

## 小児特発性尿崩症に対する各種脳下垂体 ホルモン剤の効果の比較検討

金沢大学医学部小児科学教室(主任 佐川一郎教授)

蓮 井 正 亮  
金 田 修  
浅 井 恭 一

(昭和34年10月15日受付)

本論文の要旨は第83回日本小児科学会北陸地方会で発表した。

著者らは9歳4カ月の女兒の特発性尿崩症の1例に、各種脳下垂体ホルモン剤の効果の比較を行ったので、ここに報告する。

### 症 例

患児 吉○雅○, 9歳4カ月, 女兒。

主訴 多尿, 多渴。

家族歴 両親および同胞2人とも健在で、血族結婚ではなく、家族に尿崩症もない。

既往歴 出生は満期安産で、生下時体重は3070g、混合栄養で、乳児期は健康、6歳のとき麻疹に罹患した以外は著患を認めない。

1年前(昭和32年9月中旬)に、高さ50cmの遊動円木上より地上に落ち、頭頂部を打ち軽度の出血をみたが、意識消失なく、その後も異常を認めなかった。

現病歴 昭和33年9月24日より多尿, 多渴に気付き、10月上旬より某院で治療をうけ尿量1日3ℓ前後になったが、10月下旬よりふたたび増加し最高7ℓにもおよび、昭和33年11月13日当科に入院した。この間、頭痛, 嘔吐, 視力障害および遺尿等はなく性格の変化も

なかった。

入院時所見 表Iのごとく体格は小、栄養は中等、顔貌は正常で、皮膚乾燥し、頭部形態は正常であった。胸部、腹部に異常なく、腱反射は正常で、知覚および運動などに障害はなかった。瞳孔は左右とも正円形で同大、対光反射は正常で眼球運動にも異常はなかった。また眼球突出もみられなかった。

入院後諸検査成績 表IIのごとく血液および糞便に異常なく、尿所見は尿量が増加し1日最高6ℓにおよび、それにともない比重が低下して1000~1004であった。

脳脊髄液検査では圧上昇(安静時初圧380mmH<sub>2</sub>O。約15cc採液後終圧160mmH<sub>2</sub>O)以外異常はなかった。

レントゲン学的検査ではトルコ鞍の形態に異常なく、大きさ11.5×6.5mm、胸部、腰椎、上腕骨および手関節に異常所見はみられなかった。

眼科的検査では視力、視野および眼底に異常なく、脳波では前頭領および側頭領の非律動的高電位徐波を認めるのみであった。智能指数は2回測定し86, 87であった。

ツベルクリン反応は24時間値は右  $\frac{I(+)}{16 \times 12}$ , 左  $\frac{I(+)}{12 \times 10}$ , 48時間値右  $\frac{I(+)}{23 \times 15}$ , 左  $\frac{I(+)}{30 \times 20}$  で赤沈値は1時間値6mm, 2時間値15mm, 血清梅毒反応陰性, 血圧112~74mmHgで、心電図上異常はなかった。

自律神経機能検査ではアドレナリン試験は陰性, ピロカルピン試験は陽性であり、血糖値は120mg/dl,

表 I

|     |  | 入院時(8歳8月) |
|-----|--|-----------|
| 体 重 |  | 18.5 kg   |
| 身 長 |  | 113.8 cm  |
| 頭 囲 |  | 50.5 cm   |
| 胸 囲 |  | 53.5 cm   |
| 坐 高 |  | 64.4 cm   |

A Study on Effects of Pituitary Hormone upon Idiopathic Diabetes insipidus in a Child. Seiryō Hasui, Syu Kaneda & Kyoichi Asai, Department of Pediatrics (Director: Prof. I. Sagawa), School of Medicine, University of Kanazawa.

表II (昭和33年11月13日検査)

| 末梢血液所見  |          | 尿所見         |         |
|---------|----------|-------------|---------|
| 赤血球数    | 400万     | 外觀          | 水様透明    |
| ヘモグロビン  | 13.5g/dl | 尿量          | 4000cc  |
| 色素係数    | 1.25     | 全尿比重        | 1007    |
| 白血球数    | 8,500    | 蛋白          | (-)     |
| 好中球     | 51.0%    | 糖           | (-)     |
| 桿球      | 27.5%    | ウロビリノーゲン    | (-) 正常  |
| 分葉      | 23.5%    | ビリルビン       | (-)     |
| 淋巴球     | 41.5%    | インジカン       | (-)     |
| 小       | 14.0%    | アセトン        | (-)     |
| 大       | 27.5%    | 沈           | 赤血球 (-) |
| 好酸球     | 5.0%     | 白血球         | (-)     |
| 単球      | 2.5%     | 渣           | 円柱 (-)  |
| 全血比重    | 1029     | 細菌          | (-)     |
| 血清蛋白    | 6.8g/dl  | 脳脊髄液所見      |         |
| 尿所見     |          | 初圧 (安静)     | 380mmHg |
|         |          | 終圧          | 160mmHg |
| 虫卵      | (-)      | 外觀          | 水様透明    |
|         |          | 細胞数         | 0/3     |
| 潜血      | (-)      | パンジー氏反応     | (-)     |
|         |          | ノンネ・アペルト氏反応 | (-)     |
| 有形, 黄褐色 |          | 蛋白          | 18mg/dl |
|         |          | 糖           | 70mg/dl |

糖負荷試験は坂口食(成人の1/2量)摂取後1時間値150mg/dl, 2時間値120mg/dlで正常, 血液および尿のデアスターゼ値は各々4単位, 10単位でいずれも減少し, 表IIIに示したように基礎代謝率, P. B. I. ステロイドホルモンおよびThorn試験は正常であった。

表III

|                                  |  |
|----------------------------------|--|
| 基礎代謝率<br>(昭和33年11月15日)<br>検査     | Read氏Formel + 3%                                     |
|                                  | Gale氏Formel - 3%                                     |
|                                  | 神納, 仙石氏法 + 14%                                       |
| P. B. I.<br>(昭和33年11月15日)<br>検査  | 4.0γ/dl  |
| ステロイドホルモン<br>(昭和34年2月18日)<br>検査  | 血液 17-OH 7.1γ/dl<br>尿 17-KS 1.0mg/T<br>17-OH 4.2mg/T |
| Thorn test<br>(昭和34年6月27日)<br>検査 | 減少率 77%  |

腎機能検査は尿稀釈力濃縮力試験および食塩負荷試験は表IV, Vのごとくで, フェノールズルフォフタレイ

表IV Volhard氏稀釈力濃縮力連続試験  
(昭和33年11月21日検査)

| 時間           | 尿量 cc | 比重   | 備考                         |
|--------------|-------|------|----------------------------|
| 8~9 a.m.     | 250   | 1007 | 9時番茶1,000cc<br>(体重18,100g) |
| 9~9.30       | 180   | 1010 |                            |
| 9.30~10      | 125   | 1007 |                            |
| 10~10.30     | 160   | 1010 |                            |
| 10.30~11     | 160   | 1010 | 625cc                      |
| 11~11.30     | 170   | 1008 |                            |
| 11.30~12     | 130   | 1002 | 470cc                      |
| 0~0.30 p.m.  | 100   | 1006 |                            |
| 0.30~1       | 70    | 1010 | 4時間尿量<br>1,095cc           |
| 1~3          | 230   | 1008 |                            |
| 3~5          | 100   | 1012 |                            |
| 5~7          | 50    | 1000 |                            |
| 7~9          | 25    | 1013 |                            |
| 9~11         | 25    | 1013 | 24時間尿量<br>1,705cc          |
| 11~翌日 9 a.m. | 180   | 1020 |                            |

ン試験は1時間60%, 2時間12%計72%で尿素クリア

(表V 食塩負荷試験 昭和34年11月28日検査)

| 方法<br>時間                       | 尿食塩<br>Mohr 法 | 時間    | 血清クロール<br>Schaes & Schaes 氏法 | 血清蛋白      |
|--------------------------------|---------------|-------|------------------------------|-----------|
| 8~10 a.m.                      | 0.08 g        |       | 100.4 mEq/l                  | 7.91 g/dl |
| 10 NaCl 3.6g (Prokg 0.2g) 経口投与 |               |       |                              |           |
| 10~12                          | 0.41          | 2時間後  | 101.6                        | 7.51      |
| 0~2 p.m.                       | 1.27          | 4時間後  | 102.5                        | 7.51      |
| 2~4                            | 1.17          |       |                              |           |
| 4~6                            | 0.95          |       |                              |           |
| 6~8                            | 1.37          | 10時間後 | 106.3                        | 7.11      |
| 8~10<br>翌日                     | 0.20          |       |                              |           |
| 10~10 a.m.                     | 2.89          | 24時間後 | 99.4                         | 7.51      |

ランスは 120%，残余窒素は 24mg/dl で正常を示していた。

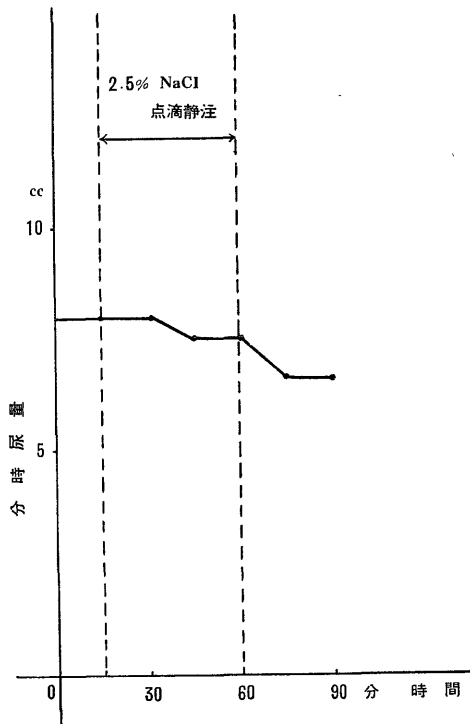
血清クロール値は100.0mEq/lで、Sulkowitch 氏反応は陰性(血清カルシウム 7.5mg/dl 以下)であった。

Hickey & Hare 氏試験では尿量の著明な減少をみなかった。(図I)

表VI 腎機能検査 (昭和34年11月21日検査)

|        |         |             |
|--------|---------|-------------|
| 腎血流量   | (R B F) | 1689 ml/min |
| 腎血漿量   | (R P F) | 1013 ml/min |
| 糸球体濾過値 | (G F R) | 246 ml/min  |
| 濾過率    | (F F)   | 0.24        |

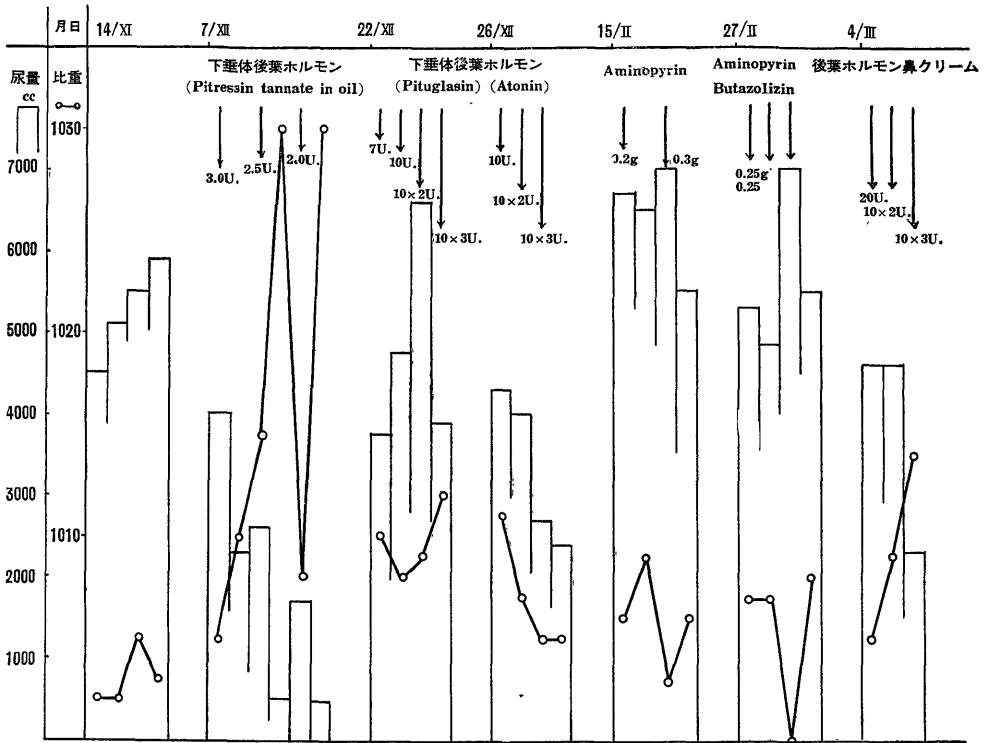
図I Hickey & Hare 氏試験 (昭和34年8月12日検査)



経過および治療 図IIに示すごとく、11月13日入院以来10日間の全尿量および全尿比重の平均は5,100cc, 1004 を示した。11月23日、脳下垂体後葉ホルモン試

験としてピトレシン (Park-Davis, 三共) 5単位ずつを6時間毎に3回、計15単位筋注したところ、尿量の減少と尿比量の増加をみ、さらに11月26日ピトレシン10単位、11月30日には20単位の各1回筋注で同様の効果さえ、副作用をみなかった。この結果効果があることが判明したので、油性タンニン酸ピトレシン (Park-Davis, 三共) による治療を12月7日より開始した。すなわち2.5単位の筋注により多尿多渇は軽快、注射部位の発赤および硬結等の副作用はみられなかった。さらに他製剤との効果を文献<sup>1)-4)</sup>に準じて比較、用量と利尿抑制時間および水分代謝との関係をしらべた。まず日本製水溶性下垂体後葉剤であるピググラシンを1日7単位より10×3単位、アトニン1日10単位より10×3単位の筋注、アミノピリン1日0.2より0.3g、イルガピリン1日1~2錠(1錠中にはアミノピリン0.25g+ブタゾリジン0.25g含有)の内服、脳下垂体後葉ホルモン鼻クーム1日20単位より10×3単位経鼻投与で効果を比較した。その結果油性タンニン酸ピトレシンが種々の点ですぐれているので、3月19日よりふたたび油性タンニン酸ピトレシン2~3単位の隔日注射を行いつつ、本剤の注射前後の血清電解質、循環血液量、ウロペプシン、ステロイドホルモン、尿素クリアランス、アルブミン・グロブリン比および尿中食塩排泄量等を検査した(表VII)。また水負荷、食塩負荷後の水分および電解質の変動を検し、結果は表VIIIに一括した。

図 II



表VII 脳下垂体後葉ホルモン  
(Pitressin tannate in Oil) 2.5 単位

|                  | 注 射 前          | 注射後24時間 |
|------------------|----------------|---------|
| 血清 Na            | 132.0 mEq/l    | 145.0   |
| K                | 3.8 mEq/l      | 3.7     |
| Cl               | 100.0 mEq/l    | 105.5   |
| CO <sub>2</sub>  | 27.8 mEq/l     | 29.3    |
| アルブミン・グロブリン比     | 1.05           | 0.94    |
| ウロペプシン           | 2,700 μgIP/24h | 1,344   |
| 血液 17-OH         | 7.1 γ/dl       | 17.1    |
| 尿 17-KS          | 1.0 mg/T       | 1.0     |
| 17-OH            | 4.2 mg/T       | 1.2     |
| 尿素クリアランス         | 120 %          | 160     |
| 残余窒素             | 22.0 mg/dl     | 22.0    |
| 尿中食塩* (摂取量 3g/T) | 5.0 g/T        | 1.2     |
| 循環血液量            | 1245.3 cc      | 1662.0  |
| 循環血漿量            | 722.3 cc       | 997.2   |
| ヘマトクリット          | 42.0 %         | 39.0    |

(\* 5日間の平均値)

表Ⅷ 水分、電解質代謝

|                              | Period I<br>(Control) | Period II<br>(forced fluid)<br>650cc/10分経口 | Period III<br>(Salt)<br>食塩 4.2g 経口<br>(Prokg 0.2g) | Period IV<br>(Pitressin tannate<br>in oil)<br>2.5 単位<br>注射後24時間 |
|------------------------------|-----------------------|--|--|---|
| 水 取 量                        | 5,940 cc              | 4,680                                      | 7,560  | 1,260   |
| 尿 量                          | 4,200 cc              | 5,776                                      | 7,250  | 1,800   |
| 全 尿 比 重                      | 1005                  | 1005                                       | 1002   | 1013  |
| 体 重                          | 20.150 kg             | 21.050                                     | 20.400   | 20.350  |
| 血 清 蛋 白                      | 7.2 g/dl              | 7.0  | 6.6  | 7.0   |
| 血 清 Na <sup>+</sup>          | 139.0 mEq/l           | 129.0                                      | 147.0  | 138.0   |
| K <sup>+</sup>               | 4.0 mEq/l             | 3.6  | 4.1  | 4.4   |
| Cl <sup>-</sup>              | 100.0 mEq/l           | 99.1                                       | 108.2  | 97.2  |
| CO <sub>2</sub> <sup>-</sup> | 26.4 mEq/l            | 27.5                                       | 21.2   | 25.9  |
| ヘマトクリット                      | 42.0 %                | 39.0                                       | 39.5   | 40.0  |
| 尿 中 食 塩                      | 2.9 g/T               | 2.3  | 2.4  | 3.1   |

## 総括および考按

現在抗利尿ホルモン<sup>5)</sup>は視索上核 (Nucleus supra-opticus) および室旁核 (Nucleus paraventricularis) の神経細胞で生産され、神経線維にそい下垂体後葉に集まり、主に後葉細胞 (Pituitocyte) に貯えられ、さらに下垂体後葉からの遊離は視床下部の核の刺激によると考えられている。この神経性分泌 (Neurosecretion) なる機構は最近 Ranson, Scharrer<sup>6)</sup> および Bargmann<sup>8)-10)</sup> の一派によりほぼ確立された。抗利尿ホルモン分泌の調節機構については、細胞外液の滲透圧を感知する滲透圧受容器 (Osmoreceptor) と、細胞外液とくに有効循環血液の量および分布を感受する容積受容器 (Volumereceptor) を介しておこなわれる。

Willkins<sup>11)12)</sup> 等は臨床の実際にそくして尿崩症を 1) 器質性, 2) 特発性, 3) ピトレンシ不応性 (腎性) に分類している。

1) は視床下部または下垂体, すなわち視索上核下垂体路 (Tractus supra-optico-hypophysialis) を含めて、そのいずれかに器質的変化の原因となる各種脳炎、髄膜炎、梅毒、結核や脳外傷に由来することが知られている。最も多くみられる障害は各種腫瘍あるいは嚢胞で、頭蓋咽頭腫 (Craniopharyngioma)、好酸球性肉芽腫 (eosinophiles Granuloma)、髄芽細胞腫 Medulloblastoma および松果線腫 (Pinealoma) の転移等である。小児の場合では多発性黄色腫 (Xanthomatosis) とくにハンドシューラー・クリスチャン氏病が原因となるし、先天性のものにローレンス、ムーン・ビードル症候群その他ホジキン氏病、白血病も原因となり得る。

2) はいわゆる特発性で、器質障害の証明されないもので、すなわち遺伝的關係のある場合もあり、おおむね小児期に発病し、ピトレンシが有効なものが多い。

3) は最近 Williams & Henry<sup>13)</sup> や Waring<sup>14)</sup> により注目されたもので、劣性遺伝形成をとるものようである。先天的に遠位尿細管がピトレンシに反応せず、腎性尿崩症<sup>30)</sup> と称せられているが、頻度は多くない。

本症の年齢、性別発生頻度については、尾前<sup>16)</sup> の統計では10歳未満が最も多く、谷口<sup>17)</sup> の統計でもほぼ同様である。性的分布は2.4対1の割合で男子に多い。

本症例は頭部に異常像を認めず、かつピトレンシ試験陽性であるから、以上の分類によれば、特発性尿崩症 (Blotner<sup>35)</sup>、尾前<sup>16)</sup> 等の統計では尿崩症の43~45%を占める) であると考えられる。

鑑別診断 1) 糖尿病: これは尿比重が高く、尿糖の証明および過血糖等により容易に鑑別される。

2) 萎縮腎 (腎硬化症): 尿比重が1010前後に固定し、腎機能障害はつよく、多尿の程度が軽い。

3) 尿細管性アチドーゼ (tubulare renale Acidose): 血中予備アルカリの減少、血清ナトリウム値正常等により鑑別される。

4) 上皮小体機能亢進症 (Hyper-parathyroidism): 初期に多尿、多渇がくるが、Sulkowitch 氏反応の強度陽性により鑑別容易である。

5) 心因性多渇 (Psychogen Polydipsie): 心因性の原因によるもので、水分摂取を制限すれば尿量は減じ、比重は増加し、さらに Hickey & Hare 氏試験<sup>15)</sup> で鑑別は可能である。

6) 腎性尿崩症: 男性のみに現われ女性によつて遺伝する伴性劣性遺伝であること、ピトレンシ試験に応じない点より容易に鑑別しうる。

本症例のように原因の判然としない症例には、多尿、多渴症状を緩和し、脱水等の発生を防止することが治療の主体となる。本症の治療には大別して、下垂体後葉製剤と下垂体埋没療法<sup>18)-28)</sup>があるが、後者は反復施行の困難なことから、局所反応を強くおこすという不利な点を有している。前者のなかで水溶性後葉ホルモン、アトニンを萱場<sup>29)</sup>は1日量0.2~0.3cc、全量1.7cc使用し全治した小児の症例があることを報告しているが、本例にはほとんど無効であつた。また笹谷<sup>30)</sup>は後葉ホルモン鼻クリームを体重1kg当り2単位を使用して12時間有効、また広瀬等<sup>31)</sup>は16単位で10時間有効であつた。症例を報告しているが、本例にはやや有効であつた。またイルガピリンについてはLinke および Hörlin<sup>32)</sup>が1952年に3g/rでその有効性を発表し、東条等<sup>33)</sup>が23歳男子に3cc注射および3錠内服で有効であつたと報告しているが、本症例には全く無効であつた。しかし油性タンニン酸ピトレスリンについては、1940年Green および January<sup>34)</sup>が1cc皮下注射を3例におこない30時間より82時間有効であり、Blotner<sup>35)</sup>が1cc皮下注射で48時間より60時間有効、また糸賀<sup>36)37)</sup>等が1cc筋注により7日~10日間、および0.5cc筋注により6日間有効であつたと報告している。田村<sup>38)</sup>等は1cc筋注で2~3日間有効であつたと報告している。しかし著者等も本剤を用い有効時間が約48時間で、かつ副作用もないことを経験した。

## 結 論

特発性尿崩症の1例に各種脳下垂体ホルモン剤の効果を比較し、油性タンニン酸ピトレスリンが、種々の点ですぐれていることを経験した。

稿を終るに当り恩師佐川教授に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Selkrut, E. : *Physiol. Rev.*, 34, 287 (1954).
- 2) 高木善三郎・尾形茂夫・佐野和市 : *日内会誌*, 47, 167 (1958).
- 3) 尾前照雄・中村道齋・村上義規・追田浩・安永正・西山哲生 : *日内会誌*, 45, 102 (1957).
- 4) 飯田喜俊 : *日内会誌*, 45, 1204 (1957).
- 5) 加藤精彦 : *小診療*, 22, 286 (1959).
- 6) Scharrer, B. : *Endocrinol.*, 38, 35 (1946).
- 7) Scharrer, B. : *Pflugers Arch. Physiol.*, 225, 154 (1952).
- 8) Bargmann, W. : *Klin. Wschr.*, 27, 583 (1949).
- 9) Bargmann,

- W. : *Klin. Wschr.*, 27, 617 (1949).
- 10) Bargmann, W. : *Klin. Wschr.*, 78, 1535 (1953).
- 11) Willkins, L. : *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, p. 293 (1953).
- 12) Fanconi, G. G. & Wallgren, A. : *Lehrbuch d. Paediatric*, P. 125, (1956).
- 13) Williams, R. H. & Henry, C. : *Ann. Int. Med.* 27, 84 (1947).
- 14) Waring, A. J. : *Am. J. Dis. Child*, 69, 323 (1945).
- 15) Carter, A. C. & Robbins, J. : *J. Clin. Endocr.*, 7, 573 (1947).
- 16) 尾前照雄 : *日内分泌会誌*, 32, 878 (1957).
- 17) 谷口誠一・黒田勲・人見恭一・石川章三 : *臨小医*, 5, 473 (1957).
- 18) 菅原謙・右田敏子・近藤洋子 : *日内分泌会誌*, 31, 540 (1955).
- 19) 黒坂栄三・宇野慶三 : *治療*, 39, 754 (1957).
- 20) 宇佐美基典・小金丸伊勢夫 : *臨内小*, 10, 191 (1955).
- 21) 吉田良夫・岡田宏一・松木朋子 : *小診療*, 17, 734 (1954).
- 22) 村田和彦・大友英一 : *日内会誌*, 44, 65 (1955).
- 23) 林韶・内藤巖・大坪彦孝 : *臨内小*, 8, 327 (1953).
- 24) 遠藤馨・森沢康 : *診断と治療*, 41, 137 (1953).
- 25) 弘好文・中尾亨 : *治療*, 33, 647 (1951).
- 26) 根岸章・秋草八重子 : *小診療*, 15, 847 (1952).
- 27) 鈴木博雄・中川勲・小関英治・工藤寿勝・岡田多摩男 : *小臨*, 5, 34 (1952).
- 28) 鈴木一以 : *小診療*, 15, 426 (1952).
- 29) 萱場英吾・羽月長子 : *小臨*, 12, 61 (1959).
- 30) 笹谷道也・小池和男 : *小診療*, 18, 712 (1955).
- 31) 広瀬巖・萩原春堂 : *臨内小*, 13, 577 (1958).
- 32) Linke, A. & Hörlin, W. : *Verh. Dtsch. Ges. inn. Med.* 58, 424 (1952).
- 33) 東条静夫・足立公代・佐藤文比古 : *診断と治療*, 46, 1510 (1958).
- 34) Green, J. A. & January, L. E. : *J. A. M. A.*, 115, 1183 (1940).
- 35) Blotner, H. : *J. A. M. A.*, 119, 995 (1942).
- 36) 糸賀宜三・加藤精彦・瀬長良三郎 : *小診療*, 19, 1045 (1956).
- 37) 糸賀宜三 : *ホルモンと臨*, 5, 343 (1958).
- 38) 田村孝 : *ホルモンと臨*, 6, 349 (1958).
- 39) Cané I. J. & McCoy, J. E. : *Acta Paediatr.* 48, 223 (1959).

Abstract

In one case of idiopathic diabetes insipidus, of a female of 9 years and 4 months old, effects of some pituitary hormones, especially upon water and electrolyte metabolism, were studied, and pitressin tannate in oil was found most effective.