

## Alport症候群の発生頻度

内藤 一郎<sup>1)\*</sup>・斎藤 健司<sup>2)</sup>・堅村 信介<sup>3)</sup>

1) 看護学科 2) 幼児教育学科 3) 三重大学医学部第一内科 (附属病院 血液浄化療法部)

(2008年11月12日受理)

Alport症候群は難聴または視力障害を伴う遺伝性の腎疾患で、通常男児が重症となる。原因遺伝子としてIV型コラーゲンの $\alpha 3$ 鎖または $\alpha 4$ 鎖、 $\alpha 5$ 鎖遺伝子の突然変異が明らかにされている。 $\alpha 5$ 鎖遺伝子が原因であるX染色体連鎖優性型が最も頻度が高い。臨床症状、糸球体基底膜の多層化、免疫組織学による $\alpha$ (IV)鎖の解析、 $\alpha$ (IV)鎖の遺伝子解析から診断が可能である。遺伝性腎疾患の中では嚢胞性腎疾患に続いて患者数が多いとされているが、国内での患者数や発生頻度に関する研究は不十分である。本総説では、これまでに公表されている国内外の文献を検討し、日本国内のAlport症候群患者数の推定を試みた。比較的最近の報告によると、スウェーデン南部の男性で4万人あたり一人の患者数となる。この頻度から日本の患者数を推定すると、19歳以下の男性に限っても300人の患者数となる。これまで国内の患者数について報告された数よりかなり多い数である。更なる調査の必要性が示唆された。

(キーワード) Alport症候群、IV型コラーゲン、遺伝性腎症、頻度、疫学

### はじめに

「いったい何人のAlport症候群患者が日本にはいるのですか」と、患者の家族に質問されたことがある。残念ながら正確な答えができなかった。「一般には数千人に一人くらい」と教科書には記載されているが、いったい何人の患者が日本国内に存在し、彼らがどのような治療を受け、その結果どのような経過をたどったのか。これはAlport症候群患者本人や家族にとって一番知りたいところであろう。しかし、Alport症候群にかかわる臨床医や研究者といえども日本国内の患者数については明確な答えを持っていない。これまでに発表されている文献をもとにして、国内の患者数を推定することは不可能ではないと考え、Alport症候群患者数に関する文献を検討し、日本国内の患者数について推定を試みた。

### Alport症候群の歴史

1927年Alport<sup>1,2)</sup>が難聴を伴う家族性・遺伝性の腎疾患を発表して以来、80年余りが経過した。その間、科学技術や臨床技術の進歩に支えられ、多くの先人により診断方法の進歩と原因遺伝子の解析がなされた。木下・大澤<sup>1)</sup>による腎生検試料の電子顕微鏡観察により、糸球体基底膜に特徴的な形態異常が発見され、このことから本症の原因が基底膜構成成分の異常であることが推測された。抗基底膜抗体腎炎は基底膜成分に対する自己抗体が原因

で起こる自己免疫病であるが、この患者から得た血液中の自己抗体は正常なヒトの糸球体基底膜と反応するが、Alport症候群患者の糸球体基底膜とは反応しない。この自己抗体の抗原が消失することが本疾患の原因であることが明らかとなった<sup>4,5)</sup>。後にこの抗原がIV型コラーゲン $\alpha 3$ 鎖の非コラーゲン領域であることが証明された<sup>6)</sup>。しかしながらAlport症候群の主な原因遺伝子は、 $\alpha 3$ (IV)鎖遺伝子ではなく $\alpha 5$ (IV)鎖遺伝子の異常であった<sup>7)</sup>。

著者らは、6種類あるIV型コラーゲン $\alpha$ 鎖すべてに対する特異的単クローン抗体を確立した<sup>8)</sup>。これを応用して $\alpha 5$ (IV)鎖遺伝子に突然変異を持つX染色体連鎖優性型Alport症候群の患者の腎臓の $\alpha$ (IV)鎖を解析した<sup>9)</sup>。その結果、糸球体基底膜の構成 $\alpha$ 鎖である $\alpha 3$ (IV)鎖、 $\alpha 4$ (IV)鎖、 $\alpha 5$ (IV)鎖と、Bowman嚢基底膜の $\alpha 5$ (IV)鎖と $\alpha 6$ (IV)鎖が消失することを示した<sup>8,10)</sup>。

後に常染色体劣性遺伝型Alport症候群の原因遺伝子として、 $\alpha 3$ (IV)鎖遺伝子、 $\alpha 4$ (IV)鎖遺伝子の突然変異が確認された<sup>11,12)</sup>。 $\alpha$ (IV)鎖特異抗体で解析すると糸球体基底膜の $\alpha 3$ (IV)鎖、 $\alpha 4$ (IV)鎖、 $\alpha 5$ (IV)鎖が消失すること、しかしBowman嚢の $\alpha 5$ (IV)鎖と $\alpha 6$ (IV)鎖が正常に分布することを示した<sup>13)</sup>。この $\alpha$ (IV)鎖の免疫組織学的な解析により、X連鎖型と常染色体劣性型が区別可能である。

\*連絡先：内藤一郎 看護学科 新見公立短期大学 718-8585 新見市西方1263-2

### Alport症候群の診断の問題点

Alport症候群の臨床症状は内科および腎臓病の教科書に詳細が記載されている<sup>14-17)</sup>。具体的には、血尿から始まり、蛋白尿、さらに腎機能の低下（男児で20歳前後）にいたる腎機能異常と、高音域の感音性難聴や円錐角膜・白内障などの視力障害等の腎外病変を伴うことが特徴である。感音性難聴は30～40%、視力障害は20～40%に認められる。遺伝様式はX連鎖優性型が最も多く、この場合、女性は軽症で腎不全に進行することは少ない。原因遺伝子はX染色体上のa5 (IV)鎖遺伝子の突然変異である。常染色体劣性型は男女とも重症となる。原因遺伝子は第2染色体上のa3 (IV)鎖遺伝子かa4 (IV)鎖遺伝子の突然変異である。孤発例も少なくない。

診断としては、腎生検の組織像では糸球体基底膜の緻密層の多層化が特徴的である。前述の遺伝子の突然変異を検出することや連鎖解析が有効であるが、経費と時間を要する。IV型コラーゲンa鎖の特異抗体を用いる免疫組織学的診断が比較的容易である。なお、治療法としては腎移植が、腎機能低下に際しては人工透析等の治療法が実施されている。遺伝子治療ははまだ成功していないが、各種の免疫抑制剤を用いて腎炎の進行を遅らせることが試みられている<sup>18)</sup>。

このように遺伝子解析や免疫組織解析によりAlport症候群の診断は比較的容易なものとなった。しかし従来は、本人または家系内に難聴または視力異常を伴うものがあるとの診断項目<sup>19)</sup>が重要視されていたため、これら腎外

症状を示さない症例はAlport症候群から除外されていた。また、もう一つの診断項目である基底膜の病変も、患者が若齢の場合、軽度である場合が少なくないため、非薄基底膜病と診断された可能性もある。以上のような理由で、改めて正確な患者数の把握や発生頻度の解析が必要と考える。

### Alport症候群患者数の解析法

Alport症候群の患者数を求める方法としていくつかの方法が考えられる。もっとも基本的な方法は、一地区内のAlport症候群患者を診断基準にしたがって診断し、人口当たり、あるいは出生数あたりの患者数を求めるものである。その基本には正確な診断法の確立が前提である。通常、表1に示すような診断基準が用いられている。

患者数を求める方法として次に、腎臓病の全患者数あたりのAlport症候群患者数を求める方法である。Alport症候群では糸球体基底膜の形態変化が特徴的なため、腎生検試料のretrospectiveな解析を行い、Alport症候群の割合を求めることができる。また重症患者は最終的に腎不全になるため、透析患者あるいは腎移植患者にしめるAlport症候群患者を明らかにすることも、全体の患者数推定に有効と考えられる。学校検尿は国内では昭和48年から実施されている。学校検尿で血尿主体の症状を示す児童を詳細に診断することで、一定数の児童あたりのAlport症候群患者数を明らかにすることも可能である。

表1 Alport症候群の診断基準

- 
1. 腎炎または原因不明の血尿が、一親等あるいは女性を介して男性の親族に認められる
  2. 持続的血尿が認められる。ただし、非薄基底膜病や嚢胞性腎疾患、あるいはIgA腎症などの遺伝性腎症の可能性がない
  3. 2000～8000Hzの音域の両側性感音性難聴；難聴は年齢につれて発症する
  4. IV型コラーゲンa3鎖、a4鎖、a5鎖遺伝子の異常
  5. 免疫組織学的にIV型コラーゲンa3鎖、a4鎖、a5鎖の欠損あるいは部分的欠損
  6. 糸球体基底膜の肥厚、部分的には非薄化あるいは層状化
  7. 視力障害、たとえば円錐水晶体、白内障、など
  8. 徐々に進行性する腎不全
  9. 巨大血小板性血小板減少症あるいは顆粒球の封入体
  10. び慢性食道あるいは外陰部平滑筋腫症
- 

Alport症候群の診断には、家族内で少なくとも4項目を満たす必要がある。[Gregory et al.,1999、著者一部改変]

## 1. 臨床症状等から求めた患者数

腎症を主体とし、難聴か視力障害を伴うこと、また電子顕微鏡観察により糸球体基底膜の特有の変化を示すことから診断が可能である。特にX染色体連鎖優性型では男性が重症になること、男性から男性への遺伝がないことが特徴である。

HassetとAtkin<sup>29)</sup>はユタ州と南アイダホで発見されたAlport症候群家系をもとに発生頻度を計算し、5,000人に一人との値を導き出している。Pajari Hら<sup>30)</sup>はフィンランド国内の調査からX染色体連鎖優性型Alport症候群25家系78人の患者(男性38人、女性40人)を見つけ、これは53,000の出産に一人の割合であると報告している。しかしHassetとAtkin<sup>29)</sup>の結果とは大きくかけ離れている。

## 2. COL4A5の突然変異解析から求めた患者数

2005年、Persson Uら<sup>31)</sup>によってスウェーデン南部でのAlport症候群の疫学調査の結果が報告された。X連鎖型Alport症候群の診断基準を満たす14家系を見つけ、そのうち10家系で $\alpha 5$ (IV)鎖遺伝子の突然変異を証明している。男性患者は38名で、そのうち突然変異の明らかなものは26名である。この結果から、X連鎖型Alport症候群の男性患者は17,000出生に1人の頻度で、有病率は40,000人に1人と計算している。女性患者のうち末期腎不全に至った患者数は7人で、末期腎不全患者の男女比は4.9:1である。この結果は比較的最近の報告であり、遺伝子診断も行われていることから、信頼性の高い値と考える。

## 3. 学校検尿からの推定

Vehaskari VMら<sup>32)</sup>は8歳から15歳までの8964人を対象に検尿を行い、明らかに血尿を示す子供33人中28人に腎生検を実施し、そのうちの1例が遺伝性腎症であると報告している。原因遺伝子が確定される以前の報告であり、Alport症候群との証明がなされているわけではないが、子供約9,000人に一人の患者数となる。

韓国では全生徒を対象に1998年から年1回の検尿が始まっているが、Cho BSら<sup>33)</sup>は、1998年から2004年まで計500万人分の尿所見を解析し、尿所見異常者の原因を解析している。つまり、検尿異常はタンパク尿単独陽性が0.2%、血尿単独陽性は0.8%、糖尿陽性は0.07%である。さらに、血尿単独の63.1%、タンパク尿単独の10.5%、両方陽性の69.9%に腎生検を実施し、腎生検の病理組織所見からAlport症候群を0.6%の割合で見つけている。500万人中で、尿所見異常者は53,500人、そのうち0.6%がAlport症候群であることから、患者数は321人となる。全生徒数500万人中に321人、すなわち1万6000人に一人の割合でAlport症候群患者が存在することになる。

台湾でも毎年300万人の学校検尿が行われているが、Lin CYら<sup>34)</sup>は1000万人以上の尿検査を実施し、その原因

を解析しているが、Alport症候群の患者数の記載はない。東京地区では毎年40万~60万人の学校検尿が行われている。1974年から2002年にかけての尿所見異常の数を報告しているが、原疾患の報告は行われていないので、Alport症候群の患者数や頻度は不明である<sup>35)</sup>。しかし、学校検尿がきっかけで国内でもAlport症候群が発見されている<sup>36)</sup>。Ito Kら<sup>37)</sup>は1990年学校検尿の結果、タンパク尿あるいは血尿を示す2歳から18歳の子供4,003人中に8例(0.2%)のAlport症候群患者を報告している。

## 4. 病理組織学的所見から全腎生検数の中に占めるAlport症候群の割合

腎生検試料をretrospectiveに解析することで、Alport症候群患者数の比率を求めることができる。1992年から1994年の3年間イタリアで実施された15歳以下の腎生検432例の解析では、腎生検試料中に3.9%の割合でAlport症候群が見つかる<sup>38)</sup>。1995年から10年間、クロアチアで実施された18歳以下の子供の腎生検試料が解析され、4.6%の割合でAlport症候群が発見されている<sup>39)</sup>。いずれも母集団の数が不明なため、人口あたりの患者数は不明である。

Rychlík Iら<sup>30)</sup>は1994年から2000年にかけてチェコで実施された3,874人の腎生検に関するデータを解析し、1.7%の割合でAlport症候群を見つけている。そのほか、Sipiczki Tら<sup>32)</sup>はハンガリーで1990年から2002年にかけて実施された798人分の腎生検を解析し、Covic Aら<sup>33)</sup>はルーマニアの一地区を対象に腎生検を解析し、また島袋ら<sup>34)</sup>は国内の子供と成人の腎生検126例について解析しているが、いずれもAlport症候群の症例の記載は無い。

以上の結果から、腎生検中に占めるAlport症候群の割合は最小で1.7%、最大で4.6%となる。そのうち、Rychlík Iらの報告<sup>30)</sup>では、対象のチェコの人口が1030万人であることから、Alport症候群患者実数66人は、156,000人に一人の割合となる。

## 5. 腎移植患者あるいは人工透析患者に占める割合

X連鎖優性型Alport症候群の男性患者は通常20歳~30歳代で慢性腎不全に至る。その治療法として、腎移植と人工透析が広く行われている。Camilla Rら<sup>35)</sup>は腎移植を受けた患者の原疾患を報告しているが、Alport症候群の実数は表示されていない。1990年Green Aら<sup>36)</sup>はアイルランドで人工透析や腎移植を受ける患者1,020人中のAlport症候群患者の割合を20人、割合で1.9%であると報告している。

日本での腎移植患者の原因疾患として2002年から5年間実施された調査ではAlport症候群患者数は1,114人中17人であると報告されている<sup>37)</sup>。1.5%の割合となる。また、2007年の日本国内の慢性透析療法の統計<sup>38)</sup>によると、新

規透析導入患者数約36,900人であるが、その原因疾患としてAlport症候群はリストされていない。1987年までの国立療養所27施設において慢性腎不全治療を受けた小児患者（18歳以下）の原疾患として118例中10例（8.4%）がAlport症候群であると報告されている<sup>39)</sup>。

Green Aら<sup>39)</sup>のアイランドでの人工透析・腎移植患者に占める割合1.9%、日本での腎移植患者中に占める割合1.5%<sup>39)</sup>は比較的近い値を示している。なお、国立療養所27施設での慢性腎不全治療を受けた小児患者でのAlport症候群の比率が8.4%<sup>39)</sup>と高いのは、18歳以下の小児に限定したため、Alport症候群の比率が高くなったものと推測する。

### 日本国内でのAlport症候群患者数

1989年武田らに<sup>40)</sup>よって日本国内のAlport症候群患者の調査が行われている。国内の主要な小児科関係の50医療施設に問い合わせ、45施設から回答を得て総計138家系

163症例のAlport症候群患者を報告している。それ以後、Alport症候群の原因遺伝子の解明や遺伝子診断・免疫組織診断が進歩したが、日本国内で新たなAlport症候群患者数の報告はなされていない。

様々な小児の慢性疾患の発生状況を調査する目的で、2000年から実施されている小児慢性特定疾患研究事業では、都道府県・指定都市・中核都市から厚生労働省に報告されたデータが集計されている。2000年（平成12年）から2005年（平成17年）の結果がweb上で公開されている<sup>41)</sup>。調査年度により変動があるが、小児（20歳以下）のAlport症候群患者数は最小14人から最大32人と報告され、慢性腎疾患中に占める割合は0.1%から0.2%の範囲である。この調査では遺伝性腎症の項目が別に設けられている。特徴的な腎外症状がない場合、従来は遺伝性腎症と診断されていた。したがって、Alport症候群の人数に遺伝性腎症の人数を加えると、患者数は年間50人から80人、慢性腎疾患中に占める割合は0.6%から1.9%の幅となる。

表2 各種調査で得られたAlport症候群患者の頻度

調査方法	Alport症候群患者の頻度・患者数	調査地域	発表年	文献
臨床症状から	5,000人に一人	ユタ州・アイダホ南部	1983	20
	53,000の出産に一人	フィンランド	1996	21
COL4A5の突然変異解析	男性患者は17,000出生に1人の頻度で、有病率は40,000人に1人	南スウェーデン	2005	22
学校検尿	タンパク尿か血尿を示す18歳以下の子供4003人中に8例(0.2%の割合)	日本	1990	28
	500万人を解析し、尿所見異常者の半数以上に腎生検を実施。そのうちの0.6%がAlport症候群	韓国	2007	24
病理組織学的所見から全腎生検に占める割合	15歳以下の腎生検432例中、Alport症候群は3.9%の割合	イタリア	1998	29
	3,874人分の腎生検中Alport症候群は267人(6.9%の割合)、人口10万人あたり2.6人、39,000人に一人の割合	チェコ	2004	33
	小児の腎生検試料中、Alport症候群は4.6%の割合	クロアチア	2007	30
慢性腎不全治療を受ける患者に占める割合	27か所の施設で慢性腎不全治療を受けた小児患者118例中に10例(8.4%)	日本	1989	39
	人工透析や腎移植を受けた患者1,020人中に20人(1.9%の割合)	アイランド	1990	36
アンケート調査	腎移植患者1,114人中、17人(1.52%)	日本	2007	37
	138家系163症例の患者、国内の45施設からのアンケート	日本	1989	40
	Alport症候群と遺伝性腎症患者数、50人から80人(慢性腎疾患中に占める割合は0.6%から1.9%)	日本	2000~2005	41

しかし、この値は1989年に行われた武田ら<sup>40)</sup>の患者数163症例にも及ばないことから、この調査は日本国内のAlport症候群患者数を十分に反映しているとは言いがたい。

## まとめ

1996年Gregoryら<sup>42)</sup>はそれまでの報告を集計し、Alport症候群の発生頻度を1:5,000から1:10,000とし、また腎不全患者の中に占める割合を0.2%から5%の割合であるとしている。しかし、この値は原因や診断が十分確立されていない時期の調査をもとにしたものである。

解析法ごとのAlport症候群の頻度を表2にまとめた。Alport症候群の発生頻度の解析を目的とした研究は、ユタ州とアイダホ南部のHassetとAtkinの研究<sup>20)</sup>とフィンランド南部のPajari Hらの研究<sup>21)</sup>、南スウェーデンで実施されたPersson Uらの研究<sup>22)</sup>を挙げることができる。それぞれ1983年と1996年、2005年に実施された。病因や診断法の確立された後の調査である後者の研究が、他より信頼性が高いと考えられる。この研究はX連鎖型Alport症候群に限られるが、男性患者では40,000人に一人の頻度である。

腎生検試料の病理組織所見を元にAlport症候群の頻度を求める研究は、イタリアでのCoppo Rら<sup>29)</sup>、クロアチアでのBazina Mら<sup>30)</sup>、チェコでRychlík Iら<sup>31)</sup>により、腎生検試料中にそれぞれ3.9%、4.6%、1.7%の割合存在することが示されている。やや幅があるが、前述のGregory<sup>42)</sup>の「腎不全に至った患者の中に占める割合が0.2%から5%」の範囲内に納まっている。

さて、日本国内の患者数は、武田ら<sup>40)</sup>によると、138家系163症例とされている。比較的最近の調査<sup>43)</sup>では、しかしそれよりも少ない50人から80人との数が示されている。Persson Uら<sup>22)</sup>のX連鎖型Alport症候群が男性の40000人に一人との結果をもとに日本の患者数を推定すると、2006年の日本の総人口約1億2700万人中に男性が6200万人であることから<sup>44)</sup>、1,550人のAlport症候群患者が存在することになる。これは武田ら<sup>40)</sup>の結果とも大きく食い違っているし、まして小児慢性特定疾患研究事業の調査<sup>45)</sup>とは大きくかけ離れた結果である。しかし、この2つの調査がいずれも小児を対象としていることから、19歳以下の男性人口1200万人を対象に再度計算してみると、患者数は300人となる。これに女性患者（保因者ではない）が男性の約1/6存在することから50人を加えると350人となり、武田らの報告と比較的近い値となる。実際には常染色体劣性型患者を加えるので、患者数はさらに多くなり、武田らの調査では不十分であることがわかる。いずれにしてもAlport症候群を目的とした患者数調査の必要性が再確認された。

## 引用文献

- 1) Alport AC: Hereditary familial congenital hemorrhagic nephritis. *Brit. Med. J.*, 1, 504-506, 1927
- 2) 堅村信介: Dr. Alportとロンドン. *日本腎臓学会誌*, 40(4), 235-239, 1998
- 3) 木下康民、大澤源吾: Alport症候群の腎生検像. *日本臨床*, 26(10), 2381-2382, 1968
- 4) Kashtan C, Fish AJ, Kleppel M, Yoshioka K, Michael AF: Nephritogenic antigen determinants in epidermal and renal basement membranes of kindreds with Alport-type familial nephritis. *J. Clin. Invest.*, 78(4), 1035-1044, 1986
- 5) Kleppel MM, Kashtan C, Santi PA, Wieslander J, Michael AF: Distribution of familial nephritis antigen in normal tissue and renal basement membranes of patients with homozygous and heterozygous Alport familial nephritis. Relationship of familial nephritis and Goodpasture antigens to novel collagen chains and type IV collagen. *Lab. Invest.*, 61(3), 278-289, 1989
- 6) Saus J, Wieslander J, Langeveld JP, Quinones S, Hudson BG: Identification of the Goodpasture antigen as the alpha 3(IV) chain of collagen IV. *J. Biol. Chem.*, 263(26), 13374-13380, 1988
- 7) 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, 1224-1227, 1990
- 8) Ninomiya Y, Kagawa M, Iyama K, Naito I, Kishiro Y, Seyer JM, Sugimoto M, Oohashi T, Sado Y: Differential expression of two basement membrane collagen genes, COL4A6 and COL4A5, demonstrated by immunofluorescence staining using peptide-specific monoclonal antibodies. *J. Cell Biol.*, 130(5), 1219-1229, 1995
- 9) K, Nomura S, Harano T, Harano K, Fukushima T, Osawa G: The COL4A5 gene in Japanese Alport syndrome patients: spectrum of mutations of all exons. *The Japanese Alport Network. Kidney Int.*, 49(3), 814-822, 1996
- 10) Naito I, Kawai S, Nomura S, Sado Y, Osawa G: Relationship between COL4A5 gene mutation and distribution of type IV collagen in male X-linked Alport syndrome. *Japanese Alport Network. Kidney Int.*, 50(1), 304-311, 1996
- 11) Lemmink HH, Mochizuki T, van den Heuvel LP, Schröder CH, Barrientos A, Monnens LA, van Oost BA, Brunner HG, Reeders ST, Smeets HJ: Mutations in the type IV collagen alpha 3 (COL4A3) gene in autosomal recessive Alport syndrome. *Hum. Mol. Genet.*, 3(8), 1269-1273, 1994
- 12) Mochizuki T, Lemmink HH, Mariyama M, Antignac C, Gubler MC, Pirson Y, Verellen-Dumoulin C, Chan B,

- Schröder CH, Smeets HJ, Reeders ST: Identification of mutations in the alpha 3(IV) and alpha 4(IV) collagen genes in autosomal recessive Alport syndrome. *Nat.Genet.*, 8(1), 77-81, 1994
- 13) Nomura S, Naito I, Fukushima T, Tokura T, Kataoka N, Tanaka I, Tanaka H, Osawa G: Molecular genetic and immunohistochemical study of autosomal recessive Alport's syndrome. *Am.J.Kidney Dis.*, 31(6), Epub4, 1998
- 14) 内藤一郎、堅村信介：Alport症候群の分子異常，内科，88(6)，1210-1212，2000
- 15) 堅村信介、内藤一郎：アルポート症候群。荒川，小磯，浅野監修，先端医療シリーズ13「腎臓病の最新医療」先端医療技術研究所，東京，pp 70-75，2001
- 16) 堅村信介、内藤一郎：Alport症候群。下条文武，内山聖，富野康日己 編集，「専門医のための腎臓病学」，医学書院，東京，pp244-251，2002
- 17) 堅村信介、内藤一郎：遺伝性糸球体腎炎（Alport症候群）。黒川清、松澤佑次編集，「内科学、第9章腎・尿路疾患・水電解質異常」、第2版、文光堂、東京 pp.1553-1558，2003
- 18) Charbit M, Gubler MC, Dechaux M, Gagnadoux MF, Grünfeld JP, Niaudet P: Cyclosporin therapy in patients with Alport syndrome. *Pediatr.Nephrol.*, 22(1), 57-63, 2007
- 19) Flinter FA, Abbs S, Bobrow M: Localization of the gene for classic Alport syndrome. *Genomics*, 4(3), 335-333, 1989
- 20) Hasstedt SJ, Atkin CL : X-linked inheritance of Alport syndrome: family P revisited. *Am.J.Hum.Genet.*, 5(6):1241-12,1983
- 21) Pajari H, Kääriäinen H, Muhonen T, Koskimies O: Alport's syndrome in 78 patients: epidemiological and clinical study. *Acta Paediatr.*, 85(11), 1300-1306, 1996
- 22) Persson U, Hertz JM, Wieslander J, Segelmark M: Alport syndrome in southern Sweden. *Clin.Nephrol.*, 64(2), 85-90, 2005
- 23) Vehaskari VM, Rapola J, Koskimies O, Savilahti E, Vilska J, Hallman N: Microscopic hematuria in school children: epidemiology and clinicopathologic evaluation. An unselected population of 8,954 children, age 8 to 15 years, was screened for hematuria. *J.Pediatr.*, 95(5 Pt 1), 676-684, 1979
- 24) Cho BS, Kim SD: School urinalysis screening in Korea. *Nephrology (Carlton)*, 12(Suppl 3), S3-7, 2007
- 25) Lin CY, Sheng CC, Lin CC, Chen CH, Chou P: Mass urinary screening and follow-up for school children in Taiwan Province. *Acta Paediatr.Taiwan*, 2(3), 134-140, 2001
- 26) Yanagihara T, Kuroda N, Hayakawa M, Yoshida J, Tsuchiya M, Yamauchi K, Murakami M, Fukunaga Y: Epidemiology of school urinary screening over a 30 year period in Tokyo. *Pediatrics International*, 49(5), 570-576, 2007
- 27) 徐 嘉英、早乙女千恵子、富澤 滋、福田利夫、城下 尚：学校検尿で発見されたAlport症候群の1例。小児科臨床，36(10)，2219-2224，1983
- 28) Ito K, Kawaguchi H, Hattori M: Screening for proteinuria and hematuria in school children--is it possible to reduce the incidence of chronic renal failure in children and adolescents? *Acta Paediatr.Jpn.*, 32(6), 710-715, 1990
- 29) Coppo R, Gianoglio B, Porcellini MG, Maringhini S: Frequency of renal diseases and clinical indications for renal biopsy in children (report of the Italian National Registry of Renal Biopsies in Children). Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Pediatric Nephrology and Group of Renal Immunopathology of the Italian Society of Nephrology. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 13(2), 293-97, 1998
- 30) Bazina M, Glavina-Durdov M, Šćukanec-Spoljar M, Bazina A, Vukojević K, Ljutić D, Saraga M: Epidemiology of renal disease in children in the region of southern Croatia: a 10-year review of regional renal biopsy databases. *Med.Sci. Monit.*, 13(4), CR172-176, 2007
- 31) Rychlík I, Jancová E, Tesar V, Kolsky A, Lácha J, Stejskal J, Stejskalová A, Dusek J, Herout V: The Czech registry of renal biopsies. Occurrence of renal diseases in the years 1994-2000. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 19(12), 3040-3049, 2004
- 32) Sipiczki T, Ondrik Z, Abrahám G, Pokorny G, Túri S, Sonkodi S, Kemény E, Iványi B: The incidence of renal diseases as diagnosed by biopsy in Hungary. *Orv.Hetil.*, 145(26), 1373-1379, 2004
- 33) Covic A, Schiller A, Volovat C, Gluhovschi G, Gusbeth-Tatomir P, Petrica L, Caruntu ID, Bozdog G, Velciov S, Trandafirescu V, Bob F, Gluhovschi C: Epidemiology of renal disease in Romania: a 10 year review of two regional renal biopsy databases. *Nephrol.Dial.Transplant.*, 21(2), 419-424, 2006
- 34) 島袋智之、中村金弘、内山浩一、鄭泰秀、内藤克輔：腎生検126症例の臨床病理学的研究。西日本泌尿器科，67(5)，273-279，2005
- 35) Camilla R, Magnetti F, Barbera C, Bignamini E, Riggi C, Coppo R: Children with chronic organ failure possibly ending in organ transplantation: a survey in an Italian region of 5,000,000 inhabitants. *Acta Paediatr.*, 97(9), 1285-1291, 2008
- 36) Green A, Allos M, Donohoe J, Carmody M, Walshe J: Prevalence of hereditary renal disease. *Ir.Med.J.*, 83(1), 11-3, 1990
- 37) 日本臨床腎移植学会：腎移植臨床登録集報告(2007)-2.

- 移植, 42(5), 414-422, 2007
- 38) (社)日本透析医学会 統計調査委員会: 2007年末の慢性透析患者に関する基礎集計  
<http://docs.jsdt.or.jp/overview/index.html>
- 39) 国立療養所小児慢性疾患の治療と管理に関する研究会: 国立療養所における小児慢性腎不全治療の現況と問題点. 医療, 43(11) 1172-1176, 1989
- 40) 武田修明、藤田篤史、田中陸男、他: 進行性遺伝性腎炎の臨床病理学的検討 アンケート調査を中心に. 日本小児科学会雑誌, 93(4), 911-917, 1989
- 41) 国立成育医療センター研究所 生育政策科学研究部: 小児慢性特定疾患治療研究事業
- <http://www.nch.go.jp/policy/shoumann.htm/>
- 42) Gregory MC, Terreros DA, Barker DF, Fain PN, Denison JC, Atkin CL: Alport syndrome--clinical phenotypes, incidence, and pathology. *Contrib.Nephrol.*, 117,1-28, 1996
- 43) 総務省統計局: 平成17年国勢調査.  
<http://www.e-stat.go.jp/SG1/estat/List.do?>

### **Incidence of Alport Syndrome Patients**

Ichiro NAITO<sup>1)</sup>, Kenji SAITO<sup>2)</sup>, Shinsuke NOMURA<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Nursing, Niimi College   <sup>2)</sup>Department of Early Childhood Education, Niimi College

<sup>3)</sup>Department of First Internal Medicine, Mie University Medical School

#### Summary

Alport syndrome is a hereditary renal disease accompanied with ocular abnormality or hearing loss. The disease is diagnosed with clinical features, abnormality of glomerular basement membrane, loss of alpha 3 to alpha 5 chains of collagen IV, and/or a mutation of collagen IV genes. The occurrence of the disease has been studied in several reports, but that of Japanese Alport patients has not been fully investigated. The aim of this review is to evaluate the previously published papers, and to estimate the number or the incidence of the patients in Japan. Based on the report of Persson et al.(2006), in which the prevalence of the disease was demonstrated to be one in 40,000 in males, the number of the Japanese male patients (~19 years) will be calculated to be 300. But this number is different from those in the previous reports. Our review indicates the necessity of the further investigation of the disease.

Key words: Alport syndrome, collagen type IV, hereditary nephritis, frequency, incidence, epidemiology