低下により生じた本態性高Na血症の1例

東北大学医学部第二内科

井上 実◇ 木村時久 松井邦昭 太田耕造
飯竹一広 庄司 優 吉永 馨

概要 本態性高Na血症の1例について, その血中ADHの動態を検討したので報告する. 症例は68才, 女性. 昭和48年当科にて不完全型尿崩症の診断を受けcarbamazepineの投与を受けていた. 昭和57年12月10日, 軽度の意識障害のため当科外来を受診. 著明な高Na血症を指摘され入院となった. 入院時渴感低下し, 血中および尿中ADHは, 血漿浸透圧に比して低値であった. Carter-Robbins testでは, ADH分泌の浸透圧閾値の高値へのresettingが認められた. 以上の結果より, 本症例は, 渴感の低下, osmoreceptorの高値へのresettingおよびADHの産生低下により生じた本態性高Na血症と考えられた. [日内会誌 74: 1699~1703, 1985]

結 言

本態性高Na血症は, 間脳下垂体の障害により水電解質代謝に異常が生じ高Na血症を生ずる状態をいう. 本症は最初Weltにより, ADHの分泌能は存在し, かつ腎臓はADHに正常に反応し, 体液量の減少のない高Na血症と定義された¹⁾. その後Avioliらの検討により, 本症は渴感の低下を基礎とし, ADHの分泌に何らかの障害を伴って生ずると考えられるようになった²⁾. 今回我々は, 長期間不完全型尿崩症で, 渴感の低下と共に本態性高Na血症を呈した患者において, ADHの分泌動態と腎の水電解質代謝について検討し, DDAVPによる治療を試みたので報告する.

症 例

患者: 68才, 女.
主訴: 食欲不振, 易疲労感.
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44年より多飲多尿が出現. 昭和48年当科にて精査を行ない, 不完全型尿崩症の疑

いにて外来でcarbamazepineにてコントロールしていた. しかし, 昭和57年1月より通院を中断. その後渴感の増強, 多尿が出現したが放置. 同年7月頃より記憶力障害, さらに11月頃より食欲不振, 軽度の意識障害が出現し, 12月10日当科外来を受診. 著明な高Na血症が認められ入院となった.

入院時現症: 傾眠傾向, 渴感低下. 身長150 cm, 体重61.0 kg, 血圧130/90 mmHg, 脈拍120/分. 結膜に黄疸, 貧血なく, 対光反射正常. 口腔粘膜, 舌は乾燥していた. 胸部では心音, 呼吸音正常. 腹部は平坦軟で, 肝脾腎を触知せず. 皮膚のTurgorは低下していたが, 下腿には明らかな浮腫を認めた. 膝蓋腱反射, アキレス腱反射は減弱していたが, 病的反射は認められなかった.

一般検査所見 (表1): 血清電解質はNa 173 mEq/l, K 2.2 mEq/l, Cl 125 mEq/lで血漿浸透圧は341 mOsm/kg, 尿浸透圧は520 mOsm/kgであり, 尿中Na排出は150 mEq/日と高値であった. また尿素窒素, クレアチニンおよび尿酸は正常であった. 尿潜血陽性で, 沈渣で赤血球6~8/視野, 白

〔昭和59年12月25日受稿〕

A case of essential hyponatremia presumably caused by partial diabetes insipidus, upward resetting of osmostat and hypodipsia

Minoru INOUE, Tokihisa KIMURA, Kuniaki MATSUI, Kozo OTA, Kazuhiro ITAKE, Masaru SHOJI and Kaoru YOSHINAGA. The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai

血球13~14/視野を認めた。末梢血では、白血球が13300/mm³と増加していた以外正常であった。血液生化学検査では、血清総蛋白の低下とGPT, LDHの増加の他に著変は認められなかった。トル

コ鞍部X線像は正常範囲内であつたが、頭部CTでは古いCVD (cerebrovascular disease) によると思われる散在性の脳、小脳の萎縮が認められた。脳波はdiffuse hypofunctional stateでmidline deep damageが疑われた。

内分泌学的検査(表2): Sulpirideおよびar-

表1. 一般検査所見

Blood chemistry		Hematological examination	
GOT	29 IU/L	WBC	13300/mm ³
GPT	67 IU/L	RBC	481×10 ⁴ /mm ³
ALP	62 IU/L	Hb	14.6g/dl
LDH	726 IU/L	Ht	44.7%
LAP	72 IU/L	Thrombo	23.9×10 ⁴ /mm ³
T.P.	5.4 g/dl	Urinalysis	
BUN	11 mg/dl	Sugar	(-)
Cr	1.0 mg/dl	Protein	(-)
U.A.	5.2 mg/dl	Ketone	(-)
Na	173 mEq/L	Urobilinogen	(±)
K	2.2 mEq/L	Occult blood	(+)
Cl	125 mEq/L	Specific gravity	1.008
Ca	9.1 mg/dl	Sediment	
P	2.6 mg/dl	RBC	6~8/Field
FBS	133 mg/dl	WBC	13~14/Field
Posm	341mOsm/kg		
Uosm	520mOsm/kg		

表2. 内分泌学的検査成績

hormone	test	Time (min)										
		-30	0	15	30	45	60	90	120	150	180	
GH (ng/ml)	Arginine	0.9	0.2	-	1.0	-	4.5	6.6	-	-	-	
	TRH	1.82	2.27	5.73	7.45	6.79	5.47	6.25	5.70	-	-	
TSH (μU/ml)	Sulpiride	1.28	1.62	1.54	1.82	1.46	2.51	1.27	1.09	1.21	1.28	
	TRH	16.6	17.8	48.5	49.5	39.0	36.0	26.1	26.7	-	-	
PRL (ng/ml)	Sulpiride	5.0	6.7	21.3	12.9	16.4	15.9	17.0	12.7	9.5	12.1	
	TRH	28.0	26.9	45.6	61.1	74.9	67.3	64.1	65.9	-	-	
LH (mIU/ml)	LH-RH	21.5	24.3	27.7	29.5	30.8	29.6	30.3	34.9	-	-	
FSH (mIU/ml)	LH-RH											

Table 2

PRA	17.0 ng/ml/hr
Aldosterone	10.5 ng/dl
U _{ADH}	35 ng/day
P _{ADH}	3.3 pg/ml
	(Posm 340mOsm/kg)

図1. 入院後の経過

ginine testで, prolactinおよびGHはそれぞれ低反応であつた。血漿renin活性値は 17.0ng/ml/h と高値で, 血漿aldosterone値は 10.5ng/dl とほぼ正常であつた。血中ADHは血漿浸透圧 340mOsm/kg で 3.3pg/ml と血漿浸透圧に比し低値で, 尿中ADHも 35ng/日 と減少していた。また尿中17-OHCS, 17-KSはともに正常範囲内であつた。

入院後の経過と高Na血症の検査: 入院後の経過を図1に示した。入院時血清Naは 173mEq/l , 血漿浸透圧は 341mOsm/kg および尿浸透圧は 520mOsm/kg と高値であつたが, 著明な脱水症状は認められなかつた。まず1日 $1000\sim 1500\text{ml}$ の飲水と $1000\sim 1500\text{ml}$ の5% glucoseの補液を行なつたが, 血清Na, 血漿浸透圧の改善は認められず尿量の増加が生じた。その結果, 尿浸透圧の高値にもかかわらずADH分泌低下の可能性を考え, 12月13

日のDDAVP $5\mu\text{g}$ 投与により尿量の減少, 尿浸透圧の上昇とともに血清Na, 血漿浸透圧は低下した。DDAVP投与中断により両者とも一過性に再度上昇したが, $15\mu\text{g}$ のDDAVPの継続投与により血清Na, 血漿浸透圧はほぼ正常範囲内にコントロールされた。また低K血症に対しては, K剤の 24mEq/日 投与により血清K値も正常化した。入院直後に行なつたDDAVP test ($5\mu\text{g}$ 点鼻) および vasopressin testでは図2, 3に示すように, 尿量は明らかに減少したが, 尿浸透圧の上昇は軽度にとどまつた。DDAVPの投与により血清Naが正常化した後に行なつたCarter-Robbins testの結果は図4に示すように, 2.5% NaCl静注により血漿浸透圧が 290 から 315mOsm/kg に上昇する時, 尿量は一過性に増加するが, 尿浸透圧の増加に一致して血中ADHは増加し, ややおくれて自由水クリ

図2. DDAVP test

図3. Vasopressin test

図4. Carter-Robbins test

図5. 血中ADHと血漿浸透圧の相互関係

アランスの著明な減少が認められた。すなわちADHの分泌能は明らかに存在し、さらにpitresin投与により自由水クリアランスは負となり、腎濃縮力はほぼ正常に存在すると考えられた。本検査における血中ADHと浸透圧の関係を図5に示した。血漿浸透圧が290から308mOsm/kgまで上昇しても血中ADHの増加は認められないが、308mOsm/kgを越えると左側に示した正常者とほぼ同一の勾配で増加が認められた。すなわち本症例では、ADH分泌の閾値が308mOsm/kg前後に上昇していることが推定された。

考 案

生体の水代謝は、主として、渇中枢を介した水分の摂取と、視床下部-下垂体後葉-腎系を介したADHによる水の保持作用から成り立ち、血清Na濃度と体液量は一定に維持されている。したがって、これらの機序に破綻が生ずると血清Na濃度に異常が生じる。

高Na血症の原因は大きく次の四つに分類されている。すなわち、第1は体内からの水分の喪失、第2は水分摂取の減少、第3はNaの体内貯留、第4は水代謝の中樞性調節機序の障害である。本態性高Na血症は第4の原因によるが、本症は従来、外傷、脳血管障害、histiocytosis X、頭蓋咽頭腫、異所性松果体腫に伴って報告されてきた。これらは主として渇感の低下を基礎とし、ADH分泌不全が加わって生じたと考えられている。

本態性高Na血症の病態生理を、理論的に血中

図6. 本態性高Na血症における血中ADHと血漿浸透圧の相互関係

ADH濃度と血漿浸透圧の関係より示したものが図6であるが、これらの関係をADHの実測により直接証明した報告は極めて少ない。一般にADH分泌不全の有無にかかわらず、渇感が正常であれば高Na血症は発症しない。これは血漿浸透圧が上昇して渇感の閾値に達すると、渇感に伴う飲水行動で血清Na濃度が正常域に保たれるためである。他方、本症に伴うADH分泌の異常は大別して次の4群が知られている。すなわち、Mahoneyの指摘するADH分泌のosmotic thresholdの高値へのresetting (b)³⁾、Sridharらの提唱するpartial diabetes insipidus (c)⁴⁾およびADH分泌の見られない完全型尿崩症(d)等がある。その他、DeRubertis⁵⁾やKimuraら⁶⁾の報告する循環血液量の変化のみにより、ADHの分泌が調節される動揺性高Na血症が知られている。

本症例ではDDAVP治療により血清Na濃度がほぼ正常化した後のCarter-Robbins testの結果が示す様に、血漿浸透圧が308mOsm/kg以上に増加すると血中ADHの明らかな増加が認められた。すなわち、本例のADH分泌は図6 (b)に一致するosmostatのresettingに一致した病態と考えられる。他方、入院時の血漿浸透圧は340mOsm/kg

で、その血中ADH濃度はわずか3.3pg/mlで、osmostatの上昇と血中ADHの増加率から推定されるADH濃度より明らかに低値であつた。このことは、本症例ではosmostatのresetting以外に、ADHの合成、分泌能にも障害があり、高度の血漿浸透圧の増加状態ではADHの分泌が枯渇する可能性を示唆している。しかし、入院時に明らかな脱水症状が認められなかつたことは、本例のosmostatが、初期にはosmoreceptor cell内の浸透圧活性物質 (idiogenic osmole) の増加により340mOsm/kg近くにresettingされていた可能性も否定できない。

また、本例と同様にしばしば中枢性高Na血症には低K血症が合併することが報告されている^{7)~9)}。これは主として血清Na濃度の上昇により細胞内のNa量が増加し、その結果、細胞内より外へのKの喪失と腎からの排泄が高まり低K血症になるものと考えられている¹⁰⁾。さらに、本例で認められたrenin活性値とaldosterone値の解離は、この血清Na濃度の上昇とK濃度の低下がrenin分泌を刺激するが¹¹⁾、逆にaldosterone分泌を抑制することによる⁹⁾と考えられる。

Robertsonによると中枢性高Na血症の原因の頻度は、vascular 15%, neoplastic 50%, granulomatous 20%およびmiscellaneous 15%であるという¹²⁾。本症例は、約13年間不完全型尿崩症としてコントロールされており、そこに渇感の低下をきたし本態性高Na血症へ進展したものと考えられる。本症例の原因は明らかでないが、neoplasmaあるいはgranulomaによるものであれば、この長い臨床経過中に原疾患が何らかの形で顕性化していたと考えられることから、この可能性は少ないと思われる。また頭部CTでは古いCVDによると思われるsporadic atrophyが多数存在し、いわゆるlacunar infarctionの状態であつた。したがって比較的長い臨床経過をとつたことを考えると、本症例の本態性高Na血症の病因には、動脈硬化等による脳血管障害が重要な役割を果たしていたと考えられる。さらにGH、TSH等の下垂体前葉ホルモ

ンの異常も同様の原因により生じたものと思われる。

結 語

本態性高Na血症の1例を経験し、そのADH分泌動態について検討した。本症例は渇感の低下を基礎とし、ADH分泌のosmotic thresholdが高値へresettingされていることにより発症したことをADHの実測により直接証明し、かつDDAVPでコントロール可能であつた1例である。

文 献

- 1) Welt LG: Hypo- and hypernatremia. Ann Intern Med 56: 161, 1962.
- 2) Avioli LV, et al: Chronic and sustained hypernatremia, absence of thirst, diabetes insipidus, and adrenocorticotrophin insufficiency resulting from widespread destruction of the hypothalamus. Ann Intern Med 56: 131, 1962.
- 3) Mahoney JH and Goodman AD: Hypernatremia due to hypodipsia and elevated threshold for vasopressin release. New Engl J Med 279: 1191, 1968.
- 4) Sridhar CB, et al: Syndrome of hypernatremia, hypodipsia and partial diabetes insipidus: A new interpretation. J Clin Endocrinol Met 38: 890, 1974.
- 5) DeRubertis FR, et al: "Essential" hypernatremia due to ineffective osmotic and intact volume regulation of vasopressin secretion. J Clin Invest 50: 97, 1971.
- 6) Kimura T, et al: Hypothalamic hypernatremia due to volume-dependent ADH release, and its treatment with carbamazepine and clofibrate. Tohoku J Exp Med 127: 101, 1979.
- 7) Kastin AJ, et al: Asymptomatic hypernatremia. Amer J Med 38: 306, 1965.
- 8) Pleasure D and Goldberg M: Neurogenic hypernatremia. Arch Neurol 15: 78, 1966.
- 9) Maddy JA and Winternitz WW: Hypothalamic syndrome with hypernatremia and muscular paralysis. Amer J Med 51: 394, 1971.
- 10) Alford FP, et al: Symptomatic normovolemic essential hypernatremia. Amer J Med 54: 359, 1973.
- 11) Kotchen TA and Roy MW: Renin-angiotensin. Dunn MJ, ed, Renal endocrinology, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983, p181.
- 12) Robertson GL, et al: Neurogenic disorders of osmoregulation. Amer J Med 72: 339, 1982.
- 13) DeRubertis FR, et al: "Essential" hypernatremia. Arch Intern Med 134: 889, 1974.