

CASE REPORT

モザバプタン投与後も遷延した肺小細胞癌に伴う
難治性抗利尿ホルモン不適合分泌症候群に対し、
トルバプタンが奏効した1例

小林英里佳¹・中西 雄²・堀益 靖²・
岩本博志²・藤高一慶²・服部 登²

Effectiveness of Tolvaptan in a Case of Refractory Syndrome
of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone
Caused by Small Cell Lung Cancer

Erika Kobayashi¹; Yu Nakanishi²; Yasushi Horimasu²;
Hiroshi Iwamoto²; Kazunori Fujitaka²; Noboru Hattori²

¹Postgraduate Clinical Training Center, ²Department of Respiratory Internal Medicine, Hiroshima University Hospital, Japan.

ABSTRACT — **Background.** Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), one of the major complications of small cell lung cancer (SCLC), is characterized by various symptoms associated with hyponatremia caused by the inappropriate secretion of ADH or by the enhanced sensitivity of the kidney to vasopressin receptor 2. We herein report a case of refractory SIADH that was related to SCLC, in a patient in whom hyponatremia relapsed even after a temporary improvement was achieved by mozavaptan treatment, despite prolonged tumor shrinkage following effective chemotherapy. The patient was finally successfully treated with tolvaptan. **Case.** A 73-year-old man was diagnosed with extensive SCLC (cT4N2M1b, Stage IV) accompanied by SIADH in May 201X. The patient showed a partial response to chemotherapy with carboplatin plus etoposide; nonetheless, his hyponatremia persisted. In addition to water restriction, oral Na supplementation and the administration of furosemide, mozavaptan was effective for elevating his serum Na concentration. However, after the course with mozavaptan treatment, his serum Na concentration dropped again to approximately 120 mEq/l. During the fifth cycle of chemotherapy, he was hospitalized due to nausea, anorexia, headache, and exacerbated hyponatremia (Na 113 mEq/l). Treatment with tolvaptan had been initiated, and both his symptoms and hyponatremia improved. At the present time, he has taken tolvaptan continuously, without any severe adverse events, for over 7 months and his serum Na concentration has remained within a reasonable range. **Conclusion.** Tolvaptan can be an effective therapeutic option for refractory SIADH related to SCLC.

(JLCC. 2018;58:132-137)

KEY WORDS — Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, Small cell lung cancer, Mozavaptan, Tolvaptan

Corresponding author: Yasushi Horimasu.

Received November 15, 2017; accepted January 28, 2018.

要旨 — **背景.** 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) は、ADH の不適切な分泌や腎集合管での ADH 感受性の亢進による希釈性低 Na 血症に起因する症候群で、肺小細胞癌の合併症としてもしばしば経験される。今回、肺小細胞癌に対する化学療法と SIADH に対する

モザバプタン内服が一時的に奏効したにも関わらず低 Na 血症が遷延し、塩分負荷やループ利尿薬も効果不十分な難治性 SIADH に対し、トルバプタンが奏効した1例を経験した。**症例.** 73 歳男性。201X 年 5 月に進展型肺小細胞癌 (cT4N2M1b, Stage IV) と SIADH の合併と診断

広島大学病院¹卒後臨床研修センター、²呼吸器内科。
論文責任者：堀益 靖。

受付日：2017 年 11 月 15 日，採択日：2018 年 1 月 28 日。

された。化学療法の抗腫瘍効果は部分奏効で、飲水制限、経口 Na 補充、フロセミド内服に加えモザバプタン内服で一時的に血清 Na 値は上昇したが、再度 120 mEq/l 台に低下した。化学療法 5 コース目に嘔気を訴え、血清 Na 113 mEq/l と低下していたため入院した。入院後にトルバプタン内服を開始し、漸増しつつ 7 ヶ月にわたり内服

を継続したが、明らかな有害事象なく血清 Na 130 mEq/l 台で安定した。**結論**。肺小細胞癌に伴う難治性 SIADH に対し、トルバプタンは有効かつ安全な治療法となりうる。

索引用語——抗利尿ホルモン不適合分泌症候群, 肺小細胞癌, モザバプタン, 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、ADH の不適切な分泌や、腎集合管でのバソプレシン受容体の感受性亢進により起こる希釈性低 Na 血症に起因する症候群である。^{1,2} 肺小細胞癌の約 10% 程度に SIADH の合併を認めるとされ、³ 治療薬としてバソプレシン V2 受容体拮抗薬であるモザバプタンが本邦でも保険適応となっている。⁴

今回、肺小細胞癌に対する化学療法と SIADH に対するモザバプタン内服が一時的に奏効したにも関わらず低 Na 血症が遷延し、塩分負荷やループ利尿薬の効果が不十分であった難治性 SIADH に対し、トルバプタンが奏効した 1 例を経験した。

症例

症例：73 歳男性。

主訴：嘔気。

現病歴：201X 年 5 月、持続する咳嗽を契機に受診した。胸部単純 X 線写真で左中肺野の腫瘤を、造影 CT ではそれに加えて左副腎、脳に転移を認め、気管支鏡検査の結果から進展型肺小細胞癌 (cT4N2M1b, Stage IV) と診断した。診断時から低 Na 血症 (Na 119 mEq/l) と頭痛を認め、体液量正常、血漿浸透圧低値、ADH 高値、尿浸透圧高値、腎機能や副腎機能正常の所見から、SIADH と診断した。カルボプラチン (AUC=5)、エトポシド (100 mg/m²) による化学療法で抗腫瘍効果は部分奏効を得たが、飲水制限、経口 Na 補充 (NaCl 6 g)、フロセミド 10 mg/日の内服にも関わらず低 Na 血症は遷延した。モザバプタン 30 mg/日を内服し、一時的に血清 Na 値は上昇したが、投与終了後に徐々に低下し、120 mEq/l 台で推移した。経過中、頭痛が持続しており、脳転移による頭蓋内圧亢進症状と考えてベタメタゾン 0.25 mg/日の併用も開始した。5 コース目開始日は血清 Na 124 mEq/l であり、自覚症状は軽微な頭痛のみであったため追加の Na 補充は行わず化学療法を施行したが、翌日に嘔気、食思不振、頭痛の増悪を訴え、血清 Na 113 mEq/l と低下して

いたため、精査加療目的で入院した。

既往歴：2 型糖尿病、閉所恐怖症。

内服薬：塩化ナトリウム 9 g、ベタメタゾン 0.25 mg、ボグリボース 0.6 mg。

生活歴：喫煙：20 本/日×48 年間、68 歳時に禁煙、飲酒：日本酒 2 合/日×48 年間、68 歳時に禁酒。

アレルギー歴：診断時に造影 CT を撮影した際、ヨード造影剤によると思われる蕁麻疹あり。

入院時現症：身長 164 cm、体重 50.0 kg、BMI 18.6 kg/m²、ECOG Performance Status (PS) I、JCS I-1、血圧 131/78 mmHg、脈拍数 101 回/分整、体温 36.5°C、呼吸数 14 回/分、SpO₂ 95% (室内気)、胸部：呼吸音両側清、心雑音なし、過剰心音なし、四肢：下腿浮腫なし、神経学的所見：特記すべき異常所見なし。

入院時検査所見 (Table 1, 2)：化学療法による骨髄抑制と考えられる白血球、赤血球の減少を認めた (Table 1)。ProGRP が高値であったが (Table 1)、診断時 (3759 pg/ml) に比べて低下傾向であった。一方で尿中 Na 濃度、尿浸透圧は初診時よりさらに高値であった (Table 2)。コルチゾールは低値であったが、脳転移に伴う脳浮腫に対しベタメタゾンを内服しており、ベタメタゾン内服前のコルチゾールは正常範囲内であること、また、副腎転移は片側であることから、ベタメタゾン内服による抑制と考えた。腎機能、甲状腺機能には異常は認めなかった。

単純 CT (Figure 1)：診断時と比べて、左下葉の原発巣は径 80 mm から 40 mm へ縮小し (Figure 1A-1, 1A-2)、左胸水も減少し、左副腎 (Figure 1B-1, 1B-2) の転移巣も縮小していた。診断時の頭部造影 CT で多発脳転移を認めたが、単純 CT では、明らかな腫瘍性病変や脳浮腫の増悪は指摘できなかった (Figure 1C-1, 1C-2)。

髄液検査 (Table 3)：髄液は無色透明で、混濁や日光微塵は認めなかった。髄液圧の上昇はなく、蛋白、細胞数の増加や、悪性細胞も認めなかった。

経過 (Figure 2)：入院後は高張食塩水の点滴により徐々に血清 Na 値は上昇したが、元来、食事摂取量や飲水量は少なく、これ以上の経口 Na 補充の増量や厳格な飲水制限は本人の意志もあり困難であったため、点滴終了

Table 1. The Laboratory Data at Hospitalization

| <Complete blood count> | | <Biochemistry> | | <Hormone> | |
|---------------------------|------------------------------|-----------------|-------------|---------------------|-------------------|
| WBC | 2490/ μ l | TP | 6.7 g/dl | FT3 | 2.7 pg/ml |
| Ne | 71.9% | Alb | 3.6 g/dl | FT4 | 1.6 ng/ml |
| Ly | 14.9% | T-Bil | 1.0 mg/dl | TSH | 2.610 μ IU/ml |
| Mo | 12.4% | AST | 25 U/l | cortisol | 1.2 μ g/dl |
| Eo | 0.8% | ALT | 20 U/l | ACTH | 23.7 pg/ml |
| Ba | 0.0% | LDH | 188 U/l | | |
| RBC | 261×10^4 / μ l | ALP | 397 U/l | <Plasma osmolality> | |
| Hb | 8.9 g/dl | γ -GTP | 50 U/l | P _{osm} | 238 mOsm/kg |
| Ht | 24.7% | Na | 113 mEq/l | <Urine> | |
| MCV | 94.6 fl | K | 4.4 mEq/l | SG | 1.018 |
| MCH | 34.1 pg | Cl | 88 mEq/l | pH | 7.5 |
| ret | 0.44% | Ca | 4.2 mEq/l | glucose | (-) |
| Plt | 25.4×10^4 / μ l | UA | 2.7 mg/dl | protein | (-) |
| | | BUN | 9.0 mg/dl | uBUN | 293.0 mg/dl |
| <Vitamins · Trace metals> | | Cr | 0.50 mg/dl | uCre | 30.04 mg/dl |
| Fe | 68 μ g/ml | CRP | 0.81 mg/dl | uNa | 178 mEq/l |
| ferritin | 501.4 ng/ml | HbA1c | 5.6% | uK | 26 mEq/l |
| UIBC | 141 μ g/ml | Glu | 91 mg/dl | uCl | 179 mEq/l |
| | | | | U _{osm} | 658 mEq/l |
| | | <Tumor markers> | | | |
| | | ProGRP | 884.4 pg/ml | | |
| | | CEA | 3.8 ng/ml | | |
| | | NSE | 12.5 pg/ml | | |

Table 2. The Diagnostic Criteria for SIADH at the Time of the Diagnosis and at Hospitalization

| Criteria | <Diagnosis> | <Hospitalization> |
|------------------|-----------------|-------------------|
| Na | 119 mEq/l | 113 mEq/l |
| Cr | 0.67 mg/dl | 0.50 mg/dl |
| cortisol | 10.7 μ g/dl | 1.2 μ g/dl |
| AVP | 1.7 pg/ml | ND |
| P _{osm} | 275 mOsm/kg | 238 mOsm/kg |
| U _{osm} | 540 mEq/l | 658 mEq/l |
| uNa | 97 mEq/l | 178 mEq/l |

後に再び血清 Na が低下することが予想された。

これまでの経過から長期的かつ継続的な Na コントロールが必要と考え、保険適応外ではあるが持続的投与が可能なトルバプタンを選択し、インフォームド・コンセントを得た上で 1.875 mg/日から開始した。SIADH 増悪の原因として脳転移の増悪も考えられたが、造影剤アレルギーと閉所恐怖症のため十分な画像評価は行えなかった。血清 Na 値と全身状態が改善した後に患者と相談の上で全脳照射 (30 Gy/10 fr.) を施行したが、照射後も低 Na 血症は改善しなかった。その後も化学療法や SIADH の治療を継続したが、6 コース終了後の CT でリンパ節腫大を認め PD と判定し、抗癌剤をアムルピシン

(35 mg/m²) に変更した。

この時点では血清 Na の低下はなくトルバプタンは奏効していたが、アムルピシン投与後、食思不振の増悪に伴い低 Na 血症が増悪した。しかし、トルバプタンを漸増することで血清 Na 値を維持することができ、PS 低下に伴い化学療法を中止した後も継続して血清 Na 値のコントロールが可能であった。

考 察

本症例は SIADH 合併肺小細胞癌の 1 例であり、化学療法とモザバプタン内服が奏効し腫瘍の縮小と血清 Na 値の上昇を認めたにも関わらず、その後再び低 Na 血症が遷延した。塩分負荷やループ利尿薬の効果が不十分であったが、トルバプタンによって血清 Na 値の安定を得ることができた。SIADH 合併肺小細胞癌に対するトルバプタンの使用報告⁵は散見されるが、本症例のように同一症例でモザバプタンとトルバプタンを使用した報告はなく、モザバプタンの短期内服のみで血清 Na 値が十分にコントロールできない症例におけるトルバプタン長期内服の有用性を示唆する点で大変貴重な症例であると言える。

肺小細胞癌に SIADH を合併する機序としては、(1)腫瘍に伴う胸腔内圧上昇や上大静脈の狭窄により左房還流量が減少し、圧受容体を介して ADH 産生が促進される

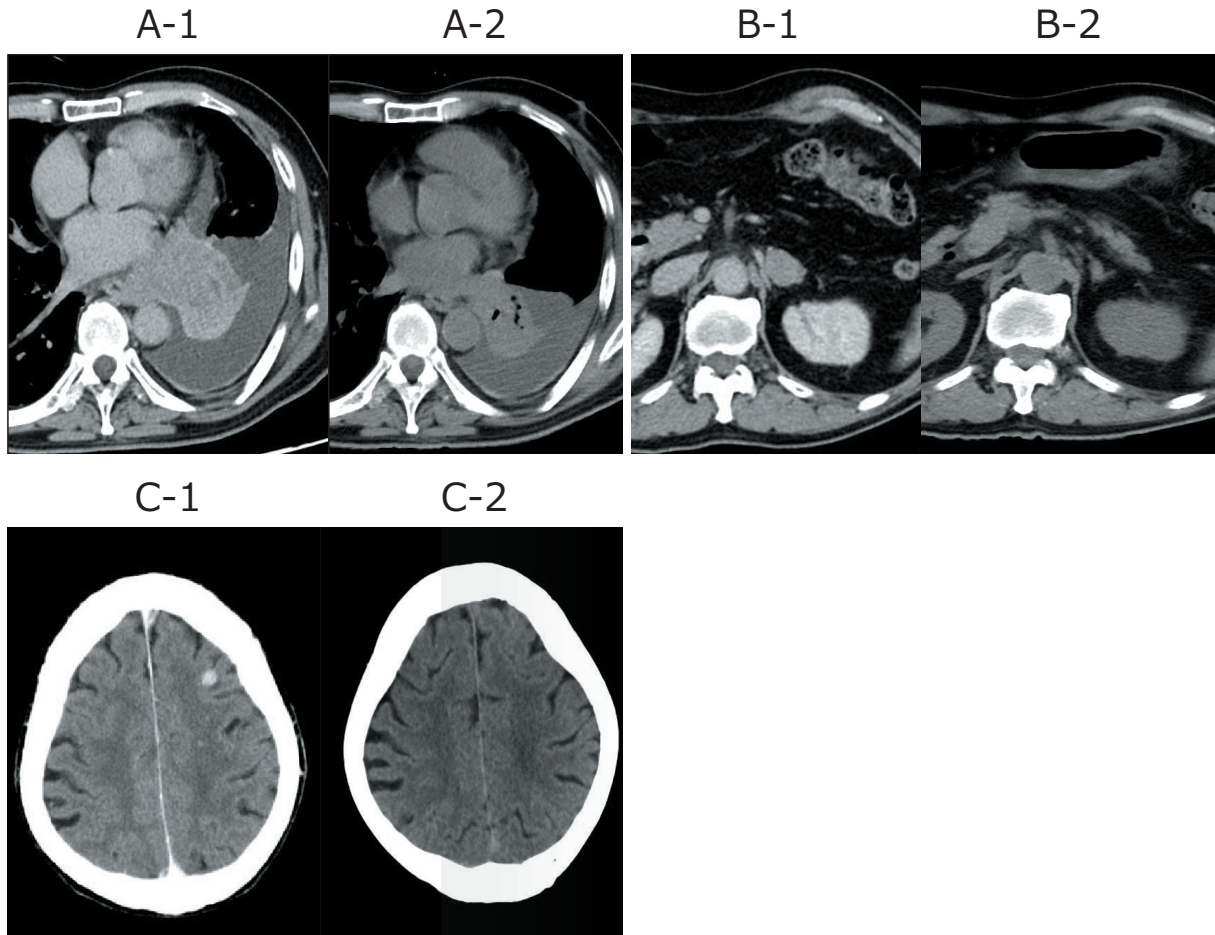


Figure 1. Computed tomography. The left panels (A, B, C-1) show contrast-enhanced CT scans at the time of the diagnosis, and the right panels (A, B, C-2) show plain CT scans obtained at the time of hospitalization. (A) The size of the tumor in left lower lobe of the lung and the volume of left pleural effusion was reduced. (B) The metastatic tumor in the left adrenal gland was also observed to have shrunk. (C) The changes in brain metastasis and cerebral edema were unclear on plain CT.

Table 3. Cerebrospinal Fluid Examination

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Color | clear |
| Initial pressure | 10.5 cm H ₂ O |
| Terminal pressure | 5.5 cm H ₂ O |
| Protein | 35 mg/dl |
| Glucose | 65 mg/dl |
| LDH | 17 U/l |
| Cells | 0/μl |
| Cytology | negative |

こと、(2)抗癌剤や脳転移により ADH 産生ニューロンが直接刺激されること、(3)腫瘍細胞からの異所性 ADH 産生によるものなどが挙げられる。^{6,7} 本症例における SIADH の発症機序として、胸腔内腫瘍の縮小にも関わらず低 Na 血症が遷延し、抗癌剤変更後も改善が乏し

かったことから機序 (1) および (2) は考えにくく、腫瘍細胞による異所性 ADH 産生による可能性が高いと考える。異所性 ADH 産生腫瘍では腫瘍縮小に伴い SIADH が改善したとする報告⁸が多い一方で、腫瘍縮小後も SIADH が遷延したとの報告もある。⁵ SIADH 合併肺小細胞癌患者から採取した腫瘍組織培養を用いた免疫学的検討で、ADH 陽性細胞は腫瘍の一部に限局していたという報告⁹があることから、腫瘍内の heterogeneity によって腫瘍縮小と SIADH の改善効果に乖離が生まれる可能性が考えられる。

本症例では入院前日から 1 日で 11 mEq/l と急激な血清 Na 低下を認めた。この時点で尿中 Na 排泄が初診時よりさらに増加していたことに加え (Table 2)、抗癌剤前後の補液や経口水分摂取の一時的増加、食思不振とそれに伴う経口 Na 摂取低下、抗癌剤の副作用としての電解質異常など複数の要因が関与し、急激な Na 値低下を招

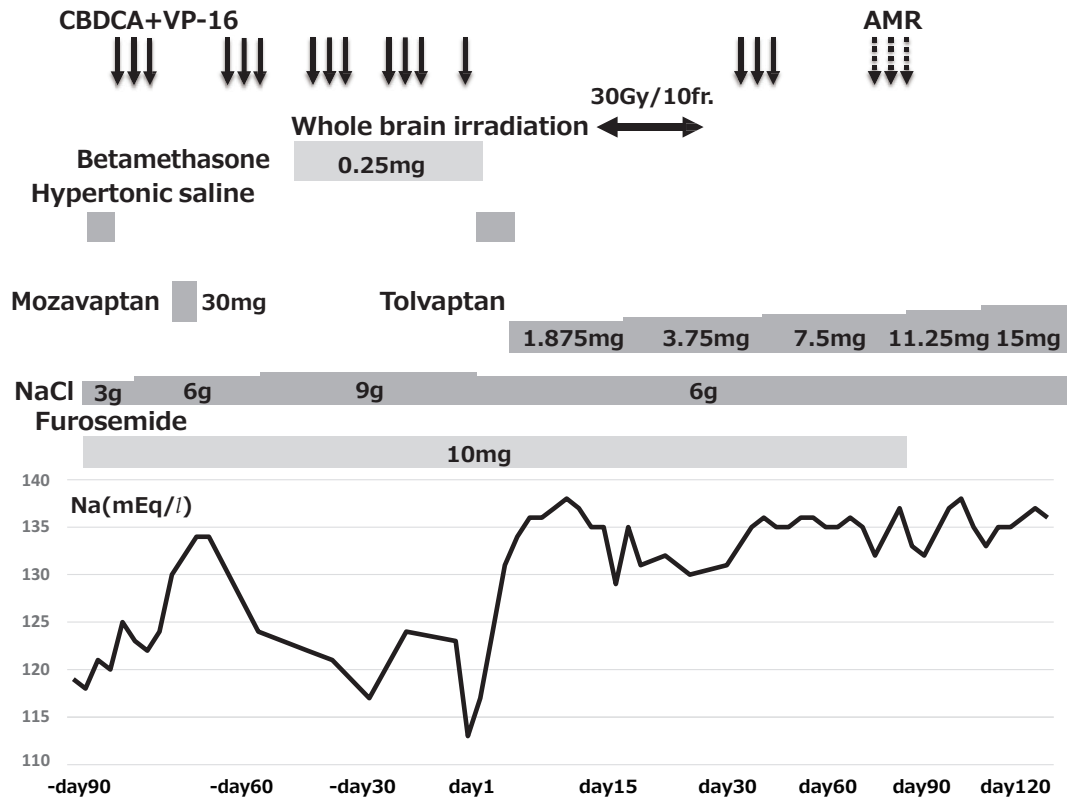


Figure 2. The clinical course. Serial change in serum Na concentration and administered therapeutic agents including anticancer drugs are illustrated. Day 1 is representing the day of hospitalization.

いたと考えられる。

一般的に低 Na 血症は、頭痛、嘔気、食思不振、倦怠感、意識障害などの症状を引き起こして PS の低下につながり、また、低 Na 血症を合併した肺癌は予後が悪いとされることから、¹⁰ 肺癌治療における低 Na 血症のコントロールは非常に重要である。肺小細胞癌に合併した SIADH の治療の原則は、原疾患の治療や飲水制限、塩分負荷であるが、これらの効果が不十分な場合にはモザバプタンが有効とされている。⁴ 本症例でもモザバプタンが奏効して血清 Na 値は上昇したが、投与日数制限があるため中止したところ再び血清 Na 値は低下した。遷延する低 Na 血症に対しモザバプタンの再投与も検討したが、短期間でのみの投与では血清 Na 値の乱高下を繰り返すことが予想されたため、保険適応外ではあるが長期投与が可能なトルバプタンを選択した。トルバプタンはモザバプタンの代謝産物であり、モザバプタンと同様にバソプレシン V2 受容体拮抗作用により電解質の排泄を伴わず自由水の排泄を促進する¹¹が、トルバプタンの方が V2 受容体に対する親和性が高く、代謝産物の V2 受容体への薬理活性も低いため調節性に優れるとされている。モザバプタンは、現時点では長期投与における有効性や安全性の検討はされていないため、投与期間は 3 日間、

有効性が認められた場合でも最大 7 日間までの投与日数の制限がある。一方トルバプタンでは、適応疾患に対して投与日数の制限はなく、SALT-1/SALT-2 試験、¹² SALTWATER 試験¹³でも SIADH に対する長期投与における有効性と安全性が示されており、欧米諸国では SIADH に対する適応が承認されている。上記臨床試験におけるトルバプタンの初期用量は 15 mg/日であるが、一方で腫瘍随伴性 SIADH においては 7.5 mg/日から 15 mg/日という比較的低用量のトルバプタンで有効性が示されている。^{14,15} 本症例は痩せ型の高齢者でありトルバプタンによる高 Na 血症、脱水および橋中心髄鞘崩壊症などのリスクが高いと考えられ、慎重を期してごく低用量の 1.875 mg/日から開始した。その後は血清 Na 値に応じて用量変更を行いながら、長期にわたり血清 Na 値をコントロールできた。

肺小細胞癌に伴う難治性 SIADH に対してモザバプタンの短期的投与のみで十分にコントロールできない場合、トルバプタンの長期投与は有効な治療法となりうると考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

REFERENCES

- 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.
- Anderson RJ, Chung HM, Kluge R, Schrier RW. Hyponatremia: a prospective analysis of its epidemiology and the pathogenetic role of vasopressin. *Ann Intern Med.* 1985;102:164-168.
- List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 1986;4:1191-1198.
- 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.
- 友松克允, 小熊 剛, 友松裕美, 浦野哲哉, 浅野浩一郎, 阿部 直. 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. *肺癌.* 2013;53:42-46.
- Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1967;42:790-806.
- Sørensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med.* 1995;238:97-110.
- 小林 健, 渡辺 丈, 芦沼宏典, 天野寛之, 黒田文伸, 多田裕司, 他. SIADH と Lambert-Eaton 筋無力症候群を併発した小細胞肺癌の1例. *日本呼吸器学会雑誌.* 2011;49:197-202.
- Gross AJ, Steinberg SM, Reilly JG, Bliss DP Jr, Brennan J, Le PT, et al. Atrial natriuretic factor and arginine vasopressin production in tumor cell lines from patients with lung cancer and their relationship to serum sodium. *Cancer Res.* 1993;53:67-74.
- Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis: a retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer.* 2010;68:111-114.
- Lehrich RW, Greenberg A. Hyponatremia and the use of vasopressin receptor antagonists in critically ill patients. *J Intensive Care Med.* 2012;27:207-218.
- Schrier RW, Gross P, Gheorghide 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.
- 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.
- Petereit C, Zaba O, Teber I, Lüders H, Grohé C. A rapid and efficient way to manage hyponatremia in patients with SIADH and small cell lung cancer: treatment with tolvaptan. *BMC Pulm Med.* 2013;13:55.
- Kenz S, Haas CS, Werth SC, Bohnet S, Brabant G. High sensitivity to tolvaptan in paraneoplastic syndrome of inappropriate ADH secretion (SIADH). *Ann Oncol.* 2011;22:2696.