

Thin Basement Membrane Syndrome の臨床病理学的検討

奈良県立医科大学小児科学教室

河原 信吾, 松永 健司, 坂本 伸也
平 康二, 上辻 秀和

奈良県立医科大学法医学教室

中 島 充

大和高田市立病院小児科

芥 川 宏, 江 見 勇

A CLINICOPATHOLOGICAL STUDY IN CHILDREN
WITH THIN BASEMENT MEMBRANE SYNDROMESHINGO KAWAHARA, TAKESHI MATSUNAGA, SHINYA SAKAMOTO,
KOUJI TAIRA and HIDEKAZU KAMITSUJI*Department of Pediatrics, Nara Medical University*

MITSURU NAKAJIMA

Department of Legal Medicine, Nara Medical University

HIROSHI AKUTAGAWA and ISAMU EMI

Department of Pediatrics, Yamatotakada City Hospital

Received January 13, 1989

Summary: Clinical and pathologic findings are described in 10 children whose main abnormality was thin glomerular basement membrane (GBM). The subjects were aged 4-16 years, 5 males and 5 females. Six cases had family members with asymptomatic hematuria and the other 4 cases were sporadic. All the patients showed persistent microscopic hematuria with dysmorphic RBC in the urinary sediment, while renal functional impairment and deafness were not found in any of them. Six patients had episodes of macroscopic hematuria.

Light and immunofluorescent microscopy indicated no characteristic glomerular changes, but electron microscopy revealed diffuse thinning of GBM. The measurements of GBM thickness were in the range of 141-211 nm. There were no electron dense deposits nor lamination of GBM, but located splitting of lamina densa was observed in 2 cases.

It is suggested that for children with dysmorphic hematuria in the urinary sediment, ultrastructural examination is significant in the diagnosis of thin basement membrane syndrome.

Index Terms

thin basement membrane syndrome, benign familial hematuria, electron microscopy, basement membrane measurement

緒 言

近年、学校検尿等の普及により尿異常を指摘されて来院する患児が増加する傾向にある。これら患児のうちで血尿を主訴とし腎機能障害を示さず家族性に発見されることが多い症例があり、McConville¹⁾らにより familial benign hematuria と呼ばれていたが、1973年 Rogers²⁾らにより光顕・蛍光抗体法では minimal change であるも電顕で非薄な糸球体基底膜を呈することが明らかにされた。現在では thin basement membrane syndrome と呼称されており³⁾、Alport 症候群との異同が問題となっている。

今回我々は腎生検で電顕により広範に非薄な糸球体基底膜を認めた10例に対し検討を行ったので報告する。

対 象

昭和58年1月より63年8月までに奈良県立医科大学小児科とその関連病院及び大和高田市立病院小児科で無症候性血尿 and/or 蛋白尿を呈した症例166名に腎生検を行い、そのうち電顕により thin basement membrane syndrome と診断した10例を対象とした。

10例の年齢は4～16才、男女比は1:1であった。

方 法

全例に光顕・蛍光抗体法・電顕による観察を行った。

光顕による観察は採取した腎組織片をホルマリン或は Formal-Mercury 及び Dubosq-Brazil solution にて固定し HE, PAS, silver-Masson-tricrome 染色を施して行った。

蛍光抗体法による観察は FITC 標識の抗 IgG, IgA, IgM, C_{3c}, FRA 家兎血清 (Behringwerke 社製) を用いた直接法によった。

電顕用の腎組織片は half Karnovski solution で前固定、1%オスミウム酸で後固定し Epon に包埋した。その後超薄切片を作製し酢酸ウランとクエン酸鉛による二重染色を施して日本電子 100C または 1200EX 電子顕微鏡で観察した。

糸球体基底膜の厚さの測定は Osawa⁴⁾らの方法によった。最終倍率 8500～17000 倍の電顕写真を用い、係蹄

壁末梢部で上皮細胞膜及び内皮細胞膜が明瞭に観察できるところを選んで基底膜の厚さを測定した。1個の糸球体に対して100回以上の測定を行いその平均値を求めた。

結 果

1. 臨床的検討

1) 発見動機: 集団検尿で発見されたものが4例と最も多く、肉眼的血尿で気付かれたもの3例、感冒罹患時に異常尿所見を指摘されたもの2例、兄(症例9)の発見後に施行された家族検尿で見つかったものが1例(症例10)であった。

2) 家族歴: 症例9・10は同胞例であるので9家系10症例として検討した。症例1・2・3・4では家族内に検尿異常者を認めず孤発例と考えられた。家族内に検尿異常者を有するものは5家系6症例あり、そのうち3家系3症例(症例5・6・7)は両親あるいは同胞に顕微鏡的血尿を認めたが腎生検は行われていない。残りの2家系3症例(症例8・9・10)ではいずれも家族が腎生検により thin basement membrane syndrome と診断されていた。症例8では兄が他院で腎生検の結果 thin basement membrane syndrome と診断されており、他に母親に顕微鏡的血尿を認めた。症例9・10は同胞例で、兄(症例9)を腎生検で thin basement membrane syndrome と診断した後、家族検尿で発見し経過観察をしていた妹(症例10)にも腎生検を行い診断した。この家系では他に父親に顕微鏡的血尿を認めている。

尚、全家系で難聴は認められていない。

3) 臨床経過: 尿所見のうち血尿に関しては10例全例に持続する顕微鏡的血尿を認めた。10例中6例において肉眼的血尿の既往があった。全例で尿中赤血球は dysmorphic pattern を呈していた。蛋白尿は生検時10例中5例ではズルホサリチル酸法で(±)～(++)を示したが、生検時蛋白尿を認めなかった5例においても経過中に症例1・3・6は(+), 症例8は(++), 症例9では(±)の蛋白尿を認めた。

腎機能に関しては生検時 BUN, 血清クレアチニンは全例で正常範囲内にあり、その後も腎機能低下を示した例はみられていない。

4) 合併症: 全例で難聴や視力異常は認められていない。

Table 1. Clinical data of children with thin basement membrane syndrome

Case No.	Age at renal biopsy (years)/Sex	Age at discovery (years)	Reason for discovery	Episode of MH	Urinary findings at biopsy		Family history
					Hematuria (RBC/HPF)	Proteinuria	
1	6/M	4	physical checkup	(-)	5-10	(-)	negative
2	7/F	4	physical checkup	(+)	30-40	(+)	negative
3	14/M	4	symptom of common cold	(-)	30-50	(-)	negative
4	13/M	13	physical checkup	(+)	>200	(+)	negative
5	5/M	2	MH	(+)	10-20	(++)	mother & sister: microscopic hematuria
6	11/M	1	symptom of common cold	(-)	80-100	(-)	father & sister: microscopic hematuria
7	6/F	5	physical checkup	(+)	100-200	(±)	mother: microscopic hematuria
8	4/F	2	MH	(+)	>200	(-)	brother: TBM, mother: microscopic hematuria
9	16/M	2	MH	(+)	80-100	(-)	sister: TBM, father: microscopic hematuria
10	13/F	3	family screening	(-)	80-100	(±)	sister of Case 9

※ MH: macroscopic hematuria

TBM: thin basement membrane syndrome

Table 2. Renal biopsy findings

Case No.	L. M.				I. F.					E. M.			EDD
	mesangial proliferation	Cres.	Scle.	T.A.	IgA	IgG	IgM	C _{9c}	FRA	GBM thickness mean (nm)	splitting of L.D.	GBM reticulation	
1	(-)	(-)	(-)	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+) C	188	(-)	(-)	(-)
2	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±) M=C	205	(-)	(-)	(-)
3	minimal	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±) M=C	(±) M=C	141	(-)	(-)	(-)
4	(-)	(-)	(+) 33%	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	183	(-)	(-)	(-)
5	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	196	(-)	(-)	(-)
6	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	180	(-)	(-)	(-)
7	(-)	(-)	(+) 6%	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	176	(+)	(-)	(-)
8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(±) M=C	(-)	(±) M=C	178	(+)	(-)	(-)
9	(-)	(-)	(+) 4%	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	211	(-)	(-)	(-)
10	(-)	(-)	(+) 13%	(±)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	155	(-)	(-)	(-)

※ L.M.: light microscopy, I.F.: immunofluorescent microscopy, E.M.: electron microscopy

Cres.: crescent, Scle.: sclerosis (global), T.A.: tubular atrophy

M: mesangium, C: capillary wall, L.D.: lamina densa, EDD: electron dense deposit

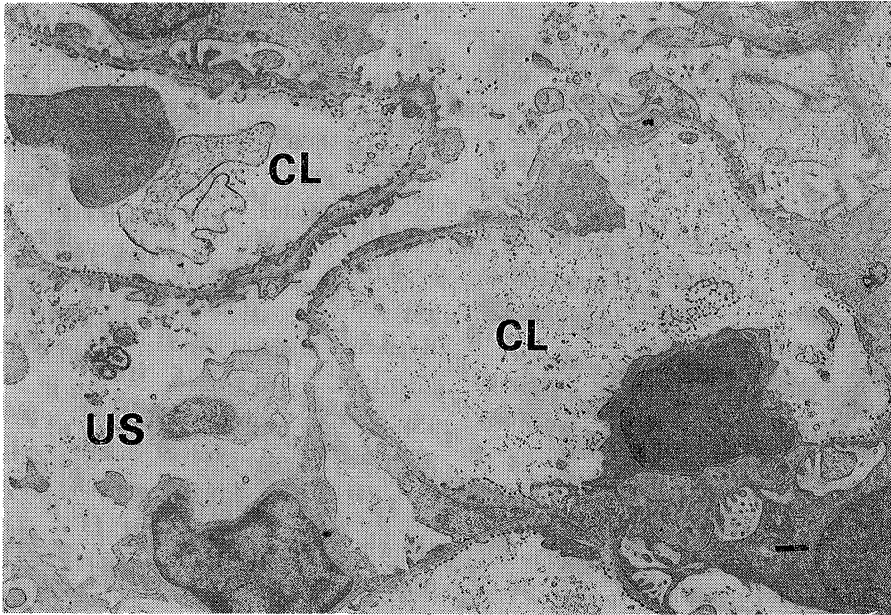


Photo A

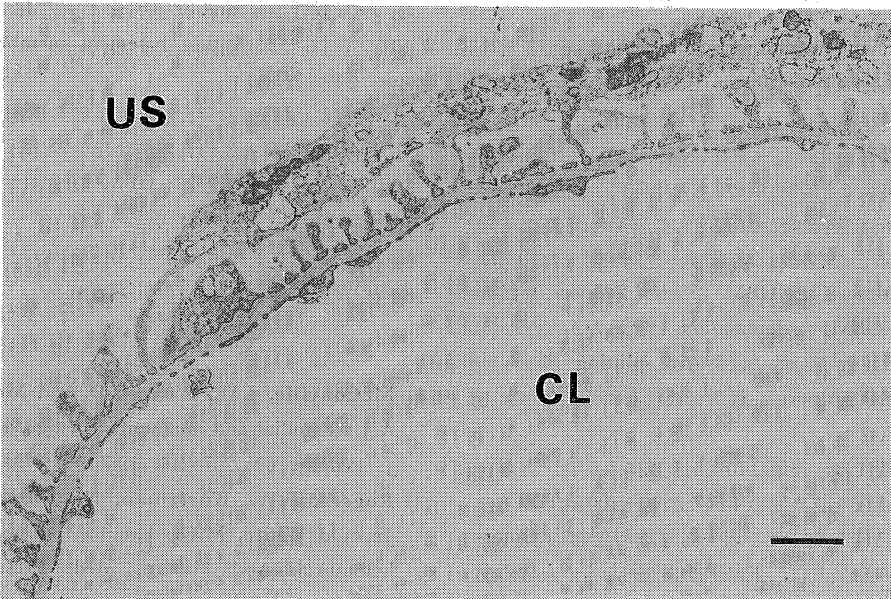


Photo B

Plate 1. Electron micrograph shows diffuse thinning of glomerular basement membrane.

Photo A: Case 4 ($\times 4400$)

Photo B: Case 2 ($\times 9600$)

CL: capillary lumen, US: urinary space

Bar = $1\mu\text{m}$

2. 組織学的検討

1) 光学顕微鏡所見: メサンギウム増殖は10例中9例でみられず症例3で minimal 程度に認めた. global sclerosis を10例中4例 (症例4・7・8・9) において4~33%に認めた.

2) 蛍光抗体法所見: IgA・IgG の陽性例はなかった. IgM は症例8でメサンギウム領域から係蹄壁にかけて(±), C_{3c} は症例3でメサンギウム領域から係蹄壁にかけて(±)に認めた. FRA は9例中4例 (症例1・2・3・8) でメサンギウム領域から係蹄壁にかけて(±)~(+)に沈着していた.

3) 電子顕微鏡所見: 全例で広範囲にわたる菲薄な糸球体基底膜を認めた. 前述の方法で測定した基底膜の厚さは141~211nmであった. 他の基底膜の変化として症例7・8で部分的な splitting を認めたが, この2例を含む全例において lamination や small dense particle の出現は認めなかった. 部分的な上皮細胞突起の癒合はしばしば認められた. electron dense deposit を認めた症例はなかった.

考 案

thin basement membrane syndrome は電顕で正常の半分以下の厚さ(100~200nm)の菲薄な糸球体基底膜(以下GBM)を広範に認めるものとされる³⁾. 一般にこのGBMの菲薄化は良性家族性血尿に特徴的であるが Alport 症候群でも観察され, また実際に Alport 症候群への移行例も報告されている⁵⁾⁶⁾ことから両者の異同は問題となるところである. 我々が今回検討した10例はいずれも広範な菲薄化GBMを呈すも Alport 症候群にみられるGBMのlaminationは認めなかった. しかし2例において部分的ではあるが splitting がみられたことから今後 Alport 症候群への移行に注意すべきと思われた.

臨床所見では, 血尿は10症例全例にみられ, うち6例で肉眼的血尿を認め他の4例では10~100個/HPFの微量血尿が持続していた. 尿中赤血球形態は dysmorphic pattern を呈した. 蛋白尿は間欠的なものも含め全例にみられた. この血尿の機序としては, 感染や腎血流の増加等に伴って菲薄なGBMが容易に破綻し赤血球が血管外に出ることが考えられる. GBM菲薄化の機序は未だに不明であるが家族性にみられる症例が多いことや, 本症のGBMの厚さと年齢が相関しない⁷⁾などの点から遺伝子レベルの異常に起因するGBMの成熟障害と推察されるが今後の検討に待ちたい.

本症の遺伝形式は一般に常染色体優性遺伝と言われる

が²⁾ 文献的には45.9~50%^{7)~10)}が家族歴を有しない孤発例であった. 我々の症例でも10例中4例が孤発例と考えられ, 孤発例の少なくないことに注意すべきと思われた.

我々は昭和58年から63年に無症候性血尿 and/or の蛋白尿の患児166名に腎生検を施行し10例(6%)を thin basement membrane syndrome と診断したが, Yoshikawa⁷⁾ は本邦小児例で総生検患児の9.1%に認めたと報告している. 今後集団検尿の普及により無症候性血尿を主訴とする患児が来院する機会が増え, thin basement membrane syndrome の症例数も増加する可能性がある.

以上の結果から dysmorphic pattern を呈する血尿で光顕・蛍光所見から minimal change と思われる症例に対しては積極的に電顕を用いたGBMの厚さの検索が必要と思われた.

結 語

thin basement membrane syndrome の10症例に対して臨床的, 組織学的検討を行い以下の結論を得た.

- 1) 無症候性血尿 and/or 蛋白尿の患児166例中9家系10症例(6%)が thin basement membrane syndrome であった.
- 2) 家族に血尿を認めたものが5家系6症例あったが, Alport 症候群と思われた例はなかった.
- 3) 電顕を用いて測定したGBMの厚さは141~211nm (平均181.3±21.2nm)であった.
- 4) 観察期間6ヶ月~5年で, 全例血尿は持続しているものの腎機能低下を来した例はない.

文 献

- 1) McConville, J.M., West, C.D. and McAdams, A.J.: Familial and nonfamilial benign hematuria. J. Pediatr. 69: 207-214, 1966.
- 2) Rogers, P.W., Kurtzman, N.A., Bunn, S.M. Jr. and White, M.G.: Familial benign essential hematuria. Arch. Intern. Med. 131: 257-262, 1973.
- 3) Churg, J. and Sobin, L.H.: Renal disease. Classification and atlas of glomerular disease. 1st ed., Igaku-Shoin, Tokyo, p 281, 1982.
- 4) Osawa, G., Kimmelstiel, P. and Seiling, V.: Thickness of glomerular basement membrane. Am. J. Clin. Pathol. 45: 7-20, 1966.
- 5) Habib, R., Gubler, M.C., Hinglais, N., Noël,

- L.H., Droz, D., Levy, M., Mahieu, P., Foidart, J.M., Perrin, D., Bois, E. and Grünfeld, J.P.: Alport's syndrome: Experience at Hôpital Necker. *Kidney Int.* 21 Suppl. 11: 20-28, 1982.
- 6) Rambausek, M., Hartz, G., Waldherr, R., Andrassy, K. and Ritz, E.: Familial glomerulonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 1: 416-418, 1987.
- 7) Yoshikawa, N., Hashimoto, H., Katayama, Y., Yamada, Y. and Matsuo, T.: The thin glomerular basement membrane in children with haematuria. *J. Pathol.* 142: 253-257, 1984.
- 8) Abe, S., Amagasaki, Y., Iyori, S., Konishi, K., Kato, E., Sakaguchi, H. and Shimoyama, K.: Thin basement membrane syndrome in adults. *J. Clin. Pathol.* 40: 318-322, 1987.
- 9) Tina, L., Jenis, E., Jose, P., Medani, C., Papadopoulou, Z. and Calcagno, P.: The glomerular basement membrane in benign familial hematuria. *Clin. Nephrol.* 17: 1-4, 1982.
- 10) Piel, C.F., Biava, C.G. and Goodman, J.R.: Glomerular basement membrane attenuation in familial nephritis and "benign" hematuria. *J. Pediatr.* 101: 358-365, 1982.