

## 症例報告 Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase

### 部分欠損症の1例

—高度関節破壊を認めた症例—

昭和大学医学部整形外科学講座

王 興 榮 並 木 脩 豊 島 洋 一  
稲 垣 克 記

愛知県心身障害者コロニー発達障害研究所・遺伝学部  
山 田 裕 一

要約：症例は45歳男性，15歳より繰り返す痛風発作と両手関節痛を認め，両足関節痛と可動域制限を主訴に当院を受診となった。患者は既往歴に精神疾患と他院での急性腎不全による入院治療歴があった。これらの経緯より，われわれはプリン核酸代謝異常を有する先天的疾患に罹患している可能性を推測した。Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 遺伝子 (*HPRT1*) を解析したところ，*HPRT1* の第2エクソンにGからTへの単塩基置換が認められ，23番目のコドンでアミノ酸がシステインからフェニルアラニンへと置き換わるミスセンス変異 (C23F) が判明した。患者赤血球中のHPRT酵素活性は約30%に低下し，adenine phosphoribosyltransferase (APRT) 活性の上昇が認められた。以上の結果より，患者はHPRT部分欠損症と診断された。アロプリノール投与により，疼痛と腫脹は軽減されたが，高度な関節破壊は残存した。このような高度関節破壊を伴うHPRT部分欠損症の報告は過去にない。

キーワード：痛風性関節炎，急性腎不全，高度関節破壊

#### 症 例

45歳男性，15歳頃より痛風発作あり，17歳よりアロプリノールを服用していたが，服用は不規則であり，時々母趾痛，尿路結石症の発作がみられていた。30歳時に急性腎不全で入院。32歳時，左手関節腫脹，血尿と共に高尿酸血症と急性腎不全症を発症し，入院加療された。両手関節，両手中手根関節，両母趾中足指節関節の変形を認めた。腎臓尿酸結石もみられていた。家族および近親者には痛風も尿路結石もみられておらず，近親結婚も存在しない。今回足部痛を主訴に当科を受診した。来院時の血清尿酸値は7.8 mg/dlであり，タンパク尿はみられたが，血清クレアチニンは0.97 mg/dlであった (表1)。

現在，内服にて高尿酸血症のコントロール良好。両手関節，両足関節の可動域制限を認めた。X線，CT画像上，高度な骨破壊像と関節領域の骨嚢胞形成を認めた (図1, 2)。

#### 方 法

Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) 遺伝子 (*HPRT1*) の解析は，対象患者および実母の末梢血からゲノムDNAおよびmRNAを抽出し，PCR法を用いて全エクソンをPCR増幅，また患者mRNAからRT-PCR法によりcDNAを増幅して，直接塩基配列決定法を用いて遺伝子変異を同定した<sup>1,2)</sup>。赤血球中のHPRT，APRT (adenine phosphoribosyltransferase) 酵素活性は，radiochemical法を用いて測定した<sup>1,2)</sup>。

#### 結 果

ゲノム解析の結果，*HPRT1* の第2エクソンで，68番目の塩基GがTに変わる塩基置換 (68G>T) を認め，23番目のアミノ酸がシステインからフェニルアラニンに変わるミスセンス変異 (C23F) を同定した。mRNAから合成したcDNAを分析したが，

表 1

< Peripheral blood >		< Biochemical study >	
WBC	8,900/ $\mu$ l	BUN	7.0 mg/dl
Hemoglobin	13.6 g/dl	Cr	0.97 mg/dl
Platelet	31.5 $\times$ 103/ $\mu$ l	Uric acid	7.6 mg/dl
< Urinalysis >		Na	138 mEq/l
pH	6.1	K	3.8 mEq/l
Specific gravity	1.001	Cl	101 mEq/l
Protein	(+)	Ca	4.5 mEq/l
Sugar	(-)	P	3.0 mg/dl
Occult blood	(-)	AST	35 IU/l
RBC	0-5 HPF	ALT	22 IU/l
WBC	0-5 HPF	LDH	259 IU/l
Cast	(-) (Uratecrystal +)	CK	102 IU/l
		CRP	3.63 mg/dl



図 1 両手，両手関節，両足趾，両足関節 X 線像

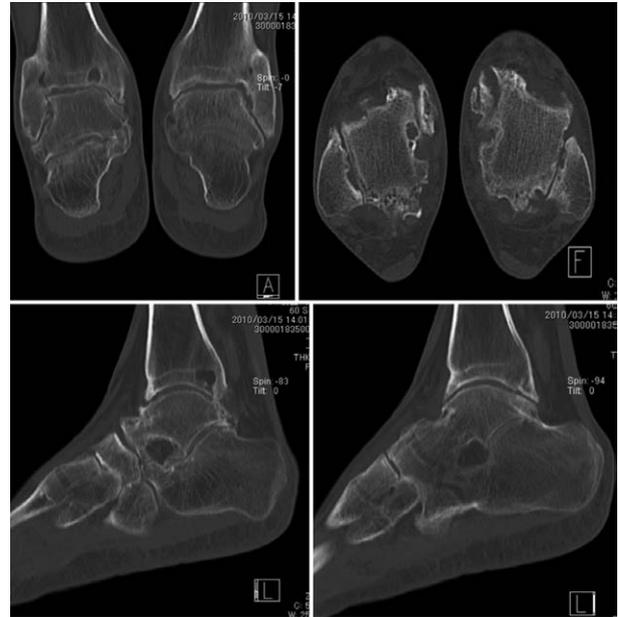


図 2 両足関節 CT 像

患者では，ゲノム DNA で同定されたと同じミスセンス変異 (C23F) を認めた。実母では正常ゲノムと変異ゲノムの両方が認められ，原因変異のヘテロ接合体で保因者と考えられた。患者は実母より変異アリルを含む X 染色体を継承していることが判明

した (図 3)。

赤血球中の酵素活性測定で，HPRT 活性は正常の約 30% で，欠損症で観察される APRT の上昇が見られたことから，患者は部分 HPRT 欠損症と診断した。本家系では，実母も HPRT が約 55% と活

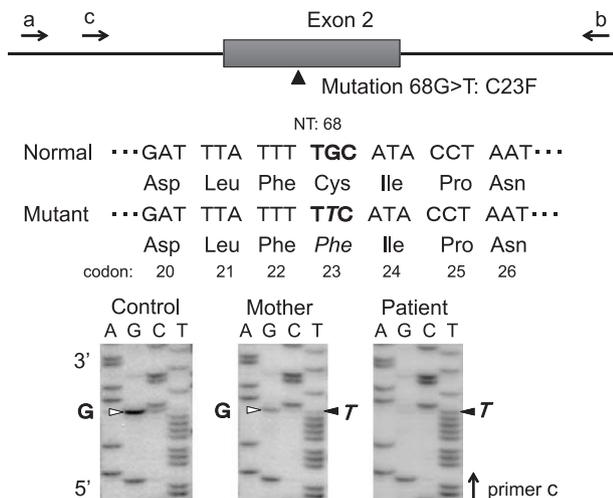


図3 HPRT 遺伝子解析 (HPRT1 exon 2)  
プライマー a と b で PCR 増幅して、プライマー c でダイレクトシーケンシングした。

性低下を示し、APRT の上昇を認めた。(表2)

考 察

遺伝子解析の結果、本症例は Hikitaら<sup>3)</sup>が1998年に、急性腎不全を認めたHPRT部分欠損症として報告している患者と同一であることが判明した。報告によれば、腎不全を発症した32歳時には、血清尿酸値20.4 mg/dlと著しい高値を示していた。その他の検査値は当時に比較して大きな差は認めない。HPRT、APRT活性についても測定法は異なるが、今回の測定とほぼ同値であった。また、既報ではプリン代謝酵素の purine nucleotide phosphorylase (PNP)、adenosine deaminase (ADA) の活性も測定しているが、正常値であった。母親の酵素活性は今回初めて測定している。欠損症の保因者の赤血球中の酵素活性は通常、欠損細胞の淘汰により正常値を示すが、本家系では実母もHPRT活性の低下を示し、APRTの上昇を認めた。これは、異常HPRTを発現する細胞が、幹細胞から赤血球へ分化する段階で淘汰されることなく存在することに起因すると考えられる。さらに既報では制限酵素多型を利用したPCR-RFLP法を家系の保因者診断に用いて、母親と妹が保因者であることを明らかにしている<sup>3)</sup>が、今回は母親のみを直接塩基配列決定法で分析して、ヘテロ接合体で保因者と認定した。

HPRTが先天的にほぼ完全に欠損すると、プリ

表2 赤血球中の酵素活性

酵素	患者	母親	正常値
HPRT	0.51 ± 0.03	0.97 ± 0.04	1.76 ± 0.28
APRT	0.72 ± 0.05	0.52 ± 0.06	0.42 ± 0.10

ン体の *de novo* 合成が上昇し、高尿酸血症をきたすほか、不随意運動、筋硬直、精神遅滞、特有の自咬症を呈する Lesch-Nyhan 症候群を発症する<sup>4,5)</sup>。一方、HPRT 部分欠損症は高尿酸血症が重症の痛風や急性腎不全の原因となり、一部神経症状を伴い Kelley-Seegmiller 症候群と呼ばれる<sup>6,7)</sup>。関節症状として、痛風性関節炎を繰り返すが、本症例の様に高度関節破壊を呈した文献報告はない。

HPRT 欠損症の診断について、Torresら<sup>8)</sup>は遺伝子診断とプリン核酸代謝および酵素活性による診断の正確性と必要性を述べており、早期診断による早期治療が可能となり、種々の合併症を防げる可能性を秘めている。また、遺伝子診断だけの場合には診断率の低下や、HPRT 欠損症の疾患タイプが判明できず、詳細な酵素活性の調査が疾患の予後判定に必須であるとも述べている。

HPRT 欠損症は、重篤な症状を示す Lesch-Nyhan disease (LND)、様々な神経症状を有するが自咬症のない HRPT-related neurological dysfunction (HRND)、高尿酸血症のみで神経症状や行動異常を伴わない群 HPRT-related hyperuricemia (HRH) に大別され<sup>9,10)</sup>、本例は HRH に該当する。部分欠損の HRH、HRND の原因変異はミスセンス変異が一般的であるが、HRND 患者においてスプライジング異常を起こす2変異が認められ、極少量の正常 mRNA の発現が症状の軽減に関係していると考えられる<sup>1,2)</sup>。

正確な遺伝子診断に至るには、前段階としての詳細な臨床症状の把握は欠かせない。今回、われわれは高度関節変形を伴う HPRT 部分欠損症を経験したが、高尿酸血症と急性腎不全とともに、関節破壊の可能性を視野に入れる必要性を認めた。

文 献

- 1) Yamada Y, Nomura N, Yamada K, et al. Molecular analysis of HPRT deficiencies: an update of the spectrum of Asian mutations with novel mutations. *Mol Genet Metab.* 2007;90:70-76.

- 2) 山田裕一, 野村紀子, 若松延昭. HPRT 欠損症の遺伝子解析 新たな 6 変異とアジア人変異の総括. 痛風と核酸代謝. 2007;31:31-40.
- 3) Hikita M, Hosoya T, Ichida K, *et al.* Partial deficiency of hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase manifesting as acute renal damage. *Intern Med.* 1998;37:945-949.
- 4) Lesch M, Nyhan WL. A familial disorder of uric acid metabolism and central nervous system function. *Am J Med.* 1964;36:561-570.
- 5) Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN. Enzyme defect associated with a sex-linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. *Science.* 1967;155:1682-1684.
- 6) Kelley WN, Rosenbloom FM, Henderson JF, *et al.* A specific enzyme defect in gout associated with overproduction of uric acid. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1967;57:1735-1739.
- 7) Sakuma R, Nishina T, Kitamura M, *et al.* Screening for adenine and hypoxanthine phosphoribosyltransferase deficiencies in human erythrocytes by high-performance liquid chromatography. *Clin Chim Acta.* 1987;170:281-289.
- 8) Torres RJ, Puig JG. Hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) deficiency: Lesch-Nyhan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:48.
- 9) Jinnah HA, DeGregorio L, Harris JC, *et al.* The spectrum of inherited mutations causing HPRT deficiency: 75 new cases and a review of 196 previously reported cases. *Mutat Res.* 2000;463:309-326.
- 10) Jinnah HA, Harris JC, Nyhan WL. *et al.* The spectrum of mutations causing HPRT deficiency: an update. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 2004;23:1153-1160.

A CASE OF PARTIAL DEFICIENCY OF HYPOXANTHINE-GUANINE  
PHOSPHORIBOSYLTRANSFERASE

Koei OH, Osamu NAMIKI, Yoichi TOYOSHIMA  
and Katsunori INAGAKI

Department of Orthopedics, Showa University School of Medicine

Yasukazu YAMADA

Department of Genetics, Institute for Developmental Research, Aichi Human Service Center

**Abstract** — A 45-year-old man who had had frequent gouty arthritis since he was 17 years old consulted our hospital for pain and limited motion of both ankle joints. The patient had been previously admitted in another hospital for acute renal failure and also had mental disorders. During the clinical course, we hypothesized that the patient suffered from some congenital disorder of purine nucleotide metabolism. We requested the Institute for Developmental Research Aichi Prefectural Colony to perform gene analysis. A point mutation of the hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase (HPRT) gene 68 G (guanine) to T (thymine) was detected. The serum concentrations of hypoxanthine and xanthine were markedly increased and the HPRT enzyme activity was low; the adenine phosphoribosyltransferase (APRT) activity level was two-fold the control. From these results, we considered that the patient suffered from a partial deficiency of HPRT. Allopurinol at a dosage of 200 to 300 mg per day, relieved his pain and the joint swelling was reduced but severe deformity of the ankles remained. A case of partial HPRT with severe joint deformity has not been previously reported.

**Key words:** Gouty arthritis, acute renal failure, severe joint deformity

[受付 : 12 月 28 日, 2012, 受理 : 1 月 7 日, 2013]