

*AVPR2*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。*AQP2* の異常 5 症例は、763-772del が 1 例、R254Q が 2 例 (双胎)、*AQP2* の異常とのみ判明しているものが 2 例であった。

(2) 遺伝子検索

平成 21 年度は腎性尿崩症の遺伝子検索依頼はなかったが、平成 22 年度は 10 例、平成 23 年度は 3 例あった。発端者はすべて男児であり、同一家系例の検体が 2 家系であった。

AVPR2 の解析の結果、6 例に 6 つの遺伝子変異 (*AVPR2* の全欠失、R202C、W200X、V88M、G12E、R113W) の変異を認めた。*AVPR2* の全欠失の症例の母の遺伝子解析では遺伝子変異は検出されなかった。また、W200X の症例は家族検索を行っており、母に W200X 変異をヘテロ接合で認めたが、父、姉には遺伝子変異は認められなかった。また、G12E、R113W の 2 つの変異は同一症例に認めた。

AQP2 の解析では、1 例に A130V に変異したミスセンス変異をホモ接合体で認めた。

D. 考察

腎性尿崩症の約 90% が X 連鎖性劣性遺伝の *AVPR2* の異常に起因すると報告されている。残りが常染色体劣性遺伝をしめす水チャンネルである *AQP2* の異常である。本研究により、我が国の *AVPR2* 遺伝子の異常はアンケート調査で 43 例、当科での検討で 6 例であり、合わせて 49 例である。同様に *AQP2* 遺伝子の異常は、6 例である。

わが国では *AQP2* 異常の割合が少し多いように思われるが、これは男性の腎性尿崩症の場合、*AVPR2* 遺伝子の異常と考えると、遺伝子の解析を行わない例が多いというバイアスがかかった結果かもしれない。また、約半数にしか遺伝子解析

が行われていないため、今後、残りの症例で遺伝子解析を行うと多少遺伝子変異の割合が異なるかもしれない。

膜 7 回貫通型受容体である V2R 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。本研究では膜貫通部位にミスセンス変異 D85N が 4 例に認められた。日本人における変異集積部位の可能性も示唆されるが、今後の未検査の症例の結果も考慮する必要がある。今回の検討では細胞外ドメインに多くの変異が認められており、従来との異なる印象があった。

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、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 V2R 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の関連性の検討が必要と思われる。

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ないのではないかと推測できる。

E. 結論

本研究で確認されたわが国の腎性尿崩症は 137 例で、69 例 (50.4%) が遺伝子解析されていた。解析された症例のうち、*AVPR2* の異常が 49 例 (71.0%) に見出され、水チャンネルである *AQP2* 遺伝子の異常が 6 例 (8.7%) に見出されていた。日本人に特有の遺伝子異常の集積部位は無いように思われる。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Otomo T, Higaki K, Nanba E, Ozono K,

Sakai N: Inhibition of autophagosome formation restores mitochondrial function in mucopolipidosis II and III skin fibroblasts. *Mol Genet Metab* 98:393-399, 2009

2) 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

3) 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

4) 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(17):2453-64,2010.

5) 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(4):364-9,2010.

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

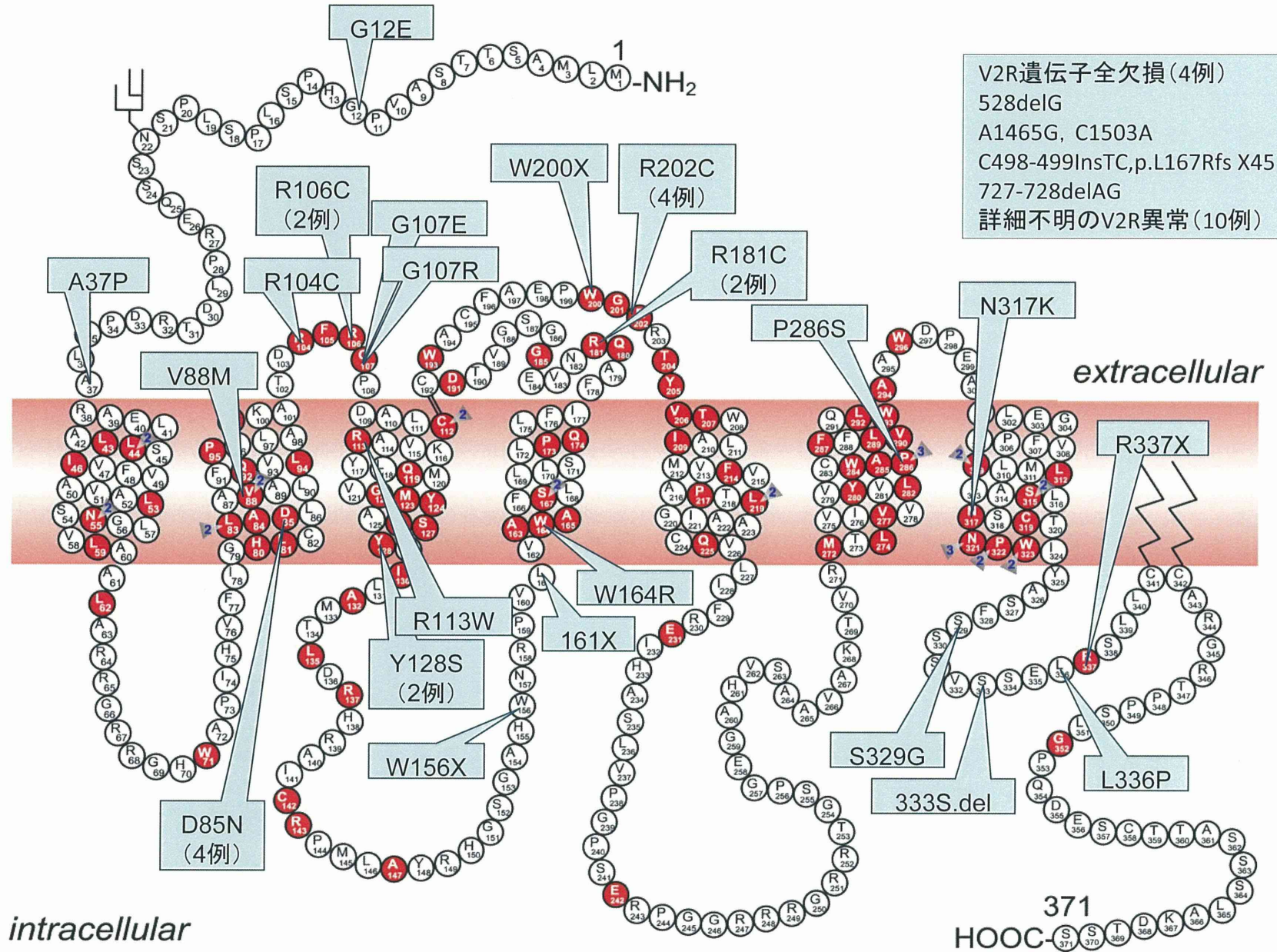
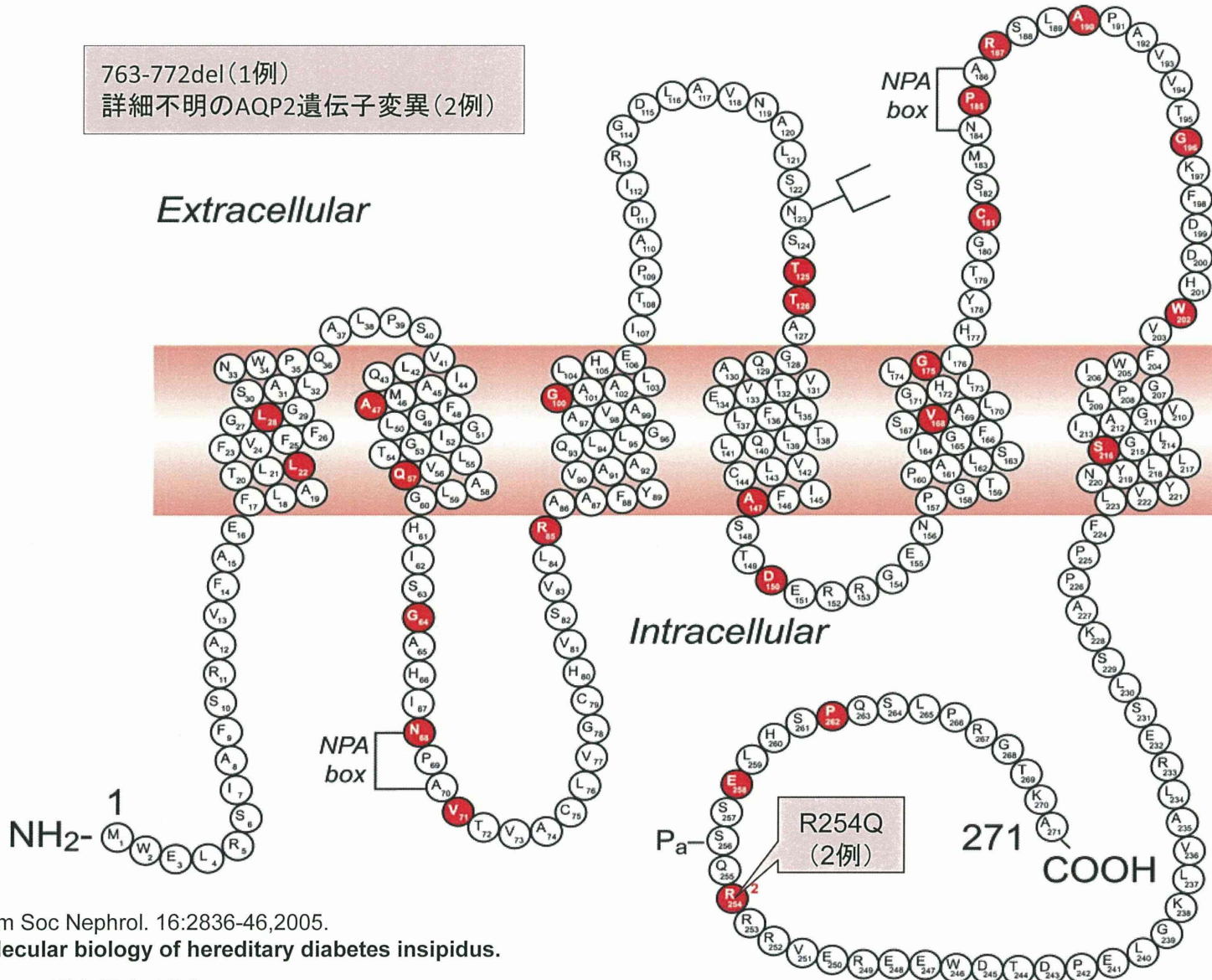


図2: アクアポリン-2(AQP2)遺伝子の異常



J Am Soc Nephrol. 16:2836-46,2005.

Molecular biology of hereditary diabetes insipidus.

Fujiwara TM, Bichet DG.

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

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

腎性尿崩症一大家系において抗利尿ホルモン V2 受容体遺伝子解析を行い、典型的な男性患者において D85N の遺伝子変異が同定された。加えて女性患者で D85N ホモ接合と考えられる変異を同定した。

ピトレスシン負荷により尿浸透圧が上昇した部分型腎性尿崩症患児において抗利尿ホルモン V2 受容体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。

腎性尿崩症症例の遺伝子解析は診療上重要な位置を占めており、今後も各症例における臨床経過や遺伝子変異結果を集積することは、腎性尿崩症の診断・治療にとって重要である。

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。

B. 研究目的

腎性尿崩症症例において、V2R の遺伝子解析を行った。さらに同意の得られた親戚縁者の遺伝子解析を施行した。

C. 研究方法

症例 1 : 9 歳 4 ヶ月男児

家族歴 : 母方祖母をはじめ、母方の親戚に多数の多飲・多尿の家族歴がある。

既往歴 : 妊娠 40 週 6 日、自然分娩で出生。生下時体重は 3305g。

現病歴 : 生後 2 時間で 38 度の発熱がみられるようになり、その後も高熱が続いたため、前医に入院した。濃厚な家族歴や諸検査の結果、腎性尿崩症と

診断され、サイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン拮抗薬、低Naミルクでの治療が行われた。当科には、2001年3月に再精密検査目的で入院した。尿量は一日5~6L、腹部エコー検査では両側水腎症を呈していた。ピトレスシン負荷試験では、尿浸透圧は64mOsm/kgから183mOsm/kgまでにしか上昇せず、血漿浸透圧270mOsm/kgを超えることは無かった。以後、外来でサイアザイド系利尿薬、抗アルドステロン拮抗薬およびDDAVP点鼻による治療が続けられたが、十分な尿量のコントロールは難しかった。

遺伝子解析：患児および同意の得られた親戚(図1参照)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。さらに、PCR-RFLP法で遺伝子変異を再確認した。

症例2：7ヵ月男児

家族歴：特記すべきことなし。

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ヵ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ヵ月頃から哺乳の度に嘔吐がみられるようになったため、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ヵ月時に退院した。現在、2歳3ヵ月となったが、図2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

症例 1：V2R 遺伝子の解析の結果(図 3)、発端者とその祖母(II-3*)及び発端者の従兄弟(IV-4*)とその祖母(II-7*)で 85 番目のアミノ酸 D(GAC)→N(AAC)の点変異を認めた。この変異は、過去に複数回諸外国からの報告もみられている。また、母(III-1*)と母方叔母(III-7*)では D85N/Wild のヘテロ接合だった。この変異によって、新規制限酵素認識部位 XcmI が生じることを利用して PCR-RFLP 法を用いて遺伝子変異の再確認を行った。図 4 にその結果を示すが、直接シーケンス法の結果と同じく、発端者(IV-2*)とその祖母(II-3*)及び発端者の従兄弟(IV-4*)とその祖母(II-7*)では制限酵素 XcmI で完全に消化され、二本の(419bp と 120bp)バンドを示していた。ヘテロ接合である母(III-1*)と母方叔母(III-7*)では、正常アレルは

制限酵素 XcmI 認識部位を持たないので、三本の(539bp, 419bp と 120bp)を示した。

症例 2：V2R 遺伝子の解析の結果(図 5)、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 6 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

「腎性尿崩症の実態把握と診断・治療指針作成」の分担研究者として、初年度は腎性尿崩症一大家系における AVPR2 遺伝子の解析を行い、既報の p. Asp85Asn 変異を発端者のみならず多くの多飲・多尿を呈する親戚縁者で同定することができた。発端者の曾祖父母が血族結婚だったことから、遺伝子解析の結果、発端者の母方祖母がヘテロ接合ではなく、同変異のホモ接合である可能性が強く示唆された。従来の報告では、この変異に起因する腎性尿崩症患者の臨床症状は軽症型が多かったが、我々の症例では巨大膀胱・水尿管症を呈し、難治性の尿路感染症を合併するようになり、重症型の臨床経過を示した。

最終年度では、乳児期発症の部分型腎性尿崩症患者において、同じく AVPR2 遺伝子の解析を施行し、新規の変異 p. Phe178Leu を同定し得た。機能解析実験を行なっていないが、178 番目

のアミノ酸Fは異なる種の間で保存されており AVPR2 のアミノ酸配列上、極めて重要であると考えられた。また、水制限試験およびピトレスシン負荷試験の結果から、最大尿浸透圧が 300mOsm/kg 以上だったため、部分型腎性尿崩症と診断したが、治療面では完全型腎性尿崩症患者と同様に、多量の水分摂取とサイアザイド系利尿薬などの投薬が水分バランスを保持するために不可欠であった。また、確定診断並びに治療開始時期がやや遅れてしまい、患児に発達遅滞を残してしまったことが悔やまれた。

2年に亘って腎性尿崩症2家系の遺伝子解析を終えて、改めて遺伝子解析は確定診断目的のみならず、次子の問題なども含め腎性尿崩症患者の診療上、極めて重要な位置を占めていると思われる。今後も、各症例における臨床経過や遺伝子変異結果を集積することは、腎性尿崩症の診断・治療にとって、意義深いものであると考えられた。

F. 結論

腎性尿崩症症例の遺伝子解析は診療上重要な位置を占めており、今後も各症例における臨床経過や遺伝子変異結果を集積することは、腎性尿崩症の診断・治療にとって重要である。

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

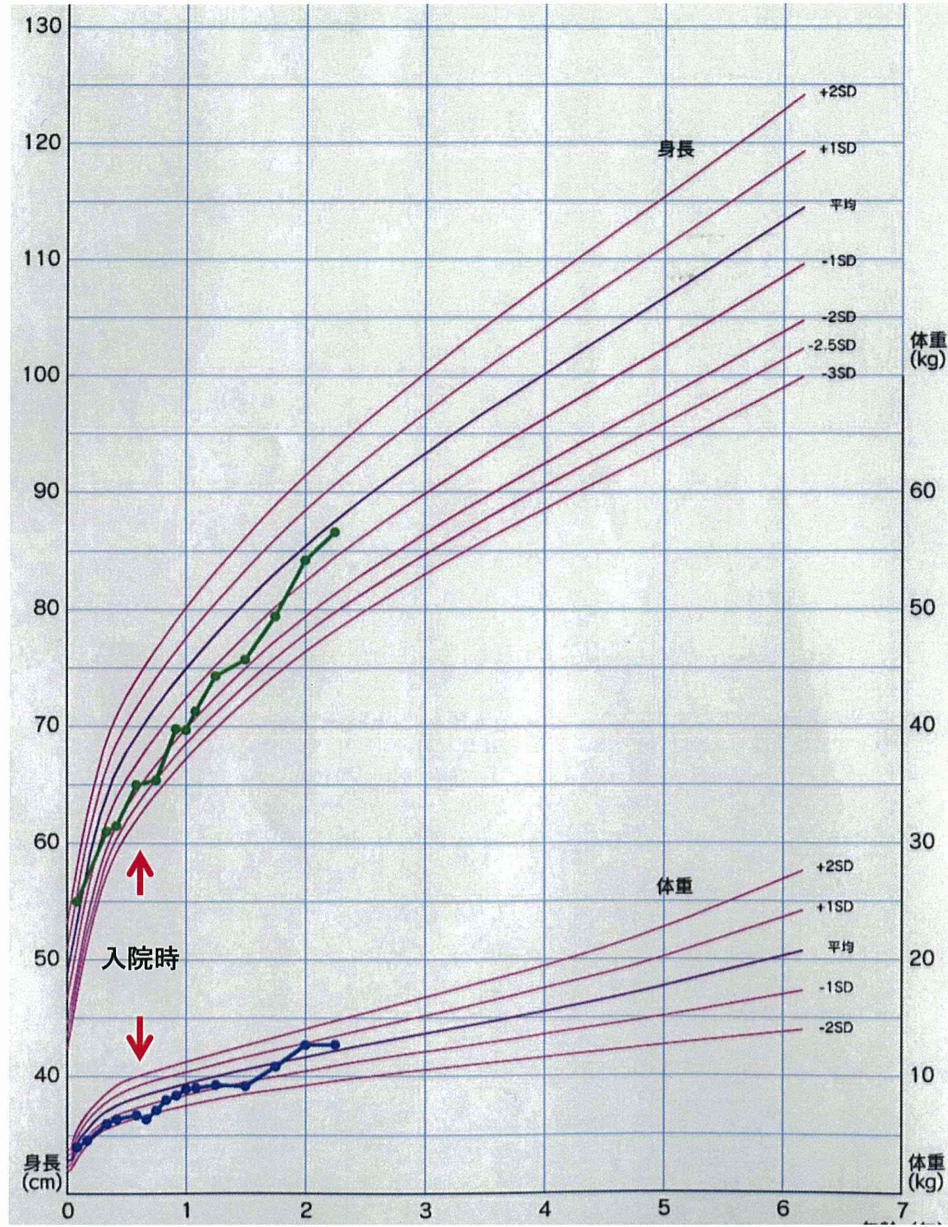


図1. 患児の成長曲線

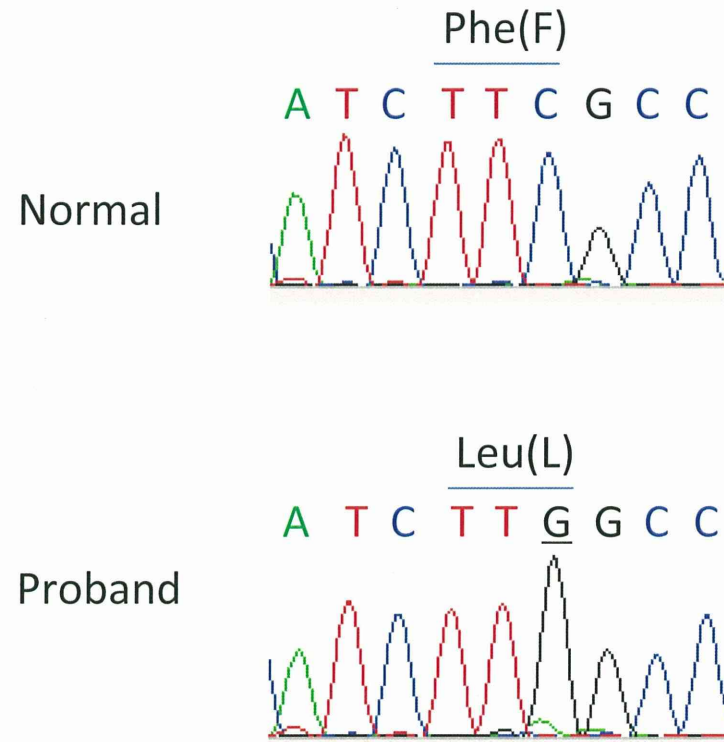


図2. 発端者におけるAVPR2の遺伝子解析結果

図3. 種によるAVPR2 蛋白(赤字が178番目のアミノ酸)

Homo sapiens	Ivawafslllslpqlfifaqrnveggsgv
Macaca mulatta	Ivawafslllslpqlfifaqrnvggsgv
Callithrix jacchus	Ivawafslllslpqlfifaqrdrvngsgv
Papio anubis	Ivawafslllslpqlfifaqrnveggsgv
Bos taurus	llawafslfslpqlfifaqrdrvgsavl
Canis lupus familiaris	Ivawafslilslpqlfifaqrdrvngsgv
Rattus norvegicus	Ivawafslllslpqlfifaqrdrvngsgv
Mus musculus	Ivawafslifslpqlfifaqrdrvngsgv

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

本邦における腎性尿崩症の頻度、発症年齢、成因、合併症、診断方法、治療について網羅的な解析を加えた。

腎性尿崩症は平成21年度に111例確認され、その内訳は先天性が85例、二次性が22例、不明が4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12例報告された。発症年齢は1歳未満が最も多く62例を占めていた。

合併症では腎泌尿器系合併症が111例中43例（38.7%）に認められ、水腎症、水尿管、膀胱尿管逆流をが多く、腎不全に至ったものが13/111（11.7%）あった。その他、精神発達遅滞が20/111（18.0%）に認められた。

診断方法は水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用によりなされている症例が多かった。デスマプレシンの反応性について評価されていない症例が認められた。

検査所見では、尿浸透圧と血漿AVP値は、先天性と二次性とで差がみられた。

治療と有効性では、サイアザイド系利尿薬が、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による治療は有効例があり、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

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

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を対象にアンケート調査を行い、わが国の腎性尿崩症の診断方法、治療、合併症および予後について検討した。それらを基として、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

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。

アンケート調査票に記入されていた診断方法、治療、合併症および予後について検討した。

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

平成 21 年度に施行した二次アンケートで確認された腎性尿崩症は 111 例で、先天性が 85 例で、二次性が 22 例、不明が 4 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 12 例報告された（図 1）。

腎性尿崩症 111 例の発症年齢は、1 歳未満が最も多く 62 例を占めており、次いで 1 から 4 歳が 12 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。成人期以降の発症例も認められた（図 2）。60 歳代に発症数が増加しており、これは二次性腎性尿崩症と考えられ、その発症にリチウム製剤の関与が疑われる症例が多かった。

先天性腎性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 111 例中 43 例（38.7%）に腎泌尿器系の合併症を認めた（図 3）。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、28/111 例（25.2%）であ

った。水尿管を呈したのは 12/111 例（10.8%）、膀胱尿管逆流を呈したのは 7/111 例（6.3%）であった。水腎症や膀胱尿管逆流の結果を含めて腎不全に至ったものは 13/111（11.7%）であった。神経因性膀胱は 2/111（1.8%）に見られた。その他、矮小腎、尿閉、腎出血、膀胱肉柱形成、腎嚢胞の報告があった。

腎泌尿器系以外の合併症としては、精神発達遅滞が 20/111（18.0%）に見られた（図 4）。そのうち 6 例は重度遅滞、14 例は軽度遅滞であった。中枢神経系では、その他、脳梗塞・脳出血、痙攣が認められた。

その他、肥満、クレチン症、周期性熱、統合失調症、慢性膵炎、脳性麻痺、くも膜下出血、成長ホルモン分泌不全、乳癌再発が報告されている。

平成 22 年度までに二次調査の回答を得たのは、180 症例であったが、169 例が腎性尿崩症と診断されていた（図 5）。中枢性尿崩症が 4 例、その他、分類不能 3 例、記載なしが 4 例であった。

腎性尿崩症のうち、先天性腎性尿崩症が 133/169 例（=79%）、二次性腎性尿崩症が 30/169 例（=18%）、分類不能が 6 例であった。

二次性腎性尿崩症のうち、最も多いものはリチウム投与後であった（15/30 例）。

診断方法については、腎性尿崩症と診断された 169 症例のうち、方法について 122 例回答が得られた。

うち、最も多い診断方法は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用であり、50/122 例がこの方法を選択していた。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 122 例中 101 例であり、残りの 21 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 169 例中 47 例で

あった(表1)。

デスモ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6例であった。また、頭部MRを診断時に行われた例は169例中84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24/84例であった。

診断時の検査所見では、二次調査では、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た。

この調査から、腎性尿崩症例全例の結果では、尿浸透圧の低下(138 ± 8)、血漿浸透圧の高値(306 ± 3)、血清Naの高値(152 ± 1)、血漿AVPの著明高値(35.7 ± 3.1)を示していることが明らかとなった。また腎性尿崩症と診断された症例のうち、先天性と二次性とで血漿浸透圧、血清Naに有意な差はみられなかったが、尿浸透圧は 128 ± 9 、 179 ± 19 と有意に($P=0.0008$)先天性が低値であり、また、血漿AVP値は 41.9 ± 3.5 、 10.2 ± 1.8 と有意に($P<0.0001$)先天性が高値であった。

(表2)。

本研究でのアンケート調査で報告された腎性尿崩症症例は最終的に173例(先天性137例、二次性31例)であり、そ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(スピロノラクトン):15例($7/14=50\%$ 、1例のみ)であった(図5)。

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ノラクトンは、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。

以上のアンケート調査結果と論文とから腎性尿崩症の治療の薬剤と投与量を示した(表3)

E. 考察

本研究でのアンケート調査結果の検討で特筆されるのは、二次性の腎性尿崩症の原因としてリチウム製剤に起因するものが12例認められたことである。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。本剤の有害事象として既に添付文書に記載されているが、頻度は不明と記載されている。今回の調査からは本薬剤に起因する腎性尿崩症の頻度がまれでないことが明らかとなり、注意を要する。

腎性尿崩症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・尿路系への影響が危惧されていたが、今回の調査でも、約4割の患者に腎・尿路系の合併症が認められた。水腎症・水尿管から膀胱尿管逆流をきたし、腎不全に至った症例が全体の約1割である13例存在していた。多尿に対する治療あるいは自己導尿など腎・尿路系の負担を軽減する方法の普及が急務と思われる。

先天性の腎性尿崩症では、新生児期に

脱水さらに高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2割(20例)に精神発達遅滞が認められ、そのうち6例は重度遅滞であった。疾患の本態から中枢神経病変を生じないはずの本症で、約18%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ことを意味する。本症の十分な認知と治療指針の周知にむけて、さらなる啓発が必要であることが明らかになった。

腎性尿崩症の診断は、水制限試験とデスマプレシン負荷試験の併用によるものが最多であった。多飲、多尿をきたす疾患から腎性尿崩症を診断するためには水分制限試験の施行が必要であり、また、中枢性尿崩症と腎性尿崩症とを鑑別するためには、抗利尿ホルモンの作用を検討するデスマプレシン負荷試験が必要である。上記のアンケート調査結果はそれを反映していると考えられるが、先天性腎性尿崩症は新生児期早期に発症することも多く、新生児期に水分制限試験を行うことは脱水症発症の危険を伴うため新生児期の診断方法については検討が必要である。一方、負荷試験を行うことは患者にも負担があり、検査所見のみで診断されている症例があることはやむを得ないことである。先天性の腎性尿崩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に診断が考慮される。以上を踏まえての診断基準は主任研究者が作成した。

診断時の検査所見では、抗利尿ホルモンの腎での作用低下から多尿、尿浸透圧の低下、高張性脱水そして血漿浸透圧の上昇という腎性尿崩症の発症機序を表していた。興味深いことに、血漿浸透圧、血清Naには先天性、二次性とで有意な差はみられなかったが、尿浸透圧は先天性が低値であり、また血漿AVP値は逆に先

天性が高値であった。これらは遺伝子異常により発症する先天性腎性尿崩症のが、二次性より多尿などの症状が強いことを示すと考えられた。この結果から血清Naと血漿AVPの値と詳細な病歴聴取から先天性、二次性腎性尿崩症の鑑別が可能となるかもしれない。

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。

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⁺、Cl⁻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⁺、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 $0.5-1.0 \mu\text{g}/\text{回}$ 、幼児 $1-2.5 \mu\text{g}/\text{回}$ 、学童以上 $2.5-5.0 \mu\text{g}/\text{回}$)は無効であっても高容量(自験例では $10 \mu\text{g}$)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 $20 \mu\text{g}/\text{day}$ 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 $1.5 \text{ mg}/\text{day}$ と DDAVP $12 \mu\text{g}/\text{day}$ の併用によって、尿量が $4 \text{ L}/\text{day} \rightarrow 2-2.5 \text{ L}/\text{day}$ ($50-63\%$) 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 $1-2.5$

$\text{mg}/\text{kg}/\text{day}$ 、選択的 COX-2 阻害薬は Celecoxib $250 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{day}$ 、Meloxicam (成人量 $10 \text{ mg}/\text{day}$) の使用が検討できる。Celecoxib の使用症例は、HCTZ $5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ + Amiloride $0.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $0.3-0.5 \text{ mg}/\text{kg}/\text{day}$ 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 $90-200 \text{ mg}/\text{day}$) 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 $50-100 \text{ mg}/\text{day}$) 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す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/m²/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

アンケート調査で、111 例の腎性尿崩症が確認された。二次性の中で、リチウム製剤内服に起因するものが 12 例報告

されていた。111 例中 43 例 (38.7%) に腎泌尿器系の合併症を認めた。腎不全に至ったものは 13/111 (11.7%) 存在した。精神発達遅滞が 20/111 (18.0%) に見られた。

アンケート調査で、169 例の腎性尿崩症が確認された。二次性の中でリチウム製剤内服に起因するものが 15 例報告された。

診断方法は、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多かった。

検査所見では、血漿浸透圧、血清 Na には先天性、二次性とで有意な差はみられなかったが、尿浸透圧と血漿 AVP 値は有意差がみられた。

サイアザイド系利尿薬は、年齢や原因にかかわらず、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 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、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 (111 例) の原因

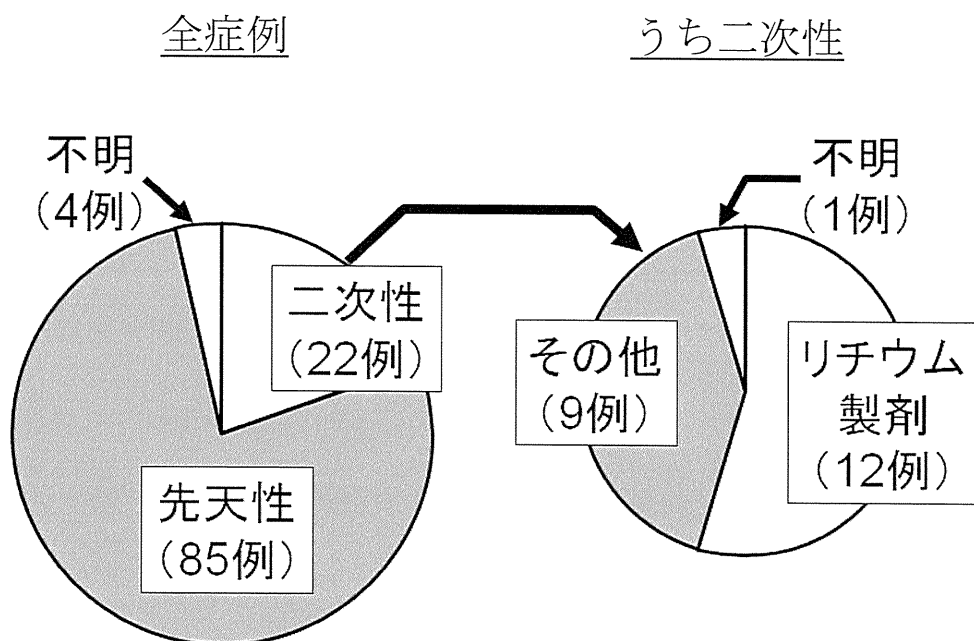
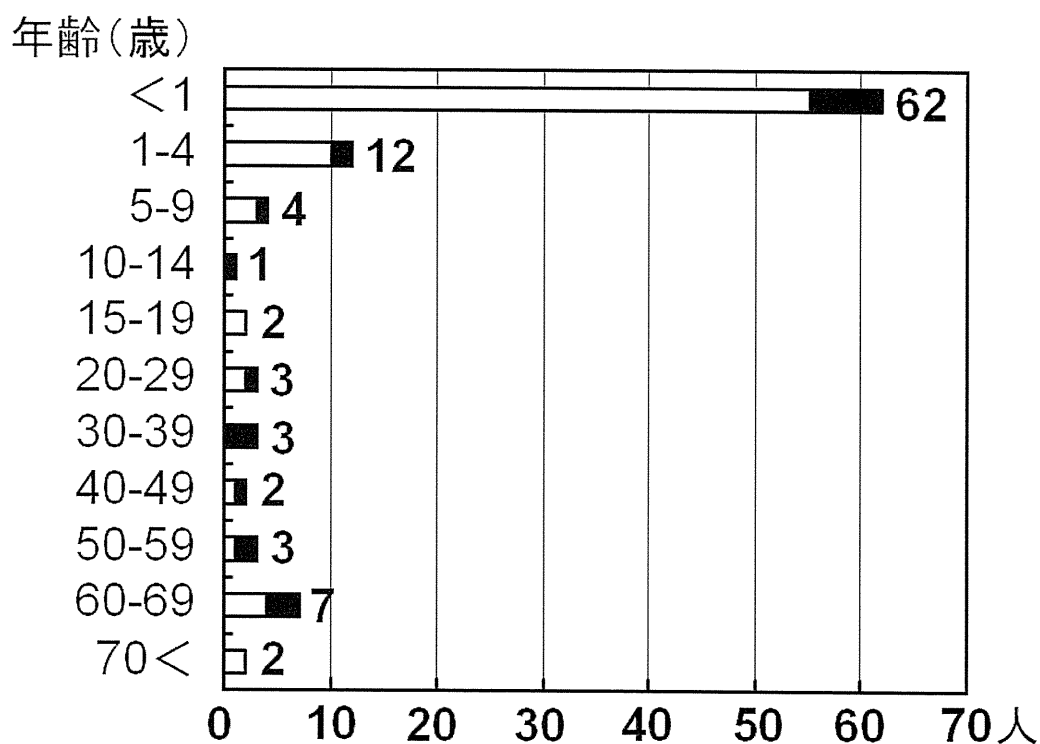


図 2 : 平成 21 年度に報告された腎性尿崩症 (111 例) の発症年齢



白色の棒グラフ：男性。 黒塗りの棒グラフ：女性。 数値：発症人数（人）

図3：平成21年度に報告された腎性尿崩症（111例）の腎泌尿器系合併症

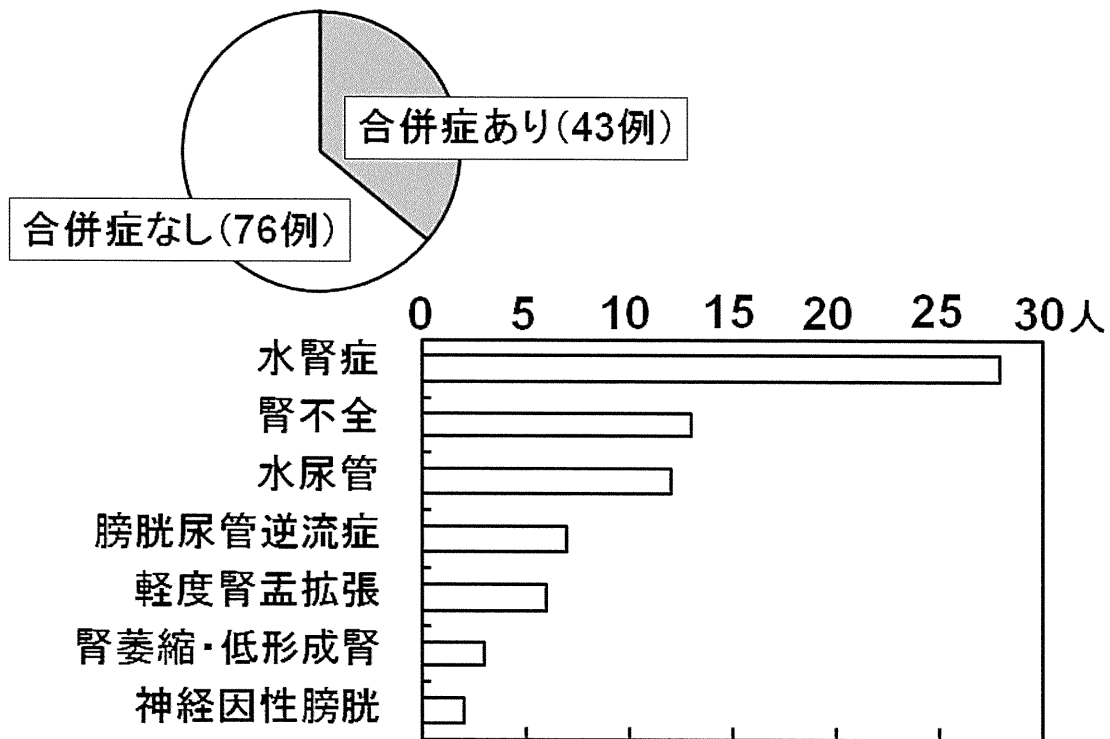


図4：平成21年度に報告された腎性尿崩症（111例）の神経発達遅滞

