

Alport 症候群

Alport syndrome

中西浩一 吉川徳茂

Koichi NAKANISHI and Norishige YOSHIKAWA

はじめに

遺伝性糸球体疾患の主な疾患は Alport 症候群と良性家族性血尿であり、後述する通り、良性家族性血尿の一部は常染色体劣性型 Alport 症候群の家系で、ヘテロの遺伝子変異を有する場合と同一である。本稿ではこれらについて述べる。

Alport 症候群

1. 定義・概念¹⁾

古典的には、進行性の遺伝性腎症(しばしば腎炎とも呼ばれる)に難聴を伴う症候群を指す。約9割がX連鎖型であるが、常染色体劣性・優性のものである。頻度は欧米の報告では1/5,000~1/10,000で、人種差や地域差はないと考えられている。IV型コラーゲン異常によるものとそれ以外に分けられる。Alport 症候群をIV型コラーゲン異常によるものと定義すると、巨大血小板症を伴う Epstein 症候群や Frechtner 症候群は、Alport 症候群の亜型というよりも別の症候群ということになる。

2. 病因・病態¹⁾

Alport 症候群の原因は、IV型コラーゲンの遺伝子変異である。

1) IV型コラーゲンとα鎖

IV型コラーゲンの網目状ネットワークを形成する基本分子はモノマーと呼ばれ、3本のα鎖が螺旋を巻いた構造をしている(図1)。α鎖はN末端側のGly-X-Yの繰り返し構造を持つ約1,400残基のコラーゲンドメイン(collagenous domain)と、C末端側の約230残基の非コラーゲンドメイン

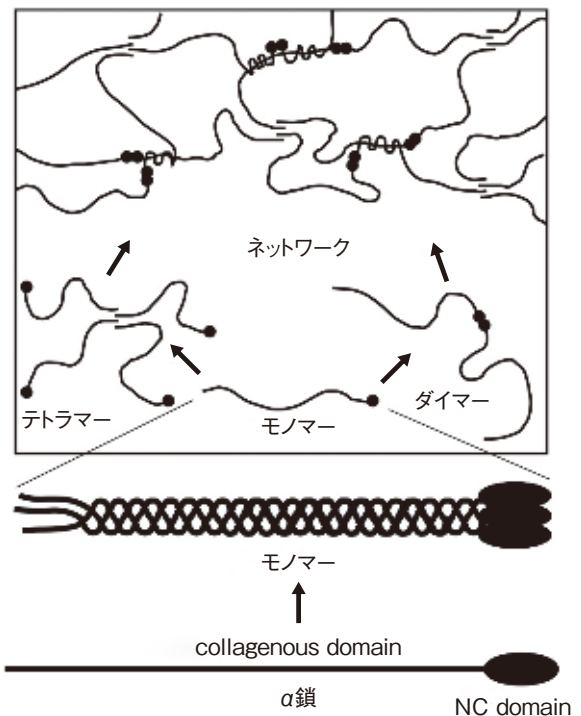


図1 IV型コラーゲンの分子構造

(NC domain)から成る。IV型コラーゲンの構成鎖はα1~α6鎖が知られているが、α6鎖は糸球体基底膜には存在しない。α1とα3とα5鎖、α2とα4とα6鎖はそれぞれホモロジーが高い。生体において螺旋を形成する3本のα鎖の組み合わせは、1)α1-α1-α2、2)α3-α4-α5、3)α5-α5-α6の3種類である。2つのモノマーがC末端側の非コラーゲンドメインで結合してダイマー、4つのモノマーがN末端側のコラーゲンドメインで結合してテトラマーを形成する。モノマー、テトラマーが互いに絡み合い、かつ側面で結合しIV型コラーゲンのネットワーク構造を形成する(図1)。α1、α2鎖は糸球体基底膜以外にもメサンギウム基質、尿

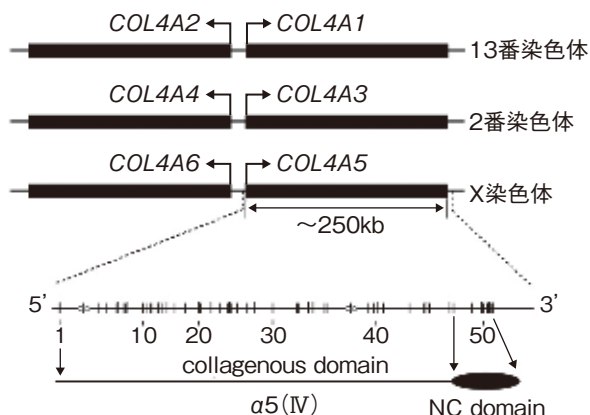


図2 IV型コラーゲンの遺伝子

細管基底膜、血管基底膜など、腎組織に広範に存在する。一方、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜、ボウマン嚢、一部の尿管基底膜に局限して存在する。 $\alpha 6$ 鎖は糸球体基底膜には存在せずボウマン嚢に発現している。

2) IV型コラーゲン遺伝子¹⁾

IV型コラーゲン遺伝子はいずれも非常に大きく約250 kbある。 $\alpha 1$ 、 $\alpha 5$ 鎖遺伝子はホモロジーが高くそれぞれ52と51エクソンから成る。 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 鎖をコードするCOL4A1、COL4A2遺伝子は13番染色体上に、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖をコードするCOL4A3、COL4A4遺伝子は2番染色体上に、 $\alpha 5$ 、 $\alpha 6$ 鎖をコードするCOL4A5、COL4A6遺伝子はX染色体上に存在する(図2)。したがって、大部分を占めるX連鎖型では $\alpha 5$ 鎖、常染色体性では $\alpha 3$ または $\alpha 4$ 鎖の遺伝子変異が原因である(図2)。これらの遺伝子変異により、糸球体基底膜に存在するIV型コラーゲン分子のネットワーク(図1)の破綻が引き起こされる。

3) 蛋白消失の分子機構²⁾

Alport症候群では糸球体基底膜のIV型コラーゲン $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ 鎖蛋白に欠損を認めることが多い。これらの3つのコラーゲン蛋白は先述の通り3重鎖を構成している。例えばX連鎖型の場合、原因遺伝子産物は $\alpha 5$ 鎖で、 $\alpha 5$ 鎖の遺伝子変異のためになぜ $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖蛋白に欠損を生じるかは不明であり、かつては論争的であった。2つの可能性、すなわち、① $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖蛋白の合成は正常で組み込みに異常がある場合、② $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖遺伝子の転写、翻訳に異常がある場合が考えられた。そこで、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖蛋白の異常の発現機序を明らかにする目的で、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖 mRNA の発現を腎生検組織において半定量的に検討された結果、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖 mRNA の発現は正常であることが明らかになり、 $\alpha 3$ 、 $\alpha 4$ 鎖が蛋白レベルで異常を示すのは、糸球体基底膜への組み込みに異常が

あるためであると考えられる。

3. 臨床徴候

病初期には血尿が唯一の所見である。血尿は持続性の顕微鏡的血尿に、発熱時などに肉眼的血尿を伴うことが多い。蛋白尿は進行とともに増加していきネフローゼ症候群を呈することもよくある。発熱時の肉眼的血尿はIgA腎症でもしばしばみられることがよく知られているが、Alport症候群でも珍しくないことに留意が必要である。

特徴的な難聴や眼病変がみられれば診断上有用である。難聴は神経性(感音性)難聴で、7~10歳頃両側性に出現し、まず高周波領域における聴力低下が起こり進行性に増悪していく。患者の約1/3に難聴がみられるが、男児に多く女児には稀である。本人、家族に難聴がみられなくても本症候群であることがしばしばあり注意を要する。

眼病変としては、anterior lenticonus, posterior subcapsular cataract, posterior polymorphous dystrophy, retinal flecks などがある。

びまん性平滑筋腫症(diffuse leiomyomatosis)の合併が認められることがある。本症は良性の平滑筋細胞の増殖で、食道での報告が多い。本症合併例ではCOL4A5遺伝子5'端とCOL4A6遺伝子5'端を含む欠失が報告されており、食道には $\alpha 6$ 鎖が多く発現していることから、本症責任遺伝子は $\alpha 6$ 鎖遺伝子と考えられている。

4. 診断と検査法

Alport症候群の診断基準を表に示す。血尿患者をみたときに、患者やその家族が積極的に家族の尿異常を述べるとは限らないので、必ずできる限り詳細に家族歴を聴取し、家族性の尿異常を見のがさないことが重要である。家族に尿異常者がある場合は腎不全の有無を詳細に確認し、腎不全の家族歴がある場合は腎生検を施行する。

大部分はIV型コラーゲン異常によるものであることが判明し、特徴的な糸球体基底膜の電子顕微鏡所見やIV型コラーゲン異常が証明されれば家族歴や難聴は診断に必須ではない。したがって、家族歴のない例ではAlport症候群を念頭に置かないと正しく診断できないことがあり注意を要する。すなわち、家族歴のない血尿症例においても突然変異例が含まれるので、原則的に血尿がみられる疾患はすべて鑑別疾患となる。したがって、非家族性血尿の症例においても腎生検をする場合には、電子顕微鏡による糸球体基底膜の観察が重要である。

小児期、特に10歳以下の症例では血尿が唯一の症状であることが多く、腎不全の家族歴が明らかでない場合鑑別は困難である。家族性に血尿がみられるが腎不全の家族歴が

表 Alport 症候群診断基準(平成 27 年 2 月改訂)

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)
「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する診断基準・診療
ガイドラインの確立」班

- 主項目に加えて副項目の 1 項目以上を満たすもの
- 主項目のみで副項目がない場合、参考項目の 2 つ以上を満たすもの

※主項目のみで家族が本症候群と診断されている場合は「疑い例」とする。

※無症候性キャリアは副項目の IV 型コラーゲン所見(II-1 か II-2)1 項目のみで診断可能である。

※いずれの徴候においても、他疾患によるものは除く。例えば、糖尿病による腎不全の家族歴や老人性難聴など。

I 主項目：

I-1 持続的血尿^{注1)}

II 副項目：

II-1 IV 型コラーゲン遺伝子変異^{注2)}II-2 IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常^{注3)}II-3 糸球体基底膜特異的電顕所見^{注4)}

III 参考項目：

III-1 腎炎・腎不全の家族歴

III-2 両側感音性難聴

III-3 特異的眼所見^{注5)}

III-4 びまん性平滑筋腫症

注1) 持続的血尿：3 カ月は持続していることを少なくとも 2 回の検尿で確認する。稀な状況として、疾患晩期で腎不全が進行した時期には血尿が消失する可能性があり、その場合は腎不全などのしかるべき徴候を確認する。

注2) IV 型コラーゲン遺伝子変異：COL4A3 または COL4A4 のホモ接合体またはヘテロ接合体変異、または COL4A5 遺伝子のヘミ接合体(男性)またはヘテロ接合体(女性)変異を指す。

注3) IV 型コラーゲン免疫組織化学的異常：IV 型コラーゲン α 5 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚基底膜にも存在する。抗 α 5 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X 連鎖型 Alport 症候群の男性患者の糸球体、ポウマン嚢、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、ポウマン嚢、皮膚基底膜は一部が染色される。常染色体劣性 Alport 症候群では α 3, 4, 5 鎖が糸球体基底膜では全く染色されず、一方、ポウマン嚢と皮膚では α 5 鎖が正常に染色される。注意点は、上述は典型的パターンであり非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は否定できない。

注4) 糸球体基底膜の特異的電顕所見：糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化により診断可能である。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化も本症候群においてみられ、糸球体基底膜の唯一の所見の場合があり注意を要する。この場合、難聴、眼所見、腎不全の家族歴があれば Alport 症候群の可能性が高い。また、IV 型コラーゲン所見があれば確定診断できる。

注5) 特異的眼所見：前円錐水晶体(anterior lenticonus)、後嚢下白内障(posterior subcapsular cataract)、後部多形性角膜変性症(posterior polymorphous dystrophy)、斑点網膜(retinal flecks)など。

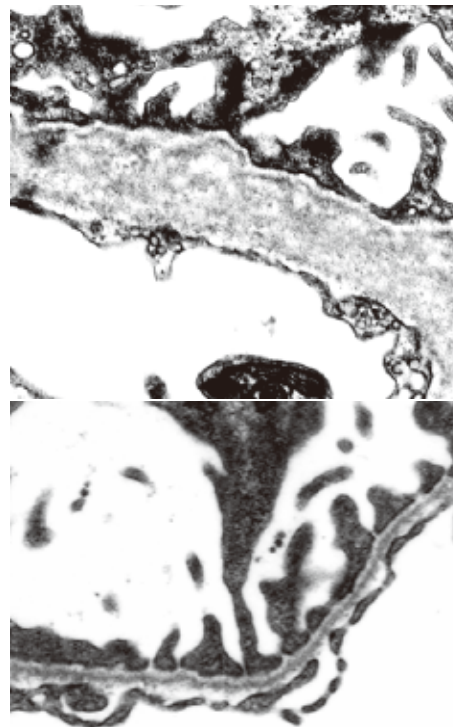


図 3 Alport 症候群の典型的糸球体基底膜所見(a)と糸球体基底膜の菲薄化(b)

ない場合、その血尿患者の腎生検の適応は通常の腎生検の適応と同じであるが、経過中に腎不全の家族歴が確認された場合や本人に病的蛋白尿が持続するときは腎生検を施行し、糸球体基底膜の電子顕微鏡による観察により鑑別することが重要である。

1) Alport 症候群の腎病理所見^{1,3)}

光学顕微鏡所見は非特異的である。泡沫細胞は高度蛋白尿によるもので、本症候群に特異的というわけではないが診断上参考になる。電子顕微鏡所見は特異的で、糸球体基底膜の広範な不規則な肥厚と緻密層の網目状変化がみられれば本症候群と診断できる(図 3a)。良性家族性血尿においてしばしばみられる糸球体基底膜の広範な菲薄化(図 3b)も本症候群においてみられ注意を要する。糸球体基底膜の厚さは、正常では 300 nm 以上あるが、良性家族性血尿や本症候群では 150~200 nm と異常に薄い場合がみられ、糸球体基底膜が断裂して糸球体上皮細胞と内皮細胞が直接接触していることもある。本症候群の糸球体基底膜は網目状変化のために、肥厚した部分、異常に薄い部分、正常な部分が混在する。疾患の進行に伴い糸球体基底膜は肥厚し、薄い部分、正常な部分は減少していく。正確に評価された腎



図4 糸球体基底膜IV型コラーゲン $\alpha 5$ (IV)鎖の発現

a: 正常, b: X連鎖型Alport症候群の男性患者, c: X連鎖型Alport症候群の女性患者

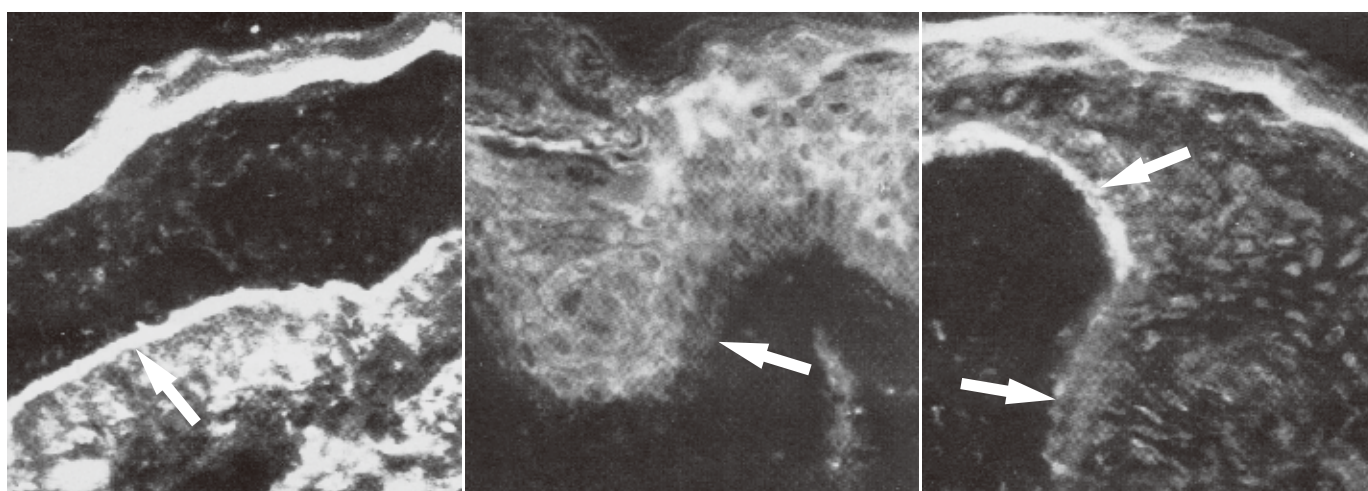


図5 皮膚上皮基底膜IV型コラーゲン $\alpha 5$ (IV)鎖の発現

a: 正常, b: X連鎖型Alport症候群の男性患者, c: X連鎖型Alport症候群の女性患者

電子顕微鏡所見により、家族歴や難聴などのない場合でも診断が可能である。

2) 免疫組織学的検索による診断^{1,4)}

IV型コラーゲン遺伝子変異の影響を蛋白レベル、すなわち α 鎖の発現を検索し、本症候群の確定診断可能な場合がある。

IV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖は糸球体基底膜だけでなく皮膚上皮基底膜にも存在する。抗 $\alpha 5$ 鎖抗体を用いて免疫染色をすると、正常の糸球体、皮膚基底膜は線状に連続して染色される。しかし、X連鎖型Alport症候群の男性患者の糸球体、皮膚基底膜は全く染色されず、女性患者の糸球体、皮膚基底膜は一部が染色される(図4, 5)。X連鎖型Alport症候群の男性患者の糸球体基底膜は、正常では存在する $\alpha 3$ 鎖と $\alpha 4$ 鎖も欠損し、かつ疾患の重症度と関係を認める。

注意を要する点は、上述は典型的パターンであり、非典型的パターンも存在する。また、全く正常でも本症候群は

否定できない。

3) 遺伝子診断^{5~7)}

$\alpha 3 \sim \alpha 5$ 鎖遺伝子の変異が検索されている。ゲノムDNAを用いてすべてのエクソンとプロモーター領域をPCRで増幅し、ダイレクトシーケンスを行うことで80%を超える遺伝子変異の検出率が得られる。さらに、RNAを使用する方法やMLPA法(multiplex ligation-dependent probe amplification)などによりほぼ100%原因遺伝子変異が検出できる。

Alport症候群の遺伝子診断は、原因遺伝子が大きくホットスポットもなく、現時点で労力とコストの面から考えて容易とは言えないが、遺伝子解析技術の進歩に伴い診断における意義が高まると考えられる。

4) X連鎖型Alport症候群男性患者における $\alpha 5$ 鎖の発現⁸⁾

X連鎖型Alport症候群男性患者の糸球体基底膜では、典

型例では $\alpha 5$ 鎖は完全に欠損しているが、一部には $\alpha 5$ 鎖が発現している例がある。 $\alpha 5$ 鎖陽性例は軽症であると推測されていたが、それを実際に示すデータに乏しく、詳細な検討が望まれていた。そこで、一連の遺伝子解析で診断された X 連鎖 Alport 症候群男性患者 52 例が検討された。52 例中、 $\alpha 5$ 鎖陽性は 15 例 (28.8%)、 $\alpha 5$ 鎖陰性は 37 例であった。 $\alpha 5$ 鎖陽性群の 15 例の遺伝子変異は、ミスセンス 9 例、インフレームの欠失 3 例、インフレームの欠失を引き起こすプライム部位の変異 1 例、体細胞モザイク 2 例で、いずれも比較的影響の少ない変異による症例であった。ミスセンス変異では、 $\alpha 5$ 鎖陽性群は陰性群と比較して、エクソン 25 を基準としてより前方のエクソンに変異が存在する傾向にあった。さらに、 $\alpha 5$ 鎖陽性群では蛋白尿は有意に低く、末期腎不全への到達年齢は有意に高かった。これらの結果は、 $\alpha 5$ 鎖陽性群はより軽症例であることを明らかに示したものである。

5) X 連鎖型 Alport 症候群女性患者における $\alpha 5$ 鎖の発現⁹⁾

先述の通り $\alpha 5$ 鎖は皮膚にも存在し、女性患者では皮膚・糸球体基底膜の $\alpha 5$ 鎖は部分的に発現し、腎炎の重症度は顕微鏡的尿尿から腎不全までさまざまである。女性患者の腎炎重症度は正常 $\alpha 5$ 鎖遺伝子を有する X 染色体の不活化の程度、つまり正常 $\alpha 5$ 鎖の発現程度により決定されると考えられる。X 連鎖型 Alport 症候群女性患者 23 例の重症度と皮膚・糸球体基底膜における $\alpha 5$ 鎖発現率の関係の間接蛍光抗体法により検討したところ、皮膚基底膜における $\alpha 5$ 鎖発現率は重症例ほど有意に低く、皮膚基底膜と糸球体基底膜における $\alpha 5$ 鎖発現率には有意の相関を認められた。この所見は、皮膚基底膜における $\alpha 5$ 鎖発現率は X 連鎖型 Alport 症候群女性患者の予後判定の有用な指標になる可能性を示唆している。

5. 治療法^{10~12)}

現時点では、疾患特異的治療はなく対症療法が中心である。アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) やアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の有効性を示唆する報告があり、第一選択と考えられる¹⁰⁾。ただし、一般的に ACEI や ARB 使用中は容易に脱水から腎機能低下を引き起こすので、水分が十分摂取できないときは中止するなどの指示が重要である。シクロスポリンの長期投与が蛋白尿を減少させ腎機能障害の進行も防止しうる可能性を示す報告がある。しかし、シクロスポリンが強力な免疫抑制作用を持ち、副作用として腎毒性を有することなどを勘案すると、この治療法の選択には慎重を期すべきである。ACEI や ARB を

投与したうえで、それでも蛋白尿減少効果が認められない症例にシクロスポリンを試みるべきだと考えられる。これらの治療法の効果に関して現時点でのエビデンスレベルは低く、今後の検討が必要である。

これまでに、ステロイドや抗血小板薬の投与の報告もあるが、現在では最善の治療とは言い難い。

6. 管理と予後

Alport 症候群は進行性の慢性腎症であるが、小児期には通常腎機能は正常で、思春期以降徐々に腎機能が低下しはじめ、男性患者では 10 代後半、20 代、30 代で末期腎不全に至る例が多い。X 連鎖型の女性患者は一般に進行が遅く、腎不全に進行することは少なくキャリアーになることが多い。しかしながら、X 連鎖型女性患者でも中年期以降腎不全に進行することも珍しくなく、蛋白尿が持続する症例では注意を要する。一方、X 連鎖型では原因遺伝子変異を有するが無症候の女性例が約 10% 存在し、本人は全く健常であっても子供に発症する場合がある。この場合、家系内で世代間に隔たりがあるようにみえるが、それにより本症候群を否定してはいけぬ。また、X 連鎖型女性患者が男性と同様に重症で、10 代後半に末期腎不全に進行することもある。このように X 連鎖型女性患者の重症度はバリエーションに富んでおり、胎児期早期に起きる X 染色体の不活化によると推測されている。一方、男性患者の重症度は遺伝子変異パターンによるところが大きい。常染色体性 Alport 症候群では、症状に男女差はない。

7. 最新知見

近年、X 連鎖型男性患者における体細胞モザイク¹³⁾による $\alpha 5$ 鎖のモザイク発現や、均衡型転座による X 連鎖型女性患者の重症化¹⁴⁾など、非典型例の機序が証明されている。

8. 本邦における疫学調査

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 「腎・泌尿器系の希少・難治性疾患群に関する調査研究」班 (研究代表者 飯島一誠 神戸大学大学院医学研究科教授) では、既存の欧米の診断基準を踏まえて診断基準を作成し、その診断基準に基づき全国の Alport 症候群患者を対象とするアンケート調査を、全国の 200 床以上の病院ならびに必要と考えられる施設に勤務する小児科医、内科医に対して実施した。その結果、平成 25 年 2 月 15 日現在、調査実施施設数 2,295 のうち 1,082 施設 (47.1%) から回答を得た。“患者あり”の回答を得た施設数は 155 施設で、報告患者数合計は 515 例 (その内確定診断例 392 例) であった。これらの数字から、本邦の Alport 症候群患者数は 3 年間の受療者数として疑い例を含め 1,182 例 (95% 信頼区間 980~

1,380), 確定診断例 897 例(95% 信頼区間 740~1,060)と推計された。

さらに診断基準の各項目および調査した臨床的重要項目の該当率を詳細に解析し, 本疾患の現状を明らかにした。本疾患の中心的遺伝形式である X 連鎖型について述べると, 遺伝子解析されている症例が 31.2% で, IV型コラーゲンの蛋白異常を免疫染色により確認されている症例が 65.8% であった。一方, 腎生検による古典的糸球体基底膜の電子顕微鏡所見の確認は 48.7% のみの症例でなされており, 分子生物学的診断項目の重症性が明らかになった。難聴や特徴的眼病変の合併率は低く, これらの項目が参考にはなるが診断にはあまり寄与していないことが判明した。

良性家族性血尿¹⁵⁾

1. 定義・概念

良性家族性血尿は遺伝性腎症の一つであり, 血尿のみ, あるいは血尿に加えて軽度の蛋白尿のみを唯一の所見とする非進行性の病態が家系内の複数の家族に認められる臨床的症候群である。患者およびその家族に高度蛋白尿, 腎機能低下, 難聴はみられない。

良性反復性血尿も同義に使われる。良性家族性血尿では, 病理組織所見として糸球体基底膜の広範な菲薄化がみられることが多く, 菲薄基底膜病もしばしば同義に使われているが, 臨床的に良性家族性血尿を示す全例が菲薄基底膜を示すわけではなく, 厳密には同義ではない。

近年, 良性家族性血尿の一部が Alport 症候群の常染色体劣性遺伝型と同一疾患であることが明らかになり, 臨床的には良性家族性血尿であっても病態としては Alport 症候群と呼ぶべき家系があり, 両者をはっきり区別することは困難な場合もある⁷⁾。すなわち, IV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖や $\alpha 4$ 鎖の変異が片方のアリルにのみ存在する場合(ヘテロ接合体)は血尿のみを呈するが, 両方のアリルに存在する場合(ホモ接合体)は重症で, 典型的 Alport 症候群の症状を示す。ホモ接合体の患者が家系内に存在せず, 良性家族性血尿として捉えられている場合は, 常染色体優性遺伝形式を示すことになる。このように, 臨床的に良性家族性血尿を呈する家系の一部はIV型コラーゲン関連疾患であり, 常染色体優性および劣性 Alport 症候群と良性家族性血尿の3者は必ずしも明らかに区別できない。

良性家族性血尿の原因遺伝子については多様性があると考えられている。良性家族性血尿についてこれまでのところ, IV型コラーゲン遺伝子以外の遺伝子の変異による例は

示されていない。しかし, IV型コラーゲン遺伝子に連鎖しない家系も報告されている。良性家族性血尿という概念自体が臨床的概念であり, 厳密に定義されていないため, 種々の病態を含む可能性がある。

2. 臨床徴候

血尿のみ, あるいは血尿に加えて軽度の蛋白尿のみが唯一の所見であり, 高度蛋白尿, 難聴などはみられない。腎機能は生涯を通じて正常である。良性家族性血尿において経過中に高血圧を認めたとする報告もあるが, 良性家族性血尿は種々の病態を含んでおり, その発症機序は明らかでない。

3. 治療法

良性家族性血尿においては, 基本的に治療は不要である。

4. 管理と予後

定期的管理(血圧チェック, 検尿, 採血など)により経過観察する。常染色体劣性遺伝型 Alport 症候群の家系において, すなわちIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖や $\alpha 4$ 鎖の変異がヘテロ接合体で受け継がれた家系において, たまたま遺伝子変異を持つ者同士の子がホモ接合体となった場合, 腎不全に進行する典型的 Alport 症候群の症状を示す可能性がある。

おわりに

Alport 症候群や良性家族性血尿は, その疾患概念を理解し念頭に置かないと診断できないことがしばしばある。特に Alport 症候群では, かつては本症候群を念頭に置き腎生検を実施して, 糸球体基底膜を電子顕微鏡で観察することが唯一の確定診断法であり, 現在でも重要な診断手技であるが, 実際的には皮膚生検における $\alpha 5$ 鎖の検討や遺伝子解析でも診断可能である。これらの手技は今のところ保険診療適用外であり, 一部の施設の研究レベルでの献身的な作業により実施されているが, 今後これらの検索が安定してできる仕組み作りが重要である。フランスなどでは, 遺伝子解析が積極的に実施されており, Alport 症候群で腎生検を実施する頻度は減少していると聞く。患者への侵襲, 医療費などを考慮すると腎生検と遺伝子解析でどちらが良いのかなどを, 今後真剣に考えていく必要があると思われる。

謝 辞

本邦における Alport 症候群疫学調査につきましては, 多くの先生方に大変ご苦勞を賜り, この場をお借りして厚く御礼申し上げます。

本稿に記載した研究は、厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業)の支援を受けました。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

1. Kashtan CE, Gubler MC. Inherited glomerular diseases. In : Avner ED, Harmon WE, Niaudet P, Yoshikawa N (eds) *Pediatric Nephrology*. 6th Ed. Heidelberg : Springer, 2009 : 621-841.
2. Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Nakamura H. Expression of type IV collagen $\alpha 3$ and $\alpha 4$ chain mRNAs in X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1996 ; 7 : 938-945.
3. Yoshikawa N, Cameron AH, White RH. The glomerular basal lamina in hereditary nephritis. *J Pathol* 1981 ; 135 : 199-209.
4. Nakanishi K, Yoshikawa N, Iijima K, Kitagawa K, Nakamura H, Ito H, Yoshioka K, Kagawa M, Sado Y. Immunohistochemical study of $\alpha 1-5$ chains of type IV collagen in hereditary nephritis. *Kidney Int* 1994 ; 46 : 1413-1421.
5. Inoue Y, Nishio H, Shirakawa T, Nakanishi K, Nakamura H, Sumino K, Nishiyama K, Iijima K, Yoshikawa N. Detection of mutations in the COL4A5 gene in over 90 % of male patients with X-linked Alport's syndrome by RT-PCR and direct sequencing. *Am J Kidney Dis* 1999 ; 34 : 854-862.
6. Nozu K, Vorechovsky I, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Hashimoto F, Kamei K, Ito S, Kaku Y, Imasawa T, Ushijima K, Shimizu J, Makita Y, Konomoto T, Yoshikawa N, Iijima K. X-linked Alport syndrome caused by splicing mutations in COL4A5. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014 ; 9 : 1958-1964.
7. Oka M, Nozu K, Kaito H, Fu XJ, Nakanishi K, Hashimura Y, Morisada N, Yan K, Matsuo M, Yoshikawa N, Vorechovsky I, Iijima K. Natural history of genetically proven autosomal recessive Alport syndrome. *Pediatr Nephrol* 2014 ; 29 : 1535-1544.
8. Hashimura Y, Nozu K, Kaito H, Nakanishi K, Fu XJ, Ohtsubo H, Hashimoto F, Oka M, Ninchoji T, Ishimori S, Morisada N, Matsunoshita N, Kamiyoshi N, Yoshikawa N, Iijima K. Milder clinical aspects of X-linked Alport syndrome in men positive for the collagen IV $\alpha 5$ chain. *Kidney Int* 2014 ; 85 : 1208-1213.
9. Nakanishi K, Iijima K, Kuroda N, Inoue Y, Sado Y, Nakamura H, Yoshikawa N. Comparison of $\alpha 5(IV)$ collagen chain expression in skin with disease severity in women with X-linked Alport syndrome. *J Am Soc Nephrol* 1998 ; 9 : 1433-1440.
10. 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.
11. Kashtan CE, Ding J, Gregory M, Gross O, Heidet L, Knebelmann B, Rheault M, Licht C ; Alport Syndrome Research Collaborative. Clinical practice recommendations for the treatment of Alport syndrome : a statement of the Alport Syndrome Research Collaborative. *Pediatr Nephrol* 2013 ; 28 : 5-11.
12. Savige J, Gregory M, Gross O, Kashtan C, Ding J, Flinter F. Expert guidelines for the management of Alport syndrome and thin basement membrane nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2013 ; 24 : 364-375.
13. Krol RP, Nozu K, Nakanishi K, Iijima K, Takeshima Y, Fu XJ, Nozu Y, Kaito H, Kanda K, Matsuo M, Yoshikawa N. Somatic mosaicism for a mutation of the COL4A5 gene is a cause of mild phenotype male Alport syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 2008 ; 23 : 2525-2530.
14. Iijima K, Nozu K, Kamei K, Nakayama M, Ito S, Matsuoka K, Ogata T, Kaito H, Nakanishi K, Matsuo M. Severe Alport syndrome in a young woman caused by a t(X ; 1) (q22.3 ; p36.32) balanced translocation. *Pediatr Nephrol* 2010 ; 25 : 2165-2170.
15. Yoshikawa N, Matsuyama S, Iijima K, Maehara K, Okada S, Matsuo T. Benign familial hematuria. *Arch Pathol Lab Med* 1988 ; 112 : 794-797.