

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

腎性尿崩症一大家系における抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子解析

分担研究者 根東 義明 日本大学医学部社会医学系医療管理学分野  
研究協力者 森本 哲司 東北大学病院小児科

研究要旨

先天性腎性尿崩症の原因遺伝子として、バゾプレシン 2 受容体 (V2R) とアクアポリン 2 (AQP-2) がある。先天性腎性尿崩症の約 90% が X 連鎖性遺伝形式の V2R の遺伝子変異で発症し、残る約 10% が AQP-2 遺伝子変異による。今回、ホモ接合による女性患者を含む腎性尿崩症一大家系を経験したので報告した。

発端者は 9 歳 4 ヶ月、男児。在胎 40 週 6 日、自然分娩、出生体重 3305g で出生。生後 2 時間から 38°C の発熱があり、精査により腎性尿崩症と診断された。家族歴から遺伝性腎性尿崩症が疑われたため、同意の得られた親戚縁者の遺伝子解析を施行した。

結果：V2R 遺伝子の解析の結果、発端者とその祖母及び発端者の従兄弟とその祖母で 85 番目のアミノ酸 D (GAC) → N (AAC) の点変異を認めた。また、母と母方叔母では D85N/Wild のヘテロ接合であった。

考察：X 染色体連鎖劣性遺伝形式の疾患では、X 染色体不活化パターンは保因者女性の発症に深くかかわっている。本研究では、臨床的に多飲・多尿を認め遺伝子解析結果で男性患者と同じ遺伝子変異を有する女性患者が見いだされた。この女性患者については X 染色体不活化パターンでは発症のメカニズムを説明するのは困難であった。

結論：腎性尿崩症を呈する一大家系において、V2R の遺伝子解析を行った。その結果、典型的な男性患者において第 2 膜貫通領域に存在する 85 番目のアミノ酸 Asp が Asn に変異する D85N の遺伝子変異が同定された。加えて、臨床的に明らかな多飲・多尿を呈する女性患者の中に、遺伝学的に D85N/Wild のヘテロ接合体ではなく、D85N ホモ接合と考えられる変異を同定し得た。

#### A. はじめ

先天性腎性尿崩症の原因遺伝子としては、バゾプレシン2受容体(V2R)とアクアポリン2(AQP-2)が知られている。臨床的には、先天性腎性尿崩症の約90%がV2Rの遺伝子変異で発症し、遺伝形式はX連鎖劣性である。残る約10%は、AQP-2遺伝子変異により常染色体劣性あるいは常染色体優性遺伝形式で発症すると考えられている。V2Rの異常による女性患者は、X染色体の不活化で説明されてきた。今回、ホモ接合による女性患者を含む腎性尿崩症一大家系を経験したので報告する。

B. 研究目的：腎性尿崩症の一男児において、V2Rの遺伝子解析を行った。さらに、同意の得られた親戚縁者の遺伝子解析を施行した。これらの解析の結果、既報のD85N遺伝子変異を同定した。また、女性患者の中にヘテロ接合ではなく、ホモ接合と考えられる症例を同定することが出来たので報告する。

#### C. 研究方法

症例1：9歳4ヵ月男児

家族歴：母方祖母をはじめ、母方の親戚に多数の多飲・多尿の家族歴がある。  
既往歴：妊娠40週6日、自然分娩で出生。生下時体重は3305g。

現病歴：生後2時間で38度の発熱がみられるようになり、その後も高熱が続いたため、前医に入院した。濃厚な家族歴や諸検査の結果、腎性尿崩症と診断され、サイアザイド系利尿薬、抗

アルドステロン拮抗薬、低Naミルクでの治療が行われた。当科には、2001年3月に再精密検査目的で入院した。尿量は一日5~6L、腹部エコー検査では両側水腎症を呈していた。ピトレスシン負荷試験では、尿浸透圧は64mOsm/kgから183mOsm/kgまでにしか上昇せず、血漿浸透圧270mOsm/kgを超えることは無かった。以後、外来でサイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン拮抗薬およびDDAVP点鼻による治療が続けられたが、十分な尿量のコントロールは難しかった。

遺伝子解析：患児および同意の得られた親戚(図1参照)の末梢血白血球からDNAを抽出し、V2R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V2R遺伝子配列と比較した。さらに、PCR-RFLP法で遺伝子変異を再確認した。

#### D. 研究結果

V2R遺伝子の解析の結果(図2)、発端者とその祖母(II-3\*)及び発端者の従兄弟(IV-4\*)とその祖母(II-7\*)で85番目のアミノ酸D(GAC)→N(AAC)の点変異を認めた。この変異は、過去に複数回諸外国からの報告もみられている。また、母(III-1\*)と母方叔母(III-7\*)ではD85N/Wildのヘテロ接合だった。この変異によって、新規制限酵素認識部位XcmIが生じることを利用してPCR-RFLP法を用いて遺伝子変異の再確認を行った。図3にその結果を示すが、直接シーケンス法の結果

と同じく、発端者(IV-2\*)とその祖母(II-3\*)及び発端者の従兄弟(IV-4\*)とその祖母(II-7\*)では制限酵素 XcmI で完全に消化され、二本の(419bp と 120bp) バンドを示していた。ヘテロ接合である母(III-1\*)と母方叔母(III-7\*)では、正常アレルは制限酵素 XcmI 認識部位を持たないので、三本のバンド(539bp, 419bp と 120bp)を示した。

#### E. 考察

X 染色体連鎖劣性遺伝形式の疾患では、X 染色体不活化パターンは保因者女性の発症に深くかかわっている。通常、正常遺伝子発現を欠く男性患者が典型的な症状を示し、正常遺伝子発現量が半減している保因者女性が臨床的には無症状である。今回、解析を行った 6 名のうち IV-2\*と IV-4\*の男性患者と III-1\*と III-7\*の女性保因者は、前述の説明に合致する症例と考えられた。しかしながら、II-3\*と II-7\*の女性は臨床的に多飲・多尿を認める患者であり、かつ遺伝子解析結果で男性患者と同じ遺伝子変異を持っていた。従って、X 染色体不活化パターンでは発症のメカニズムを説明するのは困難であった。この家系では、発端者の母方曾祖父母がいとこ婚であった。家族からの聞き取りでは、曾祖父は多飲多尿の症状を有していたことが判明している。残念ながら、曾祖父母は既に他界しており、今回の研究では血液尿検査や遺伝子解析を行うことができなかった。しかし、曾祖父母

の 5 人の子供のうち 4 人で多飲・多尿の症状を認め、解析を行えた 2 人の女性患者で男性患者と同じ遺伝子変異が発見されたことを考え合わせると、曾祖父が D85N ヘミ接合で曾祖母が D85N/Wild ヘテロ接合だった可能性が高いと推察された。

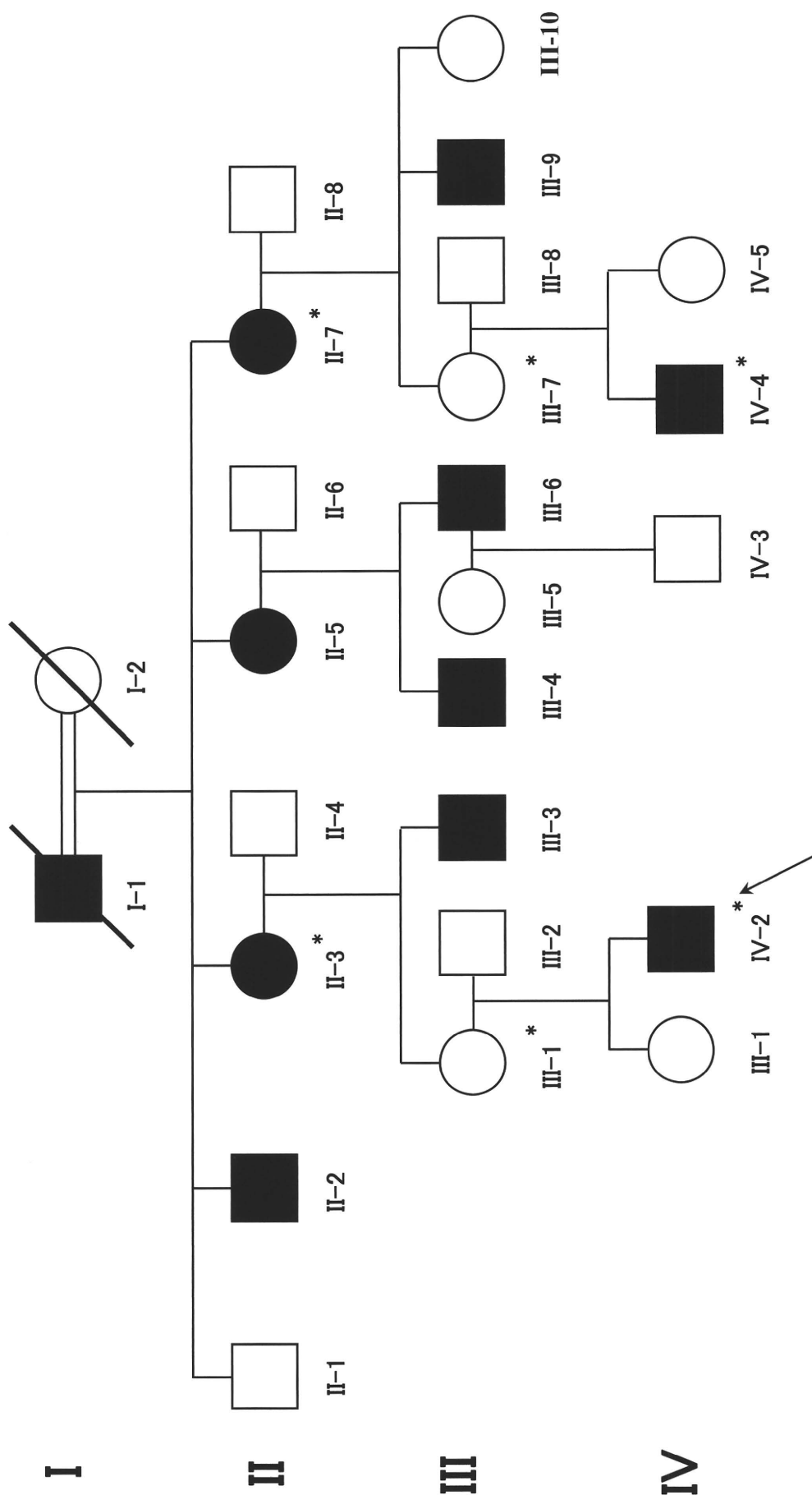
#### F. 結論

腎性尿崩症を呈する一大家系において、V2R の遺伝子解析を行った。その結果、典型的な男性患者において第 2 膜貫通領域に存在する 85 番目のアミノ酸 Asp が Asn に変異する D85N の遺伝子変異が同定された。加えて、臨床的に明らかな多飲・多尿を呈する女性患者の中に、遺伝学的に D85N/Wild のヘテロ接合体ではなく、D85N ホモ接合と考えられる変異を同定し得た。

#### G. 研究発表

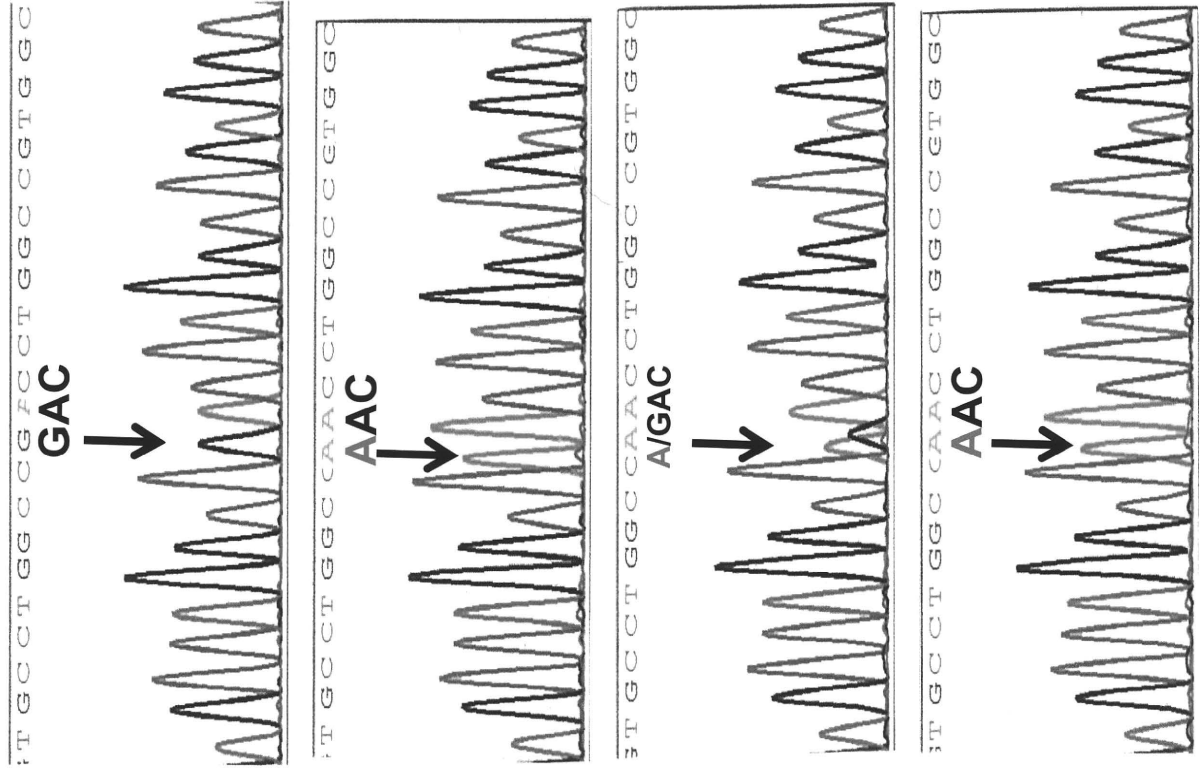
1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

図1 腎性尿崩症家系図



Black: 多飲・多尿を認める。\* は今回の研究で遺伝子解析に協力して頂いた方々。

図2 V2R遺伝子の遺伝子解析結果



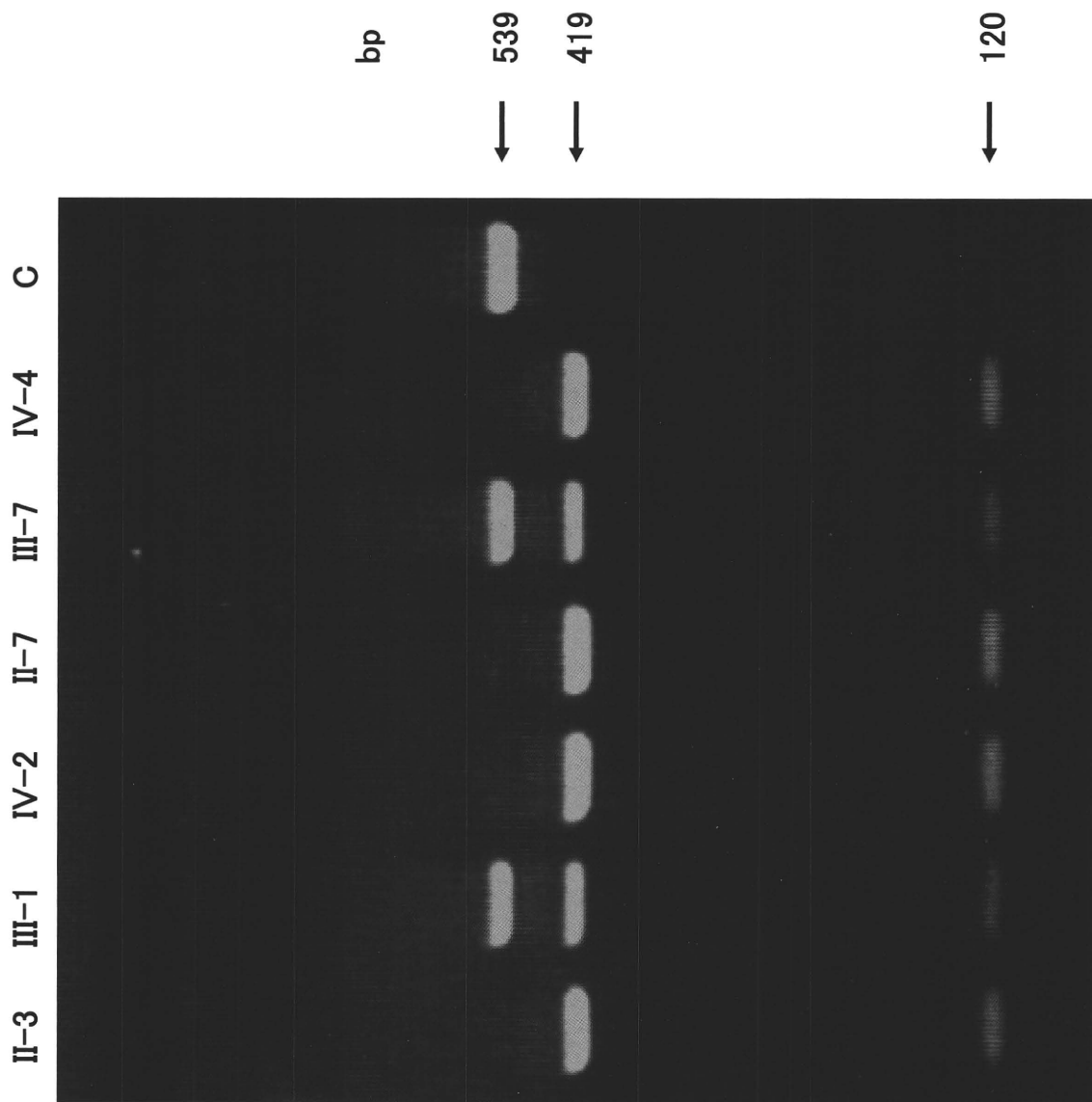
コントロール

II-3:発端者の母方祖母(D85N)

III-1:発端者の母(D85N/Wild)

IV-2:発端者(D85N)

図3 XcmI digestion によるPCR-RFLP法の結果



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

腎性尿崩症の急性合併症の検討：水分摂取量低下に起因する高 Na 血症

主任研究者	神崎 晋	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	教授
研究分担者	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	鞆嶋有紀	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	助教
	西村 玲	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	医員
	宮原直樹	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	医員

研究要旨

腎性尿崩症では経口摂取が困難な場合、しばしば脱水や高 Na 血症とそれに伴う錯乱、神経筋の興奮、痙攣、昏睡などの中枢神経症状をきたす。一般診療でよく遭遇する流行性嘔吐症においても、数時間で高 Na 血症（高張性脱水）に陥る。全身麻酔などで経口水分摂取が困難な場合、尿量に注意しながら適切な輸液を併用しない場合。極めて重篤な中枢神経障害をきたす。また、成人患者の 24 時間血圧測定と水分摂取から、本症では水分摂取に応じて循環血液量が容易に変動することが示された。腎性尿崩症では水分摂取が制限された場合、極めて早期に脱水とそれに伴う高 Na 血症をきたし、重篤な中枢神経障害を生じることを周知する必要がある。

A. はじめ

先天性腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン受容体(V2R)あるいはアクアポリン 2 (AQP2)の遺伝子異常に起因する疾患である、抗利尿ホルモン製剤デスマプレシン(DDAVP)が有効な中枢性尿崩症と異なり、腎性尿崩症ではサイアザイド系利尿薬や、非ステロイド系抗炎症薬で加療されているが、十分な効果が得られず、1/3 程度尿量が減少する程度である。このため、経口摂取が困難な場合、しばしば脱水や高 Na 血

症とそれに伴う錯乱、神経筋の興奮、痙攣、昏睡などの中枢神経症状をきたすことがあり、注意が必要である。

B. 研究目的

今回私達は、水分摂取量低下に起因する高 Na 血症とその注す神経症状について、自験例を報告するとともに、過去に報告された症例について検討した。

### C. 研究方法

主任研究者が診療している腎性尿崩症患児について、流行性嘔吐症などで水分経口摂取が困難な時期の血中 Na 濃度を経時的に測定した。

また、文献等の検索を行い、経口水分摂取困難に伴う脱水症、高 Na 血症およびその合併症を検討した。

### D. 研究結果

#### 症例 1 (自験例)

12 歳 4 ヶ月男児。

家族歴：特記すべき事項無し。

既往歴：新生児期に不明の発熱と痙攣を主訴に受診した。検査にて高 Na 血症を指摘され、腎性尿崩症と診断された。以後、クロルサイアザイドと KCl にて、次いでスピノロラクトンを追加されて加療されていた。それにより、血清 Na 値は 140~143 mEq/L、K は 3.2~3.4 mEq/L 程度に維持され、尿量の減少を認めるも効果は不十分であった。多尿が持続し、その結果軽度の水尿管と膀胱の拡大も認められるようになってきた。遺伝子検索は未施行。

現病歴：来院当日朝から嘔吐が出現し、水分の経口摂取が困難となったため、同日午後に受診した。下痢は認めない。尿量の減少は認めず、多尿は持続していた。

身体所見：体重 34.9 kg (発症前：36.8 kg)、皮膚ツルゴールの減弱あるいは口腔粘膜の乾燥などの明かな脱水所見は認めなかった。

検査所見：血液一般に異常無く、

CRP の上昇も認めなかったが、血清電解質は Na 162 mEq/L、K 4.07 mEq/L、Cl 125.9 mEq/L で、高 Na、Cl 血症を示した。生化学では、血清尿素窒素が 12 mg/dL、クレアチニン 0.51 mg/dL で、その他の異常は認めなかった。

入院後経過 (表 1)：冬季という季節性とその地域での流行により、患児は流行性嘔吐症と診断され、補液のみで加療することとした。約 5% の高張性脱水と判断して、5% ブドウ糖液を用いて、不感蒸排泄量 - 代謝水 + 予測尿量 + 1/2 脱水量を 24 時間に均等分割して輸液を開始した。入院後は嘔吐無く、入院 2 日目には経口水分摂取が可能となったため、24 時間補液を施行した後に点滴を抜去した。それ以降、嘔吐無く、十分な水分経口摂取を確認した後、入院 3 日目に退院した。

#### 症例 2

(<http://www.ops.dti.ne.jp/~boolin-k/>)

15 歳男児。

自転車で転倒し手首を複雑骨折した。直に全身麻酔で手術したが、その直後から意識障害、痙攣をきたした。脱水の補正が出来ないまま 9 時間後に自己呼吸が出来なくなり、数日後に死亡した。病因として、医師から電解質のバランスがくずれたことにより、脳が肥大化し、肥大したことによって脳へ血液が回らなくなったことが原因である。電解質のバランスがくずれたのは脱水状態により、Na・K 等の正常関係が著しく損なわれたためと説明



されている。

### 症例 3 (Owada M et al. *Internal Medicine* 41(2):119,2002)

47歳男性。

幼児期より認められている多飲と高血圧を主訴に受診した。遺伝子検索で、抗利尿ホルモンV2受容体のG107からC112までの6アミノ酸が欠失していることが明かとなり、腎性尿崩症と診断された。24時間連続血圧モニタリングを行ったところ、一般の本態性高血圧の患者に比較して、血圧の変動が大きく、時々著名な血圧の低下を示す時期が見られた。その繰り返す一過性の血圧低下は水分摂取量低下(脱水)の時期と一致した。

すなわち、水分摂取量の低下が、循環血液量の減少、次いで血圧低下をきたしたと考えられたと考察している。

### E. 考察

腎性尿崩症には抗利尿ホルモン(デスマプレシン)投与の効果は得られず、その治療には従来からサイアザイド系利尿薬やインドメタシンの投与が推奨されている。しかし、これらの薬剤では十分な尿量減少が困難な症例が多く存在することはよく知られている。尿量の減少が十分得られないため、本疾患では多尿により、水腎症・水尿管をはじめとする尿路系合併症が高頻度に認められる。

年長児以降は、渇中枢を刺激することにより多尿として喪失した水分量を多飲で補い、循環血液量の減少と高

Na血症を予防している。経口水分摂取が困難あるいは制限される場合、健康人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う高Na血症をきたす(高張性脱水)。高Na血症の主な徴候は、細胞内から高浸透圧環境である細胞外液へと水分が移行した結果、脳細胞収縮による中枢神経系機能不全に起因するといわれている。錯乱、神経筋の興奮、痙攣、または昏睡が起こることがあり、重度の高Na血症で死亡した患者には皮質下やクモ膜下の出血を伴う脳血管障害および静脈血栓症がしばしばみられる。

私達が経験した症例1では、朝から水分摂取が困難になり、午後には既に5%程度の脱水症と高Na血症の状態をきたしていた。また、Owadaらが報告した症例3の様に、腎性尿崩症では、普通の生活をしている場合でも、水分摂取が遅れると循環血液量の減少(脱水)とその結果としての血圧低下をきたす。このように、腎性尿崩症では短期間の水分摂取量の低下により、容易に高張性脱水をきたすことを、銘記すべきと思われる。

症例2は患者家族のホームページからの引用で詳細は不明であるが、全身麻酔下での手術のために、自立的な経口水分摂取が制限された結果、高Na血症を来し、不幸な転帰に至った症例と思われる。

腎性尿崩症においては、水分摂取量の低下が、容易に高張性脱水を引き起こし、重篤な中枢神経系障害・後遺症あるいは死の転帰をとることを、患

者・家族および担当医が熟知する必要があると思われる。更に、本疾患の高張性脱水症に対する輸液療法を確立する必要がある。

## F. 結論

腎性尿崩症では水分摂取が困難あるいは制限される場合、健常人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う高Na血症をきたす（高張性脱水）。高Na血症は、錯乱、神経筋の興奮、痙攣、また昏睡など重篤な中枢神経障害をきたす。患者・家族および担当医は、本症の水分摂取量低下が極めて危険で、緊急に対処すべきことを熟知する必要がある

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 神崎 晋:第10章内分泌疾患 C. 甲状腺疾患、pp. 232-236、標準小児科学 第7版、監修 森川昭廣、編集 内山 聖・原 寿郎・高橋孝雄、医学書院、東京、2010
- 2) 神崎 晋:第11章内分泌疾患、H. 糖尿病代謝異常、pp. 259-264、標準小児科学 第7版、監修 森川昭廣、編集 内山 聖・原 寿郎・高橋孝雄、医学書院、東京、2010
- 3) 神崎 晋:23.小児疾患 先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）、pp. 1207-1208、今日の治療指針 TODAY'S THERAPY 2011、総編集 山口 徹、北原光夫、福井次矢、医学書院、東京、2011
- 4) 神崎 晋:第1章 成長・発達 A

身体発育、pp. 2-5、小児臨床栄養学、編集 児玉浩子、玉井 浩、清水俊明、診断と治療社、東京、2011

- 5) Okuno K, Takashima K, Kanai K, Ohashi M, Hyuga R, Sugihara H, Kuwamoto S, Kato M, Sano H, Sairenji T, Kanzaki S, Hayashi K. Epstein-Barr Virus Can Infect Rabbits by the Intranasal or Peroral Route:An Animal Model for Natural Primary EBV Infection in Humans. J Med Virol. 82:977-986, 2010
- 6) Okada S, Saito M, Kinoshia Y, Satoh I, Kawaba Y, Hayashi A, Oite T, Sato K, Kanzaki S. Effects of cyclohexenonic long-chain fattyalcohol in type2 diabetic rat nephropathy. Biomedical Research. 31:219-230, 2010
- 7) Iitsuka T, Murakami J, Nagata I, Kanzaki S, Shiraki K. Epidemiological survey of Japanese children infected with hepatitis B and C viruses. Hepatol Res. 40:878-886, 2010
- 8) 神崎 晋, 宮原直樹, 西村 玲。フローチャートでみる私の処方 IV. 内分泌疾患の処方 思春期早発症・遅発症。小児科臨床、63:845-851, 2010
- 9) 田中敏章, 伊藤純子, 神崎晋, 島津章, 田中弘之, 寺本明, 永井敏郎, 長谷川奉延, 羽二生邦彦, 藤田敬之助, 堀川玲子, 向井徳男, 和田尚弘, 横谷進。奇形症候群と低身長

- Prader-Willi 症候群と Noonan 症候群を中心に—。日本成長学会雑誌、16:23-29, 2010
- 10) 遠藤有里, 櫻井由美, 木村真司, 石原千絵子, 鈴木康江, 南前恵子, 長石純一, 神崎晋, 花木啓一。胎児期・新生児期の体重増加量と周産期指標の関連。小児保健研究、69:373-379, 2010
- 11) 橋田祐一郎, 上山潤一, 佐野仁志, 奥野啓介, 呉 彰, 辻 靖弘, 西川健一, 神崎 晋。非血縁者間臍帯血移植で救命しえた治療抵抗性ランゲルハンス細胞組織球症の乳児例。日本小児血液学会雑誌、24:144-149, 2010
- 12) 花木啓一, 宮原直樹, 西村 玲, 鞆嶋有紀, 長石純一, 神崎 晋。【最新成長障害の診かたと対応】奇形症候群と低身長 Prader-Willi 症候群と Noonan 症候群を中心に。小児内科、42:587-591, 2010
2. 学会発表
- 1) Kawashima Y: Apolipoprotein E deficiency abrogates insulin resistance in a mouse model of type 2 diabetes mellitus. International Symposium on Pediatric Endocrinology Official ICE2010 Satellite Symposium, 2010 年 3 月 31 日-4 月 1 日、東京都
- 2) 長田郁夫, 村上 潤, 飯塚俊之, 神崎 晋。鳥取県における新生児聴覚スクリーニングの現状：行政との連携を含めた検討、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 3) 呉 彰、佐野仁志、奥野啓介、上山潤一、西川健一、神崎 晋。同種骨髄移植後重症急性 GVHD に対し E t a nercept を使用した再発急性リンパ性白血病の 1 例、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 4) 船田裕昭、宮原史子、松下博亮、西村 玲、中川ふみ、堂本友恒、美野陽一、長田郁夫、梶 俊策、神崎 晋。トリソミー18 児の生命予後の推測に有用と考えられる因子の検討、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 5) 鞆嶋有紀、宮原直樹、西村 玲、長石純一、花木啓一、福嶋俊明、檜垣克美、高橋伸一郎、神崎 晋。IGF-受容体内在化低下により SGA 性低身長を呈した IGF-I 受容体遺伝子異常症の 1 家系、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 6) 村上 潤, 坂田晋史, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋。鳥取県における C 型肝炎ウイルス陽性妊婦の経年的推移と母子感染危険因子の検討、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 7) 倉信裕樹、佐野仁志、堂本友恒、中川ふみ、呉 彰、船田裕昭、上山潤一、長田郁夫、神崎 晋。早発黄疸をきたし、遺伝子解析を行ったピルビン酸キナーゼ異常症の 1 例、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。

- 8) 橋田祐一郎, 田本直弘, 佐野仁志, 奥野啓介, 呉 彰, 上山潤一, 神崎 晋, 畑田智子, 高野周一, 清水法男。小腸腸間膜から発生した巨大脂肪芽腫の1 女児例、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 9) 奥野啓介, 長石純一, 呉 彰, 上山潤一, 神崎 晋。高 I gM 症候群との鑑別を要した代理によるミュンヒハウゼン症候群疑いの1 例、第 113 回日本小児科学会学術集会、2010 年 4 月 23 日-4 月 25 日、岩手県。
- 10) 神崎 晋。SGA 性低身長症のGH 治療に関する国内の情報、nordiscience forum 2010、2010 年 6 月 5 日、京都府。
- 11) 松下博亮, 坂田晋史, 宮原史子, 美野陽一, 中川ふみ, 堂本友恒, 船田裕昭, 村上 潤, 長田郁夫, 神崎 晋, 梶 俊作。肝障害・難治性下痢を契機に発見されたミントコンドリア呼吸鎖異常症 (Complex I 欠損) の1 例、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会及び学術集会、2010 年 7 月 11 日-7 月 13 日、兵庫県。
- 12) 堂本友恒, 坂田晋史, 宮原史子, 松下博亮, 美野陽一, 中川ふみ, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。全身性リンパ異形成と診断した1 例、第 46 回日本周産期・新生児医学会総会及び学術集会、2010 年 7 月 11 日-7 月 13 日、兵庫県。
- 13) 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、Sandiego, California.
- 14) 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学術集会、2010 年 7 月 2 日-7 月 3 日、大阪府。
- 15) 船田 裕昭, 坂田晋史, 倉信裕樹, 美野陽一, 橋田祐一郎, 辻 靖博, 神崎 晋。母体への薬剤投与歴のない胎児動脈管早期収縮・閉鎖の3 症例、第 46 回日本小児循環器学会総会・学術集会、2010 年 7 月 7 日-7 月 10 日、千葉県。
- 16) 村上 潤, 宮原直樹, 松下博亮, 船田裕昭, 飯塚俊之, 長田郁夫, 神崎 晋, 梶 俊策。難治性下痢・胆汁うっ滞を契機に発見されたミトコンドリア呼吸鎖異常症 (Complex I) の1 例、第 27 回日本小児肝臓研究会、2010 年 7 月 24 日-7 月 25 日、千葉県。
- 17) 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 18 日、新潟県。
- 18) 上山潤一, 呉 彰, 佐野仁志, 奥野啓介, 神崎 晋。c-kit 変異を伴う

- AML1/ETO 陽性の治療抵抗性 AML に対する Dasatinib の使用経験、第 72 回日本血液学会学術集会、2010 年 9 月 24 日-9 月 26 日、神奈川県。
- 19) Kawashima Y. 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 5th International Congress of the GRS and IGF Society, 2010 年 10 月 3 日-10 月 7 日、New York.
- 20) 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。
- 20) 村上 潤, 飯塚俊之, 長田郁夫, 梶俊策。2 回の生体肝移植後に再々発した原発性硬化性胆管炎の 1 例、第 37 回日本小児栄養消化器肝臓学会、2010 年 10 月 9 日-10 月 10 日、香川県。
- 21) 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学術集会、2010 年 10 月 7 日-10 月 9 日、大阪府。
- 22) 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 4 回日本小児内分泌学会学術集会、2010 年 10 月 7 日-10 月 9 日、大阪府。
- 23) 西村 玲, 藤本正伸, 宮原直樹, 船田裕昭, 鞆嶋有紀, 長石純一, 花木啓一, 神崎 晋。胆汁うっ滞を呈し、治療に難渋している Donohue 症候の 1 例、第 44 回日本小児内分泌学会学術集会、2010 年 10 月 7 日-10 月 9 日、大阪府。
- 24) 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学術集会、2010 年 10 月 7 日-10 月 9 日、大阪府。
- 25) 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。
- 26) 今本 彩, 村上 潤, 橋田祐一郎, 奥野啓介, 倉信裕樹, 長田郁夫, 梶俊策, 飯塚俊之, 神崎 晋。生体肝移植後に合併、再発した原発性硬化性胆管炎の 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。
- 27) 田本直弘, 田村明子, 星加忠孝。長引く喘鳴：診断に難渋した LPAsling の一例、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。
- 28) 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。
- 29) 藤本正伸, 今本 彩, 橋田祐一郎, 花田卓也, 神崎 晋。右前腕熱傷後に急速な経過で多臓器不全・ショックを来した MRSA による Toxic shock syndrome(TSS)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。
- 30) 倉信裕樹, 坂田晋史, 宮原直樹, 橋田祐一郎, 美野陽一, 船田裕昭, 上山潤一, 神崎 晋, 上松一永。周期的な発熱・紅斑を主訴とし MEVFL 遺伝子変異を認めた地中海熱の非典型例、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。
- 31) 長田郁夫, 坂田晋史, 宮原史子, 松下博亮, 美野陽一, 堂本友恒, 中川ふみ, 三浦真澄, 船田裕昭, 神崎 晋。地方における周産期(新生児)専門医研修取得状況及び問題点、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会、2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 32) 宮原史子, 後藤 保, 坂田晋史, 松下博亮, 美野陽一, 堂本友恒, 三浦真澄, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。当院で経験した母児間輸血症候群の3例、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会、2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 33) 美野陽一, 坂田晋史, 宮原直樹, 松下博亮, 堂本友恒, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。生後2週目に重症黄疸を呈し、eosin-5'-maleimide を用いた赤血球膜 band3 定量法にて診断しえた遺伝性球状赤血球症の早産児例、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会 2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 34) 堂本友恒, 宮原史子, 松下博亮, 美野陽一, 船田裕昭, 長田郁夫, 神崎 晋。アルドステロン高値を呈した晩期循環不全の2例、第55回日本未熟児新生児学会・学術集会 2010年11月5日-11月7日、兵庫県。
- 35) 神崎 晋。副甲状腺の基礎と臨床、第7回東海小児内分泌セミナー、2010年11月20日、愛知県。
- 36) 伊藤善也, 神崎 晋。成長ホルモン分泌不全性低身長症とターナー症候群に対する成長ホルモン療法の短期的・長期的治療効果：小慢事業登録データを用いた解析、第21回日本成長学会学術集会、2010年11月13日、東京都。
- 37) 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 回日本成長学会学術集会、2010 年 11 月 13 日、東京都。
- 38) 佐野 仁志、奥野啓介、呉 彰、上山潤一、神崎 晋。NECO-95-J 治療を行った骨肉腫 10 例の検討、第 52 回日本小児血液学会総会ならびに第 26 回日本小児がん学会学術集会、2010 年 12 月 17 日-12 月 19 日、大阪府。
- 39) 呉 彰、佐野仁志、奥野啓介、上山純一、神崎 晋。骨髄移植後に著明な低ナトリウム血症を来し、Renal Salt-Wasting Syndrome と考えられた 1 例、第 52 回日本小児血液学会総会ならびに第 26 回日本小児がん学会学術集会、2010 年 12 月 17 日-12 月 19 日、大阪府。
- 40) 神崎 晋。副甲状腺の基礎と臨床、第 7 回東海小児内分泌セミナー、2010 年 11 月 20 日、愛知県。
- 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

表 1 入院以降の電解質の変動

	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)
入院時	162	4.07	125.9
入院 12 時間	142.8	3.26	105.4
入院 24 時間	139	3.45	107
入院 2 日	142	3.8	103.3

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

母体へのアンギオテンシン受容体拮抗薬投与により ACEI/ARB fetopathy を  
発症した児の実態調査

分担研究者 五十嵐 隆 東京大学医学部小児科教授  
研究協力者 三浦健一郎 東京大学医学部小児科助教

研究要旨

妊娠中の婦人へのアンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の投与は禁忌である。児に羊水過少による肺低形成や四肢拘縮、腎不全、低血圧、頭蓋骨の一部欠損、子宮内胎児死亡、早期産による出生（低出生体重児）、動脈管開存などの ACEI/ARB fetopathy が生じ、多くの場合新生児期に死亡するか腎不全に至るからである。また、生存例にはその後腎性尿崩症が残存する。近年、わが国の婦人の妊娠年齢が高齢化している。妊娠年齢の高齢化に伴い、妊娠経過中に糖尿病や高血圧の治療を続ける婦人が増加している。内科医と産婦人科医との連携不足により妊婦が妊娠中に ACEI/ARB を服用した結果、児に ACEI/ARB fetopathy が発症し、児が急性腎不全から回復後も塩類喪失性腎性尿崩症が永続的に残存する。

今回、医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されている「副作用が疑われる症例報告」から、2004年から2010年に ACEI/ARB fetopathy を発症した患者数について調査した。バルサルタン（ディオバン<sup>®</sup>）16例、カンデサルタンレキシチル（プロプレス<sup>®</sup>）9例、オルメサルタンメドキシセル（オルメテック<sup>®</sup>）1例、ロサルタンカリウム・ヒドロクロロチアジド合剤（プレミエント<sup>®</sup>）2例であった。ARBによる ACEI/ARB fetopathy の症例数は合計で28例に及んでおり、毎年4例の発症頻度であった。カンデサルタンレキシチル（プロプレス<sup>®</sup>）により ACEI/ARB fetopathy を発症した9例中3例に腎性尿崩症が発症した。

婦人が妊娠中に ACEI/ARB を服用することがないように、内科医と産婦人科医との連携を密にすると共に、ACEI/ARB の胎児毒性について国民への啓発活動が求められている。

A. はじめ

アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンギオテンシン受容体



拮抗薬（ARB）を妊娠中期または後期の婦人に投与すると羊水過少による肺低形成や四肢拘縮、腎不全、低血圧、頭蓋骨の一部欠損、子宮内胎児死亡、早期産による出生（低出生体重児）、動脈管開存などのACEI/ARB fetopathyが生じ、多くの場合新生児期に死亡するか末期腎不全に至る。米国食品医薬品局（FDA）は1992年に妊娠中期および後期の妊婦へのACEI投与を禁止する警告文を出している。米国では、このような警告が出されているにもかかわらず、2003年にACEIを投与された妊婦の数は1986～1988年の3倍に増加した。わが国においても婦人の妊娠年齢の高齢化が進行している。糖尿病や高血圧のためにACEIやARBによる治療を受けている女性が増加しており、これらの婦人が妊娠したときに、内科医と産婦人科医との連携が足りないために禁忌にもかかわらず妊娠中にACEI/ARBを服用する例が増加していることが危惧される。

## B. 研究目的

わが国におけるACEI/ARB fetopathyによる腎性尿崩症を呈する児の数と妊娠中に服用した薬剤を明らかにする事を目的とする。

## C. 研究方法

医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されている「副作用が疑われる症例報告」から、2004年から2010年までのACEI/ARB fetopathyおよびそれに起因すると腎性尿崩症と推定

される患者数と妊娠中に服用した薬剤について調査した。

## D. 研究結果（表1、2）

### 1) アンギオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）によるACEI/ARB fetopathyの症例

2004年から2010年にかけて報告症例を見いだすことができなかった。

### 2) アンギオテンシン受容体拮抗薬（ARB）によるACEI/ARB fetopathyの症例

2004年から2010年にかけてACEI/ARB fetopathyを発症した症例はバルサルタン（ディオバン<sup>®</sup>）16例、カンデサルタンレキシチル（プロプレス<sup>®</sup>）9例、オルメサルタンメドキシセル（オルメテック<sup>®</sup>）1例、ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド合剤（プレミエント<sup>®</sup>）2例であった。

2004年から2010年までの7年間に発生したARBによるACEI/ARB fetopathyの症例数は合計で28例に及んでおり、毎年4例の発症頻度であった。さらに、カンデサルタンレキシチル（プロプレス<sup>®</sup>）によりACEI/ARB fetopathyを発症した9例中3例に腎性尿崩症が発症した。

## E. 考察

医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載されている「副作用が疑われる症例報告」で報告されたACEI/ARB fetopathyの症例の多くは新生児期までの記述であり、乳児期以降

の患児の状態は記載されていない。従って、今回集計された ACEI/ARB fetopathy<sup>28</sup> 症例のうちカンデサルタンレキシチル（プロプレス®）による 3 例のみに腎性尿崩症が生じたのではなく、他の ARB にて発症した ACEI/ARB fetopathy 症例で乳児期まで生存し得た患者では腎性尿崩症を発症している可能性が考えられる。

ACEI や ARB あるいは ARB と利尿薬の合剤は妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には禁忌であり、添付文書にも記載されている。しかしながら、現実には毎年医薬品医療機器総合機構に過去毎年 4 例の ACEI/ARB fetopathy 症例が報告されていた。そのうち、新生児期の急性腎不全を乗り切った症例には、乳児期以降に腎性尿崩症が残存する。ACEI/ARB fetopathy による腎性尿崩症は動物実験から、薬剤により腎乳頭の形成が不十分となり、その結果髄質の高浸透圧環境を形成する機構が構築されず、集合管における尿濃縮能が高度に障害されることが明らかになっている。すなわち、本症における腎性尿崩症は腎機能低下と共に永続的な障害である。さらに、本症に見られる腎性尿崩症は抗利尿ホルモンやヒドロクロチアジドなどの薬物治療に対する反応性が悪いことが特徴である。

現在、わが国の婦人の妊娠年齢の高齢化が進行している。妊娠年齢の高齢化に伴い、妊娠の際に糖尿病や高血圧の治療を受けている女性が増加している。内科医と産婦人科医との連携不

足により婦人が妊娠中に ACEI/ARB を服用することがないように、連携を密にすると共に、ACEI/ARB の胎児毒性について国民への啓発活動が求められる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Morita T, Ashida A, Fujieda A, Hayashi A, Meda A, Ohta K, Shimizu M, Sekine T, Igarashi T, Tamai H, Wakiguchi H: Four cases of postrenal renal failure induced by renal stone associated with rotavirus infection. Clin Nephrol 73: 398-402, 2010

2) Mizuno Y, Tsuchida S, Kakiuchi S, Ishiguro A, Goishi K, Kamei Y, Kanamori Y, Yamazaki Y, Sekine T, Igarashi T: Case report: Prenatal intervention for severe anterior urethral valve. Pediatr Inter 52: e92-e95, 2010

3) Sekine T, Konno M, Sasaki S, Moritani S, Miura T, Wong WS, Nishio H, Nishiguchi T, Ohuchi MY, Tsuchiya S, Matsuyama T, Kanegane H, Ida K, Miura K, Harita Y, Hattori M, Horita S, Igarashi T, Saito H, Kunishima S: Patients with Epstein-Fechtner syndrome owing to MYH9 R702 mutations develop progressive proteinuric renal disease. Kidney Int 78: 207-214, 2010

4) Igarashi T: Fanconi syndrome, pp1039-1068, Pediatric Nephrology six edition, vol 1, Edited by Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2009

5) 五十嵐隆: ACEI/ARB fetopathy、腎と透析 68: 1043-1045, 2010

6) 五十嵐隆: Hospital acquired hyponatremia、

腎と透析 69:11-12, 2010

7) 五十嵐隆：腎疾患と電解質異常をきたす疾患の遺伝子学、最新医学 65:2069-2080, 2010

8) 五十嵐隆：尿細管機能評価法、腎臓 33:91-97, 2010

9) 五十嵐隆：小児腎疾患の臨床、診断と治療社、改訂第4版、東京、2010

10) 五十嵐隆：Dent 病患者の初めての記載者、pp46-47、第53回日本腎臓病学会学術総会記念誌「腎臓学の歴史を気づいた人々」、槇野博史編著、日本腎臓学会、東京、2010

11) 三浦健一郎：CAKUT 研究の歩みと今後の展望、腎と透析 68:137-144, 2010

12) 三浦健一郎：Dent 病、Fanconi 症候群、小児科臨床ピクシス「小児のネフローゼと腎炎」、五十嵐隆、伊藤秀一編、pp132-135、中山書店、東京、2010

13) 三浦健一郎：腎・泌尿器疾患、治療 92:1267-1271, 2010

## 2. 学会発表

1) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、第10回和歌山小児腎臓病研究会、2010年2月4日、和歌山県

2) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、神戸小児腎臓病研究会、2010年2月20日、兵庫県

3) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、台東小児科医会、2010年2月23日、東京都

4) 五十嵐隆：検尿のすすめ：子どもの尿からわかること、岡山小児科医会、2010年9月26日、岡山県

5) 五十嵐隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、札幌市小児科医会、2010年

11月20日、北海道

6) Yutaka Harita, Shoichiro Kanda, Takashi Sekine, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori, Takashi Igarashi: Phosphorylation-mediated signaling in glomerular podocyte and its implication in the pathogenesis of proteinuria. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2010年5月2日、バンクーバー(カナダ)

7) 張田豊、松長敦子、神田祥一朗、鶴見晴子、関根孝司、五十嵐隆、服部成介、栗原秀剛：新規スリット膜構成分子SIRP-alphaはNephrinと結合し、そのリン酸化を負に制御する、日本腎臓学会、2010年6月17日、兵庫県

8) Yutaka Harita, Matsunaga Atsuko, Haruko Tsurumi, Shoichiro Kanda, Takashi Sekine, Takashi Igarashi, Hidetake Kurihara: Role of a novel slit diaphragm component, SIRPa, as a Nephrin-interacting protein. International Pediatric Nephrology Association, 2010年9月1日、ニューヨーク(米国)

9) Shoichiro Kanda, Yutaka Harita, Takashi Sekine, Yoshio Shibagaki, Takashi Igarashi, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori: Phosphorylation-dependent membrane insertion and activation of TRPC6 is regulated by a balance between Nephrin and PLC- $\gamma$ 1.、6<sup>th</sup> Asian Society for Pediatric Research, 2010年4月17日、台北(台湾)

10) Shoichiro Kanda, Yutaka Harita, Takashi Sekine, Yoshio Shibagaki, Takashi Igarashi, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori: The regulatory mechanism of TRPC6 activation by FSGS-causing mutations, Korea-Japan The 8th Pediatric Nephrology Seminar 2010, 2010年5月28日、慶州(中

国)

11) Shoichiro Kanda, Yutaka Harita, Takashi Sekine, Yoshio Shibagaki, Takashi Igarashi, Takafumi Inoue, Seisuke Hattori: The role of the tyrosine phosphorylation of TRPC6 in proteinuric kidney diseases, The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010年9月1日、ニューヨーク (米国)

12) 神田祥一郎、張田豊、関根孝司、柴垣芳夫、五十嵐隆、服部成介: ネフローゼ症候群発症における TRPC6 活性化メカニズムの解析、第53回日本腎臓学会学術総会、2010年6月16日、兵庫県

13) 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

14) 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

15) 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

16) 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.

17) 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

18) 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

19) 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

20) 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.

21) 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

22) 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