

図1: 抗利尿ホルモンV2受容体(V2R)遺伝子の異常

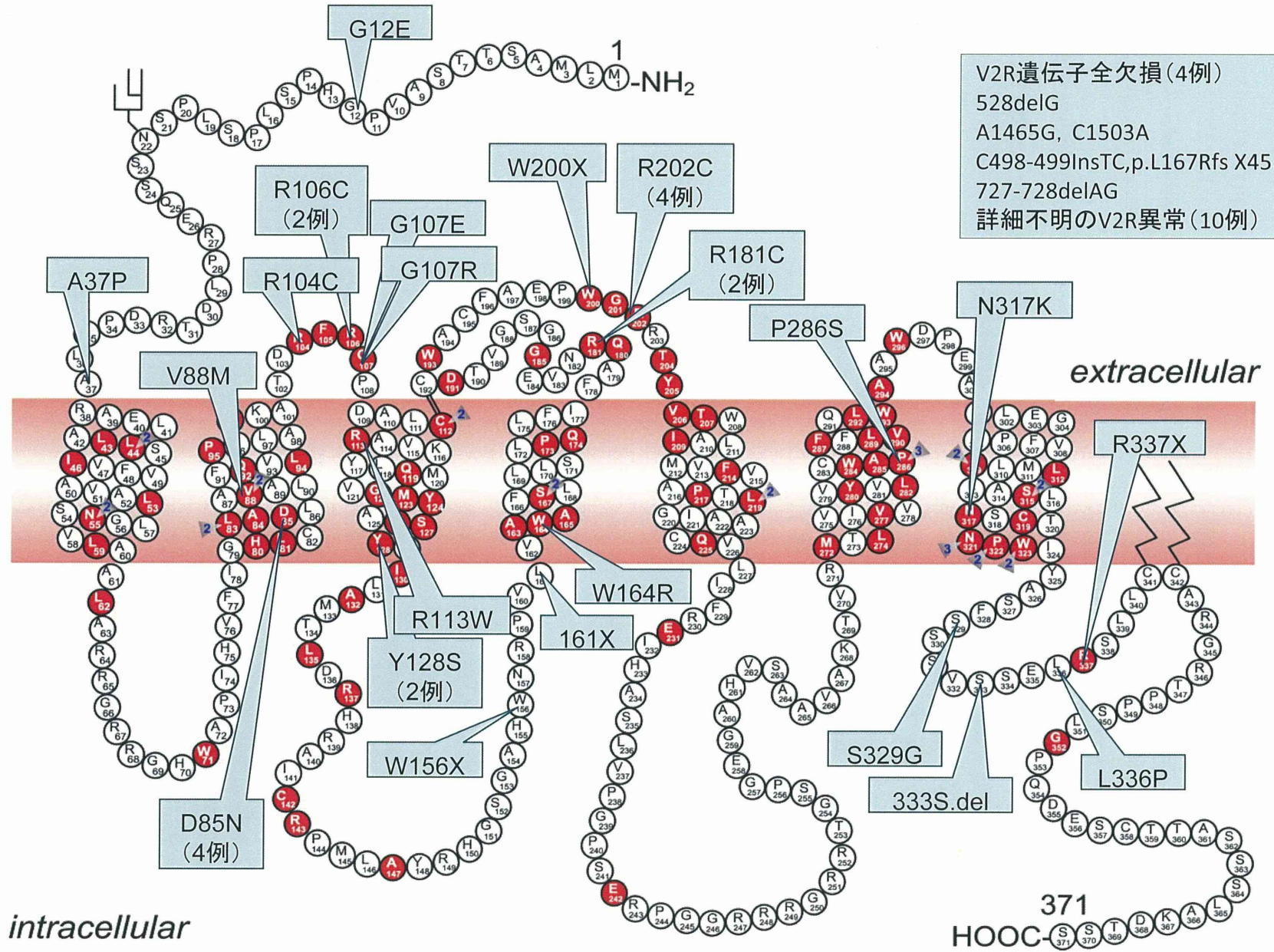


図2: アクアポリン-2(AQP2)遺伝子の異常

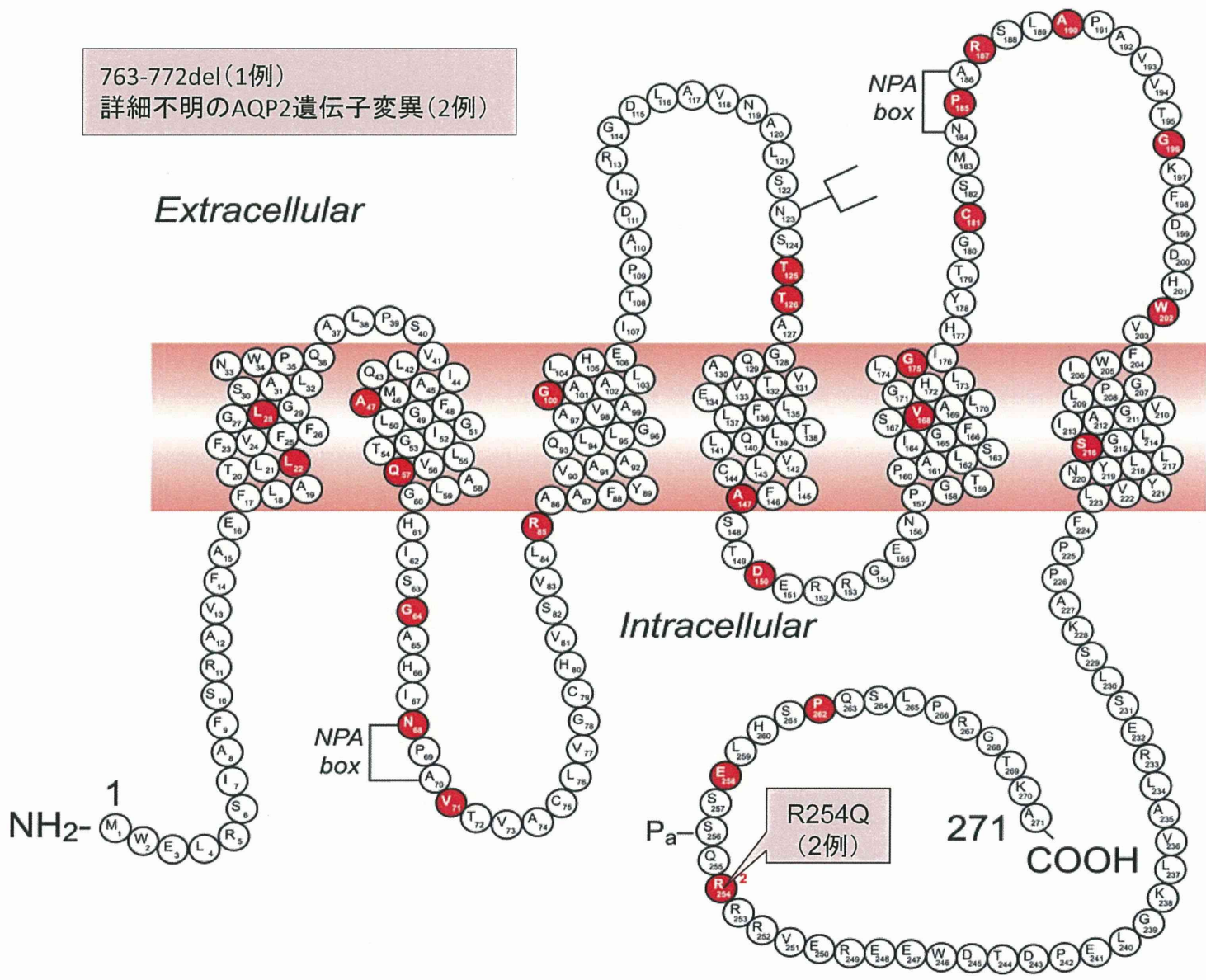


表 1. 腎性尿崩症の合併症予防のための指針

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)	血圧 6ヶ月毎 超音波検査 (尿路拡張, 残尿評価) 1年毎 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。
神経系・精神発達遅滞	精神発達評価 1年毎 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。) 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

図 3a

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 大昭和 正和成 年
発症時年齢 : 歳 月

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>医療機関名(住所・電話番号・診療科)、主治医など</p>
--

図 3b

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

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

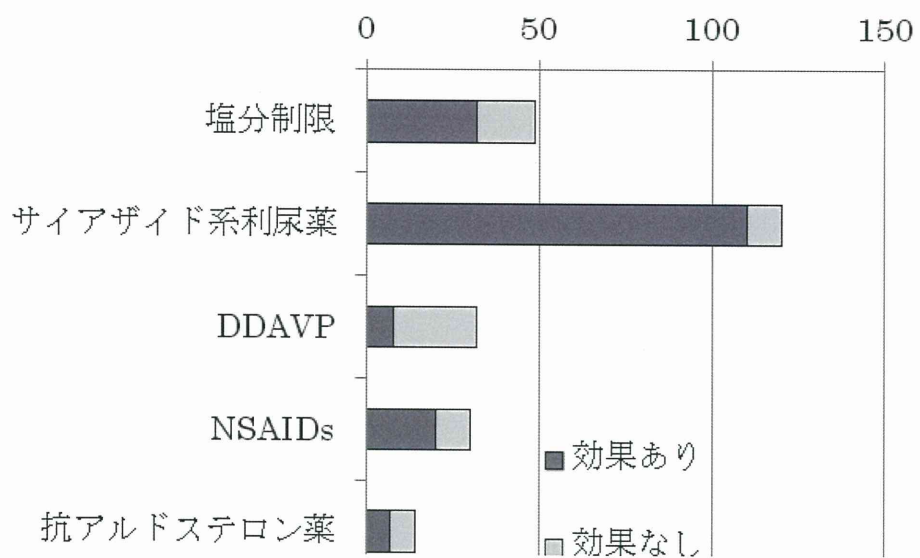


表3 腎性尿崩症治療の薬剤と投与量

先天性腎性尿崩症	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

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
総合研究報告書

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

アンケート調査を行い腎性尿崩症の治療について検討した。その結果、サイアザイド系利尿薬が多く使用されていた。

平成 22 年度のアンケート調査結果では 14 例の腎性尿崩症が報告され、先天性が 9 例で、二次性が 4 例、不明が 1 例であった。

腎性尿崩症の合併症予防のための指針を作成した。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。

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。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。

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。

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。

B. 研究目的

本研究で私達は腎性尿崩症を主に診察してい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、日本腎臓学会会員、日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児

泌尿器科学会評議員を対象にアンケート調査を行い、わが国の腎性尿崩症の実態把握を行う。

それをもととして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管理指針を作成する。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

まず平成 21 年度に小児内分泌専門医、内科内分泌専門医および腎臓病専門医を対象にアンケート調査を行った。その後、平成 22 年度に、日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員を対象にアンケート調査を行った。一次アンケートとして全会員

に症例の有無を問うアンケート用紙（添付したアンケート用紙1）を配布した。症例ありと回答した会員に詳細な質問事項を掲載した二次アンケート用紙（添付したアンケート用紙2）を配布した。

平成21年度の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。

日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員を対象したアンケート調査は平成22年度に行ったため別に集計した。

また、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

1. 腎性尿崩症の治療（アンケート調査報告より）

平成21年度に報告された146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）。（図1）

サイアザイド系利尿薬：105例、塩分制限：37例、デスマプレシン：33例、非ステロイド性消炎鎮痛薬（NSAIDs）：14例、プロスタグランディン合成阻害薬（インドメタシン）：12例、抗アルドステロン薬（スピロラクトン）：11例にそれぞれの薬剤が使用されていた。無治療は11例で、記載なしは10例であった。

各々の治療の有効性は、治療反応性有りの症例がそれぞれ、サイアザイド系利尿薬：93例（93/105=89%）、塩分制限：25例（25/37=68%）、デスマプレシン：11例（11/33=33%）、非ステロイド性消炎鎮痛薬：9例（9/14=64%）、プロスタグランディン合成阻害薬（インドメタシン）：7例（7/12=58%）、抗アルドステ

ロン薬（スピロラクトン）：8例（8/11=73%）であった（図）。診断年齢を、小児（20歳未満）と成人（20歳以上）とに分割し、それぞれの群における治療内容、治療効果を検討した（表1）。

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いた。その有効性は小児、成人患者間で差はみられなかった。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。デスマプレシンは小児、成人患者とも使用されている例は少なかったが、その使用症例においては成人患者で有意に有効であった。NSAIDs、インドメタシンは小児、成人患者間で使用例、有効例とも差は認められなかった。抗アルドステロン薬であるスピロラクトンは少数の小児例において使用されていたが、その有効性は高かった。

2. 平成22年度アンケート調査報告

二次アンケートで確認された腎性尿崩症は14例で、先天性が9例で、二次性が4例、不明が1例であった。二次性のうち、リチウム製剤内服に起因するものが2例報告された。

腎性尿崩症14例の発症年齢は、1歳未満が最も多く5例であった。幼小児期発症のものはそのほとんどが先天性腎性尿崩症であった。一方、診断年齢は同様の傾向であったが、先天性であっても成人期以降の診断例も認められた。二次性は1例を除き成人期に診断されていた。

診断方法については、腎性尿崩症と診断された14症例のうち、方法について10例回答が得られた。

水制限試験、5%高張食塩水負荷試験、デスマプレシン負荷試験の3者を併用により診断されていた症例は2例であった。また、デスマプレシンの反応性をみるデスマプレシン負荷試験が行われていた症例は10例中7例であり、残りの3例はデスマプレシンの反応性について評価されていなかった。負荷試験を行わず、血漿

抗利尿ホルモン (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は 14 例中 4 例であった。

デスマプレシンにて尿浸透圧の上昇があり、部分型と回答あるいは疑われた症例はなかった。また、頭部 MR を診断時に行われた例は 14 例中 4 例であり、そのうち、T1 強調画像で下垂体後葉の高信号消失所見を認めたのは 1 例であった。

診断時の検査所見について、診断時の尿浸透圧、血漿浸透圧、血清 Na、血漿 AVP について回答を求め、12 例に記載があった。この調査から、腎性尿崩症例全例で、尿浸透圧の低下 (119 ± 24)、血漿浸透圧の高値 (318 ± 17)、血清 Na の高値 (153 ± 3)、血漿 AVP の著明高値 (43.4 ± 30.0) を示していることが明らかとなった。腎性尿崩症と診断された症例のうち、先天性と二次性との比較では両者間の差が認められた項目はなかった。

14 例報告された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)。

サイアザイド系利尿薬：9 例、塩分制限：6 例、デスマプレシン：6 例、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs)：2 例、プロスタグランジン合成阻害薬 (インドメタシン)：3 例にそれぞれの薬剤が使用されていた。無治療は 3 例であった。各々の治療の有効性は、治療反応性有りの症例がそれぞれ、サイアザイド系利尿薬：6 例 ($6/9 = 67\%$)、塩分制限：3 例 ($3/6 = 50\%$)、デスマプレシン：1 例 ($1/6 = 17\%$)、非ステロイド性消炎鎮痛薬：1 例 ($1/2 = 50\%$)、プロスタグランジン合成阻害薬 (インドメタシン)：2 例 ($2/3 = 67\%$) であった。さらに、診断年齢を小児期 (20 歳未満) と成人期 (20 歳以上) とに分割し、それぞれの群における治療内容を検討した。非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAIDs) は成人患者での使用はなく、一方、プロスタグランジン合成阻害薬 (インドメタシン) は小児患者での使用はなかった。他の治

療は小児、成人を問わず行われていた。治療効果の差については報告症例数が少なく検討できなかった。

尿崩症の合併症について、腎泌尿器系とそれ以外の臓器の 2 つに区分して調査した。腎性尿崩症 14 例中 7 例 (50%) に腎泌尿器系の合併症を認めた。腎泌尿器系の合併症では水腎症の合併の頻度が最も高く、6/14 例 (43%) であった。水尿管を呈したのは 3/14 例 (21%)、膀胱尿管逆流を呈したのは 1/14 例 (7%) であった。腎機能障害をきたしたものは 1/14 (7%) であった。その他、神経因性膀胱が 1 例みられた。一方、腎泌尿器疾患の精査を行っていない症例が 2 例認められた。

腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が 3/14 (21%) に見られ、そのうち 1 例は重度遅滞であった。その他、てんかんの合併例が 1 例認められた。

3. 腎性尿崩症の合併症予防のための指針

先に行ったアンケート調査結果では、成長発達障害、腎泌尿器系合併症および精神発達遅滞が主な合併症であった。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 2)、水分摂取困難による急激な脱水に対処する患者カード (図 2a、b) を作成した。

1) 腎性尿崩症の合併症予防のための指針 (表 2)

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 ヶ月毎に行うこととした。

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、多尿により慢性的に膀胱容量が大きくなり膀胱機能が低下する症例もあるため、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 ヶ月毎に行うことが望まれる。

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清 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 MR 検査での神経系の評価が必要である。

2) 患者カード (図 2 a, b)

手術目的の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周囲に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

腎性尿崩症は、腎集合尿細管細胞の AVP に対する感受性が減弱し、尿濃縮力障害が惹起されて多尿を呈する疾患であり、その病態は、集合尿細管（とりわけ主細胞）における自由水の再吸収調節障害である。視床下部からの AVP の産生が低下する中枢性尿崩症とは区別される。

腎性尿崩症の治療は、古くからサイアザイド系利尿薬が使用されてきた。サイアザイド系利尿薬投与により体液量が減少するために近位尿細管における Na^+ 、水の再吸収が二次的に亢進し尿量が減少する。今回の検討では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。

デスマプレシンは、腎性尿崩症の成因而から考えると、無効であると考えられてきたが、今回の検討では、小児期で 4/14 例 (29%)、成人例で 6/10 例 (60%) 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と考えられ、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の症例もあり、デスマプレシンも試みる必要がある。

NSAIDs、インドメタシン、スピロノラクトンは使用症例が少数であったが、使用例においては有効であった。これらの薬剤も治療薬の選択となると考えられた。

平成 22 年度に日本神経学会会員、日本泌尿器学会指導施設および日本小児泌尿器科学会評議員を対象として行ったアンケート調査で 14 例の腎性尿崩症患者が登録された。

報告された腎性尿崩症患者の内訳は、昨年度と同様に先天性が多く、1 歳未満での発症がほとんどであった。しかし、乳児期に発症しているにもかかわらず、診断は成人期以降の症例もあり、家族歴の聴取が必要と考えられた。二次性腎性

尿崩症の原因はリチウム製剤によるものが半数であり、今後もしリチウム製剤を使用する医師などに腎性尿崩症発症の可能性などの啓発が必要である。

腎性尿崩症の診断方法では、水制限試験、5%高張食塩水負荷試験、デスマプレシン負荷試験の三者併用により診断されていた症例は2例であり、一方、負荷試験を行わずに診断されている症例は4例あった。新生児期などでは水制限試験などの負荷試験を行うことは困難であることも予想されるので遺伝子検査も考慮すべきである。

腎性尿崩症の治療では、平成21年度の検討と同様にサイアザイド系利尿薬が投与されている症例が多く、その反応性も67%が有効であった。デスマプレシンが使用されていた症例は少なかった。

腎性尿崩症の多尿を劇的に改善する治療法が無いため、長期間にわたる多尿の腎・尿路系への影響がこれまで危惧されていたが、今回の調査でも半数の患者に腎・尿路系の合併症が認められた。また、腎機能障害を呈した症例が1例存在していた。そのような中で腎泌尿器合併症の精査を行っていない症例もあり、腎性尿崩症への腎泌尿器合併症の頻度の高さを考えると、精査の必要性を周知すべきである。

今回の調査でも、約2割(3例)に精神発達遅滞が認められ、そのうち1例は重度遅滞であった。腎性尿崩症疾患の本態から中枢神経病変を生じないはずの本症で、21%にも精神発達遅滞が報告されているのは、本症の初期、特に新生児期で適切な初期治療が行われていない可能性が疑われる。本症の症状、診断などについてさらなる啓発が必要である。

以上の研究をもととして腎性尿崩症の合併症予防のための指針と患者カードを作成した。腎性尿崩症の長期合併症の成長発達障害は脱水症による二次的障害によることが考えられる。乳児期は口渇を訴えることができないので多尿により潜

在的な脱水状態となる可能性がある。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ため、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。

また、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り、この腎尿路の拡張に伴い、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する。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8~10 L/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Na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。

F. 結論

アンケート調査を施行し、その結果をもととして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

なし

2. 学会発表

1) 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 大阪府、2010年10月7日-10月10日

2) 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

3) 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

4) 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。

図 1：平成 21 年度に報告された腎性尿崩症 146 例の治療の内訳

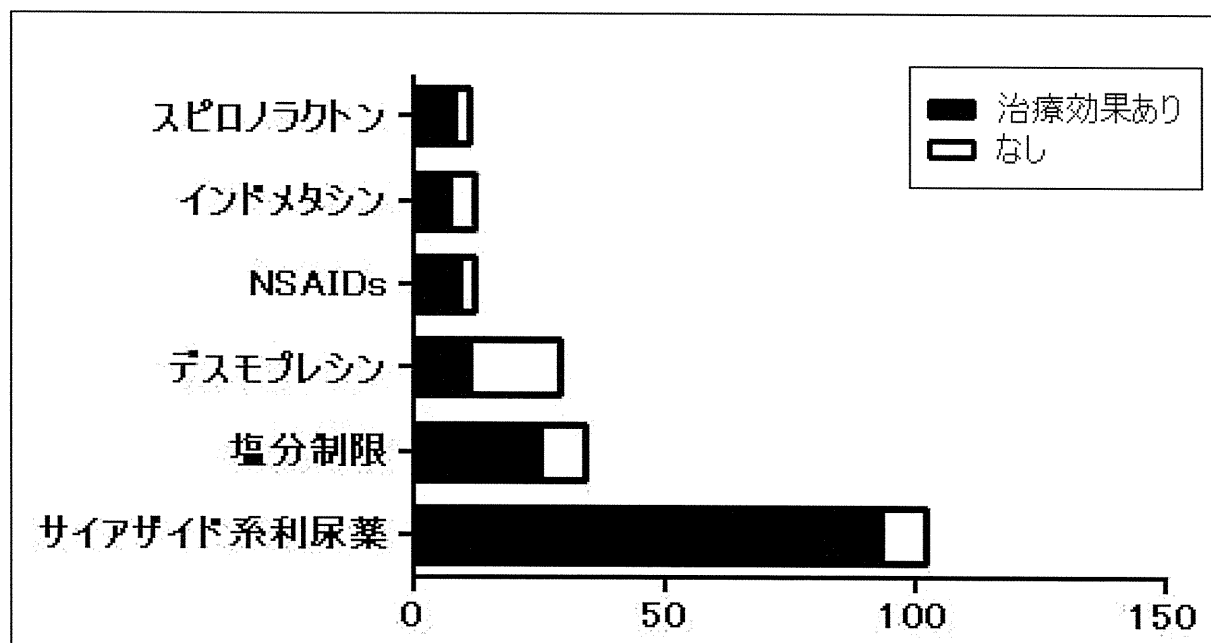


表 1：診断年齢別の治療内容、治療効果

	小児	成人
サイアザイド系利尿薬		
使用あり	83/98例 (85%)	18/39例 (46%) P<0.0001
有効	74/81例 (91%)	15/17例 (88%)
塩分制限		
施行あり	35/98例 (36%)	1/39例 (3%) P<0.0001
有効	23/32例 (72%)	1/1例 (100%)
デスモプレシン		
使用あり	20/98例 (20%)	12/39例 (31%)
有効	4/14例 (29%)	6/10例 (60%) P=0.045
NSAIDs		
使用あり	11/98例 (11%)	2/39例 (5%)
有効	8/10例 (80%)	1/1例 (100%)
インドメタシン		
使用あり	7/98例 (7%)	3/36例 (8%)
有効	5/7例 (71%)	1/3例 (33%)
スピロラクトン		
使用あり	11/98例 (11%)	0/39例 (0%) P=0.029
有効	8/11例 (73%)	-

表 2. 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)	血圧 6ヶ月毎 超音波検査(尿路拡張、残尿評価) 1年毎 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。
神経系・精神発達遅滞	精神発達評価 1年毎 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。) 頭部MRI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

図 2 a

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 大昭和 正和成 年
発症時年齢 :	歳 月

<p>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。</p> <p>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。</p> <p>医療機関名(住所・電話番号・診療科)、主治医など</p>
--

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

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

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

アンケート調査により集積された腎性尿崩症患者 138 例のうち 63 例（45.7%）に遺伝子解析がなされた。抗利尿ホルモン V2 受容体（V2R）遺伝子の異常が 43 例（68.3%），水チャンネルであるアクアポリン 2（AQP2）遺伝子の異常が 6 例（9.5%）に見出された。その他の異常は 10 例（15.9%）であり，遺伝子異常なしは 4 例（6.3%）であった。日本人に特有の遺伝子異常の集積部位は認めなかった。

A. 研究目的

本研究では、腎性尿崩症を主に診察してい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、日本腎臓学会会員を対象にアンケート調査を行い、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* の異常について検討した。

また、当科に依頼のあった症例について上記遺伝子の検索を行い検討する。

B. 研究方法

(1) アンケート調査

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、日本腎臓学会会員を対象にアンケート調査した。一次アンケートとして全会員に症例の有無を問うアンケート用紙（添付したアンケート用紙 1）を配布した。症例ありと回答した会員に詳細な質問事項を掲載した二次アンケート用紙（添付したアンケート用紙 2）を配布した。

二次アンケートに記載された遺伝子異常を抽出して解析を行った。

(2) 遺伝子検索

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。直接シーケンス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

(1) アンケート調査

二次アンケート調査で確認された腎性尿崩症は 137 例であった。そのうち 62 例（45.3%）で遺伝子解析が行われていた。

AVPR2 の異常が 43 例（69.4%）に見出され、*AQP2* の異常が 5 例（8.1%）に見出されていた。遺伝子検査をおこなうも異常なしと明記されているものが 4 例（6.5%）あった。10 例（16.1%）がその他に記載されており、ネフロン瘻の遺伝子異常やその他の遺伝子に起因すると記載されていた。今回の調査で見出された *AVPR2* および *AQP2* 遺伝子異常を図 1 および図 2 に示した。