

進行性遺伝性腎炎の臨床病理学的検討

—アンケート調査を中心に—

小児慢性腎炎の治療法の開発に関する研究

小児慢性腎炎の病型診断に関する研究

武田修明, 藤田篤史, 田中陸男*

要 約 進行性遺伝性腎炎について全国的なアンケート調査を実施し, 中間報告した。本症は主に神経性難聴の有無により Alport, non-Alport に大別されているが, この2群間に明らかな臨床的・組織学的差異を見だし得なかった(組織学的な検討は不十分であるが)。従って, この2群は同一の疾患に属する可能性があるとされた。さらに, sporadic case と考えられる症例も21%に認められた。

見出し語 (Key words): 進行性遺伝性腎炎, Alport, non-Alport

研究方法

遺伝性腎炎とは腎炎の累代発生がみられる場合であるが大別すれば進行性遺伝性腎炎と良性家族性血尿がある¹⁾。今回は腎糸球体基底膜の広範な菲薄化を特徴とすることの多い良性家族性血尿は除き, 進行性遺伝性腎炎を対象とした。即ち, 家系に患者以外の1名以上の成員に腎炎および腎不全を認める場合とした。昨年度は自験例について報告した²⁾。進行性遺伝性腎炎はおもに神経性難聴の有無により, Alport, non-Alport に大別されているが, 私どもの少数例の検討ではこの2群間に臨床的および組織学的な差異を見だし得なかった。従って, この2群は同一の疾患に属する可能性が考えられた。また, 家族歴がなく sporadic case と思われる症例を報告し, これらがかなりの割合で存在する可能性が考えられた。これらの疑問を解明するために, 今回全国的なアンケート調査を実施した。

対象の内訳は Alport 症候群 (I), 難聴を伴わない群 (II 群), さらに, 腎組織上本症と同様の所見を呈しているが家族歴に腎炎・腎不全や難聴を認めず, 進行性遺伝性腎炎の sporadic case と考えられる群 (III 群) である。

アンケート調査は各班員が所属する全国の

小児科関係50施設に送り, 45施設から回答をいただいた(回収率, 90%)。その結果について中間報告する。

結 果

まず, 患者の概略について述べる。全体の患者数は I 群 76 家系, 95 症例, II 群 42 家系, 55 症例, III 群 40 症例であった。なお, 良性家族性血尿の症例数の調査では, その定義が必ずしも明確でなく, 回答を得られない施設もあったが総計では 463 家系, 747 症例にも及んだ。このうち thin basement membrane syndrome と診断された者は 57 家系, 71 症例であったが, 経過中に明らかな蛋白尿の出現を認めた者はなかった。

上記の進行性遺伝性腎炎のうち, 症例の概略について記載のあった者は I 群 68 家系, 82 症例, II 群 32 家系, 43 症例, III 群 39 症例である (表 1)。以下はこれらの症例についての解析である。性別では I 群は男性が女性の約 3 倍であったが, II 群, III 群は男女ほぼ同数であった。家族歴で両親が腎炎をもつ者は I 群, II 群とも約半数であったが, 母親の方が父親より 3~4 倍, 罹患率が高かった。

発症 (発見) 年齢は 3 群とも平均 5 歳前後であり, 図 1 のごとく, 3 歳と 6 歳にピーク

*倉敷中央病院 小児科

を認めたと、これはあるいは3歳時と小学校入学時の検診による可能性がありえよう。また、全体の約8割の患者が6歳以下で発見されている。発見動機はいずれの群も7~8割が偶発の尿異常で他は肉眼的血尿が多く、一部は浮腫（ネフローゼ症候群）であった。

ここで、初診時の所見について述べる（表2）。血尿は各群とも大半の例で認められ、うち一部は肉眼的血尿を呈していた。蛋白尿も7~9割の症例でみられ、特に高度蛋白尿（1g/日、またはズルホ（+++）以上）はI群で有意に多く認められた。これはあるいはI群の初診時の平均年齢がII群、III群に比し、2歳ほど高かったためかも知れない。なお、一部に腎機能低下（血清Cr>1.5mg/dl、またはCcr<60ml/min/1.73m²）や高血圧（拡張期圧>90mmHg）を認めているがこれらの初診時年齢は10歳以上であった。

次に、最終観察時の所見についてふれる（表3）。最終観察時の平均年齢はI群、II群は15歳前後で、III群は12.5歳であった。

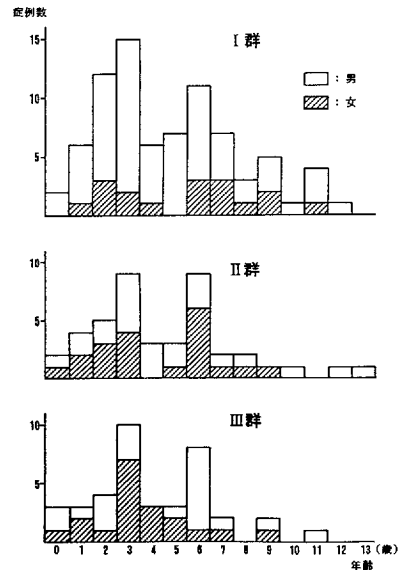
I群とII群では高度蛋白尿や腎機能低下をもつ者に有意差を認めなかった。III群はI群に比し、有意に軽度蛋白尿をもつ者が多く、腎機能低下（腎死を含む）を認める者が少なかった。これは最終観察時の年齢差に起因するところもかなりあると思われる。なお、腎死（透析または移植）はI群30%、II群12%、III群13%で、I群が他の2群より有意に多かった。腎死の平均年齢は各群とも15歳前後であった。いずれの群も、腎機能低下や腎死に陥った者は、女性より男性の方が圧倒的に多い。また、I群、III群とも、難聴をもつ者の方がもたない者より、高度蛋白尿や腎機能低下に陥る傾向があった。

最後に、神経性難聴と眼科的合併症について述べる。難聴をもつ者はI群76%、III群32%であった（観察期間が長くなるにつれさらに増えよう）が、その出現年齢の平均はともに8~9歳であった。I群とII群を併せての難聴の頻度は約50%となるが、III群も平均観察期間が約2.4年延びるとそれに近似する

表1 進行性遺伝性腎炎

	I	II	III
患者数	82	43	39
家族数	88	32	39
性別（男/女）	63/19	23/20	20/19
比率	1:0.3	1:0.9	1:1
家族歴（腎炎）			
父（CRF）	9(4)	4(4)	0
母（CRF）	33(12)	18(8)	0

図1 発症（発見）年齢



かもしれない。眼科的合併症では従来報告のあった前部円錐水晶体や白内障以外に、最近注目されている macular and perimacular change¹⁾が I 群 5 例, II 群 1 例に認められた。ただ、眼科的合併症は十分に検索されているとはいえないようなので正確な実態は不明である。

考 察

今回、良性家族性血尿は除外したが、進行性遺伝性腎炎と考えられる症例も従来いわれてきたほどまれではないと思われる。しかも、偶然に発見される症例の多いことは注目に値する。従って、腎炎が疑われる症例では腎疾患や難聴の家族歴について聞く必要がある。

進行性遺伝性腎炎¹⁻³⁾では家族歴の存在と、難聴および眼科的合併症を除けば特徴的な症状に乏しい。当初は血尿が主体であり、しだいに蛋白尿の出現・増加を認めるようになり、ネフローゼ症候群を呈することも多い。そして、特に男性では10代後半から20代にかけて腎機能が低下し、慢性腎不全となる。女性は一般には進行することが少ないが、一部は同様に進行し腎不全となる。神経性難聴は本症の診断にとって重要であるばかりでなく、予後不良因子の一つともいわれている。眼科的合併症については白内障や前部円錐水晶体以外に、最近 macular and perimacular change が本症に比較的特異的なものとして重要視され、腎の進行性とも関係があるという¹⁾。今後、特に検討すべき課題である。

ところで、進行性遺伝性腎炎は一般に神経性難聴の有無により Alport 症候群とそうでない群に分類されている。はたしてこれら2群間に本質的な差異があるのかどうか問題である。今回の全国的なアンケート調査ではこの2群間に男女比を除けば、臨床症状や経過などで明らかな差異を認めなかった。何故に I 群, II 群間で男女比に差がでたのか不明である。遺伝様式については家族歴の詳細が不明なため、検討できなかつた。I 群のほうが II 群に比し進行例が多いようであるが、腎

表 2 初診時所見

	I 群 (N=78)	II 群 (N=43)	III 群 (N=39)
初診時年齢 (歳)			
Range	0.8~18.3	0.7~14.8	1.7~18.3
Mean	8.3	8.7	8.5
初診時所見			
肉眼的血尿	15 (20%)	7 (16%)	12 (31%)
顕微鏡的血尿	57 (73%)	35 (81%)	28 (72%)
蛋白尿 (<1g/day)	32 (42%)	20 (47%)	28 (72%)
蛋白尿 (21g/day)	36 (51%)	10 (23%)	7 (18%)
腎機能低下	2	4	1
高血圧	3	1	2

* P<0.01
** P<0.05

表 3 最近検査時所見

	I 群 (N=78)	II 群 (N=41)	III 群 (N=39)
最近検査年齢 (歳)			
Range	3.0~24.2	8.4~21.4	2.7~21.5
Mean	15.3	14.8	12.5
最近検査時所見			
血尿のみ	男 2 女 1 (4%)	0 7 (17%)	1 0 (0%)
蛋白尿 (<1g/day)	男 7 +血尿 女 4 (14%)	5 5 (24%)	3 12 (30%)
蛋白尿 (≥1g/day)	男 20 +血尿 女 9 (37%)	5 4 (22%)	11 8 (44%)
腎機能低下	男 32 女 4 (48%)	12 3 (37%)	5 1 (15%)

* P<0.01
** P<0.05

死に陥った者の頻度を除けば有意差はなく、発症年齢、発症様式なども類似していた。難聴の存在が予後不良因子になっている可能性があるにせよ、この2群間に明らかな臨床的差異があるとはいいがたい。他方、腎の電顕所見で腎糸球体基底膜の菲薄化、網目状変化を伴う不規則な肥厚と網目間の small round particle を認めることが Alport 症候群の診断にとって最も重要な点であるが、難聴を伴わない群においても全く同様である。従って、これら基底膜の変化（特に広範な網目状変化）は進行性遺伝性腎炎にとって極めて特徴的な所見と考えられる³⁾。ただ、昨年報告したごとく²⁾、年少児では菲薄化が目立ち、年齢がたつにつれ網目状の変化を伴う肥厚が目立つようである。この点も多数例で確認をしたかったがアンケート調査という性格上、厳密な検討はできなかった。

また、進行性遺伝性腎炎には sporadic case と考えられる症例がかなり存在する³⁾。今回の調査では21%にみられ、従来いわれていた17~18%という頻度と近似する。この診断には前述の腎の電顕所見が不可欠である。最近、Alport 症候群の一部で Goodpasture 抗原が欠如していることが指摘され、解明が進められている。このことは本症の成因を考える上に重要であると同時に、今後 sporadic case の診断にも利用できるものと思われる。今後の進展が期待される。

最後に、今回のアンケート調査にご協力いただいた先生方に心より深謝する。

文 献

- 1) Grünfeld, J. P.: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int.* 27: 83-92, 1985.
- 2) 武田修明, 森 美喜夫: 遺伝性腎炎の臨床病理学的検討. 厚生省心身障害研究『小児慢性腎疾患の予防・管理・治療に関する研究』研究班, 昭和61年度研究業績報告書, pp. 96-99, 1987.
- 3) Yoshikawa N. Matsuyama S., Ito

H., Hajikano H., and Matsuo T.: Nonfamilial hematuria associated with glomerular basement membrane alterations characteristic of hereditary nephritis: Comparison with hereditary nephritis. *J. Pediatr.* 111: 519-524, 1987.



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



要約 進行性遺伝性腎炎について全国的なアンケート調査を実施し,中間報告した。本症は主に神経性難聴の有無によりAlport,non-Alportに大別されているが,この2群間に明らかな臨床的・組織学的差異を見だし得なかった(組織学的な検討は不十分であるが)。従って,この2群は同一の疾患に属する可能性があると思われた。さらに,sporadic case と考えられる症例も 21%に認められた。