

特集：尿細管疾患の臨床

# Gitelman 症候群

林 松彦

## はじめに

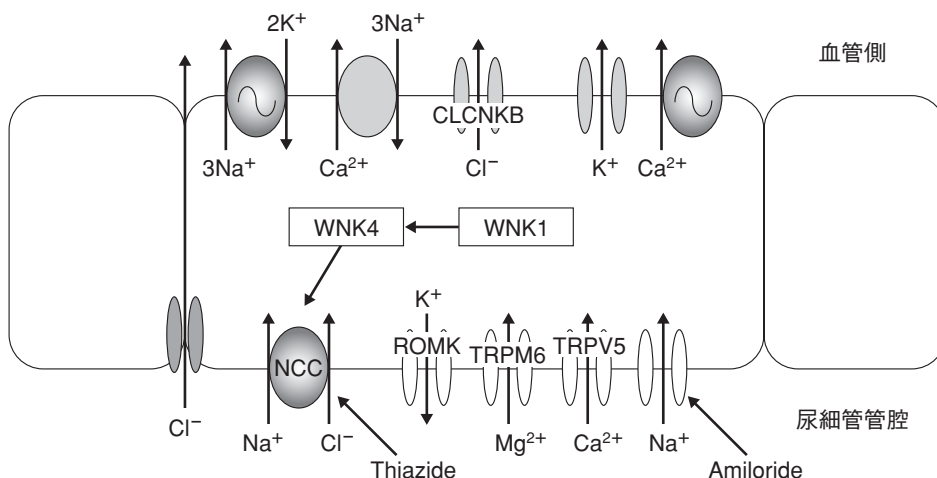
1962年に Bartter 症候群が報告され、その後 1966年に類似疾患として Gitelman らにより初めて報告された、低カリウム血症と代謝性アルカローシスを呈し、Bartter 症候群と比べて低マグネシウム血症を伴う点を相違点とする症候群である<sup>1)</sup>。この症例報告後、一部の専門家を除いては Bartter 症候群と Gitelman 症候群(ギテルマンという読み方が最も原語に近い)は厳密に区別されることは少なく、臨床で Bartter 症候群と同一に扱われる傾向にあった。1990年代に入り、分子生物学の進歩から遺伝性尿細管疾患の原因遺伝子が次々と同定され、Gitelman 症候群の原因遺伝子がチアジド感受性  $\text{Na}^+$ - $\text{Cl}^-$  共輸送体(NCC)であることが報告されて以後<sup>2)</sup>、急速に Gitelman 症候群と Bartter 症候群の

概念の相違が広まり、今日では両者が混同されることはまじくはないと言ってよい状況となっている。

## 病因、臨床症状、検査所見

これまでに明らかとなっている原因遺伝子は前述のように NCC, *SLC12A3* のみであり<sup>2)</sup>、常染色体性劣性遺伝形式をとる。NCC は遠位曲尿細管の管腔膜上に存在し(図)、尿中の  $\text{Na}^+$  を再吸収して、 $\text{Cl}^-$  を排泄する。この部位には NCC の機能調節蛋白として WNK1 と WNK4 が存在し、これらの変異は Gitelman 症候群と鏡像的な臨床症状、すなわち、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、高血圧を呈する偽性低アルドステロン症 II 型(Gordon 症候群)を生じることが報告されている<sup>3)</sup>。

図 遠位曲尿細管におけるイオン輸送模式図



管腔膜上にある NCC により尿中から  $\text{Na}^+$  が再吸収され、血管側にある  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -ATPase により血中に移動する。WNK (serine/threonine protein kinase With No Lysine (K)) は TSC の調節を行うキナーゼであり、WNK1 と WNK4 が相互作用を有する。 $\text{Cl}^-$  チャンネルである CLCNKB がこの部位にも存在し、その局在から、この遺伝子の異常は、Bartter 症候群に加えて、Gitelman 症候群様の症状を呈する場合がありますと報告されている。また、尿細管管腔膜上の  $\text{Mg}^{2+}$  チャンネルである TRPM6、 $\text{Ca}^{2+}$  チャンネルである TRPV5、 $\text{K}^+$  チャンネルである ROMK も各々のイオン輸送に重要な役割を果たしている。

表 Bartter 症候群, Gitelman 症候群, 偽性 Bartter 症候群の鑑別

	Bartter 症候群	Gitelman 症候群	偽性 Bartter 症候群, 摂食異常
発症	新生児期, 幼児期	小児期から思春期以降	思春期以降, 女性がほとんどである。
臨床症状	重症	比較的軽症	比較的軽症, BMI が 18 以下が多い。習慣性嘔吐の症例では齲歯多発をみることが多い。
代謝性アルカローシス	有	有	有
低カリウム血症	有	有	有
低マグネシウム血症	頻度は低い。	有 (0.75 mmol/L 以下)	無
尿中カルシウム排泄	正常～増加 (CLCNKB 異常では減少がみられる場合がある。)	減少 (moL 比で, 0.20 以下)*	正常, とくに低値を示す場合がある。
随伴症状	腎石灰化, 感音性難聴 (Barttin 異常), CLCNKB 異常では低マグネシウム血症, 低カルシウム尿症を伴うことがある。	テタニー, 関節石灰化	低カリウム血症による脱力, 便秘, 軽度の腎機能低下
最大水利尿時利尿薬反応性	Furosemide に反応性低下	Thiazide 系に反応性低下	Furosemid 乱用例では furosemide 反応性低下, 摂食障害では, 両利尿薬とも正常
原因遺伝子, 鑑別点	NKCC2, ROMK, CLCNKB, Barttin, Ca 感受性受容体	NCC	Furosemide 乱用例では尿中 furosemide の検出。習慣性嘔吐では尿中 $Cl < 10$ mEq/day の場合が多い。

\*または, 尿中 Ca 排泄量 30 mg/g creatinine 以下。

NKCC2 :  $Na^+ - K^+ - 2Cl^-$  cotransporter, furosemide の標的蛋白である。ROMK :  $K^+$  チャネル, CLCNKB :  $Cl^-$  チャネル, Barttin : CLCNKB および内耳にも存在する CLCNKA のチャネル活性発現に必須であり, このため Barttin の変異は聴力障害を生じる。Ca 感受性受容体 : 遠位曲尿細管の NCC 機能抑制に作用しており, 機能亢進変異により TSC を常に抑制し, Bartter 症候群様の症状を呈する。

モル濃度への換算式 : creatinine (mg/dL)  $\times 88.4 = \mu\text{mol/L}$ , Ca 濃度 (mg/dL)  $\times 0.25 = \text{mmol/L}$ , Mg 濃度 (mg/dL)  $\times 0.41 = \text{mmol/L}$

発症は一般に思春期以降であり, 症状が軽度なものでは成人となつてから血液検査で偶然発見される症例もある。しかし同じ家系のなかでも症状の軽重があり, また, Gitelman 症候群と確診された症例間でも臨床症状は非常に差が大きい<sup>4)</sup>。多くの症例では思春期以降に発症し, 低カリウム血症による筋力低下, 低マグネシウム血症によるテタニーを初発症状として発症するのが一般的である。低マグネシウムによる関節痛発作で発症する例が稀にみられるが, 原著<sup>1)</sup>にあるような皮膚症状を呈する症例は, 本邦例ではきわめて少ない。また, 医療制度, 健診制度が発達していることから, 採血結果で, 偶然低カリウム血症を指摘

される場合などがある。Bartter 症候群と異なり, 重度の低カリウム血症, 脱水は少なく, 腎障害も軽度にとどまる。低カリウム血症の持続によるものと思われる耐糖能障害がみられる症例にしばしば遭遇するが, 発症率が有意に高いという報告はない。血液データでは, 電解質異常に加えて高レニン血症, 正常～高アルドステロン血症を認めるが, 単に塩分喪失により生じるもので診断意義はない。重要な検査データは, 尿中 Ca 排泄量の低下であり Bartter 症候群との鑑別点となる<sup>5)</sup>(表)。

前述のように, 臨床症状の軽重には非常に個人差が大きいが, 男性に重症例が多い傾向がみられる<sup>4)</sup>。特定の遺伝

子変異との関連は見出されなかった。本邦では同様の研究結果は報告されていない。

### 鑑別診断と遺伝子検査

临床上、最も頻度が高い高血圧を伴わない低カリウム血症の病因は、おそらく偽性 Bartter 症候群、特に摂食障害であろう。表に示したように、思春期以降発症の女性で BMI が著しく低値の場合には容易に鑑別されるが、習慣性嘔吐、下剤の乱用による場合は尿中 Cl 排泄量により鑑別される。確定診断は後述の利尿薬への反応による。Bartter 症候群と Gitelman 症候群の鑑別は、まず第一にその発症時期が思春期以降である点が異なっている(表)。Bartter 症候群の一部症例でも発症時期が遅い場合があるが、Bartter 症候群では低マグネシウム血症は軽度である点、尿中 Ca 排泄が Gitelman 症候群では著しく減少している点で鑑別可能である。Bartter 症候群のなかで、CLCNKB という Cl<sup>-</sup>チャネルの遺伝子異常による Bartter 症候群では、Gitelman 症候群の特徴を併せ持つ症例があることが報告されているが、その場合でも Bartter 症候群の症状が前面に出ていることから、鑑別は可能であろう。最終的には、最大水利尿時の thiazide 反応性と furosemide 反応性により機能的な確定診断を行う<sup>6)</sup>。Bartter 症候群では furosemide 反応性が著しく低下しており、Gitelman 症候群では thiazide 反応性の著しい低下がみられる。遺伝子診断により NCC の変異が見出されればさらに確実であるが、自験例では変異を見出せない症例も半数近くあり、利尿薬反応性の結果が確定診断においては優先する。遺伝子診断は、通常はエクソンのみの直接 PCR 法による。

通常の遺伝子解析により変異が見出せない症例の場合、イントロンの変異により正常の splicing が行われず、エクソンが欠損する場合は報告されている<sup>7)</sup>。すべてがこのような異常によるものであるかどうかは検証されていないが、SLC12A3 以外の遺伝子変異の可能性について、最近きわめて興味深い報告がなされた。動物実験結果ではあるが、sterile 20/SPS1-related proline/alanine-rich kinase (SPAK) のノックアウトマウスが Gitelman 症候群と類似の症状を呈することが示された<sup>8)</sup>。この SPAK は NCC の調節蛋白である WNK1, WNK4 と相互作用を持つことが明らかとなっており、さらに、NCC と局在が一致している。これまでに Gitelman 症候群症例で SPAK が解析されたことはないが、今後、原因遺伝子となる可能性がある。また、本邦例のわれわれの解析結果では T180K 変異が最も多いが<sup>9)</sup>、一

般人口を対象とした SNP 解析では、T180K の出現頻度は 3%に近いことが報告されており、われわれの健常人 50 例の解析結果でも 2 例が T180K のヘテロ接合であった。この頻度が事実だとすれば、人口 1 万人に 9~16 人が Gitelman 症候群症例となる。実際に報告される Gitelman 症候群症例はこれよりはるかに少数であるが、臨床症状がきわめて軽いものも存在する可能性は否定できず、この T180K 変異の役割については、大規模な遺伝子解析と臨床検査を行うまで結論づけられないであろう。

### 治療と予後

Gitelman 症候群の臨床症状は、血清 K 濃度と血清 Mg 濃度の低下に由来することから、その正常化に努める。K 補充が中心となるが、アルドステロン受容体拮抗薬である spironolactone、あるいはアミロライド感受性ナトリウムチャネル阻害薬である triamterene を加える場合もある。なお、eplerenone はカリウム製剤と併用禁忌となっている。一方、血清 Mg 濃度の正常化はきわめて困難であり、テタニー、関節痛を生じない程度に上昇していれば十分である。通常は酸化マグネシウムを経口投与するが、軟下剤作用があるため増量は難しい。テタニー、関節痛を生じるような場合はマグネシウム塩の静脈内投与が必要となる。付随する合併症として、長期持続する低カリウム血症のため糖尿病をしばしば認める。通常の糖尿病と同様の治療方針となるが、血清 K の正常化が特に望まれる。

予後は治療に対するコンプライアンスが良い症例では良好であり、Bartter 症候群とは異なり末期腎不全などは生じない。一方、服薬が不定期などにより低カリウム血症が続く症例では、腎機能低下をみることがあるが、偽性 Bartter 症候群症例でむしろ末期腎不全に至る場合がしばしばみられる。

利益相反：申告すべきものなし

### 文献

1. Gitelman BH, Graham JB, Welt LG. A new familial disorder characterized by hypokalemia and hypomagnesemia. *Trans Assoc Am Phys* 1966 ; 79 : 221-235.
2. Simon DB, Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, Ellison D, Karet FE, Molina AM, Vaara I, Iwata F, Cushner HM, Koolen M, Gainza FJ, Gitelman HJ, Lifton RP. Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nature Genet* 1996 ; 12 : 24-30.

3. Wilson FH, Disse-Nicodème S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001 ; 293 : 1107-1112.
4. Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, Hoenderop JG, Bindels RJ, Dahan K, Devuyst O ; Belgian Network for Study of Gitelman Syndrome. Transcriptional and functional analyses of SLC12A3 mutations : new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1271-1283.
5. Bettinelli A, Bianchetti MG, Girardin E, Caringella A, Cecconi M, Appiani AC, Pavanello L, Gastaldi R, Isimbaldi C, Lama G, Marchesoni C, Matteucci C, Patriarca P, Di Natale B, Setzu C, Vitucci P. 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.
6. Tsukamoto T, Kobayashi T, Kawamoto K, Fukase M, Chihara K. Possible discrimination of Gitelman's syndrome from Bartter's syndrome by renal clearance study : report of two cases. *Am J Kidney Dis* 1995 ; 25 : 637-641.
7. Nozu K, Iijima K, Nozu Y, Ikegami E, Imai T, Fu XJ, Kaito H, Nakanishi K, Yoshikawa N, Matsuo M. A deep intronic mutation in the SLC12A3 gene leads to Gitelman syndrome. *Pediatr Res* 2009 ; 66 : 590-593.
8. Yang SS, Lo YF, Wu CC, Lin SW, Yeh CJ, Chu P, Sytwu HK, Uchida S, Sasaki S, Lin SH. SPAK-knockout mice manifest Gitelman syndrome and impaired vasoconstriction. *J Am Soc Nephrol* 2010 ; 21 : 1868-1877.
9. Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K, Hayashi M, Saruta T. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 65-70.
10. 保嶋 実, 蔦谷昭司. 地域住民におけるサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体 (SLC12A3) 遺伝子変異頻度について—岩木町健康増進プロジェクト—. *臨床病理* 2009 ; 57 : 391-396.