

## 症例報告 偶発的に検出された低カリウム血症が診断の契機となった Gitelman 症候群の兄弟例

豊田 純也<sup>\*1)</sup> 齋藤 秀嘉<sup>2)</sup>  
阿部 祥英<sup>1)</sup> 水野 克己<sup>3)</sup>

抄録：Gitelman 症候群は、遠位尿細管上皮細胞膜に発現する  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  共輸送体をコードする *SLC12A3* 遺伝子の変異により発症し、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、高レニン・アルドステロン血症、低身長、痙攣、テタニーなどを呈する。今回、肺炎を契機に Gitelman 症候群の診断に至った兄弟例を経験したので報告する。〔症例 1 (兄)〕生来健康な 10 歳の男児である。咳嗽を近医で加療され、改善しないため、検査を施行された。肺炎のほか、低カリウム血症、心電図で QT 延長が認められ、入院した。高血圧はなく、レニン活性の亢進とアルドステロン値の上昇を認めた。カリウムの補充により低カリウム血症と QT 延長は改善した。〔症例 2 (弟)〕生来健康な 9 歳の男児である。咳嗽と発熱のために当院を受診し、マイコプラズマ肺炎の診断で抗菌薬を投与された。血液検査で低カリウム血症を認め、悪化したために入院した。カリウムの補充にて低カリウム血症が改善した。兄弟で低カリウム血症が認められたため、遺伝子検査を施行し、ともに *SLC12A3* 遺伝子の 2 か所 (c.179C>T と c.781C>T) にヘテロ接合性変異を認め、Gitelman 症候群の診断に至った。Gitelman 症候群は血液検査をきっかけに診断されることがあり、低カリウム血症を認める場合は鑑別診断に挙げる必要がある。

キーワード：Gitelman 症候群、*SLC12A3* 遺伝子、低カリウム血症、兄弟

### 緒言

Gitelman 症候群は、遠位尿細管上皮細胞膜に発現する  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-$  共輸送体をコードする *SLC12A3* 遺伝子の変異により発症し、低カリウム血症、代謝性アルカローシス、高レニン・アルドステロン血症のほか、低身長、痙攣、テタニーなどを呈することがある<sup>1,2)</sup>。全身の倦怠感や手足のしびれで発見されることもあるが、無症状で経過して、血液検査を契機に診断される症例も存在する。今回、肺炎を契機とした血液検査で低カリウム血症を認め、Gitelman 症候群の診断に至った兄弟例を経験したので報告する。

### 症例呈示

【症例 1】10 歳の男児。

【主訴】咳嗽。

【家族歴】母にてんかんを認め、その他腎疾患なし。

【既往歴】6 歳で右脚ブロック。

【現病歴】入院 5 日前から咳嗽が出現し、近医で鎮咳薬を処方され、自宅で経過観察されていたが、症状が改善しないため、受診した。

【身体所見】身長 137.0 cm (-0.49 SD)、体重 30.9 kg (-0.59 SD)、体温 37.0 度、血圧 104/50 mmHg、脈拍 79 回/分、呼吸数 18 回/分。胸部は呼吸音・清、雑音なし。心音・整、心雑音なし。腹部は平坦、軟、圧痛なく、腸蠕動音の軽度減弱を認めた。

【血液検査 (表 1)】代謝性アルカローシス (pH 7.49) と低カリウム血症 (K 2.4 mEq/l) を認めた。

【胸部 X 線】両側肺門部の透過性低下と無気肺を認めた (図 1a)。

【腹部超音波検査】腎臓の石灰化はなく、腎血管の狭窄は認めなかった。副脾を認めた。

<sup>1)</sup> 昭和大学江東豊洲病院こどもセンター

<sup>2)</sup> 昭和大学横浜市北部病院こどもセンター

<sup>3)</sup> 昭和大学医学部小児科学講座

\* 責任著者

〔受付：2020 年 3 月 24 日、受理：2020 年 5 月 12 日〕

表 1 症例 1 (兄) の検査所見

血球算定		生化学		内分泌	
白血球数	8,710 / $\mu$ l	総蛋白	8.0 g/dl	TSH	1.03 $\mu$ IU/ml (0.46 ~ 4.4)
好中球	70.6 %	アルブミン	4.7 g/dl	FT3	4.31 pg/ml (2.53 ~ 4.81)
リンパ球	16.4 %	BUN	12.0 mg/dl	FT4	1.71 ng/dl (1.01 ~ 1.96)
単球	11.6 %	Cre	0.4 mg/dl	アルドステロン	190.6 pg/ml (29.9 ~ 159)
好酸球	1.1 %	Na	137.0 mEq/l	レニン活性	5.8 ng/ml/hr (0.3 ~ 2.9)
好塩基球	0.3 %	K	2.4 mEq/l	ACTH	17.8 pg/ml (9.7 ~ 25.3)
赤血球数	478 万 / $\mu$ l	Cl	96.0 mEq/l	コルチゾール	7.9 $\mu$ g/dl (6 ~ 22)
Hb	13.5 g/dl	Ca	9.4 mg/dl		
Ht	38.0 %	P	4.2 mg/dl		
血小板数	38.3 万 / $\mu$ l	Mg	2.3 mg/dl		
		CRP	0.98 mg/dl		
血液ガス分析 (静脈血)		尿化学			
pH	7.49	FENa (<1.0)	0.5 %		
pCO <sub>2</sub>	36.0 Torr	FEK (4 ~ 16)	10.1 %		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27.6 mEq/l	FECl	0.6 %		
BE	4.5 mEq/l	Ca/Cre (0.05 ~ 0.2)	0.01		
Lac	1.0 mmol/l				

括弧内は基準値を表す。

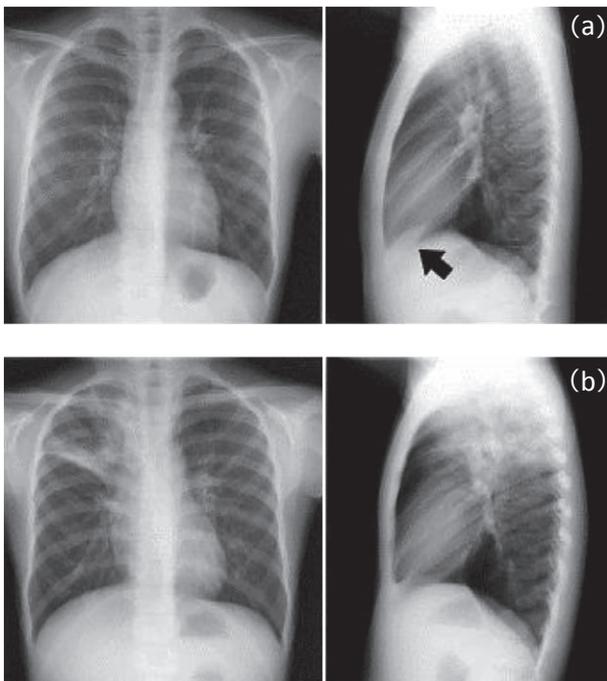


図 1 胸部単純 X 線所見

- (a) 症例 1 (兄) では両側の肺門部に透過性の低下を認め、側面像で無気肺を認める (矢印)。  
 (b) 症例 2 (弟) では右上肺野に浸潤影を認め、側面像でも上肺野に浸潤影を認める。

【心電図】完全右脚ブロック，QT の延長 (QTc = 531 msec)，T 波の平坦化を認めた (図 2)。

【入院後経過】肺炎と低カリウム血症に伴う心電図異常を認め、入院した。輸液と内服でカリウムを補充し、入院 2 日目に心電図で QT 延長の消失と T 波の平坦化の改善を認めた。肺炎に関しては非定型肺炎を疑って、ミノマイシンで治療を開始した。入院 3 日目に解熱し、無気肺の改善を認めた。マイコプラズマの微粒子凝集法を施行したが、抗体価の上昇はなく、鼻咽頭培養からは常在菌のみが検出されたため、原因菌を特定することはできなかった。入院 13 日目に内服で血清カリウム値が安定したため、退院した。入院中に施行した内分泌学的検査では高レニン・アルドステロン血症を認めた。低カリウム血症・代謝性アルカローシスを認め、レニン・アルドステロン系の亢進があるにも関わらず正常血圧であること、尿中カルシウム / クレアチニン比の低値から Gitelman 症候群が疑われた。退院後も慢性的な低カリウム血症が認められ、カリウムの補充 (塩化カリウム 48 mEq / 日) を継続した。家族に遺伝子検査を提案したが、この時点で希望はなかった。



図 2 症例 1 (兄) の心電図所見  
QT 延長 (QTc = 531 msec), 平坦 T 波を認める.

表 2 症例 2 (弟) の検査所見

血球算定		生化学検査		内分泌学的検査	
白血球数	6,320 / $\mu$ l	総蛋白	6.5 g/dl	TSH	1.39 $\mu$ IU/ml (0.46 ~ 4.4)
好中球	43.4 %	アルブミン	3.8 g/dl	FT3	4.22 pg/ml (2.53 ~ 4.81)
リンパ球	7.3 %	BUN	13.1 mg/dl	FT4	1.57 ng/dl (1.01 ~ 1.96)
単球	11.6 %	Cre	0.4 mg/dl	アルドステロン	87.6 pg/ml (29.9 ~ 159)
好酸球	1.1 %	Na	139.0 mEq/l	レニン活性	3.2 ng/ml/hr (0.3 ~ 2.9)
好塩基球	0.3 %	K	2.8 mEq/l	ACTH	18.7 pg/ml (9.7 ~ 25.3)
赤血球数	458 万 / $\mu$ l	Cl	101.0 mEq/l	コルチゾール	9.9 $\mu$ g/dl (6 ~ 22)
Hb	12.9 g/dl	Ca	9.0 mg/dl		
Ht	36.3 %	P	4.6 mg/dl		
血小板数	43.3 万 / $\mu$ l	Mg	2.1 mg/dl		
		CRP	2.1 mg/dl		
血液ガス分析 (静脈血)		尿化学			
pH	7.4	FENa (<1.0)	0.8 %		
pCO <sub>2</sub>	45.0 Torr	FEK (4 ~ 16)	12.2 %		
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	27.7 mEq/l	FECl	1.4 %		
BE	3.0 mEq/l	Ca/Cre (0.05 ~ 0.2)	0.018		
Lac	0.4 mmol/l				

括弧内は基準値を表す。

【症例 2】9 歳の男児 (症例 1 の弟)。

【主訴】咳嗽, 発熱。

【既往歴】特記事項なし。

【現病歴】入院 6 日前 (兄の肺炎から 4 か月後) から咳嗽と発熱を認め, 受診した。胸部 X 線検査で浸潤影を認め (図 1b), マイコプラズマ抗原迅速検査で陽性を認めた。マイコプラズマ肺炎と診断し, ミノサイクリンの投与を開始した。同日に施行した血液検査で低カリウム血症 (血清 K 3.0 mEq/l) を認めた。再検査で低カリウム血症の進行を認め, 入院した。

【身体所見】身長 135.2 cm (-0.49 SD), 体重 28.2 kg (-0.21 SD), 体温 36.8 度, 血圧 92/60 mmHg, 脈拍

78 回/分, 呼吸数 24 回/分。胸部は呼吸音・清。心音・整, 心雑音なし。腹部は平坦, 軟, 圧痛なく, 腸蠕動音は正常であった。

【血液検査 (表 2)】低カリウム血症 (K 2.8 mEq/l) を認めた。

【腹部超音波検査】腎臓の石灰化はなく, 腎血管の狭窄は認めなかった。

【心電図】洞調律, QT 延長は認めなかった (QTc = 400 msec)。

【入院後経過】輸液と内服でカリウムの補充を開始した。発症 11 日目に内服で血清カリウム値が安定し, 退院した。兄と同様な症状の経過から, 本児も Gitelman 症候群が疑われた。退院後はカリウム

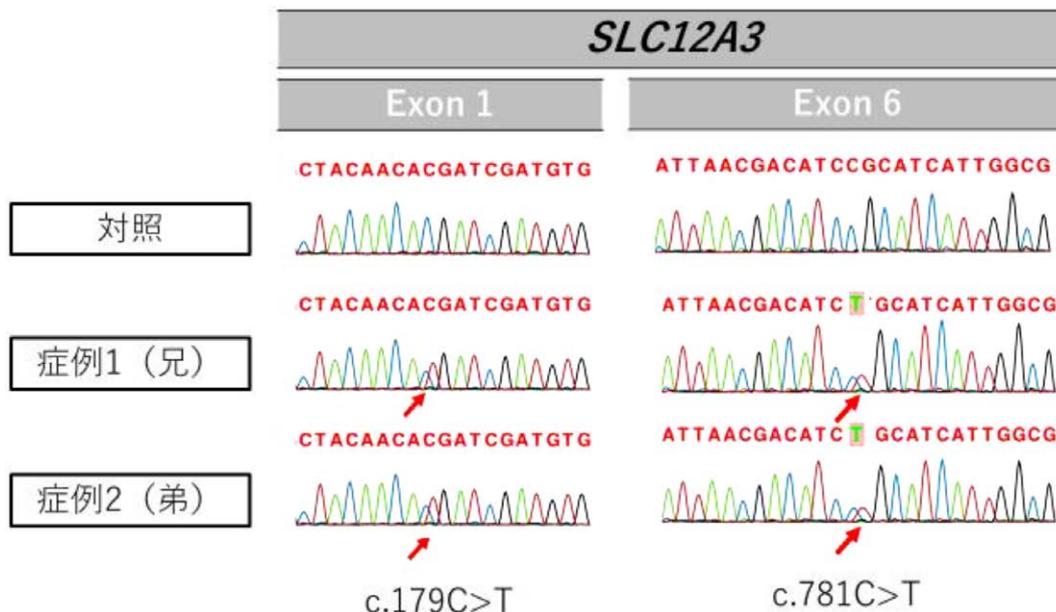


図3 症例1 (兄) と症例2 (弟) の遺伝子検査所見  
症例1 と症例2 ともに、*SLC12A3* 遺伝子の Exon 1 (c.179C > T) と Exon 6 (c.781C > T) に性変異が検出された。

の補充目的に外来管理とし、塩化カリウムの補充 (80 mEq/日) で血清カリウム値が保たれた。外来管理中も低カリウム血症が持続した。改めて両親に兄弟の遺伝子検査を提案し、施行した。兄弟ともに *SLC12A3* 遺伝子の Exon 1 (c.179C > T) と Exon 6 (c.781C > T) に変異を認め、Gitelman 症候群を発症したと考えられた (図3)。ただし、両親の遺伝子検査については同意を得ることができず、施行していない。

### 考 察

肺炎を契機とした血液検査で低カリウム血症を認め、Gitelman 症候群の診断に至った兄弟症例を経験した。*SLC12A3* 遺伝子に c.179C > T と c.781C > T のヘテロ接合体変異を有し、確定診断した。

Gitelman 症候群の症状には、多飲、多尿、全身倦怠感、しびれ、痙攣などがあるが、軽微で自覚症状を示さないことがある。そのため、小児期では指摘されず、成人になって診断される症例もある<sup>3)</sup>。Fujimura, *et al* の報告によると、Gitelman 症候群の 54.7% が血液検査から偶発的に診断され、続く 39.8% がテタニーや低身長、5.5% が家族歴から診断されている<sup>4)</sup>。よって、明確な家族歴が無くとも血

液検査で低カリウム血症を認めた際は、Gitelman 症候群を鑑別に挙げる必要がある。

Gitelman 症候群には 16 番染色体長腕 (16q13) 上の *SLC12A3* における約 500 の遺伝子異常が関連すると言われ、日本人では c.2573T > A と c.1924C > T が hotspot 変異である<sup>4)</sup>。本報告の兄弟では、hotspot 変異を認めなかったが、検出された c.179C > T も c.781C > T のどちらもヘテロ接合性変異の既報がある<sup>5,6)</sup>。つまり、それぞれの変異が Gitelman 症候群の症状を惹起することが判明している。本報告と同様に 2 か所に変異を認めた報告はあるが<sup>5)</sup>、本報告と全く同じ変異を有する報告はわれわれの検索した限りではなかった。また、本症例では両親の遺伝子解析を行っておらず、2 本の染色体のそれぞれの一つずつ c.179C > T と c.781C > T の変異を有するかが不明である。よって、本報告の兄弟が複合ヘテロ接合性変異であることを断定できないが、両親に明らかな異常が指摘されず、兄弟に Gitelman 症候群と矛盾しない所見があることから、2 か所の既知の変異が発症に関わっていると判断される。c.179C > T 変異は日本人、中国人、台湾人に認められ、アジアで頻度が高い<sup>5)</sup>。c.781C > T の報告は散見される程度であり、人種差に関しては今後の集

積を待つ必要がある。

Gitelman 症候群において、低カリウム血症が生じる機序として、①遠位尿細管での NaCl の再吸収障害に伴う循環血漿量の低下によるレニン・アルドステロン系の活性化、②集合管に存在する maxi-K-channel でのカリウムの分泌促進、③低マグネシウム血症に伴う尿中カリウム排泄の増加、の3つが知られている<sup>7)</sup>。また、Gitelman 症候群では高アルドステロン血症を認めても一般的に正常血圧か低血圧であることが多い<sup>8)</sup>。本報告の兄弟例では低血圧は認めなかったが、検出された2つの遺伝子変異、c.179C>T と c.781C>T はともに低血圧に関連するという報告がある<sup>9,10)</sup>。低血圧には塩類喪失の原因になる尿細管障害が関連すると思われるが、本報告のような小児例では血圧が低下するほどには尿細管障害や塩類喪失が進行していない可能性がある。

Gitelman 症候群における低マグネシウム血症の発症機序は、完全には明らかになっていないが、遠位尿細管に存在するマグネシウムの再吸収に関与する transient receptor potential cation channel subfamily M member 6 (TRMP6) のダウンレギュレーションの関与が知られている<sup>7)</sup>。また、血清マグネシウム値は Gitelman 症候群の重症度に関連することが示唆されている<sup>8)</sup>。本報告の兄弟では低マグネシウム血症を認めなかった。日本人における Gitelman 症候群のうち、hotspot 変異 (c.2573T>A と c.1924C>T のいずれか、もしくは両方) がない場合は低マグネシウム血症が認められないことが知られており、その報告と矛盾しなかった<sup>4)</sup>。低マグネシウム血症がないだけで Gitelman 症候群を除外できないことに注意が必要である。

本報告の兄では、QT 延長が認められ、低カリウム血症の改善とともに、心電図変化が改善した。Gitelman 症候群の40%に QT 延長症候群が合併し、致死性の不整脈を生じることがある<sup>11)</sup>。その要因は、低カリウム血症や低マグネシウム血症を生じるためと考えられる。本症例ではカリウムの補正に伴って低カリウム血症および QT 延長が改善した。しかし、Gitelman 症候群に対して、QT 延長の副作用のある薬剤投与や嘔吐・下痢を認める場合は、QT 延長が生じる可能性があり、注意する必要がある。

今回、両親の遺伝子検査は施行できなかったが、両親は無症状で兄弟ともにヘテロ接合体変異を認め

たことから、兄弟が独立した孤発例と考えるよりも、父と母が別々に c.179C>T か c.781C>T の遺伝子変異を有し、兄弟が双方の遺伝子異常を有するに至ったと推測される。

本症例では QT 延長症候群の合併を認め、遺伝子検査によって診断を確定することはその原因検索と今後の健康管理を行う上で有用であった。

## 結 語

Gitelman 症候群は血液検査をきっかけに診断される例が多く、低カリウム血症を認める場合は、鑑別診断に挙げて精査する必要がある。

謝辞 本報告における兄弟の遺伝子解析にご協力を賜りました神戸大学大学院医学部研究科内科学講座小児科の野津寛大先生、飯島一誠先生に深謝します。また、患児の診療にご協力、ご助言を賜りました総合高津中央病院小児科の星義次先生に深謝します。

## 利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反はない。

本報告の要旨は、第53回日本小児内分泌学会学術集会で発表した(2019年、京都)。

## 文 献

- 1) Simon DB, Nelson-Williams C, Bia MJ, *et al.* Gitelman's variant of Bartter's syndrome, inherited hypokalaemic alkalosis, is caused by mutations in the thiazide-sensitive Na-Cl cotransporter. *Nat Genet.* 1996;12:24-30.
- 2) Kurtz I. Molecular pathogenesis of Bartter's and Gitelman's syndromes. *Kidney Int.* 1998; 54:1396-1410.
- 3) Matsunoshita N, Nozu K, Shono A, *et al.* Differential diagnosis of Bartter syndrome, Gitelman syndrome, and pseudo-Bartter/Gitelman syndrome based on clinical characteristics. *Genet Med.* 2016;18:180-188.
- 4) Fujimura J, Nozu K, Yamamura T, *et al.* Clinical and genetic characteristics in patients with Gitelman syndrome. *Kidney Int Rep.* 2019;4: 119-125.
- 5) Li C, Zhou X, Han W, *et al.* Identification of two novel mutations in *SLC12A3* gene in two Chinese pedigrees with Gitelman syndrome and review of literature. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;83:985-993.

- 6) Eto K, Onaka U, Tsuchihashi T, *et al.* A case of Gitelman's syndrome with decreased angiotensin II-forming activity. *Hypertens Res.* 2006;29:545-549.
- 7) Filippatos TD, Rizos CV, Tzavella E, *et al.* Gitelman syndrome: an analysis of the underlying pathophysiologic mechanisms of acid-base and electrolyte abnormalities. *Int Urol Nephrol.* 2018;50:91-96.
- 8) Jiang L, Chen C, Yuan T, *et al.* Clinical severity of Gitelman syndrome determined by serum magnesium. *Am J Nephrol.* 2014;39:357-366.
- 9) Lee JH, Lee J, Han JS. Gitelman's syndrome with vomiting manifested by severe metabolic alkalosis and progressive renal insufficiency. *Tohoku J Exp Med.* 2013;231:165-169.
- 10) Shao L, Lang Y, Wang Y, *et al.* High-frequency variant p.T60M in NaCl cotransporter and blood pressure variability in Han Chinese. *Am J Nephrol.* 2012;35:515-519.
- 11) Bettinelli A, Tosetto C, Colussi G, *et al.* Electrocardiogram with prolonged QT interval in Gitelman disease. *Kidney Int.* 2002;62:580-584.

## INCIDENTAL HYPOKALEMIA DETECTION: A CLUE TO GITELMAN SYNDROME DIAGNOSIS IN TWO SIBLINGS

Junya TOYODA<sup>\*1)</sup>, Hideka SAITO<sup>2)</sup>,  
Yoshifusa ABE<sup>1)</sup> and Katsumi MIZUNO<sup>3)</sup>

**Abstract** — Gitelman syndrome (GS) is a genetic disorder caused by mutations in the *SLC12A3* gene, which codes for the Na-Cl cotransporter on the distal convoluted tubule. GS leads to hypokalemia, metabolic acidosis, hyperreninemia, hyperaldosteronemia, short stature, seizure, and tetany. We describe two siblings in whom incidental hypokalemia detection was a clue towards GS diagnosis. **【Patient 1 (elder brother)】** A generally healthy 10-year-old boy presented to his primary care physician with a cough, which subsequently worsened, necessitating admission to our hospital. Examination revealed pneumonia, hypokalemia, and long QT. His blood pressure was normal; however, plasma renin activity and aldosterone concentrations were increased. Oral potassium was administered, which improved his hypokalemia and long QT. **【Patient 2 (younger brother)】** A generally healthy 9-year-old boy presented with fever and cough. Antibiotics were administered for *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia, and blood tests revealed hypokalemia. The patient's condition did not improve with the aforementioned treatment, and he was admitted to our hospital. He received oral potassium therapy and improved thereafter. The patients described in this report were siblings and both presented with hypokalemia, suggesting GS. Genetic analysis of *SLC12A3* revealed two heterozygous mutations (c.179C > T and c.781C > T) in both patients. Incidentally detected blood test abnormalities may provide useful clues to diagnose GS. Clinicians should consider GS in the differential diagnosis of patients presenting with hypokalemia.

**Key words:** Gitelman syndrome, *SLC12A3*, hypokalemia, sibling

[Received March 24, 2020 : Accepted May 12, 2020]

---

<sup>1)</sup>Children Medical Center, Showa University Koto Toyosu Hospital

<sup>2)</sup>Children Medical Center, Showa University Northern Yokohama

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Showa University School of Medicine

\* To whom corresponding should be addressed