教 育 講 演

内科診療の進歩 下垂体後葉疾患の臨床*

千葉大学医学部第二内科 吉田 尚

はじめに

下垂体後葉疾患の臨床として、尿崩症、ADH分泌不適症候群(SIADH)およびその関連病態としての血清Na値異常、老令者の下垂体後葉機能について述べる。また、これらの疾患の病態を論じる前提として、バゾプレシンの分泌調節機構と他のホルモンとの相互関係について述べることにする。

1. バゾプレシン分泌調節機構

バゾプレシン (AVP) の分泌調節因子は浸透圧刺激と非浸透圧刺激に大別される。生理的状态において、最も重要な因子は浸透圧である。われわれが健康人について検討した、結果では血漿AVP値 (P-AVP) と血漿浸透圧 (Posm) の間には $P-AVP = 0.23 (Posm - 274.6)$ の直線関係が得られている。非浸透圧刺激としては従来から循環血液量、血圧など循環動態の変化が重視されている。ただし、血圧が著しく変化する場合を除き、姿勢の変化など日常的な循環動態の変化に伴う血漿AVP値の変化は大きいものではない。しかし、循環動態の変化は血漿浸透圧による血漿AVP値の変動に影響する。図1は血漿AVP値の水負荷に対する反応を臥位と立位において比較したものである。立位においては臥位に比し、血漿AVP前値が高く、水負荷後の値も高い。以上の結果は、血漿AVP値は主に血漿浸透圧により調節を受けているが、循環動態の変化はこの反応系に影響を与えると結論される。

2. 他のホルモンとの相互関係

AVPの過剰は体内水分の貯溜をきたし、血漿浸

図1. 健康人に対する水負荷試験. P-ANP: 血漿心房性Na利尿ペプチド値; P-AVP: 血漿バゾプレシン値, Posm: 血漿浸透圧

透圧の低下と共に循環血液量を増加させる。循環血液量の変化により分泌が影響を受けるホルモンとしてレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と心房性Na利尿ホルモン (ANP) がある。従ってこの3者は循環血液量の変化を介して相互に分泌量に影響する。例えば、AVPの過剰あるいは不適切な分泌により循環血液量が増大するとANP分泌亢進、レニン分泌低下をきたす。

このような循環血漿量を介する調節以外に実験的には各ホルモン相互に直接作用が認められている。ANPは直接、AVP分泌抑制、レニン分泌抑制、アルドステロン分泌抑制的に作用する、逆にAVPはANP分泌促進、レニン分泌抑制的に作用すると

*本講演は、1988年4月2日、仙台市桜ヶ丘公園4-1、仙台市民会館にて行なわれた。

Educational lecture : Disorders of the posterior pituitary

Sho YOSHIDA, Prof., The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Chiba University, Chiba

図2. 種々の疾患あるいは状態における血漿バゾプレシンおよび血漿心房性Na利尿ペプチド値

いわれている。しかし、これらの報告にみられる投与実験では、用いたホルモン量が非生理的、過大量であることが批判される。われわれが健康volunteerについて行なったDDAVP負荷試験、フロリネフ負荷試験の結果は、直接作用よりも循環血液量の変化を介する効果が重要なことを示唆している。

実際に種々の疾患あるいは状態の時に血漿AVP値とANP値を測定した結果を図2に示す。AVP欠乏症である中枢性尿崩症、AVP不応症のため血中AVP値の著しい上昇のみられる腎性尿崩症においても血漿ANP値は正常である。AVPがANP分泌を直接刺激する可能性は少ないと推測される。これに対して循環血液量増加傾向のあるSIADH、原発性アルドステロン症において血漿ANPは上昇している。

ANP以外のホルモンとAVPの相互作用について、われわれの検討ではAVPは V_1 レセプター（バゾプレシン昇圧反応レセプター）を介しレニン分泌抑制的に働らく、 V_2 レセプター（抗利尿反応レセプター）を介してはレニン分泌促進的に作用する。このほか、オピオイド・カッパーレセプター・

アゴニストはAVP分泌を抑制する。CRHはAVP分泌に関する浸透圧感受性を亢進させる。コルチゾールは浸透圧感受性を低下させるという結果を得ている。臨床的に観察される水電解質代謝異常は単に一つのホルモンの異常によるものではなく、循環動態の変化・腎機能・水電解質代謝ホルモンなど多くの因子が関与していることを念頭に置く必要がある。

3. 尿崩症

尿崩症については厚生省特定疾患調査研究班が1964～1974年の10年間を対象として行なった臨床統計がある。これによると病因として特発性、脳腫瘍、脳外傷が多い。脳腫瘍としては頭蓋咽頭腫、胚芽腫、下垂体腺腫が挙げられている。また、統計上は少数であるが、臨床的に問題になるものに転移癌による尿崩症がある。欧米の統計では全尿崩症の14%と報告されており、乳癌と小細胞性肺癌が多い。

尿崩症は著しい口渇・多飲・多尿を主徴とする疾患であるが、臨床的に同様の症状を呈するものに腎性尿崩症と多飲症がある。この三者の鑑別は臨床症状に加えて負荷試験により行なわれる。こ

図3. 飲水制限試験における血漿浸透圧および血漿バゾプレシン値

図5. ADH分泌不適症候群(SIADH)に対する水負荷試験

図4. 高張食塩水負荷試験時の血漿浸透圧と血漿バゾプレシン値の反応

図6. 血漿浸透圧と血漿バゾプレシン値の関係

の診断過程は、まずバゾプレシン試験により腎性尿崩症と中枢性尿崩症・多飲症を鑑別する。次いで、中枢性尿崩症と多飲症の鑑別のため飲水制限試験あるいは高張食塩水負荷試験を行なう。従来はこれらの負荷試験の判定規準として負荷後に尿浸透圧が血漿浸透圧以上に上昇するか否かが用いら

れてきた。しかし、近年はAVPのRIAの進歩により血漿AVP値の上昇をもって判定の規準とすることが試みられている。図3は尿崩症患者について行なった体重3%減少までの飲水制限試験を示す。血漿AVP値は脱水後 0.5 ± 0.1 pg/ml (平均±標準偏差)で正常人早朝空腹時(夕食後飲水禁)の値 1.9 ± 0.2 pg/mlに比し低値である。しかし、図3にみるように一部に正常者の範囲に入るものがある。これに対して5%食塩水負荷では正常者と尿崩者を明瞭に区別することができた(図4)。従来、高張食塩水負荷試験の標準的方法はCarter-Robbins法であった。2.5%食塩水を負荷する方法である。この方法では十分に血漿浸透圧が上昇せ

図7. SIADHと非SIADH低Na血症における血漿浸透圧, 血漿アンピプレシン値, 血漿心房Na利尿ペプチド値, 血漿レニン活性(P-RA), 血漿アルドステロン値(PAC)

表. 血清Na異常値出現頻度

千葉大学附属病院外来患者
(1982年12月—1987年3月21日, 10万件, 初回検査)

	70才以上 (n=3,449)	20~49 (n=15,045)	10才未満 (n=3,405)	Total (n=35,915)
130未満	1.2%	0.4%	3.2%	0.5%
135 "	10.4%	8.9%	19.8%	5.5%
145以上	2.9%	0.9%	0.5%	3.4%
150 "	0.1%	0.0%	0.0%	0.02%

ず, 血漿AVP値を指標として用いることが不可能であった。しかし, 5%に食塩濃度を上げることにより明瞭な反応がみられている。5%食塩水負荷法には0.05ml/kg体重/min 2時間法と0.44ml/kg体重/min 10分法がある。われわれは図4にみるように10分間法が有用なことを認めている。

尿崩症診断法の進歩としてこのほかMRIによる画像診断があげられる。藤沢らによると, T_1 強調画像により下垂体後葉は脂肪組織と同程度の信号強度を示し, 前葉は脳実質(pons)と同程度の信号強度にて描出される。また, 尿崩症では後葉が描出されない。われわれの検討でも正常下垂体は, T_1 強調矢状断画像において, 中等度の信号強度をもつ前葉と強い信号強度を示す後葉が描出されること, 尿崩症では後葉が描出されないことを認めた。特発性尿崩症において後葉が描出されないのはホルモン関連物質の消失によるものか, あるいは, 神経線維そのものが消失しているのかは病因論と関連して解明すべき問題である。

4. ADH分泌不適合症候群(SIADH)

SIADHは異常なAVP分泌により水利尿不全, 低Na血症を呈している状態である。その成因は下垂体後葉系に異常分泌刺激が加わっている場合と, 腫瘍による異所性産生に大別される。図5は

SIADH症例に対する水負荷試験の結果を示す。正常例では血漿AVP値は低下し(図1), 4時間以内に負荷水分量の80%以上が尿として排泄される。これに対し, SIADHでは血漿AVP値低下が不十分で水利尿不全が認められる。

診断として単に血漿AVP値測定のみでは, 正常値内に入るものが多く診断は不可能である。しかし, 血漿浸透圧と対比することにより診断可能である(図6)。ただし, 臨床的に脱水が認められないことが前提である。脱水が存在しないことを示唆する所見として血漿レニン活性は正常ないし低値を示す。自験例および最近10年間の本邦報告例集計によると大部分の症例においてレニン活性は正常範囲にあり, 高値のものは認められなかった。血漿レニン活性から判断すると大部分の症例において循環血液量は正常範囲にあると推測される。

従来, SIADHの診断にはSchwartz, Bartterによる規準が用いられてきた。この規準は臨床的所見に基づいており, 血漿AVP値は含まれていない。従ってAVP以外の抗利尿物質が増加している症例, AVPに対する腎感受性の亢進している症例もこの診断規準を満す。実際に, SIADHと同様の臨床所見を示しながら血漿AVP免疫活性の極めて低値であった症例, 浸透圧・血漿AVP関連が正

図8. 老令者と若年者の早朝空腹時血漿バゾプレシン値、血漿浸透圧、血漿Na値、尿浸透圧 (U-osm)、血漿レニン活性

常の症例が報告されている。また食塩損失性腎症では臨床的所見あるいはAVP測定値からSIADHとの鑑別が困難なことがある。図7はこれを示したもので、薬物性低Na血症(利尿薬、腎毒性抗生物質)、高令者食塩損失性腎炎など病因的に非SIADHと診断される低Na血症とSIADH症例が内分泌学的に区別することが困難なことを示している。また、慢性閉塞性肺疾患症例においてSIADHと診断された症例について血漿ANP高値、血漿AVP値正常あるいは低下を示す症例を経験している。中枢神経疾患においてもSIADHよりむしろcerebral salt-wasting syndromeと呼ぶべき症例が報告されている。これらの病態の解明は興味ある問題といえよう。

5. 老令者の下垂体後葉機能

最近、千葉大医学部附属病院を受診した10万件の症例のうち、血清Na値を測定した35915症例について血清Na値の年齢階層別分布を解析した(表)。70才以上の老令者において130mEq/l以下の低Na血症、150mEq/l以上の高Na血症の出現頻度が大である。

老令者と若年者の早朝空腹時血漿AVP値、血漿浸透圧、尿浸透圧を比較した(図8)。老令者では若年者に比し血漿AVP値の変動が大きく、血漿浸透圧は高値、尿浸透圧は低値である。血漿浸透圧

図9. 老令者および若年者の血漿バゾプレシン値と尿浸透圧の相関

と尿浸透圧との関係をみると、内因性AVPに対する腎感受性が老令者で低下していることが示された(図9)。

高令者では圧受容体感受性が低下していることが知られているが、自験例でも10分間立位による血漿ノルエピネフリンおよびレニン活性の上昇反応は老令者で低下していた。しかし、血漿AVP値上昇反応はむしろ亢進していた。これは若年者では10分間立位により平均動脈圧は上昇し、老令者では低下をきたしたことによると推定される。

おわりに

以上、下垂体後葉疾患の臨床として主にAVP分泌の障害について述べた。AVP、ANPなど血漿中のホルモン測定による病態の解明が進展したこと、MRIによる後葉疾患の画像診断が可能になったことが大きな進歩である。