

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> , バラミン <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> , パルギリン, 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	アレピアチン <sup>®</sup> , ミノ・アレピアチン <sup>®</sup> , テグレートル <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	フルロキセン, アルファキサロン, 酢酸アルファドロン, 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> , カタプレス <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> , オバイリン <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, アルビオシン, 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, ブスルファン

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、

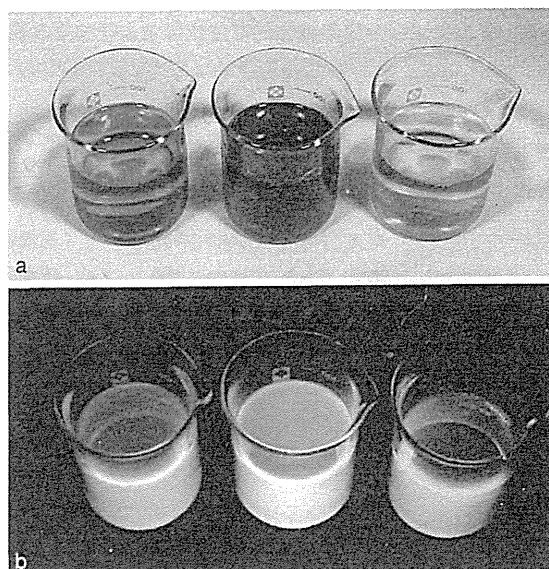


図 94 先天性赤芽球性ポルフィリン症患者の赤色尿 (a) とその蛍光 (b)

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。遅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, 感染症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。光被曝部位にびりびりとした痛み (灼熱感), 痒痒感, 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。

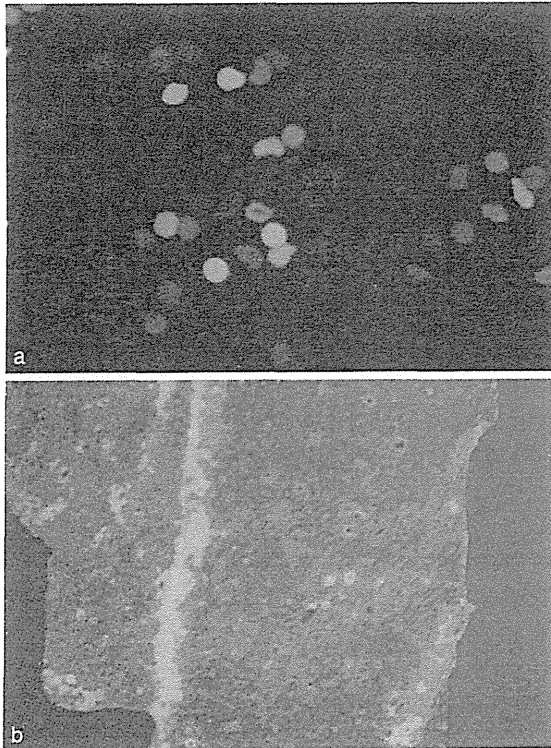


図 95 赤芽球性プロトポルフィリン症患者の赤血球 (a) と肝組織の赤色蛍光 (b)

#### ■ 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), および光溶血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

急性腹痛	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 variegate 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● $\delta$ -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, 癬痕化, 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, 脂肪変化, 壊死, 慢性の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。皮疹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: Porphyrins 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、体内のエネルギー生産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)

## VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)

Acute intermittent porphyria

Key words : 急性ポルフィリン症, 急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), ヒドロキシメチルピラン合成酵素 (HMBS), ポルホピリノゲン (PBG), デルタアミノレブリン酸 ( $\delta$ -ALA)

前田直人

## はじめに

急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), 異型ポルフィリン症 (VP), 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) および ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP) の 4 病型はいずれも急性ポルフィリン症として, その誘因, 臨床症状, 検査所見, 治療方針など実臨床において共通する部分が多い。したがって, 本稿では急性ポルフィリン症の代表病型として AIP を中心に述べるが, 他の病型の診療にあたってはあわせて本稿を参考にされたい。

## 1) ヘム代謝とポルフィリン症

ヘムは, ヘモグロビンやミオグロビン, チトクローム, カタラーゼ, ペルオキシダーゼなど, 酸素の運搬やプロトンの輸送といった多彩な機能を有するヘムタンパクの補欠分子族であり, 生体機能の根幹反応に関与する重要な生命色素である<sup>1)</sup>。ヘムの生合成はほぼすべての体細胞で行われるが, 哺乳動物では主として肝細胞と骨髄赤芽球において行われる。ヘム合成は, ミトコンドリア内でのグリシンとサクシニル-CoA の縮合にはじまり, 続いて細胞質で幾つかの種類ポルフィリンを経て段階的に反応し, 再びミトコンドリア内に戻って最終的にヘムとなる (図 1)。

ポルフィリン症は, ヘム合成に関与する 8 つの酵素のうち, 最初の縮合反応を触媒する  $\delta$ -アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS) を除く 7 つの酵素のいずれかの活性が, 主としてそれらをコードする遺伝子の変異によって, 低下または

欠損すること起因する。どの段階での酵素が障害されているかによって過剰に産生される前駆物質が異なるため, それぞれ異なる臨床病型を生じることになる。すなわち, ポルフィリン症は遺伝子学的にも臨床的にも heterogeneous な疾患群からなる<sup>2)</sup>。

## 2) 急性ポルフィリン症の位置づけ

歴史的にポルフィリン症は, ヘム前駆体の過剰産生が主として肝細胞内で起こるかあるいは骨髄造血細胞内で起こるかによって, 肝性と骨髄性 (赤芽球性) とに分類されてきた。これは, ヘム合成系の各酵素の活性が体内の 2 大ヘム産生臓器である肝と骨髄とでそれぞれ臓器特異的に異なっているためである。

一方, 臨床的立場からは, 急性内臓神経症状を主徴とする急性ポルフィリン症と皮膚光線過敏症を主徴とする皮膚ポルフィリン症とに分類される (概論の稿を参照)。急性症状は患者の訴えも激しいうえ時に致死的事から, 臨床的にはこちらの分類がより実用的と考えられる。急性ポルフィリン症には急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), 異型ポルフィリン症 (VP), 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP), ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP) の 4 病型, 皮膚型には晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT), 肝骨髄性ポルフィリン症 (HEP), 先天性骨髄性ポルフィリン症 (CEP) および骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) の 4 病型が含まれる。また, ポルフィリン症の遺伝形式には, 非遺伝性である散发性 PCT (sporadic PCT: sPCT) を除いて, 常染色体優性遺伝するものと劣性遺伝形式をとるものと

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部 機能病態内科学

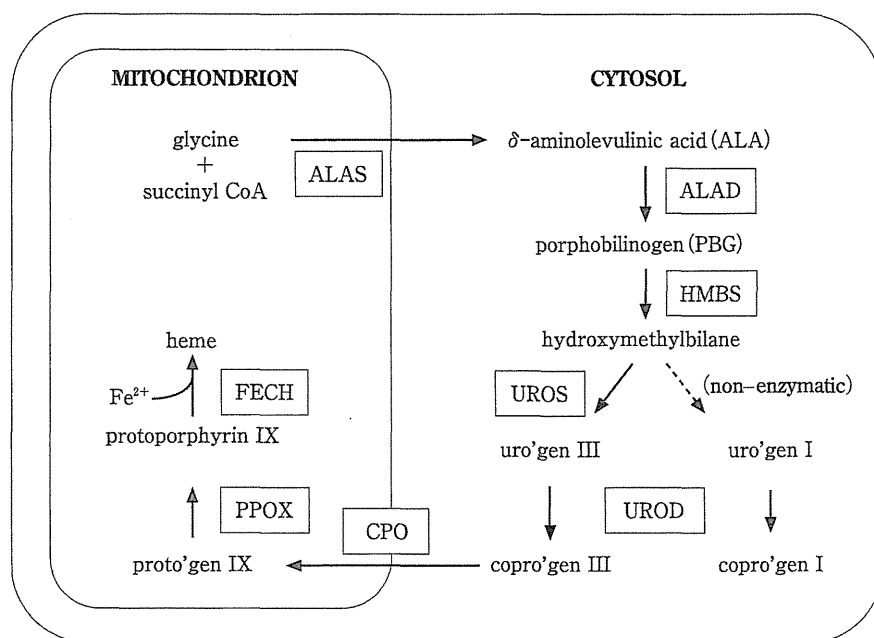


図1 ヘム合成系とポルフィリン症

ヘム合成系に関する酵素(枠線で示す)は全部で8つあるが、ポルフィリン症は、最初の縮合反応を触媒するδ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS)を除く、7つの酵素のいずれかの活性の低下または欠損に起因するため、どの酵素が障害されているかによってそれぞれ異なる病型を生じることになる。

VII  
ポルフィリンーヘム代謝異常

がある。

### 1. 概念・疫学

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)は、ヘム合成系における3番目の酵素であるヒドロキシメチルピラン合成酵素(hydroxymethylbilane synthase: HMBS, 別名 porphobilinogen deaminase: PBGD) [EC 4.3.1.8]の先天的(遺伝的)活性低下に起因する<sup>2)</sup>。VP, HCP, ADPとともに急性ポルフィリン症に分類される。遺伝性ポルフィリン症の中では南アフリカとチリを除き、世界各地で最も頻度の高い病型である。特にスウェーデンを中心に北ヨーロッパでは人口10万あたり60-100人の罹患率とされ、これは米国の約10倍の頻度である<sup>3)</sup>。AIPは常染色体優性遺伝形式をとるが、後述するように多因子性疾患の側面があり、実際に発症するものはHMBS遺伝子変異保因者の10-30%程度にすぎないと考えられている。我が国では2007年までに190

例余りの報告例がある<sup>4)</sup>が、未発表例や見逃し例、および未発症変異保因者を含めると実際には更に多く存在すると推定される。

### 2. 病因および病態

急性発作の特徴である神経系の異常は、現在のところ、肝で合成されるδ-アミノレブリン酸(δ-ALA)あるいは他の代謝産物による神経毒であると考えられている。急性発作の誘因として、種々の薬物、性ホルモンのアンバランス(生理前や妊娠初期、出産直後)、飲酒、喫煙、カロリー摂取不足(無理なダイエット)、感染症などが指摘されている。そのメカニズムとして、薬物代謝に関する肝 cytochrome P450 の誘導(=ヘム産生増加)、および飢餓や感染症による heme oxygenase の誘導(=ヘム消費亢進)など、結果としてALASが誘導される状況が基礎にあることを理解しておく。遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こりやすさは様々

である。すなわち、同じ変異保因者でも年齢や性、発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。例えば、現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく、一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には、経産婦、中年以前の男性、赤色尿、尿中ポルホビリンゲン(PBG)陽性、5年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

なお、代表的な発作誘発薬剤として、バルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。発作は誘発薬物に曝露後、通常24時間以内に生じる。個々の薬物の安全性確認については概論の稿、あるいは関連サイトを利用するとよい[<http://www.drugs-porphyrin.org/>, <http://www.porphyrin-europe.com/>, <http://www.porphyrinfoundation.com/>, [http://merckmanual.jp/media/mmp/pdf/Table\\_155-4.pdf](http://merckmanual.jp/media/mmp/pdf/Table_155-4.pdf) など]。

### 3. 症 状

AIPでは他の急性ポルフィリン症と同様、①消化器三大徴候といわれる、腹痛、嘔吐、便秘などの腹部症状のほか、②痙攣や四肢麻痺などの中枢神経症状、更に③高血圧や頻脈、多汗などの自律神経症状を呈する。このうち最もよくみられる症状は腹痛である、左下腹部の痙攣を訴えることが多く数時間ないし数日間続くが、発熱や白血球増多、腹膜炎症状を伴うことはまれである。発作は間欠性に起こる。訴えが激しいわりには理学的所見に乏しく、また症状が多彩でそれぞれが非特異的なことから、その鑑別には内科、神経科、精神科など各科で苦慮することが多く、しばしば急性腹症やイレウス、虫垂炎、あるいはヒステリーなどと誤診される。

急性発作は不安や多動、不眠などの行動変化を含む前駆症状で始まる。患者はしばしば脱水や電解質異常をきたす。視床下部-下垂体障害から抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(SIADH)に起因する低ナトリウム血症を認め、重症例では痙攣を起こす。

診断のつかないまま症状を改善する目的で、

誘発因子となる薬物が不適切に用いられた場合、急性症状は更に増悪する。神経症状はたいてい運動障害であり、初期の段階では腕や足の筋肉痛がみられる。筋力低下は足よりも腕、特に近位筋より始まる。筋力低下は進行性であり、やがて四肢麻痺へと進行し、腱反射消失および運動麻痺が生じる。更に10-20%の症例で球麻痺、呼吸筋麻痺により死に至る。その一方で麻痺からの回復は緩徐であり、一部の症例では非可逆的な後遺症を残す。錐体路徴候や小脳症候群、一過性の失明、意識障害が生じることもある。

こうした急性発作の多くは30歳代に発症し、思春期前および閉経後にみられることは極めてまれである。男性より女性に多く発症する。患者のほとんどは1回もしくは数回の発作を経験したのちほぼ完全に回復するが、10%未満の患者では再発を繰り返す。なお、繰り返し発症したAIPでは、中年以降に腎障害、肝細胞癌の合併頻度が高くなる。

ちなみに、HCP、VPと異なりAIPに皮膚症状(光線過敏症)はみられない。AIPではHMBS活性低下により $\delta$ -ALAやPBGといったポルフィリン前駆物質が増加するのであって、より下流の酵素欠損によって生成する光線感受性のポルフィリン体(photosensitizing porphyrin)は増加しないからである。

### 4. 診断と鑑別診断

#### 1) 生化学検査

症状および既往歴、生活歴(誘発因子含む)、家族歴などから急性ポルフィリン症が疑われた場合、最初に検査すべきは尿中PBGの測定である<sup>9)</sup>。急性期では、尿中PBGおよび $\delta$ -ALAはADPを除く急性ポルフィリン症3病型すべてにおいて特異的に増加する(表1)(ADPでは $\delta$ -ALAのみが増加)。特にAIPでより高値を示し、またその持続も他の2病型より長い。一方、尿中のウロポルフィリンおよびコプロポルフィリン増加は非特異的であり鑑別には役立たない。AIPではVP、HCPと異なり、糞便中へのポルフィリン体の排泄増加はない。また、3病型ともに発作間欠期(寛解期)においては、尿中およ

表1 急性ポルフィリン症の生化学的所見(急性期)

porphyria	尿 中				糞便中		
	$\delta$ -ALA	PBG	UP	CP	UP	CP	PP
AIP	++++	+++	+	+	~	~	~
HCP	++	++	+++	+++	+	+++	~
VP	+++	+++	++	+++	~	+	+++

AIP: acute intermittent porphyria, 急性間欠性ポルフィリン症  
 HCP: hereditary coproporphyrin, 遺伝性コプロポルフィリン症  
 VP: variegate porphyria, 異型(多様性)ポルフィリン症  
 $\delta$ -ALA:  $\delta$ -aminolevulinic acid,  $\delta$ -アミノレブリン酸  
 PBG: porphobilinogen, ポルホビリノゲン  
 UP: uroporphyrin, ウロポルフィリン  
 CP: coproporphyrin, コプロポルフィリン  
 PP: protoporphyrin, プロトポルフィリン

び糞便中のポルフィリン体濃度はおおむね正常値を示す。これら3病型の鑑別には一般的な尿および糞便の生化学検査では必ずしもクリアカットな結果が得られないうえ、治療上はそれぞれの病型で特異的なものはないため、治療にあたっては急性ポルフィリン症として一括して扱って問題ない。その他の鑑別法としてHPLC分析や赤血球中のHMBS酵素活性の測定も可能ではあるが、一般的ではない。

いずれにせよ、尿中PBGが正常上限の10-100倍以上の高値を示す場合にはAIPを含めた急性ポルフィリン症の発症を考え、直ちに治療を開始すべきである。なお、代謝マップ(図1)から理解されるように、ADPでは尿中PBGは増加しない。

2) 遺伝子解析

上記のように、従来よりAIPの臨床診断には尿中 $\delta$ -ALAやPBGを測定する生化学的手法が用いられており、急性期の迅速な診断やその後の経過観察、緩解期における患者管理などに広く利用されている。しかしながら、年齢や病期、病勢の強弱、あるいは個体差などにより、その結果判定には必然的に疑診、いわゆるグレイゾーンが存在する。こうしたことを背景に、近年の遺伝子工学の進歩を受け、ポルフィリン症各病型の診断に責任酵素遺伝子の解析が行われるようになった。

AIPに関してはポルフィリン症の中でいち早

くその責任酵素であるHMBS遺伝子がクローニングされ<sup>9</sup>、欧米を中心としてこれまでに欠失変異や挿入変異、ミスセンス変異、スプライシング変異を含めて350余りの遺伝子変異が報告されている。遺伝子解析ではグレイゾーンの確定診断が可能であり、また、いったん遺伝子変異が明らかになれば、従来は困難であった家系内の潜在性未発症者の正確な把握とその将来の発症予測・発症予防が可能となる<sup>7</sup>。遺伝子解析は遺伝性ポルフィリン症診断におけるgold standardとさえいえる<sup>8,9</sup>。現在我が国ではポルフィリン症の遺伝子解析が可能な施設は限られているが、平成22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)‘遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究’班によれば、我が国のAIPについてはこれまでに全国各地の18家系の解析が報告されている<sup>10</sup>。

5. 治療と予後

AIPを含めて急性ポルフィリン症に対する根本治療はなく、発症予防(誘因の回避・除去)と対症療法が基本となる。治療は急性ポルフィリン症の4病型(AIP, VP, HCP, ADP)すべてに共通するもので、可及的早期に開始する。増悪因子、特に誘発薬を除去し、感染症を治療し、低カロリーを是正する。使用薬物が安全であるか危険であるかについてはインターネットなど



を通じて情報が得られる(前述)。

急性期における初期治療としては、ALAS活性の阻害およびカロリー補充を目的に大量の5-10%ブドウ糖液(3,000-4,000mL/日)の点滴静注が用いられる。また肝ALAS活性抑制の目的でシメチジンの静脈内投与も行われる。対症的治療として、腹痛、嘔吐、頭痛、不安に対しクロロプロマジンや時に大量のオピオイドが必要となる。麻薬によって便秘が増悪した場合には緩下剤を併用する。バルビツール酸系薬は症状を増悪させるため禁忌である。頻脈や高血圧など自律神経症状に対しては $\beta$ -ブロッカーが用いられる。低ナトリウム血症による痙攣では電解質補正に加えてジアゼパムを使用するが、ジアゼパムは誘発薬剤の扱いで緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限られる。このため、急性ポルフィリン症の急性期治療では痙攣のコントロールに最も難渋する。更に重篤な例では呼吸管理を含めた集中治療も必要となる。初期治療に反応すれば良好な予後が期待できる。

ヘミンの経静脈投与は特異的かつ病因論的な治療法で<sup>5,11)</sup>、欧米では高い有効性が認められ第一選択薬となっているが、我が国では未承認である(2012年7月現在、シミックホールディングス(株)から承認申請中)。ヒトヘミンはネガティブフィードバックによって肝でのALASの

誘導を抑制し、速やかに尿中へのALAおよびPBG排泄量を減少させる。ヨーロッパではヘムアルギネート製剤であるNormosang®(Orphan Europe, Paris)(3-4mg/kg/日)が広く用いられており、標準投与期間である4-5日程度の短期使用ではほとんど副作用はみられない。妊娠中の急性発作に対しても母子への副作用なく投与可能である<sup>12)</sup>。

その他、まだ少数ではあるが重篤なAIP患者に対して肝移植の行われた例が報告されている。肝移植により尿中PBG排泄量は正常化し、急性発作は回避され、患者のQOLは向上する<sup>13)</sup>。

いずれにしても、遺伝子変異を有する患者では、症状のあるなしにかかわらず、カロリーを考慮した食事、禁酒や禁煙、感染症対策、安全な薬物と危険な薬物を記した一覧表など、発症予防に向けた十分な管理が必要である。特に薬物を投与する場合にはその有効性と危険性を常に考慮しなくてはならない。本疾患に対する認識が広まり、早期の正確な診断、適切な健康管理および効果的な治療が行えるようになれば、AIPを含めた急性ポルフィリン症の予後は更に改善されるものと期待される。

最近、AIPモデルマウスを用いて、酵素障害の改善を目的とした遺伝子導入療法も試みられ、良好な成績が示されている<sup>14)</sup>。

## ■文 献

- 1) Mauzerall DC: Evolution of porphyrins. *Clin Dermatol* 16: 195-201, 1998.
- 2) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p 2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 3) Sassa S: Modern diagnosis and management of the porphyrias. *Br J Haematol* 135: 281-292, 2006.
- 4) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 5) Anderson KE, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 142: 439-450, 2005.
- 6) Grandchamp B, et al: Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* 162: 105-110, 1987.
- 7) Sassa S, Kappas A: Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 247: 169-178, 2000.
- 8) Maeda N, et al: A splicing mutation in the hydroxymethylbilane synthase gene in a Japanese family with acute intermittent porphyria. *Clin Biochem* 32: 411-417, 1999.
- 9) Maeda N, et al: Two deletion mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in two unrelated Japanese patients with acute intermittent porphyria. *J Hum Genet* 45: 263-268, 2000.

- 10) 川田 暁(研究代表) ほか：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。厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業，2012.
- 11) Herrick AL, et al: Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria. *Lancet* 1: 1295–1297, 1989.
- 12) Badminton MN, Deybach JC: Treatment of an acute attack of porphyria during pregnancy. *Eur J Neurol* 13: 668–669, 2006.
- 13) Soonawalla ZF, et al: Liver transplantation as a cure for acute intermittent porphyria. *Lancet* 363: 705–706, 2004.
- 14) Unzu C, et al: Porphobilinogen deaminase over-expression in hepatocytes, but not in erythrocytes, prevents accumulation of toxic porphyrin precursors in a mouse model of acute intermittent porphyria. *J Hepatol* 52: 417–424, 2010.

## VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

## VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

## ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP)

ALA dehydratase deficiency porphyria

Key words : 急性ポルフィリン症, ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP),  $\delta$ -アミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD), デルタアミノレブリン酸 ( $\delta$ -ALA), 高チロシン血症, 鉛中毒

前田直人

## 1. 概 念

ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP) は, ALAD 遺伝子の変異に起因する常染色体劣性遺伝性疾患で, デルタアミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) [E.C.4.2.1.24] の活性低下によって前駆体のデルタアミノレブリン酸 ( $\delta$ -ALA) が体内に過剰に蓄積する結果, 他の急性ポルフィリン症 (急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), 異型ポルフィリン症 (VP), 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)) と同様の急性内臓神経発作を発症する<sup>1)</sup>. 遺伝性ポルフィリン症の中でも極めてまれな病型であり, 1979 年の第 1 例報告以来, これまでに世界で 6 症例が報告されているにすぎない<sup>2-6)</sup>. 最初の報告者<sup>2)</sup>にちなみ, 'Doss porphyria' とも呼ばれる.

## 2. 疫 学

現在までに世界で 6 例 (ドイツ 3 例, スウェーデン 1 例, ベルギー 1 例, 米国 1 例, すべて男性) のみが報告され<sup>2-6)</sup>, それぞれ ALAD 遺

子の変異が確認されている<sup>5-11)</sup> (表 1). 常染色体劣性遺伝性疾患で, ALAD 遺伝子変異が一方の対立遺伝子のみが存在するヘテロ接合体では通常発症しない. これまでのところ日本からの報告はないが, スウェーデンでは健常者の 2% にヘテロ接合変異がみられるとされており<sup>3)</sup>, 実際には我が国にもこうした変異保因者が一定数存在する可能性はある.

## 3. 病因と病態

ALAD はヘム合成経路の第 2 ステップ, すなわち, 2 分子の  $\delta$ -ALA から 1 分子のポルホビリンゲン (PBG) への縮合反応を触媒する酵素である (AIP の稿, 図 1 を参照). ALAD はヘム合成系の律速酵素である ALA 合成酵素 (ALAS) に対して肝での相対活性が約 100 倍と高いため, ALAD 遺伝子のヘテロ接合変異体では酵素活性が正常人の 50% 程度の低下にとどまり, 前駆体である  $\delta$ -ALA の過剰産生は起こらず通常 ADP として発症することはない. これに対し, ホモ接合変異体もしくは複合ヘテロ接合変異体

表 1 これまでに報告された ALAD 欠損性ポルフィリン症 6 例の遺伝子解析

case no.	nationality	sex	age	exon/intron	mutation type	sequence modification	references
1	Germany	M	15	exon10/11	missense	R240W/A274T	2, 8)
2	Germany	M	15	exon6/11	missense/deletion	V153M/818delCT (273fs21X; stop at 294)	2, 9)
3	Sweden	M	3	exon6/11	missense	G133R/V275M	3, 7)
4	Belgium	M	63	exon6	missense	G133R (heterozygous)	4, 10)
5	Germany	M	17	intron3/3	splicing	IVS3AS-11: C→A/T	5)
6	America	M	14	exon5/5	missense	E89K/C132R	6)

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

では酵素活性が正常人の数%未満にまで低下しているために $\delta$ -ALAの過剰産生が生じ、急性発作を発症しやすい状態となる。肝でのヘム合成の低下および薬物投与などチトクロームP-450の消費に伴うヘムの需要の増大は、ネガティブフィードバック機構を介してALA合成酵素(ALAS-1)を誘導し、その結果 $\delta$ -ALAが更に過剰に蓄積してADP発症に至る。

なお、ALAD遺伝子の変異とは無関係に、二次的にALAD活性の低下する疾患として、高チロシン血症および鉛中毒があげられる。遺伝性高チロシン血症I型(HT-1)は、チロシン分解酵素の1つであるフマリルアセト酢酸ヒドラーゼ(FAH)の先天的欠損によってフマリルアセト酢酸やその分解産物であるサクシニルアセトンが体内に過剰に蓄積し、肝障害、腎尿細管障害を引き起こす予後不良の極めてまれな疾患である。サクシニルアセトンはALADの活性を競合的に阻害するため、HT-1患者の約40%で急性ポルフィリン様症状を呈する。一方、鉛はALADのSH基に結合して用量依存性に酵素活性を阻害するため、急性鉛中毒では $\delta$ -ALAの過剰蓄積が生じ、ADP類似の内臓神経症状を発症することがある。これに関連して、ALAD遺伝子ヘテロ接合変異体では酵素活性が正常人の約50%に低下しているため、より少ない鉛曝露で鉛中毒を発症しうることが報告されている<sup>12,13)</sup>。

#### 4. 症状(AIPの稿を参照)

ADPの発症は典型的には出産直後あるいは小児期にみられるが、それ以降での発症もある。急性内臓神経発作を主徴とし、臨床的には他の急性ポルフィリン症と区別がつかない。他の急性ポルフィリン症と同じく、急性発作中には頻脈、高血圧などの自律神経症状がみられ、診断の遅れや不適切な治療により球麻痺や呼吸筋麻痺が生じうる。患者によっては上下肢の筋力低下が目立つ例がある。繰り返す急性発作は致死的となる。AIPと同じくADPでも皮膚症状を欠く。また、一般に貧血はみられない。

#### 5. 診断と鑑別診断

ADPでは尿中 $\delta$ -ALAが発作の強さに比例して増加するが、ヘム合成マップ(AIPの稿、図1を参照)からも理解されるように、尿中へのPBG排泄増加はない。この点で他の急性ポルフィリン症とは異なる<sup>14)</sup>。赤血球中ALAD活性は正常の10%未満に低下していることが多い。赤血球中の亜鉛プロトポルフィリン(Zn-PP; PPは亜鉛に高い親和性をもつ)が増加する。尿中コプロポルフィリンおよび赤血球中プロトポルフィリンの増加がみられるが、その機序は不明である。糞便中のポルフィリン体の増加はない。

確定診断にはALAD遺伝子の解析が有用である<sup>5-11)</sup>。

上述のごとく、遺伝性高チロシン血症および鉛中毒との鑑別が必要である。鉛中毒との鑑別には血中鉛濃度を測定するほか、ステレン、トリクロロエチレン、プロモベンゼンなど外因性のALAD阻害薬物への曝露を否定しておく。

#### 6. 治療と予後(AIPの稿を参照)

誘発因子の除去、大量のグルコース補給および対症的療法など、他の急性ポルフィリン症と同様の処置を行う。ただし、ADPでは急性ポルフィリン症としての治療に反応する例とそうでない例がある。ヘムアルギニン静注による治療成功例が報告されている<sup>5)</sup>。肝移植の報告はこれまで1例あるが<sup>15)</sup>、臨床症状や生化学所見に対して有効といえるエビデンスは得られていない。発作間欠期には無理なダイエットや喫煙、誘発薬剤、鉛などの外因性ALAD阻害物質への曝露などを回避するよう生活指導を行う。

これまでの報告例ではADPの臨床経過および予後は様々であり、症例数が少ないため現時点では明確でない。Dossら<sup>9)</sup>によって最初に報告されたドイツ人少年2人はその後重篤な発作なく、ともに成人期まで経過している。一方、スウェーデンの男児例<sup>9)</sup>では生後すぐに治療抵抗性の急性発作を繰り返し、6歳時に肝移植を受けて症状はやや改善をみたものの尿中 $\delta$ -

## VII

ALA排泄増加は持続し、9歳で肺炎により死亡している<sup>5)</sup>。また、成人期発症のベルギー人男性<sup>4)</sup>では、併発する多血症がADPの発病に関与した可能性はあるものの、最終的に悪性血液疾患で死亡しており<sup>5)</sup>、やはりADPの予後への影響は不明である。

#### ■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), p2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 2) Doss M, et al: New type of hepatic porphyria with porphobilinogen synthase defect and intermittent acute clinical manifestation. *Klin Wochenschr* **57**: 1123-1127, 1979.
- 3) Thunell S, et al: Aminolaevulinate dehydratase porphyria in infancy. A clinical and biochemical study. *J Clin Chem Clin Biochem* **25**: 5-14, 1987.
- 4) Hassoun A, et al: Biochemical diagnosis of an hereditary aminolaevulinate dehydratase deficiency in a 63-year-old man. *J Clin Chem Clin Biochem* **27**: 781-786, 1989.
- 5) Doss MO, et al: The third case of Doss porphyria (delta-aminolevulinic acid dehydratase deficiency) in Germany. *J Inherit Metab Dis* **27**: 529-536, 2004.
- 6) Akagi R, et al: delta-Aminolevulinatase (ALAD) porphyria: the first case in North America with two novel ALAD mutations. *Mol Genet Metab* **87**: 329-336, 2006.
- 7) Plewinska M, et al:  $\delta$ -Aminolevulinatase deficient porphyria: identification of the molecular lesions in a severely affected homozygote. *Am J Hum Genet* **49**: 167-174, 1991.
- 8) Ishida N, et al: Cloning and expression of the defective genes from a patient with  $\delta$ -aminolevulinatase dehydratase porphyria. *J Clin Invest* **89**: 1431-1437, 1992.
- 9) Akagi R, et al: Novel molecular defects of the delta-aminolevulinatase gene in a patient with inherited acute hepatic porphyria. *Hepatology* **31**: 704-708, 2000.
- 10) Akagi R, et al: Molecular analysis of delta-aminolevulinatase deficiency in a patient with an unusual late-onset porphyria. *Blood* **96**: 3618-3623, 2000.
- 11) Jaffe EK, Stith L: ALAD porphyria is a conformational disease. *Am J Hum Genet* **80**: 329-337, 2007.
- 12) Doss M, et al: Lead poisoning in inherited delta-aminolevulinic acid dehydratase deficiency. *Int Arch Occup Environ Health* **54**: 55-63, 1984.
- 13) Dyer J, et al: Plumboporphyria (ALAD deficiency) in a lead worker: a scenario for potential diagnostic confusion. *Br J Ind Med* **50**: 1119-1121, 1993.
- 14) Sassa S: ALAD porphyria. *Semin Liver Dis* **18**: 95-101, 1998.
- 15) Thunell S, et al: Liver transplantation in a boy with acute porphyria due to aminolaevulinate dehydratase deficiency. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* **30**: 599-606, 1992.

## VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 異型(多様性)ポルフィリン症(VP)

Variegate porphyria

Key words: 急性ポルフィリン症, 異型ポルフィリン症(VP), プロトポルフィリノゲン酸化酵素(PPOX), プロトポルフィリン, ポルホビリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)

前田直人

VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 1. 概 念

異型(多様性)ポルフィリン症(VP) (variegate) は‘多様性’とも訳されるが、ここでは従来の習慣に従い‘異型’としたは、ヘム合成系の7番目の酵素であるプロトポルフィリノゲン酸化酵素(protoporphyrinogen oxidase: PPOX) [EC 1.3.3.4]の遺伝的活性低下に起因する常染色体優性遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。急性ポルフィリン症に分類され、急性間欠性ポルフィリン症(AIP)と同様、薬物などが誘発因子となって腹痛や神経精神発作などの急性症状を発症しうが、一方で、VPでは光線過敏症がみられることが特徴で、日光照射部位の水疱形成、慢性癬痕、皮膚の脆弱性、色素沈着、多毛症など多彩な皮膚症状を伴う。実際、患者のうち半数以上では急性発作を発症せずに皮膚症状のみが認められる。

なお、VPについては、当時の侍医の記録などをもとに英国王のジョージ三世(George III, 1738–1820)が本症に罹患していたとする説もあり、真偽のほどはさておいて大変興味深い<sup>2)</sup>。

## 2. 疫 学

VPはすべての人種にみられ、ヨーロッパではその頻度はAIPの1/2程度とされている。しかし、南アフリカにおいてはAIPよりもVPの方が頻度が高い(人口1,000人に3人)。これは、17世紀のあるオランダ人移民を共通の祖先とする、いわゆる‘founder effect’(創始者効果)によるものと考えられている<sup>3)</sup>。我が国では2007年までに55例のVP報告例が確認されている<sup>4)</sup>。

## 3. 病因と病態

PPOXはミトコンドリア内膜に局在し、ヘム合成系において7番目の酵素としてプロトポルフィリノゲンIXからプロトポルフィリンIXへの酸化反応を触媒する酵素である。VPではPPOXをコードする遺伝子の変異を伴うが、PPOX遺伝子の変異としてはミスセンス変異、ナンセンス変異、スプライス変異、欠失変異、挿入変異を含めて現在までに約170種が報告されている(The Human Gene Mutation Database: HGMD)。これら変異のヘテロ接合体においてはPPOXの酵素活性は正常人に比べて約50%に低下しているが、実際には浸透度としては必ずしも高くはなく、変異保因者の半数近くは無症候のまま経過する。患者の多くは遺伝的にヘテロ接合、まれにより重篤化する複合ヘテロ接合を示すが、これまでに同一変異のホモ接合体の報告はない。ホモ接合状態は生存に不適合であり胎児死亡をもたらすためと考えられる。外来性の発作誘発因子(VPでは薬物によることが多い)への曝露など、ヘムの需要の増大もしくはヘム消費の亢進によりヘム前駆物質が体内に過剰蓄積する結果、急性症状を発症する(AIPの稿を参照)。

VPを含めて、皮膚症状を呈するポルフィリン症各病型では大量のポルフィリン体が主として皮膚真皮層に蓄積する。ポルフィリン体を構成するテトラピロール核は光反応性が高く、400 nm 近辺の紫外線を照射されると励起状態となって630–690 nm 付近の赤色蛍光を発する。

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY

と同時に、一重項状態に励起されたポルフィリン分子は周囲の様々な生物学的分子にエネルギーを転換することで元の状態に戻ろうとするが、この過程で産生された活性酸素が脂質膜の過酸化や核酸およびポリペプチドの酸化を促進し、皮膚組織を障害するに至る。

#### 4. 症 状

PPOX 遺伝子変異を有する保因者のうち、実際に VP を発症するのは約 6 割程度であるが、更にその 6 割の患者では皮膚光線過敏症が唯一の症状であり、急性内臓神経発作のみ、もしくは両者を併発する症例はむしろ少ない。

##### 1) 急性症状(AIPの稿を参照)

VP の急性内臓神経発作はしばしば薬物によって誘発されるが、症状からは AIP などの他の急性ポルフィリン症と区別がつかない。典型的には、数時間かけて腹部不快感から次第に強い腹部仙痛へと増悪し、痛みは背中や大腿部へと広がる。AIP と同様、嘔気や嘔吐、便秘、高血圧、頻脈がみられることがある。四肢の疼痛や筋力低下は弛緩性の四肢麻痺、更に球麻痺や呼吸筋麻痺への進展を示唆する。不安感、興奮、錯乱、痙攣、昏睡も生じうる。VP ではこうした発作の多くは新たな薬物を服用した際にみられ、その他の誘発要因(月経に伴うホルモンの変動、妊娠、ホルモン剤、感染、ストレスなど)によるものはそれほど多くない。また、AIP に比べて急性発作を示す頻度は少なく、再発を繰り返すことも少ない。一般に思春期前の発症はない。

##### 2) 皮膚症状

VP では光線過敏症による皮膚障害を発症することが多いため、皮膚科領域で診療されることが多い。VP にみられる皮膚病変は水疱形成性であり、病変は手背、顔面、後頸部など光線曝露部にみられる。こうした水疱や小水疱が治癒するのに数週間を要する。皮膚の脆弱性も特徴の一つで、ひっかき傷ができやすく、わずかな外傷から表在性のびらんとなり、やがて痂皮を形成し線状癢痕となる。疱疹を形成した部位は萎縮し茶褐色の色素沈着を呈するほか、頬や

耳介、腕に多毛症がみられる。皮膚症状には季節性があり、夏と秋に特に症状が強い。なお、複合ヘテロ接合体では乳児期より重篤な皮膚症状を呈することが報告されている<sup>56)</sup>。

以上のように、VP では急性発作および皮膚障害が単独あるいは併発するために病状が極めて多彩となり、AIP などと比べてもなかなか本症の想起にすら結びつかないことが多い。

#### 5. 診断と鑑別診断(AIPの稿、表1を参照)

急性期には他の急性ポルフィリン症同様、尿中にポルホビリノゲン(PBG)、デルタアミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)が著明に増加するほか、ウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンの増加が認められる。赤血球中のポルフィリン体は通常増加しない。VP では急性期・寛解期にかかわらず糞便中にプロトポルフィリンが検出されるが、特に急性発作時に著増するため、他の急性ポルフィリン症との鑑別に有用である。ただし、皮膚症状のみを呈するような寛解期ではこれらの尿および糞便の生化学的異常は不明瞭となる。

病型診断にあたり、VP の診断における最も鋭敏な生化学的検査は血漿蛍光分光分析である。AIP と遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)がともに 620 nm 付近に蛍光波長のピークを有するのに対し、VP では 626-628 nm に特異的なピークが認められる<sup>76)</sup>。

DNA 解析は VP においても診断の gold standard といえる<sup>8)</sup>。VP の責任遺伝子である PPOX 遺伝子の変異については、我が国でも一部の VP 症例で PPOX 遺伝子の解析が行われ、新規の変異が同定されている<sup>9)</sup>。

#### 6. 治療と予後

VP に限らず、尿中 PBG が正常上限の 10 倍以上を示す場合には急性ポルフィリン症と判断し、病型診断を待つまでもなく早期に対処すべきである。VP の急性発作に対する治療は AIP と同様である(AIPの稿を参照)。通常、軽症例では初期治療に良好な反応を示し、一般的に生命的

予後は悪くない。しかし、診断の遅れや不適切な治療は病状を悪化させ、致死的ともなる。妊娠中に発作を起こすことはまれであるが、時に発作誘発性薬物の不適切な使用により発症することがある。この場合は通常の治療を行うが、ヒトヘミン製剤の投与も有効である。VPでの肝移植の報告はあるが<sup>10)</sup>、現段階では確立された治療とはいいがたい。他の急性ポルフィリン症と同様、VPに対する根本的治療はなく、発症予防として急性発作を誘発する因子の回避が原則である。

皮膚障害に対しても発症予防と対症療法が基本である。日光曝露を避け保護服や不透明なサンスクリーンの使用など工夫する。皮膚症状に

対する有効な内服治療はない。

患者には、疾患についてよく理解させるとともに普段の生活指導を行い、また、かかりつけ医に誘発薬剤のリストを示すなど、再発予防に努める。定期的に尿中PBGおよびポルフィリン体の測定を行うことが望ましい。たとえそれらが高値を示しても、自覚症状がない場合にはブドウ糖を含む食品の経口摂取で経過をみることも可能である。

発症者の遺伝子変異が同定されていれば、家族のDNA解析により家系内潜在性患者の発掘は容易であり、将来の発症予防や発症した場合の早期診断・早期治療に備えて遺伝カウンセリングなども考慮する。

## VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

## ■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: *Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*, 8th ed (ed by Scriver CR, et al), pp2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 2) Peters T: King George III, bipolar disorder, porphyria and lessons for historians. *Clin Med* 11: 261-264, 2011.
- 3) Meissner PN, et al: A R59W mutation in human protoporphyrinogen oxidase results in decreased enzyme activity and is prevalent in South Africans with variegate porphyria. *Nat Genet* 13: 95-97, 1996.
- 4) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 5) Frank J, et al: Homozygous variegate porphyria: identification of mutations on both alleles of the protoporphyrinogen oxidase gene in a severely affected proband. *J Invest Dermatol* 110: 452-455, 1998.
- 6) Corrigan AV, et al: Homozygous variegate porphyria in South Africa: genotypic analysis in two cases. *Mol Genet Metab* 69: 323-330, 2000.
- 7) Enriquez de Salamanca R, et al: Clinical utility of fluorometric scanning of plasma porphyrins for the diagnosis and typing of porphyrias. *Clin Exp Dermatol* 18: 128-130, 1993.
- 8) Whatley SD, et al: Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the *HMBS*, *CPOX*, or *PPOX* gene. *Clin Chem* 55: 1406-1414, 2009.
- 9) Maeda N, et al: Three novel mutations in the protoporphyrinogen oxidase gene in Japanese patients with variegate porphyria. *Clin Biochem* 33: 495-500, 2000.
- 10) Stojeba N, et al: Recovery from a variegate porphyria by a liver transplantation. *Liver Transpl* 10: 935-938, 2004.



## VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)

Hereditary coproporphria

Key words : 急性ポルフィリン症, 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP), ハーデロポルフィリン症, コプロポルフィリノゲン酸化酵素(CPO, CPX), コプロポルフィリン, ハーデロポルフィリン, ポルホピリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸( $\delta$ -ALA)

前田直人

## 1. 概 念

遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)は、ヘム生合成系の6番目の酵素であるコプロポルフィリノゲン酸化酵素(coproporphyrinogen oxidase: CPO, CPX) [EC 1.3.3.3]の遺伝的活性低下に起因する常染色体優性遺伝性疾患である<sup>1)</sup>。

HCPでは、CPO活性の先天的な低下によってポルホピリノゲン(PBG), デルタアミノレブリン酸( $\delta$ -ALA), および前駆ポルフィリン体であるコプロポルフィリンが体内に過剰に蓄積する結果、致死的ともなりうる急性内臓神経発作, および一部の患者で日光曝露による水疱形成性皮膚障害を呈する。

## 2. 疫 学

急性ポルフィリン症の中では急性間欠性ポルフィリン症(AIP)や異型ポルフィリン症(VP)よりも頻度は低く、欧米では10万人に2人の発症頻度とされるが、浸透度は低く、未発症のCPOX遺伝子変異保因者はそれよりもはるかに多いと推定される<sup>1)</sup>。我が国では2007年までに39例のHCP報告例が確認されている<sup>2)</sup>。

## 3. 病因・病態

HCPは遺伝性のCPO酵素欠損に後天的環境要因が加わって発症する多因子疾患である。ホモ接合変異体は例外として、潜在性HCP患者であるCPOX変異保因者ではCPO活性は正常人の約50%に低下しているが、保因者の約8

割は生涯にわたってHCPを発症しない。急性発作は通常思春期以降にみられ、それ以前の発症は極めてまれである。男性よりも女性に多く発症する。急性発作はAIPやVPに類似し、症状からはこれらとの区別はつかないが、HCPの初発症状として末梢神経症状よりも精神症状が主となる傾向がある。

HCPの皮膚症状はコプロポルフィリンの皮膚への沈着によるもので、皮膚型ポルフィリン症である晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)に類似する。すなわち、長期間の日光曝露により水疱を形成し、やがて瘢痕化して脆弱な皮膚となり、その部分に多毛化がみられる。HCP患者のうち皮膚症状を呈するものは全体の20%程度でVPの60%に比較すると少ないが、言い換えれば皮膚症状のみられないAIPとの鑑別には難渋することになる。

## 【ハーデロポルフィリン症(harderoporphyria)について】

ヘム合成系において、CPOはコプロポルフィリノゲンIIIからトリカルボキシル中間体であるハーデロポルフィリノゲンを経てプロトポルフィリノゲンIXへの酸化的脱炭酸反応を触媒する酵素であり、したがってHCPでは前駆体であるコプロポルフィリンIII、更に上流の $\delta$ -ALAおよびPBGが体内に過剰蓄積することになる。

一方、ヘテロ接合変異体の両親から生まれた劣性ホモ(もしくは複合ヘテロ)接合体ではCPO活性は正常の数%程度にまで低下するた

Naoto Maeda: Division of Medicine and Clinical Science, Tottori University Faculty of Medicine 鳥取大学医学部機能病態内科学

め、小児期より重症型のHCPとして発症するが、もう一つの極めてまれなホモ型の表現型として、新生児期よりハーデロポルフィリン症を発症する例がある<sup>3-5)</sup>。HCPの亜型であるハーデロポルフィリン症では糞便中のハーデロポルフィリンの増加が特徴的で、臨床症状として新生児黄疸、溶血性貧血、肝脾腫および皮膚光線過敏症が認められる。ハーデロポルフィリン症の病因として、これまで報告されたハーデロポルフィリン症患者では少なくとも一方の対立遺伝子に特異的にK404Eのアミノ酸置換がみられることから、同領域がハーデロポルフィリノゲンからプロトポルフィリノゲンIXへの脱炭酸過程における活性中心と考えられ、遺伝子変異と表現型との関連が想定されている<sup>6)</sup>。

#### 4. 診断と鑑別診断

診断は生化学検査とDNA解析による。尿中PBGの増加によって急性ポルフィリン症が疑われた場合、HCPの診断には糞便中コプロポルフィリンの増加(正常人の10-200倍)およびその異性体(CP III: CP I)分析が特異性が高く有用である<sup>7)</sup>。VPと異なり、HCPでは糞便中プロトポルフィリンの増加はみられない。尿中コプロポルフィリンも著増するが特異性に欠け、他の急性ポルフィリン症との鑑別には適さない。なお、HCPでは尿中 $\delta$ -ALAおよびPBGは急性期にのみ増加し、寛解期には正常値を示す。

HCPにおけるDNA解析は、診断の確定および家系内保因者の同定を可能とするため、患者およびその家族にとって健康管理上の意義は極めて大きい。CPOX遺伝子変異に関しては現在

までに欧米の症例を中心に約50種の変異が報告されている(The Human Gene Mutation Database: HGMD)。我が国からも幾つかの報告がある<sup>8-10)</sup>。

#### 5. 治療と予後

急性ポルフィリン症の一般的治療に準ずる(AIPの稿を参照)。AIPに比べて軽症のことが多く、一般に予後は良好といえる。重度の神経障害を伴う急性発作に対してはヘムアルギネートが奏効する<sup>11,12)</sup>。ヒトヘミン由来のヘムアルギネートはネガティブフィードバックによりヘム合成系を抑制することで前駆体の過剰産生を抑制する(日本ではヘムアルギネート製剤は未承認であるが、2012年5月現在承認申請中である)。患者の60-80%は発作の再発をみないが、繰り返す急性発作あるいは皮膚症状に対しては維持療法として週1回程度の定期的なヘムアルギネート(3mg/kg/回)の投与が有効とされ、症状および尿所見が有意に改善する<sup>13)</sup>。ただし、その場合には血栓性静脈炎や凝固異常、アナフィラキシーショックなどの合併症対策に、投与経路としての静脈内留置カテーテルが必要となる。

HCPの日常管理においては、AIPやVPと同様、誘発薬物、飲酒、喫煙、カロリー不足、感染症などの発作誘発因子の回避が最も重要である。光線過敏症に対しては帽子や衣服、日焼け止めクリームなどの対策を講ずる。

DNA解析による家系内保因者の同定は、将来の発症予防、発症早期の診断、適切な治療など点から極めて有用であると考えられる。

## VII

#### ■ 文 献

- 1) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease, 8th ed(ed by Scriver CR, et al), p 2991-3062, McGraw Hill, New York, 2001.
- 2) Kondo M, et al: Porphyria in Japan: the past, present, and future. *Porphyrias* 18: 1-6, 2009.
- 3) Nordmann Y, et al: Harderoporphyria: a variant hereditary coproporphyrin. *J Clin Invest* 72: 1139-1149, 1983.
- 4) Lamoril J, et al: Characterization of mutations in the CPO gene in British patients demonstrates absence of genotype-phenotype correlation and identifies relationship between hereditary coproporphyrin and harderoporphyria. *Am J Hum Genet* 68: 1130-1138, 2001.
- 5) Schmitt C, et al: Mutations in human CPO gene predict clinical expression of either hepatic

- hereditary coproporphyria or erythropoietic harderoporphyria. *Hum Mol Genet* 14: 3089–3098, 2005.
- 6) Hasanoglu A, et al: Harderoporphyria due to homozygosity for coproporphyrinogen oxidase missense mutation H327R. *J Inherit Metab Dis* 34: 225–231, 2011.
  - 7) Whatley SD, et al: Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the *HMBS*, *CPOX*, or *PPOX* gene. *Clin Chem* 55: 1406–1414, 2009.
  - 8) Daimon M, et al: A novel missense mutation in exon 4 of the human coproporphyrinogen oxidase gene in two patients with hereditary coproporphyria. *Hum Genet* 99: 199–201, 1997.
  - 9) Susa S, et al: Identification of a novel mutation of the *CPO* gene in a Japanese hereditary coproporphyria family. *Am J Med Genet* 80: 204–206, 1998.
  - 10) Susa S, et al: A novel mutation of coproporphyrinogen oxidase (*CPO*) gene in a Japanese family. *J Hum Genet* 43: 182–184, 1998.
  - 11) Anderson KE, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 142: 439–450, 2005.
  - 12) Ventura P, et al: The acute porphyrias: a diagnostic and therapeutic challenge in internal and emergency medicine. *Intern Emerg Med* 4: 297–308, 2009.
  - 13) Ma E, et al: Haem arginate as effective maintenance therapy for hereditary coproporphyria. *Australas J Dermatol* 52: 135–138, 2011.

## VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 晩発性皮膚ポルフィリン症(家族性)(fPCT)

Familial porphyria cutanea tarda

Key words : 家族性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, 光線過敏, 鉄負荷, 肝障害

中野 創

VII

ポルフィリン—ヘム代謝異常

## 1. 概念・定義

家族性晩発性皮膚ポルフィリン症(familial porphyria cutanea tarda: fPCT)はヘム合成系の5番目の酵素であるウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(uroporphyrinogen decarboxylase: UROD; EC 4.1.1.37)が全身の臓器で活性が低下することによって, 光線過敏性皮膚障害と尿中ウロポルフィリン(uroporphyrin: UP)の大量排出をきたすポルフィリン症である<sup>1)</sup>. 本症はURODをコードするUROD遺伝子のヘテロ接合性変異による常染色体性優性遺伝性疾患である(OMIM: 176100). UROD遺伝子の両方のアレルの変異による劣性遺伝性の病型が肝性赤芽球性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria: HEP; OMIM176100)である. 通常経験される遺伝性を認めないPCT, いわゆる孤発性PCT(sporadic PCT: sPCT)をI型, fPCTをII型とし, 更に家族内発症がある一方, URODの活性低下が肝臓にとどまるものをIII型に分類することもある.

## 2. 疫学

我が国においては1957-2002年までに報告されたPCT 303症例中, 家族歴の明らかなPCTは3症例の報告があるのみである<sup>2)</sup>. 一方, 海外ではPCT全体の約20-30%程度がfPCTとされる<sup>3)</sup>. 発症の男女比はほぼ1:1である. 中年以降に発症することが多いsPCTに対し, fPCTの多くは20歳までに発症するとされる<sup>4)</sup>.

## 3. 病因

URODはヘム合成系においてウロポルフィリノーゲンIII(uroporphyrinogen III, UROGEN III)から脱カルボキシル化によってコプロポルフィリノーゲンIII(coproporphyrinogen III, COPROGEN III)を生じる反応を触媒する酵素である. fPCTではUROD遺伝子のヘテロ接合性変異による部分的UROD活性低下が肝, 皮膚を含めたあらゆる臓器において生じている. このためUROGENが多量に生じるが, これ自体は光線過敏を引き起こさず, 肝において酸化を受けてUPになることによって光毒性を獲得する<sup>5)</sup>. こうして生じたUPが皮膚に蓄積し, 日光照射を受けることによって, 様々な皮膚障害を引き起こすと考えられている. 肝においてUROGENが酸化を受けるメカニズムについては, マウスではチトクロームP450ファミリーの一つ, CYP1A2により酸化されることがわかっているが, ヒトの正常肝はマウスに比べて酸化活性が遥かに低い<sup>6)</sup>. 鉄が活性酸素の産生増を介してUROGENを酸化してポルフィリン体産生を促すことが知られている<sup>7)</sup>. UPと同様, UROGENは水溶性であるため大部分は尿中に排泄されるが, 一部は非酵素的な自動酸化を受けてUPとなる.

UROD遺伝子変異をヘテロ接合性に有している個体のうち発症する割合を示す浸透率は20%程度と見積もられており, 変異を有しても必ずしも発症するわけではない<sup>3)</sup>. 仮に酵素活性をほとんどすべて失うようなUROD遺伝子変

Hajime Nakano: Department of Dermatology, Hirosaki University Graduate School of Medicine 弘前大学大学院  
医学研究科 皮膚科学講座

0047-1852/12/¥60/頁/JCOPY