

肺癌化学療法時に出現する吃逆と低ナトリウム血症の薬物治療学的意義に関する研究

Pharmacotherapeutic Significance of Hiccups and
Hyponatremia during Lung Cancer Chemotherapy

平成 26 年度入学 鳥海 真也 (Toriumi, Shinya)

指導教員 庄司 優

がん化学療法時に出現する吃逆や低ナトリウム(Na)血症のため、苦しんでいる患者がいるが、適切な評価がされず、見過ごされる場合があり、それは、患者にとって不利益である。さらに、吃逆や低 Na 血症の報告は、海外のデータが多く、本邦の報告は極めて少ない。本検討では、肺癌化学療法時に出現する吃逆と低 Na 血症に焦点を当てて薬物治療学的意義について検討したので報告する。

1. 肺癌患者の化学療法時に出現する吃逆の実態と危険因子についての検討

【背景と目的】肺癌化学療法時に発症する吃逆は患者の生命を危険にさらすことは少ないが、患者の日常生活や治療へのモチベーションに影響を与えることがある。したがって、がん化学療法における吃逆の実態と危険因子について明らかにすることは重要である。本検討では、初回肺癌化学療法に認める吃逆の発症状況と危険因子について検討する。

【方法】2011 年 10 月から 2013 年 3 月までの期間に国立病院機構東埼

玉病院において抗がん剤による治療が開始または処方変更された肺癌患者を対象とした。吃逆は化学療法 1 コース時の発症状況について調査した。吃逆の発症に影響を及ぼす患者因子について検討を行った。年齢については、決定木分析を行い、78歳未満と78歳以上に分けて解析した。有意水準は $P < 0.05$ を持って有意差ありとした。

【結果】調査期間中の対象患者は 120 例で、対象者はすべて日本人であった。吃逆の発症率は 19.2% (23 例) で全て男性であり、治療開始後 3 日以内に発症し、4 日間以内に消失していたが、睡眠に影響を与える重症の吃逆を 2 例に認めた。吃逆発現に関係のある患者背景として単回帰分析より性別 ($P=0.007$) と制吐剤のデキサメタゾン (DEX) ($P=0.022$) が抽出された (表 1)。本検討にて吃逆発症例はすべて男性であり DEX が投与されていたため、確定因子として取り扱うこととした。多変量解析より年齢 (78 歳未満) ($P=0.001$)、肺手術歴なし ($P=0.027$) が抽出された (表 2)。

【考察】吃逆は 19.2% に認め、化学療法開始後 3 日以内に発症し、4 日以内に消失していたが、海外

の報告と大きく離れたデータではなかった。吃逆が発現したのは全て男性であり、DEX が投与されており、過去の報告と同様であったが、本検討では DEX の用量依存性は認めなかった。また、年齢は

78 歳未満であること、肺手術歴がないことが吃逆の発症を高めることが明らかとなったため、これらの患

表1. 吃逆と患者因子との関連: 単変量解析

	吃逆(+)	吃逆(-)	P
n	23	97	
性別 (男性 / 女性)	23/0	73/24	0.007
年齢 (78 歳未満 / 78 歳以上)	22/1	69/28	0.014
Stage (1 / 2 / 3 / 4)	1/0/7/15	3/8/23/63	0.520
PS (0 / 1 以上)	18/5	32/387	0.140
組織型 (腺癌 / 腺癌以外)	7/16	53/44	0.062
肺手術歴	9	56	0.161
脳転移	3	14	0.864
横隔膜転移	6	22	0.728
白金系抗腫瘍薬	20	57	0.014
制吐剤			
DEX	23	78	0.022
5-HT3 受容体拮抗薬	23	84	0.071
NK1 受容体拮抗薬	21	66	0.035

表2. 吃逆と患者因子との関連: 多変量解析

	オッズ比	95% 信頼区間	P
年齢 (< 78 歳)	15.3	2.54-300.05	0.001
肺手術歴	0.3	0.10-0.87	0.027
組織型 (腺癌)	0.36	0.11-1.08	0.068
白金系抗腫瘍薬	4.88	0.66-103.66	0.129
PS > 1	1.77	0.39-7.62	0.447
NK1 受容体拮抗薬	1.12	0.04-15.27	0.935

者においては注意が必要である。

2. 肺癌患者における低 Na 血症の発症時期が予後に与える影響に関する検討

【背景と目的】低 Na 血症は頻回に遭遇する電解質異常である。肺癌における低 Na 血症の原因として抗利尿ホルモン異常分泌症(SIADH)、癌性疼痛などの身体的ストレス、シスプラチンや不適切な輸液などの薬物療法によるものが散見される。また、肺癌患者において、SIADH により治療前から低 Na 血症を発症している場合は独立した予後決定因子となることが知られているが、治療経過中に発症する場合、治療前発症と同様に予後決定因子かは不明である。本研究では肺癌患者に発症する低 Na 血症の発症状況を明らかにし、低 Na 血症の発症前と後に分けて臨床経過へ及ぼす影響について検討を行った。

【方法】2009年11月から2018年3月までの期間に国立病院機構神奈川病院にて化学療法が開始された肺癌患者を対象とした。低 Na 血症は治療前より化学療法1コース終了時までの発症状況について調査した。発症時期を治療開始前後に分けて、それぞれの発症群を未発症群と比較検討を行った。有意水準は $P < 0.05$ を持って有意差ありとした。

【結果】調査期間中の対象患者は121例で、すべて日本人であった。低 Na 血症(136mEq/L未満)の発症率は55.4%(治療開始前:13.2%、治療開始後:42.1%)であった。低 Na 血症の患者背景では、化学療法前は、性別($P=0.004$)と手術歴($P=0.012$)に有意差を認めた。化学療法後は、性別($P=0.006$)に有意差を認めた。生存時間を低 Na 血症の非発症群と比較した場合、治療前の発症群で有意な($P=0.012$)(図1a)短縮が認め

られ、治療後の発症群で差がなかった($P=0.857$)(図 1b)であった。

【考察】低 Na 血症の発症頻度は治療前と後とも海外の報告と同様であった。低 Na 血症の発症は化学療法後に多く認められており、化学療法が関連したものと考えられる。治療期間を通して男性に、治療前は肺手術歴のない患者に多く認められた。全身状態や栄養状態を含

めた総合的な評価が必要であると考え。化学療法前より低 Na 血症を認めると、既報のように予後不良であったが、化学療法後に低 Na 血症を認めた場合は、予後への影響はないことが明らかとなった。一般的に肺癌患者の低 Na 血症は、主に SIADH が原因であり、予後不良であるとされているが、治療後に発症する低 Na 血症では SIADH 以外の要因が多く、予後への影響が少ない可能性が示唆された。

3. SIADH の新たな発症機序の提唱：腫瘍崩壊による低 Na 血症の悪化を認めた小細胞肺癌の一例

【緒言】SIADH は抗利尿ホルモン(ADH)の過剰分泌により低 Na 血症を呈する疾患である。その原因としては、内因性の ADH 分泌が亢進する場合と、腫瘍が異所性に ADH を産出する病態に大別される。しかし、ADH を含有する腫瘍細胞の崩壊に伴う SIADH については言及されてこなかった。今回我々は、小細胞肺癌の終末期に腫瘍崩壊による血清 Na 値の低

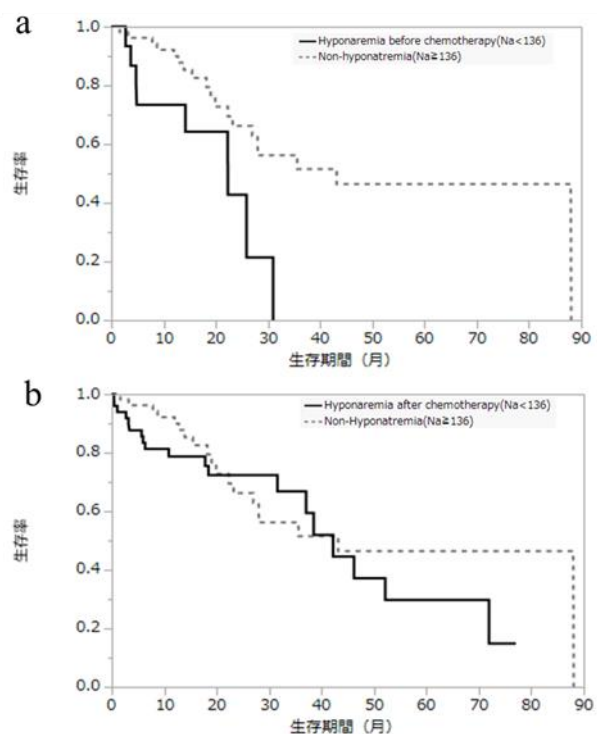


図1.低Na血症の発症時期の違いが全生存期間へ与える影響；化学療法前発症群(a)、化学療法後発症群(b)

下と血漿 ADH 値の上昇を認めた 1 例を経験したので報告する。

【症例】64 歳、男性。当院にて慢性心不全の外来治療中、胸部 X 線にて右肺門部に腫瘤影を認めた。精査の結果、cT4N3M1 (転移; 肝) stage4 進展型小細胞肺癌と診断され化学療法による治療が開始となった。治療前の一般検査所見において、血清 Na 値は 133mEq/L と軽度低下しており、血漿浸透圧 278mOsm/L、尿浸透圧 460mOsm/L、血漿 ADH 値 3.4pg/mL であり、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(図 2)。カルボプラチンとエトポシドによる CE 療法を開始し、7 日目に血清 Na 値が 122mEq/L に低下したため、飲水制限を開始した。1クール終了時に血清 Na 値は 134mEq/L に回復していたが、血漿 ADH 値は 45.0pg/mL と増加し、血漿浸透圧は 279mOsm/L、尿浸透圧は 358mOsm/L であった。その後、CE 療法は 2クール施行され、血清 Na 値は 130~140mEq/L、血漿 ADH 値は 4~6pg/mL、血漿浸透圧は 267~278mOsm/L、尿浸透圧は 298~607mOsm/L を推移していた。終末期において、肺病変は増大を認め、肝臓内は多発の腫瘤が占めており、緩和治療が開始となった。血清 Na 値は 129mEq/L に低下し、血漿 ADH 値は 34.5pg/mL に増加していた。血漿浸透圧は 287mOsm/L、尿浸透圧は 585mOsm/L であった。また、ProGRP 値は 2496.7pg/mL、血清 LDH 値は 759IU/L、血清尿酸値は 759IU/L、血清尿酸値

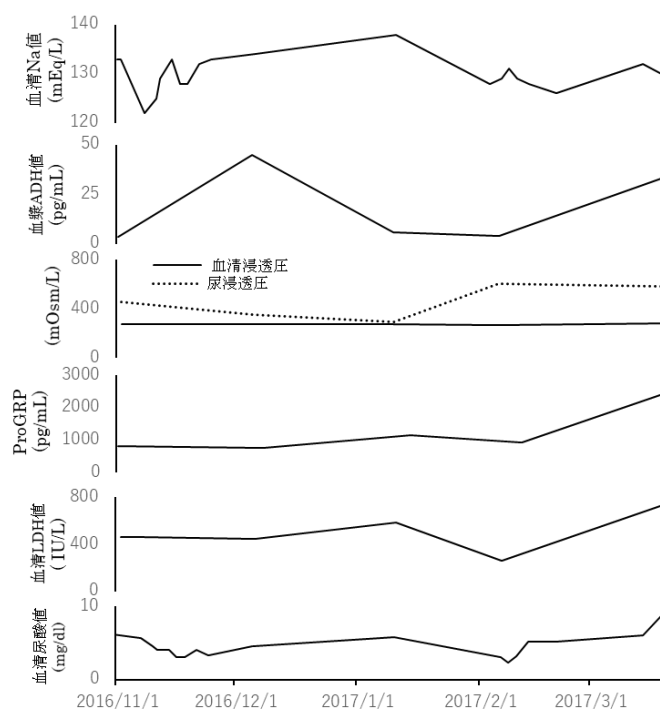


図2. 主な検査所見の経時的推移

は 10.0mg/dL に上昇しており、腫瘍細胞の増殖が示唆された。

【考察】本症例の治療前の低 Na 血症は、我が国の SIADH の診断基準を満たし、腎臓や副腎、甲状腺に機能障害が認められないため、SIADH によるものと考えられた。7 日目に血清 Na 値の低下を認めたが、SIADH の悪化と考え、飲水制限を開始し、回復した。化学療法前より、低 Na 血症の鑑別を行っていたため、早期に SIADH に対する治療が可能であった。終末期では腫瘍の増殖を示すマーカーが上昇しており、腫瘍の崩壊が急激に亢進した結果、血漿中 ADH が上昇し、低 Na 血症の悪化を招くこととなったと考えられる。異所性 SIADH において腫瘍の増殖と崩壊により、SIADH が発症・悪化する機序も考慮して、治療経過を的確にモニタリングすることが必要であると考ええる。

総括

本研究は医療施設ベースにおける肺癌化学療法時に出現する吃逆や低 Na 血症の薬物治療学的意義について検討を行った。本検討の対象症例はすべて日本人であり、本邦における肺癌化学療法の現状を反映していたと考える。吃逆において、制吐剤として使用される DEX は悪心や嘔吐には抑制的であるが、吃逆には促進的であった。低 Na 血症において、化学療法後の発症は治療前の発症と異なり、予後決定因子とならないことが示唆された。一方、SIADH の原因として、下垂体後葉からの ADH 分泌亢進や異所性 ADH 産生腫瘍からの分泌のみならず、腫瘍崩壊により SIADH が発症する可能性が示唆された。本検討は吃逆や低 Na 血症の薬物治療学的意義について明らかにしたが、今後、より多くの症例を用いた検討が必要であると考ええる。

《 参考文献 》

Toriumi S., Nakazawa K., Shoji M., *Pharmacol Pharm.*,**9**,124-133 (2018).