

症例報告

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

田附興風会医学研究所北野病院外科

(現: 関西医科大学外科*, 京都大学医学部麻酔科**)

内田洋一朗* 木下 浩一 田中 具治**
金井 陸行 田野 龍介 高林 有道

(症例 1) 68 歳の女性. 食道癌 (Stage IV) に対し, FP 療法 (5-FU: 750mg/day × 5days, CDDP: 80mg/day × 1day) を施行した. 第 5 病日目に, 意識障害・痙攣および低 Na 血症 (109 mEq/L) を認め SIADH (ADH 不適合分泌症候群) と診断した. (症例 2) 60 歳の女性. 膵頭部癌 (Stage IV_A) に対し, FP 療法 (5-FU 250mg/day 持続動注・CDDP 10mg 動注週 3 回投与) を 4 クール施行後, Grade 4 の骨髄抑制, 低 Na 血症 (123mEq/L) を認めた. 尿中 Na 125mEq/L, 1 日尿 Na 525mEq/day, 血中 ADH 7.9pg/mL であり, SIADH と診断した. SIADH の早期発見・治療には頻回な血清 Na 値の測定が有用であると考えられた. 消化器固形癌領域で CDDP が誘因と考えられた SIADH の発症例はこれまで報告がなく, 発症機序なども不明である.

はじめに

化学療法中の有害事象として, 骨髄抑制・消化器症状・肝腎機能障害などの頻度が高いが, まれに重篤な意識障害を発症する. 意識障害の原因の 1 つに, 抗悪性腫瘍剤が誘因となる SIADH (ADH 不適合分泌症候群) に伴う低 Na 血症の報告がある.

cis-diammine-dichloroplatinum (CDDP) は強力な抗悪性腫瘍剤として広く使用されているが, 強い腎毒性があり大量補液や強制利尿を行うなど十分な注意が必要とされる. その有害事象の 1 つに電解質異常があり, 発現頻度は Na 異常 5.4% (261/4,833)・K 異常 7.9% (382/4,829)・Cl 異常 5.6% (270/4,790)・Ca 異常 3.3% (135/4,085)・Mg 異常 1.1% (31/2,860) と報告されている. 重度の電解質異常は意識障害を招来するが, その中でも, 低 Na 血症を伴う SIADH が原因である事例が報

告されている. 特に, 肺癌治療の際の CDDP 投与により SIADH が発症した報告例が多いが, 消化器固形癌に対する CDDP 投与に関係した SIADH の発症は, 今回が初めての症例報告である (Table 1).

症 例

症例 1: 68 歳, 女性

疾患: 食道癌 (T4, M1, Stage IV)

現病歴: 平成 11 年 11 月より, 嚥声を認め受診された. 上部消化管内視鏡検査にて門歯より 20 ~ 25cm に周堤を伴う陥凹 (生検にて SCC), 上部消化管造影検査にて Ce ~ Ut にかけて狭窄および甲状腺浸潤を認めた. 食道癌 Stage IV の診断で, 放射線化学療法 (60Gy, 5-FU: 250mg/day × 7 days, CDDP: 10mg/day × 5days) を 3 クール施行した. CDDP の総投与量は 150mg であった. 治療効果は画像上 NC であったが嚥声は消失した. 平成 13 年 1 月, 胸部 CT の結果, 腫瘍の増大および通過障害を認め再入院となった.

入院時身体所見: 身長 150cm, 体重 37kg. 呼吸

< 2004 年 3 月 24 日受理 > 別刷請求先: 内田洋一朗
〒570 8507 守口市文園町 15 関西医科大学外
科

Table 1 Reported cases of SIADH induced by CDDP in Japan

Age/Sex	Disease	Dose/Body (administration route)	Onset	Consciousness disorder	Reference
1) 67/F	ovarian ca.	110mg (i.v.)	day5	+	4
2) 63/F	cervical ca.	100mg (i.a.)	day4	+	5
3) 49/F	leiomyosarcoma (uterus)	150mg + VP-16 500mg (i.v.)	day10	+	6
4) 16/F	osteosarcoma	175mg (i.v.)	day2	+	7/8
5) 39/F	osteosarcoma	175mg (i.v.)	day3	-	8
6) 51/M	pharyngeal ca.	75mg (i.v.)	day2	+	9
7) 70/F	gingival ca.	90mg+5-FU 1,750mg (i.v.)	day2	+	10
8) 65/F	gingival ca.	100mg+5-FU 5,000mg (i.v.)	day6	-	11
9) 59/F	malignant thymoma	110mg (intrathoracic)	day9	-	12
10) 75/M	lung ca. (SCC)	75mg + VDS 4mg (i.v.)	day3	-	13
11) 72/M	lung ca. (SCC)	80mg (i.v.)	day4	+	14
12) 80/M	lung ca. (SCC)	80mg (i.v.)	unknown	-	15
13) 63/M	lung ca. (small cell)	80mg (i.v.)	unknown	-	15
14) 75/M	lung ca. (small cell)	175mg + VP-16 300mg (i.v.)	day6	+	16
15) 73/M	lung ca. (small cell)	125mg + VP-16 250mg (i.v.)	day29	-	16
16) 80/M	lung ca. (small cell)	100mg + VP-16 450mg (i.v.)	day3	+	17
17) 61/M	lung ca. (small cell)	80mg + VP-16 240mg (i.v.)	day8	-	18
18) 66/F	lung ca. (adenoca)	110mg (i.v.)	day2	+	19
19) 69/F	lung ca. (adenoca)	60mg + IFO 6mg,VDS 8mg (i.v.)	day14	-	16

困難・嘔声・咳嗽あり．食思不振認めたが食事摂取可能であった．

入院後経過：食事摂取および点滴補液 500ml/day(3号維持液)を11日間行い,全身状態改善後,FP療法(5-FU:750mg/day×5days,CDDP:80mg/day×1day)を施行した．CDDP投与前12時間に,1,600ml(3号維持液500ml,1号開始液500ml,生食600ml)の点滴負荷を行い,投与直後に500ml(1号開始液500ml)点滴負荷ならびにフロセミド静注による強制利尿を行った．翌日より1,500ml/day(3号維持液500ml,1号開始液1,000ml)の点滴を負荷した．投与前に血中Na濃度に異常なく,第1病日はNa141mEq/Lであった．第3病日頃より低Na血症の傾向を示し,第4病日は血中Na122mEq/Lとなった．低Na血症の増悪に対し生理食塩水の点滴を開始(100ml/h)したが,第5病日目には低Na血症はさらに進行(Na109mEq/L)し意識障害が出現した．その6時間後には全身強直性痙攣が発症した．第4病日の尿量は1,000ml/日,第5病日の痙攣発症までの約10時間の尿量は1,450mlであり,脱水・腎機能(Cr0.4

mg/dl,BUN9.2mg/dl)障害を認めなかった．また,何らほかの誘因なく非常に進行の速い低Na血症であり,臨床的にSIADHを強く疑わせるに足りると考え,3%食塩水の点滴を開始(50ml/h)した．その後,血中Na濃度は約36時間後に正常化し,意識も回復した(Fig.1)．

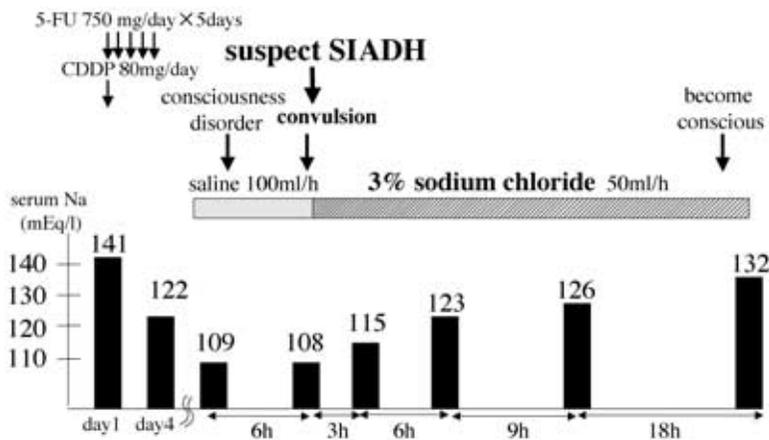
症例2:60歳,女性

疾患:膵頭部癌(T4,M0,StageIV_A)

現病歴:平成13年10月,右変形性膝関節症にて受診した際,肝機能障害(GOT84IU/L,GPT156IU/L,T-Bil0.5mg/dl)を指摘された．精査の結果,膵頭部に20×25mmのlow echoic mass,ERCPにて主膵管途絶・下部胆管狭窄(CH₂),血管造影にて上腸間膜静脈・門脈・脾静脈の三枝分岐部狭窄(PV₂)および胃十二指腸動脈・上膵十二指腸動脈のencasement(A1)を認めた．膵頭部癌(胆管・門脈浸潤)の診断で加療目的にて外科転科となった．

入院時身体所見:身長152cm,体重47.3kg．軽度心窩部痛あり．黄疸なし．嘔気・嘔吐なく食事摂取良好であった．

Fig. 1 Clinical course of Case 1



入院後経過：Stage IV_A の診断で，平成 13 年 12 月 3 日，術前化学療法目的にて，動脈ポートを設置しカテーテル先端を固有肝動脈内に留置し，5-FU：250mg/day 持続動注・CDDP：10mg 動注週 3 回投与を 4 クール施行した．CDDP の総投与量は 120mg であった．投与中，持続点滴による補液は行わなかった．3 クール目に食思不振 (grade1~2) を認め，点滴補液 (3 号維持液 500 ml/day x 3 日間) を行った．4 クール投与終了後 7 日目より，血中 Na 濃度は低下傾向 (131mEq/L 128mEq/L) を示し，Grade4 の骨髄抑制 (白血球 200/ μ L，血小板 20,000/ μ L) を認めた．投与終了後 9 日目には血中 Na 値は 123mEq/L となり，SIADH を強く疑った．尿中 Na 125mEq/L，1 日尿 Na 525mEq/day，血中 ADH 7.9pg/mL (正常範囲 0.3~3.5 pg/mL) であったことから，SIADH の確定診断となり，3% 食塩水の点滴 (70ml/h)・水分摂取制限を開始したところ 約 14 時間で血中 Na 値は 132mEq/L まで改善した．全経過を通して意識障害は発症しなかった (Fig. 2)．

考 察

SIADH は，1957 年に Schwartz ら¹⁾により初めて提唱された症候群であり，ADH の分泌過剰により水利尿不全を起こし体液が貯留して著しい低 Na 血症を呈する．SIADH の診断基準²⁾は，低 Na・低浸透圧血症にもかかわらず ADH の分泌

を認めることであり，1) 低浸透圧血症を伴う低 Na 血症 (130mEq/L)，2) 血漿 ADH 値の相対的・絶対的高値，3) 尿中 Na 排泄の持続 (20mEq/day 以上)，4) 脱水や浮腫を認めず副腎・腎機能が正常であることである．発症原因として悪性腫瘍，中枢神経系疾患，肺疾患，薬剤との関係が推測されている．そのうち薬剤では，抗悪性腫瘍薬，向精神薬，抗癌薬，抗利尿薬などが挙げられ，特に抗悪性腫瘍薬として，ピンクリスチン・シクロフォスファミド・シスプラチンなどが誘因と考えられている．CDDP が原因となる SIADH は 1982 年に Levin ら³⁾により初めて報告された．本症例では，画像上，ほかに肺疾患などの異所性産生腫瘍を疑う所見はなく，症状発現が化学療法後一過性であったことより，発症機序としては，腫瘍からの ADH 産生は考えにくく，化学療法施行時の薬剤 (CDDP) によるものと考えられた．

今回，医学中央雑誌およびその引用文献をもとに検索しえた 2002 年までの本邦報告例^{4)~19)}19 例を検討した．平均発症日数は投与後 6.8 日であり，19 例中 9 例 (47.3%) は 4 日以内に発症し，その 9 例中 7 例 (77.8%) の初発症状は意識障害であった．投与直後の 2~3 日目の発症にも十分な注意が必要であると思われる．症例 1 では，第 5 病日に初めて意識障害から痙攣が発症し SIADH が強く疑われたが，前日の第 4 病日に，すでに Na122

Fig. 2 Clinical course of Case 2

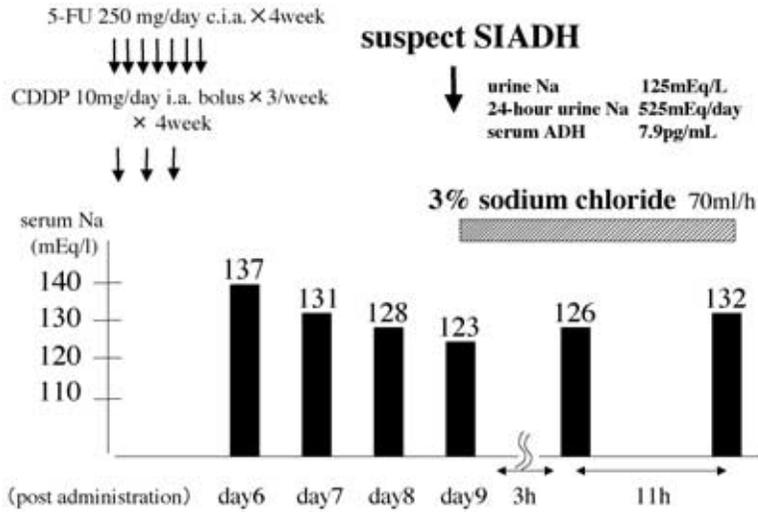
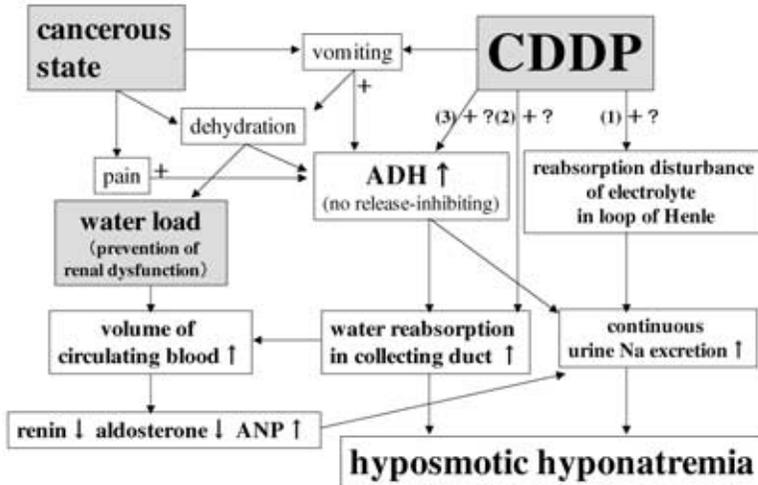


Fig. 3 Schema of SIADH induced by CDDP (assumption)



mEq/L と低下しており，この時点で SIADH を疑う必要があったとも考えられた．また，本邦報告例では CDDP 大量投与例での発症が多いが，症例 2 では少量（10mg）投与であったにもかかわらず SIADH を発症しており，少量投与においても十分な注意が必要である．反復投与を行うことで，生体のホメオスターシスが破綻し，不適切な ADH の分泌を励起した可能性がある．少量反復投与が特に外来で行われることが多い臨床の現場

においても，低 Na 血症ならびに SIADH の発症には十分注意する必要がある．

基礎疾患に着目すると，非消化器癌での発症が大部分を占め，特に肺癌症例が多い．消化器固形癌領域での発症報告例がまれな理由として，細胞生物学的な理由は不明だが，次のように考えられる．第一に「がん・統計白書」²⁰⁾によると，罹患数では第 1 位が胃癌で，第 2 位の肺癌の約 2.0 倍であるが，癌死亡数では肺癌が第 1 位である．肺癌

は肺癌の約3.1倍,食道癌の約4.4倍の罹患数であることから,胃癌を除く消化器固形癌の罹患数が肺癌罹患数より少ないことが一因であると思われる。さらに,胃癌と肺癌の罹患・死亡数の関係が示すように,単に罹患数差のみが原因ではなく,CDDPの使用頻度・使用量が関与していると思われる。第二に,CDDPによるNa異常は5.4%と報告されており決してまれではないと考えられるが,外来投与例などでは,SIADHを発症していても軽症のために見過ごされ,自然軽快している症例があるのではないかと考えられる。

本来,生理的条件下では,水とNaの調節は,浸透圧を一定にすることを目的として行われる。体内水分量は口渴感による飲水行動と尿中への水排泄により調節され,ADHにより水排泄が起きる。ADHの分泌増加は,遠位尿細管での水再吸収を亢進(尿濃縮)させ,水排泄を減少させる。そのため,血清浸透圧が低下した場合,口渴感は抑制されることで飲水量が減少し,ADHの分泌は抑制され,水利尿が起こる。結果として,体内水分量が減少し血清浸透圧は正常化される。一方で,CDDP投与におけるSIADHの発症機序を考えると,次の3点が推測できる(Fig.3)。第一にKurtzbergら²¹⁾が腎のヘンレ係蹄からの電解質再吸収障害が原因であると報告しているように(1)ヘンレ係蹄での電解質再吸収障害による尿中Na排泄の増加(2)集合管での水再吸収増加(3)直接的なADH分泌促進などが考えられる。第二にCDDP投与時の腎障害を予防するための多量水分負荷が挙げられる。水分負荷により循環血液量が上昇し,血清浸透圧が低下する。本来なら分泌抑制が起こるはずだが,何らかの機序によりADHの分泌が抑制されなかったことが考えられる。第三に,一般的には,嘔吐や疼痛はADHの分泌を促進²²⁾させる。そのため,担癌患者では癌による疼痛や嘔吐によりADHは分泌傾向になっており,さらに抗悪性腫瘍薬投与による嘔吐などの有害事象が,SIADH発症を助長する一因となると思われる。

SIADHの治療は水分摂取制限および高張食塩水の点滴が基本である。血清Na値の急速補正は

中心性橋脱髄を引き起こすことがあり,補正速度としては1時間に1mEqが望ましいとされる。症例1では,約36時間で正常値付近までの補正となった。初期の3時間で血清Na値7mEq/lの補正は,中心性橋脱髄は認めなかったとはいえ,やや急速な補正ではなかったかと考えられた。

今回の2例に共通するSIADHの前兆としての有意な所見は血清Na値の低下であった。本邦報告例が示すように,19例中10例(52.6%)が重篤な意識障害の出現により初めてSIADHを認識している。日常臨床において,頻回に血清Na値を確認することが,SIADHの早期発見につながり化学療法の有害事象の軽減になると思われる。

本論文の要旨は第57回日本消化器外科学会総会(2002年7月京都市)において発表した。

文 献

- 1) Schwartz WB, Bennett W, Curelop S et al: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 23: 529-542, 1957
- 2) 古江 尚: 内科. 癌と化療 24: 266-271, 1997
- 3) Levin L, Sealy R, Barron J: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following cis-dichlorodiammineplatinum II in a patient with malignant thymoma. *Cancer* 50: 2279-2282, 1982
- 4) 広田 泰, 川名 敬, 木下二宣ほか: 化学療法後にADH異常分泌症候群(SIADH)を発症した卵巣癌の1例. *日産婦東京会誌* 48: 406-410, 1999
- 5) 石井桂介, 青木陽一, 佐々木将ほか: CDDP動注後に発症した不適切ADH分泌症候群(SIADH)の1症例. *日産婦新潟会誌* 84: 71, 2000
- 6) 田辺 昇, 中村康一, 後藤達彦ほか: Cis-diammine-dichloroplatinum(CDDP), etoposideの併用療法後抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)を生じた子宮平滑筋肉腫の一例. *臨と研* 66: 1892-1894, 1989
- 7) 戸田雄一郎, 溝淵知司, 片山 浩ほか: シスプラチン初回投与により急激に発症したSIADHの1症例. *ICUとCCU* 24: 843-847, 2000
- 8) 三輪啓之, 杉原進介, 川井 章ほか: CDDP投与後に低Na血症(SIADH)をきたした骨肉腫の2症例. *中部整災誌* 44: 575-576, 2001
- 9) 小出千秋, 野々村直文, 中野雄一: シスプラチン

- 投与後に SIADH を合併した上咽頭癌の一症例 . 耳鼻臨床 80 : 1267 1272, 1987
- 10) 大塚友乃, 村岡 渡, 青山大樹ほか: 抗癌剤投与後に SIADH を発症した口腔癌患の 1 例 . 日口腔外会誌 46 : 1039 1040, 2000
- 11) 岸本裕充, 有本貴昌, 森寺邦康ほか: 口腔癌化学療法後に電解質異常を発現した 3 症例 . 歯薬物療 15 : 140 145, 1996
- 12) Otsuka F, Hayashi Y, Ogura T et al : Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following intra-thoracic cisplatin. Intern Med 35 : 290 294, 1996
- 13) 深堀 隆, 中村泰三, 木田隆雄ほか: 化学療法後に SIADH を発症した肺扁平上皮癌の 1 例 . 癌と化療 18 : 1213 1216, 1991
- 14) 池田 勇, 森下宗彦, 宮地厚雄ほか: 肺癌に対するシスプラチン治療後出現した SIADH の 1 例 . 日胸臨 52 : 792 796, 1993
- 15) 吉田正道, 山上知也, 小林裕康ほか: Cisplatin 療法に伴い SIADH が出現した肺小細胞癌の 5 例 . 癌の臨 41 : 1249 1252, 1995
- 16) 中谷清樹, 小林秀机, 杉田孝和ほか: CDDP 起因性 SIADH の 3 例 . 和歌山赤十字病医誌 9 : 61 69, 1991
- 17) 水野雅之, 玉手英一, 太田耕造ほか: 上大静脈症候群を呈し, シスプラチンによる SIADH を合併した肺腫瘍の 1 例 . 古川病誌 3 : 55 57, 1999
- 18) 山田卓司, 亀井治人, 今井 利ほか: シスプラチンを用いた化学療法に伴い, SIADH を合併した肺小細胞癌の 1 症例 . 肺癌 37 : 927 928, 1997
- 19) Kagawa K, Fujitaka K, Isobe T et al : Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) following cisplatin administration in a pulmonary adenocarcinoma patient with a malignant pleural effusion. Intern Med 40 : 1020 1023, 2001
- 20) 富永祐民, 大島 明, 黒石哲生ほか: がん・統計白書 罹患/死亡/予後 1999. 篠原出版, 東京, 1999, p85 148
- 21) Kurtzberg J, Dennis VW, Kinney TR : Cisplatin-induced renal salt wasting. Med Pediatr Oncol 12 : 150 154, 1984
- 22) 大石和久, 菱田 明: 第一線の臨床家のための水電解質学 . Med Pract 20 : 1272 1279, 2003

Two Cases of SIADH in Patients with Gastrointestinal Cancer
Possibly Induced by CDDP in FP Chemotherapy

Yoichiro Uchida, Koichi Kinoshita, Tomoharu Tanaka, Michiyuki Kanai,
Ryusuke Denno and Arimichi Takabayashi

Department of Surgery, Kitano Hospital, Tazuke Kofukai Medical Research Institute

Case 1 : A 68-year-old woman with esophageal cancer (stage IV) was treated with FP chemotherapy (5-FU at 750 mg/day for 5 days + CDDP at 80 mg/day for 1 day). On day 5 of administration, she suffered a consciousness disorder, convulsions, and hyponatremia (109 mEq/L) and was diagnosed with inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) Case 2 : A 60-year-old woman with pancreatic head cancer (stage IV_A) was treated with FP chemotherapy (5-FU at 250 mg/day by continuous arterial infusion + CDDP at 10 mg third a week by arterial infusion) After the fourth cycle of chemotherapy, she suffered myelosuppression (Grade 4) and hyponatremia (123 mEq/L). Judging from urine Na of 125 mEq/L, 24-hour urine Na of 525 mEq/day, and serum ADH of 7.9 pg/mL, she was diagnosed with SIADH. Frequent measurement of serum Na appears to be useful for the early detection and treatment of SIADH. These are, to our knowledge, the first cases of SIADH reported in patients with gastrointestinal solid cancer apparently induced by CDDP.

Key words : SIADH, CDDP, hyponatremia

[Jpn J Gastroenterol Surg 37 : 1588 1593, 2004]

Reprint requests : Yoichiro Uchida Department of Surgery, Kansai Medical University
10 15 Fumizonochō, Moriguchi, 570 8507 JAPAN

Accepted : March 24, 2004