

症 例 報 告

食道および直腸に病変を認めた Alport-leiomyomatosis syndrome の1例

北河徳彦¹⁾, 相田典子¹⁾, 藤田和俊¹⁾, 大浜用克

神奈川県立こども医療センター 外科, 同 放射線科¹⁾

A Case of Alport-leiomyomatosis Syndrome Presenting with Leiomyoma of the Esophagus and the Rectum

Norihiko Kitagawa, Noriko Aida¹⁾, Kazutoshi Fujita¹⁾, Youkatsu Ohhama

Department of Surgery and Radiology¹⁾, Kanagawa Children's Medical Center

Abstract Five percent of cases of Alport syndrome have associated leiomyomatosis of the viscera, called Alport-leiomyomatosis syndrome (A-LS). Usually, leiomyomatosis presents in the esophagus, stomach, genital tract or tracheobronchial tract. Here we report a case of a 6-year-old girl presenting with leiomyomatosis not only in the esophagus but also in the rectum. MRI clearly showed thickening of the esophageal wall and the rectal wall. A renal biopsy revealed a partial defect of the alpha-5 chain in the glomerular basement membrane, suggesting A-LS. No surgical treatment has been required because dysphagia and constipation have been mild. Long and frequent follow-up will be needed.

Keywords Alport syndrome, Leiomyomatosis, Esophagus, Rectum, MRI

はじめに

食道および直腸平滑筋の著しい肥厚に加え、腎炎の所見を伴った小児のAlport-leiomyomatosis症候群を経験したので報告する。

症 例

患者：6歳、女児

主訴：嘔吐、便秘

既往歴：1歳時に血尿と蛋白尿を認め、以後慢性腎炎として経過観察

家族歴：特記事項なし

現病歴：生後5ヵ月から哺乳後の嘔吐が出現し、近医を受診したが発育に問題ないため経過観察としていた。1歳時に当科にて上部消化管造影および24時間食道pHモニタリングを施行し、胃食道逆流現象を認めたため、シサプリドの投与を開始した。以後軽度の嘔吐は持続したものの、発育に問題はなく、シサプリドの投与を継続した。6歳になり、嘔吐回数が増加したため精査目的で当科入院。

入院時現症：身長、体重ともに標準値を超えており、発育異常は認めない。血液データ上、異常所見なし。尿検査上、潜血と、沈渣での尿細管上

原稿受付日：2006年10月4日、最終受付日：2006年12月4日

別刷請求先：〒232-8555 横浜市南区六ッ川2-138-4

神奈川県立こども医療センター 外科 北河徳彦

皮を認める。オージオグラムでは難聴を認めない。

上部消化管造影 (Fig.1) : 中部食道の右側への偏位と肥厚した食道壁の輪郭を認めるが、明らかな狭窄部位は認めない。中部食道まで逆流する胃食道逆流現象を認めるが、透視での逆流頻度は少ない。食道裂孔ヘルニアは認めない。



Fig.1 Barium esophagogram shows irregularity of the esophageal wall and wide His angle, but passage of the contrast medium is not disturbed.

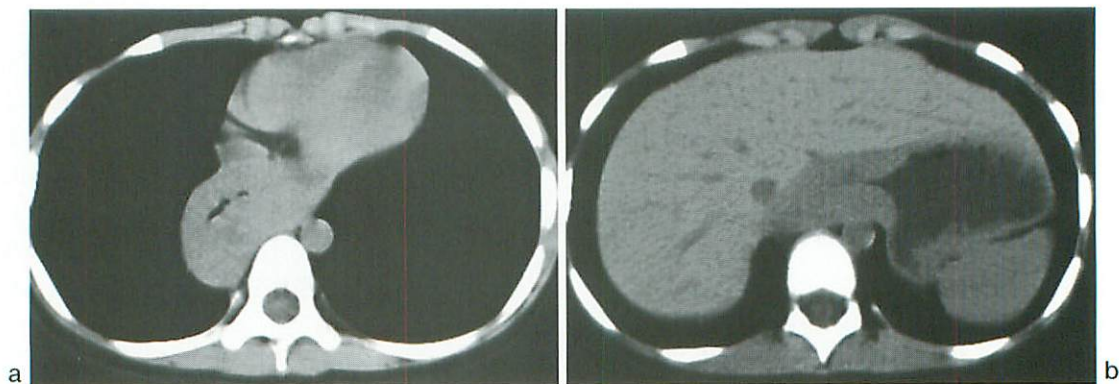


Fig.2 Axial plain CT scan

a : Upper slice shows circular thickening of the lower esophageal wall.

b : Lower slice (2.5cm below upper slice) shows thickening at the esophago-gastric junction, whereas the gastric wall is not thickened.

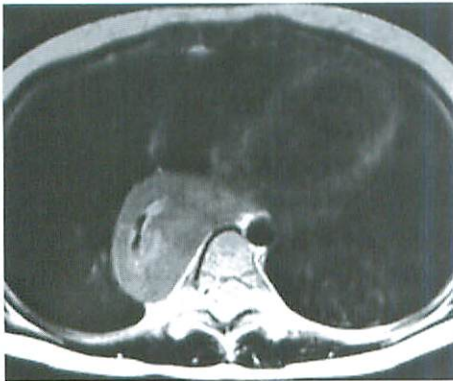
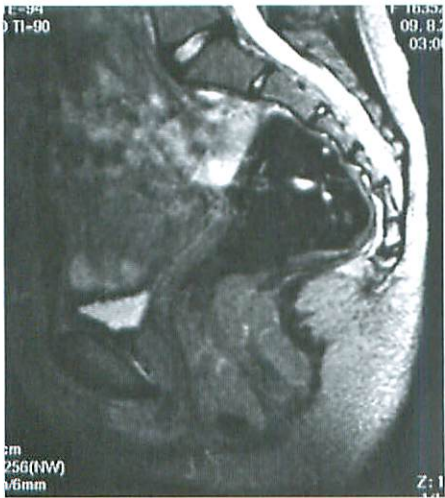
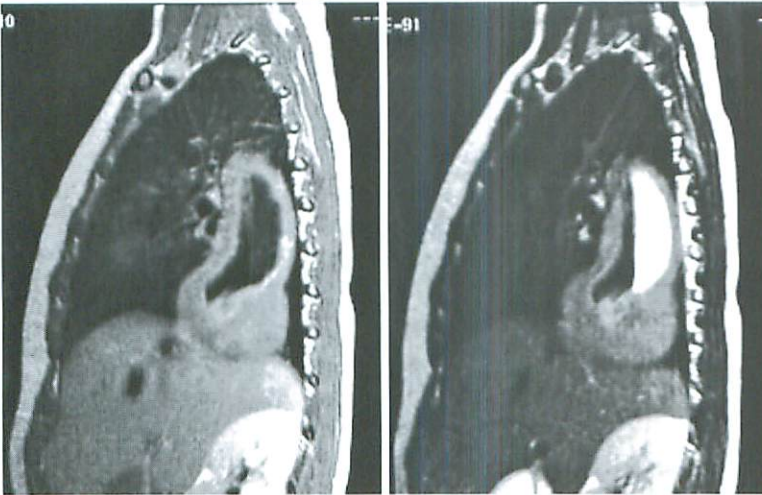


Fig.3

- a : T2 weighted axial image
- b : Enhanced T1-weighted sagittal image
- c : T2-weighted sagittal image.

Thickening of the esophageal wall with slightly higher intensity than that of skeletal muscle is demonstrated in T2-weighted images. Esophageal mucosa is demonstrated as a layer with good enhancement in T1-weighted image.

a	
b	c



a	b
---	---

Fig.4 T2-weighted MRI

- a : Sagittal image shows thickening of the lower rectal wall with the same intensity as that of the esophagus.
- b : Axial image shows circular thickness of the lower rectal wall.

leiomyomatosis syndrome (以下 A-LS) を疑った。

経過：発育障害を認めず、嘔吐は胃食道逆流現象の症状と考えられるため、食道平滑筋症そのものに対する手術適応は無いと考えた。嘔吐の頻度も月に1回程度と許容範囲内であったため、経過観察とした。便秘は酸化マグネシウムの投与のみでコントロール可能であった。11歳時のMRIで、下部直腸に食道と同様の全周性の肥厚した平滑筋層を認め (Fig.4a, 4b)、直腸平滑筋症と診断した。便秘がコントロール可能なため、これについても経過観察の方針とした。直後に経皮的腎生検を施行した。免疫組織学的検索の結果、腎糸球体基底膜 $\alpha 5$ 鎖の部分欠損が認められ、A-LSが確定した。

考 察

Alport症候群は、1927年にAlportにより難聴を伴う遺伝性進行性腎疾患として記載された。1/5000の発生頻度で見られ、小児の慢性腎不全の約5%を占める¹⁾。血尿・蛋白尿の腎炎所見に加え、本邦では約40%に感音性難聴を呈する。さらに約15%に円錐角膜や白内障などの眼症状も伴う。

一方、平滑筋症は食道・気道・生殖器などの平滑筋がびまん性に肥厚する疾患である。頻度は低く、全年齢で食道に発生する腫瘍中の0.4%と報告されている²⁾。小児の平滑筋症も稀に見られるが、全年齢の2.6%に過ぎず、極めて稀である³⁾。発生部位は食道が多く、本症例のように直腸病変の報告は過去3例のみである⁴⁻⁶⁾。

上記2つの病態が合併する症例が以前より報告されており、1988年にCochatがA-LSとしてまとめた⁷⁾。現在はAlport症候群の1亜型と考えられている。Alport症候群自体は3種類の遺伝形式をとるが、A-LSの報告例は全てX染色体優性遺伝の形式をとっている。ヨーロッパ12カ国での調査で、Alport症候群176家系のうちleiomyomatosis患者は9家系(5%)に認めたという報告がある⁸⁾。逆にBourqueの報告では、諸臓器の平滑筋症にAlport症候群を合併する頻度は22%であったという⁹⁾。A-LSの報告例は全て若年発症である。

このように両症候群が合併することの理論的背景として、遺伝子レベルでの興味あるメカニズムが注目されている。それはコラーゲン生成に関する遺伝子COL4Aの変異である。IV型コラーゲンの

サブユニットをコードする遺伝子であるCOL4A5は、腎糸球体基底膜の生成に関与し、この遺伝子異常がAlport症候群の腎病変の原因であるとされている。X染色体上でその隣に存在するのがCOL4A6遺伝子である。この遺伝子の欠失パターンの解析から、平滑筋症での筋線維の増殖が本遺伝子の異常によるものであることが疑われている。これらは連続して存在していることから、何らかの変異が2つの遺伝子の機能異常を来とし、A-LSの成立に寄与しているものと考えられる。Uekiらは、A-LS患者において、COL4A5とCOL4A6にまたがる17 kbの欠失を報告している¹⁰⁾。ヨーロッパのスタディでも様々な遺伝子変異の報告があり⁸⁾、hot spotは認められていない。そのため解析は簡単ではないが、今後は遺伝子診断が一般化していくものと思われる。

本症例の診断は、食道造影により胃食道逆流の所見しか得られないまま長期間が経過した後、CTにより食道壁の肥厚を認め、MRIによりleiomyomatosisの診断が得られた。腎炎の臨床所見と組み合わせることでA-LSを疑い、腎糸球体基底膜の免疫組織学的検索により確定した。内視鏡下生検は、かなり深く採取したつもりでも筋層までは取れず、診断には寄与しなかった。食道の再生検は本症例では難しく、不要と考えるが、直腸病変はA-LSでは稀であり、今後、組織学的診断は必要と考えている。

本症例のフォローアップは、Alport症候群に関連した眼症状、難聴が今後発症する可能性があるため、各科での継続した診療が必要である。腎炎は男児では小学校高学年、女児ではそれより遅れて尿蛋白所見が出現してくるとされており¹¹⁾、そのフォローも重要である。一方、leiomyomatosisへの対応としては、気道や生殖器系にも発生するため、定期的な画像診断は不可欠である。

消化管の通過障害が問題となる場合は手術の適応である。筋層切開は効果がなく、病変臓器の摘出、再建が必要である¹²⁾。しかし小児の場合、食道の摘出・再建に伴う合併症は、胃の縮小に伴う成長障害など成人よりも問題が多く、狭窄による成長障害がない限りは積極的な手術の適応とはならないと考えている。本症例は著しい食道壁肥厚がありながら、食道通過障害がないため通常の食

●文献

- 1) 幸嶋真如, 仲里仁史 : 遺伝性腎炎. 小児内科 2001 ; 33 : 484-487.
- 2) Levine MS, Buck JL, Pantongrag-Brown L, et al : Esophageal leiomyomatosis. Radiology 1996 ; 199 : 533-536.
- 3) Rabushka LS, Fishman EK, Kuhlman JE, et al : Diffuse esophageal leiomyomatosis in a patient with Alport syndrome : CT demonstration. Radiology 1991 ; 177 : 176-178.
- 4) Guillem P, Delcambre F, Cohen-Solal L, et al : Diffuse esophageal leiomyomatosis with perirectal involvement mimicking Hirschsprung disease. Gastroenterology 2001 ; 120 : 216-220.
- 5) Sell HW Jr, Cocco A : Diffuse leiomyomatosis of the gastrointestinal tract in a single patient-esophagus to rectum : case report. Surgery 1997 ; 122 : 637-640.
- 6) Lerone M, Doderio P, Romeo G, et al : Leiomyomatosis of oesophagus, congenital cataracts and hematuria. Report of a case with rectal involvement. Pediatr Radiol 1991 ; 21 : 578-579.
- 7) Cochat P, Guibaud P, Garcia Torres R, et al : Diffuse leiomyomatosis in Alport syndrome. J Pediatr 1988 ; 113 : 339-343.
- 8) Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al : X-linked Alport syndrome : natural history in 195 families and genotype - phenotype correlations in males. J Am Soc Nephrol 2000 ; 11 : 649-657.
- 9) Bourque MD, Spigland N, Bensoussan AL, et al : Esophageal leiomyoma in children : two case reports and review of the literature. J Pediatr Surg 1989 ; 24 : 1103-1107.
- 10) Ueki Y, Naito I, Oohashi T, et al : Topoisomerase I and II consensus sequences in a 17-kb deletion junction of the COL 4 A 5 and COL 4 A 6 genes and immunohistochemical analysis of esophageal leiomyomatosis associated with Alport syndrome. Am J Hum Genet 1998 ; 62 : 253-261.
- 11) 高橋昌里 : 遺伝性腎炎 (Alport 症候群). 小児内科 2001 ; 33 : 598-599.
- 12) Fernandes JP, Mascarenhas MJ, Costa CD, et al : Diffuse leiomyomatosis of the esophagus : a case report and review of the literature. Am J Dig Dis 1975 ; 20 : 684-690.

生活を送っている。直腸狭窄については報告症例が少ないが, Guillemらは通過障害の急性期に一時的に人工肛門を造設し, 後に病変部の切除なく閉鎖している⁴⁾。このように, 手術を要するような通過障害は必ずしも早期からは出現しない。本症例についても, 排便障害が進行した場合は何らかの外科的対応を考慮すべきであると思われるが, それまでは保存的に対処する方針である。

最後に遺伝学的問題を考えると, 本症例では問診上, 当該家系内に有症状者は認めなかった。しかしその遺伝形式を考慮すると, 無症候患者が存在し, さらにこの先, 保因者が出生する可能性が高い。X連鎖性Alport症候群については男性患者の90%, 女性患者の12%が40歳までに末期腎不全になるとされ¹⁾, 男性患者が重症化する傾向がある。遺伝コンサルティングを行うべきであり⁴⁾, そのためには信頼性の高い診断が必要である。COL4A5の変異に伴う $\alpha 5$ 鎖欠失を免疫組織学的に証明できればよく, 男性では全欠失, 女性では部分欠失が認められる。本症例も同法によってAlport症候群を確定した。腎障害の程度も評価するため腎検体を採取したが, 皮膚の免疫組織学的検索でも $\alpha 5$ 鎖の欠失の診断は可能である¹⁾。

結 語

女兒のAlport-leiomyomatosis症候群を経験した。平滑筋の肥厚は食道のみならず, 極めて稀な発生部位である直腸にも異時性に認めた。診断にはMRIおよび腎糸球体基底膜の免疫組織学的検索が有用であった。食道壁および直腸壁の高度な肥厚にもかかわらず通過障害は軽度であり, 診断後5年を経て手術は必要とせず, 正常の身体発達が得られている。