トピックス

I. 診断の進歩

1. 視床下部—下垂体疾患診断へのアプローチ

2) 下垂体後葉

有馬 寛

要 旨

中枢性尿崩症は抗利尿ホルモンであるバゾプレシンの欠乏により多尿を呈する疾患である。血清ナトリウム濃度は正常上限から軽度高値を示し、高張食塩水負荷試験において血漿バゾプレシン濃度の増加を認めない。一方、SIADHは血漿浸透圧が低値であるにもかかわらずバゾプレシンの抗利尿作用が持続した病態であり、中枢神経系疾患や肺疾患、薬剤、異所性バゾプレシン産生腫瘍などが原因で生じる。

〔日内会誌 101：924～928, 2012〕

Key words バゾプレシン, 中枢性尿崩症, SIADH

はじめに

抗利尿ホルモン(ADH: antidiuretic hormone)であるバゾプレシンは視床下部視索上核および室傍核の大細胞ニューロンで合成され、軸索輸送によって下垂体後葉に運ばれた後に血中に分泌される。バゾプレシンは腎集合管主細胞の血管側細胞膜に存在するV2 レセプターを介して水チャネルであるアクアポリン2 (AQP2) をリン酸化し、リン酸化されたAQP2は管腔膜へ移動して癒合し、水透過性を亢進させる。バゾプレシンは生体における水バランスの維持に極めて重要な役割を果たしており、血漿浸透圧(血清ナトリウム濃度)のわずかな上昇にも反応してバ

ゾプレシンの分泌が亢進し、水分の再吸収を促すことで血漿浸透圧(血清ナトリウム濃度)を正常化する。ここではバゾプレシンの欠乏により多尿を呈する中枢性尿崩症と、血漿浸透圧に対して不適切にバゾプレシンの抗利尿作用が持続した病態であるSIADH(syndrome of inappropriate ADH secretion)の診断について解説する。

1. 中枢性尿崩症

中枢性尿崩症は口渇、多飲、多尿を主症候とする。多尿とは一般的に一日尿量が3 L以上の状態を指すが¹⁾、中枢性尿崩症の患者では一日尿量が10 Lに及ぶこともある。一方、排尿回数が多い状態を頻尿と呼ぶが、頻尿が必ずしも多尿を

名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: 1. Progress in Diagnosis; 1. Hypothalamic—Pituitary Disease: Approach to Diagnosis, 2) Posterior Pituitary.

Hiroshi Arima: Department of Endocrinology and Diabetes, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan.

図 1. 血清ナトリウム濃度と血漿バゾプレシン濃度の関係

伴うわけではないことに注意する必要がある。中枢性尿崩症では多尿のため多飲となるが、未治療の状態では脱水状態にあり、血漿浸透圧および血清ナトリウム濃度は正常上限から軽度高値を示す。また中枢性尿崩症患者の尿は低張であり、浸透圧利尿により多尿を呈する糖尿病とは対照的である。一方、同じく多尿を呈する心因性多飲症は多飲により多尿が生じる病態であり、血漿浸透圧および血清ナトリウム濃度は正常下限から低値を示すことが多い。

中枢性尿崩症の診断のために行う負荷検査としては高張食塩水負荷試験および水制限試験がある。高張食塩水負荷試験では、例えば体重 60 kg の患者であれば 300 ml の 5% 食塩水を 2 時間かけて点滴投与する。その結果、血清ナトリウム濃度が約 10 mEq/L 上昇し、健常者では血清ナトリウム濃度に比例して血漿バゾプレシン濃度が直線的に上昇するが、中枢性尿崩症の患者では血漿バゾプレシン濃度の上昇を認めない（図 1）。なお未治療の中枢性尿崩症患者では脱水のため血清ナトリウム濃度が高めであり、試験前の水分制限は行うべきではない。また負荷試験中ものどの渇きが強ければある程度の水分摂取を許可する（少量の水分を摂取しても血清ナトリウム濃度は十分上昇する）。

一方、水制限試験では体重が 3% 減少するまで（あるいは水分制限開始後最長 6 時間程度まで）水分摂取を制限する検査であり、尿浸透圧の上昇を認めない際に尿崩症と診断し、さらに水制限後にバゾプレシンを投与して尿浸透圧が上昇すれば中枢性尿崩症、尿浸透圧が上昇しなければ腎性尿崩症と診断する。ただ、口渇のある患者に数時間も水分摂取を制限することは多大な苦痛を強いることになるため、水制限試験の適応は慎重に検討する必要がある。

画像としては下垂体 MRI が有用である。T1 強調画像における下垂体後葉の高信号は下垂体後葉に蓄えられているバゾプレシンを反映していると考えられており、中枢性尿崩症では高信号が消失する（図 2）。ただ、脱水時あるいは高齢者においては中枢性尿崩症でなくても下垂体後葉の高信号が消失することが報告されているのであくまで参考所見となる。表 1 に中枢性尿崩症の診断基準を示した¹⁾。

中枢性尿崩症の病型は特発性、続発性、家族性に分類される。特発性中枢性尿崩症は診断時に視床下部下垂体に器質的異常を認めないものを指す。ただ、経過中に器質的な異常が明らかになることもある。Richard らは小児期に特発性尿崩症と診断された 30 人の患者を調査し、経過観察中に 11 人 (37%) は中枢性尿崩症の病因が明らかになったと報告している²⁾。すなわち特発性中枢性尿崩症と診断しても、特に若年者においては画像検査を定期的に行うことが重要である。一方、続発性中枢性尿崩症の病因としてはリンパ球性漏斗下垂体後葉炎、脳腫瘍、サルコイドーシス、リンパ腫などがある。この中でリンパ球性漏斗下垂体後葉炎は下垂体 MRI にて下垂体茎の限局的肥厚または下垂体後葉の腫大を認め、病変部位は造影剤による造影増強効果を示す³⁾。また、下垂体生検にてリンパ球を中心とした細胞浸潤の像を認めるが、腫瘍との鑑別が問題となる場合以外は下垂体生検を行わずに画

トピックス

図 2. 下垂体MRI (T1 強調画像)

中枢性尿崩症患者においては健常者で認められる下垂体後葉の高信号 (矢印) が消失する。

表 1. 中枢性尿崩症の診断基準 (文献 1 より一部 改変)

I. 主症候
1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿
II. 検査所見
1. 尿量は 1 日 3,000 ml 以上.
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下.
3. バゾプレシン分泌: 血漿浸透圧 (または血清ナトリウム濃度) に比較して相対的に低下する. 5% 高張食塩水負荷 (0.05 ml/kg/min で 120 分間点滴投与) 時には, 健常者の分泌範囲から逸脱し, 血漿浸透圧 (血清ナトリウム濃度) 高値下においても分泌の低下を認める.
4. バゾプレシン負荷試験 (水溶性ピトレスシン 5 単位皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿) で尿量は減少し, 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する.
5. 水制限試験 (飲水制限後, 3% の体重減少で終了) においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を越えない.

[診断基準]

I と II の少なくとも 1 ~ 4 を満たすもの。

像のみで診断される場合が多い。一方、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎にリンパ球性下垂体前葉炎を併発することもある (この病態をリンパ球性汎下垂体炎と呼ぶ)。中枢性尿崩症に副腎不全が併発すると多尿がマスクされることを仮面尿崩症と呼ぶが、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎発症後に病変が下垂体前葉に及んで続発性副腎不全を併発すれば尿量が減少する可能性があるこ

とに注意して経過を見る必要がある。近年, IgG4 関連疾患の一部として中枢性尿崩症が報告されている⁴⁾。IgG4 関連疾患は IgG4 陽性形質細胞が膵臓や唾液腺, 腎臓, 後腹膜などに浸潤し, 臓器の腫大や組織の線維化を来す全身性疾患である。視床下部下垂体後葉に病変が及んだ場合はリンパ球性漏斗下垂体後葉炎と同様に下垂体茎の限局的肥厚を示すことが多い。したがって, IgG4 関連疾患という概念が登場する前にリンパ球性漏斗下垂体後葉炎と診断されていたケースにも IgG4 関連疾患による中枢性尿崩症が含まれていた可能性がある。家族性中枢性尿崩症は常染色体優性遺伝を呈する疾患であり, 生後数カ月から数年で発症し経時的に進行する多尿を呈する。したがって小児における中枢性尿崩症では家族性中枢性尿崩症を念頭に置いて家族歴を聴取することが重要である。家族性中枢性尿崩症において経時的に多尿が進行する機序として変異蛋白の蓄積によりバゾプレシンニューロンが継時的に脱落する細胞死が提唱されてきた。しかしながら家族性中枢性尿崩症の変異遺伝子をノックインしたモデルマウスを我々が解析した結果, バゾプレシンニューロンの脱落のない状態でも多尿は進行することが明らかとなった⁵⁾。また, 変異蛋白由来の凝集体がバゾプレシンニューロンの小胞体内腔に蓄積することから,

表 2. SIADHの診断基準（文献 8 より一部改変）

I. 主症候
1. 脱水の所見を認めない.
2. 倦怠感、食欲低下、意識障害などの低ナトリウム血症の症状を呈することがある.
II. 検査所見
1. 低ナトリウム血症：血清ナトリウム濃度は 135 mEq/l を下回る.
2. 血漿バゾプレシン濃度：血清ナトリウム濃度が 135 mEq/l 未満で、血漿バゾプレシン濃度が測定感度以上である.
3. 低浸透圧血症：血漿浸透圧は 280 mOsm/kg を下回る.
4. 高張尿：尿浸透圧は 300 mOsm/kg を上回る.
5. ナトリウム利尿の持続：尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/l 以上である.
6. 腎機能正常：血清クレアチニン値は 1.2 mg/dl 以下である.
7. 副腎皮質機能正常：早朝空腹時の血清コルチゾール濃度は 6 µg/dl 以上である.
[診断基準]
I の 1 を満たし、かつ II の 1 から 7 すべての項目を満たすもの.

小胞体ストレスが家族性中枢性尿崩症の病態形成に深く関与していると考えられる⁶⁾.

2. SIADH

一般的に低ナトリウム血症は血清ナトリウム濃度が 135 mEq/l 未満の状態を指し、入院患者で比較的生じやすい病態である⁷⁾. 血漿バゾプレシン濃度は低ナトリウム血症においては通常測定感度以下まで抑制されるが、SIADHは低ナトリウム血症にもかかわらずバゾプレシンの抗利尿作用が持続している. 低ナトリウム血症の症状としては疲労感、嘔気、頭痛、痙攣、昏睡などがあるが、低ナトリウム血症の症状は血清ナトリウム濃度とともにその低下速度に関連し、低ナトリウム血症が長期間持続している場合には無症状のこともある. 一方で重篤な低ナトリウム血症は脳ヘルニアを引き起こすこともある.

低ナトリウム血症は [1] 細胞外液量が低下している場合、[2] 細胞外液量が正常の場合、[3]

表 3. SIADHの原因

1. 中枢神経系疾患
脳出血、脳梗塞、脳炎、髄膜炎、外傷、脳腫瘍
2. 肺疾患
肺炎、肺結核、肺癌、肺アスペルギルス症、気管支喘息、陽圧呼吸
3. 薬剤
ピンクリスチン、クロフィブレート、カルバマゼピン、アミトリプチン、イミプラシ、SSRI
4. 異所性バゾプレシン産生腫瘍
肺小細胞癌、肝癌

細胞外液量が増加している場合に分類される. SIADHは循環血液量の低下や増加を伴わない低ナトリウム血症であり、下痢や嘔吐などで細胞外液量が低下した際に認められる所見である皮膚や粘膜の乾燥、皮膚ツルゴールの低下、脈拍増加などがなく、細胞外液量の増加の所見である浮腫や腹水のないことを確認する. またSIADHでは低ナトリウム血症のため血漿浸透圧は低値を示すが、循環血液量を一定に保つためにナトリウム利尿が持続しており、尿中ナトリウム濃度は 20 mEq/l 以上を呈する. 表 2 にSIADHの診断基準を示した⁸⁾.

SIADHは何らかの原因により内因性のバゾプレシン分泌が亢進、あるいは内因性バゾプレシンの抗利尿作用が増強される場合(表 3 の 1~3)と、腫瘍により異所性にバゾプレシンが産生される病態(表 3 の 4)に大別される. バゾプレシン分泌は血漿浸透圧の上昇あるいは血圧(循環血液量)の低下によって亢進するが、このうち血漿浸透圧の上昇は主に第三脳室の前壁に存在するとされる浸透圧レセプターで感知され、その情報が視床下部視索上核および室傍核大細胞のバゾプレシンニューロンに伝えられる. したがって中枢性神経系疾患によるSIADHはこうした血漿浸透圧によるバゾプレシン分泌経路あるいはバゾプレシンニューロンを直接的に刺激した結果と考えられる. これに対し、循環血液量の変化は心房に存在する容量レセプターで感知

トピックス

され、迷走神経を介して脳幹部の孤束核にそのシグナルが伝えられた後に視床下部バゾプレシンニューロンに情報が伝えられる。また圧受容体は頸動脈や大動脈弓に存在し、血圧の変化も孤束核を介して視床下部に伝えられる。こうした循環血流量あるいは血圧によるバゾプレシン分泌刺激は通常は抑制されている (tonic inhibition)。したがって肺疾患によりバゾプレシン分泌が刺激されるSIADHはtonic inhibitionが解除された状態と考えると理解しやすい。薬剤性のSIADHは内因性のバゾプレシン分泌を刺激するか、あるいはバゾプレシンの腎臓における抗利尿作用を増強することで生じる。この中でSelective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) に関してWilkinsonらは65歳以上の高齢者においてSSRI内服による低ナトリウム血症 (130 mEq/l 未満)の発症率は4.7人/1,000人/年であること、また低ナトリウム血症を呈したほとんどの症例においてその発症はSSRI内服開始後3週間以内であったことを報告している⁹⁾。一方、異所性バゾプレシン産生腫瘍としては肺小細胞癌が最も頻度が高い。Listらは組織学的に肺小細胞癌と診断された350人の患者のうち、40人(11%)がSIADHを呈したことを報告した¹⁰⁾。

低ナトリウム血症の急速な是正により浸透圧性脱髄症候群が生じることがある。浸透圧性脱髄症候群では四肢麻痺や構音障害などの症状が出現し、重篤な場合は死亡することもある。Sternsらは、低ナトリウム血症の補正後に浸透圧性脱髄を生じた8例を検討し、すべての症例で血清ナトリウムの上昇が 12 mEq/l/day 以上であったこと、また血清ナトリウム濃度の上昇が 12 mEq/l/day 未満の速さで補正された低ナトリウム血症19人のうちで浸透圧性脱髄を生じた症例は一人もいなかったことを報告した¹¹⁾。浸透圧性脱髄症

候群における脱髄病変は橋で生じやすいため、橋中心性髄鞘崩壊(central pontine myelinolysis)とも呼ばれるが、橋以外の基底核や視床にも病変を認めることがある。病変部位は頭部MRIのT1強調画像で低信号、T2強調画像、FLAIR像では高信号として認められる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 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22年度総括・分担研究報告書. 155-157.
- 2) Richards GE, et al: Natural history of idiopathic diabetes insipidus. *J Pediatr* 159: 566-570, 2011.
- 3) 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21年度総括・分担研究報告書. 162-165.
- 4) Shimatsu A, et al: Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related system disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 56: 1033-1041, 2009.
- 5) Hayashi M, et al: Progressive polyuria without vasopressin neuron loss in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 296: R1641-1649, 2009.
- 6) Arima H, et al: Mechanisms underlying progressive polyuria in familial neurohypophysial diabetes insipidus. *J Neuroendocrinol* 22: 754-757, 2010.
- 7) Hawkins RC: Age and gender as risk factors for hyponatremia and hypernatremia. *Clin Chim Acta* 337: 169-172, 2003.
- 8) 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22年度総括・分担研究報告書. 158-159.
- 9) Wilkinson TJ, et al: Incidence and risk factors for hyponatremia following treatment with fluoxetine or paroxetine in elderly people. *Br J Clin Pharmacol* 47: 211-217, 1999.
- 10) List AF, et al: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 4: 1191-1198, 1986.
- 11) Sterns RH, et al: Osmotic demyelination syndrome following correction of hyponatremia. *N Engl J Med* 314: 1535-1542, 1986.