

年齢，職業からトルエン中毒を疑われたが，後に Gitelman 症候群と診断された低カリウム血症の 1 例

田中純子*¹ 新田孝作*²

A case of Gitelman syndrome in a painter suspected of toluene poisoning

Junko TANAKA *¹ and Kosaku NITTA *²

*¹Department of Internal Medicine, Asakadai Central General Hospital, Saitama,

*²Fourth Department of Internal Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

要 旨

68歳の塗装業の男性。悪心，眩暈を主訴に受診し，低カリウム血症(2.7 mEq/L)を指摘された。職業よりトルエンなど有機溶剤による尿細管障害を疑ったが，尿中馬尿酸・メチル馬尿酸は正常範囲で代謝性アルカローシスを呈していた。血圧は正常で，尿中K排泄が増大しており，低マグネシウム血症，尿中Ca排泄低下，尿中のMgとCLの排泄増加を認めた。利尿薬負荷試験や遺伝子検索は未施行であるが，成人後の発症であること，利尿薬の使用歴や下痢，習慣性嘔吐も認めないことなどから，Gitelman症候群と診断した。

Gitelman症候群は学童期から思春期にかけて発症し，多くは無症候性に経過，予後は比較的良好であるとされる。本例はQT延長や腎機能障害，耐糖能障害などは認めていないが，低カリウム血症(K=2.7~3.0 mEq/L)や消化器症状が遷延した。職業の影響も考えにくく，比較的高齢であったが，精査にてGitelman症候群の診断を得た興味深い症例であるため報告した。

A 68-year-old male, a painter, visited our hospital presenting symptoms of vertigo, nausea, and vomiting with severe hypokalemia (2.7 mEq/L). These findings and the additional information about his career as a painter, suggested toluene inhalation.

He demonstrated signs of metabolic alkalosis, and the levels of urinary hippuric acid and methyl hippuric acid were both within the normal range. He was normotensive, had hypomagnesemia, and his urinary levels of potassium, magnesium, and chloride were markedly increased and that of calcium was decreased. He did not show signs of diarrhea, habitual vomiting, nor any other remarkable medical history. The above findings led to the diagnosis of Gitelman syndrome. Gitelman syndrome is usually diagnosed during adolescence or later; most patients are asymptomatic and the prognosis is not severe. This case did not show QT prolongation or impaired glucose tolerance, but protracted digestive organ symptoms and hypokalemia. As such, on further examination, our final diagnosis was Gitelman syndrome in spite of the age and career of this patient.

Jpn J Nephrol 2018 ; 60 : 567-571.

Key words : Gitelman syndrome, hypokalemia, magnesium deficiency

緒 言

Gitelman 症候群は低カリウム・マグネシウム血症、代謝性アルカローシスなどを特徴とする遺伝性尿細管疾患である。分娩・成長発達には異常なく、発症は主に学童期から思春期以降である。

遠位尿細管にあるサイアザイド感受性 Na-CL 共輸送体 (NCCT) をコードする SLC12A3 遺伝子の変異で生じ、検査所見は Bartter 症候群と類似するが、相違点として低マグネシウム血症、尿中 Ca 排泄低下をきたすことがあげられる。

臨床症状の軽重は個人差が大きいとされる¹⁾が、予後は概ね良好で、多くは無症候性に経過し末期腎不全をきたすことは稀である。しかしながら、低カリウム血症が持続する症例では、腎機能低下、耐糖能障害、QT 延長症候群がみられることがあり^{2,3)}、診断や治療の検討は重要である。

今回、68 歳と比較的高齢で診断された Gitelman 症候群の症例を経験した。当初は年齢やその職業からトルエン中毒による低カリウム血症を疑ったが、その後の精査にて Gitelman 症候群の診断に至った興味深い症例であり、ここに報告する。

症 例

患 者：68 歳，男性

主 訴：頻回のこむら返り，悪心・嘔吐・眩暈

既往歴：便秘症あり，15～16 年前より下剤内服中
脂質異常症あり，XXX-2 年 6 月より内服治療開始

生活歴：喫煙なし，機会飲酒

出生歴：異常なし

職 業：自営業(塗装業)

常備薬：ジオクチルソジウムスルホサクシネート 30mg，
カサンスラノール 15 mg/日，ロスバスタチンカルシウム
2.5 mg/日

家族歴：父；70 歳時にペースメーカー挿入

現 症：血圧 116/68 mmHg，脈拍 67/min，体温 36.7℃，
SpO₂ 99% (room air)，体重 54 kg，身長 160 cm，BMI 21.1，
特記すべき身体所見なし，頸部・上下肢共に徒手筋力テスト 5 と筋力は保たれており，握力も右 39 kg，左 40 kg と年齢相応であった。

現病歴：4～5 年前に右第 1 趾の起始部発赤にて近医を受診した際，低カリウム血症の指摘があった。XXX-1 年 1 月以降，悪心・嘔吐，眩暈にて，度々当院外来を受診していた。その際も低カリウム血症 (2.4～3.1 mEq/L) を認めて

いた。当初は消化器症状によるものと考えたが，症状軽快後も低カリウム血症は持続していた。心電図検査にて QT 延長は認めず，頭部 CT，頭部 MRI/MRA 検査でも特記すべき異常は指摘されなかった。

明らかな原因は不明であったが，臨床症状の改善を目的に XXX-1 年 3 月から K 製剤 (3.6～5.4 mEq/日) 内服が開始された。その後も腎機能は正常範囲であったが，低カリウム血症が遷延したため，XXX-2 年 9 月に紹介受診となった。

検査所見：随時尿での K 濃度は 30 mEq/L 台から 130 mEq/L 台と変動が大きかったが，いずれも 20 mEq/日以上と考えられた。また，蓄尿検査でも 51.5 mEq/日の K 排泄がみられ，腎からの K 喪失による低カリウム血症と診断した。

血液ガス分析では代謝性アルカローシスを認め，尿中馬尿酸・メチル馬尿酸は正常範囲であった。また，眼底検査では有機溶剤による変化やその他の異常所見も認めなかった。以上の所見よりトルエン中毒は否定的であった。血圧は 116/68 mmHg と正常で，血漿レニン，血漿アルドステロンも正常範囲であったが，低マグネシウム血症を合併していた。

尿生化学検査では尿中 Ca 排泄の低下，尿中の Mg と CL の排泄増加を認めた (Table)。

なお，本例は以前に痛風発作も示唆される症状を呈した既往があるが，尿酸値は 5.6 mg/dL と正常で，弱陽性であった CRP (0.43 mg/dL) も，その後速やかに陰性化した。利尿薬負荷試験と遺伝子検査は本人の意向により未施行であるが，以上の所見より Gitelman 症候群と診断した。

経 過：低マグネシウム血症に対して Mg の経口投与も開始した。その後徐々に K・Mg 値ともに改善傾向がみられた。こむら返りや悪心・嘔吐などの臨床症状も改善した。血清 K 値は Mg 補充開始後にさらに改善した印象であった。

XXX-3 年 11 月時点では，酸化マグネシウム 750 mg (Mg として 450 mg)/日，塩化カリウム 2,400 mg (K として 32.0 mEq)/日内服にて血清 K 3.9 mEq/L，Mg 1.9 mEq/L と比較的良好に管理され，日常生活にも支障なく経過している。また，同時期に尿細管マーカーも正常範囲に低下した。

腎機能，耐糖能は正常範囲で推移しているが (Fig.)，今後も通院や内服の継続の必要性について十分に説明し，慎重に経過観察していく予定である。

なお，眩暈については，耳鼻科受診時に頭位変換時の右方向性眼振を認め，内耳障害と診断され，内服治療 (アデノシン三リン酸，メコバラミン) にて改善した。

Table. Laboratory data

<p><Urinalysis> pH : 7.0 glucose(-) protein(-) blood(±) ketone(-)</p>	<p><Venous blood gas analysis> pH 7.449 PCO₂ 46.4 Torr PO₂ 41.1 Torr HCO₃ 31.7 mEq/L SO₂ 77.5 %</p>	<p><Endocrine test> renin 16.7 pg/mL aldosterone 8.8 ng/dL</p>
<p>< Peripheral blood> WBC 6,910 /uL, Hb 13.3 g/dL, Plt 25.4×10⁴ /UL</p>	<p><Urinary excretion> Na 132 mEq/L, 330.6 mEq/day K 20.6 mEq/L, 51.5 mEq/day FEK = 9.65 % (> 6.5 %) CL 140 mEq/L, 347.2 mEq/day Ca 1.5 mg/dL, 40 mg/day Ca / Cr (mol ratio) = 0.10 < 0.20 Mg 4.9 mg/dL, 120 mg/day FEMg 6.15 % (> 2.0 %) CCr 123.6 mL/min β₂ microglobulin 856 ug/L α₁ microglobulin 22.96 U/mL NAG 11.93 U/L</p>	<p><Urinary organic solvent> hippuric acid 0.190 g/L(1.000>) methyl hippuric acid 0.001 g/L></p>
<p><Blood chemistry> TP 7.4 g/dL Alb 4.1 g/dL, LDL 97 mg/dL HDL 49 mg/dL BUN 10.0 mg/dL Cr 0.63 mg/dL UA 5.6 mg/dL eGFR 95.4 mL/min/1.73 m² Na 140 mEq/L K 2.9 mEq/L CL 97 mEq/L Ca 8.9 mg/dL P 3.2 mg/dL casual blood glucose 107 mg/dL HbA1c 5.7 % CRP 0.43 mg/dL Mg 1.4 mg/dL(1.9 ~ 2.5)</p>		<p><Thoracic and abdominal CT> bilateral pleural thickening abdominal aortic calcification lymphadenopathy(-)</p>
<p><ECG> SR, HR 57 /min QT 434 ms U-wave(-)</p>		

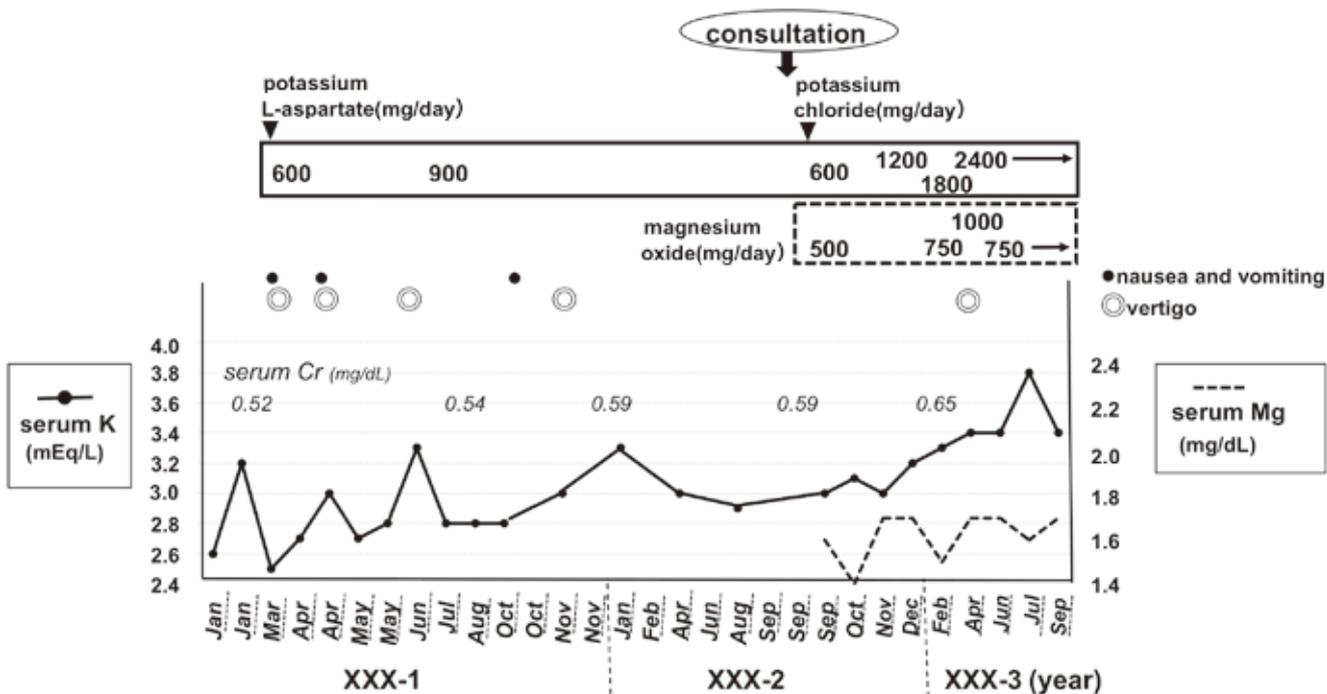


Fig. Clinical course

考 察

1. 診 断

本症は学童期から思春期の発症とされているが、本例は68歳と高齢になり診断された。当院を受診する4～5年前に低カリウム血症を指摘されていること、以前より頻回のこむら返りを認めていることより、少なくとも数年前から発症していたことが示唆される。また、若年より高度の便秘症を認めており、最近になり近医にて下部消化管内視鏡検査も施行したが器質的疾患は認めなかった。便秘症については低カリウム血症も一因であったと考えられる。Gitelman 症候群は成人後に症状が著明になる傾向があり⁴⁾、本例も同様であったと推察する。

本例は、前述のように随時尿のK濃度の変動幅が大きかった。その一因としては、多尿が背景にあり、また、仕事中の発汗量や飲水量の変動も大きかったことが考えられた。このような例では、数点のみの観察ではK排泄についての判断を誤る可能性もあるため注意が必要である。また、レニン、アルドステロンは正常範囲であったが、その一因として、初診時より眩暈や消化器症状が強くなり、度々NaやKを含む輸液が施行されていたこと、検査時にはすでにKの経口投与も開始されていたことなどが考えられた。Gitelman 症候群の臨床所見や検査所見は、Bartter 症候群や偽 Bartter 症候群と類似するが、低マグネシウム血症、尿中Ca排泄低下が相違点といわれている⁵⁾。

しかしながら、III型 Bartter 症候群においても低カリウム血症、代謝性アルカローシス、正常血圧に加え、低マグネシウム血症や尿中Ca排泄低下を呈することがある。またI型、II型 Bartter 症候群と異なり腎石灰化を認めず、臨床症状も比較的軽微であり、この点でも Gitelman 症候群に類似する。発症年齢については、III型 Bartter 症候群では新生児から乳児期と Gitelman 症候群より若年であり、鑑別の一助となる^{6,7)}。

また、偽性 Bartter 症候群では発症時期も類似するが、尿中CL排泄量が重要な指標となる。尿中CL排泄量が低下していれば、嘔吐や下剤乱用による影響と考えられる⁸⁾。それでも鑑別が困難な場合は利尿薬負荷試験や遺伝子検査も考慮すべきである^{9,10)}。

Gitelman 症候群では、フロセミドに対する反応は正常であるが、NCCTに作用するサイアザイドに対しては、その反応が低下もしくは欠如している。しかしながら、遺伝子検査で診断された症例でも典型的な結果がみられない場合もある¹¹⁾。本症は、ほとんどが常染色体劣性遺伝の形式を

ととされており、遺伝子検査によりNCCT変異がみられれば確定診断となる。しかしながら、Gitelman 症候群として典型的な臨床症状を呈する場合でもSLC12A3遺伝子変異が陰性であった報告が散見されること¹²⁾より、他の原因遺伝子の存在も示唆される。いずれも検査所見や臨床所見を含めた総合的な診断が重要である¹³⁾。

本症例については、父親が70歳頃にペースメーカー挿入術を受けている。病態の詳細は不明であったが、本疾患を示唆する要素の一つと考えられた。他の家族については、特記すべき病歴は聴取されなかった。

本例では、利尿薬負荷試験や遺伝子検査は患者の意向もあり施行していないが、血液・尿検査所見や発症年齢などの臨床所見より、Gitelman 症候群と診断した。

2. 治 療

低カリウム血症に低マグネシウム血症を合併する場合、後者は尿中へのK排泄を増加させることから、Mgを補充することは重要である。MgはROMK(renal outer medullary potassium channel)に結合し、K排泄を阻害するが、Mgが低下している場合はK排泄が阻害できず、血清K値低下をきたす¹⁴⁾。

本例は当初はK補充のみ開始された。K値は3.3 mEq/L程度まで改善し消化器症状は比較的軽減したが、その後代謝性アルカローシスが判明したため、有機K製剤(L-アスパラギン酸カリウム)から無機K製剤(塩化カリウム)へ変更した。

後に判明した低マグネシウム血症については、Mg(酸化マグネシウム)投与を開始した。これにより血清Mg値の改善とともにK値は正常範囲となり、消化器症状などの臨床症状もほぼ消失、仕事を含めた日常生活での支障もなくなった。

経口のMg製剤は現在酸化マグネシウムのみ使用可能であるが、軟便や下痢が生じることにより低カリウム血症を助長する可能性があり、一旦経過が安定した後も注意を要する。また、テタニーなど症状が強い場合には、Mgの経静脈的投与を考慮する必要がある。

なお本症では、KやMg補充のみでのK値の改善維持が困難な場合、K保持性利尿薬やNSAIDなども考慮される¹⁵⁾。本例においても、Mg補充開始前の低カリウム血症遷延時には他の薬剤も検討したが、多尿傾向がみられたこと、本人が仕事での排尿回数増加を危惧したことよりK保持性利尿薬は使用しなかった。NSAIDについては、血清K値上昇には有用であるものの、eGFRの低下をきたす場合があり注意が必要である。本例は年齢に比しeGFRが95～

100 mL/分/1.73 m² 台と高めで、長期の潜在的低カリウム血症による腎線維化やそれによる hyperfiltration を呈していることも否定できず、NSAID も投与していない。その後、臨床経過も良好であったことから、他の薬剤も使用することなく経過している。

3. 予 後

Gitelman 症候群の予後は比較的良好とされるが、QT 延長症候群や軽度の腎機能低下、耐糖能障害などがみられることがある。

本例は心電図異常や耐糖能障害はなく、腎機能も eGFR 95.4 mL/分/1.73 m² と保たれているが、大動脈の石灰化など動脈硬化性病変がみられ、脂質異常症も合併している。今後も K・Mg 値の管理や、腎機能、他の動脈硬化性病変の危険因子など、継続的な経過観察や加療が必要と考えられる。

結 語

本例は利尿薬負荷試験、遺伝子検索は患者の意向もあり施行していないが、血液・尿検査所見などより Gitelman 症候群と診断した。

遷延する低カリウム血症による消化器症状や腎機能障害など Gitelman 症候群の Quality of Life や予後を考慮し、臨床所見、血液・尿検査所見、時には利尿薬負荷試験や遺伝子診断も踏まえ、慎重に診断すべきである。

本症例は、第 46 回日本腎臓学会東部学術大会にて、「職業からトルエン中毒を疑われたが、後に Gitelman 症候群と診断された低 K 血症の 1 例」として発表した。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Riveira-Munoz E, Chang Q, Godefroid N, Hoenderop JG, Bindels RJ, Dahan K, Devuyst O. Transcriptional and functional analysis of SLC12A3 mutations : new clues for the pathogenesis of Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1271-1283.
- Pachulski RT, Lopez F, Sharat R. Gitelman's Not-So-Benign Syndrome. *N Engl J Med* 2005 ; 353(8) : 850-851.
- 堀込実岐, 山崎恭平, 若林靖史, 布施谷仁志. 発作性心房細動の治療に難渋した Gitelman 症候群の 1 例. *心臓* 2008 ; 40 (Suppl 4) : 81-86.
- 門川俊明. Bartter 症候群と Gitelman 症候群の分子病態(解説/特集). *医学のあゆみ* 2006 ; 216(9) : 713-718.
- 門松 賢, 岩本正照, 小沢 尚, 秋川正史, 水入苑生, 長谷川昭. Gitelman 症候群の 1 例. *日内会誌* 1999 ; 88(11) : 130-132.
- Emmet M, Stems RH, Forman JP. Bartter and Gitelman syndrome. *Up To Date* 2015.
- 福田佳奈子, 指宿千恵子, 白井成鎬, 佐々木祥人, 足立厚子. Gitelman 症候群に合併した乾癬様皮疹に対してマグネシウム補充療法が奏功した 1 例. *臨床皮膚科* 2015 ; 69(4) : 343-347.
- 林 松彦. Gitelman 症候群. *日腎会誌* 2011 ; 53(2) : 169-172.
- 神田杏子, 野津寛大, 橋村裕也, 貝藤裕史, 亀井宏一, 中西浩一, 吉川徳茂, 関根孝司, 五十嵐 隆, 小松博史, 宮下律子, 飯島一誠, 松尾雅文. Bartter 症候群と Gitelman 症候群に対する利尿剤負荷試験の有用性についての検討. *日児腎誌* 2008 ; 22(1) : 24-28.
- 野津寛大, 松尾雅文, 飯島一誠. Gitelman 症候群の最近の知見. *日児腎誌* 2007 ; 20 : 21-25.
- 泉 圭, 竜崎崇和, 小林絵美, 中村真理, 小花光夫. 利尿剤負荷試験で Gitelman 症候群不全型(classII)と診断した 1 例. *内科* 2007 ; 100(5) : 996-999.
- Vargas-Poussou R, Dahan K, Kahila D, Venisse A, Riveira-Munoz E, Debaix H, Grisart B, Bridoux F, Unwin R, Moulin B, Haymann JP, Vantghem MC, Rigotherier C, Dussol B, Godin M, Nivet H, Dubourg L, Tack I, Gimenez-Roqueplo AP, Houillier P, Blanchard A, Devuyst O, Jeunemaitre X. Spectrum of mutations in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2011 ; 22 : 693-703.
- Kim YK, Song HC, Kim YS, Choi EJ. Acquired Gitelman syndrome. *Electrolyte Blood Press* 2009 ; 7 : 5-8.
- Huang CL, Kuo E. Mechanism of hypokalemia in magnesium deficiency. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 2649-2652.
- Blanchard A, Vargas-Poussou R, Vallet M, Caumont-Prim A, Allard J, Desport E, Dubourg L, Monge M, Bergerot D, Baron S, Essig M, Bridoux F, Tack I, Azizi M. Indomethacin, amiloride, or eplerenone for treating hypokalemia in Gitelman syndrome. *J Am Soc Nephrol* 2015 ; 26 : 468-475.