

201128061B

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22 ~23年度 総合研究報告書

研究代表者 神崎 晋

平成24 (2012) 年 5 月

目 次

I. 総合研究報告	
平成21～23年度総合研究報告 神崎 晋	----- 1
II. 分担研究報告	
1. 腎性尿崩症の合併症予防のための指針 岡田晋一	----- 29
2. わが国の腎性尿崩症における 抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子異常, アクアポリン2遺伝子異常 難波栄二	----- 39
3. 腎性尿崩症一大家系と部分型 腎性尿崩症例における 抗利尿ホルモンV2受容体遺伝子解析 根東義明	----- 44
4. 腎性尿崩症の治療の手引き 花木啓一	----- 51
5. 母体へのアンギオテンシン変換酵素 阻害薬または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: ACEI/ARB fetopathyは塩類喪失性 腎性尿崩症を合併する 五十嵐 隆	----- 64
III. 参考資料	
1. 一次アンケート調査票	----- 81
2. 二次アンケート調査票	----- 82
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 89

I 総合研究報告

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
総合研究報告書

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

研究要旨

1. アンケート調査で、173 例の腎性尿崩症(NDI)が確認され、15 例はリチウム製剤に起因する二次性 NDI であった。
2. 54.3%に腎泌尿器系の合併症（6.4%は腎不全）が存在し、精神発達遅滞が 15.6%に見られた。長期合併症予防のフォローアップ指針を作成し、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. 遺伝子診断で NDI と診断され、完全型 NDI の診断基準に当てはまらない軽症 NDI が存在する。軽症 NDI の診断基準（暫定）を作成した。
4. NDI の薬物療法として、サイアザイド系利尿薬、NSAIDs、抗アルドステロン薬、デスマプレシンが用いられ、サイアザイド系利尿薬が第一選択薬である。
5. 2004 年から 2010 年まで ACEI/ARB fetopathy が 28 例で 3 例に NDI が発症した。妊婦への ACEI/ARB 投与は危険である。

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

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

A. 研究目的

腎性尿崩症(NDI)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、多尿をきたす疾患である。先天性 NDI は、新生児期の不明熱・痙攣（高 Na 血症）、幼児期以降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）などにより QOL 低下を招く。また、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。

本研究は、わが国における NDI の実態を把握し、NDI の治療・フォローの指針および軽症 NDI の診断指針を作成することを目的とした。

B. 研究方法

NDI を診療すると思われる日本小児内分泌学会、日本小児腎臓病学会、日本内分泌学会、日本腎臓学会に平成 21 年度、次いで平成 22 年度には日本神経学会、日本小児泌尿器科学会、日本泌尿器科学会の会員を対象に、一次アンケートを施行し、症例ありと回答した会員に合併症、治療等広範囲にわたる詳細な質問事項を掲載した二次アンケート施行した。二次アンケート結果をもとに、わが国の NDI 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した。

アンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI) あるいはアンギオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の母体による胎児病 (NDI を含む) は医薬品医療機器情報提供ホームページから、NDI の軽症例、治療効果、合併症については PubMed および医学中央雑誌から検索した。

アンケート調査は、鳥取大学医学部倫理委員会の承認を、V2R 遺伝子およびアクアポリン-2 (AQP2) 遺伝子解析は各大学の倫理委員会の承認を得て施行した。

C. 研究結果

1. 頻度

アンケート調査で、173 例の NDI が確認された。大部分は乳児期に発症する先天性 NDI であったが、リチウム製剤の内服に起因する二次性 NDI が 15 例報告されていた。診断 (発症) 年齢は 1 歳未満が半数以上を占めているが、1~4 歳で診断されている例も 1~2 割程度みられた。

2. 遺伝子異常

調査で報告された 86 例と本研究で施行した 11 例の NDI の遺伝子解析で、抗利尿ホルモン受容体 (V2R) 遺伝子の異常が 73 例 (75.3%) に見出され、AQP2 遺伝子の異常が 7 例 (8.2%) に見出された。V2R の異常 43 例のうち、複数の症例で認められた異常は、D85N が 4 例 (9.3%)、R106C 2 例 (4.7%)、R181C 2 例 (4.7%: 兄弟例)、R202C 2 例 (4.7%) であった。従来報告されている遺伝子異常と今回の研究で得られた遺伝子異常を図 1 (V2R 遺伝子異常) と図 2 (AQP2 遺伝子異常) に示した。

V2R 異常による女性腎性尿崩症患者は、X 染色体の不活化で説明されてきた。本研究で、女性患者を含む腎性尿崩症一大家系を解析した。V2R 遺伝子の解析の結果 85 番目のアミノ酸 D(GAC)→N(AAC) の点変異を認めた。女性発端者 (IV-2) とその祖母 (II-3) はこの変異のホモ接合体であった。

3. 長期合併症

173 例中 94 例 (54.3%) に水腎症、水尿管、膀胱尿管逆流などの腎泌尿器

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%)に見られた。この長期合併症予防のために、NDI のフォローアップ指針が不可欠と思われる。(表 1)

4. 急性合併症

NDI では、水分摂取が困難(嘔吐下痢症等)あるいは制限される(全身麻酔等)場合、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)。

症例 1 : NDI と診断され、加療されていた。来院当日朝から流行性嘔吐症に罹患、嘔吐が出現し、水分の経口摂取が困難となったため受診、血清 Na 162 mEq/L と上昇。症例 2 : 事故で手首を複雑骨折し、全身麻酔で手術した。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。症例 3 : 遺伝子検索で、V2 受容体の G107 から C112 までの 6 アミノ酸が欠失し、NDI と診断された。24 時間連続血圧モニタリングで、水分摂取量低下(脱水)の時期と一致した著明な血圧の低下を示す時期が見られた。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察されている。

その結果、重篤な中枢神経障害をきたした報告が散見され、水分補給が不可欠であることが明らかとなった。

5. 部分型(軽症) NDI

班員の遺伝子診断で NDI と診断さ

れた中に、心因性多飲と診断されていた例(2 症例)あるいはデスマプレシンが部分的に有効な例(3 症例)が見出され、一部の症例では腎尿路合併症(水腎症)をきたしていた。これらの症例は完全型 NDI の診断基準に当てはまらない軽症 NDI であるが NDI のこのような症例を見逃さないために軽症 NDI の診断基準(表 2)が必要である。

6. 治療法

NDI の治療は、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、デスマプレシン(DDAVP)が用いられる。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(図 4)。デスマプレシン投与により尿量減少認め、QOL の改善を認めた NDI 例も存在する(軽症 NDI)。アンケートおよび論文から入手した薬剤とその使用量を表 3 にまとめた。

7. 母体へのアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンギオテンシン投与と NDI 妊婦に ARB を投与すると児にバソプレッ

シン不応の塩類喪失性の尿濃縮能低下と GFR の低下が生じる。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 例であった。さらに、カンデサルタンレキシチルにより ACEI/ARB fetopathy を発症した 9 例中 3 例に NDI が発症した。

D. 考察

1. 頻度

リチウム製剤の内服に起因する二次性 NDI が 15 例報告されていたことは興味深い。本剤は鬱病や躁鬱病に使用される炭酸リチウム（リーマス[®]）に起因するものである。今回の調査からは本薬剤に起因する NDI の頻度が希でないことが明かとなり、精神・神経疾患を扱う医師への啓発が重要と思われる。

先天性 NDI の診断（発症）年齢は 1 歳未満が半数以上を占めているが、1～4 歳で診断されている例も 1～2 割程度みられた。自分で飲水量の調節の出来ない乳幼児期はしばしば高張性脱水（高 Na 血症）を来し、その結果、中枢神経に不可逆的な障害を残す可能性がある。希な疾患ではあるが一般小児科医に本疾患を周知して早期診断に努める必要がある。

2. 遺伝子異常

調査で報告された 86 例と本研究で施行した 11 例の NDI の遺伝子解析で、抗利尿ホルモン受容体(V2R)遺伝子の異常が 73 例 (75.3%) に見出され、AQP2 遺伝子の異常が 7 例 (8.2%) に

見出された。従来報告されている遺伝子異常と今回の研究で得られた遺伝子異常を図 1 (V2R 遺伝子異常) と図 2 (AQP2 遺伝子異常) に示した。典型的な NDI の症状・検査所見を呈しながら V2R 遺伝子や AQP2 遺伝子に異常が証明できない例も有り、今後新しい発症機構が解明される可能性がある。

3. 長期合併症

NDI の多尿を改善に著効を示す治療法が無いため、長期間にわたる多尿の腎泌尿器系への影響が危惧されていた。今回の研究で、約 5 割の患者に腎泌尿器系の合併症が認められ、水腎症・水尿管から膀胱尿管逆流をきたし、腎不全に至った例が 11 例存在していた。これを防ぐためには定期的な腎泌尿器系の評価が必要であるが、その指針が無く、当班で作成を試みた（表 1）。先天性 NDI では、新生児期に脱水・高 Na 血症を来し、痙攣が初発症状の事もしばしばある。また、頭蓋内石灰化をきたす症例もあり、中枢神経系の合併症が危惧されてきた。今回の調査でも、約 1 割に精神発達遅滞が認められた。精神発達遅滞は、新生児期で適切な初期治療が行われていないこと、あるいは診断の遅れを示唆する。本症の十分な認知と治療指針の周知が必要であることが明らかになった。

4. 急性合併症

先天性 NDI は治療効果が不十分で多尿が持続する症例が多い。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。しかし、水分摂取が困難（嘔吐下痢症等）あるいは制限される（全身麻酔等）場合、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）。その結果中枢神経系機能不全が生じることがあり、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。患者自身あるいは医師もその情報を熟知する必要があると思われ、患者カード作成するとともに、その携帯を推奨する（図 3 a, b）。

5. 部分型（軽症）NDI

班員の遺伝子診断で NDI と診断された中に、心因性多飲と診断されていた例（2 症例）あるいはデスマプレシンが部分的に有効な例（3 症例）が見出され、一部の症例では腎尿路合併症（水腎症）をきたしていた。これらの症例は完全型 NDI の診断基準に当てはまらない軽症 NDI であり、軽症 NDI は従来の NDI の診断基準を満たさないため診断が困難である。軽症 NDI でも腎尿路合併症をきたす症例があり診断基準の作成が急務と思われる。今回、NDI の診断を満たさないが、遺伝子診断で本症と診断された症例を集めて、暫定的な診断基準を作成した（表 2）。今後更に症例の蓄積を行い、より良い診断基準に移行する必要がある。

6. 治療法

今回の検討では小児期の患者にサ

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。成人期の患者では、小児期よりその使用が少なかったが、有効性は小児期と同等であった。デスマプレシンは、NDI の成因から考えると、無効であると考えられるが、デスマプレシンが有効である症例も存在する。通常量のデスマプレシンは無効であっても高容量では有効な症例の報告もある。デスマプレシンが効果を示す症例は、いずれも抗利尿ホルモン負荷試験で不十分ではあるが尿浸透圧の上昇すなわち尿濃縮がみられる軽症（部分型）NDI であった。私どもがアンケートあるいは論文から入手できた情報をもとに本症に使用する薬剤とその投与量を表 3 にまとめた。

7. 母体へのアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)あるいはアンギオテンシン投与と腎性尿崩症

ヒトにおける ACEI/ARB fetopathy の報告は多数あるが、検索しえた限りでは、3 症例が ARB fetopathy による NDI をきたしていた。動物実験の結果と総合して考えると、ヘンレの太い上行脚から髓質内層集合管にかけての遠位尿細管の解剖学のおよび機能的変化が ARB fetopathy における塩類喪失性腎性尿崩症の原因であると推察される。従って、母体へのアンギオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)あるいはアンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)は危険が大きく禁忌で

ある。

E. 結論

1. アンケート調査で、173 例の NDI が確認された。15 例はリチウム製剤内服に起因する二次性 NDI であった。

2. 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 6.4% 存在した。精神発達遅滞が 15.6% に見られた。長期合併症予防のために、NDI のフォローアップ指針を作成した。本症は重篤な脱水症に陥りやすく、それに対応するための患者カードを作成した。

3. 遺伝子診断で NDI と診断され、完全型 NDI の診断基準に当てはまらない軽症 NDI が存在する。軽症 NDI の診断基準を作成した。

4. NDI の薬物療法として、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、サイアザイド系利尿薬が第一選択薬である。

5. 2004 年から 2010 年まで ACEI/ARB fetopathy が 28 例であり 3 例に NDI が発症した。妊婦への ACEI/ARB 投与の危険性をあらためて強調する必要がある。

F. 健康危険情報

1. アンギオテンシン受容体阻害薬 (ARB) による ACEI/ARB fetopathy の症例数は 2004 年から 2010 年までに 28 例に及んでおり、妊娠中に ACEI/ARB を服用することがないように、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。

2. 腎性尿崩症では水分摂取が困難な場合、健常人に比べて極めて早期に脱水とそれに伴う高 Na 血症をきたし (高張性脱水)、重篤な中枢神経障害を来し、死亡をきたすことがある。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fukami M, Shozu M, Soneda S, Kato F, Inagaki A, Takagi H, Hanaki K, Kanzaki S, Ohyama K, Sano T, Nishigaki T, Yokoya S, Binder G, Horikawa R, Ogata T: Aromatase Excess Syndrome: Identification of Cryptic Duplications and Deletions Leading to Gain of Function of CYP19A1 and Assessment of Phenotypic Determinants. J Clin Endocrinol Metab. 96:E1035-43, 2011
- 2) Kawashima Y, Takahashi SI, Kanzaki S: Familial short stature with IGF-I receptor gene anomaly [Review] Endocr J. 2011 Oct 19. [Epub ahead of print]
- 3) Sugihara S, Ogata T, Kawamura T, Urakami T, Takemoto K, Kikuchi N, Takubo N, Tsubouchi K, Horikawa R, Kobayashi K, Kasahara Y, Kikuchi T, Koike A, Mochizuki T, Minamitani K, Takaya R, Mochizuki H, Nishii A, Yokota I, Kizaki Z, Mori T, Shimura N, Mukai T, Matsuura N, Fujisawa T,

- Ihara K, Kosaka K, Kizu R, Takahashi T, Matsuo S, Hanaki K, Igarashi Y, Sasaki G, Soneda S, Teno S, Kanzaki S, Saji H, Tokunaga K, Amemiya S; The Japanese Study Group of Insulin Therapy for Childhood and Adolescent Diabetes (JSGIT). HLA-class II and class I genotypes among Japanese children with Type 1A diabetes and their families. *Pediatr Diabetes*. 2011 Nov 29 [Epub ahead of print]
- 4) 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
- 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 fatty alcohol 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) Okada S, Saito M, Kinoshita Y, Satoh I, Kazuyama E, Hayashi A, Satoh K, Kanzaki S: Characterization of the ileal muscarinic receptor system in 70-week-old type II Goto-Kakizaki diabetic rats; effects of cyclohexenonic long-chain fatty alcohol. *Eur J Pharmacol* 611: 72-76, 2009
- 9) Kaji S, Murayama K, Nagata I, Nagasaka H, Takayanagi M, Ohtake A, Iwasa H, Nishiyama M, Okazaki Y, Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M, Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S, Katayama A, Sugimoto S, Fujimoto Y, Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K: Fluctuating liver functions in siblings with MPV17 mutations and possible improvement associated with dietary and pharmaceutical treatments targeting respiratory chaincomplex II. *Mol Genet Metab* 97:292-296, 2009
- 10) Montassir H, Maegaki Y, Ogura K, Kurozawa Y, Nagata I, Kanzaki S, Ohno K: Associated factors with neonatal hypoglycemic brain injury. *Brain Dev* 31:649-656, 2009
- 11) Luan Z, Higaki K,

- Aguilar-Moncayo M, Li L, Ninomiya H, Nanba E, Ohno K, García-Moreno MI, Ortiz Mellet C, García Fernández JM, Suzuki Y: A Fluorescent sp²-iminosugar with pharmacological chaperone activity for gaucher disease: synthesis and intracellular distribution studies. *Chembiochem*. 11:2453-2464, 2010.
- 12) Li L, Higaki K, Ninomiya H, Luan Z, Iida M, Ogawa S, Suzuki Y, Ohno K, Nanba E: Chemical chaperone therapy: Luciferase assay for screening of β -galactosidase mutations. *Mol Genet Metab*. 101:364-369, 2010.
- 13) Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K, Sakai N: Inhibition of autophagosome formation restores mitochondrial function in mucopolidosis II and III skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* 98:393-399, 2009
- 14) Otsuka S, Maegawa S, Takamura A, Kamitani H, Watanabe T, Oshimura M, Nanba E: Aberrant promoter methylation and expression of the imprinted PEG3 gene in glioma. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci*. 85:157-165, 2009
- 15) Sawada T, Tanaka A, Higaki K, Takamura A, Nanba E, Seto T, Maeda M, Yamaguchi E, Matsuda J, Yamano T: Intracerebral cell transplantation therapy for murine GM1 gangliosidosis. *Brain Dev* 31:717-724, 2009
- 16) 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
- 17) 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
- 18) Mizuno Y, Takahashi K, Igarashi T, Saito M, Mizuguchi M: Congenital infection-like syndrome with intracranial calcification. *Brain & Develop* 33:530-533, 2011
- 19) 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
- 20) 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
- 21) 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
- 22) 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
- 23) 五十嵐隆: 小児と小児診療の特徴、*Modern Physician* 31:147-150, 2011
- 24) 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* 139:2358-2359, 2011
- 25) 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
- 26) 五十嵐隆: Dent病、*日腎会誌* 53:146-149, 2011
- 27) 五十嵐隆: Nonosmotic ADH stimuli とはなんですか? 小児内科 43:704-705, 2011
- 28) 五十嵐隆: Hospital induced hyponatremia とはなんですか? 小児内科 43:740-741, 2011
- 29) 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
- 30) 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
- 31) 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
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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]
- 38) 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]
- 39) 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
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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
- 43) 五十嵐隆: ACEI/ARB fetopathy, 腎と透析 68:1043-1045, 2010
- 44) 五十嵐隆: Hospital acquired hyponatremia, 腎と透析 69:11-12, 2010
- 45) 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
- 46) 五十嵐隆: 尿細管機能評価法, 腎臓 33:91-97, 2010
- 47) 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
- 48) 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
- 49) Takita J, Motomura A, Koh K, Ida K, Taki T, Hayashi Y, Igarashi T: Acute megakaryoblastic leukemia in a child with the MLL-AF4 fusion gene. Eur J Haematol 83:149-159, 2009

- 50) Takanashi S, Hashira S, Matsunaga T, Yoshida A, Shiota T, Tung PG, Khamrin P, Okitsu S, Mizuguchi M, Igarashi T, Ushijima H: Detection, genetic characterization and quantification of norovirus RNA from sera of children with gastroenteritis. *J Clin Virol* 44:161-163, 2009
- 51) Jo A, Tsukimoto I, Ishii E, Asou N, Mitani S, Shimada A, Igarashi T, Hayashi Y, Ichikawa H: Age-associated difference in gene expression of paediatric acute myelomonocytic leukaemia (FAB M4 and M5 subtypes) and its correlation with prognosis. *Br J Haematol* 144:917-929, 2009
- 52) Kato M, Sanada M, Kato I, Sato Y, Takita J, Tkeuchi K, Miwa A, Cehn Y, Nakazaki K, Nomoto J, Asakura Y, Muto S, Tamura A, Iio M, Akatsuka Y, Hayashi Y, Mori H, Igarashi T, Kurokawa M, Chiba S, Mori S, Ishikawa Y, Okamaoto K, Tobinai K, Nakagawa H, Nakahra T, Yoshino T, Kobayashi Y, Ogawa S Frequent inactivation of A20 in B-cell lymphoma. *Nature* 459:712-716, 2009
- 53) Harita Y, Kurihara H, Kosako H, Tezuka T, Sekine T, Igarashi T, Hattori S: Phosphorylation of nephrin triggers Ca²⁺ signaling by recruitment and activation of phospholipase C- γ 1. *J Biol Chem* 284:8951-8962, 2009
2. 学会発表
- 1) Kanzaki S: IGF-I systemus and its disorder : IGF-I receptor gene mutation. 第30回韓国小児内分泌学会、2011年5月20日、韓国
- 2) 橋田祐一郎、花田卓也、上山潤一、長田郁夫、神崎 晋、田中雄二：過中に急性腎不全を合併したエルシニア感染症の1例、第87回山陰小児科学会 2011年3月27日、島根県。
- 3) 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：我国の腎性尿崩症の実態：難治疾患克服研究事業アンケート調査の解析、第84回日本内分泌学会学術総会、2011年4月21日-23日、兵庫県。
- 4) Kanzaki S: The safety of teo different GH dosages administered for five years in short Japanese children born small for gestational age. ENDO 2011、2011/6/6、Boston.
- 5) Fujimoto M, Miyahara N, Nishimura R, Hanada T, Kawashima Y, Okada S, Hanaki K, Kanzaki S: Nationwide study of Nephrogenic diabetes insipidus in Japan, The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo ENDO 2011. 2011/6/6, Boston.
- 6) Nishimura R, Fujimoto M, Miyahara

- N, Kawashima Y, Hanaki K, Kanzaki S: Novel Compound heterozygous mutations of insulin receptor found in leprechaunism: Case report. The Endocrine Society's 93rd Annual Meeting & Expo ENDO 2011/6/6, Boston.
- 7) Kanzaki S: IGF-I receptor mutation: Our four cases and review of literature, 2011 GeNeSIS Investigators Meeting, 2011/6/25, Vienna.
- 8) 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: わが国の腎性尿崩症の遺伝子解析: 自験例 11 例と全国集計の解析、第 15 回小児内分泌研究会、2011 年 7 月 2 日-3 日、北海道。
- 9) 岡田晋一、稲賀すみれ、北本晃一、河場康郎、花田卓也、中根裕信、名黒知徳、神崎 晋: 低真空走査型電子顕微鏡を用いた小児期ネフローゼ症候群腎組織の検討、第 43 回日本臨床分子形態学会総会・学術集会、2011 年 9 月 10 日、大阪府。
- 10) 北本晃一、河場康郎、花田卓也、岡田晋一: 当科におけるステロイド低抵抗性ネフローゼ症候群 16 例のまとめ、第 28 回中国四国小児腎臓病学会、2011 年 10 月 23 日、香川県。
- 11) 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, 2010/6/19, San Diego, California.
- 12) 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。
- 13) 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。
- 14) 河場康郎、北本晃一、神田杏子、花田卓也、岡田晋一、田中亮二郎: 急性腎不全、急性尿細管壊死を合併し、末期腎不全に進行したステロイド抵抗性ネフローゼ症候群の一例 第 33 回 日本小児腎不全学会、2011 年 10 月 21 日、静岡県
- 15) 北本晃一、河場康郎、花田卓也、岡田晋一: 当科におけるステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 14 例のまとめ 第 28 回中国四国小児腎臓病学会、2011 年 10 月 23 日、愛媛県
- 16) 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、2011 年 6 月 25 日、千葉県
- 17) 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、
2011年8月13日、東京都
- 18) 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、2011年6月16日、神奈川県
- 19) Okada S, Inaga S, Kawaba Y,
Kitamoto K, Hanada T, Nakane H,
Naguro T, Kanzaki S: Usefulness of
low vacuum scanning electron
microscopy to diagnose pediatric
renal diseases World Congress of
Nephrology 2011 Vancouver, Canada
2011/4/9
- 20) 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。
- 21) 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。
- 22) 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。
- 23) 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
た晚期循環不全の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。
- 24) 呉 彰、佐野仁志、奥野啓介、上
山純一、神崎 晋：骨髓移植後に著
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。
- 25) Hayashi A, Saito M, Okada S,
Kinoshita Y, Satoh I, Kazuyama E,
Kawaba Y, Oite T, Satoh K, Kanzaki
S: Effects of cyclohexenonic
long-chain fatty alcohol (CHLFA)
in type 2 diabetic rat nephropathy.
World Congress of Nephrology 2009,
2009/5/23 Milan, Italy.
- 26) Takayanagi M, Ohtake A, Iwasae
H, Nishiyama M, Okazaki T,
Harashima H, Eitoku T, Yamamoto M,
Matsushita H, Kitamoto K, Sakata S,
Katayama T, Sugimoto S, Fujimoto Y,
Murakami J, Kanzaki S, Shiraki K:
Fluctuating liver functions in
siblings with MPV17 mutations and
possible improvement associated
with dietary and pharmaceutical
treatments targeting respiratory

- chain complex II, 11th Congress of the Asian Pan-Pacific Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition 2009/9/27 Soul.
- 27) 河場康郎、林篤、岡田晋一、神崎 晋：ネフローゼ症候群フォロー中に紫苓湯による膀胱炎を発症した1例、第84回山陰小児科学会、2009年10月4日、鳥取県。
- 28) 岡田晋一、稲賀すみれ、河場康郎、林 篤：小児腎疾患における低真空走査型電子顕微鏡を用いた新たな簡易迅速解析法の応用、第52回日本腎臓学会学術集会、2009年6月3日-5日、神奈川県。
- 29) 稲賀すみれ、加藤雅子、平島小百合、宗村千潮、岡田晋一、亀家俊夫、勝本哲央、中根裕信、名黒知徳：腎生検パラフィン切片を用いた低真空走査電顕による冠位迅速解析法の開発、第52回日本腎臓学会学術集会、2009年6月3日-5日、神奈川県。
- 30) 河場康郎、岡田晋一、林篤：小児腎疾患における尿中肝臓型志望さん結合蛋白(L-FABP)の検討、第52回日本腎臓学会学術集会、2009年6月3日-5日、神奈川県。
- 31) 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
- 32) 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
- 33) Igarashi T：Maternal and child health: Japanese perspectives、Pediatric Academic Society and Asian Society for Pediatric Research, Denver, U.S.A. 2011/5/1
- 34) Igarashi T：Molecular pathogenesis of primary renal tubular acidosis, 11th Asian Congress of Pediatric Nephrology, Fukuoka-city, 2011/6/2
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) 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
- 39) 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
- 40) 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
- 41) Igarashi T：Maternal and child health: Japanese perspectives、Annual Meeting of China Pediatric Society, Kunming, China, 2011/9/20
- 42) 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
- 43) 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
- 44) 五十嵐 隆：尿細管機能異常症の病因病態の解明、岐阜、第4回川島系球体カンファランス、2011年11月19日
- 45) 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, 2011/6/4
- 46) 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
- 47) 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
- 48) 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
- 49) 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
- 50) 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
- 51) 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
- 52) 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
- 53) 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
- 54) Harita Y, Kanda S, Sekine T, Inoue T, Hattori S, Igarashi T: Phosphorylation-mediated signaling in glomerular podocyte and its implication in the pathogenesis of proteinuria. Pediatric Academic Societies Annual Meeting, 2010/5/2 バンクーバー(カナダ)
- 55) 張田豊、松長敦子、神田祥一郎、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

- 56) Harita Y, Matsunaga A, Tsurumi H, Kanda S, Sekine T, Igarashi T, Kurihara H: Role of a novel slit diaphragm component, SIRPa, as a Nephrin-interacting protein. International Pediatric Nephrology Association, 2010/9/1, ニューヨーク (米国)
- 57) Kanda S, Harita Y, Sekine T, Shibagaki Y, Igarashi T, Inoue T, Hattori S: Phosphorylation-dependent membrane insertion and activation of TRPC6 is regulated by a balance between Nephrin and PLC- γ 1., 6th Asian Society for Pediatric Research, 2010/4/17, 台北 (台湾)
- 58) Kanda S, Harita Y, Sekine T, Shibagaki Y, Igarashi T, Inoue T, Hattori S: The regulatory mechanism of TRPC6 activation by FSGS-causing mutations, Korea-Japan The 8th Pediatric Nephrology Seminar 2010, 2010/5/28, 慶州 (中国)
- 59) Kanda S, Harita Y, Sekine, Shibagaki Y, Igarashi T, Inoue T, Hattori S: The role of the tyrosine phosphorylation of TRPC6 in proteinuric kidney diseases, The 15th Congress of the International Pediatric Nephrology Association, 2010/9/1, ニューヨーク (米国)
- 60) 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
- 61) 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
- 62) 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
- 63) 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
- 64) 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, 2010/5/29, Gyeongju, Korea.
- 65) 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
- 66) 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
- 67) 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
- 68) 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.
- 69) 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
- 70) 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

primary process of podocytes and its expression significantly decreases in idiopathic FSGS. 43rd American Society of Nephrology Renal Week, November 19, 2010, Denver, USA.

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