知能低下・自傷行為および食塩依存性 高血圧を伴った尿酸排泄障害型痛風患者の1例

筑波大学臨床医学系内科

川井 紘一[◇] 藤田 敏郎 板倉 光夫
清水 哲 小出 義信 久貝 信夫
木村 哲 山下亀次郎 尾形 悦郎*

A CASE OF PRIMARY HYPOURICOSURIC GOUT ASSOCIATED WITH MENTAL RETARDATION, SELF-MUTILATION AND SALT DEPENDENT HYPERTENSION

Koichi KAWAI, MD, Toshiro FUJITA, MD, Mitsuo ITAKURA, MD, Satoshi SHIMIZU, MD,
Yoshinobu KOIDE, MD, Nobuo KUGAI, MD, Satoshi KIMURA, MD,
Kamejiro YAMASHITA, MD and Etsuro OGATA, MD
Department of Internal Medicine, Institute of Clinical Medicine,
The University of Tsukuba, Niihari-gun, Ibaraki-Ken

概要 15才より痛風発作を発症，高血圧症を合併し，さらに精神薄弱，自傷行為，無虹彩，高位口蓋，停留睾丸等の身体小奇形を伴う18才，男性患者において，その高尿酸血症の原因を検討した．hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase活性および尿酸排泄量は正常，尿酸クリアランスは著しく低値，腎機能は軽度低下という結果と共に，特別な原疾患が考えられないことから，原発性尿酸排泄障害型痛風（おそらく尿酸分泌不全による）と診断した．また，高血圧は食塩依存性の本態性高血圧と判定された．以上より本例において高尿酸血症および高血圧症の原因として，ともに尿細管の機能障害が示唆された．

緒 言

知能低下，自傷行為，不随意運動を示す若年性高尿酸血症はLesch-Nyhan症候群として知られ，その高尿酸血症はhypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HGPRT) 欠損によることが明らかになつて久しい¹⁾．しかし，Lesch-Nyhan症候群と同様に知能障害，自傷行為，不随意運動等の症状を示すが，HGPRT活性が正常な高尿酸血症患者も報告されている²⁾³⁾．我々は知能低下，爪を深くかむ等の自傷傾向とともに各種の身体小奇形，食塩依存性高血圧症を伴った若年性痛風患者

を経験し，その原因が原発性尿酸排泄不全にあると診断したので，これを報告するとともに，食塩依存性高血圧症の原因と尿細管における尿酸排泄不全との関係について考察を試みた．

症 例

患者： 18才，男．

主訴： 高尿酸血症・高血圧の精査．

家族歴： 母方両親に高血圧．血族結婚および痛風患者はない．

発育歴・既往歴： 満期産（2570 g），仮死状態で出産．体重増加悪く，生後4カ月目には近医より脳性麻痺と診断されている．不随意運動はなかつたが，首のすわり，歩行開始はおそく，知能発達も不十分で特殊養護学級に入学．13才頃より

〔昭和54年9月25日受稿〕

* 現 東京大学医学部第四内科

血が出る程に爪をかむようになり現在に至る。

現病歴： 昭和51年3月(15才)、右足背に強い疼痛を伴うび慢性発赤腫脹の発作。消炎剤投与をうけ1週間程で治癒。10月11月にも同様な発作。昭和52年1月茨城県立中央病院において高尿酸血症・高血圧(156/106)、蛋白尿を指摘され、以降allopurinol・sulfinpyrazone, 降圧薬(reserpine, apresoline)を投与された。高尿酸血症・高血圧はともにほぼ正常化していたが、昭和53年2月精査のため当院に入院した。

入院時現症： 身長152cm, 体重61.5kg, 脈拍62/分, 整, 血圧186/98(左右差・上下肢差, 異常なし), 両眼無虹彩・両眼水晶体混濁・高位口蓋・翼状頸・外反肘が認められた。両側停留睾丸(小指頭大のものが両単径部に触れた)。腋毛は全く見られなかったが、陰毛はほぼ正常男性型であった。指の爪は極端に短かく、爪周囲に咬傷の跡が認められた。知能低下(IQ 60程度), 両眼の水平眼振以外に神経学的異常所見はなく、また痛風結節も認められなかった。その他異常所見はなかった。

表1. 入院時一般検査成績

CBC		UA	3.1 mg/dl
RBC	460×10 ⁴	TG	117 mg/dl
Hb	12.7 g/dl	T.Chol	169 mg/dl
Ht	38.7%	GOT	15 U
WBC	5200	GPT	8 U
Platelet	22.1×10 ⁴	LDH	383 U
Urinalysis		alk-P-ase	8.0 KA-U
pH	4.4	Ch-E	1.12 ΔpH
Protein	(-)	TTT	5.4 U
Sugar	(-)	ZTT	8.0 U
Sediment	np	Na	144 mEq/l
Blood chemistry		K	4.9 mEq/l
TP	8.1 g/dl	Cl	105 mEq/l
Alb	64%	Ca	4.8 mEq/l
α ₁ -gl	2.1%	P	2.7 mg/dl
α ₂ -gl	7.4%	FBS	87 mg/dl
β-gl	8.2%	ESR	8 mm (1時間値)
γ-gl	18.4%	Serological studies	
BUN	20.5 mg/dl	CRP	(-)
Creatinine	1.0 mg/dl	RA	(-)
		ASO	(-)

表2. 内分泌学的検査成績

下垂体性腺系

血漿テストステロン 6.1 ng/ml

血漿エストラジオール 51 pg/ml

LH-RH 試験 (LH-RH, 100 μg iv)

	前	15分	30分	60分	90分
LH (mIU/ml)	35	110	98	88	73
FSH (mIU/ml)	32	44	43	39	39

副腎系

尿中17OHCS 8.1 mg/d

尿中17KS 9.7 mg/d

血漿コルチゾール 16.9 μg/dl (AM 8⁰⁰)

尿中VMA 6.88 mg/d

尿中アドレナリン 8.4 μg/d

尿中ノルアドレナリン 18.8 μg/d

血漿レニン活性(PRA)-アルドステロン(Ald)系
(furosemide 40 mg 静注+立位1時間負荷)

	前	後
PRA (ng/ml/h)	0.8	2.2
Ald (ng/dl)	3.0	18.0

検査成績： 入院時一般検査成績は表1のごとくで、尿のpH 4.4以外に大きな異常はみられなかった。尿酸値はallopurinol・sulfinpyrazoneが投与されていたため3.1mg/dlと低値を示した。眼底・心電図・胸部X線像に異常なく、腎機能にはPSPは15分値22%, 120分合計74%, 24時間クレアチニンクリアランスは88.4ml/minと軽度の低下が見られた。IVP・レノグラムには異常は認められなかった。内分泌機能検査結果は表2に示すごとくで、血漿テストステロン値は正常域にあつたが、LH-RH試験でLHの過大反応が認められ、睾丸の発育不全は末梢性のものと判断された。その他尿中17OHCS・17-KS・血漿コルチゾールレベルから、下垂体・副腎系の異常は認められなかった。尿中カテコールアミン・VMA値・血漿レニン活性・血漿アルドステロン値は正常であつた。

尿酸代謝に関する検査(表3, 図1)： 尿酸は酵素法で測定した⁴⁾。図1に示すように、allopurinol, sulfinpyrazone投与時、血清尿酸値・尿酸クリアランスとも正常域にあつたが、投与中止により血清尿酸値は13.7mg/dlにまで上昇した。一方

表 3. 尿酸代謝に関する検査

溶血液中 HGPRT 活性

患者 ; 73.2 n mol/mg Hb/h

正常対照者 ; 74.0 n mol/mg Hb/h

尿酸クリアランスに関する検査

∴ sulfinpyrazone, allopurinol 投与中止後 8 日目

血清尿酸値 ; 13.7 mg/dl

1 日尿中尿酸排泄量 ; 343 mg/g creatinine

尿酸クリアランス ; 2.33 ml/min

$$\left(\frac{\text{尿中尿酸濃度} \times \text{1 日尿量}}{\text{血清尿酸濃度} \times 1440} \times \frac{1.48}{\text{体表面積}} \right)$$

クレアチニンクリアランス ; 81.9 ml/min

$$\left(\frac{\text{尿中クレアチニン濃度} \times \text{1 日尿量}}{\text{血清クレアチニン濃度} \times 1440} \times \frac{1.48}{\text{体表面積}} \right)$$

クリアランス比 ; 2.84%

$$\left(\frac{\text{尿酸クリアランス}}{\text{クレアチニンクリアランス}} \times 100 \right)$$

図 1. 尿酸クリアランス

尿酸排泄量は増加せず、尿酸クリアランスは2.33 ml/min、クレアチニンクリアランス比で2.84%と著しく低値であった。これらの値を中村の報告⁵⁾にあてはめると、尿酸高度排泄低下型の高尿酸血症に分類された。上記2種の薬物を再び使用すると速やかに尿への尿酸排泄は増加し、血清尿酸値も正常化した。Johnsonらの方法⁶⁾により測定した赤血球溶血液中のHGPRT活性は正常域にあった。尿は酸性尿であったが、血液ガス分析ではpH 7.36・HCO₃⁻ 26.2 mEq/lと特に代謝性アシドーシスを示す所見はなかった。

入院後、降圧薬投与をせず1日・10gの塩分制限を行なったところ、血圧は約7日の経過で140/86に低下した。また既に述べたように腎機能・内

分泌機能検査所見等に特別な異常が認められないことから、本例は食塩依存性本態性高血圧の病態にあるものと理解された。なお、染色体検査は46XYであった。

考 案

本患者は高尿酸血症に知能低下・自傷行為・各種身体小奇形を合併し、Lesch-Nyhan症候群が疑われ入院した。しかしallopurinol, sulfinpyrazoneを中止した時、腎機能はほぼ正常に保たれているにもかかわらず尿酸クリアランスは非常に低く、尿酸排泄絶対値もやや低いこと、HGPRT活性は正常なこと、尿酸排泄を障害するような一義的原因が見い出されなかつたことから、原発性尿酸排泄障害型の痛風と診断された。HGPRTについては近年、至適条件で測定した場合には正常でも、km等の異常によりin vivoでは活性の低下がみられる例も報告されている⁷⁾。しかしながら、それらはいずれも尿酸過剰産生型であり、本例ではこの問題についての精査は行なわなかつた。

痛風の原因として、尿酸の過剰産生がまず疑われるが、尿酸の排泄障害による痛風もあることが、Nugent and Tyler⁸⁾・Seegmiller et al⁹⁾・Rieselbach et al¹⁰⁾らの研究により明らかにされてきた。我国でも上田泰ら¹¹⁾は自験例痛風患者の原因をしらべ、その約20%が尿酸排泄障害によると報告している。すなわち、血中尿酸プールの2/3～3/4が1日尿中に排泄されるが、尿酸は糸球体から完全に濾過されたのち、そのほとんどが近位尿細管で再吸収され、遠位尿細管で分泌される部分(濾過された5～10%)が尿に排泄されるとされている¹²⁾。Steele et al¹³⁾は尿細管における尿酸再吸収分泌機構はCcrが15ml/min以上の患者では正常に保たれており、Ccrが15ml/min以下ではじめて血中尿酸値の上昇をきたすと述べている。本症例においては腎機能の軽度低下(Ccr 88.4 ml/min)が見られるが、これが尿酸排泄障害の根本的原因とは考え難い。またサイアサイド系利尿薬等の薬物投与時や乳酸・ケトン体等の体内蓄積によるアシドーシスのときにも尿酸分泌は抑制

されることが知られているが本例ではそのような所見は得られていない。

若年期発病の痛風はきわめて希であり、Treadwell¹⁴⁾の文献的考察によると、1970年までに66例の報告をみるに過ぎず、その男女比は2:1である。すなわち、成人にみられる痛風とくらべ明らかに女性の比率が高いことが分かる。また、過去に報告された原因の明らかな若年者の高尿酸血症ないし痛風の多くは、HGPRT活性低下によるものである。HGPRT正常で精神薄弱・自閉的性格・無涙症を伴う高尿酸血症の場合¹⁵⁾にも尿酸の合成亢進が証明されているし、既述の文献2)3)の症例、さらには運動失調・聾を伴った家族例の場合¹⁶⁾も尿酸クリアランスの低下は明らかではなく、本例のごとき原発性尿酸分泌低下型のものが15才という若年者でかつ男性とはいえ、その性ホルモンレベルが低い患者に発症した例は非常に希なことと思われる。本例は精神薄弱・自傷行為といったLesch-Nyhan症候群の所見のほか、各種の身体小奇形を伴っており、この尿酸排泄障害も何らかの遺伝子異常による可能性を考え、染色体分析を行なったが異常は認められなかった。本例の自傷行為は血中尿酸値を正常化することにより軽快したようにも見えたが、高尿酸血症と自傷行為との関係については未だ明らかでない。

次に本例は高血圧を合併しているが、既述の如く二次性高血圧の所見はみられなかった。しかし、食塩依存性が見られることから、この本態性高血圧の原因が何らかのNa再吸収機構の異常と関係していることも予想され、尿酸分泌不全と併せ興味あるところである。従来、痛風に高血圧の合併が高いことは周知のことであり、その原因として、高血圧患者では血中乳酸値が高いことが示され、それにより尿酸分泌障害が生ずるという報告⁷⁾もある。しかし本例は、特に代謝性アシドーシスの所見はなく、むしろ尿細管障害による尿酸・Naの貯留という観点から両者をとらえうる可能性を示唆している。すなわち、近位尿細管における尿酸の再吸収がNaのactive transportに依

していることは明らかにされつつあるが、最近Holmes et al¹⁸⁾は尿酸クリアランスの低下している原発性痛風患者において、Naの再吸収が亢進状態にあることを認め、尿酸排泄障害に伴ったNaの排泄の低下が高血圧を合併しやすくしている原因ではないかと述べている。また原発性排泄障害型の痛風患者では、グリシン等のアミノ酸クリアランスも低下しているとの報告¹⁹⁾もあり、本症例も何らかの尿細管機能障害のためNaと尿酸の排泄が低下し、尿酸排泄障害型痛風と食塩依存性本態性高血圧を同時に生じたのではないかと考えている。

結 語

15才より痛風発作が生じた知能低下・自傷行為・無虹彩等の各種小奇形および食塩依存性本態性高血圧を伴う患者の高尿酸血症の原因を精査した。原因として、尿酸分泌障害による尿酸排泄障害が考えられた。この事実より、本患者において痛風と食塩依存性本態性高血圧症が合併した機序について考察を試みた。

本原稿の準備中に、自傷行為、チェック様不随意運動、等の神経症状を有し主として男子が罹患することが知られているGilles de la Tourette症候群で、赤血球溶血液中HGPRT活性レベルが正常であるにもかかわらず、この酵素が正常酵素より不安定で生化学的に異なることが報告された(Van Woert MH, et al: New Eng J Med 296: 210, 1977, Johnson GG, et al: New Eng J Med 297: 339, 1977)。本患者のHGPRTおよび薬物に対する腎尿酸排泄動態、L-5-hydroxytryptophanによる自傷行為の治療については、現在検討中である。

謝辞 最後に、染色体分析をしていただいた本学基礎医学系・近藤郁子先生に深謝致します。

文 献

- 1) Lesch M and Nyhan WN: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. Amer J Med 36: 561, 1964.
- 2) Benke PJ, et al: Azaguanine-resistance as a manifestation of a new form of metabolic overproduction of uric acid. Amer J Med

- 52: 547, 1972.
- 3) Etienne JC, et al: Hyperuricosuric encephalopathy with self-mutilation. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 40: 265, 1973.
 - 4) Gochman N and Schmitz JM: Automated determination of uric acid, with use of a uricase-peroxidase system. *Clin Chem* 17: 1159, 1971.
 - 5) 中村 徹: 痛風の 高尿酸血症における尿酸代謝動態. *最新医学* 29: 430, 1974.
 - 6) Johnson RB, et al: Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase: A simple spectrophotometric assay. *Clin Chim Acta* 80: 203, 1977.
 - 7) Mcponald TA and Kelley WN: Lesch-Nyhan syndrome altered kinetic properties of mutant enzyme. *Science* 171: 689, 1971.
 - 8) Nugent CA and Tyler FH: The renal excretion of uric acid in patients with gout and in nongouty subjects. *J Clin Invest* 38: 1890, 1959.
 - 9) Seegmiller JE, et al: The renal excretion of uric acid in gout. *J Clin Invest* 41: 1094, 1962.
 - 10) Rieselbach RE, et al: Diminished renal urate secretion per nephron as a basis for primary gout. *Ann Intern Med* 73: 359, 1970.
 - 11) 上田 泰, 他: 痛風による腎障害. *内科* 27: 216, 1971.
 - 12) 尾形悦郎, 板倉光夫: 腎の尿酸排泄とその調節. *新内科学大系* 46A 代謝異常Ⅱa. 鎮目と夫, 他編. 中山書店, 東京, 1979, p 32.
 - 13) Steele TH and Rieselbach RE: The contribution of residual nephrons within the chronically diseased kidney to urate homeostasis in man. *Amer J Med* 43: 876, 1967.
 - 14) Treadwel BLJ: Juvenile gout. *Ann Rheum Dis* 30: 279, 1971.
 - 15) Nyhan WL, et al: A new disorder of purine metabolism with behavioral manifestations. *J Pediatr* 74: 20, 1969.
 - 16) Rosenberg A, et al: Hyperuricemia and neurologic deficits, A family study. *New Engl J Med* 282: 992, 1970.
 - 17) Cannon PJ, et al: Hyperuricemia in primary and renal hypertension. *New Engl J Med* 275: 457, 1966.
 - 18) Holmes EW, et al: The kidney and uric acid excretion in man. *Kidney Inter* 2: 115, 1972.
 - 19) Kaplan D, et al: Amino acid excretion in primary hyperuricemia. *Ann Rheum Dis* 28: 180, 1969.