

# 特發性中樞型尿崩症——病例報告及文獻回顧

徐鳳生 蘇正芳 陳逸洲 林石化\*

台北馬偕紀念醫院 腎臟科 \*三軍總醫院 腎臟科

## 摘 要

成人特發性中樞型尿崩症，在門診並不多見。臨床上常以尿多、喝多、夜尿表現。本文報告一位 49 歲女性，多尿、口渴、夜尿、高血鈉長達六個多月，經過 24 小時尿液滲透壓變異檢查 (24 hour urine osmolarity variation)、dDAVP (deamino-D-arginine-vasopressin) 試驗及水份負荷和高張生理時鹽水試驗 (water load and hypertonic saline test)，診斷為：中樞型尿崩症，且下視丘滲透壓調節中樞異常。一開始患者腦下腺前葉荷爾蒙 (黃體激素、濾泡刺激素) 異常，但全腦部核磁共振掃描並未發現病兆。荷爾蒙檢查和影像檢查在經過八個月後，出現異常。因此建議中樞型尿崩症患者，若合併有腦下垂體前葉荷爾蒙異常者，應懷疑潛在的腦部病兆，並每半年至一年追蹤一次荷爾蒙及神經影像檢查。

關鍵詞：特發性中樞型尿崩症 (Idiopathic central diabetes insipidus)

抗利尿激素 (Antidiuretic hormone, ADH)

高血鈉 (Hypernatremia)

## 前言

多尿症的原因分為兩大類，一為溶質利尿(urine osmolarity > 300mOsm/L)，一為水性利尿 (urine osmolarity < 250mOsm/L)。尿崩症分中樞型及腎型，皆為水性利尿。中樞型尿崩症，為抗利尿激素缺乏或分泌出了問題，而無法適當的濃縮尿液。成人中樞型尿崩症發生率為十萬分之三，男略多於女。臨床表現為突發性的多尿症，尿量常常大於 5ml / 公斤體重/小時，且尿液比重小於 1.010。病人常有夜尿、頭痛、疲倦的情形，且喜歡喝冰水以解渴，其血清鈉濃度常大於 145mmole/L。臨床上治療以 dDAVP 為主。我們強調荷爾蒙及腦部核磁共振掃描需長期追蹤，以找出隱藏的腦部病變。有報導在追蹤 15 年後，才發現腦部的腫瘤 1-5。

## 病例

本病例為一 49 歲停經六年的女性，因為尿多 (7-10L/day)、口渴、夜尿持續半年，抽血發現血清鈉在 159 mmole / L 到 172 mmole / L 之間，而被轉介至腎臟科門診。理學檢查:血壓:136/80mmHg,心跳 85 次 / 分鐘,呼吸 16 次 / 分鐘,意識清楚,細胞外容積正常。無貧血,無黃膽,無淋巴結病變,呼吸聲正常、無囉音,規則性心跳、無雜音,腹部柔軟、無壓痛,四肢自由活動、無水腫、瘀青。血液生化尿液檢查:血色素 13.2gm/dl、血容比 38%、白血球 7360/ul、飯前血糖 108mg/dl、血尿素氮和肌酸酐各為 13mg/dl, 1.0mg/dl、尿酸 8.4mg/dl、肝功能正常、白蛋白 4.0mg/dL、血清鈉濃度 172mmole/L、血清鉀濃度 4.2mmole/L、血清滲透壓 361mOsm/L、尿液分析:比重 1.002, 酸鹼度 6.5、尿糖(-)、潛血反應(-)、RBC 0-2/HPF、WBC 0-2/HPF、尿液滲透壓 151mOsm/L,尿量每天 4500 cc以上,腎臟超音波檢查正常。病人常感口渴,喝水量一

天常達 5000cc 以上，症狀在攝取高鹽或高蛋白食物後更明顯。所以安排住院進一步檢查。24 小時尿液滲透壓的變化如表一所示：病人一開始血清滲透壓及鈉濃度分別為 308mOsm/L 及 156mmole/L，一天尿量總共 8130cc，共排出 772.3 mOsm 的溶質，而尿液滲透壓均維持在 110mOsm/L 以下。並作了 dDAVP 試驗：靜脈注射 8 mcg dDAVP 後，病人尿液滲透壓由 109mOsm/L 增加到 552mOsm/L，增加大於 50%。因病人大量喝水，但血清鈉仍常高於 165mmole/L，所以另外安排水分負荷及高張生理食鹽水試驗如表二所示：水分負荷三小時內，患者血清滲透壓由 325mosm/Kg 最低下下降到 313mosm/Kg，血清鈉濃度在 151mmol/L 左右。尿液滲透壓由 86 mosm/Kg 最低下下降到 52 mosm/Kg。尿量由 40cc/小時最高到 190 cc/小時，前三個小時共排出 540 cc 的尿液，等於給予水份的 54%，接近正常。接著高張生理食鹽水靜脈注射，血清滲透壓由 323mosm/Kg 上升到 361mosm/Kg，血清鈉濃度由 151mmol/L 上升到 168mmol/L，尿液滲透壓則維持在 60~70 mosm/Kg，並未明顯上升，尿量最高到 295cc/小時。病人覺得不適時停止 3% 生理食鹽水注射，並給予 dDAVP 2 小瓶 (4mcg/小瓶) 靜脈注射和口服 500cc 水份補充，尿液滲透壓很快由 70 mosm/Kg 上升到 143 mosm/Kg，排出大量的溶質。

病人住院中接受全腦部核磁共振掃描，以 5mm 為一切面，腦下垂體莖部並無顯示明顯病兆 (圖一)，出院每晚規則經鼻方式使用 dDAVP 0.1cc。在門診檢查，部分腦下垂體前葉荷爾蒙異常：黃體激素為 17.53 mIU/mL (停經後正常範圍大於 21 mIU/mL)、濾泡刺激素為 18.19 mIU/mL (停經後正常範圍大於 40 mIU/mL)、人類生長激素為 0.51 ng/mL (女性小於 5.00 ng/mL)、泌乳激素為 31.18 ng/mL (正常範圍 3.20 ~ 25.30 ng/mL 之間)、alpha-胎兒蛋白及 beta-人類絨毛膜促性腺激素均正常。因懷疑隱藏的腦部病兆，八個月後門診再接受腦部核磁共振掃描，以 3mm 為一切面，發現異常：腦下垂體莖部變厚達 0.53mm (圖二)。病人在門診以 dDAVP 10 mcg/day 經鼻方式治療下，血鈉追蹤維持在 150 ~ 160 mmole/L 之間。本預安排腦部切片檢查，因病人自覺目前情況穩定，而拒做進一步侵犯性之檢查。

## 討論

多尿症定義為尿量超過 5ml/公斤體重/小時，病人主述多尿、夜尿、口渴不止時，需要評估病人每日的喝水量及尿量，並詢問病史，藥物使用情形。詳細的理學檢查，生化腎功能、肝功能、尿酸、電解質、血清滲透壓、尿液滲透壓、比重、糖份均需評估 6。多尿症分為兩大類，一為溶質利尿 (urine osmolality > 300 mOsm/L)，一為水性利尿 (urine osmolality < 250mOsm/L)。高血糖、高蛋白質管灌或鈉鹽流失腎病病變 (sodium-wasting nephropathy) 為溶質利尿。在泌尿科阻塞性泌尿病患，症狀解除時，也有溶質利尿的情形出現。水性利尿主要為原發性多喝症 (primary polydipsia)、尿崩症。住院病人給予大量稀釋低張溶液，也會造成水性利尿。原發性多喝症患者，喝下大量的水份，血清滲透壓、血清鈉濃度常常偏低，不同時間可能有不同的尿量，90% 為精神科的病人。若限制水分攝取，病人為了找水，甚至有可能出現喝花瓶或馬桶水的奇特行為。尿崩症分中樞型及腎型，中樞型尿崩症為抗利尿激素部分或無法分泌，腎型尿崩症為腎臟對抗利尿激素部分或完全無反應。尿崩症患者，夜尿較原發性多喝症常見。區分中樞型及腎型尿崩症，可做 dDAVP 試驗。若為中樞型尿崩症，其尿液滲透壓會上升大於原來的 50% 以上，腎型尿崩症對 dDAVP 試驗則無反應。

本病例尿液檢查並無尿糖，無糖尿病溶質利尿之現象，尿量每天 4500 cc 以上，血清滲透壓高達 361mOsm/L，尿液比重 1.002，而當時尿液滲透壓只有 151mOsm/L。正常人在這麼高的血清滲透壓時，尿液滲透壓應高達 800~1200 mOsm/L，這代表病人的尿液濃縮出了問題。

病人的 24 小時尿液滲透壓變異：尿量 8130 cc/day，尿中滲透壓在 88~110 mOsm/L 之間，遠低於血清之滲透壓。表示身體無抗利尿激素之作用，為水性利尿現象。另外，dDAVP 試驗：尿液滲透壓增加大於 50%，表示身體缺乏抗利尿激素，為典型之中樞型尿崩症。中樞型尿崩症發生率為十萬分之三，男略多於女。臨床表現為突發性的多尿症，尿量常常大於 5ml/Kg BW/hour，且尿液比重小於 1.010。病人常有夜尿、頭痛、疲倦的情形，且喜歡喝冰水以解渴，其血清鈉濃度常大於 145mmole/L。本病例尿酸 8.4mg/dl，1997 年 G.Decaux 等認為：多尿症患者血清中尿酸大於 5mg/dL 時，需高度懷疑中樞型尿崩症 6。1997 年日本 Takako Saito 提出以 5%生理食鹽水灌注試驗，來測量尿液中 Aquaporin-2 濃度，亦可作為診斷中樞型尿崩症之參考 7。

成年人病因，國外統計：25%為特發性，30%為腦部腫瘤，17%為頭部外傷，9%為手術後，8%為轉移性腫瘤，6%為顱內出血及缺氧 8。小孩中樞型尿崩症，特發性則佔一半以上，其荷爾蒙以生長激素不足較常出現。新生兒在水痘、腮腺炎、麻疹、弓漿蟲症、B 型肝炎後，亦有可能有發展出中樞型尿崩症 9。

身體水分的平衡是由口渴感，抗利尿激素，以及腎臟來調節，不同地方病兆產生不同的疾病（圖三）。當水分平衡出問題時，則表現出高血鈉，或低血鈉。高血鈉定義是血清中鈉濃度高於 145mmole/L，臨床上在住院的病人並不少見，且醫源性佔多數。而門診的病人，高血鈉且血清濃度高於 170mmole/L 卻不多見。中樞型尿崩症常以高血鈉來表現，而腎性尿崩症血清鈉常在正常範圍內。高血鈉可能伴隨著較高的罹病率或有生命危險，在不正確的治療下，常造成嚴重的併發症 10。

本病例意識清楚，行動自如，常感口渴，喝下大量的水份，血清鈉仍維持在 159~172mmole/L 之間，水分負荷及高張生理食鹽水試驗：病人對身體水份容積增加有適當的利尿反應，而高張生理食鹽水靜脈注射，其尿液滲透壓卻無法適當的上升，以排出大量的溶質。表示下視丘滲透壓調節中樞出了問題。

在影像學方面，第一建議為腦部核磁共振掃描 11-13。腦下垂體莖部正常小於 3.0mm，而輕微程度變厚是介於 3.0~4.0mm 之間，中等程度變厚是介於 4.6~6.5mm 之間，大於 6.5mm 以上是嚴重變粗。在 T1- 腦部核磁共振掃描矢狀切面（sagittal T1-weight MRI），正常後腦下垂體是顯影增加，但隨著年齡增加，顯影會減弱。所以缺乏顯影增加，為中樞型尿崩症非特異性的變化，若腦下垂體莖部變厚，則為中樞型尿崩症第二常見及浸潤性疾病非特異性的變化 9,14。

本病例黃體激素、濾泡刺激素異常，泌乳激素則在八個月後追蹤發現異常，人類生長激素則相對偏低，beta-人類絨毛膜促性腺激素陰性。病人腦部核磁共振掃描初步檢查，並無明顯的病兆。八個月後再追蹤腦部核磁共振掃描，其腦下垂體莖部顯影增加變厚達 0.53mm。在特發性中樞型尿崩症病人，有 94%其腦下垂體莖部變厚，而高達九成有腦下垂體前葉荷爾蒙異常 9,15。

目前治療中樞型尿崩症以 dDAVP 為主。經鼻劑量一天 5~20 mcg /一天，口服劑量則為經鼻劑量的 20 倍以上 16。1997 年 Boulgourkjian EM 認為口服 dDAVP 可用來治療中樞型尿崩症，平均劑量為 474±222 mcg/m<sup>2</sup>/day。劑量與體重、體表面呈正相關 17。降血糖藥物 chlorpropamide 可改善 25%~75%之多尿症狀，但機轉不明。clofibrate 也可改

善多尿症狀，可與 dDAVP 或血糖藥物 chlorpropamide 合用。Thiazide 利尿劑 (hydrochlorothiazide 2-3 mg/Kg per day)，再加上鹽分攝取的限制，對多尿、夜尿更有效。若中樞型尿崩症患者，有嚴重高血鈉，並處於急性缺水狀態，口服大量水份，經常可以改善情況。若需點滴注射，低濃度葡萄糖水點滴補充比高濃度葡萄糖水來的適合。因為快速補充大量葡萄糖水，超過身體代謝糖分的速度，會導致滲透性利尿，反而加重缺水的狀態 8。

少部分中樞型尿崩症患者可能突然間恢復正常，但原因並不清楚。患者通常大量攝取水份，以補充尿液水份的流失。若超過膀胱排空速度，腎臟超音波檢查可發現非阻塞性腎水腫及輸尿管水腫 15。

門診病人以多尿症狀求診並不少見。中樞型尿崩症在臨床上常以尿多、喝多、夜尿表現，所以必須以詳細的病史、理學檢查，配合生化、尿液檢查、24 小時尿液滲透壓的變化以及 dDAVP 試驗，和其他疾病鑑別診斷。而許多研究強調：中樞型尿崩症合併有腦下垂體前葉荷爾蒙異者，要懷疑潛在的腦部病兆，所以需規則積極追蹤荷爾蒙及腦部核磁共振掃描 1。

## 參考文獻

- 1.Sherwood MC, Stanhope RG, Preece MA, Grant DB. Diabetes insipidus and occult intracranial tumours. Arch Dis Child 1986; 61: 1222-35.
- 2.Stanhope RG, Preece MA, Grant DB, Brook CGD. Is diabetes insipidus during childhood ever idiopathic? Br J Hosp Med 1989; 41: 490-91.
- 3.Mootha SL, Barkovich AJ, Grumbach MM, et al. Idiopathic hypothalamic diabetes insipidus, pituitary stalk thickening, and the occult intracranial germonoma in children and adolescents. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82: 1362-26.
- 4.Sclar CA, Grumbach MM, Kaplan SL, Cnote FA. Hormonal and metabolic abnormalities associated with central nervous system germinoma in children and adolescents and the effect of therapy: report of 10 patients. J Clin Endocrinol Metab 1981; 52: 9-16.
- 5.Charmandari E, Brook DGD. Twenty years of experience in idiopathic central diabetes insipidus. Lancet 1999; 353: 2212-3.
- 6.Decaux G, Prosperit F, Namias B, Soupart A. Hyperuricemia as a clue for central diabetes insipidus ( lack of V1 effect ) in the differential diagnosis of polydipsia. Am J Med 1997; 103: 376-82.
- 7.Saito T, Ishikawa S-E, Sasaki S, et al. Urinary excretion of aquaporin-2 in the diagnosis of central diabetes insipidus. J Clin Endo and Meta 1997; 82: 1823-7.
- 8.Pablo S, Gary AT, James CMC. Diabetes insipidus. Pediatrics rev 2000; 21: 122-29.
- 9.Maghnie M, Cosi G, Genovese E, et al. Central diabetes insipidus in children and young adults. N Engl J Med 2000; 343: 998-1007.
- 10.Adroge HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med 2000; 342: 1493-9.
- 11.Tien R, Kucharczyk J, Kucharczyk W. MR imaging of the brain in patients with diabetes insipidus. Am J Neuroradiol 1991; 12: 533-42.
- 12.Maghnie M, Villa A, Arico M, et al. Correlation between magnetic resonance imaging of posterior pituitary and neurohypophyseal function in children with diabetes insipidus. J Clin Endocrinol Metab 1992; 74: 795-800.

13. Simmons GE, Suchnicki JE, Rak KM, Damiano TR. MR imaging of the pituitary stalk: size, shape and enhancement pattern. *Am J Roentgenol.* 1992; 159: 375-77.
14. Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 1954-60.
15. Puig ML, Webb SM, Del Pozo C, De Juan M, Serrano S, Vilardell E. Endocrine aspects of pituitary stalk enlargement. *Clin Endocrinol* 1987; 27: 25-32.
16. Singer I, Oster JR, Fishman LM. The management of diabetes insipidus in adults. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1293-1301.
17. Boulgourdjian EM, Martinez AS, Ropelato MG, Heinrich JJ, Bergada C. Oral desmopressin treatment of central diabetes insipidus in children. *Acta Paediatr* 1997; 86: 1261-2.

**Idiopathic Central Diabetes Insipidus**  
— A Case Report and Article Review

Feng-Sheng Hsu, Cheng-Fang Su, Yi-Chou Chen, and Shih-Hua Lin\*

IDivision of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Mackay Memorial Hospital.

\*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Tri-Service General Hospital, Taipei, Taiwan.

Adult idiopathic central diabetes insipidus is seldom seen in out-patient department practice. Clinically, patients present with polydipsia, polyuria, and nocturia. We report a 49 year-old-woman who presented with polyuria, thirst, nocturia, and hypernatremia of six months duration. We performed 24 hour urine osmolarity variation, dDAVP test and water load and hypertonic saline tests with the final diagnosis of central diabetes insipidus with hypothalamic osmoreceptor abnormality. The patient had anterior pituitary endocrinopathy (low luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone levels), however initial brain magnetic resonance image showed no significant lesion. On follow up eight months later; luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone and human growth hormone levels were low and repeat brain magnetic resonance image revealed pituitary stalk thickening. Hence, occult brain lesions should be suspected in patient with central diabetes insipidus combined with anterior pituitary endocrinopathy. We suggest that follow-up of anterior pituitary hormone levels and brain magnetic resonance image are indicated in these patients at half-to-one year intervals. (*J Intern Med Taiwan* 2001;12: 189-194)

(表一) 24 小時尿液滲透壓的變化 (24 hour urine osmolarity variation)

	AM6:00	9:00	12:00	15:00	18:00	21:00	24:00	AM3:00	6:00
Sosm	308								
SNa	156								

Uosm		110	87	89	96	86	102	84	78
UNa		35	30	24	21	17	21	13	13
Uv		1310	1900	1100	950	750	700	620	1100

上午 6:00 排空膀胱尿液，並抽血測血清中的滲透壓及鈉濃度，然後於當天上午 9:00 開始每隔 3 小時收集尿液一次，測量尿液滲透壓及鈉濃度，並紀錄尿量，一直到隔天上午 9:00 為止。患者尿液滲透壓一直維持在 110 mOsm/L 以下。

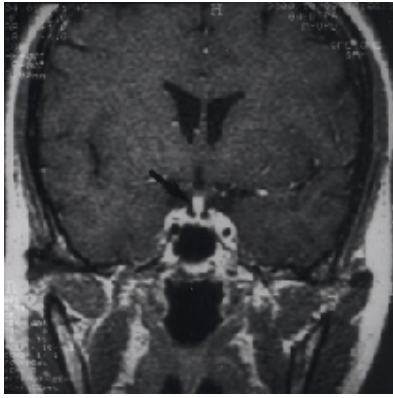
(表二) 水分負荷及高張生理食鹽水試驗 (water load and hypertonic saline test)

	AM6:00	7:00	8:00	9:00	10:00	11:00	12:00	13:00
Sosm	325	313	318	323	341	354	361	360
SNa	152	149	151	151	166	161	168	162
Uosm	86	71	52	60	60	66	70	143
UNa	5	7	3	11	6	13	15	35
Uv	40	290	190	60	295	100	170	360

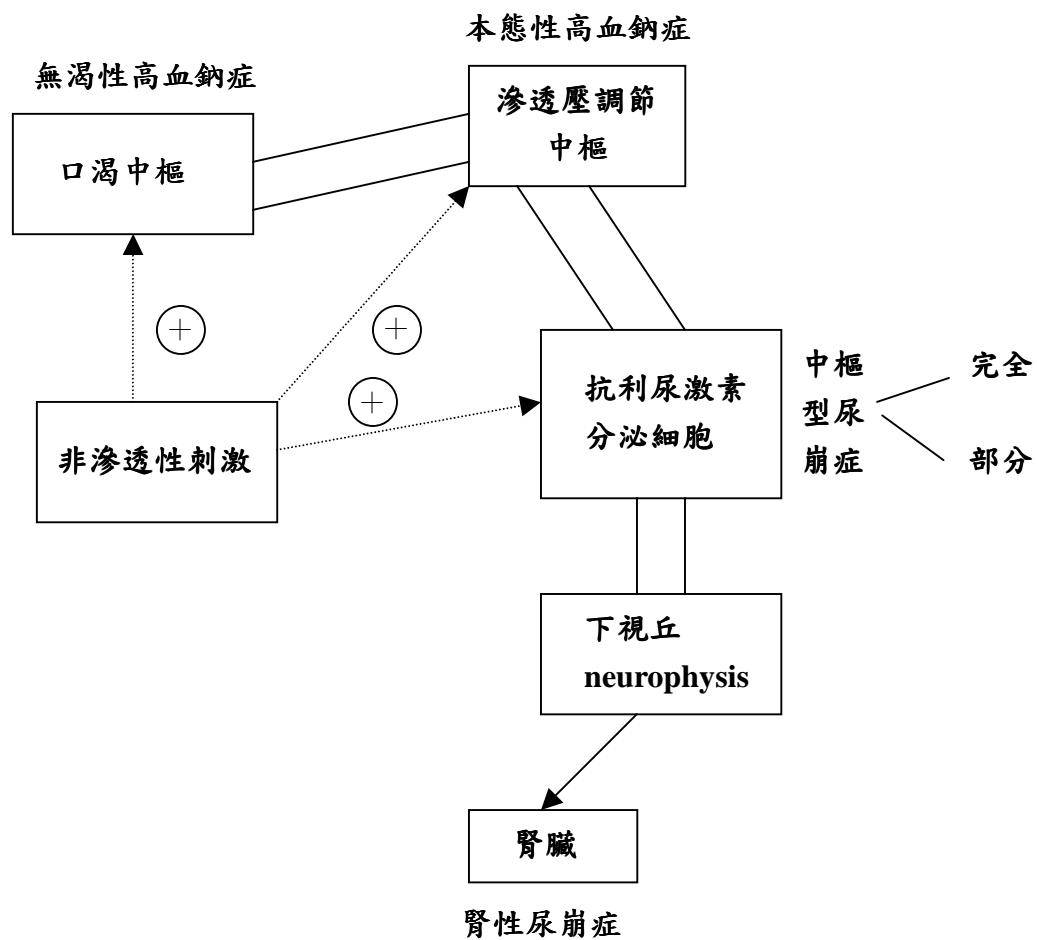
上午 6:00 給予大量水份 1000cc(20 ml/Kg)，每隔 1 小時測量血清中的滲透壓及鈉濃度，尿液滲透壓及鈉濃度、尿量一次，上午 9:10 給予 3%生理食鹽水 200-250cc/小時，一共約 630-65cc，上午 12:00 病人因口渴、暈眩、喘、手顫抖(並無頭痛以及噁心、嘔吐)→立刻停止 3%生理食鹽水注射，並給予 dDAVP 2 小瓶(4mcg/小瓶)靜脈注射和口服 500cc 水份補充。水分負荷三小時內，患者血清滲透壓由 325mosm/Kg 最低下降到 313mosm/Kg，血清鈉濃度在 151mmol/L 左右。尿液滲透壓由 86 mosm/Kg 最低下降到 52 mosm/Kg。尿量由 40cc/小時最高到 190 cc/小時，前三個小時(上午 6:00~9:00)，共排出 540 cc 的尿液，等於給予水份的 54%，接近正常。接著高張生理食鹽水靜脈注射，血清滲透壓由 323mosm/Kg 上升到 361mosm/Kg，血清鈉濃度由 151mmol/L 上升到 168mmol/L，尿液滲透壓維持在 60~70 mosm/Kg，並未上升很多，尿量最高到 295cc/小時。病人覺得不適時停止 3%生理食鹽水注射，並給予 dDAVP 2 小瓶(4mcg/小瓶)靜脈注射和口服 500cc 水份補充，尿液滲透壓很快由 70 mosm/Kg 上升到 143 mosm/Kg，排出大量的溶質。



圖一：病人住院中接受全腦部核磁共振掃描以 5mm 為一切面，腦下垂體莖部並無顯示明顯病兆。



圖二：八個月後門診再接受腦部核磁共振掃描以 3mm 為一切面，腦下垂體莖部正常小於 3.0mm，而患者其腦下垂體莖部變厚達 0.53mm，明顯易見。



圖三：口渴中樞、滲透壓調節中樞、抗利尿激素分泌細胞、下視丘、腎臟與身體水份的調節之關係。不同地方病兆產生不同疾病。

滲透壓調節中樞出了問題，但抗利尿激素分泌細胞和路徑正常為本態性高血鈉症 (essential hypernatremia)。抗利尿激素分泌細胞出了問題為完全中樞型尿崩症 (complete central diabetes insipidus)。滲透壓調節中樞一直到下視丘 neurophysis 之間出了問題，則可表現出部分中樞型尿崩症 (partial central diabetes insipidus)。腎臟對抗利尿激素沒有反應則為腎性尿崩症 (nephrotic diabetes insipidus)。無渴性高血鈉症 (Adipsic hypernatremia) 為口渴中樞出了問題。非滲透性刺激 (non-osmotic stimuli) 可刺激口渴中樞, 滲透壓調節中樞, 直接或間接影響抗利尿激素分泌細胞促進或抑制 ADH 分泌，而調節身體水份的平衡。