

# 臨床と検査

## 一病態へのアプローチ (VOL.78)

### アルポート症候群 Alport syndrome

#### はじめに

Alport症候群は、難聴を伴う遺伝性進行性腎疾患で、高頻度に末期腎不全へと進行する疾患である。重症例では、10代後半から20代前半に末期腎不全へと進行することから、若年透析導入の主因である。その責任遺伝子は、IV型コラーゲンの $\alpha 3\sim 5$ 鎖をコードする遺伝子であることがすでに明らかにされており、その遺伝様式に従い3つのタイプに分類される。本症の日本における頻度は5,000~10,000人に1人程度と考えられており、推定患者数は約25,000人とされている。

#### 遺伝学的分類

本症は遺伝形式によって下記の3つのタイプに分類され、それぞれ責任遺伝子や頻度、重症度が異なる。

##### 1. X染色体連鎖型 (XLAS)

IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖をコードする遺伝子COL4A5の異常で発症する。全体の約85%を占め、男性患者に重症例が多い。女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することはまれでキャリアーになることが多い。

##### 2. 常染色体劣性型 (ARAS)

IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖または $\alpha 4$ 鎖をコードする遺伝子COL4A3またはCOL4A4のホモ、または複合ヘテロ接合体変異を有する場合発症する。全体の約15%を占め、男女ともに重症で10~20代で腎不全へと進行する。

##### 3. 常染色体優性型 (ADAS)

IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖または $\alpha 4$ 鎖をコードする遺伝子COL4A3またはCOL4A4のヘテロ接合体変異で発症する。非常にまれで、これまで数家系しか報告されていない。腎予後は一般的に良好とされるが、腎不全進行例も存在し、また、同一家系内においても重症度は異なると報告されている。

#### 糸球体障害の機序

本症では、基底膜が脆弱であるため、マトリックスメタロプロテアーゼなどの分解酵素による切断をうけやすい。遠位尿細管の一部が糸球体に接している部分を通して糸球体と尿細管のクロストークがあり、尿細管から分泌されたUSAG-1<sup>\*</sup>が骨形成因子であるBMP7 (Bone Morphogenetic Protein)の腎保護作用を抑制することでマトリックスメタロプロテアーゼなどの分解酵素の発現を増幅し、基底膜断裂を誘発することで糸球体障害を増悪することが近年の研究で明らかになった。また、他の慢性腎臓病においても同様の機序で糸球体障害が進行しており、USAG-1とBMP7の結合阻害剤やUSAG-1の発現抑制剤には腎不全治療薬としての可能性がある<sup>と報告されている</sup>。

<sup>\*</sup>USAG-1:腎臓の遠位尿細管に局限して発現し、BMP7に直接結合する事によって、BMP7受容体への結合および下流のシグナルを抑制する。

#### 検査と診断

糸球体性血尿、両側感音性難聴、眼症状、家族歴などの有無で、本症を疑い、皮膚や腎臓の組織切片を用いた組織学的検査を行う。特に、遺伝子レベルの異常が確認されれば家族歴、血尿、蛋白尿などの異常がない場合でも本症と診断される。同様に、組織切片を用いてIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の免疫染色を行い、特有の変化が認められれば、遺伝子の異常を確認することなく本症と診断される。組織切片染色による方法は、遺伝子の検査に比べ簡単で、費用が少なくすむため中心的な役割をもつ。

診断には、臨床症状から診断するFlinterの診断基準(1987)が用いられていたが、近年、遺伝子の異常およびその遺伝子から産生される蛋白質の異常を分子生物学的に証明することが可能となり、Gregoryらの診断基準(1996)が作成されている。

本症と鑑別診断が必要な疾患として菲薄基底膜病 (Thin basement membrane disease)、Fechtner症候群、Epstein症候群などがある。これらの場合はIV型コラーゲンの $\alpha$ 鎖染色は正常である。菲薄基底膜病の診断には電子顕微鏡による検査でGBMが通常より薄いことを確認する必要がある。また、巨大血小板血症を伴うFechtner症候群、Epstein症候群の診断確定には、MY9H遺伝子の遺伝子検査が必要である。

## 臨床症状

病初期は血尿が唯一の所見である。蛋白尿は進行とともに増加し、しばしばネフローゼ症候群を呈する。感冒時の肉眼的血尿発作を高頻度に認める。進行性の慢性腎不全であるため、小児期には通常腎機能は正常であるが、思春期以後、徐々に腎機能が低下しはじめ、10～20歳代で腎不全へと進行する。合併症として、両側感音性難聴や網膜・角膜・水晶体などに眼症状を認める。

### ～XLASの臨床像とCOL4A5遺伝子異常との相関～

これまで大規模な遺伝子型と臨床像の相関を検討した報告が2つ存在する。いずれにおいても、男性XLAS患者においてはCOL4A5のミスセンス変異を有する症例ではナンセンス、欠失、挿入、スプライスサイトの変異を有する症例よりも有意に腎予後は良好であると報告されている。女性XLAS患者においては変異の種類と腎予後は相関しないと報告され、女性患者における腎予後にはX染色体の不活化の原理が関与しているのではないかと推察されていることが多い。しかし、それを強く支持する報告はこれまで存在せず、現在まで女性患者の重症度を規定する因子は不明である。

## 病理組織所見

### 《光学顕微鏡所見》

特異的な所見は存在しない。非特異的な所見として、病初期はほぼ正常から糸球体における軽度のメサンギウム増殖の所見を呈し、蛋白尿を認める時期になると、分節性硬化、半月体形成、尿管管の変性萎縮、間質への泡沫細胞(foam cell)の出現などを認める。

### 《電子顕微鏡所見》

特異的な所見として、糸球体基底膜の不規則な肥厚や菲薄化、糸球体基底膜緻密層の層状変化(lamellation)、網目状変化(splitting)を認める。しかし、これらの所見は病気の進行とともに顕著となってくるため、低年齢児や尿蛋白を伴わない女性XLAS患者においては基底膜の菲薄化のみの所見を呈する場合がある。

### 《腎組織および皮膚基底膜におけるIV型コラーゲン $\alpha$ 5鎖の免疫染色》

IV型コラーゲンは3本の $\alpha$ 鎖が会合し3重らせん(triple helix)を形成して腎および皮膚基底膜を構成する。XLASにおいては $\alpha$ 5鎖、ARASにおいては $\alpha$ 3または4鎖を含むtriple helixの形成ができない。糸球体基底膜は $\alpha$ 3,4,5、ボーマン嚢および皮膚基底膜においては $\alpha$ 5,5,6のtriple helixを形成するため、腎組織および皮膚組織において $\alpha$ 5染色を行った場合、典型例においては、男性XLASでは糸球体基底膜、ボーマン嚢、皮膚基底膜ともに陰性、女性XLASではすべてにおいてモザイク状に陽性に染まる。しかし、男性XLASでは減弱はあるものの糸球体基底膜およびボーマン嚢に $\alpha$ 5鎖の発現を認める症例や、女性XLASでは腎組織および皮膚基底膜ではほぼ完全な $\alpha$ 5鎖の発現を認める症例も存在するので、 $\alpha$ 5鎖が陽性であることでXLASを否定することはできない。ARASではボーマン嚢および皮膚基底膜では陽性、糸球体基底膜では陰性である。ADASではこれまでほとんど検討されていないが、正常に発現するものと考えられている。

## 治療

対症療法として、腎不全進行予防のためアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEI)やアンジオテンシンII受容体拮抗薬(ARB)の投与がされ一定の効果を認める。一部にシクロスポリンが有効との報告があるが、議論のあるところである。末期腎不全に対しては透析・腎移植が必要となる。腎移植に際してはまれに抗GBM抗体腎炎を発症することがあり、注意が必要である。また、生体腎移植では血縁者がドナーである場合、ドナーの罹患の有無を明確にする必要がある。

## おわりに

現在のところ本症に対する根本的治療法はなく、対症療法が行われている。組織学的検査や遺伝学的検査により早期診断が可能となった現在、末期腎不全への進行を防ぐような根本的治療法の確立が望まれる。