

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

大和市立病院泌尿器科 (部長 : 熊谷治巳)

北 見 一 夫

横浜市立大学医学部附属病院泌尿器科 (主任 : 穂坂正彦教授)

木 下 裕 三, 穂 坂 正 彦

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

Kazuo Kitami

From the Department of Urology, Yamato City Hospital

Yuzou Kinoshita and Masahiko Hosaka

From the Department of Urology, Yokohama City University Hospital

A 37-year old female was admitted with a complaint of gross hematuria. Intravenous pyelography and retrograde pyelography showed right non-functioning kidney with a radiolucent stone in the ureter. Computerized tomographic scan revealed right hydronephrosis and ureteral stone. Ureterolithotomy was performed. Infrared spectrometric analysis of the stone revealed a 2,8-dihydroxyadenine calculus. The adenine phosphoribosyltransferase activity in red blood cells was partially deficient. After the operation the patient has been given 100 mg/day of allopurinol and is on a low purine diet. There have been no signs of recurrence.

(Acta Urol. Jpn. 36: 73-76, 1990)

Key words: Urolithiasis, 2,8-dihydroxyadenine, Adenine phosphoribosyltransferase

緒 言

2,8-dihydroxyadenine 結石 (DHA 結石) は adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症により尿中に難溶の DHA 結晶を生じて起こる遺伝性疾患である。APRT 部分欠損症による DHA 結石症の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 37 歳, 女性

主訴 : 肉眼的血尿

既往歴 : 14 歳虫垂炎手術

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 約 2 年前より肉眼的血尿があり, 近医にて検査を受けたが異常なしといわれた。約 1 年前右腰部痛と発熱がみられた。その後も 1 カ月に 1, 2 度肉眼的血尿がみらるため当科を受診した。IVP で右無機

能腎のため精査目的にて 1985 年 12 月 4 日入院した。

入院時現症 : 右下腹部に手術痕を認める以外に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 ; WBC 4,900/mm³, RBC 385×10⁴/mm³, Hb 12.7 g/dl, Hct 37.4%。血液生化学 ; BUN 13 mg/dl, Cr 1.2 mg/dl, TP 7.7 g/dl, GOT 21 U, GPT 4U, 尿酸 3.7 mg/dl。尿所見 ; 糖 (-), 蛋白 (-), 赤血球 (-), 白血球 12/hpf, 尿細菌培養 ; 陰性, 尿細胞診 ; class I。

X線検査所見 : KUB では結石陰影は認めず, IVP では右無機能腎であった。逆行性腎盂造影および経皮的腎盂造影では右尿管 L4 付近に陰影欠損があり右腎は水腎症であった (Fig. 1)。CT scan では右水腎症の所見で右尿管 L4 付近に CT 値 207.7 の結石陰影を認めた (Fig. 2)。

経過 : 右尿管の X線透過性結石の診断のもとに 1985 年 12 月 10 日 TUL を試みたが, 肉芽形成が著明で結



Fig. 1. Retrograde pyelography

石に到達できなかったため12月25日右尿管切石術を行った。

結石の赤外線分光分析で 2,8-DHA 結石と診断された (Fig. 3). 患者と兄の赤血球中 APRT 活性を測定したところそれぞれ正常の 21.0%, 25.7% で

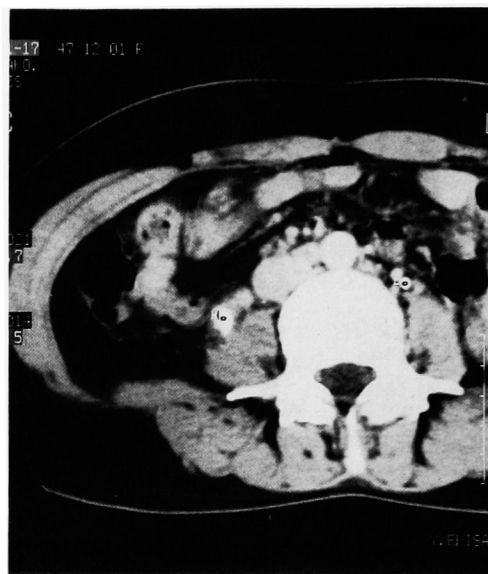


Fig. 2. CT-scan

Table 1. The adenine phosphoribosyltransferase activity in the red blood cells of the patient and her brother

	患 者	兄
赤血球中 APRT 活性	0.081 (21.0%)	0.099 (25.7%)
アデニン類似体に対する感受性	resistant	resistant
Genotype	APRT [*] J/APRT [*] J	APRT [*] J/APRT [*] J
尿中 DHA 濃度	178 μ M	344 μ M

APRT 部分欠損症であった。白血球のアデニン類似体に対する反応は共に resistant で日本人型 APRT

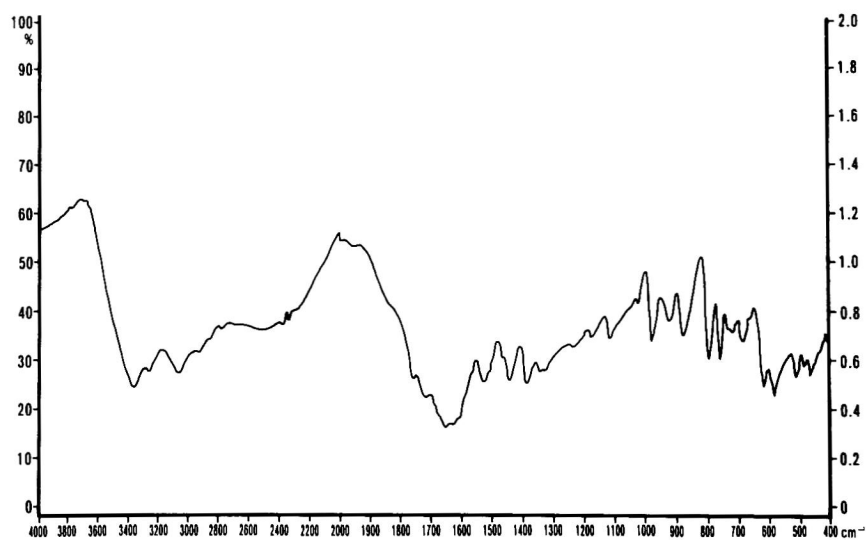


Fig. 3. Infrared spectro analysis of the stone

Table 2. Cases of 2,8-DHA calculus in the Japanese literature

No.	報告者	年	年齢	性別	酵素欠損	文 献
1	武 本	1979	24	M	不 明	泌尿紀要 25: 265-270
2	黒 田	1980	38	M	部分欠損	日泌尿会誌 17: 283-288
3	野 呂	1980	3	F	不 明	臨泌 34: 271-274
4	長 田	1980	46	M	完全欠損	臨泌 34: 981-984
5	高 嶋	1980	—	—	部分欠損	日小児会誌 84: 1137-1138
6	高 嶋	1980	—	—	部分欠損	日小児会誌 84: 1137-1138
7	竹 内	1981	36	F	部分欠損	泌尿紀要 27: 1079-1086
8	榊 原	1981	5	F	不 明	日泌尿会誌 72: 1093
9	久 島	1981	47	F	不 明	日泌尿会誌 72: 1093
10	Takeuchi	1981	1	M	部分欠損	泌尿紀要 27: 198-193
11	Sakamoto	1981	1	M	部分欠損	Urol Int 36: 274-281
12	Sakamoto	1981	3	M	部分欠損	Urol Int 36: 274-281
13	佐 藤	1982	3	F	部分欠損	西日泌尿 45: 421-425
14	橋 中	1982	33	M	部分欠損	日泌尿会誌 73: 1244
15	山 本	1982	8	M	部分欠損	尿酸 5: 62-68
16	山 本	1982	49	M	完全欠損	尿酸 5: 62-68
17	岸	1982	9	F	完全欠損	尿酸 6: 140-147
18	岸	1982	3	M	完全欠損	尿酸 6: 140-147
19	岸	1982	7	M	完全欠損	尿酸 6: 140-147
20	堀 井	1983	2	M	完全欠損	日泌尿会誌 74: 286
21	伊 藤	1984	34	M	完全欠損	泌尿紀要 31: 1453-1458
22	金 親	1985	45	M	不 明	臨泌 39: 613-615
23	金 山	1985	—	—	完全欠損	日泌尿会誌 76: 153-154
24	金 山	1985	—	—	部分欠損	日泌尿会誌 76: 153-154
25	荒 川	1985	30	M	部分欠損	日泌尿会誌 76: 778
26	大 原	1985	35	M	不 明	日泌尿会誌 76: 454
27	GR セレスタ	1985	2	F	不 明	日泌尿会誌 76: 943
28	金 沢	1985	59	M	部分欠損	日泌尿会誌 76: 938
29	黒 須	1985	2	F	完全欠損	日泌尿会誌 76: 427
30	黒 須	1985	—	F	部分欠損	日泌尿会誌 76: 427
31	黒 須	1985	—	F	部分欠損	日泌尿会誌 76: 427
32	平 野	1986	26	M	部分欠損	日泌尿会誌 77: 1200-1206
33	川 田	1986	16	F	完全欠損	西日泌尿 48: 1647-1650
34	光 野	1986	55	F	部分欠損	西日泌尿 48: 537-542
35	多田羅	1986	26	F	完全欠損	日泌尿会誌 77: 517-522
36	多田羅	1986	58	F	完全欠損	日泌尿会誌 77: 517-522
37	多田羅	1986	41	F	部分欠損	日泌尿会誌 77: 517-522
38	多田羅	1986	39	F	部分欠損	日泌尿会誌 77: 517-522
39	多田羅	1986	36	M	部分欠損	日泌尿会誌 77: 517-522
40	小 林	1986	42	M	部分欠損	日泌尿会誌 77: 1886
41	城 戸	1986	55	M	部分欠損	日泌尿会誌 77: 676
42	秋 山	1986	60	F	部分欠損	日泌尿会誌 77: 169
43	Fujimori	1986	36	M	部分欠損	Hum Genet 71: 171-176
44	Fujimori	1986	39	F	部分欠損	Hum Genet 71: 171-176
45	Fujimori	1986	40	F	部分欠損	Hum Genet 71: 171-176
46	水 谷	1987	27	M	部分欠損	日泌尿会誌 78: 1658-1659
47	細 川	1987	5	M	部分欠損	日泌尿会誌 78: 1669
48	加 藤	1987	63	M	完全欠損	臨泌 42: 51-53
49	上 島	1988	39	F	部分欠損	泌尿紀要 34: 656-660
50	自験例	1988	37	F	部分欠損	

部分欠損症の APRT* J/APRT* J と診断された。
尿中には特有の円形で車軸状の round crystal が多
数検出されたが患者の兄には尿路結石は認められな
かった。

退院後低プリン食の指導とアロプリノール 100 mg/
日の投与を行なっているが、尿中 round crystal は
消失し、術後3年3カ月間尿路結石の再発は認められ
ない。

考 察

2,8-DHA 結石症は1974年 Cartier¹⁾により初めて報告された比較的新しい疾患である。結石はX線透過性で赤外線分光分析により初めて同定されることから結石の赤外線分光分析がルチーンに行なわれる欧米と本邦に集中している。赤外線分光分析のパターンも尿酸結石と類似していることから尿酸結石とまちがわれやすい。2,8-DHA 結石は全尿路結石の0.1~0.2%を占めるといわれているが報告例は欧米で11例、本邦で50例と少ない²⁾。

本邦報告例を集計してみると APRT 完全欠損症13例、APRT 部分欠損症30例と部分欠損症が多い。男女別では25:21と性差はない。年齢は1歳から63歳におよぶ。完全欠損症と部分欠損症では性別、年齢に差はない。これら報告例のうち5例では腎不全をともなっており間質性腎炎の報告もみられる³⁾ (Table 2)。2,8-DHA 結石症は adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 欠損症によって起こる遺伝性疾患で常染色体劣性遺伝の型をとる⁴⁾。APRT はアデニンを AMP に代謝する酵素でこれが欠損するとアデニンは xanthine oxidase の作用により DHA となる⁴⁾。DHA はきわめて難溶で、尿中で結晶化して DHA 結石の原因となる。患者の尿中には特有な車軸状の切れ込みをもった球形の round crystal がみられ診断の一助となる⁵⁾。欧米では 2,8-DHA 結石症は APRT 完全欠損症であるが本邦の報告例では完全欠損症もみられるが大部分は部分欠損症である。鎌谷^{4,6)}によると日本人集団には APRT* Q₀ と APRT* J の2種類の APRT 疾患遺伝子がある。APRT* Q₀/APRT* Q₀ では完全欠損症となり APRT 活性は0となり尿路結石を生ずる。APRT* Q₀ のヘテロ接合体と APRT* J のホモ接合体ではともに APRT 活性が25%程度の部分欠損症となるが APRT* Q₀ のヘテロ接合体では結石を形成しない。しかし APRT* J のホモ接合体では結石を形成する。この理由として鎌谷は日本人型 APRT 欠損症の APRT* J 遺伝子にコードされた変異酵素により試験管内では APRT 活性があっても体内では APRT

は non-function であるため部分欠損でも DHA 結石をきたすと説明している。本症例のように APRT 活性がほぼ同じでありながら結石ができたりできなかったりする理由は不明だが、飲水量、食事内容などが関係しているものと思われる。

本症の治療は低プリン食とアロプリノールの投与が有効とされている。アロプリノールの腎毒性を考慮して尿中に DHA 結晶が出現しない程度の比較的少量投与が推奨されている⁵⁾。

稿を終えるにあたり APRT 活性の測定および御指導をいただいた東京女子医大リウマチ痛風センター鎌谷直之助教授に深謝致します。

本論文の要旨は第456回日本泌尿器科学会東京地方会にて発表した。

文 献

- 1) Cartier P and Hamet M : Une nouvelle maladie metabolique: le deficit complet adenine phosphoribosyltransferase avec lithiase de 2,8-dihydroxyadenine. CA Acad Sci Paris 279: 883-886, 1974
- 2) 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
- 3) 加藤晴朗, 山下俊郎, 平林直樹, 藤本 博, 田中正敏: 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
- 4) 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
- 5) 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 部分欠損による小児 2,8-dihydroxyadenine 結石の1例. 西日泌尿 45: 421-425, 1983
- 6) Kamatani N, Sonoda T and Nishioka K: Distribution of patients with 2,8-dihydroxyadenine urolithiasis and adenine phosphoribosyltransferase deficiency in Japan. J Urol 140: 1470-1472, 1988

(Received on April 17, 1989)

(Accepted on July 25, 1989)