

— 症例報告 —

周術期に生じた塩類喪失性腎症による低ナトリウム血症の1例

水村 直人¹⁾, 伊藤 文²⁾

1) 滋賀医科大学附属病院 救急・集中治療部

2) 滋賀医科大学 外科学講座

抄録: 塩類喪失性腎症 (RSWS) は, 抗利尿ホルモン分泌異常症 (SIADH) の診断基準を満たす低 Na 血症を生じることがある。だが RSWS の明確な診断基準はなく, しばしば両者は混同されている。

87 歳女性が横行結腸癌に対し右半結腸切除術を施行された。術前, 術直後には血清 Na は正常値であったが, 徐々に血清 Na 値が低下した。尿中 Na 高値が持続し, 術後 4 日目には血清 Na が 114mEq/L となり意識障害が出現した。SIADH の診断基準を満たす低 Na 血症であったが, 尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (L-FABP) が高値であり, 近位尿細管障害による RSWS が原因と考えられた。

本症例は SIADH と RSWS の鑑別に, 身体所見による細胞外液量評価, 尿酸排泄率, リン酸排泄率は有用ではなかったが, L-FABP が RSWS の診断, 経過観察に有用であった。鑑別困難な低 Na 血症では, 尿細管障害マーカーを測定する必要がある。

キーワード: 尿中 L 型脂肪酸結合蛋白, 尿細管障害マーカー, 抗利尿ホルモン分泌異常症, 鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症, リンパ球刺激試験

はじめに

低 Na 血症は入院患者の最も頻度の高い電解質異常であるが, 鑑別診断は難しい。細胞外液量評価を中心とした鑑別が一般的に行われているが, 様々な問題点がある。細胞外液量評価自体の正診率が低いこと [1], 低 Na 血症の原因として最も多い抗利尿ホルモン分泌異常症 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone:SIADH) の診断には他疾患の除外が必要であること [2], 抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone:ADH), コルチゾール, ACTH 等の外注検査結果には時間がかかること等である。また SIADH の診断基準を満たす低 Na 血症として, 塩類喪失性腎症 (renal salt wasting syndrome:RSWS) [3-5], 鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症 (mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly:MRHE) [6-8] が知られているが, 明確な診断基準や鑑別方法がなく, さらに診断を困難にしている。

今回我々は, 大腸癌術後に生じた RSWS による低ナトリウム血症の診断, 経過観察に, 新規尿細管障害マーカーである尿中 L 型脂肪酸結合蛋白 (liver-type fatty acid-binding protein:L-FABP) が有用であったので報告する。

症例

患者: 87 歳, 女性

現病歴: 転倒による右大腿骨頸部骨折で近医入院となり, 人工骨頭置換術施行された。術後経過は良好であったが, 腹部 CT 検査で横行結腸癌が疑われ, 術後 8 日目に当院へ転院となった。

既往歴: 高血圧

内服薬: アルプラゾラム 0.8mg/日, エトドラク 400mg/日, ニトラゼパム 5mg/日, センノシド A・B カルシウム 24mg/日

入院時現症: Glasgow coma scale (GCS) E4V5M6, 血圧 122/60mmHg, 脈拍 60/分。

入院時検査: 炎症所見の上昇を認めた (WBC 5,400/ μ L, CRP 2.8mg/dL)。電解質異常や腎機能障害は認めなかった (Na 135mEq/L, Cre 0.41mg/dL)。

入院後経過: 術前検査を行い, 横行結腸癌 Stage III a, 耐術可能と判断した。第 7 病日 (人工骨頭置換術後 14 日目) に, 全身麻酔, 硬膜外麻酔下に右半結腸切除, D3 リンパ節郭清施行した。術中所見では, 肝転移, 腹膜播種はなく, 癌遺残のない切除が可能であった。輸液量 2000ml, 尿量 110ml, 出血量 100ml, 手術時間は 200 分であった。術中合併症や偶発症は認めなかった。

術後経過: 術直後の血液検査では異常所見は認めな

Received: March 9, 2020 Accepted: July 7, 2020

Correspondence: 滋賀医科大学附属病院 救急・集中治療部 水村 直人

〒520-2192 大津市瀬田月輪町 mizumura@belle.shiga-med.ac.jp

かった (Na 137mEq/L, Cre 0.5mg/dL). 絶飲食で輸液量約 2000ml/日 (Na 90mEq/日) としていたが, 血清 Na 値が右半結腸切術後 2 日目 (POD2) に 129mEq/L, POD3 に 122 mEq/L に低下した (図 1). POD3 での尿中 Na 濃度は 130 mEq/L であり, Na 100mEq を点滴内に追加投与した. POD4 には, 前日 10 時からの 24 時間尿量が 2100ml となり, 血清 Na 値が 118 mEq/L まで低下した. 身体所見上は口腔内や腋窩の乾燥はなく, 毛細血管再充満時間は 2 秒以内であり, 浮腫も認めなかった. 呼吸循環動態は維持されていたが, 見当識障害が出現したため ICU 入室とした.

ICU 入室後経過: 血圧 120/70mmHg, 脈拍 68/分, 意識レベル GCS E3V4M6 であったが, 他の神経学的異常所見は認めなかった. 腎臓からの Na 排泄による低 Na 血症であり SIADH, 副腎不全, RSWS, MRHE を鑑別に挙げたが, 診断に必要な検査の大部分が外注検査のため確定診断はできなかった (表 1). 入室後にフロセミド 20mg 単回投与したが投与後 6 時間で尿量は 200ml のみであった. 薬剤性による RSWS の可能性を考慮し, 使用中の薬剤 (表 2) を全て中止し, 3%Na の点滴を開始した. 血清 Na 値は, ICU 入室直後に 114 mEq/L であったが, 翌日には 121 mEq/L となり, 見当識障害は改善した.

POD4 の外注検査結果 (POD7 に判明) では, AVP が抑制

されておらず, SIADH の診断基準を満たしていた (表 1). SIADH の原疾患同定のため全身 CT 検査, 頭部 MRI 検査, 心臓超音波検査を施行したが, 中枢神経系疾患, 肺疾患, 心不全を認めなかった. L-FABP, 尿中 β 2-MG, NAG の上昇, 尿中 Na 高値より RSWS による低ナトリウム血症が最も原因として考えられた. POD6 までは絶飲食, POD7 より飲水, 食事 (食塩 10g/日) 開始としたが. 飲水量は 1 日 300-500ml であり, 食事は 5 割から 8 割程度で不安定であった. POD8 に L-FABP は正常値になり, その後血清 Na 値は徐々に上昇した. POD15 に通常食 (食塩 7g/日以下) に変更後も, 低 Na 血症の再燃はなかったため鉍質コルチコイド等の薬剤は使用しなかった. 低 Na 血症改善後の経過は良好であり, 人工骨頭置換術後のリハビリのため転院となった.

大腸癌の最終診断は, T T4b N1 M0 Stage IIIa であり, 病理検査では摘出標本の抗 ADH 抗体は陰性であった. 周術期に使用したエトドラク, プロポフォール, スガマデクス, ロクロニウム, セボフルラン, アセトアミノフェン, セフメタゾール, レボピピバカイン, ファモチジンに対してリンパ球刺激試験 (drug-induced lymphocyte stimulation test; DLST) を施行したが, 全て陰性 (stimulation index <180%) であった (表 2).

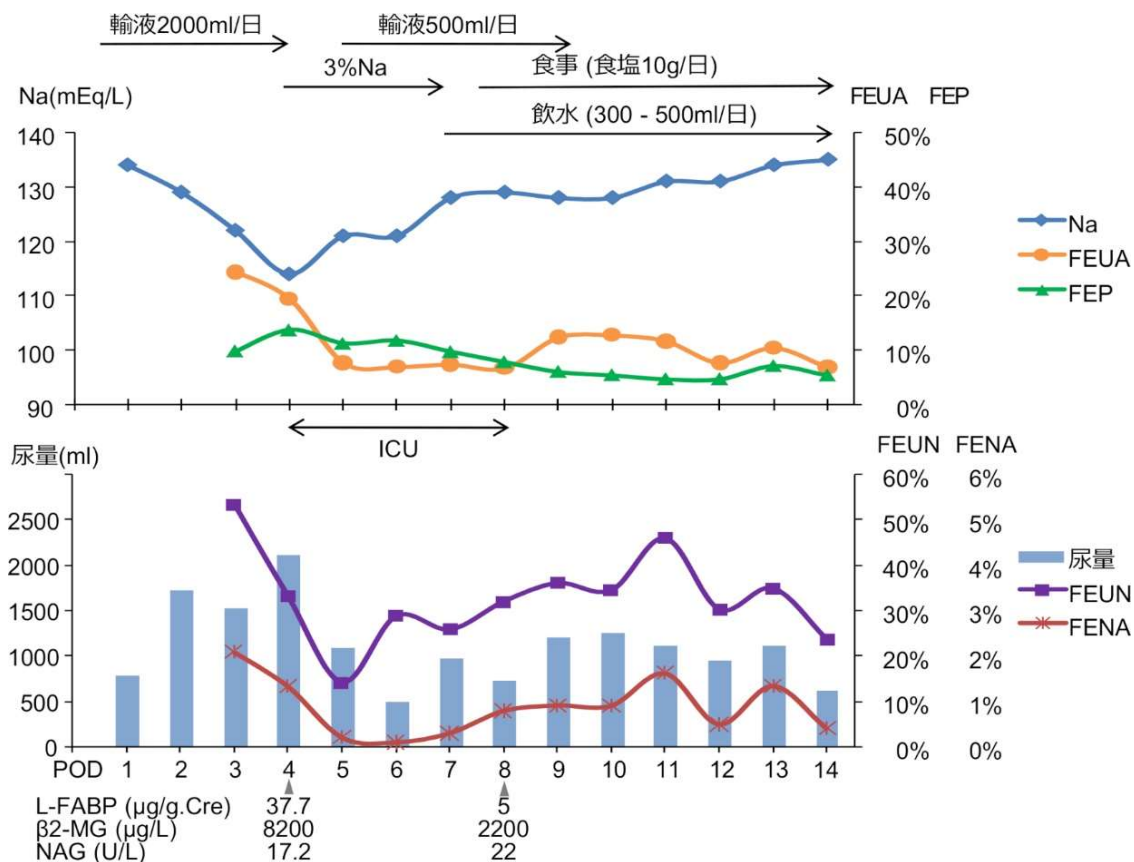


図 1 術後臨床経過

正常範囲: L-FABP, < 8.4µg/gCr; β2-MG, < 230µg/L; NAG, 0.7-11.2U/L

FEUA: fractional excretion of uric acid, FEP: fractional excretion of phosphate, FEUN: fractional excretion of urea nitrogen, FENa: fractional excretion of Na, L-FABP: liver-type fatty acid-binding protein, β2-MG: β2-microglobulin, NAG: N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase

血液検査		尿検査	
浸透圧	241 mOsm/kg *	浸透圧	451 mOsm/kg *
Na	118 mEq/L	Na	133 mEq/L
K	3.7 mEq/L	K	50.1 mEq/L
P	2.2 mg/dL	P	25.9 mg/dL
UA	1.0 mg/dL	UA	16.5 mg/dL
BUN	5.8 mg/dL	UN	162.9 mg/dL
Cre	0.32 mg/dL	Cre	27.21 mg/dL
Glu	132 mg/dL		
		LFABP	37.7 μ g/gCre *
Cortisol	21.6 g/dL *	β 2-MG	8200 μ g/L *
ACTH	15.9 pg/mL *	NAG	17.2 U/L *
PAC	86.4 pg/mL *		
PRA	0.5 ng/mL/h *	FENA	1.3 %
AVP	2.3 pg/mL *	FEP	13.8 %
FreeT4	1.11 ng/dL	FEUA	19.4 %
TSH	2.71 IU/mL	FEUN	33.0 %

表1 術後4日目の検査所見
*の結果は術後7日目に判明.

薬剤	Stimulation index %
術前	
エトドラク	75
アルプラゾラム	*
ニトラゼパム	*
センノシドA・Bカルシウム	*
術中	
プロポフォール	103
スガマデクスナトリウム	87
ロクロニウム臭化物	80
セボフルラン	68
エフェドリン塩酸塩	*
フェニレフリン塩酸塩	*
ロピバカイン塩酸塩水和物	*
レミフェンタニル塩酸塩	*
術後	
アセトアミノフェン	151
セフメタゾールナトリウム	97
レボピバカイン塩酸塩	85
ファモチジン	76
塩酸メトクロプラミド	*
ドロペリドール	*
パンテチン	*
ヒドロキシジン塩酸塩	*
フェンタニルクエン酸塩	*
ヘパリンナトリウム	*

表2 被疑薬とリンパ球刺激試験
* 測定せず.

考察

SIADHの診断基準を満たす低Na血症では、尿細管障害マーカーを測定すべきである。SIADHの診断には、心不全、肝硬変の腹水貯留、ネフローゼ症候群、RSWS、下痢、嘔吐の除外が必要とされている[2]。だがRSWSの診断基準はないため、しばしば両者は混同されている可能性がある。RSWSは、近位尿細管でのNa、尿酸、リン酸の再吸収障害とされ、近年では中枢性塩類喪失症候群(cerebral salt wasting syndrome:CSWS)もRSWSの一部と考えられている。腎毒性を持つ薬剤(シスプラチン、カルボプラチン)によるRSWSでは、腎機能障害を伴い、尿細管障害マーカーが上昇することが報告されている[9]。本症例ではPOD4で尿中Na高値を伴う尿量増加を認め低Na血症を生じている。腎機能障害は認めなかったが尿細管障害マーカーが上昇していることからRSWSと判断した。

新規尿細管障害マーカーであるL-FABPは近位尿細管に局在する脂肪酸結合蛋白で、組織障害が進行する前の尿細管の虚血や酸化ストレスにより尿中に排出される。そのため尿細管機能障害を伴う腎疾患の早期診断に有用であり、またL-FABPは腎疾患の進行とともに増加し、軽快とともに減少することより、腎疾患のモニタリングにも有用とされている[10]。本症例では全ての尿細管障害マーカーがPOD4で上昇していたが、POD8ではL-FABPのみが正常範囲内となり、血清Na値もその後徐々に上昇している(図1)。低Na血症の診断検査にL-FABPを用いた症例は現在まで報告されていないが、RSWSの早期診断にL-FABPが有用である可能性がある。本症例では尿中 β 2-MGもPOD8で正常化はしていないが低下している。腎疾患での長期フォローにおいては尿中 β 2-MGも有用ではあるが、急性期の変化をモニタリングする際はL-FABPがより有用であると考えられた。

SIADHでの細胞外液量は正常もしくは軽度増加、RSWSは細胞外液量減少を生じるとされている。本症例では、人工骨頭置換術後であり体重測定は困難であったが、細胞外液量増減を示す明らかな身体所見は認めなかった。フロセミド単回投与による利尿反応が乏しいこと、FENaとFEUNが低値であることから細胞外液量は減少していた可能性が高いと考えている[11]。細胞外液量評価によるSIADHとRSWSの鑑別は困難であるため、尿酸排泄率(fractional excretion of uric acid: FEUA)とリン酸排泄率(fractional excretion of phosphate: FEP)による鑑別方法が、近年少数例で報告されている[3-5]。両者とも低Na血症時にはFEUAが上昇し、血清尿酸値は低値となる。血清Naが正常化すると、SIADHではFEUAも正常化するが、RSWSでは10%以上が持続する。またFEPはSIADHで正常なのに対し、RSWSでは20%以上となるとされている。本症例では、FEUAはPOD4(Na:114)で19.4%に上昇し、一旦

は Na 値の改善とともに低下したが、食事開始とともに 10%付近で推移していた(図 1)。また FEP は POD4 に 13.8%で最大となり、Na 値の改善とともに低下したが 20%以上の持続的な増加は認めなかった。このように本症例では FEUA と FEP とともに鑑別には有用ではなかったが、尿細管障害が一過性でかつ軽症であり、持続的な腎機能障害を伴わなかったことが原因として考えられた。

本症例のような腎機能障害を伴わない軽傷の RSWS では、SIADH だけでなく、MRHE とも診断する可能性がある。MRHE は、加齢による①近位尿細管における Na 再吸収の低下、②遠位尿細管や皮質部集合尿細管におけるアルドステロン反応性低下、③レニン活性の低下により、軽度の細胞外液量の減少を伴う低 Na 血症を生じ、鉍質コルチコイドで治療可能である病態と、本邦で提唱された概念である[6, 7]。本邦における成書や文献では、低 Na 血症の鑑別に MRHE が強調されているが、明確な診断基準はない。MRHE のシステマティックレビューでは、27 例を検討しているが、報告例は全て日本からの症例であること、そして 4 例はコルチゾール $\leq 15.2 \mu\text{g/dL}$ であり副腎不全の可能性が否定できないとしている[8]。MRHE の概念を提唱した石川が“MRHE は、これまで CSWS のなかに埋もれていた病態の一つ”と述べていること[7]、さらに SIADH の診断基準を満たし、腎からの Na 排泄増加と細胞外液量の減少、鉍質コルチコイドでの治療という点でも MRHE は RSWS と共通している。このため MRHE は独立した疾患ではなく、本症例のような軽症の RSWS の可能性があると考えられている。

本症例での近位尿細管障害による RSWS の原因として、薬剤性尿細管間質性腎炎や手術侵襲による影響の可能性を考えたが、確定診断は困難であった。薬剤性腎障害の確定診断は通常困難ではあるが、DLST による被偽薬同定が一般的に行われている。だが DLST は診断率が低く、腎障害に対する保険適応はなく、1 薬剤ごとに費用がかかり、麻薬及び向精神薬は検査できないといった欠点がある。本症例においては麻薬を含めた多数の薬剤を使用していたため、一部の薬剤のみ DLST を施行したが、被偽薬は同定できなかった。だが本症例では、ICU 入室後に全ての薬剤を中止したことが早期改善につながった可能性があり、薬剤性の近位尿細管障害は否定できないと考えている。このような RSWS 自体の原因検索も容易でないことが、低 Na 血症の鑑別をさらに困難にしている。

結語

本症例は SIADH と RSWS の鑑別に細胞外液量評価、尿酸排泄率、リン酸排泄率は有用ではなかったが、L-FABP が RSWS の診断、経過観察に有用であった。本症例のような SIADH の診断基準を満たす低 Na 血症が周術期に生じた場合、SIADH, RSWS, MRHE の鑑別は極めて困難となる。本症例のように尿細管障害マーカーで SIADH と RSWS が鑑別可能なかどうか、また MRHE は RSWS の軽症例なのかどうか、今後症例の集積が必要である。

文献

- [1] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al: Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. *Eur J Endocrinol*, 170:G1-47, 2014.
- [2] 大磯ユタカ, 他: バゾプレシン分泌過剰症 (SIADH) の診断と治療の手引き (平成 22 年度改訂). 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 22 年度総括・分担研究報告書, 158-159, 2011.
- [3] Maesaka JK, Imbriano L, Shirazian S, et al: Complexity of differentiating cerebral-renal salt wasting from SIAD, emerging importance of determining fractional urate excretion. In: Vijayakumar S, editor. *Novel Insights on chronic kidney disease, acute kidney injury and polycystic kidney disease*. InTech, 41-66, 2012.
- [4] Maesaka JK, Batuman V, Yudd M, Salem M, Sved AF, Venkatesan J. Hyponatremia and hypouricemia: differentiation from SIADH. *Clin Nephrol*, 33:174-178, 1990.
- [5] Maesaka JK, Imbriano LJ, Miyawaki N: Application of established pathophysiologic processes brings greater clarity to diagnosis and treatment of hyponatremia. *World J Nephrol*, 6:59-71, 2017.
- [6] Ishikawa SE, Saito T, Kaneko K, et al: Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med*, 106:187-191, 1987.
- [7] 石川三衛: 鉍質コルチコイド反応性低ナトリウム血症 (MRHE). *Medicina*, 40:1918-1919, 2003.
- [8] Katayama K, Tokuda Y: Mineralocorticoid responsive hyponatremia of the elderly: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*, 96:e7154, 2017.
- [9] Arakawa Y, Tamura M, Sakuyama T, et al: Early measurement of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase helps predict severe hyponatremia associated with cisplatin-containing chemotherapy. *J Infect Chemother*, 21:502-506, 2015.
- [10] 池森敦子: 腎疾患診療における尿中 L-FABP の有用性. *聖マリアンナ医大誌*, 45:143-147, 2017.
- [11] Decaux G, Musch W. Clinical laboratory evaluation of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin J Am Soc Nephrol*, 3(4):1175-1184, 2008.

A Case of Perioperative Hyponatremia due to Renal Salt Wasting Syndrome

Naoto MIZUMURA ¹⁾ and Aya ITO ²⁾

1) Department of Critical and Intensive Care Medicine, Shiga University of Medical Science

2) Department of Surgery, Shiga University of Medical Science

Abstract Hyponatremia meeting the diagnostic criteria of syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) also develops in renal salt wasting syndrome (RSWS). However, there are no clear diagnostic criteria for RSWS, and SIADH and RSWS are often misdiagnosed as each other.

An 87-year-old woman underwent right hemicolectomy for a carcinoma of the transverse colon. The preoperative and postoperative serum Na levels were within the normal range, but the serum Na levels gradually decreased. She continued to have high urine Na levels, with a serum Na level of 114 mEq/L and impaired consciousness on the 4th postoperative day. The hyponatremia met the diagnostic criteria of SIADH, but the urine L-type fatty acid-binding protein (L-FABP) level was high, and the patient was diagnosed with RSWS caused by proximal tubule disorder.

In this patient, neither extracellular fluid evaluation by physical observation nor urinary uric acid and phosphoric acid excretion analysis were effective for differentiating between SIADH and RSWS, but the L-FABP level was effective for the diagnosis and follow-up of RSWS. For similar patients, in whom differentiating between SIADH and RSWS is difficult, the markers of tubular disorder should be measured.

Keyword Urine liver-type fatty acid-binding protein, Markers of tubular disorder, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, Mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly, Drug-induced lymphocyte stimulation test