高ナトリウム血症を呈した2症例

東京大学医学部中尾内科教室

中 尾 喜 久, 齊 藤 寿 一, 吉 田 尚
菊 池 方 利, 倉 持 衛 夫, 宇 尾 野 公 義

東京大学医学部病理学教室

森 田 豊 彦, 高 梨 利 一 郎

TWO CASES OF CHRONIC HYPERNATERMIA

Kiku NAKAO, Toshikazu SAITO, Sho YOSHIDA, Masatoshi KIKUCHI

Morio KURAMOUCHI and Masanori UONO

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

Toyohiko MORITA and Riichiro TAKANASHI

Department of Pathology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

概要 従来の報告によれば, 持続性高 Na 血症は, そのほとんどが中枢神経系に何らかの病変を有するが, その発現機序は必ずしも明瞭でない. われわれは66才女性, 37才女性の持続性高 Na 血症2例を経験した. いずれも, 多飲, 多尿の尿崩症症状は明らかでなかったが, 水制限試験時血中ADH測定値, 低 Na 液投与に抗する高 Na 血症の持続と尿量の増加, 第1例においては Pitressin 投与による改善の経過より見て尿崩症と診断された. 剖検上, 第1例においては下垂体後葉慢性炎症性変化を, また第2例においては腫大せる下垂体前葉嫌色素細胞腫と同腫瘍による視床下部圧迫性変化をみると臨床診断に符合する所見であつた. 多尿, 多飲が著明でない中枢神経系疾患における高 Na 血症の成因には, 潜在性尿崩症が重要であることを示唆している.

緒 言

生体における体液量, 体液浸透圧は水およびナトリウムの摂取および排泄をつかさどる生体恒常性維持機構によつて, その値が比較的狭い幅に調節されている. 何らかの病的因子がこの維持機構を乱したとき, 体液異常の一つとして高Na血症が発現する. 高Na血症は, 低Na血症に比して臨床上相遇する頻度は少ないが, これ自体中枢神経系に侵襲を及ぼし, 心電図¹⁾等循環動態にも影響して患者管理上に重要な意味をもっている.

すでに1850年, Schmidtが小児における高塩素
昭和42年10月14日 第188回関東地方会推薦

血症を報じて以後, 高Na血症または高浸透圧血症を来した少なからぬ症例が報告されている²⁾³⁾. Schoolman⁴⁾は, その成因から高Na血症を分類し, 1) 1次的脱水症候群, 2) 中枢神経系障害 2) 糖尿病性昏睡治療後の三種を記しているが, 彼自身またはZierlerの報告によれば, このうち中枢神経系障害に合併するものが, 高Na血症中最も高い頻度を示しており, しかもその発生病機について, 現在まで, 必ずしも明らかにされていない.

われわれは最近, 持続性高Na血症を来した2症例を経験し, その病態を検討する機会を得た

のでここに報告し、併せて、中枢神経系障害にもとづく高Na血症の成因につき若干の考察を加えたいと思う。

症 例

症例1. S.T. 66才、女性。

家族歴： 出産の既応なし。

既往歴： 不妊のため昭和26年下垂体埋没療法をうけたことがある。

主 訴： 意識障害、皮膚乾燥

現病歴： 生来著患を識らなかつたが、昭和36年2月、上気道感染についで呼吸困難、喘鳴発作を来し、気管支喘息と診断される。以後発作頻発、副腎皮質ステロイド薬の投与をうけていたところ、昭和38年ころより肥満、満月様顔貌、糖尿、高血圧症等の症状が著明となる。糖尿病に対し、トルブタミド薬の投与をうけていたが、昭和41年ころより口渇多飲の傾向を来す。昭和41年12月始め、過労がつづいた後、悪心、全身倦怠いちじるしく、同14日近医に入院した。入院後、喘息発作軽快せるため、ステロイド薬中止、一方糖尿病に対しインスリン投与をうけていた。

昭和42年1月10日ころより、全身倦怠、悪心を訴えていたが、1月19日血圧下降、意識昏濁を加えショック様となつた。副腎皮質機能不全、低血糖を疑われステロイド薬、ブドウ糖の投与をうけ、やや改善を見た後、東大中尾内科に入院した。

入院時理学的所見： 身長154cm、体重78kg、満月様顔貌、意識傾眠状態、ときに軽い悪心嘔吐をみる。皮膚、可視粘膜乾燥、脈搏88/分、血圧142/105、眼底乳頭正常、キースワグナーI度、胸部呼吸性乾性ラ音を認める。腹部異常所見なし。神経系腱反射正常、病的反射なし。

検査成績： 1) 血液像；血色素15.5g/dl、白血球7,200、桿状球9%、分葉球66%、好酸球8%、好塩基球1%、単球0%、リンパ球19%、2) 尿；比重1007、蛋白(一)、糖(一)、沈渣、赤血球0~1/視野、白血球10~20/視野、3) 血液生化学；総蛋白7.8g/dl、尿素窒素10mg/dl、クレアチニン1.3mg/dl、Na 162 mEq/l、K 3.6 mEq/l、Cl 119

mEq/l、Ca 8.7mg/dl、総コレステロール262mg/dl、早朝空腹時血糖112mg/dl、GOT19単位、GPT14単位、蛋白分画Alb 49.9%、 α_1 -glob 7.4%、 α_2 -glob 9.5%、 β -glob 15.1%、 γ -glob 18.1%、4) X線像；頭蓋骨、胸部、消化管に著変はみとめない。5) 脳波；高電圧徐波を著明にみとめる。局在性なし。6) 副腎皮質機能；血漿中cortisolを指標とするACTH試験、前0.7 γ /dl、 β^{1-24} ACTH 250 μ g静注30分6.0 γ /dl、60分4.5 γ /dl反応性低下を認める。7) 糖同化能試験（100gブドウ糖経口投与）；前178mg/dl、30分243mg/dl、1時間298mg/dl、1時間30分312mg/dl、2時間329mg/dl、3時間275mg/dl、8) PSP試験；15分10%2時間47.5%24時間内因性クレアチニークリアランス19ml/分、9) 1日尿（25/I~28/II）；尿量1050ml/日~4,000ml/日1日尿比重1003~1012、尿糖排泄2.2~9.4g/日、尿中Na排泄12mEq/日~76mEq/日、10) 16時間水制限試験；尿比重1.014、血清Na値制限前161mEq/l、制限後170mEq/l、血漿ADH 4.7 μ U/ml、11) ピトレスシン5単位筋注感性試験；前尿量5ml/分、尿浸透圧172mOsm/l、後尿量0.75ml/分、尿浸透圧451mOsm/分。

入院後の経過（図1）

入院時よりプレドニソロン1日20mgを投与、さらに5%ブドウ糖1,000mlの輸液を行ない意識状態は次第に改善を来したが、悪心、嘔吐、見当識障害、記憶力低下、性格変化等の精神症状が持続

図1. 第1例経過図

した。皮膚、および口腔粘膜の乾燥も持続、口を水でしめしながら話すほどであつたが、特に飲水は欲しなかつた。輸液量の増加は、摂取水分量に平行した尿量の増加、低張尿を来たし、これら高Na血症、脱水症状は改善をみなかつた。3月1日より、ピトレッシン・タンネート2単位筋注を開始したところ尿量下降、血清Na値は下降、さらに上記精神症状、悪心、脳波においてみとめられた徐波も消失した。4月6日ピトレッシン・タンネート隔日1.5単位筋注の維持量投与をうけつつ退院した。

本例はその後、6月15日ころより激しい喘息発作を来たし、6月23日チアノーゼ、呼吸困難を来たして死亡し、東大病理学教室において剖検を行なつた。

病理解剖所見： 1) 肺、気管支； 細気管支に著明な粘液閉塞を伴つた気腫性肺、2) 心；左室肥大著明 510g、3) 肝、脾；うつ血あり、4) 副腎皮質；リポイド減少あり、萎縮性(右2.0g、左3.0g)、5) 下垂体前葉；好塩基性細胞の空胞変性(Crook氏変性)をみとめる。6) 下垂体後葉(図2)；びまん性に線維化が著明で、リンパ球—形質球の浸潤つよく、一部においてはリンパ濾胞の形成を示す。慢性炎症性変化の所見、7) 脳； 大脳皮質、小脳、脳室系に著変をみとめない。視床下部においては、視索上核に神経細胞核の偏位、核の脱失をNissl染色によりみとめ

図2. 第1例。下垂体後葉、HE染色著明なリンパ球、形質球の浸潤、リンパ濾胞の形成をみる。

図3. 第2例。視索上核、Nissl染色神経細胞核の偏位、核の脱失を見る。

る(図3)。尾状核、乳頭体における神経細胞には著変をみとめない。

病理解剖学的診断： 気管支喘息

本例は、昭和42年1月副腎ステロイド薬中止後、インスリン治療中に発生した副腎不全、低血糖症状を契機として臨床的脱水症状、高Na血症を来たしたものであり、副腎ステロイド薬、ブドウ糖投与により一応ショック状態を脱した後も見当識障害、記銘力の低下などの精神症状および高Na血症が持続した。脱水症状、水制限試験時血清Na値の変化、水またはブドウ糖液投与による水利尿亢進と脱水の持続、ピトレッシン投与による脱水、高Na血症の改善の経過より見て尿崩症と診断された。いわゆる一次的脱水症状は、その経過、治療に対する反応より否定的であり、血糖値、尿糖値より糖尿病昏睡性高Na血症も否定的である。剖検上認められた視索上核、下垂体後葉の所見は、非特異的慢性炎症性変化を示すもので、臨床上みとめられた尿崩症と符合するものであつた。下垂体後葉の変化は、いわゆる自己免疫疾患として知られている下垂体炎と酷似するものであり、下垂体埋没療法との関連も想定させる。

症例 2. A.H. 37才、女性。

家族歴、既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和33年より無月経を訴える。昭和40年8月末、視力低下、視野狭窄、複視を来した。昭和40年9月、東京都内某病院に入院、頭蓋

図4. 第2例. 頭蓋骨X線像トルコ鞍の拡大をみる.

X線像上トルコ鞍の拡大(図4)をみとめた. 同年11月, 東大脳神経外科において, 下垂体腫瘍の疑いにて腫瘍の部分的吸引除去術を受け, 術時組織標本より嫌色素細胞腫瘍と診断された. 術後, 視力障害, 意識障害, 頭痛, めまいなどを訴えていたが, 12月中旬より肝炎を併発, 東大中尾内科に入院した.

入院時理学的所見: やせ著明, 意識昏蒙, 傾眠状態, 尿失禁持続, 血圧 120/76, 皮膚可視粘膜乾燥, 四肢筋に萎縮をみとめる. 眼底乳頭蒼白, 腱反射正常, 病的反射なし. 胸部腹部に異常所見をみとめない.

入院時検査成績: 1) 血液像, 血色素11.9 g/dl 赤血球 276×10^4 , 白血球 5,200, 桿状球17%, 分葉球63%, 単球3%, リンパ球17%, 2) 尿, 蛋白(-), 糖(-), ウロビリノーゲン(+) , 沈渣赤血球1コ/数視野, 白血球1コ/数視野, 上皮1コ/1視野 3) 胸部X線像, 正常, 心電図著変なし, 脳波 局在性なし. 2~4c/sの徐波を全誘導に見る. 4) 血液生化学, 総蛋白 5.2 g/dl, 尿素窒素20.5 mg/dl, クレアチニン 0.7mg/dl, Na 157mEq/l, K3.9 mEq/l, Cl 110mEq/l P 3.0mg/dl, alk-p-ase 2.7 Bessy Unit, 総コレステロール 186mg/dl, GOT 34, CPT 63, 血清蛋白分画alb 46.3% α -glob 16.6

% β -glob 14.4% γ -glob 22.7% 5) 脳脊髄液, 初圧 200mmH₂O $\xrightarrow{-10ml}$ 終圧90mmH₂O, Quecken-Stedt (-), 細胞数 0/3, Nonne-Apelt (+), Pandy (+) ~ (++) , 蛋白35mg/dl, トリプトファン弱 (+), 塩素 142mEq/l, 糖61mg/dl, 線維素析出(-), 6) T₃-resin 摂取率27.5%, PBI 4.2 γ /dl, 7) 内因性24時間クレアチニン, クリアランス40ml/分, 尿中Na排泄量26mEq/日~48mEq/日16時間水制限試験尿滲透圧 416mOsm/l, 血中ADH 2.2 μ U/ml. 8) 全体水分量 (THO希釈法)47ml/kg. 体重, 循環血液量 (Evans Blue希釈法) 38.4ml/kg体重.

入院後経過: 入院後5%ブドウ糖1日 500~1,000ml, リンゲル液 500mlの輸液, プレドニゾン1日10~20mgの投与を行なつた. しかしながら, 傾眠, 見当識障害, 高Na血症, 皮膚粘膜の乾燥などの症状は持続し(表1), また経管栄養, 輸液療法を行なうも次第に全身の衰弱を来し, 2月25日死亡した.

病理解剖学的所見:

身長 160cm, 体重35kg, 全身やせ著明.

1) 肺に浮腫著明, 気管支肺炎, 2) 副腎皮質リポイド減少. 3) 小脳浮腫, 側脳室の拡大. 4) 下垂体前葉嫌色素細胞腫瘍(図5).

2.0 $\times$ 2.0 $\times$ 2.0cm. 同腫瘍の圧迫により視神経, 前頭葉後部, 視床下部の圧迫性壊死, 出血を認める.

病理解剖学的診断: 下垂体前葉嫌色素細胞腫瘍

本例においては, 下垂体前葉嫌色素細胞腫瘍摘除術後, 高Na血症, 臨床的な脱水所見, 全体水分量, 循環血液量低下をみとめ, 低張液の輸液または水分経口投与は, 尿量の増加を来たすのみで

表1. 第2例 血中電解質経過

	10/XII	24/XII	1/I	6/III	10/I	17/I	24/I	26/I	1/II
Na	166	160	157	169	157	150	168	160	156
K	4.6	3.3	3.9	3.6	3.9	3.4	3.6	—	3.5
Cl	124	120	120	132	110	112	125	125	118

図 5. 第 2 例. 下垂体前葉嫌色素細胞腫瘍

状態の改善を見なかつた。高Na血症、脱水状態、水分投与による脱水の持続、水制限試験時血中ADH値および尿浸透圧より尿崩症の存在が診断せられたものである。剖検上、視床下部、下垂体後葉系の広範な破壊を伴っており、尿崩症症状をうらづけるものであつた。

考 案

まずわれわれの 2 症例を尿崩症と診断するに当つて問題となる若干の点を検討したい。2 例とも、比較的顕著なことは、多尿、低張尿などのいわゆる尿崩症症状を欠いていたことであり、これにかんして二、三の機構を想定することができ。すなわち、クレアチニン、クリアランス値にみるごとく、腎糸球体濾過率 (GFR) の低下を伴っており、これがADH欠乏下においても抗利尿作用を来たしていたこと、ADH測定値に示されたごとく、低値ながら血中にADHが存在したこと、さらに副腎皮質機能不全による糖質コルチコイドの欠乏が存在したことが、いずれも多尿、低張尿の発現を抑制していたと考えられる。

第 1 例において、水制限時の血中ADH値は、 $4.7\mu\text{U/ml}$ と正常人における同試験の範囲 3.5 ないし $10\mu\text{U/ml}$ に入るが、本例における著るしい高浸透圧、体液量低下状態における値としては低値であり、下垂体後葉機能低下を示していると考えられる。事実、Dies⁵⁾ はその尿崩症例において、

血清浸透圧が 282mOsm/l より 301mOsm/l への上昇では抗利尿反応なく、 287mOsm/l より 318mOsm/l への上昇ではじめて明らかな抗利尿反応を見た例を報じており、本例においてかかる機序を想定することも可能である。

Welt⁶⁾ は高Na血症の出現機序の一つとして、Naの目標設定値 (setting point) の上昇なる概念を提唱、正常におけるNaレベル調節機序がそのままより高いレベルへ移動した病態を想定し、これに本態性 (essential) または無症候性 (asymptomatic) 高Na血症なる名を冠している。われわれの 2 例をその観点より考えて見ると、ともに臨床上的脱水所見が著明にみとめられたこと、高Na血症経過中におけるNa値の変動は、第 1 例において $159\sim 170\text{mEq/l}$ 、第 2 例において $150\sim 166\text{mEq/l}$ と正常変動域に比して著しく幅が広がった。このことは、本 2 例においてNa値恒常化機構の障害が存在していたことを示しており、さらに体液量減少ないし、臨床的脱水症状を随伴していた病態より考えて、単なるsetting pointの上昇では説明しえないと考える。

以上の諸点から、われわれの 2 例においていわゆる隠された尿崩症 (Masked D.I.)⁷⁾ または潜在性、高Na血症性尿崩症 (D.I. hypersalaemicus occultus)⁸⁾ なる病態が存在したと考えられる。

われわれの症例においては、一方において尿崩症に基づく血漿高浸透圧、臨床的脱水症状をみとめながらも他方正常において認められるべき、口渇、飲水量の増加がみとめられなかつた。これが、高Na血症を持続せしめた第二の原因と考えられる。すなわち第 1 例において明らかなごとく、当初の意識障害、それに続発した見当識障害、記憶力低下があり、また、悪心がつづいたが、脳波の経過に示されるごとく高Na血症自体精神症状、悪心を招来して飲水量低下を招くという悪循環を形成していたと考えられる。また、第 2 例においては脳手術侵襲、腫瘍拡大による意識水準の低下とともに、剖検上明らかなごとく、視床下部に破壊を伴っておりADH分泌浸透圧受容器近くに

局在すると考えられている、渴中枢も破壊されていたとも想定される。

さて、水分投与に抗して持続する高Na血症としては、いわゆる本態性 (essential) 高Na血症¹⁾⁹⁾¹⁰⁾、あるいは尿崩症⁹⁾が各種中枢神経系疾患における報告例とともに知られている。しかし、前二者においても剖検にいたらないGoldbergの1例¹⁰⁾をのぞいては、いずれも脳病変をみとめており、結局持続性高Na血症のほとんどは、中枢神経系に何らかの異常を有するものと考えられる。中枢神経系障害に基づく高Na血症は、これを惹起する疾患として脳腫瘍、脳外傷、脳血管障害、Schüller-Christian病、松果体腫など二次性尿崩症の原疾患と共通したものが多い。一方それら報告例に共通した臨床像としては、血清Naまたは浸透圧の異常高値、口渴感の欠除、低張尿の持続、十分なる水補給によつても高Na血症が改善されない点などがみとめられ⁹⁾、これらはわれわれの2症例の臨床像と極めてよく一致するものである。従来報告されて来た多飲、多尿の著明でない中枢神経系疾患における高Na血症において、少なくともその一部は潜在性尿崩症によつて惹起されている可能性をつよく示唆するものと考えられる。

高Na血症自体は、第1例に見るごとく主として中枢神経系に働いて脳波異常、昏睡、痙攣などの臨床症状を来とし、脳実質内、脳膜下の出血を

来たすほか、心電図上U波の出現²⁾など循環器系にも影響する。治療としては、5%ブドウ糖を主とした低Na性液の輸液、経口的水摂取の督促を行なうとともに、とくに意識障害時には、経管栄養による蛋白過剰投与をさけることが必要である。その上で改善のみとめられない時は、水出納、血清Na値を指標として検しつつ、ビトレッシ・タンネートを投与すべきであると思われる。

結 語

多飲、多尿のみとめられない持続性高Na血症を来した2症例において、いずれも潜在性尿崩症の存在をみとめ、剖検上これに符合する所見をえた。本症例は、尿崩症症状の著明でない中枢神経系疾患における高Na血症の成因に、潜在性尿崩症が関与することを示唆するものと考えられる。

文 献

- 1) Kastin, A.J. et al.: Amer. J. Med., 40: 804, 1967. — 2) 吉利和ら: 日本臨床, 22: 19, 1964.
- 3) Zierler, K.L.: J. Chr. Disease, 7: 1, 1958.
- 4) Schoolman, H.M. et al.: A.M.A Arch. Int. Med., 95: 15, 1955. — 5) Dies, F. et al.: Ann. Int. Med., 54: 710, 1961. — 6) Welt, L.G. et al.: Ann. Int. Med., 56: 161, 1962. — 7) Herrmann, E.: Schweiz. Med. Wochenschr., 85: 1041, 1955.
- 8) Truniger, B. et al.: Klin. Wochenschr., 40: 873, 1962. — 9) Avioli, L.V. et al.: Ann. Int. Med., 38: 306, 1955. — 10) Goldberg, M. et al.: Amer. J. Med., 43: 804, 1967.