

## 4

がん患者の呼吸困難に関連する  
特定病態

## 1 胸水

## ① 定義

胸膜腔には生理的な状態でもごく少量（20 mL ほど）の胸水が存在する。胸水の貯留は産生と吸収の不均衡から生じ、原因は多岐にわたる。

## ② 疫学

悪性胸水患者のがん原発部位は、肺がん、乳がん、原発不明がん、造血器がんが多い。悪性胸水の診断からの平均生存期間は4~7カ月とされる。

## ③ 病態・症候

胸水貯留により呼吸困難、咳嗽、運動耐容能の低下を認めることが多い。少量の胸水貯留や緩徐に中等量まで貯留してきた場合には無症状のこともある。無症状の胸水に対しては、必ずしも侵襲的処置は必要ではなく、無症状であれば経過観察となることがある。

## ④ 治療

診断、治療のために胸腔へのアプローチを行う際には、超音波ガイド下に行うことで、合併症を減らし安全に実施することが可能である。

## 1) 胸腔穿刺

細径カニューレによる胸腔穿刺は侵襲が比較的少ない。胸水を短時間で大量に排液すると、再膨張性肺水腫を生じる可能性があるため、1回の排液を1,000~1,500 mL 程度までにとどめる必要がある。単回の胸腔穿刺による胸水排液後の呼吸困難軽減が報告されているが、ほとんどの患者に30日以内に胸水が再貯留し症状が再燃する。また、胸水の再貯留に対し胸腔穿刺を何度も繰り返して行うことは、穿刺に伴う苦痛・負担が懸念され、隔壁形成による胸水の多房化の原因にもなる。しかし、予測される生命予後が短い場合などには、穿刺が必要となる頻度が限られるので、胸腔穿刺を必要に応じ繰り返すこともある。

## 2) 胸腔内カテーテル留置

頻回な胸腔穿刺を避けるために小口径カテーテルまたは胸腔ドレーンを留置し、持続的に胸水ドレナージを行う。呼吸困難の改善効果が高く、再貯留を防ぐことが可能となり長期間の症状コントロールが可能である。複数の無作為化比較試験で呼吸困難の改善が報告されている。また、自然に胸膜癒着が生じることも少なくない。合併症として、カテーテル感染、挿入部皮膚損傷、蜂窩織炎、カテーテル閉塞、膿胸、カテーテル挿入路への腫瘍進展などが報告されている。また、長期留置に伴う、

患者の身体的制限や心理的な負担もある。

### 3) 胸膜癒着

持続排液目的に胸腔ドレナージを行い、肺が膨張した後に、胸腔内に癒着剤を投与し、胸膜に炎症を生じさせ胸膜の線維化を起こすことにより壁側胸膜と臓側胸膜を癒着させることで、胸水の再貯留を防ぐ治療法である。癒着剤としてはタルク、OK-432などが用いられている。胸膜癒着術のメリットは、症状が緩和され、チューブ留置状態からの解放や頻回の胸腔穿刺を回避できることである。有害事象として、癒着剤投与後の胸痛と発熱があり、重篤な有害事象として急性呼吸促進症候群 (acute respiratory distress syndrome ; ARDS<sup>\*</sup>) が報告されている。

#### \* : ARDS

単一の疾患ではなく、重症肺炎や敗血症などにより肺の血管透過性亢進が生じ肺水腫を来し、急激な低酸素血症を来す病態である。

タルク：鉱石である滑石を微粉碎したもので水酸化マグネシウムとケイ酸塩からなっている ( $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ )。海外では古くから癒着剤として用いられ、タルクによる胸膜癒着の効果は高く、複数のガイドラインで推奨されている。小粒子のタルクの使用がARDSのリスクとなっており、本邦でも粒子径調整製剤が用いられている。

OK-432：本邦を含め数カ国で承認・販売されている *Streptococcus pyogenes* (A群3型) Su株のペニシリン処理凍結乾燥粉末である。いくつかの比較試験により悪性胸水への有効性が示されている。

他の癒着剤として、抗がん薬 (ブレオマイシン、シスプラチン、ドキシソルビシン、マイトマイシンCなど)、抗菌薬 (ミノサイクリン、テトラサイクリンなど)、消毒薬 (ポビドンヨード) などが報告されている。本邦で保険適用があるのは、タルクとOK-432である。

### 4) 胸腔腹腔シャント

難治性胸水に対して胸腔・腹腔シャントを造設する。逆流防止弁がついたポンプチャンバを皮下に留置し、手動的にポンピングを行うことで胸水を腹腔内に誘導するものであるが、比較試験は存在せず、効果や有害事象に関して十分な知見がない。

### 5) 利尿薬

胸水の原因が、心不全・肝不全・ネフローゼ症候群などの場合には利尿薬が有効であることがあるが、悪性胸水では胸水の発生機序から利尿薬の効果が得られるとは考えにくい。利尿薬が悪性胸水による呼吸困難を改善する根拠を示す報告はなく、逆に有害事象として、腎機能障害・電解質異常や、循環血漿量の低下が生じるリスクがあると考えられるため、安易な利尿薬の使用は避けることが望ましい。

#### 【参考文献】

- 1) Feller-Kopman DJ, Reddy CB, DeCamp MM, et al. Management of malignant pleural effusions. An official ATS/STS/STR clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: 839-49
- 2) Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, et al.; BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax 2010; 65 (Suppl 2): ii32-40
- 3) Davies HE, Mishra EK, Kahan BC, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs chest tube and talc pleurodesis for relieving dyspnea in patients with malignant pleural effusion: the

- TIME2 randomized controlled trial. JAMA 2012; 307: 2383-9
- 4) Demmy TL, Gu L, Burkhalter JE, et al; Cancer and Leukemia Group B. Optimal management of malignant pleural effusions (results of CALGB 30102). J Natl Compr Canc Netw 2012; 10: 975-82
  - 5) Boshuizen RC, Vd Noort V, Burgers JA, et al. A randomized controlled trial comparing indwelling pleural catheters with talc pleurodesis (NVALT-14). Lung Cancer 2017; 108: 9-14
  - 6) Thomas R, Fysh ETH, Smith NA, et al. Effect of an indwelling pleural catheter vs talc pleurodesis on hospitalization days in patients with malignant pleural effusion: the AMPLE randomized clinical trial. JAMA 2017; 318: 1903-12
  - 7) Luh KT, Yang PC, Kuo SH, et al. Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. A randomized trial. Cancer 1992; 69: 674-9

## 2 がん性リンパ管症

### ① 定義

肺内のリンパ管に腫瘍細胞が浸潤し、広範にリンパ流が閉塞・阻害されることで発症する。

### ② 疫学

がん性リンパ管症は胸腔内転移の6~8%であり、原発巣は乳がん、肺がん、胃がんが多い。他に、子宮頸がん、腎細胞がん、大腸がん、頭頸部がん、前立腺がんなどが報告されている。

### ③ 病態・症候

がん性リンパ管症の最も多い症状は、急速かつ重度に悪化する可能性のある呼吸困難である。リンパ流が腫瘍細胞により閉塞・阻害されることで肺からのリンパ流の流出が困難となり、間質液の貯留と酸素拡散障害から呼吸機能障害を生じ、低酸素血症、呼吸困難を来す。呼吸困難以外の症状としては、乾性咳嗽、体重減少、片側の胸痛などがある。

胸部単純X線での画像所見の変化よりも臨床症状の出現が早いことがあり、診断に難渋することがある。胸部高分解能CT (HRCT) により、胸部単純X線よりも早期に診断することが可能である。胸部CTの所見としては、びまん性粒状影、気管支壁肥厚、小葉間隔壁の不整な肥厚、縦隔・肺門のリンパ節腫脹、肺野限局性すりガラス陰影、胸水などである。これらの胸部CTの所見は他の間質性肺疾患と類似している。組織学的な確定診断のために気管支鏡下での生検が必要になるが、多くの症例で全身状態から困難であり、臨床経過と身体所見、画像検査で推定診断となっている。非侵襲的な検査として、FDG-PET/CTの有用性も報告されている。

がん性リンパ管症の診断からの予後は不良であり、およそ50%の患者の予後は、呼吸器症状の出現からおよそ2カ月、入院後3週間程度とされている。診断からは平均14~64日と報告されている。

### ④ 治療

がん性リンパ管症の効果的な治療方法は確立されていない。呼吸困難を改善させるためにコルチコステロイドの投与が行われている。その他、病態にあわせて症状緩和のために酸素療法、モルヒネ投与などが行われる。

積極的抗がん治療が有効ながん腫では、がん性リンパ管症を呈していても治療の対象となることがあり、殺細胞性抗がん薬、ホルモン療法、分子標的治療薬が有効であった症例も報告されている。

#### 【参考文献】

- 1) Klimek M. Pulmonary lymphangitis carcinomatosa: systematic review and meta-analysis of case reports, 1970–2018. *Postgrad Med* 2019; 131: 309–18
- 2) Prakash P, Kalra MK, Sharma A, et al. FDG PET/CT in assessment of pulmonary lymphangitic carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 194: 231–6
- 3) Hardy JR, Rees E, Ling J, et al. A prospective survey of the use of dexamethasone on a palliative care unit. *Palliat Med* 2001; 15: 3–8

### 3 上大静脈症候群

#### ① 定義

上大静脈症候群は、腫瘍による圧排・閉塞、腫瘍の直接浸潤や血栓などにより、上大静脈が狭窄・閉塞を来すことで、上半身からの静脈還流が障害され、呼吸困難、顔面・上肢の浮腫などを来す症候群である。

#### ② 疫学

上大静脈症候群の原因として悪性腫瘍によるものがおよそ 60%、中心静脈カテーテルやペースメーカーなどの医療デバイスによる血栓や狭窄が 30~40%とされている。悪性腫瘍のなかでは、肺がんによるものが最も多く、次いで悪性リンパ腫が多い。

#### ③ 病態・症候

上大静脈は頭部、上腕、体幹上部からの静脈が流入し全身の血液還流の 1/3 ほどが流れる。解剖学的に縦隔の右側に寄っており、腫瘍での圧排は右側の腫瘍に多い。

症状として、顔面浮腫、呼吸困難、咳嗽、上肢の浮腫などがみられる。上大静脈の狭窄の程度と狭窄を来すまでの時間により、無症状から非常に重篤な臨床症状を伴う場合まで、非常に幅の広い臨床病態を呈する。狭窄が緩徐に生じてきた場合には、側副血行路が発達し症状が軽度なことがある。逆に急激な進行の場合、静脈圧が上昇し脳浮腫を呈すると意識障害を来すことがある。

特徴的な身体所見として、頸部静脈や胸部静脈の怒張がみられる。また、静脈還流の低下から心拍出量の低下や頻脈を、肺水腫から呼吸困難や低酸素血症を来す。そのため、鑑別診断としてうっ血性心不全を除外することが重要である。

画像検査としては、造影 CT が上大静脈の閉塞範囲、閉塞の原因診断に有用である。組織診断は悪性疾患が原因の場合には原疾患の治療のために必要となるが、全身状態から適応を慎重に判断すべきである。

#### ④ マネジメント

原疾患に対する治療として、悪性疾患に対するがん薬物療法、放射線治療が有効な場合がある。特に、がん薬物療法の効果が期待できない状況においても、上大静

脈症候群に対する緩和的放射線照射が有効な場合があるので適応を十分に判断する。カテーテルが原因である場合には、カテーテルの抜去と抗凝固療法が必要となる。

症状緩和を目的とした治療について、有効性を検証した比較試験は存在しない。一般的に行われている方法として、体位調整、輸液の減量、コルチコステロイドの投与、利尿薬の投与、ステント挿入などが行われている。

### 1) 体位調整、輸液の減量

頭部を挙上するポジショニング、輸液の減量が有用であるとされているが、明確なエビデンスは存在しない。

### 2) コルチコステロイド

上大静脈症候群に対して、経験的にコルチコステロイドが用いられるが、これまでのところ明確なエビデンスは報告されていない。コルチコステロイド開始後、明らかな効果がない場合には、漫然と長期投与を行うべきではない。

### 3) 利尿薬

利尿薬が投与されることがあるが、上大静脈症候群に対するエビデンスはない。投与による腎機能障害・電解質異常などの懸念もあり、効果が明らかでなければ継続すべきではない。

### 4) ステント挿入

上大静脈症候群に対するステント挿入は、苦痛症状の緩和が高率に行えるという報告が複数ある。ただし、合併症として大静脈損傷や肺動脈塞栓、ステント心腔内逸脱などの致命的なものがあり、終末期がん患者への適応は慎重に判断すべきである。

### 【参考文献】

- 1) Cheng S. Superior vena cava syndrome: a contemporary review of a historic disease. *Cardiol Rev* 2009; 17: 16-23
- 2) Rowell NP, Gleeson FV. Steroids, radiotherapy, chemotherapy and stents for superior vena caval obstruction in carcinoma of the bronchus: a systematic review. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2002; 14: 338-51
- 3) Uberoi R. Quality assurance guidelines for superior vena cava stenting in malignant disease. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2006; 29: 319-22
- 4) Rachapalli V, Boucher LM. Superior vena cava syndrome: role of the interventionalist. *Can Assoc Radiol J* 2014; 65: 168-76
- 5) Straka C, Ying J, Kong FM, et al. Review of evolving etiologies, implications and treatment strategies for the superior vena cava syndrome. *Springerplus* 2016; 5: 229

## 4 主要気道閉塞 (major airway obstruction ; MAO)

### ① 定義

主要気道閉塞 (major airway obstruction ; MAO) は、咽頭、喉頭および気管、気管支、葉気管支レベルまでの上・下気道に狭窄・閉塞を来す病態である。

### ② 疫学

主要気道狭窄は肺がん患者の約 30% に生じるとされているが、がん患者全体での合併頻度に関しては十分な報告がない。

### ③ 病態・症候

悪性疾患に伴う主要気道閉塞 (MAO) の原因は、気道内の腫瘍による狭窄、腫瘍による圧排がある。原因としては肺がんが最も多い。臨床症状は、呼吸困難、咳嗽、喀痰、咯血などがある。狭窄の程度や狭窄に至る経過により症状は異なる。

気道狭窄により換気不全となり、低酸素血症となる。呼吸状態、経皮的酸素飽和度、動脈血液ガス分析から緊急性を把握する。速やかに画像診断 (胸部 CT) を行い、狭窄の原因診断を行う。気管支喘息、COPD、肺炎などを鑑別する必要がある。

原疾患の経過から全身状態が保たれている場合、診断・治療のために緊急気管支内視鏡検査を行う。

### ④ マネジメント

#### 1) 手術・化学療法・放射線治療

原因となっている腫瘍に対して手術・化学療法・放射線治療を行うことで、苦痛症状の改善につながることもある。全身状態、病態を十分に検討すべきである。

#### 2) 気管支鏡的治療

気管、気管支の閉塞・狭窄に対して気管支鏡的治療が症状緩和に用いられる。気道ステント留置は全身状態と予後から、適応を検討する必要がある。ステント治療以外にも、狭窄・閉塞部位の内腔確保を目的として、Nd: YAG (neodymium-doped yttrium aluminum garnet) レーザー治療、アルゴンプラズマ凝固療法 (argon plasma coagulation ; APC)、マイクロ波凝固療法、バルーン拡張がある。凍結療法、光線力学的療法 (photodynamic therapy ; PDT)、気管支腔内照射も行われるが、効果発現が遅発性である。

気管支鏡的治療を行い症状緩和を行った後に、原発腫瘍に対する積極的抗がん治療を検討することもある。

#### 3) コルチコステロイド

症状緩和のために、コルチコステロイドが投与されることがあるが、これまでのところ明確なエビデンスは報告されていない。

(中村陽一)

**【参考文献】**

- 1) Chin CS, Litle V, Yun J, et al. Airway stents. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: S792-6
- 2) Murgu SD, Egressy K, Laxmanan B, et al. Central airway obstruction: benign strictures, tracheobronchomalacia, and malignancy-related obstruction. *Chest* 2016; 150: 426-41
- 3) Gorden JA, Ernst A. Endoscopic management of central airway obstruction. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 21: 263-73