

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)	ポルホビリンノーゲン(PBG) ↓	急性間欠性ポルフィリン症(AIP)
ウロポルフィリンノーゲン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) ※
ウロポルフィリンノーゲン脱炭酸酵素(UROD)	ウロポルフィリンノーゲン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)
コプロポルフィリンノーゲン酸化酵素(CPO)	コプロポルフィリンノーゲンIII ↓	遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)
プロトポルフィリンノーゲン酸化酵素(PPO)	プロトポルフィリンノーゲン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は胆汁を經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、解明する必要がある⁴⁰⁾。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 $150\mu\text{g}/\text{dL PBC}$ 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必要がある。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。

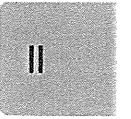
合併症として時に、貧血が合併することがあり、重症例には輸血が有用であるが、鉄剤は肝障害を悪化させることがあるので使用は禁忌である。内科領域では、EPPの肝障害例を診る機会が多く、決定的な治療法はないが^{4,5)}、胆汁うっ滞症では感染が合併することが多く、敗血症で細菌が同定されていれば、スペクトルの合った抗菌剤が著効する例があり⁶⁾、細菌が同定されなくても著効したペニシリンGの大量投与の例を文献に挙げた⁷⁾。我が国で行われた例はみられないが、肝移植や骨髄移植の早期の対策も必要である^{8,9)}。

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 erythropoietic protoporphyria. J Inherited Metab Dis 34(2): 539-545, 2011.



赤血球の異常

II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常
肝性ポルフィリン代謝異常

遺伝性コプロポルフィリン症

Hereditary coproporphyrin

Key words: 遺伝性コプロポルフィリン症, 急性ポルフィリン症,
コプロポルフィリノゲンオキシダーゼ異常症,
ハルデロポルフィリン症, コプロポルフィリン

近藤 雅雄¹

網中 雅仁²

1. 概念・定義

遺伝性コプロポルフィリン症(hereditary coproporphyrin: HCP)はヘム合成系の6番目の酵素でミトコンドリアの膜間空間に局在し、コプロポルフィリノゲン(copro'gen)IIIのピロール環AおよびBのプロピオン酸基からカルボキシル基と2個の水素を除去し、プロトポルフィリノゲンIXの生成を触媒するcopro'gen oxidase(CPO, EC 1.3.3.3)の変異によって発症する¹⁻³⁾(図1)。本酵素のcDNA(全長1,062bp, アミノ酸354)が単離され、全塩基配列(14kb, エクソン7)や遺伝子の構造、染色体部位(3q12)も決定されている。CPOはcopro'gen Iを代謝することはできない。

本症は肝性ポルフィリン症に属し、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)と類似の急性症状(尿中 δ -アミノレブリン酸(ALA), プロポピリノゲン(PBG)の増加を伴う)であるが、症状は軽度で、皮膚光線過敏症を起こす場合もある(患者の約30%)(表1)⁴⁾。常染色体優性の遺伝形式をとる。種々の薬剤、その他が誘発要因・増悪因子となり、思春期以降の女性に多いことは他の急性ポルフィリン症と同じである⁵⁾。

2. 頻度と疫学

デンマークで人口10万人に対し0.2人の有病率といわれるが、報告数そのものが少なく、

1977年までに全世界で111例、現在でも全世界で約200例³⁾に満たない。我が国では1966年に第1例報告⁶⁾があり、その後2010年12月までに41例の報告(男性13例, 女性27例, 性別不明1例)⁷⁾しかないという極めてまれな病型である。急性ポルフィリン症の地理的分布は東京都63例, 新潟県40例, 大阪府25例, 神奈川県18例の順で、このうちHCPは新潟県での有病率が一番高く、この理由として患者の分布というよりは研究者の分布という要素が大きいと考えられる⁸⁾。また、尿中ポルフィリンのスクリーニング検査を高校の定期健診で試みた結果、HCPを新たに見いだしたという報告⁹⁾もある。

3. 病 因

病因酵素であるCPO遺伝子異常の一部を表2に挙げた。ヘテロ接合体ではCPOの活性が正常の約50%に低下し、コプロポルフィリン(CP)III型異性体の増加をみる。AIPや多様性ポルフィリン症(VP)と同様、急性ポルフィリン症の特徴である尿中ALA, PBGの増加を認め、そのほかに糞便中のプロトポルフィリン(PP)の増加もみるが、AIP, VPではCPの増加はみられず、この点で両者は鑑別できる(表1)。重症例(ホモ接合体で酵素活性が正常の2-10%)¹⁰⁾では、尿・糞便中にハルデロポルフィリン¹¹⁾が増加する。なお、ハルデロポルフィリン症は常染色体劣性遺伝であり、HCPの変形と

¹Masao Kondo: Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University 東京都市大学人間科学部 ²Masahito Aminaka: Department of Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学予防医学教室

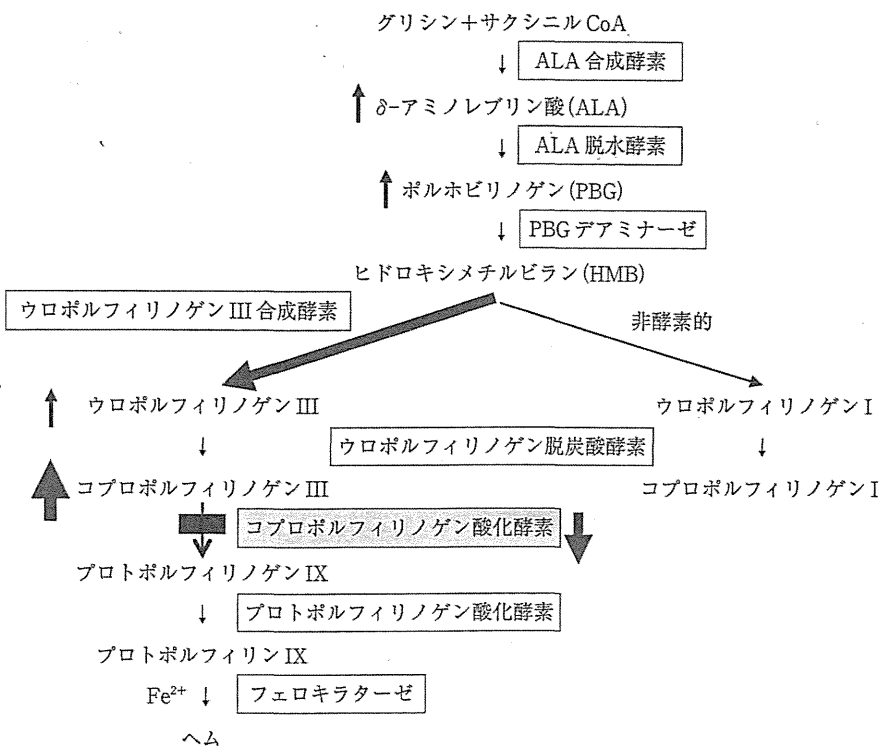


図1 ヘム合成経路とHCPの代謝障害

表1 ポルフィリン症の分類, 特徴的な生化学的所見および主要症状

ポルフィリン症		主要症状			生化学的所見			
分類	病型	皮膚	神経	肝	尿	血液	糞便	
赤芽球性	皮膚型	CEP	+++	-	+	UP I > CP I	CP, ZP	CP
		EPP	+~+++	-	+	肝障害により CP I	FP	PP
		HEP	+++	-	+	UP III > 7P, CP	FP, CP	PP, isoCP
		PCT	+~++++	-	+	UP III > 7P	正常	isoCP, CP > PP
肝性	急性	VP	+~+++	++	+	ALA, PBG, CP III > UP III	正常	PP > CP, X-P
		HCP	-~+++	++	+	ALA, PBG, CP III	正常	CP > PP
		AIP	-	++	+	ALA, PBG	正常	正常

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ALA, PBGの増量のみ。生化学的所見でのポルフィリン代謝関連物質は特徴的な増量所見を示す。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。

7P: heptacarboxyl porphyrin, X-P: X-porphyrin peptide, PP: protoporphyrin, FP: free-PP, ZP: zinc-PP, CP: coproporphyrin, UP: uroporphyrin, VP: 多様性ポルフィリン症, HCP: 遺伝性コプロポルフィリン症, AIP: 急性間欠性ポルフィリン症。

表2 遺伝性コプロポルフィリン症の
遺伝子異常の一部

遺伝子異常	タンパクの変異
C85→T ^{b)}	Glu29→ter
G265→A	Gly89→Ser
G301→A	Glu101→Lys
C445→T	Pro149→Ser
526番目のTが欠失 ^{b)}	フレームシフト
G538→A ^{b)}	Gly180→Arg
G545→A	Gly189→Ser
C691→T	Arg231→Trp
C883→G	His295→Asp
A910→G	Lys304→Glu
968番目の塩基にT挿入	フレームシフト
G977→A (エクソン6のスキップ)	スプライシング異常
C991→T ^{b)}	Arg331→Trp
A1210→C ^{a)}	Lys404→Glu

^{a)}ホモ接合体, ^{b)}日本人家系で見いだされた変異.

して1983年にNordmannら¹²⁾によって発見された。本症はCPO遺伝子のダブルヘテロ接合体として発症する。

4. 病 態

表3に主な臨床所見を示した。HCPはAIP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。皮膚症状を伴うことがあり、この点ではVPに類似し鑑別が必要となる。急性症状・皮膚症状ともVPと同じと考えられている。

5. 診断と鑑別診断

急性ポルフィリン症の診断には臨床症状からポルフィリン症を疑って血液、糞便および尿中のポルフィリンおよび尿中ポルフィリン前駆体(ALA, PBG)の検査を行うのが一般的である。急性ポルフィリン症では、尿中のALA, 特にPBGの増量を確認することである。ただし、AIPでは寛解期にも尿中のALA, PBGの増加が持続するが、HCPおよびVPでは正常化する。また、VPとの鑑別は、糞便中のポルフィリン体を測定しPPとともにCPが著明に増加していることを確認すればよい。また、HCPの糞便中

表3 HCPでみられる症候と
誤診されやすい疾患

主な症状・所見	誤診されやすい疾患
腹痛	急性腹症
嘔吐	てんかん
便秘(または下痢)	イレウス
発汗, 不安, 不眠	急性肺炎, 消化器潰瘍
末梢運動麻痺	虫垂炎
四肢知覚障害	妊娠悪阻
意識障害	肝障害
痙攣, てんかん発作	胆石
脳神経麻痺	日光皮膚炎
筋萎縮	その他
幻覚, 妄想, ヒステリー	
高血圧, 頻脈	
暗褐色(赤色)尿	
肝障害	
電解質代謝異常	
その他	

表については他の急性ポルフィリン症(急性間欠性ポルフィリン症, 多様性ポルフィリン症)においてもみられる。

CPは寛解期でも持続的に高値を示す⁵⁾。不顕性遺伝子保有者の診断には遺伝子診断が最も確実であるのはいうまでもない。

急性ポルフィリン症では腹痛、嘔吐などの消化器症状、痙攣、末梢神経障害、うつ症などの精神神経症状および高血圧などが急性～亜急性(1～数日)に生じてくるため、往々にして本症と気づかれずに誤診されることも多く、特に急性腹症には注意を要する。早期には、急性腹症、てんかんと誤診されやすく(表3)、鑑別に注意すべきであるという点はAIPの場合と同じである。

6. 治療と予後

急性ポルフィリン症では早期診断が極めて重要であり、対応を誤らなければ一般に予後は良好である。治療上は各病型に特異的なものはなく、急性ポルフィリン症として一括して論じられることが多い。治療についてはいまだに十分なものはなく、対症療法しかない¹³⁾。大量の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を, 高血圧, 頻脈などにはプロプラノロールなどを, 痙攣にはジアゼパム, 抱水クロラルなど安全とされる薬剤¹⁴⁾を選んで投与する. この際注意しなければならないことは, 薬剤によっては同じ薬剤が報告によっては安全とされたり, 危険と報告されたりしている点である. ヘマチンや

ヘムアルギニンの静脈内投与が臨床症状のみならずポルフィリン代謝異常の改善にも有効と報告され, 原因療法に近い治療法として期待されている¹⁵⁾. 予防法としては, 遺伝歴の明らか人は, 誘発要因となる薬剤の使用を避けることが何よりも重要である.

■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease* (ed by Scriver CR, et al), 8th ed, p 2991-3062, McGraw-Hill, New York, 2001.
- 2) Sassa S: Modern diagnosis and management of the porphyria. *Br J Haematol* 135: 281-292, 2006.
- 3) Kappas A, et al: The Porphyria. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (ed by Scriver CR, et al), p 2103-2159, McGraw-Hill, New York, 1995.
- 4) 近藤雅雄ほか: 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.
- 5) 佐々木英夫ほか: 急性ポルフィリン症. *現代化学増刊 27*(ポルフィリン・ヘムの生命科学, ポルフィリン研究会編), p 145-153, 東京化学同人, 1995.
- 6) 佐々木英夫ほか: 肝性コプロポルフィリン症. *Hepatic Coproporphyrin (遺伝性コプロポルフィリン症, Hereditary Coproporphyrin) の9例—ポルフィリン症の新しい病型*. *最新医学* 25: 1978-1995, 1970.
- 7) 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*, p 24-30, 2012.
- 8) 矢野雄三ほか: ポルフィリン症の疫学. *現代化学増刊 27*(ポルフィリン・ヘムの生命科学, ポルフィリン研究会編), p 136-144, 東京化学同人, 1995.
- 9) 工藤吉郎: 尿ポルフィリンのスクリーニング法—ポルフィリン症発見のために—. *日本臨牀* 53(6): 1503-1506, 1995.
- 10) Lamolil J, et al: A molecular defect in coproporphyrinogen oxidase gene causing harderoporphyria a variant form of hereditary coproporphyrin. *Hum Mol Genet* 4: 275-278, 1995.
- 11) 近藤雅雄ほか: 骨髄異形成症候群に合併したハルデロポルフィリン症が疑われた特発性ポルフィリン症. *Porphyrias* 5(4): 363-374, 1996.
- 12) Nordmann Y, et al: Harderoporphyria: a variant hereditary coproporphyrin. *J Clin Invest* 72: 1139-1149, 1983.
- 13) Kondo M, et al: Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* 79: 448-456, 2004.
- 14) 近藤雅雄ほか: ポルフィリン症と薬剤. *Porphyrias* 8(2): 87-96, 1999.
- 15) Mustajoki P, Nordmann Y: Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 153: 2004-2008, 1993.

II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 後天性ポルフィリン代謝異常

鉛中毒によるポルフィリン症

Porphyrinuria in lead poisoning

Key words: 鉛中毒, 後天性ポルフィリン代謝異常, ポルフィリン尿症,
δ-アミノレブリン酸脱水酵素, 化学的ポルフィリン症

網中雅仁¹
高田礼子¹
近藤雅雄²

1. 概念・定義

先天性ポルフィリン症とは別に、環境要因が後天的にポルフィリン代謝へ影響を与える場合がある。環境要因には化学物質や農薬、医薬品、食品、水、大気などが挙げられ(表1-I¹⁾、健常者でも過剰にクロレラやあわびの肝を摂取した場合に含有するフェオフォルバイドによってポルフィリン症様日光過敏症を起こすことが知られている。一方、前述の化学的ポルフィリン症のほかにも作用機序は明らかではないが、原疾患に合併して尿中ポルフィリン濃度が増加する現象をポルフィリン尿症と呼んでいる。ポルフィリン尿症は二次性であり、原疾患の治療によって消失する。ポルフィリン尿症を起こす疾患を表1-II¹⁾に示す。

環境要因を原因とした後天性ポルフィリン代謝異常(表1-I)の場合、複合曝露の影響も懸念されるが、特に鉛中毒はポルフィリン代謝に直接影響を与え、貧血や痙攣、神経症状など急性ポルフィリン症と類似の中毒症状をきたす。しかし、鉛中毒は急性ポルフィリン症と治療法が異なることから両者の鑑別診断が重要となる。

2. 疫学

1) 発症事例

労働衛生現場では無機鉛によるバッテリー、電子基板、ゴム・塩化ビニル製造、クリスタルガラス製造、圧電素子などに使われており、これらの製造作業中での中毒事例がある。アルキ

ル鉛はかつて有鉛ガソリン添加剤として使用されたが、現在は使用されていない。一方、生活環境では古い鉛含有塗料や土産物の漢方薬、個人輸入の健康食品、アーユルヴェーダなどの伝統医療に使われる薬品に含まれていた事例²⁾がある。米国では子ども用ブレスレットを原因とした鉛中毒によって小児が死亡し、中国製ブレスレットやネックレスから鉛が検出された。この事例を受けて日本も調査を実施し³⁾、国内でも小児の鉛中毒が懸念される状況にある。

2) 鉛曝露とポルフィリン代謝異常との関連性

鉛曝露がポルフィリン代謝に直接的な影響を与えることは既知の事象であり、鉛の生物学的曝露指標として血液中鉛量(Pb-B)や尿中δ-アミノレブリン酸(ALA)、赤血球中プロトポルフィリン量(PP)、赤血球中ALA脱水酵素(ALAD)活性などの変化が用いられている。鉛曝露者のPb-B, PP, ALAD, 尿中鉛量(Pb-U), ALAを4段階のPb-Bに分けて表2に示した。ALADは他の生物学的曝露指標に比較して鋭敏なため、低濃度曝露の評価には有効だが、Pb-Bが40 μg/dLを超える場合は指標にならず、労働衛生現場での鉛健診には用いられていない。山村⁴⁾によればPb-Bの増加に伴い、ALADは指数曲線的に低下して50 μg/dLで閾値を示し、Pb-Bが40-50 μg/dLから赤血液中 zinc protoporphyrin (ZPP), ALA, CPの急激な増加を報告している。なお、日本人健常者では、Pb-B 1.4±0.8 μg/dL, PP 95.4±19.6 μg/RBC, 尿中 uro-

¹Masahito Aminaka, Ayako Takata: Preventive Medicine, St. Marianna University School of Medicine 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室 ²Masao Kondo: Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University 東京都市大学 人間科学部

表1 ポルフィリン代謝異常を起こす化学物質および疾患

I. 化学的ポルフィリン症(化学物質曝露)
鉛, 水銀, ビ素, 銅, 鉄, 錫, 亜鉛, タリウムなど
多ハロゲン化芳香族化合物, アリル基含有化合物, グリセオフルビン, フェノバルビタール, セドルミッド, カルバマゼピン, フェンスキシミド, DDC, ビル, アルコール, ステレン, トリクロロエチレンなど
II. 二次性ポルフィリン尿症
1. 先天性代謝異常症
遺伝性チロシン血症, Dubin-Johnson 症候群, Rotor 症候群など
2. 肝胆道疾患
閉塞性黄疸, 胆汁うっ滞症, アルコール性肝障害, 原発性胆汁性肝硬変, 肝炎, 肝硬変, 肝細胞癌, 薬物性肝障害, ヘモクロマトーシスなど
3. 血液疾患
溶血性貧血, 鉄欠乏性貧血, 鉄芽球性貧血, 悪性貧血, 白血病など
4. 代謝疾患
糖尿病, 甲状腺機能亢進症など
5. ビタミン欠乏症
ナイアシン, ビタミンB ₂ , B ₆ 欠乏など

赤血球の異常

表2 鉛曝露者の血液中鉛量とポルフィリン関連物質の濃度

	n	Pb-B	PP	ALAD	Pb-U	ALA
$\mu\text{g}/\text{dL}$		$\mu\text{g}/\text{dL}$	$\mu\text{g}/\text{L}$	$\mu\text{g}/\text{RBC}$	$\mu\text{mol PBG mL RBC/h}$	mg/L
Pb-B<10	7	6.7±3.02	84.7±12.35	0.98±0.19	4.97±2.41	1.54±0.56
10 ≤ Pb-B<20	8	16.3±2.41	95.1±37.50	0.84±0.40	39.53±34.52	2.79±1.10
20 ≤ Pb-B<40	9	25.4±3.55	128.0±102.8	0.36±0.19	69.06±22.91	3.17±2.27
40 ≤ Pb-B	6	47.7±6.36	194.7±72.11	0.20±0.11	108.27±57.95	3.40±1.67
total	30	23.3±15.02	123.4±78.35	0.59±0.40	54.57±49.83	2.73±1.70

Pb-B: 血液中鉛量, PP: 赤血球中プロトポルフィリン量, ALAD: δ -アミノレブリン酸脱水酵素活性, Pb-U: 尿中鉛量, ALA: 尿中 δ -アミノレブリン酸量.

porphyrin(UP)12.5±5.08 $\mu\text{g}/\text{g cr.}$, 尿中 coproporphyrin I(CP I)18.6±11.5 $\mu\text{g}/\text{g cr.}$, 尿中 coproporphyrin III(CP III)26.2±23.8 $\mu\text{g}/\text{g cr.}$ であったことが報告されている^{5,6)}.

3. 病因・病態

1) 発症要因

労働衛生現場では金属鉛のヒューム, 無機鉛化合物の粉じんを経気道や経口から曝露する。また, 酢酸鉛やオレイン酸鉛などの水溶性鉛は経皮からも, アルキル鉛などの有機鉛化合物では蒸気として経気道や経皮からも曝露する。経口摂取による体内吸収は経気道や経皮に比較して低く, 消化管から体外へ排出される。体内吸収された鉛は, 尿や糞便, 汗などから体外へと

排出される。アルキル鉛では肝臓, 腎臓, 脳, 心臓に蓄積され, 代謝されないものは肺から排出される。

慢性曝露では体内吸収された鉛の多くが赤血球中のタンパクと結合している。残りが血漿鉛として血流を介して全身に運ばれ, 骨髄や腎臓, 中枢神経系に影響を与える。体内では臓器に比較して90%以上が骨髄に蓄積され, 骨髄での生物学的半減期は10年程度とされる。急性中毒におけるPb-Bの半減期は数週~数カ月程度である。また, 血液中と骨髄中の生物学的半減期は18.7日および21年との報告もある⁷⁾。

2) 鉛の作用機序

骨髄は鉛の標的臓器であり, 貧血症状を呈する前に造血系細胞やポルフィリン代謝の異常が

出現する。骨髓像では赤芽球の過形成を認め、赤芽球には好塩基斑点が出現し、核の形態異常、後天性鉄芽球性貧血などのヘモグロビン合成障害が生じる。また、鉛による中枢神経系への作用機序の一つに protein kinase C と鉛イオンの拮抗作用が挙げられており、神経伝達物質が働く際の細胞応答への影響が考えられている⁹⁾。

鉛曝露では胃、腎臓、呼吸器、膀胱での発がん性の可能性があり (IARC group 2A)、生体内に蓄積した ALA の代謝過程で生じるオキシバリン酸の活性酸素生成による影響が懸念されている⁹⁾。

3) 鉛によるポルフィリン代謝異常の機序

体内吸収された鉛は赤血球中 ALAD を直接的に阻害する。赤血球内でのポルフィリン代謝はほとんど行われなため、赤血球中 ALAD は、骨髓での影響を反映している。鉛は ALAD に存在する SH 基に結合した亜鉛と拮抗作用を起こして失活する。ALAD の阻害によってポルフィリン代謝が滞るため、前駆物質の ALA が蓄積する。また、骨髓での PP への Fe^{2+} の供給や Fe^{3+} のミトコンドリアへの移行が抑制されるため、フェロキターゼ (FeC) が働かず、前駆物質の PP が蓄積する。更に CP の増加を認めるが、これは健常者の CP III が CP I の 1.4 倍前後であるのに対して Pb-B が $30 \mu\text{g}/\text{dL}$ 前後の場合、約 4.5 倍程度に増加するためである⁹⁾。一方、CP が増加する作用機序は、明らかではない。

4) 鉛による貧血発現の機序

鉛曝露による貧血の発症機序は、ヘム合成障害によるヘモグロビン量の低下、溶血性貧血による赤血球寿命の短縮によるものとされている。

5) 鉛の耐容摂取量と個人差

鉛の 1 日摂取量が $3-4 \mu\text{g}/\text{kg}$ body weight の曝露であれば Pb-B が増加するレベルではない⁹⁾。CDC は小児の鉛曝露と健康影響に関する知見から Pb-B を $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満としているが、その後の疫学研究によって $10 \mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であっても知能指数 (IQ) の低下が明らかになったため¹⁰⁾、WHO は小児および妊婦の曝露を可能なかぎり低くすることを勧告している。また、鉛は ALAD を直接的に阻害するが、ALAD 遺伝

子には ALAD1 と ALAD2 の遺伝子多型があり、ALAD1 をホモに有する場合、ALAD2 を有する場合と比較して鉛曝露によるポルフィリン代謝への感受性が高いことが知られている¹¹⁾。

6) 臨床症状

鉛中毒では日光過敏による皮膚症状を認めない。慢性や亜急性中毒では、無痛性の伸筋麻痺、視力障害、握力減退、手指の振戦、筋肉痛、関節痛、貧血を生じ、高濃度の場合は鉛蒼白、鉛縁がみられる。Pb-B が $20 \mu\text{g}/\text{dL}$ 前後ではポルフィリン代謝異常として ALAD 低下が始まり PP が上昇、 $40 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上から ALA や CP、特に CP III の急激な上昇を認める。Pb-B が $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上では造血系障害として鉛貧血、好塩基性斑点赤血球、鉄芽球が出現する。急性中毒では興奮や不安、食欲不振、頭痛、意識障害を認め、 $150 \mu\text{g}/\text{dL}$ 以上で痙痛 (小腸の痙攣性収縮による激しい痛み) や嘔吐が認められる。

鉛曝露において小児は成人に比較して体内吸収率が高く、神経系細胞への感受性も高く、また脳血液関門 (BBB) が未熟であるため、鉛脳症を発症しやすい。神経代謝病との混同に注意が必要である¹²⁾。まれに成人の鉛脳症も報告されている¹³⁾。

4. 診断と鑑別診断

上記の臨床症状に加え、問診によって鉛に曝露するような職歴や生活環境にいるかを見つけ出すことが重要である。鉛中毒の診断では、Pb-B、Pb-U の測定を行う。これは、鉛曝露による健康影響と生物学的曝露指標の間に量-影響 (反応) 関係の証明が必要で、Pb-B などが他の指標と比較して適しているためである。鉛中毒では ALA や CP の増加、神経症状などから急性ポルフィリン症 (遺伝性コプロポルフィリン症、急性間欠性ポルフィリン症など) が疑われる。しかし、鉛中毒では尿中ポルフォビリノゲン (PBG) は上昇せず、PP の増加も認められないため、急性ポルフィリン症との鑑別が可能である。赤芽球性プロトポルフィリン症では遊離プロトポルフィリン (FEP) の上昇と日光過敏症を認めるが、鉛中毒では ZPP が上昇し、日光過

敏症もないため、鑑別が可能である。また、鉄欠乏性貧血ではMCVの低下およびALAやZPPの増加を認める一方、ALADに変化はないが、鉛中毒ではMCVの上昇とALADの低下から鑑別が可能である。他の疾病による溶血性貧血や鉄芽球性貧血との鑑別にはPb-BやALADなど鉛中毒を考慮した検査が必要となる。

5. 治療と予後

経口摂取の急性中毒では胃洗浄や硫酸マグネシウムの投与、体内吸収が相当量の場合はキレート剤(メソ-2,3-ジメリカプトコハク酸, CaNa_2EDTA , BAL)を投与する。キレート療法

は中毒症状を認め、かつPb-Bが $70\mu\text{g/dL}$ 以上の成人や脳障害を呈する場合、またはPb-Bが $45\mu\text{g/dL}$ 以上の小児に対して適用する。キレート剤は肝および腎機能障害の患者には禁忌である¹⁴⁾。また、ペニシラミンの経口投与も有効である。その他の治療としては対処療法を行う。Pb-Bが $10\mu\text{g/dL}$ 程度を超える場合、特に小児の場合には注意深く経過観察し、鉛曝露の低減方法など予防措置を講じる必要がある。貧血や痙攣では治療によって軽快する症例が多く、肋間神経麻痺や脳症では予後が悪く、死亡や重篤な後遺症を認める症例が多い。

II

赤血球の異常

■ 文 献

- 1) 近藤雅雄, 矢野雄三: 鉛中毒によるポルフィリン症. 別冊日本臨牀 血液症候群(I), p487-489, 日本臨牀社, 1998.
- 2) Gupta N, et al: Lead poisoning associated with Ayurvedic drug presenting as intestinal obstruction: a case report. *Clin Chim Acta* 412: 213-214, 2010.
- 3) 内山巖雄, 東 賢一: 環境中の鉛による健康影響について. *モダンメディア* 55: 91-98, 2009.
- 4) 山村行夫: 主な毒性物質による神経障害 無機鉛と有機鉛. *Clin Neuroscience* 7: 1082-1084, 1989.
- 5) 荒井二三夫ほか: 健常者158名における血液中鉛(Pb)濃度について. *産業衛誌* 46: 380, 2004.
- 6) 網中雅仁ほか: 日本人健常者の尿中ポルフィリン濃度に関する研究. *臨環境医* 11: 29-35, 2002.
- 7) 後藤 稔ほか(編): 産業中毒便覧増補版, 医歯薬出版, 1981.
- 8) 川西正祐, 及川伸二: 遺伝子損傷性の金属 3-c代謝異常を起こす重金属 鉛(lead). *分子予防環境医学*, p644-645, 本の泉社, 2010.
- 9) International program on chemical safety. In: *Inorganic Lead, Environ Health Criteria*, p165, World Health Organization, 1995.
- 10) Surkan PJ, et al: Neuropsychological function in children with blood lead levels $<10\mu\text{g/dL}$. *Neurotoxicology* 28: 1170-1177, 2007.
- 11) Kelada SN, et al: Delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype and lead toxicity: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 154: 1-13, 2001.
- 12) Sahu JK, et al: Lead encephalopathy in an infant mimicking a neurometabolic disorder. *J Child Neurol* 25: 390-392, 2010.
- 13) Rolston DD: Uncommon sources and some unusual manifestations of lead poisoning in a tropical developing country. *Trop Med Health* 39: 127-132, 2011.
- 14) Beers MH, Berkow R(編), 福島雅典(日本語版総監修): 第21節 外傷・中毒, *メルクママニュアル* 第18版(日本語版), p2838-2840, 日経BP社, 2006.

δ-アミノレブリン酸

近藤雅雄 東京都市大学人間科学部

基準値

尿： 2 mg/l 以下
血清(血漿)：3.7～24.8 μg/l

測定法

尿、血清中のδ-アミノレブリン酸(ALA)の測定法は高速液体クロマトグラフィーが主流である。

何を知るための検査か

ALAはヘム生合成経路の最初の代謝物、すなわち、ポルフィリン前駆物質であり、急性ポルフィリン症の診断や予後判定、鉛曝露指標として重要である。

異常値を示す場合

高値：急性ポルフィリン症(急性間欠性ポルフィリン症(AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)の急性期、多様性ポルフィリン症(VP)の急性期、δ-アミノレブリン酸脱水酵素(ALAD)欠損性ポルフィリン症(ADP)、遺伝性チロシン血症、鉛中毒で著明に増量する。その他、鉄欠乏性貧血、再生不良性貧血、溶血性貧血などで軽度上昇するが、臨床的意義は低い。低値を示す疾患はとくに確立されていない。

異常値を示すメカニズム

ポルフィリン-ヘム生合成経路の特徴によって、障害酵素の基質が尿中に多量出現する。しかし、同時にポルフィリン代謝系全体のバランスも崩れるため、多数のポルフィリン類が出現する。したがって、ALAが異常高値を示す疾患では病型によって尿中に出現するポルフィリンの種類と量が異なるため、鑑別診断にはポルフィリン類の測定が必要である。

ALAが増量する原因として、①ADPを除いた急性ポルフィリン症などのようなヘム濃度減少に基づく肝ALA合成酵素活性上昇(負のフィードバック機序)による増量、②ADPや鉛中毒のようなALAD酵素自体の障害に基づく活性低下

による増量がある。

検査のピットフォール

急性ポルフィリン症や鉛中毒などでは赤色尿をみることが多く、遠紫外線照射により赤色蛍光がみられるのでスクリーニングに有用である。

尿中ALAは急性ポルフィリン症のキャリアでもときどき著明な増量を認めるが、骨髄(赤芽球)性ポルフィリン症では増量しない。

どう検査を進めるか

尿中ポルフィリン代謝関連物質の検査および臨床症状(①激しい腹痛、嘔吐、便秘や多彩な神経症状、②皮膚露出部に水疱、癬痕、色素沈着、皮膚の脆弱性)によってポルフィリン代謝異常症の判定はつくが、さらに関連酵素活性の測定および遺伝子診断を行えば確実である。鉛中毒が疑われる場合は血清鉛やALADなど鉛予防規則に併せて検討する。

異常値とその対策

原因不明の腹痛、嘔吐、便秘あるいは下痢などの消化器症状や多彩な神経症状がある場合には急性ポルフィリン症や鉛中毒を疑い、尿中ALAを測定することが重要である。これらの疾患は放置すると重篤な神経症状をきたす。

急性ポルフィリン症の場合、誘発因子(薬物、飲酒、喫煙、ストレス、無理なダイエット、排卵誘発剤など)があればただちに取り除く。光線過敏性皮膚症状があれば遮光する。その他、各病状に応じた対症療法を行う。家族歴の聴取を行い不顕性遺伝子保有者の早期診断を行う。

文献

- 1) 近藤雅雄：最新臨床検査項目辞典、医歯薬出版、東京、p289-299、2008
- 2) 近藤雅雄ほか：別冊日本臨床、新領域別症候群シリーズNo.22 先天代謝異常症候群(第2版)下、日本臨床社、大阪、p167-219、2012
- 3) 森田陽子ほか：産業医学35：112-118、1993
- 4) 田島裕：日臨67(増8)：776-779、2009

ポルフィリン(コプロポルフィリン, プロトポルフィリン, ポルホビリノーゲン)

近藤雅雄 東京都市大学人間科学部

基準値

CP: 100 $\mu\text{g/day}$ 以下(HPLC)

PP: 30~86 $\mu\text{g/dl RBC}$ (HPLC)

PBG: 2 mg/day 以下(比色法)

測定法

ポルフィリンの測定には目的のポルフィリンを溶媒抽出した後に蛍光分光光度計にて計る蛍光法と、試料中の全ポルフィリンを分画定量する高速液体クロマトグラフィー(HPLC)がある。ポルフィリンの前駆物質であるポルホビリノーゲン(PBG)は比色法が一般的である。

何を知らるための検査か

ポルフィリンはヘム生合成経路の中間体あるいは中間体由来の酸化物であり、健常者では主にウロポルフィリン(UP), コプロポルフィリン(CP), プロトポルフィリンIX(PP)の3種類が検出されるが、遺伝性ポルフィリン症などのポルフィリン代謝異常症では多数のポルフィリンが大量に尿中排泄されるため、確定診断には必須な検査である。

異常値を示す場合

高値: 先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP), 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP), 多様性ポルフィリン症(VP), 急性間欠性ポルフィリン症(AIP), 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT), 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), 鉛中毒, 各種肝障害, 多ハロゲン芳香族化合物中毒などの診断に重要である。このうち, CPはHCPと鉛中毒, PPはEPP, PBGは急性ポルフィリン症(AIP, HCP, VP)の診断に重要である。また, これらポルフィリン代謝異常症の病態機序解明に必要である。

低値: 低値を示す疾患はない。Dubin-Johnson症候群ではCPのⅢ型異性体が正常値よりも低値を示すが, CPのⅠ型異性体が増量するためCP量は正常範囲内にある。

異常値を示すメカニズム

ポルフィリン・ヘム生合成系の特徴によって, 遺伝子または酵素障害が存在する部位の基質が尿中にもっとも多く出現する。しかし, 同時にポルフィリン代謝系全体のバランスも崩れるため, 多数のポルフィリンが出現する。したがって, 異常高値を示す疾患では病型によって尿中に出現するポルフィリンの種類と量が異なるため, 特定のポルフィリンのみを測定するだけでなく, 他のポルフィリン類の測定も必要である。

検査のピットフォール

ポルフィリン代謝異常症ではEPPを除いて赤色尿をみることが多く, 遠紫外線照射により赤色蛍光がみられるのでスクリーニングに有用である。

サンプル採取・保存: 24時間尿では, 畜尿中に変化する場合が多いため, 随時尿を遮光・凍結保存するのが望ましい。

測定上の問題: 排尿直後および血漿中のポルフィリンはほとんどが還元型のポルフィリンであり, 無色で赤色蛍光はない。蛍光測定する場合は必ず完全に酸化してから測定しないと測定値がばらつく。

測定値の問題: CPは肝障害や精神障害および薬物投与などによって高値を示す場合がある(ポルフィリン尿症)。ポルフィリン症や鉛中毒では基準値上限の5倍以上の増量が認められる。鑑別診断にはHPLCによる分画分析を行うのが望ましい。赤血球PPには赤血球遊離PP(FEP)と亜鉛結合PP(ZP)の2種類が含まれており, 鉄欠乏性貧血症, 鉛中毒ではZPが, EPP, 鉄芽球性貧血症, 溶血性貧血症ではFEPが増量するため, 注意が必要である。

どう検査を進めるか

血液および尿中ポルフィリン代謝関連物質の検査および臨床症状(①皮膚露出部に水疱, 癩痕, 色素沈着, 皮膚の脆弱性, ②激しい腹痛, 嘔吐, 便秘や多彩な神経症状, あるいは③肝障害と光

線過敏症の合併など)によってポルフィリン代謝異常症の判定はつが、さらに関連酵素活性の測定および遺伝子診断を行えば確実である。鉛中毒が疑われる場合は尿中δ-アミノレブリン酸(ALA)や赤血球 ALA 脱水酵素活性の測定を行う。

異常値とその対策

誘発因子があればただちにこれを取り除く。急性ポルフィリン症では禁忌薬物に注意する。光線過敏性皮膚症状では遮光する。その他、各病状に応じた対症療法を行う。家族歴の聴取を行い不顕

性遺伝子保有者の早期診断を行う。

文献

- 1) 近藤雅雄：最新臨床検査項目辞典，医歯薬出版，東京，p289-299，2008
- 2) 近藤雅雄ほか：別冊日本臨牀，新領域症候群シリーズ No.22 先天代謝異常症候群(第2版)下，日本臨牀社，大阪，p167-219，2012
- 3) 近藤雅雄ほか：ALA-Porphyrin Science 1：73-82，2012
- 4) 近藤雅雄：内科学書，改訂第7版，Vol.5，中山書店，東京，p399-405，2009

南江堂

概説と検査解説を臨床に即した分類で構成した隔年改訂の好評書



今日の臨床検査 2013-2014

監修 櫻林郁之介

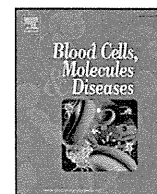
検査解説では検査の目的、方法、保険点数、判読のポイントなどをわかりやすく解説。2013-2014年版では、検査解説に「検査値に影響を与える薬剤・食物・サプリメント」、付録に薬物副作用基準を示した「CTCAE v4.0」を新たに追加。索引をより充実し使いやすさアップ!

主要目次

臨床検査 最近の動向	10. 輸血・血液型検査	20. 尿・消化管機能検査	32. 性腺・胎盤検査
主要病態の検査	11. HLA 検査	21. 動脈血ガス分析と酸塩基平衡	33. 尿・消化管ホルモン検査
検査解説	12. 糖代謝検査	22. 炎症マーカー検査	34. 各種生理活性物質検査
1. 尿検査	13. 脂質代謝検査	23. アレルギー検査	35. 腫瘍マーカー検査
2. 便検査	14. 電解質、ビタミン、 無機質代謝検査	24. 自己免疫疾患関連検査	36. 薬物検査 (TDM)
3. 喀痰検査	15. 骨代謝関連検査	25. 細胞性免疫検査	37. 毒物濃度
4. 末梢血球検査	16. 肝・胆道機能検査	26. 感染症検査	38. 穿刺液検査
5. 骨髄検査	17. 腎機能検査	27. 下垂体および下垂体機能検査	
6. 造血器腫瘍関連検査	18. 酵素検査	28. 甲状腺機能検査	
7. 遺伝子検査	19. 血清蛋白、その他の 生化学検査	29. 副甲状腺機能検査	
8. 染色体検査		30. 副腎皮質検査	
9. 血栓・止血検査		31. 副腎髄質検査	

2013

B6判・678頁 2013.4. 定価 5,040円 (本体+税5%) ISBN978-4-524-26822-1 internal medicine



Letter to the Editor

A novel G168X mutation and a recurrent 730-731delCT mutation of the porphobilinogen deaminase gene in Japanese patients with acute intermittent porphyria

To the Editor;

Acute intermittent porphyria (AIP), an autosomal dominant disease, is caused by a deficiency of the third enzyme in heme-biosynthesis, porphobilinogen deaminase (PBGD) [1]. Patients with this disease present with a neurological syndrome which may take the form of autonomic or peripheral axonal neuropathy or central nervous system dysfunction. The symptoms are generally manifested intermittently with rapid onset, and can be induced by drugs, alcohol, starvation, infection, endocrine factors or excessive stress [1]. However, most carriers of the defective gene are clinically latent. Therefore, early detection of carriers of the defective gene is important to prevent the attack, since carriers can be advised to avoid the precipitating factors. Determination of the gene abnormality has been successfully made in many cases, and, to date, more than 300 mutations in the PBGD gene have been characterized (<http://www.hgmd.cf.ac.uk>). Recently, we established the diagnosis of AIP for two Japanese patients from separate families, and identified two pathogenic mutations in the PBGD gene.

We studied patient 1, 28 years old and patient 2, 22 years old who were Japanese women with AIP. The diagnosis of the patients was established on the basis of clinical symptoms of the disease, and increased excretion of δ -aminolevulinic acid (ALA) (43.0 and 39.4 mg/day, respectively) and PBG (83.0 and 94.8 mg/day, respectively) in urine. Except for the patients, no other individual from their families has ever shown clinical symptoms corresponding to AIP. Genomic DNAs were extracted from peripheral blood leukocytes and all coding regions and splice sites of the PBGD gene were amplified by polymerase chain reaction (PCR) as previously described [2]. PCR products were directly sequenced using the BigDye deoxy terminator V3.1 cycle sequencing kit (Applied Biosystems Inc., Foster City, CA, USA) according to the manufacturer's instructions.

Direct sequencing of the amplified DNA fragments from patient 1 showed a c. G502T mutation in exon 10 of the gene resulting in a G168X in the protein. For patient 2, sequencing of exon 12 revealed a two base deletion of CT at nucleotide 730–731 (c. 730-731delCT), which caused a frameshift resulting in premature termination at residue 250. No other genetic abnormality was found in the gene of both patients. The two mutations cause defective protein production, and, thus, they are exactly pathogenic mutations for patients 1 and 2, respectively. A G168X mutation was not reported previously, but a c. 730-731delCT mutation has been reported independently worldwide, such as in Sweden, Finland, Denmark, Holland, France, England, Italy, Argentina, Israel and also Japan [3–6].

To investigate the possibility of the common remote ancestral origins for c. 730-731delCT mutations in Japan, we constructed haplotypes using the following seven intragenic single nucleotide polymorphisms

(SNPs): rs589925 T>C (5'-UTR); rs1006195 G>T (intron 2); rs17075 G>A (intron 3); rs549893 T>C (intron 4); rs494048 T>C (intron 9); rs1784304 A>C (intron 10); and rs640603 G>A (3'-NTR) and we analyzed two AIP patients who carry the c. 730-731delCT mutation, one was our patient 2 and the other was the patient previously reported [6]. Intragenic haplotypes of the mutated allele taken from them were segregated with two different SNP haplotypes, defined as T-G-G-C-T-A-A and C-T-A-T-C-C-A, respectively.

The majority of mutations in the PBGD gene are specific for individuals or a few families. But several recurrent mutations have been reported to date. These recurrent mutations are categorized as either of ancestral founder origins or derivatives from mutational hot-spot regions [7]. The c. 730-731delCT mutation reflects a microdeletion that occurred within the following PBGD cDNA sequence of GAGACTCTGCTTCGC. This mutation site is imbedded in a 5 bp nucleotide motif, YYYTG, which recently has been recognized to be non-coincidentally associated with microdeletions [8]. Such a mutational hot-spot could explain why the mutation c. 730-731delCT arose independently in several AIP cohorts from different countries. Furthermore, haplotype analysis indicates that c. 730-731delCT mutations of Japanese families seem to be derived from de novo mutations.

Acknowledgments

This work was supported by Health and Labor Science Research Grants (H24-nanchi-180) from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan.

References

- [1] A. Kappas, S. Sassa, R.A. Galbraith, Y. Nordmann, The porphyrias, in: J.B. Stanbury, J.B. Wyngaarden, D.S. Fredrickson, et al., (Eds.), *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th ed., McGraw-Hill, New York, 1989, pp. 1305–1365.
- [2] J. Sakabe, S. Susa, M. Daimon, M.Y. Lan, T. Kato, A novel 12-base pair deletion mutation in exon 15 of the porphobilinogen deaminase gene in a Taiwanese patient with acute intermittent porphyria, *Blood Cells Mol. Dis.* 41 (2) (2008) 202.
- [3] F. Martinez di Montemuros, E. Di Pierro, G. Biolcati, E. Rocchi, E. Bissolotti, D. Tavazzi, G. Fiorelli, M.D. Cappellini, Acute intermittent porphyria: heterogeneity of mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in Italy, *Blood Cells Mol. Dis.* 27 (6) (2001) 961–970.
- [4] A. De Siervi, M.V. Rossetti, V.E. Parera, K.H. Astrin, G.I. Aizencang, I.A. Glass, A.M. Batlle, R.J. Desnick, Identification and characterization of hydroxymethylbilane synthase mutations causing acute intermittent porphyria: evidence for an ancestral founder of the common G111R mutation, *Am. J. Med. Genet.* 86 (4) (1999) 366–375.
- [5] D. Ulbrichova, X. Schneider-Yin, R. Mamet, V. Saudek, P. Martasek, E.I. Minder, N. Schoenfeld, Correlation between biochemical findings, structural and enzymatic abnormalities in mutated HMBS identified in six Israeli families with acute intermittent porphyria, *Blood Cells Mol. Dis.* 42 (2) (2009) 167–173.
- [6] N. Maeda, Y. Horie, K. Adachi, E. Nanba, H. Kawasaki, M. Daimon, Y. Kudo, M. Kondo, Two deletion mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in two unrelated Japanese patients with acute intermittent porphyria, *J. Hum. Genet.* 45 (4) (2000) 263–268.
- [7] X. Schneider-Yin, M. Hergersberg, M.M. Schuurmans, A. Gregor, E.I. Minder, Mutation hotspots in the human porphobilinogen deaminase gene: recurrent mutations G111R and R173Q occurring at CpG motifs, *J. Inher. Metab. Dis.* 27 (5) (2004) 625–631.
- [8] A.S. Kondrashov, I.B. Rogozin, Context of deletions and insertions in human coding sequences, *Hum. Mutat.* 23 (2) (2004) 177–185.

Shinji Susa

*Department of Neurology, Hematology, Metabolism,
Endocrinology and Diabetology,
Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi,
Yamagata 990-9585, Japan*
Corresponding author. Fax: +81 23 628 5318.
E-mail address: susa@med.id.yamagata-u.ac.jp.

Makoto Daimon

*Department of Neurology, Hematology, Metabolism,
Endocrinology and Diabetology,
Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi,
Yamagata 990-9585, Japan*

Takeo Kato

*Department of Neurology, Hematology, Metabolism,
Endocrinology and Diabetology,
Yamagata University School of Medicine, 2-2-2 Iida-Nishi,
Yamagata 990-9585, Japan*

Naoto Maeda

*Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Tottori
University, Yonago 683-8503, Japan*

13 February 2013

ORIGINAL ARTICLE

Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type

Ryusuke Ono¹, Taro Masaki¹, Seiji Takeuchi¹, Ayako Shimizu², Miki Tanioka^{1,3}, Naotomo Kambe², Hiroyuki Matsue², Ryoichi Kamide⁴ & Chikako Nishigori¹

¹Division of Dermatology, Department of Internal Related, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Japan.

²Dermatology, Chiba University Hospital Department of Dermatology, Chiba University Graduate School of Medicine, Chiba, Japan.

³Department of Dermatology, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan.

⁴Department of Dermatology, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Key words:

children; freckle-like pigmentation; genetic diagnosis; UV; XP-V

Correspondence:

Chikako Nishigori, M.D., Division of Dermatology, Department of Internal Related, Kobe University Graduate School of Medicine, 7-5-1, Kusunoki-Cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan.
Tel: +81-(0)78-382-6130
Fax: +81 (0)78 382-6149
e-mail: chikako@med.kobe-u.ac.jp

Accepted for publication:

24 February 2013

Conflicts of interest:

None declared.

Funding support:

Health and Labour Sciences Research Grants, Research on Intractable Diseases

SUMMARY

Background

Xeroderma pigmentosum (XP) is a photosensitive genodermatosis with increased susceptibility to skin cancers. Patients are typically diagnosed with XP when they consult a dermatologist for skin cancers.

Case/Methods

The genetic analysis and 2–8 years of follow-up for three school-age patients with XP-V is described. The patients were referred to us because of increased pigmented freckles; they had not experienced abnormal sunburn or developed skin cancer at their first visit. All patients harbored a genetic mutation in the *POLH* gene. XPV9KO was diagnosed at age 13 with a homozygous del1661A that creates a stop codon in the non-catalytic domain of *POLH*. The patient practiced sun protection, effectively preventing the development of skin cancer by age 21. XPV19KO was diagnosed at age 11 with a compound heterozygous mutation of G490T and C1066T, causing *POLH* truncation in the catalytic domain. This patient developed basal cell carcinoma at ages 12 and 13. XPV18KO was referred to us at age 11 and diagnosed with compound heterozygous variants of c.1246_1311del66 (exon 9 skipping), a novel mutation, and c.661_764 del104 (exon 6 skipping).

Conclusion

Freckle-like pigmentation on sun-exposed skin is sometimes the only sign of XP-V, and early diagnosis is extremely important for children.

Photodermatol Photoimmunol Photomed 2013; 29: 132–139

Xeroderma pigmentosum (XP) is an autosomal recessive disorder associated with increased susceptibility to freckle-like pigmentation and skin cancers on sun-exposed regions of skin. XP is classified into seven nucleotide excision repair-deficient types (A through G) and an XP variant type (XP-V, MIM: 278750) (1, 2). XP occurs at a higher frequency in Japan (1 in 22 000) (3) than in Europe (2). Approximately 25% of Japanese XP patients are diagnosed with XP-V (4), which is characterized by late onset of skin cancers.

We previously reported the usefulness of combined immunoprecipitation (IP) and sequencing of the *POLH* gene for genetic diagnosis (5). Most patients with XP-V do not experience acute exaggerate sunburn upon minimal sun exposure (5). They typically continue to expose their skin to the sun and are unaware of potential consequences until they consult a dermatologist because of the development of skin cancer. In the present study, we report three school-age cases of XP-V and the 2–9 year follow-up. All three patients were referred to us because of an increase in pigmented freckles; they had not developed skin cancers at the time of their first visit. Early diagnosis of XP is extremely important for children with an increased number of pigmented freckles who perform outdoor activities.

Patient 1 (XPV18KO)

An 11-year-old Japanese boy was referred to Kobe University Hospital because his parents were worried about an increase in the number of pigmented freckles (Fig. 1a). His parents first noticed this increase at the age of 4 and consulted a family doctor. They were told that the freckling was within the range of normal variation. In elementary school, the patient became a member of the soccer club and often played soccer outdoors. The number of pigmented freckles increased gradually, and when the boy was 10 years of age, his mother consulted a dermatologist. The patient did not have photophobia but was suspected of having XP-V and was advised to avoid exposure to sunlight. He presented with pigmented freckles on his face, anterior neck, nuchal region and upper back. However, skin cancers were not detected. Mental retardation and neurodevelopmental disabilities were not present. His parents were not consanguineous, and both were free of symptoms. Over the course of 5 years, his pigmented freckles became prominent (Fig. 1b, c).

Patient 2 (XPV19KO)

An 11-year-old girl was referred to Chiba University Hospital because of numerous pigmented freckles on her face,

which began to increase in number at 2 years of age. She had no photophobia, and her skin was never protected from sunlight. She was referred to us with the diagnosis of possible XP. Physical examination revealed suntanned skin with light-brown to dark-brown pigmented freckles of miliary size on the face, dorsa of hands, forearms, nuchal region, upper back, thighs and lower legs (Fig. 1d, e, f). Freckles were not observed on the submental triangle (Fig. 1e) or on the sun-shielded skin of the buttocks and axillae. Loss of hearing or neurological abnormalities was not observed. Her birth and development were normal. After she entered elementary school, she became a member of the swimming club. Her parents were not consanguineous, and her elder sibling did not display similar clinical features. Her parents were both asymptomatic. Skin cancers were not detected at her first visit to the hospital. However, 1 year and 2 years (Fig. 1g) after the diagnosis, the patient developed basal cell carcinomas (BCCs), which were excised.

Patient 3 (XPV9KO)

In our previous XP-V study, patient XPV9KO presented without any detailed clinical features (5). We briefly summarize her clinical features here, including a 9-year follow-up period. This 13-year-old girl was referred to us because of an increased number of freckles. Her mother noticed the increase in pigmented freckles when she was 4–6 years old. She had been spending the summer seasons without UV protection because she had never experienced sunburn or photophobia. She did not develop skin cancer. At her first visit, she presented with light-brown to dark-brown pigmented freckles of miliary size to pea size on the face, ear, anterior neck, forearms and the dorsa of the hands (Fig. 1h, i). Freckles were not observed on the submental triangle or dorsa of the feet. Her growth was normal for her age, and no neurological abnormalities were detected. Although she was not protected from the sun during the first year after diagnosis, at age 14, she became conscious of her disease and began to practice strict sun protection. The number of pigmented freckles increased only slightly and she had not developed any skin cancers by age 21 (Fig. 1j, k).

MATERIALS AND METHODS

Measurement of minimum erythema dose (MED)

The skin of the patients' backs was irradiated with graded doses of UVB using Toshiba FL20S-E-30 (Toshiba Electric