

# アルポート症候群の進行要因： 糸球体基底膜の断裂について

## 小児腎疾患の進行阻止に関する研究 進行阻止に関する免疫・遺伝・病態生化学的研究

木原 達,<sup>1)</sup> 高田恒郎,<sup>2)</sup> 柳原俊雄<sup>2)</sup>

小児アルポート症候群10例(男7例,女3例)のうち,男児5例が急速に腎機能を失ない,20才以前に血液透析へ入った。電顕検索を丹念に行なったところ,男児7例中6例,女児3例中1例に糸球体基底膜の断裂を観察した。断裂を2型に分け,第1型は急速な腎機能の低下を説明しうる所見と考えた。基底膜の断裂に至る討論を行なった。

### アルポート症候群,基底膜断裂

【研究方法】新潟県立吉田病院小児科で過去15年間に10例のアルポート症候群を経験した。うち,5例の男児患者は急速に腎機能を失い,15才から18才の年齢時に血液透析へ移行した。そこで,急速進行の理由となる糸球体所見の有無について,10例のアルポート症候群(男児7例,女児3例)の腎生検例計15検体を光顕,電顕を中心に検討した。光顕検索にはブアン固定後の試料をパラフィン包埋し,2 $\mu$ の厚さで80枚の連続切片を作製したのち,H&E,PAS,PAM染色標本を1セットとし,計5セットを作った。未染標本は必要に応じ,他の染色に供した。電顕検索にはグルタルアルデヒド(2.5%),オスミウムの二重固定後,アルコール脱水したのちエポック812に包埋した。すべての電顕ブロックをトリミングして,硬化糸球体,癒着の強い糸球体を除外した残り全部の糸球体を観察することにした。80nmの厚さに超薄切時100枚を作製し, #75メッシュ又はスロットメッシュ(Biorad)に順番にのせ,酢酸ウラン,クエン酸鉛の二重染色を施した後,HS-9で観察した。必要に応じ,再度超薄切時を作製したり,トリミングを更に行なった。写真撮影に際し,低倍率で,糸球体全体像のモニタージュを作り,糸球体基底膜(GBM)の断裂像を求めた。

### 【結果】

1. 患者の背景: 発見動機は全例血尿であった。発見年齢は男女あわせて述べると,1才(1例),3才(3例),6才(3例),7才(1例),9才(2例)で,腎生検は夫々血尿発見時より1年以内に施行されていた。年長になるにつれ,血尿と蛋白尿を合併する例が多かった。アルポート症候群の臨床診断は①少なくとも1例の確定されたアルポート腎症をもつ患者が家族的にいる,②患児又は家系内に少なくとも1例の難聴者がいること,③腎不全に至った症例が家系内に存在すること,であり,腎生検の光顕所見,IgG,IgA,IgM,C<sub>3</sub>の沈着が蛍光抗体法で認められぬこと,電顕による著しいlaminationを伴うlamina densaの存在,attenuationの存在を加味して,最終的に診断した。また,できるだけ多くの家族内調査を行なって,遺伝型式を推定した。Atkinらの分類<sup>1)</sup>に従って表わすと,I型2例,II型5例,V型1例,VI型1例,不明1例であった。不明1例を本症とした理由は,光顕上の泡沫細胞,蛍光抗体法陰性,電顕上の特有な所見の確認からである。患児の難聴は男児7例中6例に認められた。経過観察期間は女児1例を除き,平均10年であった。経過中の血清クアチニンの逆数をプロットすると,男児7

<sup>1)</sup> 新潟大学医学部腎研究施設病理部門, <sup>2)</sup> 新潟県立吉田病院小児科

Itaru Kihara,<sup>1)</sup> Tsuneo Takada,<sup>2)</sup> Toshio Yanagihara<sup>2)</sup>

1) Niigata University School of Medicine, Institute of Nephrology

2) Niigata Prefectural Yoshida Hospital

例中5例は12-13才まで正常であったのが、急速に低下し、0.5を割ってから1年以内に0.1前後となり、血液透析へ導入を余儀なくされた。他は現在、ほぼ正常域にある。

2. 光顕所見：年令の少ない患児ほど、糸球体所見は微小変化ないし軽度メサンギウム増加の変化であり、年令を増すと共に、巣状糸球体硬化を加え、メサンギウムの細胞増殖が強くなった。女児3例は男児より軽い所見であった。PAM染色でGBMの染色性が部分的に低下し、GBMの走行が不鮮明となり、delicate 又は frayedと表現しえた。間質の泡末細胞は全例にみられた。

3. 電顕所見：GBMのbasket-weave像を伴い、内側、外側共不規則に肥厚した部分、逆に著しく薄いlamina densaをもち、GBMが薄い部分の混在している、典型的な本症の電顕所見を示すものが、男児7例中6例、女児3例中2例であった。男児1例、女児1例は基本的には著しいattenuationであり、部分的に不規則な肥厚が加わっていたが、lamina densaのsplittingは明らかでなかった。また別の女児1例は、ほぼ1/3のGBMは正常であったが2/3のGBMに特有の変化があった。

男児7例中6例、女児3例中1例に、GBMの断裂が認められた。こゝで断裂とはGBMの一部が消失していることとした。断裂は2型に分けられる。1型は1つの糸球体係蹄が膜の融解状態となり、断裂し、大量のフィブリンが上皮細胞下腔や上皮細胞内に貯溜している像 (Fig 1)であり、3コ認められ、いずれも男児でかつ、血液透析にいたった例であった。断裂に至らぬが、1型に移行すると考えた変化は2コ認めた。それらは蛇行したlamina densaの内側、外側とも浮腫性に拡大し、とくに上皮側のGBMおよび上皮細胞の境界が不鮮明であって、上皮細胞にも大小のう胞状変化、形質膜の部分変性があった。2型は末梢係蹄に起こるものと、メサンギウムを覆う所で起こっているものに分けられる。末梢ではGBMのgapあるいは

perforationと表現できるもので、GBMの欠如したgapは上皮、内皮細胞が埋めていた (Fig 2)。細胞の変性像はみられなかった。メサンギウム領域で起こっていると、lamina densaの断裂した部分から上皮細胞の胞体がメサンギウム基質の中に深く侵入し、上皮細胞とメサンギウム細胞は直接、接していた (Fig 3)。しばしば、両細胞の間に由来不明のdebrisが介在していた。このような2型の断裂は男児7例中6例、女児3例中1例にみられた。2型の断裂から移行するか、あるいは修復とみる所見は上述の症例すべてにみられた。すなわち、係蹄壁全体に数ヶ所、lamina densaの断裂個所があり、上皮細胞の一部が断裂からGBM内に深く侵入しているもので、断裂したGBMは棍棒状に突出していた。侵入した上皮細胞と内皮細胞の間にはlamina densaの存在はあってもとぎれとぎれで、多くはみとめられず、上皮、内皮細胞が直接、接触している所もみられた。侵入した上皮細胞はかくしてGBM内に"epithelial cell interposition"とも表現しうようになる (Fig 4)。以上の2型の断裂あるいは修復の過程がみられたGBMは、lamina densaがbasket weaveを示し、全体として肥厚したGBMではなく、基本的にはattenuationの著明なGBMで起こっていた。GBMの断裂は男児例総数27糸球体中23ヶ所、女児例総数18糸球体中1ヶ所であった。

【考案】自験例のアルポート症候群はX染色体の異常によるもの7例、autosomalな染色体異常によるもの2例の遺伝モードであったことから、本症の遺伝形式は多彩であって、1つの遺伝子異常からすべてを説明できない。電顕上観察された2型の断裂のうち、1型はGBMの融解、断裂と大量のフィブリン流出をみるもので、係蹄の壊死を起こし、上皮細胞の増殖、半月体形成から、糸球体の荒廢に導く所見とみることができる。これらが腎機能が急速に低下し、20才以前に血液透析へ導入された男児5例中、3例にみられたことは、1型の所見が急速進行の

形態所見と考えるとよいと思われた。gap形式とした2型がほとんどの例で観察されたことは、血尿を説明しうる所見であろう。これらの修復像はゆっくりと、しかし確実に硬化へ進行する本症の経過を支持する形態所見である。2つの型とも、肥厚がすでに起こっているGBMではなく、著しくattenuationのあるGBMであったことは、断裂の成因に示唆を与える。糸球体内の循環異常、例えば局所的な圧、血流の乱れの変化で、attenuationをもつ部分に断裂につながる力が作用し、最終的に破綻が起こりうると思いたい。この推定はGBMの代謝を司さざる細胞群、とくに上皮細胞の異常の面からも考えねばなるまい。

最近のGBMの骨格であるタイプIV型コラーゲンの研究によると、本症の基底膜代謝異常を次のように示唆している。X染色体上の1遺伝子の欠損はNC-1領域の28KD蛋白の整合的な統合を阻害していること<sup>2)</sup>、アルポート症候群に欠けている $\alpha$ 1タイプIV型コラーゲンのうち26KD蛋白を表出させる遺伝子は染色体13番目上に存在すること、一方28KD蛋白に対する自己抗体を産生しているGoodpasture症候群の研究から示唆される、NC-1領域の多様性、これに基づくIV型コラーゲンの構成内の不均一性<sup>3)</sup>から、アルポート症候群のlamina densaは、ごく僅かな圧、血流の乱れからも断裂につながる変化へと進みうると思っている。

女児2例には断裂が認められなかった。一般に女性の本症患者は軽症で、進行もゆっくりであることから考えると納得できる結果と思いたい。

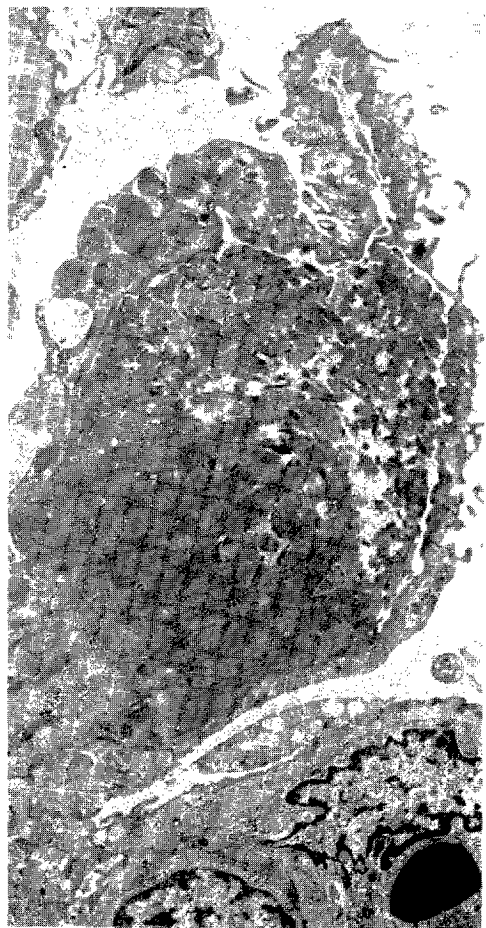
#### 文 献

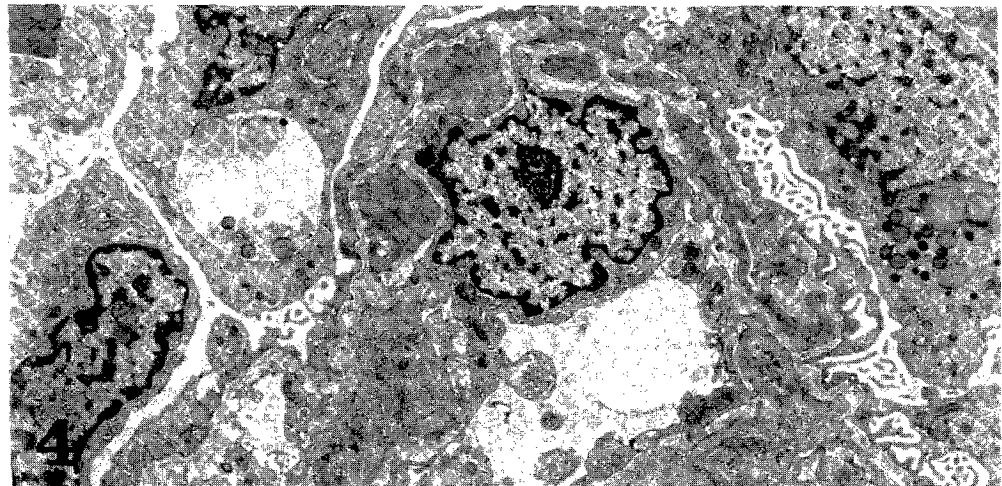
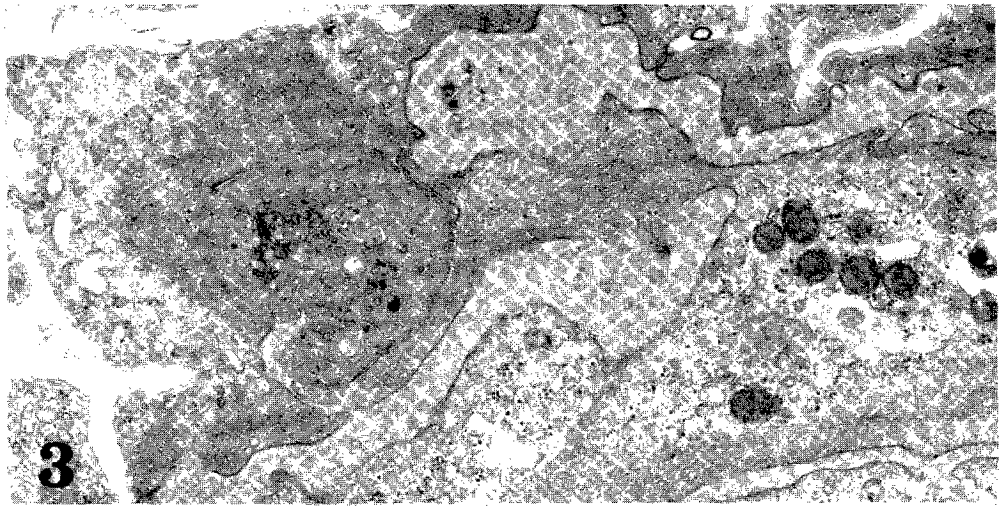
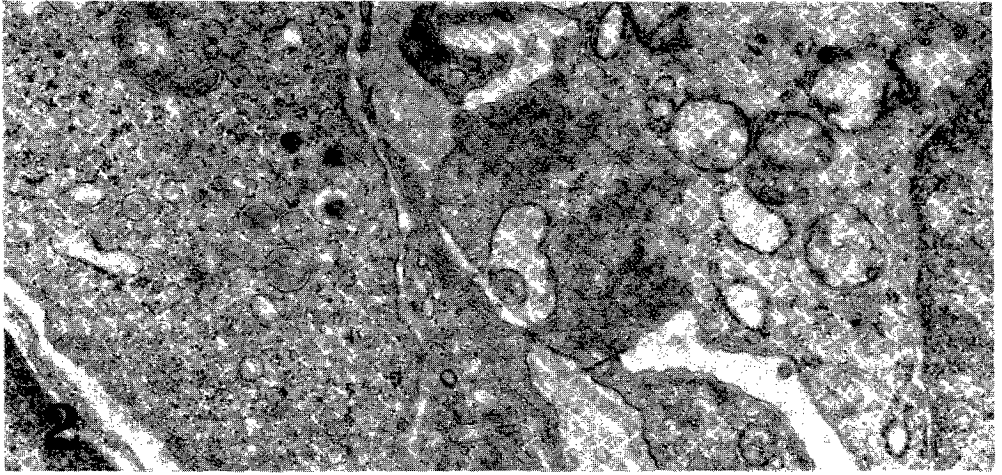
1. Atkin CL, Gregory MC, Border WA: Alport syndrome, in *Disease of the Kidney*, edited by Schrier RW, Gottshalk CW, Boston, Little Brown, pp 617-641, 1988
2. Kleppel MM, Kashtan CE,

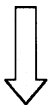
Butkowski RJ, Fish AJ, Michael AF: Alport-familial nephritis. Absence of 28 kD non-collagenous monomers of type IV collagen in glomerular basement membrane. *J Clin Invest* 80:263-266, 1987

3. Hudson BG, Wieslander J, Wisdom BJ, Noelken ME: Biology of disease. Goodpasture syndrome: Molecular Architecture and function of basement membrane antigen. *Lab Inv* 61:256-269, 1989

Fig. 1







## 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



小児アルポート症候群 10 例(男 7 例, 女 3 例)のうち, 男児 5 例が急速に腎機能を失ない, 20 才以前に血液透析へ入った。電頭検索を丹念に行なったところ, 男児 7 例中 6 例, 女児 3 例中 1 例に糸球体基底膜の断裂を観察した。断裂を 2 型に分け, 第 1 型は急速な腎機能の低下を説明する所見と考えた。基底膜の断裂に至る討論を行なった。