

(表紙)

表 題 高齢者の下垂体前葉機能低下症およびくも膜下出血における
低Na血症の検討

論文の区分 博士課程

著 者 名 浅野 智子

担当指導教員氏名 石川 三衛 教授

所 属 自治医科大学大学院医学研究科
地域医療学系 専攻
総合医科学 分野
内科系総合医学

2015年1月9日申請の学位論文

目次

1. 緒言	2
[A]高齢者の下垂体前葉機能低下における低 Na 血症の検討	4
A-2. 方法	4
A-3. 結果	6
[B]くも膜下出血における低 Na 血症の病態の検討	13
B-2. 方法	13
B-3. 結果	15
4. 考察	19
5. 結論	23
引用文献	24

1. 緒言

低 Na 血症は日常臨床で遭遇する電解質異常の中で最も頻度が高いものである。低 Na 血症が診断されるとその原因疾患の鑑別が重要となる。低 Na 血症は細胞外液量の変化から 3 病型に分けられ、細胞外液量の増加を伴うもの、細胞外液量のほぼ正常なもの、細胞外液量減少を伴うものがある。細胞外液量の増加や減少などの変化を伴うものは浮腫や胸腹水、口腔や舌の乾燥、血圧、脈拍などの身体所見と検査成績から診断するが、細胞外液量のほぼ正常な低 Na 血症は診断に苦慮する。細胞外液量の増加する病態は非代償期肝硬変、うっ血性心不全やネフローゼ症候群など浮腫性疾患などがあげられる。細胞外液量の減少する疾患は原発性副腎皮質機能低下症や Na 喪失性腎炎などの腎性 Na 喪失、下痢や嘔吐による腎外性の Na 喪失などがあげられる。細胞外液量のほぼ正常なものにはバソプレシン(AVP)不適切分泌症候群(SIADH)、甲状腺機能低下症や下垂体機能低下症があげられる。また低 Na 血症を指摘される患者は高齢者であることが多く、発見時症状を自覚していないことが多い。私たちは、ACTH 分泌不全をきたす高齢者の下垂体前葉機能低下症で低 Na 血症が多く見られることを報告した^{1,2)}。高齢者の下垂体機能低下症は特異な症状・所見に乏しく見逃されやすい現況において、低 Na 血症が本症発見の契機になるかの視点は診断率の向上につながる可能性が大きい。

くも膜下出血に見られる低 Na 血症は体液貯留によるか、尿中への Na 排泄増加によるか古くから議論がされているが、まだ結論は得られていない。くも膜下出血に伴う血管攣縮が生命予後に関わるため、入院早期から輸液療法がおこなわれる結果、細胞外液の環境が大きく変化することも影響すると推測される。くも膜下出血発症後、AVP 分泌の亢進とともに輸液管理下で体液貯留を引き起こし、低 Na 血症に発展することが想定される³⁻⁶⁾。Hannon ら⁶⁾は自験例で 74.9% の症例で SIADH を認め、中枢性塩類喪失症候群(CSWS)は存在しないと報告している。これに対して、十分な輸液にも関わらず尿中 Na 排泄が持続的に亢進して細胞外液が減少する症例が多いことも経験される⁷⁻¹²⁾。このようにくも膜下出血に続く低 Na 血症は SIADH と CSWS の 2 病態が対峙してきた。この点からも従来の後ろ向き研究ではなく、前向き研究による症例集積が急務と考えられる。

本研究では、日常診療で遭遇し得る機会の多い低 Na 血症の中で、高齢者の下垂体前葉機能低下症と、くも膜下出血を取り上げ、低 Na 血症の臨床徴候、低 Na 血症の特徴、発症機序を検討した。

前半では高齢者の下垂体機能低下症患者における症状や発見の契機となる所見や特徴を検討し、後半ではくも膜下出血の低 Na 血症の病態を検討した。

[A]高齢者の下垂体前葉機能低下症における低 Na 血症の検討

A-2. 方法

I. 対象

対象は 1995 年から 2011 年までに自治医科大学附属病院および附属さいたま医療センターで新たに発見された 62 歳以上の下垂体前葉機能低下症患者 31 例(男性 19 例、女性 12 例)で、年齢は 62-80 歳(70.7 ± 1.0 歳、平均値 \pm 標準誤差)であった。患者は下垂体前葉機能低下症に関連する様々な症状で病院を受診した。入院時の症状は食欲不振(58%)、意識障害(35%)、全身倦怠感(26%)、筋力低下(13%)、吐き気・嘔吐(6%)、体重減少(6%)などが認められ、痙攣をきたした症例はなかった。入院時 135 mmol/L 未満の低 Na 血症をきたしたものは 25 例を占め、入院時の症状に何らかの形で関連する可能性が示唆された。下垂体機能の評価はホルモンの基礎値と負荷試験による下垂体ホルモンの反応性を検討して下垂体前葉機能低下症の診断を行った。ACTH が障害されている症例が最も多く 30 例(97%)、LH・FSH が 19 例(61%)、GH が 17 例(55%)、TSH が 11 例(35%)、プロラクチンが 4 例(13%)であった(図 1)。下垂体前葉機能低下症の原因は 18 例が特発性、4 例が下垂体腫瘍、2 例が術後、3 例が脳腫瘍によるもの、1 例が出産後の出血に関連したものの、3 例がその他の原因であった。これら下垂体

前葉機能低下症 31 例における発見の契機、臨床症状、病因、障害ホルモンや合併症について、厚生労働省特定疾患間脳下垂体障害に関する調査研究班が 1996 年全国集計した同症 930 例の成績と比較検討した¹³⁾。同研究班の症例は男性 420 例、女性 510 例で年齢は 4-88 歳であった。

また、低 Na 血症をきたした下垂体前葉機能低下症 25 例のうち発症様式から、感染症や精神的ストレスなどの急性のストレス負荷後に顕在化した症例(急性悪化群 10 例)と、数か月以上の慢性の経過の中で発見された症例(慢性経過群 15 例)にわけて、入院時の循環血液量の相対的な変化と血清 Na 濃度の関係についても解析した。

本研究は自治医科大学の倫理委員会で臨床研究(許可番号 08-27)として許可され、書面にてすべての患者からインフォームドコンセントを行った上で行った。

II. 測定

血液は EDTA-2Na を含む採血管に採取し 4°C で 3,000 回転/分で 15 分遠心し、上清は保存チューブに分注し測定するまで -80°C で凍結保存した。血漿 AVP 濃度は RIA 法で AVP RIA kits(三菱メディカルサイエンス、東京)を使用し測定した。血漿 ACTH 濃度、血漿レニン活性、血清 GH 濃度、LH 濃度、FSH 濃度、TSH 濃度、コルチゾール濃度は RIA 法及び EIA 法で測定した。血漿浸透圧と

尿浸透圧は氷点降下法で測定した。これらの測定はすべて Special Reference Laboratories (SRL、東京)で測定した。基準値は血漿 AVP 濃度 0.2-2.0 pg/mL、血漿レニン活性 0.3-2.9 ng/mL/h、血漿 ACTH 濃度 7.2-63.3 pg/mL、血清 LH 濃度は男性が 0.79-5.72 mIU/mL、女性が 5.72-64.31 mIU/mL、FSH 濃度は男性が 2.0-8.30 mIU/mL、女性が < 157.79 mIU/mL、血清 GH 濃度は男性が \leq 1.7 ng/mL、女性が 0.28-1.64 ng/mL、血清 TSH 濃度 0.5-5.0 μ U/mL、血清 PRL 濃度は男性が 3.58-12.78 ng/mL、女性が 6.12-30.54 ng/mL、血清コルチゾール濃度は 4.0-18.3 μ g/dL であった。

統計

すべての測定値は平均値 \pm 標準誤差で示した。データは Student's t test、分類データは χ^2 検定で分析した。P 値は 0.05 未満で有意差ありとした。

A-3. 結果

高齢者の下垂体前葉機能低下症の臨床的特徴を表 1 に示す。31 例中 25 例 (80.6%) の患者で低 Na 血症、14 例 (45.2%) で貧血、9 例 (29%) で低血糖が高頻度に認められた。また感染症の併発も 25% と高頻度でみられた。また糖尿病、高血圧、脂質異常症、肝機能障害、腎機能障害などの合併症は本疾患に伴うものというよりは、加齢による変化と考えられた。

表 1. 高齢の下垂体前葉機能低下症 31 例における臨床的特徴

臨床症候	症例数	頻度(%)
低 Na 血症 (<135mmol/L)	25	80.6
貧血 (Hb<11g/dL)	14	45.2
低血糖 (随時血糖値<70mg/dL)	9	29.0
肝機能障害	9	29.0
感染	8	25.8
糖尿病	7	22.6
高血圧	7	22.6
脂質異常症	7	22.6
腎機能障害	4	12.9
慢性甲状腺炎	3	9.7
肥満	2	6.5
狭心症	2	6.5
脳梗塞	1	3.2
精神遅滞	0	0
成長障害	0	0
悪性疾患	0	0

参考までに、表 2 に厚生労働省間脳下垂体障害に関する調査研究班でまとめられた下垂体前葉機能低下症 930 例の臨床症候を示した。これによると、4-88 歳の全年齢では肥満、脂質異常症、成長障害などが比較的多く認められるが、低 Na 血症、低血糖、貧血などは極めて少ないことが示された。

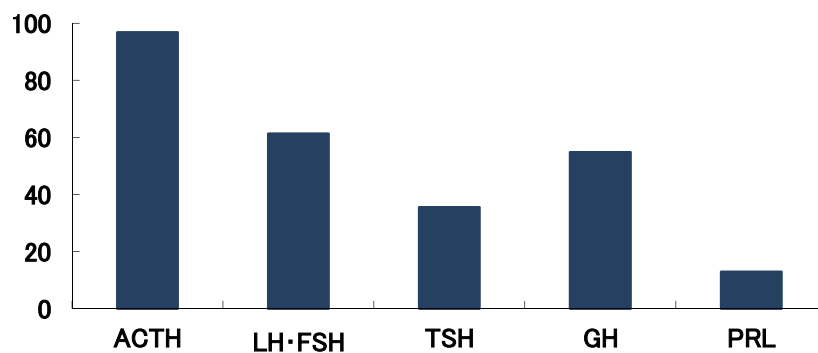
表 2. 厚生労働省研究班による全国調査における
下垂体前葉機能低下症 930 例の臨床的特徴(1996 年)

臨床症候	頻度(%)
肥満	17.7
脂質異常症	9.7
成長障害	9.1
肝機能障害	6.9
糖尿病	5.2
高血圧	4.6
脳梗塞	3.3
精神遅滞	3.1
狭心症	1.9
慢性甲状腺炎	1.7
悪性疾患	1.6
運動障害	1.5
腎機能障害	1.5
貧血	1.1
低 Na 血症	1.1

図 1 は下垂体前葉機能低下症患者の障害されたホルモンの頻度を本研究の高年齢者 31 例と厚生労働省の全国調査例 930 例で示した。障害されたホルモンの頻度は、いずれも ACTH、gonadotropin の順で、TSH、GH も含め両者間に大きな差異は認められなかった。

図 1. 障害された下垂体前葉ホルモンの頻度 (%)

a. 高齢者



b. 厚生労働省班研究による全国集計例

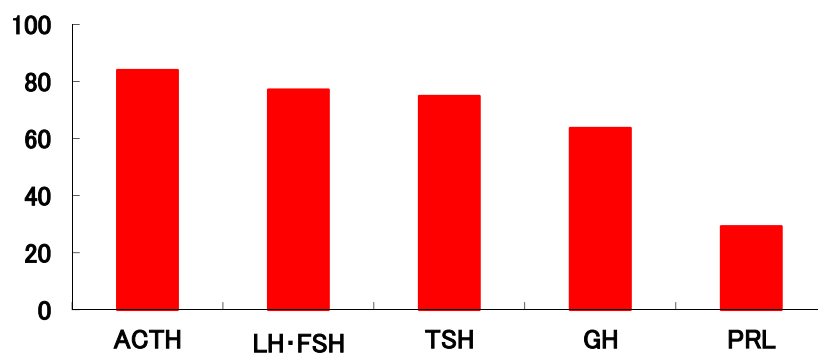


表 3 は下垂体前葉機能低下症の患者を血清 Na 135 mmol/L 未満の 25 例(低 Na 血症群)と 135 mmol/L 以上の正常血清 Na 濃度を持つ Na 正常群 6 例の 2 群に分けて、血清 Na 濃度、血漿浸透圧、尿浸透圧、ホルモン値を比較したものである。低 Na 血症群では血清 Na 濃度と血漿浸透圧は有意に低かった。また、低血漿浸透圧にも関わらず血漿 AVP 濃度は 2.3 pg/mL と十分に抑制されておらず、相対的な分泌亢進を示唆する所見と考えられた。血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度、血漿 ACTH 濃度、血清コルチゾール濃度は 2 群間に有意な差はみられなかった。

表 3. 高齢下垂体前葉機能低下症患者における
低 Na 血症群と Na 正常群の所見の比較

	低 Na 血症群(n=25)	Na 正常群(n=6)	P value
血清 Na (mmol/L)	125.6 ± 6.7	139.3 ± 2.2	<0.01
血清 K (mmol/L)	4.0 ± 0.5	4.2 ± 0.6	0.46
尿浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	463.3 ± 159.3	341.8 ± 222.5	0.21
血漿浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	263.6 ± 18.8	287.8 ± 12.2	0.021
血漿 AVP (pg/mL)	2.3 ± 2.6	1.3 ± 0.7	0.12
血漿レニン活性 (ng/mL/hr)	1.1 ± 3.0	0.4 ± 0.3	0.31
血漿アルドステロン (pg/mL)	50.1 ± 48.9	74.5 ± 66.1	0.39
血漿 ACTH (pg/mL)	16.2 ± 14.0	8.5 ± 5.7	0.20
血清コルチゾール (µg/dL)	3.9 ± 2.7	3.0 ± 3.7	0.49

さらに低 Na 血症の病型に差異があるか、循環血液量の相対的変化を検討した。
 入院時の低 Na 血症が出現した際のヘマトクリット 1(Ht1)と、ハイドロコルチ
 ズン補充後血清 Na 濃度が正常になった時点の Ht2 から、入院中の循環血液量
 の相対的変化(%CBV)を以下の式より算出した。

$$\%CBV=(Ht2-Ht1)/Ht2\times 100(\%)^{14)}。$$

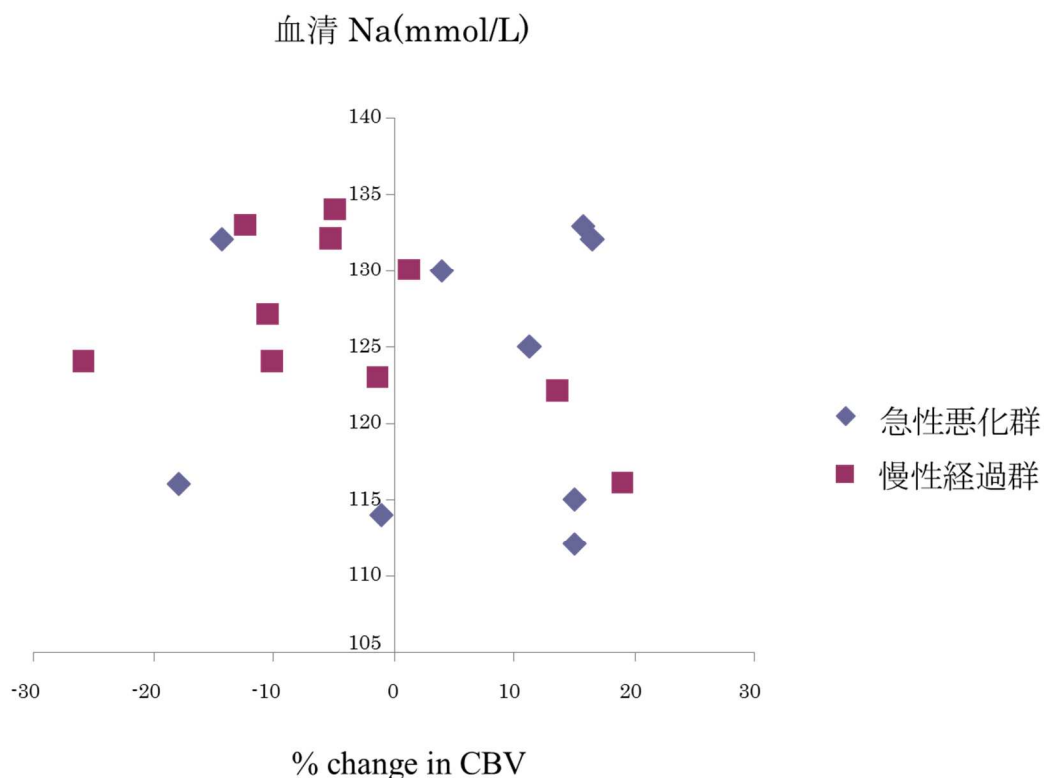
前述したように感染症や手術などのストレス負荷後、低 Na 血症が顕在化した
 10 症例(急性悪化群)と、慢性の経過中に低 Na 血症を見いだされた 15 例(慢性経
 過群)の 2 群に分けて対比した (表 4)。急性悪化群の発見時の血清 Na 濃度は
 123.4 ± 8.2 mmol/L、慢性経過群の血清 Na 濃度は 127 ± 5.4 mmol/L であった。
 両群間に血漿 ACTH 濃度、血漿アルドステロン濃度、血漿レニン活性、血清コ
 ルチゾール濃度に有意な差違はみられなかった。

表 4. 高齢下垂体前葉機能低下症における急性悪化群と慢性経過群の比較

	急性悪化群(n=10)	慢性経過群(n=15)	P value
血清 Na (mmol/L)	123.4 ± 8.2	127.0 ± 5.4	0.19
血清 K (mmol/L)	4.0 ± 0.63	4.1 ± 0.48	0.63
尿浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	477.4 ± 160.0	453.2 ± 165.8	0.74
血漿浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	262.9 ± 25.3	264.1 ± 14.2	0.75
血漿 AVP (pg/mL)	2.1 ± 1.5	2.4 ± 3.2	0.76
血漿レニン活性 (ng/mL/hr)	2.2 ± 4.9	0.39 ± 0.37	0.32
血漿アルドステロン (pg/mL)	28.8 ± 21.9	64.9 ± 57.3	0.054
血漿 ACTH (pg/mL)	13.7 ± 9.1	17.9 ± 16.5	0.47
血清コルチゾール (µg/dL)	4.6 ± 2.4	3.5 ± 2.9	0.32

図2は低Na血症を呈した高齢者下垂体前葉機能低下症患者における入院時の循環血液量の相対的变化を示した。その分布は2群間で大きな相違が認められた。急性悪化群では入院時の循環血液量は9例中6例で増加し、減少したと考えられる症例は僅か3例だけであった。これに対して、慢性経過群では10例中7例で入院時循環血液量は減少していたが、3例のみ増加する分布を示した。しかし、2群間の分布に統計学的有意差を認めなかった(χ^2 検定、 $p=0.12$)。

図2. 低Na血症をきたした高齢者下垂体前葉機能低下症における入院時の循環血液量の変化



[B]くも膜下出血における低 Na 血症の病態の検討

B-2. 方法

I. 対象

対象は 2010 年から 2014 年までに自治医科大学附属さいたま医療センターで急性くも膜下出血と診断された 19 例(男性 10 例、女性 9 例)で、年齢は 37-80 歳(63.0 ± 3.0 歳、平均値 \pm 標準誤差)であった。これらの患者の入院時、低 Na 血症発現時、回復期まで血清電解質、尿量、尿中電解質、体液調節ホルモン、輸液量、循環血液量の変化を測定した。すべての患者は頭部 CT を施行され当院脳神経外科医師によりくも膜下出血と診断された。入院日数は 10-136 日、平均 53.3 ± 38.0 日であった。重症度は Hunt と Kosinik 分類では平均で grade II-III/V、世界脳神経外科連合(WFSN)による分類は平均で grade II-III/V、CT 所見による Fisher 分類では平均で group 3/4 であった。手術が必要もしくは適応と判断された症例は 15 例であり、診断後に手術を施行した。また動脈瘤破裂部位は前大脳動脈が 2 例、中大脳動脈が最も多く 11 例、内頸-後交通動脈が 4 例、指摘できなかつたものが 2 例あった。

血液検査では血清 Na 濃度、血清クレアチニン濃度、血清 BUN 濃度は入院第 7 病日まで毎日測定し、血漿 ACTH 濃度、血清コルチゾール濃度は第 1 病日、血漿 AVP 濃度、血清 atrial natriuretic peptide (ANP)濃度、血清 brain

natriuretic peptide (BNP)濃度、血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度は第1、3、5、7、14日を基本に採血を行った。

また、尿量は蓄尿が可能な限り第14病日まで毎日測定をおこなった。24時間の輸液量、飲水量も毎日測定を行った。投与水分量は輸液と飲水量を合計したものであり、水分バランスは投与水分量と尿量の差から算定した。また輸液内容は脳神経外科医師により以下のプロトコールで行われた。急性期の輸液は第1病日から第3病日にかけて等張電解質輸液剤を中心に、第4病日以降は高カロリー輸液剤と等張電解質輸液剤を併用した。低Na血症をきたした症例は脳神経外科医の判断により等張電解質輸液剤 500-1000mL、もしくは高カロリー輸液剤に塩化ナトリウム 2g の追加を行った。

本研究ではくも膜下出血にみられる低Na血症を集積して、低Na血症の発現とその発生機序についての解析を行った。

本研究は自治医科大学の倫理委員会で臨床研究(許可番号 臨 10-16)として許可され、書面にてすべての患者からインフォームドコンセントを行った上で行った。

II. 測定

血液は EDTA-2Na を含む採血管に採取し 4°C で 3,000 回転/分で 15 分遠心し、

上清は保存チューブに分注し測定に供するまで -80°C で凍結保存した。

血漿 AVP 濃度、血漿 ACTH 濃度、血漿レニン活性、血清コルチゾール濃度、血漿・尿浸透圧は前述の方法で測定した。また血清 BNP 濃度、ANP 濃度は CLEIA 法で測定した。基準値は、血清 BNP 濃度では ≤ 43 pg/mL、血清 ANP 濃度では ≤ 18.4 pg/mL であった。

統計

すべての測定値は平均値 \pm 標準誤差で示した。データは Student's t test、分類データは χ^2 検定で分析した。P 値は 0.05 未満で有意差ありとした。

B-3. 結果

くも膜下出血で入院時の血清 Na 濃度は 139.1 ± 0.5 mmol/L であり、17 例で基準値内であった。血漿 AVP 濃度は 112.6 ± 75.3 pg/mL であった。血漿 ACTH 濃度は 120.6 ± 34.5 pg/mL、コルチゾール濃度は 31.3 ± 3.3 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。入院中に低 Na 血症をきたした症例(低 Na 血症群)は 19 例中 14 例(74%)で、入院後 1-20 (7.6 ± 5.7)日に出現し、血清 Na 濃度は 133.0 ± 1.1 mmol/L であった。低 Na 血症をきたした日数では第 3 病日まで 14 例中 3 例(22%)、第 4-7 病日は 3 例(22%)、第 8 病日以降は 8 例(57%)であった。また 130 mmol/L 未満の重度の低 Na 血症をきたしたものは 19 例中 4 例(21%)であった。くも膜下出血の重症

度と低 Na 血症の発症には関連はみられなかった。また、出血部位と低 Na 血症の発症には関連はみられなかった。

急性期の輸液量は平均 3.5 L/日であった。高張食塩水を使用した症例は皆無であった。血清 Na 濃度が正常であった症例 (Na 正常群)のうち 2 例は経過を通して血清 Na 濃度 150 mmol/L 以上の高 Na 血症を呈した。

表 5 はくも膜下出血による入院時の血液生化学、ホルモン検査成績、輸液量と尿量を示した。血清電解質、ホルモン値には低 Na 血症群と Na 正常群に差違はみられなかった。投与水分量は両群で差がなかったが、第 14 病日までの蓄尿合計量は Na 正常群において有意に少なかった。

表 5. くも膜下出血で入院中に低 Na 血症を発症した群(低 Na 血症群)と Na 正常群の比較

	低 Na 血症群(n=14)	Na 正常群(n=5)	P value
手術未施行症例数	2	2	0.27
血清 Na (mmol/L)	138.8 ± 0.6	139.2 ± 0.7	0.68
血清尿酸 (mg/dL)	3.7 ± 0.8	3.6 ± 0.8	0.92
血漿浸透圧 (mOsm/kgH ₂ O)	288.0 ± 2.9	288 ± 1.0	0.97
血漿 AVP (pg/mL)	100.8 ± 63.5	45.5 ± 33.4	0.74
血清 ANP (pg/mL)	69.6 ± 14.2	80.6 ± 46.7	0.76
血清 BNP (pg/mL)	65.7 ± 22.4	132.5 ± 93.7	0.31
血漿レニン活性 (ng/mL/hr)	1.6 ± 1.1	0.9 ± 0.6	0.76
血漿アルドステロン (pg/mL)	120.4 ± 16.2	60.8 ± 19.7	0.11
血漿 ACTH (pg/mL)	110.7 ± 40.6	160.3 ± 64.2	0.58
血清 コルチゾール (µg/dL)	32.1 ± 3.6	28.3 ± 4.2	0.62
投与水分総量 (mL/第 1-14 日)	50,118 ± 3,166	43,097 ± 9,627	0.37
蓄尿総量 (mL/第 1-14 日)	45,786 ± 2,938	29,664 ± 4,443	0.01

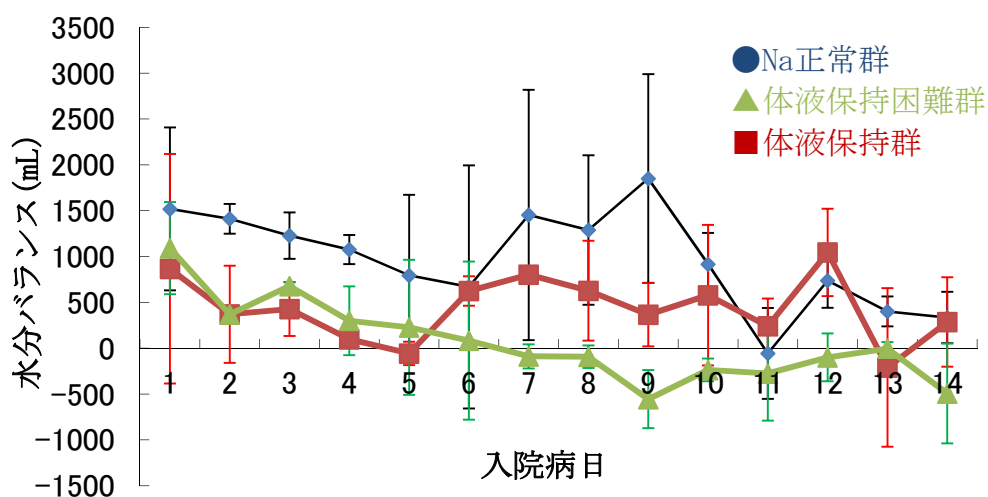
低 Na 血症群は、さらに入院時に比べて 5%以上の体重減少がみられた体液保持困難例と、それ以外の体液保持例の 2 群に分けられた。表 6 に体液保持困難群と体液保持群の各指標の比較を示す。低 Na 血症をきたした際、体液保持困難群は体重が 3.0 ± 0.5 kg 減少、血漿レニン活性 7.5 ± 4.3 ng/mL/hr、血清尿酸濃度 2.5 ± 0.9 mg/dL、血漿 AVP 濃度 12.3 ± 5.5 pg/mL であった。体液保持群では低 Na 血症発現時体重変化が 3.1 ± 2.2 kg、血漿レニン活性 0.6 ± 0.1 ng/mL/hr、血清尿酸濃度 2.0 ± 0.2 mg/dL、血漿 AVP 濃度 2.7 ± 0.8 pg/mL であった。2 群間では体重変化と尿酸濃度に有意な差がみられた。

表 6. 低 Na 血症をきたした際の体液保持困難群と体液保持群の所見の比較

	体液保持困難群(n=5)	体液保持群(n=9)	P value
体重の変化 (kg)	-3.0 ± 0.5	+3.1 ± 2.2	0.027
血清 Na (mmol/L)	133.0 ± 1.7	132.6 ± 1.5	0.86
血清尿酸 (mg/dL)	2.5 ± 0.9	2.0 ± 0.2	0.039
血清クレアチニン (mg/dl)	0.59 ± 0.2	0.48 ± 0.04	0.55
血漿 AVP (pg/mL)	12.3 ± 5.5	2.7 ± 0.8	0.23
血清 ANP (pg/mL)	44.8 ± 19.0	72.6 ± 10.7	0.2
血清 BNP (pg/mL)	35.4 ± 28.6	165.5 ± 71.6	0.29
血漿レニン活性 (ng/mL/hr)	7.5 ± 4.3	0.6 ± 0.1	0.21
血漿アルドステロン (pg/mL)	117.3 ± 32.9	37.2 ± 6.9	0.097
投与水分総量 (mL/第 1-14 日)	45,423 ± 8,241	52,726 ± 2,020	0.44
蓄尿総量 (mL/第 1-14 日)	44,520 ± 7,387	46,489 ± 2,547	0.76

水分投与量、蓄尿量から求めた水分バランスを Na 正常群、低 Na 血症を示す体液保持困難群、低 Na 血症の体液保持群の 3 群で示した(図 6)。Na 正常群では経過を通して正のバランス、体液保持困難群では入院後より徐々に減少し第 7 病日から負のバランス、体液保持群では第 5 病日まで減少傾向となるがその後も正のバランスであった。体液保持困難群は明らかな体重減少に加え、口腔内乾燥、皮膚のツルゴール低下など脱水を示唆する所見が存在したにもかかわらず尿量の減少がみられず、中枢性塩類喪失症候群(CSWS)の可能性が示唆された。一方、体液保持群は著明な浮腫はみられず、AVP 不適切分泌症候群(SIADH)と推測した。

図 6. くも膜下出血発症後の水分バランスの推移



4. 考察

今回の研究の前半では、低 Na 血症が高齢で診断された下垂体前葉機能低下症の患者に高頻度に見いだされることを明らかにした。血清 Na 濃度が 135 mmol/L 未満の低 Na 血症は 31 例中 25 例(80.6%)に認められた。厚生労働省間脳下垂体機能障害に関する研究班が 1996 年にまとめた下垂体前葉機能低下症の 930 例(4-88 歳)では、低 Na 血症はわずか 1.1%出現したに過ぎない。下垂体前葉機能低下症における低 Na 血症がいかに高齢者に特異的に認められるか明確となった。Foppiani ら¹⁵⁾は、新たに診断された高齢の下垂体前葉機能低下症患者において血清 Na 濃度 116 mmol/L 未満で、症状を伴う低 Na 血症をきたした症例が 13%であったと報告した。また Diederich ら¹⁶⁾は、下垂体前葉機能低下症において 130 mmol/L 未満の重度の低 Na 血症をきたす症例のうち高齢者が 64.3%を占めると報告した。若年者においては下垂体機能低下症が診断されるとき、成長ホルモンや性腺ホルモン分泌不全に伴う症状が顕著となる。図 1 に示したが、厚生労働省班研究で集積した全年齢における下垂体前葉ホルモンの分泌障害は本研究における高齢者の場合と同様で ACTH が最も障害されており、両者は頻度において有意な差はなかった。私たちは、以前の報告で続発性副腎不全(下垂体前葉機能低下症)における低 Na 血症の発現が高齢者において若年者や中年者と比較して明らかに高いことを報告した²⁾。加えて、続発性副腎不全に

における診断時の血清 Na 濃度が年齢と有意な逆相関を示す²⁾。この変化が下垂体・副腎系の障害に強く関連することが示されたが、他の要因も高齢者下垂体前葉機能低下症の低 Na 血症に関わる可能性は否定できない。

今回の研究では、高齢者の低 Na 血症をきたした群で血漿 AVP 濃度は Na 正常群と比較して低血漿浸透圧にも関わらず相対的に高かった。この所見は私たちの過去の報告や他の報告と同様の結果と考えられる^{1, 2, 17, 18, 19)}。グルココルチコイド欠乏ラットにおいて、低血漿浸透圧にも関わらず AVP mRNA の発現や AVP の分泌は抑制されていない²⁰⁾。血清コルチゾール濃度は低 Na 血症の有無にかかわらず低値であるが、血漿 AVP 濃度は低 Na 血症群で相対的に高値であった。分泌亢進した AVP は下垂体前葉機能低下症における水利尿不全と低 Na 血症に関わると考えられる。ハイドロコルチゾンを補充することにより、AVP の分泌亢進が治まり、水利尿不全が正常化する^{2, 21-24)}。また、AVP の分泌は加齢の影響もうける。私たちの研究室では浸透圧性および非浸透圧性 AVP 分泌は若年者に比し高齢者で有意に増加することを示した²⁵⁾。このように高齢者の下垂体前葉機能低下症では、コルチゾールの分泌不全とともに加齢によって視床下部・下垂体系からの AVP の分泌亢進が引き起こされることが推測された。

今回の研究における低 Na 血症の急性悪化群では、9 例中 6 例で循環血液量が増加していたことから、AVP の分泌増加により水利尿不全が起こり、体液貯留

傾向になったことが示唆された。この病態は SIADH に類似しているが、下垂体前葉機能低下症ではコルチゾールの分泌不全があり SIADH の定義からは除外される。これに対して慢性経過群では 10 例中 7 例で循環血液量が減少していたが、低 Na 血症の発症機序は不明である。図 2 で、低 Na 血症出現時と改善時の 2 ポイントの Ht 値の変化より循環血液量の相対的変化率を算出しているが、循環血液量を実測しておらず、上記急性悪化群の仮説が適切か、後者の低 Na 血症の発症機序は何か、今後さらなる検討が必要である。

高齢者の下垂体前葉機能低下症では厚生労働省班研究の全国調査症例と比較して貧血が多く見られた (45.2% vs. 1.1%)。過去の報告でも下垂体機能低下症において貧血がみられることは報告されている¹⁵⁾。貧血が起こる機序は完全には解明されていないが、副腎皮質や甲状腺機能低下が関与することが推察される。事実、ヒドロコルチゾンやチロキシンの補充により貧血が改善することは明らかである²⁶⁾。したがって骨髄の造血機能に内分泌ホルモンの作用がかかわることは必須といえる。今回の研究対象は 62 歳以上の高齢者であり、加齢による影響も考えられた。

後半のくも膜下出血では、血清 Na 濃度が 135 mmol/L 以下の低 Na 血症を起こした症例は 19 例中 14 例(74%)で、Na 濃度 135 mmol/L 未満の症例は 11 例(57.9%)であった。くも膜下出血後に血清 Na 濃度 135 mmol/L 未満の低 Na 血

症をきたす頻度は、以前の報告^{3,6)}では 49-59% であり、これらと比較すると私たちの研究では同様であった。また 130 mmol/L 未満の重度の低 Na 血症をきたした症例は 19 例中 4 例(21%)であり、これらもほぼ同様であった。

くも膜下出血発症後低 Na 血症発現までの日数は 7.6 ± 5.7 日、第 8 病日以降に低 Na 血症をきたした症例は 14 例中 8 例(57%)にのぼった。発症や手術後比較的早期に低 Na 血症を起こすという以前の報告とは違っていた。低 Na 血症の発症とくも膜下出血の重症度や出血部位^{27,28)}について関連が指摘されているが、私たちの研究では関連はみられなかった。

低 Na 血症をきたした症例は低 Na 血症発現時の体重減少率から体液保持困難群と体液保持群に分類した。体液保持困難群では、尿量は減少しておらず水分バランスは負に傾き、循環血液量が減少する CSWS に相当するものと推測された。体液保持群では、明らかな浮腫や脱水がなく SIADH に相当する可能性が考えられた。

くも膜下出血に続発する低 Na 血症には、水利尿不全を主体とする SIADH と腎性 Na 喪失を伴い体液量の減少を認める CSWS の 2 病型が混在すると考えられる。前者の SIADH では、不適切に分泌亢進する AVP が腎での水吸収を増加し、輸液管理によるくも膜下出血患者に体液貯留から希釈性低 Na 血症を惹起する。これに対して、後者の CSWS では腎性に Na 排泄が増加して体液の保持が

拙劣となり、循環血液量減少を伴う低 Na 血症を引き起こす。本研究では尿中 Na 濃度や循環血液量の測定が行えなかったため、上記 2 病態の直接証明には至っておらず今後の研究課題である。

5. 結論

本研究では、2 つの疾患における低 Na 血症の病態を検討し、細胞外液量と Na 含有量との関係を解析した。高齢者の下垂体前葉機能低下症では低 Na 血症が本症発見の契機となること、その病態は低 Na 血症発現期には希釈性低 Na 血症が、慢性経過となると Na 喪失性変化も加味された低 Na 血症に変容していくことを明らかとした。

くも膜下出血の患者では、発症後 74%に低 Na 血症を認めた。その内容は 36%が体液保持困難な CSWS、64%が体液保持可能な SIADH と考えられた。しかし、くも膜下出血後、この 2 病態への発展に関わる病態生理の相違は未解明であり、今後さらなる研究が必要と考えられる。

引用文献

1. Ishikawa S, Saito T, Fukagawa A, Higashiyama M, Nakamura T, Kusaka I, Nagasaka S, Honda K, Saito T. Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate arginine vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 1665-1671, 2001
2. Yatagai T, Kusaka I, Nakamura T, Nagasaka S, Honda K, Ishibashi S, Ishikawa S. Close association of severe hyponatremia with exaggerated release of arginine vasopressin in elderly subjects with secondary adrenal insufficiency. *Eur J Endocrinol* 148: 221-226, 2003
3. Kao L, Al-Lawati Z, Vavao J, Steinberg GK, Katznelson L. Prevalence and clinical demographics of cerebral salt wasting in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Pituitary* 12(4): 347-351, 2009
4. Singh S, Bohn D, Carlotti AP, Cusimano M, Rutka JT, Halperin ML. Cerebral salt wasting: truths, fallacies, theories, and challenges. *Crit Care Med* 30(11): 2575-2579, 2002
5. Carlotti AP, Bohn D, Rutka JT, Singh S, Berry WA, Sharman A, Cusimano M, Halperin ML. A method to estimate urinary electrolyte excretion in patients at risk for developing cerebral salt wasting. *J Neurosurg* 95: 420, 2001
6. Hannon MJ, Behan LA, O'Brien MM, Tormey W, Ball SG, Javadpour M, Sherlock M, Thompson CJ. Hyponatremia following mild/moderate subarachnoid hemorrhage is due to SIAD and glucocorticoid deficiency and not cerebral salt wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 99(1): 291-298, 2014

7. Diringer M, Ladenson PW, Stern BJ, Schleimer J, Hanley DF. Plasma atrial natriuretic factor and subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 19(9): 1119-1124, 1988
8. Kurokawa Y, Uede T, Ishiguro M, Honda O, Honmou O, Kato T, Wanibuchi M. Pathogenesis of hyponatremia following subarachnoid hemorrhage due to ruptured cerebral aneurysm. *Surg Neurol* 46(5): 500-507; discussion 507-508, 1996
9. Wijdicks EF, Vermeulen M, Hijdra A, van Gijn J. Hyponatremia and cerebral infarction in patients with ruptured intracranial aneurysms: is fluid restriction harmful? *Ann Neurol* 17(2): 137-140, 1985
10. Isotani E, Suzuki R, Tomita K, Hokari M, Monma S, Marumo F, Hirakawa K. Alterations in plasma concentrations of natriuretic peptides and antidiuretic hormone after subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 25(11): 2198-2203, 1994
11. Palmer BF. Hyponatraemia in a neurosurgical patient: Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion versus cerebral salt wasting. *Nephrol Dial Transplant* 15(2): 262-268, 2000
12. Berendes E, Walter M, Cullen P, Prien T, Van Aken H, Horsthemke J, Schulte M, von Wild K, Scherer R. Secretion of brain natriuretic peptide in patients with aneurysmal subarachnoid haemorrhage. *Lancet* 349(9047): 245-249, 1997
13. Tsushima T. Actual conditions of hypopituitarism in our country. Research Committee of the Ministry of Health, Labor and Welfare: 61-64, 1996

14. Ishikawa S, Saito T, Kaneko K, Okada K, Kuzuya T. Hyponatremia responsive to fludrocortisone acetate in elderly patients after head injury. *Ann Intern Med* 106: 187-191, 1987
15. Foppiani L, Ruelle A, Bandelloni R, Quilici P, Del Monte P. Hypopituitarism in the elderly: multifaceted clinical and biochemical presentation. *Current Aging Sci* 1: 42-50, 2008
16. Diederich S, Franzen NF, Bahr V, Oelkers W. Severe hyponatremia due to hypopituitarism with adrenal insufficiency: report on 28 cases. *Eur J Endocrinol* 148: 609-617, 2003
17. Ishikawa S, Schrier RW. Pathophysiological roles of arginine vasopressin and aquaporin-2 in impaired water excretion. *Clin Endocrinol (Oxf)* 58: 1-17, 2003
18. Chanson P. Severe hyponatremia as a frequent revealing sign of hypopituitarism after 60 years of age. *Eur J Endocrinol* 149: 177-178, 2003
19. Faustini-Fustini M, Anagni M. Beyond Semantics: Defining hyponatremia in secondary adrenal insufficiency. *J Endocrinol Invest* 29: 267-269, 2006
20. Saito T, Ishikawa S, Ando F, Higashiyama M, Nagasaka S, Sasaki S. Vasopressin-dependent upregulation of aquaporin-2 gene expression in glucocorticoid-deficient rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 279(3): F502-508, 2000
21. Amhed AB, George BC, Gonzalez-auvert T, Dingman JF. Increased plasma arginine vasopressin in clinical adrenocortical insufficiency and its inhibition of glucocorticoids. *J Clin Invest* 46: 111-123, 1967

22. Ishikawa S, Fujisawa G, Tuboi Y, Okada K, Kuzuya T, Saito T. Role of antidiuretic hormone in hyponatremia in patients with isolated adrenocorticotrophic hormone deficiency. *Endocrinol Jpn* 38: 325-330, 1991
23. Kamoi K, Tamura T, Tanaka K, Ishibashi M, Yamaji T. Hyponatremia and osmoregulation of thirst and vasopressin secretion in patients with adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 77: 1584-1588, 1993
24. Slessor A. Studies concerning the mechanism of water retention in Addison's disease and in hypopituitarism. *J Clin Endocrinol* 11: 700-723, 1951
25. Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G, Tuboi Y, Sakuma N, Okada K, Saito T. Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J* 43: 101-108, 1996
26. Nishioka H, Haraoka J. Hypopituitarism and anemia: effect of replacement therapy with hydrocortisone and/or levothyroxine. *J Endocrinol Invest* 28(6): 528-533, 2005
27. Mather HM, Ang V, Jenkins JS. Vasopressin in plasma and CSF of patients with subarachnoid haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44(3): 216-219, 1981
28. Tsubokawa T, Kurita H, Kaneko N, Iino N, Shiokawa Y. Clinical significance of natriuretic peptides in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *No To Shinkei* 55(11): 953-960, 2003