

Q10. 日焼け止めは、どのようなものを選んだらいいでしょう？

A. なるべくならば、UVA（紫外線A）をカットするものを選びましょう。

日焼け止めの効果の表示には、SPFとPAの2種類があります。この内、PAが紫外線Aを遮光する度合いを表します。PAには+、++、+++の3段階があり、ポルフィリン症の場合は、「+++」を選びましょう。

ポルフィリン症を悪化させる光は、400 ナノメートル前後と呼ばれる光（紫外線Aと紫色の光の境目あたり）です。この光だけを強くカットする日焼け止めはまだありませんが、紫外線散乱剤とよばれる成分（二酸化チタンや酸化亜鉛など）が割合効果があります。

塗り方も大切です。あまり薄く塗ると効き目が落ちますから、ある程度色が付くくらいに塗ること、汗をかいた後は塗り直すことが大切です。

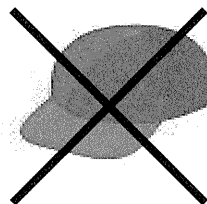
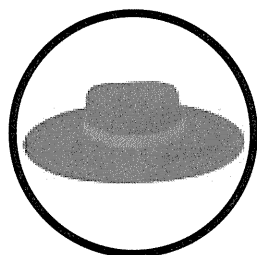
Q 1 1. 帽子や衣服で工夫できることはありますか？

A. 帽子はつばの広いものを深めにかぶりましょう。
衣服は、黒っぽくて生地が厚めのものにし、なるべく皮膚を広く覆うように襟があまり開いていないもの、長袖の上着や、スラックスを選びましょう。

帽子は周りに6cm以上の幅のつばがついているものがお勧めです。野球帽のような帽子は、遮光する面積が広くありません。

衣服は、なるべく織り目の細かい生地で、色が濃い方が日光を通しにくいことが分かっています。

暑い時期は、薄い生地を選びがちですが、薄手の白いTシャツなどはかなり日光を通すので避けましょう。
手を守るために手袋も効果があります。



Q 1 4. 他に気をつけることはないですか？

A. 肝臓を守るための注意も必要です。

お酒（アルコール）は、肝臓に負担になるので飲み過ぎないようにしましょう。

Q 5 の答えでも書きましたが、貧血のための治療薬である鉄剤は逆に肝臓に負担になることがあります。内服しないようにしてください。

どんな病気でも同じですが、睡眠不足や疲れ過ぎは身体に悪いので、体調管理には常に気をつけましょう。



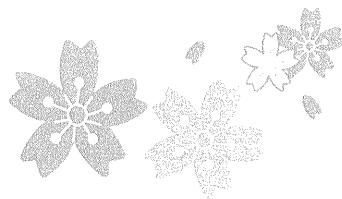
Q15. 将来、骨髄性プロトポルフィリン症は治るようになるのでしょうか？

A. はい、十分に期待できます。

今のところ、根本的な治療法がまだみつからないので、骨髄性プロトポルフィリン症は一生の付き合いとなる病気です。

しかし、国際的には遺伝子を用いてフェロケラターゼという酵素を補う方法などが研究されています。今後、それらの研究が進歩して、完全に治る時代が来ることが期待できます。

まずは、主治医と相談しながら、この病気と根気よく上手に付き合ってください。



—ご 案 内—

全国ポルフィリン代謝障害友の会

「さくら友の会」

主旨：本会はポルフィリン代謝障害に関する正しい知識を高め、明るい療養生活を送れるよう、会員相互の支援と親睦を図ると共に、ポルフィリン代謝障害の原因究明と早期診断及び治療法の確立に関する研究に寄与し、本代謝障害症候群の根治に努力する。さらに、医療体制の充実、福祉の向上等社会的対策を促進することを目的とする。

(ホームページから)

ホームページ：

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

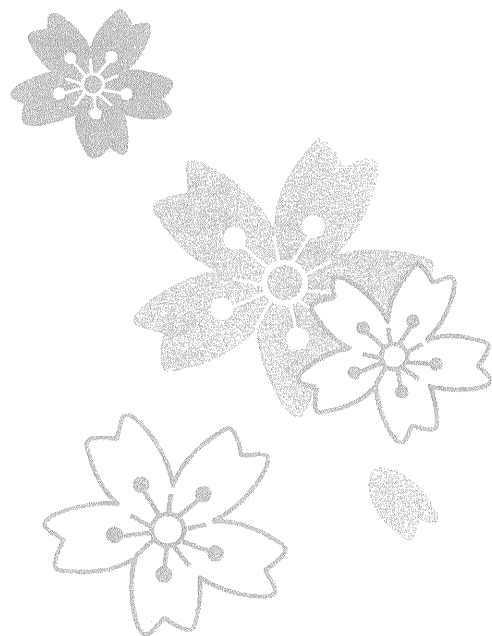


骨髄性プロトポルフィリン症ハンドブック

2011年3月発行 第1版

著者 厚生労働省 遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査
ならびに診断・治療法の開発に関する研究班

川原 繁（近畿大学医学部皮膚科）



与療法が実施されるが、予後不良であるため、症例によってはメルファラン大量静注後に自己末梢血幹細胞移植が実施される。

Ⓑ AA アミロイドーシス

AA (amyloid A) アミロイドーシスは関節リウマチなどの慢性炎症性疾患の合併症として起こる。アミロイド構成蛋白は血清アミロイド A 蛋白である。基礎疾患（炎症性・感染性など）の治療が最も重要である。

家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever) に随伴するものでは、コルヒチンが有効とされている。

Ⓒ ATTR アミロイドーシス

家族性アミロイドポリニューロパチー (familial amyloid polyneuropathy : FAP) I型では、異型トランスサイレチン (amyloidogenic transthyretin : ATTR) がアミロイドを形成する。肝臓が ATTR の大部分を産生するため、臨床症状の進展抑制目的で肝移植が試みられている。

Ⓓ Aβ₂M アミロイドーシス

長期の人工透析により β₂ミクログロブリン (β₂M) 由来のアミロイドが沈着する。初発症状は手根管症候群に伴うものが多い。β₂M を除去するために、β₂M 吸着カラムの併用、血液ろ過透析 (HDF)、高機能膜による透析などが試みられるが、腎移植により透析を終了することも選択肢となる。

急性間欠性ポルフィリン症

acute intermittent porphyria (AIP)

前田直人 鳥取大学講師・機能病態内科学

病態と診断

急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) はヘム合成系における 3 番目の酵素である porphobilinogen deaminase (PBGD) [hydroxymethylbilane synthase (HMBS)] の先天的 (遺伝的) 活性低下に起因する。思春期以降に発症するが、ほかの病型とは異なり皮膚症状 (光線過敏症) はみられない。発症は急性で、種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘、四肢脱力、精神異常、高血圧、頻脈、発熱、けいれんなど多彩な神経内臓症状を呈し、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る。診断の遅れや不適切な治療により、10-25% の症例で呼吸筋麻痺をきたして死に至る。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、カロリー摂取不足などが指摘されている。

診断のポイントは症状からまず本症を疑うことであり、かつ急性期の尿中 δ-アミノレブリン酸 (ALA) が正常値の 5-20 倍、尿中ポルフォビリノゲン (PBG) が 50-100 倍であれば急性ポルフィリン症と考えて治療を開始する。

治療方針

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。重症例では呼吸管理を含めた集中治療が必要となる。

以下の薬剤を適宜組み合わせる。

Ⓐ 急性期治療

1. 尿中 ALA, PBG 排泄促進およびカロリー補充

Ⓡ 処方例

10%ブドウ糖液 1日 3,000-4,000 mL 点滴静注

2. 肝 ALA 合成酵素活性抑制

Ⓡ 処方例

タガメット注 1回 200 mg 1日 4回 点滴静注 または静注 (保外)

3. 外因性ヘムによるネガティブフィードバック

Ⓡ 処方例

Normosang 注 1回 3 mg/kg 1日 1回 緩徐に静注 4-7日間 (保外) 国内未承認

ヘムアルギネート製剤である Normosang はすでに欧州各国で承認され第 1 選択薬として高い有効性が認められているが、わが国では未承認である。2008 年末にようやく国内開発に関するライセンス契約がシミック社により締結された。

Ⓑ 対症療法

1. 腹痛、嘔吐、頭痛、不安

Ⓡ 処方例

1) コントミン注 1回 10-50 mg 筋注 1日 4回まで

軽症には 2) を用いる。

2) コントミン錠 (12.5・25・50 mg) 25-50 mg 分 2-4

激しい疼痛に対してはペチジンやモルヒネを適宜使用する。

2. けいれん 低ナトリウム血症に伴うことが多いため、電解質補正に留意する。

Ⓡ 処方例

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 (ホリゾン) は原則として禁忌薬物の扱いとし、緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限る。

11 代謝

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/>)〕。

ウィルソン病 (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

ウィルソン病は、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。
- ・怠業により、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係するおもな略語

【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

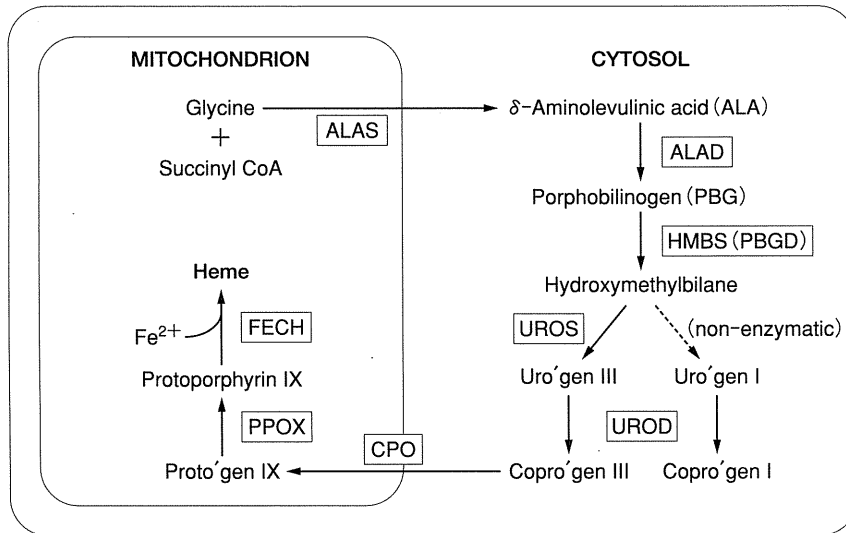


図1 ヘム合成系とポルフィリン症

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。

幹反応に関与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、もしくは骨髓造血細胞で起こるかにより、肝性と骨髓性（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で⁸⁾、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

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癩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、癩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。顔面では皮膚癩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えるべき、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では散発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. *Porphyria* 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/

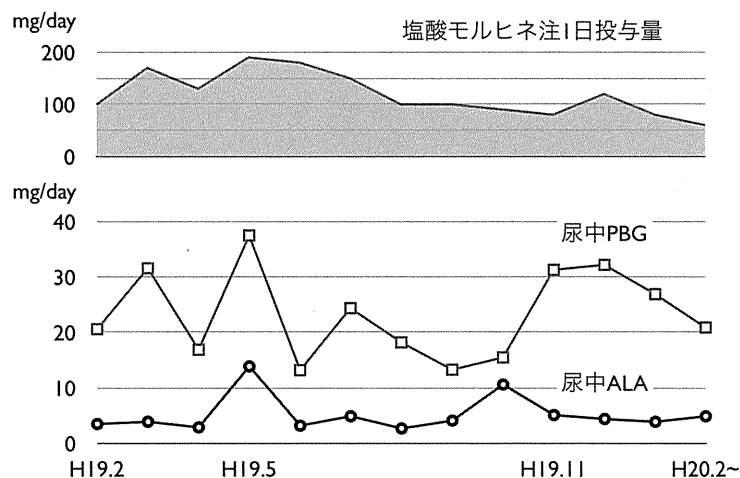


図1 入院後の経過

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。)