

エチオナミドによる SIADH を合併した肺結核の 1 例

中下 珠緒 本島 新司

要旨：結核症では比較的まれだが SIADH の合併が報告されており、多くは粟粒結核や重症肺結核に合併したものである。今回われわれは SIADH の原因として TH が原因と考えられる第 1 例を経験したので報告する。症例は 76 歳、女性。2004 年 4 月より咳嗽が出現し、7 月に画像右上中肺野に浸潤影を認め、喀痰で TB-PCR 陽性のため入院となった。INH, RFP, EB で治療を開始するも、第 59 病日に INH 耐性であることが判明したため、INH を TH に変更した。TH に変更後 4 日目より食欲低下、6 日目には意識レベルが II-20 に、血清ナトリウム値が 113 mEq/l まで低下した。診断基準と照らし合わせ SIADH と診断、TH を SM に変更、飲水制限、ナトリウム負荷により改善した。TH 投与時期との一致性、TH 中止で再発がないこと、肺結核自体は軽症でありしかも改善しているときに発症したことから、TH を SIADH の原因と考えた。結核症で低ナトリウム血症を認めた場合 SIADH も考慮し、また SIADH の原因として薬剤も考えることが必要である。

キーワード：肺結核, SIADH, エチオナミド

はじめに

結核症では比較的まれであるが SIADH (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群) の合併が報告されており、多くは粟粒結核や重症肺結核に合併したものである。今回われわれは、軽症の肺結核であるにもかかわらず、SIADH を合併し、SIADH の原因としてエチオナミド (TH) が考えられる肺結核の 1 例を経験したので報告する。

症 例

症 例：76 歳、女性。

主 訴：湿性咳嗽、体重減少。

家族歴：特記すべき事項なし。

既往歴：特記すべき事項なし。

職業歴：農業。

生活歴：喫煙歴 20 本/日、20 年間。粉塵曝露歴なし。

現病歴：2004 年 4 月頃より湿性咳嗽が出現し、近医を受診した。鎮咳薬等を処方されるも改善せず。やがて

体重減少 (3 カ月で 3 kg) も認められるようになったため、7 月 21 日再度近医を受診した。胸部 X 線写真上、右上中肺野に浸潤影が認められ、喀痰検査にて TB-PCR 陽性より肺結核の診断にて 7 月 26 日当院入院となった。

入院時現症：意識清明、身長 134 cm、体重 36.9 kg、体温 36.7℃、呼吸数 20/分、脈拍 73/分・整、血圧 122/69 mmHg、SpO₂ 96% (room air)。右肺野に湿性ラ音あり。心音異常なし。腹部異常所見なし。浮腫なし。神経学的異常所見なし。

入院時検査所見を簡単に示すと以下のごとくである。喀痰抗酸菌検査塗抹 1+, TB-PCR +, WBC 6200/ μ l, RBC 405 \times 10⁴/ μ l, Hb 13.3 g/dl, Ht 35%, plate 19.7 \times 10⁴/ μ l, ESR 87 mm/hr, TP 7.9 g/dl, Alb 4.6 g/dl, GOT 38 IU/l, GPT 14 IU/l, LDH 427 IU/l, BUN 11.5 mg/dl, Cr 0.78 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 101 mEq/l, CRP 2.4 mg/dl, FBS 78 mg/dl, HbA1c 5.2%, 抗 TBGL 抗体 0.7 U/ml, 尿糖 (-), 尿蛋白 (-), ツベルクリン反応: 0 \times 0/21 \times 21 mm。

画像所見 (Fig. 1): 胸部 X 線写真では右肺野に浸潤影が認められた。胸部 CT 写真では小葉中心性の散布性陰

影と浸潤陰影が認められた。

入院後経過 (Fig. 2) : 肺結核の診断で7月27日よりイソニアジド (INH), リファンピシン (RFP), エタンブトール (EB) で治療を開始するも, 8月10日全身に発疹が出現したため, 抗結核薬による薬疹を疑い薬剤をすべて休薬, 副腎皮質ステロイド剤を投与し, 皮疹は消失した。INHによる薬疹を考え, 減感作を行った。9月22日INH耐性であることが判明したため, 同日よりINHを中止し, 退院後に内服で使用できることからストレプト

マイシン (SM) は使用せずに THに変更した。9月25日 (TH変更後4日目) より食欲低下, 9月27日 (TH変更後6日目) には意識レベルがJCS II-20に低下し, 血清Na値が113 mEq/lと低下した。血漿浸透圧低値 (268 mOsm/kg : 正常>270 mOsm/kg), 高張尿 (尿浸透圧552 mOsm/kg : 正常<300 mOsm/kg), Na利尿の持続 (尿中Na濃度87 mEq/l : 正常>20 mEq/l), 腎機能正常 (血清Cr 0.61 mg/l : 正常<1.2 mg/l), 副腎皮質機能正常 (血清コルチゾル85.4 μg/dl : 正常>6 μg/dl), 血清ADH濃度



Fig. 1 (left) Chest X-ray on admission showing small nodular shadows and infiltrations on the right upper and middle lungs. (right upper and lower) Chest CT scan of upper lungs on admission showing small nodular shadows and infiltrations on the right upper lobe.

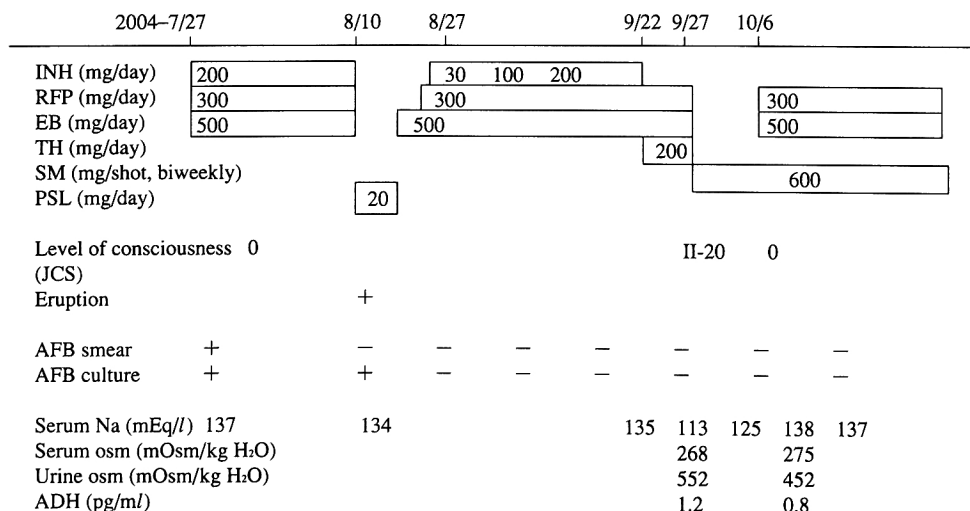


Fig. 2 Clinical course

の相対的な上昇 (1.2 pg/ml: 正常 0.3 ~ 3.5 pg/ml), 脱水所見のないことから, 厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班の SIADH 診断基準¹⁾より SIADH と診断した。入院後施行した超音波検査 (心臓, 腹部), CT 検査 (頭部, 胸部, 腹部) では腫瘍性病変は認められなかった。TH 投与後 4 日目より急激な血清 Na 値の低下を認めたことから, SIADH をきたした原因として TH を疑い, 9 月 27 日より TH を中止し SM に変更し, 飲水制限, Na 負荷を行ったところ, 10 月 6 日には血清 Na 値 138 mEq/l, 意識状態もほぼ清明となった。その後飲水制限を解除し, Na 負荷を中止したが SIADH の再燃は認められなかった。

考 察

本症例は肺結核の治療中に SIADH を発症した症例である。SIADH は 1957 年 Schwartz らにより初めて報告された症候群²⁾で, ADH が血漿浸透圧に対して不適切に分泌され, 水分排泄に比較して相対的な Na 排泄過剰状態となり, 低 Na 血症をきたす疾患である。厚生労働省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班による SIADH の診断基準¹⁾に照らし合わせると, 本症例は検査所見 6 項目すべてを満たしかつ脱水所見がないことより, SIADH と診断できる。

SIADH の原因には, 肺小細胞癌をはじめとした異所性バソプレッシン産生腫瘍, 髄膜炎やくも膜下出血などの中枢神経疾患, 肺疾患, 薬剤がある³⁾。肺疾患の中に結核も含まれており, Table にわが国における結核症に合併した SIADH の報告 8 例^{4)~9)}を示す。SIADH を併発した症例は粟粒結核や重症肺結核, あるいは結核性髄膜炎や脳内結核腫などの頭蓋内病変を認めた症例であり, さらにほとんどの症例は病初期に発症している。粟粒結核を含む胸郭内に病変のある結核症に SIADH を合併する機序としてはいくつかの説があり, ① ADH 分泌の negative-feedback 障害¹⁰⁾, ② 病巣から ADH 分泌¹¹⁾, ③ 血

管床減少による神経反射¹²⁾, ④ 血液ガス異常による ADH 分泌刺激¹³⁾, ⑤ 単球由来 IL-6 の関与¹⁴⁾, などがあるが, 現在は③が有力な説である。SIADH を合併した結核症の中で本例を除く 7 例中 5 例は粟粒結核があり, 全肺にわたって血管内分布性病変が存在し肺血管床の減少があったと考えられる。宮地らの症例⁴⁾は肺結核であるが, 重症例であり肺血管床の減少を伴っていたと考えられる。血管床の減少は治療前または治療初期に最も著しく, 治療が進むにつれ回復してくると思われるので, 多くの SIADH が治療初期に発症しているのは当然のように思われる。さらに 2 例は頭蓋内病変も合併しており⁵⁾⁷⁾, それも SIADH 発症に一部関与している可能性がある。

本症例は粟粒結核がなく肺結核も軽症であり, 肺血管床の減少があるとは考えられない。臨床症状から判断するに頭蓋内病変もない。さらに入院時および TH 投与前の血清 Na 値は正常範囲内であり, SIADH の発症は入院後 70 日と他の症例に比べて遥かに遅く, 肺結核病変もすでに改善を示していた時期に発症している。以上から結核そのものによる SIADH の発症は否定的と思われる。結核症以外の SIADH の原因を探すと, TH 投与後 4 日目より急激な血清 Na 値の低下を認め, TH 中止後すみやかに回復, その後再発がないことから, われわれは本症例の SIADH をきたした原因として薬剤性 (TH) を考えている。しかしながらわれわれが検索した範囲では, これまで TH による SIADH の報告は認められず, 本症例が初めての報告になり, SIADH の発症機序も不明である。

TH の抗結核菌作用は, ミコバクテリアの壁構成成分であるミコール酸合成阻害に関連していると考えられているが, ニコチナミド関連部位に作用するという説やペプチド生合成抑制説などもあり, 正確な作用機序は不明である¹⁵⁾。TH は菌陰性化率は優れているが胃腸障害が現れやすいため, 現在は二次薬として用いられる場合が多い。最も多い副作用は吐気, 嘔吐, 食欲不振, 腹痛で

Table Japanese cases of SIADH associated with tuberculosis

Author	Diagnosis	Gaffky	Age	Sex	Serum Na	Treatment for tuberculosis	Interval*	Reference
Miyachi	Pulmonary TB	9	44	M	123	INH, RFP, SM	1	4)
Sugawara	Milliary TB, tuberculous meningitis	0	70	F	113	INH, RFP, SM, EB	2	5)
Sugawara	Milliary TB	5	71	M	118	INH, SM, EB	30	5)
Ando	Milliary TB	1	82	M	103	INH, RFP, ISP	5	6)
Takahara	Milliary TB, tuberculous meningitis, intracranial tuberculoma	0	46	M	134	INH, RFP, SM, PZA, LVFX	7	7)
Nishizawa	Pulmonary TB	2	91	M	121	INH, RFP, EB	1	8)
Kase	Milliary TB	0	83	M	120	INH, RFP, SM	1	9)
Nakashita (this case)	Pulmonary TB	2	76	F	113	TH, RFP, EB	70	

*Interval between the start of treatment for tuberculosis and the onset of SIADH (days)

あり、その他の副作用として、肝炎、関節痛、勃起不全、女性化乳房、光線過敏性皮膚炎、甲状腺機能低下症、月経異常などの内分泌障害が報告¹⁶⁾されているが、SIADHの報告はない。

薬剤誘発 SIADHの原因薬物としては、抗癌剤（ビンクリスチン、シクロフォスファミド、など）、向精神薬（クロルプロマジン、ハロペリドール、など）、抗てんかん薬（カルバマゼピン）、経口糖尿病薬（クロルプロバミド）、抗高脂血症薬（クロフィブレート）などが報告されている³⁾。

薬剤による SIADHの発症機序に関してはいくつかの説がある。向精神薬に関しては、視床下部にある ADH分泌細胞に薬物が直接作用して下垂体後葉から ADH分泌を促進するといわれている¹⁷⁾が、ドーパミン系、セロトニン系、ノルアドレナリン系の関与があるのは確かとのことである¹⁸⁾。抗癌剤（ビンクリスチン、シクロフォスファミド）に関しても下垂体後葉から ADH分泌を促進させるといわれるが¹⁹⁾、向精神薬との構造的類似性はない。経口糖尿病薬（クロルプロバミド）には V2受容体を増加させ ADHに対する感受性を高める作用がある¹⁹⁾。

THに関しては現在まで SIADHの報告はなく、構造的に類似性のある INH、プロチオナミドによる報告も見られない。本例の血清 ADHは、多くの領域からの症例報告中の値と比べ低いほうではなく、THが中枢神経系に作用し ADH分泌を亢進させた可能性が高いと考えている。しかし同様に下垂体後葉から ADH分泌を亢進させるにしてもクロルプロマジンとビンクリスチンでは中枢神経刺激機序が異なると予想され、THを含め ADH分泌に対する関与の詳細は不明の点が残されている。

ADH分泌が何らかの理由で亢進すると生体はそれに対して防衛的機構を働かせる。例えばレニン・アンギオテンシン系であるが¹⁹⁾、本例は76歳と高齢であることからこの系の機能不全がある可能性がある。さらに RFPの使用による CYP3A4の upregulation²⁰⁾により内因性ステロイドの代謝亢進が生じた可能性もある。これらの理由により ADH分泌亢進に対する生体防衛がうまく働かず、SIADHが発症したと考えることができる。

抗結核薬によると考えられる SIADHの報告はわれわれが探したかぎりないのでここに報告した。現在 THによる SIADHの発症機序は不明である。発症機序に関しては症例を集積し今後検討が必要である。

最後に、結核症で低ナトリウム血症を認めた場合、副腎皮質機能不全のみならず SIADHも考慮し、また SIADHの原因として薬剤も考慮することが必要と思われた。

なお、本論文の要旨は第80回日本結核病学会総会（2005年、大宮）にて発表した。

文 献

- 1) 大磯ユタカ：抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 SIADH. 「内科学」, 第8版, 杉本恒明, 小俣政男, 水野美邦編, 朝倉書店, 東京, 2003, 1535-1537.
- 2) Schwartz WB, Bennett W, Curelop S: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med.* 1957; 23: 529-542.
- 3) 山本恭平, 内田大学, 吉田尚志: 不適切 ADH分泌症候群 (SIADH), 日本臨床, 別冊領域別症候群1. 日本臨床社, 東京, 1993, 142-145.
- 4) 宮地厚雄, 杉浦芳樹, 吉川公章, 他: 肺結核症に合併した SIADHの1例. 結核. 1988; 63: 181-184.
- 5) 菅原 育, 平沢邦彦, 吉岡 礼, 他: SIADHをきたした粟粒結核の2例. 結核. 1989; 64: 413-419.
- 6) 安藤隆之, 田中稔彦, 佐伯 篤, 他: 甲状腺癌術後経過中粟粒結核を発症し, SIADHを合併した1例. 結核. 1997; 72: 161-165.
- 7) 高原 誠: SIADHおよび脳内結核腫・結核性髄膜炎を合併した粟粒結核の1例. 結核. 2002; 77: 67-72.
- 8) 西澤依小, 山森千裕, 西村幸晴, 他: SIADHを契機に発見された軽症肺結核の1例. 結核. 2003; 78: 27-31.
- 9) 加瀬昌弘, 山形達史, 永友 章: SIADHを伴った肺粟粒結核の治療後1年で出現した原発性肺癌の1切除例. 臨床外科. 2003; 58: 719-722.
- 10) 吉田尚義, 木野内喬, 長谷川光俊: 抗利尿ホルモン分泌異常症 (SIADH). 日本臨床. 1983; 41 (秋期増刊): 914-925.
- 11) Vorherr H, Massry SG, Fallet R, et al.: Antidiuretic principle in tuberculous lung tissue of a patient with pulmonary tuberculosis and hyponatremia. *Ann Intern Med.* 1970; 72: 383-387.
- 12) 山田幸寛: 肺結核と SIADH. 臨床医. 1981; 7: 1725.
- 13) 中俣正美, 月岡一治, 近藤有好, 他: 肺結核における抗利尿ホルモン (ADH) について. 結核. 1987; 62: 635-639.
- 14) Ogawa T, Uchida H, Kusumoto Y, et al.: Increase in tumor necrosis factor alpha and interleukin-6-secreting cells in peripheral blood mononuclear cells from subjects infected with *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun.* 1991; 59: 3021-3025.
- 15) 佐藤紘二: 化学療法の理論的基礎. 「結核 up to date」, 改訂第2版, 四元秀毅, 倉島篤行編, 南行堂, 東京, 2005; 74-76.
- 16) American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, Infectious Disease Society of America: Treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167: 607-662.
- 17) 地引逸亀: 抗利尿ホルモン不適合分泌症候群. 日本臨床, 別冊領域別症候群. 精神医学症候群 I. 日本臨床社, 東京, 2003; 203-207.
- 18) Spigset O, Hedenmalm K: Hyponatremia and the syndrome

of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH) induced by psychotropic drugs. *Drug Safety*. 1995 ; 12 : 209–225.

19) 伊藤善也, 藤枝憲二: 水・電解質異常の発症機序とその治療. *SIADH*. *小児内科*. 2003 ; 35 : 1851–1854.

20) Hariparsad N, Nallani SC, Sane RS, et al.: Induction of CYP3A4 by efvarens in primary human hepatocytes: comparison with rifampin and phenobarbital. *J Clin Pharmacol*. 2004 ; 44 (11) : 1273–1281.

————— Case Report —————

A CASE OF SIADH CAUSED BY ETHIONAMIDE IN A PATIENT WITH PULMONARY TUBERCULOSIS

Tamao NAKASHITA and Shinji MOTOJIMA

Abstract Cases of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) associated with tuberculosis have been reported, however, in most of these cases, tuberculosis disease is miliary or severe. Here we report the first case of SIADH induced by ethionamide (TH). The case is a 76 year-old woman. She noticed cough in April 2004 and chest X-ray showed infiltrative shadows on the right upper lung field. Sputum examination revealed positive for TB-PCR, and she was referred to our hospital. Treatment was started with the combination of isoniazid (INH), rifampicin and ethambutol, however susceptibility test showed the bacilli were resistant to INH, then INH was replaced by TH on day 59. Loss of appetite developed 4 days later, the level of consciousness dropped to Japan Coma Scale II-20, and the Na concentration decreased to 113 mEq/l 6 days later. We made the diagnosis of SIADH based on the diagnostic criteria. She recovered from SIADH by the replacement of TH with SM, the restriction of water intake, and the loading of Na. Judging

from the coincidence of the administration of TH and the onset of SIADH, no recurrence of SIADH after the cessation of TH, the mildness of tuberculosis, and the onset of SIADH in an already recovered case, we thought that SIADH in this case was causedly TH. Not only adrenal insufficiency but also SIADH should be considered when patients with tuberculosis show hyponatremia, and drugs on use should be reviewed as the possible cause of SIADH.

Key words: Tuberculosis, SIADH, Ethionamide

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Utsunomiya National Hospital

Correspondence to : Tamao Nakashita, Department of Rheumatology and Allergy, Kameda Medical Center, 929 Higashi-cho, Kamogawa-shi, Chiba 296–8602 Japan.
(E-mail : tamao0129@kameda.jp)