

診 療

卵巣癌化学療法に続発した低ナトリウム血症の1例

九州大学医学部附属病院産科婦人科

萩原 聖子 坂井 邦裕 藤田 拓司 丸山 智義
小林 裕明 平川 俊夫 中野 仁雄

A Case of Severe Hyponatremia Following Chemotherapy for Ovarian Cancer

Tomoko HAGIWARA, Kunihiro SAKAI, Takuji FUJITA, Tomoyoshi MARUYAMA

Hiroaki KOBAYASHI, Toshio HIRAKAWA and Hitoo NAKANO

Department of Obstetrics and Gynecology, Kyushu University Hospital, Fukuoka

Abstract A 68 year-old woman with stage IIIc ovarian mesodermal mixed tumor, heterologous type, underwent postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and ifosfamide. Before chemotherapy, her serum sodium level was 138 mEq/l, but it dropped to 119 mEq/l on day 5. The patient had no history of excessive sweating or gastrointestinal fluid loss, consciousness was clear, and no dehydration, ascites nor edema was noted.

Under differential diagnoses of renal tubular dysfunction or syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), she was treated with gradual sodium supplementation and fluid restriction. Serum sodium returned to 135 mEq/l on day 8. Urinary β_2 microglobulin (β_2 MG) temporarily rose to 26.9 mg/l on day 10, and this transient rise was strong evidence that renal tubular dysfunction was the main cause of hyponatremia after chemotherapy. As distinguishing between renal tubular dysfunction and SIADH is imperative in administering proper treatment, we found measuring urinary β_2 MG to be useful.

Key words : Hyponatremia · Renal tubular dysfunction · Cisplatin ·

Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone · β_2 microglobulin

緒 言

抗癌剤投与に際して、輸液による水・電解質負荷、嘔吐による電解質喪失、尿細管障害・ADH分泌異常症(SIADH)などによる再吸収・排泄機能障害など種々の要因に起因する電解質の異常が出現する。その程度は一般に軽度であり臨床的には経過観察でよいことがほとんどであるが、時に重篤となり嚴重な管理を必要とする場合がある。今回われわれは、卵巣癌患者にシスプラチン—イホスファミド併用療法を行ったところ血中ナトリウム値の著明な低下を来した症例を経験したので、病態の鑑別を含め文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：68歳，経妊1回，経産1回。

既往歴・家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1999年3月29日，卵巣癌の診断で腹式単純子宮全摘術，両側付属器摘出術，骨盤リンパ節生検術，大網切除術，虫垂切除術を施行した。ダグラス窩に径8cmの腫瘍を，また小腸表面ならびに腸間膜に播種を認め，摘出標本の病理組織診断は mesodermal mixed tumor, heterologous type であった。卵巣癌IIIc期の診断で4月26日，シスプラチン—イホスファミド併用療法1コース目を施行した。投与量はシスプラチン20mg/m²×4日間，イホスファミド1.5g/m²×4日間であった。表1に当科での癌肉腫に対するシスプラチン—イホスファミド併用療法のレジメを示す。投与前の一般血液検査，生化学療法で異常を認めなかった

表1 当科でのシスプラチン-イホスファミド併用療法

① 5%ブドウ糖 500ml Div.	9:00 ~ 11:00
② 生食 500ml+8.4%炭酸水素ナトリウム液 20ml Div.	11:00 ~ 11:30
③ 生食 100ml+グラニセトロン 1A Div. Div. メスナ IFM の 20% 量	11:30 ~ 12:00 12:00
④ 生食 100ml+IFM 1.5g/m ² Div.	12:00 ~ 12:30
⑤ 生食 500ml+シスプラチン 20mg/m ² Div.	12:30 ~ 14:30
⑥ ②の残り Div. Div. メスナ IFM の 20% 量	14:30 ~ 16:30 16:00
⑦ 生食 100ml+グラニセトロン 1A Div.	16:30 ~ 17:00
⑧ 電解質補液(維持液)500ml+8.4%炭酸水素ナトリウム液 20ml Div. Div. メスナ IFM の 20% 量	17:00 ~ 20:00 20:00
⑨ 生食 500ml Div.	20:00 ~ 23:00
⑩ 電解質補液(維持液)500ml	23:00 ~

Div.: 点滴静注, iv.: 静注, 生食: 生理食塩水, IFM: イホスファミド

表2 治療前および治療後5日目の検査所見

	治療前	治療後5日目
BUN(mg/dl)	6.0	6.0
クレアチニン(mg/dl)	0.6	0.6
クレアチニンクリアランス(ml/min)	74	59
GOT(U/l)	22	24
GPT(U/l)	20	27
Glucose(mg/dl)	80	117
血清ナトリウム(mEq/l)	138	119
血清カリウム(mEq/l)	4.1	3.4
血清クロール(mEq/l)	102	86
血清カルシウム	9.7	9.5
尿量(ml/day)	1,880	2,130
尿比重	1.008	1.017
尿中ナトリウム排泄量(mEq/l)	—	104
尿浸透圧(mOsm/l)	—	308
血漿浸透圧(mOsm/l)	292	255

が、治療後4日目の血清ナトリウム値は129mEq/lと低下傾向を認め、治療後5日目には血清ナトリウム値が119mEq/lと高度の低ナトリウム血症を呈するに至った。意識は清明で、明らかな脱水、腹水、浮腫は認められなかった。表2に治療前と治療後5日目の検査所見の比較を示す。治療後5日目は治療前に比し血清BUN、クレアチニン値には変化なかったが、クレアチニンクリアランスは59ml/minと低下を示した。血清ナトリウム値、血清カリウム値、血清クロール値はそれぞれ119mEq/l、3.4mEq/l、86mEq/lといずれも低下していた。治療後5日目の尿中ナトリウム排泄量は104

mEq/lと増加し、また血漿浸透圧(推定値)は255mOsm/lと低下し、尿浸透圧は308mOsm/lと血漿浸透圧よりも高値であった。この病態より腎からのナトリウム排泄増加型である尿細管障害やSIADHが鑑別診断にあがったが、確定診断には至らなかった。尿細管障害では、水、電解質の補正を行うのに対しSIADHでは水制限が必要となることから、双方を考慮に入れた管理を行うこととした。管理方針としては6時間ごとの尿量、血清および尿中電解質を測定し、得られた排泄ナトリウム量を参考に血清ナトリウム値が120~125mEq/lに復するまでは速やかに、以後は橋中心髄鞘崩壊症の発症予防のため緩徐に補正した。また、輸液量は尿量分を補充し、過度の水制限を行わないこととした。図1に化学療法後の経過を示す。4日目の血清ナトリウム値が129mEq/lと低下したため尿中ナトリウム排泄量の測定を開始した。5日目の血清ナトリウム値は119mEq/lに低下し、その前日の尿中ナトリウム排泄量は366mEq/dayと著明に増加していた。同日より6時間ごとに尿中ナトリウム排泄量を測定しながら、排泄量以上のナトリウムを補充するよう投与ナトリウム量を調節したところ、6日目より徐々に血清ナトリウム値は改善し、8日目には血清ナトリウム値は135mEq/lと正常化した。10日目に測定した尿中 β_2 ミクログロブリン(β_2 MG)が26.9mg/l(正常値0.1mg/l以下)と高値であり、14日目には0.04mg/lと

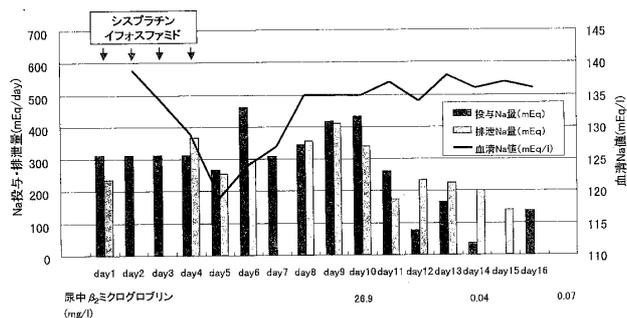


図1 化学療法1コース目の経過
(注釈) 投与 Na 量, 排泄 Na 量の空白は未測定

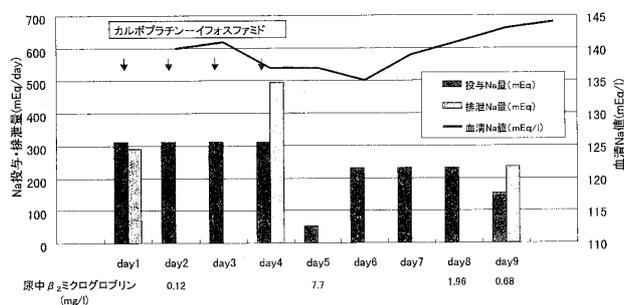


図2 化学療法2コース目の経過
(注釈) 投与 Na 量, 排泄 Na 量の空白は未測定

正常化したことより一過性の尿細管障害の存在が考えられ, 本症例の低ナトリウム血症の原因は SIADH ではなく, 尿細管障害によるナトリウム喪失と考えられた。

尿細管障害の原因は薬剤性であると推定され, シスプラチン, イホスファミドのいずれも可能性があったが, 文献的にシスプラチンによる可能性が高い¹⁾と考えられた。2コース目はシスプラチンをカルボプラチンに変更して施行した(図2)ところ, 5日目の尿中 β_2 MG が7.7mg/l と一過性に軽度上昇したものの, 血清ナトリウム値は正常範囲を保ち, 最低値135mEq/lにとどまった。

考 察

抗腫瘍薬の投与中に電解質異常はしばしば認められるが, その原因はさまざまであり, ただちに抗腫瘍薬が原因と診断することは困難である。まず, 抗腫瘍薬以外に電解質異常を来す因子を除外しなければならない。

低ナトリウム血症の成因は細胞外液の減少, 純

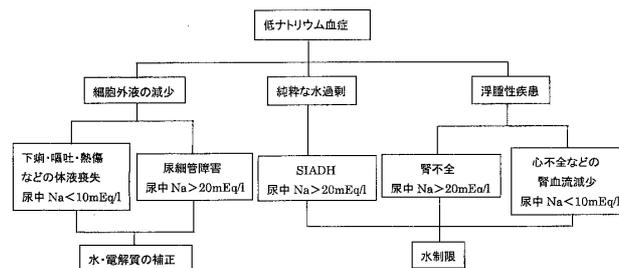


図3 低ナトリウム血症の鑑別

粋な水過剰, 浮腫性疾患の3つに大きく分類される(図3)。本症例のように化学療法後に低ナトリウム血症を認めた場合, 下痢や嘔吐, 熱傷などの腎以外からの体液喪失や浮腫性疾患の合併の所見がなければ, 腎からのナトリウム排泄増加による尿細管障害, 又は純粋な水過剰である SIADH を原因として考える必要がある。低ナトリウム血症による中枢神経障害は時に致死的事であることから, 速やかなナトリウム濃度の補正を始める必要があるが, この両者は管理方法が異なることから早急に鑑別することが重要と考えられる²⁾。

SIADH の診断基準では必要所見として①血清ナトリウム値が130mEq/l 以下であること, ②浸透圧血症, ③尿中ナトリウム値が20mEq/l を上まわること, ④尿浸透圧が血漿浸透圧より高いこと, ⑤水制限で血圧低下なく低ナトリウム血症が改善することなどがあげられる³⁾。また①脱水, ②浮腫, 腹水, ③腎機能低下, ④副腎機能低下などは SIADH の除外診断で, これらを認めた場合は SIADH を否定できる。SIADH は薬物などにより ADH 分泌中枢が異常刺激を受けて ADH 分泌が亢進するか, 又は悪性腫瘍などにより異所性に ADH の分泌が亢進することによって腎よりの水再吸収亢進が引き起こされ, 細胞外液量の増加と低ナトリウム血症を来す症候群で, 尿細管障害の場合と同様に低浸透圧血症と尿中ナトリウム排泄増加を認めるが, 腎機能障害がないことが診断の条件となる。

一方尿細管障害が起きた場合でも, 障害を受けた尿細管からのナトリウム再吸収が充分に行われ

なくなるため、腎よりのナトリウム排泄量が増加し低ナトリウム血症を来す。したがって腎障害作用を有する薬剤を用いた化学療法の直後に低ナトリウム血症が出現した場合、腎機能障害時に尿細管障害の合併の有無をみるのがその原因の鑑別に極めて重要である。今回の症例は血清 BUN, クレアチニンは正常であったため、まず両者の可能性を考慮し、過度の水制限は行わず、6時間ごとの電解質値を参考にしながら徐々に補正を開始したが、その後の尿中 β_2 MG の所見より尿細管障害がその原因であると判断した。

シスプラチンは白金錯体で腎毒性が投与量規定因子となる代表的な抗癌剤である。腎細胞への移行は近位尿細管細胞の血管側膜より有機塩基輸送系を通して生じ、細胞内に高濃度に蓄積することにより壊死を起こす。病理組織学的には、尿細管の非特異的なヒアリン変性や広範な壊死、尿細管膜底膜の肥厚などの所見が報告されている。臨床的には投与後24~48時間目と72~96時間目の二相性の多尿を認め、電解質異常としてはマグネシウムの再吸収不全に伴う尿中排泄増加による低マグネシウム血症^{4)~6)}が多く、約50%に認められ⁶⁾、それに伴って低カルシウム血症、低カリウム血症を来すといわれている。一方、低ナトリウム血症の頻度は稀であるが同様の機序により報告が散見される¹⁾²⁾⁸⁾⁹⁾。シスプラチンの血漿消失時間は投与後数時間¹⁰⁾で、腎毒性は臨床的には可逆性であるとの報告が多く、本症例でも10日後には尿中 β_2 MG が正常化しており、尿細管障害は可逆性の経過をたどっている。しかし病理組織学的にみたシスプラチン暴露後の尿細管上皮の再生期間については、投与後13日目の腎生検で近位尿細管上皮細胞の変性、腫脹を認めた報告¹¹⁾や、投与後4週間の腎生検で急性尿細管壊死の所見を認めた報告¹²⁾もあるため、注意深い経過観察が必要である。

本症例では低ナトリウム血症の原因薬剤をシスプラチンと考え、2コース目はシスプラチンをカルボプラチンに変更して投与したところ低ナトリウム血症を認めなかった。カルボプラチンは第二世代のプラチナ化合物で、その投与量規定因子は骨髄抑制であり、腎毒性、神経毒性、聴力障害は

稀にしか発現しない。主な排泄経路は腎クリアランスを介しており、尿細管からの排泄は関与しないとされている¹³⁾。

今回、カルボプラチンとイホスファミドで施行した2コース目でも軽度であるが尿中 β_2 MG の上昇を認めているため、イホスファミドも尿細管障害に関与している可能性がある。イホスファミドはシクロホスファミドの誘導体で、副作用として主に SIADH の報告が多いが¹⁴⁾¹⁵⁾、尿中 β_2 MG の上昇、糖尿およびリン酸尿など近位尿細管障害を来したとの報告もある¹⁴⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。またイホスファミドの特異的な chemoprotectant であるメスナは尿細管でその活性化であるジメスナから還元される性質を有するので、尿細管障害の存在下でイホスファミド、メスナを投与すると、メスナによるイホスファミド毒性の軽減効果があらわれない可能性がある。実際、シスプラチンを先に投与することにより尿細管障害が増強したとする報告もある¹⁸⁾。イホスファミドを尿細管障害作用を有する他の薬剤と併用する際には投与の順序などを含め厳重な注意を要する。

低ナトリウム血症の管理にあたっては、注意深い臨床所見の観察とともに、尿量、血清・尿電解質値、血漿・尿浸透圧などを指標とした嚴重な水・電解質管理が重要である。尿細管障害に起因する場合は定期的に尿中ナトリウム排泄値を測定し、これを指標に適切な水・電解質の補正をする。しかし、SIADH の場合は1日総水分摂取量を1,000 ml 以下(あるいは1日15~20ml/kg 程度)にするなど水制限を行う。尿細管障害の指標としては尿中 β_2 MG が有用であり、また N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG)^{19)~21)}もシスプラチンの腎障害をよく反映するといわれている。BUN, クレアチニン, クレアチンクリアランスは主に糸球体機能を反映するので、腎機能の評価をこれらのみに頼るのは危険である。また急激な補正は橋中心髄鞘崩壊症を来すことがあるので補正にあたっては血清ナトリウム値の上昇を48時間で25mEq/l 以内にとどめるよう注意する必要がある。

化学療法後に低ナトリウム血症を来した場合には、その原因となる病態について特に尿細管障害

の有無に注意して早急に鑑別し、病態に応じた適切な水・電解質管理を行うことが重要であると考えられた。

文 献

1. *Berghmans T*. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Support Care Cancer* 1996 ; 4 : 341—350
2. *Vassal G, Rubie H, Kalifa C, Hartmann O, Lemerle J*. Hyponatremia and renal sodium wasting in patients receiving cisplatin. *Pediatr Hemat Oncol* 1987 ; 4 : 337—344
3. 齋藤寿一. 内分泌疾患. 高久史磨, 尾形悦郎, 大藤正雄, 相崎禎夫, 北原光夫, 木村 健, 吉良技郎, 黒川 清, 篠原幸人, 橋本信也, 細田瑳一, 矢崎義雄, 和田 攻 編 新臨床内科学第6版 東京: 医学書院, 1995 ; 763—764
4. *Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Luthy A, Wagner HP, Hirt A, Paunier L, Peheim E, Oetliker OH*. Chronic renal magnesium loss, hypocalciuria and mild hypokalemic metabolic alkalosis after cisplatin. *Pediatr Nephrol* 1990 ; 4 : 219—222
5. *Fornasiero A, Fossier V, Venturelli E, Nicoletto O, Salvagno L, Endorizzi L, Zagonel V, Fiorentino MV*. Hypomagnesemia after cisplatin administration. *Chemiotherapia* 1982 ; 1 : 118—121
6. *Schilsky RL, Barlock A, Ozols RF*. Persistent hypomagnesemia following cisplatin chemotherapy for testicular cancer. *Cancer Treatment Reports* 1982 ; 66 : 1767—1769
7. *Buckley JE, Clark VL, Meyer TJ, Pearlman NW*. Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy. *Arch Intern Med* 1984 ; 144 : 2347—2348
8. *Weshi AE, Thieblemont C, Cottin V, Barbet N, Catimel G*. Cisplatin-induced hyponatremia and renal sodium wasting. *Acta Oncol* 1995 ; 34 : 264—265
9. *Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA*. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1988 ; 108 : 21—25
10. 黒瀬高明, 佐々木敏江, 望月雅子, 安田雅弘, 山崎俊彦, 笹川 基, 田中耕平, 半藤 保. 薬理動態からみたシスプラチンの腎尿管再吸収について. *日癌治* 1989 ; 24 : 1229—1237
11. *Tanaka H, Ishikawa E, Teshima S, Shimizu E*. Histopathological study of human cisplatin nephropathy. *Toxicol Pathol* 1986 ; 14 : 247—257
12. *Guinee DG, Zee JBV, Houghton DC*. Clinically silent progressive renal tubulointerstitial disease during cisplatin chemotherapy. *Cancer* 1993 ; 71 : 4050—4054
13. *Wagstaff AJ, Paul AW, Heel BRC*. Carboplatin : A preliminary review. *Drugs* 1989 ; 37 : 162—190
14. *Kirch C, Gachot B, Germann N, Blot F, Nitenberg G*. Recurrent ifosfamide-induced hyponatremia. *Eur J Cancer* 1997 ; 33 : 2438—2439
15. *Izquierdo R, Leinung M*. Hyponatremia secondary to administration of ifosfamide. *Eur J Cancer* 1993 ; 29A : 2072—2073
16. *Skinner R, Pearson ADJ, Price L, Coulthard MG, Craft AW*. Nephrotoxicity after ifosfamide. *Arch Dis Child* 1990 ; 65 : 732—738
17. *Pratt CB, Douglass EC, Kovnar EH, Heideman R, Kun L, Avery L, Kellie SJ, M.B., B.S.* A phase I study of ifosfamide given on alternate days to treat children with brain tumors. *Cancer* 1993 ; 71 : 3666—3669
18. 谷脇雅史. 腎障害対策. *Karkinos* 1992 ; 5 : 1381—1390
19. 与儀実夫, 池内隆夫, 甲斐祥生. CDDP 腎毒性に対する Fosfomycin の予防効果の検討. *泌尿紀要* 1989 ; 35 : 615—621
20. 松岡 良, 井上哲朗, 宮村研二, 水谷勝美, 小池貞徳, 森 宏之, 木川源則. シスプラチンの腎障害の指標としての尿中 N-Acetyl- β -D-Glucosaminidase (NAG) 排泄量の測定の意義と Fosfomycin (FOM) 併用による腎毒性軽減効果. *日産婦誌* 1986 ; 38 : 2037—2044
21. 石黒昭彦, 宮本 宏, 清水 透, 磯部 宏, 秋田弘俊, 川上義和. NAG による化学療法の腎毒性の評価. *日癌治* 1991 ; 26 : 1350—1354 (No. 8163 平12・10・30受付, 平13・2・5採用)