

**Q3.他に気をつけることはない
ですか？**

A3.回 答

肝臓を守るために注意も大切です。お酒（アルコール）は、肝臓に負担になるので飲み過ぎないようにしましょう。



貧血のための治療薬である鉄剤は逆に肝臓に負担になることがあります。内服しないようにしてください。

どんな病気でも同じですが、睡眠不足や疲れ過ぎは身体に悪いので、体調管理には常に気をつけましょう。



Q4.子供が欲しい？

38才女性、2年前から生理の度に腹痛発作がひどく、薬で抑えてもらっています。子供がほしいのですが、どうしたらよろしいでしょうか？

A4.回 答

腹痛対策を備えておいて薬（ホルモン剤）の投与を中止して待機ください。

Q5.子供の頃から筋力が弱い？

小学生の頃から筋力が弱く、体育の成績はいつも1でした。これはポルフィリン症と関係があるのでしょうか？

A5.回 答

あります、筋肉中でミオグロビンという蛋白質の生成力が弱くなり、物を持ったり、走ったり等の運動が苦手と言われています。

Q5.麻酔薬によって発作を誘発されることはありませんか？

今回1ヵ月後に腰椎麻酔でソケイヘルニアの手術をうけることになり相談させていただきます。出産後急性間欠性ポルフィリン症を発症しましたが、その後は32年間大きな発作を起こすことなく過ごしてきました。今回の手術を受けるにあたり、主治医にポルフィリン症であることを伝えましたが病気には詳しくないとのことでした。使用する予定の麻酔薬はマーカインかペルカミンです。これらの麻酔薬によって発作を誘発されること

はないのか心配しております。大変恐縮ですがご教示いただければ幸いです。

A5.回答

症状が落ち着いているようなので、問題はないと思います。

最近のPBG、ALA、UP、CPなど尿中ポルフィリン関連物質測定してもらってください。キシロカインよりマーカインのほうがより安全です。

大体ポルフィリン症例は50歳をこえるあたりからの症状といえます。女性ホルモンの関係があるかもしれません。

Q6.神奈川県下の専門医はどこですか？

繰り返す上腹部痛で来院し採血時に失神、大発作を認めた患者。尿中 δ -ALAは3.1です。蓄尿できないためPBGは未測定。AIPを疑っています。精査可能な神奈川県下の専門医を教えてください。

A6.回答

クレアチニン補正して測定しますのでPBG畜尿不要です。ALAと同じ部分尿で測定してください。

AIPの疑いはALA3.1ではどちらとも言えません。また、専門医についてはお近くの済生会神奈川県病院へ相談ください。

Q7.ポルフィリン症例でしょうか？

胆のう炎で入院した50代女性です。検査値は、PBG 35mg/dl、ALA 17 mg/dl UP1332 μ g/dl RBC、CP 752 μ g/dl RBC、赤血球PPは正常値でした。既往歴は30代で高血圧から脳梗塞歴あり、日光過敏症はありません。

これから判断するとポルフィリン症例でしょうか。

A7.回答

急性間歇性ポルフィリン症例に間違いありません。1ヶ月に1回これらのマーカーを測定して経過を見てください。水分、糖分を十二分に与えて、禁忌薬剤に注意してください。赤血球の測定は不要

ポルフィリン症対応専門病院紹介

済生会江津総合病院(ポルフィリン症対応窓口事務局)

院長：堀江 裕
医師：診療部長（消化器科）藤井 康善
住所：〒695-0011 島根県江津市江津町1016-37
電話：0855-54-0101

大阪府済生会茨田病院

院長：岡上 武
医師：消化器内科 島 俊英
住所：〒564-0013 大阪府吹田市市川園町1番2号
電話：06-6338-1521

香川県済生会病院

院長：小川 裕道
医師：副院長 佐藤 敦彦
住所：〒761-8076 香川県高松市多肥上町1331番地1
電話：087-868-1551

済生会松山病院

院長：岡田 武志
医師：副院長 宮岡 弘明
住所：〒791-8026 愛媛県松山市山西町880-2
電話：089-951-6111

済生会広島病院

院長：隅井 浩治
医師：内科医長 小林 博文
住所：〒731-4311 広島県安芸郡坂町北新地2丁目3番10号
電話：087-868-1551

山陰労災病院

院長：石部 裕一
医師：内科部長 前田 直人
住所：〒683-8605 鳥取県米子市皆生新田1-8-1
電話：0859-33-8181

東京都済生会中央病院

院長：高木 誠
医師：内科部長 足立 智英
住所：〒108-0073 東京都港区三田1丁目4番17号
電話：03-3451-8211

岡山済生会総合病院

院長：大原 利憲
医師：内科主任医長(兼)肝臓病センター長 藤岡 真一
住所：〒700-8511 岡山県岡山市北区伊福町1丁目17番18号
電話：086-252-2211

全国ポルフィリン代謝障害者の会 さくら友の会

代表：近藤 雅雄
住所：〒115-0055 東京都北区赤羽西4-46-13
URL：<http://www.sakuratomonokai.com/>

本会はポルフィリン代謝障害に関する正しい知識を高め、明るい療養生活を送れるよう、会員相互の支援と親睦を図ると共に、ポルフィリン代謝障害の原因究明と早期診断及び治療法の確立に関する研究に寄与し、本代謝障害症候群の根治に努力する。

代表著者紹介

済生会江津総合病院病院長 堀江 裕

昭和23年	島根県吉田村に生まれる
昭和49年3月	鳥取大学医学部医学科卒業
4月	鳥取大学医学部2内科入局
昭和50年	ポルフィリン症第1例経験
昭和53年3月	医学博士（鳥取大学）
4月	労働福祉事業団山陰労災病院勤務（嘱託医師）
昭和54年	出雲市にてAIP2家系、EPP1家系診断
12月	島根県立中央病院第1内科医長採用
昭和56年4月	鳥取大学医学部助手採用
昭和63年4月	鳥取大学医学部講師昇任
平成2年～3年	米国N.Y州ロックフェラー大学留学(ポルフィリン症研究)
平成10年	国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム(米子市)開催
平成11年5月	鳥取大学医学部助教授昇任
平成11年7月	日野病院長就任
平成11年7月	国立公衆衛生院 客員研究員
平成12年9月	鳥取大学医学部臨床教授
平成14年	ポルフィリン症相談窓口開設
平成16年6月	島根県済生会江津総合病院長就任
平成20年	国際ポルフィリン・ヘムシンポジウム開催(松江市)
平成21年～23年	厚労省難治性疾患克服研究事業
平成21年	済生会医療福祉共同研究参加
平成25年3月	現在に至る

《現在の役職》

- 厚生省独立行政法人国立栄養健康研究所客員研究員
- 鳥取大学医学部特命教授 ○日本内科学会中国評議員・認定医
- 日本肝臓学会評議員・認定医 ○日本消化器学会評議員・認定医
- ポルフィリン研究会会長 ○島根大学医学部臨床教授

本冊子は平成24年度社会福祉法人 恩賜財団 済生会 医学・福祉共同研究及び、平成23-24年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の協力において作成されました。

《参考文献、制作協力》

- 川田 暁（研究代表）他：遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断、治療法の開発に関する研究。平成23年度総括分担研究報告書。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業。2012。
- 前田直人、近藤雅雄、堀江 裕 他：血液症候群（第2版）ポルフィリン症 発行 河内秀明、P. 456-492、日本臨床社、2013。
- 堀江 裕：ポルフィリン症。新臨床内科学(第9版)。監修。高久史磨、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄 医学書院、P. 1052-1055、2006。
- 堀江 裕：ポルフィリン症。臨床病態学、総編集北村聖 P. 145-146、ヌーベルヒロカワ、2006。

今日の治療指針

私はこう治療している

監修 山口 徹 北原光夫
総編集 福井次矢 高木 誠 小室一成

TODAY'S
THERAPY 2014

医学書院

表1 薬疹の発疹型と原因薬剤

発疹型	主な原因薬剤
播種状紅斑丘疹型・多形紅斑型	抗菌薬、解熱鎮痛薬、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギンなど）、アロプリノール、造影剤など
じん麻疹型	抗菌薬（セファクロル、ミノサイクリンなど）、解熱鎮痛薬、造影剤など
光線過敏型	ニューキノロン系抗菌薬、チアジド系降圧利尿薬、消炎鎮痛薬（ケトプロフェン、ピロキシカムなど）、ビルフェノンなど
苔癬型	ACE阻害薬など
固定薬疹	アリルイソプロピルアセチル尿素、解熱鎮痛薬など

*合剤であることが多い。

表2 重症薬疹の原因薬剤

発疹型	主な原因薬剤
Stevens-Johnson症候群・中毒性表皮壊死症	抗菌薬（セフェム系、ピリドンカルボン酸系など）、解熱鎮痛薬（ロキソプロフェンナトリウム、アセトアミノフェンなど）、抗てんかん薬（カルバマゼピン、ゾニサミド、フェニトイン、バルプロ酸ナトリウムなど）、アロプリノール、総合感冒薬、消化性潰瘍治療薬など
薬剤性過敏症候群	抗てんかん薬（カルバマゼピン、ラモトリギン、フェニトイン、フェノバルビタール、ゾニサミド）、アロプリノール、メキシレチン塩酸塩、サラゾスルファピリジン、ジアフェニルスルホン、ミノサイクリン

ギ一薬の内服を併用する。皮疹が広範囲で勢いが強いとき、痒痒が強いとき、発熱を伴うときには、ステロイドの内服を併用する。

〔処方例〕 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- アレグラ錠 (60 mg) 2錠 分2 朝・夕食後 回
- ネリゾナユニバーサルクリーム 1日2回 塗布
症状が強い場合には、2)を3)に変更し、さらに4)を追加する。
- デルモベートクリーム 1日2回 塗布
- プレドニン錠 (5 mg) 4-6錠 分2-3 朝・(昼)・夕食後

⑤ 重症薬疹

Stevens-Johnson症候群、中毒性表皮壊死症、薬剤性過敏症候群には入院治療を行う。Stevens-Johnson症候群と中毒性表皮壊死症で眼の充血や痛みがあるときには、必ず眼科専門医へ紹介する。

〔処方例〕 下記のいずれかを用いる。

- プレドニン錠 (5 mg) 10錠 分3 (1日投与量は体重1 kgあたり1 mg前後)
- ソル・メドロール注 1回1,000 mg 1日1回 点滴静注

1)で病勢がおさまらなければ増量し、効果が認められればほぼ病勢がおさまるまで同量を維持し、その後減量する。2)は3日間連続で投与し、その後は1)程度の量のプレドニンを処方し、増悪がないのを確認して減量を行う。Stevens-Johnson症候群や中毒性表皮壊死症で上記の治療による効果が認められない場合には、血漿交換療法、あるいは免疫グロブリン製剤（保険適用外）を併用する。

光線過敏症

photosensitive disorders

中野 創 弘前大学大学院准教授・皮膚科学

⑥ 病態

光線過敏症は健康人では反応を起こさない光線曝露量で、皮膚に異常反応を生じる疾患の一群であり、病因は疾患ごとに多様である。日光にはUVB、UVA、および可視光線などが含まれるが、これらのうちのどれが病変を惹起する主要な波長（作用波長）になっているかは疾患によって異なる。光線過敏症を分類すると、①光アレルギー性、②遺伝性、③特発性、④その他に分けられる。ここでは触れないが、ペラグラ、全身性エリテマトーデス（SLE）、アトピー性皮膚炎、単純疱疹など日光曝露で皮疹が誘発される疾患も臨床的に重要である。

⑦ 診断

病因は多彩であるが、日光曝露で症状が出現、増悪する点はその疾患にも共通している。したがって、原則として皮疹は露光部位である顔面、前胸部、項部、前腕、手背などに生じる。ただし、女性では化粧などでマスクされるために顔面に皮疹が現れないことがあり、注意を要する。自身が光線の関与に気づいていないこともしばしばである。そのほか、光線曝露後発症までの時間や皮疹の持続時間、皮疹の性状、薬剤使用歴、家族歴の聴取を行う。診

20
皮膚

断確定には光線テストやポルフィリン体測定、遺伝子診断などが必要な場合がある。

④ 治療方針

遮光の励行が治療の基本である。屋外ではつばが広い帽子や衣服が有用である。UVB、UVA に作用波長がある疾患ではサンスクリーン外用が有用であり、サンスクリーンはどの波長領域を防御するのに適しているのかを考慮したうえで適切に選択する。可視光線は物理的遮蔽でないと防御できない。光線以外の要因（内服薬など）が明らかな場合は可及的にそれを取り除く。

⑤ 光アレルギー性

1. 光線過敏型薬疹 成人で最も多くみられる光線過敏症である。薬剤内服後に光線照射を受けると発症する。原因薬剤には抗菌薬（ニューキノロン系）、消炎鎮痛薬（ピロキシカム）、降圧利尿薬（サイアザイド系）、抗癌剤（テガフル）などがある。被疑薬剤から原因を特定し、中止・変更する。

2. 光接触皮膚炎 光感作物質が皮膚に接触したあと、光照射を受けて皮疹が生じる。消炎鎮痛薬、特にケトプロフェンの外用、貼付が原因として多い。

上記1, 2のいずれも皮疹に対してステロイド外用、抗アレルギー薬内服が有効である。

⑥ 処方例) 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) ロコイド軟膏 1日2回 塗布 (顔面)
- 2) アンテベート軟膏 1日2回 塗布 (顔面以外)
- 3) タリオン OD 錠 (10mg) 2錠 分2 朝・夕食後

⑥ 遺伝性

1. ポルフィリン症 ヘム合成系にかかわる酵素群のいずれかの先天的異常により発症する疾患群である。本邦で最も多い病型は晩発性皮膚ポルフィリン症であるが、ほとんどが孤発性である。作用波長はUVAと可視光線である。中年以降の主に男性の露光部に紅斑、小水疱、びらん、色素沈着、小癬痕など多様な皮疹が生じる。アルコール多飲、C型肝炎ウイルス感染など肝障害を伴うことが多い。尿中のポルフィリン体が高値を示す。治療は遮光、濁血に加え、随伴する肝障害などを治療する。皮膚ポルフィリン症で最も多くみられる骨髄性プロトポルフィリン症は幼児期から光線曝露部に紅斑、色素沈着、小癬痕などを認める遺伝性疾患であるが、潜伏性の症例や肝障害を伴う症例もあるので専門施設での遺伝子診断が必須である（弘前大学皮膚科）。

2. 色素性乾皮症 紫外線で傷害されたDNAの修復にかかわる一連の因子の先天的異常により発症す

る疾患群である。最重症のA群では出生後まもなく日光曝露後に強い日焼けを生じ、小児期から皮膚癌を多発するため、厳密な紫外線防御が要求される。このため診断に慎重を期す必要があり、専門施設に遺伝子診断を含めコンサルトすべきである（神戸大学、大阪医科大学皮膚科）。

⑥ 特異性

1. 多形日光疹 光線過敏症のなかでは最も頻度が高い。春に生じ、日光曝露で慣れが生じると徐々に軽快してくる (hardening)。日光曝露後、露光部に赤色丘疹が多発する。若い女性に多い。遮光とともにステロイド外用を行う。

2. 慢性光線性皮膚炎 主に高齢男性の顔面、前腕など露光部に湿疹様の皮疹が生じる。作用波長はUVB、UVAの両方であることが多い。ステロイドのみでは難治であり、その場合、シクロスポリン内服が有効な例がある。

⑦ 処方例) 下記の薬剤を症状に応じて適宜用いる。

- 1) バンデル軟膏 1日2回 塗布 (顔面)
 - 2) デルモベート軟膏 1日2回 塗布 (顔面以外)
 - 3) アレロック OD 錠 (5mg) 2錠 分2 朝、就寝前
顔面は軽快後下記に変更する。
 - 4) プロトピック軟膏 (0.1%) 1日2回 塗布 (顔面) (処方)
 - 難治例では3)を5)に変更する。
 - 5) ネオオラルカプセル (50mg) 4カプセル (3mg/kg) 分2 朝・夕食前 (処方)
3. 日光じん麻疹 光線曝露部に限局して膨疹が生じる。可視光線領域に作用波長がある場合が多いため、サンスクリーンは効果が少なく、物理的な遮光が必要になる。薬剤性のものを除外する必要がある。対症療法として抗アレルギー薬を内服する。

⑦ 処方例)

- ザイザル錠 (5mg) 1錠 分1 就寝前 回
4. 種痘様水疱症 幼児期に日光曝露後顔面に小水疱、壊死を生じるが、多くは自然軽快する。ほぼ全例で皮疹部においてEBV陽性である。EBV関連NK/T細胞リンパ腫に進展することがあり、経過観察が必要である。

⑧ 患者説明のポイント

- ・光線以外の原因が除去できない光線過敏症では光線防御が重要であることを十分認識してもらう。
- ・UVAや可視光線が作用波長である場合はガラス越しの日光でも発症要因になる。
- ・サンスクリーンは目的に合ったものを用いるよう

指導する。例) SPF (UVBの防御指標) 50+, PA (UVAの防御指標) +++.

表皮水疱症
epidermolysis bullosa

阿部理一郎 北海道大学大学院准教授・皮膚科

病態

表皮真皮間の接着に働く構成蛋白をコードする遺伝子の変異により発症し、その部位において皮膚脆弱性が生じた結果、日常生活における軽微な外力により皮膚、粘膜に容易に水疱が生じる疾患である。水疱を形成する裂隙の部位により、単純型、接合部型、栄養障害型の3型に大別できる。病因蛋白は、単純型ではケラチン5/14, プレクチン, 接合部型ではα6β4 インテグリン, XVII型コラーゲン, ラミニン332, 栄養障害型ではVII型コラーゲンである。病型によって遺伝形式、予後が異なるため皮膚組織の電顕的, 免疫組織学的観察による病型の診断が重要である。

なお、後天性表皮水疱症はVII型コラーゲンに対する自己免疫性水疱症である。

診断

臨床所見, 組織所見, 遺伝型, 基底膜蛋白の免疫染色, 遺伝子検査により行う。

治療方針

表皮水疱症には根治療法はなく、物理的刺激を避け、局所療法などが中心に行われる。近年では骨髄移植による根治療法が米国で試みられている。

全身療法

重症型の新生児期においては、輸液管理, 栄養管理が必要である。

幼少期以降も重症型では、粘膜潰瘍, 食道狭窄に伴い低栄養や貧血を認めるため、液状高カロリー食が有用である。

処方例

エンシユア・H (375 kcal/缶) 1日3缶 経口

外用療法

新生した水疱に対しては穿刺し水疱内容を除去し、感染予防に抗菌薬含有軟膏を外用する。皮膚のびらん, 潰瘍に対しては抗菌薬含有軟膏, 白色ワセリン, またはメロリンガーゼにアズノール軟膏を伸ばして貼付し, 包帯固定する。また在宅難治性皮膚疾患処置指導管理料を算定した場合は, ガーゼ・包帯・絆創膏などの衛生材料が含まれ, 特定保険医療材料に関しても保険請求できる。

処方例 下記のいずれかを用いる。

- 1) 白色ワセリン 1日1-2回 ガーゼにて貼付
- 2) アズノール軟膏 (0.033%) 1日数回 ガーゼにて貼付
- 3) パラマイシン軟膏 1日1-2回 ガーゼにて貼付

その他

栄養障害型では指趾癒着, 食道狭窄に対して指趾形成術, 食道拡張術が施行される。また, 難治性潰瘍を繰り返していくなかで有棘細胞癌を生じるため早期発見に努める必要がある。

天疱瘡, 水疱性類天疱瘡, 疱疹状皮膚炎

pemphigus, bullous pemphigoid, and dermatitis herpetiformis

石井文人 久留米大学講師・皮膚科

病態

皮膚のさまざまな構成蛋白に対する自己抗体により, 接着機能が障害され, 皮膚や粘膜に水疱・びらんを形成する疾患群である。診断のために皮膚生検ならびに血清学的検査を施行する。

天疱瘡

表皮の細胞間接合に関与するデスマソームの構成蛋白であるデスマググレイン (Dsg) に対する自己抗体により, 接着機能が障害され生じる。尋常性天疱瘡は全身の弛緩性水疱と難治性のびらんを特徴とし, ほぼ全例に口腔粘膜病変を伴う。尋常性天疱瘡には口腔粘膜病変のみを示す粘膜優位型と, 口腔内病変と皮膚の水疱・びらん性病変の両方を示す粘膜皮膚型がある。落葉状天疱瘡では, 痂皮を伴う紅斑, びらんが主体で, 粘膜病変はない。組織学的には表皮内の棘融解性水疱の形成を特徴とする。蛍光抗体直接法で生検皮膚の表皮細胞膜にIgGとC3の沈着を認める。血清学的に蛍光抗体間接法でIgG抗表皮細胞膜抗体を証明する。またELISAでIgG抗Dsg1抗体, 抗Dsg3抗体を検出する。

水疱性類天疱瘡

皮膚表皮基底膜部の構成蛋白であるBP180およびBP230に対する自己抗体により, 接着機能が障害され生じる。高齢者に多くみられ, 痒痒の強い浮腫性紅斑, 緊満性水疱を特徴とする。組織学的に多数の好酸球を含む表皮下水疱を示し, 蛍光抗体直接法にて表皮基底膜部にIgG, C3の沈着を認める。血清学的に蛍光抗体間接法でIgG抗表皮基底膜部抗体を証明する。またELISAでIgG抗BP180抗

20
皮膚

診る・わかる・治す
皮膚科臨床アセット

A s s e t

19

水疱性皮膚疾患

発症機序の解明から
最新の診断・治療法まで

総編集◎古江増隆
専門編集◎天谷雅行

中山書店

37

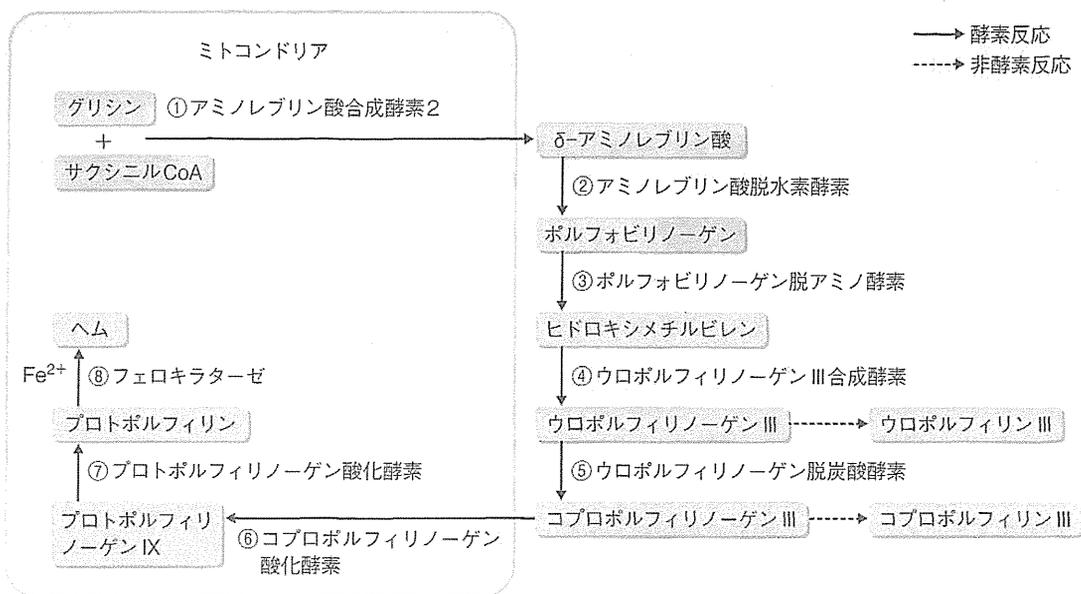
ポルフィリン症の病因, 診断, 治療

分類

- ポルフィリン症はヘム代謝系 (■) にかかわる 8 つの酵素のいずれかの活性低下あるいは活性上昇により, ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積するために発症する疾患群の総称である. 大部分はそれぞれの酵素に対応する遺伝子の変異による遺伝性であり, 遺伝性ポルフィリン症と総称される.
- 現在, 遺伝性ポルフィリン症は 9 つの病型に分類されており, 対応する原因遺伝子の産物である酵素とともに■に示した.
- 旧来, 臨床的にポルフィリン代謝酵素の主たる異常が存在する臓器によって肝性と骨髄性に分けられてきたが, 近年は皮膚症状が主体となる非急性型 (nonacute type) *1 と急性の神経・消化器症状を伴い生命予後が脅かされる急性型 (acute type) に分けられることが多い (Bickers ら, 2012¹⁾).
- 急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria : AIP) とアミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症 (aminolevulinic acid dehydratase deficiency porphyria : ALADP) は, 蓄積する代謝産物がポルフィリン前駆体であり, 光線で励起されないため光線過敏症状を生じない. そのため皮膚科で診療する機会はほとんどないが, 急性症状を生じる点で大変重要な疾患である.
- X連鎖優性プロトポルフィリン症 (X-linked dominant protoporphyria : XLDP) は近年新たに記載された病型である. フェロケラターゼ遺伝子 (*ferrochelatase* : *FECH*) に変異が同定できない赤芽球性 (骨髄性) プロトポルフィリン症 (erythropoietic protoporphyria : EPP) の一部症例において, 赤芽球でのみ発現するアミノレブリン酸合成酵素 2 (aminolevulinic acid synthase 2 : ALAS2) の機能獲得性変異が同定されたことから, 独立疾患として分離された (Watley ら, 2008²⁾).
- 以下, 本項では主要な皮膚ポルフィリン症について皮膚症状, 特に本書のテーマである水疱形成にふれつつ概説する.

*1 非急性型は皮膚型と呼ばれたこともあるが, 急性型にも皮膚症状を呈する病型があるので, 本項では皮膚症状を生じるポルフィリン症は皮膚ポルフィリン症と呼ぶこととする.

■ ヘム合成経路



ヘム代謝系はサクシニル CoA とグリシンからδ-アミノレブリン酸を生成する反応から始まり、プロトポルフィリンに鉄イオンをキレートさせ、ヘムを生成する反応で終わる。

■ 遺伝性ポルフィリン症の病型

分類	病型	原因遺伝子産物	遺伝形式
非急性性	先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)	ウロポルフィリノーゲン合成酵素 (PROS)	常劣
	赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)	フェロケラターゼ (FECH)	常優
	X連鎖優性プロトポルフィリン症 (XLDPP)	アミノレブリン酸合成酵素 2 (ALAS2)	X優
	晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD)	常優
	肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD)	常劣
	急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 (PBGD)	常優
急性性	アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症 (ALADP)	アミノレブリン酸脱水素酵素 (ALAD)	常劣
	多様性ポルフィリン症 (VP)	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PPOX)	常優
	遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素 (CPOX)	常優

常劣：常染色体劣性遺伝，常優：常染色体優性遺伝，X優：X染色体連鎖優性遺伝。

疫学

● 本邦における各病型の症例数の1920年から2010年までの集計によれば、最も多いのは晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda : PCT) であり、全ポルフィリン症 926 例中 328 例であった (近藤ら, 2012³⁾)。以下、EPP の 203 例、AIP の 198 例と続くが、その次は多様性 (異型) ポルフィリン症 (variegate porphyria : VP) の 56 例と、上位と数の開きがある。

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なのは PCT、劣性遺伝性なのは肝性赤芽球性 (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, 2012³⁾)。
- 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, 2012⁴⁾)。

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380~700 nm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（Kondora, 2004⁵⁾）。
- 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, 1983⁶⁾）。
 - 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, 1998⁷⁾）。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。

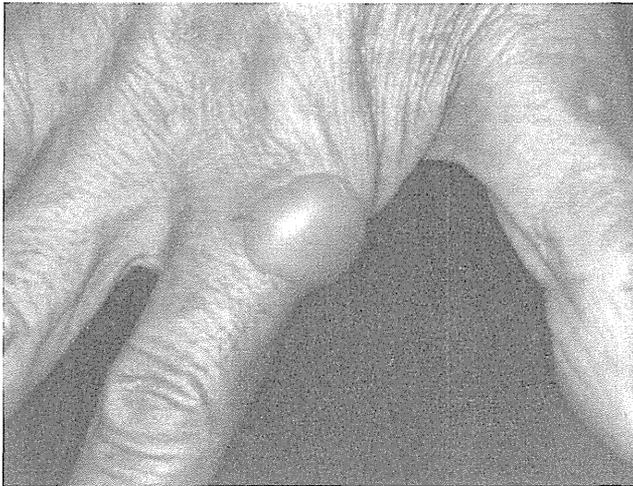


図2 晩発性皮膚ポルフィリン症にみられた緊満性水疱

- 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, 1975⁸⁾)、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, 1967⁹⁾)。
 - 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, 1982¹⁰⁾)。
- 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、瘢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, 1982¹⁰⁾、あるいは基底膜上 (Klein ら, 1983¹¹⁾) 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, 1982¹⁰⁾; Klein ら, 1983¹¹⁾), あるいは透明層 (lamina lucida) (Klein ら, 1983¹¹⁾) 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

- ④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 (⑤)。

皮膚外症状

- ④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, 2011¹²⁾; 山田ら, 2012¹³⁾)。

■ 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	瘰癧 色素沈着 色素脱失 指趾離断 鼻尖耳介欠損 瘰癧性脱毛 眼瞼外反	陥凹性小瘰癧 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 瘰癧 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 瘰癧 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 瘰癧 色素沈着 皮膚脆弱性 稗粒腫 多毛 強皮症様硬化	瘙癢 瘰癧 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的ことがあるため、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, 2003¹⁴⁾。

図 晩発性皮膚ポルフィリン症にみられた稗粒腫水疱，びらんの治癒後に多発。



うえで重要である (中野, 2012⁴⁾。

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治療法しかない。
- 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 (川山ら, 2013¹⁵⁾。
- β 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)

▶ 文献は巻末に掲載

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まないと考えられている。

■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。

[谷口教夫、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δ-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(porphyrria)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、

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	±~+++	++	+
皮膚型	PCT	UPIII>7PIII>5P, isoCP	正常範囲内	CP>PP, isoCP, 6P, 5P	+~+++ +	-	+~+++
	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, 不眠などにはクロロプロマジン, 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, 抱水クロー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。