

尿崩症の診断・治療

担当：橋本瑞己

監修：濱田 治

分野：内分泌

テーマ：診断・治療



目次

1. クリニカルクエスチョンが生じた症例
 2. 尿崩症：定義・疫学・生理学と病態生理
 3. 中枢性尿崩症
 4. 腎性尿崩症
 5. 診断
 6. 治療
 7. Take Home Message
- 

クリニカルクエスチョンが生じた症例

双極性障害がありリチウム製剤内服中の70歳女性が
尿路感染症による敗血症性ショックで入院した。入院時Naは正常値
だったが、入院2日目153mEq/L、入院3日目に自由水で補正下で
180mEq/Lに上昇した。尿崩症が鑑別に上がった。

クリニカルクエスチョン：尿崩症の診断と治療はどうしたらよい？

PRIMER

Diabetes insipidus

Mirjam Christ-Crain^{1,2}, Daniel G. Bichet^{3,4}, Wiebke K. Fenske⁵, Morris B. Goldman⁶, Soren Rittig⁷, Joseph G. Verbalis⁸ and Alan S. Verkman^{9,10}*

NATURE REVIEWS | **DISEASE PRIMERS** |

Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 54.

定義

尿崩症【定義】

多飲・多尿をきたす症候群であり

飲水量 $> 3\text{L}/\text{日}$ で、尿量 $> 50\text{ml}/\text{kg}/\text{日}$ の

低張尿が排出される疾患

Endocrinol Metab Clin North Am 1995; 24: 549-572.

分類

尿崩症【分類】

- －中枢性尿崩症：AVP合成・分泌障害
- －腎性尿崩症：腎のAVP感受性低下
- －心因性多飲症：多飲による多尿
- －妊娠尿崩症：AVPの代謝亢進

(※)AVP: arginine vasopressin

尿崩症とは 【疫学】

- 頻度：1/25,000
- 地域差によるデータは限定的
- 性別・年齢差：なし
- 中枢性/腎性尿崩症のうち10%未満が先天性
- 中枢性が最多

Horm Res Paediatr 2012; 77: 69–84.

ISRN Nephrol 2013; 797620.

N Engl J Med 2000; 343: 998–1007.

尿崩症とは 【疫学】

—中枢性尿崩症（CDI）の国内の患者数は
4000～5000人

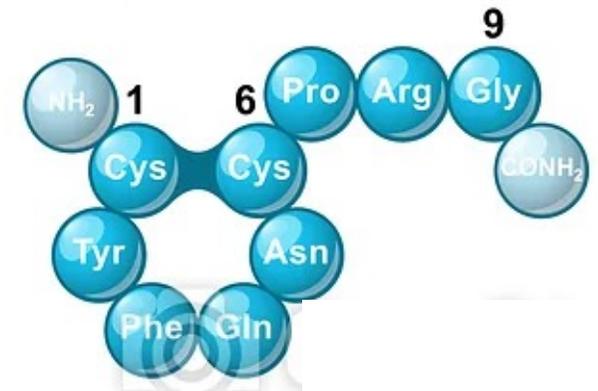
—発症要因で最多は視床下部や下垂体の障害
による続発性CDIで全体の80%を占める



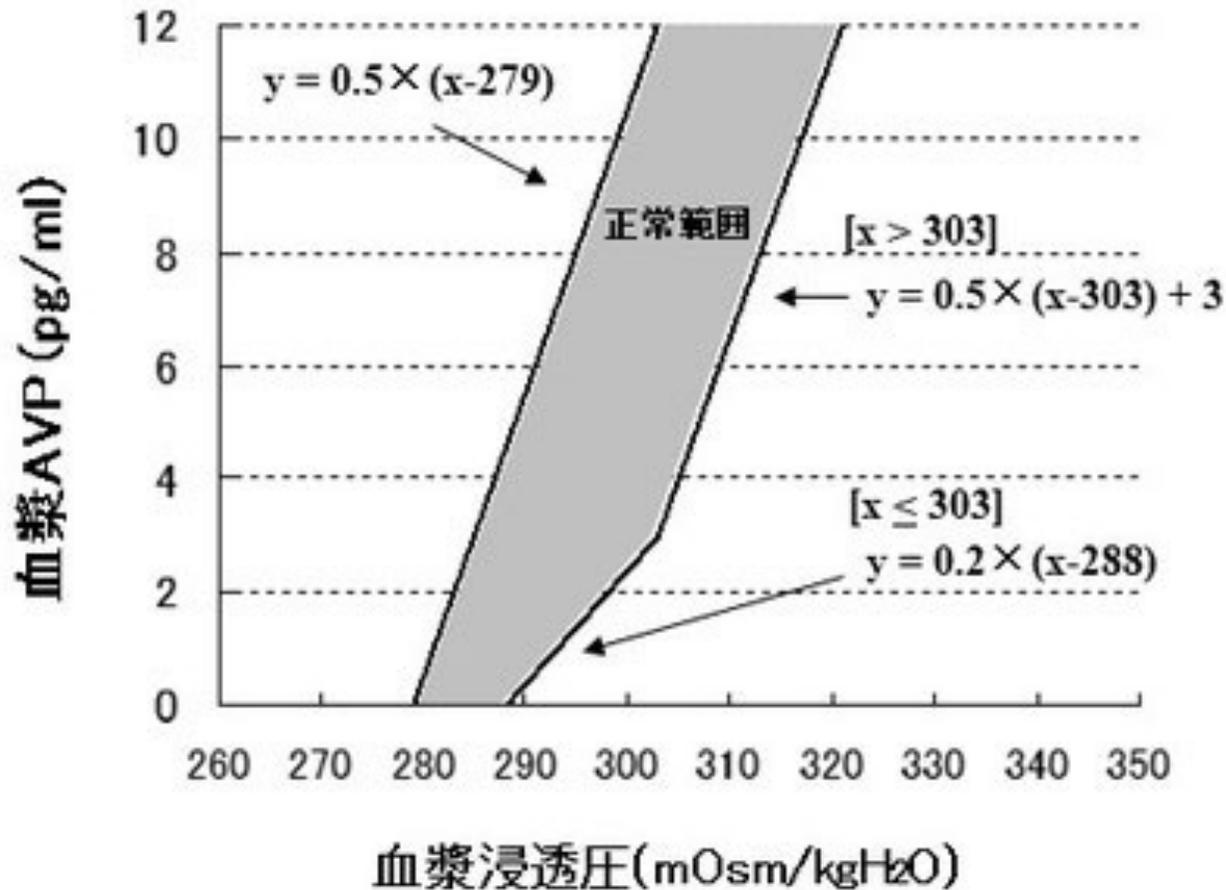
中枢性尿崩症の会HPより
<http://cdi-net.com/>

AVP: arginine vasopressin

9つのアミノ酸からなるペプチドホルモン
vaso-(血管)をpressin(収縮させる)
作用を持ち、水分を体内に保つ
抗利尿ホルモン(ADH)とも呼ばれる



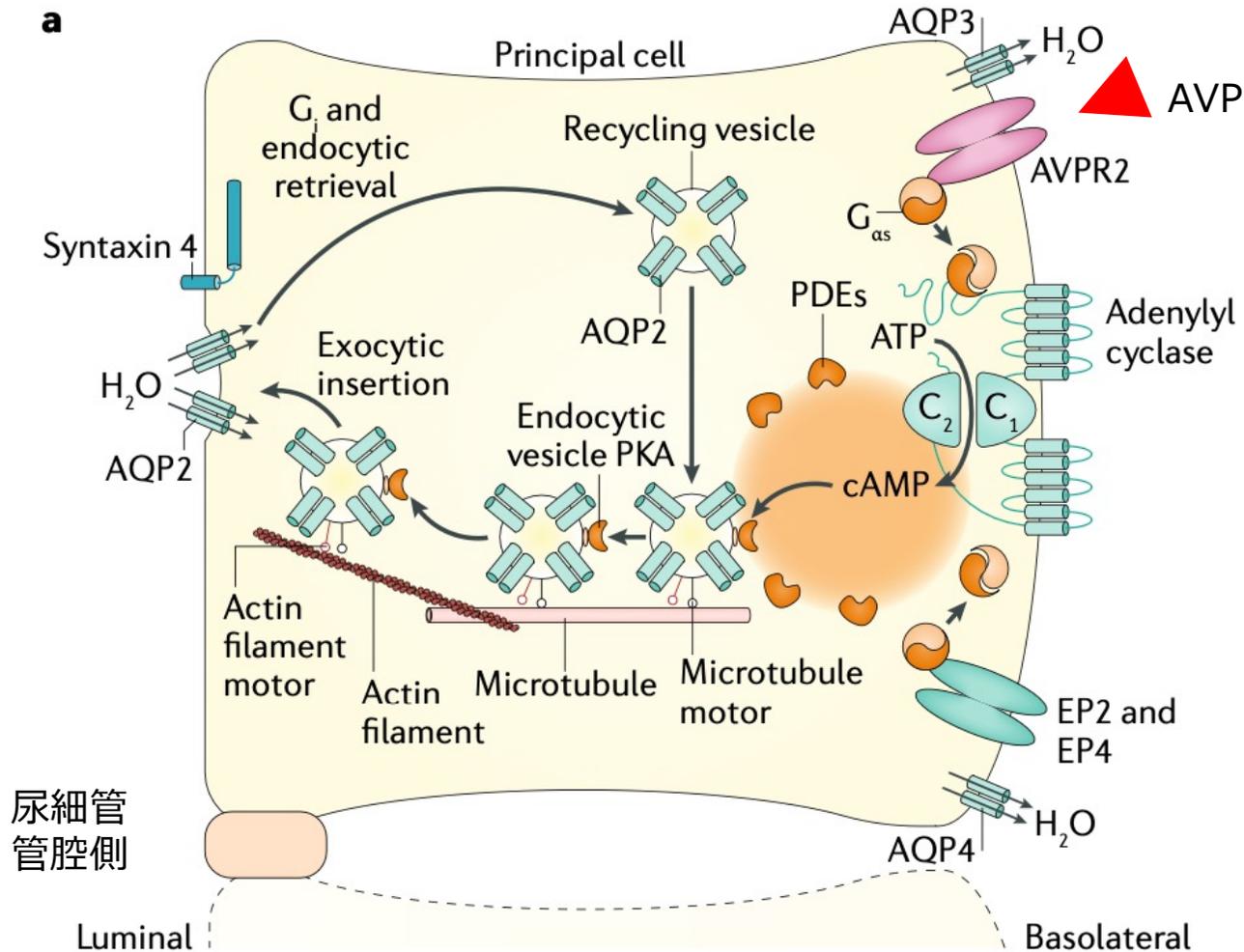
生理学



- AVPはPosm<280で分泌ゼロ
- Posm>280でAVPは直線的に分泌増加
- Posm>290で口渴中枢刺激
→飲水

AVPによる集合管水再吸収と
口渴刺激による飲水で
Posmは280-290で保たれている

生理学



AVPがAVP V2受容体(AVPR2)に
接続

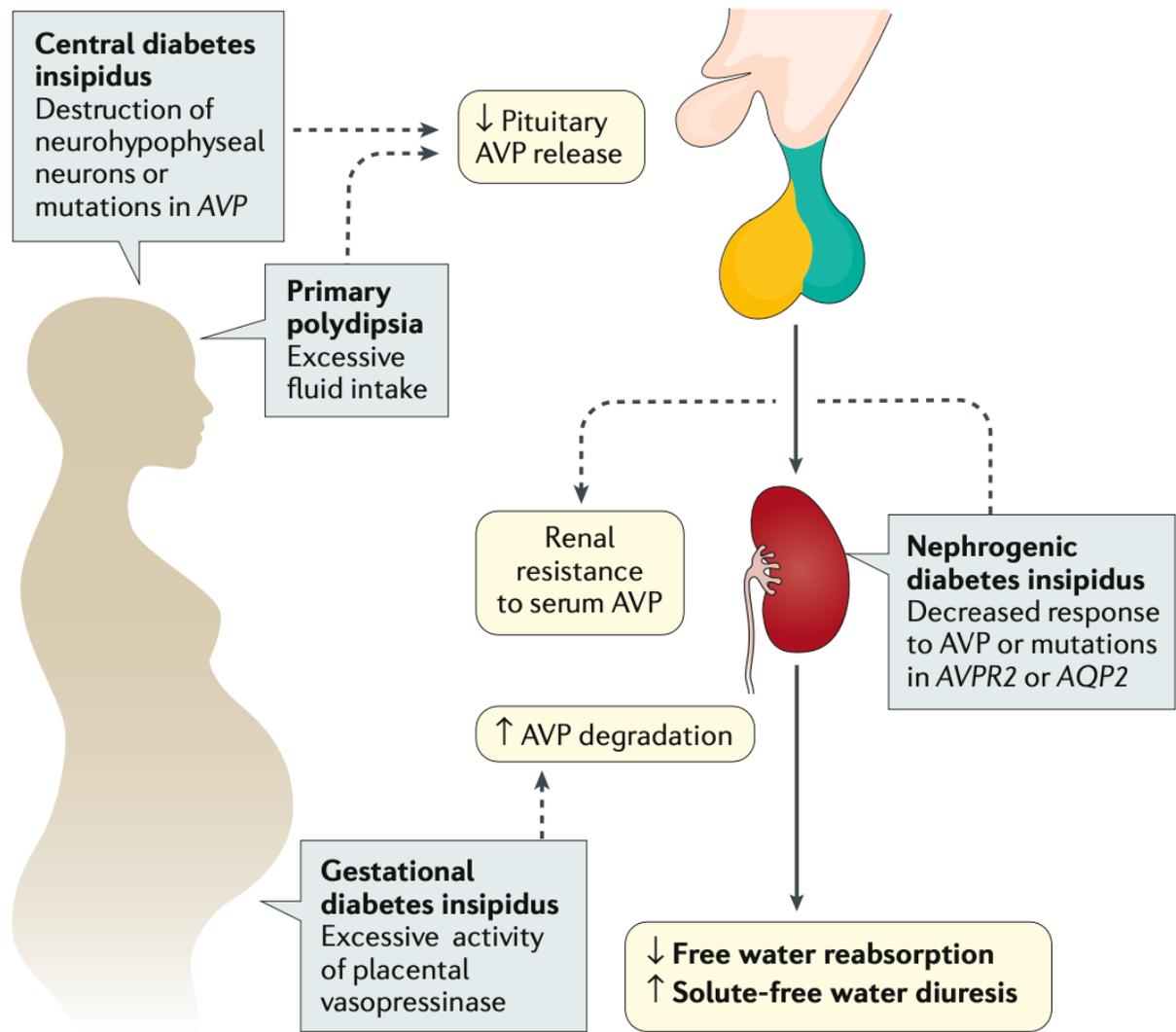
↓
アデニル酸シクラーゼと
プロテインキナーゼのカスケード
でシグナルが伝達

↓
細胞内小胞体にある4量体のAQP2
が尿細管管腔側に移動

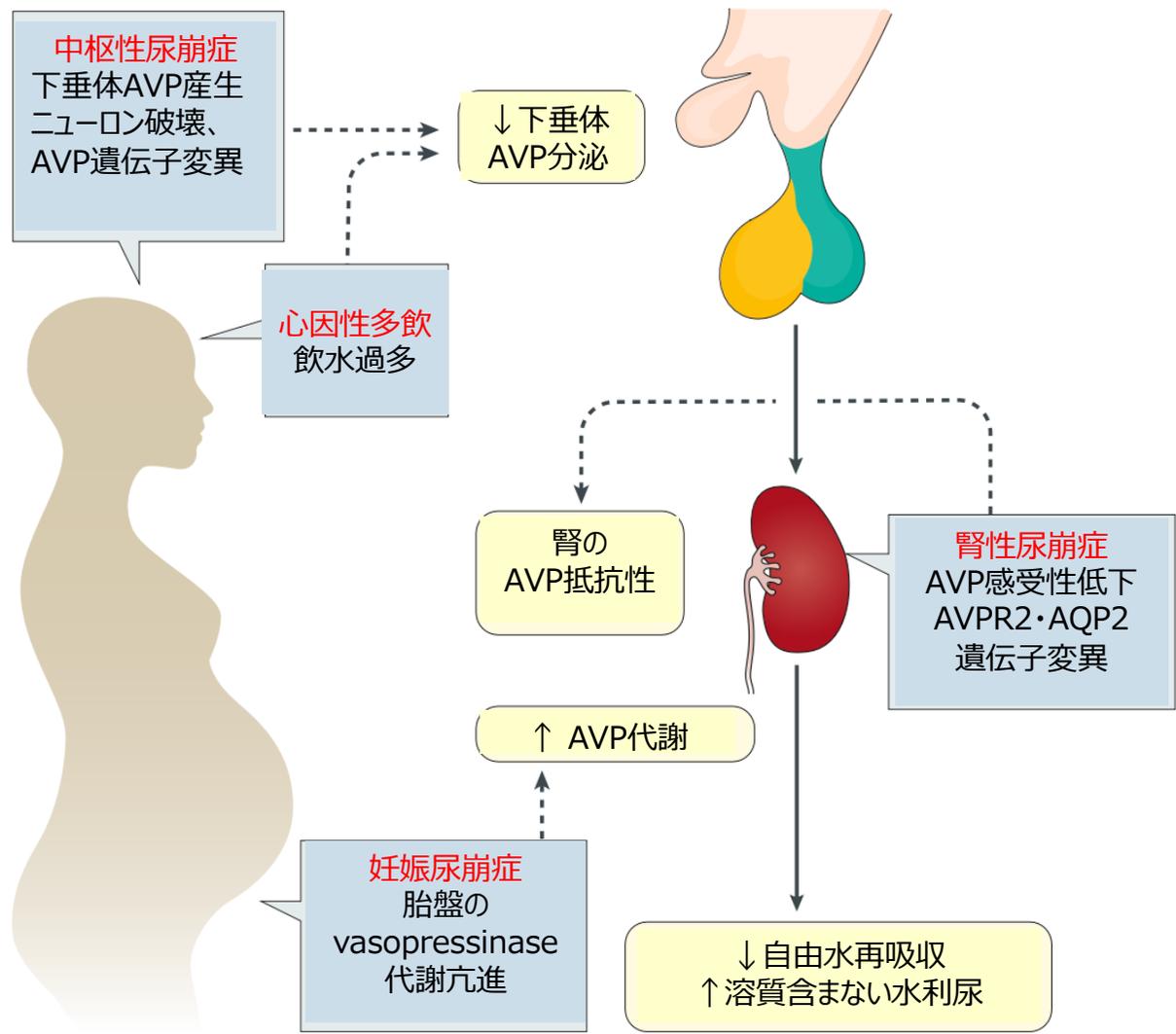
↓
AQP2を介して水が再吸収される

Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 54.

病態生理



病態生理



AVPR2: AVP V2受容体
AQP2: AQP2水受容体

中枢性尿崩症 【原因】

後天性	先天性
<ul style="list-style-type: none">・ 頭部外傷, 外科手術・ 血管性: 脳出血, くも膜下出血・ 腫瘍性: 頭蓋咽頭腫, 髄膜腫, 胚細胞腫, 下垂体腺腫, 転移性腫瘍・ 肉芽腫性: Langerhans 細胞組織球症, サルコイドーシス・ 感染性: 髄膜炎, 脳炎・ 炎症性: リンパ球性下垂体炎, 自己免疫性下垂体炎, IgG4 関連下垂体炎・ 薬剤性: エタノール, ジフェニルヒダントイン, ヘビ毒・ その他: 水頭症, くも膜嚢胞, 変性疾患・ 特発性	<ul style="list-style-type: none">・ 先天性奇形・ 常染色体優性遺伝: <i>AVP-neurophysin</i> 遺伝子変異・ 常染色体劣性遺伝: Wolfram 症候群・ X 染色体劣性遺伝・ 特発性

J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(10): 3426-37.
ホスピタリストのための内科診療フローチャート

腎性尿崩症 【原因】

後天性	先天性
<p>薬剤性</p> <ul style="list-style-type: none"> ・精神疾患：リチウム、クロザピンをはじめとした抗精神病薬全般 ・抗癌剤：シスプラチン、エピルビシン ・抗菌薬：アムホテリシンB、ゲンタマイシン、デメクロサイクリン、ホスカルネット ・その他：コルヒチン、ロベンザリット、シメチジン、ベラパミル <p>高Ca血症、低K血症</p> <p>腎疾患</p> <ul style="list-style-type: none"> ・慢性腎臓病、腎盂腎炎、閉塞性腎症、多嚢胞腎、移植腎 <p>サルコイドーシス、アミロイドーシス、多発性骨髄腫、Sjögren 症候群</p> <p>血管障害</p> <ul style="list-style-type: none"> ・鎌状赤血球症 	<p>X染色体劣性遺伝</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AVP V2受容体遺伝子変異 <p>常染色体劣性遺伝</p> <ul style="list-style-type: none"> ・AQP2水受容体遺伝子変異

J Clin Endocrinol Metab 2012; 97(10): 3426-37.
ホスピタリストのための内科診療フローチャート

腎性尿崩症とリチウム

- ・薬剤性の原因で報告が最も多いのがリチウムであり、リチウム製剤開始初期では60%で多飲、多尿が認められる
- ・リチウムによる腎性尿崩症症例のうち20-25%はリチウム血中濃度は治療域だった

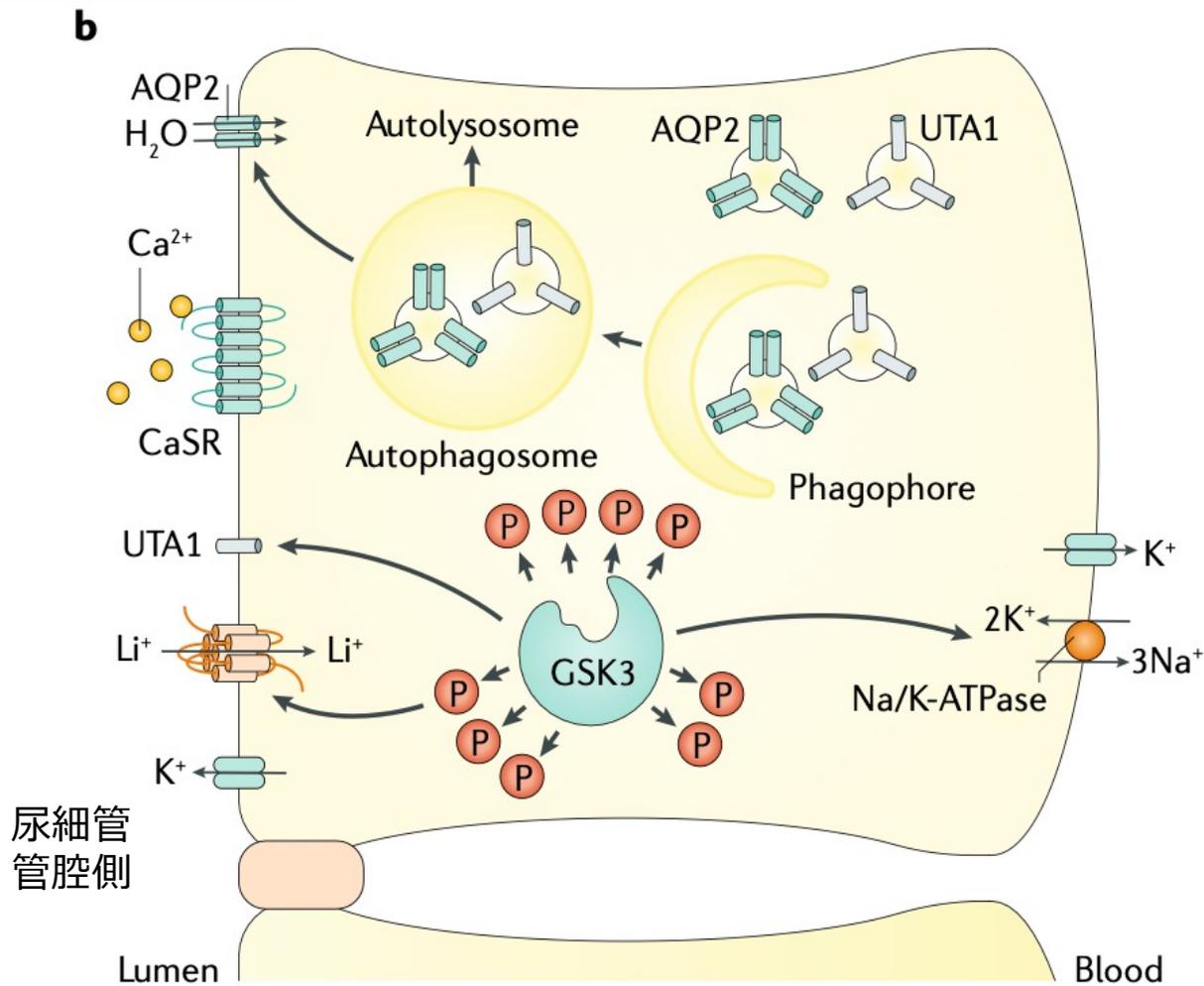
Cleve Clin J Med 2006; 73(1): 65-71.

- ・リチウム製剤が集合管上皮に取り込まれることで
 - AQP2の尿細管管腔への発現が減少する
 - 長期的には尿細管上皮が脱落する

J Clin Invest 1995; 95: 1838-1845.

Am J Physiol Cell Physiol 2004; 286: C952-C964.

病態生理



Liが尿細管上皮に取り込まれる
↓
グリコーゲン合成キナーゼ
(GSK3)の働きが阻害される
↓
AQP2の尿細管管腔側発現が減る
↓
AQP2を介した水再吸収されない

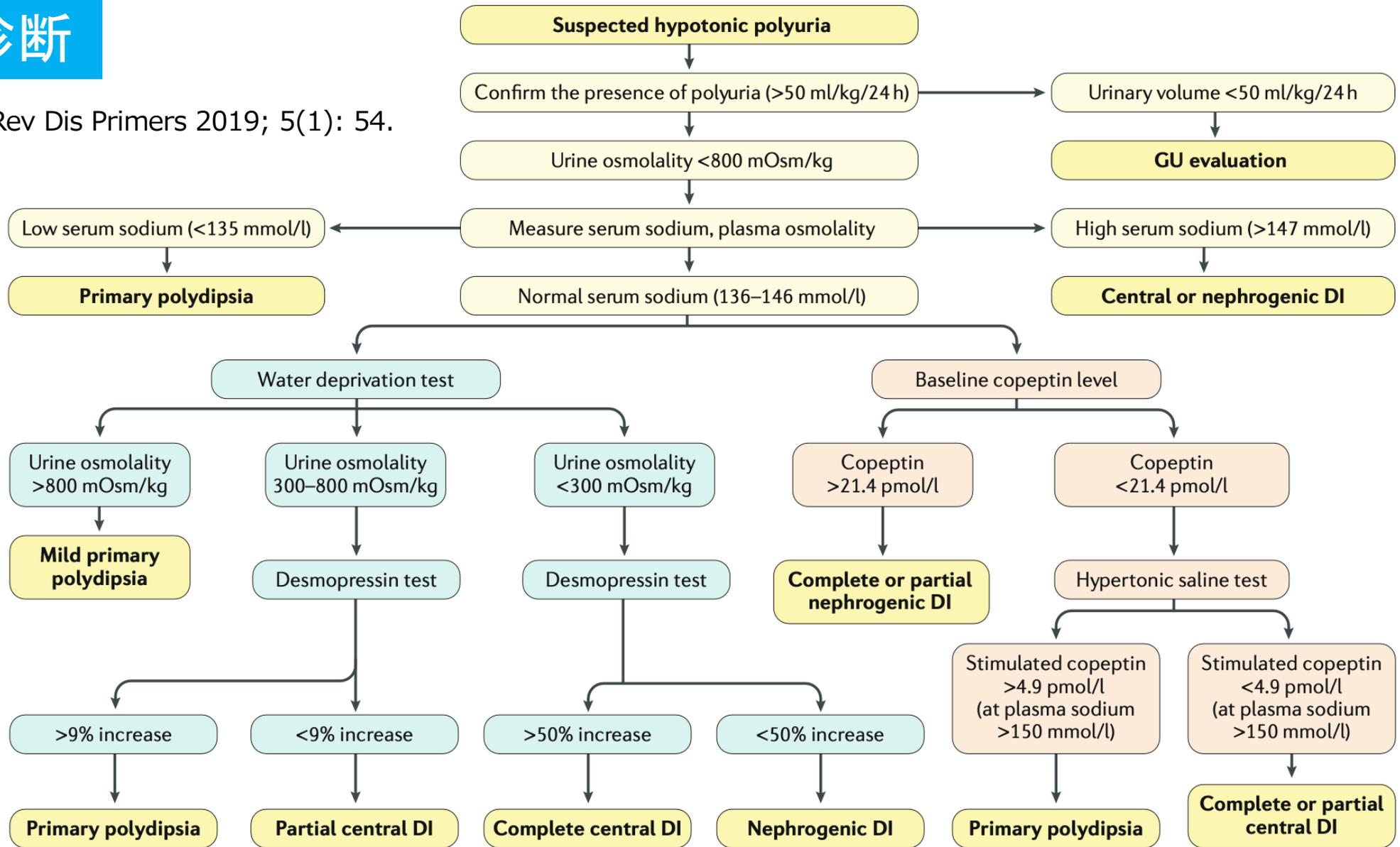
腎性尿崩症と電解質異常・閉塞性腎症

- ・低K血症、高Ca血症ではAQP2が含まれた細胞内小胞体が細胞内分解
- ・尿路閉塞で静水圧が上昇し、AQP2の尿細管管腔側への発現が低下する
 - AQP2が尿細管管腔に発現していない・少ないために水再吸収ができない
 - 一過性の腎性尿崩症をきたす

Am J Physiol 1997; 273: F213–F223.
Sci Rep 2015; 5: 18311.
Kidney Int 2017; 91: 1070–1087.

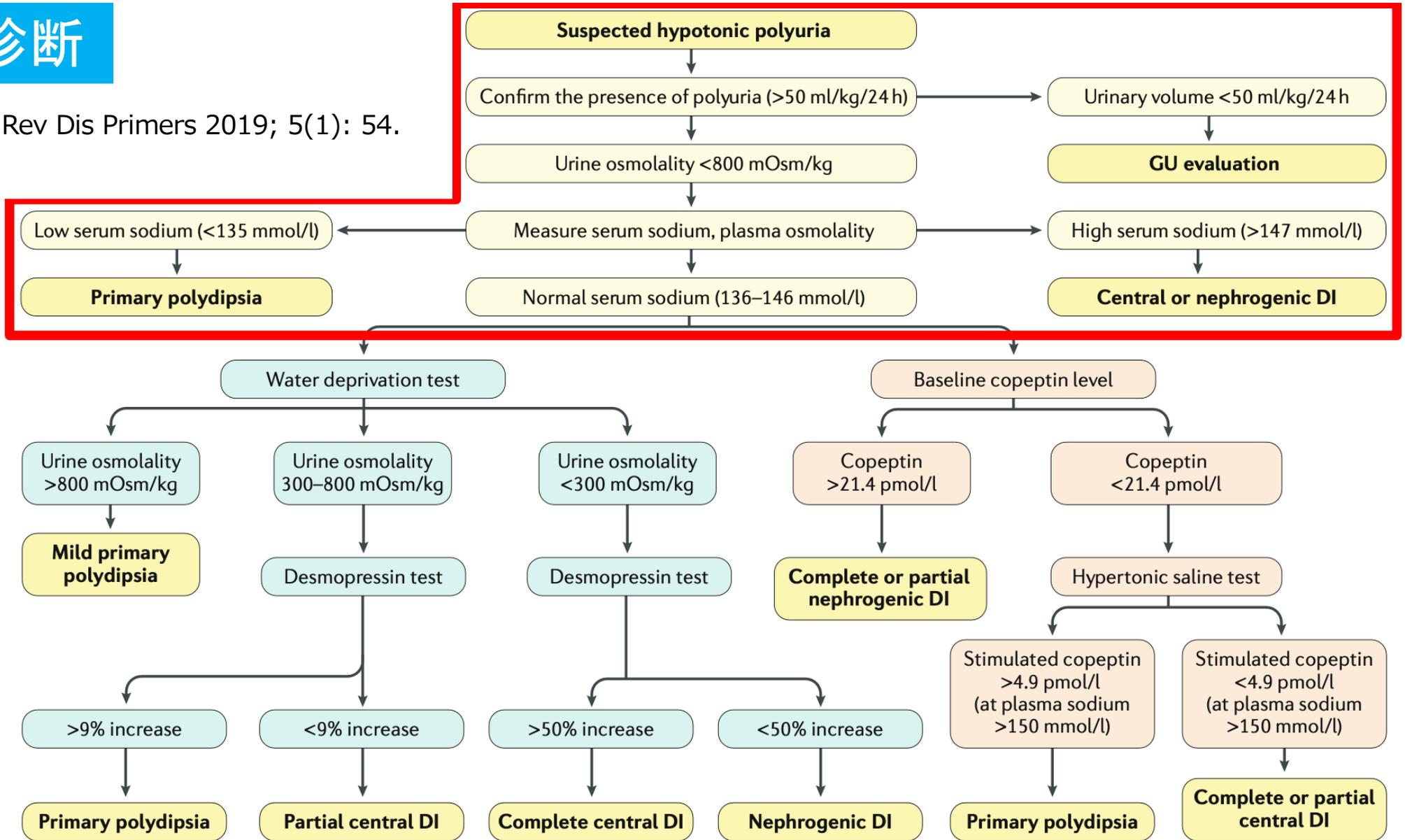
診断

Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 54.

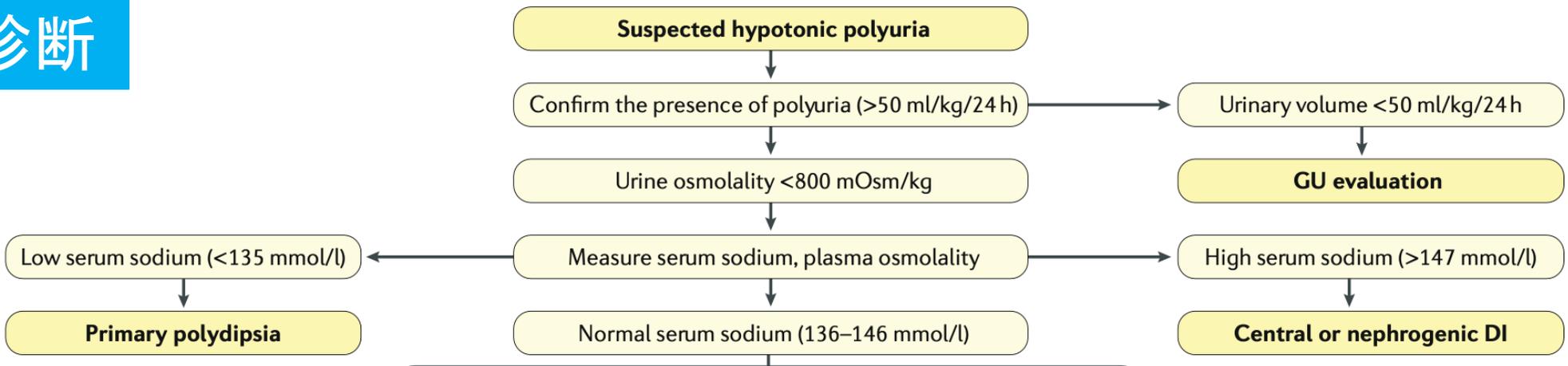


診断

Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1): 54.



診断



低張性多尿が見られ、尿崩症に合致する尿量(>50ml/kg/日)

↓

尿浸透圧<800mOsm/kg (尿浸透圧>800mOsm/kgは心因性多飲)

↓

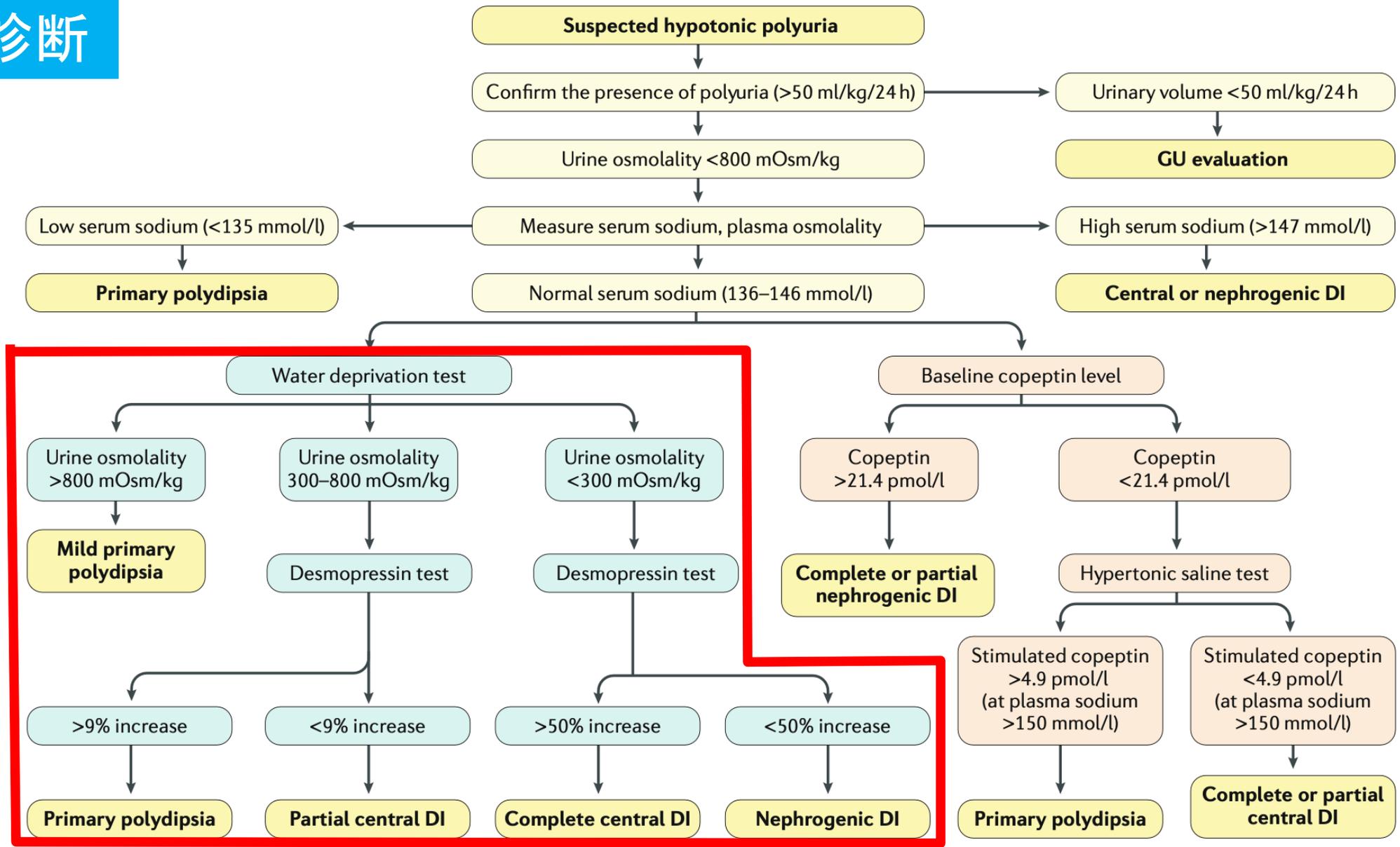
血清Na、血清浸透圧を測定

→Na<135mEq/Lは心因性多飲

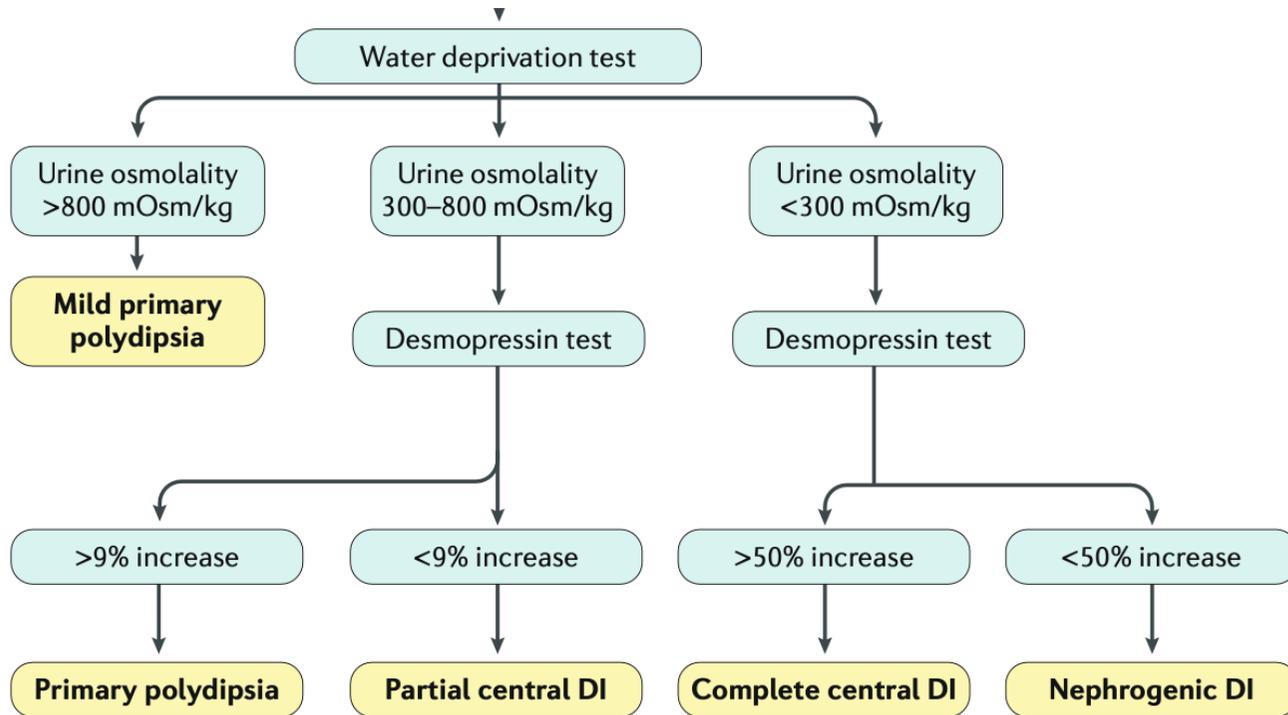
→Na>147mEq/Lは中枢性/腎性尿崩症

→Na136-146mEq/Lの際はさらなる精査が必要

診断



診断



水制限試験

-Uosm>800→心因性多飲

-Uosm<300→腎性/中枢性尿崩症

※)鑑別にデスモプレシン試験

-Uosm 300-800

→心因性多飲/不完全中枢性尿崩症

※)鑑別にデスモプレシン試験

水制限試験

試験開始時間

- 軽度多尿(3-5L/日)：夜20時から
- 中等度多尿(5-7L/日)：深夜0時から
- 高度多尿(>7L/日)：朝8時から

朝8時から

1時間毎に体重、血圧、脈拍、尿浸透圧、尿-Na

4時間毎と試験終了時に血清Na、血清AVP(またはcopeptin)

Intern Med J 2018; 48(3): 244-53.

水制限試験

水制限試験後の尿浸透圧	デスモプレシン負荷後尿浸透圧	診断
>800 mOsm/kg	試験不要	心因性多飲症
300-800 mOsm/kg	≤9%の上昇	心因性多飲症
	10-50%の上昇	不完全中枢性尿崩症
	>50%の上昇	不完全中枢性尿崩症 (より強く疑う)
<300 mOsm/kg	>50%の上昇	中枢性尿崩症
	<50%の上昇	腎性尿崩症

Intern Med J 2018; 48(3): 244-53.
ホスピタリストのための内科診療フローチャート

デスモプレシン負荷試験

デスモプレシン注[®]4 μ g/mL

水制限試験後に、デスモプレシン注2 μ g(0.5A)を静注
60分後の尿浸透圧、血清浸透圧、血清Naを評価する

Intern Med J 2018; 48(3): 244-53.

デスモプレシン点鼻薬は吸収率に懸念があるため、原則静注を用いる

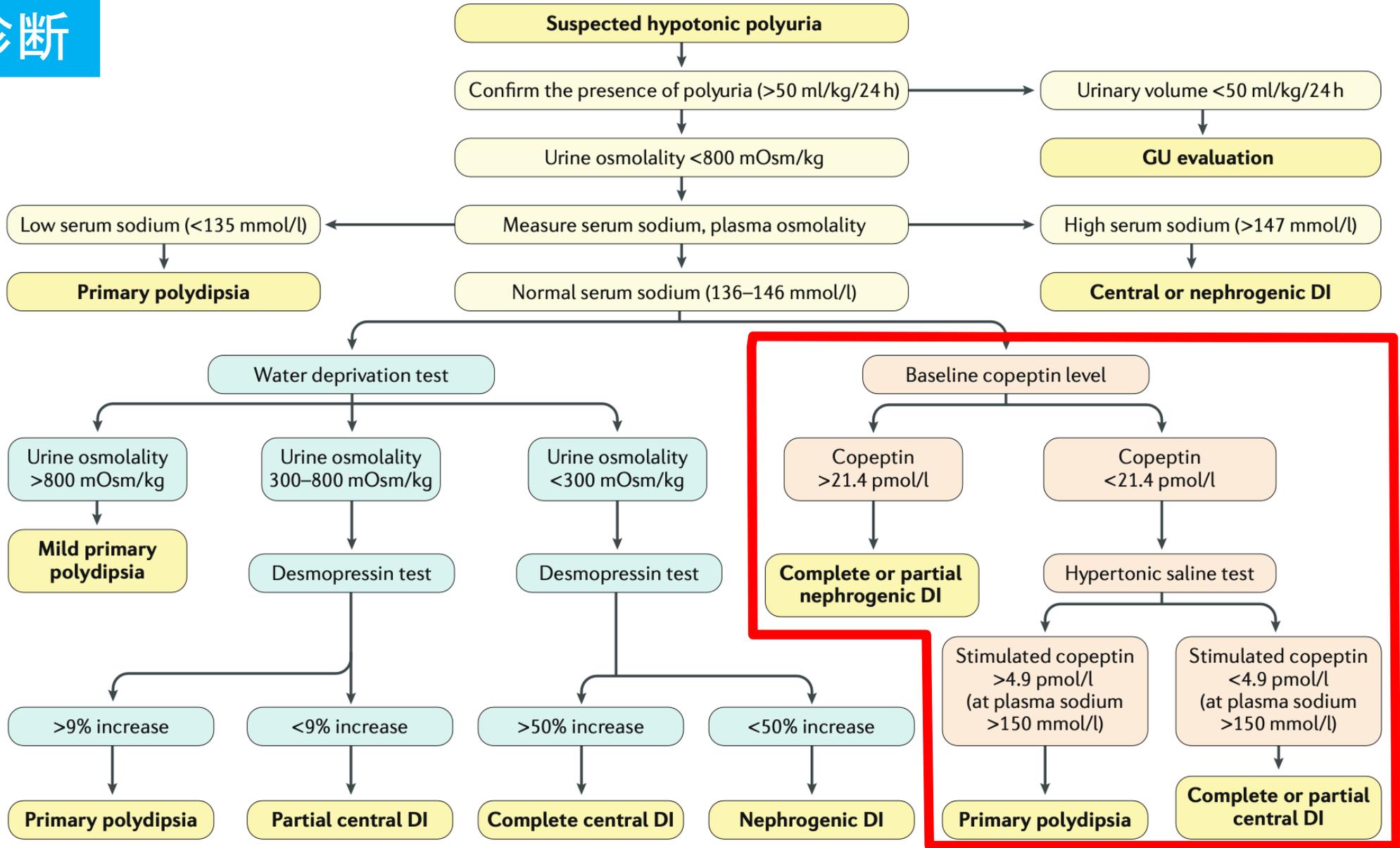
Diagnostic Testing for Diabetes Insipidus (Endotext – NCBI)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537591/>

デスモプレシン負荷試験

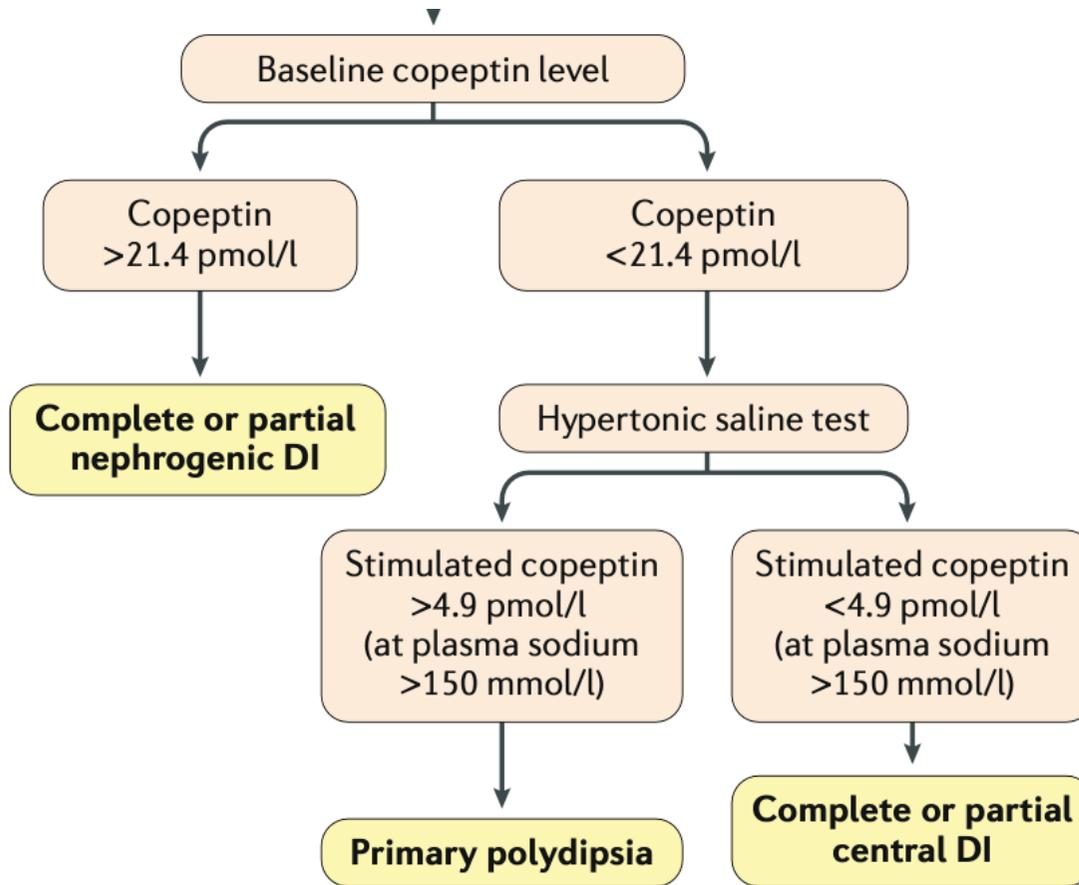
水制限試験後の尿浸透圧	デスモプレシン負荷後尿浸透圧	診断
>800 mOsm/kg	試験不要	心因性多飲症
300-800 mOsm/kg	≤9%の上昇	心因性多飲症
	10-50%の上昇	不完全中枢性尿崩症
	>50%の上昇	不完全中枢性尿崩症 (より強く疑う)
<300 mOsm/kg	>50%の上昇	中枢性尿崩症
	<50%の上昇	腎性尿崩症

Intern Med J 2018; 48(3): 244-53.
 ホスピタリストのための内科診療フローチャート

診断



診断



Copeptin測定(日本保険未採用)

—>21.4 pmol/L→腎性尿崩症

—<21.4 pmol/L

→心因性多飲 or

完全・不完全中枢性尿崩症

※)鑑別に高張食塩水負荷試験がいる

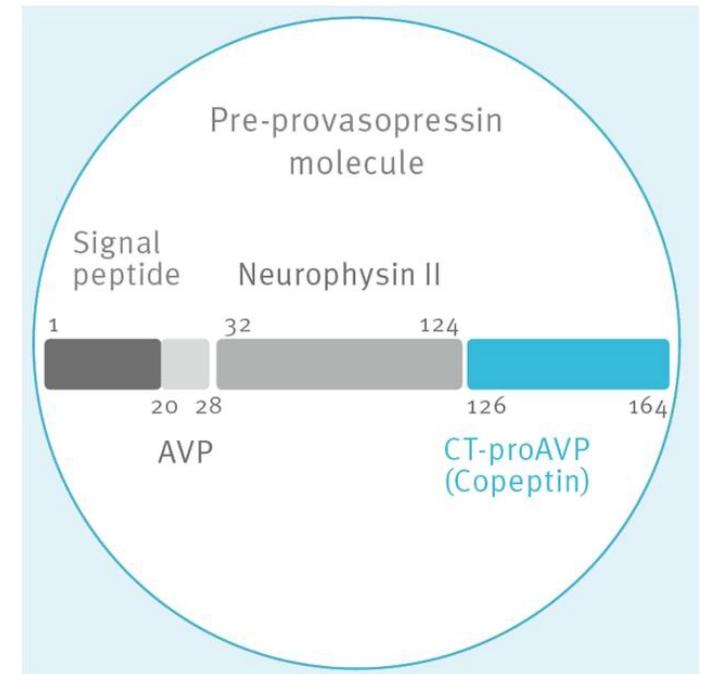
Copeptin

CopeptinはAVP前駆体のC末端側から構成される蛋白でありAVPの放出を反映するマーカー

室温に数日放置しても安定しており精度高く評価できる

AVPの90%は血中で血小板と結合しており血小板を抑制するEDTA-2Na容器での採血が必要

採血後速やかに冷却遠心分離を行い凍結保存することが必要



AVPでの代用

血清AVP \geq 3.0pg/mLで腎性尿崩症と診断可能という報告あり

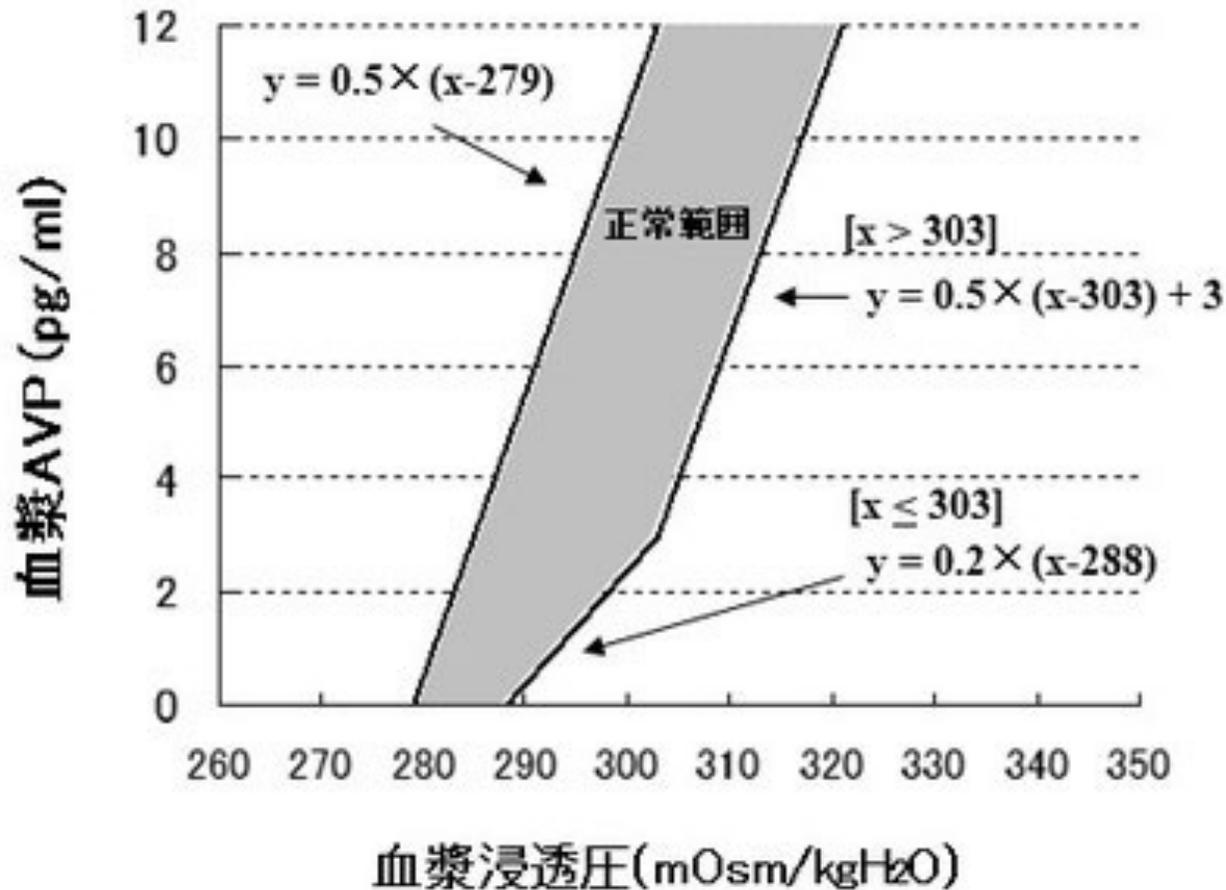
多飲多尿患者55例に対する水制限試験前後の血清AVP、copeptinを評価した報告では血清AVP \geq 3.0pg/mL or copeptin \geq 21.4pmol/L(基礎値)は感度100%、特異度100%で腎性尿崩症を示唆する結果となった

J Clin Endocrinol Metab 2015; 100(6): 2268-74.

高張食塩水負荷試験

- 朝8-11時の間に行い、初期に3%食塩水250mlをボラス投与→9ml/kg/時で持続投与
- 30分毎に静脈血液ガス分析検査を行い血清Na値をフォローし血清Na \geq 150mEq/Lとなった時点で終了、血清copeptinを評価
- その後経口で30ml/kgの水を摂取してもらい、さらに5%ブドウ糖液500mlを40-60分で静脈投与。1時間後に血清Na値の改善をみて終了

生理学



- AVPはPosm<280で分泌ゼロ
- Posm>280でAVPは直線的に分泌増加
- Posm>290で口渴中枢刺激
→飲水

AVPによる集合管水再吸収と
口渴刺激による飲水で
Posmは280-290で保たれている

中枢性尿崩症 【マネジメント】

造影下垂体MRIなどにより原疾患の評価・治療

その他の下垂体ホルモン値評価

【治療】

飲水励行、Naや蛋白制限

デスマプレシンの点鼻or内服

その他サイアザイド系利尿薬などは有用

治療

腎性尿崩症 【マネジメント】

【治療】

原疾患の治療や原因薬剤の中止

サイアザイド系利尿薬は有用

Nat Rev Dis Primers 2019; 5(1):54.

Take Home Message

- ・ 多飲多尿を見たら、尿崩症を鑑別に入れる
- ・ 血清Na、尿・血清浸透圧、AVPを測定し病態を評価し鑑別診断を行う
- ・ 中枢性尿崩症では飲水励行、AVP補充、必要に応じて利尿剤を併用し自由水のバランスを調整する