

シスプラチン投与後に高度な低 Na 血症を来した 2 例

大高 茉莉, 服部 裕介, 熊野 曜平, 前田 陽子
近藤 拓也, 望月 拓, 河原 崇司, 寺西 淳一
三好 康秀, 湯村 寧, 上村 博司
横浜市立大学附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科

SEVERE HYPONATREMIA AFTER CISPLATIN-BASED CHEMOTHERAPY: TWO CASE REPORTS

Mari OHTAKA, Yusuke HATTORI, Yohei KUMANO, Yoko MAEDA,
Takuya KONDO, Taku MOCHIZUKI, Takashi KAWAHARA, Jun-ichi TERANISHI,
Yasuhide MIYOSHI, Yasushi YUMURA and Hiroji UEMURA
*The Departments of Urology and Renal Transplantation,
Yokohama City University Medical Center*

Hyponatremia is one of the common electrolyte disorders associated with cisplatin (CDDP) administration. We report here two cases of hyponatremia associated with CDDP. Case 1: A 75-year-old man with urothelial carcinoma of bladder (cT3N1M0) underwent neoadjuvant chemotherapy with CDDP and gemcitabine. He lost consciousness on the eighth day after the chemotherapy. Blood tests showed severe hyponatremia (Na 113 mEq/L), low plasma osmolality and high level of plasma vasopressin. Urine tests showed low osmolality. These findings were consistent with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone hypersecretion (SIADH). His consciousness level was improved after saline infusion and fluid restriction. Case 2: A 54-year-old man with penile cancer (cT3N2M0) underwent neoadjuvant chemotherapy with CDDP, paclitaxel and fluorouracil. He lost consciousness on the seventh day after the chemotherapy. Blood tests showed hyponatremia (Na 121 mEq/L) with renal dysfunction. We concluded that the hyponatremia is due to the renal salt wasting syndrome (RSWS) based on renal dysfunction and high urinary sodium excretion. His consciousness level was improved after saline infusion. Although it is difficult to distinguish between SIADH and RSWS, correct evaluation is necessary for appropriate management of hyponatremia after CDDP administration.

(Hinyokika Kiyo 62 : 361-366, 2016 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_62_7_361)

Key words : Hyponatremia, Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, Renal salt wasting syndrome, Cisplatin

緒 言 症 例

シスプラチン (CDDP) は、尿路上皮癌をはじめとする多くの悪性腫瘍に対して使用されるが、腎機能障害、骨髄抑制、聴覚障害などの副作用に注意しなければならない。特に本剤使用時には大量輸液負荷により腎障害の軽減を行うが、高度な低 Na 血症、およびそれに伴う様々な臨床症状を来すことを念頭に置いて治療を行うべきである。低 Na 血症の病態として、抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (SIADH) の報告と脱水・腎機能障害による Na 喪失性腎症 (RSWS) の報告がある。今回、われわれは CDDP 投与後に高度な低 Na 血症を来として SIADH と診断された 1 例、および RSWS と診断された 1 例をそれぞれ経験したので、鑑別点も含め報告する。

患者 1 : 75 歳, 男性
主 訴 : 肉眼的血尿
家族歴 : 特記事項なし
既往歴 : 高血圧症, 気管支喘息, 早期胃癌
現病歴 : 2014 年 8 月肉眼的血尿が出現するも放置。
同年 11 月検診目的に上部消化管内視鏡検査を施行し、早期胃癌 (印環細胞癌) の診断で当院を紹介受診となった。精査目的に CT 施行したところ、膀胱内に約 6 cm の膀胱腫瘍と閉鎖リンパ節の腫大を認めた。経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TURBT) を施行し、病理診断は urothelial carcinoma (UC), G3, high grade で筋層浸潤を認めた。進行膀胱癌 cT3N1M0 の診断で、胃癌の治療よりも膀胱癌の治療を優先させる方針となり、2015 年 4 月術前化学療法として gemcitabine + cisplatin (GC) 療法施行目的で当科へ入院となった。

入院時現症：身長 164.7 cm, 体重 56.7 kg, 血圧 100/65 mmHg, 脈拍 79/min, 体温 37.0°C, 神経学的所見なし

入院時検査所見：血算；WBC 8,000/ μ l, RBC 10.8 万/ μ l, Hb 10.8 g/dl, HCT 32.8%, PLT 33.4 万。血液生化学所見；ALB 3.9 g/dl, T-BIL 0.3 mg/dl, AST 11 IU/l, ALT 5 IU/l, ALP 212 U/l, LDH 147 U/l, BUN 11 mg/dl, CRE 0.94 mg/dl, eGFR 55.0 ml/min/1.73 m², Na 139 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 102 mEq/l, CRP 1.105 mg/dl と腎機能障害や電解質異常は認めなかった。

入院後経過：GC 療法（gemcitabine 1,000 mg/m² × day 1, 8, CDDP 70 mg/m² × day 2）を施行した。Day 5 まで 2,000～3,000 ml/day の補液を行い、尿量は平均約 3,000 ml/day であった。Day 5 で体重が治療開始時より 3 kg 増加していたため、フロセミド 20 mg（2日間）を内服とした。Day 7 より経口摂取不良となり、day 8 で高度な低 Na 血症（Na：111 mEq/l；CTCAE grade 4）を認めた。Na 補正開始するも、同日に意識消失発作を起こして転倒した。その後も血清 Na 値の改善が認められなかったため、精査したところ、尿浸透圧は 529 mOsm/kg, 尿 Na 濃度は 66 mEq/l と Na 排泄亢進を認めた。腎機能障害は認めず、症状出現前は食事摂取良好であったことから脱水はないと判断した。SIADH, 甲状腺機能低下症, 副腎不全など鑑別として挙げられたが、甲状腺ホルモン、コルチゾール値はともに正常値であり、ADH も 1.8 pg/ml と測定感度以上であると判明し、SIADH の診断基準を満たした。低 Na 血症の発症48時間以内には急速補

正が推奨されており¹⁾, 10 mEq/dl/day 上昇を目標に生理食塩水と NaCl 製剤により補正継続した。Day 10 で Na 128 mEq/ml と低 Na 血症の改善を認めた（Fig. 1）。2 コース目は gemcitabine + nedaplatin 療法へレジメンを変更し、3 コース目まで施行後、リンパ節転移の縮小を認めたため膀胱全摘術を施行した。Nedaplatin 投与では低 Na 血症は再発しなかった。

患者 2：54歳, 男性

主 訴：陰茎の腫脹

家族歴：特記事項なし

既往歴：糖尿病, 高血圧症, 手根管症候群

現病歴：2011年 9 月陰茎の腫脹を自覚し、近医を受診。生検で陰茎癌（扁平上皮癌）の診断であった。精査・加療目的に当院へ紹介受診となり、陰茎癌 cT3N2M0 の診断で術前化学療法目的に当科へ入院となった。

入院時現症：身長 173.6 cm, 体重 76.0 kg, 血圧 133/88 mmHg, 脈拍 93/min, 体温 36.4°C, 神経学的所見なし

入院時検査所見：血算；WBC 3,830/ μ l, RBC 43.4 万/ μ l, Hb 14.4 g/dl, HCT 41.9%, PLT 25.5 万。血液生化学所見；ALB 4.2 g/dl, T-BIL 1.9 mg/dl, AST 22 IU/l, ALT 31 IU/l, ALP 188 U/l, LDH 183 U/l, BUN 10 mg/dl, CRE 0.70 mg/dl, eGFR 94.2 ml/min/1.73 m², Na 140 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 104 mEq/l, CRP 0.041 mg/dl と腎機能障害や電解質異常は認めなかった。

入院後経過：TPF 療法（CDDP 50 mg/m² × day 1, 2, paclitaxel 120 mg/m² × day 1, fluorouracil 1,000 mg/m² ×

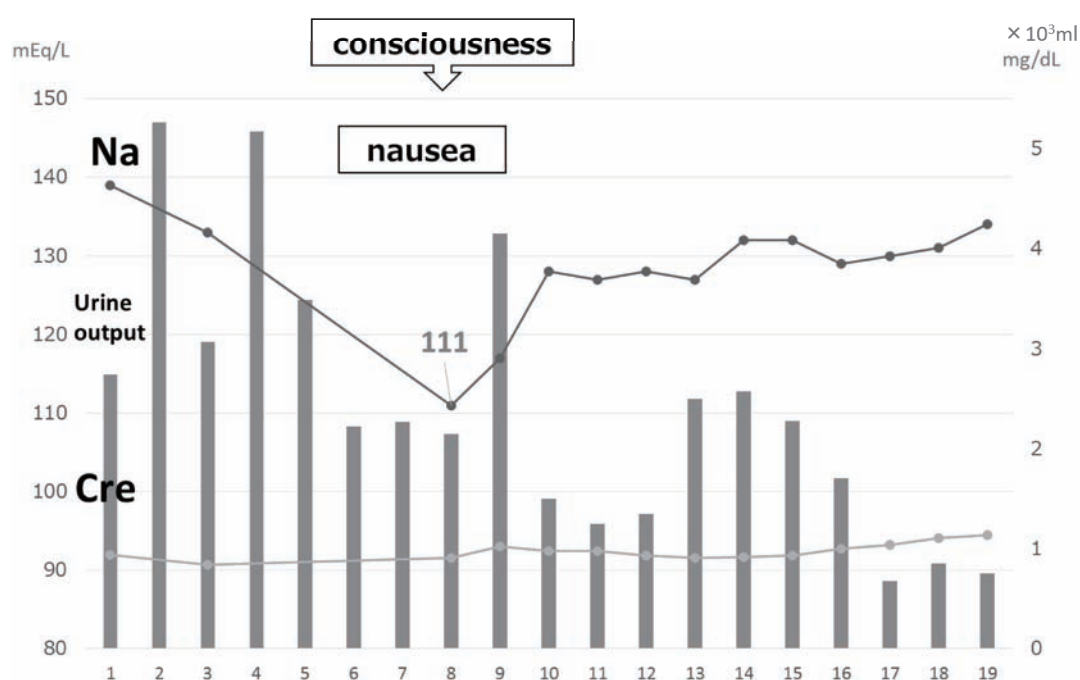


Fig. 1. Clinical course (case 1).

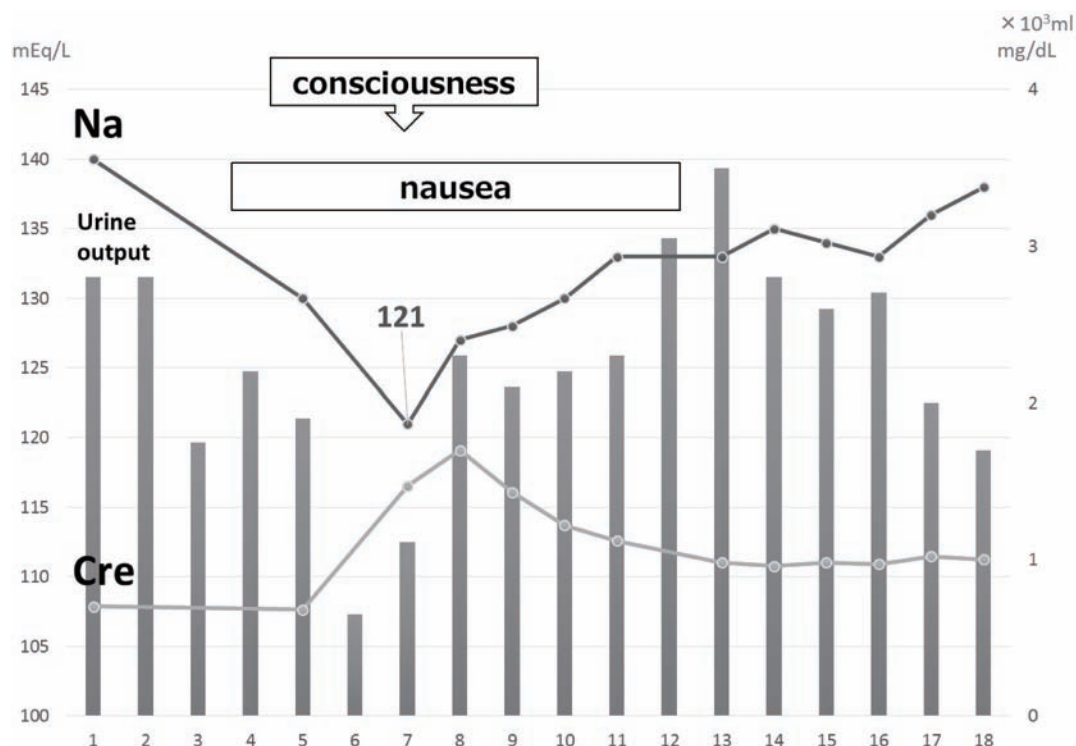


Fig. 2. Clinical course (case 2).

day 2~5) を施行した。Day 5 まで 2,000~3,000 ml/day の補液を行い、尿量も 2,000 ml~3,000 ml/day であった。Day 3 より経口摂取不良となり、day 7 に意識消失発作を起こして転倒し、高度な低 Na 血症 (Na : 121 mEq/l ; CTCAE grade 3) を認めた。尿 Na 濃度は 67 mEq/l と Na 排泄亢進を認め、CRE 1.47 mg/dl と腎機能障害を認めた。血糖値異常や他の電解質異常は認めず、甲状腺機能低下を疑う症状は認めなかった。起立性低血圧、腎機能低下などの脱水所見と低 Na 血症、Na 排泄亢進を認めたため、RSWS と考えられた。症例 1 と同様に 10 mEq/day 上昇を目標とし、生理食塩水 100 ml/hr 投与で Na 補充と脱水補正を開始した。以後脱水所見の改善とともに Na 濃度も回復した。Day 11 で全身状態は改善した (Fig. 2)。2 コース目は CDDP を 70% dose まで減量したところ、低 Na 血症の再現は認めなかった。3 コース目まで施行し、腫瘍縮小を認めたため、陰茎部分切除術および鼠径リンパ節郭清術を施行した。

考 察

癌に関連した低 Na 血症はしばしばみられる電解質異常であり、化学療法を施行した症例においては低 Na 血症 (Na < 130 mEq/l) の頻度は 3.7% と報告されている。主な原因は CDDP などの白金製剤による薬剤性、化学療法に一般的にみられる嘔吐・下痢や大量輸液による電解質異常が考えられている²⁻⁴⁾。CDDP による低 Na 血症については SIADH と RSWS の 2 通

りの病態が考えられる。それぞれの発症機序として、前者は、①腎のヘンレ係蹄からの電解質吸収障害、②CDDP 投与時の腎障害予防のための輸液負荷、③嘔吐や疼痛による分泌促進などが挙げられ、後者は CDDP による尿細管障害と考えられているが、明確な機序は明らかではない^{5,6)}。

SIADH は 1957 年 Schwartz らによって初めて報告されており⁷⁾、何らかの原因で ADH が異常分泌され、体内水分貯留により低 Na 血症および低浸透圧血症を来す症候群である。診断基準は主症候：①脱水所見を認めない、②低 Na 血症の症状 (倦怠感、食欲低下、意識障害など) を呈する・検査所見：①血清 Na < 135 mEq/l、②血漿 ADH 濃度が測定感度以上、③血症浸透圧 < 280 mOsm/kg、④尿浸透圧 > 300 mOsm/kg、⑤尿中 Na ≥ 20 mEq/l、⑥血清クレアチニン ≤ 1.2 mg/dl、⑦早朝空腹時コルチゾール ≥ 6 μg/dl と定義されており、症例 1 はこれをすべて満たしていたため、SIADH と診断した⁸⁾。

CDDP 投与により SIADH を来した報告例を検索し、経過について詳細に記載された近年の報告を Table 1 に示す。発症年齢はすべて 60 歳以上と高齢であり、CDDP 投与後から約 1 週間以内に発症していた。血清 Na 濃度は 110 台と高度に低値であった報告が多いが、補正後は速やかに回復しており、症例 1 も同様の経過をたどっていた。基礎疾患は多岐にわたっているが、尿路上皮癌での報告は検索されなかった。

一方、RSWS は 1984 年 Kurtzberg らによって初めて

Table 1. Cases of SIADH

報告者	年齢/性	基礎疾患	レジメン	出現日	Na 最低値	回復日数 (日)	以後の治療
Endo ⁹⁾	73/M	食道癌	CDDP + 5FU	Day 6	125	4	NR
Kikuchi ¹⁰⁾	69/F	肺腺癌	CDDP + VNR	Day 6	NR	NR	Carboplatin
Ishii ¹¹⁾	63/F	子宮頸癌	CDDP (NAC)	Day 4	110	NR	Operation
Vanhees SL ¹²⁾	62/M	肺小細胞癌	CDDP + vindesine + ifosfamide	Day 1	118	NR	NR
Kan ¹³⁾	80/F	肝細胞癌	CDDP 動注	Day 1	116	4	NR
Sawano ¹⁴⁾	60/F	食道癌	CDDP + 5FU (NAC)	Day 5	111	5	Operation
Littlewood ¹⁵⁾	51/M	膠芽腫	CDDP	Day 1	118	3	NR
	62/M	肺扁平上皮癌	CDDP + etoposide	Day 1	114	2	NR
Ohta ¹⁶⁾	68/F	下顎癌	CDDP + 5FU	Day 5	106	3	UFT 内服
Hata ¹⁷⁾	71/M	胃癌	CDDP + TS-1	Day 7	108	3	TS-1 単剤
自験例 (Case 1)	75/M	膀胱癌	CDDP + gemcitabine	Day 8	111	3	Nedaplatin

CDDP: cisplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, VNR: vinorelbine, ETP: etoposide, NAC: neoadjuvant chemotherapy, NR: no record.

Table 2. Cases of RSWS

報告者	年齢/性	基礎疾患	レジメン	出現日	Na 最低値	回復日数 (日)	以後の治療
Kyrberg ⁴⁾	4/F	横紋筋肉腫	CDDP	Day 5	119	7	継続
Vassal ¹⁸⁾	17/M	神経芽細胞腫	CDDP + teniposide	Day 10	120>	23	中止
	14/M	Ewing 肉腫	CDDP + VCR	Day 7	120>	8	NR
Lammers ¹⁹⁾	10/F	卵巣胚細胞腫	CDDP + VLB + BRM	Day 3	117	10	NR
Iyer ²⁰⁾	59/M	肺小細胞癌	CDDP + ETP	Day 3	114	21	Carboplatin
Abdelghani ²¹⁾	55/M	食道癌	CDDP + 5FU + PTX	NR	118	NR	Carboplatin
Hanada ²²⁾	79/M	小細胞癌	CDDP + ETP	Day 5	113	10	Carboplatin
Suzuki ²³⁾	66/M	小細胞肺癌	CDDP + ETP	Day 3	123	22	Carboplatin
Matsumura ²⁴⁾	72/M	尿路上皮癌	CDDP + gemcitabine	Day 7	115	22	中止
Taniguchi ²⁵⁾	69/F	尿路上皮癌	CDDP + gemcitabine	Day 3	118	2	Carboplatin
自験例 (Case 2)	54/M	陰茎癌	CDDP + 5FU + PTX	Day 7	121	7	70% dose

CDDP: cisplatin, 5-FU: 5-fluorouracil, VCR: vincristine, VLB: vinblastine, BRM: biological response modifier, ETP: etoposide, NAC: neoadjuvant chemotherapy, NR: no record.

報告され⁵⁾, 尿細管障害により水・Na の再吸収障害が生じることにより, 尿中 Na 濃度と尿量が増加し低 Na 血症を来たと考えられている. 明確な診断基準はないが, あきらかな脱水所見と腎機能障害を認め, 著明な Na 利尿を来たことが特徴である.

SIADH 症例と同様に, CDDP 投与後に RSWS を来した報告例を Table 2 に示す. RSWS も CDDP 投与後から約 1 週間以内に発症する傾向にあるが, 血清 Na 濃度の回復に 2 ~ 3 週間の日数を要した報告が多くみられた. 基礎疾患に関しては, 泌尿器科腫瘍では尿路上皮癌で 2 例報告があるが, 陰茎癌での報告は本症例が初めてであった. RSWS は前述のとおり, 尿細管障害によって起こるため, 腎障害を来す原因の存在が発症のリスクとなる. 腎障害を来す薬剤には, 他にプラチナ系薬剤の carboplatin やタキサン系薬剤の paclitaxel や docetaxel があるが, 「医中誌」にて RSWS についての報告を検索したところ, 他剤と比較して cisplatin での報告が最多であった.

SIADH と RSWS はともに高度な低 Na 血症を来とし, 同様の臨床症状を呈する. また, 両者とも初回投与で起きる報告がほとんどであり, 初回投与時は特に注意すべきである. 両者の治療方法は正反対であり, 鑑別が重要である. 鑑別点とそれぞれの特徴について Table 3 に示す. 両者の最大の鑑別点は脱水所見と腎機能障害の有無であり, SIADH と診断された症例 1

Table 3. Differential of SIADH and RSWS

	SIADH (Case 1)	RSWS (Case 2)
病態	ADH 過剰分泌	近位尿細管障害による Na・水再吸収障害
脱水	—	+
腎機能低下	—	+
ADH	↑↑	→ (or ↑)
治療	水制限・Na 補充	Na 補充・補液
CDDP 投与後発症日	約 1 週間以内	約 1 週間以内
回復日数	3 ~ 5 日	約 2 週間

では腎機能障害を認めなかったのに対し, RSWS である症例 2 では腎機能障害と脱水症状を認めた. また, 血漿 ADH 濃度も鑑別点として挙げられるが, RSWS でも反応性に上昇することがあり, また結果が出るのに時間を要するため, 急性期の鑑別には有用でない.

CDDP 投与後に低 Na 血症を来たした場合, 症例 1 では CDDP を nedaplatin に変更し, その後低 Na 血症の再発は認めなかった. 他科領域の悪性腫瘍では化学療法を中止し, 手術を施行する症例が 2 例, carboplatin への変更が 1 例であった. 泌尿器科領域でも同様の治療方針変更が可能であると考えられる. 症例 2 では RSWS を発症した症例で唯一, CDDP 減量で投与継続し低 Na 血症の再発を認めなかった症例である. 陰茎癌に対する化学療法では CDDP を含むレジメンがほとんどであり, CDDP を他剤へ変更することが困難であったが, 他の報告では尿路上皮癌の症例を含め carboplatin へ変更した症例が多くみられた. CDDP 減量で投与継続した報告は他に認めず, 安全性は明確ではない. 前述のような特殊な理由がない限り, 他の報告例のように carboplatin など他剤への変更を考慮すべきと考える.

矢島らの検討²⁶⁾によると, grade 1 以上の低 Na 血症において腎機能障害 ($\text{Ccr} < 60 \text{ ml/min}$), 体重 60 kg 未満, および grade 2 以上の食欲不振, 嘔気・嘔吐, 下痢が低 Na 血症の危険因子として報告されており, これらの因子を有する症例は特に注意が必要である. しかし, 低 Na 血症の発症を正確に予測することは困難であり, CDDP 使用時は電解質異常やそれに伴う臨床症状を確認すべきである. CDDP 投与後約 1 週間は発症頻度が高いため, 初回投与時は電解質異常に伴う症状に留意して, 重篤な副作用が生じる前に対応すべきと考えられた.

結 語

CDDP 投与後に高度な低 Na 血症を来した 2 例を経験した. CDDP 使用時は電解質異常とそれに伴う臨床症状に注意すべきであり, 病態として SIADH と RSWS の両者を念頭に置き, それぞれの病態に沿った対応を行うべきである.

文 献

- 1) 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* **23**: 206-214, 2006
- 2) Wakui A: Electrolyte abnormalities associated with cancer: a review. *Gan To Kagaku Ryoho* **13**: 2031-2038, 1986
- 3) Berghmans T, Paesmans M, Body JJ, et al.: A prospective study on hyponatraemia in medical cancer patients: epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* **8**: 192-197, 2000
- 4) Berghmans T: Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* **4**: 341-350, 1996
- 5) Kurtzberg J, Dennis VW, Kinney TR, et al.: Cisplatin-induced renal salt wasting. *Med Pediatr Oncol* **12**: 150-154, 1984
- 6) 金田邦彦, 岡本明子, 高松 学, ほか: 術前後の化学療法で同様に抗利尿ホルモン分泌異常症候群を発症した食道癌の 1 例. *日臨外会誌* **71**: 77-82, 2010
- 7) Schwartz WB, Bennett W, Cyreloop S, et al.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* **23**: 529-542, 1957
- 8) 厚生労働科学研究費 補助金 難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班: 平成21年度総括・分担研究報告書, 2010
- 9) 遠藤千穂, 高川 亮, 千葉 創, ほか: 食道癌 FP 療法施行中に SIADH による意識障害を来した 1 例. *癌と化学療法* **40**: 2130-2132, 2013
- 10) 菊池教大, 増田美智子, 田村智宏, ほか: 肺腺癌放射線化学療法中に急速に抗利尿ホルモン分泌異常症候群を来した 1 例. *Jpn J Cancer Chemother* **39**: 1711-1714, 2012
- 11) Ishii K, Aoki Y, Sasaki M, et al.: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by intraarterial cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* **87**: 150-151, 2002
- 12) Vanhees SL, Paridaens R, Vansteenkiste JF, et al.: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone associated with chemotherapy-induced tumor lysis in small-cell lung cancer: case report and literature review. *Ann Oncol* **11**: 1061-1065, 2000
- 13) 菅 宏美, 河岡友和, 小林知樹, ほか: 肝細胞癌に対しシスプラチンを使用した肝動注化学塞栓術後に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) を来した 1 例. *日消誌* **111**: 1805-1810, 2014
- 14) 澤野武行, 川崎仁司, 和嶋直紀, ほか: 術前化学療法施行中に CDDP が原因と考えられる SIADH を発症した食道癌の 1 例. *Jpn J Cancer Chemother* **41**: 999-1003, 2014
- 15) Littlewood TJ and Smith AP: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to treatment of lung cancer with cisplatin. *Thorax* **39**: 636-637, 1984
- 16) 太田信介, 武川寛樹, 渡貫 圭, ほか: 口腔癌に対する CDDP・5-FU 併用化学療法後に発症した SIADH の 1 例. *日口腔外会誌* **54**: 191-195, 2007
- 17) 畠 達夫, 岩崎善毅, 大橋 学, ほか: TS-1 + CDDP 併用化学療法中に意識障害を伴う SIADH を来した再発胃癌の 1 例. *日臨外会誌* **71**: 404-408, 2010
- 18) Vassal G, Rubie H, Kalfa C, et al.: Hyponatremia and renal sodium wasting in patients receiving cispla-

- tinum. *Pediatr Hematol Oncol* **4**: 337-344, 1987
- 19) Lammers PJ, White L, Chancholle A, et al.: Recurrent renal salt wasting in child treated with carboplatin and etoposide. *Cancer* **73**: 1761-1763, 1994
- 20) 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
- 21) Abdelghani L, Modha K, Albaddawi E, et al.: Sodium-wasting nephropathy caused by cisplatin in esophageal cancer. *J Support Oncol* **6**: 305-306, 2008
- 22) 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 例. *臨体液* **34**: 91-94, 2007
- 23) 鈴木秀和, 平島智徳, 小林政司, ほか: 化学療法後に著名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
- 24) 松村英理, 大城吉則, 宮城亮太, ほか: GC 療法後に著名な低ナトリウム血症を呈し 1 renal salt wasting syndrome が考えられた 1 例. *泌尿紀要* **58**: 425-429, 2012
- 25) 谷口久哲, 甘利圭史, 岡 博史, ほか: GC 療法中に renal salt wasting syndrome を来たした 1 例. *泌尿紀要* **58**: 97-100, 2012
- 26) 矢島陽子, 藤井正人, 徳丸 裕, ほか: 頭頸部癌に対する cisplatin を含む化学療法による低ナトリウム血症の臨床的検討. *癌と化療* **37**: 2861-2865, 2010

(Received on December 22, 2015)

(Accepted on March 24, 2016)