Porphyrin の 1 症例

東京慈恵会医科大学第一内科

外丸 晃久 伊豆蔵 利明 藤 沢 冽

東京慈恵会医科大学病理学教室

深沢 慶子

A CASE REPORT OF PORPHYRIA

Akihisa TOMARU, Toshiaki IZUKURA and Kiyoshi FUJISAWA

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

Keiko FUKAZAWA

Department of Pathology, The Jikei University School of Medicine

概要 急性間歇性ポルフィリン症は特に神経学的に興味をもたれる肝性ポルフィリン症の一種である。われわれは29才の主婦で、過去3回の腹痛発作とブドウ酒色の尿の排出をみ、典型的な臨床経過を示して球麻痺で死亡し、剖検によつて脊髄にsyringomyeliaとmyelodysplasiaをみた1例を経験した。このような脊髄の変化は病理学的には短時間で形成されたものとは考えにくかつた。急性間歇性ポルフィリン症そのものも、その原因は不明で、本症例において急性間歇性ポルフィリン症と脊髄の変化を関係づけるのは現在の段階では不可能と思われるが、胎生期からの時間的な経過をおつて病理学的(電顕も含めて)、生化学的な検索に手がかりが得られるのかもしれない。

緒 言

Porphyrin症はporphyrinあるいはその前駆物質が多量に尿中に排出される代謝疾患と定義され、歴史的には1855年、Ray¹⁾により“ The attacks of George The Third are invested with peculiar interest¹⁾ ”と書かれacute intermittent porphyriaの細かい記録がある。その後Schultz (1874年)による報告、Garrodの“ Inborn Error of Metabolism ”となり、現在では遺伝的なもの、後天的なものをひつくるめて臨床症状が直接ポルフィリン体代謝異常に関係のあるものをポルフィリン症として、直接関係のないものをポルフィリン尿症としている。後者にはchemical agentによる代謝の亢進によるもの、肝疾患に伴うもの、血液疾患ま

た低ビタミン症によるものなどがあげられる²⁾。

ポルフィリン症の分類にはerythropoietic porphyriaとhepatic porphyriaに分けたWatsonの分類が最も広く認められている。hepatic porphyriaに属するもののうち、最も頻度の高いものがacute intermittent porphyriaで、また、これは特に臨床症状において精神神経症状が問題となる。今回われわれはacute intermittent porphyriaで典型的な臨床症状を呈し、死後剖検により脊髄の形成異常およびsyringomyeliaを合併した1例を経験したので、ここにその臨床経過、剖検所見とこれらについての文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者： 29才、主婦。

家族歴： 父親は脳卒中で死亡し、母親は現在

〔昭和43年10月12日 第197回関東地方会推薦〕

健康で、同朋 4 名中、姉は初回妊娠時、妊娠中毒症の診断で鎮静薬注射後、急死している。他は特記すべき事はない。

既往歴： 小児期には特記すべきことなく 1965 年（昭和 40 年）3 月初回正常分娩後、今回入院まで 3 回の腹部痙痛発作をおこしている。第 1 回目は 1966 年（昭和 41 年）7 月妊娠 4 カ月ころ、食欲不振につき悪心嘔吐が数日あり、上腹部の痙痛発作がおり、婦人科医をたずね人工流産している。流産後も数日間は上腹部痛はおさまらず、軽度の黄疸を指摘された。第 2 回目は 1967 年（昭和 42 年）3 月で上気道炎につづき、前回同様の痙痛発作をおこしている。このときは自宅にて安静により治癒している。第 3 回目は 1967 年（昭和 42 年）7 月やはり妊娠初期におこっている。40 日間某医にて入院加療を行なう。このときも人工流産を行なっている。これら 3 回の発作はいずれも胆嚢炎、胆管炎などの診断で治療をうけ、また、いずれもブドウ酒色の尿の排出を認めている。

現病歴： 1968 年（昭和 43 年）3 月 10 日ころより上気道炎があり、その後徐々に嘔気、食欲不振とともに軽度の眼球結膜の黄染を認め、さらに下肋部の持続的痙痛を訴えて、3 月 14 日某医院外来を受診し、入院した。当時血色素量 109%，赤血球数 $550 \times 10^4/\text{cmm}$ 、白血球数 $6,400/\text{cmm}$ 、血清総ビリルビン 1.3mg/dl（直接型 0.5mg/dl、間接型 0.8 mg/dl）、アルカリフォスファターゼ 6.5 単位（K.A 単位）、赤沈 1 時間値 27mm、2 時間値 53mm であった。胆嚢造影（経口的）では胆嚢は造影されなかった。第 3 病日一時的に食欲も改善し腹痛もおさまったが、翌日全身倦怠感を訴えるとともに、徐々に背部殿部の筋肉異和感を訴え、第 6 病日便所への歩行時に突然両手、殿部、軀幹のしびれ感につづき、四肢および上唇の運動不能のため歩行不能となった。また、これ以来排尿、排便障害があつた。第 11 病日夜間急に呼吸困難となったため本院に転院している。

入院時所見： 意識正常、体格中等度、栄養良で顔貌不安状、体温 38°C 、脈拍 120/min で整、血圧 128/80mmHg、呼吸 44/min で浅く、重症な全身状態を呈した。理学的所見では眼球結膜に軽度の黄染を認め、四肢の爪に軽度のチアノーゼを認めた。舌苔なく、頸部リンパ節腫脹、甲状腺腫いづれもなく、胸部では打聴診上異常を認めなかった。

腹部は臓器の腫大なく、右下腹部に尿塊と思われるやわらかい移動性のある腫瘤をふれたのみで腹水は認められなかった。背部でも打聴診上特記すべき所見はみられず、四肢の浮腫および発疹はなかった。神経学的所見では上下肢、特に右側に強度の弛緩性麻痺を認め、第 2 肋間より膝蓋部までの痛覚および触覚鈍麻を認めた。温度覚の検査は行なっていない。また第 7 脳神経障害によるものと思われる上唇の運動障害を認め、われわれの質問にはささやくような声でゆつくり答えた。腱反射はすべて両側共に低下していたが、左右差なく病的反射は認められなかった。小脳機能はしらべられなかった。

表 1. Laboratory findings.

	1967 July	1967 Aug.	1968 March 16	1968 March 27
Urine:				
Protein	—	—		±
Sugar	—	±		—
Urobilinogen	+++	++		+++
Blood:				Watson-Schwartz +++
WBC	4200	8000	6400	19500
RBC	479×10^4	306×10^4	550×10^4	419×10^4
Hb	93%	65%	109%	90%
Ht		37%		42%
ESR			27/53	35/52
Liver tests:				
I.I.		10		
Total bilirubin		0.72mg/dl	1.3	0.6
Direct		0.1	0.5	0.4
Indirect		0.62	0.8	0.2
TTT		3.6U		1.2
AP		1.8U	6.5	1.7
GOT		20U/dl		32
GPT		24U/dl		20
BSP	30%			
Serum protein:		6.8g/dl		7.4
Electrolyte:				123mEq/dl
			Na	83
			Cl	3.6
			K	5.2
			Ca	46.0 mg/dl
			Urea-N	12
	ASLO	12U		—
	RA	—		—
	CRP	—		—

表 2. Clinical course.

1965	1966 July	1967 March	1967 July	1968 March 16	1968 March 26
Normal delivery	Anorexia Nausea Vomiting Abdominal pain Portwine urine Abortion	Anorexia Nausea Vomiting Abdominal pain Portwine urine	Anorexia Nausea Vomiting Abdominal pain Portwine urine Abortion	Anorexia Nausea Abdominal pain Common cold Jaundice Tingling sensation Ascending motor palsy Dyspnea Cholecysto- gram	Tingling sensation Hypersensitivity on both arms Flaccid palsy Acute psychosis Apnea Expired EMG Spinal tap ECG

検査所見 (表 1)

血液所見では赤血球数 $419 \times 10^4/\text{cmm}$, 血色素 (ザーリー) 90%, ヘマトクリット 42% と貧血は認められなかった. 白血球数は $19,500/\text{cmm}$ で好中球増多症であつた. 尿所見ではウロビリノーゲン強陽性の他には特記するものなく, 入院来便秘のため便は得られなかった. 血清蛋白 7.4 g/dl, アルブミン 50%, γ -グロブリン 23% で肝機能検査成績上コレステロール値の上昇を認めた他は, アルカリフォスファターゼ値, ビリルビン値, トランスアミナーゼ値, チモール混濁試験, LDH 値などすべて正常範囲であつた. 血清電解質では Na^+ , Cl^- 低下があり, 尿素窒素は上昇していた. 梅毒反応は陰性, ASLO 値, RA 値, CRP 値はいずれも正常値を示し, 血沈に著明な亢進はなかつた.

胸部 X 線像で右上中肺野に淡い異常陰影をみると, 腹部 X 線像で大腸にガスの貯留を認めた. 髄液所見では特記すべき所見はみられず, 筋電図でも同様 neurogenic pattern など認められない. 心電図では sinus tachycardia の他, T inversion を V_1, V_2 に, Q 波を II, III, aVF に認めている.

入院経過 (表 2)

入院後直ちに酸素 Tent を使用した. 胸部 X 線像で右上中肺野の異常陰影のため嚥下性肺炎を疑い, 抗生物質の投与を開始した. 食事は経口摂取が不可能なため経静脈的に行なつた. 前の病院で運動障害がおこつて以来, 排尿排便障害をうつた

えていたため, 第 1 病日より留置カテーテルを使用した. 第 2 病日の EMG, 腰椎穿刺で特記すべき所見は認められず, 呼吸は徐々に安定してきた. 夕刻には頻脈と体温上昇が認められるようになり, このときカテーテルより得られた尿は摂取時麦わら色を呈していたが, 数分後にブドウ酒色に変化することに気づき, Watson-Schwartz test を行なつたところ強陽性の結果を得たので, 直ちに急性間歇性ポルフィリン症の診断のもとに ACTH の注射を開始した.

第 3 病日には呼吸も深くなり, 体温 37°C , 脈拍 98/min となり, 再び全身状態の改善をみたが, 第 4 病日意識の混濁があり, 時間, 場所に対するオリエンテーションがなくなり, 不安状態を示すなど, 精神症状があつたが, 神経学的所見は入院時と変わらず, またこのときはばたき振顫を両上下肢に認めている. 夕刻一過性の興奮状態を呈し, 痙攣発作と意識の混濁を数回くり返した. 第 5 病日早朝去痰不能となり, 窒息状態となつたため人工呼吸器の挿入を行ない, 一時われわれの質問に反応したが徐々に四肢が冷たくなり, チアノーゼが増し, 急激に呼吸停止をきたし死亡した.

ポルフィリン体の定量

死後尿の一部を用いて青木の方法³⁾により proto-, copro-, uro-porphyrin を定量した. すなわち amberlite IRA 400Cl 型 (1 × 6 cm) カラムを希アンモニア水で pH 7.5 とし, 尿 2 cc を試料として

図1. Chromatographic profile of urinary porphyrin.
Amberlite IRA, 400 Cl-form (1 × 6 cm).

のせ、充分カラムを水洗した後0.02N, 0.2N, 5.0N HClをそれぞれ250ccずつ用いてporphyrin分画を溶出し、10mlずつ分画採取した。各溶出分画は日立蛍光光度計FPL-2型を用い、励起波長405m μ 、撰択波長610m μ で蛍光比色を行なつた。結果は次のようであつた。proto-porphyrin trace (normal value negligible), copro-porphyrin は46.7mg/24h (normal value 60~280 μ g/24h), uroporphyrin 60.0mg/24h (normal value 1~37 μ g/24h)であつた。溶出曲線は図1に示す。

主要剖検所見

肉眼所見： 脳は重量 1,460 gで軽度の浮腫腫大を示し、脊髄においてはT₄からT₅にわたる領域が前後に扁平狭小化している。脳および脊髄表在血管系には異常は認められなかつた。

組織所見： 大脳では大部分の皮質層における神経細胞は程度の差はあれ、虎斑融解あるいは単純または色素性萎縮を示し、一部神経細胞においては形質内に小空胞化が目立つてみとめられた(写真1)。

基質ではオリゴデンドログリアの水腫変性が認められ、皮質の細胞構築は巣状性に荒廃がみられた。基底核領域では神経細胞の虎斑融解およびリポフスチン沈着を主変化として細胞の脱落巣は認められない。白質においてはオリゴデンドログリアの水腫変性、髄鞘の膨化、軸索の腫脹および海綿状態が軽度に認められ、浮腫性基因の変化を主

写真1. (Luxol Fast Blue染色)

写真2. (Luxol Fast Blue染色)

体としている。中脳以下、延髄では中脳の中心灰白質に中等度のグリア核増生、および三叉神経下行根核の虎斑融解が認められるが、他の脳神経核、神経線維には異常は認められなかつた。小脳においてはプルキニエ細胞および歯状核の神経細胞に大脳同様虎斑融解が認められた。脊髄では前記T₄よりT₅に亘る扁平狭小化病巣は断面上、全灰白質並びに隣接せる側索、後索および前白質交連にわたつて空洞化せるsyringomyeliaの変化を示している(写真2)。

空洞壁および周辺にかけては緻密なグリオースが空洞を中心として帯状の層をなして認められ、さらにその部の脊髄白質層の辺縁に少数の神経細胞の異所形成が認められた。さらにT₅より下位のT₆からT₈領域にわたつて脊髄灰白質のH型の形態を保つて細小化している灰白質量の低形成や、脊髄辺縁側索に相当する白質領域に少数の神経細胞を伴つた灰白質塊の異所形成あるいは灰白

写真3. (Luxol Fast Blue染色)

写真4. (Luxol Fast Blue染色)

質のH-型正常形態を失った網状形態の灰白質といたつた灰白質、白質構築の異常形態、位置錯転が著しく奇異な脊髄形成異常が認められた(写真3)。

さらに上記組織の灰白質、白質内に少数の類静脈洞様の形態を示す血管の小集簇が認められた。また脊髄全長を通じて灰白質領域にグリア核の増生、軽度な髄鞘の膨化、軸索の腫脹、前角を主とした神経細胞の虎斑融解、ならびに一部領域の細胞の脱落が認められた。脊髄の前後根神経では、各所において軸索の腫脹を伴った髄鞘の膨化さらに一部根神経では脱髄の進展(写真4)、perineuriumに軽度なリンパ球性細胞浸潤がみられ、脊髄神経節では神経細胞の虎斑融解が脳神経同様に認められた。他内臓における病変としては、肝では鬱血および脂肪浸潤が認められたが、色素などの沈着はなく、さらに気管支肺炎が認められた。

考 察

急性間歇性ポルフィリン症は本邦では約90例の報告がなされている⁴⁾。男女比は1:3で女子が多く遺伝的にはautosomal dominantである。本症例では同胞(姉)が同疾患であつた可能性が大きいのであるが、確認出来なかつた。患者の祖父母の代まで本疾患を疑わしめる事実はなかつた。家系分布の調査はスウェーデン、南アフリカで行なわれたものが有名で欧米では多数の報告がなされているが前述のようにメンデルの優性遺伝の関与が確認されている。本邦では佐々木⁵⁾は新潟県に8家系12例を報告している。また大阪地方に報告が多いことから大きな家系の存在を暗示している。本症例は臨床的には典型的な1例といえよう。本邦報告例における主要臨床症状は⁶⁾ 腹部症状で腹痛100%、嘔吐76%、便秘57%で神経症状では弛緩性麻痺52%、球麻痺38%、痙攣24%、知覚麻痺43%、神経痛33%、腱反射異常57%となり、精神症状で不安神経症57%、意識障害57%、その他では頻脈43%、本症例ではみられなかつた高血圧52%、また白血球増多14%となつている。これら主要臨床症状はある一定の順序で発現してくる。すなわち激烈な腹痛、頻回の嘔吐に始まり、腹痛がおさまると頑固な便秘がつづき腸麻痺の様相を呈する。腹痛にややおこれて筋肉痛、関節痛などが一過性におこり、さらに四肢の脱力がおこりついに弛緩性麻痺となる。眼筋麻痺などおこり、ついには球麻痺で死亡するとしている。これらは運動、知覚、自律神経また精神症状も同様に興奮から麻痺へと進行するようである。本症例臨床経過もこれにあてはまるといえよう。本例では特異的な神経症状としてはばたき振顫を認めているがこれは呼吸不全によるものと思われる⁷⁾。なお本症と妊娠または月経との関係よりホルモンの関与が論じられているが、本例でも3回の既往発作中、2回は妊娠前半におこり、いずれも人工流産により改善している。月経毎に同様な発作が頻発する女子の例も報告されているが、経口避妊薬がこれらの発作をおさえている。経口的にプロゲステロン、エストロゲン、アンドロゲン製薬物を個々に周期的に

投与することが発作を押えるので、卵巣からのホルモン分泌を一定にし視床下部からの性腺刺激ホルモンの分泌をおさえることが発作抑制機序と推察される⁸⁾。検査尿見については短期間で死亡したため十分な検査が行なえなかつたが、異常所見は血清コレステロールの上昇、尿素窒素の上昇と、Na, Clの低下がみられたが、佐々木らは特にNa低下をきたした4例を報告しantidiuretic hormone (ADH)の過分泌について論じている⁹⁾。本例では尿素窒素の上昇のあることから腎性因子も否定出来ない。病理学的に本症例は未だ報告がなく以下のごとき脊髄の変化を伴っている。すなわちsyringomyeliaと著しく奇異なmyelodysplasiaである。その他の変化については、Greenfieldの“neuropathology”などの記載を始めとして、多数の分献的報告もなされている。すなわち脳の広範な神経細胞の萎縮変性、脊髄神経線維の斑状脱髄巣および脊髄神経節、末梢神経線維の変性である。特に本邦においては小宅ら¹⁰⁾は Mikrodysgenesis Komplexすなわち、1)腰髄後索内の灰白質迷入、胸髄側索内の神経細胞迷入、2)小脳でプルキン細胞の転位、胎児期顆粒細胞の遺残、髄質小板内の異所性細胞の出現、3)大脳では髄質内への豊富な神経細胞の存在、分子層のカハール氏細胞の出現などをあげ、個々の例ではクレチン病、てんかんなどにみられるが、Komplexとしたところに意義があると報じている。本症例では小宅らの報告例中syringomyeliaは別として、1)に類似する脊髄の形成異常が認められた。また小宅らはポルフィリン症の発生時期は胎生学的に大体胎児期後半に始まるとしている。ここで胎生学的すなわち時間的考察をしながら本症の病因を代謝の時限でなげめなければ本症例を通じてのポルフィリン症の解明には役立たないと思われる。syringomyeliaについては外傷、腫瘍、骨変化などでおこりうるが根本はischemic changeと思われている。本例では(写真2)にみるごとく、syringomyeliaの好発部位である頸部膨大部の下、すなわちT₄~T₆にあることは灰白質すなわちlateral spinothalamic tractおよび前白質交連すなわちventral cortico-

spinal tractの障害より胸部以下の知覚、主として痛覚および運動障害の一部が説明可能といえるが、これらはポルフィリン症本来の症状でもありうる点で形態学的に、ことに光顕レベルではとらえられない、細胞機能異常の可能性を否定出来ないし、今後電顕的また生化学的な検索が要求されよう。本症例においてはグリオーシスの形成さらにグリオーシス中におけるヘモシデリン、脂肪顆粒細胞の沈着のないことなどから二次的なsyringomyeliaは否定されると考えられcongenitalな成立を暗示している。したがって本症例においてポルフィリン症とsyringomyeliaの発症は胎生期に共通する場があるのかもしれない。ポルフィリン症の原因についてはDanny-Brownによる血管障害説に始まり、自律神経中枢障害説、ポルフィリン代謝亢進によるプリン体代謝の低下によるという説、Rimingtonらによるacetylcholin産生障害説などあり、定説を得ていないが、現在確定的なことは肝におけるaminolaevulinic acid (ALA)-synthetaseの上昇であり、実験的ポルフィリン症発症薬(DDCなど)は組織呼吸の阻害薬(特にNADH₂-oxidaseの阻害)であり、またoxidative phosphorylationのuncouplerであることなどより、末梢呼吸酵素系の障害すなわちNADH₂の酸化またはhemeを有する呼吸酵素系の障害が根本原因で、神経系その他の組織に障害をきたすと同時にfeedbackによるALA-synthetaseの増加をきたすと説明し得よう²⁾。

以上急性間歇性ポルフィリン症でsyringomyeliaおよび奇異なmyelodysplasiaを伴った1症例を報告し若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Ida Macalpine et al.: British Medical J. 8: 65, 1966. —2) 宇尾野公義他: 神経進歩, 9: 292, 1965. —3) 青木菊麿: 日本小児科学会雑誌, 72: 582, 1968. —4) 佐々木英夫ら: 内科, 20: 1052, 1967. —5) 佐々木英夫ら: 日内会誌56: 951, 1967. —6) 西川光夫ら: 最新医学, 16: 2347, 1961. —7) Sherlocks: “Disease of the Liver and Biliary System,” p. 87, 1965. —8) Perlroth, M.: J.A.M.A. 194: 1037, 1965. —9) 佐々木英夫ら: 最新医学, 20: 1944, 1965. —10) 小宅洋ら: 最新医学, 16: 2829, 1965.