

18. Cheson BD, Bennett JM, Kantarjian H, Pinto A, Schiffer CA, Nimer SD, Löwenberg B, Beran M, de Witte TM, Stone RM, Mittelman M, Sanz GF, Wijermans PW, Gore S, Greenberg PL, World Health Organization(WHO) international working group (2000) Report of an international working group to standardize response criteria for myelodysplastic syndromes. *Blood* 96(12):3671–3674
19. Furuyama K, Uno R, Urabe A, Hayashi N, Fujita H, Kondo M, Sassa S, Yamamoto M (1998) R411C mutation of the ALAS2 gene encodes a pyridoxine-responsive enzyme with low activity. *Br J Haematol* 103(3):839–841
20. Furuyama K, Fujita H, Nagai T, Yomogida K, Munakata H, Kondo M, Yomogida K, Munakata H, Kondo M, Kimura A, Kuramoto A, Hayashi N, Yamamoto M (1997) Pyridoxine refractory X-linked sideroblastic anemia caused by a point mutation in the erythroid 5-aminolevulinic acid synthase gene. *Blood* 90:822–830
21. Kadirvel S, Furuyama K, Harigae H, Kaneko K, Tamai Y, Ishida Y, Shibahara S (2012) The carboxyl-terminal region of erythroid-specific 5-aminolevulinic acid synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and protein stability. *Exp Hematol* 40:477–86
22. Edgar AJ, Vidyatilake HM, Wickramasinghe SN (1998) X-linked sideroblastic anaemia due to a mutation in the erythroid 5-aminolevulinic acid synthase gene leading to an arginine170 to leucine substitution. *Eur J Haematol* 61:55–58
23. Astner I, Schulze JO, van den Heuvel J, Jahn D, Schubert WD, Heinz DW (2005) Crystal structure of 5-aminolevulinic acid synthase, the first enzyme of heme biosynthesis, and its link to XLSA in humans. *EMBO J* 24:3166–3177
24. Bergmann AK, Campagne DR, McLoughlin EM, Agarwal S, Fleming MD, Bottomley SS, Neufeld EJ (2010) Systemic molecular genetic analysis of congenital sideroblastic anemia: evidence for genetic heterogeneity and identification of novel mutations. *Pediatr Blood Cancer* 54(2):271–278
25. Das BK, Xia L, Palandjian L, Gozani O, Chyung Y, Reed R (1999) Characterization of a protein complex containing spliceosomal proteins SAPs 49, 130, 145, and 155. *Mol Cell Biol* 19(10):6796–6802

日本の遺伝性ポルフィリン症 ～1920年（第1例報告）から91年間（2010年）の集計～

近藤雅雄、矢野雄三、浦田郡平

東京都市大学 人間科学部

1920年に国内で初めて遺伝性ポルフィリン症が報告されてから2010年12月末までの91年間に926症例のポルフィリン症患者報告例を見出した。そこで、この926症例について、病型別に年齢・性・地理的分布、発症要因、臨床症状、初期診断、治療および予後などの集計を行った結果、本邦の遺伝性ポルフィリン症の年度別発症動向や臨床症状、誘発要因などの実態が解明され、難病としてのポルフィリン症の全体が展望され、ポルフィリン症研究において大変貴重なデータを得ることができた。しかし、本研究によって見出された症例は発症者の報告であり、遺伝的素質を持ちながら未発症者または医師が報告していない症例、および誤診症例などは含まれていない。

本研究では確定診断された926例について、原著論文や症例報告に記載してある内容について詳細にまとめた。本症は世界中に存在し、その希少性および深刻な症状から注目されてきたが、国外でのポルフィリン症に関する統計報告は殆ど見当たらず、その実態については殆ど不明であった。以上のことから、今回の調査結果は国際的にも非常に貴重な報告であり、ポルフィリン症の実態解明が急速に進むことが期待される。

Key Words : ポルフィリン症、肝性ポルフィリン症、赤芽球性ポルフィリン症、皮膚型ポルフィリン症、急性ポルフィリン症

はじめに

ポルフィリン症を「病気の主座がポルフィリン代謝の異常にある一群の疾患」と定義する。本症は他の先天性代謝異常症と同じく極めてまれな疾患であるが、その特異的な症状のため、古くから（世界最初の報告例は1876年¹⁾）知られ、注目されてきた。本症は1908年にAE Garrod²⁾により先天性代謝異常症の代表的疾患として取り上げられて以来、現在までに8病型が知られている³⁻⁵⁾。また、最近 δ -アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2)のC末端側に deletion を持ち、光線過敏症を有する8家系のポルフィリン症が見いだされ、X連鎖優性プロトポルフィリン症(XLDP)⁶⁾と命名されたが、XLDPについての情報は少ない。

ポルフィリン症の分類は酵素異常がどの臓器に発現するかによって、肝性と赤芽球（または骨髄）性に大別される（表1）。しかし、一般的には皮膚の光線過敏症状を主とする皮膚型ポルフィリン症（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、肝赤芽球性ポルフィリン症；HEP、晩発性皮膚ポルフィリン症；PCT）と急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症；AIP、多様性ポルフィリン症；VP、遺伝性コプロポルフィリン症；HCP、 δ -アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症；ADP）として分類されることが多い³⁻⁵⁾。

本研究では、大正9年(1920)に報告された第1例⁷⁾から2010年12月までに、ポルフィリン症として報告された926症例について、本邦における

表1 ポルフィリン症の分類と特徴

| ポルフィリン症 | | | 酵素 | | 遺伝 | | 主要症状 | | 生化学的所見 | |
|---------|-------------------|------|------|----|-------|------|--------------------------|-------|--------|--|
| 分類 | 病型* | 略称 | 異常 | 形式 | 皮膚症状 | 神経症状 | ポルフィリン代謝産物の異常増量 | | | |
| | | | | | | | 尿中ALA | 尿中PBG | | |
| 赤芽球性皮膚肝 | 先天性赤芽球性ポルフィリン症 | CEP | UROS | 劣性 | +++ | - | 尿、血液中UP I | | | |
| | 赤芽球性プロトポルフィリン症 | EPP | FECH | 優性 | +~+++ | - | 血液中FP | | | |
| | 肝赤芽球性ポルフィリン症 | HEP | UROD | 劣性 | +++ | - | 尿中UP III、血液中ZP | | | |
| | 晩発性皮膚ポルフィリン症(家族性) | fPCT | UROD | 優性 | +~+++ | - | 尿中UP III、糞中isoCP | | | |
| | 晩発性皮膚ポルフィリン症(散発性) | sPCT | UROD | 不明 | +~+++ | - | 尿中UP III、糞中isoCP | | | |
| 急性 | 多様性ポルフィリン症 | VP | PROX | 優性 | +~+++ | ++ | 尿中ALA、PBG、UP III、糞中PP、XP | | | |
| | 遺伝性コプロポルフィリン症 | HCP | CPO | 優性 | -~+++ | ++ | 尿中ALA、PBG、CP III、糞中CP | | | |
| | 急性間歇性ポルフィリン症 | AIP | PBGD | 優性 | - | ++ | 尿中ALA、PBG | | | |
| | ALAD欠損性ポルフィリン症 | ADP | ALAD | 劣性 | - | ++ | 尿中ALA | | | |

*分類名称はポルフィリン研究会にて統一した名称を用いた。FP: 赤血球遊離プロトポルフィリン、ZP: 亜鉛結合型プロトポルフィリン

ポルフィリン症の実態を把握すべく、病型別に諸情報を整理し、年齢・性・地理的分布、発症要因、臨床症状、初期診断、治療および予後などにつき新知見を投入しながら統計学的検討を行った。

なお、本報告に関しては、これまでに1920年から各々1982年⁸⁾、1992年⁹⁾、1998年¹⁰⁾、2000年¹¹⁾、2002¹²⁾、2008年¹³⁾と、常に新しい情報を取り入れ報告してきたが、著者らによる本調査研究は本論文にて終了したい。

I. 研究方法

2010年12月までに医学中央雑誌に遺伝性ポルフィリン症として記載されたすべての報告について、抄録や原著論文を一つひとつ精査し、その中から、ポルフィリン症として記載するのが適当でないとされたもの(例えば、他疾患に併発し

た一過性のポルフィリン尿症¹⁴⁾、ポルフィリン症の診断基準をみたしていないもの、ポルフィリン症の可能性が高いが検査所見^{15,16)}の記述が不十分なものなど)を除き、これに著者らによる未発表の自験症例を加え、日本国内で報告された日本人の全報告例についてまとめた。ADPについては1979年Dossら¹⁷⁾によって初めて報告されて以来、世界で6例の報告しかなく、極めてまれな疾患である。国内では1979年に1例のADP症例が報告されたが¹²⁾、ポルフィリン代謝関連測定結果情報不足のため除いた。

II. 結果および考察

1. 疫学統計～患者の動向～

1) 病型別・性別・報告年代別頻度

遺伝性ポルフィリン症として確定した926例につき、病型別、性別および報告年代ごとにまとめた(表2)。年代区分は、ポルフィリン生合成系が解明されるまでを～1955年、ヘム生合成系の解明からALAS測定による酵素学的診断の幕開けまで

表2 日本におけるポルフィリン症患者報告例数(病型別, 年代別)

1920年1月～2010年12月

| 病型別 | 1920～1955 | 1956～1965 | 1966～1975 | 1976～1985 | 1986～1995 | 1996～2005 | 2006～2010 | 計 | 本邦第一例報告年 |
|-------|-----------|-----------|----------------------------|----------------------------|-------------|---------------------------|-----------|-----------------------------|---------------------|
| CEP | 12(3:9) | 4(2:2) | 10(5:5) | 3(2:1) | 4(2:2) | 1(1:0) | 2(0:2) | 36(15:21) | 1920 ⁷⁾ |
| EPP | 0(0:0) | 2(2:0) | 23(13:10) | 39(26:13) | 42(28:14) | 64(39:25) | 33(29:4) | 203(137:66) | 1964 ¹⁸⁾ |
| 小計 | 12(3:9) | 6(4:2) | 33(18:15) | 42(28:14) | 46(30:16) | 65(40:25) | 35(29:6) | 239(152:87) | |
| AIP | 2(0:2) | 36(9:27) | 65(11:54) | 31(3:28) | 31(4:27) | 28(5:23) | 5(0:5) | 198(32:166) | 1932 ¹⁹⁾ |
| VP | 0(0:0) | 9(1:8) | 17(5:12) | 11(0:11) | 9(1:8) | 8(3:5) | 2(0:2) | 56(10:46) | 1962 ²⁰⁾ |
| HCP | 0(0:0) | 0(0:0) | 21(3:17)* ¹⁾ | 1(1:0) | 4(3:1) | 11(3:8) | 4(3:1) | 41(13:27)* ¹⁾ | 1966 ²¹⁾ |
| 分類不明† | 8(2:6) | 11(3:8) | 7(2:5) | 10(3:7) | 13(3:10) | 6(3:2)* ¹⁾ | 3(1:2) | 58(17:40)* ¹⁾ | |
| 小計 | 10(2:8) | 56(13:43) | 110(21:88)* ¹⁾ | 53(7:46) | 57(11:46) | 53(14:38)* ¹⁾ | 14(4:10) | 353(72:279)* ²⁾ | |
| PCT | 0(0:0) | 3(3:0) | 41(39:2) | 145(137:5)* ³⁾ | 76(65:11) | 43(40:3) | 20(16:4) | 328(300:25)* ³⁾ | 1957 ²²⁾ |
| HEP | 0(0:0) | 0(0:0) | 1(1:0) | 3(2:1) | 0(0:0) | 1(1:0) | 1(0:1) | 6(4:2) | 1972 ²³⁾ |
| 小計 | 0(0:0) | 3(3:0) | 42(40:2) | 148(139:6)* ³⁾ | 76(65:11) | 44(41:3) | 21(16:5) | 334(304:27)* ³⁾ | |
| 計 | 22(5:17) | 65(20:45) | 185(79:105)* ¹⁾ | 243(174:66)* ³⁾ | 179(106:73) | 162(95:66)* ¹⁾ | 70(49:21) | 926(528:393)* ⁵⁾ | |

†原論文から得られた情報が不足のため、AIP、VP、HCPのいずれかに決定ができなかったものをこの項に集めた。

したがって、この型は本稿だけ用いられる便宜的なものである。*性別不明(数字は例数を示す)、(男:女)

CEP: 先天性赤芽球性ポルフィリン症、EPP: 赤芽球性プロトポルフィリン症、AIP: 急性間歇性ポルフィリン症、VP: 異型ポルフィリン症

HCP: 遺伝性コプロポルフィリン症、PCT: 晩発性皮膚ポルフィリン症、HEP: 肝赤芽球性ポルフィリン症

の時期を 1956～1965 年、生合成系各段階の酵素学的研究の進歩により、ほぼ現在の病型分類が確定した時期を 1966～1975 年とした。その後の 1976～1985 年および 1986～1995 年は高速液体クロマトグラフィーによるポルフィリン症の生化学的診断および酵素活性測定による病型診断が比較的ポピュラーになり、診断がより厳密になると共に、ポルフィリン代謝系の病態解明が盛んとなった時代といえ、1996 年以降は他の遺伝性疾患と同様に遺伝子診断による時期といえる。

報告年代と病型別頻度の推移を見ると (図 1)、各病型とも本邦での第 1 例報告年次から報告数が増加しているが、特に、ポルフィリン生合成系の解明と同時に各病型のポルフィリン症の報告数が増加し、1966～1975 年では急性ポルフィリン症の報告が主流となり、それにやや遅れて EPP、PCT などの皮膚型ポルフィリン症の報告が増加している。

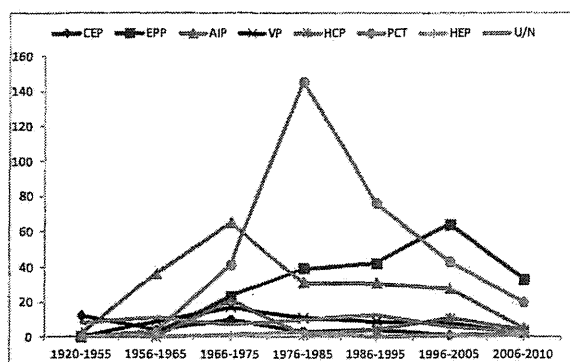


図 1. 病型別年次推移

しかし、1976 年以降、急性ポルフィリン症各型の報告数が少なくなっている。最近の 5 年間では 14 症例の報告があるのみである (表 2)。これは本症の発症数の減少を示すものではなく、すでに単なる症例報告のみでは報告する価値が認められない時代に入っていることを反映していると考えられる。または、希少疾患ということで誤診されているものと思われる。したがって、未報告例、潜在例を含めた実数は、本論文に現れたものの数倍に達するものと思われる。しかし、希少疾患であることは疑いえない。

なお、926 例中 58 例の急性ポルフィリン症に

ついてはデータ不足により分類不明型の急性ポルフィリン症とした (表 2)。

患者の各病型別頻度 (図 2) では PCT が 35%、EPP が 22% であり、全報告の 50% 以上が皮膚型ポルフィリン症であった。急性ポルフィリン症の中では AIP が 21%、VP、HCP が 4～6% であった。HEP に関しては ADP と同様極めてまれな疾患で、肝性と赤芽球性の双方の生化学的性質を持つことから、EPP の肝障害タイプとよく間違われる事がある。表 2 より、2010 年までに報告された HEP の 6 例については UROD 酵素 (活性または遺伝子) 異常について、またはポルフィリン代謝関連物質についての十分な検討が成されていない。1999 年に我々は HEP が強く疑われた症例のポルフィリン代謝異常を報告した²⁴⁾。

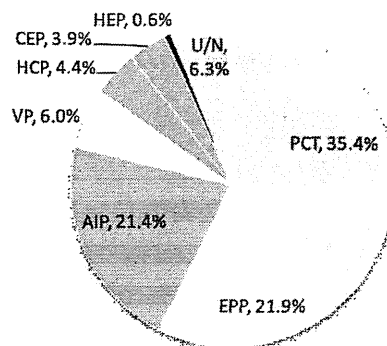


図 2. 各病型別患者頻度

2) 年齢別報告数

本症は遺伝性疾患でありながら病型ごとに年齢別発症頻度が異なっていた (図 3)。すなわち、CEP の約半数が幼年～若年に多く、この内 7 例は 16～40 歳に発症しており、注目に値する (我々は CEP 全症例の詳細な報告を行った²⁵⁾)。EPP は 6～30 歳に多く (男>女)、また、PCT は 30 歳以降の男性に多かった。急性ポルフィリン症では思春期から妊娠可能な中年期の女性に多く見られた。CEP を除いていずれも常染色体優性に遺伝することが知られているが、このような年齢差、性差は本症発症機構および発症の予防を考える上で重要であり、急性ポルフィリン症に代表されるごとく、本症の発症・増悪には遺伝的障害のほかに、

別の多くの誘発因子が加わることが重要である。

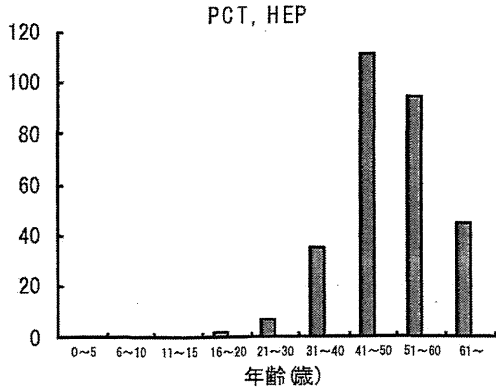
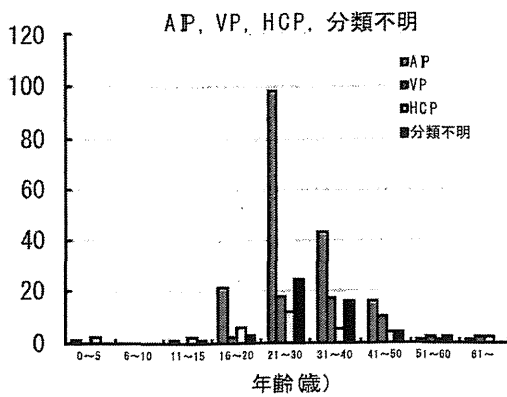
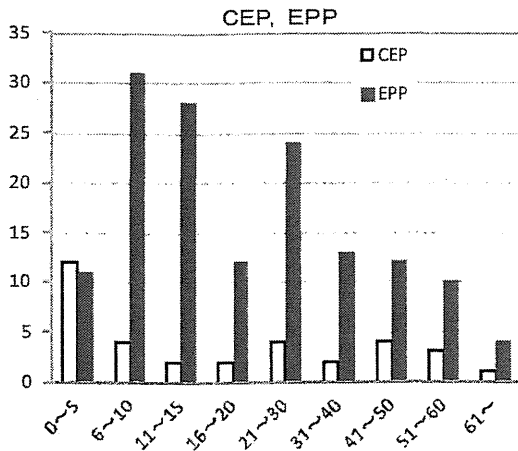


図3 ポルフィリン症の年齢別頻度

3) 同胞発症・血族結婚の頻度

本症は遺伝的疾患にもかかわらず、血族結婚も同胞発症も見られない孤発例の報告が多い(表3)。これは、個々の報告の不完全さ、論文に

表3 同胞発症と血族結婚の頻度

| | 同胞発症 | | | |
|-----|------|----|------|-----|
| | 血族結婚 | | 血族結婚 | |
| | + | - | + | - |
| CEP | 2 | 16 | 4 | 12 |
| EPP | 1 | 78 | 0 | 75 |
| AP | 8 | 73 | 4 | 107 |
| VP | 0 | 8 | 1 | 45 |
| HGP | 1 | 16 | 1 | 19 |
| AP | 0 | 6 | 0 | 45 |
| PCT | 0 | 3 | 1 | 299 |
| HEP | 0 | 3 | 0 | 3 |

よる資料面での検討という制約にもよるが、著者の経験からしても、潜在患者(不顕性遺伝子保有者)のまま無症候性に経過する同胞が少なくないことも事実であり、ここでも誘発因子の有無が重要な意味を持っていると考えられる。PCTに関しては、わが国では同胞発症の報告は少なく、これまでに同胞発症を見たものは3例にすぎない。しかし、本邦でのPCTの全症例について遺伝子の検討は行われておらず、今後、遺伝子機構、発症要因も含めて本症の発症機序について詳細な検討が必要である²⁶⁾。

4) ポルフィリン症の地理的分布

都道府県別分布(表4)は、各病型とも全国から報告されているが研究者、医療施設の分布による偏りがかなりあると考えられる。すなわち、東京、神奈川、新潟、大阪、長崎など、ポルフィリン症研究者のいる都府県で多くの報告が見られる。多くの論文では患者の出身地ではなく、症例報告者の所属する都道府県になっているので注意が必要であり、患者の地理的分布の実態は不明である。

表4 ポルフィリン症の地理的分布

| 都道府県 | 病型 | | | 計 | |
|------|-----------|-----|--------------|------------|----------|
| | 赤芽球型 | 急性型 | 皮膚陰性型 | | |
| 北海道 | 1 | 7 | 20 | 28 | |
| 青森県 | 3 | 1 | 6 | 10 | |
| 岩手県 | 0 | 0 | 3 | 3 | |
| 宮城県 | 4 | 8 | 14 | 27 | |
| 秋田県 | 2 | 6 | 5 | 13 | |
| 山形県 | 0 | 4 | 0 | 4 | |
| 福島県 | 2 | 2 | 3 | 7 | |
| 茨城県 | 1 | 1 | 1 | 3 | |
| 栃木県 | 3 | 2 | 3 | 8 | |
| 群馬県 | 2 | 7 | 3 | 12 | |
| 埼玉県 | 2 | 3 | 1 | 6 | |
| 千葉県 | 7 | 5 | 2 | 14 | |
| 東京都 | 42 | 63 | 39 | 144 | |
| 神奈川県 | 10 | 18 | 23 | 51 | |
| 新潟県 | 2 | 40 | 5 | 47 | |
| 富山県 | 1 | 2 | 1 | 4 | |
| 石川県 | 11 | 4 | 6 | 21 | |
| 福井県 | 0 | 1 | 1 | 2 | |
| 山梨県 | 0 | 0 | 3 | 3 | |
| 長野県 | 2 | 8 | 8 | 18 | |
| 岐阜県 | 0 | 6 | 1 | 7 | |
| 静岡県 | 4 | 4 | 3 | 11 | |
| 愛知県 | 9 | 12 | 5 | 26 | |
| 三重県 | 8 | 6 | 14 | 28 | |
| 小計 | 116 | 211 | 170 | 497 | |
| 赤芽球型 | CEP, EPP, | 急性型 | AP, VP, HGP, | 分類不明, 皮膚陰性 | PCT, HEP |

| 都道府県 | 病型 | | | 計 |
|------|------|-----|-------|-----|
| | 赤芽球型 | 急性型 | 皮膚陰性型 | |
| 滋賀県 | 0 | 0 | 1 | 1 |
| 京都府 | 7 | 9 | 8 | 24 |
| 大阪府 | 9 | 25 | 14 | 48 |
| 兵庫県 | 7 | 6 | 13 | 26 |
| 奈良県 | 0 | 0 | 3 | 3 |
| 和歌山県 | 4 | 2 | 2 | 8 |
| 鳥取県 | 1 | 13 | 7 | 21 |
| 島根県 | 0 | 2 | 1 | 3 |
| 岡山県 | 4 | 10 | 6 | 20 |
| 広島県 | 6 | 2 | 10 | 18 |
| 山口県 | 0 | 3 | 12 | 15 |
| 徳島県 | 2 | 4 | 1 | 7 |
| 香川県 | 2 | 5 | 2 | 9 |
| 愛媛県 | 3 | 0 | 1 | 4 |
| 高知県 | 2 | 5 | 5 | 12 |
| 福岡県 | 19 | 14 | 18 | 51 |
| 佐賀県 | 1 | 0 | 3 | 4 |
| 長崎県 | 21 | 8 | 40 | 69 |
| 熊本県 | 8 | 6 | 2 | 16 |
| 大分県 | 0 | 6 | 1 | 7 |
| 宮崎県 | 3 | 6 | 5 | 14 |
| 鹿児島県 | 21 | 12 | 5 | 38 |
| 沖縄県 | 3 | 3 | 3 | 9 |
| 県不明 | 0 | 1 | 1 | 2 |
| 小計 | 123 | 142 | 164 | 429 |
| 総計 | 239 | 353 | 334 | 926 |

一方、国際的に、英国の患者報告数と比較した結果(表5)²⁷⁾

では、各病型において患者の発現頻度が一致していたことから、地

表5 ポルフィリン症患者数の日英比較

| | 日本(例数) | 英国(例数) | 日本(%) | 英国(%) |
|--------|--------|--------|-------|-------|
| PCT | 303 | 949 | 37 | 39 |
| AP | 188 | 599 | 23 | 25 |
| EPP | 154 | 356 | 19 | 15 |
| VP | 54 | 193 | 7 | 8 |
| HGP | 37 | 40 | 4 | 2 |
| CEP | 34 | 36 | 4 | 2 |
| Others | 57 | 255 | 7 | 9 |
| Total | 827 | 2428 | 100 | 100 |

G. E. Kler Univ. Wales College of Medicine, UK
ポルフィリン症は世界中に存在するが、発見されているのは1割にも満たない。表は1992年時点での比較である。

理的偏りは殆どないものと思われる。したがって、この地理的分布ではかなりの頻度にて、診断し得ていない患者が多数存在するものと思われる。

2. 臨床統計～臨床症状、誘因、診断、治療及び予後～

ポルフィリン症の臨床症状の特徴から、皮膚型ポルフィリン症は皮膚科で見いだされることが多いが、内科（消化器内科）、小児科（血液、消化器内科）で発見されることも少なくない。一方、急性ポルフィリン症は神経内科、消化器科、精神科などを初診とすることが多く、一部は急性腹痛として救急外来、外科、婦人科を最初に受診することも少なくない。

1) 皮膚型ポルフィリン症の臨床症状

皮膚型ポルフィリン症は蓄積するポルフィリン体の種類・量によって皮膚症状の程度が大きく異なり、CEP が最も激しく、次いで PCT、EPP の順である。CEP では皮膚病変以外に多毛・剛毛、爪の変形、耳、鼻や指の部分的欠損、赤色歯牙、脾腫が注目される（表 6）。PCT では肝障害がほぼ

表 6 皮膚型ポルフィリン症の臨床症状

| | CEP (36例中) | EPP (203例中) | PCT (328例中) | HEP (6例中) | 計 (573例中) |
|-----------------------------|---------------|----------------|----------------|--------------|--------------|
| 皮膚症状 | | | | | |
| 日光過敏症 | 33 | 135 | 71 | 2 | 241 |
| 紅斑 | 31 | 35 | 208 | 0 | 274 |
| 水疱、びらん | 27 | 24 | 83 | 0 | 134 |
| 潰瘍 | 16 | 19 | 114 | 1 | 150 |
| 痂皮 | 34 | 64 | 186 | 1 | 285 |
| 皰瘡 | 34 | 64 | 206 | 1 | 305 |
| 色素沈着 | 8 | 1 | 43 | 0 | 52 |
| 脱失 | 16 | 14 | 18 | 0 | 48 |
| 肥厚・強皮症様瘢痕 | 13 | 6 | 92 | 0 | 111 |
| 脆弱性 | 16 | 2 | 42 | 0 | 60 |
| 多毛・剛毛 | 6 | 1 | 3 | 0 | 10 |
| 脱毛 | 19 | 4 | 5 | 0 | 28 |
| 骨軟骨の欠損脱落 (爪の変形、鼻・耳・指の欠損) | 23 | 1 | 0 | 0 | 24 |
| 赤色歯牙 | 32 | 1 | 71 | 0 | 104 |
| 赤色尿 | 9 | 11 | 7 | 2 | 29 |
| 貧血 | 8 | 5 | 6 | 1 | 20 |
| 脾腫 | 0 | 8 | 15 | 0 | 23 |
| 肝 肝硬変 | 7 | 47 | 299 | 6 | 359 |
| 肝機能障害 | 0 | 0 | 20 | 0 | 20 |
| 糖代謝異常 | 0 | 9 | 10 | 2 | 21 |
| その他(消化器、神経症状など) | | | | | |

必発であり、大多数の症例で健常者との有意差は認められないが、血清鉄の上昇を認める²⁸⁾。また、表 7 に示したように、PCT 患者の約 29%(98 例/337 例)の肝生検による組織学的所見では慢性肝炎、肝硬変、肝癌が多い。さらに、1987 年に C 型肝炎ウイルス(HCV)の抗体検査が可能になって以来、

PCT 患者の C 型肝炎合併の報告例が高率(我々の調査では 85%に陽性が見られた^{29,30)})で見られ、詳細は不明であるが、その因果関係は今後の問題点の一つである。

表 7 PCT(337例)中、肝生検を施行した98例の病理組織学的診断

| | 98例中 | HCV抗体 陽性例 (61例中) |
|--------|------|------------------------|
| 肝硬変 | 15 | |
| 慢性肝炎 | | |
| 活動型 | 24 | 14 |
| 非活動型 | 12 | 2 |
| アルコール型 | 12 | 5 |
| その他 | 26 | |
| 肝 癌 | 13 | 1 |
| 脂肪変性 | 20 | 1 |
| 詳細不明 | 7 | 24 |
| 合計 | 129 | 47 |

129例については重複診断あり

2) 急性ポルフィリン症の臨床症状

急性ポルフィリン症は多彩な症状が種々の組合せで、急性または亜急性に出現し、増悪・寛解を見るのが特徴である。表 8 にその自覚的初発症状を、表 9 に初診時の他覚的所見を、表 10 に全経過中に見られた症状をまとめた。

表 8 急性ポルフィリン症の自覚的初発症状

| | AIP (198例中) | VP (56例中) | HCP (41例中) | 分類不明 (58例中) | 計 (353例中) |
|-----------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|
| 消化器症状 | | | | | |
| 腹痛 | 165 | 37 | 31 | 45 | 278 |
| 嘔吐 | 76 | 29 | 26 | 26 | 157 |
| 便秘 | 38 | 14 | 10 | 19 | 81 |
| 下痢 | 8 | 1 | 4 | 0 | 13 |
| 神経症状 | | | | | |
| 脱力および運動麻痺 | 25 | 18 | 13 | 6 | 62 |
| 四肢知覚障害 | 23 | 11 | 10 | 1 | 45 |
| 言語障害 | 1 | 4 | 1 | 1 | 7 |
| 嚥下障害 | 1 | 3 | 1 | 0 | 5 |
| 痙攣 | 5 | 1 | 4 | 5 | 15 |
| 意識障害 | 1 | 0 | 1 | 0 | 2 |
| 皮膚症状 | | | | | |
| 日光紅斑 | 0 | 14 | 3 | 1 | 18 |
| 色素沈着 | 0 | 11 | 4 | 0 | 15 |
| 暗褐色尿 | 35 | 16 | 12 | 11 | 74 |

表 9 急性ポルフィリン症の他覚的初発症状(1)

—初発時症状の主たるもの—

| | AIP (198例中) | VP (56例中) | HCP (41例中) | 分類不明 (58例中) | 計 (353例中) |
|-------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|
| 腹部症状 | | | | | |
| 圧痛 | 38 | 6 | 7 | 4 | 55 |
| イレウス症状 | 34 | 0 | 3 | 2 | 39 |
| 神経症状 | | | | | |
| 末梢性運動麻痺 | 35 | 15 | 10 | 14 | 74 |
| 四肢知覚障害(表在性) | 20 | 10 | 11 | 9 | 50 |
| 異常知覚 | 7 | 2 | 0 | 0 | 9 |
| 反射亢進 | 4 | 1 | 2 | 1 | 8 |
| 減弱消失 | 14 | 7 | 6 | 8 | 35 |
| 意識障害 | 16 | 5 | 7 | 4 | 32 |
| 痙攣、てんかん発作 | 13 | 1 | 8 | 5 | 27 |
| 脳神経麻痺 | 8 | 4 | 2 | 2 | 16 |
| 膀胱直腸障害 | 7 | 1 | 0 | 0 | 8 |
| 精神障害 | | | | | |
| 幻覚、妄想、せん妄 | 14 | 1 | 2 | 2 | 19 |
| ヒステリー | 4 | 0 | 1 | 0 | 5 |
| 循環器障害 | | | | | |
| 高血圧 | 23 | 14 | 10 | 4 | 51 |
| 頻脈 | 16 | 13 | 10 | 4 | 43 |
| 皮膚症状 | | | | | |
| 日光紅斑 | 0 | 7 | 3 | 0 | 10 |
| 色素沈着 | 1 | 13 | 3 | 1 | 18 |
| その他 | | | | | |
| 肝障害 | 16 | 9 | 6 | 4 | 35 |
| 暗褐色尿 | 46 | 14 | 11 | 7 | 78 |

自覚的初発症状では神経症状よりは腹痛、嘔吐などの腹部症状が先行することが多いが、まれには意識障害、痙攣などで初発することがあり、表

には入れていないが、不眠とか不安感、あるいは胸部絞扼感とか腰背痛などが初発症状と考えられるものも見られた。また、集計には現れてこなかったが、分裂症、うつ症など精神症状として扱われているものの中に急性ポルフィリン症が見逃されていたという報告もあり、注意を要する。

全経過を通じての症状も従来の報告と変わるところはないが、例えば、腹痛だけで終始するという症例もあり、診断上、注意を要する。また、ポルフィリン症といえば、EPP 以外の病型ではすべて尿の着色が有名であるが、暗褐色（赤色）尿を見ることは比較的少なく 353 例中 132 例（37%）にすぎず（表 10）、注意しないと診断を誤ることになる。自律神経症状としては著明な発汗を認めるものが多く見られた。その他、比較的まれな症状として、デファンクス、運動失調、低血圧、分裂病様精神症状などが見られた。

表10 急性ポルフィリン症の他覚的症狀(2)

—全経過中にみられたもの—

| | AIP (198例中) | VP (56例中) | HCP (41例中) | 分類不明 (58例中) | 計 (353例中) |
|----------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|
| 腹部症状 | | | | | |
| 圧痛 | 52 | 7 | 9 | 10 | 78 |
| イレウス | 42 | 2 | 4 | 4 | 52 |
| 神経症状 | | | | | |
| 不随意運動麻痺 | 102 | 25 | 15 | 25 | 167 |
| 四肢知覚障害(表在性) | 72 | 15 | 13 | 18 | 118 |
| 異常知覚 | 23 | 4 | 2 | 1 | 30 |
| 深部反射亢進 | 12 | 1 | 3 | 1 | 17 |
| 減弱消失 | 54 | 10 | 8 | 18 | 90 |
| 病的反射 | 5 | 0 | 2 | 2 | 9 |
| 意欲障害 | 53 | 9 | 11 | 12 | 85 |
| 痙攣、てんかん発作 | 33 | 5 | 14 | 11 | 63 |
| 脳神経麻痺 | 28 | 5 | 5 | 5 | 43 |
| 球麻痺 | 40 | 8 | 1 | 13 | 62 |
| 膀胱直腸障害 | 39 | 2 | 1 | 1 | 43 |
| 筋萎縮 | 31 | 5 | 2 | 1 | 39 |
| 自律神経症状 | 30 | 8 | 4 | 5 | 47 |
| 精神障害 | | | | | |
| 幻覚、妄想 | 51 | 4 | 3 | 4 | 62 |
| ヒステリー | 16 | 0 | 1 | 0 | 17 |
| 循環器障害 | | | | | |
| 高血圧 | 87 | 20 | 11 | 10 | 128 |
| 頻脈 | 85 | 17 | 10 | 7 | 119 |
| 内分泌代謝異常 | | | | | |
| 電解質異常(SIADH含む) | 45 | 2 | 2 | 4 | 53 |
| 糖代謝異常 | 19 | 2 | 0 | 2 | 23 |
| 甲状腺機能異常 | 6 | 3 | 1 | 2 | 12 |
| 皮膚症状 | | | | | |
| 日光紅斑 | 0 | 10 | 3 | 0 | 13 |
| 色素沈着 | 1 | 19 | 3 | 1 | 24 |
| 爪、指などの変形・欠損 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| その他 | | | | | |
| 肝障害 | 45 | 13 | 6 | 7 | 71 |
| 暗褐色尿 | 90 | 19 | 11 | 12 | 132 |

3) 発症、増悪の誘因

急性ポルフィリン症では種々の薬剤³¹⁾、内分泌性因子、各種ストレス、その他により発症、増悪する（表 11）。とくに薬剤に関してはフェノバルビタール、ヒダントインなどの絶対的禁忌なものから、症例によって、安全とも禁忌とも報告され

ているものまで複雑であり、日常診療に際しては十分な注意が必要である。

PCT では 328 例中 253 例（77%）が飲酒歴を有し（表 11）、PCT の病因論上アルコールの占める役割が重要な課題となっている。諸外国では前立腺癌や更年期障害の治療、あるいは避妊目的でエストロゲン投与による発症例が多い³²⁾。また、後天性免疫不全症候群（AIDS）患者の PCT が多く³³⁾、HIV や HCV の感染は PCT の誘発因子となっている。EPP では強い紫外線曝露が誘因となる。

表11 発症、増悪の誘因

| | AIP (198例中) | VP (56例中) | HCP (41例中) | 分類不明 (58例中) | PCT (328例中) | 計 (681例中) |
|-----------|----------------|--------------|---------------|----------------|----------------|--------------|
| フェノバルビタール | 24 | 7 | 12 | 3 | 1 | 47 |
| 解熱、鎮痛、鎮痙剤 | 26 | 1 | 1 | 2 | 3 | 33 |
| 妊娠、月経、分娩 | 33 | 2 | 2 | 2 | 1 | 40 |
| ビール | 6 | 1 | 1 | 0 | 0 | 8 |
| 眠剤 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 | 4 |
| アルコール | 4 | 1 | 0 | 1 | 253 | 259 |
| 血液透析 | 0 | 0 | 0 | 3 | 9 | 12 |
| その他 | 10 | 1 | 2 | 0 | 14 | 27 |
| 小計 | 106 | 14 | 18 | 11 | 281 | 430 |
| 不明 | 92 | 42 | 23 | 47 | 47 | 251 |

4) 初期診断

ポルフィリン症は従来からまれな疾患とされ、また日常の臨床検査では発見されにくいことから、誤診や診断の遅れにより治療の時期を失することが少なくない³⁴⁾。とくに急性ポルフィリン症では皮膚症状の出るものは少なく、急激な腹痛にみまわれることが多いため、イレウス、虫垂炎、急性膀胱炎、結石などを含む急性腹症などと誤診されることが多く、これらの約 1/4 では誤って開腹手術を受けている。つまり、ヒステリー、Guillain-Barre 症候群なども十分に注意することが必要である（表 12）。

表12 初期診断(急性ポルフィリン症)

| | AIP (198例中) | VP (56例中) | HCP (41例中) | 分類不明 (58例中) | 計 (353例中) |
|-------------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|
| 急性腹症 | 50 | 13 | 12 | 19 | 94 |
| イレウス | 28 | 3 | 3 | 5 | 39 |
| 虫垂炎 | 15 | 0 | 1 | 3 | 19 |
| ヒステリー、心因性反応 | 15 | 0 | 0 | 0 | 15 |
| 妊娠悪阻 | 6 | 1 | 1 | 2 | 10 |
| 急性膀胱炎 | 9 | 2 | 1 | 1 | 13 |
| てんかん | 2 | 0 | 7 | 3 | 12 |
| 急性胃炎、胃・十二指腸潰瘍 | 4 | 0 | 2 | 2 | 8 |
| 肝障害 | 4 | 1 | 1 | 0 | 6 |
| Guillain-Barre症候群 | 2 | 2 | 0 | 0 | 4 |
| 輸卵管(卵巣) | 2 | 0 | 0 | 1 | 3 |
| 胆石 | 1 | 1 | 0 | 0 | 2 |
| 子宮外妊娠 | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| スモン | 2 | 0 | 0 | 0 | 2 |
| 日光皮膚炎 | 0 | 1 | 1 | 0 | 2 |
| 腎・尿路結石 | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| ミエロパチー | 1 | 0 | 0 | 0 | 1 |
| その他 | 1 | 0 | 2 | 0 | 3 |
| 総計 | 145 | 24 | 31 | 36 | 236 |

その他の中には脳炎、脳腫瘍、筋萎縮症、てんかん、潰瘍性大腸炎、心因性疼痛、うつ病、心身症、慢性収縮性心膜炎などの病名も見られた。皮膚型ポルフィリン症では致命的な誤診に至るものは少なく、CEP、EPP では初めに日光皮膚炎と診断されることが大部分であり、PCT では肝障害、肝硬変として診断されているものが少なくない。

5) 治療と予後

(1) 治療

皮膚型ポルフィリン症の治療内容を表 13 に示した。CEP では外用薬が、EPP ではβ-カロチンが、PCT では断酒、瀉血が遮光と共に治療の主体をなしている。PCT に関しては HCV との関与が示されるようになってからはインターフェロンの投与が試みられるようになってきている³⁵⁾。最近 10 年間で 16 例の PCT に投与され、肝機能の改善と同時に尿中ポルフィリンの減少が報告されているが、効果については必ずしも一定してなく、皮疹の抑制、鉄やポルフィリンの除去には瀉血療法³⁶⁾や鉄キレート剤であるデフェロキサミンの投与が有効³⁷⁾であるとする報告が多い。

表13 皮膚型ポルフィリン症の治療内容

| | CEP (36例中) | EPP (203例中) | HEP (6例中) | PCT (328例中) | 計 (573例中) |
|-----------------|---------------|----------------|--------------|----------------|--------------|
| ステロイド | 0 | 3 | 1 | 6 | 10 |
| β-カロチン | 1 | 18 | 0 | 3 | 22 |
| ビタミン(主としてE) | 1 | 1 | 0 | 21 | 23 |
| 皮膚外用薬(ステロイド) | 16 | 6 | 0 | 25 | 47 |
| 瀉血 | 0 | 0 | 0 | 84 | 84 |
| クロロキン | 0 | 0 | 0 | 4 | 4 |
| Ca-EDTA | 0 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| インターフェロン | 0 | 0 | 0 | 16 | 16 |
| シメチジン | 0 | 3 | 0 | 4 | 7 |
| 肝底薬 | 0 | 0 | 0 | 2 | 2 |
| ヒトヘミン | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| PCG | 0 | 2 | 0 | 0 | 2 |
| その他(ノボリンR, ウルソ) | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 |

急性ポルフィリン症の治療薬を表 14 に示した。本症では共通してグルコースを主体とする大量の補液が治療の中心となり、疼痛のコントロールにはクロルプロマジンが用いられている³⁸⁾。最近では急性発作に対してシメチジンの投与³⁹⁾に関する報告が 13 例あり、そのうち 9 例に症状の改善がみられている。また、国外ではヘム・アルギニン酸、ヘマチン静注療法が比較的原因療法に近いものとして利用されているが⁴⁰⁾、本剤は国内で

は市販されていない関係から(2012 年度末よりヘム・アルギニン酸は保険適用される予定である)、報告例数は少ない^{41, 42)}。

表14 急性ポルフィリン症の主たる治療薬

| | AIP (198例中) | VP (56例中) | HCP (41例中) | 分類不明 (58例中) | 計 (353例中) |
|-----------------|----------------|--------------|---------------|----------------|--------------|
| 補液(+グルコース) | 82 | 27 | 26 | 19 | 154 |
| クロルプロマジン | 59 | 15 | 19 | 12 | 105 |
| AMP, ATP | 14 | 3 | 3 | 0 | 20 |
| ステロイド | 28 | 4 | 2 | 4 | 38 |
| ビタミン(主としてB群) | 22 | 1 | 0 | 4 | 27 |
| ACTH | 8 | 0 | 0 | 0 | 8 |
| ワゴスティグミン | 6 | 0 | 0 | 0 | 6 |
| Ca剤 | 5 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| チトクローム C | 5 | 2 | 5 | 0 | 12 |
| 血漿交換 | 1 | 0 | 0 | 2 | 3 |
| シメチジン | 10 | 1 | 1 | 1 | 13 |
| ヘム・アルギニン酸, ヘマチン | 2 | 1 | 1 | 1 | 5 |

(2) 予後

ポルフィリン症の予後について表 15 に示した。ポルフィリン症の全病型に対して、誘発因子を除去することが発症を予防する上で、また治療・予後において重要である。

急性ポルフィリン症では早期発見、血漿交換、人工呼吸器などの普及により死亡する症例が減少し、軽快する例が多いが、いまだに死の転帰をとるものの割合も高い。一方、PCT では不変、または増悪する例の割合が高く、C型肝炎との合併率が高いことなどから、今後肝癌死亡例が増加することが予想される。HEP では予後が悪く 6 例中 4 例が死の転帰

(主に肝不全)をとっている。EPP では血中 PP 値が高い例ほど肝障害を起こす可能性が高く、肝硬変、肝不全により予後は悪い。

表15 ポルフィリン症の予後

| | 軽快 | 不変~悪化 | 死亡 | 不明数 | 割後数 |
|------|-----|-------|----|-----|-----|
| CEP | 7 | 22 | 4 | 4 | 1 |
| EPP | 46 | 21 | 18 | 117 | 7 |
| HEP | 1 | 0 | 4 | 1 | 0 |
| 小計 | 54 | 43 | 26 | 122 | 8 |
| AIP | 113 | 8 | 47 | 27 | 27 |
| VP | 34 | 6 | 9 | 7 | 4 |
| HCP | 32 | 2 | 1 | 6 | 0 |
| 分類不明 | 27 | 9 | 10 | 10 | 3 |
| 小計 | 206 | 25 | 67 | 50 | 34 |
| PCT | 128 | 96 | 5 | 102 | 4 |
| 計 | 388 | 164 | 98 | 274 | 46 |

III. 謝 辞

本研究は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並びに診断・治療法の開発に関する研究」およびその他の研究予算によって行われた。

IV. 文 献

- 1) Shultz JH: Ein fall von pemphigus leprosus complicirt durch lepra visceralis (thesis). "Inauguraldissertation (Med)", Grefswald, 1874.
- 2) Garrod AE: The Croonian Lectures Inborn Errors of Metabolism". Lancet ii:1-7, 1908.
- 3) Anderson KE, Sassa S, Bishop DF, Desnick RJ. Disorder of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8ed (eds by Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D), p2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 4) Kondo M: Abnormal porphyrin metabolism. In: Aminolevulinic Acid - Science, Technology and Application in Agriculture and Healthcare (eds by Okura I, Tanaka T), p11-22, SBI ALApromo, Tokyo, 2011.
- 5) 近藤雅雄: ポルフィリン代謝異常症、内科学書、改訂第7版 p399-405、中山書店、2009.
- 6) Whatley AD, et al: C-Terminal delation 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(3):408-414, 2008.
- 7) 佐藤 彰、高橋 寛: 一種の家族的貧血症か偽血色素性尿性貧血症. 児科雑誌 239:47, 1920
- 8) 矢野雄三、近藤雅雄、浦田郡平: ポルフィリン症、本邦臨床統計集、日本臨牀 41 増刊 p1005-1015, 1983.
- 9) 矢野雄三、近藤雅雄、白鷹増男、浦田郡平 ポルフィリン症. 本邦臨床統計集 (下巻)、日本臨牀 51 増刊 p347-362, 1993.
- 10) 近藤雅雄、中山健、浦田郡平、白鷹増男、矢野雄三: わが国におけるポルフィリン症の現状. ポルフィリン 9:41-54, 2000.
- 11) 近藤雅雄、矢野雄三、白鷹増男、柘植光代、浦田郡平: ポルフィリン症. 本邦臨床統計集、日本臨牀 59 増刊 p349-364, 2001.
- 12) Kondo M, Yano Y, Shirataka M, Urata G, Sassa S: Porphyria in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol, 79: 448-456, 2004.
- 13) 近藤雅雄、矢野雄三、浦田郡平: 本邦において報告されたポルフィリン症. Porphyrians 18:5-11, 2009.
- 14) 近藤雅雄: ポルフィリン症. 医学のあゆみ 190(13):1123-1127, 1999.
- 15) 近藤雅雄、網中雅仁、石塚昌宏: 遺伝性ポルフィリン症の生化学診断法及び診断基準案の作成. ALA-Porphyrin Science 1:33-43, 2012.
- 16) 近藤雅雄: ポルフィリン症の臨床科学. ポルフィリン・ヘムの生命科学 (ポルフィリン研究会編), 現代化学増加 27, p177-191, 東京化学同人、1995.
- 17) Doss M et al: New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. Klin Wochenschr 57:1123-1127, 1979.
- 18) 榎屋富一、平戸民男、松山暁、西秀雄: Porphyria に関する研究. Erythropoietic protoporphyria の1例. 日本血液学会雑誌 27:349-350, 1964.
- 19) 松尾巖、桜井英徳、神前武利: 急性ポルフィリン症、実験消化器学 7:1221, 1932.
- 20) 高崎浩、坂倉武彦、関内淳、池田信彦: 急性 Porphyrin 症の1例. 日本内科学会誌 51:1113, 1962.
- 21) 佐々木英夫ほか: 日本代謝学会記録三 p56, 1966. 肝性コプロポルフィリン症、Hepatic Coproporphyria (遺伝性コプロポルフィリン症、Hereditary Coproporphyria) の9例-ポルフィリン症の新しい病型. 最新医学 25:1978-1995, 1970.
- 22) 西浦 環、武田克之、谷 徹郎、赤沢大: 遅発性皮膚ポルフィリン症の1例について. 皮膚科紀要、55:566, 1960.
- 23) 押見和夫、森真由美、村上徹ほか: 肝性を疑わせた protoporphyria の一例. 日本内科学会雑誌 61:1354-1355, 1972.
- 24) 近藤雅雄、伊藤嘉信: 肝赤芽球性ポルフィリン症が疑われた一症例. ポルフィリン 8(2): 81-86, 1999.
- 25) 近藤雅雄、矢野雄三、浦田郡平、高村昇: 本邦で報告された先天性赤芽球性ポルフィリン症の全症例解析. Porphyrians 14(2):69-84, 2005.
- 26) 近藤雅雄、堀江裕、平田健司、古山和道、柘植光代、藤田博美、佐々茂、浦田郡平: 晩発性皮膚ポルフィリン症の臨床及び生化学的解析. Porphyrians 13:93-104, 2004.
- 27) 近藤雅雄: 日本と英国におけるポルフィリン症

- 患者数の比較. ポルフィリン 5:375-377, 1996.
- 28) 近藤雅雄、宮本廣、堀江裕：中・高齢者の特発性ポルフィリン代謝異常について～栄養学的アプローチ～. 薬理と治療 33: S37～S44, 2005.
- 29) Kondo M, Horie Y, Okano J et al: High prevalence of hepatitis C virus infection in Japanese patients with porphyria cutanea tarda. Hepatology 26: 246, 1997.
- 30) 近藤雅雄：晩発性皮膚ポルフィリン症のC型肝炎の合併症例の生化学的解析. 消化器科、科学評論社 39: 681-90, 2004.
- 31) 近藤雅雄、中山健、矢野雄三：ポルフィリン症と薬剤、ポルフィリン 8(2):87-96, 1999
- 32) 近藤雅雄、矢野雄三：晩発性皮膚ポルフィリン症. 先天代謝異常症候群（下巻）p145-148, 日本臨牀、1998.
- 33) Choen PR: Porphyria cutanea tarda, in human immunodeficiency virus-seropositive men: care report and literature review. J Acquir Immune Defic Syndr 4:1112-1117, 1991.
- 34) 近藤雅雄：先天性ポルフィリン症の現状と課題. ポルフィリン 10(3,4): 83-85, 2001.
- 35) Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M: Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. Hepato-Gastroenterology 44: 525-528, 1997.
- 36) Ippen H: Treatment of porphyria cutanea tarda by phlebotomy. Semin Hematol 14:253-260, 1977.
- 37) 堀江裕、岡野純一、川崎寛中：晩発性皮膚ポルフィリン症. 肝胆膵 35:49, 1997.
- 38) 堀江裕、川崎寛中：ポルフィリン症の治療－最近の動向. ポルフィリン 7:487-497, 1998
- 39) Horie Y, Norimoto M, Tajima F et al: Clinical usefulness of cimetidine treatment for acute relapse in intermittent porphyria. Clin Chim Acta, 234, 171-175, 1995.
- 40) Mustajoki P, Nordmann Y: Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. Arch Intern Med 153:2004-2008, 1993.
- 41) 諏佐真治、大門誠、近藤雅雄、間中英夫、山谷恵一、佐々木英夫：ヘムアルギニンによる急性間欠性ポルフィリン症の治療経験. ポルフィリン 5:357-362, 1996.
- 42) 山守育雄、近藤雅雄、長谷川晴彦：遺伝性コブポルフィリン症治療における静注用ヘミンの有用性と限界. ポルフィリン 6:35-40, 1997.

Porphyrias in Japan : Compilation of all cases reported through 2010

Masao Kondo, Yuzo Yano, Gumpei Urata

Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University, Tokyo

ABSTRACT

Porphyrias are a group of disorders caused by inherited deficiencies in the activities of the enzymes of the heme biosynthetic pathway. Afflicted patients suffer either from neurological disturbances, or cutaneous photosensitivity, or both. We have found 926 cases of reported cases of porphyria patients 91 years of the end of December 2010 hereditary porphyria since it was first reported in Japan in 1920. Therefore, for this 926 cases (528 males, 393 females, and 5 of unknown sex), we have to summarize and prognosis of age, sex, geographical distribution, pathogenesis factors, clinical symptoms, initially diagnosed, treatment and disease types separately. As a result, the actual onset of clinical symptoms by year and trends, such as the induction of porphyria hereditary factors in Japan have been elucidated, it was possible to obtain a very valuable data in the study porphyria. These patients consisted of 36 cases of

CEP (15 males and 21 females), 203 cases of erythropoietic protoporphyria (EPP) (137 males and 66 females), 6 cases of hepatoerythropoietic porphyria (HEP) (4 males, and 2 females), 198 cases of acute intermittent porphyria (AIP) (32 males, 166 females), 41 cases of hereditary coproporphyria (HCP) (13 males, 27 females, and 1 of unknown sex), 56 cases of variegate porphyria (VP) (10 males, and 46 females), 328 cases of chronic hepatic porphyria represented by PCT (300 males, 25 females, and 3 of unknown sex), and 58 cases of acute hepatic porphyria of undefined type (17 males, 40 females, and 1 of unknown sex). Essentially all inherited porphyrias were found in Japan, with incidences and clinical symptoms generally similar to those reported in other countries. This survey revealed that as high as 67% of acute hepatic porphyrias were initially diagnosed as non-porphyria, and later revised or corrected to porphyria, indicating the difficulty of the diagnosis of porphyria, in the absence of specific laboratory testing for porphyrins, and their precursors in urine, stool, plasma and erythrocytes.

Key Words : Porphyrias, Hepatic porphyria, Erythropoietic porphyria, Cutaneous porphyria, Acute porphyria

異型ポルフィリン症の1例*

山田 英明^{*1}・中尾 由絵^{*2}・中野 創^{*3}
 澤村 大輔^{*3}・上出 良一^{*1}

要 約 36歳，女性．異型ポルフィリン症の1例を報告した．3年前より前腕伸側末梢から手背にかけて小外傷でびらん，癬痕，色素沈着を生じやすくなった．最近になり全身倦怠感が出現した．血中プロトポルフィリンは125 μg/dl RBCと軽度上昇，尿中ウロポルフィリン正常，尿中コプロポルフィリン471 μg/g/Crと高値，また糞便中にコプロポルフィリンIは892 μg/24h，コプロポルフィリンIIIは6,968 μg/24hと高値であった．病理組織学的所見では表皮真皮境界部，真皮上層の毛細血管周囲，汗管周囲にPAS染色陽性物質の沈着を認めた．遺伝子検索でプロトポルフィリノーゲン酸化酵素の突然変異（イントロン6のc.616+1G>A）があり，異型ポルフィリン症と診断した．露光部の陳旧性癬痕，神経症状を認める場合は，本症を想起して検索する必要がある．

キーワード 異型ポルフィリン症，プロトポルフィリノーゲン酸化酵素

山田英明，他：臨皮 66：865-869，2012

はじめに

異型ポルフィリン症 (variegata porphyria: VP) は，プロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (protoporphyrinogen oxidase: PPOX) の遺伝子異常による常染色体優性遺伝病である．本症は急性ポルフィリン症に属し，通常，神経・内臓症状と皮膚症状をあわせもつ．本邦では2002年までに54例が報告されている^{1,2)}．今回われわれは，前腕末梢から手背の皮膚脆弱性と全身倦怠感からポルフィリン症が疑われ，生化学的検査ならびに遺伝子検査によりVPと診断した1例を経験したので若

干の文献的考察を加えて報告する．



症 例

患 者：36歳，女性

主 訴：前腕伸側末梢側，手背の癬痕，色素沈着，全身倦怠感

初診日：2008年3月

既往歴：著患なし．機会飲酒のみ．生理痛にジクロフェナクを頓用する．

家族歴：両親・同胞3名（うち2名は女性の一卵性双生児）に同症なし．子供はいない．血族結

* A case of variegata porphyria

^{*1} Hideaki YAMADA and Ryoichi KAMIDE：東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科 Department of Dermatology, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

^{*2} Yoshie NAKAO：荏原病院皮膚科 Department of Dermatology, Ebara Hospital, Tokyo, Japan

^{*3} Hajime NAKANO and Daisuke SAWAMURA：弘前大学医学部皮膚科 Department of Dermatology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan

〔論文責任者〕上出 良一：東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科(〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1)

〔略語〕VP: variegata porphyria, PPOX: protoporphyrinogen oxidase, HCP: hereditary coproporphyria, δ ALA: δ-aminolevulinic acid, CP: coproporphyrin, AIP: acute intermittent porphyria, PCT: porphyria cutanea tarda

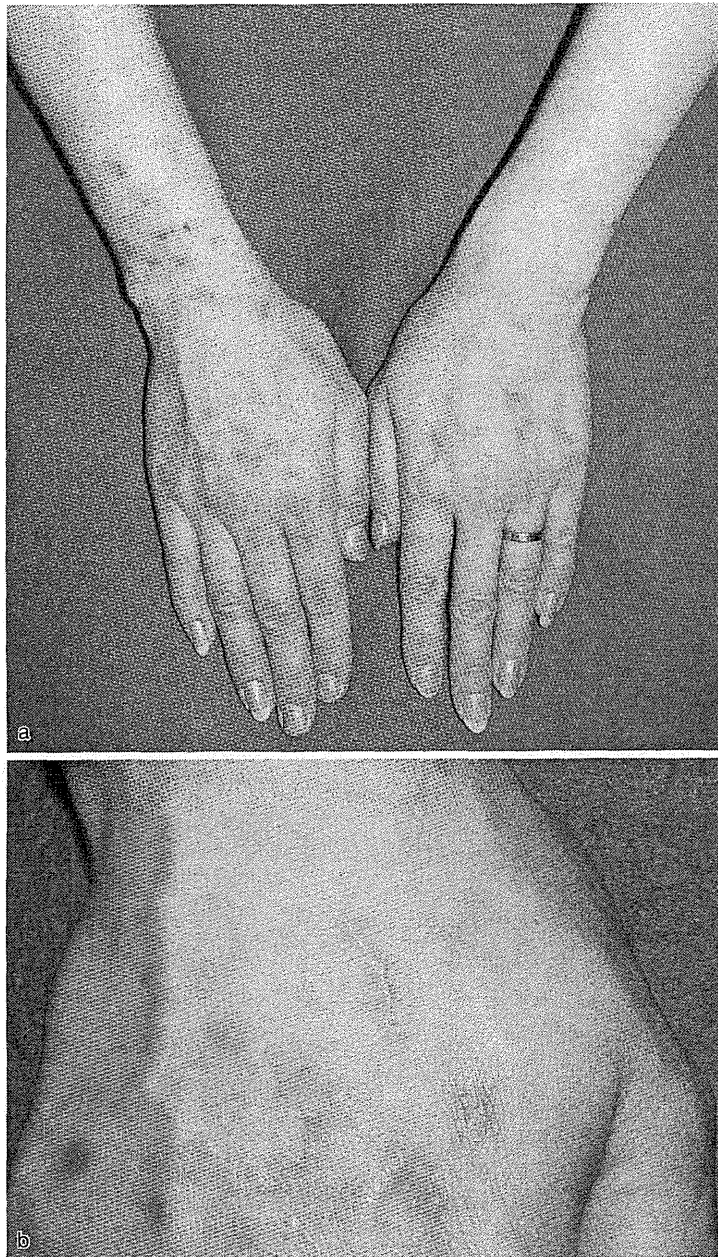


図1 臨床像

a: 両前腕と手背には、最近生じたびらん後の紅斑がみられ、円形の瘢痕が散在している。

b: 手背には陳旧性の線状瘢痕も混在する。

婚なし。

現病歴: 3年前より前腕伸側末梢側から手背の皮膚が軽微な外力で容易にびらんするようになり、線状、円形の瘢痕を残すようになった。2008

年1月頃より特に誘因なく全身倦怠感が生じて運動が辛くなり、頭重感も生じたため、同年2月に荏原病院を受診した。血液、尿検査結果より当初遺伝性コプロポルフィリン症 (hereditary copro-

表1 ポルフィリン体定量

| 試料 | 種類 | 患者測定値 | 正常値 |
|-----|-------------------|--|-----------|
| 血中 | 赤血球プロトポルフィリン | 125 $\mu\text{g}/\text{dlRBC}$ | 30~86 |
| | コプロポルフィリン | 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ | 1 以下 |
| | ウロポルフィリン | 1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ | 1 以下 |
| 尿中 | δ アミノレブリン酸 | 6.8 mg/l | 1.77~3.04 |
| | コプロポルフィリン | 471 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{Cr}$ | 170 以下 |
| | ウロポルフィリン | 27 $\mu\text{g}/\text{g}\cdot\text{Cr}$ | 36 以下 |
| 糞便中 | コプロポルフィリン I | 892 $\mu\text{g}/24\text{h}$ | 500 以下 |
| | コプロポルフィリン III | 6,968 $\mu\text{g}/24\text{h}$ | 400 以下 |
| | イソコプロポルフィリン | 1,708 $\mu\text{g}/24\text{h}$ | 200 以下 |
| | プロトポルフィリン | 21,262 $\mu\text{g}/24\text{h}$ | 1,500 以下 |

porphyria: HCP)が疑われ当科に紹介された。

初診時現症: 手背と前腕伸側末梢側に限局して自覚症状のない褐色色素沈着を伴う円形の痂皮、癬痕局面と線状癬痕を認めた(図 1a, b)。顔面は普段化粧をしており、外観上の変化はみられない。多毛、青色強膜は認めない。言いようのない倦怠感を訴えるが、腹痛、中枢・末梢神経症状、消化器症状はない。

臨床検査成績: WBC 5,200/ μl , RBC 482 $\times 10^4$ / μl , Hb 12.9 g/dl, Ht 39.7%, Plt 299 $\times 10^4$ / μl , 一般生化学検査に異常なかった。UIBC 444 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値: 190~270), Fe 62 $\mu\text{g}/\text{dl}$, と UIBC が軽度上昇していた。HBs 抗原陰性, HCV 抗体陰性。

ポルフィリン体定量: 表 1 に血中, 尿中, 糞便中のポルフィリン体の検査成績を示す。赤血球プロトポルフィリンは軽度上昇していた。尿中 δ アミノレブリン酸(δ -aminolevulinic acid: δ ALA), 尿中コプロポルフィリン(coproporphyrin: CP)は高値であった。糞便中のポルフィリン体はコプロポルフィリン I(coproporphyrin I: CPI)の高値, コプロポルフィリン III(coproporphyrin III: CP III)は著明な高値で, III/I 比は 7.81 と CP III 優位であった。イソコプロポルフィリンと PP も著明な高値を認めた。

病理組織学的所見: 手背の軽度癬痕部を生検した。PAS 染色では表皮真皮境界部, 真皮上層の毛細血管ならびに汗管周囲に PAS 陽性物質が沈着していた(図 2)。

診断と経過: 自験例では日光暴露による灼熱感

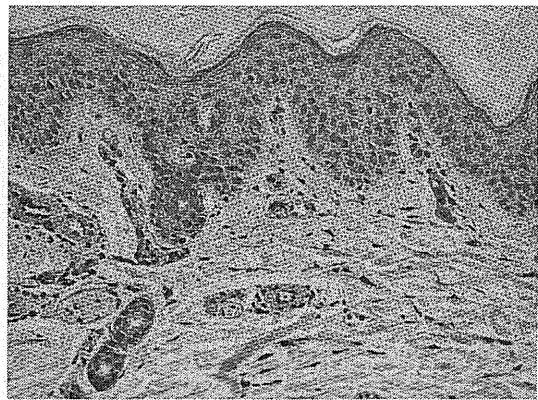


図2 PAS染色像

真皮上層の毛細血管壁に著明な陽性物質の沈着を認め、表皮真皮境界部ならびに汗管周囲にも軽度の沈着を認める。

や紅斑、浮腫などの急性皮膚症状は見られず、30代になってから軽微な外傷によるびらん、癬痕形成など皮膚の脆弱性を主体とする慢性症状が徐々に生じてきた。また最近では原因不明の倦怠感を訴えている。

赤血球プロトポルフィリンはわずかな上昇であり、尿中ポルフィリン体のなかで CP が増加していた。以上より当初遺伝性コプロポルフィリン症が疑われたが、糞便検査で CP I, CP III の増加, PP の著増を認めた。さらに遺伝子検索を行ったところ PPOX (NM000309.2) のイントロン 6 に c. 616+1G>A の変異が見つかり VP と診断した。

化粧, 帽子, 長袖, 手袋で光線防御し, ビタミン C とビタミン E の内服に加え, 倦怠感に対してブドウ糖点滴(ブドウ糖 33 g)を定期的に行っ

表2 異型ポルフィリン症, 急性間欠性ポルフィリン症, 晩発性皮膚ポルフィリン症の鑑別

| 病型 | 酵素異常 | 遺伝形式 | 臨床症状 | | | | | | 主に増加するポルフィリン体および前駆物質 | | |
|---------------------|---|--------|------------|-----------|-----|----------|-----|------------|------------------------|---------|--------------|
| | | | 神経 | 消化器 | 循環器 | 肝臓 | 造血器 | 皮膚 | 尿 | (赤血球血液) | 糞便 |
| VP 異型ポルフィリン症 | PROX: Protoporphyrinogen oxidase | 常染色体優性 | ++~ +++ | +~ +++ | + | + | - | + | ALA PBG UP CP | - | CP PP |
| AIP 急性間欠性ポルフィリン症 | PBGD: Porphobilinogen deaminase | 常染色体優性 | ++~ +++ | +~ +++ | + | -~+ | - | - | ALA PBG | - | - |
| PCT 晩発性皮膚ポルフィリン症 | UROD: Uroporphyrinogen decarboxylase | 常染色体優性 | - | - | - | +~ ++ | - | ++~ +++ | UP CP | - | CP (iso-) |

ALA:δ-アミノレブリン酸, PBG:ポルホピリノーゲン, UP:ウロポルフィリン, CP:コプロポルフィリン, PP:プロトポルフィリン

(矢野雄三, 近藤雅雄:ポルフィリン, ヘム 概論, 別冊 日本臨牀 領域別症候群シリーズ19 先天代謝異常症候群, 下巻, 日本臨牀社, p123-135, 1998を改変した文献4から転載)

た, 多少楽になるとのことであるが全身倦怠感
は残存している。



考 按

VPはPPOX遺伝子のヘテロ突然変異で酵素活性が50%低下する結果生ずる肝性ポルフィリン症の1つである。不完全な浸透を示す常染色体優性遺伝形式を取り, 遺伝子異常があっても実際に発症するのは半数程度といわれている。ALAからPPまでのすべてのポルフィリン関連物質が高値となる。本邦の集計では85%が女性であり, 思春期以降に発症することが多い^{1,2)}。

VPは, 皮膚症状と急性の腹痛, 嘔吐, 下痢などの腹部症状や脱力発作, 知覚異常, 高血圧, けいれん, 精神症状などを併せ持つことが特徴である。臨床症状のうち神経症状・消化器症状は急性間欠性ポルフィリン症(acute intermittent porphyria:AIP)と同質であるが軽度で発作も少ない。皮膚症状は晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyrria cutanea tarda:PCT)と類似し, 慢性的な光毒性皮膚障害により, 軽微な外力による水疱形成, びらんなど皮膚の脆弱性が主体である。手背や顔面皮膚が軽微な外力で水疱形成し, びらん, 痂皮となり色素沈着を伴う円形萎縮性癬痕, 線状

癬痕を残す。自験例では手背に右側優位に陳旧性の癬痕がみられた。これは右利きであったため右側が外傷の機会が多かったためと考えられた。

VPでは急性症状の発作時にAIPと同様に尿中δALA, ポルフォピリノーゲン, 尿中UP, CPが著明に増加するが, 急性症状の間欠期には増加はほとんどみられないこと, 常に糞便中にコプロポルフィリンやプロトポルフィリンが増加していることが特徴である³⁾(表2)⁴⁾。

自験例ではPPOX遺伝子の変異を検出したことが, 同様症状を呈するAIP, HCP, PCTなどの鑑別に有用であった。自験例での変異はスプライシング異常をきたし, 結果としてエクソン6が欠失することが確認されている。この変異は過去に報告されていない。

欧米では塩基欠失, 挿入, ミスセンス変異, ノンセンス変異, スプライシングなど約70種のPPOX遺伝子の異常が報告されており⁵⁾その後も多数の報告がある。これらの異常部位はエクソン2からエクソン13までさまざまな部位に分布している。本邦では佐々木ら⁶⁾により初めてVP症例での遺伝子異常が報告されている。

治療としては今のところ根本治療はなく, 対症療法と発作の予防が中心となる。光線過敏症状に

については、作用波長がUVA1から可視光線領域のためサンスクリーン剤の効果は限定的である。したがって、外出時間の考慮と衣類による光線防御を励行する。腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状、手足のしびれ、意識障害などの神経症状に関してはAIPと同様の対応が必要で、発作を誘発する化学物質(薬剤)を避けることが重要である。まひを伴わない軽度の腹痛に対して作用機序は不明であるが、最大1日400gのブドウ糖大量静注が発作中対症的に行われる^{7,8)}。今回持続する全身倦怠感を訴えていたため試みたが、われわれが用いた程度の量では明確な効果を得るには至らなかった。なお、AIPの神経症状発作に有効なヘムアルギニン(Normosang[®])は現在治験中である。

VPの予後は重篤な神経症状、不整脈、自殺が死因となっているが³⁾、AIPやVPで肝細胞癌の発生率が高いとの報告があり⁹⁾、今後の経過観察が重要である。

VPはまれな疾患であり、症状が顕著でない場合は見逃されたり、診断が確定しないこともある。診断が難しいタイプのポルフィリン症である。また、現状では糞便中のポルフィリン体定量は外注検査会社を通じて米国で行われるため、高額であるということも問題である。露光部に陳旧

性の瘢痕などを認める場合は、本症の可能性も考慮する必要がある。また、未発症の思春期前のキャリアの発見と発症予防対策にもつながる。

本症例は第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会でHCPの1例として発表した症例であるが、その後のDNA検索でVPと診断した。本論文をもって訂正する。

本研究は平成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・治療法に関する研究の補助を受けた。

文 献

- 1) Kondo M, et al: Int J Hematol 79:448, 2004
- 2) 近藤雅雄: 皮膚病診療 25:271, 2003
- 3) 和田 攻, 荒木隆一郎: 日本臨牀別冊領域別症候群, 477, 1998
- 4) 玉置邦彦, 他(編): 最近皮膚学大系, 第10巻, 中山書店, p82, 2003
- 5) Watley S, et al: Am J Hum Genet 65:984, 1999
- 6) 佐々木祐一郎, 前田直人: 米子医誌 51:186, 2000
- 7) Ventura P, et al: Intern Emerg Med 4:297, 2009
- 8) Anderson KE, et al: Ann Intern Med 142:439, 2005
- 9) Schneider-Yin X, et al: Acta Derm Venereol 90:512, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

医療法学入門

大磯義一郎・加治一毅・山田奈美恵

●A5 頁260 2012年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01567-7]

医療現場がわからない法律家、何が「適法」で何が「違法」かがわからない医療者。本書は、すれ違う両者に医療の現場に即した「医療法学」を提案し、相互理解を促す。「なぜ医療法学なのか」から説き起こし、「刑事責任」、「行政責任」、「民事医療訴訟」は医師と弁護士両方の資格をもつ著者らが解説する。訴訟に萎縮することなく医療を提供し続けるために、全医療者が知っておくべき法知識をまとめた入門書。

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

先天性ポルフィリン症(Günther症)

Congenital porphyria(Günther disease)

Key words : 先天性赤芽球性ポルフィリン症, ウロポルフィリノゲン III
合成酵素, 赤色歯牙, 骨髄移植, 光線過敏症

近藤 雅雄¹
堀江 裕²

1. 概念・定義

先天性ポルフィリン症(先天性赤芽球性ポルフィリン症, congenital erythropoietic porphyria: CEP)はヘム合成系の第4番目の酵素で cytosol 分画に局在し, ヒドロキシメチルピラン(HMB)のD環を反転させウロポルフィリノゲン(uro'gen)IIIの生成を触媒する uro'gen III 合成酵素(UROS, EC 4.2.1.75)の変異によって発症する^{1,2)}(図1)。本酵素の遺伝子は第10染色体上にあるが, 第1イントロンに赤芽球特異的プロモータが存在するために翻訳開始点は同じで5'UTRのみが異なる非特異的mRNAおよび赤芽球特異的mRNAが存在する。赤芽球特異的mRNAは骨髄造血組織のみに発現し, 強いプロモータ活性を示す³⁾。UROS活性は正常の2-20%に減少し, 基質のHMBが過剰生産され, ヘム合成に利用されないI型ポルフィリン異性体が非酵素的に過剰生産され, 体内に蓄積, 尿尿中に排泄される(I型が85%以上)。本酵素活性の減少の程度は皮膚光線過敏症の重症度とよく一致する¹⁻³⁾。

CEPではポルフィリン代謝異常が赤芽球で起こることから, 赤芽球性ポルフィリン症に分類されるが, 臨床症状からは皮膚型ポルフィリン症に分類される。遺伝様式は常染色体劣性遺伝を示す。

2. 頻度と疫学

CEPは1911年にGünther⁴⁾によって詳細に記載され, Günther(ギュンター)症とも呼ばれる。しかし, 発症頻度は低く, 世界で約200例²⁾しか報告されていない極めてまれな疾患である。

我が国では1920年の第1症例⁵⁾から2010年12月までに36症例が報告⁶⁾されている(表1)。性別では, 男性16例, 女性20例であるが, 発症年齢や性別による症状の重篤度についての関係はみられない。発症年齢は, 思春期以降に発症した遅発例が7症例(約20%), 学童期は3例, その他は乳幼児期である。初診年齢と発症年齢の差では最高46年という間, 確定診断されずに過ごした症例(表1の症例20, 35)もみられる。年齢別の症状の重篤度はみられないが, 8歳頃に発症した症例35および35歳で発症した症例17の遅発例では赤色歯牙は認められない。

最近, Fritschら⁷⁾は欧米を中心として1994年までに世界で報告されたCEP患者のうち128例について文献的調査を行い, これをまとめている(日本人症例8例を含む)。

3. 病因と分子異常

病因酵素であるUROS遺伝子の異常は現在までに32種類以上報告されている¹⁾。発現頻度が最も高いのはexon 4のC73R(T217→C, Cys73→Arg)のミスセンス変異で, 89遺伝子座のうち30例に見いだされている。症状との関連で

¹⁾Masao Kondo: Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University 東京都市大学人間科学部 ²⁾Yutaka Horie: Shimaneken Saiseikai Gotsu General Hospital 済生会江津総合病院

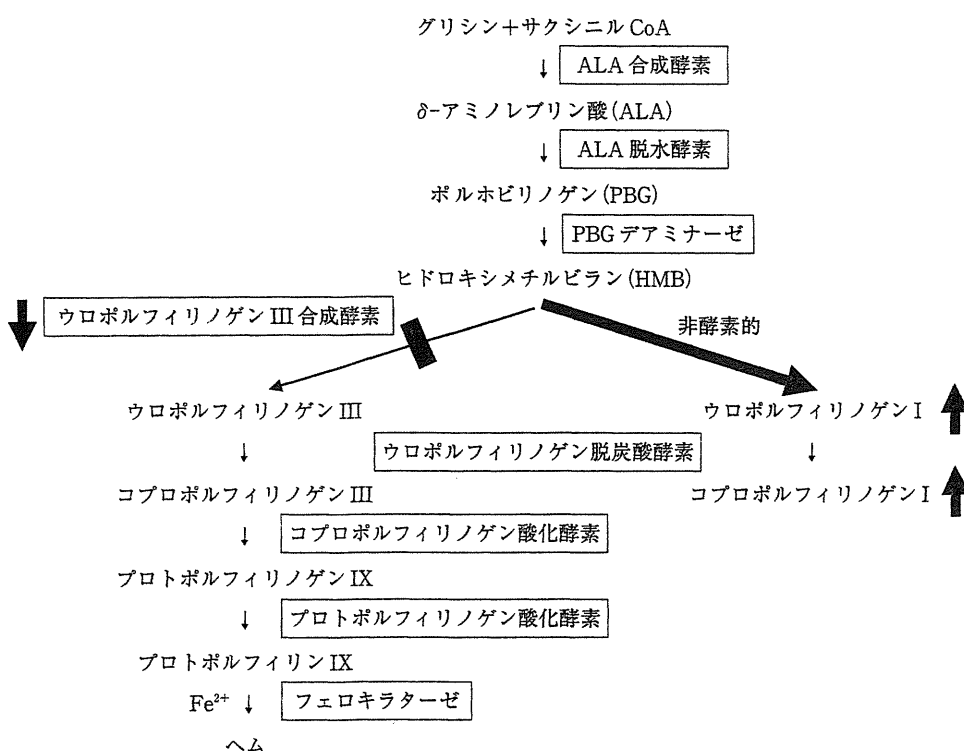


図1 ヘム合成経路と CEP の代謝障害

は、C73R/T228M や C73R/A66V などの複合ヘテロ接合体(異質対立遺伝子変異)では軽症であるのに対し、C73R のホモ接合体(同質対立遺伝子変異)および C73R/Q187P, C73R/P248Q, C73R/P53L の複合ヘテロ接合体は重症である。日本では T228M, S212P, Q249X, T62A, V3F, G27R の変異が見いだされている。また、赤芽球特異的な分化に重要な転写因子である GATA-1(70T→C, 76G→A, 86T→C), CP2(90C→A) の結合配列や δ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2) 遺伝子の変異も報告されている^{8,9)}。

4. 病 態

表2に示したが、皮膚の光線過敏症状(水疱, びらん)および赤色尿の記載が全例にみられる。また、他の皮膚型ポルフィリン症にはあまりみられない爪の変形, 鼻・耳・指の欠損などの器質的な変化, 多毛・剛毛および赤色歯牙, 貧血, 脾腫が高い確率でみられる。

一般血液・生化学的検査値を表3に示した。

貧血症状は多くが溶血性であったが、骨髄環状鉄芽球(表1の症例29, 34), 蛍光赤芽球, 赤血球内に Howell-Jolly 小体, 有核赤血球の核の濃縮, 原形質の空洞化(症例14), 血清銅の増加と鉄の減少(症例10, 15), 赤芽球の増加(症例14, 16, 18)の記載がみられる。

5. 診断と鑑別診断

尿中に過剰のポルフィリンを排泄するため、尿自体が暗赤色を呈する。これに暗室でウッド灯(400nm 付近の長波長紫外線が照射されるランプ)を照射すると鮮明な赤色蛍光がみられる。また、生後まもなくおむつがポルフィリンの過剰排泄によりピンク色に染まることで気付くこともある。通常は高度の光線過敏性皮膚炎が本症診断のきっかけとなる。特に臨床症状がほぼ同等とされる肝赤芽球形ポルフィリン症や晩発性皮膚ポルフィリン症との鑑別にはポルフィリン異性体の測定が必要である。すなわち、CEP およびそのキャリアの診断には、UROS の異常

赤血球の異常

表1 我が国で報告された全 CEP 患者 (文献¹¹⁰⁾より引用)

| 症例 No. | 報告年 | 初診年齢 | 発症年齢 | 性 | 在住 | 血族結婚 | 赤色尿 | 赤色歯牙 | 脾腫 | 肝臓障害 | 蛍光赤血球 | 貧血 | 同胞発症 | 同胞発症 |
|--------|------|------|--------|---|-----|------|-----|------|----|------|-------|----|------|--------------------------------------|
| 1 | 1920 | 1 | 50日 | 男 | 仙台 | + | + | + | + | | | + | + | 兄, 姉(生後3カ月に発疹, 赤色尿, 脾腫, リンパ腺腫を起こし死亡) |
| 2 | 1926 | 15 | 3 | 女 | 横浜 | | + | + | + | | | + | - | なし |
| 3 | 1927 | 20 | 16 | 女 | 東京 | | + | + | + | | | + | + | |
| 4 | 1927 | 23 | 16 | 男 | 東京 | | + | + | + | | | | + | |
| 5 | 1940 | 8 | 1 | 女 | 東京 | + | + | + | | | | | - | |
| 6 | 1941 | 28 | 18 | 女 | 名古屋 | - | + | | - | | | | + | 姉, 妹 |
| 7 | 1941 | 26 | 26 | 女 | 名古屋 | - | + | | - | | | | + | |
| 8 | 1944 | 35 | 3 | 女 | 東京 | | + | + | + | | | + | + | 長男(38歳) |
| 9 | 1951 | 1 | 5カ月 | 女 | 不明 | + | + | + | + | + | | + | - | |
| 10 | 1951 | 21 | 7-8歳 | 女 | 兵庫 | | + | + | + | | | | | |
| 11 | 1952 | 7 | 数カ月 | 女 | 信州 | + | + | + | - | - | | + | 不明 | 従姉妹 |
| 12 | 1954 | 6 | 2 | 男 | 鹿児島 | + | + | | - | - | | + | - | 一人っ子 |
| 13 | 1962 | 7 | 4 | 女 | 千葉 | + | + | | | | | | + | 兄 |
| 14 | 1963 | 5 | 10カ月 | 男 | 三重 | - | + | | + | + | + | + | - | 母系の祖先に皮膚病で死亡した者があるともいい詳細不明 |
| 15 | 1964 | 4 | 2 | 女 | 東京 | | | + | | | | | | |
| 16 | 1965 | 4 | 3 | 男 | 福島 | - | + | + | | | + | | - | |
| 17 | 1966 | 67 | 35 | 男 | 静岡 | - | + | - | | | | + | - | |
| 18 | 1967 | 5 | 1歳10カ月 | 女 | 東京 | - | + | + | - | - | + | | - | |
| 19 | 1969 | 9カ月 | 9カ月 | 女 | 福岡 | - | + | + | | + | | | + | 11年前に経験した教室第1例の従姉妹にあたる |
| 20 | 1970 | 46 | 1 | 男 | 長崎 | | + | + | | | | | + | あり10人中4人 |
| 21 | 1970 | 41 | 1 | 男 | 長崎 | | + | | | | | | + | あり |
| 22 | 1970 | 23 | 1 | 女 | 長崎 | | + | + | | | | | + | あり |
| 23 | 1970 | 31 | 不明 | 女 | 長崎 | | 不明 | 不明 | | | | | + | あり |
| 24 | 1974 | 0 | 0 | 女 | 三重 | | + | | | | | | + | 第1子(女子)が生後すぐ発赤, 水疱, 癬痕形成を反復し生後55日で死亡 |
| 25 | 1974 | 1 | 1 | 男 | 三重 | | + | | | | | | | |
| 26 | 1974 | 16 | 5 | 男 | 三重 | | + | | | | | | | |
| 27 | 1976 | 9 | 0 | 男 | 三重 | | + | + | | | + | | | |
| 28 | 1978 | 2 | 0 | 男 | 福島 | - | + | + | | | | | - | |
| 29 | 1978 | 4 | 4カ月 | 女 | 神奈川 | - | + | + | + | + | | + | - | なし |
| 30 | 1987 | 57 | 34 | 女 | 京都 | + | + | | | | + | | + | No.31の姉 |
| 31 | 1987 | 50 | 25 | 男 | 京都 | + | + | | | | + | | + | No.30の弟 |
| 32 | 1983 | 53 | 小児期 | 男 | 新潟 | + | + | + | - | - | | | - | なし |
| 33 | 1987 | 1 | 6カ月 | 女 | 福岡 | - | + | + | | | | + | + | 兄妹の第2子, 父方のいとこ姉弟に同一症例 |
| 34 | 1992 | 63 | 不明 | 男 | 神奈川 | | + | | - | - | | + | | |
| 35 | 1997 | 54 | 8歳頃 | 男 | 広島 | + | + | - | | + | | | + | 長女, 孫に皮膚病変(赤色尿はない) |
| 36 | 2009 | 33 | 2歳頃 | 女 | 東京 | - | + | + | | + | | - | + | |

原著論文に記載されている事実を忠実に整理, これをまとめた。空白は未記載を示す。+:あり, -:なし。

表2 CEPの皮膚症状およびその他の臨床症状(文献¹⁾より引用)

| 症 状 | 総 数 | 該当例数 | 発現率(%) |
|-----------|-----|------|--------|
| 光線過敏症 | 26 | 26 | 100 |
| 紅斑 | 26 | 3 | 12 |
| 水疱, びらん | 26 | 26 | 100 |
| 潰瘍 | 26 | 6 | 23 |
| 痂皮 | 26 | 5 | 19 |
| 色素沈着 | 26 | 8 | 31 |
| 脱失 | 26 | 2 | 8 |
| 肥厚・強皮症様瘢痕 | 25 | 8 | 32 |
| 脆弱性 | 25 | 5 | 20 |
| 多毛・剛毛 | 25 | 14 | 56 |
| 脱 毛 | 25 | 1 | 4 |
| 骨軟骨の欠損脱落 | 25 | 10 | 40 |
| 赤色歯牙 | 22 | 20 | 91 |
| 赤色尿 | 34 | 34 | 100 |
| 貧 血 | 26 | 12 | 46 |
| 蛍光赤血球 | 25 | 6 | 24 |
| 脾 腫 | 14 | 8 | 57 |
| 肝機能障害 | 9 | 5 | 56 |
| 強膜病変 | 25 | 5 | 20 |

II

赤血球の異常

表3 CEPの血液・生化学的検査値(文献¹⁾より引用)

| | n | 平均値 | 範 囲 | | n | 平均値 | 範 囲 |
|------|----|-------|--------------|-------|---|-------|-----------|
| RBC | 14 | 355 | 191-510 | Fe | 4 | 84 | 50-105 |
| Hb | 13 | 9.9 | 6-14.2 | T-Bil | 4 | 0.7 | 0.4-1.2 |
| Ht | 3 | 38.5 | 29.6-48 | TP | 4 | 7.5 | 6.7-8.4 |
| MCH | 12 | 31 | 23.1-40.3 | A/G | 4 | 1.2 | 0.6-1.8 |
| MCV | 3 | 118 | 87.3-166.1 | Alb | 4 | 3.6 | 2-4.5 |
| MCHC | 3 | 27 | 15.6-33.8 | GOT | 4 | 48 | 10-100 |
| WBC | 12 | 7,442 | 4,900-11,800 | GPT | 4 | 29 | 4-50 |
| Neu | 9 | 46 | 22.5-74 | LDH | 3 | 1,364 | 349-2,520 |
| Ly | 9 | 44 | 19.5-75.5 | ALP | 3 | 272 | 4.1-790 |
| Eo | 7 | 6 | 0-23.4 | | | | |
| Mo | 8 | 6 | 1-20.9 | | | | |
| Pl | 3 | 20 | 15.4-27 | | | | |

n: 例数.

によってuro'gen Iおよびコプロポルフィリンノゲン(copro'gen)I型異性体が過剰生産され(uro'gen I>copro'gen I),これが尿中に大量出現するため, I型ポルフィリンの測定が重要となる. 尿中に大量のI型ポルフィリンが出現する疾患はCEPだけであり, 鑑別診断に重要である¹⁰⁾.

6. 治療と予後

特に有効な治療法はない. 皮膚病変の進展を防ぐためには, 他の皮膚型ポルフィリン症と同様に遮光するとともに外傷を起ささないよう注意することが大切である. ポルフィリンの過剰な蓄積による溶血や皮膚症状を改善することを