

塩酸セルトラリン内服中に不適切 ADH 分泌症候群を呈した びまん性 Lewy 小体病の一例

A case report of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by sertraline in diffuse lewy body disease.

鈴木 康博
Yasuhiro Suzuki

高橋 佳恵
Yoshie Takahashi

岸 秀昭
Hideaki Kishi

野村 健太
Kenta Nomura

吉田 亘佑
Kosuke Yoshida

油川 陽子
Yoko Aburakawa

黒田 健司
Kenji Kuroda

木村 隆
Takashi Kimura

箭原 修
Osamu Yahara

NHO 旭川医療センター 脳神経内科
Department of Neurology, Asahikawa Medical Center, NHO

要 旨

選択的セロトニン再取り込み阻害薬である新規抗うつ薬は、三環系抗うつ薬と比較し使用しやすいとされているが重篤な副作用が報告されている。その副作用のひとつに不適切 ADH 分泌症候群が知られているが、頻度や機序についての知見はまだ不十分である。われわれは、パーキンソニズム精査中に選択的セロトニン再取り込み阻害薬の一つである塩酸セルトラリンの副作用と考えられる不適切 ADH 分泌症候群をきたした症例を経験したので報告する。症例は 74 歳の女性。X-1 年より小刻み歩行が出現。X 年 5 月鬱傾向に対して塩酸セルトラリン 100mg/2x の内服が開始された。X 年 6 月精査目的で当科に入院。第 2 病日頃より意識障害が出現。血清ナトリウム値低値 (118mEq/l)、血清抗利尿ホルモン (ADH) 高値 (43.8pg/ml) が確認され、不適切 ADH 分泌症候群に伴う意識障害と診断された。選択的セロトニン再取り込み阻害薬に伴う不適切 ADH 分泌症候群の機序として、セロトニンが 5-HT 受容体へ作用し ADH の遊離を誘発することが推測されている。鬱症状を伴いやすいパーキンソン病やびまん性 Lewy 小体病に塩酸セルトラリンの投与の際に、不適切 ADH 分泌症候群の副作用に対して配慮する必要がある。

キーワード：不適切 ADH 分泌症候群、低ナトリウム血症、塩酸セルトラリン、SSRI、
びまん性 Lewy 小体病

鈴木 康博 NHO 旭川医療センター脳神経内科
〒070-8644 北海道旭川市花咲町 7 丁目 4048 番地
Phone: 0166-51-3161, Fax: 0166-53-9184 E mail: ysuzuki@asahikawa.hosp.go.jp

はじめに

選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は抗うつ薬の一種で、広く日本国内で使用されている。現在、フルボキサミン、パロキセチン、塩酸セルトラリン、エスシタプラムの4種類が使用されている。以前より使用されている三環系や四環系の抗うつ薬と比較し、肝毒性、心血管障害や鎮静作用、口渴、便秘などの抗コリン作用に伴う副作用が弱く、一般臨床医にとって非常に使用しやすい薬剤である。しかし、旧来の抗うつ薬ではあまり認められなかった副作用であるセロトニン症候群、賦活症候群、SSRI 離脱症候群が報告されるようになってきている¹⁾。さらに、SSRI が意識障害の原因のひとつである不適切 ADH 分泌症候群（SIADH）を呈したとの症例報告が散見されているがその頻度は不明である^{2,3)}。私たちは、塩酸セルトラリンを内服しうつ傾向を伴うパーキンソニズムの精査中に、低ナトリウム血症を伴った意識障害を認めた症例を経験した。本症例を通じて、塩酸セルトラリンに伴う SIADH の機序および日常診療での留意点について報告する。

症 例

患者：74 歳、女性

主訴：小刻み歩行

既往歴：59 歳 白内障手術、64 歳 急性肺炎

生活歴：飲酒および喫煙歴なし。

家族歴：同様の症状や類縁疾患はなかった。

現病歴：X - 1 年頃より、小刻み歩行が出現。その後動作緩慢が増悪し、うつ傾向も出現した。X 年 5 月より近医精神科で塩酸セルトラリン 100mg/2x が処方された。X 年 6 月 4 日当科初診し、6 月 14 日パーキンソン症候群の精査目的で当科に入院した。

入院時現症：身長 153cm、体重 46kg、体温 36.5℃、血圧 79/43mmHg、脈拍 70/分、整、一般身体所見に異常を認めなかった。入院時の神経学的所見としては、意識清明、仮面様顔貌、小声、全般性腱反射亢進、左に強い四肢の筋強剛、両側病的反射、無動、小刻み歩行、姿勢反射障害、安静時振戦、口部ジスキネジア、幻覚、認知症を認めた。明らかな感覚障害、膀胱直腸障害は認められなかった。

検査所見：入院時の血液検査（表 1）では、末梢

表 1

血算			生化学					
WBC	10.2 ↑	X 10 ³ /ml	TP	5.9	g/dl	IgG	1279	mg/dl
RBC	3.46 ↑	X 10 ⁶ /ml	Alb	3.6	g/dl	IgA	278.0	mg/dl
Hb	10.6 ↑	g/dl	T.Bil	0.42	mg/dl	IgM	85.0	mg/dl
Ht	30.7	%	GOT	25	IU/L	IgE	70.8	IU/ml
Plt	21.1	X 10 ⁴ /ml	GPT	24	IU/L	TSH	0.65	mU/l
ESR	55 ↑	mm/1hr	LDH	155	U/L	F-T3	3.23	pg/ml
			ALP	308	U/L	F-T4	1.67	ng/ml
			γ-GTP	16	IU/L	CEA	4.9	ng/ml
			BUN	9.5	mg/dl	CA19-9	16.3	U/ml
			Cre	0.65	mg/dl	ProGRP	18.6	pg/ml
			Na	135	mEq/L	NSE	14.3	ng/ml
			K	4.0	mEq/L	ProBNP	164.8	pg/ml
			Cl	100	mEq/L	NH ₃	22	μg/dl
			Ca	4.2	mEq/L			
			IP	3.4	mg/dl			
			T.Cho	170	mg/dl			
			TG	142	mg/dl			
			AMY	54	IU/L			
			CK	38	IU/L			
			CRP	0.15	mg/dl			
			Glu	98	mg/dl			
			HbA1c	5.8	%			
髄液所見								
初圧	9	cmH ₂ O						
細胞数	0	/μl						
蛋白	56.6 ↑	mg/dl						
糖	81	mg/dl						
(血糖	147	mg/dl)						
IgG	4.3	mg/dl						
IgG index	0.34							
MBP	<40	pg/ml						
OCB	(-)							

血で軽度の貧血 (Hb10.6g/dL)、赤沈の亢進 (55mm/h) を認める他、肝腎機能は正常。血清ナトリウム値も 135mEq/L と正常であった。ACTH 96.2pg/mL、コルチゾール 29.2g/mL と軽度上昇している他は、甲状腺ホルモン、血清レニン活性、アルドステロン値は正常範囲であった。抗核抗体を含む各種自己抗体は陰性で、腫瘍マーカーも正常であった。髄液では蛋白上昇 (56.6mg/dL) を認めたが、細胞数、IgG index、ミエリン塩基性蛋白は正常、オリゴクロナルバンドも陰性であった。頭部 MRI では、側脳室拡大および橋の白質軟化巣を認めた。脳血流シンチ (^{123}I -IMP) で、両側後頭葉および後部帯状回に血流低下を認めた。心筋 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーで心筋への集積低下を認めた (H/M 比：早期 1.36、後期 1.26)。これらの所見より、びまん性 Lewy 小体病と診断された。

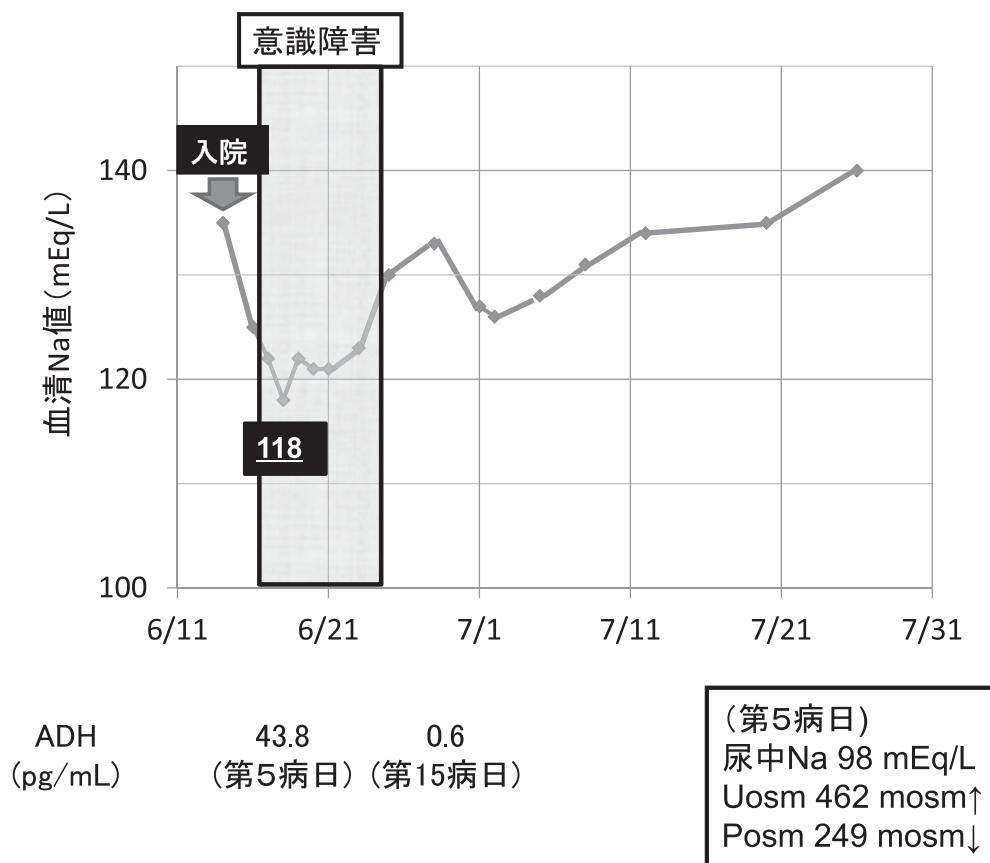
入院後経過：薬剤性パーキンソニズムを除外する目的で、第1病日より、ロラゼパム、メシル酸ジヒドロエルゴタミン、プロチゾラムを中止し、塩酸アマンタジン 100mg/2xn へ減量された。塩酸セルトラリン 100mg/2xn は継続された。第2病日より両上肢の

安静時振戦および筋強剛の増悪、嘔吐が出現。第3病日より意識混濁が出現。血清ナトリウム値が 125mEq/L と低下し、第5病日より傾眠傾向となり、血清ナトリウム値が 118mEq/L まで低下し、血清抗利尿ホルモン (ADH) の高値 (43.8pg/mL)、血漿浸透圧の低下 (249mosm/L)、尿浸透圧の上昇 (462mosm/L)、尿中ナトリウム濃度 98mEq/L を認めた。塩酸セルトラリンおよび塩酸アマンタジンの内服薬を中止し、中心静脈カテーテルによる栄養管理を実施した。低ナトリウム値の補正を実施し、低ナトリウム血症に伴う意識障害の原因検索を行った。第6病日には、意識レベルが徐々に改善した (血清ナトリウム値 122mEq/L)。第15病日には、血清ナトリウム値が 133mEq/L まで改善し、血清 ADH 値が 0.6pg/mL と正常化した。(表2)

考 察

本症例は、第2病日に低ナトリウム血症および意識障害が急速に悪化し、血液検査にて血清 ADH 値が高値であった。腫瘍性および炎症性疾患が否定された。SSRI の内服中止および低ナトリウム値の補正を行い、

表2



徐々に意識障害が改善したことから、SSRIによる薬剤性SIADHと診断された。びまん性Lewy小体病にSIADHが合併した報告はなく、全身性の疾患は否定された。SIADHは、血清浸透圧が低下しているにもかかわらず、ADHが不適切に分泌されるために起こる。SIADHの原因として、肺癌（肺小細胞癌が多い）、髄膜炎や脳腫瘍等の中枢性疾患、ADH産生腫瘍、薬剤性が知られている⁴⁾。ADHの過剰分泌により循環血液量が増加し、希釈性の低ナトリウム血症をきたし、血漿浸透圧が低下する。SIADHの診断基準は、1) 低ナトリウム血症、2) 尿浸透圧300mosm/l以下、3) 尿中ナトリウム濃度20mEq/l以上、4) 腎機能・副腎機能正常とされている。低ナトリウム血症が重篤となれば、意識障害や痙攣等の神経症状が出現する。

日本で承認されている新規抗うつ薬であるSSRIには、セルトラリン、フルボキサミン、パロキセチン、エスタプラムがある。SSRIは、従来の抗うつ薬と比較し安全性が高く、うつ病以外の様々な精神症状に対して汎用されるようになっていく。作用機序として、シナプス前ニューロン終末から放出されるセロトニンはシナプス後ニューロンに存在するセロトニン受容体(5-HT)に作用する。SSRIはセロトニンを放出するシナプスに存在する5-HTトランスポーターに選択的に作用し、セロトニン再取り込みを阻害し効果を発現する。ラットなどを用いた動物実験で、セロトニンが5-HT₂受容体や5-HT_{1c}受容体へ作用しADHの遊離を誘発することが示されており^{5,6)}、本症例はこれらの受容体を介した機序によりSIADHが発症した可能性が考えられる。

SSRIの重篤な副作用の一つにSIADHが知られているが、日本での頻度は不明である。オランダの患者を対象にした研究で低ナトリウム血症の頻度は、SSRI群で約5%、三環系抗うつ薬群で約2.5%、プラセボ群で1%と報告されている⁷⁾。また、北米の症例報告では、低ナトリウム血症やSIADHの発症頻度は、フロキセチン0.96%、フルボキサミン0.54%、セルトラリン1.26%、パロキセチン1.33%と報告されている。それらを発症した症例の83%は65歳以上の高齢者であり、低ナトリウム血症発症までに3日から120日を要していた⁸⁾。Kirbyらの総説でも、SSRIを内服された症例において、高齢、女性、利尿剤を含めた他の低ナトリウム血症をきたす薬剤の併用が低ナトリウム血

症の危険因子と指摘している⁹⁾。

以上のように、明らかなSIADHの原因が不明な症例では、薬剤性の可能性を疑い、ADH分泌を誘導する可能性のある処方薬の確認が重要と考えられた。

塩酸セルトラリン内服中に不適切ADH分泌症候群(SIADH)を呈したびまん性Lewy小体病の74歳女性症例を報告した。うつ状態の患者においてSIADHを認めた際、SSRIを含めた薬剤の関与に留意し、病歴の詳細な聴取および処方内容の確認が重要である。また、血清ナトリウム値の低い症例にSSRIを投与する場合は、血清ナトリウム値のモニタリングが必要である。

本論文の要旨は、第89回日本神経学会北海道地方会(2011年9月、札幌)にて発表した。

引用文献

- 1) 辻 敬一郎、田島 治. 薬物療法 -update-. SSRI. 心療内科, 2009; 13: 5-11
- 2) Daniel D.B. and Ngozi O. SIADH in a Patient Receiving Sertraline. Ann Intern Med. 1995; 123: 811
- 3) Susan J. and Sarah A.P. Hyponatremia Associated with Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Old Adults. Ann Pharmacother. 2006; 40: 1618-22
- 4) Michael L Moritz and Juan Carlos Ayus. Hospital-acquired hyponatremia-why are hypotonic parenteral fluids still being used? Nat. Clin. Pract Nephrology 2007; 3: 374-82
- 5) Anderson IK, GR Martin, and AG Ramage. Central administration of 5-HT activates 5-HT1A receptors to cause sympathoexcitation and 5-HT2/5-HT1C receptors to release vasopressin in anaesthetized rats. Br J Pharmacol 1992; 107: 1020-8.
- 6) Brownfield MS, Greathouse J, Lorens SA et al. Neuropharmacological characterization of serotonergic stimulation of vasopressin secretion in conscious rats. Neuroendocrinology 1988; 47: 277-83.
- 7) Movig KL, Leufkens HG, Lenderink AW et al. Association between antidepressant drug use and hyponatraemia: a case-control study. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 363-9.
- 8) Liu BA, Mittmann N, Knowles SR et al. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. Cmaj 1996; 155: 519-27.
- 9) Kirby D. and Ames D. Hyponatraemia and selective serotonin re-uptake inhibitors in elderly patients. Int J Geriatr Psychiatry 2001; 16: 484-93.