インスリン療法中の糖尿病にみられた SIADH の一例

福島県立医科大学 第三内科

柳 沼 健 之, 橋 本 重 厚, 水 野 兼 志
小 川 さつき, 春 山 和 見, 福 地 總 逸

A Case of Diabetes Mellitus with the Idiopathic Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone

**Kenji YAGINUMA, M.D., Shigeatsu HASHIMOTO, M.D.,
Kenji MIZUNO, M.D., Satsuki OGAWA, M.D.,
Kazumi HARUYAMA, M.D. and Soitsu FUKUCHI, M.D.**

Third Department of Internal Medicine
Fukushima Medical College
Fukushima, Japan

A male diabetic patient aged 53 years with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) is described.

The patient had a seven-year history of diabetes mellitus, which was regulated with dialy injections of NPH insulin, 14 units, for six years. He was well until general fatigue and emaciation developed and he entered to our hospital.

On admission, he complained of general fatigue. His height was 163 cm and his weight was 37 kg. The 100 gram oral glucose tolerance test indicated a diabetic pattern (blood sugar; 0'; 205 mg/dl, 30'; 345 mg/dl, 60'; 410 mg/dl, 120'; 485 mg/dl). The fundusoscopic findings showed diabetic retinopathy (Scott II°). The direct and indirect light reflexes were slow in both eyes. The patellar and Achilles' tendon reflexes were weakened in both legs. The motor nerve conduction velocity of the right median nerve was 36 m/sec (normal range; 47~66 m/sec). These data indicated the presence of diabetic neuropathy.

The biochemical findings disclosed hyponatremia (110 mEq/l), hypochloremia (82 mEq/l), normokalemia (4.0 mEq/l), low serum osmolality (222 mOsm/l) and high urine osmolality (504 mOsm/l). The creatinine clearance was 80.3 ml/min and the P.S.P. test (15') was 25.5%. A high plasma antidiuretic hormone (ADH) level of 9.8 pg/ml was detected, in spite of low serum osmolality (250 mOsm/l). There was no relation between the serum osmolality and plasma ADH levels. In the water loading test (30 ml/kg), urine volume for 4 hours was only 19% of the loaded water (normal range; more than 80%), the free water clearance failed to rise and plasma ADH was not suppressed. In the water-ethanol loading test (water; 30 ml/kg, ethanol; 0.45 ml/kg), the urine volume for 4 hours was 64% of the loaded water, the free water clearance rose to +2.04 ml/min and plasma ADH fell to 2.5 pg/ml from 8.4 pg/ml.

A low plasma renin activity of 0.1 ng/ml/h and increased circulating plasma volume of 62.9 ml/kg were detected. A chest X-ray and brain CT scan were normal.

The patient was diagnosed as having diabetes mellitus with idiopathic SIADH from the above findings. He was treated by the restriction of water intake to 800 ml/day for two months, besides diet-therapy (1200 Cal/day) and a daily injection of 18 units of soluble insulin. As a result, serum sodium rose to 141 mEq/l and serum osmolality increased to 288 mOsm/l. The graded increase of water intake for three months did not decrease the serum sodium and the osmolality. Both the water loading test (urine volume for 4 hours; 94%, the free water clearance; +4.01 ml/min) and the motor nerve conduction velocity (47 m/sec) had improved, despite the free water intake for six months.

The clinical course and the biochemical findings of this patient suggest that the diabetic neuropathy induced SIADH through the impaired afferent nerves from the osmo-receptors.

結 言

糖尿病は、高血糖により血漿浸透圧の上昇をきたす疾患である。一方、抗利尿ホルモン不適合併症候群（以下 SIADH）では、抗利尿ホルモン（以下 ADH）の過剰分泌により血漿浸透圧の低下をきたす。今回我々は、インスリン療法中の糖尿病に SIADH を合併した興味ある症例を経験した。本症例において各種負荷試験を施行し、病因ならびに病態生理について、内分泌学的に検討したので報告する。

症 例

53才，男性。事務員。

家族歴 特記事項なし。

既往歴 特記事項なし。

主訴 全身倦怠感，体重減少。

現病歴 47才，全身倦怠感，多飲および多食が出現した。某医で初めて糖尿病と診断され，経口糖尿病剤を投与されたが，服用は不規則で，食事療法も徹底していなかった。48才，血糖のコントロールが不良のため，同医院でインスリン療法を受けるようになった。52才，全身倦怠感が増強し，約半年間で体重が50kg から42kg に減少し，無欲状態となったため，某病院に入院し，1日1400 Cal の食事療法およびNPH インスリン8単位の治療を受けた。糖尿病のコントロールは良好で，血清Na 148mEq/l，血清K 4.1mEq/l と正常であった。その後もインスリン療法を継続していたが，53才，食事摂取が不規則となり，血糖のコントロールが不良となった。全身倦怠感が増強し，体重も38kg に減少し，再び無欲状態となったため，糖尿病のコントロールを目的に福島県立医大第三内科に紹介され，昭和56年7月24日に入院した。

入院時現症 身長163cm，体重37kg。脈拍92/分，整。血圧120/80mmHg。瞳孔は左右とも非円形で，対光反射は両側とも著しく遅延していた。皮膚はやや乾燥しており，皮膚緊張は軽度低下していたが，浮腫を認めなかった。心拡大なく，心音清。肺に濁音なく，ラ音を聴取せず。腹部は平坦・軟

で、肝・脾・腎のいずれも触知しなかった。表在知覚，位置覚および運動覚に異常はなかったが，両下肢に振動覚の低下を認めた。両上下肢に軽度の強直および振戦があり，膝蓋腱反射ならびにアキレス腱反射は，いずれも両側とも著明に減弱していた。

臨床検査成績（Table 1）血清Na 110 mEq/l，血清浸透圧 220 mOsm/l，尿浸透圧 502 mOsm/l。末梢血，肝機能，血清脂質，血清尿素窒素，血清クレアチニンはいずれも正常。血清尿酸2.5 mg/dl。クレアチニークリアランス 80.3 ml/min。PSP 排泄15分値 25.5%。100g 経口糖負荷試験では，著明な糖尿病型を呈した。眼底 Scott II°。循環血漿量（¹³¹I-ヒト血清アルブミン法）62.9 ml/kgと著明に増加。末梢神経伝導速度（右正中神経）は36 m/sec と著しく遅延していた。胸部レントゲン写真では，肺癌，肺炎ならびに肺結核などの肺疾患を示唆する所見はなかった。頭部CT scanでも，脳腫瘍などの器質的疾患を示す所見はなかった。

内分泌学的検査成績

1) 各種ホルモン含量（Table 2）；早朝空腹，安静臥床時の血漿ADH含量は9.6 pg/ml（血清浸透圧250 mOsm/l）と高値。血漿レニン活性0.1 ng/ml/h，血漿アルドステロン含量2.6 ng/mlといずれも低値を示した。甲状腺ホルモンおよび下垂体ホルモンは，いずれも正常範囲内で，尿中17-OHCS排泄量3.1～4.1 mg/day，17-KS排泄量3.3～3.7 mg/day と正常であった。

Table 1. Laboratory findings.

serum electrolytes		α-fetoprotein	1.6 ng/dl
Na ⁺	110 mEq/l	CEA	2.2 ng/dl
K ⁺	4.0 mEq/l	acid-base balance	
Cl ⁻	82 mEq/l	PaO ₂	93.5 mmHg
serum osmolality	222 mOsm/l	PaCO ₂	32.1 mmHg
urine osmolality	502 mOsm/l	pH	7.431
urine		HCO ₃ ⁻	21.1 mEq/l
glucose	1.24 g/dl	base excess	-2.0 mEq/l
protein	(-)	100g oral GTT	
urobilinogen	(-)	0'	205 mg/dl
bilirubin	(-)	30'	345 mg/dl
ketone bodies	(-)	60'	410 mg/dl
occult blood	(-)	90'	478 mg/dl
pH	7.431	120'	485 mg/dl
specific gravity	1.014	180'	480 mg/dl
sediments	normal	Ccr	80.3 ml/min
WBC	5900 /cmm	PSP(15')	25.5 %
RBC	4.25×10 ⁶ /cmm	circulating plasma volume	62.9 ml/kg
hemoglobin	12.7 g/dl		
hematocrit	37.0 %	motor nerve conduction	
ESR(1h)	1 mm	velocity(rt.median nerve)	
(2h)	2 mm		36 m/sec
GOT	36 K.U.		
GPT	28 K.U.		
LDH	236 Wr.U.		
Al-P	7 K.A.U.		
total bilirubin	0.9 mg/dl		
direct bilirubin	0.7 mg/dl		
triglycerides	46 mg/dl		
total cholesterol	130 mg/dl		
phospholipids	166 mg/dl		
FFA	13.7 mg/dl		
total protein	6.0 g/dl		
BUN	12 mg/dl		
creatinine	0.5 mg/dl		
uric acid	2.5 mg/dl		

Table 2. Endocrinological findings.

ADH	9.6 pg/ml
(serum osmolality 250 mOsm/l)	
PRA	0.1 ng/ml/hr
PAC	2.6 ng/dl
TSH	3.2 μU/ml
T ₃	0.8 ng/ml
T ₄	7.4 μg/ml
GH	5.3 ng/ml
LH	35 mIU/ml
FSH	19 mIU/ml
prolactin	12 ng/ml
ACTH	10 pg/ml
17-OHCS	3.1-4.2 mg/day
17-KS	3.3-3.7 mg/day

2)水負荷試験 (Fig. 1) ; 自由飲水下で, 早朝空腹時に経口的に水負荷 (30ml/kg) を施行した。4 時間までの尿量は水摂取量の18%と著明に減少しており, 1 時間毎に測定した自由水クリアランスは $-1.14 \sim -1.27$ ml/min と負のままであった。血清浸透圧は290 mOsm/l から280 mOsm/l に低下した。これに対し, 血漿 ADH 含量は1.6 pg/ml から28.5 pg/ml へとむしろ上昇し, 血清浸透圧と平行しなかった。

Fig. 1. Water loading test (water 30ml/kg) on admission: The urine volume amounted to only 18% of the loaded water in four hours. The free water clearance did not rise. The serum osmolality declined by 10 mOsm/l. The plasma ADH level did not paralleled to the serum osmolality.

3)水・エタノール負荷試験 (Fig. 2) ; 水負荷試験と同様の条件で, 水30 ml/kg およびエタノール0.45 ml/kg を同時に負荷したところ, 4 時間までの尿量は水摂取量の64%に増加した。自由水クリアランスも $+2.04$ ml/min まで上昇した。血清浸透圧は294 mOsm/l から277 mOsm/l と低下し, 血漿 ADH 含量は8.4 pg/ml から2.5 pg/ml と低下した。

4)等張食塩水負荷試験 (Fig. 3) ; 早朝空腹時に生理的食塩水 (20 ml/kg) を1 時間で点滴静注した。負荷後, 尿量は軽度増加し, 4 時間までの尿量は, 投与食塩水量の43%であった。血清浸透圧は, 等張食塩水の負荷にもかかわらず296 mOsm/l から286 mOsm/l に低下した。血漿 ADH 含量は, 30.2 pg/ml から20.4 pg/ml に軽度低下したが高値のままであった。自由水クリアランスは -2.69 ml/min から -0.62 ml/min と負の値を示した。尿浸透圧は867 mOsm/l から430 mOsm/l と低下したが, 高浸透圧であった。

Fig. 2.

Water-ethanol loading test (water 30 ml/kg, ethanol 0.45ml/kg): The urine volume in four hours amounted to 64% of the loaded water. The free water clearance rose to +2.04 ml/min. The plasma ADH level was suppressed from 8.4 pg/ml to 2.5 pg/ml.

Fig. 3.

Isotonic saline loading test (0.9% saline 20 ml/kg): The serum osmolality dropped by 10 mOsm/l. The plasma ADH level fell from 30.2 pg/ml to 20.4 pg/ml.

5)高張食塩水負荷試験 (Fig. 4); 早朝空腹時に2.5%食塩水12ml/kgを1時間で点滴静注した。4時間尿量は投与食塩水量の38%であった。血清浸透圧は299mOsm/lから311mOsm/lに上昇し、血漿ADH含量は20.8pg/mlから最高27.7pg/mlへと上昇した。尿浸透圧は960mOsm/lから1014mOsm/lと高値であって、自由水クリアランスは-0.88ml/minから-1.50ml/minへと低下した。

臨床経過 (Fig. 5)

入院後、糖尿病に対しては、1日1200Calの食事療法およびレギュラーインスリン18単位の投与を行った。低Na血症に対し高張食塩水の投与を試みたが、尿中Na排泄量はNa摂取量にほぼ相当し、血清Naは131mEq/l以上には上昇しなかった。そこで1日Na摂取量を340mEqと一定にし、水分摂取量を1日800ml以下に制限したところ、水の出納はほぼ0となり、Na出納は正となった。水分摂取制限2週間後には血漿ADH含量は高値のままであったが、血清Naは141mEq/l、血清浸透圧は288mOsm/lと上昇し、いずれも正常範囲内の値となった。また、水制限により、体重は35kgから33kgに2kg減少した。その後、糖尿病に対する食事療法ならびにインスリン療法を継続するとともに、糖尿病性神経障害に対してビタミンB₁、B₆、B₁₂の投与を行った。水制限は徐々に緩和し、入院後約5ヶ月目には自由飲水としたが、血清Na140mEq/l、血清浸透圧280mOsm/l以上を保っていた。しかし、この間の早朝空腹時の血清浸透圧と血漿ADH含量の間には、相関係数 $r=0.09$ と

有意の相関はなかった (Fig. 6)。入院後9ヶ月目には、体重は42kgに増加し、全身倦怠感も軽快した。両膝蓋腱反射およびアキレス腱反射は減弱したままであったが、対光反射は両側とも迅速となり、末梢神経伝導速度 (右正中神経) は47 m/secと著明に改善した。入院後11ヶ月目に水負荷試験を再度施行したところ、4時間までの尿量は水摂取量の94%であって、自由水クリアランスも -1.49 ml/min から $+4.01$ ml/minに上昇した。血清浸透圧は、飲水後一過性に289 mOsm/lから278 mOsm/lへと低下したが、尿の排泄にともない徐々に増加し、286 mOsm/lにまで上昇した。血漿 ADH 含量は前値16.5 pg/ml から4時間後9.0 pg/ml まで低下した (Fig. 7)。

Fig. 4.

Hypertonic saline loading test (2.5% saline 12 ml/kg): The serum osmolality rose to 311 mOsm/l. The plasma ADH level also rose from 20.8 pg/ml to 27.7 pg/ml.

Fig. 5.

Clinical course: After water restriction, the serum sodium and the serum osmolality rose to normal ranges.

Fig. 6.

No relation was recognized between the serum osmolality and plasma ADH levels ($r=0.09$).

Fig. 7.

Water loading test (water 30 ml/kg) after the improvement of the diabetic neuropathy: The urine volume in four hours amounted 94% of the loaded water. The free water clearance rose to +4.01 ml/min. The plasma ADH level was suppressed from 16.5 pg/ml to 9.0 pg/ml.

考 按

本症例は、臨床経過ならびに100g経口糖負荷試験の結果から、糖尿病と診断した。また、低Naおよび低浸透圧血症、尿中Na排泄異常増加、低浸透圧血症に伴う高浸透圧尿、血漿レニン活性の低値ならびに腎機能が正常であったこと、さらに、循環血漿量が著増していたこと、水負荷試験にて自由水クリアランスが常に負であって、4時間尿量が著明に低下していたことより、SIADHと診断した。

SIADHの原因としては、悪性腫瘍からのADH過剰分泌^{1) 11)}の他、肺疾患^{3) 10)}や、頭部外傷、脳腫瘍などの頭蓋内疾患^{4) 7) 9)}、粘液水腫などの内分泌疾患⁶⁾ならびに経口糖尿病剤などの薬物の服用^{5) 13)}があげられているが、原因不明で特発性と考えられるものもある¹²⁾。本症例では、臨床経過、身体所見、胸部レ線、頭部CT scanならびに甲状腺機能より、これら既報のSIADHをきたす原因疾患の存在は否定される。また、経口糖尿病剤は、糖尿病発症初期に一時的に服用したが、低Na血症をきたした時点ではインスリン治療中であったことより、経口糖尿病剤がSIADHの原因とは考えられない。従って、本例は、不明の原因により発症した特発性SIADHと考えられる。

コントロール不良の糖尿病の症例では、血漿 ADH 含量は高値であるが、血漿浸透圧も著明な高値である¹⁴⁾ことより、浸透圧調節機構を介して ADH 分泌亢進をきたすものと考えられる。これに対し、本症例では、血糖値が高値であるにもかかわらず、低 Na 血症および低浸透圧血症を呈し、かつ血漿 ADH 含量は高値であったことより、Zerbe ら¹⁴⁾の報告とは異っている。

血漿浸透圧は、間脳に存在する浸透圧受容体と心房壁に存在する容量受容体を介する下垂体後葉からの ADH 分泌により調節されている。本症例では、水単独の負荷では利尿がなく、エタノールを同時に負荷することによって初めて利尿がみられたことより、視床下部および下垂体後葉における ADH の合成ならびに分泌機能には障害がなく、これらの受容体から視床下部への抑制性線維が障害を受けたことを推測させる。さらに等張食塩水負荷の際に、血漿 ADH が軽度抑制されたことより、容量受容体の反応は、比較的正常に保たれていたと考えられる。従って、本症例では、浸透圧受容体または浸透圧受容体から ADH 分泌細胞への求心性の抑制性神経線維が障害されたものと推測される。また、高張食塩水負荷時の血漿 ADH 含量および尿浸透圧がいずれも上昇し、自由水クリアランスが低下したことより、高浸透圧血症に対する調節機構は比較的よく保たれていたと考えられ、従って本症例では、低浸透圧血症に対する調節障害が主であることを示唆する。

本症例では、糖尿病性神経障害が著明であったこと、ならびに末梢神経伝導速度の改善に平行して水負荷試験の成績が改善したことから、糖尿病により、浸透圧受容体からの求心性神経線維が障害を受け、ADH 分泌細胞への抑制刺激が伝導されなくなり、ADH の不適合分泌をきたしたものと考えられる。

我々の検索によれば、糖尿病に特発性 SIADH を合併した例は、見坊ら⁸⁾により報告された 1 例のみであり、彼らの症例と我々の症例で共通している点は、年齢、性、発症時の体重減少、糖尿病性神経障害の合併などである。しかし、見坊らの症例では、SIADH を発症したと考えられる時期には経口糖尿病薬を服用していたのに対し、我々の症例では、6 年来のインスリン療法の後に SIADH をきたしたこと、また、見坊らの症例では、血漿レニン活性が正常であったのに対し、我々の症例では、血漿レニン活性および血漿アルドステロン含量のいずれも低値を示した点で異っている。見坊らは、病因として、ストレスと過度の飲酒が関係していると推測しているが、我々の症例では、誘因となるようなストレスはなく、飲酒量も少なく、因果関係は認め難い。

Baylis ら²⁾は、インスリン投与による低血糖の際に ADH が上昇することを報告しているが、本例ではむしろ高血糖であったことから、Baylis らの ADH 分泌過剰の機序も考え難い。

神経障害を伴った糖尿病の症例は多数存在するが、本症例のように、低 Na 血症、低浸透圧血症をきたすことはきわめて稀である。しかし、糖尿病により低浸透圧血症が隠蔽される可能性もあり、潜在的な SIADH が、かなり存在することも考えられる。

以上、インスリン治療中の糖尿病において、糖尿病性神経障害によって SIADH を発症し、かつ、神経障害の軽快に伴い SIADH の病態が改善した症例を報告した。我々の検索した限りでは、かかる症例の報告はいまだなく、世界で第一例目と思われる。

結 語

糖尿病のインスリン治療中に、特発性と思われる SIADH を合併したきわめて稀な例を報告した。本例の SIADH は、糖尿病性神経障害のために、ADH 分泌抑制線維が障害を受けたことにより発症したものと考えられる。

文 献

- 1) Bartter, F.C. and Schwartz, W.B.: The syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *Amer. J. Med.*, 42: 790–806, 1967.
- 2) Baylis, P.H. and Heath, D.A.: Plasma-arginine-vasopressin response to insulin-induced hypoglycemia. *Lancet* (II): 428–430, 1977.
- 3) Bryant, D.H.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in infectious pulmonary disease. *Med. J. Austr.*, 1: 1285–1288, 1972.
- 4) Carter, N.W., Rector, F.C.Jr. and Seldin, D.W.: Hyponatremia in cerebral disease resulting from the inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *New Engl. J. Med.*, 264: 67–72, 1961.
- 5) Fine, D. and Shedrovitzky, H.: Hyponatremia due to chlorpropamide: A syndrome resembling inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. *Ann. Int. Med.*, 72: 83–87, 1970.
- 6) Goldberg, M. and Reivich, M.: Studies on the mechanism of hyponatremia and impaired water excretion in myxedema. *Ann. Int. Med.*, 56: 120–130, 1962.
- 7) Haden, H.T. and Knox, G.W.: Cerebral hyponatremia with inappropriate antidiuretic hormone syndrome. *Amer. J. Med. Sci.*, 249: 381–390, 1965.
- 8) 見坊 隆, 中山 眞, 高田一太郎, 増戸 尚, 渡辺 斌: 糖尿病と合併した特発性 SIADH の 1 例. *ホルモンと臨床*, 30: 183–187, 1982.
- 9) Richard, D.E., White, R.J. and Yashon, D.: Inappropriate release of ADH in subdural hematoma. *J. Trauma*, 11: 758–762, 1971.
- 10) Rosenow, E.C., Segar, W.E. and Zehr, J.E.: Inappropriate antidiuretic hormone secretion in pneumonia. *Mayo Clin. Proc.*, 47: 169–174, 1972.
- 11) Schwartz, W.B., Bennett, W., Curelop, S. and Bartter, F.C.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*, 23: 529–542, 1957.
- 12) Skowsky, W.R. and Fisher, D.A.: Intermittent, idiopathic, inappropriate vasopressin secretion in a child. *J. Pediat.*, 83: 62–68, 1973.
- 13) Weissman, P.N., Shenkman, L. and Gregerman, R.I.: Chlorpropamide hyponatremia: Drug-induced inappropriate anti-diuretic-hormone activity. *New Engl. J. Med.*, 284: 65–71, 1970.
- 14) Zerbe, R.L., Vinicor, F. and Robertson, G.L.: Plasma vasopressin in uncontrolled diabetes mellitus. *Diabetes*, 28: 503–508, 1979.
- 15) Zerbe, R., Vinicor, F. and Robertson, G.: Osmoreceptor specificity and the control of vasopressin secretion in man. *Clin. Res.*, 25: 606 (abstract), 1977.

(受付日: 57. 9. 24)