

かかわらず、使用例が多く治療効果も高いため、治療の第一選択となると考えられた。また、カリウム保持性利尿薬の使用は、サイアザイド利尿薬単独での効果が乏しい場合は併用が可能である。塩分制限では、幼少期を除き、厳密なナトリウム制限は難しいことが予測されるが、特別な薬剤の使用なく実施でき、その他治療薬との併用が検討できる。NSAIDsは、サイアザイド系等との併用での有効性の報告があるが、長期内服での安全性は確保されておらず注意が必要である。DDAVPは、先天性の患者においても、治療反応例が存在し、他剤でのコントロールが不十分である場合は併用も検討できる。

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. アンケート調査により報告された腎性尿崩症 173例(先天性137例、二次性31例)の治療

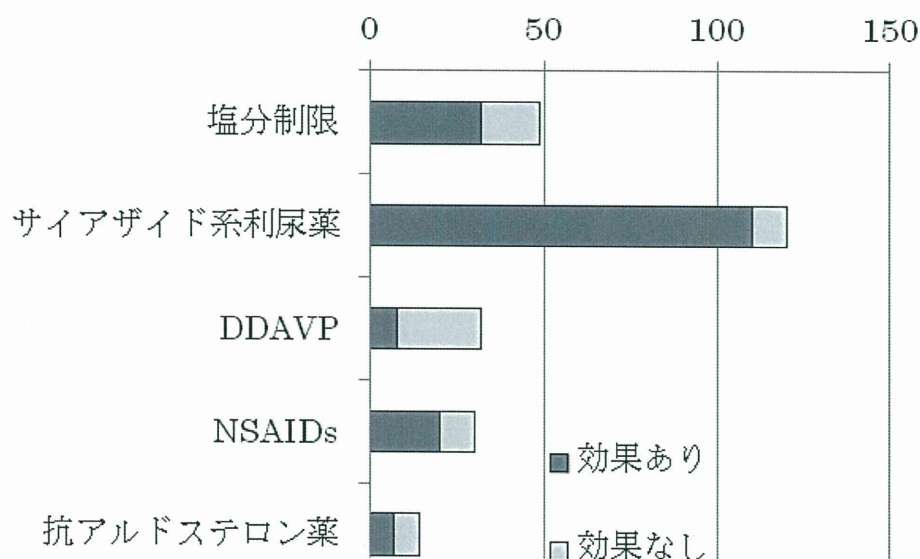


表 腎性尿崩症治療の薬剤と投与量

先天性腎性尿崩症	1日量
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 ² /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

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

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する結果を生じる。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 を服用する状況が生じた結果、出生時に児に ACEI/ARB fetopathy が発症し、その後の治療により児が腎不全から回復後にも塩類喪失性腎性尿崩症が永続的に残存する。

昨年に引き続き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」を中心に、2004 年から 2011 年に ACEI/ARB fetopathy を発症した患者数について改めて調査した。バルサルタン（ディオバン[®]）19 例、カンデサルタンレキシチル（プロプレス[®]）15 例、オルメサルタンメドキシセル（オルメテック[®]）4 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[®]）2 例であった。ARB による ACEI/ARB fetopathy の症例数は合計で 40 例に及んでおり、毎年 5 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[®]）により ACEI/ARB fetopathy を発症した 13 例中 3 例に腎性尿崩症が発症した。

ACEI または ARB 単剤だけではなく、最近では利尿薬との合剤によっても ACEI/ARB fetopathy が発症している。婦人が妊娠中に ACEI/ARB を含む薬剤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 を服用する例が実際には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 とそれに起因す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」を中心に、2004 年から 2011 年までの ACEI/ARB fetopathy およびそれに起因する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 2011 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 2011 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[®]) 19 例、カンデサルタンレキシチル (ブロプレス[®]) 15 例、オルメサルタンメドキシセル (オルメテック[®]) 4 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[®]) 2 例であった。

2004 年から 2011 年までの 8 年間に発生した ARB による ACEI/ARB fetopathy の症例数は合計で 40 例に及んでおり、毎年 5 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 (ブロプレス[®]) 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 fetopathy⁴⁰ 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、現実に毎年医薬品医療機器総合機構に過去毎年 5 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 を含む薬剤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) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25: 1-3, 2011
- 2) Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I: Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31: 1054-1065, 2011
- 3) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M: Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain & Develop* 33: 530-533, 2011
- 4) Takita J, Chen Y, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Aberrations of *NEGR1* on 1p31 and *MYEOV* on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science* 102: 1645-1650, 2011

- 5) Kanda S, Harita Y, Shibagaki Y, Sekine T, Igarashi T, Inoue T, Hattori S: Tyrosine phosphorylation-dependent activation of TRPC6 regulated by PLC- γ 1 and nephrin: effect of mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Mol Biol Cell*. 22:1824-35, 2011
- 6) Hirata Y, Soeki T, Yamada H, Shiota A, Shimabukuro M, Sakaida Y, Nakayama M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M: A synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, ameliorates ventricular remodeling after acute myocardial infarction via upregulation of HGF in rat. *Biomedicine & Aging Pathology* 1: 90-96, 2011
- 7) Nakamura Y, Awa S, Kato H, Ito YM, Kamiya A, Igarashi T: Model combining hydrodynamics and fractal theory for analysis of in vivo peripheral pulmonary and systemic resistance of shunt cardiac defects. *J Theoret Biology* 287: 64-73, 2011
- 8) 五十嵐隆 : 小児と小児診療の特徴、*Modern Physician* 31: 147-150, 2011
- 9) 五十嵐隆 : 医療軽装事例から学ぶ 83 : 乳児へのHB ウイルスワクチン接種のし忘れ、*日医雑誌* 139: 23598-2359, 2011
- 10) 大澤源吾、五十嵐隆、伊藤貞、川口良人、菱田明、酒井紀 : 腎臓の研究、*腎臓* 33:237-252, 2011
- 11) 五十嵐隆 : Dent病、*日腎会誌* 53: 146-149, 2011
- 12) 五十嵐隆 : Nonosmotic ADH stimuli とはなんですか？ *小児内科* 43: 704-705, 2011
- 13) 五十嵐隆 : Hospital induced hponatremia とはなんですか？ *小児内科* 43: 740-741, 2011
- 14) 五十嵐隆 : 英国ではこれまで使用されていた NaCl 0.18%液 (Na 30.8 mEq/L) の使用が原則的に制限されています。その理由について教えてください。 *小児内科* 43: 742-743, 2011
- 15) 五十嵐隆 : 慢性腎疾患をもつ子どもと学校教育、*教育と医学* 59: 100-108, 2011
- 16) 五十嵐隆 : 障害を持つ子どもの保育に向けて、*社会福祉法人日本保育協会保育科学研究所だより* 第7号 : 7-8, 2011
- 17) 五十嵐隆 : 成人にまで持ち越す慢性疾患をもつ子どものためにどのような医療体制を整備するのか？ *保健の科学* 53: 508-511, 2011
- 18) 五十嵐隆 : Children with special health care needs の成人への移行、*日本医師会雑誌* 140:1489, 2011
- 19) 五十嵐隆 : 大震災に遭遇した子どものために我々は何が出来るか？ *教育と医学* 59 : 2-3, 2011
- 20) 五十嵐隆 : 小児の脱水症の初期輸液に生理食塩液を用いることを原則とすべきか？ *EBM 小児疾患の治療*、pp484-489、中外医学社、東京、2011
- 21) Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T: Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. *Clin Exp Nephrol* 15: 602-606, 2011
- 22) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2011 [Epub ahead of print]
- 23) Takahashi K, Makita N, Manaka K, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Takubo N, Iida A, Ueda

N, Hashimoto M, Fujita T, Igarashi T, Sekine T, Iiri T. V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlights protean agonism of V2R antagonists. J Biol Chem 2011 [Epub ahead of print]

24) 三浦健一郎：重症化した病態・疾患別対応—急性腎不全：溶血性尿毒症症候群、RPGN など. 小児内科 43: 86-88, 2011

25) 三浦健一郎：けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント—溶血性尿毒症症候群. 小児内科 43: 603-606, 2011

26) 三浦健一郎：脱水と体液量減少はどちらがうか. 小児内科 43: 657-660, 2011

27) 三浦健一郎：脱水症患者の初期輸液に生理食塩液を用いる意義と危険性. 小児内科 43: 753-754, 2011

28) 三浦健一郎：低アルブミン血症に対するアルブミン投与量はどのように決めるか. 小児内科 43 増: 382-383, 2011

29) 三浦健一郎：疾患別の栄養療法—腎疾患. 小児臨床栄養学（児玉浩子、玉井浩、清水俊明 編集）pp.299-303, 診断と治療社, 東京, 2011

30) 三浦健一郎：Bartter 症候群、Gitelman 症候群、Liddle 症候群. 腎疾患・透析 最新の治療 2011-2013（榎野博史、秋澤忠男 編集）pp.225-228, 南江堂, 東京, 2011

31) 三浦健一郎：小児本人に対する病名の告知. 小児ケア Q&A 第2版（五十嵐隆 編集）pp.36-37, 総合医学社, 東京, 2011

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4回福岡小児科セミナー、福岡市、2011年2月18日

2) 五十嵐 隆：小児の尿細管機能異常症：

異常から正常を知る、川崎医学講演会、倉敷市、2011年3月18日

3) Igarashi T：Maternal and child health: Japanese perspectives, Pediatric Academic Society and Asian Society for Pediatric Research, Denver, U.S.A. 2011/5/1

4) Igarashi T：Molecular pathogenesis of primary renal tubular acidosis, 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka-city, 2011/6/2

5) 五十嵐 隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、第25回日本小児救急医学会、東京、2011年6月11日

6) 五十嵐 隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、北野病院講演会、大阪、2011年7月2日

7) 五十嵐 隆：腎臓病学校検診への対応、所沢市小児科医会講演、埼玉、2011年7月26日

8) 五十嵐 隆：わが国の小児医療・小児医学の課題、大阪小児科医会、大阪、2011年9月17日

9) 五十嵐 隆：わが国の小児医療・小児医学の課題、高知小児科医会、高知、2011年9月18日

10) 五十嵐 隆：わが国の小児医療体制を考える：わが国の幼児死亡率や新型インフルエンザによる死亡率から、日本学術会議主催学術フォーラム、東京、2011年9月20日

11) Igarashi T：Maternal and child health: Japanese perspectives, Annual Meeting of China Pediatric Society, Kunming, China, 2011/9/20

12) 五十嵐 隆：子どもに小児科医は何が出来るか、東京小児科医会、東京、2011年

10月16日

13) 五十嵐 隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、北里大学小児科講演会、神奈川、2011年10月20日

14) 五十嵐 隆：尿細管機能異常症の病因病態の解明、岐阜、第4回川島糸球体カンファランス、2011年11月19日

15) Miura K, Mashiko M, Takahashi Y, Hanafusa N, Hattori M, Yamaguchi Y, Kitamura H, Kitano E, Hatanaka M, Igarashi T. Plasma exchange ameliorates exacerbation of dense deposit disease with classical pathway activation—a case report. 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, June 4, 2011

16) 益子美紀、三浦健一郎、高橋由希、花房規男、野入英世、服部元史、山口裕、北村肇、北野悦子、畑中道代、五十嵐隆：Classical pathway の活性化が示唆され血漿交換が奏功した dense deposit disease の1例。第114回日本小児科学会、2011年8月14日、東京都

17)小川敦、三浦健一郎、伊藤淳、永峯宏樹、生井良幸：晩期循環不全を契機に一過性Fanconi 症候群を発症した早産・低出生体重児の1例。第33回日本小児体液研究会、2011年8月27日、東京都

18) 苗代有鈴、三浦健一郎、張田豊、本村あい、樋渡光輝、滝田順子、井田孔明、宇於崎宏、五十嵐隆：骨髄移植後血栓性微小血管症の1例。第33回日本小児腎不全学会、2011年10月21日、静岡県

表1

カンデサルタンレキシチル(ブロプレス®)によるACEI/ARB fetopathy発症数

西暦	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
ACEI/ARB fetopathy患者数	1	2	1	2	2	0	3

表2

ディオバン(バルサルタン[®])によるACEI/ARB fetopathy発症数

西暦	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
ACEI/ARB fetopathy 患者数	2	0	9	0	2	3	1

表3

オルメテック(オルメサルタンメドキシミル[®])によるACEI/ARB fetopathy発症数

西暦	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
ACEI/ARB fetopathy患者数	0	0	0	0	0	0	4

表4

プレミネント(ロサルタンカリウム・ヒドロクロチアジド®)によるACEI/ARB fetopathy発症数

西暦	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
ACEI/ARB fetopathy 患者数	0	0	0	0	0	0	4

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

母体への ARB 投与による腎性尿崩症とバソプレッシン 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

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

妊娠中の婦人に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）を投与すると、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、動脈管開存などの ACEI/ARB fetopathy を生じる。多くの場合新生児期に腎不全を呈して死亡するが、生存例ではその後腎性尿崩症が残存する。

今回、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 症例において水制限試験、バソプレッシン負荷試験を行い、腎性尿崩症と診断した。ベースラインの血清 Na は 134 mEq/L で、FENa は 1.59% であった。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。これらの所見は塩類喪失傾向を示すものと考えられた。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。DNA 直接シーケンス法にて *AVPR2* 遺伝子に G245A (C82Y) の新規ミスセンス変異を確認した。

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り、自由水のみならず塩類の喪失が特徴である。この病態のため、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。V2R の異常による先天性腎性尿崩症とは病態生理が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。

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が、現在も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妊婦が増加している。

ACEI/ARB fetopathyによる腎性尿崩症については報告が少ないが、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とは異なった病態生理を呈することが指摘されている。

B. 研究目的

母体へのARB投与による腎性尿崩症（ARB fetopathy）とV2Rの遺伝子異常（AVPR2遺伝子異常）による先天性腎性尿崩症における電解質調節異常について解析することを目的とする。

C. 研究方法

先天性腎性尿崩症1例（2か月男児）の血液よりゲノムDNAを抽出し、直接シーケンス法にてAVPR2遺伝子解析を行った。またバソプレッシン負荷試験を含む血清・尿電解質の解析を行った。

ARB fetopathyによる腎性尿崩症1例（6歳男児）に対しては、ベースラインの血清・尿電解質解析を行い、さらに水制限試験、バソプレッシン負荷試験を施行した。

D. 研究結果

1) 先天性腎性尿崩症患者における血液・尿電解質の解析

生後2か月の男児において、体重増加不良のため血液検査を施行したところ、Na 160 mEq/l、血漿浸透圧 321 mOsm/kg と高Na血症、高浸透圧血症を認めた。このときの尿浸透圧は 158 mOsm/kg、尿中 cAMP は 520 μ mol/l と、いずれも上昇がみられなかった。またFENaは0.33%であった。血清Naの補正後、バソプレッシン負荷試験を施行したが、尿浸透圧の上昇はみられなかった。以上から腎性尿崩症と診断した。

2) 先天性腎性尿崩症患者におけるAVPR2遺伝子解析

AVPR2遺伝子のエクソン3において、G245A (C82Y)のミスセンス変異を認めた。これは新規変異で、これまでにSNPの報告はなかった。

3) ARB fetopathyによる腎性尿崩症患者における水制限試験、バソプレッシン負荷試験

表1のように、水制限試験で尿浸透圧の上昇はみられず、バソプレッシンにも反応がみられなかったため、腎性尿崩症と診断した。水制限試験後の血

清浸透圧は 286 mOsm/kg であった。各試験（負荷）によって尿中 cAMP は上昇を認め、V2R が機能していることが示唆された。

ベースラインの血清 Na は 134 mEq/L, FENa は 1.59% であった。

E. 考察

婦人の妊娠年齢の高齢化にともない、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。その際、胎児毒性のある ACEI/ARB が投与されている例が現在も見受けられる。

ACEI/ARB fetopathy は新生児期に腎不全を呈し、透析を要する例が多い。重篤な例では子宮内胎児死亡もみられ、肺低形成や腎不全による新生児期死亡も多い。さらに、新生児期を乗り切って透析を離脱した症例では腎性尿崩症が問題となる。

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. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Oki K, Takita J, Hiwatari M, Nishimura R, Sanada M, Okubo J, Adachi M, Sotomatsu M, Kikuchi A, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: IDH1 and IDH2 mutations are rare in pediatric myeloid malignancies. *Leukemia* 25: 1-3, 2011
- 2) Ikeda H, Shiojima I, Oka T, Yoshida M, Maemura K, Walsh K, Igarashi T, Komuro I: Increased Akt-mTOR signaling in lung epithelium is associated with respiratory distress syndrome in mice. *Mol Cell Biol* 31: 1054-1065, 2011
- 3) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M: Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain & Develop* 33: 530-533, 2011
- 4) Takita J, Chen Y, Sanada M, Adachi M, Ohki K, Nishimura R, Hanada R, Igarashi T, Hayashi Y, Ogawa S: Aberrations of *NEGR1* on 1p31 and *MYEOV* on 11q13 in neuroblastoma. *Cancer Science* 102: 1645-1650, 2011

- 5) Kanda S, Harita Y, Shibagaki Y, Sekine T, Igarashi T, Inoue T, Hattori S: Tyrosine phosphorylation-dependent activation of TRPC6 regulated by PLC- γ 1 and nephrin: effect of mutations associated with focal segmental glomerulosclerosis. *Mol Biol Cell*. 22:1824-35, 2011
- 6) Hirata Y, Soeki T, Yamada H, Shiota A, Shimabukuro M, Sakaida Y, Nakayama M, Matsumoto K, Igarashi T, Sata M: A synthetic prostacyclin agonist, ONO-1301, ameliorates ventricular remodeling after acute myocardial infarction via upregulation of HGF in rat. *Biomedicine & Aging Pathology* 1: 90-96, 2011
- 7) Nakamura Y, Awa S, Kato H, Ito YM, Kamiya A, Igarashi T: Model combining hydrodynamics and fractal theory for analysis of in vivo peripheral pulmonary and systemic resistance of shunt cardiac defects. *J Theoret Biology* 287: 64-73, 2011
- 8) 五十嵐隆 : 小児と小児診療の特徴、*Modern Physician* 31: 147-150, 2011
- 9) 五十嵐隆 : 医療軽装事例から学ぶ 83 : 乳児へのHB ウイルスワクチン接種のし忘れ、*日医雑誌* 139: 23598-2359, 2011
- 10) 大澤源吾、五十嵐隆、伊藤貞、川口良人、菱田明、酒井紀 : 腎臓の研究、*腎臓* 33:237-252, 2011
- 11) 五十嵐隆 : Dent病、*日腎会誌* 53: 146-149, 2011
- 12) 五十嵐隆 : Nonosmotic ADH stimuli とはなんですか？ *小児内科* 43: 704-705, 2011
- 13) 五十嵐隆 : Hospital induced hponatremia とはなんですか？ *小児内科* 43: 740-741, 2011
- 14) 五十嵐隆 : 英国ではこれまで使用されていた NaCl 0.18%液 (Na 30.8 mEq/L) の使用が原則的に制限されています。その理由について教えてください。 *小児内科* 43: 742-743, 2011
- 15) 五十嵐隆 : 慢性腎疾患をもつ子どもと学校教育、*教育と医学* 59: 100-108, 2011
- 16) 五十嵐隆 : 障害を持つ子どもの保育に向けて、*社会福祉法人日本保育協会保育科学研究所だより* 第7号 : 7-8, 2011
- 17) 五十嵐隆 : 成人にまで持ち越す慢性疾患をもつ子どものためにどのような医療体制を整備するのか？ *保健の科学* 53: 508-511, 2011
- 18) 五十嵐隆 : Children with special health care needs の成人への移行、*日本医師会雑誌* 140:1489, 2011
- 19) 五十嵐隆 : 大震災に遭遇した子どものために我々は何が出来るか？ *教育と医学* 59 : 2-3, 2011
- 20) 五十嵐隆 : 小児の脱水症の初期輸液に生理食塩液を用いることを原則とすべきか？ *EBM 小児疾患の治療*, pp484-489、中外医学社、東京、2011
- 21) Miura K, Sekine T, Nishimura R, Kanamori Y, Yanagisawa A, Sakai K, Nagata M, Igarashi T: Morphological and functional analyses of two infants with obstructive renal dysplasia. *Clin Exp Nephrol* 15: 602-606, 2011
- 22) Miura K, Sekine T, Takamizawa M, Terashima H, Furuya A, Koh K, Takita J, Ida K, Igarashi T: Early occurrence of nephrotic syndrome associated with cord blood stem cell transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2011 [Epub ahead of print]
- 23) Takahashi K, Makita N, Manaka K, Hisano M, Akioka Y, Miura K, Takubo N, Iida A, Ueda

N, Hashimoto M, Fujita T, Igarashi T, Sekine T, Iiri T. V2 vasopressin receptor (V2R) mutations in partial nephrogenic diabetes insipidus highlights protean agonism of V2R antagonists. J Biol Chem 2011 [Epub ahead of print]

24) 三浦健一郎：重症化した病態・疾患別対応—急性腎不全：溶血性尿毒症症候群、RPGN など. 小児内科 43: 86-88, 2011

25) 三浦健一郎：けいれん・意識障害を起こす疾患の治療管理のポイント—溶血性尿毒症症候群. 小児内科 43: 603-606, 2011

26) 三浦健一郎：脱水と体液量減少はどうか. 小児内科 43: 657-660, 2011

27) 三浦健一郎：脱水症患者の初期輸液に生理食塩液を用いる意義と危険性. 小児内科 43: 753-754, 2011

28) 三浦健一郎：低アルブミン血症に対するアルブミン投与量はどのように決めるか. 小児内科 43 増: 382-383, 2011

29) 三浦健一郎：疾患別の栄養療法—腎疾患. 小児臨床栄養学（児玉浩子、玉井浩、清水俊明 編集）pp.299-303, 診断と治療社, 東京, 2011

30) 三浦健一郎：Bartter 症候群、Gitelman 症候群、Liddle 症候群. 腎疾患・透析 最新の治療 2011-2013（槇野博史、秋澤忠男 編集）pp.225-228, 南江堂, 東京, 2011

31) 三浦健一郎：小児本人に対する病名の告知. 小児ケア Q&A 第2版（五十嵐隆 編集）pp.36-37, 総合医学社, 東京, 2011

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4回福岡小児科セミナー、福岡市、2011年2月18日

2) 五十嵐 隆：小児の尿細管機能異常症：

異常から正常を知る、川崎医学講演会、倉敷市、2011年3月18日

3) Igarashi T：Maternal and child health: Japanese perspectives, Pediatric Academic Society and Asian Society for Pediatric Research, Denver, U.S.A. 2011/5/1

4) Igarashi T：Molecular pathogenesis of primary renal tubular acidosis, 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka-city, 2011/6/2

5) 五十嵐 隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、第25回日本小児救急医学会、東京、2011年6月11日

6) 五十嵐 隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、北野病院講演会、大阪、2011年7月2日

7) 五十嵐 隆：腎臓病学校検診への対応、所沢市小児科医会講演、埼玉、2011年7月26日

8) 五十嵐 隆：わが国の小児医療・小児医学の課題、大阪小児科医会、大阪、2011年9月17日

9) 五十嵐 隆：わが国の小児医療・小児医学の課題、高知小児科医会、高知、2011年9月18日

10) 五十嵐 隆：わが国の小児医療体制を考える：わが国の幼児死亡率や新型インフルエンザによる死亡率から、日本学術会議主催学術フォーラム、東京、2011年9月20日

11) Igarashi T：Maternal and child health: Japanese perspectives, Annual Meeting of China Pediatric Society, Kunming, China, 2011/9/20

12) 五十嵐 隆：子どもに小児科医は何が出来るか、東京小児科医会、東京、2011年

10月16日

13) 五十嵐 隆：小児の輸液療法：新たな視点からの見直し、北里大学小児科講演会、神奈川、2011年10月20日

14) 五十嵐 隆：尿細管機能異常症の病因病態の解明、岐阜、第4回川島糸球体カンファランス、2011年11月19日

15) Miura K, Mashiko M, Takahashi Y, Hanafusa N, Hattori M, Yamaguchi Y, Kitamura H, Kitano E, Hatanaka M, Igarashi T. Plasma exchange ameliorates exacerbation of dense deposit disease with classical pathway activation—a case report. 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka, June 4, 2011

16) 益子美紀、三浦健一郎、高橋由希、花房規男、野入英世、服部元史、山口裕、北村肇、北野悦子、畑中道代、五十嵐隆：Classical pathway の活性化が示唆され血漿交換が奏功した dense deposit disease の1例。第114回日本小児科学会、2011年8月14日、東京都

17)小川敦、三浦健一郎、伊藤淳、永峯宏樹、生井良幸：晩期循環不全を契機に一過性Fanconi症候群を発症した早産・低出生体重児の1例。第33回日本小児体液研究会、2011年8月27日、東京都

18) 苗代有鈴、三浦健一郎、張田豊、本村あい、樋渡光輝、滝田順子、井田孔明、宇於崎宏、五十嵐隆：骨髄移植後血栓性微小血管症の1例。第33回日本小児腎不全学会、2011年10月21日、静岡県

表 1 ARB fetopathy 症例における水制限試験とバソプレッシン負荷試験

時間 (h)	s-Osm (mOsm/kg)	u-Osm (mOsm/kg)	u-cAMP (μ mol/l)	s-ADH (pg/ml)
水制限試験				
0	270	101	390	9.15
1		112		
2		128		
3	286	135	680	14.5
バソプレッシン負荷*				
3.5		154	980	
4.5		168	1300	

水制限試験による最大尿浸透圧は 135 mOsm/kg で、バソプレッシン負荷にもほとんど反応がなく、腎性尿崩症と診断した。一方、尿中 cAMP は各試験（負荷）にて上昇がみられ、V2R が機能していることが示唆された。

u-Osm: 尿浸透圧, u-cAMP: 尿 cyclic AMP, s-ADH: 血漿 ADH

* 水制限開始から 3 時間後、尿浸透圧がプラトーに達したところで 1-deamino-8-D-arginine vasopressin の鼻腔内投与を行った。

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表