

右側腎腫瘍を合併した家族性若年性痛風腎症

吉井 将人 吉松 正 宮田 晃臣 村田 明弘
奴田原紀久雄 東 原 英 二

A case of familial juvenile gouty nephropathy associated with a right renal tumor

Masahito YOSHII, Tadashi YOSHIMATSU, Akiomi MIYATA, Akihiro MURATA, Kikuo NUTAHARA, and
Eiji HIGASHIHARA

Department of Urology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan

We present a case of familial juvenile gouty nephropathy which was associated with a right renal tumor that was found incidentally. The patient was a 27-year-old woman who initially presented with acute gouty arthritis at the age of twenty years. Her mother and her sister had been attacked with acute gouty arthritis in their early twenties. Progressive deterioration in the renal function was noted in the three family members who had experienced gouty attack. Her mother was maintained on hemodialysis. As image diagnoses could not rule out malignancy in her right renal tumor, *in situ* non-ischemic enucleation of the right renal tumor using a microwave tissue coagulator (Microtaze) and a renal biopsy were performed. The pathological diagnosis of the renal tumor was tubulopapillary adenoma, and the renal biopsy showed minimal change in the glomeruli and tubules. The post-operative course was uneventful. The serum creatinine and creatinine clearance before and three months after the operation were 2.4 mg/dl and 2.6 mg/dl, 36.7 ml/min and 32.5 ml/min, respectively.

The renal biopsy findings that glomerular and tubular changes were minimal and there was no tissue precipitation of uric acid or sodium urate, and the fact that her renal function decreased progressively despite the treatment of hyperuricemia suggested strongly that renal function might have deteriorated due to unknown factors other than hyperuricemia.

Jpn J Nephrol 2000 ; 42 : 608-613.

Key words : familial juvenile gouty nephropathy, renal failure, nephron sparing surgery, microwave tissue coagulator, tubulopapillary adenoma

緒 言

家族性若年性痛風腎症は、若年時から高尿酸血症を認め、のちに痛風を発症し、30~40歳代にして末期腎不全に陥る疾患である。家族性(常染色体優性遺伝)に発症し、アロプリノール投与などの高尿酸血症に対する治療にもかかわらず、徐々に腎機能が悪化する症例が多い^{1~10)}とされる。1960年にDuncanとDixonにより報告¹⁾されて以来、本邦では数家系が報告されているにすぎず、病因および疾患概念の確立も十分になされていないのが現状である。

今回われわれは、腎細胞癌との鑑別が困難であった腎腺腫を合併した家族性若年性痛風腎症症例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：27歳，女性

主 訴：腎機能障害の精査

家族歴：母方祖母に高血圧症，母および妹に高血圧症，高尿酸血症を認め，母は50歳より末期腎不全のため維持

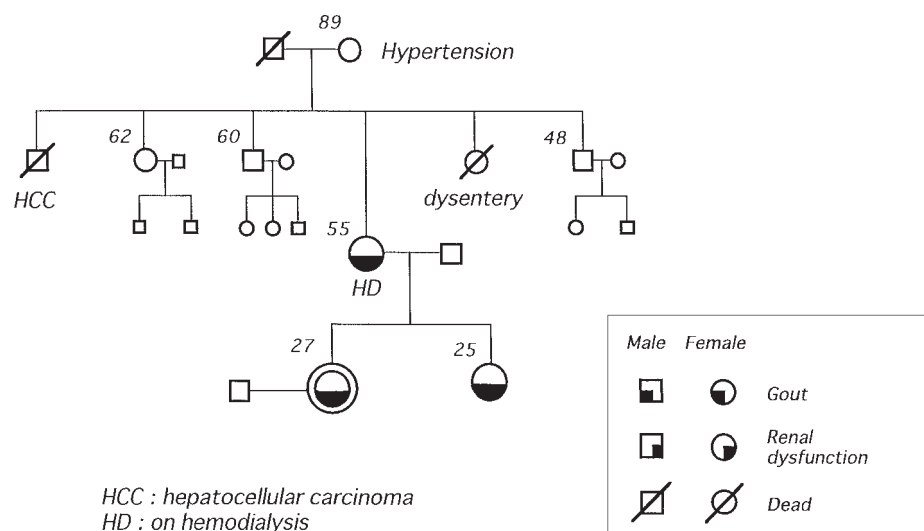


Fig. 1. Pedigree of the family

透析中である (Fig. 1)。なお血族結婚は認められなかった。

現病歴：20歳時に突然左第1趾の激痛が生じたため近医を受診し、高尿酸血症を指摘されるも放置する。25歳時、母が慢性腎不全のため透析中であることより心配となり、精査希望にて某病院を受診。血清尿酸値 10.0 mg/dl, Cr 2.3 mg/dl と高尿酸血症および腎機能障害を指摘されアロプリノールの内服を開始した。今回、腎機能障害が徐々に進行しているため当院第1内科(腎臓内科)へ紹介され受診したが、精査中腹部エコーにて右腎に径 13 mm の腫瘍性病変を指摘されたため、1998年6月8日当科へ紹介となる。

現 症：身長 150.5 cm, 体重 45.0 kg, 血圧 144/89 mmHg, 胸腹部理学的所見に異常はなく、足趾に痛風結節を認めず。

入院時検査成績：血液一般検査は、Hb が 11.4 g/dl と軽度の貧血を認め、血液生化学検査では、BUN が 54.3 mg/dl, 血清 Cr が 2.4 mg/dl, クレアチニークリアランス (Ccr) が 36.7 ml/min/1.73 m² と腎機能の低下を示した。また、尿所見は pH が 5.0 と酸性尿を示したが、尿沈渣には異常を認めなかった (Table)。

尿酸代謝：アロプリノール 200 mg/日服用中の血清尿酸値は 5.6mg/dl であり、尿酸排泄量が 120 mg/日、尿酸クリアランス (Cua) が 1.54ml/min, Ccr に対する Cua の比率が 5.64 % と排泄低下型を示した (Table)。

腹部超音波検査所見：両腎はともに小さく、右腎上極に径 13 mm のやや高輝度な腫瘍性病変を認めた。

腹部 CT・MRI 所見：腹部単純 CT 上、右腎上極に辺縁平滑で内部は不均一な 15×12 mm の高輝度を呈する腫瘍

Table. Laboratory data on admission

Hematology		Urinalysis	
RBC	359 × 10 ⁴ /μl	pH	5.0
Ht	34.2 %	prot	(-)
Hb	11.4 g/dl	glu	(-)
WBC	5,300/μl	specific gravity	1.010
Plt	13.2 × 10 ⁴ /μl	RBC	0~1/HPF
Blood chemistry		WBC	0~1/HPF
Na	138 mEq/dl	Renal function	
K	4.4 mEq/dl	Ccr	36.7 ml/min/1.73 m ²
Cl	105 mEq/dl	U-albumin	23 mg/day
BUN	54.3 mg/dl	Urate excretion*	
Cr	2.4 mg/dl	UuaV	120 mg/day
UA	5.6 mg/dl	Cua	1.54 ml/min
GOT	16 IU/l	Cua/Ccr	5.64 %
GPT	8 IU/l		
LDH	290 IU/l		
CRP	0.0 mg/dl		

* : allopurinol 200 mg/day

UuaV : daily urine uric acid excretion, Cua : uric acid clearance

性病変を認めた (Fig. 2)。この病変は、MRI : T1 強調像にて高信号 (Fig. 3a), T2 強調像にて低信号を呈し (Fig. 3b), 脂肪抑制画像において明らかな脂肪成分は確認できなかった。なお、左腎は 47×28×89 mm, 右腎は 44×22×81 mm と両腎サイズは正常腎に比し小型であった。

術前診断および手術所見：Fig. 1 に示すように母、妹とともに若年時から痛風を発症し、また排泄低下型の高尿酸血症を有することより、本症例を家族性若年性痛風腎症と考えた。また、CT および MRI などの画像診断より腎細胞癌を否定し得ず、1998年8月5日、全身麻酔のもと腎



Fig. 2. A plain computed tomography of the abdomen revealed a tumor, measuring 15×12 mm, located in the right kidney.



Fig. 4. The photograph of the enucleated tumor

温存^{11~14)}を考慮し microwave tissue coagulator (Microtaze, OT-110M, 株式会社アズウェル)¹⁶⁾を用いた無阻血腎腫瘍核出術^{13,14)}および腎生検を施行した。手術時間は132分、術中出血量は40 mlであった。摘出標本の剖面は褐色を呈し、粥状で崩れやすく、周囲正常腎実質との境界は明瞭であった (Fig. 4)。

病理組織学的所見：腎腫瘍の病理組織学的所見は好酸性に染まる立方状細胞が乳頭状に増生するが、核は多形性に乏しく (Fig. 5)、管状乳頭状腺腫 (tubulopapillary adenoma) と診断した。腎生検像は標本内に16個の糸球体が含まれ、うち約1/4に軽微な global sclerosis を認めた。尿細管および間質には gouty kidney に特有な尿酸結晶、尿酸 Na 結晶を認めず、また、一部に尿細管の変性・萎縮を認めるものの顕著な慢性間質性腎炎像もなく (Fig. 6)、腎組織より腎機能低下は説明し得なかった。

術後経過：術後経過は良好で、術後第19病日に退院

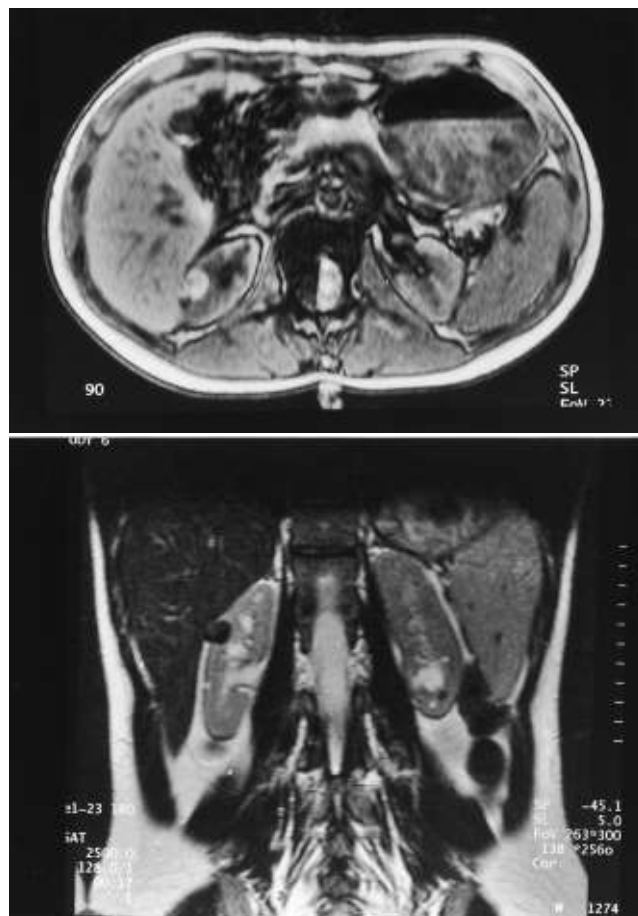


Fig. 3. a : A T₁ weighted MRI scan of the abdomen revealed the high-intensity area located in the right kidney.

b : This area showed low-intensity of T₂ weighted image.

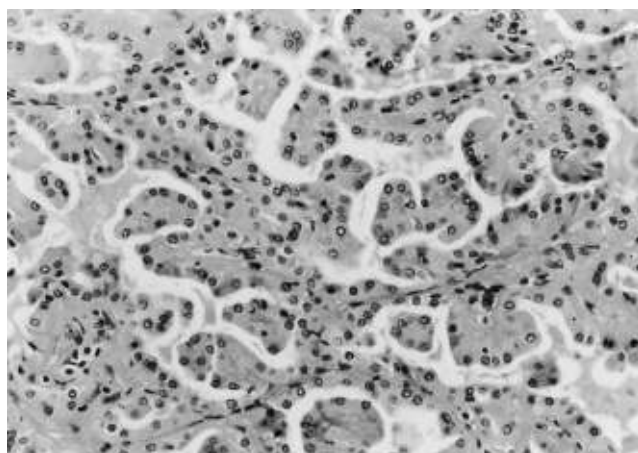


Fig. 5. Microscopic photograph of the enucleated tumor, showing tubulopapillary adenoma (HE, ×200)

a
b

a|b

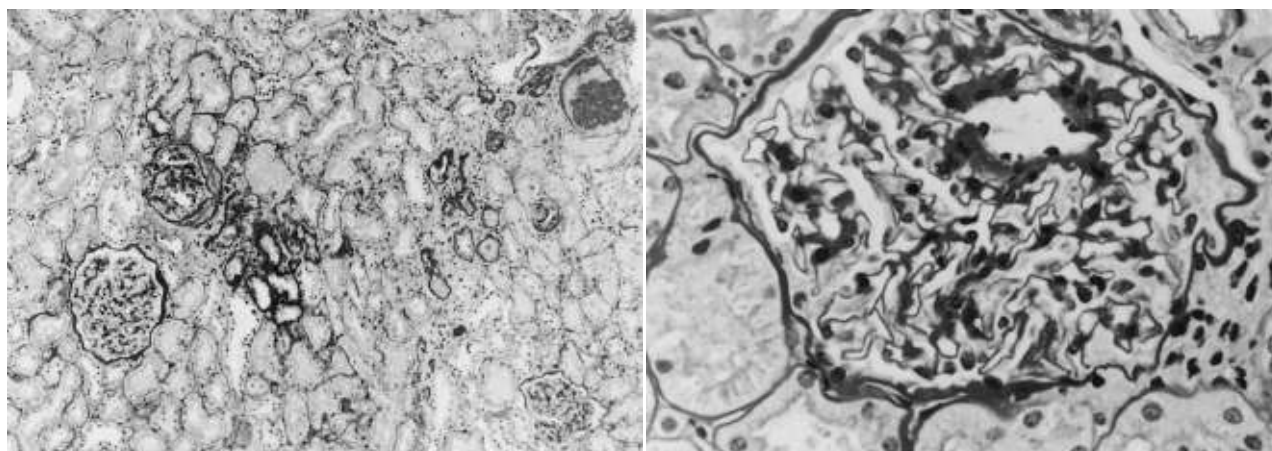


Fig. 6. The renal biopsy showed minimal change in glomeruli and tubules

a : PAS, $\times 100$, b : PAS, $\times 400$

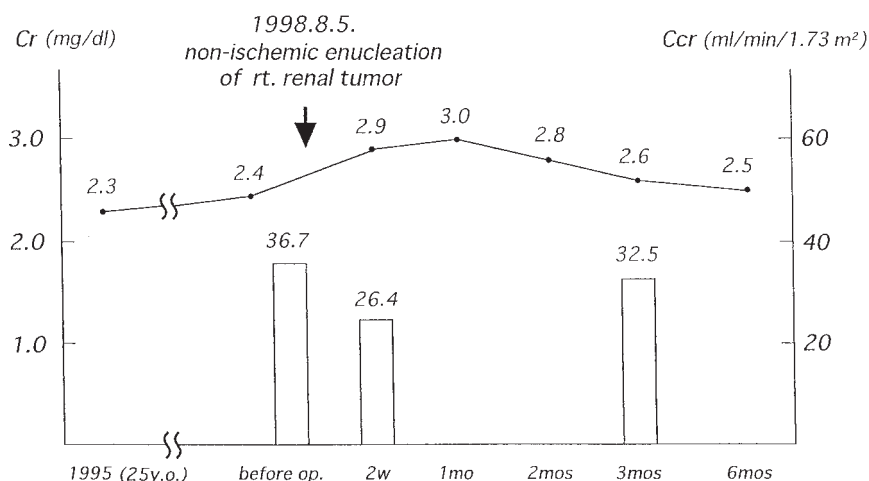


Fig. 7. Clinical course

した。腎機能は術後1カ月に血清Crが3.0mg/dlまで上昇したが、その後徐々に改善傾向にあり、術後6カ月には2.5 mg/dlに回復した。またCcrは、術前36.7 ml/min/1.73 m²に対し術後3カ月では32.5 ml/min/1.73 m²と最終的には腎機能の悪化は軽微なものであった (Fig. 7)。

術後6カ月を経過した現在、アロプリノール200 mg/日、ウラリットU 3.0 g/日、炭酸水素ナトリウム(重曹)2.0 g/日内服にて観察中である。

考 察

高尿酸血症は男性および閉経後女性に多く認められる病態であり、若年者女性の痛風発症例はきわめて稀である。しかし、1960年 Duncan らにより初めて報告された家族性痛風症例のように、家族性で、若年より高尿酸血症およ

び痛風を認め、腎不全に至る疾患群が散見される¹⁻¹⁰⁾。本邦では数家系が報告され、病因および疾患概念の確立が十分になされていないが、排泄低下型の高尿酸血症を示し、腎障害は痛風腎に特徴的な尿細管および間質への尿酸・尿酸塩の析出沈着による機序とは異なり、非可逆的であるとされる。

自験例は母および妹とともに20歳代にして痛風を発症し、アロプリノールの服用など高尿酸血症に対する治療にもかかわらず、徐々に進行する腎機能障害を有している。さらに母は、50歳時に末期腎不全のため透析導入を余儀なくされており、自験例および妹についても今後嚴重な腎機能管理を必要とする。

腎の組織学的変化は主に「尿細管の萎縮と糸球体硬化」^{2,4,6,7)}との報告もあるが、報告例が少ないため確固たる見解は得られていない。自験例では糸球体および間質・尿細管の変

化は軽微なものであり、腎組織の変化より腎機能障害を説明し得なかった。本症の特徴として、高血圧症の合併を高率に認めるが、自験例では高血圧症の既往はなく、このことが腎組織の変化において何らかの影響があったものと考ええる。

本症の腎機能障害を説明するうえにおいて、両腎のサイズについて検討した。藤森ら⁹⁾の報告する2症例では、症例1が長径約7 cm、症例2が長径約9 cmといずれも両腎の萎縮を呈し、自験例においても左腎が4.7×2.8×8.9 cm、右腎が4.4×2.2×8.1 cmと正常腎と比較し明らかな萎縮を認めた。両腎の萎縮が生ずるメカニズムは不明であるが、ネフロン数の減少は腎機能障害を説明するうえにおいて非常に重要であると考ええる。

本症の病態についてはいまだ不明な点も多く、尿細管における尿酸転送の異常¹⁰⁾と考えられているが、今後、家族性痛風症例を集積し、各症例の特徴を比較検討するとともに、本症の関連遺伝子の分析が進歩すれば、病因・病態および治療方法の解明へつながるであろう。

近年、画像診断の発展と普及に伴い、人間ドックや検診および他疾患の精査中に偶然に発見される小さな腎細胞癌(偶発癌)症例が増加しているが¹⁵⁾、良性腫瘍との鑑別が困難な症例も経験する。今回、腎機能障害の精査中、偶然に右側腎腫瘍が発見された。腫瘍径が小さいため、画像診断上腎細胞癌を否定しきれず、患者自身の希望もあり外科的治療を選択した。術式は、術前のCcrが36.7 ml/minであることより、腎温存手術のimperative caseと考え、microwave tissue coagulator(Microtaze)を用いた無阻血腎腫瘍核出術を施行した^{13,14)}。

Microtazeは、Tabuseにより開発された独創的なマイクロ波組織凝固装置で、種々の肝疾患に対する肝臓の部分切除および凝固療法に広く用いられてきた¹⁶⁾。Microtazeは電子レンジによる加温と同一のもので、発振器からのマイクロ波(2,450 MHz)はこの電極周囲に存在する水分子を高速に振動させ、水分子の摩擦熱を発生し電極周囲の組織を凝固させる。この凝固中心部を剝離・切除することにより、腎基部血管の剝離、および血流遮断をせずに腎腫瘍を切除できる。われわれは、腎細胞癌28例30腎に対し本術式を施行し、術後腎機能の悪化が軽微なものであることを報告した¹⁴⁾が、今回も術後における腎機能の悪化は軽度であった。

腎腫瘍の組織学的診断は管状乳頭状腺腫(tubulopapillary adenoma)であった。tubulopapillary adenomaは腎癌取扱い規約によると、腎上皮細胞由来の良性腫瘍である腎

腺腫の一つとして分類される。症状を呈することはなく、橋根らによると、剖検例2,201例中44例(2.0%)に発見されている¹⁷⁾。ときとして、腎細胞癌との鑑別に苦慮することがあり、Benningtonらは腎腺腫は転移を示すに至っていない早期腎癌である¹⁸⁾との見解を示し、また、橋根らは鑑別困難な病変を中間型として分類した¹⁷⁾。これに対し、Mostofiらは腎腺腫と腎癌を鑑別するうえで困難な病変があることを認めつつ、病理組織学的に区別すべきである¹⁹⁾と述べている。

結 語

1) 腎細胞癌との鑑別が困難であった右側腎腫瘍を合併した家族性若年性痛風腎症を経験した。

2) 腎腫瘍に対しmicrowave tissue coagulatorを用いた無阻血腎腫瘍核出術を施行したが、術後腎機能の悪化は軽微なものであった。

3) 腎腫瘍の病理組織学的診断はtubulopapillary adenomaであった。

4) 今後、血圧および血清尿酸値の厳密なるコントロールのもと、長期にわたる腎機能管理が必要であると考えらる。

本論文の要旨は第32回日本プリン・ピリミジン代謝学会総会にて報告した。

文 献

1. Duncan H, Dixon A St J. Gout, familial hyperuricemia and renal disease. *QJ Med* 1960; 27: 127-35.
2. Simmonds HA, Warren DJ, Cameron JS, Potter CF, Farebrother DA. Familial gout and renal failure in young woman. *Clin Nephrol* 1980; 14: 176-82.
3. 辻 正人, 清川浩路, 井上明夫, 北本 清, 長沢俊彦, 金子希代子, 藤森 新, 赤岡家雄. 若年発症の痛風と慢性腎不全を認めた一家系. *腎と透析* 1986; 21: 409-12.
4. Moro F, Ogg CS, Simmonds HA, Cameron JS, Chantler C, McBride MB, Duley JA, Davies PM. Familial juvenile gouty nephropathy with renal urate hypoexcretion preceding renal disease. *Clin Nephrol* 1991; 35: 263-9.
5. Yokota N, Yamanaka H, Yamamoto Y, Fujimoto S, Eto T, Tanaka K. Autosomal dominant transmission of gouty arthritis with renal disease in large Japanese family. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1991; 50: 108-11.
6. Saeki A, Hosoya T, Okabe H, Saji M, Tabe A, Ichida K, Itoh K, Joh K, Sakai O. Newly discovered familial juvenile gouty nephropathy in a Japanese family. *Nephron* 1995;

- 70 : 359-66.
7. 岡部英明, 細谷龍男, 酒井 紀. 領域別症候群シリーズ—家族性若年性痛風腎症—. 別冊日本臨牀 1997 ; 17(2) : 266-8.
 8. 山中 寿, 鎌谷直之. 領域別症候群シリーズ—家族性若年性痛風腎症—. 別冊日本臨牀 1998 ; 18(1) : 481-3.
 9. 藤森 新, 松浦 久, 澤重享一, 小澁絵理, 河崎孝弘, 山内俊一, 赤岡家雄. 進行性の腎機能障害をきたす痛風・高尿酸血症の母子例. 高尿酸血症と痛風 1998 ; 6(1) : 69-74.
 10. Cameron JS, Moro F, Simmonds HA. Gout, uric acid and purine metabolism in pediatric nephropathy. *Pediatr Nephrol* 1993 ; 7 : 105-18.
 11. Steinbach F, Stockle M, Muller SC, Thuroff JW, Melchior SW, Stein R, Hohenfellner R. Conservative surgery of renal cell tumors in 140 patients : 21 years of experience. *J Urol* 1992 ; 148 : 24-30.
 12. Licht MR, Novick AC, Goormastic M. Nephron sparing surgery in incidental versus suspected renal cell carcinoma. *J Urol* 1994 ; 152 : 39-42.
 13. Hirao Y, Uemura H, Fujimoto K, Yoshida K, Ozono S, Okajima E. Non-ischemic enucleation of small renal cell carcinoma using microwave tissue coagulator. *Akt Urol* 1996 ; 27 : 17-9.
 14. 吉井将人, 平尾佳彦, 吉田克法, 大園誠一郎, 岡島英五郎. マイクロ波による組織凝固を用いた無阻血腎腫瘍核出術の成績. *J Microwave Surg* 1998 ; 16 : 133-7.
 15. Aso Y, Homma Y. A survey on incidental renal cell carcinoma in Japan. *J Urol* 1992 ; 147 : 340-3.
 16. Tabuse K. A new operative procedure of hepatic surgery using a microwave tissue coagulator. *Arch Jpn Chir* 1979 ; 48 : 160-72.
 17. 橋根勝義, 住吉義光, 香川 征. 剖検例における腎腺腫と潜在性腎細胞癌の組織形態学的検討—Morphometry を利用した比較検討—. *日泌尿会誌* 1996 ; 87(3) : 667-75.
 18. Bennington JL. Cancer of the kidney—etiology, epidemiology, and pathology. *Cancer* 1973 ; 32 : 1017-29.
 19. Mostofi FK. Histological typing of kidney tumors. International histological classification of tumors. WHO, Geneva 1981 ; 25.