

2,8-Dihydroxyadenine (DHA) 結石症の1例

八尾徳洲会総合病院泌尿器科 (部長: 高寺博史)

芝 政宏, 志水 清紀*, 高寺 博史

2,8-DIHYDROXYADENINE (DHA) UROLITHIASIS:
A CASE REPORT

Masahiro SHIBA, Kiyonori SHIMIZU and Hiroshi TAKATERA

From the Urologic Clinic, Yao Tokusukai General Hospital

We report a case of 2,8-dihydroxyadenine (DHA) urolithiasis in a 28-year old female. She was admitted to our hospital complaining of a sudden pain in the left lumbar region. Abdominal X-ray (kidney-ureter-bladder; KUB) and computed tomography (CT) demonstrated a radiolucent left ureteral ($8 \times 6 \text{ mm}^2$) and a renal ($15 \times 10 \text{ mm}^2$) stone. In the repetitive procedure of transurethral ureterolithotripsy (TUL) and extracorporeal shock wave lithotripsy (ESWL), the stones had been removed successfully. The spectrophotometric analysis of the stone fragments revealed an absorption spectrum for 2,8-DHA. Adenine phosphoribosyltransferase (APRT) enzyme activity was lowered to $0.8 \text{ nmol/hr/mg protein}$. Thus, we diagnosed the illness as 2,8-DHA urolithiasis originating from APRT deficiency. A molecular analysis of the APRT gene by the polymerase chain reaction (PCR) method revealed the genotype to be APRT*J/APRT*Q0

(Acta Urol. Jpn. 49 : 497-499, 2003)

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

緒 言

2,8-DHA 結石症は常染色体劣性遺伝性の APRT 欠損症に伴う疾患である。今回 2,8-DHA 結石症の1例を経験し、その遺伝子型を決定したので報告する。

症 例

患者: 28歳, 女性

主訴: 左腰痛

既往歴: 25歳時に左尿管結石に対し保存的療法を受け、自然排石を認めた。27歳時に甲状腺機能亢進症と診断され、抗甲状腺薬内服開始となる。

家族歴: 両親、妹、弟に尿路結石症の既往を認めず。

現病歴: 2000年7月5日突発的な左腰痛があり近医受診。検尿沈渣にて顕微鏡的血尿を認め、超音波検査では左水腎症と左腎結石を認めた。しかし、KUBでは結石陰影を認めなかった。同年7月7日精査加療目的にて当科紹介となる。CT (Fig. 1) にて左水腎症と左腎結石 ($15 \times 10 \text{ mm}^2$) と骨盤腔内に左尿管結石 ($8 \times 6 \text{ mm}^2$) を認めた。いずれの結石もX線透過性で

あった。

入院時現症: 両側眼球の軽度突出を認め、左腰背部の叩打痛を軽度認めたが他の胸腹部理学的所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見: 血液一般検査では WBC $3,600/\text{mm}^3$, RBC $451 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 13.5 g/dl , Ht 39.6% , Plt $22.3 \times 10^4/\text{mm}^3$, BUN 10.8 mg/dl , Cr 0.8 mg/dl , Na 145 mEq/l , K 4.5 mEq/l , Cl 106 mEq/l , IP 3.9 mg/dl , Ca 9.4 mg/dl , UA 4.5 mg/dl と明らかな異常を認めなかった。甲状腺に関しても TSH $0.24 \mu\text{IU/l}$, T3 0.99 ng/ml , T4 $8.0 \mu\text{g/dl}$ と正常値内であった。検尿沈渣では RBC $8 \sim 10/\text{hpf}$, WBC $15 \sim 20/\text{hpf}$, pH 6.0, 蛋白 (-), 糖 (-) と軽度血膿尿を認めたが、2,8-DHA 結石症に特徴的な黄褐色球形の結晶は尿中に確認しえなかった。

入院後経過: 2000年7月24日左尿管結石に対し TUL 施行し碎石しえた。結石分析では成分比率98%以上の 2,8-DHA 結石であった。また赤血球の APRT 活性は $0.8 \text{ nmol/hr/mg protein}$ (正常値 $14 \sim 26$) と低値であった。以上から APRT 欠損症と診断。治療目的で allopurinol 内服を開始した。同年8月17日より左腎結石に対し ESWL 施行し、碎石されたため尿管ステントを抜去した。しかし、左水腎症を再度認めたため、同年9月26日逆行性腎盂尿管造影検査を施行。前回尿管結石治療部位に尿管結石と尿管狭

* 現: 大阪大学大学院医学系研究科臓器制御医学器官制御外科学泌尿器科学教室



Fig. 1. CT revealed a left ureteral ($8 \times 6 \text{ mm}^2$) and a renal ($15 \times 10 \text{ mm}^2$) stone (arrow).

窄を認め、同年11月8日 TUL と経尿道的尿管切開術を施行した。その後は新たな結石の発生や再狭窄も認めず、現在外来経過観察にて経過良好である。

遺伝子型：PCR 法での遺伝子型は APRT*NonJ/APRT*J であった。赤血球の APRT 活性は $0.8 \text{ nmol/hr/mg protein}$ (正常値 $14 \sim 26$) と低下しており、臨床的にも 2,8-DHA 結石症を認めていることより当症例を APRT 欠損症、ホモ接合体タイプ II, APRT*J/APRT*Q0 と診断した。

考 察

2,8-DHA 結石症は、常染色体劣性遺伝性の APRT 欠損症に関連して起きる尿路結石であり、1974年に cartier ら¹⁾が APRT 完全欠損に伴う結石症として最初に報告している。その病態は、プリン代謝経路においてプリン代謝酵素の一つである APRT の完全欠損または部分欠損のため、adenine から AMP への経路が絶たれ、adenine およびその酸化物である 2,8-DHA が蓄積することで、adenine と異なりきわめて水溶性が低い 2,8-DHA が尿中で結晶や結石を形成しやすくなるためである。2,8-DHA 結石の原因となる APRT 欠損症の遺伝子は第16番染色体長腕上に存在し²⁾、全長約 2.8 kbp で5つのエキソンから成る³⁾。変異対立遺伝子は APRT*J と APRT*Q0 の二種類があり^{4,5)}、APRT*Q0 の変異はコドン98の TGG (Thr) から TGA (Ter) へのナンセンス変異⁶⁾やエキソン3における4塩基の挿入 (重複)⁷⁾で完全欠損を

コードする。一方、APRT*J の変異はコドン136における ATG (Met) から ACG (Thr) へのミスセンス変異⁸⁾で部分欠損をコードし、日本人特有の変異⁵⁾である。これら2種類の変異対立遺伝子と正常対立遺伝子の APRT 1を組み合わせることにより、さまざまな遺伝子型が存在する⁵⁾ (Table 1: 文献5) から引用)。日本人の変異遺伝子の割合は APRT*J が64%と最も多く、APRT*Q0 が28% (コドン98の TGG (Thr) から TGA (Ter) へのナンセンス変異: 21%, エキソン3における4塩基の挿入 (重複): 7%) を占めると言われている⁹⁾。APRT 欠損症は2つの対立遺伝子の両方に欠損があるという意味でのホモ接合体と片側のみに欠損を認めるヘテロ接合体に分類される。2,8-DHA 結晶を形成し臨床的に問題となるのはホモ接合体の場合である。さらに、ホモ接合体では酵素活性が完全に欠損しているタイプ I と部分的に欠損しているタイプ II に分類される¹⁰⁾。タイプ II は日本人特有であり、日本人では78%がタイプ II に分類される⁵⁾。当症例では PCR 法で NonJ/J 型、酵素活性は $0.8 \text{ nmol/hr/mg protein}$ と低下しており、臨床的にも 2,8-DHA 結石症を認めていることより、APRT 欠損症、ホモ接合体タイプ II, APRT*J/APRT*Q0 型と診断した。診断後再発予防のため allopurinol の内服、食事指導と十分な水分摂取を行っていたが、以降結石の再発は認めず allopurinol 内服は約半年で中止し外来経過観察中である。APRT 欠損症であっても成人に至るまで無症状の症例も多く認めることか

Table 1. Classification of adenine phosphoribosyltransferase (APRT) deficiency

	表現型	遺伝子型	臨床症状	T細胞診断	酵素活性
ホモ接合体	タイプ I	APRT*Q0/APRT*Q0	(+)	抵抗性	0 %
	タイプ II	APRT*J/APRT*J	(+)	抵抗性	約25 %
		APRT*J/APRT*Q0	(+)	抵抗性	約 5 -25 %
ヘテロ接合体		APRT*I/APRT*Q0	(-)	ヘテロ	約25 %
		APRT*I/APRT*J	(-)	ヘテロ	約25-100 %
正 常		APRT*I/APRT*I	(-)	感受性	100 %

ら, 成人での尿路結石症においても APRT 欠損症の可能性を考慮する必要があると考えられた。

結 語

2,8-dihydroxyadenine (DHA) 結石症の1例を経験したので文献的考察を加え報告した。当症例での APRT 欠損症はホモ接合体タイプⅡ, APRT*J/APRT*Q0 型であった。

本論文の要旨は第175回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Cartier P and Hamet M: Une nouvelle maladie métabolique: le déficit complet en adénine phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadénine. *C R Acad Sci III* **279**: 883-886, 1974
- 2) Tischfield JA and Ruddle FH: Assignment of gene for adénine phosphoribosyltransferase to human chromosome 16 by mouse human somatic cell hybridization. *Proc Natl Acad Sci USA* **71**: 45-49, 1974
- 3) Broderick TP, Schaff DA, Bertino AM, et al.: Comparative anatomy of the human APRT gene and enzyme: nucleotide sequence divergence and conservation of a nonrandom CpG dinucleotide arrangement. *Proc Natl Acad Sci USA* **84**: 3349-3353, 1987
- 4) Fujimori S, Akaoka I, Yamanaka H, et al.: Common characteristics of mutant adénine phosphoribosyltransferase from four separate Japanese families with 2,8-dihydroxyadénine urolithiasis associated with partial enzyme deficiencies. *Hum Genet* **71**: 171-176, 1985
- 5) 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
- 6) Minori A, Hidaka Y, Wu VC, et al.: A mutant allele common to the type I adénine phosphoribosyltransferase deficiency in Japanese subjects. *Am J Hum Genet* **48**: 102-107, 1991
- 7) Kamatani N, Hakoda M, Otsuka S, et al.: Only three mutations account for almost all defective alleles causing adénine phosphoribosyltransferase deficiency in Japanese patients. *J Clin Invest* **90**: 131-136, 1992
- 8) Hidaka Y, Tarle SA, Fujimori S, et al.: Human adénine phosphoribosyltransferase deficiency: demonstration of a single mutant allele common to the Japanese. *J Clin Invest* **81**: 945-950, 1988
- 9) 高尾マユミ, 坂口 恵, 園田美百子, ほか: APRT 欠損症 (タイプⅡ) に対する遺伝子診断法の検討. *臨検* **41**: 711-714, 1997
- 10) Kamatani N, Takeuchi F, Nishida Y, et al.: Severe impairment in adénine metabolism with a partial deficiency of adénine phosphoribosyltransferase. *Metabolism* **34**: 164-168, 1985

(Received on February 3, 2003)
(Accepted on May 11, 2003)