

- フローゼ症候群発症における TRPC6 活性化メカニズム、第 45 回日本小児腎臓病学会学術集会、2010 年 7 月 2 日、大阪府
- 54) 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、柴垣芳夫、五十嵐隆、服部成介: ネフローゼ発症における TRPC6 活性化メカニズムの解析、第 1 回分子腎臓フォーラム、2010 年 9 月 4 日 2010 年、東京都
- 55) 三浦健一郎、高橋和浩、関根孝司、柳澤敦広、生井良幸、橋村裕也、岡政史、野津寛大、飯島一誠、内藤一郎、五十嵐隆: 常染色体劣性 Alport 症候群女児例における IV 型コラーゲン $\alpha 1 \sim \alpha 6$ 鎖染色の検討、第 113 回日本小児科学会、2010 年 4 月 25 日、岩手県
- 56) Miura K, Sekine T, Ida K, Terashima H, Takamizawa M, Furuya A, Takita J, Koh K, Igarashi T. Early onset of nephrotic syndrome after cord blood stem cell transplantation. 8th Korea-Japan Pediatric Nephrology Seminar, May 29, 2010, Gyeongju, Korea.
- 57) 三浦健一郎、関根孝司、堀田茂、近本裕子、服部元史、國島伸治、栗原秀剛、佐々木聡、五十嵐隆: 免疫組織染色による MYH9 と蛋白尿発症との関連性についての検討、第 53 回日本腎臓学会、2010 年 6 月 16 日、兵庫県
- 58) 三浦健一郎、高橋和浩、滝田順子、五十嵐隆: 常染色体劣性遠位尿細管性アシドーシス患者における ATP6V1B1 および ATP6V0A4 の新規遺伝子変異、第 45 回日本小児腎臓病学会、2010 年 7 月 2 日、大阪府
- 59) 三浦健一郎、関根孝司、堀田茂、近本裕子、服部元史、國島伸治、栗原秀剛、佐々木聡、五十嵐隆: 特発性 FSGS におけるポドサイト NMMHC-IIA (MYH9) 発現の解析、第 45 回日本小児腎臓病学会、2010 年 7 月 3 日、大阪府
- 60) Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T. Morphologic and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. 15th Congress of International Pediatric Nephrology Association, September 1, 2010, New York, USA.
- 61) 三浦健一郎、藤乗嗣泰、小川智也、本島みずき、御手洗哲也、橋村裕也、岡政史、飯島一誠、五十嵐隆: COL4A3 および COL4A4 に変異を認めた常染色体優性 Alport 症候群の 1 家系、第 40 回日本腎臓学会東部学術大会、2010 年 9 月 24 日、栃木県
- 62) Miura K, Kurihara H, Horita S, Chikamoto H, Hattori M, Sasaki S, Igarashi T, Kunishima S, Sekine T. Nonmuscle myosin heavy chain IIA encoded by MYH9 is localized in the primary process of podocytes and its expression significantly decreases in idiopathic FSGS. 43rd American Society of Nephrology Renal Week, November 19, 2010, Denver, USA.
- 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：
平成 22 年度アンケート調査結果

分担研究者 岡田晋一 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 講師
研究協力者 花田卓也 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 助教
北本晃一 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 医員

研究要旨

わが国の腎性尿崩症について、昨年度行ったアンケート調査に引き続き、今年度は日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員に対して調査を行った。

腎性尿崩症は 14 例確認され、その内訳は先天性が 9 例、二次性が 4 例、不明が 1 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 2 例報告された。発症年齢は 1 歳未満が最も多かった。

検査方法では、水制限試験、5%高張食塩水負荷試験、デスマプレシン負荷試験の 3 者を併用により診断されていた症例は 2 例であった。また、デスマプレシンの反応性をみるデスマプレシン負荷試験が行われていた症例は 7 例であった。負荷試験を行わず、血漿抗利尿ホルモン (AVP)、血清 Na、尿浸透圧、血漿浸透圧などの検査所見のみで診断されていた症例は 4 例であった。

治療方法は、サイアザイド系利尿薬での治療例が 9 例で最多であり、以下、塩分制限、デスマプレシン、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)、プロスタグランジン合成阻害薬 (インドメタシン) の順であった。無治療の症例は 3 例であった。

腎泌尿器系合併症は 14 例中 7 例 (50%) に認められ、水腎症の頻度が最も高かった。腎機能書害を 1 例に認めた。腎泌尿器系以外の合併症では、精神発達遅滞が 3/14 (21%) がもっとも高頻度であった。そのうち 1 例は重度遅滞、2 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、腎性尿崩症の診断精度を高め、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. はじめ

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。昨年度、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

について検討しすでに報告した。

B. 研究目的

今年度は、さらなる症例の集積を目的として、日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議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する。

C. 研究方法

日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議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23年1月6日までに回収された二次アンケートについて解析を行った。

D. 研究結果

二次アンケートで確認された腎性尿崩症は14例で、先天性が9例で、二次性が4例、不明が1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2例報告された（図1）。

腎性尿崩症14例の発症年齢は、1歳未満が最も多く5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。一方、診断年齢は同様の傾向であったが、先天性であっても成人期以降の診断例も認められた。二次性は1例を除き成人期に診断されていた。

診断方法については、腎性尿崩症と診断された14症例のうち、方法について10例回答が得られた。

水制限試験、5%高張食塩水負荷試験、デスマプレシン負荷試験の3者を併用により診断されていた症例は2例であった。また、デスマプレシンの反応性をみるデスマプレシン負荷試験が行われていた症

例は10例中7例であり、残りの3例はデスマプレシンの反応性について評価されていなかった。負荷試験を行わず、血漿抗利尿ホルモン（AVP）、血清Na、尿浸透圧、血漿浸透圧などの検査所見のみで診断されていた症例は14例中4例であった（表1）。

デスマプレシンにて尿浸透圧の上昇があり、部分型と回答あるいは疑われた症例はなかった。また、頭部MRを診断時に行われた例は14例中4例であり、そのうち、T1強調画像で下垂体後葉の高信号消失所見を認めたのは1例であった。

診断時の検査所見について、診断時の尿浸透圧、血漿浸透圧、血清Na、血漿AVPについて回答を求め、12例に記載があった。この調査から、腎性尿崩症例全例で、尿浸透圧の低下（ 119 ± 24 ）、血漿浸透圧の高値（ 318 ± 17 ）、血清Naの高値（ 153 ± 3 ）、血漿AVPの著明高値（ 43.4 ± 30.0 ）を示していることが明らかとなった。腎性尿崩症と診断された症例のうち、先天性と二次性との比較では両者間の差が認められた項目はなかった。

14例報告された腎性尿崩症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：9例、塩分制限：6例、デスマプレシン：6例、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）：2例、プロスタグランジン合成阻害薬（インドメタシン）：3例にそれぞれの薬剤が使用されていた。無治療は3例であった。

各々の治療の有効性は、治療反応性有りの症例がそれぞれ、サイアザイド系利尿薬：6例（ $6/9 = 67\%$ ）、塩分制限：3例（ $3/6 = 50\%$ ）、デスマプレシン：1例（ $1/6 = 17\%$ ）、非ステロイド性消炎鎮痛薬：1例（ $1/2 = 50\%$ ）、プロスタグランジン合成阻害薬（インドメタシン）：2例（ $2/3 = 67\%$ ）であった（図2）。さらに、診断年齢を小児期（20歳未満）と成人期（20歳以上）とに分割し、それぞれの群における治療内容を検討した（表2）。非ステロイド性消炎鎮痛薬

(NSAIDs)は成人患者での使用はなく、一方、プロスタグランジン合成阻害薬(インドメタシン)は小児患者での使用はなかった。他の治療は小児、成人を問わず行われていた。治療効果の差については報告症例数が少なく検討できなかった。

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14例中7例(50%)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、6/14例(43%)であった。水尿管を呈したのは3/14例(21%)、膀胱尿管逆流を呈したのは1/14例(7%)であった。腎機能障害をきたしたものは1/14(7%)であった。その他、神経因性膀胱が1例みられた。一方、腎泌尿器疾患の精査を行っていない症例が2例認められた。

腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が3/14(21%)に見られ、(図4)。そのうち1例は重度遅滞であった。その他、てんかんの合併例が1例認められた。

E. 考察

平成23年度に回収できた第2次アンケートを中心に解析した。昨年度施行したアンケート調査結果を踏まえて、今年度のアンケート調査は、特に中枢神経合併症や腎泌尿器合併症の調査を詳細に行うために日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員を対象に施行した。これにより14例の腎性尿崩症患者が登録された。

報告された腎性尿崩症患者の内訳は、昨年度と同様に先天性が多く、1歳未満での発症がほとんどであった。しかし、乳児期に発症しているにもかかわらず、診断は成人期以降の症例もあり、家族歴の聴取が必要と考えられた。二次性腎性尿崩症の原因はリチウム製剤によるものが半数であり、今後もしリチウム製剤を使用する医師などに啓発が必要である。

腎性尿崩症の診断方法では、水制限試験、5%高張食塩水負荷試験、デスマプレシン負荷試験の施行の有無の回答を求めた。上記三者併用により診断されていた症例は2例であり、一方、負荷試験を行わずに診断されている症例は4例あった。新生児期などで水制限試験などの負荷試験を行うことは困難であることも予想されるので、今後患者に負担の少ない診断方法を検討する予定である。

腎性尿崩症の治療では、昨年度の検討と同様にサイアザイド系利尿薬が投与されている症例が多く、その反応性も67%が有効であった。デスマプレシンが使用されていた症例は少なかったが、高容量での使用では有効との報告もあり、一度は投与すべきと考えられる。

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、半数の患者に腎・尿路系の合併症が認められた。また、腎機能障害を呈した症例が1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。一方、腎泌尿器合併症の精査を行っていない症例もあり、腎性尿崩症への腎泌尿器合併症の頻度の高さを考えると、精査の必要性の啓発を行う必要がある。

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(3例)に精神発達遅滞が認められ、そのうち1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21%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。

F. 結論

アンケート調査で、14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2例報告されていた。乳児期発症例が多かったが、先天性でも成人期に診断されていた症例もみられた。水制限試験などの負荷試験により診断されている例が多かった。治療薬ではサイアザイド系利尿薬の使用が多く有効性も高かった。14例中7例(50%)に腎泌尿器系の合併症を認めた。精神発達遅滞が3/14(21%)に見られた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Okada S, Saito M, Kinoshita Y, Satoh I, Kawaba Y, Hayashi A, Oite T, Satoh K, Kanzaki S. Effects of cyclohexenonic long-chain fatty alcohol in type 2 diabetic rat nephropathy. *Biomed Res.* 31:219-230, 2010.

2. 学会発表

1) 花田卓也、宮原直樹、佐野仁志、倉信裕樹、上山潤一、村上潤、岡田晋一、長田郁夫、神崎晋。不明熱を契機に診断したシェーグレン症候群の1例。第64回日本小児科学会鳥取地方会、2010年6月13日、鳥取県。

2) 藤枝幹也、石原正行、森田 拓、脇口宏、林 篤、岡田晋一、大田敏之、坂野 堯。頻回再発ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する週2回分1ミゾリビンパルス療法 第27回中国四国小児腎臓病学会、2010年10月10日、広島県。

3) 花田卓也、岡田晋一、河場康郎、北本晃一、神崎晋、林篤、梶俊策、杉本守治、瀧正史。扁桃摘出術を施行した小児期発症IgA腎症30例の検討 第27回中国四国小児腎臓病学会 2010年10月10日、広島県。

4) 花田卓也、岡田晋一、河場康郎、神崎晋。低出生体重が原因と考えられる慢性腎不全の双胎例 第45回日本小児腎臓病学会 2010年7月2日-7月3日、大阪府。

5) 花田卓也 岡田晋一 河場康郎 神崎 晋。低出生体重が慢性腎不全の原因と考えられる1例 第25回山陰腎疾患研究会、2010年3月20日、鳥取県。

6) 石原正行、森田 拓、林 篤、岡田晋一、大田敏之、坂野 堯、藤枝幹也。頻回再発ステロイド依存性ネフローゼ症候群に対する週2回ミゾリビンパルス療法 第45回日本小児腎臓病学会 2010年7月2日-7月3日、大阪府。

7) 高野周一、畑田智子、清水法男、河場康郎、花田卓也、岡田晋一。先天性腎盂尿管移行部狭窄症の2手術例 第64回日本小児科学会鳥取地方会、2010年6月13日、鳥取県。

8) 岡田晋一、長田郁夫、花木啓一、神崎 晋。低出生体重児の腎機能フォローの必要性を考える～低出生体重が腎機能低下の原因と考えられた症例より～ 第57回日本小児保健学会、2010年9月16日-9月17日、新潟県。

9) 魚谷三恵、岡本 賢、河場康郎、岡田晋一、神崎 晋。今シーズンに当院入院となった新型インフルエンザ症例のまとめ 第85回山陰小児科学会 2010年4月4日、島根県。

10) Kawashima Y, Okada S, Hotsubo T, Miyahara N, Nishimura R, Nagaishi J, Hanaki K, Kanzaki S. Mutated IGF-I receptor (D1105E) extinguish autophosphorylation: A family of short stature born intrauterine growth retardation bearing a novel missense mutation of the IGF-I receptor. 92nd Annual Meeting of The Endocrine society 2010年6月19日-6月22日、San Diego, California

11) 鞆嶋有紀、岡田晋一、母坪智行、木下朋絵、藤本正伸、宮原直樹、西村 玲、

長石純一、花木啓一、神崎 晋. IGF-I受容体自己リン酸化障害によりSGA性低身長を呈したIGF-I受容体遺伝子異常症の1家族 第44回日本小児内分泌学会、2010年10月7日-10月10日、大阪府。

12) 藤本正伸、宮原直樹、西村 玲、河場康郎、花田卓也、鞆嶋有紀、岡田晋一、長石純一、花木啓一、神崎 晋. 腎性尿崩症の実態把握・治療指針についてアンケート結果の報告 第44回日本小児内分泌学会 2010年10月7日-10

月10日、大阪府。

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。

図 1 : 腎性尿崩症 (14 例) の原因
全症例 うち二次性

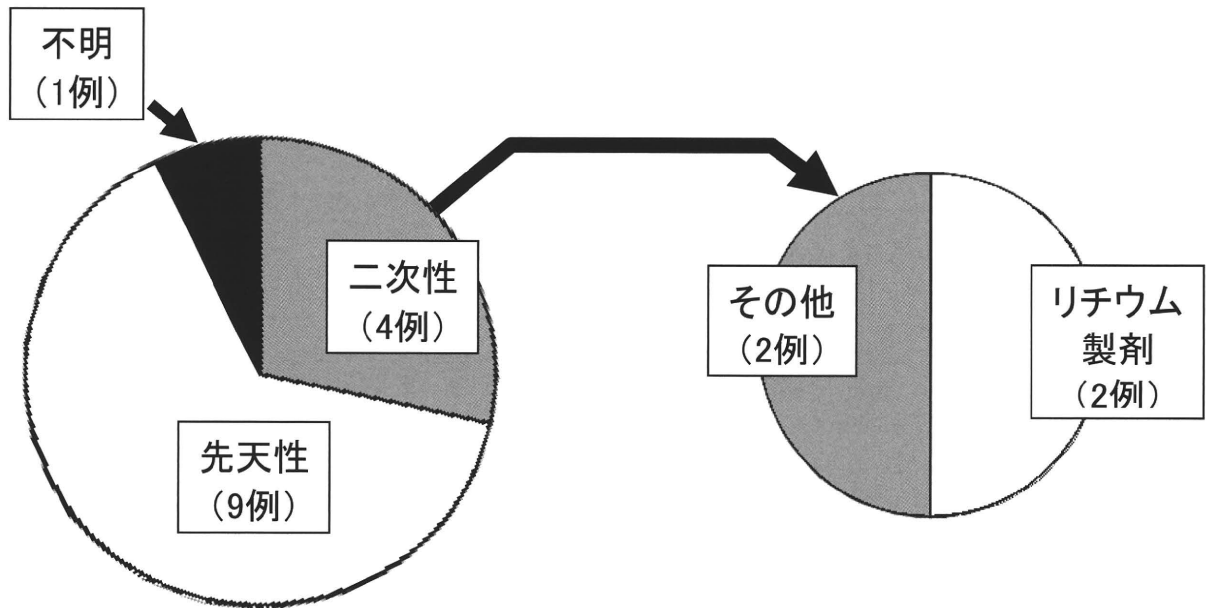


表 1 : 腎性尿崩症 (14 例) の診断時の検査方法

診断方法	腎性尿崩症		
	先天性	二次性	分類不明
・ 水制限試験	0	1	0
・ 水制限試験、 DDAVP 負荷試験	2	0	0
・ 水制限試験、 5%高張食塩水負荷試験	0	0	0
・ 水制限試験、 5%高張食塩水負荷試験、 +DDAVP 負荷試験	1	1	0
・ デスマプレシン (DDAVP) 負荷試験	3	0	0
・ 5%高張食塩水負荷試験	0	0	0
・ 5%高張食塩水負荷試験、 DDAVP 負荷試験	1	0	1
・ 記載なし	2	2	0
計	9	4	1

図 2 : 腎性尿崩症 (14 例) の治療内容

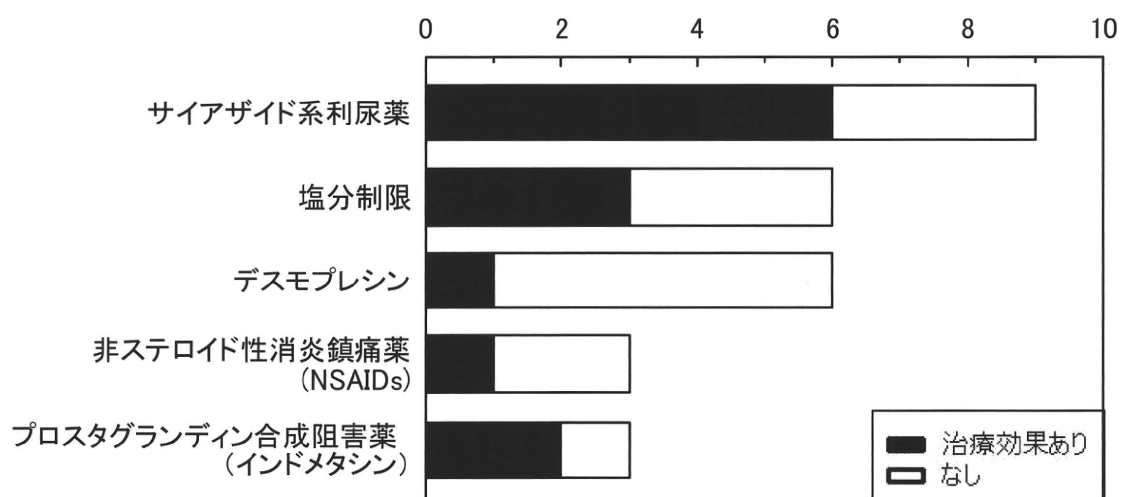


表 2 : 腎性尿崩症 (14 例) の小児成人での治療内容の比較

治療内容	小児期診断	成人期診断
・ サイアザイド系利尿薬	5	4
・ 塩分制限	4	2
・ デスモプレシン	2	4
・ 非ステロイド性消炎鎮痛薬(NSAIDs)	2	0
・ プロスタグランジン合成阻害薬 (インドメタシン)	0	3
・ 治療なし	2	1

図3：腎性尿崩症（14例）の腎泌尿器系合併症

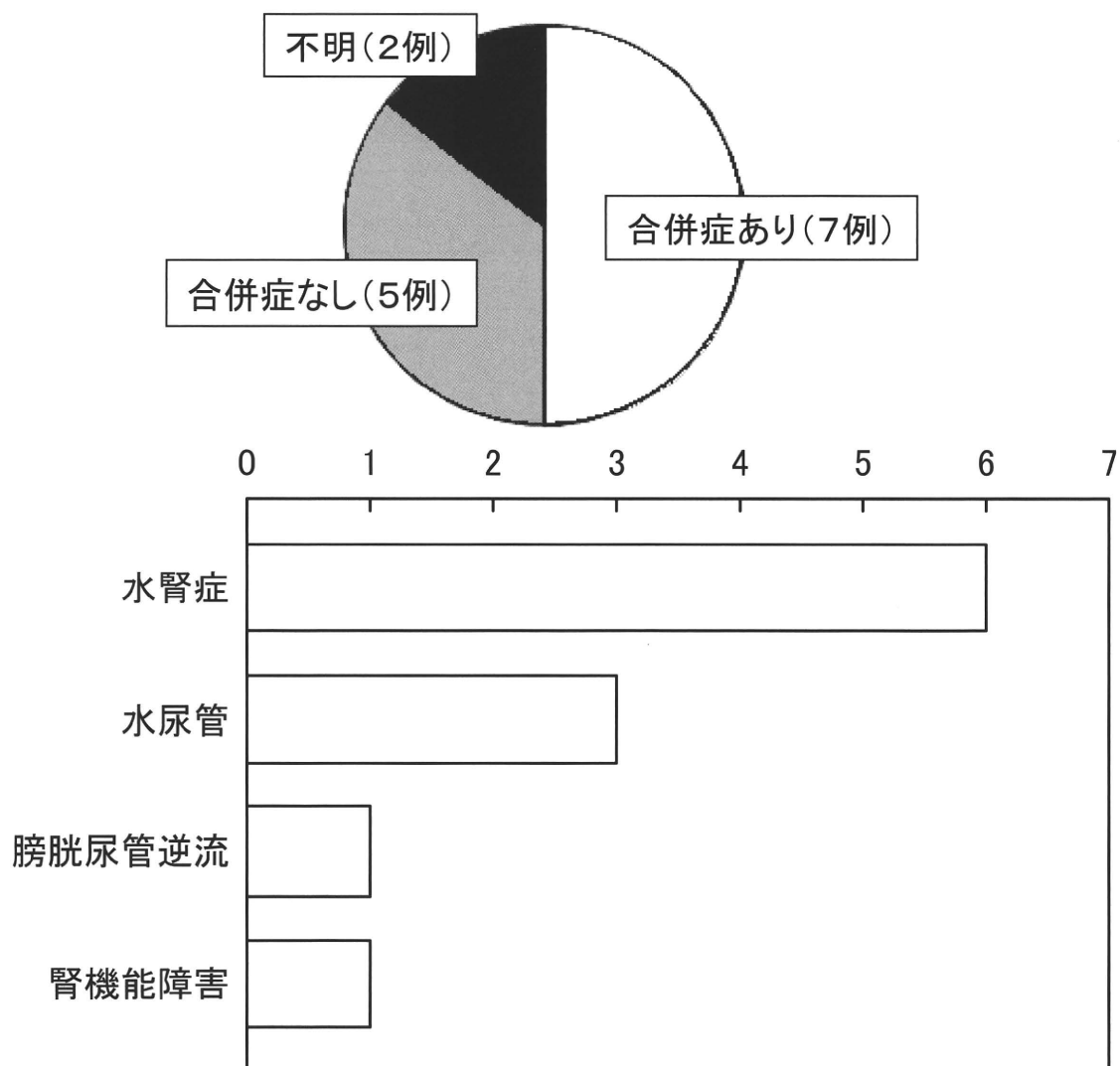
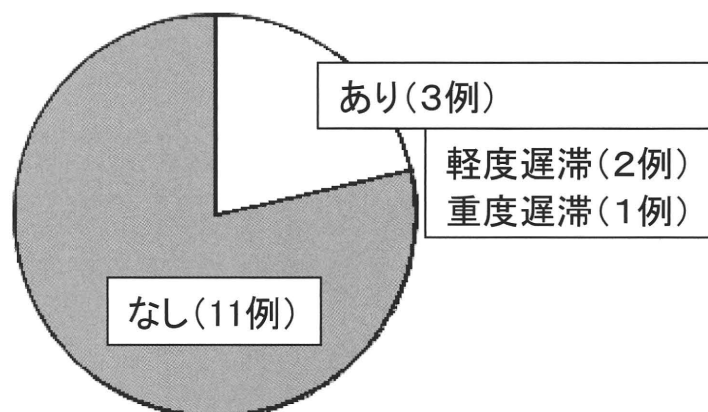


図4：腎性尿崩症（14例）の精神発達遅滞



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
分担研究報告書

本邦における腎性尿崩症の診断方法

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 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

研究要旨

本研究では、わが国の腎性尿崩症について、診断方法について網羅的な解析を加えた。腎性尿崩症は 169 例確認され、その内訳は先天性が 133 例、二次性が 30 例、不明が 6 例であった。二次性のうち、リチウム製剤投与に起因するものが 15 例報告された。

診断方法は 122 例に記載があり、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用によりなされている症例が最多であった。デスマプレシン負荷試験が行われていた症例は 122 例中 101 例であり、残りの 21 例はデスマプレシンの反応性について評価されていなかった。

検査所見では、血漿浸透圧、血清 Na には先天性、二次性で有意な差はみられなかったが、尿浸透圧と血漿 AVP 値は有意差がみられた。

本研究によりわが国の腎性尿崩症の診断方法が明らかとなり、この成果を周知する必要がある。

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、診断指針はない。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、日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議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診断方法について検討した。

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、日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議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 月末までに回収できた第二次アンケート結果は昨年度に報告した。本年度はそれ以降に得られた結果も含め、平成 23 年 1 月 6 日までに回収された二次アンケートに記載された診断方法について解析を行った。

C. 研究結果

二次調査の回答を得たのは、180 症例

であったが、169 例が腎性尿崩症と診断されていた(図 1)。中枢性尿崩症が 4 例、その他、分類不能 3 例、記載なしが 4 例であった。

腎性尿崩症のうち、先天性腎性尿崩症が 133/169 例 (=79%)、二次性腎性尿崩症が 30/169 例 (=18%)、分類不能が 6 例であった。

二次性腎性尿崩症のうち、最も多いものはリチウム投与後であった (15/30 例)。

診断方法については、腎性尿崩症と診断された 169 症例のうち、方法について 122 例回答が得られた。

うち、最も多い診断方法は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用であり、50/122 例がこの方法を選択していた。また、デスマプレシンの反応性をみるデスマプレシン負荷試験が行われていた症例は 122 例中 101 例であり、残りの 21 例はデスマプレシンの反応性について評価されていなかった。負荷試験を行わず、血漿抗利尿ホルモン (AVP)、血清 Na、尿浸透圧、血漿浸透圧などの検査所見のみで診断されていた症例は 169 例中 47 例であった (表 1)。

デスマプレシンにて尿浸透圧の上昇があり、部分型と回答あるいは疑われた症例は 6 例であった。また、頭部 MR を診断時に行われた例は 169 例中 84 例であり、そのうち、T1 強調画像で下垂体後葉の高信号消失所見を認めたのは 24/84 例であった。

診断時の検査所見では、二次調査では、診断時の尿浸透圧、血漿浸透圧、血清 Na、血漿 AVP について回答を求めた。

この調査から、腎性尿崩症例全例の結果では、尿浸透圧の低下 (138 ± 8)、血漿浸透圧の高値 (306 ± 3)、血清 Na の高値 (152 ± 1)、血漿 AVP の著明高値 (35.7 ± 3.1) を示していることが明らかとなった。また腎性尿崩症と診断された症例のうち、先天性と二次性とで血漿浸透圧、血清 Na に有意な差はみられなかったが、尿浸透

圧は 128 ± 9 、 179 ± 19 と有意に ($P=0.0008$) 先天性が低値であり、また、血漿 AVP 値は 41.9 ± 3.5 、 10.2 ± 1.8 と有意に ($P<0.0001$) 先天性が高値であった。(表 2)。

D. 考察

今年度のアンケート調査結果は、昨年度と同様に、診断では腎性尿崩症の約 80% が先天性であり、二次性の中ではリチウム投与後が多かった。炭酸リチウムはうつ病や躁うつ病に使用され、その添付文書に腎性尿崩症は有害事象として既に記載されている。その発生頻度は不明であったが、今回の調査から炭酸リチウムに起因する腎性尿崩症の頻度がまれでないことが明らかとなり、今後啓発が必要と考えられた。

腎性尿崩症の診断は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用によるものが最多であった。多飲、多尿をきたす疾患から腎性尿崩症を診断するためには水分制限試験の施行が必要であり、また、中枢性尿崩症と腎性尿崩症とを鑑別するためには、抗利尿ホルモンの作用を検討するデスマプレシン負荷試験が必要である。上記のアンケート調査結果はそれを反映していると考えられるが、先天性腎性尿崩症は新生児期早期に発症することも多く、新生児期に水分制限試験を行うことは脱水症発症の危険を伴うため新生児期の診断方法については検討が必要である。また、負荷試験を行うことは患者にも負担があり、検査所見のみで診断されている症例があることはやむを得ないことである。先天性の腎性尿崩が疑われる症例においては倫理的配慮が必要であるが、負荷試験を行わずに遺伝子診断を考慮してもよいかもしれない。以上を踏まえての診断基準の作成は平成 23 年度の報告書で記載予定である。

診断時の検査所見では、抗利尿ホルモンの腎での作用低下から多尿、尿浸透圧の低下、高張性脱水そして血漿浸透圧の

上昇という腎性尿崩症の発症機序を表していた。興味深いことに、血漿浸透圧、血清 Na には先天性、二次性とで有意な差はみられなかったが、尿浸透圧は先天性が低値であり、また血漿 AVP 値は逆に先天性が高値であった。これらは遺伝子異常により発症する先天性腎性尿崩症のが、二次性より多尿などの症状が強いことを示すと考えられた。この結果から血清 Na と血漿 AVP の値と詳細な病歴聴取から先天性、二次性腎性尿崩症の鑑別が可能となるかもしれない。

以上の結果を踏まえて患者に負担の少ない診断指針を作成する予定である。

E. 結論

アンケート調査で、169 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 15 例報告された。

診断方法は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用により診断されている症例が多かった。

検査所見では、血漿浸透圧、血清 Na には先天性、二次性とで有意な差はみられなかったが、尿浸透圧と血漿 AVP 値は有意差がみられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamasaki A, Hanaki K, Tomita K, Watanabe M, Hasagawa Y, Okazaki R, Yamamura M, Fukutani K, Sugimoto Y, Kato K, Kodani M, Ikeda T, Konishi T, Kawasaki Y, Tokuyasu H, Yajima H, Sejima H, Isobe T, Shimizu E. Cough and asthma diagnosis: physicians' diagnosis and treatment of patients complaining of acute, subacute and chronic cough in rural areas of Japan. *Int J Gen Med.* 3:101-107, 2010.

2. 学会発表

- 1) 宮原直樹、河場康郎、藤本正伸、西村 玲、鞆嶋有紀、長石純一、神崎 晋、花木啓一：不適切な食物制限に起因すると思われるビタミンD欠乏症くる病の1幼児例。第69回日本小児科学会鳥取地方会例会、2010年6月13日、鳥取県
- 2) Kawashima Y, Okada S, Botsubo T, Miyahara N, Nishimura R, Nagaishi J, Hanaki K, Kanzaki S: Mutated IGF-I receptor (D1105E) extinguish autophosphorylation: A family of short stature born intrauterine growth retardation bearing a novel missense mutation of the IGF-I receptor. The Endocrine Society's 92nd Annual Meeting, 2010年6月19日-6月22日、San Diego, California.
- 3) 長石純一、藤本正伸、宮原直樹、西村 玲、鞆嶋有紀、花木啓一、神崎 晋：社会的支援チームでサポート中の小児思春期2型糖尿病の2症例。第16回小児・思春期糖尿病シンポジウム、2010年7月11日、大阪府
- 4) 宮原直樹、河場康郎、藤本正伸、西村 玲、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎 晋：不適切な食物制限に起因すると思われるビタミンD欠乏症くる病の幼児例。第11回山陰内分泌研究会、2010年9月17日、鳥取県
- 5) 花木 啓一：小児肥満症治療の展望。第31回日本肥満学会、2010年10月1日-10月2日、群馬県
- 6) 鞆嶋有紀、岡田晋一、母坪智行、木下朋絵、藤本正伸、宮原直樹、西村 玲、長石純一、花木啓一、神崎 晋：IGF-I 受容体自己リン酸化障害によりSGA性低身長を呈したIGF-I受容体遺伝子異常症の1家族。第44回日本小児内分泌学会、2010年10月7日-10月9日、大阪府
- 7) 宮原直樹、河場康郎、藤本正伸、西村 玲、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎 晋：不適切な食物制限に

起因すると思われるビタミンD欠乏症くる病の幼児例。第44回日本小児内分泌学会、2010年10月7日-10月9日、大阪府

8) 藤本正伸、宮原直樹、西村 玲、河場康郎、花田卓也、鞍嶋有紀、岡田晋一、長石純一、花木啓一、神崎晋：腎性尿崩症の実態把握・治療指針についてアンケート結果の報告。第44回日本小児内分泌学会、2010年10月7日-10月9日、大阪府

9) 西村 玲、藤本正伸、宮原直樹、船田裕昭、鞍嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎 晋：IGF-Iにて加療したDonohue 症候群の1例。第62回中国四国小児科学会第19回中国四国保健学会合同学会、2010年10月23日-10月24日、広島県

10) 西村直子、遠藤有里、南前恵子、木村真司、高梨 都、堀川玲子、田中敏章、有阪治、神崎 晋、花木啓一：低身長児が自分の身長に抱くイメージと心理社会的適応の関連—対面式イメージ身長法と従来法の比較—。第21回日本成長学会2010年11月13日、東京都

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。

図 1 : 腎性尿崩症 (169 例) の診断名

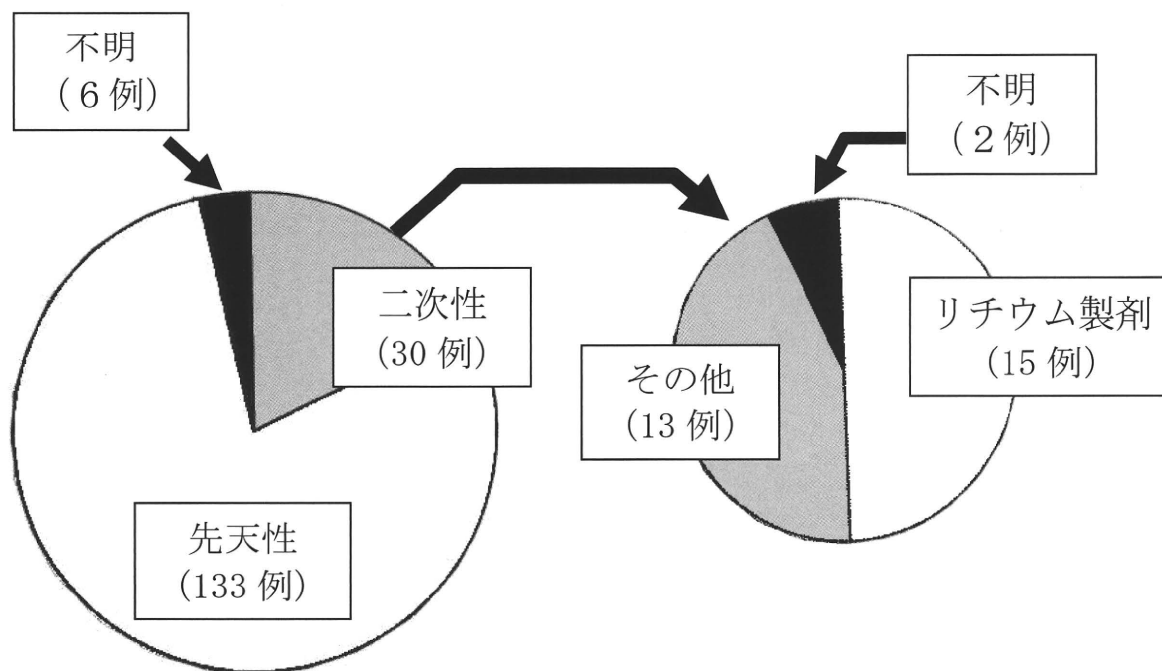


表 1 : 診断時の検査方法

診断方法	腎性尿崩症		
	先天性	二次性	分類不明
・水制限試験	13	4	0
・水制限試験、 DDAVP 負荷試験	44	4	2
・水制限試験、 5%高張食塩水負荷試験	1	2	0
・水制限試験、 5%高張食塩水負荷試験、 +DDAVP 負荷試験	10	3	0
・デスマプレシン (DDAVP) 負荷試験	26	3	1
・5%高張食塩水負荷試験	0	1	0
・5%高張食塩水負荷試験、 DDAVP 負荷試験	4	3	1
・記載なし	35	10	2
計	133	30	6

表 2 : 診断時の検査所見

	先天性腎性尿崩症	二次性腎性尿崩症	p 値
尿浸透圧	128±9	179±19	0.0008
血漿浸透圧	306±3	306± 7	0.51
血清 Na	153±1	151± 3	0.13
血漿 AVP	41.9±3.5	10.2±1.8	<0.0001

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
分担研究報告書

本邦腎性尿崩症患者における抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子，アクアポリン 2 遺伝子異常変異解析

分担研究者 難波栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター 教授

研究要旨

平成 22 年度，わが国の腎性尿崩症患者 10 例に対し当科において遺伝子解析がなされた。抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子（AVPR2）の異常が 5 例に見いだされ，水チャンネルであるアクアポリン 2（AQP2）遺伝子の異常は見いだされなかった。AVPR2 の異常は AVPR2 の全欠失，R202C，V88M の変異が 1 例ずつあり，W200X の変異が 2 例（同一家系）に認められた。今後 AVPR2 変異例の機能解析を行う予定である。

A. 研究目的

平成 21 年度にわが国の腎性尿崩症について、頻度、合併症、治療とその効果あるいは遺伝子変異について、アンケート調査を行った。今年度は、わが国の腎性尿崩症の原因遺伝子と考えられている抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子（AVPR2）およびアクアポリン 2 遺伝子（AQP2）の異常について当科で依頼のあった症例について遺伝子検索を行うことにより検討する。

B. 研究方法

同意の得られた症例の末梢血白血球から DNA を抽出し，AVPR2 遺伝子全領域を PCR 法で増幅した。直接シーケンス法で塩基配列を決定し，GeneBank に登録されている AVPR2 遺伝子配列と比較した。その後，AVPR2 に遺伝子異常が認められなかった例については同様の方法で AQP2 について検索を行った。

C. 研究結果

平成 22 年度に腎性尿崩症の遺伝子検索の依頼は 10 例あった。同一家系の検体が 2 家系であった。発端者はすべて

男児であり，同一家系例は，男児発端者，両親，姉であり，他の一家系は男児発端者と母で検索を行った。

AVPR2 の解析の結果，AVPR2 の全欠失，R202C，W200X，V88M の変異を認めた（図 1）。AVPR2 の全欠失の症例の母の遺伝子解析では遺伝子変異は検出されなかった。また，W200X の症例は家族検索を行っており，母に W200X 変異をヘテロ接合で認めたが，父，姉には遺伝子変異は認められなかった。

AQP2 遺伝子変異を認めた症例はなかった。

D. 考察

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、小児期発症の腎性尿崩症で先天性が疑われる症例に対し全国の施設から依頼を受け遺伝子検索を行った。先に私たちが行った腎性尿崩症の全国アンケート調査結果では，137 例登録された腎性尿崩症症例のうち，62 例が遺伝子検索を行われておりそのうち，43

例 (69.4%) に V2 受容体 (V2R) の異常が見出され、一方、5 例 (8.1%) に AQP2 の異常が見いだされていた。私たちの解析とアンケート調査結果とを比較して、この遺伝子変異を有する率の差は解析症例数の差とどのような症例に遺伝子解析を行うかの考え方の差と考えられた。

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が、今回の検討では膜貫通部位の変異はミスセンス変異 V88M 1 例であった。この変異はアンケート調査では報告は見られなかったがすでに Bichet らにより報告されている変異であった (Am J Hum Genet 55:278,1994)。またこの変異はアンケート調査で多く報告された D85N 変異と近い部位の変異であるが機能異常の差については詳細は不明である。

今回検索を行った例も含めわが国の V2R 遺伝子異常は、ミスセンス変異が多く、機能解析はほとんどなされていない。症例によっては抗利尿ホルモンが有効な症例もあり、有効例では V2R の機能がある程度保たれているものと思われる。今後、変異と機能障害の程度の関連性の検討が必要と思われる。

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。

E. 結論

当科で遺伝子検索を施行した腎性尿崩症は 10 例で、5 例に V2R 遺伝子の異常が見出された。水チャンネルである AQP2 遺伝子の異常は見出されなかった。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Luan Z, Higaki K, Aguilar-Moncayo M, Li L, Ninomiya H, Nanba E, Ohno K, García-Moreno MI, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y. A Fluorescent sp2-iminosugar with pharmacological chaperone activity for gaucher disease: synthesis and intracellular distribution studies. *Chembiochem.* 11(17):2453-64,2010.

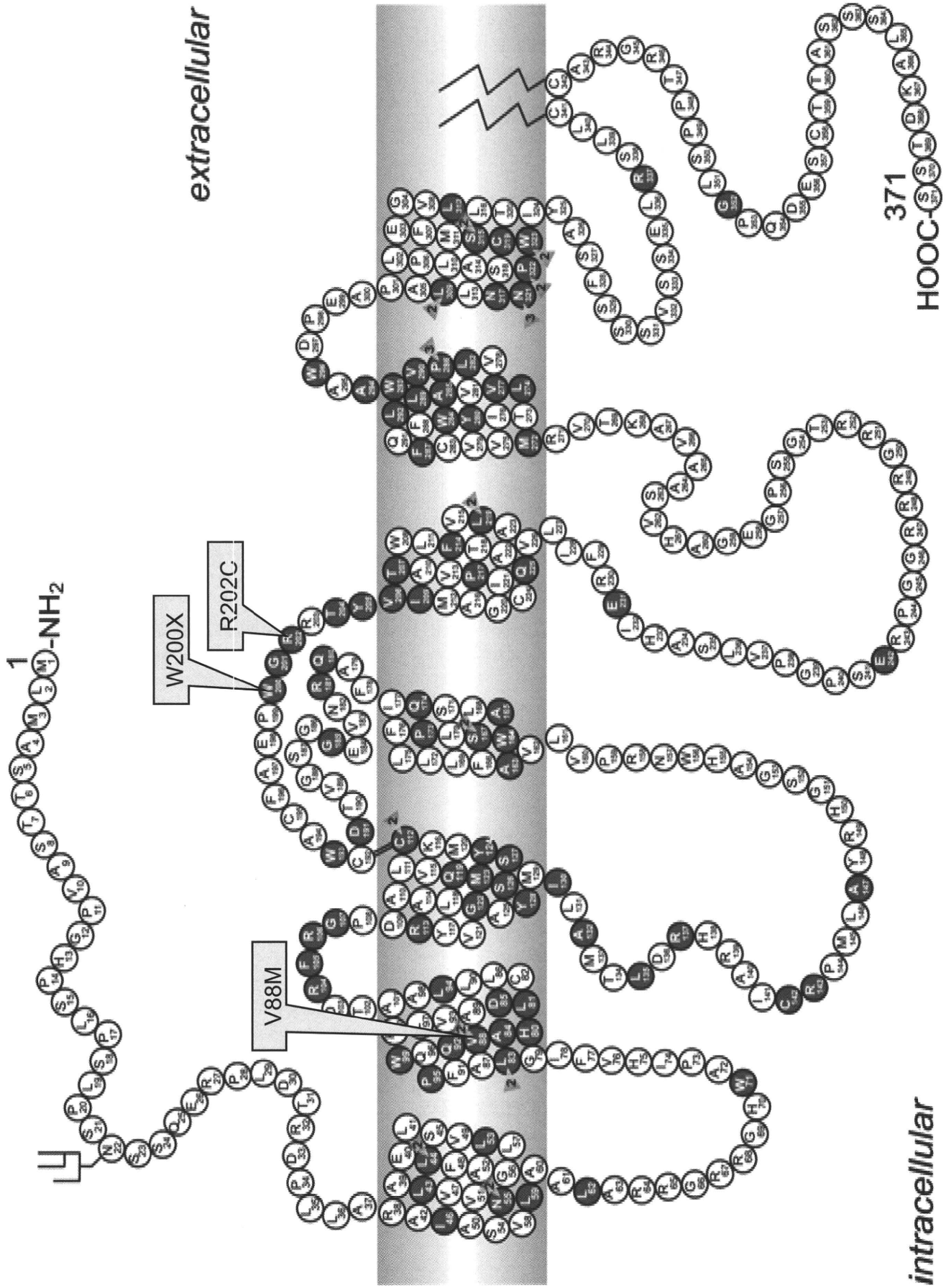
2) Li L, Higaki K, Ninomiya H, Luan Z, Iida M, Ogawa S, Suzuki Y, Ohno K, Nanba E. Chemical chaperone therapy: Luciferase assay for screening of β -galactosidase mutations. *Mol Genet Metab.* 101(4):364-9,2010.

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。



Fujiwara M et al. J Am Soc Nephrol 16:2836,2005 改変