

2,8-Dihydroxyadenine 結石症の1例

山口 峻介, 羽場 知己, 小池 宏
新潟労災病院泌尿器科

A CASE REPORT OF 2,8-DIHYDROXYADENINE STONE

Shunsuke YAMAGUCHI, Tomomi HABA and Hiroshi KOIKE
The Department of Urology, Niigata Rosai Hospital

Here we report a case of a 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) stone. A 48-year-old woman arrived at our hospital with left flank pain. She was diagnosed with a left ureteral stone. Extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL) was tried, but the left ureteral stone was radiolucent and ESWL was not effective. Transurethral ureterolithotripsy (TUL) was successful. An analysis of the stone revealed 2,8-DHA. A 2,8-DHA stone is caused by adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency. By genetic tests, she was diagnosed with APRT deficiency.

(Hinyokika Kyo 61 : 279-283, 2015)

Key words : 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) stone, Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency

緒 言

尿路結石症において、2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) 結石は比較的稀である。今回われわれは2,8-DHAを成分とする尿路結石症の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 48歳, 女性

主 訴 : 左背部痛

既往歴 : 21歳と43歳時に、尿路結石を自然排石

家族歴 : 兄が48歳時に腎結石にてPNLを施行された(他院)。

現病歴 : 2014年4月下旬から左背部痛が続いたために、5月初旬に近医泌尿器科を受診した。KUBでは明らかな尿路結石陰影を認めなかったが、DIPにて左腎盂尿管の拡張を認めたために、精査の目的で5月下旬に当科を紹介されて初診した。初診時の腹部単純CTで、左下部尿管結石と診断した。痛みが強かったために、同日、入院となった。

入院時現症 : 身長 156 cm, 体重 53 kg, 体温 36.6°C, 血圧 118/77 mmHg, 腹部は平坦で軟, 左CVAの叩打痛を認めた。

入院時血液検査所見 : WBC 10,800/ μ l, Hb 12.6 g/dl, Plt 39.3×10^4 / μ l, AST 16 IU/l, ALT 12 IU/l, LDH 217 IU/l, ALP 255 IU/l, γ -GTP 25 IU/l, CK 29 IU/l, Na 137 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 106 mEq/l, Ca 9.1 mg/dl, iP 4.2 mg/dl, UA 4.9 mg/dl, BUN 16.2 mg/dl, Cr 1.02 mg/dl, TP 7.5 g/dl, Alb 3.4 g/dl, CRP 5.2 mg/dl。

尿検査 : pH 6.5, 尿蛋白陰性, RBC 1~4/hpf, WBC 5~9/hpf。

尿培養検査 : 陰性。

超音波検査 : 左腎盂拡張を認め、両側腎に結石を認めた。

胸部X線検査 : 異常所見なし。

KUB : 明らかな尿路結石陰影は指摘できなかった (Fig. 1)。

腹部単純CT検査 : 左尿管U3に5×4 mm大の結石 (CT値 180 HU) と左腎盂尿管の拡張を認めた。さらに左腎に8×5 mm大 (CT値 300 HU), 右腎に5×4 mm大の結石 (CT値 260 HU) をそれぞれ1個ずつ認めた (Fig. 1)。

入院後経過 : 発熱は認めなかったが、血液検査で炎症反応の亢進を認めたため、尿路感染症の合併も考えて、補液に加えて点滴静注で1日2回のSBT/ABPC (1.5 g) の投与を開始した。入院後2日目に、左尿管結石に対してESWLを施行した。結石は単純X線陰性であったものの、超音波で結石を同定することが可能であった。しかし、ESWL後には排石が得られなかったために、入院後5日目に腰椎麻酔下でTULを施行した。Lithoclast®を用いて碎石したが、結石は脆く比較的容易に破砕可能であった。術後に排石を認め、超音波検査では左腎盂の拡張は続いたが、血液検査ではCrが亢進することなく経過した。左背部痛は徐々に改善したため、TUL後7日目に退院した。結石分析の結果、赤外線分光分析で1,600~1,800 cm^{-1} 付近に強い吸収スペクトルを示し、98%以上の成分が2,8-DHAであると明らかになった (Fig. 2)。さらに、後日行った遺伝子検査でAPRT*J/APRT*Jのtype II

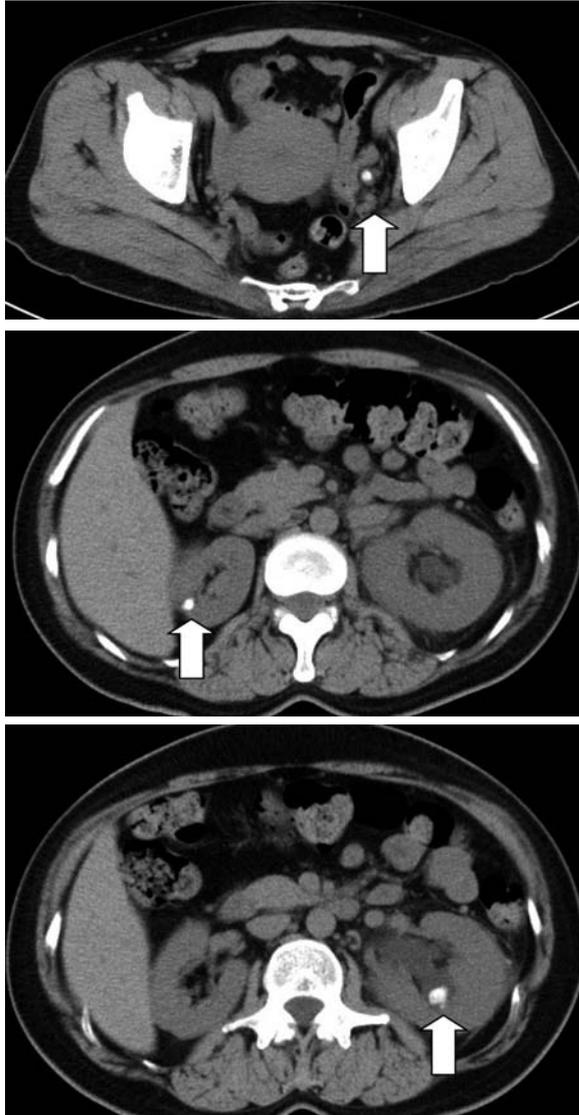


Fig. 1. CT showed that a left ureteral stone caused ureteropelvic dilation and there were bilateral renal stones.

adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症と確定診断した。退院時に認めていた左腎盂拡張は、その後の外来受診時には消失していた。

考 察

APRT 欠損症は1974年に Cartier らによって初めて報告された疾患であり¹⁾、プリン代謝酵素である APRT の欠損により adenine が adenosine monophosphate (AMP) に代謝されずに、結果として adenine の代謝産物である 2,8-DHA が蓄積する疾患である (Fig. 3)。2,8-DHA は水に難溶性なため、容易に尿中で結晶化し尿路結石症の原因となる²⁾。APRT 欠損症は、2,8-DHA 結石形成に伴う症状が唯一の症状とされており²⁾、腹部エコーや CT などで偶発的に発見された例を除けば、自験例も含めてほとんどの症例が 2,8-DHA 結石症状を契機に発見されている。

APRT 欠損症は常染色体劣性遺伝の疾患であり、日本人に多い疾患とされている³⁾。男女差はなく、発症年齢もばらつきがあると報告されている³⁾。本邦では1979年に武本ら⁴⁾が APRT 欠損症の第1例目を報告して以降、2006年までに158例の報告があるとされている⁵⁾。しかしながら、われわれが調べた限りでは、詳細に記述のある症例は、現在までに自験例を含め49例の報告しか検索しえなかった (Table 1)。しかし、無症状で経過したために本症と診断されていない症例も多数あると考えられ、実際にはこれまでの報告例よりも多数の症例が存在するであろうと推察される。われわれの検索では男性28例、女性21例と明らかな男女差はなく、結石発症年齢は平均値 25 ± 20.2 歳、中央値24歳と小児期から成人までと多様であった (Table 1)。また西日本からの報告が多いとのことであったが⁶⁾、われわれが検索しえた49例では、東日本29例、西日本20例であった (Table 1)。

APRT 欠損症には完全欠損症の type I と部分欠損症の type II に分類される。APRT 遺伝子は 16q24 に存在し、完全欠損をコードする対立遺伝子は APRT*Q0、部分欠損をコードする対立遺伝子は APRT*J、正常対立遺伝子は APRT*1 とされている。また type I の遺伝子型は APRT*Q0/APRT*Q0、type II の遺伝子型は APRT*J/APRT*J または APRT*J/APRT*Q0 である。なかでも APRT*J の対立遺伝子は日本人のみに見られるとされており、type II は日本からの報告例が大半である³⁾。自験例も APRT*J/APRT*J の type II であった。

APRT 欠損症の診断は赤血球中の APRT 活性や遺伝子検査が有用とされているが、前者は検査可能な施設が限られているため、後者が確定診断に広く用いられている⁷⁾。遺伝子診断については、2,8-DHA 結石症と確定診断された例には積極的に推奨すべきであり、遺伝子型を把握することで家系内の 2,8-DHA 結石症診断の一助となる。しかし、APRT 欠損症の遺伝子型を有していたとしても、全例で 2,8-DHA 結石症を発症するわけではないため、2,8-DHA 結石症発症の詳細な確率までは判断はできない。しかし家系内でのある程度のリスクの把握には有効ではあるため、われわれは患者家族へも遺伝子検査を推奨すべきと考え、提示したが遺伝子検査は高額な検査であり患者家族の経済的理由から施行不可能であった。

また臨床診断については、尿沈渣中に 2,8-DHA に特徴的な結晶である round crystal を検出することも診断の一助にはなりうるが⁸⁾、自験例では検出されなかった。過去の報告でも round crystal が検出されていない例もあり、round crystal の検出のみでは確定診断は不可能と考えられている³⁾。本症は基本的には無症状であり、結石形成の症状で発見されることが多いた

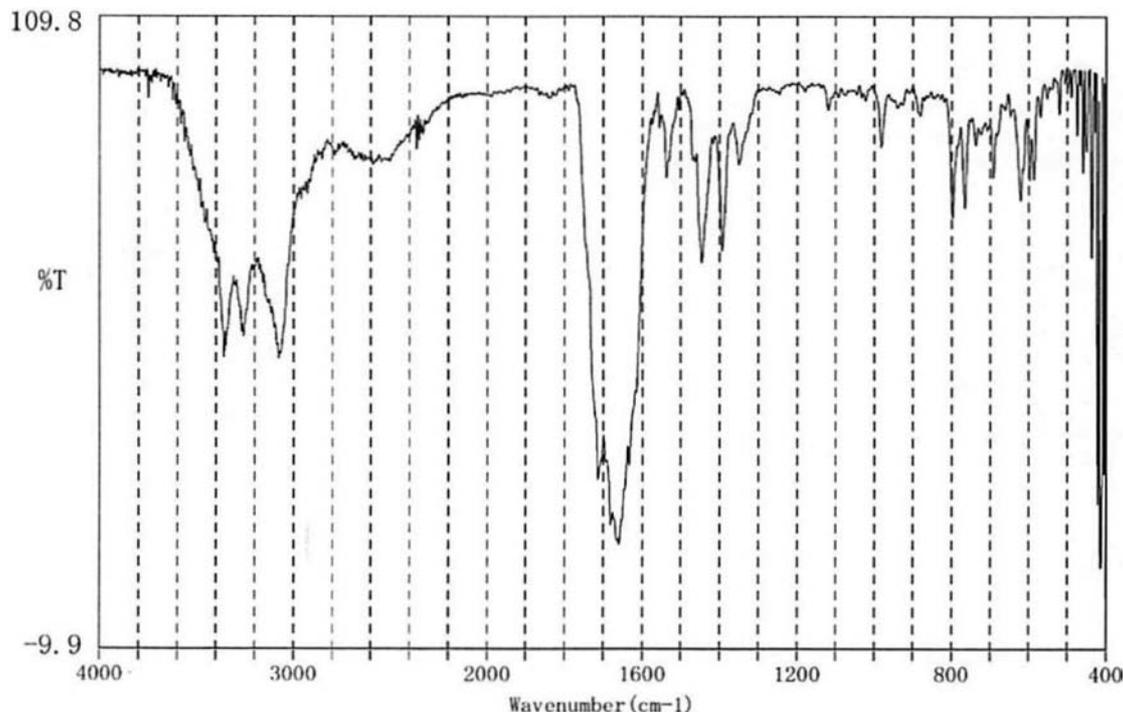


Fig. 2. An analysis of the stone by infrared spectrophotometry showed that the stone was composed of 2,8-DHA.

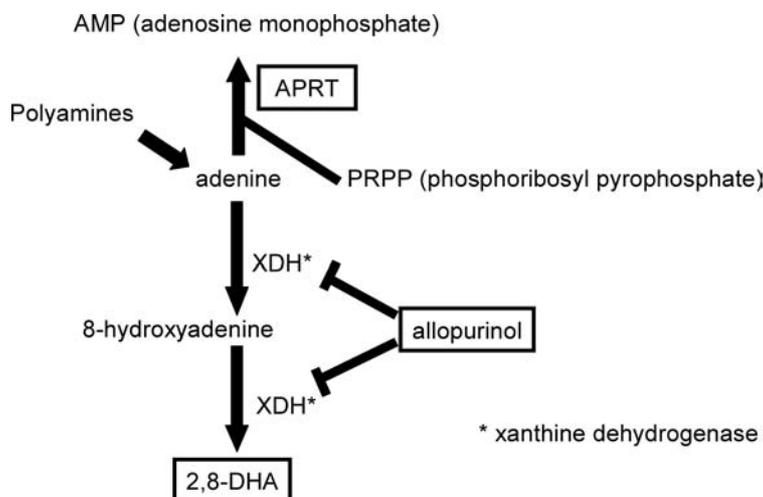


Fig. 3. Adenine is converted to AMP by APRT, or to 2,8-DHA by XDH. In APRT deficiency, Adenine is only converted to 2,8-DHA. Allopurinol prevents XDH from synthesizing 2,8-DHA.

め、結石分析で 2,8-DHA 結石と診断された後に、遺伝子検査により確定診断された例が大半であることが自験例を含めた過去の報告からも明らかである。

2,8-DHA 結石症の治療は、われわれの文献的検索からは、保存的治療が最も多く 19 例、次いで ESWL が施行された例が 11 例、TUL が施行された例と、切石術が施行された例がともに 8 例ずつと続いた (Table 1)。治療方針は、一般には通常の尿路結石症における治療方針に準じてよいと思われるものの、本結石は X 線透過性結石である³⁾ことから ESWL は困

難なことが多いと推察される。また自験例は U3 結石であり、通常であれば TUL が第一選択と考えられる。しかし TUL は麻酔管理が必要である一方で、ESWLは無麻酔で施行可能という比較的侵襲な治療であること、および何よりも患者の希望を優先して、まずは治療として ESWL を選択した。造影剤の点滴静注を行いながら下部尿管の造影剤の途絶する部位を頼りに ESWL を施行したが、十分な排石効果は得られなかった。このため、TUL を行うことにした。本結石は比較的脆く、壊れやすいとされているが³⁾、自

Table 1. Reported cases of 2,8-DHA stone and APRT deficiency

No	年齢	性別	APRT 遺伝子 (Type)	結石部位	治療	報告者	報告地 (県)	文献
1	3歳	女	不明	不明	保存的	野呂ら	東京	先天異常 22 : 355-362, 1982
2	3歳	男	不明 (I)	不明	保存的	西沢ら	北海道	北勤医誌 9 : 1-10, 1982
3	26歳	男	不明 (II)	左腎尿管	左腎摘除術	平野ら	茨城	日泌尿会誌 77 : 1200-1206, 1986
4	37歳	女	*J/*J (II)	右尿管	TUL, 尿管切石術	北見ら	神奈川	日泌尿会誌 79 : 2068, 1988
5	21歳	女	不明 (II)	左尿管	ESWL	椎名ら	島根	日泌尿会誌 80 : 1692, 1989
6	20歳	男	不明 (II)	不明	保存的	勝岡ら	神奈川	日泌尿会誌 80 : 1535, 1989
7	39歳	男	不明 (II)	右腎	右腎盂切石術	平野ら	山形	西日泌尿 51 : 1919-1922, 1989
8	25歳	男	不明 (II)	不明	保存的	斎藤ら	宮城	仙台病医誌 9 : 13-17, 1989
9	26歳	男	不明 (II)	左腎尿管	左腎摘除術	宮本ら	秋田	日泌尿会誌 81 : 495, 1990
10	50歳	男	不明 (II)	膀胱	膀胱切石術	宮本ら	秋田	日泌尿会誌 81 : 495, 1990
11	8歳	男	不明 (II)	膀胱	膀胱切石術	宮本ら	秋田	日泌尿会誌 81 : 495, 1990
12	6歳	女	不明 (II)	左腎	保存的	宮本ら	秋田	日泌尿会誌 81 : 495, 1990
13	45歳	女	*Q0/*Q0 (I)	左腎	PNL	板倉ら	東京	日泌尿会誌 81 : 804, 1990
14	49歳	男	*Q0/*Q0 (I)	両尿管	尿管切石術	須山ら	東京	日泌尿会誌 81 : 1775, 1990
15	33歳	男	*Q0/*Q0 (I)	不明	保存的	小西ら	京都	日腎会誌 36 : 1191-1195, 1994
16	52歳	男	不明 (II)	右腎尿管	ESWL	大井ら	埼玉	泌尿器外科 7 : 727-730, 1994
17	6カ月	男	*J/*J (II)	不明	保存的	河合ら	東京	医学検査 44 : 489, 1995
18	22歳	女	*Q0/*Q0 (I)	右腎	ESWL	三宅ら	香川	泌尿器外科 8 : 227-229, 1995
19	43歳	男	*Q0/*Q0 (I)	不明	ESWL	町田ら	埼玉	臨泌 50 : 597-599, 1996
20	23歳	女	*J/*Q0 (II)	右腎	保存的	Suzuki ら	石川	Int J Urol 4 : 304-306, 1997
21	19歳	男	*J/*Q0 (II)	左尿管, 両腎	左尿管切石術	Suzuki ら	石川	Int J Urol 4 : 304-306, 1997
22	42歳	男	不明	両尿管, 左尿管	左腎尿管全摘除術	武田ら	香川	西日泌尿 59 : 686-690, 1997
23	71歳	男	不明 (II)	膀胱, 尿管, 右尿管	TUL	瀬口ら	埼玉	西日泌尿 59 : 823-825, 1997
24	5歳	男	*J/*J (II)	不明	保存的	関口ら	東京	Jikeikai Med J 44 : 187-192, 1997
25	2歳	女	*J/*J (II)	左腎	保存的	関口ら	東京	Jikeikai Med J 44 : 187-192, 1997
26	30歳	女	*J/*J (II)	不明	保存的	Inagaki ら	兵庫	Intern Med 37 : 69-72, 1998
27	35歳	女	*J/*Q0 (II)	左腎	PNL	大嶺ら	京都	泌尿紀要 44 : 725-728, 1998
28	60歳	男	*Q0/*Q0 (I)	不明	保存的	手島ら	広島	医学検査 48 : 705, 1999
29	22歳	男	*Q0/*Q0 (I)	不明	保存的	笠井ら	高知	泌尿器外科 12 : 745-745, 1999
30	26歳	男	*J/*J (II)	右尿管	保存的	十二町ら	富山	10)
31	28歳	女	*J/*Q0 (II)	左腎尿管	TUL, ESWL	芝ら	大阪	泌尿紀要 49 : 497-499, 2003
32	8歳	男	不明	不明	不明	柴崎ら	香川	香川医師会誌 56 : 48, 2003
33	60歳	男	*J/*J (II)	左腎尿管	TUL	安達ら	北海道	日腎泌疾患予防疫研会誌 12 : 83-84, 2004
34	60歳	男	*J/*J (II)	左尿管	尿管ステント	廣部ら	北海道	泌尿器外科 18 : 860, 2005
35	1歳	女	不明 (II)	両腎	腎瘻造設術, ESWL	齊藤ら	岡山	Jpn J Endourol ESWL 20 : 150, 2007
36	7歳	男	*J/*J (II)	尿道	経尿道の摘出	尾木ら	愛媛	西日泌尿 69 : 249-252, 2007
37	24歳	男	*Q0/*Q0 (I)	左尿管	尿管切石術, 腎移植術	窪島ら	東京	11)
38	39歳	女	non*/non*J (I)	右尿管	ESWL, 尿管切石術	菅原ら	岐阜	岐阜赤十字病医誌 19 : 11-14, 2007
39	7歳	女	*Q0/*Q0 (I)	左腎尿管	ESWL, TUL	寺西ら	神奈川	7)
40	31歳	女	不明	左尿管	TUL	熊本ら	千葉	6)
41	1歳	男	不明	不明	保存的	小川ら	栃木	臨検栃木 4 : 22-26, 2009
42	57歳	女	不明	不明	保存的	片桐ら	新潟	医学検査 59 : 315, 2010
43	1歳	女	不明	両尿管	TUL, ESWL	高尾ら	山口	日小外会 46 : 880-883, 2010
44	3歳	女	*J/*Q0 (II)	膀胱, 尿管, 右尿管	保存的	森ら	千葉	日小児会誌 114 : 878-882, 2010
45	3歳	女	*J/*Q0 (II)	膀胱	経尿道の結石摘除術	池田ら	神奈川	泌尿紀要 57 : 15-19, 2011
46	1歳	女	*J/*Q0 (II)	両腎	ESWL	仲西ら	岡山	泌尿紀要 57 : 551-554, 2011
47	2歳	男	*J/*J (II)	右尿管	保存的	高塚ら	奈良	小児臨 66 : 1121-1125, 2013
48	1歳	男	不明	不明	保存的	上野ら	富山	日小児腎臓病会誌 27 : 104, 2014
49	48歳	女	*J/*J (II)	左尿管, 両腎	ESWL, TUL	自験例	新潟	

験例においても TUL の術中に同様の印象を持った。

2,8-DHA 結石症の予防においては, APRT 活性を増加させるような治療法は現時点ではないため, アロプリノール内服により Fig. 3 に示すように xanthin dehydrogenase を阻害して 2,8-DHA の合成を抑制する治療が結石形成予防に有効と考えられている⁹⁾ (Fig. 3)。また, 尿のアルカリ化は 2,8-DHA 形成抑制に無効とされている⁹⁾。アロプリノールは一般に 5~15 mg/kg/day が適量とされており, 低プリン食と併用することで 2,8-DHA 結石予防に有効と考えられている¹⁰⁾。また 2,8-DHA には腎毒性があり, 重篤な間質性腎炎をきたし腎不全に至り, 腎移植まで施行された例もあり, 腎移植後の 2,8-DHA 結石再発予防にアロプリノール内服が重要と報告されている¹¹⁾。しかし, 本症は稀な疾患であるため, 実際にアロプリノール内服群と非内服群での 2,8-結石発症率を比較した文献は検索した限りでは存在しない。さらにアロプリノール自体の腎毒性や長期服用による副作用の恐れも少なからず存在する。また 2,8-DHA 結石発症予防目的での内服を開始した際には生涯にわたる内服の必要性があり, 患者の経済状況とも相談が必要であると考えられる。以上を考慮して, 自験例においては現時点ではアロプリノール内服を開始していない。今後, 結石症状を繰り返すようであれば, アロプリノール内服を考慮したいと考えており, いずれにしても長期にわたる経過観察が必要である。

結 語

2,8-DHA 結石症は稀な疾患であり, APRT 欠損症が原因で発症する疾患である。2,8-DHA 結石が腎不全をきたす例も報告されていることから, 長期にわたる結石再発予防を含めた経過観察が必要と考えられる。また, 遺伝子検査は家系内での 2,8-DHA 結石症診断の一助となるため, 可能な限り遺伝子検査を推奨すべきである。

本論文の要旨は第371回日本泌尿器科学会新潟地方会にて報告した。

文 献

- 1) Cartier P, Hamet M and Hamburger J: Une nouvelle maladie metabolique: le deficit complet en adenine phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadenine. *CR Seances Acad Sci* **279**: 883-886, 1974
- 2) 野呂忠夫: 2,8-Dihydroxyadenine 尿症—先天性 APRT 欠損症—. *東医大誌* **46**: 412-419, 1988
- 3) 鎌谷直之: アデニンホスホリボシルトランスフェラーゼ (APRT) 欠損症. *日臨* **54**: 139-145, 1996
- 4) 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
- 5) 谷口敦夫: APRT 欠損症によるプリン代謝異常. *日臨* **66**: 784-788, 2008
- 6) 熊本友香, 一色真造, 趙 秀孔, ほか: 2,8-dihydroxyadenine 結石の 1 例. *泌尿器外科* **21**: 183-185, 2008
- 7) 寺西淳一, 藤川直也, 服部裕介, ほか: 2,8-ジヒドロキシアデニン結石により膿腎症を生じた女兒の 1 例. *泌尿器外科* **21**: 1003-1006, 2008
- 8) 和田典子, 野崎 司, 浅井さとみ, ほか: 尿沈渣像—この成分をどう読むか? *Med Technol* **41**: 636-639, 2013
- 9) Bollée G, Harambat J, Bensman A, et al.: Adenine phosphoribosyltransferase deficiency. *Clin J Am Soc Nephrol* **7**: 1521-1527, 2012
- 10) 十二町 明, 永川 修, 奥村昌央, ほか: 2,8-Dihydroxyadenine 結石症の 1 例. *泌尿器外科* **13**: 659-662, 2000
- 11) 窪島真吾, 木村健二郎: 外科的切石術および腎移植に至った 2,8-DHA 結石症の 1 例. *高尿酸血症と痛風* **15**: 76-79, 2007

(Received on January 26, 2015)

(Accepted on March 30, 2015)