

## IL-6の上昇により抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を 発症したと考えられた関節リウマチの1例

高知大学医学部内分泌・代謝腎臓内科

太田喜久子 公文義雄 石橋綾子 高尾俊弘 橋本浩三

**概要** 症例は78歳、女性。関節リウマチの加療中、全身倦怠感に続き、意識障害が出現し、検査にて膿尿、低Na血症を認めた。抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIADH）及び尿路感染症と診断し、水制限、抗生剤投与を行い、意識障害及び低Na血症は消失した。経過中低Na血症時に血清IL-6の一過性の上昇を確認した。尿路感染によるIL-6増加がSIADH発症の原因であると考えられ、文献的考察を加え報告する。〔日内会誌 93：1622～1624, 2004〕

**Key words** : SIADH, Rheumatoid arthritis, IL-6, inflammation

### 症 例

**患者**：78歳、女性。主訴：全身倦怠感、食欲不振。既往歴：44歳子宮筋腫手術。現病歴：35歳時関節リウマチ（RA）と診断され、以降ステロイド、抗リウマチ薬内服にて治療を受けていた。最近5年間は内服の変更はなくCRP 1mg/dl前後で経過していた。2002年8月16日全身倦怠感ならびに食欲不振が出現したため入院した。

入院時現症：体温 36.6度、意識清明、胸腹部異常所見なし、神経学的異常なし、両側手指、手首、肘、膝、足関節に圧痛と変形を認めた。入院時検査成績：Hb 10.5g/dl, RBC 353万/ $\mu$ l, Plt 26.9万/ $\mu$ l, WBC 4,300/ $\mu$ l, 血清：Na 133mEq/l, K 4.0mEq/l, CRP 2.2mg/dl, RAHA 85.6IU/ml。入院後も食欲不振は持続し経口摂取が少量であったため、維持輸液（1,000～1,500ml/日）を施行し、尿量は約1,000ml/日であった。第5病日に37.4度の発熱ならびに傾眠を認めた。第5病日検査成績；検尿沈渣：RBC 1～4/HPF, WBC 50～99/HPF, CBC：WBC 25,300/ $\mu$ l, 肝腎機能：異常

なし、血清：Na 105mEq/l, K 4.4mEq/l, 尿中Na 78mEq/day, CRP 17.9mg/dl, ADH 6.7pg/ml, Posm 242mosm/kg, Uosm 254mosm/kg, 副腎機能検査：ACTH 17pg/ml, cortisol 21.3 $\mu$ g/dl, 迅速ACTH負荷試験：コルチゾール及びアルドステロン正常反応。CEA, SCC, ProGRP基準範囲内、頭部、胸腹部CT検査：異常なし。

### 臨床経過

プレドニゾン 2.5mg/日服用中であったが、副腎皮質機能低下は認めず、腎機能は正常であり、SIADHによる低Na血症と診断した。尿路感染症を合併しており、水制限に加え抗生剤投与を行った。意識障害及び膿尿、CRP高値、低Na血症は消失し退院した。その後SIADHの再発はない。

本例はSIADHと尿路感染症を合併し、経過中低Na血症とCRPが鏡像的に推移したため、サイトカインがSIADHの原因となった可能性を考え、経過中の血清IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ を測定した。IL-1 $\beta$ とTNF $\alpha$ は基準範囲内であったが、IL-6

〔平成15年6月8日 第88回四国地方会推薦〕

SIADH caused by elevated IL-6 in an elderly patient with rheumatoid arthritis.

Kikuko Ota, Yoshitaka Kumon, Ayako Ishibashi, Toshihiro Takao and Kozo Hashimoto : Department of Endocrinology, Metabolism and Nephrology, Kochi Medical School, Kochi University, Kochi.

表 1. 臨床経過

	入院時	意識障害 (第 5 病日)	改善後 (第 10 病日)	改善後 (第 30 病日)
CRP (mg/dl)	2.2	17.9	0.3	0.4
血清 Na (mEq/l)	133	105	134	137
ADH (pg/ml)	—	6.7	—	1.3
IL-6 (pg/ml)	6.9	24.1	—	12.6
IL-1 $\beta$ (pg/ml)	—	< 10	—	< 10
TNF $\alpha$ (pg/ml)	—	< 5	—	< 5

サイトカイン基準値：IL-6 < 4, IL-1 $\beta$  < 10, TNF $\alpha$  < 5

表 2. 慢性関節炎経過中に SIADH を合併した報告例

	Case 1	Case 2	Case 3	本例
原疾患	偽痛風	関節リウマチ	関節リウマチ	関節リウマチ
年齢 / 性	66 歳 / 男	70 歳 / 女	73 歳 / 女	78 歳 / 女
血清 Na (mEq/l)	121	111	105	105
ADH (pg/ml)	6.6	4.0	8.6	6.7
血中サイトカイン	IL-6 上昇	不明	不明	IL-6 上昇
感染症の有無	不明	帯状疱疹	尿路感染症 敗血症	尿路感染症
ステロイド服用	不明	プレドニゾン 5 mg	プレドニゾン 2.5 mg	プレドニゾン 2.5 mg
SIADH の治療	水制限	水制限 抗ウイルス剤	水制限 抗生剤	水制限 抗生剤
SIADH の経過	改善	改善	改善	改善
文献	(5)	(6)	(6)	—

はCRPと同様に変動し意識障害時には高値であった(表1)。

### 考 察

本例のSIADHの原因には、悪性腫瘍や薬剤の関与は否定的であり、高IL-6血症が関与した可能性が高い。炎症性サイトカインがADH分泌を促進することが明らかにされ<sup>1)</sup>、特にIL-6はヒト<sup>2)</sup>でもモデル動物<sup>3)</sup>でも確認されている。しかしRA患者においては炎症性サイトカインが増加し、ADH分泌が亢進していると報告されている<sup>4)</sup>が詳細は不明である。本例はRAによる慢性炎症に加え、尿路感染による急激かつ相加的なIL-6の上昇がSIADH発症の原因となったと推察される。

慢性関節炎の経過中にSIADHを合併した既報の3例<sup>5,6)</sup>と本例の臨床像を表2に示す。いずれも本邦高齢者であり、3例はステロイド内服中に

感染症を契機にSIADHを発症した等類似点がある。背景として、①高齢者では腎の濃縮力の低下があり、刺激に対しADHの分泌過剰があること<sup>7)</sup>、②慢性炎症及びステロイド服用下では炎症時の視床下部-下垂体-副腎系の反応不良があり、炎症による高サイトカイン血症が遷延しやすいことを考慮すると理解しやすい。しかし、本例の如きSIADH症例は稀であり、背景因子や発症の十分条件を明確にするには多くの類似症例の集積が待たれる。

関節リウマチ患者は、時に高齢で、ステロイドを服用しており感染症を合併しうる。このような条件ではSIADHの発症に留意すべきである。

### 文 献

- 1) Moses AM: Editorial: comments on some clinical impli-

- cations of the release of adrenocorticotropin and vasopressin by interleukin-6 and other cytokines. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 932-933, 1994.
- 2) Mastoracos G, et al : Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation and stimulation of systemic vasopressin secretion by recombinant interleukin-6 in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 79 : 934-939, 1994.
  - 3) Raber J, et al : Modulation of hypothalamic-pituitary-adrenal function by transgenic expression of interleukin-6 in the CNS of mice. *J Neurosci* 17 : 9473-9480, 1997.
  - 4) Chikanza I, et al : Perturbations of arginine vasopressin secretion during inflammatory stress. Pathophysiological implications. *Ann NY Acad Sci* 917 : 825-834, 2000.
  - 5) Murakami T, et al : Hyponatremia in a patient with chronic inflammatory disease. *Intern Med* 37 : 792-795, 1998.
  - 6) Furuta E, et al : Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in elderly patients with rheumatoid arthritis associated with infections : report of two cases. *Intern Med* 35 : 478-481, 1996.
  - 7) Ishikawa S, et al : Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J* 43 : 101-108, 1996.
-