

では酵素活性が正常人の数%未満にまで低下しているために δ -ALAの過剰産生が生じ、急性発作を発症しやすい状態となる。肝でのヘム合成の低下および薬物投与などチトクロームP-450の消費に伴うヘムの需要の増大は、ネガティブフィードバック機構を介してALA合成酵素(ALAS-1)を誘導し、その結果 δ -ALAが更に過剰に蓄積してADP発症に至る。

なお、ALAD遺伝子の変異とは無関係に、二次的にALAD活性の低下する疾患として、高チロシン血症および鉛中毒があげられる。遺伝性高チロシン血症I型(HT-1)は、チロシン分解酵素の1つであるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH)の先天的欠損によってフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトンが体内に過剰に蓄積し、肝障害、腎尿細管障害を引き起こす予後不良の極めてまれな疾患である。サクシニルアセトンはALADの活性を競合的に阻害するため、HT-1患者の約40%で急性ポルフィリン様症状を呈する。一方、鉛はALADのSH基に結合して用量依存性に酵素活性を阻害するため、急性鉛中毒では δ -ALAの過剰蓄積が生じ、ADP類似の内臓神経症状を発症することがある。これに関連して、ALAD遺伝子ヘテロ接合変異体では酵素活性が正常人の約50%に低下しているため、より少ない鉛曝露で鉛中毒を発症しうることが報告されている^{12,13)}。

4. 症状(AIPの稿を参照)

ADPの発症は典型的には出産直後あるいは小児期にみられるが、それ以降での発症もある。急性内臓神経発作を主徴とし、臨床的には他の急性ポルフィリン症と区別がつかない。他の急性ポルフィリン症と同じく、急性発作中には頻脈、高血圧などの自律神経症状がみられ、診断の遅れや不適切な治療により球麻痺や呼吸筋麻痺が生じうる。患者によっては上下肢の筋力低下が目立つ例がある。繰り返す急性発作は致死となる。AIPと同じくADPでも皮膚症状を欠く。また、一般に貧血はみられない。

5. 診断と鑑別診断

ADPでは尿中 δ -ALAが発作の強さに比例して増加するが、ヘム合成マップ(AIPの稿、図1を参照)からも理解されるように、尿中へのPBG排泄増加はない。この点で他の急性ポルフィリン症とは異なる¹⁴⁾。赤血球中ALAD活性は正常の10%未満に低下していることが多い。赤血球中の亜鉛プロトポルフィリン(Zn-PP; PPは亜鉛に高い親和性をもつ)が増加する。尿中コプロポルフィリンおよび赤血球中プロトポルフィリンの増加がみられるが、その機序は不明である。糞便中のポルフィリン体の増加はない。

確定診断にはALAD遺伝子の解析が有用である⁵⁻¹¹⁾。

上述のごとく、遺伝性高チロシン血症および鉛中毒との鑑別が必要である。鉛中毒との鑑別には血中鉛濃度を測定するほか、スチレン、トリクロロエチレン、プロモベンゼンなど外因性のALAD阻害薬物への曝露を否定しておく。

6. 治療と予後(AIPの稿を参照)

誘発因子の除去、大量のグルコース補給および対症的療法など、他の急性ポルフィリン症と同様の処置を行う。ただし、ADPでは急性ポルフィリン症としての治療に反応する例とそうでない例がある。ヘムアルギニン静注による治療成功例が報告されている⁹⁾。肝移植の報告はこれまで1例あるが¹⁵⁾、臨床症状や生化学所見に対して有効といえるエビデンスは得られていない。発作間欠期には無理なダイエットや喫煙、誘発薬剤、鉛などの外因性ALAD阻害物質への曝露などを回避するよう生活指導を行う。

これまでの報告例ではADPの臨床経過および予後は様々であり、症例数が少ないため現時点では明確でない。Dossら²⁾によって最初に報告されたドイツ人少年2人はその後重篤な発作なく、ともに成人期まで経過している。一方、スウェーデンの男児例³⁾では生後すぐに治療抵抗性の急性発作を繰り返し、6歳時に肝移植を受けて症状はやや改善をみたものの尿中 δ -

VII

ALA 排泄増加は持続し、9歳で肺炎により死亡している⁵⁾。また、成人期発症のベルギー人男性⁴⁾では、併発する多血症がADPの発病に関与した可能性はあるものの、最終的に悪性血液疾患で死亡しており⁵⁾、やはりADPの予後への影響は不明である。

■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 2) Doss M, et al: New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin Wochenschr* **57**: 1123-1127, 1979.
- 3) Thunell S, et al: Aminolaevulinate dehydratase porphyria in infancy. A clinical and biochemical study. *J Clin Chem Clin Biochem* **25**: 5-14, 1987.
- 4) Hassoun A, et al: Biochemical diagnosis of an hereditary aminolaevulinate dehydratase deficiency in a 63-year-old man. *J Clin Chem Clin Biochem* **27**: 781-786, 1989.
- 5) Doss MO, et al: The third case of Doss porphyria (delta-amino-levulinic acid dehydratase deficiency) in Germany. *J Inherit Metab Dis* **27**: 529-536, 2004.
- 6) Akagi R, et al: delta-Aminolevulinatase (ALAD) porphyria: the first case in North America with two novel ALAD mutations. *Mol Genet Metab* **87**: 329-336, 2006.
- 7) Plewinska M, et al: delta-Aminolevulinatase deficient porphyria: identification of the molecular lesions in a severely affected homozygote. *Am J Hum Genet* **49**: 167-174, 1991.
- 8) Ishida N, et al: Cloning and expression of the defective genes from a patient with delta-aminolevulinatase dehydratase porphyria. *J Clin Invest* **89**: 1431-1437, 1992.
- 9) Akagi R, et al: Novel molecular defects of the delta-aminolevulinatase gene in a patient with inherited acute hepatic porphyria. *Hepatology* **31**: 704-708, 2000.
- 10) Akagi R, et al: Molecular analysis of delta-aminolevulinatase deficiency in a patient with an unusual late-onset porphyria. *Blood* **96**: 3618-3623, 2000.
- 11) Jaffe EK, Stith L: ALAD porphyria is a conformational disease. *Am J Hum Genet* **80**: 329-337, 2007.
- 12) Doss M, et al: Lead poisoning in inherited delta-aminolevulinic acid dehydratase deficiency. *Int Arch Occup Environ Health* **54**: 55-63, 1984.
- 13) Dyer J, et al: Plumboporphyria (ALAD deficiency) in a lead worker: a scenario for potential diagnostic confusion. *Br J Ind Med* **50**: 1119-1121, 1993.
- 14) Sassa S: ALAD porphyria. *Semin Liver Dis* **18**: 95-101, 1998.
- 15) Thunell S, et al: Liver transplantation in a boy with acute porphyria due to aminolaevulinate dehydratase deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **30**: 599-606, 1992.

VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

異型(多様性)ポルフィリン症(VP)

Variegate porphyria

Key words : 急性ポルフィリン症, 異型ポルフィリン症(VP), プロトポルフィリノゲン酸化酵素(PPOX), プロトポルフィリン, ポルホピリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸(δ -ALA)

前田直人

VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

1. 概 念

異型(多様性)ポルフィリン症(VP) (variegate は‘多様性’とも訳されるが、ここでは従来の習慣に従い‘異型’とした)は、ヘム生合成系の7番目の酵素であるプロトポルフィリノゲン酸化酵素(protoporphyrinogen oxidase: PPOX) [EC 1.3.3.4]の遺伝的活性低下に起因する常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾。急性ポルフィリン症に分類され、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)と同様、薬物などが誘発因子となって腹痛や神経精神発作などの急性症状を発症しうが、一方で、VPでは光線過敏症がみられることが特徴で、日光照射部位の水疱形成、慢性癬痕、皮膚の脆弱性、色素沈着、多毛症など多彩な皮膚症状を伴う。実際、患者のうち半数以上では急性発作を発症せずに皮膚症状のみが認められる。

なお、VPについては、当時の侍医の記録などをもとに英国王のジョージ三世(George III, 1738–1820)が本症に罹患していたとする説もあり、真偽のほどはさておいて大変興味深い²⁾。

2. 疫 学

VPはすべての人種にみられ、ヨーロッパではその頻度はAIPの1/2程度とされている。しかし、南アフリカにおいてはAIPよりもVPの方が頻度が高い(人口1,000人に3人)。これは、17世紀のあるオランダ人移民を共通の祖先とする、いわゆる‘founder effect’(創始者効果)によるものと考えられている³⁾。我が国では2007年までに55例のVP報告例が確認されている⁴⁾。

3. 病因と病態

PPOXはミトコンドリア内膜に局在し、ヘム合成系において7番目の酵素としてプロトポルフィリノゲンIXからプロトポルフィリンIXへの酸化反応を触媒する酵素である。VPではPPOXをコードする遺伝子の変異を伴うが、PPOX遺伝子の変異としてはミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライス変異、欠失変異、挿入変異を含めて現在までに約170種が報告されている(The Human Gene Mutation Database: HGMD)。これら変異のヘテロ接合体においてはPPOXの酵素活性は正常人に比べて約50%に低下しているが、実際には浸透度としては必ずしも高くはなく、変異保因者の半数近くは無症候のまま経過する。患者の多くは遺伝的にヘテロ接合、まれにより重篤化する複合ヘテロ接合を示すが、これまでに同一変異のホモ接合体の報告はない。ホモ接合状態は生存に不適合であり胎児死亡をもたらすためと考えられる。外来性の発作誘発因子(VPでは薬物によることが多い)への曝露など、ヘムの需要の増大もしくはヘム消費の亢進によりヘム前駆物質が体内に過剰蓄積する結果、急性症状を発症する(AIPの稿を参照)。

VPを含めて、皮膚症状を呈する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。ポルフィリン体を構成する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って630–690 nm 付近の赤色蛍光を発する。

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

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様々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ろうとするが、この過程で産生された活性酸素が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、皮膚組織を障害するに至る。

4. 症 状

PPOX 遺伝子変異を有する保因者のうち、実際に VP を発症するのは約 6 割程度であるが、更にその 6 割の患者では皮膚光線過敏症が唯一の症状であり、急性内臓神経発作のみ、もしくは両者を併発する症例はむしろ少ない。

1) 急性症状(AIP の稿を参照)

VP の急性内臓神経発作はしばしば薬物によって誘発されるが、症状からは AIP などの他の急性ポルフィリン症と区別がつかない。典型的には、数時間かけて腹部不快感から次第に強い腹部仙痛へと増悪し、痛みは背中や大腿部へと広がる。AIP と同様、嘔気や嘔吐、便秘、高血圧、頻脈がみられることがある。四肢の疼痛や筋力低下は弛緩性の四肢麻痺、更に球麻痺や呼吸筋麻痺への進展を示唆する。不安感、興奮、錯乱、痙攣、昏睡も生じうる。VP ではこうした発作の多くは新たな薬物を服用した際にみられ、その他の誘発要因(月経に伴うホルモンの変動、妊娠、ホルモン剤、感染、ストレスなど)によるものはそれほど多くない。また、AIP に比べて急性発作を示す頻度は少なく、再発を繰り返すことも少ない。一般に思春期前の発症はない。

2) 皮膚症状

VP では光線過敏症による皮膚障害を発症することが多いため、皮膚科領域で診療されることが多い。VP にみられる皮膚病変は水疱形成性であり、病変は手背、顔面、後頸部など光線曝露部にみられる。こうした水疱や小水疱が治癒するのに数週間を要する。皮膚の脆弱性も特徴の一つで、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。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。皮膚症状には季節性があり、夏と秋に特に症状が強い。なお、複合ヘテロ接合体では乳児期より重篤な皮膚症状を呈することが報告されている^{5,6)}。

以上のように、VP では急性発作および皮膚障害が単独あるいは併発するために病状が極めて多彩となり、AIP などと比べてもなかなか本症の想起にすら結びつかないことが多い。

5. 診断と鑑別診断(AIP の稿、表 1 を参照)

急性期には他の急性ポルフィリン症同様、尿中にポルホビリノゲン(PBG)、デルタアミノレブリン酸(δ -ALA)が著明に増加するほか、ウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンの増加が認められる。赤血球中のポルフィリン体は通常増加しない。VP では急性期・寛解期にかかわらず糞便中にプロトポルフィリンが検出されるが、特に急性発作時に著増するため、他の急性ポルフィリン症との鑑別に有用である。ただし、皮膚症状のみを呈するような寛解期ではこれらの尿および糞便の生化学的異常は不明瞭となる。

病型診断にあたり、VP の診断における最も鋭敏な生化学的検査は血漿蛍光分光分析である。AIP と遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)がともに 620 nm 付近に蛍光波長のピークを有するのに対し、VP では 626-628 nm に特異的なピークが認められる^{7,8)}。

DNA 解析は VP においても診断の gold standard といえる⁹⁾。VP の責任遺伝子である PPOX 遺伝子の変異については、我が国でも一部の VP 症例で PPOX 遺伝子の解析が行われ、新規の変異が同定されている⁹⁾。

6. 治療と予後

VP に限らず、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と判断し、病型診断を待つまでもなく早期に対処すべきである。VP の急性発作に対する治療は AIP と同様である(AIP の稿を参照)。通常、軽症例では初期治療に良好な反応を示し、一般的に生命的

予後は悪くない。しかし、診断の遅れや不適切な治療は病状を悪化させ、致死的ともなる。妊娠中に発作を起こすことはまれであるが、時に発作誘発性薬物の不適切な使用により発症することがある。この場合は通常の治療を行うが、ヒトヘミン製剤の投与も有効である。VPでの肝移植の報告はあるが¹⁰⁾、現段階では確立された治療とはいえない。他の急性ポルフィリン症と同様、VPに対する根本的治療はなく、発症予防として急性発作を誘発する因子の回避が原則である。

皮膚障害に対しても発症予防と対症療法が基本である。日光曝露を避け保護服や不透明なサンスクリーンの使用など工夫する。皮膚症状に

対する有効な内服治療はない。

患者には、疾患についてよく理解させるとともに普段の生活指導を行い、また、かかりつけ医に誘発薬剤のリストを示すなど、再発予防に努める。定期的に尿中PBGおよびポルフィリン体の測定を行うことが望ましい。たとえそれらが高値を示しても、自覚症状がない場合にはブドウ糖を含む食品の経口摂取で経過をみることも可能である。

発症者の遺伝子変異が同定されていれば、家族のDNA解析により家系内潜在性患者の発掘は容易であり、将来の発症予防や発症した場合の早期診断・早期治療に備えて遺伝カウンセリングなども考慮する。

VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), pp2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 2) Peters T: King George III, bipolar disorder, porphyria and lessons for historians. *Clin Med* 11: 261-264, 2011.
- 3) Meissner PN, et al: A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet* 13: 95-97, 1996.
- 4) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 5) Frank J, et al: Homozygous variegate porphyria: identification of mutations on both alleles of the protoporphyrinogen oxidase gene in a severely affected proband. *J Invest Dermatol* 110: 452-455, 1998.
- 6) Corrigan AV, et al: Homozygous variegate porphyria in South Africa: genotypic analysis in two cases. *Mol Genet Metab* 69: 323-330, 2000.
- 7) Enriquez de Salamanca R, et al: Clinical utility of fluorometric scanning of plasma porphyrins for the diagnosis and typing of porphyrias. *Clin Exp Dermatol* 18: 128-130, 1993.
- 8) Whatley SD, et al: Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the *HMBS*, *CPOX*, or *PPOX* gene. *Clin Chem* 55: 1406-1414, 2009.
- 9) Maeda N, et al: Three novel mutations in the protoporphyrinogen oxidase gene in Japanese patients with variegate porphyria. *Clin Biochem* 33: 495-500, 2000.
- 10) Stojeba N, et al: Recovery from a variegate porphyria by a liver transplantation. *Liver Transpl* 10: 935-938, 2004.

VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)

Hereditary coproporphria

Key words : 急性ポルフィリン症, 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP), ハーデロポルフィリン症, コプロポルフィリノゲン酸化酵素(CPO, CPX), コプロポルフィリン, ハーデロポルフィリン, ポルホビリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸(δ -ALA)

前田直人

1. 概 念

遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)は、ヘム生合成系の6番目の酵素であるコプロポルフィリノゲン酸化酵素(coproporphyrinogen oxidase: CPO, CPX) [EC 1.3.3.3]の遺伝的活性低下に起因する常染色体優性遺伝性疾患である¹⁾。

HCPでは、CPO活性の先天的な低下によってポルホビリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸(δ -ALA), および前駆ポルフィリン体であるコプロポルフィリンが体内に過剰に蓄積する結果、致命的ともなりうる急性内臓神経発作、および一部の患者で日光曝露による水疱形成性皮膚障害を呈する。

2. 疫 学

急性ポルフィリン症の中では急性間欠性ポルフィリン症(AIP)や異型ポルフィリン症(VP)よりも頻度は低く、欧米では10万人に2人の発症頻度とされるが、浸透度は低く、未発症のCPOX遺伝子変異保因者はそれよりもはるかに多いと推定される¹⁾。我が国では2007年までに39例のHCP報告例が確認されている²⁾。

3. 病因・病態

HCPは遺伝性のCPO酵素欠損に後天的環境要因が加わって発症する多因子疾患である。ホモ接合変異体は例外として、潜在性HCP患者であるCPOX変異保因者ではCPO活性は正常人の約50%に低下しているが、保因者の約8

割は生涯にわたってHCPを発症しない。急性発作は通常思春期以降にみられ、それ以前の発症は極めてまれである。男性よりも女性に多く発症する。急性発作はAIPやVPに類似し、症状からはこれらとの区別はつかないが、HCPの初発症状として末梢神経症状よりも精神症状が主となる傾向がある。

HCPの皮膚症状はコプロポルフィリンの皮膚への沈着によるもので、皮膚型ポルフィリン症である晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)に類似する。すなわち、長期間の日光曝露により水疱を形成し、やがて癬痕化して脆弱な皮膚となり、その部分に多毛化がみられる。HCP患者のうち皮膚症状を呈するものは全体の20%程度でVPの60%に比較すると少ないが、言い換えれば皮膚症状のみられないAIPとの鑑別には難渋することになる。

【ハーデロポルフィリン症(harderoporphyria)について】

ヘム合成系において、CPOはコプロポルフィリノゲンIIIからトリカルボキシル中間体であるハーデロポルフィリノゲンを経てプロトポルフィリノゲンIXへの酸化的脱炭酸反応を触媒する酵素であり、したがってHCPでは前駆体であるコプロポルフィリンIII、更に上流の δ -ALAおよびPBGが体内に過剰蓄積することになる。

一方、ヘテロ接合変異体の両親から生まれた劣性ホモ(もしくは複合ヘテロ)接合体ではCPO活性は正常の数%程度にまで低下するた

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

め、小児期より重症型のHCPとして発症するが、もう一つの極めてまれなホモ型の表現型として、新生児期よりハーデロポルフィリン症を発症する例がある³⁻⁵⁾。HCPの亜型であるハーデロポルフィリン症では糞便中のハーデロポルフィリンの増加が特徴的で、臨床症状として新生児黄疸、溶血性貧血、肝脾腫および皮膚光線過敏症が認められる。ハーデロポルフィリン症の病因として、これまで報告されたハーデロポルフィリン症患者では少なくとも一方の対立遺伝子に特異的にK404Eのアミノ酸置換がみられることから、同領域がハーデロポルフィリノゲンからプロトポルフィリノゲンIXへの脱炭酸過程における活性中心と考えられ、遺伝子変異と表現型との関連が想定されている⁶⁾。

4. 診断と鑑別診断

診断は生化学検査とDNA解析による。尿中PBGの増加によって急性ポルフィリン症が疑われた場合、HCPの診断には糞便中コプロポルフィリンの増加(正常人の10-200倍)およびその異性体(CP III: CP I)分析が特異性が高く有用である⁷⁾。VPと異なり、HCPでは糞便中プロトポルフィリンの増加はみられない。尿中コプロポルフィリンも著増するが特異性に欠け、他の急性ポルフィリン症との鑑別には適さない。なお、HCPでは尿中 δ -ALAおよびPBGは急性期にのみ増加し、寛解期には正常値を示す。

HCPにおけるDNA解析は、診断の確定および家系内保因者の同定を可能とするため、患者およびその家族にとって健康管理上の意義は極めて大きい。CPOX遺伝子変異に関しては現在

までに欧米の症例を中心に約50種の変異が報告されている(The Human Gene Mutation Database: HGMD)。我が国からも幾つかの報告がある⁸⁻¹⁰⁾。

5. 治療と予後

急性ポルフィリン症の一般的治療に準ずる(AIPの稿を参照)。AIPに比べて軽症のことが多く、一般に予後は良好といえる。重度の神経障害を伴う急性発作に対してはヘムアルギネートが奏効する^{11,12)}。ヒトヘミン由来のヘムアルギネートはネガティブフィードバックによりヘム合成系を抑制することで前駆体の過剰産生を抑制する(日本ではヘムアルギネート製剤は未承認であるが、2012年5月現在承認申請中である)。患者の60-80%は発作の再発をみないが、繰り返す急性発作あるいは皮膚症状に対しては維持療法として週1回程度の定期的なヘムアルギネート(3mg/kg/回)の投与が有効とされ、症状および尿所見が有意に改善する¹³⁾。ただし、その場合には血栓性静脈炎や凝固異常、アナフィラキシーショックなどの合併症対策に、投与経路としての静脈内留置カテーテルが必要となる。

HCPの日常管理においては、AIPやVPと同様、誘発薬物、飲酒、喫煙、カロリー不足、感染症などの発作誘発因子の回避が最も重要である。光線過敏症に対しては帽子や衣服、日焼け止めクリームなどの対策を講ずる。

DNA解析による家系内保因者の同定は、将来の発症予防、発症早期の診断、適切な治療など点から極めて有用であると考えられる。

VII

■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed(ed by Scriver CR, et al), p2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 2) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 3) Nordmann Y, et al: Harderoporphyria: a variant hereditary coproporphyrin. *J Clin Invest* 72: 1139-1149, 1983.
- 4) Lamoril J, et al: Characterization of mutations in the *CPO* gene in British patients demonstrates absence of genotype-phenotype correlation and identifies relationship between hereditary coproporphyrin and harderoporphyria. *Am J Hum Genet* 68: 1130-1138, 2001.
- 5) Schmitt C, et al: Mutations in human *CPO* gene predict clinical expression of either hepatic

- hereditary coproporphyria or erythropoietic harderoporphyria. *Hum Mol Genet* **14**: 3089–3098, 2005.
- 6) Hasanoglu A, et al: Harderoporphyria due to homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inherit Metab Dis* **34**: 225–231, 2011.
 - 7) Whatley SD, et al: Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the *HMBS*, *CPOX*, or *PPOX* gene. *Clin Chem* **55**: 1406–1414, 2009.
 - 8) Daimon M, et al: A novel missense mutation in exon 4 of the human coproporphyrinogen oxidase gene in two patients with hereditary coproporphyria. *Hum Genet* **99**: 199–201, 1997.
 - 9) Susa S, et al: Identification of a novel mutation of the *CPO* gene in a Japanese hereditary coproporphyria family. *Am J Med Genet* **80**: 204–206, 1998.
 - 10) Susa S, et al: A novel mutation of coproporphyrinogen oxidase (*CPO*) gene in a Japanese family. *J Hum Genet* **43**: 182–184, 1998.
 - 11) Anderson KE, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* **142**: 439–450, 2005.
 - 12) Ventura P, et al: The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine. *Intern Emerg Med* **4**: 297–308, 2009.
 - 13) Ma E, et al: Haem arginate as effective maintenance therapy for hereditary coproporphyria. *Australas J Dermatol* **52**: 135–138, 2011.

VII ポルフィリンーヘム代謝異常

晩発性皮膚ポルフィリン症(家族性)(fPCT)

Familial porphyria cutanea tarda

Key words : 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症, ウロポルフィリノーゲン
脱炭酸酵素, 光線過敏, 鉄負荷, 肝障害

中野 創

VII

ポルフィリンーヘム代謝異常

1. 概念・定義

家族性晩発性皮膚ポルフィリン症(familial porphyria cutanea tarda: fPCT)はヘム合成系の5番目の酵素であるウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(uroporphyrinogen decarboxylase: UROD; EC 4.1.1.37)が全身の臓器で活性が低下することによって, 光線過敏性皮膚障害と尿中ウロポルフィリン(uroporphyrin: UP)の大量排出をきたすポルフィリン症である¹⁾. 本症はURODをコードするUROD遺伝子のヘテロ接合性変異による常染色体性優性遺伝性疾患である(OMIM: 176100). UROD遺伝子の両方のアレルの変異による劣性遺伝性の病型が肝性赤芽球性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria: HEP; OMIM176100)である. 通常経験される遺伝性を認めないPCT, いわゆる孤発性PCT(sporadic PCT: sPCT)をI型, fPCTをII型とし, 更に家族内発症がある一方, URODの活性低下が肝臓にとどまるものをIII型に分類することもある.

2. 疫学

我が国においては1957-2002年までに報告されたPCT 303症例中, 家族歴の明らかなPCTは3症例の報告があるのみである²⁾. 一方, 海外ではPCT全体の約20-30%程度がfPCTとされる³⁾. 発症の男女比はほぼ1:1である. 中年以降に発症することが多いsPCTに対し, fPCTの多くは20歳までに発症するとされる⁴⁾.

3. 病因

URODはヘム合成系においてウロポルフィリノーゲンIII(uroporphyrinogen III, UROGEN III)から脱カルボキシル化によってコプロポルフィリノーゲンIII(coproporphyrinogen III, COPROGEN III)を生じる反応を触媒する酵素である. fPCTではUROD遺伝子のヘテロ接合性変異による部分的UROD活性低下が肝, 皮膚を含めたあらゆる臓器において生じている. このためUROGENが多量に生じるが, これ自体は光線過敏を引き起こさず, 肝において酸化を受けてUPになることによって光毒性を獲得する⁵⁾. こうして生じたUPが皮膚に蓄積し, 日光照射を受けることによって, 様々な皮膚障害を引き起こすと考えられている. 肝においてUROGENが酸化を受けるメカニズムについては, マウスではチトクロームP450ファミリーの一つ, CYP1A2により酸化されることがわかっているが, ヒトの正常肝はマウスに比べて酸化活性が遥かに低い⁶⁾. 鉄が活性酸素の産生増を介してUROGENを酸化してポルフィリン体産生を促すことが知られている⁷⁾. UPと同様, UROGENは水溶性であるため大部分は尿中に排泄されるが, 一部は非酵素的な自動酸化を受けてUPとなる.

UROD遺伝子変異をヘテロ接合性に有している個体のうち発症する割合を示す浸透率は20%程度と見積もられており, 変異を有しても必ずしも発症するわけではない³⁾. 仮に酵素活性をほとんどすべて失うようなUROD遺伝子変

Hajime Nakano: Department of Dermatology, Hirosaki University Graduate School of Medicine 弘前大学大学院
医学研究科 皮膚科学講座

0047-1852/12/ ¥60/頁/JCOPY

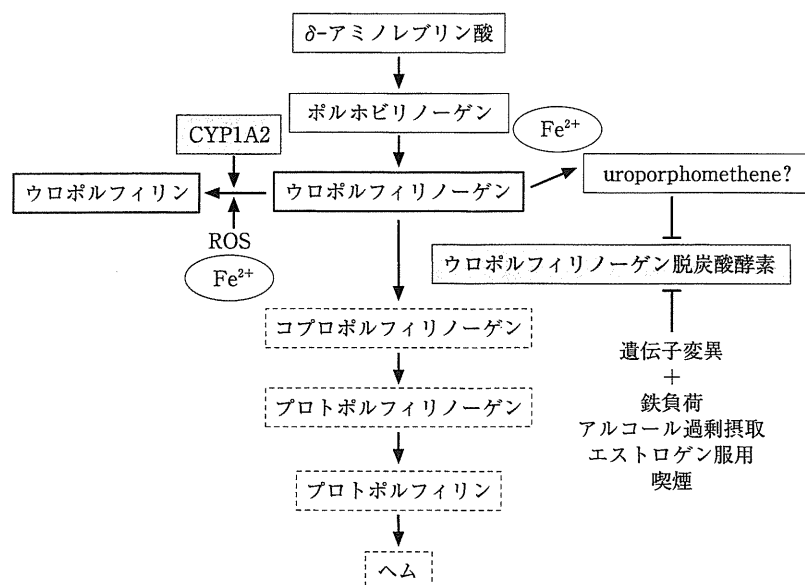


図1 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症発症のメカニズム

異をヘテロ接合性に有していても、理論上はUROD活性が50%残存し、これのみでは発症しないと考えられる。したがって、症状出現のためにはUROD活性を直接あるいは間接的に低下させるような他の因子が必要であると考えられる。fPCTの場合もsPCTと同様に鉄負荷、アルコール多飲、エストロゲン服用、ウイルス感染(C型肝炎ウイルス、HIV)、喫煙などが誘因になるとされ、これら因子が活性酸素の発生を介してUP生成の促進やUROD活性の抑制を引き起こしているとの考えが支持されている(図1)。しかし、PCTにおいてUROD活性を低下させることが明らかに証明された誘発因子は多くはない。かつて殺菌剤として用いられ、多数のPCT-like syndromeを引き起こしたhexachlorobenzeneはUROD活性の阻害剤であることが証明されている。エタノールはALAデヒドロゲナーゼやフェロケラターゼといったヘム合成系の酵素を阻害することが知られている。また、健康人のアルコール摂取時や慢性アルコール依存者において赤血球UROD活性が低下していることが示されている。一方、エストロゲンやウイルス感染がPCTの発症メカニズムにどのように関与しているかはわかっていない。

Bygumらの報告によれば、アルコール摂取やエストロゲン服用に関しては、sPCTに比較してfPCTでは関与が少ない傾向が示された⁸⁾。肝における鉄負荷はPCTのほぼすべての症例において共通してみられる所見である。鉄は活性酸素を介してUPなどのポルフィリン体産生を促進するほか、細胞内のδ-アミノレブリン酸(δ-aminolevulinic acid: ALA)レベルを上昇させることが知られている⁷⁾。鉄代謝に影響する遺伝的因子としては、sPCTと同様にfPCTにおいても遺伝性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子であるHFE遺伝子のアミノ酸置換p.Cys282Tyrを生じる変異が発症に影響を与えているとの報告がある⁹⁾。同置換のホモ接合体ではsPCTおよびfPCTいずれにおいても皮膚症状が早期に現れるという。しかし、fPCT 19例中、Cys282Tyrのホモ接合体は5例にすぎなかった。sPCTにおいて発症に関与しているとされるもう一つのHEF遺伝子変異、p.His63Aspについては、Bradyらの報告ではfPCT発症における役割は否定的である。一方、9例のfPCTのうち、同変異のホモ接合体が2例、ヘテロ接合体が2例であったとして、発症に関連づけている報告もある¹⁰⁾。いずれにしても、sPCT同様、fPCTの症

例のある部分においては *HEF* 遺伝子変異とは別の発症要因を必要としていることを示している。上述の *CYP1A2* についても、*PCT* モデルマウスにおいては発症への関与が確立しているが、ヒトにおいては本酵素の発現を増加させる多型である -163A/A が *fPCT* の発症に関与しているかどうかについては否定的な報告が多い⁹⁾。

CYP1A2 が少なくともマウスにおいては *UP* 生成に促進的に働くことを考えると、本酵素を誘導する薬剤は *PCT* を誘発する可能性があると推測できるが、そのような特定の薬剤は知られていない。近年、肝細胞内で *UROGEN* が鉄依存性に酸化されて生じる *uroporphomethene* が *UROD* の競合的阻害剤であるとして報告されたが¹¹⁾、異議を唱える報告もあり、内因性の *UROD* 阻害物質の存在は未確認といえる。

4. 病 態

PCT における皮膚病変の形成機序は他の皮膚ポルフィリン症と共通している。肝由来のポルフィリン体が循環血によって皮膚に到達し、吸収波長を含む光線に曝露するとポルフィリン体が励起され、活性酸素を発生して周囲組織を障害するとの考えが一般的である。*UROD* の活性低下は *sPCT* では肝臓に限定されるのに対して、*fPCT* では肝臓以外に、赤血球、皮膚線維芽細胞においても活性低下が証明されている¹⁾。しかし、皮膚における *UROD* 活性は正常と考えられる *sPCT* においても光線過敏が生じていることから、肝由来の *UP* が光線過敏性皮膚障害の主因であると推測できる。皮膚においても *UROD* 活性低下が生じている *fPCT* ではより皮膚症状が強いのかどうかについては明らかになっていない。*sPCT* 36例と *fPCT* 13例を比較検討した報告によれば、皮膚症状のスコアには両病型間で差がみられなかった⁸⁾。手背を中心とした皮膚が軽微な外力で容易にびらんを形成することを皮膚の脆弱性を認めると称するが、本所見は露光部に限局してみられることから、光線が影響しているとみるべきであろう。

肝障害については、赤芽球性プロトポルフィリン症のようにポルフィリン体が肝に蓄積する

ことによって二次的に肝障害を招来するのと異なり、*PCT* の場合は鉄負荷を伴う肝障害が基盤にあり、それに伴って *UROD* 活性の低下が起こることによってポルフィリン体の生成が過剰になり、結果、皮膚の光線過敏が引き起こされるという病態が考えられてきた⁴⁾。

5. 臨床症状

露光部皮膚、特に手背に水疱が生じる。水疱はびらんとなり、痂皮を生じて治癒するが、しばしば癬痕や稗粒腫を形成する。手指背側は皮膚の脆弱性を認め、軽微な外力で容易にびらんを生じる。瘙癢を伴うことが多く、搔破によってびらんなどの皮疹が悪化する。皮疹は露光部に生じるものの、赤芽球性プロトポルフィリン症のように光線曝露後に急性の紅斑を生じることはまれである。したがって、患者は光線が皮疹の原因になっているとは自覚しないことがある。顔面を主体とする露光部に多毛を認める。*sPCT* では激しい皮膚障害を反復した症例では強皮症様皮膚硬化がみられるが¹²⁾、*fPCT* においても同様の所見を示すことがある。皮膚以外の症状については基礎にある肝障害などの合併症に応じた症状を示す。*PCT* は肝細胞癌を発症する率が高いとされる⁴⁾。

6. 診断と鑑別診断

1) 臨床診断

光線過敏に由来する皮膚症状の存在と尿中ポルフィリン体が陽性の場合、ポルフィリン症の中では頻度的に *PCT* が疑われる。本症では尿中 *UP* が高値になるが、赤血球中ポルフィリン体は正常値である。ただし、血漿中には *UP* が大量に認められる¹³⁾。尿中コプロポルフィリン (*coproporphyrin: CP*) も上昇するが、*UP* を上回ることはない。7-カルボキシルポルフィリンが尿中で検出され、診断に有用であるが、研究機関への検索依頼が必要である。糞便中に *CP* やイソコプロポルフィリンが検出され、後者は特異性が高い。*fPCT* においても肝機能異常、特にウイルス性肝炎の合併を調べる必要がある。鉄負荷を反映して血清鉄、フェリチン値

VII

が高値を示す。水疱部皮膚では病理組織学的に表皮下の水疱形成がみられる。また、真皮浅層にある毛細血管周囲にPAS陽性物質の沈着が認められるが、赤芽球性プロトポルフィリン症ほど高度の沈着は示さないという。このPAS陽性物質の血管周囲での沈着は、電顕では血管の基底膜と同じ電子密度の物質が多層をなしている像として観察される。

2) 遺伝子診断

患者末梢血白血球由来DNAを用いてUROD遺伝子の変異検索を行い診断する。我が国ではUROD遺伝子に変異が同定されたfPCTの報告はない。sPCTの中に潜在するfPCTを明らかにすべく著者の施設で変異検索を施行中である。海外では100を超える変異が報告されているが、変異の種類と臨床症状の重症度との相関はみられていない。

3) 鑑別診断

fPCTの家系内で、同じUROD遺伝子の変異を有していても、必ずしも発症するわけではない、つまり浸透率が低いということが報告されている。このことは、sPCTと考えられている患者の中にfPCTが含まれている可能性があることを示唆している。両者は臨床所見では区別しえないが、遺伝子診断を行えば鑑別できる。他の遺伝性ポルフィリン症では多様性ポルフィリン症と遺伝性コプロポルフィリン症も光線過敏性皮膚障害と尿中ポルフィリン体陽性を示すため、鑑別が必要になることがある。そのためには尿中のUP、CPおよびALAを定量する必要があるが、これらは臨床検査委託会社に依頼可能であり、保険適応になっている。PCTでは尿中ポルフィリン体は常にUP有意であり、ALAは検出されない。

7. 治療と予後

1) 治療

sPCTに準じる。ウイルス性肝炎、アルコール摂取や薬剤などPCTの増悪ないし誘発因子が具体的に確認できる場合は、できるかぎりそれらを治療または除去する必要がある。PCTでは瀉血療法が有効であり、鉄過剰状態の患者では特に有効とされる。1回500mLの瀉血を2週に1~2回行い、ヘモグロビン値が10g/dL程度になるまであるいは血清鉄の値が50~60mg/dLに低下するまで行う³⁾。ポルフィリン体が正常値に回復するには瀉血療法を終了してから5~12カ月を必要とするため、それまでは遮光を継続しなければならない。抗マラリア剤クロロキニンが有効とされ、欧米では一般的に用いられている。鉄キレート剤、シメチジン、インターフェロン(C型肝炎合併例)の有効性が報告されている。アルコール摂取は制限する。また、PCTは鉄過剰状態にあり、貧血を伴っている場合に鉄剤を投与すると、症状を悪化させる可能性があることに注意が必要である。

2) 予後

基盤にある肝障害などの病勢による。長期間未治療の症例などでは肝細胞癌発症のモニタリングが必要とされる。fPCTにおいて無症状の家族のうち遺伝子変異検索の対象となりうるものに対して(例えば遺伝子診断でUROD遺伝子に変異が同定された父をもつ無症状の児)、変異の有無を確認した方がよいかどうかは結論が出ていない。しかし、血液透析後¹⁴⁾や第2子の出産後¹⁵⁾に顕性化したfPCTが報告されており、特に家族歴がある場合はエストロゲン投与などのリスクを可能なかぎり避けるためにも、変異の有無を確定した方がよいと考える。

■ 文 献

- 1) Elder G, et al: Identification of two types of porphyria cutanea tarda by measurement of erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase. Clin Sci 58: 477-484, 1980.
- 2) Kondo M, et al: Porphyrias in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol 79: 448-456, 2004.
- 3) Bickers DR, Frank J: The porphyrias. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed (ed by Freedberg IM, et al), p 1435-1466, McGraw-Hill, New York, 2003.

- 4) Sarkany RP: The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* **26**: 225–232, 2001.
- 5) Tchernitchko D, et al: Comprehensive cytochrome P450 CYP1A2 gene analysis in French caucasian patients with familial and sporadic porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* **166**: 425–429, 2012.
- 6) Sinclair P, et al: Uroporphyrinogen oxidation catalyzed by human cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* **26**: 1019–1025, 1998.
- 7) Caballes FR, et al: Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* **32**: 880–893, 2012.
- 8) Bygum A, et al: Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis in iron status. *Acta Derm Venereol* **83**: 115–120, 2003.
- 9) Brady JJ, et al: Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol* **115**: 868–874, 2000.
- 10) Mendez M, et al: Familial porphyria cutanea tarda: characterization of seven novel uroporphyrinogen decarboxylase mutations and frequency of common hemochromatosis alleles. *Am J Hum Genet* **63**: 1363–1375, 1998.
- 11) Phillips JD, et al: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**: 5079–5084, 2007.
- 12) 中野 創: ヘム合成経路とポルフィリン症. *MB Derma* **191**: 25–30, 2012.
- 13) Adjarov D, Kerimova M: Effective control of patients with porphyria cutanea tarda by measuring plasma uroporphyrin. *Clin Exp Derm* **16**: 254–257, 1991.
- 14) Topi GC, et al: Porphyria cutanea tarda in a haemodialysed patient. *Br J Dermatol* **104**: 579–580, 1981.
- 15) Malina L, Lim CK: Manifestation of familial porphyria cutanea tarda after childbirth. *Br J Dermatol* **118**: 243–245, 1988.

VII

VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)

Hepatoerythropoietic porphyria

Key words : 肝赤芽球性ポルフィリン症, ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素,
常染色体性劣性遺伝性

中野 創

1. 概念・定義

肝赤芽球性ポルフィリン症 (hepatoerythropoietic porphyria: HEP) は、ヘム合成系の5番目の酵素であるウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase: UROD) の肝、赤血球、その他の臓器における活性低下により、光線過敏性皮膚障害と尿中のウロポルフィリン大量排出をきたすポルフィリン症である (OMIM176100)¹⁾。本症はURODをコードするUROD遺伝子のホモ接合性変異あるいは複合ヘテロ接合性変異による常染色体性劣性遺伝性疾患である。UROD遺伝子の一方のアリルの変異による優性遺伝性の病型が家族性晩発性皮膚ポルフィリン症 (familial porphyria cutanea tarda: fPCT, OMIM176100) である。

2. 疫学

1969年以來、これまで40例あまりの症例が報告されている²⁾。スペインとチュニジアからの報告が多く、複数の家系に共通してみられるUROD遺伝子の変異が同定されている。ポルフィリン症の他の病型では極めてまれであるが、黒人の症例が報告されている^{3,4)}。我が国では1972年に初めて報告されて以来、2002年までに5例が報告されているのみであり⁵⁾、遺伝性ポルフィリン症の中ではアミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症について報告数が少ない、極めてまれな病型である。

3. 病因および病態

HEPにおいてはURODをコードするUROD遺伝子のホモ接合性、あるいは複合ヘテロ接合性変異によるURODの著しい活性低下のために、ウロポルフィリン (uroporphyrin: UP) を主体とした大量のポルフィリン体が尿、血液、および便に認められる。ポルフィリン体を蓄積した皮膚が日光に曝露されるとポルフィリン体が励起され、活性酸素を発生して皮膚障害が生じると考えられる。fPCTと異なりHEPでは赤血球に大量のプロトポルフィリン (protoporphyrin: PP) が蓄積されているが、大部分が亜鉛をキレートした亜鉛プロトポルフィリン (ZnPP) である。ちなみにZnPPを含め、鉄やマンガンなど金属をキレートしたPPは蛍光を発しない⁶⁾。赤血球中にPPが蓄積されることから、HEPでは肝とともに造血器系においてもUROD活性低下に起因するポルフィリン代謝異常を生じていることが理解できる。HEPでは赤血球中UROD活性が正常の30%を下回っており、同様にして測定した活性がfPCTではおよそ50%であるのに比べて更に低くなっている。したがって、HEPはポルフィリン体の生成量がfPCTと比べてより過剰であり、一般に症状の出現年齢も低くより重症である。HEPはfPCTと異なり鉄負荷や肝障害などの増悪因子は通常みられないが、これらが合併すると残存するUROD活性を更に低下させる可能性が考えられる。実際、A型肝炎発症を機に症状が明らかになったHEP症例が報告されている³⁾。また、鉄負荷や

Hajime Nakano: Department of Dermatology, Hirosaki University Graduate School of Medicine 弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

エストロゲンの関与が推定された症例も報告されている^{2,7,8)}。UROD 遺伝子にはこれまで fPCT と HEP 合わせて 113 個の変異が同定されているが、HEP で検出されたものは 14 個である。それらのうち fPCT と HEP との両方で検出されているものは、p.Phe46Leu, p.Pro62Leu, p.Ala80Gly, p.Val134Gln, p.Glu167Lys および p.Gly281Glu の 6 種類である⁹⁾。これらの中では p.Gly281Glu の報告数が最も多い。通常の劣性遺伝性疾患では変異をヘテロ接合性に有しても発症せず、無症候性キャリアになる。しかし、UROD 遺伝子変異の場合はヘテロ接合体であっても明らかな fPCT として発症しうる点の特異である^{7,10)}。p.Gly281Glu のホモ接合体は赤血球 UROD 活性が正常対照の 5% を下回っており、UROD 活性が 30% 程度を示す他の HEP と比較してより症状が強いと報告されている⁹⁾。HEP 患者で実際に同定されたアミノ酸置換が分子構造にどのような変化を及ぼすかも、結晶構造解析によって検討されている^{4,8)}。UROD はホモダイマーとして酵素活性を発揮しているが、アミノ酸置換 p.Gly170Asp の場合、ダイマー形成に影響を与えることによって UROD の活性を低下させることが推測されている⁴⁾。

4. 臨床症状

HEP は PCT と先天性赤芽球性ポルフィリン症 (congenital erythropoietic porphyria: CEP) とを合わせ持ったような皮膚症状を呈する⁶⁾。強い光線過敏症状がみられ、紅斑、水疱、びらん、掻痒、疼痛などが生じる。これら急性の皮膚症状は小児期以降に軽快する例が報告されている²⁾。また、露光部皮膚の脆弱性、多毛や色素沈着を呈する。CEP や PCT にみられるような強皮症様の皮膚硬化を示す場合もある¹¹⁾。水疱やびらの形成・治癒を反復して皮膚の癬痕が高度になると手指の離断や顔面・耳介の拘縮や変形が生じうる。皮膚以外の症状としては、50% 以上の症例で貧血が認められたという²⁾。ただし、輸血その他を必要とする高度な貧血はごく少ない。しかし、溶血性貧血である場合もあり、脾腫を伴う症例も少数存在するので、そのよう

な症例では CEP との鑑別を要する。赤色歯牙を認める症例もある。筋骨格系では手指の硬化、指節骨短縮、骨融解や関節変形を生じることがあるが²⁾、これらの所見は光線過敏性皮膚障害が反復するために生じるもので、CEP や劣性遺伝性の多様性ポルフィリン症 (variegate porphyria: VP) でも生じる病変である。尿所見では赤色尿を認める。神経系の症状は特に劣性遺伝性の VP ではよくみられる所見であるが、HEP でも発達障害や痙攣が報告されている^{12,13)}。遺伝子診断が実施されるようになって以降は、軽症例の報告が散見される^{2,14)}。軽症例では発症年齢がやや遅めであり、光線過敏を自覚しない場合もある。

5. 診断と鑑別診断

1) 臨床診断

光線過敏を主体とする臨床症状とポルフィリン体の検出パターンで診断する。臨床症状自体は他のポルフィリン症とオーバーラップするので、ポルフィリン体検査所見が重要である。HEP 患者の血液では赤血球中 PP 濃度が高値を示し、これは fPCT と大きく異なる点である。上述したがこの PP の大部分は ZnPP である。また、血漿中 UP が上昇している。尿中には大量の UP が認められる。コプロポルフィリン (coproporphyrin: CP) も認められるが、PCT と同様、UP 優位である。ポルフィリン体の測定を専門的に行っている施設では 7-カルボキシルポルフィリンを検出でき、診断に有用である。尿に長波長紫外線を照射するとピンク色の蛍光を発することでポルフィリン体を定性的に確認できる。糞便中には CP およびイソコプロポルフィリンの上昇がみられる。病理組織学的には PCT と同様に表皮下の水疱形成や毛細血管周囲の PAS 陽性物質の沈着がみられる。

2) 遺伝子診断

UROD 遺伝子の遺伝子診断は診断確定のために非常に有用であるが、我が国では変異が同定された HEP 症例はこれまで報告がない。変異検索自体は著者の所属施設で施行可能である。特定の変異の種類と臨床症状の重症度との関係

VII

表1 肝赤芽球性ポルフィリン症の鑑別診断

	発症年齢	光線過敏	貧血	肝障害	赤色歯牙	ポルフィリン体			
						尿	赤血球	血漿	糞便
HEP	幼児期	+~++	-~+	-~+	-~+	UP, CP, 7P	ZnPP	UP	CP, isoCP
CEP	乳児期	+~++++	+~+++	-	++	UP, CP	UP, CP, PP	UP, CP	CP
fPCT	少年期	+~++	-	+~+++	-	UP, CP, 7P	-	UP	CP, isoCP
EPP	乳児期	+~++	-	-~++	-	-	PP	PP	PP, CP

HEP: 肝赤芽球性ポルフィリン症, CEP: 先天性赤芽球性ポルフィリン症, fPCT: 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症, EPP: 赤芽球性プロトポルフィリン症, UP: ウロポルフィリン, CP: コプロポルフィリン, 7P: 7-カルボキシルポルフィリン, PP: プロトポルフィリン, ZnPP: 亜鉛プロトポルフィリン, isoCP: イソコプロポルフィリン.

については, p.Gly281Glu のホモ接合体は他のミスセンス変異のホモ接合体に比べてより重症であるが, 一方, p.Phe46Leu のホモ接合体は軽症の傾向があり, 尿中ポルフィリン体の排泄パターンが5-カルボキシルポルフィリン優位で非典型的であったという報告がある^{9,14}. 発端者が乳幼児で遺伝子型が決定されている家系では次子以降の出生前診断も可能であり, 実施例も報告されている^{8,15}.

3) 鑑別診断(表1)

臨床症状からは CEP, PCT 特に fPCT あるいは EPP との鑑別が必要になる. CEP は赤血球中の UP, CP 値が高く, HEP ではこれらのポルフィリン体は陰性である点が異なる. fPCT では赤血球中 PP は通常陰性である. EPP では尿中ポルフィリン体は陰性である.

6. 治療と予後

1) 治療

HEP に対する根治的治療法はない. 光線曝露

を避けるように生活指導をする. 作用波長は中波長紫外線から可視光線にわたっており, これは窓ガラスを透過するので, 車内においても光線防御を行った方がよい. 急性の高度な光線過敏性皮膚炎を生じうる病型であり, 外科手術時に無影灯が長時間照射される場合は, フィルターを用いるべきである(赤芽球性プロトポルフィリン症の稿参照). PCT で効果が認められる瀉血や抗マラリア剤は一般には無効である. ただし, クロロキン投与が有用であった症例や瀉血で臨床症状および生化学データが改善したという症例の報告がある⁷.

2) 予後

生命予後が悪いという報告はない. HEP の家系では *UROD* 遺伝子変異のヘテロ接合体は PCT として発症する可能性があるため, 家系内の無症候のものについて遺伝子型を決定し, 変異を有するとわかった場合は, 鉄負荷やエストロゲンなどの PCT で誘因と考えられている因子を避けることが必要である.

■ 文 献

- 1) Elder G, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda? *Lancet* 317: 916-919, 1981.
- 2) Cantatore-Francis JL, et al: Hepatoerythropoietic porphyria misdiagnosed as child abuse: cutaneous, arthritic, and hematologic manifestations in siblings with a novel *UROD* mutation. *Arch Dermatol* 146: 529-533, 2010.
- 3) Hift RJ, et al: Hepatoerythropoietic porphyria precipitated by viral hepatitis. *Gut* 34: 1632-1634, 1993.
- 4) To-Figuera J, et al: Hepatoerythropoietic porphyria due to a novel mutation in uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Br J Dermatol* 165: 499-505, 2011.
- 5) Kondo M, et al: Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* 79: 448-456, 2004.

- 6) Bickers DR, Frank J: The porphyrias. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine(ed by Freedberg IM, et al), 6th ed, p 1435-1466, McGraw-Hill, New York, 2003.
- 7) Moran-Jimenez MJ, et al: Uroporphyrinogen decarboxylase: complete human gene sequence and molecular study of three families with hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet* 58: 712-721, 1996.
- 8) Phillips JD, et al: Two novel uroporphyrinogen decarboxylase(URO-D) mutations causing hepatoerythropoietic porphyria(HEP). *Transl Res* 149: 85-91, 2007.
- 9) Darwich E, et al: Hepatoerythropoietic porphyria and familial porphyria cutanea tarda in Spanish patients: G281E mutation in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Arch Dermatol* 146: 1313-1314, 2010.
- 10) Roberts AG, et al: A mutation(G281E) of the human uroporphyrinogen decarboxylase gene causes both hepatoerythropoietic porphyria and overt familial porphyria cutanea tarda: biochemical and genetic studies on Spanish patients. *J Invest Dermatol* 104: 500-502, 1995.
- 11) Fujimoto A, Brazil JL: Hepatoerythropoietic porphyria in a woman with short stature and deformed hands. *Am J Med Genet* 44: 496-499, 1992.
- 12) Persons JL, et al: Neurologic disease in a child with hepatoerythropoietic porphyria. *Pediatr Dermatol* 11: 216-221, 1994.
- 13) Berenguer J, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: neuroimaging findings. *Am J Neuroradiol* 18: 1557-1560, 1997.
- 14) Armstrong DK, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: a missense mutation in the UROD gene is associated with mild disease and an unusual porphyrin excretion pattern. *Br J Dermatol* 151: 920-923, 2004.
- 15) Ged C, et al: Description of a new mutation in hepatoerythropoietic porphyria and prenatal exclusion of a homozygous fetus. *Arch Dermatol* 138: 957-960, 2002.

VII

VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)

Congenital erythropoietic porphyria

Key words: 先天性赤芽球性ポルフィリン症, ウロポルフィリノーゲン III 合成酵素, 常染色体性劣性遺伝性

中野 創

1. 概念・定義

先天性赤芽球性ポルフィリン症 (congenital erythropoietic porphyria: CEP) はヘム合成系の4番目の酵素であるウロポルフィリノーゲン III 合成酵素 (uroporphyrinogen III synthase: UROS, EC 4.2.1.75) の活性低下により, 血液, 尿, および糞便中に大量のポルフィリン体を蓄積あるいは排出し, 光線過敏性皮膚障害と造血器系障害を呈するポルフィリン症である (OMIM263700)¹⁾. 本症は UROS をコードする UROS 遺伝子のホモ接合性変異あるいは複合ヘテロ接合性変異による常染色体性劣性遺伝性疾患である. CEP は光線過敏性皮膚障害とともに溶血性貧血や血小板減少症といった造血器系の異常を伴う点が特徴的である. 本症は Günther によって haematoporphyria congenita と命名され, 初めて先天性代謝異常症として記載されたため, Günther's disease とも呼ばれる.

2. 疫学

今日まで約 200 例が世界中から報告されており, アフリカ系アメリカ人を含む様々な人種の症例が記載されている¹⁾. 我が国では 1920–2002 年までの間に 39 例の報告がある²⁾. 性差はみられない. ほとんどの症例が乳幼児期までに発症するが, 一部成人期に診断される例もある.

3. 病因および病態

正常のヘム合成系では UROS によってヒドロキシメチルビルラン (hydroxymethylbilane:

HMB) からウロポルフィリノーゲン III 型 (uroporphyrinogen III: UROGEN III) が生成され, 更に幾つかの代謝過程を経て最終的にヘムが生成される. UROS 遺伝子の変異などによって UROS の部分的な活性低下が生じると HMB が蓄積するが, これは生体内で非酵素的に UROGEN I に変化する. UROGEN I はウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase: UROD) によってコプロポルフィリノーゲン I 型 (coproporphyrinogen I: COPROGEN I) に代謝される. UROGEN I, COPROGEN I とともに自動酸化されそれぞれウロポルフィリン I (UP I), コプロポルフィリン I (CP I) に変化する (図 1). COPROGEN I は更にヘム合成系の酵素で代謝されることはなく, したがって, I 型異性体からヘムを生じることはない. CEP においては I 型異性体のポルフィリノーゲンが骨髄赤芽球系細胞に著明に蓄積し, 自動酸化によって UP I および CP I に変化するが, これらポルフィリン体が大量に蓄積するため, 赤血球は脆弱化し溶血性貧血を引き起こす. これに引き続き二次性の脾腫が生じ, 進行すると汎血球減少症を呈するが, この場合出血傾向や易感染性をきたす. 貧血が高度な症例では髄外造血がみられる. 貧血により造血能が充進するが, これはポルフィリン体の産生に促進的に働く. 輸血を行うことによって造血を抑制し, これによってポルフィリン体産生過剰を抑えることができる. CEP における光線過敏性皮膚障害の発症機序については, 血漿中のポルフィリン体が皮膚に蓄積し, 長波長紫外線の照射によ

Hajime Nakano: Department of Dermatology, Hirosaki University Graduate School of Medicine 弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座

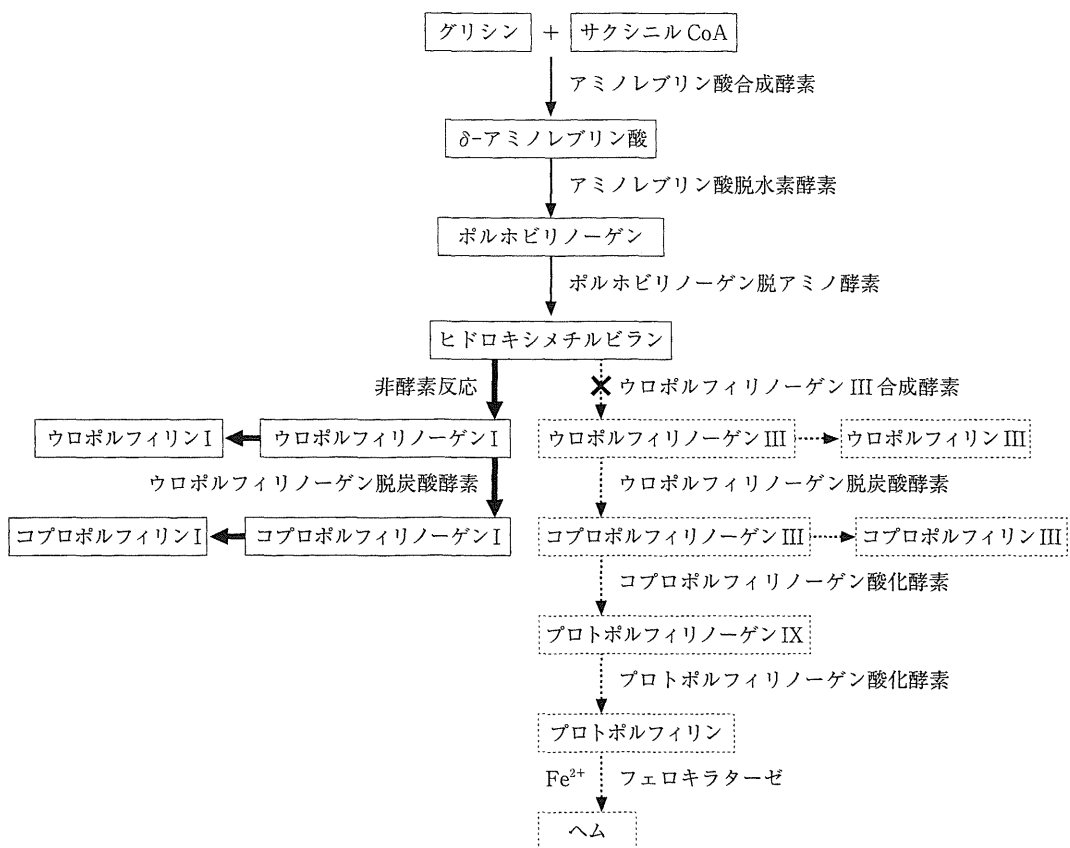


図1 先天性赤芽球性ポルフィリン症におけるヘム合成障害

ってポルフィリン体が励起されて活性酸素を発生し、毛細血管およびその周囲組織を障害し、水疱形成に至るとい過程が考えられている。CEPでは皮膚の最外層を覆う表皮においてもUROS活性の低下が生じていると考えられるが、ヒトのCEPおよびCEPモデルマウスのいずれにおいても、光線照射で誘発された皮膚の水疱を病理組織学的に検討すると表皮下水疱であり、表皮の壊死性変化はみられない¹³⁾。したがって、本症において皮膚病変形成に關与するポルフィリン体は大部分が循環血中のポルフィリン体由来するものであり、表皮そのものが自身に由来するポルフィリン体を蓄積して一次的に光線過敏性の細胞障害をきたすものではないと推測される。また、水疱が治癒すると著しい線維化と癬痕形成をきたし、そのため手指や耳介などの離断を生じるが、こうした事実を併せて考え

ると、皮膚における組織障害の主座は真皮にあると推測できる。その他皮膚所見として、ヒトCEPでは多毛を生じるが、CEPモデルマウスでも皮膚付属器の増生がみられる³⁾。しかし、なぜ多毛が生じるかは明らかになっていない。皮膚以外に光線に曝露される臓器として眼球にも病変が生じる¹⁾。角膜、結膜、および強膜に変化が生じるが、涙液中のUPおよびCPを含めたポルフィリン体の濃度が上昇していることが明らかにされており、涙液中のポルフィリン体濃度が軽度であった症例では強膜病変も軽度であったという⁴⁾。CEPでは歯牙や骨といった硬組織にもポルフィリン体が沈着するが、骨では骨量が減少し、骨異栄養症や骨粗鬆症を生じる⁵⁾。手指末端の離断には皮膚の癬痕性拘縮以外にも骨自体の脆弱性が關与している可能性がある。

ヒトのUROS遺伝子は10q26.2に局在し、ハ

ウスキーピングな発現と赤芽球特異的発現を担う2つのプロモーターを有するが、発現する遺伝子産物は共通して265個のアミノ酸からなるUROSタンパクをコードしている³⁾。これまで内外から39のUROS遺伝子変異が報告されている。最も報告が多い変異はCys73Argである。多人種間でハプロタイプを検討した結果、この変異は創始者効果によって拡散したものではなく、各々の人種で独立して生じたホットスポット変異であることがわかっている⁶⁾。遺伝子変異の種類と臨床症状の重症度とは、ある程度一定した関係がある¹⁾。ノックアウトマウスを用いた実験データが示すように、UROS活性が全く失われるような場合は胎生致死であり、わずかであっても活性が残存するような変異であれば胎児としてある程度まで成長可能である。CEPの臨床症状の重症度は残存するUROS活性に依存的であり、子宮内での高度の溶血性貧血に起因する非免疫性胎児水腫をきたすような重症例から、成人期に発症し皮膚症状を示すにとどまる軽症例まで重症度の幅がある。Cys73Argのホモ接合体は最も重症なタイプであり、胎児水腫に至る、あるいは出生後直ちに輸血が必要になる。Cys73Argの変異を有するUROSのリコンビナントタンパクを大腸菌で発現させ活性を調べると、野生型と比較して1%未満になっている¹⁾。一方、Ala66Valは野生型の約15%の活性を有するが、Cys73Arg/Ala66Valの遺伝子型を有するCEPは軽度の皮膚症状を呈するのみであった⁷⁾。また、IVS9+4delAは軽症例で同定されている⁸⁾。しかし、同じ遺伝子型をもつ個体間で臨床症状の重症度が異なる例も複数報告されている。2つの異なる家系に属する2人のPro248Glnホモ接合体の一方は強い皮膚癬痕と変形に加え、脾腫を伴う溶血をきたしたが、もう一方は皮膚の色素沈着を示したものの溶血はみられなかった⁹⁾。また、同一家系内でS47Pをホモ接合性に有する4個体のうち1個体においては、UROS酵素活性が発症者と同様に正常対照の0.33%以下まで低下しているにもかかわらず無症状であった¹⁰⁾。これらのことはCEPのUROS遺伝子の変異以

外に病的表現型を修飾する因子がほかに存在することを示唆している。

CEPにおけるUROSの部分的な活性低下は多くの場合UROS遺伝子の変異に起因するが、UROS遺伝子の発現を調節する転写因子であるGATA1をコードするGATA1遺伝子の変異によりCEPの病的表現型を示した症例が報告されている¹¹⁾。また、近年明らかにされたX連鎖優性プロトポルフィリン症(X-linked dominant protoporphyria: XLDPP)の原因遺伝子であるアミノレブリン酸合成酵素2(aminolevulinic acid synthase 2: ALAS2)遺伝子のミスセンス変異がCEPの重症度に影響を与えるという報告がある¹²⁾。UROS遺伝子と同じ遺伝子型、Cys73Arg/Pro248GlnをもつCEPの4症例のうち、ALAS2遺伝子にTyr586Pheをもつ1症例は同アミノ酸置換をもたない他の3症例が軽症であるのに比べて、より症状が強いことが明らかにされている。Tyr586PheはALAS2の活性を上昇させる機能獲得性変異(gain-of-function mutation)であり、CEPにおいてALA合成を促進させ、結果としてポルフィリン体産生を増加させることによって重症化に寄与している。

4. 臨床症状

CEPの臨床症状の重症度は上述のとおり、主として残存するUROS活性の程度によるが、そのほかに溶血の程度と造血能の代償性および紫外線曝露の程度に大きく影響される。

1) 皮膚症状

生後直ちに光線曝露後に光線性皮膚炎を生じ、水疱を形成する。水疱はびらんとなり、治癒後著しい癬痕と線維化をきたす。露光部の皮膚脆弱性もみられ、軽微な外傷で容易にびらんを生じる。こうした症状を繰り返すと、手指、鼻尖、耳介あるいは眼瞼の離断ないし欠損を生じる。頭髪部に癬痕性脱毛をきたす症例もある。慢性期には色素沈着と色素脱失を混じる。露光部の多毛も特徴的である。軽症例では色素沈着を示すにとどまる症例もある⁹⁾。

2) 血液学的症状

溶血性貧血が本症の特徴的所見である。胎児