

臨床報告

Indocyanine green (ICG)腹腔内注入により診断し、
胸膜癒着術にて軽快した肝性胸水の1例

東京女子医科大学 附属第二病院内科II

フジノ	トモコ	トミマツ	マサヒコ	チシマ	コウコ	フクヨ	ミツアキ
藤野	智子	・富松	昌彦	・千島	功子	・福与	光昭
シモヤマ	ナオト	タカハシ	ハルキ	オカノ	アキラ	ナカジマ	ヒロコ
霜山	直人	・高橋	春樹	・岡野	晃	・中島	博子
ナトミ	ヒトミ	モリ	ハルキ				
名富	仁美	・森	治樹				

(受付 平成4年5月26日)

A Case of Hepatic Hydrothorax who was Diagnosed by Intraperitoneal
Indocyanine Green (ICG) Injection and Recovered
through Chemical Pleurodesis

Tomoko FUJINO, Masahiko TOMIMATSU, Kouko CHISHIMA, Mitsuaki FUKUYO,
Naoto SHIMOYAMA, Haruki TAKAHASHI, Akira OKANO,
Hiroko NAKAJIMA, Hitomi NATOMI and Haruki MORI
Department of Medicine II, Tokyo Women's Medical College Daini Hospital

We reported a case of hepatic hydrothorax diagnosed by intraperitoneal indocyanine green (ICG) injection and improved by chemical pleurodesis using OK-432. The patient was a 58-year-old man with hepatitis C virus antibody positive liver cirrhosis.

In March 1991, he complained of dyspnea and had right hydrothorax associated with ascites and accordingly admitted to our hospital.

Hydrothorax and ascites were improved through diuretics and intravenous albumin infusion, allowing him to be discharged. However, recurrence of right hydrothorax occurred immediately and he was readmitted in June.

To confirm the diagnosis of hepatic hydrothorax, we injected ICG into the peritoneal cavity and examined the ICG concentration of pleural fluid. The transdiaphragmatic flow of ICG from the peritoneal to pleural cavities was demonstrated. We successfully controlled hepatic hydrothorax by pleurodesis using OK-432.

緒 言

非代償期肝硬変症に胸水が合併する肝性胸水は、肝硬変症の1~10%¹⁾²⁾に認められるとの報告がある。主な発生機序としては、横隔膜に生じた小孔を介して腹水が移行すると考えられている。今回我々は indocyanine green (ICG) の腹腔内投与により胸腔との交通路を証明し、OK-432による胸膜癒着術にて軽快した肝性胸水の1例を経験し

たので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：58歳，男性。

主訴：呼吸困難。

家族歴：肝疾患なし。

既往歴：20年前より肝障害あり。輸血歴なし。

生活歴：飲酒焼酎3合/日(40年間)，喫煙20本/日(40年間)，20歳頃覚醒剤の使用歴あり。

現病歴：1983年、肝硬変症と診断される。1991年3月、呼吸困難が出現し、右側大量胸水と腹水を認めたため入院。対症療法にて胸腹水は消失し退院。同年6月、再び著明な右側胸水を認め再入院となる。

入院時現症：身長160cm、体重56kg、血圧126/72mmHg、意識清明、口唇にチアノーゼ著明であり、結膜に軽度の黄疸と貧血を認めた。右中下肺野では呼吸音聴取せず、打診にて著明な濁音を認めた。腹部では肝一横指触知したが、腹水は認めなかった。

入院時検査所見(表1)：軽度の白血球増多と貧血を認め、生化学検査ではトランスアミナーゼ、ビリルビン、胆道系酵素の上昇と低アルブミン血症(2.9g/dl)を示し、軽度腎機能障害も認められた。肝炎ウイルスマーカーではHCV抗体陽性であり、CEA、AFP、CA125、SLX等の腫瘍マーカーも軽度上昇を認めた。血液ガスでは、 PO_2 41.8 mmHgと著明な低 O_2 血症であった。

入院後経過：入院時の胸部X線写真では著明な右側胸水を認め(図1左)、胸水性状は黄色透明の漏出液で、胸水中の腫瘍マーカーはCA125は1,600U/ml、SLXは43U/mlであり、細胞診はclass IIであった(表2)。胸部CT像や ^{99m}MAA 185肺血流シンチ(図2)では胸水の原因となるよ

表1 入院時検査所見

血沈	13 mm/hr	Cr	1.38 mg/dl
血液学検査		Na	139 mEq/l
WBC	9,200 /mm ³	K	3.5 mEq/l
RBC	355×10 ⁴ /mm ³	Cl	104 mEq/l
Hb	10.6 g/dl	T·chol	144 mEq/l
Ht	33.3 %	NH ₃	83.1 μg/dl
Plt	11×10 ⁴ /mm ³	血清学検査	
生化学検査		CRP	1.56 mg/dl
TP	6.5 g/dl	HBsAg	(-)
Alb	2.9 g/dl	Ab	(-)
TTT	7.0 M-U	HCVAb(C-100.3)	(+)
ZTT	12.1 K-U	AFP	8.0 ng/ml
GOT	118 IU/l	CEA	4.7 ng/ml
GPT	51 IU/l	SCC	2.9 ng/ml
LDH	308 IU/l	CA125	97 U/ml
ALP	183 IU/l	SLX	45 U/ml
γGTP	77 IU/l	血液ガス	
LAP	346 IU/l	PH	7.5
chE	2.56 IU/ml	PO ₂	41.8 mmHg
AMY	404 IU/l	Pco ₂	35.6 mmHg
T. bil	2.2 mg/dl	B.E.	5.5
BUN	30.7 mg/dl		

うな肺腫瘍や肺梗塞の所見は認められなかった。腹部CT像(図3)や腹部超音波像では、腹水はなく、肝硬変の所見を呈していた。肝性胸水の診断の目的で、ICG 30mgを腹腔内投与後経時的に血中および胸水中のICG濃度を測定した所、ICGの腹腔内から胸腔への移行が認められた(図4)。

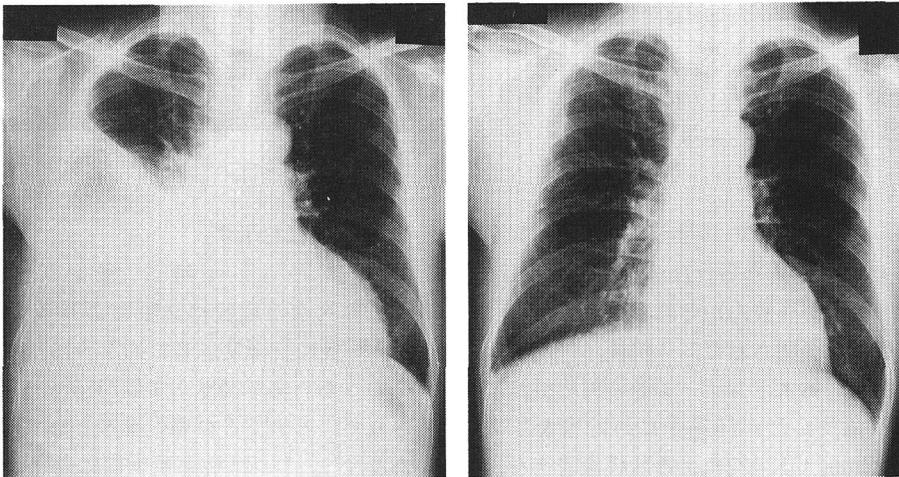


図1 胸部X線写真
左：治療前、右：治療後

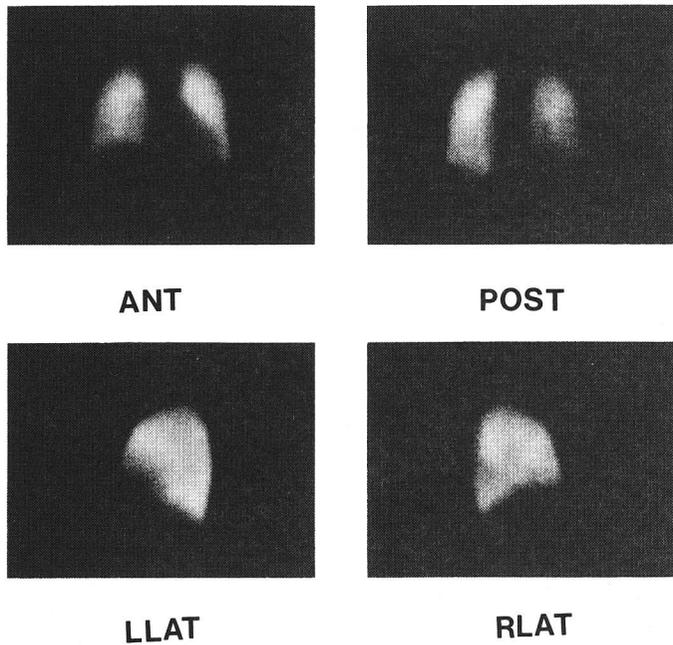


図2 ^{99m}MAAによる肺血流シンチグラフィ
ANT:前, POST:後, LLAT:左, RLAT:右

表2 胸水性状

比重	1.011
蛋白	1.0 g/dl
糖	1.8 mg/dl
リバルタ反応(+)	
LDH	59 IU/l
AMY	88 IU/l
細菌培養	(-)
細胞診	class II
腫瘍マーカー	
CEA	0.9 ng/ml
CA125	1,600 U/ml
SLX	43 U/ml

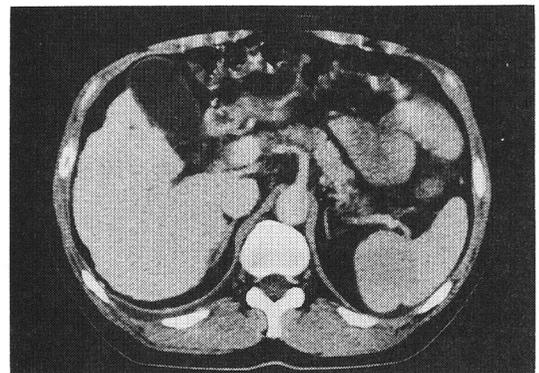


図3 腹部CT像

ICGの血中から胸水中への移行も調べたが、胸水のICG濃度の上昇は認められなかった(図5)。

以上より、腹水が腹腔内から胸腔内へ直接移行する交通の存在が証明された。入院後、アルブミン、利尿剤投与、胸水ドレナージ等の対症療法にて胸水は一旦消失したが経過中に再貯留を認めた。Tetracycline, OK-432による胸膜癒着術を計3回施行し、胸水貯留の軽快を認め退院となった(図6)。図1に治療前(左)と治療後(右)の胸

部X線写真を示す。

考 察

肝性胸水の頻度は文献により多少の差はあるが、一般に肝硬変患者の約1~10%に認められ¹⁾、そのうち右側が70%、左側が15%、両側が15%とされている¹⁾²⁾。その発生機序としては2つの説があり^{3)~5)}、1つは横隔膜両側に発達したリンパ網どうしをつなぐリンパ管を介して腹水が胸腔に移行するというもので、もう1つは腹水貯留等によ

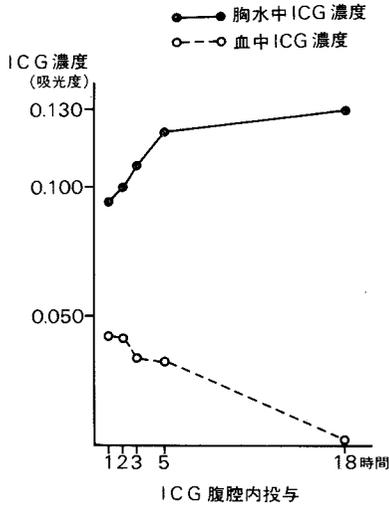


図4 ICG 腹腔内投与後の血中および胸水中 ICG 濃度の経時的変化

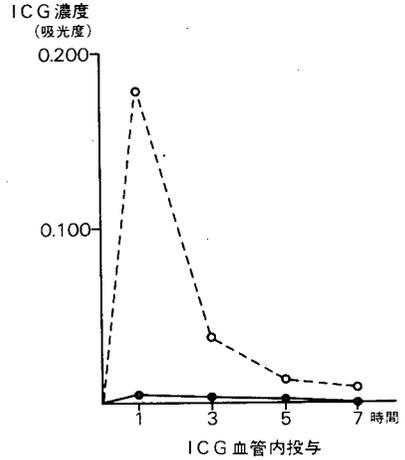


図5 ICG 静注後の血中および胸水中 ICG 濃度の経時的変化

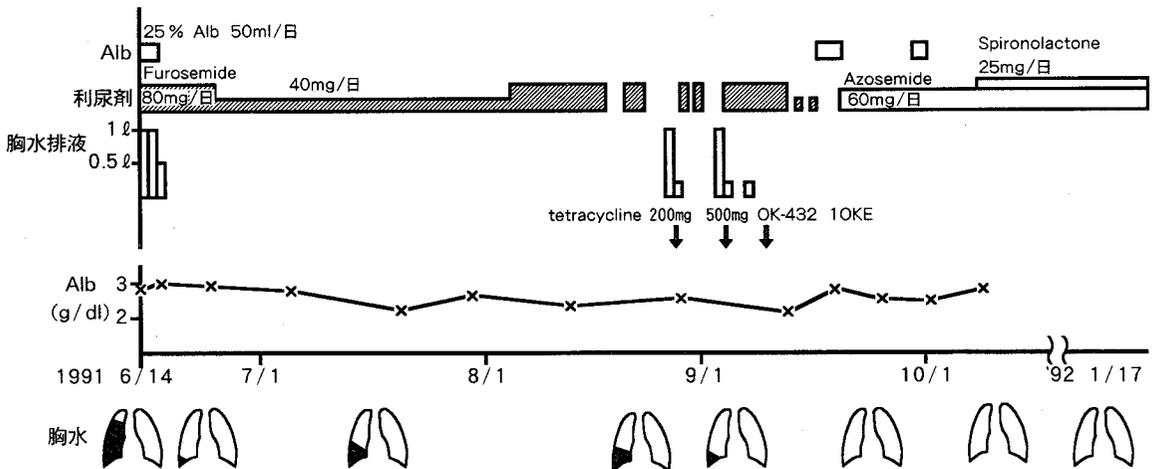


図6 入院後経過

り腹腔内圧が上昇した際に先天的に弱いとされている横隔膜筋腱接合部に破綻を来し小孔が形成され、その小孔を介して腹水が陰圧の胸腔へ移行するというものである。しかし急速かつ大量に発生する胸水に関しては、後者の説が主であると考えられる。また腹水がなく肝性胸水のみを生じる場合は、腹水の産生と胸腔への移行が同じ速度で生じているためと考えられるが⁶⁾、剖検で横隔膜の小孔とそこを胸腔側へ貫通する bleb や大網の存

在を確認し、これが弁の役割をして陰圧の胸腔側へ一方方向の腹水の移行をもたらすとの考え方もある⁷⁾⁸⁾。また文献的にも、始めは胸水と腹水が同時に存在するが、その後の経過で胸水だけが見られ腹水は存在しなくなる例や、胸水のみを大量排除すると、やがて胸水は再貯留し、腹囲のみ減少する例が報告されている^{6)~8)}。

診断には腹腔内に気腹後気胸形成を観る方法や ICG, bromsulphalein (BSP) 等の色素やアイソ

トープ($^{99m}\text{TcO}_4^-$ 等)の腹腔内投与後胸腔への移行を観る方法などが用いられている⁸⁾⁹⁾。現在はアイソトープによる診断が主流となっているが、特に本例のように ICG の腹腔内投与による診断は、どの施設でも施行できる簡便で安全な方法である。

治療は、(1) コントロール可能であれば腹水の治療に準ずるが、その他、(2) 直達手術による小孔の閉鎖⁹⁾、(3) 胸膜癒着術、(4) シャント手術(腹腔静脈シャント、胸腔静脈シャント)⁹⁾、(5) 胸水濾過濃縮再静注¹⁰⁾などが現在施行されている。(2)に関しては、欠損孔は径1mm 以下のことも多く同定困難であり、縫合閉鎖してもその針孔からの腹水移動も考えられる。(3)の胸膜癒着術であるが、肺癌などの癌性胸膜炎に関する報告が多いが肝性胸水の治療もこれに準じて考えられる。使用薬剤としては以前よりタルクと tetracycline が広く用いられている^{11)~13)}。タルクは1935年より使用されているが、腹腔鏡を用いて散布する方法が主流で手技が煩雑であることと、以前のタルクは少量の石綿を含んでおり胸膜の発癌性の問題があり、現在は tetracycline の方がより広く使用されている。しかし最近の欧米の報告¹¹⁾¹²⁾では、タルク(2.5~5.0g)の注入による胸膜癒着の有効率は90~100%と tetracycline よりも高く胸水の再発率も低いことよりタルクの使用を奨めている。手技的にも胸腔鏡を使用せずに胸腔内へ挿入したチューブよりヨード化したタルクの懸濁液を注入するだけで十分な効果が得られ、発癌に関しても最近のタルクは石綿を含んでおらず実際にタルク治療による発癌を証明した報告はない。副作用としては、両者とも発熱と胸痛が認められるが、いずれもタルクの方が tetracycline よりも軽度である。Tetracycline の有効率に関しては50~97%と種々の報告¹¹⁾¹³⁾¹⁴⁾があるが、前述したようにタルクと比較すると有効率と再発予防の面では不利なようである。しかし低い有効率に関しては注入量に問題があり、従来の500mgでは不足で1,000~1,500mgが必要であるとの考えもある¹³⁾¹⁴⁾。他の癒着物質としては本例で使用した癌の免疫療法剤である OK-432 (10KE) や抗癌剤である bleomycin (40mg/m²)、mitomycin (8mg)、

などが挙げられる。これらの癒着物質の副作用としては、いずれも発熱が認められるが OK-432 の場合は特に高頻度である。しかし有効率や胸水の再発予防に関しては、OK-432は他の抗癌剤より有利であるとの報告がある¹⁵⁾。フィブリン癒着物質である Tissucol や同様の作用機序である自家血を注入する方法も報告されている¹⁶⁾。最近は β -interferon を注入する方法も報告されているが¹⁷⁾有効率は低い。いずれの癒着物質でも、有効率を高めるためには十分な胸水排液と注入後の体位変換が重要である。

(4)に関しては肝性胸水が横隔膜小孔によって生じている場合腹水は胸腔内陰圧により吸い上げられており、それに抗してドレナージする腹腔静脈シャントはかなり困難である¹⁸⁾¹⁹⁾。胸腔静脈シャントは有効であるとの報告も多いが、チューブの閉塞、心不全、腎不全などによる CVP 上昇によりシャント不全、DIC などの危険もある⁹⁾²⁰⁾。

(5)に関しては、胸膜癒着術が無効であった難治性の肝性胸水に有効であった報告がある。今回施行した OK-432による胸膜癒着術に関しては無効例の報告もあるが⁹⁾、本症例のように著効例もあり簡単で重篤な副作用も少ない方法である。

また、本例において血中に比し胸水中の CA125 の上昇が認められたが、胸水中 CA125 の正常値は特に規定されておらず、良性疾患による胸水貯留でも平均1,454.9U/ml (51.0~10,493.0U/ml) の高値を示す報告があり²¹⁾²²⁾、本例も他の胸水性状、画像診断、臨床経過より癌性胸膜炎の可能性は否定的であった。

結 語

難治性の肝性胸水に対して、ICG の腹腔内投与で診断し更に OK-432による胸膜癒着術が有効であった1例を報告した。

文 献

- 1) Tank LV, Escobar C, Fernandez G et al: Massive pleural effusions in cirrhotic patients with ascites. Scand J Gastroenterol 19(3): 294-298, 1984
- 2) Nakamura T, Hara H, Adachi H et al: A case of hepatic hydrothorax. J Med 24(2): 169-173, 1985

- 3) **Lieberman FL, Hidemura R, Peters RL et al:** Pathogenesis and treatment of hydrothorax complicating cirrhosis with ascites. *Ann Intern Med* 64 : 341-351, 1966
- 4) **Johnston RF, Loo RV:** Hepatic hydrothorax—Studies to determine the source of the fluid and report of thirteen cases—. *Ann Intern Med* 61 : 385-401, 1964
- 5) 奥田邦雄, 下川 泰, 松永康彦ほか: 特発性肝性胸水—肝硬変に合併する胸水の症例と成因に関する考察—. *肝臓* 6 : 41-47, 1964
- 6) **Singer JA, Kaplan MM, Katz RL et al:** Cirrhotic pleural effusion in the absence of ascites. *Gastroenterology* 73 : 575-560, 1977
- 7) 日野一成, 斎藤逸郎, 大海庸世ほか: 腹水の有無と無関係に肝性胸水を繰り返した肝硬変症の1剖検例. *川崎医学会誌* 14(3) : 489-493, 1988
- 8) 奥田邦雄, 谷川久一, 下川 泰: 腹水に合併する胸水. *日医新報* 2261 : 15-21, 1967
- 9) **Rubinstein D, McInnes E, Francis J et al:** Hepatic hydrothorax in the absence of clinical ascites: Diagnosis and management. *Gastroenterology* 88 : 188-191, 1985
- 10) 古川 浩, 宮嶋靖士, 植木敏晴ほか: 濾過濃縮再静注療法で効果をみた難治性肝性胸水の1例. *臨床と研究* 67(11) : 212-214, 1990
- 11) **Yossef A, Randel K, Christian B:** Thorascopic talc poudrage pleurodesis for chronic recurrent pleural effusions. *Ann Intern Med* 115(10) : 778-782, 1991
- 12) **Watts R, Ozmen V, Peter V et al:** Iodised talc pleurodesis for the treatment of pleural effusions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 103(5) : 881-886, 1992
- 13) **Stanley S, Kevin J, Joel C et al:** Clinical experience with tetracycline pleurodesis of malignant pleural effusions. *South Med J* 80(6) : 716-719, 1987
- 14) **Gravelyn T, Michelson M, Gross B et al:** Tetracycline pleurodesis for malignant pleural effusions—A 10-year retrospective study. *Cancer* 59 : 1973-1977, 1987
- 15) **Luh KT, Yang PC, Kuo SH et al:** Comparison of OK-432 and mitomycin C pleurodesis for malignant pleural effusion caused by lung cancer. *Cancer* 69 : 674-679, 1992
- 16) 中村義雄, 保井明泰: 自家血による胸膜癒着術を施行したCAPDを継続した1例. *内科* 68(5) : 966-968, 1991
- 17) **Rosso R, Rimoldi R, Salvati F:** Intrapleural natural beta interferon in the treatment of malignant pleural effusion. *Oncology* 45 : 253-256, 1988
- 18) **Stewart CA, Sakimura IT, Siegel ME:** Demonstration of hydrothorax by intraperitoneal injection of Technetium-99-mMAA in the evaluation of peritoneovenous shunt patency. *Clin Nucle* 11 : 696-697, 1986
- 19) **Ikard RW, Sawyers JL:** Persistent hepatic hydrothorax after peritoneojugular shunt. *Arch Surg* 115 : 1125-1127, 1980
- 20) **Kim JK, Maynulet R, Goldfarb A:** Use of denver shunt in recurrent hepatic hydrothorax. *Postgrad Med* 71 : 236-237, 240-241, 1982
- 21) 地曳和子, 出村黎子, 阿部裕司ほか: 血中, 腹水, 胸水中のCA125測定の臨床的意義. *癌の臨床* 33(14) : 1756-1762, 1987
- 22) 地曳和子, 阿部裕司, 竹田昌弘ほか: 胸水中腫瘍マーカー測定の意義. *癌の臨床* 35 : (9) : 991-998, 1989