シンポジウム ポルフィリン症の臨床

(1) 肝性ポルフィリン症の臨床と疫学

新潟大学松岡内科教室

講師 佐々木 英夫

SYMPOSIUM ON CLINICAL ASPECTS ON PORPHYRIAS

(1) CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL STUDIES OF HEPATIC PORPHYRIA IN JAPAN

Hideo SASAKI M.D.

The First Department of Internal Medicine,
Niigata University School of Medicine, Niigata

はじめに

ポルフィリン症の研究は近年急速に進み、最近では遺伝性代謝疾患の中で最も進んだ分野となっている。本症の分類はまだ論議も多いが、一応表1の如く要約できる。すなわちポルフィリン代謝異常の場の相違から骨髄性ポルフィリン症と肝性ポルフィリン症に大別される。骨髄性ポルフィリ

ン症は増加したポルフィリンの種類により3型に分けられ、肝性ポルフィリン症は遺伝性の有無から2分され、さらに増加したポルフィリン体の種類や原因により細分されている。一方症候面からは腹痛、四肢麻痺、精神症状などを呈する急性ポルフィリン症と光線過敏性を特徴とする皮膚ポルフィリン症に分けられる。中でも急性ポルフィリ

表1. Porphyrin症の分類

	Biochemical	Symptomatic	
		Acute	Cutaneous
I. Porphyria erythropoietica			
1) P. congenita Günther	Uro(Copro)porphyria	(-)	(+)
2) Protoporphyria erythropoietica	Protoporphyria	(-)	(+)
3) Coproporphyria erythropoietica	Coproporphyria	(-)	(+)
II. Porphyria hepatica			
a) hereditary forms			
1) P. acuta intermittens	Pyrrolia	(+)	(-)
2) P. variegata or mixed P.	Protocoproporphyria	(+)	(+)
3) PCT hereditaria ?	"	(-)	(+)
4) Coproporphyria hereditaria	Coproporphyria	(+)	(-)
b) acquired forms			
1) PCT symptomatica	Uroporphyria	(-)	(+)
2) Bantu Porphyria	"	(-)	(+)
3) Fungicide(Hexachlorbenzene)		(-)	(+)
4) Porphyria producing hepatic adenoma		(-)	(+)
5) Griseofulvin		(-)	(+)
III. Experimentally induced Porphyria			

ン症は肝性に限られている。

演者は肝性ポルフィリン症の中、最も頻度の多い急性ポルフィリン症につき、自験例を中心に本邦症例を総括し、臨床知見、疫学的事項および hereditary coproporphyria につき報告する。

I. 臨床的事項について

自験19例を中心に、文献および今度の関東甲信越以北の地区のアンケート調査の結果から本邦症例をまとめて報告する。

1) 誘因

急性ポルフィリン症が遺伝性疾患であることは周知の事実であるが、しばしば誘因が認められる。薬物ではバルビタール剤が最も多く、感染症や月経前期、妊娠早期などにも多い。しかし、発症は感冒時のバルビタール剤服用や妊娠時の過労など二つ以上の誘因が重なった場合が多い。

2) 初発症状

多くの症例では軽い症状が4～5日先駆する。腹部鈍痛～嘔吐、頭痛～筋痛、不眠～不安などが多く初期の3徴といえよう。

3) 主要症状(図1)

図1. 主要臨床症状

本症の極期症状をみると、腹部症状、神経症状、精神症状の順に多く、それぞれ70%以上を占め、いわゆる3徴が認められる。腹部症状では腹痛、嘔吐、便秘のGüntherの3徴が主体をなし、神経症状では脱力～四肢麻痺、筋痛～神経痛、しびれ感が多く、精神症状では不眠～不安が多い。症状の組合せをみると、3徴を揃えるものが大半であるが、不全型も40%とかなり多く、中でも腹痛を欠く例が10%もあることは注意を要する。症状の経過は腹部激痛→鈍痛、不安→譫妄、昏睡、筋けいれん→四肢麻痺、知覚過敏→知覚鈍麻といずれも刺激症状から麻痺症状への経過をたどる傾向が認められる。したがって病状は時期によってもかなり異なるため種々の疾患と誤診されている。すなわち、初期は腹部激痛、嘔吐が目立ち、急性腹症と誤られ、開腹手術を受けるものが多く、女性では妊娠悪阻などとも誤診される。病状が進むと、四肢麻痺、球麻痺などが前景に立ち、種々の神経、筋疾患と誤られる。また、この間に精神症状が次第に加わり、多訴的な割に所見が少なく、かつ日によつて動揺するため、神経症やヒステリーなどと誤診される場合も多い。

4) 臨床検査成績(図2)

発症期尿porphobilinogen(PBG)およびポルフィリンは100%陽性で診断に役立つ。このほか、半数例以上に認められる異常所見は高血圧、頻脈、乏尿、ブドウ酒色尿、血沈促進、心電図、脳波、胃X線像の異常など、BSPの高値、βグロブリンの増加、血清コレステロール増加、高血糖、低Na血症、低Cl血症、尿クレアチン増加などがあるが、中でも高血圧、頻脈、脳波異常、高コレステロール血症、低Na血症などは病状の消長と平行し、経過のよい指標となる。また高血糖は成長ホルモンの過分泌、低Na血症は抗利尿ホルモン過分泌によると推定されており、脳波の徐波傾向と相まって本症の極期には一過性の間脳障害が推測された。

II. Hereditary coproporphyriaについて

ポルフィリン体の変動からみると、肝性ポルフ

図 2.

表 2. Hereditary coproporphyria (自験例)

	年齢 性	臨床 症 状	(mg/日) 尿 (μg/日)				糞便 (μg/日)				
			ALA	PBG	UP	CP	CP	PP	CP	PP	
1. Y. Y.	44 年	発症期	67.0	44.0	6100	8100	70460	3446			家系に糞便 P (+) 6 名
		緩解期	0.3	0.2	349	3038	24913	617			
2. M. M.	28 年	発症期	45.0	67.5	1123	3060	50429	1042	4.1	28.0	2.3. は姉妹 家系に糞便 P. 1 名
		緩解期	2.4	1.2	11	64	21900	588			
3. K. M.	32 年	発症期	22.3	56.8	142.6	1800	49888	1640			昭和37年AIPとして報告
		緩解期	1.1	1.0	49	514	6180	121	1.64	28.6	
4. T. H.	35 年	発症期	11.9	73.1	1054	8242	138000	3290	3.82	20.1	家系に糞便 P (+) 4 名
		緩解期	0.7	1.9	38	293	22173	741	3.20	22.4	
5. H. H.	38 年	発症期	0.8	1.5	53	722	16600	230	3.40	49.0	家系に疑症 1 名
		緩解期	13.3	138.7	1025	9811	49900	1075			
6. T. T.	46 年	発症期	1.4	1.4	78	482	9610	257	1.2	35.2	家系に糞便 P (+) 4 名
		緩解期									
7. K. H.	26 年	発症期					52260	1790			家系に糞便 P (+) 1 名
8. S. S.	21 年	発症期									

イリン症は赤血球ポルフィリン体の増加しない点で骨髄性ポルフィリン症と著しく異なる。肝性ポルフィリン症の中、急性症状を呈するものは尿PBGの増加が共通し、これまで緩解期でも尿PBGが高値を示すacute intermittent porphyria(AIP)と糞便protoporphyrin(PP)とcoproporphyrin(CP)の高値を示すvariegate porphyria (VP, Dean &

Barnse)の2病型が知られている。後者は光線過敏性も呈し、mixed porphyria(Watson)やporphyria cutanea tarda hereditaria (Waldenström)との異同等若干問題もあるが、metabolicには同一とみなされる。

われわれは最近、これらの病型とも異なり、糞便CPのみ増加する新病型hereditary copropor-

phyria(HCP)を経験したので報告する。

症例は8例、全て女性である。症例2,3は姉妹であり、全例家族に潜在症を認める(表2)。症状は図1の如く腹痛、嘔吐、四肢麻痺、精神症状などを示し、AIPとはほぼ同様であるが、その組合せで腹部症状を欠くものが40%とかなり多く、逆に神経症状が多く、中でもしびれ感必発である。

ポルフィリン体の変動をみると尿PBGは発症期平均67.1mg/日(44.0~138.7mg/日)と著増するが、緩解期では平均1.1mg/日(0.2~1.9mg/日)と正常値となつている。一方、糞便ポルフィリンではCPのみが発症期平均86.7mg/日(49.9~138.0mg/日)と著増し、緩解期でも平均18.6mg/日(6.2~52.4)と減少するがなお高値を維持しているのに対し、PPの増加は終始認められず、本病型の特徴と考えられた。この増加したCPは同定の結果CPⅢであることが確かめられた。また赤血球CPおよびPPの増加もなく、骨髓赤芽球の δ -aminolevulinic acid合成酵素活性の増加もなく、ポルフィリン体の異常産生部位は骨髓以外であり、恐らく肝に由来するものと考えられた。

同様の症例はこれまでchronic porphyria (Do-
briner), idiopathic coproporphyrinuria(Watson),
hereditary coproporphyrinuria (Berger, Barnse) など
として6例が報告されているが、当初は無症状
で肝性か骨髄性かも不明とされていた。最近、
Barnseらは急性症状を呈する例を、Langhofらは急
性症状と皮膚症状を呈する例を報告しており、恐
らく肝性に属するものと推定されている。図3は
これらの症例を含めた急性ポルフィリン症とわれ
われの症例を比較検討したものである。年令がや
や高く、女性に多く、急性症を呈し、かつ光線過敏
性を欠く点ではHCPよりはAIPに類似する。
しかし、ポルフィリン体の変動からみると緩解期
尿PBGの増加しない点ではAIPとは明らかに
異なる。むしろ糞便ポルフィリンの増加してい
る点ではVPに類似するがCPのみ増加し、PP
が全く増加しない点で異なり、新病型hereditary
coproporphyrinuriaに属するものと考えられた。

III. 疫学的事項について

1) 本邦症例の総括

本病型を考慮して、本邦症例をまとめてみると、急性ポルフィリン症の報告は昭和36年以来、急増しており、現在までAIPと思われるもの68例、VPと思われるもの8例、HCPは8例である。性別ではAIP、HCPは女性に多く、VPは男性に多い傾向があり、年令ではAIPは20~40才に80%が集中しているが、VP、HCPはやや高年に分布している。またAIPはほぼ全国に分布しているが、とくに新潟、大阪、東京に多く、VPは福岡、鹿児島と九州だけで4例が報告されている。HCPは新潟と秋田で発見されている。一方、諸外国の例をみると、VPは南アフリカに多く、南アフリカ型とも呼ばれ約8000例が発見されており、AIPはスウェーデン型とも呼ばれ、スウェーデンで600例が報告されている。またその頻度も0.5/10万~300/10万とばらつきはあるが、かなり高い。本邦の報告はまだ100例にも満たず、諸外国に比し、はるかに少ない。しかしながら、いずれの病型も優性遺伝であり、決定

図3. Acute porphyriaの比較検討

表3. Screening test

		異常者出現率			異常者における臨床症状出現率		
		総数	異常例 例数	%	総数	発症例 例数	%
AIP	男	62	20	32.3	男	20	3 15.0
	女	77	44	57.1	女	44	22 50.0
	計	139	64	46.0	計	64	25 39.1
		総数	異常例 例数	%	総数	発症例 例数	%
HCP	男	17	3	17.6	男	3	0 0
	女	42	28	66.7	女	28	14 50.0
	計	59	31	52.5	計	31	14 45.2

的な治療法のない現在、早期診断、早期治療とともにスクリーニングによる潜在症の発見、発病の予防が大切と考えられる。

2) スクリーニングテスト (表3)

先にわれわれはAIPおよびHCPのポルフィリン排泄パターンを検討し、緩解期AIPは尿PBG (11例平均19.8mg/日), HCPは糞便CP (8例平均18.6mg/日) が高値を持続することを認め、それぞれ緩解期の診断や潜在症の発見に役立つことを知った。そこでAIPは尿PBG検出 (Watson-Schwartz変法), HCPは糞便CP検出 (Holt変法) を用いてスクリーニングを行なった結果、AIP 6家系, HCP 7家系が発見されたが、その分布ではAIPは新潟県中部に集中しており、HCPは佐渡、上越地区、秋田県と明らかに異なった。また患者家系に多数の潜在症が発見され、全部でAIPは139名中64名 46%が陽性であり、HCPは7家系59名中31名 52.5%が陽性で、Weinbergの分離比はそれぞれ 0.471, 0.472と期待値 0.5に近く、両者とも単性優性遺伝と考えられた。また陽性者の中、発症者は両病型とも40%前後で著しく高い。さらに陽性者および発症者の出現率とも女性に高く、女性ホルモンで誘発されることなど考え合わせると女性に発現しやすい

要因が考えられた。

3) 誘発試験について

以上の定性試験陰性にもかかわらず発病した例や月経前期のみ高値を示した例があり、単なる定性試験では不十分と考えられる。また、患者家族で定量すると定性試験陰性にもかかわらず両病型とも正常値上界を上回る例がかなり認められ、誘発試験が必要と考えられた。

そこでglycine (30mg/日), estrogen (ethinylestradiol 0.24mg/日), progesterone (19-nor17- α -ethinyltestosterone 30mg/日), および1-T₃ (150 μ g/日) 負荷試験を検討の結果、反応および副作用の面よりみて1-T₃負荷試験が最もよい結果を示した。実際に1-T₃負荷試験で尿PBGが著増し、初めて確診し得た例も経験した。かかるlatent chemicalともいふべき例が男性に多く認められる点で興味深い。発症者も男性に少ないことなどから女性の場合と逆に男性では臨床的にも代謝面で発現しにくい要因が考えられた。

むすび

急性ポルフィリン症につき、自験例を中心に本邦例を統括して述べた。

臨床上、腹部症状、神経症状、精神症状の3徴が主体をなすが不全型も多いことを述べるとともに、糞便CPの増加を特徴とする新病型hereditary coproporphyriaを報告し、本症では尿PBGのみならず糞便CP検出も重要なことを指摘した。

また、患者家系につきスクリーニングを行ない、両病型 (AIP, HCP) とともに優性遺伝なることを明らかにし、さらに定性試験陰性にもかかわらず、ポルフィリン体が高値を示すborderline case多数を認め、誘発試験の必要なことを述べた。