

したがって、PCT、EPP、およびAIPが遺伝性ポルフィリン症の本邦における三大病型であり、この傾向は海外でも同様である。

- 人種差については、白色人種の症例報告が最も多く、アジア人の症例も散見される。しかし、黒色人種の報告は非常にまれである。通常の日光皮膚炎いわゆる日焼けと同様、皮膚のメラニン色素が薄いほど光線過敏症状を起こしやすいものと思われる。

## 遺伝形式

- 遺伝性ポルフィリン症は、活性低下を示す酵素によって主たる遺伝形式が異なる。
  - EPPは大部分が優性遺伝性であるが、わずかに劣性遺伝性の症例も存在する。
  - 同じウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen dehydratase : UROD) の活性低下であっても、常染色体優性遺伝性のもはPCT、劣性遺伝性のもは肝性赤芽球性 (骨髄性) ポルフィリン症 (hepatoerythropoietic porphyria : HEP) と異なった疾患名が用いられている。
- ■に番号で示した8つの酵素のうち、②～⑧は酵素活性の低下により、それら酵素が触媒する反応の前段階の物質が蓄積することによってポルフィリン症を発症する。
- 一方、①のALAS2の場合は、この酵素をコードする遺伝子ALAS2の機能獲得型の変異によって酵素活性が上昇し、ヘム合成系代謝が亢進する結果、プロトポルフィリン (protoporphyrin : PP) が過剰に産生されるために発症する。ALAS2はX染色体上に位置するため遺伝形式はX連鎖であるが、機能獲得型の変異であるので女性にも発症する。
- ポルフィリン症は、それぞれの酵素をコードする遺伝子の変異による遺伝性の症例が大部分であるが、PCTの多くは後天性のUROD活性低下によって発症する。
  - UROD遺伝子に変異が認められる優性遺伝性の症例は、欧米の報告ではPCT全体の20～30%程度である。
  - 本邦では明らかに優性遺伝性であると確認されたPCTの症例はなく、過去303例のPCT中、同胞発症がみられた症例は3例にすぎない (近藤ら、2012<sup>3)</sup>)。
- EPPは不完全優性遺伝性であり、FECH遺伝子の一方のアリルの変異に加え、他方のアリルの多型を併せもつと発症する (中野、2012<sup>4)</sup>)。

### 病因・病態

- 皮膚ポルフィリン症の基本病態は、過剰に生成されたポルフィリン体が皮膚に蓄積され、400nmをピークとして380~700nmにわたる作用波長を有する光線に皮膚が曝露されると、これによって励起されたポルフィリン体が活性酸素を発生させ、周囲の組織を傷害するというものである。
- しかし、ひとくちに皮膚ポルフィリン症といっても、病型によって光線過敏をはじめとする皮膚症状の発現様態には差がみられる。
  - 一般に、皮膚ポルフィリン症のなかでは先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症（congenital erythropoietic porphyria : CEP）の症状が最も激しく、EPPがこれに次ぎ、日光曝露後の強い光線性皮膚炎いわゆる日焼け様の紅斑が生じたのちに水疱形成をきたし、びらん、瘢痕へと進展する。
  - 一方PCTでは、日光曝露の程度にもよるが、急性の光線過敏症状はCEPやEPPほど激しくなく、むしろ手背を中心とした露光部の皮膚脆弱部に生じる、外傷性のびらん形成が目立つ。
  - VPに至っては、西洋人の症例では皮膚症状を呈するのが80%程度である一方、本邦の集計では多く見積もっても50%程度である（Kondoら、2004<sup>57）</sup>。
- このように病型によって皮膚症状の発現に差がみられる理由としては、病型ごとに蓄積するポルフィリン体の種類や量が異なることや、ポルフィリン体が蓄積する組織の違いなどが考えられる。
  - 赤血球中のポルフィリン体濃度と皮膚症状との間には、ある程度の相関がある。CEPは赤血球中に高濃度のウロポルフィリン（uroporphyrin : URO）、コプロポルフィリン（coproporphyrin : COPRO）、およびPPを含み、EPPでは赤血球中のPP濃度が非常に高いが、一方、PCTやVPでは赤血球中にポルフィリン体が検出されない。
  - ただし、赤血球膜に対する傷害性に関しては、光励起されたPPが膜に存在するコレステロール基の過酸化能を有する一方、UROやCOPROはこのような作用を示さないという*in vitro*の実験結果がある（Emilianiら、1983<sup>6）</sup>。
  - したがって、赤血球中のポルフィリン体含有量や組成のみで皮膚病変形成の程度を説明することは難しい。
- PPは脂溶性であるが、UROおよびCOPROは水溶性であり、水溶性ポルフィリンの増加が優位であるポルフィリン症では光線に曝露してから皮疹が生じるまでに時間を要する傾向がある（Poh-Fitzpatrickら、1998<sup>7）</sup>。ただし、EPPにおいては赤血球中PP濃度が低い患者のほうが、高い患者に比べて症状は軽度である。

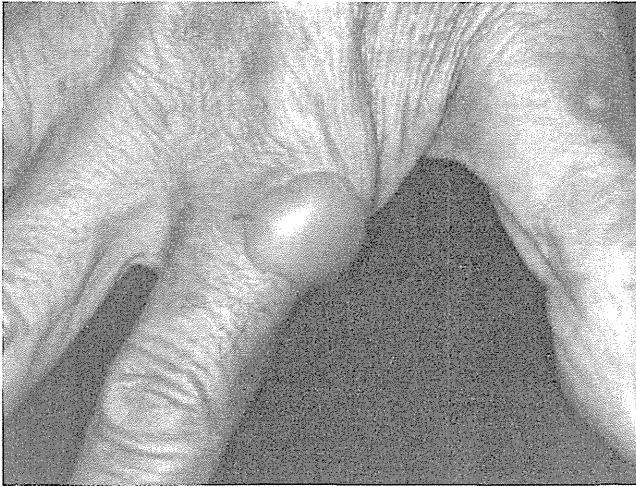


図2 晩発性皮膚ポルフィリン症にみられた緊満性水疱

- 皮膚ポルフィリン症の皮疹形成への関与が示唆される他の因子としては、血管内皮細胞、肥満細胞、多核白血球、線維芽細胞、補体、マトリックスメタロプロテアーゼなどが挙げられている。

### 水疱形成の病理

- 水疱形成はすべての皮膚ポルフィリン症において生じうる所見である。しかし、病型によってその性状、分布などに差異がある。
  - CEP や EPP では露光部に明らかに光線曝露によると考えられる水疱が生じるが、PCT の場合、同じ露光部でも顔面より手指背の皮膚脆弱部に、光線曝露との関係が不明な水疱が生じることがしばしばある (図2) \*2。
  - 実験的にも EPP では UVA 照射によって容易に急性の光線過敏症状を誘発できるが (Schnait ら, 1975<sup>8)</sup>)、PCT では光照射で水疱が誘発されなかったとの報告が複数ある (Rimington ら, 1967<sup>9)</sup>)。
  - したがって、皮膚ポルフィリン症に生じる水疱には日光曝露によって生じるものと、露光部脆弱皮膚に生じる外力などの影響がより強いものと、2種類が存在すると思われる (Wolff ら, 1982<sup>10)</sup>)。
- 水疱部の病理所見は、光学顕微鏡では表皮下水疱である。水疱内や真皮の炎症細胞浸潤はほとんどない。水疱底では真皮乳頭の上方向への不規則な突出がみられる場合があり、festooning と呼ばれる。経過が長く、癬痕形成を生じている症例では膠原線維の硬化がみられる。
- 毛細血管周囲にエオジン好性の均質な物質の沈着がみられ、PAS 染色を行うとより明瞭に観察される。これら沈着は電顕上、多層化した基底膜として観察される。同様の沈着は表皮真皮境界部や汗腺にも生じる。
- 水疱形成部位の組織学的局在については一定の見解がなく、同じ PCT

\*2 図に示した症例では、患者本人は日光曝露の影響を否定している。

であってもPAS染色で観察すると、基底膜下 (Wolffら, 1982<sup>10)</sup>、あるいは基底膜上 (Kleinら, 1983<sup>11)</sup>)と所見が異なっている。

電顕所見も同様で、水疱形成部位は基底板 (lamina densa) より真皮側 (Wolffら, 1982<sup>10)</sup>; Kleinら, 1983<sup>11)</sup>), あるいは透明層 (lamina lucida) (Kleinら, 1983<sup>11)</sup>)と報告されている。

- 免疫染色では基底膜部にIgG, IgM, あるいは補体の沈着が認められるが、非特異的な二次性の沈着と考えられている。

## 臨床症状

### 皮膚症状

- Ⅳに示したように、各病型に共通した所見と、特定の病型にみられる所見とがある。
- これら症状は罹患者の生活環境に大きく影響され、居住地が高緯度の症例では低緯度と比較して症状が比較的軽い傾向がある。
- 皮膚症状には季節性がみられ、夏と秋に症状が強く出現する。
- EPPでは加齢とともに光線過敏性が軽減される症例がある。
- 光線防御が適切になされている症例では、陥凹性小癬痕のみが皮膚所見である場合もあり、診断上の意義が大きい。
- EPPの色素沈着がびまん性であるのに対して、PCTでは点状ないし斑状で、汚穢な印象がある。
- PCTでみられるびらん治癒後の稗粒腫は、診断の補助として非常に有用な所見である (Ⅴ)。

### 皮膚外症状

- Ⅳに示したように病型によって皮膚外症状に特徴があるので、ポルフィリン症が疑われた場合は皮疹の軽重にかかわらず全身的検索をするべきである。
- PCTやVPでは患者が皮疹と光線曝露との因果関係に気づいていない症例があり、その場合は特に皮膚外症状が重要な知見となる。

## 診断

- 初発年齢、家族歴、皮膚症状、皮膚外症状、一般血液検査所見、ポルフィリン体検査所見などを総合的に判断すれば、病型を含めて臨床診断を決定することは通常困難ではない。しかし、実施には複数の病型が鑑別診断に挙がって、遺伝子診断が必須であった症例も少なくない (舩岡ら, 2011<sup>12)</sup>; 山田ら, 2012<sup>13)</sup>)。

## 4 皮膚ポルフィリン症の臨床症状

	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)	X連鎖優性プロトポルフィリン症 (XLDPP)	晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	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)
皮膚症状急性	刺激感・疼痛 紅斑 浮腫 水疱 びらん 痂皮 紫斑	刺激感・疼痛 紅斑 浮腫 水疱 びらん 痂皮 紫斑	EPPと同様?	紅斑 水疱 びらん 痂皮	紅斑 水疱 びらん 痂皮	紅斑 水疱 びらん 痂皮	紅斑 水疱 びらん 痂皮
皮膚症状慢性	癬痕 色素沈着 色素脱失 指趾離断 鼻尖耳介欠損 癬痕性脱毛 眼瞼外反	陥凹性小癬痕 色素沈着 油性光沢皮膚 苔癬化 皮膚脆弱性 口囲偽亀裂 多毛 爪甲剥離	EPPと同様?	瘙癢 癬痕 色素沈着 皮膚脆弱性 稗粒腫 多毛 強皮症様硬化 石灰化	瘙癢 癬痕 色素沈着 色素脱失 皮膚脆弱性 稗粒腫 多毛 強皮症様硬化 眼瞼外反	瘙癢 癬痕 色素沈着 皮膚脆弱性 稗粒腫 多毛 強皮症様硬化	瘙癢 癬痕 色素沈着 皮膚脆弱性 稗粒腫 多毛 強皮症様硬化
皮膚外症状	溶血性貧血 脾腫 赤色歯牙 胆石症 羞明 角結膜炎 赤桃色尿	肝機能障害 肝硬変 肝不全 胆石症	EPPと同様?	肝機能障害 HCV, HIV 感染	溶血性貧血 脾腫 肝機能障害 暗赤色尿	精神神経症状 錯乱 行動異常 痙攣 四肢麻痺 消化器症状 腹痛 嘔吐 便秘	精神神経症状 錯乱 行動異常 痙攣 四肢麻痺 消化器症状 腹痛 嘔吐 便秘
参考事項		尿中ポルフィリン体陰性	赤血球 Zn-PP 増加	血清鉄上昇 フェリチン上昇 アルコール多飲 エストロゲン服用 芳香族炭化水素曝露 赤血球ポルフィリン体陰性		皮膚症状：症例の 50～80 %	皮膚症状：症例の 10 %

Zn-PP：亜鉛プロトポルフィリン。

- ポルフィリン体検査は鑑別診断を行ううえで必須である\*3。
  - ・重要な点は、ポルフィリン体検査を行う際は血液と尿の両方についてポルフィリン体あるいは前駆体を調べる必要があるということである。どちらか一方のみの検索では病型診断ができない場合がある。
  - ・また、1回の検索ではポルフィリン体が検出されないことがあるので、ポルフィリン症が否定できない症例では繰り返し検査する必要がある。特にVPでは、急性症状のない潜伏期には赤血球、尿中ともにポルフィリン体が陰性のことがあるため、注意が必要である。
- 確定診断には遺伝子変異検索が必要であり、遺伝カウンセリングを行う

\*3 本検査を含めた臨床検査所見については成書を参照されたい(野中, 2003<sup>44)</sup>。

㊦ 晩発性皮膚ポルフィリン症にみられた稗粒腫  
水疱、びらの治癒後に多発。



うえで重要である (中野, 2012<sup>11)</sup>。

### 治療

- 皮膚症状に関しては、現在のところ光線防御による新規病変の予防と対症療法しかない。
- ポルフィリン症の作用波長は UVA から可視光線まで幅広く、市販のサンスクリーン剤のなかでは単独使用で有効なものは少ないが、有用性が確認された新規サンスクリーン剤が開発されつつある (川田ら, 2013<sup>15)</sup>。
- $\beta$  カロテン内服が有効であったという文献が散見されるが、エビデンスレベルは低い。

### 最後に

- 皮膚ポルフィリン症においては水疱形成を含めた皮膚症状に関していまだ不明な点が多く、古い時代の膨大な研究結果が遺伝子操作を含めた現代の医学的技術を用いて再検討されるべき時期にあると考える。

(中野 創)

▶ 文献は巻末に収載

## 9●核酸代謝異常症

disorders of nucleic acid metabolism

### ■概念

- 核酸代謝異常症は、広義にはプリン・ピリミジン代謝異常症を含むが、狭義では核酸そのものの代謝異常症である。
- 核酸代謝にかかわる酵素の突然変異により起こり、共通の症状として悪性腫瘍ができやすい傾向を示す遺伝病である。
- Werner 症候群, Bloom 症候群, Cockayne 症候群, 色素性乾皮症 (xeroderma pigmentosum) などが含まれる。
- Cockayne 症候群と色素性乾皮症は同じ家系や症例に発現することもあり、遺伝子は共通のものを含むと考えられている。

### ■病因・病態生理

Werner 症候群, Bloom 症候群, Cockayne 症候群, 色素性乾皮症 B, D 群などは、それぞれ異なった DNA ヘリカーゼの突然変異, 色素性乾皮症 G, F 群はエンドヌクレアーゼの突然変異による。これらの酵

素の機能が障害されると DNA 修復機能などが障害され、そのため体細胞突然変異の頻度が上昇して発癌の原因となる。

### ■臨床症状

Werner 症候群は老化が速く進行したような症状, Bloom 症候群はリンパ系の腫瘍, Cockayne 症候群は神経症状, 色素性乾皮症は日光過敏と皮膚腫瘍, 中枢神経症状などを呈する。

[谷口敦夫, 鎌谷直之]

### ●文献

- 1) Jinnah HA, Friedmann T : Lesch-Nyhan disease and its variants. In : Scriver CR, et al (eds). The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, 8th edition. New York : McGraw-Hill ; 2001, p.2537.
- 2) Sahota AS, et al : Adenine phosphoribosyltransferase deficiency and 2,8-dihydroxyadenine lithiasis. *ibid*, p.2571.
- 3) Hershfield MS, Mitchell BS : Immunodeficiency diseases caused by adenosine deaminase deficiency and purine nucleoside phosphorylase deficiency. *ibid*, p.2585.
- 4) <http://omim.org/entry/300661> (2013年1月5日)

# ポルフィリン代謝異常

## ポルフィリン症総論

ヘムは細胞内のミトコンドリアと可溶画分に局在する 8 個の酵素の共同作業によって合成され (図 93), ヘモグロビン, シトクロム P450 などのヘム蛋白の補欠分子族として, 細胞呼吸や解毒機構などに関与する。ヘム合成の最初の酵素である  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA) 合成酵素 (ALAS) には, 赤血球系細胞でのみ発現している赤血球型酵素 (ALAS2) と, 肝などすべての臓器で発現している非特異型酵素 (ALAS1) の 2 つのアイソザイムが存在し, その調節には組織特異性がある。ポルフィリン症 (porphyria) は, ヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によってポルフィリン代謝関連産物の過剰産生, 組織内蓄積, 排泄増加を起こす一連の疾患群である。

### 1●分類 (表 62)

本症は 1923 年, Garrod により代表的な先天性代謝異常疾患の 1 つとして提唱されて以来, 現在までに 8 病型が知られている。ポルフィリン代謝異常が肝細胞

内で起これば肝性ポルフィリン症, 骨髄赤芽球内で起これば骨髄 (赤芽球) 性ポルフィリン症と分類される。また, 臨床的には急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症と皮膚の光線過敏症を主とする皮膚型ポルフィリン症に分類される。

### 2●鑑別診断 (表 63)

骨髄性ポルフィリン症, 肝性ポルフィリン症ともに尿・血液・糞便中のポルフィリン代謝関連物質の測定による。酵素活性の測定や遺伝子診断が必要となる場合もある。

### 3●病態

皮膚型ポルフィリン症は, 光曝露による光毒作用によって種々の形の皮膚症状が発現する。

急性ポルフィリン症は, 遺伝的酵素障害があっても生涯発症しない場合が多く, 急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) の発症者は全体の約 10 % 程度と推定されている。思春期から中年期の女性に多い。臨床的に,

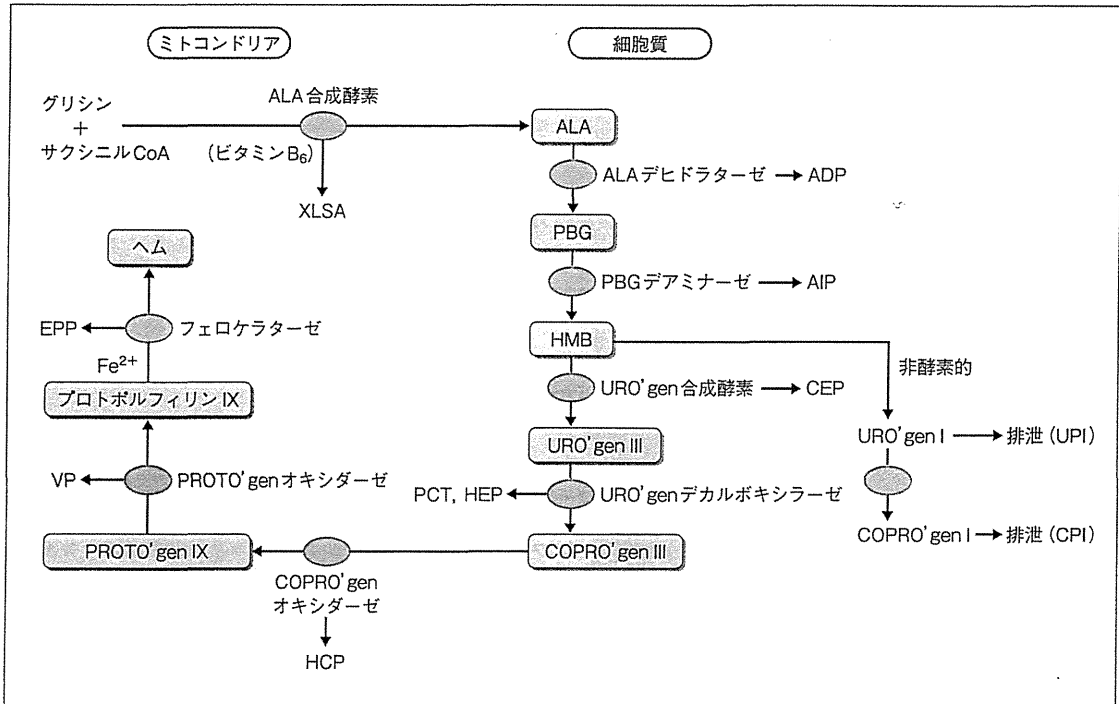


図 93 ヘム合成系酵素と遺伝子異常症

ヘム合成には 8 個の酵素が関与するが、ヘム合成の最初の酵素である ALA 合成酵素を除く 7 つの酵素異常をポルフィリン症という。これら酵素の障害は基質の過剰生産を招くため、体内にこれら代謝産物が増量・蓄積される。ポルフィリン前駆体である ALA, PBG が増量する場合は主に神経症状が、またポルフィリンが増量する場合は主として光線過剰症が出現する。また、ALA 合成酵素の減少はヘム生産量の著明な減少と環状鉄芽球の出現を起こし、強い貧血が生じるが、ポルフィリンの代謝異常は起こらない。しかしながら、近年 ALA 合成酵素 (ALAS2) の C 末端側に deletion をもち、光線過敏症を有する 8 家系のポルフィリン症が見出され、X 連鎖性優性プロトポルフィリン症 (XLDPP) と命名されたが、XLDPP についての情報は少ない。ポルフィリン症の略称については表 62 を参照。

XLSA: X 連鎖性鉄芽球性貧血, ALA: δ-アミノレブリン酸, PBG: ポルホビリノゲン, URO'gen: ウロポルフィリンゲン, COPRO'gen: コプロポルフィリンゲン, PROTO'gen: プロトポルフィリンゲン, UP: ウロポルフィリン, CP: コプロポルフィリン, HMB: ヒドロキシメチルピラン。

表 62 ポルフィリン症の分類、遺伝形式および患者数

分類	ポルフィリン症 病型	略称	酵素 異常	染色体 座位	遺伝 形式	発症 年齢	わが国の患者数 (男性:女性) ~ 2010.12	わが国の 第1例報 告年
急性 肝性	急性間欠性ポルフィリン症	AIP	PBGD	11q24.1 -q24.2	優性	16 ~ 50	198 (32 : 166)	1932
	ALAD 欠損性ポルフィリン症	ADP	ALAD	9q34	劣性	幼児期	1 (0 : 1) <sup>b</sup>	1995 <sup>d</sup>
	多様性ポルフィリン症	VP	PPOX	1q22	優性	20 ~ 50	56 (10 : 46)	1962
	遺伝性コプロポルフィリン症	HCP	CPO	3q12	優性	16 ~ 50	41 (13 : 27) <sup>a1</sup>	1966
皮膚型	家族性晩発性皮膚ポルフィリン症	fPCT	UROD	1p21	優性	成人後	0	未発見
	散発性晩発性皮膚ポルフィリン症	sPCT	UROD	1p21	なし	中年~	328 (300 : 25) <sup>a3</sup>	1957
	肝赤芽球性ポルフィリン症	HEP	UROD	1p21	劣性	幼児期	6 (4 : 2) <sup>c</sup>	1972
骨髄性	先天性赤芽球性ポルフィリン症	CEP	UROS	10q25.2 -q26.3	劣性	0 ~	36 (15 : 21)	1920
	赤芽球性プロトポルフィリン症	EPP	FECH	18q21.3	優性	0 ~	203 (137 : 66)	1964

患者数はわが国で初めて報告された 1920 年から 2010 年 12 月までの総数であり、このほか分類不明の急性ポルフィリン症 58 例 (17 : 40)<sup>a1</sup> を含めると総数 927 例 (528 : 394)<sup>a5</sup> である。これら各病型の頻度 (%) はイギリス (~ 1996 年までに総数約 2,428 例が報告) と驚くほど一致していることがわかっている。

<sup>a5</sup> 性別不明は 5 例, <sup>b</sup> 詳細不明, <sup>c</sup> 遺伝子, 酵素活性の異常は調べられていない。また生化学的診断も不十分であり、EPP の肝障害型と推測される。<sup>d</sup> 詳細不明。



表 63 ポルフィリン症の特徴的な生化学および主要な臨床所見

ポルフィリン症 病型	生化学的所見 (増量するポルフィリン代謝関連産物)			主要症状			
	尿	赤血球	糞便	皮膚	神経・ 消化器	肝	
急性	AIP	ALA, PBG, UPIII>CPIII>5P	正常範囲内	正常範囲内	-	++	-~+
	ADP	ALA, CPIII, UPIII	PP	CP, PP	-	++	-~+
	VP	ALA, PBG, UPIII>CPIII>5P	正常範囲内	PP>CP, XP	+~++	++	+
	HCP	ALA, PBG, CPIII>UPIII	正常範囲内	CPIII	±~++	++	+
	PCT	UPIII>7PIII>5P, isoCP	正常範囲内	CP>PP, isoCP, 6P, 5P	+~++ +	-	+~++
皮膚型	HEP	UPIII>7PIII>CPIII	PP (FP, ZP)	PP, isoCP	+++	-	+
	CEP	UPI>CPI>5P	CPI, ZP	CPI	+++	-	-~+
	EPP	肝障害により CPI	FP ≧ ZP	PP (正常の 20 倍以上)	+~++	-	-~++

各病型により出現するポルフィリンの総量およびポルフィリンパターンが異なる。AIP では寛解期でも尿中 PBG の増量をみる。主要症状として、EPP を除いた全病型において赤色尿がみられる。

5P: ペンタカルボキシルポルフィリン, 6P: ヘキサカルボキシルポルフィリン, 7P: ヘプタカルボキシルポルフィリン, XP: X ポルフィリンペプチド, PP: プロトポルフィリン, FP: free PP, ZP: zinc PP, CP: コプロポルフィリン, UP: ウロポルフィリン。

発症には各種薬剤、月経・妊娠・分娩・ピル服用、感染、飢餓、ストレスなどの誘発要因が必ず関与する。これらは、①シトクロム P450 合成を誘導する物質、②ALAS1 以外のヘム合成系の酵素を直接阻害する物質、③ALAS1 の過剰生産を促進する物質、④ヘムオキシゲナーゼの産生を促進する要因 (飢餓、発熱、ストレス、感染、低酸素など)、などであることから、遺伝的障害のために低下しながらも辛うじて平衡が保たれていたヘムプールが、さらに強いヘム需要にさらされた結果、発症すると考えられている。

#### 4●治療

急性ポルフィリン症については、大量の点滴、ブドウ糖の投与を行うとともに、疼痛、有痛性のしびれ、不眠などにはクロルプロマジン、高血圧や頻脈などにはプロプラノロールなどを、けいれんにはジアゼパム、抱水クロラルなどを投与する。禁忌薬剤 (表 64) の使用は避ける。ヘマチンやヘムアルギニンの静脈内投与が臨床症状とポルフィリン代謝異常の改善に有効と報告されている。また、シメチジンには肝 ALAS 活性抑制作用があり、代謝異常の是正も含めて有効と報告されている。重症の場合には血漿交換が適応となる。

皮膚型ポルフィリン症については、遮光とともに、外傷を起こさないように注意する。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) では光曝露による急性症状を起こしやすく、遮光を常に心がける。晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) ではアルコール歴などの誘発因子があればこ

れを除去する。

#### 5●頻度

AIP はスウェーデンを中心とする北欧に多く、人口 10 万人に対し 1.5 人の頻度といわれている。多様性ポルフィリン症 (VP) は南アフリカの白人に多く、人口 1,000 人に 3 例の頻度といわれ、病型により多少の偏りはあるが、いずれの病型も、全世界に分布する。わが国では 1920 年の最初の報告以来、2010 年までに 927 例 (表 62) が報告されている。

#### 6●遺伝子変異と多様性

常染色体劣性遺伝を示す ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP)、CEP および肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP) は臨床的、生化学的にホモ接合体であり、患者の両親は臨床的に無症状のヘテロ接合体である。ポルフィリン症では常染色体劣性遺伝に限らず、常染色体優性遺伝を示す病型 (AIP, EPP, 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP), VP) の変異も単一でなく、患者家系によって異なる場合が多く、点変異、挿入、欠失と多岐にわたり、その変異部位も多数存在する。また、常染色体優性遺伝を示すヘテロ接合体の病型において、まれにホモ接合体が報告されている。

表 64 急性ポルフィリン症の禁忌薬剤

鎮痛薬	ブスコパン <sup>®</sup> , ペンタジン <sup>®</sup>
解熱薬	ピラゾロン誘導体: アミノピリン, アンチピリン
向精神薬	バルビツレート, アトラキシン <sup>®</sup> , ドリデン <sup>®</sup> , ネルボン <sup>®</sup> , パラミン <sup>®</sup> , スルホナール <sup>®</sup> , セドルミド <sup>®</sup> , アダリン <sup>®</sup> , アルビノール <sup>®</sup> , ロヒプノール, ノクタン <sup>®</sup> , バルギリン, アプロナール配合薬, カルジアゾール, コラミン, アンフェタミン, メジパール
抗けいれん薬	アレビアチン <sup>®</sup> , ミノ・アレビアチン <sup>®</sup> , テグレートール <sup>®</sup> , マイソリン <sup>®</sup> , ミロンチン, セロンチン, オスポロット <sup>®</sup> , メサントイン <sup>®</sup> , ザロンチン <sup>®</sup>
麻酔薬	フルロキシエン, アルファキサロン, 酢酸アルファドロロン, クロロホルム, コカイン, エトレン <sup>®</sup> , リドカイン, ベントレン <sup>®</sup>
降圧薬 (利尿薬)	アプレゾリン <sup>®</sup> , アルドメット <sup>®</sup> , カタブレス <sup>®</sup> , アルダクトン <sup>®</sup> A, ラシックス <sup>®</sup> , ダイクロトライド <sup>®</sup>
消炎, 鎮痛薬	ボルタレン <sup>®</sup> , トランコパール <sup>®</sup> , オパイルリン <sup>®</sup> , シンナミン <sup>®</sup> , メナミン <sup>®</sup> , メフェネシン
抗菌薬	サルファ剤, コリスチン, エリトロマイシン, フラジール <sup>®</sup> , ウイントマイロン <sup>®</sup> , イソニアジド, ピラジナミド, アルピオシン, グリセオフルビン
内分泌薬	ラスチノン <sup>®</sup> , トリナーゼ <sup>®</sup> , ダイヤビニース <sup>®</sup> , 女性ホルモン製剤, 経口避妊薬
その他	プリンペラン <sup>®</sup> , プロベネシド, ロイケリン <sup>®</sup> , 麦角アルカロイド, テオフィリン, プスルファン

これらのなかには、臨床的にも実験的にも危険性が証明されているものから、実験室レベルで危険性が示唆されているにすぎないものまである。

## 骨髄性ポルフィリン症

erythropoietic porphyria

### 1 ● 先天性赤芽球性ポルフィリン症

congenital erythropoietic porphyria (CEP)

#### ■ 概念

● Günther 病とも呼ばれ、ポルフィリン症のなかでは最も激しい光線過敏症を呈するきわめてまれな疾患である。

#### ■ 病因・臨床症状

病因は UROS の異常による I 型異性体の過剰生産である。

皮膚の水疱は重症で、生後まもなく始まり、貧血と赤色尿 (図 94) を伴う。皮膚病変以外に手指の拘縮、

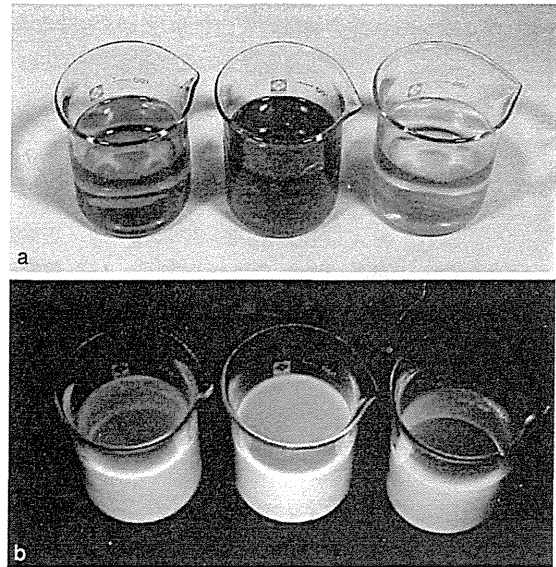


図 94 先天性赤芽球性ポルフィリン症患者の赤色尿 (a) とその蛍光 (b)

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

爪の変形, 鼻・耳・指の欠損, 多毛, 赤色歯牙 (紫外線照射により赤色蛍光を認める), 脾腫, 溶血性貧血, 強膜病変などがあげられる。選発例も報告されている。

#### ■ 治療

特に有効な治療法はなく, 対症療法 (遮光, 感染合併皮膚病変に抗菌薬など) が行われる。骨髄移植の有効例も報告されている。

### 2 ● 赤芽球性プロトポルフィリン症

erythropoietic protoporphyria (EPP)

#### ■ 概念

● 小児期の皮膚光線過敏症として発症し, 太陽光線被曝直後の疼痛, 発赤, 腫脹を特徴とするが, 肝障害を起すことが多い。

#### ■ 病因・臨床症状

FECH 活性の減少によって赤芽球内にプロトポルフィリン (PP) が大量生産され, 赤血球から血漿中に出現し, 肝から胆汁や糞便中へ排泄され, 皮膚の光線過敏や胆石症, 肝障害の原因となる。

剖検例ではほとんど常に肝硬変症が存在する。水疱や癬痕形成はあまりみられない。光被曝部位にぴりぴりとした痛み (灼熱感), 癢痒感, 紅斑, 腫脹など, 血管性浮腫に似た症状が現れる。また, 慢性期には色素沈着, 多毛, 皮膚脆弱性による線状癬痕等の皮疹がみられることが多い。発病しない保因者もいる。