

## 診 療

## 一過性尿崩症を合併した双胎妊娠の1例

小松島赤十字病院産婦人科

漆川 敬治 寺澤 晃司 高橋 史朗  
猪野 博保 吉田 順一

## A Case of Twin Pregnancy Associated with Transient Diabetes Insipidus

Keiji SHITSUKAWA, Koji TERASAWA, Shiro TAKAHASHI,  
Hiroyasu INO and Junichi YOSHIDA

Department of Obstetrics and Gynecology, Komatsushima Red Cross Hospital, Tokushima

Key words: Diabetes insipidus • Multiple pregnancy

## 緒 言

尿崩症は5~10万妊娠に1例の頻度で合併する<sup>10)</sup>比較的まれな疾患であり、多胎妊娠と合併した症例の報告は数例<sup>1)4)5)13)15)</sup>のみである。今回、我々は妊娠中期に尿崩症を発症し産後速やかに軽快した双胎妊娠を経験し、その病態について検討、考察を行った。

## 症 例

症例は28歳の初妊婦。尿崩症などの特記すべき家族歴、既往歴はない。

平成2年3月7日(妊娠8週3日)に超音波断層法で2個の胎児を認め、双胎妊娠と診断した。妊娠26週0日に、めまい、息苦しさを訴え、37.5°Cの微熱が出現した。しかし、一般検血、血清電解質、肝機能検査はすべて正常であつた。このころより口渇を訴え、外出するときには水筒を持参するようになった。妊娠31週3日、「義母との折合いが悪く疲れている」と訴え、夫に付き添われて来院した。精神的な疲労が著明であつたため、入院加療することとした。

入院管理を行ったところ、1日尿量約10,000mlの多尿を認めた。入院当初の検査所見を表1に示す。尿濃縮能以外の腎機能に異常を認めなかつた。水制限試験<sup>14)</sup>(図1)で、尿浸透圧は200mOsm/kg H<sub>2</sub>Oまでしか上昇せず、血漿AVP (arginine vasopressin) (EDTA採血、三菱油化株式会社の

表1 入院当初の検査所見

1日尿量	10,600 ml	AVP	0.5 pg/ml
血漿浸透圧	287 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	オキシトシン	22.2 μU/ml
尿浸透圧	61 mOsm/kg H <sub>2</sub> O	LH	<0.5 mIU/ml
Na	143 mEq/l	FSH	<0.5 mIU/ml
K	3.9 mEq/l	PRL	95.3 ng/ml
Cl	107 mEq/l	GH	6.0 ng/ml
Ca	4.0 mg/dl	ACTH	23.9 pg/ml
BUN	4 mg/dl	TSH	1.41 μIU/ml
Cre	0.6 mg/dl	free T <sub>4</sub>	0.8 ng/dl
UA	5.6 mg/dl	free T <sub>3</sub>	2.6 pg/ml
P	2.3 mg/dl	PRA	16.14 ng/ml/hr
空腹時血糖	96 mg/dl	アルドステロン	446.7 pg/ml

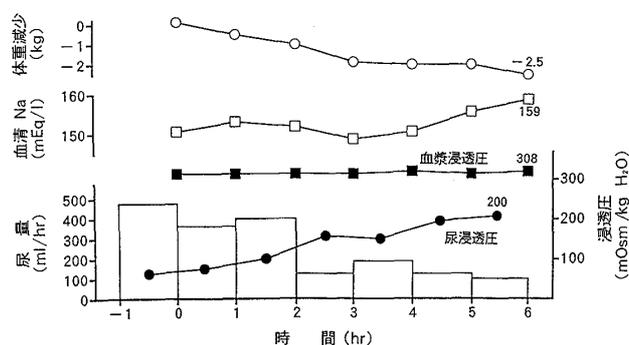


図1 水制限試験

AVP-RIA キット<sup>3)</sup>使用)は1.0pg/mlと低値であつた。DDAVP試験(デスモプレシン<sup>®</sup>協和, 10μg点鼻)(図2)では、尿浸透圧が691mOsm/kg

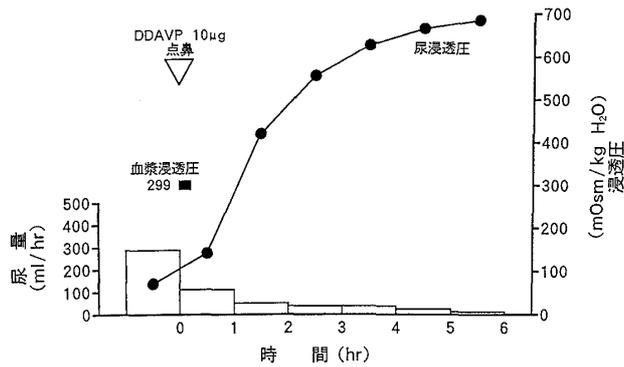


図2 DDAVP試験

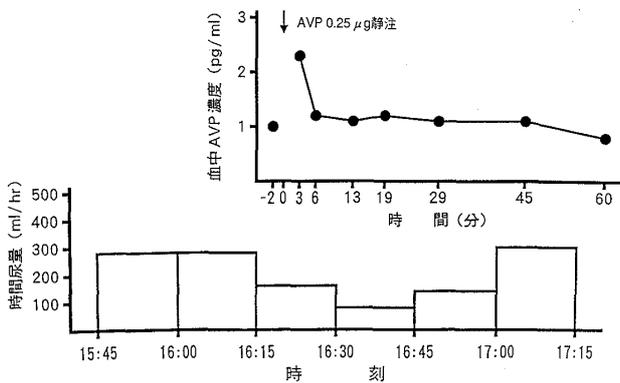


図3 ピトレスシン静注後の尿量および血漿AVP濃度の変化

H<sub>2</sub>Oまで上昇した。

デスマプレシン® 5µgを毎夕点鼻することにより、本人が最も苦痛と感じていた夜間多尿による睡眠障害を解消することができた。妊娠中毒症などの副作用は認めなかつた。妊娠36週5日に自然破水した。分娩中に第2児が持続性徐脈になったため帝王切開を行い、2,882gと2,200gの女児を娩出した。2羊膜1絨毛膜性の1卵性双胎であった。帝王切開当日術後にAVP(0.25µg, 投与直後の理論上のAVP濃度は50pg/ml) (ピトレスシン® 0.25µg)を静脈内投与し、血漿AVP濃度(phenanthroline採血<sup>6)</sup>、三菱油化株式会社のAVP-RIAキット使用)を経時的に測定した結果、3分後: 2.3pg/ml, 6分後: 1.2pg/mlであった(図3)。頭部CTスキャンでは異常を認めなかつた。1カ月検診時には無治療状態で1日尿量が3,000~4,000ml, 尿浸透圧が671mOsm/kg H<sub>2</sub>Oとほぼ正常化していた。

妊娠中は血液中のCAP (cystine aminopep-

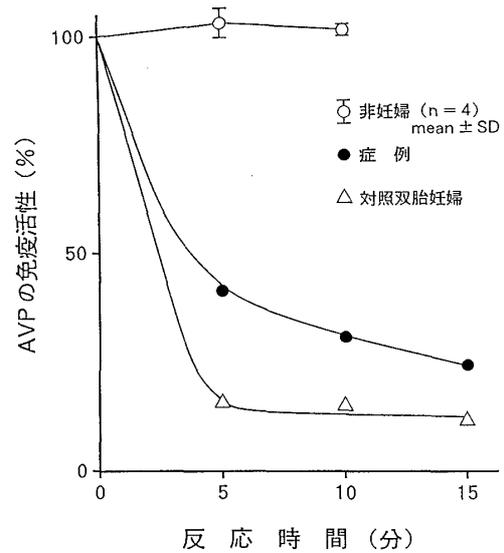


図4 試験管内での血清中AVP濃度の変化

tidase)が増加することにより、血液中でAVPが急激に分解されることが知られているので、妊娠後期(妊娠36週4日)に採血し凍結保存していた血清を用いてin vitroでのAVPの消失速度を測定した。方法は、ピトレスシン®を0.1%BSA, Dulbecco-PBSに溶解し作製した約80pg/mlのAVP液50µlを血清1mlに添加した後、37°Cで5, 10, 15分間incubationし、0.6mg/mlとなるように、1, 10-phenanthroline chloride monohydrate (Sigma)を添加し、-20°Cに保存した後、AVPを測定した。血清中にAVPを添加するとAVPは急速に減少したが、正常双胎妊娠と比較した結果、妊娠中としては正常範囲と考えられた(図4)。

#### 考 察

尿崩症はAVPの分泌低下、又は腎のAVP感受性低下によつて生じる多飲、多尿を主症状とする疾患である。鑑別を要する疾患として心因性多尿があげられるが、水制限試験<sup>14)</sup>により、本症例は尿崩症と診断された。

妊娠中はAVPを中心とした水代謝調節機構が生理的に変化することが明らかとなつてきている。口渇およびAVP分泌の閾値が非妊娠時に比較して約10mOsm/kg H<sub>2</sub>O低く再設定され<sup>6)</sup>、AVPの代謝速度 (metabolic clearance rate, MCR) が非妊娠時の約0.8l/分から妊娠時の約3l/分と3~4倍に急増する<sup>7)</sup>。これらの妊娠に伴う

生理的変化が一過性の尿崩症の発症に重要な働きをしていることが推測されるが、一過性尿崩症を発症した症例には別の病的な原因が存在すると考えられる。

妊娠中の一過性の尿崩症の原因を AVP の分泌器官から標的器官への流れに沿って考えると、①分泌器官である下垂体後葉からの AVP 分泌障害、②分泌器官である下垂体後葉から標的器官である腎臓への AVP の輸送障害<sup>8)</sup>、③標的器官である腎の AVP に対する反応障害<sup>5)12)</sup>に分類できる。

まず、①の AVP 分泌機能を検討する方法として、水制限試験<sup>14)</sup>や高張食塩水負荷試験が一般的に用いられている。しかし、妊娠中は AVP の MCR が増加している<sup>7)</sup>ので、AVP が分泌された後、結果に反映される前に大部分の AVP が分解されてしまうと考えられ、非妊娠時の判定基準をそのまま妊娠中の症例にあてはめるのは不相当である。現在、妊娠中の AVP 分泌機能を測定する適当な方法はなく、本症例の AVP 分泌機能も不明である。

次に、②の下垂体後葉から腎臓への輸送障害すなわち AVP の分解速度の亢進については AVP を静注することと、*in vitro* の血清に AVP を添加することにより検討した。*in vivo* では AVP が血中から速やかに消失することが確認されたが、方法が異なるため Davison et al.<sup>7)</sup>の正常妊娠の data とは比較することができなかつた。今後、尿崩症の症例があれば、Davison et al.<sup>7)</sup>の方法に準じて AVP を点滴静注し、AVP の MCR が正常妊娠より亢進しているか、又は正常範囲であるかを検討することは興味あることと考えられる。

妊娠中の血液中の AVP 分解酵素活性の変化と MCR の変化がよく相関する<sup>7)</sup>ことから、妊娠血液の AVP 分解能亢進が MCR の亢進の重要な部分を占めていると考えられる。*in vitro* で、本症例の血清は AVP を急速に分解することを証明したが、対照として使用した正常双胎妊娠との比較により、妊娠の正常範囲内にあるものと考えられ、Durr et al.<sup>8)</sup>が報告したような血液中の AVP 分解能の異常な亢進は本症例では認められなかつた。したがって、本症例では、血液の AVP 分解能

の増加は尿崩症発症のきっかけにはなつていないと思われるが、主たる原因とは考えられない。

最後に、③の AVP に対する腎の反応性を検討する目的でバゾプレシン試験が用いられている。しかし、妊娠中は AVP の MCR が増加しているため、投与された AVP の大部分が代謝されてしまい、腎に作用する AVP が不十分になると推測されるので、妊娠中に非妊娠時と同様のバゾプレシン試験を行つたのでは腎の AVP に対する反応性を正確に判定することはできない。

また、本症例では内因性の AVP のみでは血中濃度が低濃度にとどまつているため、血中の AVP 濃度と尿浸透圧との相関から腎の AVP に対する反応性を検討する方法も適応できない。Davison et al.<sup>7)</sup>のように AVP を点滴静注しながら血中 AVP 濃度が測定感度以上で安定した状態になつてから尿浸透圧を測定する方法が最も正確であると考えられる。

なお、本症例は、DDAVP には良好に反応していることから、腎の AVP に対する反応性は正常と推測した。

以上より、本症例での尿崩症の発症原因は、①、②、③のうち②、③を除外し、非妊娠時から潜在的に存在していた AVP 分泌機能の異常が妊娠に伴う AVP の分解亢進により顕性化したものと考えられる。

双胎妊娠では、血液中の AVP 分解酵素活性が単胎妊娠よりも高い<sup>11)</sup>ので、AVP 分泌機能の障害が比較的軽度の場合でも、尿崩症を発症しやすいと推測され、双胎妊娠で多いとする中塚ら<sup>2)</sup>の報告と一致する。

さて、妊娠中の尿崩症の治療法は非妊娠時と同様 DDAVP が有用である。DDAVP は妊娠時に増加する CAP に安定している<sup>9)</sup>うえに昇圧作用や子宮収縮作用などの他の作用が軽微である<sup>16)17)</sup>など特に妊娠中の使用に適している。

## 結 語

妊娠経過中に尿崩症を発症した双胎妊娠を報告した。非妊娠時より存在していた下垂体後葉からの AVP 分泌障害が妊娠に伴う AVP 代謝亢進により顕性化したものと推定された。診断には水制

限試験が有用で、AVPの点滴静注を行いAVPの代謝速度や腎のAVPに対する反応性を検討することが一過性尿崩症の病態を検討するうえで興味あることと考えられた。

治療法としてはDDAVPが極めて有用であった。

血中AVPの測定に多大の協力を賜った大塚アッセイ研究所にこころより深謝いたします。

#### 文 献

1. 伊藤博之, 柴垣昌功: 妊娠時一過性尿崩症と思われる3症例. 産と婦, 40: 221, 1973.
2. 中塚幹也, 宮木康成, 平野由紀夫, 太田雅博, 蓮井由佳, 林 伸旨, 米沢 優, 関場 香: 妊娠性一過性尿崩症の2例. 産婦の実際, 40: 901, 1991.
3. 桜井兵一郎, 栗本文彦, 大野英人, 金井 晃, 野村 馨, 出村 博, 鎮目和夫: 逆相  $C_{18}$  シリカカラムを用いた高感度 Radioimmunoassay による血漿 8-arginine vasopressin の測定法. 日内分泌誌, 61: 724, 1985.
4. 竹田 省, 小松崎潔, 吉田良一, 武谷雄二, 佐藤孝道, 桑原慶紀, 水野正彦: 尿崩症を伴った双胎妊娠分娩例とその血中 oxytocin 動態. 産と婦, 8: 153, 1989.
5. 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. 臨麻, 13: 1358, 1989.
6. Davison, J.M., Gilmore, E.A., Dürr, J., Robertson, G.L. and Lindheimer, M.D.: Altered osmotic thresholds for vasopressin secretion and thirst in human pregnancy. Am. J. Physiol., 246: F105, 1984.
7. Davison, J.M., Sheills, E.A., Barron, W.M., Robinson, A.G. and Lindheimer, M.D.: Changes in the metabolic clearance of vasopressin and in plasma vasopressinase throughout human pregnancy. J. Clin. Invest., 83: 1313, 1989.
8. Dürr, 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.
9. Edwards, C.R.W., Kitau, M.J., Chard, T. and Besser, G.M.: Vasopressin analogue DDAVP in diabetes insipidus: Clinical and laboratory studies. B.M.J., 3: 375, 1973.
10. Hime, M.C. and Richardson, J.A.: Diabetes insipidus and pregnancy. Case report, incidence and review of literature. Obstet. Gynecol. Surv., 33: 375, 1978.
11. Ichaliotis, S.D. and Lambrinopoulos, T.H.C.: Serum oxytocinase in twin pregnancy. Obstet. Gynecol., 25: 270, 1965.
12. Iwasaki, Y., Oiso, Y., Kondo, K., Takagi, S., Takatsuki, K., Hasegawa, H., Ishikawa, K., Fujimura, Y., Kazeto, S. and Tomita, A.: Aggravation of subclinical diabetes insipidus during pregnancy. N. Engl. J. Med., 324: 522, 1991.
13. Katz, V.L. and Bowes, W.A. Jr.: Transient diabetes insipidus and preeclampsia. South. Med. J., 80: 524, 1987.
14. Miller, M., Dalakos, T., Moses, A.M., Fellerman, H. and Streeten, D.H.: Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. Ann. Intern. Med., 73: 721, 1970.
15. Mizuno, O.: Transient nephrogenic diabetes insipidus associated with acute hepatic failure in pregnancy. Endocrinol. Jpn., 34: 449, 1987.
16. Richardson, D.W. and Robinson, A.G.: Desmopressin. Ann. Intern. Med., 103: 228, 1985.
17. Vávra, I., Machová, A., Holeček, V., Cort, J.H., Zaoral, M. and Šorm, F.: Effect of a synthetic analogue of vasopressin in animals and in patients with diabetes insipidus. Lancet, 1: 948, 1968.

(No. 7189 平4・3・13受付)