

# 癌患者における低ナトリウム血症

松浦友一

Hyponatremia in cancer patients

Tomokazu MATSUURA

Department of Internal Medicine, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

## 要旨

低ナトリウム血症は、癌患者の診療において最もよくみられる電解質異常の一つである。癌治療においては、ときに中枢性の症状をきたし高張食塩水での補正を要する超重症低ナトリウム血症を経験することがあるため、低ナトリウム血症の管理は特に重要である。癌患者の低ナトリウム血症の原因として syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) が重要であり、ベルギーの癌専門施設の担癌患者における低ナトリウム血症の原因の検討では第1位を SIADH が占めていた(30.4%)。癌患者では、肺小細胞癌などの異所性 ADH 産生腫瘍・抗癌薬などの薬剤、手術のストレス、疼痛、嘔気など ADH の分泌を亢進させる状態が発症しやすく、注意が必要である。

Na 欠乏も癌患者の低ナトリウム血症の原因として重要であり、ベルギーの施設での低ナトリウム血症の原因の第2位は Na 欠乏であった(28.7%)。下痢や嘔吐による腸管からの Na の喪失に加えて、特殊な病態として塩類喪失症候群(salt wasting syndrome : SWS)による腎臓からの Na 喪失の存在にも留意をすべきである。特に頭蓋内疾患による脳性塩類喪失症候群(cerebral salt wasting syndrome : CSWS)とシスプラチンによる腎性塩類喪失症候群(renal salt wasting syndrome : RSWs)は、癌治療で比較的にみられることがあり理解が必要である。SWS は、SIADH と鑑別が難しいうえに、脱水の改善および塩分の補充を必要とするため、SIADH とは治療の方向性を異にする。また頭蓋内疾患やシスプラチンは、SWS だけでなく SIADH の原因にもなりうるため、合併症としての低ナトリウム血症の補正においては注意深い観察を必要とする。

Hyponatremia is one of the most common electrolyte disturbances in cancer patients. Patients with extremely severe symptomatic hyponatremia need treatment with the administration of hypertonic saline. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) is a significant cause of cancer-related hyponatremia. A prospective study at a dedicated cancer hospital in Belgium demonstrated that SIADH was the most common cause of hyponatremia(30.4%). Ectopic ADH production by malignant cells (especially in small-cell lung cancer), several anticancer drugs (cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, cisplatin, et al.), stress from surgery, pain, and nausea, may cause SIADH in cancer patients.

The second most common cause of hyponatremia in the Belgian investigation was sodium depletion (28.7%). In addition to gastrointestinal losses of sodium (vomiting, diarrhea), salt wasting syndrome (SWS) must be considered as a cause of sodium depletion. Cerebral salt wasting syndrome (CSWS) with severe central nervous system diseases and renal salt wasting syndrome (RSWS) with cisplatin administration are especially important. Although identifying SWS or SIADH as the cause of hyponatremia is difficult, the treatment strategy for SWS is basically different from that for SIADH. Fluid restriction is generally prescribed for the hyponatremia associated with SIADH, and fluid replacement is indicated for the volume depletion associated with SWS. Furthermore, central nervous system disease and cisplatin administration, may cause both SWS and SIADH. This fact complicates the differential diagnosis, and careful management is necessary.

**Key words :** hyponatremia, SIADH, cancer, CSWS, RSWS

## はじめに

低ナトリウム血症は、日常診療において最もよくみられる電解質異常である。癌患者の診療においても同様に、ベルギーの癌専門施設での検討では、血清 Na が 130 mEq/L 未満の低ナトリウム血症が全入院の 3.7% に認められたとの報告がある<sup>1)</sup>。

癌患者における低ナトリウム血症の特殊な原因として、肺小細胞癌など異所性抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone : ADH) 産性腫瘍による抗利尿ホルモン不適切分泌症候群 (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion : SIADH) の合併が有名である<sup>2)</sup>。その他、抗癌薬の副作用、手術の侵襲、嘔気や嘔吐、疼痛などによって ADH の分泌が亢進することが知られているため<sup>3)</sup>、癌患者における低ナトリウム血症では、SIADH の関与を常に念頭に置く必要がある。また、癌の進行によって全身状態が悪化したり抗癌薬の副作用が出現したりすることにより、食事摂取が不十分になって Na 摂取不足に陥るパターンや、嘔吐・下痢により腸管からの Na 喪失が起こるパターンによって、Na 欠乏に伴う低ナトリウム血症になることも多くみられる。先に述べたベルギーの癌専門施設では、担癌患者における低ナトリウム血症の原因について 104 例の検討を行っており、第 1 位が SIADH で 30.4%、第 2 位が Na 欠乏で 28.7% であったと報告している<sup>1)</sup> (Table 1)。当院 (国立がん研究センター中央病院) で入院治療を行った、担癌患者の低ナトリウム血症 (登録基準 : 血清 Na 130mEq/L 以下) 29 例について同様の検討を行ったところ、第 1 位が Na 欠乏で 44.8% (13 例)、第 2 位が SIADH で 31.0% (9 例) との結果であった。自験例からも癌患者における低ナトリウム血症の原因として SIADH と Na 欠乏の割合が高いことが実感された。

重症の低ナトリウム血症は、脳細胞への水分流入を促し脳浮腫および脳ヘルニアをきたすことにより、痙攣や意識障害、神経症状などの中枢性の症状を発症する。その際に適切な治療が行われないと致死的になる可能性があるため、注意を要する<sup>4)</sup>。特に癌患者の治療にあたっては、例えば、抗癌薬の副作用として発症する低ナトリウム血症が、Na 摂取不足や喪失、低張液の大量投与により急性増悪して

**Table 1. Causes of hyponatremia in cancer patients in the Belgian investigation**

| Diagnosis of hyponatremia | n(%)            |
|---------------------------|-----------------|
| SIADH                     | 35(30.4)        |
| Na depletion state        | 33(28.7)        |
| Diuretic use              | 16(14.0)        |
| Hypervolemia              | 9(7.8)          |
| Renal failure             | 4(3.5)          |
| Hypotonic intakes         | 2(1.7)          |
| Miscellaneous             | 6(5.2)          |
| Undiagnosed               | 2(1.7)          |
| False positive            | 8(7.0)          |
| Mixed                     | 11(9.6)         |
| <b>Total</b>              | <b>115(100)</b> |

(文献 1 より引用)

重症化し、意識障害や痙攣をきたすケースがあり、高張食塩水での補正を要することをときどき経験する。一方で、慢性的に経過し一見無症状に見える低ナトリウム血症 (血清 Na = 126 ± 5 mEq/L) の患者でも転倒、ふらつき、注意力欠損のリスクが高いことが示されており<sup>5)</sup>、従来考えられてきた以上に低ナトリウム血症は患者の ADL (activities of daily living) を落とし、生活の質を低下させる可能性がある。このように、低ナトリウム血症は患者管理において重要であるにもかかわらず、癌に伴う低ナトリウム血症につき、正確な診断や管理に常に注意が払われているわけではないと痛感している。以上を踏まえたうえで、癌患者の低ナトリウム血症につき概説する。なお、癌患者における低ナトリウム血症の主要な原因を Table 2 に示す。

## 低ナトリウム血症の重症度

低ナトリウム血症の重症度は、急性発症か否かということ、血清 Na の絶対値、の 2 つの因子に依存する<sup>6)</sup>。この点では、癌に伴う低ナトリウム血症も同じである。

48 時間以内に急性発症した低ナトリウム血症は中枢神経症状を伴うことが多いと報告されている<sup>7)</sup>が、慢性的な経過で徐々に低下した場合には症状を伴わない。例えば、シスプラチンの投与により腎性塩類喪失症候群 (renal salt wasting syndrome : RSWS) の状態となり、急激に低ナトリ

**Table 2. Major causes of tumor-related hyponatremia**

|   |
|---|
| 1. Hypovolemia  |
| Reduced salt intake   |
| Extrarenal losses : vomiting, diarrhea  |
| Renal losses : CSWS, RSWS (cisplatin, carboplatin)  |
| Third spacing   |
| 2. Euvolemia  |
| SIADH : malignant diseases, pulmonary disorders, disorders of the central nervous system, anticancer drugs (cyclophosphamide, ifosfamide, vincristine, cisplatin) |
| surgical operation, pain, nausea, stress  |
| Glucocorticoid deficiency   |
| Thyroid hormone deficiency  |
| 3. Hypervolemia   |
| heart failure, renal failure, liver cirrhosis, nephrotic syndrome   |

ウム血症が進行した場合は痙攣や意識障害をきたすことがあるが<sup>8)</sup>、慢性心不全などの細胞外液増加型低ナトリウム血症や異所性 ADH 産性腫瘍による低ナトリウム血症などでは、仮にその状態が慢性的に持続しているのであれば、意識障害を認めないことが多い。

血清 Na の絶対値による重症度の定義は、各文献によりばらつきがあるが、血清 Na 125 mEq/L 未満を超重症（もしくは life threatening）と表現することが多い<sup>9,10)</sup>。なお、低ナトリウム血症自体の症状として嘔気・嘔吐や食欲不振が認められるため<sup>6)</sup>、他の原因で低ナトリウム血症となったとき、さらに Na 喪失の要素が加わり重症化する症例も散見される。経口投与が困難な場合には経静脈投与による Na の補充を行い、このような「低ナトリウム血症の悪性サイクル」を断ち切ることがしばしば必要となる。

## 癌患者における低ナトリウム血症の原因とその対策 (細胞外液量低下型：hypovolemic state)

### 1. 腎臓以外からの Na 喪失

嘔吐、下痢、サードスペースへの Na の移行によって生じる。患者の症状に加えて、尿 Na 濃度が低値を示すことが判断材料となる。

抗癌薬による悪心・嘔吐は、抗癌薬投与後 24 時間以内に出現する「急性悪心・嘔吐」、抗癌薬投与後 24 時間以上経過してから出現する「遅発性悪心・嘔吐」、過去に経験した記憶によって抗癌薬投与前から条件反射的に出現する「予期性悪心・嘔吐」に分けられる。それぞれ、American Society of Clinical Oncology によるガイドラインに基づい

て適切な制吐薬の投与を行う必要がある<sup>11)</sup>。抗癌薬のなかには高度催吐性リスク (high emetic risk) として催吐の可能性が 90 % 以上の薬剤がリストアップされており<sup>12)</sup>、その使用の際にはあらかじめ特に注意を要する。シスプラチンは RSWS もしくは SIADH にて低ナトリウム血症を発症するリスクが高いことが知られているが<sup>8,13,14)</sup>、高度催吐性リスクの抗癌薬でもあり、嘔吐をしっかりと抑えることが重症低ナトリウム血症発症の危険性を少しでも回避することにつながる。癌治療においては、経口モルヒネ、フェンタニル、オキシコンチンといったオピオイドによる悪心・嘔吐も有名であり<sup>15)</sup>、また原疾患の状態により嘔吐をきたす可能性があることにも留意する。

下痢に関しては、イリノテカンなど用量制限毒性として知られる抗癌薬の使用によって、また造血幹細胞移植後の graft-versus-host disease (GVHD) の一環として生じる下痢など、癌治療に特徴的な下痢症のほかに、感染性下痢症など一般的にみられる原因が合併する可能性がある。これらのタイプの低ナトリウム血症については、下痢・嘔吐などの管理に加えて、生理食塩水を投与し有効循環血漿量を補充することが必要である。

### 2. 腎臓からの Na 喪失

利尿薬の投与による腎性の Na 喪失は、癌治療における低ナトリウム血症でも考慮すべきである。初めに紹介したベルギーの癌専門施設における低ナトリウム血症の検討では、利尿薬の使用は 14 % と第 3 位の原因であった<sup>1)</sup>。

腎臓からの Na 喪失により低ナトリウム血症をきたす疾患として、塩類喪失症候群 (salt wasting syndrome : SWS) の存在を忘れてはいけない。SWS には、RSWS および脳性塩類喪失症候群 (cerebral salt wasting syndrome : CSWS) がある。SWS は、血清 Na 低値、血漿浸透圧低値、尿 Na 高値、尿浸透圧高値であり、SIADH の診断基準を満たしてしまうため、SIADH との鑑別は困難を極める<sup>16,17)</sup>。SWS は尿中に大量の Na と水が喪失するため循環血液量が低下し脱水の状態となり、体重減少、負の水分バランス、口唇乾燥や皮膚ツルゴール低下、起立性低血圧の症状を呈する。ゆえに、生理食塩水や経口 NaCl などを用いた十分な水と Na の補給がまず必要になる<sup>17)</sup>。これに対して、SIADH では水制限が治療の基本であり、両者の治療方針は全く異なる。細胞外液量の評価としてのゴールドスタンダードはラジオアイソトープ希釈法であるが<sup>16)</sup>、実際の臨床で簡便にできるものではなく、体液量の正確な評価をして SWS と SIADH を仕分けることが現実的に難しい場合が多い。各種症例報告を見ると、SIADH を疑って水分制限を行ったところ血清

Na 値がさらに低下し脱水が進行したため、SWS の治療に切り替えたという経過をよく目にする<sup>14,17)</sup>。SWS か SIADH か判断が難しいときには経過の慎重な観察が必要になる。

脳腫瘍、脳膿瘍など中枢神経への感染症、頭蓋内出血などが存在すれば、低ナトリウム血症の原因として CSWS を考慮する必要があるが、CSWS の原因となる頭蓋内疾患は SIADH の原因にもなりうるため、判断が困難になることが多い<sup>18)</sup>。低ナトリウム血症が頭蓋内疾患に伴って発症したときに、SIADH だけでなく、常に CSWS の可能性を念頭に置いておくことにより危険を回避することができるであろう。

癌治療に伴う RSWS で最も気をつけなければならないことは、シスプラチンの副作用としての発症である。シスプラチンの近位尿細管障害により Na と水の再吸収が阻害されることが一因といわれている<sup>14)</sup>。シスプラチン投与による RSWS の発症確率は、1%未満という報告がある一方で<sup>19)</sup>10%とする報告もあり<sup>20)</sup>、一定していない。投与後、RSWS が発症するまでの期間は 12 時間後～1 カ月後とされている<sup>14)</sup>。癌の化学療法では同じ薬剤を何クールも使用することが多い。よって、シスプラチン投与後に低ナトリウム血症を発症した患者に対して、再投与が可能か否かしばしば議論に上ることがある。肺小細胞癌に対してシスプラチンを投与したところ RSWS に伴う著明な低ナトリウム血症を呈したため、次回からは同じ白金製剤であるカルボプラチンに変更したところ、安全に治療が可能であったという報告がみられる<sup>21)</sup>。その一方でカルボプラチンによる RSWS も報告されているため<sup>22)</sup>、薬剤の変更を選択した場合にも慎重な対応が必要になる。胚細胞腫瘍、食道癌、限局型肺小細胞癌などシスプラチンのカルボプラチンに対する優位性がはっきりとしている癌種が存在していること、また、シスプラチンの RSWS による低ナトリウム血症は可逆性であることから、その低ナトリウム血症に患者が耐えられそうならばシスプラチンを継続投与すべきだという意見もある<sup>14)</sup>。

細胞外液量低下型低ナトリウム血症において、尿中 Na 濃度が 20 mEq/L を超える場合には腎臓からの Na 喪失を、20 mEq/L 未満の場合には腎臓以外からの Na 喪失が疑われると報告されている<sup>23)</sup>、症例によっては Na 喪失が複合的な要素から成り立っていることがあり、常にこの基準の通りに鑑別できるのか個別の検討を要するが、尿中 Na 濃度が細胞外液量低下型低ナトリウム血症の原因を絞り込むうえで重要であることは強調しておきたい。

## 癌患者における低ナトリウム血症の原因とその対策 (細胞外液量正常型：euvoletic state)

冒頭で、ベルギーの癌専門施設における担癌患者での低ナトリウム血症の原因の第 1 位が SIADH (30.4%)であったと述べたが<sup>1)</sup>、やはり SIADH の発症に関しては十分な対策を練る必要がある。

これまで SIADH の原疾患としての悪性腫瘍は、肺癌(小細胞癌)、胸膜中皮腫、頭頸部癌、胃癌、十二指腸癌、膵臓癌、尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、リンパ腫、肉腫があげられている<sup>3)</sup>。実際には、異所性 ADH 産生腫瘍として最も頻度が高いのは肺小細胞癌であり、他の悪性腫瘍については症例報告で散見されるにすぎない<sup>6)</sup>。異所性 ADH 産生腫瘍の厳密な診断のためには、免疫組織化学などの手法を用いて腫瘍組織からの ADH 産生亢進を証明する必要があるのだが<sup>24,25)</sup>、実際の臨床では必ずしも組織学的な評価がなされているとは言えない。なお、異所性 ADH 産生腫瘍が疑われる場合に、腫瘍に対して治療介入をして縮小効果が認められれば、SIADH のコントロールも同時に良くなることが期待できる。実際に、SIADH を伴う肺小細胞癌に対して化学療法を行ったところ、治療開始後 3 週間以内に 80%の患者が血清 Na>130 mEq/L にまで上昇したという報告がある<sup>26)</sup>。なお、SIADH を伴って発症した肺小細胞癌にて、治療後の肺癌の再発時に SIADH も 71%(14 例中 10 例)に再発したことから、SIADH を伴う肺小細胞癌の再発のモニタリングとして血清 Na 濃度(が低下するかどうか)が重要であるという意見もある<sup>27)</sup>。近年、SIADH の治療薬として V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬が開発され<sup>6)</sup>、わが国でもモザバプタン塩酸塩が異所性 ADH 産生腫瘍による SIADH に対して保険適用となっている<sup>28)</sup>。特に、異所性 ADH 産生腫瘍に対する抜本的な治療が困難なときには SIADH の管理も困難が予想されるが、そういった場合でも V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬は低ナトリウム血症のコントロールをつけ、臨床症状の改善や QOL の向上に有効である可能性がある。

癌患者においては、異所性 ADH 産生腫瘍のほかにも、ADH の分泌が亢進するケースが考えられる。例えば、抗癌薬を含む薬物療法、手術、疼痛、嘔気は癌治療とかかわりが深い<sup>3)</sup>、いずれも ADH の産生を亢進させることが知られており<sup>3)</sup>、低ナトリウム血症を増悪させる危険性がある。抗癌薬のなかでは特に、シクロホスファミド、イホスファミド、ビンクリスチン、シスプラチンは SIADH との関連が指摘されている<sup>3,13)</sup>。先にも述べたが、シスプラチン投与後に発症する低ナトリウム血症は SIADH が原因とする論

文<sup>13)</sup>と、RSWS が原因とする論文<sup>8,14)</sup>の両者が報告されている。RSWS が原因とする報告のほうが若干多い印象であるが、水制限を治療の基本とする SIADH と、脱水の改善を基本とする RSWS とではその管理の仕方が根本的に異なるため、低ナトリウム血症発症時には注意深い経過観察を要する。なお、シクロホスファミド、イホスファミド投与の際には出血性膀胱炎の予防目的で、シスプラチン投与の際には治療に伴う腎障害の予防目的にて、それぞれ大量輸液を必要とするため、低張液の投与により低ナトリウム血症が進行しやすい<sup>6)</sup>。よって、意識障害や痙攣などの重篤な症状に至る前に、途中経過としての血清 Na 濃度の低下には十分に気を配る必要がある。嘔気・嘔吐や食欲不振が低ナトリウム血症の症状として発症しうることから<sup>6)</sup>、異常を察知したら適宜電解質の評価を行うべきである。その他の薬剤として、疼痛除去に対して用いられる麻薬や NSAIDs、うつ傾向の改善薬として用いられる selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) や三環系抗うつ薬は、癌患者に対して処方される頻度が高いが、それぞれ SIADH との関連が指摘されている<sup>3)</sup>。これらの薬剤による SIADH の発症頻度は不明であるが、念頭には置くべきである。

癌治療によって起こりうる、手術の侵襲<sup>3,29,30,31)</sup>やストレス、疼痛刺激<sup>3,32)</sup>、嘔気<sup>3,33)</sup>は ADH 分泌を一過性に刺激することがよく知られており、低ナトリウム血症の増悪に関与している可能性がある。手術によって ADH の分泌が亢進し、その濃度が正常値にまで低下するまでに 5 日を要したという報告があるが<sup>34)</sup>、術後の影響はその症例によって異なるのであろう。なお、癌治療とはやや話が逸れるが、群発頭痛発作において経時的に ADH の血中濃度を測定した研究があり、ADH 濃度は疼痛発作後 15 分ですでに上昇をきたし、45 分後にピークを認めたとの結果が残っている<sup>35)</sup>。これを踏まえると、癌に伴う痛みの場合でも、痛みがピークに達してから比較的早期に ADH の分泌が亢進することが推測される。また、実際の嘔吐に至らずとも、嘔気はそれだけでも強力な ADH 分泌刺激である。Apomorphine という嘔吐薬(ドパミン作動薬)を若い健常者に投与したところ、嘔気を自覚した被検者では ADH の濃度が上昇したが、これに対して、嘔気を自覚しなかった被検者では濃度は上昇しなかった<sup>33)</sup>。次に、初回に嘔気を自覚した被検者に対して、ドパミン拮抗薬を前投与することにより嘔気が出ない状態にして同じ実験を繰り返したところ、ADH の分泌は認められなかった。疼痛や嘔気はある程度コントロールが可能であり、適切な投薬を用いてその症状を抑えることによって ADH 分泌亢進の状態を改善できる可

能性がある。ADH の半減期は 18 分と比較的短いことから<sup>36)</sup>、疼痛や嘔気に伴う一過性の ADH 分泌状態も、症状のコントロールにより比較的短時間に抑えられるのではないかと考える。

SIADH のほかに、副腎不全も忘れてはならない低ナトリウム血症の原因である。視床下部-下垂体系の腫瘍に加えて、肺癌や乳癌などの副腎転移も副腎不全の原因となりうる<sup>37)</sup>。副腎転移の場合は(片側ではなく)両側への転移の場合のみ副腎不全を起こす可能性があるが、その頻度は必ずしも高くないとされている<sup>38)</sup>。なお、続発性の副腎不全の原因として頻度が高いのは、外因性グルココルチコイド投与であり、ステロイド長期投与の既往のある患者では特に注意を要する。

### 癌患者における低ナトリウム血症の原因とその対策 (細胞外液量増加型：hypervolemic state)

心不全、腎不全、肝硬変、ネフローゼ症候群など基礎疾患を持つケースが多い。飲水制限など自由水の摂取制限に加えて、利尿薬や V<sub>2</sub> 受容体拮抗薬による低張尿(自由水)の排泄亢進が低ナトリウム血症の治療方針となる。

細胞外液量増加型低ナトリウム血症において、尿中 Na 濃度がその原因の鑑別に役立つと報告されている<sup>23)</sup>。尿中 Na 濃度が 20 mEq/L 未満のときにはネフローゼ症候群、肝硬変、心不全が疑われ、20 mEq/L を超える場合には腎不全(急性・慢性)が疑われるとのことである。

### 結 語

癌患者に伴う低ナトリウム血症につき概説した。ベルギーの癌専門施設での検討<sup>1)</sup>からも示されるように、癌患者では、低ナトリウム血症の原因として SIADH の可能性を常に考える必要があることを強調したい。もし検査結果から SIADH が疑わしい場合には、肺小細胞癌など異所性 ADH 産生腫瘍の可能性に加えて、ある特定の抗癌薬、緩和医療に対して使用する薬剤、手術のストレス、疼痛、嘔気など ADH の分泌を亢進させる要素がないか吟味し、早期に除去できるものがないか評価をする。もちろん、肺疾患や中枢神経疾患といった一般的に SIADH の原因となりうる病態が合併していないかにも注意する必要がある。

下痢や嘔吐による腸管からの Na の喪失に加えて、塩類喪失症候群(SWS)による腎臓からの Na 喪失の存在にも留意する。特に頭蓋内疾患による CSWS とシスプラチンによ

るRSWSは、癌治療で比較のみられることがあり理解が必要である。SWSは、SIADHと鑑別が難しいうえに、脱水の改善および塩分の補充を必要とするためSIADHとは治療の方向性を異にする。SIADHを疑って治療した際に、脱水傾向が過度に進んだり低ナトリウム血症が改善しなかったりしたときには、SWSを疑って治療の方向性を見直す必要がある。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

- Berghmans T, Paesmans M, Body JJ. A prospective study on hyponatremia in medical cancer patients : epidemiology, aetiology and differential diagnosis. *Support Care Cancer* 2000 ; 8 : 192-197.
- List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 1191-1198.
- Ellison DH, Berl T. Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 2064-2072.
- Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000 ; 342 : 1581-1589.
- Renneboog B, Musch W, Vandemergel X, Manto MU, Decaux G. Mild chronic hyponatremia is associated with falls, unsteadiness, and attention deficits. *Am J Med* 2006 ; 119 : 71. e1-71. e8.
- Raftopoulos H. Diagnosis and management of hyponatremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 2007 ; 15 : 1341-1347.
- Gullans SR, Verbalis JG. Control of brain volume during hyperosmolar and hypoosmolar conditions. *Annu Rev Med* 1993 ; 44 : 289-301.
- Cheng CY, Lin YC, Chen JS, Chen CH, Deng ST. Cisplatin-induced acute hyponatremia leading to a seizure and coma : a case report. *Chang Gung Med J* 2011 ; 34 : 48-51.
- Smith DM, McKenna K, Thompson CJ. Hyponatremia. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000 ; 52 : 667-678.
- Onitilo AA, Kio E, Doi SA. Tumor-related hyponatremia. *Clin Med Res* 2007 ; 5 : 228-237.
- Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, Feyer P, Clark-Snow R, Koeller JM, Morrow GR, Chinnery LW, Chesney MJ, Gralla RJ, Grunberg SM. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology : update 2006. *J Clin Oncol* 2006 ; 24 : 2932-2947.
- 日本癌治療学会編. 制吐薬適正使用ガイドライン. 東京 : 金原出版, 2010
- Kagawa K, Fujitaka K, Isobe T, Yamasaki M, Miyazaki M, Oguri T, Kohno N. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) following cisplatin administration in a pulmonary adenocarcinoma patient with a malignant pleural effusion. *Intern Med* 2001 ; 40 : 1020-1023.
- Hamdi T, Latta S, Jallad B, Kheir F, Alhosaini MN, Patel A. Cisplatin-induced renal salt wasting syndrome. *South Med J* 2010 ; 103 : 793-799.
- 伊藤俊雅. オピオイドによる嘔気・嘔吐対策. *ペインクリニック* 2008 ; 29 : 1069-1078.
- Maesaka JK, Imbriano LJ, Ali NM, Liamathi E. Is it cerebral or renal salt wasting? *Kidney Int* 2009 ; 76 : 934-938.
- Gutierrez OM, Lin HY. Refractory hyponatremia. *Kidney Int* 2007 ; 71 : 79-82.
- Prochazka V, Kubova Z, Raida L, Papajik T, Pauczek B, Indrak K. Cerebral salt wasting syndrome in a patient with primary CNS lymphoma. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2009 ; 153 : 219-220.
- 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.
- Rivkees SA. Differentiating appropriate antidiuretic hormone secretion, inappropriate antidiuretic hormone secretion and cerebral salt wasting : the common, uncommon, and misnamed. *Curr Opin Pediatr* 2008 ; 20 : 448-452.
- 鈴木秀和, 平島智徳, 小林政司, 笹田真滋, 岡本紀雄, 森下直子, 田宮基裕, 松井 薫, 楠 洋子, 川瀬一郎. 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. *癌と化学療法* 2010 ; 37 : 543-546.
- Tscherning C, Rubie H, Chancholle A, Claeysens S, Robert A, Fabre J, Bouissou F. Recurrent renal salt wasting in a child treated with carboplatin and etoposide. *Cancer* 1994 ; 73 : 1761-1763.
- Thompson C, Berl T, Tejedor A, Johannsson G. Differential diagnosis of hyponatraemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012 ; 26 : S7-S15.
- Ando T, Hosokawa A, Yamawaki H, Hasumoto Y, Kajiura S, Itaya Y, Ueda A, Suzuki N, Nishikawa J, Fujinami H, Miyazaki T, Ogawa K, Sugiyama T. Esophageal small-cell carcinoma with syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Intern Med* 2011 ; 50 : 1099-1103.
- Nagashima Y, Iino K, Oki Y, Ozawa M, Iwabuchi M, Tominaga T, Kawasaki T, Suzuki M, Miyaji T, Yoshimi T. A rare case of ectopic antidiuretic hormone-producing pancreatic adenocarcinoma : new diagnostic approach. *Intern Med* 1996 ; 35 : 280-284.
- List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986 ; 4 : 1191-1198.
- Tai P, Yu E, Jones K, Sadikov E, Mahmood S, Tonita J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) in patients with limited stage small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2006 ; 53 : 211-215.
- Ectopic ADH Syndrome Therapeutic Research Group, Yama-

- guchi K, Shijubo N, Kodama T, Mori K, Sugiura T, Kuriyama T, Kawahara M, Shinkai T, Iguchi H, Sakurai M. Clinical implication of the antidiuretic hormone (ADH) receptor antagonist mozavaptan hydrochloride in patients with ectopic ADH syndrome. *Jpn J Clin Oncol* 2011 ; 41 : 148-152.
29. Ukai M, Moran WH, Zimmermann B. The role of visceral afferent pathways on vasopressin secretion and urinary excretory patterns during surgical stress. *Ann Surg* 1968 ; 168 : 16-28.
30. Policastro AM. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone following appendectomy : case report. *Milit Med* 1983 ; 148 : 271-272.
31. Ting S, Eshaghpoor E. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone after open-heart surgery. *Am J Dis Child* 1980 ; 134 : 873-874.
32. Kendler KS, Weitzman RE, Fisher DA. The effect of pain on plasma arginine vasopressin concentrations in man. *Clin Endocrinol(Oxf)* 1978 ; 8 : 89-94.
33. Rowe JW, Shelton RL, Helderman JH, Vestal RE, Robertson GL. Influence of the emetic reflex on vasopressin release in man. *Kidney Int* 1979 ; 16 : 729-735.
34. Moran WH, Miltenberger FW, Shuayb WA, Zimmermann B. The relationship of antidiuretic hormone to surgical stress. *Surgery* 1964 ; 56 : 99-108.
35. Franceschini R, Leandri M, Cataldi A, Bruno E, Corsini G, Rolandi E, Barreca T. Raised plasma arginine vasopressin concentrations during cluster headache attacks. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995 ; 59 : 381-383.
36. Esposito P, Piotti G, Bianzina S, Malul Y, Dal Canton A. The syndrome of inappropriate antidiuresis : pathophysiology, clinical management and new therapeutic options. *Nephron Clin Pract* 2011 ; 119 : c62-c73.
37. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. *Lancet* 2003 ; 361 : 1881-1893.
38. Lutz A, Stojkovic M, Schmidt M, Arlt W, Allolio B, Reincke M. Adrenocortical function in patients with macrometastases of the adrenal gland. *Eur J Endocrinol* 2000 ; 143 : 91-97.