軽症頭部外傷を契機に発症した中枢性塩類喪失症候群（CSWS）の1例

阿座上聖史 宮崎 雅也

要約

症例は80歳、女性。左側頭部打撲にて微量のくも膜下出血を発症し入院した。4病日夕食後に浮動性めまい、嘔気嘔吐、倦怠感が出現した。頭部CT所見はさらに軽快していたが5病日にNa 114 mEq/と著明な低Na血症を認めた。当初頭部外傷後のADH不適分泌症候群（syndrome of inappropriate secretion of ADH；SIADH）と考え水制限と生理食塩水の補液を開始するがNaは改善せず、脱水兆候が顕在化した。7病日より飲水制限を中止し3%食塩水補液を開始した。その後の経過は良好であり、補液を中止してもNaは正常値を保った。中枢性塩類喪失症候群（cerebral salt wasting syndrome；CSWS）とSIADHは治療法が相反するため、両者の鑑別は重要であるものの発症早期の診断はしばしば困難である。またCSWSは本例のごとく軽微な頭部外傷患者にも発症するため、わずかな状態変化の際にも常に念頭に置くべき鑑別疾患であると考えた。

Key words 軽症頭部外傷, CSWS, 不定愁訴, SIADH

(日老医誌 2019；56：67-73)

緒言

中枢性塩類喪失症候群（CSWS）は頭蓋内器質性疾患、外傷及び頭蓋内手術の後1週間から10日以内に発症する低Na血症であり、病態は尿中の塩排泄の亢進による細胞外液の減少とされている。臨床的に脱水を呈し水制限が好ましくない点でもSIADHとは鑑別すべき疾患であるが、発症時での明確な鑑別は困難であることが多い¹⁾²⁾。

CSWSは脳動脈瘤破裂に続発する例が最もよく見られ、脳動脈瘤破裂患者の57%に合併すると報告されている³⁾が、頭部外傷に続発する頻度はそれよりも低い⁴⁾。

一方、頭部外傷における低Na血症の発症は入院期間の長さ、あるいは予後の悪さに関連するとされている⁵⁾⁶⁾。適切な治療がなされないと増悪し致命的転帰をたどる可能性があり、早期に発見し治療に結び付ける必要がある。

Lohaniらは頭部外傷後の低Na血症の発生率はCTで

画像的に示される重症度に相関していると報告しており⁷⁾、頭部外傷を契機に発症したCSWSについての報告の多くは重症例である⁴⁾⁵⁾⁸⁾。

今回、意識障害を伴わず、頭蓋内損傷が軽微な頭部外傷にて発症したCSWSの高齢者例を経験したため報告する。

症例

患者：80歳、女性。

主訴：頭部打撲。

既往歴：糖尿病・脂質異常症にてボグリボース・ロスバスタチン内服中。

現病歴：階段下降中にバランスを崩し、左側頭部をコンクリートの側壁にぶつけて受傷。意識障害や嘔吐・頭痛などの随伴症状を伴わなかったが、打撲部皮膚に裂創を形成したため当院救急外来を受診。

三校会宮崎病院内科

連絡責任者：阿座上聖史 宮崎病院内科〔〒854-0066 長崎県諫早市久山町 1575-1〕

e-mail: azakami111@yahoo.co.jp

受付日：2018.5.7, 採用日：2018.9.3

doi: 10.3143/geriatrics.56.67

主な入院時現症：意識清明（GCS 15点，JCS 0），血圧 142/80 mmHg. 脈拍/71分・整. 体温 35.5℃. 神経学的な異常所見を認めない. 左側頭部に4 cm程度の裂創あり. 同部に皮下血腫を形成し，創部の圧迫を解除すると拍動性出血を認めた.

第2病日に施行したHDS-Rは28点であり，認知機能に異常なし.

入院時血液生化学的所見：CPK 198 IU/l, 血糖 203 mg/dl, HbA1c 6.2%, Na 139 mEq/l, K 3.3 mEq/l, UA 4.2 mg/dl, CRP 0.19 mg/dl, Hb 12.7 g/dl, BUN 16.9 mg/dl, Cr 0.76 mg/dl, e-GFR 55.0 ml/min/1.73 m².

入院時頭部CT所見（図1上段）：微量の右テント上急性硬膜下血腫，右側頭葉表面のくも膜下出血，ごく軽度の右側頭葉脳挫傷を認める. 左側頭頂部に皮下血腫を形成している. 頭蓋骨骨折を認めない.

入院後経過：図2に入院後の経過図を示す.

出血源である露出血管をバイポーラにて止血，創部を洗浄しステープラにて閉創した.

安静，血圧コントロール，止血剤投与にて脳挫傷，頭蓋内出血の経過観察を行う目的で入院とした. 血圧は160/70 mmHgに上昇したため，高血圧に対してはアムロジピン5 mg/dayの内服を開始した. 止血剤としてカルバゾクロム20 mg・トラネキサム酸500 mgの点滴静注を第2病日まで施行した. 2病日の頭部CT（図1中段）ではクモ膜下出血はwash out傾向が見られ，軽度の硬膜下血腫，脳挫傷に変化を認めなかった. 意識は清明であり食事も良好かつADLの低下を認めなかった. 経過良好と考え早期の自宅退院を目標とし，ADLを維持するためのリハビリを開始した.

しかし4病日の夕食後にふらつき，嘔気嘔吐，倦怠感が出現した. 意識レベルはGCS15点. 神経学的な異常所見は認めない. 腹壁は平坦，軟であり，蠕動音に異常を認めなかった. 頭蓋内病変の増悪を考え頭部CTを撮影したが（図1下段），くも膜下出血はほぼwash outされ，硬膜下血腫も吸収傾向であり，脳挫傷の増悪はなかった. 後方循環領域の脳梗塞の新出も認めない. 不定愁訴と考え，補液とメトクロプラミド10 mg静注にて経過観察した. しかし翌朝までも症状が続いたため血液生化学検査を施行した. その結果，著明な低Na血症（114 mEq/l）・低尿酸血症（1.0 mg/dl）を認めた. また腎機能（Cr 0.53 mg/dl）・コルチゾール（27.5 μg/dl）・レニン（0.6 ng/ml/hr）・アルドステロン（46 pg/ml）・ACTH

（25.2 pg/ml）に異常はなく，BNP（118.2 pg/ml）と尿中Na（117.8 mEq/l）は高値，ADHは低Na血症にもかかわらず測定感度以上（1.9 pg/ml）であった. 胸部単純X線ではCTR 55%（臥位参考），胸水や肺動脈拡張を認めなかった. 心エコー図では左心収縮能は良好であり，軽度の拡張不全を認めるものの右心負荷所見は認めなかった. 下大静脈径は呼気時14 mm，吸気時9 mmと正常範囲であった. これらの結果より頭部外傷後のSIADHと考え5病日より水制限と生理食塩水の補液を開始したがNaは改善せず，7病日より多尿となり頻脈・舌乾燥・皮膚turgor低下・爪の毛細血管再充満時間延長などの血管内脱水兆候が出現した. 同日より飲水制限を中止し，3%食塩水補液を開始した. 9病日にはNa 130 mEq/lに改善し，ふらつき・嘔気嘔吐・倦怠感などの症状も軽快，自立歩行可能となり塩分負荷をした食事摂取ができるようになった. 補液を中止したがその後もNaの再低下を認めず12病日には1,600 kcal/日の食事を無理なく全量摂取するほどに食事は改善した. 同日より多尿傾向もみられなくなり21病日に後遺症なく退院した. 退院後には食事制限を設けなかった. 退院後外来受診時の生化学所見は36病日にNa 141 mEq/l, UA 3.9 mg/dl, 尿中Na 173.4 mEq/lとやや尿酸が低く尿中Naは高値であったが，63病日にはNa 142 mEq/l, UA 4.4 mg/dl, 尿中Na 39.9 mEq/lと改善していた. 尿酸はNaの改善に後れて徐々に改善し正常化している. BNPも36病日に26.6 pg/mlと改善しており，Na喪失による一過性の上昇であった. 同日の頭部CTに異常所見を認めなかった. これら検査データの推移と臨床経過から診断はCSWSに矛盾しないと考えた. 高齢者に起こりうる低Na血症の原因として鉱質コルチコイド反応性低ナトリウム血症も鑑別に挙がるが，経過が急性であること，レニン活性が正常であったことより否定的であると考えた. なおCSWSではfludrocortisoneの補充療法が必要とされる場合があるが，本症例では3%食塩水補液のみにて改善し，退院後9カ月の時点で再燃はない.

考察

CSWSはくも膜下出血，頭部外傷，頭蓋内新生物（転移性脳腫瘍も含む），感染性あるいは癌性髄膜炎，脳炎及び頭蓋内手術の後1週間から10日以内に発症する低Na血症であり，Na利尿ペプチド（特にBNP）の分泌

図1 頭部CT所見

第1病日：微量の右テント上急性硬膜下血腫（破線矢印），右側頭葉表面のくも膜下出血，右側頭葉脳挫傷（実線矢印）を認める。

第2病日：くも膜下出血に wash out 傾向がみられる。

第4病日：くも膜下出血はほぼ wash out され，硬膜下血腫も吸収傾向である。脳挫傷の増悪はない。

亢進および傍糸球体装置への交感神経刺激が減弱することによる近位尿細管からのNa，尿酸，水の再吸収低下，レニン・アルドステロンの分泌低下にて水と塩排泄の亢進が著明となり，細胞外液が減少することでおこる¹⁾²⁾。臨床的に脱水を呈し水制限が好ましくない点でもSIADHとは鑑別すべき疾患である。本症例でも低ナトリウム血症を指摘できた当初はSIADHと考え水制限を行ったが，そのため血管内脱水の症状が顕在化しCSWSと診断する契機となった。このように初期では細胞外液減少による症状が目立たないこともあり，身体所見のみでの鑑別は困難である場合がある。SIADHとCSWSに

関して，Kaoらは316名の検討より，くも膜下出血後に発症する頻度はSIADHの方がやや高い（35.4% vs 22.9%）が，致死率や入院期間は同等であると述べている⁹⁾。

両疾患の鑑別には循環血漿量の把握が重要である。CSWSではその低下を指摘する必要があり，心エコー図で心疾患を否定した上での中心静脈圧測定が体液量の増減の判定に有用であると報告されている¹⁰⁾。本症例では中心静脈圧は未測定であるが，血管内脱水を示唆する身体所見で循環血漿量の低下を判断した。エコーでの下大静脈径は発症時正常であったが，多尿期のフォローが

CASE REPORT

図2 入院後経過

当初頭部外傷後のSIADHと考え水制限と生理食塩水の補液を開始したがNa値は改善せず、血管内脱水兆候が顕在化した。7病日より飲水制限を中止し3%生食補液を開始した。9病日にNaは130 mEq/lに改善し、症状も軽快した。尿酸はNa正常化後も低値で遷延しながら緩徐に上昇し、退院時には正常値となったが入院時よりも依然低値であった。63病日に元来の値に戻っている。BNPは退院後の再検で正常化している。

有用であったと思われる。

鑑別のマーカーとしてはADHを挙げたいところであるが、バゾプレッシン分泌過剰症の診断と治療の手引きによるとSIADHでは血清Na濃度<135 mEq/lで血漿バゾプレッシン(=ADH)濃度が測定感度以上とされている¹¹⁾。またCSWSでも血管内脱水が二次的にADHを上昇させるため検出感度以上となることがしばしばあり、ADHの値は鑑別のマーカーとならない¹²⁾。

一方、両疾患で血清尿酸値は低下し尿酸排泄率(FEUA)は上昇するが、治療後SIADHでは速やかに両者は正常化し、CSWSではその状態がしばらく遷延するという特徴があり²⁾、低Na血症の補正後のFEUAの目安として10%以下であればCSWS診断の一助になると報告されている¹³⁾。本症例ではFEUAの測定を行わなかったが、血清尿酸値はNa値が正常化した後も低値で遷延し、約2カ月かけて徐々に入院時のレベルに回復しておりCSWSの経過に矛盾しないと考え(図2)。

またリン酸排泄率(FEPi)に関してCSWSでは20%以上と上昇する¹⁴⁾が、SIADHでは正常範囲内(10~20%)¹⁵⁾であると言われており診断に貢献しうる。

なお低Na血症の補液治療時に注意すべき点として浸透圧性脱髄症候群の発症が挙げられる。低Na血症のために細胞外液が低張になると脳細胞へ水が移行して脳浮腫を呈するが、数時間以内に電解質が流出し数日以内に有機浸透圧物質が流出することにより脳の容量は正常化する。しかし脳が低張な状態の時に細胞外液が急に高張になると、脳細胞内の水が細胞外へ移行することにより脳の細胞内脱水が急速に進み、浸透圧性脱髄症が発症する。このため血清Naの補正について1日12 mEq以内の上昇にとどめるべきであると言われている¹⁶⁾。本症例では3%食塩水負荷を24時間に500 mlのペースで輸液したが、同時に生理食塩水の輸液もしており、Naは117 mEq/lから30時間後に130 mEq/lと上昇のペースがやや早いと言える。浸透圧性脱髄症候群は発症しなかった

表1 軽症の頭部外傷に続発した CSWS の報告例と本例の比較

著者名, 文献番号	症例	受傷機転	打撲箇所	頭部 CT 所見	意識障害	発症病日	自覚症状	他覚的所見	治療経過	予後
Gabriela Csipak, et al (19)	23 歳 男性	自動車事故	頭部 顔面 体幹 骨盤	異常なし	事故後数分の意識障害のみ	10 病日	口渇 口腔乾燥 動悸	血圧低下 頻脈 CVP 0 cmH ₂ O	生食補液後, 高張食塩水投与	ナトリウムは改善し補液中止後も増悪なし
同上	19 歳 男性	自動車事故	頭部 腰部	異常なし	なし	8 病日	呼吸促進 動悸	多尿 頻脈	詳細不明	詳細不明
Fukuoka T, et al (20)	34 歳 女性	自動車事故	右前額部	右前額部の皮下血腫	GCS 14	8 病日	倦怠感 嘔気	皮膚 turgor 低下 BNP 142 pg/l 体重減少	生食補液と食塩負荷食	11 病日にナトリウム正常化 16 病日に補液中止 24 病日に退院 27 病日に BNP 正常化確認
本例	80 歳 女性	階段より転倒	左側 頭部	右テント上硬膜下血腫 微量の脳表くも膜下出血 軽度の脳挫傷 左側頭部皮下血腫	GCS 15 JCS 0	4 病日	ふらつき 嘔気嘔吐 倦怠感	血管内脱水 兆候 BNP 118.2 pg/l 多尿 UA 1.1 mg/dl	生食補液後, 高張食塩水投与及び食塩負荷食	9 病日にナトリウム正常化, 補液中止 21 病日に退院 36 病日に BNP 正常化確認

が, 3% 食塩水を開始する際にはこまめな Na 値のモニタリングが必要であった。

頭蓋内疾患に伴う低 Na 血症の治療に関して, SIADH を想定しての水制限は CSWS を悪化させ, CSWS を想定しての生食補液は SIADH の水貯留を増悪させる可能性があるため, 初期治療には 3% 食塩水を用いることが勧められている¹⁷⁾。

また遅発性虚血神経脱落症状の発症が血清 BNP 値の増加に有意に関連し, 低 Na 血症群において有意に多く発生していることから, 鉍質コルチコイドの投与などの早期対応により低 Na 血症を抑制すれば予防効果があると報告されており¹⁸⁾, CSWS の原因となりうる頭蓋内病変及び術後には尿中 Na を早期に測定しスクリーニングすることが肝要と思われる。

ところで, Leonard らによると⁴⁾頭部外傷後の CSWS に関する 15 の報告 (9 報の症例報告, 5 報の前向き研究, 1 報の後ろ向き研究) を分析した結果, 発生率は 0.8~34.6% と報告によって幅があり, その理由に診断のクライテリアが一定していないことを挙げている。また脳動脈瘤破裂後の CSWS が 1 週間から 10 日以内に発症するのに対して, 外傷では 2 カ月までと期間が長くなっている点も注意すべき点である。また報告例は中等症以上の頭部外傷症例に限られており, 軽症例からの発症の報告はなかった。

本症例は頭蓋内の外傷性変化が軽微であり, CSWS

を想定できなかったのも診断が遅れる一因であった。

軽度の頭部外傷に続発した CSWS の報告例は少なく, 検索しえた範囲の 2 報 3 例¹⁹⁾²⁰⁾と本例を表 1 にまとめた。なおこれらの症例はいずれも MRI FLAIR 画像での検索はなされておらず, わずかなくも膜下出血などを見逃している可能性は否定できない。しかし自験例も含めての 4 症例とも, 日本救急学会の頭部外傷分類によるとごく軽症に相当する²¹⁾。3 症例はいずれも若年例であり, うち 19 歳男性例は外傷性十二指腸穿孔術後縫合不全の経過観察目的に施行した血液生化学検査で低 Na 血症が発覚したが, 他の 2 例は患者の訴えが診断の手掛かりとなっている。既報告例と比較した本例の特徴として, ①高齢者であること②受傷後発症までの期間が既報告例よりも短いこと③脱水を示唆する自覚症状が目立たないことが挙げられる。一方, 本例において治療による改善経過は若年例と同様であった。高齢者においては倦怠感などの症状が出現していても, CSWS を積極的に疑わなければ画像的な経過観察のみ行われ, 不定愁訴や心気症として経過観察している期間に増悪し致命的転帰をたどる可能性がある。しかし本症を見逃さず, 適切な加療を行えば若年者と同様の回復が期待できると考える。

今回軽微な頭蓋内出血, 脳挫傷を伴う頭部外傷を契機に発症した CSWS の 1 例を経験した。

CSWS は本例のごとく軽微な頭部外傷患者にも発症するため, 高齢者例では早期の診断に苦慮することも多

いと考えられる。ゆえに頭部打撲後の倦怠感、食欲不振などの愁訴に対しても同疾患を鑑別に挙げ、画像的に原疾患の悪化の有無を検討すると同時に血清、尿中Na測定などの検査を積極的に行うべきである。また低ナトリウム血症を呈している際は高張食塩水補液を行いながらもSIADHとの鑑別のために循環血漿量の推定に加え尿酸やリンの排泄率も検索すべきであると考えた。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文献

- 1) Nakajima H, Okada H, Hirose K, Murakami T, Saitou Y, Kadono M, et al.: Cerebral Salt-wasting Syndrome and Inappropriate Antidiuretic Hormone Syndrome after Subarachnoid Hemorrhaging. *Internal Med* 2017; 56: 677-680.
- 2) Momi J, Tang CM, Abcar AC, Kujubu DA, Sim JJ: Hyponatremia-what is cerebral salt wasting? *Perm J* 2010; 14: 62-65.
- 3) Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F, et al.: Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009; 85: 171-175.
- 4) Leonard J, Garret RE, Salottolo K, Slone DS, Mains CW, Carrick MM, et al.: Cerebral salt wasting after traumatic brain injury: areview of the literature. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2015; 23: 98.
- 5) Moro N, Katayama Y, Igarashi T, Mori T, Kawamata T, Kojima J: Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: incidence, mechanism, and response to sodium supplementation or retention therapy with hydrocortisone. *surgical neurology* 2007; 68: 387-393.
- 6) Sherlock M, O'Sullivan E, Agha A, Behan LA, Owens D, Finucane F: Incidence and pathophysiology of severe hyponatraemia in neurosurgical patients. *Postgrad Med J* 2009; 85: 171-175.
- 7) Lohani S, Devkota UP: Hyponatremia in patients with traumatic brain injury: etiology, incidence, and severity correlation. *World Neurosurg* 2011; 76: 355-360.
- 8) Costa KN, Nakamura HM, Cruz LR, Miranda LS, Santos-Neto RC, Cosme Sde L, et al.: Arquivos de Neuro-Psiquiatria: Hyponatremia and brain injury: absence of alterations of serum brain natriuretic peptide and vasopressin. *Arq Neuropsiquiatr* 2009; 67: 1037-1044.
- 9) Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Gary K: Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 2009; 12: 347-351.
- 10) Albanese A, Hindmarsh P, Stanhope R: Management of hyponatraemia in patients with acute cerebral insults. *Arch Dis Child* 2001; 85: 46-51.
- 11) 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. 2011.
- 12) Dholke H, Campos A, Reddy NK, Panigrahi MK: Cerebral salt wasting syndrome. *JNACC* 2016; 3: 205-210.
- 13) Maesaka JK, Gupta S, Fishbane S: Cerebral salt-wasting syndrome: does it exist? *Nephron* 1999; 82: 100-109.
- 14) Bitew S, Imbriano L, Miyawaki N, Fishbane S, Maesaka JK: More on renal salt wasting without cerebral disease: response to saline infusion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 309-315.
- 15) 内田俊也：水電解質異常. *日腎会誌* 2002; 44: 18-28.
- 16) Adrogue HJ, Madias NE: Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000; 342: 1581-1589.
- 17) Moritz ML: Syndrome of inappropriate antidiuresis and cerebral salt wasting syndrome: Are they different and does it matter? *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 689-693.
- 18) 中川一郎, 黒川紳一郎, 高山勝年, 和田 敬, 中瀬裕之：くも膜下出血急性期における中枢性低ナトリウム血症の早期診断. *BRAIN and NERVE* 2009; 61: 1419-1423.
- 19) Csipak G, Hagau N: Cerebral salt wasting syndrome in patients with minor head trauma - two case reports. *Rom J Anaesth Intensive Care* 2016; 23: 155-158.
- 20) Fukuoka T, Tsurumi Y, Tsurumi A: Cerebral Salt-Wasting Syndrome Caused by Minor Head Injury. *Case Rep Emerg Med* 2017; Article ID 8692017, 3pages.
- 21) 日本外傷学会：頭部外傷分類. 2009. www.jast-hp.org/archive/bobulist.pdf (2018年8月20日アクセス可能).

A case of cerebral salt wasting syndrome caused by minor head injury

Kiyoshi Azakami and Masaya Miyazaki

Abstract

An 80-year-old woman who was hospitalized due to small subarachnoid hemorrhaging caused by a bruise in the left temporal region of the brain. Nausea/vomiting and malaise appeared after dinner on the fourth day of the illness. Head computed tomography showed that the post-traumatic status was almost normal; however, the sodium ion (Na^+) level was 114 mEq/L, indicating severe hyponatremia. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) following a head injury was initially suspected, and water restriction and saline fluid replacement were initiated. However, the Na^+ level did not improve, and signs of dehydration emerged. On the seventh day of the illness, drinking water restriction was discontinued, and 3% sodium chloride fluid replacement was initiated. The patient subsequently followed a favorable course, and the Na^+ level remained normal even after fluid replacement was discontinued. It is important to differentiate between SIADH and cerebral salt wasting syndrome (CSWS), as the treatment of the two are diametrically opposite. However, distinguishing between these two diseases at an early onset can be difficult, as they have very similar laboratory findings. CSWS can occur in patients with minor head injury, as in the present case, so we should bear this disease in mind as a differential diagnosis, even when imperceptible graduations are recognized in patients.

Key words: Minor head injury, CSWS, Indefinite complaints, SIADH
(Nippon Ronen Igakkai Zasshi 2019; 56: 67–73)

Department of Internal Medicine, Sankoukai Miyazaki Hospital