

渴感の低下を伴い著明な高 Na 血症を呈した鞍上部胚芽腫の 1 例

荒井健太郎 秋元寛正 猪上剛敏 角田祥子
内田俊也 長瀬光昌 清水淑子*

Marked hypernatremia in suprasellar germinoma lacking a sense of thirst

Kentarou ARAI, Hiromasa AKIMOTO, Taketoshi INOKAMI, Sachiko KAKUTA, Shunya UCHIDA,
Mitsumasa NAGASE, and Toshiko SHIMIZU

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine, Tokyo,

*Horinouchi Hospital, Saitama, Japan

We here report a 17-year-old high school boy having suprasellar germinoma who presented marked hypernatremia probably due to damages of both the osmoregulation and thirst centers. He was in good health until July, 1996, when he noticed slight general malaise and complained of dryness of the mouth, but without polyuria. He was found to have hypernatremia of mild degree (serum Na 151 mEq/l), but dropped out from the follow-up. In April, 1997, he was admitted to our hospital with complaints of general malaise and weakness of the upper and lower extremities. Serum Na was high at 202 mEq/l with a plasma osmolality of 390 mOsm/kg H₂O. He completely lacked a sense of thirst and polydipsia/polyuria. Computed tomography and magnetic resonance imaging indicated a suprasellar tumor, possibly a germinoma. Hypernatremia was first treated with intravenous infusion of a half-normal saline solution, followed by immediate polyuria of 3 to 6 l/day. Subsequently, nasal administration of desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) induced stabilization of serum Na to a range between 140 and 160 mEq/l. The tumor disappeared following steroid pulse therapy and irradiation of 50 Gy to the brain. At the time of discharge, he and his family were instructed to record the urine volume, amount of water intake, body weight and amount of DDAVP used. The patient was instructed to drink water corresponding to the urine volume while maintaining the dose of DDAVP. One year after treatment, the water balance reverted to a positive direction, leading to a normal range of serum Na probably because of partial recovery of the osmoreceptors and/or trained drinking habit. This case illustrates the so-called adipsic hypernatremia which is attributed to partial osmoreceptor destruction by a suprasellar germinoma.

Jpn J Nephrol 1999 ; 41 : 804-812.

Key words : hypernatremia, adipsia, germinoma, osmoreceptor, antidiuretic hormone, DDAVP

はじめに

中枢性尿崩症は、抗利尿ホルモン (arginine vasopressin : AVP) の貯蔵分泌器官である下垂体後葉の病変にとどまらず、それより上位の AVP 産生細胞、さらに上位の浸透圧受容体を有する神経細胞の障害によっても発症し、どの部位がどの程度障害されたかによって多彩な臨床症状を

呈する¹⁾。たとえば浸透圧受容体の障害では渴感も低下し、浸透圧受容体の完全破壊においては血漿浸透圧は高くとも血漿 AVP 濃度は低濃度にとどまる²⁾。一方、浸透圧受容体の部分破壊では、血漿浸透圧の上昇に対する血漿 AVP 濃度の上昇反応は弱いながらも認められ、血漿浸透圧が正常以下に低下すると AVP 濃度も低下し³⁾、このような差異は病態の鑑別法として有用である⁴⁾。また、たと

例えば AVP 産生細胞・下垂体の障害が原因であれば、浸透圧以外の刺激による AVP 分泌も障害を受け、下垂体性の病因では T1 強調 MRI にて後葉の高信号が消失することが認められている⁵⁾。

中枢性尿崩症で高度の多尿をきたしても著明な高 Na 血症(すなわち高浸透圧血症)を認めることは稀である。それは多尿によって血漿浸透圧が上昇しても、渴中枢刺激による飲水行動により血漿浸透圧を正常化しようとする機序が働くからである⁷⁾。すなわち、尿崩症において明らかな多尿があるということは多飲の証拠でもあり、程度の差こそあれ渴中枢が働いていることを意味する。高度な多尿は AVP の分泌が障害されている中枢性尿崩症において顕著であるが、平成7年度の厚生省特定疾患研究班による中枢性尿崩症についての調査では、677 例中 90% が渴感・多飲を自覚し、93% が多尿を自覚していた⁶⁾。しかし、少数ながら渴感・多飲・多尿を認めていない症例も存在しており、これらは不完全型尿崩症か、あるいは渴中枢も同時に障害されているものと思われる。

血漿浸透圧調節に重要な役割をもつ渴中枢も AVP 分泌調節系と同様に視床下部に存在し、浸透圧受容体からの指令を受けて活動する⁷⁾。浸透圧受容体、AVP 産生細胞、渴中枢の3者は視床下部においてきわめて近接して局在するため、視床下部の病変ではこれらの神経細胞が同時に障害を受ける可能性がある。あるいは上位の浸透圧受容体が破壊されるだけで、下位にある AVP 産生細胞と渴中枢の働きは同時に障害されると考えられる。いずれにしても、渴中枢の障害を伴えば自由水の摂取がなくなるため、中枢性尿崩症において高 Na 血症をきたすことになる。

今回われわれは、鞍上部の胚芽腫によりほぼ同時に渴中枢と AVP 産生細胞の両者の障害を合併したため、典型的な尿崩症を呈さずに著しい高 Na 血症を呈した比較的稀な1例を経験したので、その長期治療経過も含め報告する。

症 例

症例は17歳、男子高校生で上下肢脱力を主訴として来院。1996年7月頃より軽度の全身倦怠感と口腔乾燥感を自覚(多尿の自覚はなかった)。同年10月近医受診時、高 Na 血症(血清 Na 151 mEq/l)を指摘されたが、症状消失したため放置していた。1997年4月より上下肢の脱力増悪し、5月当科受診。高 Na 血症(血清 Na 202 mEq/l)を指摘され入院となる。

家族歴、既往歴には特記すべきことはなかった。

入院時現症では、身長 174 cm、体重 66.9 kg、体温 37.5°C、血圧 108/62 mmHg、脈拍 78/分(整)、両結膜に貧血・黄染なし、甲状腺腫大なし、胸部・腹部所見に異常なし、皮膚乾燥なく、恥毛・腋毛ともに保たれており、性発育不全なし。神経学的には意識清明だが会話はやや緩慢であり、運動・知覚・深部腱反射正常で左右差なく、下肢近位筋の筋力低下を認めた。痙攣はなかった。視野・視力は正常であったが、両側対光反射やや緩慢で、Parinaud 徴候を認めた。

Table 1 に入院時検査所見を示す。血清 Na 濃度は 202 mEq/l と著しい高値を示し、高尿酸血症ならびに高比重の濃縮尿と考え併せると、著しい高張性脱水が疑われた。尿浸透圧は 1,196 mOsm/kg H₂O と高く、また、血清 CK

Table 1. Laboratory data at admission

BLOOD		Amylase	119 IU/l	URINE	
RBC	432 × 10 ⁴ /μl	CK	20,590 IU/l	Specific gravity	1.030 <
Hb	13.0 g/dl	CK-MB	167 IU/l	pH	6.0
Ht	43.3%	T-Chol	178 mg/dl	Protein	(++)
Plt	8.3 × 10 ⁴ /μl	BUN	33.5 mg/dl	Glucose	(-)
WBC	6,600/μl	Creatinine	1.7 mg/dl	Occult blood	(3+)
ESR	27 mm/hr	Uric acid	9.1 mg/dl	Ketone	(-)
		Na	202 mEq/l	Sediment RBC	1~4/HPF
BLOOD CHEMISTRY		K	3.8 mEq/l	WBC	<1/HPF
Total protein	7.0 g/dl	Cl	158 mEq/l	Osmolality	1,196 mOsm/kg
AST	183 IU/l	Ca	4.2 mEq/l	Na	103 mEq/l
ALT	91 IU/l	P	3.6 mg/dl	K	57 mEq/l
LDH	2,520 IU/l	CRP	0.4 mg/dl	Cl	98 mEq/l
ALP	106 IU/l	Myoglobin	2,820 ng/ml	FE _{Na}	0.3%
γ-GTP	8 U/l	Plasma osmolality	390 mOsm/kg	24 h Ccr	107.2l/day
Ch-E	9.20 U/ml				

Table 2. Endocrine data at admission

		normal range
Plasma renin activity	11 ng/ml/hr	0.3~2.9
Aldosterone	37 pg/ml	35.7~240.0
Arginine vasopressin	0.7 pg/ml	0.3~4.2
Growth hormone	1.39 ng/ml	0~0.42
Prolactine	34.3 ng/ml	1.5~9.7
LH	0.5 mIU/ml	1.8~5.2
FSH	0.6 mIU/ml	2.9~8.2
ACTH	52 pg/ml	9~52
Cortisol	10.8 µg/dl	4.8~18.3
TSH	1.62 µIU/ml	0.34~3.90
T 4	8.8 µg/dl	5.0~12.7
T 3	139 ng/dl	108~190

The values were obtained at a basal condition.

20,590 IU/l と高値、血清ミオグロビン値が上昇し、横紋筋融解症が疑われた。AST, LDH の中等度の上昇も横紋筋融解症に一致し、尿沈渣で赤血球に乏しい尿潜血反応(3+)は尿ミオグロビンのためと考えられた。尿浸透圧は最大に達しており、この時点での高 Na 血症の原因としては高張性脱水が考えられたが、渴感を訴えていないことが異常と思われた。

Table 2 に内分泌学的検査成績(基礎分泌量)を示す。PRA は 11 ng/ml/hr と高値であり循環血漿量の減少に一致する所見であったが、血漿アルドステロンは 37 pg/ml と正常範囲内であり解離を示した。抗利尿ホルモンである血漿 AVP 濃度は 0.7 pg/ml と検出されたものの、血漿浸透圧に比し明らかに低値であり、AVP 分泌障害が疑われた。下垂体前葉ホルモンのうち ACTH, TSH は基準値内であったが、LH, FSH は低値を示し、逆に PRL, GH は高値を示していた。甲状腺ホルモンおよびコルチゾールに異常はみられなかった。PRL の上昇と LH, FSH の低値は、視床下部ホルモンである PRL 分泌抑制ホルモン(PIH)の低下により PRL 分泌が亢進し、LH, FSH の分泌が抑制されたものと考えられた。これら内分泌学的検査成績から障害部位として視床下部の可能性が最も疑われた。

Fig. 1 に血漿浸透圧と血漿 AVP の関係を示す。血漿浸透圧は補液により 290~360 mOsm/kg と大きく変動したが、血漿 AVP は 0.3~0.9 pg/ml と低く固定され、変動は示さず中枢性尿崩症のパターンを呈していた。高 Na 血症の病態については渴感を伴わない尿崩症を疑い、補液による高 Na 血症がかなり改善した時点で鑑別診断のために DDAVP 負荷試験を行った(Fig. 2)。負荷試験は 5%ブドウ糖液を 120 ml/hr で補液しながら施行した。10 µg の DDAVP 点鼻により、2 時間後に尿浸透圧は血漿浸透圧を

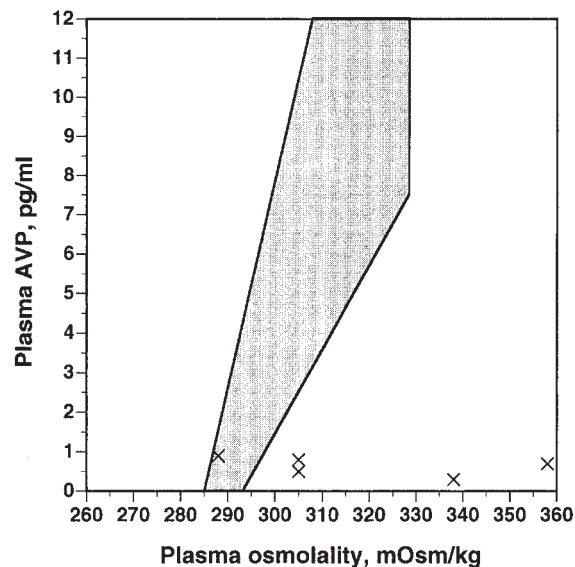


Fig. 1. The relation between plasma osmolalities and plasma arginine vasopressin (AVP) concentrations on admission while infusing half-normal saline solution

A shaded area represents normal responses shown by Robertson⁴⁾.

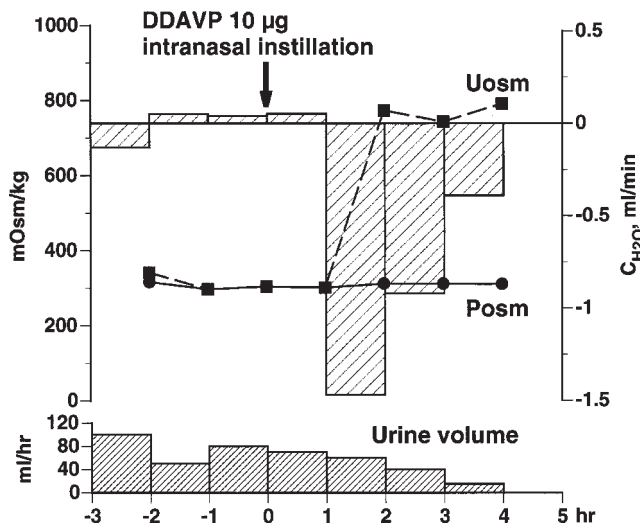


Fig. 2. A challenge test of desamino-D-arginine vasopressin (DDAVP) with an infusion of 5% glucose solution at a rate of 120 ml/hr

Urine osmolality markedly increased 2 hr after an intranasal instillation of 10 µg DDAVP (as indicated by an arrow) and stayed elevated thereafter, whereas urine volume decreased to zero in 4 hr of the administration. A relatively constant osmolar clearance (C_{120}) indicated that the decrease in urine volume was not due to a decrease in glomerular filtration rate but to an enhanced free water reabsorption.

a|b

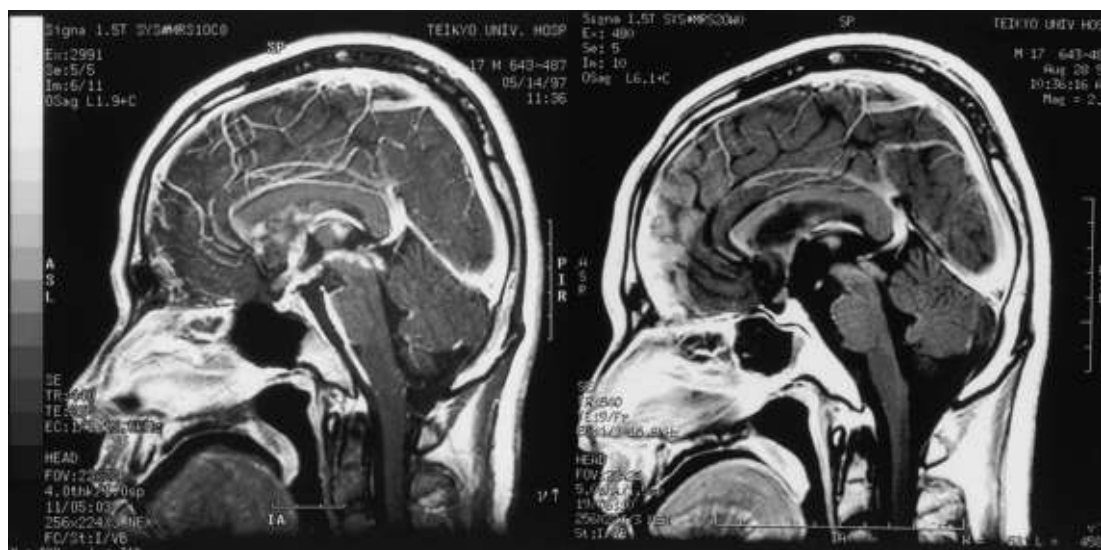


Fig. 3. Magnetic resonance images of the midline sagittal section of the brain

- a : On admission. T1-weighted images with an enhancement revealed high intensity areas of wide-spread lesions including anterior lateral ventricles, hypothalamus and an aqueduct of midbrain, also extending to the pituitary stalk. These lesions were of iso to high intensity on T2-weighted images.
- b : Abnormal lesions disappeared one month after irradiation.

大きく上回り、それと同時に尿量も減少し、典型的な中枢性尿崩症のパターンを示した。

原因検索として頭部CTとMRI検査を施行した。CTでは両側側脳室前半部および第3脳室の全体でその壁に沿って、造影剤により増強される不整形かつびまん性の高吸収域病変が見られた。松果体部の石灰化はなかった。病変はMRIのT1強調画像では等信号ないしやや高信号を示し、T2強調画像でも等信号ないし高信号を、そしてこれらの病変の周囲は高信号を示した。病変はガドリニウムにより強い増強効果が得られ、下垂体茎と中脳水道周囲まで及んでいた(Fig. 3a)。Parinaud徴候は中脳への進展のためと考えられた。松果体には明らかな異常は認めず、T1強調画像で正常に見られる下垂体後葉の高信号は認めなかった。

臨床経過(Fig. 4)：入院後、急速な血清Na濃度の低下から脳浮腫を招くことを警戒して1/2生理食塩液で補液を開始した。これにより1日血清Na濃度低下幅は10 mEq/l以内に収まり、1週間後に165 mEq/lとなった。補液量は1日6 lを超え、それに伴って尿量も4 lを超えた。第17病日にDDAVP負荷試験を施行し、それに引き続いて同薬の点鼻療法を開始した。これにより補液中止が可能になり、血清Naは140~160 mEq/lに安定した。血清Crは入院時の1.7 mg/dlから2日後には1.1 mg/dlと改善した。BUN上昇、高尿酸血症も同様の経過を示し、脱水が

改善したと考えられた。血清CKも補液により速やかに正常化した。

第27病日鞍上部腫瘍精査目的にて当院脳神経外科転科となり、脳浮腫に対するステロイドパルス療法に続いて、確定診断目的の試験開頭術が行われた。生検所見は淡染で円形大型の核を有する上皮様細胞の散在を認めたが、酵素抗体法で胎盤性アルカリフォスファターゼ陰性、CD68陽性であることよりマクロファージ由来と考えられ、胚芽腫に合致する所見は得られなかった。これは病変部位が採取されなかったか、ステロイドパルス療法により消失したかの可能性が考えられたが、腫瘍の存在は完全には否定できず、若年男子であること、発症部位、中枢性尿崩症の合併などから鞍上部胚芽腫と診断し、放射線照射(全脳に30 Gy、腫瘍に20 Gy)を行い、照射終了時には鞍上部腫瘍はMRI上ほぼ消失した(Fig. 3b)。また、Parinaud徴候もこの頃までに消失した。

外来経過(Fig. 5)：退院後は朝と夕の体重測定、ユリネメートP(住友ベークライト株式会社、東京)による1日蓄尿(排尿ごとの尿量も目視により測定)、飲水量のチェック、点鼻したDDAVP量などの情報を毎日記載させ2週間ごとに持参させた。DDAVPの投与方法としては夜間多尿を防止する目的で就寝前の1日1回点鼻を基本とし、夕方までの尿量が2,000 ml以上あれば、夕方点鼻を少量追加する方法をとらせた。DDAVP量については体重、尿

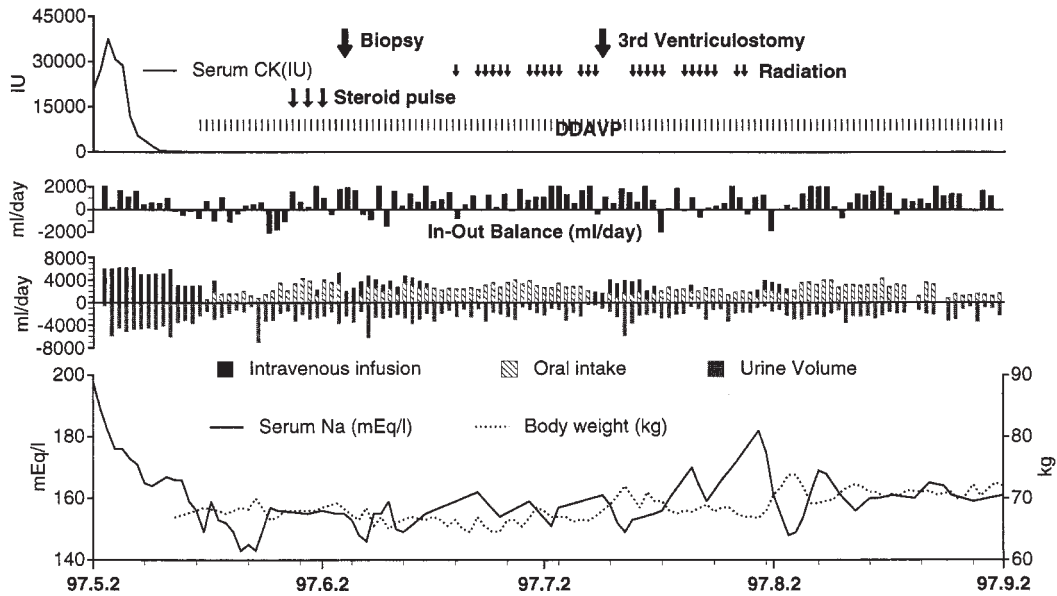


Fig. 4. Clinical course during admission

The first operation was done for partial resection and biopsy, which however failed to show a histology confirmative of germinoma. The second operation was performed for decompression of intracranial pressure probably due to the occlusion of aqueduct of the midbrain.

*In-Out Balance of water was estimated as reduction of urine volume from volumes of drinking water and intravenous infusion. Serum Na concentrations were well-controlled at around 160 mEq/l before discharge.

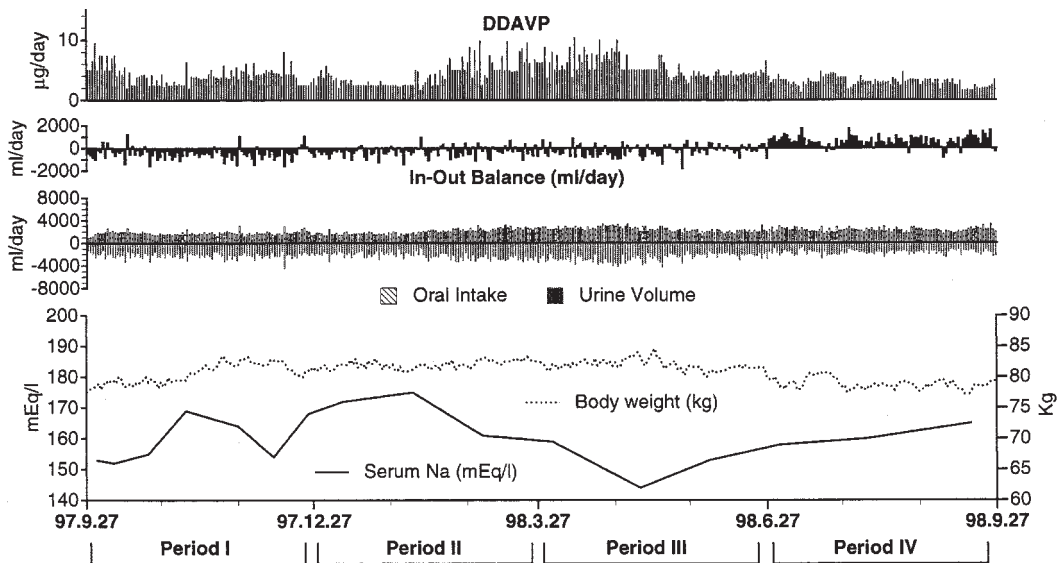


Fig. 5. One year clinical course after discharge

A whole year was divided by every three months, each designated as Period I to Period IV. In-Out Balance of water was estimated as reduction of urine volume from drinking water volume from drinking water volume. Note that In-Out Balance became Positive in Period IV. Serum Na concentrations were variable between 150 and 170 mEq/l

量, 外来での血清 Na 値を参考に増減し, 飲水量に関しては渴感がみられないため, 排尿ごとに尿量と同量飲水するよう指導した。これらの指導により血清 Na 値は 150

~170 mEq/l にコントロールされたが, 1998 年 6 月頃より水バランスが正に傾くようになったため, 退院後 1 年間の DDAVP 点鼻量と In-Out Balance (飲水量-尿量) の関係

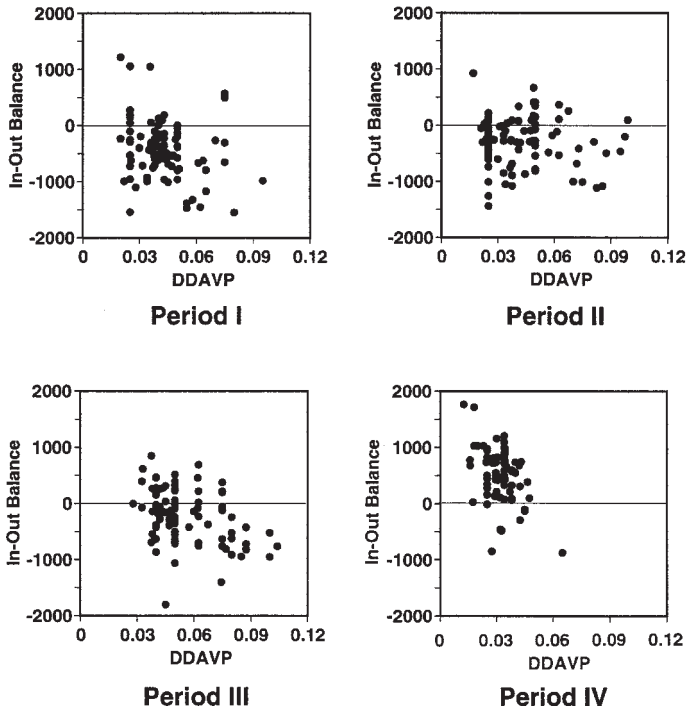


Fig. 6. Relationship between the amounts of DDAVP (mL/day) administrated and In-Out Balance calculated as described in the legend of Fig. 5.

The relation shown in Period IV indicated that a positive balance was achieved with less amounts of DDAVP than those in Period I through III.

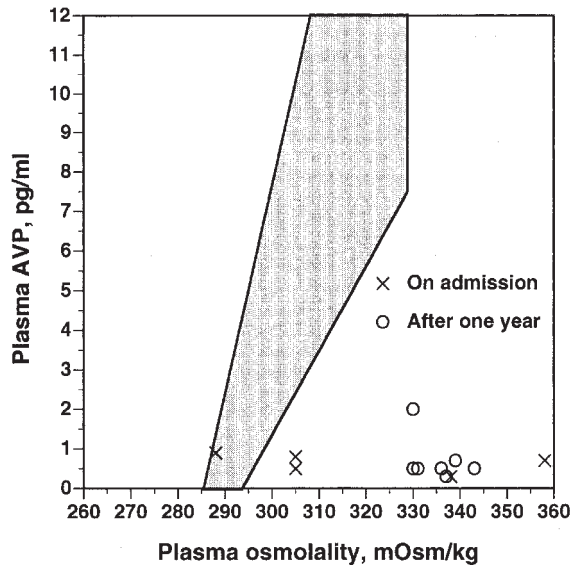


Fig. 7. Plasma arginine vasopressin (AVP) concentrations vs. plasma osmolalities

A water deprivation test was performed upon a withdrawal of DDAVP after one year of discharge. The results were shown by open circles (o) in comparison with the data on admission (x) of Fig. 1. A shaded area represents normal responses⁴⁾.

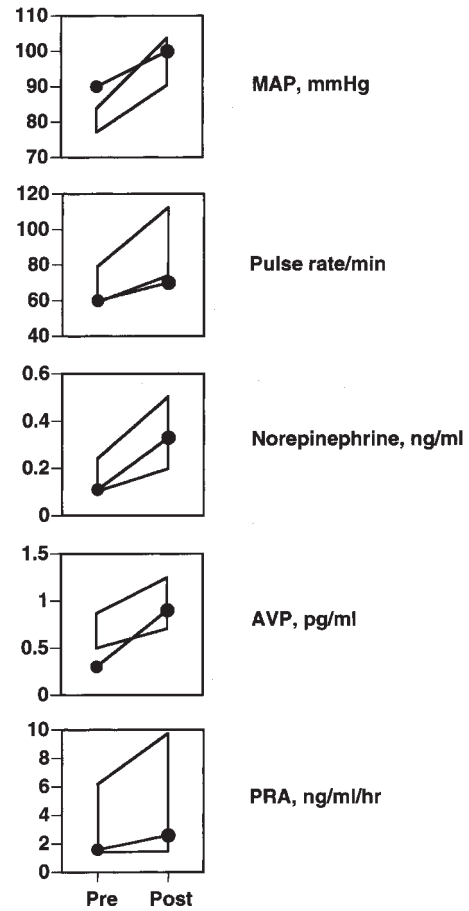


Fig. 8. Orthostatic challenge test

Mean arterial pressure, pulse rate, plasma norepinephrine, plasma renin activity, plasma arginine vasopressin (AVP) were measured 30 min after supine resting position (pre-value) and 10 min after standing (post-value). A trapezoid area in each parameter is a normal response demonstrated by Sano et al⁷⁾. Plasma AVP concentration in the present patient increased three-fold from 0.3 pg/ml to 0.9 pg/ml.

を4カ月ごとに区分し評価した(Fig. 6)。この患者の水バランスは体重(80 kg)より、不感蒸泄(1,200 ml/day)は、固形食水分量(700~900 ml)と代謝水(400 ml)の和(1,100~1,300 ml)とほぼ等しいと想定されるため、In-Out Balanceは飲水量(食事の汁物や果物は含む)から尿量を減じて求めた。Fig. 6(Period IV)に示したように、DDAVP点鼻量が減少しているにもかかわらず、In-Out Balanceはプラスに転じていることが明らかとなった。実際この頃より軽度の渇感を自覚するようになってきており、渇中枢を含む内因性AVP分泌機構の改善が示唆された。そこでDDAVP点鼻中止による水制限試験を行い、血漿浸透圧に対する血漿AVPレベルを再検した。Fig. 7に示すように、血漿浸透圧330~343 mEq/lの範囲で血漿AVP濃度

は0.5~2.0 pg/mlを示し、全体として血漿浸透圧に比し低値であることに変わりはないが、2.0 pg/mlという濃度は1年前にはみられず若干の改善が示唆された。

またこの時期に、本例のAVP分泌機構が浸透圧以外の刺激に対して正常か否かを検討する目的で、立位負荷という圧受容体を介したAVP分泌能につきSanoらの方法⁷⁾により検討した。Fig. 8に示すように、血漿AVP値は健常人で得られた反応⁷⁾とほぼ同様で、起立10分後には0.3 pg/ml以下から0.9 pg/mlと大きく増加した。

考 察

鞍上部の胚芽腫は、尿崩症、視力障害、下垂体前葉機能低下症が3主徴とされており、この3主徴が揃った症例は半数以上に達する。そのうち、尿崩症の合併は特に多く70~95%の症例にみられ、しかも他の症状より数カ月から数年先行することがあり、初発症状としても最も多いといわれている⁸⁾。発症は小児から思春期にかけて多くみられ、ほとんどの症例が25歳までに発症する。発症部位は松果体が多く、ここに発症する腫瘍の半数以上を胚芽腫が占め、特に日本人に多いという⁸⁾。

本例の開頭生検による組織所見は胚芽腫に典型的なtwo-cell pattern像は認められず、比較的大型のマクロファージ由来と思われる上皮様細胞と小型のリンパ球・形質細胞の浸潤が見られ、いずれも血管周囲性に目立った。この上皮様細胞は胎盤性アルカリフォスファターゼが陰性で、CD68陽性であったことより、マクロファージ由来であると思われる。また、gemistocyteと呼ばれる肥星状神経膠細胞が散在しており、組織修復の早期所見と思われる。したがって組織学的に胚芽腫とは完全に診断できないが、若年男子であることと、発症部位、中枢性尿崩症を合併していることから胚芽腫が最も可能性が高いと考えた。組織学的に胚芽腫の所見が得られなかった理由として、病変部位が採取されなかったか、あるいは脳浮腫に対して施行したステロイドパルス療法により胚芽腫細胞が消失した(北条俊太郎博士、私信)か、のいずれかの可能性が考えられる。しかし、腫瘍による中脳水道の狭窄のためと思われる頭蓋内圧亢進状態がステロイドパルス療法のみでは改善しなかったことから判断すると、後者の可能性は低いと思われるが否定はできない。

得られた組織病変がリンパ球を主体とした病変であることより、悪性リンパ腫、リンパ球性下垂体炎も鑑別する必要がある。前者は浸潤リンパ球に異型性が見られないこと

と、その後の臨床経過から否定的である。リンパ球性下垂体炎は通常成人にみられ、病変の拡がりが下垂体および下垂体茎に局限しており、中枢性尿崩症を呈する場合はT1強調MRIにて下垂体後葉の高信号が消失することが特徴であるが⁹⁾、本例とは合致しないと思われた。

MRI上の病変は、放射線療法終了1カ月でほぼ消失し、1年後には完全に消失しており、この良好な放射線感受性も胚芽腫に特徴的である。一方、組織上認められたマクロファージは非特異的な炎症によるものとも捉えられるが、脳腫瘍のなかでも胚芽腫にみられる特徴があり、他の原発性脳腫瘍や転移性脳腫瘍には認められないことが多いとの報告もある¹⁰⁾。また、血管周囲性に増殖がみられたリンパ球についても胚芽腫に認められることが報告されており、免疫機構の介入が指摘されている¹¹⁾。その理由として胚芽腫細胞は免疫原性が強いだけでなく、視床下部と松果体部が脳血管関門を欠いているためではないかという仮説がある¹⁰⁾。

肺芽腫で尿崩症を合併しやすい理由は、発症部位が鞍上部に原発するだけでなく、松果体から第3脳室さらに視床下部に進展しやすいからと推測される。視床下部には浸透圧調節にかかわる重要な神経細胞とそのネットワークが発達し、大きく分けて浸透圧受容体を有する細胞、AVP産生細胞と渴中枢の3つが存在する¹⁾。血漿浸透圧の変化は血液脳関門を欠く浸透圧受容体に直接伝えられ、さらに後2者に伝えられる。この際浸透圧受容体が共通か否かについては結論が出ていない。これら3者はいずれも視床下部前内側下方に局在し、解剖学的に極めて近接しているが、浸透圧受容体が最も前方に位置している⁴⁾。胚芽腫は腫瘍が小さい場合でも、第3脳室から視交叉部に浸潤性に進展し、AVP産生細胞である視束上核、傍室核を侵しやすいとされている。さらに進めば渴中枢さらには浸透圧受容体まで侵されることになる。したがって、胚芽腫では中枢性尿崩症をきたしやすい疾患背景が存在すると考えられ、さらに浸潤の程度と方向によっては渴中枢障害も伴うことは容易に理解できる。

厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班平成7年度総括研究事業報告書⁶⁾によると808例のうち渴感を認めなかった症例は58例(7.2%)あった。そのうち特発性では246例中8例(3.3%)であり、続発性が554例中50例(9.0%)と多く、有意差が認められている(χ^2 検定、 $p=0.006$)。しかし、渴感の有無で血清Na濃度に差異があったかについては記載がなく不明である。このことより、渴中枢が存在する視床下部領域の比較的広範囲の障害の場合に渴感が

認められないものと考えられる。

本例では病初期から渴感を欠いていることから、渴中枢を含む視床下部の広範な腫瘍の浸潤が存在していたと思われる、これはMRIで確認された。しかし、退院1年後に施行した立位負荷によるAVP増加反応が正常範囲であったことより、AVP産生細胞の機能はある程度保たれていることを示している。一方、渴中枢はいったん破壊されると非可逆的とされている¹²⁾が、放射線治療後1年以上にわたる観察により、渴感が軽度出現するようになったことは、腫瘍による圧排が解除されて残存している神経細胞の機能が徐々に回復していることを示唆していると思われる。血漿浸透圧に対する血漿AVPの反応を含めて、今後の更なる経過観察が必要である。

渴感の低下を伴う中枢性尿崩症の割合は前述のごとく本邦の統計では続発性9%と比較的稀である。また、高浸透圧にもかかわらず渴感を訴えず、多飲を欠き高度の高Na血症を呈する症例の報告は散見される^{4,7,12-18)}。Robertsonはこのような症例をadipsic hypernatremiaと命名した⁴⁾。また彼は、これらの症例では高Na血症に見合うような脱水所見がないため、成因として、脱水による高Na血症ではなく、浸透圧調節機構に異常があるため浸透圧閾値が高浸透圧側にリセットされていると推測している。

本例もadipsic hypernatremiaに属すると考えられる。これと類似の病態としてWeltの提唱したessential hypernatremiaという概念がある¹⁹⁾。これは体液量の欠乏がなく、血漿浸透圧によるAVP分泌反応曲線が正常の傾きを持ったまま高浸透圧側に偏位している病態である。したがって、本態性高Na血症では高浸透圧側にリセットされた閾値を超えた高Na血症では、渴感も生じAVPも分泌される。しかし、このような病態が本当に存在するかはいまだ結論は出ていない²⁰⁾。adipsic hypernatremiaがこれと異なる点は、脱水は高度ではないものの認められ、血漿浸透圧によるAVP分泌反応曲線の傾きが小さくなっている点である⁴⁾。また、かなりの高浸透圧血症でも渴感を生じることはない。本例のAVP分泌反応曲線は血漿浸透圧が290~360 mOsm/kgH₂Oの範囲で血漿AVP濃度が0.3~0.9 pg/mlと低値のままであり、essential hypernatremiaは否定的であった。

本例の脱水の有無については、脱水のために血清Naが202 mEq/lになったとすれば計算上14 lの自由水が失われているなければならない、これほどの脱水は患者の身体所見と検査所見からは否定的であった。総蛋白、ヘマトクリットも高値ではなかった。しかし、BUN、血清クレアチニ

ン値、血清尿酸値が軽度に上昇していたこと、血漿レニン活性が高値であったこと、尿浸透圧が血漿AVPに比して最大に濃縮されていたことから考えると、若干の有効循環血漿量の低下は存在していたはずである。本例のようなadipsic hypernatremiaでは、主として細胞内液から自由水が喪失し、細胞外液は比較的保たれていると考えたと理解しやすい。Lascellesらによると、このような病態はAVPが圧受容体や容量受容体など浸透圧受容体以外の刺激で分泌されるときに現れるという¹⁶⁾

本例では血漿レニン活性は高値を示したが、血漿アルドステロン値は正常範囲上限であり、血漿レニン活性と解離していた。これはSchalekampらのいうように高Na血症すなわち高浸透圧血症が原因であると思われる²¹⁾。すなわち、血清Na濃度が高くなるほど、レニンに比しアルドステロンが低値となり、副腎皮質での合成が抑制されるためと考えられる。この解離は高Na血症のときにアルドステロンによる更なる血清Na濃度上昇を防いでいる機序なのかもしれないが詳細は不明である。

本例では痙攣を呈することはなかったが、横紋筋融解症を認めた。横紋筋融解症は低Na血症、低K血症などの電解質異常に多くみられるが、高Na血症にも合併することが報告されており²²⁾、本例もそのためと考えられた。実際、高Na血症の軽快とともに高CK血症は速やかに改善した。

本例の水管理は、渴中枢障害を伴う中枢性尿崩症であるため、外来において極めて困難であると予想された。そこで、DDAVP点鼻量を比較的固定して毎日の体重、飲水量、尿量を参考とし、飲水量を尿量に合わせて増減させる方法をとった。退院後、経過とともにDDAVP点鼻量が減少した。にもかかわらず排尿の回数と尿量が減少してきたため、浸透圧調節系に変化をきたしている可能性を考えた。水バランスとDDAVP量の関係では、少ないDDAVP量で水バランスは正になっていることが確認された。この理由として、①患者が点鼻の仕方に慣れた可能性と、②内因性のAVP調節系が改善した可能性が考えられた。渴感は無自覚症状であるため客観的に評価することが難しいが、退院後半年を経て時に若干の渴感を自覚するという患者の供述もあり、視床下部の浸透圧調節系に若干の改善があったのかもしれない。1年後に施行した血漿浸透圧と血漿AVPの関係では著しい改善は認められなかったものの、高い濃度のAVPが検出され、この点については今後の更なる経過観察が必要と思われる。

結 語

1) 鞍上部腫瘍(おそらくは胚芽腫)で渴中枢障害を早期より合併したため、典型的な尿崩症を呈さずに高 Na 血症を呈した 1 例を報告した。

2) 本症例は脱水所見は軽度であり、レニン活性に比し血漿アルドステロンは低値を示し、adipsic hypernatremia に一致した症状を呈した。

3) 放射線療法にて腫瘍は速やかに消失した。

4) 長期経過観察から、渴中枢障害を合併した中枢性尿崩症の長期療法としては、DDAVP 点鼻量を一定とし、飲水量を調節することで水バランスを図る方法が実際的と思われる。また、経過中、渴中枢・AVP 分泌機構が変化することが本症例で示され、したがって、それに応じた治療方針の変更も必要と思われる。

本稿の要旨は第 28 回日本腎臓学会東部学術大会(1998 年 11 月)にて発表した。

文 献

1. Robertson GL, Berl T. Pathophysiology of water metabolism. In: Brenner BM(ed) Brenner and Rector's The Kidney, 5th ed, Philadelphia: WB Saunders, 1996: 873-928.
2. Robertson GL. Physiopathology of ADH secretion. In: Tolis G, Labrie F, Martin JB, et al (eds) Clinical Neuroendocrinology: A pathophysiological approach. New York: Raven Press, 1979: 247.
3. Sridhar CB, Calvert GD, Ibbertson HK. Syndrome of hypernatremia: report of three cases, hypodipsia, and partial diabetes insipidus: a new interpretation. J Clin Endocrinol Metab 1974; 38: 890-901
4. Robertson GL. Thirst and vasopressin function in normal and disordered states of water balance. J Lab Clin Med 1983; 101: 351-71.
5. Fujisawa I, Nishimura K, Asato R, Togashi K, Itoh K, Noma S, Kawamura Y, Sago T, Minami S, Nakano Y, et al. Posterior lobe of the pituitary in diabetes insipidus: MR findings. J Comput Assist Tomogr 1987; 11: 221-5.
6. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(班長入江實). 尿崩症の診断基準. 尿崩症全国疫学調査の解析. 平成 7 年度総括事業報告書 1996; 123-40.
7. Sano H, Yamada K, Koyama H, Terano T, Tamura Y, Yoshida S. A case report of hypodipsic hypernatremia syndrome associated with suprasellar tumor. Jpn J Med 1991; 30: 266-72.
8. Walsh JW. Suprasellar germinomas. In: Wilkins RH, Rengachary SS (eds) Neurosurgery 2. New York: McGraw-Hill, 1996; 1407-10.
9. Imura H, Nakao K, Shimatsu A, Ogawa Y, Sando T, Fujisawa I, Yamabe H. Lymphocytic infundibuloneurohypophysitis as a cause of central diabetes insipidus. N Engl J Med 1993; 329: 683-9.
10. Hassoun J, Gambarelli D, Choux M, Toga M. Macrophagic activity in intracerebral germinoma: Ultrastructural study of a case. Human Pathol 1980; 11: 207-10.
11. 松谷雅生. 微細構造よりみた松果体腫瘍の組織発生. 脳と神経 1976; 28: 41-55.
12. Christie SBM, Ross EJ. Ectopic pinealoma with adipsia and hypernatremia. Br J Med 1968; 2: 669-70.
13. Beeley JM, Daly JJ, Timperley WR, Warner J. Ectopic pinealoma: an unusual clinical presentation and a histochemical comparison with a seminoma of the testis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1973; 36: 864-73.
14. Halter JB, Goldberg AP, Robertson GL, Porte D Jr. Selective osmoreceptor dysfunction in the syndrome of chronic hypernatremia. J Clin Endocrinol Metab 1977; 44: 609-16.
15. Kastin AJ, Lipsett MB, Ommaya AK, Moser JM. Asymptomatic hypernatremia. Am J Med 1965; 38: 306-15.
16. Lascelles PT, Lewis PD. Hypodipsia and hypernatremia associated with hypothalamic and suprasellar lesions. Brain 1972; 95: 249-64.
17. Matsumoto K, Kakita K, Fukuma S. Hypernatremia due to hypothalamic tumor: ADH response to changes in plasma osmolality. No Shinkei Geka 1989; 17: 267-71.
18. Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, Edwards MS, Gitelman SE, Kaplan SL, Conte FA. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germinoma in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1362-7.
19. Welt L. Hypo- and hypernatremia. Ann Intern Med 1962; 56: 161-4.
20. Oh MS, Carroll HJ. Essential hypernatremia: Is there such a thing? Nephron 1994; 67: 144-5.
21. Schalekamp MADH, Donker SCB, Jansen-Goemans A, Fawzi TD, Muller A. Dissociation of renin and aldosterone during dehydration: studies in a case of diabetes insipidus and adipsia. J Clin Endocrinol Metab 1976; 43: 287-94.
22. Abramovici MI, Singhal PC, Trachtman H. Hypernatremia and rhabdomyolysis. J Med 1992; 23: 17-28.