

アルポート症候群

～注意すべき症例集～

難治性疾患政策研究事業
「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」
(厚生労働科学研究費補助金) 作成

2024 年 11 月 6 日改訂

アルポート症候群～注意すべき症例集～

目次

はじめに

アルポート症候群は 1990 年に IV 型コラーゲン分子の遺伝子バリエーションに起因する腎症であることが明らかとなり、この 30 年間に多くの知見が蓄積されてきた。特に次世代シーケンサーの開発・普及により遺伝子解析が進歩したことにより、3 つの大きな遺伝子が原因となる本症候群においても、比較的容易に遺伝子診断がなされるようになり、保険収載とも相まって社会実装されるにいたっている。

本研究班においても、早くから病態に基づく診断基準を整備し、診療ガイドラインを作成して疾患の啓発に努めてきた。治療においては、レニン・アンジオテンシン系抑制薬の早期からの使用により末期腎不全への進行速度を抑制できることが明らかとなり、正しく診断されることにより不必要な治療を回避することができる。また、予後の予測についても遺伝子解析を含む正しい診断により比較的正確にできるようになりつつある。

一方、必ずしも診断が容易ではない症例が存在する。見る目で見れば診断が容易と考えられる症例においてもしばしば正しく診断されていない。まずはこの疾患を念頭におくことが重要で、「血尿をみたらアルポート症候群を鑑別」というプラクティスの定着が肝要である。検尿システムの発達していない欧米では本症候群の大部分が正しく診断されていないことが明らかになっている。本邦では 3 歳児健診に始まり、保育園・幼稚園、学校、職場の検尿により血尿の発見機会が多く、本症候群が診断される率が高いと推定されるが、一方、本邦においても透析の原因疾患の内、10%以上が原因不明であり、糖尿病性腎症、腎硬化症、慢性糸球体腎炎に次ぐ第 4 位にあり、後ろ二者とほとんど変わらない。

「母親が IgA 腎症と診断されている」「3 歳児健診で血尿を指摘」「幼少期に血尿を指摘され持続していたが 15 歳から放置」など、いくつかのキーとなるフレーズがある。また、留意すべきこととして、X 連鎖型女性患者の経過は必ずしも良好ではないこと、病的バリエーションを有していても片方のアリルのみであれば検尿正常もあり得ること、かつて良性家族性血尿と呼ばれた家系の恐らく大部分が実は IV 型コラーゲン遺伝子バリエーションに起因し、必ずしも経過が良性ではないことなどがある。

このような状況を鑑み、「アルポート症候群～注意すべき症例集～」を作成した。今後とも症例の追加、解説の充実を図るため改訂していく予定である。本症例集が皆様の日々の診療の一助になれば幸いである。

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

中西浩一

アルポート症候群～注意すべき症例集～

[作成]

難治性疾患政策研究事業

「小児腎領域の希少・難治性疾患群の診療・研究体制の発展」

(厚生労働科学研究費補助金)

研究代表者 石倉健司

北里大学医学部小児科学

研究分担者 中西浩一

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

アルポート症候群グループ

中西浩一

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

野津寛大

神戸大学大学院医学研究科内科系講座小児科学分野

島 友子

和歌山県立医科大学小児科

島袋 渡

琉球大学大学院医学研究科育成医学（小児科）講座

X 連鎖型アルポート症候群

症例 1

31 歳男性

家族歴：兄が巣状分節性糸球体硬化症。

腎外症状：視力障害や難聴はなし。

要約：小学生時から毎年尿潜血陽性、X 年から蛋白尿を認めていた。X+2 年に前医で腎生検施行され光学顕微鏡にて間質の泡沫細胞、電子顕微鏡では糸球体基底膜の菲薄化を認めた。IV 型コラーゲン染色で糸球体およびボウマン囊の $\alpha 5$ 鎖の染色性低下を認め Alport 症候群が疑われた。X+10 年の時点で蛋白尿 (0.5 g/gCr)、血尿は継続し eGFR 62 mL/min/1.73 m² と腎機能低下を認めたが経過中明らかな視力障害や難聴、浮腫は認めなかった。腎生検施行し光学顕微鏡では間質の泡沫細胞、糸球体ボウマン囊の空胞変性を認めた。IV 型コラーゲン染色ではボウマン囊における $\alpha 5$ 鎖・ $\alpha 6$ 鎖にモザイク状の染色の濃淡を認めた。電子顕微鏡では糸球体基底膜の肥厚、同部位に著明な層板化を認め Alport 症候群と診断した。遺伝子検査は提案したが希望されず未施行である。

中土井崇人ら：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色でボウマン囊のモザイクパターンを呈した男性 Alport 症候群の一例。日腎会誌 2021；63：860.

症例 2

26 歳男性

家族歴：母と妹に検尿異常があり、妹は腎生検で IgA 腎症と診断された。

腎外症状：眼科的・耳鼻科的異常はなかった。

要約：小児期から尿蛋白陽性で、同時期の他院の腎生検で菲薄基底膜症候群の診断となり、加療はされなかった。26 歳時に健診で尿蛋白 4+を指摘されて精査目的で当科受診。身体所見で特記事項なく、血清 Cr 0.77 mg/dL、尿蛋白 2.10 g/gCr、尿中変形赤血球排泄を認めたため、原疾患精査目的で腎生検を行った。メサングウム基質と細胞の軽度増生があり、免疫染色で IgA と C3 に沈着を認め IgA 腎症が疑われた。一方で尿細管上皮泡沫状変性を散見し、電子顕微鏡で基底膜菲薄化、lamellation を認めた。IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の免疫染色は健常者と同様であったため、さらに遺伝子検査を追加したところ母と本症例の *COL4A5* に病因となり得る遺伝子変異を同定し X 連鎖型 Alport 症候群と診断した。ガラクトース欠

損 IgA1 の免疫染色は陰性であり、IgA 沈着の病的意義は乏しいと判断して免疫抑制療法を回避した。

戸矢智之ら：詳細な腎病理観察がきっかけとなり IgA 腎症と鑑別しえた X 連鎖型 Alport 症候群の 1 例．日腎会誌 2020 ; 62 : 555.

症例 3

17 歳女児

家族歴：父は原疾患不明で高校生時に腎移植を施行。

腎外症状：なし。

要約：1 歳時の幼稚園検尿ですでに尿潜血・蛋白ともに陽性を指摘されており、7 歳時に初回の腎生検を施行した。光学顕微鏡で軽度メサングウム細胞・基質増殖を認めたが、蛍光抗体法で IgA は染色されなかった。電子顕微鏡像で基底膜の明らかな異常所見は認められず、非 IgA メサングウム増殖性腎炎と診断した。13 歳時に蛋白尿 1.0 g/gCr、血清 Cr 1.0 mg/dL まで徐々に上昇してきたため、再生検を施行し初回生検と同様の所見が得られた。17 歳児に遺伝子検査を施行し、COL4A5 遺伝子の intron 7 領域にヘテロ接合型変異が同定され、父の同部位のヘミ接合型変異が同定されたため、XLAS (X 連鎖型 Alport 症候群) と確定診断した。

藤井裕子ら：2 度の腎生検で診断に至らなかった X 染色体連鎖型 Alport 症候群の一女兒例．日小児会誌 2020 ; 124 : 417.

症例 4

2 歳男児

家族歴：母に持続性微少血尿あり。

腎外症状：聴力検査や眼科的領域に異常認めず。

要約：2 か月前の発熱時、肉眼的血尿を伴い当院受診。浮腫や腎機能障害、高血圧、補体低下等は見られず以降経過観察していたが、血尿と蛋白尿が持続するため 2 歳 3 か月時に腎生検を行った。光学顕微鏡上は MGA (微小糸球体変化) で、蛍光抗体法は全て陰性だった。Alport 症候群を疑い Type-IV collagen ($\alpha 2, 5$) 染色を施行した結果、 $\alpha 5$ は糸球体基底膜、ボーマン囊ともに陰性だった。聴力検査や眼科的領域に異常認めず、遺伝子検索を依頼し、COL4A5 のエクソン 49 に病因と考えられるヘミ接合体遺伝子変異が同定されたが、両親に

同変異を認めなかった。*de novo* 変異の X 連鎖型 Alport 症候群が疑われたが、母に血尿があり、体細胞/生殖細胞系列モザイク変異の可能性は否定できず、同胞に遺伝する可能性を加味した慎重な遺伝カウンセリングが必要と思われた。

鈴木恭子ら：母に生殖細胞系列モザイク変異を有することが疑われた X 連鎖型 Alport 症候群の男児例．日小児会誌 2020 ; 124 : 879.

症例 5

26 歳女性

家族歴：兄が Alport 症候群。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳から血尿を指摘。家族歴で兄が Alport 症候群と言われた経緯から Alport 症候群疑いで外来管理され、18 歳から降圧治療を受けている。26 歳時の血清クレアチニン値 1.8 mg/dL、蛋白尿 1.8 g/gCr であった。CT で両側の腎の石灰化、特に左腎の著明な石灰化の所見を認めた。右腎は萎縮していた。MRI でも同様の所見であった。腎レノグラム MAG3 の検査で分腎機能を評価したところ、左腎優位の両腎の排泄遅延を認めた。皮膚生検で 4 型 Collagen の $\alpha 5$ 鎖の欠損の所見を基底膜に認め、遺伝子検査で 4 型 Collagen の $\alpha 5$ の遺伝子異常を認めたため Alport 症候群の診断となった。

小山哲平ら：高度な腎石灰化を示した Alport 症候群の一例．日腎会誌 2019 ; 61 : 746.

症例 6

36 歳女性

家族歴：母が腎炎を、兄が菲薄基底膜病を腎生検で疑われ、共に難聴はないものの遺伝性腎炎が疑われた。X 年、兄が腎不全に至った。

腎外症状：聴力。角膜は正常だった。

要約：20 歳頃より検尿異常があり、X-20 年、蛋白尿 3+、尿潜血 2+で初診。Cre 0.66 mg/dL、蛋白尿 1.2 g/日、沈査で赤血球 10-30/hpf であった。増殖性糸球体腎炎が極軽度に見られ、蛍光抗体は有意所見なく経過観察とされた。X-10 年、再診。Cre 0.73 mg/dL、蛋白尿 1.0 g/日、沈査で赤血球 30-40/hpf であった。同様に軽度の増殖性腎炎を認め、間質尿細管病変は明らかに進行し、泡沫細胞も見られた。電子顕微鏡では基底膜は緻密層の菲薄化などが見られた。他院で、母が腎炎を、兄が菲薄基底膜病を腎生検で疑われ、共に難聴はないものの

遺伝性腎炎が疑われた。X 年、兄が腎不全に至り、詳細な検査を追加した。腎基底膜での 4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の欠損・減弱は無かったが、新規のヘテロ接合体ミスセンス変異 [*COL4A5* (NM_000495.4) exon15 c.859 G>A p.(Gly287Lys)] を認め、Alport 症候群と診断した。

岩渕洋一ら：診断に遺伝子検査が有用であった Alport 症候群の女性例。日腎会誌 2019 ; 61 : 745.

症例 7

11 歳男児

家族歴：母が顕微鏡的血尿、母方祖母が原因不明の末期腎不全（70 代で透析導入）・老人性難聴・白内障。

腎外症状：眼科的に Alport 症候群に特異的な所見は認められず、感音性難聴もなかった。

要約：3 歳児検尿で血尿・蛋白尿を指摘され、7 歳時の第 1 回腎生検で非 IgA メサンギウム増殖性腎炎と暫定診断され、11 歳時の第 2 回腎生検の IV 型コラーゲン染色（ $\alpha 5$ 鎖染色でボウマン嚢は陽性だが糸球体毛細血管基底膜は陰性）により Alport 症候群と診断した。遺伝形式は IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の染色パターンからは常染色体劣性型が疑われたが、遺伝子解析で *COL4A5* exon21 に 9 塩基の欠失によるインフレーム変異を認め、X 染色体連鎖型と診断した。

佐藤朋子ら：診断に遺伝子検査が有用であった Alport 症候群の女性例。日腎会誌 2019 ; 61 : 745.

症例 8

7 歳男児（3 人兄弟の 3 番目）

家族歴：母方祖父が片側難聴（詳細不明）、母は蛋白尿と血尿が陽性、次兄に血尿の指摘がある。

腎外症状：不明。

要約：1 才 5 ヶ月時に発熱とともに、肉眼的血尿が出現した。解熱後も $U\text{-TP}/U\text{-Cr} = 0.2\text{-}0.8 \text{ g/gCr}$ と推移し、尿潜血も陽性であった。2 才 8 ヶ月時、慢性糸球体腎炎を疑い、ACE 阻害薬を開始した。しかし、尿蛋白は陰性化しなかったため、7 才時に腎生検を施行した。光学顕微鏡では 8 個の糸球体中 3 個にメサンギウム細胞増殖を認めた。間質の変化は認め

なかった。蛍光抗体法では IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色において糸球体基底膜は $\pm \sim 1+$ 、ボーマン嚢基底膜は 2+であった。電子顕微鏡では、糸球体基底膜の非薄化、網状化が観察された。以上の結果より、IV 型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖もしくは $\alpha 4$ 鎖の異常が疑われたため、神戸大学へ遺伝子解析を依頼した。結果は *COL4A5* のエクソン 22 に病因と考えられるヘミ接合体遺伝子変異 (c.1481G>Ap.(GLy494Asp)、ミスセンス変異) が同定され、X 連鎖型 Alport 症候群と確定した。また、母および次兄にも同じ変異を同定した。

永田裕子ら：常染色体劣性型が疑われたが、遺伝子解析の結果 X 連鎖型 Alport 症候群と診断された 1 例。日児腎誌 2018 ; 31 : 184.

症例 9

10 歳男児

家族歴：母方祖父が片側難聴（詳細不明）、母が蛋白尿と血尿、次兄が血尿。

腎外症状：眼病変、難聴は認めない。

要約：6 歳時に腎生検で腎組織 IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖完全欠損を認め Alport 症候群と確定診断し経過観察となっていた男児である。10 歳時に感冒をきっかけに胸部 X 線写真の異常陰影を指摘され、精査の結果、食道にびまん性平滑筋腫症を認め Alport-leiomyomatosis syndrome (A-LS) と診断した。さらに、食道以外に直腸にも平滑筋腫を認めた。患児の遺伝子解析では、患児は *COL4A5* から *COL4A6* までの広範囲にわたる欠失を認め、これまでの報告と同じ遺伝子の欠失パターンであった。母の遺伝子解析では欠失を認めなかったため、本症例は孤発例であると考えられた。

周戸優作ら：食道と直腸に平滑筋腫を認めた Alport-leiomyomatosis syndrome の 1 例。日児腎誌 2017 ; 30 : 41-47.

症例 10

17 歳女性

家族歴：腎疾患・難聴なし。

腎外症状：記載なし。

要約：6 歳時に学校検尿で血尿・蛋白尿を指摘され、当院外来を受診した。UP/UC 1.0 前後の蛋白尿を持続的に認め、腎生検を施行した結果、光学顕微鏡像で 15 個中 9 個に荒廃化糸球体を認めたほか、泡沫細胞も散見された。電子顕微鏡像では糸球体基底膜肥厚の不均等や

緻密層の層状化を認め、AS(Alport 症候群)が疑われた。4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色でモザイク状の染色を認め XLAS (X 染色体連鎖型 Alport 症候群) と確定診断、遺伝子検査で *COL4A5* 遺伝子 exon49 にミスセンス変異を認めた。腎機能保持・尿蛋白減少を期待し ARB を導入したが、蛋白尿は減少せず、13 歳時より徐々に血清 Cre 値上昇を認めた。ACE-I を追加したが腎機能低下は進行、15 歳時に CKD stage3 に至り、現在 UP/UC 1.5~2.0、eGFR 35 mL/min/1.73 m²前後で推移している。

塚田瑞葉ら：小児期に CKD に至った X 染色体連鎖型 Alport 症候群の女児例．日小児会誌 2017 ; 121 : 236.

症例 11

23 歳男性

家族歴：母方祖母が 20 代で腎疾患を指摘、40 代透析導入され 45 歳死亡。母が高校生で血尿を認め、妊娠後蛋白尿指摘された。

腎外症状：耳鼻科および眼科診察で明らかな異常なし。

要約：3 歳から顕微鏡的血尿を認め、14 歳時に肉眼的血尿あり紹介受診した。18 歳から度々 0.3 g/gCre 程度の蛋白尿を認め、20 歳から蛋白尿が持続し、23 歳時に腎生検目的に入院した。身長 164 cm、体重 51 kg、血圧 112/65 mmHg、腎機能は正常で浮腫なし、耳鼻科および眼科診察で明らかな異常なし。蛋白尿 0.35 g/gCre、沈査赤血球 >100/F。光学顕微鏡では目立った所見はなく、電子顕微鏡では糸球体基底膜にびまん性に菲薄化を認めたが、層状変化や網目状変化はなかった。免疫蛍光染色では α 鎖染色に異常を認めなかった。菲薄基底膜症候群が疑われたが、遺伝子検査で *COL4A5* の exon 19 において 36 塩基の欠損を認め、XLAS (X 連鎖型 Alport 症候群) と診断した。

高橋雄一ら： $\alpha 5$ 鎖が正常に染色され菲薄基底膜症候群が疑われたが、遺伝子解析で診断に至った X 連鎖性アルポート症候群の男性例．日児腎誌 2015 ; 28 : 124.

症例 12

13 歳男児

家族歴：母が慢性腎不全（のちに遺伝子検索で患児とともに X 連鎖型 Alport 症候群と診断）、母方叔母、母方祖母、母方いとこが血尿・蛋白尿を指摘されている。

腎外症状：記載なし。

要約：3歳時からの血尿・蛋白尿のため7歳時に腎生検を施行したところ、35個の観察糸球体中、細胞性半月体を1個認め、残りはすべてに軽度のメサンギウム細胞増殖を認めた。電子顕微鏡では、基底膜の不規則な菲薄化と肥厚・緻密層の多層化を認め、免疫染色でIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖が陰性のため、Alport症候群と診断した。しかし、免疫染色でIgAが糸球体係蹄壁に沿って沈着し、電子顕微鏡では基底膜内と傍メサンギウム領域に electric dense deposits (EDD) が散在していた。EDDの沈着は基底膜内に有意であり、IgAの沈着パターンも典型的なIgA腎症とは異なっていたが、IgA腎症の合併も否定できず、アンギオテンシン変換酵素阻害薬等の投与で経過観察していた。12歳頃より急激な蛋白尿の増加と腎機能の悪化を認めたため、13歳時に2回目の腎生検を施行したところ、光学顕微鏡では、びまん性の中等度のメサンギウム細胞増殖を認め、間質は中等度の線維化と尿細管萎縮を認めたが、免疫グロブリンや補体の沈着はなく、電子顕微鏡でもEDDは認めなかった。

橋本多恵子ら：初回腎生検でIgA陽性だったが二回目に陰性化していたAlport症候群の一男児例。日児腎誌 2015；28：219。

症例 13

11歳男児

家族歴：母親が小児期から蛋白尿を指摘されている。

腎外症状：9歳時に感音性難聴。

要約：7歳時の学校検尿で蛋白尿と血尿を指摘された。当科初診時眼瞼と下腿に浮腫を認め、ネフローゼ症候群の診断で入院した。尿蛋白3+、潜血3+、沈渣赤血球50-99/hpf、1日尿蛋白4.2g、TP3.4g/dL、Alb1.51g/dL、T.cho345mg/dL、補体正常、腎機能正常。腎生検の光学顕微鏡ではメサンギウム細胞および基質の増生がみられ、分葉傾向と一部係蹄壁のdouble contour、線維細胞性半月体形成、間質病変を認めた。蛍光抗体法ではIgM(++、末梢係蹄壁)、Fbg(++、末梢係蹄壁)、C3(+/-、末梢係蹄)が陽性、IgA、IgG、C1qは陰性でMPGNの組織像であった。ステロイドパルス療法およびシクロフォスファミド投与を行ったが、尿蛋白は減少せず、シクロスポリン(CyA)を投与したところ尿蛋白は1g/日以下となり、低蛋白血症の改善をみた。少量プレドニゾン隔日内服とCyA投与を継続したが、顕微血尿は持続し、尿蛋白は不完全寛解のまま10歳以降次第に増加した。また9歳時に感音性難聴と診断された。11歳時再度腎生検施行。光学顕微鏡所見は初回腎生検同様MPGNであり、電子顕微鏡所見は糸球体基底膜の不規則な菲薄化、肥厚化と緻密層の多層化を認め、糸球体基底膜上皮下にdepositを認めた。IV型collagen α 鎖の蛍光免疫染色では $\alpha 5$ 鎖の欠損を認めたためX染色体連鎖型Alport症候群と診断した。現在腎機能は正常であるが高度蛋白尿(4~6g/日)が持続している。

三上仁ら：ネフローゼ症候群を発症し膜性増殖性糸球体腎炎（MPGN）様の組織像を呈した X 連鎖型 Alport 症候群の一例．日児腎誌 2014；27：157-158.

症例 14

11 歳男児

家族歴：母親は異常なし。

腎外症状：未記載。

要約：3 歳時検尿にて尿蛋白・潜血を指摘。4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の発現をモザイク状に認め、*COL4A5* 遺伝子に関し PCR・直接シーケンス法にて解析。EXON25 内に G638S のミスセンス変異と正常の両配列を確認した。染色体は 46XY で、体細胞モザイク変異による Alport 症候群（AS）の孤発例と診断。母親は異常なし。AS は遺伝性腎炎で約 85%が X 染色体連鎖型であり、 $\alpha 5$ のモザイク状発現は本来女性で認める。男児例は極めて稀であり報告する。

安齋未知子ら：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の発現をモザイク状に認めた Alport 症候群の 1 男児例．日小児会誌 2009；113：1028.

症例 15

26 歳男性

家族歴：母と母方の叔父が 80 歳代で末期腎不全、長兄が腎臓病で 30 歳代で血液透析、次兄が腎臓病で 40 歳代に血液透析、難聴あり。

腎外症状：難聴、両腎多発嚢胞、肝・脾のう胞。

要約：3 歳児健診以降、血尿を指摘されていたが通院は自己中断していた。X-2 年健診で尿蛋白 2+、尿潜血 3+を指摘され、当科紹介受診となった。Cre 0.90 mg/dL と腎機能は良好であったが、尿蛋白増加傾向（0.59 g/gCr）のため X 年 12 月腎生検を行った。光学顕微鏡所見は硬化糸球体と間質に泡沫細胞を認め、蛍光顕微鏡所見は非特異的であった。電子顕微鏡所見では、基底膜の肥厚と菲薄化、網目状化を認めた。遺伝子検査で、父、姉、患者に 2 番染色体 *COL4A4* 遺伝子の新規ミスセンス変異（c.827G>C）、母、姉、患者に X 染色体 *COL4A5* 遺伝子の新規ミスセンス変異（c.4351G>C）が認められた。以上よりこれらの digenic 変異に伴うアルポート症候群と診断した。

杉本悠ら：Digenic 変異に伴う X 染色体連鎖型アルポート症候群の一例．日腎会誌 2022；64：731.

症例 16

68 歳男性

家族歴：母と母方の叔父が 80 歳代で末期腎不全、長兄が腎臓病で 30 歳代で血液透析、次兄が腎臓病で 40 歳代に血液透析、難聴あり。

腎外症状：難聴、両腎多発嚢胞、肝・脾のう胞。

要約：15 歳で糸球体腎炎と診断され、以後も尿蛋白・潜血持続していた。60 歳時に当院受診時に両腎多発嚢胞、肝・脾のう胞，尿蛋白 2+、尿潜血 3+、赤血球円柱、Cre 1 mg/dL 程度であった。併存症として拡張型心筋症様の心拡張、難聴あり。家族歴は血族婚なく、母と母方の叔父が 80 歳代で末期腎不全、長兄が腎臓病で 30 歳代で血液透析、40 歳代に胸部大動脈瘤で術中死、次兄が腎臓病で 40 歳代に血液透析、50 歳頃に弁膜症で死亡、難聴あり。家族歴濃厚であり、遺伝子検査を行ったところ、*COL4A5* のエクソン 10 に病因となるヘミ接合体遺伝子変異を同定した。嚢胞腎関連遺伝子検索パネルも施行したが明らかな異常は指摘されなかった。

杉本悠ら：濃厚な家族歴があり，両側多発腎嚢胞・肝脾嚢胞を有する Alport 症候群の一例．日腎会誌 2022；64：731.

症例 17

要約：（※編集者注 X 連鎖型 Alport 症候群の case series）

【症例 1】16 歳男性。3 歳時より血尿、蛋白尿を指摘。血清 Cr 1.2 mg/dL まで増悪し腎生検施行。糸球体は約 1/3 が全硬化で，電子顕微鏡（EM）では部分的な基底膜菲薄化を認めた。母、母方祖父に 30 歳台で末期腎不全の家族歴あり。母親は 4 回腎生検され IgA 腎症と診断されていた。遺伝子検査で本人に *COL4A5* にヘミ接合体変異、母親にも同変異を認め X 染色体連鎖型 Alport 症候群（XLAS）と診断。

【症例 2】35 歳女性。3 歳時に血尿、11 歳時に蛋白尿出現。13 歳時に腎生検され 5 年間ステロイドで治療された。24 歳時に再生検で非 IgA メサンギウム増殖性腎炎と診断されステロイド使用せず経過観察。X-2 年第 1 子妊娠契機に尿蛋白増加。X 年妊娠希望あり腎生検施行。軽度メサンギウム基質増生、EM で部分的な基底膜菲薄化を認めた。父や父方祖母に腎不全の家族歴があり遺伝子検査施行。*COL4A5* にヘテロ接合体変異を認め XLAS と診断。

東良亮ら：詳細な家族歴聴取と遺伝子検査が診断に有用であったアルポート症候群の 2 家系．日腎会誌 2022；64：730.

症例 18

3 歳男児

家族歴：母が血尿、母方祖母が糖尿病性腎症による腎不全のため人工透析中。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳児検尿で血尿を指摘され、精査のために藤田医科大学病院を受診した。検査所見で腎機能は正常であり、尿検査では潜血 3+、RBC 50-99／視野と著明な血尿が認められたが、蛋白尿は陰性であった。多彩な円柱が認められた。家族歴として母に血尿が認められ、母方祖母が糖尿病性腎症による腎不全のため人工透析中であった。著明な血尿が認められ、母に血尿が認められるため Alport 症候群や菲薄基底膜病の可能性が考えられた。患者の親権者から遺伝子解析の同意をえた次世代シーケンサーを持ちいて *COL4A3*、*COL4A4*、*COL4A5* の遺伝子解析を行った。結果、*COL4A5* に splicing 異常を生じる新規の variant を認め、遺伝学的に X 連鎖性 Alport 症候群と診断した。

松本祐嗣ら：3 歳児検尿の血尿を契機に次世代シーケンサーを用いた遺伝子解析により診断した X 連鎖性 Alport 症候群．日児腎誌 2022；35：181.

症例 19

5 歳女児

家族歴：なし。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳検診で蛋白尿を指摘されたが、家族の判断で精査受診はされなかった。咽頭痛を主訴に近医小児科を受診した際、咽頭溶連菌迅速検査陽性と尿蛋白 (3+)、尿潜血 (2+) を認め、精査目的に当科へ紹介された。初診時検査で 9.76 g/gCre の高度蛋白尿と >100/HPF の顕微鏡的血尿を認めた。低 Alb 血症や腎機能障害、低補体血症は認めなかった。入院のうえ抗生剤投与と安静で管理したが尿所見の改善が得られないため、腎生検を施行しステロイドパルス療法を開始した。腎生検の光顕所見は巣状分節性硬化症であった。ステロイド開始後も蛋白尿が陰性化しないため、シクロスポリンを併用した。その後電顕像で基底膜の不規則な肥厚菲薄や層状変化が明らかとなり、Alport 症候群を疑って IV 型コラーゲン α 鎖染色を追加した。 $\alpha 5$ 鎖染色で糸球体基底膜のモザイク状陽性パターンを認め、X 連鎖型

Alport 症候群 (XLAS) と診断した。神戸大学小児科に依頼し遺伝子解析を実施したところ、*COL4A5* 遺伝子にヘテロ接合体変異を同定した。両親に同変異はなく *de novo* 変異と考えられた。この変異は各種データベースに登録のない新規変異であったが、解析によりスプライシング異常の原因となることが明らかとなった。シクロスポリンとステロイドを中止し、ACE 阻害薬を導入して第 47 病日に退院した。外来経過観察中に ARB も追加したが、1 g/gCre 程度の尿蛋白が残存している。

工藤宏紀ら：幼少期から高度蛋白尿を呈した孤発性 X 染色体劣性 Alport 症候群の女兒例。
日児腎誌 2022 ; 35 : 181.

症例 20

32 歳女性

家族歴：母方祖父に末期腎不全、母に末期腎不全と聴力障害の家族歴あり。

腎外症状：難聴や眼病変は合併していない。

要約：尿潜血と蛋白尿を主訴に受診した。腎不全の家族歴があり、小児期に他院で腎生検が行われ、家族性良性血尿と診断されていた。家族歴と臨床経過から何らかの遺伝性腎疾患が疑われたため腎生検を行ったが、光学顕微鏡検査で有意な所見は認められず、電顕検体には糸球体は含まれなかった。そこで小児期の腎病理検体を他院から取り寄せ、電顕像の再評価を行ったところ、Alport 症候群に特異的な所見である「糸球体基底膜の広範で不規則な肥厚と層状変化」が認められた。この結果を受けて網羅的遺伝子解析を行ったところ、IV 型コラーゲン遺伝子である *COL4A5* のエクソン 35 の 3080 番目のグアシンのアデニンへの塩基置換をヘテロ接合体で認めた。さらに、この塩基置換は 1027 番目のグリシンがグルタミン酸に置換される新規ミスセンス変異であることも判明した。これらより、X 染色体連鎖型 Alport 症候群の新規ミスセンス変異と診断した。

工藤宏紀ら：幼少期から高度蛋白尿を呈した孤発性 X 染色体劣性 Alport 症候群の女兒例。
日児腎誌 2022 ; 35 : 181.

症例 21

38 歳男性

家族歴：末期腎不全や難聴、眼科疾患の家族歴なし。

腎外症状：軽度の難聴。

要約：尿潜血と蛋白尿を主訴に受診した。腎不全の家族歴があり、小児期に他院で腎生検が行われ、家族性良性血尿と診断されていた。家族歴と臨床経過から何らかの遺伝性腎疾患が疑われたため腎生検を行ったが、光学顕微鏡検査で有意な所見は認められず、電顕検体には糸球体は含まれなかった。そこで小児期の腎病理検体を他院から取り寄せ、電顕像の再評価を行ったところ、Alport 症候群に特異的な所見である「糸球体基底膜の広範で不規則な肥厚と層状変化」が認められた。この結果を受けて網羅的遺伝子解析を行ったところ、IV 型コラーゲン遺伝子である *COL4A5* のエクソン 35 の 3080 番目のグアシンのアデニンへの塩基置換をヘテロ接合体で認めた。さらに、この塩基置換は 1027 番目のグリシンがグルタミン酸に置換される新規ミスセンス変異であることも判明した。これらより、X 染色体連鎖型 Alport 症候群の新規ミスセンス変異と診断した。

岡本拓也ら：IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 染色が糸球体基底膜で正常，ボーマン嚢で陰性を呈した X 染色体連鎖型 Alport 症候群の一例．日腎会誌 2023；65：769.

症例 22（編集者訳）

66 歳女性

家族歴：長男が 20 代から末期腎不全と難聴、外傷性くも膜下出血、次男が 20 代から末期腎不全と難聴、脊髄硬膜外血腫、母親が慢性腎臓病と難聴。

腎外症状：難聴なし。

要約：3 か月前から左手の一過性脱力が悪化を繰り返し、徐々に悪化したために入院した。既往歴は小児期からの慢性腎炎。入院時に腎機能低下と蛋白尿を認め、右前頭葉と頭頂葉の皮質下白質に急性期脳梗塞、右中大脳動脈と右後大脳動脈を含む多発性頭蓋内動脈狭窄（ICAS）が認められた。T1 強調の vessel wall imaging では、右中大脳動脈の血管壁は同心円状の狭窄パターンがみられた。遺伝子検査で *COL4A5* のエクソン 24 にミスセンスバリエーション（c.G1700>C:p.(Gly567Arg)）があり、患者はヘテロ接合性、長男ヘミ接合性であることが判明し、アルポート症候群と診断された。腎不全や難聴の家族歴がある患者では、頭蓋内動脈狭窄の原因としてアルポート症候群の可能性を考慮し、IV 型コラーゲン遺伝子の遺伝子解析を行うことが重要である。

Egashira S, et al: Exploring the link between Alport syndrome and multiple intracranial artery stenoses: A case report of COL4A5 mutation. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2024; 33: 107816. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2024.107816

症例 23 (編集者訳/要約)

15 歳女性

家族歴：特記すべき家族歴なし。

腎外症状：聴力検査、視力検査は正常。

要約：15 歳女性が 2 週間の下腿浮腫を主訴に受診した。先行する疾患、発熱、関節炎、発疹はなかった。既往歴は、幼少期の反復する尿路感染症。成長・発達 は正常であった。血圧は 140/90 mmHg と高く、診察では下腿浮腫を認めたが、その他異常はなかった。尿検査で尿蛋白 3+ と顕微鏡的血尿を認め、血液検査で eGFR は 130 mL/min/1.73 m² で、アルブミン値は 23 g/L (2.3 g/dL 翻訳者注) と低値であった。尿蛋白/Cr 比は 474 mg/mmol Cr (4.18 g/gCr 翻訳者注) と上昇していた。生検で巣状分節性糸球体硬化症と診断され、ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群 (SRNS) であり、遺伝子パネル検査が行われた。COL4A5 遺伝子にヘテロ接合性バリエントが明らかとなり、X 連鎖型 Alport 症候群と診断された。両親の遺伝子検査では異常はなかった。

Wildes DM, et al: An unusual case of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2024; 39: 3205–3208. doi: 10.1007/s00467-024-06408-3

症例 24

要約：(※編集者注 常染色体顕性型 Alport 症候群の case series)

【症例 1】

7 歳女児

家族歴：父が肉眼的血尿。

腎外症状：聴覚、視覚は異常なし。

4 年間、血尿が持続するため 7 歳時に紹介受診した。顕微鏡的血尿、蛋白尿 (尿蛋白/Cr 比：0.9 mg/mg) を認め、二次性糸球体腎炎のスクリーニングは陰性、腎臓超音波検査では、皮質輝度上昇が認められた。カプトプリルが処方された。8 歳時に、尿蛋白量が増加したため (尿蛋白/Cr 比：1.6 mg/mg)、腎生検を行った。家族性 IgA 腎症が疑われたため、副腎皮質ステロイドとアザチオプリンを 2 年間投与されたが、治療反応は乏しかった。その後、5 年間内服は中断された (ドロップアウト)。17 歳時に、Cr 値 0.9 mg/dL で、超音波と CT 検査により、両腎皮質領域に巨大嚢胞が多数認められた。カプトプリルを継続したが、Cr 値はその後 10 年間で徐々に上昇し、1.7 mg/dL となり、超音波検査で、腎皮質、髄質の嚢胞および腎臓 (約 18 cm) が進行性に肥大した。他の腎臓専門医を受診し、常染色体優性多発性嚢胞腎 (ADPKD) の印象を受けたため、遺伝子検査を行わずにトルバプタンが投与された。しかし、9 か月以内に糸球体濾過率は 42 から 24 mL/min/1.73 m² へ急速に低下した。

尿蛋白量はさらに増加し（尿蛋白/Cr 比：4.0 mg/mg）、高血圧も出現した。全エクソームシーケンシングにより、*COL4A5* の病的バリエーション（c.3511C>T [p.Gln1171Ter]）が同定され、X 連鎖型 Alport 症候群と診断された。*PKD1*、*PKD2* の病的バリエーションは認められなかった。以前の腎生検検体の電子顕微鏡検査により、糸球体基底膜の不規則な菲薄化および肥厚が示された。28 歳で腎不全へ至った。

【症例 2】

女性

家族歴：X 連鎖型 Alport 症候群で、父が青年期より透析。

腎外症状：聴覚、視覚異常はなし。

出生時から当科で経過観察していたが、5 歳時に蛋白尿が出現したため、カプトプリルを開した。超音波検査で 8 歳時に左腎の腎肥大が、15 歳時に左腎髓質に多発性腎嚢胞が認められた。MRI でも左腎肥大と左腎髓質の多発性腎嚢胞が認められた。腎生検では、基底膜断裂および一部菲薄化を伴う糸球体基底膜の層状化が認められた全エクソームシーケンシングにより、患者、父親、および姉妹に *COL4A5*c.716G>T (p.Gly239Val) が同定された。21 歳の姉妹は、蛋白尿を伴わない顕微鏡的血尿が持続し、腎臓超音波検査で腎サイズは正常で、嚢胞は認めなかった。尿蛋白量の増加はなかったが（尿蛋白/Cr 比：0.3～0.6 mg/mg）、Cr 値が徐々に上昇し、腎嚢胞が出現した 6 年後には 1.2 mg/dL となった。

【症例 3】

8 歳男児

家族歴：血尿や腎障害なし。

腎外症状：軽度の感音性難聴あり、眼科的異常なし。

血尿を伴うステロイド抵抗性ネフローゼ症候群（微小変化型）の 8 歳の男児が、当院を紹介受診した。超音波検査で両腎肥大を認めた。IgA 腎症が疑われ、プレドニゾロンとアザチオプリンを開始したが、肉眼的血尿とネフローゼレベルの蛋白尿が再発したため、2 回目の腎生検を行ったところ、巣状分節性糸球体硬化症と診断された。電子顕微鏡検査では、層状化および分節性に球体基底膜菲薄化が認められ、Alport 症候群が疑われた。さらに全エクソームシーケンシングにより、*COL4A5* エクソン 19-21 の欠失が同定され、X 連鎖型 Alport 症候群と診断された。年 1 回の定期腎臓超音波検査を行い、14 歳時に腎嚢胞（7.6×9.2 mm）が出現した。MRI で両腎髓質の多発性腎嚢胞が判明した。

本研究は、Alport 症候群と腎嚢胞の関連性を裏付けるものである。Alport 症候群が疑われる思春期小児の腎嚢胞は、*COL4A3*-*COL4A5* 遺伝子バリエーションの検査を躊躇させるもので

はない。

Chang YW, et al. Kidney Cysts in Children With Alport Syndrome: A Report of 3 Cases.
Kidney Med. 2024; 6: 100815. doi: 10.1016/j.xkme.2024.100815

常染色体顕性型アルポート症候群

症例 1

64 歳女性

家族歴：複数人の親族に血尿あり。

腎外症状：円錐水晶体や感音性難聴等は認めなかった。

要約：20 代からの血尿、蛋白尿の既往があり、64 歳時の定期健診で尿検査異常（血尿、蛋白尿）と腎機能障害（eGFR 53 mL/min/1.73 m²）を指摘され当院紹介受診。随時尿で尿潜血と 1~2 g/gcre の蛋白尿を認め、腎生検施行したところ、間質の泡沫組織球増生を認め、電子顕微鏡所見で菲薄化基底膜を認めた。Alport 症候群を疑い、家族歴を再度詳細に確認すると、血尿を認める親族が複数名存在した。本人と遺伝子解析について相談し施行したところ、病因と考えられる既知の遺伝子変異が同定され、常染色体優性 Alport 症候群と診断となった。

志貴知彦ら：腎生検を契機に診断に至った常染色体優性 Alport 症候群の 1 例．日腎会誌 2021；63：860.

症例 2

63 歳女性

家族歴：父、娘、孫に本症例と同様の検尿異常あり。

腎外症状：難聴や眼病変は認められなかった。

要約：20 代から検尿異常（尿潜血 3+、尿蛋白 1+）を指摘されていた。徐々に腎機能低下を認め、腎機能障害及び検尿異常の精査、加療目的に近医より当院当科紹介となった。初診時問診にて濃厚な家族歴（父、娘、孫に同様の検尿異常あり）を認め、家族性 IgA 腎症や Alport 症候群を疑い腎生検を行った。腎生検の結果、光学顕微鏡像ではメサングウム領域、基底膜に明らかな変化は無かった。蛍光抗体法では IgA の沈着を認めず、IV 型コラーゲン α5 鎖は基底膜、ボウマン嚢共に線状に染色されたが、電子顕微鏡像では基底膜の菲薄化と一部で多層化を認めた。以上より常染色体優性 Alport 症候群を疑い遺伝子解析を施行した結果、COL4A3 のエクソン 40 に病因と考えられるヘテロ接合体遺伝子変異が同定され、ADAS（常染色体優性 Alport 症候群）と診断した。

山本珠愛ら：濃厚な家族歴を伴う検尿異常から疑われた常染色体優性 Alport 症候群 (Autosomal Dominant Alport Syndrome : ADAS) の 1 例. 日腎会誌 2021 ; 63 : 830.

症例 3

60 歳女性

家族歴：長女、母方祖母、自身の妹、長男が血尿あり。

腎外症状：円錐水晶体や感音性難聴等は認めなかった。

要約：10 歳時に検尿での尿潜血を指摘、25 歳時に経皮的腎生検を施行されたが診断はつかず。長女、母方祖母、自身の妹、長男も血尿を認め当院紹介受診。Cre 1.38 mg/dL、eGFR 31.6 mL/min/1.73 m²、尿蛋白 0.7 g/day、尿沈渣赤血球 20-30/HPF であり腎生検施行。光学顕微鏡で糸球体は intact であり、蛍光では有意な沈着物は確認できず IV 型コラーゲン $\alpha 2/\alpha 5$ の免疫染色でも intact、電鏡では係蹄壁基底膜の 100-200 nm 菲薄化を広範に認め菲薄基底膜病 (TBMD) に相当したが、一部に基底膜の肥厚像が特徴的であった。皮質領域の約 70% 程度に尿細管間質の線維化がみられ、一部に尿細管の泡沫化もみられた。家族歴から遺伝子検査施行。COL4A4 のエクソン 33 にヘテロ接合体遺伝子変異が同定され、常染色体優性 Alport 症候群の診断となった。

大久保直人ら：COL4A4 遺伝子変異による常染色体優性アルポート症候群の 1 例. 日腎会誌 2021 ; 63 : 723.

症例 4

50 歳代女性

家族歴：父が血液透析、男性同胞とその娘が腎嚢胞と腎機能障害。

腎外症状：難聴、白内障はなかった。

要約：小学校の頃から血尿を指摘され 40 歳代中頃に腎生検を施行されたが原因不明であった。その後 Cre 3 mg/dL となり当院を受診し、両腎多発嚢胞、沈査赤血球と蛋白尿を伴ったことから腎生検を再施行した。糸球体は 12 個中 3 個が硬化し、高度の間質障害を認めたが糸球体の変化は乏しかった。しかし、電子顕微鏡では糸球体係蹄壁の菲薄化を認めた。IV 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色性の低下や難聴、白内障はなかったが、Alport 症候群を疑い遺伝子検査を施行したところ COL4A4 のイントロン 41 にヘテロ接合体遺伝子変異を認め常染色体優性 Alport 症候群 (ADAS) と診断した。

益永友里花ら：多発嚢胞を伴い家族歴と基底膜所見が診断の一助となった常染色体優性 Alport 症候群. 日腎会誌 2020 ; 62 : 555.

症例 5

26 歳女性

家族歴：母は学校検尿で血尿を指摘され、22 歳時の腎生検で糸球体基底膜の菲薄化を指摘され、48 歳で透析導入された。母方祖父は 58 歳で透析導入された。母方叔父は血尿あり、血清 Cr 1 mg/dL 台である。

腎外症状：難聴はなかった。

要約：3 歳児検尿で血尿を認め、10 歳時に施行した腎生検では微小糸球体変化で、電子顕微鏡で基底膜の菲薄化と **splitting** を認めた。10 代後半より腎機能が低下し、26 歳現在 CKD ステージ G3a であった。経過中、一貫して蛋白尿は認めなかった。本症例および母に *COL4A4* 遺伝子の新規のヘテロ接合体変異が同定され、常染色体優性 AS (Alport 症候群) と診断された。

三浦健一郎ら：蛋白尿を呈さず CKD ステージ G3 を呈した常染色体優性 Alport 症候群の 1 例. 日本小児腎不全会誌 2020 ; 40 : 184-187.

症例 6

44 歳女性

家族歴：母親は生まれつき眼と耳が悪く、尿潜血を指摘されていた。

腎外症状：眼病変と聴力障害はなかった。

要約：9 歳時に学校健診で尿潜血・尿蛋白を指摘された。10 歳時・14 歳時に他院で腎生検を施行されるも診断がつかなかった。以降は医療機関を受診しなかった。43 歳時に感冒症状で近医を受診した際に尿蛋白を指摘され紹介された。尿蛋白 5.3 g/gCr、Alb 3.1 mg/dL、Cr 0.98 mg/dL であり、腎生検を施行した。光学顕微鏡では糸球体に変化はなかったが、尿細管細胞質内に著明な泡沫細胞の集簇がみられた。電子顕微鏡では糸球体基底膜の不規則な肥厚と緻密層の網目状変化がみられ、アルポート症候群と診断した。4 型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖染色では皮膚と腎組織が正常腎と同様に陽性であった。遺伝子診断で *COL4A3* 遺伝子に新規のヘテロ接合体ミスセンス変異 (c.1909G>A, p.Gly637Asp) を検出し、常染色体優性型アルポート症候群が強く疑われた。

平山崇ら：ネフローゼ症候群を契機に診断したアルポート症候群の1例．日腎会誌 2019；61：907.

症例 7

39 歳男性

家族歴：尿所見異常の濃厚な家族歴あり。

腎外症状：両側の軽度感音性難聴あり。

要約：3 歳時に尿潜血・尿蛋白を初めて指摘。以降間欠的に尿潜血・尿蛋白を認め、疲労時に肉眼的血尿を認めることもあった。29 歳時に高血圧を指摘され、降圧加療が開始。尿潜血・尿蛋白が持続するため、X-10 年当科に紹介、腎生検目的に入院。入院時、尿蛋白 0.4 g/gCre、尿赤血球 30-49/HPF、Cre 0.74 mg/dL、肥満（BMI 32 kg/m²）を認めた。腎生検は、一部の糸球体に分節性の硬化を認め、肥満に伴う二次性巣状分節性糸球体硬化症と診断した。降圧加療強化にて尿蛋白減少を認め、近医にて外来加療を継続していたが、通院・服薬コンプライアンスは不良であった。通院・内服中断を契機に、肥満悪化、血圧上昇（収縮期血圧 200 mmHg）、血糖悪化（HbA1c 7.3%）を認め、X 年に教育入院を行った。その際、尿所見異常の濃厚な家族歴が判明、両側の軽度感音性難聴を認め、Alport 症候群が疑われた。腎生検検体では IV 型コラーゲン α5 染色は正常パターンであったが、遺伝子解析では、COL4A4 のヘテロ接合体変異を認め、常染色体優性 Alport 症候群と診断した。

大多尾早紀ら：IV 型コラーゲン α5 鎖染色正常巣状分節性糸球体硬化症で遺伝子診断にて Alport 症候群と診断した 1 例．日腎会誌 2019；61：883.

症例 8

69 歳男性

家族歴：母が 75 歳時に血液透析導入、小球性貧血。弟が 50 歳時に血液透析導入。

腎外症状：感音性難聴を認めたが特徴的な眼合併症は認めなかった。

要約：X-19 年 Cre 1.5 mg/dL の腎機能障害と血尿、蛋白尿を指摘された。家族歴から遺伝性腎炎が疑われたが両腎皮質の菲薄化のため腎生検が施行できず、同年皮膚生検を施行し免疫染色では IV 型コラーゲン α5 に異常を認めなかった。初診時より母と同様に MCV 59.0 fL の小球性貧血を認めており、X-6 年に骨髓穿刺を施行したが明らかな異常所見なく原因不明であった。腎機能は徐々に低下し X-1 年 11 月に血液透析導入となった。遺伝子解析の結果 COL4A4 に欠失変異（c.1323_1340del：p.441-447del）を認めた。家族歴と遺伝子変

異から常染色体優性 Alport 症候群が疑われた。*COL4A4* 遺伝子変異と小球性貧血の関連については現時点では明確ではなく、今後検討を要する。

鈴木優也ら：*COL4A4* 欠失変異を認めた小球性貧血を伴う Alport 症候群の一例．日腎会誌 2019；61：746.

症例 9

50 歳代女性

家族歴：祖母が糖尿病性腎症。

腎外症状：難聴あり。

要約：30 歳頃より検尿異常で通院開始後、自己中断。33 歳突発性難聴で治療。43 歳検尿異常（尿潜血 3+、蛋白 3+、Cr 0.85 mg/dL）のため紹介初診され、精査のため同年腎生検を施行。光学顕微鏡で間質に泡沫細胞を一部認めた。蛍光は陰性で、 $\alpha 5$ の欠損やモザイクは認めなかった。電子顕微鏡で基底膜の菲薄化がみられた。46 歳左突発性難聴、51 歳～52 歳突発性難聴のためステロイド治療を 3 回施行。Cr 1.3 mg/dL 前後。難聴および腎障害は徐々に進行しており、腎生検所見と合わせて Alport 症候群が疑われ、遺伝子検査で常染色体優性 Alport 症候群（*COL4A4* ヘテロ接合体変異、ミスセンス変異）と診断された。

新城響ら：繰り返す突発性難聴を発症した菲薄基底膜病の 1 例．日腎会誌 2018；60：744.

症例 10

50 歳台女性

家族歴：なし（遺伝子検査で長女、次男、三女に *COL4A4* にヘテロ接合体遺伝子変異あり）。

腎外症状：記載なし。

要約：小学生の頃から尿蛋白と尿潜血を指摘されていた。X-3 年に会社の健康診断で血清 Cr 1.1 mg/dL を指摘され、X 年には血清 Cr 1.85 mg/dL まで上昇し当科紹介。尿蛋白 2.4 g/gCr、尿潜血 3+ から糸球体腎炎を疑い腎生検を行った。光学顕微鏡では 19 個中 6 個の糸球体で全節性硬化を認めるものの、その他の糸球体では特記所見なく、蛍光抗体は全て陰性であった。電子顕微鏡（EM）にて糸球体基底膜（GBM）の一部にわずかな多層化を認めた。EM 所見より Alport 症候群が鑑別に挙げたが、両親、妹、5 人の子供に腎疾患の家族歴がない点が非典型的であった。遺伝子検査では *COL4A4* に病因となるヘテロ接合体遺

伝子変異 (c.1396G>A) を同定し、常染色体顕性 Alport 症候群 (ADAS) と診断した。5 人の子供も遺伝子検査を希望され実施したところ、長女、次男、三女にも同変異を認めた。

吉田薫ら：家族歴が明らかでなく診断に難渋した常染色体顕性 Alport 症候群の一例．日腎会誌 2022；64：750.

症例 11

要約：(※編集者注 常染色体顕性型 Alport 症候群の case series)

【症例 1】37 歳男性。母と祖父が腎不全で透析。家族含めて難聴なし。*COL4A3* のヘテロ接合体遺伝子変異を同定した。

【症例 2】50 歳男性。中学生の頃から尿潜血を指摘され、尿蛋白を 44 歳頃より指摘されていた。46 歳時の健康診断では Cr 1.07 mg/dL だった。二人の子供に尿潜血の指摘あり、腎生検では AS (Alport 症候群) が疑われた。遺伝子検査で *COL4A3* のヘテロ接合体遺伝子変異を同定した。

【症例 3】49 歳男性。小学生と中学生の頃に尿潜血を指摘されたが、その後は指摘なし。32 歳の健診で尿潜血を指摘され、当院受診した。当初は顕微鏡的血尿のみだったが。腎機能低下と尿蛋白出現したため 49 歳で腎生検施行した。入院時の病歴聴取で子供も尿潜血陽性が判明した。遺伝子検査で *COL4A3* のヘテロ接合体変異が同定された。

荒井太一ら：当院で診断した常染色体優性型 Alport 症候群の症例について．日腎会誌 2022；64：529.

症例 12

20 歳代女性

家族歴：なし。

腎外症状：なし。

要約：4 歳から尿蛋白、尿潜血を指摘されていた。当院受診前に腎生検が 3 回施行されており、ジピリダモールおよび ACE 阻害薬、ARB で加療が行われていた。X-1 年 8 月に尿蛋白 3+、潜血 3+、Cr 0.88 mg/dL で当院に紹介され、X 年 3 月に 4 回目の腎生検を施行した。光顕所見では軽度のメサングウム増殖がみられ、蛍光所見はすべて陰性、電顕所見で基底膜菲薄化がみられた。難聴などを認めず、両親にも腎症状のエピソードはなかったが、幼少期より検尿異常を伴うことから遺伝性疾患を疑い、遺伝子検査を施行した。遺伝子検査では、*COL4A3* のエクソン 51 に病因となるヘテロ接合体遺伝子変異が同定され、常染色体顕

性 Alport 症候群と考えられた。

石川香林ら：腎外症状を欠き、遺伝子検査で常染色体顕性 Alport 症候群と考えられた一例。
日腎会誌 2023 ; 65 : 804.

症例 13

60 歳代女性

家族歴：息子と 3 歳の孫（女兒）に尿潜血を認める。

腎外症状：難聴、眼病変なし。

要約：40 代から尿潜血、尿蛋白を認め、近医で慢性糸球体腎炎疑いとしてフォロー開始され、血清 Cr 0.72-0.80 mg/dL、尿潜血（±）-（3+）（糸球体性）、尿蛋白（-）-（+）で経過した。尿蛋白は軽微で活動性の糸球体腎炎は疑われず、腎生検は行われなかった。経時的な腎機能低下を認め X-5 年には Cr 1.07 mg/dL まで上昇したものの、それ以後は尿潜血（-）、尿蛋白（-）と尿所見異常は陰性化した。X-1 年に当院に通院する 30 代の息子と 3 歳の孫（女兒）にも尿潜血を認めることが明らかになった。尿所見異常は消失したものの遺伝性腎疾患を否定できず、X 年に同患者と息子の遺伝子検査を実施したところ、COL4A4 のエクソン 46 に既知のヘテロ接合体遺伝子変異（p.Thr1474Met）を同定し、常染色体顕性 Alport 症候群と診断した。

村田幹ら：腎機能低下に伴い尿潜血が消失した Alport 症候群の一例。日腎会誌 2023 ; 65 : 770.

症例 14

28 歳女性

家族歴：父に末期腎不全、兄、姉、姪に血尿と蛋白尿が診られる。

腎外症状：難聴、眼病変なし。

要約：X-10 年（18 歳時）の健康診断で初めて血尿と蛋白尿を指摘され、以後は毎年尿検査異常を指摘されていたが、精査は受けていなかった。X 年 4 月の出産の際に血尿と蛋白尿を指摘され、10 月に当科を受診した。尿沈渣 RBC 10-19/HPF、尿蛋白 1.02 g/g・Cr であり、12 月に腎生検を施行した。糸球体は 34 個採取され、そのうち 33 個は微小変化であった。しかし、1 個の糸球体には高度なメサングウム基質の増加、上皮細胞腫大が見られ、巣状分節性糸球体硬化症が疑われた。父に末期腎不全、兄、姉、姪に血尿と蛋白尿が診られ

るなど濃厚な家族歴があることから、同意の上で遺伝子検査を施行し、*COL4A4* 遺伝子のエクソン 25 領域に c.1969G>A (p.Gly657Ser) ミスセンス変異を認めた。その後に報告された電顕所見では広範に糸球体基底膜の不規則な肥厚と緻密層の網目状変化がみられる他、一部では菲薄化がみられ、Alport 症候群と診断した。上記変異は過去に報告はなく、常染色体顕性 Alport 症候群の新規変異と考えられた。

今田麻子ら： *COL4A4* 遺伝子上に新規の変異を認めた常染色体顕性 Alport 症候群の 1 例。
日腎会誌 2023 ; 65 : 770.

症例 15 (編集者訳/要約)

59 歳女性

家族歴：兄が慢性腎不全、兄の息子 (30 歳) が血液透析。

腎外症状：難聴なし、網膜症なし。

要約：持続する顕微鏡的血尿と断続的な蛋白尿が 2 年以上持続したため、当院に入院し、腎生検が実施された。腎機能障害はなかった。光学顕微鏡下では、メサングイウムの軽度増加を示した。免疫蛍光法では、メサングイウム領域に IgA のびまん性沈着 (++) が認められ、C3 と IgM は弱陽性、C1q と IgG は陰性であった。電子顕微鏡では、糸球体基底膜のびまん性菲薄化と、サンギウム領域の軽微な高電子密度沈着物が認められた。病理所見に基づき、患者は IgA 腎症と診断された。診断を確定するために、全エクソームシーケンシングを行い、*COL4A3* にヘテロ接合性バリエントが示された。臨床症状のない息子も *COL4A3* 遺伝子に同一のバリエントを有することが判明した。本症例は、アルポート症候群および家族性 IgA 腎症の診断における、腎生検および遺伝子検査の要性を示している。

Chen YT, et al: Novel COL4A3 synonymous mutation causes Alport syndrome coexistent with immunoglobulin A nephropathy in a woman: A case report. World J Clin Cases. 2023; 11: 5947–5953. doi: 10.12998/wjcc.v11.i25.5947

常染色体潜性型アルポート症候群

症例 1

22 歳女性

家族歴：記載なし。

腎外症状：記載なし。

要約：3 歳時より血尿のみを認め経過観察されていたが、20 歳時より持続的蛋白尿が出現し、腎生検と遺伝子検査にて常染色体劣性 Alport 症候群（ARAS）と診断した。ARAS は通常幼少時より蛋白尿を認め、20 歳代前半で腎不全に進行するが、本例は非典型的な軽症の経過を辿っている。

青砥悠哉ら：無症候性血尿にて長期経過の後に蛋白尿が出現し常染色体劣性 Alport 症候群の診断に至った 1 例. 日小児会誌 2019 ; 123 : 621.

症例 2

41 歳代男性

家族歴：なし。

腎外症状：聴力検査で感音難聴が判明した。眼疾患は見られなかった。

要約：小学生時に血尿を指摘され、腎生検で軽度の糸球体障害と診断されたが、特に治療はしなかった。39 歳時に定期検診で顕微鏡的血尿を指摘され、尿蛋白は 7.52 g/gCr で 3+ であった。受診時の臨床検査で総蛋白は 5.5 g/dL、尿素窒素は 19 mg/dL、クレアチニンは 0.75 mg/dL と低蛋白血症を認めたが腎機能は保持されていた。慢性糸球体腎炎を疑い腎生検を行ったところ、糸球体硬化とメサンギウム基質の増加を認めた。また間質に foam cell の著明な凝集を認め、PAM 染色で糸球体基底膜の多層化を認めた。ところが IV 型コラーゲン染色では糸球体基底膜に $\alpha 2$ 鎖と $\alpha 5$ 鎖の発現を認めた。この所見は連鎖型または常染色体劣性 Alport 症候群の男性患者として非典型的なため遺伝学的検査を実施した。COL4A3 遺伝子変異が同定され、Alport 症候群と確定診断された。常染色体劣性 Alport 症候群にもかかわらず、41 歳の時点で軽度の腎機能障害しかなかった。

Kamijo Masafumi, et al: A case of mild phenotype Alport syndrome caused by COL4A3 mutations. CEN Case Rep. 2017; 6: 189–193. DOI: 10.1007/s13730-017-0273-2

症例 3

1 歳 10 か月 女児

家族歴：母、母方祖母、母方曾祖母に血尿を認めたが、難聴、腎不全はなし。

腎外症状：記載なし。

要約：1 歳 2 か月時に初めて尿潜血を指摘され、1 歳 7 か月ごろより蛋白尿が持続するため紹介となった。腎生検を施行し、蛍光抗体所見、電子顕微鏡所見から常染色体劣性 Alport 症候群を疑った。遺伝子解析の結果 *COL4A4* の変異（複合ヘテロ）を認めた。

深山雄大ら：良性家族性血尿の家族歴がある常染色体劣性 Alport 症候群の女児例．日小児会誌 2016；120：1564.

症例 4

3 姉弟例

家族歴：父は幼少期から尿所見異常があり、32 歳で透析導入となり 47 歳で死亡した。父方祖父母が従兄婚であり健常、母も健常である。

腎外症状：3 例とも記載なし。

要約：

<長女>

7 歳で当科初診。15 歳時点で Cre 0.7 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 1.0 g/gCre であった。19 歳（Cre 1.2 mg/dL、尿潜血 2+、尿蛋白 1.9 g/gCre）からアルダクトン A、カンデサルタン、リシノプリルによる RAAS block を導入したが、20 歳頃から高カリウム血症、高尿酸血症、腎性貧血がみられ、27 歳時点で CKD stage 4 である。

<長男>

6 歳で当科初診。15 歳時点で Cre 1.1 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 1.5 g/gCre であった。19 歳（Cre 3.0 mg/dL、尿潜血 2+、尿蛋白 4.7 g/gCre）から RAAS block を開始したが、22 歳で透析導入となった。

<次男>

4 歳で当科初診。9 歳（Cre 0.4 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 0.98 g/gCre）から RAAS block を導入した。血尿は持続しているが、尿蛋白は減少し、15 歳時点で Cre 0.80 mg/dL、尿潜血 3+、尿蛋白 0.12 g/gCre で経過している。

遺伝子解析で3症例とも *COL4A3* に c.4354A>T と c.2330G>A の複合ヘテロ変異接合を認めた。父方祖母に c.4354A>T、母に c.2330G>A が認められた。

内田奈生ら：RAAS block の開始時期により腎機能の経過が異なった常染色体劣性 Alport 症候群の3姉弟例。日児腎誌 2015；28：124.

症例 5

1歳8か月男児

家族歴：記載なし。

腎外症状：記載なし。

要約：保育園検尿で尿蛋白4+、尿潜血3+を指摘された。近医受診し、血清 Alb 2.2 g/dL を認め、当院紹介となった。ネフローゼ症候群の診断基準を満たし、ステロイド加療を開始したが尿蛋白残存し、入院第29病日に全身麻酔化腎生検を施行。IV型コラーゲン染色にて Bowman 囊のみ $\alpha 5$ 鎖要請を認め、上記（常染色体劣性 Alport 症候群）と診断した。

谷口洋平ら：ネフローゼ症候群を呈した常染色体劣性 Alport 症候群の1例。日小児会誌 2015；119：636.

症例 6

22歳男性

家族歴：母親に軽度蛋白尿、母方叔父に血尿を認めているが腎不全患者はなく、両親に血縁関係もない。

腎外症状：聴力低下に対し補聴器を使用しているが眼疾患や発達障害などその他の臨床症状はない。

要約：1歳時から発熱時の肉眼的血尿、2歳時から蛋白尿が出現していた。7歳時に腎生検を施行したところ、電子顕微鏡所見で糸球体基底膜（GBM）の菲薄化と肥厚、断裂を認めたため、組織所見から AS（Alport 症候群）と考えた。22歳時の eGFR は 33.1 mL/min/1.73 m²、尿蛋白クレアチニン比は ACE 阻害剤内服下に 1.56 g/g・Cre で、聴力低下に対し補聴器を使用しているが眼疾患や発達障害などその他の臨床症状はない。今回、診断確定の目的で遺伝子検索を施行した。*COL4A5* の解析を行ったが変異を認めなかった。次に、*COL4A3* および *COL4A4* の検索を行ったところ、*COL4A3* に c.3266G>A のホモ接合体変異を認めた。両親の解析では母親に同部位のヘテロ接合体変異を認めたが、父親には変異を認めなか

った。母性イソダイソミーを疑い、ハプロタイプ解析を施行したところ、*COL4A3* を含む 2q36-q37 領域で部分母親性イソダイソミーであることが明らかになった。

橋本総子ら：2q36-q37 領域における部分母親性イソダイソミーによる常染色体劣性 Alport 症候群の 1 男性例。日児腎誌 2012 ; 25 : 164.

症例 7

8 歳男性

家族歴：父を含む父方家系と兄の兄が血尿、母が IgA 腎症。

腎外症状：記載なし。

要約：2 歳時に溶連菌感染後の糸球体腎炎罹患後より蛋白尿、血尿が持続していた。精査目的に 2 歳時に腎生検が施行され、所見は ARAS（常染色体潜性 Alport 症候群）として矛盾しないものであった。父を含む父方家系と兄の兄に血尿を認め、母は IgA 腎症と診断されていた。濃厚な家族歴があり、遺伝子検査を施行したところ、*COL4A4* の exon 45 に病因の可能性のある新規ヘテロ接合体変異が同定された。父にも同部位のヘテロ接合体変異が同定されたが、母と兄には変異を認めず、遺伝学的に ARAS の診断には至らなかった。今回の遺伝子変異は新規の synonymous 変異であるがスプライシング異常を来す可能性が考えられた。現在、外来にてアンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）の内服を行い経過観察中である。腎機能は Cr 0.32 mg/dL（Cr-eGFR 152 mL/min/1.73 m²）と保たれているが、ARAS に準じて慎重に腎機能をフォローしていく予定である。

平川潤ら：病理学的診断と遺伝学的確定診断に乖離があった Alport 症候群の 1 例。日児腎誌 2023 ; 36 : 184.

症例 8

20 歳女性

家族歴：特記すべき家族歴はない。

腎外症状：記載なし。

要約：1 歳時からチアノーゼ発作を繰り返し、気管切開術が施行された。乳児期から左眼瞼下垂と眼球運動障害がみられ、全身麻酔時に筋弛緩薬の効果遷延がみられ先天性筋無力症が疑われた。眼科精査時に先天性夜盲症である小口病と診断された。3 歳時検尿で血尿を指摘され、以後も肉眼的血尿が時々みられた。筋疾患精査のため全ゲノム解析を行い 2 番染

染色体上の *COL4A4* 遺伝子、*CHRND* 遺伝子、*SAG* 遺伝子にホモ接合型バリエーション (p.G837A、p.1250del、p.T308fs) を認め、それぞれ Alport 症候群 (AS)、先天性筋無力症、小口病の原因遺伝子と考えられた。サンガー法で、*COL4A4* 遺伝子のバリエーションは母性片親性アイソダイソミーであることが判明した。2 番染色体上のマイクロサテライト解析を行い、2 番染色体長腕中間部から遠位にかけても同様であることがわかった。18 歳頃より蛋白尿が出現し、徐々に蛋白尿の増悪 (尿蛋白/Cr 比 0.75 g/gCr) および軽度の腎障害 (eGFR 81 mL/min/1.73 m²) を認め、20 歳時に腎生検を施行した。4 型コラーゲン α5 鎖は糸球体基底膜 (GBM) に弱いながら陽性、ボウマン嚢基底膜に陽性を示した。GBM の非薄化と不規則な肥厚、緻密層の網目状変化を認め、AS に矛盾ない結果であった。腎生検後、リシノプリルを開始した。

秋山みさきら：常染色体潜性 Alport 症候群に先天性筋無力症と小口病を合併した母性片親性アイソダイソミーの 1 例. 日児腎誌 2023 ; 36 : 183.

その他

文献 1 (編集者訳)

An Assessment of Survival and Cardiovascular Events (AURORA)試験に参加している血液透析を受けている患者のうち同意の得られた 1128 名 (25 か国、280 施設、50-80 歳)、および Columbia University Medical Center (CUMC)試験に参加している腎症の診断でコロンビア大学メディカルセンターにおいて管理されている患者のうち同意の得られた 2187 名の計 3315 名のエクソーム解析を行ったところ、*COL4A3*の変異が 27 人、*COL4A4*の変異が 21 人、*COL4A5*の変異が 44 人で同定された。*COL4A3*、*COL4A4*、*COL4A5*に診断的変異が認められた 91 名のうち、アルポート症候群または菲薄基底膜病と臨床診断を受けていたのは 35 名 (38%) のみであった。残りの 56 名は巣状分節性糸球体硬化症 (15 名 [16%])、分類不能の糸球体障害 (20 名 [22%])、先天性腎疾患 (4 名 [4%])、高血圧性腎症 (3 名 [3%])、原因不明の腎症 (14 名 [15%]) と臨床診断されていた。

Groopman EE, et al: Diagnostic Utility of Exome Sequencing for Kidney Disease. N Engl J Med 2019; 380: 142-151. DOI: 10.1056/NEJMoa1806891

症例 1 (編集者訳)

49 歳男性

家族歴：母が小児難聴。兄が血尿、腎機能低下 (eGFR 15 mL/min/1.73 m²)

腎外症状：難聴なし。

要約：小児期から血尿を認め、31 歳時に蛋白尿が出現した。その後、血尿と蛋白尿が持続し、41 歳時に当科を受診した。蛋白尿 (0.46 g/gCr)、血尿があり、eGFR は 74.1 mL/min/1.73m² で、高血圧と高尿酸血症を認めた。初回腎生検で基底膜菲薄病と診断し、降圧剤と利尿剤を開始し、尿酸降下剤と脂質低下剤を併用した。48 歳時に尿蛋白量が増加し (2 g/gCr)、eGFR が低下した (50.5 mL/min/1.73m²)。49 歳時の 2 回目の腎生検で Alport 症候群と診断された。2 回目の腎生検の電子顕微鏡では、糸球体基底膜に軽度の網状化を伴う肥厚と皺状化が認め、Alport 症候群と合致した。しかし、1 回目の腎生検の後方視的分析では、IV 型コラーゲン α5 鎖染色の軽度減弱を認め、Alport 症候群の超微細構造的特徴がないにもかかわらず、Alport 症候群と診断される可能性が示唆された。なお、次世代シーケンシングによる遺伝子解析では *COL4A3*、*COL4A4*、*COL4A5*のいずれにも変異は同

定されなかった。

Sato M, et al: Slowly Progressive Male Alport Syndrome Evaluated by Serial Biopsy: Importance of Type IV Collagen Staining. Intern Med 2022; 61: 1205-1209. DOI: 10.2169/internalmedicine.7372-21

症例 2

14 歳男児

家族歴：母と母方叔母に蛋白尿の既往あり。母方祖父：若年より難聴あり、40 歳台で末期腎不全のため透析導入。

腎外症状：難聴なし。

要約：6 歳時の学校検尿で血蛋白尿を指摘され外来通院を開始。尿蛋白定性で(±)～(1+)、尿潜血(3+)～(4+)程度の血蛋白尿が持続していた。感冒時に肉眼的血尿がみられることもあったが精査はされていなかった。12 歳時に当科初診。初診時尿蛋白(1+)、尿蛋白/gCre 0.3、尿潜血(3+)、尿沈査 RBC 50-99/HPF で血蛋白尿が持続していると判断した。腎機能障害はなく、血清 IgG と補体は正常範囲内で各種自己抗体は陰性だった。病歴と濃厚な家族歴から Alport 症候群を疑い児と母親の *COL4A3-5* の全エクソンおよびその周辺のイントロン領域に関して網羅的遺伝子解析を行ったが変異は同定されなかった。13 歳時に腎生検施行した。検体は 2 本で光顕では 7/33 個の糸球体が global sclerosis に陥っていたが、その他に特記すべき所見はみられなかった。免疫蛍光抗体法では IgM と Fibrinogen の非特異的な沈着を認め、IV 型コラーゲン $\alpha 5$ は正常に染色されていた。しかし、電顕では足突起の消失、splitting や basket-woven appearance があり、遺伝性の糸球体基底膜病変を疑っているが未だ確定診断には至っていない。

鈴木竜太郎ら：IV 型コラーゲン遺伝子異常を欠く Alport 症候群類似の糸球体基底膜疾患が疑われた男児例. 日児腎誌 2021 ; 34 : 194-195.

症例 3 (編集者訳/要約)

29 歳男性

家族歴：母方祖母と父方祖母が蛋白尿と血尿、母親が 10 代から血尿と蛋白尿、妹が顕微鏡的血尿。腎障害はなし。

腎外症状：感音性難聴あり、眼科的異常なし

要約：顕微鏡的血尿と蛋白尿が持続していたため、当院を紹介受診した。腎機能障害は認めなかった。尿蛋白/Cr 比は 2.30 g/gCr で、血清 Cr 値は 0.90 mg/dL、eGFR 87.45 mL/min/1.73 m²、BUN 14 mg/dL、Alb 4.0 g/dL、血清 C3 111 mg/dL、C4 20.5 mg/dL であった。腎生検を施行され、光学顕微鏡では、糸球体が 21 個確認され、うち 4 個は全硬化、4 個は虚脱性の分節性硬化を示し、間質の線維化と泡沫細胞を認めた。免疫染色で IgG、IgA、IgM、C1q、C3、フィブリノーゲンは有意ではなかった。α1 および α5 に対する二重免疫蛍光染色では、糸球体基底膜およびボーマン嚢は α5 陰性であった。電子顕微鏡では、糸球体基底膜の不規則な肥厚と層状化、および分節性の菲薄化が認められた。Alport 症候群を疑い、遺伝子検査を行ったところ、*COL4A4* のエクソン 1 に複合ヘテロ接合性ミスセンスバリエント (c.827G>C; p.Gly276Ala)、*COL4A5* のエクソン 49 にヘミ接合体ミスセンスバリエント (c.4369G>C; p.Gly1457Arg) が同定された。また、父親の *COL4A4* のエクソン 1、母親の *COL4A5* のエクソン 47、そして姉妹の *COL4A4* のエクソン 1 および *COL4A5* のエクソン 47 にもそれぞれバリエントが同定された。

Uedono H, et al: Novel Digenic Variants in COL4A4 and COL4A5 Causing X-Linked Alport Syndrome: A Case Report. Case Rep Nephrol Dial. 2024; 14: 1–9. doi: 10.1159/000535493

症例 4 (編集者訳/要約)

52 歳女性

家族歴：父は 48 歳で突然死 (心臓発作と推定)、父は高血圧、腎疾患、難聴なし。

母親 (75 歳) は高血圧、血尿、微量アルブミン尿を認め、65 歳から RAAS 阻害薬による治療を受け、腎機能は過去 10 年間安定しており、直近の eGFR は 84 mL/min/1.73 m² である。*COL4A4* 遺伝子におけるヘテロ接合性の病的バリエント c.1663dup が同定された。

息子は、10 歳時に断続的に蛋白尿 (0~2,067 mg/gCr)、微少血尿 (3~10 個/HPF) を認めたが、腎機能は正常 (eGFR 120 mL/min/1.73 m²) であった。ACE 阻害薬治療を開始し、現在 (16 歳) まで持続的な血尿や蛋白尿は認められない。*COL4A3* 遺伝子におけるヘテロ接合性病的バリエント c.2691del が同定された。

腎外症状：重度の感音性難聴があり、36 歳より補聴器を使用

要約：52 歳の女性が腎疾患評価のため紹介された。24 歳の時に血尿を発症し、30 歳までに高血圧を発症した。35 歳の妊娠時に、妊娠高血圧症候群とネフローゼ症候群と診断された。妊娠後の ACE 阻害薬治療で蛋白尿は 0.5~1.5g/日に減少した。産後心筋症を発症したが、数年で回復した。長年にわたり慢性腎臓病を発症し、受診前の eGFR は 44 mL/分/1.73 m² であった。症状から X 連鎖型 Alport 症候群が疑われ、遺伝子解析を行ったところ、

COL4A3 にヘテロ接合性病的バリエント c.2691del、*COL4A4* にヘテロ接合性病的バリエント c.1663dup、および *COL4A5* における完全ヘテロ接合性欠失が同定された。3 つの *COL4A* 遺伝子すべてにおける病的バリエントが原因で発症した、常染色体顕性型アルポート症候群の最初の症例で、我々は「trigenic Alport 症候群」と命名した。この症例報告から、Alport 症候群の表現型が軽症であっても、3 つの *COL4A* 遺伝子すべてを検査することが重要であることが示された。

Rao D, et al: Trigenic *COL4A3/COL4A4/COL4A5* Pathogenic Variants in Alport Syndrome: A Case Report. Nephron. 2024; 148: 724–730. doi: [10.1159/000538587](https://doi.org/10.1159/000538587)

医中誌検索式：(アルポート/AL) or (Alport/AL) and (PT=症例報告,事例)

Pubmed 検索式：Alport AND (casereports[Filter])