

# 家族性遺伝性腎症（特に Alport 症候群）における 免疫遺伝学的検討

## 小児慢性腎疾患の予防・管理に関する研究 小児腎疾患の遺伝に関する研究

伊藤克己, 服部元史, 川口 洋

Alport 症候群 8 例に対して腎移植をおこない、HLA 抗原, 末梢血リンパ球サブポピュレーションを中心に, 免疫遺伝学的側面から検討を加えた。移植腎生着率は 3 年の時点で 100% であり, 腎移植は末期腎不全に陥った Alport 症候群患者に対して有効な治療法と考えられた。末梢血リンパ球サブポピュレーションは他の原疾患を有する患者と比較して差はみられず, 良好な移植腎生着率とも併せて, Alport 症候群の病像形成に全身的な免疫反応の関与は少ないものと考えられた。

Alport 症候群, 腎移植, HLA

### 1. 序言

進行性腎障害と感音性難聴を主症状とする Alport 症候群は, 従来考えられていたような稀な疾患ではないことが最近認識されてきている。そして円錐水晶体などの眼症状, 高プロリン血症, 血小板異常などの合併例も報告されており, 遺伝性の多臓器基底膜病である可能性が指摘されている。

そのうち進行性腎障害はこの症候群の大きな特徴であり, 特に男性において, 多くは 20~30 歳代に末期腎不全へと移行するため, 注意が必要であると同時に, 末期腎不全に対する治療が必要である。

今回我々は末期腎不全へ陥ったのち, 腎移植が施行された 8 例の Alport 症候群患者を対象として, 腎移植後の拒絶反応, 移植後腎炎発症に及ぼす免疫遺伝学的背景を中心に検討をおこなったので報告する。

### 2. 対象・方法

東京女子医科大学腎臓病総合医療センターにて, 1987年12月末までに施行された腎移植 598 例のうち, 原疾患が Alport 症候群である 7 家系 8 例(男女比: 7/1, 年齢  $27.6 \pm 7.4$  歳, 移植時年齢:  $24.0 \pm 6.0$  歳, 移植後期間:

$3.6 \pm 2.8$  年)を対象とした。donor は死体腎 3 例, 生体腎 5 例で, 生体腎は全て血縁者からの提供であった(表 1)。

Renal transplacotatation in patients with Alport's syndrome

Case No.	Case	Sex	Age (yrs)	Age at RTx (yrs)	LIV./Cad.
①	O.T.	M	18	15	Cad.
②	Y.T.	M	21	18	Cad.
③	H.S.	M	22	22	Liv.
④	N.S.	M	23	22	Liv.
⑤	M.M.	M	30	25	Liv.
⑥	T.H.	M	30	27	Liv.
⑦	M.K.	F	37	27	Cad.
⑧	Y.K.	M	40	36	Liv.

Liv.: living related RTx  
Cad.: cadaveric RTx

表 1

平均 3.9 年の観察期間にて, 移植腎機能, 拒絶反応の有無そして移植後腎炎発症の有無について検討をおこなった。また一部の例で血中抗 GBM 抗体の有無, さらに移植腎生検をなし得た 2 例では組織学的検討も併せておこなった。

尚, HLA 抗原系の検索は Terasaki らの方法に準じて microcytotoxicity 法を用いて行い, また, 血中抗 GBM 抗体の有無は正常腎組織を用いた間接蛍光抗体法(二次抗体: FITC 標識抗ヒト IgG)によった。

東京女子医科大学腎臓病総合医療センター小児科

Katsumi Ito, Motoshi Hattori, Hiroshi Kawaguchi

Department of Pediatric Nephrology, Kidney center,  
Tokyo Women's Medical College

## 3. 成績

donor と recipient の HLA 抗原を表 2 に一覧した。各 recipient 間に特定の HLA ハプロタイプは見い出せなかった。また donor と recipient の間の mismatch 数は、症例①～⑧でそれぞれ、3, 4, 2, 1, そして 2 であった(表 2)。

Case No.	donor	→	recipient
①	A2 A26 B51 DR9	DR4	A26 Aw33 B51 Bw62 DR2 DN1
②	A2 A26 B40 Bw62 DR6	DR9	A26 Aw33 B44 Bw62 DR2 DRw9
③	A2 A26 Bw54 Bw62	→	A24 B35 Bw61 DR4 DR6
④	A2 A24 Bw55	→	A2 A31 B40 Bw54 DR2 DR4
⑤	A2 A24 B7 Bw62 DRw8	→	A2 A24 B7 DRw8
⑥	A2 A11 B7 DR1 DR4	→	A2 A24 B7 Bw54 DR1 DR4
⑦		→	A2 A33 B12 B15
⑧	A2 A26 Bw61 DRw8 DR9	→	A24 A26 Bw62 Bw61 DR2 DRw8

→ : mismatch

表 2

各症例における移植後腎機能状態を表 3 に示した。症例①, ②, ④, ⑦, ⑧ は蛋白尿, 血尿ともみられず, また血清クレアチニン値も全例 1.5 mg/dl 以下であり, 極めて良好な移植腎機能を有していた。

Post renal transplantation (RTx) course

Case No.	post RTx (yrs)	Liv./Cad.	No. of mismatch	Present		S. creat. (mg/dl)	A.R.
				U.prol.	URBC		
①	2.8	Cad.	3	(-)	(-)	1.1	(-)
②	3.2	Cad.	3	(-)	(-)	1.2	(-)
③	0.2	Liv.	4	(+)	(+)	1.7	(+)
④	0.9	Liv.	2	(-)	(-)	1.4	(-)
⑤	4.5	Liv.	1	(-)	(±)	2.1	(-)
⑥	2.8	Liv.	1	(-)	(+)	2.4	(+)
⑦	10.2	Cad.	6	(-)	(-)	1.1	(-)
⑧	4.0	Liv.	2	(-)	(-)	1.2	(-)

Liv.: living related RTx  
Cad.: cadaveric RTx  
A.R.: acute rejection

表 3

一方, 症例③は急性拒絶反応を契機に血尿, 蛋白尿が出現し, 症例⑥は移植後早期より微量血尿が持続し, その程度には変化がないものの血清クレアチニン値は徐々に増加傾向にあった。症例⑤は明らかな拒絶反応はないが移植後約半年頃から微量血尿が出現し, その後持続した。患者生存率, 移植腎生着率は, 1年でそれぞれ

100%, 3年でもそれぞれ100%であり, その結果に生体腎 donor と死体腎 donor の差, また HLA 抗原の mismatch 数との間に差はみられなかった。さらに急性拒絶反応をおこした症例③, ⑥において, 他症例と比べてその HLA 抗原に差は認められなかった(表 3)。

血中抗糸球体基底膜抗体 (anti-GBM antibodies) の検索をなし得た 4 症例においては全例陰性であった。また移植腎生検を施行し得た症例③, ⑥では, 光顕所見で基底膜病変も含めて明らかな糸球体病変は認められず, また間質には泡沫細胞もみられず, さらに抗ヒト IgG 抗体を用いた直接蛍光抗体法にて糸球体基底膜に沿った線状沈着像は認められなかった(表 4)。

Histologic features and immunofluorescence of renal allografts

Case No.	circulating anti-GBM antibodies	linear staining of GBM with IgG antisera
①	(-)	N.D.
②	(-)	N.D.
③	(-)	(-)
④	(-)	N.D.
⑥	(-)	(-)

GBM: glomerular basement membrane  
N.D.: not done

表 4

腎移植後 3 ヶ月の時点での末梢血リンパ球サブポピュレーションの検討を症例①, ③, ⑥でおこなったが, 他の原疾患を有する腎移植患者と比較して差は認められず, また拒絶反応を発

Subpopulation of PBL in Renal transplants with Alport's syndrome

	case ①	case ③	case ⑥
pan Tcell	84.4	52.8	45.8
helper Tcell	58.9	32.5	25.6
suppressor Tcell	32.3	20.3	11.9
h/s	1.8	1.6	2.1
Bcell	12.8	37.2	36.5

表 5

症した症例③、⑥と拒絶反応のみられなかった症例①との間にも特に差は認められなかった(表5)。

#### 4. 考 察

Alport症候群は進行性の腎障害を主症状とするため、末期腎不全に陥ったAlport症候群患者に対する治療は、その管理上重要な問題と考えられる。末期腎不全治療のうち特に腎移植は、患者の社会生活面の向上を得る目的として意義があるばかりでなく、Alport症候群の病因、病態を検討する機会としても大きな意味があると思われる。そこで今回我々は、HLA抗原、末梢血リンパ球サブポピュレーションを中心とする免疫遺伝学的側面からAlport症候群患者に対する腎移植治療について検討をおこなった。

まず患者生存率、移植腎生着率は、3年の時点でそれぞれ100%であり、他の原疾患を有する患者のそれと比較して差はなく、さらに他の施設の報告<sup>1)2)</sup>と比較しても非常に良い成績であった。このことは腎移植は末期腎不全に陥ったAlport症候群患者に対する治療法として非常に有効な手段であることを示していると思われる。さらにAlport症候群の腎障害進行の機序を考えた場合、全身的な免疫反応が関与しているとすれば、移植腎にも障害がおよび結果的には移植腎生着率にも悪影響を及ぼすと思われるが、前述のような良好な腎生着率をみた場合、その進行に全身的な免疫反応の関与は少なく、むしろ何らかの腎固有の異常がその病像形成に大きく関与していると思われる。

一方、Alport症候群ではGood pasture症候群でみられる抗GBM抗体(抗GP抗体)を生ずるGP抗原がGBMに存在せず、そしてGP抗原を有する正常腎が移植された場合、感作され、抗GBM(抗GP)抗体腎炎が惹起されるだろうとの報告がなされた<sup>3)</sup>。その後その仮説を裏づける症例が報告されている<sup>2)</sup>。すなわちMillinerら<sup>2)</sup>は11人のAlport症候群腎移

植例のうち1人において移植後に流血中で抗GBM抗体を検出し、また11人中3人でIgGの強いlinerな沈着を伴う半月体形成型腎炎を確認している。われわれも同様の検討を行ったが、血中抗GBM抗体の存在ならびにIgGのlinerな沈着を伴う半月体形成型腎炎の発症が確認された例はなかった。この場合、何故Alport症候群患者の一部のみに、抗GBM抗体腎炎が発症してくるのかは非常に興味深い。それぞれの患者における免疫抑制剤による免疫抑制状態の差が関係しているかもしれない。さらに、Alport症候群患者自身の免疫反応の差によるものかもしれない。しかしわれわれの検討によればリンパ球サブポピュレーションでみたAlport症候群患者の免疫状態には大きな差は認められなかった。一方、残念ながら今回の研究ではできなかったが抗GBM抗体産生の差に及ぼす因子について、HLAを中心とする免疫遺伝学的検討を加えることも意味があると思われる。

Alport症候群は遺伝性の多臓器基底膜病であると考えられているが、その発症、進展におよぼす因子について、免疫遺伝学的側面からの検討も今後必要であると思われる。

#### 5. 結 論

腎移植は末期腎不全に陥ったAlport症候群患者に対して非常に有効な治療法と考えられた。またAlport症候群の病像形成に全身的な免疫反応の関与は少ないものと推測された。

#### 6. 文 献

- 1) Advisory Committee to the Renal Transplant Registry. Renal transplantation in congenital and metabolic diseases: a report from the ASC/NIH renal transplant registry. JAMA, 232:148-53, 1975.

- 2) Milliner DS, Pierides AM, Holley KE.: Renal transplantation in Alport's syndrome. Mayo Clin Proc. 57:35-43, 1982.
- 3) McCoy RC, Johnson HK, Stone WI, Wilson CB : Variation in glomerular basement membrane antigens in hereditary nephritis (abstract). Lab Invest 34:325-326, 1976.



## 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



Alport 症候群 8 例に対して腎移植をおこない、HLA 抗原、末梢血リンパ球サブポピュレーションを中心に、免疫遺伝学的側面から検討を加えた。移植腎生着率は 3 年の時点で 100% であり、腎移植は末期腎不全に陥った Alport 症候群患者に対して有効な治療法と考えられた。末梢血リンパ球サブポピュレーションは他の原疾患を有する患者と比較して差はみられず、良好な移植腎生着率とも併せて、Alport 症候群の病像形成に全身的な免疫反応の関与は少ないものと考えられた。