

- 33) Shieh S, Cohen JL, Lim H.W. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42 (4): 645–652.
- 34) Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M. Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepato-Gastroenterology*, 1997; 44: 525–528.
- 35) Bonkovsky HL., Barnard GF. Diagnosis of porphyric syndromes: A Practical approach in the era of molecular biology. *Sem Liv Dis*, 1998; 18 (1): 57–65.

## ● 6. 尿検査

## 尿ポルフィリン体とその前駆物質

近藤雅雄・矢野雄三

## ■ デシジョンレベル (表 1)

表 1 デシジョンレベル

		考えられる疾患	診断上参考にすべき事項
ALA	軽～中等度増  著 増	AIP 寛解期, 潜在性 AIP 鉛中毒 鉄欠乏性貧血 急性ポルフィリン症 (AIP, ADP, VP, HCP) の急性期 鉛中毒	既往歴, 家族歴, 尿中 PBG 値など 血中鉛, 赤血球中 ZP 値 貧血, 赤血球中 ZP 値 尿中 PBG, 血液・糞中ポルフィリン値 臨床症状 (神経症状, 皮膚症状など) 血中鉛量
PBG	軽～中等度増 著 増	AIP 寛解期, 潜在性 AIP 急性ポルフィリン症 (AIP, VP, HCP) の急性期	既往歴, 家族歴, 尿中 ALA 値, 尿中ポルフィリン値, 臨床症状 (神経症状, 皮膚症状など)
UP	軽～中等度増  著 増	HCP, AIP, HEP 溶血性貧血, 鉛中毒 CEP, VP  PCT 多ハロゲン化芳香族化合物中毒	貧血, 赤血球 FP 値 臨床症状 (日光過敏症, 赤色尿など) 赤血球中 UP, CP 値, 日光過敏症, 赤色尿 皮膚症状, 肝障害, C 型肝炎の合併 原因物質の検索, 職場～住環境など
7P	著 増	PCT, VP, CEP, HEP 多ハロゲン化芳香族化合物中毒	(上記) (上記)
CP I	微 増  軽～中等度増  著 増	Dubin-Johnson 症候群, Roter 症候群 各種ポルフィリン尿症 (表 5 参照) 肝臓障害, PCT 鉛中毒, 溶血性貧血, EPP CEP, HEP	肝障害, 黒色肝など 原因物質の検索, 職場～住環境など  赤血球中 ZP, FP 値 臨床症状 (日光過敏症, 肝障害など)
CP III	微 増  軽～中等度増  著 増	各種ポルフィリン尿症  AIP, HEP, 鉛中毒  鉛中毒, HCP, VP	原因物質の検索, 職場～住環境など  (上記), 臨床症状 (神経症状, 皮膚症状など) (上記)

報告者および測定法の違いにより基準値に大きな幅があることなどの理由で、デシジョンレベルを数値で表示することは困難である。そこで、便宜上、微増 (1~2 倍), 軽～中等度増 (ALA, PBG: 2~5 倍, UP, CP: 2~10 倍) および著増とする。

ALA:  $\delta$ -アミノレブリン酸, PBG: ポルホビリノーゲン, UP: ウロポルフィリン, 7P: ヘプタカルボキシルポルフィリン, CP: コプロポルフィリン, FP: 遊離型プロトポルフィリン, ZP: 亜鉛結合型プロトポルフィリン, AIP, ADP, VP, HCP, HEP, CEP, PCT, EPP は表 3 参照。

表2 尿中ポルフィリンおよびその前駆物質の基準値

報告者および機関	ALA	PBG	UP	CP
Mauzerall and Granick	2.5mg/日>	1mg/日>		
Watson	0.3mg/日>	0	10~30 $\mu$ g/日	100~250 $\mu$ g/日
佐々木	1.8mg/日>	0.9mg/日>	0~1.68 $\mu$ g/日	28~250 $\mu$ g/日
浦田	0.8~2.8mg/l	0~0.8mg/l	5~30 $\mu$ g/日	50~120 $\mu$ g/日
佐々	2.1mg/日>	2.2mg/日>	0~21 $\mu$ g/日	100~250 $\mu$ g/日
SRL	5mg/l >	2mg/日>	20 $\mu$ g/日>	100 $\mu$ g/日>
BML	5mg/l >	2mg/日>	2~25 $\mu$ g/g Cr	8~168 $\mu$ g/g Cr
住金バイオサイエンス	2mg/日>	2mg/日>	20 $\mu$ g/日>	110 $\mu$ g/日>
近藤	3mg/g Cr>	2mg/g Cr>	30 $\mu$ g/g Cr>	200 $\mu$ g/g Cr>

これら尿中ポルフィリン関連物質の量が減少する疾患というのは特になく、高値の場合に問題となる。

CP I/III異性体の比率は通常1以下である。Cr:クレアチニン。

## ■ 基準値 (表2)

尿中に出現するポルフィリンとその前駆物質は主に骨髄赤芽球および肝のポルフィリン代謝(またはヘム合成)経路の過程で生産される中間体あるいは中間体由来の酸化物である。その測定という場合にはポルフィリン前駆体(ALA, PBG)およびポルフィリン体(UP, 7P, CP I型とIII型)の分画分析が臨床上重要となる。プロトポルフィリンは溶解度が低いため尿中には出現しない。

### 1. ALA および PBG

ALAの測定はイオン交換カラム・比色法からHPLC法に変わりつつあるが、PBGはイオン交換カラムを用いた比色法が一般的である。

基準値は測定法や検査機関により異なる。ALAはHPLC(高速液体クロマトグラフィー)および比色法ともに5mg/日以下、PBGは2mg/日以下と考えてよい。

### 2. UP, CP, 7P

ポルフィリンの測定はポルフィリン特有のスペクトルから直接判断する方法、溶媒抽出法、薄層クロマトグラフィー法など分析目的により多数が報告されているが、どれも夾雑物の影響を受けるために注意を要する。正確な分析にはHPLCによる分画分析が望ましい。

基準値は報告者によりかなりの幅があるが、これは試料の前処理および測定法の違いによる。基準値はおのおの1日量としてUP:30 $\mu$ g, CP:250 $\mu$ g, 7P:10 $\mu$ g以下と考えてよい。

## ■ 測定上の注意<sup>1)</sup>

### 1. ALA, PBGの測定

1) ALAはアルカリ性だと分解するので、保存する場合はpH4~6に調整する。

2) PBGは明るい室温下に長時間放置するとポルフィリノーゲンに変化し、PBG量が減少するので、新鮮尿または凍結尿で測定する。Watson-Schwartz法では尿中PBGが5mg/l以上でピンク色、9mg/l以上で紅色となり急性ポルフィリン症(AIP, VP, HCP)が疑われるが、ウロビリノーゲン、インドール化合物が混入している場合には偽陽性となる。

### 2. UP, CP, 7Pの測定

1) HPLC法などで直接測定を行う場合は新鮮尿中の90%以上が蛍光のない還元型のポルフィリノーゲンであるため、ヨウ素を含む酢酸液などでポルフィリンに変換させたのちに測定する。

2) 尿中pHにより測定値が変化するので、pHを一定にする。

3) ポルフィリンは光により分解しやすいので必ず遮光する。

4) 尿は冷暗所で24時間尿を集め、その一部を用いる。

5) スポット尿での測定値は尿中クレアチニン濃度で補正する。

## ■ 検査によって何がわかるか

表1, 3にあげたような疾患の診断に重要である。

表3 尿中ポルフィリン代謝産物の異常高値を示す疾患

ポルフィリン症 (略語)		障害酵素	血液	尿	糞便	参考 (臨床症状)	
赤芽球性	皮膚型	先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)	UROS	CP, ZP	UP>CP	CP	日光過敏症, 赤色尿
		赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)	FeC	FP	肝障害により CP I	PP	日光過敏症, 肝障害
		肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	UROD	FP, CP	UP, 7P	PP, iso-CP	日光過敏症, 肝障害
		晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	UROD	正常	UP, 7P	iso-CP, CP>PP	日光過敏症, 肝障害
肝急性性		ALAD欠損性ポルフィリン症 (ADP)	ALAD	正常	ALA, CP III	CP, PP	神経症状
		急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	PBGD	正常	ALA, PBG	PP>CP	神経症状
		遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)	CPO	正常	CP III, ALA, PBG	CP>PP	神経症状, 日光過敏症
		多様性ポルフィリン症 (VP)	PPO	正常	CP>UP, ALA, PBG	PP>CP, X-P	神経症状, 日光過敏症
鉛中毒			ZP>FP	CP III, ALA	CP, PP	曝露歴, 貧血, 末梢神経症状	
鉄欠乏性貧血			ZP>FP	ALA	PP>CP	貧血	
溶血性貧血			FP>ZP	UP, 7P	PP>CP	貧血	

UROS: ウロポルフィリノーゲンIII合成酵素, FeC: フェロキラーターゼ, UROD: ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素, ALAD: δ-アミノレブリン酸脱水酵素, PBGD: ポルホピリノーゲン脱アミノ酵素, CPO: コプロポルフィリノーゲン酸化酵素, PPO: プロトポルフィリノーゲン酸化酵素. (文献2,3)より引用)

■ どのようなときに検査するか

1. ALA, PBG

ALAは急性ポルフィリン症や鉛中毒が疑われるときには必須の検査である。

PBGは急性ポルフィリン症 (AIP, VP, HCP) においてのみ増量し、診断的価値が高い。また、本症では急性～亜急性に出現する腹痛、嘔吐、ニューロパチーなどを特徴とするため、表4に示した疾患と誤診されることも少なくない。特に若い女性で、このような症状をみるときは、本症を疑い、尿中PBGを検査する。

2. UP, CP, 7P

原因不明の光線過敏症で、皮膚露出部に紅斑、水疱形成、瘢痕形成、色素沈着、皮膚脆弱性などをみる場合は、皮膚型のポルフィリン症を疑い、尿中ポルフィリンを測定する。鑑別診断には血液および糞便中のポルフィリン量も分画測定する必要がある。新生児、乳児で赤色尿 (おしめが赤くなる) をみるときは遺伝性ポルフィリン症 (特にCEP) を疑い、尿中ポルフィリンの分画分析を行う。

■ 異常となる疾患/異常となる薬物

1. ALA

急性ポルフィリン症の急性期、鉛中毒などで著増する。

2. PBG

ADPを除いた急性ポルフィリン症に特異的に出現する。AIPでは寛解期、潜在性のもので軽度～中等度増量する。鉛中毒では正常である。

3. UP

CEP, VP, PCTで著増する。HCPの急性期では軽度～中等度増加、AIPでも症状の進行に従って増加する。

4. 7P

PCT, VP, CEP, HEPで増量するが、UPの方が多量。ただし、ポルフィリン症の中でも頻度の高いPCTの判定には重要である。

5. CP

CEP, HCP, VPで著増する。HCP, VPのCPはIII型異性体が著増するが、CEPではI型異性体が著増するので鑑別が可能である。鉛中毒では中等度III型異性体が増量する。

その他、ポルフィリン尿症 (表5) ではCPが微増～中等度増量する。Dubin-Johnson症候群ではI/III異性体比率が健常値と完全に逆転する。

■ 検査の総合評価

ポルフィリン症や鉛中毒などのポルフィリン代謝異常症の病型診断は尿中ポルフィリン関連

表4 急性ポルフィリン症の際、誤診されやすい疾患

急性腹症 イレウス 結石(胆嚢, 腎, 尿管) 虫垂炎 消化性潰瘍 急性膵炎 卵巣軸捻転 子宮外妊娠 肝障害	妊娠悪阻 末梢神経炎 Guillain-Barré 症候群 ヒステリー・心因反応 てんかん うつ症 その他
--	---

(文献4)より引用)

物質の測定だけでなく、血液および糞便中のポルフィリン量も併せて検査し、総合的に判断することによって可能となる(表3)。それでも確定できない場合は、血液中の酵素活性または遺伝子診断により判定する。

■ 予想外の値が得られた場合にはどうするか

鉛中毒の場合は鉛中毒特有の鉛蒼白、貧血、歯肉の鉛線、伸筋麻痺、好塩基性斑点白血球などがみられるが、尿中 ALA、CP III の増量と臨床症状(腹痛、神経症状など)から急性ポルフィリン症(特に HCP)との鑑別が問題となることがある。職場環境などから鉛中毒が疑われる場合には、血中の ZP と尿中 ALA を測定し、高値の場合には血中鉛量の測定が必要であるが、この場合は体内鉛量(血中鉛、動員試験値など)と健康影響が量-影響(反応)関係にあることが必要である。

■ 異常値がみられた場合の検査の進め方と対応

ALA のみが異常高値を示した場合は急性ポルフィリン症または鉛中毒が疑われ、血中鉛、ZP、ALAD 活性、尿中ポルフィリンなどを測定し、これらの鑑別診断を行う。

ALA、PBG がともに異常高値を示した場合は急性ポルフィリン症(AIP, VP, HCP)と考えられ、尿、血液、糞便中のポルフィリンを測定し、鑑別診断する。使用薬剤については禁忌となる薬剤が多く、また、安全と考えられている薬剤であっても、症例によっては症状を増悪することがあるので、薬剤使用の場合は十分な注意を要する<sup>5)</sup>。

ポルフィリン分画が異常高値を示した場合は皮膚型または急性ポルフィリン症の鑑別を行い、原因となる誘発因子があればこれを取り除

表5 ポルフィリン尿症を起こす疾患および薬物

1. 体質性黄疸 Dubin-Johnson 症候群, Roter 病
2. 肝胆道疾患 閉塞性黄疸, 胆汁うっ滞症, アルコール性肝障害, 急性・慢性肝炎, 肝硬変, 原発性胆汁性肝硬変, 肝癌, 薬物性肝障害, ヘモクロマトーシスなど
3. 血液疾患 悪性貧血, 溶血性貧血, 鉄欠乏性貧血, 鉄芽球性貧血, 白血病など
4. 代謝疾患 糖尿病, 甲状腺機能亢進症など
5. ビタミン欠乏症 ナイアシン, ビタミン B <sub>2</sub> , B <sub>6</sub> 欠乏など
6. 金属, 薬剤, 化学物質曝露 重金属(鉛, 水銀, ヒ素, 銅, 鉄, 錫, 金, 銀, 亜鉛, タリウム, ベリリウムなど), 多ハロゲン化芳香族化合物(HCB, PCB など), アリル基含有化合物, 四塩化炭素, フェノバルビタール, Sedormid®, カルバマゼピン, フェンスクシミド, DDC, ビル, アルコール, トリクロロエチレンなど

ポルフィリン尿症はポルフィリン症としての症状を欠き、何らかの機序により尿中のポルフィリン(多くは CP)が増加するものをいう。(文献4)より引用)

く。また、各病状に応じた対症療法を行うとともに家族歴の聴取を行いキャリアの早期診断をする。

文 献

- 1) 近藤雅雄：ポルフィリン，ポルフィリン前駆体の測定法，特集ポルフィリン症．日本臨牀 53：1357-1382, 1995
- 2) Kondo, M., Yano, Y., Shirataka, M. et al. : Porphyria in Japan : compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol 79 : 448-456, 2004
- 3) 近藤雅雄：ポルフィリン症．医学のあゆみ 190 (13)：1123-1127, 1999
- 4) 矢野雄三，近藤雅雄：ポルフィリン，へム．日本臨牀(別冊：先天性代謝異常症候群(下))，p.121-135, 1998
- 5) 近藤雅雄，中山 健，矢野雄三：ポルフィリン症と薬剤．ポルフィリン 8(2)：87-96, 1999

## 光線過敏を伴うポルフィリン症

川原 繁\*

### Key words

光線過敏症, 骨髄性プロトポルフィリン症, 晩発性皮膚ポルフィリン症, 肝障害

### 症例のポイント

- ・ポルフィリン症とは、ヘムの代謝経路における酵素の障害により種々の症状を呈する疾患群である。
- ・光線過敏を伴うポルフィリン症の中で、わが国に比較的多いのは、小児期に発症する骨髄性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria, 以下, EPP)と、中年以降に発症する晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyrria cutanea tarda, 以下, PCT)である。
- ・15歳男子のEPPと、70歳男性のPCTを報告した。
- ・EPPでは、ときに重篤な肝障害を合併し、致死的経過をたどることがあるため、早期診断が重要である。

**症例1** 15歳, 男.

**初診** 2006年3月.

**主訴** 日光曝露後に生じる顔と手の灼熱感と発赤, 腫脹.

**家族歴** 兄に同症あり.

**既往歴** 特記事項なし.

**現病歴** 3歳ごろから、戸外で遊んだ後、顔と手にちくちくとした疼痛と発赤・腫脹が生じ、数日で軽快したという。その後は放置していたが、2006年2月中旬、スキーに行った夜から、顔に疼痛

を伴った発赤とびらんを生じたため、当科を受診した。

**現症** 初診時、両頬に淡い紅斑があり、多数の淡褐色小色素斑および浅い虫食い状の癬痕がみられた(図1)。鼻翼の先端には痂皮を付着した紅斑がみられた。手背にも少数の小褐色斑がみられた(図2)。

**臨床検査成績** RBC  $484 \times 10^4 / \text{mm}^3$ , Hb 11.6 mg/dl, Ht 35.2%. 白血球数およびその分画, 血小板数に異常なし. ALT 43 IU/l, AST 65 IU/l. 血中プロトポルフィリン  $3,534 \mu\text{g}/\text{dl}$  RBC (基準値は30~86). 尿中ウロポルフィリン  $42 \mu\text{g}/\text{g-CRE}$  (基準値は36以下), コプロポルフィリンは  $66 \mu\text{g}/\text{g-CRE}$  (基準値は170以下)。

**病理組織学的所見** 左手背の小褐色斑から生検した。H-E染色像では、真皮上層の血管を取り囲むように弱好酸性の無構造物が認められ、その周囲には少数のリンパ球浸潤がみられた(図3)。好酸性無構造物はPAS染色陽性であった(図4)。

**鑑別診断** 小児期に発症する光線過敏症が鑑別診断としてあげられる。

色素性乾皮症：光線過敏および皮膚癌が生じやすいことを特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、全部で8群が知られている。わが国ではA群とバリアント群が多く、前者では乳児期から重篤な光線過敏を示し、光線テストでは、最少紅斑量(MED)の著しい短縮および紅斑反応の遷延化がみられる。

\* Kawara, Shigeru (准教授) 近畿大学医学部皮膚科学教室(〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2)



図1 症例1. 両頬に淡い紅斑があり、多数の淡褐色小色素斑および小癬痕がみられる。



図2 症例1. 右手背に淡褐色小色素斑が少数みられる。

バリエーション群は、小児期に光線過敏を示すことはほとんどない。

種痘様水疱症：小児期に発症し、手や顔などの露光部皮膚に紅斑、丘疹、水疱および痂皮が生じ、

軽快後は癬痕を残すことを特徴とする疾患で、一部はEBウイルスが関与しているとされる。多くは思春期以降に自然治癒する。ポルフィリン症に類似することがあるが、血液・尿中のポルフィリン体に異常は認められない。

先天性骨髄性ポルフィリン症 (congenital erythropoietic porphyria, 以下, CEP)：ウロポルフィリノーゲンⅢシクターゼの活性低下によりおこる疾患である。出生後まもなくから著しい光線過敏を示し、露光部に水疱やびらんを繰り返し、次第に鼻尖や耳介に癬痕形成が顕著となり、その一部が脱落することもある。歯牙は赤色で、赤色尿がみられる。尿中および血液中のウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンの著増により診断が確定される。

**診断確定** 自験例では、小児期から光線過敏症状があり、頬や手にEPPに特徴的な皮疹がみられ、病理組織学的所見で真皮上層の血管周囲にPAS陽性物質の沈着が認められた。さらに血液中のプロトポルフィリンの異常高値が証明されたのでEPPと診断した。

**治療と経過** 外出時にサンスクリーン剤を使用し、帽子や長袖の衣服を着用することを徹底する指示をして経過を観察している。その結果、水疱やびらんが生じることはほとんどない状態が続いている。しかし、血中プロトポルフィリン量は3,000  $\mu\text{g}/\text{d}$  RBC台が続き、肝酵素の値は、夏季には軽度上昇し、冬季には正常範囲内を示している。

**症例2** 70歳、男。

**初診** 2008年1月。

**主訴** 日光曝露後に生じる顔および手背の痒みと色素沈着。

**家族歴、既往歴** 特記事項なし。

**飲酒歴** 毎日焼酎3～4合程度の飲酒を約50年間続けている。

**現病歴** 2006年夏ごろから、日光を浴びた後に顔と手背に痒みを生じ、ときどき掻破したという。その後、次第に皮膚が褐色調になってきた。近医を受診し、基礎疾患の精査目的で当院を紹介され、受診した。

**現症** 顔面から頸部にかけてびまん性の褐色調

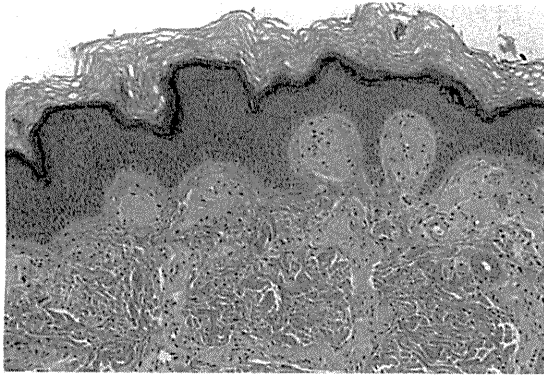


図3 症例1. 真皮上層の血管周囲に好酸性の無構造物を認める(H-E染色, ×100).



図4 症例1. 好酸性の無構造物はPAS染色陽性を示す(PAS染色, ×100).

の色素沈着がみられた(図5). 手指背の皮膚も褐色調を示し, 一部に小痂皮を伴っていた.

**臨床検査成績** 末梢血液検査では異常なし. ALT 110 IU/l, AST 119 IU/l, ALP 321 IU/l,  $\gamma$ -GTP 441 IU/l, LDH 279 IU/l. 電解質, 腎機能に異常なし. 内分泌学的検査では, 血中コルチゾールは基準値以内. 尿中ウロポルフィリンは1,199  $\mu$ g/g-CRE (基準値は36以下). 血中プロトポルフィリン64  $\mu$ g/dl RBC (基準値は30~86).

**病理組織学的所見** 左手背の褐色色素沈着部から生検した. 真皮上層の血管周囲に少量のPAS陽性物質の沈着が認められた(図6). 血管周囲には軽度のリンパ球浸潤がみられた.

**鑑別診断** 病歴から光線過敏症がもっとも疑われるが, 臨床像からはAddison病などの後天性色素異常症も鑑別診断としてあげられる.

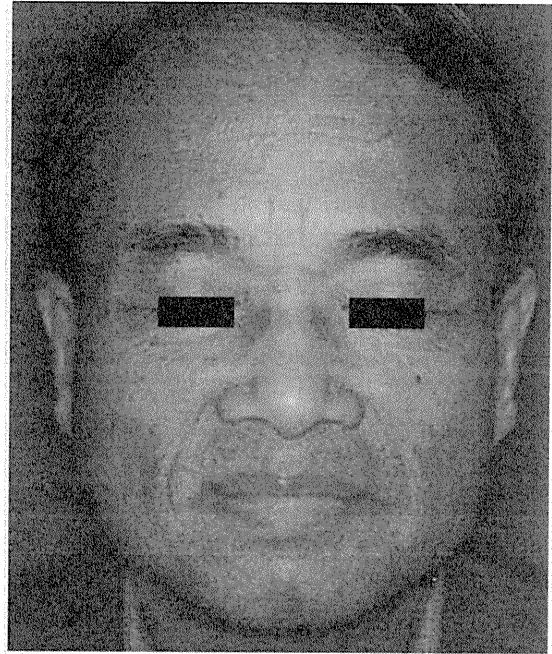


図5 症例2. 顔面にびまん性の褐色色素沈着を認める.

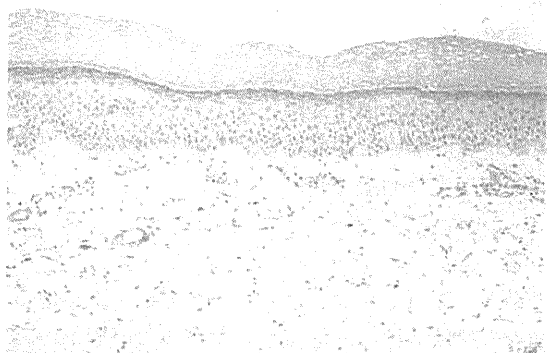


図6 症例2. 真皮上層の血管周囲の少量のPAS陽性物質の沈着を認める(PAS染色, ×100).

**光線過敏型薬疹**: 光アレルギー性または光毒性の性質を有する薬剤の内服により露光部に紅斑, 丘疹を生じる.

**慢性光線過敏性皮膚炎**: 好発年齢は高齢男性で, 主に露光部に強い痒疹を伴った紅斑, 丘疹, 苔癬化がみられ, 日光曝露により著しく悪化する. 中波長紫外線(UVB)に対するMEDが著しく低下し, しばしば長波長紫外線から可視光線に対する過敏性もみられる.

**多形日光疹**: 成人以降にみられる光線過敏症の



一種で、紅斑型、丘疹型が多いが、湿疹型、小水疱型などの多彩な臨床像を示す。一般に、UVBに対するMEDの低下はないが、3～5MED量のUVBを反復照射すると皮疹が誘発されることがある。

ペラグラ：ニコチン酸の欠乏により、露光部皮膚に灼熱感や掻痒を伴って紅斑、水疱およびびらんなどを繰り返し、次第に色素沈着と皮膚の萎縮をおこす。ほかに、口角炎、下痢などを伴い、認知症などの精神神経症状を示すことがある。

Addison病：副腎皮質ホルモンの分泌低下によりおこる色素異常症の1つであるが、顔、手背などの露光部以外に、手掌、腋窩、臍圍、外陰部などにみられる褐色の色素沈着が特徴である。

**診断確定** 本症例は、外来受診時には露光部の紅斑、水疱などは明瞭でなかったが、露光部の色素沈着および飲酒歴などからPCTが強く疑われたため、尿中のウロポルフィリノーゲンを測定したところ高値で、さらに病理組織学的所見で血管周囲のPAS陽性物質の沈着が証明されたことから、PCTと診断された。

**治療と経過** 皮膚症状については、サンスクリーン剤の使用などによる遮光を行っている。肝障害については、消化器内科を受診した結果、アルコール性肝障害と診断され、飲酒制限と肝庇護薬の内服により治療を受けている。

## 考 按

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おこる疾患群の総称である。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。前者にはEPP、PCT、CEPなどがあり、後者には急性間歇性ポルフィリン症(acute intermittent porphyria, 以下、AIP)、異型ポルフィリン症などがある。本邦では、PCT、AIP、EPPの順で多く報告されている<sup>1)</sup>。

EPPは、フェロキラーゼ遺伝子の異常によりその酵素活性が低下した結果生じ、その多くは小児期に光線過敏症状で発症する。フェロキラーゼの遺伝子異常については、この10年間でかなり解明されつつある<sup>2)</sup>。

EPPの典型例では、大量の日光を浴びた後、露光部にチクチクまたはピリピリとした灼熱感を伴って紅斑、腫脹を生じ、ときに水疱やびらんを呈する。紅斑が軽快した後、淡褐色の小色素斑または引っ掻き傷様の浅い小癬痕を残す。紅斑と腫脹を繰り返すうちに、顔はびまん性の色素沈着を示すようになる。手背では関節背面に苔癬化がみられることがある。

診断は病歴上、光線過敏があり、露光部の典型的な皮疹がみられる場合に、以下の検査により確定される。ときに、光線過敏症状が比較的軽い、たとえば、他の子どもよりもやや日焼けしやすいという程度のこともあり、詳細な問診と皮疹の観察が必要である<sup>3)</sup>。診断根拠となる検査としては、赤血球蛍光陽性、光溶血現象、生検皮膚を用いて真皮上層の血管周囲にPAS陽性物質を証明することなどがあるが、他のポルフィリン症でも観察される所見であるので、診断確定には、赤血球中のプロトポルフィリン量の異常高値を証明するのがもっとも確実である<sup>4)</sup>。

EPPでもっとも問題となるのは肝疾患の合併で、その程度は肝酵素が軽度上昇する程度の軽症の肝障害から死に至る重篤な肝障害まで幅広い。致命的なものとして、徐々に肝障害が進行し、肝硬変から肝不全に進行する場合(慢性肝不全)と、一度に大量の日光を全身に浴びた結果、急速に肝不全が進行して死に至る場合(急性肝不全)がある。血中プロトポルフィリン量が1,500  $\mu\text{g}/\text{dl}$  RBCを超えると肝疾患を合併するリスクが高くなるという報告<sup>5)</sup>もある。

EPPに対する有効な薬物療法はまだない。皮膚症状および肝障害を防ぐ目的で、サンスクリーン剤や衣服による遮光を勧め、海水浴などの大量の日光を浴びることを避けるように指導することが重要である。

## <文 献>

- 1) Kondo, M. et al. : Int J Hematol 79 : 448, 2004
- 2) Nakano, H. et al. : J Invest Dermatol 126 : 2717, 2006
- 3) 福島佐知子ほか：臨皮 55 : 289, 2001
- 4) 川原 繁 : Visual Dermatology 2 : 432, 2003
- 5) Bloomer, J.R. : Hepatology 8 : 402, 1988

# 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

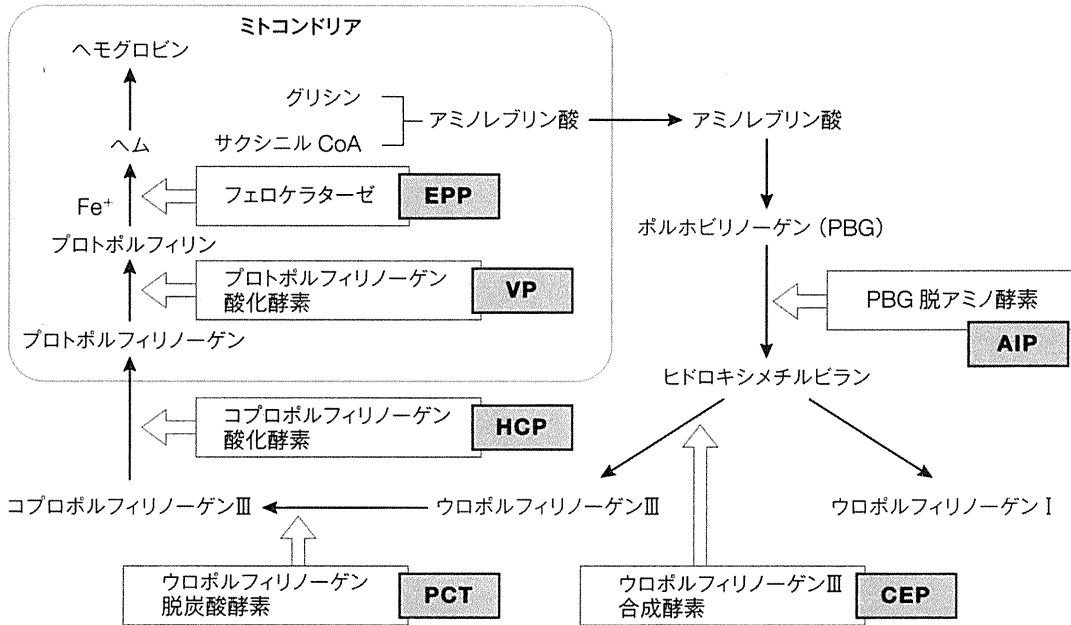


図1 ヘムの代謝経路とポルフィリン症

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)。

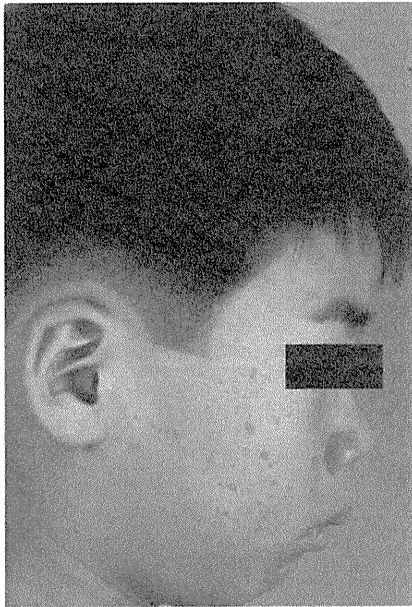


図2 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(7歳男児, 右頬)

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。

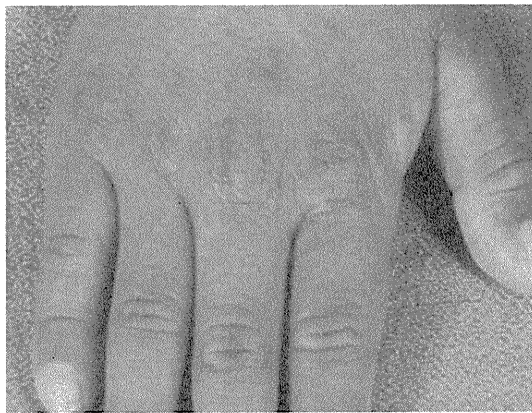


図4 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(15歳男性, 右手背)

MP関節背に苔癬化が見られる。

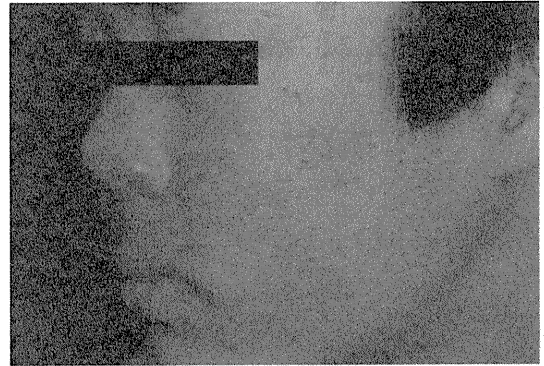


図3 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(13歳男児, 左頬)

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。

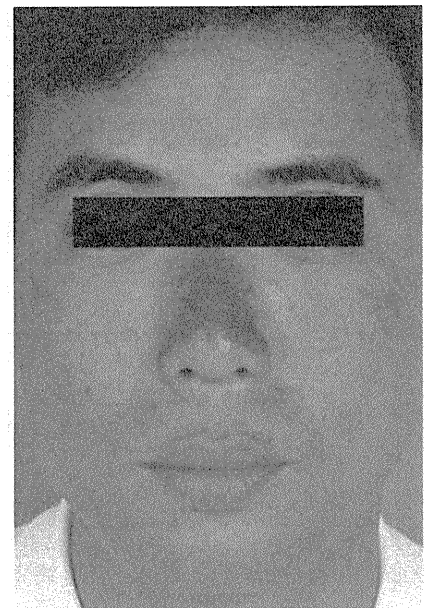


図5 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像(35歳男性, 左頬)

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(スマア)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)。

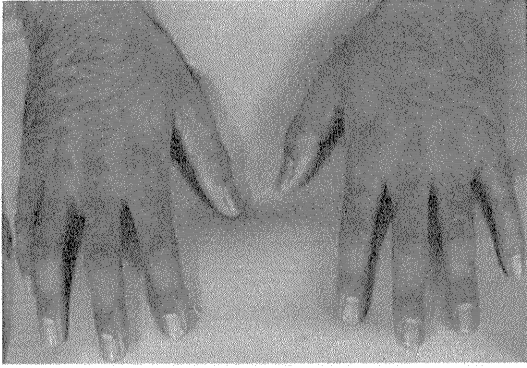


図6 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像  
(45歳男性, 両手背)  
手背に色素沈着と多毛が見られる。

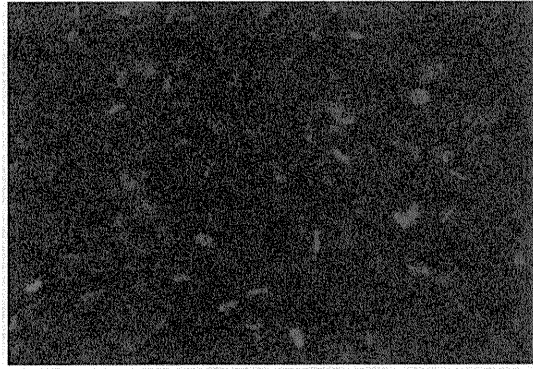


図7 蛍光赤血球所見  
骨髄性プロトポルフィリン症患者の末梢血スマア  
ーを長波長紫外線下に観察すると、赤色の蛍光を発  
する赤血球が観察される。

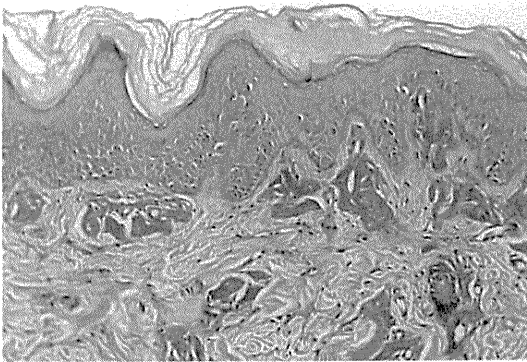


図8 骨髄性プロトポルフィリン症の組織像 (PAS  
染色)。  
真皮上層の毛細血管周囲にPAS陽性物質の沈着が  
認められる。

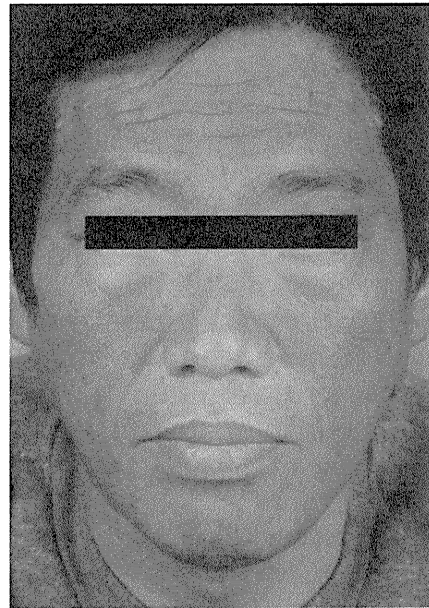


図9 晩発性皮膚ポルフィリン症の  
臨床像 (47歳男性, 顔面)  
顔面全体が褐色調を示す。基礎にアル  
コール性肝炎がある。

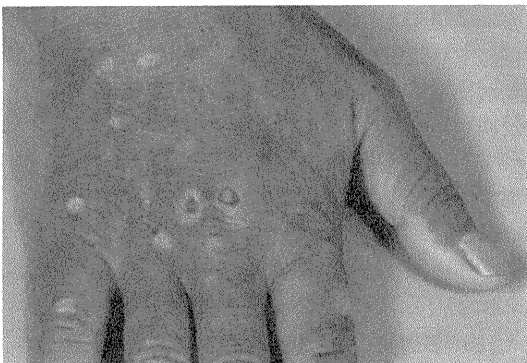


図10 晩発性皮膚ポルフィリン症の臨床像 (47歳男性,  
右手背)  
図9と同一症例。手背は全体に褐色調の色素沈着を伴い、  
痂皮をつけたびらんと脱色素斑が散在している。

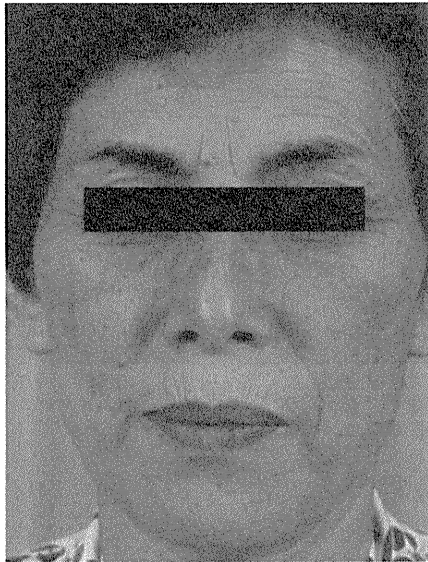


図11 晩発性皮膚ポルフィリン症の臨床像(56歳女性, 顔面)

顔面全体は褐色調を示す。基礎に慢性C型肝炎がある。

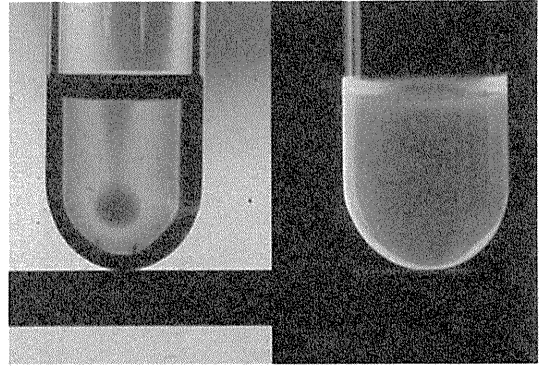


図12 晩発性皮膚ポルフィリン症患者の尿中ポルフィリン定性試験の所見

患者の尿を氷酢酸およびアミルアルコールにより処理し、アルコール部分のみを分離して、左は可視光線、右は長波長紫外線を照射した。長波長紫外線照射により赤色の蛍光が観察された。

- 赤血球中プロトポルフィリン定量：診断のために最も有用な検査は、赤血球中プロトポルフィリンの定量である。健常人では $100\mu\text{g}/\text{dL RBC}$ 以下であるが、EPP患者では高値を示す。

### (3) 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日焼け止めなどを用いる。一方、EPPに有効な薬物療法は未だ確立されていない。比較的多く行われているのは $\beta$ -カロテンの内服であるが、その評価は一定していない。

### 晩発性皮膚ポルフィリン症

- 晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda : PCT) は、ヘムの代謝経路における肝臓の uroporphyrinogen decarboxylase (URO-D) の活性低下が潜在し、これにアルコール、ウイルス性肝炎、薬剤などの誘発因子が作用して発症するものと考えられる。PCTを起しやすき薬剤としては、スルホンアミド、バルビツレート、エストロゲン製剤などがよく知られている。
- 最近では、C型肝炎との合併が問題となっている。PCTは常染色体優性遺伝を示すとされるが、本邦では家族内に同症が見られたのは1%程度と少ない。

### (1) 臨床症状

- 40歳代以降の中年男性に発症することが多いが、近年、女性例も増加している。初めは光線過敏、すなわち日焼けしやすくなったという程度で気付くことが多く、次第に露光部に色素沈着、水疱、びらん、癬痕などが生じる。時に多毛、脱色素斑を伴う(図9～11)。

### (2) 診断

- 本疾患では、尿中ポルフィリン体の定性試験がスクリーニング検査として有用である(図12)。診断確定には、蓄尿して1日の尿中ウロポルフィリン排泄量を定量する。血液中のポルフィリン体の増加は見られない。生検組織像ではEPPとほぼ同様の所見が得られる。

### (3) 治療

- アルコールが誘因の場合は、これを控える。また本症を悪化させる薬剤の使用が考えられる場合は、それを中止する。そして、他の光線過敏症と同様に日常生活における遮光が必要である。

### おわりに

- EPPは、肝不全のために死に至ることもある疾患であるにもかかわらず、比較的稀なこともあって、社会的にはまだまだ広く周知されていない。今後、社会的な啓蒙活動によりポルフィリン症が広く認識され、研究の進歩とともによりよい治療の開発が進むことが期待される。

# 手背の色素沈着と癬痕

川原 繁

## ポイント

- ★晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)の好発年齢は中年以降である。
- ★PCTは、基礎疾患にアルコール性肝炎などの肝疾患を伴うことが多い。
- ★PCTの皮膚症状は、顔と手背の色素沈着と手の水疱・びらん・痂皮である。
- ★PCTの診断は、尿中ウロポルフィリンの高値を証明することにより確定される。
- ★PCTの治療は、基礎となる肝疾患の治療、および日常の遮光である。

## 手背の色素沈着と癬痕を診たときの基本的な考え方

手指背に褐色の色素沈着がみられ、さらに、水疱・びらん・痂皮・癬痕を伴っていた場合、はじめに、光線過敏症か、ほかの色素異常かを鑑別するために、他部位の色素沈着の有無を調べる。色素沈着が露光部に限局する場合、晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyrria cutanea tarda: PCT)、ペラグラ、薬剤性光線過敏症などを疑い、詳しい問診、血清肝酵素の測定、尿中ポルフィリンの測定、および皮膚生検などで鑑別診断を行う。基礎に肝疾患があり、尿中ウロポルフィリン量の著明増加、皮膚生検で真皮上

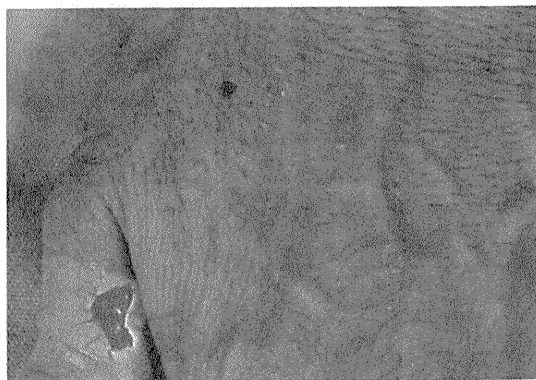
層の血管周囲にPAS陽性物質の沈着が証明されれば、PCTと診断できる。

## 症例

54歳、男性、2008年7月初診。  
【主訴】手背の色素沈着とびらん、痂皮。  
【既往歴・家族歴】特記事項なし。

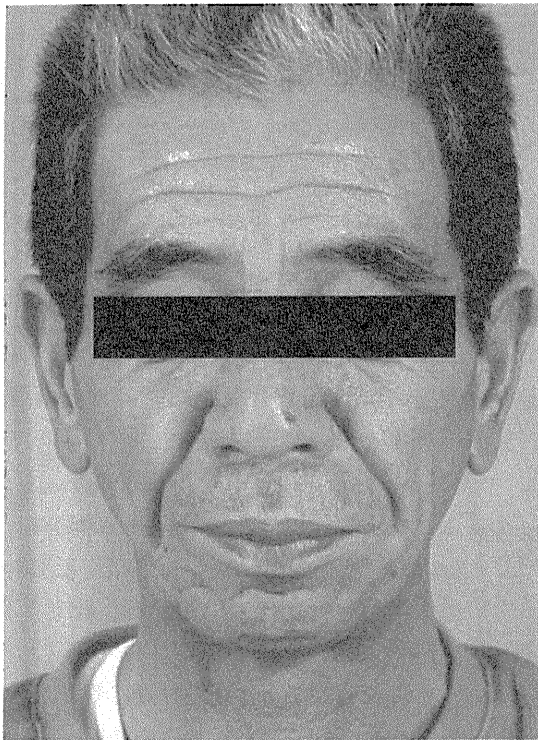
【現病歴】約9カ月前から、周囲の人に顔が浅黒くなってきたといわれていた。2週間前、庭仕事をした後左手背に痒みを伴って水疱が生じたが、放置していたところ自然に軽快した。昨日、左拇指にやや大きい水疱とびらんを生じたため、受診した。

【初診時現症】顔・頸部は全体に褐色調を示して



【図1】左手背の臨床像

手背には痂皮と小癬痕が散在し、左1指背には大豆大のびらんがみられた。



【図2】顔、頸部の臨床像

顔・頸部は全体に褐色調を示していた。

いた。両手背にも褐色の色素沈着があり、手背には痂皮と小癬痕が散在していた。左1指には大豆大のびらんがみられた。(図1, 2)

### 臨床像から考えられる疾患

顔と手背に色素沈着とびらん・癬痕がみられることから、中年以降に発症する光線過敏症としてPCTが疑われる。ほかの光線過敏症では、薬剤性光線過敏症、ペラグラとの鑑別を要する。したがって、これらの疾患の鑑別を目的として、次に述べる問診と身体所見の観察、および検査を行う。

### 病歴では何を聞くか?

- ・日光を浴びた後、痒みの出現の有無

- ・飲酒歴
- ・薬剤歴：特に肝障害や光線過敏を起こしうる薬剤について

- ・下痢の有無

本症例では、日光を浴びた後軽度の痒みがあったこと、毎日晚酌(日本酒で3合を約35年間)をしていることがわかった。現在、内服している薬剤はないという。

### 身体的所見のどこをみるか?

- ・くも状血管腫、手掌紅斑など慢性肝疾患に伴う皮膚病変の有無

- ・触診により肝臓の腫大の有無

身体所見では、顔と手以外には色素沈着はなく、くも状血管腫、手掌紅斑も認められなかった。触診上、肝臓は触知しなかった。

### どんな検査が必要か?

- ・一般臨床検査：検尿、血液生化学検査
- ・ポルフィリン体の定量：尿中ウロポルフィリン、尿中コプロポルフィリン、尿中ポルフォビリノーゲン、血中プロトポルフィリン
- ・ニコチン酸の血中濃度測定
- ・皮膚生検：手背の皮膚より行う。(H-E染色、PAS染色)

一般臨床検査では、一般尿検査に異常所見なし。一般血液検査で、RBC 372万/ $\mu$ l、Hb 14.1g/dl、WBC 4,000/ $\mu$ l(分画に異常なし)、Plt 13.0万/ $\mu$ l、生化学的検査では、T.P 7.2mg/dl、T. Bil 1.3mg/dl、ALT 110IU/l、AST 119、ALP 321IU/l、LDH 273IU/l、 $\gamma$ -GTP 441IU/l。腎機能、電解質に特に異常なし。HBs抗原、HCV抗体は陰性。ポルフィリンの定量では、尿中ウロポルフィリン 1,199 $\mu$ g/g・CRE(基準値は36以下)、尿中コプロポルフィリン 112 $\mu$ g/g・CRE(基準値は170以下)、尿中ポルフ

オビリノーゲン 1.1 mg/dl(基準値は 2.0 以下), 血中プロトポルフィリン 64  $\mu$ g/dl(基準値は 30~86)であり, 尿中ウロポルフィリン量の著明増加がみられた. ニコチン酸の血中濃度は, 6.1  $\mu$ g/ml(基準値は 4.7~7.9)であった. 皮膚生検では, H-E 染色で真皮上層の血管周囲に弱好酸性物質の沈着がみられ, その物質は PAS 染色陽性であった. 肝酵素上昇について, 消化器内科を受診し, アルコール性肝炎と診断された.

## ポルフィリン症の定義と分類

ポルフィリン症とは, ヘムの代謝異常による疾患群の総称であり, 主に光線過敏を伴う皮膚ポルフィリン症と, 神経・消化器症状などを主とする急性ポルフィリン症に分類される. 前者の主な疾患には, 小児期に発症し, ときに重篤な肝障害を伴う骨髄性プロトポルフィリン症と, 中年以降に発症し, 多くは基礎に肝疾患(アルコール性肝障害, 慢性 C 型肝炎など)を伴う PCT がある.

## PCT の原因と臨床的特徴

PCT は, ウロポルフィリノーゲン・デカルボキシラーゼ(uroporphyrinogen decarboxylase)の活性低下が潜在し, これにアルコール, ウイルス性肝炎, 薬剤などの誘発因子が作用して発症する. PCT を起こしやすい薬剤としては, スルホンアミド, バルビトレート, エストロゲン製剤などがよく知られている. 最近では, C 型肝炎との合併が問題となっている. 教科書的には常染色体優性遺伝を示すとされるが, 本邦では家族内に同症がみられたのは 1%程度と少ない.

PCT の皮膚症状は, まず日光曝露により露光部に痒みを伴って色素沈着が生じ, 次第に皮

膚が脆弱になるため, 軽微な外的刺激で容易に外傷を起こすようになる. そのため, 水疱や癬痕, 色素沈着・色素脱失が混在した状態になり, 時に, 多毛を伴う.

## PCT の治療

PCT に対する根治的な治療法はなく, 日常生活における遮光が最も重要である. ポルフィリン症における作用波長は, 長波長紫外線から可視光線領域にあるので, 日焼け止めもその領域を遮断するようなものが望ましい. さらに, 肝障害を改善することが重要であり, 飲酒を控えること, 肝障害を引き起こす薬剤はなるべく避けるように指導する.

## 症例のまとめ

### 病歴・診察・検査・診断

基礎にアルコール性肝炎があり, 手指背に褐色の色素沈着と癬痕, 顔には色素沈着がみられ, 検査で尿中ウロポルフィリン量の著しい増加が証明されたことから, 本症例は PCT と診断された.

### 治療と経過

診断確定後は, 飲酒を控えるように指導し, 主に日焼け止めを用いた遮光を指導して経過観察を行っているが, 最近では水疱およびびらん, 癬痕の新生はない.

### 文献

- 1) 野中薫雄, 三浦隆: ポルフィリン症. 市橋正光, 堀尾武(編): 光線過敏症. pp148-158. 金原出版, 2002
- 2) 川原繁: ポルフィリン症. *Derma* 96: 35-39, 2005
- 3) 落合豊子: C 型肝炎患者でみられる皮膚疾患. *Medicina* 43: 1734-1736, 2006



# 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B<sub>12</sub>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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>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)<sup>1,3)</sup>。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)<sup>1,3)</sup>。

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。

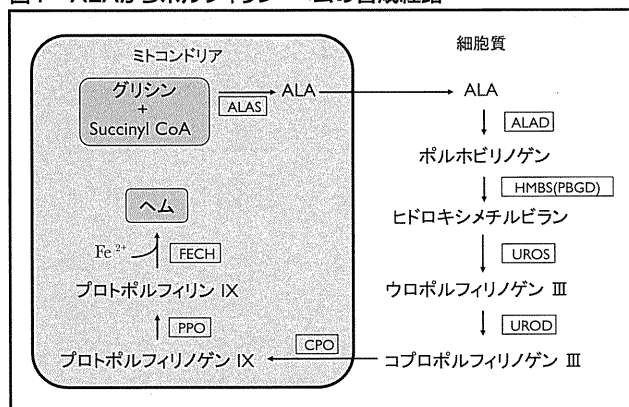
### 1)ヘムの生合成

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Fe<sup>2+</sup>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Mg<sup>2+</sup>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<sup>4)</sup>。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

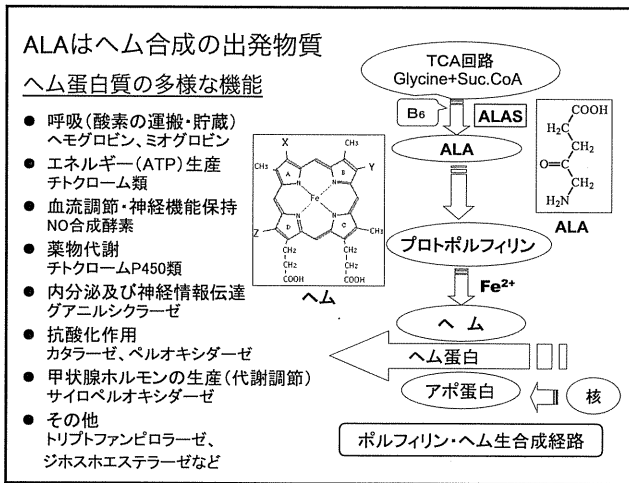


方、ALAが持つ生理的な役割、作用を応用する試みも多くなされており、その最初のもは1984年に発表されたRebeizら<sup>5)</sup>の光要求性除草剤としての用途研究がある。すなわち、外性的にALAを過剰投与した場合、植物細胞は短時間でポルフィリン誘導体 (特にプロトポルフィリンIX (PPIX)) を必要以上に蓄積する。この状態で、適切な波長の光線を照射すると、ポルフィリン誘導体は光増感作用により、活性酸素 (主に一重項酸素) を発生し、結果的に殺草作用が現れる。これと同様の機構で動物細胞でも、外性的にALAを過剰投与すると腫瘍細胞内にポルフィリン誘導体が過剰生産・蓄積されることを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<sup>3)</sup>)。

表1 ALA

①化学式: H <sub>2</sub> NCH <sub>2</sub> COCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> COOH
②化学名: 5-アミノレブリン酸、 5-アミノ-4-オキソペンタン酸
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<sup>6,7)</sup>。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<sup>8)</sup>。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<sup>8)</sup>(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<sup>9)</sup>は皮膚とALAとの関係を検討し、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、肌水分量が増加しキ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で、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 老齢マウスにALA投与したときの胸腺重量の変化

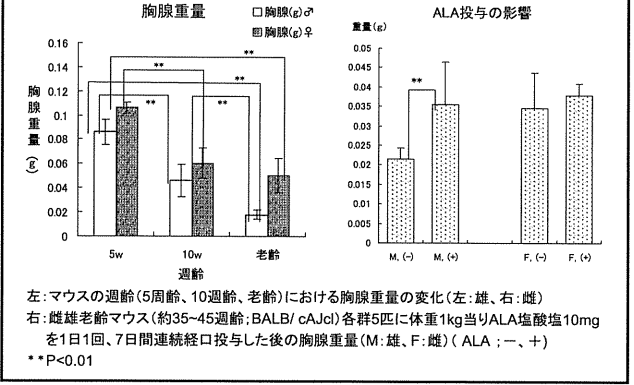


図4 ALAと鉄投与によるアデノシン三リン酸(ATP)の生産促進

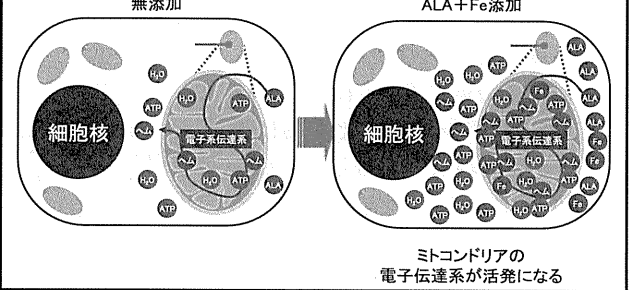


表2 ALAを含む商品一覧

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 (ナチュアラ・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<sup>10)</sup>。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<sup>11)</sup>。

### 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、細胞質にてポルホビ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<sup>12)</sup>。このALAを用いた診断治療の利点として、Regulaら<sup>13)</sup>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<sup>14)</sup>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<sup>15)</sup>。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は生命維持に必要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<sup>3,4)</sup>、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, 日本臨牀

- (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、武威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

**Potential for cancer diagnosis by porphyrin determination after 5-aminolevulinic acid (ALA) administration**

**—Establishment of a Porphyrin Determination Method—**

Masahiro Ishizuka,<sup>1)</sup> Yasunobu Ueda,<sup>1)</sup> Satoshi Utsugi,<sup>2)</sup> Shu-ichiro Ogura,<sup>3)</sup> Masao Kondo,<sup>4)</sup> and Ichiro Okura<sup>3)</sup>

1) Cosmo Oil Co., Ltd., 2) Department of Neurosurgery, Kitasato University School of Medicine, 3) Tokyo Institute of Technology, 4) Tokyo City University

**Summary.** Ogura et al. reported that the porphyrin concentrations in tumor-bearing mice were found to become significantly higher than those in normal mice when 5-aminolevulinic acid (ALA) was administered to normal mice and tumor-bearing mice and then the porphyrin concentrations in the blood and in the urine were determined with lapse of time[1]. The results suggest the potential for cancer screening with ALA administration. In this study, in order to apply such screening to humans, we examined conditions in which the ALA concentration and the concentrations of porphyrins, including porphyrin isomers, such as uroporphyrin (UP) and protoporphyrin IX (PPIX) in human blood and urine can be determined. Accordingly, we have established a porphyrin concentration determination method that allows separation and quantification of porphyrins. The method is reported as follows.

**Keywords:** plasma, urine, porphyrin, 5-aminolevulinic acid, high-performance liquid chromatography

**Introduction**

Porphyrins in plasma are important for diagnosis and differential diagnosis of porphyria. [2] Recently, Ogura et al. reported the potential for cancer screening by determining porphyrin levels in plasma and in urine after ALA administration to mice. [3] Determination of porphyrins in biosamples has significantly advanced with the advent of high-performance liquid chromatography (HPLC). Kondo reported that protoporphyrin IX (with the number of carboxyl groups being 8 to 2) can be separated and quantified from uroporphyrin using the HPLC method. [4] However, there are still