

Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損症 による 2,8-dihydroxyadenine 結石症の 1 例

泉大津市立病院泌尿器科 (医長 片岡喜代徳)

上 島 成 也, 片 岡 喜代徳

近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)

植村 匡志, 辻橋 宏典, 松浦 健, 郡 健二郎

A CASE OF 2,8-DIHYDROXYADENINE STONES WITH A PARTIAL DEFICIENCY OF ADENINE PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE

Shigeya UJIMA and Kiyonori KATAOKA

From the Department of Urology, Izumiotsu Municipal Hospital

(Chief: Dr. K. Kataoka)

Tadashi UEMURA, Hironori TSUJHASHI, Takeshi MATSUURA
and Kenjiro KOHRI

From the Department of Urology, Kinki University, School of Medicine

(Director: Prof. T. Kurita)

We report a case of 2, 8-dihydroxyadenine (2, 8-DHA) urolithiasis. A 39-year-old female was referred to our hospital with the complaint of right flank pain. An X-ray examination showed right hydronephrosis.

On May 1986, right percutaneous nephrolithotripsy was performed. Infrared spectroanalysis revealed 2, 8-DHA and calcium phosphate mixed calculus. The adenine phosphoribosyltransferase activity in erythrocytes was partially deficient. Since the operation, 300 mg/day of allopurinol has been administered, and there have been no signs of recurrence.

Key words: 2, 8-dihydroxyadenine, Adenine phosphoribosyltransferase

緒 言

2,8-dihydroxyadenine (以下 2,8-DHA) 結石症は、プリン代謝に関与する一酵素である adenine phosphoribosyltransferase (以下 APRT) が欠損することにより生ずる尿路結石症で、比較的稀である。われわれは最近、右腎結石症の診断のもとに右経皮的腎碎石術を施行し、赤外線分光分析の結果 2,8-DHA とリン酸カルシウムの混合結石と判明し、患者の赤血球の APRT 活性を測定したところ部分欠損症による 2,8-DHA 結石症と診断した 39 歳の女性を経験したので報告する。

症 例

患者: I.D. 049987-1, 39 歳, 女性

主訴: 右側腹部痛

家族歴: 血族結婚はなく特記するものはない。

既往歴: 1971 年, 1972 年, 1974 年に帝王切開術を受けている。

現病歴: 1986 年 4 月 17 日に突然右側腹部痛が出現し、翌日当科を受診した。IVP の結果右腎結石と診断し、5 月 6 日右経皮的腎碎石術目的で入院となった。

入院時現症: 身長 143.3 cm, 体重 52.2 kg, 血圧 100/50 mmHg, 眼瞼結膜に貧血を認めず、腹部正中に、帝王切開術時の手術瘢痕を認める以外理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査成績 末梢血液所見: RBC $402 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 12.0 g/dl, Ht 36.0%, WBC $9,900/\text{mm}^3$, 尿所見: pH 6.0, 蛋白 (+), 糖 (-), RBC 0~1/

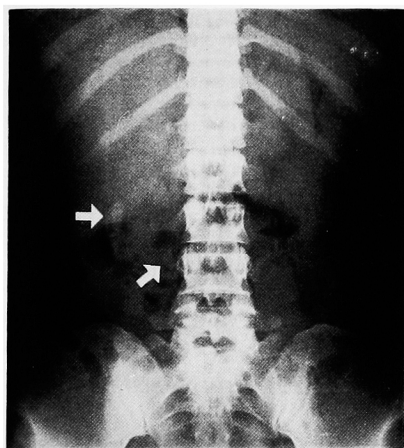


Fig. 1. KUB shows light calcified shadows (arrows).



Fig. 2. IVP shows right moderate hydronephrosis.

hpf, WBC 多数/hpf, 尿細菌培養; 陰性。血液生化学所見; T.P. 7.3 g/dl, Alb 4.1 mg/dl, GOT 18 IU/l, GPT 29 IU/l, AIP 9 U, γ -GTP 82 U/l, LAP 58 IU/l, LDH 232 U/l, BUN 19 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl, 尿酸 3.0 mg/dl, Chol. 205 mg/dl, Na 138 mEq/l, K 4.8 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 10.3 mg/dl, P 3.7 mEq/l, PTH 0.3 ng/ml 以下。

X線学的検査所見: KUB では、矢印のごとく右腎部および腎盂尿管移行部に相当する位置に淡い石灰化陰影を認めた (Fig. 1)。IVP で右腎は中等度の水腎症を呈した (Fig. 2)。

以上の所見より右腎結石症と診断し、同年5月8日全身麻酔下に右経皮的腎砕石術を施行した。手術は中腎杯に腎囊を造設し、一期的に2個の結石を砕石した。非常に容易に砕石可能であった。



Fig. 3. A photograph of removed calculi: Removed calculi were fragile and presented brown and light grey.

結石の性状と分析結果: 結石は砕く、色調は、赤褐色と灰白色を呈していた (Fig. 3)。結石の成分分析は赤外線分光分析法で行った。その結果、2,8-DHA 70%, リン酸カルシウム30%の混合結石であることが判明した (Fig. 4)。結石分析の同定後ではあったけれど、尿中2,8-DHA結晶を検索したところ、丸く車軸状の切れ込みの入ったいわゆる“round crystal”が検出された (Fig. 5)。

患者は、発症2年前頃より肉食などの高プリン食の摂取が増える傾向にあったという。

アデニン結石症はAPRTの欠損により起こり、常染色体性劣性遺伝の形態をとることが知られている。患者および家族の赤血球中のAPRT活性、T-細胞によるアデニン類似体感受性試験および尿中アデニンを測定した結果を表示する (Table 1)。患者のAPRT活性は正常人の値の23.3%に減少しており、さらにアデニン類似体感受性試験で抵抗性を示し、また尿中アデニンも高値を示した。家族もすべてAPRT活性の低下を示したが、アデニン類似体感受性試験は感受性があり、尿中アデニンも検出されなかった。

Table 1. APRT activity of erythrocyte, sensitivity of proliferative to adenine analog and urinary adenine: APRT activity of a patient and her family was declined. Only the patient was resistant of adenine analog sensitivity test and urinary adenine was detected.

	APRT活性 (%)	アデニン類似体に対する感受性	尿中アデニン (mg/gCr)
Patient (39 Y.O.)	23.3	抵抗性	24
Sister (43 Y.O.)	41.7	感受性	N.D.
Son (14 Y.O.)	43.5	感受性	N.D.
Daughter (13 Y.O.)	65.8	感受性	N.D.
Daughter (11 Y.O.)	80.3	感受性	N.D.

N.D.: not detected

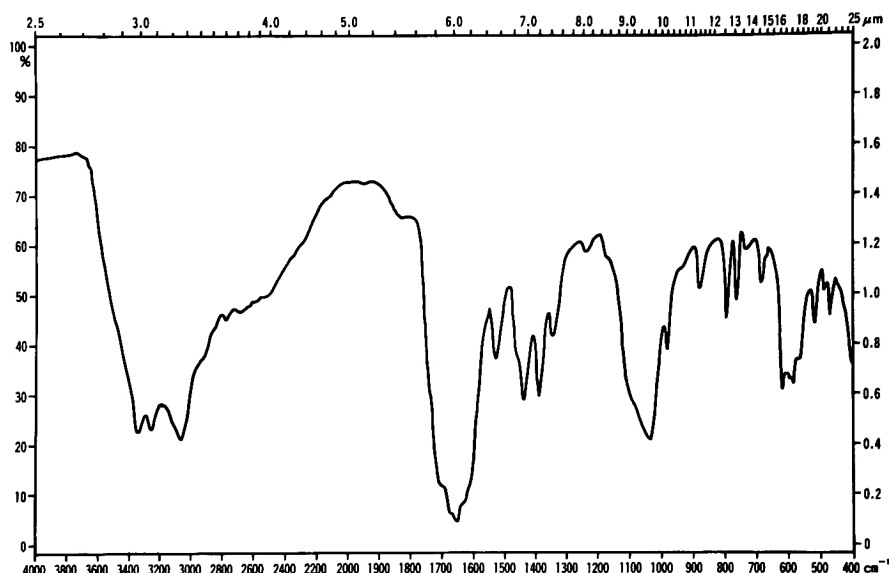


Fig. 4. Stone analysis: This pattern was in accordance with 2,8-DHA and calcium phosphate pattern.

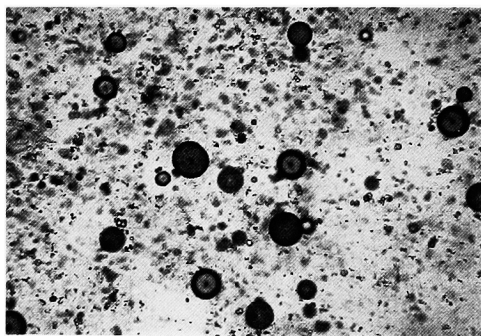


Fig. 5. 2,8-DHA crystal is called "round crystal"

術後経過：5月12日腎瘻カテーテルを抜去し、5月17日退院した。分析結果の判明後よりアロプリノール 300 mg/day の経口投与および低プリン食の指導を開始した。経口投与開始後5日目より 2,8-DHA 結晶の消失を認め、術後約6カ月でも結石の再発は認めていない。

考 察

APRT 欠損症は Tishfield ら¹⁾ (1979) によると常染色体劣性遺伝疾患で、APRT の遺伝子は16番目の常染色体長腕上にあるといわれている。APRT が欠損すると、Fig. 6 に示すように、アデニンをアデニル酸へ変換されず、核酸への再利用や尿酸への代謝が行われない。そのため尿中アデニン、8-ヒドロキ

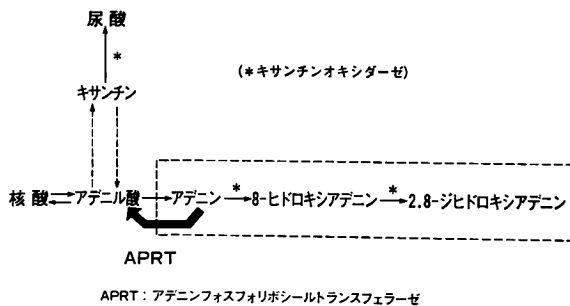


Fig. 6. A schema of metabolic map of adenine: APRT changes the adenine to the adenylic acid.

アデニン, 2,8-DHA の排泄増加が起こり, 難治性の 2,8-DHA が析出し結石が形成される。2,8-DHA 結石症は, 1974年 Cartier ら²⁾が第1例目を報告して以来, 欧米では11例, 本邦では自験例も含め33例報告されている。Van Acker ら³⁾ (1977) は APRT 活性が正常値の1%以下のものを APRT 完全欠損症と規定している。

その頻度はそれぞれ人口の0.001%⁴⁾, 0.4~1.1%⁵⁾程度と推定されている。本邦と欧米の APRT 欠損症による結石発症例を比べると, 欧米例では完全欠損症例のみであるが, 本邦では完全欠損症10例, 部分欠損症17例で, 不明が6例であった (Table 2)。Van Acker ら³⁾ (1977) は APRT 部分欠損症は, 完全欠損症のヘテロ接合体であり, APRT 活性値が低下していても, 結石は形成されないとしている。

Table 2. Cases of 2,8-DHA stone reported in the West and this country. There were 11 patients in the West. All of them were caused by complete APRT deficiency. In Japan, there were 33 patients, 10 of them were complete APRT deficiency, 17 of them were partial APRT deficiency and the others were unknown.

	Number of pts.	APRT activity		
		Complete deficiency	Partial deficiency	unknown
the West	11	11	0	0
Japan	33	10	17	6

実際, 欧米においては APRT が部分欠損しているものは多数存在しているが, 2,8-DHA 結石を形成した症例はまったく報告されていない。しかし, 本邦での APRT 部分欠損症は, 結石の形成される者と, 結石の形成されない者に分かれ, 部分欠損症でも結石の形成されるものが存在するのが特徴である。鎌谷ら⁶⁾ (1985) は結石の形成される APRT 部分欠損症は, 完全欠損症のヘテロ接合体と異なると報告している。この結石を形成する APRT 部分欠損症の APRT は試験管内では酵素活性を有するが, 生きた細胞内では全く活性のない変異酵素であると言っており, これを培養された T-細胞を用いてアデニン類似体感受性試験により立証している。したがって, 結石形成される APRT 部分欠損症は, 変異 APRT 遺伝子のホモ接合体で, 同じ部分欠損症でも結石の形成されない症例は, 変異 APRT 遺伝子または完全 APRT 欠損遺伝子のヘテロ接合体と考えられ, 遺伝的背景を異にしている。本症例でも APRT 活性は23.3%の活性

を示したが, 生きた T-細胞内では非活性であると判定された。これに対し, 家族では APRT 部分欠損症ではあったが, アデニン類似体感受性試験では感受性を示したため, 生体内では活性があると判定された。そのため尿中アデニンも上昇せず, 今後も 2,8-DHA 結石が形成される可能性はないと考えられる。

Table 3. Relationship between an age distribution and the number of 2,8-DHA stone patient. There were no patients at the age distribution from 11 to 20 years old.

Age (Y.O.)	Male	Female	Total
0~10	8	3	11
11~20	0	0	0
21~30	2	2	4
31~40	4	3	7
41~50	3	3	6
50~	2	3	5

次に本邦報告症例の結石発症年齢について検討した。Table 3 に示すように10歳までの小児が11人, 20歳以上の成人が22人と二つのグループに分かれ, 10歳台には発症がまったく認められなかった。このことは生体内におけるプリン代謝と 2,8-DHA 結石の形成が密接な関係にあることを示し, プリン代謝の年齢的变化と結石の形成に反映されたものと考えられる。すなわち, 成長期にある10歳台ではプリン体は核酸への再利用が多く, 体の構成成分に利用されるため, 代謝産物が減少しており, 2,8-DHA も少なく結石は形成されにくいものとする。それに対し20歳台を過ぎるとプリン代謝産物は上昇しはじめるため, 結石が形成されはじめ, 31~40歳にピークを示す。また, 0~10歳ではプリン体が未だ十分に体の構成成分に変換されないため, 代謝産物が多く, 結石が形成されやすい時期にあたると推察される。また本症例では結石の形成される2年前から食生活が変わり, 肉類の摂取が増える傾向にあったらしく, プリン代謝の変化が結石の形成につながった可能性が否定できない。以上のように, APRT 完全欠損症や, 変異酵素のホモ接合体である部分欠損症でも 2,8-DHA 結石にただちに結びつくものではなく, 各個のプリン体摂取量や年齢などのプリン代謝の状態により影響をうけると考えられる。

本症の確定診断は結石の成分分析でなされるが臨床的には, より簡便な方法として尿中に丸く車軸状の切れ込みの入ったいわゆる "round crystal" の 2,8-DHA 結晶を検出することが有用である。X線学的には, 2,8-DHA 結石は本来X線透過性が高く, X線

陰性のことが多いのであるが、本症例では 2,8-DHA とリン酸カルシウムの混合結石であったため X線陽性であった。従って、初期のスクリーニングには尿中の結晶の検討にあたって念頭に入れておく必要がある。

2,8-DHA 結石症の治療に関しては、手術療法は他の尿路結石症と同様であるが、再発予防としてはアロプリノール投与と低プリン食療法が有効とされている。アロプリノールの投与量としては、5~20 mg/kg/day^{4,9,10)}と報告されたが、その代謝産物であるオキシプリノールの腎毒性やフリーアデニンの影響¹¹⁾を考えるとその投与量は可能な限り少量であることが望ましく、現在では一般に 3.3 mg/kg/day へ減量するように勧められている¹¹⁾。低プリン食については、1日プリン体摂取量として 150 mg 以下になるよう指導している。われわれも今後尿中 2,8-DHA 結晶の増減を参考にしてさらに減量していく予定である。

結 語

39歳、女性にみられた APRT 部分欠損症による 2,8-DHA 結石症を報告し、若干の文献的考察を加えた。

稿を終えるにあたり、本症例および家族の酵素学的検査をしていただいた東京女子医科大学リウマチ痛風センター鎌谷直之助教授に深く感謝致します。

なお本稿の要旨は第 116 回泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Tischfield JA and Ruddell FH: Assignment of gene for adenine phosphoribosyltransferase to human chromosome 16 by mouse-human somatic cell hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* **71**: 45-49, 1974
- 2) Cartier P and Hamet M: Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adéninephosphoribosyltransferase avec lithiasse de 2,8-dihydroxyadénine. *CR Acad Sci*

Paris **279**: 883-886, 1974

- 3) Van Acker KJ, Simmonds HA, Potter C and Cameron JS: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase: Report of a family. *N Engl J Med* **297**, 127-232, 1977
- 4) Simmonds HA: 2,8-dihydroxyadenuria or when is a uric acid stone not a uric acid stone? *Clin Nephrol* **12**: 195-197, 1979
- 5) Fox IH, Lacroix S, Planet G and Moore M: Partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase in man. *Medicine* **56**: 515-526, 1977
- 6) 鎌谷直之, 山中 寿, 西岡久寿樹, 藤森 新, 赤岡家雄, 坂本公孝・日本人型 APRT 欠損症—遺伝疾患の民族差—. *日本医事新報* **3195**: 26-30, 1985
- 7) Kamatani N, Takuuchi F, Nishida Y, Yamanaka H, Nishioka K, Tatara K and Fujimori S: Severe impairment in adenine metabolism with a partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. *Metabolism* **34**: 164-168, 1985
- 8) Fujimori S, Akaoka I, Takeuchi F, Kanayama F, Tatara K, Nishioka K and Kamatani N: Altered kinetic properties of a mutant adenine phosphoribosyltransferase. *Metabolism* **35**: 187-192, 1986
- 9) Bendich A, Bosworth G, Philips HS and Thiersch JB: The direct oxidation of adenine in vivo. *J Biol Chem* **183**: 267-277, 1950
- 10) Baratt TM, Simmonds HA, Cameron JS, Potter CF, Rose GA, Arkell DG and Willams DI: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase, a third case presenting as renal stones in a young child. *Arch Disease Child* **54**: 25-31, 1979
- 11) 佐藤和宏, 景山鎮一, 西村洋介, 福士泰夫, 桑原正明, 宮林重明, 成沢邦明: Adenine phosphoribosyltransferase 部分欠損症による小児 2,8-dihydroxyadenine 結石の一例. *西日泌尿* **45**: 421-425, 1983

(1987年3月16日受付)