

# APRT 部分欠損症による 2,8-dihydroxyadenine 結石症の 2 例

関西医科大学泌尿器科学教室 (主任: 小松洋輔教授)  
大沢 理, 大原 孝, 小松 洋輔

## TWO CASES OF 2,8-DIHYDROXYADENINE STONE WITH A PARTIAL DEFICIENCY OF ADENINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE

Osamu Osawa, Takasi Ohara and Yosuke Komatz  
*From the Department of Urology, Kansai Medical University*

We report two cases of 2,8-dihydroxyadenine stones due to partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. The first patient is a 41-year-old female. Radiologic examination revealed left radiolucent renal stones and contracted kidney. Left nephrectomy was performed. Infrared spectrometric analysis of the stones revealed 2,8-dihydroxyadenine calculi. The adenine phosphoribosyltransferase activity in lymphocyte (T cell) was 19.5% of the control level. After the operation, the patient was given 300 mg/day of allopurinol. There have been no signs of recurrence.

The second patient was a 52-year-old male. Radiologic examination revealed radiolucent stones of the right kidney and the urine bladder. Percutaneous nephrolithotomy and cystolithotripsy were performed. Infrared spectrometric analysis of the stones revealed 2,8-dihydroxyadenine calculi. The adenine phosphoribosyltransferase activity in the lymphocytes (T cell) was 21% of the control level. After the operation the patient was given 200 mg/day of allopurinol and put on a low purine diet. There have been no signs of recurrence.

(Acta Urol. Jpn. 37: 1535-1538, 1991)

**Key words:** 2,8-Dihydroxyadenine stone, Adenine phosphoribosyltransferase

### 緒 言

代謝障害のひとつである adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症に伴う 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) 尿路結石症の本邦報告例は50例あまり<sup>1, 3)</sup>と少ない。

今回われわれは左下大静脈を伴った1例, および PNL で治療した1例, 計2例の日本人型 APRT 欠損症による尿路結石症を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

#### 症例 1

患者: 41歳, 女性

主訴: 蛋白尿精査

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1984年5月15日蛋白尿の精査目的で近医よ

り紹介された。

入院時現症: 身長 144 cm, 体重 45 kg と体格は小柄。胸腹部理学的所見に異常を認めない。

入院時検査所見: 末梢血検査, 血液生化学検査に異常を認めない。検尿; 潜血 (2+), 蛋白 (+), 糖 (-)。尿沈査; RBC 8~10/hpf, WBC 1~2/hpf, 類円形の結晶を認める。

X線検査所見: IVP では, 左X線陰性腎結石および萎縮腎の所見がみられた (Fig. 1)。CT で偶然左下大静脈が発見され, 下大静脈造影では第1, 第2腰椎間の高さで腹部大動脈と交差する左下大静脈がみられた (Fig. 2)。

以上の所見より左下大静脈を伴った左X線陰性腎結石症および萎縮腎と診断し, 1984年8月28日左腎摘除術を施行した。

手術所見: 全身麻酔下に患者を右側臥位とし手術を施行した。下大静脈は左腎静脈分岐部の高さで腹部大

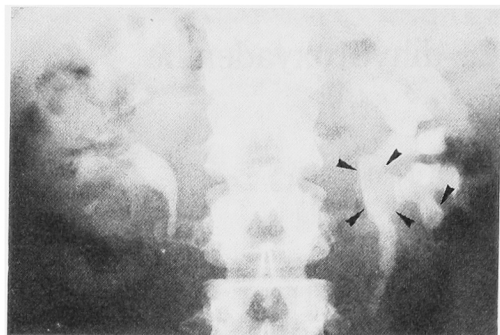


Fig. 1. IVP showed left radiolucent renal stones and contracted kidney in case 1.

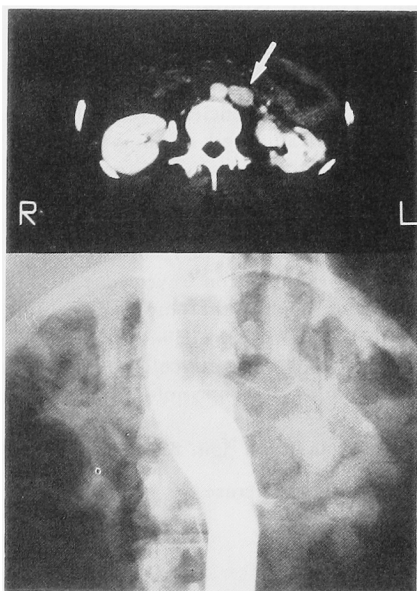


Fig. 2. CT-scan and Venocavography revealed left inferior vena cava in case 1.

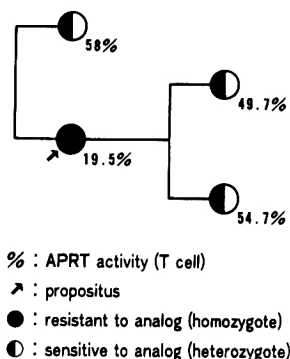


Fig. 3. Family pedigree of case 1, showing inheritance of adenine phosphoribosyltransferase deficiency.

動脈の前方を斜めに横切り、第3腰椎の高さでは完全にその左側を走行していた。腎盂内には茶褐色の脆い小結石が充満していた。腎盂切石術ではかなりの残石をきたし、腎切石術では腎の萎縮が進行し機能が回復しなかつたため腎摘除術を施行した。

結石の成分分析は赤外線分光分析法で行い、2,8-DHA結石と同定された。患者の末梢血 T cell 内 APRT 活性は正常人の 19.5% で、アデニン類似体に対する T cell の感受性は低抗性であり日本人型 APRT 欠損症<sup>4)</sup>と診断した。患者家系内の APRT 活性を Fig. 3 に示す。患者の姉および娘はヘテロ接合体であった。

術後経過は良好で、アロプリノール 300 mg/日の投与を行っているが、現在までの結石の再発を認めていない。

症例 2

患者：52歳，男性

主訴：肉眼的血尿・右側腹部痛・頻尿・排尿痛

既往歴：31歳時右腎切石術，36歳時右尿管切石術，42歳時右尿管切石術，49歳時左尿管結石を自排。

家族歴：父が悪性リンパ腫で死亡。

現病歴：1985年7月より肉眼的血尿，右側腹部痛，頻尿および排尿痛を自覚するようになり次第に増強するため当科を受診。IVP で右水腎症を認めたため精査治療目的で1985年9月10日入院となる。

入院時現症：身長 163.5 cm，体重 53.5 kg。右側腹部および右下腹部に手術痕を認める以外には，胸腹部理学所見を異常を認めない。

入院時検査所見：末梢血検査，血液生化学検査に異常を認めない。検尿；潜血 (3+)，蛋白 (2+)，糖 (-)。尿沈渣；RBC 多数/hpf，WBC 1~2/hpf。

X線検査所見・IVP では右 X線陰性腎尿管結石および膀胱結石を認める (Fig. 4)。

膀胱鏡所見：母指頭大，表面顆粒状，茶褐色の膀胱結石を認める。

以上の所見より右腎尿管膀胱結石症と診断。1985年9月13日，9月25日，10月1日に PNL を計3回，9月19日に経尿道的膀胱結石碎石術を施行した。結石は非常に脆く超音波碎石ならびにヤング異物鉗子による碎石は容易であった。

結石の成分分析は赤外線分光分析法で行い、2,8-DHA結石と同定された。患者の末梢血 T cell 内 APRT 活性は正常人の 21% で、アデニン類似体に対し抵抗性であり日本人型 APRT 欠損症<sup>4)</sup>と診断した。患者家系内の APRT 活性を Fig. 5 に示す。患者の妹にホモ接合体が 1 人みられたが，尿路結石症の既往はなか

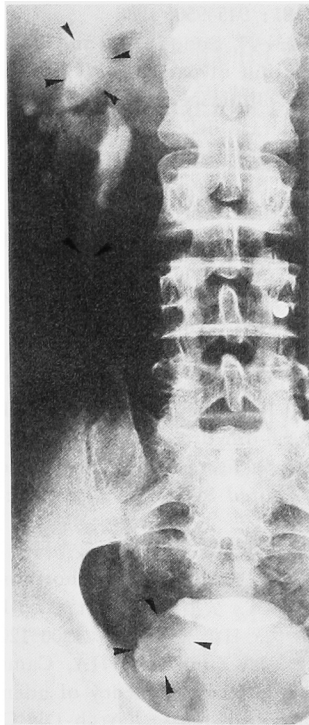


Fig. 4. IVP showed radiolucent right renal, right ureteral and bladder stones in case 2.

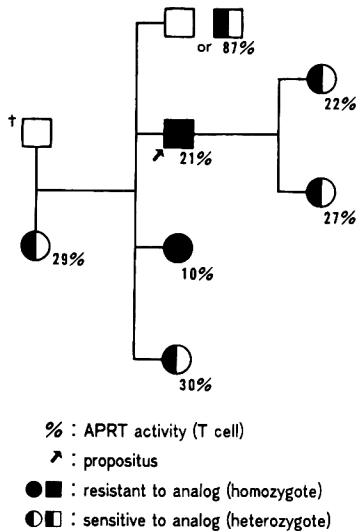


Fig. 5. Family pedigree of case 2, showing inheritance of adenine phosphoribosyl-transferase deficiency.

った。

術後経過は良好で、低プリン食の指導、アロプリノール 200 mg/日の投与で現在まで結石の再発を認めて

いない。

### 考 察

APRT は 5-ホスホリボシル-1-ピロリン酸 (PRPP) の存在下でアデニンをアデニル酸 (AMP) に変換する酵素である。2,8-DHA 結石症は、APRT 欠損によりアデニンが AMP に再利用されないために xanthine oxidase の作用を受け 8-hydroxyadenine を経て水にきわめて難溶性の 2,8-DHA となり、その尿中排泄が増加するために発症する<sup>4)</sup>。

本疾患の遺伝様式は常染色体劣性遺伝で、その遺伝子は16番染色体の長腕に存在する<sup>5,6)</sup>。日本人の100人に1人が日本人型 APRT 欠損症の保因者であるといわれている<sup>4)</sup>。2,8-DHA 結石症はホモ接合体でないと起こらないが、ホモ接合体が必ずしもすべて 2,8-DHA 結石症を発症するわけではない<sup>4)</sup>。その頻度は全尿路結石の0.1~0.5%を占めるといわれている<sup>4)</sup>。

鎌谷ら<sup>7)</sup>による全国アンケート調査の報告では 2,8-DHA 結石症患者い 76 家系で日本全土に均等に分布しており、その内 APRT 活性を検索しえた51家系中約80%が APRT 部分欠損によるものである。欧米での報告例<sup>8)</sup>はすべて APRT 完全欠損によるものであり、本邦とはまったく様相を異にしている。これはコーカサス人には APRT\*QO の APRT 疾患遺伝子しか存在しないのに対し、日本人では APRT\*J と APRT\*QO の2種類の APRT 疾患遺伝子が存在するためである<sup>4,6,7)</sup>。日本人型 APRT 欠損症では APRT 蛋白のアミノ酸配列においてC末端より136番目の Met が Thr に変異し、そのために基質である PRPP を結合する能力がきわめて弱い<sup>8-10)</sup>。Hidaka ら<sup>9)</sup>による DNA の詳細な分析により、APRT\*QO および APRT\*J の単一祖先遺伝子起源説は裏付けられており、APRT\*QO の突然変異はコーカサス人と日本点の人種分離以前に、APRT\*J の突然変異は人種分離以後に起こったものと考えられている<sup>9,10)</sup>。

APRT 欠損症の診断は、赤血球 hemolysate または T cell 内の APRT 活性を測定することによって行われる<sup>4,9)</sup>。本症例は尿路結石を赤外線分析した結果、2,8-DHA 結石と診断された。T cell 内 APRT 活性はそれぞれ正常人の19.5%、21%であり、アデニン類似体である猛毒の 6-Methylpurine に対し T cell は抵抗性で、日本人型 APRT 欠損症 (APRT\*J/APRT\*J) と診断した。

治療は低プリン食と xanthine oxidase 阻害剤であるアロプリノールの投与で結石の再発を予防すること

であり、われわれの症例も結石の再発を認めていない。アロプリノールの投与量は  $3.0 \sim 20 \text{ mg/kg/day}^3, 11-13)$  と報告されている。アロプリノールの副作用を腎毒性がみられることがあるため、個々の症例において、尿中 2,8-DHA 結晶の消長<sup>14)</sup>あるいは尿中 2,8-DHA 濃度の測定<sup>12)</sup>を行い、必要最小限の投与量を決定する必要があると思われる。

なお症例 1 に合併した左下大静脈の発生率は  $0.2\% \sim 0.59\%$ <sup>15-17)</sup> とされており本邦では文献上 25 例の臨床報告<sup>17-21)</sup>をみるが、2,8-DHA 結石症との合併は 1 例目である。

## 結 語

APRT 部分欠損症による 2,8-DHA 結石症の 2 例を報告した。症例 1 は 42 歳の女性、APRT 活性は正常人の 19.5% で、左下大静脈を伴っていた。症例 2 は 52 歳の男性で、APRT 活性は正常人の 21% であった。2,8-DHA 結石症の診断と治療、左下大静脈に関して若干の文献的考察を加えて報告した。

稿を終えるにあたり、血中 APRT 活性測定に御協力いただいた東京女子医大痛風センター鎌谷直之助教授の御好意に感謝する。

本論文の要旨は第 116 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

## 文 献

- 1) 北見一夫, 木下祐三, 穂坂正彦: APRT 部分欠損症による 2,8-dihydroxyadenine 結石症の 1 例. 泌尿紀要 3: 73-76, 1990
- 2) 吉田光宏, 高本 均, 荒木 徹, ほか: 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. 泌尿外 3: 1423-1425, 1990
- 3) 埜 篤美, 森田 隆, 山口 哲, ほか: 2,8-dihydroxyadenine 膀胱結石症の 1 例. 泌尿外 3: 1431-1435, 1990
- 4) 鎌谷直之, 西岡久寿樹: APRT 欠損症と DHA 結石症一遺伝的変異, 酵素欠損と結石症の関係一. 西日泌尿 49: 479-485, 1987
- 5) Tischfield JA and Ruddle FH: Assignment of gene for adenine phosphoribosyltransferase to human chromosome 16 by mouse-human somatic cell hybridization. Proc Natl Acad Sci 71: 45-49, 1974
- 6) Hidaka Y, Tarle SA, Fujimori S, et al.: Human Adenine Phosphoribosyltransferase Deficiency: Demonstration of a single mutant allele common to Japanese. J Clin Invest 81: 945-950, 1988
- 7) Kamatani N, Sonoda T and Nishioka K: Distribution of patient with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis and adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Japan. J Urol 140: 1470-1472, 1988
- 8) Fujimori S, Akaoka I, Kanayama H, et al.: Altered kinetic properties of a mutant adenine phosphoribosyltransferase. Metabolism 35: 187-192, 1986
- 9) 鎌谷直之: 2,8-ジヒドロキシアデニン結石症. Pharma Medica 6: 39-42, 1988
- 10) 鎌谷直之: 病気の生化学 (CL VII) APRT 欠損症と DHA 結石症. 代謝 26: 565-573, 1989
- 11) Witten FR, Morgan JW, Gilbert Foster J, et al.: 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis: review of the literature and report of a case in the United States. J Urol 130: 938-942, 1983
- 12) 平野 繁, 蝦名謙一, 染野 敬, ほか: 家族内発生した不完全 Adenine Phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症にみられた 2,8-DHA 腎結石症の 1 例. 日泌尿会誌 77: 1200-1206, 1986
- 13) Barratt TM, Simmonds HA, Cameron JS, et al.: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. Arch Dis Child 54: 25-31, 1979
- 14) 川村 義, 井川文人, 関 和子, ほか: 尿沈渣中における 2,8-dihydroxyadenine 微細結晶の検出と類似結晶. 衛生検査 31: 1523-1526, 1982
- 15) Adachi B: Statistik der Varietäten der V. cava caudalis bei den Japanern. Anat Anz 85: 213-215, 1937
- 16) Reis RH and Essenther G: Variation in the patterns of renal vessels and their relation to the type of posterior vena cava in man. Am J Anat 104: 295-318, 1959
- 17) 上田 潤, 原 一夫, 並木幹夫, ほか: 左下大静脈と左腎癌の併存例について. 臨放 28: 159-162, 1983
- 18) 佐井雄一, 吉川羊子, 津村芳雄, ほか: 左腎癌精査中に発見した左下大静脈の 1 例. 泌尿外 2: 305-309, 1989
- 19) 入谷純光, 吉元 充, 山口哲男: 左下大静脈患者に発生した左腎癌の 1 例. 泌尿外 2: 275-278, 1989
- 20) 白石正彦, 岡本知士, 鈴木 薫, ほか: 左下大静脈の 1 例. 泌尿外 2: 929-931, 1989
- 21) 佐藤信夫, 李 瑞仁, 藤田道夫: 左下大静脈の 1 例. 臨泌 43: 997-999, 1989

(Received on December 12, 1990)  
(Accepted on January 29, 1991)