

# Selective serotonin reuptake inhibitor(SSRI)の内服中に 著明な低ナトリウム血症をきたした3例

稲熊大城 北川 渡 林 宏樹 狩野俊和  
倉田 圭 公文進一

Three cases of severe hyponatremia under taking  
selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)

Daijo INAGUMA, Wataru KITAGAWA, Hiroki HAYASHI, Toshikazu KANO,  
Kei KURATA, and Shinichi KUMON

Department of Nephrology, Tosei General Hospital, Aichi, Japan

The association between selective serotonin reuptake inhibitors(SSRIs) and hyponatremia has been documented throughout the world. In Japan, since SSRIs have recently come into use for patients with depression, there are only a few reports of hyponatremia associated with SSRIs. We present here three cases of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone(SIADH) associated with the administration of fluvoxamine for depression. They were admitted to our hospital because of deep coma, and revealed severe hyponatremia. Their serum sodium levels were 103~112 mEq/l, serum osmolalities were 227~241 mmol/kg, urine sodium levels were 38~107 mEq/l, and urine osmolalities were 352~781 mmol/kg. These patients were started on fluvoxamine 3 days~3 months previously. The diagnosis of SIADH in these patients was made based on hyponatremia, and low serum and high urine osmolalities. The fluvoxamine treatment was discontinued, and hypertonic saline was infused. Their serum sodium levels and osmolalities were subsequently normalized. None of the other known causes of hyponatremia, including diuretic therapy, tumors, and respiratory and central nervous system diseases, were present. High plasma AVP levels observed in the two cases suggest that SSRIs stimulate AVP secretion, thereby causing SIADH. Many reports have shown that people older than 70 years were at a particularly high risk of developing hyponatremia when SSRIs were used. In the future, since the use of SSRIs will be increasing, the water and electrolyte balance of elderly patients should be monitored carefully during SSRIs therapy.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 644-648.

**Key words** : SIADH(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone),  
SSRI(selective serotonin reuptake inhibitors), hyponatremia, fluvoxamine

## 緒 言

Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone(以下, SIADH)は, 低Na血症ならびに低血漿浸透圧であるにもかかわらず, 尿浸透圧が高値で尿中Na排泄量が多いことが特徴の水電解質異常である<sup>1)</sup>。本症候群は, 呼吸器疾患あるいは悪性疾患に続発することに加え,

各種向精神薬などの薬剤が原因で発症してくることもよく知られている<sup>2,3)</sup>。最近, 本邦においてうつ病の治療薬として selective serotonin reuptake inhibitors(以下, SSRI)が使用される頻度が高くなってきた。本薬剤内服中に低Na血症をきたし, SIADHと診断された報告は世界的には散見される<sup>4-6)</sup>。今回われわれは, SSRI内服中に高度の意識障害をきたし SIADHと考えられた3例を経験した。本邦

での報告例は少なく貴重な症例と思われたため報告する。

症 例

[症例 1] 63 歳, 女性

主 訴: 意識障害

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 平成 11 年 6 月初め頃から頭痛ならびに嘔気があり近医受診, 血液検査ならびに上部消化管内視鏡検査を施行されるも特に異常はなく, eperison hydrochloride, itopride hydrochloride, dosulepin hydrochloride に加え SSRI の一種である fluvoxamine などが投与されている。

現病歴: 平成 11 年 7 月 7 日から嘔気ならびに眩暈を自覚し, 翌 8 日に近医受診し, 制吐剤を投与されるが症状の改善はなかった。同 12 日 0 時 30 分頃から頭痛出現, その後 5 分程度持続する全身性痙攣とともに意識消失し, 当院救急外来受診, 入院となる。

入院時現症: 意識レベル JCS III-300, 血圧 180~98 mmHg, 脈拍 102/分整, 体温 36.3°C, 口腔内および舌乾燥なし, 皮膚やや湿潤, ツルゴール正常, 胸腹部正常, 末梢浮腫なし

入院時検査所見 (Table 1): 血清 Na は 108 mEq/l, Cl は 73 mEq/l と著明な低値を示し, 血清 K は軽度の低下であった。肝機能ならびに腎機能は正常であった。血液ガス分析上 pH 7.370, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.7 mmol/l, BE -6.3 mmol/l と著しいアシドーシスを呈しており, アニオンギャップは 17.3 と開大していた。血漿浸透圧は 241 mOsm/l と低いにもかかわらず, 尿中 Na 排泄 59 mEq/l, 尿浸透圧 352 mOsm/l と高値を示した。血清 AVP 濃度は 16.2 pg/ml であった。胸部 X 線写真上心拡大ならびに胸水は認められなかった。

入院後経過 (Fig. 1): 意識障害の原因は低 Na 血症であると判断し, また, 尿中 Na が低値ではなかったため, 直ちに 1.3% の高張食塩水で補液を開始した。約 6 時間後には血清 Na 濃度は 113 mEq/l へ上昇し, 24, 48, 72 時間後でそれぞれ 119, 126, 130 mEq/l へと改善した。また, 意識状態も入院後 12 時間で会話可能となり, 約 24 時間後には全く清明となった。入院時から SSRI を含めた薬剤はすべて中止, 入院 7 日目で補液も中止し, その後低 Na 血症の再発は認められない。

[症例 2] 82 歳, 女性

主 訴: 意識障害

家族歴: 特記事項なし

Table 1. Laboratory data on admission

	Case 1	Case 2	Case 3
sex	female	female	female
age	63	82	51
basal psychopathy	neurosis	depression	depression
psychopharmaceutical drugs	dosulepin etizolam fluvoxamine	brotizolam fluvoxamine	chlorpromazine estazolam clonazepam fluvoxamine
Japan Coma Scale	III-300	III-100	III-100
UA mg/dl	3.4	2.9	4.2
BUN mg/dl	7.3	7.5	4.1
Cr mg/dl	0.7	0.3	0.4
Na mEq/l	108	103	112
K mEq/l	3.5	3.2	4.3
Cl mEq/l	73	73	78
Ca mEq/l	4.5	4.3	3.7
P mg/dl	3.4	2.1	1.8
U-Na mEq/l	59	107	38
B-Osm mOsm/l	241	227	227
U-Osm mOsm/l	352	781	517
pH	7.370	7.407	7.444
pCO <sub>2</sub> mmHg	31.3	23.9	27.1
pO <sub>2</sub> mmHg	101.2	110.0	102.9
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> mmol/l	17.7	14.7	18.2
B. E mmol/l	-6.3	-8.0	-4.6
Anion gap	17.3	15.3	15.8
AVP pg/ml	16.2	7.69	not done
free T 3 pg/ml	3.28	1.89	2.22
free T 4 pg/ml	1.37	0.98	1.34
TSH μIU/ml	2.42	2.08	1.99
cortisol μg/dl	10.6	15.2	18.2
ACTH pg/ml	18	22	20
The onset after starting SSRI administration	1 month	3 days	3 months

既往歴: 平成 5 年から高血圧で降圧剤内服中。平成 11 年 3 月からうつ病にて近医で抗うつ薬を投与されているが, 平成 11 年 10 月 15 日から fluvoxamine に変更されている。

現病歴: 平成 11 年 10 月 17 日から全身倦怠感, 嘔気ならびに嘔吐が出現, 翌 18 日朝から頭痛を訴えていた。同日 19 時頃, 呼名に反応がないことを家人が発見し, 当院救急外来受診, 入院となる。

入院時現症: 意識レベル JCS III-100, 血圧 214~108 mmHg, 脈拍 90/分整, 体温 36.0°C, 呼吸数 28/分, 口腔内および舌乾燥なし, 皮膚ツルゴール年齢相応, 胸腹部正常, 末梢浮腫なし

入院時検査所見 (Table 1): 血清 Na は 103 mEq/l, Cl は 73 mEq/l と著明な低値を示し, 血清 K は軽度の低下

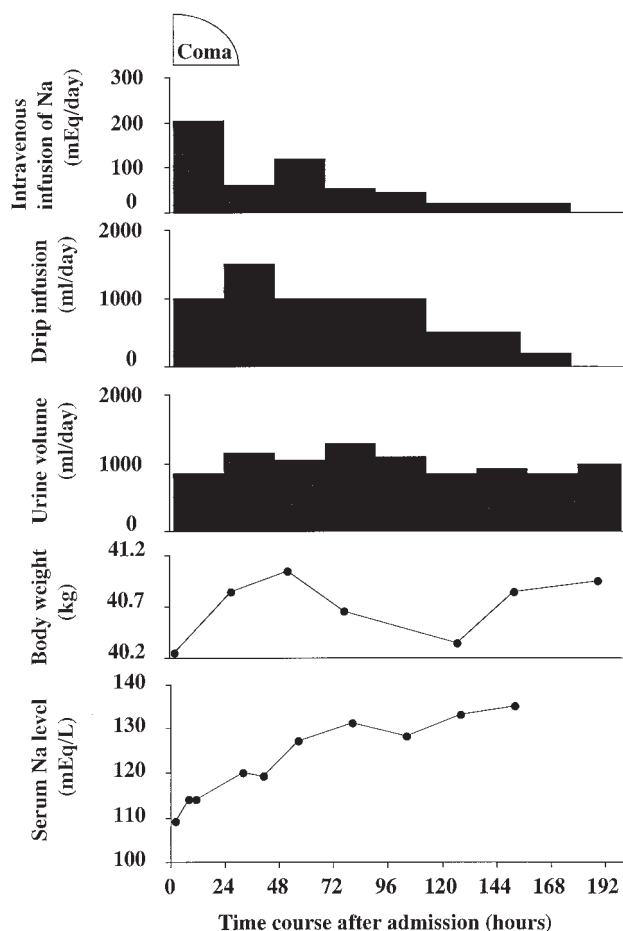


Fig. 1. Clinical course of case 1

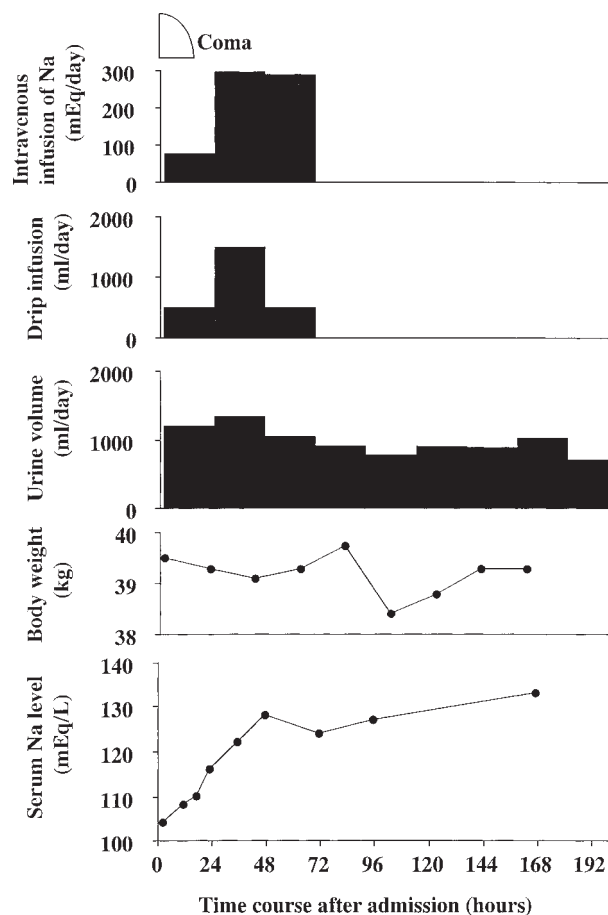


Fig. 2. Clinical course of case 2

であった。肝機能ならびに腎機能は正常であった。血液ガス分析上 pH 7.407,  $\text{HCO}_3^-$  14.7 mmol/l, BE  $-8.0$  mmol/l と acidemia はないものの代謝性アシドーシスを呈しており、アニオンギャップは 15.3 と軽度開大していた。血漿浸透圧は 227 mOsm/l と著しく低いにもかかわらず、尿中 Na 排泄は 107 mEq/l と亢進し、また尿浸透圧は 781 mOsm/l と高値を示した。血清 AVP 濃度は 7.69 pg/ml であった。胸部 X 線写真上心拡大ならびに胸水は認められなかった。

**入院後経過**(Fig. 2)：意識障害の原因は低 Na 血症であると判断し、また、尿中 Na が低値ではなかったため直ちに 1.7% の高張食塩水で補液を開始した。約 9 時間後には血清 Na 濃度は 107 mEq/l へ上昇し、24, 48 時間後でそれぞれ 115, 127 mEq/l へと改善した。また、意識状態も入院後 12 時間で清明となった。入院時から SSRI を含めた薬剤はすべて中止、入院 3 日目で補液も中止したが、その後低 Na 血症の再発は認められない。

[症例 3] 51 歳, 女性

主 訴：意識障害

家族歴：特記事項なし

**既往歴**：30 年以上のうつ病の罹患歴あり、chlorpromazine hydrochloride をはじめとする多種類の向精神薬の服用歴あり。平成 11 年 8 月から fluvoxamine が追加されている。平成 9 年に糖尿病を指摘され経口血糖降下剤を内服している。

**現病歴**：平成 11 年 11 月 10 日夜間に嘔吐があった。翌 11 日 19 時頃から、何度もトイレに行ったり来たりするなどの異常行動が出現した。同日 22 時頃、噴出性の嘔吐があり、その後約 1 分間の全身性強直性痙攣に続いて意識消失。当院救急外来受診、入院となる。

**入院時現症**：意識レベル JCS III-100, 血圧 180~110 mmHg, 脈拍 88/分整, 体温 37.0°C, 呼吸数 36/分, 口腔内および舌乾燥なし, 皮膚ツルゴール正常, 胸腹部正常, 末梢浮腫なし

**入院時検査所見**(Table 1)：血清 Na は 112 mEq/l, Cl は 78 mEq/l と著明な低値を示した。血清クレアチニンは 0.4 mg/dl とむしろ低値であった。血液ガス分析上 pH 7.444,  $\text{HCO}_3^-$  18.2 mmol/l, BE  $-4.6$  mmol/l と alkalemia

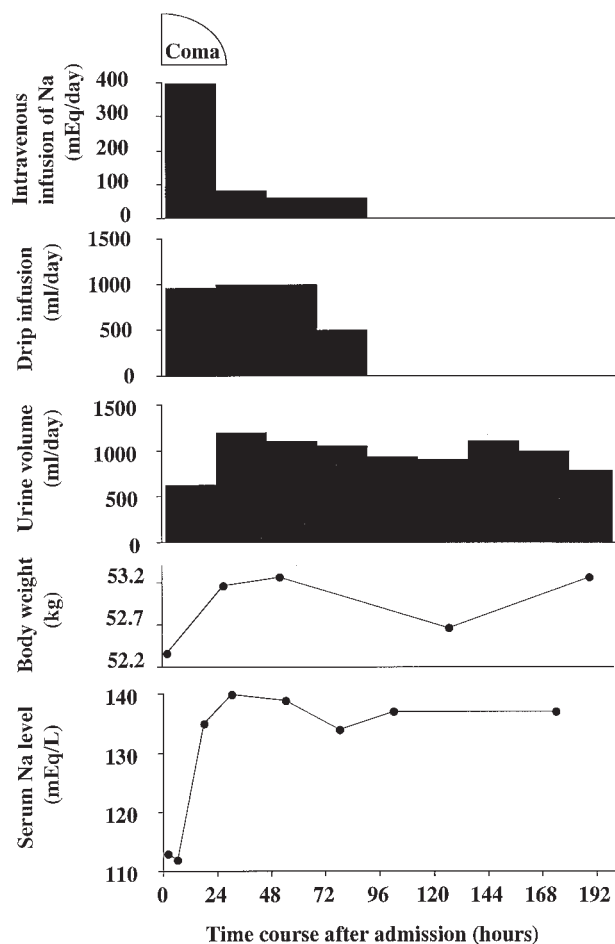


Fig. 3. Clinical course of case 3

であるが代謝性アシドーシスを呈しており、アニオンギャップは 15.8 と軽度開大していた。血漿浸透圧は 227 mOsm/l と著しく低いにもかかわらず、尿中 Na 排泄は 38 mEq/l と低下はしていないうえ、尿浸透圧は 517 mOsm/l と高値を示した。胸部 X 線写真上心拡大ならびに胸水は認められなかった。

入院後経過 (Fig. 3) : 意識障害の原因は低 Na 血症であると判断し、また、尿中 Na が低値ではなかったため直ちに 1.3% の高張食塩水で補液を開始した。約 16 時間後には血清 Na 濃度は予想以上に上昇し 134 mEq/l となった。また、意識状態は入院後 24 時間で清明となった。入院時から SSRI を含めた薬剤はすべて中止、入院 4 日目で補液も中止したが、その後低 Na 血症の再発は認められない。

### 考 察

SIADH は低浸透圧血症ならびに細胞外液量の増大にもかかわらず、多くの場合 ADH の分泌が亢進し、腎での水

再吸収が増加する病態である<sup>1)</sup>。臨床的には低 Na 血症に起因する食欲減退、脱力感、嘔吐ならびに傾眠や昏睡、痙攣などの神経症状をきたすことが知られている<sup>1)</sup>。今回の症例には来院時にいずれもアニオンギャップの開大する代謝性アシドーシスが存在している。基本的には SIADH では酸塩基平衡は障害されないが、症例 1 と 3 は来院直前に全身性強直性痙攣が確認されている。また、症例 2 においては発見時意識消失状態であったことから、その前に痙攣発作があった可能性がある。したがって、今回の症例では残念ながら急性期の血中乳酸値は測定していないが、痙攣による乳酸アシドーシスが存在した可能性が高いと考えている。

本症候群は肺癌、十二指腸癌をはじめとする各種腫瘍性疾患、肺炎、肺結核などの呼吸器疾患ならびに髄膜炎、頭部外傷などの中樞神経系障害が原因で発症する<sup>1)</sup>。さらに向精神薬や抗腫瘍剤などの薬剤が原因であることも少なくない<sup>2,3)</sup>。向精神薬による SIADH は carbamazepine, chlorpromazine hydrochloride や haloperidol などの抗精神病薬ならびに amitriptyline hydrochloride などの抗うつ薬によるものが有名であるが<sup>7)</sup>、うつ病の治療薬として世界的に SSRI の使用頻度が増すにつれ、本薬剤によると思われる SIADH の報告が増加してきた<sup>4-6)</sup>。しかしながら、わが国において SSRI が日常診療のなかで使用されるようになってからまだ日が浅いためか、本邦での報告例は少ない。今回われわれは、SSRI 内服中に高度の意識障害を伴う著しい低 Na 血症を 3 例経験した。3 例はいずれも、1) 低張性低 Na 血症 (103-112 mEq/l)、2) 希釈不十分な尿 (352~781 mOsm/kg H<sub>2</sub>O)、3) 尿中 Na の高値 (38~107 mEq/l)、4) 3 症例とも身体所見ならびに胸部 X 線写真上体液量は正常と判断したこと、5) 腎機能、副腎機能ならびに甲状腺機能は正常、という特徴的な所見を示し SIADH と診断しえた。SSRI 内服開始から本症候群診断までの期間は 7 日から 3 カ月と幅を認めたが、これまでの報告でも内服後直ちに発症した例から 2 年以上内服継続した後に診断された例もあり一定していない<sup>8)</sup>。SSRI による SIADH は高齢者に多いとされており<sup>8,9)</sup>、われわれの経験した 3 症例のうち 2 症例は 60 歳以上であった。これは高齢者が腎での尿濃縮力ならびに希釈力が低下し、若干の ADH 基礎分泌が亢進しているのに加え、浸透圧刺激に対してより過剰に反応しやすい点で、容易に SIADH を発症しやすいことがあげられている<sup>10,11)</sup>。また、今回の 3 症例はいずれも女性であるが、これまでにも本症はより女性に高頻度であるとされ、全体の 70% 程度とする報告がみら

れる<sup>8,9)</sup>。これはうつ病が女性に多く、SSRI を内服する機会が増加していることがあげられているが、詳細は不明である<sup>12)</sup>。SSRI が水恒常性に影響を与え、低 Na 血症をきたす原因は明確ではないが、可能性としては以下の3点が指摘されている<sup>8)</sup>。

- 1) SSRI が中枢性に ADH の分泌を刺激する。
- 2) 腎髄質で内因性 ADH の効果を増大させる。
- 3) 浸透圧受容体において ADH 分泌に対する閾値を低下させる。

また、本薬剤は臨床の場合においては他の抗精神病薬や抗うつ薬と併用されることが多く、今回の3症例においても2例において他の薬剤を同時に内服していた。SSRI に伴う低 Na 血症は薬剤間相互作用にて発症する可能性も十分考えられる。それは本薬剤が多くの cytochrome P450 isoenzymes を抑制することが知られており<sup>13)</sup>、そのため、ほかに SIADH をきたしうる薬剤を併用している場合、その血中濃度を上昇あるいは遷延させることで SIADH を引き起こすものとされている。われわれの経験した症例1においては、dosulepin hydrochloride が SIADH を発症させる可能性があり、症例3では chlorpromazine hydrochloride が相当するため、これらの薬剤と SSRI との相互作用である可能性は否定できない。しかしながら、いずれにしても症例3では SSRI 以外の向精神薬を20年以上にわたり継続して内服している状態であり、SSRI 開始が SIADH の発症に大きくかかわったことに間違いはないものと思われる。低 Na 血症に関してこれまでの報告例のほとんどは、SSRI の中止のみで約2週間以内に Na 濃度の正常化をみているが<sup>14,15)</sup>、今回の3症例は高度の意識障害をきたすほどであり、SSRI の内服を中止し、さらに補液による電解質の補正を必要とした。しかし、臨床症状ならびに血清 Na 値の改善後は SSRI を中止した状態では SIADH の再燃はみられていない。再度 SSRI の投与で同様の病態が再発したとする報告もあり<sup>16)</sup>、これは SSRI の種類には無関係であるとされている。

精神神経疾患領域において SSRI は優れた効果を有する点から、今後、本邦においても使用頻度が高くなるものと予想される。したがって、それに付随すると思われる SIADH の発症も増加する可能性があるため、特に本剤投与開始早期、他の向精神薬投与例ならびに高齢者、なかでも女性患者においては、臨床症状の十分な観察に加え、定期的な血清電解質の測定が必要であると思われる。

## 文 献

1. Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM, Rector FC, Jr. (eds) *The kidney*. Philadelphia: WB Saunders, 19: 873-928.
2. Tildesley HD, Toth E, Crockford PM. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in association with chlorpromazine ingestion. *Can J Psychiatry* 1983; 28: 487-8.
3. Matuk F, Kalyanaraman K. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients treated with psychotherapeutic drugs. *Arch Neurol* 1989; 34: 374-5.
4. Cohen BJ, Mahelsky M, Adler L. More cases of SIADH with fluoxetine (letter). *Am J Psychiatry* 1990; 147: 948-9.
5. McHardy KC. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to fluvoxamine therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1993; 47: 62-3.
6. Thornton SL, Resch DS. SIADH associated with sertraline therapy (letter). *Am J Psychiatry* 1995; 152: 809.
7. Beckstrom D, Reding R, Cerletty J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with amitriptyline administration. *JAMA* 1979; 243: 133.
8. Liu BA, Mittmann N, Knowles SR, Shear NH. Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 1996; 155: 519-27.
9. Kirchner V, Silver LE, Kelly CA. Selective serotonin reuptake inhibitors and hyponatremia: review and proposed mechanisms in the elderly. *J Psychopharmacol* 1998; 12: 396-400.
10. Kazal LA, Hall DL, Miller LG, Noel ML. Fluoxetine-induced SIADH: A geriatric occurrence? *J Fam Pract* 1993; 36: 341-3.
11. Miller M. Fluid and electrolyte balance in the elderly. *Geriatrics* 1987; 42: 65-76.
12. Lindsay J, Briggs K, Murphy E. The Guys/Age Concern Survey: prevalence rates of cognitive impairment, depression and anxiety in an urban elderly community. *Br J Psychiat* 1989; 155: 317-46.
13. Crewe JK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 347: 262-5.
14. Crews JR, Potts NLS, Schreiber J, Lipper S. Hyponatremia in a patients treated with sertraline. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1564-5.
15. Ayonrinde OT, Reutens SG, Sanfilippo FM. Paroxetine-induced SIADH. *Med J Aust* 1995; 163: 390.
16. Jackson C, Carson W, Markowitz J, Mintzer J. SIADH associated with fluoxetine and sertraline therapy. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 809-10.