症例報告　Case Report

化学療法で抗利尿ホルモン不適切分泌症候群をきたした尿膜管癌の1例

[1] 長浜赤十字病院泌尿器科，[2] 長浜赤十字病院糖尿病内分泌内科
前田　航規[1]　森　友莉[1]　中村　真俊[1]
原田　吉将[1]　児玉　憲一[2]

要旨：
症例は54歳女性．肉眼的血尿，排尿困難を主訴に受診した．膀胱鏡検査で膀胱頂部に石灰化を伴う4cm大の広基性結節型腫瘍を認め，経尿道的膀胱腫瘍切除術でadenocarcinomaと診断された．腫瘍マーカーの上昇は認めなかった．開腹尿膜管摘除術・膀胱部分切除術・骨盤内リンパ節郭清術が行われ，病理診断はurachal carcinoma，pT3b，ly1, v0, pN1, RM0であった．左閉鎖リンパ節転移を認めており，TS-1＋CDDP（TS-1 100mg/day×day 1～21, CDDP 60mg/m^2×day 8）によるアジュバント化学療法が行われた．Day 13に意識障害（Glasgow Coma Scale E2V1M4）で救急搬送された．血清Na 109mEq/*l*，尿中Na 109mEq/*l*と低Na血症およびNa排泄過多を認め，化学療法によるSIADHと診断された．3%食塩水が投与され，血清Na値の上昇とともに意識障害は改善し，意識清明となった．化学療法は中止され，経過観察中であるが術後6カ月現在，転移・再発は認めていない．CDDPを含む化学療法によるSIADHは比較的まれではあるが，重症化する危険性がある．CDDP投与数日後に発症する傾向があり，特に初回化学療法でリスクが高く注意を要する副作用の一つである．

（日泌尿会誌　112(2)：100～104, 2021）
キーワード：抗利尿ホルモン不適切分泌症候群，低Na血症，化学療法

緒　言

化学療法の有害事象の一つとして低Na血症をきたす抗利尿ホルモン不適切分泌症候群（SIADH）が挙げられる．CDDPを含む化学療法では投与数日後，特に初回治療でSIADHを発症するリスクが高く，時に重篤化することがあるため注意を要する副作用の一つである．尿膜管癌術後にTS-1＋CDDPによるアジュバント化学療法でSIADHを発症し，重度の意識障害をきたした症例を経験したので報告する．

症　例

患者：54歳女性．

既往歴：特記事項なし．

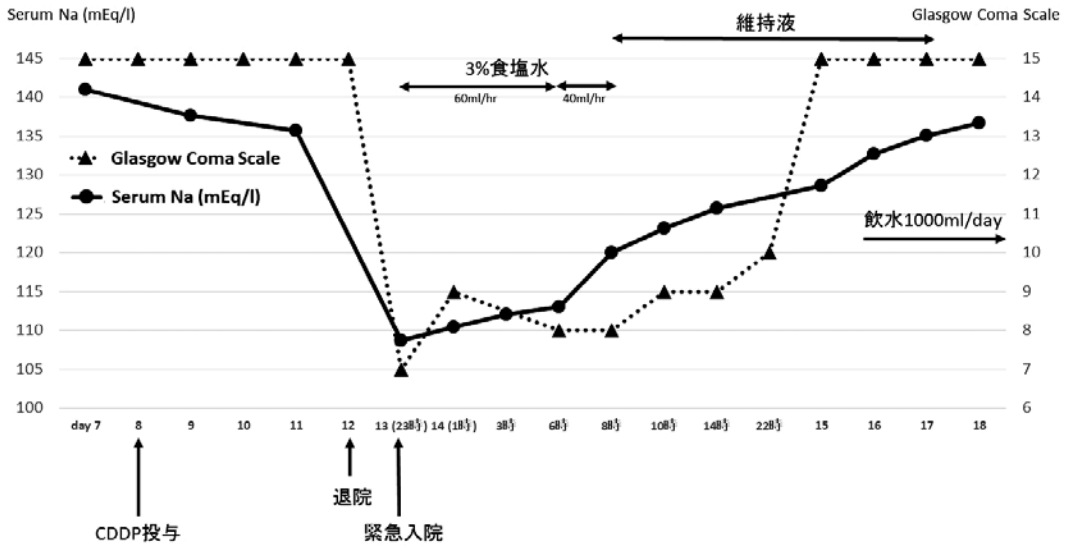
現病歴：肉眼的血尿および排尿困難を主訴に受診した．尿道結石の嵌頓による尿閉であったが，膀胱鏡検査で膀胱頂部に径4cm大の表面石灰化を伴う広基性結節型腫瘍を認めた．MRIで腫瘍は多房性で内部に粘液貯留を認め尿膜管癌の疑いであった．CEA 2.4ng/ml（5ng/ml以下），CA 19-9 22.8U/ml(37U/ml以下)，CA 125 6.0 U/ml（35U/ml以下）と腫瘍マーカーの上昇は認めなかった．経尿道的膀胱腫瘍切除術が行われ，adenocarcinomaの病理診断，明らかな転移所見はなく尿膜管癌，Sheldon分類Stage IIIAと診断された．開腹尿膜管摘除術・膀胱部分切除術・骨盤内リンパ節郭清術が行われ，病理診断はurachal carcinoma，adenocarcinoma，mucinous type ＞ signet ring cell type，INFb，pT3b，ly1, v0, pN1, RM0であった．左閉鎖リンパ節転移を認めており，TS-1＋CDDP（TS-1 100mg/day×day 1～21, CDDP 60 mg/m^2×day 8）によるアジュバント化学療法が行われた．Day 7から入院し，day 8にCDDPが投与された．腎保護目的にday 8, day 9に2,000ml以上の細胞外液が投与された．軽度の倦怠感・食欲不振を認めたが嘔気・嘔吐は認めず経過良好でday 12に退院した．退院日翌日（day 13）に意識障害を認め，救急搬送された．

来院時現症：身長157cm，体重49.8kg（day 7 47.5kg），GCS（Glasgow Coma Scale）E2V1M4，体温36.9度，血圧128/91mmHg，脈拍87回/分，SpO2 96%．

血液検査所見：WBC 16.3×10^3/μl，RBC 4.13×10^6/μl，Hb 13.0g/dl，HCT 34.3%，PLT 209×10^3/μl，TP 6.8g/dl，ALB 4.10g/dl，T-BIL 2.7mg/dl，ALP 191IU/*l*，AST 17 IU/*l*，ALT 14IU/*l*，LDH 209IU/*l*，BUN 9.5mg/dl，CRE

受付日：2020年8月7日，受理日：2020年10月14日
前田航規：長浜赤十字病院泌尿器科〔〒526-8585　滋賀県長浜市宮前町14番7号〕
E-mail: cardiofuro@outlook.jp
© 2021 The Japanese Urological Association

Fig. 1　臨床経過



0.41mg/dl，UA 1.1mg/dl，Na 108.7mEq/*l*，K 2.62mEq/*l*，Cl 70.2mEq/*l*，Ca 8.5mg/dl，GLU 160mg/dl，血清浸透圧 221mOsm/kg，TSH 0.727μIU/ml（0.54～4.26μIU/ml），FT3 1.73pg/ml (2.39～4.06pg/ml)，FT4 1.10ng/dl (0.76～1.65ng/dl)，BNP 45.06pg/ml (0.0～18.4pg/ml)，ADH 11.2pg/ml (2.8pg/ml 以下)，コルチゾール 53.5μg/dl（7.07～19.6μg/ml），ACTH 6.1pg/ml（7.2～63.3pg/ml），レニン 7.1pg/ml (3.2～36pg/ml)，アルドステロン 306pg/ml（35.7～240pg/ml）.

尿化学所見：尿中浸透圧 621mOsm/kg，尿中 Na 109.0 mEq/*l*，尿中 K 69.34mEq/*l*，尿中 Cl 67.2mEq/*l*.

頭部 CT：頭蓋内に異常所見なし.

経過：下痢・嘔吐や脱水所見を認めず，低 Na 血症をきたす心不全，肝硬変，腎機能低下，甲状腺機能低下，副腎不全，塩類喪失性腎症などは否定的であった．低 Na 血症にもかかわらず尿中 Na 排泄過多を認めたため化学療法による SIADH と診断され，3% 食塩水の投与が開始された．血清 Na 値の上昇とともに意識障害は改善し，入院後 48 時間以内には意識清明となり，入院 6 日目（day 18）に退院した（Fig. 1）．以降化学療法は中止され，経過観察中であるが術後 6 カ月現在，転移・再発所見は認めていない.

考　　察

SIADH は 1957 年に Schwartz らによってはじめて報告された症候群であり，何らかの原因で ADH が異常分泌され，低 Na 血症をきたす症候群である[1]．診断基準は I：主徴候として脱水の所見を認めない．II：検査所見として①血清ナトリウム濃度は 135mEq/*l* を下回る．②血漿浸透圧は 280mOsm/kg を下回る．③低ナトリウム血症，低浸透圧血症にもかかわらず，血漿バソプレシン濃度が抑制されていない．④尿浸透圧は 100mOsm/kg を上回る．⑤尿中ナトリウム濃度は 20mEq/*l* 以上である．⑥腎機能正常．⑦副腎皮質機能正常．であり，本症例ではこれらをすべて満たした[2)3)].

SIADH の発症原因としては悪性腫瘍や中枢神経疾患，肺疾患，薬剤などが挙げられ，薬剤性では抗癌剤，向精神薬，抗痙攣薬，利尿薬，鎮痛薬などが報告されている．抗癌剤による SIADH の報告では vincristine, vinblastine, cyclophosphamide, cisplatin などの原因薬があり，中でも cisplatin による SIADH の報告が散見される[4)～7)].

TS-1 による SIADH の報告例がなく CDDP による報告例が多いことから本症例は CDDP による SIADH の可能性が高いと考えられた．本症例では治癒切除であったが左閉鎖リンパ節転移を認めたため術後再発リスクが高いと考え，当院倫理委員会承認の上，胃癌のレジメンに則って TS-1＋CDDP によるアジュバント化学療法を行った[8)].

CDDP による SIADH の発生機序はいまだ不明であるが，尿細管においてヘンレの上行脚での Na の再吸収を抑制することが関与するとされており，腎障害予防目的の補液や嘔吐による ADH 分泌促進も関与すると推察されている[5)9)].

SIADH の治療は高張食塩水の投与や水分制限による低 Na 血症の補正が基本である．発症後 48 時間未満の場合は急性，それ以上の場合は慢性と判断し，急性の場合は速やかな補正，慢性の場合は 1 日あたり 8～10mEq/*l* までの緩やかな補正としなければ中心性橋脱髄症候群のリスクが高まる[3)6)10)]．本症例では 40 時間で血清 Na 135.7 mEq/*l* から 108.7mEq/*l* まで低下しており，重度の意識障害をきたしていたことから急性と判断して比較的速いペースで Na 補正を行った．3% 食塩水投与後は速やかに血清 Na 上昇を認めたため維持液に変更し，その後は緩やかに低 Na 血症の改善を認めた．意識障害が改善し，経口摂取が可能となってからは 1 日 1,000ml 以下の水分制限を行った（Fig. 1）.

Table 1　自験例を含む CDDP による SIADH の報告例

No	報告者	報告年	年齢	性別	原疾患	併用薬	発症日	発症コース	最低 Na 値	意識障害
1	Koide	1987	51	M	pharynx	BLM	4	1	119	+
2	Tanabe	1989	49	F	uterus	VP-16	10	1	99	+
3	Fukabori	1991	75	M	lung	VDS	3	1	120	−
4	Nakatani	1992	75	M	lung	VP-16	6	1	109	+
5	Nakatani	1992	69	F	lung	VDS, IFM	14	1	124	−
6	Nakatani	1992	73	M	lung	VP-16	29	3	118	−
7	Ikeda	1993	72	M	lung	none	4	1	110	+
8	Yoshida	1995	80	M	lung	VP-16	NA	1	121	NA
9	Yoshida	1995	63	M	lung	VP-16	NA	NA	122	NA
10	Kishimoto	1996	65	F	oral	THP, 5-FU	6	1	103	+
11	Otsuka	1996	59	F	thymus	none	9	1	104	+
12	Hirota	1999	67	F	ovary	CPA, THP	4	1	104	+
13	Mizuno	1999	80	M	lung	VP-16	3	1	114	+
14	Toda	2000	16	F	bone	none	3	1	115	+
15	Miwa	2001	16	F	bone	none	2	1	115	+
16	Miwa	2001	39	F	bone	none	3	1	114	+
17	Kagawa	2001	66	F	lung	VDS	3	1	115	+
18	Uchida	2004	68	F	esophagus	5-FU	5	4	109	+
19	Uchida	2004	60	F	pancreas	5-FU	9	4	123	−
20	Morita	2005	66	M	esophagus	5-FU	3	1	105	+
21	Oota	2008	68	M	oral	5-FU	5	1	106	+
22	Hayashishita	2008	77	M	esophagus	5-FU	5	2	116	+
23	Matsuyoshi	2008	51	M	pharynx	5-FU, DOC	8	25	117	+
24	Kaneda	2010	58	F	esophagus	5-FU	5	1	111	+
25	Horio	2010	61	M	esophagus	5-FU	5	3	118	−
26	Hata	2010	71	M	stomach	TS-1	7	1	108	+
27	Hasegawa	2011	79	M	esophagus	5-FU	9	1	116	−
28	Terasawa	2011	55	F	oral	TS-1	7	1	98	+
29	Wada	2012	66	M	oral	5-FU, DOC	7	1	119	+
30	Kikuchi	2012	69	F	lung	VNR	6	1	107	+
31	Endo	2013	74	M	esophagus	5-FU	6	4	125	+
32	Ouchi	2013	91	F	oral	none	11	7	112	+
33	Kan	2014	80	F	liver	none	2	1	116	+
34	Sawano	2014	60 代	M	esophagus	5-FU	6	1	111	+
35	Ohtaka	2016	75	M	bladder	GEM	8	1	111	+
36	Tamura	2017	72	F	oral	5-FU	3	1	112	+
37	Masuda	2018	70	M	oral	5-FU, DOC	7	4	110	+
38	Dote	2018	63	F	uterus	none	2	3	102	+
39	Maekawa	2018	66	F	oral	5-FU	9	1	106	−
40	Present case	2020	54	F	bladder	TS-1	6	1	109	+

BLM = bleomycin, VP-16 = etoposide, VDS = vindesine , IFM = ifosfamide, THP = pirarubicin, 5-FU = 5-fluorouracil, CPA = cyclophosphamide, DOC = docetaxel, TS-1 = tegafur, gimeracil, oteracil, VNR = vinorelbine, GEM = gemcitabine, NA = not available

化学療法に起因する低Na血症としては塩類喪失性腎症（renal salt wasting syndrome= RSWS）も挙げられ，これは尿細管障害によりNa排泄過多と尿量増加を認めることにより低Na血症をきたす．明確な診断基準はないがRSWSでは脱水所見（体重減少）と腎機能障害を認めることが特徴とされている．RSWSの治療方法は Naの補充と補液であり，水制限を必要とする SIADHとは異なるため鑑別疾患として重要である．本症例では脱水所見と腎機能障害を認めず SIADHと診断したが，時に RSWSと鑑別が困難な症例もあるため注意を要する[11)~13)]．

CDDP による SIADH について，本邦で報告された自験例を含む 40 例で検討した（Table 1）[9)11)]．発症日は平均 6.4 日であり，38 例中 35 例は 10 日以内と比較的早期に発症していた．発症コース数は 39 例中 29 例が 1 コース目に発症していた．最低血清 Na 値は平均 112mEq/*l* であり，38 例中 31 例に意識障害を認めた．本症例では 1 コース目の CDDP 投与 6 日目に重度の意識障害で救急搬送され，血清 Na 109mEq/*l* と低 Na 血症を認めた．Day 12 に退院して以降，食欲不振により水分摂取のみ行っていたため，低 Na 血症が助長されたと推察される．

退院前日の day 11 に Na 135.7mEq/*l* と軽度の低 Na 血症を認めていたことからもう数日間の入院継続をしていればより早期に SIADH に気づけた可能性はある．抗癌剤投与後は低 Na 血症を助長するような水分のみの摂

取は控える必要があり，CDDP 投与後数日で退院する場合は，食欲不振・嘔気・頭痛・倦怠感等の低 Na 血症に起因する症状が持続・悪化する場合に速やかに受診するよう指導する必要がある．

化学療法による低 Na 血症発症以降の治療については過去の報告では原因薬の変更もしくは放射線治療や手術への切り替えがなされていることが多い．一方で厳重な電解質管理のもと原因薬を継続しているケースもある[12]．本症例では切除リンパ節陽性に対するアジュバント化学療法であり，明らかな標的病変はないため無治療経過観察とした．今後再発した場合は電解質管理を行いながら同一レジメンで行うか，消化器癌に準じたレジメンへの変更などを検討する予定である[8]．

尿膜管癌に対する化学療法で SIADH をきたした症例は検索し得た限り過去になかったが CDDP を含む化学療法による SIADH の報告例は決して少なくはなく[9)11)～13)]，本症例のように重症化する危険性があるため注意を要する副作用の一つと認識するべきである．

文　献

1）Schwartz WB, Bennett W, Curelop S and Bartter FC: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. Am J Med., **23**, 529—542, 1957.

2）厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班 一般社団法人 日本内分泌学会：間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成 30 年度改定）．日内分泌会誌，**95**（Suppl），18—20, 2019.

3）Ellison DH and Berl T: Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. N Engl J Med., **356**, 2064—2072, 2007.

4）Sorensen JB, Andersen MK and Hansen HH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. J Intern Med., **238**, 97—110, 1995.

5）Liamis G, Milionis H and Elisaf M: A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis., **52**, 144—153, 2008.

6）Shepshelovich D, Schechter A, Calvarysky B, Diker-Cohen T, Rozen-Zvi B and Gafter-Gvili A：Medication-induced SIADH: distribution and characterization according to medication class. Br J Clin Pharmacol., **83**, 1801—1807, 2017.

7）Raftopoulos H: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. Support Care Cancer, **15**, 1341—1347, 2007.

8）日本泌尿器科学会編：膀胱癌診療ガイドライン，2019 年版，p 141—144, 医学図書出版，東京，2019.

9）内田洋一朗，木下浩一，田中具治，金井陸行，田野龍介，髙林有道：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，**37**, 1588—1593, 2004.

10）Decaux G and Soupart A: Treatment of symptomatic hyponatremia. Am J Med Sci., **326**, 25—30, 2003.

11）大髙茉莉，服部裕介，熊野曜平，前田陽子，近藤拓也，望月　拓，河原崇司，寺西淳一，三好康秀，湯村　寧，上村博司：シスプラチン投与後に高度な低 Na 血症を来たした 2 例．泌紀，**62**, 361—366, 2016.

12）Maeda K, Kageyama S, Osafune T, Masuda Y, Nakagawa S, Miki K, Esumi S, Kakita-Kobayashi M, Yoshida T, Narita M and Kawauchi A: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion as a side effect of chemotherapy for testicular cancer: A case report. IJU Case Rep., **2**, 327—329, 2019.

13）鈴木弘行，大杉　純，斎藤隆晴，星野実加，樋口光徳，北村正敏，工藤明宏，緑川早苗，後藤満一：化学療法によって Renal Salt-Wasting Syndrome（RSWS）を発症した再発肺腺癌の 1 例．癌と化療，**38**, 2635—2638, 2011.

SYNDROME OF INAPPROPRIATE ANTIDIURETIC HORMONE SECRETION AS A SIDE EFFECT OF CHEMOTHERAPY FOR URACHAL CARCINOMA: A CASE REPORT

Koki Maeda[1], Yuri Mori[1], Masatoshi Nakamura[1], Yoshimasa Harada[1] and Kenichi Kodama[2]

[1]*The Department of Urology, Nagahama Red Cross Hospital*

[2]*The Department of Diabetes and Endocrinology, Nagahama Red Cross Hospital*

Abstract:

A 54-year-old woman was admitted to our hospital complaining of gross hematuria and difficulty urinating. Cystoscopy revealed a tumor 4 cm in size with calcification on top of the bladder. After diagnosis of urachal carcinoma by transurethral resection of the bladder, partial cystectomy with en bloc resection of the median umbilical ligament and pelvic lymphadenectomy was performed. Pathological diagnosis confirmed urachal carcinoma, pT3b, ly1, v0, pN1, RM0. TS-1 and cisplatin chemotherapy (TS-1 at 100 mg/day on days 1-21, CDDP at 60 mg/m^2 on day 8) was administered. On day 13, the patient was admitted because of consciousness disorder (Glasgow Coma Scale E2V1M4). Hyponatremia (Na 109 mEq/*l*) and renal excretion of sodium were present and the patient was diagnosed with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by chemotherapy. Serum sodium level and her consciousness level gradually improved after administration of 3% saline. SIADH caused by chemotherapy containing cisplatin is a relatively rare, but potentially serious adverse effect that requires close attention.

(Jpn. J. Urol 112(2): 100-104, 2021)

Keywords: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, hyponatremia, chemotherapy

Received: August 7, 2020, Accepted: October 14, 2020

© 2021 The Japanese Urological Association