多飲多尿で発症したサルコイドーシスの高齢者の1例

紙谷 史夏¹⁾

宮本 真紀子¹⁾

吉本 清巳¹⁾

藤村 貴則²⁾

藤本 隆²⁾

赤井 靖宏¹⁾

西尾 健治¹⁾

要旨

口渇、多飲多尿と発熱で受診した74歳、男性。内分泌検査で中枢性尿崩症と診断したが、画像検査では下垂体腫大、両側肺門リンパ節腫大と肺野に腫瘍影を認めた。経気管支肺生検から組織学的にサルコイドーシスと診断した。ステロイド治療で肺病変の改善を認めたが、尿崩症は改善しなかった。本邦の他の報告でも自然治癒した1例を除き、発症後1カ月以内に治療を開始した症例以外では尿崩症の改善を認めず、早期治療開始が重要と考えられた。

〔日内会誌 105 : 286~293, 2016〕

ポイント

- ・中枢性尿崩症の原因の0.5%程度がサルコイドーシスとされている。
- ・全サルコイドーシスの約1~2%で中枢性尿崩症が認められる。
- ・ステロイド治療でサルコイドーシスの多臓器病変や画像所見の改善を認めても、中枢性尿崩症が治癒することは稀である。
- ・治癒例はいずれも極早期に治療を開始されており、症状出現から1カ月以内に治療開始することが重要と考えられる。

Key words 中枢性尿崩症, サルコイドーシス, 早期治療介入

はじめに

サルコイドーシスは原因不明の全身性の肉芽腫性疾患であり、全サルコイドーシスの約1~2%で中枢性尿崩症が認められる¹⁾。今回、多飲多尿で比較的高齢発症したサルコイドーシスの1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

歴：2014年X-1月初旬より口渇を認め、飲水量は1日3 lほどであった。排尿は昼夜を問わず1時間おきであった。X-1月下旬より38℃台の発熱が認められ、前医でCRP高値や肝機能異常を指摘されて同年X月当科に紹介された。急激な発症の多飲多尿から中枢性尿崩症を疑い、同年X+1月に精査加療目的に入院となった。

一〇メモ 夜間の排尿状態の問診も重要。

症例

患者：74歳、男性。主訴：多飲、多尿。現病

既往歴：虫垂炎、高血圧、脂質異常症、偽痛風。家族歴・生活歴：特記すべき事項なし。身体所見：身長164 cm、体重61 kg。体温37.3℃。

〔第206回日本内科学会近畿地方会（2014/12/06）推薦〕〔受稿2015/08/28，採用2015/10/13〕

¹⁾奈良県立医科大学総合診療科、²⁾同 リウマチセンター

Case Report : Polyuria and polydipsia as presenting symptoms of sarcoidosis, an elderly case.

Fumika Kamitani¹⁾, Makiko Miyamoto¹⁾, Kiyomi Yoshimoto¹⁾, Takanori Fujimura²⁾, Takashi Fujimoto²⁾, Yasuhiro Akai¹⁾ and Kenji Nishio¹⁾ :

¹⁾Department of the General Medicine, Nara Medical University, Japan and ²⁾The Center for Rheumatology, Nara Medical University, Japan.

表1 血液・尿検査所見

〈血液学〉	Ca	9.5 mg/dl	抗ミトコンドリア抗体	<20倍	
WBC	6,400 / μ l	Glucose	124 mg/dl	抗下垂体抗体	(-)
RBC	4.17 $\times 10^6$ / μ l	HbA1c	6.2 %	IL-2R	1,140 U/ml
Hb	13.6 g/dl	ESR (1 h)	77 mm	PSA	13.5 ng/ml
Plt	21.6 $\times 10^4$ / μ l	ACE	18.1 U/l		
ESR (1 h)	77 mm			〈内分泌学〉	
	〈尿検査〉		GH		0.43 ng/ml
〈血液生化学〉	比重	<1.005	LH		11.47 mIU/ml
T-Bil	0.7 mg/dl	PH	6.0	FSH	18.36 mIU/ml
AST	92 U/l	蛋白	(-)	ACTH	31.0 pg/ml
ALT	141 U/l	糖	(-)	TSH	3.16 μ IU/ml
LD	273 U/l	赤血球	<1 /HPF	PRL	54.7 ng/ml
γ -GTP	389 U/l	白血球	<1 /HPF	ソマトメジンC	118 ng/ml
ALP	1,279 U/l	尿 β 2MG	836 μ g/l	テストステロン	183 ng/dl
TP	7.9 g/dl			コルチゾール	16.0 μ g/ml
Alb	4.1 g/dl	〈血清学〉		ft3	2.2 pg/ml
T.Chol	194 mg/dl	CRP	8.1 mg/dl	ft4	1.04 ng/dl
BUN	19 mg/dl	IgG	1,879 mg/dl	PAC	151 ng/ml/h
Cr	1.41 mg/dl	IgG4	165 mg/dl	PRA	16.5 ng/ml/h
Na	138 mEq/l	抗核抗体	<40 倍	ADH	1.2 pg/dl
K	4.4 mEq/l	抗SS-A抗体	(-)	血漿浸透圧	301 mOsm/l
Cl	100 mEq/l	抗SS-B抗体	(-)	尿浸透圧	236 mOsm/l

脈拍80/分、整。血圧122/72 mmHg。貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音・心音異常なし。皮疹なし。内服薬：テルミサルタン20 mg/日、アムロジピン5 mg/日、アトルバスタチン10 mg/日。血液尿検査所見（表1）：肝胆道系酵素とクレアチニンの上昇を認めた。白血球数は正常であるが、赤血球沈降速度の亢進とCRPの上昇を認めた。ACEは正常範囲であった。尿検査では低張尿を認めたが、円柱の出現はなかった。血清学ではIgG、IgG4の軽度上昇を認め、IL2-R、PSAも上昇していた。内分泌検査ではPRL、LH、FSHの基礎値が高値を認め、血漿浸透圧301 mOsm/ml、尿浸透圧236 mOsm/ml、ADH 1.2 pg/mlと血症浸透圧に比してADHの相対的低値を認め、中枢性尿崩症が疑われた。

一〇メモ 全身症状を伴う中枢性尿崩症ではサルコイドーシスのほかにIgG4関連疾患も鑑別する。

画像検査（図1）：胸部レントゲン撮影では両側肺門部リンパ節腫脹（bilateral hilar lymphadenopathy：BHL）を認めた。胸部造影CTでは縦隔のリンパ節腫大と右肺門部に20 mm大の腫瘤影を認めた。頭部MRIでは下垂体と下垂体茎の腫大を認め、T1強調画像で正常では認められる下垂体後葉の高信号が低下していた。Gaシンチでは両側の肺門と縦隔に多数のhot spotを認めた。

一〇メモ 頭部単純MRIでの下垂体後葉高信号の低下は中枢性尿崩症に合致するが、下垂体と下垂体茎の腫大は非特異的な所見。

図1 画像所見

A: 胸部X線撮影では両側肺門部のリンパ節腫大 (BHL) を認める。B: 胸部造影CTでは縦隔のリンパ節腫大、右肺門部に20 mm大の腫瘤影を認める。C: Gaシンチでは両側の肺門と縦隔に多数のHot spotを認める。D, F: 頭部造影MRIのT1強調では下垂体と下垂体茎の腫大を認め、E: 頭部単純MRIで下垂体後葉の高信号は低下している。

臨床経過

多飲多尿の原因検索のため、高張食塩水負荷、AVP (arginine-vasopressin) 負荷試験を施行した。5%高張食塩水負荷により血清Naは上昇し、血清浸透圧も軽度上昇したが、尿浸透圧の上昇は乏しく、ADH分泌低下を認めた。AVP負荷後には、速やかに尿浸透圧が50%以上上昇し、完全型の中枢性尿崩症と診断した (図2A)。下垂体前葉機能評価のために4者負荷試験を施行したが、PRL, LH, FSHの前値が高値であるほか、負荷後の反応異常は認めなかった (図2B)。

下垂体腫大を伴う中枢性尿崩症、BHL、肺門部腫瘤影、肝機能異常、IgG4の軽度高値、一時

的な発熱と前立腺炎など全身の多臓器にわたる病変を呈していることから、中枢性尿崩症の原因としてサルコイドーシス、IgG4関連疾患、悪性腫瘍が鑑別として挙げられた。確定診断のためTBLB (transbronchial lung biopsy) を施行し、Langhans型多核巨細胞の出現を伴う類上皮肉芽腫瘍の形成を認め、組織学的にサルコイドーシスと診断した。TBLB、ランダム口唇生検とも免疫染色ではIgG4陽性細胞はごく少数のみであり、入院時IgG4は147 mg/dlと高値であったが、IgG4関連疾患は否定的であった。

一読メモ 確定診断は組織学的検査が必須である。

本症例では経過中に眼病変や皮膚病変は認めず、入院後には無治療で肝機能障害、腎機能障

図2 負荷試験

A：高張食塩水AVP負荷試験

5%高張食塩水負荷により血清Naは上昇し、血清浸透圧も軽度上昇したが、尿浸透圧の上昇は乏しく、ADH分泌低下を認めた。AVP負荷後には、速やかに尿浸透圧が50%以上上昇し、完全型の中樞性尿崩症と診断した。

B：視床下部ホルモン4者同時負荷試験

4者負荷試験を施行したが、PRL、LH、FSHの前値が高値であるほか、負荷後の反応異常は認めなかった。

害、PSA高値、発熱は改善した。中樞性尿崩症、BHL、肺門部腫瘤影に対して、組織検査終了後、多飲多尿出現から約2カ月でプレドニゾロン35 mg内服とDDAVP（1-deamino-8D-arginine vasopressin）点鼻で治療を開始した。下垂体画像所見は治療開始後1週間で著明に改善を認め、治療開始後2週間で下垂体サイズは正常化した。BHLは治療開始後速やかに改善し、4週間でほぼ消失した。同時に肺門部腫瘤影も消失している。

ポイント 下垂体後葉の高信号低下以外の画像所見は、ステロイド治療で速やかに改善することが多い。

その後は尿量や尿回数などの自覚症状、検査所見を確認しながらプレドニゾロンを減量した（図3）。尿回数は1日7～8回、尿量も1.5 l前後

で安定した。治療開始4カ月後には血中のADH濃度、血漿と尿の浸透圧に改善を認めたため、DDAVPの点鼻を2.5 μ gに減量したが、すぐに排尿回数や尿量が増量したため5 μ gに戻し、臨床上的ADH分泌機能不全の改善はないと考えている。

考察

中樞性尿崩症は腫瘍や感染症、肉芽腫性病変などの基礎疾患を有する続発性中樞性尿崩症が約60%、原因不明の特発性中樞性尿崩症が約40%を占める²⁾。中樞性尿崩症の原因の0.5%程度がサルコイドーシスとされるが、一方、サルコイドーシス側からみると約1～2%で中樞性尿崩症が認められる¹⁾。その原因は視床下部下垂体系の肉芽腫形成によるADHの分泌障害³⁾、あるいは輸送経路の障害による^{4,5)}と考え

図3 治療と経過

られている。サルコイドーシスの診断後、経過観察中に尿崩症が出現することは少なく、初発症状として認められることが多い¹⁾。

画像診断では頭部単純MRIで脳底部の髄膜肥厚、視床下部から下垂体茎にいたる腫大所見、およびこれらのGd増強効果、正常単純画像で認められる後葉の高信号の低下などがサルコイドーシスを疑わせる所見とされているが、非特異的でありIgG4関連疾患やリンパ球性下垂体炎、Langerhans組織球症、Wegener肉芽腫症、Churg-Strauss症候群においても同様の所見を呈することがある²⁾。

本症例は、下垂体腫大を伴う中枢性尿崩症、BHL、肺門部腫瘤影、肝機能異常、IgG4の軽度高値、一時的な発熱と前立腺炎を呈していることから、サルコイドーシスやIgG4関連疾患を疑い、TBLBから組織学的に診断した。尿崩症が唯一の初発症状の場合、場所的に生検困難であることから診断に苦慮すると考えられる。

尿崩症を呈するサルコイドーシスに対する治

療は、脳脊髄病変に対する治療に準じてプレドニゾロン30～40 mg/日連日または60～80 mg/日隔日投与、また尿崩症の症状コントロールはDDAVP点鼻で行う⁶⁾。

ステロイド治療でサルコイドーシスの多臓器病変の改善や画像所見の改善を認めても、尿崩症が寛解することは少ないとされる¹⁾。文献検索しえたもので、本邦でのサルコイドーシスによる尿崩症の報告は36例あり(40.2歳±16.9歳、平均値±SD)^{1,7,8)}、本症例は比較的高齢発症と考えられた。また、この中で尿崩症の症状が寛解した報告は4例のみである(表2)。ステロイド治療なしで自然治癒した④の症例(下垂体後葉の高信号消失は改善していない)以外はいずれも、症状発症から1カ月以内にステロイド治療を開始されていた。尿崩症が寛解しないのは下垂体、視床下部の細胞が肉芽腫により不可逆性の変化を来しているためと考えられ⁷⁾、ADH分泌機能障害の改善には不可逆性の変化となる前の早期ステロイド療法の開始が重

表2 尿崩症が寛解した症例報告と本症例の比較

	報告年	年齢/性	呼吸器病変	眼病変	生検	治療開始までの期間	治療	尿崩症寛解
①	1987	32/女	Ⅱ	+		1カ月以内	プレドニゾロン	+
②	1988	43/女	Ⅰ	+		1カ月以内	プレドニゾロン	+
③	2001	27/男	Ⅱ	+	下垂体	1カ月以内	プレドニゾロン (30)	+
④	2009	58/女	Ⅰ	+	腎部		なし, 自然軽快	+
本例	2014	74/男	Ⅱ	—	TBLB	約1カ月	プレドニゾロン (35)	—

本邦でのサルコイドーシスによる尿崩症36例中, 尿崩症が寛解した報告は4例のみであった。

要と考えられる。

本症例ではステロイド治療開始前に肝機能障害, PSA高値, 発熱は軽快し, さらに多飲多尿の症状から2カ月以内にステロイド治療を開始し, 比較的早期の介入にもかかわらず, 現在ADH分泌機能障害は寛解していない。サルコイドーシスの多彩な症状の中でも中枢性尿崩症は寛解することが少なく, 症状発現から1カ月以内の極早期の治療介入が重要であると考えられる。

おわりに

サルコイドーシスによる中枢性尿崩症はステロイド治療で多臓器病変の改善や画像所見の改善を認めても, 症状発現から1カ月以内の極早期に治療を開始しなければADH分泌機能障害が治癒した症例は少なく, 早期に治療を開始することが重要であると考えられた。

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

最終診断

→ サルコイドーシス, 中枢性尿崩症

文献

- 1) 杉山奏子, 他: 尿崩症を呈したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 45: 105-109, 2007.
- 2) 渡谷岳行: 中枢性尿崩症. 臨床画像 24: 492-496, 2008.
- 3) 作田 学: 神経サルコイドーシス. 日本臨牀 52: 1590-1594, 1994.
- 4) Tabuena RP, et al: Diabetes insipidus from neurosarcoidosis: long-term follow-up for more than eight years. Intern Med 43: 960-966, 2004.
- 5) 河口知允, 他: 尿崩症を合併したサルコイドーシスの1例. 日呼吸会誌 44: 345-349, 2006.
- 6) 安藤正幸, 他: サルコイドーシスの治療薬, サルコイドーシスとその他の肉芽腫性疾患. 克誠堂出版, 2006, 190-201.
- 7) 佐久間一基, 他: 中枢性尿崩症を呈したサルコイドーシスの1例. 日サ会誌 30: 59-65, 2010.
- 8) Tanaka K, et al: Partial improvement of anterior pituitary deficiency following steroid treatment in a patient with neurosarcoidosis accompanied by central diabetes insipidus. Intern Med 51: 2175-2179, 2012.

症例掲載施設紹介

奈良県立医科大学 総合医療学

(奈良県立医科大学附属病院 総合診療科)

丁寧な問診，丁寧な診察をモットーに県内のターミナルホスピタルとして，見逃すことのできない責任感のもと，診断・治療に取り組んでいます。全身を意識した医療，患者さんの背景や精神状態，心境を意識した，ここに寄り添う医療を目指しています。幅広い内科診療と内科ER診療も担当し，多施設共同で総合診療研修も行っています。

高い臨床能力を持ち
力強く患者さんに
寄り添える医療を

【病棟】

16床（平成27年度から）

【医局員数】

スタッフ5名（助教以上），医員6名（後期研修医含む），初期研修医3～5名ローテート，地域病院出向5名

【対象疾患】

内科系初診患者，診断のついていない内科系疾患，専門治療を必要としない内科系疾患，どの科でも診療対象となりにくい疾患，リウマチ・

膠原病疾患，糖尿病疾患，地域施設で受け入れ困難なER症例など，総合内科系の診療を担当。

〈2016年1月4日前後1～2週の間で

当科にて診断・加療した主な症例〉

頸髄損傷＋誤嚥性肺炎，後天性血友病＋脳出血，腸管Behçet＋直腸膿瘍，TAFRO症候群，クリオグロブリン血管炎にて両下肢切断，ループス腎炎，皮膚筋炎，椎体炎＋硬膜外膿瘍，ANCA関連血管炎による腎不全＋TEN，不明熱＋多量胸腹水→TAFRO症候群（2例目），誤嚥性肺炎，脊椎関節炎＋妊婦，リンパ管拡張症による多量胸腹水，薬剤性肺炎，敗血症（尿路感染症），透析患者の腸閉塞，肺炎からの敗血症性DIC，精索炎＋不明熱（PN疑い），化膿性髄膜炎（ラトケのう胞膿瘍），IgG4関連疾患，リウマトイド血管炎，壊死性リンパ節炎，けいれん重積（脳炎疑い），血球貪食症候群（VAHS），低血糖，不明熱＋アルコール依存，など一般的な疾患からやや稀な疾患まで多岐にわたります。

【当科の研修プログラム】

- ・内科認定医・総合内科専門医・リウマチ専門医，糖尿病専門医の受験資格取得可能。
- ・多施設共同で，総合診療専門医に向けた総合

Dr. Hamish（英国家庭医）参加カンファ

診療医・家庭医研修プログラムを運営中（現在2名がへき地診療所勤務中）。

【当科の研修の特徴】

外来診察の指導に重点を置き、新患のみならず再診患者さんの診療を行ってもらっています。身体所見のとり方や診断、治療に関し、外来で直接指導を行い、外来初診全症例、初期・後期研修医の再診症例を毎日、カンファレンスにてふり返りを行っています。また入院症例モーニングカンファレンス、リウマチカンファレンス、多職種カンファレンス、各種レクチャーなども施行。

Dr. Shigemitsu（米国救急科教授）カンファ

【当科の目標・目指す医師像】

当科の大きな使命は、患者さんに安心感を持ってもらえるような、ところに寄り添う医療を提供できる総合診療医の育成と考えています。患者さんに寄り添うには、気持ちはもちろんのこと、しっかりとしたレベルの高い知識に加え、目の前の患者さんが急変したときに、適切に対応できる能力も必要です。通常診療で、深くしっかり診る能力、ER研修を通じて、救急にも対応できる能力を身につけ、患者さんに力強く寄り添える医師の育成を目指しています。

ホームページ

<http://www.narmed-u.ac.jp/~general/index.html>

文責：西尾 健治