

アミトリプチリン (トリプタノール®) 経口投与が著効した 周期性 ACTH・ADH 放出症候群の 1 例

小林 朋子, 木村 武司, 鈴木 力生
圓谷 理恵, 佐藤 美佳, 佐古 恩
早坂 薫, 箕浦 貴則, 近岡 秀二
高柳 勝, 山本 克哉, 大竹 正俊

はじめに

周期性 ACTH・ADH 放出症候群は、一定の周期で長期間にわたり発作性に反復する嘔吐・高血圧・精神的うつ状態を主徴とする症候群で、1980年に佐藤らにより疾患概念が提唱された。本症はしばしば乳児期から発症し、2~3週間の周期で長期間発作を繰り返す、成人に至っても発作が持続するなど発症年齢、臨床経過の点で、同様の症状を呈する周期性嘔吐症と異なり、治療も難渋する疾患である。今回我々はアミトリプチリン (トリプタノール®) の内服投与で嘔吐発作を抑制することができた 1 例を経験したので報告する。

症 例

患児: 2歳1か月, 女児

主訴: 数日間続く嘔吐発作

家族歴: 父と母が緊張性頭痛, 母方祖母が片頭痛

既往歴: 周産期に異常なく、発育発達の遅れなし。生後1か月時に急性咽頭炎で入院した以外は入院歴なし。

現病歴: 2005年8月8日以降、2~5日間持続する頻回嘔吐が約1週間間隔で出現し、8月10日~13日、8月21日~27日、及び9月3日~10日で当科入院治療を行った。いずれの入院中でも、嘔吐発作中に120~140/60~100 mmHgの血圧上

昇、乏尿、傾眠傾向を認めた。嘔吐抑制目的でドンペリドン (ナウゼリン®) 坐薬、フェノバルビタール (ワコビタール®) 坐薬、ジアゼパム (ダイアップ®) 坐薬、ヒドロキシジン (アトラックス P®) 静注、メトクロプラミド (プリンペラン®) 静注を使用した。いずれも効果なく、一度嘔吐が始まると激しい嘔吐が持続するため、入院治療を余儀なくされる状態であった。頻回嘔吐は数日間持続した後、自然軽快し、約1週間の嘔吐発作間欠期には何の異常も示さなかった。9月6日から嘔吐予防目的でシプロヘプタジン (ペリアクチン®) 内服を開始したが効果なく、9月13日頻回嘔吐が再出現し、4回目の入院となった。

入院時現症: 身長 83.2 cm (-1.2SD)、体重 10.5 kg (-1.1SD)、体温 37.2°C、血圧 124/64 mmHg、心拍数 126/分。腹臥位でうずくまった体位、無気力で会話はできなかったが、胸腹部所見に異常なく、浮腫もみられなかった。

入院時検査所見 (表 1): 血算、生化学検査、尿検査、血液ガス分析に異常を認めなかったが、嘔吐発作開始直後の ACTH、ADH、コルチゾール、ケトン体分画は異常高値であった。有機酸・脂肪酸・アミノ酸代謝異常検査で異常を認めなかった。腹部 X 線像で胃泡拡張と下行結腸~直腸に便塊を認めた。

入院後経過 (図 1): 9月13日~16日、20日~21日、27日~30日に嘔吐発作が繰り返し出現した。嘔吐発作出現ごとに ACTH、ADH、コルチゾールを測定したところ、発作出現直後にいずれも異常

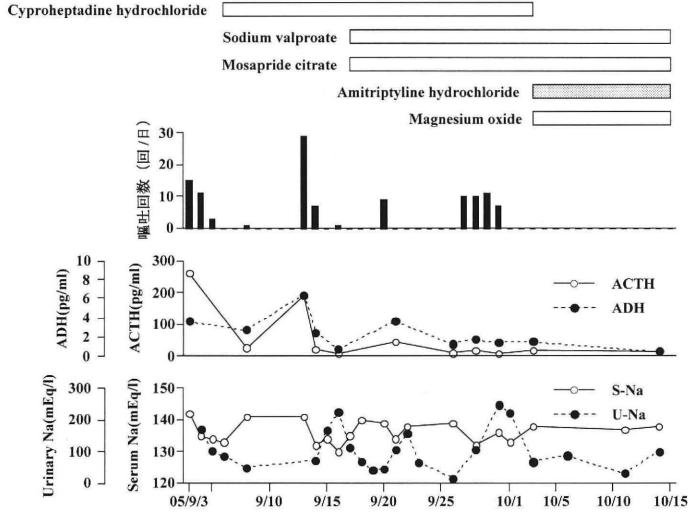


図 1. 臨床経過

嘔吐発作開始直後に ACTH および ADH が上昇、症状が軽快するのに伴って正常化した。発作中は血清 Na 値の低下および尿中 Na 値の上昇を認め、SIADH 類似の病態が考えられた。発作予防薬としてアミトリプチリンが著効し、使用開始後は嘔吐発作の再出現なし。

表 1. 入院時検査所見

〈血液検査〉	〈静脈血液ガス〉	〈内分泌検査〉 () は基準値
WBC 7,900/ μ l	pH 7.392	カテコラミン 3 分画
RBC 468×10^4 / μ l	pCO ₂ 37.1 mmHg	アドレナリン 0.18 ng/ml (<0.17)
Hb 13.1 g/dl	pO ₂ 60.3 mmHg	ノルアドレナリン 0.39 ng/ml (0.15-0.57)
Ht 39.9%	HCO ₃ ⁻ 22 mmol/l	ドーパミン 0.02 ng/ml (<0.03)
Plt 28.1×10^4 / μ l	BE -2 mmol/l	ACTH <u>190 pg/ml (7-56)</u>
BUN 7 mg/dl		ADH <u>6.43 pg/ml (0.3-4.2)</u>
CRN 0.2 mg/dl	〈腹部・頭部 CT〉	コルチゾール <u>51.2 μg/dl (4-23.3)</u>
Na 141 mEq/l	異常なし	レニン 4.1 ng/ml/hr (0.3-5.4)
K 4.4 mEq/l		アルドステロン 24.3 ng/dl (35.7-240)
Cl 106 mEq/l	〈腹部 Xp〉	ケトン体分画
Ca 10.1 mg/dl	胃泡 (+), 便塊 (++) ,	総ケトン <u>1,450 μmol/l (26-122)</u>
TP 7.3 g/dl	小腸ガス(-), 大腸ガス(+)	アセト酢酸 <u>270 μmol/l (13-69)</u>
Alb 4.7 g/dl		3-ハイドロキシシ酪酸 <u>1,180 μmol/l (<76)</u>
GOT 30 IU/l	〈腹部エコー〉	
GPT 10 IU/l	左腎盂軽度拡張 (+)	〈代謝異常検査〉
AMY 113 IU/l		乳酸 6.2 mg/dl (4.2-17.0)
血糖 117 mg/dl	〈上部下部消化管造影〉	ピルビン酸 0.4 mg/dl (0.3-0.9)
CRP < 0.1 mg/dl	通過障害(-), 走行異常(-)	有機酸/脂肪酸/アミノ酸代謝異常検査 正常
〈尿検査〉	〈経静脈性腎盂造影〉	〈脳波〉
糖 (-)	異常なし	嘔吐発作時: 睡眠~覚醒期で高振幅徐波 (+)
蛋白 (-)		
ケトン (-)	〈排尿時膀胱尿道造影〉	〈頭部 MRI〉
比重 1.010	膀胱尿管逆流 (-)	下垂体・視床下部異常なし

高値となり、発作軽快に伴って正常化した。また嘔吐発作中は低 Na 血症、低浸透圧血症、尿中 Na 高値および尿量減少を認め、ADH 分泌不適切症候群（以下 SIADH）類似の病態であった。周期的に反復する嘔吐発作、発作中の高血圧、発作中の精神的抑うつ状態の症状から周期性 ACTH・ADH 放出症候群を疑った。他の疾患を除外するために、上部下部消化管造影検査、腎エコー、頭部 CT、腹部 CT、頭部 MRI、発作時と発作間欠期の脳波検査を施行した。腎エコーで左腎盂の軽度拡張を認め、水腎症の検索のため経静脈性腎盂造影と排尿時膀胱尿道造影を施行したが、異常を認めなかった。嘔吐発作時の脳波検査で睡眠～覚醒期で高振幅徐波が目立ったが明らかな異常波はなかった。各種検査結果から他に合致する疾患はなく、周期性 ACTH・ADH 放出症候群と確定診断した。治療は、嘔吐発作抑制薬として塩酸グラニセトロン（カイトリル[®]）静注、クロルプロマジン（コントミン[®]）筋注を使用した。効果がなかった。発作予防薬として 9 月 17 日よりシプロヘプタジンに加えて、バルプロ酸ナトリウム（VPA）とクエン酸モサプリド（ガスモチン[®]）内服を使用した。効果がなかった。10 月 3 日からシプロヘプタジンを中止し、VPA とクエン酸モサプリドにアミトリプチリンと発作時に便秘症となることから酸化マグネシウムを加えたところ著効し、以後嘔吐発作は出現していない。10 月 1 日以降、嘔吐発作の再発なく、10 月 15 日に発作予防薬継続内服で退院した。

退院後経過：排便順調なため、2005 年 12 月下旬から酸化マグネシウム内服を中止し、2006 年 1 月現在、VPA、クエン酸モサプリドおよびアミトリプチリンの内服を継続中である。外来にて 4 週間ごとに経過観察しているが、2005 年 10 月以降、4 か月間嘔吐発作の出現はない。アミトリプチリンが著効し、嘔吐発作が予防されていると考える。

考 察

周期性 ACTH・ADH 放出症候群は、反復する頑固な嘔吐発作、高血圧、傾眠傾向あるいは精神的抑うつ状態を 3 主徴とする疾患である。さらに

発作中の血中 ACTH、ADH の異常高値を認め、他に原因とする疾患が否定された場合、本症候群と診断される²⁾。

本症の臨床症状は周期性嘔吐症と酷似しており、その鑑別点として周期性 ACTH・ADH 放出症候群は 1) 4～5 か月の乳幼児あるいは 10 歳前後の年長児に発症、2) 発症開始時にケトン尿が認められないこと、3) 発作中に高血圧が持続していること、4) 発作中に血糖の上昇が認められること、5) 尿 Na 排泄の持続があり ADH 分泌不適応症候群（SIADH）類似の病態を示すこと、などがあげられている³⁾。しかし最近では、周期性 ACTH・ADH 放出症候群が内分泌的な側面から病態を捉えたものであり、周期性嘔吐症が神経学的な側面から同様の病態を捉えたものとして、両方がオーバーラップした疾患であることが認識されつつある。そして、その病態に関しては、まず自律神経系の反応異常があり、脂質代謝異常や内分泌的異常はその 2 次的変化によると考えられている⁴⁾。

周期性 ACTH・ADH 放出症候群の治療薬として、抗けいれん薬、抗不安薬であるフェニトイン、ジアゼパム、バルプロ酸など、抗うつ作用のあるイミプラミン、抗セロトニン受容体拮抗薬であるオンダンセトロンやクロルプロマジンなどが有効とされている⁵⁾。一方で周期性嘔吐症の治療として、片頭痛の予防薬であるシプロヘプタジンやアミトリプチリン、片頭痛急性期治療薬であるスマトリプタン（イミグラン[®]）に効果があるとする報告がある^{6,7)}。これは周期性嘔吐症の患者では片頭痛の家族歴が濃厚であることが多く、患者自身も成人後に片頭痛へ移行するケースが多いことから、欧米では古くから周期性嘔吐症は片頭痛の一亜型と考えられていることに基づいている⁸⁾。2004 年に発表された国際頭痛分類第 2 版で、周期性嘔吐症が片頭痛の 1 つのタイプとして取り上げられたことから、近年、片頭痛薬を周期性嘔吐症の予防内服や発作時治療として用いられる傾向が国内外でみられる。

自験例は、数日間続く嘔吐発作が反復出現すること、発作中は高血圧と傾眠傾向と SIADH 所見

を認めるという臨床症状から周期性 ACTH・ADH 放出症候群を疑い、発作初期の血中 ACTH および ADH が高値であること、各種検査にて他に原因となる疾患が否定されたことから確定診断に至った。治療は、周期性 ACTH・ADH 放出群に有効とされる薬剤から使用したが、発作抑制薬も発作予防薬も効果を認めなかった。そのため、頭痛の家族歴があることから、片頭痛予防薬として用いられるアミトリプチリンを発作予防薬として使用したところ著効し、内服開始してから4か月が経過した現在、嘔吐発作は出現していない。次回嘔吐発作時には発作抑制薬として片頭痛治療薬であるスマトリプタン皮下注を試みることを考えているが、使用経験がないとの理由で本邦では小児への適用は明らかにされておらず、ご両親の承諾を得てからの使用となる。

周期性 ACTH・ADH 放出症候群の病因は、脳内カテコラミンの周期的機能障害が推測され^{9,10}、そのメカニズムとして末梢、中枢における抑制系としての内因性ドパミン作動性神経機能の低下と、発作時のノルアドレナリン系神経の過緊張状態という相互作用の異常が考えられている¹¹。心理的ストレスが発作の誘因となった本疾患の症例報告があり¹²⁻¹⁴、精神的不安を心理療法と薬物治療で解消させることで身体症状の改善をもたらした、と述べている。ストレス反応から大脳辺縁系が興奮し、上位中枢での抑制が不十分な幼児期では、中枢性 ADH の分泌抑制障害のために SIADH の状態となり、頑固な嘔吐発作が持続する¹⁵、と本疾患の病態を述べている。自験例の児童精神科からのコメントでは、両親から心理的ストレスがかけられている可能性が指摘されており、三環系抗うつ薬であるアミトリプチリンでの薬物療法が著効したのは、心理的ストレス解消からもたらされたものなのかもしれない。

本疾患の病因および病態は、まだ十分解明されてはおらず、そのため治療法も確立されていない。治療に難渋する例が多く、重症度に応じた治療方針が確立されることが望まれる。

結 語

- 1) 数日間続く嘔吐発作で入退院を繰り返していた2歳女児を、臨床症状と各種検査結果から、周期性 ACTH・ADH 放出症候群と診断した。
- 2) 発作予防薬としてアミトリプチリンが著効した。

文 献

- 1) Sato T et al: Periodic ACTH discharge. *J Pediatr* **97**: 221-225, 1980
- 2) Sato T: Prevalence of syndrome of periodic ACTH-ADH discharge in Japan. *Clin Pediatr Endocrinol* **2**: 7-12, 1993.
- 3) 佐藤 保 他: 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症 5 例の内分泌学的検討—周期性嘔吐症との異同に関する考察. *日児誌* **88**: 2468-2478, 1984
- 4) 児玉浩子: 周期性 ACTH・ADH 放出症候群の最近の考え方. *小児内科* **31**: 1305-1307, 1999
- 5) 佐藤 保: 周期性 ACTH-ADH 放出症候群. *小児内科* **29**: 535-538, 1997
- 6) Li BUK et al: Cyclic vomiting syndrome: evolution in our understanding of a brain-gut disorder. *Adv Pediatr* **47**: 117-160, 2000
- 7) Anderson JM et al: Effective prophylactic therapy for cyclic vomiting syndrome in children using amitriptyline or cyproptadine. *Pediatrics* **100**: 977-981, 1997
- 8) Li BUK et al: Is cyclic vomiting syndrome related to migraine? *J Pediatr* **134**: 567-572, 1999
- 9) Sato T et al: Recurrent attacks of vomiting, hypertension and psychotic depression: A syndrome of periodic catecholamine and prostaglandin discharge. *Acta Endocrinol* **117**: 189-197, 1988
- 10) 五十嵐 登 他: 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症の1例—Catecholamine の動態及びその分泌抑制因子に関する検討—。 *日児誌* **92**: 1370-1377, 1988
- 11) 五十嵐 登 他: 周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症3例における catecholamine の検討. *日児誌* **93**: 1076-1081, 1989
- 12) 可知可世子 他: 著明な腹痛発作を伴った周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症の検討—心身症の様相を呈した2症例をとおして. *心身医学* **34**: 369-

- 375, 1994
- 13) 南風原幸子 他：心因性嘔吐として診断されていた周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症の 1 例。小児の精神と神経 **36**：77-78, 1996
- 14) 植山奈美 他：薬物療法に抵抗を示し、心理的治療にて発作のコントロールを得られた周期性 ACTH-ADH 分泌症の 1 例。Pharma Medica **14**：162-163, 1996
- 15) 佐藤喜和 他：心理的アプローチが奏功した周期性 ACTH-ADH 分泌過剰症の 1 例。日児誌 **102**：802-805, 1998