

## ●症 例

## Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

## (SIADH) を合併した間質性肺炎の1例

曾野 浩治	川島 辰男	丸山 幸造	芦沢美砂子
川島さやか	吉川 恭子	西 由美子	黒田 敏久
後藤 東	松澤 康雄	松村竜太郎	白井 厚治

要旨：症例は75歳男性。塵肺を基礎とする間質性肺炎で近医加療中に急性増悪を認めたため、平成15年11月28日に当院転院となった。入院後、酸素療法、抗菌薬による治療を開始。また、入院時より低ナトリウム血症を認めたため、塩分負荷にて経過をみていたが、平成16年1月5日意識障害が出現。この時の血清ナトリウムは115mEq/lであった。血漿浸透圧が低値にもかかわらず、antidiuretic hormone (ADH) の持続分泌を呈していたことから、Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) と診断した。水制限、塩分負荷による治療を開始したが、著明な改善は認めなかった。2月7日より、間質性肺炎の増悪を認めたためプレドニゾロン40mg/日を開始したところ、呼吸状態、画像所見ともに改善を認め、血清ナトリウム濃度も正常範囲内まで改善を認め、間質性肺炎に伴うSIADHと考えられた。呼吸器疾患においてSIADHは、肺小細胞癌によるものの頻度が高いが、他の呼吸器疾患でも併発することがある。低ナトリウム血症は重篤な意識障害を呈することもあり、原因を究明することが重要と考えられた。

キーワード：間質性肺炎、塵肺、低ナトリウム血症、ADH、血漿浸透圧、ADH不適合分泌症候群

Interstitial pneumonia, Pneumoconiosis, Hyponatremia, Antidiuretic hormone (ADH), Plasma osmolality, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)

## はじめに

SIADHは、ADHの生理的分泌刺激が存在しないにもかかわらず、ADHの持続的な異常分泌があり、その結果、水貯留が起こり、低浸透圧血症、低ナトリウム血症をきたしている状態であり、ADH不適合分泌症候群と呼ばれる。本症候群の原因は、異所性ADH産生腫瘍、視床下部一下垂体後葉系における内因性ADHの分泌異常に大別される。異所性ADH産生腫瘍では悪性腫瘍、特に肺小細胞癌によるものの頻度が高い。内因性ADHの分泌異常には中枢神経疾患、肺疾患、薬剤によるものがある。今回われわれは、間質性肺炎にSIADHを合併した症例を経験したのでここに報告する。

## 症 例

症例：75歳、男性。

主訴：咳嗽および呼吸苦。

現病歴：平成14年5月頃より咳嗽、労作時呼吸苦を認め近医受診。胸部X線上間質性肺炎が疑われ、外来にて加療を行うも症状改善せず、徐々に悪化し、平成15年9月3日入院となった。胸部X線、CTにて、上肺野に網状影、小結節影を認め (Fig. 1, 2)、またガラス工場勤務という職業歴から塵肺と診断された。入院後、酸素療法、抗菌薬による治療を開始。経過中、増悪と寛解を繰り返し、徐々に間質性肺炎の拡大を認めた (Fig. 3, 4)。平成15年11月20日より、呼吸状態の悪化、湿性咳嗽、膿性痰を認め、細菌性肺炎の併発による急性増悪と考え、平成15年11月28日当院転院となった。

既往歴：慢性硬膜下血腫 (平成10年)、胃癌 TypeIIa (平成12年2月)、気胸 (平成13年)。

家族歴：特記すべきことなし。

喫煙歴：なし。

職業歴：ガラス工場勤務 (40年)。

入院時現症：身長161cm、体重44.2kg、BMI：17.0、体温36.2℃、血圧136/72mmHg、脈拍80回/分、呼吸数16回/分。意識清明。貧血なし。黄疸なし。胸部聴診で両側下肺野にfine cracklesを聴取。心雑音なし。腹部異常なし。表在リンパ節触知せず。浮腫なし。ばち指



Fig. 1 Chest radiograph on September 3, showing granular reticular shadows.



Fig. 3 Chest radiograph on November 20, showing exacerbation in both lower lung fields.

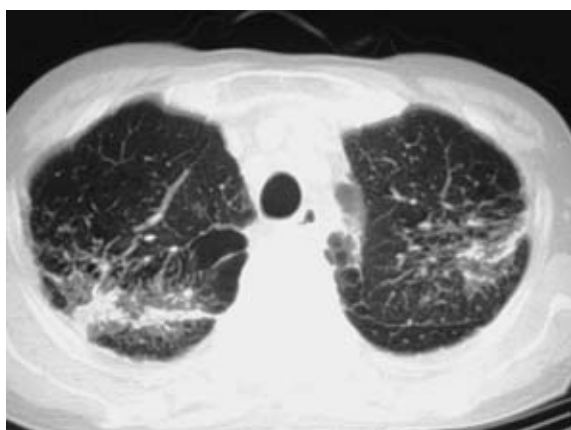


Fig. 2 Chest CT on September 3, showing linear opacities, small irregular opacities, nodular opacity and bullae in both upper lung fields.

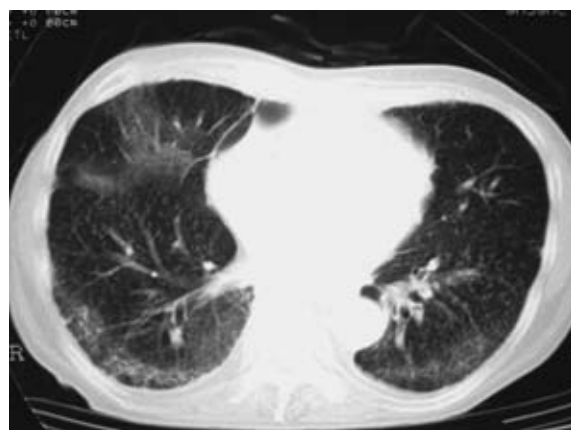


Fig. 4 Chest CT on November 20, showing ground-glass-opacities and linear opacities in both middle and lower lung fields.

なし。

入院時検査所見：CRPの軽度上昇，ナトリウムの低値，KL-6，SP-Dの上昇を認め，動脈血ガス分析では， $PO_2$  52Torrと低酸素血症を認めた。膠原病に対する各種自己抗体は，いずれも陰性であった。心エコーは，poor studyのため詳細な計測は，不可能であったが，中等度の三尖弁閉鎖不全を認め， $\Delta$ PG 34mmHgと高値であり，肺高血圧を認めた（Table 1）。

入院時胸部X線写真では，両側中下肺野を中心に粒状網状陰影がみられ（Fig. 5），入院時胸部CTでは，左側に強い輪状影，スリガラス状陰影がみられた（Fig. 6）。

経過：当院転院後，酸素療法，抗菌薬による治療を継続。低ナトリウム血症に対しては生理食塩水500ml/dayにて補正を行った。12月2日，気管支肺胞洗浄 Bronchoalveolar lavage（BAL）を施行した。

BAL所見では，リンパ球の増加は認めず（Table 2），

また高齢であり，既往の胃癌の噴門部小弯側のリンパ節再発を認めたため，ステロイドによる治療は行わず，酸素療法，抗菌薬による治療を選択した。生理食塩水の持続投与により，血清ナトリウムは130mEq/l台を保っていたが，1月5日意識障害が出現した。このときの血清ナトリウムは115mEq/lと低値であった（Fig. 7）。頭部CTでは明らかな異常を認めず，意識障害の原因は低ナトリウム血症と考え，低ナトリウム血症の原因検索を行った。

入院時より低ナトリウム血症を呈していたが，浮腫は認めず，腎機能，副腎機能は正常範囲，糖尿病などの代謝異常も認めなかった。本症例では，尿浸透圧が471 mosm/lと高値を示し，血漿浸透圧が257mOsm/kgと低値であるにも関わらず，血漿ADHが0.84pg/mlと分泌を持続していることからSIADHと診断した（Table 3）。その後，飲水制限と食塩の内服（NaCl 3.0g/分3）

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	4,460/ $\mu$ l	TP	6.1 g/dl
RBC	$328 \times 10^4$ / $\mu$ l	Alb	2.4 g/dl
Hb	9.9 g/dl	GOT	25 IU/l
Ht	29.0%	GPT	11 IU/l
PLT	$26.7 \times 10^4$ / $\mu$ l	LDH	212 IU/l
		ALP	247 IU/l
		T-Bil	0.4 mg/dl
CRP	3.6 mg/dl	Na	129 mEq/l
BUN	11 mg/dl	K	3.9 mEq/l
Cr	0.72 mg/ml	Cl	94 mEq/l
Immunological tests			
IgG	1,721 mg/l	ANA	(-)
IgA	294 mg/l	aDNAAb	(-)
IgM	67 mg/dl	aSmAb	(-)
C3	88 mg/dl	ascl-70Ab	(-)
C4	32 mg/dl	aRNPAAb	(-)
aSS-AAAb	(-)	P-ANCA	<20 EU
sSS-BAB	(-)	C-ANCA	<10 EU
JO-1Ab	(-)		
RA	(-)	KL-6	1,970 U/ml
RAHA	(-)	SP-D	211 ng/ml
A terial blood gases (room air)			
pH	7.383	BE	- 0.1 mmol/l
PCO <sub>2</sub>	37.3 Torr	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	23.0 mmol/l
PO <sub>2</sub>	52.0 Torr	O <sub>2</sub> SAT	91.6%
Heart echo (poor study)			
EF: 80%			
Mild TR (+)			
∠ PG: 34mmHg			
Pulmonary hypertension (+)			



Fig. 5 Chest radiograph on admission, showing granular reticular shadows in both middle and lower lung fields.

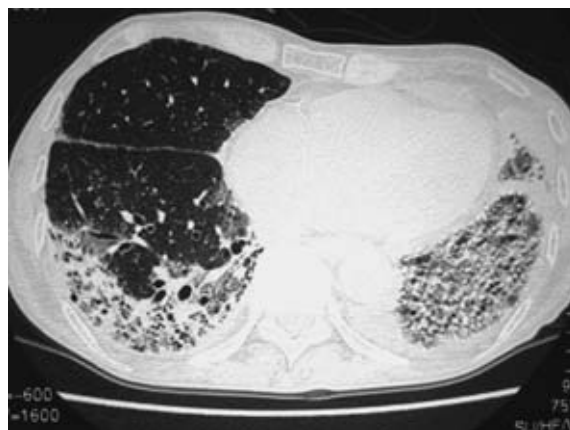


Fig. 6 The chest CT on admission shows honeycomb formation and ground-glass-opacities, mainly in the left lung field.

による治療を開始した。しかし、血清ナトリウム濃度はなかなか改善を認めなかった。2月7日、再度、湿性咳

嗽、膿性痰が出現、CRP 20.7mg/dl、WBC 12,590/ $\mu$ lと炎症反応の上昇を認め、細菌性肺炎の併発による間質性肺炎の急性増悪と考えた。呼吸状態の悪化もあり、PSL

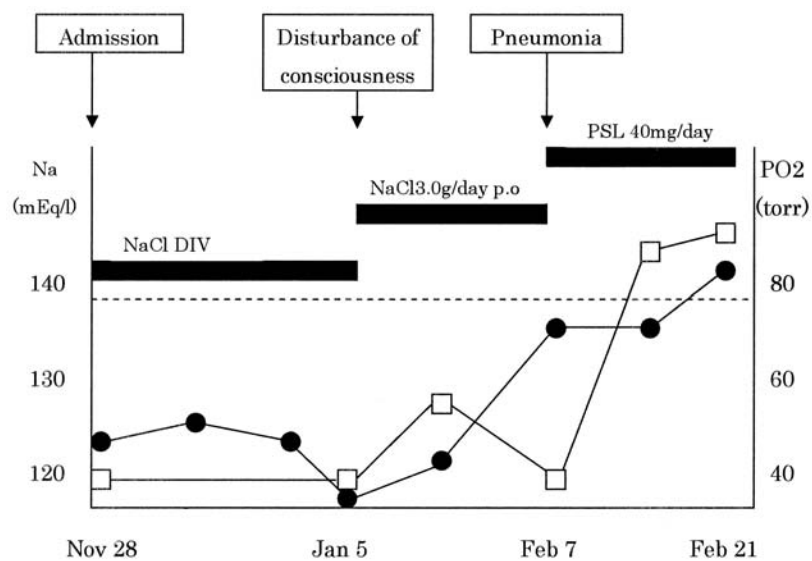


Fig. 7 Clinical course (● Na, □ PO<sub>2</sub>)

Table 2 Bronchoalveolar lavage at rB<sup>5</sup>

Total cell count	3.22 × 10 <sup>5</sup> /ml
Macrophage	88.3%
Lymphocyte	7.4%
Neutrophilic leukocyte	3.2%
Eosinophilic leukocyte	1.1%

Table 3 Additional examination

Serum	
Na	123 mEq/l
K	4.4 mEq/l
Cl	88 mEq/l
Cr	0.67 mg/dl
Plasma	
Osmolarity	257 mosm/l
ADH	0.84 pg/ml
Cortisol	12.4 µg/dl
17-OHCS	3.2 mg/day
PRA	0.2 ng/ml
Urine	
Urinary Na	77 mEq/l
24h Ccr	102 ml/min
Urine osmolarity	471 mosm/l

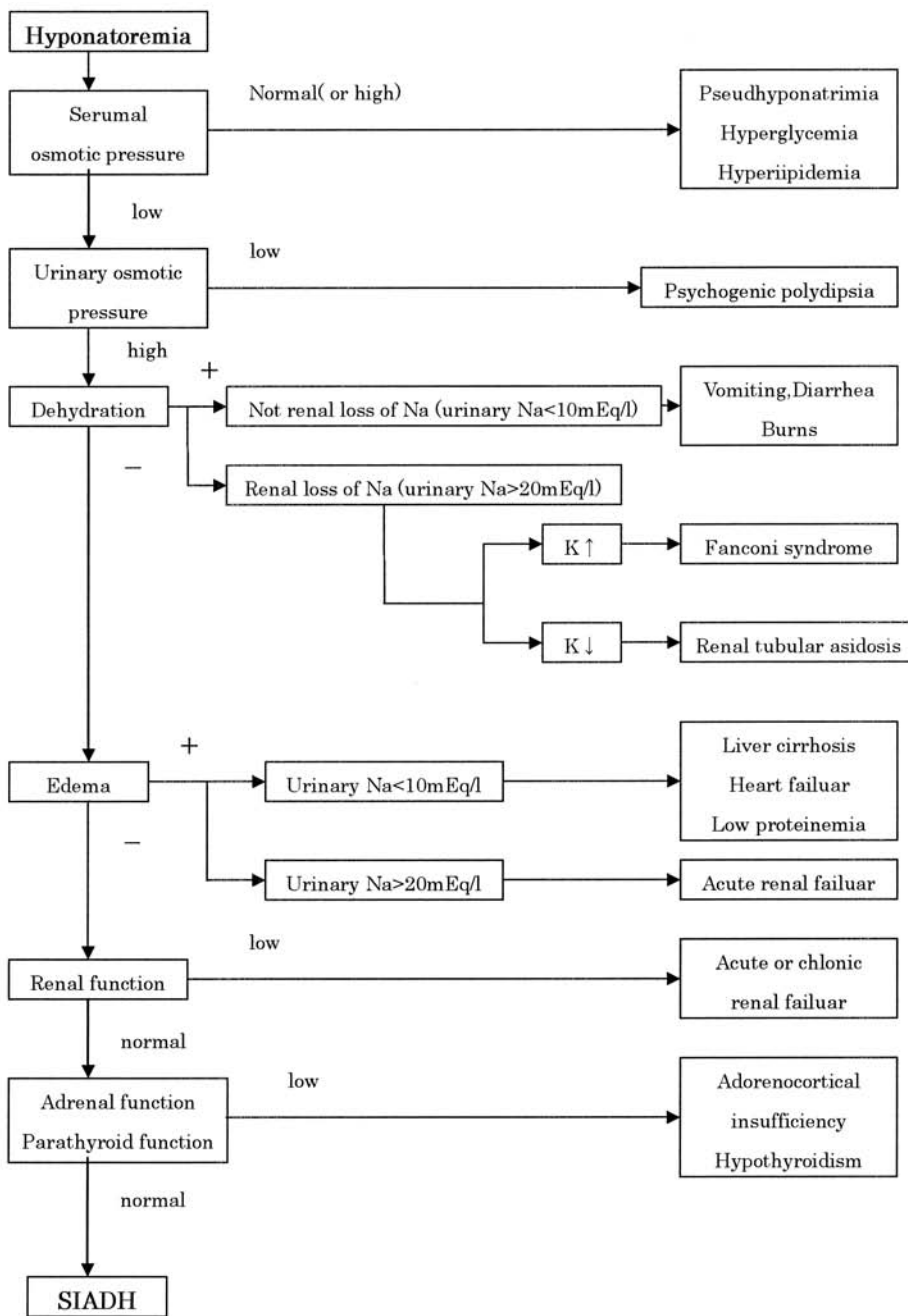


Fig. 8 Chest radiography after treatment with prednisolone, showing an improvement.



Fig. 9 Chest CT after treatment shows a pneumothorax, but interstitial pneumonia is improving.

40mg/日を開始した。その後、気胸の併発を認めたが、呼吸状態とともに間質性肺炎も改善 (Fig. 8, 9)。同時に血清ナトリウム濃度も正常範囲内まで改善を認めた (Fig. 7)。しかし、平成15年2月22日急変、永眠された。



Reference : documents 5)

Fig. 10 Differential diagnosis of hyponatremia

考 察

本症例は、呼吸不全を伴う間質性肺炎の精査，加療のために入院となり，治療経過中に意識障害を呈する程の低ナトリウム血症を認めた。

本症例の患者は，ガラス工場に40年勤務しており，当初，胸部X線，CTで上肺野有意に結節影，線状影を認めていたが，徐々に下肺野へと拡大がみられた。長年

の粉塵吸入により，塵肺を発症し，徐々に肺の線維化が進行してきたものと考えられる。また，心エコーで肺高血圧を認めたことから，血管床の減少は大きかったと思われる。

低ナトリウム血症の鑑別診断として，副腎不全，腎不全，肝硬変などが挙げられるが，本症例では，代謝異常，脱水症状，浮腫等は認めず，腎機能，副腎機能も正常範囲内であった。しかし，血漿浸透圧は低値を示し，尿浸

透圧は高値を示していたことから本症例の低ナトリウム血症の原因はSIADHと考えられた (Fig. 10)。SIADHの原因として、呼吸器疾患では肺小細胞癌などに伴う異所性ADH産生腫瘍の頻度が高い。本症例では、悪性腫瘍として既往に胃癌があり、今回リンパ節の再発を認めたと、間質性肺炎の改善に伴い、低ナトリウム血症も改善してきたことから、胃癌とSIADHの関連性はなく、間質性肺炎がSIADHを惹起したと考えた。

その機序として、ADHは視床下部の浸透圧受容器と、左房、頸動脈および大動脈に存在する容量受容器の2種類の受容器から神経調節をうけており、血漿浸透圧の増加は浸透圧受容器を介して、また循環血液量の減少または血圧の低下は容量受容器を介してADH分泌を促進する。本症例では、塵肺を基礎とする間質性肺炎が、細菌性肺炎の併発とともに急性増悪したため、間質の毛細血管が障害され、肺の血管床が減少し静脈還流量が減少したため、容量受容器を介して、ADH分泌が促進されたと考えられた。また、BMI 17.0とやせもあり、呼吸筋低下による胸腔内圧の上昇も静脈還流量の減少に関与したと考えた。

### まとめ

著明な低ナトリウム血症により意識障害を認めたSIADHを合併した間質性肺炎の1例を経験した。呼吸器疾患に低ナトリウム血症を合併する頻度は、肺小細胞癌によるSIADHが多い。我々の検索した範囲では、間質性肺炎によりSIADHをきたし、著名な低ナトリウム血症を認めた報告はこれまでになく、ここに報告した。低ナトリウム血症は重篤な意識障害を呈することもあり、詳細に原因を究明することが重要と考えられた。

### 文献

1) 今井裕一, 小山雄太: Na濃度異常へのアプローチ

の仕方. 診断と治療 2001;89:1068—1072.

- 2) Koyama S, Aizawa H, Haga T, et al: An Autopsy Case of Amyotrophic Lateral Sclerosis Accompanied by Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone. Internal Medicine 2002;41:395—397.
- 3) 野村敬史, 今井裕一: 低ナトリウム血症への対応. Medicina 2003;40:1833—1836.
- 4) 赤木良隆, 竹中 優, 今井圓裕: SIADHを合併した肺小細胞癌. Medicina 2002;37:880—884.
- 5) 清水倉一, 本田一穂: 尿崩症, SIADH, 異所性松果体腫. 図説病態内科学. 内分泌・代謝1. Medical view, 204—213.
- 6) Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. Journal of Internal Medicine 1995;238:97—110.
- 7) Papageorgiou AN, Moffatt M: Bilateral pneumonia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a premature infant. Can Med Assoc Journal 1976;114:1119—1120.
- 8) Bartter FC, Schwartz WB: The Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. American journal of medicine 1967;42:790—806.
- 9) Rosenow EC, Segar WE, Zehr JE: Inappropriate antidiuretic hormone secretion in pneumonia. Mayo Clinic Proceeding 1972;47:169—174.
- 10) Kumar A, Pontoppidan H, Baratz RA, et al: Inappropriate response to increased plasma ADH during mechanical ventilation in acute respiratory failure. Anesthesiology 1974;40:215—221.
- 11) 今井裕一, 柳谷憲充: 低Na血症の補正は急速にしてはいけない? 成人病と生活習慣病 2002;32:1023—1024.

**Abstract****A case of interstitial pneumonia accompanying SIADH**

Koji Sono, Tatsuo Kawashima, Kozo Maruyama, Misako Ashizawa, Sayaka Kawashima,  
Kyoko Kikkawa, Yumiko Nishi, Toshihisa Kuroda, Tsukane Goto, Yasuo Matuzawa,  
Ryutaro Matumura and Koji Shirai

Department of Respiratory Medicine, Sakura Hospital of Toho University School of Medicine

A 75-year-old man was transferred to our hospital on November 28, 2003 because of acute aggravation while being treated for interstitial pneumonia superimposed on pneumoconiosis at a local hospital. Upon admission, oxygen inhalation therapy and antimicrobial chemotherapy were started for the interstitial pneumonia. In addition, since he showed hyponatremia from admission, a saline load was administered and the clinical course was observed. However, disturbance of consciousness developed on January 5, 2004. At that time, the serum sodium was 115mEq/l. Since secretion of antidiuretic hormone (SIADH) had continued despite a low plasma osmolarity, we diagnosed syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH). We initiated treatment with water restriction and saline load, but no remarkable improvement was observed. From February 7, 40mg/day prednisolone was started because of aggravation of interstitial pneumonia. As a result, the respiratory status and image findings improved, and serum sodium level was normalized. This case was considered to be SIADH secondary to interstitial pneumonia. Among respiratory tract diseases, SIADH is often caused by small cell lung carcinoma, although it may also occur concurrently with other respiratory tract diseases. Since hyponatremia may manifest grave disturbance of consciousness, investigation of the cause is important.