

糸球体基底膜にびまん性の菲薄化を示した 進行期アルポート症候群の1例

奈良県立医科大学第1内科学教室

井澤鉄之, 久保篤史, 岩野正之,
西野俊彦, 椎木英夫, 土肥和紘

AN UNUSUAL CASE WITH ADVANCED STAGE OF ALPORT'S SYNDROME EXHIBITING DIFFUSE THINNING OF THE GLOMERULAR BASEMENT MEMBRANE

TETSUYUKI IZAWA, ATSUSHI KUBO, MASAYUKI IWANO,
TOSHIHIKO NISHINO, HIDEO SHIIKI and KAZUHIRO DOHI

First Department of Internal Medicine, Nara Medical University

Received December 19, 1997

Abstract: A 16-year-old boy was admitted to our department because of facial and pretibial edema. Laboratory data revealed moderate renal impairment (Ccr 36.8 ml/min), hypoalbuminemia (2.5 g/dl), and hypercholesterolemia (303 mg/dl). Audiometry demonstrated bilateral and high tone sensorineural deafness. Renal biopsy showed mesangial proliferation, diffuse tubulo-interstitial damage, and clusters of foam cells. Electron microscopic examination disclosed splitting of the glomerular basement membrane (GBM). Most of the GBM was thin; about 200 nm or less in thickness. Lack of collagen IV α 5 chain was confirmed by using monoclonal antibody to collagen IV α 5 chain. Accordingly, the patient was diagnosed as having advanced stage of Alport's syndrome (type III) associated with nephrotic syndrome. In general, patients with advanced Alport's syndrome show diffuse thickening of the GBM. Therefore, we think that this patient is an unusual case of clinically advanced Alport's syndrome exhibiting diffuse thinning of the GBM. Here we report the details of this case and discuss the relevant literature.

Index Terms

Alport's syndrome, collagen IV α 5 chain, nephrotic syndrome, thin glomerular basement membrane

はじめに

1927年にAlport¹⁾は、血尿と感音性難聴を主症状とし、女子では緩慢な経過をとるが男子では若年で末期腎不全に進展する英国の1家系を報告した。それ以後、難聴、ときに眼異常を合併する遺伝性腎炎は、アルポート症候群と呼ばれるようになった。本邦での出現頻度は1985年の全国調査²⁾では糸球体腎炎症例の0.5%であり、

15歳未満の末期腎不全例の4%を占めると報告されている。本症の遺伝形式は、大部分がX染色体優性であるが、一部の症例では常染色体優性とされる。また、症例の約20%は、家族歴のない突然変異例である。したがって、本症は、アルポート症候群の家族歴と難聴を有する典型例(classicalあるいはI型)、家族歴を有するが難聴を伴わない例(variantあるいはII型)、および家族歴のない突然変異例(sporadic caseあるいはIII型)の3病型

に分けられている。本症候群は、病因が糸球体基底膜IV型コラーゲンの遺伝子異常であり、形態学的には糸球体基底膜は初期に菲薄化を示すが、腎障害の進行に伴い層状肥厚を示すことを特徴とする。したがって、本症の診断には、腎糸球体基底膜の電顕観察が必須といわれる。今回著者らは、ネフローゼ症候群を伴う慢性腎不全を呈したが、基底膜の菲薄化を示した孤発型アルポート症候群(III型)の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者：16歳，男性

主 訴：眼瞼と下腿の浮腫

家族歴：腎障害および聴力障害を有するものはいない。
既往歴：特記することはない。

現病歴：4歳時に血尿と蛋白尿を指摘されたが、放置していた。平成7年4月頃から眼瞼と下腿に浮腫が出現し、全身倦怠感も加わったので近医を受診した。高度の蛋白尿と腎機能の低下が認められたので、当科に紹介された。

入院時身体所見：身長176cm。体重55kg。体温36.5℃。脈拍76/分，整。血圧は132/80mmHgであり，左右差がない。顔面は浮腫状。結膜に貧血と黄染はない。心音は純で，心雑音を聴取しない。呼吸音は正常肺音で，副雑音を聴取しない。腹部は平坦，軟で，肝・脾・腎を触知しない。下腿に浮腫を認める。

Table 1. Laboratory data on admission

Urinalysis		TC	303 mg/dl
Protein	8.3 g/day	TG	336 mg/dl
Occult blood	(+++)	BUN	24 mg/dl
Sediment		Scr	1.3 mg/dl
RBC	50-60 /HPF	UA	6.1 mg/dl
hyaline cast	1-2 /LPF	TP	4.3 g/dl
Stool		Alb	2.5 g/dl
Occult blood	(-)	Na	142 mEq/l
Hematology		K	4.8 mEq/l
RBC	$444 \times 10^4 / \mu\text{l}$	Cl	110 mEq/l
Ht	38.7 %	Renal function	
Hb	13.2 g/dl	Ccr	36.8 ml/min
WBC	$5,900 / \mu\text{l}$	$\beta 2\text{MG}$	3.4 mg/l
Plt	$19.3 \times 10^4 / \mu\text{l}$	U- $\beta 2\text{MG}$	240 $\mu\text{g/day}$
ESR		U-NAG	16. U/day
12 mm/hr		Immunology	
Blood biochemistry		IgG	290.7 mg/dl
GOT	15 IU/l	IgA	86.7 mg/dl
GPT	7 IU/l	IgM	120.5 mg/dl
ALP	330 IU/l	C3	83.3 mg/dl
Amylase	140 IU/l	C4	21.8 mg/dl
LDH	392 IU/l	CH50	39 U/ml

入院時検査成績：検尿では，1日尿蛋白量が8.3g，尿潜血が(3+)であり，尿沈渣で強拡大1視野に50~60個の赤血球と弱拡大1視野に1~2個の硝子円柱が認められた。血液生化学検査は，血清総蛋白濃度が4.3g/dl，血清アルブミン濃度が2.5g/dl，血中IgG濃度が290.7mg/dl，血清総コレステロール値が303mg/dlであり，ネフローゼ症候群に一致した。さらに，血清クレアチニン濃度は1.3mg/dl，クレアチニンクリアランスは36.8ml/分であり，中等度の腎機能の低下が認められた(Table. 1)。オージオメトリー検査では4,000Hz領域の聴力が低下しており，両側感音性難聴と診断された。

腎生検所見：光顕PAS染色像では，糸球体の上皮細胞は腫大と空胞化を示し，メサンギウム域の拡大が認め



Fig. 1. A glomerulus showing an increase in the mesangial matrix and mesangial cell proliferation. Glomerular epithelial cells are hypertrophied and vacuolated (PAS, $\times 400$).

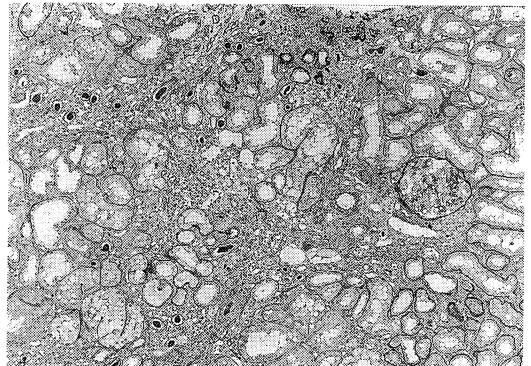


Fig. 2. There are widespread tubular atrophy and interstitial fibrosis, there clusters of form cells are observed (PAS, $\times 80$).

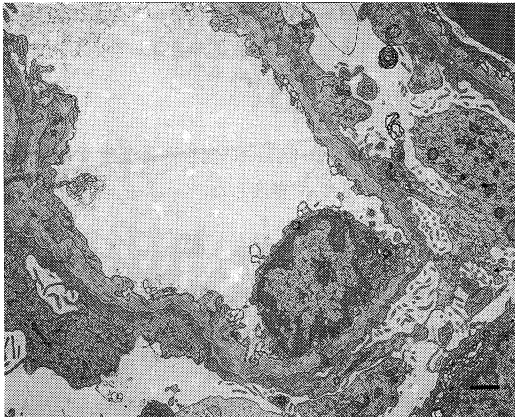


Fig. 3. Electron micrograph showing diffuse thinning of the splitted glomerular basement membrane. The epithelial cells exhibit loss of foot process and microvillous formation (Uranyl acetate load citrate, $\times 7,000$, Bar = $1\mu\text{m}$).

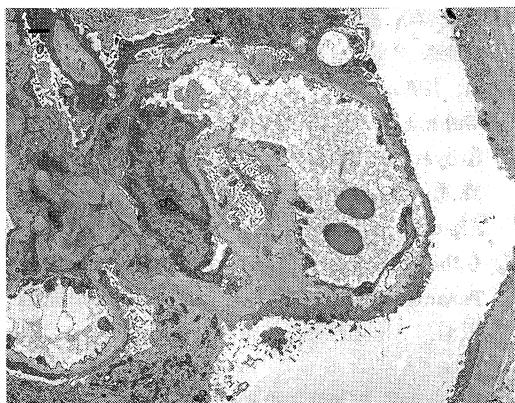


Fig. 4. Local defect of the glomerular basement membrane (Uranyl acetate load citrate, $\times 5,000$, Bar = $1\mu\text{m}$).

られた(Fig. 1)。尿細管の萎縮と間質の線維化を示す高度の尿細管・間質病変が認められた。さらに間質には泡沫細胞が散在していた(Fig. 2)。蛍光抗体法では、IgG, IgA, IgM, 補体, およびフィブリノーゲンの沈着は認められなかった。FITC 標識抗ヒトIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖抗体(重井医学研究所, 岡山)を用いた間接蛍光抗体法では、本例の糸球体基底膜は染色されなかったことから、IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖が欠損していることが判明した。電顕所見では、糸球体基底膜はびまん性に非薄化し、局所的に基底膜緻密層の消失が観察された(Fig. 3と4)。糸球体基底膜は、厚さが200 nm以下に非薄化したもの

が約90%を占めた。残りの基底膜では層状肥厚が認められた。糸球体上皮細胞の足突起は融合しており、microvilliの形成も著明であった。

以上の電顕所見と感音性難聴の所見から、本例は孤発型アルポート症候群と診断された。

遺伝子学的検討：さらに著者らは、原因遺伝子部位決定のため、患者の末梢血単核球から抽出したcDNAを用いて塩基配列を検索した。アルポート症候群の遺伝子異常の頻発部位であることが知られているIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖のnon-collagenous domain(exon 47, 48, 49, 50, および51)に塩基配列の異常, 欠損, および挿入が認められなかった。

入院後経過：腎生検終了後に食事療法および生活指導を施行した。尿蛋白は約1.5 g/日に減少したので、第32病日に退院した。

考 察

遺伝形式と病因：アルポート症候群は、本症の約80%が家族歴を有しており、しかもその大部分がX染色体優性遺伝とされるが、常染色体優性と常染色体劣性遺伝例も報告されている³⁾。一方、本例のように親族に血尿や難聴を呈するものが全く存在しない孤発例は、突然変異例と考えられ、症例の約20%⁴⁾に存在する。

アルポート症候群の病因は、IV型コラーゲンの遺伝子異常である。IV型コラーゲンは、 $\alpha 1$ から $\alpha 6$ 鎖までの6種類のサブユニットから構成されている⁵⁾。IV型コラーゲンのモノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討では、 $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 鎖は糸球体基底膜, ボウマン嚢基底膜, 尿管基底膜, メサンギウム基質, および血管基底膜, $\alpha 3$ および $\alpha 4$ 鎖は糸球体基底膜と一部の尿管基底膜, $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜, ボウマン嚢基底膜, および一部の尿管基底膜, $\alpha 6$ 鎖はボウマン嚢基底膜, および一部の尿管基底膜に存在する⁵⁾。アルポート症候群では、IV型コラーゲン $\alpha 3$, $\alpha 4$, および $\alpha 5$ 鎖が欠損することが判明している⁶⁾。本例ではPCR法を用いてIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖遺伝子の塩基配列を検討した。アルポート症候群の遺伝子学的異常の頻発部位である exon 47, 48, 49, 50, および51に塩基配列の異常, 欠損, および挿入は認められなかった。しかし、IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の欠損が蛍光抗体法で証明されたので、未知の $\alpha 5$ 鎖遺伝子異常が存在しているのかもしれない。また、孤発型アルポート症候群では、IV型コラーゲン $\alpha 3$ あるいは $\alpha 4$ 鎖の欠損がIV型コラーゲン蛋白の高次立体合成過程を障害して、 $\alpha 5$ 鎖の欠損を惹起するという報告もみられる⁹⁾。なお、 $\alpha 3$ 鎖遺伝子および $\alpha 4$ 鎖遺伝子異

常についてはまだ調査されていないので、今後の検討が期待される。

腎症状および腎組織学的所見：本症の腎症状としては、男子では幼少期から血尿が出現する。蛋白尿は病初期に陰性ないし軽微であるが、経過とともに増加傾向を示し、進行期には全症例の約20%がネフローゼ症候群を呈する^{7,8,9)}。男子の予後は不良であり、症例の約65%が15～20歳の間に末期腎不全に移行する¹⁰⁾。一方、女子では成人までに血尿が出現するが、慢性腎不全に至る症例は15%に過ぎないとされる¹⁰⁾。したがって、本例は、男子アルポート症候群の典型的な臨床経過を示しているものと思われる。

病理組織所見では、病初期の糸球体は光顕的に正常であるが、経過とともに軽度のメサンギウム細胞増殖とメサンギウム基質の増加、糸球体係蹄とポウマン囊の肥厚が出現する。進行期では、糸球体のメサンギウム基質は高度に増加し、分節状硬化性病変も加わる¹¹⁾。尿細管・間質では、糸球体病変の進行とともに尿細管の萎縮と間質の線維化が出現し、間質に多数の泡沫細胞が観察される。したがって、本例の光顕所見は、進行期の像に一致するものであった。電子顕微鏡所見では、病初期から糸球体基底膜の菲薄と部分的肥厚が混在している¹⁰⁾。肥厚部では基底膜緻密層が網目状をなし、その網目の中に微細な高電子密度の顆粒が散見される。進行期では糸球体基底膜の肥厚が糸球体全域で観察される。糸球体基底膜病変の進展の機序として、IV型コラーゲン $\alpha 3$, $\alpha 4$, および $\alpha 5$ 鎖の欠損によって糸球体基底膜は菲薄化しているが、進行期は $\alpha 1$, $\alpha 2$ 鎖, V型コラーゲン, およびVI型コラーゲンが蓄積されるので肥厚・層状化すると推測されている¹²⁾。

電顕所見と臨床所見との関係については、Rumpert¹³⁾は、27家系32例を検討しており、糸球体基底膜厚と尿蛋白量の間には有意の正相関が認められたと報告している。さらに、糸球体基底膜は、進行期の男性例で約350nmに肥厚しており、末期には約600nmに達していたという。本例は、臨床所見から進行期のアルポート症候群と考えられるが、糸球体基底膜の大部分が菲薄化していた。したがって、糸球体基底膜病変とメサンギウム域および間質病変との病期が一致しない興味深い症例と考えられる。本例のIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の遺伝子異常が従来の報告例と異なることが、病期と糸球体基底膜病変が一致しない原因の一つと思われる。

ま と め

ネフローゼ症候群を呈したアルポート症候群の1例を

経験したが、基底膜病変とメサンギウム域および間質の病変との病期が一致しない興味深い症例と考えられたので報告した。

本稿の要旨は、第26回日本腎臓学会西部学術大会(1996年9月、四日市)で発表した。

文 献

- 1) Alport, A. C. : Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis. Br. Med. J. 1 : 504, 1927.
- 2) 伊藤 拓 : 厚生省心身障害研究. 昭和60年度研究業績報告書. p 260, 1986.
- 3) Chazan, J. A., Zacks, J., Cohen, J. J. and Garella, S. : Clinical spectrum and mode of inheritance in five new kindreds. Am. J. Med. 50 : 764, 1971.
- 4) 武田修明, 藤田篤史, 田中陸男, 和田博義 : 進行性遺伝性腎炎の臨床病理学的検討. 日本小児科学会誌. 93 : 911, 1989.
- 5) 原田孝司, 堅村信介, 内藤一郎 : 遺伝性腎疾患・その他2. アルポート症候群. 日本内科学会雑誌. 85 : 61, 1996.
- 6) Gubler, M. C., Knebelmann, B., Beziau, A., Broyer, M., Pirson, Y., Haddoum, F., Kleppel, M. M. and Antignac, C. : Autosomal recessive Alport syndrome. Kidney Int. 47 : 1142, 1995.
- 7) Gaboardi, F., Edefonti, A., Imbasciati, E., Tarantino, A., Mihatsch, M. J. and Zollinger, H. U. : Alport syndrome. Clin. Nephrol. 2 : 143, 1974.
- 8) Farboody, G. H., Valenzuela, R., McCormack, L. J., Kallen, R. and Osborne, D. G. : A clinicopathologic study of 23 new kindreds and review of the literature. Hum. Pathol. 10 : 655, 1979.
- 9) O' Neill, W. M. Jr., Mennemeyer, R. P., Bloomer, H. A. and Atkin, C. L. : A clinicopathologic correlation. Pathol. Res. Pract. 168 : 146, 1980.
- 10) 水野愛子 : 小児難病の診断と扱い方-腎疾患. 家族性遺伝性腎炎. 小児科診療. 55 : 2454, 1992.
- 11) Spear, G. S. and Slusser, R. J. : Emphasizing electron microscopic studies of the glomerulus. Am. J. Pathol. 69 : 213, 1972.
- 12) Clifford, E., Kashtan, M. D. and Alfred, F. and Michael, M. D. : From Bedside to Genome to

Bedside. Am. J. Kidney. Dis. **22** : 627, 1993.

with glomerular basement membrane alterations.

13) **Rumpert, H. J.** : Correlation of clinical data

Clin. Nephrol. **168** : 146, 1980.