

抗利尿ホルモン不適當分泌症候群 (SIADH) を合併した Shy-Drager 症候群の 1 例

三木 浩和 新谷 保実 竹内 恭子
宮 恵子 増田健二郎 長田 淳一

徳島赤十字病院 内科

要 旨

症例は76歳男性。平成13年よりパーキンソン症候群として加療中であった。平成14年7月上旬より倦怠感が続き、下旬より食欲不振と意識障害を来して入院した。血清 Na 118 mEq/L で血清と尿の浸透圧は244、304mOsm/kg、血漿 ADH 3.5pg/ml (<3.1)、下垂体と副腎および腎機能は正常であり SIADH と診断した。各種画像検査で悪性腫瘍は認められなかった。起立性低血圧 (臥位 120/70、立位 60/40mmHg)、ECG の CV_{R-R} 0.25%、¹²³I-MIBG 心筋シンチで H/M 1.3かつ WR 21%、強い便秘と排尿障害など著しい自律神経障害を認めた。軽度の指鼻試験障害と筋固縮、振戦など小脳症状と錐体外路症状も認められた。MRI 検査では軽度の脳萎縮を認めるのみであり、Shy Drager 症候群と診断した。低 Na 血症は水分制限で、起立性低血圧はドロキシドパの投与で軽減した。Shy-Drager 症候群と SIADH の合併例の報告は稀であり、貴重な症例と考え報告する。

キーワード：SIADH、Shy Drager 症候群、起立性低血圧

はじめに

抗利尿ホルモン不適當分泌症候群 (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone: SIADH) は ADH の分泌が種々の要因により生理的調節機構を逸脱して生じ、希釈性低ナトリウム (Na) 血症をきたす病態で、原因は肺癌など悪性腫瘍による異所性 ADH 産生と、中枢神経疾患、胸腔疾患、薬剤などによる下垂体後葉からの ADH 分泌過剰に大別される¹⁾。

一方、Shy-Drager 症候群は起立性低血圧、排尿障害をはじめとする多彩な自律神経障害に加え、小脳症状や Parkinson 症候などの運動神経症候を合併する特異な疾患として報告され、最近では多系統萎縮症 (multiple system atrophy: MSA) の一型として位置づけられる病態である²⁾。

今回、我々は SIADH を合併した Shy Drager 症候群と考えられる稀な症例を経験したので報告する。

症 例

患 者：76才、男性。

主 訴：食欲不振、意識障害。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：母、脳梗塞。

現病歴：平成13年より Parkinson 症候群として近医で治療を受けていたが、平成14年7月上旬より食欲不振、全身倦怠感が出現。点滴治療を受けていたが改善せず、口渇・脱力感、低 Na 血症が認められたため、精査・加療の目的で7月30日に当科を紹介された。

現 症：皮膚は四肢ではやや乾燥。顔貌は表情に乏しく、皮脂分泌亢進あり (oily-masked face)。身長 168 cm、体重 54.5kg。血圧 (臥位) 148/84mmHg、脈拍 58/分・整。眼結膜には黄疸・貧血なし。甲状腺腫なし。表在リンパ節は触知しない。胸・腹部に異常所見なく、下腿浮腫も認めない。

神経学的所見：意識は傾眠傾向。運動系は、上肢に筋固縮と軽度の企図振戦あり。軽度の小脳障害と腱反射の低下があり、Babinski 反射は両側で陽性。自律神経系では、起立性低血圧 (後述)、排尿障害、陰萎、便秘が認められた。

検査成績：一般検査成績を表1に示す。末梢血にて軽度の貧血と血小板数の減少があり、血液化学では、腎機能は正常で、尿酸は3.1mg/dl と年齢に比して低値

表1 検査成績1

Urinalysis	W.N.L.	T-bil	1.5 mg/dl	FPG	101 mg/dl
		GOT	28 U/L	HbA _{1c}	4.2 %
ESR	8 mm/h	GPT	15 U/L		
		LDH	235 U/L	CRP	0.2 mg/dl
Hb	12.4 g/dl	ALP	147 U/L	β ₂ -MG	1.6 μg/ml
RBC	374x10 ⁴ /μl	γ-GTP	14 U/L	TPHA	(-)
WBC	8,400 /μl	CK	407 U/L	HBs-Ag	(-)
neutro	81.9 %	BUN	16 mg/dl	HCV-Ab	(-)
eosino	0.5 %	Cre	0.8 mg/dl		
baso	0.1 %	UA	3.1 mg/dl	Urine Electrolytes	
mono	5.7 %	Na	118 mEq/l	Na	120 mEq/day
lymph	11.8 %	K	4.0 mEq/l	K	85 mEq/day
Plt	12.9x10 ⁴ /μl	Cl	84 mEq/l	Cl	190 mEq/day
		Ca	9.0 mg/dl		
PT	13.6 sec	P	3.0 mg/dl	Osmolarity	
APTT	31.5 sec	TP	6.5 g/dl	Serum	244 mOsm/kg
Fib	295 mg/dl	Alb	3.7 g/dl	Urine	304 mOsm/kg

表2 検査成績2

Hormonal Examinations		Catecholamines		Chest X-p	
GH	10.4 ng/ml	(Plasma)		CTR	47%
PRL	14.4 ng/ml	AD	0.013 ng/ml	Lung field	clear
LH	5.2 mIU/ml	NA	0.136 ng/ml		
FSH	59.4 mIU/ml	DA	0.074 ng/ml	ECG	
ACTH	53.7 pg/ml	(Urine)		OSR, ST-T	n.p.
Cortisol	10.2 μg/dl	AD	8.0 μg/day	CV _{RR}	0.25%
TSH	0.4 μU/ml	NA	74.0 μg/day		
Free T4	1.2 ng/dl	DA	16,900 μg/day	Chest & Abd CT	
ADH	3.5 pg/ml			Minimal ascites	
(血清 Na 129mEq/l 時)		Tumor Markers			
PRA	0.21 ng/ml/hr	SLX	18.3 U/ml	ABI & PWV	
Aldo.	35.8 pg/ml	SCC	1.0 ng/ml	ABI (rt)	1.31 (lt) 1.23
(u)17-KS	7.4 mg/day	CEA	3.1 ng/ml	PWV (rt)	1,497cm/s
(u)17-OHCS	11 mg/day	AFP	1.6 ng/ml	(lt)	1,558cm/s

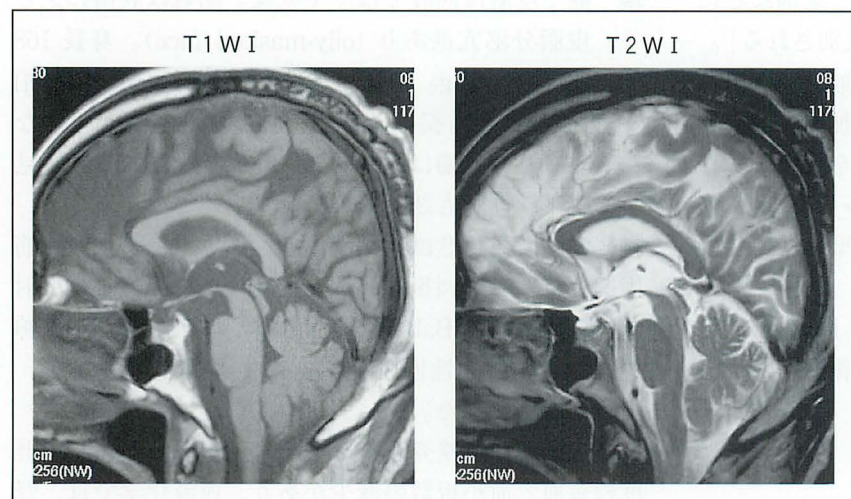


図1 頭部MRI所見

傾向を示した。血清 Na 118mEq/l、Cl 84mEq/lと著明な低Na・低Cl血症にもかかわらず、尿中Na排泄量は120 mEq/日と減少しておらず、尿浸透圧(304mOsm/H₂O)も血漿浸透圧(244 mOsm/kgH₂O)より高値を示した。空腹時血糖・HbA_{1c}はともに正常であった。以上より、何らかの機序による水利尿不全により希釈性低Na血症を来したものと考えられた。

内分泌検査(表2)では、血清Naは低値にもかかわらず、血漿ADH濃度は3.5pg/mlと抑制されておらず、血漿レニン活性は抑制されていた。下垂体・副腎機能はほぼ正常範囲にあり、副腎不全による水利尿不全は否定的であった。

以上、水利尿不全による希釈性低Na血症があるにも拘わらずADHの分泌は抑制されておらず、副腎不全も否定されることから、内分泌学的にSIADHと診断した。腫瘍マーカー、胸部X線写真、胸・腹部CTなどに異常はなく、肺癌などの悪性腫瘍や胸腔疾患によるSIADHは否定的と考えられた。心電図ではCV_{RR}は0.25%と著明に低下しており、心臓副交感神経系の機能異常が示唆された。

頭部MRI(図1)では、大脳、小脳に軽度の萎縮が認められたが、視床下部・下垂体に明らかな形態異常は認められなかった。造影dynamic studyでも同様の所見であった。上部消化管内視鏡検査(図2左)では、検査前日21時以降、絶食にしていたにもかかわらず、胃内に多量食物残渣が認められた。また、¹³¹I-MIBG心筋シンチグラフィ(図2右)では早期相、後期相ともに心筋への生理的な集積は著しく低下しており、W/R比は21%と亢進していた。これらの所見からは胃腸運動障害、心臓交感神経機能障害の存在が強く示唆された。

上部消化管内視鏡

¹³¹I-MIBG シンチグラフィ

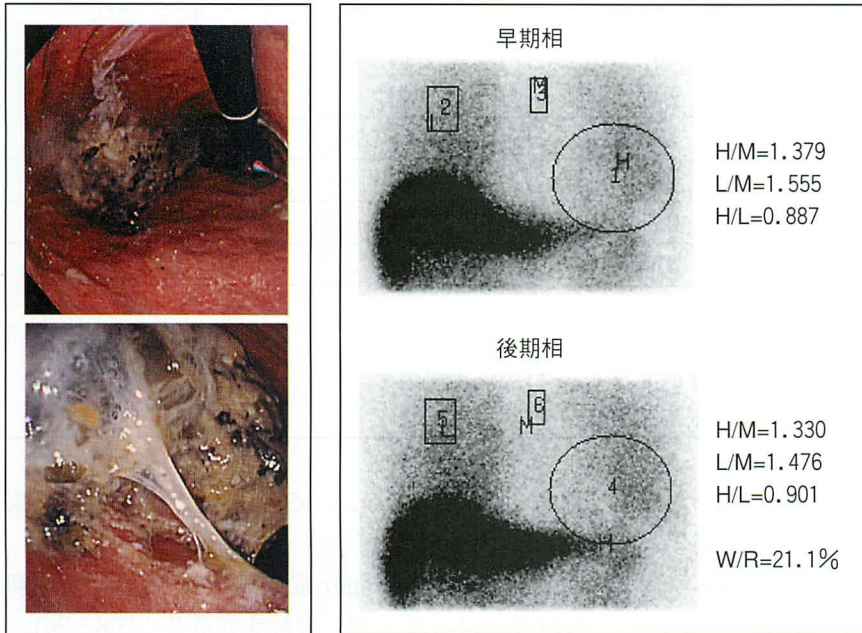


図 2

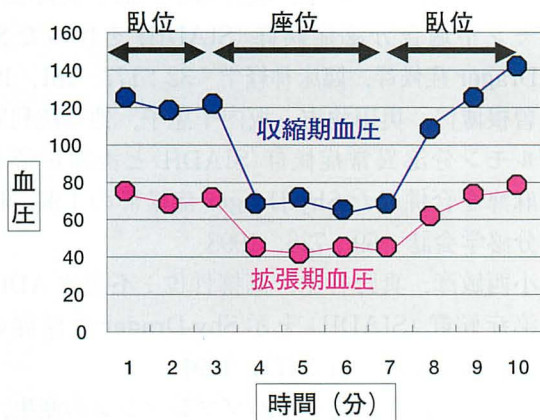


図 3 起立試験

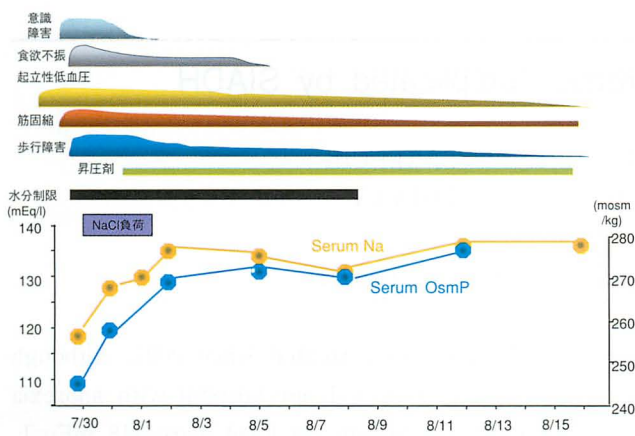


図 4 臨床経過

図 3 に低 Na 血症の改善後に行った起立試験の結果を示す。臥位で124/74mmHgであった血圧は、座位では70/42mmHgと著明かつ急激に低下し、この時点で立位になることは困難であった。後日、起立可能になってからの再検査でも同様に著明な起立性低血圧の存在が確認された。

以上より、本例では著明な起立性低血圧に加えて自律神経障害による胃腸運動機能、心臓交感神経機能の低下があることから、前述の神経学的所見とあわせ Shy-Drager 症候群と診断した。

入院後経過 (図 4) : 入院時には低 Na 血症による意識障害、食欲不振が高度であったため、水分制限 (1,500 ml/日) と食塩負荷を開始した。そ

の後、血清 Na、浸透圧は徐々に上昇するとともに、これらの症状も軽快した。平行してドロキシドパなどの投与を行い、リハビリテーションを開始したところ、起立性低血圧、筋固縮、歩行障害などの症状は僅かずつではあるが、改善傾向を示した。

考 察

本例は、①低 Na・低浸透圧血症による意識障害で発症し、②血清尿酸の低値、血漿レニン活性の抑制など循環血漿量の増加を示唆する所見があり、③著しい低浸透圧血症にもかかわらず血漿 ADH 濃度の測定感度以下への抑制がないこと、④副腎皮質機能は正常に保たれていることなどから、何らかの原因による SIADH として矛盾はない。本例の SIADH の原因疾患としては、各種の画像検査より、悪性腫瘍や胸郭疾患によるものは否定的と考えられた。また、脳腫瘍、脳血管障害、脳炎・髄膜炎などの合併はなく、SIADH の原因薬剤として一般的に知られている抗腫瘍剤 (ビンクリスチン、シスプラチンなど)、血糖降下剤、向精神剤なども投与されていないことなどから、本例の SIADH と関連しうる病態としては Shy-Drager 症候群が見出されたのみである。

SIADH を合併した Shy-Drager 症候群は、本邦では本例を含めて 4 例報告されている (表 3)³⁾⁴⁾⁵⁾。報

表3 SIADHを合併したShy-Drager症候群（本邦報告例）

報告者（年）	南雲ら（1992）	曾根ら（1994）	小西ら（1994）	本例（2002）
年齢（歳）	52	67	61	76
性別	男性	男性	男性	男性
家族歴	特記事項なし	母 脳梗塞	特記事項なし	母 脳梗塞
血清 Na 値(mEq/L)	127	125	124	118
血漿浸透圧(mOsm/kg)	262	255	256	244
尿浸透圧(mOsm/Kg)	319	370	記載なし	304
血清 ADH(pg/ml)	3.5	1.2	6.0	3.5
主な神経所見	起立性低血圧 発汗低下 排尿障害	排尿障害 発汗低下 睡眠時無呼吸	歩行障害 排尿障害	起立性低血圧 排尿障害

告例の中には Parkinson 症候群と診断され、抗パーキンソン病剤を投与されていた症例もあることから、薬剤性 SIADH との鑑別は必ずしも容易ではないが、Shy-Drager 症候群という特殊な病態において SIADH が出現したことはこれらの病因や病態の関連を考える上で重要である。視床下部の ADH ニューロンにはカテコラミン含有ニューロンも投射しており、ノルアドレナリンは低濃度では α_1 受容体を介して ADH 分泌を促進し、ドーパミンは D1 受容体を介し促進的に、D2 受容体を介し抑制的に作用することが報告されている⁶⁾。従って、本例における SIADH の発症に Shy-Drager 症候群に伴う中枢でのカテコラミンの欠乏が ADH の分泌調節異常の発現に何らかの関与をしている可能性も考えられる。

文 献

1) 齊藤寿一：下垂体後葉の異常．島田 馨編 内科

学書 改訂第6版 1, p559-569, 中山書店, 東京, 2002

- 2) 北 耕平：Shy-Drager 症候群．日本臨床 領域別症候群シリーズ 27, 神経症候群 II：258-261, 1999
- 3) 南雲清美, 北 耕平, 北野邦孝, 他：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) を伴った Shy-Drager 症候群．臨床神経学 32：177-181, 1992
- 4) 曾根博仁, 奥田諭吉, 坂内千恵子, 他：抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (SIADH) と両側声帯不全麻痺を合併した Shy-Drager 症候群の 1 例．日内分泌学会誌 69：726, 1993
- 5) 小西敏彦, 真野行生, 高柳哲也：不適切 ADH 分泌症候群 (SIADH) を示 Shy-Drager 症候群の 1 例．神経治療 11：471, 1994
- 6) 芹野良太, 上田陽一：バゾプレッシンの産生, 分泌機構．ホルモンと臨床 50：3-8, 2002

A Patient with Shy-Drager Syndrome Complicated by SIADH

Hirokazu MIKI, Yasumi SHINTANI, Kyoko TAKEUCHI
Keiko MIYA, Kenjiro MASUDA, Junichi NAGATA

Division of Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital

The patient was a 76-year-old man with Parkinson syndrome who had been treated since 2001. Although persistent malaise was noted from the beginning of July 2002, the patient consulted our hospital with anorexia and consciousness disturbance, which had been noted since the end of July. Serum Na level were 118 mEq/L, and serum and urinary osmotic pressures were 244 mOsm/kg and 304 mOsm/Kg, respectively. Plasma ADH

level was 3.5pg/ml (<3.1), and functions of the pituitary gland, adrenal gland, and kidneys were all normal. Based on these findings, the patient was diagnosed as having syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH). Although no malignant tumors were detected by various examinations, marked autonomic disturbance was noted as follows: orthostatic hypotension (120/70mmHg in the decubitus, 60/40mmHg in the standing position), $CV_{R-R}=0.25\%$ on ECG, $H/M=1.3$ and $WR=21\%$ on MIBG-myocardial scintigraphy, severe constipation, and urinary disturbance. Moreover, mildly disturbed results of finger to nose test, cerebellar signs such as muscle rigidity and tremor, and extrapyramidal signs were also noted. MRI demonstrated only mild cerebral atrophy. Based on these findings, the patient was diagnosed as having Shy-Drager syndrome. Hyponatremia was treated by restricting water intake, and orthostatic hypotension was relieved by treatment with droxydopa. Since patients with Shy-Drager syndrome are rarely complicated by SIADH, this may be a unique case.

Key words: SIADH, Shy-Drager syndrome, orthostatic hypotension

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 8 : 73-77, 2003
