妊娠中に発症した一過性尿崩症の1症例

大分県立病院第二内科

河田俊一郎 森本勲夫◇ 桐山 健 加藤有史 二宮日出世 小松賢市

国立長崎中央病院 一瀬 允

長崎大学医学部第一内科 長瀧重信

概要 妊娠中に発症し、出産後改善がみられた一過性尿崩症について報告する。症例は32才、女性。主訴は口渇、多飲、多尿、妊娠8週目より多飲を訴え、出産直前の尿量は5l/日であった。帝王切開にて正常男児を出産。出産後DDAVP（デスモプレシン）で尿量が一時減少したが再び多尿となり当科へ入院する。入院時身体所見は血液生化学検査に異常なく、尿比重は1.002であった。脳下垂体前葉機能は正常であったが、水制限試験、ピトレッシン試験で下垂体性尿崩症と診断した。DDAVPの再投与で尿量は減少した。その後、DDAVPの投与量を漸減し出産後23日に中止したが尿量の増加もなく1日3l前後であった。分娩後、3カ月の尿量は1~2l/日、水制限試験も正常反応となった。分娩後9日、13、14、34日目のADH分解酵素活性はコントロールと有意差はなく、明らかな原因は不明であった。〔日内会誌 75:507~511, 1986〕

緒 言

妊娠中はホルモン分泌の変化、循環血漿量の増加や腎血流量の亢進等がみられ、多尿の傾向となる¹⁾。一方、妊娠と関係がある多尿を主訴とする疾患は、出産時の出血に伴う下垂体機能不全(Sheehan症候群)がある。今回我々は妊娠中に多尿が発症し、出産後自然寛解した下垂体性尿崩症を経験したのでその検索結果および治療経過を報告する。

症 例

患者: TI, 32才, 主婦。

主訴: 口渇, 多飲, 多尿。

既往歴: 28才, ガマ腫。

家族歴: 父親が高血圧以外特記事項なし。

現病歴: 26才で結婚。29才時第1子を帝王切開で分娩する。この時、妊娠、分娩、産褥期を通

して尿崩症の症状はなかつた。昭和57年10月妊娠2カ月において口渇の症状が出現する。昭和58年1月、妊娠6カ月目に尿量が以前より増加しているのに気付いた。この頃より夜間に1時間毎にコップ4~5杯の水を飲むようになる。昭和58年6月14日、妊娠10カ月で帝王切開にて第2子出産。児の体重は3850gでApgar scorは10であった。出産2日前の尿量は4.5~5l/日であった。出産翌日より、下垂体尿崩症を疑いDDAVP 0.05mlの点鼻を産婦人科にて開始した(図1)。その結果、尿量は1l/日と減少、翌日は約2l/日と減少した。しかし、分娩3日以後の尿量はDDAVPの使用にもかかわらず5~7lと増量したため当科へ転科となった。なお、帝王切開時の出血は少量であった。

入院時現症: 身長149cm, 体重46.6kg, 血圧85/60mmHg, 脈拍78/分整。眼瞼結膜に貧血なく、

〔昭和60年3月25日受稿〕

Transient pituitary diabetes insipidus related with pregnancy.

Syunichiro KAWADA, Isao MORIMOTO, Takeshi KIRIYAMA, Yuushi KATO, Hideyo NINOMIYA, Kenichi KOMATSU, Makoto ICHINOSE* and Sigenobu NAGATAKI**, The Second Department of Internal Medicine, Ohita Prefectural Hospital. *The National Central Nagasaki Hospital, Section of Internal Medicine. **The First Department of Internal Medicine, Nagasaki School of Medicine

図1. 本症例の臨床経過

眼球結膜に黄疸なし。瞳孔は正円で左右不同なく、視野、視力の異常はなく、眼底も正常であつた。胸部所見では心音、呼吸音に異常はなく、乳房の発育および乳汁の分泌も良好であつた。腹部所見では肝、脾、腎は触知しなかつた。恥毛、腋毛の脱落はなく、神経学的にも異常所見はなかつた。

入院時検査成績：一般検査では表1に示すように尿比重が1.002と低値を示している以外、血液生化学検査、尿中電解質に特に異常所見はなかつた。頭部X線写真でもトルコ鞍の変化を示すような所見はなく正常であつた。内分泌機能試験を表2に示す。分娩後10日目に行なつたTRH (500 γ) テストにおいてTSHとプロラクチンの反応は正常であつた。分娩後9日目に行なつたLH-RH (100r) テストにおいて、LHとFSHは全く反応しなかつた。分娩後13日目に行なつたインスリン (0.1U/kg) 負荷テストにおいてコルチゾール、成長ホルモン (HGH)、ACTHの反応は正常であつた。また、血中 T_3 、 T_4 も正常範囲であつた。下垂体後葉から分泌される抗利尿ホルモン (ADH) の分泌刺激テストである水制限試験の結果を図2に示す。水制限前の体重は46kg、血漿浸透圧 (Posm) は303mOsm/l、尿浸透圧 (Uosm) は50mOsm/lであつた。水制限後も尿量は100~300ml/0.5時間排泄がみられ、水制限開始後270分には体重が

表1. 一般検査成績

Urine :		Biochemical Studies :	
Protein	(-)	TP	6.7 g/dl
Sugar	(-)	Alb	46.5 %
Gvavity	1002	α_1	6.2 %
Stool :		α_2	14.6 %
Occult blood	(+)	β	10.8 %
Hematology :		γ	21.7 %
WBC	3400	T Bil	0.5 mg/dl
St	3 %	T Cho	248 mg/dl
Seg	69 %	GOT	47 mU/ml
Lym	18 %	GPT	25 mU/ml
Mo	5 %	LDH	404 mU/ml
RBC	397×10^4	γ -GTP	9 IU/ml
Hb	12.0 g/dl	ChoE	0.91 Δ PH
Ht	37.6 %	S-Amylase	414 SU/l
Thromb	52.5×10^4	BUN	6.6 mg/dl
ECG : WNL		Crea	0.6 mg/dl
Skull x-p : n.p		Na	141 mEq/l
		K	4.9 mEq/l
		Cl	107 mEq/l
		Fe	102 μ g/dl
		Urine Na	171 mEq/l
		K	61.5 mEq/l

表2. 内分泌学的検査成績

Endocrinological Studies

① TRH test (10days after delivery)

	0	30min	60min
TSH (μ U/ml)	<2	13	13
PRL (ng/ml)	25.3	83.7	49.3

② LH-RH test (9days after delivery)

	0	30min	60min
LH (mIU/ml)	19.0	19.5	19.7
FSH (mIU/ml)	3.5	3.6	3.4

③ Insulin tolerance test (13days after delivery)

	0	15min	30min	60min	90min
B. sugar (mg/dl)	61	49	19	20	28
cortisol (μ g/dl)	6.3	5.8	5.7	17.4	22.5
HGH (ng/ml)	<0.3	<0.3	0.4	5.0	10.0
ACTH (pg/ml)	40.5	15.4	23.5	132.0	139.0

④ Thyroid function

T_3 : 112 ng/dl

T_4 : 6.8 μ g/dl

⑤ Posterior pituitary function

ADH : 1.52 μ U/ml (16days after delivery)

0.56 μ U/ml (34days after delivery)

水制限試験（分娩8日後）

図2. 分娩後8日目の水制限試験およびビトレッシン試験

44.5kg, すなわちADH分泌の最大刺激である3%の体重減少がみられた。この時のPosmは304 mOsm/l, Uosm 267mOsm/l(尿量85ml/0.5時間)で、依然として尿浸透圧は血漿浸透圧より低値であった。その後、水溶性ビトレッシン10単位静注し30分後にはPosm 309mOsm/l, Uosm 377 mOsm/l(尿量20ml/0.5時間), 60分後にはPosm 310mOsm/l, Uosm 575mOsm/l(尿量12ml/0.5時間)となり、尿浸透圧は血漿浸透圧以上の値となった。分娩後16日目(尿量5l/日), 35日目(尿量4l/日)の血漿ADHはそれぞれ1.52(1時間の水制限), $0.56\mu\text{U/ml}$ (2時間の水制限)であった。また、妊娠中の多尿の原因の一つと考えられているADH分解酵素について検討した^{2)~4)}。ADH分解酵素すなわちオキシトシナーゼは図3に示すように、オキシトシンとバソプレッシンのシスチンとチロジンの結合を分解し、オキシトシンとバソプレッシンを不活性化する酵素である。この酵素活性の基質としてシスチンdi- β -ナフチルアミドを用いた。患者の分娩後9日, 13日, 14日, 34日の酵素活性は図3に示すように23.8, 5.6, 11.3, 5.2 U/mlでコントロールとの間に有意差はなかった。また, post-proline cleaving酵素活性もコントロールとの間に有意差はなかった。

臨床経過： 図1に示すように帝王切開で分娩後DDAVPの点鼻を使用, 最初の2日間は尿量が減少した。しかし, その後のDDAVPの使用にもか

Patient(T-A)

23.8 U/ml (9 days after delivery)
5.6 U/ml (13 days after delivery)
11.3 U/ml (14 days after delivery)
5.2 U/ml (34 days after delivery)

Control

9.8 U/ml (7 days after delivery)
24.8 U/ml (")
9.4 U/ml (")
15.3 U/ml (9 days after delivery) } $14.8 \pm 7.2 \text{ U/ml}$
(Mean $\pm$ SD)

U : $10^{-3} \mu\text{mol/min}$
(Substance : Cystine-di- β -naphthylamide)

図3. 本症例のADH分解酵素活性

図4. 分娩後87日目の水制限試験

かわらず尿量は増加し, 尿比重も1000~1006と低値を示した。当科に転科後再びDDAVPを使用し尿量は減少したが, 4l/日の尿の排泄がみられた。妊娠中に発症した尿崩症で出産後症状の改善がみられた症例が過去に報告^{5)~8)}されており, 本症例もその可能性を考慮しDDAVPの投与量を減量してみた。分娩後17日目にDDAVPの量を0.025ml, 20日目に0.0125ml, 24日目にその投与を完全に中

止した。その後、尿量は徐々に減少し分娩3カ月後には尿量は2l/日前後となつた。分娩後87日目に行なつた外来での水制限試験を図4に示した。朝6時から水制限を行ない、外来受診時の10時30分にはすでにUosmは356mOsm/lでPosm 300mOsm/lをすでに上まわり、その後1時間目にはUosm 518mOsm/l (尿量24ml/時間)、2時間目にはPosm 298mOsm/l, Uosm 618mOsm/l (尿量20ml/時間)となり、尿崩症の寛解がみられた。なおこの時、体重の変化はほとんどみられなかつた。

考 案

本症例は、下垂体前葉機能検査でLH-RHテストの成績を除いて全て正常である。LH-RHテストは分娩後9日目の施行であり、妊娠中の高エストロゲン血症による下垂体の抑制の影響が続いていると考えられる。さらに、本症例は授乳中止後生理発現がみられたことより、本質的には下垂体前葉機能は正常と思われる。下垂体後葉の機能検査として水制限試験、ピトレッシン静注試験を行なつた。分娩後8日目の水制限試験で体重が試験前より3%減少したにもかかわらず尿浸透圧は267 mOsm/lであつた。その後のピトレッシン静注で尿量の減少と共に尿浸透圧は575mOsm/lと上昇した。水制限による3%の体重減少はADHの最大分泌刺激であり、正常人では少なくとも尿浸透圧は600mOsm/l以上となり、さらにピトレッシン投与でそれ以上の尿の濃縮は生じない⁹⁾¹⁰⁾。また、本症例において、分娩後87日目の第2回目の水制限試験では体重が殆ど変動しないのに、尿量の減少と共に尿浸透圧は618mOsm/lとなり、血漿浸透圧より高値を示した。したがつて、本症例の尿崩症は妊娠2カ月目頃に発症し、分娩後3カ月目には自然に寛解したと考えられる。

従来、妊娠中に発症する尿崩症の原因として吉田¹¹⁾は、①妊娠中、代謝の亢進による腎血流量の増加、妊娠に伴うコルチゾール増加による腎血流量増加による多尿、②ADH分解酵素が妊娠中に増加する。③元来、軽度の下垂体後葉不全があり妊娠中の下垂体前葉機能亢進に伴う相対的な後葉不全による尿崩症、したがつて分娩後の前葉機能の正

常化に伴い尿崩症の症状が改善する、をとりあげている。①については、一般的な代謝亢進やステロイド使用例においてこの症例のように1日10l前後の多尿はこないことより考え難い。Croxatto²⁾やRoth³⁾らは、妊娠中のADH分解酵素の上昇を報告している。本症例も出産後のDDAVPの効果が最初良好であつたが、その後徐々にその効果が無くなつたため、ADH分解酵素について検討を行なつた。しかし、本症例の分娩後4回の測定では、2種類のADH分解酵素活性はコントロールとの間にはつきりした有意差はなかつた。本症例では水制限試験時の血漿ADHを測定していないので、ADH分泌不全があつたかどうかは断定できない。しかし、短時間の水制限であるが2回測定した血漿ADH値は正常レベルであつた。なお、②③の場合、血中ADH値は低下するがピトレッシンには反応するといわれている。したがつて、本症例の原因は明確に断定はできないが③の可能性が一番考えられやすく、本症例は部分的尿崩症が潜在的に存在していた可能性がある。妊娠中に尿崩症が発生した症例が過去に報告されているが、分娩後も尿崩症が持続する場合¹²⁾¹³⁾と、分娩後短期間に改善する症例^{9)~8)}がある。したがつて、妊娠中に発症した尿崩症は一過性である可能性があるため、経過を観察しながら治療をどうするか決定しなければならない。

結 語

我々は、妊娠経過中に口渇、多飲、多尿の尿崩症症状を呈し、分娩後、自然にこれらの症状の寛解をみた1例を経験したので報告した。

謝辞 ADH分解酵素活性を測定していただきました長崎大学薬学部 芳本忠先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 新井正夫：正常妊娠。必修産婦人科学，小川重男編，第1版，南江堂，東京，1979，p37.
- 2) Croxatto H, et al: Inactivation of antidiuretic hormone by blood serum of the pregnant woman. Proc Soc Exp Bio Med 83: 784, 1953.
- 3) Roth K and Slater S: Inactivation of vasopressin during pregnancy. Amer J Obst Gynec 83: 1325, 1962.
- 4) Yoshimoto T, et al: Post-proline cleaving

- enzyme: Synthesis of a new fluorogenic subst and distribution of the endopeptidase in rat tissue and body fluids of man. *Biochim Biophys Acta* 569: 184, 1979.
- 5) 小川克仁, 他: 妊娠に合併した尿崩症の 1 例. *内科* 41: 854, 1978.
- 6) 甲斐田隆徳, 他: 妊娠後期に合併した尿崩症の 1 例. *ホと臨* 19: 995, 1971.
- 7) 伊藤博之, 柴垣昌功: 妊娠時一過性尿崩症と思われる症例. *産と婦* 40: 221, 1973.
- 8) 梶原健伯, 松本忠雄: 妊娠に合併した尿崩症の 1 例. *産婦人科の世界* 22: 936, 1973.
- 9) Schrier RW: *Renal and Electrolyte Disorders*. p14. Little, Brown and Company, Boston, 1976.
- 10) Miller M, et al: Recognition of partial defects in antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 73: 721, 1970.
- 11) 吉田 尚: 尿崩症. *ホと臨* 18: 258, 1970.
- 12) 平原謙一, 他: 妊娠に続発した尿崩症の 1 例. *臨床と研究* 55: 3914, 1978.
- 13) 細田 仁: 妊娠が誘因と思われる著しい多尿を呈した尿崩症の 1 例. *ホと臨* 14: 923, 1976.
-