

## 5-2 Alport症候群

### 判読のポイント

#### ここを見逃すな！

遺伝性疾患であるが、早期には光顕所見や通常の蛍光抗体所見では明らかな組織的変化は認められない。血尿の存在、病歴、家族歴、聴覚・視覚異常の存在および電顕での評価が重要である。菲薄基底膜病との鑑別診断が難しい。Alport染色と呼ばれる特殊蛍光抗体染色が腎、皮膚材料で有用である。

#### a. 光顕所見（図1）

##### 1) 低倍像での観察

###### i) PAS染色

早期には、微小変化を呈する糸球体しか観察されない。進行すると分節性硬化像、全節性硬化像が増える。間質には foam cell（泡沢細胞）の浸潤が認められることがある。foam cell は PAS染色、Masson-Trichrome染色でみつけやすい。

###### ii) PAM染色

分節性硬化、全節性硬化を呈する糸球体を発見しやすい。微小変化を示す糸球体がほとんどであるのに、全節性硬化糸球体が多い傾向がある。

###### iii) Masson-Trichrome染色

血尿が高度の症例では、赤血球円柱が認められる。

###### iv) Elastica染色

この染色で Alport 症候群に特異的な所見はない。

##### 2) 高倍像での観察

###### i) PAS染色

進行した糸球体は、メサンギウム基質の増加を示す。また、分節性硬化（図1：上段左）、全節性硬化所見（図1：上段右）が進行例では認められ、foam cell が確認されることがある。

###### ii) PAM染色

Alport 症候群を診断するのに、この染色は有用である。やや進行した糸球体では、糸球体基底膜の二重化、肥厚と菲薄部分の混在などが観察され、一定の厚さにみえない（図1：下段左）。このような所見がある場合は、Alport 症候群を疑う。菲薄化した糸球体基底膜の染色性は弱い。

###### iii) Masson-Trichrome染色

進行例では、線維化部位が拡大していく。間質に foam cell が認められる（図1：下段右）。

#### b. 蛍光抗体法所見（図2）

特異的な免疫グロブリンと補体の沈着はない。IV型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖の二重免疫染色（Alport染色）の結果が多くの症例で診断の助けとなる。Alport 症候群のタイプにより、 $\alpha 5$ 鎖がまったく染まらない症例や、これがモザイク状に染まる症例が存在する。

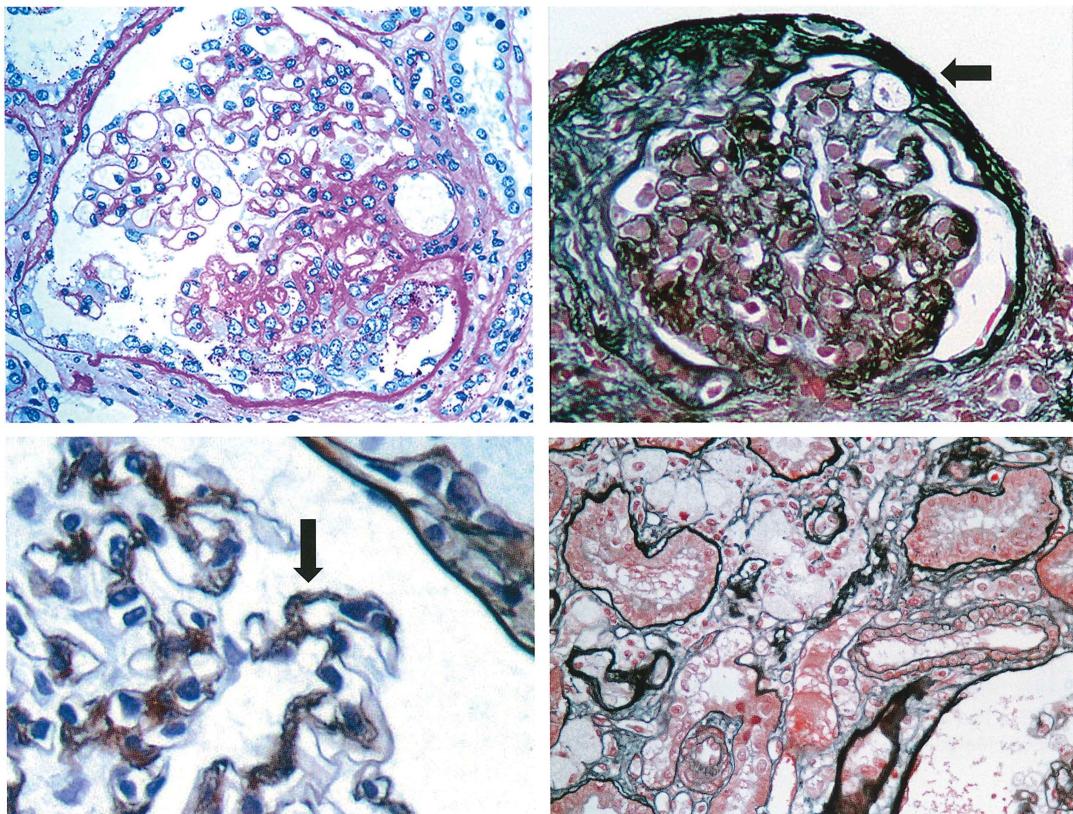


図 1 光顕所見解説

上段左：PAS 染色。進行例における分節性硬化を示す糸球体（ $\times 400$ ）。

上段右：PAM Masson-Trichrome 染色変法。全節性硬化糸球体。矢印の先端に foam cell（泡沫細胞）が観察される（ $\times 400$ ）。

下段左：PAM 染色。部分的に肥厚する糸球体基底膜（ $\times 800$ ）。

下段右：PAM Masson-Trichrome 染色変法。間質に認められる foam cell（ $\times 400$ ）。

### c. 電顕所見（図 3）

典型例では糸球体基底膜の非薄化に加えて、肥厚した部分が認められる。肥厚した部分は、基底膜緻密層が split したり、いわゆる basket-weave formation と呼ばれる網目状変化や層状変化を呈する。傷害のある糸球体基底膜、特に肥厚した部位では糸球体足細胞の足突起消失が認められる。

### 鑑別のポイント

尿潜血を主にきたす疾患として、IgA 腎症、菲薄基底膜病、ナットクラッカー現象などが挙げられる。腎生検のみでの診断は難しく、臨床症状、病歴、家族歴が重要となってくる。血尿、視覚異常（25～40%）や進行性の高音領域を中心とした難聴（60～80%）が認められ、家族内に腎疾患を認める場合は、積極的に疑う必要がある。

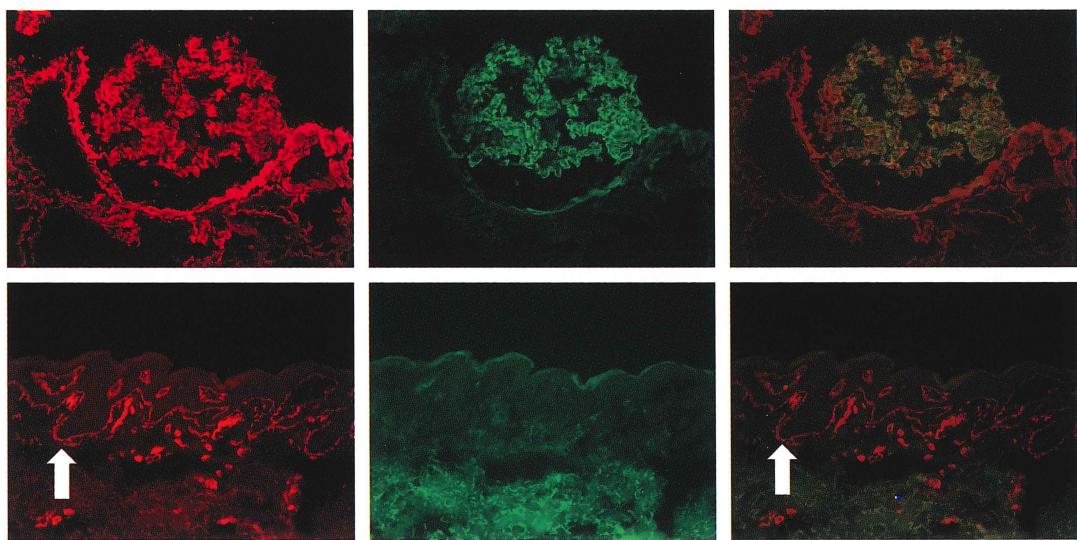


図2 蛍光抗体法所見解説

- 上段左：抗 $\alpha_2$ 抗体（赤色）で陽性所見を示す糸球体基底膜とBowman嚢（ $\times 400$ ）。
- 上段中：抗 $\alpha_5$ 抗体（緑色）で陽性所見を示す糸球体基底膜とBowman嚢。それぞれ一部が陰性であり、モザイク状の染色性を示す（ $\times 400$ ）。
- 上段右：Merge所見。 $\alpha_5$ が欠損している糸球体基底膜部分は、黄色ではなく赤色にみえる（ $\times 400$ ）。
- 下段左：抗 $\alpha_2$ 抗体（赤色）で陽性所見を示す皮膚表皮基底膜（ $\times 400$ ）。
- 下段中：抗 $\alpha_5$ 抗体（緑色）には反応しない皮膚表皮基底膜（ $\times 400$ ）。
- 下段右：Merge所見。 $\alpha_5$ が欠損している基底膜部分は、黄色ではなく赤色にみえる（ $\times 400$ ）。

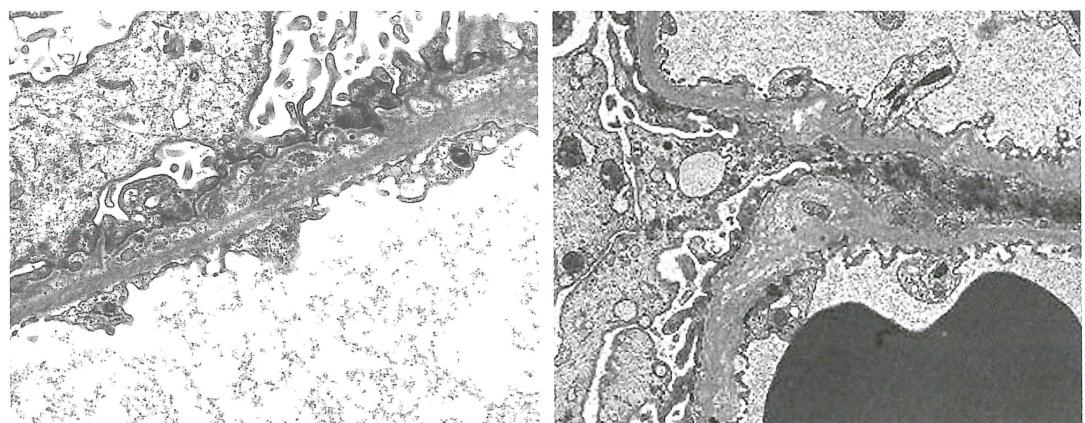


図3 電顕所見解説

- 左：スプリット変化を示す糸球体基底膜。病変部位の糸球体足細胞の足突起は消失傾向を示す（ $\times 5,000$ ）。
- 右：網目状変化（basket-weave formation）による肥厚を示す糸球体基底膜（ $\times 8,000$ ）。

表1 Alport症候群のタイプとその特徴

タイプ	X染色体連鎖型(XLAS)	常染色体劣性型(ARAS)	常染色体優性型(ADAS)
異常遺伝子	<i>COL4A5</i>	<i>COL4A3/COL4A4</i> ホモまたは複合ヘテロ接合体 変異	<i>COL4A3/COL4A4</i> ヘテロ接合体変異
頻度	約85%	約15%	まれ
腎予後	男性の90%、女性の12%が 40歳までに末期腎不全	10~20歳代で末期腎不全	一般的に良好だが、腎不全例も 存在する

## 重症度判定

Alport症候群の責任遺伝子は、糸球体基底膜を構成するIV型コラーゲンの $\alpha 3-5$ をコードするもので、この遺伝子異常によって引き起こされる疾患と考えられている。疾患のタイプはその遺伝形式により3つに分けられる(表1)。常染色体劣性型、常染色体優性型は、菲薄基底膜病との鑑別が非常に難しい。

## 治療方針の立て方

治療に関しては、特に有効な治療はみつかっていない。他の腎疾患と同じく、ACEIやARB、アルドステロン受容体拮抗薬投与により、尿蛋白減少を含めた腎保護作用が認められるのではないかと考えられている。その他、シクロスボリンやスタチン投与により、尿蛋白減少および腎保護作用が認められたという報告もあるが、まだまだエビデンスに乏しく確立した治療ではない。

### 文献

- Heidet L et al : The renal lesions of Alport syndrome. J Am Soc Nephrol 20 : 1210-1215, 2009
- Gross O et al : Treatment of Alport syndrome : beyond animal models. Kidney Int 76 : 599-603, 2009