

多量の喀痰に対してインドメタシン吸入が著効した 肺胞上皮癌の 1 例

Successful Treatment of Refractory Bronchorrhea by Inhaled Indomethacin
in a Patient with Bronchioloalveolar Cell Carcinoma

河田一郎

要旨：症例は 55 歳の女性。平成 7 年 5 月頃より喀痰，咳嗽が出現し，次第に労作時呼吸困難が増強することから近医を受診した。胸部単純写真で右上・中肺野に広範な浸潤影を指摘され，TBLB にて肺腺癌と診断された。化学療法は無効であったが，経過とともに増加する多量の喀痰に対してインドメタシン吸入（75mg/日）を開始したところ，数日のうちに著明な喀痰の減少が認められた。患者は肺癌の進行により死亡したが，これらの薬剤は患者の QOL 改善に非常に有効であった。

〔肺癌 40 (6): 657~660, 2000, JJLC 40: 657~660, 2000〕

Key words： Bronchioloalveolar cell carcinoma, Bronchorrhea, Indomethacin inhalation, Ion transport

はじめに

瀰漫性浸潤影を呈する気管支肺胞上皮癌の中には臨床的に気管支漏と呼ばれる多量の喀痰を認める症例が認められる。今回，労作時呼吸困難にて発症し，抗癌剤治療は無効であったもののインドメタシン吸入療法が多量の喀痰に著効した肺胞上皮癌症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：55 歳，女性。主婦。

主 訴：咳嗽，喀痰，労作時呼吸困難。

既往歴：特になし。

家族歴：母親が皮膚癌。

現病歴：平成 7 年 5 月頃より喀痰，咳嗽が出現し，徐々に労作時呼吸困難が増強することから近医を受診した。胸部単純写真で右上・中肺野に広範な浸潤影を指摘され，TBLB にて肺腺癌と診断されて当院を紹介された。

入院時現症：身長 153cm，体重 63kg，体温 36.7。血圧 114/68mmHg，脈拍 70 回/秒，整。胸部聴診上，右上肺野の呼吸音の低下が認められた。心雑音なし。腹部は平坦で，肝脾腫なし。表在リンパ節の腫大は認めなかった。

入院時検査所見：軽度の貧血と低酸素血症が認められ

Table 1. Laboratory data on admission

CBC		Blood chemistry	
WBC	4,600 / μ l	GOT	20 IU/l
Seg	51 %	GPT	23 IU/l
Ly	41 %	LDH	264 IU/l
Eo	2.6 %	ALP	229 IU/l
Ba	1.3 %	T. Bil	0.6 mg/dl
Mo	4.1 %	TP	6.7 g/dl
RBC	400×10^4 / μ l	Alb	4.2 g/dl
Hb	11.9 g/dl	Na	146 mEq/l
Ht	37.4 %	K	4.4 mEq/l
Plt	18.9×10^4 / μ l	Cl	105 mEq/l
Blood gas analysis (room air)		Ca	10.3 mg/dl
pH	7.407	BUN	10 mg/dl
PO ₂	81.5 Torr	Cr	0.5 mg/dl
PCO ₂	46.2 Torr	FBS	121 mg/dl
HCO ₃	29 mmol/l	ESR	46 mm/h
O ₂ Sat	96 %	CRP	0.1 mg/dl
Sputum		Tumor marker	
culture	normal	SLX	38 U/ml
cytology	class II	CEA	0.7 ng/ml

たが，生化学検査上，異常は認められなかった。喀痰細胞診は Class II で，血清腫瘍マーカーは正常であった (Table 1)。入院時の胸部単純写真では右上肺野の濃厚な浸潤影と右中肺野の透過性の低下が認められた (Fig. 1)。胸部 CT では右上葉の肺野濃度の著明な上昇と air bronchogram, CT angiogram sign¹⁾，縦隔リンパ節腫大が認められた (Fig. 2)。骨シンチグラム，腹部超音波検査，頭部 MRI 検査に異常は認められなかった。以上の結果から肺腺癌 (cT3N2M0 stage IIIA) と診断し，平成 8 年 2 月 19

国立福山病院 呼吸器科

別刷請求先：河田一郎 国立福山病院呼吸器科

〒720 8520 広島県福山市沖野上町 4 丁目 14 17

TEL: 0849 22 0001

e-mail: kawadai@fukuyama-hosp.go.jp

Fig. 1. Chest roentgenogram on admission shows a dense consolidation in the right upper lobe

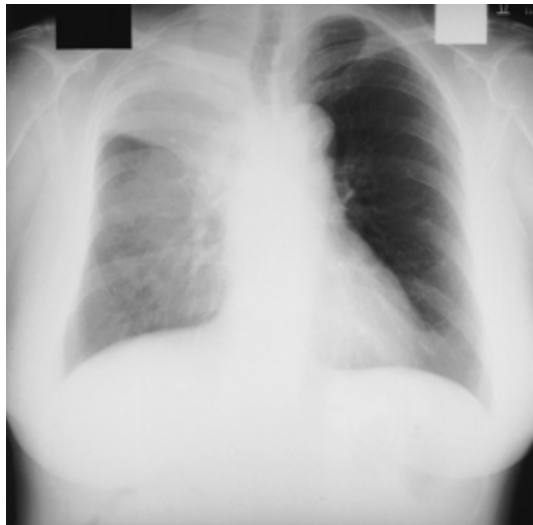
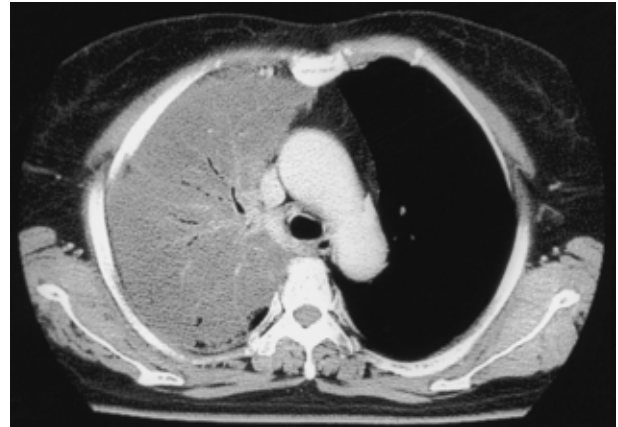
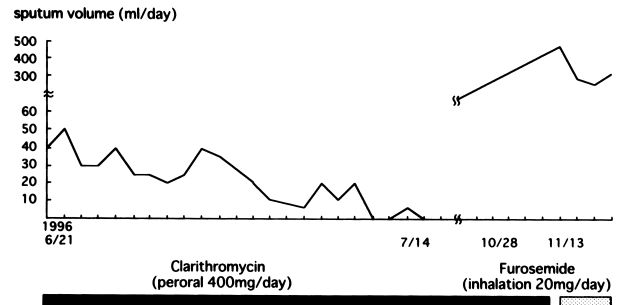


Fig. 2. Chest CT scan shows dense consolidation with air bronchogram in the right upper lobe. Enhanced branching pulmonary vessels within consolidation (CT angiogram sign) are also demonstrated



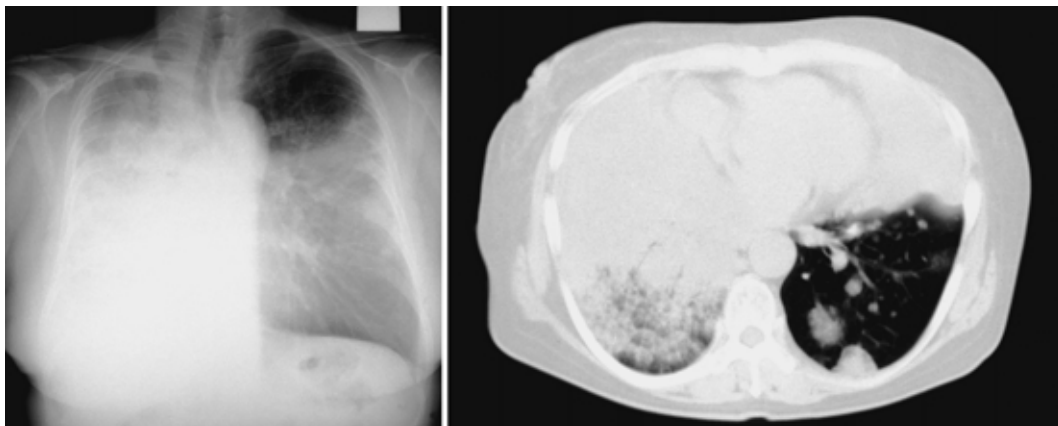
日よりカルボプラチン，エトポシド併用による化学療法を開始した．化学療法を2コース行ったが陰影の改善は認められず，化学療法は無効と判断した．その後，徐々に喀痰が増加して気管支漏となったことから6月21日よりクラリスロマイシンの経口投与を開始した．喀痰は約1カ月の経過でほぼ消失したが，その後再び増加して11月には400ml/日となった(Fig. 3)．胸部単純写真，CTにて両肺の陰影の拡大が認められたことから原疾患の増悪と診断した(Fig. 4)．10月28日の再入院時には右肺の呼吸音は聴取されず，左肺には広範囲に捻髪音が聴取された．喀痰細胞診はClass IIで，培養にて有意な細菌は認められなかったが細菌感染の合併も考慮してFMOXの投与と同時に喀痰量の減少を期待してフロセミドの吸入(20mg/day)を開始した．喀痰量は一時的に減少したが安定した効果を得られず(Fig. 5)，多量の泡沫，漿液性

Fig. 3. Clinical course-1



の喀痰による窒息感が強く夜も眠れない状態になった．そこで本人，家族の了解を得てインドメタシン吸入を開始した．インドメタシンは本邦で適当な吸入製剤が市販されていないことから千葉らの方法²⁾に従い当院薬剤部にて調剤した．インドメタシン吸入は12月17日より25

Fig. 4. Chest roentgenogram and CT scan at second admission



A)

B)

Fig. 5. Clinical course-2

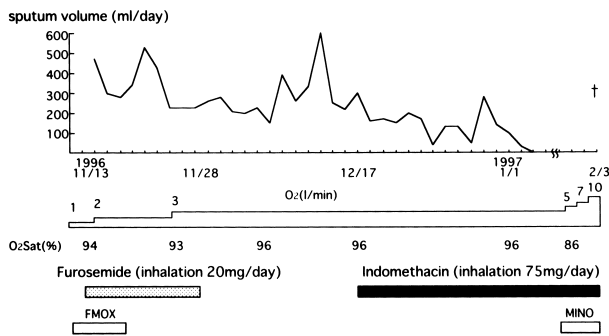


Table 2. Biochemical analysis of sputum

	before-inhalation	after-inhalation
phospholipids (mg/dl)	10	ND
Na (mg/dl)	124	ND
K (mEq/l)	12.3	ND
Cl (mEq/l)	113	ND
Albumin (mg/dl)	34	163
α 1-antitrypsin (mg/dl)	10.5	38
S-IgA (μ g/ml)	108	338
Hexosamine (mg/ml)	0.45	0.94
Sialic acid (mg/ml)	0.14	0.23
Fucose (mg/ml)	0.25	0.44
Sialic acid/Fucose (M/M)	0.30	0.28

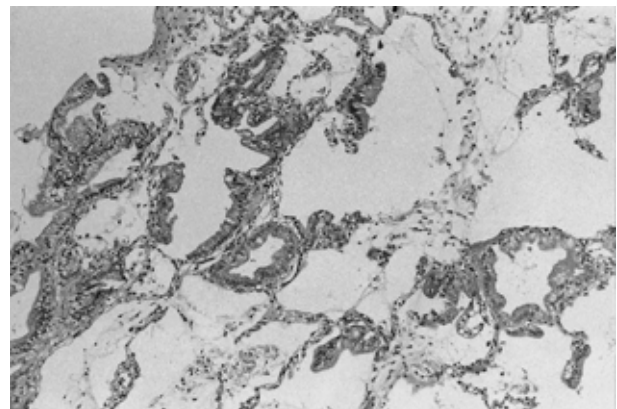
ND : not detected

mg \times 3 回/日 (75mg/日) で開始した。喀痰は、吸入開始 4 日目から粘稠度が増して咯出しやすくなり、約 2 週間でほぼ消失した (Fig. 5)。インドメタシン吸入前後の喀痰分析の結果を Table 2 に示す。吸入後の喀痰は非常に粘稠であり電解質検査は不可能であった。この間、胸部レントゲンに特別な変化は認められなかったが、約 1 カ月にわたって喀痰は非常に少なく夜間も良眠でき患者の QOL は著明に改善された。残念ながら患者は平成 9 年 1 月 24 日より肺炎を併発し、喀痰の増加、呼吸困難が急速に悪化して 2 月 3 日に死亡した。死後、肺組織の採取のみ許可されたことから経皮的に肺組織を採取した。組織検査の結果、1 層に配列する円柱状で粘液を含有する癌細胞が肺胞中隔を間質として増殖している像が認められ、気管支肺胞上皮癌と診断された (Fig. 6)。

考 察

気道分泌は気管支腺、杯細胞から分泌される粘液糖蛋白と気道上皮細胞によるイオントランスポートに随伴して移動する水分からなり、自律神経系や様々な内因性生理活性物質による調節を受けている³⁾。気道上皮細胞は全体として管腔側から漿膜側に Na を吸収すると同時にその逆方向へ Cl を分泌しており、プロスタノイドは

Fig. 6. Histological findings were compatible with bronchioloalveolar cell carcinoma



cAMP を介して Cl 分泌の亢進をきたすことで管腔内への二次的な水分分泌をコントロールしている。インドメタシン吸入療法は玉置らにより多量の喀痰をコントロールする治療方法として提唱され⁴⁾、本例においても著明な喀痰の減少が認められた。本例の吸入前後の喀痰成分の比較から蛋白質、糖蛋白質の濃度の増加は認められたがフコース/シアル酸比の変化は認められなかったことから⁵⁾、インドメタシン吸入により喀痰中の水分が減少した結果、喀痰の濃縮が起こったものと考えられた。なおマクロライド系抗生物質にも気道粘膜面の cAMP 依存性 Cl チャンネルの抑制作用があることが報告されているが^{6,7)}、本例においては一過性の喀痰減少効果しか得られず、クラリスロマイシンの喀痰分泌抑制効果はインドメタシンに比し弱いものと考えられた。フロセミドも気道上皮細胞の漿膜側に存在するキャリア蛋白に作用して Cl の細胞内への流入を減少させることによりイオントランスポートを阻害するとされているが⁸⁾、本例においてフロセミドの吸入療法はあまり有効ではなかった。本例では何らかの原因でフロセミドのキャリア蛋白への作用が阻害されたと想定された⁹⁾。近年、腫瘍細胞における多剤耐性因子として注目されている Multidrug resistance-associated protein (MRP) は、cAMP 依存性 Cl イオンチャンネルのスーパーファミリーであることが報告されている¹⁰⁾。本例における抗癌剤耐性および喀痰分泌の増加は、癌細胞における Cl イオンチャンネルの異常により引き起こされた可能性が想定され、多量の喀痰分泌に内因性プロスタノイドが強く関与していたことが示唆された。

文 献

- 1) Im JG, Han MC, Yu EJ, et al : Lobar bronchiolo-alveolar carcinoma : "Angio-gram Sign" on CT scan. *Radiology* 176 : 749-753, 1990.
- 2) 千葉 薫, 高橋賢尚, 早勢伸正, 他 : インドメタシン吸入液の製剤化と安定性. *医薬ジャーナル* 26 (6) : 67-72, 1990.
- 3) Martin MG : Pharmacology of airway secretion. *Pharmacol Rev* 38 : 273-289, 1986.
- 4) 玉置 淳, 小林健司, 坂井典孝, 他 : 多量の喀痰を有する患者に対するインドメタシン吸入療法の有用性およびそのメカニズムに関する検討. *日胸疾会誌* 27 : 1040-1045, 1989.
- 5) 安岡 劭, 中西嘉巳, 藤沢謙次, 他 : 慢性気道疾患患者の喀痰中のフコースとシアル酸の分析. *気管支学* 8 : 312-320, 1986.
- 6) Tamaoki J, Isono K, Sasaki N, et al : Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur Respir J* 5 : 234-238, 1992.
- 7) 三輪正人, 斎藤正治, 馬場 錬, 他 : 気道上皮における電解質輸送に対するマクロライド剤の抑制機序. *The Japanese journal of antibiotics vol. 50 suppl A* : 58-59, 1997.
- 8) Widdicombe JH, Nathanson IT, Highland E : Effects of "loop" diuretics on ion transport by dog tracheal epithelium. *Am J Physiol* 245 : C388, 1983.
- 9) Anonymous : Inhaled furosemide and asthma. *Lancet* 335 : 944, 1990.
- 10) Loe DW, Deeley RG, and ColeSPC : Biology of the multidrug resistance protein, MRP. *Europ J Cancer* 32 : 945-957, 1996.

(原稿受付 2000年4月6日/採択 2000年6月19日)

Successful Treatment of Refractory Bronchorrhea by Inhaled Indomethacin in a Patient with Bronchioloalveolar Cell Carcinoma

Kawada Ichiro

Division of Respiratory Diseases, National Fukuyama Hospital

Background : Bronchorrhea is sometimes seen in patients with bronchioloalveolar cell carcinoma, but no effective treatment for this clinical symptom has been established.

Case : A 55-year-old woman was admitted to our hospital with productive cough and increasing dyspnea. Chest roentgenogram and computed tomography of the chest showed bilateral diffuse infiltrative shadows. Transbronchial lung biopsy revealed adenocarcinoma. Sputum volume increased and dyspnea deteriorated. Within a few days after the initiation of treatment with inhaled nebulized indomethacin (75 mg/day), sputum volume started to decrease with alleviation of dyspnea and hypoxemia.

Conclusion : We confirmed the efficacy of inhaled indomethacin on severe refractory bronchorrhea in a patient with bronchioloalveolar cell carcinoma, resulting in marked reduction of sputum volume and improving the quality of life of the patient.

[JJLC 40 : 657 ~ 660, 2000]