

## 症例報告

## 隔壁構造を有する胸水貯留に対して ウロキナーゼ線溶療法を複数回施行した2歳児例

望月優暁<sup>1)</sup>, 福島亮介<sup>2)</sup>, 市川和志<sup>1)</sup>,  
佐近琢磨<sup>1)</sup>, 林 亜揮子<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> 藤沢市民病院 小児科

<sup>2)</sup> 藤沢市民病院 小児救急科

<sup>3)</sup> 横須賀共済病院 小児科

### 要 旨:

小児の急性肺炎に胸水貯留を伴う事はしばしば経験されるが、貯留した胸水に対し介入を行う事はまれである。今回、隔壁構造を伴った胸水貯留に対し、ウロキナーゼの胸腔内投与による線溶療法を繰り返し施行することで改善した症例を経験した。

2歳6ヶ月男児。10日間続く発熱・咳嗽あり、前医を受診。画像検索にて肺炎と左大量胸水を認め当院へ転送となった。胸腔ドレーンを留置し、胸水排液を行ったが、超音波画像とCT画像で胸腔内に隔壁構造を伴った胸水貯留を認めたため、ウロキナーゼの胸腔内投与による線溶療法を施行。1クルールの投与では隔壁構造、胸水ともに残存したが、計4クール施行したところ、隔壁構造の消失と胸水の減少を認めた。

隔壁構造を有する胸水貯留に対し線溶療法を単回施行し効果が少ない場合でも、繰り返し施行する事で効果を得られる場合もあり、選択肢として考慮すべきである。

**Key words:** 胸水 (pleural effusion), ウロキナーゼ (urokinase), 線溶療法 (fibrinolytic therapy), 肺炎 (pneumonia), 胸膜炎 (pleurisy)

### はじめに

小児の急性肺炎に胸水貯留が合併することはしばしば経験される。その多くは介入なく肺炎の改善とともに消失していくが、まれに治療介入を要することがある。保存的治療として、肺炎に対する抗菌薬投与と胸腔ドレーン留置による胸水ドレナージを行うことが一般的であるが、隔壁構造を伴った場合にはしばしばドレナージ効果が乏しくなることがある。そのような場合、ウロキナーゼによる胸腔内線溶療法やビデオ補助下胸腔鏡手術 (Video-assisted thoracoscopic surgery 以下 VATS) 等が行われている。本症例では肺炎に合併した左胸水貯留を認めた児に対して、1日2回、1回あたりウロキナーゼ40,000

単位の胸腔内投与を3日間行うことを1クールとして胸腔内線溶療法を行った。1クールでは胸水と隔壁構造は残存したが、線溶療法を繰り返し、計4クール施行することで、隔壁構造は消失し、胸水の減少を認めた症例を経験した。

### 症 例

症例：2歳6ヶ月、男児

主訴：発熱・咳嗽

既往歴：特記事項なし

現病歴：第1病日、咳嗽・鼻汁が出現し、発熱を認めた。第4病日に症状改善しないため近医受診し溶連菌迅速検

生化学			血算・凝固	
Alb	2.0 g/dL		WBC	33000 / $\mu$ L
AST	50 U/L		好中球	76.4 %
ALT	64 U/L		リンパ球	18.1 %
BUN	3 mg/dL		単球	5.1 %
UA	2.0 mg/dL		好酸球	0.2 %
Na	132 mEq/L		好塩基球	0.2 %
K	3.9 mEq/L		Hb	8.3 g/dL
Cl	95 mEq/L		Hct	26.8 %
Ca	8.1 mg/dL		Plt	83 $\times 10^4$ / $\mu$ L
CRP	14.78 mg/dL		PT-INR	1.14
			APTT	27.6 秒
			Dダイマー	56.5 $\mu$ g/mL

胸水		培養	
外見	黄色混濁	血液培養	陰性
比重	1.031	胸水培養	陰性
TP	4.6 g/dL		
Alb	2.0 g/dL		
LDH	4106 U/L		
Glu	20 mg/dL		
ADA	87.3 U/L		

表1 入院時検査所見



図1 入院時胸部レントゲン画像  
左全肺野の透過性は低下し、縦隔は右側に偏位している

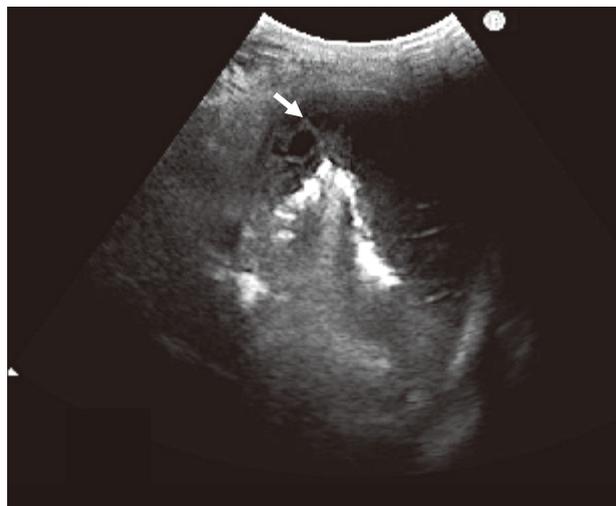


図2 入院4日目超音波画像  
胸腔内に胸水貯留と、隔壁構造を認める

査で陽性であったため、セフカペンピボキシル (CFPN-PI) の内服を開始した。しかしその後も発熱は続き、症状改善乏しく、第7病日には抗菌薬をセフジトレンピボキシル (CDTR-PI) に変更した。第10病日に前医受診した際には多呼吸と酸素化低下を呈していた。胸部単純レントゲン画像で左全肺野の透過性低下を、胸部単純CT画像では左大量胸水貯留と虚脱した左肺を認めたため全身管理目的に当院へ転送となった。

入院時身体所見：体重13kg。体温38.4℃、脈拍174/分、呼吸数30回/分、SpO<sub>2</sub> 92% (室内気)。努力様呼吸は認めず。末梢冷感なし、毛細血管再充満時間<2秒、意識清明、活気あり。咽頭は軽度発赤していた。左呼吸音は低下し、coarse cracklesを聴取した。体幹皮膚の落屑あ

り。その他の特記すべき異常所見はなかった。

入院時検査所見 (表1)：血液検査では白血球33000/ $\mu$ L (好中球76.4%)、CRP 14.78mg/dLと炎症反応高値を認めた。血小板数、凝固能の異常はなかった。胸水検査では、蛋白・LDHの上昇を認め、Lightの基準<sup>1)</sup>で滲出性胸水と判断した。

入院時画像所見：入院日に前医で実施された画像検査では、胸部単純レントゲン画像で左肺野透過性は全体的に低下しており、胸部単純CT画像で左胸腔内に胸水と思われる液体貯留があり、虚脱した肺を認めた。明らかな腫瘍性病変は認めなかった。(図1, 3a)。

入院後経過：肺炎・胸膜炎に続発した胸水貯留と診断した。スルバクタム・アンピシリン (SBT/ABPC) とバン

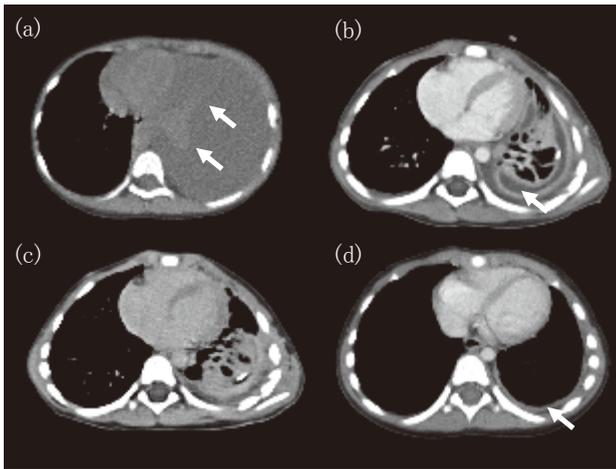


図3 胸部CT画像

- (a) 入院時胸部単純CT画像  
左胸腔内に液体貯留を認め、虚脱した肺（白矢印）も認めるが、明らかな腫瘍性病変は認めない
- (b) 入院8日目胸部造影CT画像  
胸膜の肥厚を認め、胸膜腔には胸水の残存（白矢印）を認める
- (c) 入院23日目胸部造影CT画像  
無気肺は残存しているが、胸水は減少している
- (d) 退院2ヶ月後胸部造影CT  
胸膜肥厚は認める（白矢印）が胸水、無気肺は認めない

コマイシン（VCM）の投与を開始した。左胸腔に8Frのドレーナージュチューブを挿入した。再膨張性肺水腫を予防する為に1時間あたり体重あたり10mlを超えないように適宜クランプをしながらドレーナージュを行った。入院2日目には解熱を得た。入院3日目には低酸素血症は改善し酸素投与を終了した。

入院4日目に入院時に採取した検体の血液培養と胸水培養が陰性であったことからVCM投与を終了した。時間あたりにドレーナージュされる胸水量は減少したが、超音波検査（図2）・胸部造影CT検査で隔壁構造を有する胸水の貯留を認めたことから、ウロキナーゼによる胸腔内線溶療法を施行する方針とした。英国胸部学会ガイドラインを参考に、ウロキナーゼ40,000単位を生理食塩水40mlで希釈したものを1日2回、3日間連続で投与することとした。投与後4時間はドレーンをクランプし、それ以外の時間は $-10\text{cmH}_2\text{O}$ で持続吸引を行った。胸部レントゲン・超音波検査で残存胸水量の経過を追いながら3クール施行した。胸水減少を期待して入院13日目からフロセミド内服（1mg/kg/日）も併用した。入院12日目の3クール目からはウロキナーゼ60,000単位を生理食塩水60mLで希釈したものに变更した。増量後も、胸腔内に薬剤投与中の呼吸状態への影響はなかった。3クール施行後も胸水が残存していたため、12Frのドレーナージュチューブに入れ替え、入院16日目に4クール目を施行した。入院23日目の超音波画像・胸部造影CT画像で隔壁構造は消失し、胸水量が少量認めるのみ自然吸収が期待できると判断し

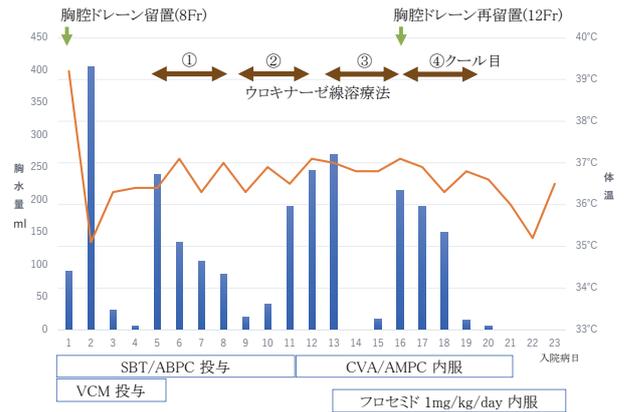


図4 入院後経過

SBT/ABPC: スルバクタム・アンピシリン, CVA/AMPC: クラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物配合剤, VCM: バンコマイシン

退院とした（図3c）。

退院2ヶ月後の胸部単純レントゲン画像・胸部造影CT画像で胸膜肥厚は軽度残存するものの胸水はほとんど認めなかった（図3d）。

## 考 察

本症例では、隔壁構造を伴う胸水貯留に対してはウロキナーゼによる線溶療法は単回では効果が少なくとも、繰り返し行うことで症状改善し得ることが示された。

胸水貯留は小児肺炎の約0.6%～2%に合併すると見積もられている<sup>2)</sup>。

英国胸部学会（以下、BTS）ガイドラインでは、胸水貯留を3つの病期分類にまとめている<sup>3)</sup>。第1期は滲出期であり、肺炎による胸膜への炎症波及により胸膜腔内に白血球数の少ない透明体液の貯留がある。第2期は線維膿性期であり、胸膜腔にフィブリンの沈着があり隔壁と胸水の局在形成がある。白血球数の増加があり膿胸となる。隔膜により仕切られた胸水は行き来することが出来ない。第3期が器質化期であり、線維芽細胞が胸膜腔に浸潤し、胸膜内の薄い膜が再構成される。肺の再拡張を妨げ、肺機能を損なう。

胸水内にフィブリン中隔を認める場合は、チューブドレーナージュだけでは、胸水が局所的になり、単一のカテーテルで排液できないために治療が失敗することがしばしばみられる。1949年にTillettらは局在化した胸水に対して胸腔内線溶療法を施行することを推奨した<sup>4)</sup>。小児ではストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、アルテプラナーゼによる治療が報告されている。これらの薬剤により活性化されたプラスミノゲンがプラスミンとなり、フィブリンを溶解する<sup>5)</sup>。3つの治療法のいずれも他のものより効果的であるというエビデンスはないが、小児において

無作為化試験が行われたウロキナーゼをBTSガイドラインは推奨している<sup>3)</sup>。基礎疾患のない6ヶ月から18歳の小児60人に対する無作為化試験において、ウロキナーゼ40,000単位+生理食塩水40ml投与群はプラセボ群と比較して、入院期間の短縮を認めた(7.4日 ウロキナーゼ vs 9.5日 プラセボ)<sup>6)</sup>。BTSガイドラインは、10kg以上の児に対して、ウロキナーゼ40,000単位+生理食塩水40mlを1日2回、3日間投与することを推奨しており<sup>3)</sup>、本症例でもこの投与量とした。なおウロキナーゼの胸腔内投与は現在本邦では保険適応外使用である。

ビデオ補助下胸腔鏡手術(VATS)はチューブだけではドレナージできない症例への救済療法や、初期治療としてしばしば選択される。早期のVATSが入院期間を短縮することを示す報告がいくつかある<sup>7, 8)</sup>が、スペインでの多施設無作為化試験ではウロキナーゼによる胸腔内線溶療法とVATSで処置後の入院期間、総入院期間に有意な差を認めず、治療失敗率にも有意な差はなかった(15% VATS vs 10% ウロキナーゼ)<sup>2)</sup>。外科手術は特に小児に関しては実施出来る施設に限られ、処置に際して全身麻酔を要する。また胸腔内線溶療法と比べて、より多くの医療費がかかる。

本症例は入院日数が24日間であり、一般的な入院日数16日間<sup>9)</sup>に比べて長くかかったが、外科的介入なしで、自然吸収が期待できる胸水量まで改善させることができた。外科的介入のタイミングについて、超音波画像で局在所見があれば初期治療としてVATSを選択すべき<sup>7)</sup>という報告もあるが、前述のとおり実施可能施設に限られることや全身麻酔が必要であることを考慮すると、ドレナージチューブ留置と局在所見があれば胸腔内線溶療法も併用しての保存的治療を第一選択としてもよいと考える。

ドレナージと抗菌薬投与を行っても敗血症の状態が持続する場合は外科的介入を考慮すべきである。敗血症における感染源コントロールは早期に達成されなければならない治療目標であり速やかに外科的介入をすべきである。敗血症の状態にない場合には、いずれのタイミングで線溶療法から外科的介入に変更すべきかについて、エビデンスに基づいた基準はない。前述した胸水に対するウロキナーゼによる線溶療法とVATSを比較した無作為化試験では、ウロキナーゼ投与後でも38度以上の熱が4日間続く場合に救済療法を行うプロトコルを採用している<sup>2)</sup>。

対照的に本症例のように全身状態が安定していれば、胸腔内線溶療法を複数回繰り返す事で外科的治療を行わずに隔壁構造の消失、胸水の減少を達成出来る可能性がある。一方で、小児に対して線溶療法を複数回繰り返し行った報告は少なく、至適な薬剤投与量、総投与量の上限、治療の限界等に関する知見は十分ではない。今後の症例の蓄積が期待される。

## ま と め

肺炎に伴った隔壁構造を有する胸水貯留患者に対して、ウロキナーゼによる胸腔内線溶療法を複数回施行することで、隔壁構造は消失し胸水が減少した一例を経験した。外科的治療へのアクセス・費用・侵襲度を考慮すると、全身状態が安定していれば本症例のようにウロキナーゼによる線溶療法を複数回施行することを考慮してもよいと思われた。

## 文 献

- 1) Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural effusions: the diagnostic separation of transudates and exudates. *Ann Intern Med*, **77** (4): 507-513, 1972.
- 2) Marhuenda C, Barceló C, Fuentes I, et al: Urokinase versus VATS for treatment of empyema: a randomized multicenter clinical trial. *Pediatrics*, **134** (5): e1301-1307, 2014.
- 3) Balfour-Lynn IM, Abrahamson E, Cohen G, et al: Paediatric Pleural Diseases Subcommittee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of pleural infection in children. *Thorax*, **60** Suppl 1: i1-21, 2005.
- 4) Tillett WS, Sherry S: The effect in patients of streptococcal fibrinolysin (streptokinase) and streptococcal desoxyribonuclease on fibrinous, purulent, and sanguinous pleural exudations. *J Clin Invest*, **28** (1): 173-190, 1949.
- 5) Philip-Joët F, Alessi MC, Philip-Joët C, et al: Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. *Eur Respir J*, **8** (8): 1352-1356, 1995.
- 6) Thomson AH, Hull J, Kumar MR, Wallis C, Balfour Lynn IM. Randomised trial of intrapleural urokinase in the treatment of childhood empyema, *Thorax*, **57** (4): 343-347, 2002.
- 7) Grewal H, Jackson RJ, Wagner CW, Smith SD: Early video-assisted thoracic surgery in the management of empyema. *Pediatrics*, **103** (5): e63, 1999.
- 8) Avansino JR, Goldman B, Sawin RS, Flum DR: Primary operative versus nonoperative therapy for pediatric empyema: a meta-analysis. *Pediatrics*, **115** (6): 1652-1659, 2005.
- 9) Segerer FJ, Seeger K, Maier A, et al: Therapy of 645 children with parapneumonic effusion and empyema-A German nationwide surveillance study. *Pediatr Pulmonol*, **52** (4): 540-547, 2017.

**Abstract**

A CASE OF A PEDIATRIC PNEUMONIA PATIENT WITH  
LEFT PLEURAL EFFUSION WHO RECEIVED SEVERAL  
COURSES OF UROKINASE FIBRINOLYTIC THERAPY

Masaaki MOCHIZUKI<sup>1)</sup>, Ryosuke FUKUSHIMA<sup>2)</sup>, Kazushi ICHIKAWA<sup>1)</sup>,  
Takuma SAKON<sup>1)</sup>, Akiko HAYASHI<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup> *Department of Pediatrics, Fujisawa City Hospital*

<sup>2)</sup> *Department of Emergency Pediatrics, Fujisawa City Hospital*

<sup>3)</sup> *Department of Pediatrics, Yokosuka Kyosai Hospital*

A two-and-a-half-year-old boy with fever and cough was brought to the hospital. He had pneumonia with left pleural effusion, and was transported to our hospital. We inserted a chest drain for pleural drainage. Ultrasound and CT imaging showed fibrinous septation in the pleural effusion. Four courses of intrathoracic fibrinolytic therapy with urokinase eliminated the septum structure and reduced the pleural effusion. If a single course of fibrinolytic therapy is not effective for pleural effusion with a septum structure, multiple courses may be effective and should be considered as an option.