

症 例

## 低マグネシウム血症のない Gitelman 症候群の小児同胞例

中島 久和、都間 佑介、森元 英周、幸道 和樹

京都府立医科大学附属北部医療センター 小児科

### Two siblings of pediatric Gitelman syndrome without hypomagnesemia

Hisakazu Nakajima, Yusuke Tsuma, Hidechika Morimoto, Kazuki Kodo

Department of Pediatrics, North Medical Center,  
Kyoto Prefectural University of Medicine

#### 要 旨

Gitelman 症候群(GS, MIM #263800)は腎遠位尿細管のサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体(NCCT, 責任遺伝子 *SLC12A3*) の機能異常に由来する常染色体劣性遺伝病である。今回我々は頭痛・全身倦怠感・嘔気嘔吐・テタニーを契機に診断された GS の小児同胞例を経験した。9歳の女兒(姉)が夏季、運動部活動の練習中に頭痛、全身倦怠感、嘔吐を訴え当科を紹介となった。右前腕にテタニーを認め、血液検査では低カリウム(K)血症(血清 K, 3.1 mmol/L)を伴う代謝性アルカローシスを認めた。低マグネシウム(Mg)血症はなかった。高レニン血症および血清アルドステロンの高値を認めた。次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析で *SLC12A3* exon 22 に c. 2573T>A (p. Leu858His) ヘテロ接合性バリエントを認めた。塩化カリウムの経口補充で頭痛・倦怠感・テタニーの症状はなくなった。

4歳の弟には慢性頭痛、全身倦怠感、嘔吐の主訴があり精査を実施した。低 K 血症、代謝性アルカローシス、高レニン性高アルドステロン血症の存在が明らかとなった。低 Mg 血症はなかった。姉と同様に遺伝子解析で *SLC12A3* p.Leu858His バリエントを認め、GS の診断となった。低 K 血症は全身倦怠感の原因やテタニー・慢性頭痛・嘔気嘔吐の増悪因子として重要であり、GS を含む腎尿細管異常症を視野に積極的に精査する価値は高い。自験例では低 Mg 血症の存在はなく、GS としては非典型例だったが、次世代シーケンサーを用いた網羅的な遺伝学的解析が確定診断に有用であった。

キーワード : Gitelman 症候群、低カリウム血症、低マグネシウム血症、尿中マグネシウム排泄、  
*SLC12A3* 遺伝子

## Abstract

We experienced two childhood siblings with Gitelman syndrome (GS; MIM #263800), which is known as an inherited tubulopathy caused by biallelic mutations of the *SLC12A3* gene in the autosomal recessive manner. The *SLC12A3* gene encodes the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter (NCCT) protein. Usually, GS is characterized by salt wasting syndrome associating familial hypokalemia-hypomagnesemia from a biochemical perspective. The proband was a 9-year-old girl, who acutely developed general fatigue, headache, nausea and tetany. Blood examination revealed hypokalemia (serum potassium, 3.1 mmol/L), metabolic alkalosis and hyperaldosteronemia with hyperreninemia. However, hypomagnesemia was not seen although urinary excretion rate of magnesium (FEMg) was high (4.6%; normal range, 1.4-2.0%). Urinary excretion rate of sodium and potassium were 1.2 % (normal range, less than 1.0%) and 7.3% (normal range, 4-16%), respectively whereas hypocalcemia was not found. Oral potassium replacement therapy was effective for the relieve of fatigue, tetany and headache. The brother (a 4-year-old boy) of the proband had suffered from refractory fatigue, cyclic vomiting and migraine. Serum and urinary biochemistry test confirmed renal salt wasting and hypokalemia with hyperreninemic hyperaldosteronemia. Hypocalcemia was seen although serum magnesium was normal instead of a high FEMg (2.6%). Genetic analysis by panel-based next-generation sequencing detected a pathogenic variant of the *SLC12A3* gene (c.2573T>A, p.Leu858His) on the siblings. Consequently, the diagnosis of GS was confirmed on the siblings. Hypomagnesemia does not always feature in patients with GS. Indeed, genetic analysis can resolve diagnostic difficulty on pediatric patients with atypical GS.

Key words: Gitelman syndrome, hypokalemia, hypomagnesemia, fractional excretion of magnesium, *SLC12A3*

## はじめに

Gitelman 症候群(Gitelman syndrome, GS)は腎遠位尿細管に発現するサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体(thiazide-sensitive Na<sup>+</sup>-Cl<sup>-</sup> cotransporter, NCCT)の機能不全を原因とする<sup>1)</sup>。GSは16番染色体にある*SLC12A3*遺伝子を責任遺伝子とする常染色体劣性遺伝病である<sup>2)</sup>。ナトリウム喪失を対償するために起こる低カリウム(K)血症、低マグネシウム(Mg)血症、高レニン血性高アルドステロン血症を特徴とする<sup>3)</sup>。乳幼児期に診断されることは稀で、学童期以降や成人期に診断されることが多い。症状は多飲多尿、夜尿、全身倦怠感、低K血症や低Mg血症に由来するテタニーが知られる。また感冒や

胃腸炎に罹患したとき、体調不良が著しいため血液検査を契機として診断されることも多い<sup>4)</sup>。今回我々は頭痛・全身倦怠感・テタニーを主訴として発症したが、低Mg血症がなく、遺伝学的解析が一助となり確定診断されたGSの同胞例を経験したので報告する。

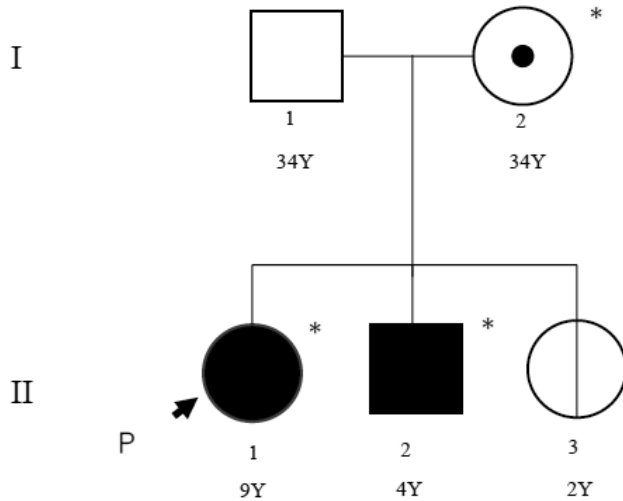
## 症例

症例1：9歳、女兒(Figure 1: 発端者(P), II-1)

主訴：頭痛、全身倦怠感、テタニー

既往歴：妊娠41週、出生体重3,072g、正常経膈分娩にて出生した。7歳から頭痛や嘔吐など体調不良を訴えることが多かった。

家族歴：頭痛、嘔吐、全身倦怠感をしばし



**Figure 1:** Pedigree chart of the family. The arrow indicates the proband (P). The asterisks (\*) show the subjects performed with genetic analysis.

ば訴える 4 歳の弟(II-2)がいる。母親(I-2)に片頭痛があった。

現病歴：放課後の運動部（バスケットボール）の練習中に頭痛、全身倦怠感、嘔気嘔吐を訴えたため、熱中症を疑われた。近医で点滴加療を受けたが、症状の改善がないため当科に紹介入院となった。

入院時現症：身長 135.8cm (+1.0 SD)、体重 30kg (+0.53 SD)、体温 36.8℃、脈拍 92/分、血圧 101/51 mmHg であった。意識は清明であったが、右前腕にテタニーを認めた。心肺、腹部に特記すべき異常はなかった。深部腱反射に異常認めず、病的反射もなかった。髄膜刺激症候を認めなかった。

入院時検査所見(Table 1)：血清 K 3.1 mmol/L、pH 7.439、ベイスエクセス(BE) +3.7mmol/L と低 K 血症、代謝性アルカローシスを認めた。血清 Mg 値 2.1 mg/dL と低 Mg 血症はなかった。血漿レニン活性 9.5 ng/ml/h、血清アルドステロン 207 pg/mL と

高レニン性高アルドステロン血症を認めた。尿中ナトリウム排泄率(FENa)は 1.2% と軽度の Na 排泄過多をみとめた。尿中 Ca/クレアチニン(Cr)比 0.3 mg/mg Cr と高値で、尿中 Mg 排泄率(FEMg)は 4.6% と増加していた。

経過：入院し 3 日間の電解質輸液を実施した。全身倦怠感、頭痛、テタニーの症状は消失し、食思も良好となった。輸液療法のあと、徐放性塩化カリウム製剤(Kとして 40mEq/日)の経口補充を継続し退院となった。退院後は頭痛を訴えることがあったが、抗片頭痛薬（ロメリジン塩酸塩）の投薬にて頭痛・嘔吐発作はなくなった。血清 K は 3.5~4.2 mmol/L の間で経過し、テタニーや全身倦怠感の訴えも消失し、経過良好であった。

症例 2：4 歳、男児（症例 1 の弟、II-2 (Figure1) )

主訴：慢性頭痛、全身倦怠感、嘔吐

Family member	Proband (II-1) Case 1	Brother (II-2) Case 2	Sister (II-3)	Mother (I-2)	Reference
Gender	Female	Male	Female	Female	
Age [y.o.]	9	4	2	34	
Serum electrolytes					
Na [mmol/L]	140	138	137	139	135~146
K [mmol/L]	3.1	3.2	3.8	3.8	3.3~4.8
Cl [mmol/L]	104	102	102	106	98~108
Ca [mg/dL]	9.6	10.4	10.4	9.2	8.8~10.2
Mg [mg/dL]	2.1	2.2	2.0	2.4	1.5~2.5
Blood gas analysis					
pH	7.439	7.407	7.417	7.404	7.35~7.45
Base excess [mmol/L]	+3.7	+2.7	+1.8	-0.8	-2.5~2.5
HCO <sub>3</sub> [mmol/L]	27.7	27.1	25.8	23.5	20~26
pCO <sub>2</sub> [mmHg]	41.7	43.9	41.1	37.6	35~45
Anion gap [mmol/L]	5.8	9.2	9.5	8.7	10~18
BUN	6.6	15.6	9.6	11.7	8.0~20.0
Serum Creatinine	0.3	0.3	0.2	0.6	0.4~0.8
Plasma renin activity [ng/mL/h]	9.5	6.4	n.d.	4.4	0.3~2.9
Serum aldosterone [pg/mL]	207	246	n.d.	131	29.9~159
Urinary electrolytes					
Na [mmol/L]	254	322	51	n.d.	
K [mmol/L]	33.9	31.3	27.4	n.d.	
Cl [mmol/L]	279	206	56	n.d.	
Ca [mg/dL]	13.7	2.9	3.8	n.d.	
Mg [mg/dL]	10.7	0.2	2.7	n.d.	
FENa [%]	1.2	1.1	0.83	n.d.	<1.0
FEK [%]	7.3	4.5	16.0	n.d.	4~16
FECl [%]	1.8	0.9	1.2	n.d.	
Ca/Creatinine [mg/mg]	0.31	0.04	0.42	n.d.	0.05~0.2
FEMg [%]	4.6	2.6	4.3	n.d.	1.4~2.0
Creatinine [mg/dL]	44.9	65.7	9.0	n.d.	
Gene analysis on <i>SLC12A3</i>	p. Leu858His (heterozygote)	p. Leu858His (heterozygote)	n.d.	p. Leu858His (heterozygote)	

**Table 1:** The results of blood and urinary laboratory tests on the proband (case1) and the family members except the father. BUN, blood urea nitrogen; FENa, fractional excretion of sodium; FEK, fractional excretion of potassium; FECl, fractional excretion of chloride; FEMa, fractional excretion of magnesium; *SLC12A3*, the gene of solute carrier family 12 member 3 (namely, the thiazide sensitive Na-Cl cotransporter); n.d., not done.

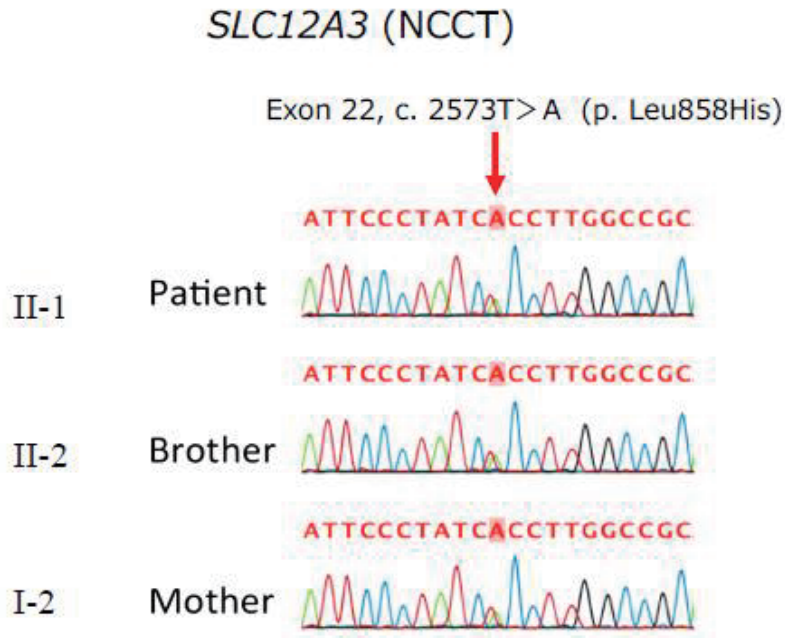
既往歴：妊娠 40 週、体重 3,328g、正常経膣分娩にて出生した。3 歳時に川崎病に罹患した。また同時期に扁桃摘出術を受けた。

現病歴：4 歳から頭痛、嘔吐、全身倦怠感を訴え入院する機会が多かった。姉の低 K 血症を契機に精査することになった。

現症：身長 104.0 cm (-0.63 SD)、体重 16 kg (-0.7 SD)、体温 37.1℃、脈拍 83/分、血圧 89/33 mmHg であった。意識は清明で、心肺に特記すべき異常はなかった。甲状腺腫

なし、腹部に異常なし。髄膜刺激症候なく、神経学的な異常もなかった。

検査結果(Table 1): 血清 K 3.2 mmol/L、血液ガス分析にて pH 7.407、BE +2.7 mmol/L であった。血清 Mg 値は 2.2 mg/dL と正常であった。血漿レニン活性 6.4 ng/ml/h、血清アルドステロン 246 pg/mL と高レニン性高アルドステロン血症を認めた。FENa は 1.1% と軽度の Na 排泄過多で、尿中 Ca/Cr 比 0.04 mg/mg Cr と低値であつ



**Figure 2:** *SLC12A3* mutation on the family members. The partial sequencing chromatographs by Sanger sequencing show a previously reported mutation, c. 2573T>A [p. Leu858His], in the *SLC12A3* gene. Red arrow indicates the corresponding position of the nucleotide mutation in the exon 22 of the gene.

った。尿中 Mg 排泄率 (FEMg) は 2.6% と増加していた。

経過：低 K 血症に対して徐放性塩化カリウム製剤 (K として 32mEq/日) の内服を外来にて開始した。全身倦怠感や頭痛の症状は軽快し、体調が良好となった。

遺伝学的解析：発端者の姉(症例 1 (P), II-1) と弟(症例 2: II-2)に共通して、代謝性アルカローシスを伴う低 K 血症、軽度のナトリウム排泄亢進、レニン-アンジオテンシン系の亢進を認めたことから、遺伝性腎尿細管機能異常の存在を疑った。具体的には GS や Bartter 症候群 3 型などを考えたが、血液・尿生化学所見や内分泌学的所見からは確定診断が困難であった。

本人および家族からインフォームドコンセントを取得したあとに神戸大学小児科に依頼し、次世代シーケンサーによる網羅的な遺伝子エクソーム解析 (Panel-based next-generation sequencing) およびサンガーシーケンス法を実施した<sup>4)</sup>。遺伝子解析にて発端者 (II-1)、弟 (II-2)、母親 (I-2) に *SLC12A3* 遺伝子に c. 2573T>A (p. Leu858His) の病的バリエント<sup>5)</sup>をヘテロ接合性に検出した (Figure 2)。もう片方のアリルには病的意義のあるバリエントは検出されなかったが、総合的に Gitelman 症候群 (GS) と診断した。

## 考 察

小児の GS では、何らかの体調不良をきつ

かけとして実施される血液検査(Chance blood test)が診断契機になることが多い<sup>4)</sup>。Fujimura らの報告によるとその割合は実に 54.5%である<sup>4)</sup>。GS は急性上気道炎や感染性胃腸炎に罹患したときに全身倦怠感や嘔吐の急性増悪症状を伴いやすく、血液検査の対象となりやすい。慢性的な全身倦怠感、筋力低下や筋クランプ、夜尿などの訴えが多いことも GS の特徴であり、血液検査が実施されることは想像に難くない<sup>4)</sup>。自験例も慢性的な体調不良や頭痛、嘔吐を訴えていた。自験例はテタニーが直接の精査契機となったが、低 K 血症によるテタニーを契機として診断される症例は 32.6%と少なくない<sup>4)</sup>。GS は遺伝学的な遺伝性腎臓病の一つであるが、慢性的な体調不良や急性・慢性の神経学的症候から診断にたどり着くという点で非常に興味深い疾患であり、日常診療で見逃さないように診療を心がけるべきである。

GS の本態はサイアザイド感受性 Na-Cl 共輸送体タンパク(NCCT, 責任遺伝子 *SLC12A3*)の異常である。発症機序の観点からサイアザイド利尿薬負荷試験やフロセミド利尿薬負荷試験は診断に有用と考えられるが、小児にとっては飲食の制限や点滴や反復する採血・採尿のためストレスが多い。さらに Bartter 症候群 3 型は NCCT の二次的な異常を伴うため、GS と Bartter 症候群 3 型を利尿薬負荷試験で完全に鑑別することは不可能である<sup>6)</sup>。自験例で生化学検査・内分泌学的検査に遺伝学的解析を組み合わせ、GS を確定診断できたことは特筆すべきである。近年日本人の GS における Hotspot variants の存在(*SLC12A3* 遺伝子 p.Leu858His や p.Arg642Cys)が明らかであるため<sup>4)</sup>、遺伝学的なアプローチから診断にせまる価値は高い。自験例では遺伝子解析

で Hotspot variant (*SLC12A3* 遺伝子 p.Leu858His)が検出され診断に有用であった。自験例では一方の片アレルのバリエントが不明であるが、病的バリエントが検出されないケースが 12%、片アレルの病的バリエントしか見つからないケースが 14%存在すると言われている<sup>7,8)</sup>。GS では *SLC12A3* 遺伝子の rearrangement や約 1kb-10kb サイズの欠失が報告されているので<sup>8)</sup>、エクソーム解析における変異検出の限界は否めない。MLPA 法やアレイ CGH 法による検討も必要であるが、今回は実施していない。いずれにせよ小児に関しては、苦痛の多い負荷試験よりも、ストレス侵襲が少ない遺伝子解析を取り入れて、総合的に診断計画を進めることは患者にとって有益と考えられた。

GS には一般的には低 Mg 血症が見られるが、自験例では低 Mg 血症は認めなかった。ただし尿中 Mg 排泄率(FEMg)は、発端者、弟および妹で高値を認めた(Table1:それぞれ、4.6%、2.6%、4.3%[正常範囲:1.4-2.0%])。GS モデルマウスでは腎尿細管での Mg 再吸収を担う TRPM6 タンパクの発現が低下しているという報告がある<sup>9)</sup>。若年齢の GS では必ずしも低 Mg 血症が存在しないが、腎での Mg 再吸収が低下しているというエビデンスが GS を診断するためには今後重要視されるかもしれない。日本人の *SLC12A3* の Hotspot variant(s)である p.Leu858His と p.Arg642Cys を持つ GS では低 Mg 血症を来さないという報告<sup>4)</sup>は興味深く、それらの *SLC12A3* バリエントが TRPM6 の発現調節に関わっている可能性が考察されるが、まだ議論の余地がある。また、経年的に低 Mg 血症が明らかになる可能性は残され、血清 Mg のフォローアップは必要と考えられる。発端者の妹についても GS の好発年齢に達して

いないので今後の体調不良時の低 K 血症、低 Mg 血症について注意が必要と考えている。

## 結 語

頭痛・全身倦怠感・嘔気嘔吐・テタニーを契機に診断された Gitelman 症候群 (GS) の同胞例を経験した。自験例は低 Mg 血症の存在がなく、生化学的所見だけでは診断が困難であった。次世代シーケンサーによる網羅的遺伝子解析にて、日本人 GS で高頻度に見られる *SLC12A3* 遺伝子の病的バリエーション (p.Leu848His) を検出した。自験例からの考察では低 Mg 血症の存在よりも、尿中 Mg 排泄率 (FEMg) の増加が鑑別診断上重要かもしれない。

## 利益相反

著者らに開示すべき利益相反状態はない。

## 謝 辞

次世代シーケンサーによる遺伝子解析にご協力いただいた神戸大学小児科 野津寛大特命教授に深謝いたします。

## 参考文献

- 1) Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int* 54:1396-1410, 1998
- 2) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, et al.: Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalemic alkalosis, is caused by mutations

- in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet* 12: 24-30, 1996
- 3) Cruz DN, Shaer AJ, Bia MJ, et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health related quality of life. *Kidney Int* 59: 710-717, 2001
- 4) Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, et al. Clinical and genetic characteristics in patients with Gitelman syndrome. *Kidney Int Rep* 4:119-125, 2019
- 5) Monkawa T, Kurihara I, Kobayashi K, et al. Novel mutations in thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter gene of patients with Gitelman's syndrome. *J Am Soc Nephrol* 11: 65-70, 2000
- 6) Nozu K, Iijima K, Kanda K, Nakanishi K, et al. The pharmacological characteristics of molecular-based inherited salt-losing tubulopathies. *J Clin Endocrinol Metab* 95: E511-51, 2010
- 7) Ceuz DN, Shaer AJ, Lifton RP, et al. Gitelman's syndrome revisited: an evaluation of symptoms and health-related quality of life. *Kidney Int* 59: 710-717, 2001
- 8) Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, et al. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 22: 693-703, 2011
- 9) Nijenhuis T, Vallon V, van der Kemp AWCM, et al. Enhanced passive Ca<sup>2+</sup> reabsorption and reduced Mg<sup>2+</sup> channel abundance explains thiazide-induced hypocalciuria and hypomagnesemia. *J Clin Invest* 115: 1651-58, 2005