

Japanese population but higher than that of European populations.²³ Ma identified a novel splicing *FECH* mutation, IVS3+1G→A, and IVS3-48C polymorphism in a Chinese EPP family.²⁴

In Argentina, Parera detected three novel and two previously described mutations in five Argentinean EPP families; (1) a deletion (451delT) producing a stop codon located 18 codons downstream from the mutation, (2) IVS1-2A>G leading to exon 2 skipping, (3) IVS4-2A>G, which causes the loss of the first 48 bp of exon 5, (4) C343T, and (5) 400delA.²⁵ Colombo's study of 19 Argentina EPP patients identified three novel (p.S222N; p.R298X and p.R367X) and seven already known (g.12490_18067del; p.R115X; p.I186T; c.580_584delTACAG; c.598+1G>T; p.Y209X and p.W310X) and indicated the possibility of c.315-48C variant in *trans* to the mutated allele as a sufficient trigger of EPP.¹⁵

In Spain, Herrero reported that three novel mutations (IVS4+1delG, 347-351delC, and 130_147dupl 18) and IVS3-48C low-expression allele in ten of 11 EPP patients.²⁶ They also estimated the frequency of the IVS3-48C allele among 180 nonporphyric Spanish individuals as 5.2%.²⁶ In South Africa, Parker identified ten sequence variations; IVS3-48T / C polymorphism, five further polymorphisms, a 5-bp deletion in exon 7 (757_761delAGAAG), two previously described splice-site mutations (IVS3+2T>G and IVS7+1G>A), and a novel 7-bp deletion in exon 4 (356_362delTTCAAGA).²⁷ In Portugal, Morais identified heterozygosity for a novel mutation (c.1052delA) in *FECH* gene of two children, and heterozygosity for the hypomorphic allele IVS3-48T>C in two children and asymptomatic mother.²⁸

Recently, an association of EPP and palmar keratoderma has been reported. Méndez detected a homozygous inheritance of a novel missense mutation Q285R, a homozygous A-to-G transition, c.854A>G, in the *FECH* gene in a Caucasian family of EPP associated with palmar keratoderma.²⁹ Minder also reported a case of an association of EPP and palmar keratoderma who had a novel homoallelic missense mutation (p.Ser318Tyr) in the *FECH* gene.³⁰ Their Palestinian (Jordanian) parents were heterozygous for the S318Y mutation.³⁰

4. Mice models of EPP

Mice models of EPP are useful to investigate the effects of *FECH* on iron metabolism in EPP. Lyoumi investigated hematologic and iron status in *FECH*-deficient *Fechm1Pas* mutant mice.³¹ Their mice had microcytic hypochromic anemia without ringed sideroblasts, little or no hemolysis, and no erythroid hyperplasia, whereas the mice showed no tissue iron deficiency but did a redistribution of iron stores from peripheral tissues to the spleen, with a 2- to 3-fold increase in transferrin expression of mRNA and protein levels.³¹ Using *Fechm1Pas* mutant mice with the BALB/c and C57BL/6 backgrounds, Lyoumi demonstrated that BALB/c backgrounded *Fechm1Pas* mice had more severe cholestasis, fibrosis with portoportal bridging, bile acid regurgitation, sclerosing cholangitis, and hepatolithiasis as compared with the mice with C57BL/6 background.³²

5. Conclusion

EPP is an autosomal dominant disease of porphyrin metabolism that is characterized with photosensitivity and liver disease. We have reviewed recent advances of clinical features of EPP, genetic characteristics of EPP, and mice models of EPP. Further studies of genetic analysis and FECH-deficient mice will provide us the new strategy for the treatment of EPP.

Author details

Akira Kawada

Department of Dermatology, Kinki University Faculty of Medicine, Osaka-Sayama, Osaka, Japan

Shigeru Kawara

Department of Dermatology, Kanazawa Red Cross Hospital, Kanazawa, Japan

Hajime Nakano

Department of Dermatology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Aomori, Japan

6. References

- [1] Lecha M. Erythropoietic protoporphyria. *Photodermatol Photomed Photoimmunol* 2003; 19: 142-6.
- [2] Murphy GM. Diagnosis and management of the erythropoietic protoporphyria. *Dermatol Ther* 2003; 16: 57-64.
- [3] Kawada A, Gomi H, Shiraishi H, Hatanaka K, Matsuo I, Inafuku K, Takamori K, Tezuka T. An infantile case of erythropoietic protoporphyria with a decreased mRNA level of ferrochelatase. *Hifu* 2001; 43: 111-5.
- [4] Minder EI, Schneider-Yin X, Steurer J, Bachmann LM. A systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2009; 55: 84-97.
- [5] Harms J, Lautenschlager S, Minder CE, Minder EI. An α -melanocyte-stimulating hormone analogue in erythropoietic protoporphyria. *N Eng J Med* 2009; 360: 306-7.
- [6] Petersen AB, Philipsen PA, Wulf HC. Zinc sulphate: a new concept of treatment of erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2012; 166: 1129-31.
- [7] Spelt JMC, Rooij FWM, Wilson JHP, Zandbergen AAM. Vitamin D deficiency in patients with erythropoietic protoporphyria. *J Inherit Metab Dis* 2009 doi: 10.1007/s10545-008-1037-0.
- [8] Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, Elder GH. Serum 25-hydroxyvitamin D in erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* 2008; 159: 211-3.
- [9] Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: a concise review. *World J Gastroenterol*. 2010; 16: 4526-31.
- [10] Anstey AV, Hift RJ. Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut* 2007; 56: 1009-18.

- [11] Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Badminton MN, Newsome PN. UK experience of liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 539-45.
- [12] Wahlin S, Stal P, Adam R, Karam V, Porte R, Seehofer D, Gunson BK, Hillingsø J, Klempnauer JL, Schmidt J, Alexander G, O'Grady J, Clavien PA, Salizzoni M, Paul A, Rolles K, Ericzon BG, Harper P. Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl* 2011; 17: 1021-6.
- [13] Gouya L, Puy H, Lamoril J, Silva VD, Grandchamp B, Nordmann Y, Deybach J-C. Inheritance in erythropoietic protoporphyria: a common wild-type ferrochelatase allelic variant with low expression accounts for clinical manifestation. *Blood* 1999; 93: 2105-10.
- [14] Minder EI, Gouya L, Schneider-Yin X, Deybach JC. A genotype-phenotype correlation between null-allele mutations in the ferrochelatase gene and liver complication in patients with erythropoietic protoporphyria. *Cell Mol Biol* 2002; 48: 91-6.
- [15] Colombo FP, Rossetti MV, Méndez M, Martínez JE, Enríquez de Salamanca R, Batlle AMC, Parera VE. Functional associations of genetic variants involved in the clinical manifestation of erythropoietic protoporphyria in the argentinean population. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012 doi: 10.1111/j.1468-3083.2012.04566.x.
- [16] Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. *Blood* 2012 doi:10.1182/blood-2012-05-423186
- [17] Nakano H, Nakano A, Toyomaki Y, Ohashi S, Harada K, Moritsugu R, Takeda H, Kawada A, Mitsuhashi Y, Hanada K. 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* 2006; 126: 2717-9.
- [18] Whatley SD, Mason NG, Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN. Gene dosage analysis identifies large deletions of the *FECH* gene in 10% of families with erythropoietic protoporphyria. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 2790-4.
- [19] Berroeta L, Man I, Goudie DR, Whatley SD, Elder GH, Ibbotson SH. Late presentation of erythropoietic protoporphyria: case report and genetic analysis of family members. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1030-1.
- [20] Di Pierro E, Brancaleoni V, Besana V, Ausenda S, Drury S, Cappellini MD. A 10376 bp deletion of *FECH* gene responsible for erythropoietic protoporphyria. *Blood Cells Mol Dis* 2008; 40: 233-6.
- [21] Li C, Di Pierro E, Brancaleoni V, Cappellini MD, Steensma DP. A novel large deletion and three polymorphism in the *FECH* gene associated with erythropoietic protoporphyria. *Clin Chem lab Med* 2009; 47: 44-6.
- [22] Zhou SN, Xiao SX, Peng ZH, Li BX, Li XL, Li Y, Luo SJ. A novel mutation of the *FECH* gene in a Chinese family with erythropoietic protoporphyria. *J Dermatol Sci* 2007; 48: 145-7.
- [23] Lau KC, Lam CW. DNA-based diagnosis of erythropoietic protoporphyria in two families and the frequency of a low-expression *FECH* allele in a Chinese population. *Clin Chim Acta* 2009; 400: 132-4.

- [24] Ma J, Xiao S, An J, Wang X, Xu Q, Dong Y, Feng Y, Wang J. A novel splicing mutation and haplotype analysis of the *FECH* gene in a Chinese family with erythropoietic protoporphyria. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 726-9.
- [25] Parera VE, Koole RH, Minderman G, Edixhoven A, Rossetti MV, Batlle A, De Rooij FWM. Novel null-allele mutations and genotype-phenotype correlation in Argentinean patients with erythropoietic protoporphyria. *Mol Med* 2009; 15: 425-31.
- [26] Herrero C, To-Figueras J, Badenas C, Méndez M, Serrano P, Enríquez-Salamanca R, Lecha M. Clinical, biochemical, and genetic study of 11 patients with erythropoietic protoporphyria including one with homozygous disease. *Arch Dermatol* 2007; 143: 1125-9.
- [27] Parker M, Corrigall AV, Hift RJ, Meissner PN. Molecular characterization of erythropoietic protoporphyria in South Africa. *Br J Dermatol* 2008; 159: 182-91.
- [28] Morais P, Mota A, Baudrier T, Trigo F, Oliveira JP, Cerqueira R, Palmeiro A, Tavares P, Azevedo F. Erythropoietic protoporphyria: a family study and report of a novel mutation in the *FECH* gene. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 479-83.
- [29] Méndez M, Poblete-Gutiérrez P, Morán-Jiménez MJ, Rodríguez ME, Garrido-Astray MC, Fontanellas A, Frank J, de Salamanca RE. A homozygous mutation in the ferrochelatase gene underlies erythropoietic protoporphyria associated with palmar keratoderma. *Br J Dermatol* 2009; 160: 1330-4.
- [30] Minder EI, Schneider-Yin X, Mamet R, Horev L, Neuenschwander S, Baumer A, Austerlitz F, Puy H, Schoenfeld N. A homoallelic *FECH* mutation in a patient with both erythropoietic protoporphyria and palmar keratoderma. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010; 24: 1349-53.
- [31] Lyoumi S, Abitbol M, Andrieu V, Henin D, Robert E, Schmitt C, Gouya L, de Verneuil H, Deybach JC, Montagutelli X, Beaumont C, Puy H. Increased plasma transferrin, altered body iron distribution, and microcytic hypochromic anemia in ferrochelatase-deficient mice. *Blood* 2007; 109: 811-8.
- [32] Lyoumi S, Abitbol M, Rainteau D, Karim Z, Bernex F, Oustric V, Millot S, Letteron P, Heming N, Guillmot L, Montagutelli X, Berdeaux G, Gouya L, Poupon R, Deybach JC, Beaumont C, Puy H. Protoporphyrin retention in hepatocytes and Kupffer cells prevents sclerosing cholangitis in erythropoietic protoporphyria mouse model. *Gastroenterology* 2011; 141: 1509-19.

先天性ポルフィリン症

SUMMARY

ポルフィリン症は、ヘム合成酵素活性の低下もしくは欠損による先天性または後天性の代謝異常と定義される。ヘム合成系の酵素は8種類存在し、最初の律速酵素であるδ-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS) 活性を除く、7種類の酵素に対応する病型が存在する。病態として肝性と骨髄性に分類される。全ポルフィリン症例の頻度からは、晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) に次いで赤芽球性プロトポルフィリン (EPP) が最も頻度が高い。第1番目の律速酵素であるALAS酵素の活性低下は鉄芽球性貧血と称して、ポルフィリン症例には含まれなかった。最近、ALAS活性は2種類が存在し、非赤芽球性の1型 (ALAS1) と赤芽球性 (ALAS2) の2型に分けられ、ALAS2 (赤芽球性) 活性と最後の8番目のフェロクラーゼ酵素 (FeC) 活性が同時に低下するX染色体プロトポルフィリン症 (X-EPP) 例が報告されていてトピックスになっている¹⁾。

代謝障害と病態

EPPは、ヘム合成酵素群の最後の8番目のフェロクラーゼ (FeC) の活性低下によって、不溶性で遊離性のプロトポルフィリン (PP) が赤血球、皮膚、肝臓、胆汁中に蓄積し、糞便中に排泄され症状を引き起こす病態である。FeC遺伝子 (*FECH*) は18q21.3に局在し、11のエクソンから成る。EPPは10歳前後に発症し、小児科や皮膚科で診断され、肝障害のため内科や消化器科で治療される疾患である。

臨床病型と分類

ポルフィリン症は皮膚型ポルフィリン症として先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)、赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) に、肝性ポルフィリン症例としてALA脱水素酵素欠損症ポルフィリン症 (ADP)、

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)、異型ポルフィリン症 (VP)、晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) に分けられる (表1)。

肝臓と骨髄の両方に異常のあるポルフィリン症として、肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP) がある。EPPをはじめ、多くは常染色体優性遺伝形式をとるが、CEPとHEPとADPが常染色体劣性遺伝形式をとる。PCTは日本では散発性が多く、遺伝性PCTの報告はない。小児期発症はEPPが最も頻度が高い。

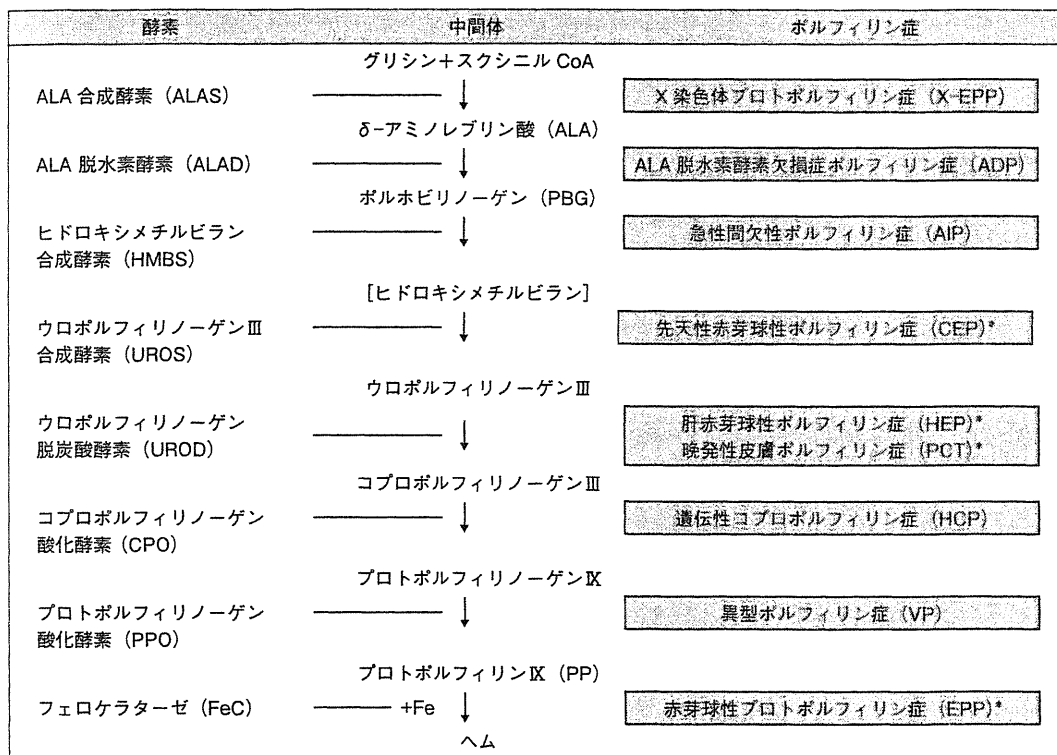
臨床症状と診断

EPPは、幼児期から小児期における光線過敏症状から発症する。日光曝露後、顔面や四肢などの露光部にかゆみやちくちくする痛みで発症する。褐色の日光曝露部に色素沈着、水疱、紅斑などがみられる。EPPの10~20%に肝障害がみられる。胆汁うっ滞では感染症にかかりやすく、不明熱があったら敗血症などを疑う。すべての日光過敏症と幼児期においては色素性乾皮症などとの鑑別が重要である。

①検査所見：一般検査では赤血球PPの測定が最も迅速で簡便である。PPは胆汁を経由して便中に排泄されるので、尿中ポルフィリン体を測定しても無意味である。EPPの鑑別診断として、皮膚症状を合併する肝性ポルフィリン症例において、VPでは便中PPとコプロポルフィリン (CP) が増加し、HCPではCPが増加するので、PPが増加するEPPと明確に鑑別できる。糞便中ポルフィリン体の測定は、日本では聖マリアンナ医科大学予防医学教室でのみ可能である。

②確定診断：EPPの確定診断には、欠損酵素であるFeCの遺伝子 (*FECH*) 解析が必要である。ヘテロの*FECH*遺伝子の変異でFeC活性は約50%低下するが、反対側アレルのイントロン3の遺伝子多型であるIVS3-48T>Cの存在があつて初めて発症することが明らかにされた²⁾。EPPの遺伝子診断は弘前大学皮膚科や鳥取大学で行っている。

表1 ポルフィリン-ヘムの生合成系



* 幼小児期発症ポルフィリン症。

治療

皮膚症状を繰り返し肝障害が進展すると致死性になるので、平素から徹底した遮光対策が最も重要である³⁾。

EPPの作用波長は可視光線から長波長紫外線に存在するので、その対策が重要であり、紫外線カットの衣服や下着などが市販されている。紫外線吸収剤は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成分とする日焼け止めが有効である。貧血に対しては、鉄剤は肝障害を悪化させることがあるので使用せず、輸血は安全とされる³⁾。

内科領域ではEPPの肝障害例を診る機会が多いが、決定的な治療法はなく、敗血症で細菌が同定できれば、抗菌薬が著効する例がある⁴⁾。細菌が同定されなくても抗菌薬が著効したという、ペニシリンGの

大量投与例が報告されている⁵⁾。肝移植の早期の対策も必要である。黄疸が進行してからでは難しい。

予後

日光遮断対策が必須であり、肝疾患の予防が生命予後の鍵を握っている。

文献

- 1) Whatley SD, et al. Am J Hum Genet 2008 ; 83 : 408-14.
- 2) Gouya I, et al. Nat Genet 2002 ; 30 : 27-8.
- 3) 川田暁, 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・治療法の開発に関する研究. 平成23年度報告 p.24-30, 88-9.
- 4) Asada N, et al. Clin Chim Acta 1999 ; 282 : 197-201.
- 5) Tsuchiyama T, et al. Dig Dis Sci 2000 ; 45 : 2411-3.

(堀江 裕)

難病疾患ポルフィリン症例の診断と治療に関する全国展開

ポルフィリン症相談ガイドブック



著者



平成24年度 社会福祉法人 済生会 医学・福祉共同研究

研究代表：堀江 裕(島根県済生会江津総合病院 院長)

目次

□はじめに	・・・P 1
□ポルフィリン症とは？	・・・P 2
□ポルフィリン症の診断	・・・P 5
□急性ポルフィリン症について	・・・P 6
□皮膚ポルフィリン症について	・・・P 7
□ポルフィリン症相談事例	
《私はポルフィリン症では？》	
● 尿の色が赤っぽい	・・・P11
● このような症状はポルフィリン症では	・・・P12
● 蛍光灯の明かりでもかゆい	・・・P12
● 紫外線にあると、湿疹がでてヒリヒリする	・・・P13
● 尿が濃いオレンジ色でした	・・・P14
● ALAの正常範囲は	・・・P14
● 何の検査の数値を調べたらよいか	・・・P15
● どのような検査をしてもらえばよいか	・・・P16
● EPPはどのようにして診断されますか	・・・P16
《ポルフィリン症と診断された方》	
[皮膚型ポルフィリン症関係]PCT. EPP	
● 長期の治療疲れ	・・・P17
● 無月経？	・・・P17
● 他に良い治療方法は無いでしょうか？	・・・P18
● 遺伝の可能性は？	・・・P19
● 内蔵の病気との関連性は？	・・・P20
● 推奨の日焼け止めは？	・・・P20
● 将来は治るようになるのでしょうか？	・・・P21
[急性ポルフィリン症関係]AIP	
● 母子手帳がもらえない	・・・P21
● 胃カメラは大丈夫？	・・・P21
● 気をつけること	・・・P22
● 子供がほしい	・・・P22
● 筋力が弱い	・・・P22
● 麻酔薬によって発作を誘発	・・・P23
● 神奈川県下の専門医？	・・・P23
● ポルフィリン症例	・・・P23
□ポルフィリン症対応専門病院紹介	・・・P24
□代表著者紹介	・・・P25

はじめに

ポルフィリン症患者さんを初めて診断したのは昭和50年の10月でした。2ヶ月を要して、「腹痛、高血圧、四肢麻痺」の45歳の男性患者さんを、尿の色が濃いのに、肝機能検査が全く正常に近いのでなぜだろうかと疑ったのが最初です。

ポルフィリン症という病気があり、多彩な症状を呈することを知って、「検査法提要」という検査書をみながら、紫外線で照射して赤色に写しだされるポルフィリン尿を診た時の驚きは忘れられません。

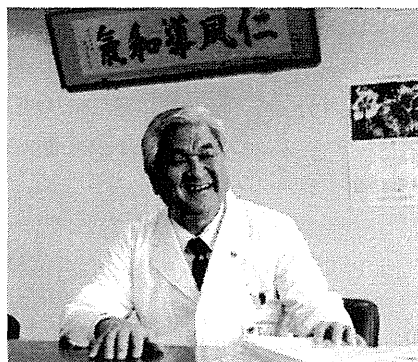
平成14年以来、ポルフィリン症例の相談窓口を開設して以来、全国から相談をうけ患者さんも江津まではるばる来院されるようになり、全国80か所ある済生会のメリットを生かせないかと考えて、医学・福祉共同研究に応募して、若手の先生とのネットワーク造りをはじめました。

この冊子は相談を受けた内容を手直しして、わかりやすくまとめたものです。広く江湖に迎えられたら、うれしい限りです。

2013年3月

堀江 裕

済生会江津総合病院院長



今回の医学・福祉共同研究にご協力いただきました先生方



■後列左側より、済生会松山病院 宮岡弘明先生、大阪府済生会吹田病院 島俊英先生、岡山済生会総合病院 藤岡真一先生、香川県済生会病院 佐藤敦彦先生、済生会広島病院 小林博文先生、東京都済生会中央病院 足立智英先生、済生会松山病院 岡田武志先生、済生会広島病院 隅井浩治先生。

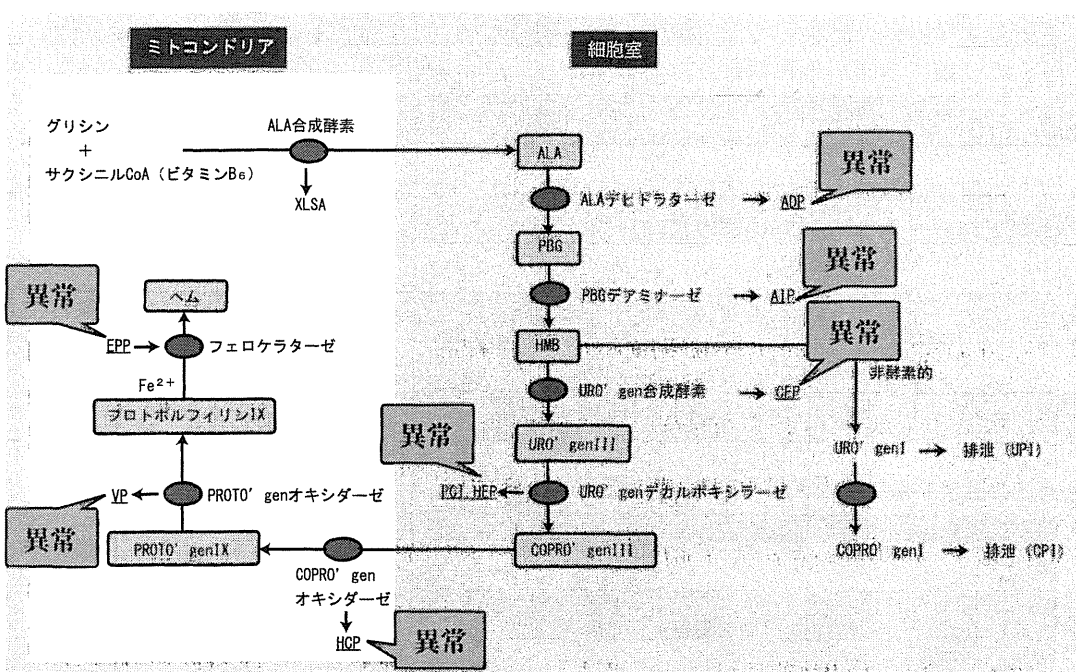
■前列左側より、山陰労災病院 前田直人先生、済生会江津総合病院 堀江 裕先生、東京都市大学 近藤雅雄先生、近畿大学医学部附属病院 川田 暁先生。

ポルフィリン症とは

●ポルフィリン症の概念

ポルフィリン症とは、ヘム合成系に関与する8つの酵素のうち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)を除いた以降の7つの酵素のいずれかを欠損に起因する疾患群をいう。(図1)

どの段階の酵素が障害されているかによって過剰に蓄積する前駆体(δ-ALA、PBG(ポルホビリノゲン))あるいは中間体(各種ポルフィリン体)の種類が異なるため、それぞれに厳密に異なった病型を生じることになる。



(図1) ヘム合成には8個の酵素が関与するが、ヘム合成の最初の酵素であるALA合成酵素を除く7つの酵素異常をポルフィリン症という。

●ヘム合成とは

進化の過程でたんぱく質はヘムを取り込むことにより、ヘムの特徴を生かした多彩な機能を獲得するようになった。その機能には酸素との可逆的な結合反応、活性酸素の消去、電子伝達、酸化還元反応を利用した薬物代謝などがあげられる。すなわち、

ヘムは補欠分子族としてヘモグロビンやCYP、ミオグロビン、カタラーゼ、シトクロムなど多彩な機能を有するヘム蛋白を構成する。

ヘムは生体のあらゆる組織に不可欠な分子でありすべての細胞で合成されるが、主たる産生部位は骨髄赤芽球(80%)と肝細胞

(15～20%)である。肝は骨髄赤芽球に次いでヘム生産の重要な臓器であり、一日0.9～1.6 μ mol/kgのヘムを合成すると考えられている（これは体総ヘム生産量の15～20%を占めている）。

ヘム生合成は、グリシンとサクシニルCoAの縮合による δ -アミノレブリン酸の合成を第一段階とし、以後計8段階の酵素反応からなる（図1）。各段階で生じる中

間体は通常細胞内で保存され、体外に排泄されるのはごく少量。

役割を終えたヘムは網内系でヘムオキシゲナーゼによって分解され、ビリベルジンを経て間接ビリルビンとなり、さらに肝に取り込まれてグルクロン酸抱合を受けたのち直接ビリルビンとして胆汁中に排泄される。

ポルフィリン症の患者さんをいつでも診察します。



後方左より、堀江 裕、松岡宏至、藤井 康善、岡本敏明 先生と病棟のスタッフ（済生会江津総合病院）

●ポルフィリン症の分類

ポルフィリン症の分類は、病因論的に前駆体や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髄造血細胞で起こるかによって肝性と骨髄性(赤芽球性)とに分類されてきたが、臨床的立場からは、致命的ともなりうる急性神経内蔵症状を主徴とする急性ポルフィリン症と皮膚

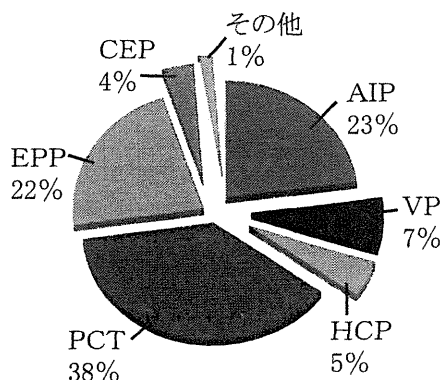
光線過敏症を呈する皮膚ポルフィリン症とに分類するのが一般的である。(分類表1)

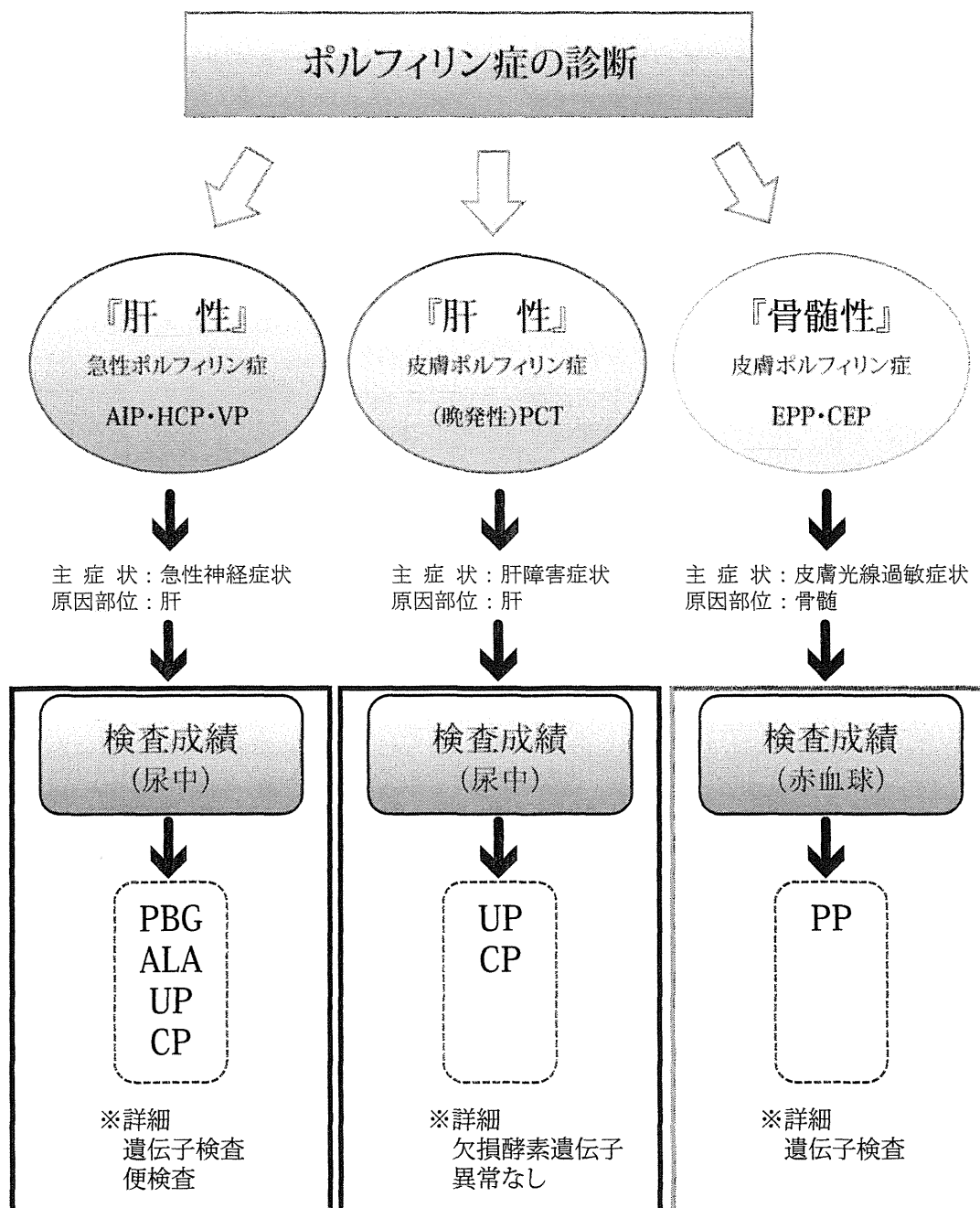
わが国における正確な頻度は不明であるが、報告例では晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)、骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)の順となっており、他の病型はまれとされる。

《分類表1》

分類	病型	略号	臨床症状	検査ポイント	
肝性	急性	急性間欠性ポルフィリン症	AIP	消化器、神経、精神症状、軽度肝障害、皮膚症状はない	尿中 PBG,ALA
		異型ポルフィリン症	VP	消化器、神経、精神症状、軽度肝障害、皮膚症状、肝障害	尿中 PBG,ALA UP,CP
		遺伝性コプロポルフィリン症	HCP	消化器、神経、精神症状、軽度肝障害、皮膚症状、軽度肝障害	尿中 PBG,ALA CP
骨髄性	皮膚型	晩発性皮膚ポルフィリン症	PCT	皮膚症状、肝障害とも強い	尿中 UP,CP
		骨髄性プロトポルフィリン症	EPP	皮膚症状、肝障害	赤血球中 PP
		先天性骨髄性ポルフィリン症	CEP	皮膚症状、造血器障害とも強い、赤尿歯牙	尿中 UP

《報告件数割合》(～2007)





これらはポルフィリン症診断の重要なポイントです。
相談窓口では、この内容を繰り返しお伝えしております。

急性ポルフィリン症について

急性ポルフィリン症には、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)、異型ポルフィリン症(VP)、遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)の3病型などがあります。中でも急性間欠性ポルフィリン症(AIP)が主体です。

《症状》

急性ポルフィ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、精神科などの各科で苦慮することが多い。ちなみに、AIP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、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は増加しない。

急性発作の多くは20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。

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検査所見や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。

《治療》

根本的治療はなく、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。

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(3,000~4,000ml/日)の点滴静注が用いられる。また肝ALAS活性制御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、不安に対して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。

静脈内へミン投与は特異的かつ病因論的

な治療法で、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の誘導を制御し、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Normo-sang®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。

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。

皮膚ポルフィリン症について

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) および肝骨髄性ポルフィリン症 (HEP) が含まれる。

《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。

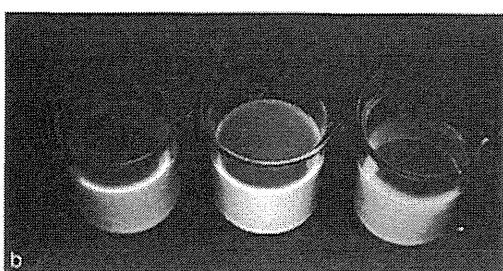
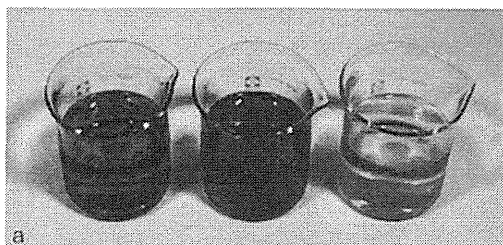
急性ポルフィリン症に分類されるVP、HCPおよび皮膚ポルフィリン症であるPCTでは同じような慢性の皮膚光線過敏症を呈す

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、線状瘢痕となる。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委縮し、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。

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の様な痛み、チクチク刺すような痛み、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、やけどの様な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は基本的に良性的の疾患であるが、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。



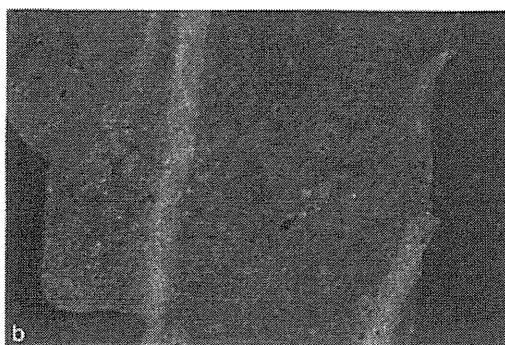
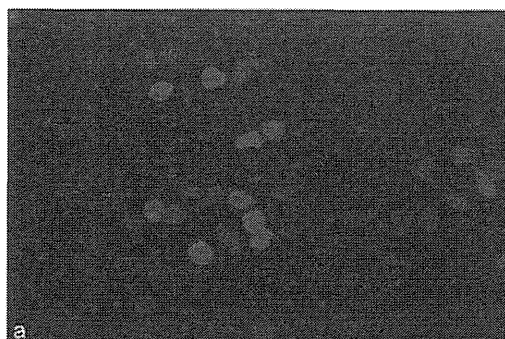
図① 先天性赤芽球性ポルフィリン症患者の赤色尿(a)とその蛍光(b)

a、bとも左と中は患者の尿、右は健常者の尿、患者の尿は遠赤外線照射下にて強い赤色蛍光を発する。

写真提供：近藤雅雄先生

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、手指の変形や抱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（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 図①・②）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。



図② 赤芽球性プロトポルフィリン症患者の赤血球(a)と肝組織の赤色蛍光(b)

写真提供：近藤雅雄先生

《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では散発的にしろ、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治療

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。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。

●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 porphuria
AIP:acute intermittent porphyria
CEP:congenital erythropoietic porphyria
PCT:porphyria cutanea tarda
HEP :hepatoerythropoietic porphyria
HCP:hereditary coproporphyria
VP:variegate porphyria
EPP:erythropoietic protoporphyria

ALA脱水素酵素欠損性ポルフィリン症
急性間欠性ポルフィリン症
先天性骨髄性ポルフィリン症
晩発性皮膚ポルフィリン症
肝性骨髄性ポルフィリン症
遺伝性コプロポルフィリン症
異型(多様性)ポルフィリン症
骨髄性プロトポルフィリン症

【ヘム合成系酵素】

ALAS:δ-aminolevulinatase synthase
ALAD:δ-aminolevulinatase dehydratase
PBGD: porphobilinogen deaminase
(HMBS):(hydroxymethylbilane synthase)
UROS:uroporphyrinogen III synthase
UROD :uroporphyrinogen decarboxylase
CPO:coproporphyrinogen oxidase
PPO:rotoporphyrinogen oxidase
FECH ferrochelatase

ALA合成酵素
ALA脱水素酵素
PBG脱アミノ酵素
(HMB 合成酵素)
Uro'genIII合成酵素
Uro'gen脱炭酸酵素
Copro'gen酸化酵素
proto'gen酸化酵素
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
PBG:porphobilinogen
HMB:hydroxymethylbilane
Uro'gen :uroporphyrinogen
Copro'gen:coproporphyrinogen
proto'gen:protoporphyrinogen

δ-アミノレブリン酸
ポルホビリノゲン
ハイドロキシメチルピラン
ウロポルフィリノゲン
コプロポルフィリノゲン
プロトポルフィリノゲン

ポルフィリン症相談事例

- 私はポルフィリン症では？
- 皮膚型ポルフィリン症と診断された方
(PCT, EPP患者関連)
- 急性ポルフィリン症と診断された方
(AIP患者関連)

《まえおき》

ポルフィリン症は皮膚症状、精神・神経症状、消化器症状、内分泌症状など多彩な症状を呈するが、症状発現には生体内外のホルモンなどが関与し、診断が遅れると死に至る事もあります。

あまりにもポルフィリン症に関する情報が少ない今日において、患者さんおよびそのご家族の方々への情報提供と共に皆様の質疑応答より良くある情報を掲載いたしました。

「ポルフィリン症相談ガイドブック」は、「ポルフィリン症相談サイト」ホームページ (<http://www.porphyr ia. jp>) へ、多数寄せられたよくある事例を抜粋し、助言回答をしたものです。実際の症状等は個々の患者様によってすべて異なります。従いまして、実際に医療機関を受診する際は、治療方法、薬の内容等、担当の医師によく相談、確認するようにお願い致します。



私はポルフィリン症では？

Q1.尿の色が赤っぽい

3月半ばにインフルエンザに罹りました。その際抗インフルエンザ薬や喉が痛かったためニューキノロン等を服用しました。

その辺りから尿の色が赤っぽくなっていることに気づき4月初旬に泌尿器科を受診したところ潜血は認められず、GOT69、GPT144と高値でした。

また、横紋筋融解症の疑いもあるとのこと。ミオグロビン等、腎機能やB、C型肝炎も調べましたが特に異常はありませんでした。ただ4月9日の尿検査で尿ウロポルフィリン定量が1607と高値で尿コプロポルフィリンは104で正常値でした。ちなみに直近（4月20日）の肝機能値はGOT38、GPT71です。まだ尿の色は赤っぽく以前と変わっていないと思います。

これらの結果からポルフィリン症ではないでしょうか？

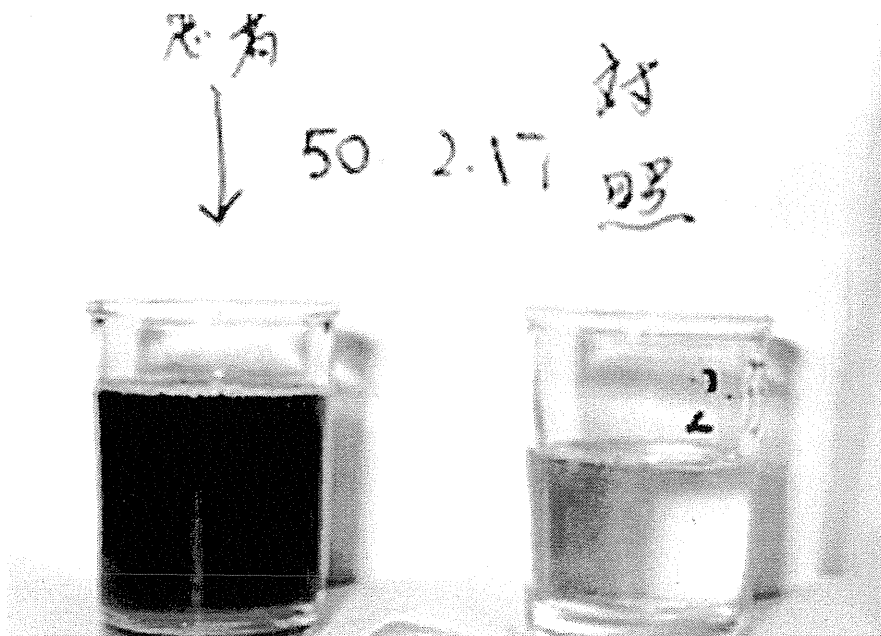
A1.回答

晩発性皮膚ポルフィリン症例(PCT)が考えられます。

アルコール類は飲まれますか。C型肝炎は陰性ですね。B型肝炎はどうですか。しらべてみてください。

PCTは、遺伝性はありません。原因または発症のきっかけは日本ではC型肝炎との合併が80%以上の患者さんにあります。あとはお酒の飲みすぎです。γ-GTPの値について医師の診断を受けてください。

PCTでは、アルコールが一番の増悪因子です。C型肝炎が合併しておればインターフェロンでHCVが消失すれば、酒をのんでも全く肝機能はわるくなりません。ひとまずアルコールの禁止をお勧めします。



写真：堀江 裕先生 提供

Q2.このような症状はポルフィリン症ではないでしょうか？

約4年前に子宮体癌の摘出手術を受けました。（準広汎子宮全摘出＋両側付属器切除＋骨盤内リンパ隔清）その後、時折（自分では低気圧の際に顕著に症状が出ると思っています）、全身倦怠感、ひどいめまいでグラングランになり歩けない、体に力が入らずドアも開けられない、声を出すのもつらい、腹部膨満感、腹痛等に悩まされています。症状が出ると起き上がることが困難になり伏せてしまいます。

一昨日よりその症状が出て、今回は腹痛が激烈で救急車を呼ぼうかと思うほどで胆石か腎臓結石か、虫垂炎か、最悪は癌性腹膜炎かと思ひ癌の再発を覚悟しました。

超音波検査では腎臓結石はあるものの痛みの原因ではなく、内臓ではないから筋肉痛では？ということでボルタレンを出していただき経過観察となりました。

しかし今も痛みがひどく、歩くと響くため歩くことができません。卵巣欠落症状の緩和のために漢方を飲んでいますが便秘は無く、随時軟便ですが下痢という感じではありません。発熱、嘔吐もなく、食欲もあります。血液検査では炎症反応無し、肝機能も問題無し。ただ腹痛と倦怠感で動くことができません。

このような症状からポルフィリン症ではないでしょうか？

A2.回答

ポルフィリン症の疑いがあります。次の検査値について医師の診断を受けてください。**PBG**、**ALA**、**UP**、**GP**を尿中（部分尿で可）

また、ボルタレンの投与をはじめ鎮痛剤はモルヒネとコントミン以外は中止してください。

Q3.蛍光灯の明かりなどでもかゆがります

12歳の子供のことです。7歳の頃から太陽に当たるとかゆがり、室内でも勉強机の蛍光灯の明かりなどでもかゆがります。咳が出ることもあります。

もともと、アレルギー性鼻炎です。皮膚

の発疹は今のところないようですが、ポルフィリン症ではないでしょうか？

A3.回答

骨髄性プロトポルフィリン症例の可能性があるので、赤血球プロトポルフィリン値を測定し医師の診断を受けてください。この値をお知らせください。