

慢性関節リウマチ治療薬による腎性尿崩症の1例

高橋正樹, 菊地有子, 角田一男
秋保直樹, 山陰敬, 遠藤文朗
杉山正春, 国分勝, 古川洋太郎

はじめに

尿崩症には中枢性と腎性とがあり、腎性尿崩症はさらに一次性（遺伝性）と二次性とに分類される。二次性腎性尿崩症は薬剤投与や電解質異常・アミロイドーシスなどに合併するが、今回我々は、脳梗塞発症による入院中に尿崩症を指摘され、その原因が慢性関節リウマチ (RA) 治療薬によると考えられた腎性尿崩症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：67歳，男性

主訴：口渇，多飲・多尿

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：50歳より高血圧，心房細動。60歳よりRAのため当院整形外科で加療を受けていた。

現病歴：1993年1月26日午後8時ころ左片麻痺出現，当院救急センター受診し，脳梗塞の疑いとして入院となる。

入院時現症：血圧158/70 mmHg，両肘・膝関節等に腫脹あり，左不全片麻痺を認めたが，意識は清明であった。皮膚の乾燥や浮腫はなく，胸腹部にも異常は認められなかった。

入院時検査成績：一般検査成績(表1)に示すように，軽度の貧血と高Na高Cl血症およびリウマチ因子とCRPの高値を認めたが，腎・肝機能や血糖は正常であった。胸部X-PはCTR 51%，肺うっ血や胸水貯留の所見は認められず，心電図は心房細動を呈し，心拍数120/分であった。

入院後経過：発症後2日目のCTにて右後大脳

動脈領域のLDAを認め，脳梗塞と診断，保存的治療を行ない，左片麻痺に対して8日目よりリハビリテーションを施行した。血清Na・Clは経口摂取開始後まもなく正常範囲内となった。

約3年前より口渇・多飲・多尿が認められており，入院後補液が中止されてからも尿量2,000~4,000 cc/dayと多尿であり，夜間に飲水・排尿のた

表1. 入院時一般検査成績

WBC	6,000	Na	150 mEq/l
RBC	499 × 10 ⁴	K	3.6 mEq/l
Hb	12.3	Cl	113 mEq/l
Ht	38.8	Ca	8.9 mg/dl
Plt	34.8 × 10 ⁴	P	2.2 mg/dl
		BUN	9 mg/dl
GOT	8 IU	Cr	0.7 mg/dl
GPT	5 IU	UA	5.4 mg/dl
ALP	247 IU	TP	7.4 g/dl
LDH	265 IU		
γ-GTP	38 IU	RA	140.0 IU/ml
		CRP	7.17 mg/dl
FBS	91 mg/dl	尿 蛋白	(-)
TCh	150 mg/dl	糖	(-)
TG	72 mg/dl	比重	1.009
		沈渣	異常なし

表2. 特殊検査成績

Posm	295 mOsm/kg・H ₂ O	AVP	8.99 pg/ml
Uosm	244 mOsm/kg・H ₂ O		(0.3~4.2)
		PRA	0.7 ng/ml/hr
Fishberg 濃縮力試験			(0.2~2.7)
	263-235-183 mOsm/kg・H ₂ O	PAC	11.7 ng/dl
			(2.0~13.0)
CCr	81.9 ml/min		



図1. 頭部MRI (T₂強調) 像

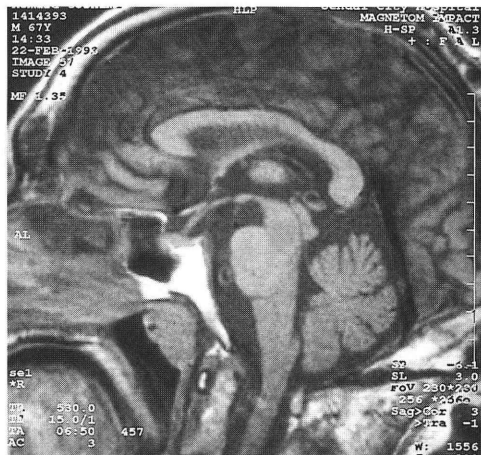


図2. MRI (T₁強調) による下垂体像

めに数回起きるといった状態であった。表2に示すように、血清浸透圧の高値に比べて尿浸透圧は低値傾向を示し、常に $Uosm/Posm < 1$ であった。Fishberg 濃縮力試験でも尿の濃縮は認められなかった。血漿バゾプレシン (AVP) 濃度は高値を示したが、血漿レニン活性 (PRA) と血漿アルドステロン濃度 (PAC) は正常範囲内であった。

頭部のMRI検査では、CTと同様に右後大脳動脈領域の脳梗塞に一致する所見を認めた(図1)が、下垂体には異常は認められなかった(図2)。

これらの結果より腎性尿崩症が疑われ、ピトレ

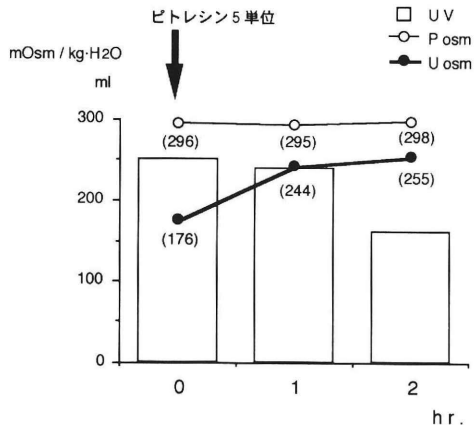


図3. ピトレシンテスト

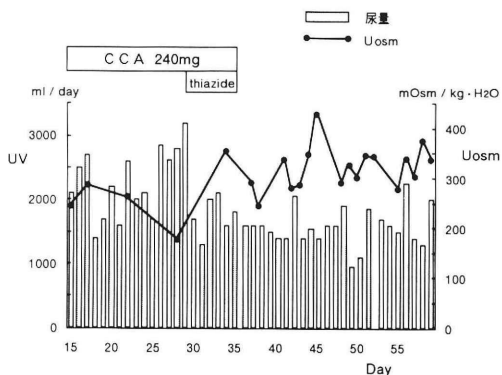


図4. 臨床経過

シンテストを施行した(図3)。ピトレシン5単位皮下注後、血清浸透圧は高値のままであり、軽度の尿浸透圧の上昇と尿量の低下を認めたが、ピトレシン投与後も $Uosm/Posm < 1$, $\Delta Uosm$ (=尿浸透圧の前値に対する変化) $< 50\%$ であった。

以上より腎性尿崩症と診断し、入院後29日目よりサイアザイド系利尿薬である trichlormethiazide 2 mg/日を投与開始したところ、速やかな尿量の減少が認められた(図4)。RA に対して当院整形外科より Lobenzarit Disodium (CCA, カルフェニール®) が1989年12月から160 mg/日、1992年8月から240 mg/日が投与されており、腎性尿崩症に対するCCAの関与も考えられたため、36日目よりCCA, trichlormethiazideとも投

与を中止した。その後は尿量 1,000~2,000 ml/day と安定し (図 4), 口渇・多飲・多尿といった症状も消失した。また尿浸透圧も上昇し, 常に Uosm/Posm>1 の状態となった。

リハビリにより歩行可能となったため退院とし, 外来で経過観察中であるが, 多飲・多尿の症状は認められず, 浸透圧や電解質等の検査データも正常範囲内である。

考 察

尿崩症は AVP の生成または分泌が障害される場合 (中枢性) と腎が AVP に反応しない場合 (腎性) に認められる。本症例は脳梗塞発症による入院中の口渇・多飲・多尿により尿崩症が発見されたが, 同様の症状は約 3 年前より認められており, また血漿 AVP 濃度が高値を示したことから, 脳梗塞に伴う中枢性の二次性尿崩症は否定的であった。ピトレスチンテストによっても尿/血清浸透圧比は改善されず, 腎性尿崩症と診断し, サイアザイドの投与によって速やかな尿量の減少と尿浸透圧の上昇を認めた。

腎性尿崩症は遺伝性と二次性とに分類されるが, 本例ではこれまでの経過より遺伝性は考え難く, 薬剤による二次性腎性尿崩症がもっとも疑われた。腎性尿崩症をおこす薬剤としてはリチウム・テトラサイクリン等種々の薬剤が報告されている⁷⁾が, 本症例ではこれらの薬剤は投与されておらず, 薬剤としては CCA の関与が考えられた。CCA を中止し, それとともにサイアザイドも投与中止したが, その後は尿量・尿浸透圧・血清浸透圧および電解質は正常レベルを維持した。以上の結果から CCA により発症した腎性尿崩症例と診断した。

調べ得た限りでは CCA による腎性尿崩症の報告は国内の 5 例²⁻⁵⁾のみである。CCA は免疫調節作用により RA に対して効果を示すと考えられているが, 腎性尿崩症を引き起こす機序については不明である。リチウムによる腎性尿崩症は, 尿細管上皮で AVP の second messenger として働く adenylyclase の活性を傷害することにより起こり⁸⁾, ストレプトゾシンは尿細管での AVP の感

受性を低下させるプロスタグランジン E の作用を増強させることにより腎性尿崩症が生じる⁷⁾と考えられている。CCA により腎性尿崩症が発症して腎生検を施行した例²⁾では間質性腎炎の像を呈していた。また CCA による障害は遠位尿細管あるいは集合管のレベルで起こっている可能性³⁾が考えられている。CCA は非ステロイド系抗炎症剤の一部と構造が類似しており, 抗炎症剤と同様の機序によって間質性腎炎を起こしているのかも知れない。CCA 投与 6 例中 2 例に腎性尿崩症が発症した報告³⁾もあり, RA に対して CCA を投与している症例については, 口渇・多尿などの自覚症状の問診と場合によっては尿 & 血清浸透圧の検査が必要と考えられた。

ま と め

脳梗塞入院中に腎性尿崩症を指摘され, RA 治療薬である CCA により発症したと考えられた 1 例を報告した。

文 献

- 1) Singer, I. et al.: Drug-induced states of nephrogenic diabetes insipidus. *Kidney Int.* **10**, 82-95, 1976.
- 2) 俣木宏之 他: 多尿を主徴とした慢性関節リウマチの 1 例. *Clin. Rheumatol.* **1**, 308-312, 1988.
- 3) 関 孝 他: JRA に対する CCA の使用経験と投与中にみられた腎性尿崩症について. *埼玉小児医療センター医学誌* **6**, 7-11, 1989.
- 4) 高橋英雄 他: 慢性関節リウマチ治療薬による腎性尿崩症の 1 例. *ホルモンと臨床* **40**(増), 24-28, 1992.
- 5) 西成田進 他: Lobenzarit Disodium (CCA) により発症した腎性尿崩症の 1 例. *リウマチ* **32**, 333-339, 1992.
- 6) Neithrcut, W.D. et al.: Persistent nephrogenic diabetes insipidus, tubular proteinuria, aminoaciduria, and parathyroid hormone resistance following longterm lithium administration. *Postgrad. Med. J.* **66**, 479-482, 1990.
- 7) Delaney, V. et al.: Indomethacin in streptozocin-induced nephrogenic diabetes insipidus. *Am. J. Kidney Dis.* **IX**, 79-83, 1987.