

既往歴：妊娠 40 週、自然分娩で出生。  
生下時体重は 3604g。

現病歴：生後 2 ヶ月頃から吐乳を認め、  
体重増加率の低下もあったが、経過観  
察されていた。しかし、生後 7 ヶ月頃  
から哺乳の度に嘔吐がみられるよう  
なったため、平成 22 年 5 月末に近医  
を受診した。受診時に、眼球陥凹や皮  
膚緊張の低下を認め、さらに高ナトリ  
ウム血症（血清 Na 157mEq/L）を呈し  
ていたため、高張性脱水症の診断で前  
医に紹介入院となった。前医で、高張  
性脱水症に対する輸液療法が開始さ  
れたものの、著しい多尿・低張尿・コ  
ントロールが困難な高ナトリウム血  
症が持続したため、精査加療目的に平  
成 22 年 6 月上旬に当科紹介入院とな  
った。

当科入院時現症：身長 64.6cm(-1.9SD)、  
体重 6695g(-1.6SD)と発育不良を認め  
た。前医で輸液療法が継続されていた  
こともあり、理学的には脱水症を示唆  
する所見は無かった。尿崩症の鑑別診  
断目的に、水制限試験とピトレスシン  
負荷試験を施行した。その結果、6 時  
間の水制限で尿浸透圧は 200mOsm/kg  
までにしか上昇せず、ピトレスシン負  
荷後の最大尿浸透圧は 335mOsm/kg だ  
った。また、試験開始時の血漿 ADH が  
128pg/ml と著増していたことから、最  
終的に部分型腎性尿崩症と診断した。

入院後、頻回の嘔吐と高ナトリウム  
血症のコントロールが非常に困難で  
あった。後者については、サイアザイ  
ド系利尿薬を導入後、徐々に軽快した。  
しかし、高ナトリウム血症が消失後も

嘔吐が遷延するため、消化器系の精査  
を行い、胃食道逆流症の存在が判明し  
た。そこで、ED チューブを導入し、以  
後嘔吐の頻度は大幅に軽減した。最終  
的に体重 8kg の患児に対して、フルイ  
トラン 2mg/day の内服とミルクと白湯  
を併せて 1300 から 1400ml/day の投与  
を行うことで、血清ナトリウムは  
145mEq/L 以下で保てるようになり、生  
後 9 か月時に退院した。現在、2 歳 3  
か月となったが、図 1 に示したように、  
身長 86.6cm (-0.1SD)、体重 12,765g  
(+0.5SD)まで catch up した。投薬内  
容は、フルイトラン 6mg/day で、食事  
は離乳食 3 食とミルク及び経腸栄養剤  
などに加え、経口水分量 2L/day 程度  
で、高ナトリウム血症を起こすことな  
く、外来通院を続けている。ただ、会  
話は現時点で二語文程度であり、発達  
の遅れがみられている。

遺伝子解析：患児および同意の得られ  
た母親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。

#### D. 研究結果

V2R 遺伝子の解析の結果(図 2)、発  
端者に 178 番目のアミノ酸 F(TTC)→  
L(TTG)の点変異を認めた。この変異は、  
新規の遺伝子変異だったが図 3 に示し  
た如く、異なる種の間で保存されてお  
り V2R のアミノ酸配列上、極めて重要  
であると考えられた。また、母親の解

析結果は同変異のヘテロ接合であり、保因者と診断した。

#### E. 考察

今回、ピトレスシン負荷試験の結果から部分型腎性尿崩症と診断した一男児例を報告した。しかしながら、逆流性食道炎の合併による嘔吐が頻回だったこともあり、高ナトリウム血症の是正は非常に困難だった。臨床的には、既報の如くサイアザイド系利尿薬が効果的で、本薬剤導入後明らかに高ナトリウム血症のコントロールが容易になった。また、胃食道逆流症による頻回の嘔吐については、ED チューブの併用が著効を示し、大幅に嘔吐回数が減少した。V2R の遺伝子解析の結果、新規の遺伝子変異 (p. Phe178Leu) を同定することができた。蛋白レベルでの機能解析実験を行っていないが、図 3 に示したように 178 番目のアミノ酸フェニルアラニンは種を越えて保存されており、さらに母親が同変異のヘテロ接合だったことも考え合わせ、本患児の責任遺伝子変異であると断定した。2 歳 3 カ月現在、患児には発達の遅れがみられている。もう少し早期に腎性尿崩症の診断が下され、治療が開始されていれば回避できた可能性があるため、悔やまれる。

#### F. 結論

V2R 遺伝子の新規遺伝子変異 (p. Phe178Leu) による部分型腎性尿崩症 7 カ月男児例を報告した。生後 2 カ月ころから吐乳や体重増加率の低下

を認めていたが、診断確定までに時間を要したこともあり、2 歳 3 カ月の現時点で発育発達の遅れを認めている。原因は、診断時までの高ナトリウム血症と脱水による中枢神経障害と推察される。我々小児科医は、体重増加不良の患児を診察する際には、腎性尿崩症も鑑別疾患の一つとして想起すべきであることを改めて思い知らされた。

#### G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

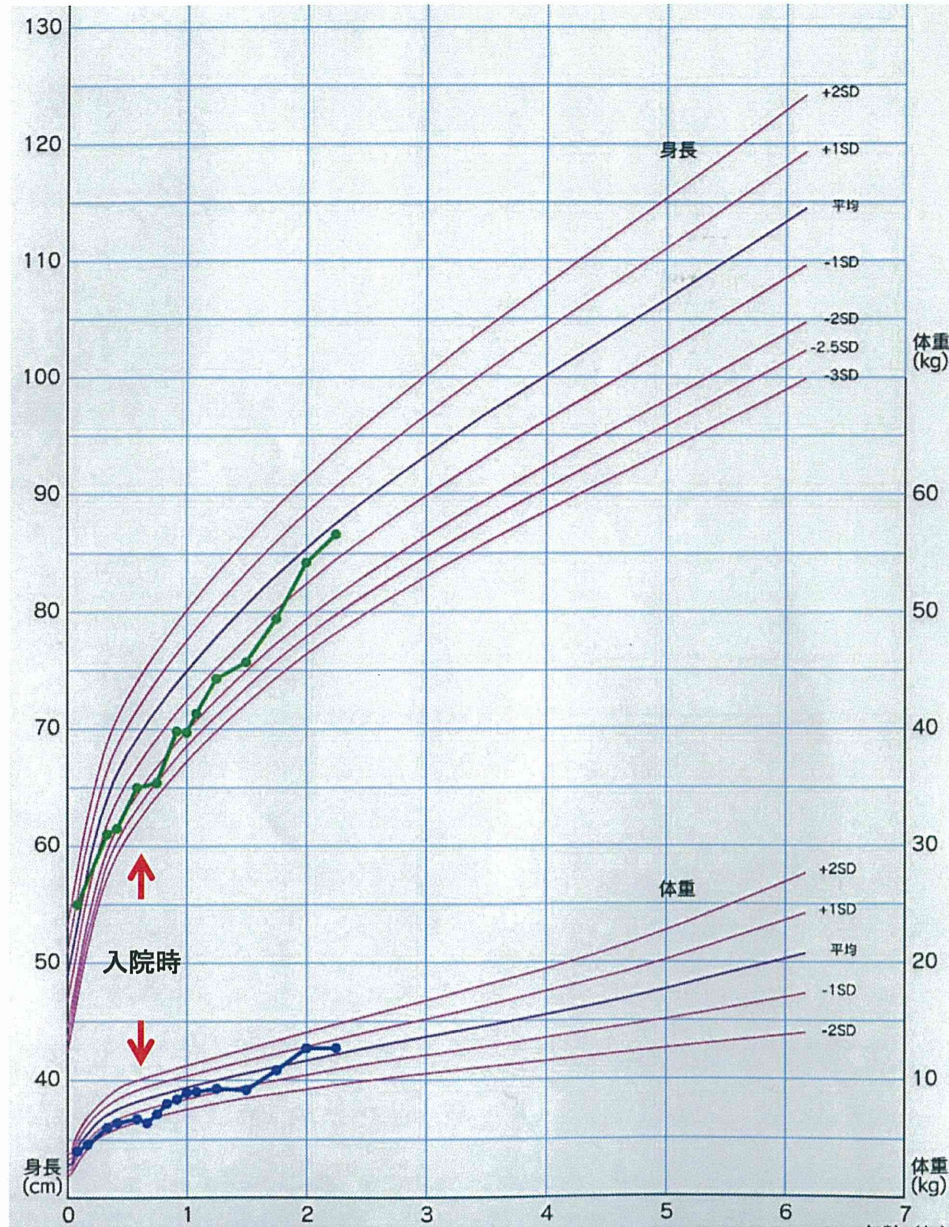


図1. 患児の成長曲線

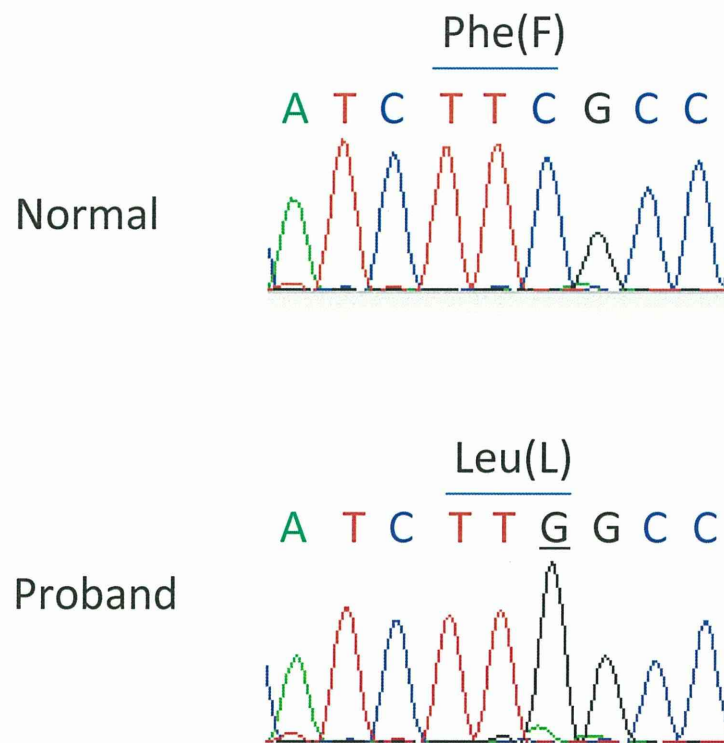


図2. 発端者におけるAVPR2の遺伝子解析結果

図3. 種によるAVPR2 蛋白(赤字が178番目のアミノ酸)

Homo sapiens	lvawafslllslpqlfifaqrnveggsgv
Macaca mulatta	lvawafslllslpqlfifaqrnvggsgv
Callithrix jacchus	lvawafslllslpqlfifaqrdvngsgv
Papio anubis	lvawafslllslpqlfifaqrnveggsgv
Bos taurus	llawafslflslpqlfifaqrdvdgssvl
Canis lupus familiaris	lvawafslilslpqlfifaqrdvngsgv
Rattus norvegicus	lvawafslllslpqlfifaqrdvngsgv
Mus musculus	lvawafslifslpqlfifaqrdvngsgv



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

腎性尿崩症の合併症予防のための指針

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	河場康郎	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

腎性尿崩症の合併症予防のための指針を作成した。また腎性尿崩症患者が適切に水分摂取を行うことの助けになるために、患者カードを作成した。

指針では、成長発達障害の予防、腎泌尿器系合併症の予防、神経系・精神発達遅滞の予防からなり、それぞれにおいてフォローアップ項目と施行間隔を示した。

患者カードは携帯し緊急時に提示することにより、病名と水分摂取を必要であることを速やかに伝えることを目的とする。

以上を今後速やかに、医療従事者と腎性尿崩症患者とに周知必要がある。

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。

B. 研究目的

腎性尿崩症において生涯にわたるQOL低下を招く合併症の発症を予防するためのフォローアップ指針を作成する。また腎性尿崩症患者において致命的になり得る水分摂取困難を防止するために患者が携帯する患者カードを作成する。

C. 研究方法

先に行ったアンケート調査で報告の多かった成長発達障害、腎尿路系合併症、

精神発達遅滞について、PubMed、医学中央雑誌から文献を検索した。また多尿により生じる水腎症、水尿管症、膀胱尿管逆流の管理については、「二分脊椎症に伴う下部尿路機能障害の診療ガイドライン」（日排尿会誌16：260-269、2005）を参考にした。

D. 研究結果

先に行った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. 腎性尿崩症の合併症予防のための指針

### a) 成長発達障害の予防

先に行ったアンケート調査結果では173例中59例(34.1%)に成長発達障害を認めた。乳児期早期は脱水症による体重増加不良が多く、幼児期以降は低身長を呈することが多かった。これら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。

### b) 腎泌尿器系合併症の予防

アンケート調査では、173例中94例(54.3%)に腎泌尿器系の合併症(水腎・水尿管症、膀胱尿管逆流)を認め腎不全に至ったものが11/173(6.4%)存在した。これらは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るものである。この泌尿器系合併症は腎性尿崩症の約半数に生じる頻度の高い合併症であるが、これまで注目されてこなかった。しかしながらこの合併症により腎不全に至る症例も認められるため、本指針では腎泌尿器系合併症の早期診断のために1年ごとに超音波検査を行い尿路拡張、残尿評価を行うこととした。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。血圧測定は、腎機能低下の早期診断のために6ヶ月毎に行う。

### c) 神経系・精神発達遅滞の予防

精神発達遅滞はアンケート調査では27/173(15.6%)にみられた。これらの合併症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ため、それらを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。

頭部CTで頭蓋内石灰化を認める例で

精神発達遅滞を有する報告があるため、1度は頭部CTの確認が必要である。

脱水症による高Na血症やそれに伴う意識障害、痙攣を認めた症例では頭部MRI検査での評価が必要である。

## 2. 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した。本症患者は水分摂取を行わないと生命に危険が及ぶが、そのことを必ずしも伝えられないこともあるため患者カードを提示することで適切に水分管理が行われることの助けとする。

## E. 考察

成長発達障害は脱水症による二次的障害による。特に乳児期は口渇を訴えることができないので潜在的な脱水状態になることがある。このような場合には成長発達障害が前面に現れることがあるので、これらの早期の発見のためには6ヶ月ごとの身長・体重測定が必要と考えた。

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。超音波検査を行い尿路の拡張が進行する際には泌尿器科での膀胱機能検査を行うことを検討する。膀胱機能の悪化は腎機能障害を引き起こす可能性があるためその評価が必要である。

また指針にはあげていないが、日常生活での注意点として、腹部の外的損傷に

よる尿路の破裂が生じうることを指導すべきである。ボールによる腹部打撲、自転車での事故から尿路破裂の報告例もある。尿量が8~10L/日と多く、尿路拡張と多尿の場合には特に腹部への外的損傷については十分注意が必要である。

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血漿や意識障害、痙攣を認めた症定例では頭部MRが必要である。

#### F. 結論

腎性尿崩症の合併症予防のための指針を作成した。また腎性尿崩症患者が適切に水分摂取を行うことの助けになるために、患者カードを作成した。

#### 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

##### 2. 学会発表

- 1) 岡田晋一、河場康郎、北本晃一、花田卓也：本邦における腎性尿崩症の疫学調査報告。第54回日本腎臓学会、横浜市、2011年6月15日-6月17日
- 2) 岡田晋一：本邦における腎性尿崩症の疫学調査報告、腎性尿崩症友の会総会、東京都、2011年6月25日
- 3) 岡田晋一、藤本正伸、西村 玲、宮原直樹、河場康郎、花田卓也、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎晋：我が国の腎性尿崩症の実態：難治実感克服研究事業アンケート調査の解析、第114回日本小児科学会総会、東京都、2011年8月12日-8月14日

#### 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. 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>

### 腎性尿崩症患者カード(表)

ふりがな 氏名 :
性別 : 男・女
生年月日 : 西暦 年 月 日 大昭平 年 正和成
発症時年齢 : 歳 月

このカードには腎性尿崩症にかかってからの症状、治療内容、合併症の有無など重要な医学的記録が記載されております。

本疾患に関して、様々な状況下で「脱水」は、生命予後、神経予後に重大な影響を及ぼす事が知られております。必要なときに医療機関にご提示ください。

医療機関名(住所・電話番号・診療科)、主治医など

## 腎性尿崩症患者カード(裏)

臨床症状:
投与したことがある治療薬: DDAVP(デスマプレシン)・サイアザイド系利尿薬・ プロスタグランジン合成阻害薬・非ステロイド性消炎鎮痛薬・ 抗アルドステロン薬 その他 ( )
現在投与中の治療薬(薬品名、投与量、投与方法)
記載日      年 月 日
特記事項

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

### 部分型（軽症）腎性尿崩症の診断指針

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

研究協力者 西村 玲 鳥取大学医学部周産期・小児医学分野 医員

#### 研究要旨

アンケート調査により集積された腎性尿崩症患者と論文の症例報告から、腎性尿崩症の診断方法について解析を行い、診断指針、特に軽症腎性尿崩症、を作成した。

1. 部分型腎性尿崩症では水制限後の尿浸透圧は 100～700 mOsm/kg 台と幅があり、正常域とオーバーラップする症例も見られた
2. デスマ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。
3. ①多飲、多尿といった特徴的の症状を示しながら、②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、③血漿 AVP 値が基準値～高値を示す場合、部分型と診断できる。
4. 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 Ser333del、Tyr128Ser、Ala37Pro 変異も部分型を呈する可能性がある。

#### 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・膀胱尿管逆流及び腎機能低下（腎不全）などを介して障害にわたる 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。

これまでのアンケート結果、症例報告を元に、腎性尿崩症の診断指針を作成することを目的とした。特に、明確な基準が存在しない部分型、あるいは軽症尿崩症について検討した。

#### B. 研究目的

腎性尿崩症は、新生児期の不明熱・

瘻攣（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・膀胱尿管逆流及び腎機能低下（腎不全）などをきたし、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。

これまでに行ったアンケート結果、集め得た症例報告を元に、腎性尿崩症の診断指針を作成した。特に、明確な基準が存在しない部分型、あるいは軽症尿崩症について検討を行った。

### C. 研究方法

日本小児内分泌学会会員，日本内分泌学会会員，日本小児腎臓病専門医，日本腎臓学会会員，日本小児泌尿器科学会会員，日本泌尿器科学会会員，日本神経学会会員に対して行ったアンケート調査票に記入されていた症状と診断方法、検査結果について検討した。また国内外の腎性尿崩症の症例報告のデータと合わせ診断指針を作成した。

### D. 研究結果

本研究のアンケート結果で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最も多かった（50/122 例）。

健常人では、水制限により尿浸透圧が（500～）800 mOsm/kg 以上になり、尿量が減少し、デスマプレシン負荷によ

る尿浸透圧の増加がみられない。腎性尿崩症の典型的な症例では、いずれの試験でも尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以上（または尿比重 1.010 以上）とならず、高 Ca 血症・低 K 血症・慢性腎炎・慢性腎盂腎炎・心因性多飲を除外できる場合に診断される。

一方、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 台と幅があり、正常域とオーバーラップする症例も見られた（表 1）。また、デスマ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。デスマ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。

アンケートは、負荷試験を行わず、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も 47/169 例あった。部分型（軽症型）腎性尿崩症でも、①多飲、多尿といった特徴的症状を示しながら、②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、③血漿 AVP 値が基準値～高値を示す場合、部分型と診断できた。逆にこれらの検査に反応を示したため心因性多飲と判断され、後に遺伝子診断にて V2 受容体の既知の変異が認められ部分型腎性尿崩症と診断された症例もあった。

遺伝子検索では、AVP の部分的な抵抗を示す *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 を、私どもは Ala37Pro 変異を見出した。

#### E. 考察

腎性尿崩症は、①大量の低張尿（成人で 3 L/日以上、小児では 3 L/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。尿崩症では水制限により尿浸透圧増加も尿量減少もみられず、血清浸透圧は徐々に増加する。体重が水制限前より 3%以上減少した時点、もしくは血清浸透圧が 300 mOsm/kg を上回った時点で、尿浸透圧が 300 mOsm/kg 以下であれば尿崩症と診断される。さらに中枢性尿崩症と腎性尿崩症とを鑑別するためにデスマプレシン負荷試験が必要である。ピトレシン<sup>®</sup>注射後の尿浸透圧が 300 mOsm/kg を上回らなかった場合、あるいは尿浸透圧が投与前に比べ2倍未満の上昇にとどまった場合に腎性尿崩症と診断する。中枢性尿崩症ではデスマプレシンに反応して尿浸透圧増加、尿量減少がみられる。アンケート結果では、腎性尿崩症の診断には水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用が最多であった。しかし、多飲・多尿が慢性的に存在すると腎髄質の高張性が損なわれるため、中

枢性尿崩症・心因性多飲でもデスマプレシンに反応しないことがあり、鑑別が難しくなる。デスマプレシン投与前に血漿 AVP を測定することにより鑑別が可能となる。先天性腎性尿崩症は新生児期早期に発症することも多いが、新生児期に水制限試験を行うこと自体に危険を伴うため、治療を優先すべきである。検査開始時より Na >150 mEq/L の場合には同時の尿浸透圧、AVP 値より診断できることがある。しかし前述の通り、現時点では商業ベースでの血漿 AVP 測定は行うことができなくなっており、対応が急がれる。先天性腎性尿崩症においては遺伝子検査も有用である。責任遺伝子である V2R および AQP2 遺伝子のサイズは小さく、遺伝子解析が困難ではないので、確定診断・女性保因者の同定に役立つ。また、3 歳以下では尿濃縮能が未熟であり判定が難しく、先天性腎性尿崩症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行うのも 1 つの方法と考えられた。

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。また、水制限試験で尿浸透圧が正常域まで上昇



することもあり、心因性多飲と診断されることがある。患者の精神的負担や予後を考慮すると、V2R および AQP2 の遺伝子解析を積極的に行い、確定診断をつけることが望ましい。部分型ではデスマプレシン負荷により反応がみられることがあるが、こういった症例では治療に DDAVP を用いることができる。

今回示した腎性尿崩症の診断基準を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。

## F. 結論

1. 部分型腎性尿崩症では水制限後の尿浸透圧は 100~700 mOsm/kg 台と幅があり、正常域とオーバーラップする症例も見られた
2. デスマ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。
3. ①多飲、多尿といった特徴的症状を示しながら、②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、③血漿 AVP 値が基準値~高値を示す場合、部分型と診断できる。
4. 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 Ser333del、Tyr128Ser、Ala37Pro 変異も部分型を呈する可能性がある。

## 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

### 2. 学会発表

- 1) 岡田晋一、藤本正伸、西村 玲、宮原直樹、河場康郎、花田卓也、鞆嶋有紀、長石純一、花木啓一、神崎晋：我が国の腎性尿崩症の実態：難治実感克服研究事業アンケート調査の解析、第 114 回日本小児科学会総会、東京都、2011 年 8 月 12 日-8 月 14 日

## 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 : 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。

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

腎性尿崩症の治療の手引き

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・小児医学分野	助教
研究協力者	藤本正伸	鳥取大学医学部周産期・小児医学分野	医員

研究要旨

アンケート調査により集積された腎性尿崩症患者について、その治療と有効性と検討した。

サイアザイド系利尿薬が、先天性、二次性を問わず多く使用されており高い有効性を示していた。抗利尿ホルモンであるDDAVPによる治療は二次性症例で有効率が高かったが、先天性症例でも有効なものもあり、治療選択の一つと考えられた。その他、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）、抗アルドステロン薬（スピロノラクトン）も、一定の効果を示していた。

それら結果をもとに、治療薬の選択や投与量の目安などを示した。

A. はじめに

先天性腎性尿崩症の治療は、治療の第一選択として、サイアザイド系利尿薬が選択されることが多い。また、単剤での尿量のコントロールが不十分なため、インドメタシンやCOX-2選択的阻害薬などの非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAID）が併用されることもある。また、サイアザイド系利尿薬の副作用として、低カリウム血症を生じることがあるため、カリウム徐放性剤やカリウム保持性抗アルドステロン薬を併用することがある。一方、抗利尿ホルモン（ADH）への腎での反応性の低下により発症するとされる本症では、合成AVPであるDDAVPは無効であると考えられてきたが、効果があるとされる報告も散見されるなど、サイアザイド系利尿薬を中心とした治療の支持療法が報告される。

B. 研究目的

腎性尿崩症への治療指針を作成するために、アンケート調査により集積された

腎性尿崩症患者へ施行された治療をまとめ、過去に報告された文献を考慮し、本症への有効な治療薬とその投与量を示す。

C. 研究方法

日本小児内分泌学会会員，日本内分泌学会会員，日本小児腎臓病専門医，日本腎臓学会会員，日本小児泌尿器科学会会員，日本泌尿器科学会会員，日本神経学会会員に対して行ったアンケート調査票に記入されていた治療法とその有効性を検討した。治療薬の投与量については、各文献での使用量を検討し、その投与量と効果について調査した。

D. 研究結果

腎性尿崩症の治療として、非薬物療法と薬物療法が存在し、非薬物療法としてナトリウム制限、蛋白制限があり、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が存在する。

前述の学会会員に対するアンケート調

査により報告された173例(先天性137例、二次性31例)の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、()内は先天性)。

非薬物療法として、ナトリウム制限: 53例(49例)、薬物療法としては、サイアザイド系利尿薬: 137例(120例), DDAVP: 42例(32例), NSAIDs: 34例(30例), 抗アルドステロン薬: 15例(14例)にそれぞれの薬剤が使用されていた。無治療・記載なしは12例であった。

各々の治療の有効性は、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(スピロラクトン): 15例(7/14=50%、1例のみ)であった(図)。

症例を先天性と二次性に分割し、それぞれの群における治療内容、治療効果の傾向を、以下に示す。

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おり、その有効性は先天性の症例で高かった。同様に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。DDAVP、NSAIDsは二次性の症例において有効例が多く、DDAVPについては、先天性の症例でも有効とされる症例が3割程度存在した。抗アルドステロン薬であるスピロラクトンは、先天性の症例で多く使用されていたが、その有効性は5割であった。

アンケート調査結果と文献とから腎性尿崩症治療の薬剤と投与量を示した(表)

## E. 考察

腎性尿崩症は、腎臓の集合尿細管細胞のAVPに対する反応低下により、尿濃縮力障害が惹起されて多尿を呈する疾患である。原因として、発症時期が小児期の症

例ではAVPR2遺伝子、AQP2遺伝子の異常を中心とした先天性、成人期の症例ではリチウムなどによる薬剤性が多くの割合を占める。

腎性尿崩症の治療の中心は、非薬物療法としてはナトリウム制限、薬物療法としてはサイアザイド系利尿薬が使用されてきた。

ナトリウム制限は、その摂取量をNa 1 mEq/kg/day (NaCl 0.058 g/kg/day)未満もしくはNa 300-500 mg/day (NaCl 0.76-1.3 g/day)未満で実施されることが多い。それによりサイアザイド系利尿薬の効果を最大限に高めることができるとされているが、日本人の日常生活での食塩摂取量を考慮すると、その維持継続は困難で有ることが予測される。そのため、継続可能な範囲での減塩が有効ではないかと考えられる。また、特殊な食事制限を必要としないとする報告も存在する。

また、以前は食事中の蛋白制限(2 g/kg/day)を実施することで、腎透過圧負荷を軽減し、尿量を減量させることが勧められたが、極度の蛋白制限は栄養不良を招くため、現在はナトリウムのみを制限することが望ましいとされている。

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 25-200 mg/day)、トリクロルメチアジド Trichlormethiazide (成人用量2-8 mg/day)が中心で、HCTZ (1-5 mg/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 (5 mg/kg/day, 200 mg/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。

特に女性において、サイアザイド系利尿薬の長期使用により、腎細胞癌や結腸癌のリスクが増加するとの報告があり、先天性症例の場合には注意が必要である。

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。その他の使用例では、4歳9カ月の男児に、DDAVP 20 µg/day経鼻投与単独では尿量の変化がなかったが、トリクロルメチアジド1.5 mg/dayとDDAVP 12mg/dayの併用によって、尿量が4 L/day→2-2.5 L/day (50-63%)への減量が可能であったとされている。

NSAIDsは、単独もしくはサイアザイド系利尿薬との併用で、腎性尿崩症の治療に用いられることがあるが、その作用機序はまだはっきりとしていない。報告によれば、プロスタグランジンは腎血流を維持し、遠位尿細管での直接的なナトリウム再吸収を抑制するとされている。NSAIDsは腎でのプロスタグランジンの産生を抑制するため、腎血流を減少させ、近位尿細管、遠位尿細管でのナトリウムの再吸収を促進するためと考えられている。使用されるNSAIDsは、non-selectiveなインドメタシンIndomethacinと、

selectiveなものとして選択的COX-2阻害薬が挙げられる。それぞれの使用量はインドメタシン1-2.5 mg/kg/day、選択的COX-2阻害薬はCelecoxib 250 mg/m<sup>2</sup>/day、Meloxicam (成人量10 mg/day)の使用が検討できる。Celecoxibの使用症例は、HCTZ 5 mg/kg/day + Amiloride 0.5 mg/kg/day併用に追加した場合、尿量が65.8%に減少したとの報告がある。また、サイアザイド系利尿薬とNSAIDsの併用は、4歳未満で効果が高いとされている。しかし、NSAIDsの副作用として食思不振、嘔気嘔吐、腹痛、潰瘍形成や消化管出血といった胃腸障害、好中球減少症、血小板減少や再生不良性貧血といった造血障害、糸球体濾過率の低下といった腎障害が懸念される。特に乳児については消化管出血をきたし輸血が必要になった症例も存在する。さらに、コキシブ系選択的COX-2阻害薬の中には、心血管疾患リスクが高いとされる薬剤の報告もあり、その長期使用については注意が必要である。

サイアザイド系利尿薬を使用する際、副作用として低カリウム血症が知られている。低カリウム血症は、それ単独でも尿濃縮力の低下を招き、腎性尿崩症の原因となる。そのため、症例によってはカリウム保持性利尿薬やカリウム徐放製剤を併用する場合がある。カリウム保持性利尿薬は、海外の文献ではAmilorideを0.3-0.5 mg/kg/dayで併用されているものが散見されるが、現在、国内では未承認薬であるため長期使用は困難である。そのため、日本ではトリアムテレンTriamterene (成人量90-200 mg/day)を使用することがあるが、その頻度は少なく、本研究においても1例のみであった。その作用機序は、Amilorideと同様に遠位尿細管や集合管上皮のNaチャンネル(ENaC)を阻害することで体液量の減少を引き起こし、ナトリウムの再吸収率を上げることで尿量が減少する。それ以外のカリウム保持性利尿薬は、抗アルドステロン薬としてスピロノラクトンSpironolactone

(成人量50-100 mg/day)を使用されることがある。本研究において、使用症例が少数であったが使用例においては、その半数が有効であった。スピロノラク톤は、アルドステロン受容体拮抗薬であり、遠位尿細管と集合管のアルドステロン依存性 $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ 交換部位においてアルドステロンに拮抗し、ナトリウム再吸収とカリウム排泄を抑制し、ナトリウム、水の排泄促進とカリウムの保持作用を示す。その結果、体液量の減少を引き起こし、近位尿細管におけるナトリウムの再吸収が増加するため、尿量が減少する。また、ラットにおける実験においては、スピロノラク톤単独で集合管におけるAQP2の分布を増加させ、尿量の減少を引き起こすとされている。

また、カリウム保持性利尿薬、カリウム徐放製剤の単独で低カリウム血症のコントロールが不十分な場合は、それらを併用する場合もある。

二次性腎性尿崩症の治療については、その原因疾患を突き止め、原因薬剤を除くことに尽きる。その原因として、利尿期の急性腎不全、閉塞後利尿、アミロイドーシス、サルコイドーシス、シェーグレン症候群、甲状腺機能亢進症、高カルシウム血症、低カリウム血症、リチウム、アムホテリシンB、ホスカルネット、コルヒチン、造影剤などが挙げられる。その中で多いものはリチウム製剤の使用である。リチウムを使用している患者の20-30%が多尿をきたしているとされる。治療薬としては、サイアザイド系利尿薬やアミロライドが有効とされており、必要に応じてナトリウム制限やDDAVP、NSAIDsを導入する。具体的な治療薬剤の使用量と、その有効性については自験例が無いためここでの言及は避ける。

腎性尿崩症患者では、渇中枢が正常である場合、口渇に応じて水分摂取をしていれば水中毒や脱水症にはならないが、嘔吐や下痢時、水分摂取の拒否がある時、意識障害時、発熱時など経口摂取不良時

の際には迅速な医療機関の受診、もしくは担当医への連絡が必要である。さらに、周術期管理や集学的治療の必要がある場合には、小児科医、内科医、腎臓専門医、麻酔科医、外科医、精神科医などが協力して診療に当たる必要がある。(リチウムを使用している場合は、その利用を中止すべきとされている。)

また、そのような場合は毎時間ごとに、血圧、尿量(必要があれば導尿カテーテルを用いて)、水分出納、中心静脈圧(必要があれば)を評価し、4時間ごとに血清ナトリウムと尿素窒素、尿中ナトリウムの評価を、12-24時間ごとに体重測定を実施する。血清浸透圧と尿浸透圧も生化学的評価を行う際にあわせて実施する。

全身状態が回復し、経口摂取に問題がない場合は、可能なかぎり早期から口渇に応じた水分摂取を行うことが重要である。それができない場合は、経鼻胃チューブや経静脈的な水分投与が必要になる。経静脈的な水分投与が必要で高ナトリウム性高張性脱水の場合は、その程度に応じて初期輸液を生理食塩水、乳酸加リンゲル液と5%ブドウ糖液を調整したもので実施する。その速度については、毎時間の尿量とドレーンなどからの廃液量などから算出し、血清ナトリウム濃度や水分出納を参考にその速度を加減する。例としては、小児において、軽症から中等症の脱水の場合には、5%グルコースを10-20 ml/kg/hの輸液速度である。また、著明な循環不全や意識障害を伴う重症の脱水の場合には、5%グルコースを3000 ml/m<sup>2</sup>/dayの速度で実施する。

高ナトリウム血症や水中毒による低Na血症の補正速度の調節は、脳浮腫、脳圧亢進、橋底部髄鞘崩壊症(central pontine myelinolysis ;CPM)に注意し実施しなければならないが、その詳細については成書にて確認が必要である。

## F. 結論

サイアザイド系利尿薬は、年齢や原因に