

期から溶血性貧血が既にみられ、出生以後慢性的に輸血が必要な症例から、軽度の溶血に留まり、個体に残存する造血能で代償しえる症例まで重症度に幅がある。二次性の脾腫を生じ、脾機能が亢進すると汎血球減少症をきたし、貧血の増悪、出血傾向および易感染性を生じえる。

### 3) その他の症状

尿がロゼないし赤ワイン色に着色する。新生児期からみられ、おむつが着色することで本症に気付かれることがある。着色が明らかでない場合は、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。光線曝露により角膜、結膜および強膜に障害が生じ、重症例では失明に至る。歯牙が赤褐色に着色する。骨にもポルフィリン体が沈着するため、骨異栄養症や骨粗鬆症が成人期から生じ、骨痛を訴える場合がある<sup>5)</sup>。

## 5. 診断と鑑別診断

### 1) 臨床診断

上記臨床症状と臨床検査成績をもとに臨床診断を決定する。末梢血では貧血が認められ、赤血球形態異常としては赤血球大小不同、変形赤血球症、多染性、好塩基性斑点、有核赤血球、Howell-Jolly小体がみられる<sup>1)</sup>。その他、網赤血球増加、ハプトグロビン低下、非抱合型ビリルビン上昇がみられる。血小板減少、白血球減少もみられることがある。骨髄所見ではポルフィリンの蓄積によって蛍光を発する正赤芽球がみられる。生化学検査では溶血によるLDH上昇がみられる。骨病変を伴う症例ではアルカリ性ホスファターゼの上昇がみられる<sup>5)</sup>。ポルフィリン体検査では赤血球中に高濃度のUP IおよびCP Iが検出される。プロトポルフィリン(protoporphyrin: PP)も赤血球中で上昇していることが多い。血漿中のUP IおよびCP Iも上昇している。尿中にもUP IおよびCP Iが大量に排泄される。糞便中にはCP Iが検出される。

### 2) 遺伝子診断

確定診断にはUROS遺伝子変異の同定が有用であり、症状の重症度に影響を与えるALAS2およびGATA1遺伝子も含めて著者の所属施設で行っている。

### 3) 鑑別診断

出生直後から光線過敏性皮膚炎あるいは水疱形成をきたす疾患としては、色素性乾皮症、表皮水疱症、種痘様水疱症などが挙げられるが、これらはいずれもポルフィリン体検査が陰性である。他のポルフィリン症では、乳幼児期から激しい光線過敏を生じうるものとして、肝赤芽球性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria: HEP)が鑑別診断として重要である。HEPは通常、赤血球中にUPおよびCPは検出されず、PPは上昇しているが大部分は亜鉛をキレートしたPPである。CEPの軽症例では晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyrria cutanea tarda: PCT)あるいは多様性ポルフィリン症(variegate porphyria: VP)との鑑別が必要になる可能性がある。PCT、VPともに通常、赤血球中のPPは陰性である。ただし軽度上昇している場合があるので、他のポルフィリン体あるいは前駆物質の値を参考にする。PCTは赤血球中にCP、UPは検出されず、VPでは尿中にALAおよびポルホピリノーゲンが検出される。

## 6. 治療と予後

### 1) 治療

根治的な治療は骨髄移植であり、骨髄移植成功例では光線過敏や貧血も改善される。1991年の最初の報告から今日まで16症例が報告されている。おおむね輸血依存性の重症例に対して施行されており、HLA不適合のドナーから提供された造血幹細胞移植後7年間寛解生存している症例も存在する<sup>13)</sup>。対症療法としては光線防御の徹底が重要である。ポルフィリン体の吸収波長は400nm付近をピークとして可視光まで及ぶので、物理的な遮光が効果的である。また、眼症状を防ぐために紫外線から可視光までを効果的に遮断するサングラスも必要である。皮膚のびらん面は抗生剤含有軟膏を外用する。溶血性貧血とそれに伴う造血亢進に対しては、輸血が効果的であり、ポルフィリン産生を抑制する効果があるが、長期間にわたる場合、鉄負荷が問題となる。脾腫を伴う症例には脾摘が行われ、貧血と光線過敏の改善に一定の効果があ

## VII

る。他の皮膚ポルフィリン症と同様、手術時の無影灯にはフィルターを装着し、光線過敏性皮膚障害を予防する必要がある(赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)の稿参照)。

## 2) 予 後

重症例では貧血と易感染性のため生命予後が

不良とされる。長期間の輸血により生じるヘモジデローシスなども問題となる。ほぼすべての症例で生涯にわたる光線防御が必須である。今後は骨髄移植による長期寛解例の蓄積が期待される。

## 文 献

- 1) Desnick RJ, Astrin KH: Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol* **117**: 779-795, 2002.
- 2) Kondo M, et al: Porphyrins in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* **79**: 448-456, 2004.
- 3) Bishop DF, et al: Uroporphyrinogen III synthase knock-in mice have the human congenital erythropoietic porphyria phenotype, including the characteristic light-induced cutaneous lesions. *Am J Hum Genet* **78**: 645-658, 2006.
- 4) Takamura N, et al: Need for measurement of porphyrins in teardrops in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Br J Ophthalmol* **86**: 1188, 2002.
- 5) Oliveri MB, et al: Congenital erythropoietic porphyria: skeletal manifestations and effect of pamidronate treatment. *Bone* **15**: 101-104, 1994.
- 6) Frank J, et al: C73R is a hotspot mutation in the uroporphyrinogen III synthase gene in congenital erythropoietic porphyria. *Ann Hum Genet* **62**: 225-230, 1998.
- 7) Warner CA, et al: Congenital erythropoietic porphyria. A mild variant with low uroporphyrin I levels due to a missense mutation (A66V) encoding residual uroporphyrinogen III synthase activity. *Arch Dermatol* **128**: 1243-1248, 1992.
- 8) Ged C, et al: Congenital erythropoietic porphyria: mutation update and correlations between genotype and phenotype. *Cell Mol Biol* **55**: 53-60, 2009.
- 9) To-Figueras J, et al: Study of the genotype-phenotype relationship in four cases of congenital erythropoietic porphyria. *Blood Cells Mol Dis* **38**: 242-246, 2007.
- 10) Ged C, et al: Congenital erythropoietic porphyria: report of a novel mutation with absence of clinical manifestations in a homozygous mutant sibling. *J Invest Dermatol* **123**: 104-107, 2004.
- 11) Phillips JD, et al: Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in *GATA1*: the first trans-acting mutation causative for a human porphyria. *Blood* **109**: 2618-2621, 2007.
- 12) To-Figueras J, et al: *ALAS2* acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Blood* **118**: 1443-1451, 2011.
- 13) Faraci M, et al: Unrelated HSCT in an adolescent affected by congenital erythropoietic porphyria. *Pediatr Transplant* **12**: 117-120, 2008.

## VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)

Erythropoietic protoporphyria

Key words : 赤芽球性プロトポルフィリン症, フェロケラターゼ, 光線過敏, 肝障害

中野 創

VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 1. 概念・定義

赤芽球性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria: EPP; OMIM177000)は、ヘム合成系の最終段階においてプロトポルフィリンIX(protoporphyrin IX: PpIX)に2価の鉄イオンをキレートさせ、ヘムを生じる反応を触媒するフェロケラターゼ(ferrochelatase: FECH; EC 4.99.1.1)の活性低下によりPpIXが蓄積するために発症するポルフィリン症である。主たる症状は光線過敏症とそれに伴う皮膚症状であるが、数%の症例に重篤な肝障害を併発することが臨床的に注意すべき点である<sup>1)</sup>。近年、同じヘム合成系における最初の反応である、グリシンとサクシニルCoAからアミノレブリン酸を生成する反応を触媒するアミノレブリン酸合成酵素(aminolevulinic acid synthase: ALAS)のうち、赤芽球系で特異的に発現しているALAS2の活性上昇によって発症する新病型、X連鎖性優性EPP(X-linked dominant EPP: XLEPP; OMIM300752)が報告されている<sup>2)</sup>。

## 2. 疫学

欧米では有病率が75,000:1-200,000:1と報告されている。我が国では1964-2002年までに154例の報告がなされており<sup>3)</sup>、遺伝性ポルフィリン症の中では急性間欠性ポルフィリン症について報告数が多い。性差はない。欧米人、アジア人を含めた様々な人種の症例が記載されているが、アフリカ黒人の報告はない<sup>4)</sup>。

## 3. 臨床症状

EPPで生じる皮膚症状の程度には個人差が認められ、軽症例では日焼けとして見逃されている場合もある。発症時期は日光曝露の機会が増える乳児期以降であるが、曝露の程度によっては時期が前後する。急性期の症状としては顔面その他の露光部に、熱感、疼痛を伴う浮腫性紅斑、小水疱、湿疹様皮疹を生じ、引き続きびらん、痂皮を伴う。これらは後に慢性期症状に変化し、色素沈着、陥凹性小癬痕、苔癬化、しわの増強などがみられるようになる。顔面特に頬部は油性の光沢を帯びるのが特徴的とされる。光線曝露を意図的に避けている症例の場合、陥凹性小癬痕の存在が光線過敏を疑わせる唯一の所見であることがある。そのほか、下口唇に浮腫性紅斑、びらんを生じ、光線性口唇炎の像を呈する場合や、長時間の日光曝露後に、光線性爪甲剥離症をきたすこともある。肝障害を併発し、進行した場合は黄疸、易疲労感その他を生じる。胆石症が20%にみられるという<sup>5)</sup>。なお、EPPでは他のポルフィリン症で生じうる多毛、癬痕拘縮、手指や耳介の断裂、赤色歯牙や腹痛、嘔吐などの消化器症状はみられない。一方、神経症状を呈したEPPが少数報告されており、肝障害併発例が多い<sup>5)</sup>。軽度の小球性低色素性貧血が40%程度にみられる<sup>6)</sup>。

## 4. 病因

EPPはFECH遺伝子の病的変異により、遺伝子産物であるFECHの活性が低下すること

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

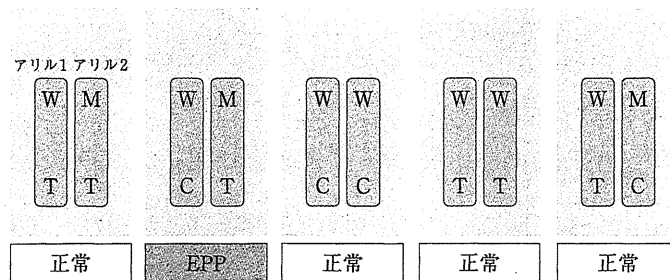


図1 *FECH* 遺伝子の変異と多型の組み合わせによる発症パターン

一方のアレルに変異Mをもち、もう一方のアレルに多型IVS3-48Cをもつ場合のみ発症する。

W: 野生型, M: 変異, T: IVS3-48T(野生型), C: IVS3-48C(多型)。

によって発症する。本遺伝子は第18番染色体18q21.31に局在し、11個のエクソンからなり、約45kbの長さにあたる。転写産物は大部分を占める主要なもの(NM\_001012515.2)、スプライシングバリエーション(NM\_000140.3)の2種類が存在し、後者から翻訳されるFECH分子は前者のそれよりアミノ酸が6残基少ない。大多数は優性遺伝性であるが、劣性遺伝性の報告もある<sup>4)</sup>。原因遺伝子が同定される以前の家系分析から、EPPは不完全優性遺伝性の疾患であるといわれてきた。それは優性遺伝性でありながら無症候性キャリアがしばしば存在したためである。こうした遺伝形式は浸透率が100%未満の優性遺伝とも換言できる。浸透率は遺伝子変異を有する個体のうち、発症している個体の割合と定義されるが、ヨーロッパ白人のEPP症例では、変異を有すると考えられる個体の大部分は発症せず、浸透率は10%程度とされてきた。近年、GouyaらによってEPPにおける不完全優性遺伝の分子遺伝学的メカニズムが解明されたが<sup>7)</sup>、彼らは*FECH* 遺伝子のイントロン3に遺伝子多型IVS3-48T>Cが存在するとスプライシング異常を起こす頻度が高まり、結果として早期停止コドンを生じるため、ナンセンス依存性mRNA分解(nonsense-mediated mRNA decay)によって*FECH* mRNA量が減少することを実験的に証明した。更に、変異が明らかなEPP 25症例のすべてにおいて、この多型が遺伝子変異をもたない側のアレルに存在すること

も示した。また、健常人の末梢血リンパ球を用いてIVS3-48T/Cの遺伝子型とFECH酵素活性との関係を調べ、IVS3-48T/T、IVS3-48T/C、IVS3-48C/Cの順に酵素活性が低下していることを示した。これらの事実からEPPは*FECH* 遺伝子の一方のアレルの酵素活性を明らかに低下させるような病的遺伝子変異に加え、もう一方のアレルの遺伝子多型IVS3-48Cを併せ持つことによって発症するというメカニズムが解明された(図1)。こうした遺伝形式は一見劣性遺伝性のようにも解釈されうるが、IVS3-48Cのホモ接合体であっても病的症状を呈さないため、あくまで優性遺伝性と理解すべきである。健常人におけるIVS3-48Cの頻度には人種差があり、欧米白人に比べて日本人ではアレル頻度が約6倍高い<sup>8)</sup>。*FECH* 遺伝子に生じた塩基配列変化のほかに、タンパクレベルでFECH活性に影響を与える機序についても検討されている。FECHタンパク分子は生体ではダイマーを形成しているが、アミノ酸置換を有するFECH分子と正常FECH分子とがヘテロダイマーを形成した場合(EPP患者がミスセンス変異のヘテロ接合体である場合に相当)はダイマー形成が不安定となり、酵素活性が低下するというドミナントネガティブ効果が示されている<sup>9)</sup>。その他FECHの活性低下を引き起こす要因としては、一对の第18番染色体のうち一方の長腕が欠損した赤芽球のクローナルな増殖による後天性なFECH発現量の低下、*FECH* 遺伝子プロモーター領域に

生じた点突然変異による転写活性低下, プロモーター領域のメチル化による転写活性低下が知られている<sup>10)</sup>.

## 5. 病 態

### 1) PpIXの体内動態

EPPにおいてPpIXは全体の約80%が骨髄の赤芽球系細胞で産生され, 残り20%弱が肝臓で産生されると考えられている<sup>1)</sup>. 造血過程を経て循環血に流入した成熟赤血球は多量の遊離PpIXを含んでおり, ある部分は循環血中に移行するが, 血漿中ではアルブミンと結合して存在する. このPpIXは肝臓に取り込まれ, 大部分は未変化体のまま胆汁中に分泌され腸管に排出されるが, そこで一部は吸収されて肝臓に取り込まれ(腸肝循環, enterohepatic circulation), 残りは糞便に排泄される. なお, PpIXは非水溶性であるため尿中に排泄されない.

### 2) 臨床症状の発症機序

PpIXは400nmをピークとして320-598nmまでの長波長紫外線(UVA)から可視光線に相当する光を吸収する. 体表の表皮, 真皮毛細血管を循環する赤血球中および血漿中のPpIXが, 作用波長を有する光を吸収すると励起され活性酸素を生じ, 細胞膜やタンパク分子などと反応することによって皮膚, 赤血球, および血管内皮細胞に障害を与え, 皮膚局所の組織障害をきたすと考えられている. この反応には補体の活性化や肥満細胞の脱顆粒が関与していることが示されている. 肝においては血漿中のPpIXの取り込み増加に加え, 肝細胞自体に由来するPpIXの増加により, 微小胆管へのPpIX排出が促進され局所に沈着するために胆汁うっ滞性肝障害を引き起こし, これが肝線維症, 更には肝硬変に至ると説明されている. 肝細胞内にもPpIXの結晶沈着がみられ, 病態形成にかかわっていると考えられている. ただし, 肝不全に至る症例はEPP全体の数%であり, 不可逆な肝障害をきたす特定の因子は不明である<sup>1)</sup>. 劣性遺伝性EPPの方が優性遺伝性に比べてFECHの酵素活性が低く, また, 肝障害を併発する割合が高いことから<sup>11)</sup>, FECHの活性低下に起因

するPpIXの量的負荷の大きい方が肝障害を起こしやすいということはいえるであろう.

## 6. 診断と鑑別診断

### 1) 臨床診断

臨床的に光線過敏症状と赤血球PpIX値の上昇がみられ, 尿中のポルフィリン体が陰性であればEPPが強く疑われる. ただし, 肝障害を併発してくると尿中のコプロポルフィリン値が上昇してくるので注意を要する. 便中にも多量のPpIXが認められ診断に有用であるが, 特定の施設に依頼する必要がある. 血液学的検査では小球性低色素性貧血がみられるが, ほとんどが軽度である. 生化学検査では肝障害を伴う場合, トランスアミナーゼ, アルカリホスファターゼ, γグルタミルトランスフェラーゼ, 総ビリルビンが上昇する. 定性的検査法として, EPP患者末梢血の塗抹標本を蛍光顕微鏡下で観察すると, 赤血球が蛍光を発しているのが確認できる. また, 患者末梢血にUVAを照射して溶血の有無を調べる, 光溶血試験も有用である. これらの検査法は使用機器が整っている環境であれば, 簡便で有用な検査法である. 皮膚病理組織では毛細血管周囲にPAS陽性物質の著明な沈着がみられる. 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, 血管周囲でのPAS陽性物質沈着に相当する.

### 2) 遺伝子診断

確定診断および遺伝学的予後推定に正確を期するためには遺伝子診断を行う必要がある. 通常, FECH遺伝子に変異が同定できるEPPの場合, 赤血球PpIX値は正常上限の5倍以上を示す症例が大部分である. しかし, 赤血球PpIX値が正常上限をわずかに超えるような症例でも, 光線過敏あるいはその既往が明らかな症例ではFECH遺伝子に病的変異を確認できる場合が例外的に存在するので, 積極的に遺伝子変異検索を行った方がよい. 現在, 臨床的にEPP確実例の家系でFECH遺伝子に変異が同定される割合は, MLPA法によるエクソンの定量的解析を併用すれば9割程度であり, 著者の施設で随時施行している. これまでの国内外の解析によると,

## VII

ほとんどの症例が遺伝子多型 IVS3-48C によって EPP の発症が規定されている。したがって、EPP 家系においては発端者の *FECH* 遺伝子変異が同定されれば、臨床的に無症状な同胞が無症候性キャリアであるか、潜在性 EPP 罹患児であるのかを確定できる。EPP を対象とした遺伝子診断の臨床的に最も重要な意義は、潜在性 EPP 罹患児の早期発見である。第 1 子が遺伝子診断で確定された顕性の EPP であり、無症候の第 2 子についても検査したところ、潜在性 EPP であると判明した家系が 2 家系存在した(中野ら、未発表データ)。こうした未発症の潜在性 EPP 罹患児が多量の日光に曝露されると、激しい光線過敏症状のみならず、血中に大量に放出された PpIX に起因する急性肝不全により致命的転帰を迎える危険性がある。したがって、EPP と診断された家系においては無症候の同胞について遺伝子診断を施行し、EPP であるかどうかを明らかにしておかなければならない。肝障害特異的な *FECH* 遺伝子変異は現在のところ決定されていない。ナンセンス変異やスプライシング異常のように *FECH* の活性がほぼ消失するような変異では、ミスセンス変異に比べて肝障害を引き起こす可能性が高いことが示唆されている一方、肝障害を生じたミスセンス変異家系も存在する。また、同一のミスセンス変異でも肝障害を合併する場合としない場合もあるため、こうした事例では *FECH* 遺伝子変異以外の要因が肝障害発症に関与していると考えられる。

### 3) 鑑別診断

種痘様水疱症、多形日光疹、色素性乾皮症が類似の症状を呈しうるが、これらは赤血球 PpIX が正常範囲内である。実地臨床では EPP 以外のポルフィリン症との鑑別が問題になる。多様性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、および晩発性皮膚ポルフィリン症にお

いても赤血球 PpIX 値が上昇することがあるため<sup>12)</sup>、尿中ポルフィリン体などを総合的に参照しながら鑑別する必要がある。孤発例の中には骨髄異形成症候群に随伴する後天性の症例もまれに報告されているのでその可能性を念頭に置くべきである<sup>13)</sup>。

## 7. 治療と予後

### 1) 治療

光線過敏症状をきたす以上の光線曝露では血中 PpIX 値が急上昇してしまうので、遮光が非常に重要である。急性の皮膚症状は日光皮膚炎に準じて治療する。βカロテンなどの抗酸化剤の経口投与がなされているが、有効性を示すエビデンスはない。硫酸亜鉛の経口投与が臨床症状の改善に有効であったとの報告があり、注目される<sup>14)</sup>。軽度の肝障害に対しては、胆石溶解薬や陰イオン交換樹脂が有効と報告されているがエビデンスに乏しい。肝不全に至った場合は肝移植が行われ長期生存例も増えているが、骨髄からの過剰な PpIX 供給は改善されないため、多くの症例で肝障害の再発が生じ、再移植がなされた例もある<sup>1)</sup>。したがって、肝移植に引き続いて骨髄移植を行うのが理想的であるとされ、実施症例も報告されている。なお、肝移植術中の長時間の手術灯照射によって、光線過敏性皮膚炎を生じた例が報告されており<sup>1)</sup>、他の手術時にも注意を要する。光源からポルフィリン体の主たる吸収波長を除去するフィルターがあり、使用も考慮されるべきである<sup>15)</sup>。

### 2) 予後

皮膚症状のみを示しているかぎり EPP の生命予後は良好であるが、重度の肝障害が併発した場合は予後不良であるため、肝機能のモニタリングを定期的に行うべきである。

## ■ 文 献

- 1) Anstey AV, Hift RJ: Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut* **56**: 1009–1018, 2007.
- 2) Whatley SD, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* **83**: 408–414, 2008.
- 3) Kondo M, et al: Porphyrins in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* **79**: 448–456, 2004.
- 4) Gouya L, et al: Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* **78**: 2–12, 2006.
- 5) Lecha M, et al: Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis* **4**: 19, 2009.
- 6) Holme SA, et al: Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood* **110**: 4108–4110, 2007.
- 7) Gouya L, et al: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype *FECH*. *Nat Genet* **30**: 27–28, 2002.
- 8) 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.
- 9) Ohgari Y, et al: Ferrochelatase consisting of wild-type and mutated subunits from patients with a dominant-inherited disease, erythropoietic protoporphyria, is an active but unstable dimer. *Hum Mol Genet* **14**: 327–334, 2005.
- 10) 中野 創: 皮膚科セミナー 3. 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断. *日皮会誌* **119**: 1225–1230, 2009.
- 11) Holme SA, et al: A homozygous mutation in the ferrochelatase gene underlies erythropoietic protoporphyria associated with palmar keratoderma—reply. *Br J Dermatol* **161**: 966–967, 2009.
- 12) Poblete-Gutiérrez P, et al: A Chilean boy with severe photosensitivity and finger shortening: the first case of homozygous variegate porphyria in South America. *Br J Dermatol* **154**: 368–371, 2006.
- 13) Goodwin RG, et al: Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood* **107**: 60–62, 2006.
- 14) Petersen AB, et al: Zinc sulphate: a new concept of treatment of erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* **166**: 1129–1131, 2012.
- 15) Meerman L, et al: Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* **57**: 155–158, 1994.

## VII

## II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常

骨髄性ポルフィリン代謝異常

### 肝赤芽球性ポルフィリン症

Hepatoerythropoietic porphyria

**Key words** : 肝赤芽球性(肝骨髄性)ポルフィリン症(HEP), ウロポルフィリノゲン脱炭酸酵素(UROD), ウロポルフィリン, 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)

前田直人

#### 1. 概 念

肝赤芽球性(肝骨髄性)ポルフィリン症(HEP)は、ウロポルフィリノゲン脱炭酸酵素(uroporphyrinogen decarboxylase: UROD) [EC 4.1.1.37] の遺伝的活性低下に起因する。常染色体劣性遺伝形式をとり、遺伝性ポルフィリン症の中でも極めてまれな病型である<sup>1)</sup>。URODは骨髄赤芽球に比べて肝での相対活性が低く、UROD欠損下では基質であるウロポルフィリンが肝に過剰に蓄積されることから、HEPは肝性ポルフィリン症として分類されるが、一方、HEPでは急性ポルフィリン症にみられるような急性発作はみられず、光線過敏症による皮膚障害が主症状となるため、臨床的立場からは皮膚型ポルフィリン症に分類されている。

HEPと同じくUROD活性低下に起因するポルフィリン症として晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT, 別稿参照)がある。PCTには遺伝子異常を伴わない後天性の散発性PCT(sporadic PCT, I型PCT)と遺伝性の家族性PCT(familial PCT: fPCT, II型PCT)の2病型が含まれる。このうち、HEPとfPCTはともに先天性のUROD遺伝子変異に起因するが、fPCTがヘテロ接合型であるのに対し、HEPはホモもしくは複合ヘテロ接合型と考えられている<sup>2,3)</sup>。

#### 2. 疫 学

HEPは遺伝性ポルフィリン症の中でも極めてまれな病型であり、1969年の第1例報告<sup>4)</sup>以来、これまでの報告は全世界でも40症例に満たない。Kondoら<sup>5)</sup>の調査によると、我が国では2007年末までに6例の報告がみられている。

#### 3. 病因と病態

URODは細胞質に存在し、ヘム合成系における5番目の酵素としてウロポルフィリノゲンIIIからコプロポルフィリノゲンIIIへの脱炭酸反応を触媒する。HEPはURODをコードするUROD遺伝子の変異のホモ接合型もしくは複合ヘテロ接合型であり、UROD活性はすべての細胞において健常人の10%未満に低下している<sup>2)</sup>。基質であるウロポルフィリンは、骨髄赤芽球とともに主たるヘムの合成の場でありながらURODの相対活性のより低い肝において特に過剰に蓄積されるが、肝から更に血中に逸脱し尿へと排泄される過程で皮膚真皮層にも大量に蓄積する。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、400nm近辺の紫外線照射に反応して励起状態となるが、このときに同時に発生する活性酸素(ROS)によって脂質膜の過酸化や核酸およびポリペプチドの酸化が促進され、皮膚組織を障害するに至る。

一方、UROD遺伝子の変異に関しては、ヘテ

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



表1 HEP家系におけるUROD遺伝子変異

| genotype                  | No. of families | ancestry                    | phenotype (dermopathy) | overt PCT in relatives | authors (year)                     |
|---------------------------|-----------------|-----------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------------|
| F46L/F46L                 | 2               | French (?), British (?)     | mild                   | no                     | Ged (2002), Armstrong (2004)       |
| P62L/P62L                 | 1               | Portuguese                  | mild                   | no                     | Moran-Jimenez (1996)               |
| Q71X/G168R                | 1               | northern European           | severe                 | no                     | Phillips (2007)                    |
| A80G/A80G                 | 1               | Australian                  | severe                 | no                     | McManus (1996)                     |
| V134Q/H220P               | 1               | British-German              | mild                   | no                     | Meguro (1994)                      |
| V166A/<br>645del1053ins10 | 1               | Puerto Rican -<br>Dominican | mild                   | no                     | Cantatore-Francis (2010)           |
| E167K/E167K               | 1               | Italian                     |                        | no                     | Romana (1991)                      |
| G170D/G170D               | 1               | African                     | severe ?               | no                     | To-Figueras (2011)                 |
| G281E/G281E               | 9*              | Tunisian, Spanish           | severe                 | yes                    | de Verneuil (1986), Roberts (1995) |
| R292G/deletion            | 1               | Dutch                       |                        | no                     | de Verneuil (1992)                 |
| Y311C/Y311C               | 1               | Italian                     | mild                   | no                     | Moran-Jimenez (1996)               |

PCT: porphyria cutanea tarda.

\*7 Spanish and 1 Tunisian homoallelic patients, and 1 Spanish heteroallelic patient.

口接合のfPCT症例もあわせて現在までに100種あまりが報告されている(The Human Gene Mutation Database: HGMD)。そのうちHEP症例で同定された変異はミスセンス変異13種、欠失/挿入変異2種の15種となっている(表1)が、最初に報告されたG281E変異<sup>6)</sup>についてはHEPおよびfPCTに共通して認められており、HEPがfPCTのホモ型であるとする根拠の一つとなっている<sup>3)</sup>。あとの大半の変異が共通に認められていない理由として、ヘテロ接合でPCTを発症するようなUROD遺伝子変異種をホモあるいは複合ヘテロ接合で有する場合は生存に適さず胎児死亡をもたらす<sup>7)</sup>、逆に、HEPで見られるG281E以外の変異ではUROD活性に及ぼす影響が軽すぎるためヘテロ接合体ではPCTとして発症しない<sup>8)</sup>、などが想定されている。また、HEPではUROD遺伝子の変異部位によって酵素タンパクとしての活性や表現型に違いが生じ、臨床症状にも影響を及ぼしていることが指摘されている<sup>3,9-11)</sup>(表1)。

#### 4. 症 状

HEPの多くは新生児期から小児期にかけて発症する。典型例では、生直後から赤色尿がみられ、乳幼児期から光線過敏症として顔面や手

背などの露光部または創傷部に水疱やびらんを形成する。ただし、光毒反応は潜行性、遅発性で、日光曝露との関連に気づかれないことがしばしばある。皮膚病変は繰り返され、二次感染などが加わって癬痕化し、更に強皮症様変化や顔面の多毛症がみられるようになる。特に重症例では手指や鼻梁などに紫外線障害による骨軟骨破壊(photomutilation)が生じ、先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP, 別名: Günther病, 別稿参照)と同様の手指変形や醜貌を呈する<sup>1)</sup>。まれに溶血性貧血および脾腫を合併する。急性ポルフィリン症にみられる急性内臓神経発作は、HEPではみられない。

#### 5. 診断と鑑別診断

HEPの生化学的所見は、同じくUROD活性の低下に起因するPCTと同様のパターンを示す。すなわち、尿中ウロポルフィリン(およびヘプタカルボキシポルフィリン)が著増し、また、糞便中にはイソコプロポルフィリンの出現をみることがある。ただし、PCTと異なり、HEPでは赤血球中にプロトポルフィリン、特に亜鉛とキレートしたプロトポルフィリン(Zn-PP)が特徴的に増加する。また、赤血球中UROD活性は、fPCTでは健常人の約50%であるのに対し、

HEPでは10%未満と著明に低下している。赤血球中ではUROD活性はPP生成まで反応が進むのに十分であると考えられる。激しい皮膚所見を呈し、CEPとの鑑別が必要な場合には、尿および糞便中に排泄されるポルフィリン体パターンの解析、およびそれぞれの責任酵素遺伝子の変異の解析が有用である。なお、HEPでは急性ポルフィリン症に特徴的な尿中ポルホビリノゲン(PBD)やデルタアミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)の増加はみられない。

## 6. 治療と予後

HEPに対する根本的治療はまだない。PCTと

異なり、鉄負荷を軽減する瀉血や抗マラリア薬であるクロロキンの投与は無効である<sup>12,13)</sup>。皮膚症状の予防として、太陽光を遮断する帽子や衣服、サンスクリーンなどでできるだけ直接的な日光曝露を避ける。皮膚外傷にも注意し、瘢痕化予防のために二次感染があれば速やかに対処する。

ただ、HEPでは皮膚症状は長期にわたってみられるものの、数例を除いたほとんどの症例で重篤な貧血や肝障害、神経症状などはみられておらず、一般に生命的予後は良好と思われるが、今後更に症例を集積し解析する必要がある。

## ■ 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) Elder GH, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda? *Lancet* **1**: 916-919, 1981.
- 3) 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.
- 4) Aguadé JP, et al: A case of biochemically unclassifiable hepatic porphyria. *Br J Dermatol* **81**: 270-275, 1969.
- 5) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* **18**: 1-6, 2009.
- 6) de Verneuil H, et al: Molecular analysis of uroporphyrinogen decarboxylase deficiency in a family with two cases of hepatoerythropoietic porphyria. *J Clin Invest* **77**: 431-435, 1986.
- 7) Elder GH: Hepatic porphyrias in children. *J Inherit Metab Dis* **20**: 237-246, 1997.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) To-Figueras J, et al: Hepatoerythropoietic porphyria due to a novel mutation in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Br J Dermatol* **165**: 499-505, 2011.
- 11) 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.
- 12) Phillips JD, et al: Two novel uroporphyrinogen decarboxylase (URO-D) mutations causing hepatoerythropoietic porphyria (HEP). *Transl Res* **149**: 85-91, 2007.
- 13) Bundino S, et al: Hepatoerythropoietic porphyria. *Pediatr Dermatol* **4**: 229-233, 1987.

## II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常  
肝性ポルフィリン代謝異常

### 急性間欠性ポルフィリン症

Acute intermittent porphyria

**Key words** : 急性ポルフィリン症, 急性間欠性ポルフィリン症(AIP), ヒドロキシメチルピラン合成酵素(HMBS), ポルホビリノゲン(PBG),  $\delta$ -アミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)

前田直人

II

赤血球の異常

#### はじめに

ポルフィリン症の8病型のうち、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)、多様性(異型)ポルフィリン症(VP)、遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)およびALAD欠損性ポルフィリン症(ADP)の4病型は急性ポルフィリン症に分類され、その誘因、臨床症状、検査所見、治療方針など実臨床において共通する部分が多い。したがって、本稿ではAIPについて述べるが、AIPは急性ポルフィリン症の代表病型であり、他の病型の診療にあたっては本稿もあわせて参考にされたい。また、ポルフィリン症では略語が用いられることが多く、病名や物質名などを混同しやすいため、本稿末に付録として略語表を示した。

#### 1. ヘム代謝とポルフィリン症

##### 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タンパクの補欠分子族であり、生体機能の根幹反応に関与する重要な生命色素である<sup>1)</sup>。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の縮合に始まり、続いて細胞質で幾つかの種類のポルフィリンを経て段階的に反応し、再びミトコンドリア内に戻って最終的にヘムとなる(図1)。

ポルフィリン症は、ヘム合成に関与する8つの酵素のうち、最初の縮合反応を触媒する $\delta$ -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。ヘム合成系におけるすべての中間代謝産物は潜在的に人体に対して毒性を有しているが、どの段階での酵素が障害されているかによって過剰に産生される中間体(前駆物質)が異なるため、それぞれ異なる臨床病型を生じることになる。すなわち、ポルフィリン症は遺伝学的にも臨床的にも heterogeneous な疾患群からなる<sup>2)</sup>。

##### 2) 肝性、および急性ポルフィリン症の位置づけ

歴史的にポルフィリン症は、これらヘム前駆体の過剰産生が主として肝細胞内で起こるかあるいは骨髄造血細胞内で起こるかによって、肝性と骨髄性とに分類されてきた(表1)。これは、ヘム合成系の各酵素の活性が体内の2大ヘム産生臓器である肝と骨髄とでそれぞれ臓器特異的に異なって調節されているためである。

例えば、ヘム合成系の律速酵素であるALASに対するヒドロキシメチルピラン合成酵素(hy-

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

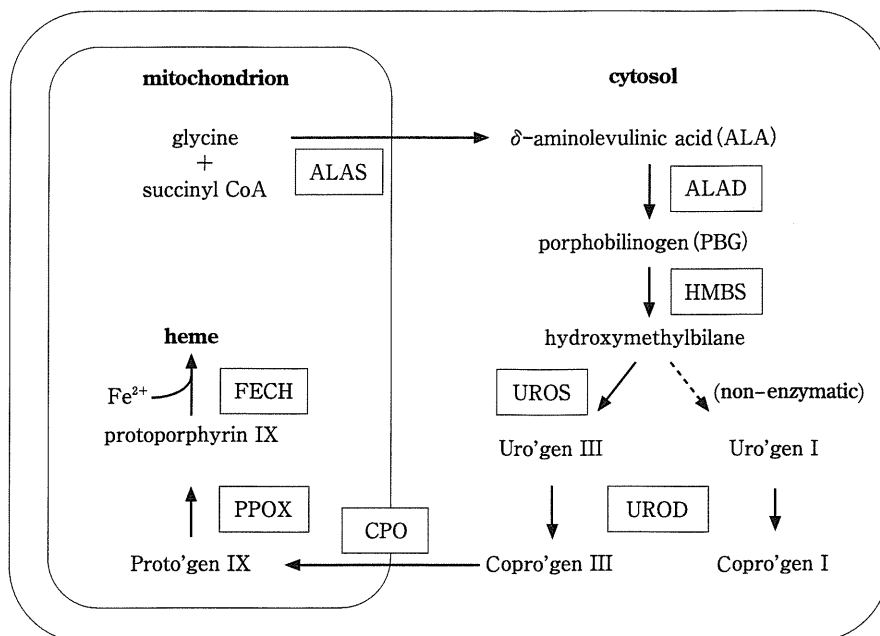


図1 ヘム合成系とポルフィリン症

ヘム合成系に関与する酵素(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 $\delta$ -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。

droxymethylbilane synthase: HMBS, 別名 porphobilinogen deaminase: PBGD) [EC 4.3.1.8] の相対活性は肝では2倍程度であるのに対して骨髄では約6倍であり、そのためHMBS活性が正常人の50%に低下しているAIP患者では肝ではヘム前駆物質の過剰産生が生じるが骨髄ではみられず、AIPは肝性ポルフィリン症として分類される。また、赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症(EPP)の責任酵素であるフェロケラターゼ(FECH)のALASに対する相対活性は肝では64倍もあるのに対して骨髄では2-6倍程度しかないため、FECH活性が正常人の50%未満に低下した個体では骨髄赤芽球に前駆体のプロトポルフィリンが過剰蓄積することになり、EPPは骨髄性ポルフィリン症に分類されることになる。なお、一般に、肝性ポルフィリン症では肝細胞におけるヘム合成は著しく障害されるが赤芽球では異常はみられず、したがって造血器障害は生じない。

一方、臨床的立場からは、急性内臓神経症状を主徴とする急性ポルフィリン症と皮膚光線過敏症を主徴とする皮膚ポルフィリン症とに分類される。急性症状は患者の訴えも激しいうえ、時に致死的事であることから、臨床的にはこちらの分類がより実用的と考えられる。急性ポルフィリン症にはAIP, VP, HCP, ADPの4病型が含まれ、皮膚ポルフィリン症には晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)、肝赤芽球性(骨髄性)ポルフィリン症(HEP)、先天性赤芽球性(骨髄性)ポルフィリン症(CEP)およびEPPの4病型が含まれる(表1)。

## 2. 概念・疫学

AIPは、ヘム合成系における3番目の酵素であるHMBSの先天的(遺伝的)活性低下に起因する<sup>2)</sup>。VP, HCP, ADPとともに急性ポルフィリン症に分類される。

AIPは、遺伝性ポルフィリン症の中では南ア

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  | ALAD欠損性ポルフィリン症(ADP)      | 常・劣    | ALAD      | ALAD  | 消化器, 神経, 精神症状. 軽度肝障害. 皮膚症状はない | 尿中 $\delta$ -ALA(PBG増加はない)                 | 1            |
|     | 急性間欠性ポルフィリン症(AIP)        | 常・優    | HMBS/PBGD | HMBS  | 消化器, 神経, 精神症状. 軽度肝障害. 皮膚症状はない | 尿中PBG, $\delta$ -ALA                       | 193          |
|     | 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)       | 常・優    | CPO       | CPOX  | 消化器, 神経, 精神症状. 皮膚症状. 肝障害      | 尿中PBG, $\delta$ -ALA, COPRO, 糞便中COPRO      | 39           |
|     | 多様性(異型)ポルフィリン症(VP)       | 常・優    | PPOX      | PPOX  | 消化器, 神経, 精神症状. 皮膚症状. 軽度肝障害    | 尿中PBG, $\delta$ -ALA, URO, COPRO, 糞便中PROTO | 54           |
| 骨髄性 | 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)        | 散発性常・優 | UROD      | UROD  | 皮膚症状, 肝障害とも強い                 | 尿中URO, 糞便中isoCOPRO                         | 318*         |
|     | 肝赤芽球性(骨髄性)ポルフィリン症(HEP)   | 常・劣    | UROD      | UROD  | 皮膚症状強い. 肝障害                   | 尿中URO, 赤血球中PROTO, 糞便中PROTO                 | 6            |
|     | 先天性赤芽球性(骨髄性)ポルフィリン症(CEP) | 常・劣    | UROS      | UROS  | 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           |
|     | 赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症(EPP) | 常・優    | FECH      | FECH  | 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.

II  
赤血球の異常

フリカとチリを除き, 世界各地で最も頻度の高い病型である. 特にスウェーデンを中心とする北ヨーロッパでは人口10万あたり60-100人の罹患率とされ, これは米国の約10倍の頻度である<sup>3)</sup>. 思春期以降の女性に好発する. AIPは常染色体優性遺伝形式をとるが, 後述するように多因子性疾患の側面があり, 実際に発症するものはHMBS遺伝子変異保因者の10-30%程度にすぎないと考えられている. 我が国では2007年までに190例あまりの報告例がある<sup>4)</sup>が, 未発表例や見逃し例, および未発症変異保因者を含めると実際には更に多く存在すると推定さ

れる.

### 3. 病因と病態

AIPでは, HMBS遺伝子変異に基づくHMBSの活性低下により, ポルフィリン前駆体であるポルホビリノゲン(PBG)および $\delta$ -ALAが過剰に蓄積する. 急性発作の特徴である神経系の異常は, 現在のところ, 肝で合成される $\delta$ -ALA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(生理前や妊娠初期, 出産直後), 飲酒, 喫煙, カロリー摂取

不足(無理なダイエット), 感染症などが指摘されている。そのメカニズムとして, 薬物代謝に関与する肝 cytochrome P450 の誘導(=ヘム産生増加), および飢餓や感染症による heme oxygenase の誘導(=ヘム消費亢進)など, ヘムの需要が増大し, 結果として ALAS が誘導される状況が基礎にあることを理解しておく。

遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こりやすさは様々である。すなわち, 同じ変異保因者でも年齢や性, 発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。例えば, 現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく, 一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には, 経産婦, 中年以前の男性, 赤色尿, 尿中 PBG 陽性, 5年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

なお, 代表的な発作誘発薬剤として, バルビツール系薬剤, サルファ剤, 抗けいれん薬, 経口避妊薬, エストロゲン製剤などが知られている。発作は誘発薬物に曝露後, 通常 24 時間以内に生じる。個々の薬物の安全性確認については関連サイトを利用するとよい([http://www.drugs-porphyrin.org/], [http://www.porphyrin-europe.com/], [http://www.porphyrin-foundation.com/], [http://merckmanual.jp/media/mmpe/pdf/Table\_155-4.pdf]など)。

#### 4. 症 状

AIP では他の急性ポルフィリン症と同様, ①消化器三大徴候といわれる, 腹痛, 嘔吐, 便秘などの腹部症状のほか, ②痙攣や四肢麻痺などの中枢神経症状, 更に③高血圧や頻脈, 多汗などの自律神経症状を呈する。このうち最もよくみられる症状は腹痛である, 左下腹部の痙攣を訴えることが多く数時間ないし数日間続くが, 発熱や白血球増多, 腹膜炎症状を伴うことはまれである。発作は間欠性に起こる。訴えが激しい割には理学的所見に乏しく, また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く, しばしば急性腹症やイレウス,

虫垂炎, あるいはヒステリーなどと誤診される。

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。患者はしばしば脱水や電解質異常をきたす。視床下部-下垂体障害から抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)に起因する低ナトリウム血症を認め, 重症例では痙攣を起こす。

診断のつかないまま症状を改善する目的で, 誘発因子となる薬物が不適切に用いられた場合, 急性症状は更に増悪する。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, 特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, 腱反射消失および運動麻痺が生じる。更に 10-20% の症例で球麻痺, 呼吸筋麻痺により死に至る。その一方で麻痺からの回復は緩徐であり, 一部の症例では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。

こうした急性発作の多くは 30 歳代に発症し, 男性より女性に多く発症する。思春期前および閉経後にみられることは極めてまれである。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を繰り返す。なお, 繰り返し発症した AIP では, 中年以降に腎障害, 肝細胞癌の合併頻度が高くなる。

ちなみに, HCP, VP と異なり AIP に皮膚症状(光線過敏症)はみられない。AIP では HMBS 活性低下により  $\delta$ -ALA や PBG といったポルフィリン前駆物質が増加するのであって, より下流の酵素欠損によって生成する光線感受性のポルフィリン体(photosensitizing porphyrin)は増加しないからである(図 1)。

#### 5. 診断と鑑別診断

##### 1) 生化学検査

症状および既往歴, 生活歴(誘発因子含む), 家族歴などから急性ポルフィリン症が疑われた場合, 最初に検査すべきは尿中 PBG の測定である<sup>5)</sup>。急性期では, 尿中 PBG は ADP を除く急性ポルフィリン症 3 病型すべてにおいて特異的

表2 急性ポルフィリン症の生化学的所見(急性期)

| porphyria | 尿 中           |     |     |     | 糞便中 |     |     |
|-----------|---------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
|           | $\delta$ -ALA | PBG | UP  | CP  | UP  | CP  | PP  |
| AIP       | ++++          | +++ | +   | +   | ~   | ~   | ~   |
| HCP       | ++            | ++  | +++ | +++ | +   | +++ | ~   |
| VP        | +++           | +++ | ++  | +++ | ~   | +   | +++ |

AIP: acute intermittent porphyria 急性間欠性ポルフィリン症, HCP: hereditary coproporphyrin 遺伝性コプロポルフィリン症, VP: variegate porphyria 多様性(異型)ポルフィリン症,  $\delta$ -ALA:  $\delta$ -aminolevulinic acid  $\delta$ -アミノレブリン酸, PBG: porphobilinogen ポルホピリノゲン, UP: uroporphyrin ウロポルフィリン, CP: coproporphyrin コプロポルフィリン, PP: protoporphyrin プロトポルフィリン.

に増加する(正常人の20-200倍)(表2)(ADPでは $\delta$ -ALAのみが増加)。特にAIPでより高値を示し、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であり鑑別には役立たない。AIPではVP, HCPと異なり、糞便中へのポルフィリン体の排泄増加はない。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おおむね正常値を示す。これら3病型の鑑別には一般的な尿および糞便の生化学検査では必ずしもクリアカットな結果が得られないうえ、治療上はそれぞれの病型で特異的なものはないため、治療にあたっては急性ポルフィリン症として一括して扱って問題ない。その他の鑑別法としてHPLC分析や赤血球中のHMBS酵素活性の測定も可能ではあるが、一般的ではない。

いずれにせよ、尿中PBGが正常上限の10-100倍以上の高値を示す場合にはAIPを含めた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。

## 2) 遺伝子解析

上記のように、従来よりAIPの臨床診断には尿中 $\delta$ -ALAやPBGを測定する生化学的手法が用いられており、急性期の迅速な診断やその後の経過観察、寛解期における患者管理などに広く利用されている。しかしながら、年齢や病期、病勢の強弱、あるいは個体差などにより、その結果判定には必然的に疑診、いわゆるグレイゾーンが存在する。こうしたことを背景に、近年

の遺伝子工学の進歩を受け、ポルフィリン症各病型の診断に責任酵素遺伝子の解析が行われるようになった。

AIPに関してはポルフィリン症の中でいち早くその責任酵素であるHMBS遺伝子がクローニングされ<sup>6)</sup>、欧米を中心としてこれまでに欠失変異や挿入変異、ミスセンス変異、スプライシング変異を含めて350あまりの遺伝子変異が報告されている。遺伝子解析ではグレイゾーンの確定診断が可能であり、遺伝子解析は遺伝性ポルフィリン症診断におけるgold standardとさえいえる<sup>7,8)</sup>。また、いったん遺伝子変異が明らかになれば、従来は困難であった家系内の未発症保因者の正確な把握とその将来の発症予測・発症予防が可能となる<sup>9)</sup>。現在我が国ではポルフィリン症の遺伝子解析が可能な施設は限られているが、平成22年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究」班によれば、我が国のAIPについてはこれまでに全国各地の18家系の解析が報告されている<sup>10)</sup>。

## 6. 治療と予後

AIPを含めて急性ポルフィリン症に対する根本治療はなく、発症予防(誘因の回避・除去)と対症療法が基本となる。治療は急性ポルフィリン症の4病型(AIP, VP, HCP, ADP)すべてに共通するもので、可及的早期に開始する。増悪因子、特に誘発薬を除去し、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(前述)。

急性期における初期治療としては、ALAS活性の阻害およびカロリー補充を目的に大量の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活性抑制の目的でシメチジンの静脈内投与も行われる。対症療法として、腹痛、嘔吐、頭痛、不安に対しクロルプロマジンや時に大量のオピオイドが必要となる。麻薬によって便秘が増悪した場合には緩下剤を併用する。バルビツール酸系薬は症状を増悪させるため禁忌である。頻脈や高血圧など自律神経症状に対しては $\beta$ -ブロッカーが用いられる。低ナトリウム血症による痙攣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痙攣のコントロールに最も難渋する。更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。初期治療に反応すれば良好な予後が期待できる。

ヘミンの経静脈投与は特異的かつ病因論的な治療法<sup>5,11)</sup>、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(我が国では未承認であるが、2012年5月現在シミックホールディングス(株)から承認申請中)。ヒトヘミンはネガテ

イブフィードバックによって肝でのALASの誘導を抑制し、速やかに尿中への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<sup>®</sup>(Orphan Europe, Paris)(3-4mg/kg/日)が広く用いられており、標準投与期間である4-5日程度の短期使用ではほとんど副作用はみられない。妊娠中の急性発作に対しても母子への副作用なく投与可能である<sup>12)</sup>。

その他、まだ少数ではあるが重篤なAIP患者に対して肝移植の行われた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は向上する<sup>13)</sup>。

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、発症予防に向けた十分な管理が必要である。特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。本症に対する認識が広まり、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、AIPを含めた急性ポルフィリン症の予後は更に改善され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<sup>14)</sup>。

## ■ 文 献

- 1) Mauzerall DC: Evolution of porphyrins. *Clin Dermatol* **16**: 195-201, 1998.
- 2) 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.
- 3) Sassa S: Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* **135**: 281-292, 2006.
- 4) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* **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) Grandchamp B, et al: Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* **162**: 105-110, 1987.
- 7) Maeda N, et al: A splicing mutation in the hydroxymethylbilane synthase gene in a Japanese family with acute intermittent porphyria. *Clin Biochem* **32**: 411-417, 1999.
- 8) 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.
- 9) Sassa S, Kappas A: Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* **247**: 169-



## 付録) ポルフィリン症に関係する主な略語

|            |   |                     |
|------------|---|---------------------|
| ポルフィリン症    |   |                     |
| ADP        | ALA dehydratase deficiency porphyria    | ALA 脱水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     | 先天性赤芽球性(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                     | 多様性(異型)ポルフィリン症      |
| EPP        | erythropoietic protoporphyria           | 赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症 |
| ヘム合成系酵素    |   |                     |
| ALAS       | $\delta$ -aminolevulinatase synthase    | ALA 合成酵素            |
| ALAD       | $\delta$ -aminolevulinatase dehydratase | ALA 脱水酵素            |
| HMBS       | hydroxymethylbilane synthase            | HMB 合成酵素            |
| (PBGD)     | (porphobilinogen deaminase)             | (PBG 脱アミノ酵素)        |
| 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      |
| PPOX       | 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        | $\delta$ -aminolevulinic acid           | $\delta$ -アミノレブリン酸  |
| PBG        | porphobilinogen                         | ポルホビリノゲン            |
| HMB        | hydroxymethylbilane                     | ヒ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         |

178, 2000.

- 10) 川田 暁(研究代表)ほか: 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 年度総括・分担研究報告書, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 2012.
- 11) Herrick AL, et al: Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet* i: 1295-1297, 1989.
- 12) Badminton MN, Deybach JC: Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol* 13: 668-669, 2006.
- 13) Soonawalla ZF, et al: Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 363: 705-706, 2004.
- 14) 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.

II

赤血球の異常

## II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常  
肝性ポルフィリン代謝異常

### 多様性(異型)ポルフィリン症

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, ポルホビリノゲ  
ン(PBG),  $\delta$ -アミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)

前田直人

#### 1. 概 念

多様性(異型)ポルフィリン症(VP)は、ヘム合成系の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<sup>1)</sup>。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るが、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、VP患者のうち半数以上は急性発作を発症せず、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基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き、大変興味深い<sup>2)</sup>。

#### 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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。

#### 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。VPではPPOXをコードする遺伝子の変異を伴うが、通常、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。外来性の発作誘発因子(VPでは薬物によることが多い)が加わってヘムの需要が増大し、ヘム前駆物質が体内に過剰蓄積される結果、急性症状を発症する(別稿‘急性間欠性ポルフィリン症(AIP)’参照)。しかし、実際の浸透度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。また、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。

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、400nm近辺の紫外線を照射されると励起状態となって630-690nm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

0047-1852/13/¥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。なお、一般に、ポルフィリン症の各病型における皮膚症状の発現および程度の差は、蓄積されるポルフィリン体の種類と量、日光への曝露時間に依存する。

#### 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6割程度であるが、更にその約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

別稿‘AIP’参照。

VPの急性内臓神経発作は、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で発症することが多く、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瘢痕となる。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<sup>5,6)</sup>。

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(‘多様性’の由来)となり、AIPなどと比べてもなかなか本症の想起に結びつかないことが多い。

#### 5. 診断と鑑別診断

別稿‘AIP’表2参照。

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)、 $\delta$ -アミノレブリン酸( $\delta$ -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に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HCPがともに620nm付近に蛍光波長のピークを有するのに対し、VPでは626-628nmに特異的なピークが認められる<sup>7,8)</sup>。

DNA解析はVPにおいても診断のgold standardといえる<sup>8)</sup>。VPの責任遺伝子である*PPOX* 遺伝子の変異については、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<sup>®</sup>)。我が国でも一部のVP症例で解析が行われ、新規の変異が同定されている<sup>9)</sup>。

## 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(別稿‘AIP’参照)。急性発作を誘発する因子の除去が原則となる。通常、軽症例では誘因の除去と初期治療のみで良好な反応を示し、一般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<sup>10)</sup>、現段階では確立された治療とはいえない。

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。

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、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。

## ■ 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) 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) Corrigall 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.