

化学放射線療法を契機に抗利尿ホルモン不適切分泌症候群を発症した 顆粒球コロニー刺激因子産生肺腺癌の1例

花岡 淳¹・大内政嗣¹・井上修平¹・
手塚則明²・澤井 聡²・藤野昇三²

要旨 **背景**．肺癌患者の治療経過中に低 Na 血症が出現することがあり，稀ではあるが抗腫瘍薬投与により抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) が原因となることがある．**症例**．71 歳男性．胸部異常陰影と顔面・上肢の浮腫で入院となった．胸部 CT で右上葉の腫瘤影と縦隔リンパ節腫大を認め，経気管支肺生検で低分化型肺腺癌の診断を得た．入院時より末梢血白血球数増多を認め，血漿顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 高値より G-CSF 産生腫瘍と診断した．放射線療法開始 2 週後に nedaplatin と docetaxel による全身化学療法を開始したところ，9 日後に傾眠傾向が出現した．血漿浸透圧低下を伴った低 Na 血症と血漿 ADH 上昇を認め，原因となる他疾患もないことから抗腫瘍薬による SIADH と診断した．Na 補充と利尿剤投与後，水制限を行うことで症状は改善，その後は低 Na 血症の再発を認めなかった．**結論**．中枢神経症状を有する低 Na 血症例では緊急処置が必要であるが，薬剤性 SIADH も考慮しながら原因を鑑別することが重要である．(肺癌．2005;45:357-362)

索引用語 抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH)，血漿顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生肺癌，腫瘍随伴性症候群，腎性 Na 喪失症候群

A Case of Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Associated With Chemoradiotherapy in a Patient With Granulocyte Colony-Stimulating Factor Producing Lung Adenocarcinoma

Jun Hanaoka¹; Masatsugu Ohuchi¹; Shuhei Inoue¹;
Noriaki Tezuka²; Satoru Sawai²; Shozo Fujino²

ABSTRACT **Background.** Hyponatremia in patients with lung cancer during treatment may be caused by syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), which is rarely produced by anticancer drugs. **Case.** A 71-year-old man was referred to our hospital for detected examinations of an abnormal shadow on chest X-ray films and edema of the face and the upper extremities. The tumor in the upper lobe of the right lung with mediastinal lymphadenopathy on chest CT was diagnosed as poorly differentiated adenocarcinoma based on the transbronchial lung biopsy findings. Furthermore, this tumor was thought to be a granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) producing lung cancer because of the remarkable leukocytosis and the high levels of plasma G-CSF shown by laboratory data on admission. Two weeks after initiation of radiation therapy, the patient received combination chemotherapy with nedaplatin and docetaxel, resulting in delirium at 9 days after the start of chemotherapy. The diagnosis of SIADH was confirmed based on laboratory findings such as hyponatremia with decreased plasma osmolality and elevation of

¹独立行政法人国立病院機構滋賀病院呼吸器外科；²滋賀医科大学呼吸器外科。

別刷請求先：花岡 淳 独立行政法人国立病院機構滋賀病院呼吸器外科，〒527-8505 滋賀県東近江市五智町 255 番地 (e-mail: iky20@shiga-hp.jp)。

¹Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shiga Hospital, Japan; ²Department of Thoracic Surgery, Shiga Uni-

versity of Medical Science, Japan.

Reprints: Jun Hanaoka, Department of Thoracic Surgery, National Hospital Organization Shiga Hospital, 255 Gochi, Higashi-Ohmi, Shiga 527-8505, Japan (e-mail: iky20@shiga-hp.jp)

Received October 5, 2004; accepted April 21, 2005.

© 2005 The Japan Lung Cancer Society

plasma ADH levels. After treatment by sodium supplement together with intravenous diuretics, fluid restriction improved the patient's clinical condition and hyponatremia did not appear again. **Conclusion.** Although emergency treatments may be required for patients with symptomatic hyponatremia, it is important to differentiate the cause of the SIADH by considering the possibility of drug-induced SIADH (*JJLC*. 2005;45:357-362)

KEY WORDS Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) producing lung cancer, Paraneoplastic syndrome, Renal salt-wasting syndrome (sodium-wasting nephropathy)

はじめに

肺癌患者の治療経過中に低 Na 血症を認めた場合、その原因を鑑別することは治療方針を決定する上で重要である。肺癌の進展や腫瘍随伴性症候群の 1 つである抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) が原因である場合、肺癌に対する治療を継続することが症状改善に必要である。しかし、治療に用いた抗腫瘍薬が契機となり発症した場合、治療方法の変更を考慮する必要がある。抗腫瘍薬により発症した低 Na 血症には、病態が異なる SIADH¹⁻⁴ と腎性 Na 喪失症候群^{1,5-7} による症例が報告されており、低 Na 血症に対する治療方法もそれぞれで異なるため鑑別が重要である。

今回我々は、化学放射線療法を契機に一過性の SIADH を合併し、神経症状を伴う低 Na 血症を発症した血漿顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) 産生肺腺癌の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症例：71 歳，男性。

主訴：咳嗽，喀痰。

既往歴：60 歳時に胃潰瘍のため加療。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：20 本/日 × 50 年。

現病歴：2001 年 6 月頃から咳嗽および喀痰が増加，また顔面から両上肢にかけての腫脹も認められるようになり前医を受診した。受診時の胸部 X 線および CT 所見では，右上肺野の腫瘍陰影と上大静脈および気管・両側主気管支を圧迫狭窄する腫大した縦隔リンパ節が認められた。末梢血検査では白血球数が著明に増加しており，精査・加療目的で 2001 年 7 月 16 日当科転院となった。

入院時現症：身長 156.6 cm，体重 47.3 kg，体温 36.8，
 血圧 106/75 mmHg，脈拍 74/分整。眼瞼結膜に貧血および黄疸を認めず，聴診所見でも心音および呼吸音に異常はなかった。しかし，顔面から両上肢（特に眼瞼周囲，前腕部）が著明に腫脹しており，上大静脈症候群の合併が考えられた。その他の理学的所見では異常は認められ

なかった。

入院時検査所見 (Table 1): 好中球優位の著明な白血球数増加，CRP 上昇および ESR 亢進が認められた。生化学検査では LDH と ALP の軽度上昇の他には，入院前食事摂取が不良であったため Na および Cl がやや低値であった。Ccr は 73.3 ml/min と保たれており，明らかな腎疾患の存在を疑う所見はなかった。

胸部単純 X 線写真 (Figure 1A): 右上肺野に胸壁と接して 3 cm 大の腫瘍陰影を認めた。右側縦隔陰影は突出しており，縦隔リンパ節転移が考えられた。

胸部 CT 写真 (Figure 1B, 1C): 右上葉 S¹ に腫瘍陰影を認め，縦隔リンパ節は著明に腫大しており，右側傍気管リンパ節が上大静脈を圧迫していた。

気管支鏡検査：気管から両側主気管支にかけ壁外性に圧迫されており，特に右主気管支は扁平狭窄していた。右 B¹a より行った経気管支肺生検の病理組織所見では，小腺腔構造を伴った腫瘍細胞が認められ低分化型肺腺癌と診断された (Figure 1D)。

G-CSF 産生腫瘍の診断：入院時検査所見で好中球優位の白血球数の著増と炎症反応が認められ，感染症が存在する可能性も考えられたが，臨床症状および画像検査等で有意な感染所見は得られなかった。そのため，G-CSF 産生腫瘍を疑い血漿 G-CSF 濃度を測定，233 pg/ml と高値であったことから G-CSF 産生肺癌と診断した。

全身検索では遠隔転移を認めず，臨床病期は Stage IIIB (T₂N₃M₀) と診断し化学放射線療法を行うこととした。

入院後経過：7 月 17 日より両鎖骨上窩，縦隔および主腫瘍に対する放射線治療を開始した。食事が全量摂取可能となり全身状態も安定した 7 月 30 日に nedaplatin (100 mg/body) および docetaxel (80 mg/body) による全身化学療法を開始した。Nedaplatin 投与日には 1650 ml の輸液と metoclopramide および ramosetron hydrochloride の投与を行ったが，ステロイドは使用しなかった。投与翌日より上半身の浮腫の増強と体重増加が認められ，furosemide を 4 日間投与し化学療法施行前の体重まで回復した。また，投与 4 日後より悪心が強くな

Table 1. Laboratory Data on Admission

| Hematology | | Biochemistry | | Plasma G-CSF level | |
|------------|----------------------------|--------------|-------------|----------------------------------|--------------|
| RBC | 3.08 × 10 ⁶ /μl | TP | 7.5 g/dl | G-CSF | 233 pg/ml |
| Hb | 10.1 g/dl | Alb | 3.5 g/dl | (normal range: 8.57-48.13 pg/ml) | |
| Ht | 32.0% | GOT | 25 IU/l | Tumor markers | |
| WBC | 31150/μl | GPT | 30 IU/l | CEA | 4.4 ng/ml |
| Ne. | 95.0% | LDH | 249 IU/l | SCC | 10.3 ng/ml |
| Ly. | 2.0% | ALP | 518 IU/l | Pro GRP | < 10.0 pg/ml |
| Mo. | 1.0% | Amy | 35 IU/l | Cyfra 21-1 | < 0.5 ng/ml |
| Eo. | 2.0% | Glu | 95 mg/dl | NSE | 8.5 ng/ml |
| Ba. | 0.0% | BUN | 18.6 mg/dl | Arterial blood gas: room air | |
| Plt | 315 × 10 ³ /μl | Cr | 0.7 mg/dl | pH | 7.475 |
| ESR | 70 mm (1 hr) | Na | 137 mEq/l | PaCO ₂ | 38.5 mmHg |
| Serology | | K | 4.3 mEq/l | PaO ₂ | 75.3 mmHg |
| CRP | 5.43 mg/dl | Cl | 97 mEq/l | HCO ₃ | 27.7 mmol/l |
| | | Ccr | 73.3 ml/min | BE | 4.0 mmol/l |

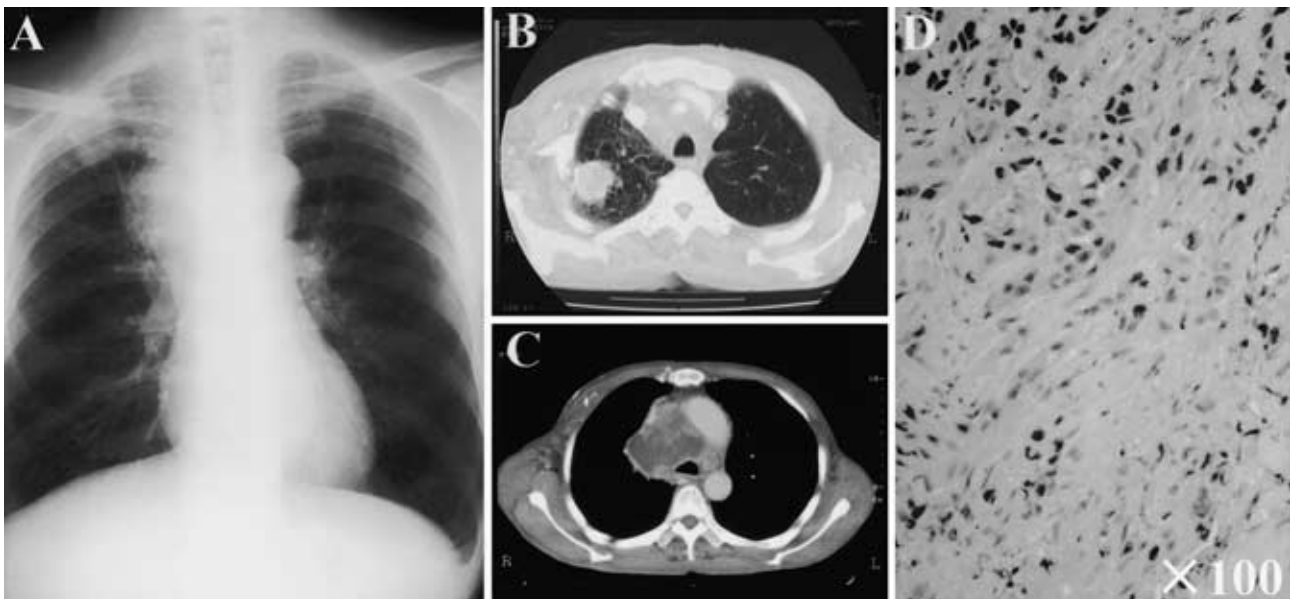
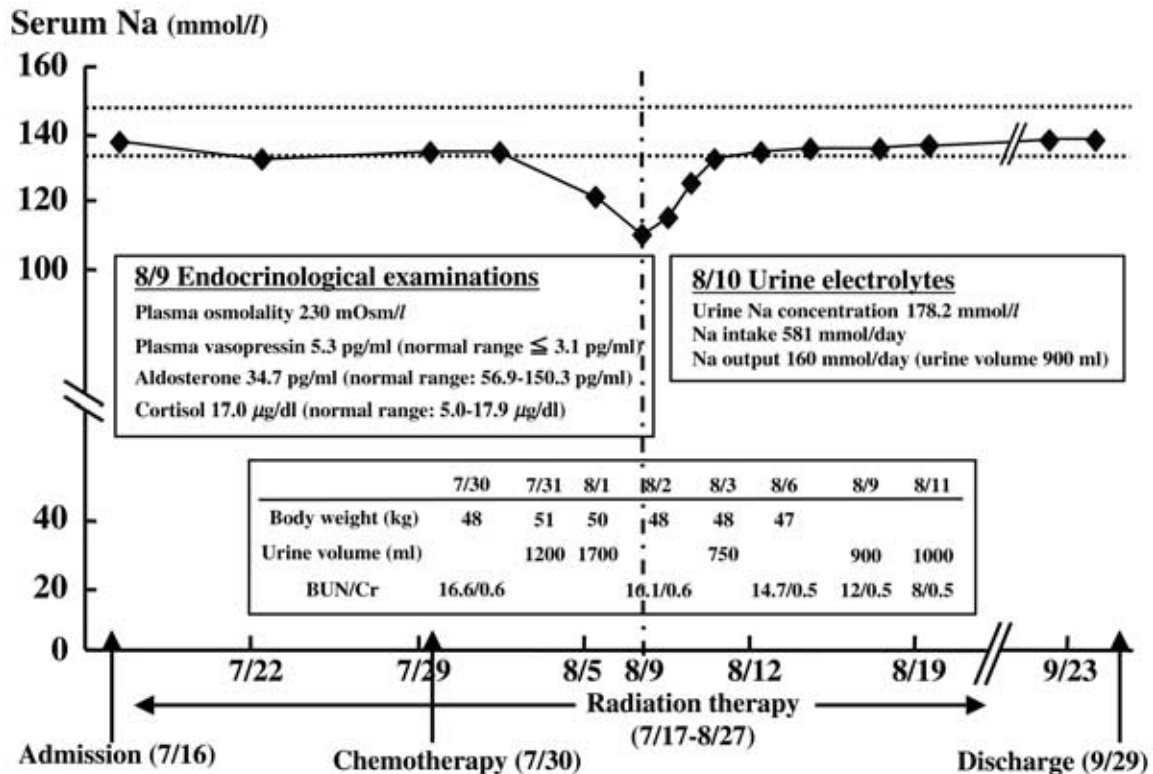


Figure 1. Chest X-ray films on admission showed a mass shadow in the right upper lung field and a right upper mediastinal shadow bulging remarkably (A). Chest CT showed a mass, approximately 3.0 cm in diameter, in the right S¹ (B) and swollen mediastinal lymph nodes with superior vena cava stenosis (C). Microscopic findings of biopsy specimens revealed poorly differentiated adenocarcinoma (D).

り、食事摂取が困難となったため5日目より輸液およびramosetron hydrochlorideの投与を開始した。8月6日の血清Na値は121 mmol/lと低下していたが、特に症状はなくfurosemideの投与を行い経過観察とした。8月8日に突然傾眠傾向となり、血清Na値が110 mmol/lまで低下していることから低Na血症が原因と考えられNa補充とfurosemideの投与を開始した。8月9日にはせん妄状態となり、この時点でも血清Na値は115 mmol/lと低下していた。また、血漿浸透圧が230 mOsm/lと低下

しているにもかかわらず、血漿ADHは5.3 pg/mlと上昇していた(Table 2)。上半身以外には心不全や腎不全を疑うような全身性浮腫は存在せず、また血圧低下や頻脈も認めず血清Cr(0.5 mg/dl)とBUN(12 mg/dl)値がむしろ低下していることから脱水もないと考えられた。以上の結果からSIADHと診断、Na補充と水制限を行うことにより血清Na値は徐々に改善した。8月27日に放射線治療を終了(2 Gy × 29 fr, total 58 Gy)し、この頃にはせん妄状態も軽快し会話も可能であった。9月17日には顔

Table 2. Serum Na Concentrations During Clinical Course

面から両上肢の浮腫も消失，血清 Na 値の再低下も認めず 9 月 28 日退院となった。

退院時の胸部単純 X 線写真 (Figure 2A) では，突出していた右側縦隔陰影と右上肺野の腫瘍陰影の縮小が認められ，胸部 CT 写真 (Figure 2B, 2C) でも腫瘍陰影および腫大した縦隔リンパ節は縮小 (縮小率はそれぞれ 72.9% ,58.2%)，上大静脈の圧迫狭窄も軽快し PR と判断した。末梢白血球数および血漿 G-CSF 値は，入院時はそれぞれ $31150/\mu\text{l}$ (好中球数: $29592/\mu\text{l}$) および 233 pg/ml と高値であったが，治療が終了した時点では $5850/\mu\text{l}$ (好中球数: $4832/\mu\text{l}$) および 78.4 pg/ml と低下，さらに症状が改善した退院 2 ヶ月後では $7030/\mu\text{l}$ (好中球数: $5329/\mu\text{l}$) および 13.5 pg/ml と治療効果を反映し正常化していた。

考 察

本症例では，入院時に正常であった血清 Na 値が，化学療法後 7 日目 (放射線治療開始 20 日後) より低下し 9 日目には意識消失およびせん妄といった神経症状を伴う低 Na 血症へと進展，加療により軽快した後は全く再発を認めない一過性の経過をとった。臨床経過から判断すると，化学放射線療法を契機にもともと存在した基礎疾患が急性増悪したか，あるいは治療の合併症として低 Na

血症が発症したと考えられた。

入院時現症では上大静脈症候群による上半身の浮腫は存在したが全身性の浮腫はなく，明らかに体液量増加を示す基礎疾患は存在しなかった。入院時および神経症状発現後の検査所見でも肝，腎および副腎機能低下は認められず，化学療法施行日の総輸液量は 1650 ml 程度で過度の水分負荷は行っていないかった。化学療法施行翌日より体重増加を認めたが，上肢からの輸液による上半身の浮腫の増強のため，心不全を合併あるいは急性増悪したとは考えられなかった。

神経症状発現後の検査所見 (Table 2) では，血漿浸透圧の低下を伴った低 Na 血症であるにもかかわらず ADH 分泌が亢進していることから，SIADH あるいは Na の欠乏を伴った脱水状態である可能性が示唆された。しかし，神経症状発現後も血圧低下や頻脈もなく，血清 BUN および Cr 値も低下していることから，脱水状態よりむしろ細胞外液量が増加した状態にあると思われた。化学療法後に高度の嘔吐や下痢といった腎外性 Na 喪失の原因は認められず，尿中 Na 濃度 (Na 補充開始後の検査結果) は 178.2 mmol/l と上昇していたが，1 日 Na 摂取量 581 mmol に対し排泄量は 160 mmol 程度であり，腎性 Na 喪失での Na 利尿による尿量増加も認められなかった。以上より，本症例の低 Na 血症は SIADH の合併

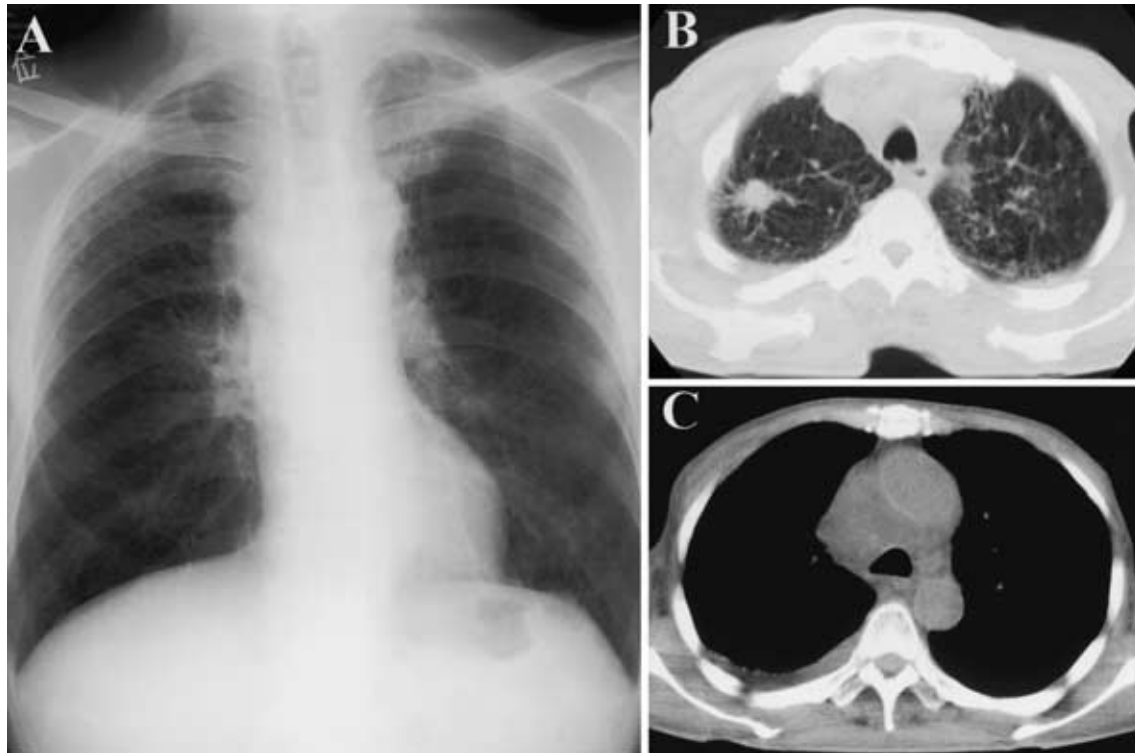


Figure 2. Chest X-ray films (A) and chest CT (B) after treatment showed the size of the mass shadow in the right upper lung field had decreased to 1.2 cm in diameter. The stenosis of the superior vena cava caused by swollen mediastinal lymph nodes was resolved on chest CT (C).

が原因であると判断した。

肺癌に対する加療中の患者に SIADH を合併した場合、1) 腫瘍随伴性症候群、2) 脳・副腎転移、3) 薬剤性、4) 肺炎や胸膜炎などの炎症性肺疾患の合併あるいは 5) 中枢神経系の他疾患の合併等を考慮する必要がある。小細胞肺癌では 40 ~ 70% の症例で ADH が上昇し、^{8,9} 約 10% (1.3 ~ 69%) に腫瘍随伴性症候群として SIADH が合併する¹⁰ と報告されている。しかし、本症例のような低分化型腺癌では極めて稀であり、低 Na 血症が一過性に経過したことから腫瘍随伴性症候群は考え難いと思われた。入院後の全身検索で明らかな転移の所見はなく、神経症状出現時に炎症性肺疾患や中枢神経系疾患の合併もなかったことから、薬剤誘発による SIADH と考えられた。

SIADH の発症原因となる薬剤には抗腫瘍薬、向精神薬、抗痙攣薬、血糖降下薬、高脂血症治療薬あるいは vasopressin 製剤等が報告されているが、¹⁰ 本症例で投与されていたのは抗腫瘍薬のみであり nedaplatin あるいは docetaxel が原因と考えられた。現在までに、docetaxel については weekly 単剤投与を 8クール行った後に低 Na 血症を発症した報告例があり、¹¹ また nedaplatin については 5-fluorouracil との 2 剤併用投与により SIADH を発症した報告例がある。¹² いずれの薬剤が原因となった

か判断するのは困難だが、nedaplatin と同じプラチナ製剤である cisplatin では SIADH を合併した症例が比較的報告されている。¹⁻⁴

Cisplatin 投与後に低 Na 血症を発症した症例の場合、その原因として SIADH のみならず腎性 Na 喪失症候群^{1,5-7} を合併した報告があり鑑別が重要である。腎性 Na 喪失症候群でも血漿浸透圧低下を伴った低 Na 血症、持続的尿中 Na 排泄および血漿 ADH 上昇が認められ SIADH と類似した検査所見を示すが、尿中 Na 排泄増加と Na 利尿による脱水状態が主因であり、治療方法も Na 補充と輸液による脱水の改善あるいは fludrocortisone 投与が中心となる。^{5,6} 起立性低血圧や頻脈等の脱水症状の有無、⁵ 薬剤投与開始から症状出現までの期間 (SIADH は早期に出現するが、本症では投与後 2 ~ 4 ヶ月、平均 2.7 ヶ月と期間がある) あるいは病態の可逆性 (SIADH は可逆性だが、本症は不可逆的な症例がある)⁷ などが SIADH との鑑別点となる。

SIADH に対する治療は、主因が水貯留であることから水制限を中心とした水分コントロールを行いながら、原因となる病態を鑑別診断し対処する必要がある。腫瘍随伴性症候群や遠隔転移が原因であれば癌に対する治療を積極的に行い、呼吸器系や中枢神経系の合併症等が原因

であればその治療を優先して行う。本症例のように抗腫瘍薬に合併したもので、同薬剤の投与方法や投与量を考慮するか、あるいは使用薬の変更を考えなければならない。

SIADHは1日800 mlまで水制限することである程度改善するが、コントロール困難な症例には demeclocycline の投与が考慮される⁷。本症での Na 欠乏量は多くなく、Na 補充はすぐ定常状態となり尿中排泄されることから理論的でなく、水制限なしに Na 補充するとむしろ細胞外液を増加させてしまう。しかし、血清 Na 値が 115 mEq/l 以下あるいは神経症状がすでに出現している症例では、早期に細胞外液の浸透圧低下を改善し脳浮腫を取り除くため水制限以外の治療が必要である¹³。本症例でも、初期治療としては Na 補充により細胞外浸透圧を上昇させ、それに伴う細胞外液増加に対して利尿剤投与を行った。血漿 Na 濃度の上昇傾向が認められた時点より水制限を中心とした継続治療を行ったが、せん妄状態が低 Na 血症によるものかストレスによる心因性反応によるものかの判断が困難であり Na 補充を長期間継続することとなった。

結 語

放射線化学療法を契機に一過性の SIADH を合併し、神経症状を伴う低 Na 血症を発症した稀な G-CSF 産生肺腺癌の 1 例を経験したので報告した。

REFERENCES

- Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer*. 1996;4:341-350.
- Littlewood TJ, Smith AP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to treatment of lung cancer with cisplatin. *Thorax*. 1984;39:636-637.
- 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*. 2001;40:1020-1023.
- 深堀 隆, 中村泰三, 木田隆雄, 他. 化学療法後に SIADH を発症した肺扁平上皮癌の 1 例. *癌と化学療法*. 1991;18:1213-1216.
- Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, et al. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med*. 1988;108:21-25.
- Cao L, Joshi P, Sumoza D. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am J Clin Oncol*. 2002;25:344-346.
- Iyer AV, Krasnow SH, Dufour DR, et al. Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2003;5:187-189.
- Biran H, Feld R, Sagman U, et al. Carcinoembryonic antigen, arginine vasopressin and calcitonin as markers of early small-cell lung cancer relapse. *Tumour Biol*. 1989;10:258-267.
- Hansen M, Hansen HH, Hirsch FR, et al. Hormonal polypeptides and amine metabolites in small cell carcinoma of the lung, with special reference to stage and subtypes. *Cancer*. 1980;45:1432-1437.
- Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumour lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Ann Oncol*. 2000;11:1061-1065.
- Langer-Nitsche C, Luck HJ, Heilmann M. Severe syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with docetaxel treatment in metastatic breast cancer. *Acta Oncol*. 2000;39:1001.
- 岩淵博史, 高森康次, 本間宏昌, 他. Nedaplatin と 5-Fluorouracil の併用投与が著効を示した下顎歯肉癌 T4N0M0 の 1 例. *癌と化学療法*. 2001;28:1273-1276.
- 中西洋一, 高山浩一, 原 信之. 腫瘍随伴症候群. *癌と化学療法*. 1997;24 (Suppl 3):445-450.