

# 尿細管性アシドーシス I 型を合併した糖原病 I 型 (von Gierke 病) における多発性蓚酸カルシウム結石の 1 例

国立姫路病院泌尿器科 (医長・寛 善行)

兼松 明弘, 清川 岳彦, 寛 善行

京都大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 吉田 修教授)

竹 内 秀 雄

## MULTIPLE CALCIUM OXALATE STONE FORMATION IN A PATIENT WITH GLYCOGEN STORAGE DISEASE TYPE I (VON GIERKE'S DISEASE) AND RENAL TUBULAR ACIDOSIS TYPE I: A CASE REPORT

Akihiro Kanematsu, Takehiko Segawa and Yoshiyuki Kakehi

*From the Department of Urology, National Himeji Hospital*

Hideo Takeuchi

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University*

A case of multiple urinary stones in a patient with glycogen storage disease type I (GSD-I) is reported.

In spite of the presence of hyperuricemia, these stones did not consist of uric acid, but mainly of calcium oxalate. Laboratory studies revealed distal renal tubular acidosis and hypocitraturia, but no significant abnormality in calcium metabolism.

We discussed the mechanism of calcium stone formation in our case, and its prophylactic treatment by oral administration of citrate compound.

(Acta Urol. Jpn. 39: 645-648, 1993)

**Key words:** Glycogen storage disease type I, Calcium oxalate stone, Renal tubular acidosis type I, Hypocitraturia

### 結 言

糖原病 I 型 (von Gierke 病) は高尿酸血症を合併し, 代謝性尿酸結石の原因疾患の一つに数えられるが, 今回われわれは多発性の蓚酸カルシウム結石を合併した 1 例を経験したので報告する。

### 症 例

患者: 32歳, 男性

主訴: 尿道内異物感

既往歴: 中学生時代に糖原病 I 型の診断を受けた。大学生時代に近医にて肝硬変, 肝腺腫を指摘されている<sup>1)</sup>。1985年当院内科での腹部 CT にて肝腺腫に加えて, 右腎に 11×7 mm, 左腎に 6×6 mm の結石を指

摘された。

現病歴: 1992年 3月16日尿道内異物感, 排尿時痛, 尿線細小を訴えて当科外来初診。

初診時現症: 身長 160 cm, 体重 47 kg. 人形様顔貌をみとめた。外尿道口より約 0.5 cm の舟状窩に結石の嵌頓を認めたため, 外尿道口を切開してこれを摘出した。

初診時 KUB: 左腎に数個の結石影を, 右下部尿管に径 11×7 mm の結石影を認める (Fig. 1)。

右水腎症を合併したため, 尿管結石に対して 3月21日に ESWL を, その後自排を見ないために 8月13日に TUL を施行した。結石はほぼ破碎, 自排された。

結石成分: 尿道嵌頓結石; 蓚酸 Ca 94% 磷酸 Ca 6%。TUL 碎石片; 蓚酸 Ca 96% 磷酸 Ca 4%。い

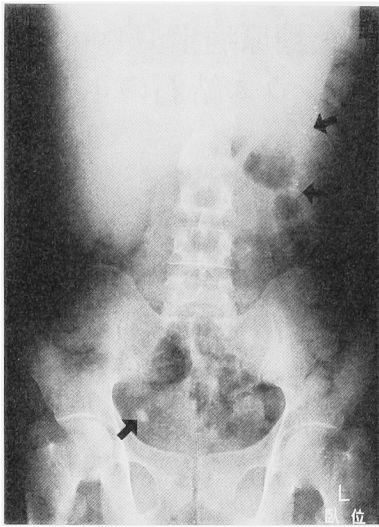


Fig. 1. KUB shows right lower ureteral stone and several left renal stones (arrows).

ずれも尿酸 Ca 主体であった。

初診時血液生化学；尿酸 14.4 mg/dl, 血糖 55 mg/dl, GOT 198 IU/dl, GPT 125 IU/dl,  $\gamma$ GTP 221 IU/dl, 総コレステロール 276 mg/dl トリグリセライド 1,105 mg/dl 遊離脂肪酸 1,366 mg/dl, BUN 26 mg/dl, クレアチニン 1.2 mg, PTH-C 末端 1.8 ng/ml (正常値 1.3 ng 以下), カルシトニン 48 pg/ml (正常値 75.5 $\pm$ 22.3), 乳酸 112.2 mg/dl, Na 137 mEq

/dl, K 4.0 mEq/dl, Cl 110 mEq/dl, Ca 9.8 mg/dl, P 3.0 mg/dl. 以上のように, 高尿酸血症, 低血糖, 肝機能障害, 高脂血症, 軽度腎機能障害, 乳酸アシドーシスをみとめ糖尿病 I 型として矛盾なかった. また PTH の軽度上昇あるものの明らかなカルシウム代謝異常を認めなかった.

24時間蓄尿検査, 血液ガス検査にて, 高尿酸血症, 低クエン酸尿症と乳酸高値の代謝性アシドーシスをみとめた (Table 1). しかしアシドーシスの存在の割に尿 pH が比較的高値を示したため, 尿細管性アシドーシス I 型 (以下 RTA I 型) の合併を疑い塩化アンモニウム負荷試験<sup>2)</sup>を施行した. 5.0 g の塩化アンモニウム経口負荷にて, 負荷前に 5.7 であった尿 pH は 3 時間後, 4 時間後に 5.5 まで低下したにとどまった. pH 5.3 以下の尿酸性化がみられなかったことより, RTA I 型の合併が証明された.

この結果, 本症例の結石形成の予防には高尿酸血症以外に, RTA I 型にともなう低クエン酸尿症の是正が必要と考えられた. このため当院内科にて重曹 3.0 g/day 投与されていたところを, クエン酸製剤 (商品名 Uralyt<sup>®</sup>) 6.0 g/day に変更し, 以後 15.0 g/day まで増量している. この結果, 代謝性アシドーシスと低クエン酸尿症は改善傾向にある (自覚的にもアシドーシスによる全身疲労感の改善がみられている). 初診時にみられた高尿酸血症は, アロプリノールの服薬指導を徹底したためか, 正常範囲内となった (Table 1).

|                  | Uralyt <sup>®</sup> 服用前 | 一日 6g 服用中 | 一日 15g 服用中 |
|------------------|-------------------------|-----------|------------|
| 24時間尿検査 (mg/day) |                         |           |            |
| Ca               | 200                     | 90        | 150*       |
| P                | 700                     | 580       | 900*       |
| Na               | 3300                    |           | 5700*      |
| Mg               | 78.5*                   | 76.0      | 59.6       |
| Uric Acid        | 1200                    | 260       | 380*       |
| Oxalate          | 43.2*                   | 21.5      | 19.6       |
| Citrate          | 34.5*                   | 68.5      | 111.5      |
| 早朝尿 pH (1 週間計測)  | 常に 5.7                  | 6.6~6.8   | 6.6~6.8    |
| 血液ガス             |                         |           |            |
| pH               | 7.355                   | 7.378     | 7.402      |
| pCO <sub>2</sub> | 30.4                    | 31.2      | 30.9       |
| pO <sub>2</sub>  | 99.9                    | 97.8      | 104.3      |
| HCO <sub>3</sub> | 17.0                    | 18.4      | 19.3       |
| BE               | -7.3                    | -5.4      | -4.3       |

\* の付いているものは複数回の検査の平均値

Table 1. Laboratory data of urine and arterial blood gas, before and after the administration of citrate compounds.

考 察

糖原病 I 型 (von Gierke 病) は解糖系酵素の一つである glycogen-6-phosphatase の先天欠損により, グリコーゲンの蓄積をきたす常染色体劣性遺伝疾患である. グリコーゲン蓄積ともなう肝腫大, グルコース産生障害による低血糖発作, 代謝異常ともなう高脂血症, 乳酸アシドーシスおよび高尿酸血症を合併する (Fig. 2). とくに高尿酸血症のために, 本症は代謝性尿酸結石の原因疾患の一つに数えられる<sup>3)</sup>

糖原病 I 型における尿路結石の合併頻度は, Miller ら<sup>4)</sup>によれば25例中5例 (20%), Chen ら<sup>5)</sup>によれば38例中4例 (10%) であり, 長期生存例となるほど頻度は高くなるとされる.

本例のような尿酸カルシウム主体の結石は, 文献的には本例以外には Chen ら<sup>5)</sup>により1例が報告されているのみであるが, その理由は不明とされている.

本例において尿酸ではなく, 尿酸カルシウム結石が

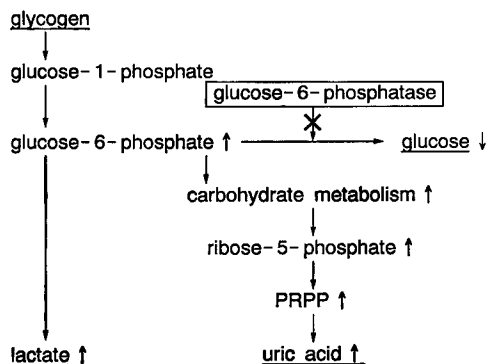


Fig. 2. Metabolic disorders in glycogen storage disease type 1. PRPP: 5-phospho-ribosylpyrophosphate

多発した理由を考察する (Fig. 3). 一般に尿酸結石の発生には高尿酸血症とともに酸性尿が必須条件である. 糖原病 I 型は乳酸アシドーシスを合併して尿は通常酸性化し, 高尿酸血症とともにこの尿酸結石発生の条件を満たしている. しかし, 本例のごとく RTA I 型により尿酸性化障害を合併した場合, 尿酸結石の発生率は低くなると考えられる.

一方, RTA I 型はそれ自体が代謝性カルシウム結石の原因疾患である. その機序としてアシドーシスによる骨吸収の増加と尿管管におけるカルシウム再吸収障害ともなう高カルシウム尿症, 尿 pH の上昇, 低クエン酸尿症などがいわれているが, 本例では高カルシウム尿症はみられず, 尿 pH も著しい上昇を示してはならず, 結石形成が前二者の機序によるとは考えにくい. 一方, 尿中クエン酸は結石発生阻止因子の一つとして知られているが, 本例では著明な低下を示しており, RTA I 型はこの点で結石形成に関与している可能性が高い<sup>6,7)</sup>.

別の要因として, 高尿酸血症はカルシウム結石形成を促進することを, Coe<sup>8)</sup>, Pak<sup>9)</sup>, らは in vitro で証明しており, 本例でもこの機序が働いていたと考えうる.

われわれは結石発生予防のため, アロプリノールにより高尿酸血症の是正を図るとともに, クエン酸製剤を投与している. これにより, アシドーシスと低クエン酸尿の両者を同時に補正しえたが, この結果今後の結石発生が抑制しえるかどうかについては, なお今後の観察が必要であろう. また本剤は大川ら<sup>10)</sup>によれば尿中尿酸値に影響を与えないはずであるが, 本例では若干の低下を認めている. しかしほぼ正常範囲内の変化であり, これが本症例に特有の現象であるのか, 非特異的な変化であるのかについては判断し難い.

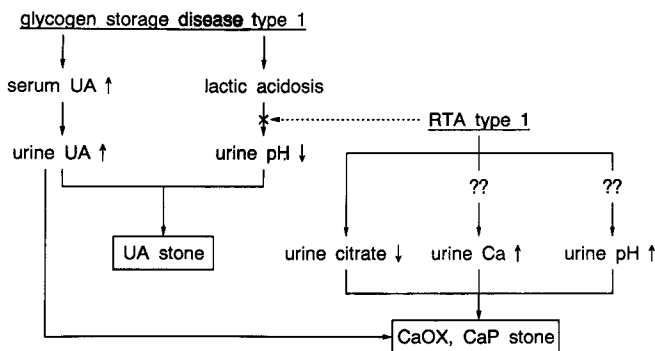


Fig. 3. A schematic model of calcium oxalate stone formation in our case. UA: uric acid CaOX: calcium oxalate CaP: calcium phosphate

なお、糖原病Ⅰ型では Fanconi 症候群様の近位型 RTA の合併がよく知られているのに対して、遠位型の合併は稀であり、本邦では生島ら<sup>11)</sup>の報告の1例を見るのみである。

### 結 語

糖原病Ⅰ型に RTAⅠ型を合併した多発性尿酸カルシウム結石の1例報告した。

本論文の要旨は第140回関西地方会にて発表した。

### 文 献

- 1) 山中正己, 菅又茂雄, 鎌上孝子, ほか: 肝硬変, 肝腺腫に合併した糖原病Ⅰb型の1例. 代謝 **18**: 65-72, 1981
- 2) Hesse A and Vahlensieck W: Loading tests for diagnosis of metabolic anomalies in urinary stone formers. *Int Urol Nephrol* **18**: 45-53, 1986
- 3) Watts RWE: Metabolic causes of renal stone formation. *Postgrad Med J* **53**: 7-24, 1977
- 4) Miller JH, Stanley H and Gates GF: Radiography of glycogen storage diseases. *AJR* **132**: 379-387, 1979
- 5) Chen YT: Type I glycogen storage disease: kidney involvement, pathogenesis and its treatment: *Pediatr Nephrol* **5**: 71-76, 1991
- 6) 久保 仁, 小椋陽介: 尿細管性アンドーシスと腎石灰化, 腎結石症. 腎と透析 **9**: 399-402, 1987
- 7) Welshman SG and McGeown MG: Urinary citrate excretion in stone-formers and normal controls. *Br J Urol* **48**: 7-11, 1976
- 8) Coe FL, Lawton RL, Goldstein RB, et al.: sodium urate accelerates precipitation of calcium oxalate in vitro. *Proc Soc Exp Biol Med* **149**: 926-929, 1975
- 9) Pak CYC and Arnold LH: Heterogenous nucleation of calcium oxalate by seeds of monosodium urate. *Proc Soc Exp Biol Med* **149**: 930-932, 1975
- 10) 大川順正, 戎野庄一, 鈴木鎮義, ほか: 尿路結石症に対するクエン酸製剤 (CG-120) 療法の多施設共同臨床試験: 2 尿および血液化学検査成績. 泌尿紀要 **34**: 918-931, 1988
- 11) 生島一平, 中川 進, 田中 隆, ほか: 尿細管性アンドーシスを合併した von Gierke 病の成人例. 臨床電解質 **5**: 86-92, 1986

(Received on December 28, 1992)  
(Accepted on March 18, 1993)