

【顕微鏡的血尿の鑑別診断】

<非糸球体性病変>

顕微鏡的血尿を引き起こす非糸球体性病変としては、腎・腎盂・尿管・膀胱の悪性腫瘍、結石症、嚢胞性腎疾患、乳頭壊死、高 Ca 尿症、高尿酸尿症、鎌状赤血球症などが挙げられる。しかしこの症例では、尿沈渣に異型赤血球および赤血球円柱が認められることから糸球体性の病変が原因である可能性が高く、これらの疾患は原因としては考えにくい。

尿沈渣中に異型赤血球のみが認められる場合には糸球体性病変が原因と言えるかどうかは疑わしいが、異型赤血球と赤血球円柱がともに認められる場合には、糸球体性病変が原因である可能性が高い。これに加え、臨床的に優意な蛋白尿（300 mg/day 以上、もしくはグラムクレアチニン比で 0.3 以上）があればさらに確実であるが、この症例では 160 mg/day であった。

<糸球体性病変>

蛋白尿を伴わない血尿の鑑別疾患には、右表のようなものがある。

これらのうち、

- ・膠原病、抗基底膜抗体病、血管炎に伴う糸球体腎炎は、臨床症状が無いことから考えにくい。
- ・HBV、HCV に伴う糸球体腎炎は、HBV 抗原陰性、HCV 抗体陰性から考えにくい。
- ・溶連菌感染後糸球体腎炎は、経過が長いにもかかわらず、臨床的に優意な蛋白尿・高血圧が認められないことから考えにくい。
- ・膜性増殖性糸球体腎炎は、長く続く血尿に対して蛋白尿が軽度、腎機能が正常、血清学的所見が陰性であることから考えにくい。

従って、下で述べる遺伝性腎疾患以外では、IgA 腎症が今回の症例に合う。

<血尿を引き起こす遺伝性腎疾患>

今回の症例では 2 人の妹にも血尿（ともに腎機能は正常）が認められており、家族歴があることから遺伝性腎疾患が疑われる。また、そう考えると、兄の腎不全の原因は痛風に対して処方した鎮痛剤ではなく、遺伝性腎疾患のためであった可能性が出てくる。

血尿を引き起こす遺伝性腎疾患には、Alport 症候群、菲薄基底膜症候群、多発性嚢胞腎、Fabry 病、爪・膝蓋骨症候群があるが、今回の病歴に合うものは、Alport 症候群と菲薄基底膜症候群の二つである。また、IgA 腎症の中にも家族性のものがあることが報告されている。

【臨床診断】 Thin basement membrane nephropathy or X-linked Alport's syndrome or IgA nephropathy

<IgA 腎症>

IgA 腎症は顕微鏡的血尿の原因として頻度の高い疾患である。IgA がメサンギウム領域に沈着することで腎障害を引き起こす。血性 IgA 値は高値となることもあるが、正常値であることもあり、血清 IgA 値のみから診断することはできない。蛋白尿はあることも無いこともある。予後としては、腎機能が保たれる場合も多いが、末期腎不全に至る場合もある（15～40%との報告）。また、IgA 腎症の中に一部家族性のものがあることが報告されている。

<Alport 症候群>

まれな遺伝性疾患であり、糸球体基底膜を形成するIV型コラーゲン $\alpha 5$ 鎖の遺伝子異常が原因である。ほとんど

Table 1. Differential Diagnosis of Isolated Hematuria of Glomerular Origin.

Primary glomerulonephritis
IgA nephropathy
Poststreptococcal
Membranoproliferative
Secondary glomerulonephritis
Associated with depletion of immune complex
Lupus nephritis
Hepatitis C-associated nephritis and cryoglobulinemia
Bacterial endocarditis
Pauci-immune (no depletion of immune complex)
Antinuclear cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis
Anti-glomerular basement membrane disease
Polyarteritis
Hereditary causes
Thin basement membrane nephropathy
Alport's syndrome (hereditary nephritis)
Fabry's disease
Nail-patella syndrome

が X 染色体性遺伝であるが、5%は常染色体劣性遺伝。常染色体優性遺伝はまれで数家系の報告があるのみである。

顕微鏡的あるいは肉眼的血尿で発症する。男性では血尿、蛋白尿、進行性腎不全、感音性難聴を来たすほか、円錐水晶体、網膜症などの眼症状や、平滑筋腫症などを合併することもある。感音性難聴は55%で認められる。

一方、ヘテロ接合体の女性の場合には間欠的あるいは持続的な顕微鏡的血尿が認められるが、10%では顕微鏡的血尿を認めない。また、蛋白尿、高血圧の合併や、腎不全への移行は少なく、予後は良い。腎以外の合併症もまれである。

<菲薄基底膜症候群(Thin basement membrane nephropathy)>

良性家族性血尿(Benign familial hematuria)とも言われる。糸球体基底膜が正常と比べて半分程度まで均一に薄くなる。多くは常染色体性優性の遺伝形式をとる。Alport 症候群と同じくIV型コラーゲンの異常で、 $\alpha 3$ 鎖、 $\alpha 4$ 鎖の遺伝子異常が原因である。正確な有病率はわからないが、一般人口の約1%との報告がある。血尿のほか、蛋白尿が認められることもあるが、高血圧の合併は少ない。腎以外の合併症は無く、腎不全に至ることもまれであり、この点で Alport 症候群との鑑別が可能なのもあるが、今回のように患者が女性である場合には鑑別は困難。

【診断的技】 percutaneous renal biopsy

<腎生検の役割>

蛋白尿や進行性の腎機能障害を伴わない顕微鏡的血尿に対しては、腎生検を行わないのが一般的である。これは、腎生検によって診断を確定しても治療方針や予後が変わらない一方、腎生検を行うと1~2%に出血の合併症を生じ、死亡率が約0.1%であるためである。

今回の症例では、患者側に自分の病気に対する強い関心があったことと、非常に強い家族歴が認められており、予後がわかる、患者およびその家族が結果を知ることによって安心できる、今後の余計な検査を行わなくて済む、などのメリットがあると考えたため、腎生検を行った。

【病理所見】

光顕上は、限局性にメサンギウム細胞の軽度の増加を認めるほか、異常は認められなかった。免疫蛍光染色では、IgA、IgG、IgM、Albumin のメサンギウム領域への沈着はほとんど認められず、IgA 腎症は否定された。

電子顕微鏡上、びまん性に糸球体基底膜の菲薄化を認めたが、一部肥厚している部分や、波状になっている部分が認められ、また electron-dense granule も認められた。

これらの所見のみからは、Alport 症候群と菲薄基底膜症候群の鑑別は困難であったため、IV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖および $\alpha 5$ 鎖の免疫蛍光染色を施行。分節性の染色の減弱を認めたため、X 染色体性 Alport 症候群と診断した。

Method of Examination	IgA Nephropathy	Thin Basement Membrane Nephropathy	Early X-Linked Alport's Syndrome	Female Carrier of X-Linked Alport's Syndrome
Light microscopy	Normal or mild glomerular mesangial proliferation; with or without mesangial deposits on trichrome and silver staining	Normal or mild increase in mesangium	Normal or mild podocyte hypertrophy with focal rigid and thickened capillary walls	Normal or mild mesangial hypercellularity
Immunofluorescence staining	Mesangial deposition of IgA and C3; less extensive deposition of IgM and IgG	Usually negative for immunoglobulin and complement; occasional granular C3 deposition; linear staining for $\alpha 3$ - $\alpha 5$ chains of type IV collagen	Usually negative for immunoglobulin and complement; loss of staining for $\alpha 3$ - $\alpha 5$ chains of type IV collagen	Usually negative for immunoglobulin and complement; either linear or segmental staining for $\alpha 3$ - $\alpha 5$ chains of type IV collagen
Electron microscopy	Electron-dense deposits in the mesangium	Diffusely thin glomerular basement membrane	Thin glomerular basement membrane; varying degrees of thickening, splitting, laminations, and electron-dense granules	Diffusely thin glomerular basement membrane; focal areas of splitting, laminations, and electron-dense granules

【最終診断】 X 染色体性遺伝 Alport 症候群