

分泌はそれぞれmodeが異なることが明らかになりそのメカニズムの一部を明らかにできた。ヒトプロラクチン分泌細胞では正常細胞にTRH刺激を行った際のmodeが再現され、その機構についての詳細を明らかにした。

21) CLIA法を用いた多嚢胞性卵巣症候群における高LHの判定基準の設定

血中ゴナドトロピン濃度の測定は、放射性同位元素を用いない複数の測定系が主流になり、測定系間の相違が問題となっている。多嚢胞性卵巣症候群(PCOS)の診断にはLH値が重要であるが、多くの測定系では明確な判定基準がないのが現状である。今回の研究では、国内で広く用いられている化学発光免疫測定法(CLIA法)のアーキテクト(アボットジャパン)による高LHの基準値を検討した。正常月経周期女性87例(LH/FSHについては85例)、PCOS症例66例のLH、FSH濃度をアーキテクトで測定した。まず、正常月経周期女性のLH、LH/FSH比の平均値+1標準偏差から基準値候補を算出し、診断における感度、特異度を検討して基準値を設定した。測定値は対数正規分布をとり、LH 7.0 mIU/ml、LH/FSH比 1.0 を基準値候補とした。PCOS診断におけるLH7.0 mIU/ml、LH/FSH比1.0の感度は60.6%、77.3%、特異度は55.6%、66.7%と高い率を示した。この結果から、PCOSの診断における高LHの基準値として、アーキテクトを用いた場合には、LH値 ≥ 7.0 mIU/mLかつLH/FSH比 ≥ 1.0 が妥当であると考えられた。

22) 間脳下垂体疾患データベースの基本集計

間脳下垂体機能障害患者の現状と長期予後把握するために、間脳下垂体疾患データベースの登録が開始されて3年が経過した。これまでの登録症例について、登録時の患者背景、主要症候、合併症、ホルモン等検査

値、治療方法、生活状況、およびこれらの変数の横断的な関連、一般集団との生活状況の比較、および一部縦断的な検討を行った。間脳下垂体疾患の予後を前向きに長期間追跡する研究は、わが国では過去に例が無い。登録開始から3年間で320例が登録され、本研究では、患者の生活状況を一般集団と比較するために、厚生労働省の国民生活基礎調査と同等の5項目について検討を進めている。この結果を用いて、今後生命予後のみならず、健康余命やQOL等に関する評価が可能となるようさらに症例の蓄積を進める。

IV. 分担研究報告書

高齢者の下垂体前葉機能低下症と低ナトリウム血症の診断応用

研究分担者 石川 三衛 自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科
研究協力者 浅野 智子 自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科
齊藤 智之 自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科

研究要旨: 今回の研究では高齢者の下垂体前葉機能低下症の特徴を明らかにするため、当センターで過去12年間に新たに発見された高齢者の下垂体前葉機能低下症26例を全年齢に分布する同症の集計と症状、所見、検査成績、病因、欠損ホルモンについて比較検討した。高齢で発見の契機は感染症などストレス負荷後の低ナトリウム(Na)血症が多く、ストレス負荷後発見時の血清Naは112~142 mmol/l(平均128.8 mmol/l、11例)に分布し、低Na血症自体は計22例(84.6%)に認められた。全年齢での低Na血症は1.1%であり高齢者できわめて高頻度であった。欠損ホルモンの分布は両者の間に大きな差異はみられず80%以上でACTH分泌不全がみられた。私たちの続発性副腎機能低下症41例の過去の解析では、低Na血症発現の高齢者においてバゾプレシン分泌亢進を認め、発症年齢と血清Na濃度の間には負の相関が得られた。高齢者で感染症、ストレス後にみられる低Na血症では、下垂体前葉機能低下症の鑑別が肝要である。

A. 研究目的

高齢で発見される下垂体前葉機能低下症は、症状・所見に乏しく、診断までに時間を要することが多い¹⁾。今回の研究では、高齢者における下垂体前葉機能低下症の発見の契機となった症状・所見、障害ホルモン、病因、合併症等を全年齢のそれらと対比し、その特徴を解析した。また、下垂体前葉機能低下症の発症様式により血清Na値や循環血液量などの変化に差異があるかを検討して、高齢者の臨床的特徴を明らかにし電解質異常の診断的有用性について考察した。

B. 研究方法

対象は過去12年間に自治医科大学付属病院及びさいたま医療センターで新たに発見された63歳以上の下垂体前葉機能低下症患者26例(男性15例、女性11例)で年齢は63-78歳(平均69.5歳)であった。これらの症例に

ついて発見の契機、臨床症状・所見、検査成績、病因、障害ホルモン、合併症について、厚生労働省特定疾患間脳下垂体調査研究班で集計された全年齢の同症症例(全930例、年齢4-88歳)²⁾と比較検討した。また、高齢者の発症様式から感染症など急性のストレス負荷後に顕在化した群(11例)と慢性の経過中で発見された群(15例)の2群にわけて、入院時の循環血液量の変化と血清Na値の関係についても解析した。

C. 研究結果

63歳以上の下垂体前葉機能低下症患者における発見の契機となった症状は、食欲不振15例(57.6%)、意識障害8例(30.7%)、全身倦怠感6例(23%)、筋力低下・脱力4例(15.3%)であった。また、受診時に認められた症状でも同様の傾向が認められ、食欲不振20例(76.9%)、全身倦怠感8例(30.7%)、意識障

害8例(30.7%)、悪心・嘔吐5例(19.2%)であった。高齢者の臨床的特徴では低Na血症が84.6%(全年齢1.1%)、貧血69.2%(全年齢1.1%)、低血糖42.3%と高頻度で、全年齢における同症の臨床的特徴と明らかな相違がみられた(表1)。とくに低Na血症の発現は副腎皮質機能不全に深くかかわることが示唆された。発症様式として感染症などのストレス負荷後に本症が発見されるものが多いのに対して、慢性経過中に見出された症例では診断までに数ヶ月から数年に及んだものと想定された。

障害ホルモンの分布では、高齢者ではACTHの障害が96%に及んだが、その他のホルモンの障害では全年齢のそれと大きな差異は認められなかった。病因は、63歳以上の症例では、大部分(65.3%)は特発性のもので、下垂体腫瘍による例は4例、また妊娠・分娩に絡んだ例は見当たらなかった。

図1は、急性ストレス負荷後に顕在化した群と、慢性経過中に発見された2群における入院時の血清Na値を示した。血清Na値はそれぞれ 128.8 ± 8.8 mmol/l、 129.0 ± 6.7 mmol/lと同等の分布を示し、2群間に差を認めなかった。また、循環血液量の変化と血清Na値の分布を検討した(図2)。循環血液量の変化(%change in CBV)は、入院時と退院時のヘマトクリット(Ht)の差異から計算した。 $\%change\ in\ CBV = (Ht_2 - Ht_1) / Ht_2 \times 100 (\%)$ 。急性ストレス後に顕在化した群では、入院時循環血液量が相対的に増加傾向を示す例が大部分を占めた。これに対して、慢性経過群では循環血液量の増加傾向は見られずむしろ減少傾向を示す例が目立った。

D. 考察

63歳以上の下垂体前葉機能低下症患者に

おける発見の契機となった症状は、食欲不振、意識障害、全身倦怠感等の非特異的なものが多い。これらの症状は副腎不全に起因するものと考えられるが、高齢者特有の不定愁訴としてとらえられることが多く、診断が遅れる一因となっている¹⁾³⁾。障害ホルモンにおいて高齢者に特異的な傾向はなかったが高齢者ではACTH単独欠損症が多くみられた。病因として多かったのは特発性であるが、特発性の原因としては、自己免疫性下垂体炎の割合が高いことが想定される。臨床的特徴では、全年齢に比して、高齢者では低Na血症と貧血の割合が有意に高かった。貧血はコルチゾール欠乏に伴う造血能の低下に起因すると考えられ、同時に数ヶ月にわたってコルチゾール欠乏状態が持続していたことが示唆される。

下垂体前葉機能低下症における低Na血症の発現には下垂体副腎系の障害に伴うAVPの分泌亢進が深く関与することが明らかである。私たちは、続発性副腎皮質機能低下症41例において、低Na血症は高齢者ほど著しく、また血清Na値と年齢の間には負の相関を認めた⁴⁾。血漿AVP値は高齢者の下垂体前葉機能低下症では低血漿浸透圧にかかわらず抑制されない⁴⁾。今回の検討では、急性ストレス後に顕在化した症例ではAVP分泌亢進による水利尿不全に引き続く希釈性低Na血症の存在が想定された。これに対して、慢性経過群では、AVP分泌亢進に加えて経過中に食事摂取量の減退、尿中Na排泄亢進など2次的要因が加わって、希釈性低Na血症の病態が修飾されていたものと推察された。

E. 結論

1. 高齢者の下垂体前葉機能低下症は、非特異的な症状と、低Na血症、低血糖で発見

される例が多く、これらはACTH分泌不全に伴う続発性の副腎皮質機能低下によるものと考えられる。

2. 下垂体前葉機能低下症における低Na血症には下垂体副腎系の障害に伴うAVPの分泌亢進が深く関与する。
3. 高齢者の低Na血症では下垂体前葉機能低下症を念頭に置いて解析することが重要である。

文献

- 1) Tayal SC, Bansal SK, Chadha DK: Hypopituitarism: A difficult diagnosis in elderly people but worth a search. Age Ageing. 23:320-322, 1994.
- 2) 對馬敏夫: わが国における下垂体前葉機能低下症の実態について. 厚生省特定疾患間脳下垂体機能障害調査研究班(班長: 入江 実)平成7年度総括研究事業報告書, p61-64, 1996.
- 3) Ishikawa S, Saito T, Fukagawa A, Higashiyama M, Nakamura T, Kusaka I, Nagasaka S, Honda T, 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.

- 4) 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

図1. 下垂体前葉機能低下症の発症様式の差異による血清Na値

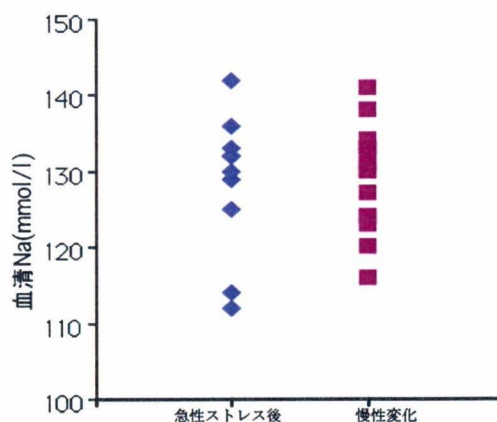
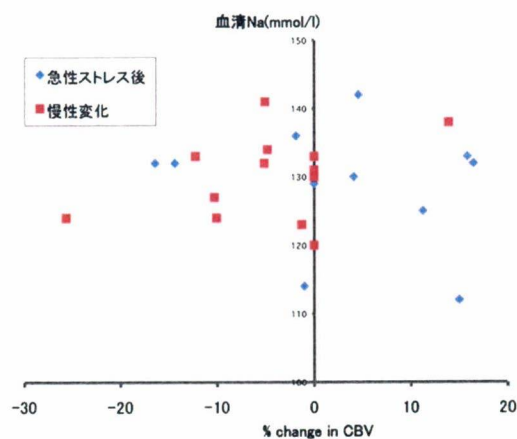


表1. 高齢者と全年齢における下垂体前葉機能低下症の臨床的特徴

	臨床的特徴			
	自検例	全年齢	自検例	全年齢
低血Na症	84.6%	1.1%	橋本病 7.6%	1.7%
貧血	69.2%	1.1%	狭心症 7.6%	1.95%
低血糖	42.3%	不明	脳梗塞 3.8%	3.3%
感染症	35.2%	不明	知能障害 0%	3.1%
肝障害	34.6%	6.9%	成長障害 0%	9.1%
糖尿病	26.9%	5.2%	悪性腫瘍 0%	1.6%
高血圧	23.0%	4.6%	運動障害 0%	1.5%
腎障害	19.2%	1.5%	心筋梗塞 0%	1.0%
高脂血症	15.3%	9.7%	脳出血 0%	0.4%
肥満	7.6%	17.7%	その他 5%	1.0%

図2. 下垂体前葉機能低下症における循環血液量の変化と血清Na値



プロテオーム解析を用いたリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の 診断マーカー開発

研究代表者	大磯ユタカ	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
研究協力者	梶村 益久	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
	岩間信太郎	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
	鈴木 陽之	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学
	有馬 寛	名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学

研究要旨: リンパ球性漏斗下垂体後葉炎(LINH)は中枢性尿崩症を特有な症候とする疾患で自己免疫機序が考えられている。確定診断には生検が必要であるが侵襲的であるため実施が困難なため誤診も多く、非侵襲的な診断方法の確立が望まれている。我々は血清を用いた非侵襲的なLINHの診断マーカーの開発に向けて、高い解析能を有しかつハイスループットな蛋白質分離同定が可能である液体クロマトグラフィー(LC)とタンデム質量分析計(tandem mass spectrometry: MS/MS)が結合したLC-MS/MS装置を用いたプロテオーム解析手法の開発について検討し、自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法を開発した。本方法を用いてLINH患者で特異的に認められる下垂体由来タンパクをいくつか見出しており、本法はLINHの自己抗原解析に非常に有効なツールであると考えられる。

A. 研究目的

リンパ球性下垂体炎(lymphocytic hypophysitis, LYH)は、視床下部漏斗部や下垂体にリンパ球や形質細胞が浸潤する自己免疫性の慢性炎症性疾患である。LYHは下垂体前葉に病変部が存在するリンパ球性下垂体前葉炎(lymphocytic adenohypophysitis, LAH)、下垂体茎または下垂体後葉に病変部が存在するリンパ球性漏斗下垂体後葉炎(lymphocytic infundibuloneurohypophysitis, LINH)、及び前葉と後葉の両方に病変が存在するリンパ球性汎下垂体炎(lymphocytic panhypophysitis, LPH)とに分類される。リンパ球性漏斗下垂体後葉炎は1993年にImuraらによって報告された疾患で、近年MRIなどの画像検査の進歩に伴い報告例が増加し稀な疾患でないことが知られてきたが、その診断は困難な場合

があり十分な注意を要する。つまり、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の診断基準は、多飲、多尿といった尿崩症の症候と、中枢性尿崩症に合致する内分泌検査所見および画像検査で特徴的な所見が認められた場合に疑い例となり、確定診断には前葉炎と同様に生検が必要であり、胚細胞腫、ラトケ嚢胞、肉芽腫疾患との鑑別が困難な場合がある。実際の臨床において生検は侵襲的であるため実施が困難な場合が多く実施されることが少ないため、たとえばLINHが下垂体腫瘍と誤診され不必要な手術を施行されてしまう症例も少なくなく、診断のための有用な非侵襲的な検査方法の開発が強く望まれている。現在、LYHの自己抗原候補としてGH(Kobayashi et al., Takao, Hashimoto et al.)、 α -enolase(Crock et al.), pituitary gland-specific factors 1a

(PGSF1a)及びPGSF2 蛋白 (Tanaka, Tatsumi, Amino et al.)、secretogranin II (Bensing et al.)、chromosome 14 open reading frame 166 と絨毛膜性 somatomammotrophin (Lupi et al.) の7つが報告されている。また抗原は確定されていないがNishiki, KatoらはLAHの患者13人中6人、LINHの患者12人中1人に患者血清と反応する68-, 49-, 43-kDaの下垂体蛋白が認められたと報告している。しかし、たとえば α -enolaseはLYH症例の41%で認められる一方、下垂体腺腫で46%、他の自己免疫疾患で20%、健常者でも4%に認められ、現時点でどの自己抗原も診断マーカーとして有用ではない。

本研究の目的は、高い解析能を有しハイスループットで大規模な蛋白質分離同定が可能であるプロテオーム解析を用いてLINHの病態に関与する病因自己抗原分子を同定し、血清を用いた非侵襲的な診断マーカーを開発することである。

B. 研究方法

(1) リンパ球性漏斗下垂体後葉炎およびその類似疾患患者の基本データ収集

a. 患者血清および生検検体の収集

名古屋大学医学部附属病院および関連病院において、本研究のための血清収集について倫理委員会の承認を得て収集した。

b. リンパ球性漏斗下垂体後葉炎の臨床診断 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

間脳下垂体機能障害に関する調査研究班
平成14年後 総括・分担研究報告書(p141-143), 2003

「自己免疫性視床下部下垂体炎の診断と治療の手引き」に準じ診断する。

c. 提供者に対する説明および同意の取得

d. 診療情報のデータベース化

匿名であるが臨床所見との連結が必要なので連結可能匿名化する。

(倫理面への配慮)

目的はリンパ球性漏斗下垂体後葉炎の有用な診断検査法の開発であることを説明し、また本研究に参加しないことによって受ける被害はないことも説明した。個人情報の保護に配慮することを説明した。また、匿名で本研究の成果として学会や論文にて発表する可能性があるが、個人を特定できる内容の発表にはならないことを説明した。以上についてのインフォームド・コンセントを得た場合、血液の提供を受けた。

(2) プロテオーム解析

a. 下垂体ライセートの作成

ヒト下垂体またはラット下垂体 lysate を作成。

b. 患者及び健常人血清から IgG の精製

c. 免疫沈降

下垂体ライセート、精製した IgG、及びプロテイン A (または G) セファロースビーズを調整し、下垂体抗原蛋白と IgG との抗原抗体反応物を免疫沈降した。

d. 下垂体抗原蛋白の溶出及びショットガン LC-MS/MS

免疫沈降された抗原抗体反応物より自己抗原蛋白を溶出し、溶出された全ての自己抗原蛋白をショットガンで還元アルキル化、脱塩、トリプシン処理し、液体クロマトグラフィー (LC) とタンデム質量分析計 (tandem mass spectrometry: MS/MS) が結合した LC-MS/MS 質量分析装置を用い解析し、得られた質量分析スペクトラムをデータベース解析、Mascot 解析等を用いアミノ酸配列、蛋白を同定した。

e. LINH患者特異的下垂体自己抗原の検索
LINH患者及び健常者血清を用いて同定出来た下垂体自己抗原候補蛋白を、患者特異的蛋白、または患者と健常者の両方で認められる蛋白などと分類、整理した。またSwiss-Protデータベースなどを用いて蛋白機能などを解析した。

C. 研究結果

方法で述べた自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法で、新規下垂体自己抗原蛋白をいくつか同定できた。その1例を下の図1、図2に示す。

免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法で患者#1(Pt#1)から230個の蛋白が同定された(図3)。図3のベン図に示すように患者3人で認められ健常者では認められない蛋白は17個同定された(図3)。これらの蛋白がLINH特異的下垂体自己抗原蛋白で診断マーカーの候補と考えられるが、その中には、小胞の輸送、細胞接着に関わるものや、転写因子などが含まれていた。また詳細は示さないが本方法で、既にLYHで報告されている抗GH抗体などが健常人と患者とで認められ過去報告されている自己抗原も同定されていることが確認された。

D. 結論

病因下垂体自己抗原の探索の方法として自己抗体を用いた免疫沈降-ショットガンLC-MS/MS法を開発した。

本法を用いた解析は過去報告されておらず最も広範囲で網羅的なLINHの下垂体自己抗

原のプロテオーム解析であると考えられ、LINHで既に報告されているペプチドの他に新規自己抗原候補をいくつか同定することが出来た。この方法はLINHの自己抗原解析に非常に有用な方法だと考えられた。

今後、自己抗原候補の中から有効な診断マーカー、また病態を反映するようなバイオマーカーを開発するためには、臨床検体を収集し大規模な検証実験が必要であると考えられた。

今後本研究をさらに展開し間脳下垂体機能障害調査研究班横断的研究として

「自己免疫機序による視床下部下垂体疾患の病態解析と診断法の開発」という研究テーマを提案した。目的は本研究で示した共通したプロテオーム解析の手法を用いてリンパ球性下垂体炎の他、自己免疫機序が関与していると考えられているACTH単独欠損症などの下垂体ホルモン単独欠損症の自己抗原を同定し、バイオマーカーを探索することである。具体的には私どもはすでに名古屋大学医学部において「自己免疫性視床下部下垂体炎の自己抗原の同定、及び自己抗体測定法の開発」で倫理委員会の承認を得て検体の収集を施行しているが、今後、当班会議での公的な研究として研究計画の変更・追加申請し、各班員の先生の施設においても当研究班の横断的研究「自己免疫機序による視床下部下垂体疾患の病態解析と診断法の開発」(案)に倫理委員会の承認を得たうえで当研究室にリンパ球性下垂体炎及び下垂体ホルモン単独欠損症等の血清検体の提供していただき共同研究をすすめていきたいと考えている。

図1-A, B. LINH患者で特異的に同定された蛋白の質量分析スペクトル結果の一例

図1-A

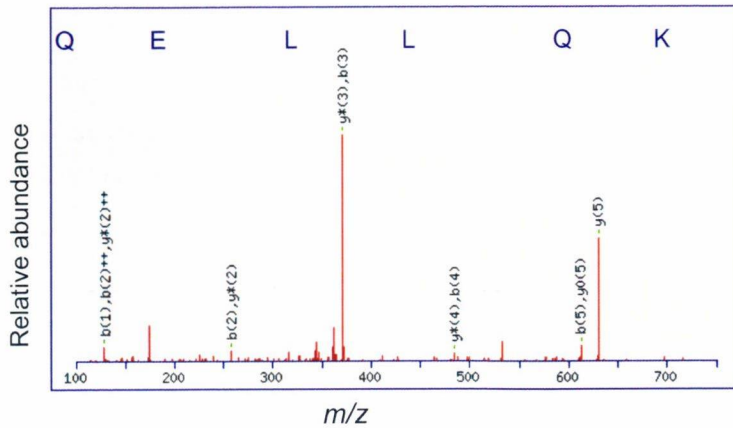


図1-B

Monoisotopic mass of neutral peptide Mr(calc): 757.4334
 Ions Score: 34 Expect: 0.0048
 Matches (Bold Red): 12/50 fragment ions using 17 most intense peaks

#	b	b ⁺⁺	b*	b ^{*++}	b ⁰	b ⁰⁺⁺	Seq.	y	y ⁺⁺	y*	y ^{*++}	y ⁰	y ⁰⁺⁺	#
1	129.0659	65.0366	112.0393	56.5233			Q							6
2	258.1084	129.5579	241.0819	121.0446	240.0979	120.5526	E	630.3821	315.6947	613.3556	307.1814	612.3715	306.6894	5
3	371.1925	186.0999	354.1660	177.5866	353.1819	177.0946	L	501.3395	251.1734	484.3130	242.6601			4
4	484.2766	242.6419	467.2500	234.1287	466.2660	233.6366	L	388.2554	194.6314	371.2289	186.1181			3
5	612.3352	306.6712	595.3086	298.1579	594.3246	297.6659	Q	275.1714	138.0893	258.1448	129.5761			2
6							K	147.1128	74.0600	130.0863	65.5468			1

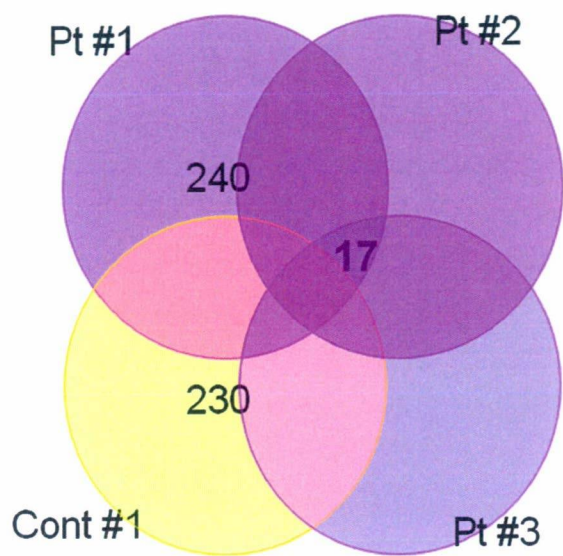
図2. 図1で得られたアミノ酸配列からマスコット解析を用い蛋白質の同定

Matched peptides shown in Bold Red

```

1 MNFLRGMVGG QSAGPQHTEA ETIQKLCDRV ASSTLLDDRR NAVRALKSLS
51 KKYRLEVGIQ AMEHLIHVLQ TDRSDSEIIG YALDTLYNII SNEEEEEVEE
101 NSTRQSEDLG SQFTEIFIKQ QENVTLTLLSL LEEFDFHVRW PGVKLLTSL
151 KQLGPQVQVI ILVSPMGVSR LMDLLADSRE VIRNDGVLLL QALTRSNGAI
201 QKIVAFENAF ERLLDIISEE GNSDGGIVVE DCLILLQNL KNNNSNQNF
251 KEGSYIQRMK PWFVEGDENS GWSAQKVTNL HMLQLVRVL VSPTNPPGAT
301 SSCQKAMFQC GLLQQLCTIL MATGVPADIL TETINTVSEV IRGCQVNQDY
351 FASVNAPSNP PRPAIVVLLM SMVNERQPFV LRCAVLYCFQ CFLYKNQKGQ
401 GEIVSTLLPS TIDATGNSVS AGQLLCGLF STDSLNSWCA AVALAHALQE
451 NATQKEQLLR VQLATSIGNP PVSLLQQCTN ILSQGSKIQT RVGLLMLLCT
501 WLSNCPAIVT HFLHNSANVP FLTGQIAENL GEEQLVQGL CALLGISIY
551 FNDNSLESYM KEKQLQIEK RIGKENFIEK LGFISKHELY SRASQKQPN
601 FPSPEYMIFD HEFTKLVKEL EGVITKAIYK SSEEDKKEEE VKKTLEQHDN
651 IVTHYKNMIR EQDLQLEELR QQVSTLKCQN EQLQTAVTQQ VSQIQHKDQ
701 YNLKIQGLGK DNQHQGSYSE GAQMNGIQPE EIGRLREEIE ELKRNQELLQ
751 SQLTEKDSMI ENMKSSQTSQ TNEQSSAIVS ARDSEQVAEL KQELATLKSQ
801 LNSQSVEITK LQTEKQELLQ KTEAFKSVE VQGETETIIA TKTTDVEGRL
851 SALLQETKEL KNEIKALSEE RTAIKEQLDS SNSTIAILQT EKDKLELEIT
901 DSKKEQDDL VLLADQDQKI LSLKNKLDL GHPVEEDEL ESGDQEDED
951 ESEDPGKDLD HI
    
```

図3. プロテオーム解析を用いてLINH患者及び健常者において同定された下垂体自己抗原蛋白数



下垂体腫瘍術後に認められた下垂体後葉機能異常

研究分担者	柳瀬 敏彦	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科
研究協力者	蘆田 健二	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科
	明比 祐子	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科
	継 仁	福岡大学医学部脳神経外科
	井上 亨	福岡大学医学部脳神経外科

研究要旨:下垂体腫瘍術後に尿崩症(DI: Diabetes Insipidus)やADH不適切分泌症候群(SIADH: Syndrome of inadequate antidiuretic hormone)を経験する。その多くのものは一過性であるが、適切な対応が必要である。今回、下垂体腫瘍術後にDIとSIADHの経時的な交代性出現を認めた下垂体後葉機能障害の3症例を経験したので文献的考察を加え、今後の診療方針の検討を行った。症例1は48歳の女性。頭痛にてMRIを施行。出血を伴う下垂体腫瘍を指摘され、Hardy手術を施行された。術後に一過性のDIと術後7日目を底値に低Na血症を認めた。症例2は73歳の男性。結腸癌の手術前から低Na血症を認めていた。結腸癌の手術後に頭痛と複視が出現し、MRIにて下垂体腫瘍を指摘された。Hardy術後に一過性DIと術後8日目を底値に低Na血症の増悪を認めた。症例3は60歳の女性。頭痛と歩行障害にてMRIを施行し下垂体腫瘍と水頭症を指摘された。Hardy術後に一過性DIと術後9日目を底値に低Na血症を認めた。術後14日目には再度DIが出現し、検査にて中枢性DIと診断されDDAVPによる加療継続を必要とした。下垂体腫瘍術後のDIは術後2日目に、SIADHは術後7日目をピークに多く認めそのほとんどは一過性であるか、一部では永続的なDIとなる場合がある。下垂体腫瘍術後は前葉機能とともに後葉機能異常の出現に注意する。外科・内科治療移行期に起こりやすく、病態の認識とともにその治療には脳外科医、内科医の連携が必要である。

A. 研究目的

下垂体腫瘍術後にDI、SIADHの発症を経験するが、その多くのものは一過性であるため、病態の認識が必ずしも十分ではない。適切な対応を行わなければ重症化する場合もあり注意が必要である。今回、下垂体腫瘍術後にDIとSIADHの経時的な交代性出現を認めた後葉機能障害の症例を3例経験したので報告し、その病態、治療法について文献的考察ふまえながら検討を行った。

B. 症例呈示

【症例1】

48歳、女性。主訴は頭痛。家族歴、既往歴に特記事項を認めない。生活歴では、閉経は45歳。一日2合の日本酒の飲酒歴と一日20本、計23年間の喫煙歴を認めた。1999年に頭痛で近医脳神経外科を受診し頭部CTを施行された際には異常は指摘されなかった。2009年6月末頃より、頭痛の悪化を認めたために近医を受診した。頭部MRIを施行され、トルコ鞍～鞍上部にかけての一部出血性

病変が疑われる腫瘍性病変を指摘された。下垂体卒中を疑われて当院脳神経外科を紹介受診し、下垂体腫瘍術前の評価を目的に2009年8月31日に当科入院。理学所見では、身長156.7cm、体重37.9kg、BMI 15.43kg/m²とやや痩せ形。脈拍は66回/分、整で血圧は92/56mmHgであった。結膜に貧血、黄疸を認めず。甲状腺腫大はなし。胸部、腹部に異常所見を認めなかった。四肢に浮腫を認めず、神経学的検査所見にも特記事項を認めなかった。一般検査成績では、軽度の低蛋白血症を認める以外に電解質を含めて異常所見はなく、内分泌学的検査でも閉経後によると思われるゴナドトロピンの高値以外は特記事項は認めなかった。胸部レントゲンは心胸郭比、肺野とも異常を認めなかった。(図1)に手術前の頭部MRIを示す。拡大したトルコ鞍を認めトルコ鞍から鞍上部にかけて腫瘍性病変を認めた。その上方では視交叉が圧排され変形しており、また左ICA(内頸動脈)が腫瘍に取り囲まれ、腫瘍の左海綿静脈洞への進展も疑われた。T1強調画像(T1WI)にて低～等信号、T2強調画像(T2WI)にて等および高信号の混在パターンを認め、腫瘍上部にT1WIにて高信号、T2WIにてやや低信号を認め、出血性病変が疑われた。また、鞍内左側にもT1WI、T2WIにて高信号域を認め、同様に出血性病変が疑われた。手術前後の視床下部ホルモン負荷試験の結果を(図2)に示す。手術前後ともにLH、FSHの反応性の遅延傾向と手術後のGHの反応性の低下を認める以外には、著変を認めなかった。病理組織検査ではPearse's PAS染色にて嫌色素性の下垂体腺腫と診断され、免疫組織学的にLH、FSH、GH、PRL、TSH、ACTHに対する抗体では染色されず、null-cell型の下垂体腺腫と診断された。

【症例2】

73歳、男性。主訴は複視。家族歴、既往歴に特記事項を認めないが、日本酒1日2合の飲酒歴と一日20本、計53年間の喫煙歴を認めた。2009年6月17日に近医で上行結腸癌の手術を施行された。術前に血清Na128mEq/lの低Na血症を初めて指摘された。結腸癌手術後の入院中であったが6月21日、激しい頭痛を自覚し180/100 mmHgと血圧の上昇および複視の出現を同時に認めた。頭部CTおよびMRIにて梗塞を伴う下垂体腺腫を指摘され、それに起因する右眼外転神経麻痺による複視と考えられた。6月30日に血清Na117mEq/lと低Na血症の増悪を認めたため、1日9gのNaCl内服が開始され、7月6日の当院受診時には血清Na135mEq/lと改善傾向を認めた。下垂体腺腫に対する術前評価と低Na血症の精査加療目的で7月8日に当科入院。身長170.8cm、体重54.8kg、BMI 18.8kg/m²とやや痩せ形。脈拍は68回/分、整で血圧は136/70mmHgであった。意識は清明、瞳孔左右差を認めず、眼球運動は右眼球の外転障害を認めたが左眼には異常を認めなかった。その他神経学的所見に異常なく、脱水所見、また頸静脈怒張や浮腫など水分増多を疑わせる所見も認めなかった。一般検査成績では、Hb10.6g/dlの正球性正色素性貧血を認め、総蛋白6.6g/dl、アルブミン3.2g/dlの低蛋白および低アルブミン血症を認め、軽度の肝・胆道系酵素の上昇を認めた。当科入院時の血清Naは134mEq/lであり、前医より開始されたNaCl内服の効果により改善傾向を認めたが、血清K5.1mEq/lと高カリウム血症を認めた。なお総コレステロール、血糖は基準範囲内であった。血漿浸透圧は273mOsm/l、血清ADHは1.0pg/mlと抑制はされていないが、分泌上昇とも言い難い値であった。また、

血漿レニン活性、血清アルドステロンはやや低値であり、尿中コルチゾールは保たれているもDHEA-Sは正常低値であった。その他、甲状腺機能は正常でありBNPはやや高値であったがANPは正常であった。胸部レントゲンは、CTR 45%と心胸郭比の拡大は認めず、肺野に特記事項を認めなかった。(図3)に術前の頭部MRIと病理組織標本を示す。頭部MRIでは、トルコ鞍内に主として右側から海面静脈洞部にかけて辺縁が軽度高信号で内部が低信号を示す腫瘤性病変を認め造影による増強効果を認めず、その辺縁は増強パターンを示した。病理組織では、凝固壊死組織を認めヘモジデリンの散在を認め、梗塞に陥った下垂体腺腫の可能性が考えられた。手術前のCRH負荷試験(図4)にて血清コルチゾールは、遅延反応ながら頂値16.4mg/dlと比較的保たれていたが、ACTHの反応はやや低反応であり、潜在性の副腎皮質機能低下症による電解質異常を考え、入院後ヒドロコルチゾン10mg/dayの内服を開始した。術後のCRH負荷試験の検討でもACTHの反応性に変化は認めず、術後の下垂体前葉ホルモンの基礎値に特記事項は認めなかった。

【症例3】

60歳、女性。主訴は頭痛。既往歴、生活歴、家族歴に特記事項を認めない。2009年5月中旬頃より、歩行困難感が出現し徐々に増悪していた。2009年9月13日に自転車で転倒したために近医で頭部MRIが施行され、下垂体腫瘍と水頭症を指摘された。手術目的で当院に入院し9月23日に経鼻経蝶形骨洞腫瘍摘出術および右脳室ドレナージと内視鏡下第三脳室膜様物除去術を施行する予定となった。理学所見では、身長157.5cm、体重48.6kg、BMI19.6kg/m²とやや痩せ形。脈拍78回/分

で整、血圧は110/68mmHgであり、その他特記事項は認めなかった。一般検査所見では、Gilbert症候群と考えられる間接型優位のビリルビン上昇と高脂血症を認めた。内分泌学的検査では、LHに比してFSH基礎値の比較的高値を認めた。術前の視床下部ホルモン負荷試験(図5)は、CRH負荷試験のみ施行したが、ACTHおよびコルチゾールの反応性は保たれていた。手術前後の頭部MRIを(図6)に示す。トルコ鞍から鞍上部にかけて巨大な腫瘤性病変を認め、同時に側脳室の拡大を認めた。手術にてPAS染色にて嫌色素性の下垂体腺腫であり免疫組織学的にはFSH産生腫瘍と診断された。術後に施行した四者負荷試験(図5)では、ACTH、コルチゾールの反応は保たれ、PRLの反応も認めたが、TSHの反応消失、GHの反応消失、LH、FSHの遅延反応を認めた。

C. 症例の臨床経過

【症例1】の臨床経過を(図7)に示す。手術前には、電解質異常は認めなかった。9月7日に内視鏡下経蝶形骨洞下垂体腫瘍摘出術を施行した。手術前後の副腎皮質機能不全を予防するためにヒドロコルチゾン100mg/dayを手術日より使用した。術後に早朝空腹時の血清コルチゾールが保たれていることを確認したうえで漸減し、中止とした。手術翌日に尿比重の低下を伴う尿量の増加を認め、尿崩症と考えられた。夜間尿が多いためにデスマプレッシン(DDAVP: 1-deamino-8-D-arginine vasopressin)を使用した。術後2日目には軽快し中止とした。一方、手術後7日目よりは、低Na血症の出現を認めた。SIADHの出現を考え飲水制限を行うとともにNaClの内服を行った。術後8日目には、血清Na 119mEq/lと最低値となり、食欲不振、倦怠

感などの症状の出現を認めた。しかしながら、術後16日目には基準範囲までゆっくりと改善し、飲水制限やNaCl内服中止後も基準範囲で維持された。術後9日目に血漿浸透圧が低値時の血清ADHが抑制されていないことが確認され、低Na血症の原因は一過性のSIADHのためと診断した。

【症例2】の臨床経過を(図8)に示す。結腸癌の手術前から低Na血症を認めていた。前医にてSIADHが疑われ1日9gのNaCl内服を開始されており血清Naの改善とともに徐々に漸減されていた。当科入院時には1日3gのNaClを内服中であり、血清Na値は134mmol/lまで改善していた。当科入院時の採血や尿検査では、SIADHの診断基準である①低Na血症②低浸透圧血症③尿中Na排泄持続④高張尿⑤尿浸透圧>血清浸透圧の条件を満たしたが、⑥血漿ADHの相対的高値は血漿浸透圧が改善していることもあり確定出来なかった。ただ、除外診断としての浮腫や脱水はなく、レニン活性の上昇や腎機能低下もなかったことよりSIADHの存在も疑われた。一方、CRH負荷試験においてACTHとコルチゾールの反応性の低下を認めており、潜在性の中枢性副腎皮質機能低下の存在も疑われた。また、術前にヒドロコルチゾン10mg/dayの内服を開始したところ低Na血症および高K血症の改善を認め、NaClの内服を中止した後も血清Na値は保たれていた。9月7日に内視鏡下下垂体腫瘍摘出術が施行された。術後2日目よりDIを認めたためにDDAVPの点鼻を開始した。その後、DIの改善とともに術後5日目にDDAVPを中止した。また、ヒドロコルチゾンの補償は、CRHに対するACTHの反応は低下しているが血清コルチゾールおよび尿中コルチゾールが保たれており、ヒドロコルチゾン中止に

て倦怠感の出現も認めなかったことより7月30日に一旦中止とした。一方、術後4日目には血清Na値はヒドロコルチゾン内服中にもかかわらず低下傾向を認め、術後7日目には120mEq/lまで低下したためにSIADHによる低Na血症の増悪が主体と考えNaClの内服を再開し、飲水制限を行った。その後、徐々に血清Na値は改善し水制限やNaCl内服もない状態で基準低値で安定し、特に症状がないことを確認した。

【症例3】の臨床経過を(図9)に示す。術前の電解質は正常であった。2010年9月23日に内視鏡下下垂体腫瘍摘出術が施行された。術後1日目よりDIが出現したために夜間を中心にDDAVPを使用した。術後3日目にはDIは軽快したためにDDAVPは中止した。術後6日目に血清Na 134mEq/lと軽度の低Na血症を認め、術後のSIADHの出現を考え水制限とNaCl内服を開始した。しかしながら、術後9日目に血清Na 120mEq/lとさらに低Na血症の進行を認め、嘔気症状も認めた。この際の血漿浸透圧は240mOsm/lと十分に低値であり、この際のADHが抑制されていないことよりSIADHと考えられた。その後、血清Naは飲水制限とNaCl内服を継続することで改善し術後11日目には正常化した。また、術後20日目には治療なしでNaは基準値を維持された。一方で、その後に再度尿量増加の症状が出現したために5%高張食塩水負荷試験およびDDAVP負荷試験(表1)を施行し中枢性DIと診断しDDAVPを使用している。

D. 考察

下垂体腫瘍摘出術後に下垂体後葉の機能障害が生じること、また一般にADHの分泌障害は3つの時相で障害されると報告されている(図10)。最初の時相は、術後1-2日目の早

期であり、いわゆる axon shock といわれる。これは、手術操作により後葉の ADH 分泌障害が起こることに起因すると考えられている。これにより一過性の DI を生じるが、通常短期間で回復するものが多い。ただし、場合により術後 5 日目までの間、もしくは少数のものは術後 10 日目までの間に術後しばらくしてから生じることもあり注意が必要である。第 2 の時相は、術後 7 日目頃に現れる調節機構を外れた制御されない ADH の分泌である。これは、傷害された下垂体後葉組織から残存する ADH が漏出することにより生じると考えられている。一般的に低 Na 血症を生じることが多いが、軽症のものでは正 Na 血症で有りながら水分負荷がかかることで初めて低 Na 血症となるものもある。この低 Na 血症は術後 5-7 日目頃より出現し、術後 9 日目前後で底地となることが多く、術後 14 日目頃に正 Na 血症に復するものと考えられている。第 3 の時相は、下垂体後葉に蓄えられた ADH 分泌顆粒の枯渇により生じる。手術の侵襲の程度にもよるが、術後早期から術後 14 日目以降で発症し、永続的な DI をきたす。比較的発症頻度は低いものと考えられているが、不完全型 DI の存在を考えると、厳密な検査を行うことで診断されたり、水分負荷を行うことで顕性化するものが多数例ある可能性が考えられている。

Rudolf¹⁾によると、下垂体腫瘍術後には 75% 強の症例で電解質異常を生じることが報告されている。電解質異常の内訳は、術後早期の一過性尿崩症のみ生じる例が 38.5% で最も多く、次いで SIADH による一過性の低 Na 血症のみ認める例が 21.0% であり、一過性 DI に引き続き SIADH による低 Na 血症を認める例が 7% である。また、術後後期の永続する尿崩症は 18.1% で認めると報告されて

いる。術後の電解質異常の発生の予見に関しては、腫瘍の大きさは関係があるという報告もあるが関係ないとする報告もあり、一定の見解を得ていない。一方、若年者で比較的電解質異常が生じやすく、また非機能性下垂体腺腫よりも機能性下垂体腺腫の症例で起こりやすいことが報告されている。このことより、推測の範囲内ではあるがやはり手術操作による後葉機能障害であると考えられ、手術操作が難しい例、積極的な手術を行う症例などで発生する危険性が増すものと予想される。

術後の一過性 DI に対しては飲水を増量することで対応し、コントロールが不良であれば十分注意しながら DDAVP などを使用する。短期間で軽快する可能性が高く必要最小限で行うことが肝要である。また、術後の副腎皮質機能低下症があるとマスクされ、副腎皮質ホルモンを補充して初めて尿崩症が明らかになる、いわゆる occult DI もあると考えられ注意が必要である。SIADH が生じる際には、術後 5-7 日目頃より次第に水分バランスが正となり、低 Na 血症が生じてくることからある程度予測可能であり、予測することで飲水制限など適切な処置が容易にとれるものと期待される。一方、低 Na 血症に対して適切な処置がとられなければ、重症化することも考えられ、また予測されない事態で急速な補正を行うと橋中心髄鞘崩壊症 (CPM: central pontine myelinolysis) を生じる危険性もあり十分注意をする。また、一般的に術後の低 Na 血症では前葉機能障害、特に中枢性副腎皮質機能低下症によるものの可能性もあり、常に鑑別を頭に入れながら加療を行う必要がある。また、脳性塩類喪失症候群 (CSWS: cerebral salt wasting syndrome) や老人性鉱質コルチコイド反応性低 Na 血症 (MRHE: Mineralcorticoid Responsive Hyponatremia of

the Elderly) などの SIADH と鑑別を要する疾患があること、またそれらの疾患を基礎に持っている可能性も考慮する必要がある。

E. 結論

下垂体腫瘍手術後に SIADH と DI の経時的な交代性出現を認めた下垂体後葉機能異常の症例を経験し報告した。下垂体腫瘍術後は、前葉機能とともに後葉機能異常の出現にも注意が必要であると考えられた。また、この障害は術後の外科・内科治療移行期に起こることが多いと考えられチーム医療としての連携が必要であると考えられた。

F. 参考文献

1) Rudolf A., et al. J Neurosurg 2009

G. 健康危険情報

特になし

H. 研究発表

- 1) Nomura M, Sasano H, Okada Y, Watanabe T, Sakamoto S, Sakiyama Y, Sakamoto R, Abe I, Horiuchi T, Yanase T, Takayanagi R.: Adrenal failure caused by a retroperitoneal malignant mesothelioma. Intern Med. 2009;48:2109-14.
- 2) Min L, Yanase T, Tanaka T, Fan W, Nomura M, Kawate H, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H.: A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator and possesses metabolic effects with little impact on the prostate. Endocrinology. 150:5606-16, 2009
- 3) Matoba Y, Inoguchi T, Suzuki S, Nasu S, Hashimoto T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R.: Impact of metabolic

syndrome on the progression of Intima-Media Thickening in Japanese--a follow-up study. Diabetes Res Clin Pract. 86:e50-3, 2009.

- 4) Kim J, Yamamoto F, Gondo S, Yanase T, Mukai T, Maeda M.: 6-Deoxy-6-[131I] iodo-L-ascorbic acid for the in vivo study of ascorbate: autoradiography, biodistribution in normal and hypolipidemic rats, and in tumor-bearing nude mice. Biol Pharm Bull. 32:1906-11, 2009
- 5) Jääskeläinen M, Kyrölahti A, Anttonen M, Nishi Y, Yanase T, Secchiero P, Zauli G, Tapanainen JS, Heikinheimo M, Vaskivuo TE.: TRAIL pathway components and their putative role in granulosa cell apoptosis in the human ovary. Differentiation. 77:369-76, 2009
- 6) Yanase T, Fan W.: Modification of androgen receptor function by IGF-1 signaling implications in the mechanism of refractory prostate carcinoma. Vitam Horm. 80:649-66, 2009
- 7) Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A : Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. Int J Urol. 16:168-74, 2009
- 8) Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T, Giudice LC.: Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Mediates the Endocrine Disrupter Bisphenol A Inhibition of FSH-stimulated IGF-I, Aromatase and Estradiol in Human Granulosa Cells. Environ Health Perspect In press

I. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 症例1の手術前の頭部MRI

(a)冠状断(T1WI)、(b)矢状断(T1WI)、(c)冠状断(T2WI)、(d)矢状断(T2WI)、(e)冠状断(T1WI-造影)、(f)矢状断(T1WI-造影)。拡大したトルコ鞍とトルコ鞍から鞍上部にかけての腫瘍性病変を認める。T1WI:T1強調画像。T2WI:T2強調画像。

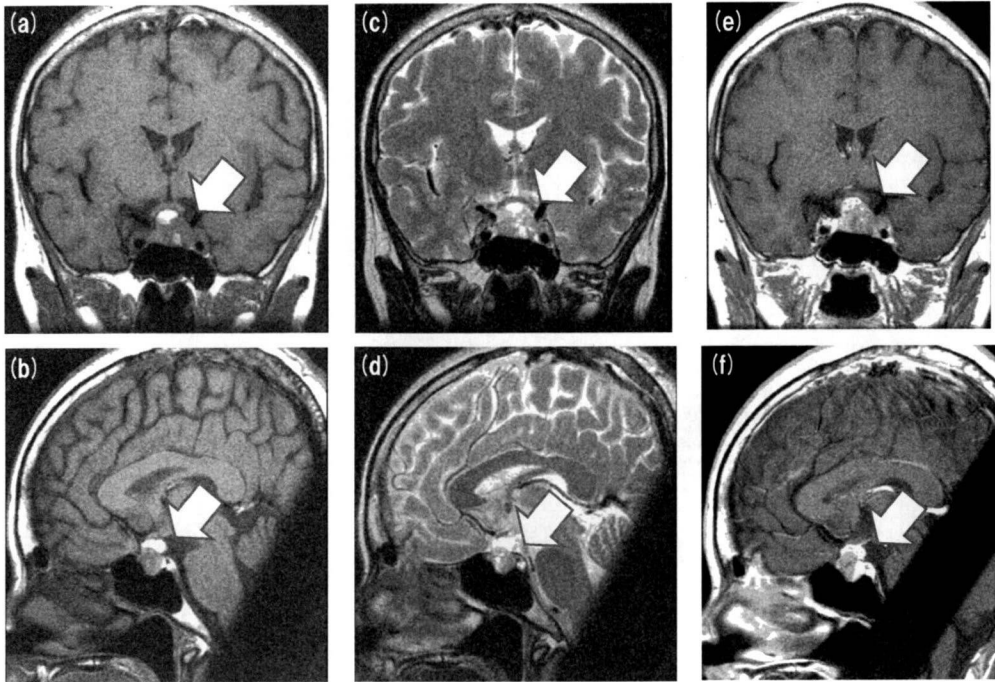


図2. 手術前後の視床下部ホルモン負荷試験成績

(a)CRH試験、(b)TRH試験、(c)GRH試験、(d)LH-RH試験の結果を示す。(術前を実線で、術後を破線で示している。)手術前後ともにLH、FSHの反応性の遅延傾向と手術後のGHの反応性の低下を認める。

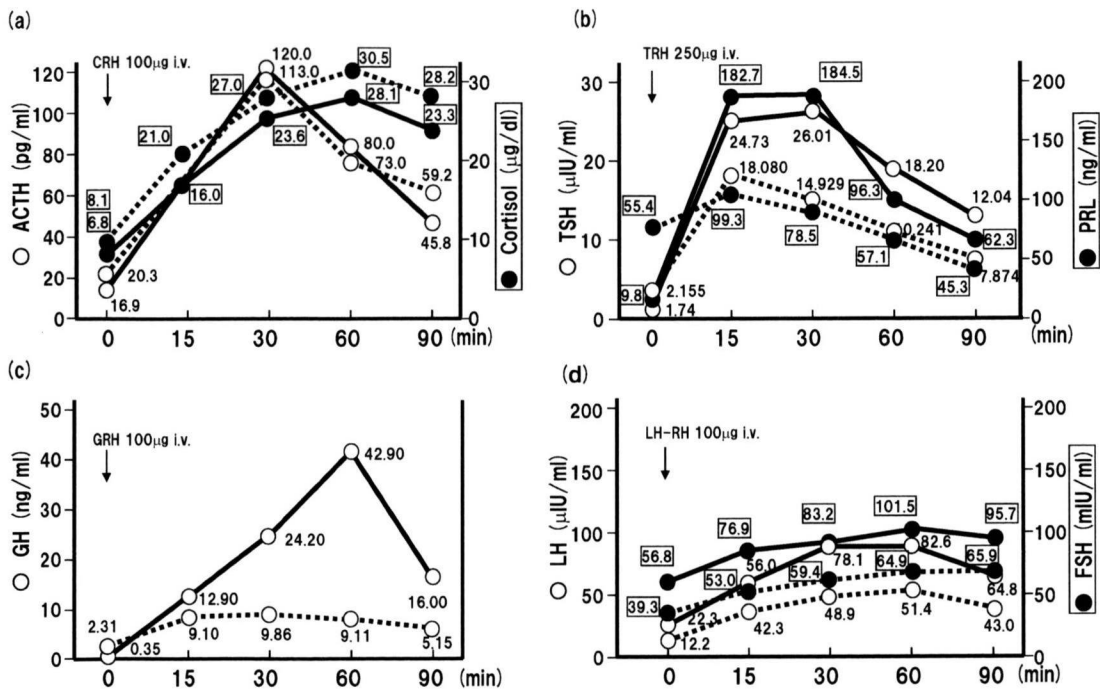


図3. 症例2の頭部MRIと病理組織標本

(a)-(d)頭部MRIでは、トルコ鞍内の主として右側から右海面静脈洞部に辺縁がやや高信号で内部低信号を示す腫瘍性病変を認める。腫瘍辺縁は造影増強効果を認めるが、腫瘍内部は造影増強効果を認めない。(e)-(g)病理組織では、凝固壊死組織を認めヘモジデリンの散在を認める。(e)弱拡大、(f)は(e*部)の強拡大、(g)は(e**部)の強拡大。

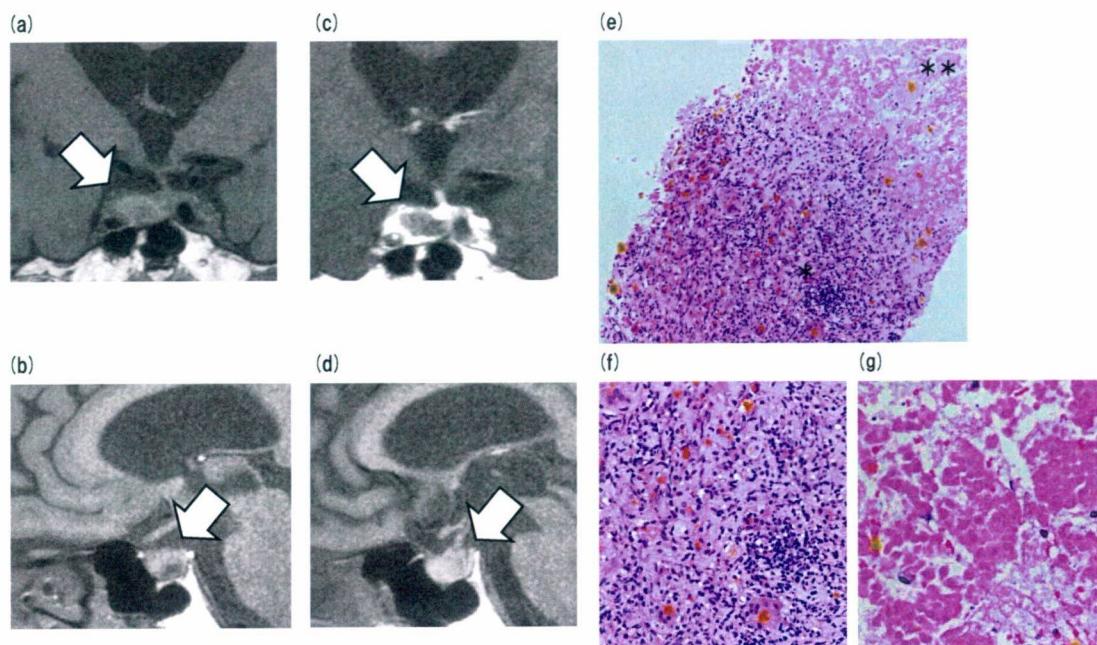
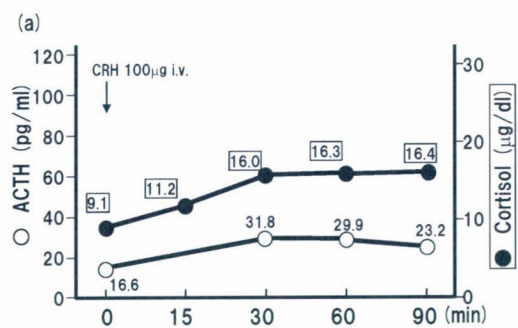


図4. 症例2の術前後のCRH負荷試験成績と手術後の内分泌学的検査所見

(a)術前のCRH負荷試験成績。(b)術後のCRH負荷試験成績。(c)術後の内分泌学的検査の基礎値。



(c)

TSH	2.723	mIU/ml
FT4	0.99	ng/dl
GH	0.71	ng/ml
IGF- I	139	ng/ml
LH	3.8	IU/ml
FSH	5.4	IU/ml
PRL	13.5	ng/ml

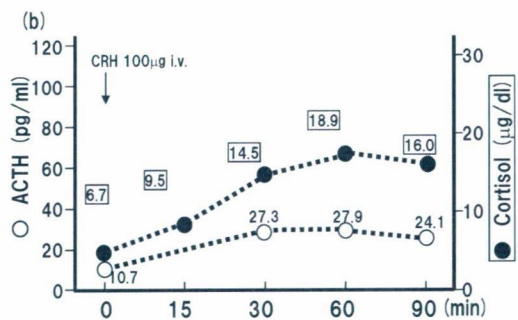


図5. 症例3の視床下部ホルモン負荷試験成績

(a) CRH試験、(b) TRH試験、(c) GRH試験、(d) LH-RH試験の結果を示す。(術前を実線で、術後を破線で示している。) 術前後のACTH、コルチゾールの反応は保たれている。術後は、PRLの反応は認めたが、TSHの反応消失、GHの反応消失、LH、FSH(基礎値高値)の遅延反応を認めた。

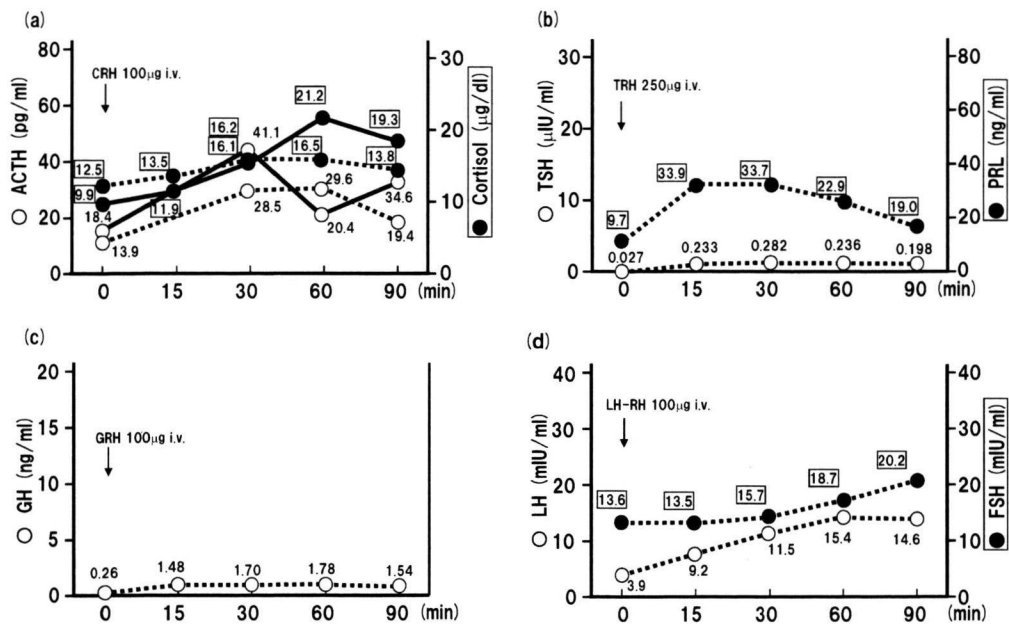


図6. 症例3の頭部MRI

(a) 冠状断(T1WI)、(b) 矢状断(T1WI)、(c) 冠状断(T2WI)、(d) 矢状断(T1WI-造影) <以上、手術前>、(e) 矢状断 <手術後> (T1WI)

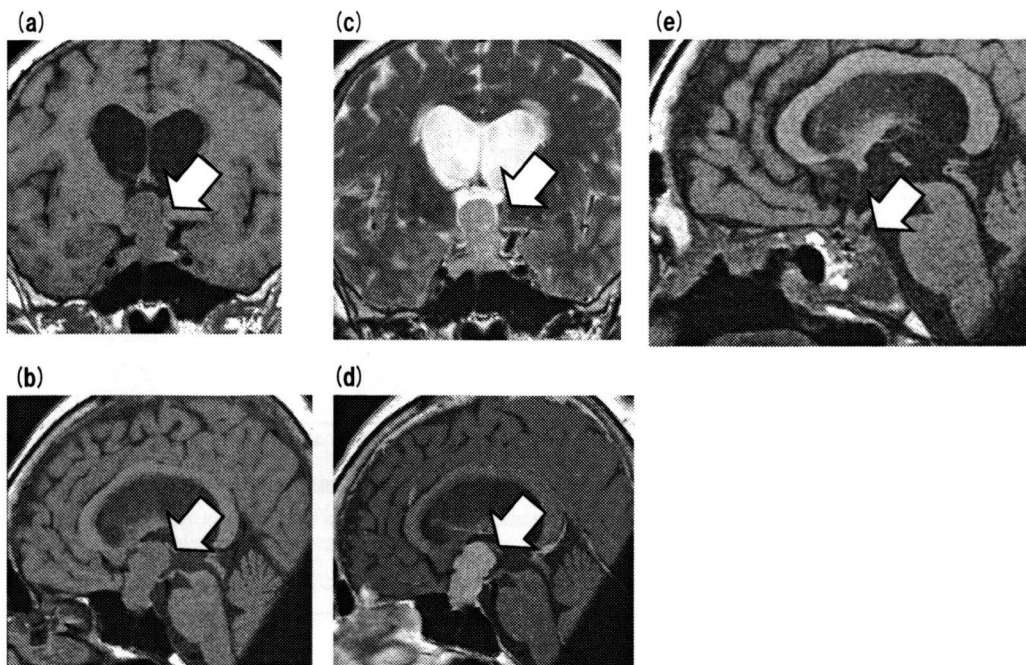


表1. 5%高張食塩水負荷試験とDDAVP負荷試験の検査成績

<5%高張食塩水負荷試験>					
Time (min)	0	30	60	90	120
血漿浸透圧 (mOsm/l)	280	-	295	-	318
ADH (pg/ml)	0.9	-	1.2	-	0.9
尿量 (ml/30min)	-	145	103	102	85
尿浸透圧 (mOsm/l)	104	87	105	136	160

<DDAVP負荷試験>			
DDAVP 10 μ g点鼻			
Time (min)	0	60	120
血漿浸透圧 (mOsm/l)	304	305	305
尿浸透圧 (mOsm/l)	160	267	418
尿量 (ml/30min)	85	40	21

図7. 症例1の臨床経過 術後に一過性のDIを認め、その後SIADHに伴う低Na血症を認めたが、その後軽快した。

Date (術後日数)	6/15	9/1	9/8 (1)	9/14 (7)	9/15 (8)	9/16 (9)	9/19 (12)	9/23 (16)	9/24 (17)	9/26 (19)	9/28 (20)
治療		9/7手術 Hydrocortisone (mg/day) 9/7~9/12 100 DDAVP 9/8~9/9			NaCl 4.5g/day	6.0g/day		4.5g/day			9/28退院
Na(mmol/l)	142	142	145	125	119	122	132	142	141	141	140
K(mmol/l)	3.8	4.1	3.8	3.9	4.3	4.3	4.6	4.0	4.4	4.4	4.6
Cl(mmol/l)	108	108	107	88	86	90	99	102	105	102	102
尿酸(mg/dl)	3.1	5.1			2.8		2.7				
ADH(pg/ml)	1.3			1.5 (9/11)		2.8					
浸透圧(mOsm/l)				247	244	253	269	285			288
Cortisol(μ g/dl)	17.5	19.7		12.8		14.2					
尿中Na (mmol/l)					161	136	69	110		63	76
尿中K (mmol/l)					42	32	18	26		16	28
尿浸透圧 (mOsm/l)					783	742	291	433			400
尿量 (ml/day)		2700		840	624	860	1950	1780	1300	2270	1260

図8. 症例2の臨床経過

Date (術後日数)	(6/30)	7/9	7/15	7/21	7/25	7/28 (1)	7/31 (4)	8/3 (7)	8/4 (8)	8/5 (9)	8/14 (18)	9/18 (22)
治療		NaCl (g/day) 9	3	~7/22中止	7/27手術			8/3~8/6 4.5	6	NaCl (g/day)	8/15退院	
Hydrocortisone (mg/day)		7/18~7/30 10			100							
DDAVP						7/29~8/1				8/4~8/11		
Na(mmol/l)	(117)	134	137	139	138	138	134	120	117	123	137	137
K(mmol/l)		5.1	4.5	4.4	4.5	3.9	3.9	4.4	4.5	4.6	4.4	4.4
Cl(mmol/l)		100	102	104	102	102	100	89	86	92	103	104
尿酸(mg/dl)		3.7		4.7	4.4	4.3		2.7	2.5	2.8	4.4	
ADH(pg/ml)		1.0				1.7					1.1	1.5
血漿浸透圧(mOsm/l)		273						244		252	279	
Cortisol(μ g/dl)		13.9				7.5	12.0	16.9			6.7	7.0
尿中Na (mmol/l)		191						169	73	176		
尿中K (mmol/l)		52						14	17	25		
尿浸透圧 (mOsm/l)		651						451	271	459		
尿量 (ml/day)		2100	2200	1850	3100	2465	3035	2020	1605	1985		