

厚生科学研究補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

バーター／ギッテルマン症候群の医療水準の向上，診断基準，診療ガイドの整備と普及に関する研究  
研究分担者 野津寛大 神戸大学・大学院医学研究科・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。日本人におけるギッテルマン症候群罹患者数の調査を行う。さらにギッテルマン症候群を正しく診断できるよう啓発を行う。

【研究方法】

責任遺伝子をパネル化し、Target sequence を用いた網羅的遺伝子診断体制を確立する。日本人データベースを用いた統計解析により罹患者数の調査を行う。学会においてギッテルマン症候群の診断、臨床的特徴に関して解説し、正しく診断することの重要性に関して啓発する。

【結果】

66 例のバーター症候群/ギッテルマン症候群の疑われる患者において遺伝子診断を行った。ゲノムデータベースを用いて各民族におけるギッテルマン症候群の有病率を推算した。その結果、日本人では他民族より多く、約 1000 人に 1.7 人と既報（約 4 万人に 1 人）よりもはるかに多くの患者が存在する可能性が示唆された。本研究成果に関してプレスリリースを行った ([https://www.kobe-u.ac.jp/research\\_at\\_kobe/NEWS/news/2021\\_08\\_10\\_01.html](https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2021_08_10_01.html))。学会においてギッテルマン症候群に関して解説した。

【考察】

日本人におけるその発症頻度および、臨床症状が正しく理解されていない現状に関して明らかにした。

【結論】

比較的まれであるこれらの疾患に関して、その疾患の全貌を明らかにしつつある。医師および患者への疾患の啓発にも力を入れている。

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、私たちは日本人における罹患者数の調査を行った。また遺伝子診断体制の整備を行った。さらに、医師および患者に同疾患を正しく理解してもらえよう活動を行った。

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、学会にて解説を行った。日本人遺伝子変異データベースを用いたギッテルマン症候群罹患者数の調査を行った。

（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

66 例のバーター症候群/ギッテルマン症候群の疑われる患者において遺伝子診断を行った。ゲノムデータベースを用いて各民族におけるギッテルマン症候群の有病率を推算した。その結果、日本人では他民族より多く、約 1000 人に 1.7 人と既報（約 4 万人に 1 人）よりもはるかに多くの患者が存在する可能性が示唆された。本疾患は基本的には命に関わるような重篤な症状は認めないものの、日常生活に支障をきたす倦怠感など、生活の質を著しく低下させ、まれに不整脈を含む腎外合併症を伴う可能性がある。血液検査を行わないと診断できないため、症状があるにもかかわらず正しく診断されていない患者が多数存在する可能性が示された。本研究成果に関してプレスリリースを行った ([https://www.kobe-u.ac.jp/research\\_at\\_kobe/NEWS/news/2021\\_08\\_10\\_01.html](https://www.kobe-u.ac.jp/research_at_kobe/NEWS/news/2021_08_10_01.html))。学会においては小児科医（日本小児腎不全学会）および腎臓内科医（日本腎臓学会西部学術大会）に対し、ギッテルマン症候群は日本人で特に発症頻度の高い疾患であり、また、臨

床症状に苦しむ患者もいることを説明し、診断と治療の重要性に関して解説を行った。

#### D. 考察

ギッテルマン症候群患者における日本人の発症頻度等を明らかとした。さらに、医師への啓発活動も行っている。

#### E. 結論

Gitelman症候群は医療従事者を含めて、あまりその症状が理解されておらず、非特異的症状に患者は苦しんでいることが多々ある。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

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kondo A, Nagano C, Ishiko S, Omori T, Aoto Y, Rossanti R, Sakakibara N, Horinouchi T, Yamamura T, Nagai S, Okada E, Shima Y, Nakanishi K, Ninchoji T, Kaito H, Takeda H, Nagase H, Morisada N, Iijima K, Nozu K: Examination of the predicted prevalence of Gitelman syndrome by ethnicity based on genome databases. *Sci Rep*, 11: 16099, 2021
2. 遺伝性腎疾患における遺伝学的検査法の進歩 野津寛大 森貞直哉 長野智那 堀之内智子 榊原菜々 山村智彦 飯島一誠 腎臓内科 13, 105-112, 2021
3. 遺伝子異常によるカリウムの異常-Bartter 症

候群・Gitelman 症候群- 野津寛大 *Medical Practice* 38. 5. 727-734, 2021

4. 遺伝学的検査をすべき成人の遺伝性腎疾患について教えてください 堀之内智子 野津寛大 *medicina* 58, 1651-1654, 2021
2. 学会発表
1. Bartter syndrome and Gitelman syndrome, Nozu K, 14<sup>th</sup> Asian Congress of Pediatric Nephrology, 2021.3.31, Taipei (Web)
2. 遺伝子研究から見た腎臓の役割と腎疾患 野津寛大 教育講演 第 56 回日本小児腎臓病学会学術集会, 2021 年 7 月 9 日~7 月 10 日
3. 遺伝子から見た腎臓-腎疾患やネフローゼはどう見えているのか?- 野津寛大 第 42 回日本小児腎不全学会学術集会 2021 年 12 月 9 日~12 月 10 日
4. 見逃してませんか?成人における遺伝性腎疾患-症例を通じて学ぶ- 野津寛大 第51回日本腎臓学会西部学術大会 2021年10月15日

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### 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