

# Marfan 症候群に無症候性血尿を合併した 1 例

高橋和美 草場哲郎 石田 良 中ノ内恒如

A case of Marfan syndrome with microscopic hematuria

Kazumi TAKAHASHI, Tetsuro KUSABA, Ryo ISHIDA, and Tsuneyuki NAKANOUCHI

Division of Nephrology, Japanese Red Cross Kyoto Daiichi Hospital, Kyoto, Japan

## 要 旨

症例は 36 歳の男性。顕微鏡的血尿の精査目的に当科に紹介となった。身体所見では、高身長でクモ状指を呈し、心臓超音波および胸部 CT では大動脈弁輪部の拡大と中等度の大動脈閉鎖不全を認めた。これらの結果から Marfan 症候群を疑い、fibrillin-1 をコードする FBN1 遺伝子検索を行ったところ、FBN1 遺伝子 62 番目のエクソンにおける 2585 番目のアミノ酸のイソロイシンがスレオニンに変異したヘテロ接合体 (p. Ile 2585 Thr) を認めた。変形赤血球を伴う顕微鏡的血尿の精査のため腎生検を行ったところ、光顕では糸球体や小動脈、細動脈に大きな異常は認めなかった。電子顕微鏡では糸球体基底膜の部分的な肥厚を認めたが、高電子密度沈着物や細線維構造物は認めなかった。Marfan 症候群は FBN1 遺伝子の異常に伴う結合組織病である。fibrillin-1 は microfibril の構成要素としてのみでなく、TGF- $\beta$  シグナルの調節因子としても働いている。TGF- $\beta$  は種々の腎疾患の増悪因子として知られており、Marfan 症候群において fibrillin-1 が低下することで TGF- $\beta$  シグナルの異常が生じ、引き続いて糸球体基底膜の形成異常が惹起された可能性があると考えられた。

A 36-year-old man was admitted to our hospital for investigation of microscopic hematuria. He was very tall and presented arachnodactyly of the fingers and toes. Chest computed tomography and cardiac echography revealed annuloaortic ectasia and aortic regurgitation. Based on these findings, we suspected Marfan syndrome and performed gene analysis of the FBN1 gene, which encodes fibrillin-1. Mutational analysis showed the missense mutation, p. Ile 2585 Thr, present in exon 62 of the FBN1 gene. To investigate the genesis of microscopic and dismorphic hematuria, we performed a renal biopsy. Light microscopic analysis revealed the absence of any apparent histological changes in the glomerulus, small artery and arteriole. Electron microscopic analysis revealed the glomerular basement membrane to be irregularly thickened, however, there was neither any electron dense deposition nor fibrillar material.

Marfan syndrome is an inherited disorder of connective tissue based on abnormality of the FBN1 gene. Fibrillin-1 acts not only as a component of microfibrils, but also as the regulator of transforming growth factor-beta signal transduction. From these points of view, we speculated that irregular formation of the glomerular basement membrane of our patient was induced by an imbalance in production of the extracellular matrix as the consequence of abnormal fibrillin-1—TGF- $\beta$  signaling.

Jpn J Nephrol 2011 ; 53 : 1159-1163.

**Key words** : Marfan syndrome, fibrillin-1, microscopic hematuria, glomerular basement membrane, FBN1 gene

## はじめに

Marfan 症候群は細く長い四肢やクモ状指などの骨格系の異常、水晶体偏位などの眼症状、上行大動脈の拡張や解離、僧帽弁逸脱などの心血管系の異常を主徴とする先天性の疾患で、発症頻度は軽症例も含めれば 5,000 人に 1 人程度と推定されている。1991 年に弾性線維関連蛋白である fibrillin-1 をコードする FBN1 遺伝子とその原因遺伝子として同定された<sup>1)</sup>。弾性線維は elastin と、それを鞘のように取り囲む microfibril から構成される。fibrillin-1 は microfibril の主たる構成成分であるとともに、transforming growth factor(TGF)- $\beta$  シグナル調節因子であり、その異常により全身の結合組織の恒常性維持に支障が生じる<sup>1~3)</sup>。一方で、TGF- $\beta$  の受容体をコードする TGFBR1 遺伝子、および TGFBR2 遺伝子の異常に伴う疾患を Loey-Dietz 症候群と呼ぶが、Marfan 症候群とよく似た臨床像を呈することが知られている<sup>4,5)</sup>。これらのことから、Marfan 症候群の病態が fibrillin-1 の質的および量的異常だけでなく、TGF- $\beta$  のシグナル異常にも起因することが明らかとなっている<sup>2,6)</sup>。

今回われわれは、Marfan 症候群に無症候性血尿を合併した 1 例を経験した。Marfan 症候群に合併した腎病変の報告は少ないが、近年、同疾患における分子生物学的メカニズムが明らかになっており、fibrillin-1 の腎臓での機能を明らかにするうえで示唆に富む症例と考えられ報告する。

## 症 例

患者は 36 歳、男性で、間質性肺炎のため呼吸器科に入院中に変形赤血球を伴う顕微鏡的血尿を呈し当科へ紹介となった。以前より尿検査異常を指摘されていたが、特に精査はされていなかった。既往歴に単径ヘルニアや両側気胸がある。家族歴として、遺伝性の菲薄基底膜病を疑わせる尿検査異常を含めた腎疾患や突然死、若年死はない。

身長 190 cm、体重 70 kg と痩せ型の高身長であった。また、神経学的所見として難聴は認めなかった。下腿浮腫や紫斑は認めず、クモ状指を認めた。

入院時の血液検査では Cr が 1.16 mg/dL、eGFR が 59.0 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> と軽度の腎機能障害を認め、血清学的検査では各種自己抗体は陰性であった (Table)。尿検査では軽微な尿蛋白 (0.2 g/gCr) と変形赤血球を伴う顕微鏡的血尿を認めた。変形赤血球を認めたことより潜在性の腎炎を疑い腎生検を施行した。糸球体は 24 個採取され、全系球体硬化

Table. Laboratory data on admission

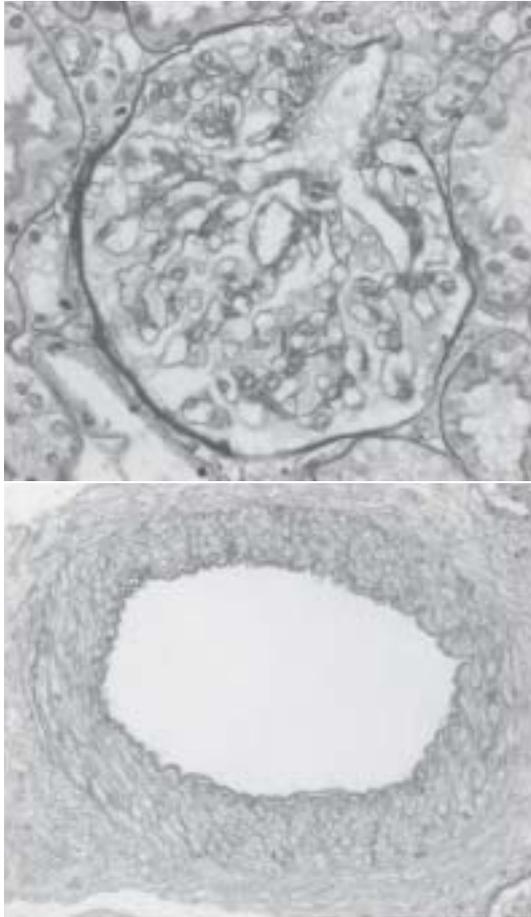
Blood cell count		Serology	
RBC	397 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	C3	139 mg/dL
Hct	36.3 %	C4	32.2 mg/dL
Hb	12 g/dL	IgG	1,142 mg/dL
WBC	7,820/ $\mu$ L	IgA	267 mg/dL
Lymph	26.5 %	IgM	128 mg/dL
Neut	66.8 %	ANA	< ×40
Mono	5.7 %	Anti ds-DNA Ab	< 10 U/mL
PLT	36.5 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	MPO-ANCA	(-)
Biochemistry		PR3-ANCA	(-)
BUN	19 mg/dL	Anti GBM Ab	(-)
Cr	1.16 mg/dL	Urinalysis	
Na	139 mmol/L	pH	5.5
K	4.1 mmol/L	Pro	(+/-)
Cl	103 mmol/L	RBC	(3+)
Ca	8.5 mg/dL	BJP	(-)
LDH	145 IU/L	Sediments	
GOT	20 IU/L	RBC	30-49/hpf
GPT	19 IU/L	WBC	< 1/hpf
TP	6.9 g/dL	Epithel	< 1/hpf
Alb	3.9 g/dL	Pro	0.2 g/g · Cr
CRP	0.3 mg/dL	NAG	4.5 U/L
LDL-Chol	120 mg/dL	$\beta_2$ MG	163 $\mu$ g/L
HDL-Chol	70 mg/dL	Cr	37.5 mg/dL

はなく、メサンギウム細胞の増殖や基質の増加も認めなかった (Fig. 1a)。間質変化も軽度で、軽度の線維化と軽微なリンパ球の浸潤を認める程度であった。細動脈、小動脈ともに硬化性病変や線維弾性変化は認めなかった (Fig. 1b)。蛍光免疫染色では免疫グロブリンや補体も陰性であり、有意な所見は認めなかった。電顕では基底膜の厚さは平均して 345~364 nm であったが、一部菲薄化 (約 140 nm) や三層構造の不明瞭な部分、限局性の肥厚 (約 840 nm) を認めた (Fig. 2)。

身体所見から Marfan 症候群を疑い心臓超音波検査を施行したところ、中等度の大動脈閉鎖不全と大動脈弁輪、バルサルバ洞の拡張を認め、胸部 CT では心基部レベルで最大径 63mm の大動脈の拡張を認めた。

また、FBN1 遺伝子、FBN2 遺伝子、TGFBR1 遺伝子および TGFBR2 遺伝子に対して遺伝子検索を行ったところ、FBN1 遺伝子 62 番目のエクソンにおける 2585 番目のアミノ酸のイソロイシンがスレオニンに変異したヘテロ接合体 (p. Ile 2585 Thr) を認め、遺伝的にも Marfan 症候群と診断した。

間質性肺炎に関しては、入院中に気管支鏡検査、気管支肺胞洗浄を施行し、特発性器質性肺炎と診断し、プレドニ



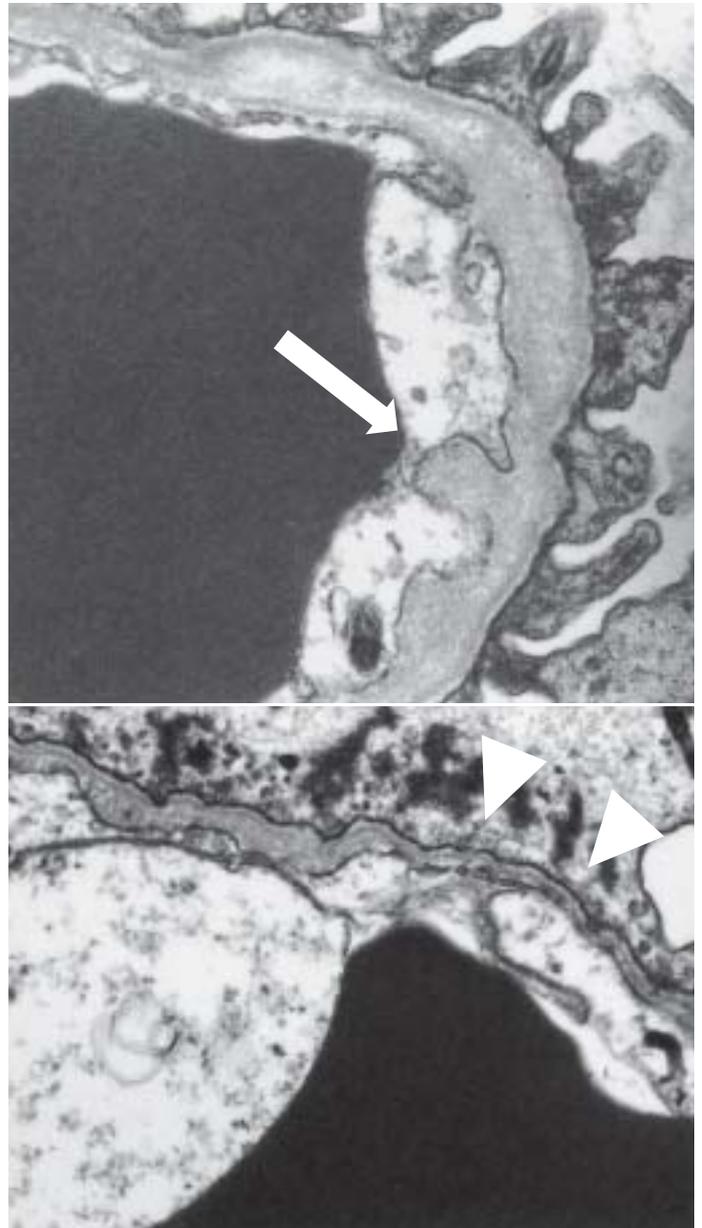
**Fig. 1. Light microscopic findings of kidney**

- a : There is no apparent proliferative or sclerotic lesion in the glomerulus. (PAS stain, magnification  $\times 400$ )
- b : There is no apparent change in the renal vasculature. (PAS stain, magnification  $\times 1.00$ )

ゾロン 30 mg を開始した。その後炎症反応は陰転化し、胸部 X 線上の陰影も改善を認め、プレドニゾロンは徐々に漸減し中止したが、病勢の再燃は認めていない。現在は胸部大動脈瘤に対し手術を行い、腎臓に関しては無治療で観察中である。なお、プレドニゾロン投与や、大動脈瘤・大動脈弁閉鎖不全の手術後も顕微鏡的血尿は持続している。

## 考 察

Marfan 症候群における FBN1 遺伝子の変異にはミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライシング異常変異、構造異常などさまざまなものが報告されているが<sup>7)</sup>、ミスセンス変異が約 60% と最も多く<sup>8)</sup>、表現型も重症であることが示されている<sup>9)</sup>。本症例で認めた



**Fig. 2. Electron microscopic findings of the glomerulus**

- a, b : The basement membrane presented partial thickening (arrow) and thinning (arrowhead) (magnification  $\times 4,000$ )

FBN1 遺伝子変異 (p. Ile 2585 Thr) は、FBN1 の calcium binding EGF 様ドメインにおけるミスセンス変異であり、数多くの Marfan 症候群で報告があるものであった。

FBN1 遺伝子がコードする fibrillin-1 は高度反復構造をもつ径 10~14 nm の線維状の糖蛋白であり<sup>10)</sup>、その生物学的作用として結合組織構成蛋白としてだけでなく、latent TGF- $\beta$  binding protein (LTBP) と結合し TGF- $\beta$  シグナルの抑制作用を有している<sup>3)</sup>。このことから、Marfan 症候群で

は fibrillin-1 の異常や発現の低下により結合組織構造が脆弱となることに加え<sup>2)</sup>、同分子が LTBP 分子と結合できなくなることで活性型 TGF- $\beta$ が増加し、種々の結合組織における異常が誘導されると考えられている<sup>3)</sup>。

Marfan 症候群に伴う腎病変は、1996 年に Sbar らが 2 症例を報告しているのみである<sup>11)</sup>。1 例は高度の蛋白尿、血尿を有する 9 歳、女児で、もう 1 例は無症候性血尿、蛋白尿を有する 58 歳、男性であった。腎生検では、いずれの症例でも基底膜の部分的な肥厚(400~900 nm)を有し、内皮下に 10~13 nm の線維状構造物の集合を認めた。われわれの症例では、基底膜の不均一な肥厚を認めたものの線維性構造物は存在せず、後者に関しては Marfan 症候群に特異的な変化とは考えにくい。

腎臓において fibrillin-1 は糸球体の血管極、メサンギウム領域に発現し<sup>12)</sup>、メサンギウム細胞の増殖や遊走、接着を促進させると報告されている<sup>13)</sup>。一方、遺伝子操作により fibrillin-1 の発現を低下させた Marfan 症候群モデルマウスが作製され、腎組織の検討が行われている<sup>14)</sup>。同マウスにおいて光顕所見では増殖病変や硬化病変など腎炎の所見は認めず、糸球体容積、メサンギウム面積、メサンギウム細胞の容積が減少していた。ただし、電顕での検討はなく、沈着物を含めて糸球体基底膜の異常が存在するかは明らかではない。また、同モデルは Fibrillin-1 の低発現マウスであり、より重症となるわれわれの症例のような異常な蛋白合成が増加するハプロ不全型とは異なるため、同一表現型となるかも明らかでない。

さらに各種腎障害モデルを用いた検討では、Thy1 腎炎マウスにおいてメサンギウム領域で fibrillin-1 の発現が亢進していることが示されている<sup>13)</sup>。一方で、糖尿病や高血圧発症モデルマウスと fibrillin-1 の低発現マウスを交配させた個体では、非交配マウスに比し増殖病変や硬化性病変の出現は少なく、尿蛋白量も少ないことが示されている<sup>15)</sup>。したがって、実験モデルによる現在までの検討では、fibrillin-1 の発現の多寡と腎組織障害の進展との間に一義的な相関は示されていないと考えられる。

一方、TGF- $\beta$  シグナルの亢進が腎病変の進展に寄与することに関しては多くの知見が示されている。主たる TGF- $\beta$  の発現亢進因子として高血糖<sup>16~19)</sup>、アンジオテンシン-2<sup>20)</sup>、進展刺激<sup>21)</sup>などがあり、それらによりメサンギウム細胞の増殖、細胞外基質の産生亢進、糸球体基底膜の肥厚などが惹起されることが示されている。ただし、Marfan 症候群では大動脈組織において TGF- $\beta$  シグナルが増強していることが示されているが、腎臓においてもシグナル異常が

同様に認められるかは明らかではない。

さらに本症例では菲薄基底膜病との鑑別が問題となる。報告によりさまざまであるが、同疾患の頻度は顕微鏡的血尿を有する症例の約 5~10%と比較的高い<sup>22)</sup>。常染色体優性遺伝形式ではあるが、孤発例も存在するため、家族歴がないことだけでは除外できない。最終的には、菲薄基底膜病は腎生検により診断され、基底膜のびまん性菲薄化を特徴とし、一部正常あるいは断裂などを示すこともある。菲薄基底膜病においては少なくとも 50%以上の係蹄壁に菲薄化が認められることが多い<sup>23)</sup>。本症例では 50%以上の菲薄化は認めず、また、一部肥厚も伴っており、菲薄基底膜病は否定的と考えられた。

これらの知見を総合すると、Marfan 症候群において大動脈脈病変と同様に fibrillin-1 の低下、異常な fibrillin-1 の増加、TGF- $\beta$  シグナルの増強を介して、糸球体基底膜の異常を惹起した可能性はある。今回われわれの症例でみられた腎組織の変化が一般的に認められる Marfan 症候群の変化かどうか、また、Marfan 症候群の腎組織においても fibrillin-1 の発現の低下や TGF- $\beta$  シグナルの増強を認めるかどうかなどを多くの症例で検討する必要があり、今後も基礎、臨床の双方より知見の蓄積が望まれる。

## 結 語

FBN1 遺伝子異常に伴う Marfan 症候群に無症候性血尿を合併した 1 例を経験した。Marfan 症候群が末期腎不全となりやすいという報告はないが、より多くの症例を解析することで、腎臓での fibrillin-1 の役割を解明する一助になると考えられる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

## 文 献

1. Dietz HC, Cutting GR, Pyeritz RE, Maslen CL, Sakai LY, Corson GM, Puffenberger EG, Hamosh A, Nanthakumar EJ, Curristin SM. Marfan syndrome caused by a recurrent *de novo* missense mutation in the fibrillin gene. *Nature* 1991; 352 (6333): 337-339.
2. Hollister DW, Godfrey M, Sakai LY, Pyeritz RE. Immunohistologic abnormalities of the microfibrillar-fiber system in the Marfan syndrome. *N Engl J Med* 1990; 323: 152-159.
3. Neptune ER, Frischmeyer PA, Arking DE, Myers L, Bunton TE, Gayraud B, Ramirez F, Sakai LY, Dietz HC. Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2003; 33: 407-411.

4. Mizuguchi T, Collod-Beroud G, Akiyama T, Abifadel M, Harada N, Morisaki T, Allard D, Varret M, Claustres M, Morisaki H, Ihara M, Kinoshita A, Yoshiura K, Junien C, Kajii C, Jondeau G, Ohta T, Kishino T, Furukawa Y, Nakamura Y, Nishikawa N, Boileau C, Matsumoto N. Heterozygous TGFBR2 mutations in Marfan syndrome. *Nat Genet* 2004 ; 36 : 855-860.
5. Loeys BL, Chen J, Neptune ER, Judge DP, Podowski M, Holm T, Meyers J, Leitch CC, Katsanis N, Sharifi N, Xu FL, Myers LA, Spevak PJ, Cameron DE, De Backer J, Hellems J, Chen Y, Davis EC, Webb CL, Kress W, Coucke P, Rifkin DB, De Paepe AM, Dietz HC. A syndrome of altered cardiovascular, craniofacial, neurocognitive and skeletal development caused by mutations in TGFBR1 or TGFBR2. *Nat Genet* 2005 ; 37 : 275-281.
6. Habashi JP, Judge DP, Holm TM, Cohn RD, Loeys BL, Cooper TK, Myers L, Klein EC, Liu G, Calvi C, Podowski M, Neptune ER, Halushka MK, Bedja D, Gabrielson K, Rifkin DB, Carta L, Ramirez F, Huso DL, Dietz HC. Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science* 2006 ; 312(5770) : 117-121.
7. Faivre L, Collod-Beroud G, Loeys BL, Child A, Binquet C, Gautier E, Callewaert B, Arbustini E, Mayer K, Arslan-Kirchner M, Kiotsekoglou A, Comeglio P, Marziliano N, Dietz HC, Halliday D, Beroud C, Bonithon-Kopp C, Claustres M, Muti C, Plauchu H, Robinson PN, Ades LC, Biggin A, Benett B, Brett M, Holman KJ, De Backer J, Coucke P, Francke U, De Paepe A, Jondeau G, Boileau C. Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations : an international study. *Am J Hum Genet* 2007 ; 81 : 454-466.
8. 森崎隆幸, 森崎裕子. マルファン症候群・類縁疾患に対する遺伝子診断と TGF- $\beta$  の意義. *呼吸と循環* 2009 ; 57 : 1141-1146.
9. Aoyama T, Francke U, Gasner C, Furthmayr H. Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. *Am J Med Genet* 1995 ; 58 : 169-176.
10. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol* 1986 ; 103(6 Pt 1) : 2499-2509.
11. Sbar GD, Venkateshan VS, Huang Z, Marquet E, Brunswick JW, Churg J. Renal disease in Marfan syndrome. *Am J Nephrol* 1996 ; 16 : 320-326.
12. Sterzel RB, Hartner A, Schlotzer-Schrehardt U, Voit S, Hausknecht B, Doliana R, Colombatti A, Girson MA, Braghetta P, Bressan GM. Elastic fiber proteins in the glomerular mesangium *in vivo* and in cell culture. *Kidney Int* 2000 ; 58 : 1588-1602.
13. Porst M, Plank C, Bieritz B, Konic E, Fees H, Dotsch J, Hilgers KF, Reinhardt DP, Hartner A. Fibrillin-1 regulates mesangial cell attachment, spreading, migration and proliferation. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 450-456.
14. Hartner A, Eifert T, Haas CS, Tuysuz C, Hilger KF, Reinhardt DP, Amann K. Characterization of the renal phenotype in a mouse model of Marfan syndrome. *Virchows Arch* 2004 ; 445 : 382-388.
15. Hartner A, Schaefer L, Porst M, Cordasic N, Gabriel A, Klanke B, Reinhardt DP, Hilgers KF. Role of fibrillin-1 in hypertensive and diabetic glomerular disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 290 : F1329-F1336.
16. Krag S, Nyengaard JR, Wogensen L. Combined effects of moderately elevated blood glucose and locally produced TGF-beta1 on glomerular morphology and renal collagen production. *Nephrol Dial Transplant* 2007 ; 22 : 2485-2496.
17. Iglesias-de la Cruz MC, Ziyadeh FN, Isono M, et al. Effects of high glucose and TGF-beta 1 on the expression of collagen IV and vascular endothelial growth factor in mouse podocytes. *Kidney Int* 2002 ; 62 : 901-913.
18. Isono M, Cruz MC, Chen S, et al. Extracellular signal-regulated kinase mediates stimulation of TGF-beta1 and matrix by high glucose in mesangial cells. *J Am Soc Nephrol* 2000 ; 11 : 2222-2230.
19. Kobayashi T, Inoue T, Okada H, et al. Connective tissue growth factor mediates the profibrotic effects of transforming growth factor-beta produced by tubular epithelial cells in response to high glucose. *Clin Exp Nephrol* 2005 ; 9 : 114-121.
20. Sayeski PP, Bernstein KE. Signal transduction mechanisms of the angiotensin II type AT(1)-receptor : looking beyond the heterotrimeric G protein paradigm. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst* 2001 ; 2 : 4-10.
21. Riser BL, Cortes P, Heilig C, et al. Cyclic stretching force selectively up-regulates transforming growth factor-beta isoforms in cultured rat mesangial cells. *Am J Pathol* 1996 ; 148 : 1915-1923.
22. 五十嵐 隆. 小児腎疾患の臨床. 東京 : 診断と治療社, 2006 ; 178-179.
23. 山本智恵, 木村秀樹, 吉田治義, 西 慎一. Thin basement membrane disease. *医学と薬学* 2007 ; 58 : 394-397.