

4) 除外診断

- ①光線過敏性皮膚疾患：色素性乾皮症、種痘様水疱症など
- ②他のポルフィリン症

(診断の判定)

1) の臨床症状、および3-①および③を満たし、4の除外診断のいずれでもない場合、先天性骨髄性(赤芽球性)ポルフィリン症と診断する。

表1 急性ポルフィリン症3型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG, ALA		UP		CPⅢ		CPⅢ		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常

PBG：ポルフォビリノーゲン、ALA： $\delta$ -アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPⅢ：コプロポルフィリンⅢ、PP：プロトポルフィリン

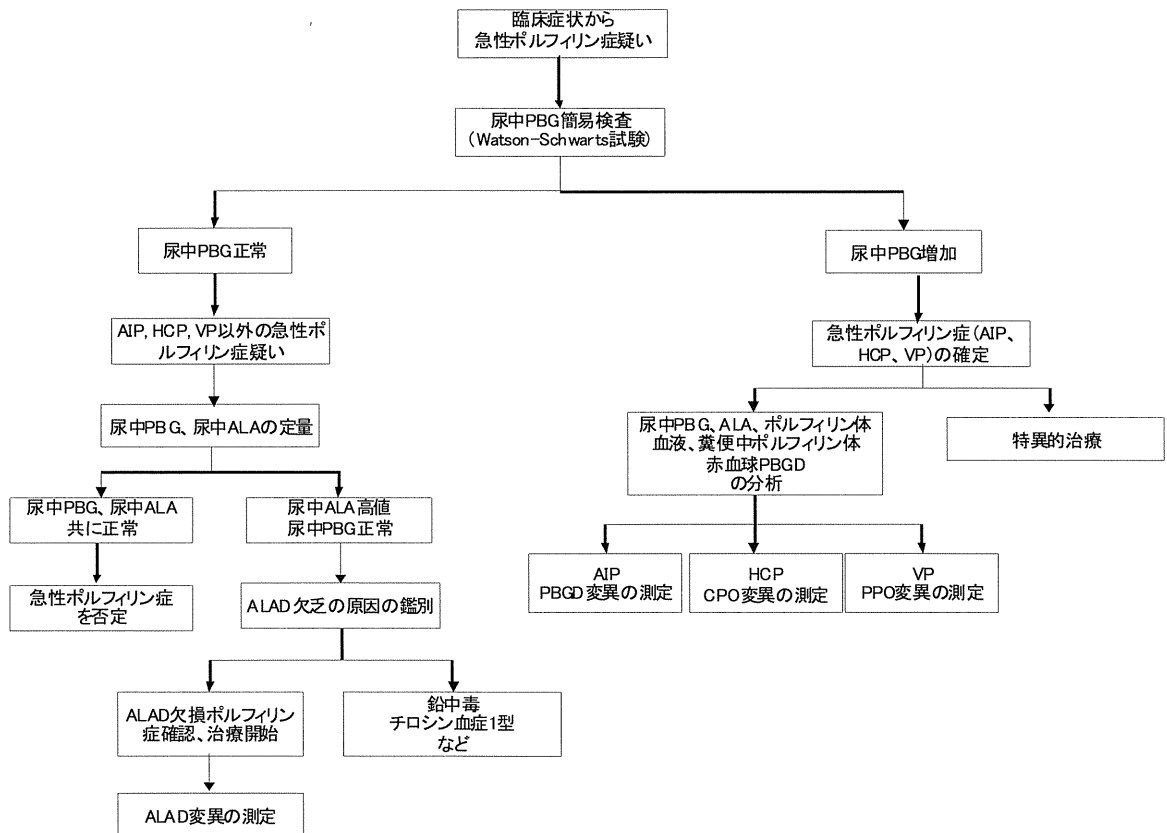


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

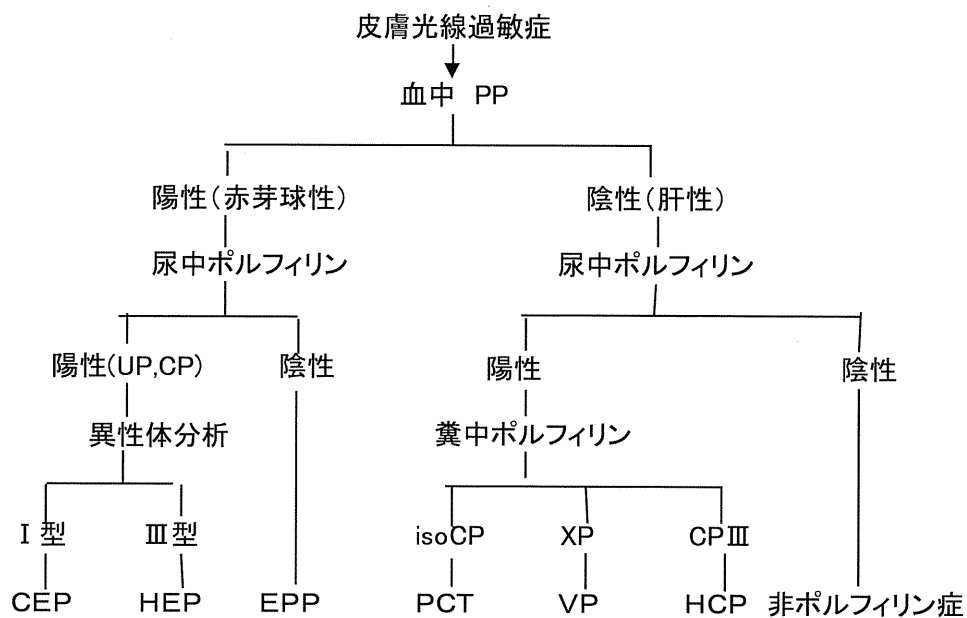


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

分類	ポルフィリン	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン	
急性	肝	AIP	PBDD	ALA, PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA, PBG
		ADH	ALAD	ALA, UP, CP III	PP	CP, PP	ALA, CP III, PP
	臓	VP	PPO	CP III, UP III, ALA, PBG	正常範囲内	PP > CP, XP	CP III, PP
		HCP	CPO	CP III, ALA, PBG	正常範囲内	CP III	CP III
皮膚型	型	PCT	UROD	UP, 7P	正常範囲内	CP > PP, isoCP	UP, 7P
		HEP	UROD	UP, 7P	PP (FP, ZP)	isoCP	UP, PP (FP)
	骨髓型	CEP	UROS	UP I > CP I	CP, PP (ZP)	CP I	UP I, CP I
		EPP	FeC	肝障害により CP I	PP (FP)	PP	PP (FP)

XP: X-porphyrin peptide, FP: free protoporphyrin, ZP: zinc-protoporphyrin

## 5.急性ポルフィリン症 (特に急性間欠性ポルフィリン症について)

### 5-1.急性間欠性ポルフィリン症の診断

前田直人 鳥取大学医学部

#### 【急性間欠性ポルフィリン症の位置づけ】

歴史的にポルフィリン症は、ポルフィリン体の過剰産生が主として肝細胞で起こるかあるいは骨髓造血細胞で起こるかによって、肝性と骨髓性(赤芽球性)とに分類される。肝性ポルフィリン症には AIP、ADP、VP、HCP および PCT の 5 病型、骨髓性には CEP、EPP が含まれ、また、両方の組織でポルフィリン体の過剰産生がみられるものとして HEP がある。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主徴とする皮膚ポルフィリン症とに分類されている。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。

#### 【発症の誘因および病態】

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 hydroxymethylbilane synthase; HMBS) の先天的(遺伝的)活性低下に起因する★1)。常染色体優性遺伝形式をとる。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) とともに急性ポルフィリン症に分類されるが、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。

AIP では他の急性ポルフィリン症と同様、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、しばしば急性腹症やイレウス、虫垂炎、ヒステリーなどと誤診され、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  $\delta$ -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  $\delta$ -ALA もしくは他の代謝産物による神経毒であると考えられている。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(肝 hemeoxygenase の誘導)などが指摘されている。発作誘発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 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ことを理解しておく。

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様々である。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。

なお、代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られているが、個々の薬物の安全性確認については関連サイトを利用するとよい  
[ <http://www.sakuratomonokai.com/> ]  
[ <http://www.drugs-porphyrin.org/> ].

#### 【症状】

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、さらに約20%の症例で呼吸筋麻痺と球麻痺により死に至る。その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。したがってAIPの診療においては早期診断および早期治療がきわめて重要となる。

#### 【生化学検査】(表1)

症状および既往歴、生活歴(誘発因子含む)、家族歴などから急性ポルフィリン症が疑われた場合、最初に検査すべきは尿中PBGである★2)。急性期では、尿中PBGおよびALAは急性ポルフィリン症3病型すべてにおいて増加しており(表1)、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。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、治療にあたっては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分析や赤血球中のPBGD酵素活性測定も

可能ではあるが一般的ではない。

いずれにせよ、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。

#### 【遺伝子解析】(図1)

従来より、上記のようにAIPの臨床診断には尿中 $\delta$ -ALAやPBGを測定する生化学的手法が用いられており、急性期の迅速な診断やその後の緩解期における患者管理に広く利用されてきた。しかしながら、年齢や病期、病勢の強弱、あるいは個体差などにより、その結果判定には必然的に疑診、いわゆるグレイゾーンが存在する。こうしたことを背景に近年の遺伝子工学の進歩を受け、ポルフィリン症においても責任酵素遺伝子の解析が行われるようになった。

AIPに関してはポルフィリン症の中でいち早くその責任酵素であるPBGD(=HMBS)遺伝子がクローニングされ★3)、欧米を中心としてこれまでに欠失変異や挿入変異、ミスセンス変異、スプライシング変異を含めて270余りの遺伝子変異が報告されている。HMBS遺伝子の解析ではグレイゾーンのない確定診断が可能であり、また、いったん遺伝子変異が明らかになれば、従来は困難であった家系内の潜在性未発症保因者の正確な把握とその将来の発症予測・予防が可能となる★4)。遺伝子解析は遺伝性ポルフィリン症診断におけるgold standardとさえいえる★5,6)。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が、平成22年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究」班によれば、AIPについてはこれまでに全国各地の18家系で解析が行われている(図1)。

遺伝子解析の欠点として、解析用設備に加えて手技の煩雑性、費用や時間など、病気のスクリーニングあるいは初期診断には適さないといった点があげられ、疾患スクリーニングを目的とするにはきわめて非効率のといわざるを得ない。したがって、現在のところ、AIPを含めたポルフィリン症の診断にあたっては、まず

臨床的および生化学的に可能な限り病型を絞り込み、そのうえでその病型の責任酵素についての遺伝子解析を行って確定診断を得る、というのが妥当な診断手順と考えられる。

#### 【文献】

★1) Anderson KE, et al. The porphyrias. In: Scriver CR, et al. (eds): The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001.

★2) Anderson KE, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439-50.

★3) Grandchamp B, et al. Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* 1987; 162: 105-10.

★4) Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 2000; 247: 169-78

★5) Maeda N, et al. Two deletion mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in two unrelated Japanese patients with acute intermittent porphyria. *J Hum Genet* 45:263-8, 2000.

★6) Maeda N, et al. Three novel mutations in the protoporphyrinogen oxidase gene in Japanese patients with variegate porphyria. *Clin Biochem* 33:495-500, 2000.

#### 【図1の説明】

本邦 AIP 症例の解析結果. 2010年10月現在、わが国では AIP 18家系において遺伝子解析が行われている。平成22年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究」班第2回班会議より。

表 1 急性ポルフィリン症の生化学的特徴(急性期)

Porphyria	尿中				糞便中		
	δ-ALA	PBGD	UP	CP	UP	CP	PP
AIP	++++	+++	+	+	~	~	~
HCP	++	++	+++	+++	+	+++	~
VP	+++	+++	++	+++	~	+	+++

AIP: acute intermittent porphyria, 急性間欠性ポルフィリン症

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

δ-ALA: δ-aminolevulinic acid, δ-アミノレブリン酸

PBG: porphobilinogen, ポルホビリノゲン

UP: uroporphyrin, ウロポルフィリン

CP: coproporphyrin, コプロポルフィリン

PP: protoporphyrin, プロトポルフィリン

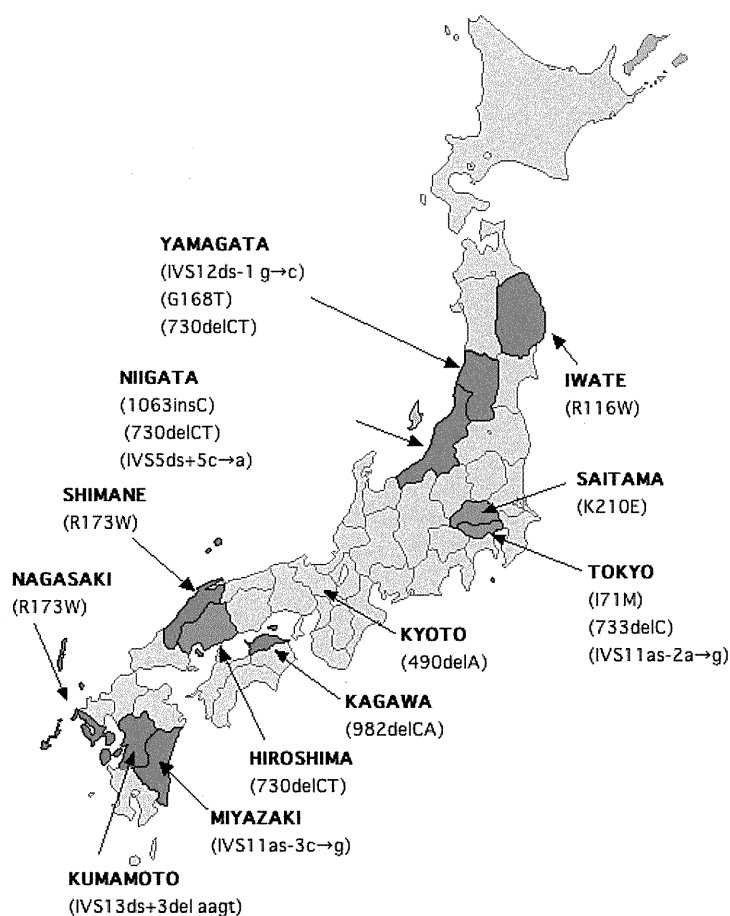


図 1. AIP 日本地図 2010. 10

## 5-2.急性間欠性ポルフィリン症の治療

大門 真 山形大医学部

### 治療方針

根本治療はなく、発症の回予防（誘因の回避・除去）と対症療法が基本である。

日常生活における発症予防として、タバコ、アルコール、誘発薬剤、排卵誘発剤などを避け、適切なカロリー摂取を心がける。代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている（別紙参照）。急性発作は重篤であり処置を誤れば致命的ともなることから、危険が予測される薬物の投与に当たっては別の薬物を選択するか、緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限り、尿中PBGをみながら使用すべきである。

なお、急性ポルフィリン症の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易さは様々である。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。

#### 1. 急性期（発作時）治療

まず、AIPを増悪させ得る薬物の投与を中止する。症状等より軽症発作と判断された場合は、生理食塩水に溶解した10%-20%のブドウ糖液をまず静脈内投与する。疾患の重症度を評価する為、適時、MRIを含めた神経学的な評価を行う。興奮、嘔吐、便秘、高血圧、頻脈、痛み、及び、感染症を、ポルフィリン症を誘導しない薬物で治療し、体液量をモニターし、電解質異常、特に低ナトリウム血症を是正する。必要に応じて、呼吸の支持療法、及び、早期の人工呼吸管理を行う。急性発作が中等度〜重症と判断される場合は、ヘミン(ヘマチン、ヘムアルブ

ミン、あるいは、ヘムアルギニン)の投与を考慮する。ヘミン治療は、急性神経内臓発作を軽減させ、また、麻痺に陥ることを防ぐための、特異的な治療法である（本邦では、現在、ヘミン製剤は保険認可されておらず、個人輸入での使用となる。現在、保険収載をめざしての臨床治験の準備中である。）。発作が、長期に及び栄養摂取が不十分な場合は、完全静脈栄養(Total parenteral nutrition)も含めた、適切な栄養補給を行う；

具体的な治療法としては、下記を適宜組み合わせる。

##### 1) 発作の改善を目的とした治療

- アルコールやタバコ等の肝性ポルフィリン症を増悪させ得る全ての薬物の投与を即時中止する(回避すべき薬物や環境の項、参照)。
- 必要に応じて、エネルギー摂取バランスを回復させる。経口摂取が不可能な場合は、完全静脈栄養(TPN)を行う。
- グルコースの静脈内投与。軽症発作の場合は、1日当たり最低400グラムの炭水化物の供給を目標にグルコースの静脈内投与を行う。グルコースを中心とした補液が有効である詳細な機序は不明だが、ALASの酵素活性を抑制し急性発作を改善させると言われている。本邦で、最も一般的に行われている治療法。インスリンを併用するとさらに効果が増す。投与二日後でも、改善が満足できるものでない場合は、ヘミン製剤の静脈内投与が欧米では推奨されているが、本邦ではヘミン製剤は未承認（治験中）。
- ヘムアルギニン（フィンランド、Leiras社）あるいは塩酸ヘマチン（米国、Abott社）。Normosang®注（国内未承認：ヘムアルギネート製剤であり、すでにフランスなど欧州各国で承認され高い有効性が認められている。わが国では、現在、治験中で近く承認予定） 1回3mg/kg 1日1回 緩徐に静注 4日間。本薬物はヘム製剤で細



胞内ヘムの上昇を引き起こし、ALAS の酵素活性を押さえ（ネガティブ フィードバックにて）、ヘム合成系の相対的亢進を緩和させる。ポルフィリン症の治療としては病態に則した治療法であり、欧米では第一選択療法。ヘミン製剤の静脈内投与は、軽症例以外では、グルコース投与を試しに行うことなく、まず開始すべきであると欧米では推奨されている。ヘミン製剤の静脈内投与は、早期に行われれば、生命予後の改善につながり、また、神経障害が可逆的な早期に使用された場合は、麻痺の出現やその増悪の防止にも役立つと考えられている。

- タガメット。タガメット注 1回 200mg 1日4回 点滴または静注（保険適応外）。タガメット(Cimetidine)は治療薬として使えると示唆されているが、その臨床上的有用性は明確ではないとも言われている。Cimetidinen は、肝臓のチトクローム P450 の阻害薬で、これら酵素により活性化される化学物質により引き起こされる実験的ポルフィリン症を改善させる。しかし、この機構は、人の遺伝性ポルフィリン症とは必ずしも関連してはいない。

## 2) 対症療法

- 腹痛、嘔吐、頭痛、不安：コントミン注 1回 10-50 mg 筋注 1日4回まで。軽症には、コントミン錠 1日 25-50 mg 分 2-4 内服。激しい疼痛には、塩酸ペチジン注 50mg 皮下、筋注または緩徐に静注、あるいは、モルヒネ注 5-10mg 皮下注を適宜使用する。
- けいれん（低 Na 血症を伴う場合が多いため電解質の補正に留意する）：ホリゾン注 1回 5-10 mg 筋注または緩徐に静注 必要に応じて 3~4 時間ごと。（注意：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る。このため、AIP の治療においてはけいれんのコントロールに最も難渋する）
- 高血圧、頻脈：インデラル錠 30-60 mg 分 3 内服

- 全ての 随伴する感染症、及び、他疾患に対して適切な治療を行う。
- 電解質異常、特に、不適切抗利尿ホルモン分泌症(SIADH)による低ナトリウム血症に対して適切な治療を行う。
- 球麻痺に対して人工呼吸器が必要かどうかを判断するため、肺活量をベッドサイドで測定する機器を使用する。

## 3) 長期化した症例での対応。

- 長期に亘り急性発作を繰り返した症例では腎障害がみられ、腎臓移植が行われることもある。
- これまでも問題なく行われている肝腎同時移植は、重度の急性発作を繰り返す腎不全の AIP 患者において考慮され得る。
- 肝臓移植. 同所死体肝臓移植により、1.5 年以上も生化学的、及び、臨床的に寛解状態となった 19 歳の女性の重症 AIP 症例の報告がある。肝臓移植は、他の治療が有効でない最重症例では、考慮されうる。

## 2. 間欠期（非発作時）の治療：予防方法

### 1) 一次病変の予防

- 適切な栄養補給. カロリーの補充は尿中 ALA、PBG 排泄量を減少させ、臨床症状の軽減につながる。適切な栄養補給は、栄養摂取量の少なかった者、あるいは、過度の体重減少が認められた者では、特に、有用である。
- ポルフィリン症を誘発させることが知られている薬物、あるいは、化学物資の使用を避ける（回避すべき薬物や環境、参照）。
- 随伴疾患、あるいは、感染症の適切な治療。
- 月経周期に伴い A I P 症状の増悪をみる女性患者では、排卵を抑制し、月経前の発作の出現を防止するために、長時間作動型の GnRH 作動作用のある類似化合物の鼻腔内、あるいは、皮下投与を行う。注：本治療は実際にポルフィリン症を悪化させ得るので、ポルフィリン症治療の専門家においてのみ行われるべきである。

## 2) 二次病変の予防

- AIPでは、思いのほか、自殺が多いので、早期からの精神科的治療、及び、効果的な痛みへの治療が重要である。
- 慢性的な全身動脈の血圧増加の結果起こると考えられる末期腎障害の発症は血圧のコントロールを十分に行えば遅れさせることができる。

## 3) 回避すべき薬物や環境

- a. アルコール、及び、喫煙。
- b. 急性ポルフィリン発作を引き起こしうる薬物。
  - 多くの薬剤、及び、その他の医薬部外の物質の急性ポルフィリン症での安全性についての知見は不完全である。しかしながら、薬剤のポルフィリン症誘発性についての評価のエビデンスに基づくガイドラインが報告され (Thunell S, et al. Br J Clin Pharmacol. 2007; 64: 668-79.)、その原則に基づいて分類された処方薬のリストは、ウェブ サイト、[www.drugs.porphyrria.org](http://www.drugs.porphyrria.org)、に掲載されている。
  - 発作を引き起こす危険のある、あるいは、可能性のある物質のリストは以下のウェブ サイトにも掲載されている。

○ Drugs-porphyrria.org

(<http://www.drugs-porphyrria.org/>)

○ Porphyrria, A Patient's Guide

(<http://www.uq.edu.au/porphyrria/>)

○ The American Porphyrria Foundation

(<http://www.porphyrriafoundation.com/>)

○ European Porphyrria Initiative

(<http://www.porphyrria-europe.com/>)

○ さくら友の会

(<http://www.sakuratomonokai.com/>)

- バルビタール、及び、スルホンアミド系抗菌薬は、有名な急性ポルフィリン症の誘発剤である。
- ゲスタゲン、及び、合成エストゲンは発作を高頻度に誘発する。
- ほとんど全ての抗てんかん薬(AEDs)は、AIP を含む急性ポルフィリン症を引き起

こしうる。ガバペンチン (Gabapentin)、及び、ビガバトリン(vigabatrin) は他のAEDsよりは安全かも。

- 他にも種々のポルフィリン誘発性の処方薬があり、それ等の薬剤は可能な限り避けるべきである。

## 3. 研究中の治療法

- 1) 合成ヘム類似化合物、例えば、スズ プロトポルフィリン(tin-protoporphyrin)、あるいは、スズ メソポルフィリン(tin-mesoporphyrin)はヘム酸化酵素の活性を抑制し、ヘムの分解を減少させ、肝臓のヘム濃度を増加させる。これらの物質は、AIP、及び、VP 患者において、ALA、PBG、及び、ポルフィリンの排出を減少させる。ヘミン効果を延長させる為に本物質を使用することについては、まだ、研究段階である。
- 2) 組み換え HMBS 酵素の静脈内注入による補充療法が試されており、安全で、かつ、血漿、及び、尿中の、ALA、及び、PBGの除去という指標でみると、有効であると証明されている。しかしながら、臨床症状の改善に関しては報告されていない
- 3) アデノ ウイルス、あるいは、アデノ随伴ウイルスを用いた遺伝子治療は、AIP の動物モデルで、長期に亘り、肝臓の HMBS 欠損を改善させたと報告されている。

## 4. その他

HMB S 遺伝子異常ヘテロ接合者には、安全ではない薬物、あるいは、物質を不必要に投与されることを避けることが出来るように、医療上の警告を意味する腕輪、及び、財布に入れるカードを提供する。

## 5. 経過観察時の注意

AIP 症患者では肝細胞癌の発症率が増加しているため、50歳以上の患者では定期的な肝臓の画像検査を行う。注: AIP 患者で肝細胞癌を併発した場合は、AFPが増加することはまれである。従って、血清の AFP 測定は、他の病因による肝細胞癌の場合と比して、AIP に随伴する肝細胞癌の場合は、スクリーニング検査と

6.潜在者（病因遺伝子異常を持っているが未発症の者）の診断意義。

- リスクのある家族の遺伝状況は、その家族でHMB S遺伝子異常が特定されている場合は、遺伝子解析にて明らかにする。ポルフィリン症では各病型の確定診断の目的での責任酵素の遺伝子解析は、本邦では現在解析可能な施設は限られているが、可能となっている（厚生労働省、遺伝性ポルフィリン症研究班、班員等）。

注:遺伝子解析はHMB S遺伝子異常を確認する正確な手法であるが、AIPの臨床症状発現の予測にはつながらない；しかしながら、HMB S遺伝子異常ヘテロ接合体者において、尿中PBG濃度の増加がみられた場合、急性発作のリスクが高まっていることが示唆される。

- 臨床的、あるいは、生化学的に異常がないAIPの家族に対しては、予防策をとり、危険因子を避けるように勧告する。

## 7. 遺伝

AIPは常染色体優性遺伝型式をとる。新生突然変異の割合は不明であるが、多分1%程度であろう。本症患者の子供は50%のリスクで本症を受け継ぐ；しかしながら、浸透率は10-50%で、また、本症の発病性に関与する因子は不明であるので、遺伝子異常を受け継いでいる者が発症するかどうかを予想することは出来ない。家族での病因遺伝子異常が分かっている場合は、高リスク者の妊娠に際して、出生前診断を行うことは可能であるが、成人発症の、少なくとも部分的には、治療可能な疾患の出生前診断の要望は多くはない。

## 参考文献

1.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=aip>
- 2.大門 真：ポルフィリン症. Year note 2011

## 6. 皮膚ポルフィリン症

### 6-1. 骨髄性（赤芽球性）プロトポルフィリン症の臨床

川原 繁 金沢赤十字病院

#### 1. はじめに

骨髄性（赤芽球性）プロトポルフィリン症（Erythropoietic protoporphyria, 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（PP）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。その結果、赤血球中にプロトポルフィリン（PP）が蓄積し、主に皮膚および肝臓に障害を起こす疾患である。

#### 2. 臨床症状

##### ① 皮膚症状

EPPの初発症状の多くは、幼児期における光線過敏症状である。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とした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みられるようになり、手指背では色素沈着、苔癬化、多毛などが生じるようになる。これらの皮膚症状のうち、頬にしばしばみられる淡褐色の色素沈着および浅い小癬痕は EPP の皮膚症状として特徴的である。

##### ② 肝症状

EPPの約30%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み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。肝障害のリスクは、赤血球中PP量が1,000 µg/dl RBCを超えると高くなる。

##### ③ その他の合併症

EPPでは、時に鉄欠乏性貧血、溶血性貧血を伴う。

## 3. 診断

### ① 赤血球蛍光の検出

スライドガラス上に患者血液の塗沫標本（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。

### ② 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がみられる。その好酸性物質はPAS染色で明瞭に染色され、ジアスターゼでは消化されない。

③ 赤血球中プロトポルフィリン（PP）定量  
診断のために最も確実な検査は、赤血球中PPの定量である。健常人では86 µg/dl RBC以下であるが、EPP患者では高値を示し、時には10,000 µg/dl RBCを超えることもある。

### ④ 光線テスト

ほとんどのEPPでは、ピーク波長が305 nmのサンランプと352 nmのブラックランプを用いる通常の光線テストでは、特に異常反応は誘発されない。

## 4. 鑑別診断

EPPの鑑別診断には、同様に光線過敏症を伴う種痘様水疱症、色素性乾皮症などがある。

### ① 色素性乾皮症

A群色素性乾皮症では、乳児期から著しい光線過敏を伴い、光線テストでUVBに対する最小紅斑量の著しい減少がみられる。確定診断には、遺伝子相補性試験や遺伝子検査が行われる。本症では、赤血球中PP量の増加はみられない。

### ② 種痘様水疱症

露光部に痒みを伴って紅斑、水疱、痂皮が出没するが、疼痛を伴うことはまれである。軽快後にはっきりとした癬痕を残すことが特徴である。本症はしばしばEBウイルス感染と関連していることが知られている。また、本症においても赤血球中PP量の増加はみられない。

## 5. 治療

### ① 皮膚症状に対する治療

EPPに対する最も重要な治療は徹底した遮光である。作用波長が長波長紫外線から可視光線領域にあるので、それらの光線を遮断するよう

な対策が望ましい。一方、EPPに有効な薬物療法はまだ確立されていない。比較的多く行われているのはβ-カロテンの内服であるが、その評価は一定していない。

#### 1) 外出する時間帯

比較的太陽光線が強い正午の前後3時間は、なるべく外出を避ける。曇天でも快晴時の70%程度の太陽光が届いているので、上記時間帯は外出しないようにする。外出する場合は、以下に述べる方法で遮光する。

#### 2) 具体的な遮光方法

##### (1) 日焼け止め(サンスクリーン)

光線過敏症の治療では、日焼け止め(サンスクリーン)の使用が有用である。EPPでは、作用波長である400 nm前後の紫外線領域から可視光線領域を遮光することが必要である。紫外線吸収剤は主に380 nm以下の紫外線を主に遮断するため、微粒子酸化チタンなどの紫外線散乱剤を主な成分とする日焼け止めが有用である。また、汗などで落ちてしまうことも多いので、外出時には2~3時間毎に塗り直すのが望ましい。

##### (2) 帽子、手袋と衣服による遮光

露光部を覆うことを目的として、帽子(全周性につばが6 cm以上あるもの)および手袋を着用する。衣服は、なるべく黒っぽい厚手の生地のできた長袖の衣服を選ぶ。

#### ② 肝障害に対する治療

繰り返す光溶血が肝障害の主な原因であるため、徹底した遮光が最も重要である。肝障害に対する内服療法として、ウルソデオキシコール酸、シメチジンの内服等が試みられる。なお、鉄剤は肝障害を悪化させる恐れがあるので投与を避ける。

## 6-2. 骨髄性 (赤芽球性) プロトポルフィリン症の遺伝子診断

竹谷 茂 京都工芸繊維大学

### はじめに

EPPはヘム合成の終末酵素である ferrochelatase の欠損によって生じる常染色体優性の遺伝病である。症状としては光線過敏症を呈して、重篤な肝障害を起こして死に至る場合もある。ヒトの ferrochelatase 遺伝子の構造はすでに明らかになっており、遺伝子変異を調べることが可能である。この酵素は、全ての組織に存在し、特に肝臓や造血細胞に多い。細胞のミトコンドリアの中で2価鉄をプロトポルフィリンに挿入してヘムを産生する反応を触媒する。EPP患者では、光と反応してラジカルを産生するプロトポルフィリンが蓄積するために光線過敏症が引き起こされることが知られている。

### ferrochelatase 酵素と遺伝子

ヒトの ferrochelatase は分子量約 42kDa のミトコンドリア内膜に結合した膜蛋白質で、鉄-硫黄クラスター含有の有色 (赤色) 蛋白質である。ferrochelatase 遺伝子は染色体 18q21.3 座に局在して全長約 50kbp におよぶ。11 個の Exon からなり、intron1,2,3 は比較的長く数 kb におよぶことが知られている。mRNA は全長 2.1 と 2.7kb の 2 個が産生される。蛋白質コードの塩基は 1,269 base であり、その結果 423 個のアミノ酸に翻訳される。成熟酵素のアミノ酸はその中の 369 個である。Erythropoietic protoporphyria (EPP)は、世界中の多くの国から報告されており、200 種類以上の ferrochelatase 遺伝子の変異が見いだされている。その中には塩基の点変異によるアミノ酸の変異、イントロン部分の変異による exon の skip, 数塩基の欠失や付加、長い塩基 (〜10,000) の欠失などが知られている。一般に 1 つの対立遺伝子の変異して発病する優性遺伝病であるが、まれに劣性遺伝の患者の

出現も知られている。

EPP の遺伝子診断には、現在では一般に末梢血から得られたゲノム DNA を使用する。ゲノム DNA を鋳型にしてそれぞれの exon 部分を PCR して増幅して直接塩基配列を調べて行くことで変異の探索を行う。近い将来次世代 DNA シークエンサーが汎用されるようになるとさらに簡単に速く変異を読み取ることが可能になる。患者の遺伝子変異が見つかるだけでは、信憑性に乏しく、家族内での同変異のリンクが必要であり、さらには新規な変異の場合は変異 ferrochelatase を大腸菌や動物細胞に発現させて、活性の変化を調べる必要がある。

### 遺伝子診断

現在までに、日本人の EPP 8 家族と 3 家族の白人の ferrochelatase 遺伝子の変異の同定を経験した。同定した変異は、他の日本人や欧米の EPP 家族でも同じ変異が報告されている。また、ferrochelatase mRNA レベルの変動を RT-PCR で比較したり、抗体を用いた蛋白質レベルの解析を行った。一方、ferrochelatase 活性は肝臓や骨髄組織を用いて測定するのが高い活性が得られて適切であるが、ヒトでは末梢のリンパ球を単離して活性測定を行って EPP 症の診断に用いている。EPP 患者の活性は正常人の 8-45%を示し、活性のばらつきが見られる。これらは、ferrochelatase 蛋白質の変異の場所によって残存の活性や酵素の安定性の違いによると考えられてきた。しかし、近年、ferrochelatase の活性は人によって遺伝的 (SNP: FECH IVS3/-48C/T) に異なって、EPP 患者の ferrochelatase 遺伝子の正常側対立遺伝子は IVS3/-48C であり、IVS3/-48T はキャリアーであることが判明した。

検査項目：ferrochelatase 遺伝子解析、末梢リンパ球細胞の ferrochelatase 活性 (ALA-D, PBG-D, URO-D, CPOX, PPOX などのヘム合成系酵素の

活性測定も可能)

以下にヘム合成終末酵素系の活性測定法を示す。

1. Ferrochelatase 活性測定法：**検体**：ヒト末梢リンパ球細胞 ( $2 \times 10^6$ ) を 10 mM Tris-HCl, pH 8.0/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離 (600 x g, 10 min) を行って得た細胞懸濁液。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 8.0/0.1% Tween 20/ 1 mM sodium palmitate/mesoporphyrin IX (20 nmol)/zinc acetate (40 nmol)/細胞懸濁液 (+/-)。**反応**：37 度、60 分、**HPLC 分析**：反応液に 70% methanol/30% dimethylsulfoxide (0.5 ml) を加えて混合後、高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。上清 (10  $\mu$ l) を用いて C18 カラム装着 HPLC 分析を行う。溶媒：10% 1 M 酢酸アンモニウム, pH 5.18/90% methanol。**検出**：吸光度 400 nm の吸収もしくは蛍光 580 nm (400 nm 活性化) の強度
2. URO-D 活性測定、**検体**：(a) ヒト末梢リンパ球細胞 ( $2 \times 10^6$ ) を 10 mM Tris-HCl, pH 7.5/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離 (600 x g) を行って得た細胞懸濁液、(b) 赤血球溶解液、(c) DE52 などの陰イオン交換樹脂の小カラムを通して、脱ヘモグロビンを行った赤血球溶解液 **基質調製**：暗所操作、1 mM uroporphyrin I 溶液にアマルガム (Sigma 社製) を少量加えて強攪拌して退色させた後、終濃度 50-100 mM 2-mercaptoethanol を加えて低速遠心後、上清を 6M リン酸にて中和して、直ちに使用。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 7.5, uroporphyrinogen (20 nmol)/細胞懸濁液。**反応**：暗所 37 度、60 分反応後、5 分間光照射する。**HPLC 分析**：反応液 2N HCl (0.5 ml) を加えて混合後、高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。上清 (10  $\mu$ l) を C18 カラム装着 HPLC 分析する。溶媒：50% 20 mM Potassium phosphate, pH 5.0/50%

methanol。**検出**：吸光度 400 nm の吸収もしくは蛍光 610 nm (400 nm 活性化) の蛍光強度。

3. CPOX 活性測定法：**検体**：ヒト末梢リンパ球細胞 ( $2 \times 10^6$ ) を 10 mM Tris-HCl, pH 7.5/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離を行って得た細胞懸濁液。**基質調製**：暗所操作；1 mM coproporphyrin III/ 0.02 NaOH にアマルガム (Sigma 社製) を加えて強攪拌して退色させた後、50-100 mM 2-mercaptoethanol を加えて低速遠心後、上清を 6M リン酸にて中和して、直ちに使用。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 7.5 coproporphyrinogen (20 nmol), 細胞懸濁液 (+/-)。**反応**：暗所 37 度、60 分、**HPLC 分析**：反応液に 70% methanol/30% dimethylsulfoxide (0.5 ml) を加えて混合後、光照射 (5-10 分)、高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。上清 (10  $\mu$ l) を取り出し、C18 カラム装着 HPLC 分析を行う。溶媒：10% 1 M 酢酸アンモニウム, pH 5.18/90% methanol。**生成物の検出 (protoporphyrin)**：蛍光 620 nm (400 nm 活性化) の強度
4. PPOX 活性測定法：**検体**：ヒト末梢リンパ球細胞 ( $2 \times 10^6$ ) を 10 mM Tris-HCl, pH 7.5/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離 (600 x g) を行って得た細胞懸濁液。**基質調製**：暗所操作；1 mM protoporphyrin IX/ 0.1 NaOH にアマルガム (Sigma 社製) を加えて強攪拌して退色させた後、50-100 mM 2-mercaptoethanol を加えて低速遠心後、上清を 6M リン酸にて中和して、直ちに使用。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 7.5 /protoporphyrinogen (20 nmol)/細胞懸濁液 (+/-)。**反応**：暗所 37 度、60 分、HPLC 分析：反応液に Ethanol (0.5 ml) を加えて混合後、直ちに高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。**生成物 (protoporphyrin) の定量**：迅速操作；蛍光 620 nm (400 nm 活性化) の蛍光強度。

## 参考文献

1. Disorders of Heme Biosynthesis: X-linked Sideroblastic Anemia and the Porphyria. Anderson, K.E., Sassa, S., Bishop, D.F. & Desnick, R.J. The Molecular and Metabolic Basis of Inherited Diseases. 8th ed. (eds. Scriver, CR. et al.) pp2991-3062. McGraw-Hil, New York. (2001).
2. フェロケラターゼ欠損の性状と分子変異 竹谷 茂 (1993) 臨床検査 37, 1265-1266
3. 遺伝病マニュアルー骨髄性ポルフィリン症 竹谷 茂, 中橋佳嗣 (1995) Molecular Medicine (中山書店) 32, 194-195.
4. Lead and the Terminal Mitochondrial Enzymes of Haem Biosynthesis. Rossi, E., Taketani, S. & Garcia-Webb, P. (1993) Biomed. Chromatogr. 7, 1-6
5. The Ferrochelatase Gene Structure and Molecular Defects Associated with Erythropoietic Protoporphyrin Taketani S. & Fujita, H. (1995) J. Bioenerg. Biomembr. 27, 231-238
6. Measurement of the Ferrochelatase Activity (Maines M. D., Costa, L. G., Reed, D. J., Sassa, S., & Sipes, I. G. eds.) Current Protocols in Toxicology. Taketani S., Wiley & Sons Inc. Vol. 1., Suppl. 2 Unit 8.7.1-8.7.8 (1999)
7. Ferrochelatase consisting of wild-type and mutated subunits from patients with a dominant-inherited disease, erythropoietic protoporphyria, is an active but unstable dimer. Ohgari, Y., Sawamoto, M., Kohno H., and Taketani, S.(2005) Hum. Mol. Genet. 14, 327-334.



## 7.先天性骨髄性ポルフィリン症の診断と治療

上出良一 慈恵医大

### 疾患概念

先天性骨髄性ポルフィリン症 (Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP) は、ヘム合成系の四番目の酵素である Uroporphyrinogen III synthase (UROS) 遺伝子の異常によって酵素活性が低下し、I型ウロポルフィリン、コプロポルフィリンが過剰産生され、皮膚、肝臓に蓄積して様々な症状を引き起こす疾患である<sup>1)</sup>。

1874年 Schultzが、幼少時より光線過敏があり、黄疸、脾腫、褐色尿を認めた患者の検死解剖を記載。その後1912年に Günther が褐色尿と日光暴露部の水泡形成を繰り返し、赤血球遊離ポルフィリンの増加を認める患者を congenital hematoporphyria として発表した。この経緯は Madan<sup>2)</sup>が詳しく述べている。

CEPの発生頻度は低く、現在までに世界では約200症例の報告があるが、オーバーラップした症例もあり、実際は130例程度とされる<sup>3)</sup>。本邦では1920年に最初に報告されて以来、36症例の報告にすぎない<sup>4,5)</sup>。

本症は、常染色体劣性遺伝で、ほとんどが乳幼児期に発症するが、20%で思春期以降の発症がみられた<sup>4)</sup>。男女差はなく、人種特異性、地域特異性を認めない。さらに本邦では62%に同胞発症、29%に血族結婚の報告がある<sup>4)</sup>。

### 症状

通常は光線過敏症状が本症の診断のきっかけとなるが、生後まもなくおむつが尿中ポルフィリンの過剰排泄でピンク色に染まることで気がつくことがある。光線過敏症状は、露出部の紅斑、水泡、びらん、その後、色素沈着・脱失・多毛を生じる。光線暴露を繰り返すたびに皮膚が脆弱になり、軽微な外力によっても皮膚にびらん、潰瘍を生じ、瘢痕化、さらに高度になると皮膚は強皮症様になり、手指・耳介・鼻の変形、さらに脱落をきたすことがある。その他、ポルフィリン体の蓄積により、肝機能障害、貧血、赤色尿、赤色歯芽、強膜病変などの出現の

報告が多い<sup>4)</sup>。

### 診断

本症の診断は、上記の臨床症状に加え血中のプロトポルフィリン、尿中ウロポルフィリン、コプロポルフィリン値の上昇と、HPLCによるポルフィリン異性体の分析でI型の尿中コプロポルフィリン、ウロポルフィリンの上昇で他のポルフィリン症と鑑別される<sup>4)</sup>。

病因酵素の UROS 遺伝子の変異は現在までに32種類報告されている。本邦では、T62A, Q249X, T228M, S212P, V3F, G27Rの変異の報告がある<sup>4)</sup>。一方、欧米では、UROS 遺伝子のうちC73Rにおける突然変異が最も頻度が高く、C73Rのホモ接合体、一部のヘテロ接合体は重症となることが報告されており、重症度の指標ともなっている<sup>1)</sup>。

### 治療

CEPは、ポルフィリン症の中でも激しい光線過敏症状を呈することで知られており、醜形を避け、致命的な肝障害を来さないために、早期診断と光線防御が極めて重要であり、患者やその家族には光線過敏症状の程度に応じた適切かつ具体的な遮光指導が必要である。

CEP患者の治療は困難であるが、骨髄移植の成功例が報告されている<sup>1)</sup>。2008年に Robert-Richard Eら<sup>6)</sup>がLentivirusを用いてモデルマウス Uros<sup>mut248</sup>の造血幹細胞にヒトのUROS cDNAを組み込み、ポルフィリンの蓄積、貧血、光線過敏に対し持続的な長期の改善を報告している。このように遺伝子操作モデルマウスをもちいた造血幹細胞への遺伝子導入の実験が今後のCEP患者の遺伝子治療の発展につながることを期待したい。

### 文献

- 1) Desnick RJ, Astrin KH : Br J Haematol, 117 : 779-795, 2002
- 2) Madan P, et al: Photodermatol Photoimmunol Photomed 23:261, 2007
- 3) Fritsch C. et al: J Am Acad Dermatol 36:594, 1997

- 4) 近藤雅雄, 他 : Porphyrins **14**:69, 2005
- 5) 近藤雅雄, 他 : Porphyrins **18**:1, 2010
- 6) Robert-Richard E et al : Am J Hum Genet **82**:113,2008

## 8.異型ポルフィリン症の診断と治療

上出良一 慈恵医大

### 疾患概念

異型ポルフィリン症 (variegata porphyria, VP) は, プロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (protoporphyrinogen oxidase, PPOX)の欠損による常染色体優性遺伝病である. 本症は急性ポルフィリン症に属し, 通常, 神経・内臓症状と皮膚症状をあわせもつ. 本邦では 2002 年までに 54 例が報告されている<sup>1)</sup>.

近年, PPOX 遺伝子構造が明らかになり, 欧米の VP 症例を中心に約 70 種の PPOX 遺伝子の異常が報告されている<sup>2)</sup>. 本邦では佐々木ら<sup>3)</sup>により初めて VP 症例での遺伝子異常が報告されている.

### 症状

臨床症状のうち神経症状は急性間歇性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria, AIP) と類似し, 皮膚症状は晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda, PCT) と類似する.

思春期以降に発症することが多い. 皮膚症状は明らかな光線過敏症状よりも, 皮膚の脆弱性が主体である. 手背や顔面皮膚が軽微な外力で水疱形成し, 痂皮となり円形萎縮性瘢痕, 色素沈着を残す. 神経症状は消化器では腹痛, 嘔吐, 便秘, 筋肉では四肢脱力, けいれんなどが様々な程度, 頻度で起こる. 軽症の場合は倦怠感のみのこともある. そのた発熱, 頻脈なども生じる.

### 診断

VP の診断は.既往歴での皮膚脆弱性と神経症状がみられることが主体となる. 特に露光部に陳旧性の瘢痕を認め, 倦怠感を訴える場合は, 本症の可能性を考える. 発作時には尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 ( $\delta$  ALA), ポルフォビリノーゲン, 尿中ウロポルフィリン, コプロポルフィリンが著明に増加するが, 急性症状の間欠期には増加はほとんどみられないこと, 常に糞便中にコプロポルフィリンやプロトポルフィリンの増加がみられること, などによる<sup>2)</sup>.

PPOX の変異を検出することが, 同様症状を呈する AIP,HCP などとの鑑別に必要となることもある.

### 治療

光線過敏症状については, 衣類による光線防御を励行する. 神経症状に関しては AIP と同様の対応が必要で, 発作を誘発する化学物質 (薬剤) を避けることが重要である. 月経前や妊娠, 出産など性ホルモンのアンバランス, アルコール, 感染症, ストレスなども誘因となる.

### 文献

- 1) Katou, M, et al :Hematology,79:448,2004
  - 2) Watley S,et al:Am J Hum Genet 65:984,1999
  - 3) 佐々木祐一郎, 前田直人:米子医誌 J Yonago Med Ass 51:186-193,2000
- 2) 和田攻, 野寺誠:日本臨牀別冊血液症候群 I, 発行所, 477-479,1998

## 9.皮膚ポルフィリン症の遺伝子診断

中野 創 弘前大医学部

はじめに

遺伝性ポルフィリン症のうち皮膚症状を呈するものは6病型あるが(表1)、それぞれの原因遺伝子が明らかになっており遺伝子診断が可能である(弘前大学皮膚科ホームページ; [http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~derma/ja/g\\_home.html](http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~derma/ja/g_home.html))。遺伝子診断の目的は、的確な遺伝カウンセリングを行うことにある一方、遺伝性ポルフィリン症においては遺伝子診断によって確定診断を得るという意味合いも大きい。それは、症状が非定形的(軽症、晩発など)であるばあい、臨床病型を必ずしも決定できないことがまれならず経験されるからである。なお、遺伝子診断を実施するに当たっては、ヘルシンキ宣言や、政府および関連学会が制定した遺伝子解析研究に関するガイドライン等を順守する必要がある。本研究班では平成21、22および23年度と皮膚ポルフィリン症の症例を全国から集め、遺伝子変異解析を行ってきたので、それらの結果も踏まえながら皮膚ポルフィリン症の遺伝子診断の現状を概説する。

### 遺伝子診断の実際

臨床診断によっていずれの病型かが決定されれば、家系内の発端者を含めた罹患者および無症候者から採血し、核酸を抽出する。通常抗凝固剤としてEDTAを用いた採血管で末梢血を5ml採取する。うち、3mlからDNAを、2mlからRNAを抽出する。遺伝性ポルフィリン症の原因遺伝子の転写産物は末梢血白血球においても発現がみられるので、RNAも抽出しておくのが望ましい。我々の施設でははじめに目的の原因遺伝子のcDNAの翻訳領域の全シーケンスを調べている。この時点でミスセンス変異、ナンセンス変異あるいはスプライシング異常などが検出できる。ただし、ナンセンス変

異やフレームシフトに伴う早期停止コドン(premature termination codon、PTC)が生じた場合は、ナンセンス依存性メッセンジャーRNA分解(nonsense-mediated mRNA decay、NMD)によって分解されるために、異常なRNAを必ずしも検出できない可能性もある。次にゲノムDNAを用いて目的の遺伝子の全エクソンおよびその近傍をダイレクトシーケンスし塩基配列を決定する。ミスセンス変異、ナンセンス変異、エクソン・イントロン接合部の変異、欠失、挿入などが同定できる。ただし、後述の骨髄性プロトポルフィリン症などで知られるが、エクソンがまるごと欠失するような変異のばあい、通常のPCRとシーケンスの組み合わせでは欠失を検出できないため、MLPA法などの定量的な解析が必要である(図1)。ここまでの検索で、なお変異が検出されないばあいは診断を見直すことはもちろん、プロモーター領域の解析、メッセンジャーRNAの定量、酵素活性測定などを考慮する。以下、いくつかの病型について解説する。

### 骨髄性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria、EPP)

EPPは遺伝性を示す皮膚ポルフィリン症のなかでは最も報告数が多い。プロトポルフィリンに鉄イオンをキレートさせ、ヘムを形成する酵素フェロキラーターゼ(FECH)をコードするFECH遺伝子の変異により発症する。臨床的に極めて注意が必要な点は、数%の症例で重度の肝障害を生じ致命的なばあいがあることである。本症は常染色体性優性遺伝性疾患であるが、原因遺伝子が同定される以前から不完全優性遺伝性疾患であると言われていた。それは、家系分析上、明らかに変異を有すると考えられるが発病しない個体、すなわち無症候性キャリアがしばしば認められたためである。このような遺伝様式は浸透率が100%未満の優性遺伝とも表現することができる。浸透率は遺伝子変異を有する個体のうち、発症している個体の割合と定義されるが、ヨーロッパの白人EPP症例