

200906246A

訂正版

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針
作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神崎 晋

平成22(2010)年5月

目 次

I. 総括研究報告	
平成21年度総括研究報告	1
神崎 晋	
II. 分担研究報告	
1. 本邦における腎性尿崩症の発生頻度、 成因、合併症に関する疫学調査	15
花木啓一	
2. 腎性尿崩症では、小児期成人期を 問わずサイアザイド系利尿薬が 有効である。	19
岡田晋一	
3. わが国の腎性尿崩症では 抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子異常、 アクアポリン2遺伝子異常が そのほとんどをしめる	22
難波栄二	
4. 母体へのアンギオテンシン受容体 拮抗薬投与は児の塩類喪失性 腎性尿崩症を惹起する	26
五十嵐 隆	
5. 心因性多飲・多尿と臨床診断されて いた部分尿崩症患者2症例における V2受容体変異とその機能解析	33
五十嵐 隆	
III. 参考資料	
1. 一次アンケート	49
2. 二次アンケート	50
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	57

I 総括研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成
総括研究報告書

腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成に関する研究

研究代表者 神崎 晋
鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 教授

研究要旨

日本小児内分泌学会、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会、日本腎臓学会会員を対象に腎性尿崩症症例のアンケート調査を行い以下の結果を得た。

1. アンケート調査で、111 例の腎性尿崩症が確認された。二次性の中で、リチウム製剤内服に起因するものが 12 例報告されていた。111 例中 43 例（38.7%）に腎泌尿器系の合併症を認めた。腎不全に至ったものは 13/111（11.7%）存在した。精神発達遅滞が 20/111（18.0%）に見られた。

2. 63 例（45.7%）が遺伝子解析されていた。V2R 遺伝子の異常が 43 例（68.3%）に見出され、水チャンネルである AQP2 遺伝子の異常が 6 例（9.5%）に見出されていた。日本人に特有の遺伝子異常の集積部位は無いように思われる。

3. 腎性尿崩症にはサイアザイド系利尿薬が有効と考えられ小児期はもちろん二次性腎性尿崩症の可能性もある成人期患者においても一度は試みる必要がある。デスモプレシン、NSAIDs、インドメタシン、スピロノラクトンは使用症例が少数であったが、使用例においては有効であった。

4. DDAVP 投与により尿量減少認め、QOL の改善を認めた腎性尿崩症の 3 例を検討した。いずれも抗利尿ホルモン負荷試験で尿浸透圧の上昇が認められた部分的（軽症）腎性尿崩症であった。抗利尿ホルモン負荷試験に反応がある腎性尿崩症では DDAVP を試みるべきである。

5. 妊婦に ARB を投与すると児にバソプレッシン不応の塩類喪失性の尿濃縮能低下と GFR の低下が生じる。新生児期の腎不全から回復したとしても、塩類喪失性の腎性尿崩症を呈し、成長障害をきたす。妊婦への ACEI/ARB 投与の危険性をあらためて強調する必要がある。

6. 心因性多飲と診断されていた腎性尿崩症 2 症例では、完全型 NDI とは異なり、AVP は変異 V2 受容体の partial agonist であることが示された。部分 NDI の原因は V2 受容体の膜移行や AVP との親和性の低下ではなく、V2 受容体と G 蛋白との共役異常である可能性を示唆していると思われた。

研究分担者

岡田 晋一

鳥取大学医学部・講師

花本 啓一

鳥取大学医学部・教授

難波 栄二

鳥取大学

生命機能研究支援センター・教授

五十嵐 隆

東京大学大学院医学系研究科・

教授

性尿崩症の実態を把握し、治療指針を作成することである。しかし、現在まで、わが国の腎性尿崩症について、その頻度や合併症について包括的に検討した報告はない。私達は、腎性尿崩症を主に診察していると思われる日本小児内分泌学会、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会、日本腎臓学会会員を対象にアンケート調査を行い、わが国の腎性尿崩症の頻度、治療法、遺伝子変異、合併症および予後について検討した。

A. 研究目的

腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン V2 受容体 (V2R) あるいはそれ以降の異常により、抗利尿ホルモンの作用が発揮できず、多尿をきたす疾患である。先天性の腎性尿崩症は、新生児期の不明熱・痙攣 (高 Na 血症)、就学後も持続する多尿あるいは夜尿、知的発達障害及び成長障害、多尿による水腎症・水尿管・膀胱尿管逆流および腎機能低下 (腎不全) などを介して生涯にわたる QOL 低下を招く難病である。さらに、心因性多飲あるいは夜尿症と診断されている典型的な症状を伴わない軽症例も見出され、遺伝子診断を含めた慎重な診断が必要となっている。

本研究の目的は、わが国における腎

B. 研究方法

日本小児内分泌学会、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会、日本腎臓学会会員を対象にアンケート調査した。一次アンケートとして全会員に症例の有無を問うアンケート用紙 (添付したアンケート用紙 1) を配布した。症例ありと回答した会員に詳細な質問事項を掲載した二次アンケート用紙 (添付したアンケート用紙 2) を送付した回収された二次アンケート用紙をもとに、わが国の腎性尿崩症について、頻度、治療法、遺伝子変異および合併症について解析を行った (花本、岡田、難波、神崎担当)。

今回使用した一次および二次アンケート調査は、鳥取大学医学部倫理委

員会の承認を得た上で施行した。また鳥取大学および東京大学で行ったV2R 遺伝子解析はそれぞれの大学の倫理委員会の承認を得て施行した（五十嵐、岡田、難波、神崎担当）。

C. 研究結果

1. 頻度と病因（花木担当）

二次アンケートで確認された腎性尿崩症は 111 例で、先天性の腎性尿崩症は 85 例で、二次性が 22 例、不明が 4 例であった。二次性の中で、リチウム製剤（リーマス[®]）内服に起因するものが 12 例報告されていた。

2. 合併症（花木担当）

腎性尿崩症 111 例中 43 例 (38.7%) に腎泌尿器系の合併症を認めた。腎泌尿器系の合併症では水腎症の合併の頻度が最も高く、28/111 例(25.2%)であった。水尿管を呈したのは 12/111 例(10.8%)、膀胱尿管逆流を呈したのは 7/111 例 (6.3%)であった。水腎症や膀胱尿管逆流の結果を含めて腎不全に至ったものは 13/111 (11.7%)であった。神経因性膀胱は 2/111 (1.8%)に見られた。その他、矮小腎、尿閉、腎出血、膀胱肉柱形成、腎嚢胞の報告があった。

腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が 20/111 (18.0%)に見られた。そのうち 6 例は重度遅滞、14 例は軽度遅滞であった。中枢神経系では、その他、脳梗塞・脳出血、痙攣が認められた。

3. 遺伝子変異の検討（難波担当）

二次アンケート調査では 63 例 (45.7%) で遺伝子解析が行われていた。

抗利尿ホルモン V2 受容体 (V2R) の異常が 43 例 (68.3%) に見出され、水チャンネルであるアクアポリン 2 (AQP2) の異常が 6 例 (9.5%) に見出されていた。遺伝子検査をおこなうも異常なしと明記されているものが 4 例 (6.3%) あった。10 例 (15.9%) がその他と記載されており、ネフロン瘻の遺伝子異常やその他の遺伝子に起因すると記載されていた。V2R の異常 43 例のうち、複数の症例で認められた異常は、D85N が 4 例 (9.3%)、R106C 2 例 (4.7%)、R181C 2 例 (4.7%: 兄弟例)、R202C 2 例 (4.7%) であった。

4. 治療法とその効果（岡田担当）

腎性尿崩症 (146 例) の治療の内訳は以下のものであった (重複有り)。

サイアザイド系利尿薬: 105 例, 塩分制限: 37 例, デスモプレシン: 33 例, 非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs): 14 例, プロスタグランディン合成阻害薬 (インドメタシン): 12 例, 抗アルドステロン薬 (スピロノラクトン): 11 例にそれぞれの薬剤が使用されていた。無治療は 11 例で、記載なしは 10 例であった。

治療の有効性は、サイアザイド系利尿薬: 89%, 塩分制限: 68%, デスモプレシン: 33%, 非ステロイド性消炎鎮痛薬: 64%、プロスタグラン

ディン合成阻害薬（インドメタシン）：58%、抗アルドステロン薬（スピロノラクトン）：73%であった。

サイアザイド系利尿薬は小児患者により多く使用されていた。その有効性は小児，成人患者間で差はみられなかった。塩分制限は小児患者で多く施行されており有効であった。デスモプレシンは小児，成人患者とも使用されている例は少なかったが，その使用症例においては成人患者で有意に有効であった。NSAIDs，インドメタシンは小児，成人患者間で使用例，有効例とも差は認められなかった。抗アルドステロン薬であるスピロノラクトンは少数の小児例において使用されていたが，その有効性は高かった。

5. デスモプレシン(DDAVP)有効例の検討（神崎担当）

症例1（自験例）

11歳6ヶ月男児：水分制限試験では、最大尿浸透圧 211 mOsm/kg と尿濃縮が不十分であった。ピトレスシン負荷にて尿浸透圧が 325 mOsm/kg まで上昇した。これらの検査結果より、部分型腎性尿崩症と診断した。バソプレシン V2 受容体遺伝子変異 Ala37Pro を認めた。

症例2（Mizuno H, Horm Res 59:297,2003）

14ヶ月男児：水分制限試験では、最大尿浸透圧 198 mOsm/kg と尿濃縮が不十分であった。デスモプレシン(DDAVP)20 µg の点鼻投与では尿浸透圧の上昇は認められなかったが、

DDAVP 0.3 µg/kg の静脈投与では尿浸透圧は 394 mOsm/kg まで上昇した。遺伝子検索の結果、バソプレシン V2 受容体遺伝子変異 Arg104Cys を認めた。

症例3（研究分担者五十嵐の報告）

7歳7か月男児：入院時の血漿浸透圧は 323 mOsm/kg、尿浸透圧は134 mOsm/kg、ADHは25.7 pg/mLとADH分泌亢進を認めたが尿の濃縮を認めなかった。ピトレスシン負荷試験では尿浸透圧は120 mOsm/kgから301 mOsm/kg へ上昇し、血漿浸透圧の289 mOsm/kg を上回るとともに、尿中cyclic AMP (cAMP)値も0.8 µmol/Lから2.1 µmol/Lへ上昇した。バソプレシンV2 受容体遺伝子Tyr128Serの点変異を認めた。

DDAVPの効果

症例1（Ala37Pro）では、サイアザイド系利尿薬投与である程度の尿量減少を認め、DDAVP を追加することにより、更に尿量の減少が認められ、夜尿も消失した。症例2（Arg104Cys）では、サイアザイド系利尿薬では尿量の減少はほとんど認められず、DDAVP を併用することにより尿量は明らかに減少し夜尿は消失した。症例3も DDAVP で尿量の減少を認めた。

6. 母体へのアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)投与と腎性尿崩症（五十嵐担当）

症例1

母は3歳時にネフローゼ症候群と診断され、2回の生体腎移植を受け、妊

娠の 1 年前にカンデサルタン (4mg/日) が開始され、児は在胎 31 週、羊水過少、骨盤位、胎児仮死のため緊急帝王切開にて出生した。出生体重は 1384g であった。両側肺低形成のため HFO で管理され、生下時より乏尿を認め、著明な浮腫もあるため腹膜透析を導入、日令 19 まで継続した。四肢拘縮と頭蓋骨形成不全を認めた。これらは ARB fetopathy に典型的な所見であった。

急性呼吸不全と腎不全からの回復後、児は多飲多尿を呈し、血清クレアチニンは 0.4~0.5 mg/dL を推移していた。著明な低身長と軽度精神発達遅滞を認めた。6 歳時、尿量は約 3000mL/日であった。腹部超音波で両側腎盂腎杯の軽度拡大と皮質のエコー輝度亢進を認めた。

症例 2

母は妊娠高血圧症候群のため妊娠 33 週からカンデサルタン 2mg/日を投与され、分娩時まで継続された。児は在胎 37 週、羊水過少と胎児仮死のため帝王切開にて出生した。出生体重は 2438g であった。生下時より無尿が続く、日令 2 から 18 まで腹膜透析を要した。これらは ARB fetopathy に矛盾しない所見であった。急性腎不全からの回復後、児は多飲多尿を呈した。2 歳 2 ヶ月時、尿量は 1500mL/日で、軽度精神発達遅滞を認めた。腹部超音波では両側の軽度低形成腎を認めた。

腎機能検査

水制限試験にて、最大尿浸透圧は症例 1 で 135 mOsm/kg、症例 2 で 378

mOsm/kg であり、バソプレッシン投与による尿浸透圧上昇はほとんど認められなかった。これより腎性尿崩症と診断した。血中 ADH 濃度と尿中 cyclic AMP (cAMP) 濃度は水制限により反応性に上昇を認め、腎性尿崩症と診断した。

7. 心因性多飲・多尿と臨床診断されていた部分尿崩症患者 2 症例における V2 受容体変異とその機能解析 (五十嵐分担)

症例 1 (7 歳 7 か月男児)

日齢 5 に発熱を主訴に他院を受診し、高ナトリウム血症 (血清 Na 153 mEq/L) と体重減少を指摘され、高張性脱水の診断で入院した。入院時の血漿浸透圧は 323mOsm/kg と著明に上昇していたが、尿浸透圧は 134 mOsm/kg と尿の濃縮を認めなかった。血漿抗利尿ホルモン (ADH) 濃度は 25.7pg/mL (正常値 0.3~3.5pg/mL) と分泌亢進を認めた。多尿も伴っていたことから腎性尿崩症と診断された。しかし、1 歳 8 か月時の水制限試験では、尿浸透圧は 663 mOsm/kg まで濃縮された。下垂体 MRI では形態異常なく、心因性多飲と診断された。

症例 2 (3 歳 11 か月男児)

8 か月から 1 日に麦茶を 2-3L 摂取し、夜間だけで 1L ほど飲むようになった。また母乳も 1 日に 5-8 回摂取していた。同時に多尿 (1 日 10 回) もみられ、体重増加不良も認められた。2 歳 1 か月に血漿浸透圧 274mOsm/kg に対し、血漿 ADH 濃度

は 8.4pg/mL と高値のため中枢性尿崩症は否定的とされ、その後は 1 日 1L の飲水制限で尿量が減少したことから、腎性尿崩症も否定的であったため、心因性尿崩症と診断された。

水制限試験・ピトレシン試験

症例 1

水制限試験で尿浸透圧は 100 mOsm/kg から 539mOsm/kg へ上昇し、血漿浸透圧の 286mOsm/kg を上回った。ピトレシン負荷試験では尿浸透圧は 118 mOsm/kg から 446 mOsm/kg へ上昇し、血漿浸透圧の 285 mOsm/kg を上回るとともに、1 時間あたりの尿量も著明に減少し、ピトレシンへの反応性が確認された。

症例 2

水制限試験で尿浸透圧は 66 mOsm/kg から 401mOsm/kg へ上昇し、血漿浸透圧の 279mOsm/kg を上回った。ピトレシン負荷試験では尿浸透圧は 425 mOsm/kg から 583 mOsm/kg へ上昇し、血漿浸透圧の 285 mOsm/kg を上回るとともに、尿中 cAMP も 1.2→3.9 μ mol/L へと上昇した。

V2 受容体遺伝子解析と機能解析

症例 1 はバソプレッシン V2 受容体遺伝子 Tyr128Ser への点変異、症例 2 では Exon 3 内の 997-999 (TCC) del でアミノ酸 333 の Ser の欠失が認められた。本症例は V2 受容体の異常による腎性尿崩症と診断した。Tyr128Ser 変異は第 3 膜貫通部位および第 2 細胞質内ループの近傍のミスセンス変異であり、S333 del は 7 回

膜貫通型受容体の C 末端の細胞内領域のアミノ酸の欠損である。両変異体はバソプレッシンに対しての親和性を変えず、最大反応が低下する partial response を示した。

D. 考察

1. 頻度と病因

平成 22 年 2 月末までに回収できた第 2 次アンケートを中心に解析した。それ以降も第 2 次アンケートが回収されており、平成 23 年 2 月に再度まとめる予定である。

今回の検討で特筆されるのは、二次性の腎性尿崩症の原因としてリチウム製剤に起因するものが 12 例認められたことである。本剤は鬱病や躁鬱病に使用される炭酸リチウム（リーマス®）に起因するものである。今回の調査からは本薬剤に起因する腎性尿崩症の頻度が希でないことが明かとなり、注意を要する。次年度は精神・神経疾患を扱う医師へのアンケート調査を行う予定である。

2. 合併症

腎性尿崩症の多尿を改善に著効を示す治療法が無いため、長期間にわたる多尿の腎・尿路系への影響が危惧されていたが、今回の調査でも、約 4 割の患者に腎・尿路系の合併症が認められた。水腎症・水尿管から膀胱尿管逆流をきたし、腎不全に至った症例が全体の約 1 割である 13 例存在していた。多尿に対する治療法あるいは自己導尿など腎・尿路系の負担を軽減する方

法の普及が急務と思われる。

先天性の腎性尿崩症では、新生児期に脱水さらに高 Na 血症を来し、痙攣が初発症状の事もしばしばある。また、頭蓋内石灰化をきたす症例もあり、中枢神経系の合併症が危惧されてきた。今回の調査でも、約 2 割（20 例）に精神発達遅滞が認められ、そのうち 6 例は重度遅滞であった。疾患の本態から中枢神経病変を生じないはずの本症で、約 18%にも精神発達遅滞が報告されているのは、本症の初期、特に新生児期で適切な初期治療が行われていないことを意味する。本症の十分な認知と治療指針の周知にむけて、さらなる啓発が必要であることが明らかになった

3. 遺伝子変異の検討

腎性尿崩症の約 90%が X 連鎖性劣性遺伝の V2R の異常に起因すると報告されている。残りが常染色体劣性遺伝をしめす水チャンネルである AQP2 の異常である。今回の検討は、V2 受容体 (V2R) の異常が 43 例に見出され、一方、AQP2 の異常が 6 例に報告されていた。わが国では AQP2 異常の割合が少し多いように思われるが、これは男性の腎性尿崩症の場合、V2R の異常と考えて、遺伝子の解析を行わない例が多いというバイアスがかかった結果かもしれない。

膜 7 回貫通型受容体である V2R では、膜貫通部位に多く遺伝子異常が認められると報告されている。今回の検討では膜貫通部位にミスセンス変異

D85N が 4 例に認められた。日本人における変異集積部位の可能性も示唆されるが、今後の未検査の症例の結果も考慮する必要がある。

わが国の AQP2 異常では、複合ヘテロ接合体異常の報告は認めず、全てがホモ接合体の異常に起因しているものと思われる。これは共通の祖先を有する保因者同士から生まれた症例と考えられ、AQP2 遺伝子異常の保因者はあまり多くないのではないかと推測できる。

4. 治療法とその効果

今回の検討では小児期の患者にサイアザイド系利尿薬が多く使用され、その多くが有効であった。成人期の患者では、小児期よりその使用が少なかったが、有効性は小児期と同等であった。成人期の患者は二次性腎性尿崩症の患者が多いため、サイアザイド系利尿薬の使用が少ないと考えられたが、使用例においては有効性が多いため、成人期の患者であってもサイアザイド系利尿薬の投与を試みる価値はあると考えられた。

デスマプレシンは、腎性尿崩症の成因から考えると、無効であると考えられてきたが、今回の検討では、小児期で 4/14 例 (29%)、成人例で 6/10 例 (60%) で有効であった。腎性尿崩症でも腎集合尿細管細胞の AVP に対する感受性は全く消失しているわけではないと考えられ、デスマプレシンが有効である症例も存在する。通常量のデスマプレシンは無効であっても高

容量では有効の症例もあり（他の報告書）、デスモプレシンも試みる必要がある。NSAIDs, インドメタシン, スピロノラクトンは使用症例が少数であったが、使用例においては有効であった。これらの薬剤も治療薬の選択となると考えられた。

5. デスモプレシン(DDAVP)有効例の検討

サイアザイド系利尿薬による尿量減少効果が少ないあるいは認められない症例で本来無効であると考えられていたDDAVPの効果がある症例が、私達の症例を含めて、存在することが明らかになった。

どのような症例にDDAVPが有効かをあらかじめ見出すことが出来れば、個人に応じたオーダーメイド治療が可能となる。今回見出したDDAVPが有効な症例を検討すると、図2に示すようにいずれも抗利尿ホルモン負荷試験（ピトレスシン試験）で不十分ではあるが尿浸透圧の上昇すなわち尿濃縮がみられる部分型（軽症）腎性尿崩症であった。これら3症例はいずれも抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子に異常が確認されており、腎性尿崩症の診断に誤りはない。ただ、いずれの症例もV2受容体のアミノ酸が1個置換されたミスセンス変異であり、このため、機能障害の程度が軽くDDAVP投与に反応したものと思われる。全ての症例で遺伝子検索を行うのは日常診療としては非現実的であるが、抗利尿ホルモン負荷試験は本症の診

断に不可欠な検査である。抗利尿ホルモン負荷試験で尿浸透圧が不十分でも上昇する症例ではDDAVPによる治療を試みるべきである。

6. 母体へのアンギオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)投与と腎性尿崩症

ラットにACEIあるいはARBを投与すると、腎乳頭萎縮、間質の線維化、尿細管の萎縮や拡張といった著明な腎組織障害が認められ、尿濃縮能が低下する[7,8]。また糸球体数の減少や皮質小動脈の壁肥厚によると思われる糸球体濾過率（GFR）の低下も認められる[9]。Lasatieneらはロサルタンを投与したラットの実験で、ヘンレの太い上行脚においてNa-K-2Cl共輸送体の発現が低下することを示した[10]。これらの形態学および機能的変化により、ヘンレの太い上行脚におけるNaおよびClの再吸収が障害され、このため髄質の浸透圧勾配の形成がなされず、尿濃縮能の低下に結びつくと考えられる。

ヒトにおけるACEI/ARB fetopathyの報告は多数あるが、検索しえた限りでは、本報告の2症例がARB fetopathyによる急性腎不全から回復後の遠隔期の腎機能を詳細に解析した初めての報告である。2症例の主な所見はGFRの低下と塩類喪失性の腎性尿崩症であり、近位尿細管機能はほぼ保たれていた。水制限試験では尿中cAMPは反応性に上昇しており、集合管におけるV2受容体は正常に機能していることが示唆された。動物実験の

結果と総合して考えると、ヘンレの太い上行脚から髓質内層集合管にかけての遠位尿細管の解剖学的および機能的変化が ARB fetopathy における塩類喪失性腎性尿崩症の原因であると推察される。

7. 心因性多飲・多尿と臨床診断されていた部分尿崩症患者2症例における V2 受容体変異とその機能解析

V2 受容体遺伝子異常は先天性 NDI の主な原因である。現在、V2 受容体遺伝子異常による NDI では、同定された異常部位は 150 か所以上にのぼる。しかし、これまで V2 受容体遺伝子解析がなされ報告されているほとんどの症例は完全型 NDI であり、V2 受容体の変異と尿崩症発症メカニズムについて詳しく解析された報告は極めて少ない。

私どもは、心因性多飲・多尿と診断されていた患児2名に V2 受容体の変異を同定するとともに、機能解析により部分型 NDI が V2 受容体変異で発症することを国内で初めてみいだした。先天性 NDI の臨床像は多彩であり、新生児期に高張性脱水を契機に診断される症例が多い一方、成人になり初めて診断される症例や、成長に伴って軽症化する例もある。また、同一の遺伝子異常を持つ症例においても臨床像は必ずしも類似しないとの意見もある。これは特に、ヘテロ接合 V2 型受容体遺伝子変異のある女性保因者では臨床的表現型が X 染色体の不活化に影響をうける可能性を示唆してい

る。

これまで V2 受容体分子の異常については完全型 NDI で多くの症例解析がなされ、多様な変異が報告されている。しかし、AVP 投与あるいは水制限試験により部分的に尿浸透圧が上がる「部分 NDI」で V2 遺伝子を解析したものは国内外を通じてほとんど報告がなく、部分尿崩症は心因性多飲・多尿、あるいは、他の要因による多尿と考えられてきた。

NDI の診断では水分制限試験と AVP 負荷試験がゴールドスタンダードである。しかし今回の結果は、これらの試験による診断は不完全であり、最終的には遺伝子解析が必要であることを示す。

E. 結論

1. アンケート調査で、111 例の腎性尿崩症が確認された。二次性の中で、リチウム製剤内服に起因するものが 12 例報告されていた。111 例中 43 例 (38.7%) に腎泌尿器系の合併症を認めた。腎不全に至ったものは 13/111 (11.7%) 存在した。精神発達遅滞が 20/111 (18.0%) に見られた。

2. 63 例 (45.7%) が遺伝子解析されていた。V2R 遺伝子の異常が 43 例 (68.3%) に見出され、水チャンネルである AQP2 遺伝子の異常が 6 例 (9.5%) に見出されていた。日本人に特有の遺伝子異常の集積部位は無いように思われる。

3. 腎性尿崩症にはサイアザイド系利尿薬が有効と考えられ小児期はもちろん二次性腎性尿崩症の可能性もある成人期患者においても一度は試みる必要がある。デスモプレシン、NSAIDs, インドメタシン, スピロノラクトンは使用症例が少数であったが、使用例においては有効であった。

4. DDAVP 投与により尿量減少認め、QOL の改善を認めた腎性尿崩症の3例を検討した。いずれも抗利尿ホルモン負荷試験で尿浸透圧の上昇が認められた部分的（軽症）腎性尿崩症であった。抗利尿ホルモン負荷試験に反応がある腎性尿崩症ではDDAVPを試みるべきである。

5. 妊婦に ARB を投与すると児にバソプレッシン不応の塩類喪失性の尿濃縮能低下と GFR の低下が生じる。新生児期の腎不全から回復したとしても、塩類喪失性の腎性尿崩症を呈し、成長障害をきたす。妊婦への ACEI/ARB 投与の危険性をあらためて強調する必要がある。

6. 心因性多飲と診断されていた腎性尿崩症2症例では、完全型 NDI とは異なり、AVP は変異 V2 受容体の partial agonist であることが示された。部分 NDI の原因は V2 受容体の膜移行や AVP との親和性の低下ではなく、V2 受容体と G 蛋白との共役異常である可能性を示唆していると思われる。

F. 健康危険情報

妊婦へのアンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)投与は、児にバソプレッシン不応の塩類喪失性の尿濃縮能低下と GFR の低下が生じる。新生児期の腎不全から回復したとしても、塩類喪失性の腎性尿崩症を呈し、成長障害をきたす。妊婦への ACEI/ARB 投与の危険性をあらためて強調する必要がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okada S, Saito M, Kinoshita Y, Satoh I, Kazuyama E, Hayashi A, Satoh K, Kanzaki S. Characterization of the ileal muscarinic receptor system in 70-week-old type II Goto-Kakizaki diabetic rats; effects of cyclohexenonic long-chain fatty alcohol. *Eur J Pharmacol* 611: 72-76, 2009
- 2) Kaji S, Murayama K, Nagata I, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohtake A, Iwasa H, Nishiyama M, Okazaki Y, Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M, Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S, Katayama A, Sugimoto S, Fujimoto Y, Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K. Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chain complex II. *Mol Genet Metab* 97:292-296, 2009

- 3) Montassir H, Maegaki Y, Ogura K, Kurozawa Y, Nagata I, Kanzaki S, Ohno K Associated factors with neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev* 31:649-656, 2009
- 4) 佐野仁志, 杉浦千登勢, 呉 彰, 岡西徹, 斎藤義朗, 村上 潤, 林 篤, 大野耕策, 神崎 晋 Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS)の2小児例 *小児科* 50:383-387, 2009
- 5) 馬場高志, 船越泰作, 金田周三, 山崎厚志, 井上幸次, 堂本友恒, 長田郁夫, 神崎 晋 乳糜胸を合併した未熟児網膜症の1例 *臨床眼科* 63:737-742, 2009
- 6) 堂本友恒, 倉信裕樹, 美野陽一, 中川ふみ, 三浦真澄, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋 プレドニゾロン投与により胸水量が減少した先天性乳び胸の1例 *日本未熟児新生児学会雑誌* 21:103-109, 2009
- 7) 木下朋絵, 花木啓一, 神崎 晋 基礎・臨床研究の進歩 肥満症の疫学・病態・診断学の進歩症候性肥満 *日本臨床* 68(増刊2) : 501-505, 2010
- 8) 花木啓一, 岩谷有里子, 長石純一 神崎 晋 小児肥満の管理一介入・治療における留意点 小児肥満症 特殊な病態における肥満症の診断と治療 IV肥満症の予防・治療学の進歩 *日本臨床* 68(増刊2) :692-696, 2010
- 9) Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N. Inhibition of autophagosome formation restores mitochondrial function in mucopolidosis II and III skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* 98:393-399, 2009
- 10) Otsuka S, Maegawa S, Takamura A, Kamitani H, Watanabe T, Oshimura M, Nanba E. Aberrant promoter methylation and expression of the imprinted PEG3 gene in glioma. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 85:157-165, 2009
- 11) Sawada T, Tanaka A, Higaki K, Takamura A, Nanba E, Seto T, Maeda M, Yamaguchi E, Matsuda J, Yamano T. Intracerebral cell transplantation therapy for murine GM1 gangliosidosis. *Brain Dev* 31:717-724, 2009
- 12) Takita J, Motomura A, Koh K, Ida K, Taki T, Hayashi Y, Igarashi T Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. *Eur J Haematol* 83: 149-159, 2009
- 13) Takanashi S, Hashira S, Matsunaga T, Yoshida A, Shiota T, Tung PG, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Igarashi T, Ushijima H Detection, genetic characterization and quantification of norovirus RNA from sera of children with gastroenteritis. *J Clin Virol* 44: 161-163, 2009
- 14) Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H Age-associated difference in gene expression of

paediatric acute myelomonocytic
leukaemia (FAB M4 and M5 subtypes)
and its correlation with prognosis. Br J
Haematol 144: 917-929, 2009

15) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y,
Takita J, Tkeuchi K, Miwa A, Cehn Y,
Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y,
Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y,
Hayashi Y, Mori H, Igarashi T,
Kurokawa M, Chiba S, Mori S,
Ishikawa Y, Okamaoto K, Tobinai K,
Nakagawa H, Nakahra T, Yoshino T,
Kobayashi Y, Ogawa S Frequent
inactivation of A20 in B-cell lymphoma.
Nature 459: 712-716, 2009

16) Harita Y, Kurihara H, Kosako H,
Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Hattori
S Phosphorylation of nephrin triggers
Ca²⁺ signaling by recruitment and
activation of phospholipase C- γ 1. J Biol
Chem 284: 8951-8962, 2009

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録情報

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

II 分担研究報告

厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成
分担研究報告書

本邦における腎性尿崩症の発生頻度、成因、合併症に関する疫学調査

分担研究者	花木啓一	鳥取大学医学部母性・小児家族看護学	教授
研究協力者	長石純一	鳥取大学医学部周産期・小児医学	講師
	鞆嶋有紀	鳥取大学医学部周産期・小児医学	助教
	西村 玲	鳥取大学医学部周産期・小児医学	医員
	宮原直樹	鳥取大学医学部周産期・小児医学	医員

研究要旨

わが国の腎性尿崩症について、その頻度や合併症についての包括的な報告は今までなかった。本研究では、本邦における腎性尿崩症の頻度、発症年齢、成因、合併症について網羅的な解析を加えた。腎性尿崩症は 111 例確認され、その内訳は先天性が 85 例、二次性が 22 例、不明が 4 例であった。二次性のうち、リチウム製剤内服に起因するものが 12 例報告された。発症年齢は 1 歳未満が最も多く 62 例を占めていた。成人では 60 歳代の発症例が多かった。腎泌尿器系合併症は 111 例中 43 例 (38.7%) に認められ、水腎症の頻度が最も高かった。水尿管、膀胱尿管逆流を伴うものも多く、腎不全に至ったものは 13/111 (11.7%) であった。腎泌尿器系以外の合併症では、精神発達遅滞が 20/111 (18.0%) がもっとも高頻度であった。そのうち 6 例は重度遅滞、14 例は軽度遅滞であった。本研究の成果を周知することにより、これらの予防可能な合併症の発生率を低減することが必要である。

A. 研究目的

腎性尿崩症は、新生児期の不明熱・痙攣（高 Na 血症）、就学後も持続する多尿あるいは夜尿、知的発達障害及び成長障害、多尿による水腎症・水尿管・膀胱尿管逆流および腎機能低下（腎不全）などを介して生涯にわたる QOL 低下を招く難病である。

しかし、現在まで、わが国の腎性尿崩症について、その頻度や合併症について包括的に検討した報告はない。私達は、腎性尿崩症を主に診察していると思われる日本小児内分泌学会、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会、日本腎臓学会会員を対象にアンケート調査を行い、わが国の腎性尿崩症の合併症および予後について検討した。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会、日本腎臓学会会員を対象にアンケート調査した。一次アンケートとして全会員に症例の有無を問うアンケート用紙（添付したアンケート用紙 1）を配布した。症例ありと回答した会員に詳細な質問事項を掲載した二次アンケート用紙（添付したアンケート用紙 2）を配布した。

平成 22 年 2 月 28 日までに回収された二次アンケートに記載された合併症あるいは予後について解析を行った。

C. 研究結果

二次アンケートで確認された腎性尿崩症は 111 例で、先天性が 85 例で、二次性が 22 例、不明が 4 例であった。二次

性のうち、リチウム製剤内服に起因するものが12例報告された(図1)。

腎性尿崩症111例の発症年齢は、1歳未満が最も多く62例を占めており、次いで1から4歳が12例であった。幼小児期発症のものはそのほとんどが先天性腎性尿崩症であった。成人期以降の発症例も認められた(図2)。60歳代に発症数が増加しており、これは二次性腎性尿崩症と考えられ、その発症にリチウム製剤の関与が疑われる症例が多かった。

先天性腎性尿崩症の合併症について、腎泌尿器系とそれ以外の臓器の2つに区分して調査した。

腎性尿崩症111例中43例(38.7%)に腎泌尿器系の合併症を認めた(図3)。腎泌尿器系の合併症では水腎症の合併の頻度が最も高く、28/111例(25.2%)であった。水尿管を呈したのは12/111例(10.8%)、膀胱尿管逆流を呈したのは7/111例(6.3%)であった。水腎症や膀胱尿管逆流の結果を含めて腎不全に至ったものは13/111(11.7%)であった。神経因性膀胱は2/111(1.8%)に見られた。その他、矮小腎、尿閉、腎出血、膀胱肉柱形成、腎嚢胞の報告があった。

腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が20/111(18.0%)に見られた(図4)。そのうち6例は重度遅滞、14例は軽度遅滞であった。中枢神経系では、その他、脳梗塞・脳出血、痙攣が認められた。

その他、肥満、クレチン症、周期性熱、統合失調症、慢性膵炎、脳性麻痺、くも膜下出血、成長ホルモン分泌不全、乳癌再発が報告されている。

D. 考察

平成22年2月末までに回収できた第2次アンケートを中心に解析した。それ以降も第2次アンケートが回収されており、平成23年2月に再度解析する予定である。

今回の検討で特筆されるのは、二次性の腎性尿崩症の原因としてリチウム製剤

に起因するものが12例認められたことである。本剤は鬱病や躁鬱病に使用される炭酸リチウム(リーマス®)に起因するものである。本剤の有害事象として既に添付文書に記載されているが、頻度は不明と記載されている。今回の調査からは本薬剤に起因する腎性尿崩症の頻度が希でないことが明かとなり、注意を要する。また、今回は腎臓疾患や内分泌疾患を扱う医師を対象にアンケートを行ったが、次年度は精神・神経疾患を扱う医師へのアンケート調査を行う予定である。

腎性尿崩症の多尿を改善に著効を示す治療法が無い場合、長期間にわたる多尿の腎・尿路系への影響が危惧されていたが、今回の調査でも、約4割の患者に腎・尿路系の合併症が認められた。水腎症・水尿管から膀胱尿管逆流をきたし、腎不全に至った症例が全体の約1割である13例存在していた。多尿に対する治療法あるいは自己導尿など腎・尿路系の負担を軽減する方法の普及が急務と思われる。

先天性の腎性尿崩症では、新生児期に脱水さらに高Na血症を来し、痙攣が初発症状の事もしばしばある。また、頭蓋内石灰化をきたす症例もあり、中枢神経系の合併症が危惧されてきた。今回の調査でも、約2割(20例)に精神発達遅滞が認められ、そのうち6例は重度遅滞であった。疾患の本態から中枢神経病変を生じないはずの本症で、約18%にも精神発達遅滞が報告されているのは、本症の初期、特に新生児期で適切な初期治療が行われていないことを意味する。本症の十分な認知と治療指針の周知にむけて、さらなる啓発が必要であることが明らかになった。

E. 結論

アンケート調査で、111例の腎性尿崩症が確認された。二次性の中で、リチウム製剤内服に起因するものが12例報告されていた。111例中43例(38.7%)に腎泌尿器系の合併症を認めた。腎不全に至ったものは13/111(11.7%)存在した。

精神発達遅滞が 20/111 (18.0%)に見られた。

- G. 研究発表
 1. 論文発表 (別紙)
 2. 学会発表 (別紙)

図 1 : 本邦の腎性尿崩症 (111 例) の原因
全症例 うち二次性

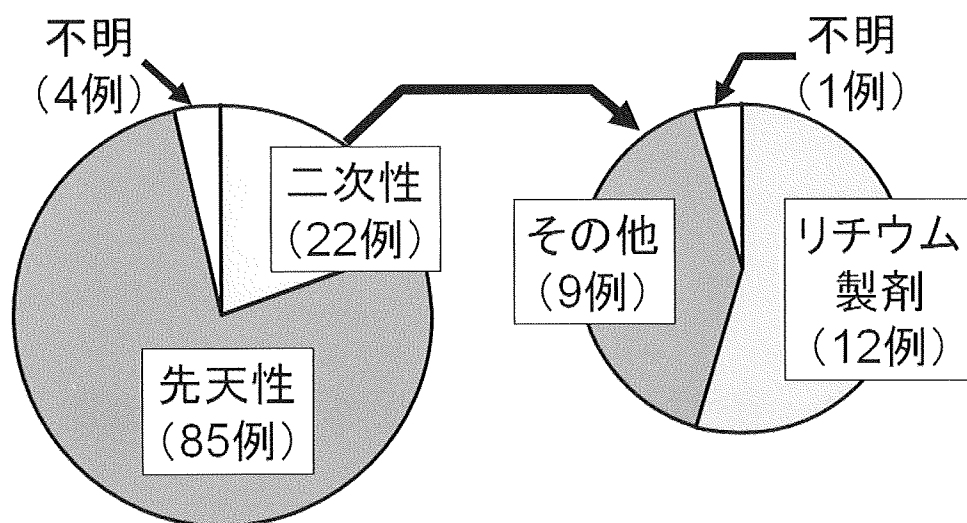
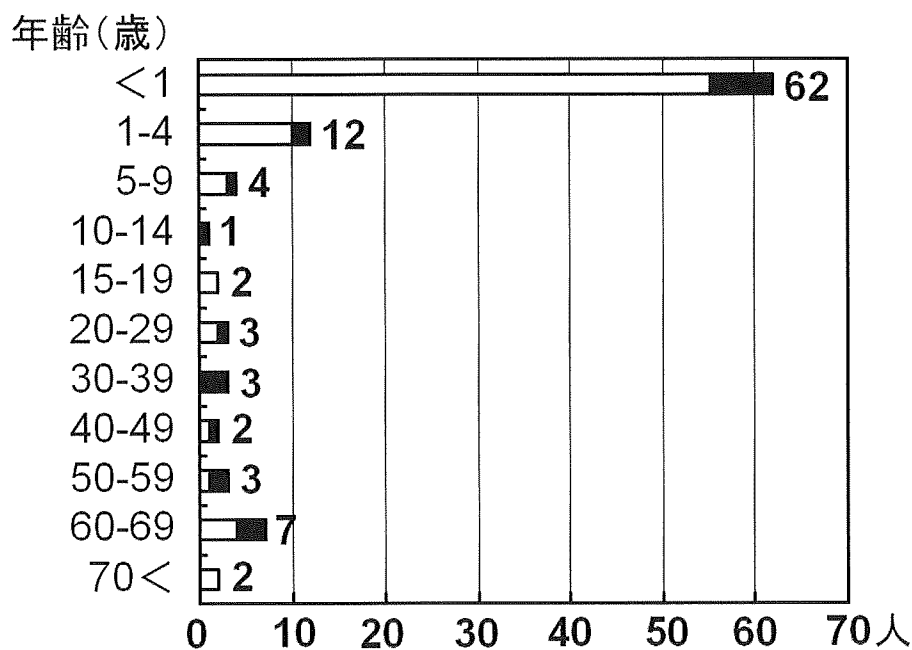


図 2 : 発症年齢



白色の棒グラフ：男性。 黒塗りの棒グラフ：女性。 数値：発症人数 (人)

図 3：腎泌尿器系合併症

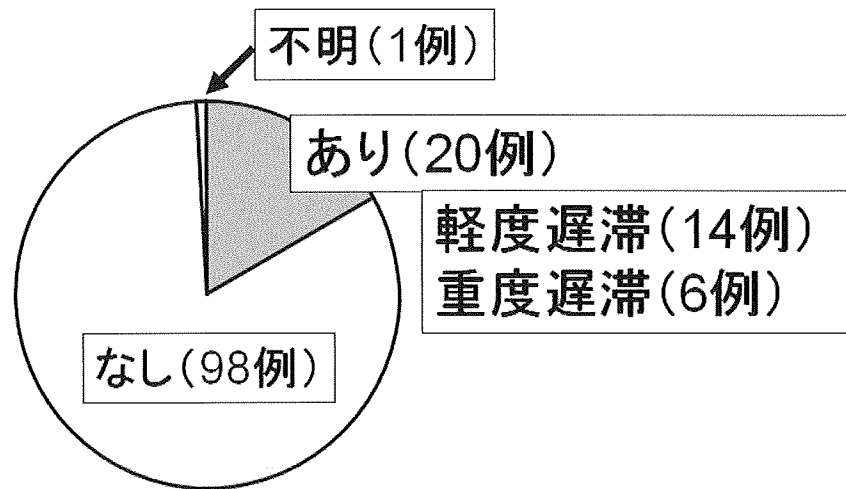


図 4：腎性尿崩症（111 例）の神経発達遅滞

