

2,8-Dihydroxyadenine 結石症の1例

宮地志穂里, 今村 哲也, 堀内 英輔
市立伊勢総合病院泌尿器科

A CASE REPORT OF 2,8-DIHYDROXYADENINE UROLITHIASIS

Shiori MIYACHI, Tetsuya IMAMURA and Eiho HORIUCHI
The Department of Urology, Ise Municipal Hospital

We report a case of 2,8-dihydroxyadenine (DHA) urolithiasis in a 65-year-old male. He initially visited another institution because right hydronephrosis was revealed in a medical checkup. Computed tomography demonstrated radiolucent right renal stones. We performed percutaneous nephrolithotripsy and flexible transurethral lithotripsy and removed the stones successfully. An analysis of the stone fragments revealed 2,8-DHA urolithiasis. 2,8-DHA stones are relatively rare and caused by adenine phosphoribosyl-transferase deficiency.

(Hinyokika Kiyo 67 : 419-421, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_9_419)

Key words: 2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) urolithiasis, Adenine phosphoribosyl transferase (APRT) deficiency

緒 言

2,8-dihydroxyadenine (2,8-DHA) 結石症は, 全尿路結石症の約0.1~0.5%と比較的稀である. 常染色体劣性遺伝の Adenine phosphoribosyl transferase (APRT) 欠損症に伴う結石症であり, 結晶自体に腎毒性があるため早期治療と再発予防が重要となる. 今回われわれは 2,8-DHA を主成分とする尿路結石症の1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 65歳, 男性

主訴: なし (健診異常)

既往歴: 高血圧症, 糖尿病 尿路結石治療歴なし
家族歴: 姉に尿路結石症の既往を認める.

現病歴: 健康診断で右水腎症を指摘され他院泌尿器科を受診. 腹部 CT 検査で右腎盂尿管移行部, 右腎盂内, 右腎実質内にそれぞれ結石像を認めた (Fig. 1). 精査加療目的に当科紹介受診となった.

初診時現症: 身長 173 cm, 体重 67 kg, BMI 22.4, 身体所見に特記事項はなかった.

入院時血液検査所見: WBC 6,500/ μ l, RBC 336 \times 10⁴/ μ l, Hb 10.9 g/dl, Plt 20.5 \times 10⁴/ μ l, AST 16 IU/l, ALT 22 IU/l, T-Bil 0.3 mg/dl, LDH 218 IU/l, BUN 28.0 mg/dl, Cre 2.26 mg/dl, eGFR 24.0 ml/min/1.73 m², Na 144 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 111 mEq/l, Ca 9.1 mg/dl, IP 4.1 mg/dl, UA 5.9 mg/dl, CRP 0.32 mg/dl

尿検査: pH 5.5, RBC > 100/HPF, WBC > 100/HPF, 硝子円柱 5~9/HPF, 結晶は認めず

KUB: 明らかな尿路結石陰影を認めなかった.

治療経過: 右腎盂尿管移行部の結石は嵌頓しており, DJ スtentカテーテルが留置できなかった. そのため経尿道的アプローチは困難と考え PNL を行う方針となった. 入院後1日目に右腎瘻造設術を施行したが, 術後11日目に自己抜去したため同日に再度造設術を行った. その後, 急性腎盂腎炎を発症したため CMZ (1 g, 12時間ごと) を投与し, 治癒を待って腎瘻造設術後22日目に全身麻酔下で PNL を施行した. 茶褐色の比較的脆い結石であり比較的容易に砕石できた (Fig. 2). 結石分析の結果, 98%以上の成分が 2,8-DHA であると明らかになった. CT で右腎盂内に残存結石を認めたため, PNL を施行した1カ月後に f-TUL を施行し, 右腎実質内結石以外は取り除いた. 術後3カ月後の血液検査で Cre 1.55 mg/dl と腎機能の改善を確認し, APRT 欠損症の確定診断を行うために遺伝子検査を提案したが希望されず, 術後6カ月で受診は途絶えてしまった.

考 察

2,8-DHA 結石症は, 全尿路結石症の0.1~0.5%を占めるとされており¹⁾, 比較的稀である. 常染色体劣性遺伝性の APRT 欠損症に関連して発症する結石症であり, 1974年に Cartier らによって初めて報告された²⁾. 本症は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, 2,8-DHA が蓄積する疾患である (Fig. 3). 2,8-DHA はきわめて溶解度が低く尿中に析出し尿路結石となる. APRT 欠損症は完全欠損症のタイプ I と部分欠損症のタイプ II に分類される. APRT を code

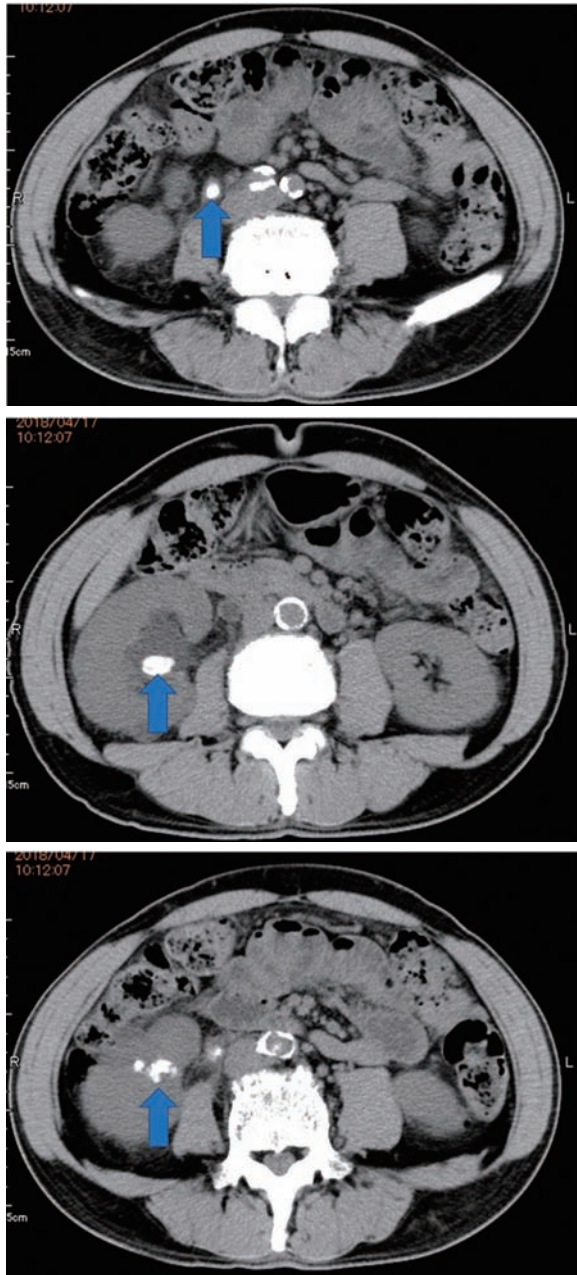


Fig. 1. CT revealed right ureteral ($8 \times 9 \text{ mm}^2$) and renal ($17 \times 8 \text{ mm}^2$, $14 \times 11 \text{ mm}^2$) stones.

する正常遺伝子は APRT*1 であるが、異常遺伝子として APRT*Q0, APRT*J の 2 つの遺伝子型が報告されている。タイプ I の患者は完全欠損の対立遺伝子 APRT*Q0 を 2 つ持つホモ接合 (APRT*Q0/APRT*Q0) と表現される。一方タイプ II の患者は対立遺伝子 APRT*J を持ち、ホモ接合型 (APRT*J/APRT*J) または複合ヘテロ接合型 (APRT*J/APRT*Q0) の症例が報告されている。なかでも APRT*J の対立遺伝子は日本人のみにみられるとされており、タイプ II は日本からの報告例が多い³⁾。Table 1 のように組み合わせがあり、それぞれ尿路結石発症の可能性と APRT 酵素活性が異なる⁴⁾。

同様に、先天性代謝異常に伴って尿路結石症を発症



Fig. 2. A brown friable renal stone that is easily crushed.

する他の疾患に目を向けてみる。常染色体劣性遺伝性のアミノ酸代謝異常に伴うシスチン尿症は、平均年齢 12.2 歳 (10~30 歳)⁵⁾ と比較的若年で発症する。一方 2,8-DHA 結石症は平均 24 歳 (5~45 歳)⁶⁾ と幅広い年代で発症しえる。2,8-DHA 結石症は、自験例のように腹部 CT やエコーで偶発的に発見されたり、尿沈渣で“round crystal”と呼ばれる $10 \sim 40 \mu\text{m}$ の褐色で円心状・放射状の 2,8-DHA 結晶⁵⁾ が認められたりするが、多くは尿路結石症状を契機に発見される。尿管腔や間質に多数の結晶が沈着し間質性障害を引き起こし⁷⁾、腎機能低下や腎不全を合併する。53 名の APRT 欠損症患者の長期経過観察を報告した Runolfsson ら⁸⁾ によると、20 名 (38%) が発症時に Stage 3~5 の CKD を有し、うち 11 名 (21%) は Stage 5 であった。また無治療群は治療介入群と比して eGFR の低下が速かったとしている。そのため結石の早期発見・治療および再発予防が重要となる。

APRT 欠損症の診断は酵素定量 (赤血球あるいは T 細胞内の APRT 活性の測定) 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おり後者が広く用いられる。また尿検体や血液検体のメタボローム解析による化学診断が行われた例も報告されている⁹⁾。メタボローム解析は数百種類以上の代謝産物を網羅的に解析する研究手法であり⁹⁾、疾患特有の代謝物パターンから代謝経路の異常を検出し様々な代謝疾患を診断することができる。われわれは家系内での発症リスク把握が重要と考え、遺伝子検査やメタボローム解析を提案したが、患者が拒否したため残念ながら精査できなかった。

治療は通常の尿路結石治療に準じて行われ、2,8-DHA 結石は比較的脆い結石であり容易に砕石される。レントゲン透過性結石であるため、ESWL を施行する場合、焦点の位置合わせは超音波ガイド下に行い、腎瘻造影を併用するなどの工夫が必要となる場合がある^{4,6)}。本症例はレントゲンで結石像が指摘でき

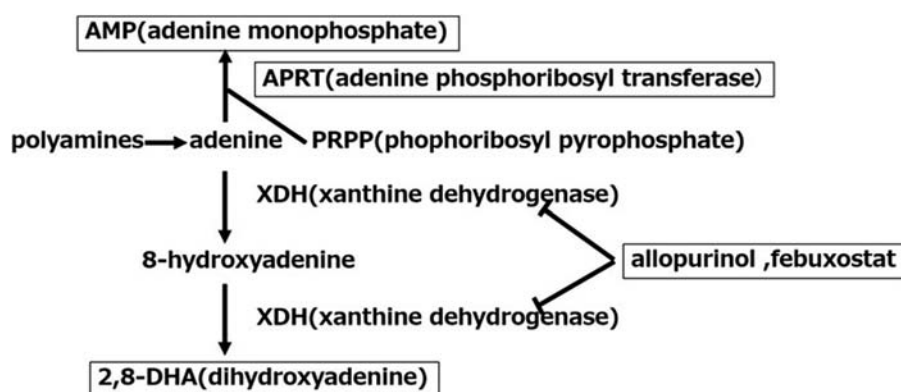


Fig. 3. Adenine is converted to AMP by APRT, or to 2,8-DHA by XDH. In patients with APRT deficiency, adenine is only converted to 2,8-DHA, leading to accumulation of insoluble 2,8-DHA crystals in the urine. Allopurinol prevents XDH from synthesizing 2,8-DHA.

Table 1. Classification of adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency

	尿路結石発症の可能性	酵素活性 (%)
APRT*1/APRT*1	(-)	100 (正常)
APRT*1/APRT*J	(-)	25-100 (部分欠損)
APRT*1/APRT*Q0	(-)	25 (部分欠損)
APRT*J/APRT*J	(+)	25 (部分欠損)
APRT*J/APRT*Q0	(+)	0-25 (部分欠損)
APRT*Q0/APRT*Q0	(+)	0 (完全欠損)

正常遺伝子 : APRT*1, 異常遺伝子 : APRT*J, APRT*Q0.

ず, かつ腎盂尿管移行部に嵌頓している結石であったため PNL を先行して施行し, 残石を f-TUL で 2 期的に除去した。

再発予防に関しては, Fig. 3 に示すように xanthin dehydrogenase 阻害薬による 2,8-DHA 合成抑制が有効と考えられている. 本症例においてもアロプリノール内服を開始したが, アロプリノールの代謝産物が主に腎排泄であるため重度の腎機能障害例では慎重投与となることに注意が必要である. その場合は腎排泄に加え胆汁排泄されるフェブキソスタットによる予防が適当であると考えられる。

結 語

比較的稀な 2,8-DHA 結石症を経験したので報告した. 2,8-DHA 結石は結晶自体が腎毒性を持つため, 早期診断と適切な治療, そして再発予防が必要である. また遺伝子検査は APRT 欠損症の診断に有用であると同時に, 本人ならびに同胞の 2,8-DHA 結石症の発症リスクを予測することができるため, 可能な限り行うべきであると考えられる。

本論文の要旨は, 第285回日本泌尿器科学会東海地方会(2020年)で報告した。

文 献

- 鎌谷直之, 西岡久寿樹 : APRT 欠損症と DHA 結石症—遺伝的変異, 酵素欠損と結石症の関係—. 西日泌尿 **49** : 479-485, 1987
- Cartier P, Hamet M and Hamburger J : Une nouvelle maladie métabolique : le déficit complet en adenine phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadenine. CR Seances Acad Sci **279** : 883-886, 1974
- 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
- 仲西昌太郎, 齋藤亮一, 水野 桂, ほか : APRT 部分欠損症に合併した 1 歳女児両側腎結石症の治療経験. 泌尿紀要 **57** : 551-554, 2011
- 茂田安弘, 徳光正行, 朝倉博孝, ほか : 尿路結石症のすべて. 日本尿路結石症学会編集, 第 1 版. pp131-133, 医学書院, 東京, 2008
- 山口峻介, 羽場知己, 小池 宏 : 2,8-dihydroxyadenine 結石症の 1 例. 泌尿紀要 **61** : 270-283, 2015
- 加藤晴朗, 山下俊郎, 平林直樹, ほか : 2,8-ジヒドロキシアデニン結晶による間質性腎炎. 臨泌 **42** : 51-53, 1988
- Runolfsdottir HL, Palsson R, Augustsdottir IM, et al. : Kidney disease in adenine phosphoribosyltransferase deficiency. Am J Kidney Dis **67** : 431-438, 2016
- 奥野綾子, 米本佐代子, 佐伯みずほ, ほか : 血清・尿メタボローム解析を行った 2,8-ジヒドロキシアデニン (2,8-DHA) 結石症の 1 例. 日腎会誌 **59** : 1077-1081, 2017

(Received on March 11, 2021)
(Accepted on May 31, 2021)