

症例報告

人工股関節置換術後に診断しえた アルカプトン尿症の1例

昭和大学医学部整形外科教室

松永 朗裕 豊島 洋一 吉川 泰司
渋谷 崇史 梶 泰隆 助崎 文雄
稲垣 克記

昭和大学横浜市北部病院整形外科

中村 正則

要約：成人女性に発症したアルカプトン尿症に伴う股関節症の1例を経験した。症例は58歳女性。右股関節痛を主訴に受診した。単純X線像から、末期変形性股関節症と診断し、人工股関節置換術を行った。術中所見で黒色骨頭を認め、オクロノーシスが疑われた。尿の黒変と尿中ホモゲンチジン酸陽性からアルカプトン尿症と診断した。腰椎単純X線像では椎間板の石灰化等の特徴的所見を認め、本症例を疑う重要な所見であった。現在、股関節痛なく歩容も改善し、経過良好であるが他臓器発症の可能性もあり、継続的な経過観察が必要である。

キーワード：アルカプトン尿症、人工股関節置換術、オクロノーシス

症 例

58歳，女性。

既往歴，家族歴：特記すべき事なし。

主訴：右股関節痛。

現病歴：2010年6月，転倒後，右股関節痛を自覚していたが歩行可能であった為，自宅で様子を見ていた。同年8月より疼痛が増強し，長距離歩行ができなくなり，2011年3月当院整形外科を初診した。

初診時身体所見：右股関節の Scarpa 三角に圧痛を認めた。股関節可動域（右／左）は屈曲 90°/115°，伸展 40°/40°，外転 20°/60°，内転 5°/30°，内旋 30°/40°，外旋 10°/30° であり可動域の制限を認めた。脚長差は認めなかった。日本整形外科学会股関節機能判定基準は，60/100点であった。

画像所見：単純X線像にて右大腿骨頭の變形，関節裂隙の消失と仙腸関節の石灰化を認め，腰椎の多椎間に及ぶ椎体間の石灰化と椎体の癒合を認めた（図1，図2）。

右変形性股関節症と診断し，2011年5月，右人工股関節置換術を施行した。

手術所見：摘出骨頭の肉眼的所見では，脂肪組織

の一部，関節包組織の一部に黒色沈着物を認め，骨頭の辺縁の1/5程度に同様の黒色素沈着を認めた（図3）。

病理組織学的所見：骨頭表面は肉眼的に黒色部に一致して軟骨変性を認め，黒色は軟骨深層に優位であった（図4）。特異的炎症の所見はなく，腫瘍性変化，壊死は認めなかった。



図1 単純X線像（股関節正面）
関節裂隙は消失し，大腿骨頭の高度の變形と扁平化を認める。

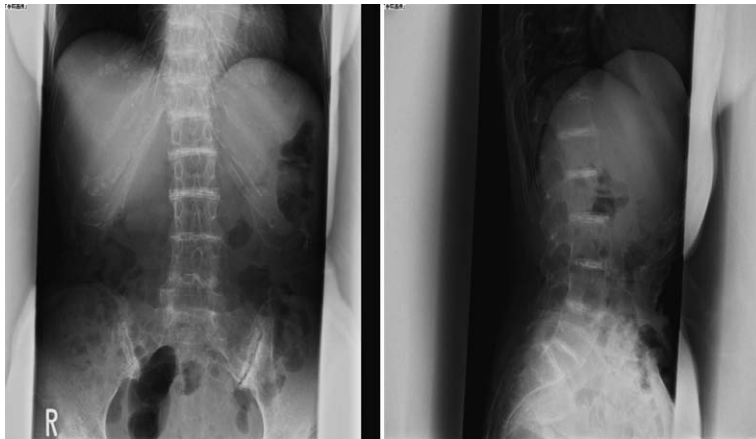


図2 単純X線像(腰椎 正面, 側面)
椎間板の狭小化と石灰化を認める. 生理的前弯は消失している.



図3 摘出骨頭写真
骨頭荷重面の軟骨は消失し, 残存軟骨や一部結合組織には黒色素沈着を認める.

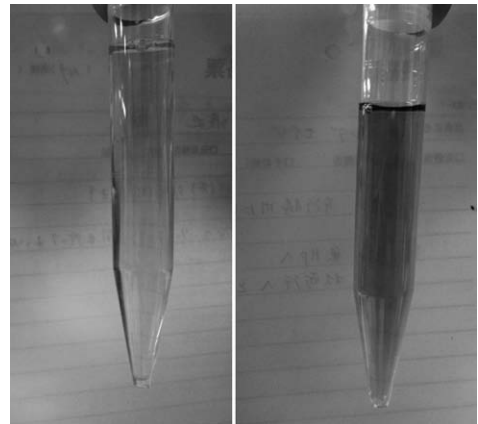


図5 尿所見(写真)
患者の早朝尿(左)と1日放置した尿(右). 放置した尿は黒変を認める.

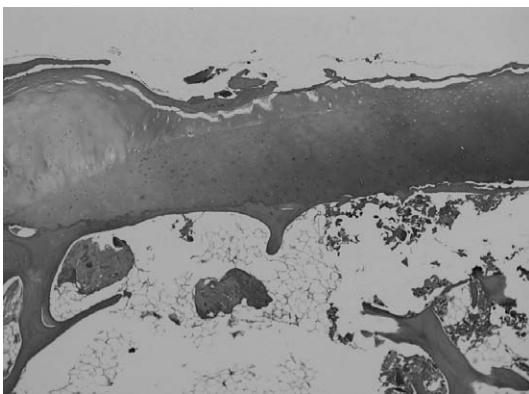


図4 大腿骨頭の病理組織像
荷重面は関節軟骨が消失し, 軟骨深層ほど濃い, 色素沈着を認める. 壊死では軟骨禿禿に色素沈着を認め, 壊死と鑑別点となる.

経 過

術前の画像所見では, 脊椎と股関節の変形から強直性脊椎炎に伴う変形性股関節症を疑った. しかし, 手術中に摘出骨頭の黒色素沈着(オクロノーシス)を認め, アルカプトン尿症が疑われた. オクロノーシスとは, アルカプトン尿症患者において結合組織が黒色に変色する病態をいう. 尿の黒変と尿中のホモゲンチジン酸の検出[SRL 社有機酸スクリーニング検査, ガスクロマトグラフィー質量分析(GC-MS)法]より, アルカプトン尿症と確定診断した^{1,2)}(図5). オクロノーシスは眼球結膜にも認めた.

2012年3月(術後10か月)では、経過良好で1本杖歩行中である。日本整形外科学会股関節機能判定基準は70点に回復し、単純X線所見でもImplantの安定性は良好である。アスコルビン酸(1000 mg/day)を定期内服し全身状態も良好である。

考 察

本症例では術前に臨床経過と、単純X線像から、強直性脊椎炎に伴う変形性股関節症と診断して、人工股関節置換術を施行した。手術時の所見で、黒色の骨頭を認め、その時点で初めてアルカプトン尿症を疑った。

アルカプトン尿症は1584年にラルグス・スクリボニウスによって報告された。1859年のカール・ベデガーがアルカリによって黒色化する物質を、アルカプトンと命名し、現在ではホモゲンチジン酸だと推察されている³⁾。

タンパク質を構成するアミノ酸の一つであるチロシンはチロシントランスアミナーゼでp-ヒドロキシフェニールピルビン酸に変換され、さらにp-ヒドロキシフェニールピルビン酸ヒドロキシラーゼでホモゲンチジン酸に変換される。ホモゲンチジン酸はホモゲンチジン酸1,2-ジオキシゲナーゼでマレイルアセト酢酸に変化し、数段階の酵素反応を経てフマル酸とアセト酢酸に代謝され、クエン酸回路に入る⁴⁾。本疾患はホモゲンチジン酸1,2-ジオキシナーゼの欠損にて生じる疾患であり、常染色体劣性遺伝の遺伝形式をとり、10万人から25万人に1人程度の稀な疾患である⁵⁾。われわれが渉猟しえた範囲では、本邦では1949年中村ら⁶⁾が初めて報告し、その中で変形性股関節は36関節あり、人工股関節を行った症例は25関節あった⁶⁻²⁶⁾。

この疾患は、オクロノースを呈する事が特徴であり、30歳以降に認める事が多い。関節炎は20歳代からの発症で、肩・膝・股関節などの大関節を侵し、O'Brienによると股関節症は20.2%に生じるとされている⁴⁾。発症する順番としては肩や膝関節の後に股関節が罹患するのが典型的であるが、この症例では肩や膝に関節症性変化は認めていないのが特徴である。発症が比較的遅い事から、酸化したホモゲンチジン酸の組織沈着が緩徐であった事で関節破壊が緩徐であり他の関節症性変化を認めなかったと

考えられる。また外傷が契機となった為、股関節が肩関節や膝関節より発症が早かったと考えられる。

一方、脊椎は椎体間隙の狭小化、石灰化をとめた椎間円板の変性および椎体の癒合を認め、本症に特異的であり本症例でも認めている。またBamboo spineを認める強直性脊椎炎の画像所見とは、椎間板の石灰化と個々の椎体の連続性有無で鑑別できる。その他の合併としては大動脈や僧房弁の石灰化、閉鎖不全があり、大動脈拡張、腎臓結石、前立腺結石が生じることもある^{20,27)}。本症例では心電図、心エコー上において心血管病変は認めなかった。組織学的には関節軟骨や靭帯などの結合組織がHE染色で褐色調に変色し、本症例でも一致していた。黒色素は軟骨深層に最も濃く、表面に及ぶ病理像を呈し、変性壊死との鑑別点となった。

関節痛の鑑別としては大腿骨頭壊死、変形性股関節症、関節リウマチがあり、それらはオクロノースを認めない点で区別される。オクロノースは銀中毒、黒色腫や薬剤性等で認められるが、関節痛を来さない点で区別される。脊椎所見では強直性脊椎炎との鑑別が重要であるが、仙腸関節の変化が軽度である点が鑑別となる。本症例でも、単純X線像にて腰椎に同様の所見があり、特徴的な所見であり、他の症例と特に異なるところはなかった。

根治治療はなく、アスコルビン酸がホモゲンチジン酸の酸化抑制をする事から、進行抑制目的としてアスコルビン酸の大量療法が推奨されているため、本症例でも投薬を行っている²⁷⁻³⁰⁾。また、関節症性変化が生じた際には人工関節置換術が有効であり^{14,21,31)}、Phronphukulらは50%が55歳までに大関節の人工関節置換術を受けていると報告している³²⁾。今後、他臓器の合併症の可能性が高く、継続的な観察が必要である。

文 献

- 1) Jellum E, Thoresen O, Horn L, *et al*: Advances in the use of computerized gas chromatography-mass spectrometry and high-performance liquid chromatography with rapid scanning detection for clinical diagnosis. *J Chromatogr* 468 : 43-53, 1989.
- 2) Mizuno T, Abe N, Teshima H, *et al*: Application of a gas chromatography mass spectrometry computer system for clinical diagnosis. *Biomed Mass Spectrom* 8 : 593-597, 1981.

- 3) 深瀬泰旦：先天性代謝異常症の概念の歴史. 小児診療 69 : 1561-1567, 2006.
- 4) O'Brien WM, La Du BN and Bunim JJ: Biochemical, pathologic and clinical aspects of alcaptonuria, ochronosis and ochronotic arthropathy. Review of world literature (1584-1962). *Am J Med* 34 : 813-838, 1963.
- 5) Abimbola O, Hall G and Zuckerman JD: Degenerative arthritis of the knee secondary to ochronosis. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 69 : 331-334, 2011.
- 6) 中村三千蔵：遺傳性家族性に見られた Alkapton 尿症の6例. 臨牀と研 26 : 653-655, 1949.
- 7) 安部秀顕, 野村茂治, 加茂洋志, ほか：比較的急速に股関節破壊をきたしたアルカプトン尿症の1例. 整外と災外 36 : 508-513, 1987.
- 8) 後藤博史, 松山雅人, 井上明生, ほか：アルカプトン尿症性股関節症に対する観血的手術の経験. 整外と災外 34 : 1241-1245, 1986.
- 9) 大久保直規, 久保俊一, 牧之段淳, ほか：急速に股関節破壊をきたしたアルカプトン尿症性股関節症の1例. 整形外科 50 : 737-740, 1999.
- 10) 島本敬三, 村田紀和：THRを施行したオクローシスの一例. 臨リウマチ 7 : 171-177, 1995.
- 11) 清水泰雄, 芳村 直, 小関博久, ほか：Ochronotic arthropathy (アルカプトン尿症性関節症)の1例. 臨整外 26 : 967-970, 1991.
- 12) 友成一徳, 轟木碩也, 長井卓志, ほか：急速に股関節破壊を呈したオクローシスの一症例. 整外と災外 37 : 360-363, 1988.
- 13) 濱田貴広, 志田純一, 井口明彦, ほか：股関節からアルカプトン尿症の診断に至った1例. 臨整外 46 : 1061-1065, 2011.
- 14) 加島伸浩, 熊野貴史, 山川晃司, ほか：THAを施行したアルカプトン尿症性股関節症の1例. 整外と災外 53 : 874-877, 2004.
- 15) 宮澤慎一, 松下具敬, 金子真也, ほか：人工股関節置換術を行ったアルカプトン尿症性股関節症の1例. 中四整外会誌 19 : 251-255, 2007.
- 16) Takagi M, Ide H, Kobayashi S, *et al*: Ochronotic spondylarthropathy: two case reports of progressive destructive changes in the hip. *Mod Rheumatol* 13 : 81-86, 2003.
- 17) 齊田 光, 柴田陽三, 緑川孝二, ほか：高齢になって診断されたアルカプトン尿症の1例. 整外と災外 51 : 629-633, 2002.
- 18) 近藤武史, 北澤理子, 長谷川康裕, ほか：急速破壊性股関節症病態を示したオクローシス (組織黒変症)の1例. 診断病理 22 : 193-195, 2005.
- 19) 神藤佳孝, 小松原良雄, 青木康彰, ほか：特殊な疾患に対しTHRを施行した三症例. 中部整災誌 31 : 1801-1804, 1988.
- 20) 栗岡孝明, 小西邦彦, 丸山一男, ほか：アルカプトン尿症の人工股関節置換術の麻酔経験. 臨麻 16 : 373-375, 1992.
- 21) 永富 博, 矢野寛一, 針 秀太：アルカプトン尿症性関節症に多関節人工関節置換術を施行した1例. 整・災外 48 : 881-884, 2005.
- 22) 徳永邦彦, 工藤尚子, 星野 正, ほか：THA後にアルカプトン尿症と診断し遺伝子解析を施行した1例. *Hip Joint* 30 : 697-700, 2004.
- 23) 上杉彩子, 坂井孝司, 大園健二, ほか：オクローシスによる両側変形性股関節症に対しTHAを施行した1例. *Hip Joint* 31 : 665-667, 2005.
- 24) Miyazaki T, Kokubo Y, Kobayashi S, *et al*: Ochronotic arthropathy requiring bilateral hip and knee joint arthroplasty: case study. *日リウマチ・関節外会誌* 25 : 489-496, 2006.
- 25) 篠崎俊郎, 後藤昌史, 平井良昌, ほか：大腿骨骨頭下骨折をきたしたアルカプトン尿症の1例. 整外と災外 54 : 460-462, 2005.
- 26) Inoue S, Iwata Y, Yoh K, *et al*: A case of ochronotic arthropathy treated with total hip arthroplasty. *Mod Rheumatol* 13 : 270-276, 2003.
- 27) 滝田 齋：有機酸 アルカプトン尿症 (ホモゲンチジン酸尿症). 先天性代謝異常症候群 遺伝子解析の進歩と成果, 上巻, pp. 328-331, 日本臨牀社, 大阪, 1998. (別冊日本臨床領域別症候群シリーズ: 18)
- 28) Galdston M, Steele JM and Dobriner K: Alcaptonuria and ochronosis: with a report of three patients and metabolic studies in two. *Am J Med* 13 : 432-452, 1952.
- 29) Neuberger A, Rimington C and Wilson JM: Studies on alcaptonuria: 2. investigations on a case of human alcaptonuria. *Biochem J* 41 : 438-449, 1947.
- 30) Sealock RR, Galdston M and Steele JM: Administration of ascorbic acid to an alcaptonuric patient. *Proc Soc Exp Biol Med* 44 : 580-583, 1940.
- 31) Cetinus E, Cever I, Kural C, *et al*: Ochronotic arthritis: case report and review of the literature. *Rheumatol Int* 25 : 465-468, 2005.
- 32) Phornphutkul C, Introne WJ, Perry MB, *et al*: Natural history of alcaptonuria. *N Engl J Med* 347 : 2111-2121, 2002.

A CASE OF ALCAPTONURIA DIAGNOSED AFTER TOTAL HIP ARTHROPLASTY SURGERY

Akihiro MATSUNAGA, Yoichi TOYOSHIMA, Yasushi YOSHIKAWA,
Takashi SHIBUKI, Yasutaka KAJI, Fumio SUKEZAKI and Katsunori INAGAKI

Department of Orthopaedic Surgery, Showa University School of Medicine

Masanori NAKAMURA

Showa University Northern Yokohama Hospital

Abstract — We encountered a case of degenerative osteoarthritis due to alcaptonuria, an inherited disorder of tyrosine metabolism. A 58-year-old woman was admitted to our hospital due to hip pain. A hip simple X-ray picture revealed terminal stage of degenerative hip osteoarthritis. A simple lumbar X-ray showed calcification of multiple lumbar discs, which was suggestive of alcaptonuria. During total hip osteoarthroplasty surgery, we noted black coloration (ochronosis) of the femoral neck, a characteristic sign of alcaptonuria. Alcaptonuria was eventually diagnosed by black coloration of the urine and detection of homogentisate in the urine using gas chromatography-mass spectrometry method. Although gait disturbance and hip pain disappeared after total hip arthroplasty surgery, careful follow-up is necessary for early detection of various complications of alcaptonuria in other organs.

Key words: alcaptonuria, total hip arthroplasty, ochronosis

〔特別掲載〕

〔受付：4月23日，受理：6月20日，2012〕