症例報告

転移性肺腫瘍に伴う慢性咳嗽に対し
プレガバリンが奏効した1例小島 美保¹⁾, 渡辺 紘章¹⁾, 奥村 佳美²⁾, 村路留美子³⁾, 公文 章子³⁾,
出口 裕子⁴⁾, 平野 茂樹⁴⁾

1) 小牧市民病院 緩和ケア科, 2) 同 緩和ケアチーム, 3) 同 緩和ケア病棟, 4) 同 薬剤部

受付日 2014 年 7 月 27 日/改訂日 2014 年 9 月 24 日/受理日 2014 年 11 月 20 日

【目的】慢性咳嗽は不眠、体力低下など生活の質の低下を招く症状の1つである。転移性肺腫瘍による慢性咳嗽に対し、プレガバリンを使用後、症状の軽減を認めた1例を経験したので報告する。【症例】症例は75歳男性。直腸がんにて腹会陰式直腸切断術施行。補助化学療法施行、手術後1年多発肺転移出現。化学療法継続するも多発肺転移増悪、手術後2年4カ月抗がん治療終了の方針となる。その後、咳嗽増悪、症状緩和の目的にて緩和ケア科紹介。器質的疾患による気道刺激亢進と考え、プレガバリン50 mg/日より開始、日中の眠気等副作用に注意しながら25~50 mg ずつ増量。125 mg/日にて咳嗽は軽減、夜間睡眠も確保可能となった。【結論】神経障害性疼痛に効果のあるプレガバリンは、その薬理作用である神経細胞の過剰興奮の抑制により、慢性咳嗽への効果も期待される。オピオイドとは作用機序の異なる鎮咳薬の選択肢となりうると考えられる。

Palliat Care Res 2015; 10(1): 515-8

Key words: 慢性咳嗽, 転移性肺腫瘍, プレガバリン

緒言

咳嗽は、気道内に貯留した分泌物や外来異物を気道外に排出させるための生体防御反応である。難治性慢性咳嗽とは、それぞれの原因となる病態に対して、治療を適切に行ったにもかかわらず、おおむね2カ月以上症状の改善が認められない咳嗽症状であると定義されている。がん患者全体での咳嗽の発生頻度は50~80%であり、肺がん患者における発生頻度が最も高い。持続する咳嗽はがん患者にとって、肋骨骨折、嘔吐、失神などを起こす原因となり、体力の消耗、夜間不眠など生活の質の低下を招く不快な症状の1つである。

今回、転移性肺腫瘍による慢性咳嗽に対し、プレガバリンを使用後、症状の軽減を認めた1例を経験したので報告する。

症例提示および経過

① 緩和ケア外来紹介までの経過

症例は75歳男性、小牧市民病院（以下、当院）外科にて直腸がん診断後、2009年、腹会陰式直腸切断術を実施した。術後StageⅢbと診断され、補助化学療法を実施された。UFT/LV（テガフルウラシル/ロイコボリン）を投与されたが肝機能障害や皮疹の副作用にて中止、カペシタビンに変更したが、肺転移が出現した。このためペバシズマブ併用FOX療法、次にペバシズマブ併用FOLFIRI療法からセツキシマブとTS1の2剤併用療法へと変更し化学療法継続するも、肺転

移の増大があり、2012年10月、抗がん剤治療終了の方針となった。

2013年1月より乾性咳嗽が次第に増強し、外来経過観察中にCRP値の上昇を認めた。肺炎合併の可能性も考慮し抗菌薬を投与したが、咳嗽の軽減は得られなかった。紹介元外科主治医から、アンブロキソール塩酸塩錠（1日45 mg）、リン酸コデイン散（1日60 mg）が処方となったが、咳嗽は持続し増悪、2013年4月には発熱があり、CRP値（5.06 mg/dL）と高値であること、胸部X線検査から肺転移に伴う閉塞性肺炎合併が疑われ、再度抗菌薬が投与された。しかしCRP値は低下せず、乾性咳嗽は持続した。

② 緩和ケア外来受診後の経過

咳嗽の症状緩和の目的に当院緩和ケア外来を紹介された。初診時、会話による乾性咳嗽の誘発がみられ、咳嗽発作に伴う夜間不眠、それに伴う日中の眠気により日常生活に支障をきたしていた。咳嗽のnumerical rating scale〔以下、NRS（0: 症状なし~10: これまでに経験した一番強い症状までの11段階に分け、症状の程度を数字で選択する方法）〕は7、Support Team Assessment Schedule-Japanese〔以下、STAS-J（症状が患者に及ぼす影響を0: なし~4: 非常に強い症状として、医療者が他覚的に判断）〕は3であった。受診時の患者のperformance status; PS（ECOG）は1、ADLは自立していた。咳嗽の原因としては、嗄声や誤嚥など反回神経麻痺を疑う症状は認めず、ACE阻害薬内服の既往もなかった。患者は侵襲的な検査

Corresponding Author: 小島美保 | 小牧市民病院 緩和ケア科
〒485-8520 愛知県小牧市常普請1-20
TEL 0568-76-4131 FAX 0568-76-4145 E-mail: m-kojima@komakihp.gr.jp

図1 緩和ケア科外来初診時
胸部X線写真

図2 緩和ケア科外来初診時胸部CT

図3 プレガバリン処方量および咳嗽NRSの経過

は希望されず、CT検査のみ実施され、多発肺転移、縦隔リンパ節転移の増大を認めていた(図1, 2)。一方で、無気肺の進行やがん性リンパ管症は認められなかった。膿性痰や発熱など、感染を疑う所見も認められなかった。以上より、肺転移による気道狭窄などの器質的疾患の存在による慢性的な気道刺激亢進が咳嗽の原因と考えた。

紹介元外科主治医とも相談し、ステロイドについては予後予測が複数月単位で長期使用となる可能性が考えられたこと、感染合併のリスクも高いことから、使用しない方針となった。また、これまでの経過からリン酸コデイン散が無効と判断し、オピオイド以外での薬剤調整として、慢性咳嗽の抑制効果が報告されていたガバペンチンと類似の薬剤であるプレガバリンの投与を行うこととした。初診時(咳嗽NRS 7, STAS-J: 3)プレガバリンを1回25mg 1日2回内服(朝/夕)から開始、7日後特に眠気なく咳嗽軽減が得られたため(咳嗽NRS 最大5, 最小4)、1回50mg 1日2回(朝/夕)に増量した。

14日後の外来診察時には、日中の咳嗽は軽減し、就寝時の発作頻度も減少していたが、発作強度は不変であったため(咳嗽NRS 最大8, 最小2)、夕分を増量した(朝50mg, 夕75mg)。21日後には咳嗽は全体に軽減していたが(咳嗽NRS 最大8, 最小3)、患者との相談でもう少し症状軽減を得たいという希望から、朝分を増量(朝75mg, 夕75mg)した。28日後には、終日咳嗽軽減の自覚が得られたが(咳嗽NRS 最大5, 最小2)、日中の眠気が増強したため、朝分を再度50mg

に減量した。初診より35日後の外来では咳嗽は軽減し、映画鑑賞、趣味の新聞スクラップなどを行うことができるなど、日常生活への支障はなく(咳嗽NRS 最大4, 最小2, STAS-J: 1)、維持量と判断し、外来で継続投与した(図3)。その後在宅療養されたが、自宅にて突然の意識状態の悪化があり当院入院、入院後の精査(頭部MRI)にて脳転移を認め、徐々に全身状態悪化し、2013年7月、永眠された。

考 察

咳嗽反射は気道の炎症性変化や構造変化により、誘発される。咳受容体は咽頭、中枢・末梢気道に広く分布し、咳嗽発生に参与する。

咳嗽の原因としては、①気道壁表層(粘膜)を刺激する病態、②咳受容体の感受性亢進(慢性的に気道が刺激される病態の存在)、③気道平滑筋の収縮(たとえば喘息、咳喘息)、④下部食道の迷走神経刺激(胃食道逆流症)、⑤大脳皮質による咳中枢刺激(心因性、習慣性)が挙げられる。

肺がん、転移性肺腫瘍に伴う慢性咳嗽の原因の1つとして慢性的な咳刺激となる器質性疾患が存在することにより、咳中枢への刺激が増加、咳嗽に関わる神経の過敏化が生じることが挙げられる。

咳嗽発生の機序の詳細については不明な点も多いとされているが、気道に炎症あるいは構造変化に伴う刺激が加わることで活動電位が神経線維Aδ線維、C線維を伝わり、それぞれ

の神経終末から神経ペプチドが放出され、延髄に存在する咳中枢を刺激、大脳皮質に刺激が伝達されることで咳嗽発生に至ると考えられる^{1,2)}。この咳嗽発生機序は、神経障害性疼痛の神経過敏化の機序（侵害刺激や発痛物質によって神経終末の侵害受容器が刺激され、活動電位が神経線維 A δ 線維, c 線維を伝わり、活動電位が脊髄後角に到達すると神経終末より神経ペプチドが放出、活動電位は脊髄視床路を上行して視床、大脳皮質に到達することで「痛い」という感覚が発生する^{3,4)}）と類似している。

われわれが検索したかぎり、国内で肺腫瘍など器質的疾患による慢性咳嗽へのプレガバリンの有効性に関する報告はされていない。海外では、咳嗽の原因と思われる病態への治療を行っても改善のみられない器質的疾患のない難治性慢性咳嗽患者に対する二重盲検試験で、8 週間ガバペンチンを使用したところ、プラセボ群に比べ咳嗽の改善がみられ、ガバペンチンが慢性咳嗽の軽減に有用である可能性が示されている^{5,6)}。このほか、プレガバリンを咽頭感覚性神経障害による慢性咳嗽の治療薬として使用したところ薬剤継続の妨げとなるような重篤な副作用の出現はなく、継続使用が可能で、症状が軽減したとの報告⁷⁾もあり、ガバペンチンおよび同様 GABA 構造類縁体であるプレガバリンの作用は、神経過敏化が原因となる慢性咳嗽に効果があるとの報告⁸⁾も認められた。いずれも神経障害性疼痛に対する作用機序と比較し、鎮咳作用についてはさらなる検討が必要としながらも、神経の過剰興奮が原因である咳嗽に対しては、これらの薬剤を使用することで咳嗽に関わる神経の過敏化が抑制され、咳嗽軽減を図ることができると報告されている^{7,8)}。

プレガバリンは、わが国において 2010 年 4 月に製造承認を取得した疼痛、抗てんかん治療薬であるが、末梢性神経障害性疼痛に対する効能、効果も承認され、がん疼痛の緩和に関しては鎮痛補助薬として使用されている。

プレガバリンは末梢および中枢神経系に広く分布する電位依存性カルシウムチャネルの $\alpha_2\delta$ サブユニットに特異的に結合し、 Ca^{2+} チャネルの細胞表面での発現量およびカルシウムの流入を抑制し、グルタミン酸、ノルアドレナリン、サブスタンス P などの神経伝達物質の放出を妨げることでニューロンの過剰興奮が鎮静化される。薬物動態特性としては、生物学的利用能が 90% 以上で、用量依存性の薬物動態を示す。血漿タンパク質にはほとんど結合せず、肝臓での代謝を受けないため、薬物相互作用を引き起こしにくい。またプレガバリンの最高血中濃度到達時間は約 1 時間で、速やかに効果を発現する。ガバペンチンと同様に GABA 構造類縁体であり、ガバペンチンと比較し用量依存性の生物学的利用能が認められるため、増量による効果増強が期待でき、効果の安定が見込まれる。また、中枢神経系への取り込みに際して、L-アミノ酸以外のアミノ酸トランスポーターによっても運搬されるため、より少量から効果が期待できるとされている^{9,10)}。

がんに伴う咳嗽に対しての鎮咳薬としてはコデイン、モル

ヒネなどのオピオイドが知られているが¹¹⁾、嘔気や便秘などの副作用により、日常生活への支障が問題となり、継続使用が困難となる場合もある。一方で、プレガバリンは少量から効果が期待できることもあり、細かく用量調整を行うことで副作用に注意しながら至適用量を決定することが可能となる。今後、がんに伴う難治性慢性咳嗽に対する治療選択肢となりうると考えられた。

結 語

転移性肺腫瘍に伴う慢性咳嗽に対してプレガバリンが有効であった症例を経験した。がんに伴う咳嗽については、コデイン、モルヒネなどオピオイドが治療選択肢となることが多いが、その副作用、忍容性の点からも作用機序の異なる鎮咳薬の選択肢が広がることのメリットは大きいと思われる。

文 献

- 1) 植澤伸之. 長引く咳への対応. 日耳鼻会報 2014; 117: 15-9.
- 2) Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet* 2008; 371: 1364-74.
- 3) 村木正人. 咳嗽の臨床. 近畿大医誌 2010; 35: 145-9.
- 4) Taylor CP. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin-Calcium channel $\alpha_2\text{-}\delta$ [$\text{Cav}\alpha_2\text{-}\delta$] ligands. *Pain* 2009; 142: 13-6.
- 5) Ryan NM, Birring SS, Gibson PG. Gabapentin for refractory chronic cough: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 1583-9.
- 6) Van de Kerkhove C, Goeminne PC, Van Bleyenbergh P et al. A cohort description and analysis of the effect of gabapentin on idiopathic cough. *Cough* 2012; 8: 9.
- 7) Halum SL, Sycamore DL, McRae BR. A new treatment option for laryngeal sensory neuropathy. *Laryngoscope* 2009; 119: 1844-7.
- 8) Cohen SM, Misono S. Use of specific neuromodulators in the treatment of chronic, idiopathic cough: a systematic review. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 148: 374-82.
- 9) 三浦真由美, 細川豊史. プレガバリン (リリカ® カプセル). *Anesthesia 21 Century* 2012; 14: 2840-5.
- 10) 越智靖夫, 原田拓真, 菊地主税, 他. プレガバリン (リリカ® カプセル 25 mg・75 mg・150 mg) の薬理学的特徴および臨床試験成績. *日薬理誌* 2010; 136: 165-74.
- 11) 亀井淳三. 中枢性鎮咳薬の作用機序. *日薬理誌* 1998; 111: 345-55.

著者の申告すべき利益相反なし

Case Report

The report on the case of pregabalin has been successful for chronic cough associated with metastatic lung tumor

Miho Kojima¹⁾, Hiroaki Watanabe¹⁾, Yoshimi Okumura²⁾, Rumiko Muraji³⁾,
Akiko Kumon³⁾, Yuko Deguchi⁴⁾ and Shigeki Hirano⁴⁾

1) Department of Palliative Care, Komaki City Hospital, 2) Palliative Care Team, *ditto*,
3) Palliative Care Unit, *ditto*, 4) Pharmacy Department, *ditto*

Purpose: Chronic cough is one of the symptoms that lead to a reduction in the quality of life insomnia, such as the decline in physical strength. For chronic cough due to metastatic lung tumors, and we experienced an example of after use pregabalin, showed a reduction of symptoms. **Case:** This case is a 75-year-old man. Abdominoperineal rectal amputation was performed in rectal cancer. Adjuvant chemotherapy has been performed, but multiple lung metastases appeared one year after surgery. Chemotherapy was continued, but lung metastases progressed, it became the policy of anti-cancer treatment ended 4 months after 2 years after surgery. Cough worsened since then, it was referred introduced to palliative care department. Because we thought respiratory tract irritation increased by organic disease is the cause, it starts from 50 mg/day pregabalin, it was increased by 25~50 mg while aware of potential side effects, such as drowsiness during the day. Cough relief at 125 mg/day, night sleep was also secure and possible. **Conclusion:** Pregabalin which is effective in neuropathic pain, there is a possibility that the suppression of hyperexcitability of nerve cells that are its pharmacological action, is also effective in chronic cough, it becomes choice of antitussive different mechanisms of action and opioid there is a possibility that may.

Palliat Care Res 2015; 10(1): 515-8

Key words: chronic cough, metastatic lung tumor, Pregabalin