

# 藤本正伸 学位論文審査要旨

主 査 渡 邊 達 生  
副主査 谷 口 晋 一  
同 神 崎 晋

## 主論文

Clinical overview of nephrogenic diabetes insipidus based on a nationwide survey in Japan

(日本における全国調査に基づく腎性尿崩症の臨床的概要)

(著者：藤本正伸、岡田晋一、鞆嶋有紀、西村玲、宮原直樹、河場康郎、花木啓一、  
難波栄二、根東義明、五十嵐隆、神崎晋)

平成26年 Yonago Acta medica 掲載予定

## 参考論文

1. Familial short stature is associated with a novel dominant-negative heterozygous insulin-like growth factor 1 receptor (IGF1R) mutation

(優性阻害効果を持つヘテロ接合性新規インスリン様成長因子1受容体変異と関連した家族性低身長症)

(著者：鞆嶋有紀、伯野史彦、岡田晋一、母坪智行、木下朋絵、藤本正伸、西村玲、  
福嶋俊明、花木啓一、高橋伸一郎、神崎晋)

平成25年 Clinical Endocrinology DOI:10.1111/cen.12317 3pages

2. Leprechaunism (Donohue syndrome) :A case bearing novel compound heterozygous mutations in the insulin receptor gene

(妖精症(ドナヒュー症候群)：インスリン受容体遺伝子に複合ヘテロ接合性の新規変異を認めた1例)

(著者：鞆嶋有紀、西村玲、宇都宮朱里、香川礼子、船田裕昭、藤本正伸、花木啓一、  
神崎晋)

平成25年 Endocrine Journal 60巻 107頁～112頁

# 学 位 論 文 要 旨

## Clinical overview of nephrogenic diabetes insipidus based on a nationwide survey in Japan

(日本における全国調査に基づく腎性尿崩症の臨床的概要)

腎性尿崩症 (NDI) は、アルギニンバゾプレッシンに対する集合管の感受性の低下に伴い尿濃縮ができないことを特徴とする稀少疾患である。一般的に先天性NDI (CNDI) は、Arginine vasopressin receptor2 (AVPR2) 遺伝子、もしくはAquaporin2 (AQP2) 遺伝子の異常によるものが一般的である。一方、後天性NDIの原因としては、リチウム製剤によるものが多い。CNDIは、多尿、多飲といった特徴的な症状で診断されることが多いが、夜尿といった軽い症状を呈する症例や、遺伝子診断後にNDIと診断される症例も存在する。更に、NDIの長期的な効果や予後、遺伝子型と臨床像についての関連についても不明な点がある。NDIの臨床経過の詳細については依然不明瞭であるため、日本におけるNDIの臨床経過、発症時の所見、合併症、治療効果及び遺伝子型についての質問を含む大規模な全国調査を実施した。

### 方 法

2009年12月から2011年3月に、日本内分泌学会、日本泌尿器科学会、日本小児内分泌学会、日本腎臓病学会、日本小児腎臓病学会、日本小児泌尿器科学会の会員26,282名に対して一次調査を行い、NDIの診療経験があると返答した会員に対して、二次調査を実施した。二次調査では、発症・診断年齢、合併症、治療効果、遺伝子型等について確認した。また、本調査での患者捕捉率を評価するため、2009-2011年における小児慢性特定疾患治療研究事業 (小慢) 登録患者数との比較を行った。統計学的検討として、Mann-Whitney U検定、Fisherの正確確率検定を用い、P値0.05未満を有意差ありとした。

### 結 果

前述会員26,282名への一次調査において、210名のNDI患者を検出できた。対象会員121名に対して、二次調査を実施し183名のNDI患者を確認し、データ欠損などを除外し173名のNDI患者を解析対象とした。173名のNDI患者のうち、143名のCNDI患者と30名の後天性NDI患者を認めた。20歳未満のCNDI患者は96名おり、小慢のデータを用い算出したCNDI患者に対する患者捕捉率は73%であった。

CNDI患者 (n=125) は中央値2.0ヶ月、平均 $1.2 \pm 4.6$ 歳で、69%の患者が1歳未満で診断されていた。発症時の症状は、多尿を55%の症例で認め、発熱を37%の症例で認めた。生後6ヶ月未満の症例においては、発熱を54%の症例で認めた。精神発達遅滞 (MR) の合併頻度は、14%であり、診断時年齢が高い傾向があった。

遺伝子検査は、CNDIの61%で実施され、そのうちの75%にAVPR2遺伝子の変異を認めた。9.2%にAQP2遺伝子の変異を認めた。AVPR2遺伝子のうち14種類の変異は、新規変異であった。AVPR2遺伝子変異を持つ症例のうち34%に軽症型CNDIと関連する変異を認め、それらのうち81%は3歳未満で診断されていた。後天性NDIでは、50-69歳で診断されることが多く、50%の症例で、炭酸リチウムが投与されていた。腎泌尿器系合併症は、NDIの症例の42%で認め、CNDIの患者については、水腎・水尿管症を合併している頻度が後天性NDIよりも多かった。治療については、サイアザイド系利尿薬が中心に使用されていた。サイアザイド系利尿薬はCNDI症例の92%で有効であった。DDAVPをされた32症例のうち、8症例で効果が認められた。

## 考 察

CNDIにおいては、発症時の症状として、多飲・多尿が一般的ではあるが、常に主訴となるわけではない。本研究では、CNDIの21%の症例が発症時に発熱のみを呈していた。症状が典型的でない場合も、多くの症例が1歳未満に診断されており、乳児の不明熱に遭遇した際に多くの臨床医がCNDIを考慮し診断に至っていた。

2012年までに、NDIの病因となるAVPR2遺伝子変異・AQP2遺伝子変異が合計270以上報告されているが、今回の研究では日本人に特有の変異集積部位を特定できなかった。DDAVP投与群では、軽症型CNDIと関連するAVPR2遺伝子変異を持つ症例や、AQP2遺伝子変異を持つ半数の症例において治療効果が得られた。これより、遺伝子変異の解析が治療選択に役立つと考えられた。

MRは予後に重要な合併症であるが、本研究においてはMR合併CNDI症例の方が、診断年齢が遅い傾向があり、早期診断が重要であると考えられた。

腎尿路系合併症も約40%で報告されており、適切な治療選択を行い、症状のコントロールを行うことがそれら合併症に重要であると考えられた。

## 結 論

日本におけるNDIの全国調査を実施し、適切な診断と治療が予後を改善する最も重要な因子であり、更に適切な治療方法の選択や、同胞のNDIの早期診断に遺伝子診断が施行されるべきであることを示した。