

移行期医療支援ガイド： 中枢性尿崩症

2025年10月9日 ver1

宇都宮朱里¹、大幡泰久¹、長谷川真理¹、糸永知代¹、鈴木潤一¹、樋口真司¹、高澤啓¹、藤原幾麿¹、高橋 裕²、水野晴夫³、長谷川行洋¹、川井正信¹

1. 日本小児内分泌学会 移行期対応委員会
2. 奈良県立医科大学糖尿病・内分泌内科
3. 日本小児内分泌学会 下垂体・成長障害委員会

1 疾患名及び病態

中枢性尿崩症とは下垂体後葉ホルモンであるバゾプレシン (arginine vasopressin: AVP) の産生や分泌低下により、腎臓における水の再吸収が障害され、低張度性多尿を呈する疾患である^{1,2)}。口渇、多飲、多尿の3つを主症状として認め、バゾプレシン分泌低下症とも表記される²⁾。

体内の水代謝は、抗利尿ホルモンである AVP/AVP 受容体系、口渇中枢(視床下部)の2つが担っている。尿崩症は、視床下部や下垂体が病因である中枢性と、水再吸収に関わる AVPR2 受容体、アクアポリン2が存在する腎集合管が病因による腎性に分類される³⁾。障害の程度によって完全型と部分型に分類される⁴⁾。

2 小児期 AVP 分泌不全症における一般的な診療

(主な症状)

口渇、多尿、多飲(冷水を好む)の主症候を認める。多尿の基準は小児においては 2000 mL/m²/day 以上と定義される^{1),2),4)}。临床上では、乳幼児の場合は 4 mL/kg/hr 以上が目安となる⁴⁾。重度の症例は、高 Na 血症に伴う易興奮性や痙攣などを呈することがある。

(診断の時期と検査法)^{1,2)}

1) 尿量・尿比重・血漿浸透圧・血清 Na 値測定

① 尿比重・尿浸透圧値:

尿浸透圧 300 mOsm/L 未満、尿比重 1.005 未満を認める。

② 血漿浸透圧、血清 Na 値:

AVP 分泌刺激の血漿浸透圧閾値は 280 mOsm/L 以上である⁵⁾。口渇感を生じる血漿浸透圧閾値は 290mOsm/L とする報告もあるが⁶⁾、健常成人を対象とした研究では、口渇感を生じる血漿浸透圧閾値が AVP 分泌閾値と同じであるという報告もある⁷⁾(付記1)。中枢性尿崩症の治療前では AVP 分泌低下や血漿浸透圧高値を認める。血漿浸透圧値は血清 Na, BUN, 血糖

値の計算式($2 \times \text{血清 Na 値} + 1/18 \times \text{血糖値} + 1/2.8 \times \text{尿素窒素値}$)で評価することができ⁸⁾、本症では血清 Na 高値を呈する。

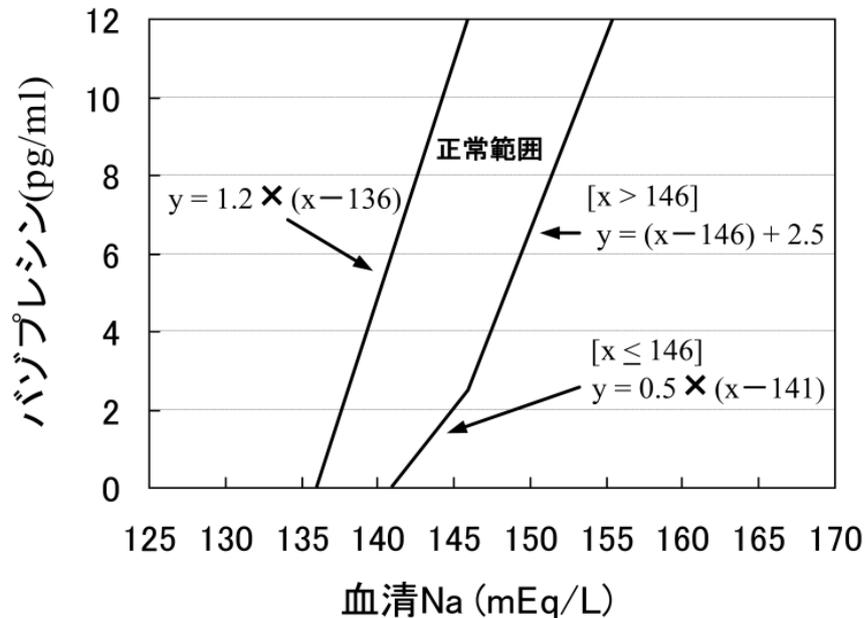
(付記)1:下垂体機能低下症の患者においても、AVP 分泌と口渇感を生じる血漿浸透圧閾値が、同じであるのかどうかはエビデンス不足である。

2) 内分泌学的検査

① 血漿 AVP 値、血漿浸透圧値の評価: 下図参照(文献 2 より引用)

下図で正常範囲よりもバゾプレシン値の分泌低下を認める。

② バゾプレシン負荷試験: 水溶性ピトレスin 5 単位/m² 皮下注後 30 分ごとに 2 時間採尿する。尿量は減少し、尿浸透圧は 300 mOsm/kg 以上上昇する²⁾。



③ 水制限試験: (飲水制限後、3%の体重減少で終了³⁾)においても尿浸透圧は 300 mOsm/L を越えない。ただし、水制限がショック状態を起こすことがあるので、必要な場合のみ実施する。水制限前の Na 値が 146 mEq/L 以上である場合には負荷試験は行わない。水制限下での最大尿浸透圧が 800 mOsm/kg 以上で心因性多飲症と判断できる^{1,3)}。

④ 高張食塩水負荷試験: 基本的に入院下または嚴重なモニタリング下で実施する。点滴用高張食塩水(3% NaCl)を 0.05 mL/kg/min の速度で 2 時間持続静注し、実施中に 30 分ごとに血清 Na 血漿浸透圧、AVP 値を測定する。心不全・腎不全などの患者では禁忌となる。急激なナトリウム変化による浸透圧性脱髄症候群(ODS)のリスクに注意を要する。痙攣・血圧上昇・頭痛などの副作用にも注意する。高張食塩水負荷試験において

は、血清 Na 濃度は 145～150 mEq/L 程度を目標とし、155 mEq/L を超えないよう管理する³⁾

付記 2: 内分泌学的検査は十分な小児データがなく成人症例対象の文献から引用とした。

3) 画像検査

頭部 MRI 検査: 通常、下垂体後葉部位は T1 強調画像で高信号に描出されるが、中枢性尿崩症では高信号の消失所見を認める。また、視床下部下垂体領域に脳腫瘍など器質性病変がないかを確認する。

4) 遺伝子診断

AVP 変異: 家族性中枢性尿崩症の責任遺伝子。変異タンパク質が視床下部の神経細胞内に蓄積・毒性を持ち、神経細胞死を引き起こす。その結果、徐々にバソプレシンの産生能力が失われていくため、小児～思春期にかけて徐々に症状が出現(出生時には正常)する⁹⁾

WFS1 変異: Wolfram 症候群では中枢性尿崩症、糖尿病、視神経萎縮、難聴などを伴う¹⁰⁾

『経過観察のための検査法』

上記の1)、2)の検査法で治療量の調整を行う。

『治療法』

AVP の誘導体である DDAVP の点鼻または口腔内崩壊錠による補充が治療の基本である¹¹⁾。前者では、乳児 0.5～2.5 μg 、幼児以降 1～10 μg を 1 日 2～3 回使用する。後者では、通常 60～120 μg を 1 日 1～3 回服用する¹²⁾。周術期管理、ICU 管理ではバソプレシン(ピトレシン®注射剤)の持続点滴静注、皮下注を行う。

使用例:

1 mL 中に体重 \times 0.1 mU を含むように希釈し 1～3 mL/h (0.1～0.3 mU/kg/hr) から開始し、時間尿量と血清 Na 値を見ながら 1～10 mL/h (0.1～1.0 mU/kg/hr) で調整する

³⁾。

* スプレー製剤から口腔内徐放剤に切り替える場合:

治験結果から経鼻製剤(デスモプレシンスプレー®) 2.5 μg が経口徐放製剤(ミニリンメルト®OD 錠) 60 μg に相当であったと報告されている¹¹⁾。

『合併症とその対応』

仮面尿崩症: -ACTH 分泌不全症を合併しているために多尿が生じていない中枢性尿崩症を仮面尿崩症と呼ぶ。これには糖質コルチコイドによる水利尿作用の抑制(水利尿不全)が関与する。ハイドロコルチゾン補充後には、尿量増加となり中枢性尿崩

症の病状が顕在化する。

水中毒：DDAVP 製剤の過剰あるいは治療中の過剰な水分摂取によって、希釈性低ナトリウム血症、低浸透圧血症を呈し、水中毒を起こし倦怠感、食欲低下、中等度で嘔気嘔吐、重度では痙攣を認める。薬剤効果が消失し、尿量回復するまでは薬剤投与中止し、飲水制限を行う。低 Na 血症が重度となれば 3%NaCl を点滴投与し補正する。

『小児期における注意点』

在宅治療における自己管理：就学児であれば、登校前と就寝時に適量の投与を行なって、登校中や入眠時に多尿がないようにする。水中毒を防ぐため、1 日 1 回はある程度効果が切れる時間帯を調整する。過量投与となっている状況があれば、再度投与調整を行い、在宅治療の指導を保護者と患児に対して行う。

3移行期・成人期における一般的な診療

『主な症状』

多尿、多飲を認める。治療中の患者では薬剤効果が消失した際や投与量が相対的に少ない場合には多尿多飲、夜間頻尿、口渇感の出現を認める。薬剤量が相対的に多いと水中毒の状態となり、頭痛、倦怠感や食欲不振症状を認める。

『経過観察のための検査法』

上記の小児期と同様に行う。

『治療法』

デスマプレシンには経鼻製剤(鼻スプレー)と口腔内崩壊錠があり、経鼻製剤は 2.5 μg /回、口腔内崩壊錠は 60 μg / 回を、それぞれ 1 日 1 回から投与する。治療導入後の数日間は尿量、尿浸透圧(または比重)、血清ナトリウム濃度、体重等をなるべく毎日測定し、投与量や投与回数を調整して適正使用量を決定する(通常の使用量は経鼻製剤:2.5~10 μg /回、1 日 2 回;口腔内溶解錠:60 μg /回、1 日 2~3 回)¹⁾。

『合併症とその対応』

上記に準ずる

『移行にあたっての注意点』

1 疾患の再評価：原因となる小児期からの疾病の状況についての確認を行う。原因が脳腫瘍合併の場合には、寛解の状況の確認と必要に応じて頭部 MRI 検査での定期的な評価を行う。

- 2 治療量の調整：投与量や投与形態の見直しを行うこともある
- 3 自己管理：体調不良時の投与方法も含め適切な自己管理ができているかについて確認を行う。過量投与となっている状況があれば、再度投与調整を行い、在宅治療の指導を行う。自分で治療内容についての説明ができるよう指導する。
- 4 ライフイベントへの対応：就職、就学、出産などの生活状況の変化やライフイベント時に支障がないか、場合によっては投与製剤の変更なども含めて対応を行う。
- 5 疾患についての理解が十分でない場合には、治療の自己中断も起こりうるため治療の必要性について啓発する。また治療に関連した社会生活に対する不安などについて確認し、対応、疾患についての教育、指導を行う。

4移行期・成人期の課題

『社会的問題』

定期的な薬剤内服や点鼻が必要となるが、アドヒアランス不良や、治療中断を防ぐために、治療の必要性、内容や投与指示について指導、啓発が必要である。就学や就職の環境の変化に伴って、排尿回数の確保も含め、学校や職場の理解を得ることが望ましい。治療量が不足する場合には、脱水や疲労感を呈しやすくなるため、就学や就労に支障を生じないよう配慮が必要である。

5医療支援制度

[小児慢性特定疾病]対象疾病である¹²⁾。

[指定難病]下垂体性 ADH 分泌異常症として指定難病 72 に該当する¹³⁾。

6小児科医から成人診療科医へのメッセージ

中枢性尿崩症について、治療における自己管理(飲水、排尿、デスマプレシン調整)の理解と実践が非常に重要であり、思春期・若年成人期の生活変化によりコントロールが不安定になることもあります。今後も定期的な血清 Na の評価と、水分摂取・排尿の状況の確認が重要となります。小児科からのシームレスな成人期治療へ移行できるように小児科の立場からの治療状況や臨床経過、原因についての情報共有、診療連携をいたします。成人診療科での継続した加療についてのご協力の程よろしくお願い申し上げます。

7成人診療科医から小児科医へのメッセージ

中枢性尿崩症について、成人期で治療を要する患者様では原因により他の下垂体機能低下症の合併の有無も治療管理においては重要となります。また原因疾患の情報や移行期における再度の内分泌評価を必要とする患者様もしばしばおられます。自己管理の状況や投与が適切にできているか、指導されている内容についての情報

共有をさせていただくことがシームレスな移行には不可欠であると考えます。計画的に、また診療連携が取りやすい体制のもと、患者様の病状安定や QOL 向上となるよう診療を継続します。

引用文献

- 1 間脳下垂体機能障害と先天性腎性尿崩症および関連疾患の診療ガイドライン 2023 年版. 日本内分泌学会雑誌 99: S.July 号, 1-171, 2023
- 2 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引き(平成 30 年度改訂). 日本内分泌学会雑誌 95: S.May 号, 1-60, 2019
- 3 中枢性尿崩症. p264-268.小児内分泌学第 3 版.
- 4 長谷川行洋, 池側研人.尿崩症. 小児科診療ガイドライン-最新治療の診療指針- p.533-536,2022,東京医学社
- 5 Thompson C.J, Bland J, Burd J, Baylis P.H. The osmotic thresholds for thirst and vasopressin release are similar in a healthy man. *Clin Sci.* 1986;71(6):651-656. **PMID: 3791867**
- 6 Robertson, G. L., and T. Berl. "Water metabolism". In: *The Kidney*, edited by B. M. Brenner, and F. C. J. Rector. Philadelphia: Saunders, 1986, p. 385-432.
7. Williams Textbook of Endocrinology, 15th ed., edited by S.Melmed, R.J.Auchus, A.B.Goldfine, et al.,2025, p.298-301
- 8 樋口麻子. 抗利尿ホルモン、血清浸透圧、尿浸透圧. 小児臨床検査ガイド.p267-271.文光堂
- 9 Mahoney, C. P., Weinberger, E., Bryant, C., Ito, M., Jameson, J. L., Ito, M. Effects of aging on vasopressin production in a kindred with autosomal dominant neurohypophyseal diabetes insipidus due to the delta-E47 neurophysin mutation. *J. Clin. Endocr. Metab.* 87: 870-876, 2002.
- 10 Rendtorff, N. D., Lodahl, M., Boulahbel, H., et al. Identification of p.A684V missense mutation in the WFS1 gene as a frequent cause of autosomal dominant optic atrophy and hearing impairment. *Am. J. Med. Genet.* 155A: 1298-1313, 2011.
- 11 Arima, H et al. : *Endocri.J.* 60(9):1085, 2013
- 12 小児慢性特定疾病対象疾病 中枢性尿崩症.
https://www.shouman.jp/disease/details/05_08_011/
(2025 年 8 月 28 日アクセス)
- 13 難病情報センター：下垂体性 ADH 分泌異常症（指定難病 72）
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3988>
(2025 年 8 月 28 日アクセス)