兵庫医科大学第三内科 森脇優司◇ 山本徹也 高橋澄夫 中野隆仁
安室芳樹 波田寿一 東野一彌

概要 低尿酸血症を呈した原発性肝癌の1例を報告する。患者は、34才、男性。全身倦怠感、右季肋部痛を主訴に入院。入院後低尿酸血症が発見され、尿酸代謝動態における諸検査結果より、腎性低尿酸血症と診断した。腎における尿酸輸送の障害はbenzbromarone, pyrazinamide 負荷試験の結果より、少なくともenhanced secretionの関与したtubulopathyと考えられ、さらに黄疸の存在が低尿酸血症を助長しているものと推測された。一方、低尿酸血症を肝癌のparaneoplastic syndromeの一つと考えるか否かは、疑問の余地はあるが、本症例はこの点においても興味深いと考えられた。
〔日内会誌 75:1769~1773, 1986〕

緒言

白血病などの血液疾患をはじめとして、悪性腫瘍患者にしばしば高尿酸血症が合併することは比較的古くから知られた事実であり、その成因、尿酸代謝動態に関しての報告もかなり多く見られるが、一方近年になり肺癌¹⁾²⁾、ホジキン病³⁾、胃癌⁴⁾、多発性骨髄腫⁵⁾などの悪性腫瘍患者に低尿酸血症が見られるとの報告も散見されるようになり、尿酸代謝の面より注目を集めている。

この度我々は、低尿酸血症を合併した原発性肝癌の1例を経験したので、腎における尿酸代謝に関する若干の知見とともに報告する。

症例

患者： 34才、男性。

主訴： 全身倦怠感、右季肋下部痛。

既往歴： 昭和53年にB型肝炎の診断を受けたが放置している。

輸血歴： なし。

家族歴： 父に肺結核・胃潰瘍、母に肺結核の罹患歴があるが、肝疾患はなし。

現病歴： 昭和53年、B型肝炎を指摘されたが放置していた。昭和60年2月頃より食後に季肋部痛あり、近医を受診し上部消化管造影検査等施行されるも著変なく、内服加療にて季肋部痛は軽減

した。この時血液検査にて肝機能異常を指摘され、腹部超音波検査、腹部CT scan検査を受け脾腫の存在を指摘された。同年3月中旬より全身倦怠感、微熱の出現および右季肋下部痛の増強をみるようになったため当科受診し入院となった。

入院時現症： 身長168cm、体重62.5kg、血圧120/60mmHg、脈拍102/分、整、体温37.5℃、皮膚黄染し前胸部にくも状血管腫を認め、また右頸部に小指頭大リンパ節を触知した。胸部理学所見では、異常を認めず。腹部所見では腹壁表在静脈の怒張あり、肝を剣状突起下10cm、右鎖骨中線上6cm触知した。肝の表面は結節状で、剣状突起下には直径約3cm大の弾性硬の腫瘤を触知した。また脾を左季肋下5cm触知したが、腹水は認めなかった。下腿浮腫なく、神経学的にも異常はなかった。

入院時検査成績： 表1のように、末梢血検査では白血球数 $11700/\text{mm}^3$ と増加し、赤血球数 $302 \times 10^4/\text{mm}^3$ と軽度の貧血を認め、また血小板数も $10.1 \times 10^4/\text{mm}^3$ と軽度の減少を示した。CRPは5.6mg/dlで血沈は1時間値96mmと著明に亢進していた。血液生化学検査では総蛋白7.4g/dlでアルブミンは3.1g/dlと軽度の低アルブミン血症をみ、またγ-グロブリンは29.8%と上昇していた。総ビリルビンは5.1mg/dlと上昇し、トランスアミ

〔昭和60年10月2日受稿〕

A case of primary hepatocellular carcinoma with hypouricemia

Yuji MORIWAKI, Tetsuya YAMAMOTO, Sumio TAKAHASHI, Takahito NAKANO, Yoshiki AMURO, Toshikazu HADA and Kazuya HIGASHINO, The Third Department of Internal Medicine, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya

表1. 入院時検査成績

ESR	96 mm/h	Blood chemistry	
CRP	5.6 mg/dl	Total protein	7.42 g/dl
Hematology		Albumin	51 %
RBC	$302 \times 10^4 / \text{mm}^3$	γ -globulin	29.8 %
Hb	9.5 g/dl	Total bilirubin	5.1 mg/dl
Ht	28.8 %	GOT	224 U
WBC	$11700 / \text{mm}^3$	GPT	69 U
(Met. 1%, St. 7%,		Al-P	10.8 BLU
Seg. 72%, Ly. 9%,		LDH	2630 WU
Mo. 8%, Eo. 2%,		ZTT	17.5 U
Ba. 1%)		TTT	9.0 U
Platelet	$10.1 \times 10^4 / \text{mm}^3$	Ch-E	3.0 IU
Coagulation System		Total cholesterol	131 mg/dl
PT	70 %	NH ₃	143 mg/dl
PTT	32 %	BUN	18.2 mg/dl
Fbg	417 mg/dl	UA	2.1 mg/dl
Serological data		Cr	0.9 mg/dl
HBs-Ag	(+)	ICG (15')	8 %
HBs-Ab	(+)	AFP	9 ng/ml
HBe-Ag	(+)		
HBe-Ab	(-)		
HBc-Ab	(+)		

ナーゼの軽度の上昇, Alp, LDHの著明な上昇を認めた。HBs-Ag, AbおよびHBe-Agが陽性を示したが, AFP, CEAは陰性であった。なお入院時血清尿酸値は2.1mg/dlと低値を示した。

腹部超音波検査では肝左葉および脾は腫大し, 肝内に多数のSOLを認めたが, 肝内胆管, 門脈の拡張は認められなかった。

腹部CT所見(図1)では, 肝は左葉を中心としてlow density areaを認め, さらに右葉にも多数のlow density areaをみる。bolus CTでも左葉はenhanceされず, 門脈左枝への腫瘍の浸潤による閉塞が疑われた。

肝動脈造影(図2)では, 肝全域にhypervascularな腫瘍像を認め, 腫瘍血管および静脈相にて, 腫瘍濃染像を認めた。また門脈は本幹より閉塞し, coronary veinに静脈瘤の形成を認めた。

入院後臨床経過: 入院時より皮膚の黄染を認め, 徐々に増強傾向を示した。入院後施行した上記の腹部超音波検査, 腹部CT, 肝血管造影検査等にて原発性肝癌で, 手術あるいはembolizationの適応はないと診断し対症療法を行なっていたが, 第30病日に消化管出血を来し, 肝性昏睡, さらに

図1. 腹部CTスキャン. 上段: 肝左葉を中心にlow density areaを認める。下段: bolus CTでも肝左葉は造影されない。

腎不全を併発しその対策の効なく第32病日に死亡した。

剖検肉眼所見: 肝は右葉に直径7×7cm大の中心部に壊死を伴う腫瘍塊と肝内に広範に結節状に腫瘍がみられた。門脈は腫瘍浸潤により本幹より閉塞がみられ, 血管造影所見と一致していた。胆管および全身への転移は肉眼的には認められなかった。

尿酸動態および尿酸代謝に関する検査

1日尿中尿酸排泄量(以下UUA)は630~918 mg/日, 尿酸クリアランス(以下CUA)は18.9~79.7ml/分, 尿酸クリアランス・クレアチニンクリアランス比(以下CUA/CCr)は0.31~1.64とUUAは正常ないしやや高値で, CUA, CUA/CCrは一般には異常高値を呈し, これらのパラメー

図2. 腹腔動脈造影. 左(動脈相): 肝全域にhypervascularな腫瘍像を認める. 右(静脈相): 腫瘍濃染像を認める.

図3. S-UA, U-UA, CUA, CUA/CCrおよび血中ビリルビンの変動

ターは病状の悪化とともに上昇傾向を示した(図3). また一方他に代謝異常のない事より本症例を腎性低尿酸血症と診断した.

benzbromarone (以下BZB) 100mg経口投与により CUA/CCrは0.62から1.54に上昇し, CUA/CCrが1を越える時期のあることおよびpyrazinamide (以下PZA) 3g投与によりCUA/CCrは低下し

ないことより, 腎における尿酸輸送障害のtypeは secretion単独あるいはsecretion+presecretory reabsorptionの障害が推定された.

考 案

低尿酸血症とは一般に血清尿酸値が2mg/dl以下のものと規定されており, その頻度は全人口のスクリーニングによるとおよそ1%内外^{6,7)}に見られるとされている. 低尿酸血症の原因としてはキサンチン尿症などの先天性低尿酸血症はまれであり, その多くは疾病^{6,7)}あるいは薬物の服用に関連して見られる後天性のものである.

近年, 悪性腫瘍に伴う後天性低尿酸血症^{8,9)}の報告も見られるようになったとは言え, その頻度はまだ比較的低い. しかし悪性腫瘍患者では一般入院患者に比して高率に低尿酸血症が見られ, 低尿酸血症の主要原因の一つにさえ挙げられている⁹⁾.

癌に伴う低尿酸血症ではUUAが比較的多く, CUAが異常高値を示すことが特徴とされるが, その発症機序については尿細管障害による尿細管よりの尿酸の漏出, humoral factor⁸⁾の存在, 肺癌におけるSIADH¹⁰⁾などが推定されているが, 現在のところその原因は不明であると言わざるを得ない.

ところで腎における尿酸輸送に関しては, 1974年, Rieselbach & Steeleら¹¹⁾の提唱した4

図4. 腎における尿酸輸送機構のモデル. Rieselbach & Steele (1974)¹¹⁾より引用.

component systemの考え方(図4)が現在では有力であり、彼らによると尿酸は次の四つの段階を経て、吸収・分泌・排泄される。第1段階はglomerular filtrationで100%濾過され、第2段階はpresecretory reabsorptionで98~100%再吸収され、第3段階はtubular secretionで50%が分泌、そして第4段階はpostsecretory reabsorptionで40~45%が再び再吸収され、正常腎では最終的に残りの6~10%が腎より排泄されると説明されている。

現在までのところ、このtheoryに基づいて、尿細管障害による低尿酸血症発症の機序としては次の3型^{12)~14)}が存在すると考えられている。すなわち第1型はpresecretory reabsorptionおよびpostsecretory reabsorptionが完全に障害を受けるもの(total loss type)であり、第2型はPZA投与によっても尿中尿酸排泄量の殆ど変化しないもの(presecretory reabsorptionの障害)であり、第3型はpostsecretory reabsorptionの障害で、この場合PZA投与により尿中尿酸排泄量は0に近づく。なお尿細管よりのsecretionの亢進による低尿酸血症は、我々の知る限りでは1例のみが報告¹⁵⁾されているにすぎない。

自験例では1日尿酸排泄量よりキサントシン尿症は否定され、またCUA、CUA/CCrなどのparameterより腎性低尿酸血症と診断した。さらにBZB 100mg投与によりCUA/CCrは0.62から1.54に上昇し、またCUA/CCrが1を越える時期があつたことより、尿細管障害の部位としてはsecretion単独あるいはsecretion+presecretory reabsorptionの障

害が推定され、一方PZA 3g投与によりCUA/CCrは低下しないことより、presecretory reabsorptionの障害、さらにsecretionの異常亢進、PZAに対する尿細管の反応性の欠如などの可能性が考えられる。しかし、このうちPZAに対する尿細管の不应あるいは反応性の低下はguinea pig¹⁶⁾、chicken¹⁷⁾などでは報告をみるが、ヒトでの報告はなく、やはり本症例ではBZB負荷試験の結果を考えあわせるとsecretion単独あるいはsecretion+presecretory reabsorptionの障害と考えるのが妥当と思われた。現時点での、これらの薬物による尿細管障害の部位の病型分類には限界があり、本症例では少なくともenhanced secretionの関与したtubulopathyと言わざるを得ない。

さらに本症例の低尿酸血症を考える上で、重要なものに黄疸の存在がある。循環血中のビリルビンは蛋白質と強く結合し、蛋白質と結合した尿酸と置換することにより、uricosuric effectをもちCUAを増加させることが知られている¹⁸⁾。本症例の低尿酸血症は黄疸のみでは説明し難いが、前述したenhanced secretionの存在に加え、黄疸がさらにCUAの増加をもたらし低尿酸血症を助長しているものと考えられた。

ところで肝癌におけるparaneoplastic syndromeとしては、本邦諸家の報告¹⁹⁾によると低血糖、赤血球増加症、高コレステロール血症などが比較的多く見られるとされ、時にフィブリノーゲン増加症、高Ca血症、血小板増加症などの報告も見られるが、低尿酸血症は我々の調べた限りでは報告例はなく、果して低尿酸血症をparaneoplastic syndromeとしての一つの異常と断定できるか否か疑問の余地はあるが、本症例はこの点においても興味深いものと考えられ、今後追求すべき問題と思われた。

結 語

低尿酸血症を呈した原発性肝癌の1例を報告した。本症例における低尿酸血症は少なくともenhanced secretionの関与したtubulopathyと考えられさらに黄疸の存在も低尿酸血症を助長しているものと推定されたが、悪性腫瘍と低尿酸血症と

の関係は興味深いものと考えられ今後さらに追求すべき問題と思われた。

文 献

- 1) Weinstein B, et al: Lung carcinoma, hypouricemia and aminoaciduria. *Amer J Med* 39: 520, 1965.
- 2) Cooper DS: Oat cell carcinoma and severe hypouricemia. *New Engl J Med* 288: 321, 1973.
- 3) Bennett JS, et al: Hypouricemia in Hodgkins disease. *Ann Intern Med* 76: 751, 1972.
- 4) 樋口富彦, 他: 胃癌患者における尿酸代謝動態. *癌の臨床* 25: 1385, 1979.
- 5) Kelley WN: Hypouricemia. *Arthritis and Rheumatism* 18: 731, 1975.
- 6) Weinberger A, et al: Frequency and causes of hypouricemia in hospital patients. *Israel J Med Sci* 13: 529, 1977.
- 7) Ramsdell CM and Kelley WN: The clinical significance of hypouricemia. *Ann Intern Med* 78: 239, 1973.
- 8) Mitnick PD and Beck LH: Hypouricemia and malignant neoplasms. *Arch Intern Med* 139: 1186, 1979.
- 9) Lesmes A, et al: Tumoral hypouricemia. *Adv Exp Med Biol* 122A: 145, 1980.
- 10) Østerlind K, et al: Hypouricemia and inappropriate secretion of antidiuretic hormone in small cell bronchogenic carcinoma. *Acta Med Scand* 209: 289, 1981.
- 11) Rieselbach RE and Steele TH: Influence of the kidney upon urate homeostasis in health and disease. *Amer J Med* 56: 665, 1974.
- 12) Matsuda O, et al: A case of familial renal hypouricemia associated with increased secretion of para-aminohippurate and idiopathic edema. *Nephron* 30: 178, 1982.
- 13) Frank M, et al: Familial renal hypouricemia: Two additional cases with uric acid lithiasis. *Brit J Urol* 51: 88, 1979.
- 14) Suzuki T, et al: Genetic heterogeneity of familial hypouricemia due to isolated renal tubular defect. *Jpn J Human Genet* 26: 243, 1981.
- 15) Dumont I and Decaux G: Hypouricemia related to hypersecretional tubulopathy. *Nephron* 34: 256, 1983.
- 16) Mudge GH, et al: Renal transport of uric acid in the guinea pig. *Amer J Physiol* 214: 875, 1968.
- 17) Nechay BR and Nechay L: Effects of probenecid, sodium salicylate, 2,4-dinitrophenol and pyrazinamide on renal secretion of uric acid in chickens. *J Pharmacol Exp Ther* 126: 291, 1959.
- 18) Schlosstein L, et al: Association between hypouricaemia and jaundice. *Ann Rheum Dis* 33: 308, 1974.
- 19) 市田文弘, 西 正興: Paraneoplastic syndrome —肝細胞癌—. *総合臨床* 33: 43, 1984.