報告

高尿酸血症を伴ったてんかんの1例

A Case of Epilepsy with Hyperuricemia

大塚 親 哉*, 藤 井 弘**, 高 橋 系 一**

CHIKAYA OTSUKA, M.D. HIROSHI FUJII, M.D. & KEIICHI TAKAHASHI, M.D.

緒 言

プリンの代謝異常によって起こる高尿酸血症は急性尿酸性関節炎を起こして痛風となったり、白血病あるいは痛風に伴って腎障害を招くことが知られている。これらの障害は直接に尿酸結晶が原因となって発生するものであるが⁹⁾、同様に高尿酸血症を伴う Lesch-Nyhan 症候群の精神神経症状に尿酸がどのようににかかわり合っているのかは明らかではない。尿酸あるいはその中間代謝産物が直接神経系に対して毒性を示すとの考え、あるいは Lesch-Nyhan 症候群で血球中にその欠損が証明されている hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase が、中枢神経組織にも欠けているために、神経の核酸の代謝に異常を起こし、精神神経症状を呈するとの見解がある。しかし、いずれも推測の域をはず、臨床的に高尿酸血症と精神神経症状の因果関係を追究するためには、高尿酸血症を伴った各種精神神経疾患を集積して詳細に検討することが必要であると思う。

今回、私たちは高尿酸血症を伴った11才男児の大発作型てんかんを経験した。しかも、患児の母親もまた高尿酸血症であった。このような症例は高尿酸血症と精神神経症状の因果関係を考える上に貴重であると思い、報告する。

症 例

患児は初診時、11才の男児。主訴は痙攣。家族歴では血族結婚なく、神経疾患あるいは精神病を認めない。患児は腎位、2,890gで出生したが、仮死はなく、また分娩週周期にも問題となることはなかった。

患児の独立歩行は1年1ヵ月、1年3ヵ月頃には意味のある言葉を言えたので、その發育史は正常とみてよい。また、既往に特筆すべき疾患は認められない。

現病歴では患児が9才の時、就寝後間もなく、発熱を伴わず突然、強直性間代性の痙攣が数分間続き、一たん治まったが再び同様の発作を起こしたという。某医より脳波の検査を受けて、てんかんと診断され、抗てんかん剤を服用、その後、発作は消失した。なお患児は爪をかむ癖があるが、指をかんだり、口唇をかむなど“自傷行為”は認められない。また、学校の成績は通信簿で平均3であり、知能障害があるとは思われなかった。11才の時、某医より高尿酸血症を指摘され、精査のため当院小児科を紹介された。

現症。体格、栄養中等度。顔色および顔貌には異常を認めない。胸部では呼吸音正、心音純で、打診上も異常所見なく、腹部は平坦軟で肝脾腫を認めない。四肢にも異常所見は認められず、痛風結節も認められない。また、皮膚に発疹を認めない。全身の筋緊張は正常であり、腱反射は左右対称、亢進あるいは減弱は認められない。腹壁反射は正常であり、病的反射を認めない。瞳孔は左右対称で対光反射は正常。眼球運動は正常、眼球振

* 順天堂大学医学部講師（小児科学：主任 加藤英夫教授）

** 順天堂大学医学部助手（小児科学：主任 加藤英夫教授）
Department of Pediatrics, Juntendo University,
School of Medicine.

〔March, 15, 1974 受付〕

表 1

血 算		血液像	
Hb	13.6g/dl	St	5%
Ht	40%	Seg	44
R	409×10^4	Eo	2
W	5,000	Ba	0
Thr.	40×10^4	Mo	0
		Ly	49
検 尿			
Prot. (—) glucose (—) aceton bodies (—)			
沈渣: 異常所見なし.			
検 便			
潜血反応 (—) 寄生虫卵 (—)			
血清生化学			
血清たん白電気泳動, T-P. 6.6g/dl, A1 68%			
α_1 -gl 2.7%, α_2 -gl 7.7%, β -gl 9.5%, γ -gl 11.8%			
BUN	13mg/dl.	GOT	15 U
glucose	85mg/dl.	GPT	12 U
uric acid	10.2mg/dl.	LDH	480 U
Chol-T	210mg/dl.	CPK	14 U
肝機能検査			
TTT 4.5, ZnSO ₄ 7.5, CCF (—)			
腎機能検査			
PSP試験, フィッシュバーグ試験, クレアチニンクリアランスいずれも正常.			

とうを認めない. 運動失調, 不随意運動なく, ロンベルグ現象も認められない.

検査所見. 表1に見る通り, 貧血なく, 白血球数正常, 血液像にも異常を認めない. 検尿, 検便ともに異常所見を認めない. 血清生化学検査では, 血清尿酸値が9.5~10.2 mg/dlで異常高値を示すほかに特に異常所見を認めない. 肝機能および腎機能検査もほぼ正常である. なお, 母親の血清尿酸値も7.9 mg/dlと高値を示していた.

患児の胸部レントゲンおよび心電図も正常であったが, 脳波は図1に示す通りである.

初回の脳波では, 安静時, 後頭部誘導で, 50 μ V前後の α 波の持続性がやや悪く, 4~7 c/sの θ 波が瀰漫性になり出現する不規則な基礎波であった. 入眠時, 左右の頭頂後頭部の誘導に, 100 μ V, 3 c/sの δ train ($I > r$)が見られ, 軽眠状態になると, [A]に見る通り, 左中側頭部の誘導で小陰性棘波が見られた. 光刺激を行なったところ, 5 c/sのsp & w様波形が左側の前頭中心部に1回みられた. 過呼吸によって両側性頭頂後頭部に3 c/s,

〔A〕

〔B〕

〔C〕

図1 〔A〕, 〔B〕, 〔C〕: 自然睡眠(軽睡眠)の記録
〔A〕左中側頭部誘導で小陰性棘波がみられる.

100 μ Vの δ が左側優位にみられた. このような異常脳波は抗痙攣剤を用いて治療した後に再検査した脳波には認められなかった. [B]更に高尿酸血症治療の目的でallopurinolを1日200 mgを1週間使用することによって血清尿酸値は正常に復したが, 脳波は全く不変であった. [C]

高尿酸血症があるので, プリン代謝に異常がないかどうか検索する必要がある, 患児および患児

表 2 プリン代謝検査

HGPRT-ase 活性値	
患児	155.8cpm. ml/packed blood cell volume
父	236.5
母	198.4
弟	189.2 (normal 80~180cpm ml/PBCV.)
患児のプリン代謝酵素 (control に対する%)	
HGPRT-ase	82%
GPRT-ase	55%
APRT-ase	115%
1 日尿酸排泄量	
	1,704mg/day.
allopurinol 使用後の血清尿酸値 (患児)	
	5.7~6.0mg/dl (使用前 9.5~10.2mg/dl)

の家族に対して、プリン代謝に関係のある2~3の酵素活性を測定した。また、患児に対して、腎からの尿酸の排泄が障害なく行なわれているかどうか、1日尿酸排泄量を測定、更に生体における尿酸生成量が過剰であるかどうかを知るために、xanthine oxidase 阻害剤であるallopurinolに対する血清尿酸値の反応も検索した。その結果は表2に示す通りで hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase(HGPRT-ase)の血球内活性は患児およびその家族ともにほぼ正常であった。また、患児については HGPRT-ase 以外に guanine phosphoribosyltransferase (GPRT-ase), adenine phosphoribosyltransferase (APRT-ase) 活性を測定したが、GPRT-aseのみ対照に比し活性が低値であった。

患児の1日尿酸排泄量は、正常が4~5mg/kg/dayといわれるので¹⁾、8倍以上の増加が認められている。血清尿酸値の高値と尿酸排泄量の増加は尿酸の過剰生成を意味するので、患児は尿酸の過剰生成があるとみてよい。そして、xanthine oxidase 阻害剤である allopurinol を投与することによって、患児の血清尿酸値が減少したことは、尿酸の過剰生成がこの患児に認められることを支持する結果である。

考 按

高尿酸血症を伴う疾患は痛風、Lesch-Nyhan 症候群、白血病などがあるが、これらの疾患から類推すると高尿酸血症と精神神経症状は必ずしも関

係があるとは思われない。しかしそれでは Lesch-Nyhan 症候群にみるような精神症状は、高尿酸血症とは無関係なものであろうか。

Kelley ら²⁾は痛風の中に、HGPRT-ase の活性値の低い型のあることを発見しているが、これらの大部分では精神神経症状がみられず、言語発達遅延と大発作型てんかんの各1例、spinocerebellar 症候群の2例を見出しただけであるとしている。この事実からすれば、HGPRT-ase 低下型痛風と Lesch-Nyhan 症候群を分けた病態の根拠は何かということが疑問になる。Rosenbloom ら¹⁰⁾の考えていたような脳の HGPRT-ase の活性低下も Lesch-Nyhan 症候群の神経症状と直接結びつけ難く、現在、この疑問に答えることは不可能であろう。

私たちの経験した症例はてんかんに高尿酸血症を合併した症例であった。しかも、母親も高尿酸血症があるところからみて、患児の高尿酸血症は遺伝性のものと思われた。そこで、赤血球中の HGPRT-ase を母親、患児について測定したが、いずれも正常範囲内であった。とすれば尾形ら³⁾のいうように、高尿酸血症を共通の表現型とする一群の遺伝性プリン代謝異常を痛風とするならば、この症例は痛風に てんかんを合併した症例ということになる。

Nyhan ら⁴⁾は小児の痛風15例中で2例に中枢神経症状がみられたこと、神経系の発達に対してプリン代謝産物が毒作用をしたためであろうと考えている。

更に Nyhan ら⁵⁾は HGPRT-ase 活性が正常で知能障害、自閉症的行動、歯牙形成不全、涙液欠損を主な症状とする高尿酸血症の男児例を発表し、これが adenine phosphoribosyltransferase (APRT-ase) 活性の亢進症であることを証明している。すなわち、APRT-ase 活性の上昇によって、AMP の形成が増加し、そのために AMP の分解も増加して血清尿酸値が高まると説明し、高尿酸血症の原因として、あるいは Lesch-Nyhan 症候群の神経症状の原因として HGPRT-ase の活性低下が必要条件ではないことを示した。

私たちの経験した症例も APRT-ase を測定したが、Nyhan の症例が対照に比し 170% であるのに対して、私たちの症例は対照に比して 115% にすぎなかった。Seegmiller ら⁶⁾、および Kelley ら⁷⁾は HGPRT-ase が低下している症例では軽度 APRT-ase の上昇を認めるとしている。私たちの症例は、HGPRTase 活性が対照の 82% であり、APRT-ase、HGPRT-ase とともにほぼ正常とみなさざるをえない。また、この症例では GPRT-ase 活性が対照に比し 55% と低下しているが、HGPRT-ase が正常であるので、GMP が減量するとは考えられず、従って、de novo 合成の律速段階に対しての feedback control に影響を与え、プリン代謝の de novo 合成の異常亢進を起こすことは想像し難い。(図 2 参照)

図 2

PRPP: 5-phosphoribosyl-1-pyrophosphate

IMP: inosine monophosphate

AMP: adenine monophosphate

XMP: xanthine monophosphate

GMP: guanine monophosphate

① HGPRT-ase ② APRT-ase ③ GPRT-ase

しかし、尿中への尿酸の異常排泄とallopurinolに対する血清尿酸値の低下反応より考えれば、プリン代謝の de novo 合成の異常亢進があることは確かであろうから、この症例の高尿酸血症は不明の原因によって起こされたプリン代謝の de novo 合成の異常亢進とせざるをえない。

現在、残念ながら私たちの症例のてんかんの原因とプリン代謝 de novo 合成の異常亢進を結びつ

ける事実は全く見出されないし、7日間allopurinolを投与したが脳波が不変であることは、少なくとも尿酸が中枢神経系に影響を与えていないことになり、中枢神経症状とプリン代謝の関係を主張するNyhanらの考え方を否定する症例ということになる。

Meigel ら⁸⁾もプリン代謝に異常を認めないが口唇の自傷行為、アテトーゼおよび精神薄弱など、Lesch-Nyhan 症候群の臨床症状を有する症例を“Pseudo-Lesch-Nyhan syndrome”として報告している。この症例もプリン代謝とLesch-Nyhan 症候群にみられるような中枢神経症状が無関係であることを支持している。

中枢神経症状とプリン代謝との関係は簡単に結論をつけることができない現状である。動物実験と多くの症例の積み重ねが必要であろう。そしてその時には、発育しつつある生体のいかなる時期にプリン代謝の異常が起こったかを考慮する必要があるであろう。

結 語

11才男児で、高尿酸血症とてんかんがあり、HGPRT-ase、APRT-ase、GPRT-ase など酵素学的検索からは説明のできないプリン代謝 de novo の合成異常亢進がみられた。allopurinol 投与により血清尿酸値は低下したが、脳波の変化は全くみられず、尿酸と中枢神経症状の関連は見出されなかった。

終りに、HGPRT-ase その他酵素測定をして下さった東大物療内科赤岡家雄博士に深謝する。またご校閲の労をとられた加藤英夫教授に深謝する。

文 献

- 1) 竹下研三: Lesch-Nyhan syndrome と病因. 代謝, 11: 321, 1974
- 2) Kelley, W.N. et al: A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid, *Pro. Nat. Acad. Sci.*, 57: 1735~1739, 1967.
- 3) 尾形悦郎他: 痛風の成因, 代謝, 5: 175~181, 1968.
- 4) Nyhan, W. L. et al: A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous

- system function II. J. J. Pediat, **67** : 257~263, 1965.
- 5) Nyhan, W. L. et al: A new disorder of purine metabolism with behavioral manifestation, J. Pediat. **74**: 20~27, 1969
- 6) Seegmiller, J. E. et al: Enzyme defect associated with sex linked human neurological disorder and excessive purine synthesis, Science **155**: 1682~1685, 1967.
- 7) Kelley, W. N. et al: An enzymatic basis for variation in response to allopurinol, New Engl. J. Med, **278** : 287-291, 1968.
- 8) Meigel, W. and Falco, O. B.: Automutilation of the lower lip, athetosis and oligophrenia with normal purine metabolism, Den Hantarzt **24**: 158~161, 1973.
- 9) 御巫清允: 痛風発作. 代謝, **5** : 189~194, 1968.
- 10) Rosenbloom, F. M. et al: Inherited disorder of purine metabolism, JAMA, **202** : 175~177, 1967.

Summary

A case of epilepsy with hyperuricemia

A eleven-year-old epileptic boy with hyperuricemia was admitted to our hospital complaining of convulsion. The onset of grand mal seizures initiated in 9 years of age. The EEG record showed repetitive small negative spikes in left temporal lead. In mental examination he was normal and had no abnormal behavior or self mutilation.

On admission the serum uric acid was 10.2 mg/dl (normal 3.5~6.9 mg/dl) and the activities of HGPRT-ase and APRT-ase in red cells were normal. The serum uric acid levels with his parents and younger brother, were within normal range, and the activities of HGPRT-ase and APRT-ase were also almost normal. Allopurinol was favorably effective for the hyperuricemia, but did not influence on the EEG.

These data suggested that no correlation might be recognized between neurological symptoms and hyperuricemia in spite of a hypothesis that in Lesch-Nyhan syndrome hyperuricemia is an etiologic factor.

Chikaya Ohtsuka, M. D. Hiroshi Fujii, M. D. and Keiichi Takahashi, M. D.

*Department of Pediatrics, Juntendo University,
School of Medicine (Director: Prof. Kato)*