

## 抗利尿不當症候群：老問題新觀念

高雄榮民總醫院 腎臟科 許智揚醫師

### 前言

抗利尿激素分泌不當症候群(Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)，現在的新名詞叫做抗利尿不當症候群(Syndrome of inappropriate antidiuresis, SIAD)。1950年代SIAD在肺癌病患身上被發現後，詳細的病理機轉及治療方式也隨之確立。雖然SIAD有嚴格的診斷條件，但此診斷條件卻不好用，導致SIAD的診斷常被濫用而使低血鈉無法改善。本文將簡介SIAD的成因，並從務實的角度探討SIAD在診斷與治療方面的新觀念。

### 抗利尿激素的作用與調控

物種之所以能脫離海洋到陸地上生活，相當關鍵的一點是其腎臟能回收大量從腎絲球濾過的水使體內不至於缺乏水分。這個機制必須仰賴一個重要的激素：抗利尿激素(Anti-diuretic hormone, ADH)。ADH也可作用在血管

造成血管收縮，因此又稱血管收縮素 Arginine vasopressin (AVP)。

ADH在下視丘的室旁核(Paraventricular nucleus)及視上核(supraoptic nucleus)合成後被送到腦下垂體後葉貯存，當血中滲透壓(Serum osmolality)升高或體液不足時會刺激腦下垂體分泌ADH。ADH則作用在腎髓質之V2受體(V2 receptor, V2R)，使集尿小管細胞中cyclic AMP增強，促使水通道蛋白(aquaporin)結合到集尿小管管腔以開啓水通道。此時集尿小管管腔的水便可流入細胞內而達到回收水分的目的。欲知ADH分泌強度最直接的方式是測定血中ADH濃度，但多數實驗室並未常規做此檢驗。由於ADH分泌強度與尿中滲透壓(urine osmolality)或尿比重(specific gravity)皆呈正比，因此可用後兩者數值反映ADH分泌強度。當ADH分泌越強，尿中滲透壓或尿比重數值就越高。

血中滲透壓及體液量是控制ADH分泌的兩大因子。血中滲透壓升高或體液不足時會促進ADH分泌；反之則

抑制ADH分泌。ADH對血中滲透壓變化較敏感，一般來說，血中滲透壓超過290mOsm/kg左右則ADH開始分泌；低於270mOsm/kg左右則ADH完全被抑制。ADH對體液流失較不敏感，需失去約10%左右ADH才明顯增加。因此可以說，ADH透過將水分回收或排出體外，將血中滲透壓控制在極窄的範圍(270~290mOsm/kg)，是穩定血中滲透壓(或血鈉濃度)最重要的激素。

### SIAD的成因

SIAD成因主要是某些疾病或藥物使ADH製造或分泌增加，造成水分滯留體內，使血中滲透壓降低。SIAD共分四種亞型：A型SIAD為血中滲透壓低於270mOsm/kg時ADH仍持續分泌；B型SIAD為血中滲透壓低於270mOsm/kg時ADH可被抑制但無法完全被抑制；C型SIAD為血中滲透壓降低時ADH可完全被抑制、但閾值低於270mOsm/kg；D型則為V2受體(V2R)變異、使得水通道持續開啓而滯留水分，因而體液增加，反過來抑制ADH分泌。故只有D型無論滲透壓高低皆幾乎測不到ADH。

SIAD病患口渴中樞亦異常活化。正常人血中滲透壓約293~295mOsm/kg左右會感到口渴，但SIAD病患感到口渴的血中滲透壓閾值較低，導致病患攝

取更多水分。因此在水分排出不良及攝取增加的狀況下，造成血中滲透壓降低、血鈉降低、體液增加而排出多餘的鈉離子。

### SIAD的診斷條件及在臺灣實際診斷的現況

SIAD的基本診斷條件為：(一) 血中滲透壓 $<270\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ ；(二) 尿液無法完全稀釋(Urine osmolality $>100\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ )；(三) 等體容積(euvolemia)；(四) 尿鈉 $>40\text{meq/L}$ ；(五) 排除甲狀腺及腎上腺機能低下。另有補充診斷條件為(六) 低血鈉可經由限制水分攝取回復；(七) 水負荷試驗(water load test)異常，意指給予病患喝下 $20\text{mL/kg}$ 的水後經過4小時病患無法排出90%喝下的水或尿滲透壓無法低於 $100\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$ ；(八) 測得血中ADH濃度脫離血中滲透壓控制。後二者雖是確診最重要的檢查，卻分別有惡化低血鈉的風險及測量不普遍的缺點而少被採用，因此診斷SIAD多以符合前五項即可。

雖然診斷條件描述相當清楚，但臨床卻不好用。基本診斷條件第一、二、四項定義清楚較無異議，但第三及第五項判定卻不容易。首先，一個人是否為等體容積很難由一項臨床檢查判定。此外，甲狀腺機能雖可輕易

經由檢測血中促甲狀腺素(TSH)及游離四碘甲狀腺素(free T4)正常而排除機能低下，但腎上腺功能低下在目前台灣缺乏Cosyntropin藥劑的情形下無法作促腎上腺皮質激素刺激試驗(ACTH stimulation test)確診。

為判定等體容積，臨床醫師必須做基本身體檢查以排除姿態性低血壓、心搏過速、皮膚張力變差(decreased skin turgor)，黏膜乾燥等體液不足現象；及水腫或腹水等體液過多現象。若身體檢查仍無法判定，可輔以實驗室檢查，近年來有許多學者陸續提出一些參考值以判別體液是否足夠。如血中尿酸(serum uric acid) $<4.0\text{mg/dL}$ ；血中尿素氮(serum BUN) $<10\text{mg/dL}$ ；鈉排出分率(fraction excretion of sodium, FENa) $>1\%$ ；尿素排出分率(fraction excretion of urea, FEurea) $>55\%$ ；尿酸排出分率(fraction excretion of uric acid, FEuric acid) $>12\%$ 等，都是代表體液足夠的指標，可增加等體容積判斷的準確度。

腎上腺機能低下可用測定清晨六時之血清cortisol值替代，在無壓力的狀況下一般正常值為 $10\sim 20\ \mu\text{g/dL}$ 。若 $<5\ \mu\text{g/dL}$ 可判定為腎上腺機能低下；若 $>15\ \mu\text{g/dL}$ 一般認為可排除腎上腺機能低下。若為 $5\sim 15\ \mu\text{g/dL}$ 之間應做促腎上腺皮質激素刺激試驗，但因目前台灣缺乏Cosyntropin無法實施，可試以補充

皮質類固醇看血鈉是否回升以輔助診斷病患是否有腎上腺機能低下症引起之低血鈉。

### 與SIAD有關的疾病與藥物

臨床醫師診斷出SIAD後必須找出其成因才能解決。與SIAD相關的疾病相當多，可分藥物、惡性腫瘤、肺部疾病及中樞神經疾病四大類(表一)，其中以肺小細胞癌最為人所知。多數成因在SIAD發生之前或同時被找到，少數在SIAD發生一段時間之後才被找到，後者多為潛藏的癌症或結核。約二至三成病患找不到SIAD的成因，以高齡者居多，推測應與腎功能不良有關。

### SIAD的治療

在低血鈉的矯正部份可分急性與慢性。急性病患常有意識改變等嚴重神經症狀、此時矯正低血鈉的速度要快，可用3%食鹽水靜注、但注意每天鈉離子提升不超過 $10\text{meq/L}$ 以免造成橋腦中央髓鞘溶解症(central pontine demyelination)。慢性SIAD若無症狀不一定要治療，有輕微症狀者限水治療即可。少數ADH分泌太強或不易限水者可考慮使用新的V2受體拮抗劑提升血

鈉濃度。目前台灣有的劑型為Tolvaptan 15mg口服錠，每日一次約1至3天可提升血鈉4至5meq/L。必須注意此藥物只能使用在清醒及可反應口渴之患者，且不可用於需快速矯正低血鈉之急性病患。

### 新疾病: NSIAD

有些病患罹患SIAD但血中ADH不高，近年來研究已知V2 受體 結構的第137個胺基酸由arginine變異成cysteine或leucine時會導致集尿小管細胞內cyclic AMP增加促進水通道開啓，因此可在ADH不高的情況下產生SIAD。

由於變異的V2受體位於腎臟，因此稱作腎源性SIAD (nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis, NSIAD)。NSIAD最初在男嬰發現，後來成人也發現可罹患此病。治療上以限水為主，V2受體拮抗劑對這類患者無效。臨床上若病患罹患SIAD卻找不到原因，且使用V2受體拮抗劑又沒效就可懷疑病患可能有NSIAD。

### 結語

SIAD就像發燒，並不是一個最終診斷，臨床醫師必須找出SIAD背後的原因才能徹底治癒SIAD。

表一 SIAD相關疾病及藥物 (摘自N Eng J Med 2007;356:2064-72)

癌症	肺部疾病	中樞神經系統疾病	藥物	其他
肺癌(小細胞癌、間皮癌) 口咽癌 消化系統癌(胃、十二指腸、胰) 泌尿生殖系統癌(腎、輸尿管、膀胱、攝護腺、子宮內膜) 內分泌胸腺瘤 淋巴瘤 Ewing氏肉瘤	感染症(細菌、病毒、結核、黴菌、肺膿瘍) 氣喘 囊狀纖維化 呼吸衰竭併用正壓呼吸器	感染症(腦炎、腦膜炎、腦膿瘍) 落磯山斑疹熱 愛滋病 硬腦膜下血腫 蜘蛛膜下腔出血 腦梗塞或出血 腦瘤 頭部外傷 水腦症 海綿竇栓塞 多發性硬化症 Guillain-Barre症候群 Shy-Drager症候群 震顫性譫妄 急性間歇性紫質症	促進ADH分泌之藥物 (Chlorpropramide、SSRIs、Tricyclic antidepressants、Clofibrate、Carbamazepine、Vincristine、Nicotine、Narcotics、Antipsychotic drugs、Ifosfamide、Cyclophosphamide、NSAID、MDMA)  ADH類似物 (Desmopressin、oxytocin、vasopressin)	遺傳(V2受體基因變異) 不明原因 暫時性(耐力運動、全身麻醉、噁心、疼痛、壓力)
縮寫: SSRI: selective serotonin-reuptake inhibitor, MDMA: 3,4-methylenedioxymethamphetamine, NSAID: nonsteroidal antiinflammatory drugs				