

## アルポート症候群

北里大学医学部小児科学教授

石倉 健 司

(聞き手 池脇克則)

---

アルポート症候群についてご教示ください。

<宮城県開業医>

---

**池脇** アルポート症候群は小児科の腎臓疾患、遺伝的な疾患では必ず念頭におかなければいけない疾患だと聞きました。まずこれはどういう病気なのでしょう。

**石倉** 腎臓の中に糸球体という小さな管状の構造がありますが、その糸球体の中にある基底膜、血液と尿を分けるような膜があり、その膜を構成している分子の一つにIV型コラーゲンというものがあります。そのIV型コラーゲンの遺伝的な破綻によって基底膜の構造が維持できなくなる。それによってバリアとしての機能が損なわれて、血尿から始まって蛋白尿、そして最終的には糸球体の荒廃というかたちで腎機能の低下、腎不全に進行していく。合わせて、水晶体や内耳、そういったところにも基底膜があるので、難聴や視力障害といったことも全身的にきたし

てくる疾患です。

**池脇** 血尿をきたす子どもさんで、腎臓の遺伝性疾患の中では比較的多い病気なのですか。

**石倉** 成人領域では多発性嚢胞腎、特に常染色体優性の多発性嚢胞腎が非常に多いです。もちろん、小児の患者さんでも潜在的には遺伝的な素因を持っているのですが、例外はあるものの、多発性嚢胞腎というのは年齢が上になってから、あるいは成人になってから顕在化してくるので、小児で顕在化している遺伝性の腎疾患としては一番多い疾患かもしれません。

**池脇** IV型コラーゲンの遺伝子異常とのことで、ある蛋白の遺伝子異常であれば、その遺伝子の局在も1カ所かと思ったのですが、実際は遺伝的に3種類のX染色体と常染色体劣性、優性ということで、どういうことなのでしょう

ようか。

**石倉** 遺伝形式に関して言えば、IV型コラーゲンの $\alpha$ の1～6までの分子がありまして、 $\alpha 1$ と $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ と $\alpha 4$ 、 $\alpha 5$ と $\alpha 6$ をコードする遺伝子が存在する染色体が異なるので、5と6のみがX染色体に関連します。それ以外は13番と2番ですが、そこに存在していますので、常染色体性のものであれば、X連鎖性のももあります。ただ、8割方がX連鎖性ということで、一般的には男児の病気、あるいは男児が重い病気と認知されていますが、私が患者さんを診ていると、決して男児だけではなく、X連鎖性の場合でも女児が重くなることもあります。そこはまた興味深いところですが、それ以外に常染色体性のもの、主に劣性のもものが多いと考えればいいと思います。

**池脇** 例えば特に男児が肉眼的な血尿で来られた場合、アルポート症候群も含めて、どのように診断を進めていかれるのですか。

**石倉** もちろん、アルポート症候群の場合は特にですが、病気は何事も例外がありますので非常に気をつけなければいけないのです。典型という意味ではやはり小児科の診療の場合は非常に重要になってきます。血尿をきたす疾患、特に発熱時の肉眼的血尿をきたす疾患というと、パッと思い浮かべなくてはいけないのはアルポート症候群とIgA腎症です。IgA腎症は小児科で

も広くある腎炎です。ただ、IgA腎症は学童以降がメインの病気です。そして、典型的なアルポート症候群は赤ちゃんに多く、生まれて初めての発熱のときに肉眼的血尿をきたす。典型的には、男児の赤ちゃんで初めて発熱したらおむつが少し赤黒かった、これは迷わずアルポート症候群が一番可能性の高い鑑別疾患に挙がってくる。そこであまりIgA腎症は考えません。

**池脇** 同じ子どもの病気でも年齢によって考える優先順位があって、特にアルポート症候群のような幼い子どもの腎臓疾患は腎生検で確定、というイメージがあります。なかなかお子さんの腎臓を刺すのは難しい気もしますが、どのようにされているのでしょうか。

**石倉** 小児腎臓医としては、小さなお子さんでも、やるべきときは腎生検をしなければいけないと思っています。ただ、ご指摘のとおり、腎生検というのはかなり出血のリスクを伴う侵襲的な検査で、避けられるものは避けていきたいと思っています。少なくとも5～10年以上前までは腎生検で、先ほどお話ししたような、わりと特徴的な基底膜の変化がありました。緻密な基底膜が非常にほぐれてくるような感じで、よく、さきイカみたいな感じで少しほぐれているという例えを用いるのですが、そういう特徴的な所見をもってアルポート症候群だとしています。あるいは、先ほどのコラーゲンの免疫

染色をして、欠損などをより特異的に  
見つけ、腎生検で診断していくという  
流れが王道でした。ただ、5～10年ぐ  
らい前から遺伝子検査というものが一  
部の機関ではありますけれども、かな  
り積極的に行われるようになり、次世  
代シークエンサーとか、そういったも  
のの発展に伴って、どのタイミングで  
遺伝子検査をするか、腎生検をするか、  
どちらを優先させていくのか、年を追  
って変わってきて、遺伝子検査、遺伝  
子診断のほうより頻度が高くなりつ  
つあるところまで来ています。

**池脇** 最近は徐々に遺伝子検査が腎  
生検に取って代わりつつあるとお聞き  
しましたが、アルポート症候群と診断  
がついたらどういった治療があるの  
でしょうか。

**石倉** これは広く使われている薬で  
すが、近年、比較的しっかりしたエビ  
デンスに基づく治療として注目されて  
いるのが降圧薬であるangiotensin con  
verting enzyme inhibitor (ACEI)、あ  
るいはARBです。このいわゆるレニ  
ン・アルドステロン系の阻害薬が、か  
なり腎不全の進行を遅らせるのではな  
いか。そして、それを比較的以前より  
も早期から開始すべきではないか。そ  
のように今、考えられています。

**池脇** ACEIとARBの降圧を超えた  
腎保護作用は成人のデータでも示され  
てきていますが、アルポート症候群で

もそういった効果があるのですね。

**石倉** はい。しっかりと示されてい  
ます。ただ、最終的に腎不全になるの  
はわりと早いタイプでも学童です。場  
合によって20代、30代のタイプがあ  
るので、効果が見えてくるのは逆に成人  
になってからというケースもあります  
が、小児期から使い始めたほうがいい  
と考えられてきています。

**池脇** まだ前臨床ということですが、  
核酸医薬を使った革新的な治療も開発  
されていると聞いています。

**石倉** 神戸大学のグループがエクソ  
ンスキッピングの手法を用いた治療の  
可能性を報告していて、デュシェンヌ  
型の筋ジストロフィーなどで先行して  
いる新しい治療法だと思えますが、ア  
ルポート症候群でもその応用が期待さ  
れます。しかし、臨床応用、目の前の  
子どもさんに使えるようになるには少  
しプロセスが必要で、まだ時間がかか  
るのではないかと思います。そちら  
に期待しつつも、むしろ現実の臨床の  
現場ではACEI、ARBをどのようなタ  
イミングでどれぐらいの量を使ってい  
くのか。そして、胎児への影響もある  
薬剤ですし、男性だけではなく病気で  
すので、女性にどのように使っていく  
のか、そのようなことも重要なポイン  
トではないかと考えています。

**池脇** どうもありがとうございます。  
た。