下垂体腫瘍の1例

東北大学医学部第二内科

飯竹 一広◇ 木村 時久 太田 耕造

庄司 優 松井 邦昭 吉永 馨

長井市立病院内科

北風 芳春 飯野 正典

HYPONATREMIA DUE TO RESETTING OF OSMOSTAT
IN A PATIENT WITH PITUITARY ADENOMA

Kazuhiro IITAKE, MD, Tokihisa KIMURA, MD, Kozo OTA, MD,

Masaru SHOJI, MD, Kuniaki MATSUI, MD and

Kaoru YOSHINAGA, MD

The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University

School of Medicine

Yoshiharu KITAKAZE, MD and Masanori IINO, MD

The Department of Internal Medicine, Nagai City Hospital

概要 Osmostatの低下により低Na血症を呈した下垂体腫瘍の1例を報告する。症例は67才の男性。主訴は意識喪失発作および尿失禁。前医入院時、血清Na値は118mEq/lと低値で、血中および尿中浸透圧値はそれぞれ236, 663mOsm/kgであつた。尿中Na排泄量は50~180mEq/日と低Na血症にもかかわらず高値であつた。一方頭部X線写真とCT scanでトルコ鞍内腫瘍を認めた。血中ADH値は1.3~3.2pg/ml, 尿中ADH値は60~137ng/日と血漿浸透圧値に比して高く、脱水の徴候もなくSIADHと診断した。血中T₃は110ng/dl, T₄は7.7μg/dlと正常であつた。血中コルチゾールは2.6μg/dlで、ACTH-Zに低反応を示し、尿中17-OHCSは3.8mg/日とやや低値であつた。また、水負荷およびアルコール水負荷テストでは、十分な血中ADHの抑制は認められなかつたが、コルチゾール水負荷テストではADHの抑制が認められた。血中ADH値の変化より推定されるADH分泌閾値は、コルチゾール補充前は平均237mOsm/kgで、補充後は273mOsm/kgであつた。治療はdemeclocyclineまたはdexamethasoneの投与を行ない、低Na血症の改善をみた。摘出した腫瘍はchromophobe adenomaであり、術後もdexamethasoneの補充により低Na血症は出現していない。本症例の低Na血症はACTHの分泌不全によりADH分泌の閾値が低下したために生じたものと考えられた。

はじめに

汎下垂体前葉機能低下症やACTH (adrenocorticotrophic hormone) 単独欠損症におけるglucocorticoid欠乏時に、しばしば低Na血症が生じることが知られている^{1)~7)}。これは主として

ACTH分泌不全に基づくcortisol欠乏が水利尿不全をもたらすことに帰因している。この水利尿不全の原因としては、従来よりADH (antidiuretic hormone) の分泌亢進によるという考え⁸⁾と、ADHとは無関係に主として腎に帰因するという考え⁹⁾が知られているが詳細は不明である。

また下垂体腫瘍にはしばしば尿崩症や高Na血

〔昭和58年1月7日受稿〕

症は合併するが、低Na血症を合併することは比較的少ない⁴⁾⁵⁾。今回我々は下垂体腫瘍による前葉機能低下症において、低Na血症の発現機序におけるADHの役割について検討と考察を加えたので報告する。

症 例

患者： 67才，男，農業。

主訴： 意識喪失発作，尿失禁，構音障害。

家族歴： 特記すべきことなし。

既往歴： 特記すべきことなし。

現病歴： 昭和56年2月頃より時々失見当識，頭痛および構音障害が出現していたが，自然に軽快していた。昭和56年11月12日意識喪失発作，尿失禁，構音障害が出現したが症状が軽快しなかつたため，16日某院に入院した。血清Na値は118 mEq/lと低値であり，下垂体腫瘍を同時に認めた。低Na血症は水制限により軽快したが，精査のため当科へ入院となつた。

入院時現症： 意識清明，身長153cm，体重52 kg，血圧132/78mmHg，脈拍72/分，栄養やや不良，皮膚は湿潤でトルゴール正常，眼球結膜に黄疸なく眼瞼結膜は軽度貧血様，対光反射正常，口腔粘膜咽頭および舌に異常を認めなかつた。心拡大なく心尖部に軽度の収縮期雑音を聴取したが，肺野にラ音を聴取しなかつた。腹部は平坦軟で肝脾腎を触知せず，下腿浮腫はなかつた。神経学的には舌の左方偏位と左側鼻唇溝が浅いことを認めたが，腱反射は正常で病的反射も認めなかつた。視力はやや低下し，視野眼底に異常を認めなかつた。

入院時検査成績(表1)： 末梢血では軽度貧血を認め，脂質と空腹時血糖はやや低値であつた。尿所見，肝機能，腎機能に異常を認めなかつた。血清Na値は前医入院時118mEq/lであつたが，当科では137mEq/lで，血清KおよびCl値はそれぞれ4.1, 102mEq/lと正常であつた。また血漿浸透圧値も280mOsm/kgと正常であつた。尿量は800 ml/日，尿中NaおよびK排泄量はそれぞれ161, 35 mEq/日であつた。胸部X線写真および心電図に異常を認めなかつた。頭部X線写真ではトルコ鞍のballooningとdouble floorを認め，図1に示す

表1. 入院時検査成績

Peripheral blood		Total protein	6.7g/dl
RBC	361×10 ⁴ /mm ³	Albumin	61.4%
Hb	11.3g/dl	α ₁ -globulin	3.9%
Ht	32.7%	α ₂ -globulin	8.3%
WBC	4900/mm ³	β-globulin	8.4%
		γ-globulin	17.7%
Urinalysis		Liver function	
Protein	(-)	Total bilirubin	0.5mg/dl
Sugar	(-)	GOT	20U
Urobilinogen	(-)	GPT	11U
Sediment	n. p	ALP	73U
ESR 11mm(1h), 35mm(2h)		LDH	287U
CRP (-) RA (-)		LAP	62U
Serum electrolytes		Renal function	
Na	137mEq/L	BUN	20mg/dl
K	4.1mEq/L	Serum creatinine	1.1mg/dl
Cl	102mEq/L	Serum uric acid	4.6mg/dl
Ca	8.7mg/dl	Ccr	60ml/min
P	4.7mg/dl	U. V.	800ml/day
Posm	280mOsm/Kg	UNa·V	161mEq/day
Serum lipids		UK·V	35mEq/day
Triglyceride	148mg/dl	ECG: WNL	
Phospholipid	145mg/dl	Chest X-P: n. p.	
Total cholesterol	144mg/dl	Fundus oculi: n. p.	
FBS	86mg/dl	Visual field: normal	
		BMR: +13%

図1. 頭部CTスキャン

CT scanでは下垂体内腫瘍を認めた。

内分泌学的検査(表2)： 血中cortisolは2.6 μg/dlと低値でACTH-Zに低反応を示した。尿中17OHCS, 17-KS値はそれぞれ3.8, 3.0mg/日と低値であつた。甲状腺機能はT₃ 110ng/dl, T₄ 7.7 μg/dl, BMR+13%と正常であつた。TRHテストではTSHは正常反応を示したが，prolactinは低反応を示した。GHはarginineおよびL-DOPAテスト

図2. 臨床経過

表2. 内分泌学的検査成績

Endocrinological data

Table 1

PRA	Aldosterone	T ₂	T ₄	17OHCs	17-KS	UADH	PADH
(ng/ml/hr)	(ng/dl)	(ng/dl)	(μg/dl)	(mg/day)	(mg/day)	(ng/day)	(pg/ml)
0.4	<1	110	7.7	3.8	3.0	60~137	1.3~3.2

Table 2

hormone	test	time (min)							
		0	15	30	45	60	90	120	150 180
GH(ng/ml)	Arginine	0.2	-	0.2	-	0.2	-	0.2	-
TSH(μU/ml)	TRH	1.3	4.4	6.3	1.3	7.0	6.5	6.5	6.2
PRL(ng/ml)	TRH	5.6	8.6	9.7	3.0	9.3	8.7	9.5	-
	Sulpiride	5.4	6.7	7.5	6.3	6.3	7.0	6.4	6.5 6.4
LH(mIU/ml)	LH-RH	2.2	6.3	9.9	10.4	8.2	6.3	8.9	-
FSH(mIU/ml)	LH-RH	1.8	3.1	3.6	3.3	3.6	3.8	3.0	-
Cortisol(μg/dl)	ACTH-Z	2.6	-	9.8	-	10.6	-	13.8	-

で前値、反応値とも低値を示し、gonadotropinもLH-RHテストに低反応を示した。血漿renin活性値は0.4ng/ml/h、血漿aldosterone値は1ng/dl以下といずれも低値であった。血中ADH値は

1.3~3.2pg/ml、尿中ADH排泄量は60~137ng/日と血漿浸透圧に比して高値であった。本症例は、前医入院時および本院入院中(図2)の低Na血症にもかかわらず尿中Na排泄量が増加し、血中および尿中ADH値が高値で、レニン活性も低値であったことから、ADH異常分泌症と診断された。

臨床経過(図2): 当科入院前に認められた低Na血症は、水分制限(1500ml/日)と高食塩食(15g/日)ですでに軽快していたが、これらを中止したところ昭和57年1月中旬頃より体重の増加とともに再び出現してきた。この低Na血症に対してテトラサイクリン系の抗生物質のminomycin 400mg/日を投与したが、低Na血症は改善しなかつた。次にdemeclocycline 1200mg/日投与に変更したが低Na血症は改善しないため、1500mg/日に増量したところ急激な尿量の増加とともに体重が約2kg

図 3. 各種水負荷検査成績 (20ml/kg)

減少し、血清Na値は正常化した。その後dexamethasone 0.5mg/日投与に変更したが、体重の増加や低Na血症は出現しなかった。3月4日に経鼻的下垂体腫瘍摘出術を施行した。組織像はchromophobe adenomaであつた。術後もhydrocortisoneまたはdexamethasoneの補充により、低Na血症は出現せず経過は良好である。

低Na血症の原因の検討： 図3に術前の各種水負荷検査の結果を示した。20ml/kgの経口水負荷テスト (A) およびalcohol 45g+水負荷テスト (B) では、血中ADH値は十分に抑制されず尿中にADHの持続排泄が認められた。特に後者ではそれらの分泌亢進が認められた。また自由水クリアランス (CH₂O) も負のままで尿浸透圧は高張のままであつた。hydrocortisone 60mg+水負荷テスト

(C) では、血中ADH値は十分に抑制され、尿中ADH排泄量も減少し、浸透圧クリアランス (Cosm) の増加とともにCH₂Oも正となつた。また2時間水排泄率もhydrocortisone投与前はそれぞれ3.9%と4.9%であつたが、hydrocortisone投与後は94.4%と正常化した。図4はこの時の血漿浸透圧値と血中ADH値との相関を示したものであるが、hydrocortisone投与前のADH分泌閾値は242mOsm/kgに対し、投与後は272mOsm/kgとほぼ正常化していた。

図5は術後のdexamethasone補充時(A)、およびhydrocortisone投与後(B)の水負荷テストの結果を示したものである。水負荷前の血中および尿中ADH値は術前に比して明らかに低値で、水負荷により血中および尿中ADH値はともに抑制され

図4. 各種水負荷検査時における血漿浸透圧と血中ADH値の相関

図5. 術後水負荷検査 (20ml/kg)

た。尿浸透圧も低下し CH_2O も正となり、2時間水排泄率もそれぞれ65.5%と95.5%であった。

図6は術前術後の高張食塩水負荷テスト(2.5% NaCl 300ml点滴静注), および術後のdexamethasone補充時の水負荷テストによる血中ADH値

と血漿浸透圧値の相関を示したものである。glucocorticoid補充前のADH分泌閾値は232 mOsm/kgで、補充後は275mOsm/kgと正常化している。すなわち、術前術後ともglucocorticoidの補充によりADHの分泌閾値は正常化していた。

図6. 術前術後における高張食塩水負荷検査 (2.5% NaCl 300ml) および術後水負荷検査時における血漿浸透圧と血中ADH値の相関

考 案

下垂体前葉不全症に合併する低Na血症の頻度は, Euleyら⁹⁾によれば35例中14例であり, 本邦では宮崎ら¹⁰⁾による14例中2例に認められたという報告が知られている. この低Na血症の原因に関しては, 従来よりglucocorticoid欠乏時にはADHの分泌ないしは調節機序に障害が生じるという考えと, ADHには無関係でむしろ腎における循環動態の変化や尿細管における水透過性の変化が関与するという考えが知られている.

一般に, 生理的条件下におけるADHの分泌は, 視床下部に存在して血漿浸透圧の変化を感知する浸透圧受容体 (osmoreceptor) と, 左心房に存在して循環血液量の変化を感知する容量受容体 (volume receptor), および頸動脈に存在して血圧の変化を感知する圧受容体 (baroreceptor) とにより, 迷走神経や舌咽神経を介して中枢性に調節されている.

Ahmedら¹¹⁾は, glucocorticoid欠乏時にはADHの分泌が亢進し, 水負荷による血漿浸透圧の変化に反応しないことから, ADHの分泌異常が本症にみられる水利尿不全の原因と考えている. Mandellら¹²⁾は, 下垂体前葉を摘出したラットに水負荷を行なった結果から, glucocorticoid欠乏は細

胞外液量や浸透圧の変化に関係なく, 中枢性にADHの分泌に影響すると報告している. さらにBoykinら¹³⁾は, glucocorticoid欠乏下では体液量や腎機能に変化はなく, 心機能の低下による心拍出量の減少がbaroreceptorを介してADH分泌に影響すると報告している. 清水ら¹⁴⁾は, 原発性副腎機能低下症に低Na血症を合併した症例において, ADH分泌の浸透圧閾値の低下を認めたと報告している. 事実Robertsonら¹⁵⁾は, 浸透圧閾値の低下によって生じるADH分泌異常症が存在することを示している.

浸透圧閾値を低下させる機序としては, 体液量や血圧の減少およびosmoreceptor細胞の感受性の変化等が考えられている. Robertsonら¹⁶⁾によると, 循環血液量や血圧の約15%の減少は浸透圧閾値を約2% (5.9mOsm/kg) 減少させるという. またFlearら¹⁷⁾は, 循環動態に変化がなくともanoxia等により細胞膜に障害が生じると, osmoreceptor細胞内の浸透圧活性物質が減少して浸透圧閾値が低下することを報告している.

他方Kleemanら³⁾は, glucocorticoid欠乏下でも水負荷を行なえばADHは完全に抑制され, ADHは水利尿不全に関与せず, むしろ尿細管の水透過性亢進が主因であると報告している. しかしなが

ら本例では腎機能に著明な変化はなく, glucocorticoid欠乏下では血中および尿中ADHが異常高値を示し, その補充により初めてADHが正常化したこと, また腎でADHの作用に拮抗すると考えられているdemeclocyclinが本例の低Na血症に有効であったこと等から, 腎性の因子は否定的である。

本例におけるADH分泌亢進の原因としては, 血中および尿中ADH値がdexamethasone投与前に高値を示し補充後に低下すること, また術前のADH分泌の浸透圧閾値は232mOsm/kgと低値でhydrocortisone投与下で272mOsm/kgと正常化すること等から腫瘍による下垂体後葉への直接刺激などは考えられず, glucocorticoidの欠乏による浸透圧閾値の低下によると考えられる。事実, glucocorticoid欠乏時に浸透圧閾値が低下すること¹⁴⁾や, また正常者においてglucocorticoidが浸透圧閾値を上昇させること¹⁸⁾等が知られている。他方, 本例に認められる30mOsm/kg以上にも及ぶ浸透圧閾値の低下が, Robertsonら¹⁷⁾のいう血圧や循環血液量の減少による低下で説明できないことは, 本例の浸透圧閾値の低下がosmoreceptorの異常により生じたことを強く示唆するものである。また本例においてはglucocorticoid補充前には浸透圧閾値は低下しているものの, 高張食塩水に反応して正常にADHの分泌が生じることから考えると, ADH分泌ニューロンの異常は考えにくい。

Alcohol水負荷試験(図3)では, 正常者で認められるADH分泌の抑制はなく, むしろその分泌亢進が認められた。従来より汎下垂体前葉不全症では, alcohol水負荷試験で水利尿不全が改善しないことが報告されている¹⁹⁾。特にGrantら¹⁾は, ACTH単独欠損症例でalcohol水負荷により本例にみられたADH分泌亢進を示唆する尿量の減少, および尿浸透圧の上昇を報告している。一般に生理的状态下では, 主としてalcoholは浸透圧を介するADH分泌は抑制するが, 循環動態の変化や痛み等を介する分泌は抑制しないといわれている²⁰⁾。本例にみられたalcoholによるADH分泌亢進の原因は明らかでないが, 次のような可能性が考えら

れる。すなわちglucocorticoid欠乏によりosmoreceptorに異常が生じ, 生理的なalcoholのADH分泌抑制作用は失われ, 逆にalcoholによる血漿浸透圧の増加に反応してADH分泌が生ずる場合, またはalcoholの血管拡張作用により心への静脈還流ないしは血圧の減少が生じ, volumereceptorまたはbaroreceptorを介してADHの分泌が生ずる場合である。

以上の結果は本例における低Na血症が, glucocorticoid欠乏によるADH分泌の浸透圧閾値の低下によつて生じたことを示唆している。

結 語

下垂体腫瘍により低Na血症を呈した1例を経験した。glucocorticoid欠乏によりADHの分泌が異常に亢進して水利尿不全が生じて低Na血症を呈したが, glucocorticoid補充によりADH分泌の正常化とともに低Na血症は改善された。ADH分泌異常の原因は, glucocorticoid欠乏によるADH分泌の浸透圧閾値の低下であると考えられた。

本研究の一部は文部省科学研究助成金によつた。

文 献

- 1) Grant JL, et al: Hypoadrenocorticotropism with hyponatremia — Resembling antidiuretic hormone excess —. *Ann Intern Med* 63: 486, 1965.
- 2) Bethune JE and Nelson DH: Hyponatremia in hypopituitarism. *New Engl J Med* 272: 771, 1965.
- 3) Kleeman CR, et al: Mechanism of impaired water excretion in adrenal and pituitary insufficiency: IV. Antidiuretic hormone in primary and secondary adrenal insufficiency. *J Clin Invest* 43: 1641, 1964.
- 4) 西田和夫, 他: 著名な低Na血症を呈しADH分泌異常を伴った下垂体腫瘍の一例. *内科* 48: 164, 1981.
- 5) Van'T Hoff W and Zilva JF: Chromophobe adenoma and hyponatremia. *Clin Sci* 21: 345, 1961.
- 6) 塩之入洋, 他: 低ナトリウム血症を呈しantidiuretic hormone (ADH) 分泌異常を伴ったACTH単独欠損症の1例. *日内会誌* 67: 47, 1978.
- 7) 日野原重明, 他: Antidiuretic hormone (ADH) 分泌異常症を伴った下垂体前葉不全症の1例. *日内会誌* 60: 32, 1971.
- 8) Dingman JF and Despointes RH: Adrenal

- steroid inhibition of vasopressin release from the neurohypophysis of normal subjects and patients with Addison's disease. *J Clin Invest* 39: 1851, 1960.
- 9) Euley F and Berthezene F: L'hyponatrémie, signe, fréquent, partis majeur et revelateur, dans l'insuffisance antéhypophysaire. *Ann Endocrinol (Paris)* 39: 53, 1978.
- 10) 宮崎達男, 荒木嘉隆: 副腎皮質機能低下症と低ナトリウム血症. *日本臨床* 33: 2055, 1975.
- 11) Ahmed ABJ, et al: Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition by glucosteroids. *J Clin Invest* 46: 111, 1967.
- 12) Mandell IN, et al: Role of vasopressin in the impaired water diuresis of isolated glucocorticoid deficiency in the rat. *Kidney Intern* 17: 186, 1980.
- 13) Boykin J, et al: Role of plasma vasopressin in impaired water excretion of glucocorticoid deficiency. *J Clin Invest* 62: 738, 1978.
- 14) 清水倉一, 他: 原発性副腎機能低下症の 1 例における低ナトリウム血症と ADH 分泌異常の病態. *日内会誌* 70: 82, 1980.
- 15) Robertson GL, et al: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Intern* 10: 25, 1976.
- 16) Robertson GL, et al: Osmotic control of vasopressin function. Andreoli TE, et al ed: *Disturbances in body fluid osmolarity: American Physiological Society*. Bethesda, Maryland, 1977, p125.
- 17) Flear DTG and Singh CM: Hyponatremia and sick cells. *Brit J Anaesth* 45: 976, 1973.
- 18) Aubry RH, et al: Measurement of the osmotic threshold for vasopressin release in human subjects, and its modification by cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 25: 1481, 1965.
- 19) Agus ZS and Goldberg M: Role of antidiuretic hormone in the abnormal water diuresis of anterior hypopituitarism in man. *J Clin Invest* 50: 1478, 1971.
- 20) Tata PS and Buzalkov: Vasopressin studies in the rat. III. Inability of ethanol anesthesia to prevent ADH secretion due to pain and hemorrhage. *Pflügers Arch* 290: 294, 1966.