

Case 9-2017:

A 27-Year-Old Woman with Nausea, Vomiting, Confusion, and Hyponatremia

(*N Engl J Med* 2017; 376:1159-1167)

この患者において最も深刻なのは低ナトリウム血症である。このように 1 つの検査結果が他の異常に比べて深刻であった場合、その原因となるような病態を中心に鑑別疾患を考えていき、他の症状から絞り込んでいく。

低ナトリウム血症→循環血漿量の評価

他院で輸液に反応する低血圧→初期は細胞外液量減少

当院到着時は血圧正常・口腔粘膜湿潤・皮膚ツルゴール正常→細胞外液量正常

尿検査でナトリウム高値→ナトリウム利尿亢進

尿浸透圧高値→ADH 産生亢進

輸液によって細胞外液量が正常となってもナトリウム利尿と ADH の働きが亢進しており、深刻な低ナトリウム血症により神経症状を呈した一例として考えていく。

低ナトリウム血症で尿中ナトリウム高値・ADH 高値となるのは？

・ salt-wasting syndrome

中枢性…中枢神経系の障害により水・Na の喪失をきたす疾患

腎性…腎尿細管障害により水・Na の再吸収障害をきたす疾患

・ 薬剤性・中毒性

・ ホルモン異常 除外診断として SIADH を考える

否定できるのは……

・ salt-wasting syndrome

中枢性の原因となるような現病歴がなく、頭部 CT に著名な異常なし。腎尿細管障害の原因となるような現病歴なし。

・ 妊娠

妊娠による低ナトリウム血症は軽度であり、妊娠反応も陰性。

・ 甲状腺機能低下

低ナトリウム血症・ADH 高値を生じるが、今回の患者では TRH 正常であり考えにくい。

【鑑別診断】

○利尿薬の乱用

患者は若い女性であり、食事に伴う嘔吐もあったことを考えると、鑑別として利尿薬の乱用を考えることは重要である。最も一般的に用いられるのはサイアザイドであり、ルー

利尿薬に比べて低ナトリウム血症を生じやすい。サイアザイドを服用していても尿濃縮能は比較的保たれており、腎の ADH に対する反応性も正常である。サイアザイドによる低ナトリウム血症は、服用開始から 1~2 週間後のうちに生じ、痩せた年配女性に好発する。循環血漿量は正常を呈することが多い。今回の患者の年齢・性別・循環血漿量・検査所見から考えて、患者が利尿薬を服用していた可能性を考慮する必要がある。

○副腎不全

低ナトリウム血症はいかなるタイプの副腎不全でも起こりうるが、Addison 病で最も顕著である。原発性の副腎機能低下は副腎の機能障害によるもの、続発性の副腎機能低下は下垂体及び視床下部の機能障害によるものと分類される。原発性の副腎機能低下では、コルチゾール欠乏とアルドステロン欠乏の 2 つの pathway により低ナトリウム血症が生じる。コルチゾールが欠乏すると ADH 産生を抑制するネガティブフィードバックが働かなくなり、また CRH 産生が亢進することによって ADH 産生が促進される。アルドステロンの分泌は視床下部下垂体系から独立しているため、アルドステロン欠乏による低ナトリウム血症は原発性の副腎不全においてのみ生じる。副腎機能低下では循環血漿量は正常または減少している。今回の患者の病態として副腎不全は十分考えられる。

○MDMA の使用

MDMA はセロトニン作動性の合成アンフェタミンであり、副作用として高血圧・頻脈・横紋筋融解症・セロトニン症候群・重度の低ナトリウム血症がある MDMA により ADH 産生が亢進し、口渇感および高体温から過剰な水分を摂取することが、低ナトリウム血症を引き起こす機序として考えられており、昏睡状態に至るほど重度の低ナトリウム血症となる。典型的には循環血漿量は減少するが、正常な場合もある。MDMA による低ナトリウム血症の症状は閉経前の女性に特に深刻となり、今回のケースでも鑑別疾患として考える必要がある。患者の背景・興奮状態となったこと・大量の水を飲んでいたことは MDMA の使用を支持するが、MDMA によるものであった場合、カテコラミン過剰によって高血圧であったはずであり、また使用後 1~3 日で尿スクリーニング陽性となるはずであるという点から考えると、低ナトリウム血症が MDMA による可能性は低いと考えられる。

→利尿剤の乱用と副腎不全の鑑別

・血圧の低下から考える

利尿剤乱用による血圧の低下は循環血漿量の減少によって生じ、輸液に反応する低血圧である。副腎不全による血圧の低下は、コルチゾール欠乏による血管拡張・嘔吐による循環血漿量の減少によって生じる。副腎不全による低血圧の治療は糖質コルチコイドと輸液で行うのが一般的であるが、今回の患者では輸液のみで低血圧が改善しており、低血圧の

原因としては循環血漿量の減少が主たるものであったと考えられる。低血圧が 2 つを鑑別することは難しく、中程度の高カリウム血症・アニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスをヒントに考えていく。

・高カリウム血症と代謝性アシドーシスから考える

カリウム保持性の利尿薬を使用していた場合を除けば、利尿薬の乱用では低カリウム血症・代謝性アルカローシスを生じると考えられる。副腎不全のうち、高カリウム血症を生じるのはアルドステロン欠乏を呈する原発性副腎不全のみであり、原発性副腎不全の 50~60%で高カリウム血症がみられる。今回の患者では高カリウム血症は中程度で単回であったが、これは患者の間欠的な嘔吐によってカリウムの上昇が抑えられていた可能性が考えられる。嘔吐していたにもかかわらずアニオンギャップ正常の代謝性アシドーシスがあったことは、アルドステロン欠乏による尿の産生化障害によるものと説明がつく。

○原発性副腎不全について

原発性副腎不全は稀な疾患で高所得国に多く、原因としては自己免疫性副腎炎が多い。症状は非特異的で、疲労感・めまい・消化器症状・食塩渴望・過度の色素沈着などがある。今回の患者は慢性・自己免疫性の原発性副腎不全と考えることができ、消化器症状はみられるもののいくつかの典型的な症状はみられない。

過度の色素沈着は原発性副腎不全のほとんどでみられる症状であるが今回の患者では皮膚病変はみられなかった。色素沈着は屈曲部で著明となることから初期評価で見落としやすく、また、血漿中にコルチゾールがある程度残っていることで ACTH 分泌亢進とそれによるメラノサイト刺激を生じず、色素沈着を生じなかった例もある。

好酸球増加は原発性副腎不全に特徴的であるが、末梢性の好酸球増加を呈する患者はわずかであり、今回の患者で好酸球増加がみられなかったことは驚くべきことではない。

以上のことから今回の患者は原発性副腎不全と考えられ、鑑別のための検査として ACTH 測定・ACTH 刺激試験が推奨される。

【臨床診断】 多飲または SIADH または副腎不全による重度の低ナトリウム血症

【入院後検査】

・血中コルチゾール値は $7.2 \mu\text{g/dL}$ (基準範囲 $<10.0 \mu\text{g/dL}$) であった。コルチゾールの基準値は健常人の日内変動を含んだ値であるが、重症の患者では通常コルチゾールの値は上昇しているはずであり、今回の値は副腎不全の診断に合致するといえる。

・ACTH 刺激試験を行ったところ、検査前コルチゾール値は $4.5 \mu\text{g/dL}$ と低く、ACTH 値は 896pg/mL (基準 $6\sim 76\text{pg/mL}$) と高かった。合成 ACTH 負荷後 30 分・60 分のコルチゾール値は $4.6 \mu\text{g/dL}$ ・ $4.5 \mu\text{g/dL}$ であり、コルチゾールの増加はみられなかった。原発性副腎

不全に合致する結果が得られた。

臨床像および以上の検査結果は、原発性副腎不全によって説明できるものである。

【最終診断】 原発性副腎不全 (Addison 病)

