

## 症例報告

## 病初期から SIADH をともなった Guillain-Barré 症候群の 1 例

井上 学<sup>1)\*</sup> 小島 康祐<sup>1)</sup> 白樫 義知<sup>1)</sup> 神田益太郎<sup>1)</sup> 柴崎 浩<sup>2)</sup>

要旨：症例は 73 歳男性である。上気道炎後に下痢と四肢筋力低下が出現した。神経学的には四肢近位筋優位の筋力低下と腱反射消失をみとめた。来院時血液検査で血清 Na 106mEq/l と著明な低 Na 血症を示し、その後の検査で抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (SIADH) と診断した。また、神経伝導検査で脱髄異常がみとめられ、髄液で細胞数の軽度上昇をともなう蛋白上昇を示したため、Guillain-Barré 症候群と SIADH の合併と診断した。Guillain-Barré 症候群の 0.7~26% に SIADH が合併するとの報告があり、多くは筋力低下のピークに一致して SIADH が現れるが、本例では病初期から SIADH を合併した点が特異であった。

(臨床神経 2010;50:710-713)

Key words : Guillain-Barré症候群, 低Na血症, SIADH

## はじめに

Guillain-Barré 症候群 (GBS) に低 Na 血症が合併することは知られているが<sup>1)</sup>、その原因の 1 つとして抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone, SIADH) があり、その合併率は 0.7~26% と報告されている<sup>2)</sup>。一般に、GBS にともなう SIADH では低 Na 血症は軽度であり、経過中の運動麻痺がもっとも強い時期にみとめられる<sup>2)3)</sup>。すなわち、SIADH は GBS の発症時ではなくある程度時間が経過してから出現することが多い。本例は GBS 発症初期より著明な低 Na 血症を示し、GBS における SIADH の発症機序を考える上で重要と考えられるので報告する。

## 症 例

患者：73 歳男性

主訴：急激な四肢筋力低下

現病歴：2009 年 4 月上旬より上気道炎をみとめたため、同日、近医で感冒薬 (デキストロメトर्फアン、アンプロキソール、チアラミド、テブレノン、コデイン酸塩水和物、ドンペリドン、ビフィズス菌、桜皮エキス：プロチン液) の処方を受けた。上気道炎発症から第 3 病日より腹部不快感、足元のふらつきが出現し、夜間就寝中にうわごとをいうようになった。第 4 病日には下痢とともに筋力低下が増強し立位困難となったため、同日、当院へ救急搬送され入院した。

既往歴：糖尿病およびその他の内分泌疾患をふくめ特記す

べき既往なし。

生活歴、家族歴：特記すべきことなし。

入院時現症：身長 156cm、体重 54kg、体温 36.8℃、脈拍 84/分、血圧 133/92mmHg。神経学的には意識清明で言語理解よく、口頭指示に対する動作に異常はなかったが、病歴聴取中に言葉が吃ることがあった。脳神経系異常なし。四肢に筋萎縮や線維束性収縮なし。徒手筋力テストでは、四肢近位筋優位に筋力低下 (徒手筋力テスト 4/5) があり、深部腱反射は上下肢とも消失。感覚障害はなく、起立性低血圧、発汗異常、排尿障害などの自律神経症状もなかった。

検査所見：入院時血液、尿検査を Table 1 に示す。血液検査では軽度の小球性低色素性貧血をみとめた。血液生化学検査では、著明な低 Na 血症を示し、ADH 上昇、レニン活性 (PRA) 正常下限、アルドステロン (立位) は 10pg/ml 以下、血漿浸透圧低下をみとめた。肝機能・腎機能とも異常なし。血清の抗ガングリオシド抗体は陰性。尿検査では、電解質、浸透圧とも正常範囲であった。第 15 病日におこなった髄液検査では、細胞数 10/μl、蛋白 98mg/dl、糖 66mg/dl、髄液 IgG 12mg/dl (濃縮倍数 5 倍) であった。

電気生理学的検査では、第 8 病日の針筋電図で上肢近位筋に持続が短く低振幅の運動単位電位がみとめられ、線維自発電位、陽性鋭波はなかった。末梢神経伝導検査では、運動・感覚神経とも上肢優位に誘発電位の振幅低下と遠位潜時延長、上肢 F 波出現頻度の低下と潜時延長、下肢 F 波消失を示した。第 21 病日の検査では上肢優位に誘発電位の振幅低下と遠位潜時の延長が悪化した。また、上肢の F 波出現頻度低下と下肢 F 波消失も継続してみられた。これらの所見は第 43 病日の検査では軽度改善した (Table 2)。

\*Corresponding author: 医仁会武田総合病院神経内科 [〒601-1495 京都市伏見区石田森南町 28-1]

<sup>1)</sup>医仁会武田総合病院神経内科<sup>2)</sup>同 顧問

(受付日：2010 年 6 月 21 日)

Table 1 Laboratory data of blood and urine on admission.

Hematology			antibody	IgM	IgG	IgG glycolipid +PA	
WBC	9,300 / $\mu$ l	normal range 3,900-9,800	GM1	-	-	-	
RBC	$415 \times 10^4$ / $\mu$ l	427-570 $\times 10^4$	GM2	-	-	-	
Hb	11.3 g/dl	13.5-17.6	GD1a	-	-	-	
Ht	31.7 %	39.8-51.8	GD1b	-	-	-	
MCV	76 fl	83-102	GD2	-	-	-	
MCHC	35.6 %	28.0-36.6	GD3	-	-	-	
Blood Chemistry			GT1b	-	-	-	
TP	6.3 g/dl	6.7-8.3	GQ1b	-	-	-	
Alb	3.6 g/dl	3.8-5.3	GA1	-	-	-	
Glu	99 mg/dl	70-109	Gal-C	-	-	-	
TRG	51 mg/dl	35-149	GalNac-GD1a	-	-	-	
UA	2.1 mg/dl	$\leq 7.0$	GD1a/GD1b	-	-	-	
CK	999 IU/l/37°C	50-250	Urine				normal range
Na	106 mEq/l	135-147	Na	42 mEq/l			
K	3.9 mEq/l	3.6-5.0	K	47 mEq/l			
Cl	78 mEq/l	98-108	Cl	56 mEq/l			
ADH	11.3 pg/ml	0.3-4.2	Na	2.4 g/day		1.6-5.8	
PRA	0.2 ng/ml/h	0.2-2.7	K	2.3 g/day		1.0-3.9	
aldosterone	< 10 pg/ml	38.9-307.0	Cl	4.7 g/day		2.5-8.9	
TSH	1.43 $\mu$ U/l	0.38-3.64	urine osmolality	416 mOsm/Kg		50-1,400	
F-T3	2.4 pg/ml	2.2-4.1					
F-T4	1.38 ng/dl	0.95-1.74					
ACTH	40.6 pg/ml	7.4-55.7					
plasma osmolality	221 mOsm/k	270-295					

Table 2 Serial nerve conduction study results.

Motor nerve conduction studies

Days after onset	Median. R (Wrist)			Ulnar. R (Wrist)			Tibial. R (Ankle)		
	8	21	43	8	21	43	8	21	43
DL (ms)	6.9	9.4	7.9	4.4	6.3	4.6	6.6	9	6.5
CMAP amplitude (mV)	2.1	2.8	1.9	3.9	2.5	5	2.4	4	5.2
NCV (m/s)	43	49	47	56	50	53	45	41	52
F-wave latency (ms)	25.8	Not evoked	31.1	26.6	33.4	30.3	—	—	48.5

Sensory nerve conduction studies

Day after onset	Median. R (Wrist)			Ulnar. R (Wrist)			Sural. R		
	8	21	43	8	21	43	8	21	43
SNAP amplitude ( $\mu$ V)	8.3	6.4	2.7	4.9	Not evoked	Not evoked	18.5	22.5	13.9
NCV (m/s)	54	48	44	40	Not evoked	Not evoked	56	44	52

Distal latency (DL) was prolonged and compound muscle action potential (CMAP) was low in amplitude. F-waves were only infrequently elicited. These results suggested the existence of demyelination in the nerve roots. NCV: nerve conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential.

経 過

典型的な臨床像に加えて、脱髄優位の末梢神経障害を示唆する電気生理学的検査所見および細胞数の軽度上昇をともなう髄液蛋白の上昇から GBS(とくに, acute motor axonal neu-

ropathy でなく acute inflammatory demyelinating polyneuropathy) と診断した。また、脱水所見、腎機能異常、および副腎機能異常がないにもかかわらず著明な低 Na 血症、低浸透圧血症、Na 利尿の持続、ADH の分泌亢進および血漿レニン活性低下をみとめたことから、SIADH を合併していると診断した。筋力低下が軽度のため GBS に対しては積極的な薬物

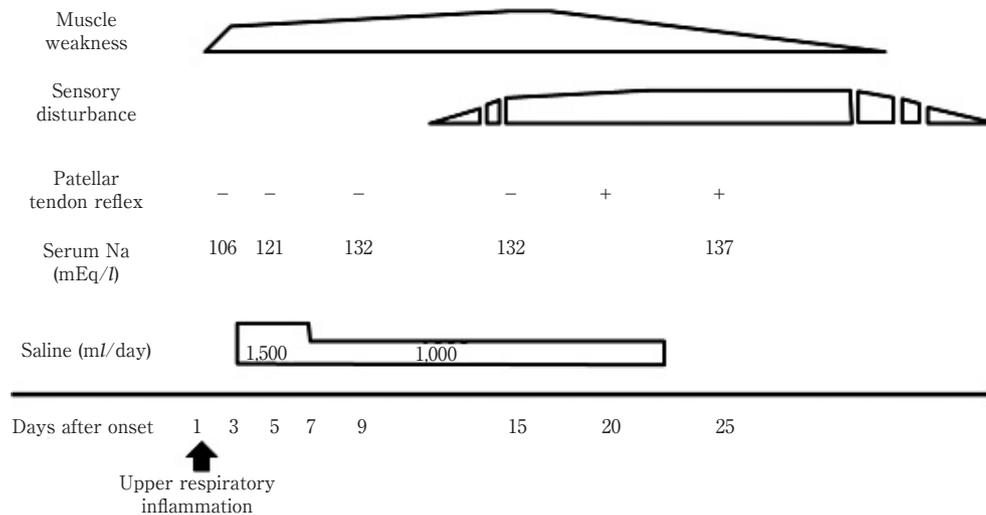


Fig. 1 Clinical course.

治療はおこなわず、低Na血症に対して生理食塩水を点滴した。その結果、入院時にみとめられた構音障害はすみやかに改善した。筋力低下は2週病日まで進行(MMT3/5まで)したが、その後徐々に改善し、膝蓋腱反射が3週病日より出現した。また、2週病日に四肢遠位部に痛みをとみなわなしいびれ感と温痛覚・触覚の低下をみとめたが、その後徐々に改善した。水分制限と約20日間の生理食塩水の点滴で低Na血症は改善し、治療中止後も再発することはなかった(Fig.1)。そのため、入院時血液検査でみとめた低レニン・低アルドステロン血症に関しては、血清K値に異常ないことからSIADHにともなう二次性的ものと診断した。

## 考 察

本例はGBSにSIADHを合併した症例である。一般に重度の低Na血症は意識障害をひきおこすと考えられている<sup>4)</sup>。第3病日夜間のうわごとが意識障害の徴候と考えると、SIADHの発症時期もそのころと推測され、GBS発症とはほぼ同じ時期と考えられる。来院時、重度の低Na血症にもかかわらず意識障害が軽度であった点は明らかでないが、来院前夜に意識障害が開始し来院後早期に生理食塩水で低Na血症が加療されたため、意識障害が重症化しなかったのかもしれない。

低Na血症に両症候群の合併例は過去にも報告されているが、その合併機序はまだ明らかにされていない<sup>5)6)</sup>。Posnerらは1967年、両者が合併した4症例が頸脈などの自律神経異常を呈したことから、GBSによる心血管系の求心性自律神経障害の可能性を提唱した<sup>7)</sup>。その後Penneyらは、血漿浸透圧受容体の閾値低下により二次的にADHの分泌が亢進したと考えられる症例を報告し、末梢の容量受容体の障害を提唱した<sup>8)</sup>。またCookeらは、血漿浸透圧受容体の閾値が低下し、血漿中のアルギニン・バゾプレシンが低値でも利尿反応が欠損している症例を提示し、バゾプレシンとは独立した機序もしくはバゾプレシンに対する腎尿細管感度の著明な増加が原因

と考えた<sup>9)</sup>。その他、人工呼吸器による持続的陽圧換気によってひきおこされる水貯留との関連<sup>10)</sup>も挙げられている。これらの報告例では著明な筋力低下時に低Na血症がおこっており、その点が本例と大きくことなる。病初期からの合併例としては、Hoffmannらが1999年、GBSの発症数日前にSIADHを発症した症例を報告した<sup>5)</sup>。その症例では既往に糖尿病があり、Satoらが報告した糖尿病とSIADHの合併例<sup>11)</sup>から、上記機序以外に糖尿病との関連が考えられた。本例では、浸透圧受容体との関連は不明であるが、臨床経過に明らかな自律神経症状も指摘できず、また糖尿病もみとめなかったためこれらの合併機序が当てはまるとはいえない。

興味深い報告としては、Salehらが、GD2抗原陽性メラノーマ患者へ治療目的に抗GD2抗体を投与し、副作用としてSIADHをともなったGBSの2症例を報告した<sup>12)</sup>。その後、Yukiらは、同抗体が下垂体の後葉と末梢神経の髄鞘に結合することを免疫組織染色で明らかにした<sup>13)</sup>。Salehらの2症例はいずれも痛みの感覚障害をともなっている点が本例の臨床症状とことなっているが、これらの報告はGBSとSIADHが同一の抗体でも合併する可能性を示唆するものとする。本例の抗GD2抗体は陰性であったが、2つの症候群がほぼ同時期に出現し回復時期もほぼ同じであったことを考慮すると、両疾患の合併に同様の免疫機序の関与も推測された。今後両疾患の合併例には免疫学的検討も考慮する必要があると考えられた。

本論文の要旨は第91回日本神経学会近畿地方会(2009年12月5日)において発表した。

謝辞：本症例の抗ガングリオシド抗体、抗GD2抗体測定にご協力いただきました近畿大学医学部神経内科の楠 進先生、鈴木聖子先生、桑原 基先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Colls BM. Guillain-Barré syndrome and hyponatraemia. Intern Med J 2003;33:5-9.

- 2) Ropper AH, Wijdicks EFM, Truax BT. Guillain-Barré syndrome. Philadelphia: F.A. Davis; 1991. p. 146-152.
- 3) Ng KKP, Howard RS, Fish DR, et al. Management and outcome of severe Guillain-Barré syndrome. *Q J Med* 1995;88:243-250.
- 4) Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
- 5) Hoffmann O, Reuter U, Schielke E, et al. SIADH as the first symptom of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 1999;53:1365.
- 6) Davies AG. Inappropriate secretion of antidiuretic hormone in Guillain-Barré syndrome. *Postgrad Med J* 1971; 47:651-653.
- 7) Posner JB, Ertel NH, Kossmann RJ, et al. Hyponatremia in acute polyneuropathy. Four cases with the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Arch Neurol* 1967;17:530-541.
- 8) Penney MD, Murphy D, Walters G. Resetting of osmoreceptor response as cause of hyponatraemia in acute idiopathic polyneuritis. *Br Med J* 1979;2:1474-1476.
- 9) Cooke CR, Latif KA, Huch KM, et al. Inappropriate antidiuresis and hyponatremia with suppressible vasopressin in Guillain-Barré syndrome. *Am J Nephrol* 1998;18:71-76.
- 10) Hemmer M, Viquerat CE, Suter PM, et al. Urinary antidiuretic hormone excretion during mechanical ventilation and weaning in man. *Anesthesiology* 1980;52:395-400.
- 11) Sato K, Kimura T, Ota K, et al. A case of syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with diabetes mellitus. *Endocrinol Jpn* 1991;38:331-338.
- 12) Saleh MN, Khazaeli MB, Wheeler RH, et al. Phase I trial of the murine monoclonal anti-GD2 antibody 14G2a in metastatic melanoma. *Cancer Research* 1992;52:4342-4347.
- 13) Yuki N, Yamada M, Tagawa Y, et al. Pathogenesis of the neurotoxicity caused by anti-GD2 antibody therapy. *J Neurol Sci* 1997;149:127-130.

#### Abstract

#### A case of Guillain-Barré syndrome accompanied by syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone

Manabu Inoue, M.D., Yasuhiro Kojima, M.D., Yoshitomo Shirakashi, M.D.,  
Masutarou Kanda, M.D. and Hiroshi Shibasaki, M.D.  
Department of Neurology, Ijinkai Takeda General Hospital

A 73-year-old Japanese male was admitted because of difficulty in standing up after acute upper respiratory inflammation with mild fever followed by watery diarrhea. Neurological examination revealed moderate proximal muscle weakness and loss of tendon reflexes in all extremities. The blood sodium level was 106 mEq/l on admission. The blood level of antidiuretic hormone (ADH), renin and aldosterone was 11.3 pg/ml (normal value 0.3-4.2), 0.2 ng/ml/h (0.2-2.7) and less than 10.0 pg/ml (38.9-307.0), respectively. The plasma osmolarity was 221 mOsm/kg (270-295), and the urine osmolarity was 416 mOsm/kg (50-1,400). EMG and nerve conduction studies suggested acute demyelination in the motor and sensory nerves. CSF revealed 10 cells/mm<sup>3</sup> and elevated protein to 98 mg/dl. The clinical course, laboratory data and electrophysiological findings suggested coexistence of the syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) and Guillain-Barré syndrome (GBS) from the very early clinical stage of the diseases. The clinical and laboratory findings improved after intravenous administration of saline over three weeks. When GBS is associated with SIADH, hyponatremia is commonly seen at the peak of motor paralysis, often accompanied by autonomic or respiratory failure requiring mechanical ventilation. This was not the case in the present patient. It is postulated that SIADH, like GBS, might be caused by an autoimmune mechanism.

(Clin Neurol 2010;50:710-713)

**Key words:** Guillain-Barré syndrome, Hyponatremia, SIADH