

疾患	原因遺伝子 (略号)	遺伝子座
	hepatocyte nuclear factor 1 homeobox B (<i>HNF1B</i>)	17q12
familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis	voltage gated K channel Kv1.1 (<i>KCNA1</i>) Mg ²⁺ channel, paracellin-1 (<i>CLDN16</i>)	12p13 3q27
familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis with ocular manifestation	caludin-19 (<i>CLDN19</i>)	1p34.2
hypomagnesemia with secondary hypocalcemia	long transient receptor potential channel (<i>TRPM6</i>)	9q22
isolated recessive hypomagnesemia with normocalciuria	epidermal growth factor (<i>EGF</i>)	4q25
EAST (epilepsy, ataxia, sensorineural deafness and tubulopathy)	K channel Kir4.1 (<i>KCNJ10</i>)	1q22-23
偽性低アルドステロン症 I 型 常染色体劣性	amiloride-sensitive Na channel (<i>SCNN1A</i>) (loss of function)	
	α subunit (<i>SCNN1B</i>)	12p13.1-ter
	β or γ subunit (<i>SCNN1G</i>)	16q12.2-13.11
常染色体優性	mineralocorticoid receptor (<i>NR3C2</i>)	4q31.1
偽性低アルドステロン症 II 型 (Gordon 症候群)	serine-threonine kinase <i>WNK1</i> (gain of function)	12p13
	serine-threonine kinase <i>WNK4</i> (loss of function)	17p11
腎性尿崩症 I 型	V2 receptor (<i>AVPR2</i>)	Xq28
II 型	aquaporin-2 (<i>AQP2</i>)	12q13
nephrogenic syndrome of inappropriate antidiuresis	V2 receptor (<i>AVPR2</i>) (gain of function)	Xq28
ミトコンドリア異常症	mitochondria genome	mitochondria
【代謝異常症】		
シスチン症	cystinosis (<i>CTNS</i>)	17p13
原発性高シュウ酸尿症 I 型	alanine : glyoxylate aminotransferase (<i>AGXT</i>)	2q37.3
アデニンホスホリボシルトランス フェラーゼ (<i>APRT</i>) 欠損症	adenine phosphoribosyltransferase (<i>APRT</i>)	16q24.2-qter
Fabry 病	α -galactosidase A (<i>GLA</i>)	Xq22
Wilson 病	P-type ATPase 関連銅輸送タンパク (<i>ATP7B</i>)	13q14
【その他の遺伝性腎疾患】		
nephronophthisis (NPH)		
NPH1 (juvenile)	nephrocystin-1 (<i>NPHP1</i>)	2q13
NPH2 (infantile)	nephrocystin-2, inversin (<i>NPHP2</i>)	9q31
NPH3 (adolescent)	nephrocystin-3 (<i>NPHP3</i>)	3q22
NPH4 (juvenile)	nephrocystin-4, nephroretinin (<i>NPHP4</i>)	1p36

疾患	原因遺伝子 (略号)	遺伝子座
NPH5 (juvenile or adolescent)	nephrocystin-5 (NPHP5) (IQCB1)	3q21.1
NPH6 (Joubert syndrome)	nephrocystin-6 (NPHP6) (CEP290)	12q21.32-21.33
NPH7 (juvenile)	nephrocystin-7 (NPHP7) (GLIS2)	16p
NPH8 (juvenile)	nephrocystin-8 (NPHP8) (RPGRIPL)	16q
NPH9 (juvenile and infantile)	nephrocystin-9 (NPHP9) (NEK8)	17q11
autosomal dominant medullary cystic kidney disease		
MCKD1	medullary cystic kidney disease 1 (MCKD1)	1q21
MCKD2	Tamm-Horsfall protein, uromodulin (UMOD)	16p12
familial juvenile hyperuricemic nephropathy (FJHN)	Tamm-Horsfall protein, uromodulin (UMOD)	16p12
glomerulocystic kidney disease (GCKD)	Tamm-Horsfall protein, uromodulin (UMOD)	16p12
Lowe 症候群	oculocerebrorenal syndrome-1 (OCRL-1)	Xq25-26
nail-patella 症候群	LIM homeobox transcription factor 1, beta (LMX1B)	9q34
多嚢胞腎		
常染色体劣性 (ARPK)	polyductin / fibrocystin (PKHD1)	6p12-21.1
常染色体優性 (ADPK)	polycystin-1 (PKD1)	16p13.3
	polycystin-2 (PKD2)	4q13-23
von Hippel-Lindau 病	VHL 病がん抑制遺伝子 (VHL)	3p25
tuberous sclerosis complex (TSC)		
TSC1	hamartin (TSC1)	9q34
TSC2	tuberin (TSC2)	16p13
Drash 症候群, Wilms 腫瘍	Wilms tumor 1 (WT1)	11p13
	Wilms tumor 2 (WT2)	11p15.5
	Wilms tumor 3 (WT3)	16q
coloboma, renal anomalies and renal coloboma syndrome (VUR)	paired box gene 2 (PAX2)	10q24-25
VUR	roundabout, axon guidance receptor, homologue 2 (ROBO2)	3p12.3
Kallmann syndrome	Kallman syndrome 1 sequence (KAL-1)	Xp22.3
	Kallman syndrome 2 sequence (KAL-2)	8p12
Townes-Brocks syndrome	zinc finger transcription factor (SALL1)	16q12.1
branchio-oto-renal (BOR) syndrome	eye absent homolog 1 (EYA1)	8q13.3
facio-oculo-aoustic-renal syndrome, Donnai-Barrow syndrome	megalyn (LRP2)	2q23.3-31.1
hypoparathyroidism, deafness and renal dysplasia (HDR) syndrome	GATA-binding family of transcription factor (GATA3)	10p14-pter
autosomal recessive renal tubular dysgenesis		
	angiotensinogen (AGT)	1q42
	renin (REN)	1q32
	angiotensin converting enzyme (ACE)	17q23
	angiotensin II receptor type 1 (AGTR1)	3q24
	angiotensin II receptor type 2 (AGTR2)	Xp22
Muckle-Wells syndrome	cold autoinflammatory syndrome 1 (CIAS1)	1q44

に、疾患の原因となるタンパクが複数のコンポーネントから構成されている場合、その一つひとつのコンポーネントの遺伝子異常が疾患の原因となる。偽性低アルドステロン症Ⅰ型、Ⅱ型、遠位尿細管性アシドーシスなどがそれに相当する。

このように、遺伝性腎・電解質系疾患の原因遺伝子の解明が進むにつれ、疾患の病態生理の理解が深まってきた。しかしながら、遺伝子異常のみでは疾患の臨床像を必ずしも説明しきれない。タンパク発現量の個人差、タンパクどうしの相互作用、生活習慣など、さまざまな因子が遺伝性疾患の病像に影響を与えていることが想像される。

本稿では、最近数年間に本領域において著しい進歩のみられたトピックスについて解説する。

遺伝子型と表現形との相関

1. X染色体性 Alport 症候群の場合

本症は、Ⅳ型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖をコードする遺伝子 *COLA5* の異常に起因する疾患である。全 Alport 症候群患者の約 8 割が X 染色体性である。*COLA5* 遺伝子は巨大で、51 の exon より構成される。これまでに 440 種類以上の同遺伝子の変異が報告されている。遺伝子変異の部位は同遺伝子全般に生じており、遺伝子変異の好発部位 (hot spot) は報告されていない。

175 家系由来の 681 例の本症男性患者の遺伝子異常の種類と臨床症状との比較が、米国から報告された¹⁾。変異の種類からみると、末期腎不全発症年齢は missense 変異, splice-site 変異, タンパクが短くなる変異 (nonsense 変異など), large deletion, small deletion を有する患者ではそれぞれ平均 37.5 歳, 29.0 歳, 24.0 歳, 22.5 歳, 26.0 歳であり、統計学的にも missense 変異の患者の末期腎不全発症年齢が最も遅かった。これは、missense 変異の結果として生じる変異Ⅳ型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の機能は正常ではないものの、ほかの変異による変異Ⅳ型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖よりもタンパク自体が存在し、その機能が低下はするもののある程度保たれている結果と推定される。変異の種類とそれらの変異における末期腎不全発症のハザード比を表 2 に示す。さらに、変異部位が 5 部に近いところに有する (すなわち同タ

表2 X染色体性 Alport 症候群における変異の種類と末期腎不全発症に関する missense 変異とのハザード比

変異の種類	missense 変異とのハザード比
truncating mutation	3.33
large deletion	8.33
small deletion	3.61
splice site mutation	3.02

ンパクの上流に変異が位置する)患者は3'部に近いところに変異部位を有する患者よりも末期腎不全発症年齢が早いことも明らかとなった。例えば、同タンパクの上流に nonsense 変異があると、変異の結果として生じるタンパクは非常に短いタンパクとなり、その機能はほとんど失われ、破壊されやすいことがその原因と推定される。

本症においては、感音性難聴や白内障、円錐角膜、球状水晶体、網膜色素変性、perimacular fleck (黄斑部に中心窩を囲むように出現するたくさんの小白斑)などの眼病変を合併する。統計学的に small deletion, large deletion, splice site 変異、タンパクが短くなる変異の患者は、missense 変異の患者の4~20倍感音性難聴を発症しやすい。また、末期腎不全発症年齢と同様に、変異部位が5'部に近いところに有する患者は3'部に近いところに変異部位を有する患者よりも感音性難聴の罹患率が高い。さらに、統計学的に small deletion, large deletion, splice site 変異、タンパクが短くなる変異の患者は、missense 変異の患者の2~4倍眼病変が出現しやすい。また、末期腎不全発症年齢や感音性難聴と同様に、変異部位が5'部に近いところに有する患者は、3'部に近いところに変異部位を有する患者よりも眼病変出現率が高い。眼病変を有する患者の末期腎不全発症年齢は平均24歳であるが、眼病変を持たない患者の末期腎不全発症年齢は平均33歳である。

以上述べたように、本症においては遺伝子型や変異部位と表現形との間に強い相関関係があるため、遺伝相談において患者の遺伝子型や変異部位を明らかにすることは、極めて重要である。腎生検や皮膚生検は本症に診断には有用であるが、予後推定には遺伝子解析がより有効な手段となるであろう。

2. アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (APRT) 欠損症の場合

APRT は purine salvage enzyme で、アデニンと 5-ホスホリボシル 1-ピロリン酸からアデニン 5'-リン酸 (5'-AMP) とピロリン酸を作り出す。本症においてはアデニンが 5'-AMP に変化せず、キサチンオキシダーゼにより酸化されて正常に比べ大量の 8-ヒドロキシアデニンに変化し、その後大量の 2, 8-ジヒドロキシアデニン (2, 8-DHA) が生成される。2, 8-DHAs は極めて水に不溶性であるために、尿細管管腔内と間質に沈着することにより、尿路結石と末期腎不全を引き起す常染色体劣性遺伝による疾患である。本症の診断は尿中に排泄された結石や腎生検組織中の結石の結晶分析と赤血球 APRT の測定による。本症は早期に診断され、キサチンオキシターゼ阻害薬であるアロプリノールの投与によりアデニンから 8-ヒドロキシアデニン、さらに 2, 8-DHA への変化を減らすことにより 2, 8-DHA の結晶形成を防ぎ、腎機能障害の進展を予防することができる。水分を大量に摂取することとプリン体を多く含む食物の摂取を減らすことも、腎障害の予防に有用である。

APRT 遺伝子 (APRT) は 5 つの exon から成る全長 2.6 kb のサイズの遺伝子で、16p24.3 に遺伝子座を有する。本症は *in vivo* および *in vitro* の両方において APRT 活性が 0 の type I と、*in vivo* では活性が 0 であるが *in vitro* では残存活性を有する type II に分類される。Type II はほとんど日本人にしかみられないタイプで、exon 5 の missense 変異 (Met136Thr) が病気の原因である。

フランスを中心とするヨーロッパ在住の type I 患者の遺伝子変異と臨床像とを比較した結果、診断時年齢の平均は 36.3 歳で、尿路結石の排泄から診断確定まで数年を要していた²⁾。患者の 32.5% に腎機能低下がみられた。15% の患者は末期腎不全となり、血液透析や腎移植を受けていた。患者の 87% に APRT の異常が認められた。Intron 4 の splice donor site に T が挿入される変異 (IVS4+2insT) が患者の約 40% に認められた。本変異の結果、frame shift が生じて終止コドンが形成され、180 個のアミノ酸から成る本タンパクは、108 個に切断されたアミノ酸から成るタンパクが形成される。今回の検討

では、変異の種類と臨床像との間に明らかな関連性はみられなかった。また、フランスでは健康な新生児の 0.98 % が IVS4+2insT 変異を有することも明らかとなった。本症は早期診断とその後の治療継続により、末期腎不全の発症を予防することが可能である。患者が本症と診断された場合、血縁関係にある者、特に兄弟姉妹が無症状であっても、本症の可能性を考えて精査することが必要である。

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の原因遺伝子の多様性

ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群は難治性で、ステロイドパルス療法、シクロスポリンなどの免疫抑制薬の使用により寛解を得られない場合には、発症後しばらくして腎機能低下を来し、末期腎不全となることが少なくない。腎病病理組織は巣状分節性糸球体硬化症を示すことが多い(表1)。発症時期が生後3ヵ月以内に発症する場合を先天性ネフローゼ症候群と呼び、そのほとんどが難治性である(表1)。表1に示す先天性ネフローゼ症候群あるいは遺伝性巣状糸球体硬化症の病因遺伝子が、すでに多数報告されている。

生後1年以内に発症するネフローゼ症候群のほとんどは、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群である。欧米では本症の約2/3は podocyte に発現する nephrin gene (*NPHS1*)、podocin gene (*NPHS2*)、Wilms tumor gene 1 (*WT1*)、laminin β 2 gene (*LAMB2*) の4種類の遺伝子異常によって占められている⁹⁾。一方、 α -actinin-4 gene (*ACTN4*) と CD2-associated protein gene (*CD2AP*) が異常である頻度は、欧米で低いことも指摘されている⁹⁾。しかしながら、欧米とは異なり、我が国においてはこれらの4種類の遺伝子異常の頻度は低い。人種的差がこのような差の原因となっていることが推定される。これまでに知られていない podocyte にて発現するタンパクの遺伝子異常が本症の原因となることが、将来証明されるであろう。

ネフロン癆の遺伝的多様性

ネフロン癆は常染色体劣性による遺伝性疾患で、慢性間質性腎炎の病理組織像を示し、末期腎不全に至る。末期腎不全の発症年齢により、乳児(5歳未満で発症)、若年性(10歳以後に発症)、思春期ネフロ

ン癆の3型に分類される。そのうち、若年性ネフロン癆の頻度が最も高い。ネフロン癆は小児期末期腎不全患者の原因の5～10%を占める。

若年性ネフロン癆患者は4～6歳頃から多飲、多尿を呈し、尿中へのNa喪失が多いために、しばしば低Na血症や脱水を呈する。尿中への低分子タンパクの排泄は増加するが、尿希釈力の低下による多尿のためにタンパク尿を呈することはまれである。また、糸球体基底膜の障害が少ないために、血尿を呈することはない。したがって、学校検尿にて異常を指摘されることはまれである。診断時には腎不全を発症していることが多い。末期腎不全発症年齢は平均13歳とされる。患者は貧血、代謝性アシドーシス、嘔気、食欲不振、元気のなさ、成長障害などを呈する。腎の大きさは通常は正常範囲内である。ただし、腎エコー検査で腎皮髄境界が不明瞭となる。また、末期腎不全になると腎嚢胞が複数出現する。腎生検では間質の線維化、細胞浸潤、尿細管の拡張と委縮、尿細管基底膜の肥厚がみられる。腎機能低下例では糸球体硬化像が出現する。原因遺伝子として、*NPHP2*を除く*NPHP1*から*NPHP9*までの8種類の遺伝子が報告されている(表1)。これらの遺伝子産物であるnephrocystin-1～9は尿細管細胞の管腔内に突出するprimary ciliumと尿細管細胞どうしが接合する部位に存在し、尿細管細胞内の情報伝達を担い、尿細管細胞の機能維持のために働く。Nephrocystin-1～6は網膜の光センサーであるconnecting ciliumにも存在するため、それらの異常は網膜色素変性と失明の原因となる。多嚢胞腎やネフロン癆は尿細管細管腔側膜に存在するprimary ciliumの機能異常による疾患であるため、これらの疾患を総じてciliopathyと呼ぶ。

思春期ネフロン癆は末期腎不全発症年齢が18歳前後の常染色体劣性疾患で、*NPHP1*または*NPHP3*の異常が原因である。臨床症状や腎病理組織所見は若年性ネフロン癆に類似する。

乳児ネフロン癆は5歳未満で末期腎不全を発症する常染色体劣性遺伝による疾患である。患児は高血圧を呈する。腎病理組織所見では尿細管腔の嚢胞状拡張が特徴的であるが、尿細管基底膜の肥厚などの変化はみられない。腎エコー検査で腎拡大と腎皮質の小さな嚢胞がみら

表3 ネフロン癆における腎外症状

眼
眼運動の失行 (Cogan syndrome)
網膜色素変性 (Senior-Loken syndrome)
眼球振盪 (Joubert syndrome)
目瞼下垂 (Joubert syndrome)
神経
知能障害 (Joubert syndrome)
小脳虫部の形成不全による小脳失調 (Joubert syndrome)
脳下垂体形成不全
肝臓
肝機能障害
肝線維化, 胆道増殖 (Boichis syndrome)
骨格
指先端の円錐状変化 (coro-renal syndrome)
肋骨形成不全 (Jeune syndrome)
多指症
骨格形成不全
その他
内臓逆位
心奇形

れる。本症の原因遺伝子は *NPHP2* である。*NPHP2* が産生するタンパクは nephrocystin-2 または inversin と呼ばれる。inversin は胎児の細胞・臓器の左右を決定するタンパクである。近位尿細管細胞において inversin は nephrocystin-1 と細胞内骨格である microtubule とに結合し、細胞内情報伝達の役目を担う。また、inversin は近位尿細管細胞の細胞間接着部位、細胞質、核にも存在する。Inversin は平面上の細胞極性 (PCP) を決定し、腎発生過程において尿細管が正確に伸長するために不可欠である⁶⁾。尿細管細胞の primary cilium と PCP signaling との間には複数の関係があることが知られている⁷⁾。

ネフロン癆全体の 10～20% に目、小脳、大脳、骨、肝などの腎外症状を呈する (表3)。ネフロン癆全体の約 2～4 割は *NPHP1* の異常が原因である⁸⁾。その多くは *NPHP1* の gene deletion である。一方、*NPHP2* の異常は乳児ネフロン癆にのみ認められる⁹⁾。

本症を疑った場合、以前は腎生検を行って診断していた。現在は、

本症が疑われる患者で末期腎不全の発症が5歳未満の場合には *NPHP2* を、5歳以上では *NPHP1* を解析する¹⁰⁾。これらの遺伝子に異常がみられない場合に腎生検を行う。*NPHP1* と *NPHP2* 以外の *NPHP* 遺伝子に異常を検出する頻度が低いため、現時点では *NPHP1* と *NPHP2* 以外の遺伝子解析を行う意義は低い。ただし、網膜色素変性が強くみられる患者では *NPHP5* を、小脳失調がみられる患者では *NPHP6* と *NPHP8* を解析する意義は高い。

文 献

- 1) Bekheirnia M R, et al: Genotype-phenotype correlation in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 21 (4): 876-883, 2010.
- 2) Tan R, et al: Alport retinopathy results from "severe" COL4A5 mutations and predicts early renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 5 (1): 34-38, 2010.
- 3) Bollec G, et al: Phenotype and genotype characterization of adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *J Am Soc Nephrol* 21 (3): 679-688, 2010.
- 4) Hlinka B G, et al: Nephrotic syndrome in the first year of life: two thirds of cases are caused by mutations in 4 genes (*NPHS1*, *NPHS2*, *WT1*, and *LAMB2*). *Pediatrics* 119: e907-919, 2007.
- 5) Benoit G, et al: Analysis of recessive *CD2AP* and *ACTN4* mutations in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 25 (6): 445-451, 2010.
- 6) Bagherie-Lachidan M, et al: What drives cyst formation in PKD? *J Am Soc Nephrol* 21 (2): 199-208, 2010.
- 7) Ross A J, et al: Disruption of Bardet-Biedl syndrome ciliary proteins perturbs planar cell polarity in vertebrates. *Nat Genet* 37 (6): 1135-1140, 2005.
- 8) Hildebrandt F, et al: Nephronophthisis-associated ciliopathies. *J Am Soc Nephrol* 18 (8): 1855-1871, 2007.
- 9) Hildebrandt F, et al: Nephronophthisis: Disease mechanisms of a ciliopathy. *J Am Soc Nephrol* 20 (1): 23-35, 2009.
- 10) Salomon R, et al: Nephronophthisis. *Pediatr Nephrol* 24 (12): 2333-2344, 2009.

尿細管機能評価法

東京大学大学院医学系研究科小児医学講座小児科
五十嵐 隆

尿細管機能の評価法のうち代表的検査法についてわかりやすく記載する。

近位尿細管機能の評価

1. 尿中低分子蛋白, 酵素, 尿糖, 尿アミノ酸の測定

近位尿細管で再吸収, 代謝されるこれらの物質は, 近位尿細管での再吸収障害や糸球体で濾過される量の亢進により尿中排泄量が増加する。

1) 尿中低分子蛋白, 酵素

α_1 -ミクログロブリン(α_1 -m)と β_2 -ミクログロブリン(β_2 -m)が広く測定される。尿中 α_1 -mと β_2 -mの正常値はそれぞれ5~30 mg/L, 320 μ g/L以下である。尿中 α_1 -mや β_2 -mの上昇は近位尿細管障害をきたす疾患, 薬剤, 感染症などでみられる。ただし, β_2 -mは酸性尿で破壊されやすい。

近位尿細管障害や抗菌薬使用時には bluish border enzyme である *N*-acetyl- β -glucosaminidase (NAG) の尿中濃度が増加する。尿中 NAG の基準値は 5 U/L 以下である。

2) 尿糖

尿中正常値は 0.5 g/day 以下。高血糖, 近位尿細管機能障害, 腎性糖尿で増加する。

3) 尿アミノ酸

アミノ酸分析を行い, クレアチニン(cr)補正した各アミノ酸の基準値と比較し, 容易に異常の有無を検討できる。

2. ナトリウム排泄率(fractional excretion of sodium : FENa)

糸球体で濾過されたナトリウム(Na)のうち, どの程度が尿中に排泄されたかを百分率(%)で示したものである。糸球体で濾過された Na は近位尿細管で 60~70%再吸収される。クレアチニンクリアランス(Ccr)との比をみることで急性腎不全の成因を鑑別したり, 新生児, 低出生体重児の近位尿細管機能の評価するのに用いられる。FENa(%)の正常値は新生児・低出生体重児では 2%以下, 小児・成人では 1%以下(または $0.6 \pm 0.5\%$)である。

$$FENa(\%) = \frac{U_{Na} \times P_{Cr} \times 100}{P_{Na} \times U_{Cr}}$$

ただし, U_{Na} : 尿中 Na 濃度, P_{Ca} : 血清 Na 濃度, P_{Cr} : 血清 cr 濃度, U_{Cr} : 尿中 cr 濃度

3. HCO_3^- 負荷試験

1) 検査の意義

HCO_3^- (重炭酸イオン) は糸球体濾過量の 85%以上が近位尿細管で, 残りが Henle 係蹄にて再吸収される。血中濃度が高値になると糸球体からの濾過量をすべて尿細管で再吸収することができず, 尿中へ排泄される。このときの血中 HCO_3^- 濃度が腎での再吸収閾値である。

HCO_3^- の再吸収閾値の基準値は成人では

Renal function test

key words : 近位尿細管, 遠位尿細管, 集合管

24~26 mEq/L で、小児では成人よりも低い。 HCO_3^- を負荷して、血液の HCO_3^- 濃度を正常化あるいは正常に近づけたときの尿中の HCO_3^- の排泄の有無、程度を調べることにより、近位尿細管での HCO_3^- 再吸収能を評価する。

2) 方法

アルカリとして HCO_3^- 2~3 mEq/kg/day を重曹(重曹 1g は 12 mEq の HCO_3^- を含む)にて 2~3 日間投与し、血中 HCO_3^- 濃度を正常化した状態下で重炭酸排泄率(fractional excretion of bicarbonate: FE HCO_3^-)を評価する。

血液と尿(採血時の 1 回尿でよい)の HCO_3^- と cr を測定し、以下の式から HCO_3^- 排泄率を算出する。

$$\text{FEHCO}_3^- (\%) = \frac{\text{UHCO}_3^- \times \text{Pcr} \times 100}{(\text{PHCO}_3^- \times \text{Ucr})}$$

ただし、UH CO_3^- : 尿中 HCO_3^- 濃度, PH CO_3^- : 血液 HCO_3^- 濃度, Pcr: 血清 cr 濃度, Ucr: 尿中 cr 濃度

尿中の HCO_3^- は血液ガス分析装置では測定できないので、

①Natzelson ガス分析装置にて尿 CO_2 content (mmHg) を、pH メーターにて尿 pH を、自動生化学分析装置にて尿中 Na, カリウム(K)濃度(いずれも mmol/L)をそれぞれ測定し、算定式

$$\text{尿 pH} = (6.33 - 0.5\sqrt{\text{Na} + \text{K}}) + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{(\text{CO}_2 \text{ content} - \text{HCO}_3^-)}$$

から尿中 HCO_3^- 値を計算するか、

②尿 PCO_2 を血液ガス分析装置にて、尿 pH を pH メーターにて、尿中 Na, K(いずれも mmol/L)を自動分析装置にて測定し、

$$\text{尿 HCO}_3^- (\text{mmol/L}) = 0.03 \times \text{尿 PCO}_2 \times 10^{\text{尿 pH} - (6.33 - 0.5\sqrt{\text{尿 Na} + \text{K}})}$$

から尿中 HCO_3^- 濃度を計算する。

血液、尿は採取後に空気に触れないようにし、速やかに測定する。なお、尿中 Na, K 濃度を測定していない場合には Natzelson ガス分析装置

にて尿 CO_2 content (mmHg) を測定し、

$$\text{尿 HCO}_3^- (\text{mmol/L}) \approx \text{CO}_2 \text{ content} - 1.2 \text{ mmol/L}$$

から尿中 HCO_3^- 濃度を推定する。

3) 判定

重炭酸排泄率が正常、あるいは遠位型尿細管性アシドーシス(dRTA)では 5%以下である。5%以上は HCO_3^- の再吸収障害を意味し、その値が高値なほど再吸収障害の程度が重篤である。近位型尿細管性アシドーシス(pRTA)では 10~15%以上、 HCO_3^- 再吸収障害を伴う dRTA では 5~10%である。

4. 尿細管ブドウ糖再吸収極量(T_{MG})

1) 検査の意義

腎性糖尿や Fanconi 症候群の診断に用いられる。 HCO_3^- と同様、糸球体で濾過されたブドウ糖は近位尿細管から完全に再吸収されるが、血中ブドウ糖濃度がある程度以上になると近位尿細管での再吸収能を超えるため、尿中にブドウ糖が排泄される。単位時間に尿細管が再吸収しうる最大ブドウ糖量を、尿細管ブドウ糖再吸収極量(maximal tubular reabsorption of glucose: T_{MG})と呼ぶ。ブドウ糖の近位尿細管での再吸収能をみる検査法である。血中ブドウ糖濃度を 500 mg/dL 以上に上昇させ、単位時間に濾過される量から尿中への排出量を引けば尿細管再吸収極量が求められる。

$$\text{T}_{\text{MG}} (\text{mg/min}) = \text{P}_G \times \text{GFR} - \text{U}_G \text{V}$$

ただし、U_G: 尿中ブドウ糖濃度(mg/dL), P_G: 血中ブドウ糖濃度(mg/dL), V: 1 分間の尿量(mL)

2) 方法

試験開始 1 時間前に水を 500 mL 服用し、1 時間後に採血、採尿する。50%ブドウ糖 40 mL を 10 mL/min の速度で静注し、続いて 50%ブドウ糖 200 mL, 生理食塩水 70 mL の混合液を 6 mL/min の速度で静注する。

20 分後に多孔性膀胱カテーテルにて排尿し、20 mL の生理食塩水にて 2 回洗浄後、20 mL

の空気を膀胱内に入れて膀胱を空にする。この時刻を 0 分とする。15 分後に採血。30 分後、採尿し尿量を正確に測定する。血中、尿中のブドウ糖と cr の濃度を測定し、GFR (Ccr で代行) を計算し、上記の式に当てはめ T_{mG} を計算する。この操作を 2 回施行して、2 回のクリアランスの平均値を求める。

3) 判定

T_{mG} の基準値は男子 $375 \pm 80 \text{ mg/min/1.73 m}^2$ 、女子 $303 \pm 55 \text{ mg/min/1.73 m}^2$ である。

T_{mG} の低下は腎性糖尿、Fanconi 症候群などでみられる。なお、尿細管のブドウ糖再吸収閾値の低下でも腎性糖尿を呈する。

負荷試験中の血中ブドウ糖濃度は $500 \sim 700 \text{ mg/dL}$ に上昇していること、ブドウ糖の尿細管負荷量 ($P_G \times GFR$) が尿細管再吸収量 (T_G) の 1.5 倍以上になっていることが必要である。

5. 尿中尿酸排泄量, 尿酸クリアランス, 尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比

尿酸の腎臓での処理能を推定する検査で、痛風、腎性低尿酸血症、Fanconi 症候群などの病態を疑ったときに行う。

1) 尿中尿酸排泄量

基準値は $0.52 \pm 0.10 \text{ mg/kg/hr}$ で、上昇している場合は過剰産生型である。

2) 尿酸クリアランス(CUA)

正常値は $9.4 \pm 1.6 \text{ mL/min}$ で、

$$\text{CUA} = \frac{\text{尿中尿酸値 (mg/dL)} \times \text{尿量 (mL/min)}}{\text{血中尿酸値 (mg/dL)}}$$

にて計算する。

高尿酸血症でかつ CUA が低値の場合には排泄低下型高尿酸血症である。

3) 尿酸クリアランス/クレアチニンクリアランス比(CUA/Ccr)

腎機能正常な場合には CUA/Ccr をみることにより、糸球体から濾過された尿酸の何%が尿中に排泄されたかを知ることができる。24 時間蓄尿を行う。

$$\text{CUA/Ccr (\%)} = \text{CUA} \times 100 / \text{Ccr}$$

にて計算され、正常値は $4 \sim 14\%$ である。排泄低下型高尿酸血症で CUA/Ccr が低下している場合は原発性排泄低下型高尿酸血症、低下していなければ腎障害による続発性排泄低下型高尿酸血症である。

高尿酸血症の原因を明らかにすることを目的に、簡便法として蓄尿を行わず随時尿とそのときの採血から CUA/Ccr を計算し、 4.9% 以下を排泄低下型、 10% 以上を過剰産生型、 $50 \sim 9.9\%$ を混合型に分類できる。

6. 尿細管リン再吸収率と血中 PTH 値

1) 尿細管リン再吸収率(%TRP)

主として近位尿細管におけるリン(P)の再吸収率を測定して副甲状腺ホルモン(parathyroid hormone: PTH)の分泌異常の有無を推定する方法である。

$$\begin{aligned} \% \text{TRP} &= (1 - C_p / C_{cr}) \times 100 \\ &= (1 - S_{cr} \times U_p / S_p \times U_{cr}) \times 100 \end{aligned}$$

ただし、 C_p : P クリアランス、 C_{cr} : クレアチニンクリアランス、 S_{cr} : 血清 cr、 U_p : 尿中 P、 S_p : 血清 P、 U_{cr} : 尿中 cr

正常値は $60 \sim 90\%$ で、 60% 以下では副甲状腺機能亢進、 90% 以上では副甲状腺機能低下を意味する。

2) 血中副甲状腺ホルモン値(PTH 値)

血中 PTH 高値は原発性および続発性副甲状腺機能亢進症で、PTH 低値は特発性および続発性副甲状腺機能低下症でみられる。

PTH は 84 個から成るペプチドホルモンで、血中に分泌されると肝と腎にて代謝され、複数のフラグメント状態(大部分を占める intact PTH, N-fragment, C-fragment, 中間部の M-fragment)となって混在する。intact PTH は PTH 分泌状態を評価する最も良い指標である。

慢性腎不全では GFR が 30% 以下になると血中 PTH 濃度が上昇し、P の蓄積、尿細管でのビタミン D 活性化の低下が加わり PTH の分泌がさらに上昇する。慢性腎不全では各種 PTH

の血中濃度が上昇する。

7. 尿細管最大リン再吸収閾値(T_{mp}/GFR)

PTH は cyclic AMP を介して近位尿細管に作用し P の再吸収を最も強力に抑制する。P 再吸収に影響を与えるホルモン(成長ホルモン, 甲状腺ホルモン, 糖質コルチコイドなど)の異常がない場合には T_{mp}/GFR は一定の値を示し, 副甲状腺機能の指標となる。すなわち, T_{mp}/GFR はこれ以下では糸球体で濾過されたすべての P が再吸収され, 逆にこれ以上では尿中に P が排泄される分界点を示す血清 P 値である。

T_{mp}/GFR は尿細管リン再吸収率(%TRP)から Bijvoet のノモグラムを用いて求めるか, あるいは $TRP \times$ 血清 P 値にて計算され, ほぼ血清 P 濃度に一致する。基準値は 2.3~4.3 で, 副甲状腺機能低下症で上昇, 副甲状腺機能亢進症で低下する。

遠位尿細管, 集合管機能の評価

1. 尿酸性化能

中等度以上の腎機能障害がなければ, 全身性のアシドーシスがみられるときに尿 pH は 5.5 以下となる。したがって, 腎機能が正常なヒトの早朝あるいは食後 2 時間後に代謝性アシドーシスがみられるときに, 尿 pH が 5.5 以下にならない場合には水素イオン(H^+)排泄障害を疑う。

1) 塩化アンモニウム負荷試験

代謝性アシドーシスの程度が軽い場合の遠位型尿細管性アシドーシスの確定診断に用いられる。

前日就寝時まで水分を十分に摂取させる。検査当日の朝に塩化アンモニウム 0.1 g (75mmol)/kg 体重を十分量の水分とともに内服させ, 内服直前, 内服後 1 時間ごとに 6 時間にわたって採尿する。尿 pH を pH メーターにて測定する。採血(静脈血で可)は内服直前, 2, 3, 4, 5 時間後に行う。血液ガスを測定する。負荷 2~3 時間後に酸血症は最大となる。

正常小児では血液 pH が 7.35 以下に低下す

ると尿 pH は 5.5 以下(乳児では 5.0 以下)に低下する。低下しない場合には尿の酸性化障害があるとみなせる。尿 pH が 6.0~5.5 まで低下する場合には, ①酸の吸収が悪い, ②投与量が不足, ③尿酸性化が不十分である可能性がある。前述の HCO_3^- 負荷試験を行う。

成人では塩化アンモニウムの代わりにフロセミド 40 mg とフルドロコルチゾン 1 mg(遠位尿細管への Na 到達量および主細胞での Na 再吸収を増やし, α 間在細胞での水素イオン分泌を促進)を内服させる方法が行われる。正常では尿 pH は 5.3 以下になるが, 遠位型尿細管性アシドーシスの患者では尿 pH は 5.3 以下にならない。

2) 硫酸ナトリウム負荷試験

遠位型尿細管性アシドーシスの病型診断に用いられる。

難吸収性 SO_4^{2-} を負荷して管腔負電位を増強し, H^+ , K の尿中分泌を促進する試験で, 4% 硫酸ナトリウム (Na_2SO_4) 液を 5~10 mL/min にて 1 時間静脈内持続注入し, 終了後 2~3 時間まで毎時採尿する。

正常では尿 pH は 5.5 以下, 尿中 K 排泄が負荷前の 2 倍以上となる。分泌不全型では尿 pH は 5.5 以下にならない。それ以外の病型では尿 pH は 5.5 以下となる。

3) 尿中滴定酸度の測定

1 日あるいは一定時間に排尿された尿中の滴定酸を測定する。滴定酸度は尿 pH を 7.40 にする 0.1 mol NaOH の量にて示す。蓄尿中から尿を 50 mL 採取しフラスコに入れる。フラスコ内にスターラーを入れ, 尿を常に攪拌しておく。pH 電極をスターラーに触れないように尿中に挿入し, 尿 pH が 7.40 になるまで 0.1 mol NaOH 液を少しずつ滴下する。

1 日蓄尿量が 1,500 mL で, 50 mL の尿 pH を 7.40 にする 0.1 mol NaOH の量が 10 mL とすると, 総酸度 = $1,500 \times 10 / 50 \times 0.1 = 30$ mmol/24hr となる。

塩化アンモニウム負荷試験後の尿中滴定酸の正常値は, 乳児 43~111 μ Eq/min/1.73 m^2 , 小児

33~71 μ Eq/min/173 m²である。

4) 尿中アンモニア濃度の測定

尿を 100~500 倍希釈(例えば, 除蛋白液 990 μ L+尿 10 μ L)する。コントロール, アンモニア標準液(400 μ g/dL), 希釈検体の数だけ試験管を用意し, キットの指示通りに発色液 A, B を加えよく攪拌し, 恒温槽にて 37 $^{\circ}$ C 20 分間加温し水冷後, 630 nm の吸光度にてすべての検体の吸光度を測定する。

$$\text{尿中アンモニア濃度}(\mu\text{g/dL}) = 400(\mu\text{g/dL}) \times \text{尿希釈倍率} \times \text{検体の吸光度} / \text{アンモニア標準液の吸光度}$$

から尿中アンモニア濃度を測定する。

塩化アンモニウム負荷試験後の尿中アンモニア濃度の正常値は, 乳児 42~79 μ Eq/min/1.73 m², 小児 46~100 μ Eq/min/1.73 m²である。

2. 尿濃縮能, 希釈能

1) 水制限試験(Fishberg 濃縮試験, overnight water deprivation test)

一定時間の水制限により下垂体後葉からの抗利尿ホルモン(ADH)の分泌を促進し, 尿濃縮能をみる。検査前日の夕食を午後 6 時に摂取し, 以後の飲水を禁止する。就寝前に排尿し, 夜間の排尿は捨てる。午前 6, 7, 8 時に採尿し, それぞれの尿量, 尿比重あるいは尿浸透圧を測定する。3 回の検査のうち 1 回でも尿比重 1.025 以上, あるいは尿浸透圧 800~850 mOsm/kgH₂O 以上であれば尿濃縮力は正常である。

2) DDAVP 負荷試験

乳児では水分制限を行い, 小児では普段の半分程度の水分制限下に, 経鼻的に酢酸デスマプレシン(DDAVP)を乳児には 10 μ g(=0.1 mL), 小児には 20 μ g(=0.2 mL)を午前 8 時に点鼻する。1 時間後に排尿して捨て, 3, 4, 5 時間後に採尿して尿量, 比重, 浸透圧を測定する(最大効果発現時間は通常投与後 2~4 時間)。一般に本試験では水制限試験よりも最大浸透圧は高値となる。正常値は Fishberg 濃縮試験と同値とする。

3) 尿希釈試験(Fishberg 希釈試験)

水が過剰に負荷された場合に, 血漿浸透圧を一定に保つために過剰に負荷された水を排泄する能力をみる。尿希釈力は尿濃縮力に比べ腎障害が高度になるまで変化しないことが多いため, 尿濃縮試験ほどは重要視されない。

検査前日の夕食から経口摂取を禁止する。検査当日は起床後排尿し, 700 mL/m²の水を飲ませる。以後, 1, 2, 3, 4 時間目に採尿し, その尿量, 比重, 浸透圧を測定する。

正常では飲んだ水は 2~4 時間以内に完全に排尿され, 尿比重は 1.005 以下, 尿浸透圧は 100 mOsm/kgH₂O 以下になる。飲んだ水の排泄に 4 時間以上を要する場合, 尿比重 1.005 以上または尿浸透圧 100 mOsm/kgH₂O 以上の場合には異常。尿希釈力の低下する病態は, 末期腎不全, 副腎皮質機能低下, 甲状腺機能低下, 薬剤による尿希釈力障害などである。

4) 浸透圧クリアランス, 自由水クリアランス

Henle 係蹄, 遠位尿細管での尿濃縮能, 尿希釈能をみる検査である。

浸透圧クリアランス(Cosm)とは, 血漿と等浸透圧的濃度で溶質を排泄するために必要な液量のこと, 以下の式にて計算する。

$$\text{Cosm} = \text{Uosm} \times \text{V}(\text{mL}/\text{min}) / \text{Posm}$$

ただし, Uosm:尿浸透圧, Posm:血漿浸透圧, V:1 分間の尿量

Cosm の正常値は水利尿時には 3.85 mL/min, 濃縮時には 1.57 mL/min である。

尿量(V)が Cosm よりも大きいとき(V-Cosm>0)は水で尿が希釈されたと考えられ, この水を自由水と呼び, CH₂O と表す。CH₂O の正常値は水利尿時は 9.17 mL/min である。したがって,

$$\text{V} = \text{Cosm} + \text{CH}_2\text{O}$$

である。

一方, 尿量(V)が CH₂O より小さいときには尿は Cosm-V(=-CH₂O)である自由水が逆吸収されて濃縮されたことになり, この吸収され

た水を $-CH_2O$ (自由水再吸収量) と表す ($T^cCH_2O = Cosm - V = -CH_2O$)。 T^cCH_2O の尿濃縮時の正常値は 1.11 mL/min である。

$-CH_2O$ は尿濃縮力の指標であり、腎機能が低下し腎不全が進行するほど低値となり、尿浸透圧は血漿浸透圧に近づき、浸透圧クリアランスが増加する。

$$CH_2O = V(1 - U_{osm}/P_{osm})$$

3. 遠位尿細管における Na 再吸収能の評価
低張食塩水を負荷し ADH の分泌を完全に抑制し、集合管以降の Na、水の再吸収の影響をなくした状態での主として遠位尿細管(太い上行脚)での Na の再吸収量を評価する方法である。本試験では水の摂取と低張食塩水の静注により細胞外液量が増加し、腎からの Na 再吸収量は正常よりも低下する。

まず、検査開始前の 30 分間で 20 mL/kg の水を服用する。次に完全排尿し尿を捨て、0.45% の低張食塩水(1/2 濃度の生理食塩水)を 1,000 mL/hr/1.73 m² の速度で 2 時間点滴静注する。点滴終了時に排尿し、尿浸透圧、Na、K、cr、尿量を測定する。さらに、採血し、血漿浸透圧、Na、K、cr を測定する。

以下の式から、① fractional sodium delivery to the distal nephron (FSDDN) と、② percentage of distal tubular sodium reabsorption (PDSR) を計算する。

まず、

$$Cosm = U_{osm} \times V / P_{osm}$$

$$CH_2O = V - Cosm$$

$$C_{Na} = U_{Na} \times V / P_{Na}$$

$$C_K = U_K \times V / P_K$$

$$C_{cr} \text{ (2 時間法)}$$

ただし、Cosm：浸透圧クリアランス、U_{osm}：尿浸透圧、V：尿量、P_{osm}：血漿浸透圧、CH₂O：水クリアランス、C_{Na}：Na クリアランス、U_{Na}：尿中 Na 濃度、P_{Na}：血清 Na 濃度、C_K：K クリアランス、U_K：尿中

K 濃度、P_K：血清 K 濃度

を計算し、次に、

$$FSDDN = CH_2O + C_{Na} / \bar{C}_{cr}$$

$$PDSR = CH_2O \times 100 / (CH_2O + C_{Na})$$

を求める。

正常値は FSDDN が 11.1 ± 3.5 mL/min/Ccr、PDSR が 86.7 ± 5.0% である。

4. 遠位尿細管における塩素イオン再吸収阻害試験：ハイドロクロロサイアザイド負荷試験 (HCT test)

臨床症状や検査所見に重複のみられる Gitelman 症候群と Bartter 症候群とを比較的簡単に鑑別する負荷試験である。夕食後一晩絶飲絶食とし、4 時間横臥ののち、10 mL/kg の水を飲む。30 分ごとに 2 回排尿し、尿量と Na、K、Cl、cr を測定する(基礎値)。2 度目の採尿後、すぐに 1 mg/kg (最大 50 mg) のハイドロクロロサイアザイド (HCT) を内服する。その後、30 分ごとに 6 回排尿し、尿量と Na、K、Cl、cr を測定する。飲水の 60、240 分後に採血し Na、K、Cl、cr を測定する。基礎値のクロール排泄率 (FE_{Cl}) に比べ、飲水後 6 回の排尿のうち最も Cl 排泄量の多い検体の FE_{Cl} との差を比較する (ΔFE_{Cl})。HCT 内服後に多くの Gitelman 症候群の ΔFE_{Cl} は 2.3% 以上増加せず、Bartter 症候群では 2.3% 以上増加する。

5. Transtubular potassium concentration gradient (TTKG)

糸球体を通じた K は遠位ネフロンでほとんど再吸収される。実際に尿中に排泄される K の大部分は、アルドステロンの作用にて遠位ネフロンにて Na との交換により排泄される。TTKG は遠位尿細管、集合管におけるミネラルコルチコイド(主としてアルドステロン)の作用をみる良い指標である。

$$TTKG = U_K \times P_{osm} / (P_K \times U_{osm})$$

ただし、U_K：尿中 K 濃度、P_K：血清 K 濃度、P_{osm}：血漿浸透圧、U_{osm}：尿浸透圧

TTKG の基準値は 6.6 ± 2.0 。TTKG が低下し、血中アルドステロン値が上昇していると、アルドステロンに対する尿細管の不応性(尿細管からの K 分泌の低下)が推定される。参考までにカリウム排泄率(FE_K)の基準値は新生児 $8.5 \pm 3.8\%$ 、乳児 $14.6 \pm 5.0\%$ 、小児 $14.5 \pm 8.9\%$ である。

6. 尿中クエン酸排泄

尿酸性化の指標の一つ。腎石灰化防御機構である尿中クエン酸の排泄を測定する。遠位型尿細管性アシドーシスで低下する。

クエン酸はクエン酸リアーゼの作用でオキサロ酢酸と酢酸に分解される。オキサロ酢酸は一部ピルビン酸となるが、両者はリンゴ酸脱水素酵素(MDH)と乳酸デヒドロゲナーゼ(LDH)の作用でそれぞれリンゴ酸と乳酸となるが、そのとき尿中の還元型ニコチンアミドアデニンジヌ

クレオチド(NADH)が消費される。この消費される NADH の量がクエン酸の量に比例することを利用して、尿中クエン酸を測定する。

尿 0.2 mL に蒸留水 1.8 mL、溶液 I (MDH, LDH, NADH などの混合液)1 mL を加え混和し、常温(20~25°C)にて 5 分間放置し、波長 340 nm の光線の吸光度 E_1 を測定する。次に、溶液 II (citrate lyase)を加え、常温にて 5 分間放置後吸光度 E_2 を測定する。 $\Delta E = E_1 - E_2$ から ΔE を算定する。 ΔE の値が 0.900 以上の場合にはクエン酸濃度が高値のため、尿検体を希釈する。

$$\text{尿中クエン酸濃度 (g/L)} = 0.4603 \times \Delta E \times F$$

(希釈率)

にて計算する。

尿中クエン酸の正常値は $512 \pm 250 \text{ mg/g} \cdot \text{cr}$ あるいは $54 \pm 10 \text{ mg/kg/day}$ である。

標準小児科学

第7版

監修

森川 昭廣 群馬大学名誉教授

編集

内山 聖 新潟大学大学院教授・小児科学

原 寿郎 九州大学大学院教授・小児科学

高橋 孝雄 慶應義塾大学教授・小児科学

執筆 (執筆順)

原 寿郎 九州大学大学院教授・小児科学

武田 英二 徳島大学大学院教授・臨床栄養学

内山 聖 新潟大学大学院教授・小児科学

千田 勝一 岩手医科大学教授・小児科学

田村 正徳 埼玉医科大学総合医療センター教授・小児科学

楠田 聡 東京女子医科大学母子総合医療センター教授・新生児部門

板橋家頭夫 昭和大学教授・小児科学

福嶋 義光 信州大学教授・遺伝医学・予防医学

新川 詔夫 北海道医療大学個体差健康科学研究所所長

山口 清次 島根大学教授・小児科学

大野 耕策 鳥取大学教授・脳神経小児科学

五十嵐 隆 東京大学大学院教授・小児科学

藤枝 憲二 旭川医科大学教授・小児科学

神崎 晋 鳥取大学教授・周産期・小児医学

眞弓 光文 福井大学理事・副学長

近藤 直実 岐阜大学大学院教授・小児病態学

脇口 宏 高知大学教授・小児思春期医学講座

尾内 一信 川崎医科大学教授・小児科学

濱崎 雄平 佐賀大学教授・小児科学

吉永 正夫 国立病院機構鹿児島医療センター・小児科部長

石井 正浩 北里大学教授・小児科学

田口 智章 九州大学大学院教授・小児外科学

田尻 仁 大阪府立急性期・総合医療センター・小児科部長

駒田 美弘 三重大学大学院教授・小児発達医学

吉岡 章 奈良県立医科大学学長

鶴澤 正仁 愛知医科大学教授・小児科学

泉 達郎 大分大学教授・小児科学

高橋 孝雄 慶應義塾大学教授・小児科学

大澤真木子 東京女子医科大学医学部長

星加 明德 東京医科大学教授・小児科学

歴代執筆者一覧 (五十音順)

上田 一博	岡田伸太郎	奥野 晃正	加藤 達夫	倉繁 隆信*
黒川 徹	黒田 泰弘	小池 通夫	櫻井 實	杉本 徹
高橋 弘昭	辻 芳郎*	友政 剛	仁志田博司	前川 喜平*
松浦 信夫	三浦 寿男	宮田晃一郎	村上 睦美	(*は歴代監修者・編集者)

標準小児科学

1991年4月1日発行 第1版第1刷
1992年5月15日発行 第1版第2刷
1994年4月15日発行 第2版第1刷
1995年12月1日発行 第2版第3刷
1997年4月15日発行 第3版第1刷
1999年6月1日発行 第3版第4刷
2000年4月1日発行 第4版第1刷
2001年6月1日発行 第4版第3刷
2003年3月15日発行 第5版第1刷
2004年5月15日発行 第5版第2刷
2006年3月15日発行 第6版第1刷
2007年11月1日発行 第6版第2刷
2009年3月15日発行 第7版第1刷 ©
2010年5月15日発行 第7版第2刷

監修者 もりかわあきひろ 森川昭廣

編集者 うちやま まこと はら としろう なかはしなのお 内山 聖・原 寿郎・高橋孝雄

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 優

〒113-8719 東京都文京区本郷1-28-23

電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 大日本法令印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は、医学書院が保有します。

ISBN 978-4-260-00694-1

〔JCOPY〕〈社出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

F. 肥満	211	3. 偽性副甲状腺機能低下症	238
G. 骨代謝異常	212	4. 副甲状腺機能亢進症・高Ca血症	239
1. くる病, 骨軟化症	212	a. 原発性副甲状腺機能亢進症	239
a. ビタミンD欠乏性くる病	212	b. 二次性副甲状腺機能亢進症	240
b. 低P血症性くる病	213	E. 副腎疾患	240
c. ビタミンD依存性くる病	213	1. 副腎ステロイドホルモンの産生と作用	240
d. 尿細管機能異常症	213	2. 副腎皮質機能異常を来たす疾患	241
e. 腎不全	214	原発性慢性副腎機能不全の分類	241
f. Ca・P不足	214	3. その他の副腎不全を来たす疾患	246
2. 骨粗鬆症(骨減少症)	214	a. 先天性副腎低形成症	246
H. 微量元素欠乏症	215	b. ACTH 不応症	246
1. 亜鉛	215	c. Addison 病	247
2. 銅	216	d. AME 症候群	247
3. セレン	216	e. 偽性低アルドステロン症 I 型	247
第 10 章 内分泌疾患		4. 副腎機能亢進を来たす疾患	247
217		a. Cushing 症候群	247
A. 内分泌疾患症候論	217	b. 原発性アルドステロン症	248
1. 内分泌疾患の原因と種類	217	c. 副腎髄質疾患(褐色細胞腫)	248
2. 先天性内分泌疾患の特徴	217	F. 性腺疾患	248
3. 症候論	217	1. 思春期の発達	248
B. 視床下部(間脳)・下垂体疾患	218	2. 思春期発来と正常との判別	249
1. 視床下部ホルモンと下垂体ホルモン	218	3. 思春期発来と異常を来たす疾患	249
2. 下垂体の発生・分化の機構	219	a. 思春期早発症	249
3. 主な視床下部・下垂体疾患	219	b. 思春期遅発症	253
a. 視床下部下垂体周辺の腫瘍	219	G. 性分化異常症	255
b. 下垂体前葉機能低下症	219	1. 性の決定・分化の基本プログラム	255
c. 成長障害	221	2. 分類	256
4. 下垂体後葉疾患	228	a. 性腺形成障害を呈する疾患	256
a. 浸透圧調節機構	228	b. 46, XY かつ精巣形成正常で外性器・内性器異常あり(男性仮性半陰陽)を呈する疾患	257
b. 水分代謝異常を来たす疾患	229	c. 46, XX かつ卵巣形成正常で外性器・内性器異常あり(女性仮性半陰陽)を呈する疾患	257
C. 甲状腺疾患	232	d. その他	258
1. 甲状腺ホルモンの産生と作用	232	3. 主な症状	258
2. 甲状腺機能低下症	233	4. 診断	258
a. 先天性甲状腺機能低下症	233	5. 治療	258
b. 新生児一過性甲状腺機能低下症	234	a. 内科的治療	258
c. 後天性甲状腺機能低下症	235	b. 外科的治療	258
3. 甲状腺機能亢進症	235	H. 糖質代謝異常	259
a. Basedow 病(Graves 病)	235	1. 糖尿病	259
b. 新生児 Basedow 病	236	a. 1 型糖尿病	259
4. 甲状腺炎	236	b. 2 型糖尿病	263
a. 慢性甲状腺炎, 橋本病	236	2. 膵β細胞機能にかかわる遺伝子異常	263
b. 急性化膿性甲状腺炎	236	3. インスリン受容体異常症	264
c. 亜急性甲状腺炎	237	第 11 章 免疫疾患	
5. 甲状腺腫瘍	237	265	
D. 副甲状腺疾患	237	A. 生体防御機構	265
1. 副甲状腺ホルモン(PTH)の生理	237		
2. 副甲状腺機能低下症	237		

B. 免疫系の発達・分化	265	1. Th1細胞, Th2細胞の分化機構	293
a. T細胞の発達・分化	266	2. Th1/Th2バランスの乱れとアレルギー	293
b. B細胞の発達・分化	267	3. 制御性T細胞機能不全	294
C. 感染防御機構	267	D. アレルギーの診断	294
D. 発育に伴う免疫能の変化	267	1. <i>in vitro</i> 検査	294
E. 免疫不全総論	269	a. 血清総IgE, 抗原特異的IgE	294
1. はじめに	269	b. 好酸球数, 血清ECP値	294
2. 免疫不全症の診断	269	c. 白血球ヒスタミン遊離試験	294
a. 免疫不全を疑う感染の特徴とその症状	269	d. リンパ球刺激試験	294
b. 病歴聴取のポイント	270	e. サイトカイン測定, その他	295
c. 身体所見	270	2. <i>in vivo</i> 検査	295
d. 検査	270	a. 皮内テスト	295
F. 原発性免疫不全症各論	270	b. パッチテスト	295
1. T細胞・B細胞複合免疫不全症	271	c. 抗原除去試験・負荷(誘発)試験	295
重症複合免疫不全症	271	E. アレルギーの治療	296
2. 抗体欠乏を主徴とする免疫不全症	273	1. 原因・悪化因子の同定と除去	296
a. X連鎖無 γ -グロブリン血症	275	2. 病態の把握と正しい薬剤の選択	296
b. IgA欠損症	275	a. 抗ヒスタミン薬	296
c. IgGサブクラス欠損症	276	b. 抗アレルギー薬	296
d. 分類不能型免疫不全症	276	c. 交感神経刺激薬, β_2 刺激薬	296
e. 乳児一過性低 γ -グロブリン血症	277	d. キサンチン誘導体	296
3. その他の明確に定義された免疫不全症	277	e. 副腎皮質ステロイドホルモン薬などの免疫抑制薬	297
a. Wiskott-Aldrich症候群	277	f. 抗サイトカイン抗体, 可溶性サイトカインレセプター	297
b. 毛細血管拡張性運動失調症	279	F. 小児期のアトピー性疾患の特徴	297
c. DiGeorge症候群	279	1. 発症に関係する遺伝因子と環境要因	297
d. 高IgE症候群	280	2. 複数疾患の罹病と発症時期	297
4. 免疫調節異常の疾患	280	3. 原因アレルゲン	297
Chédiak-Higashi症候群	280	G. アレルギー疾患各論	298
5. 食細胞の数・機能・両方の先天性障害	282	1. 気管支喘息	298
a. 慢性肉芽腫症	282	2. アレルギー性鼻炎	302
b. 白血球接着不全症	283	3. アトピー性皮膚炎	305
6. 自然免疫系の障害	284	4. じんま疹	306
7. 自己炎症性疾患	284	5. 血管神経性浮腫	308
8. 補体欠損症	284	6. ストロフルス	308
G. 続発性免疫不全症	286	7. アナフィラキシー	308
後天性免疫不全症候群	286	8. 血清病	309
9. 食物アレルギー	310	9. 食物アレルギー	310
10. 薬物アレルギー	311	10. 薬物アレルギー	311
第12章 アレルギー疾患	288	第13章 膠原病および類縁疾患	313
A. アレルギー, アトピーとは	288	A. 総論	313
B. アレルギー反応の分類	288	B. 各論	313
1. I型(即時型)アレルギー	288	1. 若年性関節リウマチ	313
2. II型(細胞融解型)アレルギー	289	2. リウマチ熱	315
3. III型(免疫複合体型)アレルギー	289		
4. IV型アレルギー(遅延型過敏反応)	291		
5. 抗レセプター自己抗体による反応	291		
6. アレルギー性炎症	291		
C. ヘルパーT細胞の機能調節異常とアレルギー	292		