成人型低フォスファターゼ症の1例

聖マリアンナ医科大学第一内科

桜井未穂◇ 佐野文明 大湊政之 加藤雅之
鎌田正広 小池 満 井上眞夫 石田尚志

概要 症例は22才、女性。全身蕁麻疹にて来院。検査上血清ALP低値を認めたため精査を行った。血清ALP低値、尿中phosphoethanolamine排泄増加、白血球ALP陽性指数低下を認め、さらに低フォスファターゼ血症を伴う病態の除外より成人型低フォスファターゼ症と診断。本邦では成人型の報告は極めて少なく、貴重な症例と考え文献の考察を加え報告する。

〔日内会誌 77: 1456~1457, 1988〕

緒言： 低フォスファターゼ症は血清アルカリフォスファターゼ（以下ALPと略す）低値と骨障害を特徴とする遺伝性疾患である。今回我々は本邦では報告例の極めて少ない成人型低フォスファターゼ症の1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： 22才、女性。主訴： 掻痒感を伴う全身の発疹。既往歴、家族歴： 特記すべき事なし。現病歴： 昭和61年1月17日頃より感冒様症状、1月23日朝全身皮膚に掻痒感を伴う発疹が出現し、1月24日外来受診。来院時現症： 体格中等度、骨格・歯の異常なし。血圧90/60mmHg。発熱なし。全身皮膚に地図状紅斑を認める他は身体所見に異常を認めず。検査成績(表1)： 尿所見異常なし。末梢血、血清学的検査で軽度炎症所見あり。生化学検査にて偶然血清ALP低値を認めたが他は肝機能、血清Ca、P、Znを含め正常だった。血清ALP値はBessey-Lowry法（正常値80~260 U/l）で計5回測定し20~37U/lと全て低値。血清ALP isozymeはALP 3型+5型でβ位への泳動の相対的増加が見られた。白血球ALP陽性指数は4と極度に低下していたがペルオキシダーゼ染色、エステラーゼ染色、酸フォスファターゼ染色、墨汁貪食能は正常だった。ALPの基質の一つであ

表1. 検査成績

尿	蛋白 糖	(-) (-)	UA Zn Cer	4.2 mg/dl 66 μg/dl 96.6 l/24h
血算	WBC RBC Hb Ht Plt Hemogram (%)	11700/mm ³ 401 × 10 ⁴ /mm ³ 12.6 g/dl 36.7 % 26.2 × 10 ⁴ /mm ³ Stab 13 Seg 69 Eosino 0 Baso 1 Mono 3 Lympho 13 Aty Lympho 1	血清 CRP ANF CH50	1 + (-) 32 U
			血清 ALP isozyme ALP ₃ (骨性) + ALP ₅ (小腸性)
生化学	T P A/G T Bil GOT GPT LDH ALP	7.6 g/dl 2.2 0.5 mg/dl 9 U/l 9 U/l 235 U/l 20 U/l	白血球 ALP染色 陽性率 陽性指数 ペルオキシダーゼ染色 酸フォスファターゼ染色 エステラーゼ染色 墨汁貪食能	3% (正常84 ± 12) 4 (正常212 ± 46) 異常なし 異常なし 正常
		(正常値: 80~260 U/l)	尿中 Phosphoethanolamine	376.3 μmol/gCr
	ACP LAP γ-GT ChE Na K Cl Ca Pi Cr BUN	2.7 U/l 26 U/l 7 U/l 1.0 ΔpH 140 mEq/l 3.8 mEq/l 104 mEq/l 10.2 mg/dl 4.7 mg/dl 0.8 mg/dl 19 mg/dl	vit D代謝 1α, 25-(OH) ₂ vit D 24, 25-(OH) ₂ vit D 25(OH) vit D	20.8 pg/ml (正常 59.7 ± 14.1) 0.64 ng/ml (正常 1.08 ± 0.26) 22.5 ng/ml (正常 14.8 ± 5.8)
			血液型	O型

るphosphoethanolamine (PEA) 尿中排泄は376.3 μmol/g・Crで、正常の100μmol/g・Cr以下に比し有意な増加を示した。Cca, Cp, %TRPを含めCa, P代謝異常を示唆する所見なく、甲状腺ホルモン、副甲状腺ホルモン、全身骨X線検査も正常。本症例

〔昭和63年3月18日受稿〕本論文の要旨は第360回日本内科学会関東地方会において発表した。

A case of asymptomatic adult hypophosphatasia

Miho SAKURAI, Fumiaki SANO, Masayuki OMINATO, Masayuki KATO, Masahiro KAMATA, Mitsuru KOIKE, Tadao INOUE and Masashi ISHIDA, The First Department of Internal Medicine, St. Marianna University school of Medicine, Kawasaki

は血清ALP低値、尿中PEA排泄増加と低フォスファターゼ血症を伴う病態の除外診断より成人型低フォスファターゼ症と診断した。尚家族については検索できなかった。

考案：低フォスファターゼ症は1948年Rathbun¹⁾により初めて報告された疾患である。1957年にFraser²⁾が行った発症時期による分類が広く受け入れられており、infant, child, adult, atypical hypophosphatasiaの4型があり、発症時期が遅い程度重症度は低下していく。乳児型は著しい化骨障害を呈し致死性である。成人型は成人で初めて診断がついたもので臨床的には永久歯の早期喪失や骨折等で発見されるが、臨床発現にはかなりのバリエーションがあり今回の本症例の様に無症状の場合もある。無症状の場合、血清ALP低値と尿中PEA排泄増加がheterozygosityの証拠としてあげられている。本症の乳児型は常染色体劣性遺伝、成人型は常染色体優性遺伝³⁾が考えられているが、最近Eastmanら⁴⁾はいずれの型についても常染色体優性遺伝を主張しており統一されていない。本症における血清および各組織中のALP isozymeは一般的に肝/腎/骨型の減少と小腸型の相対的増加が認められている。白血球ALPについては激症型では低下ないし消失を認めるが軽症型では正常の場合もある。今回の症例では明らかな骨病変は発現していないが白血球ALPは低値だった。本症の骨組織病変の特徴は軟骨と骨の石灰化過程の障害で、過剰類骨を認め骨軟化症を呈してくる。本症例では24, 25(OH)₂ vit Dと1 α , 25(OH)₂ vit Dは低値を示したが、Ca, P, vit D代謝は一般的には骨病変をおこす様な異常は認められていない⁵⁾。ALPの役割の一つに石灰化阻害物質であるpyrophosphateの濃度調節が示唆されている事からも骨ALP活性低下が石灰化障害に大きく関与していることが考えられる。本症の成因は肝/腎/骨型ALPの構造遺伝子異常と一般に考えられているが、最近、Whyteら⁶⁾は本症の乳児型に正常血清を投与しALP上昇と化骨障害の著し

い改善を認め、肝/腎/骨ALPの遺伝子発現を調節する因子の不足・異常を示唆する成績を報告している。本症の成人型の報告は外国では40例以上ある^{7)~9)}が、本邦では我々の調べた範囲では1981年の赤居ら¹⁰⁾の報告のみである。日常臨床であまり関心の払われないALP低値の症例の丹念な検討の蓄積が本症の発見ひいてはその解明に必要と考える。

文 献

- 1) Rathbun JC: Hypophosphatasia, a new developmental anomaly. J Dis Child 75: 822, 1948.
- 2) Fraser D: Hypophosphatasia. Amer J Med 22: 730, 1957.
- 3) McKusick VA: Hypophosphatasia, adult type. Mendelian inheritance in man. Sixth edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1983, p298.
- 4) Eastman JR, Bixler D: Clinical, laboratory, and genetic investigations of hypophosphatasia: Support for autosomal dominant inheritance with homozygous lethality. J Craniofacial Gen Develop Biol 3: 213, 1983.
- 5) Whyte MP, Seino Y: Circulating vitamin D metabolite levels in hypophosphatasia. J Clin Endocrinol Metab 55: 178, 1982.
- 6) Whyte MP, et al: Infantile hypophosphatasia: Normalization of circulating bone alkaline phosphatase activity followed by skeletal remineralization: Evidence for an intact structural gene for tissue non-specific alkaline phosphatase. J Pediatr 108: 82, 1986.
- 7) Whyte MP, et al: Adult hypophosphatasia: Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. Medicine 58: 329, 1979.
- 8) Fallon MD, et al: Hypophosphatasia: Clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. Medicine 63: 12, 1984.
- 9) Wendling D, et al: L'Hypophosphatasie à large adulte: à propos de 2 observations. Revue de Rhumatisme 52: 43, 1985.
- 10) 赤居正美, 他: Hypophosphatasia—成人例の経験—, 整形外科 32: 952, 1981.