

図 95 赤芽球性プロトポルフィリン症患者の赤血球 (a) と肝組織の赤色蛍光 (b)

■ 診断

血液および糞便中の PP だけが著明に増量する。蛍光赤血球の検出 (保因者でも検出される) (図 95a), および光溶解現象の確認が有用な補助診断となる。肝障害を合併した EPP の肝生検標本は、紫外線照射により赤色蛍光 (図 95b) を呈する。

■ 治療・予後

遮光が最も重要である。βカロチン、コレステラミン樹脂、シメチジン、ヘマチン、コール酸などの投与および血漿交換などが試みられているが、確実なものはない。肝障害のない EPP は予後が比較的良好である。

3 ● 肝赤芽球性ポルフィリン症

hepatoerythropoietic porphyria (HEP)

■ 概念

● HEP は肝性と骨髄性の双方の生化学的性質をもつ世界でもきわめてまれなポルフィリン症である。

■ 病因

HEP 患者の UROD 活性が正常の 7～8% であることから、家族性 PCT (fPCT) のホモ接合体として考えられる。生後直後から重篤な光線過敏性皮膚炎を主症状として発症する。UROD 活性の著明な減少によりウロポルフィリン (UP) およびヘプタカルボキシ

ルポルフィリン (7P) が過剰生産され、また、赤芽球では過剰の PP が生産される。

肝性ポルフィリン症 hepatic porphyria

1 ● 急性間欠性ポルフィリン症

acute intermittent porphyria (AIP)

■ 概念

● 遺伝的素因のある人に薬剤など何らかの誘因が加わって、急性から亜急性に消化器症状、神経症状、循環器症状、内分泌・代謝異常など、多彩な症状をみる。

■ 病因・臨床症状

PBGD 活性の低下とヘム減少による de-repression 機構の結果、ALA、ポルホピリノゲン (PBG) が大量に生産される。

急性期には腹痛や嘔吐などの消化器症状で発症し、四肢のしびれと脱力などの末梢神経障害を伴うことが多い。腹痛はほとんど必発で、激しいわりに圧痛やデファンスなど他覚的所見に乏しく、しばしばイレウス、さらにはヒステリーに間違われる。神経症状は、末梢神経障害がほぼ必発で四肢の脱力やしびれなどをみる。その他、意識障害やけいれんなどの中枢神経症状や、不穏、うつ、せん妄、幻覚など精神症状をきたすこともあり、さらには統合失調症と誤診されることもある。重篤な場合には球麻痺症状をきたして死亡することもある。

高血圧や頻脈などの循環器症状も早期からよくみられる症状で、経過をよく反映する。また、脂質代謝異常、糖代謝異常、甲状腺機能異常・異所性抗利尿ホルモン分泌異常、成長ホルモンの異常などもよくみられる。これらの症状は、その大部分が自律神経を含む神経系の異常に基づいている。皮膚症状はない。

■ 診断

思春期から中年期の女性に原因不明の腹痛、末梢神経障害などが急性から亜急性に出現してきたら急性ポルフィリン症を疑い、尿中 ALA、PBG の測定を行う。尿中 PBG は間欠期も高値である。早期には急性腹痛などと間違えられることが多く (表 65)、またポリサージャリーも多いので注意を要する。

■ 治療・予後

大量の補液やブドウ糖の投与などを行い、各症状については対症療法となる。薬剤の使用に際しては十分に注意し、適切に使用する。早期に診断し、禁忌薬剤 (表 64) の使用を避ければ予後は良好である。

表 65 急性ポルフィリン症と誤診されやすい疾患

急性腹症	子宮外妊娠
イレウス	卵巣軸捻転
胆石	妊娠悪阻
尿路結石	末梢神経炎
虫垂炎	Guillain-Barré 症候群
消化器潰瘍	ヒステリー
急性膵炎	てんかん

2 ● 多様性 (異型) ポルフィリン症

variegata porphyria (VP)

■ 概念

- PPOX の異常により、ALA から PP までのすべてのポルフィリン類が増量する。

■ 臨床症状・治療

AIP と同様の内科的・神経内科的諸症状および PCT に類似した皮膚症状をみるが、両者の程度は症例によって異なる。治療は、急性症状については AIP に、皮膚症状については皮膚ポルフィリン症に準じる。

3 ● 遺伝性コプロポルフィリン症

hereditary coproporphyrin (HCP)

■ 概念

- AIP と類似の急性症状を主とするが、それよりは軽症のことが多い。

■ 臨床症状

皮膚症状がみられ、VP との鑑別が必要となる。重症例 (ホモ接合体で酵素活性が正常の 2~10%) では、尿中にハルデロポルフィリンが増加する。急性期に尿中の ALA、PBG の増加がみられるが、寛解期では正常化する。糞便中の CP は持続的に高値を示す。

4 ● δ - アミノレブリン酸デヒドラターゼ (ALAD) 欠損性ポルフィリン症

ALAD deficiency porphyria (ADP)

■ 概念

- 現在までに世界中で 6 例の報告しかないという、きわめてまれな疾患である。
- ALAD の先天的欠損であり、双方の対立遺伝子の異常の結果、肝の ALAD 活性が正常の数%以下になり、フィードバックにより肝 ALAS の誘導が生じ、ALA が過剰生産される。
- 症状は AIP と区別しがたく、種々の急性症状をみる。

5 ● 晩発性皮膚ポルフィリン症

porphyria cutanea tarda (PCT)

■ 概念

- PCT は肝 UROD 活性の減少に基づくポルフィリン代謝異常症であり、家族性 PCT (fPCT) と散発性 PCT (sPCT) が知られ、皮膚光線過敏症と肝障害を合併する。

■ 病因

fPCT は UROD 遺伝子の異常によるが、sPCT には変異がない。fPCT は一方の対立遺伝子の異常によって UROD 活性がほとんど失われ、正常な遺伝子由来の酵素活性だけが検出されるので UROD 活性は正常の 50% である。しかし、病因遺伝子をもちながら発症しない保因者が多数いることから、発症には sPCT と同様アルコール、エストロゲン、鉄の過剰摂取などの関与が知られている。

■ 臨床症状・検査

PCT の皮膚症状は、日光皮膚炎とともに皮膚の脆弱性が特徴的で、容易に水疱を形成し、びらん、瘢痕化、色素沈着などをきたす。まれに強皮症様変化も合併する。肝障害は鉄沈着、脂肪変性、壊死、慢性的炎症性変化およびポルフィリン様の針状結晶の沈着、線維化がみられ、肝硬変および肝細胞癌を起こすことがある。

■ 診断

fPCT は成人後の女性に多く、sPCT は中年男性に多く発症する。皮膚部生検における病理組織学的特徴は、真皮上層血管周囲の PAS 陽性物質の沈着、表皮真皮境界部の水疱形成、また、同部位に免疫グロビン、補体の沈着がみられる。尿および肝生検標本は紫外線照射により赤色蛍光を呈する。尿中の UP、7P が増量する。

■ 治療・予防

軽症例では誘因を除去するだけで尿中ポルフィリンが正常化する。著しく高値の場合は瀉血療法を行う。また、鉄キレート薬としてデスフェリオキサミンが、HCV 合併 PCT ではインターフェロン投与の有効性が報告されている。

[近藤雅雄]

◎文献

- 1) 近藤雅雄ほか：ポルフィリン—ヘム代謝異常：概論。別冊日本臨牀，領域別症候群シリーズ No.20，先天代謝異常症候群（第2版）下，病因・病態研究，診断・治療の進歩。大阪：日本臨牀社：2012，p.167。
- 2) Kondo M, et al: Porphyrias in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* 2004; 79: 448.

- 3) Anderson KE, et al : Disorders of heme biosynthesis X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In : Scriver CR, et al (eds). The Metabolic and Molecular

Bases of Inherited Disease, 8th edition. New York : McGraw-Hill ; 2001, p.2991.

栄養異常

栄養と代謝調節

生命を維持し健康な生活を送るためには、食物からさまざまな成分を一定量摂取することが必要である。食物成分のうち生体内で生合成されない必須成分が栄養素として明らかにされてきた。栄養素として蛋白質、炭水化物（糖質）、脂質、ビタミン、無機質（ミネラル）があげられる。

このほか、非栄養素であるが健康の維持に必要な食物成分として、食物繊維、水がある。また、疾病予防に食物活性物質（ポリフェノール、フィトケミカルなど）が利用されている。

栄養素の適切な摂取量として、健常者に対しては食事摂取基準が示されているが、その必要量は性、年齢、体格、環境要因、遺伝素因、病態などによって変わってくるので、個人の栄養評価が大切である。

食物には過剰摂取で有害作用を引き起こす成分もあれば、微量でも有害に作用する物質が含有されていることもある。

1●栄養素の種類と機能

1-1 エネルギー源

生体機能の維持には、高エネルギーリン酸（主としてATP）を生産するために必要な自由エネルギーを、確保しなければならない。そのエネルギー源として主に糖質と脂質、蛋白質が利用されており、そのための代謝調節が行われている。エネルギー摂取量とエネルギー消費量のバランスを知ることが大切であり、そのアンバランスは肥満あるいはやせを引き起こす。

蛋白質、脂質、糖質およびアルコールの燃焼熱と利用可能なエネルギー量を表66に示す。蛋白質はアミノ基の尿中排泄による損失があるため、体内のエネルギー産生量は熱量計で求めた値より低くなっている。アルコールは一部呼吸や尿中に失われるため、体内で利用可能なエネルギー量は個人差が大きい。

糖質、脂質、蛋白質のどれが、どのくらい燃焼しているかは、呼吸量、呼吸商および尿中窒素排泄量など

が計測され、それらから算出して求められる。

呼吸商とは、産生した二酸化炭素容積を消費した酸素容積で除した値で、糖質のみが燃焼したときは1.000、脂質は0.707、蛋白質は0.801であり、それぞれの栄養素に固有である。

また、蛋白質は平均16%の窒素を含有しているため、尿中窒素量に100/16をかけることにより、蛋白質燃焼量が算出できる。

以下、それぞれの栄養素の特徴について述べる。

1-2 蛋白質

蛋白質は生体を構成し、さまざまな機能を果たしている窒素化合物に窒素やアミノ酸を供給している。

生体内で合成できないか、合成が不十分なアミノ酸を必須アミノ酸と呼ぶ。成人ではロイシン、イソロイシン、リシン、メチオニン、フェニルアラニン、トレオニン、トリプトファン、バリンの8種類、乳幼児ではこれにヒスチジンが加わり計9種類である。

必須アミノ酸が十分量摂取されていれば、残る9種類の非必須アミノ酸は、アミノ基転移反応で生成される。摂取されたアミノ酸により血漿蛋白や筋肉蛋白などが合成されるが、アラニンなど一部のアミノ酸はエネルギーや糖新生に利用される。

1-3 炭水化物（糖質）

炭水化物と糖質は同義語として用いられることが多いが、炭水化物のうち、消化、吸収されて利用される成分を糖質、消化、吸収されない成分を食物繊維として区別することもある。でんぷんなどの多糖質、砂糖

表66 蛋白質、脂質、糖質、アルコールの燃焼熱および利用可能なエネルギー

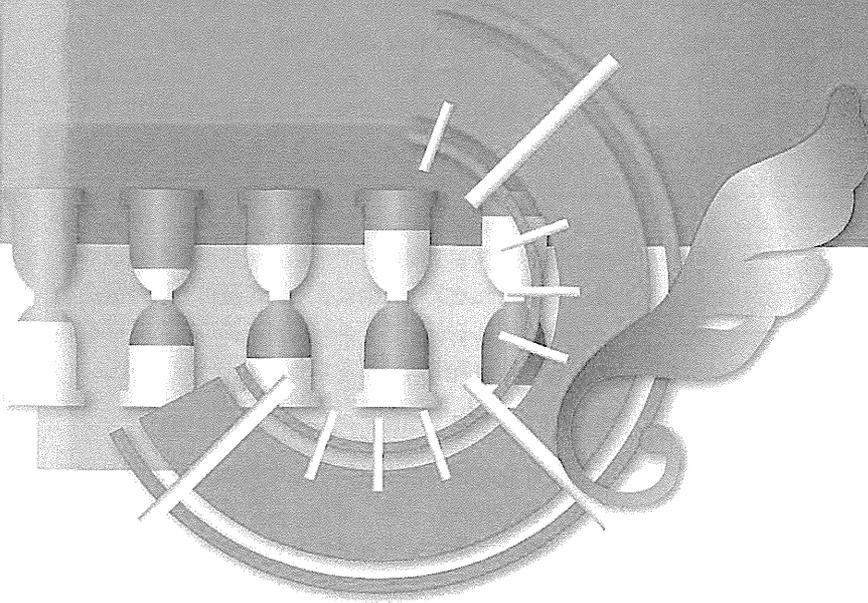
栄養素 および アルコール	エネルギー kcal/g (kJ/g)		
	燃焼熱	ヒトによる酸化	標準換算係数
蛋白質	5.4 (22.6)	4.1 (17.2)	4 (17)
脂質	9.3 (38.9)	9.3 (38.9)	9 (38)
糖質	4.1 (17.2)	4.1 (17.2)	4 (17)
アルコール	7.1 (29.7)	7.1 (29.7)	7 (29)

特集

見逃したくない皮膚症状 ～全身疾患を診断するための考え方

企画・編集 宮地良樹

- 発疹は診断のための情報の宝
- なにげない発疹から思いがけない全身疾患の診断に
- 発疹に潜む重症疾患を見逃さない診療をめざす
- 全身疾患との接点が濃厚な内科関連皮膚疾患も確認できる！



8

Vol.33 No.8

内科系総合雑誌 モダンフィジシャン
Modern Physician

6 びまん性色素沈着

中野 創^{*}
なかの はじめ

ポイント

- びまん性色素沈着が診断の鍵となる全身疾患は数多い。
- ポルフィリン症では光線過敏が自覚されないことがある。
- POEMS 症候群では乳輪などの色素増強が特徴的である。
- ベラグラの基盤にあるナイアシン欠乏の原因は多岐にわたる。
- Addison 病では色素沈着が早期診断に役立つ。

キーワード びまん性色素沈着, ポルフィリン症, ベラグラ, POEMS 症候群, Addison 病

* 弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座

ヒトの体に存在する色素のうち正常時に産生されるものはメラニン、ヘモグロビン、ビリルビンなどであり、病的状態ではこれらの色素が増加、あるいはヘモグロビンがヘモジデリンに変化するなど変性を受けて、皮膚その他の臓器に沈着する。また、カロチンやある種の重金属など、体外から摂取したものが身体に過剰に蓄積する場合もある。さまざまな色素沈着性疾患のなかで、臨床的に重要と考えられるものはメラニン沈着症と思われる。皮膚における色素沈着の様態はびまん性と限局性の大きく2つにわけられる。びまん性色素沈着とは全身、あるいは体の一定の面積の解剖学的領域に、左右対称性に一様に色素沈着を生じたものを指し、限局性とは比較的小面積の色素沈着が1つまたは複数体表に存在するものを指す。また、限局性の色素沈着はおおむね数を数えることができる。本稿では表1に掲げたびまん性メラニン色素沈着症のうち、内科医諸氏の実地臨床上重要なもののいくつかについて解説する。表1にはさまざまな原因により生じる疾患が列記されており、ヘモクロマトーシスのように本質的には鉄の沈着を主体とするが、メラニンの沈着も併発している

ものも含まれている。しかし、量的多寡は別として、皮膚の色素沈着部にメラニンの沈着がみられるという点はこれらの疾患に共通している。

●ポルフィリン症

ポルフィリン症はグリシンとサクシニル CoA から始まり、最終産物であるヘムを生成するまでの代謝経路にかかわる8つの酵素のいずれかの活性低下によって、ポルフィリン体またはその前駆体が蓄積するために生じる遺伝性疾患である。光線過敏などの皮膚症状、腹痛などの消化器症状、けいれんなどの神経症状を主徴とするが、病型によってこれら症状の出現の仕方は大きく異なっている。現在、9つの病型に分類されているが(表2)、急性間欠性ポルフィリン症とアミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症では、蓄積する物質が光に反応しないので光線過敏を生じない。これら以外の7つの病型では顔面、前胸部、手背、前腕など露光部にびまん性の色素沈着を生じる。ポルフィリン症で生じる色素沈着は光線過敏による光線性皮膚炎が治癒した後にみられるもので、

表 1 びまん性メラニン色素沈着をきたす生理的变化または疾患

生理的变化	妊娠 日焼け
化学物質誘導性	薬剤性色素沈着 オクロノーシス 金皮症
代謝性疾患	ヘモクロマトーシス Wilson 病 ポルフィリン症
内分泌疾患	Addison 病 Cushing 症候群 甲状腺機能亢進症 副腎性器症候群
全身性疾患	肝障害 腎障害
膠原病	全身性強皮症 皮膚筋炎
腫瘍	リンパ腫 カルチノイド症候群
栄養障害	葉酸欠乏症 ビタミン B12 欠乏症 ペラグラ Vagabond 病
免疫学的疾患	慢性移植片対宿主病 POEMS 症候群 Cronkhitte-Canada 症候群
染色体脆弱性疾患	Fanconi 貧血

炎症後色素沈着に近い病態により生じると理解されている。本邦でもっとも症例数が多いポルフィリン症は晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda : PCT) であるが、本症はウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素の活性低下により生じる常染色体性優性遺伝性疾患である。ただし、PCT 症例のほとんどは遺伝性のない孤発例である (欧米では PCT 全体の約 90% が孤発例)¹⁾。PCT は光線過敏や色素沈着とともに、多くの症例で肝障害を伴っており、C 型肝炎ウイルス感染者やアルコール多量摂取者が多い。これらの臨床所見に加え、尿中ウロポルフィリン値が高値であり、赤血球中ポルフィリン体が陰性であることで PCT と診断される。光線過敏が明らかな PCT では日光曝露後、露光部に日焼け様の紅斑を生じ、

小水疱を伴うこともある。これらが治癒するとびまん性の色素沈着となり、小水疱部は瘢痕を形成する。このような変化を繰り返すと皮膚の脆弱性のために容易にびらんを生じ、また、眉毛などに多毛が認められる。したがって、典型例では“日焼けが強く、傷跡が多い”という印象を与える。一方、恐らく PCT で問題になるのは光線過敏が軽度で患者自身も光線過敏を自覚しない症例であると思われる。このような症例が何かのきっかけで肝機能障害を指摘された場合は、単に“肝臓の悪い人”とみなされている可能性がある。図 1 の症例はアルコール性肝障害を伴う PCT であり、尿中ウロポルフィリン高値であった。頭頂部に痂皮を伴う皮膚びらんと陥凹性瘢痕を多数認めたが (図 1 矢印)、本人は光線過敏の自覚がまったくなかった。本例のように、高齢者、特に元来色白の患者ではびまん性の色素沈着はあまり目立たないことが多いため、その場合は被覆部位の皮膚色と比較すると露光部の色素沈着がわかりやすくなることもある。PCT の鑑別診断としては後述するペラグラが挙げられるが、アルコール多量摂取という共通点があるので、疑わしい症例ではポルフィリン症とナイアシン欠乏の両方が病態にかかわっている可能性を考慮すべきであろう。また、家族歴のない PCT であっても遺伝性である可能性があるため、遺伝子診断をしたほうがよい (弘前大学皮膚科遺伝子診療班 : <http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/~derma/>)。

●ペラグラ

ペラグラはナイアシン (ニコチン酸) の欠乏により生じる症候群であり、皮膚炎 (dermatitis)、下痢 (diarrhea)、および精神障害 (dementia) を 3 徴とする²⁾。ナイアシンは食物中に含まれるものを摂取する以外に、トリプトファンからの生合成と腸内細菌による合成により人体に供給されている。炭化水素、脂質およびタンパク質代謝など、生体の維持に必要なさまざまな代謝経路にかかわる酵素の補酵素として機能するニコチンアミドアデニンジヌクレオチド (NAD) やそのリン

表 2 ポルフィリン症の病型と原因遺伝子

病型	原因遺伝子産物	遺伝形式
先天性赤芽球性ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲン合成酵素	常劣
赤芽球性プロトポルフィリン症	フェロケラターゼ	常優
X連鎖優性プロトポルフィリン症	アミノレブリン酸合成酵素 2	X優
急性間欠性ポルフィリン症	ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素	常優
アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症	アミノレブリン酸脱水素酵素	常劣
多様性ポルフィリン症	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素	常優
遺伝性コプロポルフィリン症	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素	常優
晩発性皮膚ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素	常優
肝性赤芽球性ポルフィリン症	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素	常劣

常劣：常染色体性劣性遺伝，常優：常染色体性優性遺伝，X優：X染色体連鎖優性，赤字：光線過敏を生じる病型。

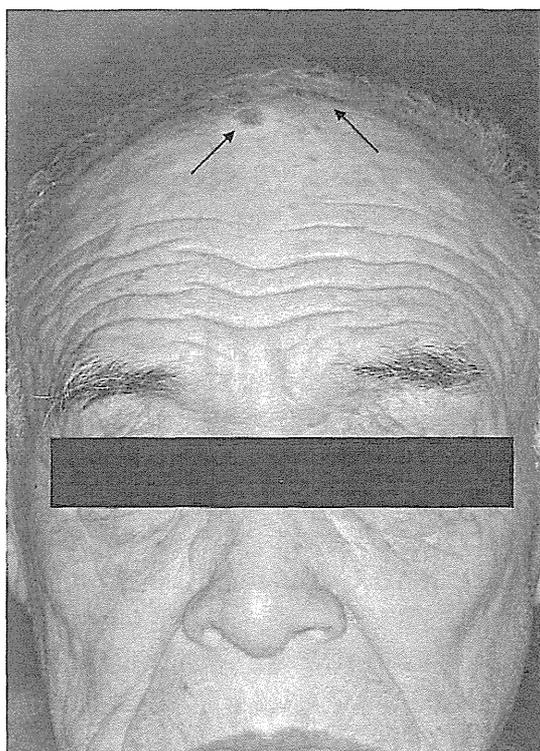


図 1 晩発性皮膚ポルフィリン症
顔面のびまん性色素沈着に痂皮を伴うびらん（矢印）を認める。
アルコール性肝障害を併発。

酸化物であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADP) はナイアシンから生成されるので、ナイアシンあるいはトリプトファンの欠乏は生体の維持に障害を与える。ナイアシンの

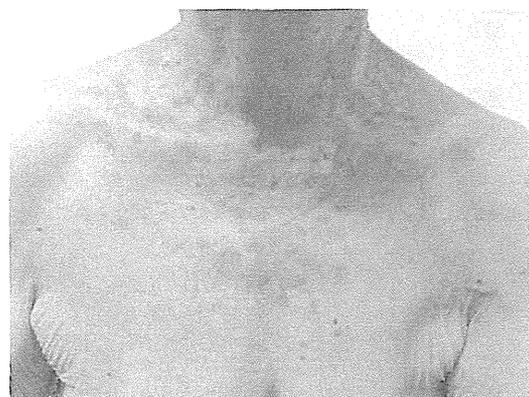


図 2 ペラグラ
前胸部のいわゆる“V領域”に色素沈着を伴う紅斑がみられる。

欠乏をきたす要因は表 3 に掲げたように多様である。古典的なペラグラはトウモロコシを主食としたトリプトファン欠乏によるものであるが、現在この病型はほとんどみることがなく、アルコール多飲に伴う栄養障害や薬剤性のものがほとんどである。したがって、古典的ペラグラ以外の原因によるペラグラ類似の皮膚障害はペラグラ様皮膚炎 (pellagra-like dermatitis) と称される場合がある。表 3 の要因のうち先天性のものは Hartnup 病であるが、本疾患は常染色体劣性遺伝性のトリプトファン代謝障害であり、小腸刷子縁や腎近位尿細管で発現する中性アミノ酸輸送体 B (0) AT1 をコードする *SLC6A19* 遺伝子の変異に

表 3 ナイアシン欠乏をきたす要因

先天性	Hartnup 病
	低栄養
食餌不適正	トウモロコシ食
	モロコシ食
	アルコール依存症
	神経性食思不振症
	アトピー性皮膚炎の食事制限
吸収障害	クローン病
	十二指腸-回腸炎
	胃腸吻合
	胃全摘
	慢性大腸炎
	重症潰瘍性大腸炎
	限局性回腸炎
後天性	肝硬変
	消化管結核
代謝性過剰消費	ツェリアック病
	カルチノイド症候群
	6-メルカプトプリン
	5-フルオロウラシル
	アザチオプリン
	カルバマゼピン
	クロラムフェニコール
	エチオナミド
	ヒダントイン
	イソニアジド
薬剤性	フェニトイン
	フェノバルビタール
	プロチオナミド
	ピラジナミド

(Wan P, et al. : Br J Dermatol 164 : 1188-1200, 2011²⁾より引用改変)

よって発症する。ペラグラの皮膚症状は原因のいかににかかわらず光線過敏が主体である。顔面、前胸部、手背などの露光部に紅斑を生じ、灼熱感を伴う。これらの皮膚病変が治癒するとびまん性の色素沈着を生じる(図2)。頸部に生じた色素沈着は最初の報告者の名を冠してカザールの頸帯(Casal's necklace)とよばれる。色素沈着の病態は光線過敏による皮膚の炎症後のメラニン色素沈着であるが、ペラグラでなぜ光線過敏を生じるのかはわかっていない。NAD, NADPを補酵素とする酵素の活性低下により、光線曝露された皮膚における組織修復や活性酸素除去能が傷害されているためと推測されている。診断は臨床症状と血

中ナイアシン低値により決定されるが、表3に示されるとおりに背景となる要因が多彩であるので注意が必要である。鑑別診断としてはポルフィリン症が挙げられるが、血中ならびに尿中ポルフィリン体の測定が有用である。

●POEMS 症候群

POEMS 症候群は多発性神経症 (polyneuropathy), 臓器肥大 (organomegaly), 内分泌異常症 (endocrinopathy), M タンパク血症 (M-proteinemia) および皮膚症状 (skin changes) をきたす症候群であり, Crow-Fukase 症候群ともよばれる³⁾。未だ病因は明らかではないが, 本症候群は形質細胞の腫瘍性増殖を基盤とする腫瘍随伴症候群に位置づけられている。診断基準が定められており, 皮膚症状は副症状 (minor criteria) に含まれるが, 確定診断に必須ではない。しかし, びまん性の色素沈着は皮膚症状のなかでは重要な位置を占める(図3)。POEMS 症候群患者が色素沈着を呈する割合は76%であるという⁴⁾。色素沈着は全身性, びまん性であり, 掌蹠, 口唇, 乳輪および外陰部にも生じる。病理学的に表皮基底層のメラニン増加が示されている。POEMS 症候群でなぜ色素沈着が生じるかは不明だが, 乳輪や外陰の色素沈着の増強を考え合わせると, 内分泌異常との関連があるのかもしれない。POEMS 症候群の皮膚変化には色素沈着以外にも診断基準に列記されているとおり, 多毛, 糸球体様血管腫, 浮腫, 肢端紫藍症, 潮紅および白色爪甲がみられるが, 皮膚硬化も重要な所見である。全身性強皮症でもびまん性色素沈着を生じるので, 皮膚硬化を伴った POEMS 症候群は全身性強皮症と鑑別が困難な場合がある⁵⁾。皮膚の色素沈着のみを観察して POEMS 症候群の診断を得ることは難しいが, 随伴する血管腫などに注意すれば正しい診断に近づくことができるだろう。

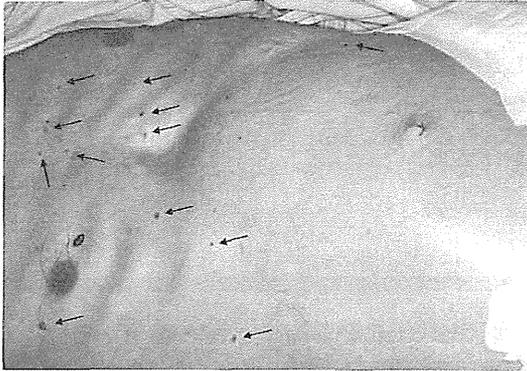


図3 POEMS 症候群

体幹のびまん性色素沈着は気がつきにくい。乳輪の色素増強が明らかである。多発性血管腫（矢印）が散在。

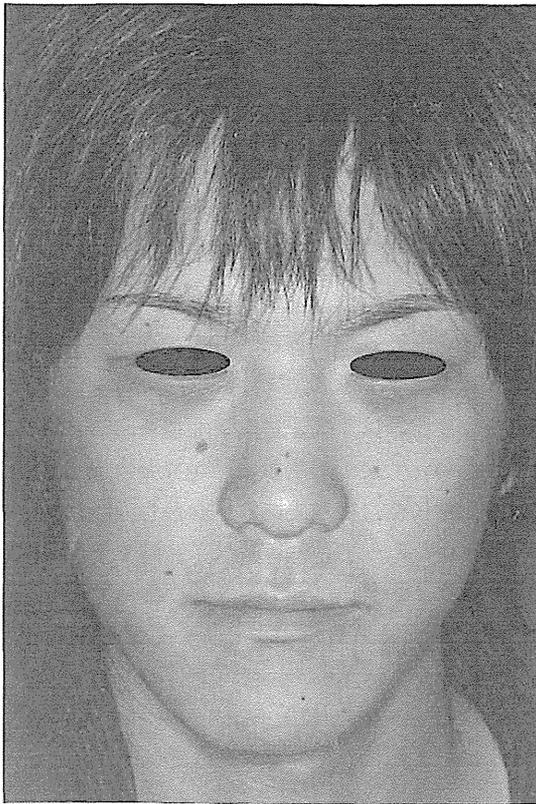


図4 Addison 病

顔面にびまん性の色素沈着がみられる。

●Addison 病

Addison 病は慢性に経過する原発性副腎皮質

機能不全であり、副腎皮質ホルモンの分泌低下により、異疲労、体重減少、低血糖、低血圧、電解質異常などの全身症状を生じる疾患である。副腎皮質ホルモンの分泌低下により、下垂体へのネガティブフィードバックが機能しないため、ACTH や LPH の分泌が亢進するためにメラノサイトが刺激され、色素沈着が生じる。色素沈着は全身にびまん性に生じるが、顔面その他の露光部（図4）や関節背面などの被刺激部位で増強され、口唇や歯肉、結膜、膈などの粘膜面や掌蹠、爪甲にも生じる点特徴的である。手指屈側の色素沈着は皮膚の皺隙に沿って強調される。色素沈着は8割以上の症例で認められ、Addison 病の初発症状である場合が3割程度であるので、早期診断に役立つ。

まとめ

以上、びまん性色素沈着を生じる疾患の主要なものにつき概説したが、病因、病態が多岐にわたるので、診断にあたっては随伴する症状を注意深く観察することが肝要である。

文献

- 1) 中野 創：晩発性皮膚ポルフィリン症（家族性）（IPCT）、別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群（第2版）下—病因・病態研究、診断・治療の進歩—。日本臨牀社、大阪、pp193-197、2012
- 2) Wan P, Moat S, Anstey A : Pellagra : a review with emphasis on photosensitivity. Br J Dermatol 164 : 1188-1200, 2011
- 3) Dispenzieri A : POEMS syndrome : update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 87 : 805-814, 2012
- 4) Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. : Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome : impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Arch Dermatol 146 : 615-623, 2010
- 5) Hasegawa M, Orito H, Yamamoto K, et al. : Skin sclerosis as a manifestation of POEMS syndrome. J Dermatol 39 : 922-926, 2012



◆特集／皮膚診療スキルアップ 30 ポイント
遺伝性角化症のスキルアップ
「分類と診断のポイント、最近の話題」

中野 創*

Key words : 遺伝性角化症 (hereditary keratoderma), 遺伝性掌蹠角化症 (hereditary palmoplantar keratoderma), Vörner 型掌蹠角化症 (Vörner type palmoplantar keratoderma), Papillon-Lefèvre 症候群 (Papillon-Lefèvre syndrome), Cowden 病 (Cowden disease)

Abstract 遺伝性掌蹠角化症 (PPK) は遺伝性角化症の主要な一角を占める。びまん性 PPK において Thost-Unna 型 PPK と Vörner 型 PPK とを臨床的に区別するのは難しく、生検が必須である。Epidermolytic hyperkeratosis があれば Vörner 型 PPK であることが多く、*KRT9* 遺伝子に変異が見つかる。*KRT6C* 遺伝子の変異ではびまん性と巣状のいずれの PPK をも呈しうる。最近、点状 PPK の原因遺伝子として *AAGAB* 遺伝子と *COL14A1* 遺伝子が新規に同定された。Papillon-Lefèvre 症候群には歯牙病変と掌蹠過角化が軽度にとどまる症例があり、注意を要する。遺伝性角化症以外にも掌蹠に過角化病変を生じるものがいくつかあり、鑑別疾患の念頭に置かれるべきである。遺伝子診断による変異の同定が遺伝性角化症の確定診断に決定的な役割を果たすが、これに先立つ臨床診断がより重要である。正しい診断を導くための資料として、病的遺伝子変異が同定された症例について、臨床所見の詳細が蓄積されるべきである。

遺伝性角化症の分類

遺伝性角化症は表皮の過角化性病変を生じる遺伝性疾患の一群であり、遺伝性皮膚疾患の重要な一角を占める疾患群である。これらのなかには日常診療において比較的普通にみられる尋常性魚鱗癬や毛孔性苔癬が含まれる一方、Papillon-Lefèvre 症候群のように遺伝性皮膚疾患を専門に扱う皮膚科医にとってはよく知られた疾患であるが、通常の外来皮膚科診療ではほとんど診察の機会がない疾患まで含まれている。近年、分子遺伝学の発展によって、非常に稀な遺伝性角化症であっても原因遺伝子が次々と明らかになっており、専門施設であれば遺伝子診断が比較的容易になっている。しかし、それでもなお、遺伝性角化症において遺伝子変異同定の成功率は必ずしも高いとは言

えない。その最も大きな理由は、臨床診断が難しいからと言える。症候群の一部分症として過角化病変が生じているような疾患、例えば Richiner-Hanhart 症候群は、高チロシン血症を基盤として掌蹠の過角化病変、羞明および精神発達遅滞を呈する、非常に稀な疾患である。しかし、これらの臨床所見がそろっていれば遺伝子診断で変異を同定できることが多い。一方、掌蹠に限局性の潮紅を伴うびまん性過角化が生じている掌蹠角化症 (palmoplantar keratoderma : PPK) の場合は、まず Thost-Unna 型 PPK と Vörner 型 PPK が考えられるが、これらを臨床症状のみで区別することは難しい。皮膚生検を行えば後者ではいわゆる epidermolytic hyperkeratosis (EH) が観察されるので、その場合はケラチン 9 (*keratin 9* ; *KRT9*) 遺伝子に変異を同定できる。問題は EH がみられない場合であり、この場合は過去の報告に従い、まずケラチン 1 (*keratin 1* ; *KRT1*) 遺伝子を調べるが、本遺伝子に変異が同定される症例は実際上

* Hajime NAKANO, 〒036-8562 弘前市在府町
5 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座、
准教授

表 1. 遺伝性角化症の分類と原因遺伝子：掌蹠角化症

分類	病型	原因遺伝子
1. 表皮過角化のみを認めるもの		
a) 過角化が掌蹠に限局するもの		
常染色体優性遺伝	Thost-Unna 型 Vörner 型 巣状 (focal) 線状 (striate) 点状 (punctate)	<i>KRT1</i> , (<i>KRT6C</i>) <i>KRT9</i> , <i>KRT1</i> <i>DSG1</i> , <i>KRT1</i> , <i>KRT16</i> , <i>KRT6C</i> <i>DSG1</i> , <i>DSP</i> , <i>KRT1</i> <i>AAGAB</i> , (<i>COL14A1</i>)
常染色体劣性遺伝	常染色体劣性表皮融解性	不明
b) 過角化が掌蹠を越えるもの		
常染色体優性遺伝	Sybert 型 Greither 型 優性 Meleda 型	不明 不明 不明
常染色体劣性遺伝	Meleda 病 Gamborg-Nielsen 型 長島型	<i>SLURP-1</i> 不明 不明
2. 表皮過角化以外の随伴症状を伴うもの		
常染色体優性遺伝	指端断節性掌蹠角化症 食道癌を伴う掌蹠角化症 口囲角化を伴う掌蹠角化症 指趾硬化型掌蹠角化症 脱毛を伴う掌蹠角化症 先天性厚硬爪甲症	<i>LOR</i> , <i>GJB2</i> <i>RHBDF2</i> <i>TRPV3</i> 不明 <i>GJB2</i> , <i>GJB6</i> <i>KRT6A</i> , <i>KRT6B</i> , <i>KRT16</i> , <i>KRT17</i>
常染色体劣性遺伝	Papillon-Lefèvre 症候群 Richiner-Hanhart 症候群 Naxos 病 皮膚脆弱症候群 眼瞼囊腫と乏毛を伴う掌蹠角化症	<i>CTSC</i> <i>TAT</i> <i>JUP</i> <i>PKP1</i> <i>WNT10A</i>
ミトコンドリア遺伝	神経性難聴を伴う掌蹠角化症	<i>MTTS1</i>

皆無と書いていい。従って、遺伝子診断が広く行われるようになった今日でも、依然として臨床診断を正確に行う努力が必要であり、殊に皮膚生検はたいへん有力な情報をもたらすので、遺伝子診断を行ううえでも必須と言える。本稿では筆者がこれまで経験した遺伝性角化症のうち、遺伝性掌蹠角化症を中心に臨床上有用と思われる知見をいくつか紹介したい。

遺伝性掌蹠角化症

遺伝性掌蹠角化症は表皮の過角化のみを認めるものと、それ以外に随伴症状を伴うものとにまず大別するのが分かりやすい(表1)。

1. 表皮過角化のみを認める PPK

ここに分類される PPK はさらに過角化が掌蹠

に限局するものと、掌蹠を越えるものに分類される。日常診療上、より多く遭遇するのは後者のほうである。

a) 過角化が掌蹠に限局する PPK

これらのなかで、掌蹠にびまん性過角化を生じる Thost-Unna 型と Vörner 型以外は非常に稀な病型と言える。前述のように Thost-Unna 型と Vörner 型とを鑑別するためにはまず皮膚生検を施行し、病理組織学的に EH の有無を調べることが必要である。ただし、Vörner 型では指趾背側の関節面に表皮肥厚を認める場合があり knuckle pad と呼ばれ、必発ではないものの診断上重要な所見である¹⁾。本所見があれば病理組織検査ができない事情があっても Vörner 型として *KRT9* 遺伝子から変異検索を進めてもよいであろう。

Vörner 型 PPK において注意すべき点としては、*KRT9* 遺伝子に変異を確認した症例において両足第 5 趾の離断が生じたことが挙げられる²⁾。掌蹠角化症その他の疾患において指趾の絞扼が生じて離断に至る症候を pseudoainhum と呼び、指端断節性 PPK (Vohwinkel syndrome) などではしばしば認められる所見であるが、Vörner 型 PPK でも生じうるので、絞扼の兆候があればレチノイドなど過角化を低減させる治療を考慮すべきであろう。Thost-Unna 型では過去に *KRT1* 遺伝子に変異が見つかったが、掌蹠に限局した PPK で病理組織上、EH を認めない症例に *KRT1* 遺伝子に変異が同定されたものは 2 例の報告があるのみで³⁴⁾、実際、極めて稀と思われる。Thost-Unna 型 PPK の存在意義が今後問われるであろう。逆に、*KRT1* 遺伝子に変異が見つかった PPK で病理組織学的評価がなされている症例においては、EH が確認されているものがほとんどである。また、掌蹠以外の部位にも皮疹を認める場合が多い。*KRT1* 遺伝子は水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の原因遺伝子であるので、掌蹠の過角化病変で表皮融解性の変化が生じるのは納得がいく。*KRT1* 遺伝子に変異が認められた PPK の報告のなかには、掌蹠以外の部位に皮疹があるかどうかを記載していないものもあり、今後詳細に検討されるべきである。また、*KRT1* 遺伝子変異が同定された PPK の症例は EH の有無に関わらず、有棘細胞に電顕上 tonotubules が観察されることが報告されており、診断の一助となろう³⁾。近年、我々はびまん性の足蹠過角化を示した症例において、ケラチン 6C (*keratin 6C*; *KRT6C*) 遺伝子にヘテロ接合性のミスセンス変異を同定した⁵⁾。本症例(発端者)における足蹠の過角化は一見、Thost-Unna 型や Vörner 型 PPK のそれと区別しがたいものであったが、手掌には小さな胼胝を認めるのみであった点がむしろ特異であった。発端者の足蹠の病理組織には EH がみられなかった。ところが、発端者の長男が長時間の歩行の後、孤発性の胼胝を生じ、さらに、ときを置いて別

の機会に診察した、足底に多発性胼胝を有する女性が発端者の姉であることが分かった。そこで後述する限局性の PPK の可能性を考え *KRT6* 遺伝子群の変異を検索したところ、過角化病変を有する個体すべてに *KRT6C* 遺伝子の変異を同定した。なお、本家系の発端者は鉄工であり、足底に荷重がかかるという労働環境によりびまん性の過角化が生じたものと推測している。以上のことから、Thost-Unna 型の足蹠過角化を示す家族歴のない孤発性の PPK では *KRT6C* 遺伝子の変異が原因である可能性も考慮されるべきである。遺伝子診断で確定診断できるようになっている現在、びまん性の掌蹠限局性 PPK の分類は原因遺伝子の違いに基づいてさらに整理されるべきと考える。

限局性の掌蹠過角化を呈する PPK のうち点状 (punctate) PPK 以外の限局性 PPK には従来、円形、線状、貨幣状、などと形容されるものが含まれていたが、遺伝子診断がなされていない古い症例の呼称がそのまま踏襲されてきたという経緯がある。これらのうち、線状 (striate) PPK は、臨床的に手指屈側の長軸方向に生じる線状の過角化が特徴的であるため、あえて亜型として独立して分類しておく臨床的価値がある。しかし、線状の過角化がみられるのは手指のみであり、本病型の足蹠に生じる過角化は荷重部に限局した focal なものである。従って、手指に線状の過角化を認めない症例でびまん性の掌蹠角化と表現できないものは、報告者の恣意的な分類によって円形あるいは貨幣状などと記載されてきたと思われる。これを踏まえて表 1 では線状と点状以外のびまん性でない PPK はあえて巢状 (focal) PPK として一括してある。巢状 PPK の原因遺伝子のうち、*KRT6C* 遺伝子は近年新たに同定されたものであるが、前述のように同一家系内で表現型が異なる場合がある。ただし、同様の巢状過角化とともに爪甲肥厚その他の随伴症状を生じる *KRT6A* や *KRT6B* 遺伝子変異による巢状 PPK と異なり、*KRT6C* 遺伝子の変異によるものでは爪甲肥厚はあっても軽度である。*KRT1* 遺伝子の変異はびまん性の

PPKを生じる一方、巣状あるいは線状PPKいずれも報告があるが、症例が少ないために遺伝子型と表現型との関係は明らかになっていない。これはDSG遺伝子の変異によって生じるPPKについても同様のことが言える。

ごく最近、点状PPKの原因遺伝子が相次いで報告されたことは遺伝性角化症のトピックスであろう。点状PPKは掌蹠に鶏眼様の過角化病変が散在するのが特徴である。独立して原因遺伝子を決定した2つのグループはそれぞれ18および3家系の点状PPKにおいてAAGAB遺伝子に複数の変異を同定した⁶⁷⁾。AAGAB遺伝子がコードするタンパク分子alpha-and gamma-adaptin binding protein p34はRab様GTPaseドメインを有する細胞質タンパクであり、クラスリン・アダプタータンパク複合体と結合することから、膜輸送に関与していると考えられている。培養ケラチノサイトHaCaT細胞で本タンパクをノックダウンすると細胞分裂が亢進し、このとき上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)の発現増加とチロシリン酸化の亢進を伴っているという⁶⁾。一方、中国人の4世代にわたる大規模な点状PPK家系において、COL14A1遺伝子にヘテロ接合性のミスセンス変異が同定されている⁸⁾。COL14A1遺伝子がコードするXIV型コラーゲンは真皮で発現がみられる一方、表皮では検出されない⁹⁾。COL14A1遺伝子の変異が点状過角化の形成とどう関係があるのかは不明であり、今後の症例の蓄積が待たれる。

b) 過角化が掌蹠を越えるPPK

過角化が掌蹠を越えるPPKで随伴症状を欠くもののうち、原因遺伝子が判明しているのはMeleda病のみである。ここに分類されるPPKで本邦において症例数が最も多いと考えられているのは長島型PPKであり、掌蹠角化症全体を通じても最多とされる¹⁰⁾。長島型PPKでみられる掌蹠の過角化は軽度である場合がほとんどであり、指趾掌蹠の皮丘皮溝が消失するほどの過角化をきたすことは通常ない。しかし、過角化の範囲は肘頭

や膝蓋に及びうる。また、ほとんどの症例で掌蹠多汗を認める。過角化の分布から、本病型はMeleda病のごく軽症例であるという考えもあったが、興味深いことにKabashimaらによれば長島型PPKの症例において、Meleda病の原因遺伝子であるSLURP-1遺伝子に変異はなかったという¹¹⁾。

2. 表皮過角化以外の随伴症状を伴うPPK

表皮過角化以外の随伴症状を伴うPPKはいずれも非常に稀なものであるが、随伴症状を含めて典型的症状がそろっていれば、診断自体は決定できることが多い。ここに属するPPKのうちPapillon-Lefèvre症候群(Papillon-Lefèvre syndrome; PLS)について、近年重要な知見が得られた。PLSは若年性歯周肉芽腫と掌蹠の高度な過角化を主徴とする常染色体性優性遺伝性疾患である。原因遺伝子はCTSC遺伝子であるが、本遺伝子がコードするタンパクであるカテプシンC(cathepsin C; CTSC)はシステインプロテアーゼであり、ライソゾーム酵素として主に免疫系細胞に存在し、生体の炎症反応や細菌に対する防御反応において重要な役割を担っている¹²⁾。これまで、PLSにおける歯牙病変は非常に高度であり、思春期までには全永久歯が脱落する症例が大部を占めると思われていたが、我々および国外の研究者の遺伝子変異解析によって、永久歯のほとんどが残存する症例が存在することが明らかになってきた¹³⁾。また、PLSの掌蹠角化はびまん性に生じ、角化も高度であり、病変の範囲も手足関節より中枢側に及ぶ広範囲なものが典型的であるが、歯牙病変が軽度にとどまる症例のなかには掌蹠の過角化が、上述した巣状PPKの過角化病変の軽度なものと見まがうような所見を呈する症例が示されている¹³⁾¹⁴⁾。従って、臨床症状が軽度にすぎないPLSは、遺伝子診断によって確定診断される以前は、Meleda病疑い例などとして正確な診断がなされていなかった可能性がある。今後はCTSC遺伝子変異検索の対象症例が広がり、非定型的PSLの報告が増えるであろう。

過角化病変を併発しうる遺伝性疾患

最後に、遺伝性角化症ではないが、過角化病変を生じるために診断に苦慮する可能性がある遺伝性疾患を紹介したい。Cowden 病は *PTEN* 遺伝子変異による常染色体性優性遺伝性疾患で、甲状腺その他の臓器に悪性腫瘍を生じやすい疾患である。本症は皮膚科的には外毛根鞘腫を生じることや、歯肉に乳頭腫様の変化を認めることで有名であるが、手足に疣状の過角化を生じることもしばしば知っておきたい¹⁵⁾。個々の過角化病変は、ウイルス性疣贅にみられるような点状出血を示さないが、Cowden 病の可能性を考慮しないと生検も施行されず、正しく診断されないことがある。先天性無痛無汗症 (congenital insensitivity to pain with anhidrosis : CIPA) は *NTKRI* 遺伝子の変異による常染色体性劣性遺伝性疾患であり、生来、温痛覚を欠くために外傷を多発し、発汗低下のために運動によって急激な体温上昇をきたす疾患である。筆者の解析例では、歯牙の欠損と手足の過角化の存在から、当初は Papillon-Lefèvre 症候群が疑われ、その後の検討により CIPA が考えられ、遺伝子診断で確定した症例がある¹⁶⁾。また、過角化病変を呈しうる全く意外な遺伝性疾患として骨髄性プロトポルフィリン症を挙げるが、本症は遺伝性ポルフィリン症であり、通常は過角化病変を生じることはないものの、劣性遺伝性の症例の一部で季節性の手掌過角化を呈することが報告されている¹⁷⁾。

おわりに

以上述べたとおり、遺伝性角化症は臨床診断自体が難しい場合が多々あり、そのため、常に適切な鑑別診断が想起されとは限らない。従って、むしろ非定型的症例こそ積極的に遺伝子診断を行い、病的遺伝子変異が同定された症例については臨床所見の詳細を記録、報告して皮膚科医全体で情報を共有できることが望ましいと考える。

文献

- 1) 濱田尚宏 : Vörner 型掌蹠角化症. *MB Derma*, **142** : 49-54, 2008.
- 2) Umegaki N, Nakano H, Tamai K, et al : Vörner type palmoplantar keratoderma : novel *KRT9* mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol*, **165** : 199-201, 2011.
- 3) Grimberg G, Hausser I, Muller FB, et al : Novel and recurrent mutations in the 1B domain of keratin 1 in palmoplantar keratoderma with tonotubules. *Br J Dermatol*, **160** : 446-449, 2009.
- 4) Kimonis V, DiGiovanna JJ, Yang JM, et al : A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmar-plantar keratoderma. *J Invest Dermatol*, **103** : 764-769, 1994.
- 5) Akasaka E, Nakano H, Nakano A, et al : Diffuse and focal palmoplantar keratoderma can be caused by a keratin 6c mutation. *Br J Dermatol*, **165** : 1290-1292, 2011.
- 6) Pohler E, Mamai O, Hirst J, et al : Haploinsufficiency for *AAGAB* causes clinically heterogeneous forms of punctate palmoplantar keratoderma. *Nature Genet*, **44** : 1272-1276, 2012.
- 7) Giehl KA, Eckstein GN, Pasternack SM, et al : Nonsense mutations in *AAGAB* cause punctate palmoplantar keratoderma type Buschke-Fischer-Brauer. *Am J Hum Mut*, **91** : 754-759, 2012.
- 8) Guo BR, Zhang X, Chen G, et al : Exome sequencing identifies a *COL14A1* mutation in a large Chinese pedigree with punctate palmoplantar keratoderma. *J Med Genet*, **49** : 563-568, 2012.
- 9) Agarwal P, Zwolanek D, Keene DR, et al : Collagen XII and XIV, new partners of cartilage oligomeric matrix protein in the skin extracellular matrix suprastructure. *J Biol Chem*, **287** : 22549-22559, 2012.
- 10) 三橋善比古 : 掌蹠角化症. 最新皮膚科学大系 第7巻 角化異常性疾患 (玉置邦彦編), 中山書店, pp. 128-149, 2002.
- 11) Kabashima K, Sakabe J, Yamada Y, et al : "Nagashima-type" keratosis as a novel entity in the palmoplantar keratoderma category. *Arch Dermatol*, **144** : 375-379, 2008.
- 12) 中野 創 : Papillon-Lefèvre 症候群. *MB Derma*, **142** : 45-48, 2008.

- 13) Castori M, Madonna S, Giannetti L, et al : Novel CTSC mutations in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome with recurrent pyoderma and minimal oral and palmoplantar involvement. *Br J Dermatol*, **160** : 881-883, 2009.
- 14) 松浦大輔ほか : 遺伝子診断で確定診断した Papillon-Lefèvre 症候群. 第 22 回角化症研究会記録集, pp. 72-75, 2012.
- 15) Nishizawa A, Satoh T, Watanabe R, et al : Cowden syndrome : a novel mutation and over-looked glycogenic acanthosis in gingiva. *Br J Dermatol*, **160** : 1116-1118, 2009.
- 16) Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, et al : Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance. *J Invest Dermatol*, **129** : 599-605, 2009.
- 17) Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Khaledi M, et al : Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking palmoplantar keratoderma. *Pediatr Dermatol*. (in press)

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⁵⁾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⁶⁾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⁸⁾。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

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

II
赤血球の異常

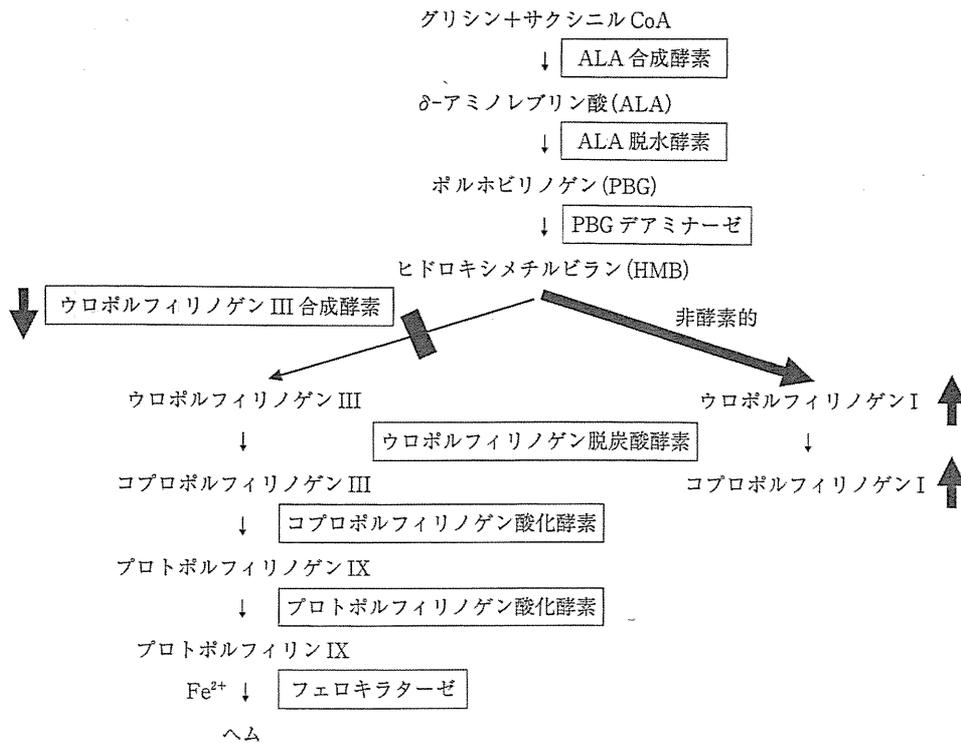


図1 ヘム合成経路と CEP の代謝障害

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、骨髓環状鉄芽球(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性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

表1 我が国で報告された全 CEP 患者 (文献^{1,10)}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	赤色菌牙	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, 瘢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⁹⁾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・強皮症様癢痕	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⁹⁾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こ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

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年に初めて骨髓移植が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回の骨髓移植を行った結果、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形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：未ダ記載セラレ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形ポルフィリン症。 *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.