

症例 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) による低ナトリウム血症を契機に発見された全身性エリテマトーデス (SLE) の1例

山崎めぐみ¹⁾ 桑山 泰治²⁾ 合田 萌夏²⁾ 中野 彩佳²⁾ 今倉 佳代²⁾
田口 愛弓²⁾ 鵜飼 俊輔²⁾ 武原 正典²⁾ 辻 真一郎²⁾ 山本 英司²⁾
原田 英嗣²⁾ 野々木理子²⁾ 岸 和弘²⁾ 佐藤 幸一²⁾

1) 徳島赤十字病院 教育研修推進センター

2) 徳島赤十字病院 消化器内科

要 旨

症例は80歳代、女性。左側結腸炎型潰瘍性大腸炎に対し当科で加療されていた。2週間以上持続する発熱、呼吸困難、下腿浮腫で近医に入院した際、著明な低ナトリウム (Na) 血症 (112mmol/L) を指摘され、当科へ紹介された。CTで多量の心嚢液、両側胸水、軽度心膜肥厚を認めたが、明らかな腫瘍性病変や肺炎像は指摘されなかった。抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) の診断基準を満たし、Na補充に加えて第3病日よりトルバプタン3.75mgを開始したが、心嚢液・胸水貯留は改善しなかった。漿膜炎の原因疾患検索の結果、全身性エリテマトーデス (SLE) が併存していることが判明した。第12病日よりPSL 20mgを開始したところ、心嚢液・胸水は減少し、血清Na濃度は改善した。低Na血症の原因として、SLEに伴う漿膜炎による心嚢液・胸水貯留で胸腔内圧の上昇、静脈還流の低下、心拍出量の低下および有効循環血漿量の低下をきたし、ADH分泌が促進された可能性を考慮した。

キーワード：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、低ナトリウム血症、全身性エリテマトーデス

はじめに

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH) は抗利尿ホルモン (ADH) が過剰分泌され、希釈性低ナトリウム (Na) 血症をきたす疾患である。主な原因に肺疾患、中枢神経疾患、悪性腫瘍、薬剤がある (表1)¹⁾。今回、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) によりSIADHをきたしたと考えられる症例を経験したため報告する。

症 例

患 者：80歳代、女性

主 訴：発熱、呼吸困難、下腿浮腫

既往歴：左側結腸炎型潰瘍性大腸炎、高血圧、慢性C型肝炎、子宮筋腫 (子宮全摘後)

薬剤歴：メサラジン、アザチオプリン、ST合剤、ウルソデオキシコール酸、アムロジピン、ラベプラゾール、レバミピド (1ヵ月以内の内服薬変更なし。)

現病歴：左側結腸炎型潰瘍性大腸炎に対して20XX-7年より当科で加療されており、メサラジン4,000mg/day、アザチオプリン25mg/dayで寛解維持されていた。20XX年、夜間の発熱と呼吸困難感が2週間以上持続するため近医に入院した。多量の心嚢液、両側胸水、喘鳴、下腿浮腫を認め、心不全や細菌性胸膜炎としてフロセミドを3日間、SBT/APBCを1週間投与されたが、心嚢液や胸水貯留は改善しなかった。また、入院時より著明な低Na血症 (118mmol/L) を呈していたが、Na補充で改善せずむしろ進行した (112mmol/L)。精査加療目的に当科へ紹介され、転院した。

身体所見：身長148.0cm、体重58.6kg、血圧122/83mmHg、脈拍113回/分、体温36.8℃、呼吸数17回/分、SpO₂ 96% (O₂ 経鼻1L)、意識清明、胸部：心

表1 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）の原因¹⁾

中枢神経系疾患	髄膜炎，脳炎，頭部外傷，くも膜下出血，脳梗塞，脳出血，脳腫瘍，ギラン・バレー症候群
肺疾患	肺腫瘍，肺炎，肺結核，肺アスペルギルス症，気管支喘息，陽圧呼吸
異所性抗利尿ホルモン産生腫瘍	肺小細胞癌，睪癌
薬剤	ビンクリスチン，クロフィブレート，カルバマゼピン，アミトリプチン，イミプラミン，SSRI（選択的セロトニン再取り込み阻害薬）

表2 一般血液・尿検査所見

Hct	30.2%	Na	112mmol/L	尿比重	1.006
Hb	10.3 g/dL	K	3.3mmol/L	尿pH	7.0
RBC	380万/ μ L	Cl	77mmol/L	尿蛋白	(-)
MCHC	34.1%	Ca	8.2mg/dL	尿糖	(-)
MCH	27.1pg	BUN	5 mg/dL	尿ケトン体	(-)
MCV	79.5fL	Cre	0.43mg/dL	尿鮮血	(±)
RDW-SD	46.1fL	UA	1.1mg/dL	尿白血球	(-)
WBC	3.620/ μ L	eGFR	101mL/min/1.73m ²	尿Na	90mmol/L
Neu	85.3%	AST	20U/L	尿K	13.6mmol/L
Lym	7.2%	ALT	11U/L	尿CL	103mmol/L
Mon	7.2%	LDH	212U/L	尿Ca	9.1mg/dL
Eos	0.0%	CK	41U/L	尿UN	60mg/dL
Bas	0.3%	T-Bil	1.0mg/dL	尿Cre	7.0mg/dL
PLT	26.4万/ μ L	Alb	3.4g/dL	尿UA	4.7mg/dL
PT	81%	TP	7.2g/dL	FENa	4.94%
PT-INR	1.12	血清浸透圧	230mOsm/kg	尿浸透圧	325mOsm/kg
APTT	30.6秒	CRP	1.85mg/dL		
Fbg	407mg/dL	BNP	126.5pg/mL		
Glucose	130mg/dL				

音は不整で雑音を聴取せず，呼吸音は両下肺野で減弱，軽度喘鳴あり．腹部：平坦，軟，圧痛なし，腸蠕動音良好に聴取．四肢：両側下腿浮腫あり，皮疹なし．

検査所見：血液・尿検査所見を表2に示す．血清Na 112mmol/Lと著明に低値であるにも関わらず尿中Naは90mmol/Lと保たれており，血漿浸透圧230mOsm/kgに対して尿浸透圧325mOsm/kgと高張であった．WBC 3,620/ μ L，CRP 1.85mg/dLと炎症反応は軽度上昇していた．肝硬変を認めず，尿蛋白や低アルブミン血症がないことからネフローゼ症候群は否定的であった．BNPは126.5pg/mLと上昇していた．

心電図検査では，脈拍111回/分の頻脈性心房細動を認め，明らかなST変化を認めなかった．心エコー検査ではEF 59%，mild～moderate AS，mild MR，TR-PG 27mmHg，IVC 15mm，呼吸性変動あり．心全周性に心嚢液（推定量250mL）を指摘されたが，明らかな右心系の虚脱や容量負荷を認めず．血栓，疣贅も認めなかった．胸部CTでは，1ヵ月前のCTで指摘されていなかった多量の心嚢液と両側胸水，軽度心膜肥厚を認めた（図1 A，B）．活動性肺炎や腫瘍性病変は認めなかった．腹骨盤部CT，頭部MRIで明らかな腫瘍性病変を認めなかった．

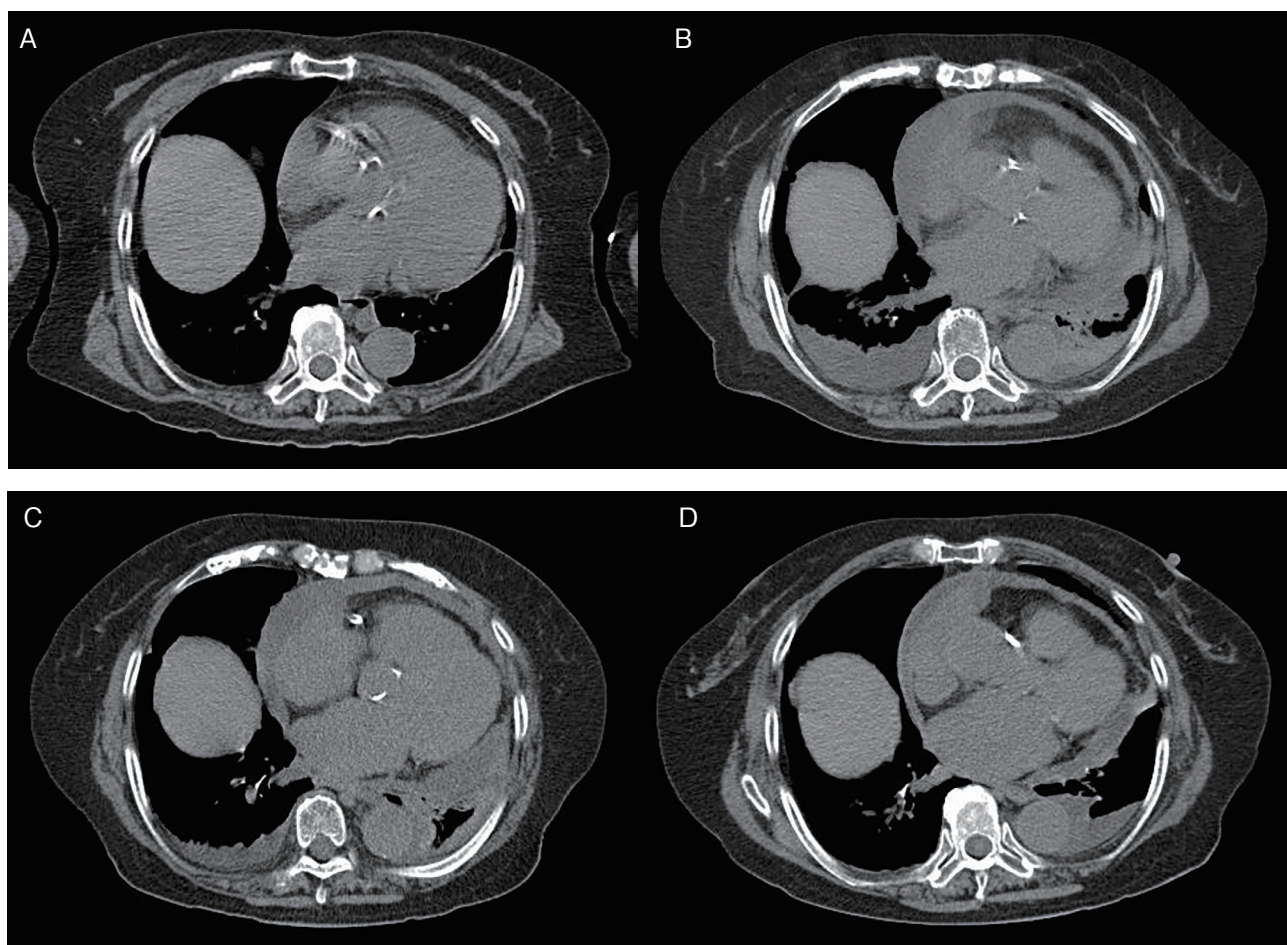


図1 胸部単純CT

A：転院1ヵ月前． B：第1病日． C：第11病日． D：第22病日．

臨床経過：低Na血症にも関わらずNa利尿を認め、ADHが測定感度以上で検出されたことから（表3）、診断基準に基づいてSIADHと診断した（表4）¹⁾。画像所見からはSIADHの原因となりうる中枢神経系疾患、肺疾患や腫瘍性病変は認めなかった。

転院後、Na 200mmol/日から補充を開始したが、低Na血症は遷延した（図2）。体液貯留の改善とADH受容体の拮抗を目的として、第3病日よりトルバプタン3.75mgを開始した。その後、1日3,000mL

以上の利尿が得られたが、それに伴い血清Na濃度が急激に上昇（113→127mmol/L）したため、補液内容を調整して対応した。第7、8病日に発熱に対してヒドロコルチゾンを投与したところ、再び血清Na濃度が上昇した。トルバプタンによる利尿は持続していたにも関わらず、第11病日のCTでは心嚢液と胸水が残存していた（図1C, D）。心膜炎をきたす膠原病や血管炎が基礎疾患に存在する可能性を考えて、各種抗体検査を提出した（表5）。抗核抗体陽

表3 内分泌検査

抗利尿ホルモン（ADH）	3.5pg/mL	（～3.8）
TSH	1.08μIU/mL	（0.35～4.94）
free T3	2.27pg/mL	（1.88～3.18）
free T4	1.54ng/dL	（0.70～1.48）
ACTH	12.1pg/mL	（7.2～63.3）
コルチゾール	20.7μg/dL	（4.5～21.1）
レニン活性	1.1ng/mL/hr	（0.2～2.3）
アルドステロン	9.8ng/dL	（3.6～24.0）

表4 抗利尿ホルモン分泌過剰症（SIADH）診断基準¹⁾

IおよびIIのすべてを満たすものを診断確実例とする。

I. 主症候

- ・脱水の所見を認めない。

II. 検査所見

- ・血清ナトリウム濃度は135mmol/Lを下回る。
- ・血漿浸透圧は280mOsm/kgを下回る。
- ・低ナトリウム血症、低浸透圧血症にもかかわらず、血漿抗利尿ホルモン濃度が抑制されていない。
- ・尿浸透圧は100mOsm/kgを上回る。
- ・尿中ナトリウム濃度は20mmol/L以上である。
- ・腎機能正常。
- ・副腎皮質機能正常。

III. 参考所見

- ・倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある。
- ・原疾患（表1）の診断が確定していることが診断上の参考となる。
- ・血漿レニン活性は5 ng/mL/hr以下であることが多い。
- ・血清尿酸値は5 mg/dL以下であることが多い。
- ・水分摂取を制限すると脱水が進行することなく低ナトリウム血症が改善する。

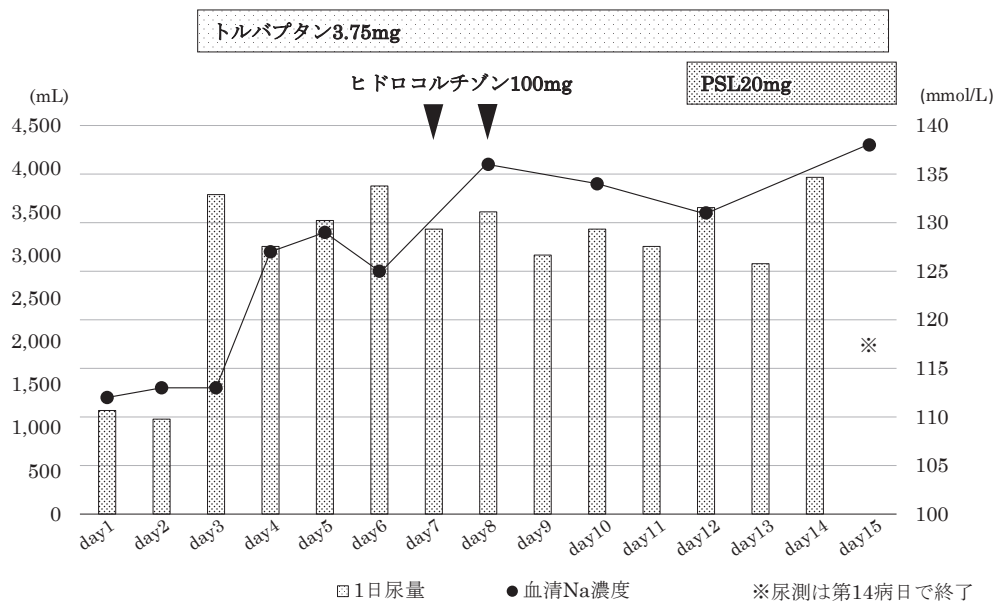


図2 第1～15病日の臨床経過

表5 免疫抗体・感染症検査

抗核抗体 (ANA)	≥1,280倍	蛋白分画	
均質型	≥1,280倍	ALB	46.1%
斑紋型	≥1,280倍	α1グロブリン	7.1%
核小体型	<40倍	α2グロブリン	14.8%
辺縁型	<40倍	β1グロブリン	5.2%
散在斑点型	<40倍	β2グロブリン	3.1%
細胞質型	<40倍	γグロブリン	23.7%
抗dsDNA IgG抗体	230IU/mL	A/G比	0.9%
抗Sm抗体	2.6U/mL	Ig-G	1,785mg/dL
抗RNP抗体	<2.0U/mL	Ig-A	8 mg/dL
抗SS-A抗体	<1.0U/mL	Ig-M	88mg/dL
抗SS-B抗体	<1.0U/mL	C3	112mg/dL
抗Scl-70抗体	<1.0U/mL	C4	24.6mg/dL
抗セントロメア抗体	<5.0U/mL	CH50	29U/mL
抗カルジオリピンIgG抗体	12U/mL	HBs抗原	(-)
RF	5.1IU/mL	HCV抗体	(+)
抗CCP抗体	0.5U/mL	RPR	(-)
P-ANCA	89.2U/mL	TP抗体	(-)
C-ANCA	17.0U/mL	β-Dグルカン	<4.0pg/mL
可溶性IL2受容体	1,250U/mL		
直接クームス	(+)		

性、抗dsDNA抗体陽性、直接クームス試験陽性、胸水・心嚢液貯留から2019年EULAR/ACR分類基準（表6）を満たし、SLEと分類された²⁾。P-ANCA、C-ANCAも陽性であったが血管炎の基準は満たしていなかった。

第12病日よりPSL20mg（0.4mg/kg）を開始し、第15病日にトルバプタンを終了した。その後は、食塩負荷

程度のNa補充のみで血清Na濃度は大きな低下なく経過した。第22病日のCTでは、心嚢液、胸水ともに改善し、全身状態良好のため第25病日に退院した。退院2週間後にはPSL15mg、4ヵ月後には10mgと漸減しながら加療を継続している。退院1ヵ月後の胸部レントゲン写真では両側胸水はほぼ消失していた（図3）。

表6 EULAR/ACR分類基準（2019年）

過去に一度でも抗核抗体が80倍以上、またはそれに相当する陽性結果があることが必須条件。各領域において、最高点数の項目のみを合計する。SLE以外で説明される場合は加点しない。各項目は1回以上満たしていれば、同時に存在する必要はない。臨床的領域を1つ以上満たし、かつ合計10点以上でSLEと分類される。

臨床的領域	全身症状	発熱（38.3℃以上）	2点
	皮膚症状	非癬痕性脱毛	2点
		口腔内潰瘍	2点
		亜急性皮膚ループスまたは円板状ループス	4点
	関節炎	急性皮膚ループス	6点
		以下のいずれかの滑膜炎所見	6点
		・2関節以上の腫脹または液体貯留 ・2関節以上の圧痛かつ30分以上の朝のこわばり	
	神経症状	せん妄	2点
		精神症状	3点
		痙攣	5点
	漿膜炎	胸水または心嚢液貯留	5点
		急性心外膜炎（心膜の胸痛、心膜摩擦音、新規の広範囲ST上昇またはPR低下、心嚢液悪化のうち2つ以上該当）	6点
	腎臓病変	蛋白尿>0.5g/24hr、またはそれに相当する随時尿蛋白/Cre比	4点
		腎生検でclassⅡまたはⅤのループス腎炎	8点
腎生検でclassⅢまたはⅣのループス腎炎		10点	
血液学的所見	白血球減少（4,000/μL以下）	3点	
	血小板減少（10万/μL以下）	4点	
	自己免疫性溶血性貧血（Ret上昇、I-Bil上昇、LDH上昇、ハプトグロビン低下、直接クームス陽性など）	4点	
免疫的領域	抗体	以下のいずれか1つ以上の抗体陽性	2点
		・抗リン脂質抗体	
		・抗カルジオリピン抗体（40U/mL以上）	
		・抗β2GP1抗体 ・ループスアンチコアグラント	
	補体	低C3または低C4血症	3点
		低C3かつ低C4血症	4点
特異的自己抗体	抗ds-DNA抗体	6点	
	抗Sm抗体	6点	

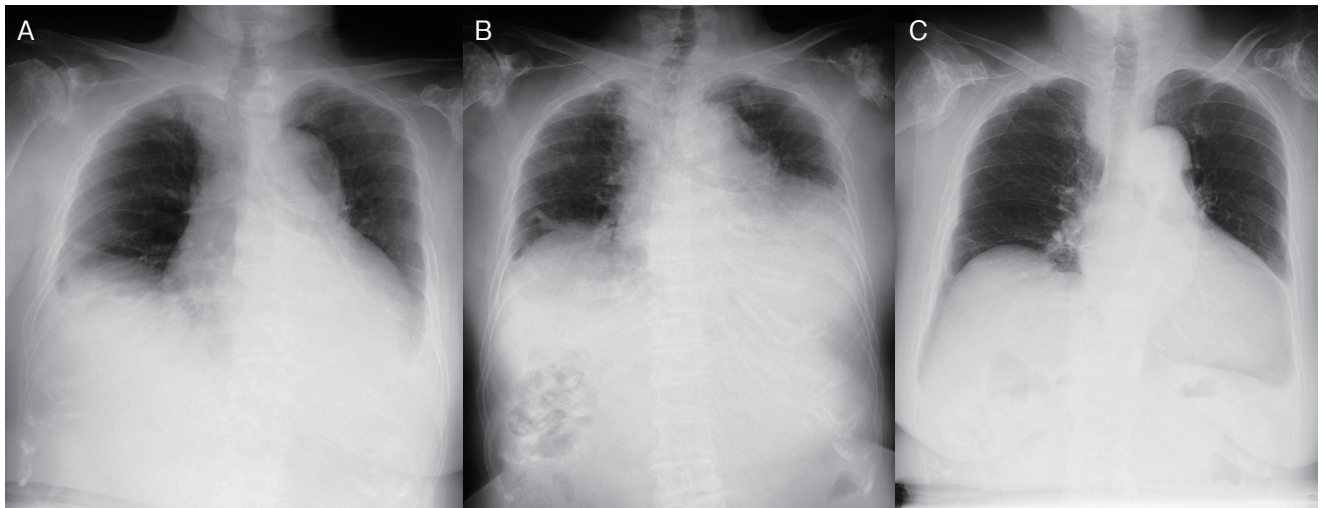


図3 胸部X線写真

A：第1病日。 B：第8病日。 C：退院1ヵ月後。

考 察

ADHの分泌は中枢神経系の浸透圧受容体を介する血漿浸透圧の上昇，頸動脈洞などの圧受容器を介する有効循環血漿量の低下で刺激される。SIADHでは，腫瘍からのADHの自律的過剰分泌，中枢神経系疾患や薬剤による脳内ADH分泌経路への刺激，肺疾患による抑制的ADH分泌経路の脱抑制により，ADHは低浸透圧血症にもかかわらず不適切に分泌される。ADH分泌の臨界浸透圧である280mOsm/kg以下で，非浸透圧刺激によりADH分泌が亢進し，腎集合尿管で水のみ再吸収されるため，希釈性低Na血症，低浸透圧血症，高浸透圧尿がみられる³⁾。

今回の症例では，SIADHの原因疾患となりうる腫瘍性病変や肺・中枢疾患，薬剤投与歴を認めなかった。低Na血症に至った原因として，SLEに伴う漿膜炎による心嚢液・胸水貯留で胸腔内圧の上昇，静脈還流の低下，心拍出量の低下および有効循環血漿量の低下をきたし，ADH分泌が促進された可能性を考慮した。実際，今回の心エコー検査でのLVOT Diam 19mm，VTI 14.6cmから求めた1回拍出量は41.4mLと低下していた。通常，SIADHでは浮腫を認めないが，本症例では容量負荷所見を認めておらず，心不全に伴う浮腫というよりSLEによる血管炎が下腿浮腫をきたしたと考えられる⁴⁾。

また，高齢者の低Na血症の原因として高齢者鉍質

コルチコイド反応性低Na血症（mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly：MRHE）が広く知られている。MRHEは加齢によるレニン・アルドステロン系の反応性の低下により，腎臓でのNa保持能が低下してNa利尿を呈し，代償的にADHが分泌される。高齢者の低Na血症の原因として頻度が高く，塩分負荷で補正不十分な場合はフルドロコルチゾンの投与により改善が期待できる⁵⁾。本症例では体液量減少がないこと，レニン活性が正常値範囲内であることなどから，MRHEは否定的と考えられた。

ADH受容体拮抗薬であるトルバプタンは，欧米では2009年よりSIADHにおける低Na血症に対して承認されている。本邦では心不全，肝硬変，常染色体優性多発性嚢胞腎に適応が限られていたが，2020年6月にSIADHに対する効能追加が承認された。トルバプタンは水分を選択的に排泄させる水利尿薬であり，急激な利尿による脱水，血清Na濃度上昇による浸透圧性脱髄症候群をきたす恐れがある。本症例では高度の低Na血症（<125mmol/L）かつ高齢であったことから，より緩やかに血清Na濃度を補正する目的で低用量の3.75mg/dayから開始した。しかし1日尿量は3,700mLと急激に増え，24時間で14mmol/Lと予想以上に急激な血清Na濃度上昇をきたした。その後，自由水投与や細かなモニタリングによる補液調節を行ったが，発熱に対してステロイド投与したときにも再び血清Na濃度上昇を認めた。以後は大きな

変動なく，SLE治療目的にステロイド定期内服を開始した後はトルバプタンを中止することができた。

トルバプタン投与に加えて，Na補充，飲水制限，原疾患治療などの因子が重なることで急激な血清Na濃度上昇をきたす恐れがあるため，それを考慮しながら治療計画を立てる必要がある。本症例ではNa補充を同量で継続したままトルバプタンを開始したことが血清Na濃度急上昇の一因と考えられるが，維持量のNa投与下（食塩6g/日）でも急上昇したという報告はある⁶⁾。SIADHにおけるトルバプタン使用時のNa補充量，およびトルバプタン用量調整については，今後さらなる検討が待たれる。

利益相反

本論文に関して，開示すべき利益相反なし。

文 献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「間脳下垂体機能障害に関する調査研

究」班：間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成30年度改訂）。日本内分泌学会雑誌 2019；95：18-20

- 2) Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al: 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2019；78：1151-9
- 3) 山口秀樹，中里雅光：低ナトリウム血症性脳症。日内会誌 2016；105：667-75
- 4) 水川薫，西村啓佑，門場啓一郎，他：下肢筋血管炎による下腿浮腫・腫脹を呈した全身性エリテマトーデス・抗リン脂質抗体症候群の1例。臨床リウマチ 2019；31：233-8
- 5) 石川三衛：高齢者の低Na血症と水代謝異常。日内会誌 2013；102：1807-13
- 6) 萩原信太郎，上野剛，濱崎順一郎，他：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群に対し急性期からトルバプタンで治療し，長期コントロールできた1症例。日集中医誌 2016；23：35-8

A case of systemic lupus erythematosus with hyponatremia caused by syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Megumi YAMASAKI¹⁾, Yasuharu KUWAYAMA²⁾, Moeka GODA²⁾, Ayaka NAKANO²⁾
Kayo IMAKURA²⁾, Ayumi TAGUCHI²⁾, Shunsuke UGAI²⁾, Masanori TAKEHARA²⁾
Shinichiro TSUJI²⁾, Eiji YAMAMOTO²⁾, Eiji HARADA²⁾, Michiko NONOGI²⁾
Kazuhiro KISHI²⁾, Koichi SATO²⁾

1) Post-graduate Education Center, Tokushima Red Cross Hospital

2) Division of Gastroenterology, Tokushima Red Cross Hospital

A woman in her 80s who was attending our hospital for left-sided ulcerative colitis visited a local doctor with a more than 2-week history of fever, dyspnea, and leg edema. She was referred to us for significant hyponatremia (112mmol/L). CT showed large volumes of pericardial effusion, bilateral pleural effusions, and mild pericardial thickening, without neoplastic lesions and pneumonia. The patient's presentation of diminished free water clearance (urine osmolality, 325mOsm/kg) and normal urine sodium excretion (urine sodium, 90 mmol/L) were consistent with the diagnosis of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH), which was confirmed by a markedly high concentration of plasma antidiuretic hormone (ADH:3.5 pg/mL at 230 mOsm/kg of plasma osmolality). We administered sodium supplementation and tolvaptan (3.75 mg) starting on day 3 of presentation, but her pericardial effusion and pleural effusion did not improve. Their presence was indicative of serositis, as evidence by a high titer of anti-nuclear antibody (1,280x) and anti-double-strand DNA antibody (230IU/mL). Furthermore, positivity to direct Coombs test indicated systemic lupus erythematosus (SLE). We administered prednisolone (20mg) starting on day 12, following which, her serositis and hyponatremia improved. We considered that her hyponatremia occurred because of the following mechanism: pericardial effusion and pleural effusion caused increased intrathoracic pressure, decreased venous return, decreased cardiac output, and decreased effective circulating plasma volume, which resulted in increased ADH secretion.

Key words: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, Hyponatremia, Systemic lupus erythematosus

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 26 : 65-73, 2021
