

GC 療法後に著明な低ナトリウム血症を呈し Renal salt wasting syndrome が考えられた 1 例

松村 英理, 大城 吉則, 宮城 亮太, 木村 隆
安次嶺 聡, 町田 典子, 宮里 実, 斎藤 誠一
琉球大学大学院医学研究科泌尿器科学講座

A CASE OF RENAL SALT WASTING SYNDROME PROGRESSING TO SEVERE HYPONATREMIA AFTER GEMCITABINE- CISPLATIN CHEMOTHERAPY

Eiri MATSUMURA, Yoshinori OSHIRO, Ryota MIYAGI, Ryu KIMURA,
Satoshi ASHIMINE, Noriko MACHIDA, Minoru MIYAZATO and Seiichi SAITO
The Department of Urology, Graduate School of Medicine, University of the Ryukyus

Renal impairment with a decreased glomerular filtration rate is a classical nephrotoxicity associated with cisplatin (CDDP). Renal salt wasting syndrome (RSWS), which is characterized by water and salt wasting, is a rare nephrotoxicity associated with CDDP. This syndrome shares many similarities with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). Thus, it is important to differentiate between RSWS and SIADH because the treatment of one affects the pathogenesis of the other. Here, we report a case of RSWS after chemotherapy with CDDP. A 72-year-old man with bladder urothelial carcinoma (cT2N0M0) was admitted to our hospital for the first cycle of neoadjuvant chemotherapy with CDDP and gemcitabine. He was administered intravenous fluids on day 2 before chemotherapy. Five days later, he developed nausea, dysorexia, delirium, hyponatremia (serum sodium level 115 mEq/l), and renal dysfunction. Thus, we administered a normal saline infusion. Over the next 6 days, his serum sodium level increased to 137 mEq/l, and we stopped normal saline infusion. Three days after discontinuation of saline infusion, his serum sodium level again decreased to 128 mEq/l, and the next day, his systolic blood pressure dropped gradually between 70 and 80 mmHg. Therefore, we resumed the normal saline infusion, and after 3 days, his serum sodium level increased to 135 mEq/l and systolic blood pressure ranged between 110 and 130 mmHg. On the basis of dehydration and high urinary sodium excretion at the onset of chemotherapy, we diagnosed this clinical condition as RSWS. We abandoned neo-adjuvant chemotherapy, and performed total cystectomy and ileal conduit. Since 4 months after surgery, he has been free from recurrence and metastasis.

(Hinyokika Kiyo 58: 425-429, 2012)

Key words : Renal salt wasting syndrome, Cisplatin

緒 言

Cisplatin (CDDP) は、尿路上皮癌の化学療法における中心薬剤の1つである。様々な悪性腫瘍に対し広く効果を示すが、消化器毒性、腎毒性、聴覚障害など多彩な毒性を持つ。一方、CDDP 投与後に生じる低ナトリウム (Na) 血症には様々な報告があり、抗利尿ホルモン分泌不適合症候群 (SIADH) として報告されているものも多い。今回われわれは、CDDP 後に著しい低 Na 血症を呈し、臨床経過から renal salt wasting syndrome (RSWS) と考えられた症例を経験したので、報告する。

症 例

患者：72歳，男性

主訴：嘔吐，食欲不振，せん妄

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

合併症：高血圧症

現病歴：2011年6月肉眼的血尿が出現し、近医を受診。膀胱腫瘍と診断され、経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行された。病理診断は、urothelial carcinoma (UC), grade 1>2 であった。2011年8月今後の治療目的に当科を紹介受診。筋層浸潤について評価する目的で、同年8月TURBTを再度施行した。病理診断は、UC, grade 3, 筋層浸潤を認め、さらに CT などの画像所見より膀胱癌 cT2N0M0 と診断した。2011年9月、術前化学療法として gemcitabine-cisplatin (GC) 療法1コース目を開始した。GC 療法7日目に、嘔吐，食欲不振，せん妄が出現し、当科へ緊急

入院となった。

入院時現症：身長 154.5 cm, 体重 63.4 kg, 血圧 122/56 mmHg (普段の自宅での収縮期血圧 140~150 mmHg), 脈拍68回/分, Japan coma scale I-2. 神経学的異常所見は認めなかった。

入院時検査所見では, 血液一般に明らかな異常所見は認めなかった。

血液生化学検査は, Na 117 mEq/dl, Cl 82 mEq/dl, K 3.5 mEq/dl, BUN 24 mg/dl, Cre 0.82 mg/dl, eGFR 70.6 ml/min/1.7, コルチゾール 11.67 μ g/dl, ADH 2.5 pg/ml, 血清浸透圧 242 mOsm/kg/H₂O, 血漿浸透圧 251 mOsm/kg/H₂O であった。

尿生化学検査は, 尿中 Na 135 mEq/dl, 尿中 Cl 140 mEq/dl, 尿中浸透圧 614 mOsm/kg/H₂O であった。

入院後経過：入院時より著しい低 Na 血症を認め, 尿浸透圧と尿中 Na 排泄値が高く, 血清コルチゾールや ADH が基準値範囲内であることから, SIADH や副腎不全の可能性は低く, CDDP による尿細管障害が原因の低 Na 血症と考え, 化学療法を中止し, 輸液による Na 補充を開始した (Fig. 1). まず血清 Na 値を 4 mEq/l/日上昇させることを目標に, Na 補充量を計算して輸液を開始した。しかし, 入院後2日目には

血清 Na 値が 117 mEq/l から 115 mEq/l へと減少したため, 8 mEq/l/日の血清 Na 値上昇を目標に輸液を調整したが, 3 日目の血清 Na 値も上昇を認めなかったため, 3 日目以後は 10 mEq/l/日の血清 Na 値の上昇を目標とした Na 補充量を計算して, 輸液を行った。入院後3日目まで血清 Na 120 mEq/l以下であったが, 入院後4日目に 129 mEq/l へ上昇し, 嘔吐・吐き気を認めなくなり, それまで食事がまったく摂れなかった状態から全量摂取が可能となった。しかし, せん妄状態は継続し, 幻視や徘徊などの危険行為も認めたため, 精神科による診察後, 抗精神病薬を開始した。入院後6日目に血清 Na 値が 138 mEq/l まで上昇し, その翌朝より意識レベルが清明となり, せん妄や幻視・徘徊を認めなくなった。血清 Na 値や臨床症状が改善したため, 入院後7日目に生理食塩水による輸液を終了した。しかし, 輸液終了後から徐々に収縮期血圧が下降しはじめ, 入院後9日目には血清クレアチニンが 1.28 mg/dl まで上昇, 血清 Na 値は再び 128 mEq/l まで下降し, 入院後10日目に収縮期血圧が 70 mmHg 台まで下降した (Fig. 1)。血圧低下に反比例するように輸液量を上回る尿量を認め始めたため, 腎からの Na と水の排泄が過剰になる renal salt wasting syndrome

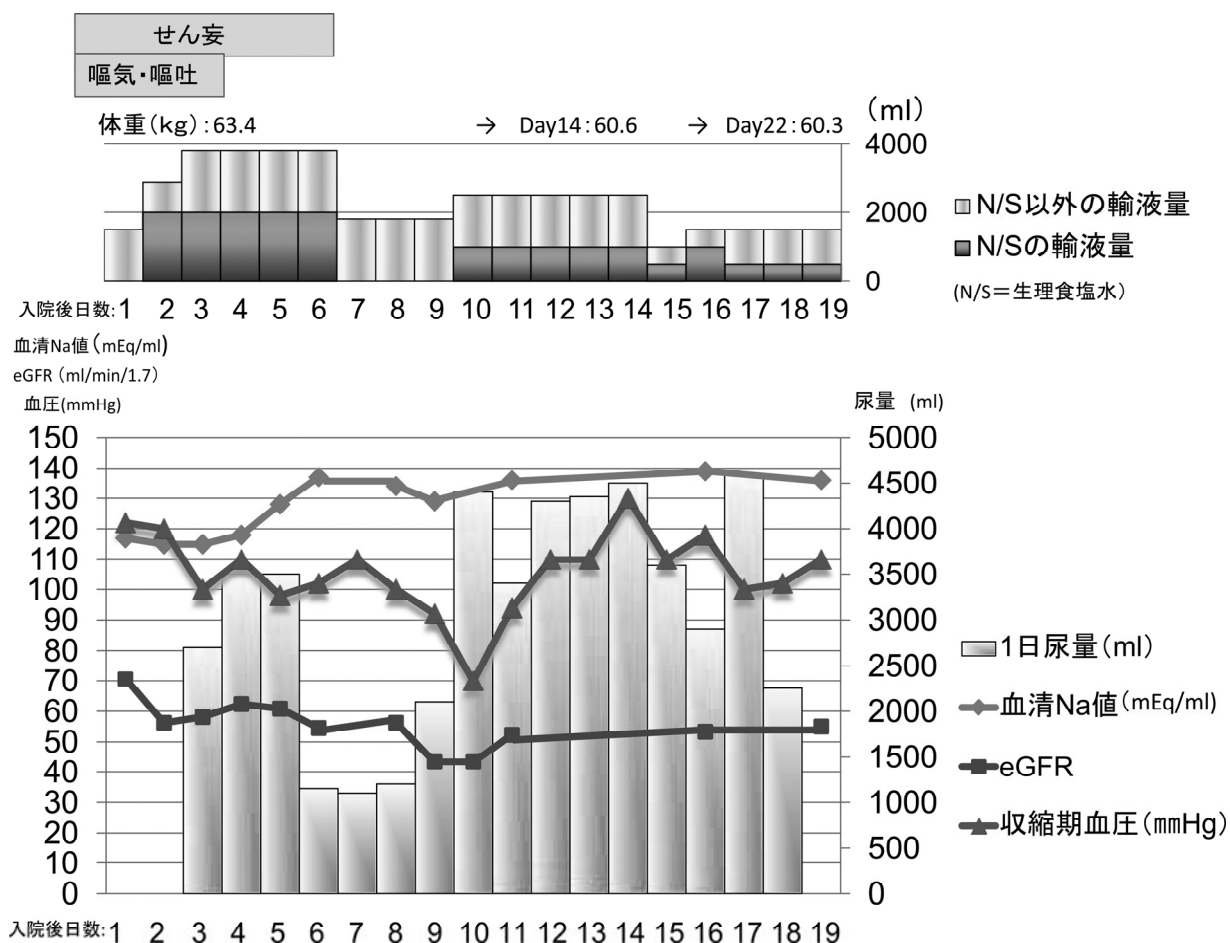


Fig. 1. Clinical courses.

(RSWS)である可能性を考え、生理食塩水による補液を再開したところ、血圧・血清 Na 値ともに上昇に転じ、腎機能も 1.03 mg/dl まで改善した。この時は、血清 Na 値を 6.5 mEq/l/日上昇させるのを目標とし、Na 補充量を調整した。輸液を徐々に減量したが、症状の悪化を認めなかったため、入院後19日目に退院となった。体重は入院中に 3.1 kg 減少した。治療終了後、尿中電解質・浸透圧や血清浸透圧はすべて改善し、低 Na 血症は認めていない。その後、術前化学療法は中止し、2011年12月膀胱全摘出術および回腸導管造設術を施行し、現在まで再発なく経過観察中である。

考 察

癌症例においては、抗癌剤による有害事象のほかに、嘔吐や脱水、腫瘍随伴症状、循環血漿量の低下、利尿剤、疼痛や精神的ストレスなどの様々な要因で低 Na 血症が起こると言われている¹⁻⁴⁾。病態としては腎・消化管からの Na 喪失や SIADH が考えられている。特に、化学療法を施行した癌症例での grade 3 以上の低 Na 血症の頻度は3.7%とされ、化学療法で認める嘔吐・下痢や、大量輸液による電解質異常、そして CDDP などの白金製剤などによる薬剤性が原因と考えられている³⁻⁴⁾。CDDP による低 Na 血症の発症機序は、急性尿細管壊死による renal salt wasting syndrome (RSWS) または SIADH が考えられているが、すべての機序はまだ明らかではない³⁻⁴⁾。

RSWS は、CDDP 使用後に発症した 2 例が、1984

年に報告されたのが最初である⁵⁾。その病態としては、CDDP による腎尿細管障害により Na と水の強制排泄の増加が誘発され、重篤な低 Na 血症を来たと考えられている⁶⁻⁷⁾。

CDDP 投与後の低 Na 血症は、SIADH と報告されていたことが多いが、本症例のような RSWS も混同されて報告されている可能性もある。そして、RSWS と SIADH に対するおのおのの治療は、お互いの病態を悪化させる危険性があるため、治療前の鑑別が大切である。RSWS と SIADH の鑑別点と治療法について Table 1 に示す。両者の最大の鑑別点である脱水の有無、つまり細胞外液量の違いについての評価は、臨床症状と理学的所見によって行う。RSWS の特徴である細胞外液量の減少を示す所見として、皮膚緊張の低下、粘膜の乾燥、起立性低血圧、起立性頻脈、頸静脈圧低下、体重減少、低血圧、チアノーゼ、冷たく湿った四肢などが挙げられる。検査所見では、BUN/クレアチニン比、ヘマトクリット、血清アルブミンの上昇も参考となる。そして尿中 Na 濃度によりさらに鑑別を進めると良い。またほかの低 Na 血症を来す疾患との鑑別を Table 2 に示す。治療前にはこれら疾患の鑑別を念頭に置きながら、診察にあたると良いと考える。

次に、RSWS の詳細な経過が記載されていたこれまでの報告例を Table 3 に示す。RSWS の発症タイミングとしては、化学療法開始から数日以内が多く、ほぼ10日以内に起こっていた。血清 Na 値 120 mEq/l 以下で、意識障害や傾眠を起こす症例が多く、小児例で

Table 1. Differential diagnostic features of RSWS and SIADH

	RSWS	SIADH
病態	近位尿細管や腎の Na・水再吸収部位障害→尿へ Na・水の強制排泄亢進→循環血液量は低下、Na 排泄量>Na 摂取量→低 Na 血症、尿量増加、	抗利尿ホルモンの過剰の分泌→腎の水再吸収亢進→尿排出が妨害→循環血液量は正常～増加→低浸透圧低 Na 血症、濃縮尿
脱水	+++	—
腎機能低下	+	—
Na 排泄量>Na 摂取量	++	±
抗利尿ホルモン	→ or 脱水強いと↑	↑↑
原因	薬剤性、腎炎	腫瘍、感染、薬剤性
治療	Na 補充、補液	水分制限

RSWS: renal salt-wasting syndrome, SIADH: syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, Na: ナトリウム。

Table 2. Differential diagnoses of RSWS

鑑別疾患	RSWS との類似点	RSWS との鑑別点
副腎不全	低 Na 血症、尿中 Na 排泄↑、脱水、起立性低血圧	高 K 血症、血清コルチゾール低下
中枢性 SWS	低 Na 血症、尿中 Na 排泄↑、脱水、起立性低血圧、Na 排泄>摂取	中枢性疾患の有無（頭蓋内病変など）
CDDP による糖尿病性腎症発症	脱水、多尿	低 Na 血症なし、尿中 Na 排泄増加せず
慢性腎不全による Na 喪失腎症	脱水、尿中 Na 排泄↑	高 K 血症、abnormal renal function tests

RSWS: renal salt-wasting syndrome, Na: ナトリウム, K: カリウム, SWS: salt-wasting syndrome, CDDP: cisplatin.

Table 3. Summary of case of RSWS

報告者	年齢	性	基礎疾患	レジメン	出現 (日) (CDDP 投与後)	Na 最低値	回復 (日)	以後の治療
Kurtzberg ⁵⁾	4	F	横紋筋肉腫	CDDP	5	119	7	CDDP 継続
	67	M	移行上皮癌	CDDP + CPA	NR	NR	NR	NR
Vassal ⁷⁾	17	M	神経芽細胞腫	CDDP + teniposide	10	120>	23	中止
	14	M	Ewing 肉腫	CDDP + VCR	7	120>	8	NR
	3	F	神経芽細胞腫	CDDP	12時間	120>	2	中止
Lammers ¹⁰⁾	10	F	卵巣胚細胞腫	CDDP + VLB + BRM	3	117	10	NR
Tscherning ⁹⁾	3	M	神経芽細胞腫	CBDCA + ETP	4	117	11	NR
el Weshi ¹¹⁾	66	M	扁桃腺癌	CDDP + 5-FU	2	122	NR	NR
Orbo ¹²⁾	53	F	子宮内膜癌	CDDP + EPI	NR	109	90	NR
Peyrade ¹³⁾	54	F	肺小細胞癌	CDDP + 不詳	3	NR	NR	NR
Cao ⁶⁾	48	M	食道癌	CDDP + 5-FU	3	120	5	NR
Iyer ¹⁴⁾	59	M	肺小細胞癌	CDDP + ETP	3	114	21	CBDCA + ETP
花田 ¹⁵⁾	79	M	小細胞癌	CDDP + ETP	5	113	10	CBDCA + ETP
Abdelghani ¹⁶⁾	55	M	食道癌	CDDP + 5-FU + PTX	NR	118	NR	CBDCA へ変更
鈴木 ¹⁷⁾	66	M	小細胞肺癌	CDDP + ETP	3	123	22	CBDCA へ変更
Hamdi ¹⁸⁾	64	F	食道癌	CDDP + 5FU	5	122	9	中止
谷口 ¹⁹⁾	69	F	尿路上皮癌	CDDP + Gemcitabine	3	118	2	CBDCA へ変更
自験例	72	M	尿路上皮癌	CDDP + Gemcitabine	7	115	22	中止

CDDP: cisplatin, CPA: cyclophosphamide, VCR: vincristine sulfate, VLB: vinblastine, BRM: biological response modifier, ETP: etoposide, 5-FU: 5-fluorouracil, EPI: epirubicin, PTX: paclitaxel, CBDCA: carboplatin, NR: no record.

は痙攣を2例に認めていた。

RSWS の治療のポイントは、喪失した Na の補充と脱水の補正である。一方、SIADH の治療では、細胞外液量が増加しているため、水制限が治療となる。このように RSWS と SIADH は正反対の治療方法となることから、治療前の鑑別は非常に重要である。また低 Na 血症発症48時間以内は、一般に細胞外液の浸透圧が低下し細胞内に水が移行するため細胞は膨張、つまり脳浮腫を起こしやすくなるとされている⁸⁾。したがって発症48時間以内の急性期の輸液は、脳浮腫による生命の危険を回避する必要がある。特に血清 Na 115 mEq/l 以下の重症低 Na 血症においては、血清 Na 濃度を 120~125 mEq/l まで上昇させることを輸液の目標として、速やかな Na 補正を行ったほうが良いとされている⁸⁾。逆に低 Na 血症発症48時間以後は、K や有機浸透圧物質の細胞内から細胞外への移行と代償反応により、細胞内外の浸透圧は並行に達し、脳浮腫は減少する一方、代償機転により細胞内浸透圧は細胞外液と同じように低下していくため、発症48時間以後に急速に低Na血症を補正すると、細胞外液の浸透圧上昇に伴い細胞内脱水が起こり、浸透性脱髄症候群 (osmotic demyelination syndrome: ODS) を惹起すると推定されていることから⁸⁾、発症48時間以後は、ODS を回避するため、血清 Na 上昇度は 0.5 mEq/l/hr、かつ 10 mEq/l/日を超えないようにしたほうが良いとされている⁸⁾。一方、急性期はその病態から、

ODS は起こりにくい⁸⁾。本症例では、急性期から ODS を警戒してしまい、急性期の Na 補充が不十分となってしまったが、低 Na 血症の補正には急性期と亜急性期の注意点が異なること、亜急性期では ODS を回避するために、補充する Na 量を意識して補正することが重要と考える。

本症例は、低血清浸透圧にも関わらず尿浸透圧が高く、尿中 Na 排泄も 135 mEq/l と過剰であったことから、CDDP による尿細管障害が示唆された。さらに、生理食塩水の輸液によって、一旦補正されていた血清 Na や臨床症状の改善が、輸液による Na 補充を減らすと、急速に低 Na 血症の悪化、尿量の増加、血圧の著しい低下、腎機能低下などの症状の悪化を認めたことから、RSWS と確定診断した。本症例においては、尿中 Na 排泄量を継続して測定していなかったが、RSWS の治療中は尿中 Na 値を適宜測定し、Na の喪失量を確認してから、徐々に生理食塩水の投与量を減少させ、血圧低下や体重減少、尿量の増加などの臨床症状に留意しつつ Na 補充量を調整するのが重要と考える。入院時は上述のような細胞外液量の減少を示す理学所見に乏しく、鑑別は難しかった。本症例では ADH とコルチゾールの測定が、急性期の補助診断に有用であった。

CDDP 中止後の化学療法として、Table 3 に示すように、カルボプラチンを CDDP の代わりに使用している報告が散見される。一方、CDDP による RSWS

発症後の症例に対しカルボプラチンを使用し, 再び RSWS が発症した例も報告されている⁹⁾. 以上から, CDDP による RSWS 発症例に対し, カルボプラチンで代用する際には, その治療効果と安全性を十分検討し, 各症例で判断する必要がある.

結 語

癌症例や化学療法時の低 Na 血症は, しばしば経験する. 時に重篤な症状を伴い緊急的な対応を要することもあるが, 治療を開始する前に, できるだけその原因や病態を鑑別し, 病態に沿った治療を行っていくべきである.

文 献

- Onitilo AA, Kio E and Doi SAR: Tumor related hyponatremia. *Clin Med Res* **5**: 228-237, 2007
- Raftopoulos H: Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* **15**: 1341-1347, 2007
- Berghmans T, Paesmans M and Body JJ: A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* **8**: 192-197, 1999
- Berghman T: Hyponatremia related to medical anti-cancer treatment. *Support Care Cancer* **4**: 341-350, 1996
- Kurtzberg J, Dennis VW and Kinney TR: Cisplatin-induced renal salt wasting. *Med Pediatr Oncol* **12**: 150-154, 1984
- Cao L, Joshi P and Sumoza D: Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am J Clin Oncol* **25**: 344-346, 2002
- Vassal G, Rubie H, Kalifa C, et al.: Hyponatremia and renal sodium wasting in patients receiving cisplatin. *Pediatr Hematol Oncol* **4**: 337-344, 1987
- 高光義博, 越智 聡, 柳瀬公彦, ほか: 低ナトリウム血症と高ナトリウム血症の是正法と輸液管理. *Med Pract*: 206-214, 2006
- Tscherning C, Rubie H, Chancholle A, et al.: Recurrent renal salt wasting in child treated with carboplatin and etoposide. *Cancer* **73**: 1761-1763, 1994
- Lammers PJ, White L and Ettinger LJ: Cisplatin-induced renal sodium wasting. *Med Pediatr Oncol* **12**: 343-346, 1984
- el Weshi A, Thieblemont C, Cottin V, et al.: Cisplatin-induced hyponatremia and renal sodium wasting. *Acta Oncol* **34**: 264-265, 1995
- Orbo A and Simonsen E: Cisplatin-induced sodium and magnesium wastage. *Eur J Cancer* **28**: 1294, 1992
- Peyrade F, Taillan B, Lebrun C, et al.: Hyponatremia during treatment with cisplatin. *Press Med* **26**: 1523-1525, 1997
- Iyer AV, Krasnow SH, Dufour DR, et al.: Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in a patient with small cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* **5**: 187-189, 2003
- 花田 繁, 内藤省太郎, 小田敏子, ほか: シスプラチンにより低 Na 血症をきたした 1 症例. *臨体液* **34**: 91-94, 2007
- Abdelghani L, Modha K, Albaddawi E, et al.: Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in esophageal cancer. *J Support Oncol* **6**: 305-306, 2008
- 鈴木秀和, 平島智徳, 小林政司, ほか: 化学療法後に著明な低ナトリウム血症を呈し Renal salt-wasting syndrome と考えられた 1 例. *癌と化療* **37**: 543-546, 2010
- Hamdi T, Latta S, Jallad B, et al.: Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J* **103**: 793-799, 2010
- 谷口久哲, 甘利佳史, 岡 博史, ほか: GC 療法中に Renal salt wasting syndrome を来した 1 例. *泌尿紀要* **58**: 97-100, 2012

(Received on February 29, 2012)

(Accepted on April 4, 2012)