

症例報告

## 術後に重篤な syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone を合併した腓頭部癌の1例

名古屋記念病院外科

武内 有城 福岡 伴樹 高見 秀樹  
村上 弘城 三輪 高也

腓頭部癌切除症例に合併した重症 syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (以下, SIADH) を経験したので報告する。症例は58歳の男性で, 腓胆管合流異常 (Type IIa) に合併した2.2cmの腓頭部癌として, 幽門輪温存腓頭十二指腸切除術 (D<sub>2</sub>, II型再建) を施行した (t3n2M0 Stage IVa)。術後順調に回復していたが, 胃排出遅延の合併から食事開始は遅れていた。術後17日目に細菌性腸炎を合併し, 胃液喪失の予防目的にて proton pump inhibitor (以下, PPI) を使用した。術後29日目に発熱と意識障害から半昏睡を来し, 採血にて血清 Na 104mEq/L と著明に低下し, 精査にて SIADH と診断した。同時に, 敗血症も来しており, 水制限は困難なため, 積極的な Na の補給とフロセミド, 塩酸デメチルクロルテトラサイクリンを使用し, 治療開始後15日目 (術後44日目) に改善した。SIADH は腫瘍や薬剤などの原因にて発症するが, 大手術後に合併したものは極めて重篤になることがあり, PPI 投与も原因となる可能性もあり, 注意を要する。

### はじめに

抗利尿ホルモン分泌異常症 (syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone ; 以下, SIADH) は, 抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone ; 以下, ADH) が血漿浸透圧に対して絶対的あるいは相対的に過剰に分泌されるために起こる水過剰貯留状態で, 希釈性低 Na 血症を主徴とする病態の総称である<sup>1)</sup>。臨床症状は, 血清 Na 濃度によって軽度の疲労感, 食思不振から重篤な中枢神経症状, 昏睡を呈するものまでさまざまであるが, 特徴的な所見に乏しく早期発見は困難なことが多い。今回, 我々は腓癌手術後に重篤な SIADH を合併し, proton pump inhibitor (以下, PPI) の使用が増悪させた可能性があるまれな症例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 58歳, 男性

主訴: 上腹部痛

既往歴: 40歳代, 胃潰瘍。

家族歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 胃潰瘍にて H2 ブロ ッ カ ー (ガスター<sup>®</sup>) 内服中であったが, 2002年4月頃から上腹部痛があり近医再診した。その際, 血清アミラーゼ値が764IU/L と上昇しており, 精査にて腓頭部腫瘍の疑いにて手術目的に当院紹介入院となった。

入院時現症: 身長159cm, 体重50kg, 血圧120/80mmHg, 脈拍70回/分, 整, 貧血, 黄疸なく, 腹部は平坦および軟で, リンパ節などの腫脹は認めなかった。

入院時血液検査所見: RBC  $362 \times 10^4/\mu\text{L}$ , Hb 12.5g/dL と軽度の正球性貧血を認め, 血清アミラーゼ値は336IU/L と軽度上昇し, エラスターゼ1およびトリプシンも高値であった。CA19-9 412.8U/mL, DUPAN-II 180U/mL は上昇していたが, CEA は5.0ng/mL で正常上限であった。電解質は, 血清 Na 140mEq/L, 血清 Cl

<2008年12月17日受理>別刷請求先: 武内 有城  
〒468-8520 名古屋市天白区平針4-305 名古屋記念病院外科

103mEq/Lと正常であった (Table 1).

入院後経過：腹部造影CTにて膵頭部に約1.5cmの造影されない不整形の腫瘤と、そこより末梢側の主膵管の拡張を認め、周囲への浸潤やリンパ節の腫大は認めなかった (Fig. 1a, b). MRCPおよびERCPにて、膵胆管合流異常 (Type IIa)と合流部より末梢の主膵管の途絶を認め、膵頭部癌と診断した (Fig. 1c). EUSや血管造影検査にても軽度門脈の圧排所見のみで他への転移も認めなかったため、膵頭部癌として同年5月に手術を施行した.

手術および病理組織学的検査所見：術中USに

て約2.2cmの膵腫瘤を確認し、針生検にて中分化型腺癌であった。膵被膜を超えて腫瘤は露出し、周囲リンパ節も軽度腫大していたため、D2郭清とともに幽門輪温存膵頭十二指腸切除術 (II型再建)を施行した。門脈外膜への浸潤が疑われたため、浸潤の疑われた外膜を一部合併切除して欠損部を縫縮し、同部を中心に術中照射 (30Gy)を施行した。手術時間8時間30分、術中出血量800mL。病理組織学的検査結果は中分化型管状腺癌、Ph, TS2, INF $\gamma$ , ly<sub>1</sub>, v<sub>1</sub>, ne<sub>1</sub>, mpd(-), s(+), rp(+), ch(-), du(-), pv(-), a(-), pl(-), pcm(-), bdw(-), dpm(+), t<sub>3</sub>N<sub>2</sub>M<sub>0</sub> Stage IVa R<sub>1</sub>で、門脈浸潤は病理組織学的には認めなかった。

術後経過：術後は順調に経過し、縫合不全や感染などの合併は認めなかったが、胃排出遅延を認め、胃瘻チューブよりの胃液の逆流が継続していた (1,000~1,500mL/日)。そのため、脱水予防として乳酸リンゲル液の輸液とH2ブロッカー (ガスター<sup>®</sup>)の静注を併用して、手術時作成した腸瘻チューブより経腸栄養を施行し、経口摂取は開始していなかった。

Table 1 Laboratory data on admission

WBC	6,800 / $\mu$ L	AST	22 IU/L	T-P	7.5 g/dL
RBC	385 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	ALT	20 IU/L	ALB	4.2 g/dL
Hb	13.0 g/dL	ALP	280 IU/L	BUN	13 mg/dL
Ht	38.7 %	LDH	281 IU/L	Cr	0.9 mg/dL
PLT	28.6 $\times$ 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	$\gamma$ -GTP	35 IU/L	Na	140 mEq/dL
CRP	0.4 mg/dL	T-Bil	0.3 mg/dL	K	4.1 mEq/dL
CEA	5.0 ng/mL	D-Bil	0.1 mg/dL	Cl	103 mEq/dL
CA19-9	412.8 U/mL	Amylase	336 IU/L	GLU	83 mg/dL
DUPAN-II	180 U/mL	Erastase I	5,000 ng/dL $\uparrow$		
		Trypsin	900 ng/dL $\uparrow$		

Fig. 1 Abdominal enhanced CT revealed the pancreas head cancer (black arrow head, b) and the dilatation of the peripheral main pancreatic duct (white arrow head, a). ERCP showed the obstruction of the main pancreatic duct with pancreaticobiliary maljunction (white arrow, c).

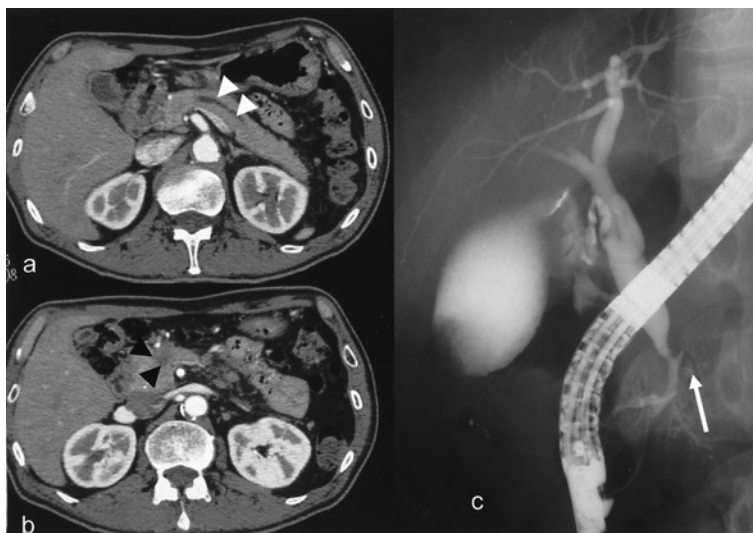


Table 2 Criteria for SIADH

	Our Case
1. Low serum osmolality → Hyponatremia (sodium < 135mEq/L) →	220mOsm/L (270-295) 104mEq/L (135-145)
2. Elevated urinary sodium level (> 20mEq/L) →	87mEq/L
3. Urine osmolality > Serum osmolality →	601mOsm/L > 220mOsm/L
4. Normal renal and adrenal function →	Ccr 81mL/min cortisol 19.2μg/dL (4.0-18.3) <u>ACTH 6.5pg/mL (7.4-55.7)</u> ADH 1.8ng/mL (0.3-3.5)
5. Measurable serum ADH level →	

( ) normal range

術後17日目に38.4℃の発熱を認め、その後4～5回/日の水様性下痢を認めた(便培養にて病原性大腸菌)。胃液の喪失を予防する目的にてPPI(オメプラール®)静注し、乳酸リンゲル液にて体液喪失分を補正していたが、術後21日目に再び38.4℃の発熱を認めて採血検査を施行したところ、血清Na値が109mEq/Lと著明に低下していた。臨床経過からは胃瘻からの逆流と下痢、発熱によるNaの喪失を疑い、10%NaClとともに乳酸リンゲル液を主体とした輸液を追加し、術後26日目に一旦血清Na値は118mEq/Lまで改善した。しかし、術後29日目に再び高熱40.4℃から意識レベルの低下を来して半昏睡の状態となり、この時点で血清Na値は104mEq/Lと著明に低下しており、SIADHが強く疑われ、フロセミドの投与を行った。他に、低Na血症による症状として強い口渇および嘔気、食思不振と手足のしびれなどが出現していた。また、血液培養にて病原性大腸菌が検出され、細菌性腸炎から敗血症の合併を疑い、イミペナム/シラスチンナトリウム(チエナム®)の投与も行った。最終的に、診断基準<sup>1)2)</sup>をすべて満たしていたことからSIADHと診断したが(Table 2)、全身状態の悪化から水制限は困難であり、積極的Naの補給と同時に塩酸デメチルクロルテトラサイクリン(レダマイシン®)を術後31日から併用して、SIADH治療開始後15日目(術後44日目)に血清Na値は安定し改善を認めた。意識状態の改善と同時に胃排出遅延も改善し、術後

39日目より経口摂取も開始でき、胃瘻、腸瘻チューブも術後44日目に抜去できた(Fig. 2)。頭部MRIおよび胸部CTにて、特に頭蓋内および胸部病変は認めなかった。

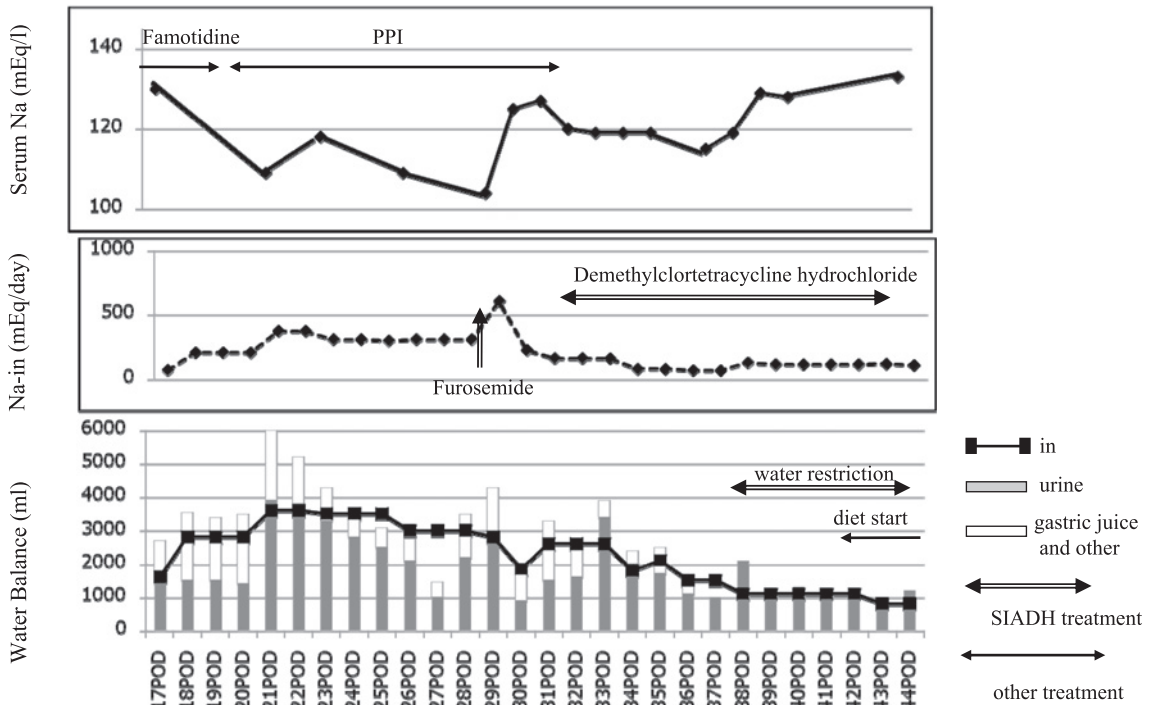
最終的に、補助療法として慎重に塩酸ゲムシタピン(ジェムザール®)による化学療法を1クール施行して、術後66日目に退院となった。その後、局所再発から術後18か月に癌死となったが、末期で全身状態の悪化とともにSIADHが再燃したものの、再発時および化学療法の継続中にSIADHの再燃は認めなかった。

### 考 察

SIADHは、1957年にBarterら<sup>1)</sup>が肺癌による異所性ADH産生腫瘍の2例を報告し、1967年にさらに詳細な検討を加えて定義した症候群である。その機序は、中枢神経系の腫瘍や炎症、薬剤などのストレスによる視床下部からのADHの分泌異常によって、集合管での水の再吸収が促進されることと、循環血液量の増加によりレニン-アンジオテンシン系が抑制されることで、腎臓からのNa排泄が促進されることにより発症する。その他に、腫瘍による異所性のADH産生、薬剤などによるADHの効果増強などが原因とされているが、特発性の症例も報告されている<sup>3)</sup>。今回の我々の症例は、Table 2に示したようにSIADHの診断基準はすべて満たしており、著明な血清Na値の低下にも関わらず、血清ADHは測定感度を超えていた。さらに、脱水や浮腫もなく、術前の腎機能や心機能も問題なかったことからSIADHと診断した。

SIADHの原因として、悪性腫瘍による報告は、肺癌など非消化器癌が大半であるが、我々の症例のような腭癌も報告がある<sup>4)~6)</sup>。我々が医学中央雑誌にて「SIADH」「悪性腫瘍」をキーワードとして検索したところ、悪性腫瘍に合併したSIADHが1983年1月から2007年12月までに学会報告も含めると279例あり、腫瘍に随伴した異所性ADH産生が疑われるものが203例、そのうち肺癌152例(74.9%)、特に肺小細胞癌115例と最も多く、消化器腫瘍29例(14.3%)、内訳は食道8例、胃4例、結腸・直腸4例、肝臓5例、膵臓7

Fig. 2 Clinical course with serum Na level, Na intake and water balance.



例、胆嚢1例であった。化学療法に合併したものの59例、腫瘍術後15例、その他2例であった (Table 3)。これらの報告でも、ADH産生腫瘍で治療が奏効して腫瘍が縮小または切除された症例は、SIADHが軽快または治癒していた。このことから、我々の症例は、腺癌の根治切除後2週間以上経過してからの発症と、最終的に腺癌の再発にても再燃しなかったことより、腺癌によるSIADHは否定的と考えられた。また、SIADH発症後に施行した脳MRIおよび胸部CTにて、他に腫瘍や転移、さらに炎症病変も認めなかったことから、中枢神経や胸部病変によるADH分泌調節機構の障害によるSIADHも否定された。

その他の原因として、薬剤は抗悪性腫瘍薬、向精神薬、抗痙攣薬、抗利尿薬があり、これらは早期に診断し、薬剤の投与を減量または中止する必要がある。SIADHの原因となる抗悪性腫瘍薬としては、シスプラチンやサイクロフォスファミドなどに注意を要するが<sup>87)</sup>、塩酸ゲムシタビンによると考えられるSIADHも報告されている<sup>8)</sup>。今回、

SIADH発症時には、これらの薬剤は使用しておらず、軽快後に補助および再発治療として塩酸ゲムシタビンを使用したが生じたがSIADHの再燃は認めなかった。我々が使用した薬剤の中では、PPIによるSIADHまたは高度の低Na血症が1992年以降7例報告されており、PPIの腎臓のNa<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>共輸送系トランスポーターへの影響も示唆されている<sup>9)10)</sup>。本邦でも2例の低Na血症の報告から、PPI (オメプラール<sup>®</sup>)の添付文書には副作用として注意書きがある。我々の症例でも低Na血症が発症した段階で、胃液によるNaの喪失を疑い、H2ブロッカーからPPIに変更したことで結果的にSIADHを助長した可能性も高いと思われる。

術後の低Na血症の原因として、腎不全や心不全による細胞外液量の増加(溢水)がない場合には、third spaceへの移行や消化管またはドレーンからの喪失による細胞外液量の減少が最も考えられる。特に、大手術のあとは術中の体液バランスの異常を戻すために、ホルモンなどのいろいろな因子が複雑に関係しており、もともとの心臓、腎

**Table 3** Reported cases of SIADH with malignant tumor in Japan  
by Japanese Centra Revuo Medicina (1983 ~ 2007)

Tumor	203	Chemotherapy	59
Lung	152 (74.9) *1	Platinum-based	48
SCLC*2	115 (56.7)	Others	11
Others	37 (18.2)		
Digestive organ	29 (14.3)	Post-operative	15
Esophagus	8 (3.9)	Others	2
Stomach	4 (2.0)		
Colon/Rectum	4 (2.0)		
Liver	5 (2.5)		
Pancreas	7 (3.4)		
Gallbladder	1 (0.5)		
Others	22 (10.8)	Total	279

\*1 % of tumor cases \*2 Small cell lung carcinoma

臓などの機能も一時的に低下することからも、低 Na 血症を来しやすい状態にあるといえる。さらに、ストレスや疼痛、薬剤などの使用により、ADH の分泌そのものが亢進している可能性もあり、SIADH の準備状態にあるとも考えられる<sup>11)12)</sup>。これらの状況から、Ellison らは周術期に生理食塩水の投与による等張液と NaCl の補給を推奨している<sup>13)14)</sup>。

また、特に幽門輪温存睪頭十二指腸切除術後は、切除、剥離範囲が広いために third space への水分貯留も多く、ドレーンよりの排液も多く、術後も循環血液量を保つためにも多くの輸液が必要となる。さらに、この術式においては胃排出遅延と呼ばれる手術操作と迷走神経切断に伴う蠕動低下および幽門輪の浮腫による胃蠕動と排出能の低下があり、胃痙よりの胃液の排出も多く、胃液に含まれる Na の喪失が大量となることもある<sup>15)</sup>。実際、我々の症例でも 1 日 1,500mL の胃液の排出があり、経口摂取の開始も困難であった。このように、大手術後、特に幽門輪温存睪頭十二指腸切除は低 Na 血症が起こりやすい環境にあり、胃排出遅延が発生した場合には十分な Na を含んだ輸液による循環血液量の維持が必要となる。また、我々の症例は病原性大腸菌による感染性腸炎も合併して下痢の回数も増加しており、腸管の浮腫とともにさらに循環血液量の減少と Na の減少の要因が重なっており、これらによって SIADH の診断が遅

れた。

SIADH の治療は、まずは水制限であり、1 日の水分摂取量を 500~1,000mL を超えないように制限する必要がある。さらに、経口摂取が可能な場合には 1 日 10g (171mEq) 以上の NaCl 摂取を行う。難治性の場合には、保険適応外だが、塩酸デメチルクロルテトラサイクリンを 600~1,200mg の内服が推奨されている。我々の症例のような意識障害を伴う、血清 Na 値 120mEq/L 以下の高度低 Na 血症の場合には、早急に Na を補正する必要があり、積極的に 3% の高張食塩水の投与と必要に応じてループ利尿剤(フロセミド)を併用する。ただし、急速な Na の補正は橋中心髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis) を来すので、1 日 8~10mEq/L 以下の補正として、血清 Na 値が 125 mEq/L に達したところで水制限などに切り替える<sup>13)14)16)17)</sup>。最近、バゾプレッシン V2 受容体拮抗薬であるモザバプタン (フィズリン<sup>®</sup>) が承認発売となり、その有用性ととも異所性 ADH 産生腫瘍に対する保険適応もあり、水制限が無効な SIADH の標準治療となるものと思われる<sup>18)</sup>。

## 文 献

- 1) Barter FC, Schwartz WB: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* **42**: 790—806, 1967
- 2) 加藤 譲: バゾプレッシン (ADH) 分泌異常症. 厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する調査研究班平成 13 年度総括研究事業報告書. 厚生労働省, 東京, 2002, p29—31
- 3) 石川 三衛: 【DATA で読み解く内科疾患】腎臓 SIADH. *総合臨* **56**: 1350—1353, 2007
- 4) 猪木正之: 睪癌に ADH 分泌異常症候群 (SIADH) を合併した一例. *Geriatr Med* **28**: 275—279, 1990
- 5) 平井裕一, 尾崎 勇, 工藤幹彦: SIADH を示した睪癌の一症例. *八戸病医誌* **10**: 35—39, 1987
- 6) Sean H, Nishida K, Tokeshi J: A rare case of a pancreatic tumor in association with the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Hawaii Med J* **66**: 158—160, 2007
- 7) 内田洋一郎, 木下浩一, 田中具治ほか: CDDP が誘因と考えられた SIADH を発症した消化器癌 FP 療法 の 2 例. *日消外会誌* **37**: 1588—1593, 2004
- 8) 山川 潤, 安藤 稔: 塩酸ゲムシタピンにより抗利尿ホルモン分泌不適切症候群を呈した腎盂腫瘍治療後の症例 (会議録). *日腎臓会誌* **48**: 620,

- 2006
- 9) Brewster UC, Perazella MA : Proton pump inhibitors and the kidney : critical review. *Clin Nephrol* **68** : 65—72, 2007
  - 10) Fort E, Laurin C, Baroudi A et al : Lansoprazole-induced hyponatremia. *Gastroenterol Clin Biol* **24** : 6—7, 2000
  - 11) 高木 崇, 行平恵子, 衛藤健志ほか : 手術後にみられた SIADH (ADH 不適切分泌症候群)—当科に紹介された3症例の検討—。 *大分病医誌* **29** : 88—91, 2000
  - 12) DeVita MV, Gardenzwartz MH, Konecky A et al : Incidence and etiology of hyponatremia in an intensive care unit. *Clin Nephrol* **34** : 163—166, 1990
  - 13) Ellison DH, Berl T : Clinical practice. The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* **356** : 2064—2072, 2007
  - 14) 御手洗 哲也 : 電解質異常. *日内会誌* **88** : 2400—2406, 1999
  - 15) Yamaguchi K, Tanaka M, Chijiwa K et al : Early and late complications of pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy in Japan. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* **6** : 303—311, 1999
  - 16) 柴垣 有吾 : ナトリウム (Na) 代謝異常の診かた. *日医新報* **4369** : 57—64, 2008
  - 17) 又吉康俊 : 尿崩症・抗利尿ホルモン分泌異常症 (SIADH) 患者の輸液管理. *救急集中治療* **19** : 207—214, 2007
  - 18) Schrier RW, Gross P, Gheorghide M et al : Tolvaptan, a selective oral vasopressin V<sub>2</sub>-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* **355** : 2099—2112, 2006

### A Case of Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Complicated after Surgery for Pancreatic Head Cancer

Yuuki Takeuchi, Tomoki Fukuoka, Hideki Takami,  
Hiroki Murakami and Takaya Miwa  
Surgical Service, Nagoya Memorial Hospital

We report the complication of severe syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in a 58-year-old man with pancreatic head cancer with pancreaticobiliary maljunction. We conducted pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy (D2, type II rebuilding, t3n2M0 Stage IVa), after which the man recovered, but suffered delayed oral intake due to a delayed gastric emptying. He suffered bacteriologic enteritis and was given a proton pump inhibitor (PPI) to prevent gastric juice loss on postoperative day (POD) 17. On POD 29, he suffered pyrexia and disturbance of consciousness developing into a semicomatose state. Detailed examinations showed him to be severely hyponatremic with serum sodium levels of 104mEq/L yielding a diagnosis of SIADH. Because of sepsis, water restriction was difficult, so we treated his SIADH by forced supplementation of sodium with furosemide and demethylchlortetracycline hydrochloride. He recovered on POD 44, i.e., day 15 after SIADH treatment was started. SIADH is caused, for example, by a tumor or medication, and requires caution in treatment, because it is difficult to diagnose early and it worsens after major surgery. This finding also suggests the possibility of PPI influence in SIADH development.

**Key words** : SIADH, pancreatic head cancer, postoperative complication

[*Jpn J Gastroenterol Surg* **42** : 522—527, 2009]

**Reprint requests** : Yuuki Takeuchi Surgical Service, Nagoya Memorial Hospital  
4-305 Hirabari, Tenpaku-ku, Nagoya, 468-8520 JAPAN

**Accepted** : December 17, 2008