

原 著

肺結核症における抗利尿ホルモン (ADH) について

中 俣 正 美 ・ 月 岡 一 治
近 藤 有 好 ・ 橋 本 正

国療西新潟病院呼吸器内科

受付 昭和 62 年 6 月 22 日

PLASMA ADH (ANTIDIURETIC HORMONE) IN PATIENTS
WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Masami NAKAMATA *, Kazuharu TSUKIOKA,
Ariyoshi KONDO and Tadashi HASHIMOTO

(Received for publication June 22, 1987)

We studied plasma ADH (antidiuretic hormone) in 92 patients with pulmonary tuberculosis. Abnormally high plasma ADH was observed in 27 patients. PaO₂ was less than 60mmHg in 25 out of these 27 patients, and other 2 had wide spread tuberculous lesion. Abnormally high plasma ADH was observed more frequently in the patients with hypercapnic acidosis than in the patients with eucapnic respiratory failure. In the majority of the patients, relation between osmotic pressure and ADH was in the reasonable range. There was no relation between plasma ADH and activity of pulmonary tuberculosis.

It was suggested that abnormally high plasma ADH in the patients with pulmonary tuberculosis was caused mainly by the reaction against abnormal arterial blood gases and partially by reduced blood flow in the pulmonary vessels damaged by tuberculosis or by respiratory failure.

2 patients were suspected of SIADH (syndrome of inappropriate secretion of ADH), although abnormally high plasma renin activity was observed in 2 patients. Furthermore, high plasma ADH may thought to be a reaction. Therefore some discussion will be required that these patients are true SIADH or not.

Key words : ADH (antidiuretic hormone), SIADH, Pulmonary tuberculosis, Respiratory failure, Respiratory acidosis

キーワード : ADH (抗利尿ホルモン), SIADH, 肺結核症, 呼吸不全, 呼吸性アシドーシス

はじめに

以前から, SIADH の原因の一つに, 肺結核症があ

られており報告も多いが^{1)~3)}, 肺結核と血漿 ADH (抗利尿ホルモン) の直接的な因果関係は, 必ずしも明らかにされておらず, 近年は文献も多くない。今回,

* From the Department of pulmonary disease, National Sanatorium Nishi-Niigata Hospital, 1-14-1, Masago, Niigata City 950-21 Japan.

私たちは肺結核症患者の血漿 ADH を調べ、本症との関係について考察し、知見を得たので報告する。

対象と方法

1985年5月から1987年5月の間、当院を受診した肺結核患者のうち92例を対象とした。内訳は活動性肺結核37例、肺結核後遺症55例であり、学会分類による拡がりは、3が49例、2が33例、1が10例であった。そのうち、 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ の例は47例、血液ガス所見が正常 ($\text{pH}: 7.35 \sim 7.45$, $\text{PaCO}_2: 35 \sim 45 \text{ mmHg}$, $\text{PaO}_2: 70 \text{ mmHg}$ 以上) な例は45例であった。なお、準呼吸不全例 ($60 \leq \text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$) や、 PaCO_2 や pH に異常のある例は除外してある (表1)。また対照群として、血液ガス所見が正常な非結核性呼吸器疾患患者71例を選んだ (表2)。それは、呼吸不全において ADH の異常がみられることがあるからである⁴⁾⁵⁾。また同様な理由で、合併症のある例のうち、悪性腫瘍や肝疾患例は除外した。

表1 肺結核患者の内訳

排菌あり	37 例
排菌なし	55 例
$\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$	47 例
血液ガス正常	45 例
病変の拡がり (学会分類による)	
1	10 例
2	33 例
3	49 例

表2 コントロール群患者71例の内訳

COPD	35 例
塵肺症	10 例
気管支拡張症	7 例
肺線維症	3 例
その他	16 例

ADH の測定は、採血直後、EDTA-Na を加えて遠心して血漿を分離し、直ちに -20°C で凍結保存し RIA 法で測定した⁶⁾。それと同時に血液ガス分析と生化学検査も行った。

統計学的分析は、平均値の差の検定は t-test を用いたが、分散比の異なる群間の比較は Mann-Whitney test (U-test) によった。比率の検定は χ^2 -test を用いた。

結果

表3に症例と対照群の血液ガス、生化学検査成績と ADH を示した。ADH は対数正規分布を示したので、対数で表した。正常範囲は、 $0.2 \sim 5.2 \text{ pg/ml}$ であった。肺結核群には27例の ADH 高値例がみられ、このうち25例は $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 群の例であった。 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ の肺結核群は血液ガスが正常の肺結核群に比べ、有意に ADH は高値を示していた。また、 $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ 群の中で ADH が高値を示した例は、ADH が正常な例に比べ pH が有意に低く、 PaCO_2 は有意に高値であった (表4)。

呼吸不全を治療した場合の ADH の変化についても検討し、血液ガス所見が正常化 (pH と PaCO_2 も) し

表3 対照群と肺結核患者2群の血液ガス、Na、浸透圧、ADHの値

(※1: 対照群と肺結核患者群1との間には有意差のある指標なし)
(※2: Mann-Whitney test による検定)

	対 照 群	肺結核患者群1 ※1 ($\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$)	肺結核患者群2 ※1 ($\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$)
pH	7.37 ± 0.03	7.39 ± 0.02	7.34 ± 0.08
		└──※2 $p < 0.05$ ──┘	
PaCO_2	38.8 ± 3.4	39.8 ± 3.2	55.6 ± 20.4
		└──※2 $p < 0.005$ ──┘	
PaO_2	84.2 ± 10.2	85.9 ± 11.8	49.5 ± 9.2
		└── $p < 0.001$ ──┘	
Na	141.3 ± 3.4	140.8 ± 3.4	140.6 ± 3.9
血清浸透圧	288.3 ± 6.7	288.1 ± 7.1	289.9 ± 10.4
log ADH	0.021 ± 0.35	0.080 ± 0.35	0.682 ± 0.626
		└──※2 $p < 0.001$ ──┘	

表4 PaO₂<60mmHgの肺結核患者のADHの正異からみた血液ガスと生化学所見
(※: Mann-Whitney testによる検定)

	ADH正常例	ADH高値例	
pH	7.31±0.10	7.36±0.03	※p<0.05
PaCO ₂	62.4±25.1	47.8±8.4	※p<0.05
PaO ₂	47.6±10.2	51.6±7.5	p=n. s.
Na	140 ± 4.0	141 ± 3.7	p=n. s.
血清浸透圧	291 ± 9	289 ± 11	p=n. s.

表5 呼吸不全治療後のADHの変化(10例)

	治療前	治療後	
pH	7.34±0.07	7.38±0.02	p=n. s.
PaCO ₂	51.8±13.8	40.2±3.8	p<0.05
PaO ₂	48.1± 8.4	88.2±14.5	p<0.005
Na	140.7± 3.9	140.6± 2.8	p=n. s.
血清浸透圧	292.4± 6.7	289.1± 5.5	p=n. s.
log ADH	1.25±0.32	0.15±0.29	p<0.001

表6 SIADHが疑われた例の検査成績

	症例1	症例2 (O ₂ 吸入中)
pH	7.444	7.399
PaCO ₂	33.1	35.2
PaO ₂	35.5	92.7
Na	127	130
血清浸透圧	253	262
尿浸透圧	677	519
1日尿Na排泄	56	...
レニン活性	7.93	27.01
ADH	1.1	2.1

た10例について示した(表5)。10例とも治療によりADHは正常化した。このうち3例は人工呼吸器による呼吸管理中の成績である。

また、Naが130mEq/l以下で血清浸透圧が270mOsm/kgH₂O以下の低浸透圧血症を示し、SIADHが疑われた例は2例であった(表6)。この2例ともADHの分泌がみられ、各々1.1, 2.1pg/mlであった。しかし、2例とも重症な例であったので、水負荷試験は行い得ず、また1例は尿中Na排泄量が測定されていなかった。血漿レニン活性は2例とも高値を示していた。厳密にSIADHの規準⁷⁾を当てはめると、必ずしもSIADHの診断規準を満たしていないことになる。

血清浸透圧とADHとの関係を見ると、対照群においてはこの両者は有意の相関を示した(log ADH=

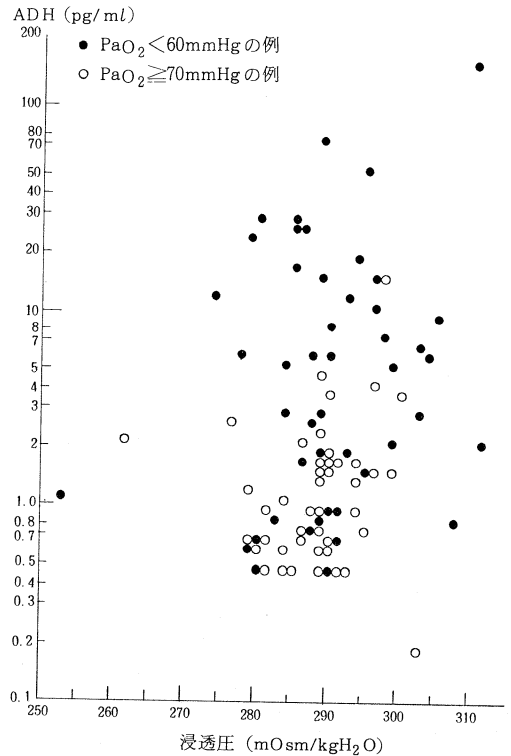


図 ADHと血清浸透圧の関係

表7 PaO₂<60mmHgの肺結核患者の排菌の有無によるADHの差異

	ADH高値	ADH正常	計
菌+	10	8	18
菌-	15	14	29

$\chi^2=0.07$ p=n. s.

-7.65+0.0266×浸透圧:r=0.27, p<0.05)。肺結核症例においても大多数例において浸透圧は正常値を示しており、低浸透圧例は2例しかなく、肺結核症例の多くはADHは浸透圧の制御を受けていると思われた(図)。高ADH血症を示した多くの症例の血清浸透圧は正常か高値を示しており、やはり浸透圧調節機構は保たれていると思われたが有意の相関関係は認めなかった。

PaO₂<60mmHg群について検討すると、ADHは浸透圧よりむしろ血液ガスと有意の重相関が認められた。(log ADH=0.673-0.0168×PaO₂+0.0151×PaCO₂:r=0.586, p<0.01)。

排菌の有無からみると、ADH値との間に、関係は認められず、PaO₂<60mmHg群の症例に限っていても同様であった(表7)。

表8 胸部X線所見によるADHの差異

病変の 拡がり	ADH 高値	ADH 正常	計
1	0	10	10
2	3	30	33
3	24	25	49

$$\chi^2 = 19.8 \quad p < 0.001$$

胸部X線所見から、病変の拡がりを学会分類からみると、高ADH血症を示した27例のうち、24例が3の例であり、3例が2であり、1の拡がりの例はなく、拡がりの大きい例に高ADH血症が多くみられた(表8)。しかし、この結果は血液ガスの所見とも関係が深いと思われた。

考 察

近年ADHの測定方法が簡便になってきたためか、各種疾患において高ADH血症がみられることがある、という報告がなされ、呼吸器疾患に関する報告も出された。高橋ら⁸⁾は小児の気管支喘息患者について検討し、発作が強いほどADHが高値を示し、その機序は気管支の攣縮に伴い肺血流が減少し左房の容量受容体を刺激し、ADHの分泌が亢進すると推測している。

しかし、肺結核についての報告はみられない。他方、SIADHと呼吸器疾患との係わりを報告したものは多い^{9)~12)}。そこで、私たちは呼吸器疾患の代表的疾患でもある肺結核に注目し、ADHについて検討した。

肺結核におけるADHについては、結核組織に高濃度に認められるという報告がある¹³⁾。また、結核により肺組織が破壊され肺血管床が減少し肺血流減少を招いた結果、気管支喘息と同様の機序によりADHの分泌が促される、という説明もされている¹⁴⁾。

肺結核にみられる高ADHの機序は、病変が高度に進展した症例については、後者の説明は理にかなっていると思われるが、血液ガスが正常で単に病変が高度に進展しただけの症例で、高ADH血症を示したのは2例しかなく、その他の多くの例は $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ の症例であった。従って、今までいわれてきたような機序だけで説明するには、無理もあると思われた。

今回の検討結果からは、肺結核で高ADH血症を示したのは $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ の症例が大多数を占め、そのうちでも呼吸性アシドーシスのある例の方がADHはより高値を示していた。従って、ADHの分泌は血液ガス値によって大きく影響されていると考えられた。他方、慢性閉塞性肺疾患を始めとする呼吸不全において、ADHが高値を示すという報告がなされている⁴⁾⁵⁾。

Raffら¹⁵⁾、Roseら¹⁶⁾、Wangら¹⁷⁾は動物実験で、低酸素血症及び高炭酸ガス血症により、ADHが分泌される機序を証明している。今回の症例についてもこれはあてはまるものと思われ、重回帰分析ではADH対 PaCO_2 と PaO_2 との間に有意の相関関係が認められたのは、その証明でもであると推測された。しかし、呼吸不全時は一般的には肺血流が減少するので、この結果ADHの分泌が促されている可能性も考えられ、今後の検討課題と思われた。

一方、呼吸不全のために陽圧呼吸を行った例が3例あったが、血液ガスが正常化するとADHも正常化した。陽圧呼吸は肺血流を阻害するため、ADHの高値の原因の一つと考えられるが、必ずしもそうではないことが示された。この事実は、肺血流だけでADHの高値を説明することを複雑にしていると思われた。

また、SIADHが疑われた例は2例あったが、これらの症例は広範囲の病変を有する症例であった。この2例ともレニン活性は高値であり、SIADHの診断規準に血漿レニン活性も参考にする⁷⁾¹⁸⁾、という意見も考慮する必要がある。齊藤は¹⁸⁾SIADHにおいても血漿レニン活性の上昇する例はあるが、 5 ng/ml/h を上まわらない程度であるとしている。また、肺結核症における高ADH血症は血液ガス異常による生理的反応と考えることも可能と思われる。従って、これら2例をSIADHとして良いのか否か、さらに議論が必要と思われ、肺結核症におけるSIADHの診断には慎重であるべきと思われた。

ま と め

肺結核症例には高ADH血症がみられたが、その原因の多くは呼吸不全による血液ガスの異常に対する反応と考えられた。しかし、一部には血液ガスの異常によらない高ADH血症があり、これは高度に進展した肺結核により肺血管床が減少し、肺血流が減少した結果、心房の受容体が刺激されてADHの分泌が促進される機序による、と推定された。SIADHとの関連は、未解決の部分が残されている。

文 献

- 1) Weiss, H. and Katz, S.: Hyponatremia resulting from apparently inappropriate secretion of antidiuretic hormone in patients with pulmonary tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 92: 609, 1965.
- 2) Shalhoub, R. J. et al.: The mechanism of hyponatremia in pulmonary tuberculosis, *Ann Int Med*, 70: 943, 1969.
- 3) Chung, D. et al.: Hyponatremia in untreated

- active pulmonary tuberculosis, *Am Rev Resp Dis*, 99 : 595, 1969.
- 4) Szatalowicz, V. L. et al. : Plasma antidiuretic hormone in acute respiratory failure, *Am J Med*, 72 : 583, 1982.
 - 5) 中俣正美他 : 呼吸不全における血漿 ADH (抗利尿ホルモン) について, *日胸疾会誌*, 24 (増) : 192, 1986.
 - 6) Beardwell, C. G. : Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma, *J Clin Endocr*, 33 : 254, 1971.
 - 7) 吉田 尚 : 尿崩症, SIADH の病型分類・診断規準, *内科*, 55 : 1497, 1985.
 - 8) 高橋弘昭, 轟千栄子, 四家正一郎 : 小児気管支喘息発作時の抗利尿ホルモンの動態—特に補液療法との関係について—, *アレルギー*, 36 : 190, 1987.
 - 9) Breuer, R. et al. : Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and mycoplasma pneumonia infection, *Respiration*, 42 : 217, 1981.
 - 10) Berliner, S. et al. : Inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion in a patient with extensive fibrothorax, *Respiration*, 39 : 283, 1980.
 - 11) Farber, M. O. et al. : Abnormalities of sodium and H₂O handling in chronic obstructive lung disease, *Arch Int Med*, 142 : 1326, 1982.
 - 12) Dawson, K. P. et al. : Acute asthma and antidiuretic hormone secretion, *Thorax*, 38 : 589, 1983.
 - 13) Vorherr, H. et al. : Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia, *Ann Int Med*, 72 : 383, 1970.
 - 14) 山田幸寛 : 肺結核と SIADH, *臨床医*, 7 : 1725, 1981.
 - 15) Raff, H. et al. : Vasopressin, ACTH, and corticosteroids during hypercapnia and graded hypoxia in dogs, *Am J Physiol*, 244 : E 453, 1983.
 - 16) Rose, C. E. Jr. et al. : Antidiuresis and vasopressin release with hypoxemia and hypercapnia in conscious dogs, *Am J Physiol*, 247 : R 127, 1984.
 - 17) Wang, B. C. et al. : Vasopressin in plasma and cerebrospinal fluid of dogs during hypoxia or acidosis, *Am J Physiol*, 247 : E 449, 1984.
 - 18) 斉藤寿一 : 内科学の展望, 電解質異常 1 - 4, SIA DH, *日内会誌*, 74 : 691, 1985.