

## 癌性胸膜炎患者におけるOK-432

### 胸腔内投与時の凝固系に関する研究

#### ——Fibrinogen値と胸膜癒着との関係——

Effect of Intrapleurally Administered OK-432  
on Plasma Fibrinogen Levels in Cases with  
Pleuritis Carcinomatosa.

藤木新治・堅田 均・川端昭子・東口隆一

竹澤祐一・三上理一郎・喜多悦子\*

**要旨：**胸膜炎における胸膜癒着と、血漿Fbg上昇との関係を明らかにする目的で、癌性胸膜炎のOK-432胸腔内注入治療を行なった例を対象として下記の成績を得た。

1. 胸膜癒着像を残し、2ヶ月間以上再貯留を認めなかった例(有効例)で、OK-432注入後血漿Fbg値は全例上昇し、胸水中Fbg値は80%に上昇した。胸水Fbg値は血漿Fbg値より低値を示した。
2. 無効例では血漿および胸水Fbg値は注入後上昇は認められなかった。

〔肺癌 23(4)：449～455, 1983〕

#### 緒 言

近年、癌性胸膜炎患者において、非特異的免疫剤の胸腔内注入により、胸膜癒着を起こさせ、胸水の再貯留を防ぐ治療法が広く行なわれている。<sup>1)～5)</sup>我々はOK-432の胸腔内注入療法を行なった癌性胸膜炎症例において、血漿および胸水中のFibrinogen量を測定し、癌性胸膜炎の治療効果との関係について検討を行なったので報告する。

#### 対象と方法

胸部X線上、胸水貯留を認め、胸膜生検または胸水細胞診にて確診した癌性胸膜炎患者12例

を対象とした。全例肺癌原発であった。対象の内訳はTable 1に示すように、男性7例、女性5例で、年齢は46才から84才までで、40代2例、50代3例、60代3例、70代3例、80代1例であった。胸膜生検および胸水細胞診では腺癌11例、小細胞癌1例であった。Fibrinogen(以下Fbg)量の測定はフィブリノテスト(TGメーターを使用)および免疫拡散法を併用した。正常値は200～450mg/dlである。

治療の方法はTable 2に示すように、胸水を出来るだけ完全排液し、抗癌剤投与後OK-432、さらに場合によりステロイド剤の注入を行なった。OK-432の1回投与量は体重当りによりきめ、1KE 1例、2KE 2例、5KE 3例、8KE 1例、10KE 3例で、12例中9例は胸水の治療後、放射

奈良県立医科大学第2内科

\* 同 病態検査学

**Table 1. Objects**

Pleuritis carcinomatosa	12
male	7
female	5
Age 46~84	
40~49	2
50~59	3
60~69	3
70~79	3
80~89	1
Cytology of pleural effusion	
adenocarcinoma	11
small cell carcinoma	1

**Table 2. Therapeutic procedure for pleuritis carcinomatosa**

day1	Tube thoracostomy(Extract as much as possible effusion gradually)
	Intrapleural infusion of MMC(10mg) or ADR(30mg) (with Pred. 40mg in some cases)
	Change of position
	Complete removal
day2	Intrapleural infusion of OK-432(1~10KE) after complete removal
	Change of position
day3	Complete removal
day4	Transient stop of tube drainage
day5	Complete removal

線，化学療法およびOK-432の全身療法を行なった。炎症の指標として，発熱，血漿および胸水中のFbg値，赤沈(1時間値)，CRPを経時的に測定した。また7日から10日の間隔で胸部X線写真を撮影し，効果を判定した。

## 成績

### 1) 治療効果

効果判定基準(Table 3)を設定し，胸部X線写真で胸膜癒着像を残し，2ヶ月間以上胸水の再貯留を認めなかったものを有効例とした。有効例は12例中10例で，全例38℃以上の発熱を認

**Table 3.**

	Chest X-ray Findings	Fever
Effective (No1~No10) 10	Pleural adhesion developed. No reretention of pleural effusion for 2months.	Fever(+) in all of the 10cases
Not effective (No11, No12) 2	No complete expulsion of pleural effusion(No11) Retention of pleural effusion with 2months(No12)	No11 Fever(-) No12 Fever(+)

めた。無効例は2例で，1例は38.8℃の発熱を認めたが完全排液出来ず，他の1例は完全排液は出来たが発熱はなく，2週間で再貯留を認めた。PPD反応は陽性8例，陰性4例，DNCB反応は全例陰性で，細胞性免疫能の低下を認めた。2) 代表的症例(Fig 1)

症例：H. T. 67歳 女性 主訴：乾性咳嗽  
家族歴：父は肺癌で死亡。母は胸膜炎で死亡。  
既往歴：特記すべきことなし。喫煙歴はない。

現病歴：昭和54年2月頃から乾性咳嗽が出現。5月に某医受診し，胸部X線検査で肺結核症と診断され加療を受けていた。昭和55年4月中頃から乾性咳嗽が再び出現，同医で胸水を指摘され，当科へ紹介入院した。胸痛なし。1ヶ月間で2kgの体重減少。

現症：身長153cm，体重58kg，体温36.7℃，脈拍84回/分整，呼吸数15回/分，血圧110/64，頸部リンパ節触知せず，右胸部下野濁音，呼吸音右下肺野減弱。

検査成績：赤沈1時間値15mm，CRP(-)，血漿Fbg412mg/dl，FDP(-)，血中CEA(Z-Gel) 5.15ng/ml，喀痰細胞診Class II，胸水血性 比重1.036，リバルタ反応(+)，蛋白3.21g/dl，糖123.8mg/dl，LDH 728単位，CEA(Z-Gel) 263ng/ml，細胞診Class V(腺癌)，ツ反応5×5mm，DNCB反応(+)。

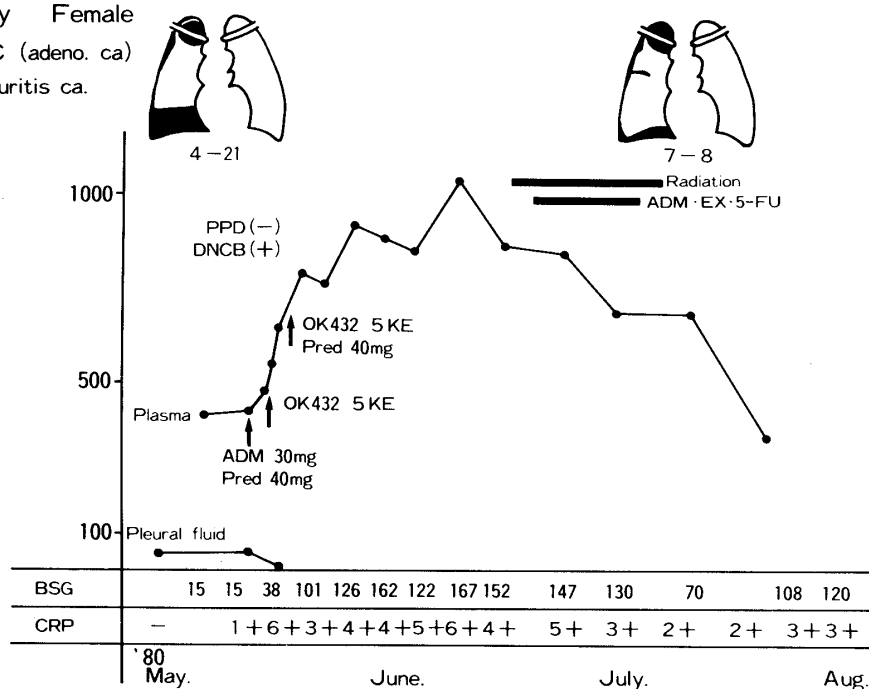
入院後経過：胸部X線写真で右肺尖部に腫瘤状陰影および右下肺野に胸水を認めた。胸水の細胞診は腺癌であった。経気管支肺生検を右B2a

**Fig. 1.** Pleuritis carcinomatosa

H.T. 67y Female

1) L.C (adeno. ca)

2) Pleuritis ca.



に行ない，組織診断は腺癌であった。肺癌および癌性胸膜炎と診断，胸水に対しトラッカーを挿入し，完全排液後OK-432 5KEを2回注入した。38℃以上の発熱が出現し，3日間続いた。血漿Fbgは急上昇し，25日後には最高値1045mg/dlに達し，以後は次第に低下40日後

に正常化した。赤沈およびCRPも，ほぼ同様の経過をとったが，胸水中Fbgは注入後低下した。注入後5日目より胸水採取不能となり，胸部X線写真で肋横角の消失と軽度の胸膜癒着を残し，3ヶ月間再貯留を認めなかったため退院とした。

要約：本例は肺癌にもとづく癌性胸膜炎を主症状として入院，OK-432を主とした胸膜炎の治療により胸水は消失し，治療後に血漿Fbgの高度上昇を認め，中等度の胸膜癒着を残した。

### 3) OK-432胸腔内注入前・後の血漿Fbg値

治療前の血漿Fbg値は正常5例，軽度上昇7例である。治療効果別に前後の血漿Fbg値をみるとTable 4に示すように，有効例では注入前

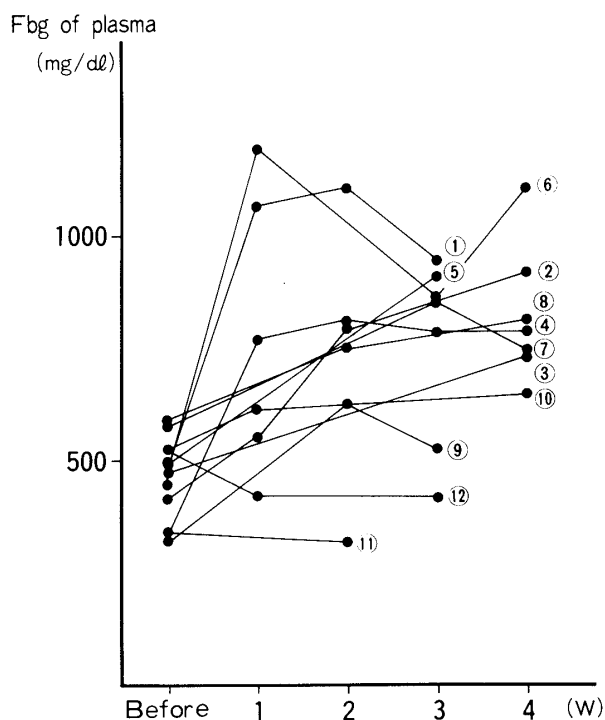
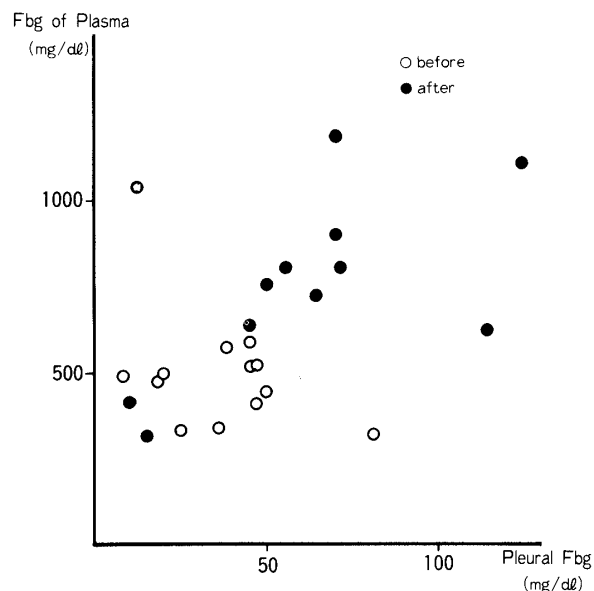
**Table 4.** Fibrinogen level of plasma, before and after intrathoracic injection of OK-432

		before(mg/dl)		after(Maximum level of Fbg)	
			mean	(mg/dl)	mean
Effective 10		320~590		625~1195	
Not effective	No11	340		320	
	No12	524		420	

で320~590mg/dl，平均値467mg/dl，注入後は全例上昇し，最高625~1195mg/dl，平均値863mg/dlに達した。最高値に達するまでの日数は注入1週後1例，2週後3例，3週後2例，4週後4例となり，その後は次第に低下した。他方，無効例は2例とも上昇は認めなかった。血漿Fbg値の経時的経過をみると，Fig. 2に示すように，①~⑩の有効例では上昇したが，⑪⑫の無効例では上昇を認めなかった。

### 4) OK-432胸腔内注入前・後の胸水Fbg値

治療前胸水Fbgは8~81mg/dlである。胸水中FbgはTable 5に示すように有効例10例中8例に胸水Fbgの上昇を認め，注入前で8~81mg/

**Fig. 2.** Plasma fibrinogen level, before and after intrathoracic injection of OK-432**Fig. 3.** Correlation of fibrinogen level between plasma & pleural effusion before & after intrathoracic injection of OK-432**Table 5.** Pleural fibrinogen levels, before and after intrathoracic injection of OK-432

		before (mg/dl)		after (Maximum level of Fbg)	
			mean		mean
Effective 10		8~81	37.7	12~124	67.7
Not effective	No11	36		15	
	No12	47		10	

**Table 6.** Blood sedimentation rate & CRP, before and after intrathoracic injection of OK-432

		Blood Sedimentation Rate 1 hour (mm)		CRP	
		before	after	before	after
Effective 10		43	132	1.9+	5.3+
Not effective	No11	56	49	1+	1+
	No12	22	94	3+	6+

dl, 平均値37.7mg/dl, 注入後の最高値は12~124 mg/dl, 平均値67.7mg/dlであった。無効例は2例とも逆に低下した。

#### 5) OK-432 胸腔内注入前・後の血漿Fbgと胸水Fbg値の関係

血漿Fbg値と胸水Fbg値との関係はFig. 3に示すように有意の相関を認めた( $p < 0.05$ )。注入後は血漿と胸水の両値が注

入前に比し、高値を示した。しかし注入後の低値の2例は無効例であった。

#### 6) OK-432胸腔内注入前・後の赤沈値とCRP

Table 6に示すように、有効例では赤沈1時間の平均値は注入前43mm, 注入後132mmで、全例増悪した。CRPも注入前1.9+, 注入後5.3+で、全例増加した。無効例では1例は赤沈, CRPとも増加を認めたが、他の1例では認めなかった。

## 考 察

急性・慢性の炎症時に，Fbgの代謝が促進され，非特異的に血漿Fbg量が増加することは古くから知られている<sup>6),7)</sup>。我々は以前に結核性胸膜炎患者で血漿Fbg値が異常に高く，治療後に強い胸膜癒着を残した1症例を経験し，結核性胸膜炎患者の血漿および胸水の凝固系と，胸膜癒着との関係について検討を行なった<sup>8)</sup>。その結果，血漿Fbg値が高値を示すほど強い胸膜癒着を残すことが示された。

胸膜炎における血漿Fbgの上昇と胸膜癒着との関係をさらに明らかにする目的で，今回の研究を行なった。癌患者が溶血性連鎖球菌の感染に罹患すると，腫瘍の縮少がみられたという臨床経験をもとに開発されたOK-432は，溶血性連鎖球菌（*Streptococcus pyogenes*）のSu株をペニシリンで処理し，無毒化した菌体乾燥物である。腫瘍に対する作用としては，一部腫瘍細胞に対する直接作用もみられるが，その本態はマクロファージなど細網内皮系細胞の活性化，あるいはリンパ球機能の賦活であろうと考えられている。また，抗体産生能の促進や補体の活性化も報告されている<sup>9),10)</sup>。

1965年 Thorsrud によりテトラサイクリン，Thio TEPAを胸腔内に注入すると，同薬剤は胸膜に対してirritantとして働き，胸膜癒着をおこすことが報告され<sup>11)</sup>，その後，癌性胸膜炎に対するOK-432の胸腔内注入療法の有効性は太田<sup>12)</sup>により報告されている。小室ら<sup>13)</sup>によると癌性胸膜炎16例にAdriamycin単独胸腔内投与を行ない62.5%に胸水が消失し，他方16例にAdriamycinとOK-432の併用による胸腔内投与を行なうと81.2%に胸膜癒着を残し，胸水の消失をみたとしている。長尾ら<sup>14)</sup>は，OK-432胸腔内穿刺注入療法を行なった癌性胸膜炎患者4例の剖検時胸膜所見で，いずれも厚い線維性胸膜癒着を確めた。さらに，25例についてOK-432単独とMMCとOK-432の併用による胸腔内投与の比較検討を行なった結果，13例の単独投与群中10例，12例の併用群中7例に胸水は消失し，胸膜癒着を残した。このように癌性胸膜炎患者において，溶連菌製剤であるOK-432の胸腔内注入を行な

う事は，人工的に炎症性胸膜炎を起こさせ，両胸膜の癒着を生じさせるものである。我々は12例について諸家の文献とほぼ同じ方法で，MMCとOK-432の併用胸腔内投与を行ない，10例に胸水の消失をみたが，血漿および胸水中のFbgの経過をみると，胸腔内注入後，有効例10例中全例に血漿Fbg値の上昇を認め，胸水中Fbg値も10例中8例に上昇を認めた。他方無効の2例ではFbgの上昇は血漿，胸水ともに認められなかった。

臨床的に悪性腫瘍患者で血漿Fbgが高値を示すことは知られており<sup>7),15)</sup>われわれの癌性胸膜炎では12例中7例に軽度上昇がみられた。しかし，今回のFbg値の上昇は直接癌性胸膜炎とは無関係であって，OK-432，MMCの胸腔内投与による癌性胸膜炎の治療によって，胸膜癒着例に認められたもので，我々の先に報告した結核性胸膜炎における胸膜癒着の指標としての血漿Fbg上昇の臨床的意義を裏づける成績である。

従来，胸膜炎の凝固系に関する研究は胸水のみに限られていた<sup>16)~19)</sup>。Fbgは凝固最終相の基質であり，その変動は凝固線溶系の検討に不可欠のものである。本邦では玉田ら<sup>20)</sup>が1976年に凝固性胸水と非凝固性胸水，合計31例について，胸水中Fbg値を比較検討し，凝固性胸水で有意に高かったとし，更に胼胝形成群では非胼胝形成群に比べ，胸水中Fbg値が高い例が多かったが，有意差は認められなかった。我々は胸膜炎の炎症が強く，その結果胸膜癒着を残す例では，血漿Fbgが有意に上昇する新しい知見をここに立証した。Fbgの上昇は胸水の凝固性を反映したもので，胸膜癒着を目的とする癌性胸膜炎の治療にさいして，血漿Fbgの測定は胸膜癒着の効果判定に有用であり，日常検査に適していると考えらる。

## 結 語

胸膜炎における胸膜癒着と，血漿Fbg上昇との関係を明らかにする目的で，癌性胸膜炎のOK-432胸腔内注入治療を行なった12例を対象として下記の成績を得た。

1. 胸膜癒着像を残し，2ヶ月間以上再貯留を

認めなかった例(有効例)は10例, 無効例2例であった。

2. 有効例全例でOK-432注入後, 血漿Fbg値は上昇し, 胸水Fbg値は8例で上昇した。胸水Fbg値は血漿Fbg値より低値を示した。

3. 無効例では血漿および胸水Fbg値は2例とも注入後上昇は認められなかった。

以上, OK-432による炎症性胸膜炎の発生によ

り, 胸膜癒着を惹起した症例では, 血漿Fbgの上昇が認められた。

本論文の要旨は第22回日本肺癌学会総会にて発表した。

謝辞

御校閲いただいた奈良県立医科大学病態検査学 梅垣健三教授に深謝いたします。

## 文 献

- Anderson, C.B, Philpott, G.W., Ferguson, T.B. : The treatment of malignant pleural effusions. *Cancer*, 35 : 916~922, 1974.
- Borja, E. R., Pugh, R. P. : Single-Dose Quinacrine (Atabrine) and Thoracostomy in the control of pleural effusions in patients with neoplastic diseases. *Cancer*, 31 : 899~902, 1973.
- 堅田 均, 宝来 威, 竹永昭雄, 他 : 癌性胸膜炎のBCG-CWSによる治療. *肺癌*, 17 : 1, 1977.
- Hickman, J. A., Jones, M. C. : Treatment of neoplastic pleural effusions with local instillations of quinacrine (mepacrine) hydrochloride. *Thorax*, 25 : 226~229, 1970.
- Jones, G. R., : Treatment of recurrent malignant pleural effusion by iodized talc pleurodesis. *Thorax*, 24, 69-73, 1969.
- 福武勝博, 藤巻道男, 長沢 洋 : 血液フィブリノーゲン. *総合臨床*, 27 : 214-223, 1978.
- 松田道生, 若林邦夫, 三島好雄 : フィブリノーゲン代謝. *興和医報*, 15(6号別冊) : 22, 1971.
- 藤本新治, 喜多悦子, 三上理一郎, 他 : 結核性胸膜炎におけるFibrinogenに関する研究. *結核*, 56 : 385-390, 1981.
- 木村郁郎 : 免疫強化剤による治療 OK-432. *medicina*, 16(7) : 1020-1022, 1979.
- 近藤元治, 癌免疫療法. 金芳堂, 56, 1980.
- Thorsrud, G. K. : Pleural reactions to irritants. *Acta chir. Scand. (Suppl)*, 355 : 1-74, 1965.
- 太田和雄 : 癌性胸腹膜炎に対する溶連菌製剤 OK-432の効果. *癌と化学療法*, 12 : 255-265, 1975.
- 小室康男, 西島昭吾, 本間 威, 他 : 癌性胸膜炎に対する局所注入療法. *肺癌*, 20(1) : 21-31, 1980.
- 長尾啓一, 滝沢弘隆, 梶田 隆, 他 : OK-432による癌性胸膜炎の治療. *癌と化学療法*, 6(5) : 1161-1166, 1979.
- 長谷川淳, 長田 博, 村尾 誠, 他 : 肺癌患者における凝固線溶学的解析. *日本胸部臨床*, 39(12) : 1014-1021, 1980.
- Widstrom, O., Kockum, C, Nilsson, B. S. : Fibrinogen, fibrin(ogen) degradation products and fibrinopeptide A in pleural effusions. High turnover of fibrinogen in pleurisy. *Scand. J. Resp. Dis.*, 59 : 210, 1978.
- Frederick, L.G., Otis, P. T., Levine, R. I., Smith, W. R. : Coagulation Factors and Fibrinogen in pleural effusions. *Chest*, 68 : 205, 1975.
- Frederick, L. G. : In vitro pleural fluid clottability and fibrinogen content. *Respiration*, 33 : 396, 1976.
- Hirsh, A., Ruffie, P., Nebut, M., Bignon, J., Chrétien, J. : Pleural effusion : laboratory tests in 300 cases. *Thorax*, 34 : 106, 1979.
- 玉田二郎, 人見滋樹 : 胸水の凝固線溶系を中心とした胸水貯留症例の検討, *日胸疾会誌*, 14(増) : 98, 1976.

(原稿受付 1982年4月26日)

**Effect of Intrapleurally Administered OK-432 on Plasma Fibrinogen  
Levels in Cases with Pleuritis Carcinomatosa**

*Shinji Fujiki, Hitoshi Katada, Ryuichi Higashiguchi  
Akiko Kawabata, Yuichi Takezawa, Etuko Kita,  
Riichiro Mikami*

The Second Department of Internal Medicine,  
Nara Medical University

The effect of intrapleurally administered OK-432 on plasma on fibrinogen levels in cases with pleuritis carcinomatosa was examined. Plasma fibrinogen level was examined as a predictive index of pleural adhesion in cancerous pleuritis. Twelve cases with pleural effusion due to cancerous pleuritis were studied.

Ten of 12 patients given OK-432 showed no accumulation of pleural fluid for 2 months and persistent pleural adhesion (effective). Eight cases showed a marked increase in plasma fibrinogen levels after OK-432 administration, while 8 showed a slight increase in fibrinogen levels in the pleural fluid. The 2 cases in whom no effect of OK-432 was recognized showed no significant change in fibrinogen level either in plasma or in the pleural fluid.

The above mentioned findings revealed that elevated plasma fibrinogen level is a useful index to predict pleural adhesion in patients with inflammatory pleuritis.