

10年にわたる低Na血症を認めた無症候性SIADHの症例

丸山誠太郎・阿部 景子・柴田 昭

新潟南病院 内科

Asymptomatic Hyponatremia due to SIADH for a Decade

Seitaro MARUYAMA, Keiko ABE and Akira SHIBATA

*Department of Internal Medicine,
Niigata South Hospital, Niigata, Japan*

Abstract

A 71-years old man was consulted to the ophthalmologist in our hospital, he was suspected hemorrhage under his yellow spot. He has been hyponatremia since around 1993. However hyponatremia is well seen in daily medical examination, the cause of hyponatremia should be investigated. We report that case and up-to-date opinion about syndrome of inappropriate of antidiuretic hormone (SIADH) and cerebral salt wasting syndrome (CSWS).

Key words: hyponatremia, SIADH, CSWS

緒 言 症 例

症例は71歳男性。前医で右黄斑下出血を疑われ、治療目的で当院眼科に紹介入院した際に低Na血症が認められた。前医のデータから本症例では長年にわたって無症候性の低Na血症が続いていたことが確認できた。低Na血症は日常よく遭遇する病態であるが、その原因をよく見極めて診断・治療することが重要と考えられ、最近の知見とともに若干の考察を加えて報告した。

【症例】H.T. 71才 男性
 【主訴】眼のかすみ
 【家族歴】母と姉は脳梗塞
 【既往歴】昭和59年虫垂炎・腹膜炎・肝機能障害、平成元年4月早期胃癌にて部分的胃切除術(Bill-I)施行(A, IIc, m)、平成5年頭痛を主訴に他院脳外科を受診しパナルジン処方されたが自己中止、平成10年1月大腸内視鏡検査にて脾彎曲部近傍に直径9mmのポリープ、平成12年白内障、酒(-)、煙草(-)。

Reprint requests to: Seitaro MARUYAMA, MD, PhD.,
 Division of Endocrinology and Metabolism
 Department of Hemostatic Regulation and
 Medical Control, Course for Biological Function
 and Medical Control, Niigata University Graduate
 School of Medical and Dental Sciences
 1-754 Asahimachi-dori,
 Niigata 951-8510 Japan

別刷請求先：〒951-8510 新潟市旭町通り1-754
 新潟大学大学院医歯学総合研究科 生体機能調節医学
 専攻 内部環境医学講座 内分泌代謝学分野
 丸山誠太郎

表1 初診時検査データ

WBC	2460/mm ³	T-Cho	171mg/dl
RBC	349×10 ⁴ /mm ³	CRP	0.05mg/dl
Hb	11.5g/dl	HBs Ag	(-)
Ht	32.4%	HCV Ab	(-)
Plt	24.3×10 ⁴ /mm ³	尿糖	(-)
TP	7.3g/dl	尿蛋白	(-)
BUN	7.9mg/dl	オルトトリジン	(-)
Cre	0.9mg/dl	ヒトヘモグロビン	(-)
Na	127mEq/l	血中コルチゾール	13.3 μg/dl
K	4.3mEq/l	血中ADH	2.2pg/ml
Cl	92mEq/l	アルドステロン	2.8pg/ml
UA	3.5mg/dl	レニン活性	0.3ng/ml/hr
GOT	30IU/L	血中Mg	1.9mEq/L
GPT	14IU/L	血清浸透圧	263mOsm/L
LDH	310IU/L	尿浸透圧	423mOsm/L
CK	149U/L	尿中Na	137mEq/L
T-Bil	0.6mg/dl	尿中Cl	141mEq/L

【現病歴】平成元年4月5日早期胃癌にて部分的胃切除術(Bill-I)を施行されその後、近医外来通院していた。このたび同院眼科にて右黄斑下出血の治療のため当院眼科に平成13年6月20日紹介入院。このときの入院時検査で低Na血症を指摘され、当科併診となった。前医からのデータで平成5年頃から低Na血症が認められていたことが確認された。

【身体所見】意識：清明，皮膚および口腔粘膜：乾燥なし，頸静脈怒張なし，BP 136/82mmHg，PR 68/min(整)，眼瞼結膜貧血なし黄疸なし，心肺呼吸音異常なし，腹部異常なし，下肢浮腫なし

【入院時検査成績】初診時の一般検査成績は表1に示す如く腎機能，副腎機能は正常範囲内であったが，血清電解質ではNa 127mEq/L，K 4.3mEq/Lと低Na血症を呈していた。さらに血清のMg 1.9mEq/L[正常値：1.7-2.6]は正常であったが，アルドステロン 2.8pg/ml[正常値：3.6-24.0]は低値で，レニン活性は0.3ng/ml/hrと正常下限であった。

【入院後経過】入院中の血圧・脈拍：110/60～130/70mmHg，70～90/分，入院中の水分摂取量：600～1200ml/日+生食500ml/日で，特に自

覚症状ないため，眼科手術を優先し飲水量のチェックのみにて経過観察した。また眼科退院後，当科外来にて種々の検査を施行しSIADHの原因疾患を精査したが，異常所見は認められず，現在に至っている。なお頭部MRIでは頭蓋内病変なく(図1)，胸腹部CTで悪性疾患は認められなかった(図2)。

考 察

1984年～1992年頃までは低Na血症を認めなかったが，1993年頃から徐々に血清Na濃度が低下していることが疑われた(図3)。表2にsyndrome of inappropriate of antidiuretic hormone(SIADH)の診断基準を示すが，本症例では以上既述の①～⑧をすべて満たしSIADHと診断した。SIADHをきたす原因疾患には表3に挙げた病態が考えられるが，本症例では該当せず特発性と考えられた。

1950年にPetersらは，くも膜下出血を含む頭蓋内疾患に低Na血症が伴うことを報告しcerebral salt wasting syndrome(CSW)の概念を提唱した¹⁾。このときの記載では「中枢神経系の疾



図1 頭部MRI

患の経過中に低Na血症にもかかわらず、尿中へのNa喪失を避けられない状態」と定義している。その後、1957年にSchwartzはSIADHの概念を提唱し²⁾、頭蓋内疾患に伴う低Na血症はSIADHによるものとしてとらえられるようになった。

1995年にWijdicksらは、134例のくも膜下出血症例のうち44例(33%)に低Na血症を認め、その中の26例(59%)にSIADHの治療である水制限を施行した結果、21例(81%)に脳血管攣縮のために脳梗塞が生じ、水制限は有害である可能性を報告した³⁾。このとき中枢神経障害に伴う低Na血症の多くはCSWSの病態であると考察している。

CSWSの病態としてKappyやBerendesは、中枢神経による腎尿細管Na排泄の調節障害の可能性や、atrial natriuretic peptide (ANP) や brain natriuretic peptide (BNP) との関係が報告されているものの一定の見解はない⁴⁾⁵⁾。

CSWSとSIADHは低Na血症であるにも関わらず尿中Na排泄が持続する点では同じであるが、CSWSでは循環血漿量の減少を伴う脱水状態であるのに対して、SIADHでは循環血漿量の減少は伴わない溢水状態であると考えられる。CSWSではANPの持続的分泌亢進によって尿中Na喪失が生じ、その結果、低Na血症・体液量の減少が

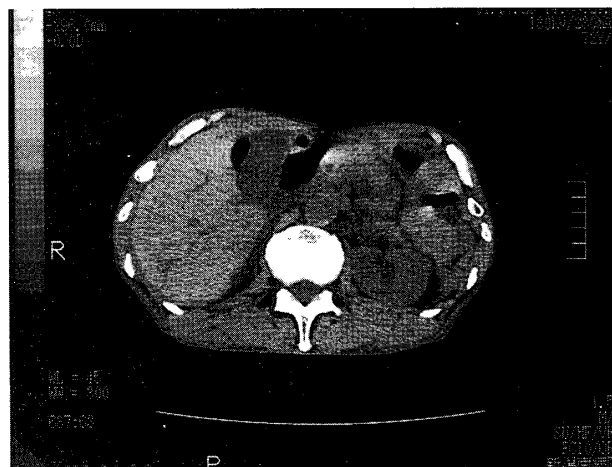


図2 胸腹部CT

表2 SIADHの診断基準

①血清Na濃度	< 135mEq/L
②血清浸透圧	< 270mOsm/L
③尿浸透圧	> 300mOsm/L
④尿中Na濃度	> 20mEq/L
⑤血清Cre	< 1.2mg/dl
⑥血清コルチゾール	> 6.0 μg/dl
また参考所見として	
⑦血漿レニン活性	< 5ng/ml/h
⑧血清UA	< 5mg/dl

厚生省特定疾患 間脳下垂体機能障害調査研究班、平成7年度より

もたらされる。SIADHでは脱水を認めないが、CSWSでは体重減少・中心静脈圧の低下・Ht, BUN, UAの上昇などの脱水の兆候を認める。したがってCSWSの治療はNaと水分の十分な補給であるが、SIADHでは水制限を必要とし、両者の治療は異なることに注意しなければならない。しかしCSWSとSIADHの鑑別は容易ではなく、CSWSは体液量不足による皮膚・粘膜の乾燥や起立性低血圧を伴うといわれているが、高齢者にSIADHが生じた場合、turgorや血圧変化ははっきりしない場合が多い。また同一症例でCSWSとSIADHを時期を異にして発症したという報告⁶⁾もあり、その診断は経過を追いつつ慎重に行う必要がある。

最近、両者の鑑別に血中尿酸値を指標とすることが注目されており、鴨井らは血中尿酸値が両者

表3 SIADHをきたす原因疾患

- (1) 髄膜炎・脳腫瘍・硬膜下出血などの頭蓋内病変
- (2) 肺炎・肺癌・肺結核・気管支喘息などの胸腔内疾患
- (3) 肺癌・消化器癌・前立腺癌・白血病などの悪性疾患
- (4) サイクロフォスファミド・ビンクリスチン・カルバマゼピンなどの薬剤
- (5) 原因不明の特発性疾患

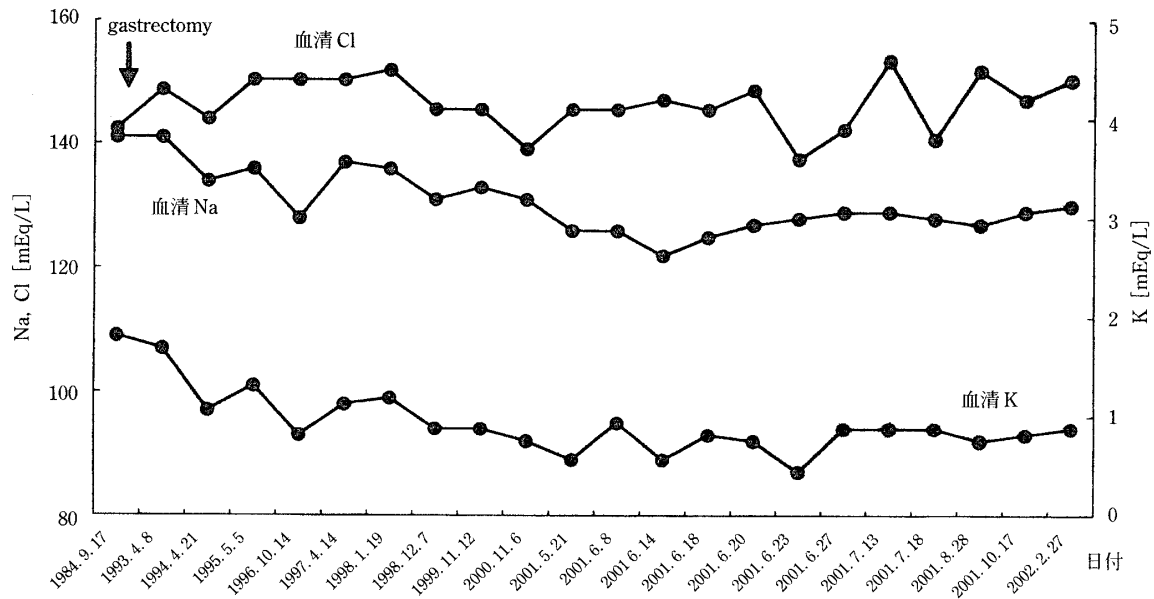


図3 血清電解質の推移

とも低値であるが、治療後にはSIADHでは上昇するもののCSWSでは不変であることを報告している⁷⁾。しかし本症例では、過去10年にわたる血中尿酸値の情報は不十分であり考察できない。

次にSIADHの原因のうち、Boumanらによると抗うつ剤のselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI)で、英国では1年間に32人に投与したうち、4人に発症したと報告している⁸⁾。またLiuらによると、これまでにSSRI投与中の低Na血症として報告があった736例を解析したところ、投与開始から発症の日数は3～120日で平均は13日、65歳以上の高齢者では83%であった⁹⁾。最近Millerらによると、高齢者の電解質異常で最も頻度が高いものは低Na血症であり、その多くがSIADHによるものであると報告している¹⁰⁾。合衆国の老人ホームで入所中の60～103才の老人119人のうち、53%が1年以内に一度以

上の頻度で低Na血症を来している。近年、我が国でも高齢化社会の到来とともに、無症候性の低Na血症が見過ごされていることや、抗うつ剤が漫然と処方されている症例も多くなっていると考えられる。

このように種々の原因で生じるSIADHであるが、本症例で低Na血症の生じた頃から投与された薬剤はticlopidineであった。しかし現在までのところticlopidineでSIADHが生じたという報告はなく、現在は内服していないことから、本症例の原因は薬剤性とは同定しがたく特発性と考えた。

最近SIADHの治療薬として、V2受容体拮抗薬が注目されている。Arginine vasopressin (AVP)は、主として抗利尿と昇圧に関わる下垂体後葉ホルモンであるが、その受容体は前者ではV2、後者ではV1であることが知られており、腎の集合管

主細胞の血管側にはV2受容体が存在し、AVPが結合するとadenylate cyclase活性が上昇する。その結果、ATPからcyclicAMPへの変換が促進され、最終的には管腔側細胞膜での水の透過性が高まり、集合管における水再吸収が増加して尿量減少、尿浸透圧の上昇などの抗利尿作用を発現するといわれている¹¹⁾。近年、このV2受容体に特異性の高い拮抗薬(OPC-31260)が開発され、その効果が動物実験で確かめられているが臨床応用はまだである¹²⁾。一方CSWSの治療には、石川らによりミネラルコルチコイド製剤であるフロリネフが著効を示すことが報告されている¹³⁾。

結 語

今回我々は、約10年間にわたる無症候性の低Na血症の症例を経験した。本症例では皮膚や口腔粘膜の乾燥・頻脈・起立性低血圧をはじめ、Ht, BUN, UAの上昇など脱水の兆候を認めなかったことから特発性のSIADHと考えられた。低Na血症は日常よく遭遇する病態であるが、その原因をよく見極めて診断・治療することが重要と考え、最新の文献的考察を加えて報告した。

参 考 文 献

- 1) Peters JP: A salt wasting syndrome associated with cerebral disease. *Trans Assoc Am Physicians* 63: 57-64 1950.
- 2) Schwartz WB: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 23: 529-542 1957.
- 3) Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A and van Gijn J: Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 17: 137-140 1985.
- 4) Kappy MS and Ganong CA: Cerebral salt wasting in children: the role of atrial natriuretic hormone. *Adv Pediatr* 43: 271-308 1996.
- 5) Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K and Scherer R: Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349: 245-249 1997.
- 6) 上尾哲也, 橋口恭博, 山口康平: 中枢性塩類喪失症候群からSIADHへと病態の変化をみた低Na血症の1例. *ホルモンと臨床(増刊: 内分泌興味ある症例第37集)* 48: 13-20 2000.
- 7) Kamoi K, Toyama M, Ishibashi M and Yamaji T: Hyponatremia and osmoregulation of vasopressin secretion in patients with intracranial bleeding. *J Clin Endocrinol Metab* 80: 2906-2911 1995.
- 8) Bouman WP, Pinner G and Johnson H: Incidence of selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) induced hyponatraemia due to the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (SIADH) secretion in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry* 13: 12-15 1998.
- 9) Liu BA, Mittmann N, Knowles SR and Shear NH: Hyponatremia and the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with the use of selective serotonin reuptake inhibitors: a review of spontaneous reports. *Can Med Assoc J* 155: 519-527 1996.
- 10) Miller M, Morley JE and Rubenstein LZ: Hyponatremia in a nursing home population. *J Am Geriatr Soc* 43: 1410-1413 1995.
- 11) Dousa TP: Cellular action of antidiuretic hormone. *Miner Electrolyte Metab* 5: 144 1981.
- 12) Shimizu K: Aquaretic effects of the nonpeptide V2 antagonist OPC-31260 in hydropenic humans. *Kidney International* 48: 220-226 1995.
- 13) Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G, Tsuboi Y, Sakuma N, Okada K and Saito T: Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J* 43: 101-108 1996.

(平成14年9月2日受付)