

資料5 バーテー症候群 個票

告示番号 バーテー症候群

○ 概要

1. 概要

先天性尿細管機能障害によって生ずる症候群であり、1)低カリウム血症、2)代謝性アルカローシスを示し、利尿薬、緩下薬の常用、食思不振など二次的要因を伴わないことを診断基準とする。従来、臨床的所見から新生児型バーテー、古典型バーテーに分類されてきたが、責任遺伝子と障害部位が明らかになり、現在は原因遺伝子別に病型分類がなされる。確定診断においては遺伝子診断が必須である。バーテー症候群では成長障害、腎不全などを伴い、また、易疲労感、筋力低下、夜間頻尿などの症状を高頻度に認める。近年遺伝学的背景をもとに1型から5型に分類される。

2. 原因

腎尿細管に発現する様々な輸送体、チャネルをコードする遺伝子の異常で発症する。具体的には以下の通りである。NKCC2(1型バーテー症候群)、ROMK(2型バーテー症候群)、CIC-Kb(3型バーテー症候群)、CIC-Ka および CIC-Kb に共通の β サブユニットである Barttin(4型バーテー症候群)、CIC-Ka および CIC-Kb の両方の遺伝子異常(4b型バーテー症候群)、MAGED2(5型バーテー症候群)。5型バーテー症候群のみ X 染色体連鎖型であるが、その他は常染色体潜性(劣性)遺伝形式で発症する(巻末付録表 1)。

3. 症状

すべての病型において、末期腎不全へと高頻度に進行することに加えて、低カリウム血症に伴うものと考えられる成長障害、低身長、倦怠感、めまい、筋力低下、テタニー様筋痙攣、感覚異常(ヒリヒリ、チクチクなど)、動悸、夜間尿、など様々な症状を呈する。また、小児期に適切な治療が行われなかった場合や適切な治療が行われた場合においても精神運動発達遅滞を呈することがある。さらに低カリウム血症により致死的不整脈である QT 延長を認めることがある。

その他の各病型の特徴は下記の通りである。

1) 1型バーテー症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、成長障害を伴う。腎石灰化を認める。成人期に末期腎不全へと進展することが多い。

2) 2型バーテー症候群

新生児型を呈し、羊水過多、低出生体重、腎石灰化を認める。出生後数ヶ月は高カリウム血症、代謝性アシドーシスを認めることが特徴とする。成人期に末期腎不全へと進展することが多い。

3) 3型バーテー症候群

古典型に分類される。羊水過多を指摘されることもあるが、ほとんどの場合、正期産・正出生体重である。乳幼児期に体重増加不良等で発見されることが多い。腎石灰化は普通認めない。ギッテルマン症候群の特徴である、低カルシウム尿症、低マグネシウム血症を認めることがあり、臨床所見のみでは同症候群との鑑別が難しい場合がある。

4) 4型バーテー症候群、4b型バーテー症候群

新生児型を呈し、最も重症型である。成長障害、多飲多尿に伴う脱水症状を容易に呈する。感音性難聴を伴う。典型例では幼少時から腎機能障害を認め、早期に末期腎不全へと進行する。

5) 5型バーテー症候群

胎生期に著明な羊水過多で発症する新生児型を呈する。胎生期の死亡率が高く、また、早産、低出生体重で出生するが、胎生 30-33 週を超えると自然寛解し、それ以降は症状は完全に消失し予後良好である。
X 染色体連鎖型であり、男児例がほとんどだが、女児例も報告されている。

4. 治療法

低カリウム血症に伴う上記の症状の出現を認め、また、慢性の低カリウム血症により腎機能障害をきたすため、一生涯にわたり、カリウムの補充が必要である。また、低マグネシウム血症を伴う場合、マグネシウムの補充を行う。感冒に伴い容易に脱水に陥ったり、しびれ、テタニーなどの症状が出現したりすることがあり、入院加療が必要となることがしばしばある。カリウムの補充のみで症状が消失しない場合は NSAIDs の適応である。NSAIDs はほとんどの病型で著効するが、最重症型である 4 型、4b 型においては無効である場合が多い。致死的不整脈である QT 延長症候群を来すことがあり、その場合はカリウムの補充のみで改善する可能性が高く、適切な治療の継続が必要である。

5. 予後

すべての病型において将来的に末期腎不全へと進行する可能性がある。また全身倦怠感、筋力低下、夜間の多尿により日常生活に支障をきたす患者も多数存在する。生涯にわたるカリウムの補充が必要である。日常生活に支障をきたす患者においては NSAIDs の追加治療を必要とするが、それらの治療を行っても日常生活に支障をきたす患者もいる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成30年度小児慢性特定疾病児童等データベースの登録)

31 人

2. 発病の機構

不明(原因遺伝子は判明しているが、その病態の解明が不十分)

3. 効果的な治療方法

未確立(電解質補正および NSAIDs の投与など対症療法)

4. 長期の療養

必要(長期的な電解質の管理および腎不全に対する治療や腎代替療法が必要となる場合が有る。また治療にもかかわらず倦怠感などにより日常生活に支障をきたす患者もある)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白／クレアチニン比 0.5g/g·Cr 以上のもの、および日常生活における重症度分類の3以上に該当するものを重症として対象とする。

○ 情報提供元

令和5年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)

小児腎領域の希少・難治性疾患群の全国診療・研究体制の構築 研究班

当該疾病担当 研究代表者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

日本腎臓学会

当該疾病担当者 東京慈恵会医科大学 腎臓・高血圧内科 教授 横尾隆

日本小児腎臓病学会

当該疾病担当者 北里大学医学部小児科学 教授 石倉健司

当該疾病担当者 神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科 教授 野津寛大

<バーター症候群診断基準>

Definite を対象とする。

A. 必須条件

1. 低カリウム血症(血清カリウム: 3.5mEq/L 以下)
2. 代謝性アルカローシス(血液ガス分析[HCO₃−]: 25mEq/l 以上)

B. 参考条件

1. 血漿レニン活性の増加
 2. 血漿アルドステロン値の増加
 3. 正常ないし低血圧
 4. 羊水過多、早産、低出生体重、腎石灰化および高カルシウム尿症(1型、2型バーター症候群が強く疑われる)
 5. 羊水過多、早産・低出生体重および難聴(4型バーター症候群が強く疑われる)
 6. 低マグネシウム血症、低カルシウム尿症のいずれかまたは両方(3型バーター症候群が強く疑われる、ただしギッテルマン症候群との鑑別が必要である)
- * 上記4-6に当てはまらない場合、3型バーター症候群の可能性を考える

C. 遺伝学的検査

表1を参考に遺伝学的検査を行う。最近では次世代シークエンサーを用い、すべての病型を網羅的に解析することが可能である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

1. 二次的要因: 利尿剤・緩下剤の常用、重症妊娠悪阻、神経性食思不振症、習慣性嘔吐、過度のダイエット、アルコール中毒でいわゆる偽性バーター/ギッテルマン症候群を発症する。
2. 他の遺伝性疾患: 腎低形成、ネフロン癆、Dent 病、ミトコンドリア病、常染色体優性低カルシウム血症(Autosomal dominant hypocalcemia: ADH)などの先天性腎尿細管疾患やのう胞性線維症、先天性クロール下痢症。こうした疾患において、同様の病態を呈することがあり、その場合バーター症候群との鑑別は非常に困難であることがある。特に、カルシウム感知受容体(CaSR)遺伝子(CASR)の活性型変異により発症するADHに伴い、バーター症候群と同様の病態を発症することが報告され、過去に5型バーター症候群と分類されたことがある。しかし、CASRに変異を有してもほとんどの場合バーター症候群様症状を呈さないことから、本診断基準においてはバーター症候群の1型には含まないこととする。

E. 診断のカテゴリー

以下の Definite を対象とする。

Definite: 必須条件 2 項目を満たし、鑑別疾患を除外したもので、遺伝学的検査で原因遺伝子変異が同定されたもの。

Probable: 必須条件 2 項目を満たし、遺伝学的検査で原因遺伝子変異が同定されていないが(未施行または施行したが同定されなかった)、鑑別診断を除外できたもの。

<重症度分類>

以下の1) もしくは 2)の基準を満たす場合を対象とする。

1)腎機能から見た重症度分類

慢性腎臓病重症度分類で重症に該当するもの(下図赤)、あるいはいずれの腎機能であっても尿蛋白/Cr比 0.5g/g·Cr 以上のものを、重症として扱い対象とするとする。

原疾患		蛋白尿区分		A1	A2	A3
糖尿病性腎臓病		尿アルブミン定量 (mg/日)	正常	微量アルブミン尿	顕性アルブミン尿	
		尿アルブミン/Cr比 (mg/gCr)	30未満	30~299	300以上	
高血圧性腎硬化症 腎炎 多発性囊胞腎 移植腎 不明 その他		尿蛋白定量 (g/日)	正常	軽度蛋白尿	高度蛋白尿	
		尿蛋白/Cr比 (g/gCr)	0.15未満	0.15~0.49	0.50以上	
GFR区分 (mL/分/ 1.73 m ²)	G1	正常または高値	≥90			
	G2	正常または軽度低下	60~89			
	G3a	軽度～中等度低下	45~59			
	G3b	中等度～高度低下	30~44			
	G4	高度低下	15~29			
	G5	高度低下～末期腎不全	<15			

重症度は原疾患・GFR区分・蛋白尿区分を合わせたステージにより評価する。CKDの重症度は死亡、末期腎不全、CVD死亡発症のリスクを緑■のステージを基準に、黄■、オレンジ■、赤■の順にステージが上昇するほどリスクは上昇する。
(KDIGO CKD guideline 2012 を日本人用に改変)

2)日常生活における重症度分類

Modified Ranking Scale により7つの段階で判定を行い、3 以上を対象とする。

<対象となる者の割合>

50 人以下

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない：日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害： 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害： 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 ¹ 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害： 歩行や身体的の要求には介助が必要である	通常歩行 ¹ 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害： 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
- なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

<対象となる者の割合>

50人以下

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

- 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)。
- 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。

3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

<付録>

表1 バーター症候群分類と特徴

	1型BS	2型BS	3型BS	4a型BS	4b型BS	5型BS
OMIM	601678	241200	607364	602522	613090	300971
病因遺伝子	<i>SLC12A1</i>	<i>KCNJ1</i>	<i>CLCNKB</i>	<i>BSND</i>	<i>CLCNKA and CLCNKB</i>	<i>MAGED2</i>
コード蛋白	NKCC2	ROMK	CIC-Kb	Barttin	CIC-Ka and CIC-Kb	MAGED2
役割	Na ⁺ -K ⁺ -2Cl ⁻ 共輸送体	K ⁺ チャネル	Cl ⁻ チャネル	Cl ⁻ チャネル βサブユニット	Cl ⁻ チャネル	NKCC2およびNCCTの発現促進
遺伝形式	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	常染色体潜性（劣性）	X染色体連鎖型
羊水過多	あり	あり	まれ	あり	あり	あり
成長障害	あり	あり	まれ	あり	あり	なし
尿濃縮能障害	++	++	+	+++	+++	一過性
腎石灰化	あり	あり	まれ	まれ	まれ	あり
末期腎不全	あり	あり	あり	あり	あり	なし？
低Mg血症	なし	なし	時にあり	時にあり	時にあり	？
尿中Ca	高	高	低～正常～高	低～正常～高	低～正常～高	一過性に高
発見時の年齢	胎児期	胎児期	新生児、乳児期	胎児期	胎児期	胎児期
合併症	新生児期高K血症		典型例では最重症		典型例では最重症	
					早産で出生するが 胎生30-33週で 臨床症状は消失	

BS: バーター症候群