

●症 例

カルボプラチンが誘因と考えられる バソプレシン分泌過剰症を呈した肺腺癌の1例

澤田 宗生^a 平本 久子^b 玉置健一郎^b 竹嶋 好^b 久保 嘉朗^b

要旨：症例は71歳，女性．肺腺癌（cT2aN2M1b Stage IV），多発骨転移，癌性胸膜炎，EGFR 遺伝子変異陽性と診断され1次治療ゲフィチニブ（肝障害で中止），2次治療エルロチニブ（胸水増加とCEA上昇で中止）が行われた．次にカルボプラチン，ペメトレキセド併用療法が行われ2コース目で低Na血症を認めた．脳転移も指摘されたが関連はなく，カルボプラチン誘因のバソプレシン分泌過剰症（SIADH）と考えられた．SIADHは，化学療法の1コース目で起こらなかった場合でも2コース目以降に発症する可能性もあり，鑑別診断として念頭に置く必要がある．

キーワード：カルボプラチン，低Na血症，バソプレシン分泌過剰症

Carboplatin, Hyponatremia, SIADH

緒 言

カルボプラチン（carboplatin：CBDCA）が誘因と考えられるバソプレシン分泌過剰症（syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone：SIADH）を呈した，肺腺癌の1例を経験した．CBDCAによるSIADHの報告は検索しえた範囲で3例^{1)~3)}（表1）しかないが，化学療法2コース目以降の発症もありうることを念頭に置く必要がある．

症 例

患者：71歳，女性．

主訴：咳嗽，喀痰，労作時呼吸困難．

既往歴：脂質異常症．

家族歴：兄弟 胃癌，母 心臓病（詳細不明）．

生活歴：飲酒歴：なし．喫煙歴：10本/日×10年（40～50歳頃）．

定期内服薬：なし．

現病歴：X-1年12月5日に咳嗽，喀痰，労作時呼吸困難を主訴に近医を受診し左胸水を指摘された．胸水細胞診で腺癌細胞を指摘され12月7日に当院を受診した．

肺腺癌 [cT2aN2M1b Stage IV：Union for International Cancer Control (UICC) 第7版による]，多発骨転移，癌性胸膜炎，epidermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異（exon 19欠失）陽性と診断した．左第1肋骨1ヶ所，胸椎5ヶ所，腰椎1ヶ所の骨転移に疼痛はなく，骨折予防目的で胸椎と腰椎それぞれ1ヶ所に放射線照射を行った．

1次治療のゲフィチニブ（gefitinib）250 mg/日を12月22日に開始したが，連日から隔日投与に変更しても肝障害をきたし中止した．

2次治療のエルロチニブ（erlotinib）100 mg/日の連日投与をX年3月24日に開始したが胸水が増加しCEAが22.8 ng/mlから40.4 ng/mlに上昇したため中止した．原発巣の明らかな増大はなかった．

3次治療のCBDCA（AUC=5）+ペメトレキセド（pemetrexed：PEM）（500 mg/m²），day 1 of every 3 weeksを7月3日に開始した．倦怠感のため延期されたが，8月2日に2コース目投与目的で入院となった．

入院時現症：身長150.3 cm，体重44.6 kg，体表面積1.37 m²．左下肺野で呼吸音の低下を認め，その他特記すべき所見なし．

入院時検査所見：表2に示す．

胸部X線写真：左下肺野に透過性の低下を認めた．

胸部造影CT：左上葉の縦隔側に長径約10 mmの腫瘤影と左胸水貯留がみられた．リンパ節腫大はなかった．

入院後経過：8月2日（day 1）に2コース目を施行した．Day 3にGrade 2の食思不振を認めday 4からday 6まで維持液500 ml/日の投与と制吐目的でベタメタゾン

連絡先：澤田 宗生

〒630-8053 奈良県奈良市七条2-789

^a 国立病院機構奈良医療センター呼吸器内科

^b 関西電力病院呼吸器内科

(E-mail: m3sawada@hosp.go.jp)

(Received 12 Mar 2015/Accepted 16 Jun 2015)

表 1 CBDCA によるバソプレシン分泌過剰症 (SIADH) の報告

Author	Age/Sex	Serum Na (mEq/L)	Onset*	Primary site	Histology
Yokoyama et al ¹⁾	63/F	109	day 5	ovary	serous papillary adenocarcinoma
Fujioka et al ²⁾	60/F	101	day 5	lung	adenocarcinoma
Turner et al ³⁾	49/F	105	day 6	breast	NR**
Our case	71/F	118	day 7	lung	adenocarcinoma

*Day 1 is the day of chemotherapy administration. **Not referred.

表 2 入院時, 発症時およびナトリウム補正後血液尿検査所見

	入院時 day 1	発症時 day 7	Na 補正後 day 12		入院時 day 1	発症時 day 7	Na 補正後 day 12		入院時 day 1	発症時 day 7	Na 補正後 day 12
Hematology				Biochemistry	FBS (mg/dl)	97	105	86			
WBC (/ μ l)	4,000	4,400	2,700	GOT (IU/L)	AVP (pg/ml)	NE*	2.8	NE*			
Neut (%)	63.3	80.8	47.0	GPT (IU/L)	Renin activity (ng/ml/h)	NE*	0.7	NE*			
Lym (%)	27.6	17.2	43.6	ALP (IU/L)	Serology						
Eos (%)	0.8	0.2	1.1	LDH (IU/L)	CRP (mg/dl)	0.28	0.42	0.5			
Bas (%)	1.3	0.2	0.4	T-Bil (IU/L)	CEA** (ng/ml)	96.4	—	—			
Mon (%)	7	1.6	7.9	AMY (IU/L)	Urinalysis						
RBC ($\times 10^4/\mu$ l)	340	390	312	TP (g/dl)	Spot urine Na (mEq/L)	NE*	102	NE*			
Hb (g/dl)	10.5	12.1	9.5	ALB (g/dl)	Osmolality						
Ht (%)	31.3	33.1	27.6	Cr (mg/dl)	Serum osmol (mOsm/L H ₂ O)	NE*	246	NE*			
MCV (fl)	92.1	84.9	88.5	BUN (mg/dl)	Urine osmol (mOsm/L H ₂ O)	NE*	569	NE*			
Plt ($\times 10^4/\mu$ l)	39.5	30.4	12.3	UA (mg/dl)							
Coagulation				Na (mEq/L)							
PT-INR	NE*	0.98	NE*	K (mEq/l)							
				Cl (mEq/L)							

*Not examined. **CEA was examined on July 24.

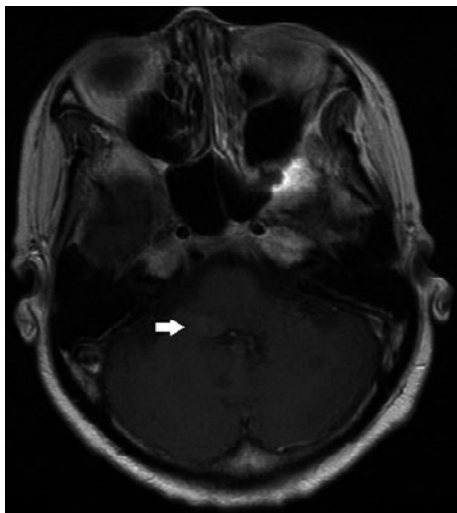


図 1 頭部造影 MRI. 右小脳脚に長径約 10 mm の結節を認めた.

(betamethasone) 2 mg/日の経口投与を行った。Day 7 に血清 Na 値が 118 mEq/L まで低下し Japan Coma Scale I-2 の意識障害を認めた。血圧は 148/82 mmHg, 脈拍は 78 回/min であった。頭部造影 MRI (図 1) で出血や梗塞は認められず小さな多発脳転移を指摘されたが意識障害との関連は否定的であった。糖尿病などの代謝異常や感染徴候は認めなかった。口渴の訴えや脱水を示唆する明らかな身体所見を認めず、四肢に浮腫はなかった。血清 Na 値が低下しているにもかかわらず尿中 Na 値は 102 mEq/L と高く、尿浸透圧は 569 mOsm/kgH₂O であった。血漿浸透圧は 246 mOsm/kgH₂O に低下していたがアルギニンバソプレシン (AVP) は 2.8 pg/ml と相対的に高く、クレアチニン (Cr) 0.45 mg/dl, 尿素窒素 (BUN) 8.4 mg/dl であった。制吐薬としてベタメタゾン 2 mg/日が投与されていたため血清コルチゾールは不測であったが、血漿レニン活性が 0.7 ng/ml/h, 血清尿酸値が 1.89 mg/dl で参考所見の項目も含めて SIADH の診断基準⁴⁾を

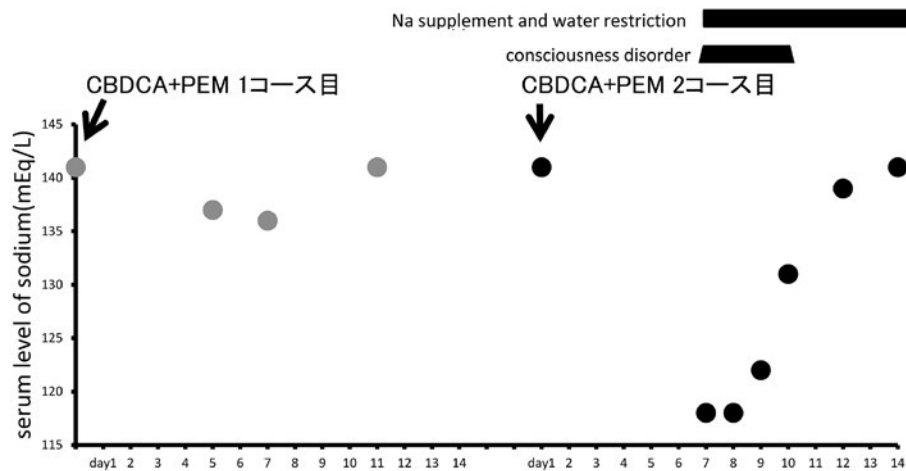


図2 カルボプラチン，ペメトレキセド併用化学療法1コース目，2コース目の血清Na値と臨床経過。

満たしていた(表2)。Day 7から開始したNaの経静脈的投与と水分制限により，day 12に血清Na値139 mEq/Lまで改善した(図2)。意識障害や頭痛，倦怠感などの自覚症状は治療開始後3日間で改善し，水分制限によって脱水症状をきたすことはなかった。

その後の経過は良くday 23に退院となった。しかし倦怠感などの副作用が強く化学療法の中止を希望し，脳転移に対する治療も希望しなかった。10月から左胸水が著増し毎月1L弱排液したが，翌年2月に呼吸不全で死亡した。

考 察

肺癌化学療法中に生じるSIADHとして，薬剤性と異所性のAVP産生腫瘍があげられる。本症例は低Na血症の出現が化学療法後であったこと，治療中止後はSIADHの再発がなかったことから薬剤性と考えられた。また，day 4から食事摂取率低下が認められ，day 4からday 6にかけて500 ml/日の補液を行いday 7に発症したことから，薬剤による潜在的なSIADHが水分負荷によって顕在化した可能性もある。Day 1の輸液量は502 mlでday 2, 3はなかった。

化学療法1コース目の経過や原因については論じられていないが，シスプラチン(cisplatin: CDDP)によるSIADHの報告には2コース目や3コース目に発症した例⁵⁾⁶⁾がみられる。CDDPには尿細管の細胞内に蓄積して細胞毒性をきたす作用があり⁷⁾，障害された尿細管でNa再吸収が低下し血清Na値が減少する。これがSIADH発症機序の一つと考えられている⁸⁾。本症例の1コース目day 1前日の血清Na値は141 mEq/Lであったがday 7に136 mEq/Lに低下しday 11に141 mEq/Lに自然に回復した(図2)。この血清Na値の軽度の低下はプラチ

ナ製剤に指摘されている腎毒性と関連し腎毒性の蓄積が2コース目での発症の寄与因子になった可能性がある。PEMにこうした指摘はなく，経過からCBDCAが原因である可能性が高いと考えられた。CDDPは近位尿細管上皮細胞の有機カチオントランスポーター2(organic cation transporter 2: OCT2)⁹⁾から取り込まれるが，CBDCAでは同じトランスポーターを介した尿細管障害は起こっていない⁷⁾。分子構造は類似していてもCDDPと機序が異なる可能性があり，詳細は解明されていない。

前治療のゲフィチニブ，エルロチニブの投与はSIADH発症の3ヶ月以上前であり尿細管障害は投与初期から始まるため⁷⁾，原因薬剤である可能性は低いと考えられた。SIADHは，化学療法1コース目で発症しない場合でも2コース目以降に発症する可能性があり，低Na血症の症状は抗癌剤投与後の嘔気や倦怠感と類似するため注意が必要と思われる。

Day 7の頭部造影MRIで右前頭葉，左頭頂葉，右基底核，右海馬領域，右側頭葉前方に点状結節の脳転移と右小脳脚(図1)に長径約10 mmの脳転移を認めた。治療中止後多発脳転移は増大し新たに多数の病変が出現したが，SIADHは再発しなかった。

Day 1に4.3 mEq/Lであった血清K値がday 7に3.9 mEq/L，day 12に3.5 mEq/Lと低下し，day 14に3.7 mEq/Lと上昇した。水分貯留で血清K濃度が相対的に低下したと考えられday 7以降は1号液の輸液も影響した可能性がある。脱水所見はなく，細胞外液減少によるアルカローシスとの関連は低いと考えられた。

低Na血症はほとんどが低浸透圧血症を呈し，低浸透圧性低Na血症においては，総Na量を反映する細胞外液量により，減少(hypovolemic)，正常(euvolemic)，増

加 (hypervolemic) の 3 つに分類される。

低 Na 血症の鑑別診断としてあげられる鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症 (mineral corticoid responsive hyponatremia of elderly : MRHE)¹⁰⁾は SIADH と同様に eu-volemic に分類される。MRHE の検査所見は SIADH の診断基準に合うものが多く、体液量減少を見逃されると SIADH として診断されることがあり、水分制限で病態は悪化する。中枢性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome : CSWS)¹¹⁾も SIADH との鑑別診断としてあげられ、hypovolemic に分類される。中枢性疾患がなくても起こる病態であり renal salt wasting syndrome (RSWS) のほうがより適切な用語という報告もある¹²⁾。RSWS が化学療法後に起こったという報告¹³⁾は少なくない。RSWS は尿中 Na 排泄が増加している点で SIADH と共通し、細胞外液の減少が認められる点で異なる¹⁴⁾。SIADH では脱水所見を認めず、水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低 Na 血症が改善する⁴⁾。細胞外液量が鑑別の要点になりうるが、その評価は難しく、RSWS と SIADH の鑑別は容易ではない。Fraction excretion of urate (FE_{urate}) や fraction excretion of phosphate (FE_{phosphate}) などで両者を鑑別しようという報告もあるが¹³⁾、治療前に血液尿検査だけで鑑別する方法は確立されておらず、総合的に判断して治療を開始し、経過を慎重に見守り、診断が妥当であったか検証を続ける必要がある。

本症例では口渴の訴えはなく、身体所見上脱水を示唆する明らかな所見は認められず、SIADH の診断基準の主症候と検査所見を満たし、水分制限により脱水をきたすことなく症状と血清 Na 値が改善したことから、SIADH と考えた。

本論文の要旨は、第 80 回呼吸器学会近畿地方会 (2012 年 12 月、神戸) において報告した。

著者の COI (conflicts of interest) 開示 : 本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) Yokoyama Y, et al. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with recurrent ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005; 26: 531-2.

- 2) Fujioka S, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with lung cancer. *Pharmazie* 2011; 66: 729-30.
- 3) Turner N, et al. Syndrome of inappropriate anti-diuretic hormone secretion secondary to carboplatin after docetaxel-carboplatin-trastuzumab combination for early stage HER-2 positive breast cancer. *Asia Pac J Clin Oncol* 2012; 8: e9-11.
- 4) 大磯ユタカ, 他. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. 平成 22 年度総括・分担研究報告書 : パゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 22 年度改訂). 2011; 1-2.
- 5) Ishii K, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by intraarterial cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2002; 87: 150-1.
- 6) Kusuki M, et al. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with chemotherapy for hypopharyngeal cancer. *Acta Otolaryngol Suppl* 2004; (554): 74-7.
- 7) 米澤 淳. 有機カチオン輸送系を介した白金系抗がん剤の腎毒性発現機構. *薬誌* 2012; 132: 1281-85.
- 8) 内田洋一朗, 他. CDDP が誘因と考えられた SIADH を発症した消化器癌 FP 療法の 2 例. *日消外会誌* 2004; 37: 1588-93.
- 9) 浦上裕美子. 薬剤腎排泄に関わる有機カチオントランスポート (OCT) の分子的多様性. *薬誌* 2002; 122: 957-65.
- 10) Ishikawa SE, et al. Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 1987; 106: 187-91.
- 11) Peters JP, et al. A salt-wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 1950; 63: 57-64.
- 12) Maesaka JK, et al. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 2009; 76: 934-8.
- 13) Tscherning C, et al. Recurrent renal salt wasting in a child treated with carboplatin and etoposide. *Cancer* 1994; 73: 1761-3.
- 14) 松村英理, 他. GC 療法後に著明な低 Na 血症を呈し Renal salt wasting syndrome が考えられた 1 例. *泌紀* 2012; 58: 425-9.

Abstract**Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone secondary to carboplatin after carboplatin-pemetrexed administration in a patient with lung cancer**

Muneo Sawada^a, Hisako Hiramoto^b, Kenichiro Tamaki^b, Yoshimi Takeshima^b and Yoshiro Kubo^b

^aDepartment of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Nara Medical Center

^bDepartment of Respiratory Medicine, Kansai Electric Power Hospital

A 71-year-old woman was diagnosed with EGFR mutation-positive adenocarcinoma (cT2aN2M1b, stage IV) of the lung with multiple bone metastases and carcinomatous pleuritis. The first-line treatment gefitinib (250 mg daily) was administered until hepatopathy occurred. The second-line treatment, erlotinib (100 mg daily), was begun but discontinued because pleural fluid increased and serum carcinoembryonic antigen (CEA) rose. Next she received the third-line treatment combining carboplatin and pemetrexed. Six days after the day of administration of the second cycle of chemotherapy, she was diagnosed as syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) induced by carboplatin. Multiple brain metastases were then pointed out by magnetic resonance imaging (MRI), but they were unrelated to SIADH. SIADH induced by carboplatin is often learned about, but there are few reports written to explain what is learned. It is necessary to consider the possibility that carboplatin could cause SIADH after the second cycle of administration.