ALPORT'S SYNDROME OF FAMILIAL KIDNEY DISEASE WITH DEAFNESS

By

YASUNOBU SUZUKI M.D. JIN KANZAKI M.D.

From the Department of Oto-Rhino-Laryngology, School of Medicine, Keio University.

A Japanese family of an apparent familial kidney disease with hearing loss are presented.

Reports of this syndrome have appeared under different descriptive titles in foreign countries, such as U.S.A., Canada, England, France, Germany, Italy and Israel, but no systemic report has yet been made in Japan. In 1962, the first case report of this syndrome of a family was made by Dr. Sato et al. of Tokyo University, but the details of their studies are not available to us for critical review.

This is the second case in Japan that was seen in the Department of Medicine, Keio University Hospital, Tokyo.

A man, aged 25, was first noted to have hematuria at the age of 3 years. Deafness was noted at the age of 14. Albuminuria was pointed out at the age of 18 by a doctor and it persisted until he was admitted to a university hospital one and half a month for the investigation and treatment. During the admission, complication of pyelitis and cystitis was seen. A short while after discharge he had a relapse and was admitted to the Depart-

ment of Medicine, Keio University Hospital and was referred to E.N.T. for deafness. He had hematuria and albuminuria at the time of admission. Renal function was impaired and renal biopsy demonstrated foam cells.

Audiometry showed bilaterally a nerve type deafness.

Self-recording threshold audiometry showed the same results. X-ray studies of both ears were normal. TTS was negative. Recruitment appeared to be positive from the tracings in self-recording threshold audiometry. Speech intelligibility was shown as Fig. 5. Vestibular function tests including the examination of positional and positioning nystagmus, writing test and caloric tests were all normal.

The pattern of inheritance of the renal disease (Fig. 1) appears to be due to a dominant gene, but whether it is by a partially sex-linked one or not is yet to be determined. As to the mode of deafness, it seems to be by a recessive gene, but the relation to sex-linkage and renal disease is also not determined.

難聴を伴う家族性腎炎 (Alport 症候群)

慶応義塾大学医学部耳鼻咽喉科学教室 (主任: 鈴木安恒教授)

鈴木 安 恒・神 崎 仁
すず き やす のぶ かん ざき じん

I. はじめに

Alport 症候群とは 1927 年に家族性腎炎及びこの家系にみられる難聴を詳細に記載した Alport の名をとつたもので、本報告は昭和 38 年 9 月の第 6 回日本腎臓病学会にて浅野¹⁰⁾(慶大)等の報告した本邦第 2 例の症例を主として、耳鼻科的立場から、遺伝学的考察をも合せて

述べたものである。本邦における第 1 例は佐藤¹¹⁾(東大)等によつてなされ、彼等は同学会にて、この症候群を含めて小児 Bright 氏病の家族性発生についてのべた。

本症候群の診断に必要な Criteria として Sturtz, Burke¹²⁾(1956) は次の 3 つを挙げている。すなわち

1) 進行性腎疾患の家族性出現, 2) 血尿—間歇的血尿も

含めて一の証明あるいは既往、3)罹患している男性の大部分及び女性の若干にみられる神経性難聴。

II. 症 例

Y.Y. 男性、25 才。患者は 3 才の時腎炎に罹患、11 才の時中耳炎に罹患、14 才頃から難聴に気付く。18 才の時、心悸亢進を認め近医にて尿検査の結果蛋白を認められている。昭和 32 年 5 月から約 1 カ月半、慢性腎炎の

診断で入院加療、この入院中腎盂炎、膀胱炎を併発、血圧は最高 170 位あった。昭和 38 年 2 月、再び心悸亢進、全身倦怠感あり某病院にてやはり慢性腎炎と診断され、この際腎生検にて泡沫細胞がみられた。昭和 38 年 6 月 3 日、慶応義塾大学病院内科に入院、難聴があるため耳鼻科を受診した。内科入院中の検査成績は Table (1) の如くである。

Table 1. 検査成績

尿：

蛋白 (卅)

沈渣：赤血球 10~20/1 視野

白血球 2/1 視野

扁平上皮 2~3/ 全視野

円柱 (十)

細菌 (一)

染色 グラム陽性球菌

培養、白色ブドウ球菌

アルカプトン (一)

チスチン (一)

ビルビン酸 (一)

血液化学

NPN 29.0mg/dl

クレアチニン 1.6 ㄱ

Na 140mEq/L

Cl 107 ㄱ

K 4.14 ㄱ

Ca 4.71 ㄱ

血液ワ氏反応

ASLO 陰性

CRP 50単位

LFT 陰性

血液：

赤血球 429×10^4

白血球 6500

好中球 81%

II 42

III 30

IV 7

桿核球 2

好酸球 1

単球 2

リンパ球 大 1

小 15

腎機能

G.F.R 62cc/min

P.S.P 15' 19%

30' 32%

I.P. 両腎機能不全

腎生検：泡沫細胞 (十)

神経学的検査：正常

眼科 ㄱ：乱、近視以外正常

Fig. 1. Family tree of family Y.

写真 1

家族歴は Fig. (1) に示す如くで、患者（GⅣ, 7）の両親はいと同志（GⅢ, 1, 3）で、患者の兄弟中 3 人（GⅣ, 1, 2, 3）は幼児期に消化不良にて死亡、又兄（GⅣ, 4）は 32 才で尿毒症にて死亡しているが、生存時難聴があつたという。なお病理解剖の結果腎組織像に泡沫細胞を認められている。

長姉（GⅣ, 5）は妊娠後尿蛋白（+）で、4 人の彼女の子供の尿検査には異常を認めなかつた。この長姉及び母親の聴力検査の結果は正常であつた。

耳鼻科の所見：鼓膜は左右共正常、耳管通気度は良好、鼻咽頭正常、耳のレ線写真（写真 1）にても蜂巣の發育は良好。

オーディオグラム（Fig. 2）では気導にて 125～500c/s は左右共 20～30db, 1000～8000c/s は 40～60db の損

Fig. 2

Fig. 3

Fig. 4

Fig. 5

失を示し、骨導も気導と同様に悪く感音性難聴を示す。自記オージオメトリーにても同様の結果を示した (Fig. 3)。又 T.T.S. 検査 (Fig. 4) では閾値変化を認めず、自記振幅は縮小型を示す。

語音明瞭度検査は Fig. 5 の如くで比較的良好である。

前庭機能検査では自発眼振、頭位眼振、頭位変換眼振共に正常。ロンベルグ現象陰性、歩行試験、書字試験共に正常。神経学的検査も正常。冷温交互試験 (30°C, 44°C, 各 20cc を 10 秒間にて注水) も正常、眼科的には乱視、近視以外眼底所見に異常を認めない。

III. 考按並に総括

家族性に出現する腎疾患の報告を最初にしたのは Dickinson³⁾ (1875) である。彼は 3 代に亘って調べ 17 人の中 11 人にアルブミン尿を認めている。その後も Kidd (1882), Pel (1899), Aitken (1909) 等による報告があつたが Guthrie (1902) によつて一家系が報告されて以来、同じ家系から更に症例が Kendall, Hertz

(1912), Hurst (1923) により加えられ、この家系の最終的報告は Alport¹⁾ (1927) によつてなされた (Fig. 6)。

これ等腎疾患の患者に難聴が伴うことのあるのに気付いたのは French (1916)¹⁾ で、彼は 2 例の患者を調べ、これが神経性難聴であることを示した。この神経性難聴は明らかに、この腎炎に罹患している家族がかかり易いもので、これは腎炎、あるいは血尿のある人だけでなく、この家系のこれらの全くない健全な人にもみられる。この症候群の原因は未だ不明であり、その遺伝形式も明らかでないので報告者により色々に呼ばれている。しかし Alport がこの症候群の詳細を最初に記載したので、最近では Alport 症候群として報告されているものが多い。

Fig. 6 Family tree of family reported by Alport (1927). Numerals refer to age in years.

文献による腎疾患の同義語としては英語では hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis, hereditary interstitial pyelonephritis, hereditary chronic nephritis, hereditary nephritis, congenital hereditary haematuria, idiopathic or congenital hereditary family haematuria 等がある。

Alport は Guthrie によつて初め記載された家系を調べて、これに感音性難聴がかなりの頻度にあることを示した (Fig. 6)。即ち、彼は 4 代に亘って 29 人を調べ 14 人 (男 7 人、女 7 人) に腎炎を証明し 11 人 (男 4 人、女 7 人) に感音性難聴を認めた。その後 1951 年 Perkoff の報告まで 25 年余り、報告がみられなかつたが、過去

10年間に19家系以上250人以上の罹患者が報告されている。これらはアメリカ (Reyersbach 及び Butler¹⁰⁾, 1954, Sturtz 及び Burke¹³⁾, 1956, Russel 及び Smith, 1959, Chappell 及び Kelsey, 1960), カナダ (Goldbloom⁶⁾ 他, 1957), フランス (Hamburger 等, 1956, Bouchet 及び Paquelin²⁾, 1956, Morin 他, 1958, Lemoyne 及び Fleury⁷⁾, 1962), ドイツ (Nieth⁸⁾, 1959, Fuhrman, 1959, 1963⁴⁾), イタリア (Poli, 1953), イスラエル (Sohar¹²⁾, 1956), イギリス (Williamson¹⁴⁾, 1961), 日本 (佐藤・沢田¹⁷⁾, 1962) 等である。

本邦の第1例は佐藤・沢田 (1962) によつて“進行性難聴を伴える家族性遺伝性慢性糸球体腎炎の1症例”として16才の女子を発端者とする1家系について報告された。佐藤等は4代に亘り26人中腎疾患2人、難聴者

3人、腎疾患と難聴を有するもの3人を見出し腎疾患優性を示すとした。

従来迄の主な報告は Table 2 の如くである。

1) 腎障害: 血尿、蛋白尿が大低幼小児期から、時は新生時期からみられる。しかし初期には腎機能及び生検の結果は正常の事が多い。血尿は間歇的のこともり、若干例では細菌尿を示すものもあり、男性でこの状をもつものは無症状の血尿、蛋白尿から次第に慢性炎に進み、通常進行性で30才以前に死亡することがい。一方女性の場合には経過は一般に緩慢で、腎疾患徐々に進む。しかし妊娠や溶連菌感染により増悪する向がある。

病理学的には慢性糸球体腎炎、間質性腎炎、中には性腎盂腎炎に一致した変化を示すものもある。間質にリンパ球が著明に浸潤し又若干例では多数のリポイド充満した泡沫細胞 (foam cell) がみられた (Goldbloom⁶⁾ 等, 1957, Perkoff⁹⁾ 等, 1958, Castleman 1957

しかし Whalen¹⁴⁾ 等は泡沫細胞は家族性ネフロパに限らないが、この存在が認められた時は腎疾患にいての家族歴を精査すべきであるとし、又家族性ネフパチーの病理所見は根本的には慢性腎炎のそれに極め類似するが、度々腎盂腎炎の像を伴っていると述べてる。これらの病理所見は年令と経過の重症度によつてるが、年令と共に増加している。また、かなりみられ腎盂腎炎は恐らく二次的なものと考えられているが、の基礎をなすのは慢性糸球体腎炎である。

Robin (1957) 等は部分的伴性優性遺伝としての糸体腎炎と単純な優性遺伝としての腎盂腎炎との二つのに分け、Loken (1961) 等は後者に属する家系を報告している。

臨床検査では γ -globulin の減少と α_2 -macroglobulin 及び β -lipoprotein の増加、又2, 3の患者に腎性糖がみられている。

Scriver¹¹⁾ 等は遺伝性腎疾患及び難聴の他に腎發育全, photogenic Epilepsy, アミノ酸代謝障害を観察している。Scriver, Fuhrman⁴⁾ により血清尿のクロマグラフィーでアミノ酸 (プロリン・ハイドロキシプロン・グリシン) の代謝異常が認められている。

我々の症例も以前に腎盂炎を併発しており腎炎との併が考えられる。患者の長兄の病理解剖の腎組織像及患者の腎生検にて得られた組織像に泡沫細胞が認められたことは興味がある。本邦第1例の発端者となつた才の女子では腎機能、尿沈渣とも9才の時は正常であ

Table 2. 難聴を伴う家族性腎炎症例の報告

報 告 者	報 告 年	罹 世 代 患 者 数	罹 世 代 患 者 数	難 聴 者 数	腎疾患の 種 類	遺伝 形式
1. Alport	1927	3	14	11		D
2. Perkoff 他	1951	4	50	15	PN	D PSL
3. Sohar	1954	2	8	7		D
4. Reyesbach Butler	1954	3 1	22 2	14 2	GN	D
5. Sturtz Burke	1956	4	12	9		D?
6. Goldbloom	1956	2	4	2	PN	D?
7. Bouchet Paquelin	1956	3	11	3	NP	
8. Perkoff (1956の再調査)	1958	4	79	15		
9. Nieth	1959	2	6	4	GN	
10. Klotz	1959	3	8	3	GN	
11. Whalen	1961	4	19	8	GN	
12. Williamson	1961	3 2 2	6 4 4	3 2 1		
13. 佐藤, 沢田	1962	4	8	5	GN	D
14. Fuhrman	1963	3	8	5	NP	
15. 著 者 等	1963	4	10	2	GN + PN	D

略号:

GN: Glomerulonephritis. PN: Pyelonephritis

NP: Nephropathy. D: Dominant.

PSL: Partially Sex-Linked

たが、16才の時に行われた腎生検では糸球体の硝子化、尿管委縮、間質の細胞浸潤が認められている。この患者の長兄は20才で尿毒症のため死亡しているが腎臓はやはり同様の組織所見を呈した。なお2例共泡沫細胞はみとめられていない。

我々の症例についてはプロリン・グリシン等のアミノ酸代謝の異常について検策されなかつたが尿中にアルカプトン、チスチン、ピルビン酸は認めなかつた。なおこの患者の長姉に妊娠後蛋白尿を認めているが、4人の子供には尿所見の異常はみられなかつた。

2) 聴力障害及び眼症状: これらの症候群の認められる家族にはかなり難聴がみられ、それは両側性で感音性難聴である。これは大部分男性に、腎疾患を伴い、あるいは伴わずに現われ、大抵10才位で明らかになる。又見掛け上正常の聴力のものでもオーディオメーターによる聴力検査で証明し得る難聴者もいる。内耳の組織学的所見については満足すべき報告は得られていない。Table 3はPerkoff (1958) 等による腎疾患と難聴の関係を示したもので86人についてオーディオメーター検査が行われ(20人の男性、1人の女性が高音域に難聴を示した)、腎臓、聴力共に障害されているのは男22人、女1人、明確な腎障害にも拘らず難聴を示さなかつたのは男2人、女22人、聴力損失のみで腎障害のないのは男6人で女にはみられなかつた。

Sohar¹²⁾ はユダヤ人の4人兄弟の聴力を調べ4人ともレクリートメント陽性であつたと報告している。又

Caloric test, 耳のレ線写真は共に異常を認めていない。4人中1人には慢性腎炎、難聴の他に眼症状としてCataractとSpherophakiaが、別の1人にはSpherophakiaのみ、他の1人にはCataractがみられている。又2,3の家系では眼球欠損がみられたと報告されている。

Klotz⁶⁾ (1959) は15才の男子で耳鳴で始まり神経性難聴を示しオーディオグラムで2年後に進行性を認めた1例を報告している。

Lemoyne⁷⁾ は8才の男子の腎不全を伴う感音性難聴の症例を報告し、難聴は両耳に対称性に出現し、聴力損失はC⁵-cipの型で、レクリートメント現象は認めないとのべている。

Bouchét²⁾ 等も同様の家系を報告している。又Goldbloom⁵⁾ の1例では背腹蝸牛神経核及神経索は正常であつた。非家族性腎疾患に伴う神経性難聴の1例に迷路出血がみられた例がある⁶⁾。我々の症例のオーディオグラムはSoharのそれに類似した神経性難聴の像を示し、しかもT.T.S.は認められず、自記オーディオメーターによる連続及び固定周波数(4000c/s)にて記録された振副は縮小型を示す。この縮小型がレクリートメントを示すかどうかについては異論がある。又患者自身の訴えからも、語音明瞭度曲線からも患者は日常会話にそれ程不自由していないが、多少聞きづらいと感じることがあり、このため補聴器を装用させた所長結果を得ている。前庭機能検査はSoharの報告ではCaloric testのみであつたが、我々は他に頭位眼振、頭位変換眼振、書字試験歩行試験等を行い、すべてに異常を認めなかつた。

3) 遺伝: Perkoff⁹⁾ 等によると腎疾患は部分的伴性優性遺伝(partially sex-linked dominant)で他の多くの著者もこの意見に賛同しているようである。勿論X-Y染色体間の交叉も考えられる。Grahamはむしろsex-influenced dominant traitであるとしている¹⁴⁾。

又Goldbloom⁵⁾ はこの症候群について次の2つの可能性を考慮している。即ち1) 胎生発育期の特定の段階における遺伝子の影響による。2) 遺伝子における酵素の欠如が種々の臓器組織に障害を及ぼす物質を産生させる、の2つである。そして前述した如くScriber等により本患者のアミノ酸代謝異常が明らかにされた。即ちグリシン、ハイドロキシプロリンの腎細尿管での再吸収の障害、血清中のL-プロリン濃度の上昇と細尿管での再吸収がアミノ酸尿をきたすというのである。又この遺伝は他の家族性障害とは別個に劣性を示すとした。腎炎

Table 3. Relationship of Nerve Deafness to Renal Abnormalities

Category	Male	Female
Kidney abnormal		
Hearing abnormal	13	1
Kidney normal		
Hearing normal	22	44
Kidney abnormal		
Hearing normal	2	21
Kidney normal		
Hearing abnormal	6	0
Kidney abnormal		
Hearing doubtful	1	2
Kidney doubtful		
Hearing normal	1	4
Kidney doubtful		
Hearing abnormal	0	0
Kidney doubtful		
Hearing doubtful	1	0

の遺伝について Fuhrman⁴⁾ は部分性伴性優性遺伝よりも、むしろ減数分裂の際の異常分離及び X 染色体と変異を生ずる Autosom の優先的關係によるとしている。

難聴の遺伝形式については意見が一致していない Goldbloom⁵⁾ は難聴は伴性劣性遺伝だとしているが、腎疾患を生じた同じ遺伝子によるか X 染色体の別の遺伝子によるか決め難いとし Hamberger 等も同様の見解を示している。しかし Perkoff は未知の形式ではあるが腎疾患に伴っているのではないかと述べている。我々の調べた家系からも本疾患の遺伝形式について決定的なことは言い難い。

しかし腎炎は優性であり難聴は劣性であると思われる。ただ、それらが部分的伴性遺伝であるかどうか、あるいは腎炎と難聴の遺伝子の関係については、はつきりしない。

4) 子後：男性がこの疾患に罹ると重症で若年者では度々死に到るまで進行性のことが多い。女性の場合是一般に経過は緩慢であり腎疾患は徐々に進み、溶連菌感染、妊娠等により増悪する傾向がある。女性是一般に罹患しても寿命を全うする。男性は罹患すると 20～30 才前に死亡するものが多い。

我々の調べた家系では男性で 32 才で死亡しているものが 1 人いるが、この家系の発端者になった患者は 25 才で生存している。なお GⅠ, GⅡ の世代の男性に腎疾患にて死亡したものをみるが皆高令まで達している。

IV. む す び

本邦第 2 例目の難聴を伴う家族性腎炎 (Alport 症候群) について、特に難聴に注目し耳鼻科学的に、又家系図の分析から遺伝学的に考察し文献の考察も加えた。家系 5 代 37 人中腎疾患 10 人、難聴と腎疾患を有する者 2 名を見た。発端者となった患者の難聴は 14 才頃より発現し、両側性、対称性の感音性難聴を示した。自記オーディオグラムの振幅の縮小型を直ちにレクリートメントに結びつけることはできないが TTS (—), 語音明瞭度の比較的良好なこと等から内耳性難聴と考えられる。前庭機能には異常を認めなかった。患者の腎生検の組織像及び患者の長兄の病理解剖時の腎組織像に泡沫細胞を認めた。遺伝形式については決定的なことは言い難いが腎疾患は優性、難聴は劣性遺伝と考えられる。

主要文献

- 1) Alport, A.C.: Hereditary familial congenital haemorrhagic nephritis, Brit. med. J., 1: 504, 1927
- 2) Bouchét, M. et Paquelin: 7) より引用。 3)

Dickinson, W.H.: Diseases of Kidney, Vol. 1: 379, 1875. 4) Fuhrman, V.W.: Das Symptome der erblichen Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit (Alport Syndrom) Dtsch. med. Wshr., 88: 525, 1963. 5) Goldbloom, R.B., Fraser, F.C., Waugh, D., Aronovitch, M., Wiglesworth, F.W.: Hereditary Renal Disease associated with Nerve Deafness and Ocular Lesions. Pediatrics, 20: 241, 1957. 6) Klotz, R.E.: Congenital Hereditary Kidney Disease and Hearing Loss. A Case History. Arch. Otolaryng., 69: 560, 1959. 7) Lemoyne, J., Fleury, P.: Un nouveau cas de surdit familiale avec nphropathie. Annales d'O-R-L., 79: 599, 1962. 8) Nieth, H.: Beitrag zum Syndrom der hereditren Hmaturie, Nephropathie und Schwerhrigkeit. Verh. dtsch. Ges. inn. Med., 65: 664, 1959. 9) Perkoff, G.T., Nugent, C.A., Dolwitz, D.A., Stephens, F.E., Cranes, W.H., Tyler, F.H.: A Follow-Up Study of Hereditary Chronic Nephritis. A.M.A. Arch. intern. Med., 102: 733, 1958. 10) Reyersbach, G., Butler, A.M.: Congenital Hereditary Hematuria. New Engl. J. Med., 251: 377, 1954. 11) Scriber, C.R., Schafer, I.A., Efron, M.L.: New Renal Tubular Amino-Acid Metabolism. Nature, 192: 672, 1961. 12) Sohar, E.: Renal Disease, Inner Ear Deafness, and Ocular Changes. A.M.A. Arch. intern. Med., 254: 1123, 1956. 13) Sturtz, G.S., Burke, E.C.: Hereditary Hematuria, Nephropathy and Deafness. New Engl. J. Med. 254: 1123, 1956. 14) Whalen, R.E., Huang, S., Perschel, E., McIntosh, H.D.: Hereditary Nephropathy, Deafness and Renal Foam Cells. Amer. J. Med., 31: 171, 1961. 15) Williamson, D.A.J.: Alport's Syndrome of Hereditary Nephritis with Deafness. Lancet, 2: 1321, 1961. 16) 浅野, 他: 第 6 回日本腎臓病学会, 1963. 17) 佐藤, 沢田: 進行性難聴を伴える家族性遺伝性慢性糸球体腎炎の一症例, 小児科診療, 25: 124, 1962.

稿を終るに当り御援助、御校閲下さった慶大医学部内科浅野誠一教授、御助言頂いた古賀慶次郎博士、早崎弘晃博士に深謝致します

本論文の要旨は関東地方会第 45 回大会にて発表した。

(原稿到着＝昭和 39. 2. 11 日)