

# 不完全型と考えられた特発性下垂体性 尿崩症の1学童例

小泉善嗣, 高柳 勝, 阿部 淳一郎  
中川 洋, 渡辺 修一, 加藤 義明

## はじめに

下垂体性尿崩症は, arginine vasopressin (AVP)の分泌低下により, 主症状として口渇, 多飲, 多尿を呈する疾患であるが, 分泌低下の程度により, 完全欠損型と不完全型との2型に分けられる。今回我々は, 夜尿症を契機に気付かれた, 不完全型と考えられる特発性下垂体性尿崩症の1学童例を経験したので報告する。

## 症 例

**症例:** T.S. 9歳 男児。

**主訴:** 夜尿・多尿。

**家族歴, 既応歴:** 特記すべきことなし

**現病歴:** 昭和59年, 小学校へ入学してから夜尿が始まった。以来, 夜尿の回数はそれほど多くはなかったが, 昭和62年夏になり, 夜尿の回数が増えてきた。同時に, 多飲の傾向にも気が付いた。口渇もあり, 夜間に水を飲まないとい喉が痛いというほどであった。また入学後体重も増えてきた。夜間10回以上の排尿があるため, 母親が何回か起こしていたが一晩でシーツを4~5枚取り替えるほどであった。昭和62年8月, 夜尿症の治療のために近医小児科を受診したが, 水制限試験施行により尿濃縮能の低下が認められたため, 尿崩症の疑いがあるとして, 仙台市立病院小児科へ紹介となった。

**入院時現症:** 身長141.0 cm, 体重59 kg, 血圧116~66 mmHg, 顔貌正常, 肝を1横指触知したが, 他に異常所見は認められなかった。

**入院時検査所見 (表1):** 血液像, 電解質・血清

蛋白及び分画などの生化学検査には, 特に異常はみとめられなかった。中性脂肪が軽度増加を示していたが, 肥満のためと考えられた。血液ガスではアシドーシスは認められなかった。下垂体前葉機能を反映する, 甲状腺機能検査 (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>, TSH) や尿中の17-OHCS, 17-KSは正常範囲内であった。入院時の尿検査では, 尿糖(-), 尿比重1.013, 尿浸透圧350 mOsm/kgH<sub>2</sub>Oと, 尿濃縮力の存在が認められた。

頭部単純X線写真では, 下垂体腫瘍を示すようなトルコ鞍のballooningは認められなかった。頭部CT写真でも, 腫瘍や石灰化などの異常は認められなかった。眼底, 視野機能検査でも異常は認められなかった。

**入院後の経過:** 実際に多尿があるか否か, 尿量を把握するために, 自由に飲食させたりうて尿測を行なったが, 一日尿量が5~6 lと, 小児での著名な多尿の基準とされる3 l/BSA/day以上の多尿を認めた<sup>1)</sup>。また, 入院時尿検査では濃縮尿であったが, 入院後は早朝尿で, 尿比重1.007~1.009, 尿浸透圧130~150 mOsm/kgH<sub>2</sub>Oと, 尿濃縮能の低下が認められた。多飲, 多尿の鑑別診断<sup>2)</sup>として考えなければならない, 糖尿病, 副甲状腺機能亢進症, パーター症候群, 腎尿細管性アシドーシスなどは検査より否定されるため, 下垂体性尿崩症を疑い, 次の検査を施行した。

### 1) 6時間制限試験 (図1)<sup>3)</sup>

特に前処置は行わず, 水分は自由に与え排尿後10 ml/kg 飲水させた。排尿終了時より1時間ごとに採尿, 6時間ごとに終了した。検査施行中は, 水分および食事の摂取は一切禁じた。採血は開始時, 2時間後, 4時間後終了時の4回行ない, 血清浸透圧を測定した。体重は開始時, 終了時に

表1. 入院時検査所見

WBC	9,200	/ $\mu$ l
RBC	553	$\times 10^3$ / $\mu$ l
Hb	14.4	g/dl
Ht	42.4	%
Plat.	39.0	$\times 10^4$ / $\mu$ l
CRP	0.39	mg/dl
ESR	30mm (1時間値)	
血液ガス		
PO <sub>2</sub>	99.1	mmHg
PCO <sub>2</sub>	38.5	mmHg
PH	7.386	
B.E.	-1.7	mEq/L blood
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.8	mEq/L plasma
Sat.	96.5	%
尿検査		
尿糖	(-)	
尿比重	1.013	
尿浸透圧	350	mOsm/kgH <sub>2</sub> O
尿中 17-OHCS	3.2	mg/day
尿中 17-KS	1.6	mg/day
GOT	26	IU
GPT	30	IU
LDH	503	IU
$\gamma$ -GTP	20	IU/l
総蛋白	7.5	g/dl
Alb	64.1	%
$\alpha$ <sub>1</sub> -G	3.2	%
$\alpha$ <sub>2</sub> -G	11.0	%
$\beta$ -G	9.0	%
$\gamma$ -G	12.7	%
BUN	8	mg/dl
クレアチニン	0.6	mg/dl
Na	140	mEq/l
K	4.5	mEq/l
Cl	106	mEq/l
Ca	9.1	mg/dl
総コレステロール	203	mg/dl
中性脂肪	177	mg/dl
T <sub>3</sub>	1.94	ng/ml
T <sub>4</sub>	12.5	$\mu$ g/dl
TSH	2.50	$\mu$ U/ml

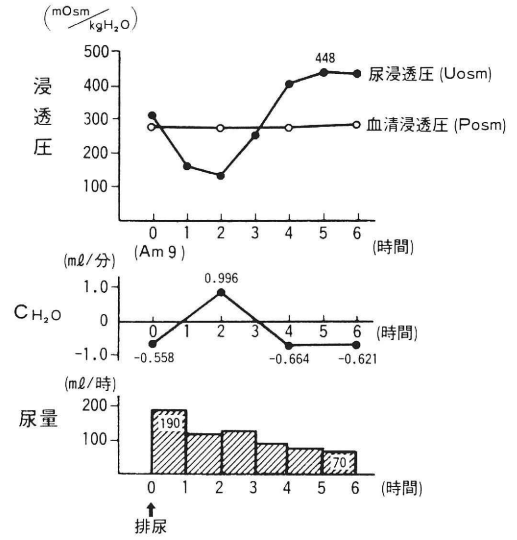


図1. 6時間水制限試験

測定した。

尿浸透圧は5時間で最高448 mOsm/kgH<sub>2</sub>Oまで上昇し、Uosm/Posm > 1となった。また、自由水クリアランス (CH<sub>2</sub>O)<sup>4)</sup>も4時間で陰性化がみられた。時間尿量 (ml/hr)でも、1時間後の190 ml/hrから6時間後の70 ml/hrまで、徐々に減少がみられた。この結果、尿濃縮能力が認められるため、完全欠損型尿崩症と腎性尿崩症とは否定されると考えられた。

## 2) 6時間水制限-Pitressin 試験

水制限試験により、不完全型尿崩症と心因性多飲症とが疑われたため、鑑別法として、Pitressin (Vasopressin)の負荷試験が行なわれた。水制限は1)と同様に行ない、6時間目に水性Pitressinを80 mU静注した。採尿は静注後の15分、30分、45分に行ない、比重と浸透圧とを調べた。採血は15分後、30分後に行ない、血清浸透圧を調べた。

尿浸透圧は水性Pitressin静注後30分で734 mOsm/kgH<sub>2</sub>Oまで上昇し、 $\Delta$ Uosmは37.7%であった(図2)。健常者と心因性多飲症では、投与による尿浸透圧の上昇は5%以下であるといわれ<sup>1)</sup>、本症例は不完全型尿崩症であると考えられた。

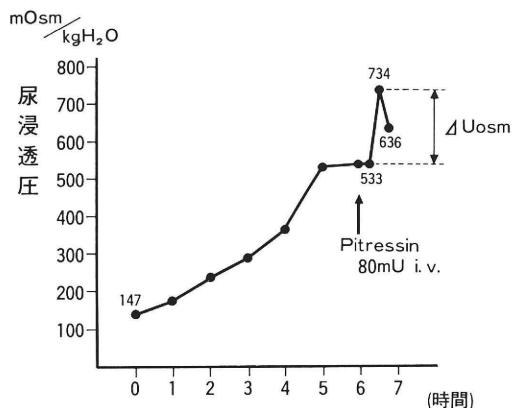


図2. 6時間水制限-Pitressin試験

### 3) 高張食塩水負荷試験 (図3)<sup>5)</sup>

検査開始までは自由飲水とし、検査開始時に採尿した後、45分間で20 ml/kg 飲水させた。また、水負荷を一定にするため、45分間で排尿があった場合、同量飲水させた。その後は絶飲食とした。開始75分から2.5%の食塩水を0.25 ml/kg/分で45分間点滴した。

下垂体後葉機能が正常であれば、尿量は食塩水負荷前の値の25%以下となり、UosmはPosmを越えて上昇するとされている<sup>6)</sup>が食塩水の負荷前後で尿量の減少は認められず、Uosmはmax 191 mOsm/kgH<sub>2</sub>Oまでしか上昇しなかった。また、CH<sub>2</sub>Oの陰性化も認められなかった。

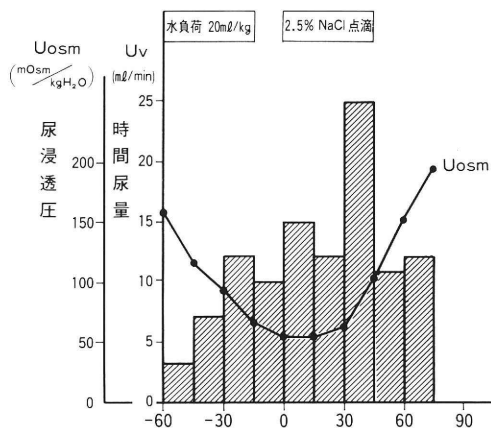


図3. 高張食塩水負荷試験

以上の検査、試験から、特発性下垂体性尿崩症(不完全型)が最も疑われた。

**治療:** DDAVP (1-deamino-8-D-arginine-vas-opressin)の点鼻で治療を開始した。薬量としては、5  $\mu$ g と 2.5  $\mu$ g とについて8時間の効果を調べた。

5  $\mu$ g 点鼻の場合、点鼻後1時間で尿量の減少、尿浸透圧の上昇が認められた。尿の最大濃縮値は593 mOsm/kgH<sub>2</sub>O、CH<sub>2</sub>Oは2時間後から陰性化し、8時間後も陰性を続けたが、血清電解質は7時間後にNaが129 mEq/lと低下していた。8時間の総尿量は775 ml (1.61 ml/min)であった。投与後8時間までの2時間毎の平均自由水クリアランスは、-10.640、8時間尿の自由水クリアランスは、-3.432であった。また、血圧の上昇、顔面蒼白、腹部不快感といったDDAVPの副作用は全く認められなかった。

2.5  $\mu$ g 点鼻の場合、同様に尿浸透圧の上昇、時間尿量の低下が認められた。尿の最大濃縮値は763 mOsm/kgH<sub>2</sub>O、8時間の総尿量は570 ml (1.2 ml/min)、2時間毎の平均自由水クリアランスは-2.029、8時間尿の自由水クリアランスは-1.99であった。血清電解質は7時間後で130 mEq/lであった。この低ナトリウム血症は2.5  $\mu$ g、5  $\mu$ gの双方に見られたが、一過性のもので、点鼻の効果が消えるとともに、血清ナトリウムは正常範囲内に回復していた。

治療量としてはDDAVP 2.5  $\mu$ gを一日2回点鼻することにし、尿量、尿浸透圧、血清電解質をチェックした。特に電解質についてはDDAVPの抗利尿効果により水貯留が生じ、希釈性の低ナトリウム血症が続いたり、水中毒に陥らないように注意深く経過観察をした。点鼻により口渇は減少し、次第に多飲の傾向にも改善がみられるようになった。一日の尿量は1,000~2,500 mlにコントロールされ、点鼻後6~9時間での血清電解質にも異常は生じなかった。治療前は一晚に十数回も排尿があり、5~6回の夜尿があったものが、DDAVP点鼻後には夜間の排尿が1~2回と減り、夜尿も少なくなった。現在は、二週に一度外来で尿量、排尿回数、尿浸透圧、血清電解質など

についてフォローしているが、低ナトリウム血症や水中毒、また血圧上昇、頭痛、鼻炎などの副作用は認められていない。

## 考 察

「下垂体機能障害調査研究班」<sup>7)</sup>による全国実態調査によると、臨床的に特別の器質性疾患が認められない特発性下垂体性尿崩症は、家族性、続発性、特発性とを合わせた全体の42.5%を占め、0～15歳で39%が発病している。これにより、下垂体性尿崩症は小児期に多い疾患であることがわかる。続発性尿崩症の場合、原因疾患は脳腫瘍によるものが多く、小児期(15歳未満)では、松果体腫瘍(いわゆる異所性松果体腫瘍を含む)、頭蓋咽頭腫、下垂体腺腫、特に前二者の頻度が高いといわれている。また、下垂体腺腫では腫瘍がトルコ鞍に留まっているかぎり、尿崩症を示さないことが知られている<sup>7)</sup>。脳腫瘍による場合、尿崩症の初発症状としては多飲、多尿を主症とするが、頭痛、顔面麻痺、嘔吐、視力障害などの神経症状の合併が認められることが多い<sup>8)</sup>。本症例は、家族性がなく、神経症状も認められず、CT所見でも腫瘍の存在が否定的であるため、特発性下垂体性尿崩症が疑われた。

「厚生省特定疾患調査連絡協議会」による下垂体性尿崩症の診断の手引き(表2)によれば、本症例は水制限試験では尿浸透圧が448 mOsm/kgH<sub>2</sub>Oまで上昇したため、「疑い例」ということになる。AVP分泌低下の程度の軽い尿崩症、すなわち不完全型尿崩症を見出そうとしたのが長時間水制限-Pitressin試験である。1時間ごとの尿浸透圧の差が30 mOsm/kgH<sub>2</sub>O以上上昇しなくなることが2回続いたときを、内因性AVPによる最大濃縮力が得られたとして、ここで水性Pitressinを静注する<sup>9)</sup>。判定は、尿浸透圧>血清浸透圧で、注射後さらに前値に対して5%以上尿浸透圧が上昇するものは不完全型尿崩症、5%以下または低下するものは正常または心因性多飲症である。本症例では、Pitressin静注後、30分で、37.7%尿浸透圧が上昇したため、不完全型尿崩症と考えられた。

表2. 下垂体性尿崩症の診断の手引き

I. 主症状	
1.	口渇および多飲
2.	多尿 尿量は1日 3,000ml 以上 (小児においては1日 3,000ml/m <sup>2</sup> 以上)
II. 検査所見	
1.	低比重尿
1)	尿比重 1.010以下
2)	尿浸透圧 300mOsm/kg 以下
3)	血清尿素窒素値: 正常
2.	下垂体後葉機能検査
1)	バゾプレッシン試験で、尿浸透圧は300mOsm/kg 以上(または尿比重1.010以上)に上昇する
2)	水制限試験で、尿浸透圧は300mOsm/kg 以上(または尿比重1.010以上)に上昇しない
3)	高張食塩水試験により、尿浸透圧は300mOsm/kg 以上(または尿比重1.010以上)に上昇しない
(診断の基準)	
確実例:	IおよびIIの各項を満たすもの
疑い例:	Iを満たすが、IIの2の2), 3)の検査において尿浸透圧が300~600mOsm/kg、尿比重は1.010~1.020にあるもの

小児の下垂体性尿崩症の治療は、以前は、Pitressin tannate in oil (PTO)の筋注や、chlorpropamide, carbamazepine, clofibrate, などの利尿剤の経口投与が行なわれていた。しかし、PTO筋注は効果は優れているが、頻回の注射の煩わしさと患者の苦痛、および筋注による筋変性などの点から問題があった。また、経口利尿剤は効果が必ずしも確実ではなかった。

DDAVPは、1967年、Zaoralら<sup>10)</sup>が合成した、vasopressin誘導体で、AVPと比べて抗利尿効果が強く、しかも効果時間が長いという作用特性を持っている。また、AVPの特性でもある平滑筋収縮、ひいては血圧上昇という昇圧活性が、DDAVPでは著しく低いことが明らかにされており<sup>11)</sup>、鼻粘膜に点鼻するだけという投与法の簡便さも含めて、下垂体性尿崩症治療剤としての有効性は確立しつつある。本症例でも、9歳の児で点鼻用チューブの操作は可能であり、血圧上昇、頭痛、顔面蒼白などの副作用は認められなかった。

DDAVP の投与量は経験的に決定されることが多いが、決定に自由水クリアランスを用いた場合、投与後 8 時間までの 2 時間毎の平均自由水クリアランスが  $-1.0 \text{ ml/min}$  前後になるような、また、8 時間尿の自由水クリアランスが  $-1.6 \text{ ml/min}$  前後になるような投与量が適正であるといわれている<sup>4)</sup>。

投与初期に、ナトリウム濃度の低下が見られたが、DDAVP 使用に際し最も注意しなければならない点は、水分貯留による水中毒である。DDAVP には、投与法が簡便であるという長所がある反面、患者が勝手に投与量を変更してしまうという欠点も持っている。投与量を守るということについて、すなわち水中毒の危険性については、患者、家族への十分な説明が必要であると考えられる。

小児尿崩症の治療の目標は、正常の日常生活を送ることができるようにすること、すなわち昼間の学校生活に支障をきたさず、夜間の睡眠も妨げられないようにすることが大切だと考えられる。本症例では、現在、口渇が減少し、夜間においても、学校生活においても、多飲、多尿という症状は見られなくなっている。現在副作用は認められていないが、今後長期に渉ると考えられる DDAVP 点鼻の、血清電解質、肝機能、下垂体前葉ホルモンなどへの影響について、フォローを続けていきたいと考えている。

## 結 語

arginine vasopressin (AVP) の軽度分泌低下によると考えられる、特発性下垂体性尿崩症の一学童例を経験した。不完全型尿崩症と心因性多飲症との鑑別診断が重要となるが、長時間水制限—Pitressin 試験が有用であった。DDAVP は抗利尿効果が強いこと、作用時間が長いこと、投与が簡

便で、一日二回の投与でコントロールできること、副作用が少ないことから小児の下垂体性尿崩症に有効であると考えられた。

最後に、診断および治療にいろいろと御助言を頂いた、東北大第二内科学教室、木村時久先生に深謝致します。

## 文 献

- 1) 五十嵐良雄, 田苗綾子: 尿崩症, 新小児医学大系, **16B**, p. 394, 中山書店, 東京, 1985.
- 2) 山口規容子: 尿量, 尿回数, 尿浸透圧, 尿比重の異常. 小児内科, **19**, 945, 1987.
- 3) 山口規容子: 小児における体液浸透圧の研究, 第 4 編. 尿崩症の診断法における体液浸透圧について. 日児誌, **70**, 714, 1966.
- 4) 鈴木祐吉, 増山 毅, 佐藤 保: DDAVOP による下垂体性尿崩症の治療とその適正投与量について. 小児科診療, **42**, 87, 1979.
- 5) 斎藤寿一: 高張食塩水試験. 日本臨床, **37**, 2511, 1979.
- 6) Coggins, C.H. and Leaf, A.: Diabetes insipidus. Amer. J. Med., **42**, 807, 1967.
- 7) 吉田尚: 中枢性尿崩症, 腎性尿崩症. 日本臨床 **41**: 789, 1983.
- 8) 前田浩: 尿崩症 16 例の臨床的観察および治療について. 小児科診療 **41**: 114, 1978.
- 9) Miller, M., Dalakos, T., Moses, A.M. et al.: Recognition of partial defects in anti-diuretic hormone secretion. Ann. Int. Med. **73**, 721, 1970.
- 10) Zaoral, M., Kolc, J. and Sorm, F.: Synthesis of 1-deamino-8-D-gamma-aminobutyryne-vasopressin, 1-deamin-8-D-lysine-vasopressin. Collec. Czech. Commun., **32**, 1250, 1967.
- 11) 田苗綾子, 清水倉一, 吉田 尚: パゾプレッシン誘導体 DDAVOP による尿崩症の治療成績, 日内分泌会誌, **54**, 676, 1978.

(昭和 62 年 12 月 9 日 受理)