

〔臨床報告〕

尿崩症の2症例

東京女子医科大学三神内科教室 (主任 三神美和教授)

教授 三神美和・教授 小山千代

滝川道子・桑原明子

久我みよ・宮坂節子

(受付 昭和43年7月22日)

緒言

4 Lをこえる多尿，低張尿および多飲を主徴とする疾患は尿崩症候群と呼ばれ，古い歴史を持っている。

この症候群には，下垂体性尿崩症，腎性尿崩症ならびに心因性多飲の三者が含まれている。Von Den Velden (1913)²⁾ が下垂体後葉エキスを投与して抗利尿効果を認めて以来，下垂体後葉の障害と関係することが知られたが，下垂体性尿崩症は種々の原因により，視床下部一下垂体後系が障害されて，A.D.H. (Vasopressin) の分泌低下にもとづく尿濃縮障害でおこる。腎性尿崩症は腎尿細管の A.D.H に対する感受性が失われたために生ずる尿崩症類似の状態である。この二者は通常 Vasopressin に対する反応によつて鑑別されるが，腎性尿崩症でも軽度の場合にはある程度 Vasopressin に反応したり，心因性多飲症が時に高張食塩水試験や，水制限試験に反応しないという報告³⁾⁴⁾⁵⁾ もあり，この三者の鑑別はしばしば困難なことがある。

われわれは Vasopressin 反応性の特発性尿崩症と思われる2症例を経験したので報告する。1例

は Hydrochlorothiazide (Dichlotride) と Pitressin Tannate in Oil (以後 P.T.O. と略す) の併用にて著效を奏した例である。

症例

症例1.

患者：美○川千○子 ♀，37才，主婦。

主訴：多飲多尿，強度口渇，全身倦怠感。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：33才の時洗濯場から落ち，腰を打つた。35才の時胃下垂を指摘された。昭和37年2月(37才)頃，風邪に罹患後タンパク尿を指摘され，1週間の治療で治癒したといわれている。37年7月人工掻抓，月経正常。

現病歴：昭和37年9月20日頃より，6～7回にもおおよぶ夜間頻尿，尿量6～7l/日，強度の口渇出現，冷水を多飲するようになった。唾液分泌全くなく，口内乾燥のため談話しにくい状態，発汗を全く認めず。全身倦怠感著明，1カ月間に3kgの体重減少をみている。軽度頭痛，時に眩暈を認める。昭和37年10月当科受診。同年11月2日精査のため入院した。

現症：身長155cm，体重41kg，栄養やや不良，皮膚やや蒼白，乾燥。脈拍整，平熱，貧血なし，黄疸なし。舌の萎縮，扁位などはないが，乾燥著明。胸部および腹部所見は異常なし。神経学的所

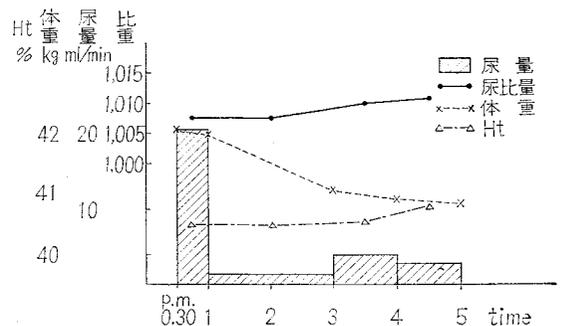
Miwa MIKAMI, Chiyo KOYAMA, Michiko TAKIKAWA, Akiko KUWABARA, Miyo, KUGA, Setsuko MIYASAKA (Department Internal Medicine, Mikami Clinic, Tokyo Women's Medical College): Two cases of diabetes insipidus.

第1表 検査成績 (症例I)

血液検査	血色素	16.0 g/dl	尿検査	色調	無色	
	赤血球数	439×10^4		比重	1.008	
血液像	白血球数	9300	糖	反応	酸性	
	色素系数	1.1		タソバク	—	
血糖検査 1坂法	好中球	76%	ウロビリノーゲン	沈渣	(+) 異常なし	
	好酸球	7		P・S・P	15'	50%
	好塩基球	1			30'	20%
	単球	8			60'	8%
リン球	8	120'	3%			
血清化学的検査	尿糖	—	計	81%		
	血糖	62mg/dl	尿素クリアランス			
	1°	149 //	1) 24.6mg/dl	35%		
	2°	96 //	2) 29.6 //	28%		
血沈	1°	25mm	クレアチンクリアランス			
	2°	52mm	1) 34.2 ml/min			
B.S.P (30分値)	総タンパク	8.31 g/dl	2) 32.4 ml/min			
	A/G	1.45	B. M. R	+1%		
	尿素N	4.2mg/dl	ソーンテスト	50%減少		
	クレアチン	0.9 //	E. K. G	異常なし		
	Na	141mEq/L	胸部レ線像	//		
	K	4.5 //	トルコ鞍撮影	石灰陰影あるも計測上異常なし		
	Cl	104.5 //	眼底所見	異常なし		
	アルカリホスファターゼ	11.0KA unit	視野	//		
	コレステロール	195mg/dl	Cater-Robbins 試験	尿量不変		
	ビリルビン	0.33 //	Pitressin 試験	比重不変		
便	虫卵	—	ニコチン酸試験	尿量減少		
	潜血	—	水分制限試験	比重上昇 著明		
ワッセルマン反応		—	尿量不変			
血圧		110/70mmHg	比重不変			

見異常なし。腱反射正常。

検査所見：第1表に示す通り。トルコ鞍撮影レントゲンフィルム(写真1)では、トルコ鞍内に石灰陰影があるが計測上異常なし (b-e14 mm, c-e 8 mm, T 12.0 mm, t 10.0mm)。特殊検査：水分制限試験(第1図)では4時間後煩渴強く、嘔気、脱力感著明のため中止せざるを得なかつた。尿量やや減少したが3時間後に再び増加、比重の軽度上昇を見るが、ヘマトクリットの軽度上昇、体重の減少を見る。Cater-Robbins 試験(第2図)では尿量増加、比重不変。Pitressin 試験(第4図)では尿量減少、比重上昇、試験中はじめて



第1図 水分制限試験 (症例I)

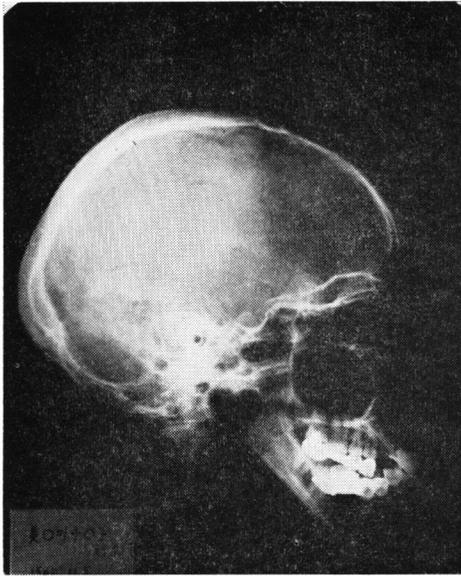


写真 I. (症例 I.) トルコ鞍撮影

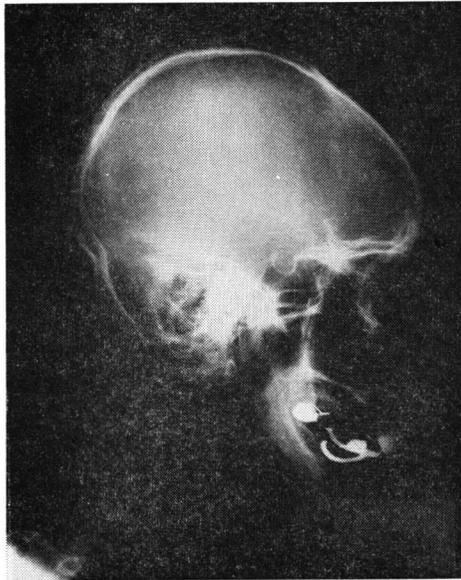
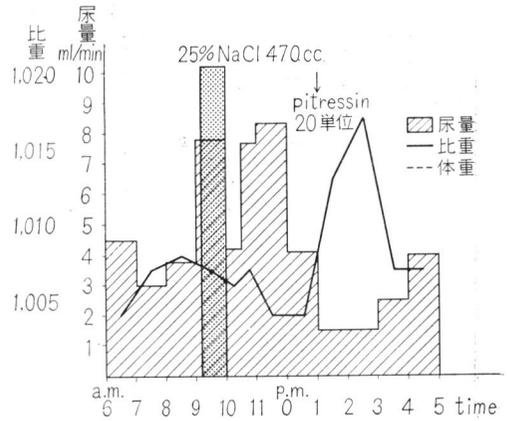


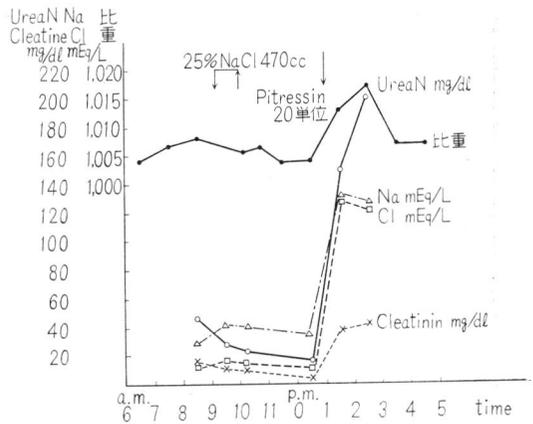
写真 II. (症例 II.) トルコ鞍撮影

唾液分泌を認めた。Pitressin 筋注の前後で尿中電解質などを比較してみると (第3図),

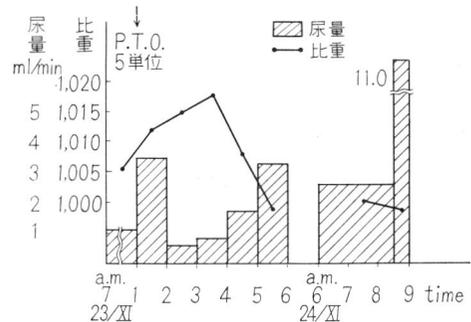
筋注後、尿素N, クレアチニン, Pitressin 筋注後、尿素N, クレアチニン, Na, Cl は3~10倍の増量をみた。ニコチン酸試験 (第5図) では尿量および比重ともに変化なし。



第2図 Cater-Robbins 試験 (症例 I.)

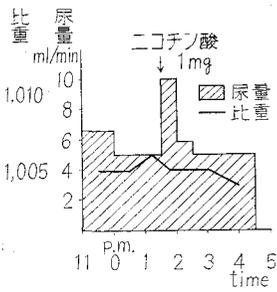


第3図 Cater-Robbins 試験時の尿中排泄成分の変動 (症例 I.)

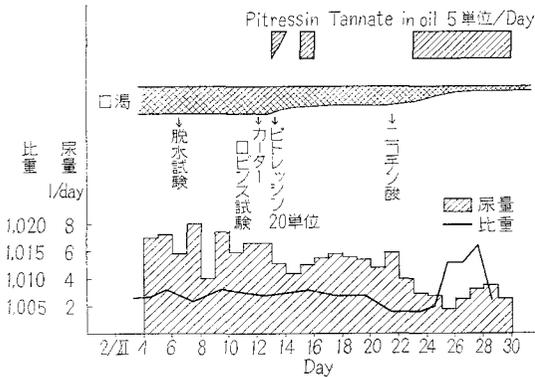


第4図 Pitressin test (症例 I.)

経過: 第6図に示すごとく、入院後1日尿量7~8 l, 比重 1.006~7. 口渇を強く訴えていた。11月23日より, P.T.O. 5単位/日を筋注し



第5図 ニコチン酸試験 (症例 I.)



第6図 経過 (症例 I.)

はじめたところ尿量は 1.8~3.0l に減じ、比重 1.013~1.017 に上昇、唾液分泌、発汗を認めるようになり、注射時間を pm. 1.00 にしたところ、夜間尿量は著明に減少し、これにより熟睡できるようになった。全身倦怠感やや減少したところで、家庭の事情により、11月30日退院した。12月6日より近医にて P.T.O. 5 単位を隔日注射していたところ、軽度の口渴はあるが、一応日常生活には差支えないようになった。尿量 3~4l/日。経済的事情から38年末一応治療を中止して現在にいたっている。

症例 II.

患者：籠〇敏〇♀ 50才 主婦。

主訴：多飲多尿、口渴、脱水状態。

家族歴：父は胃潰瘍で死亡。母は赤痢で死亡。兄弟3人のうち2人は、腸チフスと心疾患で死亡している。

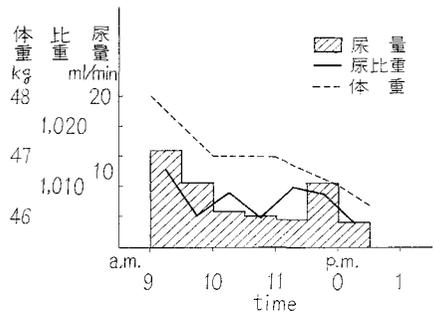
既往歴：32才で赤痢に罹患した他は特記すべきことなし。42年7月閉経。

現病歴：元来夏になると多飲の傾向があつたが、昭和42年8月頃より、口渴著しく、多飲となる。9月半頃よ

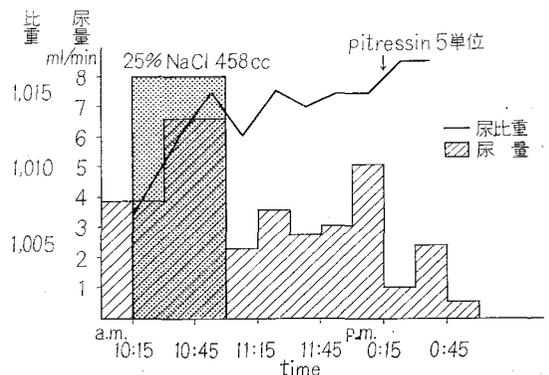
り食欲不振、嘔気を認め、多尿出現、10月半頃近医を受診。当時1日尿量 8 l、比重 1,000~1,005。尿崩症の診断のもとに10月17日~25日まで、ピツイタリン 0.5 ml 2 A、朝夕の注射を受け、10月25日、Dichlotride 100 mg服用したところ、尿量は急激に減少し、比重 1,015 に上昇。しかし食欲不振、嘔気著明、脱水状態となり、Dichlotride を50mgに減じたが、症状は悪化し、起座も不能となつた。Solita TI号 100ml、Linger 50ml の1日数回施行で、一般状態やや軽快したところで、10月30日当科に入院した。

現症：身長 154cm、体重48kg、栄養状態やや不良、脱力感著明のため起座不能。皮膚は乾燥。脈拍整、平熱。貧血および黄疸はない。舌は萎縮も偏位もないが乾燥著明。胸部所見異常なし、腹部所見では右乳線上で肝 $\frac{1}{2}$ 横指触知する他は異常なし。神経学的所見に著変なし。腱反射正常。

検査所見：第2表のごとし。トルコ鞍計測異常なし (b-e 17.4mm, c-e 12.0mm, T 9mm, t 8mm)。特殊検査では、水制限試験 (第7図) で尿量



第7図 水制限試験 (症例 II.)



第8図 Cater-Robbins 試験 (症例 II.)

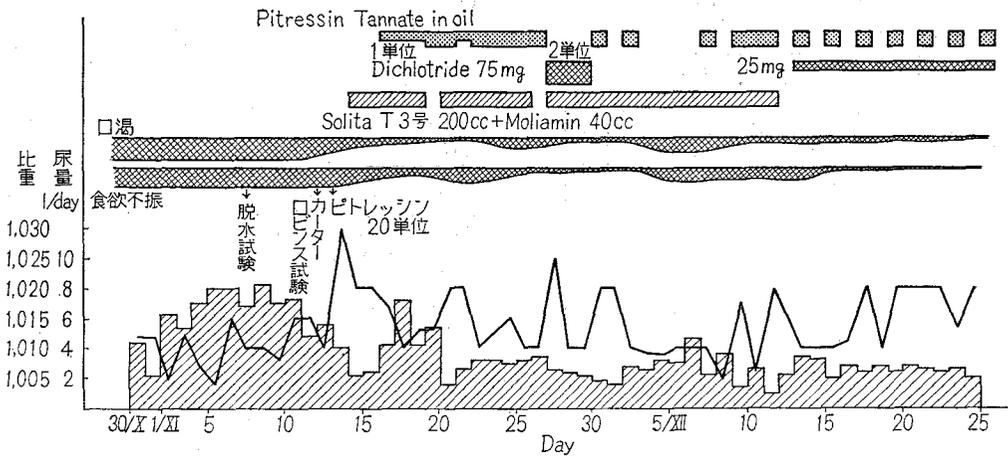
第2表 検査成績 (症例Ⅱ.)

血液検査	血色素数	14.5 g/dl	尿色	濁	調濁	黄色 (+)
	白血球数	400×10^4		反	応	
血液像	好中球	7100	比	重	1.012	—
	好酸球	1.13	タ	ク	—	
血球検査	好中球	58%	ン	糖	—	卍
	好酸球	4	ウ	ロ	—	
	好中球	3	ロ	ビ	—	
	好酸球	5	ビ	リ	—	
	好中球	30	リ	ノ	—	
血球検査 (50g)	尿糖	血糖 mg/dl	沈	渣	異常なし	P・S・P
	V	84	15'		40%	
	30'	164	30'		20%	
	60'	136	60'		20%	
	90'	118	120'		5%	
血沈	1°	20mm	計		85%	
	2°	49 //	尿素クリアランス 1) 72.2mg/dl 103% 2) 90.8 // 129%			
血清理化学的検査	血圧	110/60mmHg	クレアチンクリアランス 1) 144ml/min 2) 142 //			
	総タンパク	7.8 g/dl	B. M. R			
	A/G	1.4	P. B. I			
	尿素 N	10 mg/dl	トリオソープ			
	クレアチニン	0.6 //	ソーンテスト			
	Na	134mEq/L	17KS			
	K	2.7 //	17OHCS			
	Cl	98 //	トルコ鞍			
	アルカリフォスファターゼ	6 KA unit	視野			
	総コレステロール	198mg/dl	眼底検査			
総ビリルビン	1.3 //	E. K. G				
GOT	14 unit	胸部レ線像				
GPT	16 //	水分制限試験				
LDH	233 mm-unit/ml	Pitressin 試験				
Fe	93 mg/dl	Carter				
検便	虫卵	—	Robbins 試験			
ワッセルマン反応	—	尿量やや減少 尿比重不変 尿量減少 尿比重やや上昇 尿量やや増量 尿比重不変				

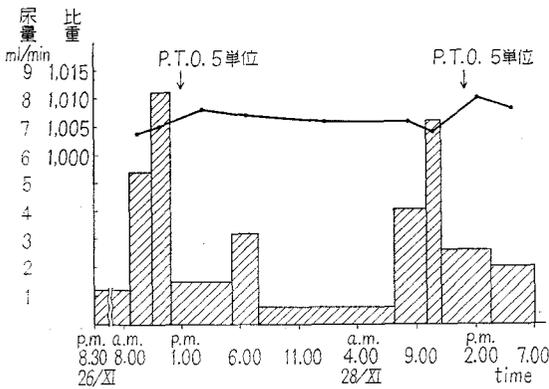
やや減少，比重不変。Cater-Robbins 試験 (第8図) では，尿量やや増加，比重不変。Pitressin 注射後尿量の減少，尿比重の上昇をみている。

経過：第9図のごとし。入院時全く無気力，しかし近医での治療の影響のためか尿比重は 1.012，尿量 2~4 l/T だったが，入院 4~5 日後には尿量 6~8 l/T に増加し，低張尿となった。食欲不振，全身倦怠感，脱水症状あるため，ソリタ T 3 号などの輸液を施行，11月16日より P.T.O 1~

2 単位使用開始して尿量減少を見た。27日より3日間 Dichlotride 75mgのみ投与したところ，同様の尿量減少を認めた。その後，症状に応じ P.T.O を隔日または数日間隔で使用してみたが，結局 2月13日より T.P.O. 2 単位/隔日注射，Dichlotride 25mg併用にて，1日尿量 2 l 前後となり，12月25日退院，現在近医で治療を続けているが，P.T.O. の注射は10日に1回ぐらいの割合で行ない，他の期間は Dichlotride 服用にて日常生活に支障をきた



第9図 経過 (症例Ⅱ.)



第10図 P.T.O. 使用中の尿量, 比重の日内変動 (症例Ⅰ.)

していないという。

総括ならびに考按

緒言にのべたごとく、尿崩症症候群には、下垂体性、腎性尿崩症および心因性多飲の3者が含まれている。これらの鑑別には、A.D.H. 欠乏の有無、およびA.D.H. 投与によつて症状の改善を見るか否かを証明すればよいが、前者には水制限試験、高張食塩水試験およびニコチン試験などがあり、後者には Vasopressin 試験がある。

水制限試験では、尿崩症の場合脱水症状が著明となつても尿比重は 1.010 を大きく上廻ることはない。また一方、希釈力は前葉が障害されない限り正常である。

症例Ⅰは脱水著しく、尿量はやや減少するが、比重の増加はほとんどない。症例Ⅱは脱水症状に関しては症例Ⅰより軽度だったが、尿比重の上昇はなかつた。

高張食塩水試験およびニコチン試験(ニコチン試験は正常人60~80%尿量減少、比重増加。心因性多飲では、食塩水投与中および投与後30分以内に尿量減少をみる)では、われわれの症例は投与中に尿量増加し、著明な減少はなかつた。

高張食塩水投与後、Pitressin 20単位筋注により、2例ともに尿量の減少と比重の増加をみた。一応 Vasopressin sensitive type と思われるが、また他の腎機能検査からも腎性のもは否定できると思う。正常人では Vasopressin 投与時の尿濃縮は水制限時におけるそれにおよばないが、尿崩症では、これが逆の結果となる。

以上により、われわれの2症例はいわゆる尿崩症(下垂体性)と考えられた。

下垂体性尿崩症は、視束上核下垂体後葉系 Supraoptico-neurohypophyseal system の傷害による A.D.H. の分泌不全と定義⁶⁾し得ると思う。下垂体性尿崩症の病因は第3表^{7,8)}のごとくであるが、尾前、村上⁹⁾、吉田⁹⁾、Blotner⁷⁾らの報告によれば、半数以上(45~56%)が原因不明の特発性であり、Blotner⁷⁾によれば間脳下垂体後葉の系統的な変性疾患と考えられているが、Hankiss¹⁰⁾らは

第3表 下垂体尿崩症の病因
(Vasopressin Sensitive Type)

Blotner (1958) ⁷⁾		尾前, 村上 (1957) ⁸⁾	(昭和 2年~ 29年)
Idiopathic	56		
Brain tumor, primary	36	特発性	116
		症候性	105
Brain tumor, metastase	3	腫瘍	51
Syphilis	7	Hand-Schüller Christian 病	18
Hereditary	3	Lues	16
Postoencephalitic	3	妊娠又は分娩 に特発	11
Xanthomatosis	2	外傷	5
Myeloid. Leukemia	2	結核	3
Chorea infections	2	脳炎	1
Fractured Skull	3	家族性	27
Miscellaneous	7	その他	21
Total	124	計	

第4表 腎性尿崩症の分類
(Vasopressin 不応の尿崩症様の疾患)

- I 先天性
- 1) 腎性尿崩症 (狭義)
 - 2) Renal tubular acidosis
 - 3) Fanconi 症候群
- II 後天性
- 1) 水喪失症腎炎 (obstructive uropathy)
水腎症
多発性骨髄腫
腎盂腎炎
Amyloidosis
 - 2) Renaltubular Acidosis
 - 3) Fanconi 症候群
 - 4) K欠乏
 - 5) 高 Ca 血症 高 Ca 尿症

特発性尿崩症では病理学的に間脳下垂体系に異常が認められず、むしろ多くの例で認められる A. D.H 不活性化の障害がその原因ではないかと述べている。かかる意見の相違を来たす理由は、病理解剖例の少ないことに基因するものと思われるが、Fink(1928)¹¹⁾は 107例の剖検で全例に基質的疾患を認めたと述べている。

症候性のもものでは、トルコ鞍周辺の腫瘍によるものが多いが、この際これら腫瘍は尿崩症を初発症状として起こるものがあり、これらの中には腫瘍症状をかき、Thomas¹²⁾、鳥飼ら¹³⁾は特発性と診断してから3~5年後に脳腫瘍を発見した例をあ

げ、景山¹⁴⁾らも口斗部をおかす松果体腫の第三の型の視束交叉部に発生する異所性松果体腫では、尿崩症を初発症状とするものが多く、視力障害、下垂体前葉不全を伴うが、脳圧亢進の症状がないことから特発性と混同されるおそれがあると述べている。われわれの症例 I では、トルコ鞍内に石灰沈着を認めるが、6年経過後の現在も脳腫瘍症状は全くなく、これにより本例は特発性とみなしている。

治療に関して：Harris¹⁵⁾によれば1913年 Vanden Velden²⁾ および Farmi¹⁶⁾ がそれぞれ別個の症例に下垂体後葉抽出物を注射し、抗利尿効果を認めたが、Smith¹⁷⁾ (1934) は下垂体後葉乾燥粉末の鼻腔内吸入療法を報告している。Blotner¹⁸⁾ は P.T.O 注射法を考案、効果が確実で広く用いられるようになったが、その後、タンパク質の夾雑物のない合成 Lysine-vasopressin を Nasal sprayで、1日数回投与する試み²⁰⁾²¹⁾がなされている。1952年経口投与として A. Linke, W. Hörclin は、Irgapylin 使用、これは抗利尿作用はあるが、長期連用で副作用が出現するため、あまり用いられていない。1957年 Beyer et al が Benzothiadiazin 系の chlorothiazide が利尿剤として脚光をあびるに至り、1959年 Crawjold²²⁾ は、はじめて尿崩症に Thiazide 系薬剤を使用して著明な抗利尿作用を発見した。これは多くの人々により漸次追試が行なわれ、大体満足すべき効果をあげている。その後 Benzothiadiazin 系の Chlorothiazide 系のみでなく、Flumethiazide も使用されるようになった。また Vasopressin との併用で抗利尿作用を持続できるものもみられるようになった。

Thiazide の作用機序に関しては、種々の見解があが、Robson²³⁾ らは Thiazide が腎から Na の排泄を促し、低滲透圧傾向をおこし、このことが口渴を抑制すること、これを thiazide の抗利尿作用の機序とした。尿量減少は30~50%以下である。

Pitressin の使用数日間は飲水量は排泄量をうまわり、体重増加、全身水分量増加し、水中毒になつた例 (Dies²⁴⁾ et al) があり、水分貯留を

起こす傾向があるので、1回注射後、その効果が薄れて尿量が上昇しはじめた頃、次の注射をする方がよいという。また Thiazide 治療においては逆に体重減少、全身水分量および細胞外液などの減少傾向があるという。

症例Ⅰは P.T.O 5単位1日1回 (pm1.00に) 筋注することによつて著明な夜間尿量減少をみ、熟睡が可能となつた。症例Ⅱは Hydrochlorothiazid (Dichlotride) 大量投与により脱水症状をおこし、このため入院したもので、輸液などにより脱水にて抗利尿効果をみ、Dichlotride併用によつて P.T.O 2単位隔日筋注にと減量でき、Dichlotrideの効果の確かめられた症例である。

最後に心因性多飲との鑑別であるが、心因性多飲症が時には高張食塩水試験や水制限試験に反応しないという報告がみられている。多飲による腎 A.D.H. 感性低下、または精神的因子が A.D.H. 分泌を抑制している可能性は大である。心因性多飲症は Hafer et al²⁵⁾や Hinkle et al²⁶⁾によると Conditioning あるいは Stress 状態により、口渴を刺激して多尿をおこしていると考えられてきたが、実際には Psychogenic factor が直接 A.D.H. 分泌を抑制することが知られている。吉田²⁷⁾によれば、一般には水制限試験を行ない、尿滲透圧が高張 ($U_{osm}/P_{osm} > 1$) になり得るか否かを基準として、A.D.H 分泌不全すなわち尿崩症の診断をすべきであるという。われわれの2症例は、ともに滲透圧の測定を行なっていない。

結 語

われわれは特発性尿崩症と思われる2症例を経験し、症例Ⅰは P.T.O 5単位/日筋注により著効を奏し、症例Ⅱは Dichlotride 大量投与で一時的脱水状態をおこしたが、P.T.O 2単位/日筋注で効を奏し、その後 Dichlotride 25mg/日併用により P.T.O を隔日投与に減量できた症例である。症例Ⅱは現在近医にて治療中であるが、Dichlotride 25mg/日服用し、P.T.O 2単位を10日に1回筋注し、日常生活に差支えない程度の尿量減少をみているという。しかし心因性多飲の可能性を全く否定できない症例であるので、このことに関しては目下経過追求中である。

(本稿の大意は第192回(43年3月)内科科学会関東地方会で報告した)。

参考文献

- 1) 三宅 儀・深瀬政市：下垂体疾患。黒川利雄ら監修：現在内科学大系内分泌疾患Ⅰ 第1刷 中山書店 東京(1961) 281頁
- 2) Velden, R. von den: Berl Klin wscrh 50 2083 (1913)
- 3) Thomas, W.C. Jr.: J Clin Endocr. 17 565 (1952)
- 4) Wedeen, R.: Ann Int Med 54 805 (1961)
- 5) Chapdelaine, A., A. Lanthier, A. Lanthier: Canad Med Ass J 88 1184 (1963) 7) より引用
- 6) 吉田 尚：ホルモンと臨牀 15 13 (1967)
- 7) Blotner, H.: Metabol. sm 7 191 (1958)
- 8) 尾前・村上：内分泌学会誌 32 878 (1951)
- 9) 吉田 尚：内科 13 257 (1964)
- 10) Hankiss, J. et al.: Amer J med Sci 24 605 (1961) 13) より引用
- 11) Fink, E.B.: Arch path 6:102 (1928) 1) より引用
- 12) Thomas, W.C.: J clin Endocr 17 565 (1957)
- 13) 鳥飼竜生・他：綜合臨牀 14 1771 (1965)
- 14) Kageyama, N.C., R. Belsky: Neurology 11 318 (1961)
- 15) Harris, G.W.: Neural control of the pituitary gland. London, Edward. Arnold, 1955 29) より引用
- 16) Farnis, F. von den: Wien, Klin. Wscrh. 26 1867 (1913) 29) より引用
- 17) Smith, F.M.: JAMA 102 660 (1934) 1) より引用
- 18) Blotner, H.: JAMA 119 995 (1942)
- 19) 蔵本 潔・真色節次：内科宝函 12 647(1915)
- 20) Baltrop, D.: Lancet 2 276 (1963)
- 21) Dingman, J.F. et al: J clin Endocr 24 550 (1964)
- 22) Crawford, J.D., J.D. Kenrecly & G.C. Kenedy: Nature (London) 183 891 (1959) 13) より引用。
- 23) Robson, J.S. & A.T. Lambre: Metabolism 11 1041 (1941)
- 24) Dies, F., S. Rangel & A. Rivera: Ann Int Med 54 710 (1961)
- 25) Hafer, M.A., L.E. Jr. Hinkle: J clin Invest 42 1421 (1963) 27) より引用
- 26) Hinkle, L.E. Jr., C.J. Edwarzds, S. Walf: J clin Invest 30 809 (1951) 27) より引用
- 27) 吉田 尚：最新医学 21 974 (1966)
- 28) 吉田 尚・斎藤寿一：臨床科学 3 477 (1967)
- 29) 浅野誠一・平田清文：綜合臨牀 14 1780 (1965)