

症例報告

学校検尿の過程で指摘された低張尿を契機として 診断に至った先天性腎性尿崩症の一例

川尻 美和¹⁾, 山岸 篤至¹⁾, 柴田 敏朗²⁾

〔論文要旨〕

先天性腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン作用不全により新生児期から多飲多尿をきたす。脱水、不明熱、体重増加不良、電解質異常等の症状から乳幼児期に診断されることが多い。症例は乳幼児期より多飲多尿であったが、飲水行動によって身体的異常をきたすことなく経過していた。多飲多尿は長年の生活習慣として本人や家族に受け入れられていたために病識はなかった。中学2年時の学校検尿で外観が無色透明であったため検査機関において尿比重検査が追加された。早朝尿で尿比重1.004と低張尿であり、精査の結果、腎性尿崩症の診断に至った。母方親族内2人に同様の症状を認めたが、いずれも病識や困り感がなく薬物治療や家族内遺伝子検索には同意が得られなかった。外観から低張尿が疑われても現行の学校検尿では尿濃縮障害が見逃されてしまう可能性が高い。また、飲水行動により身体的異常や病識のない尿崩症患者は存在する。外観から希釈尿が疑われる場合は、学校検尿においても尿比重検査を追加すべきと思われる。

Key words : 腎性尿崩症, 学校検尿, 尿比重

I. はじめに

腎性尿崩症は、抗利尿ホルモン（以下、ADH）の分泌は保たれているが、集合尿細管におけるADHに対する反応性低下により尿濃縮障害を起こす疾患である¹⁾。遺伝性の多くは乳幼児期に診断されるが、渴中枢は正常であるため飲水行動が保たれば多飲多尿があっても学齢期を過ぎるまで診断されない例が存在する²⁾。一方、学校検尿は全国一律に毎年すべての小中学生に実施されているが、スクリーニング項目に尿比重は含まれていない。今回われわれは、乳幼児期より多飲多尿があったが病識がなく、学校検尿での尿比重検査が診断の契機となった腎性尿崩症の一例を経験したので報告する。なお、本症例の報告にあたり、本人および保護者に説明を行い同意を得ている。

II. 症 例

症 例 : 14歳, 男児。

主 訴 : 学校検尿での低比重尿。

家族歴 : 患児の母方の叔母（60歳代）とその息子（30歳代）が多飲多尿。

既往歴 : 周産期異常なし。乳児期に不明熱で精査入院したが、原因は同定されなかった。服薬歴なし。

現病歴 : 幼少期より多飲多尿があることに家族は気づいていたが放置されていた。学校では頻回に水道水を飲み1日10回ほどの頻尿があった。遠足や部活動の遠征時にはトイレがどこにあるかをまず確認する習慣になっていた。中学2年時、毎年の学校検尿で無色透明の早朝尿が提出されていたことに検査機関が気づいた。尿比重検査を追加したところ1.004と低値であり

A Case of Congenital Renal Diabetes Insipidus Confirmed by the Urine Specific Gravity Test at School Urinary Screening

Miwa KAWASHIRI, Atsushi YAMAGISHI, Toshiro SHIBATA

1) 高山赤十字病院小児科（医師）

2) 高山赤十字病院内科（医師）

[3241]

受付 20. 4. 30

採用 20.11. 4

表1 入院時検査所見

WBC	6,200/ μ L	TP 7.4g/dL	検尿 (早朝尿)
RBC	554 $\times 10^4$ / μ L	Alb 4.9 g/dL	比重 1.002
Hb	16.2 g/dL	AST 24 IU/L	色調 colorless
Plt	20.8 $\times 10^4$ / μ L	ALT 13 IU/L	pH 5.0
		LDH 212 IU/L	蛋白 —
		CK 138 IU/L	潜血 —
		BUN 7.3 mg/dL	尿浸透圧 58 mOsm/kg
		Cre 0.76 mg/dL	
ADH	4.5pg/mL	Na 143 mmol/L	
血清浸透圧	292mOsm/kg	K 4.2 mmol/L	
		Cl 107 mmol/L	
		CRP 0.03 mg/dL	

当科紹介受診となった。

入院時現症：身長170.1cm (+0.71SD)，体重45.3kg，体温36.5℃，脈拍数80/min，血圧132/84mmHg，意識清明，口腔内：乾燥なし，胸部：清，心雑音なし，腹部：平坦で軟，皮膚ツルゴール低下なし。

入院時検査所見 (表1)：持参した入院当日の早朝尿は，ほぼ無色透明の外観で58mOsm/kgと低浸透圧尿であった。電解質異常や腎機能異常はなかった。ADHは4.5pg/mLで採血時の血清浸透圧は292mOsm/kgであった。尿路系の超音波検査では，水腎症や巨大膀胱はみられなかった。頭部MRIではT1強調画像で下垂体後葉にhigh intensity areaを認めた。頭蓋内占拠性病変は認めなかった。

入院後経過：入院後の観察で，24時間飲水量4,750mL，24時間尿量3,590mLであった。夜間就寝後，3回覚醒し排尿行動および飲水行動がみられた。入院時の血圧が14歳男児の95パーセンタイル値を超えていたが，入院中の1日3回の血圧測定では収縮期血圧110mmHg前後，拡張期血圧60mmHg前後で推移していた。

高張食塩水負荷試験 (5%食塩水0.05mL/kg/min点滴静注，表2)では，検査中バイタルサインに変化はなく負荷終了時に意識は清明であったが口渇を訴えた。血清浸透圧上昇とともにADHは正常範囲を逸脱して過剰に分泌されていたが濃縮尿は認めなかった。血清浸透圧は300mOsm/kg以上で推移し，尿浸透圧が血清浸透圧を超えることはなかった。

バソプレッシン負荷試験 (ピトレスシン0.1単位/kg皮下注射，表3)では，有意な尿量減少・尿浸透圧の上昇はみられず低張尿のままであった。血清浸透圧は300mOsm/kg以上であり，尿浸透圧/血清浸透圧比は1未満のままであった。検査終了直後に1L以上を

表2 高張食塩水負荷試験

	負荷前	30分後	60分後	90分後	120分後
血清 Na (mmol/L)	139	142	146	147	149
血清浸透圧 (mOsm/kg)	288	292	296	299	304
尿浸透圧 (mOsm/kg)	103		88		105
ADH (pg/mL)	3.8	7.3	11.3	13.9	13.7

表3 バソプレッシン負荷試験

	負荷前	30分後	60分後	90分後	120分後
尿量 (mL)		25	10	10	80
尿浸透圧 (mOsm/kg)	105	127	151	159	162
血清浸透圧 (mOsm/kg)	304		301		300

一気に飲水した。以上の結果より，診断基準³⁾に基づき完全型腎性尿崩症と診断した。

Ⅲ. 考 察

本症例で以下の二点が示された。現行の学校検尿スクリーニングでは尿濃縮障害は見逃される可能性が高いこと，飲水行動が確立している尿崩症患者では病識欠如から未診断例が存在することである。

学校検尿スクリーニングでは尿比重検査はスクリーニング項目ではないため，尿濃縮障害が見逃される可能性が高い。日本では1979年から全国一律に小学1年生から中学3年生までを対象に毎年毎学年で学校検尿が実施されている¹⁾。学校検尿は慢性腎不全に進行する可能性のある腎疾患を早期に発見して適切に管理し予後を改善することを目的としている。スクリーニング項目は尿蛋白，尿潜血，尿糖であり，尿比重検査は必須ではない⁴⁾。本症例は，一次検尿項目に異常を認めなかったが，毎年無色透明の早朝尿が提出されていることに気づいた検査機関の機転により尿比重検査が

追加された。この結果、尿比重1.004と低張尿であったため精査受診につながった。この検査機関では早朝尿比重<1.005をカットオフ値とし精査対象に挙げていた。過去の報告では、学校検尿で低比重尿が指摘され、特発性中枢性尿崩症の診断に至った7歳例がある⁵⁾。これらの症例では学校検尿が尿崩症発見のきっかけとなった。しかし、外観異常や比重からスクリーニングした場合、尿崩症の罹患率や手間・経済性を考えると診断的価値が高いともいえない。また自験例であるが、小学1年時に夜尿症と診断されたままデスマプレシン点鼻を継続し、中学1年時に特発性中枢性尿崩症の診断に至った症例があった。この症例は、デスマプレシン点鼻により早朝尿はやや薄い黄色色調であったが、一次検尿異常は指摘されていなかった。睡眠障害をきたすほどの多飲多尿を主訴に来院され、精査のち診断に至った。これらのことから、尿濃縮障害のスクリーニングには、一次検尿と併せて尿色・多飲多尿の有無などの簡単な問診票を用いることも有効な方策と思われた。

腎性尿崩症は稀な疾患で正確な罹患率は不明であるが、カナダのケベックからの報告では、男性100万人出生当たり88人と推測されている⁶⁾。本邦での「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報告書」⁷⁾によると、2009～2010年度の調査期間において173例の腎性尿崩症が確認されている。先天性腎性尿崩症がその多くを占め、抗利尿ホルモン受容体(V2R) 遺伝子異常が75.3%に、アクアポリン(AQP2) 遺伝子異常が8.2%に見出されていた。V2R 遺伝子異常はX連鎖性劣性遺伝のため、ほとんどが男児であるのに対し、AQP2遺伝子異常は常染色体劣性遺伝のため男女差はない。診断年齢は1歳未満が半数以上を占めていた。本症例は乳幼児期から多飲多尿であったが、脱水・電解質異常、成長障害や精神発達遅滞等を認めず、中学2年時まで診断に至らなかった。乳児期、不明熱や体重増加不良で精査歴はあったが尿濃縮障害については指摘されていなかった。飲水行動が確立した幼児期以降は、過剰な水分摂取や夜間を含めた頻回の排尿行動がみられていたが、本人・家族の中では生活習慣として受容され受診行動の動機にはならなかった。また、家族歴聴取から、母方の叔母(60歳代)とその息子(30歳代)も極端な多飲多尿があったが尿崩症の診断はなされていなかった。二人とも明らかな中枢神経障害・知的障害・腎機能障害・成長障害はなく、

通常の社会生活が可能であった。親族内では30年毎に多飲多尿の子どもが生まれると言われており病識はなかった。

先天性腎性尿崩症の場合、脱水・不明熱・哺乳不良・体重増加不良等で乳児期に診断されることが多い¹⁾。しかし、渴中枢は正常であるため十分な水分を摂取することができれば身体的異常をきたさず成人に至るまで気づかれない例や家族内検索から診断される例が報告されている^{2,8)}。その一方で、未診断例において周術期や意識障害時には飲水行動が制限されるため重度の脱水に陥る危険性がある⁹⁾。腎性尿崩症は一部の軽症例を除いてデスマプレシン製剤への反応性が悪い^{3,10)}ため、中枢性尿崩症と比較して電解質・水分管理に困難が生じやすい。脱水状態や救急診療、手術などで不適切に生理食塩水等のNa濃度が高い等張液を輸液すると高ナトリウム血症を増悪させる可能性もある^{9,11,12)}。過去には手術時に血中ナトリウム調節が困難となり死亡した症例も報告されていた³⁾。また、長期的には成長発育障害、精神発達遅延、尿路拡張や腎機能障害等の合併症を起し得る^{2,8,12)}。本症例は乳幼児期より十分な水分摂取が可能であり、幸いこれまでの経過で発育障害、精神運動発達遅延は認めず、尿路系の合併症も認めなかった。しかし、今後適切に水分補給ができない状況下では生命に危機が起こり得る危険性があることを本人や家族が十分理解しておく必要がある。

家族性発症が疑われたため、遺伝子検査やほかの家族の内分泌的精査を勧めたが、「困っていない」との理由で同意を得られなかった。本症例は遺伝子検査を実施できなかったが、家族内発生があること、乳児期より多飲多尿と思われる症状があったこと、続発性腎性尿崩症を起し得る腎疾患や薬剤使用歴がなかったことなどから、先天性腎性尿崩症と診断した。診断確定後、減塩食とともにサイアザイド系利尿薬での薬物治療を開始したが、「短期的に治療効果がみられず、内服継続に対する心理的ストレスが大きい」との理由ですぐに治療を中断してしまった。治療継続の必要性について何度も説明を行ったが同意は得られなかった。遺伝性腎性尿崩症の長期的転帰については、サイアザイド系利尿薬やプロスタグランジン合成阻害薬での投薬治療開始後も尿量の明らかな減少がなかったり、副作用から学齢期に治療が中断される例が多いとの報告がある⁸⁾。やむを得ず意識障害や全身麻酔等で

飲水行動が制限される場合には、高度脱水や高浸透圧血症により、生命に危機が及ぶ恐れがあることを十分理解してもらった。救急・周術期対応ではきわめて厳密な輸液管理が必要となるため、医療者側に必ず病名を伝えることを強調して指示した。腎性尿崩症患者への適切な輸液管理については、尿量や電解質モニタリングを頻回に行いながら、尿への自由水の喪失を一般的細胞外液ではなく5%ブドウ糖液を中心とした輸液でこまめに補正し、可能な限り早期の経口摂取へ切り替えるべきであると提唱されている^{9,11,12)}。

今回報告した症例では、多飲多尿にもかかわらず病識がなかった。中学2年時の学校検尿において、外観が無色透明であったことから検査機関において尿比重検査が追加された。早朝尿で尿比重1.004と低く精密検査の結果、腎性尿崩症と診断された。長年の飲水行動により身体的異常をきたさず、多飲多尿は生活習慣として受容されている尿崩症患者は存在する。毎年の学校検尿における外観から低張尿が疑われても現行の学校検尿検査では尿濃縮障害が見逃されてしまう可能性が高い。スクリーニングのためには、尿比重検査追加や一次検尿時の簡易問診票の使用が有用と思われた。

利益相反に関する開示事項はありません。

文 献

- 1) 日本小児腎臓病学会. 小児腎臓病学. 第1刷. 東京: 診断と治療社, 2012.
- 2) van Lieburg AF, Knoers NV, Monnens LA. Clinical presentation and follow-up of 30 patients with congenital nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1958-1964.
- 3) 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班. “先天性腎性尿崩症(指定難病225)” <http://www.nanbyou.or.jp/> (参照2020-03-31)
- 4) 日本小児腎臓病学会. 小児の検尿マニュアル. 第3刷. 東京: 診断と治療社, 2015.
- 5) 小野寺 隆, 石田 允, 池原千衣子, 他. 学校検尿で発見された尿崩症の1例. *日児誌* 1988; 92: 1417-1418.
- 6) Arthus MF, Lonergan M, Crumley MJ, et al. Report of 33 novel AVPR2 mutations and analysis of 117 families with X-linked nephrogenic diabetes insipidus. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 1044-1054.
- 7) 神崎 晋. 「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」厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業(疾病・障害対策研究分野) 平成22~23年度総合研究報告書, 2012.
- 8) Sharma S, Ashton E, Iancu D, et al. Long-term outcome in inherited nephrogenic diabetes insipidus. *Clinical Kidney Journal* 2019; 12: 180-187.
- 9) 杉山和宏, 松岡夏子, 柏浦正広, 他. 緊急手術後の高ナトリウム血症で判明した腎性尿崩症の一例. *日救急医学会誌* 2011; 22: 271-276.
- 10) 秋山奈緒, 冠城祥子, 近江健太郎, 他. DDAVP投与で尿量の低下を認めた腎性尿崩症例. *日児誌* 2016; 120: 761-764.
- 11) 郷右近祐介. 先天性腎性尿崩症患者に虫垂切除術を施行し厳重な輸液管理が有効であった1例. *日本腹部救急医学会雑誌* 2016; 36: 787-789.
- 12) Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat. Rev. Nephrol* 2015; 11: 576-588.

〔Summary〕

Congenital renal diabetes insipidus causes polydipsia and polyuria starting from the neonatal period due to impaired antidiuretic hormone activity. It is often diagnosed in infancy from symptoms such as dehydration, fever of unknown origin, poor weight gain, and electrolyte imbalance. Our patient displayed polydipsia and polyuria from infancy; however, over the years, water-drinking behavior prevented physical abnormalities. For many years, the patient and family members accepted the polydipsia and polyuria as lifestyle habits, and they did not recognize as illness. Since the school urinary screening sample collected in Grade 8 had a clear and colorless appearance, an additional urine specific gravity test was conducted at a testing facility. The specific gravity of a morning urine sample was 1.004 (hypotonic), and the patient was diagnosed as having renal diabetes insipidus based on the results of a thorough examination. Similar symptoms were reported in two maternal relatives. However, since none of them was aware of or troubled by the illness, they did not consent for drug treatment or genetic testing of other family members. Even if hypotonic urine is suspected

by its appearance, current school urinary screening programs may overlook abnormal urinary concentrations. In addition, there are renal diabetes insipidus patients with no physical abnormalities or awareness of their illness due to water-drinking behavior. When dilute urine is suspected based on its appearance, the urine specific

gravity test should be added to school urinary screening examination.

[Key words]

renal diabetes insipidus, school urinary screening, urine specific gravity test