

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

社会保険中京病院泌尿器科 (主任: 大島伸一郎)

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

名古屋大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 三矢英輔教授)

三 矢 英 輔

2, 8-DIHYDROXYADENINE RENAL STONES REVEALING A PARTIAL DEFICIENCY OF ADENINE PHOSPHO- RIBOSYLTRANSFERASE: REPORT OF A CASE

Norihisa TAKEUCHI, Yoshinari ONO, Tsuneo KINUKAWA,
Osamu MATSUURA, Satoshi HIRABAYASHI, Shuichi UMEDA*,
Hiroshi OGAWA and Shinichi OHSHIMA

From the Department of Urology, Chukyo Hospital (Director: S. Ohshima)

Hideo MITSUYA

*From the Department of Urology, Nagoya University School of Medicine
(Director: Prof. H. Mitsuya)*

A case of 2,8-dihydroxyadenine renal stones was presented. The patient, a 36-year-old woman, was diagnosed as bilateral renal stones in 1966. Radiologic examination revealed bilateral multiple renal stones. In May 1970 left renal stones were removed surgically. The removed stones were not analyzed at that time. After then her total renal function gradually deteriorated. In October 1978 right renal stones were removed surgically. The serum creatinine level was 6.4 mg/dl. An analysis of the removed stones showed them to be mainly composed of 2,8-dihydroxyadenine. Determination of adenine phosphoribosyltransferase activity in erythrocyte lysate showed a partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. This case is the ninth case of 2,8-dihydroxyadenine stone in the world. The 2,8-dihydroxyadenine stone accompanied with a partial deficiency of adenine phosphoribosyltransferase was the third in the world. We presented the summary of the case and discussed the analytical methods of the stone.

Key words: renal stones, 2,8-dihydroxyadenine, a partial deficiency of adenine-phosphoribosyltransferase

はじめに

2,8-dihydroxyadenine は, adenine の代謝産物で

あるが, adenine phosphoribosyltransferase の欠損症では, 尿中排泄量が多量になりこの物質が不溶性であるために結石を形成すると報告されている。2,8-dihydroxyadenine 結石の報告は, 欧米で3例¹⁻³⁾, 本邦で5例⁴⁻⁶⁾が報告されているに過ぎず比較的稀な結石と

* 現 新生会第一病院泌尿器科

考えられる。今回私たちは、adenine phosphoribosyl-transferase 部分欠損症と考えられる患者に、2,8-dihydroxyadenine を主成分とする両側腎結石を併発した症例を経験したので報告する。

症 例

症例は36歳の女性である。家族歴では両親および4人の同胞に尿路結石の既往は認められない。既往歴では、幼児よりときどき腹部に痙攣発作があったが結石を排出したかどうかは不明である。

〔主訴〕

発熱と両側側腹部痛。

〔現病歴〕

患者は1967年、24歳時に近医にて両側腎結石と診断された。1970年5月13日当科初診。初診時、両側腎結石、両側水腎症、慢性腎盂腎炎と診断した。1970年6月15日左腎結石に対し、左腎盂腎切石術を施行し大小数十個の結石を摘出した。この時は結石分析を施行していない。退院後も抗生剤の投与にもかかわらず尿路感染症が治癒せず持続した。1971年6月右腎結石精査のため入院させたが、総腎機能はクレアチニン・クリアランス 27 ml/min と低下していたため手術非適応として退院させ再び外来にて経過観察を行っていた。1978年8月末、38.5°C～39.5°Cの発熱と両側側腹部痛が認められ、抗生剤投与、補液を行なったが治療に反応せず、結石の手術的治療を目的として入院させた。

〔入院時の理学的所見〕

体温 37.8°C。全身倦怠感が強く、血圧は 158/108 mmHg であった。眼瞼結膜に貧血を認めたが、球結膜には黄疸を認めなかった。皮膚は乾燥して浅黒く、眼瞼周囲に軽度の浮腫を認めた。心肺所見は頻脈を認める以外、異常はなかった。腹部は、左腰部に前回の手術瘢痕を認め、両側側腹部は圧痛を認めた。下肢に浮腫は認めなかった。

〔入院時の検査所見〕

入院時検査所見は、Table 1 に示すとおりである。異常所見として認められたものは、赤血球数、 $283 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、ヘモグロビン 8.2 g/dl、ヘマトクリット、27%、白血球数 $29200/\text{mm}^3$ 、赤沈値 122 mm/hr、CRP (+) 3、蛋白分画のうち α_1 -グロブリン、0.46 g/dl、 α_2 -グロブリン 0.95 g/dl、K 5.2 mEq/l、Ca 9.1 mg/dl、無機リン 6.4 mg/dl、BUN 71 mg/dl、血清クレアチニン 6.4 mg/dl、尿酸値 9.4 mg/dl、クレアチニン・クリアランス 7.7 ml/min であった。尿量は入院時 1500～2500 ml/日であった。尿細菌培養では E. coli (卅)

Table 1. Routine laboratory data

RBC $283 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 8.2g/dl, Ht 27%
WBC $29200/\text{mm}^3$ (Metamyelo. 0.5%, Stab 37.5%
Segment. 50%, Lympho. 8.5%, Mono. 3.0%,
Eosino. 0.5%)
ESR 122mm/hr 148mm/2hrs CRP(+), 3,
GOT 24KarU GPT 15KarU LDH 128Int.U
Al-Pase 37Int.U Total Bil. 0.5mg/dl
Total Prot. 6.6g/dl (Alb. 3.3g/dl,
α_1 -gl. 0.46g/dl, α_2 -gl. 0.95g/dl,
β -gl. 0.49g/dl, γ -gl. 1.43g/dl)
Na 136mEq/l, K 5.2mEq/l, Cl 113mEq/l,
Ca 9.1mg/dl, Inorganic P 6.4mg/dl
BUN 71mg/dl, s-Cr 6.4mg/dl,
Uric acid 9.4mg/dl, Ccr. 7.7ml/min
Urinalysis:PH 6.0 U-Prot. (+) U-Sugar(-)
Urobilinogen(N)
Urinary culture:E.coli(+++) $10^7/\text{ml}$
Urinary Ca output 64.8mg/day
Urinary P output 312mg/day

$10^7/\text{ml}$ であった。尿中の Ca、無機リンの排泄量は、それぞれ 64.8 mg/日、312 mg/日であった。

〔入院後の経過〕

入院時慢性腎盂腎炎の急性増悪と腎機能低下が認められたため、尿路感染症の治療および全身状態の改善を目標に治療を行なった。体温は下降傾向を示し全身状態もすこしずつ改善を示したので、諸検査を施行した。KUB にて Fig. 1 のごとく左右腎部に多発性に淡い陰影の結石を認めた。逆行性腎盂造影にて Fig. 2 のごとく、結石は右腎盂内に陰影欠損として、右腎部に淡い陰影の結石として、また左腎杯に陰影欠損として存在することが明らかとなった。さらに同造影にて、右腎盂には造影剤の腎杯への流入不良、左腎盂には陰影欠損を認めた。逆行性腎盂造影のこれらの所見の原因として、腎盂腎炎による腎盂腎杯の瘢痕化、泥状の結石の存在、腎盂腫瘍の合併などを疑ったが、尿細胞診にて class II で悪性腫瘍を疑わしめる所見はなかった。腹部大動脈造影にて、左右の腎動脈は細小化が認められ、末梢動脈は疎で分枝に乏しい変化が認められた。クレアチニン・クリアランスによる総腎機能検査および DIP、レノシンチグラムによる分腎機能検査を施行した。総腎機能はクレアチニン、クリアランス 7.7 ml/min と著しい低下が認められたが、分腎機能では左右差が認められなかった。以上の検査結果より、腎機能回復の可能性は少ないが、結石を摘出することにより閉塞状態を取り除き感染を防止しうる可能性があると判断して、前回手術を行っていない右

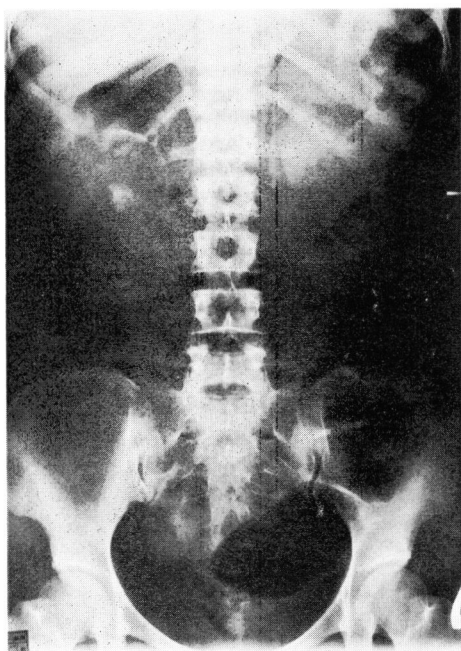


Fig. 1. KUB

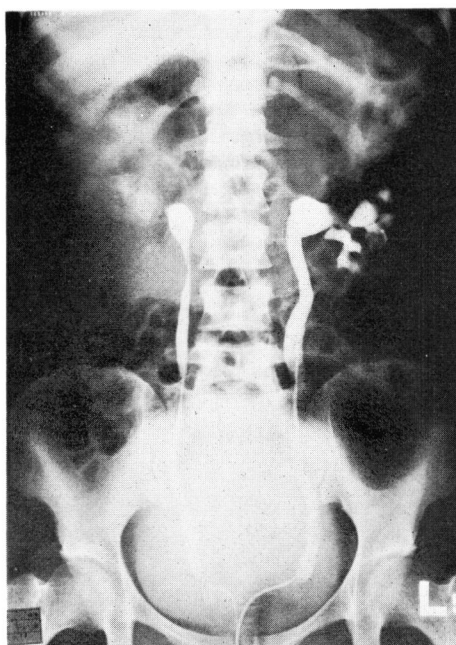


Fig. 2. RP

腎の切石術を決定した。全身状態の改善を待って、1978年10月6日全麻下に右腎切石術を施行した。手術時に右腎より2個の大きな結石と泥状の結石を摘出した。術後経過中特に重篤な合併症を認めなかった。腎機能は入院時に比して不変のままであったが、尿量は2500~3000 ml/日と保たれ、発熱も認められなくなったので、1979年3月20日退院とした。退院後も腎機能の改善は見られず、慢性腎不全の状態となったため、1980年6月12日透析導入を行なった。現在血液透析施行中であるが、注意深い観察を続けて行く予定である。

結石分析

結石は、Fig. 3 に示すごとく茶褐色で砂粒大の小結石が結合して大きな結石を形成しており、比較的脆いものであった。結石の分析結果は、当初尿酸および尿酸塩に判定不能物質を含み、カルシウム塩(―)、リン酸アンモニウムマグネシウム(―)であった。その後赤外線分光分析にて、判定不能物質は2,8-dihydroxyadenine であることが明らかとなった。Fig. 4 は本結石の赤外線吸収スペクトルを示すが、標準サンプルの2,8-dihydroxyadenine パターンに酷似している。

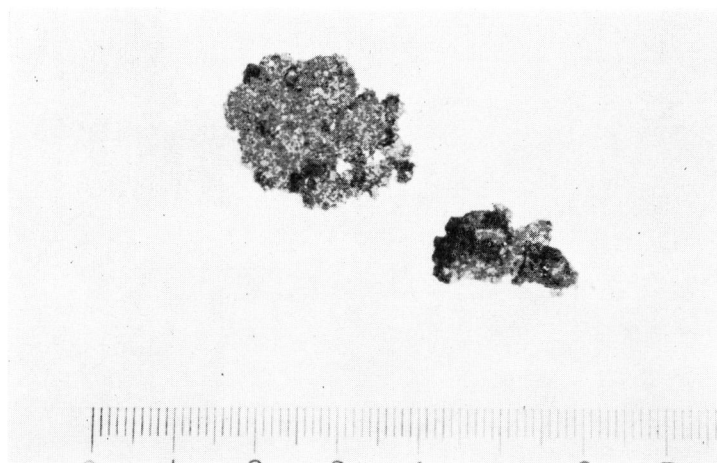


Fig. 3. A photograph of removed calculi

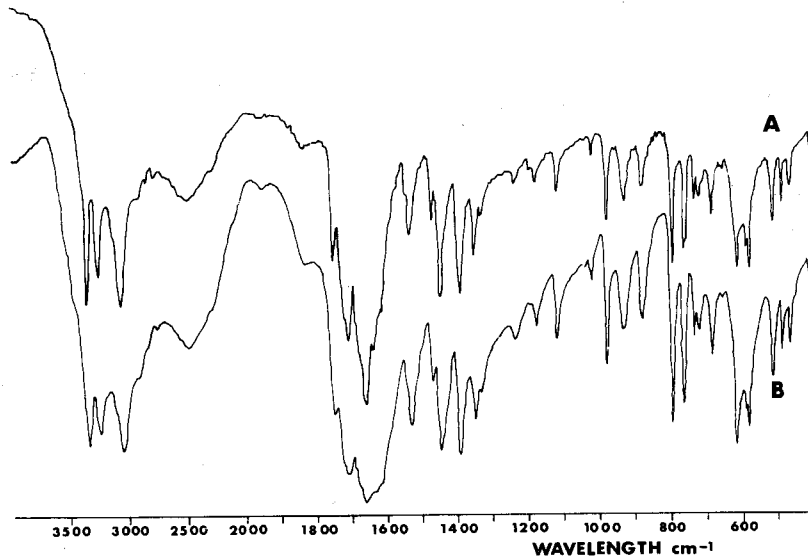


Fig. 4. Infrared spectra of 2,8-dihydroxyadenine (A) and a calculus (B)

さらに結石を酸性溶液に溶解して紫外線吸収スペクトルを測定したが、Fig. 5 のごとく 2,8-dihydroxyadenine の標準サンプルと同一の 305 nm と 232 nm にピークを示す 2 峰性のパターンが認められた。結石を酸性溶液に溶解した後、陰イオン交換樹脂カラム Diaion CDR-10 を使い液体クロマトグラフィーによる分析を行なったが、Fig. 6 に示すように、2,8-dihydroxyadenine と尿酸に一致するピークが出現し、ピークの高さより 2,8-dihydroxyadenine が主成分であると結論を下した。また結石を粉状にして、それをサンプルとしてマス・スペクトロメトリーも行なったが、Fig. 7 に示すごとく標準サンプルのスペクトルとはかなり異なったスペクトルが得られた。

酵素活性の測定

2,8-dihydroxyadenine 結石形成の原因となる adenine phosphoribosyltransferase (以下 APRTase と略す) の完全または部分欠損症は、赤血球 hemolysate の酵素活性を測定することによって測定される。私たちは、APRTase 活性の測定は、Rubin 法⁹⁾ によって行なった。症例およびその母親と同胞の APRTase 活性の測定結果は、Table 2 に示すごとくであった。患者の APRTase 活性は、3 回測定し、6.9, 7.3, 7.6 $\mu\text{mole/mgHb/hr}$ であり、正常値の約 25% に相当した。なお同時に測定した hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase 活性は、ほぼ正常であった。hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase 活性の測定は、Seegmiller の変法¹⁰⁾ によって行なった。

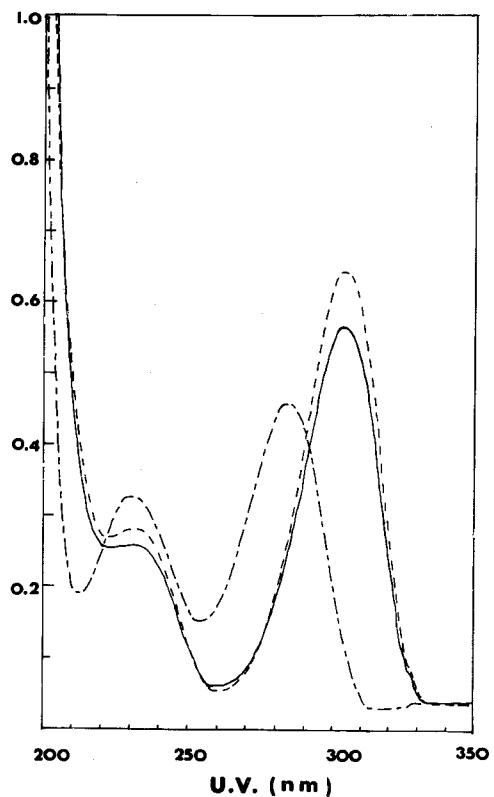


Fig. 5. Ultraviolet spectra of a calculus (—), 2,8-dihydroxyadenine (---), and uric acid (· · · · ·)

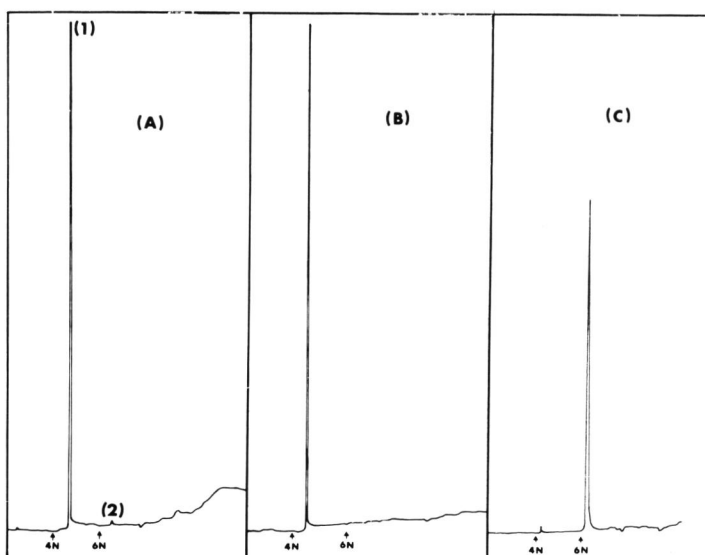


Fig. 6. Chromatographic analyses of a calculus (A), 2,8-dihydroxyadenine (B), and uric acid (C). (column, Diaion CDR-10; anion exchange resin; elution acetate buffer 2N→6N gradient) Optical density 280 nm. Peak (1); 2,8-dihydroxyadenine, peak (2); uric acid.

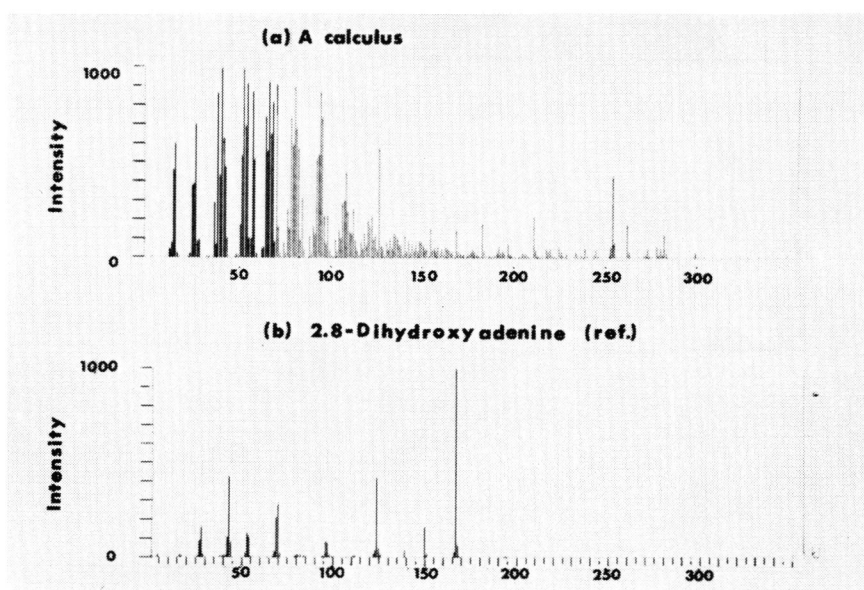
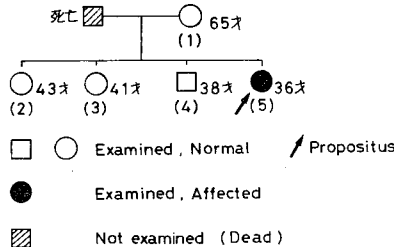


Fig. 7. Mass spectra of calculus and 2,8-dihydroxyadenine. (MS, JEOL D-300; Direct inlet system; Ionization volt. 70 eV current 300 μ A; chamber temp. 50~350°C)

Table 2. Genealogical tree for the family and the Erythrocyte Adenine Phosphoribosyl transferase (APRT) and Hypoxanthine Guanine Phosphoribosyl-transferase (HGPRT) activities in all living members of the family.



	HGPRT μmole/mgHb/hr	APRT μmole/mgHb/hr
(1) mother	113.0	32.5
(2) sister	92.3	28.2
(3) sister	87.2	22.5
(4) brother	116.5	18.3
(5) propositus	79.9	69.7, 7.6
正常値	90 ~ 120	23 ~ 35
方 法	Seegmillerの変法	Rubin 法

考 察

2,8-dihydroxyadenine は、稀な結石成分であり、2,8-dihydroxyadenine 結石は、現在までに欧米で、Cartier らによる頻回に小結石を排出した小児例¹⁾、Simmonds らによる頻回に小結石を排出した小児例²⁾、Barratt による腎結石と尿管結石を有し尿路感染症を繰り返した小児例の合計3例が報告されており、本邦で武本らによる膀胱結石成人例⁴⁾、竹内らによる腎結石と尿管結石を有した小児例⁵⁾、黒田らによる腎結石と尿管結石を有した成人例⁶⁾、野呂らによる頻回に小結石を排出し、片側無機能腎、他側は結石による尿管閉塞のため腎不全症状を繰り返した小児例⁷⁾、および長田らによる尿管結石を有した成人例の合計5例が報告されているに過ぎない。

本結石の成因については Debray らによれば先天性の酵素欠損による代謝異常と説明されている¹¹⁾。正常の場合には核酸の代謝過程で生じた adenine は、APRTase の作用によって、adenylic acid へ変換されて再利用されるが、APRTase の酵素活性が低い場合には、adenine が過剰となり、腎臓で xanthine oxidase の作用によって 8-hydroxyadenine を経て、2,8-dihydroxyadenine へと代謝され尿中へ排泄される。2,8-dihydroxyadenine の溶解度は Bendich ら¹³⁾

により 2.0 mg/l と報告されており、難溶性であるために尿中で析出して結石形成を起こすと考えられる¹¹⁾。

つぎに、2,8-dihydroxyadenine の同定法に移る。2,8-dihydroxyadenine は尿酸と構造が近似しているためにその鑑別が重要である。2,8-dihydroxyadenine の分析法は、赤外線分光分析¹²⁾、紫外線吸収スペクトルによる方法¹²⁾、液体クロマトグラフィーによる方法¹⁾、マス・スペクトロメトリーによる方法²⁾、およびX線回折法¹²⁾が報告されている。今回、私たちはX線回折法は装置が手近になかったため行えなかったが、他の4つの方法で結石分析を行ないそれぞれの成分の同定法を検討した。KBr 錠剤法による赤外線分光分析は、最近結石分析に頻用される方法である。この方法によれば Fig. 8 に示すごとく、2,8-dihydroxyadenine と尿酸の吸収スペクトルは、パターンとしては近似しているが、吸収帯の位置は異なっている。両者の鑑別は比較的容易である。紫外線吸収スペクトル測定法では、2,8-dihydroxyadenine と尿酸はともに2峰性のパターンを示すが、そのピークの位置は異なっており、両者の鑑別には簡単で有効な方法である。本症例で行なったところ、これらの測定法では、2,8-dihydroxyadenine のピークしか認められなかった。したがって本症例のように微量の尿酸が混在する場合には、尿酸のピークは小さく 2,8-dihydroxyadenine の大きなピークに隠れてしまい、尿酸の検出は不可能であると考えられる。イオン交換樹脂を用いた液体クロマトグラフィーによる分析は、結石を酸性溶液に溶解後、電気的性質の差を利用して分離する方法である。前に述べた赤外線分光分析、および紫外線吸収スペクトル測定法に比べて、2,8-dihydroxyadenine と尿酸のピークは分かれ、その成分比はおおまかに見当がつき、両者が混在する場合に有効な分析法である。マス・スペクトロメトリーによる分析は、本症例で行なったところ、前述したように標準サンプルとはかなり異なったスペクトルが得られた。この理由は、本結石が 2,8-dihydroxyadenine のほかに少量の尿酸とその他の有機成分を含んでいたためと考えている。したがってこの分析法は、2,8-dihydroxyadenine 単一結石の場合にのみ、その証明に有効であると考えられる。

ところで、2,8-dihydroxyadenine 結石の原因となる APRTase の酵素欠損症については、黒田ら⁶⁾が、過去に報告された症例をまとめて詳しく述べている。APRTase の酵素欠損症には、完全酵素欠損症と部分酵素欠損症が報告され、それぞれの赤血球 hemolysate の酵素活性値は、正常値の1%以下、および21~37%と報告されている⁶⁾。遺伝学的には、homozygous 型

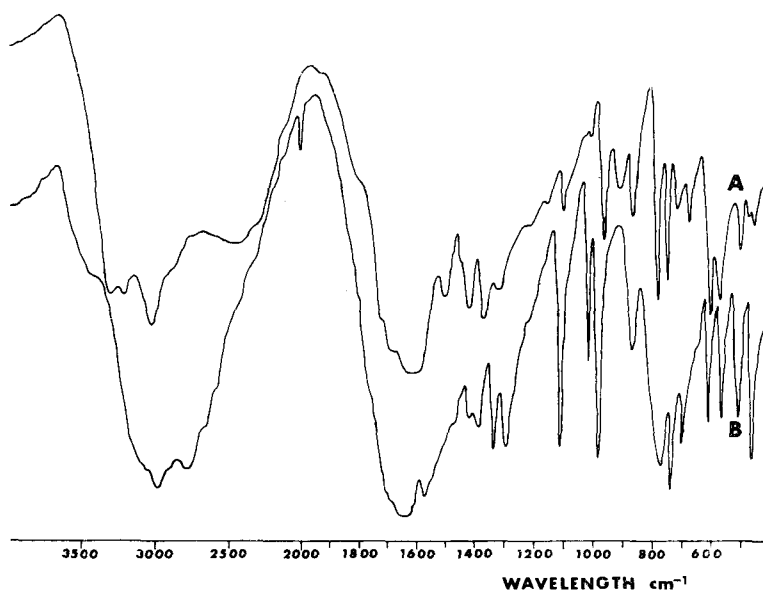


Fig. 8. Infrared S spectra of 2,8-dihydroxyadenine (A) and uric acid (B).

が完全酵素欠損症, heterozygous 型が部分欠損症に対応する。APRTase 部分欠損症に 2,8-dihydroxyadenine 結石が合併する症例は, 黒田ら⁶⁾, 竹内ら⁵⁾によって報告されている。私たちの症例は, APRTase 活性値が25%であり, 部分欠損症と考えられるが, これは世界で3例目, 本邦でも3例目である。今回の検索では, 母親および4人の同胞に部分欠損症と考えられる者は存在しなかった。父親は死亡しており検査が不可能であったので遺伝形式は明確でない。APRTase 部分欠損症に 2,8-dihydroxyadenine 結石を合併する因果関係については, 黒田らも述べているように尿中 adenine 代謝産物の排泄量の測定が必要であるが⁶⁾, Van Acker ら¹³⁾の報告に見られるように完全酵素欠損症で, 2,8-dihydroxyadenine の尿中排泄量が異常に多いにもかかわらず結石を形成しない症例も存在するので, 難溶性物質の排泄量以外に, 尿路感染症の有無など, その他の結石形成を促進する因子の考慮も重要であり, 今後検討すべき問題であろう。

最後に 2,8-dihydroxyadenine 結石の治療法に関しては, xanthine oxidase の阻害剤である allopurinol の投与が有効であると報告されている。Van Acker ら¹³⁾によれば, 約 10 mg/kg の allopurinol の投与で, 尿中 adenine 代謝産物の排泄パターンに変化が生じ, adenine 代謝産物の尿中総排泄量は変わらないが, 2,8-dihydroxyadenine の排泄が極端に減少し, adenine の排泄量はその分だけ増加することが報告されている。さらに allopurinol の投与に低プリン食を併用す

れば, 尿中 2,8-dihydroxyadenine の排泄が認められなくなったと報告されている。また, Barratt ら³⁾は, 尿中へ排泄される allopurinol およびその代謝産物の排泄量よりみて, 20 mg/kg の投与量が xanthine oxidase の阻害に有効であり, その投与量で尿中 2,8-dihydroxyadenine の排泄が見られなくなったことを示し, 一方, free-adenine が増えるとその毒性も考えられるために 15 mg/kg の投与量に減量し, 臨床的に注意深い観察をしながら患者を管理していると報告している。臨床的には, allopurinol の投与量は個々の症例で結石の再発を予防する最小限の投与量とし, 低プリン食が併用されるべきであろう。なお生理的範囲内での尿のアルカリ化は, 2,8-dihydroxyadenine の溶解度を増さないで無効のようである。

ま と め

症例は36歳の女性であり, 手術的に摘出した腎結石の主成分は, 2,8-dihydroxyadenine であった。一方, 患者の赤血球 hemolysate の酵素活性測定の結果, APRTase 部分欠損症であることが明らかとなった。今回, 摘出した結石について赤外線分光分析, 紫外線吸収スペクトル測定, 液体クロマトグラフィー, マス・スペクトロメトリーによって分析を行なったので, 各結果を比較して検討を加えた。

本症例については, 第126回の東海泌尿器科学会において報告した。

本結石の分析にあたって, 新生会第一病院の斉藤 明先生

に御助言、御指導をいただき、また酵素活性の測定については、名城病院小児科の川村正彦先生、東邦大学小児科の青木継稔先生にお願いした。両先生に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Cartier P, Hamet M: Une nouvelle maladie metabolique: le deficit complet en adenine-phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadenine. *CR Acad Sc* **279**: 883~886 1974
- 2) Simmonds HA, Van Acker KJ, Cameron JS et al: The identification of 2,8-dihydroxyadenine a new component of urinary stones. *Biochemical J* **157**: 485~487, 1976
- 3) Barratt TM, Simmonds HA, Cameron JS et al: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase, a third case presenting as renal stones in a young child. *Arch of Disease in Childhood* **54**: 25~31, 1979
- 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) 竹内秀雄・友吉唯夫・岡田裕作・吉田 修・ほか: 特異な小児尿路結石 (2,8-dihydroxyadenine 結石) の1例. 第29回日本泌尿器科学会中部総会, 大阪, 1979
- 6) 黒田昌男・三木恒治・清原久和・ほか: 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
- 7) 野呂忠夫・信原怜子・荻原正明・ほか: 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
- 8) 長田尚夫・井上武夫・平野昭彦・ほか: Adenine phosphoribosyltransferase 完全欠損による 2,8-dihydroxyadenine 結石症例. *臨泌* **34**: 981~984, 1980
- 9) Rubin CS, Dancis J, Yip LC et al: Purification of IMP: Pyrophosphate Phosphoribosyltransferases, catalytically incompetent enzymes in Lesch-Nyhan disease. *Proc Nat Acad Sci USA* **68**: 1461~1464, 1971
- 10) Seegmiller JE et al: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science* **155**: 1682~1683, 1967
- 11) Debray H, Cartier P, Temstet A, Cendron J: Child's Urinary Lithiasis Revealing a Complete Deficit in Adenine Phosphoribosyl Transferase. *Pediat Res* **10**: 762~766, 1976
- 12) Bendich A, Bosworth-Brown G, Phillips FS, Thiersch JB: The direct oxidation of adenine in vivo. *Journal of Biological Chemistry* **183**: 267~277, 1950
- 13) Van Acker KJ, Simmonds HA, Potter CF, Cameron JS: Complete deficiency of adenine phosphoribosyltransferase. Report of a family. *New Engl J Med* **297**: 127~132, 1977

(1981年3月19日受付)