

3. 高血圧, 頻脈

R 処方例

インデラル錠 (10・20 mg) 30-60 mg 分3回

患者説明のポイント

- ・AIPは常染色体優性遺伝形式をとるため、親から子に遺伝する確率は50%である。
- ・遺伝子解析は、発症者の確定診断のみならず血縁内の未発症保因者の同定にもきわめて有用であるが、現在わが国で解析可能な施設は限られている。
- ・日常生活における誘因について十分に理解させる。
- ・禁忌薬剤としてバルビツール系薬剤、抗けいれん薬、サルファ剤、経口避妊薬などが知られている。個々の薬物の安全性については関連サイトで確認するとよい〔さくら友の会 (<http://www.sakuratomonokai.com/>), The Drug Database for Acute Porphyria (<http://www.drugs-porphyrria.org/>)〕。

Wilson病 (肝レンズ核変性症)

Wilson's disease (hepatolenticular degeneration)

清水教一 東邦大学講師・小児科 (大橋病院)

病態と診断

Wilson病は、常染色体劣性遺伝形式をとる先天性銅代謝異常症である。肝臓から胆汁中への銅の排泄障害が主な病因であり、肝臓、中枢神経および角膜などに銅の蓄積が生じる。肝障害は急性・慢性肝炎、肝硬変、そして時に劇症肝炎の像を呈する。中枢神経障害は、錐体外路症状が中心であり、構音障害、振戦、歩行障害、ジストニアなどが出現する。知能低下や精神症状がみられることもある。角膜への銅の沈着は Kayser-Fleischer 角膜輪とよばれ、診断にも有用である。検査所見では、血清セロプラスミン低値と尿中銅排泄量増加が認められる。肝組織中の銅含量の増加は最も特異的な所見である。

治療方針

体内に蓄積した銅の除去を行う。銅キレート薬による銅排泄の促進、ならびに亜鉛製剤による銅の吸収阻害が治療の中心である。低銅食療法を併用する。また、肝不全に至った症例に対しては、肝移植が適応となる。

A 薬物療法

1. 銅キレート薬

a. D-ペニシラミン ウィルソン病治療の第1選択薬である。副作用の出現と神経症状の一時的悪化が多い。

R 処方例

メタルカプターゼカプセル (200 mg) 3-7 カプセル (急性期 20-25 mg/kg, 治療維持期 10-15 mg/kg) 分2-3 食間空腹時

b. 塩酸トリエンチン D-ペニシラミン不耐症の症例に用いる。神経症状に対する治療効果が高い。

R 処方例

メトライト 250 カプセル (250 mg) 6-10 カプセル (40-50 mg/kg) 分2-3 食間空腹時

2. 亜鉛製剤

a. 酢酸亜鉛 急性期には銅キレート薬との併用にて、治療維持期や発症前の症例には単独で用いる。

R 処方例

ノベルジンカプセル (25・50 mg) 5歳以下: 50 mg 分2, 6-15歳: 75 mg 分3, 16歳以上: 150 mg 分3 食前1時間以上ないし食後2時間以上あけて内服

B 食事療法

急性期は、1日の銅の摂取量を1 mg以下、乳幼児は0.5 mg以下に抑える。コントロール良好となっても、1.5 mg以下にすることが望ましい。

患者説明のポイント

- ・服薬時間を厳守することが重要である。特に銅キレート薬は食間空腹時に内服しないと十分な治療効果が得られないことをよく説明する。
- ・治療は生涯にわたり継続しなければならない。女性の場合は、妊娠・授乳中も例外ではない。このことを家族も含めてよく説明する。
- ・怠薬により、急激な症状の悪化や再燃や出現が生じることをよく説明する。

看護・介護のポイント

- ・生涯治療の継続が必要なため、患者と家族の精神的支援を行い、服薬コンプライアンスを良好に保つことが重要である。

電解質異常

electrolyte disturbance

伊藤貞嘉 東北大学大学院教授・内科病態学 (腎・高血圧・内分泌学分野)

ここでは、日常診療で多くみられるナトリウム

11 ポルフィリン症

鳥取大学医学部機能病態内科学
前田直人

付録 ポルフィリン症に関するおもな略語

【ポルフィリン症】		
ADP	ALA dehydratase deficiency porphyria	ALA 脱水素酵素欠損性ポルフィリン症
AIP	acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
CEP	congenital erythropoietic porphyria	先天性骨髄性ポルフィリン症
PCT	porphyria cutanea tarda	晩発性皮膚ポルフィリン症
HEP	hepatoerythropoietic porphyria	肝性骨髄性ポルフィリン症
HCP	hereditary coproporphyria	遺伝性コプロポルフィリン症
VP	variegate porphyria	異型（多様性）ポルフィリン症
EPP	erythropoietic protoporphyria	骨髄性プロトポルフィリン症
【ヘム合成系酵素】		
ALAS	δ -aminolevulinatase synthase	ALA 合成酵素
ALAD	δ -aminolevulinatase dehydratase	ALA 脱水素酵素
PBGD	porphobilinogen deaminase	PBG 脱アミノ酵素
(HMBS)	(hydroxymethylbilane synthase)	(HMB 合成酵素)
UROS	uroporphyrinogen III synthase	Uro'gen III 合成酵素
UROD	uroporphyrinogen decarboxylase	Uro'gen 脱炭酸酵素
CPO	coproporphyrinogen oxidase	Copro'gen 酸化酵素
PPO	protoporphyrinogen oxidase	Proto'gen 酸化酵素
FECH	ferrochelatase	フェロケラターゼ（鉄導入酵素）
【ポルフィリン関連物質】		
ALA	δ -aminolevulinic acid	δ -アミノレブリン酸
PBG	porphobilinogen	ポルホビリノゲン
HMB	hydroxymethylbilane	ハイドロキシメチルピラン
Uro'gen	uroporphyrinogen	ウロポルフィリノゲン
Copro'gen	coproporphyrinogen	コプロポルフィリノゲン
Proto'gen	protoporphyrinogen	プロトポルフィリノゲン

1 ヘム代謝とポルフィリン症

ヘムは、ヘモグロビンやミオグロビン、チトクローム、カタラーゼ、ペルオキシダーゼなど、酸素の運搬やプロトンの輸送といった多彩な機能を有するヘム蛋白の構成成分であり、生体機能の根

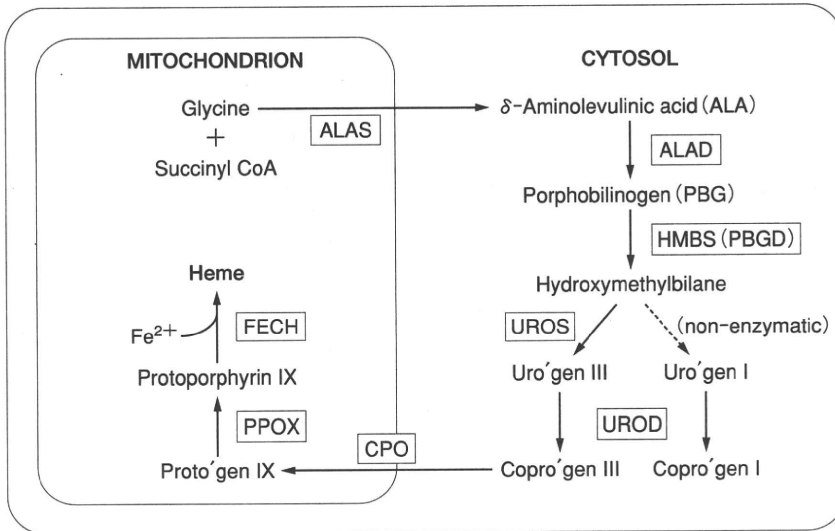


図1 ヘム合成系とポルフィリン症

ヘム合成系に関する酵素(枠線で示す)は全部で8つあるが、ポルフィリン症は、最初の縮合反応を触媒するδ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS)を除く、7つの酵素のいずれかの活性の低下または欠損に起因するため、どの酵素が障害されているかによってそれぞれ異なる病型を生じることになる。

幹反応に関する重要な生命色素である¹⁾。ヘムの生合成はほぼすべての体細胞で行われるが、哺乳動物では主として肝細胞と骨髄赤芽球において行われる。ヘム生合成はミトコンドリア内でのグリシンとサクシニル-CoAの縮合にはじまり、続いて細胞質でいくつかの種類のポルフィリンを経て段階的に反応し、ふたたびミトコンドリア内に戻って最終的にヘムとなる(図1)。

ヘム合成系に関する酵素は全部で8つあるが、ポルフィリン症は、最初の縮合反応を触媒するδ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS)を除く、あとの7つの酵素のいずれかの活性が、主としてそれらをコードする遺伝子の変異によって低下または欠損することに起因する。したがって、どの酵素が障害されているかによって過剰に蓄積するポルフィリン体あるいは前駆体の種類が異なり、それぞれに異なった病型を生じる。すなわち、ポルフィリン症は臨床的にも遺伝子学的にも heterogeneous な疾患からなる²⁾。なお、実際の発症には遺伝的素因のみならず、環境(後天的)因子も重要な要素となる。

ポルフィリン症の正確な診断が難しい理由として、ポルフィリン症ではさまざまな症状を呈するが、それらの一つ一つは非特異的で他の多くの疾患でもみられるため、初期の段階からポルフィリン症が鑑別にあがりにくいこと、また、尿、糞便、血液の生化学的所見が病勢その他の要因により変動しうること、さらに、一部で症状や所見がオーバーラップするため病型分類に難渋することが想定される。しかし、最近の分子生物学の進歩により、これら診断の欠点を克服できるようになった³⁾。診断に迷うような症例でも分子生物学的手法を用いることで診断は明確となる。

正確な診断は、続く可及的早期治療およびその後の再発予防にも不可欠である。同様に、家系内

表1 ポルフィリン症の分類および各病型の特徴

分類	病型(略号)	遺伝形式	責任酵素	酵素遺伝子	臨床症状	検査成績	本邦報告数 (~2007)
肝性 急性	ALAD欠損性 ポルフィリン 症 (ADP)	常・劣	ALAD	<i>ALAD</i>	消化器, 神経, 精 神症状. 軽度肝障 害. 皮膚症状はな い	尿中 δ -ALA (PBG増加はな い)	1
	急性間欠性ポ ルフィリン症 (AIP)	常・優	PBGD / HMBS	<i>PBGD</i> / <i>HMBS</i>	消化器, 神経, 精 神症状. 軽度肝障 害. 皮膚症状はな い	尿中PBG, δ - ALA	193
	遺伝性コプロ ポルフィリン 症 (HCP)	常・優	CPOX	<i>CPOX</i>	消化器, 神経, 精 神症状. 皮膚症 状, 肝障害	尿中PBG, δ - ALA, COPRO, 糞便中COPRO	39
	異型ポルフィ リン症 (VP)	常・優	PPOX	<i>PPOX</i>	消化器, 神経, 精 神症状. 皮膚症 状, 軽度肝障害	尿中PBG, δ - ALA, URO, COPRO, 糞便 中PROTO	54
皮膚型 骨髄性	晩発性皮膚ポ ルフィリン症 (PCT)	散発性 常・優	UROD	<i>UROD</i>	皮膚症状, 肝障害 とも強い	尿中URO, 糞 便中isoCOPRO	318*
	肝性骨髄性ポ ルフィリン症 (HEP)	常・劣	UROD	<i>UROD</i>	皮膚症状強い, 肝 障害	尿中URO, 赤 血球中PROTO, 糞便中PROTO	6
	先天性骨髄性 ポルフィリン 症 (CEP)	常・劣	UROS	<i>UROS</i>	皮膚症状, 造血器 障害とも強い. 赤 色尿, 赤色歯牙	尿中URO I, 糞便中COPRO I, URO I	35
	骨髄性プロト ポルフィリン 症 (EPP)	常・優	FECH	<i>FECH</i>	皮膚症状, 肝障害	赤血球中 PROTO, 糞便中PROTO	181

* PCTには散発性と家族性があり, 散発性が圧倒的に多く, 家族性の正確な報告数は不明である。
なお, 略語については別表(付録)を参照されたい。

保因者の遺伝子スクリーニングは, 発症リスクを抑制するために重要であるのみならず, 患者およびその家族のカウンセリングや支援の効率化にもきわめて有用な情報を提供する。

2 ポルフィリン症の分類 (表1)

ポルフィリン症の疾患概念は19世紀末頃から20世紀初頭にはすでに知られていたが, その後1969年から1980年までに各型における責任酵素がすべて同定され, さらに現在, それぞれの責任

酵素の遺伝子クローニングが終了している³⁾。ポルフィリン症各病型つき、2007年までの本邦報告例数⁴⁾を含めて、表1にまとめた。

歴史的に、ポルフィリン症はポルフィリンの過剰産生が主として肝細胞で起こるか、もしくは骨髄造血細胞で起こるかにより、肝性と骨髄性（赤芽球性）とに分類される一方、臨床的立場からは、その症状の違いにより、急性神経症状を主徴とする急性ポルフィリン症と皮膚光線過敏症を呈する主とする皮膚ポルフィリン症とに分類される。急性症状はときに致死的であるため、後者の分類がより実用的と考えられる。ポルフィリン症の遺伝形式は、非遺伝性である散発性 PCT (sporadic PCT; sPCT) を除いて、常染色体優性遺伝するものと劣性遺伝形式をとるものに分けられる。

以下、急性ポルフィリン症と皮膚ポルフィリン症に分けて概説する。

3 急性ポルフィリン症 (AIP, HCP, VP)

急性ポルフィリン症には急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) および異型性ポルフィリン症 (VP) が含まれる。

a. 症状

急性ポルフィリン症では消化器三大徴候といわれる腹痛、便秘、嘔吐などの腹部自律神経症状のほか、けいれんや四肢麻痺などの中枢神経症状、さらに高血圧や頻脈、多汗などの自律神経症状を呈する。症状が多彩でそれぞれが非特異的なことからその鑑別には内科、神経科、精神科など各科で苦慮することが多い。ちなみに、AIP には HCP, VP と異なり皮膚症状（光線過敏症）はみられない。AIP では HMBS 活性低下により δ -ALA や PBG といったポルフィリン前駆物質が増加するのであって、より下流の酵素欠損によって生成する光線感受性のポルフィリン体 (photosensitizing porphyrin) は増加しないからである。

急性発作の多くは 30 歳代に発症し、思春期前および閉経後にみられることはきわめてまれである。男性より女性に多く発症する。患者のほとんどは 1 回もしくは数回の発作を経験したのちほぼ完全に回復するが、10% 未満の患者では再発する。

急性発作は不安や多動、不眠などの行動変化を含む前駆症状で始まる。症状が激しいわりには理学的所見に乏しく、ヒステリーなどと誤診されることも少なくない。患者はしばしば脱水や電解質異常をきたす。SIADH に起因する低ナトリウム血症をみとめ、重症例ではけいれんを起こす。診断のつかないまま症状を改善する目的で、誘発因子となるある種の薬物が不適切に用いられた場合、急性症状はさらに増悪する。神経症状はたいてい運動障害であり、初期の段階では腕や足の筋肉痛がみられる。筋力低下は足よりも腕、とくに近位筋より始まる。筋力低下は進行性であり、やがて四肢麻痺へと進行し、約 20% で呼吸筋麻痺と球麻痺により死に至る。一方で麻痺からの回復は緩徐であり、一部の症例で非可逆的な後遺症を残す。錐体路徴候や小脳症候群、一過性の失明、意識障害が生じることもある。

b. 診断

急性ポルフィリン症を疑った場合、最初に検査すべきは尿中 PBG の増加である⁵⁾。急性期では、尿中 PBG および ALA は 3 病型すべてにおいて増加しており、特に AIP で高値を示し、またその持続も他の 2 病型より長い。一方、尿中のウロポルフィリンおよびコプロポルフィリン増加は非特異的なため鑑別には役立たない。また、3 病型ともに発作間欠期（寛解期）においては、尿中および糞便中のポルフィリン体濃度は概ね正常値を示す。尿中 PBG が正常上限の 10 倍以上を示す場合には、急性ポルフィリン症の発症を考え直ちに治療を開始すべきである。これら 3 病型の鑑別には一般的な尿および糞便の生化学検査では必ずしもクリアカットな結果が得られないうえ、治療上はそれぞれの病型で特異的なものはないため、急性ポルフィリン症として一括して扱って問題ない。鑑別法として HPLC 分析や酵素活性測定も可能ではあるが一般的ではない。一方、遺伝子解析は正確な病型診断のみならず、家系内の潜在性未発症保因者の同定にも有用である。この場合、発症者から遺伝子変異を突き止めておきさえすれば家系内 DNA スクリーニングは容易であり、診断の gold standard とさえいえる^{6,7)}。しかしながら、現在わが国ではポルフィリン症の遺伝子解析が可能な施設は限られている。

c. 病因と病態

急性発作の特徴である神経系の異常は、現在のところ、肝で合成される δ -ALA あるいは他の代謝産物による神経毒であると考えられている。急性発作の誘因として、種々の薬物、性ホルモンのアンバランス（生理前や妊娠、出産）、飲酒、喫煙、感染症、カロリー摂取不足などが指摘されている。そのメカニズムとして、ヘム蛋白のひとつである肝 cytochrome P450 の誘導（＝ヘム産生増加）および炎症や感染症、飢餓状態における hemeoxygenase の誘導（＝ヘム消費亢進）、あるいは酵素障害によるヘム合成阻害など、結果として ALAS が誘導される状況が基礎にある。遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こりやすさはさまざまである。すなわち、同じ変異保因者でも年齢や性、発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。たとえば、現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく、一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には、経産婦、中年以前の男性、赤色尿、尿中 PBG 陽性、5 年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

d. 治療

根本治療はなく、発症予防（誘因の回避・除去）と対症療法が基本である。可及的早期に開始し、増悪因子、とくに誘発薬を除去し、感染症を治療し、低カロリーを是正する。使用薬物が安全であるか危険であるかについてはインターネットなどを通じて情報が得られる（<http://www.sakuratomonokai.com/>、<http://www.drugs-porphyrin.org/>、<http://www.porphyrinfoundation.com/> など）。

急性期の治療としては、尿中 ALA、PBG 排泄促進およびカロリー補充の目的で大量の 5～10% ブドウ糖液（3,000～4,000 ml/日）の点滴静注が用いられる。また肝 ALAS 活性抑制の目的でシメチジンの静脈内投与も行われる。対症的治療として、腹痛、嘔吐、頭痛、不安に対しクロルプロマ

ジンやときに大量のオピオイドが必要となる。低ナトリウム血症によるけいれんでは電解質補正に加えてジアゼパムを使用するが、ジアゼパムは誘発薬剤の扱いで緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限られる。このため、急性ポルフィリン症の急性期治療ではけいれんのコントロールに最も難渋する。さらに重篤な例では呼吸管理を含めた集中治療も必要となる。

静脈内ヘミン投与は特異的かつ病因論的な治療法⁵⁾、欧米では高い有効性が認められ第一選択薬となっているが、わが国では未承認である。ヒトヘミンは肝での ALAS の誘導を抑制し、尿中への ALA および PBG 排泄を減少させる。ヨーロッパではヘムアルギネート製剤である Normosang[®] が広く用いられており、標準投与期間である 5 日程度の短期使用ではほとんど副作用がみられない。その他、まだ少数ではあるが重篤な AIP 患者に対しての肝移植例が報告されている。肝移植により尿中 PBG 排泄量は正常化し、急性発作は回避され、患者の QOL は向上したという⁸⁾。

いずれにしても、遺伝子変異を有する患者では症状のあるなしにかかわらず、カロリーを考慮した食餌、禁酒や禁煙、感染症対策、安全な薬物と危険な薬物を記した一覧表など、十分な管理が必要である。とくに薬物を投与する場合にはその有効性と危険性を常に考慮しなくてはならない。今後、こうした認識が広まり、早期の正確な診断、適切な健康管理および効果的な治療が行えるようになれば急性ポルフィリン症の予後は著しく改善するものと期待される。

最近、AIP モデルマウスを用いて酵素障害の改善を目的とした遺伝子導入療法も試みられ、良好な成績が示されている⁹⁾。

4 皮膚ポルフィリン症 (PCT, EPP, CEP, HEP)

皮膚ポルフィリン症には晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)、骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) のほか、先天性骨髄性ポルフィリン症 (CEP, 別名 Günter 病) および肝骨髄性ポルフィリン症 (HEP) が含まれる。

a. 症状

皮膚ポルフィリン症では特徴的な光線過敏症を呈することから、主として皮膚科領域で診療されることが多い。皮膚ポルフィリン症では光線過敏による皮膚障害、頭皮や顔貌の変化がみられ、病型により赤色歯牙をきたすものもある。一般に知能障害はみられず、肝障害も EPP を除いては比較的軽度である。

急性ポルフィリン症に分類される VP, HCP および皮膚ポルフィリン症である PCT では同じような慢性の皮膚光線過敏症を呈する。PCT は世界的にみても最も多くみられる病型であるが、皮膚症状のみを呈する。一方、VP と HCP では皮膚症状と急性症状のどちらも生じうる。これらのポルフィリン症にみられる皮膚病変は水疱形成性である。病変は手背、顔面、後頸部など光線暴露部にみられる。皮膚の脆弱性が特徴的で、ひっかき傷ができやすく、わずかな外傷から表在性のびらんとなり、やがて痂皮を形成し、線状癬痕となる。こうした水疱や小水疱が治癒するのに数週間を要する。疱疹を形成した部位は萎縮し、茶褐色の色素沈着を呈するほか、頬や耳介、腕に多毛症がみられるなど多様な皮膚所見が混在する。皮膚症状には季節性があり、夏と秋にとくに症状が強

11. ポルフィリン症

い. PCTのうち散発性（患者全体の約75%）は家族歴のない男性に発症する。それに対して家族性PCTは散発性よりも若年で発症し、性差はみられない¹⁰⁾。

一方、EPPにみられる皮膚病変は急性で有痛性の光線過敏症である。光線過敏症は小児期より発症し、成人発症はむしろまれである。症状として、日光暴露皮膚のヒリヒリしたやけど様の痛み、チクチクした刺すような痛み、あるいは掻痒感などを訴える。日光暴露の数分以内に紫斑や浮腫性変化が生じ、やけど様の痛みは冷水により和らぐという特徴がある。手背の肥厚や顔面の蠟様癬痕もよくみられる所見である。EPPは基本的に良性の疾患であるが、10~20%の患者でプロトポルフィリンの肝細胞内および毛細胆管への沈着による肝機能障害がみられる。プロトポルフィリンから胆石が形成され、胆石症を発症することもある。約2%の症例に急速進行性で非可逆的な胆汁うっ滞性肝不全が発症し、死に至る。

CEPは劣性遺伝形式をとるまれな皮膚ポルフィリン症であるが、生後まもなくから発症するきわめて高度な光線過敏症が特徴である。皮膚症状は紅斑や水疱形成にとどまらず、びらん、潰瘍、癬痕へと進展するため、手指の変形や拘縮などの機能障害をもたらす。顔面では皮膚癬痕に加えて眉や睫毛の消失、鼻梁の破壊、耳介軟骨の脱落がみられ、醜貌を呈する。ポルフィリンの大量沈着による赤色歯牙 erythrodontia（自然光下では汚らしくみえ、長波長紫外線ランプで照射すると赤色蛍光を発する）も特徴的である。種々の程度の溶血性貧血を認める。

HEPでも皮膚症状が生後まもなくみられるが、多くの場合、HEPで最初に観察される所見は暗赤色尿によるおしめの着色である。重篤な臨床経過をたどる例ではCEPと同様の顔貌変形を呈するようになる。

b. 診断

皮膚ポルフィリン症では、必然的にその特徴的な光線過敏症が診断のきっかけとなる。皮膚症状を呈する急性型のHCPおよびVPを含めて、尿、血液および糞便中のポルフィリン体を測定することで診断をすすめる。PCTではHCPやVPと同様の水疱形成性光線過敏症を呈するが、他の2病型と異なり急性症状はみられない。また、PCTの赤血球中プロトポルフィリンは陰性である。EPPでは有痛性の日光皮膚炎に加えて、赤血球中の遊離プロトポルフィリンが高値となるが、プロトポルフィリンは高脂肪親和性で尿中へは排泄されないためEPPの尿中ポルフィリンは正常を示す。この点で尿中ポルフィリン体の増加するCEPおよびHEPとの鑑別は容易である。ただし、CEPとHEPの鑑別にはウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンの異性体分析が必要であり、皮膚所見および一般的な生化学検査のみからの鑑別は難しい。皮膚ポルフィリン症では、発症年齢や皮膚病変の程度、合併する他臓器の所見などにより病型の鑑別は概ね可能であるが、ここでもやはり遺伝子解析が、診断の確定および家系内未発症保因者の同定にきわめて有用な手段となる。

c. 病因と病態

VP、HCPおよび皮膚ポルフィリン症各病型では大量のポルフィリン体が主として皮膚真皮層に蓄積する。ポルフィリン体のテトラピロール核は光反応性が高く、400 nm 近辺の紫外線を照射されると励起状態となり630~690 nm 付近の赤色蛍光を発する。と同時に、一重項状態に励起され

たポルフィリン分子は周囲のさまざまな生物学的分子にエネルギーを転換することで元の状態に戻るが、この過程で脂質膜の過酸化や核酸およびポリペプチドの酸化を促進し、組織を障害するにいたる。EPPは、最後のヘム合成酵素であるフェロケラターゼの遺伝的な活性低下により、難溶性の遊離プロトポルフィリンが主として赤血球、皮膚、さらに肝臓、胆汁や糞便に蓄積することで、有痛性光線過敏症や潜在性肝障害をもたらす。EPPの遺伝様式はやや複雑である。EPP患者ではヘテロの *FECH* 遺伝子変異により *FECH* 活性は正常に比べ約50%低下しているが、通常それだけでは発症せず、さらにもう一方の対立遺伝子が野生型低発現アレル（遺伝子多型 IVS3-48C を有する）であることが必要である¹¹⁾。これによって患者の *FECH* 活性は閾値である35%以下に低下し、EPPとして発症する。野生型低発現アレルは日本人では45%と欧米人と比べて頻度が高く¹²⁾、わが国において比較的症例数が多い理由と考えられる。CEPは *UROS* の欠損により発症するが、この酵素活性の欠損は非生理的なウロポルフィリンIおよびコプロポルフィリンIの過剰蓄積をもたらす（図1）。HEPは *PCT* の劣性遺伝型ともいうべき、きわめてまれな病型で、変異 *UROD* 遺伝子のホモ接合体もしくは複合ヘテロ接合体による酵素活性の完全欠損がその本態である。

d. 治療

ポルフィリン症にはいまだ根本治療はなく、皮膚型においても発症予防と対症療法が基本となる。肝での *UROD* の障害を来す危険因子としてアルコール過飲、エストロゲン製剤、HCV感染、HIV感染および遺伝性ヘモクロマトーシスなどが知られている。したがって、*PCT* では散發性にしろ家族性にしろ、患者の生活環境に注意する必要がある。皮膚光線過敏症に対しては日光暴露を避け、保護服、不透明なサンスクリーンを使用する。同様に、HCPやVP、EPPでも光線暴露を避ける。中波長紫外線による光線療法により光線不耐症が改善する例もある。EPPにおける肝障害に関しては、どの患者が重篤な肝障害を合併するのか、要因がいまだ明らかでないためあらかじめ予想することは不可能であり、定期的な肝機能検査が必要となる。EPPにおける肝不全は、確立された治療法のないきわめて予後の不良な病態であり、現時点では肝移植が唯一の有効な治療と考えられている⁸⁾。しかし、肝移植後の長期予後についてはなお不明である。手術に際しては紫外線による腹腔内臓器の障害を防ぐために照明に物理的フィルターが施される必要がある。

●文献

- 1) Mauzerall DC. Evolution of porphyrins. *Clin Dermatol* 16: 195-201, 1998.
- 2) Anderson KE, et al. The porphyrias. In: Scriver CR, et al. editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th ed. vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001.
- 3) Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 247: 169-178, 2000.
- 4) Kondo M, et al. Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 5) Anderson KE, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 142: 439-450, 2005.
- 6) Maeda N, et al. Two deletion mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in two unrelated Japanese patients with acute intermittent porphyria. *J Hum Genet* 45: 263-268, 2000.
- 7) Maeda N, et al. Three novel mutations in the protoporphyrinogen oxidase gene in Japanese patients with variegate porphyria. *Clin Biochem* 33: 495-500, 2000.

11. ポルフィリン症

- 8) Seth AK, et al. Liver transplantation for porphyria: who, when, and how? *Liver Transpl* 13: 1219–1227, 2007.
- 9) Unzu C, et al. Porphobilinogen deaminase over-expression in hepatocytes, but not in erythrocytes, prevents accumulation of toxic porphyrin precursors in a mouse model of acute intermittent porphyria. *J Hepatol* 52: 417–424, 2010.
- 10) Aarsand AK, et al. Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: characterization and diagnostic strategies. *Clin Chem* 55: 795–803, 2009.
- 11) Gouya L, et al. The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. *Nat Genet* 30: 27–28, 2002.
- 12) Nakano H, et al. Novel ferrochelatase mutations in Japanese patients with erythropoietic protoporphyria: high frequency of the splice site modulator IVS3–48C polymorphism in the Japanese population. *J Invest Dermatol* 126: 2717–2719, 2006.

— 症例呈示 23 —

急性間欠性ポルフィリン症の
長期経過観察例

島根県済生会江津総合病院消化器科

堀江 裕

鳥取大学医学部機能病態内科学

前田直人

症例 34 歳女性

主 訴: 腹痛, 両下肢の痛みおよびしびれ感

現病歴: 平成4年2月よりとくに誘因なく下腹部痛を認めるようになった。近医を受診するも検査上とくに異常は指摘されず、都度、鎮痛剤を投与されていたが、腹痛症状が断続するために複数の病院への入退院を繰り返していた。平成5年5月、千葉大学医学部附属病院に入院した際、尿中 porphobilinogen (PBG) および δ -aminolevulinic acid (ALA) の上昇がみられたことからポルフィリン症が疑われ、他施設にて遺伝子解析を行った結果、急性間欠性ポルフィリン症と診断された。その後、生活習慣の改善およびシメチジン(タガメット)を中心とした内服治療を開始したが、繰り返し急性発作を発症し、やはり複数の病院での入退院を余儀なくされた。徐々に疼痛(下腹部痛, 下肢痛)が持続的になり症状の程度も悪化してきたため、加療目的で平成19年2月済生会江津総合病院に転院となった。腹部疼痛は臍周囲から下腹部にかけて持続している。また、下肢痛は両膝から下腿, 足の裏にしびれを伴う痛みがあり、とくに足の痛みについては凍傷のような痛みであるという。

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 母親, 叔母(母の妹)にそれぞれ20歳代に同様の腹痛発作あり

生活歴: 飲酒なし, 喫煙なし

現 症: 身長150 cm, 体重59.7 kg, 血圧151/106 mmHg, 脈拍106/分, 整。体温36.7°C。頸部リンパ節腫脹なし。胸部聴打診上, 特記すべきことなし。腹部は平坦, 軟。下腹部に圧痛なし。下腿浮腫なし。両下肢の持続的知覚障害あり。日光過敏症なし。

入院時検査: WBC 4000/ μ , RBC 380万/ μ l, Hb 10.3 g/dl, Plt 28.0万/ μ l, TP 7.2 g/dl, ALB 3.9 g/dl, T.bil 0.4 mg/dl, T.chol 217 mg/dl, AST 22 IU/l, ALT 14 IU/l, γ -GTP 15 IU/l, ALP 218 IU/l, BUN 21.0 mg/dl, Cr 1.80 mg/dl, LDH 216 IU/l, CPK 203 IU/l, Na 135 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 99 mEq/l, CRP 0.1 mg/dl, BS 110 mg/dl, δ -アミノレブリン酸 (ALA) 3.5 mg/l (基準値: 3.0 以下), ポルフォビリノゲン (PBG) 20.6 mg/

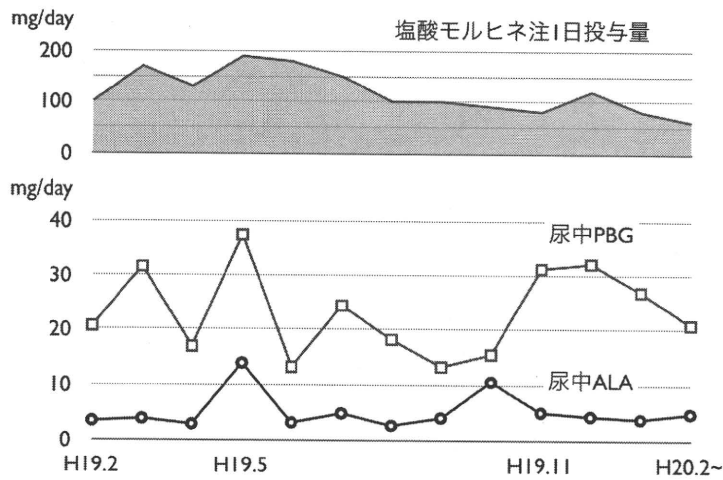


図1 入院後の経過

day (基準値: 5.0 以下), ウロポルフィリン (UP) $449 \mu\text{g/gCRE}$ (基準値: 36 以下), コプロポルフィリン (CP) $765 \mu\text{g/gCRE}$ (基準値: 170 以下).

入院後の経過 (図1)

入院後も、腹痛と両下肢の痛みが持続したためにその対策として塩酸モルヒネの注射が中止できず、内服に切りかえるのに約2年を要した。塩酸モルヒネ注射量は多いときで1日160 mgまで投与した。経過中、二度の急性発作と思われる症状増悪を認めたが、その際の尿中ALAおよびPBG値はより高い傾向にあった。同時に塩酸モルヒネの使用量も増加していた。二度目の症状増悪が落ち着いた時期には、痛みも以前より軽減し、塩酸モルヒネ投与量も減量することができた。一方でダイエットを行い、65 Kgあった体重を40 Kg台に減量することに成功した。ただ、尿中ALA、PBG値はともに正常化しておらず、今後とも急性発作の発症には十分な注意が必要であると考えられた。平成21年3月、約2年間の入院生活にピリオドをうち退院、現在、岩手医大第一内科において外来経過観察中である。

なお、本例では2年間にわたり2週間に一度、尿中のPBG、ALA、ウロポルフィリン、およびコプロポルフィリンの測定を行った。発作の急性期にはモルヒネの投与量とPBGの尿中排泄量がある程度一致していた。

本症例に対するコメント：

急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria: AIP) は、ヘム合成系における3番目の酵素である porphobilinogen deaminase (PBGD, 別名 HMBS) の先天的 (遺伝的) 活性低下に起因する。遺伝性ポルフィリン症のなかでは南アフリカとチリを除いて世界各地で最も頻度の高い病型である。(ポルフィリン症の総説の項を参照されたい。)

11. ポルフィリン症

今回われわれは、発症から16年と長期にわたって治療に難渋した急性間欠性ポルフィリン症の一例を報告した。やや特異な例ではあるが、病院を転々とする間に急性発作に対する適切な処置が十分になされず、結果として神経症状が進行したものと考えられる。ポルフィリン症は一般にまれな疾患と考えられるが、比較的年齢の若い女性で原因不明の腹痛を訴える患者に遭遇した場合には、鑑別疾患のひとつとして念頭におくべきであろう。急性間欠性ポルフィリン症の急性発作は時として致死的であり、また本例のように発作の繰り返しにより神経症状は徐々に進行しうる。根本的な治療法はまだないが、早期の診断と早期の対症的治療、そして誘因の回避を含めた生活指導を含めた定期的観察が重要である。

出生時

ポルフィリン症

中野 創

*1
いずれの病型も、光線に曝露されなければ皮膚症状は現れない。軽症例では、自身の光線過敏を病的とは自覚しないこともある。

EPP: erythropoietic protoporphyria

CEP: congenital erythropoietic porphyria

*2
軽症例では紅斑の後、色素沈着を残して治癒するが、光線過敏が著明な場合は水疱、びらんも加わる。光線性爪甲剥離がみられることもある。

*3
急性の紅斑治癒後や慢性期に、痒痒を訴える場合がある。

*4
EPPでは、肝機能障害の有無を定期的にモニタリングすることが必要である。

*5
臨床診断がある程度決定されていれば、検査実施施設への末梢血送付で遺伝子変異検査が十分に検査可能である。
弘前大学皮膚科ホームページ：
<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/derma/index.html>

病理組織所見

露光部真皮上層の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着が、光線過敏を示すポルフィリン症に共通してみられる特徴である。

概念

- ポルフィリン症は、ヘモグロビンやシトクロムの前駆物質であるヘムを合成する代謝経路に関与する酵素群のいずれかの活性低下によって、ポルフィリン中間代謝物が蓄積するために生じる代謝異常症と定義される。
- 酵素異常が一次的に存在する臓器によって、骨髄性と肝性とに分けられる。
- 光線過敏を有し小児期に発症するポルフィリン症^{*1}のなかでは骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）が最多であり、先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）、その他の先天性ポルフィリン症はきわめてまれである。

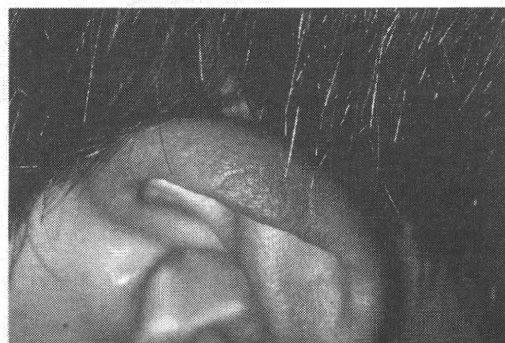
症状

- EPPは常染色体優性遺伝性疾患であるが、自覚症状が出現するのは幼小児期以降である。
- 露光部に初めは刺激感や疼痛を伴う紅斑を生じる（急性期）^{*2}。
- 急性期の症状が治癒した後は小陥凹、癬痕、苔癬化、多毛がみられる（慢性期）^{*3}。患児および家族が光線過敏を意識して日光曝露を避けている場合は、これら慢性期の症状が診断の参考になる（①）。
- 数%に重篤な肝障害を伴う点が重要で、日光への強い曝露や薬剤の摂取が誘因となることがある。
- CEPでは、出生後まもなく強い光線過敏を呈する。著明な紅斑、浮腫の後には高度の癬痕を残して治癒するが、鼻尖、耳介の欠損や手指の脱落に至る場合もある。
- 赤色歯牙や脾腫がみられる。

検査所見^{*4}

- EPPでは、赤血球および糞便中プロトポルフィリン値が高値になる一方、尿中ポルフィリン体は正常ないし正常上限程度にとどまり、この点で他の光線過敏性ポルフィリン症と鑑別できる。
- CEPでは、異性体I型ポルフィリンが血液、尿および便中で高値を示す。
- ほとんどのCEPやEPPの一部では貧血を認め、溶血性貧血であるが、EPPが骨髄異形成症候群に併発したという報告があるので、貧血がみられた場合は質的診断が必要である。
- 尿中ポルフィリン体の排泄が増加する病型（CEPな

① 耳介部の陥凹性小癬痕



このような陳旧性の皮膚症状であっても、肝障害を伴っていた。

ど)では、赤色尿を認める。

- 現在、EPPを含む先天性ポルフィリン症の遺伝子診断が行われ、確定診断や遺伝カウンセリング上、非常に有用である*5。

鑑別診断

- すべての光線過敏症が鑑別疾患*6の対象になりうる。ポルフィリン症は、原則としてポルフィリン体が陽性であるので、鑑別はさほど困難ではない。
- 光線過敏を示す膠原病*7も、臨床的に重要な鑑別疾患である。

治療

- 遺伝性のポルフィリン症では可能な限り光線を遮断し、光線過敏症状を生じさせないように努めることが重要である*8。
- EPPに併発した肝障害は、小児科、内科との連携のもとに、徹底した遮光に加え、肝機能の定期的モニタリングによって重篤化を防ぐことを最大の目標にする。
- 紅斑が主体の皮疹に対しては、病変部位に応じたステロイド外用薬を用いる(2)。びらんを伴う皮疹には、創傷治癒促進外用薬と外用抗菌薬との混合剤を用いる。瘙痒のコントロールのために、抗ヒスタミン内服薬を使用する。
- 酸化ビタミンの予防的投与も行われている。活性酸素除去が期待されるが経験的投与である。
- EPPの肝障害に対しては、胆石溶解薬や陰イオン交換樹脂の有効性が報告されている。

生活指導

- ポルフィリン症の作用波長(400nm～)を効果的に遮断でき、かつ外観に優れたサンスクリーン剤は、現在市販されているものには存在しない。したがって、つば広の帽子や長袖シャツ、長ズボンなどの着用により物理的に光線を遮断する方法に頼らざるをえないのが現状である¹⁾。
- 作用波長光線はガラスも透過するので、室内あるいは車内においても光線曝露には十分留意すべきである。
- また、他の疾患にかかった場合などに投薬を受ける際は、ポルフィリン症を悪化させることが知られている薬剤*9を避けるべきである。

文献

- 1) 上出良一. 光線過敏症. 皮膚臨床 2009; 51: 1380-6.



アドバイス

- 本症は浸透率の低い常染色体優性遺伝性疾患で、家族内に無症候性キャリアが存在する。
- したがって、EPP家系における家族全員を対象とした遺伝子診断が必要である¹⁾。

PAS: periodic acid-Schiff reaction (過ヨウ素酸シヨフ反応)

*6
色素性乾皮症、種痘様水疱症、薬剤性光線過敏、多形日光疹などが、鑑別すべき疾患としてあげられる。

*7
エリテマトーデス、皮膚筋炎。

*8
後天的な誘因が考えられる症例ではその同定に努め、排除する必要がある。

処方例

紅斑	<ul style="list-style-type: none"> ●ヒドロコルチゾン(ロコイド[®]軟膏) 顔面、頸部に1日2回外用 ●ベタメタゾン(アンテベート[®]軟膏) 手指背その他に1日2回外用
びらん	<ul style="list-style-type: none"> ●アズレン(アズノール[®]軟膏)・ナジフロキサシン(アクアチム[®]軟膏)等量混合 1日2回外用
瘙痒	<ul style="list-style-type: none"> ●セチリジン(ジルテック[®]錠10mg)1錠 分1 就寝前
光線過敏	<ul style="list-style-type: none"> ●トコフェロール(ユベラ[®]錠100mg)3錠 分3食後 ●アスコルビン酸(シナール[®]顆粒1g/1包)3包 分3食後
肝障害	<ul style="list-style-type: none"> ●ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®]錠100mg)6錠 分3食後 ●コレステラミン(クエストラン[®]散9g/1包)1回 1包 1日2~3回

*9
バルビツール酸、スルホンアミド、その他。現在、ポルフィリン症患者友の会のホームページ上に禁忌薬剤などのリストが公開されており、必要に応じて参照できる。さくら友の会ホームページ：<http://www.sakuratomonokai.com>

5-アミノレブリン酸の機能性とその利用

東京都市大学 人間科学部 近藤 雅雄

はじめに

5-アミノレブリン酸 (ALA) は蛋白質を構成するアミノ酸ではなくヘムやクロロフィルおよびビタミンB₁₂など、生命色素テトラピロール (ポルフィリン) 化合物合成の共通前駆体として動植物を問わず、広く生物界に存在するアミノ酸である。

近年、コスモ石油(株)によってALAの光合成細菌を用いた大量生産システムが開発¹⁾されて以来、新規機能性アミノ酸として農業、医療、健康などのさまざまな分野²⁾での研究が開始され、最近では健康食品や美容といったヘルスケア領域への展開も注目されだした。

1. ALAとは

ALA(表1)はδ-アミノレブリン酸とも呼ばれ、動物のミトコンドリアや酵母、非硫黄紅色光合成菌を含む一部の細菌類ではALA合成酵素 (ALA synthase, ALAS) によりTCA回路のメンバーであるスクシニルCoA (4炭素骨格) から合成される (C4経路、Shemin経路)^{1,3)}。しかし、植物の葉緑体、藻類、シアノバクテリアなど酸素発生型光合成を行う生物や、ほかの多くの細菌類にはALASはなく、グルタミン酸 (5炭素骨格) からグルタミル酸t-RNAを利用して合成される (C5経路)^{1,3)}。

動物ではミトコンドリア内にてALASによって合成されるが、このALA合成過程にはバイパスはなく、ヘム生合成の律速段階となっている。ヘムはALAと同じくミトコンドリア内で生産され、酸

素の運搬・貯蔵、電子伝達、酸化還元、薬物代謝などといった生命の根源反応に関わる多様な生理作用を持つが、その反応の中心は8分子のALAから生産されるポルフィリン環であり、大型のπ電子共役系の中で行われる高効率のエネルギー変換反応である。

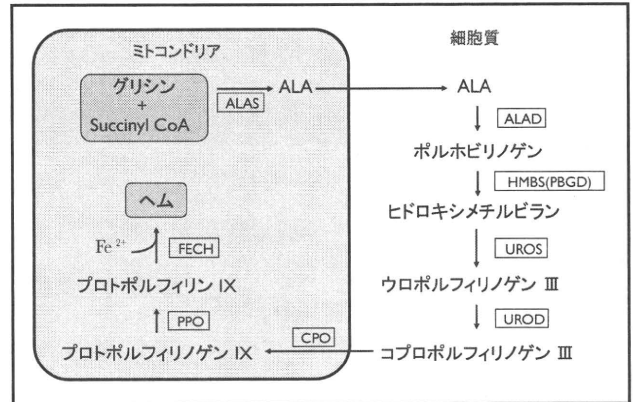
1)ヘムの生合成

ALAからプロトポルフィリンIX (PPIX) の生合成経路はすべての生物でほぼ共通している。動物 (図1) では最後にフェロケラターゼ (FECH) によりFe²⁺がPPIXにキレートして赤い色素ヘムが、また、植物および細菌では最後にマグネシウムケラターゼによりMg²⁺がPPIXにキレートして緑色のMg-PPIXが生成される。このヘムおよびMg-PPIXの合成は、細胞内のミトコンドリアと可溶画分、あるいは葉緑体に局在する多くの酵素の共同作業によって遂行される。この合成系の特長は逆反応がないこと、動物では肝や骨髄赤芽球などの組織によりヘムの生合成調節が異なることである⁴⁾。動物のALASにはそれぞれ異なった遺伝子から生産される二つのアイソザイムが存在するが、どちらもその活性は他の7つのヘム合成系酵素活性に比べて極めて低い。

2. ALAの機能性

ALAはヘムまたはクロロフィル生合成の出発物質として生命科学の重要な位置にあるため、主に生化学研究試薬として古くから使用されてきた。一

図1 ALAからポルフィリン・ヘムの合成経路

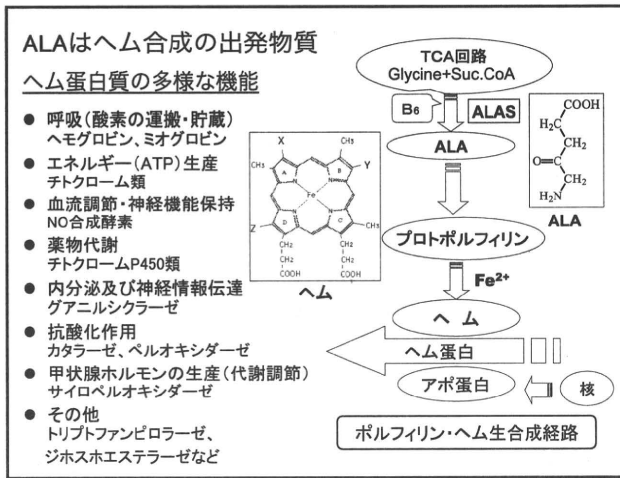


方、ALAが持つ生理的な役割、作用を応用する試みも多くなされており、その最初のものは1984年に発表されたRebeizら⁵⁾の光要求性除草剤としての用途研究がある。すなわち、外性的にALAを過剰投与した場合、植物細胞は短時間でポルフィリン誘導体 (特にプロトポルフィリンIX (PPIX)) を必要以上に蓄積する。この状態で、適切な波長の光線を照射すると、ポルフィリン誘導体は光増感作用により、活性酸素 (主に一重項酸素) を発生し、結果的に殺草作用が現れる。これと同様の機構で動物細胞でも、外性的にALAを過剰投与すると腫瘍細胞内にポルフィリン誘導体が過剰生産・蓄積されることを利用した皮膚がん治療 (光線力学的治療、Photodynamic therapy; PDT) が実用化されている。今後、ALAを高濃度で投与した場合に腫瘍組織内に一時的に増加・蓄積するPPIXの光増感性を利用したがん等のPDTや診断に広く利用されるようになるであろう。(ポルフィリンは26π電子共役系におけるπ電子の遷移に基づいて、紫外～可視波長領域に強い吸収スペクトルを持つ赤色物質で、波長400nm付近の遠紫外線照射により、美しい赤色蛍光を発する³⁾。

表1 ALA

①化学式: H ₂ NCH ₂ COCH ₂ CH ₂ COOH
②化学名: 5-アミノレブリン酸、 5-アミノ-4-オキシペンタン酸
③分子量: 131

図2 ヒトでのALA・ヘムの機能



一方、低濃度のALAと鉄やマグネシウムなどのミネラルを組合せることによって、植物や動物などの生物機能に大きな影響をもたらすことが分かってきた。動物においては、ALAは生命維持作用の根幹的な生化学反応の中心物質であるヘムの合成の出発物質であり、ALAによって生産されたヘムは酸素の運搬体であるヘモグロビン、酸素の貯蔵物質である筋肉中のミオグロビン、エネルギー物質であるATP生産に関与するチトクローム類、薬物代謝に関与するチトクロームP-450類、神経の化学伝達物質であり、血管拡張物質であるNOやCOの生産、代謝調節に関わるサイロキシンの合成、情報連絡に関与するグアニルシクラーゼ、活性酸素を分解するカタラーゼやペルオキシダーゼ、セロトニンやメラトニン合成に関わるトリプトファンピロラーゼなど、生体が健康を保持する上で欠かせない各種ヘム蛋白質の作用基として根源反応に関与するだけでなく、神経性調節、内分泌調節、免疫調節など多方面にて重要な働きを行っている(図2)。

3. ALAの利用

1)植物への利用

コスモ石油株のALA研究開発グループは、これまで困難であったALAの大量生産の方法を可能にし、植物に対するALAの作用研究を進めた結果、低濃度の添加により光合成能が増強され植物生長促進が得られること、暗呼吸の抑制、気孔開度の拡大、耐塩性・耐寒性向上、収量向上、砂漠緑化、健苗育成、労働時間短縮などの効果を次々と

見出した^{6,7)}。ALAを添加すればクロロフィルが増加するのは当然のように思えるが、添加したALA量よりもクロロフィル量は遥かに多いことから、ALAは植物の中で情報伝達物質的な役割を果たしていると考えられる。ALAは微量元素(マグネシウム、鉄、コバルトなど)との組合せが植物生長促進に有効であり、光合成能増強だけでなく、硝酸還元酵素の増強により窒素肥料の取組みを促進する効果もある。そこで、コスモ石油株は(株)誠和と肥料開発を進め、世界で初めてALAを配合した高機能性肥料の開発に成功した(表2)。

2)健康増進に対する影響

最近、ALAの生産量が加齢に伴い減少すること、ヘムの分解がさまざまなストレスによって増大することなどがわかり、ALAの健康に関わる研究が行われるようになった。我々は、ALAを高齢マウスに適量投与すると、造血、免疫、抗酸化および運動などの諸機能が亢進することを相次いで見出した⁸⁾。とくに、免疫の中核である胸腺重量は加齢に従って萎縮していくことがわかっているが、ALAの投与によって胸腺重量の縮退抑制、増量を見出した⁸⁾(図3)。この増量については今後、細胞生物学的に詳細な検討を要するが、胸腺の萎縮が免疫の機能低下および老化促進の原因であることが

推測されていることから、ALAの投与によって免疫能の強化、QOLの向上および健康寿命の延伸が図られることが期待される。

3)皮膚への影響

坪内⁹⁾は皮膚とALAとの関係を検出し、ALAと鉄が入った溶液を週2回、計4回エレクトロポレーションにより皮膚内に導入すると、肌水分量が増加しシメが改善されることを臨床的に明らかにした。さらに、ALA、鉄投与によってヘムの生産が促進されたため、細胞内にて多くの水とエネルギー(ATP)が生産され(図4)、水分と活力に満ちた細胞が生まれ変わること、ヒトの線維芽細胞にALAと鉄を加えるとコラーゲンやヒアルロン酸の生産量が増加することなどを報告し、肌のエイジングケアや保湿効果などが期待されている。

4)育毛効果

伊藤はALAを用いた尋常性座そう(ニキビ)の光線力学療法(PDT)を開発し、重傷ニキビ患者へPDTを施したところ、ニキビの治癒と同時に「抜け毛が減った」、「産毛が生えた」という声があり、発毛促進剤としての可能性に着目した。そこで、伊藤はALAと鉄の組合せによって男女を問わず発毛促進効果の発現の増強および高濃度投与時における光障害の回避を見出し

図3 高齢マウスにALA投与したときの胸腺重量の変化

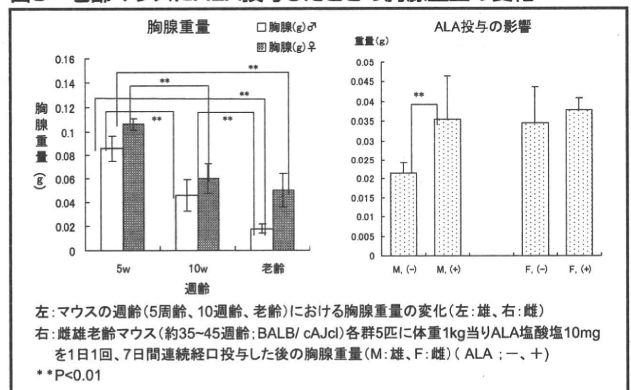


図4 ALAと鉄投与によるアデノシン三リン酸(ATP)の生産促進

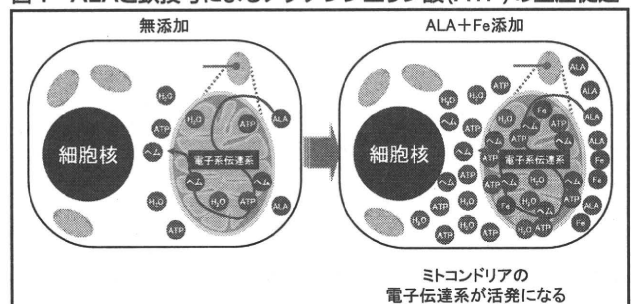


表2 ALAを含む商品一覧

2010年7月現在

用途	商品名	販売年	販売企業
化粧品	「はたらくて」(ハンドクリーム)	2009年 1月	サステナブルー・クルー(株) http://www.lala-solomon.jp/index.html
	「花蜜」(美容クリーム)	2009年 1月	
	「ララ・ソロモン」シリーズ ・モイスチャークリーム(保湿クリーム) ・エクストラモイスチャークリーム(夜用保湿クリーム) ・フェイシャルウォッシュ(洗顔フォーム)	2010年 4月	
	「アル・サイエンス」シリーズ ・ローションモイスチャー(美容液) ・エモリエントクリーム(ナイトクリーム)	2009年10月	
健康食品	「NatuALA Bio (ナチュラル・バイオ)」 (栄養機能食品(ビオチン))	2010年 2月	SBIアラプロモ(株) http://www.sbi-alapromo.co.jp/
業務用肥料	「ペンタキープ」シリーズ ・ペンタキープV ・ペンタキープS(ペンタキープVをベースにチッソ・リン酸・カリ成分強化) ・ペンタキープG(ペンタキープVをベースにリン酸成分強化) ・ペンタキープHD(水溶性カルシウム、キレート剤配合)	2002年 1月 2007年 4月 2006年10月 2005年10月	(株)誠和 http://www.seiwa-ltd.jp/
家庭用肥料	「ペンタガーデン」シリーズ ・ペンタガーデン Pro(高濃縮タイプ) ・ペンタガーデン Value(希釈倍率を低めに設定したタイプ)	2008年 9月 2008年 4月	コスモ誠和アグリカルチャ(株) http://www.pentakeep-world.com/index.html

た¹⁰⁾。さらに、Morokumaらは8週齢のCeH/HeN雄マウスに2%ALA+鉄混合液を塗布することによってALAや鉄の各々単独や5%ミノキシジルよりも高い発毛促進効果があることを見出した¹¹⁾。

5)がんの診断と治療

ALAを用いたPDTの特徴は、治療後に傷跡が残らないことであり、皮膚がんの多い欧米では特に注目されている。ヘム合成経路(図1)より、ミトコンドリアのマトリックスにてALAが生合成され、細胞質にてポルホピリノゲンからコプロポルフィリノゲンⅢへと代謝され、これ以降は、またミトコンドリアのマトリックスにてプロトポルフィリノゲンⅨ、さらに酸化型のPPIXとなる。したがって、光により活性酸素が発生する箇所はミトコンドリアとなり、これがアポトーシス様の細胞死となるため、傷跡が残らないと考えられている。また、ALAは腫瘍細胞内に特異的に取り込まれ、ミトコンドリアにてPPIXに生合成され、PPIXが紫外線照射によって赤色の蛍光を発光することから、がんの新しい診断法として注目されるようになった¹²⁾。このALAを用いた診断治療の利点として、Regulaら¹³⁾は①ALAは投与後1~2日以内に体内から排出され光線過敏症の心配がない、②ALAは腫瘍選択性が極めて高い、③従来PDT治療に用いられてきたフォトフリンなどのポルフィリン化合物に比べて血管内皮細胞への取り込みが少ない、④ALAは経口投与が可能である、⑤ALA投与による合併症がない、と報告している。

現在、最も注目されている臨床試験としては脳腫瘍の術中診断がある。金子ら¹⁴⁾は、これまでに数多くの脳腫瘍患者に対してALAを用いた術中脳腫瘍蛍光診断および腫瘍組織を摘出する方法を開発し、従来困難であった悪性脳腫瘍の術後の延命を可能にした。

一方、ALAはがん細胞に特異的に取り込まれ、ポルフィリンへと変換されるため、がん患者の尿や血液中に多量のポルフィリン代謝関連物質が出現する¹⁵⁾。この機序を利用したALAの経口摂取によるがんの早期診断および術後の予防への応用が期待される。

おわりに

ALAは生命維持に必須なヘムの合成の出発物質であり、ヘムは多彩な生理作用を有する。これまで、ALAからヘムの作用についてはポルフィリン症などの病態との関係から多くの研究がなされてきたが^{3,4)}、健康に関する研究はほとんど皆無であった。今後、ALA大量生産の開発がきっかけとなり、新しい肥料、飼料、ヘルスケア等の商品開発や次世代の新医療への応用等、ますます多領域での発展が期待される(表2)。

〈参考文献〉

- 1) 上山宏輝ほか：生物工学会誌、78(2)、48-55(2000)
- 2) 石塚昌宏ほか：フードリサーチ2007.5、28-32、(2007)
- 3) 近藤雅雄：現代化学、6(292)、49-55、東京化学同人(1995)
- 4) 近藤雅雄：広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、第7版、780-783、日本臨床

(2009)

- 5) Rebeiz CA et al: Enzyme Microb Technol, 6, 390-401 (1984).
- 6) 田中徹ほか：植物の生長調節、40(1)、22-29(2005)
- 7) 佐々木健ほか：BIO INDUSTRY、19(6)、25-35(2002)
- 8) 近藤雅雄ほか：PCT/JP2005/15560(2005)
- 9) 坪内利江子：第2回ALAサイエンスフォーラム(2010)
- 10) 伊藤嘉恭：PCT/JP2004/009894(2004)
- 11) Morokuma Y et al: Int J Dermatol, 47, 1298-1303(2008)
- 12) Kennedy JC et al: J Photochem Photobiol, 14, 275-292(1992)
- 13) Regula J et al: Gut, 36, 67-75(1995)
- 14) 金子貞男：脳神経外科、29(11)、1019-1031(2001)
- 15) 石塚昌宏：ファインケミカル、34(12)、44-52(2005)

〈著者略歴〉

近藤 雅雄(こんどう まさお)

76年 東京都立大学理学部卒、国立公衆衛生院栄養生化学部研究員、昭和大学医学部特別研究員、ロックフェラー大学客員研究員、国立公衆衛生院生体防御生化学室長、国立健康・栄養研究所栄養生化学室長、東横学園女子短期大学教授、武蔵工業大学教授を経て、現在 東京都市大学人間科学部教授(学部長)
研究テーマ ポルフィリンの生命科学
趣味 山歩き

皮膚ポルフィリン症の 診断と治療

近畿大学医学部皮膚科学准教授

かわら しげる
川原 繁

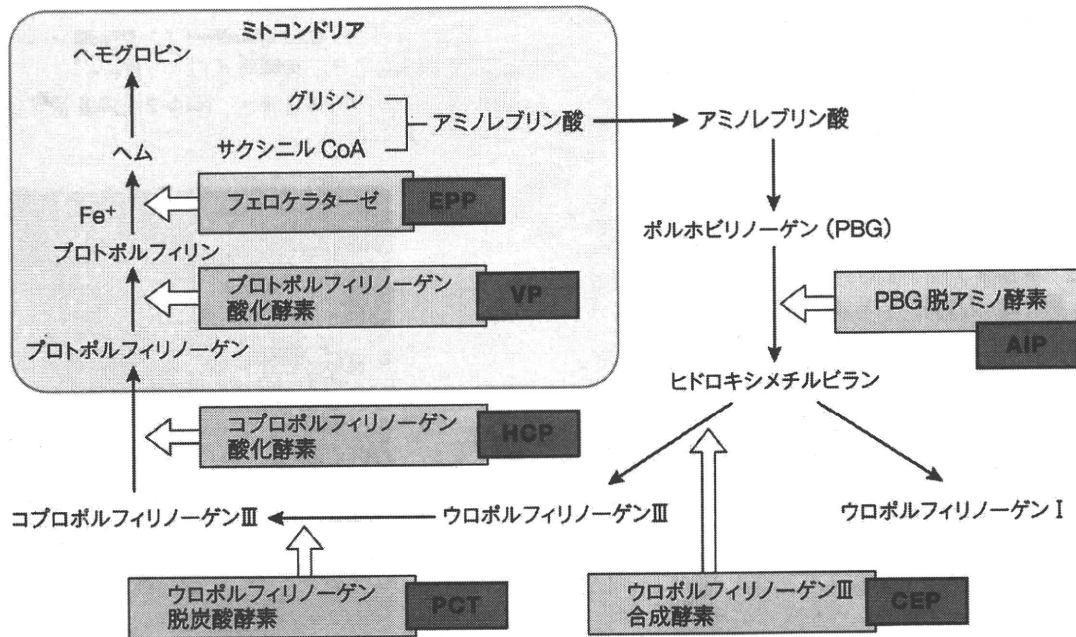


図1 ヘムの代謝経路とポルフィリン症

EPP：骨髄性プロトポルフィリン症，VP：異型ポルフィリン症，AIP：急性間欠性ポルフィリン症，HCP：遺伝性コプロポルフィリン症，PCT：晩発性皮膚ポルフィリン症，CEP：先天性骨髄性ポルフィリン症。

はじめに

- ポルフィリン症は、ヘムの合成経路における種々の酵素活性の低下が原因で起こる疾患群の総称である。図1に、ヘムの代謝経路と関与する酵素、および酵素の活性低下により起こる疾患名を示す。ポルフィリン症は、光線過敏症状を主とする皮膚ポルフィリン症と、消化器症状、神経症状、循環器症状などの多彩な症状を示す急性ポルフィリン症とに大別できる。
- 今回、我が国に比較的多い骨髄性プロトポルフィリン症と晩発性皮膚ポルフィリン症の臨床症状および治療について概説する。

骨髄性プロトポルフィリン症

- 骨髄性プロトポルフィリン症 (erythropoietic

protoporphyrin ; EPP) は常染色体優性遺伝を示し、原因はプロトポルフィリンからヘムへの合成酵素であるフェロケラターゼ (ferrochelatase) の活性低下である。

(1) 臨床症状

- 皮膚症状：EPPの多くは幼児期における光線過敏症状で発症する。初めは日光曝露後、顔や手背などの露光部に痒みやチクチクする疼痛を伴った浮腫性の紅斑や時に水疱が生じることで気付かれる。
- その後、日光曝露を繰り返すうちに、顔では褐色の色素沈着および浅い小癬痕が見られるようになり、手指背では色素沈着、苔癬化、多毛などが見られるようになる(図2~6)。

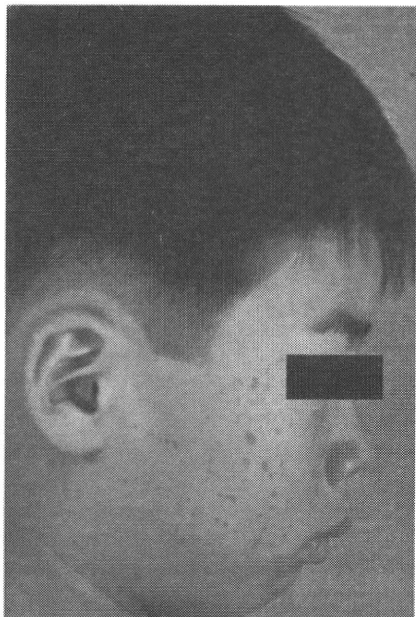


図2 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(7歳男児, 右頬)

淡褐色の色素沈着または瘢痕が多数認められ、一部は線状に配列している。



図4 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(15歳男性, 右手背)

MP関節背に苔癬化が見られる。



図3 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(13歳男児, 左頬)

頬は全体に褐色調であり、褐色の色素沈着または瘢痕が多数認められる。

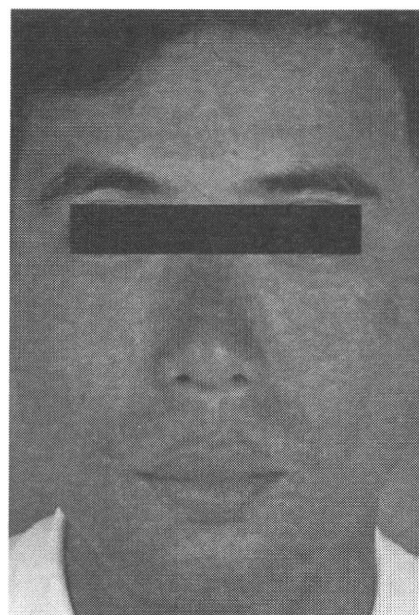


図5 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(35歳男性, 左頬)

顔は全体に褐色調。2日前に外出後、鼻に紅斑とびらんが生じた。両頬と鼻、唇溝にも淡い紅斑が見られる。

- 肝症状：EPPの約20%において肝障害を伴う。その重症度は、自覚症状を欠き、血清中肝酵素の軽度上昇が見られる程度の軽症の肝障害から重篤な肝硬変まで様々であり、時に胆石症を伴うこともある。
- さらに、肝障害が無症状のまま経過し、突然大量の日光照射または薬剤などにより急性肝不全に進行し、急激に死の転帰をたどった症例も報告されている。

(2) 診断

- 赤血球蛍光の検出：スライドガラス上に患者血液の塗抹標本(スメア)を作成し、蛍光顕微鏡で観察すると、患者赤血球に橙赤色の蛍光が観察される(図7)。
- 病理学的検査：露光部皮膚の生検組織像では、真皮上層の毛細血管周囲に淡い好酸性物質の沈着を見る。その好酸性物質はPASで明瞭に染色され、ジアスターゼでは消化されない(図8)。