Xanthine尿症の兄弟例

東京慈恵会医科大学第二内科

河野 英雄◇ 細谷 龍男 児玉 和也
松本 章 尾田 芳隆 小椋 陽介
酒井 聡一 宮原 正

TWO CASES OF XANTHINURIA IN BROTHERS

Hideo KONO, MD, Tatsuo HOSOYA, MD, Kazuya KODOMA, MD
Akira MATSUMOTO, MD, YOSHITAKA ODA, MD, Yosuke OGURA, MD
Soichi SAKAI, MD and Tadashi MIYAHARA, MD

The Department of Medicine, The Jikei University School of Medicine, Tokyo 105

概要 慢性腎不全の加療を目的に入院した症例に先天性単腎症と著明な低尿酸血症が認められた。低尿酸血症の家族内発症の有無を調査した結果、この症例の末弟にも同様の低尿酸血症が認められた。兄のCcrは1.3ml/min、一方、弟のそれは116.7ml/minと正常であった。兄の血清尿酸値は0.1mg%, 尿酸クリアランスは0.06ml/min、1日尿中尿酸排泄量は6.0mg/24h、一方、弟はそれぞれ0.2mg%、0.59ml/min、および1.7mg/24hといずれも著明な低値を示していた。なお、弟にpyrazinamide suppression testを行なつたが、尿酸再吸収率、尿酸分泌率は正常であった。尿酸の前駆物質であるhypoxanthine, xanthineを測定した結果、血漿hypoxanthine濃度は兄で0.22μg/ml、弟で0.28μg/ml、血漿xanthine濃度は兄で5.85μg/ml、弟で0.75μg/ml、1日尿中xanthine排泄量は兄で35.68mg/24h、弟で110.5mg/24hであり、尿中総purine体排泄量に対するxanthineの尿中排泄率は兄で67.1%、弟で59.6%と尿中xanthineの排泄率が非常に高く、腎機能正常の弟では尿中hypoxanthine排泄量も著増していた。さらにこの兄弟の十二指腸粘膜を生検し、その組織中のxanthine oxidase活性を測定した結果、活性は全く認められなかった。以上よりこの兄弟をxanthine oxidase欠損によるxanthine尿症と診断した。

1. はじめに

Xanthine尿症はxanthine oxidase酵素欠損の結果血中尿酸の産生が低下し、尿酸の前駆物質であるxanthineが尿中に多量に排泄されるきわめてまれな疾患¹⁾で、同一家系内に発症することが知られており、一般に常染色体劣性遺伝と考えられている²⁾³⁾。

最近著者らは、先天性単腎症に著明な低尿酸血症を合併し、慢性腎不全を発症した症例を経験し

た。この症例に尿酸代謝に関する詳細な検討を加えた結果、低尿酸血症の原因はxanthine oxidase欠損によるxanthine尿症であることが判明した。

そこでこの患者の三代にわたる家系、合計14名について尿酸代謝に関する調査を行なつた結果、発端症例の末弟にもxanthine尿症が見出された。

以下、きわめてまれなxanthine尿症の兄弟例の詳細について報告する。

2. 発端症例

症例： 37才、男性、会社員。

主訴： 呼吸困難、乏尿。

既往歴： 3才時、原因不明の高熱疾患に罹患し左眼を失明したが、その詳細は不明である。15才時、巨大な膀胱結石のため某大学病院で膀胱切

〔昭和58年3月17日受稿〕

本研究の1部は三浦医学研究振興財団によつた。

本研究の1部は第11回日本腎臓学会東部々会（昭和56年5月21日）、第10回尿酸研究会（昭和56年8月29日）において報告した。

表 1. 入院時検査成績 (発端症例)

Urinalysis		Chemistry		Serology	
Protein	(+++)	T.P.	6.6 g%	CRP	(-)
Sugar	(-)	alb.	4.17 g%	RA	(-)
Sediment	RBC	α_1 -glob.	0.32 g%	Blood gas analysis	
	WBC	α_2 -glob.	0.94 g%	pH	7.19
	Hyal. cast	β -glob.	0.53 g%	PO ₂	92 mmHg
	Gran. cast	γ -glob.	0.63 g%	PCO ₂	35 mmHg
Feces		Al-P	8.5 KA	HCO ₃ ⁻	13 mmol/L
Stool occult	(-)	GOT	8 u	BE	-14 mmol/L
Parasite eggs	(-)	GPT	5 u	Renal function	
Blood		LDH	136 u	BUN	137.8 mg%
ESR	29 mm/hr	T.chol.	190 mg%	Creatinine	18.8 mg%
RBC	219×10 ³ /cmm	Na	141 mEq/L	U.A.	0.1 mg%
WBC	4.5×10 ³ /cmm	K	5.1 mEq/L	urine vol.	300~500 ml/24 hrs.
Hb	6.6 g%	Cl	109 mEq/L	Ccr	1.3 ml/min
Htc	19.0 %	Ca	7.6 mg%	Cua	0.06 ml/min
Platelet	12.3×10 ³ /cmm	PO ₄	6.5 mg%	UVua	6.0 mg/24 hrs.

石術を受けたが、結石成分は明らかでない

現病歴： 1973年8月近医にて貧血を指摘された。その後全身倦怠感、食欲不振が出現し、下肢に浮腫が認められるようになったが放置していた。1980年4月12日、呼吸困難が出現したので当科外来を受診し、緊急入院した。

入院時現症： 血圧198/118mmHg、脈拍112/分整。顔面蒼白で苦悶状、意識は傾眠状態であった。眼球結膜に黄染はないが、眼瞼結膜に貧血を認めた。胸部では両下肺野に湿性ラ音、心尖部に収縮期雑音とfriction rubを聴取した。

検査成績： 主な検査成績は表1に示すごとくで、BUN、血清creatinineの著明な上昇、creatinine clearance (Ccr) の著明な低下。代謝性acidosis、高カリウム血症などが認められたが、

血清尿酸および尿中尿酸は著しい低値を示していた。

なお腹部CTにより左腎の萎縮および右腎の欠損が認められ、膀胱鏡にて右尿管口の欠損を確認した(図1)。

入院後経過： 末期慢性腎不全による尿毒症とうつ血性心不全の診断で、ただちにTenckhoff catheterを挿入し、腹膜透析を開始した。その後、呼吸困難、心不全などの症状はしだいに軽快したため、入院第88病日に左腎の開放性腎生検を施行した。その組織像はほとんどの糸球体が硝子化に陥っており、さらに間質の線維化、細胞浸潤、尿細管の萎縮拡張を認め、慢性腎盂腎炎様病変の末期像と考えられた(図2)。

その後本症例の血液浄化法にはCAPD⁴⁾

図 1. 発端症例の腹部CT

図 2. 発端症例の腎生検像。(Pam Masson ×100)

(continuous ambulatory peritoneal dialysis) を行ない、1980年11月6日退院した。

3. 家系調査

本症例の3代にわたる家系14名を対象として、血清および尿中尿酸、allantoin、血漿および尿中hypoxanthine, xanthineを測定した。

なお検体は早朝空腹時採血のものを使用し、尿酸はuricase-catalase法によるautoanalyzerで測定し、hypoxanthine, xanthineはheparin加採血のものを検体とし、山北ら⁵⁾の方法に従いprecolumnを併用した高速液体chromatographyを用いて測定した。またallantoinはVogelsら⁶⁾の方法に従い測定した。

本症例の父は70才 10人兄弟の第1子で、同胞9名中5名存命である。それぞれの血清尿酸、allantoinおよび血漿hypoxanthine, xanthineを測定したところ、いずれもcontrolである健常者と差を認めなかつた。本症例の母は69才で7人兄弟の第1子であり、血清尿酸は2.6mg%とやや低値を示したが、血漿hypoxanthine, xanthineおよび血清allantoinは全て健常者と差を認めず、同胞5名中2名存命であるが、この2名に対しても同様の検討を加えた結果、いずれの検査値も健常者と差を認めなかつた。

本症例の同胞は男性5名、女性2名で、男性1名は乳児期死亡、女性1名は子宮癌にて死亡して

いる。第1子は48才男性で血清尿酸は5.5mg%，第4子は40才女性で血清尿酸は3.3mg%，第6子は本症例、第7子は35才男性で血清尿酸0.2mg%，1日尿中尿酸排泄量は1.7mg/24hと低尿酸血症および低尿酸尿症を示した。本症例および末弟を除く他の同胞4名の血漿hypoxanthine, xanthineおよび血清allantoinは健常者と差を認めなかつた。さらに本症例の5才の息子の血清尿酸は4.2mg%と正常であつた(図3)。

4. 低尿酸血症を呈した兄弟の尿酸代謝に関する検査

腎不全患者の兄を発端者として、その末弟にも低尿酸血症が認められたため、この2名を対象として、前述の検査項目に加えてCcr、尿酸clearance (Cua)、尿中総purine体排泄量、十二指腸粘膜におけるxanthine oxidase活性を測定し、腎機能正常な弟(Ccr 116.7ml/min)にはpyrazinamide suppression test (P-Z test)を施行した。

なお、xanthine oxidase活性は十二指腸粘膜を

表2. 腎機能と尿酸転送能

	S-UA mg%	S-Cr mg%	Ccr ml/min	Cua ml/min	Cua /Ccr	UVua mg/24hrs.	Fua mg/min	%TRua	%TSua
Original pt	0.1	18.8	1.3	0.06	0.046	6.0	0.009	—	—
His brother	0.2	0.9	116.7	0.59	0.005	1.7	0.467	97.7	92.3

図3. 発端症例の家系3代における血清尿酸、allantoinおよび血漿hypoxanthine, xanthineの検査値

表 3. 血清および尿中allantoin

	Serum levels mg%	Urinary levels mg/ml	UV allantoin mg/24hrs
Original pt.	0.0083	0.0673	26.92
His brother	0.00896	0.0639	108.63
Healthy controls 14 cases	0.0082 ~0.0090	0.064 ~0.067	—

内視鏡下に採取し、酵素反応により生成する尿酸を、Gilford 2400型分光光度計を用いて37°C, λ 293nmでの吸光度の上昇をもつて測定した⁷⁾。

表2は兄弟例の尿酸転送能と腎機能を示したもので、Cua, Cua/Ccrならびに尿酸過量はいずれも著しい低値であつた。

一方、P-Z testを施行した結果は表2に示すごとくで、尿酸再吸収率(% TRua), 尿酸分泌率(% TSua) いずれも正常であつた。

表3は兄弟例の血清および尿中allantoinを健常者14名のそれと比較検討したものである。両症例の血清および尿中allantoinは健常者と差を認めなかつた。

次に尿酸生成過程の検討を目的として尿酸の前駆物質であるhypoxanthine, xanthineの血中および尿中動態を検討した。

表4に示すごとく血漿hypoxanthine濃度は兄0.22 μ g/ml, 弟0.28 μ g/ml, 血漿xanthine濃度は兄5.85 μ g/ml, 弟0.75 μ g/ml, 1日尿中hypoxanthine排泄量は兄11.48mg/24h, 弟73.1mg/24h, さらに1日尿中xanthine排泄量は兄35.68mg/24h, 弟110.5mg/24hであつた。次に尿中総purine体(尿酸+hypoxanthine+xanthine)排泄量に対するxanthineの尿中排泄率を算出すると、兄は67.1%, 弟59.6%であつた。なお、著者らが測定した健常者9例の血漿hypoxanthine濃度は0.27~2.5 μ g/ml, 血漿xanthine濃度は0.4~2.0 μ g/ml, 1日尿中hypoxanthine排泄量は7.4~27.1mg/24h 1日尿中xanthine排泄量は4.3~18.5mg/24hであり、尿中総purine体排泄量に対するxanthineの尿中排泄率1~4%であつた。すなわち、両症例の血漿hypoxanthine濃度および弟の血漿xanthine濃度は健常者と差を認めなかつた。しかし、兄の血漿xanthine濃度は健常者に

表 4. 血漿および尿中のhypoxanthine, xanthine

	Plasma levels μ g/ml		Urinary levels mg%		UV purinol mg/24hrs		Xanthine hypoxanthine + xanthine + uric acid in urine
	Hypoxanthine	Xanthine	Hypoxanthine	Xanthine	Hypoxanthine	Xanthine	
Original pt.	0.22	5.85	2.87	8.92	11.48	35.68	67.1%
His brother	0.28	0.75	4.3	6.5	73.1	110.5	59.6%
Healthy controls 9 cases	0.27 ~2.5	0.4 ~2.0	2.87 ~30.51	3.86 ~9.82	7.4 ~27.1	4.3 ~18.5	1~4%

比して高値を示した。また、1日尿中hypoxanthine排泄量は腎不全の兄では健常者と差を認めないが、腎機能正常の弟では健常者の約3倍にも達していた。さらに1日尿中xanthine排泄量は兄では健常者の約2倍、弟では約6倍の値を呈した。

さらに両症例の十二指腸粘膜におけるxanthine oxidase活性を測定した結果、その活性は全く認められなかつた。なお、同時に測定した健常者十二指腸粘膜のxanthine oxidase活性は17nmol/h/mg proteinであつた。以上の成績から両症例をxanthine oxidase欠損によるxanthine尿症と診断した。

5. 考 案

先天性単腎症に著明な低尿酸血症を合併し、それに慢性腎不全を発症した症例を発端とし、その弟にも低尿酸血症が認められ、精査の結果両症例ともxanthine尿症であることが判明した。

Xanthine尿症はxanthine oxidase欠損により尿酸の産生が低下し、その結果尿中尿酸排泄量が著しく低下し、体内のpurineは尿酸の前駆物質であるhypoxanthine, xanthineとして尿中に排泄される疾患である^{1)~3)}。Bradford⁸⁾らはxanthine尿症と健常者を比較して、xanthine尿症では血清尿酸0.8mg%, 1日尿中尿酸排泄量は平均6.5mg/24h, 1日尿中hypoxanthine排泄量は平均54.4mg/24h, 1日尿中xanthine排泄量は平均219mg/24hと健常者と比較して尿中尿酸排泄量が極端に減少し、尿中hypoxanthineおよびxanthineの排泄量が非常に増加していることを報告している。著者らが測定した健常人の1日尿中hypoxanthine排泄量は7.4~27.1mg/24h, 1日尿中xanthine排泄量

は4.3~18.5mg/24hであり、本症例は1日尿中尿酸排泄量6.0mg/24h、弟は1.7mg/24hと著しい低下を認めており、1日尿中hypoxanthine排泄量は兄11.48mg/24h、弟73.1mg/24hと腎不全の兄は健常者と差を認めなかつたが、腎機能正常の弟では著増していた。また1日尿中xanthine排泄量は兄35.68mg/24h、弟110.5mg/24hと健常者と比較して兄弟ともにxanthine排泄量が増大しており、Bradfordらの報告しているxanthine尿症と同様の成績であつた。

本症の合併症としてhemochromatosis⁹⁾、筋炎¹⁰⁾、pheochromocytoma¹¹⁾、乾癬¹²⁾、talacemia minor¹³⁾さらに腎、尿路結石¹⁴⁾などが報告されている。しかし、発端症例にみられたようなxanthine尿症に腎不全が発症したとする報告はなく、本症例はきわめて興味ある症例と考えられた。本症が腎不全に陥つた原因は明らかでないが、巨大膀胱結石の既往があり、これにより尿流障害が生じ、さらに尿路感染がくり返されたことが容易に推察される。さらに本症例が先天性単腎症であつたことが、腎不全に陥りやすくさせたものと考えられる。本症例の腎組織所見で、糸球体の変化に加えて尿細管、間質の変化が著明であることは、上記の推論を裏づけている。なお、xanthine尿症と単腎症または幼児期の左眼失明との関連は明らかではなかつた。

Xanthine尿症で尿路結石を合併する頻度は報告者により異なるが、Cartierら¹⁴⁾は38例中15例(39.5%)に結石の合併を報告している。この結石の成分としてxanthine結石のみが報告され、hypoxanthine結石の報告はない。この理由として、hypoxanthineはxanthineと異なりsalvage機構が働いて、inosine-5'-monophosphateに転換される¹⁵⁾ため、尿中のhypoxanthine排泄量がxanthine排泄量ほど著増を示さないためと解釈されている。事実、本症例35.68mg/24h、弟は110.5mg/24hと1日尿中xanthine排泄量は健常者に比較して著明な増加を認め、1日尿中hypoxanthine排泄量に比較して著しく多量であつた。

Xanthine尿症の確定診断にはxanthine

oxidase活性を測定することが必要である。Wattsら¹⁶⁾はmalignant melanomaで死亡した女性の剖検時に、xanthine oxidaseの組織別活性度を測定し、最高値を示したのは空腸(12,100×10 μ M xanthine oxidized/mg·protein/h)で、次いで肝臓(5650×10 μ M xanthine oxidized/mg·protein/h)と報告している。著者らは内視鏡的に兄弟の十二指腸粘膜を生検し、xanthine oxidase活性を仁科の方法⁷⁾で測定したところ、兄弟とも十二指腸粘膜にxanthine oxidase活性を全く認めなかつた。

以上のことよりこの兄弟がxanthine oxidase欠損によるxanthine尿症であると診断し得た。

Xanthine尿症は著者らが調査し得た範囲では、1954年にDentら¹⁾により報告されて以来、1976年までに60例の報告があり、まれな代謝疾患の一つである。本症の家族発生は1974年までの20年間に24例の報告があり、その遺伝形式は常染色体劣性遺伝が示唆されている。本邦では御巫らの調査¹⁷⁾によると現在までに8例報告されているにすぎない。

著者らもこの兄弟の家族3代14名に対して調査したが、明らかな遺伝形式を解明するには至らなかつた。しかし少なくとも優性遺伝形式は示しておらず、Auscherら³⁾の報告している常染色体劣性遺伝形式をとっている可能性は否定できない。

6. おわりに

著者らは、先天性単腎症に著明な低尿酸血症を合併し、それに慢性腎不全を発症した兄と腎機能正常で、かつ著明な低尿酸血症を呈している弟を経験した。家系3代の詳細な尿酸代謝について検討の結果、本邦では現在までに8例しか報告されていないxanthine oxidase欠損によるxanthine尿症の兄弟例であることを確認した。

謝辞 本症例の解明にあつて、東京女子医科大学リウマチ痛風センター 西岡久寿樹先生、虎の門病院検査科 仁科甫啓先生および東京慈恵会医科大学青戸分院内科 永野允先生の御協力を得たことを感謝します。

文 献

- 1) Dent CE and Philpot GR: Xanthinuria, an inborn error (or deviation) of metabolism.

- Lancet 1: 182, 1954.
- 2) Wyngarden JB: Xanthinuria. In metabolic basis of inherited disease. Stanbury JB, et al, ed. Third Ed, McGraw Pub New York, 1972, p992.
 - 3) Auscher C, et al: Xanthinuria: Study of a large kindred with familial urolithiasis and gout. Biomed Express 27: 57, 1977.
 - 4) Oreopoulos DG, et al: A simple and safe technique for continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). Trans Amer Soc Artif Intern Organs 24: 484, 1978.
 - 5) 山北博一, 他: アロプリノールに関する臨床薬理学的研究 (第2報) —継続服用時の血漿中濃度のシミュレーション—. 尿酸 3: 178, 1979.
 - 6) Vogls GD and van der Drift C: Differential analysis of glyoxylate derivatives. Analytical Biochemistry 33: 143, 1970.
 - 7) 仁科甫啓: 高尿酸血症 (主として病態生化学的側面). ファルマシアレビュー 4: 85, 1980.
 - 8) Bradford MJ, et al: Study of purine metabolism in a xanthinuric female. J Clin Inv 47: 1325, 1968.
 - 9) Ayvaxian JH: Xanthinuria and hemochromatosis. New Engl J Med 270: 18, 1964.
 - 10) Chalmers RA, et al: Microscopic studies on crystals in skeletal muscle from two cases of xanthinuria. J Pathol 99: 45, 1969.
 - 11) Engelman K Watts, et al: Clinical physiological and biochemical studies of a patient with xanthinuria and pheochromocytoma. Amer J Med 37: 839, 1964.
 - 12) Holms EW Jr, et al: Xanthine oxidase deficiency: Study of a previously unreported case. Clin Chem 20: 1076, 1974.
 - 13) Frayha RA, et al: Hereditary xanthinuria and xanthine urolithiasis: An additional 3 cases. J Urol 109: 871, 1973.
 - 14) Cartier P and Perignon JL: Xanthinurie. La Nouvelle Presse Medicale 22: 1381, 1978.
 - 15) Seegmiller JE: Purine metabolism. Arth & Rheum 18: 681, 1975.
 - 16) Watts RWE, et al: Xanthine oxidase activity in human tissues and inhibition by allopurinol. (4-hydroxypyrazole (3,4-d) pyrimidine. J Lab Clin Med 66: 688, 1965.
 - 17) 御巫清允: 尿酸研究の現状と将来. 尿酸 6: 1, 1982.