



妊娠中に痙攣をきたした偽性Gitelman症候群と考えられた一例

メタデータ	<p>言語: Japanese</p> <p>出版者: 静岡産科婦人科学会</p> <p>公開日: 2019-09-24</p> <p>キーワード (Ja):</p> <p>キーワード (En): Pseudo Gitelman Syndrome, pregnancy, hypokalemia/hypomagnesemia, tetany, renal tubules</p> <p>作成者: 石沢, 千尋, 黒田, 健治, 萬治, 福匡, 三瓶, 彰子, 樋野, 貴宏, 山口, 翔吾, 大家, ゆず子, 月村, 英利子, 成高, 和稔</p> <p>メールアドレス:</p> <p>所属:</p>
URL	<p>http://hdl.handle.net/10271/00003649</p>

妊娠中に痙攣をきたした偽性 Gitelman 症候群と考えられた一例

A case of Pseudo Gitelman Syndrome developing Convulsion during her pregnancy

焼津市立総合病院 産婦人科 1) 内科 2)

石沢千尋 1)、黒田健治 1)、萬治福匡 2)、三瓶彰子 1)、樋野貴宏 1)、山口翔吾 1)、大家ゆず子 1)、
月村英利子 1)、成高和稔 1)

Department of Obstetrics and Gynecology, Yaizu City Hospital¹⁾

Department of Internal medicine, Yaizu City Hospital²⁾

Chihiro ISHIZAWA¹⁾, Kenji KURODA¹⁾, Tomimasa MANJI²⁾, Akiko SANPEI¹⁾, Takahiro HINO¹⁾,
Shogo YAMAGUCHI¹⁾, Yuzuko OYA¹⁾, Eriko TSUKIMURA¹⁾, Kazutoshi NARITAKA¹⁾

キーワード : Pseudo Gitelman Syndrome, pregnancy, hypokalemia/hypomagnesemia, tetany, renal tubules

〈概要〉

症例は、35歳、2妊1産。自然妊娠し、妊娠29週で胃腸炎に罹患し下痢、摂食不良が1週間続いた後、妊娠30週4日、両上肢の痛み、痺れや痙攣をきたした。低カリウム(K)・低マグネシウム(Mg)血症、高レニン活性、代謝性アルカローシス認め、Gitelman 症候群が疑われた。K・Mgの補正をはかり痙攣症状が軽快し、その後も妊婦健診にて電解質の補正を継続した。妊娠経過順調で、妊娠40週2日で経膈分娩となった。産後にK補充を終了したが、1ヶ月健診時にはK値が正常範囲に回復しており、妊娠中の一過性の病態と考えられた。Gitelman 症候群とは遠位尿細管でのイオン輸送体機能障害により電解質異常をきたす。同様の臨床経過で遺伝子異常を伴わない病態として、偽性 Gitelman 症候群という概念がある。今回、胃腸炎による低栄養状態に、妊娠時のホルモン

動態の変化が、一過性に同病態を誘発したことが疑われた。妊娠中の低栄養状態時には電解質異常に特に注意する必要がある。

Abstract

A 35-year-old woman, Gravidity 2 Parity 1, got a spontaneous pregnancy. She had a gastroenteritis, and after diarrhea and anorexia continued one week, the pain of both arms, numbness and tetany appeared. Hypokalemia, hypomagnesemia, hyperactivity of renin, and metabolic alkalosis could be seen, suspected of Gitelman syndrome.

The amount of Potassium and Magnesium was corrected, so that her convulsion disappeared. In the pregnancy checkup, the correction of electrolytes was continued, and

at the gestation of 40 weeks and 2 days she delivered her healthy boy without any difficulties. After delivery, the potassium concentration was within the normal range in the postpartum checkups, considered that it was a temporary event during the pregnancy.

Gitelman syndrome appears abnormal electrolytes due to the disorder of ion transporters at the distal tubules. The same pathology without the genome disorders, called pseudo Gitelman Syndrome, is distinguished from Gitelman Syndrome.

In this case, it was considered that hormonal change at the pregnancy induced these pathologies. We must be especially careful with abnormal electrolyte balance under the malnutrition during pregnancy.

〈緒言〉

Gitelman 症候群は遠位尿細管でのイオン輸送体機能障害による電解質異常をきたす疾患であり、1/40,000 と最も有病率の高い尿細管疾患として知られている^{1) 2)}。同様の臨床経過で遺伝子異常を認めない病態として、偽性 Gitelman 症候群という概念がある。今回、胃腸炎による低栄養状態に端を發し、更に妊娠によるホルモン動態の変化が偽性 Gitelman 症候群様の病態を誘發したと考えられる一例を経験したので、文献的考察をふまえて報告する。

〈症例〉

35歳、2妊1産

身長 159cm、非妊時体重 41kg

【既往歴】高脂血症（現在内服加療なし）

【家族歴】なし

【妊娠分娩歴】

20XX年12月、第1子妊娠時、妊娠初期より尿蛋白2+~3+、妊娠29週時に肝酵素上昇、低カリウム(K)血症認めていた。低K血症については便秘にて下剤を多用していたため、下剤乱用が原因として経過観察された。妊娠37週で2265gの男児を経膈分娩した。

【母体妊娠経過】

今回、第2子を自然妊娠し、前医にて妊婦健診施行され、里帰り出産にて、20XX+3年4月、妊娠30週で当院を紹介された。初期検査で血小板68万/ μ L、尿蛋白強陽性の持続を指摘された他、妊娠経過に異常認めなかった。妊娠29週で胃腸炎に罹患し、下痢、食事摂取不良が1週間持続した後、妊娠30週4日、両上肢しびれ、テタニー出現して当院救急外来受診し、カルシウム(Ca)補充と補液にて症状軽快して帰宅となった。翌日、妊娠30週5日、再度痙攣発作出現し、過呼吸を伴い両上肢の痛み痺れが増悪し、救急受診した。四肢のこわばり、痙攣、全身疼痛著明であり、同日緊急入院となった。

来院時現症：体温 36.3℃、心拍数 139bpm/min、血圧 106/45mmHg、酸素飽和度 97%(room air)、呼吸数 25回/min、体重 49.1kg

血液検査所見(表1)は、低K、低マグネシウム(Mg)血症、レニン活性の亢進、代謝性アルカローシスを認めた。クレアチニンキナーゼ(CK)上昇については、痙攣による筋融解が原因と考えられた。

尿検査所見(表2)は、畜尿で低Ca尿症を軽度認めた。

入院時検査結果			
血算		LDH	695U/L
WBC	6070/ μ L	ALP	362U/L
Hb	11.5g/dL	ALT	138U/L
Plt	28.0x10 ⁴ / μ L	Mg	1.0mg/dL
生化学		CRP	2.03mg/dL
TP	5.6g/dL	P	1.2mg/dL
Alb	2.4g/dL	T-Bil	0.5mg/dL
BUN	5.1mg/dL	CK	942U/L
Cre	0.50g/dL	血糖	104mg/dL
UA	6.8mg/dL		
Na	138mEq/L	凝固	
K	2.6mEq/L	APTT	37.4sec
Cl	98mEq/L	PT	130%以上
Ca	7.0mg/dL	Fib	617mg/dL
AST	211U/L	D-dimer	1.7 μ g/mL
		動脈血ガス	
		PH	7.543
		PCo2	35.7mmHg
		PO2	90.1mmHg
		HCO3	30.7mmol/L
		BE	7.9mmol/L
		ホルモン値	
		アルドステロン	176.6pg/mL
		レニン活性	33.2ng/mL/hr
		PAC/PRA	5
		FT3	3.20pg/mL
		FT4	1.43ng/dL
		TSH	2.75 μ U/mL

表1 入院時検査結果

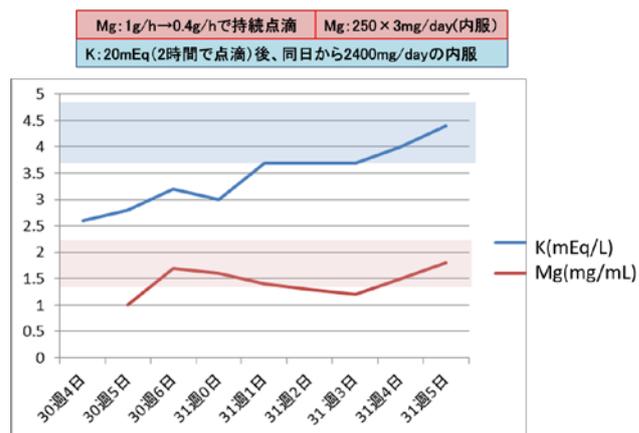


図1 電解質の経過

入院時検査結果			
尿所見		畜尿所見	
PH	6.0	Alb	198mg/day
尿蛋白	+/-		99 μ g/mL
尿糖	-	蛋白定量	24mg/dL
尿ケトン体	-		480mg/day
尿潜血	3+	尿糖	0.07g/dL
尿WBC	-		1.40g/day
尿亜硝酸塩	-	Na	63mEq/L
尿比重	1.025		126mEq/day
尿色調	淡黄色	Cl	65mEq/L
尿混濁	-		130mEq/day
尿定性Cre	50mg/dL	K	15.2mEq/L
尿定性Cre/蛋白	300mg/g		30.4mEq/day
		Ca	6.7mEq/L
			134mEq/day
		P	31mg/dL
		Cre	35.17mg/dL
		UA	45.2mg/dL
		BUN	133.6mg/dL

表2 入院時尿検査結果

12誘導心電図：心拍数80回/分、QT延長、右軸偏位

胸部単純写真：心拡大なし、胸水貯留なし

胎児超音波所見：単胎、頭位、1302g（週数相当）

入院後経過を図1に示す。入院直後、意識障害は伴わない全身性の痙攣、痙攣に伴う痛みが著明となり、脱水に対して2500mL/dayの細胞外液の補液を直ちに開始した。低K血症については、K補正開始し、20mEq/500mLを2時間で負荷した後、同日ケーサプライ®600mg×4錠/dayの内服を開始した。筋緊張の緩和目的に、硫酸Mgを1g/hで持続投与、その後0.4g/hへ減量、電解質は補正され、痙攣、痛みが軽快した。

母体の状態によっては早期のターミネーションも考慮されるため、新生児の肺成熟のため、リンデロン®12mg/dayの筋注を2日間、施行して備えた。妊娠31週0日、補液にて四肢の浮腫が出現して一旦点滴終了したが、翌31週1日、顔面に痙攣が再発し、Mg 1.4mEq/Lと低下したため点滴再開した。31週2日、点滴終了してMg内服管理とし症状が落ち着いたため、本人の早期退院希望が強く同日、退院とした。

退院後は、外来妊婦健診にて適時電解質測定の上、K 2400mg/day、Mg 750mg/dayの内服加療を行い、正常値まで補正継続した。尿蛋白2～3+が持続した以外高血圧は見られず、その

後の妊娠経過順調であった。妊娠 40 週 2 日、自然陣痛発来し、経膈分娩に至った。

児：男児、2558g、アプガースコア 8/9(color-2/-1)、児に明らかな電解質異常認めず。産後に K 補充を終了して経過を見たところ、1 ヶ月健診時に K 4.7mEq/L と正常範囲に回復していた。その後有害事象なく経過している。退院後から産褥の電解質の経過を図 2 に示す。

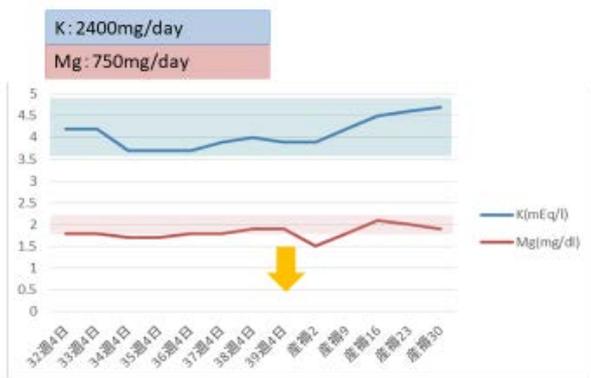


図 2 退院後から産褥の電解質の経過
□は経膈分娩日

〈考察〉

Gitelman 症候群とは、遠位尿細管のサイアザイド感受性塩化ナトリウム(NaCl)輸送体(NCCT)が阻害され、ナトリウム(Na)利尿が亢進する病態である。Henle 上行脚の機能不全による Bartter 症候群に並ぶ先天的尿細管機能障害であり、臨床診断は、①低カリウム血症②代謝性アルカローシス、③高レニン・高アルドステロン症の 3 つの条件を満たして初めて考慮される。

常染色体劣勢遺伝であり、確定診断は、上記の NCCT をコードする SLC12A3 遺伝子の変異によってなされる。利尿薬負荷試験も行われるが、Bartter 症候群との鑑別に限界があり、確定診断としては用いられない³⁾⁴⁾。野津らに

よると、国際的に統一された診断基準は存在せず、臨床において最も信頼できる診断方法は、遺伝子解析であると述べられている。⁵⁾

今回の病態は、胃腸炎による低栄養状態に加えて低 K、低 Mg、高レニン活性、代謝性アルカローシスを認めており、産前は、遠位尿細管が障害される Gitelman 症候群が疑われた。低 Mg 血症、低 Ca 尿症も認めており、類似疾患である Henle ループが障害される Bartter 症候群との鑑別基準も満たしていた。しかし、妊娠中は補正を継続した上で正常範囲を保っており K 低値を示すメカニズムが働いていたと考えられるが、産褥に K 補充を終了して正常範囲に回復したことを考えると、慢性的に低 K 血症を認める Gitelman 症候群ではなく、妊娠中の一過性の類似病態と考えられた。妊娠中には、臨床所見からレニン・アンジオテンシン・アルドステロン亢進による電解質異常として Gitelman 症候群を推測し、内科医と協同して、負荷試験及び遺伝子検査を産褥時に行い Gitelman 症候群の確定診断をつける計画をしていた。しかし、今回の症例のように K 血中濃度が 4mEq/L 以上に補正されていたことは、真の Gitelman 症候群として経験上そぐわず、K 補充を終了しても低 K 血症が出現しなかったため、Gitelman 症候群の遺伝子検査の意義は低いと判断し、また、患者の産後の海外転勤の事情からも施行は見送った。

一方で、臨床的に Gitelman 症候群と診断される症例でも 20%程度は遺伝子変異を認めず、偽性 Gitelman 症候群と考えられる場合がある⁴⁾。緩下剤の長期使用、利尿薬乱用、慢性嘔吐、神経性食思不振などによる慢性的栄養障害 (K 摂取不足や漏出)、脱水状態にて Gitelman 症候群と同様の病態を示す時、鑑別される⁶⁾。

妊娠中の低 K 血症は、悪阻による栄養摂取不良時、摂食障害合併時には報告が散見される。一方で、妊娠中の低 K 血症を契機に Gitelman 症候群と診断がついた症例は非常に少ない。吉原らの研究によると、妊娠中、Gitelman 症候群と診断された報告は、1998 年から 2014 年まで PubMed 検索にて 3 例のみであった。そのいずれも臨床的診断のみで、遺伝子検査は施行されていない⁷⁾。

2018 年までの妊娠と Gitelman 症候群関連の国内症例を医中誌検索したところ、21 例の報告があり、うち Gitelman 症候群合併症妊娠が 13 例、遺伝子検査もしくは負荷試験で Gitelman 症候群と診断がついた例が 3 例、偽性 Gitelman 症候群と診断された例が 1 例、摂食障害や Batter 症候群と他の診断となった例が 2 例であった。

Gitelman 症候群患者の妊娠についての幾つかの報告では、慢性的に認める低 K 血症が妊娠時に増悪するため、頻回に電解質をフォローし、適切に補うことが新生児予後においても重要とされている⁸⁾⁹⁾。阿久津らは、新生児に生後洞性徐脈、ST 低下と T 波の平坦化、U 波の出現などの心電図異常を認め、低 K 血症が確認された症例で、母体が摂食障害により頻回嘔吐を繰り返し、低 K 血症をきたしていたことが判明し、偽性 Bartter 症候群と考えられた症例を報告している。新生児については、K 補正にて症状軽快した¹⁰⁾。竹内らは、摂食障害による母体偽性 Gitelman 症候群により低 K 血症及び代謝性アルカローシスを認めており、児が生後 3 時間から無呼吸発作と酸素化低下を認め、代謝性アルカローシスをきたした症例を報告している。この児は酸素投与にて症状軽快している¹¹⁾。また、渡辺らは、母体の頻回

嘔吐により児が生後 2 日目に数分間持続する右上下肢の間代性痙攣発作と無呼吸発作をきたし、代謝性アルカローシス及び低 K 血症が見られた症例を報告している。児は抗痙攣薬投与のみで、電解質異常については自然軽快した¹²⁾。

このように、母体の慢性低 K 血症に対し補充が不十分な場合、重篤な新生児予後にならずとも、電解質と胎盤移行性の何らかの関連により、新生児に低 K 血症、代謝性アルカローシスを発症して、呼吸、神経、心電図異常を認める報告が散見される。

Gitelman 症候群の患者は、遠位尿細管の Na 再吸収が阻害されるため、妊娠中は電解質需要の代償のためにレニンアンジオテンシン系が増強し K 利尿が増悪すると考えられている。さらに妊娠により変化するエストロゲン、プロゲステロンの作用も寄与していると考えられている¹³⁾¹⁴⁾¹⁵⁾。

吉原らの考察によると、妊娠中のホルモン動態と電解質の関係は、以下のように考えられている。妊娠すると、エストロゲン、プロゲステロンの分泌が亢進する。通常の妊娠時において、エストロゲンは、遠位尿細管の NCCT を亢進させ、妊娠中の Na 濃度及び循環血漿量を保っている。一方で、プロゲステロンはアルドステロン拮抗作用を有し、カリウム利尿を抑えている。Gitelman 症候群の場合には、NCCT 機能が低下して Na の再吸収が阻害されるため、妊娠中の電解質需要を代償し Na を保持するためにレニンアンジオテンシン系が亢進する。結果、K、Mg 喪失が増悪する (図 3)。

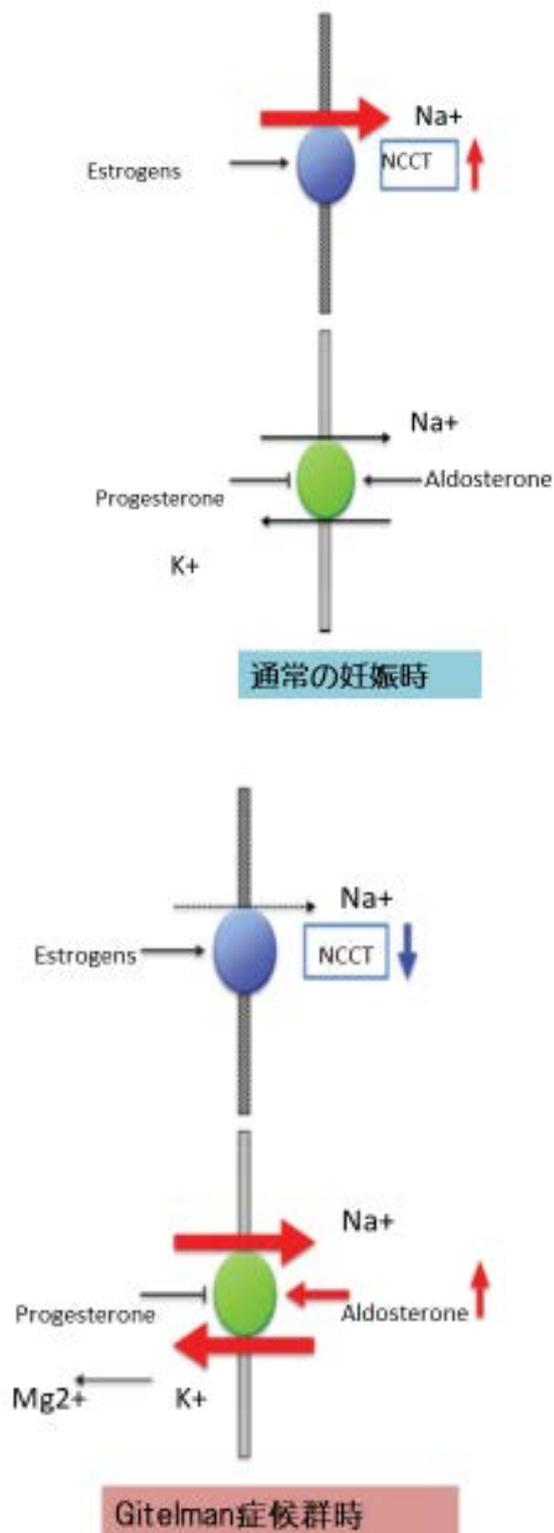


図 3 正常時、Gitelman 症候群時におけるホルモンの尿細管作用の関係
(参考文献 7 から引用)

Gitelman 症候群の尿細管異常は、NCCT をコードする SLC12A3 の遺伝子変異もしくは何らかのエストロゲン、プロゲステロンの異常動態が 2 次性尿細管異常を起こすと考えられている⁷⁾。

今回の症例で疑われた妊娠中の偽性 Gitelman 症候群については、①妊娠悪阻、腹部圧迫などによる栄養摂取の低下②胎児の K 需要による慢性的低 K 血症③妊娠中のエストロゲン、プロゲステロン分泌動態の変化による尿細管作用の二次性変化、などが複合的に作用して発症すると考えられている。遺伝子異常がなく、非妊時には正常な電解質である患者も、妊娠中、様々な要因にて偽性 Gitelman 症候群が誘発されうる。

低栄養状態・ストレス状態における卵巣ホルモン (エストロゲン、プロゲステロン) の分泌低下については、女性医学領域でよく知られているが、動物実験において、低栄養状態により誘起した体重低下、卵巣機能停止を起こした報告がなされている¹⁶⁾。妊娠中に卵巣ホルモン分泌が不十分となると、妊娠に必要な電解質を確保できない病態が増悪すると考えられる。低栄養による卵巣ホルモン分泌量の低下、ホルモン感受性、尿細管作用などには個人差があると推測され、悪阻、摂食障害、低栄養状態に陥る妊婦全てに同病態が出現するわけではなく、電解質異常をきたした場合でも一過性で改善する症例が多い。偽性 Gitelman 症候群の発症には、何らかの素因、メカニズムが存在すると考えられ、更なる解明が望まれる。

結論

今回、胃腸炎による低栄養状態に、妊娠によるホルモン動態の変化が偽性 Gitelman 症候

群をきたしたと思われる一例を経験した。妊娠中、様々な原因により低栄養状態に陥りやすいため、既往歴がある場合は特に電解質異常に注意し、早期に診断、治療する必要がある。

なお、本論文の内容は平成 30 年度静岡産科婦人科学会秋期学術集会で発表した。

〈参考文献〉

- 1) Blanchard A, Bockenbauer D, Bolignano D, et al. Gitelman syndrome: consensus and guidance from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *KidneyInt* 2017; 91: 24-33
- 2) Ji W, Foo JN, O'Roak BJ, et al. Rare independent mutations in renal salt handling genes contribute to blood pressure variation. *Nat Genet* 2008; 40: 592-599
- 3) 小児慢性特定疾病情報センターHP
https://www.shouman.jp/disease/details/02_1_2_031/ 2019/4/29 確認
- 4) 野津寛大, 貝藤裕史. Batter 症候群・Gitelman 症候群の診断アプローチおよび偽性 Batter 症候群、偽性 Gitelman 症候群の診断のポイント. *小児科診療* 2014; 6: 743-748
- 5) 野津寛大. 最新の遺伝子解析技術を駆使した先天性尿管管チャネル・輸送体異常症の分子機構の解明 (助成研究報告). *神戸大学医学部神緑会学術誌* 2015; 31: 49-53
- 6) Matsunoshita N, Kozu 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
- 7) Yoshihara M, Sayo A, Mayama M, et al. Pseudo Gitelman syndrome associated with Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 877-880
- 8) Calo LA, and Caielli P. Gitelman's syndrome and pregnancy: new potential pathophysiological influencing factors, therapeutic approach and materno-fetal outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2012; 25: 1511-1513
- 9) Waguespack DR, Kasekar R, Abdel-Kader K, et al. Two cases of successful pregnancy in patients with Gitelman's syndrome. *Clin Nephrol* 2015; 84: 301-306
- 10) 阿久津裕子, 東裕哉, 永吉有香子, 他. 摂食障害の母体から出生し、心電図変化を伴う低 K 血症を呈した新生児偽性 Bartter 症候群の 1 例. *日農医誌* 2017; 66: 153-158
- 11) 竹内穂高, 竹内史穂子, 池田枝里, 他. 摂食異常による母体偽性 Bartter 症候群から新生児無呼吸に至った 1 例. *周産期医学* 2015; 45: 848-851
- 12) 渡辺しおか, 原田直哉, 美馬文, 他. 新生児が電解質異常や代謝性アルカローシスをきたし、母体を遺伝子解析により Bartter 症候群および Gitelman 症候群でなく偽性 Bartter 症候群と診断した 1 例. *日本周産期・新生児医学会雑誌* 2016; 52: 99-104
- 13) Brown MA, Sinosich MJ, Saunders DM, et al. Potassium regulation and progesterone-aldosterone interrelationships in human pregnancy: a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1986; 155: 349-353
- 14) Sealey JE, Itskovitz-Eldor J, Rubattu S, et al. Estradiol-and progesterone-related

increases in the renin-aldosterone system: studies during ovarian stimulation and early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 258-264

15) Koudsi L, Nikolova S, Mishra V. Management of a severe case of Gitelman syndrome with poor response to standard treatment. *BMJ Case Rep* 2016; bcr2015212375

16) Tanaka T, Yamaguchi T, Kamomae H, et al. Nutritionally Induced Body Weight Loss and Ovarian Quiescence in Shiba Goats. *J Reprod Dev* 2003; 49: 113-119