

GC 療法中に Renal salt wasting syndrome を来たした 1 例

谷口 久哲¹, 甘利 佳史², 岡 博史³川喜多繁誠⁴, 室田 卓之⁴¹守口敬任会病院泌尿器科, ²守口敬任会病院腎臓内科³守口敬任会病院外科, ⁴関西医科大学附属滝井病院泌尿器科RENAL SALT WASTING SYNDROME INDUCED
BY CISPLATIN: A CASE REPORTHisanori TANIGUCHI¹, Yoshihumi AMARI², Hiroshi OKA³,
Shigenari KAWAKITA⁴ and Takashi MUROTA⁴¹The Department of Urology and Andrology, Moriguchi Keijinkai Hospital²The Department of Nephrology, Moriguchi Keijinkai Hospital³The Department of Surgery, Moriguchi Keijinkai Hospital⁴The Department of Urology, Kansai Medical University Takii Hospital

A 69-year-old woman diagnosed with a urinary carcinoma was admitted to the hospital for chemotherapy consisting of cisplatin (CDDP) and gemcitabine. Two days after administration of CDDP, she complained of general fatigue. The total urine volume was 5,500 ml/day. Three days after she received CDDP, her serum sodium level decreased to 118 mEq/l, leading to disturbed consciousness. After the intravenous administration of saline, her serum sodium levels recovered to the normal value (137 mEq/l) without any complications. The diagnosis of renal salt-wasting syndrome was made on the basis of hyponatremia, high urinary sodium excretion and increased urinary output.

(Hinyokika Kiyo 58: 97-100, 2012)

Key words : Renal salt wasting syndrome, Cisplatin, Hyponatremia

緒 言

シスプラチン (CDDP) は尿路上皮癌をはじめとする様々な悪性腫瘍に対する化学療法に広く使用され、高い効果を示す薬剤であるが、急性腎不全をはじめとした重篤な腎障害、骨髄抑制、聴力低下などの重大な副作用に注意する必要がある。今回、われわれは尿路上皮癌に対する CDDP 投与後に低 Na 血症を呈し、CDDP による renal salt wasting syndrome (RSWS) を来たした 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者: 69歳, 女性

既往歴: 胃癌 (51歳), 高血圧

家族歴: 特記すべき事項なし

現病歴: 2009年5月, 下腹部違和感にて当科を紹介受診された。腹部超音波, 膀胱鏡検査にて左水腎症ならびに膀胱左尿管口部に腫瘍性病変が認められた。臨床病期 T2N0M0 の診断のもと, 2009年6月, TUR-BT を施行した。病理学的所見より筋層浸潤膀胱癌と診断され, 2009年7月, 根治的膀胱子宮全摘除術ならびに回腸導管造設術を施行した。手術は子宮頸部で膀胱を尿道後面に向かい切開した後, 全周性に尿道を剥

離し膀胱子宮を一塊として摘出し, 切開した膀胱を縫縮した。また, 外内腸骨ならびに閉鎖リンパ節領域に対するリンパ節郭清を施行した。術後の病理学的所見は尿路上皮癌 (UC), G2>3, pT3a, infβ, u-rto, u-lt0, ur0, ly1, v1, n0, pN0 であった。術後補助化学療法として, 塩酸ゲムシタビンならびにシスプラチン (CDDP) 療法 (GC 療法) を2コース施行した。2010年5月, CT で傍大動脈リンパ節腫大が認められ, 転移と診断。2010年6月から GC 療法を3クール施行し, 治療効果は完全奏効 (complete response) と判断された。2011年4月, 帯下の増加と骨盤底部の違和感を自覚され CT を施行したところ, 膀胱断端部に接する骨盤底部に 2.5 cm 大の腫瘍が指摘された。PET で骨盤内腫瘍は SUV 値 6.0 であり, 縦隔にも SUV 値 3.0, 約 1 cm 大のリンパ節が2カ所指摘された。尿路上皮癌の骨盤内ならびに縦隔リンパ節の転移と診断, 全身化学療法の適応と判断し, 2011年6月, 当科再入院となった。

入院時現症: 身長 155 cm, 体重 57 kg, 血圧 134/75 mmHg, 脈拍 60/分, 体温 36.2°C, 表在リンパ節触知せず, 胸部聴診清明, 心雑音なし, 腹部平坦・軟, 末梢浮腫なし, 神経学的所見, 聴力検査所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血算；WBC 4,900/ μ l, RBC 292 万/ μ l, Hb 9.8 g/dl, HCT 30.6%, PLT 19.7万。血液生化学所見；ALB 4.0 g/dl, T-BIL 0.4 mg/dl, AST 22 IU/l, ALT 17 IU/l, ALP 230 U/l, LDH 203 U/l, AMY 95 U/l, CK 117 IU/l, BUN 40.9 mg/dl, CRE 1.57 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 105 mEq/l, GLU 155 mg/l, CRP 0.06 mg/dl と貧血ならびに腎機能障害が認められた。

入院後経過：GC 療法（塩酸ゲムシタビン 1,000 mg/ $m^2 \times$ day 1, 8, 15, CDDP 56 mg/ $m^2 \times$ day 2）を施行した。入院後に測定した内因性クレアチニン・クリアランス値は 61 ml/分（正常 67~214 ml/分）と低値であったため、薬剤投与による腎機能障害を危惧し、CDDP は通常レジメンの 80% dose で投与した。CDDP 投与12時間前から 1,750 ml の点滴負荷を行い、CDDP 投与直後から12時間で 1,300 ml の点滴負荷と D-ソルビトール・D-マンニトールによる強制利尿を行った。CDDP 投与前の体重（午前10時に測定）は 57.6 kg であった。CDDP 投与後の過度な飲水や、食事摂取量の増加はなかったが、CDDP 投与後1日目の体重は 58.6 kg であり、その後の尿量は水分負荷 3,650 ml/day に対して、4,800 ml/day であった。CDDP 投与2日目の体重は 57.5 kg であり、その後の尿量は水分負荷 2,000 ml/day に対して、5,500 ml/day と尿量の増加を認めた。CDDP 投与後2日目に軽度の全身倦怠感が出現した。CDDP 投与後3日目に突然、意識障害が出現した。頭部 CT, MRI で脳血管障害を示唆する所見を認めず、血中 Na 値は 118 mEq/l と低下しており、皮膚乾燥、緊張低下などの脱水所見が見

られた。すぐに補液と等張生理食塩水の点滴（100 ml/h）を開始した。CDDP 投与後4日目の尿浸等圧は 225 mOsm/kg（50~1,300）と等張尿で尿中 Na は 44 mEq/l（>20 mEq/l）とナトリウム利尿を来たしていた。抗利尿ホルモン（ADH）値は 5.0 pg/ml（0.3~4.2）と軽度高値であった。生理食塩水による Na 補正により、CDDP 投与後5日目の血中 Na 値は 137 mEq/l と正常化し意識障害は消失した（Fig. 1）。

意識障害出現まで、経口摂取に問題なく、浮腫、血糖値異常や、甲状腺機能低下を疑う症状を認めなかった。脱水所見に低 Na 血症と尿中 Na 利尿を認め、同時に等張尿の尿量増加を認めたことから、CDDP に伴う renal salt wasting syndrome (RSWS) を来たしたと考えられた。2クール目は CDDP をカルボプラチン (CBDCA) へ変更し、化学療法を継続したが、低 Na 血症の再現を認めなかった。

考 察

Renal salt wasting syndrome (RSWS) は、CDDP 投与後に起こりうる稀な腎障害として、1984年 Kurtzberg らにより初めて報告された¹⁾。CDDP による尿細管障害により、水と Na の再吸収障害を生じ、尿量と Na 利尿の増加から低 Na 血症を来たすと考えられているが、明確な機序は不明である²⁾。欧米では過去18例の報告があり、Hamdi らにより集計されている³⁾。本邦においては、花田、鈴木らの報告がある^{4,5)}。本症例を含めた3例の本邦報告を Table 1 に示した。過去の2例は基礎疾患が小細胞癌であり、尿路上皮癌は本症例が初めてであった。他の2例は治療前に腎機能

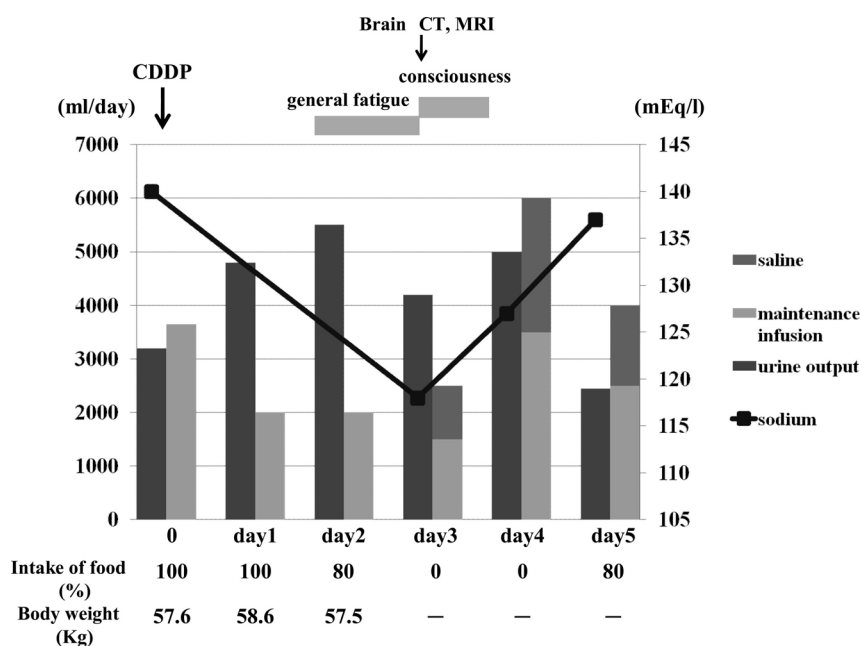


Fig. 1. Clinical course and laboratory results of serum sodium after administration of CDDP; saline (ml/day), maintenance infusion (ml/day), urine output (ml/day) and serum sodium (mEq/l).

Table 1. Reported case of renal salt-wasting syndrome in Japan

著者名	発表年	年齢	性別	基礎疾患	レジメン	腎機能障害	Dose (mg/m ²)	出現 (CDDP 投与後)	Na 値 (mEq/ml)	回復日数
花田ら ⁵⁾	2007	79	男性	小細胞癌	CDDP+ETP	なし	75	4 日目	113	5 日
鈴木ら ⁶⁾	2010	66	女性	小細胞癌	CDDP+ETP	なし	80	3 日目	106	19 日
本症例	2011	69	女性	尿路上皮癌	CDDP+GEM	あり	334	3 日目	118	2 日

ETP: etoposide, GEM: gemcitabine.

障害を認めていなかった。CDDP の投与量は 75～334 mg/m² と様々であった。発症は CDDP 投与後 3 または 4 日目であった。1 例は Na 値が 102 mEq/l まで低下していた。生理食塩水負荷後の回復日数は 2～19 日であった。いずれの症例も Na の補充により、後遺症なく改善していた。

CDDP による急性腎不全は腎性・中毒性・尿管管間質障害に分類され、近位尿管を中心とした尿管上皮細胞障害により、水・電解質異常を来たすものと考えられている。急性腎不全の予防としては、薬剤投与前からの水分負荷と、投与後の強制利尿にて薬物血中濃度の上昇と、尿管管上皮への薬剤の蓄積を防止することが大切である⁶⁾。投与前から腎機能障害を認める患者に対しては、薬剤の使用量を抑える事が必要である。CDDP に伴う腎障害に関する動物実験として、CDDP 投与後 3 日目より腎糸球体濾過量 (GFR) が低下し、それと同時に尿量が増加すると共に、尿管管細胞の再生による DNA 合成が著しく増加するといった報告がある⁶⁾。本症例も CDDP に伴う腎障害発症の一過程として水と Na 利尿が生じ、その程度の差において低 Na 血症が強く出現し、RSWS と評価された可能性があるのではないかと考えられる。これまでの報告では RSWS と CDDP の総投与量との関連性は明らかではないものの、欧米での報告例の多くは 200 mg/m² 以上である³⁾。本症例は 6 回目の CDDP 投与後であり、容量が 334 mg/m² であったことも、強い尿管管障害を生じた一因と思われた。

CDDP 投与後の低 Na 血症としては、バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) との鑑別が重要である⁷⁾ (Table 2)。SIADH の原因として、バゾプレシン異所性産生腫瘍としての肺小細胞癌、腺癌などが知られているが、薬剤性 SIADH としての CDDP の報告がある⁸⁾。CDDP 投与後、何らかの機序により、ADH 分泌が抑制されず、Na 利尿は持続するが低浸透圧血症、低 Na

血症を来たすものである。臨床症状は RSWS と類似するが、SIADH は RSWS と比べて、脱水所見がないことが大きな特徴である⁸⁾。血漿バゾプレシン値は RSWS でも低 Na 血症に対して反応性に増加すること、検査結果がすぐに判明しないことから、SIADH と RSWS の鑑別には有用ではない³⁾。SIADH は水制限といった RSWS と正反対の治療を行うため⁷⁾、診断を誤ると症状の悪化を来す。本邦報告例のうち、経過が長引いた 1 例は当初 SIADH と診断されたため、十分な Na 補充が行われず、回復に日数を要した症例であった⁵⁾。これらのことから治療中は CDDP に対する腎不全の予防としての尿量確保に留意するだけでなく、CDDP 投与後の腎障害に伴う尿量の変化や電解質異常にも留意し、体重の変化、水の出納、臨床症状、血液生化学所見に十分注意する必要がある。

結 語

GC 療法中に低ナトリウム血症を呈し、シスプラチンによる renal salt wasting syndrome を来たした 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

文 献

- 1) Kurtzberg J, Dennis VW and Kinney TR: Cisplatin-induced renal salt wasting. *Med Pediatr Oncol* **12**: 150-154, 1984
- 2) Vassal G, Rubie H, Kalifa C, et al.: Hyponatremia and renal sodium wasting in patients receiving cisplatin. *Pediatr Hematol Oncol* **4**: 337-344, 1987
- 3) Hamdi T, Latta S, Jallad B, et al.: Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J* **103**: 793-799, 2010
- 4) 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 血症を来たした 1 症例. *臨体液* **34**: 91-94, 2007
- 5) 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
- 6) 厚生労働省: 重篤副作用疾患別対応マニュアル. <http://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/tp1122-1.html>
- 7) 日本内分泌学会: バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き. <http://square.umin.ac.jp/endocrine/tebiki/index.htm>

Table 2. Differential diagnosis of RSWS and SIADH

	RSWS	SIADH
Hyponatremia	+	+
Dehydration	±	-
Sodium intake > output	-	+
Increased ADH secretion	+	+

- 8) Levin L, Sealy R and Barron J: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following cis-dichlorodiammineplatinum II in a patient with malignant thymoma. *Cancer* **50**: 2279-2282, 1982
(Received on September 8, 2011)
(Accepted on October 15, 2011)