

III. 遺伝性腎疾患・その他

2. Alport 症候群

原田 孝司 堅村 信介 内藤 一郎

要 旨

Alport症候群は、感音性難聴や眼異常などを伴い末期腎不全へ進展する遺伝性腎疾患である。遺伝形式には、伴性(X染色体連鎖)優性遺伝型が多いが、その他に、常染色体優性および劣性遺伝型もある。臨床的には血尿と蛋白尿が認められ、ネフローゼ症候群を呈することもある。病理組織的には糸球体基底膜(GBM)の広範な層状化、断列、肥厚、菲薄化などが特徴で、免疫組織学的方法を用いたGBMの分子構造の検討からは、X染色体優性遺伝型において、IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 鎖の異常が明らかに成ってきた。遺伝形式の連鎖解析や、 α 鎖遺伝子(COL4A5)の突然変異の解析などの成績が少しずつ明らかになって来ている。

本疾患の予後は、男性においては30歳台までには末期腎不全に進展する。遺伝子解析が進み、近い将来に遺伝子治療に応用されることが切望される。

〔日内会誌 85:1681~1687, 1996〕

Key words : Alport症候群, 糸球体基底膜, IV型コラーゲン, α 鎖

はじめに

1927年、Alportが血尿、蛋白尿を認め、高窒素血症および難聴を呈する家系を報告して以来、難聴を伴い進行性に末期腎不全に陥る遺伝性腎疾患は、Alport症候群と呼ばれるようになった。Alport症候群の発生率は欧米では透析導入患者の2%前後であるといわれており、日本においては日本透析医学会の統計調査では腎生検にて確認された1994年透析導入患者の0.5%であった。発症は小児期、および若年成人期であるが、男性が女性に比し頻度が高い。

遺伝形式については、伴性(X染色体連鎖)優性遺伝が多く、常染色体優性遺伝および劣性遺伝の家系も報告されている。本症の成因に関して最近では、免疫組織学的研究と分子遺伝学の研究の進歩により、さらに詳細な解析がなされるようになって

きた。特に、糸球体基底膜の構成成分であるIV型コラーゲン α 鎖の異常、 α 鎖遺伝子の突然変異が明らかになって来た。そこで、最近のAlport症候群の研究成果について諸家の報告をふまえて解説する。

1. 成因

糸球体基底膜(GBM)の微細構造は緻密層および内、外透明層よりなり、その構成成分はIV型コラーゲン、ラミニン、ヘパラン硫酸プロテオグリカンなどよりなっているが、その構造の中心をなすものはIV型コラーゲンであり、おもにGBMの緻密層における網目状構造を形成している(図1)。IV型コラーゲンの構造はGly-X-Yの繰り返し構造を示す3本の α 鎖がらせん形成をしている。1本の α 鎖はアミノ末端に7S-domain, 中央部にcollagenous domain, カルボキシ末端にはnon-collagenous (NC-1) domainを有する。さらに7S domainとNC-1 domainを介して二重体、四重体を形成し、網目状の高次構造を形成していると考

はらだ たかし：長崎大学医学部附属病院腎疾患治療部、のむら しんすけ：川崎医科大学腎臓内科、ないとう いちろう：重井医学研究所超微病理部門

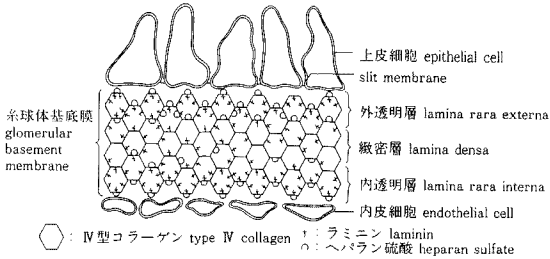


図1. 糸球体基底膜の微細構造 (富野康日己, 最新内科学大系, 56; 249-256, 1995)

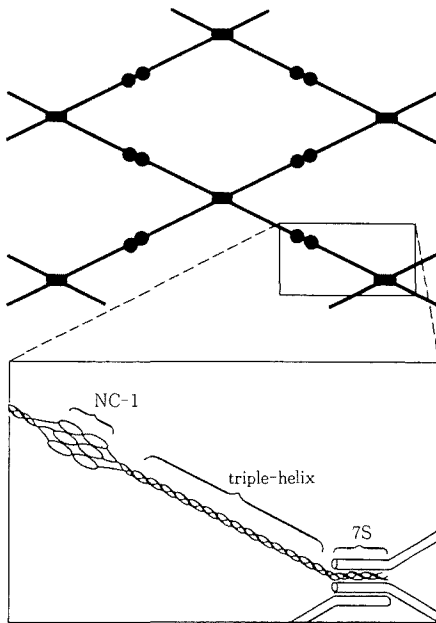


図2. IV型コラーゲンによる網目状構造形成モデル (Hudson, BG, Lab Invest, 1989¹⁾)

えられている¹⁾(図2)。IV型コラーゲンは $\alpha 1$ から $\alpha 6$ 鎖までの6種類のisoformがあり, モノクローナル抗体を用いた免疫組織学的検討によると, $\alpha 1$ および $\alpha 2$ 鎖はGBM, Bowman囊基底膜(BCBM), 尿管基底膜(TBM), メサンギウムマトリックスおよび血管基底膜に存在し, $\alpha 3$ および $\alpha 4$ 鎖はGBMと一部のTBMに, $\alpha 5$ 鎖はGBM, BCBM, および一部のTBMに, $\alpha 6$ 鎖はBCBMと一部のTBMに局在していると考えられている²⁾。

図3には正常腎における $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$, $\alpha 6$ 鎖の

局在を示す。

これら α 鎖の遺伝子は $\alpha 1$ 鎖(COL4A1)と $\alpha 2$ 鎖(COL4A2)は13番染色体上に, $\alpha 3$ 鎖(COL4A3)と $\alpha 4$ 鎖(COL4A4)は2番染色体上に, $\alpha 5$ 鎖(COL4A5)と $\alpha 6$ 鎖(COL4A6)はX染色体上にそれぞれプロモーター領域を共有する形で存在している。COL4A5はX染色体q22に存在することが明らかになった。伴性優性遺伝型のAlport症候群の男性患者の基底膜は, $\alpha 5$ 鎖の欠損とそれに伴う $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 6$ 鎖も欠損して(図4), 欠損の程度にはvariationも認められる³⁾。同じく女性患者では, それらの α 鎖が部分的に欠損したり, 非連続性に存在する(図5)。一方, 常染色体劣性遺伝型ではGBMは同様に $\alpha 3$, $\alpha 4$, $\alpha 5$ 鎖が欠損しているが, BCBMには $\alpha 5$, $\alpha 6$ 鎖は存在している。常染色体優性遺伝型の詳細は不明である。また, COL4A5内のCAリピートマーカを用いた連鎖解析によってX染色体に連鎖するかどうか, つまり遺伝形式を判定出来る。 α 鎖形成責任遺伝子における何らかの異常がGBMのIV型コラーゲン蛋白の高次立体合成過程において異常をもたらし, GBM障害につながるものと考えられる。COL4A5の突然変異のスクリーニングにて一塩基置換, 数塩基の欠失や挿入という突然変異が確認されている^{4,5)}。その特徴は, 家族ごとに突然変異がそれぞれ異なり, COL4A5内に均一に存在し, いわゆるhot spotがないことである。尚, 常染色体劣性遺伝型においてもCOL4A3やCOL4A4の突然変異が明らかになった⁶⁾。

2. 臨床症状

1) 腎障害

尿異常所見は乳幼児期より糸球体性血尿として認められ, 時に肉眼的血尿を呈する場合がある。加齢とともに蛋白尿が増加するが, 特に腎機能低下を来す例において強くなる。ネフローゼ症候群を呈する場合もある。白血球尿を認めることがあり, 尿路感染症の合併例もある。通常, 進行例においては高血圧を呈してくる。腎機能は徐々に低下し, 男性の場合多くは30歳台までに末期腎不全

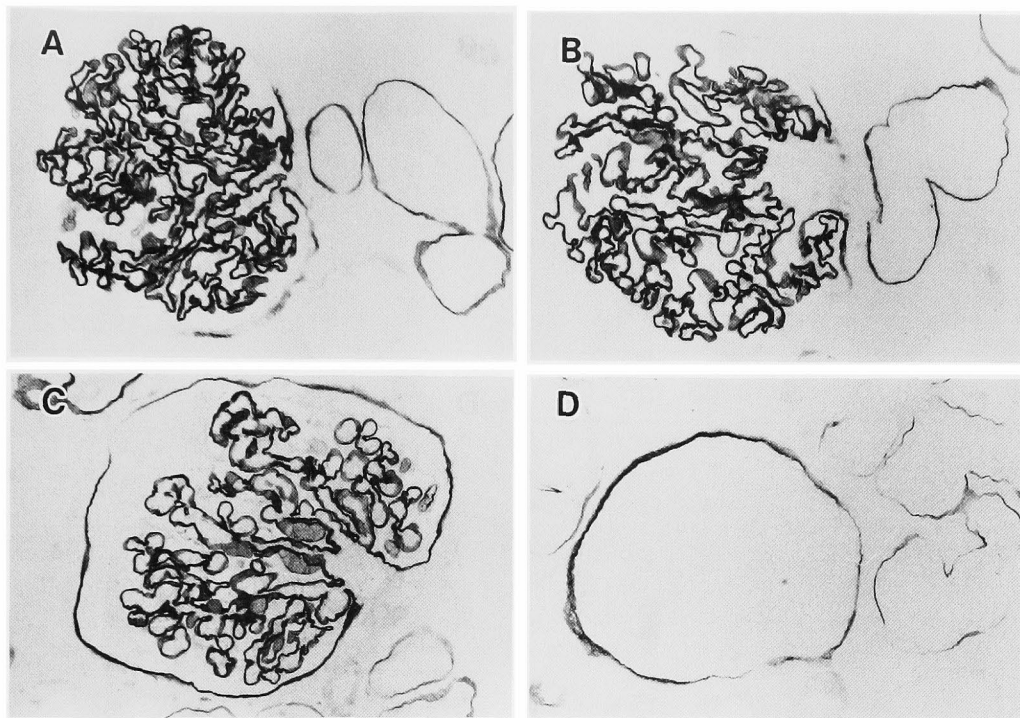


図3. 正常ヒト腎臓糸球体のIV型コラーゲン α 鎖分布

A. α 3鎖, B. α 4鎖, C. α 5鎖, D. α 6鎖. α 3および α 4鎖はGBMと一部のTBMに局在を示し, α 5鎖はGBM, BCBM, および一部のTBMに, α 6鎖はBCBMと一部のTBMに局在を示す. 撮影倍率80倍.

に陥る。それに比し、女性の場合は比較的腎機能が保たれ、末期腎不全に進行する例は少ない。なかには末期腎不全になる例もある。伴性遺伝型には多様性があり、女性の臨床症状の多様性は遺伝的要因以外に高血圧、妊娠などの後天的要因もかかわっていると考えられる。常染色体劣性および優性遺伝型には性差がない。

2) 腎外症状

(1) 聴力障害

腎外症状の中でも、難聴は頻度が高く、患者の30～50%に認められる。両側性の高周波領域(4000～8000Hz)の感音性難聴である。オーディオメトリーの検査にて診断される例もあり軽症のことが多いが、男性のほうが女性より高度である。内耳病変として血管条の萎縮、らせん神経節細胞の減少、マルチ器の萎縮などの内耳障害が報告されている。聴力障害の程度と腎障害の程度の間には明らかな関連性はみられていない。

(2) 眼異常

眼の異常として、円錐水晶体、球状水晶体、白内障、黒内障、色素性網膜症、近視、網膜斑点などの報告がある。欧米では15～30%に合併の報告があるが我が国では少ない。

(3) その他

その他の合併症状として、血小板減少症や巨大血小板減少症などの血小板異常や白血球封入体を伴うものにEpstein症候群やFechtner症候群が報告されており、常染色体優性遺伝型を示すが稀である。食道平滑筋腫を伴う報告もあり伴性遺伝型を示すが、我が国では稀である。その他、精神遅延、高プリン血症、アミノ酸尿、多発神経症、抗甲状腺抗体、副甲状腺機能低下、甲状腺炎などの報告があるが因果関係は不明である。

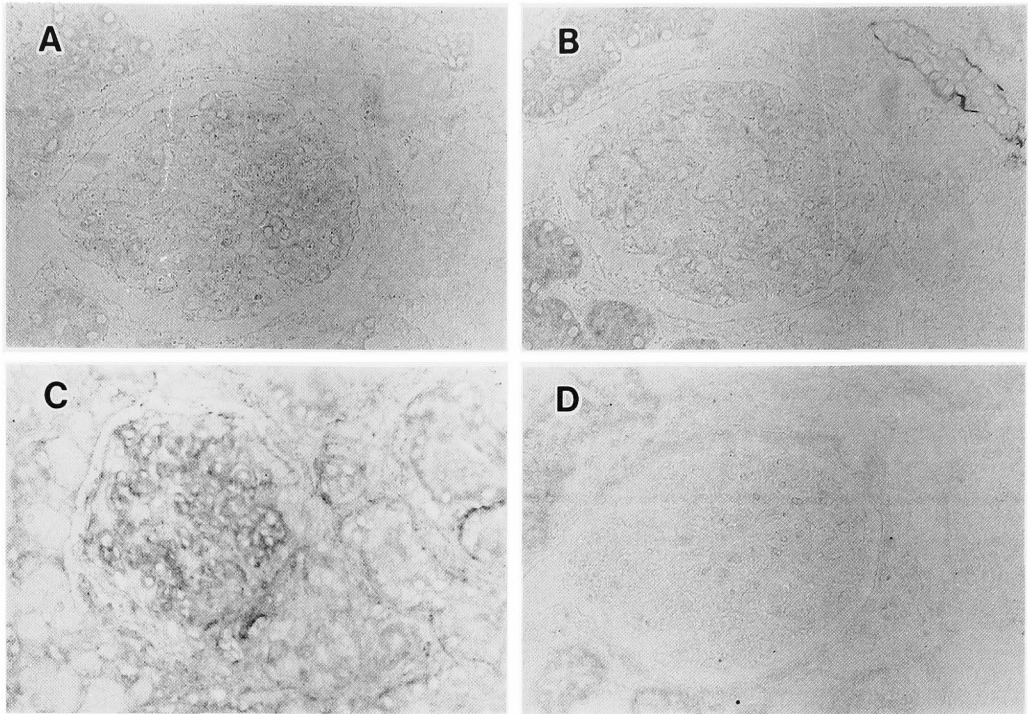


図4. 伴性優性遺伝型Alport症候群男性患者の腎臓糸球体のIV型コラーゲン α 鎖分布
A. α 3鎖, B. α 4鎖, C. α 5鎖, D. α 6鎖. α 3, α 4, α 5, α 6鎖の欠損を認める. ただし α 4鎖はごく一部のTBMに反応性が残る. 撮影倍率80倍.

3. 診断

診断基準を表に示すが、先に述べた臨床症状に加えて確定診断は腎生検による病理組織学的検索に基づく。

1) 病理診断

(1) 光顕所見

Alport症候群に特異的所見はなく、初期には糸球体は正常か微少変化である。軽度のメサンギウム細胞の増殖を伴い、上皮細胞の肥大、メサンギウム基質の増加を示すものがある。未熟な糸球体をみることもある。糸球体基底膜は鍍銀染色にて部分的に不規則な肥厚と層状化および網状化を認めることがある。進展した例では、巣状糸球体硬化や糸球体硬化がみられ、糸球体の周囲の線維化や半月体形成をみる。間質、尿細管の病変は初期には軽度であるが、赤血球円柱や尿細管上皮への

脂質の沈着を認めることがある。年齢とともに尿細管は萎縮し、間質の線維化、単核球細胞の浸潤を認めるようになる。しばしば間質にマクロファージ由来と考えられているfoam cellの集簇を認めるが、他の腎疾患でもみられることもあり特異的ではない。特異な血管病変はなく、高血圧を伴う例では小動脈や細動脈の硬化性病変が認められる。

(2) 蛍光所見

免疫グロブリンに対する抗体を用いた蛍光抗体法では特異的な所見はなく、一般的に全て陰性であるが、時にIgMとC3がメサンギウム領域や血管壁および糸球体係蹄壁に微細顆粒状に認められることがある。IV型コラーゲンの α 鎖に対するモノクローナル抗体を用いた染色では糸球体基底膜の α 3, α 4, α 5鎖の染色の異常、すなわち、欠損、モザイク状の染色、または染色性の低下が認められる。 α 5鎖に対するモノクローナル抗体による染色

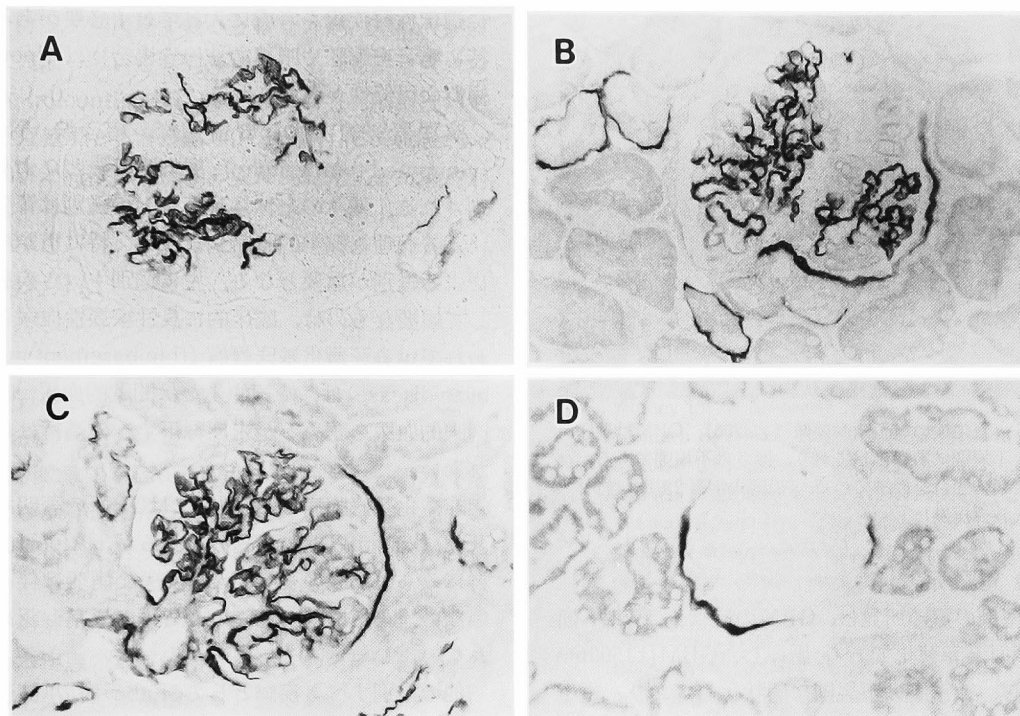


図5. 伴性優性遺伝型Alport症候群女性患者の腎臓糸球体のIV型コラーゲン α 鎖分布
A. α 3鎖, B. α 4鎖, C. α 5鎖, D. α 6鎖, α 3, α 4, α 5, α 6鎖の部分的な欠損が起こる. 撮影倍率80倍.

表. 診断基準

1. 尿異常: 糸球体性血尿, 加齢に伴い蛋白尿が増加する
2. 遺伝形式: X染色体連鎖性優性遺伝が8割以上を占めるが, 常染色体優性および劣性遺伝もある
3. 神経性難聴: 進行性の高音域(4000~8000Hz)感音性難聴
4. 眼異常: 円錐水晶体, 球状水晶体, 白内障, 色素性網膜症など
5. その他: 血小板減少, 巨大血小板減少症, 白血球封入体, 食道平滑筋腫など
6. 腎生検所見:
 - 糸球体病変: 光顕では正常糸球体から未熟糸球体, メサンギウム細胞および基質の増加, 巣状および分節性糸球体硬化を認め, 電顕では広範囲な糸球体基底膜の不規則な肥厚, 層状化, 分裂, 断裂, 菲薄化などを認める
 - 尿細管間質病変: 間質に多数の泡沫細胞の集簇
尿細管の萎縮および線維化を認める
 - IV型コラーゲン α 鎖の免疫組織学: X染色体優性遺伝型では,
IV型コラーゲン α 3, α 4, α 5, α 6鎖の異常を認める
7. 予後: 末期腎不全へ進展する. 男性の予後が女性より悪い

では, 伴性優性型の男性では α 5が欠損していることが多く, 女性ではGBM, TBMとBCBMがモザイク状に染色されることが多い。GBMの欠損部位は時にわずかである事もある。 α 5と α 6鎖は皮膚基底膜にも分布しており, 皮膚生検切片でも α 鎖

の有無を調べることができる。伴性優性型の典型的なAlport症候群の男性患者ではこれらの α 鎖が欠損し, 女性ではモザイク状に存在する。常染色体劣性型の場合は α 5, α 6鎖とも皮膚においては正常に分布するため, 皮膚生検では診断が出来ない。



図6. 腎生検の電子顕微鏡像(×4200). GBMは緻密層が不規則に層状化しており、厚さは不規則である。足突起の癒合を伴っている。(福岡大学第2病理, 竹林茂夫教授提供)

(3) 電顕所見

典型例の電顕所見は、GBMの層状化、分裂、断列、肥厚と菲薄化である。肥厚したGBMは1500nmに達し、緻密層は不規則に層状化しており、電子密度の明るい部分には直径60nmの高電子密度粒子が認められる。このGBMの変化は進行するにつれ広範囲に進展する。肥厚のないGBMにおいても同様の所見がみられたり、正常であったりする(図6)。菲薄化したGBMは100nm以下になり、緻密層は特に薄く、内皮細胞や上皮細胞による修復を伴いGBMの断裂をみることがある。

他に非特異的所見として上皮細胞の肥大や足突起の癒合がみられたり、内皮細胞腫大、メサンギウム細胞増殖、メサンギウム基質の増加、メサンギウム領域に電子密度が高い微小沈着物がみられることもある。

Bowmann嚢と尿管の基底膜にも同様の所見がみられる。部分的なGBMの肥厚や分裂は種々の糸球体疾患で見られるが、広範囲のGBMの変化はAlport症候群の診断の根拠になる。円錐水晶体や内耳の基底膜にも同様の所見がみられる。

4. 鑑別診断

血尿や蛋白尿などの尿異常を示す患者において、家族の中に血尿や腎不全の人がいる場合は常

に遺伝性腎疾患を考慮に入れておく必要がある。特に感音声難聴や眼異常を伴う場合は、Alport症候群の可能性が考えられる。

泌尿器科的疾患は腎盂造影、超音波、腎CT(computed tomography)、尿細胞診などにより鑑別される。種々の糸球体腎疾患との鑑別は腎生検による病理組織学的診断によるが、特に電顕所見による鑑別が重要となる。主に鑑別すべき疾患として重要なものは、臨床的に良性家族性血尿と云われている菲薄化基底膜病(thin basement membran disease)は、持続的または間歇的血尿、時に肉眼的血尿を認めるが末期腎不全への進行はみられない。

菲薄化基底膜病は、電顕的にはGBMの著明な菲薄化(200nm以下)が認められるが、Alport症候群にみられるようなGBMの多様な病変は伴っていない。またIV型コラーゲン α 鎖の異常も認められない。

他の鑑別すべき疾患として、Fabry病、爪膝蓋骨症候群(nail-patella syndrome)、鎌状赤血球症(sickle cell disease)、多発性嚢胞腎(polycystic kidney)、腎髄質嚢胞(medullary cystic disease)、ネフロン癆(nephronophthisis)などがある。

5. 予後

Alport症候群の予後は、緩徐な進行で30歳台までに末期腎不全に至る。女性は男性に比し予後は良いが、腎不全への進展はGBMの層状化と分裂に相関していると考えられており、女性でもGBMの病変が強い例では腎不全への進展が示唆される。

6. 治療

Alport候群に対する治療は今のところ確立されたものはなく、無治療にて経過を観察することが多いが、ネフローゼを呈したり腎不全を呈したら、他の原因疾患と同様に対症療法が必要である。蛋白尿に対して抗血小板薬の投与、腎不全に対して食事療法や経口吸着薬、高血圧に対して血圧のコントロールが要求される。Alport症候群に腎移

植を行っても再発することはないが、Alport症候群に欠損している基底膜成分である α 鎖に対する抗体 (alloantibody) が産生され、抗GBM抗体腎炎を惹起することがあり、その場合、Goodpasture症候群と同様な半月体形成腎炎を生ずる可能性がある。

おわりに

Alport症候群は、末期腎不全に至る代表的な遺伝性腎疾患であるが、免疫組織学によるGBMの分子構造の解析および分子生物学的手法による遺伝子解析によりGBMのIV型コラーゲン α 鎖の異常および α 鎖遺伝子の異常が明らかになってきている。現在、堅村らが中心になって全国の諸施設の協力により、日本アルポートネットワークとして種々の解析が続けられている。今後、腎疾患の中でも本疾患の本質的治療としての遺伝子治療への展開が大いに期待される分野である。

文 献

- 1) Hudson BG, et al: Goodpasture syndrome: Molecular architecture and function of basement membrane antigen. *Lab Invest* 61: 256, 1989.
- 2) Sado Y, et al: Establishment by rat lymphnode method of epitope-defined monoclonal antibodies recognizing the six different α chains of human type IV collagen. *Histochem Cell Biol* 104: 267, 1995.
- 3) Naito I, et al: Relationship between COL4A5 gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome. *Kidney Int* 50 (in press) 1996.
- 4) Nomura S, et al: A splicing mutation in the alpha 5 (IV) collagen gene of a family with Alports syndrome. *Kidney Int* 43: 1116, 1993.
- 5) Kawai S, et al: The COL4A5 gene in Japanese Alport syndrome patients: Spectrum of mutation of all exons. *Kidney Int* 49: 814, 1996.
- 6) Mochizuki T, et al: Identification of mutations in the α 3 (IV) and α 4 (IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nature Genet* 8: 77, 1994.