

症 例 報 告

尿崩症に対する Cortisone の影響

京都大学医学部外科学教室第1講座（指導：荒木 千里 教授）

倉 田 昌 彦

（受付日附：昭和32年11月16日）

AGGRAVATION OF DIABETES INSIPIDUS BY CORTISONE

by

MASAHIKO KURATA

From the 1st Surgical Division, Kyoto University Medical School

(Director : Prof. Dr. Chisato Araki)

A man, aged 53, was admitted to our clinic because of general weakness, anorexia and decrease in the amount of urine, as result of the metastasis of carcinoma of the lung into the hypophysis (Simmonds' syndrome). Previously he had complained of symptoms of diabetes insipidus.

By cortisone therapy the improvement of the general condition of the patient was brought about, but at the same time the remarkable increase in the amount of urine was noted. The effect was temporary and he became again weaker and more helpless, and died 9 months after the onset of the symptoms.

According to the observation in the present case, it is probable that ACTH and cortisone may be significantly concerned with the development of diabetes insipidus.

The reason why the urine was increased by the administration of cortisone may not be in the improvement of the urine concentration function of the kidney, but in the recovery of the urine excretion function.

緒 言

尿崩症の発生に、視床下部、脳下垂体後葉系が障害されるとともに脳下垂体前葉機能の健全が必要であることは古くより知られ(7)、その後の多くの研究によつて確認されて来た(1, 2, 19, 21, 27, 28)。

本症例は肺癌が脳下垂体後葉部に転移（不確認）して尿崩症が発生し、その後尿量が減少してSimmonds氏病に移行し、その際、全身状態の改善をはかる目的でCortisoneを投与した所、全身状態の回復とともに著明な尿量増加を来し尿崩症を再発した。

これは前葉機能のうちACTHを介する副腎皮質ホルモンも尿崩症の発生に重要な役割を果すことを示唆するものと考えて、ここに報告する。

症 例

53才、男。

主訴：全身衰弱及び食思不振

現病歴：入院より約5ヵ月前から何等誘因と思われるものなく煩渴及び多尿を来し、尿崩症と診断され脳下垂体後葉製剤 Pituitrinの注射を受けた。Pituitrin療法の約1ヵ月目には尿量もほぼ正常に復し、これを

中止した。しかし尿量及び煩渴感が減少するとともに食思不振を来し、著明に消瘦するようになり、全身衰弱が加わり、その後次第に全身状態が悪化して来院した。尚入院数日前より頑固な咳嗽を訴えている。

既往歴：生来健康にて著明な疾病に罹患したことはない。性病も否定している。飲酒量は日本酒で1週間に1～2合程度。喫煙量は紙巻煙草1日に約20本。

家族歴：父が糖尿病により死亡し、母が肺結核にて死亡した。

入院時現症：体格中等、栄養衰え著明に、痩す。皮膚は乾燥し、弛緩し、貧血様蒼白を呈す。精神状態は意識明瞭、病的不安を認めず。顔貌もほぼ正常。脈搏1分間約70、緊張おむね良好、不整脈なし。最高血圧110mm最低血圧70mm水銀柱。呼吸数1分間約20、胸腹式にて安靜、眼球運動正常、瞳孔は左右共正円にて左右同大、大きき正常。両側共対光反応はやや緩慢なるも充分。両側眼底乳頭に初期嚢血像を認める。視野は左右共に周囲よりやや狭小している。視力は右0.6(+1.0D, 1.0)左0.8(+1.0D, 1.0)。流汗、流涎は減少す。舌に厚い舌苔を認める。口臭は認めない。

頸部にリンパ腺腫張を認めない。

胸部は打診にて全般に肺気腫を呈し、心濁音界を明瞭に証明し難い。

腹部は平坦にて特に腫瘤或いは抵抗を触れない。肝、腎、脾も触れない。

四肢の緊張は弱く、腱反射は左右同程度であるが低下している。異常反射は認めない。

臨床検査成績：

血液所見：

赤血球数 385×10^4 、ザーリー氏指数 75%、
白血球数 4600、
白血球百分率 ほぼ正常。

尿所見：

尿量 1日約1300cc、
比重 1.003、
色 淡黄色、
混濁 なし、
反応 弱酸性、
ズルホサリチル酸蛋白反応 (-)、
ニーラントル氏糖反応 (-)、
ウロビリノーゲン 正常、
沈渣 特記すべき所見はない。

Mosenthal 氏尿濃縮試験：(図1)

脳脊髄液所見：

図 1

Mosenthal 氏濃縮試験

	尿量	比重
午前8時～午前10時	0 cc	
" 10時～ " 12時	160 cc	1.008
" 12時～午後2時	0 cc	
午後2時～ " 4時	245 cc	1.007
" 4時～ " 6時	16 cc	1.006
" 6時～ " 8時	330 cc	1.006
" 8時～翌朝8時	612 cc	1.007

計 1363 cc 正常

最高比重に最低比重の差 0.002 0.009 以上

最高比重 0.008 0.025 以上

夜間尿量 612 cc 725 cc 以下

夜間尿比重 1.007 1.025 以上

等調尿!!

液圧 250 mm H₂O,

外観 水様透明,

キサントクロミー (-),

Pandy 氏反応 (+),

Nonne-Apelt 氏反応 (-),

細胞数 18/3.

喀痰所見：

外観 粘液様にて所々に血液を混ざる。

悪臭 (-)。

顕微鏡的所見

白赤球、赤血球及び上皮細胞の多数を認めるも腫瘍細胞と思われるものは証明しない。

弾力線維の少量を認める。

虫卵及び結晶は認めない。

細菌はGram陽性の双桿菌様のものを多数認めるが、結核菌は証明しない。

頭部レ線撮影：

単純撮影(写真1)にてトルコ鞍の深さがやや深くなっているが、モルヨドール注入による脳室撮影(写真2)において特に腫瘍と思われる陰影異常を認めない。

胸部レ線撮影(写真3)：

肺野は全般に肺気腫様を呈し、左肺門に腫瘍と思われる円形陰影を認める。

入院後経過(図2)：

入院後、食思不振及び全身衰弱は日増に増強し、そ

写真 1

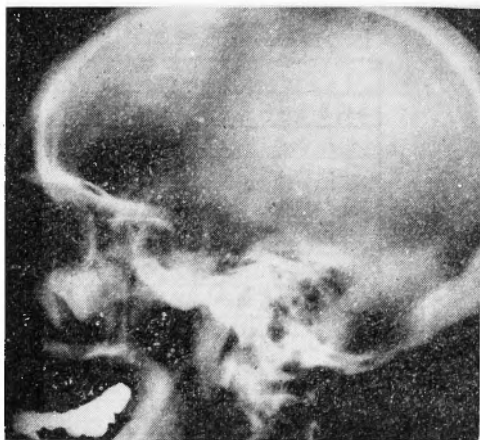


写真 2

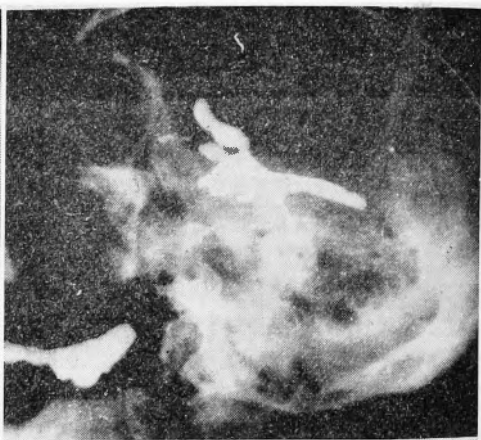
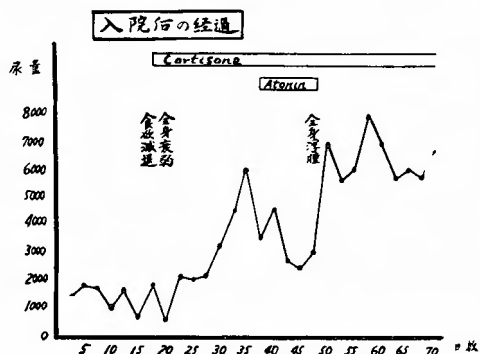


図 2

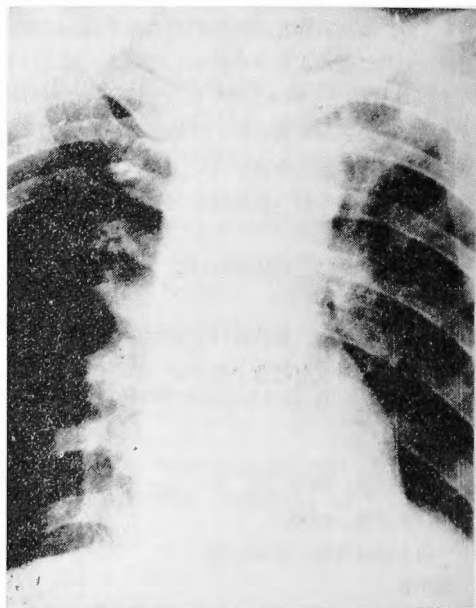


れとともに尿量も正常より減少して2週間後には1日500 cc となった。この頃は食欲は全くなり、少量の水分すらも摂取し得ず、ついには意識は濁濁し、脈搏は頻且小となり極めて重篤な状態に陥った。

これ等は脳下垂体前葉機能の欠損によるものと推定し、Cortisone によりこれを代償し全身状態の改善をはかる目的で、連日1日75mgの Cortisone を投与した。この結果全身状態は速かにそして顕著に恢復し、食欲もあらわれ数日後には小康を得るに至つたが、これと同時に正常値以下の尿量は正常範囲を越えて増加し、強い煩渴感をともなうようになり再び尿崩症の状態となつた。尿量はCortisone 治療開始より2週間目に1日5000~6000cc となつた。

これに対して後葉製剤 Atonin 1日0.6ccをCortisone とともに投与し、尿量は2週間後に1日2000~3000cc となつたが、煩渴感は依然として軽快せず、尿量に比較して水分摂取量が多く(しかし食欲は可成障害さる)

写真 3



次第に全身の水分潑留を来し高度の浮腫を見るようになり、却つて全身状態が悪化するようになったので Atonin を中止した。これより尿量は再び増大し1日7000~8000ccに達した。Cortisone投与を中止すると尿量は減少するも全身状態が悪化し止むなく Cortisone の連続投与を行つていたが、入院より約2ヵ月後尿崩症の状態で退院した。退院後も引続いてCortisone 投与を行つていたが2ヵ月後に遂に心衰弱を併発して死亡した。剖検は家族の反対により行わなかつた。

考 察

本症例は肺癌が脳下垂体後葉部に転移（不確認）して尿崩症を発生し、更に進んで前葉をも侵すに及んで、尿量が減少して Simmonds 氏病に移行したものと思われる。

尿崩症の際、下垂体の変化は後葉のみに限られ、前葉に変化のないことは古くより知られており (Hann 1918) (7), 更に前葉抽出物が利尿作用を有し (1, 27) 実験的尿崩症が前葉の破壊により軽快する (2, 19, 21, 28) ことも述べられている。しかし、前葉の如何なる機能が如何なる作用機序によつて尿崩症の多尿の発生に関与するものであるかは未だ不明の点が多い。

この際、一応考えられるものは前葉の甲状腺刺激ホルモンを介する甲状腺ホルモンと ACTH を介する副腎皮質ホルモンの水分代謝調節作用の変化である。

甲状腺剔除が実験的尿崩症を軽快させる (3, 15, 28) とともに、これに対する甲状腺剤投与が尿崩症を再発させ (3, 15), 又脳下垂体剔除動物に対する甲状腺剤の投与が多尿を発生する (2) ことが知られている。

副腎皮質ホルモンの作用については、脳下垂体剔除動物において DCA (Desoxycorticosterone acetate) が経口的な水分摂取量を増加するとともに腎の水分排泄量を増加させ (5, 22, 25), 更に人体の脳下垂体腫瘍剔除手術の後に Cortisone を使用して、尿崩症類似の多尿を来した報告も見られる (9, 12, 29)。副腎皮質ホルモンは正常動物にも尿量を増加させるが (5, 16, 20, 22), Silvette (20), Corey (5) 等はこれを脳下垂体後葉の抗利尿ホルモンとの拮抗性による尿細管の水分再吸収を抑制するための利尿作用であると説明している。

臨床的に Cortisone の利尿作用は、Addison 氏病の脱水、乏尿や術後の副腎皮質不全と考えられる水分滯留を伴う乏尿 (水中毒) (10, 24) に対する著明な利尿効果として見られるが、Leaf (1952) (11) は脳下垂体腫瘍に起因した尿崩症患者が前葉の障害により尿量減少を来した際 (1 日 800 cc) 前葉機能を代償させるために Thyroxine, Desoxycorticosterone glucoside, Cortisone, Corticotrophin, Growth hormone の投与を、経口的な水分、塩類摂取を正常摂取量に制限しつつ投与したが、尿量は正常値を越えて増大せず、大量の水分及び塩類の経口的投与のみが尿量を増加せしめたといい、Cortisone 及び其他のホルモンの作用は全身新陳代謝を高め、食欲を増進した為の水分及び塩類の負荷 (excretory solute load) 上昇による二次的

な利尿効果であろうと述べている。

扱、本症例の経過を見るに、始め尿崩症より尿量が減少して Simmonds 氏病に移行したが、其の際の入院時の尿所見は比重 1.003 であり、尿濃縮試験において等調尿を呈し、明らかに腎の水分濃縮能減退を示している。しかしこれと同時に尿量が 1 日 1300 cc であつて、尿比重に比較して少量であることは腎の水分排泄能の障害もともに存在していることを示唆する。尿崩症の尿量増加の原因が、後葉の抗利尿ホルモンの欠乏によつて腎水分濃縮能の障害にある (13, 26) ことを考えると、この水分排泄能の低下は本症が Simmonds 氏病に移行し前葉が障害されるにおよんで招来されたものと考えより他にない。其の後 Cortisone によつて尿崩症が再発したが、この Cortisone による尿量増加の成立機転も、後葉が既に荒廃し抗利尿ホルモンの欠乏により著明な腎水分濃縮能減退が存在していることから見て、Cortisone の抗利尿ホルモンとの拮抗性による尿細管の水分再吸収を抑制するための利尿効果とは考えられず、前葉障害によつて低下した腎水分排泄能が Cortisone によつて再び増大したものと考えざるを得ない。

副腎皮質ホルモンの水分、電解質に対する作用としては Addison 氏病や術後副腎皮質不全からも知られるように、副腎皮質機能低下が血清の Na, Cl を減少し K を貯留し、血清水分を喪失して (18, 22) 低血圧を来し、これに対するホルモン治療が血清の Na, Cl を上昇し、循環血液量を恢復するのであるが、この際副腎皮質ホルモンは腎を介して血清中の Na 及び K の平衡に関係するのみならず、さらに細胞内、細胞外の水分、電解質の平衡にも関与し、ここに腎機能とは独立した水分、電解質の移行が行われるとも考えられている。

即ち、Swingle (2) は副腎剔除動物を副腎皮質ホルモンで治療する際、血液量が増加するとともに、それにも拘らず尿量が水分摂取量に比較して著しく増加し (24), 副腎剔除動物の血清中より喪失する Na 量はそれと同時に体外に排泄される Na 量より多いと述べて、この際血清と他の組織の間に水分及び電解質の移行のあることを推定し、Caudino (4) は副腎剔除 或いは DCA, ACE (Adrenal cortical extract) 投与を動物に行い、その動物の細胞外、細胞内水分量 Inulin 及び重水 (D_2O) によつて算定し、DCA, ACE 投与は細胞内水分を減少させ、副腎剔除は細胞内水分を増大させると述べ、Frost (6) は副腎剔除とともに腎剔除も併せ行い大量の水を投与し、放射性 Na を用いて細胞

外、細胞内の Na 及び水分の変動をしらべ、腸管からの水分吸収が減退するとともに、吸収された水分の大部分は細胞内に移行し、DCA はこれを抑制すると述べている。

又 Woodbury (8) は副腎剔除、腎剔除及び DCA, ACE, ACTH の投与を行つた動物の血清、筋肉、肝、骨、脳の Na, Cl, K を測定し、副腎皮質ホルモンには各組織の電解質代謝に影響を及ぼす腎機能とは独立した直接の作用があると結論している。

しかし、又他方 Netravisesch (4) は副腎剔除により喪失する血清 Na 量は、副腎皮質ホルモンによつて恢復されるために体外より摂取される Na 量と殆んど等しいとして、副腎皮質不全に際して血清 Na は専ら腎より排泄され、血管外に移行するものでないことを示しており、副腎皮質ホルモンが細胞外、細胞内の水分、電解質の平衡に腎機能と独立して直接の影響を与えるか否かは未確定であるが、何れにしても副腎皮質ホルモンの作用が体内の水分及び電解質の代謝と平衡に大きく関係し、しかも血清及び細胞外の水分と Na を増大させる如く働き、それとともに循環血液量を増して血圧を上昇させることは明らかであり、さらにこれによつて腎血流量を増大して腎糸球体よりの水分排泄を増加させることも考えられる。これに対して Reforzo (7) は Addison 氏病患者 6 例の腎機能を測定し、全症例に糸球体濾過値 (GFR) (Mannitol clearance) が低下していることを示している。

本症例においても Cortisone が前葉障害による全身状態を恢復し、それとともに体内の水分、電解質の代謝を改善して血清中の水分を増大し、腎血流量を増して腎糸球体からの水分排泄を増加させたことが考えられ、低下した腎水分排泄能が正常に恢復するならば、既に述べたように腎水分濃縮能障害の存在によつて、尿崩症本来の多尿が発生することは容易に理解出来る。又これより尿崩症発生に果す前葉機能の役割も、本症に見られる Cortisone による尿崩症の再発も、ともに後葉障害による腎水分濃縮能の減退が存在しているときに、これ等ホルモンが腎水分排泄能を保持するためということになり、従来より知られて来た尿崩症の発生に前葉機能の健在が必要ということの原因の一つにはこのようなことによるものかも知れない。

何れにしろ、尿崩症の発生に前葉が大きく関係することは明らかであるが、これに対して ACTH を介する副腎皮質ホルモンが、甲状腺刺激ホルモンを介する甲状腺ホルモン等と並んで重要な因子であることを本

症例は示唆しているものとする。

結 語

肺癌の脳下垂体後葉部への転移 (不確認) による尿崩症患者 (53 才, 男) が後に尿量が減少して Simmonds 氏病に移行した際、全身状態の改善をはかる目的で Cortisone を投与した所、尿量が増大して尿崩症を再発した一例を報告し、前葉機能のうち ACTH を介する副腎皮質ホルモンも尿崩症発生に重要な因子であることを示唆するものと考え、又 Cortisone による尿崩症再発は前葉障害による腎水分排泄能減退を恢復させたためであると考えた。

文 献

- 1) B. O. Barnes, J. F. Regan and J. G. Bueno: Is there a specific diuretic hormone in the anterior pituitary? *Am. J. Physiol.*, **105**, 559, 1933.
- 2) J. H. Biggart and G. L. Alexander: Experimental diabetes insipidus. *J. Path. & Bact.*, **48**, 405, 1939.
- 3) J. H. Blotner and E. C. Cutler: Total thyroidectomy in the treatment of diabetes insipidus. *J. A. M. A.*, **116**, 2739, 1941.
- 4) M. Caudino and M. F. Levitt: Influence of the adrenal cortex on body water distribution and renal function. *J. Clin. Invest.*, **28**, 1487, 1949.
- 5) E. L. Corey and S. W. Britton: The antagonistic action of desoxycorticosterone and postpituitary extract on chloride and water balance. *Am. J. Physiol.*, **133**, 511, 1941.
- 6) R. C. Frost and R. V. Talmage: Fluid and electrolyte shifts in the hydrated adrenalectomized rat after nephrectomy. *Proc. Soc. exp. Biol. Med.*, **80**, 171, 1952.
- 7) F. V. Hann: Über die Bedeutung der Hypophysen Veränderungen bei Diabetes insipidus. *Frankf. Z. Path.*, **21**, 337, 1918.
- 8) D. J. Imgre and B. L. Baker (田多井吉之介訳): ACTH とコルチゾンの生理的治療の効果. 医歯薬出版, 昭. 29.
- 9) F. D. Ingraham, D. D. Matson and R. L. McRaurin: Cortisone and ACTH as an adjunct to the surgery of craniopharyngiomas. *New Engl. J. Med.*, **246**, 568, 1952.
- 10) 稲生綱政: 外科領域の Cortisone 療法. ホルモンと臨床, **2**, 1209, 昭. 29.
- 11) A. Leaf, A. R. Mamby, H. Rasmussen and J. R. Marasco: Some hormonal aspects of water excretion in man. *J. Clin. Invest.*, **31**, 914, 1952.
- 12) R. Luft: Discussion of Luft et al. *Recent Progr. Hormone Res.*, **10**, 461, 1954.
- 13) E. Meyer: Über Diabetes insipidus und andere Polyurien. *Dtsch. Arch. Klin. Med.*, **83**, 1, 1905.
- 14) V. Netravisesch and H. L. White: Sodium loss and gain on adrenal insufficiency and recovery

- in dogs. *Am. J. Physiol.*, **175**, 25, 1953. 15) C. E. Radcliffe: Observation on the relationship of the thyroid to the polyuria of experimental diabetes insipidus. *Endocrinology*, **32**, 415 1943
- 16) C. Ragan, J. W. Ferrebee, P. Phyfe and D. W. Atchley: A syndrome of polydipsia and polyuria induced in normal animals by desoxycorticosterone acetate. *Am. J. physiol.*, **131**, 73, 1940. 17) J. Reforzo-Membrives and O. M. Repetto: The failure of water diuresis in Addison's disease. *J. Clin. Endocrinol.*, **11**, 1454, 1951. 18) J. W. Remington: Circulatory factors in alrenal crisis in the dog. *Am. J. Physiol.*, **165**, 306, 1951. 19) C. P. Richter: Experimental diabetes insipidus: its relation to the anterior lobes. *Am. J. Physiol.*, **110**, 439, 1934-5
- 20) H. Silvette and S. W. Britton: Renal function in the opossum and the mechanism of corticoadrenal and postpituitary action. *Am. J. Physiol.*, **123**, 630, 1938. 21) M. Schweizer, R. Gaunt, N. Zinken and W. O. Nelson: The rôle of the adrenal cortex and the anterior pituitary in diabetes insipidus. *Am. J. physiol.*, **132**, 141, 1941. 22) W. W. Swingle, J. J. Pfifener, H. M. Vars and W. M. Parkins: The effect of fluid deprivation and fluid intake upon the revival of dogs from adrenal insufficiency. *Am. J. Physiol.*, **108**, 144, 1934. 23) W. W. Swingle, J. J. pfifener, H. M. Vars and W. M. Parkins: The relation between blood pressure, blood urea nitrogen and fluid balance of the adrenolectomized dog. *Am. J. Physiol.*, **108**, 428, 1934.
- 24) W. W. Swingle, W. M. Parkins, A. R. Taylor and H. M. Hays: A study of water intoxication in the intact and adrenolectomized dog and the influence of adrenal cortical hormone upon fluid and electrolyte distribution. *Am. J. Physiol.*, **119**, 557, 1937. 25) W. W. Swingle, E. J. Fedor, M. Ben, R. Maxwell and C. Baker: Induction of diabetes insipidus in adrenolectomized dogs with cortisone. *Proc. Soc. exp. Biol.*, **82**, 571, 1953. 26) T. W. Tallqvist: Untersuchungen über einen Fall von Diabetes insipidus. *Z. klin. Med.*, **49**, 181, 1903. 27) H. M. Teel: Diuresis in dogs from neutralized alkaline extracts of the anterior hypophysis. *J. A. M. A.*, **93**, 760, 1929. 28) H. L. White and P. Heinbecker: Pituitary regulation of water exchange in the dog and monkey. *Am. J. Physiol.*, **118**, 276, 1937. 29) B. L. Wise: Overt diabetes insipidus induced by corticotrophin following excision of chromophobe adenoma. *J. Neurosurg.*, **13**, 107, 1956. 30) D. M. Woodbury: Extrarenal effects of desoxycorticosterone, adenocortical extract and adenocortictropic hormone on plasma and tissue electrolytes in fed and fasted rats. *Am. J. physiol.*, **174**, 1, 1953.
- 31) 吉利 和: 尿崩症・ホルモンと臨床, **3**, 51, 昭.30.
 32) 吉利 和: 水分代謝とホルモンの問題. ホルモンと臨床, **3**, 741, 昭.30. 33) 吉利 和: 副腎と水分電解質代謝. 日本臨床, **14**, 276, 昭.31.

男子乳癌の再発例

神戸医科大学第1外科学教室 (主任: 藤田 登教授)

芦名 茂・横井 時敏・関谷 幸永・国賀 宏哉

A CASE OF RECCURENT BREAST CANCER IN MALE

by

SHIGERU ASHINA, TOKITOSHI YOKOI, YUKINAGA SEKIYA and HIROYA KOKUGA

Department of Surgery, I. Division, Kobe Medical College.

(Director: Prof. Noboru Fujita)

It has been known that the breast cancer in male are rather rare. we have experienced a case of reccurent breast cancer (carcinoma simplex) in male, age 79 years old, which was cured with administration of "Nitromin" and radio-therapy.