

# 東北大学病院小児科における Alport 症候群の診断契機と治療効果の検討

熊谷直憲\*<sup>1</sup> 中山真紀子\*<sup>1</sup> 内田奈生\*<sup>1</sup> 工藤宏紀\*<sup>1</sup>  
木越隆晶\*<sup>1</sup> 松木琢磨\*<sup>1</sup> 新妻 創\*<sup>1</sup> 高橋俊成\*<sup>1</sup>  
阿部倫明\*<sup>2</sup>

Diagnostic opportunities and effects of treating Alport syndrome in the Department of Pediatrics,  
Tohoku University Hospital

Naonori KUMAGAI\*<sup>1</sup>, Makiko NAKAYAMA\*<sup>1</sup>, Nao UCHIDA\*<sup>1</sup>, Hiroki KUDO\*<sup>1</sup>,  
Takaaki KIGOSHI\*<sup>1</sup>, Takuma MATSUKI\*<sup>1</sup>, Sou NIITSUMA\*<sup>1</sup>, Toshinari TAKAHASHI\*<sup>1</sup>,  
and Michiaki ABE\*<sup>2</sup>

\*<sup>1</sup>Department of Pediatrics, Tohoku University School of Medicine,

\*<sup>2</sup>Department of Education and Support for Regional Medicine, Tohoku University Hospital, Miyagi, Japan

## 要 旨

Alport 症候群は糸球体基底膜の 4 型コラーゲンの異常により生じる遺伝性の疾患であり、腎症、難聴、眼症状を三主徴とする遺伝性の疾患である。腎症は予後不良で腎不全へ進行する可能性が高く、小児において腎不全へ進行する代表的な疾患である。しかしながら近年、腎症に対して早期からの ACE 阻害薬による治療が腎予後を大幅に改善する可能性が示唆されている。Alport 症候群の腎予後改善のためには早期診断、早期治療が重要であると考えられる。そこで、東北大学病院小児科で診療中の Alport 症候群患者 14 例を対象に、医療記録をもとに診断契機や治療法、治療効果などを後方視的に検討した。

14 例中 8 例で、3 歳児検尿において血尿、または血尿・蛋白尿を指摘されていた。残りの 6 例はいずれも 3 歳以下に診断のきっかけとなる検尿異常を指摘されていた。すべての症例において 2+ ~ 3+ の血尿が認められ、11 例で家族歴に Alport 症候群や腎疾患、検尿異常が認められた。早期からの ACE 阻害薬、ARB による治療で腎機能は保持される傾向がみられた。9 例で初診時にすでに多彩な円柱が認められていた。

東北大学病院小児科での検討からは、3 歳時の検尿異常は Alport 症候群の腎症の早期診断の契機となり、多彩な円柱は Alport 症候群の症状の一つと考えられた。早期からの ACE 阻害薬や ARB による治療で腎機能は保持される可能性が示唆された。3 歳児検尿により Alport 症候群をスクリーニングすることが適切かどうかは、本邦における Alport 症候群の有病率や、早期からの ACE 阻害薬による治療効果の検討が必要である。

Alport syndrome causes hereditary nephropathy with a poor prognosis due to abnormal type IV collagen in the glomerular basement membrane. This representative pediatric disease progresses to chronic renal failure. Recently, however, it was suggested that early treatment of nephropathy with ACE (angiotensin converting enzyme) inhibitors may improve the renal outcomes. Early diagnosis and early treatment improve the renal outcomes of Alport syndrome. Therefore, using medical records, we retrospectively investigated the diagnostic oppor-

tunities, treatment methods, and treatment efficacy in 14 Alport syndrome patients at the Department of Pediatrics, Tohoku University Hospital.

In 8 of the 14 patients, hematuria or hematuria/proteinuria was identified by urine testing at the age of 3 years; in the other 6, urine test abnormalities providing diagnostic opportunities for Alport syndrome had been found at the age of 3 years or younger. All patients showed hematuria of 2+ to 3+, and 11 of them had family histories of Alport syndrome, kidney diseases, or urine test abnormalities. Renal functions tended to be preserved by early treatment with ACE inhibitors or angiotensin II receptor blockers (ARBs). At the first presentation, various casts were already present in 9 patients.

Our investigation suggested that urine test abnormalities at the age of 3 years provide opportunities for the early diagnosis of nephropathy due to Alport syndrome, and that a variety of casts are part of the clinical presentation of Alport syndrome. These results also suggested that renal functions may be preserved by early treatment with ACE inhibitors or ARBs. Whether screening for Alport syndrome by urine testing at the age of 3 years is appropriate needs to be determined by investigating the prevalence of Alport syndrome in Japan and the effects of early treatment with ACE inhibitors.

Jpn J Nephrol 2018; 60: 561-566.

**Key words** : Alport syndrome, various casts, angiotensin converting enzyme inhibitor, urine test at the age of 3 years

## 緒言

Alport 症候群は、糸球体基底膜の 4 型コラーゲンの異常により生じる遺伝性の疾患であり、腎症、難聴、眼症状を三主徴とする遺伝性の疾患である<sup>1)</sup>。腎症に対しては対症療法しかなく、いずれ腎不全へ進行する予後不良な腎疾患とされており、小児において腎不全へ進行する代表的な疾患である<sup>2)</sup>。近年、ヨーロッパより Alport 症候群に対する ACE(angiotensin converting enzyme) 阻害薬の治療効果の報告があり<sup>3)</sup>、早期からの ACE 阻害薬による治療により Alport 症候群の腎予後が大幅に改善する可能性が示唆されている。Alport 症候群の腎予後改善のためには、早期診断による適切な時期での治療が必要と考えられた。そこで今回、東北大学病院小児科にて診療中の Alport 症候群 14 例を対象に、Alport 症候群の早期診断が可能かどうか、および治療効果の検討を行った。

## 結果

東北大学病院小児科で 2001 年から 2015 年にかけて腎病理組織学的に、または遺伝子解析により確定診断され診療中の Alport 症候群患者は 14 例存在した (Table 1)。Case 1～3 は同一家系での同胞例である<sup>4)</sup>。13 例で腎病理組織学的に確定診断が行われており、1 例でのみ遺伝子解析にて確定診断が行われていた。14 例中 8 例で 3 歳児検尿において血尿、または血尿・蛋白尿を指摘されていた。残りの 6 例はいずれも 3 歳以下に診断のきっかけとなる検尿異常を指摘されていた。すべての症例において 2+～3+ の血尿が認められ、11 例で家族歴に Alport 症候群や腎疾患、検尿異常が認められた。9 例で初診時にすでに多彩な円柱が認められていた (Table 2)。早期からの ACE 阻害薬、ARB(angiotensin II receptor blocker) による治療で腎機能は保持される傾向がみられた (Table 3)。

## 対象・方法

東北大学病院小児科で 2001 年から 2015 年にかけて腎病理組織学的に、または遺伝子解析により確定診断され診療中の Alport 症候群患者 14 例を、医療記録をもとに後方視的に診断契機や家族歴、治療法、腎機能の推移などを検討した。

本研究は、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会の承認を得て行った (承認番号 2013-1-385 および 2016-1-681)。

## 考察

Alport 症候群の腎症は、いずれ腎不全へ進行する予後不良な腎疾患とされており、小児において腎不全へ進行する代表的な疾患である<sup>1)</sup>。しかしながら近年、ヨーロッパからの報告において、腎症に対して早期から ACE 阻害薬で治療することにより腎予後が大幅に改善する可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。実際、今回のわれわれの検討でも、腎不全への進行が比較的遅いとされる常染色体優性遺伝形式が疑われる症例を除いても、ACE 阻害薬や ARB による治療を早期に開始した症例では腎機能は保持される傾向が認めら

Table 1.

Case	Sex	Diagnostic opportunities	Age at first presentation	Hematuria	Proteinuria	Family history	Diagnostic method	COL4A4 staining
1	F	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	–	Fa : Alport syndrome	Pathological diagnosis COL4A3 c.2330G>A c.4354A>T	–
2	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	–	Fa : Alport syndrome	Pathological diagnosis COL4A3 c.2330G>A c.4354A>T	–
3	M	Urine test at 3 y.o.	4 y.o.	3+	–	Fa : Alport syndrome	Genetic analysis COL4A3 c.2330G>A c.4354A>T	n.d.
4	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	3+	Mo : hematuria	Pathological diagnosis	n.d.
5	M	Macrohematuria	3 y.o.	3+	1+	–	Pathological diagnosis	n.d.
6	F	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	–	Fa : hematuria, proteinuria	Pathological diagnosis	n.d.
7	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	±	Mo : hematuria MGF : Alport syndrome	Pathological diagnosis	n.d.
8	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	2+	3+	Mo : hematuria	Pathological diagnosis	weak
9	M	Macrohematuria	3 y.o.	3+	3+	–	Pathological diagnosis	n.d.
10	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	1+	Mo : hematuria MGF : Alport syndrome	Pathological diagnosis	–
11	F	Chance urine test abnormalities	6 m.o.	3+	2+	–	Pathological diagnosis	n.d.
12	F	Chance urine test abnormalities	1 y.o.	3+	–	Mo : Alport syndrome	Pathological diagnosis	n.d.
13	F	Chance urine test abnormalities	1 y.o.	3+	–	Fa : Alport syndrome	Pathological diagnosis	n.d.
14	M	Chance urine test abnormalities	3 m.o.	3+	1+	Mo : hematuria	Pathological diagnosis	–

M : male, F : female, Fa : father, Mo : Mother, MGF : maternal grandfather, COL4A3 : collagen 4 alpha 3, COL4A4 : collagen 4 alpha 4, n.d. : not done

れ、ネフローゼ状態やCKDステージ3以降に至った症例は10歳以降まで経過を観察した11例中3例のみであった。比較的年長で治療を開始した2例では腎機能低下が認められているが、これまでX連鎖性Alport症候群では10代でネフローゼに至り20代で腎不全に至るとされていたことと比較すると、少数例の検討ではあるが、ACE阻害薬やARBによりAlport症候群の腎症の予後が改善される可能性が示唆された。現在、小児のAlport症候群に対するACE阻害薬やARBはoff-labelでの使用であり、その効果は後方視的な検討によるものであり<sup>3)</sup>、重篤な副作用なく安全に使用できるかどうかに関しては十分なエビデンスは存在しない。そこで、早期からACE阻害薬を使用することにより腎予後が大幅に改善する可能性を報告したGrossら<sup>3)</sup>によ

り、現在、ヨーロッパにおいては小児の初期段階のAlport症候群に対するACE阻害薬の安全性と効果を検討すべく、ACE阻害薬であるramiprilを用いて前向き臨床試験であるEARLY PRO-TECT Alport Trial<sup>5)</sup>が行われており、同試験の結果が待たれる。

今回のわれわれの検討などから、Alport症候群の腎予後改善のためには早期治療が重要であると考えられた。早期治療のためには早期診断が重要である。今回検討したAlport症候群患者14例では、約半数の症例で3歳児検尿において血尿、または血尿・蛋白尿を呈しており、その他の症例においてもいずれも3歳以下に診断の契機となる検尿異常が認められていた。いずれの症例においても2+~3+の血尿が認められ、また、家族歴にAlport症候群や腎疾

Table 2.

Case	Sex	Diagnostic opportunities	Age at first presentation	Hematuria	Proteinuria	Various casts
1	F	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	–	–
2	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	–	–
3	M	Urine test at 3 y.o.	4 y.o.	3+	–	–
4	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	3+	+
5	M	Macrohematuria	3 y.o.	3+	1+	+
6	F	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	–	–
7	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	±	+
8	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	2+	3+	+
9	M	Macrohematuria	3 y.o.	3+	3+	+
10	M	Urine test at 3 y.o.	3 y.o.	3+	1+	+
11	F	Chance urine test abnormalities	6 m.o.	3+	2+	+
12	F	Chance urine test abnormalities	1 y.o.	3+	–	+
13	F	Chance urine test abnormalities	1 y.o.	3+	–	n.d.
14	M	Chance urine test abnormalities	3 m.o.	3+	1+	+

n.d. : not done

Table 3.

Case	Sex	Age at initiation of treatment	Medication	Age at last follow-up	Renal function prognosis, proteinuria (g/gCr)	Hereditary form
1	F	20 y.o.	ACEI	28 y.o.	CKD4	AR
2	M	18 y.o.	ACEI, AA	25 y.o.	HD at 21 y.o.	AR
3	M	10 y.o.	ACEI, ARB, AA	17 y.o.	hematuria, proteinuria (0.57)	AR
4	M	6 y.o.	ACEI, ARB, AA	17 y.o.	hematuria, proteinuria (1.07)	X
5	M	6 y.o.	ACEI, ARB, AA	14 y.o.	hematuria, proteinuria (0.41)	Sporadic
6	F	13 y.o.	ACEI, AA	20 y.o.	hematuria, proteinuria (0.43)	X
7	M	11 y.o.	ACEI	14 y.o.	hematuria, proteinuria (0.20)	X
8	M	4 y.o.	ACEI, ARB, AA	7 y.o.	hematuria, proteinuria (0.50)	X
9	M	8 y.o.	ACEI, ARB, AA	14 y.o.	hematuria, proteinuria (0.55)	Sporadic
10	M	5 y.o.	ACEI	8 y.o.	hematuria, proteinuria (0.11)	X
11	F	5 y.o.	ACEI, ARB	17 y.o.	CKD4	Sporadic
12	F	6 y.o.	ACEI, ARB	20 y.o.	CKD2	X or AD
13	F	9 y.o.	ACEI, ARB	11 y.o.	hematuria, proteinuria (0.73)	X
14	M	6 y.o.	ACEI, ARB	7 y.o.	hematuria, proteinuria (0.73)	X

M : male, F : female, ACEI : angiotensin converting enzyme inhibitor, ARB : angiotensin II receptor blocker, AA : aldosterone antagonist, X : X linked, AR : autosomal recessive, AD : autosomal dominant

患, 検尿異常を認めるものが多数であった。これらのことは, 3歳児検尿を契機に Alport 症候群が診断可能である可能性を示唆するものと考えられる。近年, 日本小児腎臓病

学会では3歳児検尿を積極的に推進しているが, 3歳児検尿では蛋白尿の有無による先天性腎尿路奇形の早期診断が重要視されている<sup>6,7)</sup>。しかしながら, 今回の検討から,

Alport 症候群患者は 3 歳時にはすでに 2+ ~ 3+ の血尿を呈しており、3 歳児検尿での血尿を契機に Alport 症候群の確定診断を行うことができる可能性が示唆される。実際、3 歳児検尿での検尿異常を契機に精査が行われ Alport 症候群と確定診断がなされたとの報告も散見される。3 歳児検尿で異常を指摘され二次以降の精査が行われた 130 例中 Alport 症候群と確定診断されたのが 2 例、疑い例が 3 例との報告<sup>8)</sup>や、また、乳幼児検尿全国アンケート調査には 3 歳児検尿の Alport 症候群を含めた遺伝性腎炎の発見における有用性を指摘する意見もあり<sup>9)</sup>、3 歳児検尿で血尿を指標とした Alport 症候群の早期診断を検討してもよいかもしれない。しかしながら、千葉市の 3 歳児検尿において検尿異常から Alport 症候群と診断されたのは 179,412 名中 6 名 (0.0033%) であり、決して頻度的には高くない<sup>10)</sup>との報告もある。3 歳児検尿で Alport 症候群をスクリーニングすることが適切かどうかは、本邦における Alport 症候群の正確な有病率の調査と ACE 阻害薬による治療との費用対効果の評価が必要である。

Alport 症候群において、診断時の円柱の有無を検討した報告はないが、今回の検討では初診時すでに 14 例中 9 例で多彩な円柱が認められていた。円柱は、原尿流圧の減少、尿浸透圧の上昇、アルブミン濃度の上昇、pH の低下によって遠位より下部の尿細管で分泌される Tamm-Horsfall ムコ蛋白とアルブミンがゲル化して形成され、各種の腎疾患の病態を反映するとされる<sup>11,12)</sup>。赤血球、白血球、尿細管上皮細胞、卵円形脂肪体、硝子円柱、顆粒円柱、赤血球円柱、白血球円柱、脂肪円柱などの多彩な円柱はループス腎炎で特徴的とされるが<sup>13)</sup>、ほかにも活動性の高い腎炎や腎機能低下が進行した腎疾患でも認められるとされる<sup>11,14)</sup>。Alport 症候群の腎病理組織の経時的な変化の検討からは、病初期は活動性の腎炎の所見に乏しく、また、比較的腎機能低下が進行しても活動性の腎炎の炎症所見に乏しく、尿細管間質の変化が強いとされる<sup>15~18)</sup>。したがって、Alport 症候群において、腎機能低下の認められない発症早期の 3 歳時にすでに多彩な円柱が認められることは、炎症が強いためでも腎機能が低下しているためでもないと考えられる。円柱の形成には 4 型コラーゲンが関与しているとされる<sup>19)</sup>。4 型コラーゲンは腎臓において、糸球体基底膜のみならず尿細管基底膜においても発現している。X 連鎖性 Alport 症候群においては、4 型コラーゲン  $\alpha 3, 4, 5$  は糸球体基底膜のみならず遠位尿細管や集合管の基底膜でも発現が減弱しており、常染色体劣性 Alport 症候群においては遠位尿細管基底膜では 4 型コラーゲン  $\alpha 3, 5$  の発現が、集合管

では  $\alpha 3, 4$  の発現が減弱している<sup>20)</sup>。これらのことから、Alport 症候群において明らかな尿細管障害は指摘されていないが、4 型コラーゲンの発現が減弱した結果尿細管の脆弱性が生じ、多彩な円柱を生じていることが推測された。3 歳児において、活動性の高い腎炎の発症や腎疾患によりすでに腎機能低下がみられることは稀であるため、多彩な円柱は 3 歳児検尿で Alport 症候群をスクリーニングする際の参考所見となる可能性が示唆された。

Alport 症候群の腎症は、早期の ACE 阻害薬による治療により予後が改善すると考えられるため、早期診断、早期治療が重要である。当科での検討からは、3 歳時での検尿異常や多彩な円柱は Alport 症候群の早期診断のうえで有用と考えられた。3 歳児検尿により Alport 症候群をスクリーニングすることが適切かどうかは、本邦における Alport 症候群の有病率や、早期からの ACE 阻害薬による治療の費用対効果の検討が待たれる。

## 結 語

3 歳児の検尿異常は Alport 症候群の腎症の早期診断の契機となり、早期治療により腎機能は保持される可能性が示唆された。3 歳児検尿により Alport 症候群をスクリーニングすることが適切かどうかは、本邦における Alport 症候群の有病率や、早期からの ACE 阻害薬による治療の費用対効果の検討が待たれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Kruegel J, Rubel D, Gross O. Alport syndrome--insights from basic and clinical research. *Nat Rev Nephrol* 2013 ; 9(3) : 170-178.
2. Hattori M, Sako M, Kaneko T, Ashida A, Matsunaga A, Igarashi T, Itami N, Ohta T, Gotoh Y, Satomura K, Honda M, Igarashi T. End-stage renal disease in Japanese children : a nationwide survey during 2006-2011. *Clin Exp Nephrol* 2015 ; 19 : 933-938.
3. Gross O, Licht C, Anders HJ, Hoppe B, Beck B, Tönshoff B, Höcker B, Wygoda S, Ehrich JH, Pape L, Konrad M, Rascher W, Dötsch J, Müller-Wiefel DE, Hoyer P ; Study Group Members of the Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Knebelmann B, Pirson Y, Grunfeld JP, Niaudet P, Cochat P, Heidet L, Lebbah S, Torra R, Friede T, Lange K, Müller GA, Weber M. Early angiotensin-converting enzyme inhibition in Alport syndrome delays renal failure and improves life expectancy. *Kidney Int* 2012 ; 81 : 494-501.

4. Uchida N, Kumagai N, Nozu K, Fu XJ, Iijima K, Kondo Y, Kure S. Early RAAS blockade exerts renoprotective effects in autosomal recessive Alport syndrome. *Tohoku J Exp Med* 2016 ; 240 : 251-257.
5. Gross O, Friede T, Hilgers R, Görlitz A, Gavénis K, Ahmed R, Dürr U. Safety and efficacy of the ACE-inhibitor ramipril in alport syndrome : the double-blind, randomized, placebo-controlled, multicenter phase III EARLY PRO-TECT Alport Trial in pediatric patients. *ISRN Pediatr* 2012. doi : 10.5402/2012/436046.
6. 日本小児腎臓病学会(編). 小児の検尿マニュアル. 東京 : 診断と治療社, 2015 : 48-52.
7. 本田雅敬. 3 歳児検尿の新しいシステムの構築. *小児保健研究* 74 ; 2015 : 6-11.
8. 花田卓也, 吉岡春菜, 高橋康太, 小川 誠, 滝 正史. 幼児期検尿で発見される血尿単独陽性症例の臨床的意義 当院における 20 年間のまとめ. *重井医学年報* 2009 ; 30 : 17-20.
9. 柳原 剛, 多田奈緒, 伊藤雄平, 高橋昌理, 服部元史, 松山健, 大友義之, 土屋正巳. 乳幼児検尿全国アンケート調査. *日小児会誌* 2012 ; 116 : 97-102.
10. 松村智恵子, 倉山英明, 安齋未知子, 金木勝義, 伊藤秀和, 久野正貴, 長 雄一, 本間澄恵, 石川信泰, 金澤正樹, 重田みどり, 窪田和子, 山口淳一, 池上 宏. 千葉市 3 歳児検尿・腎エコーの先天性腎尿路異常発見における有用性. *日児腎誌* 2013 ; 26 : 194-202.
11. 宿谷賢一. 尿沈渣から推定できる病態と病期. *臨床病理レビュー* 2007 ; 140 : 60-64.
12. 横山 貴, 堀田 茂, 小川哲也, 新田孝作. 各種腎炎における円柱の定義. *Nephrology Frontier* 2009 ; 8 : 287-290.
13. 横山 貴, 堀田 茂, 内田啓子, 新田孝作. ループス腎炎の尿沈渣像. *Nephrology Frontier* 2010 ; 90 : 283-286.
14. 横山 貴, 堀田 茂, 小川哲也, 新田孝作. ANCA 関連腎炎の尿沈渣像. *Nephrology Frontier* 2008 ; 7 : 51-54.
15. 加納健一, 羽金巳与之, 安藤 保, 有阪 治, 上田善彦. 早期に電子顕微鏡像で Alport 症候群と診断された女兒の臨床経過と追跡再腎生検像. *小児科臨床* 2000 ; 53 : 1409-1413.
16. 宮崎正史, 佐内 透, 渡辺 泉, 平野直史, 谷口正智, 鶴屋和彦, 升谷耕介, 平方秀樹. 腎生検で経時的变化を観察し得た Alport 症候群の一例. *日腎会誌* 2002 ; 44 : 530.
17. 福間裕子, 津留 徳, 瀬川芳恵, 新居見和彦, 清 保博, 久野敏. Alport 症候群女兒の腎組織所見-17 年間の経時的变化. *日小児会誌* 2003 ; 107 : 292.
18. 浜崎 豊, 谷口清州, 高橋昌理. 遺伝性腎炎の組織学的推移. *病理と臨床* 1990 ; 8 : 1061-1068.
19. Orfila C, Rakotoarivony J, Serre G, Rahobisoa N, Suc JM. Immunohistochemical study of a tubular basement membrane antigen in normal human urinary sediment by a monoclonal antibody. *Nephron* 1989 ; 53 : 343-348.
20. Noël KH. Renal pathology and ultrastructural findings in Alport's syndrome. *Re Fail* 2000 ; 22 : 751-758.