

図1 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症発症のメカニズム

異をヘテロ接合性に有していても、理論上はUROD活性が50%残存し、これのみでは発症しないと考えられる。したがって、症状出現のためにはUROD活性を直接あるいは間接的に低下させるような他の因子が必要であると考えられる。fPCTの場合もsPCTと同様に鉄負荷、アルコール多飲、エストロゲン服用、ウイルス感染(C型肝炎ウイルス、HIV)、喫煙などが誘因になるとされ、これら因子が活性酸素の発生を介してUP生成の促進やUROD活性の抑制を引き起こしているとの考えが支持されている(図1)。しかし、PCTにおいてUROD活性を低下させることが明らかに証明された誘発因子は多くはない。かつて殺菌剤として用いられ、多数のPCT-like syndromeを引き起こしたhexachlorobenzeneはUROD活性の阻害剤であることが証明されている。エタノールはALAデヒドロゲナーゼやフェロケラターゼといったヘム合成系の酵素を阻害することが知られている。また、健常人のアルコール摂取時や慢性アルコール依存者において赤血球UROD活性が低下していることが示されている。一方、エストロゲンやウイルス感染がPCTの発症メカニズムにどのように関与しているかはわかっていない。

Bygumらの報告によれば、アルコール摂取やエストロゲン服用に関しては、sPCTに比較してfPCTでは関与が少ない傾向が示された⁹⁾。肝における鉄負荷はPCTのほぼすべての症例において共通してみられる所見である。鉄は活性酸素を介してUPなどのポルフィリン体産生を促進するほか、細胞内のδ-アミノレブリン酸(δ-aminolevulinic acid: ALA)レベルを上昇させることが知られている⁷⁾。鉄代謝に影響する遺伝的因子としては、sPCTと同様にfPCTにおいても遺伝性ヘモクロマトーシスの原因遺伝子であるHFE遺伝子のアミノ酸置換p.Cys282Tyrを生じる変異が発症に影響を与えているとの報告がある⁹⁾。同置換のホモ接合体ではsPCTおよびfPCTいずれにおいても皮膚症状が早期に現れるという。しかし、fPCT 19例中、Cys282Tyrのホモ接合体は5例にすぎなかった。sPCTにおいて発症に関与しているとされるもう一つのHEF遺伝子変異、p.His63Aspについては、Bradyらの報告ではfPCT発症における役割は否定的である。一方、9例のfPCTのうち、同変異のホモ接合体が2例、ヘテロ接合体が2例であったとして、発症に関連づけている報告もある¹⁰⁾。いずれにしても、sPCT同様、fPCTの症

例のある部分においては *HEF* 遺伝子変異とは別の発症要因を必要としていることを示している。上述の *CYP1A2* についても、PCTモデルマウスにおいては発症への関与が確立しているが、ヒトにおいては本酵素の発現を増加させる多型である -163A/A が fPCT の発症に関与しているかどうかについては否定的な報告が多い⁵⁾。*CYP1A2* が少なくともマウスにおいては UP 生成に促進的に働くことを考えると、本酵素を誘導する薬剤は PCT を誘発する可能性があるかと推測できるが、そのような特定の薬剤は知られていない。近年、肝細胞内で *UROGEN* が鉄依存性に酸化されて生じる uroporphomethene が *UROD* の競合的阻害剤であるとして報告されたが¹¹⁾、異議を唱える報告もあり、内因性の *UROD* 阻害物質の存在は未確認といえる。

4. 病 態

PCTにおける皮膚病変の形成機序は他の皮膚ポルフィリン症と共通している。肝由来のポルフィリン体が循環血によって皮膚に到達し、吸収波長を含む光線に曝露するとポルフィリン体が励起され、活性酸素を発生して周囲組織を障害するとの考えが一般的である。*UROD* の活性低下は sPCT では肝臓に限定されるのに対して、fPCT では肝臓以外に、赤血球、皮膚線維芽細胞においても活性低下が証明されている¹⁾。しかし、皮膚における *UROD* 活性は正常と考えられる sPCT においても光線過敏が生じていることから、肝由来の UP が光線過敏性皮膚障害の主因であると推測できる。皮膚においても *UROD* 活性低下が生じている fPCT ではより皮膚症状が強いのかどうかについては明らかになっていない。sPCT 36例と fPCT 13例を比較検討した報告によれば、皮膚症状のスコアには両病型間で差がみられなかった⁸⁾。手背を中心とした皮膚が軽微な外力で容易にびらんを形成することを皮膚の脆弱性を認めると称するが、本所見は露光部に限局してみられることから、光線が影響しているとみるべきであろう。

肝障害については、赤芽球性プロトポルフィリン症のようにポルフィリン体が肝に蓄積する

ことによって二次的に肝障害を招来するのと異なり、PCTの場合は鉄負荷を伴う肝障害が基盤にあり、それに伴って *UROD* 活性の低下が起こることによってポルフィリン体の生成が過剰になり、結果、皮膚の光線過敏が引き起こされるという病態が考えられてきた⁴⁾。

5. 臨床症状

露光部皮膚、特に手背に水疱が生じる。水疱はびらんとなり、痂皮を生じて治癒するが、しばしば癬痕や稗粒腫を形成する。手指背側は皮膚の脆弱性を認め、軽微な外力で容易にびらんを生じる。痒痒を伴うことが多く、搔破によってびらんなどの皮疹が悪化する。皮疹は露光部に生じるものの、赤芽球性プロトポルフィリン症のように光線曝露後に急性の紅斑を生じることはまれである。したがって、患者は光線が皮疹の原因になっているとは自覚しないことがある。顔面を主体とする露光部に多毛を認める。sPCTでは激しい皮膚障害を反復した症例では強皮症様皮膚硬化がみられるが¹²⁾、fPCTにおいても同様の所見を示すことがある。皮膚以外の症状については基礎にある肝障害などの合併症に応じた症状を示す。PCTは肝細胞癌を発症する率が高いとされる⁴⁾。

6. 診断と鑑別診断

1) 臨床診断

光線過敏に由来する皮膚症状の存在と尿中ポルフィリン体が陽性的の場合、ポルフィリン症の中では頻度的に PCT が疑われる。本症では尿中 UP が高値になるが、赤血球中ポルフィリン体は正常値である。ただし、血漿中には UP が大量に認められる¹³⁾。尿中コプロポルフィリン (coproporphyrin: CP) も上昇するが、UP を上回ることはない。7-カルボキシルポルフィリンが尿中で検出され、診断に有用であるが、研究機関への検索依頼が必要である。糞便中に CP やイソコプロポルフィリンが検出され、後者は特異性が高い。fPCT においても肝機能異常、特にウイルス性肝炎の合併を調べる必要がある。鉄負荷を反映して血清鉄、フェリチン値

VII

が高値を示す。水疱部皮膚では病理組織学的に表皮下の水疱形成がみられる。また、真皮浅層にある毛細血管周囲にPAS陽性物質の沈着が認められるが、赤芽球性プロトポルフィリン症ほど高度の沈着は示さないという。このPAS陽性物質の血管周囲での沈着は、電顕では血管の基底膜と同じ電子密度の物質が多層をなしている像として観察される。

2) 遺伝子診断

患者末梢白血球由来DNAを用いてUROD遺伝子の変異検索を行い診断する。我が国ではUROD遺伝子に変異が同定されたfPCTの報告はない。sPCTの中に潜在するfPCTを明らかにすべく著者の施設で変異検索を施行中である。海外では100を超える変異が報告されているが、変異の種類と臨床症状の重症度との相関はみられていない。

3) 鑑別診断

fPCTの家系内で、同じUROD遺伝子の変異を有していても、必ずしも発症するわけではない、つまり浸透率が低いということが報告されている。このことは、sPCTと考えられている患者の中にfPCTが含まれている可能性があることを示唆している。両者は臨床所見では区別しえないが、遺伝子診断を行えば鑑別できる。他の遺伝性ポルフィリン症では多様性ポルフィリン症と遺伝性コプロポルフィリン症も光線過敏性皮膚障害と尿中ポルフィリン体陽性を示すため、鑑別が必要になることがある。そのためには尿中のUP、CPおよびALAを定量する必要があるが、これらは臨床検査委託会社に依頼可能であり、保険適応になっている。PCTでは尿中ポルフィリン体は常にUP有意であり、ALAは検出されない。

7. 治療と予後

1) 治療

sPCTに準じる。ウイルス性肝炎、アルコール摂取や薬剤などPCTの増悪ないし誘発因子が具体的に確認できる場合は、できるかぎりそれらを治療または除去する必要がある。PCTでは瀉血療法が有効であり、鉄過剰状態の患者では特に有効とされる。1回500mLの瀉血を2週に1~2回行い、ヘモグロビン値が10g/dL程度になるまであるいは血清鉄の値が50~60mg/dLに低下するまで行う³⁾。ポルフィリン体が正常値に回復するには瀉血療法を終了してから5~12カ月を必要とするため、それまでは遮光を継続しなければならない。抗マラリア剤クロロキシンが有効とされ、欧米では一般的に用いられている。鉄キレート剤、シメチジン、インターフェロン(C型肝炎合併例)の有効性が報告されている。アルコール摂取は制限する。また、PCTは鉄過剰状態にあり、貧血を伴っている場合に鉄剤を投与すると、症状を悪化させる可能性があることに注意が必要である。

2) 予後

基盤にある肝障害などの病勢による。長期間未治療の症例などでは肝細胞癌発症のモニタリングが必要とされる。fPCTにおいて無症状の家族のうち遺伝子変異検索の対象となりうるものに対して(例えば遺伝子診断でUROD遺伝子に変異が同定された父をもつ無症状の児)、変異の有無を確認した方がよいかどうかは結論が出ていない。しかし、血液透析後¹⁴⁾や第2子の出産後¹⁵⁾に顕性化したfPCTが報告されており、特に家族歴がある場合はエストロゲン投与などのリスクを可能なかぎり避けるためにも、変異の有無を確定した方がよいと考える。

■ 文 献

- 1) Elder G, et al: Identification of two types of porphyria cutanea tarda by measurement of erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase. Clin Sci 58: 477-484, 1980.
- 2) Kondo M, et al: Porphyrias in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol 79: 448-456, 2004.
- 3) Bickers DR, Frank J: The porphyrias. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th ed (ed by Freedberg IM, et al), p 1435-1466, McGraw-Hill, New York, 2003.

- 4) Sarkany RP: The management of porphyria cutanea tarda. *Clin Exp Dermatol* **26**: 225–232, 2001.
- 5) Tchernitchko D, et al: Comprehensive cytochrome P450 CYP1A2 gene analysis in French caucasian patients with familial and sporadic porphyria cutanea tarda. *Br J Dermatol* **166**: 425–429, 2012.
- 6) Sinclair P, et al: Uroporphyrinogen oxidation catalyzed by human cytochromes P450. *Drug Metab Dispos* **26**: 1019–1025, 1998.
- 7) Caballes FR, et al: Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update. *Liver Int* **32**: 880–893, 2012.
- 8) Bygum A, et al: Familial and sporadic porphyria cutanea tarda: clinical, biochemical and genetic features with emphasis in iron status. *Acta Derm Venereol* **83**: 115–120, 2003.
- 9) Brady JJ, et al: Co-inheritance of mutations in the uroporphyrinogen decarboxylase and hemochromatosis genes accelerates the onset of porphyria cutanea tarda. *J Invest Dermatol* **115**: 868–874, 2000.
- 10) Mendez M, et al: Familial porphyria cutanea tarda: characterization of seven novel uroporphyrinogen decarboxylase mutations and frequency of common hemochromatosis alleles. *Am J Hum Genet* **63**: 1363–1375, 1998.
- 11) Phillips JD, et al: A porphomethene inhibitor of uroporphyrinogen decarboxylase causes porphyria cutanea tarda. *Proc Natl Acad Sci USA* **104**: 5079–5084, 2007.
- 12) 中野 創: ヘム合成経路とポルフィリン症. *MB Derma* **191**: 25–30, 2012.
- 13) Adjarov D, Kerimova M: Effective control of patients with porphyria cutanea tarda by measuring plasma uroporphyrin. *Clin Exp Derm* **16**: 254–257, 1991.
- 14) Topi GC, et al: Porphyria cutanea tarda in a haemodialysed patient. *Br J Dermatol* **104**: 579–580, 1981.
- 15) Malina L, Lim CK: Manifestation of familial porphyria cutanea tarda after childbirth. *Br J Dermatol* **118**: 243–245, 1988.



VII ポルフィリン—ヘム代謝異常

肝赤芽球性ポルフィリン症(HEP)

Hepatoerythropoietic porphyria

Key words : 肝赤芽球性ポルフィリン症, ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素,
常染色体性劣性遺伝性

中野 創

1. 概念・定義

肝赤芽球性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria: HEP)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)の肝、赤血球、その他の臓器における活性低下により、光線過敏性皮膚障害と尿中のウロポルフィリン大量排出をきたすポルフィリン症である(OMIM176100)¹⁾。本症はURODをコードするUROD遺伝子のホモ接合性変異あるいは複合ヘテロ接合性変異による常染色体性劣性遺伝性疾患である。UROD遺伝子の一方のアリルの変異による優性遺伝性の病型が家族性晩発性皮膚ポルフィリン症(familial porphyria cutanea tarda: fPCT, OMIM176100)である。

2. 疫学

1969年以来、これまで40例あまりの症例が報告されている²⁾。スペインとチュニジアからの報告が多く、複数の家系に共通してみられるUROD遺伝子の変異が同定されている。ポルフィリン症の他の病型では極めてまれであるが、黒人の症例が報告されている^{3,4)}。我が国では1972年に初めて報告されて以来、2002年までに5例が報告されているのみであり⁵⁾、遺伝性ポルフィリン症の中ではアミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症について報告数が少ない、極めてまれな病型である。

3. 病因および病態

HEPにおいてはURODをコードするUROD遺伝子のホモ接合性、あるいは複合ヘテロ接合性変異によるURODの著しい活性低下のために、ウロポルフィリン(uroporphyrin: UP)を主体とした大量のポルフィリン体が尿、血液、および便に認められる。ポルフィリン体を蓄積した皮膚が日光に曝露されるとポルフィリン体が励起され、活性酸素を発生して皮膚障害が生じると考えられる。fPCTと異なりHEPでは赤血球に大量のプロトポルフィリン(protoporphyrin: PP)が蓄積されているが、大部分が亜鉛をキレートした亜鉛プロトポルフィリン(ZnPP)である。ちなみにZnPPを含め、鉄やマンガンなど金属をキレートしたPPは蛍光を発しない⁶⁾。赤血球中にPPが蓄積されることから、HEPでは肝とともに造血器系においてもUROD活性低下に起因するポルフィリン代謝異常を生じていることが理解できる。HEPでは赤血球中UROD活性が正常の30%を下回っており、同様にして測定した活性がfPCTではおよそ50%であるのに比べて更に低くなっている。したがって、HEPはポルフィリン体の生成量がfPCTと比べてより過剰であり、一般に症状の出現年齢も低くより重症である。HEPはfPCTと異なり鉄負荷や肝障害などの増悪因子は通常みられないが、これらが合併すると残存するUROD活性を更に低下させる可能性が考えられる。実際、A型肝炎発症を機に症状が明らかになったHEP症例が報告されている³⁾。また、鉄負荷や

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

エストロゲンの関与が推定された症例も報告されている^{2,7,8)}。UROD 遺伝子にはこれまでfPCTとHEP合わせて113個の変異が同定されているが、HEPで検出されたものは14個である。それらのうちfPCTとHEPとの両方で検出されているものは、p.Phe46Leu, p.Pro62Leu, p.Ala80Gly, p.Val134Gln, p.Glu167Lysおよびp.Gly281Gluの6種類である⁹⁾。これらの中ではp.Gly281Gluの報告数が最も多い。通常の劣性遺伝性疾患では変異をヘテロ接合性に有しても発症せず、無症候性キャリアになる。しかし、UROD 遺伝子変異の場合はヘテロ接合体であっても明らかなfPCTとして発症しうる点の特異である^{7,10)}。p.Gly281Gluのホモ接合体は赤血球UROD 活性が正常対照の5%を下回っており、UROD 活性が30%程度を示す他のHEPと比較してより症状が強いと報告されている⁹⁾。HEP患者で実際に同定されたアミノ酸置換が分子構造にどのような変化を及ぼすかも、結晶構造解析によって検討されている^{4,6)}。URODはホモダイマーとして酵素活性を発揮しているが、アミノ酸置換p.Gly170Aspの場合、ダイマー形成に影響を与えることによってURODの活性を低下させることが推測されている⁴⁾。

4. 臨床症状

HEPはPCTと先天性赤芽球性ポルフィリン症(congenital erythropoietic porphyria: CEP)とを合わせ持ったような皮膚症状を呈する⁶⁾。強い光線過敏症状がみられ、紅斑、水疱、びらん、瘙癢、疼痛などが生じる。これら急性の皮膚症状は小児期以降に軽快する例が報告されている²⁾。また、露光部皮膚の脆弱性、多毛や色素沈着を呈する。CEPやPCTにみられるような強皮症様の皮膚硬化を示す場合もある¹¹⁾。水疱やびらんの形成・治癒を反復して皮膚の瘢痕が高度になると手指の離断や顔面・耳介の拘縮や変形が生じうる。皮膚以外の症状としては、50%以上の症例で貧血が認められたという²⁾。ただし、輸血その他を必要とする高度な貧血はごく少ない。しかし、溶血性貧血である場合もあり、脾腫を伴う症例も少数存在するので、そのよう

な症例ではCEPとの鑑別を要する。赤色歯牙を認める症例もある。筋骨格系では手指の硬化、指節骨短縮、骨融解や関節変形を生じることがあるが²⁾、これらの所見は光線過敏性皮膚障害が反復するために生じるもので、CEPや劣性遺伝性の多様性ポルフィリン症(variegate porphyria: VP)でも生じる病変である。尿所見では赤色尿を認める。神経系の症状は特に劣性遺伝性のVPではよくみられる所見であるが、HEPでも発達障害や痙攣が報告されている^{12,13)}。遺伝子診断が実施されるようになって以降は、軽症例の報告が散見される^{2,14)}。軽症例では発症年齢がやや遅めであり、光線過敏を自覚しない場合もある。

5. 診断と鑑別診断

1) 臨床診断

光線過敏を主体とする臨床症状とポルフィリン体の検出パターンで診断する。臨床症状自体は他のポルフィリン症とオーバーラップするので、ポルフィリン体検査所見が重要である。HEP患者の血液では赤血球中PP濃度が高値を示し、これはfPCTと大きく異なる点である。上述したがこのPPの大部分はZnPPである。また、血漿中UPが上昇している。尿中には大量のUPが認められる。コプロポルフィリン(coproporphyrin: CP)も認められるが、PCTと同様、UP優位である。ポルフィリン体の測定を専門に行っている施設では7-カルボキシルポルフィリンを検出でき、診断に有用である。尿に長波長紫外線を照射するとピンク色の蛍光を発することでポルフィリン体を定性的に確認できる。糞便中にはCPおよびイソコプロポルフィリンの上昇がみられる。病理組織学的にはPCTと同様に表皮下の水疱形成や毛細血管周囲のPAS陽性物質の沈着がみられる。

2) 遺伝子診断

UROD 遺伝子の遺伝子診断は診断確定のために非常に有用であるが、我が国では変異が同定されたHEP症例はこれまで報告がない。変異検索自体は著者の所属施設で施行可能である。特定の変異の種類と臨床症状の重症度との関係

VII

表1 肝赤芽球性ポルフィリン症の鑑別診断

	発症年齢	光線過敏	貧血	肝障害	赤色歯牙	ポルフィリン体			
						尿	赤血球	血漿	糞便
HEP	幼児期	+~++	-~+	-~+	-~+	UP, CP, 7P	ZnPP	UP	CP, isoCP
CEP	乳児期	+~++++	+~+++	-	++	UP, CP	UP, CP, PP	UP, CP	CP
fPCT	少年期	+~+++	-	+~+++	-	UP, CP, 7P	-	UP	CP, isoCP
EPP	乳児期	+~+++	-	-~+++	-	-	PP	PP	PP, CP

HEP: 肝赤芽球性ポルフィリン症, CEP: 先天性赤芽球性ポルフィリン症, fPCT: 家族性晩発性皮膚ポルフィリン症, EPP: 赤芽球性プロトポルフィリン症, UP: ウロポルフィリン, CP: コプロポルフィリン, 7P: 7-カルボキシルポルフィリン, PP: プロトポルフィリン, ZnPP: 亜鉛プロトポルフィリン, isoCP: イソコプロポルフィリン.

については, p.Gly281Glu のホモ接合体は他のミスセンス変異のホモ接合体に比べてより重症であるが, 一方, p.Phe46Leu のホモ接合体は軽症の傾向があり, 尿中ポルフィリン体の排泄パターンが5-カルボキシルポルフィリン優位で非典型的であったという報告がある^{9,14)}. 発端者が乳幼児で遺伝子型が決定されている家系では次子以降の出生前診断も可能であり, 実施例も報告されている^{8,15)}.

3) 鑑別診断(表1)

臨床症状からは CEP, PCT 特に fPCT あるいは EPP との鑑別が必要になる. CEP は赤血球中の UP, CP 値が高く, HEP ではこれらのポルフィリン体は陰性である点異なる. fPCT では赤血球中 PP は通常陰性である. EPP では尿中ポルフィリン体は陰性である.

6. 治療と予後

1) 治療

HEP に対する根治的治療法はない. 光線曝露

を避けるように生活指導をする. 作用波長は中波長紫外線から可視光線にわたっており, これは窓ガラスを透過するので, 車内においても光線防御を行った方がよい. 急性の高度な光線過敏性皮膚炎を生じうる病型であり, 外科手術時に无影灯が長時間照射される場合は, フィルターを用いるべきである(赤芽球性プロトポルフィリン症の稿参照). PCT で効果が認められる瀉血や抗マalaria 剤は一般には無効である. ただし, クロロキン投与が有用であった症例や瀉血で臨床症状および生化学データが改善したという症例の報告がある⁷⁾.

2) 予後

生命予後が悪いという報告はない. HEP の家系では UROD 遺伝子変異のヘテロ接合体は PCT として発症する可能性があるため, 家系内の無症候のものについて遺伝子型を決定し, 変異を有するとわかった場合は, 鉄負荷やエストロゲンなどの PCT で誘因と考えられている因子を避けることが必要である.

■ 文 献

- 1) Elder G, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda? *Lancet* 317: 916-919, 1981.
- 2) Cantatore-Francis JL, et al: Hepatoerythropoietic porphyria misdiagnosed as child abuse: cutaneous, arthritic, and hematologic manifestations in siblings with a novel UROD mutation. *Arch Dermatol* 146: 529-533, 2010.
- 3) Hift RJ, et al: Hepatoerythropoietic porphyria precipitated by viral hepatitis. *Gut* 34: 1632-1634, 1993.
- 4) To-Figueras J, et al: Hepatoerythropoietic porphyria due to a novel mutation in uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Br J Dermatol* 165: 499-505, 2011.
- 5) Kondo M, et al: Porphyrins in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* 79: 448-456, 2004.

- 6) Bickers DR, Frank J: The porphyrias. In: Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine(ed by Freedberg IM, et al), 6th ed, p1435-1466, McGraw-Hill, New York, 2003.
- 7) Moran-Jimenez MJ, et al: Uroporphyrinogen decarboxylase: complete human gene sequence and molecular study of three families with hepatoerythropoietic porphyria. *Am J Hum Genet* **58**: 712-721, 1996.
- 8) Phillips JD, et al: Two novel uroporphyrinogen decarboxylase(URO-D) mutations causing hepatoerythropoietic porphyria(HEP). *Transl Res* **149**: 85-91, 2007.
- 9) Darwich E, et al: Hepatoerythropoietic porphyria and familial porphyria cutanea tarda in Spanish patients: G281E mutation in the uroporphyrinogen decarboxylase gene. *Arch Dermatol* **146**: 1313-1314, 2010.
- 10) Roberts AG, et al: A mutation(G281E) of the human uroporphyrinogen decarboxylase gene causes both hepatoerythropoietic porphyria and overt familial porphyria cutanea tarda: biochemical and genetic studies on Spanish patients. *J Invest Dermatol* **104**: 500-502, 1995.
- 11) Fujimoto A, Brazil JL: Hepatoerythropoietic porphyria in a woman with short stature and deformed hands. *Am J Med Genet* **44**: 496-499, 1992.
- 12) Persons JL, et al: Neurologic disease in a child with hepatoerythropoietic porphyria. *Pediatr Dermatol* **11**: 216-221, 1994.
- 13) Berenguer J, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: neuroimaging findings. *Am J Neuroradiol* **18**: 1557-1560, 1997.
- 14) Armstrong DK, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: a missense mutation in the UROD gene is associated with mild disease and an unusual porphyrin excretion pattern. *Br J Dermatol* **151**: 920-923, 2004.
- 15) Ged C, et al: Description of a new mutation in hepatoerythropoietic porphyria and prenatal exclusion of a homozygous fetus. *Arch Dermatol* **138**: 957-960, 2002.



ポ
ル
フ
イ
リ
ン
ー
ヘ
ム
代
謝
異
常

VII ポルフィリンーヘム代謝異常

先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)

Congenital erythropoietic porphyria

Key words : 先天性赤芽球性ポルフィリン症, ウロポルフィリノーゲン III 合成酵素, 常染色体性劣性遺伝性

中野 創

1. 概念・定義

先天性赤芽球性ポルフィリン症 (congenital erythropoietic porphyria: CEP) はヘム合成系の4番目の酵素であるウロポルフィリノーゲン III 合成酵素 (uroporphyrinogen III synthase: UROS, EC 4.2.1.75) の活性低下により, 血液, 尿, および糞便中に大量のポルフィリン体を蓄積あるいは排出し, 光線過敏性皮膚障害と造血器系障害を呈するポルフィリン症である (OMIM263700)¹⁾. 本症は UROS をコードする UROS 遺伝子のホモ接合性変異あるいは複合ヘテロ接合性変異による常染色体性劣性遺伝性疾患である. CEP は光線過敏性皮膚障害とともに溶血性貧血や血小板減少症といった造血器系の異常を伴う点が特徴的である. 本症は Günther によって haematoporphyria congenita と命名され, 初めて先天性代謝異常症として記載されたため, Günther's disease とも呼ばれる.

2. 疫学

今日まで約 200 例が世界中から報告されており, アフリカ系アメリカ人を含む様々な人種の症例が記載されている¹⁾. 我が国では 1920-2002 年までの間に 39 例の報告がある²⁾. 性差はみられない. ほとんどの症例が乳幼児期までに発症するが, 一部成人期に診断される例もある.

3. 病因および病態

正常のヘム合成系では UROS によってヒドロキシメチルビルラン (hydroxymethylbilane:

HMB) からウロポルフィリノーゲン III 型 (uroporphyrinogen III: UROGEN III) が生成され, 更に幾つかの代謝過程を経て最終的にヘムが生成される. UROS 遺伝子の変異などによって UROS の部分的な活性低下が生じると HMB が蓄積するが, これは生体内で非酵素的に UROGEN I に変化する. UROGEN I はウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase: UROD) によってコプロポルフィリノーゲン I 型 (coproporphyrinogen I: COPROGEN I) に代謝される. UROGEN I, COPROGEN I とともに自動酸化されそれぞれウロポルフィリン I (UP I), コプロポルフィリン I (CP I) に変化する (図 1). COPROGEN I は更にヘム合成系の酵素で代謝されることはなく, したがって, I 型異性体からヘムを生じることはない. CEP においては I 型異性体のポルフィリノーゲンが骨髄赤芽球系細胞に著明に蓄積し, 自動酸化によって UP I および CP I に変化するが, これらポルフィリン体が大量に蓄積するため, 赤血球は脆弱化し溶血性貧血を引き起こす. これに引き続き二次性の脾腫が生じ, 進行すると汎血球減少症を呈するが, この場合出血傾向や易感染性をきたす. 貧血が高度な症例では髄外造血がみられる. 貧血により造血能が亢進するが, これはポルフィリン体の産生に促進的に働く. 輸血を行うことによって造血を抑制し, これによってポルフィリン体産生過剰を抑えることができる. CEP における光線過敏性皮膚障害の発症機序については, 血漿中のポルフィリン体が皮膚に蓄積し, 長波長紫外線の照射によ

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

VII

ポルフィリンーヘム代謝異常

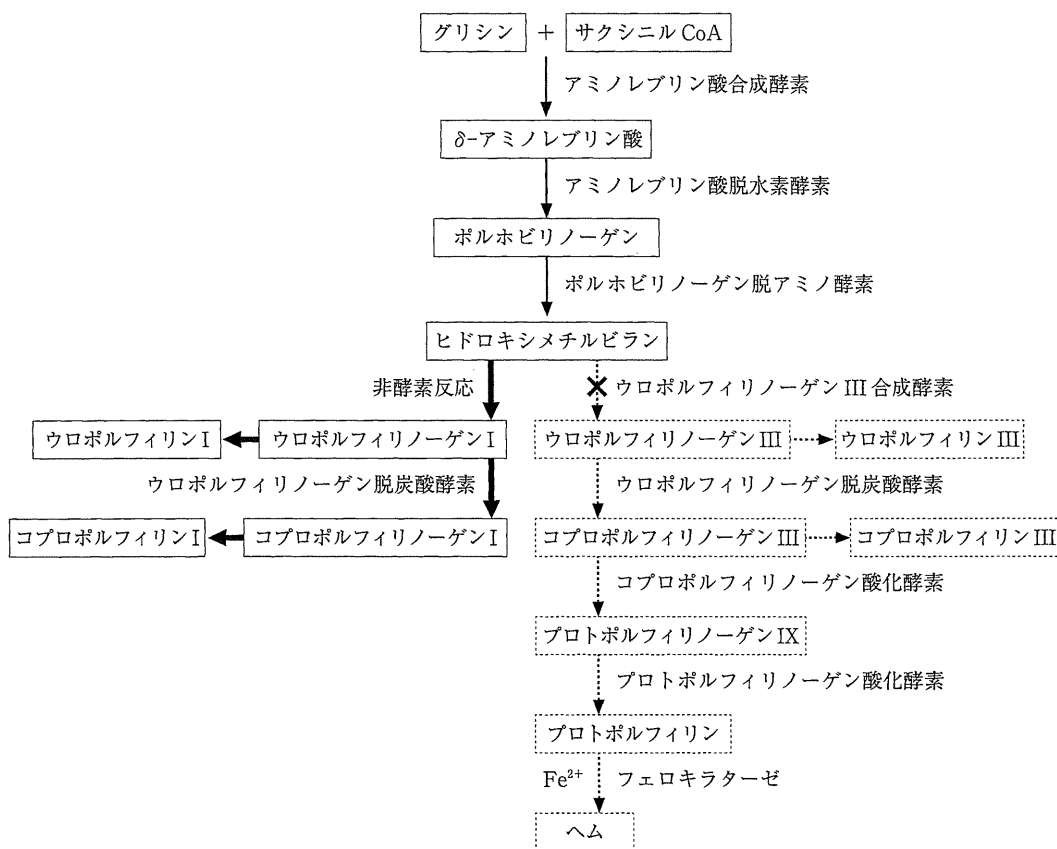


図1 先天性赤芽球性ポルフィリン症におけるヘム合成障害

ってポルフィリン体が励起されて活性酸素を発生し、毛細血管およびその周囲組織を障害し、水疱形成に至るといふ過程が考えられている。CEPでは皮膚の最外層を覆う表皮においてもUROS活性の低下が生じていると考えられるが、ヒトのCEPおよびCEPモデルマウスのいずれにおいても、光線照射で誘発された皮膚の水疱を病理組織学的に検討すると表皮下水疱であり、表皮の壊死性変化はみられない¹³⁾。したがって、本症において皮膚病変形成に関与するポルフィリン体は大部分が循環血中のポルフィリン体由来のものであり、表皮そのものが自身に由来するポルフィリン体を蓄積して一次的に光線過敏性の細胞障害をきたすものではないと推測される。また、水疱が治癒すると著しい線維化と瘢痕形成をきたし、そのため手指や耳介などの離断を生じるが、こうした事実を併せて考え

ると、皮膚における組織障害の主座は真皮にあると推測できる。その他皮膚所見として、ヒトCEPでは多毛を生じるが、CEPモデルマウスでも皮膚付属器の増生がみられる³⁾。しかし、なぜ多毛が生じるかは明らかになっていない。皮膚以外に光線に曝露される臓器として眼球にも病変が生じる¹⁾。角膜、結膜、および強膜に変化が生じるが、涙液中のUPおよびCPを含めたポルフィリン体の濃度が上昇していることが明らかにされており、涙液中のポルフィリン体濃度が軽度であった症例では強膜病変も軽度であったという⁴⁾。CEPでは歯牙や骨といった硬組織にもポルフィリン体が沈着するが、骨では骨量が減少し、骨異栄養症や骨粗鬆症を生じる⁵⁾。手指末端の離断には皮膚の瘢痕性拘縮以外にも骨自体の脆弱性が関与している可能性がある。

ヒトのUROS遺伝子は10q26.2に局在し、ハ

ウスキーピングな発現と赤芽球特異的発現を担う2つのプロモーターを有するが、発現する遺伝子産物は共通して265個のアミノ酸からなるUROSタンパクをコードしている³⁾。これまで内外から39のUROS遺伝子変異が報告されている。最も報告が多い変異はCys73Argである。多人種間でハプロタイプを検討した結果、この変異は創始者効果によって拡散したのではなく、各々の人種で独立して生じたホットスポット変異であることがわかっている⁶⁾。遺伝子変異の種類と臨床症状の重症度とは、ある程度一定した関係がある¹⁾。ノックアウトマウスを用いた実験データが示すように、UROS活性が全く失われるような場合は胎生致死であり、わずかであっても活性が残存するような変異であれば胎児としてある程度まで成長可能である。CEPの臨床症状の重症度は残存するUROS活性に依存的であり、子宮内での高度の溶血性貧血に起因する非免疫性胎児水腫をきたすような重症例から、成人期に発症し皮膚症状を示すにとどまる軽症例まで重症度の幅がある。Cys73Argのホモ接合体は最も重症なタイプであり、胎児水腫に至る、あるいは出生後直ちに輸血が必要になる。Cys73Argの変異を有するUROSのリコンビナントタンパクを大腸菌で発現させ活性を調べると、野生型と比較して1%未満になっている¹⁾。一方、Ala66Valは野生型の約15%の活性を有するが、Cys73Arg/Ala66Valの遺伝子型を有するCEPは軽度の皮膚症状を呈するのみであった⁷⁾。また、IVS9+4delAは軽症例で同定されている⁸⁾。しかし、同じ遺伝子型をもつ個体間で臨床症状の重症度が異なる例も複数報告されている。2つの異なる家系に属する2人のPro248Glnホモ接合体の一方は強い皮膚癬痕と変形に加え、脾腫を伴う溶血をきたしたが、もう一方は皮膚の色素沈着を示したものの溶血はみられなかった⁹⁾。また、同一家系内でS47Pをホモ接合性に有する4個体のうち1個体においては、UROS酵素活性が発症者と同様に正常対照の0.33%以下まで低下しているにもかかわらず無症状であった¹⁰⁾。これらのことはCEPのUROS遺伝子の変異以

外に病的表現型を修飾する因子がほかに存在することを示唆している。

CEPにおけるUROSの部分的な活性低下は多くの場合UROS遺伝子の変異に起因するが、UROS遺伝子の発現を調節する転写因子であるGATA1をコードするGATA1遺伝子の変異によりCEPの病的表現型を示した症例が報告されている¹¹⁾。また、近年明らかにされたX連鎖優性プロトポルフィリン症(X-linked dominant protoporphyria: XLDPP)の原因遺伝子であるアミノレブリン酸合成酵素2(aminolevulinic acid synthase 2: ALAS2)遺伝子のミスセンス変異がCEPの重症度に影響を与えるという報告がある¹²⁾。UROS遺伝子と同じ遺伝子型、Cys73Arg/Pro248GlnをもつCEPの4症例のうち、ALAS2遺伝子にTyr586Pheをもつ1症例は同アミノ酸置換をもたない他の3症例が軽症であるのに比べて、より症状が強いことが明らかにされている。Tyr586PheはALAS2の活性を上昇させる機能獲得性変異(gain-of-function mutation)であり、CEPにおいてALA合成を促進させ、結果としてポルフィリン体産生を増加させることによって重症化に寄与している。

4. 臨床症状

CEPの臨床症状の重症度は上述のとおり、主として残存するUROS活性の程度によるが、そのほかに溶血の程度と造血能の代償性および紫外線曝露の程度に大きく影響される。

1) 皮膚症状

生後直ちに光線曝露後に光線性皮膚炎を生じ、水疱を形成する。水疱はびらんとなり、治癒後著しい癬痕と線維化をきたす。露光部の皮膚脆弱性もみられ、軽微な外傷で容易にびらんを生じる。こうした症状を繰り返すと、手指、鼻尖、耳介あるいは眼瞼の離断ないし欠損を生じる。頭髪部に癬痕性脱毛をきたす症例もある。慢性期には色素沈着と色素脱失を混じる。露光部の多毛も特徴的である。軽症例では色素沈着を示すにとどまる症例もある⁹⁾。

2) 血液学的症状

溶血性貧血が本症の特徴的所見である。胎児

期から溶血性貧血が既にみられ、出生以後慢性的に輸血が必要な症例から、軽度の溶血に留まり、個体に残存する造血能で代償しえる症例まで重症度に幅がある。二次性の脾腫を生じ、脾機能が亢進すると汎血球減少症をきたし、貧血の増悪、出血傾向および易感染性を生じえる。

3) その他の症状

尿がロゼないし赤ワイン色に着色する。新生児期からみられ、おむつが着色することで本症に気付かれることがある。着色が明らかでない場合は、尿に長波長紫外線を照射するとピンク色の蛍光を発する。光線曝露により角膜、結膜および強膜に障害が生じ、重症例では失明に至る。歯牙が赤褐色に着色する。骨にもポルフィリン体が沈着するため、骨異栄養症や骨粗鬆症が成人期から生じ、骨痛を訴える場合がある⁹⁾。

5. 診断と鑑別診断

1) 臨床診断

上記臨床症状と臨床検査成績をもとに臨床診断を決定する。末梢血では貧血が認められ、赤血球形態異常としては赤血球大小不同、変形赤血球症、多染性、好塩基性斑点、有核赤血球、Howell-Jolly小体がみられる¹⁾。その他、網赤血球増加、ハプトグロビン低下、非抱合型ビリルビン上昇がみられる。血小板減少、白血球減少もみられることがある。骨髓所見ではポルフィリンの蓄積によって蛍光を発する正赤芽球がみられる。生化学検査では溶血によるLDH上昇がみられる。骨病変を伴う症例ではアルカリ性ホスファターゼの上昇がみられる⁵⁾。ポルフィリン体検査では赤血球中に高濃度のUP IおよびCP Iが検出される。プロトポルフィリン(protoporphyrin: PP)も赤血球中で上昇していることが多い。血漿中のUP IおよびCP Iも上昇している。尿中にもUP IおよびCP Iが大量に排泄される。糞便中にはCP Iが検出される。

2) 遺伝子診断

確定診断にはUROS遺伝子変異の同定が有用であり、症状の重症度に影響を与えうるALAS2およびGATA1遺伝子も含めて著者の所属施設で行っている。

3) 鑑別診断

出生直後から光線過敏性皮膚炎あるいは水疱形成をきたす疾患としては、色素性乾皮症、表皮水疱症、種痘様水疱症などが挙げられるが、これらはいずれもポルフィリン体検査が陰性である。他のポルフィリン症では、乳幼児期から激しい光線過敏を生じうるものとして、肝赤芽球性ポルフィリン症(hepatoerythropoietic porphyria: HEP)が鑑別診断として重要である。HEPは通常、赤血球中にUPおよびCPは検出されず、PPは上昇しているが大部分は亜鉛をキレートしたPPである。CEPの軽症例では晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyrria cutanea tarda: PCT)あるいは多様性ポルフィリン症(variegate porphyria: VP)との鑑別が必要になる可能性がある。PCT、VPともに通常、赤血球中のPPは陰性である。ただし軽度上昇している場合があるので、他のポルフィリン体あるいは前駆物質の値を参考にする。PCTは赤血球中にCP、UPは検出されず、VPでは尿中にALAおよびポルホピリノーゲンが検出される。

6. 治療と予後

1) 治療

根治的な治療は骨髓移植であり、骨髓移植成功例では光線過敏や貧血も改善される。1991年の最初の報告から今日まで16症例が報告されている。おおむね輸血依存性の重症例に対して施行されており、HLA不適合のドナーから提供された造血幹細胞移植後7年間寛解生存している症例も存在する¹³⁾。対症療法としては光線防御の徹底が重要である。ポルフィリン体の吸収波長は400nm付近をピークとして可視光まで及ぶので、物理的な遮光が効果的である。また、眼症状を防ぐために紫外線から可視光までを効果的に遮断するサングラスも必要である。皮膚のびらん面は抗生剤含有軟膏を外用する。溶血性貧血とそれに伴う造血亢進に対しては、輸血が効果的であり、ポルフィリン産生を抑制する効果があるが、長期間にわたる場合、鉄負荷が問題となる。脾腫を伴う症例には脾摘が行われ、貧血と光線過敏の改善に一定の効果があ

VII

る。他の皮膚ポルフィリン症と同様、手術時の無影灯にはフィルターを装着し、光線過敏性皮膚障害を予防する必要がある(赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)の稿参照)。

2) 予 後

重症例では貧血と易感染性のため生命予後が

不良とされる。長期間の輸血により生じるヘモジデロシスなども問題となる。ほぼすべての症例で生涯にわたる光線防御が必須である。今後は骨髄移植による長期寛解例の蓄積が期待される。

■ 文 献

- 1) Desnick RJ, Astrin KH: Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol* 117: 779-795, 2002.
- 2) Kondo M, et al: Porphyrins in Japan: compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* 79: 448-456, 2004.
- 3) Bishop DF, et al: Uroporphyrinogen III synthase knock-in mice have the human congenital erythropoietic porphyria phenotype, including the characteristic light-induced cutaneous lesions. *Am J Hum Genet* 78: 645-658, 2006.
- 4) Takamura N, et al: Need for measurement of porphyrins in teardrops in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Br J Ophthalmol* 86: 1188, 2002.
- 5) Oliveri MB, et al: Congenital erythropoietic porphyria: skeletal manifestations and effect of pamidronate treatment. *Bone* 15: 101-104, 1994.
- 6) Frank J, et al: C73R is a hotspot mutation in the uroporphyrinogen III synthase gene in congenital erythropoietic porphyria. *Ann Hum Genet* 62: 225-230, 1998.
- 7) Warner CA, et al: Congenital erythropoietic porphyria. A mild variant with low uroporphyrin I levels due to a missense mutation (A66V) encoding residual uroporphyrinogen III synthase activity. *Arch Dermatol* 128: 1243-1248, 1992.
- 8) Ged C, et al: Congenital erythropoietic porphyria: mutation update and correlations between genotype and phenotype. *Cell Mol Biol* 55: 53-60, 2009.
- 9) To-Figueras J, et al: Study of the genotype-phenotype relationship in four cases of congenital erythropoietic porphyria. *Blood Cells Mol Dis* 38: 242-246, 2007.
- 10) Ged C, et al: Congenital erythropoietic porphyria: report of a novel mutation with absence of clinical manifestations in a homozygous mutant sibling. *J Invest Dermatol* 123: 104-107, 2004.
- 11) Phillips JD, et al: Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in *GATA1*: the first trans-acting mutation causative for a human porphyria. *Blood* 109: 2618-2621, 2007.
- 12) To-Figueras J, et al: *ALAS2* acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Blood* 118: 1443-1451, 2011.
- 13) Faraci M, et al: Unrelated HSCT in an adolescent affected by congenital erythropoietic porphyria. *Pediatr Transplant* 12: 117-120, 2008.

VII ポルフィリンーヘム代謝異常

赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)

Erythropoietic protoporphyria

Key words: 赤芽球性プロトポルフィリン症, フェロケラターゼ, 光線過敏, 肝障害

中野 創

VII

ポルフィリンーヘム代謝異常

1. 概念・定義

赤芽球性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria: EPP; OMIM177000)は、ヘム合成系の最終段階においてプロトポルフィリンIX(protoporphyrin IX: PpIX)に2価の鉄イオンをキレートさせ、ヘムを生じる反応を触媒するフェロケラターゼ(ferrochelatase: FECH; EC 4.99.1.1)の活性低下によりPpIXが蓄積するために発症するポルフィリン症である。主たる症状は光線過敏症とそれに伴う皮膚症状であるが、数%の症例に重篤な肝障害を併発することが臨床的に注意すべき点である¹⁾。近年、同じヘム合成系における最初の反応である、グリシンとサクシニルCoAからアミノレブリン酸を生成する反応を触媒するアミノレブリン酸合成酵素(aminolevulinic acid synthase: ALAS)のうち、赤芽球系で特異的に発現しているALAS2の活性上昇によって発症する新病型、X連鎖性優性EPP(X-linked dominant EPP: XLEPP; OMIM300752)が報告されている²⁾。

2. 疫 学

欧米では有病率が75,000:1-200,000:1と報告されている。我が国では1964-2002年までに154例の報告がなされており³⁾、遺伝性ポルフィリン症の中では急性間欠性ポルフィリン症について報告数が多い。性差はない。欧米人、アジア人を含めた様々な人種の症例が記載されているが、アフリカ黒人の報告はない⁴⁾。

3. 臨床症状

EPPで生じる皮膚症状の程度には個人差が認められ、軽症例では日焼けとして見逃されている場合もある。発症時期は日光曝露の機会が増える乳児期以降であるが、曝露の程度によっては時期が前後する。急性期の症状としては顔面その他の露光部に、熱感、疼痛を伴う浮腫性紅斑、小水疱、湿疹様皮疹を生じ、引き続きびらん、痂皮を伴う。これらは後に慢性期症状に変化し、色素沈着、陥凹性小癬痕、苔癬化、しわの増強などがみられるようになる。顔面特に頬部は油性の光沢を帯びるのが特徴的とされる。光線曝露を意図的に避けている症例の場合、陥凹性小癬痕の存在が光線過敏を疑わせる唯一の所見であることがある。そのほか、下口唇に浮腫性紅斑、びらんを生じ、光線性口唇炎の像を呈する場合や、長時間の日光曝露後に、光線性爪甲剥離症をきたすこともある。肝障害を併発し、進行した場合は黄疸、易疲労感その他を生じる。胆石症が20%にみられるという⁵⁾。なお、EPPでは他のポルフィリン症で生じうる多毛、癬痕拘縮、手指や耳介の断裂、赤色歯牙や腹痛、嘔吐などの消化器症状はみられない。一方、神経症状を呈したEPPが少数報告されており、肝障害併発例が多い⁵⁾。軽度の小球性低色素性貧血が40%程度にみられる⁶⁾。

4. 病 因

EPPはFECH遺伝子の病的変異により、遺伝子産物であるFECHの活性が低下すること

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

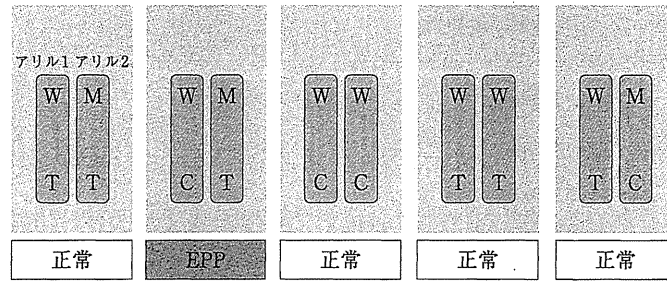


図1 *FECH* 遺伝子の変異と多型の組み合わせによる発症パターン

一方のアリルに変異Mをもち、もう一方のアリルに多型IVS3-48Cをもつ場合のみ発症する。

W: 野生型, M: 変異, T: IVS3-48T(野生型), C: IVS3-48C(多型)。

によって発症する。本遺伝子は第18番染色体18q21.31に局在し、11個のエクソンからなり、約45kbの長さにとらる。転写産物は大部分を占める主要なもの(NM_001012515.2)、スプライシングバリエーション(NM_000140.3)の2種類が存在し、後者から翻訳される*FECH*分子は前者のそれよりアミノ酸が6残基少ない。大多数は優性遺伝性であるが、劣性遺伝性の報告もある⁴⁾。原因遺伝子が同定される以前の家系分析から、EPPは不完全優性遺伝性の疾患であるといわれてきた。それは優性遺伝性でありながら無症候性キャリアがしばしば存在したためである。こうした遺伝形式は浸透率が100%未満の優性遺伝とも換言できる。浸透率は遺伝子変異を有する個体のうち、発症している個体の割合と定義されるが、ヨーロッパ白人のEPP症例では、変異を有すると考えられる個体の大部分は発症せず、浸透率は10%程度とされてきた。近年、GouyaらによってEPPにおける不完全優性遺伝の分子遺伝学的メカニズムが解明されたが⁷⁾、彼らは*FECH*遺伝子のイントロン3に遺伝子多型IVS3-48T>C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、ナンセンス依存性mRNA分解(nonsense-mediated mRNA decay)によって*FECH* mRNA量が減少することを実験的に証明した。更に、変異が明らかなEPP 25症例のすべてにおいて、この多型が遺伝子変異をもたない側のアリルに存在すること

も示した。また、健常人の末梢血リンパ球を用いてIVS3-48T/Cの遺伝子型と*FECH*酵素活性との関係を調べ、IVS3-48T/T、IVS3-48T/C、IVS3-48C/Cの順に酵素活性が低下していることを示した。これらの事実からEPPは*FECH*遺伝子の一方のアリルの酵素活性を明らかに低下させるような病的遺伝子変異に加え、もう一方のアリルの遺伝子多型IVS3-48Cを併せ持つことによって発症するというメカニズムが解明された(図1)。こうした遺伝形式は一見劣性遺伝性のようにも解釈されうるが、IVS3-48Cのホモ接合体であっても病的症状を呈さないため、あくまで優性遺伝性と理解すべきである。健常人におけるIVS3-48Cの頻度には人種差があり、欧米白人に比べて日本人ではアリル頻度が約6倍高い⁸⁾。*FECH*遺伝子に生じた塩基配列変化のほかに、タンパクレベルで*FECH*活性に影響を与える機序についても検討されている。*FECH*タンパク分子は生体ではダイマーを形成しているが、アミノ酸置換を有する*FECH*分子と正常*FECH*分子とがヘテロダイマーを形成した場合(EPP患者がミスセンス変異のヘテロ接合体である場合に相当)はダイマー形成が不安定となり、酵素活性が低下するというドミナントネガティブ効果が示されている⁹⁾。その他*FECH*の活性低下を引き起こす要因としては、一对の第18番染色体のうち一方の長腕が欠損した赤芽球のクローナルな増殖による後天性な*FECH*発現量の低下、*FECH*遺伝子プロモーター領域に

生じた点突然変異による転写活性低下, プロモーター領域のメチル化による転写活性低下が知られている¹⁰⁾.

5. 病 態

1) PpIXの体内動態

EPPにおいてPpIXは全体の約80%が骨髄の赤芽球系細胞で産生され, 残り20%弱が肝臓で産生されると考えられている¹⁾. 造血過程を経て循環血に流入した成熟赤血球は多量の遊離PpIXを含んでおり, ある部分は循環血中に移行するが, 血漿中ではアルブミンと結合して存在する. このPpIXは肝臓に取り込まれ, 大部分は未変化体のまま胆汁中に分泌され腸管に排出されるが, そこで一部は吸収されて肝臓に取り込まれ(腸肝循環, enterohepatic circulation), 残りは糞便に排泄される. なお, PpIXは非水溶性であるため尿中に排泄されない.

2) 臨床症状の発症機序

PpIXは400nmをピークとして320-598nmまでの長波長紫外線(UVA)から可視光線に相当する光を吸収する. 体表の表皮, 真皮毛細血管を循環する赤血球中および血漿中のPpIXが, 作用波長を有する光を吸収すると励起され活性酸素を生じ, 細胞膜やタンパク分子などと反応することによって皮膚, 赤血球, および血管内皮細胞に障害を与え, 皮膚局所の組織障害をきたすと考えられている. この反応には補体の活性化や肥満細胞の脱顆粒が関与していることが示されている. 肝においては血漿中のPpIXの取り込み増加に加え, 肝細胞自体に由来するPpIXの増加により, 微小胆管へのPpIX排出が促進され局所に沈着するために胆汁うっ滞性肝障害を引き起こし, これが肝線維症, 更には肝硬変に至ると説明されている. 肝細胞内にもPpIXの結晶沈着がみられ, 病態形成にかかわっていると考えられている. ただし, 肝不全に至る症例はEPP全体の数%であり, 不可逆な肝障害をきたす特定の因子は不明である¹⁾. 劣性遺伝性EPPの方が優性遺伝性に比べてFECHの酵素活性が低く, また, 肝障害を併発する割合が高いことから¹¹⁾, FECHの活性低下に起因

するPpIXの量的負荷の大きい方が肝障害を起こしやすいということはいえるであろう.

6. 診断と鑑別診断

1) 臨床診断

臨床的に光線過敏症状と赤血球PpIX値の上昇がみられ, 尿中のポルフィリン体が陰性であればEPPが強く疑われる. ただし, 肝障害を併発してくると尿中のコプロポルフィリン値が上昇してくるので注意を要する. 便中にも多量のPpIXが認められ診断に有用であるが, 特定の施設に依頼する必要がある. 血液学的検査では小球性低色素性貧血がみられるが, ほとんどが軽度である. 生化学検査では肝障害を伴う場合, トランスアミナーゼ, アルカリホスファターゼ, γグルタミルトランスフェラーゼ, 総ビリルビンが上昇する. 定性的検査法として, EPP患者末梢血の塗抹標本を蛍光顕微鏡下で観察すると, 赤血球が蛍光を発しているのが確認できる. また, 患者末梢血にUVAを照射して溶血の有無を調べる, 光溶血試験も有用である. これらの検査法は使用機器が整っている環境であれば, 簡便で有用な検査法である. 皮膚病理組織では毛細血管周囲にPAS陽性物質の著明な沈着がみられる. 電顕では血管の基底膜と同じ電子密度の物質が多層をなし, 血管周囲でのPAS陽性物質沈着に相当する.

2) 遺伝子診断

確定診断および遺伝学的予後推定に正確を期すためには遺伝子診断を行う必要がある. 通常, FECH遺伝子に変異が同定できるEPPの場合, 赤血球PpIX値は正常上限の5倍以上を示す症例が大部分である. しかし, 赤血球PpIX値が正常上限をわずかに超えるような症例でも, 光線過敏あるいはその既往が明らかな症例ではFECH遺伝子に病的変異を確認できる場合が例外的に存在するので, 積極的に遺伝子変異検索を行った方がよい. 現在, 臨床的にEPP確実例の家系でFECH遺伝子に変異が同定される割合は, MLPA法によるエクソンの定量的解析を併用すれば9割程度であり, 著者の施設で随時施行している. これまでの国内外の解析によると,

VII

ほとんどの症例が遺伝子多型 IVS3-48C によって EPP の発症が規定されている。したがって、EPP 家系においては発端者の *FECH* 遺伝子変異が同定されれば、臨床的に無症状な同胞が無症候性キャリアであるか、潜在性 EPP 罹患児であるのかを確定できる。EPP を対象とした遺伝子診断の臨床的に最も重要な意義は、潜在性 EPP 罹患児の早期発見である。第 1 子が遺伝子診断で確定された顕性の EPP であり、無症候の第 2 子についても検査したところ、潜在性 EPP であると判明した家系が 2 家系存在した(中野ら、未発表データ)。こうした未発症の潜在性 EPP 罹患児が多量の日光に曝露されると、激しい光線過敏症状のみならず、血中に大量に放出された PpIX に起因する急性肝不全により致命的転帰を迎える危険性がある。したがって、EPP と診断された家系においては無症候の同胞について遺伝子診断を施行し、EPP であるかどうかを明らかにしておかなければならない。肝障害特異的な *FECH* 遺伝子変異は現在のところ決定されていない。ナンセンス変異やスプライシング異常のように *FECH* の活性がほぼ消失するような変異では、ミスセンス変異に比べて肝障害を引き起こす可能性が高いことが示唆されている一方、肝障害を生じたミスセンス変異家系も存在する。また、同一のミスセンス変異でも肝障害を合併する場合としない場合もあるため、こうした事例では *FECH* 遺伝子変異以外の要因が肝障害発症に関与していると考えられる。

3) 鑑別診断

種痘様水疱症、多形日光疹、色素性乾皮症が類似の症状を呈しうるが、これらは赤血球 PpIX が正常範囲内である。実地臨床では EPP 以外のポルフィリン症との鑑別が問題になる。多様性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、および晩発性皮膚ポルフィリン症にお

いても赤血球 PpIX 値が上昇することがあるため¹²⁾、尿中ポルフィリン体などを総合的に参照しながら鑑別する必要がある。孤発例の中には骨髄異形成症候群に随伴する後天性の症例もまれに報告されているのでその可能性を念頭に置くべきである¹³⁾。

7. 治療と予後

1) 治療

光線過敏症状をきたす以上の光線曝露では血中 PpIX 値が急上昇してしまうので、遮光が非常に重要である。急性の皮膚症状は日光皮膚炎に準じて治療する。βカロテンなどの抗酸化剤の経口投与がなされているが、有効性を示すエビデンスはない。硫酸亜鉛の経口投与が臨床症状の改善に有効であったとの報告があり、注目される¹⁴⁾。軽度の肝障害に対しては、胆石溶解薬や陰イオン交換樹脂が有効と報告されているがエビデンスに乏しい。肝不全に至った場合は肝移植が行われ長期生存例も増えているが、骨髄からの過剰な PpIX 供給は改善されないため、多くの症例で肝障害の再発が生じ、再移植がなされた例もある¹⁾。したがって、肝移植に引き続いて骨髄移植を行うのが理想的であるとされ、実施症例も報告されている。なお、肝移植術中の長時間の手術灯照射によって、光線過敏性皮膚炎を生じた例が報告されており¹⁾、他の手術時も注意を要する。光源からポルフィリン体の主たる吸収波長を除去するフィルターがあり、使用も考慮されるべきである¹⁵⁾。

2) 予後

皮膚症状のみを示しているかぎり EPP の生命予後は良好であるが、重度の肝障害が併発した場合は予後不良であるため、肝機能のモニタリングを定期的に行うべきである。

■ 文 献

- 1) Anstey AV, Hift RJ: Liver disease in erythropoietic protoporphyria: insights and implications for management. *Gut* **56**: 1009–1018, 2007.
- 2) Whatley SD, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria without anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* **83**: 408–414, 2008.
- 3) Kondo M, et al: Porphyrins in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol* **79**: 448–456, 2004.
- 4) Gouya L, et al: Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. *Am J Hum Genet* **78**: 2–12, 2006.
- 5) Lecha M, et al: Erythropoietic protoporphyria. *Orphanet J Rare Dis* **4**: 19, 2009.
- 6) Holme SA, et al: Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyria. *Blood* **110**: 4108–4110, 2007.
- 7) Gouya L, et al: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype *FECH*. *Nat Genet* **30**: 27–28, 2002.
- 8) Nakano H, et al: Novel ferrochelatase mutations in Japanese patients with erythropoietic protoporphyria: high frequency of the splice site modulator IVS3–48C polymorphism in the Japanese population. *J Invest Dermatol* **126**: 2717–2719, 2006.
- 9) Ohgari Y, et al: Ferrochelatase consisting of wild-type and mutated subunits from patients with a dominant-inherited disease, erythropoietic protoporphyria, is an active but unstable dimer. *Hum Mol Genet* **14**: 327–334, 2005.
- 10) 中野 創: 皮膚科セミナーリウム 3. 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断. *日皮会誌* **119**: 1225–1230, 2009.
- 11) Holme SA, et al: A homozygous mutation in the ferrochelatase gene underlies erythropoietic protoporphyria associated with palmar keratoderma—reply. *Br J Dermatol* **161**: 966–967, 2009.
- 12) Poblete-Gutiérrez P, et al: A Chilean boy with severe photosensitivity and finger shortening: the first case of homozygous variegate porphyria in South America. *Br J Dermatol* **154**: 368–371, 2006.
- 13) Goodwin RG, et al: Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells. *Blood* **107**: 60–62, 2006.
- 14) Petersen AB, et al: Zinc sulphate: a new concept of treatment of erythropoietic protoporphyria. *Br J Dermatol* **166**: 1129–1131, 2012.
- 15) Meerman L, et al: Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. *Transplantation* **57**: 155–158, 1994.

VII

ポ
ル
フ
イ
リ
ン
ー
ヘ
ム
代
謝
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
骨髄性ポルフィリン代謝異常

肝赤芽球性ポルフィリン症

Hepatoerythropoietic porphyria

Key words: 肝赤芽球性(肝骨髄性)ポルフィリン症(HEP), ウロポルフィリノゲン脱炭酸酵素(UROD), ウロポルフィリン, 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)

前田直人

1. 概 念

肝赤芽球性(肝骨髄性)ポルフィリン症(HEP)は、ウロポルフィリノゲン脱炭酸酵素(uroporphyrinogen decarboxylase: UROD) [EC 4.1.1.37]の遺伝的活性低下に起因する。常染色体劣性遺伝形式をとり、遺伝性ポルフィリン症の中でも極めてまれな病型である¹⁾。URODは骨髄赤芽球に比べて肝での相対活性が低く、UROD欠損下では基質であるウロポルフィリンが肝に過剰に蓄積されることから、HEPは肝性ポルフィリン症として分類されるが、一方、HEPでは急性ポルフィリン症にみられるような急性発作はみられず、光線過敏症による皮膚障害が主症状となるため、臨床的立場からは皮膚型ポルフィリン症に分類されている。

HEPと同じくUROD活性低下に起因するポルフィリン症として晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT, 別稿参照)がある。PCTには遺伝子異常を伴わない後天性の散発性PCT(sporadic PCT, I型PCT)と遺伝性の家族性PCT(familial PCT: fPCT, II型PCT)の2病型が含まれる。このうち、HEPとfPCTはともに先天性のUROD遺伝子変異に起因するが、fPCTがヘテロ接合型であるのに対し、HEPはホモもしくは複合ヘテロ接合型と考えられている^{2,3)}。

2. 疫 学

HEPは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、1969年の第1例報告⁴⁾以来、これまでの報告は全世界でも40症例に満たない。Kondoら⁵⁾の調査によると、我が国では2007年末までに6例の報告がみられている。

3. 病因と病態

URODは細胞質に存在し、ヘム合成系における5番目の酵素としてウロポルフィリノゲンIIIからコプロポルフィリノゲンIIIへの脱炭酸反応を触媒する。HEPはURODをコードするUROD遺伝子の変異のホモ接合型もしくは複合ヘテロ接合型であり、UROD活性はすべての細胞において健常人の10%未満に低下している²⁾。基質であるウロポルフィリンは、骨髄赤芽球とともに主たるヘムの合成の場でありながらURODの相対活性のより低い肝において特に過剰に蓄積されるが、肝から更に血中に逸脱し尿へと排泄される過程で皮膚真皮層にも大量に蓄積する。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、400nm近辺の紫外線照射に反応して励起状態となるが、このときに同時に発生する活性酸素(ROS)によって脂質膜の過酸化や核酸およびポリペプチドの酸化が促進され、皮膚組織を障害するに至る。

一方、UROD遺伝子の変異に関しては、ヘテ

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

表1 HEP 家系におけるUROD 遺伝子変異

genotype	No. of families	ancestry	phenotype (dermopathy)	overt PCT in relatives	authors(year)
F46L/F46L	2	French(?), British(?)	mild	no	Ged(2002), Armstrong(2004)
P62L/P62L	1	Portuguese	mild	no	Moran-Jimenez(1996)
Q71X/G168R	1	northern European	severe	no	Phillips(2007)
A80G/A80G	1	Australian	severe	no	McManus(1996)
V134Q/H220P	1	British-German	mild	no	Meguro(1994)
V166A/ 645del1053ins10	1	Puerto Rican - Dominican	mild	no	Cantatore-Francis(2010)
E167K/E167K	1	Italian		no	Romana(1991)
G170D/G170D	1	African	severe?	no	To-Figueras(2011)
G281E/G281E	9*	Tunisian, Spanish	severe	yes	de Verneuil(1986), Roberts(1995)
R292G/deletion	1	Dutch		no	de Verneuil(1992)
Y311C/Y311C	1	Italian	mild	no	Moran-Jimenez(1996)

PCT: porphyria cutanea tarda.

* 7 Spanish and 1 Tunisian homoallelic patients, and 1 Spanish heteroallelic patient.

口接合のfpCT症例もあわせて現在までに100種あまりが報告されている(The Human Gene Mutation Database: HGMD)。そのうちHEP症例で同定された変異はミスセンス変異13種、欠失/挿入変異2種の15種となっている(表1)が、最初に報告されたG281E変異⁹⁾についてはHEPおよびfpCTに共通して認められており、HEPがfpCTのホモ型であるとする根拠の一つとなっている³⁾。あとの大半の変異が共通に認められていない理由として、ヘテロ接合でPCTを発症するようなUROD遺伝子変異種をホモあるいは複合ヘテロ接合で有する場合は生存に適さず胎児死亡をもたらす⁷⁾、逆に、HEPで見られるG281E以外の変異ではUROD活性に及ぼす影響が軽すぎるためヘテロ接合体ではPCTとして発症しない⁸⁾、などが想定されている。また、HEPではUROD遺伝子の変異部位によって酵素タンパクとしての活性や表現型に違いが生じ、臨床症状にも影響を及ぼしていることが指摘されている^{3,9-11)}(表1)。

4. 症 状

HEPの多くは新生児期から小児期にかけて発症する。典型例では、生直後から赤色尿がみられ、乳幼児期から光線過敏症として顔面や手

背などの露光部または創傷部に水疱やびらんを形成する。ただし、光毒反応は潜行性、遅発性で、日光曝露との関連に気づかれないことがしばしばある。皮膚病変は繰り返され、二次感染などが加わって癍痕化し、更に強皮症様変化や顔面の多毛症がみられるようになる。特に重症例では手指や鼻梁などに紫外線障害による骨軟骨破壊(photomutilation)が生じ、先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP, 別名: Günther病, 別稿参照)と同様の手指変形や醜貌を呈する¹⁾。まれに溶血性貧血および脾腫を合併する。急性ポルフィリン症にみられる急性内臓神経発作は、HEPではみられない。

5. 診断と鑑別診断

HEPの生化学的所見は、同じくUROD活性の低下に起因するPCTと同様のパターンを示す。すなわち、尿中ウロポルフィリン(およびヘプタカルボキシポルフィリン)が著増し、また、糞便中にはイソコプロポルフィリンの出現をみることがある。ただし、PCTと異なり、HEPでは赤血球中にプロトポルフィリン、特に亜鉛とキレートしたプロトポルフィリン(Zn-PP)が特徴的に増加する。また、赤血球中UROD活性は、fpCTでは健常人の約50%であるのに対し、

II

赤血球の異常