

中枢性尿崩症の診断の update

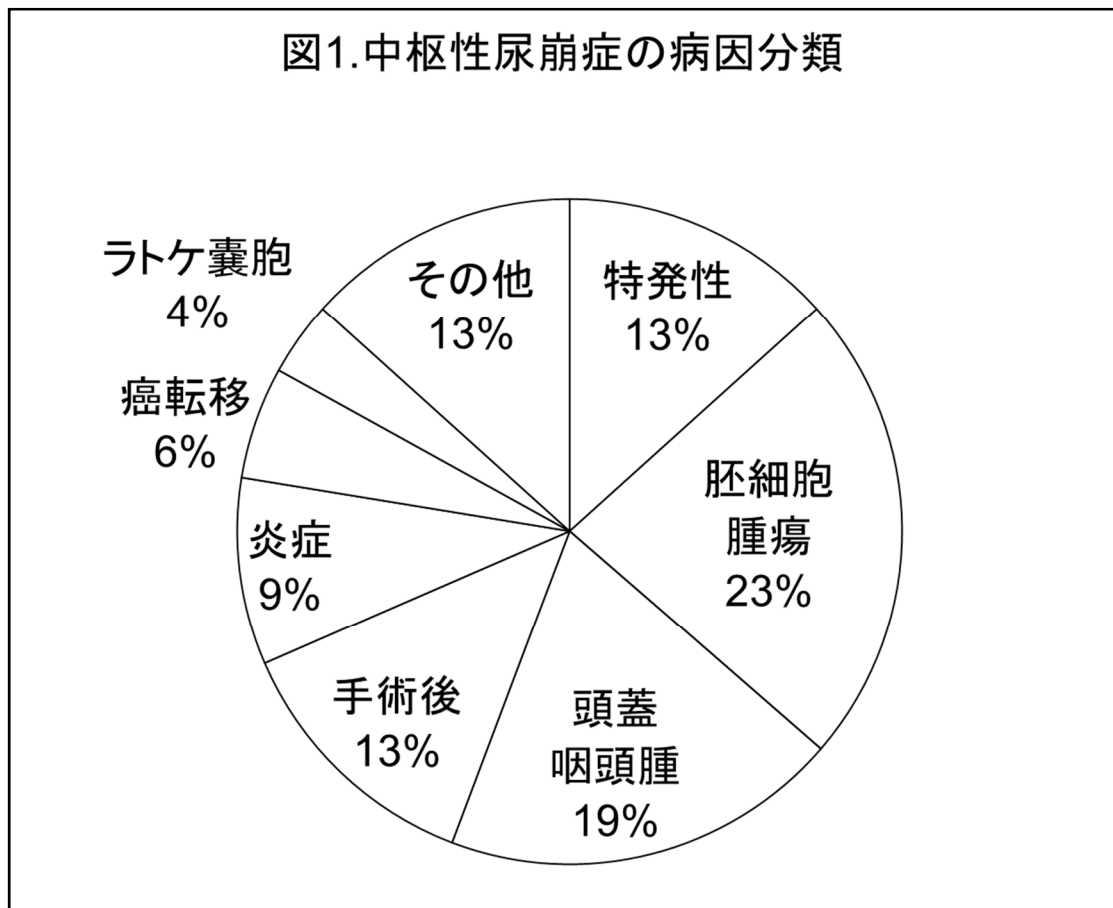
名古屋大学大学院医学系研究科糖尿病・内分泌内科学 教授 有馬 寛

アルギニンバソプレシン(AVP)ニューロンの細胞体は視床下部の視索上核と室傍核に存在する。そして、軸索に沿って下垂体後葉まで運ばれた AVP は神経終末で一時的に貯蔵されるが、刺激に応じて神経終末から毛細血管に分泌され、下垂体静脈、海綿静脈洞を経て体循環に入る。

AVP 分泌の最も重要な調節因子は、血清ナトリウム (Na) 濃度 (血漿浸透圧) である。血清 Na 濃度の上昇は、視床下部第 3 脳室前壁の血管終板器官近傍に局在する浸透圧受容器によって感知され、視索上核と室傍核の AVP ニューロンにその情報が伝えられる。そして AVP ニューロンにおいて電氣的興奮が軸索を通じて伝達され、下垂体後葉から AVP が放出される。血清 Na 濃度の変化による AVP 分泌調節は非常に精密であり、わずか 1~2 mEq/L の血清 Na 濃度の上昇でも血漿 AVP 濃度には有意な上昇を認める。

尿崩症は AVP の合成・分泌・作用障害により多尿および口渇、多飲を呈する疾患である。尿崩症は、AVP の合成・分泌の障害に起因する中枢性尿崩症と、AVP の作用障害による腎性尿崩症に大別される。さらに中枢性尿崩症は器質的異常を視床下部-下垂体後葉系に認めない特発性、器質的異常を視床下部-下垂体後葉系に認める続発性、原則として常染色体優性遺伝形式を呈する家族性に分類される。特発性中枢性尿崩症と続発性中枢性尿崩症の割合は報告により異なるが、画像診断

の進歩に伴い続発性中枢性尿崩症の割合が増加している。続発性中枢性尿崩症をきたす腫瘍としては胚細胞腫瘍と頭蓋咽頭腫の頻度が高い（図1）¹⁾。



炎症性疾患も中枢性尿崩症の病因となり、リンパ球性漏斗下垂体後葉炎やIgG4関連疾患では、下垂体や下垂体茎にリンパ球あるいはIgG4陽性形質細胞の浸潤をそれぞれ認める。家族性中枢性尿崩症は中枢性尿崩症の約1%を占め、ほとんどは常染色体優性遺伝形式を示し、遺伝子変異の多くはAVPのキャリアプロテインであるニューロフィジンの領域に認められる²⁾。変異したAVP前駆体がAVPニューロンの小胞体に蓄積される結果、AVPニューロンの機能障害、さらには細胞死が誘導される³⁾。

平成30年度に改訂された中枢性尿崩症の診断基準⁴⁾を表1に示す。

表 1. 中枢性尿崩症の診断基準（文献 4 より一部改訂）

I. 主症候

1. 口渇
2. 多飲
3. 多尿

II. 検査所見

1. 尿量は成人においては 1 日 3,000 ml 以上または 40 ml/kg 以上、小児においては 2,000 ml/m² 以上
2. 尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以下
3. 高張食塩水負荷試験におけるバソプレシン分泌の低下： 5% 高張食塩水負荷（0.05 ml/kg/min で 120 分間点滴投与）時に、血漿浸透圧（血清ナトリウム濃度）高値においても分泌の低下を認める。
4. 水制限試験（飲水制限後、3%の体重減少または 6.5 時間で終了）においても尿浸透圧は 300 mOsm/kg を超えない。
5. バソプレシン負荷試験 [バソプレシン（ピトレシン注射液®）5 単位皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿] で尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上に上昇する。

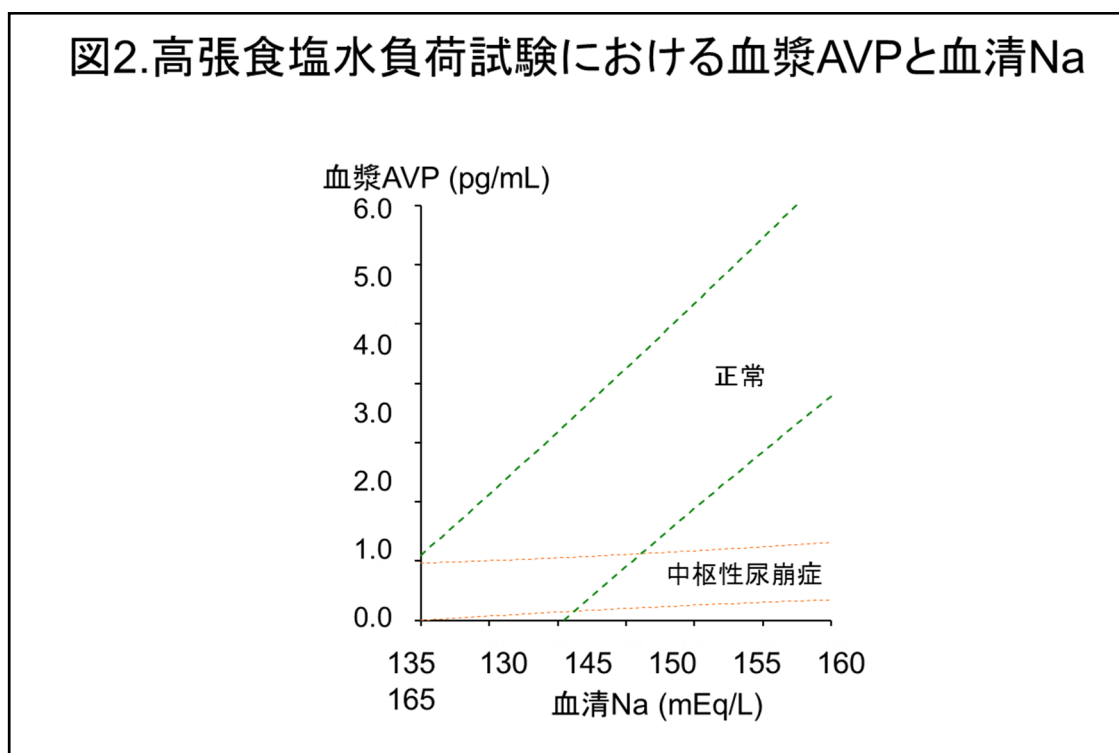
[診断基準]

確実例：I のすべてと、II の 1、2、3、または II の 1、2、4、5 を満たすもの。

一般的に1日尿量が3Lをこえる場合を多尿と定義し、尿崩症では1日尿量が10Lをこえることもまれではないが、体型に応じて多尿を定義する必要もあることから、平成30年度の改訂では40 ml/kg/day以上、あるいは小児においては2,000 ml/m²以上の尿量をもって多尿と定義された。また、「II.検査所見の3」ではこれまでの診断基準と同様に高張食塩水負荷試験におけるAVP分泌の低下を確認することが求められているが、AVP分泌低下の明確な基準はこれまで定まっていなかった。そこで我々は中枢性尿崩症患者13名とコントロール群13名において

高張食塩水負荷試験を行い、両者の比較検討を行ったので⁵⁾、その解析方法及び診断基準を以下に紹介する。

まず、図2に高張食塩水負荷試験時における中枢性尿崩症群及びコントロール群の血清Na濃度と血漿AVP濃度の95%信用区間を示す。この図から明らかなように、血清Na濃度が140 mEq/L前後、すなわち基礎状態においては両群の血漿AVP濃度の分布に明らかな差を認めない。



一方、血清Na濃度が上昇にするに伴い、コントロール群では血漿AVP濃度の上昇を認めるが、中枢性尿崩症ではその反応が低下する。そこで血清Na濃度と血漿AVP濃度の回帰直線を作成し（図3）、その傾きを両群で比較検討した結果、 $\Delta\text{AVP (pg/mL)}/\Delta\text{Na (mEq/L)}$ が0.1未満であれば感度100%、特異度77%をもって中枢性尿崩症と診断できることが判明した（図4）。

図3. 高張食塩水負荷試験における
血漿AVPと血清Naの回帰直線の例

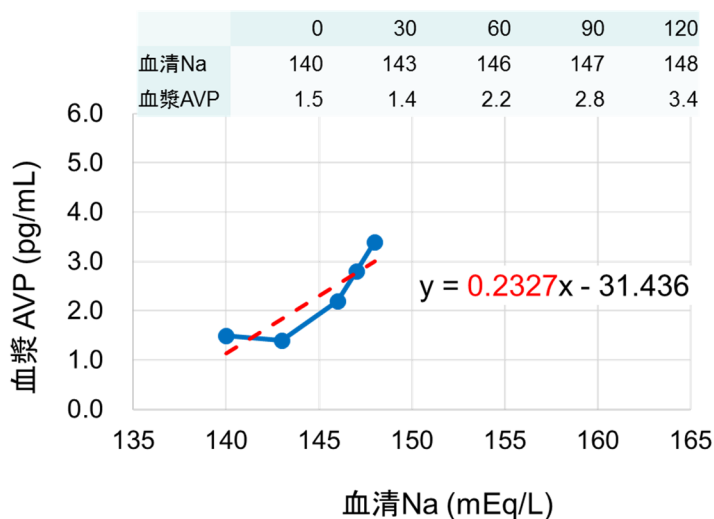
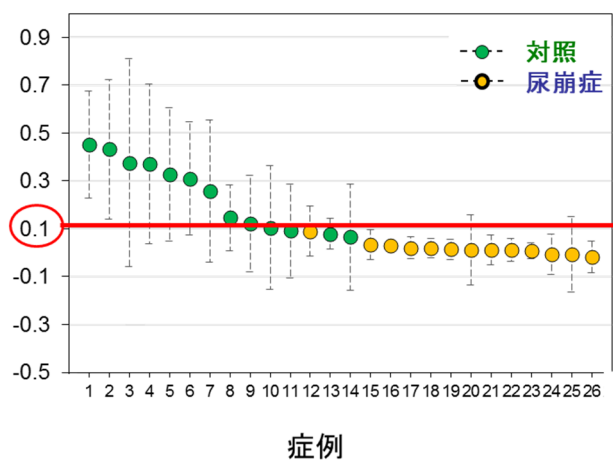
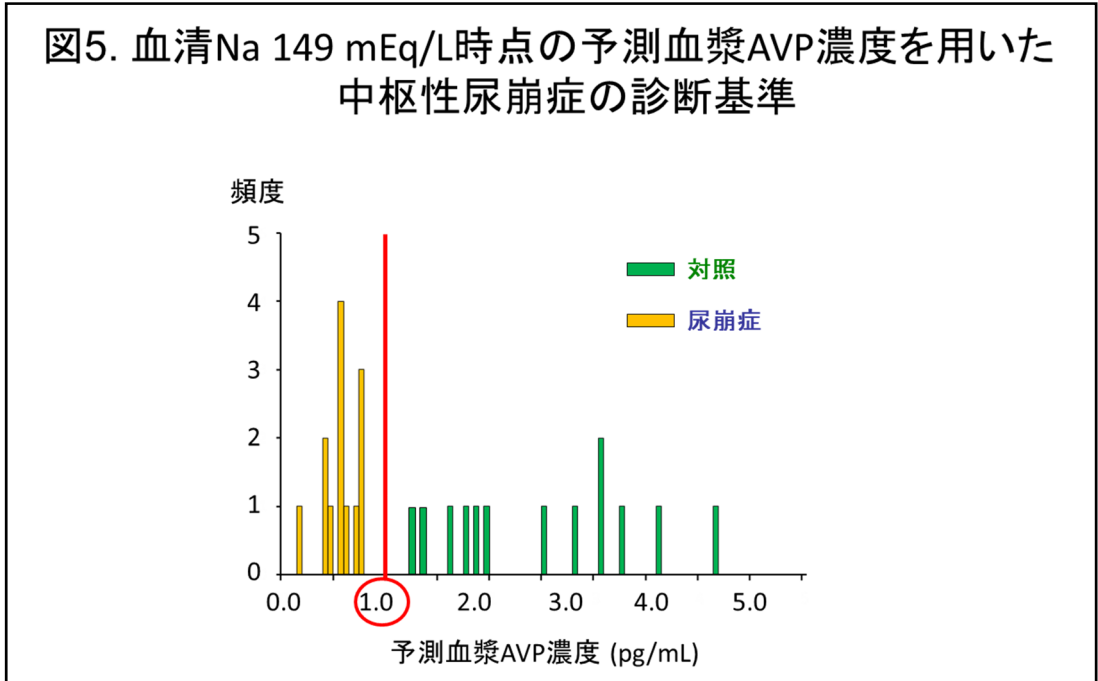


図4. 回帰直線の傾きを用いた中枢性尿崩症の診断基準



また、回帰直線を用いて血清Na濃度が149 mEq/Lの時の血漿AVP濃度を計算し、両群を比較検討したところ、血漿AVP濃度が1 pg/ml未満であれば感度99%、特異度95%をもって中枢性尿崩症と診断できることも明らかとなった（図5）。



以上の解析に用いるツールは「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」のホームページ (<https://kannoukasuitai.jp/index.html>) に掲載されており、中枢性尿崩症の診断の際にぜひ活用されたい。一方で、高張食塩水負荷試験のみで中枢性尿崩症をすべて診断できるわけではない。判断に迷う場合は水制限試験、あるいはデスマプレシンを診断的治療として開始することも考慮する必要がある。

【参考文献】

- 1) 中枢性尿崩症の病因、水バランスの実態、および渴感障害が生命予後に及ぼす影響. 厚生労働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 平成25年度 総括・分担研究報告書, pp76-83, 厚生労働省, 東京, 2014.
- 2) Arima H, Azuma Y, et al.: Central diabetes insipidus. **Nagoya J Med Sci.**;78(4):349-358. 2016
- 3) Hagiwara D, Arima H, et al. : Arginine vasopressin neuronal loss results from autophagy-associated cell death in a mouse model for familial neurohypophysial diabetes insipidus. **Cell Death Dis.**;5:e1148.2014
- 4) バゾプレシン分泌低下症（中枢性尿崩症）の診断と治療の手引き. 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き（平成30年度改訂） pp15-17, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班, 一般社団法人 日本内分泌学会, 2019.
- 5) Takagi H, Hagiwara D, et al. : Diagnosis of central diabetes insipidus using a vasopressin radioimmunoassay during hypertonic saline infusion. **Endocr J** doi:10.1507/endocrj.EJ19-0224.;67(3):267-274.2020