

水頭症に起因する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が疑われた犬の1例

誌名	日本獣医師会雑誌 = Journal of the Japan Veterinary Medical Association
ISSN	04466454
巻/号	6612
掲載ページ	p. 870-873
発行年月	2013年12月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council
Secretariat



水頭症に起因する抗利尿ホルモン不適合分泌症候群が 疑われた犬の1例

亀島 聡[†] 大寺貴子 神前卓司

大阪府 開業 (ワールド動物病院: 〒592-0012 高石市西取石1-9-9)

(2012年11月26日受付・2013年8月13日受理)

要 約

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, 以下 SIADH) は、頭蓋内疾患などの基礎疾患に続発し、抗利尿ホルモンの不適合分泌が起こり、低ナトリウム (Na) 血症、血漿浸透圧の低下、尿中 Na 排出量の増加などを生じる小動物領域ではきわめてまれな病態である。今回、ドーム様の頭蓋形状と特有の症状を呈したトイ・プードルに遭遇し、その病態を精査した。その結果、本症例では、顕著な低ナトリウム血症や血漿浸透圧の低下をはじめ、種々の検査成績が SIADH の診断基準をほぼ満たしていると考えられた。また、特有の頭蓋形状は MRI 検査で、水頭症によることが判明した。以上の所見より、本症例は水頭症に起因する SIADH であることが強く示唆された。——キーワード: 水頭症, 低ナトリウム血症, 抗利尿ホルモンの不適合分泌。

----- 日獣会誌 66, 870~873 (2013)

抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH) は、小動物領域において報告例が少なく、頭蓋内疾患 [1-3] や犬糸状虫症 [4] 及び肝疾患 [5, 6] が原因となり生じるまれな症候群である。

SIADH の犬は血漿浸透圧が低値を示しているのにも関わらず、抗利尿ホルモン (antidiuretic hormone, 以下 ADH) が過剰に分泌されるか、あるいは腎臓尿管の ADH に対する感受性が増加する [7] ために、腎尿管における水再吸収量が増加し [8]、循環血液量の二次的な増加に起因して低ナトリウム (Na) 血症を生じること [9, 10] が報告されている。この低 Na 血症の重篤度に応じて、嗜眠、食欲不振、嘔吐、衰弱、筋線維束攣縮、見当識障害、虚脱発作、昏睡などの症状が誘発されることが明らかにされている [11]。

今回、持続的な低 Na 血症を呈する症例に遭遇し、その鑑別診断を行ったところ、SIADH を疑う所見が得られたので、その概要を報告する。

症 例

症例は、11カ月齢、体重1.98kgのトイ・プードル、未避妊雌で、反復する振戦を主訴として、若干多い飲水量及び尿量の稟告で来院した。

本症例は、日常的に間欠性全身性の振戦を呈していた

が、第1病日は特に重度で、腰萎様のふらつきも確認された。症例は、水頭症を疑うようなドーム様の頭蓋を有しており、来院時、歩様は軽度の測定過大を認めたが、診察中には重度な振戦やふらつきは認められなかった。院内で半日預かり、経過を観察したが、低 Na 血症は持続していたものの、症状に変化が認められなかったため、帰宅させ、経過を観察することとした。なお、症例の口腔粘膜は適度に湿潤し、皮膚つまみテストも正常範囲内であるなど外見上の脱水徴候は認めなかった。

第1病日の血液生化学検査では、Na: 120mmol/l, K: 3.4mmol/l, Cl: 84mmol/l, 浸透圧: 256mOsm/kg と電解質及び血漿浸透圧の低値が認められたが、他の項目には異常が認められなかった (表)。X線検査では、頭部X線においてややスリガラス様の所見が認められたが、胸部及び腹部に異常所見は認められなかった。また、腹部及び心臓のエコー検査では異常が認められず、頭蓋内の超音波検査では病変を描出できなかった。

第3病日では、Na: 116mmol/l, K: 2.6mmol/l, Cl: 83mmol/l で、第1病日よりやや低い傾向を示したが、臨床症状には変化が認められなかった。血清総サイロキシン (T4) 濃度の測定と副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 刺激試験を実施したところ、T4 は 1.9mg/dl,

[†] 連絡責任者: 亀島 聡 (ワールド動物病院)

〒592-0012 高石市西取石1-9-9 ☎072-264-2250 FAX 072-265-6235 E-mail: rookies_ah@yahoo.co.jp

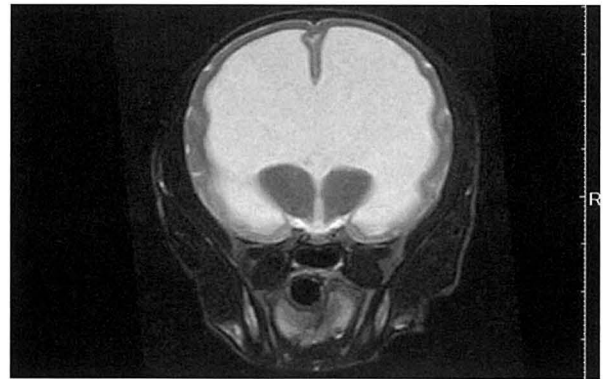
表 初診時及び第10, 第500病日の血液検査及び尿検査

血液検査	第1病日	第10病日	第500病日	参考基準値*
WBC (μl)	9600	—	7600	6000~17000
PCV (%)	41	—	44	37.0~55.0
BUN (mg/dl)	10.0	—	15.6	10.0~28.0
CRE (mg/dl)	0.2	—	1.0	0.5~1.5
GLU (mg/dl)	117	—	101	65~118
TP (g/dl)	6.2	—	6.2	5.4~7.1
ALT (IU/l)	18	—	102	21~102
NH ₄ (mg/dl)	32	—	96	19~120
Ca (mg/dl)	9.2	—	9.1	9.0~11.3
P (mg/dl)	4.8	—	4.6	2.6~6.2
Na (mmol/l)	120	119	132	141~152
K (mmol/l)	3.4	3.0	4.4	4.37~5.35
Cl (mmol/l)	84	85	100	105~115
T-Chol (mg/dl)	304	—	252	135~270
TG (mg/dl)	66	—	164	20~112
浸透圧 (mOsm/kg)	256	—	275	292~321
ADH (pg/ml)	—	13.1	—	1.4~9.9**
尿検査				
Na (mmol/l)	—	—	66	5.4~10.0
浸透圧 (mOsm/kg)	—	—	690	63~118

* 血中濃度基準値：獣医内科学小動物編，文永堂出版，東京（2005）を参照

尿中濃度基準値：Kirschenbaum MAら [13] を参照

** Kang MHら [5] を参照



A 冠状断像



B 矢状断像

図 頭蓋内のMRI画像 (T2強調画像). 側脳室における明らかな脳脊髄液の貯留が確認できる

コルチゾールはPreが2.1mg/dl, Postが21.5mg/dlであった。

第10病日においては、電解質濃度と臨床症状に変化が認められなかったが、血中ADH濃度を測定したところ、13.1pg/mlであった。この値は院内で飼育されている健常犬2頭の検査値 (2.14pg/ml及び3.29pg/ml) と比較して高値であった。

第108病日に実施したMRI検査では、側脳室内に多量の液体の貯留が認められ、また、脳溝の存在は観察することができた (図)。なお、このときの電解質濃度は、Na : 113mmol/l, K : 3.3mmol/l, Cl : 82mmol/lであった。

第500病日においては、当初認められた振戦及びふらつきなどの症状は改善し、多飲も消失したとのことであった。血液生化学検査では、血中電解質濃度 Na : 132mmol/l, K : 4.4mmol/l, Cl : 100mmol/l及び血漿浸透圧275mOsm/kgと、依然として低Na血症、低血漿浸透圧の状態であった。また、尿検査の結果は、尿中Na : 66mmol/l, 尿浸透圧 : 690mOsm/kgであった。現在、本症例に振戦、ふらつきなどの臨床症状は認められないため、無処置で経過を観察している。

考 察

SIADHは、人では難病の一つであり、中枢神経系の異常 (外傷、脳炎、髄膜炎、腫瘍、脳外科後の出血など)、呼吸器疾患 (肺炎、肺結核、肺アスペルギルス症)、悪性腫瘍 (肺小細胞癌、膵癌、前立腺癌、腎癌など) 及び薬剤の副作用 (カルバマゼピン、ピンクリスチン、クロフィブレートなど) などが原因となり生じる。その病態や対症療法が明らかにされ始めた近年、動物、特に犬における本症の存在が報告され始めているが [1-5]、その数はきわめて少ない。

SIADHを診断する上で重要なことは、鑑別疾患を除外する [1, 6] とともに、SIADHの診断基準を満たすことである。また、診断基準として、Brofmanら [2] は、①低血漿浸透圧及び低Na血症があること、②低Na血症でありながら、尿中への持続的なNa排出があること (>40mmol/l)、③低血漿浸透圧の状態でありながら、尿浸透圧が高値であること (>100mOsm/kg)、④脱水徴候を認めないこと、⑤腎機能低下を認めないこと、⑥副腎皮質機能低下症・甲状腺機能低下症などの内分泌異常が存在しないこと、⑦水制限に反応し、低Na血症が改善すること、などを挙げている。

本症例における、低Na血症及び低血漿浸透圧は、心性多飲、消化器疾患、糖尿病、肝疾患、うっ血性心不全及び高脂血症や高蛋白質血症に伴う見かけ上の低Na血症との鑑別が必要であるが、いずれも各種の臨床検査成績から、それらを除外できるものと考えられる。また、著者の知るかぎり動物での報告はないが、人ではSIADHとの鑑別疾患として、中枢性塩類喪失症候群 (Cerebral salt wasting syndrome, 以下CSWS) が知られている。両疾患は中枢神経系疾患に続発し、症状が酷似しているにも関わらず、治療法が、前者は飲水制限、後者は水分補充と正反対であるため、その鑑別は非常に重要である。SIADHによる低Na血症の原因は、ADH分泌異常であり、それにより体液量は正常からやや増加するが、CSWSの場合、心房性Na利尿ペプチド (Atrial natriuretic peptide, 以下ANP) や脳性Na利尿ペプチドの上昇が原因とされており、尿中へのNa排出は起こるものの、遠位尿細管における水の再吸収が起こらないために、体液量は減少する [12]。本症例の場合、血中ADH濃度が13.1pg/mlと、同時に測定した健康犬の血中ADH濃度と比較して著しい高値であり、後述する通り体液量は正常ないし増加していることから、CSWSは否定できると考えられる。

次に、本症例の血漿電解質濃度及び浸透圧は、第1病日から第500病日に至るまで、犬の基準値 (表) に比べていずれも低値を示していたが、通常、この状態では、尿中へのNa排出が抑制されるとともに、尿浸透圧は低張となるはずと考えられる。本症例の尿中Na排出量及び尿浸透圧は、1回の測定のみであった (第500病日) が、それぞれ66mmol/l及び690mOsm/kgであり、参考基準値 (それぞれ5.4~10.0mmol/l及び63~118mOsm/kg) [13] に比べて高値であった。この所見は、SIADHの診断基準 [2] を満たすものであった。また、本症例の口腔粘膜に乾燥はなく、皮膚つまみテストも正常であることから、外見上、脱水はないと考えられた。さらに、血液検査の結果、BUN、PCV、総蛋白質量が基準範囲下限値にあり、かつ、低Na血症や血漿浸透圧の低下が認められたことから、本症例の体液量は、正常ないし増加していると考えられた。そして、T4及びコルチゾール値を含めた血液検査、尿検査、腹部画像検査の成績から、腎疾患及び副腎皮質機能低下症、甲状腺機能低下症を疑う所見は得られなかった。本症例において、水制限試験を実施することができなかったが、本症例における各検査成績及び考察から、これは動物におけるSIADHの診断基準をほぼ満たしていると考えられた。

人のSIADHの診断基準には基礎疾患の存在が必要とされるが、本症例については、MRI検査において水頭症の所見が得られ、これが基礎疾患に相当すると予想さ

れた。Shielら [1] もまた犬のSIADHで水頭症の所見が得られたことを報告している。また、本症例のMRI検査では、高位円蓋部の脳溝が認識され、くも膜下腔の狭小化は認められなかったため、脳の浮腫は起きていないものと考えられた。他方、脳脊髄圧の亢進や脳室拡大を原因としたADHの過剰分泌が血漿Na濃度及び浸透圧の低下に関与するものと考えられた。

本症の水と電解質に関する理論的背景としては、次の機序が関与していると考えられる。何らかの基礎疾患による不適切 (主に過剰) なADHの分泌があった場合、水の過剰な保持 [8] から細胞外液の増加へと進み、希釈性の低Na血症が生じる。さらに、この細胞外液の増加から糸球体濾過量増加による二次的なレニン活性抑制とANPの分泌増加が生じる [9] ことで、尿中Na排泄の増加が誘発される [9, 10]。その結果、尿量が増加し、細胞外液の増加が相殺されるが、その代償としてNaを喪失し、低Na血症の憎悪に繋がる。このために血圧は正常で、浮腫も起きない上に、体液量の増加も生じない。

したがって、本症例は、脱水を伴わない低Na血症と血漿浸透圧の低下、並びにNa排出量の高値を伴う高浸透圧尿の排泄、さらに振戦や測定過大などの症状と特有の頭蓋形状を呈し、水頭症に継発したSIADHである可能性が強く示唆された症例と考えられた。しかし、このような症例の報告例がきわめて少なく、犬における当該疾患の病態が明確でない今日において、その診断を確定するには、このような症例の詳細な病態生理学的検討が必要である。翻って、今後、何らかの基礎疾患に低Na血症が継発する症例では、その鑑別リストにSIADHを含めて検討すべきであると考えられ、また、本稿が診断されないままにあるSIADH症例の発掘に貢献できることを期待している。

引用文献

- [1] Shiel RE, Pinilla M, Mooney CT: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion associated with congenital hydrocephalus in a dog, *J Am Anim Hosp Assoc*, 45, 249-252 (2009)
- [2] Brofman PJ, Knostman KAB, DiBartola SP: Granulomatous amebic meningoencephalitis causing the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a dog, *J Vet Intern Med*, 17, 230-234 (2003)
- [3] Houston D, Allen D, Kruth S, Pook H, Spinato MT, Keough L: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a dog, *Can Vet J*, 30, 423-425 (1989)
- [4] Breitschwerdt EB, Root CR: Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in a dog, *J Am Vet Med Assoc*, 175, 181-186 (1979)
- [5] Kang MH, Park HM: Syndrome of Inappropriate

- Antidiuretic Hormone Secretion Concurrent with Liver Disease in a Dog, *J Vet Med Sci*, 74, 645-649 (2012)
- [6] Cameron K, Gallagher A : Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in a cat, *J Am Anim Hosp Assoc*, 46, 425-432 (2010)
- [7] Rijnberk A, Biewenga WJ, Mol JA : Inappropriate vasopressin secretion in two dogs, *Acta Endocrinol*, 117, 59-64 (1988)
- [8] Osbone CA, Finco DR : 尿の濃縮と希釈のメカニズム, 犬猫の腎臓病学と泌尿器病学 (上巻), 岡 公代訳, 松原哲舟編, 41, LLLセミナー, 大阪 (2001)
- [9] Atlas SA, Laragh JH : Atrial natriuretic factor and its involvement in hypertensive disorders, *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*, Laragh JH, et al eds, 861-884, Raven Press, New York (1990)
- [10] Ballermann BJ, Zeidel ML, Gunning ME, Brenner BM : Vasoactive peptides and the kidney, *The Kidney*, Brenner BM, et al eds, 4th ed, 510-583, WB Saunders Co, Pennsylvania (1991)
- [11] Guillermo CC, Nelson RW : 電解質異常, スモールアニマル・インターナルメディスン, 長谷川篤彦他訳, 第3版, 865, 株式会社インターズー, 東京 (2005)
- [12] Byeon JH, Yoo G : Cerebral salt wasting syndrome after calvarial remodeling in craniosynostosis, *J Korean Med Sci*, 20, 866-869 (2005)
- [13] Kirschenbaum MA, Stein JH : The effect of prostaglandin synthesis on urinary sodium excretion in the conscious dog, *J Clin Invest*, 57, 517-521 (1976)

Case of Suspected Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion (SIADH) Originating from Hydrocephalus in a Dog

Satoshi KAMESHIMA[†], Takako OTERA and Takashi KOZAKI

* *World Animal Hospital, 1-9-9 Nishitoriishi, Takaishi-shi, 592-0012, Japan*

SUMMARY

The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone (ADH) secretion (SIADH) is a rarely reported disorder in small animals. SIADH occurs following a primary disease in the brain and causes hyponatremia, serum hypo-osmolality, and a high level of sodium in the urine due to inappropriate secretion of ADH. In this case, a female toy poodle that had symptoms of hydrocephalus fulfilled almost all diagnostic criteria for SIADH including notable hyponatremia and serum hypo-osmolality. A magnetic resonance imaging test also indicated that the dog had hydrocephalus. The conclusion was that the dog was suspected as having SIADH originating from hydrocephalus. — Key words : hydrocephalus, hyponatremia, inappropriate antidiuretic hormone secretion.

† *Correspondence to : Satoshi KAMESHIMA (World Animal Hospital)*

1-9-9 Nishitoriishi, Takaishi-shi, 592-0012, Japan

TEL 072-264-2250 FAX 072-265-6235 E-mail : rookies_ah@yahoo.co.jp

J. Jpn. Vet. Med. Assoc., 66, 870~873 (2013)