

姉妹にみられたチスチン尿石症 ; D-penicillamine 治療を中心として

京都大学医学部泌尿器科学教室

原 田 卓
高 橋 陽 一
加 藤 篤 二

CASES OF CYSTINURIA WITH URINARY TRACT STONES IN SISTERS

Takashi HARADA Yōichi TAKAHASHI and Tokuji KATō

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University

Cystinuria with urolithiasis was found in 19 and 12 years old sisters. Serum and urinary amino acids constitutions were determined by column chromatography and they revealed excess excretion of four amino acids; cystine, lysine, ornithine and arginine in their urine. Daily urinary output of cystine exceeded more than 250 mg per gm. creatinine which Harris and his collaborators mentioned as possible stone forming urinary cystine concentration. Recessive homozygous trait was thought to be eligible after surveys for their family tree and biochemical analysis of their urine.

After surgical procedures for each case, pyelolithotomy or cystolithotomy, the residue stag-horn stones in the left kidney of elderly one has been treated by D-penicillamine and alkali for three years.

No significant complication was observed during therapeutic period under substitution of pyridoxine.

Consequently, the stones reduced their size to such an extent as discharged spontaneously.

The authors discussed about pathogenesis of the stone formation in cystinuric patient with emphasis on the genetic aspect of this inborn error in metabolism.

緒 言

チスチン尿石症は比較的なまれな疾患と考えられ、人口500人に対して大略1人の割合でみとめられるとともに腎結石症のうち2%を占めるといわれる。本邦でもすでに約50例のチスチン尿石症の報告をみるが、われわれは同胞女子に認められた2例のチスチン尿石症について報告するとともに D-penicillamine およびアルカリ化剤を用いて約3年間にわたって長期保存的療法をおこなった経験から、留意すべき問題に

ついて検討したい。

症 例

症例1: 19才 女 初診 1967年7月6日

外来診断: 両側腎結石 (右腎盂内結石ならびに左サ
ンゴ状結石)

主訴: 左腰部痛

既往歴: とくになし

現病歴: 約3年前より左腰部痛あり、胃腸障害による
症状と思いそのまま放置していたところ約3週間前
から左腰部痛が増強したので近医を受診したところ尿

路結石を指摘されて本院を訪れた。発熱あるいは膀胱症状にはこんにちまで気づいていない。

現症：体格中等度，骨格やや細い。栄養良，貧血なし。腹部に外見上異常を認めない。右腎は下極を少し触れ，左腎は2横指触知できる。左側腹部に圧痛あり。そのほか腹部に異常をみとめない。

一般検査成績：身長 158 cm，体重 41 kg。RBC 394 × 10⁴，Hb 13.0 g/dl (81%ゼーリ)，Ht 39.5%，WBC 5100，出血時間 4分00秒，凝固時間 10分30秒。血圧 115/80。

外来初診時検尿所見：蛋白(++) 30 mg/dl，尿糖(-) ウロビリノーゲン正常，沈渣—RBC(-)，WBC(++) 10-15/1視野，上皮(+)，塩類結晶(-)。

生化学的検査成績：total protein 8.0 g/dl，Na 135.5 mEq/L，K 4.53 mEq/L，Ca 4.94 mEq/L，Cl 104.5 mEq/L，BUN 20.5 mg/dl，uric acid 8.5 mg/dl，creatinine 4.52 mg/dl，alkaline phosphatase 5.0 U，acid phosphatase 2.3 U，GOT 12.5，GPT 5.0，血清P 2.62 mg/dl，CRP(-)，ASLO 250 Todd U，RAT(-)，color index (Meulengracht) 5，CoR 4，CdR 7，TTT 4-6。

PSP：15分(3%)，30分(8%)，60分(18%)，120分(33%)。

ECG：normal pattern。

Blood type：A。

尿ニトロプルシッド反応：(++)

腎クリアランス：eff. RPF (CPAH) 102 cc/min (19.2%)，GFR (CS₂O₃) 31.9 cc/min (29.0%)，FF 31.3% (29.0%)，urine flow 2.33 cc/min。

¹³¹I-Hippuran renogram の analogue computer による分析結果：

	R	L
I. V.	1.0 L.	
ΣRPF	330 ml/min	
I. RPF	122 ml/min	208 ml/min
RPF	1.0	1.7
ratio	370	630
F/V	0.30	0.03
Background	0.120	0.110
Gain	545	
Delay	11.1 min	10.0 min
Exc. 25 min	14.3 %	8.2 %
ΣExc. 25 min	23 %	

判定：ΣRPF は normal の 1/2，右 RPF < 左 RPF，左腎に排泄の遅れ著明 (F/V ↓)

尿細菌培養：E. coli (+)

尿中 creatinine 排泄量：1.0 g/day

レ線所見：Fig. 1~4 に示したとおりである。

症例2：12才 女 初診 1968年2月14日

外来診断：膀胱結石

主訴：蛋白尿

既往症：とくになし

現病歴：小学校入学後まもなく，健康診断のさいに蛋白尿を指摘されたが腎炎によるものとしてとくに精査をうけなかった。その後も蛋白尿が持続するために来院した。なお本症例は症例1の妹にあたる。

現症：体格中等度，骨格やや細い。栄養良，貧血なく，腹部に外見上異常を認めない。肝1~1.5横指触知，右腎下極触知，左腎を触れず，膀胱部圧痛なし。

一般検査成績：身長 155 cm，体重 40 kg。RBC 382 × 10⁴，Hb 9.9 g/dl (62%ゼーリ)，Ht 33.0%，WBC 7500。

外来初診時検尿所見：蛋白(++) 30 mg/dl 以上，尿糖(-)，ウロビリノーゲン正常，沈渣—RBC(+) 2-3/1視野，WBC(++) 無数，塩類結晶(-)。

生化学的検査成績：total protein 8.8 g/dl，BUN 20.5 mg/dl，uric acid 6.7 mg/dl，creatinine 1.46 mg/dl，肝機能検査 正常。

PSP：15分(0%)，30分(2%)，60分(8%)，120分(18%)。

ECG：within normal limit。

Blood type：A。

尿ニトロプルシッド反応(++)

レ線所見：Fig. 5~7 に示したとおりである。

手術摘出標本：症例1は外見上アメ色を呈し，症例2は炎症性変化を伴ったため表面は変性物質で粗であるが，結石内部は帯黄灰白色であった。これら両結石は赤外線分析によってチスチン結石であることが判明した。

症例1手術：全麻のもとに右腰部斜切開にて右腎盂切石術施行，チスチン結石独特のアメ色光沢を帯びた重量1.5 gの結石を摘出す。

経過：術後経過良好で2週間後のPSP値は15分6%，120分38%と改善された。術後2週間後よりD-penicillamine 600 mg/day および sodium citrate, sodium bicarbonate の投与をはじめた。約4週間経過時においてもとくに副作用と思われる症状を認めなかった。D-penicillamine 1200 mg/day に増量するとともに pyridoxine 30 mg/day を添加して V. B₆ 欠乏症状を防止するよう試みた。投与開始後3年経過の時点で左腎サンゴ状結石は著明に縮小し結石の一部はしばしば自然排泄されている。今後も治療を継続することによって結石の完全な消失もじゅうぶん期待で

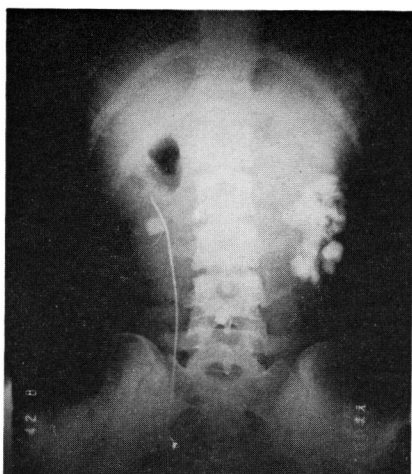


Fig. 1 症例1 術前右尿管カテーテル挿入単純撮影

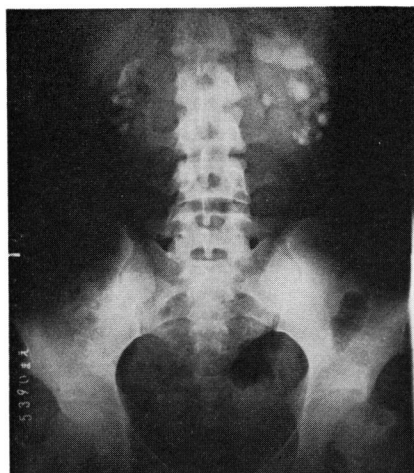


Fig. 4 症例1の3年経過時排泄性腎盂造影15分

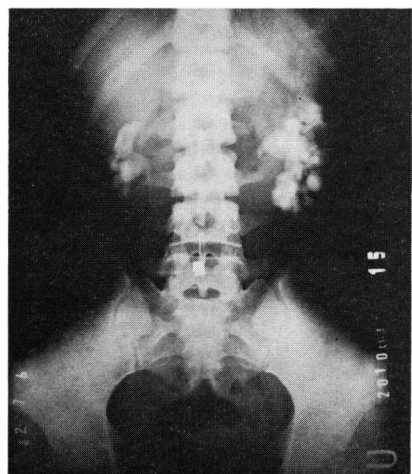


Fig. 2 症例1の排泄性腎盂造影15分

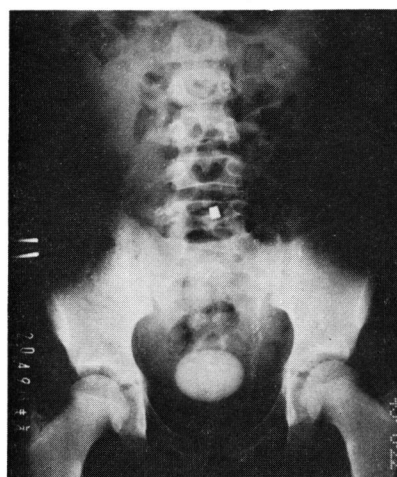


Fig. 5 症例2の術前単純撮影。膀胱内に大きな楕円形で濃淡の少ない結石陰影を認める。



Fig. 3 症例1の右腎盂切石術およびD-penicillamine投与開始後3年経過時の腹部単純

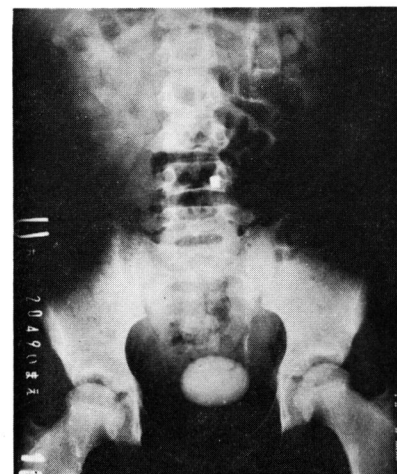


Fig. 6 症例2の排泄性腎盂造影10分、両腎よりの排泄は遅延している。



Fig. 7 症例2の術後単純撮影，膀胱部に結石陰影を認めない。

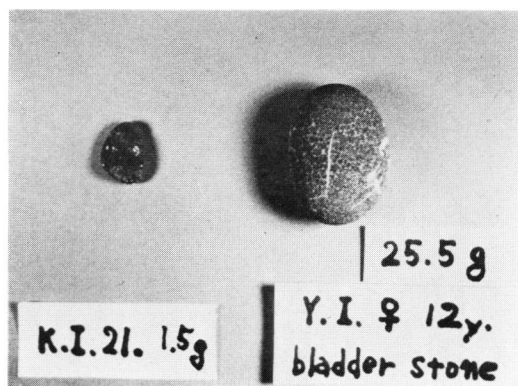


Fig. 8 左：症例1の右腎盂内結石
右：症例2の膀胱内結石

きるものと思われる。

症例2手術：腰椎麻酔のもとに恥骨上縦切開にて膀胱切石術をおこなった。結石は重量25.5gであり楕円形表面やや粗で硬度の高いものであった。

経過：術後経過良好で術後7日目には抜糸，2週間後には退院した。以後外来にて経過を観察しているが結石の再発は3年後の現在まで認めていない。術後投与した薬剤は抗生物質のみである。

考 按

チスチン尿症は1810年 Wollanston によって “A new species of urinary calculus”，として報告されたものが最初と考えられるが1903年 Abderhalden¹⁾によって “familial cystine diathesis”，また1926年には Lignac-Leiden²⁾によって “cystinosis”，“Lignac-de Toni-Fanconi Syndrome” として報告されて以来，ときとして cystinuria と cystinosis とが混同

されることがあったようである。ここで cystinosis の定義についてはっきりさせておくならば，rickets, osteomalacia はじめ身体的発育不全がみられるとともに血清Pの低値，および糖尿をみとめるが小児の時点では組織中に cystine 結晶を証明できるものであり，最後には死の転帰をとる。またこれら患者尿中のアミノ酸分析をおこなうと，10種以上のアミノ酸尿が証明されるが cystine はかならずしも高値を示さないといわれる。しかし，ときにはチスチン尿結石を伴うことがあるのでこれらが混同されるのもまた当然と考えられる。

そこで，これらの混同をさけ，正しい診断を下すためにはスクリーニングを兼ねた検査方法を用いることが望まれるわけであるが，現在最も一般的な方法はやはり nitroprusside-cyanide test であろう。Lewis³⁾ が1929年より1931年までの3年間，ミシガン大学学生10,000人以上を対象として採取した尿をこの方法で検査してチスチン尿症のスクリーニングをおこなっている。このばあい，nitroprusside-cyanide test で陽性と判定されたものに対して Sullivan test⁴⁾ を用いた。nitroprusside-cyanide test の感度は100～125mg/gm. クレアチニン程度であるから鋭敏な検出法とはいえない。Sullivan test はさらに特異的ではあるが，現今では column chromatography による automatic amino acid analyzer を用いて尿中あるいは血清中のアミノ酸定量が可能である。たとえそれがすぐにおこなえなくても，前段階にチェックするには thin layer chromatography (TLC) を用いて比較的簡単に半定量的な検索が可能である。こうして cystinosis との判別も容易となる。

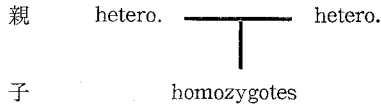
さて，1951年までに Ackermann ら^{4,5)} によってチスチン尿症においては，尿中の二塩基アミノ酸，アルギニン，リジン，オルニチンも同時に増加していることが観察され，ようやく病因論的な確証も得られるようになったといえる。さらに Doolan ら⁶⁾ によって renal tubular reabsorption に欠陥があることが指摘され，同時に腸からのアミノ酸吸収も障害されていることが明らかとなった。これが diffusion に関係するものであるのか，あるいは active transportation に関係するものか議論のあるところであるが，現在ではむしろ後者の障害によるものとする考えが多いようである。しかし臨床的に本疾患について問題とされるのはその遺伝的な関係であろう。

Garrod⁷⁾ がチスチン尿症がメンデル遺伝劣性 (Mendelian recessive) であることを示唆したが，のちにチスチン尿症家系の分析によって heterozygous

の場合と homozygous の場合とがあることが判明した。それと同時にチスチン尿症が Fanconi 症候群もしくは Wilson 氏病とはっきり別個の疾患であることも明確となった⁸⁾。

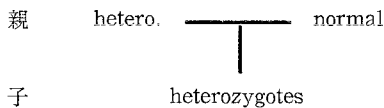
いま、考えられるチスチン尿症の2つの types を挙げてみると

(1) recessive cystinuria のばあい



すなわちチスチン尿症の子が生ずる遺伝形式が考えられる。

(2) incomplete recessive cystinuria のばあい



この場合の gene はヘテロでもじゅうぶんに症状を示すだけの能力をもっているものと考えられこの heterozygotes はチスチン尿症を示す。

ただしここでのべる “incomplete” の意味は gene が incomplete なものということではなく、遺伝形式としては incomplete なものであるということであ

る。

これ以外の組合せ、例えば親が homo×normal ならば heterozygotes の子には本症はありえないし、homo×homo の場合も考えることはできるが現実にはそのような症例がないので不明である。

このように homozygous と heterozygous との両者にチスチン尿症がみつめられる理由については、1つの gene について少なくとも2つの mutant condition があるからと思われる。すなわち4種の二塩基アミノ酸の tubular reabsorption について強く影響をうける場合と、そうでない場合とがあるものと考えるのが妥当と思われる。

それでは現実の症例についてチスチン尿症が heterozygotes であるのか homozygotes であるかを判別することが可能であろうか。少なくとも現在までに明らかとなった2種の genotypes は全く経験的に見いだされたのであるから、おのおのの症例についても過去の経験的事実の集積の上に立って類推するほかないわけであるが、Harris らの労作⁹⁾ “Phenotypes and genotypes in cystinuria” にみられる55例のチスチン尿症における尿中アミノ酸分析結果 (Table 1) をみると、これらを判別する場合の参考になる事実がみつめられる。すなわち、cystine, lysine の gm. creatinine 当り1日尿中排泄量は homozygotes の場合が

Table 1 Average urinary amino acids
(milligrams per gram of creatinine)

Type and no. of subjects	Cystine	Lysine	Arginine	α-amino N
Controls (250)	<70	<100	<25	<16
Heterozygotes (incompletely recessive type) (26)	124	191	<25	<28
Homozygotes (both types) (29)	455	1,055	739	187

(Harris, H., et al.: Ann. Human Genet., 20: 57, 1955)

heterozygotes の場合をはるかに越えている。われわれが経験した第1例についての尿中アミノ酸分析表 (Table 2, 3) をみると、本症例は homozygote cystinuria であることは明らかであり、同胞内にみられた第2例も結石を伴っており、同様な genotype であるものと考えられる。

ところで実際の症例について検討してみると、同じチスチン尿症であっても尿路にチスチン結石を生ずるばあいと生じないばあいとがあることに気づく。そこで、二塩基アミノ酸の尿中排泄量についてチスチンとアルギニン、オルニチン、リジンそれぞれの

相互関係を検討してみると (Fig. 9)¹⁰⁾、チスチン排泄量 $\left(\frac{\text{mg} \cdot \text{cystine}}{\text{gm} \cdot \text{creatinine}} / \text{day}\right)$ とリジン排泄量 $\left(\frac{\text{mg} \cdot \text{lysine}}{\text{gm} \cdot \text{creatinine}} / \text{day}\right)$ とはほぼ並行して増減することが明らかであるが、チスチンとアルギニンもしくはオルニチン排泄量との間には直線的な比例関係はみられない。

注目すべきことは Fig. 10¹¹⁾ に示すように尿中チスチン排泄量が 250 mg/gm. クレアチンを越える症例において尿路結石が認められることである。いいかえればチスチン結石の発生には一定限度以上の濃度

Table 2 Results of qualitative amino acid analysis before treatment with D-penicillamine.

Amino acids	Urine (mg/24 hrs)	Serum (μ g/ml)
Ala.	5.3	24.1
Cys.	351.2	7.3
Gly.	12.5	10.8
Leu.	0.0	15.9
i-Leu.	0.0	
Lys. HCl	235.7	15.8
Phe.	9.6	9.2
Ser.	11.4	8.5
Thr.	6.6	9.6
Val.	2.5	18.6
Asp.	38.9	9.0
Glu.	10.0	
Pro.	6.3	12.9
Tyr.	8.5	7.9
Met.	0.0	0.0
Orn.	44.0	trace
Arg. HCl	365.1	2.4
Hist.	trace	trace

Table 3 Results of qualitative amino acid analysis during treatment with D-penicillamine.

Amino acids	Urine (mg/24 hrs)	Serum (μ g/ml)
Ala.	35.0	17.5
Cys.	8.1	trace
Gly.	30.8	9.7
Leu.	2.5	4.2
i-Leu.	2.3	2.1
Lys. HCl	402.5	12.9
Phe.	2.0	3.0
Ser.	12.3	6.3
Thr.	2.2	4.9
Val.	1.7	9.0
Asp.	6.2	1.3
Glu.	12.6	6.7
Pro.	trace	7.9
Tyr.	4.5	3.2
Met.	trace	trace
Orn.	trace	trace
Arg. HCl	182.5	2.4
Hist.	trace	4.5

(Rx: D-penicillamine 1200 mg/day)

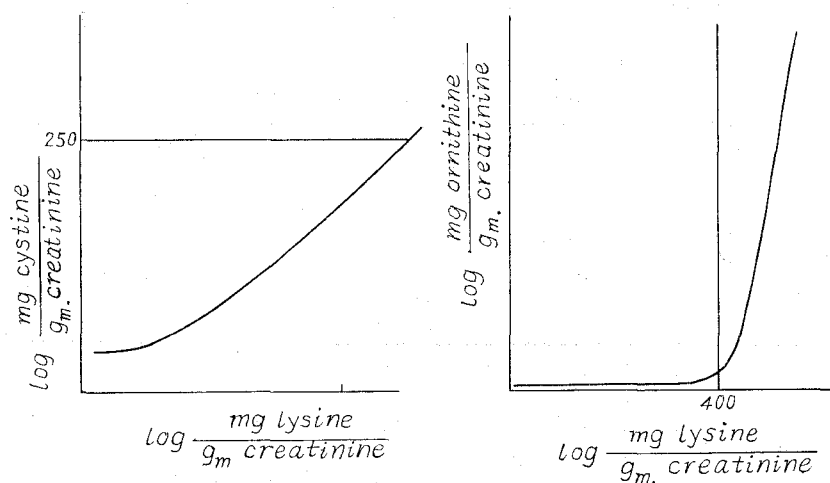


Fig. 9

でチスチンが存在することが前提となることがわかる。そして尿中チスチンが 250 mg/gm. クレアチニン以上排泄されているばあいにはリジンのほか、オルニチン、アルギニン排泄量も同時に増加していることが多く、Harris ら⁹⁾によると homozygote に相当するものと思われる。したがってチスチン結石症の大部分は遺伝学的には recessive homozygote によって占め

られるものともいえる。

つぎに治療に関する問題について考えると、チスチン尿石症のばあいにも他の結石症と同様になら重篤な合併症を伴うことなく外科的に摘出できるばあいには外科的処置が first choice である。またチスチンの溶解度を考慮して、よりいっそう結石の縮小が期待できれば保存的療法もしくは薬物療法も意義のあること

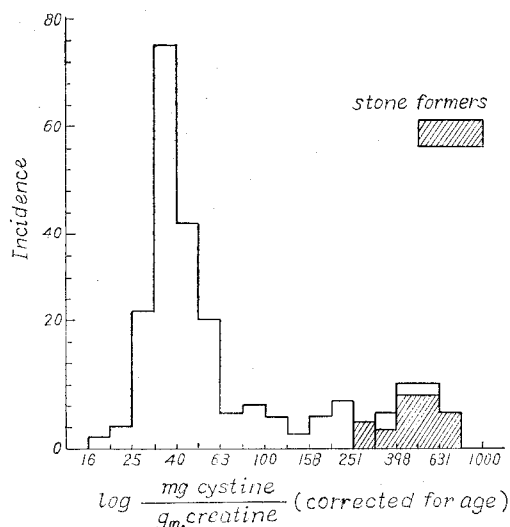


Fig. 10

(Harris, H. and Warren, F. L.: Ann. Eugenics, 18: 125, 1953.)

である。そこで adjuvant therapy となるものを検討してみよう。

i) 尿量を増加させてチスチンの溶解を促進する。

チスチン尿石症においてはたとえ尿量を増加させても cystine output も尿量に並行して増加することが判明している (Fig. 11)¹²⁾。したがって、ただ単に尿量増加を計っても溶解効果は期待できないことになる。

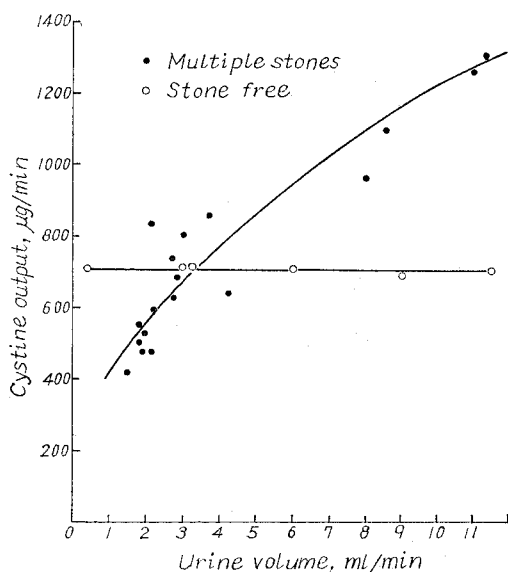


Fig. 11

(Dent, C. E. and Senior, B.: Brit. J. Urol., 27: 317, 1955.)

ii) 尿 pH を上昇させる (アルカリ尿にする)。

37°C における尿中 cystine 溶解度と pH との関係を見ると、pH=7.5 以上になると著明な溶解度増加が認められる¹³⁾。したがってアルカリ尿による溶解効果が期待されるが sodium bicarbonate, sodium citrate などのアルカリ化剤を相当大量に与えないかぎり pH=7.5 以上の状態を維持することは困難である。

iii) チスチンを disulfides の型にする。

D-penicillamine (D-β-β-dimethylcysteine) はチスチンとともに disulfide を形成するがこの物質は水に対する溶解度が大である¹³⁾。むしろ 1/2-cystine の総量には全く変化を与えない。また DL-penicillamine は pyridoxine に対する強力な拮抗剤であるから¹⁴⁾、この投与によって V. B₆ 欠乏症をきたすことに注意を払う必要がある。

iv) 温度を上昇させる。

溶媒の温度を上昇させると溶解度も増加することは当然であるが現実的な方法とはいえない。

以上挙げた方法のうちで、実際の治療効果が期待できるのは尿のアルカリ化と D-penicillamine 投与による溶解度の増加であろう。本症例に対しても上述の方法を用いて3年間あまりにわたって保存的療法をおこなったところ、サンゴ状結石を著明に縮小させることができた。小結石片として自然排出もみられているのでさらに投与を続けて行く予定である。

結 語

19才および12才の姉妹にみられたチスチン尿石症に対しておのおの外科的療法をおこなうとともに、結石残存のある前者に対して D-penicillamine およびアルカリ化剤投与による保存的治療を3年6カ月にわたっておこなったところ、残存結石の著明な溶解縮小を認めた。治療に当っては D-penicillamine による V. B₆ 欠乏症に対して pyridoxine 添加をおこなったとこ

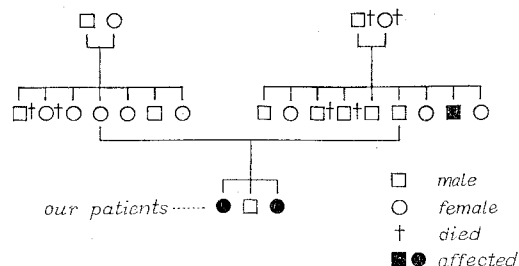


Fig. 12 Family tree.

ろ現在に至るまで合併症をみていない。これら症例について尿中アミノ酸分析および family tree (Fig. 12) を検討した結果, recessive homozygote type のチスチン尿症と考えられた。かかる症例が同胞内にみられたとする報告は現在までのところほかに見当たらない。

稿を終えるにあたってご助力頂いたシオノギ研究所岸本博士および淀川キリスト教病院小児科医長竹内博士に謝意を表する。(本論文の一部は第47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) Abderhalden, E.: Ztschr. physiol. Chem. 38: 557, 1903.
- 2) Lignac-Leiden, G. O. E.: Verhandl. deutsch. path. Gesellsch. 21: 303, 1926.
- 3) Lewis, H. B.: Ann. Int. Med., 6: 183, 1932.
- 4) Ackermann, D. et al.: Ztschr. Biol., 57: 355, 1911.
- 5) Stein, W. H.: Proc. Soc. Exper. Biol. & Med., 78: 705, 1951.
- 6) Doolan, P. D. et al.: Amer. J. Med., 23: 416, 1957.
- 7) Garrod, A. E.: Modern Medicine, 6: 71, Lea & Febiger, Philadelphia, 1909.
- 8) Yeh, H. L. et al.: Am. J. Med. Sc., 214: 507, 1947.
- 9) Harris, H., et al.: Ann. Human Genet., 20: 57, 1955.
- 10) Harris, H. and Robson, E. B.: Am. J. Med., 22: 774, 1957.
- 11) Harris, H. and Warren, F. L.: Ann. Eugenics, 18: 125, 1953.
- 12) Dent, C. E., et al.: Brit. J. Urol., 27: 317, 1955.
- 13) Myron, Lotz, et al.: J. Urol., 95: 257, 1966.
- 14) Jaffe, I. A., et al.: J. Clin. Invest., 43: 1869, 1964.

(1971年6月24日受付)