臨床 急性ポルフィリン症類似の神経症状と消化器症状を

呈した赤芽球増殖性プロトポルフィリン症の1例

自治医科大学内分泌代謝科 岡田耕治◇ 齊藤寿一 石川三衛 金子健蔵

岩本安彦 山本邦宏 葛谷 健

自治医科大学神経内科 小川松夫

概要 43才の主婦。42才のとき、全身のビリビリ感、肌荒れ、四肢の筋力低下、悪心嘔吐、発汗異常、高血圧そして視力障害が出現した。皮膚症状、筋力低下、高血圧の改善がないため入院。血中・糞中protoporphyrin, 血中coproporphyrinはそれぞれ159.1 μ g/dl全血, 194.5 μ g/g wet, 8.2 μ g/dl全血で、正常値の5から10倍であった。血中ポルフィリン前駆体の定量、aminolevulinic acid dehydrataseとporphobilinogen deaminase活性および他の尿中・糞中ポルフィリン体の定量は正常範囲であった。本例は神経症状と消化器症状を合併した赤芽球増殖性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria; EPP)である。本例は、EPPにも神経症状や消化器症状の合併する可能性を示唆する症例と考えられる。

[日内会誌 76:553~557, 1987]

はじめに

赤芽球増殖性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria; EPP)は、1961年 Magnusら¹⁾により初めて報告されたヘム合成障害の遺伝的疾患である。血中・糞中protoporphyrinが増加し中等症以下の皮膚光線過敏症が出現し、神経症状や消化器症状の合併はないとされている^{2)~4)}。ヘム生合成過程において、protoporphyrinに2価鉄を挿入しヘム生成を触媒するferrochelataseの活性低下が認められる^{5)~7)}。

私達は、EPPに急性ポルフィリン症類似の臨床症状を合併した1症例を経験した。本例は、神経症状や消化器症状を合併しないとされるEPPにも、神経症状や消化器症状が出現する可能性を示唆する症例と考え報告する。

症 例

患者： 43才の主婦で、皮膚のザラザラ感・全身のビリビリする異常知覚、四肢の筋力低下そし

て高血圧を主訴に入院した。

家族歴では特記すべきことなし。

既往歴では、27才で原発性甲状腺機能低下症と診断され、甲状腺剤の服用を開始した。

現病歴では、31才の全身衰弱時と34才の第3子出産後に、全身のビリビリする異常知覚と起立困難が出現した。しかし、無治療で1ヵ月後には症状が消失した。42才のとき、感冒様症状後数日より全身のビリビリする異常知覚、皮膚のザラザラ感、四肢の筋力低下、悪心嘔吐、発汗異常、高血圧そして視力障害が出現した。3ヵ月経過しても、皮膚の異常知覚、四肢の筋力低下、高血圧の改善を認めないため、精査治療のために当科に入院した。

入院時身体所見： 身長は156.3cmで体重は48.7kg。血圧は150/105mmHgで左右差なく、脈拍は1分間80回で不整なし。不眠傾向あり便秘ぎみである。皮膚はザラザラしているが、色素沈着や

[昭和61年2月14日受稿]

A case of erythropoietic protoporphyria with neural and abdominal symptoms

Koji OKADA, Toshikazu SAITO, San-e ISHIKAWA, Kenzo KANEKO, Yasuhiko IWAMOTO, Kunihiro YAMAMOTO, Takeshi KUZUYA and Matsuo OGAWA*, Division of Endocrinology and *Metabolism and Division of Neurology, Department of Medicine, Jichi Medical School, Tochigi

水疱・潰瘍の形成はない。結膜に貧血や黄疸なく、甲状腺やリンパ節も触知せず。心肺腹部には特記すべきことなし。四肢では爪の変化や浮腫はなし。神経学的所見では、意識は鮮明で高位大脳機能も正常である。脳神経は、左右の三叉神経第2枝領域に自発的にビリビリする異常知覚と触覚異常を認める以外は異常なし。運動系では、筋力は左右の手根伸筋と屈筋、長・短母指伸筋と屈筋、母指対立筋、骨間筋そして指屈筋に軽度（10段階評価で9）の筋力低下を認める。他の軀幹筋、上肢筋そして下肢筋には筋力低下はない。腱反射は正常で病的反射なし。表在知覚では、全身特に四肢末梢に強い自発的にビリビリする異常知覚と触覚異常を認めるが、痛覚や温度覚には異常はなく深部知覚も正常である。

入院時一般検査：表1に示すように、末梢血では、白血球数増加や貧血はなく炎症所見も陰性であった。血清中の鉄、亜鉛、鉛は、それぞれ120 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、94 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常範囲で、他の電解質にも異常はなかった。肝酵素はすべて正常で、アンモニアも30 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と正常値であった。ビタミンにも異常はなかった。しかし抗核抗体は偽陽性で、サイログロブリン抗体は400倍、マイクログロブリン抗体は1600倍とそれぞれ高値を示した。尿所見と腎機能には異常はなく、脳脊髄液では、細胞数の増加は認めなかった。

内分泌学的検査（表2）：50g経口糖負荷試験では軽度の耐糖能異常を認めた。甲状腺剤の補充療法は適正であり、副腎皮質機能や血漿レニン活性・血漿アルドステロン濃度は正常範囲であった。

入院時の心電図、放射線学的検査、筋電図そして神経伝導速度には異常は認めなかった。

血中・糞中・尿中ポルフィリン体と血中ポルフィリン前駆体（ δ -aminolevulinic acid (ALA) と porphobilinogen (PBG)）の定量、およびALA dehydrataseとPBG deaminase活性の測定値は表3に示した。血中・糞中のポルフィリン体の定量は有機溶媒法⁸⁾、尿中ポルフィリン体の定量は高速液体クロマトグラフィーを用いた⁹⁾。血中と糞中protoporphyrinは、それぞれ159.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 全血、

表1. 入院時一般検査

白血球数	5100 /cmm	コリンエステラーゼ	0.82 ΔPH
赤血球数	426 $\times 10^4$ /cmm	チモール混濁反応	3.7 U
ヘモグロビン	13.0 g/dl	硫酸亜鉛混濁反応	12.9 U
ヘマトクリット	39.5 %	総ビリルビン	0.55 mg/dl
血小板	26.8 $\times 10^4$ /cmm	アンモニア	30 $\mu\text{g}/\text{dl}$
血沈	11 mm 1時間	ビタミンB ₁₂	990 pg/ml
C反応蛋白試験	(-)	ビタミンB ₁	42 ng/ml
ナトリウム	140 mEq/l	総コレステロール	156 mg/dl
カリウム	3.6 mEq/l	トリグリセライド	130 mg/dl
クロール	100 mEq/l	Rheumatoid arthritis (RA)	
カルシウム	9.1 mg/dl	test	(-)
マグネシウム	1.9 mg/dl	RA hemagglutination test	
無機リン	3.6 mg/dl		<20
血清鉄	120 $\mu\text{g}/\text{dl}$	抗DNAテスト	<80,
不飽和鉄結合能	168 $\mu\text{g}/\text{dl}$	抗核抗体：偽陽性	
血清銅	109 $\mu\text{g}/\text{dl}$	サイロイドテスト	400倍
血清亜鉛	94 $\mu\text{g}/\text{dl}$	マイクログロブリンテスト	1600倍
血清鉛	3 $\mu\text{g}/\text{dl}$	脳脊髄液：	
尿素窒素	11 mg/dl	細胞数11(単核10, 多核1)	
クレアチニン	0.7 mg/dl	蛋白	48mg/dl,
総蛋白	7.3 g/dl	ブドウ糖	65mg/dl
Creatine phosphokinase		クロール	126mEq/l
	16 mU/ml	クレアチニンクリアランス	
GOT	24 mU/ml		70~100 l/d
GPT	19 mU/ml	尿蛋白(-), 尿糖(-),	
アルカリフォスファターゼ		沈渣：正常	
	177 mU/ml		
LDH	246 mU/ml		

表2. 内分泌学的検査成績

50g Oral glucose tolerance test						
Time(min)	0	30	60	90	120	180
BS(mg/dl)	99	159	115	138	189	215
IRI(μ U/ml)	12	35	13	19	25	41
Thyroid gland						
T ₃	101 ng/dl	T ₄		10.9 μ g/dl		
T ₃ uptake index	27.7%	TSH		6.9 μ U/ml		
Adrenal cortex						
Urine-17hydroxycorticosteroids				4.3 mg/d		
Urine-17ketosteroids				5.8 mg/d		
Plasma renin activity(PRA)				1.10 ng/ml/h		
Plasma aldosteron concentration(PAC)				11.5 ng/dl		

194.5 $\mu\text{g}/\text{g}$ weightと正常値の5~10倍の高値であった。また血中coproporphyrinも8.2 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 全血と正常値の4倍の高値であった。しかし、血中ポルフィリン前駆体(ALAとPBG)と糞中coproporphyrin、尿中uroporphyrinとcoproporphyrinおよび血中ALA dehydrataseとPBG

表 3. ポルフィリン前駆体とポルフィリン体の定量値

1. ポルフィリン体			
a. 血中ポルフィリン体			
coproporphyrin	8.2 $\mu\text{g/dl}$ 全血		正常値 (0-2)
protoporphyrin	159.1 $\mu\text{g/dl}$ 全血		(15-30)
b. 糞中ポルフィリン体			
coproporphyrin	8.3 $\mu\text{g/g}$ wet		(2-10)
protoporphyrin	194.5 $\mu\text{g/g}$ wet		(3-15)
c. 尿中ポルフィリン体			
uroporphyrin	0.67 $\mu\text{g/dl}$		(1.5-3)
coproporphyrin	10.6 $\mu\text{g/dl}$		(2-20)
2. ポルフィリン前駆体			
δ -aminolevulinic acid (ALA)	1.07 $\mu\text{g/ml}$		(0.2-3.0)
porphobilinogen (PBG)	0-trace		(0-trace)
3. 血中酵素活性			
ALA dehydratase活性			
	1.25(1.74 $\pm$ 0.24 $\mu\text{mol PBG/ml RBC/h}$) ; -DTT法		
	2.13(2.69 $\pm$ 0.49 $\mu\text{mol PBG/ml RBC/h}$) ; +DTT法		
PBG deaminase活性			
	21.0 (29.2 $\pm$ 5.34 nmol URO/ml RBC/h)

図 1. 顔面の水疱。長径7mmの円形の緊張した水疱で周囲に発赤や腫脹は認めなかった。

deaminase活性はすべて正常範囲であった。

入院中に2回顔面に出現した水疱(図1)の皮膚生検の病理組織学的所見(図2)は、表皮下水疱でリンパ球を主体とした軽度の炎症細胞の浸潤を認めたが、毛細血管への明らかなヒアリン沈着はなかった。

本例は、現病歴や臨床症状から急性ポルフィリン症が疑われたが、ポルフィリン前駆体とポルフィリン体の定量および酵素活性の測定より赤芽球増殖性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria; EPP)と診断された。顔面の水

図 2. 上段：顔面の水疱のHE染色($\times 40$)，下段：顔面の水疱のPAS染色($\times 200$)，表皮下水疱で，炎症細胞の浸潤は軽度でリンパ球が主体であった。毛細血管へのヒアリン沈着は明瞭でなかった。

疱の病理組織所見は皮膚型ポルフィリン症の水疱所見に一致した。

家族調査は、尿中と糞便中のポルフィリン前駆体とポルフィリン体の排泄量を測定する方法で、2親等まで調査したが他に異常な排泄量を示す家族はいなかった。また家族内に光線過敏症や腹部症状の既往を有するものもなく、血族結婚もなかった。

臨床経過： EPPの診断により特に治療を実施せずに経過を観察した。1ヵ月後に血圧は140/80mmHgと自然に降下し、上肢遠位筋の筋力低下も完全に改善した。しかし、左右三叉神経第2枝領域と軀幹のピリピリする触覚異常はほぼ消失したが、四肢末梢において同触覚異常は軽度改善したのみで残存した。

考 案

EPPは、ヘムの生合成過程における最終段階の酵素である ferrochelatase 活性が低下し^{5)~7)}, protoporphyrin が大量に体内に蓄積するポルフィリン症の1疾患である。protoporphyrinは肝臓より胆汁中に排泄され尿中には排泄されないため、尿中ポルフィリン体の排泄量は正常で、血中 protoporphyrin 濃度と糞便中 protoporphyrin の排泄量が高値を示す。ポルフィリン症の臨床症状は、血中に増加するポルフィリン前駆体とポルフィリン体の種類と量によって左右される。すなわち、ポルフィリン前駆体の体内大量蓄積によって神経や消化器症状が出現し、ポルフィリン体の体内大量蓄積によって皮膚の光線過敏症が出現する。EPPでは、ポルフィリン前駆体の体内大量蓄積はなく、ポルフィリン体のひとつである protoporphyrin の体内大量蓄積により、皮膚の光線過敏症が出現し神経や消化器症状は出現しないとされている^{2)~4)}。29例をまとめた Schmidtら²⁾の報告、32例をまとめた De Leoら³⁾の報告、そして1982年までに発表された本邦44例をまとめた矢野ら⁴⁾の報告でも、EPPの臨床症状は幼少時に初発する身体露出部の皮膚光線過敏症が主体で、神経や消化器症状を合併した症例は本邦の1例に認めたのみであった。

本例は、現病歴では光線過敏症を思わせる症状は1度もなく、皮膚のピリピリする異常知覚と四肢の筋力低下をくり返し認め、入院前には悪心嘔吐、発汗異常、高血圧そして視力障害などの神経と消化器症状も合併し、急性ポルフィリン症に類似の臨床症状を呈した。しかし、血中・尿中そして糞便中のポルフィリン体の定量の結果では、血中そして糞便中の protoporphyrin の排泄量はそれぞれ正常値の5倍そして10倍以上と高値を示したが、糞便中の coproporphyrin そして尿中の uroporphyrin と coproporphyrin の排泄量は正常範囲であった。また血中 ALA dehydratase 活性と PBG deaminase 活性にも異常は認めなかった。肝臓や造血器に障害はなく、血清亜鉛・鉛とビタミン B₁, B₁₂ も正常であった。以上、血中・尿中そし

て糞便中のポルフィリン体の排泄パターンと正常な血中酵素活性より、本例は神経と消化器症状を合併したEPPの1症例であると考えられる。

一般にヘムの生合成は生成方向へのみ強く傾いた一方向の反応である。従って、酵素障害のためにヘムの産生が減少すると、negative feedbackの抑制がなくなり、障害酵素までの中間体(ポルフィリン前駆体、ポルフィリン体)が体内に大量蓄積し、種々の臨床症状を呈する。EPPでは、ヘムの生合成過程の最終段階の酵素である ferrochelatase 活性の障害がおこりヘムの産生が減少すると、障害酵素までのポルフィリン前駆体やポルフィリン体の体内蓄積が起こる可能性があり得る。本例において、ほぼ寛解期に測定した本例のポルフィリン前駆体はすべて正常範囲であったが、神経と消化器症状が出現した極期には、ポルフィリン前駆体の体内蓄積が存在した可能性は否定できない。なぜなら、ポルフィリン前駆体とポルフィリン体の排泄量は、急性ポルフィリン症では急性発症期と寛解期では相違を認める¹⁰⁾からである。また、高久ら¹¹⁾は、EPP患者の赤芽球における ALA synthetase 活性の上昇を認めた症例を報告しているので、EPPでもポルフィリン前駆体の体内蓄積の可能性が考えられる。

本例は、EPPにも急性ポルフィリン症類似の神経症状や、消化器症状が合併することを示唆する症例である。ポルフィリン症の病型分類には、ポルフィリン前駆体とポルフィリン体の血中・尿中そして糞便中の定量が重要である。

結 語

本例は、急性ポルフィリン症類似の神経症状と消化器症状を呈したEPPである。本稿では、EPPにも神経症状や消化器症状が合併する可能性について述べた。

謝辞 ポルフィリン前駆体とポルフィリン体の定量および血中酵素活性を測定していただいた国立公衆衛生院・栄養生化学部 近藤雅雄先生、浦田郡平先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Magnus IA, et al: Erythropoietic protoporphyria: A new porphyria syndrome with solar

- urticaria due to protoporphyrinaemia. *Lancet* 2: 448, 1961.
- 2) Schmidt H, et al: Erythropoietic protoporphyria: A clinical study based on 29 cases in 14 families. *Arch Dermatol* 110: 58, 1974.
- 3) De Leo VA, et al: Erythropoietic protoporphyria: 10 years experience. *Amer J Med* 60: 8, 1976.
- 4) 矢野雄三, 他: 本邦臨床統計集—診断に必須の情報・数値; ポルフィリン症. *日本臨床* 41: 1005, 1983.
- 5) Bonkowsky HL, et al: Heme synthetase deficiency in human protoporphyria: Demonstration of the defect in liver and skin fibroblast. *J Clin Invest* 56: 1139, 1975.
- 6) Bottomley SS, et al: Diminished erythroid ferrochelatase activity in protoporphyria. *J Lab Clin Med* 86: 126, 1975.
- 7) Bloomer JR, et al: Study of factors causing excess protoporphyrin accumulation in cultured skin fibroblasts from patients with protoporphyria. *J Clin Invest* 60: 1354, 1977.
- 8) 浦田郡平, 他: ポルフィリン症. *医人薬人* 29: 1, 1980.
- 9) 近藤雅雄, 他: 臨床化学分析II, 分析ライブラリー. 東京化学同人, 1979, p216.
- 10) Meyer HD, et al: Improved separation and detection of free porphyrins by high performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 290: 207, 1984.
- 11) Takaku F, et al: δ -aminolevulinic acid synthetase activity in erythroblasts of patients with erythropoietic protoporphyria. *Acta Haem Jap* 34: 233, 1971.