要旨：症例は75歳男性。廃棄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日に当院入院となった。入院後、適宜療法、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、anti-diuretic hormone（ADH）の持続分泌を呈していたことから、Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic 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陽性ナトリウム40mg/lを開始したところ、呼吸不全、虚脱像をともに改善を認め、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、肺小胞細胞によるものと仮定したが、他の呼吸器疾患でも発症することがある。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、肺小胞細胞、ADH、血漿浸透圧、ADH不適合分泌性候群

Interstitial pneumonia, Pneumoconiosis, Hypoatremia, Antidiuretic hormone (ADH), Plasma osmolality, Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH)
Fig. 1 Chest radiograph on September 3, showing granular reticular shadows.

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

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

Fig. 4 Chest CT on November 20, showing ground-glass-opacities and linear opacity 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、PO2 52Torr と低酸素血症を認めた。肝機能に対する種自己抗体は、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た。ΔPG 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、左側に強い約状陰影、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、既往の胃癌の嘔吐側小息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 と保っていたが、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 と分泌を続いていることから、SIADH を診断した（Table 3）。その後、飲水制限と食塩の内服（NaCl 3.0g/分）
Table 1  Laboratory data on admission

|   | Value   |   | Value   |   |
|---|---------|---|---------|---|
| WBC | 4.460/μl | TP | 6.1 g/dl |
| RBC | 3.28×10⁴/μl | Alb | 2.4 g/dl |
| Hb  | 9.9 g/dl  | GOT | 25 IU/l  |
| Ht  | 28.0%    | GPT | 11 IU/l  |
| PLT | 26.7×10⁴/μl | LDH | 212 IU/l |
|     |          | ALP | 247 IU/l |
| CRP | 3.6 mg/dl | Na  | 129 mEq/l|
| BUN | 11 mg/dl  | K   | 39 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  | aRNPAb | (−) |
| aSS-AAb | (−) | 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 |

Arterial blood gases (room air)

|   | Value   |   | Value   |   |
|---|---------|---|---------|---|
| pH | 7.383   | BE | − 0.1 mmol/l |
| PCO₂| 37.3 Torr | HCO₃⁻ | 23.0 mmol/l |
| PO₂ | 52.0 Torr | O₂SAT | 91.6% |

Heart echo (poor study)

EF: 80%
Mild TR (+)
⊿ PG: 34 mmHg
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

喉、腹痛が出現。CRP 20.7 mg/dl、WBC 12.590/μl 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
Table 2  Bronchoalveolar lavage at rB^5

|            |            |
|------------|------------|
| Total cell count | 3.22×10^5/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 |

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られた (Fig. 7)。しかし、平成 15 年 2 月 22 日急変、永眠された。

Fig. 7  Clinical course (● Na, □ PO2)

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.
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、肺気腫を発症し、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、脳不全、腎不全、肝硬変などが挙げられるが、本症例では、代謝異常、脱水状態、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が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産生細胞の頻度が高い．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が，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感受器と，左房，頸動脈および大動脈に存在する容量感受器の2種類の感受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感受器を介して，また循環血液量の減少または血圧の低下は容量感受器を介してADH分泌を促進する．本症例では，喉頭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，容量感受器を介して，ADH分泌が促進されたと考えられた．また，BMI 17.0とやや低く，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．呼吸器疾患による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，小山凛子：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 彰．今井裕一：SIADHを合併した肺小細胞癌．Medicina 2002; 37:880—884.
5) 濱水倉一，本多一博：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 R.A, 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，柳谷慧光：低Na血症の補正は急速にしではいけない？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.