

# PAM電顕によるアルポート症候群の腎糸球体基底膜変化の検討

## 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

和田博義\*, 服部益治\*, 谷澤隆邦\*, 大森浩之\*\*, 高宮治生\*\*, 小坂淳夫\*\*

アルポート症候群5例について臨床病理学的に検討した。腎糸球体基底膜変化を観察するのに、PAM電顕を用い有用であり、基底膜変化で特に splitting が腎機能と関係すると思われる。

アルポート症候群、PAM電顕、splitting

### 1. 序 言

遺伝性家族性に腎臓を障害する疾患のうち、主に糸球体障害を来す疾患はTable 1に示したように進行性のものと非進行性のものとに分類される<sup>1)</sup>。進行性遺伝性腎炎には、難聴を伴なうもの、即ち、アルポート症候群と難聴を伴なわないもの、および、その他に分類される。

今回、我々はとくにアルポート症候群について超薄切片にPeriodic Acid Methenamine Silver (以下PAM)染色を施行し、電子顕微鏡(以下電顕)で腎糸球体基底膜変化を中心に検討したので報告する。

### 2. 対象・方法

対象は、Table 2に示すアルポート症候群と診断した5症例で、すべて男性であった。発症、発見年齢は1歳から7歳で、肉眼的血尿で2例が、

学校あるいは家族のスクリーニングで3例が発見されている。腎生検は、10歳から18歳で施行された。症例4と5は兄弟例であるが当初家族の了解が得られず腎生検年齢が高くなった。腎生検時の尿所見はすべて血尿および蛋白尿の状態で高血圧が症例1・2・3に見られた。症例1は、家族歴で腎炎および難聴が認められなかったが本人に高音性難聴および白内障が認められたため腎組織像とあわせてアルポート症候群と診断した。難聴は5例全例に認められたが、同時に認められる事がある眼科的異常<sup>2)</sup>は症例1のみであった。現在までの平均観察期間は約3年半であるが、現状は全例尿所見の軽快なく持続し、症例3・4はクレアチニンやBUNは安定しているが、症例1・5ではクレアチニンやBUNの上昇傾向がみられている。とくに、症例2は診断確定3年後の14歳で慢性腎不全に陥り、その翌年母をドナーとして生体腎移植を受け4年8ヶ月になるがRejectionなく生着中である。

この5症例の腎組織を光学顕微鏡(以下光顕)、蛍光抗体法および電顕で観察した。アルポート症候群は、家族歴・臨床経過および腎組織像から診断されるが、とくに腎組織の電顕所見での基底膜変化が重要とされる<sup>3,4)</sup>。そこで通常電顕とともに基底膜変化を観察しやすいPAM電顕を矢島の

Table 1 HEREDITARY NEPHRITIS

1. Progressive hereditary nephritis
(1) with nerve deafness (Alport's syndrome)
(2) without hearing impairment
(3) variants
2. Familial benign hematuria

兵庫医科大学小児科学教室、重井医学研究所附属病院内科\*\*

Hiroyoshi Wada\*, Masuji Hattori\*, Takakuni Tanizawa\*,  
Hiroyuki Ohmori\*\*, Haruo Takamiya\*\*, Kiyoo Kosaka\*\*

Depart. of Pediatrics, Hyogo college of Medicine\*,  
Shigei Medical Research Hospital\*\*

方法<sup>5)</sup>に従い行なった。

### 3. 成 績

5 症例の腎組織所見をまとめたのが Table 3 である。まず、光顕所見を WHO 分類でみると focal segmental proliferative change から focal global obsolescence と種々であった。間質 foam cell の存在や尿管、間質病変も種々の程度に見られたが、特に尿管の萎縮や間質の細胞浸潤などのある症例 2・4・5 はクレアチニン・BUN がやや高値であった。

蛍光抗体法所見では、特異的と思われる陽性所見はなかった。

電顕所見では、Fig. 1 に症例 5 の基底膜の thinning (菲薄化) を通常電顕と PAM 電顕像の比較を示す。下段が PAM 電顕である。なお、この様な基底膜の thinning (菲薄化) は、広汎におよぶと家族性良性血尿で特徴<sup>6)</sup>とされるが他の報告<sup>2, 7)</sup>同様な症候群にも見られた。アルポート症候群の変化で最も特徴とされるものとして基底膜の lamina densa の splitting (網目状構造) とその中の small round particle がある<sup>3, 8, 9)</sup>。Fig. 2 はこれを PAM 電顕で見たものであるが、基底膜の splitting と基底膜と同じ density の small round particle がより明瞭にわかる。

また、PAM 電顕では基底膜の断裂なども観察しやすくなり Fig. 3 は基底膜の splitting と内皮側の基底膜の断裂、そしてその断裂部への内皮細胞成分の陥入を示す。この様な基底膜の断裂は、上皮側および内皮側と症例によりそれぞれ認められたが、今回の 5 症例では内皮側に多い傾向であった。また、慢性腎不全に陥った症例 2 では基底膜の完全断裂が見られた。糸球体基底膜における splitting が占める割合は腎生検時年齢や腎障害程度により差がある<sup>3, 10)</sup>と言われているが、その%を見るのに Fig. 4 のごとく PAM 電顕の弱拡大に適していると思われる。この PAM 電顕の弱拡大を用いてキルピメーターで糸球体基底膜と splitting の部分をそれぞれなぞり、splitting の%を検討した。splitting の変化の%を grade 分けしたものを Table 3 に示す。ほとんどの糸球体基底膜で splitting が認められ 4+ であった症例 3 では 14 歳で慢性腎不全となり、現在クレアチニンが 1.2, 1.4 と上昇が見られる症例 1 と 5 では 3+ であった。症例 4 と 5 の兄弟を比較してみても 2 歳の年齢差はあるもののクレアチニン・BUN がより高値の兄において grade が高かった。なお、E.D.D. (electron dense deposit) は全例認められなかった。

Table 2 Clinical findings in patients with Alport's syndrome

	1 S.M.	2 H.K.	3 H.H.	4 Y.H.	5 S.H.
Sex	M	M	M	M	M
Age at first symptom (yr)	2	7	7	1	3
Initial presentation	MH	S. P	S. HP	FS. H	MH
Age at renal biopsy (yr)	11	12	10	16	18
Renal symptoms, B.P., Cre, BUN at time of biopsy	HP, 134/90 0.9, 19.0	HP, 142/90 1.2, 13.6	HP, 100/60 0.7, 17.0	HP, 112/68 0.9, 10.0	HP, 134/74 1.4, 20.0
MH (macrohematuria)	+	0	0	0	+
Family history with urinary abnormality	0	+	+	+	+
Neural hearing loss	+	+	+	+	+
Ocular defects	+	0	0	0	0
Present status	15	20	13	16	18
Age					
Renal symptoms, B.P., Cre, BUN	HP, 140/90 1.2, 25.9	allograft survival (4 y 8 m)	HP, 100/58 0.8, 19.0	HP, 134/56 0.9, 12.1	HP, 140/70 1.4, 21.4

Abbreviations used are defined as follows: S; Screening, F; Family, H; microscopic hematuria, MH; macroscopic hematuria, P; proteinuria

Table 3 Renal changes in patients with Alport's syndrome

	1	2	3	4	5
	S.M.	H.K.	H.H.	Y.H.	S.H.
Sex	M	M	M	M	M
Age at renal biopsy (yr)	11	12	10	16	18
L M WHO classification	FPGN	global prolif.	seg. prolif.	FGO	FGO
No. of global obsolescence (No. of glomerulus)	0/10	0/2	1/2	2/5	3/12
changes of GBM	+	+	0	+	+
foam cell	+	+	+	0	0
tubulo-interstitial changes	0	+	0	+	+
EM thinning of GBM	0	+	0	+	+
splitting of GBM (※)	≠	≠	+	≠	≠
gap of GBM	0	+	0	+	0
particles in GBM	+	+	+	+	+
E.D.D.	0	0	0	0	0
I F IgG, A, M, E				Pro. (+)	Fbg. (+)
C <sub>3</sub> , C <sub>5</sub>	all negative	all negative	all negative	Fbg. (+)	Fbg. (+)
Properdin, Fbg					

Abbreviations used are defined as follows: FPGN, focal segmental mesangial proliferative glomerulonephritis; FGO, focal global obsolescence  
(※) grade of splitting: 1 ≦ + < 50%, 50 ≦ ≠ < 70%, 70 ≦ ≠ < 85%, ≠ ≧ 85%

#### 4. 考 察

アルポート症候群は従来考えられていたほどまれな疾患ではなく学校検尿が施行されている本邦では早期に、無症状で発見される例も多い<sup>11,12)</sup>。我々の5症例でも2例が学校検尿で発見されている。また、低年齢においては肉眼的血尿で発見される場合が多いと言われ<sup>2)</sup>、今回でも症例1と5は、それぞれ2歳と3歳時に肉眼的血尿で発見されている。遺伝性のある以上腎疾患を見た時の家族検尿は大切<sup>12)</sup>とされ症例4は、症例5の兄が肉眼的血尿が認められその家族検尿で発見された。症例1は家族歴で腎炎・腎不全・難聴は見つけられなかったが本人に難聴・白内障があり腎組織像より本症候群と診断したが、アルポート症候群にmutantの存在も言われており<sup>10,12)</sup>本症例もこれにあたると思う。

腎組織では、光顕所見でみると focal segmental proliferative change から focal global obsolescence と種々であった。特に間質変化を伴う症例はクレアチニン・BUNが高値であった。

蛍光抗体法所見では、従来の報告同様<sup>1)</sup>特異的と思われる陽性所見はなかった。

電顕所見では、定性的評価であるが、糸球体基底膜での splitting の存在程度と高クレアチニン

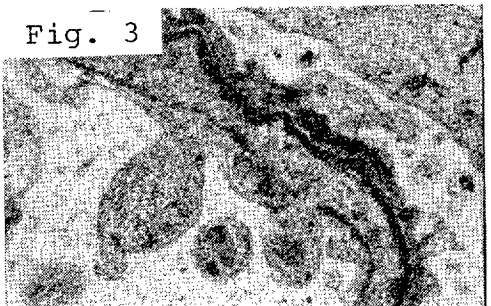
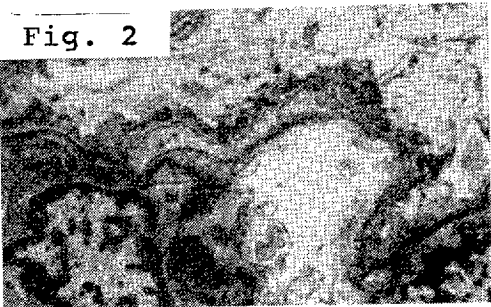
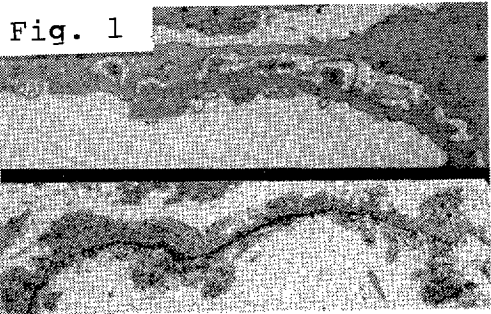
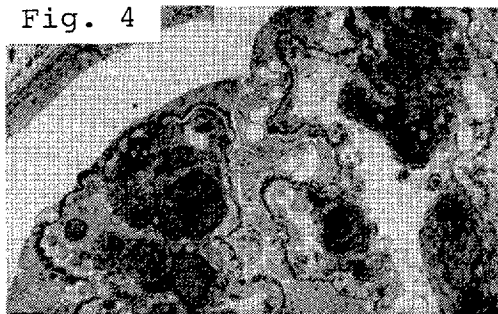


Fig. 4



血症、高窒素血症が相関する傾向があることより、splittingが腎機能の予後に関係している可能性が示唆された。

## 5. 結 論

- (1) アルポート症候群5例について臨床病理学的に検討した。
- (2) 腎糸球体基底膜変化をより詳細に観察するのに、PAM電顕は有用であった。
- (3) 糸球体基底膜変化の中で、とくに、splittingの存在程度が腎機能と関係すると思われた。

## 6. 参考文献

- 1) Grunfeld J.P.: The clinical spectrum of hereditary nephritis. *Kidney Int.* 27;83-92,1985.
- 2) Gubler M.C.,Levy M.,Broyer M.,Naizot C.,Gonzales G.,Perrin D.,Habib R.: Alport's syndrome. A report of 58 cases and a review of the literature. *Am.J.Med.*, 70;493-505,1981.
- 3) Hinglais N.,Grunfeld J.P.,Bois E.: Characteristic ultrastructural lesions of the glomerular basement membrane in progressive hereditary nephritis (Alport's syndrome). *Lab.Invest.*,27;473-487,1972.
- 4) Churg J.,Sherman R.L.: Pathologic characteristics of hereditary

nephritis. *Arch.Pathol.*, 95;374-379,1973.

- 5) 矢島権八:糸球体の過ヨウ素酸 - メテナミン銀染色法。臨床検査, 20;14-19, 1976.
- 6) Rogers P.W.,Kurtzman N.A.,Bunn S. M.,White M.G.: Familial benign essential hematuria. *Arch.Intern. Me.*, 131;257-262,1973.
- 7) Piel C.F.,Biava C.G.,Goodman J.R.: Glomerular basement membrane attenuation in familial nephritis and "benign" hematuria. *J.Pediatr.*, 101;358-365,1982.
- 8) Habib R.,gubler M.C.,Hinglais N.,Noel L.H.,Droz D.,Levy M.,Mahieu P.,Foidart J.M.,Perrin D.,Bois E.,Grunfeld J.P.: Alport's syndrome: experience at Hospital Necker. *Kidney Int.*, 21;s20-28,1982.
- 9) Yoshikawa N.,Cameron A.H.,White R.H.R.: The glomerular basal lamina in hereditary nephritis. *J.Pathol.*, 135;199-209.,1981.
- 10) Yoshikawa N.,Matsuyama S.,Ito H.,Hajikano H.,Matsuo T. : Nonfamilial hematuria associated with glomerular basement membrane alterations characteristic of hereditary nephritis: Comparison with hereditary nephritis. *J.Pediatr.*, 111;519-524,1987.
- 11) 服部新三郎, 松田一郎:アルポート症候群。腎と透析, 21; 379-385, 1986.
- 12) 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』昭和61年度研究業績報告書; 96-99, 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



アルポート症候群 5 例について臨床病理学的に検討した。腎糸球体基底膜変化を観察する  
のに、PAM 電顕を用い有用であり、基底膜変化で特に splitting が腎機能と関係すると思  
われた。