

全般強直間代発作を伴った急性間歇性 ポルフィリン症の一例

——経時的脳波・頭部 CT スキャン所見を中心に——

佐藤 弘 房*, 田熊 淑 男**, 大滝 正 通***
高橋 剛 夫****, 鈴木 彦 之***

はじめに

急性間歇性ポルフィリン症はポルフィリン症中もっとも頻度の高い疾患で、腹部症状、神経症状、精神症状など、多彩な症状を示す遺伝性代謝疾患である。その病因としてウロポルフィリノーゲン-1-合成酵素 (uroporphyrinogen 1 synthetase) 活性の低下、発症の誘因としてはバルビツール酸剤などの服薬、月経、感染、飢餓などの関与が知られている^{3,6,8)}。

われわれが最近経験した本症の1例は、全般強直間代発作を伴い、発作後に低Na血症が認められた。経時的脳波・頭部CTスキャン検査でも興味ある所見が認められたので、これら所見を中心に報告する。

症 例

患者: 26歳、女性。腹痛と脱力感を主訴に来院。

家族歴: 母が37歳の時、腹痛と関節痛があってポルフィリン症と診断された。尿のWatson-Schwartz反応は陽性。しかし現在は無症状。弟には本症を疑わせる症状がなく、尿のWatson-Schwartz反応も陰性。母方の祖母とその姉がポルフィリン症(図1)。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 昭和58年1月中旬、心窩部から下腹部にかけての腹痛が出現。腹痛は次第に強まり、嘔

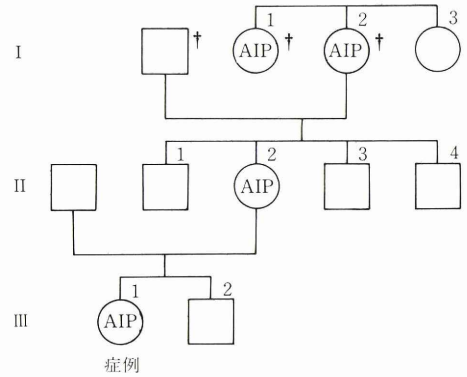


図1. 家系図

気、背部痛、下腿に強い下肢の脱力感が現われ、2月14日日本内科を受診し、同日入院した。

入院時現症: 身長154.5cm、体重46kg、栄養状態は中等度。体温36.5℃、脈拍72整、血圧126/80。貧血や黄疸はなく、皮膚に異常を認めない。下肢に浮腫なし。患者はやや不安・焦躁状態であったが、意識は清明。頸・胸部の触診、聴・打診で異常なし。患者は腹部全体の疝痛を訴えていたが、抵抗や圧痛はなく、肝、脾、腎とも触知できず、腫瘤なし。四肢の運動障害や知覚障害はない。脳神経の異常はなく、二頭筋、三頭筋、膝蓋腱、アキレス腱反射はいずれも正常。病的反射なし。不随意運動もない。

入院時検査成績(表1): 胸部X線写真で心胸郭比が40%、肺野に異常所見なし。心電図は正常。GOT 73, GPT 48 IUと血清トランスアミナーゼの軽度上昇に加え、尿のウロビリノーゲン(2.77mg/dl)とビリルビン(3.03mg/dl)は上昇していたが、その他の一般検査で特記する異常所見はな

* 仙台市立病院内科 (現在、公立気仙沼病院内科)
** 同内科 (現在、仙台社会保険病院内科)
*** 同内科
**** 同神経精神科

表 1. 入院時検査成績

血液		α_2 -gl	9.4%	CRP	(-)
RBC	460×10^4	β -gl	9.4%	ASLO	120 Todd
Hb	13.3 g/dl	γ -gl	15.4%	RA test	(-)
Ht	37.9%	BUN	8.2 mg/dl	TPHA	(-)
WBC	3,100	Creat	0.77 mg/dl	HBsAg	<8
Band	2%	UA	5.3 mg/dl	Ab	>256
Poly	53%	Ca	9.3 mg/dl	HBeAg	(-)
Eos	0%	P	3.7 mg/dl	Ab	保留
Mon	8%	Mg	1.45 mg/dl	HBcAb	(+)
Ly	37%	T. Chol	241 mg/dl	尿	
PLT	14.2×10^4	T.G.	60 mg/dl	蛋白	30 mg/dl
血液生化学		CPK	34 mU/ml	糖	(-)
T.Bil	0.40 mg/dl	Fe	92 μ g/dl	ウロビリノーゲン	2.77 mg/dl
GOT	73 IU	NH ₃	38 mg/dl	ビリルビン	3.03 mg/dl
GPT	48 IU	FBS	98 mg/dl	ケトン体	52 mg/dl
Al-ph	4.2 U	アミラーゼ		比重	1.032
LAP	59 IU	血清	238 U	pH	3.5
r-GTP	11 IU	尿	1,410 U	沈渣	異常なし
Ch-E	6.69 U	Na	137 mEq/l	便	
LDH	277 IU	K	3.3 mEq/l	潜血反応	(-)
ZTT	10.0 U	Cl	98 mEq/l	虫卵	(-)
T.P.	6.6 g/dl	血沈			
Alb	60.2%	1時間値	5 mm		
α_1 -gl	5.4%	血清学的検査			

い。

入院後臨床経過(図2): 激しい腹痛と腰痛は、母親がポルフィリン症であったことから本症による可能性を考え、その疼痛に対して1日量が計30 mgのクロールプロマジンの筋注を入院後2日間行なった。さらに第1病日には塩酸モルヒネ5 mg、第2病日にはペンタゾシン計30 mgを追加筋注した。第3病日(2月16日)になって頻脈と手指の振戦が現われ、浅眠中であった午後10時過ぎ、突然、全般強直間代発作(大発作)が起こった。発作後、もうろう状態から昏睡状態になり、第4病日には両上肢を軽く屈曲した“除皮質状態”を呈し、両上肢の筋強直が認められた。

発作直後、頻脈、高血圧、低Na血症(血清Na 108 mEq/l、血清Cl 76 mEq/l)などが認められた。さらに後述の脳波、頭部CTスキャンの所見から、大発作は脳浮腫に起因したものと考え、糖質輸液に加えて、電解質の補正とステロイド剤の

静注を行なった。5%ブドウ糖液450 ml(または0.9%食塩水400 ml)+10%食塩水40 mlの点滴静注を3時間おきに行ない、適宜に50%ブドウ糖液40 mlを追加した。また1日に2回、デキサメサゾン4 mgを静注した。第5病日には電解質異常が改善され(血清Na 130 mEq/l、血清Cl 101 mEq/l)、第6病日には意識も清明となり、脈拍と血圧も正常化した。腹痛、脱力感なども次第に軽減し、全快して第51病日に退院した。

大発作があった直後の急性期に、尿は本症に特徴的な赤ぶどう色で、次第にその色は薄れたものの、緩解期でもやや赤褐色であった(図3)。表2に急性期と緩解期のポルフィリン体濃度を示したが、尿中のALA、PGB、Urop、Coprop、糞便中のUrop、Copropが急性期に異常高値であった。急性期のホルモン検査は正常範囲(ADH 4.4 pg/ml、血清11-OHCS 7.7 μ g/dl、尿中17-KS 3.4 mg/day、17-OHCS 8.3 mg/day)。髄液検査では初圧

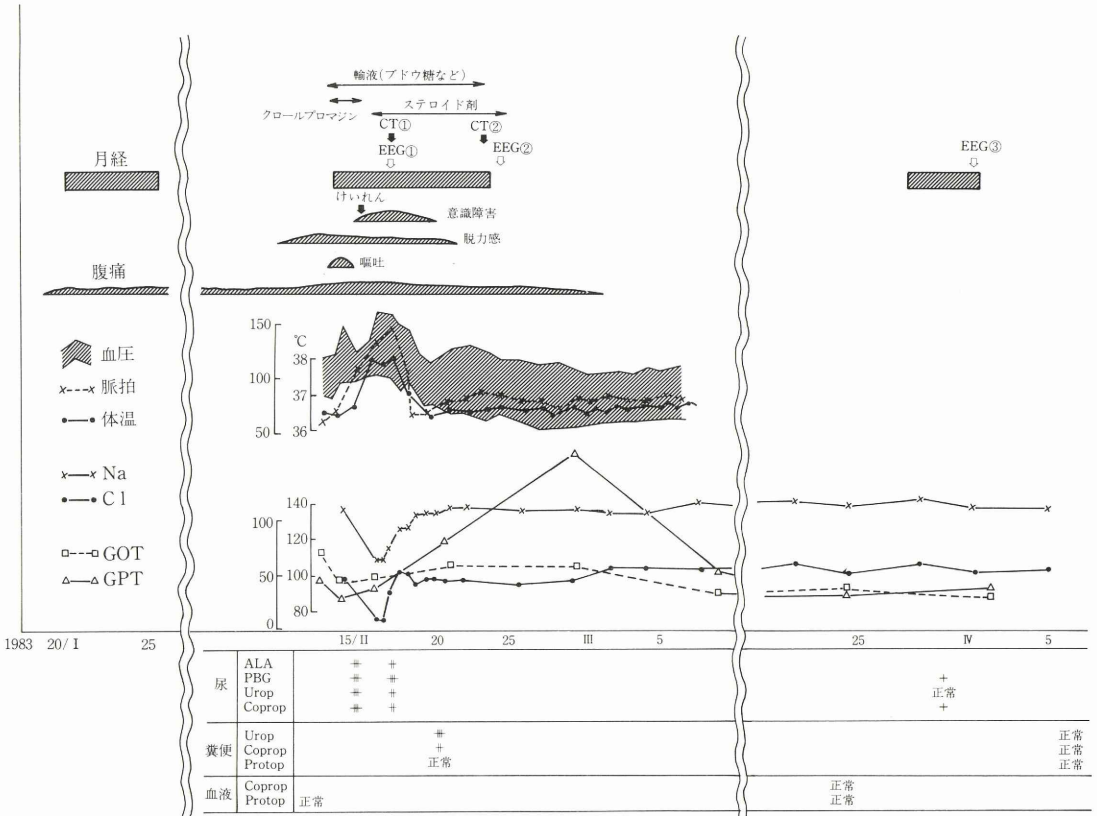


図2. 臨床経過

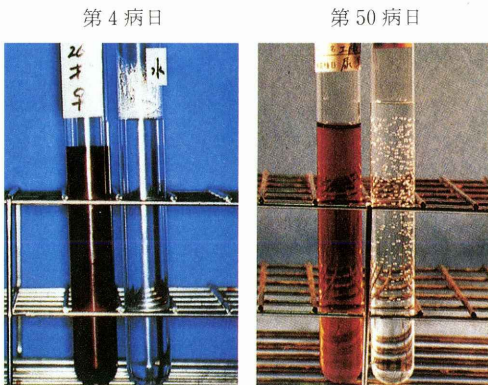


図3. 尿の色調変化
尿は第4, 50病日に採取。右の試験管は水を入れて対照として撮影。

すなわち発作後 11 時間を経て、第 1 回脳波記録を行なった。80~150 μv , 0.75~1.5/sec の δ 波がび慢性、しかも持続的に出現しており、徐波の振幅は前頭部で高振幅。20~30 μv , 4~7/sec の θ 波も散在しているが、焦点性異常や発作波はない。判定は高度異常。第 11 病日の脳波は著しく改善され、30~70 μv , 3~5/sec の徐波が間歇的に全般に出現し、それが過呼吸で軽度増強。このような徐波は右前頭-側頭部にやや片寄っていた。判定は軽度異常。第 3 回の脳波は第 47 病日に記録したが、基礎律動は 30~50 μv , 10~10.5/sec の後頭部優勢の α 波で、過呼吸や閃光刺激によっても異常波は誘発されず、正常と判定された。

頭部 CT スキャン(図5)：第 4 病日に行なった検査では脳室の狭小化、第 10 病日のそれは正常という結果が得られた。

が 170 mm H₂O と軽度上昇を示した以外、異常所見は認められなかった。

脳波(図4)：大発作があった翌朝(第4病日)、

表2. 急性期と緩解期のポルフィリン体濃度

ポルフィリン体 (正常値)		急性期	緩解期
尿	δ -aminolevulinic acid (ALA) (5.0 mg/l 以下)	134	—
	Porphobilinogen (PBG) (800 μ g/l 以下)	39,100	3,440
	Uroporphyrin (Urop) (5-30 μ g/l)	185	17.5
	Coproporphrin (Coprop) (100 μ g/l 以下)	653	189
糞便	Uroporphyrin (10-40 μ g/24 hr)	728	41
	Coproporphyrin (400-1,200 μ g/24 hr)	2,449	178
	Protoporphyrin (Protop) (1,800 μ g/24 hr 以下)	1,752	347
血液	Coproporphyrin (0-2.0 μ g/dl RBC)	—	1.07
	Protoporphyrin (15.0-60.0 μ g/dl RBC)	19.0	27.9

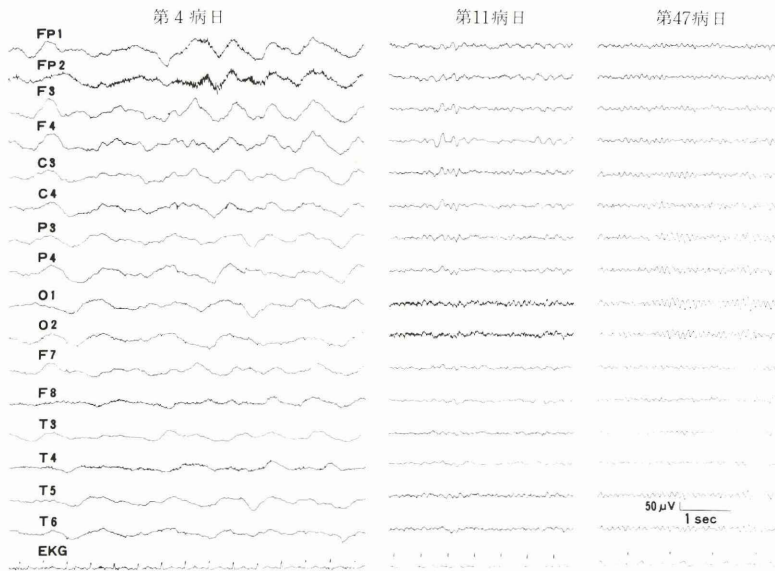


図4. 経時的脳波変化

脳波は第4, 11, 47病日に記録。記録は同側耳朵を基準電極とした単極導出。同時記録の心電図(最下段)で、脈拍も次第に正常化しているのが認められる。

考 案

ポルフィリン症には、骨髄性、肝性、骨髄肝性の三つがあり、その中の肝性ポルフィリン症は①急性間歇性ポルフィリン症 acute intermittent porphyria (AIP), ②異型ポルフィリン症 variegate porphyria, ③遺伝性コプロポルフィリン症 hereditary coproporphria, ④晩発性皮膚ポルフィリン症 porphyria cutanea tarda (cutaneous hepatic porphyria), ⑤後天性ポル

フィリン症 acquired porphyria の5型に分類される^{3,6,8}。①~③はいずれも常染色体優性遺伝であり、急性期には類似した臨床症状と臨床検査所見を示すため、それぞれの確定診断は必ずしも容易ではない。しかし自験例の家族歴、および自験例には皮膚の光過敏症がなく、尿中デルタアミノレブリン酸 (ALA)、ポルフォビリノーゲン (PBG) が急性期、PBGは緩解期にも増加しており、急性期に増加していた糞便中コプロポルフィリンが緩解期に正常化したことなどから、われわ

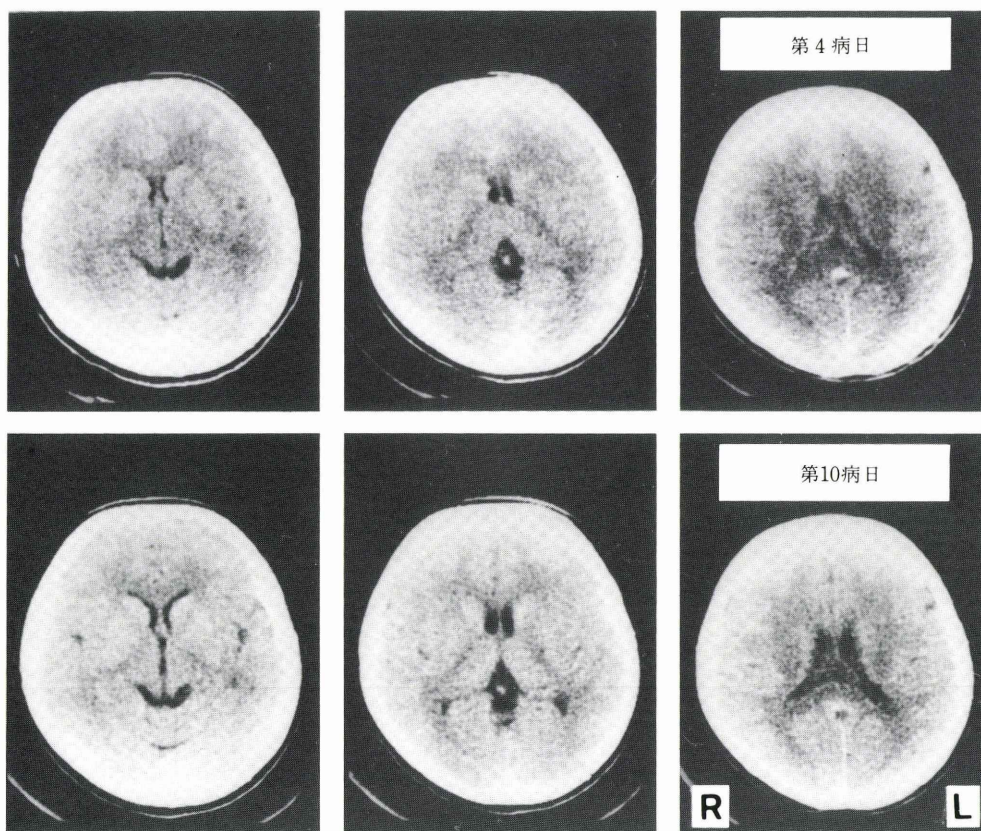


図5. 頭部CTスキャン
上は第4病日，下は第10病日に記録。

れは本症例をAIPと診断した。

臨床経過をみて興味ある点は、月経周期にほぼ一致した症状の発現と増悪に加えて、大発作にひき続く重篤な意識障害を伴ったことである。けいれん発作はAIPの10~20%に出現する⁷⁾といわれるが、この発作に焦点を合わせた臨床報告は意外に少ない^{1,2,7)}。

自験例の脳波所見についてまず要約すると、大発作のあった翌日、昏睡状態の記録ではび慢性 δ 波が持続的にみられ、その7日後、意識清明となった時点では脳波が著しく改善し、その後、脳波は正常化した。2回の脳波とも、発作波や明瞭な焦点性異常はなく、てんかんや局在性脳病変は否定された。従来、AIPの脳波所見として、症状の消長に一致する変化を示すことが知られている。すなわち、多彩な症状を呈する急性期にはび慢性 θ

波、せん妄状態になるとび慢性高振幅 δ 波、そして症状の緩解とともに脳波は次第に正常化される³⁾。

一方、大発作の翌日の頭部CTスキャンでは脳室の狭小化が認められ、脳浮腫の可能性が示唆された。類似した症例の頭部CTスキャンに関しては、若干の報告が散見されるにすぎない。Bonkowskyら¹⁾、VavraとAvioli⁹⁾の報告した各1例ともCTスキャンは正常であり、後者の症例の血清Naは127 mEq/lであった。

AIPでは低Na、Cl血症を呈することがあり³⁾、自験例でも血清Na 108 mEq/l、血清Cl 76 mEq/lと異常な低値を示した。AIPに伴う低Na血症の発現機序に関しては、抗利尿ホルモンや成長ホルモンの調節異常、ACTHの排泄減少などの所見から、視床下部障害説⁵⁾を支持する報告⁶⁾もある

が、なお不明な点が多い。自験例は月経周期に一致して症状の発現と増悪を呈したことから、性ホルモンの変動が低 Na 血症の発現に関与した可能性は大きい。

125 mEq/l 以下に及ぶ低 Na 血症が急激に生じると、脳浮腫と髄液圧亢進に基づく症状が 12 時間以内に出現するといわれる²⁾。自験例ではこれらの症状が臨床上だけでなく、頭部 CT スキャン、髄液圧、脳波検査によって裏づけられた。われわれは低 Na 血症に基づく脳浮腫の診断で、即刻電解質の補正を行ない、血清 Na が 125 mEq/l 以上になるに及んで、意識障害が急速に回復したことを特筆したい。この事実はまた逆に、前述の診断が正しかったことを支持するものといえよう。

自験例でみられた AIP の急性期に起こった大発作と、それにひき続く意識障害はきわめて重篤な症状であった。その原因と考えられた低 Na 血症に基づく脳浮腫の診断に、とくに頭部 CT スキャンが有用であったことを最後に強調したい。

結 語

急性間歇性ポルフィリン症の 1 例(26 歳、女性)について報告した。全般強直間代発作にひき続く重篤な意識障害を呈した急性期の症状は、低 Na 血症による脳浮腫に基づくものと考えられた。とくにその診断に頭部 CT スキャンが有用であることを強調した。

本症例の診断に関し、御教示いただいた山形大学第三内科、佐々木英夫教授に感謝申し上げます。頭部 CT スキャ

ンの判読を行なった脳神経外科医長の小沼武英先生、ポルフィリン体の測定で協力された中央臨床検査室技師長の石田信二氏に深謝いたします。

文 献

- 1) Bonkowsky, H.L., Sinclair, P.R., Emery, S. and Sinclair, J.F.: Seizure management in acute hepatic porphyria: Risks of valproate and clonazepam. *Neurology*, **30**: 588-592, 1980.
- 2) 黒田満彦: 中枢神経障害, *medicina*, **20**: 750-751, 1983.
- 3) 中沢恒幸: ポルフィリン症. 現代精神医学大系, **14**. 症状精神病, 中山書店, 東京, pp.215-234, 1976.
- 4) 大山 繁, 浜元純一, 園田明子, 小野友道: てんかんと誤診されたポルフィリン症の 1 例. *臨床脳波*, **23**: 385-388, 1981.
- 5) Perlroth, M.G., Tschudy, D.P., Marver, H.S., Berard, C.W., Zeigel, R.F., Rechcigl, M., Collins, A.: Acute intermittent porphyria: New morphologic and biochemical findings. *Amer. J. Med.*, **41**: 149-162, 1966.
- 6) 佐々 茂: ポルフィリン症 (porphyrias). *代謝*, **12**: 143-152, 1975.
- 7) 佐々木英夫, 金子兼三, 常山秀夫: ポルフィリン症の神経症状. *内科*, **20**: 1052-1062, 1967.
- 8) 宇尾野公義, 和田 攻: Porphyrin 症. *神経進歩*, **9**: 292-316, 1965.
- 9) Vavra, J.D. and Avioli, L.V.: Intermittent acute porphyria. *Arch. Intern. Med.*, **142**: 1527-1529, 1982.

(昭和 58 年 7 月 2 日 受理)