

Adenine phosphoribosyltransferase 完全欠損症 による右尿管結石の1例

大阪市立大学医学部付属病院泌尿器科（主任：前川正信教授）

伊藤 哲二・杉本 俊門・前川 正信

吹田市民病院泌尿器科

堀 井 明 範

市立北市民病院泌尿器科

安 本 亮 二

A CASE OF RIGHT URETERAL STONE WITH COMPLETE DEFICIENCY OF ADENINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE

Tetsuji ITO, Toshikado SUGIMOTO and Masanobu MAEKAWA

From the Department of Urology, Osaka City University Medical School

(Director Prof. M. Maekawa)

Akinori HORII

From the Department of Urology, Suita City Hospital

Ryoji YASUMOTO

From the Department of Urology, Osaka Kita City Hospital

We report a case of a 34-year-old male, who had urinary tract calculus, caused by complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase.

Ureterolithotomy was performed on February 28, 1983.

Infrared spectroanalysis revealed a 2,8-dihydroxyadenine calculus. APRT activity was less than 1% of the normal level, and it was found to be complete deficiency of APRT. Since the operation, 300 mg/day of allopurinol is being administered without any sign of recurrence.

Key words: Adenine phosphoribosyltransferase, 2,3-dihydroxyadenine, rt. ureteral calculus

緒 言 症 例

代謝障害のひとつである adenine phosphoribosyltransferase 欠損症にともなう尿管結石症の報告例は少ない¹⁻¹³⁾。

今回、われわれはこの酵素の完全欠損症による尿管結石症を経験したので、その概要とともに若干の文献的考察を加えて報告する。

症例・N.Y. 34歳，男子
初診：1982年10月26日
主訴・右側腹部痛
既往歴：特記すべきことなし
家族歴：特記すべきことなし
現病歴：1980年右側腹部痛が出現したため近医を受診したが、疼痛が自然に消失したために放置していた。1982年9月に右側腹部痛が再度出現したため当科

を受診した。

DIPにて右腎よりの造影剤の排泄不良を認めため、精査ならびに治療目的にて当科に入院した。

現症：体格中等度，栄養状態良好，眼瞼結膜に貧血像なし，眼球結膜に黄染なし。

胸腹部ならびに男子生殖器の理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査成績：ESR 9 mm (1 hr) 22 mm (2 hr), CRP (-)

血液像；赤血球数 $506 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 14.9 g/dl, Ht 値 45.8%, 白血球数 $5,200/\text{mm}^3$, 血小板数 $23.2 \times 10^4/\text{mm}^3$

血液生化学検査；総蛋白 7.6 g/dl アルブミン 4.6 g/dl, TTT 1.3 U, ZTT 6.4 U, T-Bil 0.8 mg/dl, GOT 23 IU, GPT 20 IU, Ch-E 0.9 Δ PH, ALP 6.2 KAU, r-GTP 13 IU, LAP 16 IU, LDH 321 IU BUN 26 mg/dl, S-Cr 1.4 mg/dl, U. A. 4.1 mg/dl, Na 145 mEq/L, K 4.5 mEq/L, Cl 105 mEq/L, Ca 4.8 mEq/L, P 2.9 mg/dl, T-Cho 185 mg/dl, TG 81 mg/dl, FBS 93 mg/dl

腎機能検査；GFR 85 ml/min, PSP 34% (15 min), 73% (120 min)

尿所見；外観黄色透明. PH 6.0, 糖(-), タンパク(±), 潜血(-), 沈渣；RBC 0~1/hpf, WBC 1/hpf,

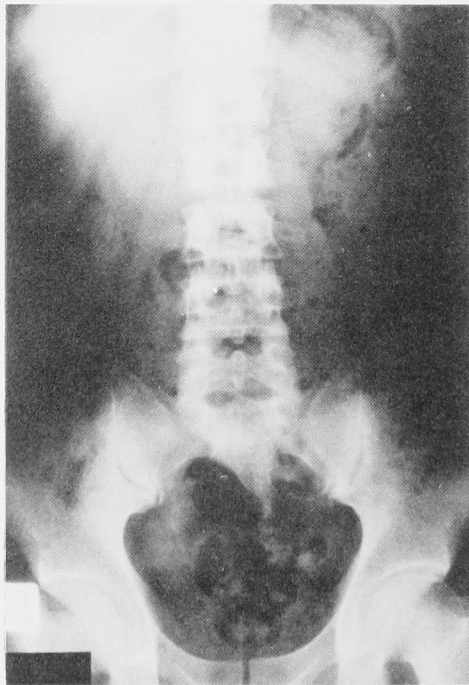


Fig. 1. KUB shows no abnormal calcification.

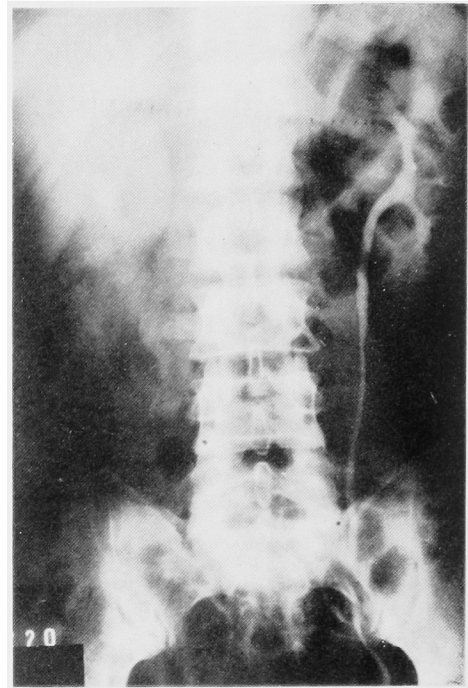


Fig. 2. 20 min DIP film demonstrates delay in contrast medium and a dilated calyx in the right kidney.

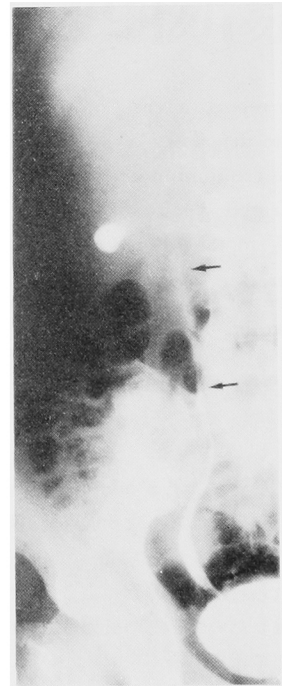


Fig. 3. RP shows many round-shaped shadows indicating defects (arrows).

上皮 0~1/hpf, 細菌 (-), 結晶 (-)

膀胱鏡所見；膀胱粘膜は正常で、膀胱内に結石、腫瘍などは認めなかった。尿流出は左尿管口よりは正常であったが、右尿管口よりの尿流出は認めなかった。

レ線所見；腎膀胱部単純レ線像では (Fig. 1) 異常な石灰化像は認めなかった。

DIP では (Fig. 2) 左腎の造影剤の排泄および形態は正常であった。右腎についてみると、造影剤の排泄は不良で、著明に拡張した上腎杯を認めるが、他の腎杯および腎盂はあきらかではなかった。

右逆行性腎盂造影像では (Fig. 3) 尿管カテーテルは、右尿管口より 15 cm までしか挿入できなかった。その部での造影にて上部尿管と下部尿管に直径 2~3 mm 大の多数の円形陰影欠損像を認めた。またそのときに得られたカテーテル尿の細胞診では異常を認め

なかった。

腹部単純 CT 像では、右尿管走行に一致した部位に結石と思われる high density shadow を認めた (Fig. 4)。

以上より放射線透過性の右尿管結石症と診断し、全身麻酔下にて1983年2月28日に手術を施行した。

手術所見；右腰部斜切開にて尿管に到達したところ、交叉部より上方約 2 cm と膀胱尿管接合部より約 3 cm 上方で結石を触知したため、それぞれの部位の尿管を切開し、多数の小結石を除去した。

標本所見；Fig. 5 は摘出した結石の写真であるが、大小多数の表面不整でもろく褐色を呈した結石であった。

Fig. 6 はその結石の赤外線分光分析図であるが、2,8-dihydroxyadenine 結石であることが同定され

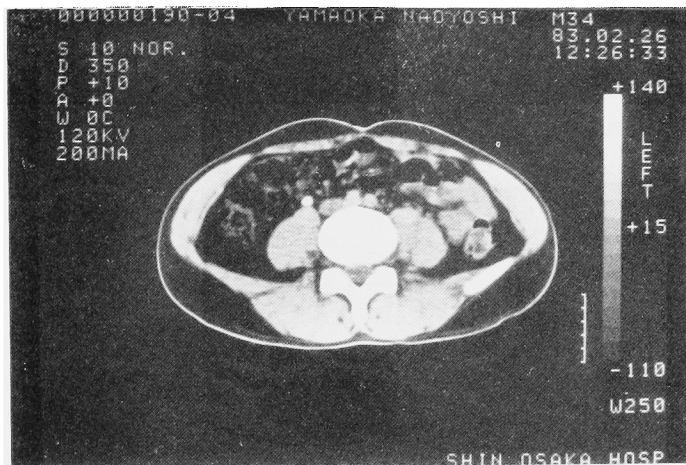


Fig. 4. Plain CT film demonstrates high density shadow in the right ureter.

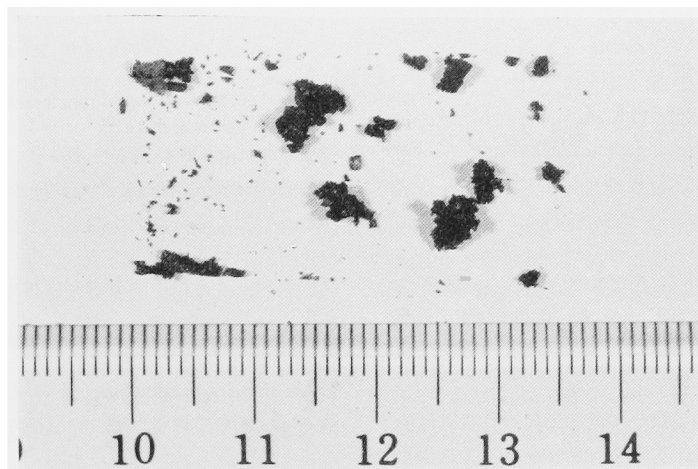


Fig. 5. Stones had irregular surfaces and were brownish.

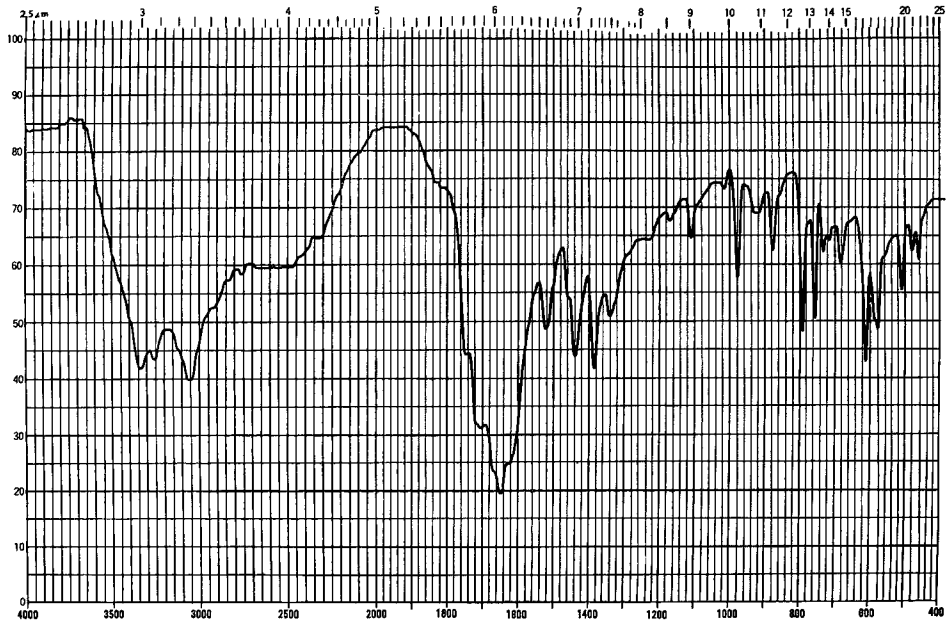
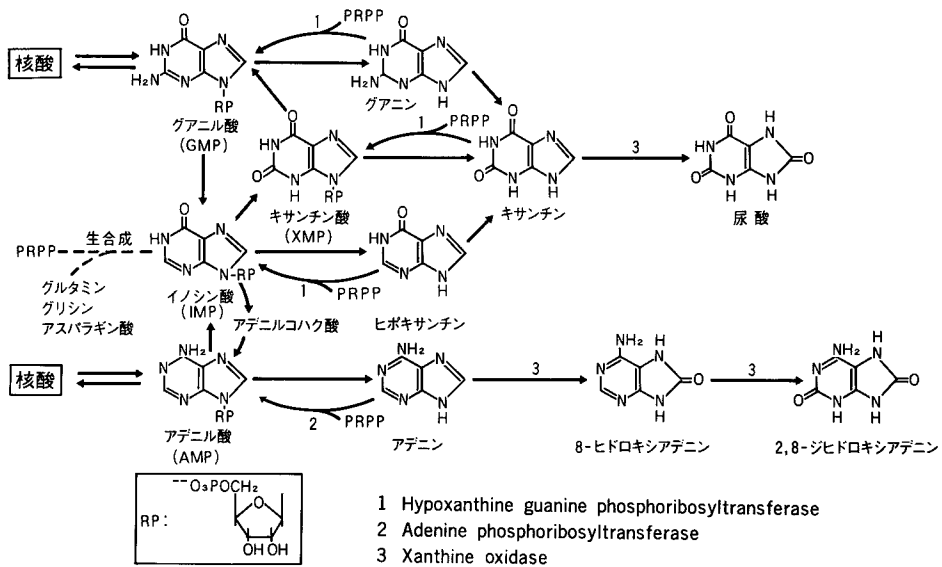


Fig. 6. Stone analysis. Note the high peaks at 305 and 232 nm.



黒田昌男ほか：日泌尿会誌 71：283～288. 1980 より引用

Fig. 7. Metabolic map of adenine.

た。そこで患者赤血球の Adenine phosphoribosyltransferase (以下 APRT と略す) 活性を測定したところ、その活性は正常人の1%以下で、APRT 完全欠損症であることが判明した。

術後経過；術後経過は良好で、手術後14日目に軽快退院した。なお患者は現在アロプリノール1日 300 mg 投与にて経過観察中であるが、結石の再発は認め

ていない。また腎機能もおおむね正常である。

考 察

2,8-dihydroxyadenine (以下 2,8-DHA と略す) 結石は武本らの報告以来、自験例を含め15例報告されている¹⁻¹³⁾。

今回われわれは、欧米の報告例をも含め¹⁵⁻¹⁷⁾、若干

Table 1. 2,8-Dihydroxy adenine 結石症例（本邦報告例）

	発表者	年齢	性別	主訴	治療	原因
1	武本ほか	24歳	♂	排尿困難 および発熱	膀胱切石術	不詳
2	竹内秀ほか	9カ月	♂	結石自排 血尿	左尿管切石術 アロプリノール投与	APRT部分欠損 (正常人の10%)
3	黒田ほか	38歳	♂	左側腹部痛	左尿管切石術 アロプリノール投与	APRT部分欠損 (正常人の10%)
4	野呂ほか	6歳	♀	発熱	アロプリノール投与	不詳
5	長田ほか	50歳	♂	左側腹部痛	左尿管切石術 アロプリノール投与	APRT完全欠損
6	竹内宣ほか	36歳	♀	発熱 両側腹部痛	左腎盂切石術、右腎 切石術、血液透析	APRT部分欠損 (正常人の25%)
7	佐藤ほか	3歳	♀	反復する 尿路感染症	アロプリノール投与 低プリン食	APRT部分欠損 (正常人の14%)
8	坂本ほか	1歳6カ月	♂	発熱	アロプリノール投与	APRT部分欠損 (正常人の9%)
9	*	3歳	♂	排尿困難	アロプリノール投与 Ureteral catheterization	APRT部分欠損 (正常人の19%)
10	榊原ほか	5歳	♂	血膿尿	左尿管切石 アロプリノール投与	不詳
11	久島ほか	47歳	♀	左側腹部痛	左尿管切石 アロプリノール投与	不詳
12	橋中ほか	33歳	♂	不詳	腎移植 アロプリノール投与	APRT部分欠損
13	景山ほか	3歳	♀	発熱	アロプリノール投与	APRT部分欠損
14	堀井ほか	2歳	♂	発熱 膿尿	アロプリノール投与	APRT完全欠損
15	自験例	34歳	♂	右側腹部痛	右尿管切石術 アロプリノール投与	APRT完全欠損

APRT = Adenine phosphoribosyltransferase

の文献的考察をおこないたい。

Fig. 7 はアデニンの代謝経路を示した図であるが、APRT 活性がないためアデニンがアデニル酸に再利用されず、アデニンは、8-hydroxyadenine を経て、きわめて難溶性の 2,8-DHA 排泄増加がおこるものと考えられている。Van Acker ら¹⁵⁾によれば、この 2,8-DHA の溶解度は 1 L の水に 1~3 mg と非常に難溶性であり、またそれは、尿酸の溶解度の 50分の 1 程度である。このため、尿路中に結石が形成されると説明されている。一般に APRT 欠損症は、常染色体劣性遺伝疾患と考えられている。その酵素活性は、われわれの調べた本邦 15 例中、APRT 完全欠損症が 3 例、APRT 部分欠損症が 8 例、不詳が 4 例である。

APRT 欠損症での結石形成過程に関しては、APRT 完全欠損症であっても、かならずしも結石が存在しないこと、また部分欠損症でも、結石形成を認める症例があることより、他の結石形成因子の関与も

重要であると考えられている。

本症の年齢分布は 9 カ月から 50 歳であり、6 歳以下の症例が 8 例に認められている。性別は男子が 10 例、女子が 5 例と男子が女子の 2 倍である。

主訴としては側腹部痛、発熱、血尿、膿尿、結石自排などがあり、発熱が 7 例、側腹部痛が 5 例の順である。小児では発熱、成人では側腹部痛を主訴としてることが多い。しかしながら、同じくプリンの代謝異常でおこる Lesch-Nyhan 症候群のような特異な神経症状は報告されていない。この理由としては、APRT は Hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase に比べて脳内における活性がきわめて低いためであると考えられている。

2,8-DHA 結石症の診断は、結石の分析をおこなえば容易であるが、顕微鏡では round crystal として、また偏光顕微鏡では、車輪状の切れ目がみられる 2,8-DHA 結晶を鏡検することが、診断の一翼となるとさ

れている¹⁴⁾.

レ線検査では一般に透過性を示すため、有用でないことが多いが、レントゲン透過性の結石自排をくりかえしている症例がある場合、この疾患をも考慮する必要があると思われる。APRT 欠損症は、完全欠損、部分欠損にかかわらず、2,8-DHA による尿路結石症と腎機能障害が臨床的に重要である。

治療に関しては、外科的ならびに薬剤投与療法がなされている。結石再発予防には xanthine oxidase inhibitor であるアロプリノール投与が有効と考えられる^{3,15)}。しかし尿酸と異なり、2,8-DHA は PH 7 以上のアルカリ溶液中でもきわめて溶けにくく、結石の予防としての尿アルカリ化は、まったく効果がないといわれている²⁾。いっぽう、低プリン食投与による治療もおこなわれており、満足すべき臨床成績の報告もみられる^{5,15)}。

結 語

34歳、男子にみられた APRT 完全欠損症による 2,8-DHA 結石症例を報告し、若干の文献的考察をおこなった。

本論文の要旨は、第 103 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

参 考 文 献

- 1) 武本征人・永野俊介・2,8-Dihydroxyadenine 結石について. 泌尿紀要 25 : 265~270, 1979
- 2) Takeuchi H, Tomoyoshi T, Takahashi Y, Yoshida O, Uchida M and Nakamura T : 2,8-Dihydroxyadenine urolithiasis associated with incomplete adenine phosphoribosyltransferase deficiency. Acta Urol Jap 27 : 189~193, 1981
- 3) 黒田昌男・三木恒治・清原久和・宇佐美道之・中村隆幸・古武敏彦・武本征人・岡田孝夫 : Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損症による尿路結石の 1 例. 日泌尿会誌 71 : 283~288, 1980
- 4) 野呂忠夫・信原怜子・萩原正明・露木和光・宮島祐・松岡敏彦 : 腎不全症状をくり返した小児の 2,8-Dihydroxyadenine 結石症の 1 例. 臨泌 34 : 271~274, 1980
- 5) 長田尚夫・井上武夫・平野昭彦・田中一成・萩田善一・磯部正治・林 真一 : Adenine phosphoribosyltransferase 完全欠損による 2,8-dihydroxyadenine 結石症例. 臨泌 34 : 981~984, 1980
- 6) 竹内宣久・小野佳成・梅田俊一・絹川常郎・松浦治・平林 聡・小川洋史・大島伸一 : Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損症による 2,8-dihydroxyadenine 腎結石の 1 例. 泌尿紀要 27 : 1079~1086, 1981
- 7) 佐藤和宏・景山鎮一・西村洋介・富士泰夫・桑原正明・宮林 重明・成沢 邦明 : Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損による小児 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. 西日泌尿 45 : 421~425, 1983
- 8) Sakamoto K, Fujisawa Y, Ohmori A, Minoda K, Yamanaka H and Nishioka K : Dihydroxyadenine urolithiasis in children with partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. Urol Int 36 : 274~280, 1981
- 9) 榊原尚行・三橋公美・富樫 正樹 : 小児 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. 日泌尿会誌 72 : 1093, 1981
- 10) 久島貞一・阿部弥理 : 2,8-Dihydroxyadenine による尿管結石の 1 例. 日泌尿会誌 72 : 1093, 1981
- 11) 橋中保男・大岡啓二・高原史郎・永野俊介・福西孝信・小出卓生・腎移植患者固有腎に認められた 2,8 ジヒドロキシアデニン結石. 日泌尿会誌 73 : 1244, 1982
- 12) 景山鎮一・佐藤和宏・富士泰夫・松下昌人・桑原正明 : 2,8-Dihydroxyadenine 結石の 1 例. 日泌尿会誌 73 : 1360, 1982
- 13) 堀井明範・前川正信・岩井省三・辻田正昭 : 幼児に見られた 2,8 ジヒドロキシアデニン結石の 1 例. 日泌尿会誌 74 : 286, 1983
- 14) 川村 義・井川文人・関 和子・植木恵子 : 尿沈渣中における 2,8-dihydroxyadenine 微細結晶の検出とその意義. 衛生検査 30 : 785~788, 1981
- 15) Van Acker KJ, Simmonds HA, Poher C and Cameron JS : Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. Report of a family. N Engl J Med 297 : 127~132, 1977
- 16) Debray H, Cartier P, Temstet A and Cendron J : Childs urinary lithiasis revealing a complete deficit in adenine phosphoribosyltransferase. Pediat Res 10 : 762~766, 1976
- 17) Simmonds HA, Van Acker KJ, Cameron JS and Snedden W : The identification of 2,8-dihydroxyadenine a new component of urinary stones. Biochem J 157 : 485~487, 1976

(1984年12月17日受付)