

症 例

先天性APRT欠損症における 尿中2, 8-DHA結晶について

山田 玲子¹⁾ 反町 彰志²⁾ 安藤 昭子²⁾

症例1は23才女性。左側腹部痛にて泌尿器科を受診。尿中に尿酸に似ている結晶を認めた。血清尿酸値が正常で気になっていたところ、DHA結晶について触れていた学術テープを聞きDHA結晶の可能性を考えた。丁度自然排石があり、赤外線吸収スペクトル分析にてDHA結晶と診断された。

症例2は12歳男児。2歳の時他院で尿路結石にて手術を受けている。翌年より当院にて経過観察を続けていたところ今回尿中にDHA結晶を認めた。

2症例共に家族に遺伝的発症の可能性をみるため酸素学的検査を行った。症例1は家族に発症の可能性は無かったが、症例2では、実兄にも発症の可能性があると判明した。以上3名はAPRTが部分的に欠損している日本人型APRT欠損症であった。DHA結晶症を症状だけで他の尿路結石症と区別することは難しく、診断には結石の成分分析が有用とされている。偶然尿沈渣中にこの結晶を認めたことにより発見されることが多いことから日常の尿沈渣検鏡の重要性が改めて痛感された。

Key words : 2, 8-DHA結晶症, 赤外線吸収スペクトル, 日本人型APRT欠損症, 尿沈渣検鏡

はじめに

先天性Adenine phosphoribosyl tranfarase (以下APRTと略す)欠損症では核酸プリン体代謝のサルベージ経路のひとつであるAPRTの完全または高度欠損のためにアデニンが分解されずに体内に蓄積し、このアデニンがxanthineoxidaseにより2,8-ジヒドロキシアデニン (以下DHAと略す)となり尿中に排泄され結晶化し結石を形成する。(図1)したがって本疾患では尿路結石症と慢性、急性の腎不全が主たる症状となる。この遺伝性腎結石症は1974年にCartiraらによって第一例が報告され、本邦でも約80例の報告がみられている。

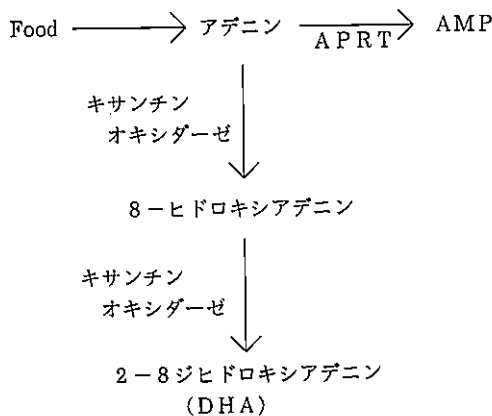
今回尿沈渣中にこのDHA結晶を認めた2例を経験したのでこの結晶の形態や性状および酵素学的検査を中心に報告する。

症 例

(症例1)

23歳主婦 平成元年7月26日左側腹部痛にて他院を受診。超音波検査及びDIPにて左腎結石及び左水腎症と診断され、経過観察していたが自然排石をみない

図1 人体内でのアデニン代謝



1) 三条総合病院 検査科
2) 現在 長岡中央総合病院 検査科

表1 初診時検査成績

生化学検査		血液検査		尿検査	
BUN	12.3mg/dℓ	WBC	4400/mm ³	pH	6.0
CRE	0.6 mg/dℓ	RBC	384 × 10 ³ /mm ³	蛋白	(-)
UA	3.4 mg/dℓ	Hb	10.3g/dℓ	糖	(-)
Na	144 mEq/ℓ	Ht	31.5%	混濁	(-)
K	3.7 mEq/ℓ	P1t	22.6×10 ⁴ /mm ³	沈渣	RBC:4-6/HPF
Cl	105 mEq/ℓ				WBC:4-6/HPF
Ca	4.4 mEq/ℓ				黄褐色、車輪様の紋様をもつ球状の結晶あり
IP	3.7 mg/dℓ				

ため8月17日当院泌尿器科に紹介された。初診時検査結果を(表1)に示す。その他DIPにおいてX線透過性の結石を左腎系に認めた。尿沈渣中には図2-a, bに示す様に黄褐色球状の結晶を認めた。この日は尿酸結晶の変形したものと報告し、尿酸結晶の疑いにおいてクエン酸製剤・ウラリットが投与された。しかし血清尿酸値は正常値で気になっていたところ偶然DHA結晶についてふれていた臨床検査アワーのテーブ

を開き、DHA結晶の可能性も考えられた。

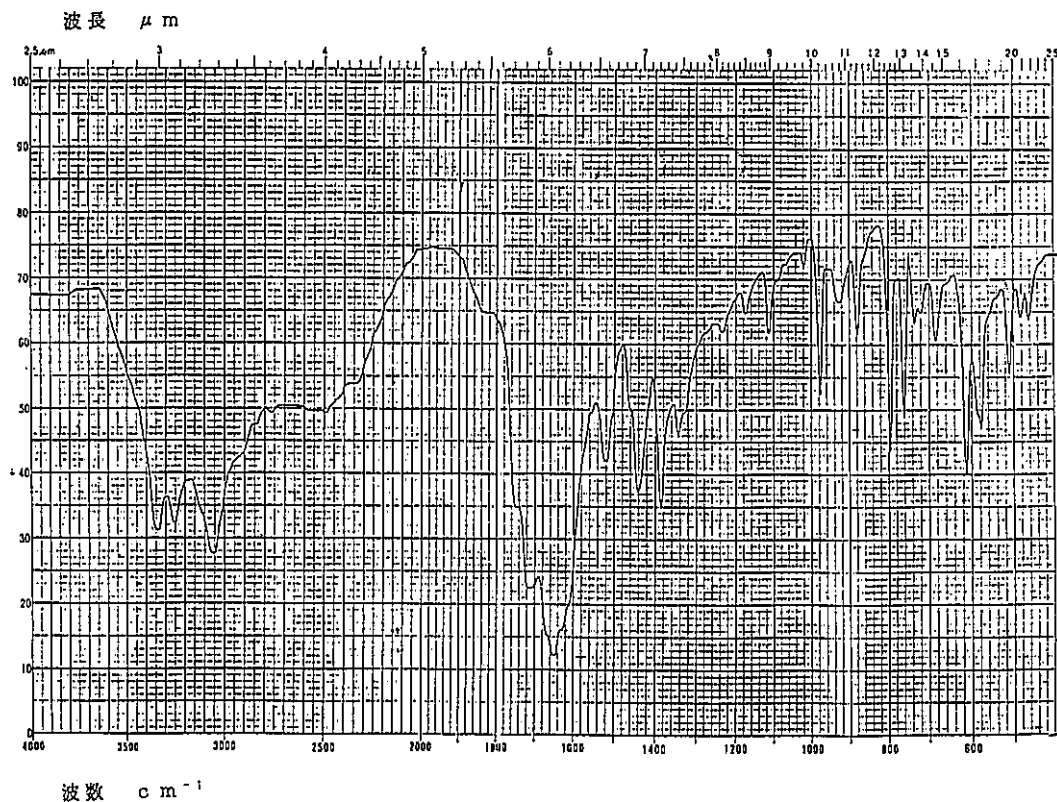
9月22日、再検尿にてPHが8.5とアルカリ性になったにもかかわらず同じ結晶が少ないうちからも出ていたためDHA結晶の疑いと報告したところ丁度自然排石があった。(図3)

この結石は灰白色から淡褐色で比較的にもろく指圧にて容易に崩壊する。赤外線吸収スペクトル分析を依頼したところ(シオノギバイオメディカルラボラトリーズ)DHA標準物質の分析パターンと全く同じ曲線を示し(図4)DHA結晶と診断された。11月7日患者及びその家族に対し遺伝的発症の可能性をみるため酵素学的検査を行った。

(症例2)

12歳男児 昭和55年(2歳)。他院にて尿路結石のため3回手術を施行。結石はX線透過性で、赤外線分析では尿酸に類似した波形を呈したため尿酸結石の診断において治療を受けていた。翌年より当院泌尿器科にて経過観察をつづけていたところ、平成2年1月5日尿沈渣中にDHA結晶を認めた。また同日施行の腹部CT上にも両側腎結石が認められた。そこで1月8

図4 赤外線分光分析図



日、両親、15歳の兄を含め酵素学的検査を行った。

(酵素学的検査)

症例1では患者のみ日本人型変異酵素の対立遺伝子がホモ接合体を形成しているが、長男・次男・実母がヘテロ接合、実兄は正常であった。(表2) その他T細胞診断等においても家族にDHA結石症の発症の可能性が無い事が判明した。

(T細胞診断: 正常細胞においてアデニン類似体はAPRTによって毒性物質に変化し細胞は全滅するが、APRT欠損症ではアデニン類似体が毒性を発揮しないことから患者から得られたT細胞がアデニン類似体に対し抵抗性を示すか否かをみるテスト)

症例2では患者及び兄も日本人型変異酵素がホモ接合しており兄にも発症の可能性があると判明した。(表3) この兄は3年前に左尿管結石の自然排石があったものの現在は臨床症状はみられていない。

以上の3名に対し現在経過観察中である。

なお、この検査は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お願い致しました。

表2 症例1: 酵素学的検査結果

	T細胞診断	genotype	尿中DHA濃度(mM)	APRT活性(%)	DHA結晶の可能性
患者(23)	resistant	APRT [*] J/APRT [*] J	0.078	31	(+)
長男(6)	sensitive	APRT [*] 1/APRT [*] J	0	73	(-)
次男(2)	sensitive	APRT [*] 1/APRT [*] J	0	123	(-)
実母(49)	sensitive	APRT [*] 1/APRT [*] J	0	54	(-)
実兄(26)	sensitive	APRT [*] 1/APRT [*] 1	0	140	(-)

APRT^{*}1: 正常のAPRT対立遺伝子

APRT^{*}J: 日本人型変異酵素をコードするAPRT対立遺伝子

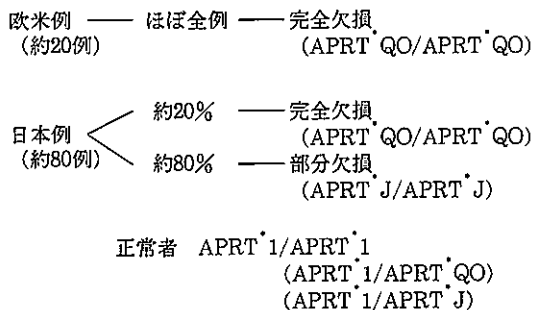
表3 症例2: 酵素学的検査結果

	T細胞診断	genotype	尿中DHA濃度(mM)	APRT活性(%)	DHA結晶の可能性
患者(12)	resistant	APRT [*] J/APRT [*] J	0.124	3.9	(+)
父(43)	sensitive	APRT [*] 1/APRT [*] J	0	12.7	(-)
母(42)	sensitive	APRT [*] 1/APRT [*] J	0	19.3	(-)
兄(15)	resistant	APRT [*] J/APRT [*] J	0.223	3.4	(+)

APRT^{*}1: 正常のAPRT対立遺伝子

APRT^{*}J: 日本人型変異酵素をコードするAPRT対立遺伝子

表4 欧米人と日本人の遺伝子型



考 察

APRT欠損症は常染色体性劣性遺伝性疾患と考えられている。APRT遺伝子は16番目の常染色体長腕上にありこの遺伝子の欠損によってDHA結石症がおこるが、2つの遺伝子の両方に欠損がある場合、つまりホモ接合体の時にのみ発症するとされている。¹⁾²⁾³⁾

最近の研究によれば欧米では報告されている約20例のうちほぼ全例がAPRT活性が0のAPRT完全欠損遺伝子(APRT^{*}*QO)をホモの状態で見しているのに対し、日本で報告されている約80例のうち約80%は日本人に特有な日本人型変異酵素の対立遺伝子(APRT^{*}*J)がホモ接合体の状態で見られるAPRT部分欠損症例であり日本人型APRT欠損症と呼ばれている。²⁾⁴⁾ (表4) 私たちの経験した2例は いずれもこの日本人型APRT欠損症と考えられる。

DHA結晶は大きさにより3つに分けられるが、微細結晶は3μm以下で淡黄色をしており無晶性尿酸塩によく似ているが、熱に強いこと、また生理食塩水に溶解しないことで鑑別ができる。(図5-a, b) 中型結晶は3-10μm、黄褐色 球状で特徴的な車軸様の紋様をもっている。

大型結晶は10μm以上、なかには25μm以上にもなるといわれているが、黄褐色または褐色で球状、中型結晶同様車軸様の紋様をもち、なかには分割し扇型のものも存在する。⁵⁾ (図5-c 大型は右下の分割しているもの)

化学的性状として、

- 1) 酸(1%CH₃COOH, 1/10NHCl)でほとんど溶解しない
- 2) 1/10N NaHOで溶解する
- 3) 熱に強い等あげられる。³⁾⁵⁾

また新鮮で無染色の尿沈渣中の結晶は自己蛍光を発するのが蛍光顕微鏡において認められる。¹⁵⁾(図6)

DHA結石症は臨床症状が他の尿路結石症同様、疼痛と血尿であり症状だけからDHA結石症を疑うことは難しく、結石を成分分析にかけることが有用とされているが、偶然尿沈渣中にこの結晶を認めたことにより発見されることが多いとされている。⁹⁾本疾患が欧米に比べ日本に多いことや学校検尿において発見されていること⁶⁾⁷⁾などを考えると、本症の診断はこの疾患の存在やDHA結晶について認識がきわめて重要であり日常の尿沈渣検鏡の重要性が改めて痛感された。またより多くの文献やアトラス等の普及も望まれる。

今回尿沈渣中の結晶により貴重な症例を経験したのでここに紹介した。

謝 辞

稿を終えるにあたりご校閲いただきました当院泌尿器科医長平岩先生、内科医長上村先生、並びに蛍光顕微鏡写真撮影時にご協力いただきました中央総合病院の阿部技師に深謝いたします。

文 献

- 1) 野呂忠夫：先天性APRT欠損症におけるDHA結晶尿—スクリーニングと治療—モダンユリナリス, Vol 2, No 1通巻4号, 1986
- 2) 鎌谷直之：APRT欠損症. 臨床病理, 臨時増刊特集75号, 131~134, 1987
- 3) 木庭敏和：目で見ても耳で聞く尿沈渣—結晶—. 衛生検査, 38(5), 651, 1988
- 4) 鎌谷直之：病気の生化学 (CLV) APRT欠損症とDHA結石症. 代謝, Vol 26, 565~573, 1989
- 5) 野呂忠夫：2, 8-Dihydroxyadenine結晶図譜 (尿沈渣・結石) 附：関連文献集, 1988
- 6) 柳 康子, 他：尿中結晶により発見された先天性APRT欠損症の一症例. 衛生検査, 38(5), 651, 1988
- 7) 渡辺千桂子, 他：学校検尿において発見された2, 8-DHA結晶の症例報告. 衛生検査, 39(3), 553, 1990

Urinary 2,8-DHA Crystals in Congenital APRT Deficiency

Reiko Yamada¹⁾, Akishi Hanmachi²⁾, and Akiko Ando¹⁾

- 1) Laboratory Division, Sanjo General Hospital
- 2) Present: Laboratory Division, Nagaoka Chuo General Hospital

Case 1: The patient was a 23yearold woman. She visited our Department of Urology with a complaint of leftsided abdominal pain. Laboratory examination revealed urinary crystals similar to those of uric acid. We had a conference, listening to a tape about 2,8DHA (DHA) crystals, though serum levels of uric acids were within normal limits. Consequently, she was suspected of having DHA crystals. A calculus was spontaneously excreted. Analysis of the infrared spectrum led to detection of DHA crystals. Case 2: The patinet was a 12yearold boy. At the age of two, he was operated on for urinary calculus in another hospital. One year later, he visited our hospital and continued to be managed. At the present visit, urinary DHA crystals were revealed. In the two patients, enzymatic examination was performed to determine whether genes are involved in the occurrence of DHA crystals or not. The results showed that there was no evidence of familial occurrence in Case 1 and that in Case 2 a brother had a risk of developing familial DHA crystals. A detailed examination revealed that these three subjects had a Japanese type of APRT deficiency in which APRT is partially missing. It is defficult to distingush a DHA calculus from ordinary urinary calculi by symptoms alone. It is thus necessary to determine the composition of the calculus in the differential diagnosis. Because we found this kind of crystal in the urine by accident in routine practice, we strongly believe it necessary to perform a routinely urinary sedimentation test.

Key words: 2,8-DHA calculus, Infrared spectrum, Japanese type of APRT deficiency, uninary sedimentation test

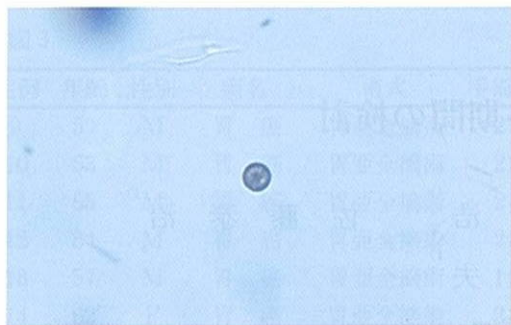


図 2 - a

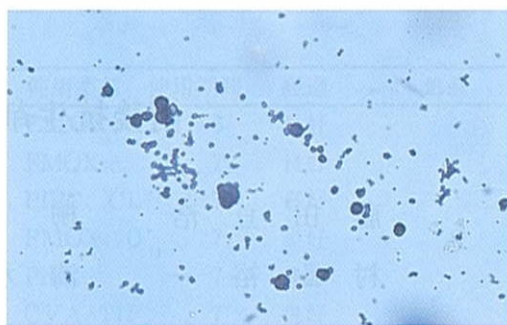


図 5 - a 尿酸塩

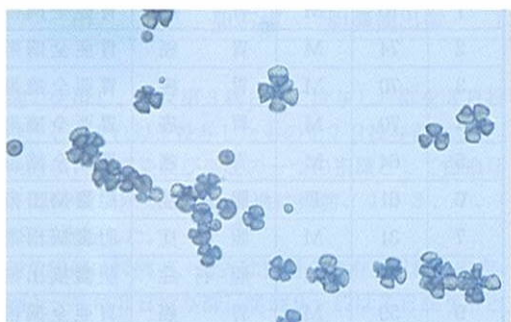


図 2 - b

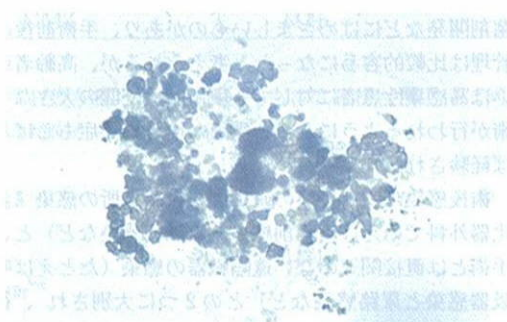


図 5 - b DHA 微細結晶

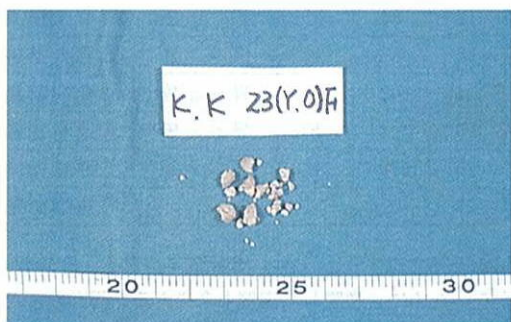


図 3

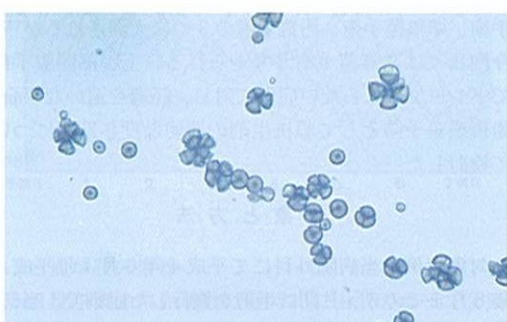


図 5 - c 中型および大型結晶

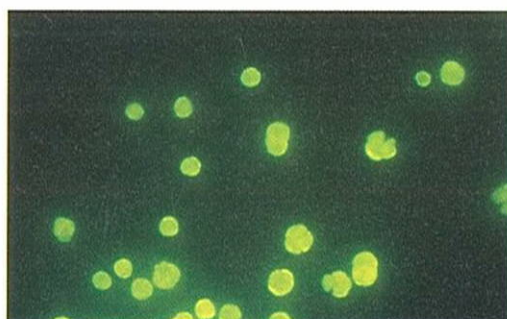


図 6 蛍光顕微鏡像