

CASE REPORT

## 肺小細胞癌による難治性抗利尿ホルモン不適合分泌症候群に対し トルバプタンが著効した1例

友松克允<sup>1</sup>・小熊 剛<sup>1</sup>・友松裕美<sup>1</sup>・  
浦野哲哉<sup>1</sup>・浅野浩一郎<sup>1</sup>・阿部 直<sup>1</sup>

### A Case of Refractory Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Accompanying Small Cell Lung Cancer Successfully Treated with Tolvaptan

Katsuyoshi Tomomatsu<sup>1</sup>; Tsuyoshi Oguma<sup>1</sup>; Hiromi Tomomatsu<sup>1</sup>;  
Tetsuya Urano<sup>1</sup>; Koichiro Asano<sup>1</sup>; Tadashi Abe<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is a disorder of impaired water excretion and hyponatremia by the excess secretion of arginine-vasopressin (AVP). We report a case of refractory SIADH accompanying small cell lung cancer (SCLC), successfully treated with an AVP V<sub>2</sub> receptor antagonist, tolvaptan. **Case.** A 70-year-old man presented with bloody sputum and cough for 4 months, anorexia for 1 month, and dyspnea on effort for 2 weeks. He was diagnosed as SCLC complicated with superior vena cava syndrome and hyponatremia and referred to our hospital. He received chemotherapy with carboplatin and etoposide. His hyponatremia, diagnosed as SIADH, was resistant to the treatments with hypertonic saline and furosemide under fluid restriction for 3 weeks. Therefore, tolvaptan, 7.5 mg qd, was started, resulting in the normalization of serum sodium level in 2 days and the improvement of conscious level. He has experienced no adverse events with tolvaptan therapy, but remains dependent on tolvaptan in spite of the tumor regression. **Conclusion.** Tolvaptan is an effective therapy to control refractory SIADH accompanying SCLC.

(JLCC. 2013;53:42-46)

**KEY WORDS** — Small cell lung cancer, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, Vasopressin V<sub>2</sub> receptor antagonist, Tolvaptan

Reprints: Katsuyoshi Tomomatsu, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine, 143 Shimokasuya, Isehara, Kanagawa 259-1193, Japan (e-mail: tomomatsu-kei@umin.ac.jp).

Received December 6, 2012; accepted January 31, 2013.

**要旨** — **背景.** 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) は、バソプレシンの分泌過剰により水利尿不全を惹起し、低 Na 血症を呈する疾患である。今回、我々は肺小細胞癌による難治性 SIADH に対しバソプレシン V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬トルバプタンが著効した症例を経験したので報告する。**症例.** 70 歳男性。4 ヶ月前より血痰と咳嗽を、1 ヶ月前より食欲不振があり、近医を受診し肺小細胞癌と診断された。2 週前より上大静脈症候群による労作時呼吸困難、顔面・上肢の浮腫、および低 Na 血症による傾眠傾向が出現し当院に紹介された。肺小細胞癌に

対して化学療法 (カルボプラチン+エトポシド) を開始するとともに、低 Na 血症は SIADH と診断し、飲水制限下に高張食塩水とフロセミドを約 3 週間投与したが十分な効果が得られず、傾眠傾向も持続した。そこでトルバプタン 7.5 mg を追加投与したところ、開始 2 日目には傾眠傾向も消失し、以降血清 Na 値は安定して推移した。腫瘍の縮小が得られた現時点でもトルバプタンに依存した状態は続いているが、明らかな副作用はなく投与を継続できている。**結論.** 肺小細胞癌による難治性 SIADH に対してトルバプタンは有用と考えられた。

<sup>1</sup>東海大学医学部内科学系呼吸器内科学。

別刷請求先: 友松克允, 東海大学医学部内科学系呼吸器内科学,  
〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋 143 (e-mail: tomomatsu-kei@

umin.ac.jp)。

受付日: 2012 年 12 月 6 日, 採択日: 2013 年 1 月 31 日。

索引用語——肺小細胞癌, 抗利尿ホルモン不適合分泌症

候群, バソプレシン V<sub>2</sub>受容体拮抗薬, トルバプタン

## はじめに

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone ; SIADH) は, アルギニンバソプレシン (arginine-vasopressin ; AVP) の分泌過剰により水利尿不全を惹起し, 低 Na 血症を呈する疾患である. その原因としては悪性腫瘍や中枢神経疾患, 薬剤などがある. 今回, 我々は肺小細胞癌による難治性 SIADH に対し, AVP V<sub>2</sub>受容体拮抗薬トルバプタンが著効した症例を経験した.

## 症 例

症例: 70 歳男性.

主訴: 労作時呼吸困難.

既往歴: 胃潰瘍.

家族歴: 特記すべき事項なし.

喫煙歴: 20 本/日×50 年. 入院直前に禁煙.

職業歴: 建築業.

現病歴: 入院 4 ヶ月前より少量の血痰と咳嗽が続いていた. 1 ヶ月前より食欲不振があり近医を受診したところ, 胸部 X 線および胸部 CT 上, 右上肺野に腫瘤影および肺門・縦隔リンパ節腫大を認め原発性肺癌が疑われた. 同院で気管支鏡検査を施行し, 右上葉入口部の粘膜不整部の擦過細胞診で class V・小細胞癌を認め, 肺小細胞癌と診断された. 本人, 家族に告知のうえで病状を説明するも, 治療を希望せず自宅療養となった. 2 週間より

労作時呼吸困難, 両上肢・顔面の浮腫, 傾眠傾向が出現したため, 当院に紹介となり入院となった.

身体所見: 身長 155 cm, 体重 65.4 kg, 体温 35.2°C, 意識傾眠傾向あり (Japan Coma Scale 1), 血圧 93/72 mmHg, 脈拍 75/分, 整. 右頸部リンパ節触知. 心音異常なし. 呼吸音右上肺野優位に coarse crackles あり. 腹部平坦かつ軟, 圧痛なし. 両上肢, 顔面浮腫あり. 下腿浮腫なし. ばち指なし.

検査所見 (Table 1): 白血球, 赤血球の減少, LDH の軽度上昇, CEA, NSE, Pro-GRP の高値が認められた. 血清 Na 値が 114 mEq/l に低下していたが, 腎機能や副腎機能, 甲状腺機能に明らかな異常はなかった. 血清浸透圧は 223 mOsm/l と低値, 尿浸透圧は 497 mOsm/l であった.

胸部単純 X 線, CT (Figure 1, 2): 右上肺野に 2 cm 大の腫瘤影が認められた. 右肺門リンパ節は縦隔リンパ節と一塊になり, 上大静脈を圧迫していた. 両側胸水・右葉間胸水を認めた.

経過 (Figure 3): 頭部 MRI で頭蓋骨転移を認めたため, cT3N3M1b stage IV 進展型肺小細胞癌と判断し, 入院 3 日目より化学療法を開始した. SIADH と上大静脈症候群を合併しており, 輸液負荷は困難と判断してシスプラチンは治療薬として用いず, 白血球 2400/μl と血球減少を認め, performance status 3 と全身状態も不良であったため薬剤の量を減量し, カルボプラチン (AUC 4) + エトポシド (80 mg/m<sup>2</sup>) による治療を行った. 一方

Table 1. Laboratory Data

Peripheral blood		LDH	333 IU/l	Hormone	
WBC	2400/μl	AST	28 IU/l	Cortisol	12.0 μg/dl
Neutrophils	78.2%	ALT	18 IU/l	PRA	0.3 ng/ml/hr
Lymphocytes	15.9%	ALP	293 IU/l	Ald	75.6 pg/ml
Eosinophils	1.2%	CRP	1.78 mg/dl	F-T3	1.84 pg/ml
RBC	340×10 <sup>4</sup> /μl			F-T4	1.19 ng/dl
Hb	10.2 g/dl	Tumor markers		TSH	2.200 μIU/ml
Ht	29.0%	CEA	6.8 ng/ml		
Plt	23.3×10 <sup>4</sup> /μl	NSE	189 ng/ml	Urine	
		Pro-GRP	8060 pg/ml	pH	6.5
Biochemistry				SG	1.039
TP	6.9 g/dl	Osmotic pressure		Protein	(-)
BUN	10 mg/dl	sOSM	223 mOsm/l	Glucose	(-)
Cr	0.73 mg/dl	uOSM	497 mOsm/l	uNa	48 mEq/l
Na	114 mEq/l			uK	33.9 mEq/l
K	4.1 mEq/l			uCl	80 mEq/l
Cl	80 mEq/l				

で低 Na 血症は、我が国の SIADH の診断基準<sup>1</sup>を満たし明らかな副腎不全、甲状腺機能障害などが認められなかったため、肺小細胞癌による SIADH と判断した。化学療法に反応して腫瘍の縮小が得られ、上大静脈症候群も軽快したが、高張食塩水の投与、飲水制限、さらに入院 20 日目よりフロセミド 20 mg を併用して投与しても血清 Na 値の改善は乏しく、傾眠傾向は遷延した。

約 3 週間にわたる高張食塩水の投与にも関わらず、精神症状を伴う低 Na 血症が持続し重症難治性 SIADH と判断した。AVP V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬としてモザバプタンの投与も検討したが、希少疾病用医薬品（いわゆるオーファンドラッグ）で投与まで日数がかかる点、使用経験が非常に少ない点が懸念された。腎代謝内科チームと相談し、我が国での保険適応は有さないが、海外で SIADH に対する適応を有した当院で心不全に対する十分な使用経

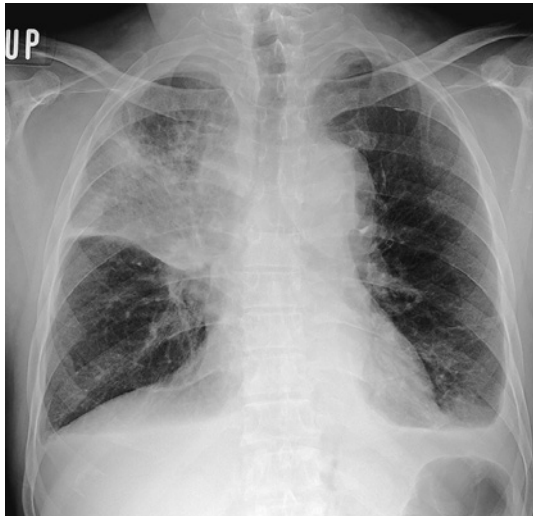
験があり迅速に投与可能なトルバプタンを選択することとした。本人・家族に我が国では保険適応がない薬剤であることを説明し使用に対する承諾を得たうえで、入院 27 日目にトルバプタンの投与を開始した。投与量に関しては血清 Na 値が 120 mEq/l 前後で推移していたため、橋中心髄鞘崩壊症のリスクを考慮して通常量の半量の 7.5 mg で開始した。開始 2 日後には血清 Na 値は 138 mEq/l まで回復し、傾眠傾向も速やかに消失した。改善に伴い、Na 負荷を軽減し点滴を中止するも Na 値は 140 mEq/l 前後で安定し、口渇や口腔乾燥・多尿・頻尿などの副作用は認めなかった。

現在、化学療法を 3 クール終了し、原発巣・リンパ節の顕著な縮小が得られているが、SIADH は遷延しており、本人がトルバプタン内服を忘れた際に低 Na 血症 (114 mEq/l) をきたして緊急入院を要するなど、トルバプタンに依存した状態は続いている。トルバプタン再投与により低 Na 血症は速やかに回復し、明らかな副作用は認めていない。

## 考 察

SIADH は、AVP の分泌過剰により腎での水の再吸収が亢進し水利尿不全を呈した結果、著しい低 Na 血症を起こす症候群で、1957 年に Schwartz らより報告された。<sup>2</sup> SIADH の原因には、異所性 AVP 産生腫瘍と下垂体後葉由来の AVP 分泌亢進に分けられる。前者は肺小細胞癌を始めとする肺癌で最も高頻度で認められる<sup>3</sup>が、十二指腸癌や睪癌、頭頸部癌、嗅神経芽細胞腫などの悪性腫瘍でも認められることがある。後者の原因としては中枢神経疾患や薬剤、肺結核などが知られている。

本症例のように、肺小細胞癌に SIADH が合併することはよく知られており、肺小細胞癌の 7~39% 程度で SIADH が合併する。<sup>4</sup> また、異所性 AVP 産生腫瘍の 84% が肺癌で、その 94% が肺小細胞癌との報告もある。実際に様々な刺激で肺小細胞癌株を刺激すると、バソプ



**Figure 1.** Chest X-ray on admission, demonstrating a mass-like shadow in the right upper lung field, right hilar lymphadenopathy and mediastinal lymphadenopathy and bilateral pleural effusions.



**Figure 2.** Chest CT scan on admission. (A, B) In the lung window, nodular shadows in the right upper lobe and bilateral pleural effusions were observed. (C) In the mediastinal window, right hilar lymphadenopathy and mediastinal lymphadenopathy were observed.

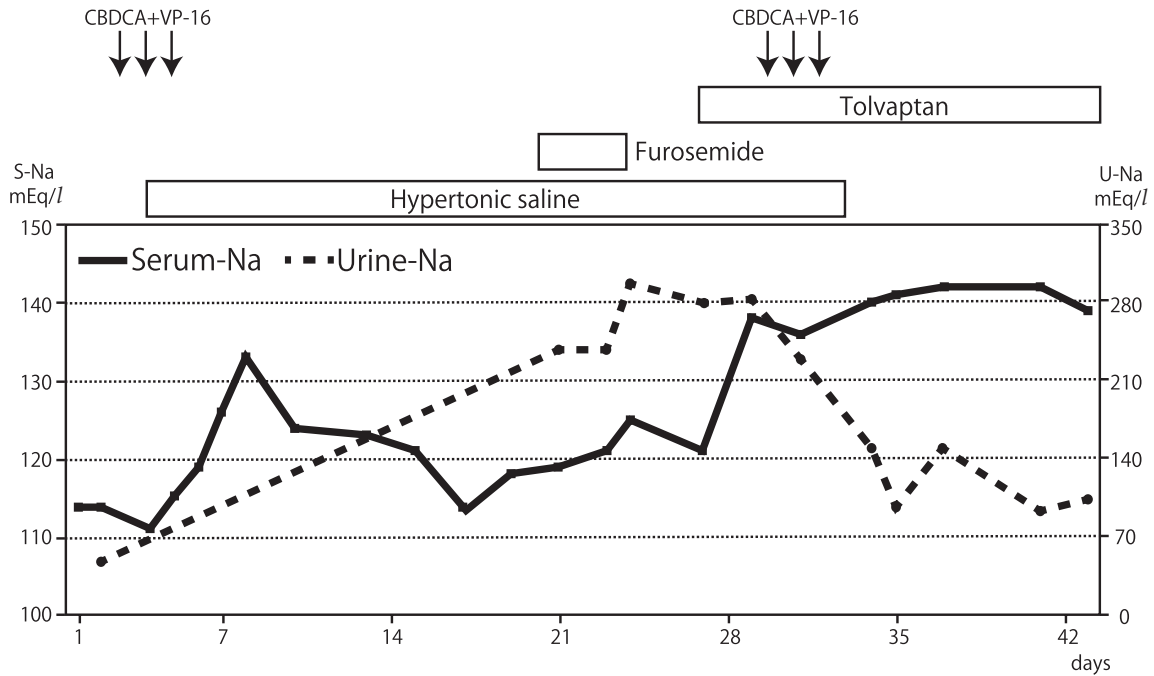


Figure 3. Clinical course.

レシン産生が増加することが確認されている。<sup>5</sup>

SIADH に対する治療は、原疾患の治療および飲水制限下での高張食塩水投与、ループ利尿薬の投与とされ、難治性の場合には保険適応外ではあるがデメクロサイクリンの投与も考慮される。<sup>6</sup> 近年では新たな治療戦略として AVP V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が注目されている。AVP 受容体拮抗薬に関しては、経口投与により有効な V<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 OPC-21268 の合成に 1989 年に Yamamura らが世界で初めて成功し、<sup>7</sup> その後 V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬モザバプタンが、さらに薬理活性がより強い V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬トルバプタンが合成された。<sup>8</sup> AVP は腎集合管においてその V<sub>2</sub> 受容体に結合し細胞内 cAMP を増加させ、水チャンネルであるアクアポリン 2 を尿細管腔側の細胞膜に移行させることにより、尿細管からの水の再吸収を増加させる。<sup>9</sup> AVP 受容体拮抗薬の薬理作用はこの AVP の受容体結合を競合的に阻害し、アクアポリン 2 の尿細管腔側細胞膜上での発現を低下させ、水再吸収を抑制し自由水の排泄を促す。動物実験でも、絶水負荷でアクアポリン 2 が管腔側膜に発現したラットにモザバプタンを投与すると、アクアポリン 2 が速やかに管腔側膜下小胞体に散在するのが確認されている。<sup>10</sup>

SIADH に対する V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬<sup>11</sup> としては、モザバプタンの臨床効果が本邦での臨床試験で示され、<sup>12,13</sup> 本邦で保険適応となっている。またトルバプタンは海外で行われた SALT-1, SALT-2 試験<sup>14</sup> で SIADH を含む低 Na 血症に対する有意な血清 Na 値の改善効果を認め、欧

米では SIADH および低 Na 血症に対する適応症で 2009 年に発売されている。SALT 試験での投与期間は 30 日間であったが、同試験のその後の効果や安全性をみた SALTWATER 試験<sup>15</sup> では、トルバプタンの長期投与での効果や安全性に関して示されている。

本症例は肺小細胞癌により SIADH を発症し、原病に対して化学治療を行ったうえで SIADH の標準治療である高張食塩水負荷、飲水制限、フロセミド投与を 3 週間継続してもコントロールできない難治性 SIADH であった。これに対し少量のトルバプタンを投与することで SIADH を速やかにコントロールでき、その強い薬理作用が確認された。SIADH は神経症状から全身状態悪化を引き起こし、肺小細胞癌に対する治療を困難にするため、一定期間の標準治療にも関わらず低 Na 血症が遷延する場合には AVP V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬の使用を検討する価値があると考えられる。本邦ではモザバプタンが SIADH に対し希少疾病用医薬品として保険適応を有しているが、トルバプタンは SIADH に対して保険適応を有していない。しかし本症例では、心不全の治療薬として当院で採用され使用経験が多く、直ちに投与開始が可能なトルバプタンの投与を他科医師チームと相談のうえ検討し、本人・家族にインフォームドコンセントを得たうえで投与し良好な効果が得られた。また、本症例では化学療法が奏効し腫瘍の縮小が得られた時点においても内服中断にて著しい低 Na 血症が認められたことから、半減期は 6~8 時間とされるトルバプタンの内服中止に

伴う低 Na 血症の発現には注意が必要であり、薬剤指導などでアドヒアランスを高める努力が重要であると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：本症例の治療に際しご教授いただきました東海大学医学部内科学系腎内分泌代謝内科木村守次先生、田中栄太郎先生、日野市立病院内科村上岡人先生に深謝いたします。

## REFERENCES

1. 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 21 年度総括・分担研究報告書. 2010.
2. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC. A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957;23:529-542.
3. Johnson BE, Chute JP, Rushin J, Williams J, Le PT, Venzon D, et al. A prospective study of patients with lung cancer and hyponatremia of malignancy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1669-1678.
4. Lockton JA, Thatcher N. A retrospective study of thirty-two patients with small-cell bronchogenic carcinoma and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Radiol.* 1986;37:47-50.
5. Kim JK, Summer SN, Wood WM, Schrier RW. Osmotic and non-osmotic regulation of arginine vasopressin (AVP) release, mRNA, and promoter activity in small cell lung carcinoma (SCLC) cells. *Mol Cell Endocrinol.* 1996; 123:179-186.
6. Forrest JN Jr, Cox M, Hong C, Morrison G, Bia M, Singer I. Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *N Engl J Med.* 1978;298:173-177.
7. Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T, Kondo K, Onogawa T, Nakamura S, et al. OPC-21268, an orally effective, non-peptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science.* 1991;252:572-574.
8. Yamamura Y, Nakamura S, Itoh S, Hirano T, Onogawa T, Yamashita T, et al. OPC-41061, a highly potent human vasopressin V2-receptor antagonist: pharmacological profile and aquaretic effect by single and multiple oral dosing in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 1998;287:860-867.
9. Birnbaumer M. Vasopressin receptors. *Trends Endocrinol Metab.* 2000;11:406-410.
10. Saito T, Ishikawa SE, Sasaki S, Fujita N, Fushimi K, Okada K, et al. Alteration in water channel AQP-2 by removal of AVP stimulation in collecting duct cells of dehydrated rats. *Am J Physiol.* 1997;272:F183-F191.
11. Decaux G, Soupart A, Vassart G. Non-peptide arginine-vasopressin antagonists: the vaptans. *Lancet.* 2008;371: 1624-1632.
12. Saito T, Ishikawa S, Abe K, Kamoi K, Yamada K, Shimizu K, et al. Acute aquaresis by the nonpeptide arginine vasopressin (AVP) antagonist OPC-31260 improves hyponatremia in patients with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:1054-1057.
13. Ectopic ADH Syndrome Therapeutic Research Group, Yamaguchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiura T, et al. Clinical implication of the antidiuretic hormone (ADH) receptor antagonist mozavaptan hydrochloride in patients with ectopic ADH syndrome. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:148-152.
14. Schrier RW, Gross P, Gheorghade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med.* 2006;355:2099-2112.
15. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol.* 2010; 21:705-712.