa K, Ogawa K, et al. Intravenous micafungin versus voriconazole for chronic pulmonary aspergillosis : a multicenter trial in Japan. *J Infect* 2010 ; 61 : 410.
- 8) Saito T, Fujiuchi S, Tao Y, et al. Efficacy and safety of voriconazole in the treatment of chronic pulmonary aspergillosis : experience in Japan. *Infection* 2012 ; 40 : 661.
- 9) Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 2002 ; 41 : 913.
- 10) Park WB, Kim NH, Kim KH, et al. The effect of therapeutic drug monitoring on safety and efficacy of voriconazole in invasive fungal infections : a randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 2012 ; 55 : 1080.
- 11) Koyama K, Ohshima N, Suzuki J, et al. Recurrence of chronic pulmonary aspergillosis after discontinuation of maintenance treatment by antifungal triazoles. *J Infect Chemother* 2014 ; 20 : 375.
- 12) Ohba H, Miwa S, Shirai M, et al. Clinical characteristics and prognosis of chronic pulmonary aspergillosis. *Respir Med* 2012 ; 106 : 724.
- 13) Nam HS, Jeon K, Um SW, et al. Clinical characteristics and treatment outcomes of chronic necrotizing pulmonary aspergillosis : a review of 43 cases. *Int J Infect Dis* 2010 ; 14 : e479.

< Abstract >

***Aspergillus* precipitating antibody testing useful for the diagnosis and effective therapeutic drug monitoring of voriconazole in a case with chronic progressive pulmonary aspergillosis.**

by

Toshihito OTANI, M.D., Mayuka YAMANE, M.D. and
Yojiro ONARI, M.D.

from

Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital,
Mazda Motor Corporation, Hiroshima, JAPAN

Corresponding author: Toshihito OTANI, M.D.,
Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital,
Mazda Motor Corporation, 2-15 Aosaki-minami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima 735-0017,
JAPAN

A 79-year-old man with a history of old pulmonary tuberculosis presented to a local hospital with fever

and cough. Chest computed tomography showed cavity wall thickness at the apex of the left lung and fluid retention. The patient was diagnosed with bacterial pneumonia and was treated with a broad-spectrum antimicrobial agent, but his condition did not improve. Thus, he was referred and admitted to our hospital, where bronchoscopy was performed. Results of the bacterial culture and test for acid-fast bacilli were negative, and the causative agent could not be identified. Although results of tests for *Aspergillus* antibody and β -D glucan were also negative, chronic progressive pulmonary aspergillosis (CPPA) was strongly suspected based on imaging and clinical findings, in addition to failure to respond to the antimicrobial agent. Empirical treatment with voriconazole was started, but was soon discontinued because of subsequent drug-induced liver injury and malaise. The patient was followed up without medication, but continued to have fever and elevated C-reactive protein levels. *Aspergillus* precipitating antibody testing not covered by health

insurance was performed after consulting with the patient, and the test result was positive. Taken together with clinical and imaging findings, the patient was finally diagnosed with CPPA. Voriconazole administration was resumed and the dose was adjusted based on therapeutic drug monitoring. Liver dysfunction did not develop during the treatment. The patient's clinical and imaging findings improved. Diagnosis of CPPA is often challenging. In the present case, *Aspergillus* precipitating antibody testing was useful for the diagnosis of CPPA and helped facilitate the treatment of this disease. Although voriconazole administration was discontinued due to drug-induced liver injury, re-treatment with this drug was possible without causing adverse events by careful therapeutic drug monitoring. We have described our experience with a case in which *Aspergillus* precipitating antibody testing and voriconazole therapeutic drug monitoring were very useful for the diagnosis and treatment, respectively, of CPPA.

* * *

<呼吸器内科>

①高齢者誤嚥性肺炎の臨床的特徴と予後因子の検討

②山根 真由香

③大谷 俊人、大成 洋二郎

④広島医学

⑤Vol.70 No.3 116-121、2017

高齢者誤嚥性肺炎の臨床的特徴と予後因子の検討

山根真由香・大谷 俊人・大成洋二郎

I. 緒 言

わが国は高齢化社会となっており、それとともに肺炎の有病率、死亡率ともに増してきている。その中でも高齢者の肺炎の多くは誤嚥性肺炎と診断されている。高齢者の Performance Status (以下、PS と略す) (全身状態および日常生活動作) には大きな個人差があり、基礎疾患は多彩である。生活環境は自宅、施設や病院と多岐にわたり、栄養摂取方法は経口摂取や経管栄養などさまざまである。これらのことから高齢者の誤嚥性肺炎は耐性菌のリスクが増加し、治療に難渋することがある。今回、われわれは当院に誤嚥性肺炎で入院した 127 症例に対して臨床的特徴と予後因子について後方視的研究を行った。

II. 対象と方法

2014 年 4 月から 2015 年 3 月までの 1 年間に当院に入院し、75 歳以上で臨床的に誤嚥性肺炎と診断された 127 症例 (男性 77 名, 女性 50 名), 平均年齢 86.2 歳を対象とした。対象症例について, A-DROP, PS, 来院時の低酸素 ($SpO_2 \leq 90\%$), 意識障害の有無, 血圧低下 (収縮期血圧 90 mmHg 以下), 脱水 ($BUN \geq 21$ mg/dl), 低アルブミン血症 ($ALB < 3.0$ mg/dl), 低ナトリウム血症 ($Na < 125$ mEq/l) の有無, 脳血管障害の既往, 入院前の経管栄養の有無における死亡率を比較した。栄養管理方法にも注目し, 入院時の栄養摂取方法, 経口・経管栄養の開始日数と死亡率について検討した。また, 成人市中肺炎 (community-acquired pneumonia: 以下, CAP と略す) ガイドラインや医療・介護関連肺炎 (nursing and healthcare-associated pneumonia: 以下, NHCAP と略す) ガイドラインに従った抗菌薬使用の有無における死亡率を検討した。耐性菌検出の有無や耐性菌に感受性のある抗菌薬使用の有無, 耐性菌リスク症例に対して広域抗菌薬使用の有無における死亡率

を比較検討した。

分析は A-DROP, PS の各グレードにおける死亡率の比較については Kruskal-Wallis 検定で, 低酸素や意識障害など各因子の有無における死亡率の比較, ガイドラインに従った抗菌薬の使用の有無や耐性菌の検出における死亡率の比較は χ^2 検定, Fisher 直接検定で行い, $p < 0.05$ で有意とした。入院後の栄養開始日数と入院日数の相関は Spearman 相関係数検定で行った。

表 1 患者背景

症例数	109 (のべ 127)	
男性:女性	77:50	
年齢	86.2±5.4	
平均在院日数	30.8	
死亡数	25 (20%)	
30 日以内死亡数	19 (15%)	
PS	1	2 (1%)
	2	30 (24%)
	3	42 (33%)
	4	53 (42%)
A-DROP	1	25 (20%)
	2	65 (51%)
	3	35 (28%)
	4	2 (1%)
併存病	呼吸器疾患	29 (23%)
	心疾患	35 (27%)
	脳血管障害	53 (42%)
	腎疾患	27 (21%)
入院時状態	低酸素 $SpO_2 \leq 90\%$	72 (57%)
	意識障害あり	14 (11%)
	収縮期血圧 ≤ 90 mmHg	8 (6.2%)
	$BUN \geq 21$ mg/dl	53 (42%)
	$ALB < 3.0$ mg/dl	59 (46%)
入院前に経管栄養あり	$Na < 125$ mEq/l	8 (6.2%)
		14 (11%)
耐性菌検出	54 (43%)	

数値は症例数, () は割合。

キーワード: 誤嚥性肺炎 (aspiration pneumonia), 予後因子 (prognostic factor), 栄養管理 (nutrition management), 耐性菌 (drug-resistant organisms)

Mayuka Yamane, Toshihito Otani, Yojiro Onari: Clinical feature and prognostic factors of elderly patients with aspiration pneumonia. Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital.

マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科

Ⅲ. 結 果

対象となった症例の背景を表1に示す。全症例127症例中、男性77名、女性50名、死亡は25症例、平均年齢86.2歳、平均在院日数30.8日であった。

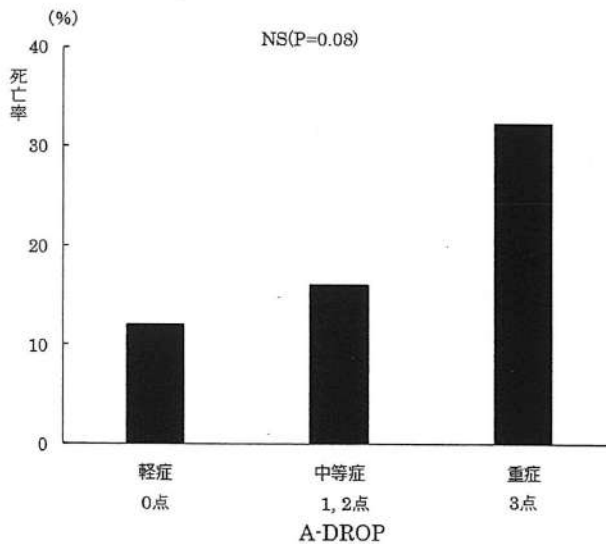
患者の入院時の状態における死亡率の比較については、A-DROPの重症度が上がるにつれて死亡率は増加し、PSが下がるにつれて死亡率は増加する傾向があった(図1A, B)。各予後因子の有無における死亡率の比較を表2に示す。入院時に低酸素があると死亡率は高い傾向にあり、低アルブミン血症、低ナトリウム血症があると死亡率は有意に高かった($p < 0.01$, $p = 0.02$)。さらに入院後の栄養管理と入院日数、死亡率の検討を行ったところ(図2)、入院日から経口・経管栄養を開始した場合は死亡率が低く

($p = 0.04$)、肺炎治療時に経口・経管栄養が行えていない場合は有意に入院期間内での死亡率が高かった($p = 0.01$)。また、経口・経管栄養の開始の遅延は、入院日数の延長と有意な相関関係があった(図3)。

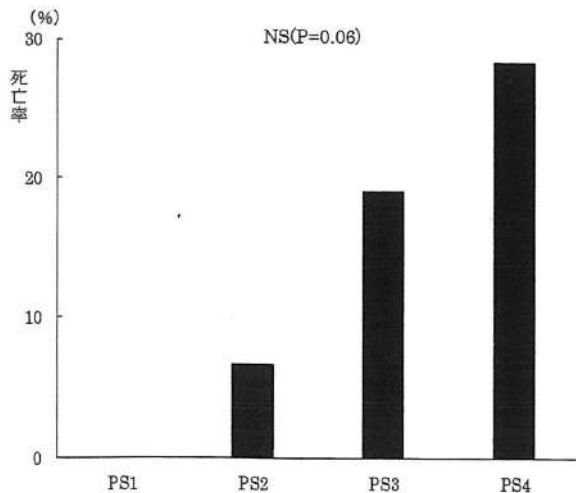
抗菌薬治療については、各症例をCAPガイドライ

表2 各予後因子の有無における死亡率の比較

	あり	なし	p値
低酸素 $SpO_2 \leq 90\%$	23.6%	11.3%	0.06
意識障害	21.4%	18.0%	0.7
血圧低下 収縮期血圧 90 mmHg 以下	12.5%	20.5%	0.5
脱水 $BUN \geq 21$ mg/dl	20.7%	16.6%	0.5
低アルブミン血症 $ALB < 3.0$ mg/dl	28.8%	9.7%	< 0.01
低ナトリウム血症 $Na < 125$ mEq/l	50.0%	17.9%	0.02
入院前の経管栄養の有無	15.7%	18.8%	0.7
脳血管障害の既往	21.4%	18.0%	0.8



A: A-DROPの重症度別の死亡率



B: PSのグレード別の死亡率

A-DROPシステムによる肺炎の重症度分類

1. 男性70歳以上、女性75歳以上
2. $BUN \geq 21$ mg/dlまたは脱水あり
3. $SpO_2 \leq 90\%$ ($PaO_2 \leq 60$ Torr)
4. 意識障害
5. 収縮期血圧 ≤ 90 mmHg

軽症: 上記項目のいずれも満たさない

中等症: 上記項目の1つまたは2つを有するもの

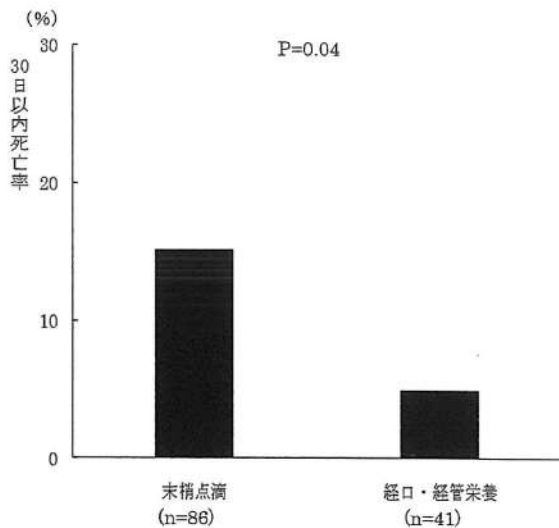
重症: 上記項目の3つを有するもの

最重症: 上記項目の4つまたは5つを有するもの

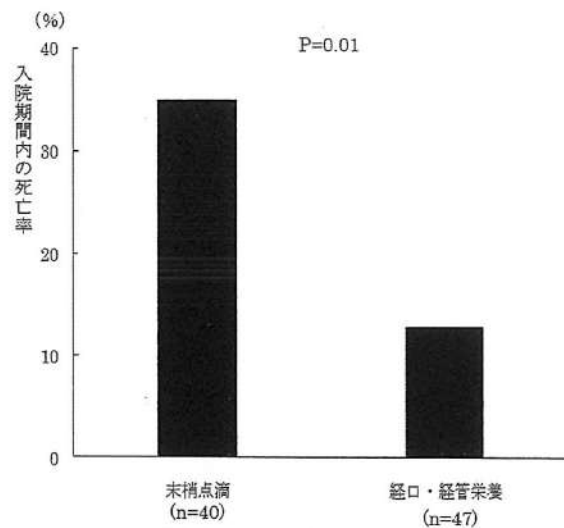
Performance Status (PS)

- 0: まったく問題なく活動できる。
発症前と同じ日常生活が制限なく行える。
- 1: 肉体的に激しい活動は制限されるが、歩行可能で、
軽作業や座っての作業は行うことができる。
例: 軽い家事、事務作業
- 3: 歩行可能で、自分の身のまわりのことはすべて可能だが、
作業はできない。日中の50%以上はベッド外で過ごす。
- 4: 限られた自分の身のまわりのことしかできない。
日中の50%以上をベッドか椅子で過ごす。
- 5: まったく動けない。自分の身のまわりのことはまったくできない。
完全にベッドか椅子で過ごす。

図1 A-DROP, PSにおける死亡率



A: 入院時の栄養摂取方法別による30日以内の死亡率



B: 肺炎治療時の栄養摂取方法別の死亡率
*入院直後の栄養管理が末梢点滴であった症例において

図2 入院時と肺炎治療時の栄養摂取方法別による死亡率

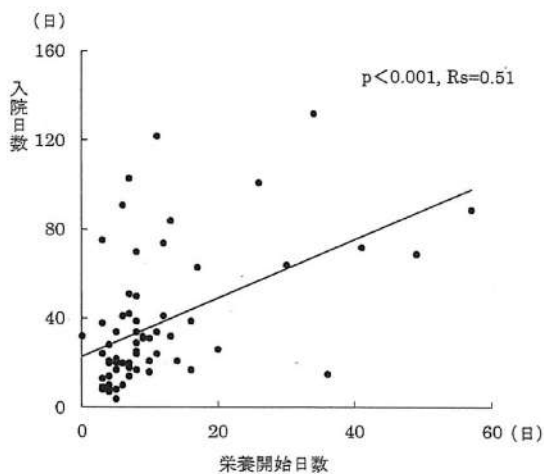


図3 栄養開始日数と入院日数の関係 (n=64)

*生存例のうち経口・経管栄養が開始された症例に限る

ンやNHCAPガイドラインに従い治療区分に分類し、各治療区分で推奨される抗菌薬のスペクトラムと実際に使用した抗菌薬のスペクトラムを比較した。CAPガイドラインで推奨される抗菌薬は、入院治療が必要な65歳以上のCAPに対してはセフェム系注射薬が選択され、慢性の呼吸器疾患があるときはカルバペネム系やニューキノロン系の注射薬が挙げられている。NHCAPガイドラインでは、入院治療が必要なNHCAPに対してセフトリアキソン(CTRX)やスルバクタム/アンピシリン(SBT/ABPC)などが、耐性菌リスクのある症例では抗緑膿菌性のセフェム系やカルバペネム系の注射薬が推奨され、MRSAリスクの高い症例では抗MRSA薬の使用も検討するようになっている。推奨される抗菌薬のスペ

表3 ガイドラインに従った抗菌薬の使用の有無における死亡率と初期治療の不適率

	Under (n=37)	Proper (n=85)	Over (n=5)	P
30日以内死亡率	20.5%	9.4%	20.0%	0.01
初期治療の不適率	25.6%	15.2%	20.0%	0.06

各症例をCAPガイドラインとNHCAPガイドラインに従い治療区分に分類し、各治療区分で推奨される抗菌薬のスペクトラムと実際に使用した抗菌薬のスペクトラムを比較し、一致する場合を「適切(Proper)」, 患者の治療区分より広域カバーした場合を「過剰(Over)」, 治療区分より狭域カバーとした場合を「過小(Under)」とする。

クトラムと実際に使用した抗菌薬のスペクトラムが一致する場合を「適切(Proper)」, 患者の治療区分で推奨されるスペクトラムより広域にカバーする抗菌薬を実際に使用した場合を「過剰(Over)」, 治療区分で推奨されるスペクトラムより狭いスペクトラムの抗菌薬を使用した場合を「過小(Under)」とした。それぞれの死亡率を比較した結果を表3に示す。適切な抗菌薬を使用したProper群で死亡率は有意に低下した(p=0.01)。狭域カバーしたUnder群は初期治療の不適率が高い傾向があり、抗菌薬を変更しなければならなかった。耐性菌検出の有無は死亡率に影響せず(p=0.1)、検出された耐性菌に感受性のある抗菌薬使用の有無も死亡率に影響しなかった(p=0.7)。さらに、ガイドラインにおける耐性菌リスクのある症例に対して推奨されている広域抗菌薬使用の有無は死亡率に影響しなかった(図4A, B, C)。

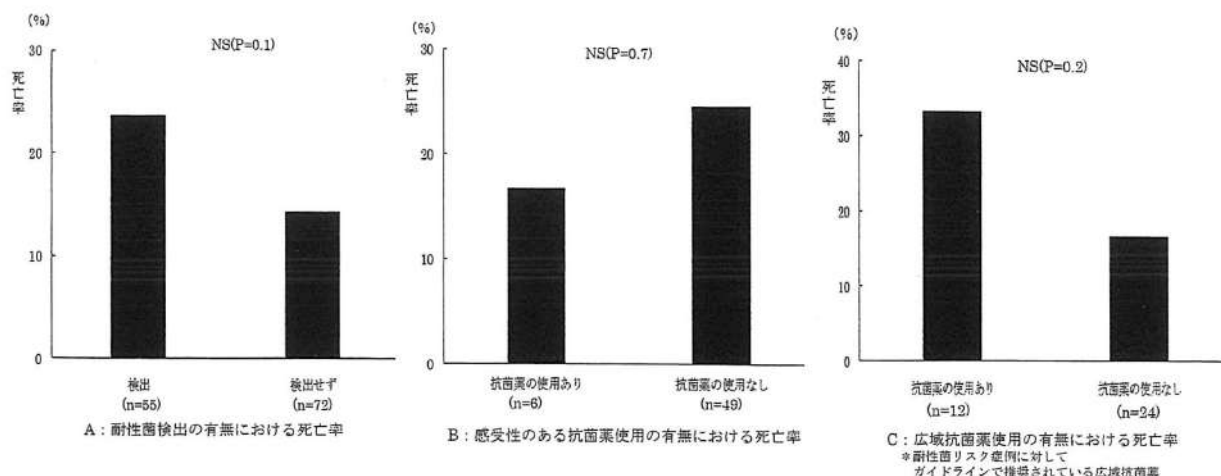


図4 耐性菌に関する死亡率

IV. 考 察

多様な抗菌薬が使用される現在でも肺炎による死亡率は増加傾向にあり、2011年の人口動態統計の死因第3位となっている¹⁾。肺炎による死亡者の約96%が65歳以上の高齢者で占められており¹⁾、加齢に従って肺炎による死亡率は増加する。高齢者の肺炎の発症には加齢や誤嚥、低栄養、免疫低下など個々の状態が関与し、それぞれに適した抗菌薬治療と栄養管理やリハビリテーションなどのケアが重要となってくる。一方で適切な抗菌薬治療によって病態がいったん軽快したとしても、肺炎を繰り返すことで全身状態が悪化し、耐性菌の出現など悪循環を来す場合もある。これら高齢者の肺炎のおよそ70%以上が誤嚥性肺炎と考えられている²⁾。誤嚥性肺炎には食物、嘔吐物の顕性誤嚥と無意識の中での細菌を含む口腔・咽頭分泌物の不顕性誤嚥があり、高齢者の誤嚥性肺炎では不顕性誤嚥の重要性が明らかになってきている³⁾。リスク因子としては不顕性誤嚥を併発しやすい大脳基底核の脳血管障害、脳変性疾患および認知症などの脳疾患、寝たきりの状態、口腔内不衛生、胃食道逆流、抗精神病薬の多剤使用などが挙げられる。予後因子については、誤嚥性肺炎では入院時の低酸素、低アルブミン血症、低ナトリウム血症、CRP高値が報告されている⁴⁾⁻⁶⁾。本検討でも低アルブミン血症と低ナトリウム血症は予後不良因子であった。

入院後の栄養管理については、入院直後から不必要な絶食管理にはせず、早期に経口摂取を開始することが治療期間の短縮につながるとされている⁷⁾。本検討でも早期に経口・経管栄養を開始した方が予

後良好であり、入院日数の短縮にもつながった。このように栄養状態は予後に深く関与するため、入院後の栄養管理は重要であり、個々の状態に合わせて早期の経口・経管栄養の開始が必要と考える。

肺炎の治療については、肺炎をCAP, NHCAP, 院内肺炎 (hospital-acquired pneumonia: HAP) のガイドラインに従い治療区分に分類し、各治療区分で推奨される抗菌薬の使用が勧められている。本検討でもそれらのガイドラインで推奨されている抗菌薬を使用することで死亡率が低下し、初期治療の反応も良好であった。抗菌薬の選択で重要となるのが、耐性菌リスクのある症例に対する広域抗菌薬の使用である。高度の医療が発展した高齢化社会の中では、MRSAや緑膿菌などの耐性菌が増加してきている。わが国では、以前の定義であった医療ケア関連肺炎 (healthcare-associated pneumonia: HCAP) 患者においては「過去90日以内の2日以上広域抗菌薬 (抗緑膿菌ペニシリン、3世代または4世代セファロスポリン注射、カルバペネム系薬、キノロン系薬) 使用歴」と「経管栄養」が有意な耐性菌のリスク因子と示され、リスク比はそれぞれ3.1倍と2.5倍であった⁸⁾。Shindoら⁸⁾は、耐性菌を保有しない患者と比較して保有患者への初期治療の失敗や不適切な抗菌薬治療が多いことを指摘し、初期の段階で耐性菌リスクを考慮し広域抗菌薬の使用を検討すべきであるとしている。一方で、上記のリスク因子を持ったすべての患者が耐性菌を保有しているわけではなく、さらに喀痰などから耐性菌が分離されても必ずしも原因菌ではないため、耐性菌の分離された患者にその細菌を標的に抗菌薬を選択することは過剰な治療となる可能性がある⁹⁾。本検討でも耐性菌の検出は

文 献

予後不良因子とはならず、検出された耐性菌に対して感受性のある抗菌薬使用の有無は死亡率に影響しなかった。ガイドラインで耐性菌リスクを考慮すべきであるとされている「過去 90 日以内に 2 日以上の抗菌薬使用歴がある」「経管栄養をしている」「以前 MRSA が分離されている」これらの因子を持った患者に対して、推奨されている広域抗菌薬使用の有無も死亡率に影響しなかった。このように、耐性菌リスクについては常に考慮しなければならないが、抗菌薬の選択については患者の個々の状態に合わせて選択が必要である。ガイドラインにおける耐性菌リスク患者への広域抗菌薬の使用については今後検討の余地がある。

高齢者の誤嚥性肺炎は、抗菌薬治療でいったん改善しても繰り返し発症することが多いため予防が重要である。加齢とともに嚥下機能の低下は進行するため、嚥下機能を評価し食事形態の選択や嚥下障害に対するリハビリテーションなどを並行して行うことが必要である。嚥下障害に対する薬物療法として、脳梗塞後で誤嚥リスクの高い患者群に対する ACE 阻害剤¹⁰⁾、シロスタゾール¹¹⁾ などの肺炎発症抑制効果が報告されている。ワクチン治療については、NHCAP に対して 23 価肺炎球菌ワクチン (pneumococcal polysaccharide vaccine: 以下、PPV と略す) 接種が肺炎を予防し死亡率を低下させたとするわが国のエビデンスがあり¹²⁾、誤嚥性肺炎の予防として PPV 接種が推奨されている。また口腔ケアは常在細菌量の減少が期待でき、不顕性誤嚥による肺炎発症頻度を減少させることが報告されている¹³⁾。

最後に、本検討から誤嚥性肺炎の予後の改善として栄養管理が重要であり、抗菌薬はガイドラインに従って選択し、耐性菌を考慮し広域抗菌薬を使用するかどうかは個々の状態に合わせて検討すべきであることが示唆された。それとともに今後さらに高齢化が進んでいく中で、高齢者の状態を顧みて、本人と家族の死生観、倫理観を踏まえつつ十分な病状説明を行い、積極的な治療介入をどのように行うべきか検討する必要がある。

V. 結 語

高齢者の誤嚥性肺炎は、ガイドラインに従った適切な抗菌薬治療とともに栄養管理が重要である。耐性菌リスクに対する抗菌薬の選択は、今後も検討の余地がある。

- 1) 厚生労働省：平成 24 年人口動態統計月報年計 (概数) の概況. 2012 (<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai12/>).
- 2) Teramoto S, Fukuchi Y, Sasaki H, et al.: High incidence of aspiration pneumonia in community- and hospital-acquired pneumonia in hospitalized patients: a multicenter, prospective study in Japan, *J Am Geriatr Soc*: 56: 577-579, 2008.
- 3) Nakagawa T, Sekizawa K, Arai H, et al.: High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction, *Arch Intern Med*: 157: 321-324, 1997.
- 4) 小野博美, 石崎武志, 永井敦子, ほか: 後期高齢者誤嚥性肺炎の臨床的特徴, *日本化学療法学会雑誌*: 53: 741-747, 2005.
- 5) 宮城島慶, 松井敏史, 小原聡将, ほか: 高齢者肺炎入院患者における予後規定因子の検討—入院治療による介護度の変化を中心に—, *日本老年医学会雑誌*: 52: 260-268, 2015.
- 6) 田中麗苗, 後藤英介, 堀尾英治, ほか: 85 歳以上の超高齢者肺炎の予後規定因子に関する臨床的検討, *日本胸部臨床雑誌*: 65: 928-933, 2006.
- 7) Maeda K, Koga T, Akagi J: Tentative nil per os leads to poor outcomes in older adults with aspiration pneumonia, *Clin Nutr*: 15: 245-254, 2015.
- 8) Shindo Y, Sato S, Maruyama E, et al.: Health-care-associated pneumonia among hospitalized patients in a Japanese community hospital, *Chest*: 135: 633-640, 2009.
- 9) Ewig S, Welte T, Chastre J, et al.: Rethinking the concepts of community-acquired and health-care-associated pneumonia, *Lancet Infect Dis*: 10: 279-287, 2010.
- 10) Sekizawa K, Matsui T, Nakagawa T, et al.: ACE inhibitors and pneumonia, *Lancet*: 352: 1069, 1998.
- 11) Shinohara Y: Antiplatelet cilostazol is effective in the prevention of pneumonia in ischemic stroke patients in the chronic stage, *Cerebrovasc Dis*: 22: 57-60, 2006.
- 12) Maruyama T, Taguchi O, Niederman MS, et al.: Efficacy of 23-valent pneumococcal vaccine in

preventing pneumonia and improving survival in nursing home residents: double blind, randomized and placebo controlled trial, *BMJ*: 340: c1004, 2010.

13) Yoneyama T, Yoshida M, Ohrui T, et al.: Oral

Care Working Group. Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes, *J Am Geriatr Soc*: 50: 430-433, 2002.

(受付 2016-5-21)

<呼吸器内科>

①腹部大動脈瘤術後に乳糜胸水と腹壁の乳糜液貯留を認めた1例

②大谷 俊人

③山根 真由香、大成 洋二郎

④日本呼吸器学会誌

⑤6(4) 295-299. 2017

●症 例

腹部大動脈瘤術後に乳糜胸水と腹壁の乳糜液貯留を認めた1例

大谷 俊人 山根真由香 大成洋二郎

要旨：症例は69歳、男性。腹部大動脈瘤術と臍ヘルニアの術後1年目に、胸部X線写真で右側の胸水貯留を指摘され入院した。胸水穿刺では胸水中のトリグリセリドが高値であり、乳糜胸と診断した。また、腹水はないものの同時に腹部正中の開創部の腹壁直下にも液体貯留を認め、穿刺したところ乳糜液であった。脂肪制限食を開始したところ乳糜液貯留のコントロールは良好であった。乳糜胸水と腹壁に乳糜液の貯留を同時に認めた症例の報告はこれまでになく、腹部大動脈瘤による胸管の圧排に伴う側副路の発達の影響が大きいと考えられた。

キーワード：腹部大動脈瘤、乳糜胸、乳糜腹水、保存的治療

Abdominal aortic aneurysm, Chylothorax, Chylous ascites, Conservative treatment

緒 言

乳糜胸水は、腸管から胸管へ流れるリンパ液である乳糜が胸管もしくはその分枝の閉塞、破綻によって胸腔内に貯留した状態をいう。今回我々は、腹部大動脈瘤の術後1年で乳糜胸水と腹壁の乳糜液貯留を認めた1例を経験した。乳糜胸水と腹水の貯留を合併した症例は散見され、本症例のように乳糜腹水を認めず乳糜胸水と腹壁への乳糜液貯留を同時にきたした症例は、我々が検索した範囲内で報告されていない。非常に貴重で腹部大動脈瘤が関与したと考えられる、乳糜胸水と乳糜腹壁水の貯留をきたした稀有な症例として、ここに報告する。

症 例

患者：69歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：慢性心不全、慢性腎不全、発作性心房細動、2型糖尿病。

家族歴：母が子宮体癌。

生活歴：喫煙歴20本/日×45年間、飲酒歴なし。偏食が多くマーガリンが好物である。

アレルギー歴：特記すべきことはない。

現病歴：慢性心不全、慢性腎不全で近医に通院してい

た。1年前に直径73mmの腎動脈下腹部大動脈瘤と臍ヘルニアに対して人工血管置換術と臍ヘルニア修復術を受け、以後徐々に倦怠感と労作時の息切れを認めた。今回、両側の下腿浮腫と3ヶ月間で10kgの体重増加も認めため、近医を受診した。その際施行した胸部X線撮影で右側の胸水貯留が疑われ、原因精査目的で当科に紹介となり、精査加療目的に入院した。

入院時現症：身長161cm、体重92kg、BMI35kg/m²、意識清明、体温36.5℃、血圧158/80mmHg、脈拍数69/min、呼吸数16/min、経皮的動脈血酸素飽和度(SpO₂)96%(room air、自発呼吸)。胸部：右下肺野呼吸音減弱、心音に明らかな異常はない。腹部正中は膨隆し、手術痕を認める。同部の発赤、腫脹や熱感はない。四肢：両側下腿浮腫を認める。

入院時血液検査・尿検査所見(表1)：血液検査では白血球数は正常範囲内、CRPやPCTの上昇も軽度であった。Crは以前と同じく1.7mg/dl程度で推移している。CEAやCYFRAは正常範囲内であった。

画像所見：胸部X線写真(図1A)では右のCP angleがdullで、右中肺野末梢側に円形のconsolidationを認める。胸部単純CT(図1B)：胸部X線写真で円形にみえたconsolidationは葉間胸水であり、背側にも胸水貯留を認めた。腹部単純CT(図1C)：手術痕の直下に紡錘状の形態を呈する低吸収域(矢印)を認めた。

入院後経過：入院後胸水穿刺を行ったところ、混濁した乳黄色の液体620mlの排液を得た(図1D)。一般細菌培養や抗酸菌培養は陰性であり、細胞診でも異型細胞はなく悪性を疑うような所見は認めなかった。胸水中のトリグリセリド(TG)の上昇(表1)を認めたことから乳

連絡先：大谷 俊人

〒735-0017 広島県安芸郡府中町青崎南2-15

マツダ病院呼吸器内科

(E-mail: otani.tos@mazda.co.jp)

(Received 23 Apr 2016/Accepted 3 Apr 2017)

表1 入院時血液検査と胸水、腹壁の貯留液の組成

A. 入院時血液検査

WBC	5,650/ μ l	T-Bil	0.6 mg/dl	血糖	113 mg/dl
Neut	75.7%	AST	18 IU/L	HbA1c	6.3%
Lym	14.7%	ALT	8 IU/L	CEA	1.99 ng/ml
Mon	5.7%	LDH	260 IU/L	CYFRA	2.3 ng/ml
Eos	3.4%	TP	6.8 g/dl	sIL-2R	914 U/ml
Bas	0.5%	ALB	3.4 g/dl	BNP	29.5 pg/ml
RBC	414×10^3 / μ l	BUN	21.7 mg/dl		
Hb	11.6 g/dl	Cr	1.72 mg/dl		
Hct	37.6%	Na	139.6 mEq/L		
MCV	90.8 fl	K	4.2 mEq/L		
Plt	18.3×10^3 / μ l	Cl	105.9 mEq/L		
		PCT	0.11 ng/ml		
PT	14.2 s	CRP	0.53 mg/dl		
PT%	59.4%	TC	146 mg/dl		
PT-INR	1.33	TG	106 mg/dl		
APTT	38.1 s	HDL-C	50 mg/dl		
Fib	464 mg/dl	LDL-C	90 mg/dl		

B. 胸水

血糖	115 mg/dl
総蛋白	4 g/dl
LDH	106 IU/ml
細胞数	658/ μ l
ADA	10.1 mg/dl
TG	737 mg/dl
TC	72 mg/dl
HDL-C	12 mg/dl
LDL-C	5 mg/dl
CEA	10 μ g/dl

C. 腹壁の液体貯留

血糖	124 mg/dl
総蛋白	4 g/dl
LDH	182 IU/ml
細胞数	406/ μ l
ADA	15.3 mg/dl
TG	145 mg/dl
TC	78 mg/dl
HDL-C	8 mg/dl
LDL-C	27 mg/dl
CEA	0.86 ng/dl

糜胸水と診断した。低脂肪食を開始するとともに、腹壁の液体貯留に対して第6病日に腹壁下膿瘍も疑い穿刺を行ったところ、赤白色の液体(図1E)を認めた。細菌培養は陰性であったが、TGの上昇(表1)を認めたため乳糜液と診断した。その後は胸部X線写真で胸水の増加がなかったため、本人と相談し胸腔ドレナージや外科的介入は行わず保存的に経過をみる方針として第12病日に当科を退院した。

外来での経過観察でも、食事療法のコンプライアンスによって多少の増減はあるものの胸水のコントロールは良好(図2)で、息切れや咳嗽などの臨床症状も認めなかった。体重の増加もなく、下腿浮腫の悪化も認めなかった。腹部単純CTを再検した際も腹壁の液体貯留も特に変化を認めず、悪性腫瘍を疑うような腫瘤影やリンパ節腫大なども認めていない。

考 察

乳糜胸水は、胸水中のTGが110 mg/dl以上、もしくはTG 50~110 mg/dlであれば胸水リポ蛋白分画でカイ

ロミクロンが検出されることで、診断される。エーテル添加での透明化やSudan III染色で脂肪滴が染色されることも、診断に有用である。分類はBessoneの分類¹⁾が有名であり、先天性、手術後外傷性、非手術後外傷性、非外傷性に分けられる。病因としてはDoerrらによると外傷性が50%、非外傷性が44%を占めるとされる²⁾。外傷性には頸部や胸部の手術や交通外傷、激しい咳嗽などが、非外傷性には悪性腫瘍、リンパ腫、リンパ脈管筋腫症、肝硬変、サルコイドーシス、キャッスルマン病などがある。乳糜胸水は主に胸管の破綻によって生じ、乳糜腹水の胸腔への移行によって生じることもある。解剖学的には胸管は乳糜槽から横隔膜の大動脈裂孔を通り第5胸椎レベルに至るまで大動脈と奇静脈の間を上行したのちに、食道の後ろを通り左後縦隔に入り左静脈角に注ぐ³⁾。胸腔内での第5胸椎以下での胸管の破綻により右側の乳糜胸水が出現するといわれており、胸管を流れる1日のリンパ液の量は1,500~2,400 ml/日とされる¹⁾。

一般に乳糜胸水が持続すると免疫グロブリン、リンパ球、蛋白、脂溶性ビタミンが漏出し、免疫不全、低栄養、

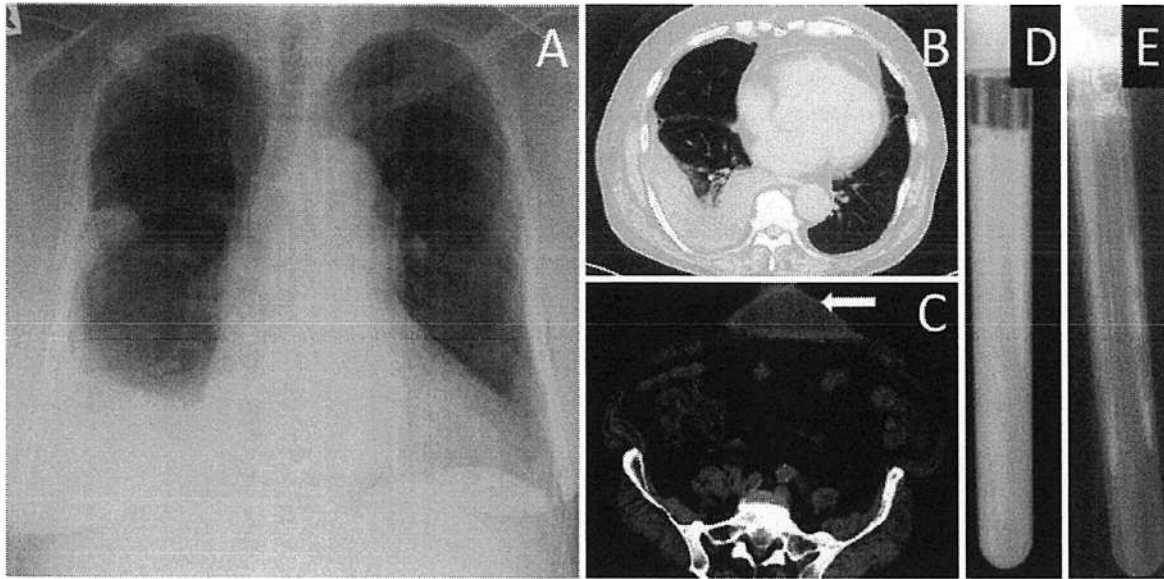


図1 入院時胸部X線写真(A)と胸部単純CT(B)、右側の胸水貯留を認める。(C)腹部単純CT、腹壁下に紡錘状の低吸収域(矢印)を認める。(D)右胸水穿刺で得られた排液。(E)腹壁の低吸収域に対し穿刺を行い得られた排液。

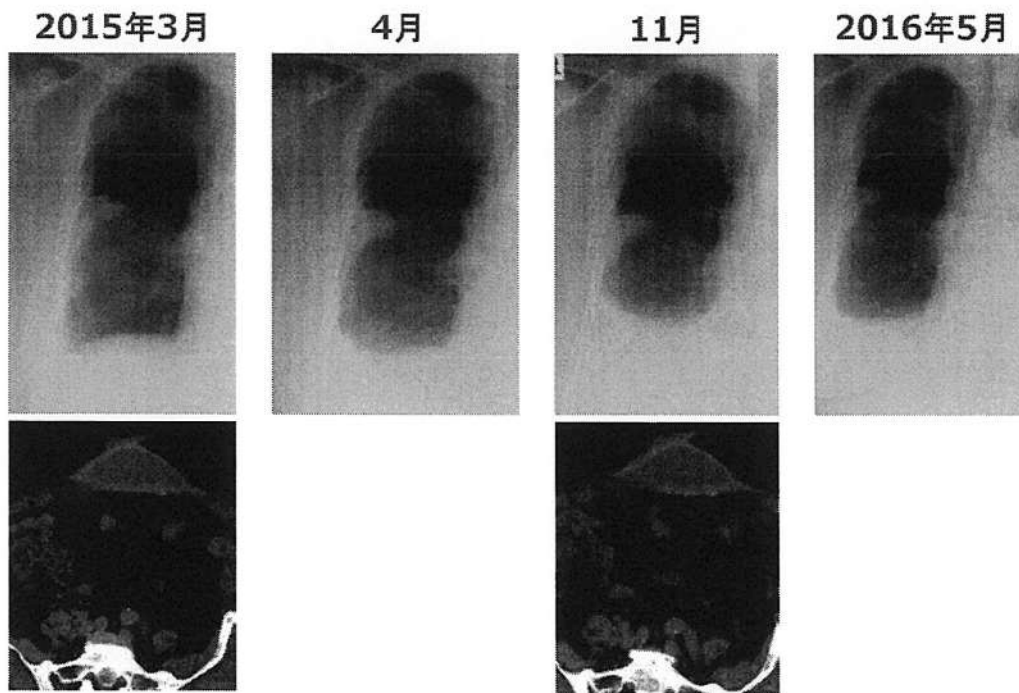


図2 乳糜胸水と腹壁の乳糜液の推移

循環血漿量の低下を招くため、治療が必要となる。治療は大きく保存的治療と外科的治療に分けられ、保存的加療では脂肪制限食、中鎖脂肪酸の摂取や胸膜癒着術が行われる。外科的治療は胸管結紮術が行われ、適応についてはSelleらの基準があり⁵⁾、成人で1.5L/日以上乳糜漏出が5日以上持続する場合や保存的治療を2週間行っ

ても減少しない場合、また栄養状態が悪化した場合に適応となる。

一方、非外傷性乳糜胸であれば原疾患の治療が最も重要とされ、サルコイドーシスではステロイド、悪性腫瘍では化学療法、リンパ脈管筋腫症ではシロリムス(sirrolimus)が有効^{6,7)}とされる。また、その他の内科的治療と

してオクトレオチド (octreotide)^{8,9)}の有用性も報告されている。

本症例は術後外傷性の乳糜胸水と考えられるが、胸部の手術である肺切除後でも乳糜胸水の発症頻度は0.5%¹⁰⁾といわれ、比較的まれである。乳糜胸腹水を同時に認める例は肝硬変やネフローゼ症候群の症例で少ないながら散見されるが、腹部大動脈瘤術後に乳糜胸腹水を認める症例はほとんどない¹¹⁾。まして今回のように、腹部大動脈瘤術後に腹水貯留を伴わず乳糜胸水と腹壁に乳糜液貯留を認めた症例は過去に報告がなく、非常に貴重な症例である。

本症例の乳糜胸水の機序にはさまざまな可能性が考えられる。術後に発症したことから、直接的な胸管の損傷の影響も検討したが、胸腔内操作は本症例では行われておらず、腹水貯留も認めなかった。また、直接的な胸管損傷であれば食事療法のみでのコントロールは困難だと考えられ、その可能性は低いと考えた。直接損傷以外の乳糜胸水の症例報告について検討したところ、頸部郭清術中の胸管損傷に対して胸管結紮を施行した後に乳糜胸を生じたという報告¹²⁾があった。この報告では胸管結紮による内圧上昇により胸管へ連なるリンパ管内を乳糜液が逆流し、胸膜から漏出したとの機序を考えており、その根拠にリンパ管シンチグラフィで両足背より皮下注入した^{99m}Tc-rhenium colloidが1時間後には乳糜槽から上行し、縦隔内を満たすことなく胸腔内に移行したことを挙げていた。このような症例報告を踏まえ、我々は本症例の乳糜胸水貯留の機序として、①術前は大動脈瘤により胸管が圧排されリンパ液がうっ滞し、リンパ管の側副路が発達する一方で胸管が萎縮、②術後胸管の圧排が解除され、偏食により多量のリンパ液が胸管に流入、③流入したリンパ液の圧で胸管が破綻、もしくは一部が胸管から胸膜のリンパ管へ逆流、④乳糜液が胸腔内に貯留、との流れを考えた。腹壁の乳糜液の貯留も同様に、胸管から側副路を介し腹壁のリンパ管から乳糜液が漏出したと考えている。開腹による直接的な腹壁のリンパ管の損傷や創部の脆弱化に加え、もともと臍ヘルニアがあり肥満で腹圧が高く、術後にメッシュを留置していることなども複合的に作用したと思われる。胸管と側副路の関係についてはRossら¹³⁾の報告がある。奇静脈、肋間静脈、腰静脈などとの間に胸管は側副循環を持つとされ、胸管内圧の上昇は静脈系との吻合の多寡と関連している。本症例では、術前に発達していた大動脈瘤を越える側副路と、術後に逆流が起きた経路は異なると考えられ、圧がかかる部位が変わったため、静脈との吻合箇所が少ない所から漏出したと推察される。

本症例では同意が得られず施行できなかったが、リンパ管造影、リンパ管シンチグラフィや手術を行うことで

リンパ漏出部を特定できた可能性がある。リンパ管造影や足背放射性同位元素 (RI) 投与のリンパ管シンチグラフィは特に胸管の描出に優れ、乳糜液の貯留を引き起こした経路を確認できる。時系列を追い、先に縦隔内を満たすことなく胸腔内に移行する所見があれば、胸管損傷ではなく逆流による乳糜液の漏出がより強く疑われる。リンパ管造影では施行後に乳糜瘻が治癒したとの報告¹⁴⁾もあり、治療的にも試みる意義はある。そのほか、経口RI投与方法^{15,16)}のリンパ管シンチグラフィもあり、胸管以外の小腸リンパ管などからの漏出の場合により有用である。これによりリンパ液の漏出が腸管由来かどうかを判断することができれば、治療における食事療法の重要性がより強調される。また、手術は胸膜や縦隔の線維化や漏出部の有無など肉眼的所見も得られ、非常に有用である。本症例でも悪化するようなら診断的にも治療的にもリンパ管造影、リンパ管シンチグラフィ、手術などを再提案する必要がある。

ただ、もちろん手術とは関連なく、偶然術後に発症した特発性乳糜胸である可能性は否定できない。しかし、術後早期に施行された単純CTで一部被包化された胸水と開創部の腹壁下に液体貯留を認めた。ともに穿刺されていないため性状は不明だが、陰影が類似しており術後早期の時点ですでに乳糜液が貯留していた可能性がある。両部位に乳糜液の貯留を同時期に認めた点からも、何らかの手術の影響があったと考えている。

我々は、乳糜腹水を認めず乳糜胸水と腹壁への乳糜液貯留とを同時にきたした、非常にまれな症例を経験した。腹部大動脈瘤に対する人工血管置換術や臍ヘルニア修復術が、乳糜胸水、腹壁への乳糜液貯留の原因となりうることを初めて報告した。術後に胸水貯留を認める場合は乳糜胸水の可能性も考え、積極的に穿刺する必要があると考える。

本論文の要旨は、日本呼吸器学会第54回中国・四国地方会(2015年12月、松江)で発表した。

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) Bessone L, et al. Chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1971; 12: 527-50.
- 2) Doerr C, et al. Etiology of chylothorax in 203 patients. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 867-70.
- 3) Doerr CH, et al. Chylothorax. *Semin Respir Crit Care Med* 2001; 22: 617.
- 4) Macfarlane JR, et al. Chylothorax. *Am Rev Respir Dis* 1972; 105: 287.

- 5) Selle JG, et al. Chylothorax: indications for surgery. *Ann Surg* 1973; 177: 245-9.
- 6) Taveira-DaSilva AM, et al. Changes in lung function and chylous effusions in patients with lymphangioliomyomatosis treated with sirolimus. *Ann Intern Med* 2011; 154: 797.
- 7) 山内浩義, 他. シロリムスにより難治性乳糜胸腹水が制御できたリンパ管筋腫症の1例. *日呼吸誌* 2016; 5: 101-5.
- 8) Kalomenidis I. Octreotide and chylothorax. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12: 264.
- 9) Al-Zubairy SA, et al. Octreotide as a therapeutic option for management of chylothorax. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 679.
- 10) Sarsam MA, et al. Postpneumonectomy chylothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 689-90.
- 11) Ly TY, et al. Images in clinical medicine. Chylothorax and chyloperitoneum. *N Engl J Med* 2005; 353: 616.
- 12) 柴 裕子, 他. 左頸部郭清術後の胸水貯留. *頭頸部腫瘍* 1989; 15: 165-9.
- 13) Ross JK. A review of the surgery of the thoracic duct. *Thorax* 1961; 16: 12-21.
- 14) 植村 守, 他. リビオドールリンパ管造影にて治癒した食道がん術後難治性乳糜胸水の1例. *日消外会誌* 2005; 38: 7-12.
- 15) Qureshy A, et al. Thoracic duct scintigraphy by orally administered I-123 BMIPP: normal findings and a case report. *Clin Nucl Med* 2001; 26: 847-55.
- 16) Kettner BI, et al. Scintigraphic localization of lymphatic leakage site after oral administration of iodine-123-IPPA. *J Nucl Med* 1998; 39: 2141-4.

Abstract

A case of chylothorax with chylous effusion just below the abdominal wall after surgery of abdominal aortic aneurysm

Toshihito Otani, Mayuka Yamane and Yojiro Onari
Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital

A 69-year-old man presented at a local clinic because of shortness of breath. He was found to have pleural effusion and was referred to our hospital for further evaluation. An examination of pleural effusion revealed a milky-white, chylous fluid with increased triglycerides. He had a surgical history of abdominal aortic aneurysm a year ago. Computed tomography of the abdomen revealed to have a low density area just below the abdominal wall. A needle aspiration of this lesion revealed a milky fluid with a high concentration of triglyceride. These effusions were resolved by adherence to a low-fat-diet. The influence of the development of collateral channels associated with the exclusion of the thoracic duct according to an abdominal aortic aneurysm was considered large.

<呼吸器内科>

①横紋筋肉腫の混在を有した混合型小細胞肺癌の1例

②山根 真由香

③大谷 俊人、大成 洋二郎

④肺癌

⑤57:320-324、2017

横紋筋肉腫の混在を有した混合型小細胞肺癌の1例

山根真由香¹・大谷俊人¹・大成洋二郎¹

A Rare Case of Small Cell Lung Carcinoma Combined with Rhabdomyosarcoma

Mayuka Yamane¹; Toshihito Otani¹; Yojiro Onari¹¹Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Combined small cell lung carcinoma (CSCLC) is histologically classified as small cell lung carcinoma (SCLC) containing non-small cell carcinoma. CSCLC mostly contains large cell neuroendocrine carcinoma or adenocarcinoma but rarely contains sarcoma. We report a rare case of CSCLC containing rhabdomyosarcoma. **Case.** A 75-year-old man with interstitial lung disease was diagnosed with small cell lung carcinoma (SCLC; cT2aN1M1a Stage IV) by bronchoscopy. He received a course of sequential chemotherapy (cisplatin and etoposide) and three courses of sequential chemotherapy (carboplatin and etoposide). The treatment resulted in a partial remission, and the patient was followed up. After eight months, the patient was admitted for progressive dyspnea. Chest computed tomography (CT) showed a diffuse lesion of elevated density in the left lung. He was diagnosed with an acute exacerbation of interstitial pneumonia and was treated with methylprednisolone pulse therapy (1000 mg/day). Despite being given methylprednisolone pulse therapy twice, the patient died of progressive respiratory failure. At autopsy, an examination of the lungs showed that a portion of the SCLC contained multinucleated cells; immunohistochemistry revealed that this region was positive for desmin and myoD1. These results indicated that the multinucleated cells represented rhabdomyosarcoma. Based on the results of a histopathological examination, we diagnosed CSCLC with an element of rhabdomyosarcoma. According to previous reports in the literature, cases of CSCLC containing rhabdomyosarcoma are very rare. **Conclusion.** It is possible for CSCLC to contain multiple types of cancer. Consequently, it is very important to diagnose CSCLC, in order to select the most appropriate therapy and to estimate the prognosis as accurately as possible.

(JJLC. 2017;57:320-324)

KEY WORDS — Combined small cell lung carcinoma, Small cell lung carcinoma, Rhabdomyosarcoma

Corresponding author: Mayuka Yamane.

Received March 10, 2017; accepted May 12, 2017.

要旨 — **背景.** 小細胞肺癌の中で非小細胞癌の成分を含む小細胞癌は、混合型小細胞肺癌と定義されている。混在する腫瘍は大細胞神経内分泌癌や腺癌が多く、肉腫の混在はほとんど報告がない。今回、我々は横紋筋肉腫の混在を有した混合型小細胞肺癌の症例を経験し、非常に稀であるため報告する。**症例.** 75歳男性、間質性肺炎合併の小細胞肺癌 (cT2aN1M1a Stage IV) に対してシスプラチンとエトポシド併用療法 (CDDP+VP-16)、カルボプラチンとエトポシド併用療法 (CBDCA+VP-16) を4

コース施行した。Partial remissionとなり外来で経過観察していたが、間質性肺炎の急性増悪にて状態が悪化し死亡した。病理解剖で小細胞癌の中に横紋筋肉腫の混在を有し、混合型小細胞肺癌と診断した。**結論.** 混合型小細胞肺癌は様々な腫瘍を混在する可能性があり、その診断は治療法の選択や予後の判断に関わるため重要である。

索引用語 — 混合型小細胞肺癌, 小細胞肺癌, 横紋筋肉腫

¹マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科.
論文責任者: 山根真由香.

受付日: 2017年3月10日, 採択日: 2017年5月12日.

はじめに

肺癌取扱い規約の第8版では、小細胞肺癌 (small cell lung carcinoma; SCLC) の特殊型として混合型小細胞肺癌 (combined small cell lung carcinoma; CSCLC) が分類されており、非小細胞癌の成分を含む小細胞癌と定義されている。¹ 混在する腫瘍は大細胞神経内分泌癌や腺癌が多く、肉腫の混在はほとんど報告がない。今回、SCLC と診断して化学療法を施行し奏効していたが、間質性肺炎の急性増悪で死亡し、その病理解剖で横紋筋肉腫の混在を有した CSCLC と診断した。横紋筋肉腫の混在は他に報告がなく非常に稀であるため、報告する。

症例

症例：75歳，男性。

主訴：息切れ。

既往歴：高血圧症，前立腺肥大症。

喫煙歴：15本×50年，73歳より禁煙していた。

現病歴：2014年8月に間質性肺炎合併のSCLC (cT2aN1M1a, Stage IV) と診断され，シスプラチン (CDDP, 80 mg/m², day 1) + エトポシド (VP-16, 100 mg/m², day 1~3) を開始された。腎機能障害が出現したため，2コース目からはCDDPをカルボプラチン (CBDCA, AUC 5) に変更され，4コース終了後の効果判定は partial remission (PR) となり，以降は外来で経過観察されていた。2015年8月，息切れと発熱が続き，胸部CTにて肺癌の増悪，間質性肺炎の急性増悪が認められたため，加療目的で入院となった。

現症：身長167 cm，体重63 kg，体温38.1℃，脈拍70回/分，整，血圧124/64 mmHg，呼吸36回/分，SpO₂ 86%

(室内気)。呼吸音は両側肺野にて fine crackles を聴取し，心音は整で雑音聴取せず，下腿浮腫は認めず。

検査所見：CRP 14.52 mg/dl と上昇し，KL-6 948.0 U/ml と高値を認めた (Table 1)。

胸部X線写真：右下肺野に腫瘍影を認め，左肺全体にすりガラス影を認めた (Figure 1)。

胸部CT：3か月前と比較して右下葉の腫瘍影は増大し，左肺全体にすりガラス影を認めた (Figure 2)。

入院後経過：SCLC に対しては積極的な治療は行わない方針として，間質性肺炎の急性増悪にはステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1000 mg) を3日間施行し，その後はプレドニゾロン 30 mg に減量し継続した。第10病日に呼吸状態が悪化し，胸部X線写真で左肺優位にすりガラス影の悪化を認めたため，再度ステロイドパルス療法を3日間施行した。ステロイドを減量し継続していたが，呼吸状態は改善なく，第17病日に死亡した。

剖検所見：右S¹⁰に5×5×4 cmの腫瘍を認めた。組織学的には小細胞癌で，N/C比の高い小型の細胞がびまん性，索状に配列し増殖していた。免疫染色ではシナプトフィジン，クロモグラニン A，CD56が陽性となり，小細胞癌を示していた。腫瘍の大部分が小細胞癌であるが，一部に小細胞癌以外の紡錘形や多角形の細胞が増殖しており，その中に多形性の好酸性細胞質を有する細胞や巨細胞を認め，肉腫様形態が見られた。これらの部分の免疫染色はアスミンと myoD1 が陽性となり，横紋筋肉腫と診断した。横紋筋肉腫の中のごく一部は，上皮性腫瘍で陽性となり非上皮性腫瘍では陰性となるサイトケラチンが陽性となっており，上皮性腫瘍から横紋筋肉腫へ分化していると考えられた (Figure 3)。以上の所見より，横紋筋肉腫の混在を有した CSCLC と診断した。

Table 1. The Laboratory Data on Admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	8590/μl	AST	29 IU/l	CRP	14.52 mg/dl
Ne	89.0%	ALT	17 IU/l	GLU	179 mg/dl
Ly	8.5%	LDH	453 IU/l	HbA1c	6.8%
Mo	1.5%	ALP	249 IU/l	BNP	92.0 pg/ml
Eo	1.0%	γ-GTP	26 U/l	KL-6	948.0 U/ml
RBC	349×10 ⁴ /μl	CK	63 U/l	CEA	5.46 ng/ml
Hb	10.2 g/dl	T-Chol	156 U/l	NSE	49.5 ng/ml
Plt	19.9×10 ⁴ /μl	TP	6.9 g/dl	Pro-GRP	604.2 pg/ml
		ALB	3.1 g/dl		
		BUN	19.3 mg/dl		
		Cr	0.93 mg/dl		
		Na	126.9 mEq/l		
		K	3.83 mEq/l		
		Cl	91.2 mEq/l		
		Ca	9.0 mEq/l		

考 察

肺癌取扱い規約の第8版においてCSCLCは、SCLCの特殊型として非小細胞癌の成分を含む小細胞癌と分類されている。¹ 頻度はSCLCの約2~28%と報告されており、²³ このように大きな幅があるのは、気管支鏡検査などによる微小検体では診断率が低く、手術や剖検にて診断されることが多いからである。Mangumら²によると、CSCLCとSCLCの臨床的な比較ではCSCLCの方が肺末梢に発生することが多く、LDHも低い傾向にあった

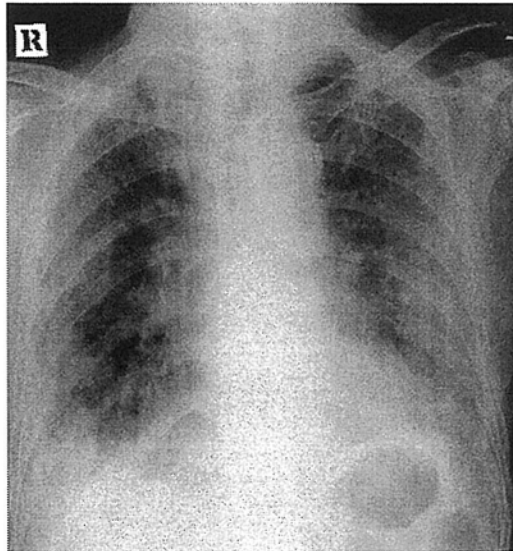


Figure 1. A chest X-ray obtained on admission shows a tumor in the right lower lung field. Reticular shadows were predominantly observed in the left lung field.

が、年齢、性別、performance status、病期分類に有意差はなく、類似していた。肺末梢に発生することより、気管支鏡検査では十分な組織量を得られ難く、内科的には診断率が低いことにつながると考える。混在する腫瘍の組織型は大細胞神経内分泌癌、腺癌が多く、Wallaceら⁴によると35症例のCSCLCに混在する腫瘍は80%が大細胞癌、17%が腺癌、3%が扁平上皮癌であった。肉腫の混在はほとんどなく、本症例のような横紋筋肉腫を混在した報告は、我々が検索した限りでは他に認められなかった。横紋筋肉腫は軟部肉腫の一つであり、肺原発としての肺横紋筋肉腫も稀であり、その増大速度は極めて速いとされている。⁵

こういった上皮性腫瘍である癌と間葉系腫瘍である肉腫が混在する腫瘍の組織発生についてはいまだ議論が多く、1) 上皮性腫瘍説、2) 幹細胞由来説、3) 偽肉腫様間質反応説、4) 腫瘍衝突説、などが挙げられている。⁶ ここで重要となるのは1)~3)のような単一細胞由来による腫瘍と考えるのか、4)のような複数の細胞由来による腫瘍と考えるべきなのかということである。Thompsonら⁷によると、癌肉腫の癌成分と肉腫成分の発生についてPCR法を用いて検討した結果は、癌成分と肉腫成分の両成分は単一の幹細胞由来であった。また、肺癌肉腫の癌成分と肉腫成分におけるp53のpoint mutationの検討から、両成分は同一起源の細胞に由来することが示唆されている。⁸ これらのことより、現在では1)~3)の単一の幹細胞が上皮系、間葉系へと分化するという説が有力である。その中でも、1)のような単一の幹細胞が遺伝子変異により上皮性の癌腫を経て肉腫成分に分化するという説が、より重要視されている。⁹ 本症例においても、初診時は気管支鏡検査にてSCLCとの診断を得て、剖検での病理結果は横紋筋肉腫の混在を有したCSCLCで

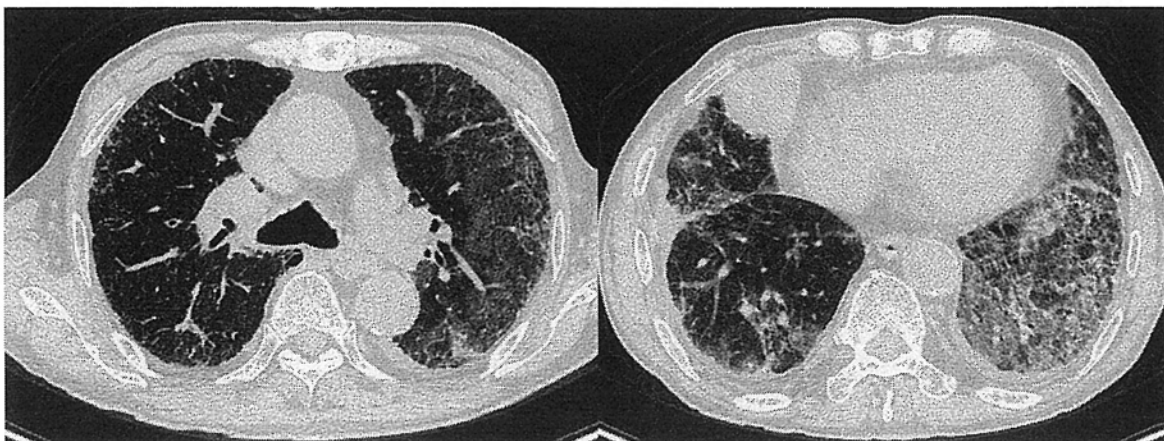


Figure 2. A chest computed tomography scan obtained on admission shows a tumor in the right S⁸ with right pleural effusion and reticular shadows in the left lung field.

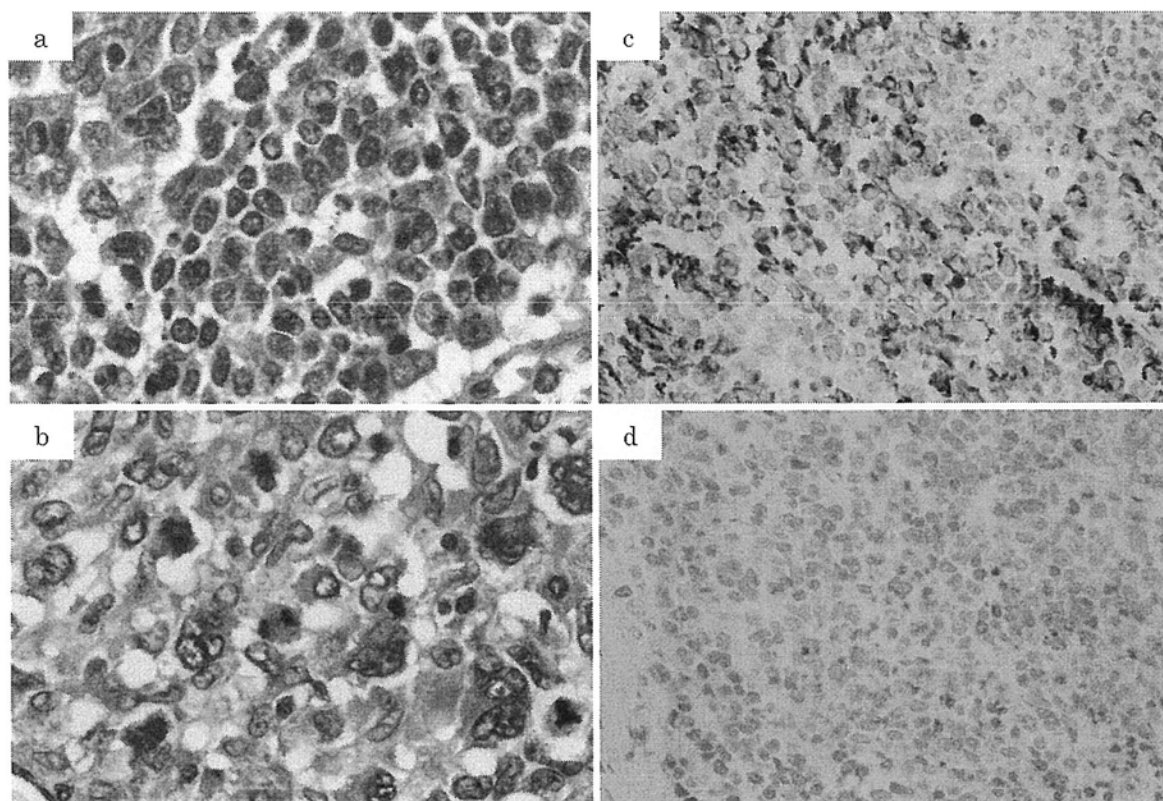


Figure 3. The histopathologic findings. Hematoxylin and eosin staining (a). Part of the tumor contained multinucleated cells that differed from SCLC (b). The multinucleated cells were desmin-positive (c) and myoD1-positive (d).

あった。初診時診断が気管支鏡検査による微小検体であるため、横紋筋肉腫の混在を指摘できなかった可能性もある。しかし、肺横紋筋肉腫の進行が迅速であることを考慮すると、初診より横紋筋肉腫があったとすれば1年経過した後の剖検時に一部しか肉腫成分が認められず、進行が緩徐である。ゆえに、この1年の経過の中で化学療法などの刺激により遺伝子変異が起り、SCLCの一部が横紋筋肉腫に分化した可能性が考えられた。非上皮性腫瘍では陰性になるサイトケラチンが横紋筋肉腫成分の一部で陽性であったことから、SCLCから横紋筋肉腫への分化の過程であったことが推察できる。これらのことより本症例は、断定することは困難であるが¹⁾の上皮性腫瘍説による可能性が高いと考える。

CSCLCの治療法はSCLCの治療法に準じるとされている。SCLCに対する標準的治療は化学放射線療法となっているが、臨床病期I期については外科切除を含めた集学的治療で治癒が期待できるものもある。CSCLCの平均生存期間は8~16.8か月とされており、^{2,10)} Mangumら²⁾はCSCLCとSCLCとの予後に有意差を認めなかったと報告している。しかし、これは手術症例における報告であり、進行癌における予後の比較はされてい

ない。進行CSCLCにおける化学療法はSCLCより反応性が劣るとされているため、¹¹⁾ 進行癌の予後はCSCLCの方が悪い可能性が考えられる。本症例ではCBDCA+VP-16併用療法の反応性が良好でPRになった。しかし、もし間質性肺炎の急性増悪が出現せず生存できたとして、肺癌が増悪し2nd lineの化学療法を施行した時、横紋筋肉腫を混在していることにより化学療法の反応性が悪くなる可能性もあり、予後不良であったと予想される。

SCLCはcomplete remission (CR) になったとしても再発しやすく、再発後は抗癌剤への耐性化を示すものが多い。それはSCLCの生物学的不均一性¹²⁾と、化学療法のclonal selectionにより耐性細胞が残存すること、もしくは化学療法を繰り返しているうちに腫瘍細胞が抗癌剤に対して多剤耐性を獲得すること¹³⁾によって、耐性クローンが増殖して再発を来し耐性化を持つと想定されている。これに加えて、今回のように非小細胞癌を合併することで、合併する組織型の性質によってはさらに化学療法の反応が不良となることが考えられる。このように治療法の選択、再発や薬剤への耐性化なども含めて予後の判断にも関わるものであるため、SCLCの中からCSCLCであることを診断することはとても重要である。今後、

肉腫合併の症例における治療法の確立を期待したい。

結 語

今回、我々は横紋筋肉腫の混在を有したCSCLCの1例を経験した。組織診断は治療方針や予後に関わる重要な因子であり、診断時のみならず、経過中においても再考すべき重要なものである。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし。

謝辞：本症例において病理診断および免疫組織学染色における労をとってくださいました。広島大学病理診断科のアマティア・ヴィシュワジート先生に深甚なる謝意を表明します。

REFERENCES

1. 日本肺癌学会. 臨床・病理 肺癌取扱い規約. 第8版. 東京：金原出版：2017.
2. Mangum MD, Greco FA, Hainsworth JD, Hande KR, Johnson DH. Combined small-cell and non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 1989;7:607-612.
3. Nicholson SA, Beasley MB, Brambilla E, Hasleton PS, Colby TV, Sheppard MN, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): a clinicopathologic study of 100 cases with surgical specimens. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:1184-1197.
4. Wallace AS, Arya M, Frazier SR, Westgate S, Wang Z, Doll D. Combined small-cell lung carcinoma: An institutional experience. *Thorac Cancer*. 2014;5:57-62.
5. 木田陽子, 片上信之, 富井啓介, 石原享介, 高橋 豊, 今井幸弘. 血性胸水貯留で発症し診断に難渋した肺横紋筋肉腫の1例. *日呼吸会誌*. 2009;47:404-409.
6. 森永正二郎. 癌肉腫の組織発生—序論—. *病理と臨床*. 1996;14:1108-1115.
7. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1996;20:277-285.
8. Holst VA, Finkelstein S, Colby TV, Myers JL, Yousem SA. p53 and K-ras mutational genotyping in pulmonary carcinosarcoma, spindle cell carcinoma, and pulmonary blastoma: implications for histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1997;21:801-811.
9. Dacic S, Finkelstein SD, Sasatomi E, Swalsky PA, Yousem SA. Molecular pathogenesis of pulmonary carcinosarcoma as determined by microdissection-based allelotyping. *Am J Surg Pathol*. 2002;26:510-516.
10. Fukui T, Tsuta K, Furuta K, Watanabe S, Asamura H, Ohe Y, et al. Epidermal growth factor receptor mutation status and clinicopathological features of combined small cell carcinoma with adenocarcinoma of the lung. *Cancer Sci*. 2007;98:1714-1719.
11. Kasimis BS, Wuerker RB, Hunt JD, Kaneshiro CA, Williams JL. Relationship between changes in the histologic subtype of small cell carcinoma of the lung and the response to chemotherapy. *Am J Clin Oncol*. 1986;9:318-324.
12. Carney DN, Gazdar AF, Nau M, Minna JD. Biological heterogeneity of small cell lung cancer. *Semin Oncol*. 1985;12:289-303.
13. Riordan JR, Ling V. Genetic and biochemical characterization of multidrug resistance. *Pharmacol Ther*. 1985;28:51-75.

<呼吸器内科>

①保存的治療を行った初発の原発性自然気胸の再発リスク因子の検討

②山根 真由香

③齊藤 尚美、大成 洋二郎

④呼吸器内科

⑤32(4):406-410, 2017

保存的治療を行った初発の原発性自然気胸の再発リスク因子の検討*

山根真由香** 齊藤尚美** 大成洋二郎**

Key Words : primary spontaneous pneumothorax, risk factor, conservative therapy

緒言

気胸の治療は安静、単純穿刺、ドレナージなどの保存的治療や外科的治療が選択されているが、明確なガイドラインは作成されていない。原発性自然気胸に対して、保存的治療だけを行った後の再発率は約30%と報告されている¹⁾。再発した場合、保存的治療だけではさらに再発する確率が高くなるため、外科的治療を行うことが推奨されている。原発性自然気胸はすべての症例で再発する可能性があるが、再発リスク因子が予測できれば初発時より積極的に外科的治療も検討できる。そのため、初発時に保存的治療を施行した原発性自然気胸症例を再発した群と再発しなかった群に分けて、臨床的特徴と再発リスク因子について後方視的検討を行った。

対象と方法

1. 対象

2011年4月から2016年3月までの5年間に当院で初発の原発性自然気胸と診断し入院した73例のうち、保存的治療(安静、胸腔ドレナージ)を施行して改善した57例(78.0%)を対象と

した。保存的治療で改善せず、外科的治療を施行した22例(22.0%)は除外した。全症例に対して18か月以上の観察期間を設け、各症例の観察期間は1~67か月で平均観察期間は31.1か月であった。気胸発症以前にCOPD、肺気腫や間質性肺炎と診断されている症例は除外した。

2. 方法

今回の検討は入院加療した症例を対象とし、治療については軽症の症例は安静での経過観察、中等症や重症の症例はすべて胸腔ドレナージを施行した。対象症例を再発した群と再発しなかった群に分けて、年齢、性別、BMI、喫煙歴の有無、病変側、対側肺の気胸既往の有無、重症度、CTで確認できたプラの有無における再発率について検討した。年齢については、自然気胸の再発率が有意に高くなると報告されている²⁾25歳をカットオフとした。BMIは他の文献では検討されておらず、平均値である19 kg/m²をカットオフとした。重症度については気胸の虚脱度で分類し、肺尖が鎖骨レベルまたはそれより頭側にあるものを軽症、完全虚脱またはこれに近いものを重症、軽症と重症の中間程度を中等症とした。プラについては、プラの大きさと数が再発にどの

* A clinical study on risk factors of recurrence after conservative therapy for initial primary spontaneous pneumothorax. (Accepted August 24, 2017)

** Mayuka YAMANE, M.D., Naomi SAITO, M.D. & Yojiro ONARI, M.D.: マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科 [〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15]; Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Hiroshima 735-8585, JAPAN

ように影響しているか検討した。また、気胸発症から再発までの時間経過について検討した。

分析は年齢や性別などの各因子における再発率の比較、ブラの大きさと数による再発率については χ^2 検定を行い、 $P < 0.05$ で有意とした。

結 果

対象となった症例の背景を表1に示す。全症例57例中、男性は52名、女性は5名、平均年齢は37.3歳であった。15例(26.3%)に再発を認め、8例(14.0%)に対側肺の気胸既往があり、42例(73.7%)にCTでブラを認めた。また対象症例に対して行った保存的治療の内訳は、安静での経過観察が2例(3.5%)で、胸腔ドレナージが55例(96.5%)であった。

各因子の有無における再発率の比較を表2に示す。年齢や喫煙歴の有無については再発率に有意差はなく、対側肺の気胸既往があること($P < 0.01$)、CTでブラを認めること($P = 0.044$)で有意に再発率が高くなった。ブラを認めた症例において、ブラの大きさと数は再発率に影響を与えなかった(表3)。また、初発の原発性自然気胸発症から時間経過で見た再発率を図1に示す。再発症例では約8割が発症1年以内に再発していた。

表1 患者背景

症例数	57
再発 あり/再発なし	15/42
平均年齢(歳)	37.3±20.4
男性/女性	52/5
BMI(kg/m ²)	19.2±5.3
対側肺の気胸既往 あり/なし	8/49
喫煙歴 あり/なし	31/26
平均 Brinkman index	243±422
病変側 右側/左側	26/31
重症度 軽症/中等症/重症	7/32/18
ドレナージ平均日数(日)	5.8±4.2
CTでブラ あり/なし	42/15
平均観察期間(か月)	31.1±15.0

考 察

原発性自然気胸の人口10万人当たりの年間罹患率は、男性は18~74人、女性は6~12人程度であり³⁾、やせ型の若年者が多く、喫煙が重要な危険因子となっている⁴⁾。原発性自然気胸の治療としては安静、単純穿刺、胸腔ドレナージなどの保存的治療や胸腔鏡手術、開胸手術の外科的治療が選択されている。当院での原発性自然気胸の78.0%が保存的治療で改善したように、初発の原発性自然気胸の半数以上は外科的治療が不要なことが多い。このように、初発の原発性自然気胸に対する治療はまずは保存的治療を行い、再発したときに外科的治療を検討することが主と

表2 各リスク因子における再発率

	再発症例/対象症例	P値	オッズ比
年齢 <25歳	4/17	0.936	0.811
≥25歳	11/40		
男性	14/52	0.845	1.473
女性	1/5		
BMI <19 kg/m ²	8/25	0.577	1.680
≥19 kg/m ²	7/32		
喫煙歴 あり	8/31	0.836	0.944
なし	7/26		
病変側 右	9/26	0.317	2.205
左	6/31		
対側肺気胸既往 あり	6/8	<0.01	13.331
なし	9/49		
重症度 軽症	1/7	0.440	0.428
中等度~重症	14/50		
CTにてブラ あり	14/42	0.044	7.000
なし	1/15		

表3 プラの大きさと数による再発率

	再発症例 / 対象症例	P値	オッズ比
大きさ <10 mm	11/35	0.558	0.611
≥10 mm	3/7		
プラの数 1個	7/25	0.373	0.558
≥2個	7/17		

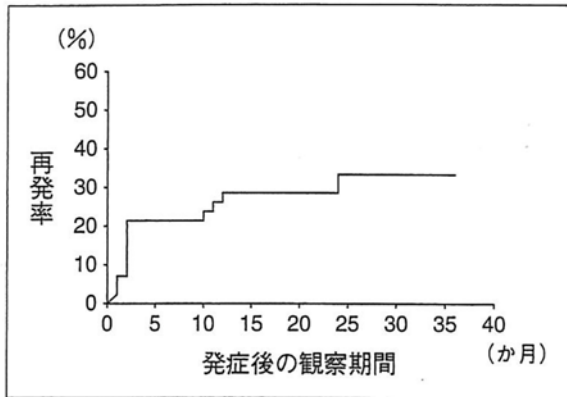


図1 発症からの時間経過で見た再発率

なっている。その一方で、保存的治療を行った原発性自然気胸の約30%は再発し¹⁾、1回再発した後の2回目の再発率は62%と上昇し、さらに3回目の再発率は83%まで高くなるとされている⁵⁾。そのため、胸腔鏡手術は低侵襲性という利点もあり、再発予防のために初発時より外科的治療を推奨する考えもある^{6)~8)}。実際、木下ら⁹⁾は初発時に外科的治療を行うことで入院期間の短縮と再発率の低下につながったと報告している。さらに開胸手術と比較して胸腔鏡手術は術後疼痛が軽減され、入院期間も短縮されている¹⁰⁾。これらより胸腔鏡手術による外科的治療がより選択しやすくなっている。今回、われわれは再発リスク因子が明らかになれば初発時から手術を推奨する指標となり臨床に有用であると考え、再発リスク因子の検討を行った。

近年では胸腔鏡手術が広く普及してきているため、術後の再発リスクについて検討する報告は多数みられるが、保存的治療を行った原発性自然気胸の再発リスク因子について検討した報告は少数である²⁾¹¹⁾。安藤ら²⁾は、2年以上の観察期間において年齢、性別、喫煙歴、病変側、気胸の程度、対側肺の気胸既往の有無、治療方法の違いによる原発性自然気胸の再発率の検討を行っ

ている。その結果は24歳以下、女性、喫煙歴がない、対側肺の気胸既往があることで再発率が有意に高くなることを報告している。Sadikotら¹¹⁾は、平均観察期間54か月において年齢、性別、身長、体重、喫煙歴、病変側、気胸の程度、治療方法の違いにおける再発率を比較検討し、女性と身長の高い男性が再発しやすいとしている。われわれもそれぞれの因子の有無における再発率を比較したが、前述のように年齢や性別、BMI、喫煙歴の有無は再発率に影響を与えず、CTでプラを認めること、対側肺の気胸既往があることで再発率は有意に高くなった。

プラは、なんらかの原因で肺から漏れ出した空気が肺表面の胸膜下にたまってできた袋状の組織である。正常胸膜よりも破れやすく、自然気胸の多くはこのプラが破れることによって発症するとされている。プラは長身でやせ型の男性、いわゆる気胸体型にできやすいとされているが、その機序は明らかではない。さらに、肺気腫が背景があるとプラは多発化し、巨大化する傾向がある。当院では気胸を発症した原因を検索するため、再発した際に切除すべきプラがあるかどうかについて確認するために、気胸症例は全例CTを撮影している。今回、当院の症例では42例(73.7%)にCTでプラを認めた。プラがある症例の中の14例に再発を認め、プラがない症例と比較して有意に再発率が高く、プラを有することが気胸の発症リスク因子になる可能性を考える。同様に木下⁹⁾らもCTでプラを認めることで再発率が高くなるとしており、プラがある症例では初発時から外科的治療を勧めることを推奨している。一方で、プラの個数や大きさは再発率に影響しないという報告もあり¹²⁾、Janssenらは¹³⁾、画像診断やプラの肉眼所見からも再発するかどうかを予想することは不可能としている。当院の症例でもプラの大きさと数は再発率に影響しておらず、プラと再

発については慎重な判断が必要である。また、胸腔鏡手術を行っても約10%は再発するとされており¹⁴⁾、胸腔鏡手術を行った若年者の再発率を20%と報告する施設もあり¹⁵⁾、胸腔鏡手術をした後の再発率は決して低いとはいえない。これらを考慮すると、初発の原発性自然気胸でブラを認めた症例すべてに外科的治療をすぐに行うのではなく、再発する可能性が高いことを患者に教育し、メリットとデメリットを踏まえて患者の希望があれば手術を行うべきであると考え。

さらに、今回の検討では対側肺の気胸既往があることがもう1つの再発リスク因子となった。片側の原発性自然気胸症例の対側肺の気胸罹患率は14.3%と報告されている¹⁶⁾。本検討でも対側肺の気胸既往がある症例は8例(14.0%)であり、その中の6例が再発している。対側肺に気胸既往があることが再発に影響する詳細は不明であるが、個々の症例における肺の硬化や脆弱性が影響している可能性が考えられる。

今回、われわれの検討ではCTでブラを認めることや対側肺の気胸既往があることで再発率が有意に高くなることが示唆された。当院では保存的治療後、定期的フォローは行ってはおらず、再発時に他院を受診するなど、再発症例を完全に確認しきれていない可能性はある。そのため、この検討にはなんらかのバイアスがかかっている可能性もあるため、気胸の再発リスク因子については慎重な検討が必要である。

結 語

保存的治療を行った原発性自然気胸はCTでブラを認めること、対側肺の気胸既往があることで再発率が高くなった。このような症例は特に1年以内は再発する可能性が高いことを患者に説明し、症状が変化した際にすぐに病院受診するように指導していくことが必要である。

文 献

- 1) Schramel FM, Postmus PE, Vanderschueren RG. Current aspects of spontaneous pneumothorax. *Eur Respir J* 1997; 10: 1372.
- 2) 安藤耕平, 前原孝光, 齋藤志子, ほか. 初発の原発性自然気胸を保存的治療した後の再発に関わる

因子の解析. *日呼外会誌* 2011; 25: 367.

- 3) Noppen M, Baumann MH. Pathogenesis and treatment of primary spontaneous pneumothorax: an overview. *Respiration* 2003; 70: 431.
- 4) Bense L, Eklund G, Wiman LG. Smoking and the increased risk of contracting spontaneous pneumothorax. *Chest* 1987; 92: 1009.
- 5) Gobbel W. Spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1963; 46: 331.
- 6) 渡部和巨, 篠崎伸明, 藤崎浩行, ほか. 自然気胸に対する局麻下日帰り手術60例の検討. *日胸外会誌* 1995; 43: 1443.
- 7) 大崎敏弘, 中橋 恒, 堀内芳夫, ほか. 自然気胸に対する手術療法の検討—術後再発と Quality of Life からの評価—. *日胸外会誌* 1992; 40: 80.
- 8) 田川 努, 伊藤重彦, 新海清人, ほか. 胸腔鏡下気胸手術症例の検討. *日胸外会誌* 1995; 43: 1502.
- 9) 木下貴裕, 前部屋進自, 櫻井照久, 岡村吉隆. 原発性自然気胸に対する治療とその成績. *日臨外会誌* 2003; 64: 1.
- 10) Waller DA, Forty J, Morritt GN. Video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy for spontaneous pneumothorax. *Ann Thorac Surg* 1994; 58: 372.
- 11) Sadikot RT, Greene T, Meadows K, Arnold AG. Recurrence of primary spontaneous pneumothorax. *Thorax* 1997; 52: 805.
- 12) Ouanes-Besbes L, Golli M, Knani J, et al. Prediction of recurrent spontaneous pneumothorax: CT scan findings versus management features. *Respir Med* 2007; 101: 230.
- 13) Janssen JP, Schramel FMNH, Sutudja TG, et al. Videothoracoscopic appearance of First and recurrent pneumothorax. *Chest* 1995; 108: 330.
- 14) 関谷 弘, 杉村久雄, 横山幸房, ほか. 自然気胸に対する胸腔鏡手術術後再発例の検討. *日臨外会誌* 1995; 56: 194.
- 15) Bertand PC, Regnard JF. Immediate and long-term results after surgical treatment of primary spontaneous pneumothorax by VATS. *An Thorac Surg* 1996; 61: 1641.
- 16) Huang TW, Lee SC, Cheng YL, et al. Contralateral recurrence of primary spontaneous pneumotho-

rax. Chest 2007 ; 132 : 1146.

<Abstract>

**A clinical study on risk factors of recurrence
after conservative therapy for initial primary
spontaneous pneumothorax.**

by

Mayuka YAMANE, M.D., Naomi SAITO, M.D.

and Yojiro ONARI, M.D.

from

Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital,
Hiroshima, JAPAN

Corresponding author: Mayuka YAMANE, M.D., De-
partment of Respiratory Medicine, Mazda Hospital,
2-15, Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun, Hiroshima
735-8585, JAPAN

Background : No guideline has been established for
primary spontaneous pneumothorax. We evaluated
clinical features and risk factors of recurrence after
conservative therapy for initial primary spontaneous
pneumothorax. Methods : We analyzed 57 patients

with an initial primary spontaneous pneumothorax
treated with conservative therapy and stratified them
into recurrent (15 patients) and non-recurrent (42
patients) groups. Results : The average age was 37.3
years old, and 52 patients were male. 8 patients had
a history of pneumothorax on the contralateral side,
and 42 patients reported the presence of bulla based
on the findings of a chest computed tomography scan.
The recurrence rate of spontaneous pneumothorax
was 26.3% (15/57). Patients showing the presence
of bulla and having a history of pneumothorax
on the contralateral side were associated with a
significantly higher recurrence rate on analysis. On
the other hand, the size and number of bulla were not
associated with the recurrence rate. Overall, 80% of
recurrences occurred within a year after conservative
therapy. Conclusion : It is necessary to keep in
mind the possibility of the recurrence of primary
spontaneous pneumothorax. We can conclude that
a higher recurrence rate is associated with the
presence of bulla and a history of pneumothorax on
the contralateral side.

* * *

<呼吸器内科>

①肺癌加療中に発症しDocetaxelが関与した薬剤性血小板減少症の1例

②山根 真由香

③大谷 俊人、大成 洋二郎

④癌と化学療法

⑤44:1025-1027、2017

肺癌加療中に発症し Docetaxel が関与した薬剤性血小板減少症の 1 例

山根真由香 大谷 俊人 大成洋二郎*

(*Jpn J Cancer Chemother* 44(11):1025-1027, November, 2017)

A Case of Lung Cancer Associated with Drug-Induced Immune Thrombocytopenia: Mayuka Yamane, Toshihito Otani and Yojiro Onari (*Dept. of Respiratory Medicine, Mazda Hospital*)

Summary

A Stage IV lung adenocarcinoma was diagnosed in the left upper lobe of an 81-year-old man 2.5 years ago. Following another form of chemotherapy, he then received docetaxel as fourth-line therapy. After 21 days of therapy, although his white blood cell count recovered, his platelet count decreased to 20,000/ μ L and continued to decrease. Subsequently, he was closely monitored without therapy, and eventually, his platelet count returned within the normal range after 112 days. Blood biochemistry and bone marrow paracentesis findings suggested the presence of paraneoplastic syndrome, idiopathic thrombocytopenic purpura, and drug-induced immune thrombocytopenia. It was difficult to distinguish between the presence of myelosuppression, carcinoma with bone marrow invasion, and paraneoplastic syndrome. This is believed to have resulted from a docetaxel-induced immune thrombocytopenia because, although the platelet count decreased after docetaxel chemotherapy, it eventually returned to normal levels without therapy. **Key words:** Lung cancer, Chemotherapy, Drug-induced immune thrombocytopenia (Received Jan. 30, 2017/Accepted Apr. 20, 2017)

要旨 症例は 81 歳，男性。肺腺癌に対してドセタキセル (docetaxel: DTX) 単剤療法を施行し，day 21 より血小板が減少し低値が続いた。経過観察で day 112 に基準値内に回復した。本症例では血小板減少の原因検索に苦慮したが，精査にて DTX が関与した薬剤性血小板減少症が考えられた。

はじめに

ドセタキセル (docetaxel: DTX) は肺癌に対する重要な抗癌剤の一つであり，副作用には骨髄抑制や浮腫，末梢神経障害などがある。また薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝されるため，同様に CYP3A4 で代謝される薬物とは相互作用が生じる可能性がある。本症例では，精査の結果 DTX が関与した薬剤性血小板減少症が疑われたため，非常に興味深く報告する。

I. 症 例

患者: 81 歳，男性。

主訴: 血小板減少。

既往歴: 高血圧症，前立腺肥大症。

内服薬: アゼルニジピン，レバミピド，ロキソプロフェン，デュタステリド，タムスロシン。

喫煙歴: 10 本×50 年間，79 歳より禁煙。

現病歴: 左上葉肺腺癌 (cT2N0M1a, Stage IV) EGFR 遺伝子変異陽性 (E746A750del) と診断し，ゲフィチニブ，ペメトレキセド，エルロチニブにて治療を行うも増悪傾向となり，DTX 単剤療法 (60 mg/m², 80 mg/body) を開始した。血小板数は DTX 投与前には 17.8×10⁴/ μ L と基準値内で，day 21 より減少し day 29 に 2.0×10⁴/ μ L と低下を認めたため，2 コース目は中止し精査加療目的で入院となった。

入院時現症: 体温 37.5℃，脈拍 80 回/min，血圧 110/70 mmHg，経皮的動脈血酸素飽和度 (室内気) 91%。聴診で肺雑音なし，心雑音聴取せず。腹部は平坦・軟，肝脾は触知せず。全身に紫斑は認めず。

入院時検査所見 (表 1): 血小板数は低値であったが，他の血球数は基準値内であった。播種性血管内凝固 (disseminated intravascular coagulation: DIC) は DIC

* マツダ株式会社マツダ病院・呼吸器内科

表 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	10,620/ μ L	TP	7.9 g/dL	CRP	0.99 mg/dL
Neut	59.5%	Alb	3.7 g/dL	CEA	7.17 ng/mL
Lymph	23.0%	AST	22 IU/L	KL-6	2,110 U/mL
Mono	3.5%	ALT	13 IU/L	Glu	200 mg/dL
Eosino	12.5%	LDH	254 IU/L	HbA _{1c}	6.4%
Baso	0.5%	ALP	330 IU/L	TSH	2.61 μ IU/mL
RBC	536 \times 10 ⁴ / μ L	γ -GTP	16 IU/L	ft3	0.98 pg/mL
Hb	14.9 g/dL	T-Bil	0.64 mg/dL	ft4	5.91 ng/dL
Hct	46.9%	BUN	13.6 mg/dL	ANA	(-)
Plt	2.0 \times 10 ⁴ / μ L	Cr	0.76 mg/dL	RA	17.3 IU/mL
Coagulation		Na	136.5 mEq/L	抗 DNA 抗体	5.4
PT	13.4 s	K	4.24 mEq/L	抗 CL β ₂ GP1	(-)
APTT	38.2 s	Cl	103.6 mEq/L	<i>H. pylori</i> 抗体*	(-)
FDP	6.5 μ g/mL			PA-IgG 抗体	(-)
D-dimer	3.0 μ g/mL				

*抗ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体

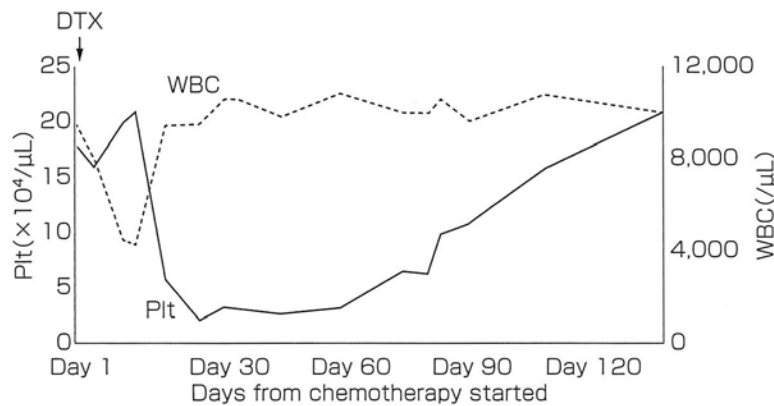


図 1 Clinical course

スコア 3 点で診断基準を満たさなかった。

画像所見: 胸部～骨盤部 CT では DTX 投与前と比較して腫瘍は変化していない。また、肝萎縮や脾腫は認めない。

臨床経過: 発熱などの感染徴候はなく、肝胆道系酵素は異常なく脾腫も認めなかった。好酸球数は軽度高値であるが、以前より増減があり今回は関連がないとした。血小板関連 IgG (platelet-associated IgG: PA-IgG)、ヘリコバクター・ピロリ IgG 抗体も陰性であり、各種自己抗体も陰性であった。骨髓検査では巨核球の減少はなく、巨核球内の血小板付着は少なかった。悪性所見もなく他の血球に異常はなかったため、骨髓抑制や癌の骨髓浸潤、血液疾患は除外した。

入院後は血小板減少が進行することなく、凝固系も悪化しなかった。経過観察で day 78 より徐々に血小板は増加し、day 112 には基準値内まで回復した (図 1)。その後は他の化学療法を継続しているが、血小板減少は認めていない。

II. 考 察

肺癌加療中に血小板減少を来す原因としては、抗癌剤の主要な副作用である骨髓抑制や癌の骨髓浸潤、DIC の頻度が高く、感染や腫瘍随伴症候群、薬剤性の可能性もあげられる。時には血液疾患や膠原病、特発性血小板減少性紫斑病 (idiopathic thrombocytopenic purpura: ITP)、脾機能亢進などを偶発的に合併することもある¹⁾。本症例では、骨髓検査にて骨髓抑制時に特徴的な所見である巨核球の減少はなく、巨核球内の血小板付着が少ないことから骨髓抑制の遷延ではなく免疫性に血小板減少が起こっていると考えられ²⁾、腫瘍随伴症候群や ITP、薬剤性の血小板減少症が鑑別としてあげられた。

腫瘍随伴症候群としての血小板減少症は、発癌がトリガーとなって自己免疫性に血小板破壊を起こし、原発部位は肺癌、乳癌、大腸癌があげられている³⁾。多くの報告^{4,5)}で腫瘍発見時に血小板減少を認め、経過は腫瘍の病勢に比例し、肺癌切除術後⁴⁾や化学放射線療法後⁵⁾の肺

癌寛解とともに血小板減少も寛解したとされている。本症例では治療経過中に発症し、肺癌病勢の変化はなく血小板が回復してきたことから否定的と考えた。

ITP の合併について否定はできないが、出血傾向は認めず、PA-IgG が陰性であることや ITP 自体が除外診断であるため²⁾、本症例では可能性は低いとした。

薬剤性については、本症例では新規薬剤である DTX 投与後に血小板減少を来しており、DTX による薬剤性血小板減少症の可能性を考えた。血小板減少を来す薬剤には様々なものがあり、原因となる薬剤を断定し難いことが多い⁶⁾。DTX による薬剤性血小板減少症の報告は、われわれが検索した限りではなく抗癌剤自体の報告もほとんどないが、これは骨髄抑制による血小板減少を第一に考えるため薬剤性が隠されている可能性がある。唯一、オキサリプラチンは抗血小板抗体の産生により血小板減少を来すことが報告されている⁷⁾。

他の薬剤については、当初は腫瘍随伴症候群を疑っていたため DTX 投与前から内服薬の変更や中止はせず継続していた。今回の内服薬ではレバミピドとロキソプロフェンは血小板減少の副作用が指摘されているが、結果的に 2 剤とも継続中に血小板は回復しているため直接的な原因薬剤である可能性は低いとした。一方で、2 剤とも CYP3A4 により代謝されるため、DTX との相互作用にて血小板減少の副作用が強くてた可能性は否定できない。それらも含めて直接作用もしくは相互作用による

DTX の関与を考えた。

ゆえに、本症例における血小板減少の原因としては DTX の直接作用、相互作用による薬剤性血小板減少症が考えられた。肺癌加療中に遷延する血小板減少を認めた時は骨髄抑制や癌の骨髄浸潤などと合わせて、抗癌剤による薬剤性血小板減少症についても検討する必要がある。

文 献

- 1) Sekhon SS and Roy V: Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. *South Med J* 99(5): 491-498, 2006.
- 2) 白幡 聡, 石井榮一, 江口春彦・他: 小児特発性血小板減少性紫斑病—診断・治療・管理ガイドライン—. *日小児血液会誌* 18(3): 210-218, 2004.
- 3) Tsoussis S, Ekonomidou F, Vourliotaki E, *et al*: Successful treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura-like syndrome in a cancer patient with low-dose interferon: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 76(4): 353-359, 2004.
- 4) 土島秀次, 清水 健, 湯浅幸吉・他: 特発性血小板減少症 (ITP) を合併した肺癌の手術経験. *胸部外科* 51: 424-427, 1998.
- 5) 寺下 聡, 平野勝也, 平位知之・他: 二次性免疫性血小板減少症を合併した小細胞肺癌の 1 例. *日呼吸会誌* 47(11): 1036-1040, 2009.
- 6) George JN and Aster RH: Drug-induced thrombocytopenia: pathogenesis, evaluation, and management. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 153-158, 2009.
- 7) Curtis BR, Kaliszewski J, Marques MB, *et al*: Immune-mediated thrombocytopenia resulting from sensitivity to oxaliplatin. *Am J Hematol* 81(3): 193-198, 2006.

<呼吸器内科>

①原因不明の発熱精査中に診断した粟粒結核の1例

②矢野 潤

③大谷 俊人、山根 真由香、大成 洋二郎

④広島医学

⑤Vol.70 No.11 501-505、2017

原因不明の発熱精査中に診断した粟粒結核の1例

矢野 潤¹・大谷 俊人²
山根真由香²・大成洋二郎²

I. 緒 言

わが国における結核の罹患率は減少してきているが、欧米の先進国と比較すると依然として高く、わが国は結核の中蔓延国である。特に高齢者は罹患率が高く、診断が遅れ重症化してしまうこともあり注意すべき疾患である。その中でも粟粒結核は診断の遅れが致命的となる重症型であり、早期診断・早期治療が必要である。今回われわれは、原因不明の発熱精査の中で経時的变化を追えた粟粒結核の貴重な1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患者：90歳，男性。

主 訴：発熱，食欲低下。

既往歴：急性硬膜下血腫（手術後），気管支喘息，

高血圧，白内障，緑内障。

内服歴：ワルファリン，スピロノラクトン，フロセミド，テオフィリン，リマプロスト。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙歴なし，飲酒歴なし。

現病歴：気管支喘息，高血圧などにより近医通院中であった。2015年X月23日から食欲低下を認め，X月25日体動困難となったため，当院救急センターに搬送された。来院時，39.3℃の発熱があり，発熱の精査加療目的で同日緊急入院した。

入院時現症：体温39.3℃，呼吸数18回/分，脈拍87回/分，整，血圧187/80 mmHg，SpO₂100%（室内気）。意識清明。頸部リンパ節は触知しなかった。呼吸音は清，心雑音なし。四肢に皮疹や関節腫脹，圧痛はなく，ばち状指やチアノーゼは認めなかった。腹部は平坦軟で，腸蠕動音聴取良好であっ

表1 入院時検査所見

<血算>		<生化学>		IgM	28 mg/dl
WBC	5,420 /μl	AST	33 IU/L	IgG	1,232 mg/dl
Ne	76.2 %	ALT	35 IU/L	IgA	616 mg/dl
Ly	17.9 %	LDH	214 IU/L	CRP	8.43 mg/dl
Mo	5.7 %	ALP	247 IU/L	血糖	122 mg/dl
Eo	0 %	γ-GTP	26 U/L	HbA1c	6.7 %
Ba	0.2 %	CK	100 U/L	BNP	71.6 pg/ml
RBC	295×10 ⁴ /μl	T-Cho	160 U/L	CA19-9	6.48 U/ml
Hb	8.9 g/dl	TP	7.6 g/dl	CEA	3.39 ng/ml
Hct	26.3 %	ALB	3.6 g/dl	可溶性IL-2R	1,176 U/ml
MCV	89.2 fl	BUN	31.9 mg/dl	β-D グルカン	14.5 pg/ml
Plt	19.0×10 ⁴ /μl	Cr	1.38 mg/dl	<尿検査>	
<凝固系>		Na	128.6 mEq/L	色調	黄色
PT	13.7 秒	K	4.31 mEq/L	混濁	(-)
INR	1.28	Cl	97 mEq/L	比重	1.011
APTT	33.8 秒	ANA 定量	<20	pH	6.0
D ダイマー	4.25 μg/ml	RA	1.7 IU/ml	白血球	(-)
<培養>		P-ANCA 定量	<0.5 IU/ml	蛋白質	(-)
血液培養	(-)	C-ANCA 定量	<0.5 IU/ml	亜硝酸塩	(-)
喀痰培養	(-)	C3	104 mg/dl	潜血	(-)
尿培養	(-)	C4	31.5 mg/dl		

キーワード：結核 (tuberculosis)，粟粒結核 (miliary tuberculosis)，発熱 (fever)

¹Jun Yano, ²Toshihito Otani, ²Mayuka Yamane, ²Yojiro Onari: A case of miliary tuberculosis diagnosed during workup for fever of unknown origin. ¹Junior resident, Mazda Hospital Mazda Motor Corporation. ²Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital Mazda Motor Corporation.

¹マツダ株式会社マツダ病院初期臨床研修医

²マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科

た。

入院時検査（表1）：白血球は正常範囲内であるが、CRPは上昇を認めた。

胸部単純X線写真（図1）：肺炎を疑うような異常陰影は認めなかった。

来院時胸腹部CT検査（図2）：肺炎を疑うような浸潤影など明らかな異常所見は認めなかった。腹部を含め悪性腫瘍を疑う所見も認めなかった。

入院後経過（図3）：発熱の原因検索として行った血液検査では自己免疫性疾患、悪性腫瘍などを積極的に疑う有意な所見は認められなかった（表1）。入院後は血液培養を採取したのちスルバクタム・アンピシリン（SBT/ABPC）の投与を開始した。熱源検

索として心エコーを施行したところ、大動脈弁にhigh echo領域を認め感染性心内膜炎が疑われたため、SBT/ABPCを中止した後繰り返し血液培養を採取したが、初回の検査を含め、培養結果は陰性であった。抗菌薬の投与なしで後日の心エコーではhigh echo領域は消失しており、感染性心内膜炎は否定的であると判断した。入院時に低ナトリウム血

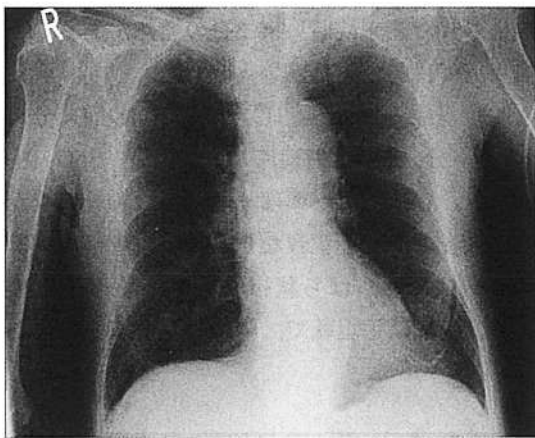


図1 入院時胸部X線写真
明らかな異常陰影は認めなかった。

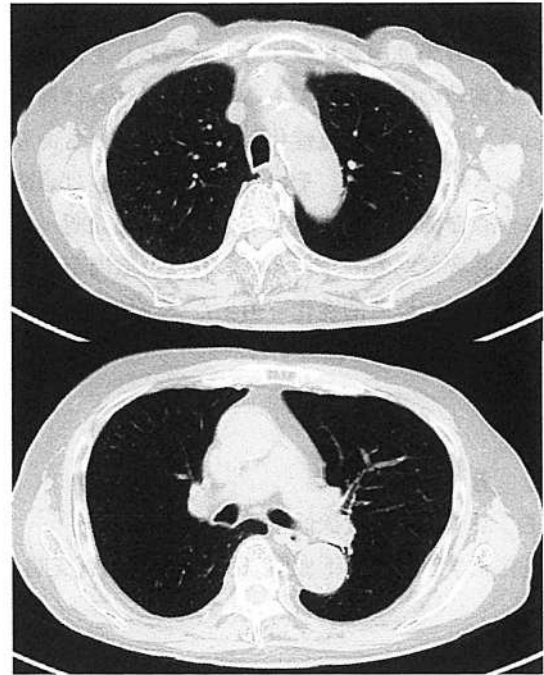


図2 来院時胸腹部単純CT検査
明らかな異常所見は認めなかった。

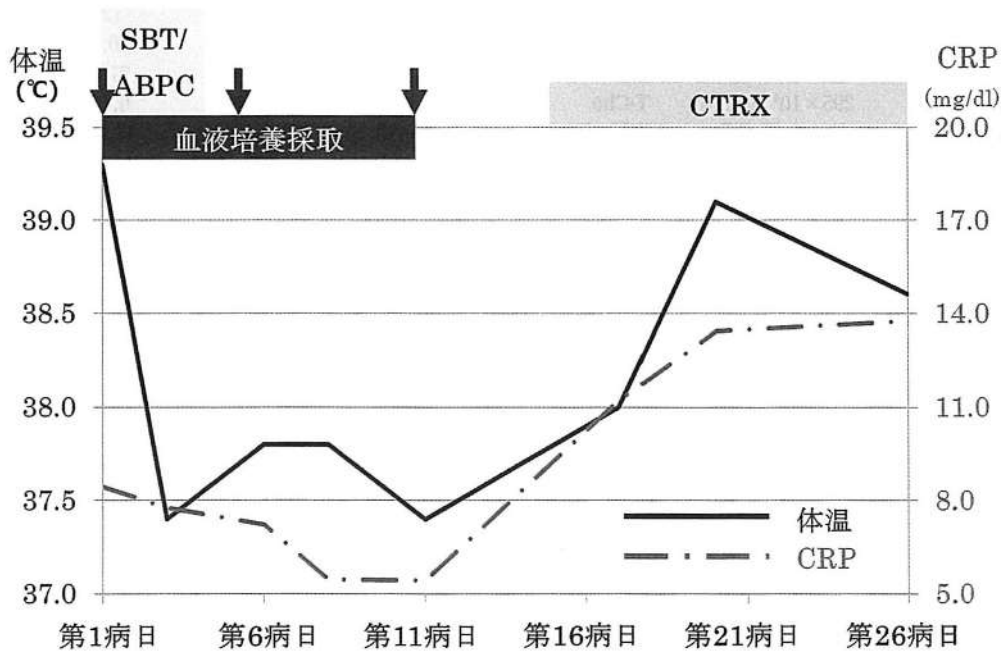


図3 入院後経過

発熱、炎症はいったん改善傾向を見せたが、再び悪化していった。

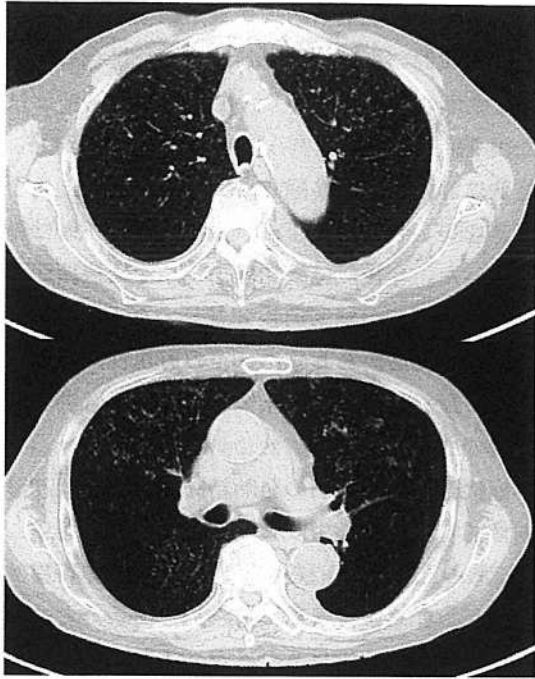


図4 第24病日施行の胸部単純CT検査
両側肺野全体にびまん性に粒状影を認めた。

症を認めていたが、BMI 20.1であり、食欲不振を認めていたことより、摂取不足、低栄養が原因であると考えた。補液で経過をみていたが、血中ナトリウム値は大きく変動することなく127~131 mEq/Lで推移した。

いったんは体温や炎症反応は改善傾向を示していたが、第12病日以降、再び上昇傾向を認めた。第14病日施行の尿培養からE.coliを検出したため、セフトリアキソン(CTRX)を開始した。第17病日には咳嗽や白色痰を認め、喘鳴や呼吸苦が出現したため、胸部レントゲン写真を撮像したが、明らかな異常陰影は認めなかった。その後、呼吸状態が徐々に悪化し、第24病日に胸部単純CT(図4)を撮像したところ、両肺野に粒状影を認め、粟粒結核が疑われた。直ちに行われた抗酸菌検査では喀痰塗抹で陽性(ガフキー2号)、結核PCR検査も陽性、胃液塗抹で陽性(ガフキー1号)、結核PCR検査も陽性となったため、粟粒結核と診断し第26病日に結核病棟を持つ近医へ転院搬送となった。なお、尿塗抹、結核PCR検査はともに陰性であった。

Ⅲ. 考 察

本症例は、原因不明の発熱精査の中で粟粒結核の診断に至った症例である。持続する原因不明の発熱を来す疾患としては感染症、悪性腫瘍、深部静脈血

栓症、自己免疫性疾患、薬剤熱などが考えられる¹⁾。高齢者では、上記の中でも結核をはじめとした感染症や悪性腫瘍、血栓症に特に注意する必要がある。本症例では、血液検査、超音波検査、全身画像検査にて悪性腫瘍や深部静脈血栓症、自己免疫性疾患の可能性は低いと考えられた。また、新規薬剤の導入歴がないことから薬剤熱は否定的と考えた。以上より、感染症を強く疑ったが感染巣の特定に難渋した。第24病日の胸部CTにて初めて粒状影を認め、粟粒結核の診断に至った。

結核は、Mycobacterium tuberculosisによる慢性感染性疾患である。日本における結核罹患率は、1950年代以降おおむね減少を続け、2014年には新登録患者数19,615人と初めて2万人を下回った。年代別の患者割合をみると、65歳以上が65.5%、85歳以上では22.7%と高齢者の割合が非常に高い。これは高齢者では既感染率が高く、結核のリスク因子である糖尿病、悪性腫瘍、腎不全への罹患、低栄養、ステロイドや免疫抑制剤の使用、加齢による免疫能の低下などにより結核が再燃することが原因と考えられる²⁾。低栄養や加齢による免疫能の低下、特に血中リンパ球数の低下は予後不良因子とされており³⁾、高齢であること自体がリスク因子となりうる。本症例では明らかな結核の既往歴は認めなかったが、結核の既感染状態にあった可能性が考えられる。また明らかな免疫抑制を来す基礎疾患やステロイド、免疫抑制剤の使用歴はなかったが、低栄養や加齢による免疫能の低下が結核の発症につながったと考える。

結核の中でも結核菌が血行性に全身に播種し、多臓器に結核病変が形成される重症の結核が粟粒結核である。粟粒結核の主症状は発熱が多く、咳嗽、食欲不振、頭痛など全身症状が見られる。呼吸器症状が乏しく、非特異的な症状のみで診断が遅れる場合があるので注意が必要である。

粟粒結核の典型的な画像は、全肺野にびまん性に認められる直径1~3mmの粒状影であり、大半の報告では初診時に特徴的な画像所見を呈することで診断されている⁴⁾。一方で、感染初期は極めて微細なため画像に現れず⁵⁾、血行散布から3~6週後にX線で明らかになるとされる⁴⁾。Berger⁶⁾は詳細に読影しても粟粒結核14例中4例では粒状影の散布は認められなかったが、7日~1ヵ月後の画像では散布巣を認めたと報告している。本症例でも第24病日の胸部

CTで両肺に粒状影が出現してきており、原因不明の発熱に対しては頻回に画像検査を行う必要があると考える。

粟粒結核を含めた結核の診断においては結核菌の証明が最も確実な方法である。肺結核では喀痰あるいは胃液を検体として用いることが多い。しかし、粟粒結核は血行性感染のためしばしば喀痰検査は陰性である⁷⁾。肺生検や肝生検は診断能が高く有用であるが、侵襲が高く全身状態が不良の患者では施行できないことも多い。一方、尿検査は患者の負担も少なく診断能も高いため、粟粒結核を疑った場合には必ず行うべき検査である⁸⁾。本症例では、当初結核を強くは疑わなかったため前述の検査を施行しなかった。胸部CTにて粟粒結核を疑い施行した喀痰検査、胃液検査で抗酸菌塗抹陽性、結核PCR陽性となり確定診断とした。今回、尿検査は陰性であったが、今後、粟粒結核を疑った場合には喀痰検査、胃液検査、尿検査を積極的に施行していきたい。

また粟粒結核や重症肺結核、結核性髄膜炎などの頭蓋内病変を有する症例では低ナトリウム血症を認めることがある。その機序として、広範に肺組織が破壊されることにより肺血管床が減少し肺血流が減少した結果、左房の容量受容体を刺激してADHの分泌が亢進する⁹⁾。頭蓋内病変がある場合は、中枢神経系の炎症が視床下部-下垂体系を刺激してADH分泌を高めるといったことが考えられている¹⁰⁾。本症例でも入院時に低ナトリウム血症を認めたが、食欲不振や低栄養があったため病的意義は乏しいと考えた。尿中ナトリウムや尿浸透圧などの追加検査は施行せず、補液にて経過観察を行ったことは今後の反省としたい。

近年、結核診療においてインターフェロン γ 遊離試験 (IFN γ Release Assays : 以下、IGRA と略す) が頻用されている。IGRA は主に潜在性結核感染症の診断目的で用いられるが、判定困難な結核症の補助診断としても用いられる。IGRA の結核感染における感度、特異度は90%を超えると報告されている¹¹⁾ が、粟粒結核におけるIGRAの感度は肺結核と比較して低く、検査日によってIGRAの結果が変化するとされている¹²⁾。Kimら¹³⁾ は特にリンパ球減少やCTにてground glass opacity (GGO) が50%以上占める粟粒結核では陰性になりやすいと報告している。一方でほかの報告と感度に差があり¹⁴⁾、IGRAの測定方法の影響を受けている可能性もあるため、

今後も検討が必要である。また、結核既感染者の多いわが国においては陽性判定となった場合に活動性結核との鑑別が困難であり、結核の確定診断には可能な限り結核菌を証明することが望ましいと考える。本症例においては、高齢であり既感染の可能性を否定できないと判断したため、入院時のIGRAは施行しなかった。今後、結核発症を疑うも結核菌が証明できない症例での補助的検査としてIGRAを施行することは補助診断としては一定の有用性はあると考えるが、最終診断には臨床情報を含め総合的な判断が必要である。

本症例は、原因不明の発熱精査において、初診時に画像的特徴を認めず、粟粒結核の診断に苦慮した1例であった。発熱、炎症反応の上昇は非特異的所見であり、非感染性疾患は否定的であったため何らかの感染症に伴う所見と考えた。入院当初、感染性心内膜炎を疑ったことや入院中の尿培養からE.Coliが検出されたことは発熱を来す主病態ではなく、結果として結核感染の診断を遅らせてしまった。高齢者で原因不明の発熱が持続する場合は、常に結核を意識すべきであると再認識させられた。

IV. 結 語

本症例は、発熱の原因精査中に呼吸器症状・肺野異常陰影が出現し、粟粒結核と診断した。初診時に画像上で異常が見られない場合においても、原因不明の発熱の鑑別に粟粒結核を挙げることは重要である。

文 献

- 1) Mourad O, Palda V, Detsky AS: A comprehensive evidence-based approach to fever of unknown origin, Arch Intern Med: 163: 545-551, 2003.
- 2) 公益財団法人結核予防会: 結核の統計2014. 東京, 2014.
- 3) Barnes PF, Leedom JM, Chan LS, et al.: Predictors of short-term prognosis in patients with pulmonary tuberculosis, J Infect Dis: 158: 366-371, 1988.
- 4) Felson B: Chest Roentgenology. 1st ed, Philadelphia, Saunders, 1973: 333-335.
- 5) Leung AN: Pulmonary tuberculosis: the essentials, Radiology: 210: 307-322, 1999.
- 6) Berger HW, Samartin T: Military tuberculosis:

- Diagnostic methods with emphasis on the chest roentgenogram, *Chest*: 58: 586–589, 1970.
- 7) 永井英明, 倉島篤行, 赤川志のぶ, ほか: 粟粒結核症の臨床的検討. *結核*: 73: 611–617, 1998.
 - 8) 大成洋二郎, 山岡直樹, 谷脇雅也, ほか: 粟粒結核症 16 例の臨床的検討. *日本胸部臨床*: 62: 72–77, 2003.
 - 9) Rosenow EC 3rd, Segar WE, Zehr JE: Inappropriate antidiuretic hormone secretion in pneumonia, *Mayo Clin Proc*: 47: 169–174, 1972.
 - 10) Bartter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, *Am J Med*: 42: 790–806, 1967.
 - 11) 加藤誠也, 西村伸雄, 高梨 信吾, ほか: インターフェロン γ 遊離試験使用指針, *Kekkaku*: 89: 717–725, 2014.
 - 12) van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, et al.: Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing, *Am J Respir Crit Care Med*: 80: 49–58, 2009.
 - 13) Kim CH, Lim JK, Yoo SS, et al.: Diagnostic performance of the QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay and factors associated with nonpositive results in patients with military tuberculosis, *Clin Infect Dis*: 58: 986–989, 2014.
 - 14) Lee YM, Park KH, Kim SM, et al.: Diagnostic usefulness of a T-cell-based assay in patients with military tuberculosis compared with those with lymph node tuberculosis, *Clin Infect Dis*: 56: e26–29, 2013.

(受付 2017-3-3)

<呼吸器内科>

①気管支喘息患者におけるAdherence Starts with Knowledge 20を用いた
吸入アドヒアランスの検討

②大成 洋二郎

③大谷 俊人、齊藤 尚美、山根 真由香

④呼吸器内科

⑤32(5):515-520, 2017

気管支喘息患者における Adherence Starts with Knowledge 20 を用いた 吸入アドヒアランスの検討*

大成 洋二郎** 大谷 俊人**
齊藤 尚美** 山根 真由香**

Key Words : bronchial asthma, adherence, Adherence Starts with Knowledge 20 (ASK-20)

緒 言

WHO Adherence Meeting¹⁾で、患者がより積極的・主体的に治療方針の決定に参加し、決定に従い治療を受ける「アドヒアランス」が推奨されている。特に治療が長期にわたる慢性疾患において服薬アドヒアランスを維持することは病状コントロールのために重要であることが報告されている²⁾。

気管支喘息の治療では吸入ステロイド薬 (inhaled corticosteroid ; ICS) が第1選択薬として位置づけられている³⁾。ICSおよびICS/long-acting beta2-agonists (LABA) 配合剤の普及により喘息コントロールは向上し、喘息死も年々減少している。しかし、喘息治療のアドヒアランスは他の慢性疾患と比較して低いことが報告されている⁴⁾。喘息患者のアドヒアランスの低下は、喘息増悪による医療費の増加のみならず、患者自身のQOLや経済生産性といった社会経済学的にも悪影響を及ぼすため⁵⁾⁶⁾、喘息治療のアドヒアランスの評価と改善は重要な課題である。また、医療従事者が直接患者に服薬状況を質問すると、多くの患者はアドヒアランスが良好であると回答

する傾向があり、一般的に医療従事者は喘息患者がアドヒアランス不良であることに気が付きにくいとの問題点も指摘されている⁷⁾。

米国では治療におけるコミュニケーションの改善および患者側からみたアドヒアランスの障壁が何であるかを特定することに適した20項目からなるアドヒアランスの質問票 Adherence Starts with Knowledge 20 (ASK-20) が開発され、その妥当性と信頼性が確認されている⁸⁾⁹⁾。また、日本語版ASK-20においても服薬アドヒアランスの評価における信頼性が確認されている¹⁰⁾。

そこで今回筆者らは、日本語版ASK-20 (図1) を用いて当院定期通院中の喘息患者のアドヒアランスを評価し、患者背景、吸入回数、デバイスとアドヒアランスについて検討した。

対象と方法

1. 対象患者

当院の外来を1年以上定期通院し不定期通院のない喘息患者83名を対象とした。本研究はマツダ病院の倫理委員会の承認を受け、対象患者からは参加について同意を得た。

1年以内に全身性ステロイド薬を使用した患

* Assessing to medication adherence using the Adherence Starts with Knowledge 20 questionnaire for patients with bronchial asthma. (Accepted September 28, 2017)

** Yojiro ONARI, M.D., Toshihito OTANI, M.D., Naomi SAITO, M.D. & Mayuka YAMANE, M.D., : マツダ株式会社マツダ病院呼吸器内科 [〒735-8585 広島県安芸郡府中町青崎南2-15] ; Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, Hiroshima 735-8585, JAPAN

者、喘息に影響を及ぼす呼吸器感染症に罹患した患者、喘息に起因する入院を経験した患者は除外した。

2. 方法

外来でASK-20の調査を行った。ASK-20は総スコアが高値であるほどアドヒアランスが不良であると判断した。ASK-20は吸入薬についてののみ

評価し、併用している内服薬については除外した。また、同時にasthma control test(ACT)も行った。

3. 統計解析

各薬剤、性別におけるASK-20スコアの比較にはMann-Whitney検定を用いた。年齢、治療ステップ、ACT、吸入回数とASK-20総スコアの相関関

Adherence Starts with Knowledge-20 (ask-20)

薬の飲み忘れについてお伺いします

あなたが服薬しているすべての薬についてお伺いします。以下の各項目について、あてはまる回答に1つだけ印(✓)をつけてください。

	非常にあてはまる	あてはまる	どちらでもない	あてはまらない	全くあてはまらない
ライフスタイル					
1 時々、薬を服用するのを忘れることがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 再処方をしてもらうための受診が遅れ、服薬が中断してしまうことがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 アルコールを飲むので、薬が服用できない*。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 薬が自分の性生活にどのような影響を及ぼすのが心配だ。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 時々、自分にとって重要なことを忘れる*。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 この1か月間に、悲しい気持ちになったり、落ち込んだり、憂うつになったりしたことがある*。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
意識					
7 私が服用している薬は、どれも役に立っていると信じている。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 私は目標としている健康状態に近づいているのが自分で分かる。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
他の人からのサポート					
9 自分の薬について分からないことを、相談できる人がいる。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
医療関係者との話し合い					
10 自分の薬について、医師/看護師/薬剤師*から受けた説明を理解している。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11 医師/看護師/薬剤師*と話し合っ、服薬について決めている。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 処方された薬の説明書を読んで、理解できている。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
服薬					
13 1日に2回以上薬を服用するのは面倒である。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 1日にあまりにも多くの薬を服用しなければならない。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 処方されている薬(錠剤)は飲みづらい。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
これまでに...					
16 指示された服薬回数を上回ったり、下回ったりしたことがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 薬が効いていないと思ったので、服薬を中断したり、やめたりしたことがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 薬を服用すると調子が悪くなったので、服薬を中断したり、やめたりしたことがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 費用がかかるので、服薬を中断したり、やめたり、再処方してもらわなかったり、量または服薬回数を減らしたことがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 薬を服用する時間に、薬を持ち合わせていなかったことがある。	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

*医療関係者に相談されることをおすすめします。 #原稿に「薬剤師」を記載しています。
紺色の回答欄に印(✓)がついている場合は、医師または医療関係者にご相談ください。

© 2008 The GlaxoSmithKline Group of Companies. All rights reserved.

図1 日本語版ASK-20

係についてはSpearmanの順位相関係数の検定を用いた。統計上の有意水準は両側5%とした。

結 果

1. 患者背景

対象患者の平均年齢は56.7歳で、男性47名女性36名であった。ACTスコアの平均点は22.8点であった。吸入薬については併用を含めdry powder inhaler(DPI) 69名, pressurized metered dose inhaler(pMDI) 14名, soft mist inhaler(SMI) 6名であった。DPI, pMDI, SMIの内訳としては、DPIはBUD/FM 30名, FF/VI 19名, FP/SM 8名, FP 5名, MF 7名, pMDIはFP/FM 4名, CIC 10名, SMIはTio 6名であった(表1)。

2. ASK-20

ASK-20総スコアの中央値は37.0(20~56)であった。ASK-20総スコアと年齢は有意な負の相関関係を認めしたが(図2-A), 性別による差は認めなかった(図2-B)。

ASK-20総スコアと喘息の治療ステップは有意な相関関係は認めなかったが(図3-A), ACTとは有意な負の相関関係を認めた(図3-B)。

ASK-20総スコアと1日の吸入回数(1日2回, 1回2吸入の場合を2吸入とする)は有意な相関関係は認めなかった(図4-A)。同様にASK-20総スコアと1日の総吸入回数(1日2回, 1回2吸入

表1 患者背景

男性/女性	47/36
年齢(歳)	56.7±14.3
治療ステップ(1/2/3/4)	11/36/22/14
Asthma Control Test(点)	22.8±6.6
吸入回数(日)	1.66±0.61
総吸入回数(日)	2.42±1.64
吸入デバイス	
DPI/pMDI/SMI	69/14/6
吸入薬剤	
DPI(BUD/FM, FF/VI, FP/SM, FP, MF)	30/19/8/5/7
pMDI(FP/FM, CIC)	4/10
SMI(TIO)	6

(Mean±SD)

の場合を4吸入とする)も有意な相関関係を認めなかった(図4-B)。

DPIとpMDIの間でASK-20総スコアには有意な差は認めなかった(図5-A)。また、4種類のICS/LABA配合剤の間でもASK-20総スコアに有意な差は認めなかった(図5-B)。

考 察

本検討における喘息患者のASK-20総スコアは中央値37.0であった。このスコアは喘息患者におけるこれまでの報告とほぼ同等であり¹¹⁾, 定期受診している喘息患者の標準的なアドヒアランスであると考えられる。また、糖尿病患者などの検討ではASK-20総スコアは43.8との報告もあり⁸⁾,

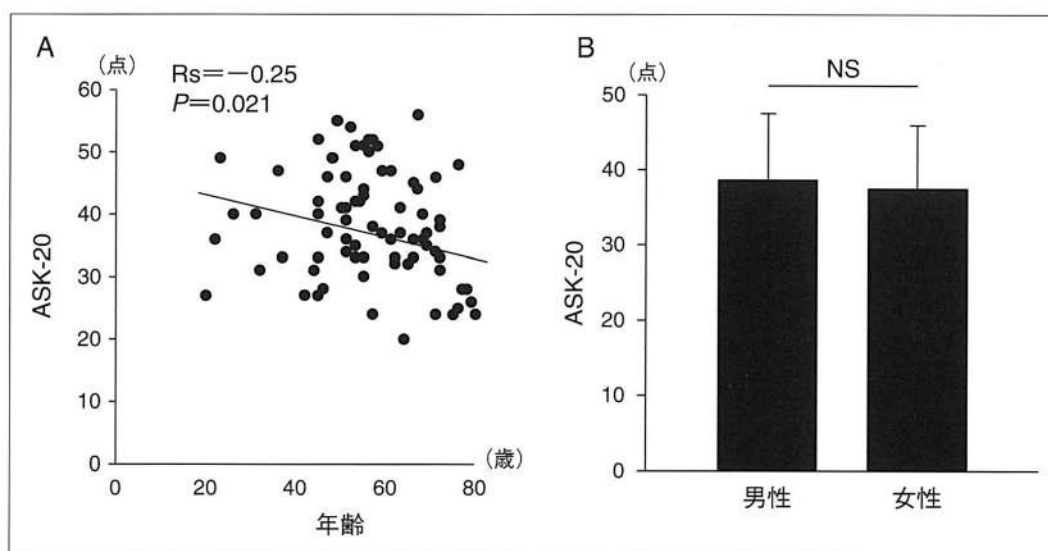


図2 ASK-20と年齢, 性別の関係

A: 年齢とASK-20の相関関係, B: 性別によるASK-20の比較。ASK-20と年齢は有意な負の相関関係を認めた。

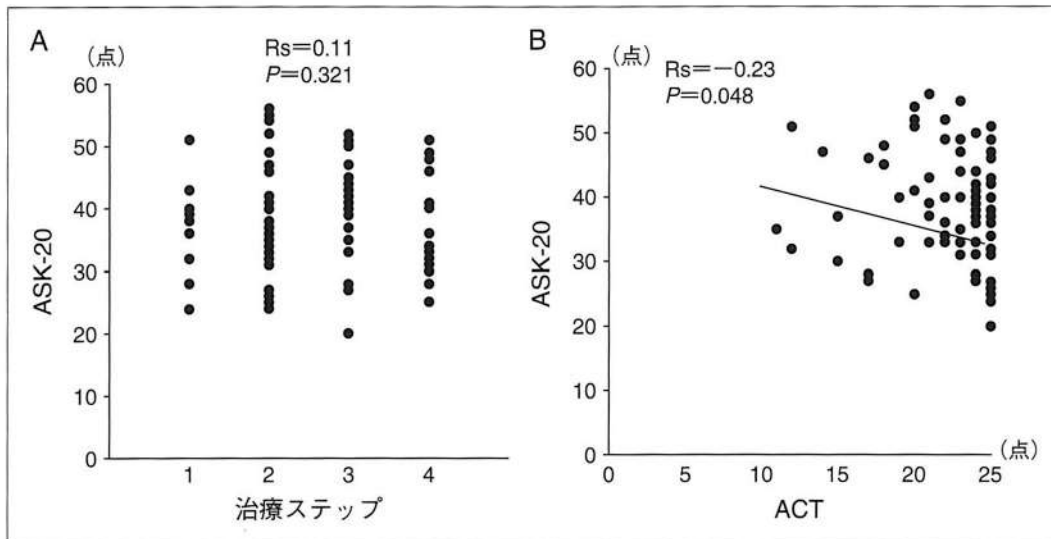


図3 ASK-20と治療ステップとACTの関係

A：治療ステップとASK-20の相関関係，B：ACTとASK-20の相関関係．ASK-20とACTは有意な負の相関関係を認めた．

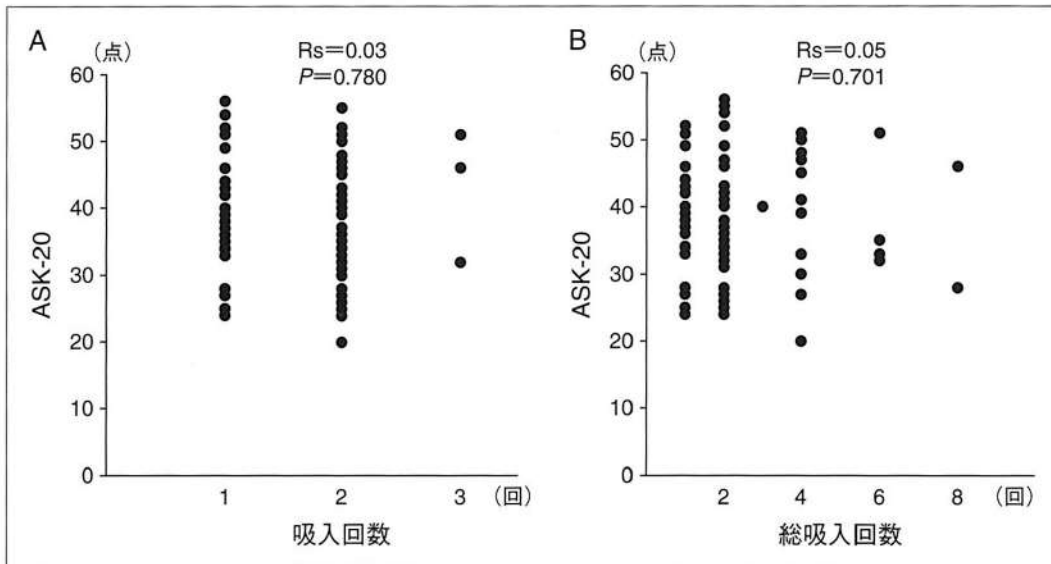


図4 ASK-20と吸入回数との関係

A：吸入回数とASK-20の相関関係，B：総吸入回数とASK-20の相関関係．ASK-20と吸入回数は有意な関係は認めなかった．

定期受診している喘息患者は糖尿病患者と比較してアドヒアランスに大きな違いがない可能性が示唆された。

今回、定期受診している喘息患者の検討ではASK-20と年齢に有意な負の相関関係を認め、若年ほどアドヒアランスが不良であることが判明した。この結果については、若年者は健康に対する意識が希薄であることや社会的に多忙であること、一方で高齢者は健康に対する意識が高く時間的余裕があることが原因と推測される。喘息は慢性疾患でありアドヒアランス不良の治療を継

続することは将来的なりモデリングへの進行を促進させる可能性があるため、若年者のアドヒアランスを向上させることは今後の重要な課題であると考えられる。また、ASK-20とACTは有意な負の相関関係を認め、喘息コントロールが不良な患者ほどアドヒアランスが不良であった。喘息症状が不安定であればアドヒアランスが向上することが予想されたが今回はこれに反する結果であった。今回の検討では発作治療薬の頻度についての検討を行っていないため推測の域をでないが、アドヒアランス不良の患者は喘息症状

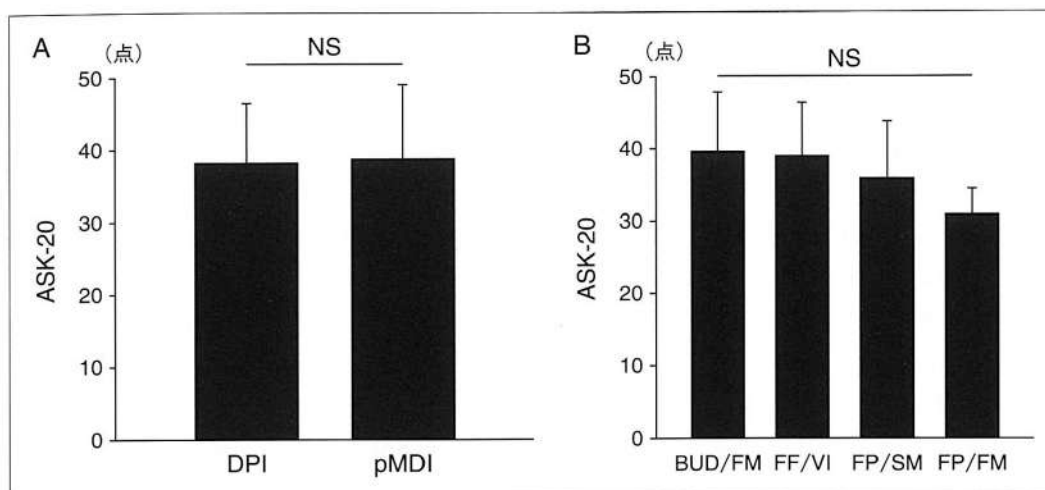


図5 ASK-20と吸入デバイスの関係

A : DPIとpMDIによるASK-20の比較, B : ICS/LABA配合剤におけるASK-20の比較. デバイス別によるASK-20の差は認めなかった.

が悪化した場合でも定期吸入薬ではなく発作治療薬で症状緩和を行うためアドヒアランス向上に結び付かない可能性が考えられる. このような治療は喘息死のリスクであるため³⁾喘息コントロール不良患者には定期的な吸入指導などを通してアドヒアランスの重要性を認識してもらうことが必要である.

喘息患者は1日の吸入回数が少ないことを好むことが報告されており¹²⁾¹³⁾, 吸入回数の増加はアドヒアランス低下の要因と推察される. また吸入手技はアドヒアランスに影響することから, 吸入指導により適切な吸入手技を取得することはアドヒアランス改善にもつながる¹⁴⁾. さらに喘息患者はデバイスの違いによって吸入薬の評価が大きく異なることから¹³⁾デバイスの違いはアドヒアランスに影響する可能性が考えられる. 今回の検討ではASK-20と吸入回数の間には有意な相関関係は認めなかった. また, DPIとpMDIの間でも差は認めず, 頻用されている4種類のICS/LABA配合剤でも差を認めなかった. この要因としては当院では外来で吸入指導を積極的に行っていることや対象者を比較的アドヒアランスが良好であると思われる定期通院している患者に限定して検討したことによるバイアスが影響した可能性がある.

気管支喘息の治療はICSを中心とした吸入療法が必須である. 吸入療法は吸入手技やア

ドヒアランスを常に注意して診療を行うことが重要である. 今回の検討では年齢と喘息コントロール状態がアドヒアランスへ影響を及ぼしていた. しかし, 今回の検討は定期受診し比較的アドヒアランス良好と思われる患者が対象となっており, 今後は不定期受診患者のアドヒアランス調査も必要であると考え.

文 献

- 1) Adherence to Long-term therapies : Evidence for Action. WHO 2003.
- 2) Chrystyn H, Small M, Milligan, et al. Impact of patients satisfaction with their inhalers on treatment compliance and health status in COPD. *Respir Med* 2014 ; 108 : 358.
- 3) 一般社団法人日本アレルギー学会喘息ガイドライン専門部会・監. 喘息予防・管理ガイドライン2015作成委員. 喘息予防・管理ガイドライン2015. 東京:協和企画; 2015.
- 4) Their SL, Yu-Isenberg KS, Leas BF, et al. In chronic disease, nationwide data show poor adherence by physicians to guideline. *Manag Care* 2008 ; 17 : 48.
- 5) Williams LK, Peterson EL, Wells K, et al. Quantifying the proportion of severe asthma exacerbations attributable to inhaled corticosteroid non-adherence. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 128 :

- 1185.
- 6) 足立 満, 太田 健, Amir Goren, ほか. 日本の喘息に関する実態—インターネットを使った大規模調 (National Health Wellness Survey). アレルギー・免疫 2012 ; 19 : 776.
- 7) Patel M, Perrin K, Pritchard A, et al. Accuracy of patients self-report as a measure of inhaled asthma medication use. *Respirology* 2013 ; 18 : 546.
- 8) Matza LS, Yu-Isenberg KS, Coyne KS, et al. Further testing of the reliability and validity of ASK-20 adherence barrier questionnaire in a medical center outpatient population. *Curr Med Res Opin* 2008 ; 24 : 3197.
- 9) Hahn SR, Park J, Skinner EP, et al. Development of the ASK-20 adherence barrier survey. *Curr Med Res Opin* 2008 ; 24 : 2127.
- 10) Atsuta R, To Y, Sakamoto S, et al. Assessing usability of the Adherence Starts with Knowledge 20 (ASK-20) questionnaire for Japanese adults with bronchial asthma receiving inhaled corticosteroids long term. *Allergol Int* 2017 ; 66 : 411.
- 11) 熱田 了, 黨 康夫, 坂本 晋, ほか. 吸入ステロイド含有製剤治療中の成人気管支喘息患者を対象としたAdherence Starts with Knowledge 20を用いたアドヒアランスの障壁の検討. *Therapeutic Research* 2015 ; 36 : 341.
- 12) Price D, Lee AJ, Simg E, et al. Characteristics of patients preferring once-daily controller therapy for asthma and COPD : a retrospective cohort study. *Prim Care Respir J* 2013 ; 22 : 161.
- 13) 長瀬洋之, 林 悦子, 小林章弘. 気管支喘息のアドヒアランス改善のための実態調査—患者および薬剤師へのインターネットを利用した調査からの検討—. *アレルギー・免疫* 2013 ; 20 : 1332.

- 14) 小沼利光, 河崎陽一, 勝部理早, ほか. 長期吸入療法患者に対する吸入薬再指導の有用性について. *日本病院薬剤師会雑誌* 2008 ; 44 : 1615.

<Abstract>

Assessing to medication adherence using the Adherence Starts with Knowledge 20 questionnaire for patients with bronchial asthma.

by

Yojiro ONARI, M.D.¹⁾, Toshihito OTANI, M.D.¹⁾,
Naomi SAITO, M.D.¹⁾ and Mayuka YAMANE, M.D.¹⁾

from

¹⁾Department of Respiratory Medicine,
Mazda Hospital, Hiroshima, JAPAN

Corresponding author: Yojiro ONARI, M.D., Department of Respiratory Medicine, Mazda Hospital, 2-15, Aosakiminami, Fuchu-cho, Aki-gun Hiroshima 735-8585, JAPAN

Background : In treating bronchial asthma that requires long-term control, inhaled corticosteroids have been used as the first line medication ; however, adherence to the medication tends to be poor. In this study, the ASK-20 was utilized for the purpose of assessing adherence for asthma patients in our hospital.

Methods : This study was conducted to investigate adherence for 83 asthma patients with long-term use of inhaled corticosteroids in our hospital.

Results : There were significant correlations between age and ASK-20, and ACT and ASK-20.

Conclusion : In asthma patients, there is a possibility as barriers to medication adherence showed youth and asthma control.

* * *

<呼吸器内科>

①非喫煙者かつEGFR遺伝子変異陽性肺多形癌に対してニボルマブで病勢制御を得た1例

②齊藤 尚美

③大道 和佳子*、石山 さやか*、出口 奈穂子*、谷脇 雅也*、山崎 正弘*

④肺癌

⑤57(3):216-220, 2017

CASE REPORT

非喫煙者かつ EGFR 遺伝子変異陽性肺多形癌に対し ニボルマブで病勢制御を得た 1 例

齊藤尚美¹・大道和佳子¹・石山さやか¹・
出口奈穂子¹・谷脇雅也¹・山崎正弘¹

Pulmonary Pleomorphic Carcinoma with an EGFR Mutation in a Never-smoker Treated by Nivolumab Therapy Leading to Favorable Disease Control: a Case Report

Naomi Saito¹; Wakako Daido¹; Sayaka Ishiyama¹;
Naoko Deguchi¹; Masaya Taniwaki¹; Masahiro Yamasaki¹

¹Department of Respiratory Disease, Hiroshima Red Cross Hospital and Atomic-bomb Survivors Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Pulmonary pleomorphic carcinoma (PPC) is a subtype of sarcomatoid carcinoma with a poor prognosis, and the response to chemotherapy is generally poor. In recent years, the effectiveness of immune checkpoint inhibitors against PPC has been reported. **Case.** A 61-year-old never-smoking woman was admitted to our hospital with blood sputum. She was diagnosed with PPC (cT2N2M0, stage IIIA) with an EGFR mutation at exon21 L858R. She was treated with chemoradiotherapy, but the tumor became progressive three years and three months after first-line therapy. Therefore, she was treated with gefitinib and then with gefitinib plus pemetrexed for five years. After disease progression occurred again, nivolumab therapy was initiated as fourth-line treatment. She received 12 cycles as maintenance therapy, which resulted in good disease control. **Conclusion.** We reported a case of advanced PPC with an EGFR mutation in a never-smoker leading to favorable disease control with nivolumab therapy. A study in a larger number of PPC cases is required to confirm the efficiency of nivolumab therapy.

(JJLC. 2017;57:216-220)

KEY WORDS — Pulmonary pleomorphic carcinoma, EGFR mutation, Immune checkpoint inhibitor, Nivolumab

Corresponding author: Masahiro Yamasaki.

Received February 1, 2017; accepted April 7, 2017.

要旨 — **背景.** 肺多形癌は化学療法に対して治療抵抗性であり予後不良な癌腫である。しかし近年、肺多形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の有効性が報告されている。**症例.** 61歳、非喫煙女性。血痰を主訴に来院した。精査の結果、肺原発多形癌(cT2N2M0 stage IIIA)と診断した。また、EGFR 遺伝子変異検査で exon21 L858R を検出した。切除不能症例のため化学放射線治療を行ったが、3年3ヶ月後に再発しゲフィチニブならびにペメトレキシド (PEM) との併用療法を約5年間行っ

た。再増悪後、4次治療としてニボルマブ療法を開始したところ良好な病勢制御効果を示し、合計12サイクルを施行した。**結論.** 非喫煙者ならびにEGFR 遺伝子変異陽性の肺多形癌に対し、免疫チェックポイント阻害薬を投与し良好な病勢制御を得た症例を経験した。今後、肺多形癌に対するニボルマブ療法の有効性を確認するため、さらなる症例集積が必要である。

索引用語 — 肺多形癌, EGFR 遺伝子変異, 免疫チェックポイント阻害薬, ニボルマブ

¹広島赤十字・原爆病院呼吸器科。
論文責任者：山崎正弘。

受付日：2017年2月1日、採択日：2017年4月7日。

背景

肺多形癌 (pulmonary pleomorphic carcinoma) は、化学療法や放射線治療に対して抵抗性を示し、外科的切除後の再発率も高く生物学的悪性度が非常に高い。¹ 一方、切除不能な進行非小細胞肺癌に対して免疫チェックポイント阻害薬のニボルマブが2015年12月より適応となり、肺多形癌に投与した症例も報告されている。² しかし、非喫煙者かつEGFR遺伝子変異陽性の肺多形癌に対して免疫チェックポイント阻害薬を投与した症例はこれまでに報告がない。今回、非喫煙者かつEGFR遺伝子変異陽性の肺多形癌に対してニボルマブを使用し、良好な病勢制御を得た症例を経験したので報告する。

症例

症例：61歳，女性。

主訴：血痰。

既往歴：子宮筋腫，虫垂炎。

喫煙歴：なし（夫の受動喫煙あり）。

職歴：レーザークラフト製作。

現病歴：X-9年7月に血痰が出現し、近医救急外来を受診した。胸部単純CT (Figure 2) で左肺上葉から舌区にかけて気管支を閉塞する不整形腫瘍を認め、末梢は無気肺となっていた。気管支鏡検査では左舌区入口部にポリープ状に突出する腫瘍性病変を認め、病理組織学的検査の結果多形癌と診断された。全身精査の結果、肺原発多形癌 cT2N2M0, stage IIIA, EGFR 遺伝子変異陽性 (exon21 L858R) と診断の上、加療目的に当院へ紹介受診した。

現症：Performance status (PS)1, 身長156 cm, 体重50.4 kg. 血圧108/60 mmHg, 脈拍76回/分, 呼吸数17回/分, 体温36.9°C, SpO₂97% (室内気)。表在リンパ節を触知せず、心音は正常、呼吸音は左肺で wheezes を聴取した。

血液検査所見：CRP 1.955 mg/dl と軽度の炎症反応上昇以外に、血算生化学検査の異常を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 3.7 ng/ml, CYFRA 2.0 ng/ml, pro-GRP 22.9 pg/ml でいずれも正常範囲内であった。

胸部単純X線 (Figure 1)：左中肺野に7 cm 大の不整形腫瘍があり、左下肺野は広範に透過性が低下していた。

胸部単純CT (Figure 2A)：左肺上葉主体に舌区から左肺門にかけて内部低吸収な不整形腫瘍を、前縦隔、気管分岐部ならびに気管気管支リンパ節の腫大を認めた。

¹⁸F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET/CT (Figure 2B)：左肺上葉不整形腫瘍ならびに左縦隔、肺門リンパ節にFDGの集積を認めた。左上葉腫瘍の standardized uptake value (SUV) max 値は13.3であった。遠隔転移

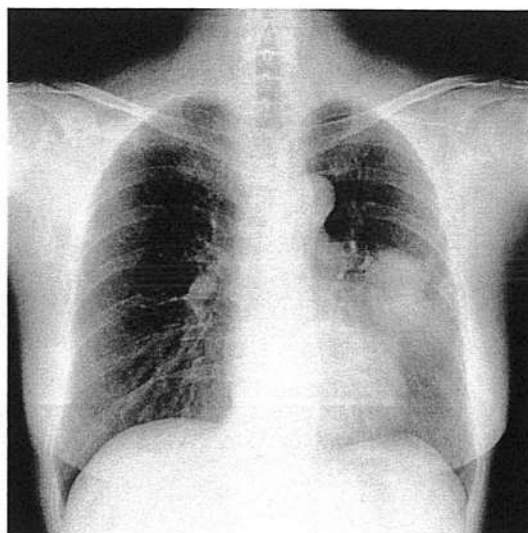


Figure 1. Chest X-ray at the first presentation shows a tumor lesion (about 7 cm in diameter) in the left middle lung field.

を疑う異常集積像は認めなかった。

頭部造影MRI検査：脳転移を疑う腫瘍は認めなかった。

病理組織学的検査 (Figure 3)：ヘマトキシリンエオジン (HE) 染色では、大型の多角形細胞、紡錘形細胞が胞巣状、束状の構造をとりながら浸潤増殖しており、腫瘍細胞内には粘液や細胞質内微小腺腔を少数伴った。以上より多形癌と診断された。

経過：X-9年8月より化学放射線療法：カルボプラチン (CBDCA) + パクリタキセル (PTX) + 同時胸部放射線治療 (63 Gy) を開始し、11月より地固め化学療法 (CBDCA + PTX) を2サイクル行った。12月に脳転移を指摘されガンマナイフを合計3回行ったが、以降再発なく安定して経過した。X-6年11月に肺病変の再発を認め、X-5年1月より2次治療としてゲフィチニブ 250 mg/日を開始した。最良腫瘍縮小効果は stable disease (SD) だったが、その後脳転移ならびに肺病変の再増大をきたした。EGFR-TKI 耐性獲得が示唆されたが、本症例では脳転移を有していたため、急性増悪 (フレアー) を防ぐことを重視し、X-3年9月より3次治療ゲフィチニブ + ペメトレキシド (PEM) 併用療法を開始し合計43サイクル施行した。X年2月、CTで左上葉腫瘍増大、心膜ならびに胸膜播種、癌性リンパ管症を認め progressive disease (PD) と判断した (Figure 4A)。なお、気管支鏡検査による再生検では耐性化遺伝子 T790M を検出せず、既知の遺伝子変異 (exon21 L858R) のみ検出した。また経過中、腎機能低下ならびに重篤な骨髄抑制による発熱性好中球減少症を繰り返しており、殺細胞性抗悪性

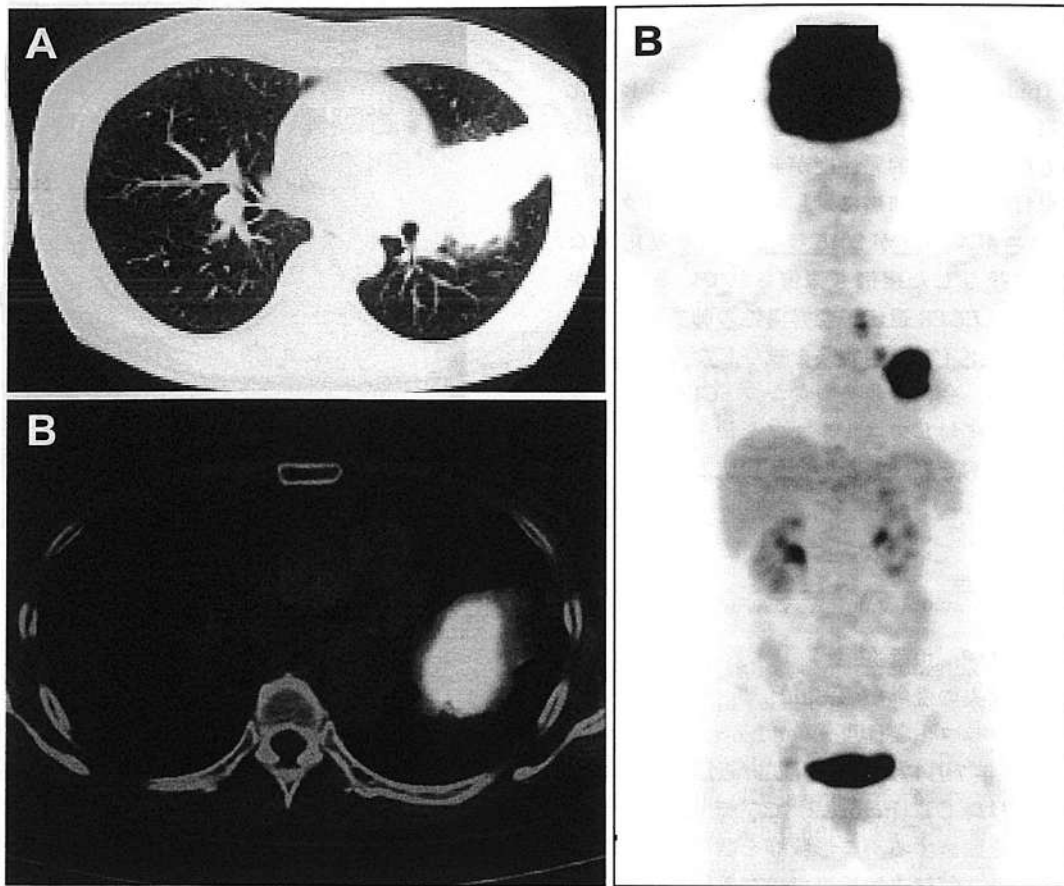


Figure 2. Chest CT findings (A) and FDG-PET/CT images (B) at the first presentation. The primary tumor is located in the left upper to lingular lobe with atelectasis. FDG-PET/CT images show the uptake of FDG within the primary lesion and lymph nodes of the left mediastinum and hilum.

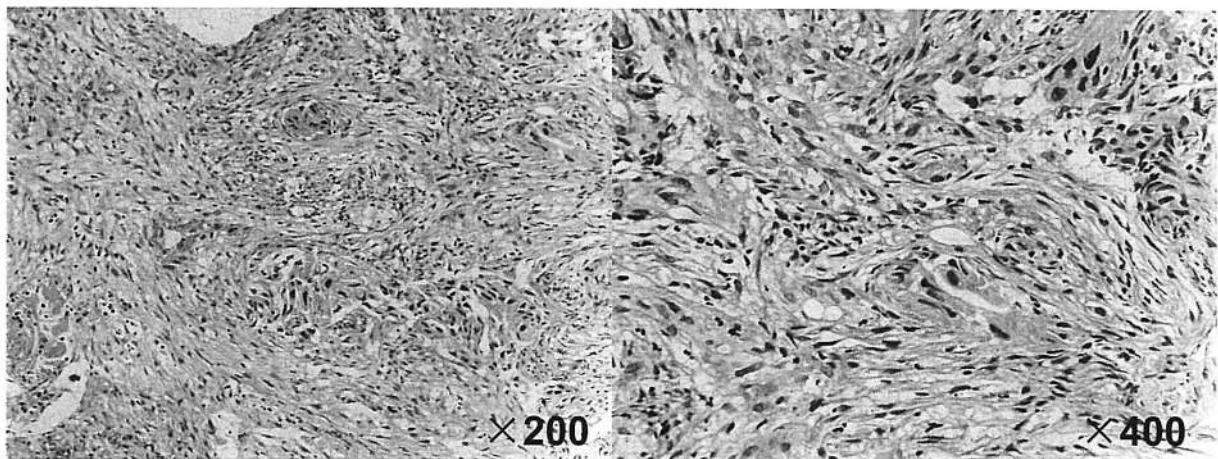


Figure 3. Microscopic findings of the tissue obtained by a transbronchial biopsy (hematoxylin-eosin stain, ×200, ×400). The histopathological findings show the infiltration of spindle cells around the tumor nests.

腫瘍薬の継続が困難となったこともふまえ、2月より4次治療としてニボルマブ療法(3 mg/kg, 140 mg/body, 2週間毎)を開始した。2サイクル終了時点のCTで左上

葉原発巣は増大、ならびに肺内転移巣は増大しておりPDと判断したが(Figure 4B), CEA値は治療前 28.7 ng/mlから2サイクル後 15.2 ng/mlと低下していた。画像

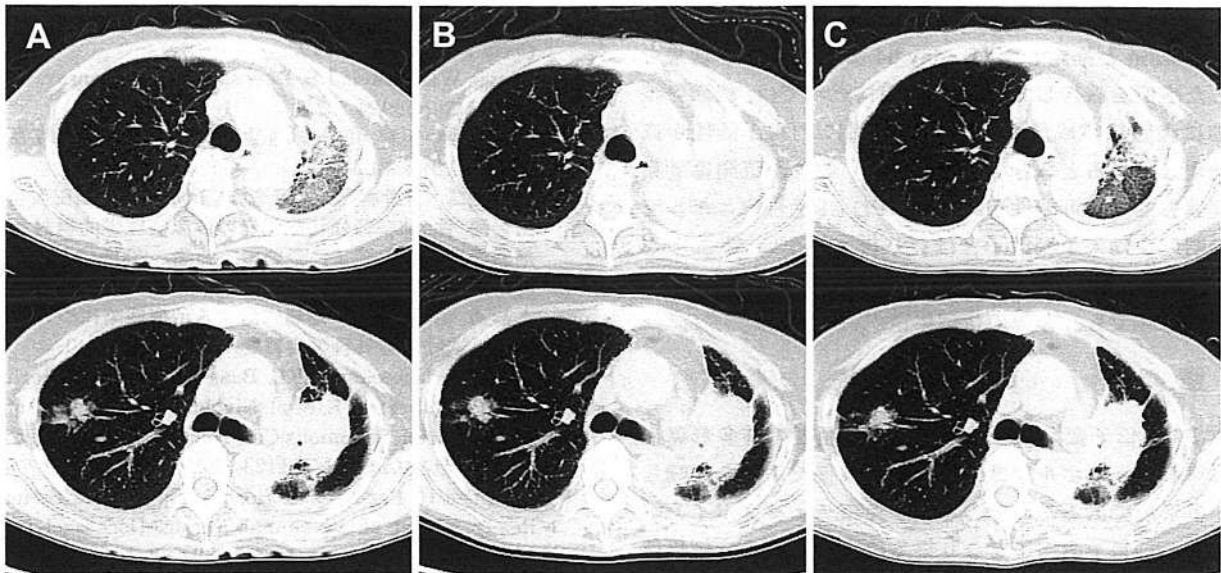


Figure 4. (A) Before induction nivolumab therapy, eight years and six months after first-line therapy. (B) After two cycles of nivolumab therapy, enlargement of the primary lesion and metastatic nodules at the right upper lobe is noted. (C) After four cycles, shrinkage of the tumor in the left upper to lingular lobe with atelectasis is noted.

変化に関しては pseudo-progression の可能性を考慮しニボルマブを継続した。結果、4 サイクル後に再検した CT で左無気肺の改善、肺内転移巣の縮小があり、SD の範囲ながら良好な病勢制御効果を得た (Figure 4C)。以降、奏功を保ったまま経過し合計 12 サイクルを施行した。なお、ニボルマブによる免疫関連有害事象として day 57 に甲状腺機能低下症 (Grade 2)、腎機能障害 (Grade 2) を認めたため、甲状腺ホルモン補充療法ならびにニボルマブを一時休薬したところ、いずれも軽快した。脳転移に関してはニボルマブ投与前後で明らかな増大や新規病変の出現は認めず、安定して経過した。

考 察

肺多形癌は全肺悪性腫瘍の約 0.1~0.3% と稀少な分類型であり、³ 紡錘形細胞あるいは巨細胞を少なくとも腫瘍の 10% 以上含む、低分化な非小細胞肺癌と定義されている。⁴ Mochizuki ら¹ によれば、臨床病理学的背景として喫煙男性に多く、発熱や血痰、胸背部痛などの有症状例が約半数にみられ、気管支鏡検査では本症例のように気管支内にポリープ状に浸潤し得ることがある。

また、化学療法や放射線治療に対して抵抗性を示し生物学的悪性度が非常に高い。¹ 切除不能例あるいは再発例に対して 1 次治療として臨床的に奏功した化学療法は、ビノレルビン (VNR) + シスプラチン (CDDP) の他、イリノテカン (CPT-11) + CDDP があり、⁵ 本症例で行った CBDCA + PTX + 同時併用放射線治療もある程度効果が望めると報告されている。⁶

一方、ニボルマブは programmed death-1 ligand 1 (PD-L1) を介するシグナル伝達を阻害し抗腫瘍免疫を再構築する免疫チェックポイント阻害薬であり、進行非小細胞肺癌に対する 2 次治療を検討した Checkmate-017/057 試験ではニボルマブ群がドセタキセル群に対して全生存期間の優越性を示し、2015 年 12 月より本邦でも切除不能進行非小細胞肺癌に対して投与が開始された。^{7,8} また、進行非扁平上皮癌に対する 2 次治療を比較検討した Checkmate-057 試験でのサブセット解析では「EGFR 遺伝子変異陰性、喫煙歴あり」がニボルマブの効果予測因子として示唆されている。⁸ 最近では、EGFR 遺伝子変異もしくは ALK 融合遺伝子を有する群と野生型とを比べた結果、PD-1/PD-L1 阻害薬の奏効率や無増悪生存期間に有意差を生じたことが、Gainor らにより報告された。⁹ これらの遺伝子変異を有する場合、ニボルマブに対して抵抗性を示す可能性があると言える。

今回、われわれが経験した症例は EGFR 遺伝子変異陽性ならびに非喫煙者であった。過去の報告によれば肺多形癌の EGFR 遺伝子変異陽性率は 18~22.1% と報告されており、^{10,11} EGFR チロシンキナーゼ阻害薬へ感受性を示すものの、抗腫瘍効果は限局的かつ短期に留まる傾向にある。¹⁰ しかし本症例はゲフィチニブならびに PEM との併用療法として投与し、長期間の病勢制御に寄与した。

肺多形癌に対してニボルマブを投与した症例報告は多くない。Ito らは EGFR 遺伝子変異陰性ならびに喫煙歴のある肺多形癌に対してニボルマブを投与したところ、

day 7に腓頭部リンパ節増大をきたし pseudo-progression と推定したが⁸, day 64に劇的な縮小効果を示した症例を報告している.² さらに近年では, 組織免疫学的に肉腫組織成分や壊死組織周囲にPD-L1活性が高く発現していると報告されている.¹¹ これが抗腫瘍効果と関連している可能性があるが, PD-L1活性はニボルマブの明確な効果予測因子とはなり得ていない.¹² 肺多形癌に対する免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子を探る意味でも, 今後の症例集積が待たれる.

結 語

EGFR 遺伝子変異陽性ならびに非喫煙者の肺多形癌症例に対して, ニボルマブが病勢制御し得た1例を経験した. 多形癌であることそのものが免疫チェックポイント阻害薬の効果予測因子となり得るのか, 今後の症例集積が待たれる.

本論文内容に関連する著者の利益相反: なし

謝辞: 稿を終えるにあたり, 病理診断に関してご指導をいただきました広島市立安佐市民病院病理診断科の松浦博夫先生に深謝いたします.

REFERENCES

1. Mochizuki T, Ishii G, Nagai K, Yoshida J, Nishimura M, Mizuno T, et al. Pleomorphic carcinoma of the lung: clinicopathologic characteristics of 70 cases. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:1727-1735.
2. Ito K, Hataji O, Katsuta K, Kobayashi T, Gabazza EC, Yatabe Y, et al. "Pseudoprogression" of Pulmonary Pleomorphic Carcinoma during Nivolumab Therapy. *J Thorac Oncol*. 2016;11:e117-e119.
3. Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. *Cancer*. 1995;75(Suppl):191-202.
4. 肺癌取扱い規約. 日本肺癌学会, 編集. 改訂版第7版. 東京: 金原出版; 2010.
5. 川野亮二, 日野春秋, 星野竜弘, 田川公平, 横田俊也, 池田晋悟, 他. 肺多形癌切除7例の臨床病理学的検討と抗癌剤感受性試験の結果について. *肺癌*. 2008;48:106-111.
6. 奥田昌也, 張 性洙, 中野 淳, 三崎伯幸, 石川真也, 山本恭通, 他. 肺原発多形癌に対する治療戦略についての検討. *日本呼吸器外科学会雑誌*. 2008;22:736-740.
7. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WE, Poddubska E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:123-135.
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373:1627-1639.
9. Gainor JF, Shaw AT, Sequist LV, Fu X, Azzoli CG, Piotrowska Z, et al. EGFR Mutations and ALK Rearrangements Are Associated with Low Response Rates to PD-1 Pathway Blockade in Non-Small Cell Lung Cancer: A Retrospective Analysis. *Clin Cancer Res*. 2016;22:4585-4593.
10. Kaira K, Horie Y, Ayabe E, Murakami H, Takahashi T, Tsuya A, et al. Pulmonary pleomorphic carcinoma: a clinicopathological study including EGFR mutation analysis. *J Thorac Oncol*. 2010;5:460-465.
11. Chang YL, Yang CY, Lin MW, Wu CT, Yang PC. High co-expression of PD-L1 and HIF-1 α correlates with tumour necrosis in pulmonary pleomorphic carcinoma. *Eur J Cancer*. 2016;60:125-135.
12. Shukuya T, Carbone DP. Predictive Markers for the Efficiency of Anti-PD-1/PD-L1 Antibodies in Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11:976-988.