Lesch-Nyhan 症候群の1例

山城正宏・藤井信男・八木政明*

Lesch-Nyhan Syndrome: Report of a case

Masahiro YAMASHIRO・Nobuo FUJII・Masaaki YAGI*

緒 言

Lesch-Nyhan 症候群は、高尿酸血症、不随意運動および錐体外路徴候をもつ運動麻痺に精神発達遅延、自己の口唇、指などを咬む特有の自傷行為をもつ、伴性劣性遺伝をする先天性 purine 代謝異常症である^{1~4)}。

今回われわれは、自己咬傷による広範な下口唇潰瘍を生じた、Lesch-Nyhan 症候群を経験したので報告する。

症 例

患 者：3歳1か月の男児。

初 診：昭和50（1975）年2月■日。

主 訴：自己咬傷による広範な下口唇潰瘍。

家族歴：両親ともに健康で、患者は同胞4人中の第3子である。血族結婚はなく、初診時の調査では、家系内に脳性麻痺、精薄などは認められなかった。

既往歴：満期安産で、生下時体重 3,500 g であった。新生児黄疸は普通で、混合栄養で育った。生後7か月になっても頸坐不安定で、やせてきたので、某公立病院を受診したところ、脳性麻痺と診断された。

現病歴：初診の1か月前より、自己咬傷による下口唇潰瘍と出血がみられた。夜間睡眠中や、痛がって泣きながらも、下口唇を咬んでいた。1週間前より潰瘍が増大したので、本院皮膚科より、昭和50年2月■日当科へ紹介来院した。

現 症：体格中等度で、身長 86 cm（標準 93.3 cm）、

写真 1

写真 2

琉球大学保健学部付属病院歯科口腔外科（主任：山城正宏助教授）

* 北海道大学歯学部第2口腔外科学教室（主任：河村正昭教授）

Department of Dent-Oral Surgery, Ryukyu University Hospital, Ryukyu University (Chief: Assist. Prof. Masahiro Yamashiro)

* Second Department of Oral Surgery, School of Dentistry, Hokkaido University (Chief: Prof. Masaaki Kawamura)

受付日：昭和53年12月18日

体重 12 kg（標準 13.9 kg）であった。顔貌無欲状ではないが、頸坐不十分で、お坐り、つかまり立ちが不能であるが、物を握ることは可能である。内眼角贅皮があり、眼間離開はなく、知能、言語発達の遅延が認められた。37.5°C の発熱があり、貧血、黄疸なく、心音清、呼吸音正常で、腹部異常なく、腱反射は正常であった。支えて立たせると、下肢の交叉はみられないが、つまば

写真 3

表 1 臨床検査所見

赤血球数	401万	TP	7.2 g/dl
血色素量	11.8 g/dl	A/G	1.0
ヘマトクリット値	35%	Alb	48.4%
血小板数	39万84	Glb	
白血球数	11,100	α_1	3.1%
白血球分類		α_2	20.7%
好酸球	1%	β	11.7%
好中球		γ	15.9%
棒状核	3%	BUN	9.3 mg/dl
分葉核	57%	GOT	50U
リンパ球	31%	GPT	21U
単球	8%	ALP	13U
血沈値	42 mm	梅毒血清反応	陰性

表 2 血清尿酸値

2月	日	8.3 mg/dl
3月	日	8.9 mg/dl
3月	日	8.0 mg/dl

って硬くなった。

局所所見として、下口唇中央より口唇粘膜にかけて、上顎乳前歯の咬傷による約5×4cmの広範な潰瘍と出血がみられた(写真1, 2)。開口障害はなく、BALAはう歯で、上下顎とも、全乳歯が萌出していた。

初診時臨床検査所見：血沈の亢進がみられたが、医化学検査所見で特に異常は認められず、梅毒血清反応は陰性であった(表1)。

初診時臨床診断：脳性小児麻痺および自己咬傷による外傷性下口唇潰瘍。

処置および経過：ただちに当科入院のうえ、輸液を施しながら、局麻下でBALAの抜歯と、潰瘍の試験切除を行った。術後、抗生物質、消炎酵素剤の投与と経鼻栄養を施行した。翌2月日より、下熱傾向と、下口唇潰

表 3 尿中尿酸・クレアチニン比

患 者	10.7
父	1.2
母	1.8
血清クレアチニン	0.6 mg/dl
尿 素 窒 素	16 mg/dl
尿 中 尿 酸 塩	卅

表 4 赤血球 HGPRT 活性値

患 者	4.0 (Blood Disc 法)
健康乳児	81.2~119.3
健康成人	92.4~158.6

(単位：m μ Mole/mg Hb/hr)

表 5 赤血球 HGPRT 活性値

父	35 歳	86.6
母	36 歳	95.4
兄	7 歳	97.6
姉	6 歳	102.6
患 者	4 歳	0.6
弟	1歳6か月	1.8
(コントロール)		(90~115)

(単位：m μ Mole/mg prt/hr)

瘍の乾燥化がみられ、3日目より潰瘍の縮小、7日目で痂皮化が認められた。下口唇潰瘍は、組織欠損をほとんど残さずに治癒して(写真3)、3月3日、入院13日目で退院した。

病現組織診断：非特異性、炎症性潰瘍。

臨床検査所見：尿検査の結果、尿酸塩がみられ、血清尿酸値は3回の検査ともに8.0 mg/dl以上の高値を示して高尿酸血症が認められた(表2)。尿中尿酸・クレアチニン比は、両親に比べて著明な高値を示した(表3)。

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) 活性値のスクリーニング (Blood Disc 法⁶⁾) で4.0 m μ Mole/mg Hb/hr (表4)、ならびに Seegmiller 法⁶⁾で1.2 m μ Mole/mg prt/hrと著明な低値を示した。

確定診断：これら臨床所見および検査成績より、Lesch-Nyhan 症候群と確定した。

当初、家族全員についての酵素学的検査は行えなかった。初診より1年後において、患者の弟(1歳6か月)は頭坐不十分であり、這ったり、つかまり立ちが不能で、知能、言語発達遅延がみられるが、自己咬傷は認められていない。Rubin 法⁷⁾による赤血球 HGPRT 活性値で、患者は0.6 m μ Mole/mg prt/hr、弟は1.8 m μ

Mole/mg prt/hr (表 5) を示し、弟も、ともに Lesch-Nyhan 症候群であることが判明した。

考 察

Lesch-Nyhan 症候群は、特有な臨床症状を示す、近年見いだされた先天性尿酸代謝異常症で、Catel ら⁸⁾(1959)が、初めて神経症状を伴った小児高尿酸血症を報告した。Lesch および Nyhan⁹⁾(1964)は、小児高尿酸血症に Chorea-athetosis, 知能障害、自己咬傷などの特有な症状を有する同胞例を報告し、初めて ^{14}C -glycine 負荷により、尿酸生合成が著しく亢進していることを報告した。

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) は, hypoxanthin, guanine などと, 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate (PRPP) から, それぞれの ribonucleotide である inosinic acid (IMP), guanilic acid (GMP) を形成する反応に働く酵素で, salvage pathway といわれている⁶⁾ (表 6).

Seegmiller ら⁶⁾ (1967) は、本症患者の赤血球および fibroblast の HGPRT 活性値が著明に減少していることを見だし、初めて本酵素の遺伝的欠損であることが確認された。Lesch-Nyhan 症候群の患者では、赤血球、白血球、肝、脳の基底核、および皮膚などから培養された fibroblast において、HGPRT がほぼ完全に欠損している^{5, 10, 11)}

わが国においては、Wada ら¹⁰⁾(1968)の報告が初めてであり、1975年までに15症例が報告されている^{1,3,12-16)}。

本症候群の早期診断のスクリーニング法として、尿酸・クレアチニン比が本症患者と正常値との間に有意差があり¹⁷⁾、青木¹²⁾ (1969) は、血中尿酸値が 7.0 mg/dl 以上あれば、再検して検索する必要があるとしている。本症患者の血中尿酸値は 3 回の検査で 8.0~8.9 mg/dl と高値を示し、尿中尿酸・クレアチニン比は、10.7 と著しい高値を示した。本症候群の酵素学的スクリーニングとして、赤血球 HGPRT 活性値の Flood Disc 法⁵⁾があり、本症患者は、4.0 mμ Mole/mg Hb/hr と明らかな低値を示した⁵⁾。Rubin 法⁷⁾ (1971) による家族の測定値は、本症患者で 0.6、患者の弟は 1.8 mμ Mole/mg prt/hr (コントロール 90~115) を示し、両親および他の同胞に比べて著明な低値を示した。微量の HGPRT 活性値を示すことは、back ground のカウントを完全に補正し得ないためである¹⁸⁾。

高尿酸血症には、アミノ酸を構成成分の1つとする purine de novo 合成の亢進、組織の崩壊による核酸由来の purine 体の大量放出、および腎からの尿酸排出の障害などがある¹⁸⁾。本症における過剰な尿酸合成は、HGPRT の欠損により、purine de novo 合成へ feed back control がかけられないためと説明されている^{4,6,19)}。

表 6

しかし、de novo 合成からの nucleotide 不足により抑制がかからないのか、salvage 合成酵素欠損により生じた過剰の PRPP が、de novo 合成の基質として利用され、結果的に de novo 合成の亢進につながるのかは明確でない^{4, 18)}といわれている。

自己咬傷などの異常行動は、本症候群の特徴的な臨床症状の1つであり、痛覚は存在するので、本人にとっても苦痛であり、自分の唇を咬むときは抜歯もやむをえない^{4,3)}。自己咬傷の発現年齢について、3歳¹⁾または4歳頃¹⁵⁾よりみられたと報告されている。その原因として、Rosenbloom ら²⁰⁾ (1967) は、本疾患患者の脳脊髄液の尿酸濃度は正常であるが、hypoxanthine, xanthine 濃度が、約5倍と異常に高いことを見いだした。これら oxypurine の血中濃度はコントロールと同じである²⁰⁾。methylated xanthine をラットに与えると、自分の体を咬むことが報告され²⁰⁾、本症候群との関連性が注目されている。

本症の患者はすべて男性であり、伴性劣性遺伝とされている。carrier である母親の酵素活性値は、多くは正常範囲内であるが、正常細胞と HGPRT 欠損細胞の2種クローン由来のモザイクであることが報告されている^{2,13,21,22)}。この証明として、培養細胞で、Hypoxanthine や guanine の取り込みの正常細胞と欠損細胞のモザイクをみる方法がとられている^{2,3,13,21,22)}。また HGPRT 欠損細胞は 6 MP などの nucleotide を作らないので、6 MP 存在下で培養して、選択的に正常細胞を消去して HGPRT 欠損細胞のみを残すことができる^{2~4)}。

治療として、痛風食のみでは、血中尿酸値の低下を認めない。尿酸生成を阻害する xanthine oxidase 阻害剤 (Allopurinol)、尿酸排泄促進剤 (Plobenecid など) が考えられるが、血中尿酸値の低下には効果を示しても、本症候群の精神、神経障害に対しては十分な効果は期待できず、今後の問題である¹⁾

結 語

自己咬傷による、広範な下口唇潰瘍を生じた Lesch-Nyhan 症候群症例を報告した。本疾患は、近年見いだされた、伴性劣性遺伝をする先天性尿酸代謝異常症である。その特有な臨床症状、診断上の問題点、原因、酵素学的検索などにつき、文献的考察を行った。

本論文の要旨は、昭和51年5月30日、第30回日本口腔科学会総会において発表した。

稿を終わるにあたり、ご協力いただいた東邦大学医学部小児科学教室青木継稔講師、本院小児科平山清武助教授、母子保健学教室田中洋助教授に感謝の意を表します。

引 用 文 献

- 1) 水野悌一, 他: 小児高尿酸血症, 小児科診療 31: 569 1968.
- 2) 有馬正高, 他: Lesch-Nyhan 症候群, 内科 31: 1342 1973.
- 3) 有馬正高, 他: Lesch-Nyhan 症候群, 日本臨床 31: 2488 1973.
- 4) 竹下研三: Lesch-Nyhan 症候群, 小児科学年鑑, 診断と治療社, 東京, 1975-1976 年版, 115頁.
- 5) 青木継稔: Lesch-Nyhan 症候群と Hypoxanthine-Guanine phosphoribosyltransferase 活性について, 小児科診療 33: 1249 1970.
- 6) Seegmiller, J. E., et al.: Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. Science 155: 1682 1967.
- 7) Rubin, C. S., et al.: Purification of IMP: Pyrophosphate phosphoribosyltransferase, catalytically incompetent enzymes in Lesch-Nyhan disease. Proc Nat Acad Sci 68: 1461 1971.
- 8) Catel, W., et al.: Über familiäre gichtische Diathese in Verbindung mit zerebralen und renalen Symptomen bei einem Kleinkind. Dtsch med Wschr 84: 2145 1959.
- 9) Lesch, M. and Nyhan, W. L.: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. Am J Med 36: 561 1964.
- 10) Wada, Y., et al.: Lesch-Nyhan Syndrome: Autopsy findings and *in vitro* study of incorporation of ^{14}C -8-Inosine into uric acid, guanosine-monophosphate and adenosine-monophosphate in the liver. Tohoku J exp Med 95: 253 1968.
- 11) Kelley, W. N.: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency in the Lesch-Nyhan syndrome and gout. Federation Proc 27: 1047 1968.
- 12) 青木継稔: Lesch-Nyhan 症候群とその尿酸代謝——本症候群4例の検討とスクリーニングについて——, 小児科 10: 1231 1969.
- 13) 原口宏之, 他: 中枢神経障害をともしう小児高尿酸血症 (Lesch-Nyhan 症候群), 代謝 6: 827 1969.
- 14) 千葉峻三: 小児高尿酸血症の1例, 小児科診療 33: 1527 1970.
- 15) 黒田泰弘, 他: Lesch-Nyhan 症候群の一例とペーパークロマトグラフィーを用いた赤血球 hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase 活性測定法, 日小児会誌 79: 11 1975.
- 16) 荻野仁志, 他: Lesch-Nyhan 症候群の一症例と保因者検索について, 日小児会誌 79: 752 1975.
- 17) Kaufman, J. M., et al.: Urine uric acid to creatinine ratio—a screening test for inherited disorders of purine metabolism. J Pediat 73: 583 1968.
- 18) 有馬正高, 他: 高尿酸血症の発生病理, 内科 27: 204 1971.
- 19) 尾形悦郎, 他: Lesch-Nyhan 症候群——痛風病因解明の鍵となる代謝異常と特異な神経症状をもつ症候群, 医学のあゆみ 64: 393 1967.
- 20) Rosenbloom, F. M., et al.: A biochemical relationship between an abnormality of purine metabolism and central nervous system function. J Clin Invest 46: 1110 1967.
- 21) Migeon, B. R., et al.: X-linked hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase deficiency: Heterozygote has two clonal population. Science 160: 425 1968.
- 22) Silvers, D. N., et al.: Detection of the heterozygote in Lesch-Nyhan disease by hair-root analysis. New Eng J Med 286: 390 1972.