

目的として、脾摘、ヘマチン療法¹¹⁾、活性炭療法¹²⁾および外用薬などが試みられている。活性炭療法には無効例も報告されており¹³⁾、いずれも著効を認めていない。1991年に初めて骨髄移植が10歳の重症CEP患者に試みられたが¹⁴⁾、11カ月後に呼吸器感染症とサイトメガロウイ

ルスによる脳症の合併により死亡している。また、Thomasら¹⁵⁾は生後22カ月の重症患者に計2回の骨髄移植を行った結果、臨床症状が劇的に改善、尿中URO Iも治療前の1/20量に減少し、1年以上生存している症例を報告している。

■ 文 献

- 1) 近藤雅雄ほか：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. *Porphyria* 14(2): 69-84, 2005.
- 2) Kappas A, et al: The Porphyria. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (ed by Scriver CR, et al), p2103-2159, McGraw-Hill, New York, 1995.
- 3) 古山和道, 佐々 茂：ヘム合成と鉄代謝. *生化学* 75: 179-186, 2003.
- 4) Günther H: Die Haematoporphyrie. *Dtsch Arch Klin Med* 105: 89-146, 1911.
- 5) 佐藤 彰, 高橋 寛：未ダ記載セラザル一種ノ家族的貧血症カ偽血色素尿性貧血症(一名, 「ポルフィリン」尿性貧血症. *児科雑誌* 239: 47, 1920.
- 6) 近藤雅雄, 網中雅仁：遺伝性ポルフィリン症第1例報告(1920)から91年間(2010年)の累積. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成23年度総括・分担研究報告書, p24-30, 2012.
- 7) Fritsch C, et al: Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol* 36: 594-610, 1997.
- 8) Desnick RJ, Astrin KH: Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol* 117: 779-795, 2002.
- 9) To-Figuera, et al: ALAS2 acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Blood* 111(6): 1443-1451, 2011.
- 10) 近藤雅雄ほか：尿中I型ポルフィリンの著明な増量によって確定診断された先天性赤芽球性ポルフィリン症. *Porphyria* 18(4): 1-4, 2009.
- 11) Rank JM, et al: Hematin therapy in late onset of congenital erythropoietic porphyria. *Br J Haematol* 75: 617-622, 1990.
- 12) Pimstone N, et al: Therapeutic efficacy of oral charcoal in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med* 316: 390-393, 1987.
- 13) Minder EI, et al: Lack of effect of oral charcoal in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med* 330: 1092-1094, 1994.
- 14) Kauffman L, et al: Bone-marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria. *Lancet* 337: 1510-1511, 1991.
- 15) Thomas C, et al: Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Pediatr* 129: 453-456, 1996.

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

骨髄性プロトポルフィリン症

Erythropoietic protoporphyria

Key words: 骨髄性プロトポルフィリン症, フェロケラターゼ, 日光過敏症,
胆汁うっ滞症, 抗菌剤

堀江 裕¹
近藤 雅雄²

II

赤血球の異常

1. 概 念

骨髄性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria: EPP)はヘム合成系の最後の8番目の酵素であり, ミトコンドリア内に局在し, プロトポルフィリンIXから鉄をキレートしてヘムを合成するフェロケラターゼ(ferrochelatase: FeC, EC 4.99.1.1)活性の約50%の低下による先天性の代謝異常と定義される(表1)。第1番目の δ -アミノレブリン酸酵素(ALAS)の活性低下は鉄芽球性貧血と称して, 従来ポルフィリン症例には含まれなかったが, ALAS活性に非赤芽球性(ALAS 1)と赤芽球性(ALAS 2)の2種類があり, ALAS 2とFeC活性が同時に低下するX染色体プロトポルフィリン症(X-EPP)例が最近報告されている¹⁾。ポルフィリン症例は肝性と骨髄性に分けられるが, EPPは小児科領域の最も遭遇する機会の多い骨髄性ポルフィリン症の代表であり, かつ青年期から中年での肝障害を合併するポルフィリン症である。遺伝形式は常染色体優性遺伝形式をとる。

2. 分 類

ポルフィリン症例は光線過敏症を呈する皮膚型ポルフィリン症と腹痛, 嘔吐などの消化器症状, 循環器症状, 神経症状などを呈する神経性(肝性)ポルフィリン症例に分類される(表2)。EPPは皮膚症状を主症状とするので皮膚型ポルフィリン症に分類されるが, 肝不全になって腹

痛が生じるのが特徴である。肝性ポルフィリン症例では急性間欠性ポルフィリン症例(AIP)と δ -アミノレブリン酸脱水酵素(ADP)症例は皮膚障害を欠くが, 他の異型ポルフィリン症例(VP), 遺伝性コプロポルフィリン症例(HCP)は皮膚症状を伴っている。皮膚症状のみで腹痛を伴わないPCTは, 肝性ポルフィリン症に分類され, ポルフィリン症例では最も頻度が高い。先天性ポルフィリン症例(CEP), 肝骨髄ポルフィリン症例(HEP), EPP症例の3型が小児期に発症する。前2者は常染色体劣性遺伝形式をとり, 極めてまれであり, EPPが最も臨床の場で遭遇することが多い。

3. 病 態

EPPはヘム合成酵素群の最後の8番目のFeCの酵素遺伝子(FECH)変異により酵素活性の50%低下によって引き起こされる病態である。FECH遺伝子は第18番染色体の長腕18q21.3に局在し, 11のエクソンからなる。従来, 常染色体優性遺伝とされていたが, 遺伝子異常があっても発症しない例(無症候性キャリア)の存在から, 不完全優性遺伝疾患と考えられてきた。FECH遺伝子の一方のアレルに遺伝子変異が存在し, 更に片方のアレルのイントロン3に遺伝子多型IVS3-48C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に, ナンセンス変異依存性mRNA分解機構によってFECH mRNA量

¹Yutaka Horie: Gastrointestinal Unit, Shimane Prefectural Saiseikai Gotsu General Hospital 島根県済生会江津総合病院 消化器科 ²Masao Kondo: Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University Hospital 東京都市大学人間科学部

表1 ポルフィリン-ヘムの生合成系

酵素(略語)	中間体	ポルフィリン症(略称)
ALA合成酵素(ALAS)	グリシン+サクシニル-CoA ↓	X染色体プロトポルフィリン症(X-EPP)
ALA脱水酵素(ALAD)	δ-アミノレブリン酸(ALA) ↓	ALA脱水酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)
ヒドロキシメチルピラン合成酵素(HMBS)	ポルホピリノーゲン(PBG) ↓	急性間欠性ポルフィリン症(AIP)
ウロポルフィリノーゲンIII合成酵素(UROS)	[ヒドロキシメチルピラン] ↓	先天性ポルフィリン症(CEP) ※
ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)	ウロポルフィリノーゲンIII ↓	肝骨髄ポルフィリン症(HEP) ※ 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)
コプロポルフィリノーゲン酸化酵素(CPO)	コプロポルフィリノーゲンIII ↓	遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)
プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PPO)	プロトポルフィリノーゲンIX ↓	異型ポルフィリン症(VP)
フェロケラターゼ(FeC)	プロトポルフィリンIX(PP) +Fe ↓ ヘム	骨髄性プロトポルフィリン症(EPP) ※

※幼小児期発症ポルフィリン症.

表2 ポルフィリン症の臨床分類

A. 神経性ポルフィリン症例
1. ADP欠損ポルフィリン症
2. 急性間欠性ポルフィリン症
B. 神経皮膚ポルフィリン症
1. 異型ポルフィリン症
2. 遺伝性コプロポルフィリン症
C. 皮膚型ポルフィリン症
1. 晩発性皮膚ポルフィリン症
2. 先天性ポルフィリン症
3. 骨髄性プロトポルフィリン症
4. 肝骨髄ポルフィリン症
5. X染色体関連プロトポルフィリン症

が低下することが判明している³⁾.

FECH遺伝子変異と同時に、IVS3-48Cの遺伝子型と合わせて調べると無症候性キャリアか否かが鑑別できるとされている。欧米に比してIVC3-48C遺伝子多型は我が国では4倍高いといわれており、EPPの浸透率(penetration)が高

いとされている。更に予後を規定する重篤な肝障害に進展する症例に対して、特異的な遺伝子変異が存在するか否かは現在のところ不明である。EPPは皮膚障害や肝障害が10歳前後の学童期から発症するので、内分泌ホルモンの関与が推定される。EPPは、小児科や皮膚科で診断され、内科や消化器科で肝障害が治療される疾患であり、遮光と肝障害対策が問題となる。

4. 疫学

我が国におけるEPPは、ポルフィリン症例の中で、PCTについて2番目に多い疾患である。1920年1月から2010年12月までに926例のポルフィリン症例の報告があり、PCTが328例(35.4%)、EPPが203例(21.9%)、AIPが198例(21.4%)を占めている。PCTは小児科ではみられないので、事実上小児科領域ではEPPが最も多い²⁾。

表3 EPP症例のPP値と肝機能検査

No	年齢	性別	PP	T.Bil	AST	ALT	GGT	予後
1	50	男性	26,117	9.9	98	72	153	肝不全死
2	37	男性	21,259	14.8	202	187	275	肝不全死
3	29	男性	11,191	3.8	168	199	463	肝不全死
4	27	男性	6,224	8.5	85	122	253	肝不全死
5	21	男性	5,778	6.6	66	61	106	生存
6	61	女性	3,945	0.39	30	34	199	生存
7	23	女性	3,261	0.4	19	15	16	生存
8	20	女性	1,962	0.6	19	15	11	生存
9	28	女性	1,598	0.4	28	31	48	生存
10	10	女性	1,225	0.5	33	36	14	生存

EPP: 骨髄性プロトポルフィリン症, PP: 赤血球プロトポルフィリン($\mu\text{g}/\text{dL RBC}$).

5. 臨床病型と症状

EPPは従来 FeC欠損症例の常染色体異常症例のみであったが、ヘム合成酵素の律速酵素であるALAS活性とFeC活性の両者が低下している、X染色体関連骨髄性プロトポルフィリン症例(X-linked EPP)の存在が明らかにされた。

EPPは、幼児期から小児期における光線過敏症状(日光曝露後、顔面や四肢などの露光部にかゆみやチクチクする痛み)で発症する。水泳や運動会などの夏場に発症が多い。日光曝露部の褐色の色素沈着、水疱、紅斑などがみられる。EPPの10-20%に肝障害がみられるが、一般に赤血球PPが $1,000 \mu\text{g}/\text{dL RBC}$ を超えると肝機能検査で肝障害が顕在化する可能性がある。肝障害は骨髄で過剰生産されたPPが、肝臓へのPPの沈着によって生じ、胆汁うっ滞型であり腹痛や背部痛が生じるが、そのメカニズムは不明である。胆汁うっ滞症では感染症にかかりやすく、胆石症も合併しやすい。不明熱があったら敗血症などを疑う。すべての日光過敏症、色素性乾皮症などとの鑑別が重要である。

6. 検査所見

一般検査では赤血球プロトポルフィリン(PP)の測定が最も迅速で簡便である。PPは胆汁を経由して便中に排泄されるので、尿中ポルフィリン体を測定しても無意味である。PPは便中にも排泄されるが、商用ベースで測定され

ていないので、赤血球PPを測定するのが最も確実な診断検査法である。著者らはポルフィリン症例の相談窓口を開設しているが、相談を受けた、肝機能検査のはっきりしたEPP症例と年齢、性別、肝機能検査、予後を表3に示した。男性5例、女性5例でPP値の増加例から順に表示した。経過観察すると男性4人は肝不全で死亡し、女性には死亡例はなかった。PPが $5,000 \mu\text{g}/\text{dL RBC}$ を超えると、肝障害が進行するが、 $4,000$ 以下ではAST、ALTは正常値であった。一般に女性の肝不全例の相談の経験はないので、肝不全例が男性になぜ多いのか、説明する必要がある⁴⁵⁾。内科や消化器科を訪れる患者群と日光過敏症から皮膚科を訪れる患者群は異なっている可能性がある。皮膚科領域では、溶血試験や蛍光試験を行うこともある。

EPPの鑑別診断として皮膚症状を合併する肝性ポルフィリン症例で、VPでは便中PPとCPが増加し、HCPでは主にCPが増加するので、PPが増加するEPPと明確に鑑別できる。糞便中ポルフィリン体定量測定は、我が国では聖マリアンナ医科大学予防医学教室で可能であり、商用レベルでも海外の研究施設に検査依頼することが多い。鉄欠乏性貧血ではPPが $150 \mu\text{g}/\text{dL RBC}$ 程度の上昇がみられるので鑑別診断が必要である。一般肝機能検査も赤血球PPとともにチェックする。胆石症が合併することもある。皮膚科領域では日光過敏性疾患のすべてが鑑別診断の対象になる。皮膚型ポルフィリン症

以外では色素性乾皮症, 種痘様水疱症, 薬剤性日光過敏症, 多形日光疹などを鑑別する必要がある。

7. 確定診断

EPPの確定診断には赤血球PPの測定が必須である。更に家系調査のために、欠損酵素であるFECH解析が必要である。ヘテロのFECH遺伝子の変異でFeC活性は約50%低下するが、酵素測定は一般的でない。FECH遺伝子の確定したもう一方の、反対側アレルのイントロン3の遺伝子多型である、IVS3-48Cの存在を同時に測定して、家族内診断を進めることが、今後の経過観察に極めて重要である。EPPの遺伝子診断は弘前大学皮膚科や鳥取大学機能病態内科学で行っている。

8. 治療と予後

皮膚症状を繰り返し、肝障害が進展すると、致死的になるので、平素から徹底した遮光対策が最も重要である。日光紫外線対策に熱心なオーストラリアの一般人に学べという意見もある²⁾。EPPの作用波長は可視光線から長波長紫外線に存在するので、その対策が重要であり、日焼け止め(サンスクリーン)の使用が有効であるが十分とはいえない。紫外線カットの衣服や下着などが市販されている。紫外線吸収剤は主に380nm以下の紫外線を主に遮断するため、

微粒子酸化チタンなどの紫外線散乱剤を主な成分とする日焼け止めが有効である。しかし、光線過敏症の重症度はそれぞれの患者によって異なるので、家族や教育関係者との、きめ細かい連携で乗り切っていくことが必要である。また共同生活のなかで周囲の理解が求められるので、医療側も患者の検査値をこまめにチェックして、相談する必要がある。

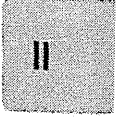
合併症として時に、貧血が合併することがあり、重症例には輸血が有用であるが、鉄剤は肝障害を悪化させることがあるので使用は禁忌である。内科領域では、EPPの肝障害例を診る機会が多く、決定的な治療法はないが^{4,5)}、胆汁うっ滞症では感染が合併することが多く、敗血症で細菌が同定されていれば、スペクトルの合った抗菌剤が著効する例があり⁶⁾、細菌が同定されなくても著効したペニシリンGの大量投与の例を文献に挙げた⁷⁾。我が国で行われた例はみられないが、肝移植や骨髄移植の早期の対策も必要である^{8,9)}。

日常の日光遮断対策と肝機能検査の経過観察が必須である。肝疾患の予防が生命予後の鍵を握っている。アルコールや、ストレス、徹夜、過労などを避けることが重要である。男性例では肝不全で死亡する例が多く、女性は肝不全例が少ないことから、女性ホルモンが増悪を抑制する因子になっている可能性がある。

文献

- 1) Whatley SD, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria, anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* 83(3): 408-414, 2008.
- 2) 近藤雅雄, 網中雅仁: 遺伝性ポルフィリン症第1例報告(1920)から91年間(2010)の累積. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)平成23年度総括分担研究報告書, p24-30, 2012.
- 3) Gouya I, et al: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wild type FECH. *Nat Genet* 30: 27-28, 2002.
- 4) 嶋崎宏明ほか: 著明な肝障害を伴ったプロトポルフィリン症の1例. *肝臓* 51: 175-182, 2010.
- 5) 三長孝輔ほか: 急速に進行する肝不全を呈した骨髄性プロトポルフィリン症の1例. *日消誌* 108: 799-804, 2011.
- 6) Asada N, et al: Recovery from acute cholestasis associated with erythropoietic protoporphyria treated by antibiotics. *Clin Chim Acta* 282: 197-201, 1999.
- 7) Tsuchiyama T, et al: Improvement of hepatic protoporphyrin accumulation after antibiotic treatment. *Dig Dis Sci* 45(12): 2411-2413, 2000.
- 8) Wahlin S, et al: Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl*

- 17(9): 1021-1026, 2011.
- 9) Dowman JK, et al: UK experience of liver transplantation for erythropoetic protoporphyria. J Inherited Metab Dis 34(2): 539-545, 2011.



赤血球の異常

