

告示	番号	4	慢性腎疾患
	疾病名	ギッテルマン症候群	

## ギッテルマン (Gitelman) 症候群

ぎってるまんしょうこうぐん

### 概念・定義

Bartter 症候群(BS), Gitelman 症候群(GS)は低カリウム血症, 代謝性アルカローシスなどを特徴とする先天性尿管機能障害に伴う症候群である。BS は臨床的には, 新生児期に発症する重症型の新生児型と, 乳幼児期に発見される比較的軽症型の古典型に分類される。BS は一般的に正常血清マグネシウム値および高カルシウム尿症を呈する。一方, GS では低マグネシウム血症, 低カルシウム尿症を伴い, 臨床症状も軽いことで BS と鑑別診断できる。

近年の分子生物学の進歩に伴い, 1 型~4b 型(5 型)BS および GS に分類されることが示された(1~8)。

その結果, 従来の臨床分類による新生児型 BS, 古典型 BS, GS という分類がその原因遺伝子変異に伴う臨床症状と必ずしも 1 対 1 で対応しないことが明らかとなり, 臨床においてその診断に大きな混乱をきたしている。また, 二次的要因や他の先天性尿管異常症に伴う偽性 BS, 偽性

GS の発症頻度は意外に高く, これらの症例における臨床診断は非常に難しい場合がある。

近年は BS, GS を一つの疾患概念と捉え, 遺伝性塩類喪失性尿管機能異常症(salt-losing tubulopathy)と総称する傾向にある(4)。

### 症状

本症の症状として,

①乳幼児期発症(常染色体劣性遺伝), ②高レニン, 高アルドステロン血症による低 K 血症代謝性アルカローシス③傍糸球体装置過形成, ④血圧正常, ⑤浮腫がない, ⑥アンジオテンシン II による昇圧反応の低下, ⑦尿中プロスタグランジン排泄増加, ⑧尿濃縮障害, ⑨成長障害などがみられる。

発症は乳幼児期(生後数年)で, 成長障害がみられることも多い。低 K 血症に起因する尿の濃縮障害も特徴的である。3 型は古典的 BS ともいわれ, 胎児期より症状を呈する 1, 2, 4 型による新生児型 BS に比べると軽症である。

#### 1) 1 型 BS

フロセミドの作用点である  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-2Cl}^-$  共輸送体 NKCC2 をコードする遺伝子 *SLC12A1* の異常により発症する。1 型は新生児型で, ほとんどの症例で出生前より羊水過多を指摘され, 早産, 低出生体重

で出生する。その後成長障害を伴いやすく、多飲多尿、発熱、嘔吐、脱水などの症状を認める。また、腎性高カルシウム尿症、腎石灰化を認める。末期腎不全へ進行する症例もある。

## 2) 2型 BS

カリウム(K)チャネルである ROMK をコードする遺伝子 *KCNJ13* の異常により発症する。羊水過多・早産低出生体重を認め、1型同様に新生児型に分類される。しかし2型においては出生後しばらく高カリウム血症を認めることが知られており、生後3日目前後にピークとなり生後7日目前後には正常値になると報告されている。出生後、高カリウム血症および代謝性アシドーシス、多尿を伴うため、出生直後に2型BSと診断することは非常に困難である。生後数か月より血清カリウム値は低下しはじめるが、1型と比較しカリウムの値低下は比較的穏やかで、正常下限で推移する場合もある。全例において腎性高カルシウム尿症、腎の石灰化を認める。

## 3) 3型 BS

クロライドチャネルである ClC-Kb をコードする遺伝子 *CLCNKB* の異常で発症する。3型は一般的に古典型に分類される。乳幼児期に多飲多尿や成長障害で発見され、腎石灰化を認めず、末期腎不全へと進行することはまれとされてきたが、遺伝子診断で3型と診断された患者においても羊水過多、腎石灰化を認め、新生児型を呈する症例が数多く報告されている。

また、尿中カルシウム(Ca)排泄量もほとんどの症例で正常から軽度上昇程度で、低カルシウム尿症を認める症例や、低マグネシウム血

症の症例も報告され、このような症例においてはGSとの鑑別診断が非常に難しい場合がある。

## 4) 4型 BS, 4b型(5型)BS

新生児型を呈し、感音難聴を伴う。典型例においてはBSのなかで最重症型を呈する。BSに感音難聴を伴う群があることは以前から知られており、それらの群では、羊水過多、低出生体重、著明な多尿成長障害、運動発達障害を伴い、非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)への反応性が乏しく、幼少時から腎機能障害を認め、末期腎不全へと進行する重症型の臨床経過を辿ると報告されてきた9)。その後、その責任遺伝子および責任蛋白であるBSNDおよびbarttinがクローニングされた。さらにbarttinは腎および内耳に発現していることも示され、腎尿管においてClc-KaおよびClc-Kbの共通のβサブユニットとして働いていることが判明した1, 2)。

最近、*CLCNKA*、*CLCNKB*の両方の遺伝子に同時に変異をもつことで、4型BSと同様の臨床像を示すことが報告されており3, 10)、これらの症例はbarttinの役割を裏づける結果であり4b型または5型BSと分類される4)。

## 5) GS

Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup>輸送体NCCTをコードする遺伝子 *SLC12A3* の異常により発症する8)。典型例においてはBSに比較し明らかに軽症である。学童期以降、または成人後に多飲多尿全身倦怠感低カリウム血症や低マグネシウム血症に伴う手足のしびれで発見されることもあるが、偶発の採血で診断される例も多数存在する。また乳幼児期に感冒時

の脱水症状で発見される症例や、低身長により診断される症例も存在する。GSは低カルシウム尿症低マグネシウム血症を伴うことからBSと鑑別することができると考えられ、最近までこれらの検査値の違いにより二つの疾患が鑑別されてきた。しかし、前述のように一部の3型BSとGSは臨床像、検査データのみでは鑑別が難しく、また、近年、*SLC12A3*の遺伝子異常を認めるにもかかわらず、低カルシウム尿症低マグネシウム血症を伴わない症例もあると報告されている。以上のことから、遺伝子診断を行うことではじめて確定診断に至る症例も多数存在する。

## 治療

最も重要なのは低K血症に対する治療である。K補給薬(80～300mEq/日)を投与するが、血清Kの上昇はアルドステロン分泌を促すのでアルドステロン拮抗薬であるスピロラクトン(50～500mg/日)を併用する。アスパラギンを含有するK補給薬は、アスパラギン酸が代謝されてHCO<sub>3</sub>となりアルカローシスを助長するので、使用しない。

スピロラクトン以外にもACE阻害薬、ARBの投与でRAA系を抑制するのはよい。難治例ではプロスタグランジン合成阻害薬も使用されるが、腎機能の悪化を来す恐れがあるため慎重に用いる。

### 1) 新生児型BS

新生児期や乳児期は脱水を伴いやすく、その補正および電解質の補正が必要である。一方、2型BSにおいては新生児期に高カリウム

血症を認めるためグルコース・インスリン療法などが必要となる場合がある。低カリウム血症に対しては血清カリウム値の適正化が必要であり、そのためにカリウム製剤(1～10mEq/kg/日)、スピロラクトン(1～1.5mg/kg/日)、ACE阻害薬などが有用である。診断が確定し、多尿や低カリウム血症のコントロールに難渋する際はNSAIDによる治療を開始する(インドメタシン0.5～25mg/kg/日)。しかし、その際は腸穿孔などの合併症の報告もあり注意が必要である。

幼児期以降においても、感冒時に容易に脱水や低カリウム血症の悪化をきたし、入院加療が必要になることがしばしばある。また、成長障害、低身長を伴うことが多く、電解質の補正のみで改善しない場合はGH分泌不全を呈していることがあり、GH補充療法が必要な場合がある。また腎不全へと進行することがあり、NSAIDの副作用も考えられるが、NSAIDの投与歴がない症例においても腎不全発症の報告があり、因果関係は不明である。

### 2) 難聴を伴う新生児型BS

典型例においては最も重症の臨床像を呈し、新生児期から重度の脱水を伴う。新生児期および乳児期は大量の輸液および電解質の補正が必要となり、NSAIDの効果はほとんどの場合不十分である。脱水の補正が難しく重度の成長障害を伴う重症例では、救命のために両側腎臓摘出を行い、腹膜透析加療を行うべきとの意見もある。腎機能障害の進行も早く、予後は決して良好とはいえない。

### 3) 古典的BS

治療の基本は血清カリウム値の補正を行うことである。カリウム

製剤、スピロラクトン、ACE 阻害薬などが有用である。多尿や低カリウム血症のコントロールに難渋する際は新生児型 BS 同様に NSAID による治療を開始する。NSAID による治療はほとんどの場合非常に有効であり、電解質のコントロール、多尿のコントロールが容易となり、成長障害の改善も認める。低身長を伴う症例で、電解質の補正のみでは改善しない場合は GH 分泌不全を呈していることがあり、GH による治療が必要なことがある。

#### 4) GS

血清マグネシウム値の低下がある場合、はその補正を行う。マグネシウム製剤としては塩化マグネシウム、硫酸マグネシウム、アスパラギン酸マグネシウムの吸収が優れており推奨されている。わが国で発売されている製剤としては、硫酸マグネシウムやアスパラギン酸マグネシウムとアスパラギン酸カリウムの配合剤が使用される。水酸化マグネシウムの配合剤も有用であるが、アルミニウムを含有するため長期の使用には注意が必要である。酸化マグネシウム製剤も使用されるが、本来瀉下剤として使用される薬剤であり、下痢により低カリウム血症のコントロールが難しくなる場合があり注意が必要である。また血清カリウム値の補正も行う必要があるが、その方法は古典型 BS と同様である。GS には QT 延長症候群の合併がみられる場合があり、さらなる QT 延長の副作用のある薬剤の投与に際しては注意が必要である。腎予後は良好である。

抜粋元 : [http://www.shouman.jp/details/2\\_12\\_29.html](http://www.shouman.jp/details/2_12_29.html)