

診 療

肝機能障害を伴った妊娠性一過性尿崩症

彦根市立病院産婦人科

小 島 謙 二 姫 野 憲 雄

Transient Diabetes Insipidus Complicated with
Liver Dysfunction during Pregnancy

Kenji KOJIMA and Norio HIMENO

Department of Obstetrics and Gynecology, Hikone City Hospital, Shiga

Key words: Diabetes insipidus • Pregnancy • Liver dysfunction • Deamino-D-arginine vasopressin •
Vasopressinase

緒 言

尿崩症は中枢性・腎性の二つに大別されるが、妊娠中に合併することは稀である。今回我々は、妊娠後期に一過性に発症し、肝機能障害を伴った症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：37歳の2回経産婦。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：特記すべきことなし。

妊娠歴：29歳；3,900g, 男児, 正常分娩。31歳；3,200g, 女児, 正常分娩。

現病歴：平成元年9月4日より10日間を最終月経として、近医にて妊娠と診断された（分娩予定日平成2年6月11日）。その後の妊娠経過は中期まで順調であったが、妊娠34週頃より口渇、多飲、多尿を自覚し、36週には全身倦怠感、食思不振、体重減少（3kg/W）が出現し、肝機能障害（GOT 497KU, GPT 397KU）が判明したため、平成2年5月21日（妊娠37週0日）当科へ紹介され、同日入院となった。

入院時所見：意識清明、口渇著明。血圧134/94 mmHg, 脈拍96, 体温36.6℃。

血液検査：WBC 18,700/mm³, RBC 464万/mm³, Ht 45.1%, Hb 14.8g/dl, Plt 26.5万/mm³, PT 12.0s, APTT 31.9s, Fib 170mg/dl, AT-III

38%, FDP > 40μg/ml, T-Bil 2.7mg/dl, TP 7.1 g/dl, Alb 2.8g/dl, GOT 481KU, GPT 598KU, ALP 40.8KAU, LDH 1,151WU, LAP 2,826 GRU, γ-GTP 250IU, Cr 1.7mg/dl, BUN 13mg/dl, Na 146mEq/LK4.6mEq/L, Cl 112mEq/L, Ca 5.0mEq/Lで肝機能障害、軽度腎障害、凝固機能異常、血液濃縮を認めた。

入院後経過：入院3時間後血圧154/108mmHgと上昇し、NSTにてbaseline 180bpmと頻脈を認めた。variabilityも少なく、胎児切迫仮死徴候と判断し、急性脂肪肝も疑い、緊急帝王切開術を施行、2,660gの成熟男児をApgar 8点にて娩出した。児は鎖肛を合併していた。また胎盤重量は850gで、胎児付属物に異常を認めなかった。胎児娩出後に肝生検を施行したが、肉眼的にも黄色肝萎縮や脂肪肝の状態は認めなかった。

術後、肝庇護療法及び抗凝固療法が施行され、呼吸循環動態は安定していたが、尿量400~500 ml/h, 尿比重1.007, 尿浸透圧207mOsm/kgと、多尿で低張尿が持続した。翌日には意識状態も不穏となり、Na 161mEq/L, Ht 51%と血液濃縮が進行したため、尿崩症を疑い、水溶性バゾプレッシン（AVP）10単位を皮下注した（図1）が、尿量は変化せず、Na 165mEq/L, Ht 55%と更に血液濃縮は悪化した。そのため5%ブドウ糖の急速輸液を行いつつ、13時間後に再びAVP10単位を

Response to AVP (10u sc)—1st. trial

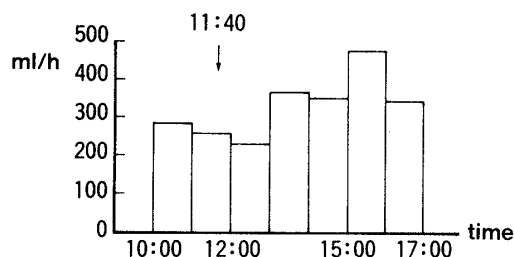


図1 AVP投与後の時間尿量の変化

Response to DDAVP (0.05ml intranasal)—1st. trial

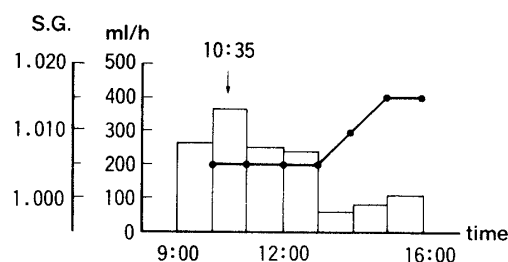


図3 DDAVP投与後の時間尿量と尿比重の変化。棒が時間尿量、折れ線が尿比重を表す。

Response to AVP (10u sc)—2nd. trial

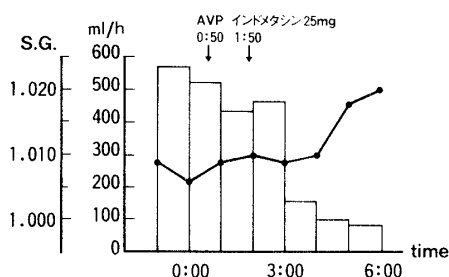


図2 AVP及びインドメタシン投与後の時間尿量と尿比重の変化。棒が時間尿量、折れ線が尿比重を表す。

皮下注した。また、その1時間後にプロスタグランジン合成阻害作用のあるインドメタシン坐薬を投与した。すると、注入約4時間後に尿量は400~500ml/hから80ml/hに減少し、尿比重は1.009から1.020に上昇した(図2)。

その後再び尿量が増加したため、AVPの皮下注の約10時間後に desmopressin acetate (DDAVP) 0.05ml を鼻腔内投与したところ、尿量は200~300ml/hから70~100ml/hに減少し、尿比重は1.005から1.015に上昇した(図3)。1日尿量は、手術日と手術後1日目には7,000~8,000mlであつたが、手術後2日目以降は、2,500~3,500mlに減少した。その後、手術後3,5日目に各1回、DDAVP 0.05ml を鼻腔内投与し、手術後7日目には、血液検査は、LAPの高値(868GRU)を除いてほぼ正常化し、手術後30日目にはすべて正常化した。

頭部CT・MRI：異常なし。

A・B・C型肝炎ウイルス：すべて陰性。

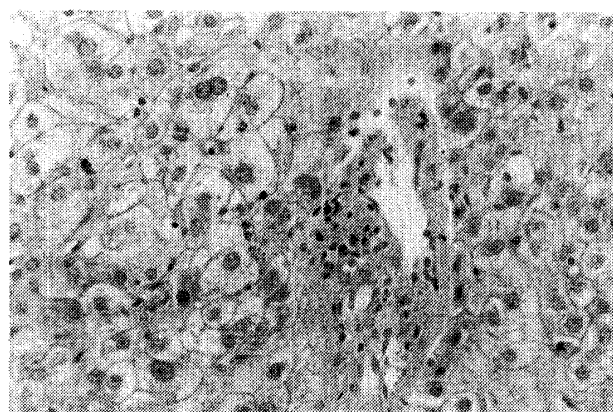


写真1 帝王切開の直後に施行した肝生検の組織像(×400)。明らかな脂肪浸潤はみられない。

内分泌学的検査：

(AVP投与直前) 血中ADH 4.0pg/ml (0.3~3.5), TSH 1.9μU/ml (0.4~4.3), ACTH 41pg/ml (15~85), GH 3.2ng/ml (<5).

(手術後約1カ月) ADH 0.9pg/ml.

組織学的検査：

(帝王切開の直後に施行した肝生検) 明らかな脂肪浸潤はみられず、肝小葉全体に肝細胞の ballooning, spotty necrosis, リンパ球浸潤を認め、軽度 acute hepatitis の所見であつた(写真1)。

考 察

尿崩症と妊娠が合併する例は極めて稀であるが、その多くは妊娠後期に発症し、分娩後に寛解する一過性尿崩症であると報告されている^{2)~5)7)8)11)~13)}。

本疾患の原因としては

1) 妊娠によるADHに対する尿細管の感受性低下⁴⁾。

2) プロスタグランジンの増加²⁾³⁾⁷⁾⁸⁾。

3) ADH 分解酵素 (vasopressinase) 活性の亢進などが考えられている²⁾³⁾⁶⁾⁸⁾¹²⁾。

本症例では AVP の第 1 回目の投与には反応しなかったが、第 2 回目の投与には DDAVP 投与後と同様の反応を示した。ただし、第 2 回目の投与の際には、その 1 時間後にインドメタシンを投与しているため、AVP でなくインドメタシンに対して反応したとも考えられる。

AVP は無効だが、DDAVP によく反応した症例は、Durr⁵⁾、Barron et al.³⁾などが報告している。

Durr et al.⁶⁾によれば、患者の ADH 分解酵素活性は、非尿崩症妊婦の約 10 倍亢進しており、この ADH 分解酵素は、ADH の抗利尿作用部位 (N 末端) のみを分解し、N 末端が脱アミノ化されている DDAVP は分解しない可能性があるという説明している。

ADH 分解酵素は基質特異性が低く、N 末端が cystine 以外のアミノ酸であつても活性を示す¹⁾¹⁵⁾。したがって、本症例において、leucyl-p-nitroanilide を測定基質とする LAP¹⁾が異常高値を示したのは、妊娠中に胎盤で産生される ADH 分解酵素活性⁸⁾¹²⁾¹⁵⁾の亢進を反映している可能性が強い。また、ADH 分解酵素活性は胎盤重量に比例するという報告もみられる¹⁶⁾が、本症例でも胎盤重量は 850g と新生児体重の 2,660g に比して大であつた。

また、本症例において、血中 ADH のレベルが正常より高かつた。これは、高い血漿浸透圧に反応して ADH の分泌が促進したためと考えられる。しかし、活性の亢進した ADH 分解酵素により代謝された⁶⁾ADH 分解産物をも測定した、見掛け上の値である可能性も否定できない²⁾。

また、ADH 分解酵素は ADH の昇圧作用部位 (C 末端) は分解しない¹²⁾。昇圧作用の受容体 (v_1 receptor) は、抗利尿作用の受容体 (v_2 receptor) と異なり、細動脈の平滑筋、肝臓、脳、血小板に存在する⁹⁾¹⁰⁾¹⁴⁾。したがって、ADH 分解酵素によつて抗利尿作用を失活した ADH 分解産物が、 v_1 receptor への作用は有し、細動脈収縮、肝細胞への作用などを通じて、本症例における一過性高

血圧や肝機能障害などの一因となつている可能性がある¹²⁾。

以上のことから、ADH 分解酵素活性の亢進が本症例の病態の原因であるということが示唆された。

なお、Ford⁷⁾は、AVP と DDAVP のいずれにも反応しない尿崩症を報告している。その患者の尿中プロスタグランジンの濃度が高く、またインドメタシンなどのプロスタグランジン阻害剤が有効であつたことから、Ford は本疾患の原因を胎盤由来のプロスタグランジンの増加と考えた。ほかにも種田ら²⁾の症例でプロスタグランジン阻害剤が有効であると報告されている。本症例でも、プロスタグランジン阻害剤の投与が有効だつたとも考えられるが、DDAVP には反応しているため、Ford の説明する症例とは別の病態である可能性がある。

また、Krege et al.¹²⁾によれば、一過性尿崩症の患者のほぼ全例に肝機能障害を認めている。妊娠末期に重篤な肝機能障害を認める疾患として HELLP 症候群、急性脂肪肝などが挙げられるが、一過性尿崩症と HELLP 症候群との合併の報告は、現在までみられていない。急性脂肪肝との合併は、種田ら²⁾、Cammu et al.⁴⁾などの報告にみられるが、本症例においては、そのいずれとの合併も否定的であつた。

結 論

1) 妊娠性尿崩症は稀に妊娠後期に発症し、一過性ではあるが、妊娠・分娩に悪影響を及ぼすため注意が必要である。また、肝機能障害を合併することが多く、電解質バランスの管理を含めた全身管理は必須である。

2) 本症例は ADH 分解酵素活性の亢進が病態の原因として考えられた。

文 献

- 1) 堺 隆弘：ロイシンアミノペプチダーゼ (LAP)。日本臨床, 47: 351, 1989.
- 2) 種田益造, 加藤啓一, 佐藤裕信, 荒木洋二, 福田秀基：一過性尿崩症を伴った急性妊娠脂肪肝の 1 症例。臨床麻酔, 13: 135, 1989.
- 3) Barron, W.M., Cohen, L.H., Ulland, L.A., Lassiter, W.E., Fulghum, E.M., Emmanouel, D.,

- Robertson, G. and Lindheimer, M.D.* : Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 310 : 442, 1984.
4. *Cammu, H., Velkeniers, B., Charels, K., Vincken, W. and Amy, J.J.* : Idiopathic acute fatty liver of pregnancy associated with transient diabetes insipidus. *Brit. J. Obstet. Gynecol.*, 94 : 173, 1987.
 5. *Durr, J.A.* : Diabetes insipidus in pregnancy. *Am. J. Kidney Dis.*, 9 : 276, 1987.
 6. *Durr, J.A., Hoggard, J.G., Hunt, J.M. and Schrier, R.W.* : Diabetes insipidus in pregnancy associated with abnormally high circulating vasopressinase activity. *N. Engl. J. Med.*, 316 : 1070, 1987.
 7. *Ford, S.M.* : Transient vasopressin-resistant diabetes insipidus of pregnancy. *Obst. Gynec.*, 68 : 288, 1986.
 8. *Harper, M., Hatjis, C.G., Appel, R.G. and Austin, W.E.* : Vasopressin-resistant diabetes insipidus, liver dysfunction, hyperuricemia and decreased renal function. *J. Reprod. Med.*, 32 : 862, 1987.
 9. *Haslam, R.J. and Rosson, G.M.* : Aggregation of human blood platelets by vasopressin. *Am. J. Physiol.*, 223 : 958, 1972.
 10. *Jard, S.* : Vasopressin mechanisms of receptors activation. *Prog. Brain Res.*, 60 : 383, 1983.
 11. *Korbet, S.M., Corwin, H.L. and Lewis, E.J.* : Transient nephrogenic diabetes insipidus associated with pregnancy. *Am. J. Nephrol.*, 5 : 442, 1985.
 12. *Krege, J., Katz, V.L. and Bowes, W.A.* : Transient diabetes insipidus of pregnancy. *Obstet. Gynecol. Survey*, 4411 : 789, 1989.
 13. *Mizuno, O.* : Transient nephrogenic diabetes insipidus associated with acute hepatic failure in pregnancy. *Endocrinol. Japon*, 34 : 449, 1987.
 14. *Muhlethaler, M. and Dreifuss, J.J.* : Vasopressin excites hippocampal neurons. *Nature*, 296 : 749, 1982.
 15. *Rosenbloom, A.A., Sack, J. and Fisher, D.A.* : The circulating vasopressinase of pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121 : 316, 1975.
 16. *Ryden, G.* : Cystine aminopeptidase activity in pregnancy. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 50 : 253, 1971.

(No. 6993 平3・5・11受付)