真性赤血球増加症と続発性痛風

東京大学医学部内科物理療法学教室（主任 大島良雄教授）

赤岡 家雄 西沢 常男 菊谷 豊彦
吉村 隆 村中 正治

POLYCYTHEMIA VERA AND SECONDARY GOUT

Ieo AKAOKA, Tsuneo NISHIZAWA, Toyohiko KIKUTANI,
Takashi YOSHIMURA and Masaharu MURANAKA

Department of Physical Therapy and Medicine, Faculty of Medicine, University of Tokyo
(Director: Prof. Yoshio Oshima)

概要 真性赤血球増加症と、高尿酸血症ないし痛風症との合併は、欧米ではまれなものではないが、本邦では1961年著者らの発表が、第1例である。本症例につき6年間にわたる経過を、血清尿酸値、尿中尿酸排泄、尿酸クリアランスなどの尿酸代謝に重点をおいて観察した。また、本例を含み最近経験した7例の赤血球増加症例の尿酸代謝を検討した。7例中5例では高尿酸血症を認め、この5例中4例は痛風であった。2例の真性赤血球増加症に合併せる痛風例は、尿酸排泄増加と著明な高尿酸血症を示した。真性赤血球増加症における尿酸代謝異常の発現機序にかんし、核酸の過剰崩壊の問題、本症の造血系細胞の形態学的問題、いわゆる“stem cell”なる概念との関連などについて、最近の文献も引用して考察した。また、尿酸の過剰排泄が原因すると考えられる尿路結石症や二次的腎障害などが、本症の成立進展に演ずる役割についても検討した。

緒 言

原発性痛風は近年本邦でもしばしばみられる疾患であるが、真性赤血球増加症に合併した続発性痛風症はきわめてまれで、昭和36年リウマチ談話会における本症例の発表をもつて嚆矢とする¹⁾。われわれは、初診後6年間にわたり、尿酸代謝を中心に本症例の経過を観察したので報告する。また、赤血球増加症の尿酸代謝について臨床的検討を行ない、若干の文献的考察を加えた。

症 例

患者。 62才、男子、建築業。

本症例は昭和36年第6回リウマチ談話会および昭和40年第5回日本臨床血液学会において報告したもので、本論文はさらにそれに追加検討を加えたものである。

主訴： 右足関節、両側第1中足趾関節などの急性関節炎発作。

家族歴： 父は60才で急性心疾患、母は85才老衰で死亡。姪が36才で関節リウマチに罹患しているほかは、特記すべきものはない。

既往歴： 分娩は正常。37才より2年間兵役で南方に派遣されたほか、東京を離れたことはない。15才より大工として後述の関節炎発作をみるまでは労務に従事していた。26才で急性虫垂炎手術。38才戦地でデング熱に罹患。食事は肉食を好み、酒はおもに日本酒2合、煙草は12本程度。

現病歴： 昭和27年に右第1趾関節部を捻挫し、軽度腫脹と運動障害を伴ったが、一般的治療で軽快治癒した。昭和29年ごろ患者が50才のと

き、他人より顔面潮紅を指摘されたが、自覚的苦痛はなかつた。昭和31年ごろから起立性めまいと飛蚊症を自覚するようになったが、医療は受けていない。

昭和33年2月(54才)なんらの誘因なく左第1中足趾関節部の疼痛、発赤、腫脹が出現し、約1週間で自然に軽快した。その後、1年に3~4回該部に同様な発赤疼痛性腫脹発作を繰り返している。諸医家を訪れているが、多くの場合、関節リウマチの診断で鎮痛下熱薬の内服、注射、局所の冷電法等を受けたり、ときには膿瘍として切開手術を受けたこともある。しかし関節症状の持続は毎回約1~2週で、治療法の差異にあまり関係しない。症状軽快とともに局所の落屑をみる。無症状期にはとくに趾先に力を入れなければ普通に労働した。関節症状のほか昭和33年ごろ数日間、尿が赤色(血尿?)になつたことがあり。また昭和35年には霧視を3日間経験している。昭和35年9月、両側第1および右第2中足趾関節に急性関節炎発作があり、某病院で慢性関節リウマチではないといわれたが、診断は明らかにされなかつた。最近では昭和36年2月に右足関節、6月に左第1趾と右膝関節部の疼痛性腫脹発作、また9月に右前腕部の神経痛様疼痛など症状が多彩となつてきた。昭和36年10月11日当科外来に受診し、高尿酸血症、X線像、末梢血液所見などから赤血球増加症に併発した続発性痛風として入院。

現病歴から推定される発病年令は、赤血球増加症50才(昭和29年)、痛風が54才(昭和33年)となる。

現症： 体格栄養は中等度、身長168cm、体重56kg、意識言語に異常なし。体温正常、脈拍78、整調、緊張良、橈骨動脈に軽度の硬化がある。血圧132/88。

顔面、手背部は暗赤色を呈し(Red cyanosis)、一部に斑点状色素沈着を認める。眼球結膜は充血し、眼瞼結膜は深紅色、角膜に混濁がある。瞳孔に異常なく、眼底は全体が暗赤色調で静脈の怒張がある。視野正常、視力は右0.8、左1.0である。口唇は暗赤色、口腔粘膜は紫紅色。舌は軽度

の白色舌苔で被われている。リンパ節の異常腫脹を認めない。

胸部の叩打痛、圧痛はない。肺肝境界は第5肋間腔でやや上昇し、肺野の理学的所見は正常、心濁音界は左が乳線より2横指左方に拡大、心音は心尖部で軽度の収縮期性雑音と、第2肺動脈音の亢進があるが、心基部心音は純である。

腹部は平坦、静脈怒張なし。肝臓腫大は明らかでない。脾臓は(13.6×24.7cm)腫大し、硬度増加、平滑。

四肢では両側第1、2趾を除いて運動、知覚、反射機能に異常なし。両側第1中足趾関節部に硬い暗赤色腫脹あり、局所熱はないが圧痛を認め、運動制限もある。左第2中足趾関節にも圧痛がある。

臨床検査成績

1) 尿； 淡黄褐色、透明、酸性、蛋白(++)、糖(-)、Urobilinogen(+), Urobilin(-)、沈渣では赤血球2~3個、白血球および上皮細胞は、毎視野1~2個、蛋白定量1%。

2) 便； 潜血反応Benzidine(+), 虫卵(-), Urobilinogen 222mg/100g。

3) ツ反応； (+)。

4) 血清反応； Wassermann反応(-), Coombs試験(-), リウマチ反応はRose, Latex F.とも陰性, ASLO(-)。

5) 赤沈； 1時間、2時間とも0mm, CRP(-)。

6) 血液生化学； 総蛋白量8.4g/dl, A/G 0.96, 蛋白分画は, Al 36.1, α_1 3.7, α_2 9.0, β 16.7↑, γ 36.6↑, 尿素-N 15.5mg/dl, 電解質Na 141mEq/l, K 5.8mEq/l, Cl 103mEq/l, 血清鉄110 γ /dl, Acid-P-ase 1.0単位。

7) 肝機能検査； 黄疸指数6, 総Bilirubin 0.4mg/dl (直接0.2, 間接0.2). TTT 5.0, ZTT 14.0, alk-P-ase 6.9↑. BSP 10% (45分)。

8) 腎機能検査； Fishberg濃縮試験1,042, P S P 10% (15分), 48% (2時間), GFR 102.5ml/min, RBF 1,344ml/min, RPF 419ml/min, FF

0. 25.

9) X線検査; 胸部X線の肺野では右横隔膜やや高位, 血管影増強, 心影で左室肥大と大動脈弓の延長を認める.

四肢骨では両足のみに異常を認める (図1, 2). 左第1趾の中足骨遠位外側縁に鋸歯状の骨破壊, 基節骨下端に軽度の増殖性変化として骨縁堤 (Randwulst) があり, 左右第1趾中足骨基節骨の皮質萎縮を認める. 中足趾関節面の不整, 関節腔の狭少はない.

消化管X線像では脾腫による胃腸の圧迫像があるほか, 潰瘍, 炎症像はない.

泌尿器系では尿路結石および腎盂輸尿管の異常

図 1

A 左第1中足骨
B 左第1基節骨
✓印部鋸歯状骨破壊像

図 2

を認めず.

10) 血液学的検査 (表1); 末梢血では, 赤血球 980×10^4 , 血色素量 21.4 g/dl , 色素指数 0.67 , Ht 71% , 白血球 $16,200$, 血小板 63.8×10^4 , 網状赤血球 12% で, 三有形成分とも増加している.

骨髓像 (胸骨穿刺) では 有核細胞 37.6×10^4 , 巨核球 496 で骨髓機能の亢進があり, M/E 3.6 である.

出血性素因では, 出血時間 3 分, 凝固時間 7 分 30 秒, Rumpel-Leede (—), prothrombin 時間 20.7 秒, 血餅収縮能正常, thromboelastogramm 正常, 赤血球平均直径 7.1μ , 平均赤血球容積 $72.5 \mu^3$, 赤血球抵抗は min. 0.50% , max. 0.34% である. 血液粘稠度 8.10 , 血漿粘稠度 1.77 , 血液比重 1.070 , 血漿比重 1.026 , 循環時間 (腕~舌) 27.5 秒, 循環血液量 $10,300 \text{ ml}$ (187.2 ml/kg), 循環血球量 $7,370 \text{ ml}$ (133.9 ml/kg), 循環血漿量 $2,930 \text{ ml}$ (53.3 ml/kg). 白血球の alkaline phosphatase 活性は, 陽性率 100 , 陽性指数 562 で高値である.

11) 尿酸代謝; 初診時の血清尿酸値 14.4 mg/dl ,

表1. 血液学的検査

Hb	21.4g/dl	有核細胞	376×10^4
R	980×10^4	巨核球	496
Fl	0.67	Mbl	2.2%
Ht	71%	PM	2.4
W	16200	Myl	21.4
Th	63.8×10^4	MM	16.2
Ret	12%	Stab	13.0
末梢赤血球像	Anisocytose(+)	Seg	11.6
	有核(+)	Eosin	1.0
	Meta 0.5	Baso	0.0
血	Stab 3.0	Lymph	13.4
白血球像	Seg 89.0	Mono	0.0
	E 0.5	Proerythro	0.2
	B 1.5	Makroblast	1.6
	Ly 3.5	Normoblast	17.0
	Mon 2.0	Others	0.4
		M/E	3.6
出血時間	3'	循環時間	腕舌 27.5"
凝固時間	7' 30"	血清鉄	$110 \gamma \rightarrow 28 \gamma$
Rumpel-Leede	(—)	血清銅	110γ
Prothrombin時	20.7"	循環血液量	10300
血餅収縮能	正常	循環血球量	7370
Thromboelastogram	正常	循環血漿量	2930
赤血球平均直径	7.1μ	(Evans-Blue法)	
MCV	$72.5 \mu^3$	動脈血 O_2 含量	$23.0 \text{ vol}\%$
血液粘稠度	8.1	動脈 O_2 飽和度	98%
血漿粘稠度	1.77	動脈 CO_2 含量	$46.5 \text{ vol}\%$

入院時は10.8mg/dlで高値。食事を入院患者の普通食とし(平均蛋白質77g, 糖質 374g, 脂肪45g, 総カロリー 2,218Cal), 7日間の平均尿量2,250ml/day, 尿酸排泄量 915mg/dayで増加している。尿酸クリアランスは 7.4ml/minで正常。

12) その他の諸検査; BMR+23%, 心電図で左室肥大と高位前側壁の障害を認める。動脈血ガス分析では, CO_2 46.5vol%, O_2 23.0vol%, O_2 飽和度98%。指および趾のplethysmographyの波形正常。

診断: 本例の診断根拠の詳細は, 既に報告したので省略する²⁾ すなわち, 赤血球の増加, Htの増加に伴って, 白血球, 血小板も増加している点, 著明な循環血液量, 循環血球量の増加, 骨髓造血能の亢進, 白血球alkaline phosphatase活性の増加, 著明な肺心疾患がないなどの所見から, 真性赤血球増加症と診断される。一方, 特徴的な急性関節炎発作, 高尿酸血症, 後述のごとき右第4指におけるTophus, desacetylmethylcolchicineによる関節発作の完全緩解などから, 痛風症と診断される。また痛風症発現の約4年前に顔面の潮紅すなわち赤血球増加症が存在したことが確かしいので真性赤血球増加症に続発した二次性痛風症と診断した。

経過および治療: 入院中, およびその後の 6

年間にわたる赤血球増加症および痛風症の治療経過は, 図3, 4に示すごとくである。痛風発作時にはdesacetylmethylcolchicineの1日量4mgを投与することにより3~4日後に疼痛は緩解した。その間, 血清尿酸値は10mg/dl程度で著変はなかつた。ついで尿酸排泄薬としてprobenecid 1.0g/日, sulfinpyrazone 0.4g/日, zoxazolamine 0.8g/日などの投与により血清尿酸値は 7.2~ 3.9mg/dlに低下し, 尿中尿酸排泄量は約 1,500mg/dayに増加した。血色素, 赤血球数がやや低下している。その後, ^{32}P の 3.1mCを静注, さらに2月後 4.4mCを静注した。

初診より2年後, 血色素18.4g/dl, 赤血球 954×10^4 , 色素指数0.60, Ht 59%で, 低色素性は増強し, 白血球50,000, 血小板 93×10^4 と増加し, 骨髓では有核細胞 8.5×10^4 , 巨核球16, M/E比3.0となつた。血清鉄は28 γ と低値, 不飽和鉄結合能は 324 γ でやや高値であつた。血清総蛋白および蛋白分画はあまり変化をみなかつた。痛風の治療は放置していたため, 関節発作頻度は年3~5回で変らなかつた。血清尿酸値は 6.1mg/dlで低値を示したが, 尿酸クリアランスは 5.7ml/minで, 以前より低下, creatinineクリアランスは65.0ml/minで, GFRがやや低下した。

初診4年後, 食欲不振を訴え, 黄疸指数は12で

図3. 入院時経過 田○浅○郎 62才, 男。

図4. 全経過図 ○□△太○ 62才, 男.

あつたが, GOT 354, GPT 222で急性肝炎を併発した.

初診6年後, 顔色はすでに正常で, 脾腫はほぼ不変, 肝腫が認められるようになった. 血色素11.2 g/dl, 赤血球 618×10^4 , 色素指数0.70, Ht 45%, 網赤血球13%, 赤血球不同症, 奇型赤血球, 多染性赤血球があつた. 白血球は40,900, 肝機能としてGOT, GPTは正常に戻つていた. 痛風にかんしては, 右第4指に痛風結節を形成し, 血清尿酸値は12.4 mg/dlで再び高値となつた. 痛風の治療としては, 尿酸排泄薬に代えて, xanthine oxidase活性抑制薬で尿酸生成を阻害する HPP を投与開始し, 現在に至つた.

赤血球増加症における高尿酸血症

対象および方法: 赤血球増加症の基準として

Damonらの赤血球 630万, 血色素18 g/dl, Ht55%以上をとつた⁹⁾. 当科において最近経験せる7例(表2)の赤血球増加症は, 全例男子, 年齢は28才から63才まで. 7例の血色素は17.7~31.4 g/dl, 赤血球 548万~1,002万, 色素指数は0.67~1.24, Htは53~85%, 白血球 6,500~18,500, 血小板 9.6万~63.8万. 1)2)は三有形成分のいずれも増加し, 2)ではerythropoietin活性正常である. 白血球alkaline phosphatase活性は, 1)で陽性率100(正常値83±6), 陽性指数 562(正常値 288±51), 2)ではそれぞれ100および 502で増加している. 症例別にみると, 1)2)の2例はいずれも痛風発症の4年前すでに赤血球増加症の存在が推定されており, Vaquez型のpolycythemia rubra veraに二次性痛風症が発現したものである. 1)は本報

表2. 赤血球増加症7例の尿酸代謝

症 例	年 令	性	発病年令	Hb (g/dl)	R ($\times 10^4$)	FI	Ht (%)	W	Th ($\times 10^4$)	Ret (%)	白血球alkaline phosphatase		Erythropoietin	骨 髄			血清尿酸値 (mg/dl)	尿酸排泄量 (mg/day)	尿酸クリアランス (ml/min)	GFR (ml/min)	RPF (ml/min)	
											陽性率	陽性 指数		M/E	有 核	巨核球						
①○□○太○	62	♂	50 Polycythemia 54 Gout	21.4	980	0.67	71	16200	63.8	12	100	562			3.6	37.6 $\times 10^4$	496	10.8	915	7.4	103	420
②○潮○之○	60	♂	55 Polycythemia 59 Gout	22.9	651	1.10	66	18500	35.8	21	100	502	正 常		2.8	15.3 $\times 10^4$	96	11.0	726	7.6	73	338
③○ 島 ○ 郎	28	♂	18 Gout	18.7	628	0.93	53	8900	41.6	8	90	183	正 常		2.6	16.1 $\times 10^4$		11.8	618	3.1	97	487
④○ 山 ○ 吉	63	♂	53 Polycythemia 62 Gout	17.7	575	0.96	55.5	6500	17.5	8							6.9					
⑤○豆○田○吉	38	♂	33 Polycythemia	29.1	1002	0.91	82.5	7500	9.6	18			正 常 ?		4.4	19.0 $\times 10^4$	48	7.7	600			
⑥○月○太○	55	♂	?	31.4	813	1.20	85	17300	53.6	8			正 常		2.3	10.0 $\times 10^4$	80	4.8	750			
⑦○ 俊 ○	55	♂	?	21.7	548	1.24	65	7300	12.6	2	76	256				2.5 $\times 10^4$	2	5.8				

告例で、2)は第184回内科学会関東地方会で荒田らがすでに報告した症例である。3)4)の2例は痛風の診断をうけて後、赤血球増加症を合併していることが判明した例である。症例3)~7)の5例は症候性赤血球増加症と考えられる。

血清尿酸値は7例全例、尿中尿酸排泄量は5例、尿酸クリアランスは3例で測定された。

成績：血清尿酸値は、痛風を合併した1)~4)例のほか5)例も高値で11.8~6.9mg/dlである。すなわち7例中5例(71%)が高尿酸血症、2例はほぼ正常値とみられる。7例中4例、(57%)が関節炎発作をもち、痛風症を合併している。尿中尿酸排泄量を測定したものは5例で、600~915mg/dayと、いずれもかなり排泄量が多い。尿酸クリアランスは1)2)で7.4~7.6ml/minと正常、3)のみ3.1ml/minで低下している。GFR、RPFは3例でほぼ正常ないし、やや低下している。

考 案

血液疾患のうち、いわゆる「続発性痛風症」を来すことが多い疾患として、真性赤血球増加症(以下P Vと略す)、二次性赤血球増加症、白血病、骨髓化生、悪性貧血などがある。これらの疾患の大多数の患者では、痛風症は原疾患におくれて顕性となるが、時に急性関節炎が初発症状であったり、血清尿酸値上昇が血液疾患の最初の所見であつたりすることもある⁴⁾

ここでは主としてP Vに続発せる二次性痛風症の発生頻度、診断と予後、および赤血球増加症と高尿酸血症の関係について検討し、二次性赤血球増加症についても簡単にふれることとする。

発生頻度：欧米ではP Vに合併せる続発性痛風は古くから知られ、最近ではかなり多症例を纏めた報告がある^{5)~8)} つとに1923年Isaacsにより、赤血球増加症では、しばしば高尿酸血症と尿酸排泄増加がみられることが示された。ついでKinellらは、痛風症の24%は赤血球500万以上で、6%は血色素100%以上であると報告している⁹⁾。GutmanらはP Vに高尿酸血症を合併する頻度として約1/3⁵⁾、Stroebeは28%¹⁰⁾、Denmanらは55

%を経験している⁷⁾

さらにP Vに二次性痛風の合併する頻度として、Videbeckは125例中11例(8.8%)¹¹⁾、Laurenceらは269例中21例(7.8%)¹²⁾、Damonは197例中11例(5.6%)をえている¹³⁾ Stroebeは142例のP Vを末梢白血球像から、1)simple, 2)mature leucocytic, 3)leukemoidの3形に区分し、痛風の頻度については、1)で8%, 2)で15%, 3)で46%と、幼若白血球型のP Vに高頻度の痛風発症が認められると報告した¹⁰⁾ 最近、Denmanらは18.7%の高頻度を報告している⁸⁾。結局、欧米ではP Vの6~19%に痛風の発症が経験されていることになる。

本邦では近年、原発性痛風症はかなり多い疾患であるが、P Vは日比野教授によれば、明治42年(1909)から昭和35年(1959)の50年間に134例がみられたのであると報告されている¹⁴⁾ そのうちで、既往歴に「ロイマチスム」のあるものが90例中2例2.2%、主訴および初発症状として四肢疼痛を訴えたもの5%をみるが、これが果して続発性痛風の関節炎であつたか否かは明らかでない。

二次性赤血球増加症は、P Vについて続発性痛風を合併する頻度が高い。二次性赤血球増加症の原因疾患としては、肺機能不全、先天性心疾患を主とする心不全、腎腫瘍などがあげられる。Somervilleは先天性心疾患による二次性痛風9例を報告し、これには腎機能不全も関与しているとのべている¹⁵⁾ Lewisは慢性肺疾患で血色素120%以上の90例中7例に痛風の発生をみた¹⁶⁾ またDamonは腎臓癌に続発した赤血球増加症で、痛風の発病をみたもの10例を纏めて報告している⁸⁾

診断と予後：骨髓増生に伴う続発性痛風(主としてP Vに伴う続発性痛風)と原発性痛風とでは、多少異なつた臨床的特徴がみられる。両者を比較して次のような特異点があげられている⁹⁾。

1) 発病年齢が 続発性では平均59才、原発性では平均40才である。P Vから痛風発病までの経過年数は1~4年が多く、平均7年である。

2) 性別は続発性が原疾患に性差が著明でないで、男女ともに罹患するが(女子約17%),原発性では男子が圧倒的に多く、男:女比はほぼ20:1である。

3) 家族的遺伝的発生は、続発性になく、原発性にはかなり認められる。

4) 血清尿酸値は、続発性では平均12mg/dlと高値で、原発性では平均 9.1mg/dl程度である。

5) 関節炎については、前者では不規則な罹患部位を有するが、後者では四肢末端ことに第1中足趾関節を好発部位とし、完全緩解を有する定型的急性関節炎発作である。

6) 尿中尿酸排泄量は、前者では一様に多く、尿酸による尿路結石症の合併も約40%と頻発するが、後者では多様で、結石頻度も約11%と少ない。

PVは、血管障害、心障害、感染などの合併および白血病や再生不良性貧血への転化などにより予後を不良とするものが多い。原発性痛風では腎障害から尿毒症死、および脳血管障害、心死などが多く認められる。PVに痛風が合併したものの経過および予後については詳らかにされていないが、その経過は多様であり、薬物による治療効果は、原疾患の重症度、選択薬物により異なるものである。Lawrenceは21例中5例に白血病死をみており¹²⁾、Damonらは11例中2例が急性白血病に、1例が慢性白血病に発展するのをみている¹³⁾。

赤血球増加症と高尿酸血症ないし痛風との関係: PVに合併する続発性痛風の病態生理についての研究はいまだ不十分で、若干の文献があるにとどまっている。Yüは、glycine-¹⁵Nを用いて尿酸生成機構を、PVと原発性痛風と比較研究している⁹⁾。すなわち、glycine-¹⁵N投与後、尿中尿酸中に出現する尿酸-¹⁵Nの含有率をみると、原発性痛風では2日目にはやくも高最値に達し、glycineよりの“shunt pathway”による直接的尿酸合成の増加が推定される。PVないしPVに二次性痛風を合併せる症例における尿中尿酸-¹⁵Nの含有率は、はじめの数日間正常者より低率であるが、15

日目に最高に達し、その後漸減する。尿酸¹⁵-Nの総排泄量でみると、PVでは原発性痛風ほどではないが、尿酸の過剰生成が認められた。すなわち、PVの場合、骨髓造血能亢進の一端として、glycineは細胞内核酸の過剰生成を介して、尿酸の過剰生成をもたらすものと推定してよいであろう。

しかし、PVと高尿酸血症または続発性痛風とは常に合併するとは限らず、PVで正常血清尿酸値を示すものがある理由は明確ではない。また骨髓造血機能亢進が、細胞内核酸の過剰生成をもたらすとしても、血液三有形成分すなわち赤血球系、白血球系、血小板系のいずれの系の核酸の“turn-over”の増加が尿酸過生産に関与するのかは明らかにされていない。Stroebelらは未熟な白血球が高尿酸血症と関係ありとし¹⁰⁾、Hicklingは骨髓および脾における巨核球の過剰増殖が高尿酸血症と相関ありとした¹⁷⁾。Denmanは最近99例のPVについて、種々の血液検査項目と高尿酸血症との関係について検討している⁹⁾。それによると、骨髓線維症を有するPV8例の血清尿酸値は11.0mg/dlで、全例平均の6.1mg/dlよりも有意に高値を示した。また尿酸クリアランスの正常値下限を5ml/minとして、52例中の50%が正常、50%が低下を示しており、クリアランス低下群は正常群より血清尿酸値が高値を示した。尿酸クリアランス正常群ではHtと血清尿酸値とが有意正相関を示したが、尿酸クリアランス低下群ではそのような関係が認められなかった。またクリアランス正常群の³²P治療による血清尿酸値の低下度と、Htとも有意正相関を示した。全例99例中8例の痛風は、全例尿酸クリアランス5ml/min以下の低下群に含まれていたという。

以上の3報告は、高尿酸血症に関与する因子として白血球系、栓球系、赤血球系のそれぞれ一系だけをあげており、相互に排反するようにみえる。しかしLajthaによれば、PVや慢性白血病は骨髓の最も未分化な“stem cell”自体の良性増殖であるという¹⁸⁾。この考えによれば、stem cellは血液三有形成分の分化以前のものであるから、

上述の3報告は必ずしも誤りとはいえないが、同時に真の解明にもなっていないといえよう

ヒト腎の尿酸排泄能は、尿細管による尿酸の生理的再吸収機構の存在によりいちじるしい制約を受けているので、尿酸過生産がおきても尿酸排泄増加は不十分となり、過尿酸血症から痛風発症にいたるものと推定される。

われわれのP Vに続発せる痛風症の2症例は、いずれも血清尿酸値が約11mg/dlである。尿酸排泄低下型の本邦人原発性痛風患者の1日平均尿酸排泄量は400mg以下と推定されるが¹⁹⁾。この2例の尿中尿酸排泄量は915mg/day、726mg/dayで、約2倍に達している。これらは尿酸の過生産と、過剰排泄とを示しているといえよう。尿酸クリアランスはほぼ正常である。既述のように、われわれの症候性赤血球増加症を含めた全7例中5例までが高尿酸血症を示している。また4例が痛風を合併している。これは、赤血球増加症ことにP Vの検索にあたつて、尿酸代謝検討の必要性を示唆していると考えられる。

P Vに続発する痛風症の発生機序は次のように要約されよう。P Vには骨髓造血機能の亢進があり、shunt pathwayによらない正常経路による尿酸の過生産がおきる。この際おそらく核酸の過生成と、そのturn-overの増加が介在するものと推定される。ヒト腎の限られた尿酸処理能のため、尿酸過生成は高尿酸血症をもたらす。高尿酸血症による尿酸処理増加の要求は腎障害を促がし、腎障害は尿酸クリアランス低下の原因となり、悪循環が成立する。かくしてP Vにおける高尿酸血症が痛風を続発せしめるものと考えられる。したがってP Vにおける痛風も、尿酸のoverproductionと、under-excretionとの2要素が関与するもので、結果的には原発性痛風と似た発生機序といえ

る。しかしP Vや慢性白血病などblood dyscrasiaの続発性痛風には、上述の2要素の両者が必要であると考えられるに反し、原発性痛風では1要素のみでも痛風が成立しうるとみなされている。

結 語

真性赤血球増加症に続発せる痛風の1症例につき、6年間にわたり経過観察したので報告した。また赤血球増加症について、尿酸代謝の面に重点をおいて自験7症例の臨床をのべるとともに、興味ある所見について考察を加えた。

文 献

- 1) 吉村隆, 西沢常男, 村中正治, 菊谷豊彦, 間得之: リウマチ, 3: 299, 1962. — 2) 大島良雄, 吉村隆, 西沢常男 内科, 9: 870, 1962. — 3) Damon, A., Holub, D. A., Melicow, M. D. & Uson, A. C.: Amer. J. Med., 25: 182, 1958. — 4) Talbott, J. H.: Gout, New York/London, Grune & Stratton. 1967. — 5) Gutman, A. B.: Ann. Intern. Med., 39: 1062, 1953. — 6) Yü, T. F.: Arth. & Rheum., 8: 765, 1965. — 7) Denman, A. M., Szur, L. & Ansell, B. M.: Ann. rheum. Dis., 23: 139, 1964. — 8) Denman, A. M., Szur, L. & Ansell, B. M.: Ann. rheum. Dis., 25: 340, 1966. — 9) Kinell, L. J. & Haden, R. L.: Med. Clin. N. Amer., 24: 429, 1940. — 10) Stroebel, C. F., Hall, B. E. & Pease, G. L.: J. Amer. med. Ass., 146: 1301, 1951. — 11) Videbeck, A.: Acta med. Scand. 138: 179, 1950. — 12) Lawrence, J. H., Berlin, N. I. & Huff, R. C.: Medicine, 32: 323, 1953. — 13) Damon, A., Holub, D. A.: Ann. Intern. Med., 49: 43, 1958. — 14) 日比野進, 山崎健之: 臨床血液, 2: 195, 1961. — 15) Somerville, J.: Brit. Heart J., 23: 31, 1961. — 16) Lewis, J. G.: Brit. Med. J., 1: 24, 1961. — 17) Hickling, R. A.: Lancet, 1: 175, 1958. — 18) Lajtha, L. G. & Oliver, R.: Ciba Found. Sym. Hemopoiesis, Wolstenholme, G. E. W. & O'Connor, M. Eds. pp. 289, 1960. — 19) 赤岡家雄: リウマチ, 6: 322, 1966.