急性腎炎症候群で発症した Alport 症候群の 1 女児例

大塚 岳人^{*1}・今村 勝^{*1}・田中 泰樹^{*1}・藤中 秀彦^{*1}
早川 広史^{*1}・富沢 修一^{*1}・大久保総一郎^{*2}

要 旨

急性腎炎症候群で発症した Alport 症候群の女児例を経験した。症例は 4 歳女児。浮腫、肉眼的血尿で発症し、7 病日に当科に転院した。安静・食事療法、ヘパリン療法によりネフローゼ症候群および肉眼的血尿は徐々に改善したが顕微鏡的血尿は持続した。腎組織は非 IgA 型でメサンギウム増殖はごく軽度であった。電顕上、基底膜の部分的菲薄化と層状変化を認めた。IV 型コラーゲン染色を施行し、 $\alpha 5$ 鎖欠損から Alport 症候群と診断し得た。基底膜の菲薄化、断裂のため肉眼的血尿を来したと考えられたが、ネフローゼ症候群を呈するほどの高度蛋白尿については明確な理由を付すことは困難であった。急性腎炎症候群には本症例のように発症する Alport 症候群も存在するため、診断の際に注意が必要と考えられた。

序 言

1927 年 Alport により報告された Alport 症候群は IV

型コラーゲン α 鎖遺伝子の変異による進行性の遺伝性腎疾患である。典型例では乳幼児期に感冒罹患時の肉眼的血尿で発症し、蛋白尿は軽度であることが多い。また家族歴を有することから確定診断に至る例もある。

今回、我々は Alport 症候群としてはまれな急性腎炎症候群で発症した症例を経験したので報告する。

症 例

症例：4 歳女児。

主訴：血尿、浮腫。

家族歴：入院中に家族の検尿を施行し、母と母方祖父に血尿を認めた。父は離婚別居のため検尿施行せず。8 歳の兄は血尿なし。

既往歴：特記すべきことなし。検診で尿異常を指摘されたことはない。

現病歴：平成 15 年 3 月上旬（4 歳 0 カ月）に感冒様症状を認めた。3 月 23 日から眼瞼浮腫、25 日から肉眼的血尿が出現した。3 月 26 日に他院でネフローゼ症候群と診断され、同日より入院安静、食事療法を開始した。3 月 29 日、当地への転居に伴い当科に紹介された。

入院時現症：身長 102.2 cm、体重 16.6 kg（平常時は 15 kg）、体温 37.2°C、脈拍 96/分、血圧 126/43 mmHg、胸部および腹部に異常所見なし、軽度の眼瞼浮腫を認める。

入院時検査所見（表 1）：血液検査では低蛋白血症、低アルブミン血症、高コレステロール血症、クレアチニンの上昇を認めた。補体は正常範囲であった。尿検査では

^{*1}国立病院機構新潟病院 小児科

（〒945-8585 新潟県柏崎市赤坂町 3-52）

^{*2}新潟大学大学院 医歯学総合研究科内部環境医学講座
小児科学分野

A case of Alport syndrome as an acute onset of acute nephritic syndrome.

Taketo Otsuka^{*1}, Masaru Imamura^{*1}, Yasuki Tanaka^{*1},
Hidehiko Fujinaka^{*1}, Hiroshi Hayakawa^{*1},
Shuichi Tomizawa^{*1}, Soichiro Okubo^{*2}

^{*1}Department of Pediatrics, Niigata National Hospital

^{*2}Division of Pediatrics, Department of Homeostatic Regulation and Development, Course for Biological Functions and Medical Control, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences

Key words：Alport 症候群

急性腎炎症候群

IV 型コラーゲン

$\alpha 5$ 鎖

非 IgA 型メサンギウム増殖性腎炎

表1 入院時検査所見

血液検査				尿検査			
WBC	13200 / μ l	IgG	983 mg/dl	比重	1.013	NAG	16.9U/l
RBC	393 $\times$ 10 / μ l	IgA	106 mg/dl	蛋白定量	286 mg/dl	β 2MG	285 μ g/l
Hb	9.6 g/dl	IgM	129 mg/dl			Cre	34 mg/dl
Ht	28.9 %	IgE	53 IU/ml	沈渣:赤血球	多数	Na	149 mEq/l
Plt	28.1 $\times$ 10 / μ l			白血球	30~49	K	21 mEq/l
		C3	121 mg/dl	扁平上皮	1~4	Cl	139 mEq/l
TP	5.5 g/dl	C4	29.6 mg/dl	顆粒円柱	2~9		
Alb	2.8 g/dl	CH50	55.6 U/ml	上皮円柱	2~9		
GOT	28 IU/l			口ウ様円柱	1 /WF		
GPT	8 IU/l	CRP	0.1 mg/dl				
ALP	494 IU/l						
LDH	289 IU/l						
TC	307 mg/dl						
BUN	13.4 mg/dl						
Cre	0.46 mg/dl						
UA	6.5 mg/dl						
Na	143 mEq/l						
K	4.1 mEq/l						
Cl	112 mEq/l

図1 入院後経過

血尿, 蛋白尿, 各種円柱を認めた。

臨床経過 (図1): 安静, 食事療法に加えてヘパリン療法を開始した。徐々に尿蛋白は減少し4月8日に陰性化した。また同時期に肉眼的血尿も消失した。IgA腎症を疑い4月10日に腎生検を施行した。光学顕微鏡写真(図2)でメサングウム細胞および基質の増殖を認めたため, メサングウム増殖性腎炎と診断して4月18日よりジピリダモールの内服を開始した。また4月25日よりPSL 15mg (=1mg/kg/day)の内服を開始したがその後も顕微鏡的血尿は持続した。5月20日より下痢を認め, 迅速検査でロタウイルス性胃腸炎と診断した。5月22日に2回の全身強直性けいれんを認めた。頭部CT, 髄液検査,

脳波に異常なく熱性けいれんと診断した。血液検査でCRP 33.7 mg/dl, BUN 25.3 mg/dl, Cre 0.94 mg/dlまで上昇したが, 尿検査の悪化は軽度であった。輸液, FOM静注, 脳浮腫改善薬静注を行い軽快した。電子顕微鏡写真(図3), コラーゲン染色(図4)からAlport症候群と診断を確定したため5月23日よりPSL内服を漸減した。7月4日にヘパリン療法を中止しワーファリン内服に変更し, 7月25日に退院した。入院中の検査で聴力および眼科的異常を認めなかった。その後PSLを中止, アンギオテンシンII受容体拮抗薬を開始し治療中である。現在は血尿, 蛋白尿ともに認めていない。

図2 光顕像 (PAS 染色)

メサンギウム細胞増殖と基質増加を認める。間質性変化なし。

図3 電顕像

メサンギウム細胞と基質は中等度に増殖・増加し、内皮細胞の腫大と上皮細胞足突起の癒合を認める。基底膜は一部菲薄化・層状変化があり、浮腫状に肥厚している。depositは認めない。

図4 IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色

非連続性、モザイク状に染色されている (矢印)。

考 察

Alport 症候群は病初期には持続性の顕微鏡的血尿を呈し、感冒罹患時に肉眼的血尿を伴うことで初めて気づかれることが多い。その時点での蛋白尿は軽度であるが、徐々に蛋白尿が増加し思春期にはネフローゼ症候群を呈することもまれではない^{1)~4)}。

一方で発症初期に肉眼的血尿に加え高度蛋白尿を来す、いわゆる急性腎炎症候群として発症する Alport 症候群はまれと考えられる。我々が文献検索した限りでは、

男児例においても同様に発症した症例はなかった。

発症機序について、 α 鎖の異常に起因する基底膜の脆弱性が感冒を機に悪化し肉眼的血尿を来したと考えられたが、ネフローゼ症候群を呈するほどの高度蛋白尿については明確な理由を付すことは困難であった。発症時に低蛋白血症を認めていたため、初診前から蛋白尿が持続していたと考えられた。また典型的な Alport 症候群では病初期の蛋白尿は軽度であることが多く、電顕で認められる Alport 症候群に特異的な基底膜病変は蛋白尿の軽重を規定していない⁵⁾とされている。つまり本症例のネフローゼ症候群は Alport 症候群の蛋白尿出現とは異なる機序で惹起された可能性がある。

本症例では腎不全や肉眼的血尿の家族歴を認めず、急性腎炎症候群として発症したため当初はメサンギウム増殖性腎炎を疑った。腎生検により非 IgA 型のメサンギウム増殖性腎炎と診断し治療を開始したが、特徴的な電顕

所見から Alport 症候群を疑いコラーゲン染色を施行した。他の症例においても確定診断までに時間を要し、急性期の保存治療のみで改善した場合などを含めると多数の症例で Alport 症候群が見逃されている可能性がある。

いわゆる急性腎炎症候群は溶連菌感染後急性糸球体腎炎や IgA 腎症をはじめとする慢性腎炎の急性発症、増悪がその大部分を占める。急性腎炎症候群を来す多種多様な疾患群の中に、まれではあるが本症例のように Alport 症候群も認めるため診断の際には注意が必要と考えられた。特に家族歴の明らかでない症例については早期の診断は困難で、コラーゲン染色（皮膚および腎）を含めた綿密な検査が必要である。

結 び

急性腎炎症候群で発症した Alport 症候群の女児例を経験した。基底膜の菲薄化、断裂のため肉眼的血尿を来したと考えられた。電顕所見から Alport 症候群が疑われコラーゲン染色により診断を確定し得た。急性腎炎症候群には本症例のように発症する Alport 症候群も存在

するため、診断の際に注意が必要と考えられた。

謝辞

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座小児科学分野教授内山聖先生に深謝致します。

文 献

- 1) 吉川 徳茂：Alport 症候群。日本小児科学会雑誌 106：1355-1361, 2002.
- 2) Jacob Churg, L. H. Sobin：Alport's Syndrome. RENAL DISEASE Classification and Atlas of Glomerular Diseases. IGAKU-SHOIN, Tokyo/New York, p.280-281, 1982.
- 3) Kashtan CE, Michael AF, Sibley RK, Vernier RL：Hereditary Nephritis：Alport Syndrome and Thin Glomerular Basement Membrane Disease, edited by Tisher CC, Brenner BM. Renal Pathology, 2nd edition. J. B. Lippincott Company, Philadelphia, p.1239-1261, 1994.
- 4) Kissane JM, Bernstein J：Hereditary Nephritis, edited by Edelmann CM, Jr. Pediatric Kidney Disease, 2nd edition. Little, Brown and Company, Boston/Toronto/London, p.1159-1170, 1992.
- 5) 高橋昌里：Alport 症候群。小児内科 34(増刊号)：775-779, 2002.

A case of Alport syndrome as an acute onset of acute nephritic syndrome.

*¹Department of Pediatrics, Niigata National Hospital

*²Division of Pediatrics, Department of Homeostatic Regulation and Development, Course for Biological Functions and Medical Control, Niigata Graduate School of Medical and Dental Sciences

Taketo Otsuka*¹, Masaru Imamura*¹, Yasuki Tanaka*¹, Hidehiko Fujinaka*¹
Hiroshi Hayakawa*¹, Shuichi Tomizawa*¹, Soichiro Okubo*²

We report a 4-years-old girl with Alport syndrome as an acute onset of acute nephritic syndrome. She was referred to our hospital for further examination of edema, severe proteinuria and macrohematuria, 7 days after onset. These symptoms except for microhematuria were improved gradually by bed rest, restriction of salt and water intake, anticoagulant therapy. On renal biopsy, there was no deposit of IgA on immunofluorescence microscopic examination. Light microscopy with periodic acid-Schiff (PAS) stain showed mild mesangial proliferation. On electron microscopic examination, glomerular basement membrane appeared segmental thickness and thinness. Glomerular basement membrane revealed no staining for $\alpha 5$ chain of collagen IV. She was diagnosed as Alport syndrome.

Acute nephritic syndrome is characterized clinically by sudden-onset proteinuria and/or hematuria. Most cases of acute nephritic syndrome are caused by poststreptococcal acute glomerulonephritis and acute onset/exacerbation of chronic glomerulonephritis. Based on our experience, it is important that Alport syndrome can be one cause of acute nephritic syndrome.

Key words : Alport syndrome, acute nephritic syndrome, collagen IV, $\alpha 5$ chain, non-IgA type mesangial proliferative glomerulonephritis