

肝生検査を施行した 成人型低ALP血症の一症例

内科	志方	えりさ
	森下	鉄夫
	森谷	晋
	橋詰	新子
	赤座	壽士
	塩崎	裕之
	渡辺	孝恵
	加古	俊夫
	今福	博通
	杉山	浩策
神経内科	杉浦	元彦
	飯塚	高浩
	岡部	多加志
脳神経外科	石本	総一郎
	山田	史

低フォスファターゼ症は Alkaline phosphatase (ALP) 低値、化骨化障害、尿中 Phosphoetanor-uamine (PEA) 排泄の高値で示す遺伝性の疾患である。今回、当院において、成人型の低フォスファターゼ症を経験し、肝生検をしたので報告する。

症 例

患 者：50 歳 男性

主 訴：痙攣発作

現病歴：昭和 64 年 1 月 1 日拍動性の耳鳴り、耳痛、出現。1 月 3 日複視出現後、強直性痙攣出現。当院救急外来受診後、脳神経外科入院、外傷性てんかんと診断される。血清検査にて ALP 低値指摘され精査目的にて内科転科となる。

既往歴：昭和 23 年、中耳炎。以後軽度右末梢性顔面神経麻痺あり。

昭和 53 年、階段より転落。頭部挫傷、頭蓋骨骨折、意識障害あり。

昭和 60 年、交通事故

昭和 63 年 10 月末より頭痛出現。12 月 12 日脳神経外科受診。CT にて脳内低吸収域認められ検査目的にて入院。Angio にて異常なし。頸椎症指摘さる。

家族歴：特記すべきことなし。

検査所見：(表 1) 尿一般異常なし。白血球増多及び小球性低色素性貧血、血小板が上昇が認められた。血清学的には GOT48IU、GPT44IU と軽微肝機能障害が認められた。

ALP は p-ニトロフェニリン酸を使用した GSCC 変法 (基準値 100~270 IU) にて測定。入院期間中 6 回再検をおこなったが、7~36 IU とすべて基準値を大幅にしたまわった。その他、Ca、P、Mg、Zn、B₁₂、葉酸、甲状腺機能を含め異常は認められなかった。Hbs 抗原陰性、血液型は A 型 Rh(+) である。

尿中、血清 PEA は共に増加しており、尿中 PEA は基準値 30~100 $\mu\text{mol}/\text{mgCr}$ に対し 415.2 $\mu\text{mol}/\text{mgCr}$ と明らかに上昇しており、血清 PEA も基準値 2.5 nmol/ml に対し 4.5 nmol/ml であった。

ALP isozyme においては 2 型 (肝由来) 3 型 (骨由来) に相当する位置に低いピークが検出され、3 型 52~61% に対し 2 型 39~48% であった (図 1)。

画像診断：単純 X 線写真において骨軟化像認められず。永久歯脱落あり。残存歯 21 本もう歯におかき

表1 検査所見

尿検査：異常なし

血算：WBC 11200/mm³, RBC 328×10⁴/mm³,

Hb 8.7g/dl, Ht 27.8%,

Plt 87.6×10⁴/mm³

血清：TP 7.8g/dl, Alb 3.0g/dl,

T-Bil 0.8mg/dl, GOT 48IU,

GPT 44IU, LDH358IU,

ALP 7 IU, LAP 83IU,

γ-GTP 46IU, Cho-E 4880IU,

Na 140.3mEq/l, K 4.5mEq/l,

Cl 104.0mEq/l, Ca 4.5mEq/l,

P 4.1mg/dl, Mg 2.4mg/dl,

Zn 101μg/dl,

BUN 10.6mg/dl, Cr 1.0mg/dl,

UA 3.4mg/dl,

T 3 0.9ng/ml, T 4 116.4μg/dl,

TSH 2.6μU/dl, C-PTH 0.3ng/ml,

VB₁₂ 560pg/ml, 葉酸 2.7ng/ml

25-OH ビタミン D 19ng/ml (基準値10—55)

1, 25 (OH)₂ ビタミン D 9 pg/ml
(基準値20—76)24, 25 (OH)₂ ビタミン D 1.6ng/ml
(基準値1.08±0.26)

尿中 PEA 415.2μmol/mgCr

(基準値30~100)

血清 PEA 4.5nmol/ml (基準値2.5以下)

れている。後頭部に骨折線あり。頸椎骨棘形成あり、変形性頸椎症認める。全身骨シンチにても異常なし。

腹部CT、腹部エコーにて両葉、特に右葉に著明な腫大が認められた。

肝生検所見：2月1日肝生検施行。HE染色の他ALP染色もおこなった。生検組織においては、組織学的に門脈域の拡大は認められなかったが門脈域中心に炎症性細胞の動員が認められた。ALP染色においては、左の対象検体に比べ肝内細胆管、肝内胆管上皮のALP活性が明らかに低下している所見が得られた(図2)。以上の所見より本例を成人型低ホスファターゼ症と診断した。

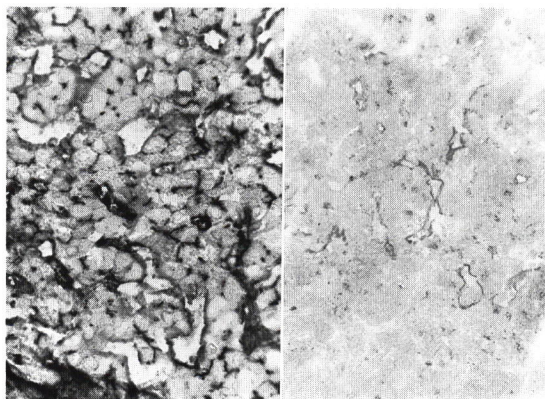


図2 左(正常検体)に比べ、右(本症例)において肝内細胆管、肝内胆管上皮のALP活性が明らかに低下している。

検査所見 2

血清 ALP isozyme

ALP₂(肝) 39%ALP₃(骨) 61%

図1

考 按

低フォスファターゼ症は1948年にRathbun¹⁾により新生児例が報告された遺伝疾患である。特徴として、1) 血清ALP値の低下、2) 骨化障害、3) 尿中phosphoethanolamine (PEA) 排泄高値があげられている²⁾³⁾同様病態は全年齢にみとめられ、1957年にFraser⁴⁾が発症時期と臨床的重症度より“Infantile” “Childhood” “Adult”に分類している。成人型は新生児、幼児にくらべて軽症であり報告例では無症状なものから、歯の早期の脱落をしめすもの、多数のう歯を認めるもの、偽骨折、骨折を繰り返すものと様々である。本例のように偶然指摘された例も稀ならずみとめられ、閉塞性黄疸に伴わないALPの上昇が悪いということで発見された報告もあ

る⁹⁾成人例は小児に比べ稀であるとされ現在まで 40 数例が報告されており、日本においては 1981 年赤居⁷⁾らの例をはじめとしてわずか 3 例にすぎない⁹⁾骨折等化骨化の障害を示したものは 1 例のみであり、あとは無症状で偶然発見されたものである。本例においては多数の歯と歯の脱落が認められているがそれが低フォスファターゼ症の一連の症状かどうかははっきりしない。

遺伝的には新生児、幼児型が常染色体劣性の形をとることが多いのに対し、一般的には成人型は優性遺伝の報告例が多い⁹⁾低 ALP 症における ALP isozyme pattern は一般的には肝/腎/骨型の減少と小腸型の相対的増加を示す。PEA は ALP によって加水分解うける基質のひとつであるとされ、骨型の ALP の減少が骨系統の障害をひきおこし、PEA 排泄が高値となるのは肝型 ALP の減少によるものではないかと推論されている¹⁰⁾骨型のみ低下を示す症例では肝型もともに低下を示す症例に比べ PEA のあがりかたは低い¹⁰⁾

成人例においては、化骨化の障害が前景にたつためか骨生検は頻回におこなわれているが肝生検は Pillan⁵⁾と Eberle¹¹⁾の 2 例のみである。前者は閉塞性黄疸を伴ない低 ALP 血症が疑われた症例で、組織学的には肝外閉塞の変化が認められ、組織片の ALP 定量においては優位な低下が得られている。後者の症例においてはエコー上肝腫大、内部エコーの粗像が認められ組織学的には一様な脂肪浸潤があったと報告している。また新生児例ではあるが Fallon¹²⁾らは剖検例において肝臓の ALP 染色、組織の homogenate による ALP の定量をおこなっておりそれぞれ ALP 活性の欠落、著名な低値が認められている。また、他の新生児剖検例¹³⁾において広範な脂肪浸潤を認めた報告もある。Eberle らの例においては肝障害における危険因子は認められず、彼らは低 ALP による肝機能障害ではないかとのべている。本症例においても肝腫大、軽度肝機能障害が認められているがそれが低 ALP とどのように関係するかにおいてはなおいっそうの検索が必要と思われる。

なお、本論文の要旨は日本内科学会第 149 回東海、第 145 回北陸合同地方会 (平成 1 年 11 月 3 日) にて発表した。(病理標本を作成して下さった検査部病理の大塚証一氏に感謝申し上げます。)

文 献

- 1) Rathbun JC: Hypophosphatasia, a new developmental anomaly, J Dis Child 75: 822, 1948
- 2) 中山年正: ALP 活性の異常低値, 臨床検査 Vol. 23 no. 5 1979
- 3) Whyte MP, et al: Adult hypophosphatasia: Clinical, laboratory, and genetic investigation of a large kindred with review of the literature. Medicine 58: 329, 1979
- 4) Fraser D: Hypophosphatasia. Amer J Med 22: 730, 1957
- 5) Pillans PI, et al: Cholestatic jaundice with a normal serum alkaline phosphatase level: another case of hypophosphatasia in an adult, Medicine 84: 175, 1983
- 6) 信岡学ら: Hypophosphatasia (Adult Form)の一家系, 臨床病理 Vol. 32, No. 3: 267 1984
- 7) 赤居正美ら: Hypophosphatasia—成人例の経験—, 整形外科 32: 952, 1981
- 8) 桜井末穂ら: 成人型低フォスファターゼ症の一例, 日内会誌 77: 1456~1457, 1988
- 9) McKusick VA: Hypophosphatasia, adult type, Mendelian inheritance in man, Sixth edition, The Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1983, p. 298
- 10) Millan JL, et al: Hypophosphatasia (Adult form): Quantitation of serum alkaline phosphatase isoenzyme activity in a Latge Kindred. Clin Chem 26: 840, 1980
- 11) Eberle F, et al: Adult Hypophosphatasia without apparent skeletal disease: "Odontohypophosphatasia" in four heterozygote members of a family. Medicine 62: 371, 1984
- 12) Fallon MD, et al: Hypophosphatasia: Clinicopathologic comparison of the infantile, childhood, and adult forms. Medicine 63: 12, 1984
- 13) Goldfischer S, M.D. et al: Hypophosphatasia A Cytochemical Study of Phosphatase Activities, Lab Invest Vol. 35: 55 1976