

腎・透析診療 最新ガイドライン

編集：草野 英二 自治医科大学 腎臓内科 教授

総合医学社

腎・透析診療 最新ガイドライン

定価(本体5,800円+税)

2012年(平成24年)5月28日発行 第1版第1刷 ©

編者 ^{くさの} ^{えいじ}
草野英二

発行者 渡辺嘉之

発行所 株式会社 総合医学社

〒101-0061 東京都千代田区三崎町1-1-4

電話 03-3219-2920 FAX 03-3219-0410

URL : <http://www.sogo-igaku.co.jp>

Printed in Japan 新高速印刷株式会社
ISBN978-4-88378-842-2 C3047 ¥5800E

・本書に掲載する著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社総合医学社が保有します。

・**JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書を無断で複製する行為(コピー、スキャン、デジタルアーカイブ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私利利用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。複写される場合は、そのつど事前に、**JCOPY**

(社) 出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail : info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

遺伝性腎炎 (アルポート症候群, 基底膜 ひ薄化症候群, Fabry病)

いとう ゆみ なり たい ちえい
伊藤由美¹⁾, 成田一衛²⁾

¹⁾新潟大学 内部環境医学

²⁾新潟大学 医歯学系腎膠原病内科学 教授

ガイドラインの現況

我が国では厚生労働省のライソゾーム病 (Fabry病を含む) に関する調査研究班より Fabry病診断治療指針が作成されている。 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/325>) 海外では Desnickらの診断・治療に関するガイドラインが用いられている¹⁾。

アルポート症候群は, 臨床症状から診断する Flinter の診断基準 (1987) が用いられていたが, 近年, 遺伝子の異常およびその遺伝子から産生される蛋白質の異常を分子生物学的に証明する事が可能となり, Gregory らの診断基準 (1996) が作成されており²⁾, その10項目中4項目を満たすことがアルポート症候群の診断定義となっている。

基底膜ひ薄化症候群については, 我が国でのガイドラインは現時点では作成されていない。

I. アルポート症候群

■ どういう疾患・病態か



アルポート症候群はIV型コラーゲン α 鎖遺伝子の遺伝的欠損により糸球体基底膜, 内耳, 眼球に障害が起こる症候群である。本邦での頻度は不明であるが数千~2万人に1人程度と考えられている。X染色体連鎖優性遺伝 (XL型) は80~85%を占め, X染色体上のCOL4A5遺伝子の異常によりIV型コラーゲン α 5鎖の発現がみられなくなる。男性では重症化しやすく顕微鏡的血尿が幼少期よりみられ, 加齢とともに蛋白尿, 高血圧, 腎機能障害がみられるようになり, 30歳ごろには末期腎不全にいたる。XL型女性は95%に血尿がみられるが, その他の臨床症状は様々である。常染色体劣性遺伝 (AR型) は, 常染色体上にあるIV型コラーゲン α 3鎖と α 4鎖の遺伝子COL4A3, COL4A4の変異がホモになった場合発症する。発症率は極めて低い。性差なく重症で10~30歳ごろに末期腎不全にいたる。そのほか, De novo変異も10%程度みられる。常染色体優性遺伝 (AD型) は稀であり, 他の病型よりも軽症である。

■ 治療に必要な検査と診断



糸球体性血尿, 両側感音難聴, 眼科的異常, 家族歴の有無などで, 本症例を疑い, 皮膚や腎臓の組織切片を用いた組織学的検査を行う。IV型コラーゲン α 5鎖染色で, 染色域の欠損あるいは, 電子顕微鏡標本で, 糸球体基底膜のひ薄化や網目状変化がみられれば, アルポート症候群と診断する。基底膜の変化としてひ薄化のみがみられる場合には, 基底膜ひ薄化症候群との鑑別が問題になるが, アル

ポート症候群では糸球体上皮細胞の足突起の癒合が認められるのに対し、基底膜ひ薄化症候群の場合は認めない。基底膜の菲薄化に足突起の癒合が認められる場合には本症候群を疑い、遺伝子検査を行う。また、巨大血小板血症を伴うFechtner症候群、Epstein症候群では、アルポート症候群と似た臨床症状を呈するが、組織での基底膜変化は限局的で、IV型コラーゲンの α 鎖染色は正常である。診断確定にはMY9H遺伝子の遺伝子検査が必要である。

治療の実際

根本的な治療法は現在のところないが、腎機能保持のために一般的なCKDの治療に準じ、蛋白質・食塩制限食を徹底し、降圧療法、レニン-アンギオテンシン系抑制剤などを使用する。末期腎不全に対しては、血液透析、CAPD療法が適応となる。腎移植に際しては、まれに抗GBM抗体腎炎の発症することがあり、注意が必要である。生体腎移植では血縁者がドナーである場合、ドナーの罹患の有無を明確にする必要がある。

II. 基底膜ひ薄化症候群

どういう疾患・病態か

基底膜ひ薄化症候群は良性の経過をたどり、家族性があることから、良性家族性血尿ともよばれる。腎外病変の合併はない。小児期から血尿がみられる。遺伝形式は多くは常染色体優性遺伝を示し、IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖遺伝子COLAA3あるいはIV型コラーゲン $\alpha 4$ 鎖遺伝子COLAA4の突然変異が明らかにされている。IV型コラーゲンの異常による糸

球体基底膜の脆弱性から赤血球が尿中に漏出するものと考えられている。

治療に必要な検査と診断

幼少時からの血尿、または家族歴のある糸球体性血尿を認める場合に本症を疑う。予後は良好な疾患であるが、蛋白尿を認める場合は慎重な観察が必要であり、アルポート症候群や、他の進行性の腎炎との鑑別のためには腎生検が必要である。腎生検組織の光顕所見、蛍光抗体染色所見は正常であるが、電顕所見では、基底膜がびまん性に菲薄化しているのが特徴である。菲薄化の基準は250nm以下とすることが多い。

治療の実際

基底膜ひ薄化症候群の経過は良好であり、治療は必要としないが、稀に腎機能低下をみる成人例もあると報告されており⁹⁾、定期的な検尿や、血液検査は必要と考えられる。

III. Fabry病

どういう疾患・病態か

Fabry病はX染色体劣性遺伝形式をとる先天性代謝異常疾患である。欧米での報告では約10万人に一人といわれているが、原因不明の慢性腎不全から透析導入に至った患者の中にもFabry病患者が含まれている可能性がある。Fabry病の原因は α -ガラクトシダーゼ(α -GAL)遺伝子異常である。 α -GALが欠損または活性低下することにより、基質であるグロボトリアオシルセラミド(GL-3)が、血管内皮細胞を中心に、様々な細胞のライソ

表 Fabry病の症状

皮膚症状	被角血管腫、下肢のリンパ浮腫
循環器症状	心筋肥大、弁膜症（特に僧帽弁）、刺激伝導障害、虚血性心疾患
眼症状	角膜の渦巻き状混濁、結膜に静脈怒張、網膜中心動脈閉塞
耳症状	耳鳴り、めまい、難聴
消化器症状	腹痛、下痢、虚血性腸炎
腎症状	蛋白尿、尿濃縮力低下、腎不全
神経症状	四肢の痛み、低汗症、脳梗塞、頭痛

ゾーム内に蓄積して細胞機能障害、臓器障害が進行する。症状は多岐にわたる（表）。小児期より発症する古典的なFabry病は四肢末端の疼痛に始まり、末梢神経症状、心不全、腎不全を引き起こす。成人後に発症し、心または腎に限局した症状を呈する心Fabry病、腎Fabry病も存在する。初発症状としては20～30歳代から微量アルブミン尿、蛋白尿、尿濃縮力障害などがみられるようになる。糖尿病性腎症と同様に、初期から過剰濾過が見られるのも特徴である。進行すると腎不全に陥る。CKD stage 3のFabry病患者のeGFR低下速度は約 $-12.2\text{mL}/\text{分}/\text{年}$ であり³⁾、他の腎疾患に比し速い。無治療の場合、男性では50歳代で末期腎不全に至る。女性でも腎病変は約40%にみられる。透析導入後の3年生存率

は63%であり、糖尿病性腎症患者の生存率と非糖尿病性腎症患者率の中間値である⁴⁾。透析導入後は心血管疾患が予後を左右すると考えられる。

治療に必要な検査と診断



男性の場合は100%発症するため、家族歴が明らかであれば、白血球、血漿、培養皮膚線維芽細胞の α -GAL活性を測定する。通常10%以下に低下している。女性の場合、酵素活性は正常となる症例も多く、最終的には遺伝子診断となる。家族歴が明らかでない場合は腎生検を行う。トルイジン・ブルー染色で、上皮細胞に図のような封入体が認められ、電子顕微鏡所見でゼブラ体とよばれる縞模様がみられればFabry病が強く疑われ、酵素活性、あるいは遺伝子診断を追加する。

治療の実際



一般的なCKDに対する腎保護療法に加え、酵素補充療法が有効である⁵⁾。日本では2004年に α -GAL製剤であるアガルシダーゼ β が保険適応されている。また、 α -GAL製剤とレニン-アンジオテンシン系抑制剤を併用す

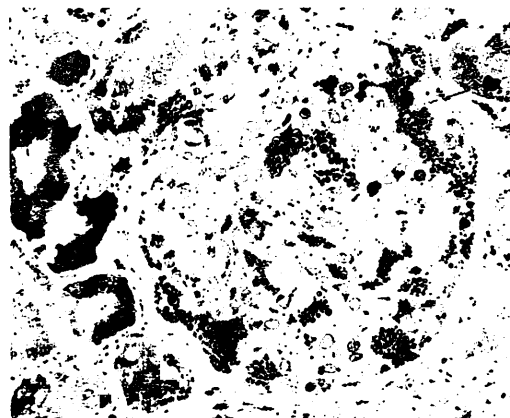


図 Fabry病の腎生検光顕所見（トルイジンブルー染色）

ることで蛋白尿の減少効果が得られるとの報告もあり⁷⁾、血圧が低値でない症例には使用が勧められる。酵素補充療法の開始時期は、本邦での明確な基準はないが、組織学的に不可逆性の変化が起こる前に、開始するのが望ましいと考えられる。Desnickらによると、男性では痛みや蛋白尿、左室肥大などの臨床徴候が見られたらすぐに、女性においても臓器障害を認める場合には酵素補充療法を開始すべきであるとしている⁸⁾。末期腎不全に対しては、血液透析、CAPD療法、腎移植が適応となる。移植腎には α -GAL活性があり、Fabry病の影響をうけないため、グラフト生着率、生命予後とも非Fabry病の場合と同等である⁹⁾。

処方例



処方A アンギオテンシンⅡ受容体拮抗薬
ニューロタン®錠 (25mg) 1回1
～2錠 1日1回
アバプロ®錠 (50mg) 1回1～2
錠 1日1回

処方B アンギオテンシン変換酵素阻害薬
ロンゲス®錠 (10mg) 1回1～2
錠 1日1回
チバセン®錠 (5mg) 1回1～2
錠 1日1回

●降圧効果が得られない場合

処方C カルシウム拮抗薬
ノルバスク®錠 (2.5mg) 1回1～
2錠 1日1回
効果不十分な場合には1回4錠
1日1回

処方D 酵素補充療法
ファブラザイム®点滴静注用
1mg/kgを2週ごとに点滴静注

生理的食塩水500mLに溶解し、副
反応の出現に留意しながら0.25
～0.5mg/分で点滴静注
リプレガル®点滴静注用0.2mg/kg
を2週ごとに点滴静注
生理的食塩水100mLに溶解し、副
反応の出現に留意しながら40分
で点滴静注

処方E 四肢痛に対し

テグレートール®錠 (100mg) 1回
2錠 1日2回
2度以上の高度房室ブロックがあ
る場合は禁忌。

専門医に紹介するタイミング

家族歴のある糸球体性血尿、蛋白尿の症例は、腎生検のできる病院に紹介し診断確定する。診断確定後は循環器内科、眼科、耳鼻科、遺伝カウンセラーなどとも連携をとりながら、治療を行う。CKD stage 3以降は腎専門医が診療にあたるのが望ましい。

文 献

- 1) Desnick RJ, Brady R, Barranger J, et al: Fabry disease, an under-recognized multisystemic disorder: expert recommendations for diagnosis, management, and enzyme replacement therapy. *Ann Intern Med*, 138: 338-346, 2003
- 2) Gregory MC, Terreros DA, Barker DF, et al.: Alport syndrome--clinical phenotypes, incidence, and pathology. *Contrib Nephrol*, 117: 1-28, 1996
- 3) Branton M, Schiffmann R, Kopp JB: Natural history and treatment of renal involvement in Fabry disease. *J Am Soc Nephrol*, 13 Suppl. 2: S139-143, 2002
- 4) Thadhani R, Wolf M, West ML, et al.: Patients

with Fabry disease on dialysis in the United States. *Kidney Int.* 61 : 249-255, 2002

- 5) Dische FE, Weston MJ, Parsons V : Abnormally thin glomerular basement membranes associated with hematuria, proteinuria or renal failure in adults. *Am J Nephrol.* 5 : 103-109, 1985
- 6) Schiffmann R, Kopp JB, Austin HA 3rd, et al. : Enzyme replacement therapy in Fabry disease : a randomized controlled trial. *JAMA.* 285 : 2743-2749, 2001
- 7) Jain G, Warnock DG. : Blood pressure, proteinuria and nephropathy in Fabry disease. *Nephron Clin Pract.* 118 : c43-48, 2011
- 8) Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. : Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease : role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Jul 29. [Epub ahead of print]
- 9) Ojo A, Meier-Kriesche HU, Friedman G, et al. : Excellent outcome of renal transplantation in patients with Fabry's disease. *Transplantation.* 69 : 2337-2339, 2000