Antidiuretic hormone (ADH) 分泌異常を伴った 下垂体前葉機能不全症の 1 例

聖路加国際病院内科

日野原重明 納 光弘 橘 敏也

柴垣 昌功 篠田 智璋

東京大学医学部第三内科

吉田 尚

A CASE OF HYPOPITUITARISM ASSOCIATED WITH THE SYNDROME OF INAPPROPRIATE SECRETION OF ANTIDIURETIC HORMONE

Shigeaki HINOHARA, Mitsuhiro OSAME, Toshiya TACHIBANA

Masayuki SHIBAGAKI and Tomoaki SHINODA

St. Luke's International Hospital, Tokyo

Sho YOSHIDA

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

概要 昏睡と高度の低ナトリウム血 (118mEq/l) をおこした患者を検索し、それが下垂体前葉機能不全症と ADH 分泌異常症の合併によるものと判断したので報告する。このような両者の合併例はまだわが国では報告されていない。副腎皮質ホルモンの投与によつて、患者の血清ナトリウム値は正常となり、あらゆる症状が改善された。また、治療前の ADH は $6.0\mu\text{u/ml}$ で正常値上限の約 2.5 倍を示したが、副腎皮質ホルモンの投与で、この値が $2.6\mu\text{u/ml}$ に下つたことから、ADH 過剰と副腎皮質ホルモンの間に関連性があるとみなした。また、血清ナトリウムの改善に伴い、脳波では主に θ 波の消失を、心電図では第 I 度 A-V ブロックが消失して正常化するのを観察した。この患者の昏睡状態は血清ナトリウムの急激な低下によつて招かれたものと考えられる。この患者の入院中の異なる条件下の各期間について、ナトリウムと水の出納を比較検討した。

まえがき

1957 年 Schwartz¹⁾ が肺癌患者 2 例にみられた希釈性の低ナトリウム血症を報告し、かつこの原因として ADH 分泌異常を推定して以来、1968 年までに ADH 分泌異常症候群 (syndrome of inappropriate secretion of ADH) として 60 症例以上がすでに報告されている。本症候群は肺癌のほか、十二指腸癌、膀胱癌、胸腺腫などの悪性腫瘍、脳膜

[昭和 45 年 12 月 12 日 第 217 回関東地方会推薦]

炎、頭部外傷、脳腫瘍などの中枢神経系疾患、肺炎、肺結核などの肺疾患、そのほか諸種の疾患によつて起こることが報告されている²⁾³⁾。

1965 年 Grant⁴⁾ によつて、ADH 分泌異常症類似の下垂体不全の 1 例報告がなされ、さらに同年 Bethune⁵⁾ により下垂体前葉不全における低ナトリウム血症の検討がなされている。1969 年には Robert⁶⁾ により下垂体前葉不全と低アルドステロン症の合併の 1 例が報告されている。日本で

はこのような報告はいまだないが、われわれは最近ADH分泌異常を伴った下垂体前葉不全と思われる症例を経験したので、これを報告する。

症 例

患者： 48才の女性，未亡人。

主訴： 意識障害（昏睡）。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往症と生活歴： 14才に月経が始まり量は普通，周期は順調。20才で長男を安産。31才の時疲労感が強かつたために下垂体移植術を受けた。33才で次男を安産したが産後も月経に著変なく，40才で閉経。44才（入院4年前）のとき，かぜ薬を服用した後にショック状態をおこし，最高血圧は30mmHg下つたことがあつた。

現病歴： 入院2年前頃から次第に恥毛がうすくなり始め，入院1カ月前には恥毛が全くなつた。入院2カ月前に近医により低血圧(95mmHg)と貧血を指摘された。入院40日前（6月23日）に不快感が強くなり，近くの医院に入院したところ，入院中意識不明となり，昏睡が3日間続き，デキサメサゾン使用後に覚醒したが，その後興奮状態が続いた。10日間の入院観察により精神病が疑われ，某精神病院に移された。その入院2週間後から右頸部リンパ節腫脹があらわれたために，8月1日に診断の目的で当院に送られた。

入院時身体所見： 意識は鈍，発育中等，栄養不良，体重は39.5kg，身長151cm，血圧は92/64mmHg，脈拍は70，眼瞼結膜は貧血様，右頸部から右鎖骨上窩にかけて0.5～2cm径のリンパ節6コを触れ，圧痛があり，一部はたがいに癒着している。甲状腺は触れない。胸部は打聴診上異常なく，心雑音はない。肝臓，腎臓，脾臓を触れず，腋窩毛，恥毛を欠く，下肢に浮腫はなく，腱反射に異常はない。眼底検査ではうつ血乳頭なく，ツベルクリン反応は陽性。視野は正常。

入院時検査所見： 尿の比重1.010，蛋白(－)，糖(－)，沈渣異常なし。便潜血(+)，血沈値(1時間)76mm，赤血球数263万，血色素7.6g/dl，ヘマトクリット24%，白血球数4,200，網赤血球

5%，MCV80 μ^3 ，MCH29 $\gamma\gamma$ ，MCHC39%，C.I.0.7，血清鉄89 γ /dl，TIBC272 γ /dl，血清電解質はNa118mEq/l，K3.8mEq/l，Cl85mEq/l，CO₂含量19mEq/l，Ca3mEq/l，P1.6mEq/l，BUN8mg/dl，クレアチニン0.8mg/dl，総ビリルビン0.5mg/dl，TTT5.3U，ZST13U，血清コレステロール171mg/dl，アルカリフォスファターゼ7K-KU，GOT37U，GPT11U，総蛋白7.0g/dl，蛋白分画はalb53%， α_1 4.7%， α_2 7.5%， β 7.4%， γ 27.4%，LDH180U，CPK48u。腰椎穿刺： 初圧80mmH₂O，10ml採取，終圧75mmH₂O，髄液； 水清，細胞数53/3，Nonne-Apert(++)，Pandy(++)。総蛋白76mg/dl，Na126mEq/l，K3.4mEq/l，Cl108mEq/l，糖43mg/dl。X線検査： 胸部，腹部単純撮影では異常ない。胃腸はX線透視で異常ない。脳血管撮影で異常ない。ECG； 第I度A-Vブロック。

入院後ただちに頸部リンパ節の生検を行ない結核性リンパ節炎の組織診断を得た。

内分泌学的検査所見

甲状腺機能検査： T₃レジン摂取率17%，T₄2.7 μ g/dl，PBI2.4 μ g/dl，¹³¹I uptakeテスト4.4%（24時間値），BMR-11%，シンチグラム検査では甲状腺に欠損像はないが全体にとりこみが少なく，うすい。

副腎機能検査： Metopirone test（3g投与）前日24時間尿中17KS3.6mg，17-OHCS1.5mg，投与後24時間尿中17-KS2.3mg，17-OHCS2.3mg，投与後24～48時間尿中17-KS0.6mg，17-OHCS0.9mg。

ACTH負荷テスト（ACTH35mg負荷）； 血漿Cortisolは負荷前2.8 μ g/dl（正常値6.0—17.0 μ g/dl），30分11.5 μ g/dl，60分10.8 μ g/dl，8時間10.8 μ g/dl。

Aldosterone値は1日尿中33 μ g，糖負荷試験（50gブドウ糖経口負荷）は正常。

以上の結果から，下垂体前葉機能不全症と診断された。血漿ADH値は朝食後2時間において6.0 μ u/ml（正常値1.0—2.5 μ u/ml）と，異常高値

図1. 水負荷試験 (1)

が認められた。つぎに、15ml/kgの水を経口負荷したところ、図1のように4時間以内に33mlの尿量しかえられず、血清浸透圧は負荷前の290 mOsm/kgは30分後に279 mOsm/kg、4時間後に278 mOsm/kgと低下し、尿浸透圧は負荷前732 mOsm/kgのところ、水負荷後は逆に上昇した。つぎに、図2に示すように60mgのヒドロコルチゾン投与後の水負荷テストでは、4時間以内に1190 mlの利尿をみている。このことから、この患者

water loading test

(I) Steroid not given

(II) 60mg hydrocortisone was given orally 4 hours before the test

図2. 水負荷試験 (ヒドロコルチゾン60mg投与4時間後)

の水中毒状態はヒドロコルチゾン投与で改善されと考えられた。

入院中経過：結核性リンパ節炎に対してはINAHとSMを使用したところ、3カ月後にはリンパ節の腫脹はほとんど消失した。入院2カ月後からヒドロコルチゾン(20mg毎日)による治療を開始したところ、数日後には嗜眠、神経過

図3. 入院中の経過

図 4—(1)

図 4—(2)

図 4—(3)

図 4. 脳波の変化 (1, 2, 3)

敏、食欲不振などの症状が完全に消失し、血圧も最高血圧が90mmHg前後であつたのが、120mmHg前後に上り、血糖値、BUN、血清クレアチニン値も増加して正常値になり、血清電解質も正常値となつて落ち着いた。さらに、甲状腺末葉 (Park Davis) を毎日33mg内服させたところ、顔色もよくなり、入院138日で退院した。以後外来で順調に管理されて普通生活に復帰している。

治療により、血清ナトリウム値が正常化するとともに、心電図にみられたP-Rの延長も消失し、正常心電図を示すようになった。28日病日に水を多量にとらせたあと引きつづいておこつた昏睡状態は、低血糖発作のためではなく、急激な血清ナトリウム値の低下によるものではないかと考えられた。また2度目の水負荷テストの際に、60mgのハイドロコルチゾンが投与されたが、それに引き続き極度の興奮状態が一過性に出現した。これは低コルチゾル血の患者に急に多量のコルチゾンが投与されたための副作用と考えられた。このことは現病歴の中で、デキサメサゾン投与後患者が昏睡から覚醒し、その後は次第に興奮状態に移行したということと合致する。また、脳波記録は図3の×印の時期に4回とらされているが図4の

(1)ではα波の極度の徐波化、徐波の混入があるが、高振幅ではないことから意識レベルの低下が想定され、これは臨床症状とほぼ一致する。ついで図4(2)の脳波は、ステロイド治療開始直後に記録されているが、α波は主に8c/sを示し、前回より振幅を増すと共に、今回は150μV以上の振幅を呈する4c/sのθ波集団が突発的に出現する状態が全般にわたり認められ、あたかもepileptic patternを想像させる所見を呈した。図4(3)の脳波は、ステロイド治療によつて全身状態が改善された時期に記録されたものであるが、脳波上でも、さきにみられたθ波は完全に消失し、α波型も正常化している。ステロイド治療を開始し、臨床症状改善直後にθ波が出現したことは興味深い。θ波の出現と、血清Naの変動がある程度関連するかと考えられる印象をうけた。

図5. 各期の水・Na出入と血清Na・体重

表1. 各期の水・Naの出入

Period	Days	Fluid (ml)		Na (mEq)		Serum Na (mEq/l)		Body Weight (kg)	
		Intake	Output	Intake	Output	Initial	Final	Initial	Final
1	9	1196	1191	182	198	117	114	40.5	40.5
2	5	998	1266	184	134	127	138	41.5	39.8
3	7	959	620	131	133	133	125	38.5	40.6
4	4	1617	1227	216	192	124	121	41.0	42.2
5	8	2002	2800	252	327	121	145	41.4	39.6
6	7	1777	2323	255	248	138	138	40.0	40.1
7	6	1285	1757	126	109	140	140	45.3	43.6

つぎに、入院中の水またはNaの制限時期、諸種副腎皮質ホルモン薬投与時期などの各時期について、血清Na値、体重さらにNaと水の出納のバランスの状況を示したものが図5と表1である。

第1期：Na 200mEq摂取時の通常の状態であつて約1200mlの摂水量と尿量があり、低ナトリウム血の状態である。

第2期：1000ml以下に水制限を行なつた5日間で、体重が約2kg減少し、それに呼応して、血清Naは128から138mEq/lに急激な上昇をみている。

第3期：Naの摂取量を130mEqに制限したところ、尿量が減少し、体重が増加、それに伴つて血清Naの増加をみた。

第4期：9α-fluorohydrocortisone 0.1mgを4日間投与したが、血清Naは増加していない。

第5期：ハイドロコルチゾン20mgの投与を開始した最初の8日間である。この時、3,000ml/day

の利尿をみ、血清Naは121mEq/lから145mEq/lに上昇している。

第6期：ハイドロコルチゾン20mgと等価のデキサメサゾン0.5mg/dayを投与して、血清Naが平衡状態を保っている時期である。この時、ADH測定を行なつたところ、2.6μu/mlという正常の上限にもどつている。

第7期：ハイドロコルチゾン20mgの投与中、Naの摂取を126mEqに制限したが、血清Na値の低下をみていない。第6期と第7期の間の体重増加はステロイド治療により食欲不振がとれ、栄養摂取がましたためと考えられる。以上図5の経過を通してみると、この患者の体重は血清Naと逆相関を示しており、低ナトリウム血症の原因がNaの尿中喪失によるのではなく、水貯留によるためということがわかる。

考 案

下垂体前葉不全症あるいは副腎皮質機能不全症にみられる水利尿不全について、Dingman⁷⁾らはcortisolにはADH分泌抑制作用があり、副腎皮質不全症においては、cortisol欠乏のためそのADH分泌抑制作用が消失して血中ADH上昇をきたすと主張し、これに対してKleeman⁸⁾はcortisol欠乏は血中ADH値とは無関係に腎細尿管の水透過性亢進を呈し、このために利尿不全を呈すると主張した。最近、Share⁹⁾は副腎摘出後の血中ADH上昇を認めたが、この原因がcortisol欠乏自体によるものではなく、副腎摘出の結果、Na喪失、細胞外液減少をきたし、これにより二次的に血中ADH値が上昇していると解釈した。しかしわれわれの症例においては、低ナトリウム血症の原因は、Na喪失よりもむしろ水希釈によるものであり、低滲透圧、水希釈状態においてみられる血中ADH上昇という意味で、ADHの分泌異常があつたと考えられる。したがつてこの症例は、ADH分泌異常症を伴った下垂体前葉不全と考える。なお、本症例にみた下垂体不全は、その病歴からは分娩に関連をもっているとは考えられず、むしろ入院4年前の薬物ショックに由来するものとみ

るのが妥当であろう。また本症例にみられた脳波異常を伴う意識障害は、一過性房室ブロックと共に、低Na血によつてひきおこされたものと考えられる。

むすび

われわれは昏睡と高度の低ナトリウム血（118 mEq/l）をおこした48才の婦人を診察し、諸検査の結果、ADH分泌異常と下垂体前葉機能不全症とが合併した症例と診断したのでこれを報告した。

両者の合併例はわが国では今までに報告されていない。なおこの例は副腎皮質ホルモンの継続投与により症状が改善され、普通生活に復帰した。

文 献

1) Schwartz, W.B., Bennett, W., Curelop, S. and Bartter, F.C.: A syndrome of renal sodium loss and hyponatremia probably resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*, 23: 529, 1957. —2) Bartter, F.C. and Schwartz, W.B.: The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Amer. J. Med.*

42: 790, 1967. —3) 吉田 尚, 斉藤寿一, 村勢敏郎: ADH分泌異常症候群. *日本臨床*, 27: 1171, 1969. —4) Grant, J.L., Macdonald, A., Brovender, S.R. and Yankopoulos, N.: Hypoadrenocorticism with hyponatremia, resembling antidiuretic hormone excess. *Ann. Int. Med.*, 63: 486, 1965. —5) Bethune, J.E. and Nelson, D.H.: Hyponatremia in hypopituitarism *New Eng. J. Med.*, 272: 771, 1956. —6) Cooke, C.R., Lindeman, R.D., Adlen, S., Turin, M.D., and Walker, W.G.: Persistent antidiuresis with hypoaldosteronism and sodium wasting in hypopituitarism. *Amer. J. Med.* 47: 653, 1969. —7) Dingman, J.F., Ahmed, A.B.J., George, B.C. and Gonzalef-Auvert, C.: Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids. *J. clin. Invest.*, 46: 111, 1967. —8) Kleeman, C.R., czaczkes, J.W. and Cutler, R.: Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency. I. The role of altered glomerular filtration rate and solute excretion. *J. clin. Invest.*, 37: 1799, 1958. —9) Share, L. and Travis, R.H.: Plasma vasopressin concentration in the adrenally insufficient dog. *Endocrinology* 86: 196, 1970