臨床 床 渴感と抗利尿ホルモン (ADH) 分泌の浸透圧閾値の

低値へのresettingを示した下垂体腺腫の1例

東北大学医学部第二内科

佐藤一俊◇ 木村時久 太田耕造 飯竹一広

井上 実 太田昌宏 羽二生邦彦 吉永 馨

仙台鉄道病院内科 松井邦昭

概要 下垂体腺腫により多飲、多尿、視野異常および低Na血症を呈した症例を報告する。症例は50才女性で、下垂体腺腫と診断され、腺腫亜全摘術を受けた。術後、多飲、多尿に対しdD-AVPを使用した。低Na血症は増強した。前葉ホルモンは正常で、血漿浸透圧(P_{osm})、尿浸透圧(U_{osm})は低値を示した。脱水試験、高張食塩水負荷により血漿ADH(P_{ADH})は増加し尿濃縮を認めたが、P_{osm}は依然低値であった。水負荷によりP_{ADH}は抑制され希釈尿が排泄されたが、渴感持続した。phenytoinにより渴感の抑制と尿量の減少、低Na血症の改善を認めた。水電解質異常は、ADH分泌と渴感のosmostatの低値へのresettingが原因と考えられ、phenytoinによる治療が有効であった。〔日内会誌 77:1251~1256, 1988〕

緒 言

血清Na濃度および血漿浸透圧は、間脳下垂体系を介した抗利尿ホルモン (ADH) 分泌と渴感、および腎を介した水電解質代謝により調節されている。視床下部には浸透圧受容器が存在し、浸透圧の変化を感知しADH分泌と渴感を調節していると考えられている。したがって、間脳下垂体系の病変はADH分泌と渴感の調節に障害を生じ、水電解質代謝の異常をきたすことが知られている。今回我々は、下垂体腫瘍により多飲、多尿、低Na血症およびADH分泌閾値の低下を示した症例を経験したので報告する。併せて、心房に存在して血管拡張、Na利尿等をもたらす心房性Na利尿ペプチド(α -hANP)の血中動態についても報告する。

症 例

患者： 50才、女性。

主訴： 多飲、多尿、視野異常。

家族歴： 父母、同胞に高血圧。

既往歴： 第1子妊娠時、妊娠中毒症による高血圧。

現病歴： 昭和55年、左外側視野異常が出現したが放置。昭和57年、物忘れ、口渇、多飲、多尿出現。昭和60年9月、眼科的に両耳側半盲認め、広南病院脳外科に紹介された。精査の結果、頭部X線像にてトルコ鞍拡大と二重輪郭像を、頭部CTにてトルコ鞍旁および鞍上部に拡大し、第三脳室前部に及ぶ巨大下垂体腫瘍を認め、同年12月23日、経鼻的下垂体腺腫亜全摘術施行した。組織学的には嫌色素性腺腫で、ホルモンの産生は認められなかった。術後、多飲、多尿に対しデスマプレッシン(dD-AVP)を投与したところ、低Na血症を認めた。翌年2月17日、腫瘍残部に対する放射線治療目的で東北脳外科に入院。同時に当科にて下垂体機能の内分泌学的検査を行なった。同年4月、

〔昭和62年12月16日受稿〕

A case of pituitary adenoma with hyponatremia, polydipsia and polyuria produced by low resetting of the osmostat for antidiuretic hormone (ADH) release and potentiated thirst perception

Kazutoshi SATO, Tokihisa KIMURA, Kozo OTA, Kazuhiro IITAKE, Minoru INOUE, Masahiro OTA, Kunihiko HANIU, Kuniaki MATSUI* and Kaoru YOSHINAGA, The Second Department of Internal Medicine, Tohoku University School of Medicine, Sendai and *The Department of Internal Medicine, Sendai Tetsudo Hospital, Sendai

表1. 入院時検査成績

Peripheral blood		Total protein	8.8 g/dl
RBC	417×10 ⁴ /cmm	Albumin	59.6 %
Hb	13.1 g/dl	α_1 -globulin	2.7 %
Ht	38.6 %	α_2 -globulin	8.9 %
WBC	8800 /cmm	β -globulin	10.0 %
Urinalysis		γ -globulin	18.7 %
Protein	(-)	Liver function	
Sugar	(-)	Total bilirubin	
Urobilinogen	(-)		0.9 mg/dl
Sediment	n.p.	GOT	14 IU/l
U _{osm}	200 mOsm/kg	GPT	15 IU/l
UV	2700 ml/d	ALP	127 IU/l
U _{Na} V	236 mEq/d	LDH	327 IU/l
U _K V	53 mEq/d	LAP	53 IU/l
ESR 23mm(1h.), 34mm(2h.)		Renal function	
CRP (-) RA (-)		BUN	9.0 mg/dl
Serum electrolytes		Creatinine	0.3 mg/dl
Na	131 mEq/l	Uric acid	3.0 mg/dl
K	5.1 mEq/l	ECG: Within normal range.	
Cl	93 mEq/l	Chest X-ray:	
Ca	9.7 mg/dl	右中肺野に小さなbulla	
P	4.2 mg/dl	CTR 53%	
P _{osm}	259 mOsm/kg	Skull X-ray:	
Serum lipids		トルコ鞍拡大,	
Triglyceride	154 mg/dl	後床突起破壊像	
Phospholipid	259 mg/dl	Brain CT:	
Total cholesterol		下垂体部に高吸収域病変	
	215 mg/dl		
FBS	82 mg/dl		

表2. 内分泌学的検査

GH	1.1 ng/ml	ACTH	48 pg/ml
LH	19 mIU/ml	cortisol	9.6 μ g/dl
FSH	9.8 mIU/ml	urine 17KS	3.2 mg/d
PRL	15 ng/ml	urine 17OHCS	7.1 mg/d
TSH	3.4 μ U/ml	PRA	1.1 ng/ml/h
T ₃	1.3 ng/ml	Aldosterone	9.0 ng/ml
T ₄	12.3 μ g/dl	ADH	2.4 pg/ml
free T ₄	5.5 ng/dl

図1. 入院後経過

放射線治療終了し、多飲、多尿の精査、治療のため当科に転入院した。

当科入院時現症：身長162cm、体重70kg、意識清明。血圧140/90mmHg、心拍数66/分 整。眼瞼結膜貧血なく眼球結膜黄疸なし、瞳孔：左3.5mm、右2.5mm、共に不整形、対光反射：左消失、右遅延かつ減弱。視野：両耳側半盲、眼球運動正常。心音純、雑音聴取せず、呼吸音清、ラ音聴取せず。腹部軟、肝脾腎触知せず。深部反射減弱ないし消失、病的反射認めず。下腿浮腫なし。運動機能正常。感覚：両側下腿、足背に触覚低下を認める。

当科入院時検査成績(表1)：末梢血に貧血を認めない。空腹時血糖値、脂質は正常で、尿所見、肝機能、腎機能にも異常を認めなかった。血清Na、Clはやや低値、Kはやや高値であった。飲水量は3300ml/日、尿量は2700ml/日、血漿浸透圧と尿浸

透圧はそれぞれ259および200mOsm/kgであった。胸部X線像では軽度の心拡大と小さなbullaを認めた。ECGは正常。頭部X線像ではトルコ鞍拡大と後床突起破壊像を、頭部CTでは下垂体部に高吸収域の病変を認めた。

内分泌学的検査(表2)：下垂体前葉ホルモン、甲状腺および副腎皮質ホルモンは正常で、レニン、アルドステロンの増加も認めなかった。血漿ADH値は2.4pg/mlと血漿浸透圧に比し増加していた。

図 2. 脱水-Vasopressin試験

UF: 分時尿量, Cosm: 浸透圧クリアランス, CH_2O : 自由水クリアランス, Posm: 血漿浸透圧, Uosm: 尿浸透圧, P ADH: 血漿ADH濃度

入院後経過(図1): 脳外科入院後の1日飲水量と尿量はそれぞれ3~6l, 5~7lで多飲, 多尿を認め, 尿浸透圧は100~250mOsm/kgと低張であった。また血清Na, 血漿浸透圧はそれぞれ122~131 mEq/l, 248~259mOsm/kgと共に低値であった。dD-AVPの投与を試みたが, 飲水量, 尿量の低下は認められず, 低Na血症は持続した。また, 精神安定剤投与により飲水量は減少しなかった。これらの水電解質異常の原因を調べる目的で, 以下の検査を行なった。

脱水-Vasopressin試験(図2): 12時間の水制限にて体重は2.6kg (3.7%) 減少し, 尿浸透圧は683mOsm/kgに上昇した。Pitressin静注により尿浸透圧はさらに49mOsm/kg上昇した。血漿ADH値は血漿浸透圧が263mOsm/kgと低値にもかかわらず5.7pg/mlと高値で, 渴感は著明に亢進

図 3. 水負荷試験

WL: 水負荷 (20ml/kg・body weight), UF, Cosm, CH_2O , Posm, Uosm, P ADH: 図2と同様

していた。

水負荷試験(図3A): 12時間の水制限により尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認め, 自由水クリアランス(CH_2O)は負となった。20ml/kgの経口水負荷により尿量は増加し, 尿浸透圧は前値600 mOsm/kgから75mOsm/kgに低下した。血漿浸透圧は前値268mOsm/kgと低く, 水負荷によりさらに低下した。血漿ADHは前値2.3pg/mlと血漿浸透圧に対し相対的増加を認めたが, 水負荷後明らかに低下した。しかし, 血漿浸透圧の低下にも関わらず, 依然渴感は亢進していた。

Carter-Robbins test(図4): 経口水負荷により血漿浸透圧は266mOsm/kgから257mOsm/kgに減少し, 尿浸透圧は650mOsm/kgから50 mOsm/kgに低下し, かつ尿量の増加を認めた。2.5% NaCl溶液0.25ml/kg/分の投与により血漿浸透圧は277mOsm/kgに増加し, 尿量の減少と尿浸透圧の増加(700mOsm/kg)が認められた。この時, 血漿ADH値は水負荷によりやや減少し, 高張食塩水投与により速やかに増加(最高4.8pg/

図4. Carter-Robbins test

WL: 図3と同様, 2.5% NaCl: 2.5% NaCl, 0.25ml/kg/min. 点滴静注, UF, Cosm, CH₂O, Posm, Uosm, P ADH: 図2と同様, P ANP: 血漿ANP濃度

図5. 血漿浸透圧と血漿ADHの相関

ml)した。また、渇感が高張食塩水投与により一層増強された。他方、血漿 α -hANPは、水負荷前に低値であるが、同負荷によりやや増加し、高張食塩水投与により著明に増加した。

以上の検査および早朝空腹時に得られた検体が

表3. 治療による1日尿量の変化

	Control	Phenytoin (mg/d)			
		100	200	300	450
UV (ml/d)					
Mean	6803	6188**	6068**	5189**	5098**
±	±	±	±	±	±
S.E.	268	265	249	140	159

** : $p < 0.01$ compared to a control value

ら求めた血漿浸透圧と血漿ADHとの関係を図5に示す。ADH分泌閾値は正常(270mOsm/kg)に比して246mOsm/kgと低下して、その勾配も緩やかであった。

また、本例では渇感を抑える目的で、phenytoin(100mg/日)を投与した。phenytoinにより渇感はやや抑制され、尿量は次第に減少した(図1, 表3)。投与開始20日後に施行した水負荷試験(図3B)では、尿量、尿浸透圧の反応は治療前のそれと類似しているが、尿排泄量、排泄率とも前回より改善した。水負荷前の血漿浸透圧は治療前の268mOsm/kgから274mOsm/kgに、水負荷後の最小浸透圧値は257mOsm/kgから263mOsm/kgに上昇した。血漿ADH値は、phenytoin投与後の血漿浸透圧の増加に一致して増加したが、水負荷に対して正常に抑制された。この検査から得られた血漿浸透圧と血漿ADH値からADH分泌閾値を求めたところ、261mOsm/kgに上昇していた(図5)。

phenytoin投与開始前、白血球数は6300/cmmであったが、投与開始24日目には3100/cmmに減少したためphenytoinの投与は中止した。その後propranololの投与を行なったが、渇感抑制作用はphenytoinに比して軽度であった。

考 案

本例の多飲、多尿、低Na血症は、下垂体から視床下部に発生した下垂体腺腫により視床下部に存在する渇中枢が刺激され渇感が亢進した事に加え、ADH分泌の浸透圧閾値が低値にresetされた事により生じたものと考えられた。

一般に渇感の浸透圧閾値はADH分泌の浸透圧閾値(270mOsm/kg)よりも高値(290mOsm/kg)にあるといわれているが¹⁾、本例ではこの関係が

逆転していると考えられる。すなわち、水制限により血漿浸透圧が260mOsm/kgに上昇すると、血漿ADH値の増加と共に尿浸透圧は増加し、水負荷により血漿浸透圧がこの浸透圧値より低下すると、血漿ADHの抑制と共に尿浸透圧は低下する。さらに、血漿ADH値と血漿浸透圧値より求めた実際のADH分泌閾値は246mOsm/kgと尿浸透圧より推定した値(260mOsm/kg)より低値であった。加えて、本例ではこの様な低Na血症にも関わらず、絶えず著明な渇感の亢進が存在し、多飲、多尿が持続した。

ADHの分泌閾値が低値へresetされたために生じる低Na血症についてはいくつかの症例が報告されている²⁾⁻⁴⁾。

Michelisら³⁾は、副腎機能不全患者に合併したnormovolemic hyponatremiaに対し、水負荷と、等張および高張食塩水負荷試験を施行し、尿の濃縮・希釈の変化は正常であるが、これが低い血漿浸透圧で生じることから、この病態を浸透圧受容体の低値へのresetによるものと考えた。

Defronzoら⁴⁾は、“正常な”尿希釈能を有する低Na血症患者を4例報告し、reset osmostatまたはADH分泌異常症(SIADH)の亜型であると考えた。これらの症例では、飲水制限により血漿浸透圧が上昇して、正常浸透圧より低いが、ある点を超えると尿濃縮が生じ、低浸透圧血症が持続した。

しかし、これらの報告ではreset osmostatの証明はいずれも尿と血漿浸透圧の変化で行われており、ADH分泌の機序は明らかでなかった。近年、Robertsonら¹¹⁾はSIADHを血漿ADH値と血漿浸透圧との関係から4群に分類し、Defronzoらの報告例の様にADHの分泌閾値が低値にresetされている群の存在を報告している。

また、飯竹ら¹⁵⁾は下垂体腫瘍によりACTH分泌不全を伴った低Na血症で、血漿浸透圧と血漿ADH値との相関関係から、低Na血症の発症にosmostatの低下が重要な役割を演じていたと考えられる1例を報告している。彼らの症例は、グルココルチコイド投与によりその浸透圧閾値は正常化した。しかし、我々の知る限りでは、本例の様

にACTH分泌系に障害はなく、ADH分泌浸透圧閾値の低値へのresetに加えて渇感が亢進し、低Na血症に多飲、多尿が合併した症例の報告はない。

一般に、渇感の亢進は心因性の要因によって生じる心因性多飲症が知られている。本例でも心因性の要因も必ずしも否定できないが、精神安定剤が有効でないこと、さらに下垂体腺腫に関連して渇感の亢進が生じたことから、器質性の要因によると考えられた。

本例では、この渇感を抑える目的でphenytoinの投与を試みたところ、投与開始とともに尿量は次第に減少した。加えて、本例では腎はADHに正常に反応し、かつ同薬投与によりADH分泌浸透圧閾値も上昇したことから、尿量の減少は主に飲水量の減少に依存したと考えられた。すなわち、phenytoinは渇感を抑制して尿量の低下をもたらしたと考えられる。

Phenytoinは一般には抗てんかん薬として用いられている。本薬は中枢に作用してADHの分泌を抑制することから、下垂体性のSIADHに対してもその使用が試みられてきた⁹⁾⁻¹⁰⁾。

他方、Niewiadomskiら¹¹⁾は、ラットにphenytoinの投与を行った結果から、同薬には飲水を抑制する作用も存在する事を報告している。

本例でもphenytoinは渇感とADH分泌閾値の正常化に有効に作用したが、その副作用ゆえ中止せざるを得なかった。このため、やはり渇感を抑える目的でpropranololの使用が試みられた。従来よりangiotensin IIは強力な渇感刺激物質として作用することが知られている¹²⁾。propranololは末梢性にrenin-angiotensin系を抑制し、渇感を抑えることが知られているが¹³⁾、本例ではその効果は不十分であった。事実、本例ではPRAは正常範囲にあったことから、angiotensin IIの異常高値はなかったと考えられた。

また、本例における血中ANPの動態の検討では、水負荷、高張食塩水負荷に対してほぼ正常反応¹⁴⁾を示すことから、この病態にANP分泌の異常の関与はないものと考えられた。

結 語

下垂体腫瘍により渇感およびADH分泌閾値の低値へのresettingが生じ、多飲、多尿、低Na血症を呈した1症例を報告した。phenytoinはADH分泌および渇感の両者を抑制し、水、電解質代謝を改善したと考えられた。

文 献

- 1) Robertson GL, et al: The osmoregulation of vasopressin. *Kidney Intern* 10: 25, 1976.
- 2) Miles AI, et al: Fixed hyponatremia with normal responses to varying salt and water intake. *New Engl J Med* 284: 26, 1971.
- 3) Michelis MF, et al: Reset of osmoreceptors in association with normovolemic hyponatremia. *Amer J Med Sci* 267: 267, 1974.
- 4) DeFRONZO RA, et al: Normal diluting capacity in hyponatremic patients. *Ann Intern Med* 84: 538, 1976.
- 5) 飯竹一広, 他: Osmostatの低下により低Na血症を呈した下垂体腫瘍の1例. *日内会誌* 72: 1570, 1983.
- 6) Lee WY, et al: Acute water loading as a diagnostic test for the inappropriate ADH syndrome. *J Lab Clin Med* 58: 937, 1961.
- 7) Amir T, et al: Long-term treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with Phenytoin. *Ann Intern Med* 90: 50, 1979.
- 8) Sordillo P, et al: Specific modalities of therapy for inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Clin Nephrol* 15: 107, 1981.
- 9) Marshall PF, et al: The role of adrenocorticoids in the inappropriate antidiuretic hormone syndrome. *Ann Intern Med* 68: 806, 1968.
- 10) Sordillo P, et al: Carbamazepine-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Arch Intern Med* 138: 299, 1978.
- 11) Niewiadomski JS: The hypothalamic and neurohypophyseal vasopressin content as influenced by diphenylhydantoin in dehydrated rats. *Acta Physiol Pol* 30: 351, 1979.
- 12) Fitzsimonds JT: The physiological basis of thirst. *Kidney Intern* 10: 3, 1976.
- 13) Shevitz AS, et al: Compulsive water drinking treated with high dose propranolol. *J Nerv Mental Dis* 168: 246, 1980.
- 14) Kimura T, et al: Effect of acute water load, hypertonic saline infusion, and furosemide administration on atrial natriuretic peptide and vasopressin release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 1003, 1986.