
多発骨折を伴ったAlport 症候群に対する腎移植の経験

畠山真吾、齋藤 満、熊谷 研、飯沼昌宏、松浦 忍、
佐藤 滋、佐藤一成、加藤哲郎、小松田 敦*、鈴木 隆**
秋田大学医学部 泌尿器科、同 第三内科*
由利組合総合病院 小児科**

A case of living related renal transplantation of alport syndrome patient with multiple bone fracture

Shingo Hatakeyama, Mitsuru Saito, Ken Kumagai, Masahiro Iinuma, Shinobu Matsuura,
Shigeru Satoh, Kazunari Sato, Tetsuro Kato, Atsushi Komatsuda*, Takasi Suzuki**
Department of Urology, Akita University School of Medicine
Third Department of Internal Medicine, Akita University School of Medicine*
Department of Pediatrics, Yurikumiai Hospital**

<緒 言>

Alport 症候群は、1927年にAlport が難聴を伴い家族性に発症する腎炎として初めて報告している。1969年、電子顕微鏡にて糸球体基底膜（GBM）の先天性障害が示差された¹⁾。1990年にGBMを構成するIV型コラーゲン α 鎖遺伝子に変異が証明され²⁾、その結果生じるアミノ酸配列に対する抗原抗体反応が腎炎と難聴の原因であると考えられている。今回我々は多発骨折を伴ったAlport 症候群に対する腎移植の1例を経験したので報告する。

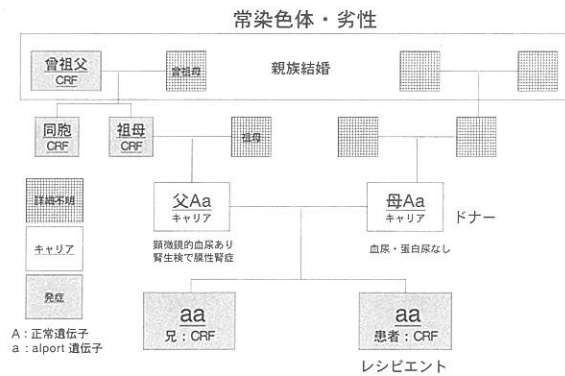
<症 例>23歳 女性

<現病歴>

S57年、兄（5歳）がAlport 症候群の診断を受けた際、同時に精査し（患者2歳）、腎生検にてAlport 症候群の診断となる。その後、徐々に腎機能低下し、H5年（14歳）に慢性腎不全（CRF）に対しCAPDを導入。H14年6月10日、母親をドナーとする生体腎移植目的に当科入院となる。

<家族歴>

父方曾祖父・祖母にCRF、父方祖母の同胞にCRF、父：膜性腎症、兄：Alport症候群、2代前に親族結婚あり。(Fig 1)



<既往歴>

高血圧、感音性難聴、腎性網膜症（白内障なし、水晶体脱臼なし）。高プロラクチン血症、H13年8月、皮膚生検で常染色体劣性遺伝の診断。H13年9月頃、明らかな外傷の既往なく左上腕骨骨幹部・顆上骨折を指摘（Fig 2-a）。

<入院時現象>

Performance Status：3、左上腕の疼痛（+）、眼瞼結膜に軽度貧血。

<入院時採血データ>

軽度貧血、高Ca血症、高P血症、intact-PTH低値、ALP低値

<入院後経過>

入院時、多発肋骨骨折（Fig 2-b）を認め、骨折に対し精査施行するも、腎性骨症による易骨折性の診断であった。骨密度測定は90%と正常範囲内であった。

H14年7月9日、生体腎移植施行（免疫抑制剤：FK + MMP + PSL）術後の腎機能良好（Cre0.5～0.7）である。

H14年7月29日、右肩甲骨骨折、左大腿骨頸部骨折を指摘（Fig 2-c）。骨折に対しては安静と低出力超音波パルス療法による保存的治療中。

画像所見

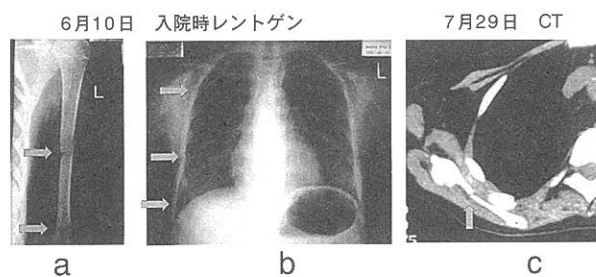


Fig 2

採血データは、術後にCa値は正常化した、P値は低下。intact-PTHも低値のままであるが、活性型ビタミンD製剤を中止したところ、ALPの上昇を認めた (Fig 3 a, b)。

採血データの推移

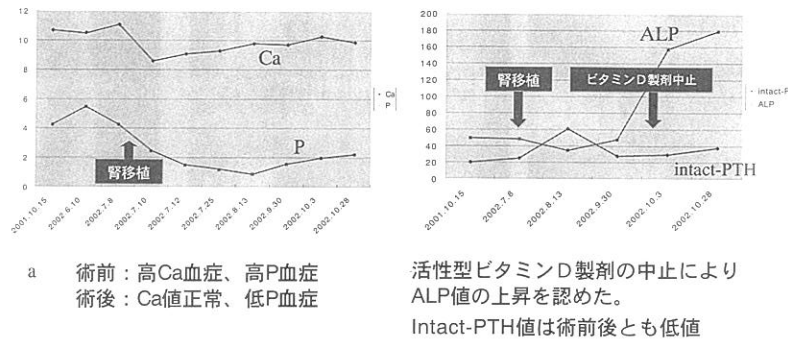


Fig 3

<考 察>

1. Alport 症候群について

Alport 症候群は感音性難聴、眼異常を伴う進行性腎炎とされている。

遺伝形式は X 染色体優性遺伝：90%、常染色体劣性遺伝：10%、常染色体優性遺伝は稀である。

病因は、X 染色体優性遺伝はIV型コラーゲン α 5 鎖の異常であり、常染色体劣性遺伝はIV型コラーゲン α 3、 α 4 鎖の異常³⁾ であると報告されている。

臨床経過は、小児期に無症候性血尿で発見され、加齢とともに蛋白尿が出現する。腎炎は進行性で末期腎不全となり、男性の方が進行早く40代で高率に腎不全となるなど予後が悪い。女性は発症せず血尿・蛋白尿のみで長期経過しキャリアとなることが多いとされている。30%に両側性の感音性難聴が出現し、白内障・水晶体脱臼などの眼症状が見られるが、本邦では稀である。

病理所見は、光学顕微鏡では増殖性糸球体腎炎の所見、蛍光抗体法では時に糸球体にIgA、IgM、C3の沈着を認め、電子顕微鏡では糸球体基底膜の断裂や網目状変化を認める。

診断基準は1. 血尿の家族歴、2. 電子顕微鏡での特徴的なGBM病変、3. 眼症状、4. 難聴、の4項目のうち3項目以上を満たす場合⁴⁾ とされている。

治療は、根本的な治療法なく、腎不全に対し透析療法、腎移植を施行する。

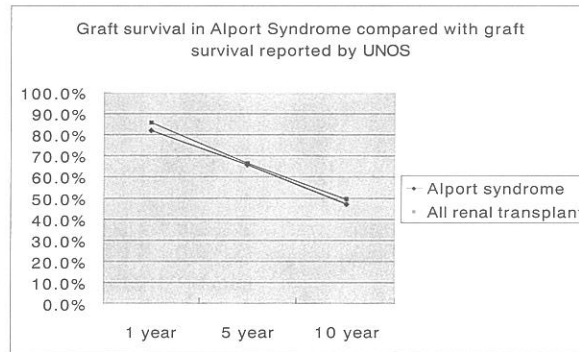
2. 腎移植について

Alport症候群に対する腎移植は通常の腎移植と同等の良好な成績を収めている (Fig 4)。しかし、親族のキャリアから移植腎の提供を受けた場合、ドナーとなるキャリアの安全性について長期にわたる検討はされておらず、文献上では200例以上の症例があるが、数例で術後数年間腎機能障害が残ったという報告⁵⁾ があるのみである。しかし、血尿等の症状がある場合、糸球体に傷害のある可能性が高いと考えられるため、ドナー選択には慎重を期すべきとされている^{6,7)}

移植後に起こる抗GBM抗体による腎炎 (Posttransplantation Anti-GBM disease) の頻度は2～4%とされ、そのうち75%は移植後1年以内に発生している⁸⁾ と報告されている。

抗GBM抗体による腎炎は、ドナー内で既に発生していた抗GBM抗体による腎炎が影響している可能性があり、また免疫抑制が不適切な場合にPTAGDが発生する可能性があることを指摘されている⁸⁾ 腎移植を受けたAlport症候群の患者すべてが抗GBM抗体を産生しているという報告⁹⁾ もあるが、数%に抗GBM抗体による腎炎が発生する機序は不明である。

Alport症候群と腎移植



*) Data from University of California at Los Angeles (1972 to 1986) and UNOS (1987 to 1999)

Fig 4

Alport 症候群41例の検討⁸⁾ では、Graft Lossとなった症例の69%は慢性糸球体腎炎、22%は急性拒絶によるものであり、Alport 症候群の移植腎の予後を決定する因子としては、急性拒絶の有無で有意差を認めたと報告している。

3. 多発骨折・骨代謝について

Alport 症候群はIV型コラーゲン遺伝子の疾患であり、骨はI型コラーゲンが90%以上を占め、相関性はないと考えられる。また、小児腎不全において、多発骨折の発症は稀である¹⁰⁾。Alport 症候群と易骨折性についての報告もなく、今症例の易骨折性は腎性骨症による変化、特にintact-PTH<65pg/mlより無形成骨の可能性が高いと考えているが、骨生検は患者の承諾が得られず、確定診断には至っていない。

無形性骨 (Adynamic Bone Disease:ABD) は、1983年SherrardらがAplastic Boneとして初めて報告¹¹⁾ し、その後、血液透析患者の36%、CAPD患者の61%に存在すると報告¹²⁾ して以来、注目されるようになった。CRFの骨はPTHに抵抗性を持ち、正常の骨代謝には健常人の2～6倍必要とされており、CRF患者では骨の抵抗性により相対的にPTH不足となる。そのため破骨細胞・骨芽細胞とも活性が低下し、結果として骨低回転となるとされている。Mallucheらは無形性骨が1973年以前には存在しないことを報告¹³⁾ し、その原因として透析方法の影響、活性型ビタミンD剤による治療の影響を挙げている。症状は無症状、易骨折性などであり、確定診断には骨生検を行い骨生成率の測定する、あるいはCRF患者においてintact-PTH<65 pg/mlの場合、ABDの可能性が高いとされている。治療は高Caの是正、低Pの是正をし、PTHの分泌を促すこと、活性型ビタミンD剤投与の中止、低Ca透析液を使用するなどである。

一般的に起こりうる合併症として、移植後あるいは移植前から続く二次性副甲状腺機能亢進症には活性型ビタミンD製剤の投与が基本であり、活性型ビタミンD製剤とエストロゲン併用療法

が有効という報告や、骨粗鬆症に対してbisphosphonateも有効との報告¹⁴⁾もあるが、移植後の患者に対しての系統的な検討はされておらず、使用には慎重な配慮が必要である。

腎移植後のステロイドにより骨塩量は移植後6～12ヶ月で急速に減少し、骨折の発症も多いとの報告¹⁵⁾があり、骨折に対し、今後より一層の注意が必要である。

しかし、一方では、移植後の骨塩量の減少は3～4年でピークを迎え、移植後10年では正常範囲に戻るとの報告¹⁶⁾もあり、今後の回復に期待したい。

参 考 文 献

- 1) Kinoshita Y, Osawa G, Morita T, Kobayashi N, Wada J: Hereditary chronic nephritis (alport) complicated by nephrotic syndrome. Light, Fluorescent and electronmicroscopic studies of renal biopsy specimens. *Acta Med Biol (Niigata)* 17: 101-117, 1969
- 2) Barker DF, Hostikka SL, Zhou J, Chow LT, Oliphant AR, Gerken SC, Gregory MC, Skolnick MH, Atkin CL, Tryggvason K: Identification of mutations in the COL4A5 collagen gene in Alport syndrome. *Science* 248: 1224-7, 1990
- 3) Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B, Schroder CH, Smeets HJ: Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat Genet* 8: :77-81, 1994
- 4) Flinter FA, Cameron JS, Chantler C, Houston I, Bobrow M: Genetics of classic Alport's syndrome. *Lancet* 29: 1005-7, 1988
- 5) Sessa A, Pietrucci A, Carrozzi S, Tarelli LT, Tazzari S, Giordano F, Meroni M, Barrini G, Valente U, Renieri A, De Marchi M: Renal transplantation from living donor parents in two brothers with Alport syndrome. Can asymptomatic female carriers of the Alport gene be accepted as kidney donors? *Nephron* 70: 106-109, 1995
- 6) Clifford E. Kashtan, M.D : Alport Syndrome: Renal Transplantation and Donor Selection. *RENAL FAILURE* 22: 765-768, 2000
- 7) Chnin T, Iaina A, Schwartz D, Nakache R: The mother of an Alport's syndrome patient: A safe kidney donor? *Nephrol Dial transplant* 17: 683, 2002
- 8) Michael C. Byrnie, MD, Milos N. Budisavljevic, MD, Zihong Fan, MS, Sally E. Self, MD, and David W. Ploth, MD: Renal Transplantation in Patients With Alport's Syndrome. *Am J Kidney Dis* 39: 769-775, 2002
- 9) Kalluri R, Torre A, Shield CF 3rd, Zamborsky ED, Werner MC, Suchin E, Wolf G, Helmchen UM, van den Heuvel LP, Grossman R, Aradhye S, Neilson EG : Identification of alpha3, alpha4, and alpha5 chains of type IV collagen as alloantigens for Alport posttransplant anti-glomerular basement membrane antibodies. *transplantation* 69: 679-683, 2000
- 10) Multiple bone fractures as a rare complication in child with chronic renal failure . *Pol Merkuriusz Lek*

58: 294-295, 2001

- 11) Sherrard DJ, et al : Renal osteodystrophy clasification, cause and treatment. Excerpta Medica, Amsterdam 254-259, 1983
- 12) Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney NA, Greenwood C, Manuel A, Saiphoo C, Fenton SS, Segre GV : The spectrum of bone disease in end-stage renal failure--an evolving disorder. *Kidney Int* 43: 436-442, 1993
- 13) Malluche HH, Monier-Faugere MC : Risk of adynamic bone disease in dialyzed patients. *Kidney Int Suppl* 42: 62-67, 1992
- 14) Hodsmann AB: Fragility fractures in dialysis and transplant patients. Is it osteoporosis, and how should it be treated? *Perit Dial Int* 21: 247-255, 2001
- 15) Negri AL, Plantalech LC, Russo Picasso MF, Otero A, Sarli M : Post-transplantation osteoporosis. *Medicina* 59: 777-86, 1999
- 16) Carlini RG, Rojas E, Weisinger JR, Lopez M, Martinis R, Arminio A, Bellorin-Font E : Bone disease in patients with long-term renal transplantation and normal renal function. *Am J Kidney Dis* 36: 160-166, 2000