

氏名	あさの ともこ 浅野 智子
学位の種類	博士 (医学)
学位記番号	甲第 494 号
学位授与年月日	平成 27 年 3 月 18 日
学位授与の要件	自治医科大学学位規定第 4 条第 2 項該当
学位論文名	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
論文審査委員	(委員長) 教授 武藤 重明 (委員) 教授 渡辺 英寿 講師 高柳 友紀

論文内容の要旨

1 研究目的

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。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、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。

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。

2 研究方法

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

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(70.7±1.0 歳、平均値±標準誤差)で、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 年に全国集計した同症 930 例の成績と比較検討した。また下垂体前葉機能低下症 31 例を血清 Na135 mmol/L 未満の 25 例(低 Na 血症群)と Na 正常群 6 例の 2 群に分け、血清 Na 値、血漿浸透圧、尿浸透圧、ホルモン値を比較した。さらに、低 Na 血症群を発症様式から、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、慢性の経過中に発見された症例(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 値の関係についても解析した。

B. くも膜下出血における低 Na 血症の病態の検討

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(63.0±3.0 歳、平均値±標準誤差)で、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、体液調節ホルモン、輸液量、循環血液量の変化を測定した。また経過中に低 Na 血症をきたした症例のうち、体液保持困難例と体液保持例に 2 群化し、血液生化学、ホルモン検査成績、輸液量と尿量を比較検討した。

3 研究成果

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

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%)で低血糖が認められた。また感染症の併発も 25%と高頻度でみられた。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(4-88 歳)の全年齢の臨床症候の評価では低 Na 血症、貧血は極めて少なかった。また下垂体前葉機能低下症患者の障害ホルモンは、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。

低 Na 血症群と Na 正常群の比較では、低 Na 血症群が低血漿浸透圧にも関わらず血漿 AVP 濃度は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であった。

急性悪化群と慢性経過群の比較では、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はみられなかった。これらの 2 群で入院時の循環血液量の相対的変化を比較したところ、急性悪化群では循環血液量は 9 例中 6 例で増加したのに対し、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。

B. くも膜下出血における低 Na 血症の病態の検討

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。低 Na 血症をきたした症例(低 Na 血症群)は 19 例中 14 例で、入院後 1-20 (7.6 ± 5.7)日に出現し、血清 Na 値は 133.0 ± 1.1 mmol/L であった。急性期の輸液は等張電解質輸液剤を中心に使用し、平均 3.5 L/日であった。経過中の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。

低 Na 血症群のうち、入院時からの 5%以上の体重減少の有無によって体液保持困難群と体液保持群に分類した。体液保持困難群は体重が 3.0 ± 0.5 kg 減少し、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 血症発現時の体重の変化が 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 群間では体重の変化と尿酸濃度に有意差がみられた。

水分バランスは、Na 正常群は経過を通して正のバランス、体液保持困難群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となった。体液保持困難群は明らかな体重減少や口腔乾燥、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)の可能性が考えられた。体液保持群は明らかな浮腫や脱水がなく、AVP 不適切分泌症候群(SIADH)と考えられた。

4 考察

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

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。本研究では低 Na 血症は 31 例中 25 例(80.6%)に認められ、全年齢における低 Na 血症 1.1%と比較すると明らかに頻度が高かった。

高齢者の低 Na 血症群で血漿 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く、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によって Na 血症に関わると考えられた。

急性悪化群では、増強した AVP 分泌により水利尿不全が惹起されたことが示唆された。これに対して慢性経過群では循環血液量の減少が示唆された。不適切な AVP 分泌亢進に続いて腎での Na 排泄亢進がかかわる可能性がある。この 2 群間に ACTH 濃度、レニン活性、副腎皮質ホルモンに差違がみられず、慢性経過群の低 Na 血症の機序の解明にはさらなる研究が必要である。

B. くも膜下出血における低 Na 血症の病態の検討

低 Na 血症を起こした症例は 19 例中 14 例(74%)であった。体液保持困難群は、循環血液量が減少する CSWS に相当するものと考えられた。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 が腎での水再吸収を増加し、輸液管理による体液貯留から希釈性低 Na 血症を惹起する。これに対し、後者の CSWS では腎性 Na 排泄が増加し体液量が減少する低 Na 血症を引き起こす。この場合 AVP の分泌は体液量減少により合目的に亢進するものと考えられる。くも膜下出血後に体液調節異常は高頻度に出現するが、上述した 2 病型への進展の病態は明らかではなく、今後の課題である。

5 結論

本研究は、2つの疾患の低 Na 血症の病態を検討し、細胞外液量と Na 含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、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、さらなる研究が必要である。

論文審査の結果の要旨

申請者の所属する教室では、長年にわたり低 Na 血症の病態や治療法に関する臨床研究や基礎研究を精力的に行っている。申請者は、本研究で「高齢下垂体前葉機能低下症」と「くも膜下出血」における低 Na 血症を取り上げ、低 Na 血症の臨床徴候や特徴、発症機序を検討し、以下の結果を得た。2 部構成となっている。

1) 62 歳以上の高齢下垂体前葉機能低下症では、厚労省研究班の報告(4-82 歳)と大きく異なり、高率に低 Na 血症を合併していた。障害ホルモンは ACTH が最も多かった。低 Na 血症群と Na 正常群との比較では、血漿浸透圧が低 Na 血症群で有意に低かったが、血漿 AVP 濃度に有意差がないことから、低 Na 血症群は非浸透圧刺激によって AVP が分泌されていることが考えられた。低 Na 血症群をさらに急性悪化群と慢性経過群に分けると、急性悪化群の多くは循環血液量が増

加していたのに対し、慢性経過群の多くは減少していた。低 Na 血症発症機序は、前者では AVP 分泌亢進による水利尿不全が考えられたが、後者では不明であった。

2) 急性くも膜下出血で入院した患者の多くは入院時血清 Na 濃度が正常で、その後低 Na 血症を発症する群 (低 Na 血症群) と、血清 Na 濃度が正常のまま持続する群 (Na 正常群) に分けられた。低 Na 血症群は、第 14 病日までの累積蓄尿量が Na 正常群に比べ有意に増加していた。低 Na 血症群を、入院時からの 5% 以上の体重減少の有無によって、さらに体液保持困難群と体液保持群の 2 群に細分すると、第 14 病日までの累積蓄尿量に差はなかったが、水分バランス (投与水分量 - 尿量) は体液保持困難群で入院後負になったのに対し、体液保持群では正となった。以上より、体液保持困難群は中枢性塩類喪失症候群、体液保持群は AVP 不適切分泌症候群の可能性が示唆された。

本論文は、申請者らの教室の低 Na 血症の病態解明に関するこれまでの知見をさらに発展させたもので、臨床的に極めて重要である。本論文の前半部分は *Endocrine Journal* 誌に掲載済みであるが、後半部分は症例数が少なく、データも不足しており、今後の研究の発展が望まれる。一方、審査の結果、研究方法の記載や研究成果の解析と考察などに問題のあることが判明し、申請者に再検討を求めた。必要な訂正を加えることを条件として、審査委員全員一致で合格と判定した。なお、訂正部分の確認は審査委員長に一任され、後日適切な訂正が行われたことが確認された。

最終試験の結果の要旨

申請者は、研究背景、目的、結果、考察をわかりやすく説明し、本研究の全体像を提示した。発表を通して、申請者の研究者としての素養や真摯な姿勢が伝わってきた。質疑応答では、審査委員の質問を良く理解し適切に答え、本研究のもつ問題点や限界も理解していると判断された。本論文の後半部分は、新しい知見が含まれているものの、データが不足しており、今後の研究の発展が期待された。一方、研究成果の解析や解釈に関して理解不足の点がみられた。その他、字句の誤りや用語の不適切な使用なども多く指摘された。審査委員から指摘された諸点に従って、論文も適切に改訂された。以上より、審査委員全員一致で合格と判断された。