

表 題 シリコン塞栓子を用いた気管支充填術で改善が得られない
難治性気胸に対する経気管支的自己血・トロンビン注入の
有効性に関する研究

論文の区分 論文博士

著 者 名 水守 康之

所 属 国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科

2016年 8月1日申請の学位論文

紹 介 教 員 地域医療学系 専攻 呼吸器内科学
職名・氏名 教授 萩原 弘一

目次

1. はじめに	2
2. 対象と方法	
2-1. 対象	2
2-2. 方法	3
3. 結果	4
4. 考察	7
5. 結論	10
引用文献	11

1. はじめに

気胸は、肺気腫における重篤な合併症である。気胸の治療は、軽症では保存的治療、中等症以上では胸腔ドレナージである。これらの治療で改善せず、全身状態不良のため手術困難な難治性気胸患者に対しては、シリコン塞栓子(**Endobronchial Watanabe Spigot: EWS, Novatech, France**)を用いた気管支充填術が有用である

(1)(2)(3)。EWS はシリコン製で長径 5-7mm のコルク状をした充填剤であり、気漏部位と交通がある気管支の中枢側に EWS を充填し、気漏を停止させる。しかし、肺気腫を伴う難治性気胸患者では、気管支充填術でも気漏が停止せず、肺機能を含めた全身状態が不良であることも合わせ、その後の治療法選択に難渋することが少なくない。

呼吸困難の強い重症肺気腫患者において、症状を軽減させるために自己血およびトロンビンを経気管支的に注入する気管支鏡的肺容量減少療法が報告されている(4)(5)(6)。気腫領域気腔内に注入された自己血およびトロンビンにより瘢痕収縮が生じ、その結果肺容量が減少すると考えられている(6)。我々は、既報告例以上に肺機能の悪い肺気腫患者 3 例に同療法を施行し良好な経過が得られたことを報告した。これは、同療法が重症患者にも広く適用できることを示唆するものである(7)。

肺気腫領域では側副換気が著しく発達しており(8)(9)、側副路は葉間を超えて存在する(10)(11)。肺気腫を伴う難治性気胸に対して EWS を用いた気管支充填術を行っても気漏が停止しない理由の一つは、この側副換気と考えられる。我々は、経気管支的に注入された自己血およびトロンビンが側副換気路を閉塞させる効果もあると考え、EWS による気管支充填術後にトロンビン注入を追加する方法を考案した。肺気腫に伴う難治性気胸症例に適用し、その有効性と問題点を検討した。

2. 対象と方法

2.1 対象

国立病院機構姫路医療センターにおいて、2014 年 8 月から 2016 年 3 月までの

期間に、肺気腫に伴う続発性気胸を発症し、胸腔ドレナージを行った 95 例のうち、47 例が手術、17 例が EWS を用いた気管支充填術による追加治療を必要とした。17 例のうち気管支充填術でも気胸の改善が得られず、全身状態不良のため手術を施行できなかった 15 例を対象とした。

2.2 方法

気管支充填術：気漏の責任気管支は事前に胸部 CT 画像で同定した。2%リドカインで咽頭麻酔を行い、ミダゾラム 1.5～3mg による軽度鎮静を行ったうえで気管挿管下に気管支鏡 (BF-1T260 or BF-1TQ290; Olympus, 東京)を挿入した。気漏の責任気管支に気管支鏡を挿入、それをガイドとしてバルーンカテーテル(B5-2C; Olympus, 東京)を責任気管支の入口部に挿入し、一時的な気漏停止が得られるか否か検索した(バルーン閉塞テスト)。次いで、責任気管支の区域支もしくは亜区域支入口部に EWS を充填した。

気管支充填術から 2～4 日後に気漏の減少が十分に得られない場合、気管支充填術同様の麻酔と鎮静下に、以下の手順で、経気管支的に自己血とトロンビンの注入を行った。散布用カテーテル(PW-1L-1 or PW-5L-1; 最大外径 2.45 mm; 有効長 1650 mm; Olympus)を気管支鏡の鉗子口から挿入し、気管支入口部に充填された EWS の間隙を通して、X 線透視下に気腫領域の胸膜直下まで誘導。患者の正中腋窩静脈から採取した自己血(3～4 mL)をカテーテルから注入し、続いてトロンビン(モチダ, 東京) 2500 単位を注入し、空気(10mL)でフラッシュした。EWS を複数の気管支に充填した場合は、それぞれの充填部位で同様の手技を施行した。この手技を、気漏の停止が得られるまで、3～10 日間隔で繰り返し行った。気漏が完全に停止しない場合は、EWS 充填を適宜追加しながら、その後、胸膜癒着を施行した。

本研究は国立病院機構姫路医療センター倫理委員会の承認を得て実施した(承認番号 26-11, 承認日: 2014 年 8 月 11 日)。本法を用いた治療およびデータの研究への使用については、全ての患者から十分な説明の上で同意を得た。

3. 結果

15 例の臨床的特徴は以下のとおりである。年齢は 61-88 歳 (平均 72.9 歳), 全例男性で, 喫煙歴を認めた。また全例で Modified Medical Research Council(MMRC) 息切れ scale grade 4 の高度の呼吸困難を認め, 慢性呼吸不全のため気胸発症前から長期酸素療法が行われていた。6 例は間質性肺炎を合併していた。

15 例中 8 例では, 胸腔ドレナージ後に気漏は減少したが, 完全には消失しなかったため, 胸膜癒着を追加施行したものの, 気漏停止は得られなかった。残る 7 例は, 多量の気漏を伴う肺虚脱を認めていたため, 気管支充填術前の胸膜癒着は不可能と判断し, 胸膜癒着術は行わなかった。

15 例における治療内容と効果を表に示す。代表的な 3 例(症例 1, 3, 4)の臨床経過を図示する。

表 EWS を用いた気管支充填術と IBI-ABT の併用療法の成績

症例	年齢 (歳)	性別	既往歴	胸膜癒着歴 (気管支充填術前)	充填気管支	気管支充填術 (回数)	EWS (充填個数)	IBI-ABT (回数)	胸膜癒着歴 (IBI-ABT 後)	気漏
1	88	男	E and IP	+	左 B3	1	1	1	-	停止
2	80	男	E and IP	-	左 B1+2,3,6	3	5	2	-	停止
3	77	男	E	-	右 B4,5,8,9,10	2	4	2	+	停止
4	61	男	E	+	右 B1,2,3,6,9,10	3	6	1	-	停止
5	86	男	E	-	左 B3,4,5,8	3	8	2	+	停止
6	72	男	E	+	右 B1,2,3,4,5	2	5	1	+	減少
7	69	男	E	+	右 B1,3,4,6,8,10	3	9	2	-	減少
8	66	男	E	+	右 B1,2,3,4,5	3	7	2	+	停止
9	63	男	E and IP	+	左 B1+2,3,4,5	1	6	1	-	停止
10	74	男	E	-	右 B1,2,3,4,8	2	6	1	-	停止
11	73	男	E and IP	+	右 B1,2,3	2	8	1	+	停止
12	61	男	E	-	左 B1+2,3,4,5	1	5	1	+	停止
13	64	男	E and IP	-	右 B1+2,3,4,5,6	2	8	1	-	減少
14	79	男	E	+	左 1+2,3,4,5	2	7	3	+	停止
15	81	男	E and IP	-	左 B1+2,3,4,5	1	4	1	-	停止
平均	73					2.1	6.0	1.5		

E : 肺気腫(emphysema), IP : 間質性肺炎(interstitial pneumonia),

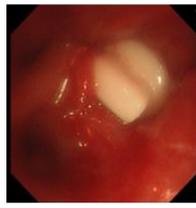
IBI-ABT : 経気管支的自己血およびトロンビン注入(intrabronchial infusion of autologous blood plus thrombin)

症例1. 88歳男性

既往歴: 肺気腫・間質性肺炎

喫煙歴: 20本×55年

病日	12	15	18
	△ (左B ³)	▲	ドレーン抜去



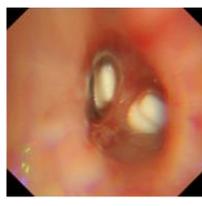
気漏 ++ ++ + + 停止

症例3. 77歳男性

既往歴: 肺気腫

喫煙歴: 20本×47年

病日	2	5	7	9	13
	△ (右B ^{4b} B ^{5a})	▲	△ (右B ⁸ , B ⁹ /B ¹⁰)	▲	ドレーン抜去



気漏 ++ ++ + - + + 停止

症例4. 61歳男性

既往歴: 肺気腫

喫煙歴: 60本×41年

病日	10	15	17	20	23
	△ (右B ¹ , B ² , B ³)	△ (右B ⁶)	△ (右B ^{9b} , B ¹⁰)	▲	ドレーン抜去



気漏 ++ ++ + + + 停止

図. 代表3例の臨床経過 (症例1, 3, 4)

△: EWSを用いた気管支充填術, ▲: 自己血およびトロンビンの経気管支的注入療法

EWS 充填前のバルーン閉塞テストで気漏の一時的な減少を認めたのは 1 例のみであった。気管支充填術は 1 例あたり 1~3 回(2.1 ± 0.8 回)施行し、経気管支的自己血・トロンビン注入は 1 例あたり 1~3 回(1.5 ± 0.6 回)施行した。注入した自己血の量は、1 回の気管支鏡あたり、12~24mL(20.5 ± 5.2 mL)であった(いずれも平均±標準偏差)。気管支鏡の反復や鎮静に関連した合併症は認めなかった。15 例のうち 6 例は、経気管支的注入後数日以内に気漏が完全に停止した。他の 6 例では注入後に気漏は停止しなかったが、気漏の減少と肺の再膨張がみられたため、注入 2~10 日後(平均 5 日後)に胸膜癒着を追加施行したところ、数日後に気漏が完全に停止した。残る 3 例では、経気管支的注入後に気漏は減少し肺の再拡張が得られたが、数日後に気漏は再び増加した。全身状態が不良であるため、本人と家族の意向を伺い、以降は緩和治療とした。その後、2 例はⅡ型呼吸不全が増悪し、経気管支的注入からそれぞれ 11 日後(症例 7)と 13 日後(症例 6)に死亡した。残る 1 例(症例 13)は経気管支的注入から 44 日後に間質性肺炎の急性増悪で死亡した。

症例 1 は気胸改善 3 か月後に EWS を除去した。他の 14 例は全身状態が不良であったため気胸改善後も EWS を抜去しなかったが、閉塞性肺炎など EWS 留置に関連した合併症は認められなかった。

有害事象としては、経気管支的注入を行った翌日に、全例で注入側肺野に一過性の浸潤影を認めた。ペニシリン系抗菌薬投与を 2-10 日間(平均 5.7 日間)投与し、全例で数日後に陰影の改善を認めた。10 例で軽度の発熱、6 例で一過性の酸素飽和度低下(酸素投与下で SpO₂ 85-93%)を認めた。酸素飽和度低下は 3 日以内に改善し、非侵襲的陽圧換気療法を必要とした症例はなかった。

4. 考察

難治性気胸に対する EWS を用いた気管支充填術は、Watanabe らにより開発された手法であり(1)(12)、2013 年に保険適応となった。近年、気管支充填術後に胸膜癒着を追加施行して気漏の停止が得られた症例が報告されている。しかし、それらの治療を行っても気漏が停止せず、治療に難渋する症例も少なくない。

肺気腫領域では側副換気が著しく発達しており(8)(9), 側副路は葉間を超えて存在する(10)(11). 肺気腫患者の肺容量減少を目的とした気管支内バルブ留置療法において, 葉間を超える側副換気の存在は治療無効の予測因子であることが示されている(13). 本検討においても, バルーン閉塞テストがほとんどの症例で無効であったことは, 肺気腫における側副換気の存在を示唆するものであり, 側副換気は肺気腫を伴う難治性気胸患者において治療が難渋する理由の一つと考えられる. 気胸の治療として側副換気を減少させる試みは検索しえた範囲で過去に報告がなく, 本検討が初めての報告である.

Ingenito らはヒツジ肺気腫モデルにおいて, フィブリンハイドロゲルとトロンビンを気腫領域に注入する生物学的肺容量減少療法を行い, 繊維芽細胞接着とコラーゲン合成が促進されて癒痕組織にリモデリングされることを報告した(14). これを参考にして, Kanoh らは肺気腫患者において肺容量減少を目的とした自己血とトロンビンの経気管支的注入療法を報告した(4)(5)(6). 自己血は生体接着性があり, 副作用がほとんどなく, かつ安価であるため, またトロンビンは血液を早期に凝血させる目的で, 併用して用いられた(6). 我々は, 肺内に注入された自己血およびトロンビンが, 短期的には血液凝固によって, 長期的にはリモデリングによっても側副路を閉塞させると考え, EWS による気管支充填術後に, これらを経気管支的に追加注入する本法を考案した.

今回の検討で, 15 例中 12 例において気漏停止が得られた. 外科的手術が困難かつ胸膜癒着が無効で, さらに気管支充填術でも改善が得られない難治性気胸では, 気漏が自然に停止する可能性は非常に低い. 有効な追加治療法は確立されておらず, 多くの症例では胸腔ドレナージを留置したまま経過観察せざるをえない. 実際, 本検討以前の 2011 年 1 月~12 月の 1 年間において, ドレーン留置後 2 週間以上気漏が改善せず, かつ全身状態から外科的治療の適応なしと判断された肺気腫合併難治性気胸 13 例の経過を検討したところ, 10 例が入院中に死亡, 1 例が EWS 充填と胸膜癒着で改善し, 気漏の自然停止は 2 例のみ(ドレーン留置より 18 日後および 27 日後)であった. なお, 死亡 10 例の内訳は, 2 型呼吸不全で死亡が 7 例, EWS

充填後に気漏減少を認めるも停止せず呼吸不全で死亡が 1 例, 膿胸および敗血症を合併して死亡が 1 例, 併存していた間質性肺炎の急性増悪で死亡が 1 例であった。当院にて本法は, そのような症例の 80%において気漏を停止させることができたため, 難治性気胸における有用な治療法の一つになりうると考えられた。ただし, 今回の検討では治療後の病理学的評価はできておらず, 本治療後に生じる変化や効果発現の機序については今後のさらなる検討が必要と考える。

気管支充填術は目的とする気管支によっては EWS の充填が難しく, 時間を要することがある。本検討の症例 5~15 の 11 例では, 充填を短時間に行うために, 通常のヒールキック法ではなく, 筆者の考案したガイドシースキュレット法を用いた(15)。バルーンテスト時間を除いた EWS1 個あたりの処置時間は平均 8.0 分(5.7~12.3 分)と短時間であった。今回の検討では気管支鏡処置に関連した合併症は認めなかったが, 可能な限り処置時間を短時間とすることは重要と考える。

難治性気胸症例における自己血の経気管支的注入については, Wiaterek らが, 気管支内に酸化セルロース・可吸収性止血剤(サージセル® ; Ethicon)を留置した後に, 自己血 3ml を追加注入し, 治療に成功した 1 例を報告している(16)。EWS は可吸収性止血剤と比較して, 気管支により強固に固定することができるため, 気管支における気漏を防ぐ効果は高いと考えられる。

EWS を長期留置すると閉塞性肺炎や肉芽形成による抜去困難のリスクがあるため, 留置後に効果がみられれば, 3 か月程度での抜去が望ましいとされている(15)。Watanabe らの検討では, EWS を留置後に 1 年以上(中央値 24.5 か月)経過を追えた 22 例のうち 4 例は閉塞性肺炎を発症していた(17)。しかし全身状態不良例や再発のリスクが高い症例では, 抜去に伴う気漏再燃のリスクもあり, 長期留置せざるをえない症例も少なくない(2)(18)(19)。今回検討した 15 例において, 14 例は EWS を 4 個以上留置しており, 長期的には閉塞性肺炎のリスクが高いと考えたが, いずれも全身状態が不良であったため, 抜去に伴うリスクを考慮して長期留置を行った。

今回, 治療後に死亡した 3 例の死因は, 2 例が肺気腫の悪化に伴う II 型呼吸不全, 1 例が間質性肺炎の急性増悪であり, いずれも基礎疾患の悪化であった。3 例

とも治療前の全身状態は **performance status 4** と不良であり，高炭酸ガス血症も認めていた．3例とも経気管支的注入後に生じた肺浸潤影の改善後に呼吸状態の悪化がみられており，本治療と死亡との直接関連は少ないと考えられる．

今回の検討で，6例においては経気管支的注入後に胸膜癒着を追加して気漏の停止が得られた．胸腔ドレナージ後に施行した胸膜癒着が無効であっても，**EWS**の充填と経気管支的注入後に気漏の減少や肺再膨張がみられれば，再度胸膜癒着を追加することで，気漏の停止が得られる可能性がある．

5. 結論

自己血およびトロンビンの経気管支的注入療法は，**EWS**による気管支充填術で気漏の停止が得られず，全身状態が不良で外科的手術の適応がない肺気腫を合併した難治性気胸患者における治療選択肢の一つになりうると考えられた．

引用文献

1. Watanabe Y, Matsuo K, Tamaoki A, Komoto R, Hiraki S. Bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigot. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2003; 10: 264-267.
2. Sasada S, Tamura K, Chang YS, Okamoto N, Matsuura Y, Tamiya M, Suzuki H, Uehara N, Kobayashi M, Hirashima T, Kawase I. Clinical evaluation of endoscopic bronchial occlusion with silicone spigots for the management of persistent pulmonary air leaks. *Intern Med* 2011; 50: 1169-1173.
3. Ishida A, Kida H, Muraoka H, Nishine H, Mineshita M, Miyazawa T. Intractable pneumothorax managed by talc pleurodesis and bronchial occlusion with spigots. *Respirol Case Rep* 2015; 3: 13-15.
4. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Intrabullous blood injection for lung volume reduction. *Thorax* 2008; 63: 564-565.
5. Kanoh S, Kobayashi H, Motoyoshi K. Bronchoscopic Blood Injection Reducing Lung Volume in Lymphangiomyomatosis. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 1266-1268.
6. Kobayashi H, Kanoh S. *Bronchoscopic autologous blood injection for lung volume reduction. Nihon Kokyuki Gakkai zasshi* 2009; 47: 765-771.
7. Mizumori Y, Mochiduki Y, Nakahara Y, Kawamura T, Sasaki S, Morimoto A, Tsukamoto H. Effects of bronchoscopic lung volume reduction using transbronchial infusion of autologous blood and thrombin in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Dis* 2015; 7: 413-421.
8. Morrell NW, Wignall BK, Biggs T, Seed WA. Collateral ventilation and gas exchange in emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 635-641.
9. Cetti E, Moore A, Geddes D. Collateral ventilation. *Thorax* 2006; 61: 371-373.
10. Higuchi T, Reed A, Oto T, Holsworth L, Ellis S, Bailey MJ, Williams TJ, Snell GI. Relation of interlobar collaterals to radiological heterogeneity in severe emphysema. *Thorax* 2006; 61: 409-413.

11. Choong CK, Macklem PT, Pierce JA, Lefrak SS, Woods JC, Conradi MS, Yablonskiy DA, Hogg JC, Chino K, Cooper JD. Transpleural ventilation of explanted human lungs. *Thorax* 2007; 62: 623-630.
12. Watanabe Y, Hiraki S, Araki M, Son H. Bronchial Embolization Using Dental Impression Material in a Case of Pyelo-bronchial Fistula with Candida Fungemia. *J Jpn Soc Respir Endoscopy* 1991; 13: 607-610.
13. Sciruba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, Kovitz KL, Chiacchierini RP, Goldin J, McLennan G. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med* 2010; 363: 1233-1244.
14. Ingenito EP, Berger RL, Henderson AC, Reilly JJ, Tsai L, Hoffman A. Bronchoscopic lung volume reduction using tissue engineering principles. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 771-778.
15. 水守康之, 笹田真滋. EWS を用いた気管支充填術. 一国立がん研究センター中央病院一医師・看護師・診療放射線技師のための呼吸器内視鏡実践マニュアル. 医療科学社, 東京 pp 99-107: 2015.
16. Wiaterek G, Lee H, Malhotra R, Shepherd W. Bronchoscopic blood patch for treatment of persistent alveolar-pleural fistula. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2013; 20: 171-174.
17. 渡辺洋一. 気管支充填術(Bronchial occlusion) ーEWS を用いた気管支充填術を中心にー. 気管支鏡ベストテクニック. 中外医学社, 東京, pp222-230:2012.
18. Kaneda H, Minami K, Nakano T, Taniguchi Y, Saito T, Konobu T, Saito Y. Efficacy and long-term clinical outcome of bronchial occlusion with endobronchial Watanabe spigots for persistent air leaks. *Respir Investig* 2015; 53: 30-36.
19. Yoshida M, Sakiyama S, Toba H, Kenzaki K, Kondo K, Tangoku A. Therapeutic Experience with Endobronchial Watanabe Spigot in Our Hospital - The Potential for Long-term Placement-. *J Jpn Soc Respir Endoscopy* 2009; 31: 5-9.