

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バーター症候群／ギッテルマン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。また、その臨床像が正しく理解されていないギッテルマン症候群に関して患者用パンフレットを作成する。さらに、バーター症候群／ギッテルマン症候群に関する総説を執筆する。

【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 40 名における遺伝子診断を行った。患者用パンフレットを作成し、研究班ホームページに掲載した。さらに、最新の知見をまとめ、英文誌への投稿を行った。

【考察】

あまりその病態が良く理解されていないこれらの疾患に関して、患者および医師へ広く正しく理解できるような資料を作成し、成果を残すことができた。

A. 研究目的

バーター症候群／ギッテルマン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。また、ギッテルマン症候群は軽症の疾患と広く考えられているが、実際は倦怠感、多尿、夜間尿などにより QOL が著しく低下するが、その臨床像が医療者も含めて正しく理解されていないことが知られている。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、患者向けパンフレットの作成、最新の知見の英文誌への投稿を行った。

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。また、正しく理解されていないギッテルマン症候群の臨床像に関して、患者向けパンフレットを作成し、さらに最新の知見をまとめ、review article を作成する。

（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

日本人バーター症候群／ギッテルマン症候群患者 40 例において遺伝子診断を行った。また患者パンフレットの作成を行いホームページに掲載した。さらに review article を Pediatrics

International 誌に投稿した (Epub ahead of printing)。

D. 考察

昨年度発表した大規模な検討でギッテルマン症候群患者における診断契機および合併症の発症頻度等を明らかとした。それらのデータを元に患者向けパンフレットを作成することで、いまだその臨床像が正確に理解されていない同疾患に関する啓発を行うことができた。さらに、英文誌への review article を投稿することで、医師への啓発活動も行っている。

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るものの、医療従事者を含めてあまり知られていないという問題がある。そのため、本研究班を通じてさらに啓発活動を行う必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究成果の公表

1. 論文発表

1. 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. Goda T, Komatsu H, Nozu K, Nakajima H: A pediatric case of hypomagnesemia 1 (HOMG1) caused by novel compound heterozygous mutations in TRPM6. *Hum Genome Var*, 6: 13, 2019
 3. Miya A, Nakamura A, Kameda H, Nozu K, Miyoshi H, Atsumi T: Gitelman's syndrome with hyperphosphatemia, effectively responding to single oral magnesium oxide administration: A case report. *Medicine (Baltimore)*, 98: e16408, 2019
 4. Nagano C, Morisada N, Nozu K, Kamei K, Tanaka R, Kanda S, Shiona S, Araki Y, Ohara S, Matsumura C, Kasahara K, Mori Y, Seo A, Miura K, Washiyama M, Sugimoto K, Harada R, Tazoe S, Kourakata H, Enseki M, Aotani D, Yamada T, Sakakibara N, Yamamura T, Minamikawa S, Ishikura K, Ito S, Hattori M, Iijima K: Clinical characteristics of HNF1B-related disorders in a Japanese population. *Clin Exp Nephrol*, 23: 1119-1129, 2019
 5. Nozu K, Yamamura T, Horinouchi T, Nagano C, Sakakibara N, Ishikura K, Hamada R, Morisada N, Iijima K: Inherited salt-losing tubulopathy: an old condition but a new category of tubulopathy. *Pediatr Int*, 2019
 6. Kyono Y, Nozu K, Nakagawa T, Takami Y, Fujita H, Ioroi T, Kugo M, Iijima K, Kamiyoshi N: Combination of furosemide and fludrocortisone as a loading test for diagnosis of distal renal tubular acidosis in a pediatric case. *CEN Case Rep*, 9: 81-86, 2020
 7. 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* vol186 No2、195-199, 2019
 8. 遺伝性腎疾患 野津寛大 *日本腎臓学会雑誌* vol161 No1, 18-22, 2019
 9. アルドステロン症診断のための確認試験 野津寛大 *小児内科* vol151 No4, 563-564, 2019
 10. 腎疾患の遺伝子診断と遺伝子標的療法 野津寛大 *日本内科学会雑誌* 108 1598-1605, 2019
 11. バーター症候群 野津寛大 *週間日本医事新報* 4984, 36, 2019
 12. ギッテルマン症候群 野津寛大 *週間日本医事新報* 4984, 37, 2019
2. 学会発表
 1. シンポジウム ゲノムから見た腎臓病 症例から考える遺伝性尿細管疾患 野津寛大 第 62 回日本腎臓学会学術集会 名古屋 2019.6.23
 2. Bartter syndrome, Nozu K, International Pediatric Nephrology Association 2019, Venice, 2019.10.18
 3. Genetics and development of exon-skipping therapy for Alport Syndrome. Nozu K, International Pediatric Nephrology Association 2019, Venice, 2019.10.19
- 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