

2, 8-dihydroxyadenine 結石の1例

齋藤 敏典*, 今井 克忠, 齋藤 誠一*
桑原 正明*, 折笠 精一*

要 旨

2, 8-dihydroxyadenine (DHA) 結石は本邦ではこれまで37例が報告されているにすぎず稀な疾患とされていたが、結石の赤外線分光分析がルーチン化するに従い増加する傾向にある。同時に西日本に多いとされていた本症も、日本国内の患者分布がより明らかになるものと期待されている。我々は仙台市においてadenine phosphoribosyltransferase (APRT) 部分欠損症に発生した本結石症の1例を経験した。両親は従兄弟関係にあり、その家系のAPRT活性値を測定して遺伝学的背景について調べた。DHA結石はレントゲン陰性結石であるが、CTでは明らかに描出され、結石のCT値は290-400 H.U.で、尿酸結石のCT値とほぼ同様の値である。治療はDHA産生抑制を目的とした低プリン食とアロプリノール投与が有効である。

はじめに

高いレントゲン透過性を示す尿路結石としては尿酸結石が最もよく知られているが、2, 8-dihydroxyadenine 結石 (DHA 結石) も同じようにレントゲン陰性である。DHA 結石の化学構造は尿酸に類似しており、プリン代謝系の異常、すなわちadenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損により尿中に多量のDHAが排泄されることに起因する。これまでのDHA結石の報告では西日本に本症の発生が多いとされていたが、宮城県での存在が確認された。

症 例

患者: 男性, 25歳。

主訴: 右側腹部痛。

家族歴: 父親, DHA結石。両親は従兄弟(各々の母親が姉妹)。

既往歴: 16歳, 20歳時。尿路結石の自然排石。

現病歴: 昭和62年9月26日右側腹部痛および血尿があり某医に入院した。入院中自然排石が1回認められたがその後もDIPにて右腎が造影されないため同年11月5日当科紹介入院となった。

入院時現症: 身長165cm, 体重82kgと肥満を認めるが、頭胸部には異常を認めない。腹部は平坦で柔らかく、自発痛、圧痛、およびび両側腎部叩打痛も認めなかった。外陰部所見および直腸診では異常を認めなかった。

入院時一般検査

一般検血

RBC $535 \times 10^4 / \text{mm}^3$, WBC $7,000 / \text{mm}^3$, Hb 15.0 g/dl, Ht 43.9%。

血液生化学

BUN 16 mg/dl, Cr 1.5 mg/dl, UA 6.1 mg/dl, Na 140 mEq/l, K 4.0 mEq/l, Cl 103 mEq/l, Ca 8.7 mg/dl, P 2.6 mg/dl。

一般検尿

pH 5.8, 糖 陰性, 蛋白 陰性, WBC 4-5/hpf, RBC 3+/hpf。

入院後経過: 入院時DIPで右腎は造影されず、膀胱部近くに大きさ8mm×4mmの淡い陰影を認めた(図1, 矢印)。CTでも同位置に一致して結石陰影を認めた(図7)。そのCT値は290-400 H.U.で、尿酸結石に近いものであった。右逆行性腎盂造影を試みたが尿管カテーテルが尿管口より1

仙台市立病院泌尿器科

* 東北大学医学部泌尿器科



図1. DIP 45分 右腎は造影されず矢印の部分に結石と思われる陰影を認める。



図3. DIP 15分 右腎尿管共に造影されている。

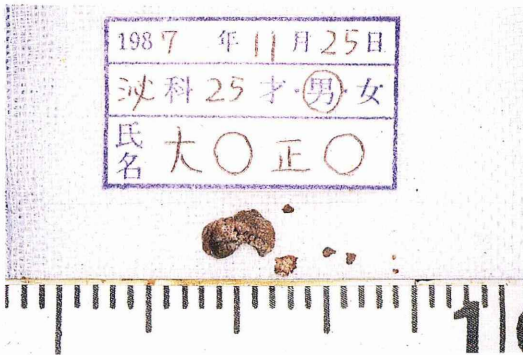


図2. 自然排石されたDHA結石

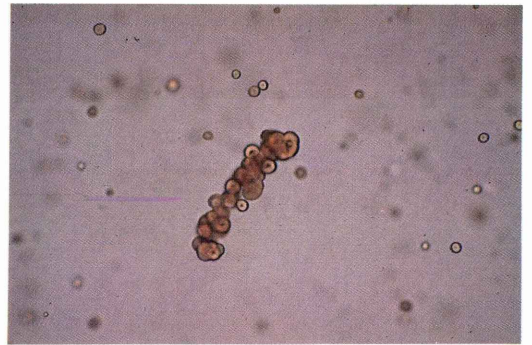


図4. 尿沈渣に観察されるDHA結晶

cm程しか上がらなかった。以上より右尿管下部結石と考え、10日間持続硬膜外麻酔、大量輸液利尿剤併用療法(EID)を行った。施行後15日めに自然排石が認められた(図2)。その2日後にはDIPで右腎もわずかではあるが造影されるようになり退院となった(図3)。

赤外線分光分析による結石分析の結果、DHA結石であることが判明した。尿沈渣の中にはアデニン結晶が認められた(図4)。また患者の家系の

APRT 活性測定の結果は図5の通りであり、3世代にわたる6人のうち1人を除き全員低値であった。治療は低プリン食の指導とアロプリノール200 mg/dayで尿中のDHA結晶がほぼ消失したので、以後継続投与することとした。

考 察

2, 8-dihydroxyadenine (DHA) を主成分とする尿路結石は、1974年 Cartier らが¹⁾、本邦では

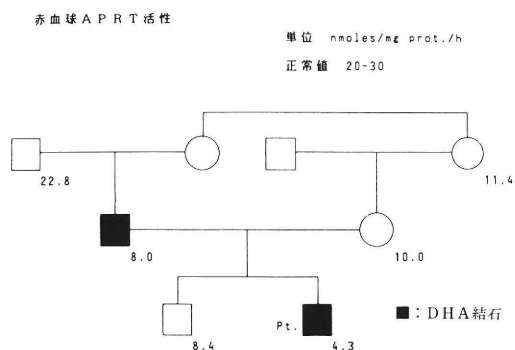


図5. 赤血球 APRT 活性測定できた患者の血族は1人をのぞいて皆低値であった。

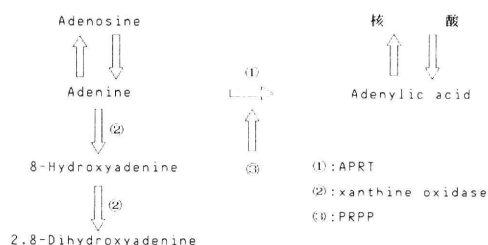


図6. アデニンの代謝

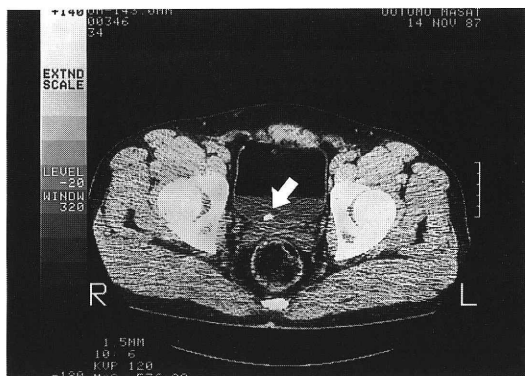


図7. CT かなり膀胱に近いところに結石と思われる石灰化を認める。

1979年に武本ら²⁾により初めて報告され、本邦ではこれまで37例の報告がある³⁻⁵⁾。この結石はadenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症の一部において発生する。APRT 欠損症は常染色体劣性遺伝であり、遺伝子は常染色体16番にコードされている⁷⁾。図6に示すようにAPRTはプリン代謝経路においてアデニンをアデニル酸に分解する酵素であり、この酵素活性が低い場合に

はxanthine oxidaseの働きによりDHAが大量に産生される。

DHAは1lの水に1-3mgしか溶解されず、これは尿酸の50分の1にしかすぎない。このために尿中に結石を発生すると考えられている。また尿のpHによりその溶解度が変化するというものもないので、尿のpHを変える事による結石治療は全く無効である。患者の尿沈渣を観察するとこの疾患に特徴的なround crystalが認められる。図4は我々の症例に見られた尿中のDHA結晶であり、この結晶は本症の診断と治療効果の判定に用いることができる。

欧米のDHA結石症の報告例はすべて完全欠損症であるのに比して本邦では完全欠損症はもとより部分欠損症が多いことが特徴的といわれている。その理由を次に述べる。この結石を発生するAPRT欠損症は、全く酵素活性がない完全欠損症と、正常人と比較して20-25%の酵素活性をもっている部分欠損症に分けられている。さらに部分欠損症はDHA結石を発生する日本人型とDHA結石を発生しない欧米人型にわけられる。ここで重要なことは欧米人型と日本人型はin vitroで同程度の酵素活性が測定されるということである。では、なぜ日本人型APRT部分欠損症において結石が発生するのであろうか。藤森ら⁹⁾は以下のように報告している。日本人型部分欠損症では遺伝子が図6におけるAPRTと5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP)との反応に関する特殊な変異酵素を同時にコードしているため、APRTが働かずDHA結石が発生されると指摘している。

この疾患は日本では西日本に多いと言われていたが、われわれの症例では少なくとも4代前から宮城県在住の家系であった。患者及びその血族は仙台市近郊の集落に存在しており、あまり人口の流入の少ないところである。DHA結石の診断には赤外線分光分析が必要であるが、その判定にはある程度熟練を要する。こういった特殊性のためDHA結石が欧米と日本でしか発見されていないのであろう。赤外線分析がルーチンに広く行われるようになれば、日本国内を含めて、世界の患者

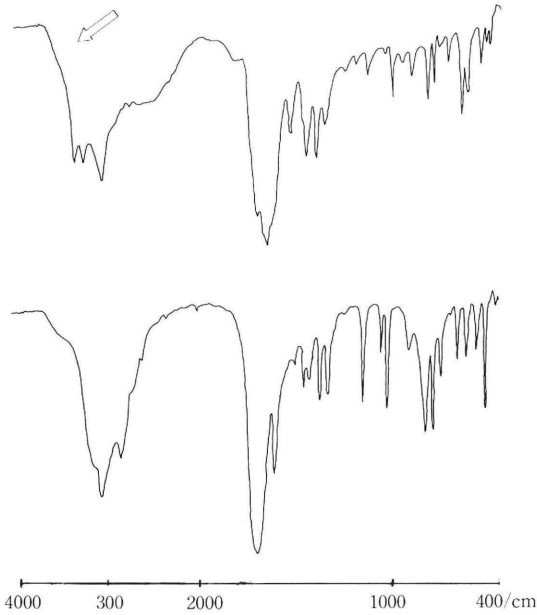


図8. 赤外線分光分析による比較
上段がDHA結石, 下段が尿酸結石

分布がより明らかとなってくると思われる。

赤外線分光分析においてもDHAは尿酸とその赤外線吸収パターンが似ているため鑑別が難しい。我々の症例では3,400/cmから値が低下しはじめ(図8, 矢印)特に3,400-2,800/cmのところでは尿酸と異なるパターンを示していた(図8)。DHA結石は従来きわめて稀な疾患とされていたが、赤外線結石分析施設からの情報では現在1,200-1,300件(これは約1カ月の結石分析件数に相当)に1件の率でDHA結石が発見されているとのことである。この結石は遺伝性疾患に発生する事から従来とその発生頻度が変わっているとは考えにくく、尿酸結石とされていたものの中にDHA結石がかなり含まれていたと思われる。

CT検査により結石の成分がある程度推測される。我々の症例でのCT値は209-400 H.U.であった(図7)。この値は景山ら⁹⁾が測定した種々の結石のCT値のうち尿酸結石の350-600 H.U.と近かった。このことはDHAが尿酸の化学構造と似ていることから納得できるものである。ただし今回の我々の測定したCT値は、結石の大きさが十分ではなかったために、Partial volume effect

の影響をうけて実際の値より低くなっている可能性がある。一般にDHA結石はレントゲン陰性であるが、CTは一般のレントゲン写真より結石の弁別能が4-5倍といわれているので、レントゲン陰性結石が疑われる場合CTは重要かつ必要な検査である。

最後に治療であるが、低プリン食とアロプリノールの投与がよいとされている⁹⁾。これはDHAを体内で産生させないためであり、生涯この治療は続けなければならない。アロプリノールそのもの¹⁰⁾、またはアロプリノール投与によるアデニン排泄量の増加により腎障害¹¹⁾が発生するという報告があるが、一般には200 mg/day程度の投与では特に腎障害は認められていない。投与期間中、尿中のDHA結晶の有無により、尿中のDHA排泄量を調べ投与量をコントロールし、結石再発の予防に努めている。

稿を終えるにあたって、APRT活性の測定をしていただいた南仙台病院の阿部修一先生に感謝致します。また本論文の骨子は第199回日本泌尿器科学会東北地方会において発表した。

文 献

- 1) Cartier, P. et al.: Une nouvelle maladie métabolique le déficit complet en adénine-phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2, 8-dihydroxyadénine. C.R.Acad. Sc. **279**, 833, 1974.
- 2) 武本征人ら: 2, 8-dihydroxyadénine結石について。泌尿紀要 **25**, 126, 1979.
- 3) 川田 望ら: Adénine phosphoribosyltransferase完全欠損症による尿路結石症の1例。西日泌尿 **48**, 1647, 1986.
- 4) 多田羅潔ら: 2, 8-dihydroxyadénine結石症の3家系とその遺伝的差異。日泌尿 **77**, 517, 1986.
- 5) 平野 繁ら: 家族内発生した不完全 Adénine Phosphoribosyltransferase (APRT)欠損症にみられた2, 8-DHA腎結石症の1例。日泌尿 **77**, 1200, 1986.
- 6) Tischfield, J.A.: Assignment of the Gene for Adénine Phosphoribosyltransferase to Human Chromosome 16 by Mouse-Human Somatic Cell Hybridization, Proc. Natl. Acad. Sci. **71**, 45,

- 1974.
- 7) Fujimori, S: Altered Kinetic Properties of a Mutant Adenine Phosphoribosyltransferase., *Metabolism* **35**, 187, 1986.
 - 8) 景山鎮一ら：尿路結石患者におけるCT撮影の有用性, *日泌尿* **77**, 289, 1986.
 - 9) 佐藤和宏ら：Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損による小児 2, 8-dihydroxyadenine 結石の1例, *西日泌尿* **45**, 421, 1983.
 - 10) Simmonds, H.A. et al.: 2, 8-Dihydroxy-adeninuria or when is a uric acid stone not a uric acid stone?, *Clin. Nephrol.* **12**, 195, 1979.
 - 11) Barrtt TM, et al.: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase, a third case presenting as renal stones in a young child. *Arch of Disease in Childhood* **54**, 25, 1979.