特集 教授定年退職
記念講演

順天堂医学 43 (2)
p. 193~207 (1997)

小児の電解質異常研究と臨床, 38年の歩み**

The impressive five topics of the study of fluid and electrolytes disorders in the thirty eight years of my life

藪田 敬次郎*

KEIJIRO YABUTA, M.D.

昭和34年, 東大小児科に入局し, 小児科医となって以来38年が経過したが, その間一貫して小児の電解質異常の研究と臨床にたずさわってきた。様々な症例とめぐりあい, またいろいろな研究を行ってきたが, そのなかからとくに印象に残っている5つのトピックスを選び紹介した。(1) 高張性脱水症とその輸液療法, (2) コレラの輸液療法, (3) Bartter症候群, 本邦第一例の報告, (4) 先天性クロール下痢症, 本邦第一例の報告, (5) 溶血性尿毒症症候群 (HUS症候群) である。(1)と(2)は電解質異常の治療としての輸液療法に関するトピックスである。(1)では小児脱水症の標準的な輸液方式として全国に広く普及している東大小児科方式について述べた。(2)ではフィリピン・マニラでのコレラの輸液の経験について述べた。(3)(4)はそれぞれ本邦第一例として報告した症例を中心に, その症候群, 疾患の病態生理と診断について述べた。2疾患とも最近その責任遺伝子が発見されたので診断が容易となった。(5)は昨年度大流行したO-157などによる溶血性尿毒症症候群について, 自験例を中心にその電解質異常の診断と治療の要点を述べた。

キーワード: 高張性脱水症, コレラの輸液, Bartter症候群, 先天性クロール下痢症, 溶血性尿毒症症候群

Key words: hypertonic dehydration, fluid therapy of cholera, Bartter syndrome, congenital chloride diarrhea, hemolytic uremic syndrome

高張性脱水症とその輸液療法

1. 小児脱水症の輸液療法——東大小児科方式

昭和30年代, 小児脱水症における電解質代謝の研究は東大小児科における重要な研究テーマの一つであった。恩師高津忠夫教授は日本で最初に小児の電解質代謝研究をライフワークとされた方

で, 当時死亡率の高かった疫痢・消化不良性中毒症 (重症乳児下痢症) などの重症の小児脱水症に対して, 独自に開発された電解質溶液を用いた輸液療法を行い多大の成果をあげられた。著者が東大小児科に入局した昭和34年頃, この東大小児科方式とよばれる輸液療法のシェーマがほぼ完成していた。

表-1はこの方式に用いる電解質溶液の電解質組成を示したものである。東大小児科, 第1液から第4液までの4種類の電解質溶液は昭和36年にソリタT1号~4号として市販された。生理食塩水と5%ブドウ糖液・リンゲル液などの溶液しか

*順天堂大学医学部小児科学講座教授

Professor and Chairman, Department of Pediatrics,
Juntendo University School of Medicine, Tokyo, Japan

**第280回順天堂医学会学術集会 [Mar. 26, 1997 開催]
[Jun. 24, 1997 原稿受領]

なかった時代である。この電解質溶液（輸液製剤）が市販されて以来わが国の輸液療法に関する研究はいちじるしく進歩し、様々な組成の電解質溶液が市販されるようになり合理的な輸液が行われるようになった。

この溶液はNa濃度の高低と、Kを含むか含まないかの4つの組合せで4種類となっている。すなわち第1液と第2液はNa濃度が90, 84mEq/ℓと高く、第3液と第4液は35, 30mEq/ℓと低い。第1液と第4液はKを含まず、第2液と第3液はKを20mEq/ℓ含んでいる。

表-2はこの4種類の溶液を使って行う東大小児科方式とよばれている輸液療法のシェーマを示したものである。その特徴は輸液開始時には輸液速度の速い、急速初期輸液 initial rapid hydration を行うことである。脱水症であるから体液の喪失により細胞外液の減少、すなわち循環障害がおこっている。重症である程末梢循環不全は強く、脈は触れにくく、血圧はさがり、手足は冷たく極端な場合は手足にチアノーゼをみることがある。腎血流量は減少し急性腎不全（腎前性）の状態にあり排尿はなく腎機能は低下し、水分電解質調節機能が落ちている。急速輸液によりこの腎不全の状態から回復させる必要がある。このときに急速輸液をしないと不可逆的な腎機能不全におちいることがある。この急速初期輸液に用いる溶液としては、Na濃度が高くKを含まない溶液、すなわちソリタT1号が最も適している。急速に輸液をするのでNa濃度が低い溶液を入れると血清Na濃度が急激

に低下して危険である。またKを含んでいる溶液を使用すると血清K濃度が急激に上昇し、心停止をおこす危険がある。ソリタT1号の急速輸液（1時間乳児150ml・幼児250ml・学童500mlの速度）を2～4時間行くと循環障害はとれて排尿がみられる。腎機能は回復し、電解質調節も可能となる。次に第2相である緩速均等輸液に移る。これはNa濃度が低く、Kを含んだソリタT3号を用い、輸液速度は最初の急速輸液の $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{5}$ の速度（50～70ml/時）とする。脱水症状が完全になくなり水分の経口摂取が可能となるまでこの輸液を続ける。

この東大小児科方式とよばれる輸液方式は非常にシンプルで、しかも安全性にすぐれており、日常の臨床において遭遇する小児の脱水症のほとんどすべての症例に適用できるきわめてすぐれた輸液方式といえることができる。

2. 高張性脱水症の特徴とその輸液療法

脱水症のなかで血清Na濃度が150mEq/ℓ以上のものを高張性脱水症、130mEq/ℓ以下のものを低張性脱水症、その間のものを等張性脱水症という。このうち高張性脱水症は意識障害・全身痙攣などの神経症状が強く、ときには脳炎との鑑別が問題となることがある。その輸液療法も難しく、輸液中にトラブルがおこることが多いことで古くから注目されていた。小児科領域でこの高張

表-1 東大小児科第1液～第4液の電解質組成 (mEq/ℓ)

	Na	K	Cl	HCO ₃ ⁻	市販名
第1液	90	0	70	20	ソリタT1号
第2液	84	20	66	20	ソリタT2号
第3液	35	20	35	20	ソリタT3号
第4液	30	0	20	10	ソリタT4号

表-2 小児脱水症の輸液療法（東大小児科方式）

I. 急速初期輸液

- ①溶液 ソリタT1号（東大小児科第1液）
- ②速度・量
乳児 150ml/h, 500ml
幼児 250ml/h, 750ml
学童 500ml/h, 1000ml
- ③時間 排尿あるまで（2～4時間）

II. 緩速均等輸液

- ①溶液 ソリタT3号（東大小児科第3液）
- ②速度・量
急速初期輸液の $\frac{1}{3} \sim \frac{1}{5}$ の速度（50～70ml/h），
輸液終了まで
- ③時間 軽症 24時間，中等症・重症 48時間

性脱水症について最初に注目したのはニューヨーク大学のFinberg教授で、1955年のことである¹⁾。わが国においては東大小児科、のちに国立小児病院に移られた大部芳朗博士が1959年(昭和34年)に総説を発表している²⁾。著者も1962年(昭和37年)重症の高張性脱水症23例について報告している³⁾。

表-3は低張性脱水症と高張性脱水症の鑑別の要点を示したものである。高張性脱水症は栄養状態の良好な乳児に多くみられ、下痢は急激型で大量水様下痢をおこすものが多い。ロタウイルスによる下痢症では高張性脱水となるものが多いとされている。高張性脱水の場合は細胞外液の浸透圧が高いので水分は細胞内域から細胞外域へと移動している。したがって細胞内脱水の方が強くなり、細胞外液の減少(循環不全)は相対的に少なく、脱水の程度にくらべて循環障害の症状は比較的少ない。細胞内脱水が強いので皮膚・粘膜・舌の乾燥がいちじるしく、不穏・興奮・全身痙攣などの神経症状が強くあらわれる。高張性脱水・高ナトリウム血症で中枢神経症状があらわれる機序についてFinbergらの動物実験を用いた多くの研究がある⁴⁾。

高張性脱水症に対する輸液療法については、はじめ血清Na濃度をさげるためにNa濃度の低い溶液(ソリタT4号)を急速輸液するという考え

方が主流をなしていた。しかし、実際の臨床で急速輸液をソリタT4号で行った症例で、血清Na濃度が急激に低下すると同時に全身痙攣をひきおこす症例を何例も経験した。このNa濃度の急激な低下に伴う意識障害・痙攣などの神経症状がおこる機序については次のように説明されている⁵⁾。すなわち細胞外液のナトリウム濃度が上昇すると浸透圧もあがるので、細胞内液と細胞外液の浸透圧を同じにするために水分の移動が細胞内外においておこる。細胞内液から細胞外液にむかって水が移動し、細胞内液の脱水は著明となる。そのとき細胞内では水分の移動のみではなく、細胞内液において蛋白質と結合していた電解質などが遊離し、浸透圧の上昇がおこり、細胞内外の浸透圧は一定を保とうとする。このように蛋白質から遊離し、浸透圧効果をきたすものをidiogenic osmolesとよんでいる。高張性脱水の場合、このように細胞内から細胞外へ水分が移動するので細胞内の脱水がとくに強く、それに対して細胞外液の減少はかなり是正され、脱水の割に循環血液量の減少が少ない。このような状態のところになトリウム濃度の低い溶液が急速に点滴されると細胞外液のナトリウム濃度・浸透圧は急激に低下する。そして水分が細胞外液から細胞内へ移動する細胞外液のナトリウム濃度が低いほど、細胞内へ入る水分の量は多くなり細胞内水分が過剰になる。脳神経細胞においてこのような状態となったものが脳浮腫である。そのため意識障害や全身痙攣などの神経症状が強くあらわれる。

したがって、高張性脱水症の輸液療法は表-4

表-3 低張性脱水症と高張性脱水症の鑑別の要点

鑑別点	低張性脱水症	高張性脱水症
栄養状態 下痢持続期間	栄養状態の悪い乳児 長い(緩慢型)	栄養状態の良好な乳児 急激(5日以内)、 大量水様下痢
脱水徴候	皮膚・粘膜・舌の乾燥 は著明ではない。 ツルゴール低下、 大泉門・眼窩陥凹	皮膚・粘膜・舌の乾燥 は著明。 ツルゴールは保たれる
循環症状	脈性不良・チアノーゼ 四肢冷たい	脈性良好、末梢循環は 比較的保たれる
神経症状	深部反射減弱・傾眠 (重症の場合、痙攣)	深部反射亢進、病的 反射出現。不穏・興 奮著明。痙攣起きや すい

表-4 高張性脱水症の輸液療法

急速初期輸液

- ①ソリタT1号を用いる(Na 90mEq/ℓ)
- ②輸液速度: 150 ml/h以上には上げない

* 血清Na濃度が1時間に1mEq/ℓ以上、
低下しないように注意する

に示すように，①急速輸液にはソリタT1号を用いる ($\text{Na } 90\text{mEq}/\ell$)．②急速輸液の輸液速度は $150\text{ml}/\text{h}$ 以下とし，あまり急速に輸液をしない．高Na血症の是正の程度は1時間に $1\text{mEq}/\ell$ 以上とはしないのが安全である．

コレラの輸液療法

1966年(昭和41年)10月から1年間，WHO西太平洋事務局(フィリピン；マニラ市)に出張し，コレラの輸液療法とその電解質異常の研究をする機会を得た．当時フィリピン；マニラ市とその周辺では，毎年3000～5000例のエルトールコレラ患者が発生していた．WHOでは世界のコレラ発生を撲滅すべく，コレラチームを編成し，専門家をコレラ多発地域に派遣しその治療の指導を行っていた．とくに小児のコレラによる死亡率が高かったので，脱水症の輸液療法に興味のある小児科医を求めているのでそれに応募したのである．

1. コレラの下痢とその脱水症状

コレラの下痢の特徴は米のとぎ汁様の灰白色の大量水様便である．その流出の様子はまったく便とは思えないような激しいものである．しかもそれがひっきりなしにおこるのである．1日の便量は成人で 10ℓ に及ぶことがあり，発病から半日で

体重10%以上の脱水症に陥ることもまれではない．このような急激な大量の下痢はコレラ以外の疾患ではみられない．コレラの下痢はコレラ菌の産生するエンテロトキシンの作用によっておこる分泌性下痢secretory diarrheaである．

図-1は小腸の粘膜上皮細胞におけるナトリウム・クロールの転送機構と，cAMPの作用を示

図-1 小腸粘膜上皮細胞におけるナトリウム・クロールの転送機構

写真-1a 入院時輸液前

意識不明，脈拍ふれず，口唇にチアノーゼを認める．血漿比重 1.035，Na 147，K 4.4， CO_2 10.8mEq/ ℓ ，PW.

写真-1b 輸液後約1時間

乳酸加 Ringer液を約 $1,200\text{ml}$ 輸液後(輸液開始後約1時間)，意識明瞭となり，チアノーゼ消失，脈拍良好となる．

したものである⁶⁾。コレラのエンテロトキシンは小腸上部の粘膜上皮細胞の細胞膜のGM-monosialogangliosidesと結合し、細胞adenylate cyclase活性を刺激する。その結果、細胞内cyclic AMP (cAMP)が増加し、絨毛細胞villous cellにおいてはクロールイオンおよびそれに対になっているナトリウムイオンの吸収を抑制する。また一方、cAMPの増加は腺窩細胞crypt cellにおけるクロールイオンの分泌を促進させ、それに伴ってナトリウムと大量の水分が下部腸管へと流出する。コレラの下痢便はその80~90%は空腸および回腸から、10~20%は十二指腸から出た水分で、他の部分の腸管からの水分は1%以下であるといわれている⁷⁾。

写真-1a,bは13歳女兒のコレラ患者である。入院時意識不明で脈拍もふれず口唇にチアノーゼを認めた。脱水により皮下組織の水分が失われ、眼がおちくぼみ、頬がげっそりとこけ、鼻がとがって見える。いわゆるコレラ顔ぼうとよばれている顔つきである。乳酸加リンゲル液を1時間で1200mlを輸液後、意識明瞭となり、目をぱっちりとしたところの写真である。チアノーゼ消失、脈拍も良好となった。

表-5はコレラ患者の入院時血漿電解質濃度を示したものである。脱水の程度が強いので血漿1ℓ当たりでナトリウム・カリウム・クロールなどの電解質濃度をあらわすと、血漿の固形成分の影響をうけて低い値を示す。したがって、コレラの場合

は血漿水分1ℓ当たりであらわすことになっている。血漿水分1ℓ当たりであらわしたナトリウム濃度の正常値は146~156mEq/ℓであり、表-5に示したコレラ患者の入院時ナトリウム濃度は正常範囲である。すなわちコレラの脱水は等張性脱水である。

表-6はコレラの入院時下痢便中電解質濃度を示したものである。小児のコレラの便中ナトリウム濃度は成人より低く、カリウム濃度は成人にくらべて高いことが明らかとなった。下痢便より失われるカリウム量が大であるので、小児の場合は低カリウム血症となる例が多い。表-5に示した入院時血漿カリウム濃度は小児の場合は成人より低値を示している。小児のコレラ患者で入院後すぐに下痢がとまったように見える患者があるが、これは低カリウム血症により腸管麻痺がおこり、便が腸管の中にたまり、腹部膨満がみられる。ゾンデを入れると大量の水様便が噴出することを経験した。この場合、下痢がとまったと間違えて輸液をやめると脱水症状はさらに悪化し、危険な状態となる⁸⁾。

2. コレラの輸液療法

前述のごとく、コレラの場合1日10ℓにおよぶ下痢がおこり、強い脱水症状・循環障害がみられるので急速輸液で循環血液量の是正をはかる。またコレラの場合は分泌性下痢で乳児下痢症などの下痢とちがって経口摂取をとめてもとまらない。トキシンがある間は、輸液開始後も水様大量下痢が続くので急速輸液をして、いったん血圧・脈拍

表-5 エルトールコレラの入院時血漿電解質濃度

	成人平均値 (10例)	小児平均値 (20例)
Na (mEq/ℓ PW: 146~156)	151	147
K (mEq/ℓ PW: 3.8~5.3)	4.6	3.4
Cl (mEq/ℓ PW: 107~114)	116	107
CO ₂ (17~28)	14.5	12.5
総蛋白濃度 (6.8~7.4)	11.8	9.1
血漿比重 (1024~1026)	1039	1032

表-6 エルトールコレラの入院時
下痢便中電解質濃度

	成人の平均値 (13例)	小児の平均値 (5例)
Na	133	112
K	16.7	28.4
Cl	111	101

が正常化し意識障害などがなくなっても，下痢量が増すと再び脱水状態に陥るわけである．そのため急速輸液が終わったあと下痢便量を測定し，その量を輸液する．すなわち補充輸液を行う必要がある．下痢が止まり補充輸液により脱水状態が完全に消失した後は，多くの症例は経口摂取が可能となるので輸液を続ける必要はないが，何らかの理由で輸液を続ける場合は維持輸液を行う．

表-7は以前フィリップンにおいて行われていた輸液方式で，Phillips方式とよばれていたものである．患者が入院したら採血し血漿比重を測定する．急速輸液の量は表-7の式により求める．使用溶液は生理食塩水（Na 154mEq/ℓ）を3ℓ入れたら次に2%NaHCO₃液（Na 238mEq/ℓ）を1ℓ注入する．輸液の速度は1分間100mℓ，1時間6ℓという極めて速い速度である．その後は2～3時間毎に下痢便量を測定し，次の2～3時間でそれを生食・2%重炭酸ナトリウム溶液で補充する．下痢がとまればその速度を $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ におとし輸液を中止する．このPhillips方式が1961年フィリップンにおいて導入され，成人のコレラの致死率は13.7%より3.4%に減少したといわれている．しかしながら，この輸液方式は多くの問題を含んでおり理論的にも間違っている⁹⁾．問題点をあげると①生理食塩水はNaおよびClの濃度はともに154mEq/ℓであるので，アルカリリザーブとして

のNaイオンは含まれていないので代謝性アシドーシスを改善する効果はなく，むしろ悪化させる．

②2%重炭酸ナトリウム液はNa濃度238mEq/ℓであり，このようなNa濃度の高い溶液を急速に入れると高Na血症をおこす危険がある．またコレラは便中重炭酸塩が多量に排泄されるので，強い代謝性アシドーシスとなっているが，それに対して2%重曹を点滴すると急激にアシドーシスがなおりアルカローシスとなる．そのためアルカローシステタニーをおこし，患者は強い筋肉痛に苦しむことになる．

そこで表-8に示すようなWHO方式を考案して実施した．これは急速輸液・補充輸液いづれも乳酸加リンゲル液（ハルトマン液）を用いる方式である．ハルトマン液はNa濃度130mEq/ℓでコレラの便のNa濃度に近く，血漿Na濃度ともほぼ同じであること，乳酸ナトリウム28mEq/ℓを含むので代謝性アシドーシスをゆっくりと改善すること，Caを4mEq/ℓ含むのでテタニーの発生を防ぐこと，などの利点がある．

急速輸液の速度は成人2000～4000mℓ/h・年長児1000～3000mℓ/h・幼児500～1000mℓ/hと年齢ごとに決め，小児ではその速度をゆっくり

表-7 コレラの輸液療法（I）

Phillips方式

I. 急速輸液

- ①量（入院時血漿比重-1025）×6～8mℓ＝体重当りの輸液量
- ②溶液 生理食塩水（Na 154mEq/ℓ）を3ℓと2%NaHCO₃液（Na 238mEq/ℓ）を1ℓずつ交互に輸液する
- ③速度 1分間100mℓの速度

II. 補充輸液

- 2～3時間の下痢便量測定し，次の2～3時間に入れる．下痢が止まれば， $\frac{1}{3}$ ～ $\frac{1}{2}$ の速度とする．
- *副作用 高Na血症・けいれん・テタニー
 - *死亡率 成人＝3%，小児＝20～30%

表-8 コレラの輸液療法（II）

WHO方式

I. 急速初期輸液（1～2時間）

- ①溶液 乳酸加リンゲル液（ハルトマン液）（Na 130mEq/ℓ）
- ②速度
 - (1) 成人 2000～4000mℓ/h
 - (2) 年長児 1000～3000mℓ/h
 - (3) 幼児 500～1000mℓ/h
- ③量 50～60mℓ/kg

II. 補充輸液（下痢の続いている間）

- ①溶液 乳酸加リンゲル液（ハルトマン液）（Na 130mEq/ℓ）
- ②速度・量 2～3時間の下痢便量測定，次の2～3時間でその量を輸液する．

III. 緩速均等輸液（下痢が止まった後）

- ①溶液 ソリタT3号（Na 35mEq/ℓ，K 20mEq/ℓ）
- ②速度 50～100mℓ/h
- *副作用 なし
- *死亡率 成人＝1%，小児＝3%

とした。急速輸液の量は体重当たり50~60mℓとした。入院時血漿比重は測定しなくても輸液は開始できるようにした。補充輸液は2~3時間毎の下痢便量を測り、次の2~3時間でそれを補充する。溶液はハルトマン液を用いる。下痢がとまれば輸液をやめるか、続ける場合はカリウムを20~30mEq/ℓを含む溶液、たとえばソリタT3号で維持輸液をする。多くの症例は下痢がとまれば経口摂取が可能となるので小児では果汁やクエン酸カリ溶液を飲ませカリウムの補給をする。以上のようなWHO方式を用いて、成人950例・小児390例のコレラ患者を治療したが、輸液の副作用はほとんどみられなかった。死亡率は成人1%・小児3%でPhillips方式の時代にくらべて、死亡率は成人 $\frac{1}{3}$ ・小児 $\frac{1}{6}$ ~ $\frac{1}{10}$ に減少した⁹⁾。

Bartter症候群をめぐる話題

Bartter 症候群は1962年、NIHのBartterらが、高アルドステロン血症・低カリウム血症・アルカローシスなど原発性アルドステロン症に似ているが高血圧がなく、腎の傍糸球体装置JGAの過形成を認め、アンジオテンシンⅡにより高血圧をきたさない2例の症例を新しい症候群として報告したものである¹⁰⁾。現在までに世界で200例以上、日本では50例以上の報告がある。

1. Bartter 症候群の本邦第1例の報告

1963年(昭和38年)から1964年にかけて東大小児科に成長障害・筋力低下・多飲多尿などの症状を主訴に9歳6ヵ月の女児が入院した。著明な低カリウム血症と代謝性アルカローシスを示していた。尿中へのカリウムの排泄が増加しており、また膀胱容量がいちじるしく大であった。1965年(昭和40年)、第8回日本腎臓学会において演者らが『巨大尿管および巨大膀胱を伴った、いわゆるカリウム喪失性腎炎の一例』と題して報告をした。これがBartter 症候群の本邦最初の症例の報告である(図-1)。ただし、この時点では腎生検が行われておらず、傍糸球体装置JGAの過形成が証明されていなかったため、診断はカリウム

喪失性腎炎として報告された。後に腎生検などの検査によりBartter症候群と診断され、今井 正(現在;自治医大薬理学教授・副学長)らが『Bartter症候群の1例』として日本内分泌学会に報告した¹¹⁾。また1969年、J. Pediatricsに『A Case of Bartter's syndrome with abnormal renin response to salt load』として掲載されている¹²⁾。

丁度その頃、東大泌尿器科に24歳の男性で、筋力低下・筋肉痛・多飲多尿などの症状と、著明な低カリウム血症がみられる症例が入院していた。その症例がBartter症候群と診断され、日本腎臓学会第9回か第10回に報告されている¹³⁾。この症例は副腎全摘術を受けている¹⁴⁾。

2. Bartter 症候群の診断

Bartter 症候群の診断は表-9に示した診断基準によって診断されていた。血漿レニン活性PRAの増加・アルドステロン分泌増加・低カリウム血症・代謝性アルカローシスがみられ続発性アルドステロン症に分類されるが、血圧は正常で原発性アルドステロン症とは異なる。アンジオテンシンⅡの負荷によっても血圧の上昇がみられない点が特異的である。Bartterらは、はじめこのアンジオテンシンⅡに対する血管反応性の低下をprimaryの病因と考えたが、のちにこれは低カリウム血症に伴うプロスタグランジン(PG)産生過剰によることが明らかにされている。Bartter症候群は基本的には続発性アルドステロン症であるので、慢性下痢;下剤の使用・浮腫;利尿剤の

表-9 Bartter症候群の診断基準

-
①血漿レニン活性の増加
②血漿アルドステロン濃度の増加
③低カリウム血症
④代謝性アルカローシス
⑤正常ないし低血圧
⑥アンジオテンシンⅡに対する反応性の低下
⑦慢性の下痢・下剤の常用・利尿薬の長期投与の既応がない
⑧腎生検で傍糸球体細胞の過形成
-

使用などをcheckし、他の原因の続発性アルドステロン症はrule outしなければならない。

Bartter症候群の診断基準に合致するものはすべてBartter症候群として報告されたので本症候群はheterogenousな症候群となった。Bartterらの原著論文に示された2例の症例においても、1例は5歳の男児で乳児期(4ヵ月)に発症しているが、他の1例は25歳の男性で発症は12歳である。2例とも低カリウム血症・代謝性アルカローシスがあり診断基準はみたしているが、全体として成人例の方が症状はmildで検査所見も成人例の方が軽症である。その後、小児科領域から報告されるBartter症候群は乳児期発症例が多く、低カリウム血症・アルカローシスのほか、低Na血症・脱水によるショックなどを示す例が多いことが指摘され、RobsonらはBartter症候群は2つのグループに分けることができるとの報告を出している¹⁵⁾。

3. Seyberth症候群とGitelman症候群

1985年、Seyberthらは、Bartter症候群の診断基準にはあてはまるが、Bartter症候群とは異なる症候群として5例の症例を報告した¹⁶⁾。Seyberth症候群の特徴は表-10に示したとおりで、新生児期発症・早期産児・低出生体重児・羊水過多を伴う逆三角形の特異な顔ぼうなどである。検査所見では低カリウム血症・代謝性アルカローシスのほか、低Na血症・高PGE₂血症が著明であ

表-10 Seyberth 症候群

【臨床症状】

新生児期発症、羊水過多、早期産、低出生体重児、特異顔貌、前額部突出、逆三角形の顔、大きい目や耳介

【検査所見】

低K血症、代謝性アルカローシス
低Na血症、高PGE₂尿症
低張食塩水負荷におけるC_ℓ排泄分画の低下
(C_ℓ再吸収量の低下) = $C_{H_2O}/C_{H_2O} + C_{Cℓ}$ 低値

る。Seyberth症候群は、乳児期発症のBartter症候群あるいはBartter症候群の一亜型として報告された症例とも同じ共通点を有している¹⁷⁾。

写真-2はBartter症候群の本邦第1例である。

写真-3は著者らが経験した第2例目のBartter症候群である。特異な顔ぼうをしており、Seyberth症候群の特徴をすべてみたしている¹⁸⁾。Bartter症候群の原著論文の第1例、5歳男児がこのSeyberth症候群と同じ症候群である可能性が高く、今までに報告されたBartter症候群のうち、小児科領域で報告されている症例、新生児乳児期発症の症例がすべてこれにあてはまるとすれば、これを狭義のBartter症候群としてもよいのかもしれない。

一方、1966年、Gitelmanらは低カリウム血症・代謝性アルカローシス・レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進・正常血圧などのBartter症候群の診断基準をみたすが、高マグネシウム尿性低Mg血症があり、尿中Ca排泄の増加(高カルシウム尿症)のない症例を報告し、Bartter症候群とは異なった新しい症候群であると述べた¹⁹⁾。その後、Bartter症候群とGitelman症候群との異同について多くの議論が行われたが、従来報告された年長児あるいは成人のBartter症候群はGitelman症候群であり、乳児期発症のBartter症候群はSeyberth症候群あるいは狭義のBartter症候群とよばれるべきであるという考え方が一般的となった^{20)~23)}。

表-11にBartter症候群とGitelman症候群の臨床像の比較を示した。臨床像・検査Dataから別の疾患であることが想定される。

4. Bartter症候群とGitelman症候群の遺伝子異常

1996年、SimonらはGitelman症候群²⁴⁾・Bartter症候群²⁵⁾の遺伝子異常を報告した。Gitelman症候群は表-12に示すごとく、その原因は遠位尿細管のthiazide感受性Na、C_ℓ共輸送体の機能異常であり、その遺伝子異常は16番染色体長腕の13の部位にあることが明らかとなった。それに対してBartter症候群は、Henle係蹄太い

写真-2 Bartter 症候群の本邦第 1 例
9歳6ヵ月女児。成長障害・多飲多尿・四肢麻痺などを
主訴に入院した

写真-3 8ヵ月男児, Bartter 症候群
逆三角形の特異な顔ぼうがみられる

表-11 Bartter 症候群と Gitelman 症候群の臨床像

	BS	GS
尿Ca/Cr比>0.20	18/18	0/16
血清Mg<0.75mmol/ℓ	7/18	16/16
羊水過多	8/18	0/16
早期産	7/18	0/16
低出生体重児 (<2.5kg)	7/18	0/16
診断時年齢6歳未満	18/18	2/16
診断時低身長	11/18	3/16
成長障害	8/18	2/16
多飲・多尿・脱水	16/18	1/16
高Cl尿性低Cl血症	10/18	1/16
低Na血症	7/18	1/16
熱性けいれん・テタニー	0/18	12/16

表-12 Gitelman 症候群の遺伝子異常

【原因】遠位尿細管のthiazide sensitive Na-Cl cotransporter (NCCT) の異常
 【遺伝形式】常染色体劣性
 【遺伝子座】16q13
 【文献】Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. Simon DB, *et al.*: Nature Genet, 1996; **12**: 24~30.

表-13 Bartter 症候群の遺伝子異常

【原因】Henle 係蹄太い上行脚 (TALH) のCl再吸収障害→TALHのフロセミド感受性 Na-K-2Cl 共輸送体 (NKCC2) の異常
 【遺伝形式】常染色体劣性
 【遺伝子座】15q15-q21
 【文献】Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na-K-2Cl cotransporter NKCC2 Simon DB, *et al.*: Nature Genet, 1996; **13**: 183~188.

上行脚のfurosemide感受性のNa, K, 2Cl共輸送体の機能異常であり，その遺伝子異常は15番染色体長腕の15～21の部位にあることが明らかとなった（表-13）。

表-14は遺伝子異常が明らかとなったBartter症候群5例と，Gitelman症候群30例の臨床像を比較したものであるが，前述の検査所見・臨床症状においてかなりはっきりと区別することができ，全く別の疾患と考えられる。

以上，Bartter症候群は診断基準に合致したものとしていた時代では，Seyberth症候群あるいは狭義のBartter症候群とGitelman症候群の区別はできなかったが，分子生物学的手法を用いて遺伝子異常の解析を行えば，clearに区別して診断をすることが可能となったわけである。

先天性クロール下痢症（congenital chloride diarrhea）をめぐる話題

先天性クロール下痢症は1945年，Gamble²⁶⁾らとDarrow²⁷⁾とがそれぞれ1例を報告（同じ雑誌に掲載されており，この2症例が世界最初の症例といわれている）された疾患で，ごく希な疾患で

ある。兄弟例や家族内発生のみられるものがあり，家族性クロール下痢症ともよばれている。常染色体劣性遺伝による遺伝性疾患である。小腸におけるクロール転送異常による疾患と考えられている。その臨床像は表-15に示すごとく，新生児期から始まり持続する大量の水様下痢が特徴で，そのため脱水症となり，発育障害慢性栄養障害となる。便中に大量のクロールが失われるので低クロール血症・代謝性アルカローシスとなる。Gambleは下痢を伴う先天性アルカローシス“Congenital alkalosis with diarrhea”とよんでいる。大量水様下痢が続くので低クロール血症のほか，低カリウム血症・低ナトリウム血症がみられる。便中クロール濃度は100～150mEq/ℓといちじるしく高く，尿中クロール濃度は0～5mEq/ℓといちじるしく低いのが特徴である。

病態生理についてはBieberdorf, Fordtranらの詳細な研究により明らかにされた²⁸⁾。Darrowが1945年に世界で最初に報告した症例（当時9ヵ月の乳児）が，29歳のときDallasのFordtran教授のところを受診した。Fordtranらはこの患者について，腸管内灌流法を用いてその病態生理を解明したのである。その結果本疾患では，小腸とくに回腸におけるクロールの能動的転送が障害されていることを明らかにした。またクロールの受動的転送は全く正常であることも明らかにした（図-2）。クロールの受動的転送が正常なのでNaClの形で経口的にクロールを補給すると，腸

表-14 遺伝子異常が明らかにされたBSとGSの臨床像

	BS	GS
低K血症(<3.5 mEq/ℓ)	全例(+)	全例(+)
高HCO ₃ 血症(>26mEq/ℓ)	全例(+)	全例(+)
RAA系の亢進	全例(+)	全例(+)
低Mg血症(<0.5mEq/ℓ)	全例(-)	全例(+)
尿中Ca排泄量	全例上昇	全例低下
腎石灰化(超音波)	4例(+)	全例(-)
早産(<36週)	全例(+)	?
低出生体重児(<2 kg)	全例(+)	?
症状	全例新生児期に重症脱水で発症	8歳以降27例有症状(テタニー・筋力低下など)
	BS : Bartter syndrome GS : Gitelman syndrome	

表-15 先天性クロール下痢症の臨床像

- ・常染色体劣性遺伝
- ・新生児期から始まる大量の水様性下痢
- ・嘔吐がない
- ・代謝性アルカローシス
- ・著明な低クロール血症 (44～80mEq/ℓ)
- ・低カリウム血症・低ナトリウム血症
- ・便中クロール濃度高値 (100～150mEq/ℓ)
- ・尿中クロール濃度低値 (0～5mEq/ℓ)

管内クロール濃度が上がり受動的にクロールは吸収され血清クロール濃度も正常化する。したがって、水様下痢は続いていても脱水・低クロール血症に対する治療が行われれば生命的予後はそれほど悪くはない。

診断は上記の特徴的な臨床像・検査所見から容易である。とくに新生児期からはじまる大量水様下痢、便中クロール濃度の高値、尿中クロール濃度が $0 \sim 5 \text{ mEq/l}$ 、幽門狭窄のように嘔吐がみられないのに代謝性アルカローシスを示すなどの点を確認する。

Pasternackらは先天性クロール下痢症に腎生検を行い、大部分の症例に腎の傍糸球体装置JGAの過形成、小動脈の中膜層の増殖、尿細管上皮細胞の空胞化など、Bartter症候群にみられる腎所見と全く同じ所見がみられることを報告している²⁹⁾。Bartter症候群は、腎尿細管におけるクロール転送の障害による疾患であることが明らかとなったが、先天性クロール下痢症も発端はクロールが便中に失われることであり、Bartter症候群・先天性クロール下痢症の病態生理を考える上にも興味深い。

1996年Hoglundらにより先天性クロール下痢症は、7番染色体長腕31の遺伝子異常による疾患であることが明らかにされている³⁰⁾。わが国における先天性クロール下痢症の最初の報告は柳沢

(現東大小児科教授)らにより行われている³¹⁾。演者は筑波大学において第2例目を経験し報告している³²⁾。

O-157による出血性大腸炎と溶血性尿毒症症候群、その電解質異常と体液管理

1. O-157による出血性大腸炎と溶血性尿毒症症候群

昨年のO-157による出血性大腸炎の流行は世界でも最大規模の大流行に発展した。約9500名の患者が発生し、12名の乳幼児・学童が死亡した。O-157・H7という大腸菌はベロトキシンという毒素を産生するが、このベロトキシンが大腸粘膜を障害して出血性大腸炎をおこす。ベロトキシンの産生が大となるとトキシンは血管内に入り、赤血球を破壊し、溶血性貧血をおこす。さらにベロトキシンは腎糸球体血管の内皮細胞を障害し急性腎不全(尿毒症)をおこす。この状態が溶血性尿毒症症候群hemolytic uremic syndrome: HUSである。さらにベロトキシンは脳実質内動脈の血管内皮細胞を障害し、血栓・梗塞などを起こし脳症を発症する。

HUSの最初の報告は1955年Gasser³³⁾らによってなされたが、その1年前に日本医大小児科教授、故植田 穰教授によりHUSと思われる症例が報告されている³⁴⁾。当時はベロトキシンは発見されておらず、HUSとベロトキシンとの関係や出血性大腸炎との関係も明らかではなかった。現在ではHUSを起こす原因の90%以上はこのベロトキシン産生大腸菌と考えられている。ベロトキシン産生大腸菌の大部分はO-157・H7であるが、そのほかO-165・O-111などの大腸菌がある。当教室においても昨年O-165によるHUSを2例経験している。

2. 溶血性尿毒症症候群HUSの電解質異常

O-157によるHUSでは急性腎不全であるから血漿電解質異常が起こる。問題となるのは低ナトリウム血症・高カリウム血症・低カリウム血症・代謝性アシドーシスなどである。

図-2 先天性クロール下痢症の病態生理

1) 低ナトリウム血症

O-157による出血性大腸炎では頻回の下痢があるので，便中にナトリウムが失われて低ナトリウム血症となることが考えられる．しかし大腸炎であるので，下痢便中のナトリウム濃度はそれほど高値をとることはない．コレラの下痢便中ナトリウム濃度は前述のごとく $130\text{mEq}/\ell$ といちじるしく高いのが特徴であるが，それでも低ナトリウム血症となることはほとんどない．出血性大腸炎の場合は便中ナトリウム濃度は $30\sim 50\text{mEq}/\ell$ であるので，血清ナトリウムはむしろ高めになるはずである．またHUSの場合ベロトキシンは尿細管障害もおこすので，尿濃縮機能は低下し，浸透圧の低い尿がでているので，これもむしろ血清ナトリウムをあげる要因となっている．

出血性大腸炎のみでHUSをおこしていない症例は低ナトリウム血症は少ないが，重症でHUSを起こしている症例では入院時血清ナトリウムが低下している症例が多い．

この理由は次のように考えることができる．出血性大腸炎は下痢が頻回にあり，脱水症状を示すことがある．血便ができれば普通の胃腸炎による下痢とは異なることがわかるが，血便が確認されないと下痢症で脱水症となっていると考え輸液をする場合が多い．前述の乳幼児脱水症に対する東大小児科方式の輸液をした場合はどうなるであろうか．もし，その症例がHUSとなっており，乏尿・無尿であった場合，ソリタT1号の急速輸液をすると血清ナトリウムは低下する．また排尿を確認しないでソリタT3号・4号を用いて緩速均等輸液，あるいは維持輸液をした場合，血清ナトリウムは著明に低下する．

図-3は昭和51年に経験した溶血性尿毒症症候群の症例で3歳7ヵ月の女児である．下痢・血便・腹痛・嘔吐・乏尿・意識障害（傾眠）を主訴に第6病日（下痢のはじまった第1病日）に入院した．入院時貧血・無尿を認め，検査所見でも赤血球 277万 ・血小板 6万 ・血清クレアチニン $3.7\text{mg}/\text{d}\ell$ ・LDH $3573\text{IU}/\ell$ とHUSを発症している．血清ナトリウム濃度は $122\text{mEq}/\ell$ と低

ナトリウム血症を示していた．第5病日には乏尿がみられているが，それ以後の輸液をしらべてみると第5病日；ソリタT1号($\text{Na } 90\text{mEq}/\ell$)が 200ml ・経口水分 $500\sim 600\text{ml}$ ・第6病日（入院前）；ソリタT1号 240ml を静注されている．入院後も脱水があるとのことで，ソリタT1号の急速輸液 400ml ・ソリタT3号 600ml を輸液しているが，ナトリウム濃度は $117\text{mEq}/\ell$ に低下しており，外転神経麻痺と思われる異常な眼球運動がみられた．輸液をソリタT1号で続けたが，図-3に示すごとくナトリウム濃度は $98\text{mEq}/\ell$ ・カリウム $2.6\text{mEq}/\ell$ ・クロール $74\text{mEq}/\ell$ と著明な低ナトリウム血症がみられた．この外転神経麻痺は低ナトリウム血症・水中毒 water intoxication による herniation の症状でHUSの脳神経症状ではない．

このようにHUSに対して輸液をする場合，急性腎不全の輸液という認識をしっかりとっていないと，水中毒をひきおこす危険が非常に大である³⁵⁾．

2) 低カリウム血症・高カリウム血症

HUSは急性腎不全であるから血清カリウムは高値をとることが考えられるが，HUSの症例の入院時血清カリウム濃度が高値をとることはほとんどなく，むしろ低カリウム血症のことが多い．この理由としてHUSは，下痢が先行することが多い（HUSとO-157との関係がわからなかった頃，HUSの60～70％では胃腸炎が先行すると教科書に書かれていた）ので，下痢によりカリウムが失われて腎不全となっても，低カリウム血症となると説明されていた．しかし実際は，急性腎不全にソリタT1号のようにカリウムを含まない溶液の輸液をすることにより血清カリウム値が低下していることが多い．前述の症例も，入院前日血清カリウム $4.6\text{mEq}/\ell$ であったのが，ソリタT1号 $200\text{mEq}/\ell$ ・飲水 600ml のあとの入院時，血清カリウム濃度は $3.2\text{mEq}/\ell$ であり，さらにその後ソリタT1号を $250\text{mEq}/\ell$ の輸液の後では $2.6\text{mEq}/\ell$ まで低下している．

3) HUSの治療, 抗菌薬の使用の是非と血漿交換の適否

O-157による出血性大腸炎の2~5%の症例がHUSとなる。つまり95~98%の患者は下痢・血便・腹痛などの症状のみで治癒してしまう。この差は何によるかといえばO-157が消化管に定着し、産生するベロトキシンの量による。したがって、O-157に感受性のある抗菌薬を使用して菌の消滅をはかることはHUS発症を防ぐ最も有力な治療法である。しかし、抗菌薬によっては菌体

を破壊し、ベロトキシンを大量に放出する作用のあるものがあり、臨床症状を悪化させる危険があるとの反論があるが、臨床的にはそのことは証明されていない。昨年の流行時最も多く使用された抗菌薬はホスミシンFOMであったが、*in vitro*の実験でベロトキシンを著明に増加させることが明らかとなった。ミノマイシンは感受性も高く、ベロトキシンを増加させる作用はほとんどない。

血漿交換の有効性については、1979年Remuzziらの報告以来、1980年代に多くの有効

図-3 溶血性尿毒症症候群の臨床経過³⁵⁾ 3歳7ヵ月女児

性を支持する報告があるが，最近，その有効性を疑問視する意見もでており議論がなされている。演者は昭和58年重症HUSに対して，血漿交換を行い急速な血小板増加を認め，血液透析を併用して救命した経験があり³⁶⁾，血漿交換は有効な治療法と思っており，昨年経験した2例のHUSに血漿交換を行い効果があったと考えている。

おわりに

以上，小児の電解質異常の研究と臨床とともに歩んだ38年を振り返り，そのうち，特に思い出の深い5つのトピックスをとりあげて記述をした。その経験した症例の顔や研究を行った時の研究室でのこと，同僚の顔が思い出され，なつかしい思いでいっぱいである。

文 献

- 1) Finberg L, Harrison H: Hyponatremia in infants. An evaluation of the clinical and biochemical findings accompanying this state, *Pediatrics*, 1995; **16**: 1~14.
- 2) 大部芳朗, 川勝岳夫, 藪田敬次郎: 乳児における高張性脱水症の発生病理. 最新医学, 1960; **15**: 1947.
- 3) 藪田敬次郎, 田村英子, 大部芳朗: 消化不良性中毒症における高張性脱水症について——その病因論的分析を中心として. 小児科診療, 1962; **25**: 284~291.
- 4) Finberg L, Luttrell CN, Read H: Pathogenesis of lesions in the nervous system in hyponatremic states. *Pediatrics*, 1959; **23**: 46.
- 5) Kahn A, Blum D, Casimir G, Brachet E: Controlled fall in natremia in hypertonic dehydration possible evidence of rehydrating seizure. *Eur J Pediatr*, 1981; **135**: 293.
- 6) Gardner, J. D.: Pathogenesis of secretory diarrhea. In: *Secretory diarrhea* (ed. by Field, M., Fordtran, J. S. & Schultz, S. G.), p.153, American Physiological Society, Bethesda, Maryland, 1980.
- 7) Carpenter, C. C., Sack, R. B., Feeley, J. C. & Steenberg, R. W.: Site and characteristics of electrolyte loss and effect of intraluminal glucose experimental canine cholera. *J. Clin. Invest.*, 1968; **47**: 1210.
- 8) 藪田敬次郎: コレラ——病態, 臨床面, 新小児医学大系, **29**: 熱帯小児科学, 小林 登他編, 中山書店, 東京, 146~157, 1984.
- 9) 藪田敬次郎: コレラの輸液療法——とくに Lactated-Ringer's solution による小児コレラの輸液について. 診断と治療, 1968; **56**: 431~445.
- 10) Bartter FC, Pronove P, Gill JR, and MacCarale RC: Hyperplasia of the juxtaglomerular complex with hyperaldosteronism and hypokalemic alkalosis, *Am J Med.*, 1962; **33**: 811~828.
- 11) 今井 正, 村田宏夫, 瀧田誠司, 五十嵐良雄: Bartter症候群の1例 (Abstract). 日内分泌会誌, 1968; **44**: 196.
- 12) Imai M, Yabuta K, Murata H, Takita S, Ohbe Y and Sokabe H: A case of Bartter's syndrome with abnormal renin response to salt load, *J. Pediatr.*, 1969; **74**: 738.
- 13) 高安久雄, 阿曾佳郎, 中内浩二, 河辺香月, 曾我部博文: いわゆる Bartter 症候群の1例 (Abstract). 日腎会誌, 1968; **10**: 199.
- 14) Takayasu H, Aso Y, Nakauchi K and Kawabe K: A case of Bartter's syndrome with surgical treatment followed for four years. *J. Clin. Invest.*, 1971; **32**: 842~845.
- 15) Robson, W. L, Arbus GS, Balfe JW: Bartter's syndrome, differentiation into two clinical groups. *Am J Dis child.*, 1979; **133**: 636~638.
- 16) Seyberth HW, Rascher W, Schweer H, et al.: Congenital hypokalemia with hypercalciuria in preterm infants; a hyperprostaglandinuric tubular syndrome different from Bartter syndrome *J Pediatr.*, 1985; **107**: 694~701.

- 17) Ohlsson A, Sielk U, Cumming W, *et al.* : A Variant of Bartter's syndrome, Bartter's syndrome associated with hydramnios, prematurity, hypercalciuria and nephrocalcinosis *Acta, Pediatr Scand*, 1984 ; **73** : 868~874.
- 18) 前坂機江, 西島 信, 諏訪誠三, 藪田敬次郎 : Bartter症候群の1例. *ホルモンと臨床*, 1975 ; **23** : 575~580.
- 19) Gitelman HJ, Graham JB, Welt LG : A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia *Trans Assoc Am Phys*, 1966 ; **79** : 221~235.
- 20) Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E *et al.* : Use of calcium excretion values to distinguish two forms of primary renal tubular hypokalemic alkalosis : Bartter and Gitelman syndrome *J Pediatr.*, 1992 ; **120** : 38~43.
- 21) 宮ノ下昭彦 : Bartter症候群とGitelman症候群. *小児科診療*, 1996 ; **59** : 2011~2019.
- 22) 小松康宏 : Bartter症候群およびGitelman症候群——低カリウム血性尿管管性アルカローシス. *小児科診療*, 1997 ; **60** : 1161~1173.
- 23) Gladziwa U, Schwartz R, Gitter AH *et al.* : Chronic hypokalemia of adults ; Gitelman's syndrome is frequent but classical Bartter's syndrome is rare. *Nephrol Dial Transplant*, 1995 ; **10** : 1607~1613.
- 24) Simon DB, Nelson-William C, Ba MJ, *et al.* : Gitelman's variant of Bartter's syndrome, in herited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na, Cl cotransporter. *Nature Genet*, 1996 ; **12** : 24~30.
- 25) Simon DB, Karet FE, Hamdan JM, *et al.* : Bartter's syndrome, hypokalemic alkalosis with hypercalciuria, is caused by mutations in the Na, K, 2Cl cotransporter NKCC2. *Nature Genet*, 1996 ; **13** : 183~188.
- 26) Gamble, SL, Fahey KR, Appelton J, Machachlan E : Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr*, 1945 ; **26** : 509.
- 27) Darrow DC : Congenital alkalosis with diarrhea. *J Pediatr*, 1945 ; **26** : 519.
- 28) Bieberdorf FA, Gorden P, Fordtran JS : Pathogenesis of congenital alkalosis with diarrhea. *J Clin Invest*, 1972 ; **51** : 1958.
- 29) Pasternack A, Perbeentupa J, Hallman N : Kidney biopsy findings in familial chloride diarrhea. *Acta Endocrinol*, 1967 ; **55** : 1.
- 30) Hoglund P, Hailas, Scherer SW, *et al.* : Positional Candidate genes for congenital chloride diarrhea suggested by high resolution physical mapping in chromosome region 7 q 31. *Genome Res*, 1996 ; **6** : 202~210.
- 31) 柳沢正義, 大部芳朗, 藪田敬次郎 : Congenital alkalosis with diarrheaの1例. *日本小児科学会誌*, 1968 ; **26** : 83~93.
- 32) 鴨田知博, 中村了正, 藪田敬次郎 : 胃軸捻症をともなった Congenital chloride diarrhea の1例. *小児内科*, 1983 ; **15** : 887~891.
- 33) Gasser C, Gautier E, Steck A, *et al.* : Hamolytisk Urämische Syndrome, Bilaterale Nierenrindennekrosen bei akuten erworbenen hämolytischen Anämien. *Schweiz Med Wochenschr*, 1955 ; **85** : 905.
- 34) 植田 穰, 矢崎みどり : 溶血性貧血 ; 両側性腎皮質壊死を直接死因とする特発性後天性溶血性貧血の一症例. *小児科臨床*, 1954 ; **7** : 968.
- 35) 塚本明子, 泉 達郎, 大沢真木子, 藪田敬次郎 : 血液透析療法により救命, 治癒した溶血性尿毒症症候群の1例. *小児科診療*, 1977 ; **40** : 1289~1399.
- 36) 中原智子, 花田 尚, 藪田敬次郎 : 血漿交換により急速な血小板増加を認めた溶血性尿毒症症候群の1例. *日本小児科学会誌*, 1983 ; **87** : 746~750.