

201128061A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神崎 晋

平成24（2012）年5月

## 目 次

I. 総括研究報告	
平成23年度総括研究報告	----- 1
神崎 晋	
II. 分担研究報告	
1. 本邦の腎性尿崩症患者における	----- 15
抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子	
およびアクアポリン2遺伝子解析：	
平成23年度の検討	
難波栄二	
2. 新規のV2R遺伝子変異による	----- 19
部分型腎性尿崩症男児例	
根東義明	
3. 腎性尿崩症の合併症予防のための指針	----- 25
岡田晋一	
4. 部分型（軽症）腎性尿崩症の診断指針	----- 31
神崎 晋	
5. 腎性尿崩症の治療の手引き	----- 36
花木啓一	
6. 母体へのアンギオテンシン受容体	----- 42
拮抗薬投与によりACEI/ARB fetopathyを	
発症した児の実態調査	
五十嵐 隆	
7. 母体へのARB投与による腎性尿崩症と	----- 52
バソプレッシンV2受容体異常による	
先天性腎性尿崩症の病態生理についての	
考察	
五十嵐 隆	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 61



# 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
	花木啓一	鳥取大学医学部保健学科	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
	根東義明	日本大学医学部社会医学系医療管理学分野	教授

研究要旨

1. AVPR2 遺伝子の解析の結果、1例に G12E、R113W の2つのミスセンス変異を見いだした。また、1例に AQP2 遺伝子が A130V に変異したミスセンス変異をホモ接合体で認めた。部分型腎性尿崩症に新規遺伝子変異 p.Phe178Leu を同定した（難波、根東）。
2. 長期合併症予防のために、腎性尿崩症の合併症予防のための指針を作成し、水分摂取困難による急激な脱水に対処する患者カードを作成した（岡田）。
3. 部分型（軽症）腎性尿崩症（神崎）  
部分型腎性尿崩症の報告例（アンケートでは6例）から多飲、多尿といった特徴的症状を示しながら、水制限試験、デスマプレシン負荷試験のいずれかの検査で尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以上となる症例でも、血漿 AVP 値が基準値～高値を示す場合、部分型と診断できた。それをもとに診断基準を策定した。
4. 腎性尿崩症の治療（花木）  
腎性尿崩症の薬物療法としてはサイアザイド系利尿薬、NSAIDs、抗アルドステロン薬、DDAVP が用いられている。サイアザイド系利尿薬の効果が高い。本結果と文献から、腎性尿崩症の治療の薬剤と投与量を示した。
5. ARB fetopathy では腎乳頭の形成が障害されているために髄質における Na の再吸収が障害されていることが腎性尿崩症発症の本態である（五十嵐）。

- A. はじめに  
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。

## B. 研究目的

本研究の目的は、わが国における腎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、アンケート調査を解析し、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。その結果を基に、新しい診断法、治療指針、病態生理について提案する。

## C. 研究方法

前年度までに行ったアンケート調査、特に詳細な質問事項を掲載し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い、問題点の抽出と対策を検討した。また、部分型（軽症）腎性尿崩症の特徴を解析した（花木、岡田、神

崎担当）。

アンジオテンシン変換酵素阻害剤あるいはアンジオテンシン受容体拮抗薬の母体による胎児病（腎性尿崩症を含む）は医薬品医療機器情報提供ホームページから、腎性尿崩症の合併症については医学中央雑誌から検索した（五十嵐担当）。

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北大学で行った 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（根東、難波、五十嵐担当）。

## D. 研究結果

### 1. 遺伝子検索（難波、根東）

平成 23 年度に腎性尿崩症の遺伝子検索の依頼は 3 例あった。発端者はすべて男児であった。AVPR2 遺伝子の解析の結果、1 例に G12E、R113W の 2 つのミスセンス変異を見いだした。また、1 例に AQP2 遺伝子が A130V に変異したミスセンス変異をホモ接合体で認めた。残りの 1 例には、これらの遺伝子に変異は見いだされなかった。

生後 7 カ月時に頻回の嘔吐を契機に診断された腎性尿崩症男児。試験開始時血漿 ADH は 128 pg/ml と高値、6 時間の水制限で最大尿浸透圧は 200mOsm/kg までしか上昇せず、ピトレスシン負荷後の最大尿浸透圧が 335mOsm/kg で部分型腎性尿崩症と診断した。V2 受容体の遺伝子解析を

行い、新規の遺伝子変異 p.Phe178Leu を同定した。

## 2. 合併症とその予防 (岡田)

アンケート調査結果では 173 例中 59 例 (34.1%) に成長発達障害を、94 例 (54.3%) に腎泌尿器系の合併症を認め腎不全に至ったものが 11/173 (6.4%) 存在した。また、精神発達遅滞が 27/173 (15.6%) にみられた。この長期合併症予防のために、腎性尿崩症の合併症予防のための指針を作成し (表 1)、水分摂取困難による急激な脱水に対処する患者カードを作成した。

1) 成長発達障害の予防: 成長発達障害を認めた。これを早期に診断し適切に治療するために、身長・体重測定は 6 ヶ月毎に行う。

2) 腎泌尿器系合併症の予防: 慢性的な多尿により膀胱内に尿が貯留し膀胱内圧が上昇し、二次的に水腎・水尿管症、膀胱尿管逆流が生じ、腎性尿崩症の約半数に生じる頻度の高い合併症である。1 年ごとに超音波検査を行い尿路拡張、残尿評価を行う。また、多尿により膀胱機能が低下する可能性もあるため、尿路の拡張が進行する場合は、泌尿器科と相談し、膀胱機能検査が必要である。

3) 神経系・精神発達遅滞の予防: 精神発達遅滞は腎性尿崩症に合併する脱水症、高 Na 血症による二次的なものである。早期に診断するために定期的な血中 Na 濃度の測定は必要である。また精神発達遅滞は早期に治療介入することで改善する例もみられることから、1 年毎に精神発達評価を行い

早期の治療を行う。

4) 患者カード: 手術目的に入院時に不適切に絶飲食とされたため致命的となった腎性尿崩症症例が報告されているため、患者カードを作成し適切に水分摂取を行うことの助けとする。

## 3. 部分型 (軽症) 腎性尿崩症 (神崎)

部分型腎性尿崩症の報告例 (アンケートでは 6 例) では水制限後の尿浸透圧は 100~700 mOsm/kg と幅があり、正常域とオーバーラップする症例も見られた。また、デスモプレシンへの反応は無反応から高用量で反応を示す症例まで様々であった。デスモプレシンへの感受性を有する例では DDAVP による治療が可能であった。

多飲、多尿といった特徴的症状を示しながら、水制限試験、デスモプレシン負荷試験のいずれかの検査で尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以上となる症例でも、血漿 AVP 値が基準値~高値を示す場合、部分型と診断できた。それをもとに診断基準を策定した。

部分型 (軽症) 腎性尿崩症の最終的な診断は遺伝子診断による。遺伝子検索では、AVP の部分的な感受性を示す AVPR2 遺伝子異常として Asp85Asn、Gly201Asp、Arg104Cys、Arg106Cys、Phe287Leu、Pro322Ser、Ser329Arg、Met311Val が報告されていた。本研究班の検討では、部分型腎性尿崩症を呈する遺伝子異常として五十嵐らは Ser333del、Tyr128Ser、根東らは Phe178Leu を、私達は Ala37Pro 変異を見出した。

#### 4. 腎性尿崩症の治療 (花木)

腎性尿崩症の薬物療法としてはサイアザイド系利尿薬、NSAIDs、抗アルドステロン薬、DDAVP が用いられている。

治療の有効性は、アンケート調査より治療反応性があると回答された症例 (全数 (先天性、二次性) で記載) が、塩分制限 : 34 例 (32/49 = 65%、2/4=50%)、サイアザイド系利尿薬 : 122 例 (110/120=92%、12/17=71%)、DDAVP : 15 例 (8/32 = 33%、7/10=70%)、NSAIDs : 32 例 (20/30 = 67%、3/4=75%)、抗アルドステロン薬 (スピロノラクトン) : 15 例 (7/14 = 50%、1 例のみ) であった。本結果と文献から、腎性尿崩症治療の薬剤と投与量を示した。

#### 5. 母体への ARB 投与による腎性尿崩症の病態生理 : 先天性腎性尿崩症との相違 (五十嵐)

ARB fetopathy による腎性尿崩症の病態生理を明らかにするために、ベースラインおよび水制限試験・バソプレッシン負荷試験時の血清・尿電解質の解析を行い、バソプレッシン V2 受容体 (V2R) の遺伝子異常による先天性腎性尿崩症症例と比較した。ARB fetopathy 症例では、ベースラインの血清 Na は 134 mEq/L で、FENa は 1.59% で、血漿浸透圧は水制限試験後も 286 mOsm/kg であり、あまり上昇がみられなかった。これらの所見から塩類喪失傾向と思われた。一方、先天

性腎性尿崩症症例では発症時の血清 Na 160 mEq/L、FENa 0.33%、血漿浸透圧 321 mOsm/kg であった。

ARB fetopathy では腎乳頭の形成が障害されているために髄質における Na の再吸収が障害されていることが腎性尿崩症発症の本態である。

#### E. 考察

##### 1. 遺伝子異常

今回の検討で見いだされたミスセンス変異 R113W は膜貫通部位の変異である。この変異はアンケート調査では報告はなかったが、すでに Bichet らにより報告されている (J Clin Invest 92: 1262, 1993)。一方、G12E の変異はアンケート調査で報告されており、また Wenkert らにより報告されている変異である (Hum Mol Genet 3:1429, 1994)。この症例のように、AVPR2 遺伝子上に 2 つの機能喪失をきたす既知のミスセンス変異が存在するのは極めて希で、病気の重症度にどのような影響を与えているのか興味深い。

今回見いだされた AQP2 遺伝子変異 A130V は報告もなされていない。機能解析は必要と思われるが、新規変異と思われる。AQP2 遺伝子異常の頻度は少ないが AVPR2 遺伝子異常が認められない症例には検索する必要がある。

##### 2. 合併症とその予防

慢性的な多尿は、水腎症、水尿管、巨大膀胱などの腎尿路の拡張の原因

となる。この腎尿路系の拡張に伴い、尿路破裂、尿路感染症、腹痛、膀胱機能障害、腎機能障害、慢性腎不全などが生じうる。この合併症発生を予防するために超音波、MR 尿路造影、膀胱造影、膀胱機能検査などで腎尿路系の拡張を評価することが必要である。この評価方法として本指針では侵襲が少なく行える超音波検査を採用した。1年ごとに超音波検査を行い、尿路拡張と膀胱内残尿の評価を行う。

長期にわたる、気づかれない、あるいは繰り返す高ナトリウム血症はけいれんや不可逆的な脳障害、発達障害、知的障害の原因となる。精神発達評価は1年ごとに行うことが必要である。また、頭部 CT による頭蓋内石灰化を認める例では適切な水分摂取が行えていない可能性があるため、その評価のために1度は頭部 CT を行うことが望ましいと考えられる。神経系の発達の評価のために高 Na 血症や意識障害、痙攣を認めた症定例では頭部 MR が必要である。

### 3. 部分型（軽症）腎性尿崩症

腎性尿崩症は、①大量の低張尿（成人で3L/日以上、小児では3L/m<sup>2</sup>/日以上）、②高浸透圧血症・高 Na 血症、③血漿 AVP 高値などから診断がつくこともあるが、確定診断には水制限試験、デスマプレシン負荷試験が必要である。部分型腎性尿崩症では完全型と比較すると症状が軽く、小児期後期に診断される傾向がある。部分型の場合、低身長や発達遅延は見られないとの

記載も見られるが (Gene review)、報告例には低身長や知的発達障害を有する症例も存在する。この事実は、部分型＝軽症と判断するのではなく、完全型と同様に早期発見・早期治療が重要であることを示唆する。

このため今回部分型（軽症）腎性尿崩症の診断基準を作成した。周知することにより、早期診断・治療介入が可能となり、高浸透圧血症によると考えられる発達遅滞、脳石灰化や、多尿による行動異常、学習障害、腎合併症を予防し、患者の QOL を改善させることが期待される。

### 4. 腎性尿崩症の治療

サイアザイド系利尿薬の作用機序は、遠位尿細管において Na<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>の再吸収が阻害され、体液量の減少が近位尿細管における Na<sup>+</sup>、水の再吸収を亢進させ尿量が減少する。今回の検討では先天性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。二次性の患者においても、55%の症例でサイアザイド系利尿薬が使用されており、有効性は先天性の患者と比較すると低いものの、71%で有効であった。サイアザイド系利尿薬は、ヒドロクロロサイアザイド Hydrochlorothiazide (HCTZ)(成人用量 25-200mg/day)、トリクロルメチアジド Trichlormethiazide (成人用量 2-8mg/day) が中心で、HCTZ (1-5mg/kg/day) を使用していることが多く、いずれも常用量からやや多めが必要となることが多い。その有効性



は、成人症例ではあるが HCTZ(5mg/kg/day, 200mg/day)単独で尿量を 70-75%程度まで減量できている。

また、乳幼児で本人の意思によらない経鼻胃チューブなどでの水分投与を行なっている場合、いずれの薬剤も少量から開始することで水中毒などの合併症を予防することができる。

DDAVP 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、先天性で 8/32 = 33%、二次性で 7/10 = 70% 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部分型腎性尿崩症が存在しており、DDAVP が有効である症例も存在する。部分型腎性尿崩症の場合は、通常量(乳児 0.5-1.0 µg/回、幼児 1-2.5 µg/回、学童以上 2.5-5.0 µg/回)は無効であっても高容量(自験例では 10 µg)では有効の症例もあり、DDAVP も試みる必要がある。

5. 母体への ARB 投与による腎性尿崩症の病態生理：先天性腎性尿崩症との相違

ARB fetopathy による腎性尿崩症の特徴として、塩類喪失が特筆すべき所見である。V2R 異常による先天性腎性尿崩症の病態は集合管からの自由水喪失であり、血清 Na は高値となり、容易に高浸透圧血症を呈する。一方、ARB fetopathy においては腎乳頭の形成が不十分なため、ヘンレの細い上行脚および太い上行脚における Na の

再吸収が障害されることが病態の中心である。このために髄質の高浸透圧環境が形成されず、集合管における自由水の再吸収が障害されて腎性尿崩症を呈する。したがって ARB fetopathy による腎性尿崩症症例においては自由水のみならず塩類の喪失が特徴である。ベースラインの FENa は高値であり、水制限試験を行っても血漿浸透圧はあまり上昇しない。実際、患者は塩分を多く含む食事を好み、感染症罹患時に経口摂取が低下すると低 Na 血症を呈する。また、この病態のためにサイアザイドや抗利尿ホルモンといった薬剤に対する反応性も乏しい。

ARB fetopathy の腎尿細管における病態生理は V2R 異常による先天性腎性尿崩症とは異なることを把握し、治療およびフォローを行う必要がある。

## F. 結論

1. AVPR2 遺伝子の解析の結果、1例に G12E、R113W の2つのミスセンス変異を見いだした。また、1例に AQP2 遺伝子が A130V に変異したミスセンス変異をホモ接合体で認めた。部分型腎性尿崩症に新規遺伝子変異 p.Phe178Leu を同定した。

2. 長期合併症予防のために、腎性尿崩症の合併症予防のための指針を作成し、水分摂取困難による急激な脱水に対処する患者カードを作成した。

3. 部分型腎性尿崩症の報告例(アンケートでは6例)から多飲、多尿といった特徴的症状を示しながら、水制限

試験、デスマプレシン負荷試験のいずれかの検査で尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以上となる症例でも、血漿 AVP 値が基準値～高値を示す場合、部分型と診断できた。それをもとに診断指針を策定した。

なし。

3. その他  
なし

4. 腎性尿崩症の薬物療法としてはサイアザイド系利尿薬、NSAIDs、抗アルドステロン薬、DDAVP が用いられている。サイアザイド系利尿薬の効果が高い。本結果と文献から、腎性尿崩症の治療の薬剤と投与量を示した。

5. ARB fetopathy では腎乳頭の形成が障害されているために髄質における Na の再吸収が障害されていることが腎性尿崩症発症の本態である。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 宮原史子、長石純一、林篤、藤本正伸、宮原直樹、西村玲、花田卓也、村上潤、岡田晋一、花木啓一、神崎晋：心因性多飲として経過観察され、両側水腎症と巨大膀胱を呈した部分型腎性尿崩症、小児科、53:119-123、2012

## 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

表 1. 腎性尿崩症の合併症予防のための指針

合併症	フォローアップ
成長発達障害	身長・体重測定 6ヶ月毎
腎泌尿器合併症 (水腎症, 膀胱尿管逆流, 腎不全)	<p>血圧 6ヶ月毎</p> <p>超音波検査 (尿路拡張, 残尿評価) 1年毎</p> <p>膀胱機能検査 尿路の拡張が進行する場合は, 泌尿器科と相談し, 膀胱機能検査を評価する。残尿, 水腎水尿管, 膀胱尿管逆流がある場合は特に勧められる。</p>
神経系・精神発達遅滞	<p>精神発達評価 1年毎</p> <p>頭部 CT 検査 頭蓋内石灰化の検索 (適切な水分摂取が出来ない乳児期に生じることが多いので, 1から2歳までに1回撮影する。)</p> <p>頭部 MR 検査 1から2歳までに1回撮影する。 脱水症による高 Na 血症, それに伴う意識障害, 痙攣を認めた時</p>

表 2. 報告例より作成した軽症（部分型）腎性尿崩症の診断指針

	バソプレシン投与前 尿浸透圧 (mOsm/kg)	バソプレシン投与後 尿浸透圧 (mOsm/kg)	バソプレシン投与前 血漿 AVP (pg/ml)
正常	(500) ~800 以上*1	800 以上*2 反応 (-)	血清浸透圧によるが、 <12
完全型腎性尿崩症	300 未満	300 未満 反応 (-)	正常~高値
部分型腎性尿崩症	100~800	300~600 反応 (-) ~ (+)	正常~高値

注 1. 3歳未満では、健常人においても尿濃縮力が弱いため、3歳未満での判定には注意を要する。

注 2. 上記の表において軽症腎性尿崩症が疑われる場合には、可能な限り抗利尿ホルモン V2 受容体およびアクアポリン-2 の遺伝子解析を行い、診断確定することが望ましい。

\*1 小児疾患の診断治療規準には 500~800 以上、別の文献では 600~800 台。

\*2 Gene review には 807 以上。



図1：腎性尿崩症全症例 173 例(先天性 137 例、二次性 31 例)の治療

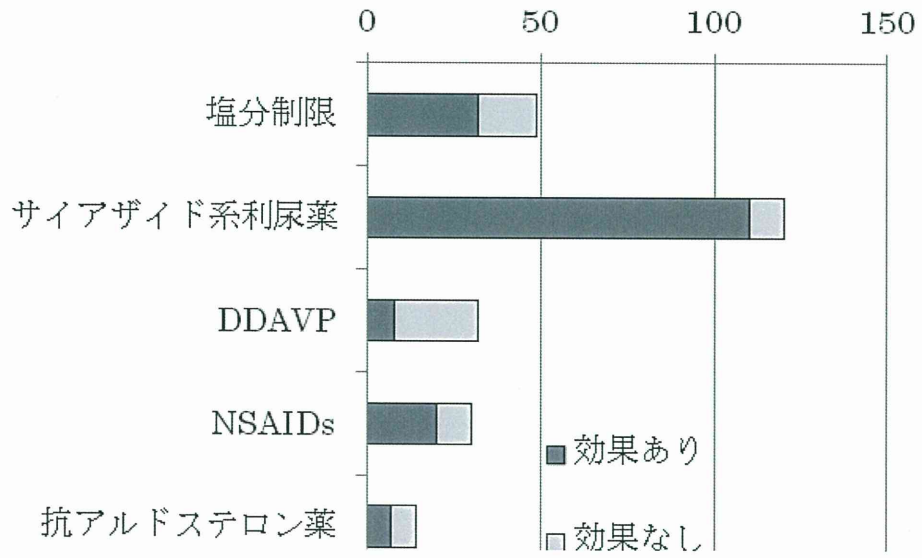


表3 腎性尿崩症治療の薬剤と投与量

先天性腎性尿崩症	
	<b>1 日量</b>
ナトリウム制限	Na 1mEq/kg/day(NaCl 0.058g/kg/day)未満, もしくは Na 300-500mg/day(NaCl 0.76-1.3g/day)未満
サイアザイド系利尿薬	ヒドロクロロサイアザイド(成人用量 25-200mg/day, 1-5mg/kg/day)、もしくは、 トリクロルメチアジド(成人用量 2-8mg/day)
カリウム保持性利尿薬	スピロラクトン 1-4mg/kg/day
NSAIDs	インドメタシン 1-2.5mg/kg/day, メフェナム酸 6-20mg/kg/day 選択的 COX-2 阻害薬は Celecoxib 250mg/m <sup>2</sup> /day、 Meloxicam(成人量 10mg/day)
DDAVP	経鼻 0.5-20.0μg/day
カリウム徐放性剤	必要に応じて使用
二次性腎性尿崩症	
原疾患鑑別、原因検索	原疾患の治療、原因薬剤の検索と中止
ナトリウム制限	先天性腎性尿崩症に準ずる
サイアザイド系利尿薬	先天性腎性尿崩症に準ずる
カリウム保持性利尿薬	先天性腎性尿崩症に準ずる
DDAVP	先天性腎性尿崩症に準ずる

## 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

本邦の腎性尿崩症患者における抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子および  
アクアポリン 2 遺伝子解析：平成 23 年度の検討

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

明かな症状を呈する腎性尿崩症(NDI)患者 3 名に対し、その原因遺伝子である抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子 (*AVPR2*) およびアクアポリン 2 (*AQP2*) 遺伝子解析を行った。1 例に、*AVPR2* 遺伝子に G12E と R113W の 2 種類のミスセンス変異が同定され、1 例に、水チャンネルである *AQP2* 遺伝子に A130V のミスセンス変異をヘテロ接合体で認めた。残りの 1 例には *AVPR2* 遺伝子や *AQP2* 遺伝子の変異は見いだせなかった。

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、前年度に引き続き、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。直接シーケンシング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。*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* について遺伝子検索を行った。

C. 研究結果

平成 23 年度に腎性尿崩症の遺伝子検索の依頼は 3 例あった。発端者はすべて男児であった。*AVPR2* 遺伝子の解析の

結果、1 例に G12E、R113W の 2 つのミスセンス変異を見いだした(図 1)。また、1 例に *AQP2* 遺伝子が A130V に変異したミスセンス変異をホモ接合体で認めた。

残りの 1 例には、これらの遺伝子に変異は見いだされなかった。

D. 考察

腎性尿崩症の約 90%は X 連鎖性劣性の遺伝形式を示す抗利尿ホルモン V2 受容体 (*AVPR2*) の異常に起因すると報告されている。残りが水チャンネルである *AQP2* の異常で常染色体性遺伝をしめす。

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、43 例 (69.4%) に *AQP2* 遺伝子の異常が見出され、一方、5 例 (8.1%) に *AQP2* 遺伝子の異常が見いだされていた。

膜 7 回貫通型受容体である *AVPR2* 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。今回の検討で見いだされた膜貫通部位の変異は、ミスセンス変異 R113W の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る (J Clin Invest 92: 1262,1993)。一方、G12E の変異はアンケート調査で報告されており、また Wenkert らにより報告されている変異である (Hum Mol Genet 3:1429,1994)。この症例のように、AVPR2 遺伝子上に2つの機能喪失をきたす既知のミスセンス変異が存在するのは極めて希で、病気の重症度にどのような影響を与えているのか興味深い。

今回検索を行った例も含め、わが国の AVPR2 遺伝子異常は、ミスセンス変異が多く、その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 AVPR2 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との関連性の検討が必要と思われる。

今回見いだされた AQP2 遺伝子変異 A130V はアンケート調査では認められず、報告もなされていない。AQP2 遺伝子異常の頻度は少ないと考えられるが AVPR2 遺伝子異常が認められない症例には検索する必要がある。

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はないのではないかと推測できる。

## E. 結論

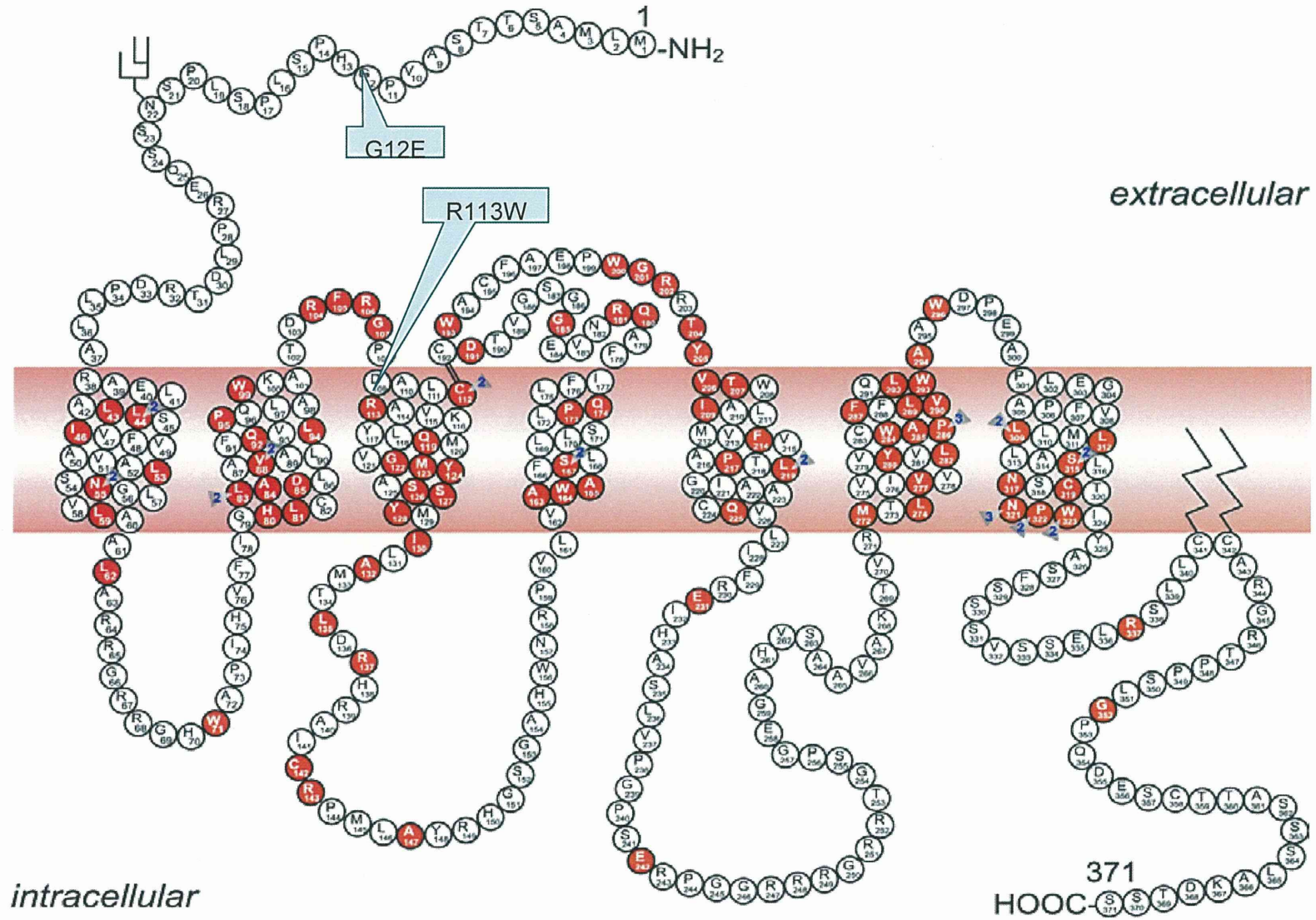
今年度に当科で遺伝子検索を施行した腎性尿崩症は3例で、1例に AVPR2 遺伝子の異常が見出され、水チャンネルである AQP2 遺伝子の異常が1例に見いだされた。

F. 健康危険情報  
なし。

G. 研究発表  
1. 論文発表  
なし。

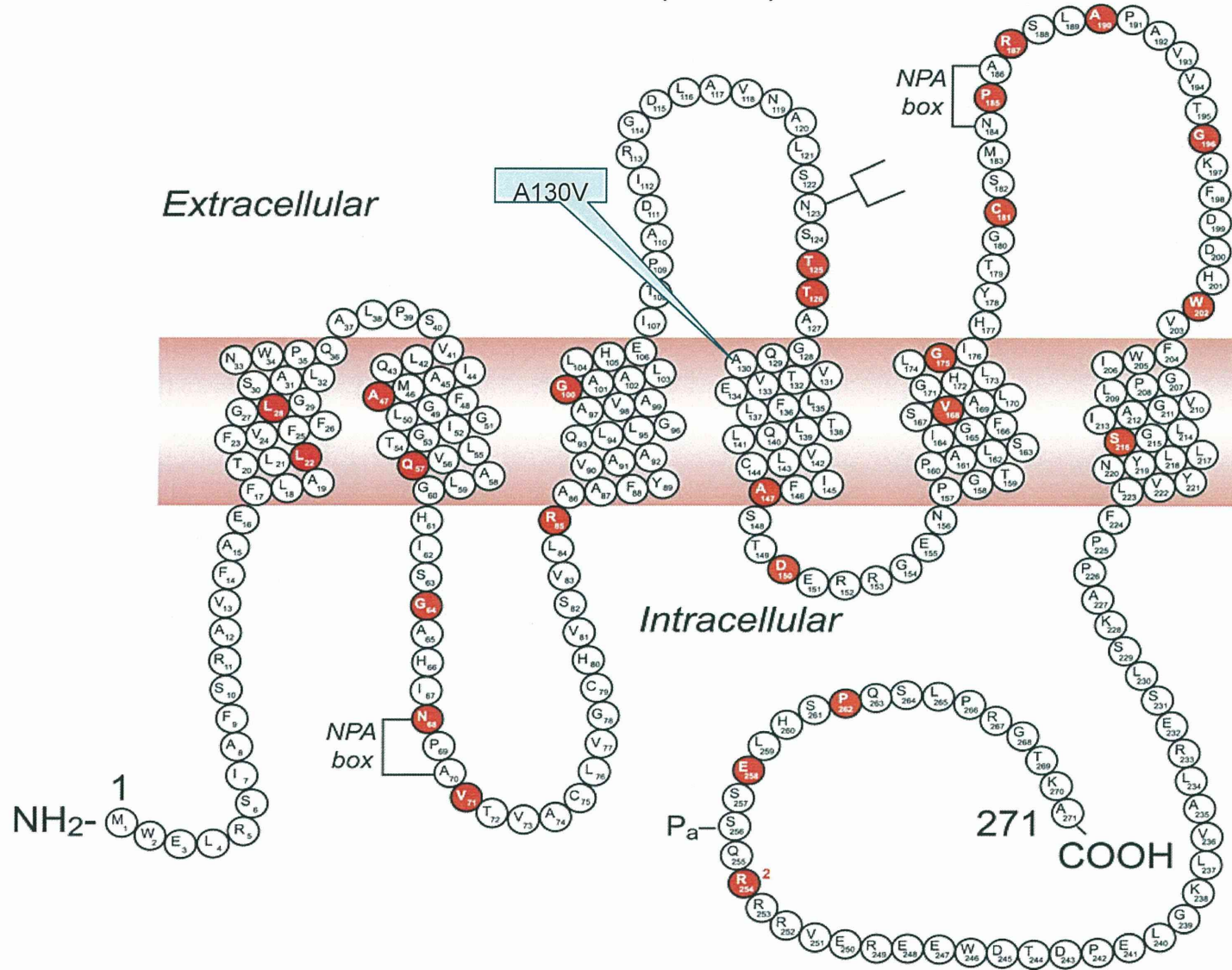
H. 知的財産権の出願・登録情報  
1. 特許取得  
なし。  
2. 実用新案登録  
なし。  
3. その他  
なし。

図1: 抗利尿ホルモンV2受容体(V2R)遺伝子の異常



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

図2: アクアポリン-2(AQP2)遺伝子の異常



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

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

新規の V2R 遺伝子変異による部分型腎性尿崩症男児例

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 教授

研究協力者 森本 哲司 駿河台日本大学病院小児科 助教

#### 研究要旨

生後 7 カ月時に頻回の嘔吐を契機に診断された腎性尿崩症男児を報告する。入院後に水制限試験およびピトレスシン負荷試験を行った。試験開始時血漿 ADH は 128 pg/ml と著増しており、6 時間の水制限で最大尿浸透圧は 200mOsm/kg までしか上昇せず、ピトレスシン負荷後の最大尿浸透圧が 335mOsm/kg だったことから、部分型腎性尿崩症と診断した。その後、両親の許諾を得て患児の V2 受容体の遺伝子解析を行い、新規の遺伝子変異 c. 534C>G, p. Phe178Leu を同定した。機能解析は行っていないが、178 番目のアミノ酸 (F: フェニルアラニン) は種を越えて保存されており、さらに母親がヘテロ接合体であったことも考え合わせ、この変異により腎性尿崩症を発症していると最終診断した。新規変異による患者臨床情報は重要であると思われたので、ここに報告する。

#### 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。今回、新規の V2R 遺伝子変異による腎性尿崩症男児例を経験したので、その臨床経過と遺伝子解析結果を報告する。

#### 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、同意の得られた母親の遺伝子解析を施行した。これらの解析の結果、新規の p. Phe178Leu 遺伝子変異を同定した。また、母親はヘテロ接合であること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 : 7 カ月男児

家族歴 : 特記すべきことなし。