



# Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome

Fujimura, Junya

---

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2019-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第7462号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1007462>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

## Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome

### Gitelman 症候群における遺伝子変異と 臨床的特徴に関する検討

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻

小児科学

(指導教員：飯島一誠教授)

藤村 順也

#### 【背景】

Gitelman 症候群は NaCl 共輸送体をコードする SLC12A3 遺伝子の機能喪失変異によって生じる常染色体劣性遺伝性疾患であり、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、低マグネシウム血症などを特徴とする。これまでナンセンス変異、スプライトサイト変異、ミスセンス変異など約 500 の遺伝子変異が報告されている。Gitelman 症候群の臨床症状は幅広く、無症状のものから軽度の疲労感、筋力低下、筋痙攣を認めるものがあり、重症例ではテタニー症状や麻痺、横紋筋融解症、また致死性不整脈を認めることもある。Gitelman 症候群は幼少期から成人期まで特に症状なく、偶然の血液検査で診断されることがしばしばある。その一方で臨床症状から診断される症例もある。過去の報告のなかには疲労感や筋肉の痙攣が Gitelman 症候群患者の約 80%程度で認められたと報告しており、疲労感、痙攣などの症状が非特異的な症状であるために Gitelman 症候群の症状として認識されていないことが原因であり、完全な無症状ではないと述べているものもある。合併症に関しては、低身長や甲状腺機能異常がこれまで報告されているが、それらの発生率や腎外合併症について言及した研究はこれまでなかった。また、臨床症状の性別による重症度の差について、いくつかの報告がある。それらでは男性がより重症であること、その原因が女性ホルモンの低下が共輸送体の機能喪失につながると考察しているものがあるが、その一方で性別による差異は認めなかったとしている報告もある。また遺伝子型－表現型についての明らかな関係についてはこれまで明らかにされていなかった。そこで、今回我々は Gitelman 症候群と確定診断した症例について臨床像を診断契機、腎外合併症、性別による差異を検討した。また、遺伝子変異と表現型の関連についても検討を行うこととした。

#### 【方法】

臨床的に Gitelman 症候群が疑われた患者で遺伝子解析を行い確定診断した患者を対象とした。すべての症例でホモ接合体変異か複合ヘテロ接合体変異を認め、それぞれ病原性のある遺伝子変異を同定している。期間は 2006 年 11 月から 2017 年の 11 月で、185 例の患者が解析対象となった。臨床データは診療録から抽出し、診断契機、低身長や甲状腺機能障害、熱性痙攣、てんかんなどの腎外合併症の発生率、性差による臨床症状の重症度の差の検討に加えて、日本人の Gitelman 患者では血清マグネシウムが一般的に高い傾向があることから臨床データと日本人の遺伝子変異のホットスポットの有無の関連についても検討を行った。

#### 【結果】

185 例の患者背景では年齢の中央値は 12 歳で、診断時の血液検査で代謝性アルカローシス、低カリウム血症、低マグネシウム血症を認め、高レニン、高アルドステロン血症も多くの患者で認めた。過去に我々が報告したように患者の中には診断時に低マグネシウム血症を認めない患者もいた。今回の検討の中には末期腎不全患者はいなかった。性別による診断時

の臨床データに違いがあるか検討したが、有意な差はなかった。また、今回の検討では 13 例（7%）で低カルシウム血症を認めた。診断契機として最も多かったのは偶然的血液検査で 99 例（54.7%）であった。その次に多かったのはテタニー症状で 59 例（32.6%）であった。また、低身長 of 精査が 13 例（7.2%）であった。テタニー症状が診断契機となった症例で血清カリウムと血清マグネシウムについて検討したところ血清カリウム値がテタニーで診断された群で有意に低値であった。この結果からは Gitelman 症候群におけるテタニーに最も関係する因子は低カリウム血症である可能性が示唆される。

腎外合併症については、低身長が最も多かった（16.3%）。それ以外では熱性痙攣が 13.7%、てんかんが 2.5%、甲状腺機能障害では甲状腺機能亢進症が 2.1%、甲状腺機能低下症も 2.1%で認めた。また 90 例中 1 例で QT 延長症候群を認めた。この QT 延長症候群症例に関しては診断時に低カリウム血症を認め心電図上、QTc：462msec と延長を認めており、治療後の低カリウム血症が改善した際には QTc：431msec と改善を確認できた。また低身長症例のうち、10 例で GH 補充療法がおこなわれ、そのうち 5 例では身長の推移をフォローできたが、3 例では著明な成長の改善を認めているのに対し 2 例では改善を確認できなかった。

遺伝子変異としては全体で 79 例（42.7%）に p.Leu858His の変異を認め、26 例（14.1%）で p.Arg642Cys を認めた。そしてこれら 2 つの変異は日本人のホットスポット変異であることが知られている。このホットスポット変異の有無で臨床データについて検討したところ、血清マグネシウムがこれらのホットスポットを持っている群で有意に高かった。加えて、これらの変異を 2 つ持っている、もしくはホモ接合体変異ではさらに血清マグネシウム値が有意に高かった。ホットスポット変異の有無で診断契機や腎外合併症について差異がないかも検討を行ったが、有意な差は認めなかった。

#### 【考察】

この研究で、Gitelman 症候群の診断契機や腎外合併症の頻度が初めて明らかになった。また、今回の検討では予想以上に偶然的血液検査が診断契機として多かった。詳細な問診を行えば 80%の Gitelman 症候群患者で易疲労感、筋痙攣、夜間頻尿などの症状があったとされる報告もある。我々の結果からはそれらの軽度の疲労感や頻尿などが症状と認識されていなかった可能性はある。また通常、血液検査、特に血清電解質レベルを測定する血液検査を必要とされることは少ない。つまり、Gitelman 症候群患者では一般的な風邪やウイルス性腸炎を呈したときに、通常よりも疲労またはテタニーなどの症状を感じる傾向があるため、より血液検査を受ける機会が多くなると推測した。つまり Gitelman 症候群患者が通常の感染においても、より重症化することが偶然的血液検査で診断されることが多い原因となるのかもしれないと考えた。我々はまた、テタニー症状の発生率について今回の検討では血清マグネシウムのレベルよりも血清カリウムによって影響を受けることを発見し、テタニーの主

要因は GS における低カリウム血症である可能性を示した。

低身長症、甲状腺機能不全、てんかんおよび熱性痙攣などの腎外合併症は、一般的な有病率よりも高い割合で観察された。また頻度は低いものの、致命的な不整脈のリスクを伴う QT 延長症候群の心電図変化を有し、血清カリウム値の補正後に改善した 1 人の患者が観察された。以前にも患者の QT 延長を示した報告はあり注意が必要である。Gitelman 症候群患者において心電図の評価は必須であると考えられる。また電解質補正後にも心電図の改善を確認することも重要である。この研究では、Gitelman 症候群における腎外合併症の罹患率を初めて明らかにした。私たちの結果は Gitelman 症候群の診断と管理に役立つと考えられる。腎外合併症の発症機序は明らかにはなっていないが、これらの症状のリスクがあることを Gitelman 症候群患者では認識する必要がある。低身長は、Gitelman 症候群における最も重要かつ一般的な腎外合併症であった。今回の我々の結果では、Gitelman 症候群の 16.7%の 29 例で低身長を合併していた。そのうち、10 例が GH 分泌不全と診断され、GH 補充を開始した。多くの患者では速やかに身長の伸びが確認できたが、改善がみられない症例も認めた。我々の検討では低身長症例のうち 1/3 の割合で成長ホルモン分泌低下を認めており、Gitelman 症候群診断後の低身長の患者に対しては成長ホルモン分泌負荷試験を実施すべきである。

さらに、我々は、Gitelman 症候群患者の 45%で血清マグネシウムレベルが正常であることを見出したが、これは以前に考えられた頻度より高い。我々は、日本人集団において 2 つの変異ホットスポットがあることを認識しており、これらの 2 つの変異のいずれかを有する患者は、より血清マグネシウム値が高い傾向があった。そこで我々は、これらホットスポット変異の有無で、臨床データに差異があるかどうかを検討した。その結果、血清中マグネシウム濃度は、ホットスポットを有する群で有意に高く、特に、これらのホットスポット変異を 2 つ持つ患者では、より血清マグネシウムが高いことを認めた。これは Gitelman 症候群における遺伝子型・表現型相関を示す最初の報告である。

現在、Gitelman 症候群における低マグネシウム血症の発症機序は完全には解明されていない。ある研究では Na-Cl 共輸送体の喪失がマウスモデルの研究によって示されるように糸球体および尿細管機能の顕著な変化と一致することから腎遠位尿細管の主要な構造異常を導くと推測している。別の研究では、遠位尿細管に沿って発現する四肢のマグネシウムチャネルである TRPM6 のダウンレギュレーションが原因となる可能性があると報告されている。他の因子として、血清アルドステロン高値が TRPM6 のダウンレギュレーションと関連することや、低カリウム血症が尿中マグネシウム排泄を増加させることなども報告されているが、定まったものはない。実際、Gitelman 症候群を有するほとんどの患者は、低マグネシウム血症を示すが、他の報告でも Gitelman 症候群の一部の患者では、正常マグネシウム血症であることが報告されている。我々のこの研究では、p.Leu858His または p.Arg642Cys の遺伝子変異を有する患者において低マグネシウム血症が少なかった。この結果などからは遺伝子変異の位置と TRPM6 の調節との間には関係があると推測できる。ホットスポットの

2つの変異は、12回膜貫通タンパク質の最後の細胞内ドメインに位置しており、そのことと関係があるかもしれない。GSにおける低マグネシウム血症の詳細な機構を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

我々の研究は、日本人患者の単一民族集団における Gitelman 症候群の臨床的特徴を示した。単一の民族グループで臨床的特徴を示す追加の報告が1つある。その報告では34症例全てが同一の遺伝子突然変異 (SLC12A3 intron9 + 1G> T) を有し、症状としては無症候性もしくは筋力低下や無力症を示していた。この遺伝子変異は我々のコホートにおいては非常にまれであった。この報告からも Gitelman 症候群において遺伝子型・表現型の相関があることが示唆される。

本研究では、日本人集団における遺伝的に証明された Gitelman 症候群症例における臨床的特徴を合併症の有病率を含めて初めて示した。偶然の血液検査によって見つけられた低カリウム血症の患者は、適切な遺伝子検査を実施すべきである。また Gitelman 症候群患者では甲状腺機能不全、低身長症、てんかん、QT延長などの腎外合併症の発症について注意する必要がある。我々の研究は SLC12A3 のいくつかの変異で低マグネシウム血症が重症とはならないことを初めて明らかにした。

論文審査の結果の要旨			
受 付 番 号	甲 第 2861 号	氏 名	藤村 順也
論 文 題 目 Title of Dissertation	Clinical and Genetic Characteristics in Patients With Gitelman Syndrome Gitelman 症候群における遺伝子変異と臨床的特徴に関する検討		
審 査 委 員 Examiner	主 査 西 慎一 Chief Examiner 副 査 南 康博 Vice-examiner 副 査 南 康博 Vice-examiner		

(要旨は1, 000字～2, 000字程度)

【背景】Gitelman 症候群は NaCl 共輸送体をコードする *SLC12A3* 遺伝子の機能喪失変異によって生じる常染色体劣性遺伝性疾患であり、低 K 血症、代謝性アルカローシス、低 Mg 血症などを特徴とする。これまでナンセンス変異、スプライトサイト変異、ミスセンス変異など約 500 の遺伝子変異が報告されている。Gitelman 症候群の臨床症状は幅広く、無症状のものから軽度の疲労感、筋力低下、筋痙攣を認めるもの、重症例ではテタニー症状や麻痺、横紋筋融解症、また致死性不整脈を認めることがある。また遺伝子型－表現型についての明らかな関係についてはこれまで明らかにされていなかった。そこで、今回我々は Gitelman 症候群と遺伝子診断で確定した症例の臨床像を診断契機、腎外合併症、性別、臨床検査に注目し検討し、遺伝子変異と表現型の関連について検討を行うこととした。

【方法】臨床的に Gitelman 症候群が疑われ遺伝子解析にて確定診断した患者を対象とした。すべての症例でホモ接合体変異か複合ヘテロ接合体変異を認めた。研究期間は 2006 年 11 月から 2017 年の 11 月で、185 例の患者が解析対象となった。臨床データは診療録から抽出し、診断契機、低身長や甲状腺機能障害、熱性痙攣、てんかんなどの腎外合併症の発生率、性差による臨床症状の重症度の差に加え、血清 Mg 値を解析した。血清 Mg 値と日本人の遺伝子変異ホットスポットの有無の関連についても検討を行った。

【結果】185 例の患者背景では年齢の中央値は 12 歳で、診断時の血液検査で代謝性アルカローシス、低 K 血症、低 Mg 血症を認め、高レニン、高アルドステロン血症を多くの患者で認めた。性別による診断時の臨床データには有意差はなかった。診断契機として最も多かったのは偶然の血液検査で 99 例 (54.7%)、その次に多かったのはテタニー症状で 59 例 (32.6%) であった。また、低身長が 13 例 (7.2%) 認められた。テタニー陽性症例群で血清 K 値が有意に低値であった。この結果からは Gitelman 症候群におけるテタニーに最も関係する因子は低 K 血症である可能性が示唆された。腎外合併症については、低身長 16.3%が最も多かった。熱性痙攣が 13.7%、てんかん 2.5%、甲状腺機能亢進症が 2.1%、甲状腺機能低下症は 2.1%で認めた。また 90 例中 1 例で QT 延長症候群を認めた。この QT 延長症候群症例に関しては診断時に低 K 血症を認め心電図上、QTc : 462msec と延長していたが、カリウム補充で改善した。

遺伝子変異としては全体で 79 例(42.7%)に p. Leu858His の変異を認め、26 例(14.1%)で p. Arg642Cys を認めた。これらの変異は日本人のホットスポット変異であり、このホットスポット変異の有無と臨床データについて検討したところ、血清 Mg 値がホットスポットを持っている群で有意に高かった。加えて、これらの変異を 2 つ有している、もしくはホモ接合体変異ではさらに血清 Mg 値が高値であった。

【考察】この研究で、Gitelman 症候群の診断契機や腎外合併症の頻度が初めて明らかになった。低身長症、甲状腺機能不全、てんかんおよび熱性痙攣などの腎外合併症は、一般的な有病率よりも高い割合で観察された。また頻度は低いものの、致命的な不整脈のリスクを伴う QT 延長症候群の心電図変化を有し、血清 K 値の補正後に改善した 1 人の患者が観察された。以前にも患者の QT 延長を示した報告はあり注意が必要である。

以前の検討では、Gitelman 症候群患者の 45% で血清 Mg 値が正常であることを見出したが、これは既報と比較して頻度が高い可能性がある。本研究では、日本人集団において 2 つの変異ホットスポットがあることを確認した。これらの 2 つの変異のいずれかを有する患者は、より血清 Mg 値が高い傾向があった。更に、これらホットスポット変異の有無で、臨床データに差異があるかどうかを検討した。その結果、血清 Mg 値は、ホットスポットを有する群で有意に高く、特にこれらのホットスポット変異を 2 つ持つ患者では、より高い血清 Mg 値を認めた。これは Gitelman 症候群における遺伝子型 - 表現型相関を示す最初の報告である。

Gitelman 症候群における遺伝子型 - 表現型相関の解明は従来十分に行われていなかったが、本研究はこの点を明らかにした研究で重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究は博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。