

バーター症候群／ギッテルマン症候群の全国医療水準の向上のための診療手引書の作成に関する研究

研究分担者 野津 寛大 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野・特命教授

研究要旨

【研究目的】

未だ確立していない Bartter 症候群/Gitelman 症候群の診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備，日本人患者における臨床的特徴の解析を行う

【研究方法】

責任遺伝子をパネル化し，Target sequence を用いた網羅的診断体制を確立する．日本人 Gitelman 症候群患者における臨床的特徴に関する解析を行う．

【結果】

日本人38例における遺伝子診断を行った．Gitelman 症候群の臨床的特徴を解析し，論文発表を行った（Kidney Int Rep. 2018 Sep 28;4(1):119-125.）．Gitelman 症候群における診断契機，臨床的特徴，腎外合併症発症頻度を明らかにした

【考察】

Gitelman 症候群においては，ほとんどが偶然の血液検査を契機に診断されることが明らかとなった．また，低身長症，熱性けいれん，てんかん，甲状腺機能異常症などを高頻度に認めることを明らかにした．診療におけるポイントを明確にすることができた．同疾患の診療において，非常に重要な情報を提供することができた．

A. 研究目的

Bartter 症候群/Gitelman 症候群は診断基準が存在せず，その診断には臨床の現場では大きな混乱を来していた．今回，私たちは未だ確立していない診断基準の作成および遺伝子診断体制の整備，日本人患者における臨床的特徴の解析を行うことにより，臨床現場での診断レベルの向上を目指すことを目的とした．

B. 研究方法

責任遺伝子をパネル化し，Target sequence を用いた網羅的診断体制を確立する．対象とする遺伝子は以下表 1 に示す Bartter 症候群/Gitelman 症候群を臨床的に鑑別を要するすべての遺伝子を含めた．遺伝学的に Gitelman 症候群と診断した日本人患者 185 例における診断契機，臨床的特徴，腎外合併症に関する解析を行い，その臨床的特徴を明らかとする．

1	SLC12A1 NM_000338.2	1 型 Bartter 症候群
2	KCNJ1 NM_000220.4	2 型 Bartter 症候群
3	CLCNKB NM_000085.4	3 型 Bartter 症候群 低マグネシウム血症
4	BSND NM_057176.2	4 型 Bartter 症候群
5	CLCNKA NM_004070.3	4b 型 Bartter 症候群
6	SLC12A3 NM_000339.2	Gitelman 症候群 低 マグネシウム血症

7	CASR NM_000388.3	5 型 Bartter 症候群 低マグネシウム血症
8	MAGED2 NM_177433.2	新生児一過性 Bartter 症候群
9	CLDN10 NM_006984.4	Salt-losing tubulopathy
10	CFTR NM_000492.3	Cystic fibrosis
11	CLCN5 NM_000084.4	Dent-1
12	OCRL NM_000276.3	Dent-2
13	SLC26A3 NM_000111.2	クロル下痢症
14	KCNJ10 NM_002241.4	EAST 症候群

（倫理面への配慮）

遺伝子解析は神戸大学倫理委員会において承認された研究計画書，説明書を用いて説明を行ない，書面による同意書を取得した上で施行した．

C. 研究結果

日本人 Gitelman 症候群患者における臨床的特徴を検討した結果，診断契機は記載のあった 181 例において，偶然の血液検査異常が 99 例（54.7%），テタニー症状が 59 例（32.6%），-2.0SD 以下の低身長が 13 例（7.2%）であった．また，腎外合併症は低身長が 178 例中 29 例（16.3%），熱性けいれんが 124 例中 17 例（13.7%），甲状腺機能異常が 94 例中 4 例（4.3%），てんかんが 121 例中 3 例（2.5%）

で認められた。また、10例では負荷試験により成長ホルモン（GH）分泌不全と診断されGH補充療法がおこなわれていた。また1例では致死的不整脈であるQT延長症候群を認めたが、カリウム補充により速やかに改善した。

D. 考察

今回の大規模な検討でGitelman症候群患者における診断契機および合併症の発症頻度が明らかとなった。偶然の血液検査異常で診断される症例が半数以上を占めたがそれらは上気道炎や腸炎などの感染症罹患時の検査がほとんどであり、Gitelman症候群患者においては感冒時には血液検査を有するほどの重症の症状を認めやすいと推測された。また甲状腺機能異常、低身長を認めることは知られていたが、加えて熱性けいれんやてんかんなどの合併も高頻度に認めることが明らかとなった。QT延長症候群は非常に希な合併症であるが、致死的である。しかし、カリウムの補充で速やかに改善することが示された。

E. 結論

Gitelman症候群においては従来考えられていた以上に腎外合併症を伴うことがあり、今回の調査により、日常診療における重要な点を明らかにすることができた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 遺伝性尿細管疾患 野津寛大 今日の治療指針 総編集 福井次矢 高木誠 小室一成 医学書院 614-615, 2019
2. 低身長を契機に診断に至ったGitelman症候群の2例 藤村 順也, 野津寛大, 長野 智那, 榊原 菜々, 中西 啓太, 堀之内 智子, 山村 智彦, 南川 将吾, 貝藤 裕史, 飯島 一誠 日本小児体液研究会誌 10巻 Page67-72. 2018
3. バーター症候群・ギッテルマン症候群 野津寛大 小児科診療 vol81 No.12, 2018
4. 【小児腎・泌尿器疾患 update】遺伝性尿細管機能異常症 南川 将吾, 野津寛大, 飯島 一誠 小児科 (0037-4121)59 巻 10号 Page1409-1417(2018.09)
5. 低マグネシウム血症を呈する先天性腎疾患 野津寛大 腎と透析 vol86 No2, 195-199, 2019
6. 遺伝性腎疾患 野津寛大 日本腎臓学会雑誌 vol61 No1, 18-22, 2019
7. Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, Minamikawa S, Nakanishi K, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Nakanishi K, Shima Y, Miyako K, Nozu Y, Morisada N,

Nagase H, Ninchoji T, Kaito H, Iijima K: Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome. *Kidney Int Rep*, 4: 119-125, 2019

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし