中脳水道閉塞およびADH異常分泌症候群を 伴なつたsarcoidosisの1例

東京大学医学部吉利内科

吉利 和 鈴木 秀郎 内海 胖
鈴木 宏 清水 直容 蔡 瑞 熊
相沢 力 荻家 利承 山中 健
二瓶 宏 飯野 四郎

A CASE OF SARCOIDOSIS ASSOCIATED WITH OCCLUSION OF AQUEDUCT OF MIDBRAIN AND INAPPROPRIATE SECRETION OF ADH SYNDROME

Yawara YOSHITOSHI, Hidero SUZUKI, Yutaka UTSUMI,
Hiroshi SUZUKI, Naokata SHIMIZU, Zuiyu SAI,
Chikara AIZAWA, Toshitsugu KARIYA, Takeshi, YAMANAKA,
Hiroshi NIHEI and Shiro INO

The First Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 サルコイドーシスの経過中、中脳水道閉塞によると思われる頭痛、悪心、嘔吐、めまい、難聴、記憶力・指南力低下などの症状を呈し、副腎皮質ステロイド薬投与および髄液圧減圧術により、一時、小康をえたが、再び、記憶力・指南力低下とともに、低Na、低Cl血症、尿中Na、Cl排泄増加、高張尿などの所見を呈し、腎機能に異常なく、副腎機能不全もないことから、ADH異常分泌症候群と考えられた症例を報告する。本例の脳圧亢進症状、水電解質代謝異常は副腎皮質ステロイド薬が著効を示したことから、いずれもサルコイドーシスによると考えた。

サルコイドーシスで神経症状を呈するものは5～6%にみられるが¹⁾、末梢神経障害によるものが主で、中枢神経障害によるものは1/3である。とくに、本例のように、中脳水道閉塞を示した例は、現在までの報告では8例にすぎず、本邦では報告を見ない。

また、ADH異常分泌症候群は、1957年、Schwartzら²⁾により、初めて気管支癌の症例が報告

されて以来、各種の肺疾患、脳疾患、その他で報告されているが、サルコイドーシスによつて起こつた例は、現在までのところ、報告されていない。

われわれは中脳水道閉塞およびADH異常分泌症候群をあわせ伴なつたサルコイドーシスの非常にまれな症例を経験したので報告する。

症 例

H. N., 31才, 男, 工員.

主訴: シャッキリ, 記憶力・指南力低下

昭和42年7月8日 第186回関東地方会推薦

昭和42年12月10日

家族歴： 特記すべきことはない

既往歴： ツベルクリン反応は10才で陽転。

現病歴： 昭和38年春、胸部X線像で肺門陰影増強を指摘され、PAS、INHを半年服用した。この時、ツベルクリン反応は陽性であった。同年7月、虹彩炎といわれた。

40年4月中旬、後頭部痛、悪心、めまい、耳鳴りが出現し、メーエル症候群として治療をうけ、一時、軽快した。このころより書字能力が低下した。5月10日、発作的に悪心、嘔吐が起こり、以後、この発作が頻発するようになり、左聴力低下も出現した。6月になり、記憶力低下、歩行時、右へ偏ることに気づかれた。8月ころより左上腕三頭筋が腫脹し、圧痛を伴ない、徐々に増大した。9月に入り、うつ血乳頭を発見され、小脳腫瘍の疑いで、9月14日、当科へ第1回目の入院をした。

入院時理学的所見： 記憶力 指南力低下、難聴、ロンベルグ現象陽性、指指試験・指鼻試験拙劣、歩行時右偏行、書字拙劣、筋力低下

検査所見： 赤沈6mm/hr, CRP(-), Wa-R(-), ツベルクリン反応(-), Kveim反応(+). 血液生化学的検査： 総蛋白7.6g/dl, A/G 1.2 (γ -gl23%), 尿素窒素12mg/dl, Na 132mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl90mEq/L, Ca 9.7mg/dl, P 3.8mg/dl, 総コレステロール 190mg/dl, GOT16単位, GPT19単位, BSP 45分値 2.5%, 腎機能検査： PSP 15分値 30%, 2時間値 60%. 呼吸機能検査： 正常範囲. 髄液検査： 初圧 205, 5ml 採取, 終圧 120mmH₂O, クエッケンステット圧上昇, 細胞数59/3, バンディ(++) , 総蛋白87mg/dl, トリプトファン反応(+), Cl 114mEq/L, 糖44mg/dl. 左上腕三頭筋生検像： 間質のリンパ球浸潤, 類上皮細胞よりなる肉芽腫が見られるがサルコイドーシスとは決めえない

斜角リンパ節生検像(図1)： 類上皮細胞よりなる肉芽腫が散在し、サルコイドーシスの所見を示している。X線検査(図2)： 胸部-肺門陰影増強, 肺野の網状ないし点状陰影増加。頭蓋骨-

指圧痕増強, 縫合軽度離開, 後床突起破壊. controlled pneumoencephalogram; 空気は第4脳室には入るが中脳水道より上には入らず 脳室撮影像(図3); 第3脳室拡大, 中脳水道上部に閉塞. 眼科的検査： 両側のうつ血乳頭, マリオット盲点拡大を認めるも, サルコイドーシスを示す所見なし. 耳鼻科的検査： 両側軽度難聴あり, 障害部位は上オリブ核より上方と考えられた。

図1. 斜角リンパ節生検像。類上皮細胞よりなる肉芽腫が見られる。

図2. 初回入院時、胸部X線像。肺門陰影がやや増強し、肺野に点状ないし網状陰影が増加している。

図3. 脳室撮影像. 第3脳室の拡大と中脳水道上部に閉塞がある.

入院後経過： 9月25日からprednisolone 30 mg/dayを漸減投与，10月31日で中止したが，投与開始後から，各種症状は急速に改善した。

中脳水道閉塞があり，将来，髄液圧がいつそう上昇する可能性があつたので，41年1月11日東大脳神経外科で，後頭下開頭術を行なつた．手術所見では，広範なくも膜炎および脳室上衣炎が見られたが，肉眼的にも，顕微鏡的にも肉芽腫の形成はみられなかつた．中脳水道はMagendi孔より4 cmの深さのところに閉塞があることが確認された．Torkildsen手術を行なつた．

術後，当科へ第2回目の入院をしprednisolone および抗痙攣薬の投与をつづけ，自覚的にも，他覚的にも異常所見は見られなかつた．1月下旬，抗痙攣薬による肝障害を起こしたが，経過も良好で3月中旬退院した．

昭和41年9月中旬，しゃっくりが頻発するようになり，記憶力低下も気づかれるようになり10月6日，第3回目の入院をした．

入院時現症： しゃっくり 記憶力 指南力低下 その他には理学的に異常所見なし．

入院時検査： 赤沈4 mm/hr. CRP (－). 尿

尿異常なし．末梢血液像： 血色素 102%，Ht値 47%，赤血球数 512×10^4 ，白血球数 5,000，血小板 21×10^4 ，白血球百分率異常なし．血液生化学的検査： 総蛋白 7.4 g/dl, A/G 1.5, 尿素窒素 9 mg/dl, Na 131 mEq/l, K 5.1 mEq/l, Cl 92 mEq/l, Ca 9.2 mg/dl, P 3.8 mg/dl, 総コレステロール 244 mg/dl, 尿酸 4.4 mg/dl, alk-P-ase 2.5 Bessey単位, 黄疸指数 4, チモール混濁試験 2単位, 硫酸亜鉛試験 7単位, GOT 23単位, GPT 8単位．髄液検査： 初圧 195, 7 ml採取, 終圧 125 mmH₂O, キサントクロミー (±), 細胞数 71/3, パンディ (卅), 総蛋白 636 mg/dl, トリプトファン反応 (+), Cl 114 mEq/l, 糖 20 mg/dl, 線維素析出 (+)．髄液の通過状態を見るため，脳室に色素を注入，腰椎穿刺による色素出現時間を見たが，27分（正常上限20分）で，遅延していた．

胸部および頭蓋骨のX線像は初回入院時とほぼ同様の所見を示していた．

入院後経過： 入院後，意識障害は次第に強くなり，自分の行動についての自覚がまったくなくなり，10月15日には痙攣発作，引きつづいて1時間近く意識を喪失した．それとともなつて，血液生化学的検査では，総蛋白が 7.4 g/dlから 6.4 g/dlへ，Naが 131 mEq/lから 123 mEq/lへ，Clが 92 mEq/lから 85 mEq/lへ，Ht値が 47%から 38%へとそれぞれ減少した．

図4. 水負荷試験 (A) およびOlesky試験 (B). 尿量の図中の点線は試験施行前1週間平均の30分間尿量. 説明は本文中にある.

図5. 経過表. 治療により, 血中・尿中のNaおよびClの著明な変化が見られた.

水負荷試験を行なったところ, 図4のように, 尿量の増加は見られず, 逆に, 試験施行前1週間平均の30分間尿量33mlより, かなり減少し, 矛盾した反応を示した. 尿の滲透圧でも, 反応は見られず, ほとんど一定であつたが, 血清滲透圧は負荷前 278mOsm/lが 258mOsm/lと低下し, その回復はかなりおくれていた. この時の血中電解質はNaが 134mEq/lから 127mEq/lへ, Kが 5.0mEq/lから 4.7mEq/lへ, Clが 111mEq/lから 99mEq/lへとかなり低下した. さらに, Olesky試験を行なったところ, 尿量の増加, 尿滲透圧の減少は見られたが, 反応はわずかであり, 遅延し, 副腎不全によるパターンとは相違していた.

10月27日からprednisolone 30 mg/dayの投与を開始し, 投与翌日にはしゃっくりが止まり, 4日後には意識もほぼ正常となつたが, 血中Na, Clは充分には上昇せず, 正常下界ないしはやゝ低値であり, 尿中へのNa, Cl排泄量もかなり多かつた. 11月21日からは水を 500ml/dayに制限し, 血中Na, Clはやゝ上昇し, 尿中へのNa, Cl排泄量は著明に減少した (図5).

その間に, prednisoloneを20mg/dayにし, さらに, hydrocortisone 60mg/dayに変え, 40mg/day, 20mg/dayと漸減し, 12月12日に中止したが, 中止により血中Na, Clはやゝ減少した.

12月16日, 再度, 水負荷試験を試みたところ, 水負荷後, 悪心, 嘔吐があり, 8時間後, 痙攣発作, ひきつづき昏睡に陥つた.

総量 600mgのprednisolone投与および高張食塩水の点滴静注を行ない6日目に意識は正常となつた.

その後, prednisolone, hydrocortisoneを使用し, 経過は良好で, 血中Na, Clともに正常であつた. この間に, 不十分ではあつたが, 内分泌機能の検査を行なった. ACTH刺激試験では, 尿中17-OH CSが2~3 mg/dayから8~9 mg/dayへと増加し反応が見られた. 尿中ゴナドトロピンは正常であり, 甲状腺機能では, BMR-3%, Triosorb30.8%であつた.

現在, 水制限およびhydrocortisone 20mg/dayの投与によつて, 臨床的にも, 検査所見上にも異常はなく, 外来通院を続けている.

考 案

本症例は特異な胸部X線像, ツベルクリン反応陰性, Kveim反応陽性, 典型的な斜角リンパ節生検像からサルコイドーシスと診断された.

サルコイドーシスで, 臨床的に神経症状を呈したものは, 一般的には神経系にサルコイドーシスの病変があると考えられるが, サルコイドーシスにおける神経症状の出現頻度は報告により1~29%とかなり差があるが, 多くの報告を集計して, 平均の値をとると5~6%となる.

神経系サルコイドーシスを中枢神経型と末梢神経型に分けると, 前者が35%, 後者が65%となる.

中枢神経型では, 頭蓋底の脳軟膜が侵されることが多く, 末梢神経型では, 顔面神経麻痺が多い.

中枢神経型で本症例のように中脳水道閉塞を起こした例は, 1942年, Ericksonらにより初めて報

告され³⁾、その後、Zemann, Goodson, Grinker, Jänick, Reymond, Degkwitz, Sherryの報告を加えると現在まで8例となる。うち剖検例は4例で、剖検所見として、癒着性くも膜炎、脳室上衣炎が認められたものがあり、このような所見は、本症例の開頭手術時の所見と一致し、本例の中脳水道閉塞がサルコイドーシスによる可能性を強く示唆するものである。

次に本例は、低Na・Cl血症、血清滲透圧低下、尿中Na・Cl排泄増加、高張尿を呈し、同時に脱水症状、低血圧などの体液喪失症状、腎機能障害および副腎機能不全などの所見がなかつたことからADH異常分泌症候群といえる⁴⁾

ADH異常分泌症候群の病態は、体液量の増加とNa排泄増加による低Na血症であるが、本例では、Ht値や血清Na値の変動がかなりあつたにもかかわらず、体重の変化はわずかであつた。

本例でのADH異常分泌症候群は、初回入院時から低Na血症があつたこと、第2回目入院時に、脳室系はよく通過しているにもかかわらず、初回入院時と同様の精神症状があつたことなどから、すでに、初回入院時からあつたと考えられる。

従来より、本邦で報告されている低Na血症の例は、外国のそれにくらべ程度が軽く、低Na血症による症状は強い。本例でも血清Na値に比して、痙攣や昏睡などの強い症状が見られた。本邦における低Na血症と臨床症状との関連性については今後の検討にまきたい。

本例では、第2回目の入院時、血清尿素窒素が9 mg/dlと低下していたことは、本症候群において、糸球体濾過値が上昇するため尿素窒素が低下するといわれている点より考えて興味深い。

ADH異常分泌症候群の治療としては、原疾患の治療が第一であるが、対症的には、水を500～700ml/dayに制限することが最も有効であり、副腎皮質ホルモンでは、mineralocorticoidは有効であるが、一般的には、glucocorticoidは無効であるといわれている。また、救急の場合には高張食塩水の点滴静注がよいとされている⁴⁾

本症では、水制限だけでは不十分で、glucocorticoidの併用ではじめて有効であつた。

GlucocorticoidはADHの分泌や作用に対して直接に作用したというより、サルコイドーシスの病変に対して効果があつたと考えられる。

アルコールはADHの分泌を抑制するといわれており⁵⁾、急性水中毒を起こした時に、アルコールを投与したがとくに効果は見られなかつた。

また、水中毒時の痙攣に対しては、バルビタールは、効果がないといわれているが⁶⁾、本例でも、10月15日の痙攣発作以後、バルビタールを含む抗痙攣薬を使用していたにもかかわらず、12月16日の水負荷後、痙攣を起こした。

ADH異常分泌症候群は、1957年Schwartzら²⁾が、気管支癌の2例に低Na血症および尿中Na排泄増加を認め、これが健康人に持続的にpitressinおよび水を投与した時の状態に類似していることに注目し、同症候群の名前を付けて報告したことに始まる。

しかし、1920年代から熱性疾患、とくに、肺炎などで、体液量の増加、尿中への電解質の喪失が起こることは知られていた^{7,8)}

1950年、Simsら¹⁰⁾は肺結核で低Na血症を呈した症例を発表し、Petersら⁹⁾は中枢神経系の障害によつて尿中へのNaおよびClの排泄が増加した例を報告したが、その後、このような症例が“cerebral salt wasting”として数多く報告された。

Schwartzの報告後、種々の疾患でADH異常分泌症候群を示すことがわかり、とくに、気管支癌と髄膜炎に合併することが多い。

気管支癌では、“oat cell” carcinomaが多く、摘出した腫瘍組織内にADH様物質を多量に含んでいることが確認された例もある。

そのほか、悪性腫瘍では、十二指腸癌、膀胱癌、胸腺腫で報告されている。

また、各種の髄膜炎で本症候群が見られるが、とくに多いのは結核性髄膜炎である。

そのほか、頭部外傷、脳腫瘍、脳膿瘍、脳炎、くも膜下出血、Guillain-Barré症候群、急性ボル

フィリン症, 精神分裂症, その他の中枢神経の障害でも起こることが知られており, 剖検で, 下垂体・視床下部にはまったく異常が見られなかった例もある。

さらに, 肺炎, 肺結核, 肺アスペルギルス症などの肺疾患や粘液水腫でも起こる。

また, アジソン病, 下垂体前葉機能不全症, 手術後, 心不全, 肝硬変症などでも, ADHの分泌異常がその病態に関係していると考えられている。

以上のべたようにADH異常分泌症候群は多くの疾患に見られるが, 現在までサルコイドーシスによる報告例はない。

本例では, 手術時, くも膜炎, 脳室上衣炎があったこと, prednisoloneが著効を示したことなどから, ADH異常分泌症候群はサルコイドーシスにより起こつたと考えられ, もし, サルコイドーシスによるものとすれば, 本例はサルコイドーシスによるADH異常分泌症候群としてはわれわれの知る限りでは世界で最初の例である。

結 語

サルコイドーシスの経過中に中脳水道閉塞およびADH異常分泌症候群を伴った症例を報告した。サルコイドーシスによる中脳水道閉塞例は本例が9例目であり, ADH異常分泌症候群の報告はまだ見られない。

(なお, 本症例の中脳水道閉塞の部分については, 東大脳神経外科から昭和42年3月発表されている。)

文 献

- 1) Silverstein, A., M.M. Feuer and L.E. Siltzbach: Neurologic sarcoidosis. Arch. Neurol., 12: 1—11, 1965. —2) Schwartz, W.B., W. Bennett, S. Curelop and F.C. Bartter: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. Amer. J. med., 23: 529—542, 1957. —3) Erickson, T.C.: Boeck's disease (sarcoid) of the central nervous system. Report of a case with complete clinical and pathologic study. Arch. Neurol. Psychiat., 48: 613—621, 1942. —4) Bartter, F.C. and W.B. Schwartz: The syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone. Amer. J. med., 42: 790—806, 1967. —5) Strauss, M.B., J.D. Rosenbaum, and W.P. Nelson: The effect of alcohol on the renal excretion of water and electrolytes. J. clin. Invest., 29: 1053—1058, 1950. —6) DeBodo, R.C. and K.F. Prescott: The antidiuretic action of barbiturates (phenobarbital, amytal, pentobarbital) and the mechanism involved in this action. J. Pharmacol. exp. Ther., 85: 222—233, 1945. —7) Soule, H.C., T.E. Buckman, and D.C. Darrow: Blood volume in fever. J. clin. Invest., 5: 229—242, 1928. —8) Sunderman, F.W.: Studies of serum electrolytes. IV. The chloride and nitrogen balances, and weight changes in pneumonia. J. clin. Invest., 7: 313—332, 1929. —9) Peters, J.P., L.G. Welt, E.A.H. Sims, J. Orloff, and J.W. Needham: Salt wasting syndrome associated with cerebral disease. Trans. Ass. Amer. Physicians, 63: 57—64, 1950. —10) Sims, E.A.H., L.G. Welt, J. Orloff, and J.W. Needham: Asymptomatic hyponatremia in pulmonary tuberculosis. J. clin. Invest., 29: 1545—1557, 1950.