

- 患者数の比較. ポルフィリン 5:375-377, 1996.
- 28) 近藤雅雄、宮本廣、堀江裕：中・高齢者の特発性ポルフィリン代謝異常について～栄養学的アプローチ～. 薬理と治療 33: S37～S44, 2005.
- 29) Kondo M, Horie Y, Okano J et al: High prevalence of hepatitis C virus infection in Japanese patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology* 26: 246, 1997.
- 30) 近藤雅雄：晩発性皮膚ポルフィリン症のC型肝炎の合併症例の生化学的解析. 消化器科、科学評論社 39: 681-90, 2004.
- 31) 近藤雅雄、中山健、矢野雄三：ポルフィリン症と薬剤. ポルフィリン 8(2):87-96, 1999
- 32) 近藤雅雄、矢野雄三：晩発性皮膚ポルフィリン症. 先天代謝異常症候群 (下巻) p145-148, 日本臨牀、1998.
- 33) Choen PR: Porphyria cutanea tarda in human immunodeficiency virus-seropositive men: care report and literature review. *J Acquir Immune Defic Syndr* 4:1112-1117, 1991.
- 34) 近藤雅雄：先天性ポルフィリン症の現状と課題. ポルフィリン 10(3,4): 83-85, 2001.
- 35) Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M: Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepato-Gastroenterology* 44: 525-528, 1997.
- 36) Ippen H: Treatment of porphyria cutanea tarda by phlebotomy. *Semin Hematol* 14:253-260, 1977.
- 37) 堀江裕、岡野純一、川崎寛中：晩発性皮膚ポルフィリン症. 肝胆膵 35:49, 1997.
- 38) 堀江裕、川崎寛中：ポルフィリン症の治療—最近の動向. ポルフィリン 7:487-497, 1998
- 39) Horie Y, Norimoto M, Tajima F et al: Clinical usefulness of cimetidine treatment for acute relapse in intermittent porphyria. *Clin Chim Acta*, 234,171-175, 1995.
- 40) Mustajoki P, Nordmann Y: Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med* 153:2004-2008, 1993.
- 41) 諏佐真治、大門誠、近藤雅雄、間中英夫、山谷恵一、佐々木英夫：ヘムアルギニンによる急性間欠性ポルフィリン症の治療経験. ポルフィリン 5:357-362, 1996.
- 42) 山守育雄、近藤雅雄、長谷川晴彦：遺伝性コプロポルフィリン症治療における静注用ヘミンの有用性と限界. ポルフィリン 6:35-40, 1997.

Porphyrias in Japan : Compilation of all cases reported through 2010

Masao Kondo, Yuzo Yano, Gumpei Urata

Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University, Tokyo

ABSTRACT

Porphyrias are a group of disorders caused by inherited deficiencies in the activities of the enzymes of the heme biosynthetic pathway. Afflicted patients suffer either from neurological disturbances, or cutaneous photosensitivity, or both. We have found 926 cases of reported cases of porphyria patients 91 years of the end of December 2010 hereditary porphyria since it was first reported in Japan in 1920. Therefore, for this 926 cases (528 males, 393 females, and 5 of unknown sex), we have to summarize and prognosis of age, sex, geographical distribution, pathogenesis factors, clinical symptoms, initially diagnosed, treatment and disease types separately. As a result, the actual onset of clinical symptoms by year and trends, such as the induction of porphyria hereditary factors in Japan have been elucidated, it was possible to obtain a very valuable data in the study porphyria. These patients consisted of 36 cases of

CEP (15 males and 21 females), 203 cases of erythropoietic protoporphyria (EPP) (137 males and 66 females), 6 cases of hepatoerythropoietic porphyria (HEP) (4 males, and 2 females), 198 cases of acute intermittent porphyria (AIP) (32 males, 166 females), 41 cases of hereditary coproporphyria (HCP) (13 males, 27 females, and 1 of unknown sex), 56 cases of variegate porphyria (VP) (10 males, and 46 females), 328 cases of chronic hepatic porphyria represented by PCT (300 males, 25 females, and 3 of unknown sex), and 58 cases of acute hepatic porphyria of undefined type (17 males, 40 females, and 1 of unknown sex). Essentially all inherited porphyrias were found in Japan, with incidences and clinical symptoms generally similar to those reported in other countries. This survey revealed that as high as 67% of acute hepatic porphyrias were initially diagnosed as non-porphyria, and later revised or corrected to porphyria, indicating the difficulty of the diagnosis of porphyria, in the absence of specific laboratory testing for porphyrins, and their precursors in urine, stool, plasma and erythrocytes.

Key Words : Porphyrins, Hepatic porphyria, Erythropoietic porphyria, Cutaneous porphyria, Acute porphyria

異型ポルフィリン症の1例*

山田 英明*¹・中尾 由絵*²・中野 創*³
 澤村 大輔*³・上出 良一*¹

要 約 36歳，女性．異型ポルフィリン症の1例を報告した．3年前より前腕伸側末梢から手背にかけて小外傷でびらん，癬痕，色素沈着を生じやすくなった．最近になり全身倦怠感が出現した．血中プロトポルフィリンは125 μg/dl RBCと軽度上昇，尿中ウロポルフィリン正常，尿中コプロポルフィリン471 μg/g/Crと高値，また糞便中にコプロポルフィリンIは892 μg/24h，コプロポルフィリンIIIは6,968 μg/24hと高値であった．病理組織学的所見では表皮真皮境界部，真皮上層の毛細血管周囲，汗管周囲にPAS染色陽性物質の沈着を認めた．遺伝子検索でプロトポルフィリノーゲン酸化酵素の突然変異(イントロン6のc.616+1G>A)があり，異型ポルフィリン症と診断した．露光部の陳旧性癬痕，神経症状を認める場合は，本症を想起して検索する必要がある．

キーワード 異型ポルフィリン症，プロトポルフィリノーゲン酸化酵素

山田英明，他：臨皮 66：865-869，2012

はじめに

異型ポルフィリン症(variegata porphyria: VP)は，プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(proto-porphyrinogen oxidase: PPOX)の遺伝子異常による常染色体優性遺伝病である．本症は急性ポルフィリン症に属し，通常，神経・内臓症状と皮膚症状をあわせもつ．本邦では2002年までに54例が報告されている^{1,2)}．今回われわれは，前腕末梢から手背の皮膚脆弱性と全身倦怠感からポルフィリン症が疑われ，生化学的検査ならびに遺伝子検査によりVPと診断した1例を経験したので若

干の文献的考察を加えて報告する．



症 例

患 者：36歳，女性

主 訴：前腕伸側末梢側，手背の癬痕，色素沈着，全身倦怠感

初診日：2008年3月

既往歴：著患なし．機会飲酒のみ．生理痛にジクロフェナクを頓用する．

家族歴：両親・同胞3名(うち2名は女性の一卵性双生児)に同症なし．子供はいない．血族結

* A case of variegata porphyria

*¹ Hideaki YAMADA and Ryoichi KAMIDE：東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科 Department of Dermatology, Daisan Hospital, The Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan

*² Yoshie NAKAO：荏原病院皮膚科 Department of Dermatology, Ebara Hospital, Tokyo, Japan

*³ Hajime NAKANO and Daisuke SAWAMURA：弘前大学医学部皮膚科 Department of Dermatology, Hirosaki University School of Medicine, Hirosaki, Japan

〔論文責任者〕上出 良一：東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科(〒201-8601 東京都狛江市和泉本町4-11-1)

〔略語〕VP: variegata porphyria, PPOX: protoporphyrinogen oxidase, HCP: hereditary coproporphyria, δALA: δ-aminolevulinic acid, CP: coproporphyrin, AIP: acute intermittent porphyria, PCT: porphyria cutanea tarda

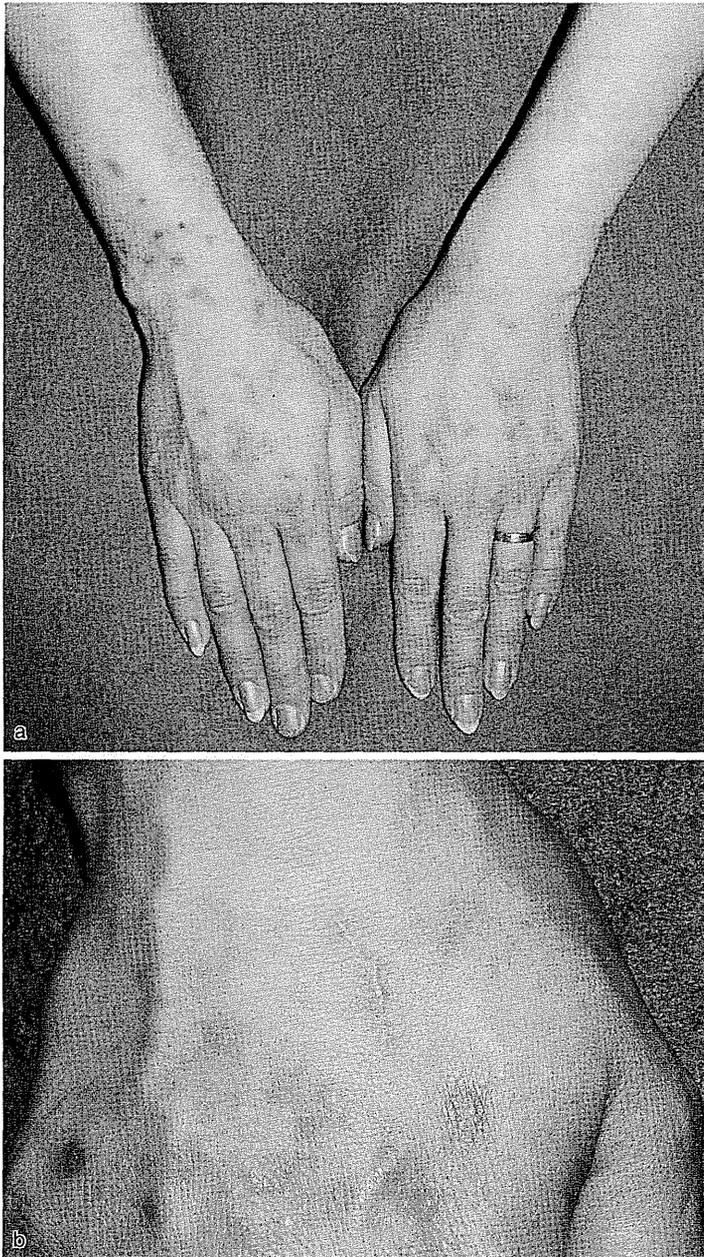


図1 臨床像

a: 両前腕と手背には、最近生じたびらん後の紅斑がみられ、円形の瘢痕が散在している。
b: 手背には陳旧性の線状瘢痕も混在する。

婚なし。

現病歴：3年前より前腕伸側末梢側から手背の皮膚が軽微な外力で容易にびらんするようになり、線状、円形の瘢痕を残すようになった。2008

年1月頃より特に誘因なく全身倦怠感が生じて運動が辛くなり、頭重感も生じたため、同年2月に荏原病院を受診した。血液、尿検査結果より当初遺伝性コプロポルフィリン症(hereditary copro-

表1 ポルフィリン体定量

試料	種類	患者測定値	正常値
血中	赤血球プロトポルフィリン	125 $\mu\text{g}/\text{dlRBC}$	30~86
	コプロポルフィリン	1 $\mu\text{g}/\text{dl}$	1 以下
	ウロポルフィリン	1 $\mu\text{g}/\text{dl}$	1 以下
尿中	δ アミノレブリン酸	6.8 mg/l	1.77~3.04
	コプロポルフィリン	471 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$	170 以下
	ウロポルフィリン	27 $\mu\text{g}/\text{g} \cdot \text{Cr}$	36 以下
糞便中	コプロポルフィリン I	892 $\mu\text{g}/24\text{h}$	500 以下
	コプロポルフィリン III	6,968 $\mu\text{g}/24\text{h}$	400 以下
	イソコプロポルフィリン	1,708 $\mu\text{g}/24\text{h}$	200 以下
	プロトポルフィリン	21,262 $\mu\text{g}/24\text{h}$	1,500 以下

porphyria: HCP)が疑われ当科に紹介された。

初診時現症：手背と前腕伸側末梢側に限局して自覚症状のない褐色色素沈着を伴う円形の痂皮，癩痕局面と線状癩痕を認めた(図 1a, b)。顔面は普段化粧をしており，外観上の変化はみられない。多毛，青色強膜は認めない。言いようのない倦怠感を訴えるが，腹痛，中枢・末梢神経症状，消化器症状はない。

臨床検査成績：WBC 5,200/ μl ，RBC 482 $\times 10^4$ / μl ，Hb 12.9 g/dl，Ht 39.7%，Plt 299 $\times 10^4$ / μl ，一般生化学検査に異常なかった。UIBC 444 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値：190~270)，Fe 62 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ，と UIBC が軽度上昇していた。HBs 抗原陰性，HCV 抗体陰性。

ポルフィリン体定量：表 1 に血中，尿中，糞便中のポルフィリン体の検査成績を示す。赤血球プロトポルフィリンは軽度上昇していた。尿中 δ アミノレブリン酸 (δ -aminolevulinic acid: δ ALA)，尿中コプロポルフィリン (coproporphyrin: CP) は高値であった。糞便中のポルフィリン体はコプロポルフィリン I (coproporphyrin I: CPI) の高値，コプロポルフィリン III (coproporphyrin III: CP III) は著明な高値で，III/I 比は 7.81 と CP III 優位であった。イソコプロポルフィリンと PP も著明な高値を認めた。

病理組織学的所見：手背の軽度癩痕部を生検した。PAS 染色では表皮真皮境界部，真皮上層の毛細血管ならびに汗管周囲に PAS 陽性物質が沈着していた(図 2)。

診断と経過：自験例では日光暴露による灼熱感

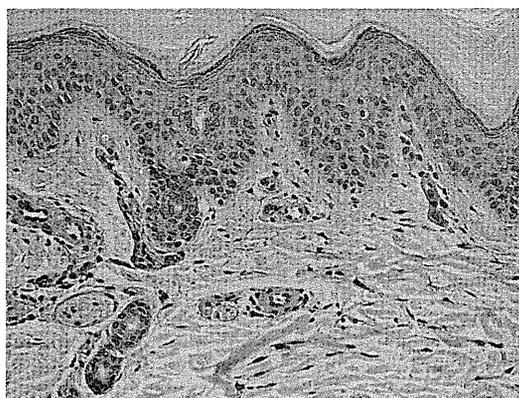


図2 PAS 染色像

真皮上層の毛細血管壁に著明な陽性物質の沈着を認め、表皮真皮境界部ならびに汗管周囲にも軽度の沈着を認める。

や紅斑，浮腫などの急性皮膚症状は見られず，30代になってから軽微な外傷によるびらん，癩痕形成など皮膚の脆弱性を主体とする慢性症状が徐々に生じてきた。また最近では原因不明の倦怠感を訴えている。

赤血球プロトポルフィリンはわずかな上昇であり，尿中ポルフィリン体のなかで CP が増加していた。以上より当初遺伝性コプロポルフィリン症が疑われたが，糞便検査で CP I，CP III の増加，PP の著増を認めた。さらに遺伝子検索を行ったところ PPOX (NM000309.2) のイントロン 6 に c. 616+1G>A の変異が見つかり VP と診断した。

化粧，帽子，長袖，手袋で光線防御し，ビタミン C とビタミン E の内服に加え，倦怠感に対してブドウ糖点滴(ブドウ糖 33 g)を定期的に行っ

表2 異型ポルフィリン症, 急性間欠性ポルフィリン症, 晩発性皮膚ポルフィリン症の鑑別

病型	酵素異常	遺伝形式	臨床症状						主に増加するポルフィリン体および前駆物質		
			神経	消化器	循環器	肝臓	造血器	皮膚	尿	(赤血球)血液	糞便
VP 異型ポルフィリン症	PROX: Protoporphyrinogen oxidase	常染色体優性	++~ +++	+~ +++	+	+	-	+	ALA PBG UP CP	-	CP PP
AIP 急性間欠性ポルフィリン症	PBGD: Porphobilinogen deaminase	常染色体優性	++~ +++	+~ +++	+	-~+	-	-	ALA PBG	-	-
PCT 晩発性皮膚ポルフィリン症	UROD: Uroporphyrinogen decarboxylase	常染色体優性	-	-	-	+~ ++	-	++~ +++	UP CP	-	CP (iso-)

ALA: δ-アミノレブリン酸, PBG: ポルホビリノーゲン, UP: ウロポルフィリン, CP: コプロポルフィリン, PP: プロポルフィリン

(矢野雄三, 近藤雅雄: ポルフィリン, ヘム 概論, 別冊 日本臨床 領域別症候群シリーズ 19 先天代謝異常症候群, 下巻, 日本臨床社, p 123-135, 1998 を改変した文献 4 から転載)

た。多少楽になるとのことであるが全身倦怠感も残存している。



考 按

VP は PPOX 遺伝子のヘテロ突然変異で酵素活性が 50% 低下する結果生ずる肝性ポルフィリン症の 1 つである。不完全な浸透を示す常染色体優性遺伝形式を取り、遺伝子異常があっても実際に発症するのは半数程度といわれている。ALA から PP までのすべてのポルフィリン関連物質が高値となる。本邦の集計では 85% が女性であり、思春期以降に発症することが多い^{1,2)}。

VP は、皮膚症状と急性の腹痛、嘔吐、下痢などの腹部症状や脱力発作、知覚異常、高血圧、けいれん、精神症状などを併せ持つことが特徴である。臨床症状のうち神経症状・消化器症状は急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria: AIP) と同質であるが軽度で発作も少ない。皮膚症状は晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda: PCT) と類似し、慢性的な光毒性皮膚障害により、軽微な外力による水疱形成、びらんなど皮膚の脆弱性が主体である。手背や顔面皮膚が軽微な外力で水疱形成し、びらん、痂皮となり色素沈着を伴う円形萎縮性癬痕、線状

癬痕を残す。自験例では手背に右側優位に陳旧性の癬痕がみられた。これは右利きであったため右側が外傷の機会が多かったためと考えられた。

VP では急性症状の発作時に AIP と同様に尿中 δ ALA, ポルフォビリノーゲン, 尿中 UP, CP が著明に増加するが、急性症状の間欠期には増加はほとんどみられないこと、常に糞便中にコプロポルフィリンやプロトポルフィリンが増加していることが特徴である³⁾(表 2)⁴⁾。

自験例では PPOX 遺伝子の変異を検出したことが、同様症状を呈する AIP, HCP, PCT などの鑑別に有用であった。自験例での変異はスプライシング異常をきたし、結果としてエクソン 6 が欠失することが確認されている。この変異は過去に報告されていない。

欧米では塩基欠失, 挿入, ミスセンス変異, ノンセンス変異, スプライシングなど約 70 種の PPOX 遺伝子の異常が報告されており⁵⁾ その後も多数の報告がある。これらの異常部位はエクソン 2 からエクソン 13 までさまざまな部位に分布している。本邦では佐々木ら⁶⁾により初めて VP 症例での遺伝子異常が報告されている。

治療としては今のところ根本治療はなく、対症療法と発作の予防が中心となる。光線過敏症状に

については、作用波長がUVA1から可視光線領域のためサンスクリーン剤の効果は限定的である。したがって、外出時間の考慮と衣類による光線防御を励行する。腹痛、嘔吐、下痢などの消化器症状、手足のしびれ、意識障害などの神経症状に関してはAIPと同様の対応が必要で、発作を誘発する化学物質(薬剤)を避けることが重要である。まひを伴わない軽度の腹痛に対して作用機序は不明であるが、最大1日400gのブドウ糖大量静注が発作中対症的に行われる^{7,8)}。今回持続する全身倦怠感を訴えていたため試みたが、われわれが用いた程度の量では明確な効果を得るには至らなかった。なお、AIPの神経症状発作に有効なヘムアルギニン(Normosang[®])は現在治験中である。

VPの予後は重篤な神経症状、不整脈、自殺が死因となっているが³⁾、AIPやVPで肝細胞癌の発生率が高いとの報告があり⁹⁾、今後の経過観察が重要である。

VPはまれな疾患であり、症状が顕著でない場合は見逃されたり、診断が確定しないこともある。診断が難しいタイプのポルフィリン症である。また、現状では糞便中のポルフィリン体定量は外注検査会社を通じて米国で行われるため、高額であるということも問題である。露光部に陳旧

性の癍痕などを認める場合は、本症の可能性も考慮することが必要である。また、未発症の思春期前のキャリアの発見と発症予防対策にもつながる。

本症例は第72回日本皮膚科学会東部支部学術大会でHCPの1例として発表した症例であるが、その後のDNA検索でVPと診断した。本論文をもって訂正する。

本研究は平成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・治療法に関する研究の補助を受けた。

文 献

- 1) Kondo M, et al: Int J Hematol 79:448, 2004
- 2) 近藤雅雄: 皮膚病診療 25:271, 2003
- 3) 和田 攻, 荒木隆一郎: 日本臨床別冊領域別症候群, 477, 1998
- 4) 玉置邦彦, 他(編): 最近皮膚学大系, 第10巻, 中山書店, p82, 2003
- 5) Watley S, et al: Am J Hum Genet 65:984, 1999
- 6) 佐々木祐一郎, 前田直人: 米子医誌 51:186, 2000
- 7) Ventura P, et al: Intern Emerg Med 4:297, 2009
- 8) Anderson KE, et al: Ann Intern Med 142:439, 2005
- 9) Schneider-Yin X, et al: Acta Derm Venereol 90:512, 2010

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

医療法学入門

大磯義一郎・加治一毅・山田奈美恵

●A5 頁260 2012年
定価3,990円(本体3,800円+税5%)
[ISBN978-4-260-01567-7]

医療現場がわからない法律家、何が「適法」で何が「違法」かわからない医療者。本書は、すれ違う両者に医療の現場に即した「医療法学」を提案し、相互理解を促す。「なぜ医療法学なのか」から説き起こし、「刑事責任」、「行政責任」、「民事医療訴訟」は医師と弁護士両方の資格をもつ著者らが解説する。訴訟に萎縮することなく医療を提供し続けるために、全医療者が知っておくべき法知識をまとめた入門書。

II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常
骨髄性ポルフィリン代謝異常

先天性ポルフィリン症 (Günther 症)

Congenital porphyria (Günther disease)

Key words : 先天性赤芽球性ポルフィリン症, ウロポルフィリノゲン III
合成酵素, 赤色歯牙, 骨髄移植, 光線過敏症

近藤雅雄¹
堀江裕²

1. 概念・定義

先天性ポルフィリン症(先天性赤芽球性ポルフィリン症, congenital erythropoietic porphyria: CEP)はヘム合成系の第4番目の酵素で cytosol 分画に局在し, ヒドロキシメチルピラン (HMB) の D 環を反転させウロポルフィリノゲン (uro' gen) III の生成を触媒する uro' gen III 合成酵素 (UROS, EC 4.2.1.75) の変異によって発症する^{1,2)}(図 1)。本酵素の遺伝子は第 10 染色体上にあるが, 第 1 イントロンに赤芽球特異的プロモータが存在するために翻訳開始点は同じで 5' UTR のみが異なる非特異的 mRNA および赤芽球特異的 mRNA が存在する。赤芽球特異的 mRNA は骨髄造血組織のみに発現し, 強いプロモータ活性を示す³⁾。UROS 活性は正常の 2-20% に減少し, 基質の HMB が過剰生産され, ヘム合成に利用されない I 型ポルフィリン異性体が非酵素的に過剰生産され, 体内に蓄積, 尿尿中に排泄される (I 型が 85% 以上)。本酵素活性の減少の程度は皮膚光線過敏症の重症度とよく一致する¹⁻³⁾。

CEP ではポルフィリン代謝異常が赤芽球で起こることから, 赤芽球性ポルフィリン症に分類されるが, 臨床症状からは皮膚型ポルフィリン症に分類される。遺伝様式は常染色体劣性遺伝を示す。

2. 頻度と疫学

CEP は 1911 年に Günther⁴⁾ によって詳細に記載され, Günther (ギュンター) 症とも呼ばれる。しかし, 発症頻度は低く, 世界で約 200 例²⁾しか報告されていない極めてまれな疾患である。

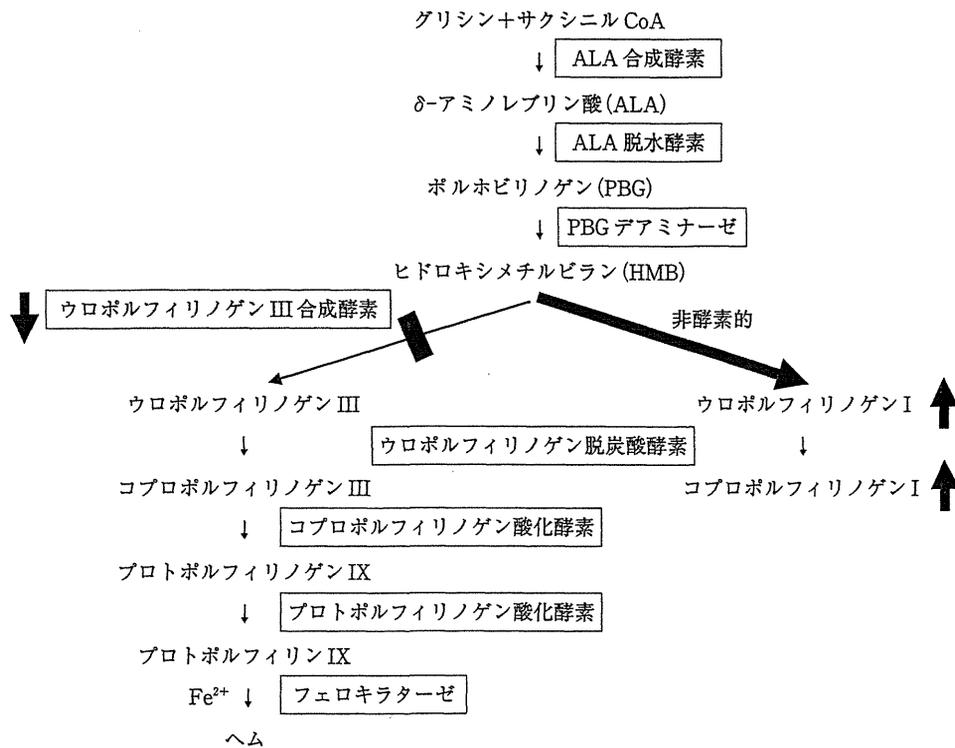
我が国では 1920 年の第 1 症例⁵⁾から 2010 年 12 月までに 36 症例が報告⁶⁾されている(表 1)。性別では, 男性 16 例, 女性 20 例であるが, 発症年齢や性別による症状の重篤度についての関係はみられない。発症年齢は, 思春期以降に発症した遅発例が 7 症例(約 20%), 学童期は 3 例, その他は乳幼児期である。初診年齢と発症年齢の差では最高 46 年という間, 確定診断されずに過ごした症例(表 1 の症例 20, 35)もみられる。年齢別の症状の重篤度はみられないが, 8 歳頃に発症した症例 35 および 35 歳で発症した症例 17 の遅発例では赤色歯牙は認められない。

最近, Fritsch ら⁷⁾は欧米を中心として 1994 年までに世界で報告された CEP 患者のうち 128 例について文献的調査を行い, これをまとめている(日本人症例 8 例を含む)。

3. 病因と分子異常

病因酵素である UROS 遺伝子の異常は現在までに 32 種類以上報告されている¹⁾。発現頻度が最も高いのは exon 4 の C73R (T217→C, Cys73→Arg) のミスセンス変異で, 89 遺伝子座のうち 30 例に見いだされている。症状との関連で

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



赤血球の異常

図1 ヘム合成経路と CEP の代謝障害

は、C73R/T228M や C73R/A66V などの複合ヘテロ接合体(異質対立遺伝子変異)では軽症であるのに対し、C73R のホモ接合体(同質対立遺伝子変異)および C73R/Q187P, C73R/P248Q, C73R/P53L の複合ヘテロ接合体は重症である。日本では T228M, S212P, Q249X, T62A, V3F, G27R の変異が見いだされている。また、赤芽球特異的な分化に重要な転写因子である GATA-1(70T→C, 76G→A, 86T→C), CP2(90C→A) の結合配列や δ-アミノレブリン酸合成酵素(ALAS2) 遺伝子の変異も報告されている^{8,9)}。

4. 病 態

表2に示したが、皮膚の光線過敏症状(水疱、びらん)および赤色尿の記載が全例にみられる。また、他の皮膚型ポルフィリン症にはあまりみられない爪の変形、鼻・耳・指の欠損などの器質的な変化、多毛・剛毛および赤色歯牙、貧血、脾腫が高い確率でみられる。

一般血液・生化学的検査値を表3に示した。

貧血症状は多くが溶血性であったが、骨髓環状鉄芽球(表1の症例29, 34)、蛍光赤芽球、赤血球内にHowell-Jolly小体、有核赤血球の核の濃縮、原形質の空洞化(症例14)、血清銅の増加と鉄の減少(症例10, 15)、赤芽球の増加(症例14, 16, 18)の記載がみられる。

5. 診断と鑑別診断

尿中に過剰のポルフィリンを排泄するため、尿自体が暗赤色を呈する。これに暗室でウッド灯(400nm付近の長波長紫外線が照射されるランプ)を照射すると鮮明な赤色蛍光がみられる。また、生後まもなくおむつがポルフィリンの過剰排泄によりピンク色に染まることで気付くこともある。通常は高度の光線過敏性皮膚炎が本症診断のきっかけとなる。特に臨床症状がほぼ同等とされる肝赤芽球形ポルフィリン症や晩発性皮膚ポルフィリン症との鑑別にはポルフィリン異性体の測定が必要である。すなわち、CEP およびそのキャリアの診断には、UROS の異常

表1 我が国で報告された全 CEP 患者 (文献¹⁰⁾より引用)

症例 No.	報告年	初診年齢	発症年齢	性	在住	血族結婚	赤色尿	赤色歯牙	脾腫	肝臓障害	蛍光赤血球	貧血	同胞発症	同胞発症
1	1920	1	50日	男	仙台	+	+	+	+			+	+	兄, 姉(生後3カ月に発疹, 赤色尿, 脾腫, リンパ腺腫を起こし死亡)
2	1926	15	3	女	横浜		+	+	+			+	-	なし
3	1927	20	16	女	東京		+	+	+			+	+	
4	1927	23	16	男	東京		+	+	+				+	
5	1940	8	1	女	東京	+	+	+					-	
6	1941	28	18	女	名古屋	-	+		-				+	姉, 妹
7	1941	26	26	女	名古屋	-	+		-				+	
8	1944	35	3	女	東京		+	+	+			+	+	長男(38歳)
9	1951	1	5カ月	女	不明	+	+	+	+	+		+	-	
10	1951	21	7-8歳	女	兵庫		+	+						
11	1952	7	数カ月	女	信州	+	+	+	-	-		+	不明	従姉妹
12	1954	6	2	男	鹿児島	+	+		-	-		+	-	一人っ子
13	1962	7	4	女	千葉	+	+						+	兄
14	1963	5	10カ月	女	三重	-	+		+	+	+	+	-	母系の祖先に皮膚病で死亡した者があってもいい詳細不明
15	1964	4	2	女	東京		+	+						
16	1965	4	3	男	福島	-	+	+			+		-	
17	1966	67	35	男	静岡	-	+	-				+	-	
18	1967	5	1歳10カ月	女	東京	-	+	+	-	-	+		-	
19	1969	9カ月	9カ月	女	福岡	-	+	+		+			+	11年前に経験した教室第1例の従姉妹にあたる
20	1970	46	1	男	長崎		+	+					+	あり10人中4人
21	1970	41	1	男	長崎		+						+	あり
22	1970	23	1	女	長崎		+	+					+	あり
23	1970	31	不明	女	長崎		不明	不明					+	あり
24	1974	0	0	女	三重		+						+	第1子(女子)が生後すぐ発赤, 水疱, 瘰癧形成を反復し生後55日で死亡
25	1974	1	1	男	三重		+							
26	1974	16	5	男	三重		+							
27	1976	9	0	男	三重		+	+			+			
28	1978	2	0	男	福島	-	+	+					-	
29	1978	4	4カ月	女	神奈川	-	+	+	+	+		+	-	なし
30	1987	57	34	女	京都	+	+				+		+	No.31の姉
31	1987	50	25	男	京都	+	+				+		+	No.30の弟
32	1983	53	小児期	男	新潟	+	+	+	-	-			-	なし
33	1987	1	6カ月	女	福岡	-	+	+				+	+	兄妹の第2子, 父方のいとこ姉弟に同一症例
34	1992	63	不明	男	神奈川		+		-	-		+		
35	1997	54	8歳頃	男	広島	+	+	-		+			+	長女, 孫に皮膚病変(赤色尿はない)
36	2009	33	2歳頃	女	東京	-	+	+		+		-	+	

原著論文に記載されている事実を忠実に整理, これをまとめた。空白は未記載を示す。+: あり, -: なし。

表2 CEPの皮膚症状およびその他の臨床症状(文献¹⁾より引用)

症 状	総 数	該当例数	発現率(%)
光線過敏症	26	26	100
紅斑	26	3	12
水疱, びらん	26	26	100
潰瘍	26	6	23
痂皮	26	5	19
色素沈着	26	8	31
脱失	26	2	8
肥厚・強皮症様癬痕	25	8	32
脆弱性	25	5	20
多毛・剛毛	25	14	56
脱 毛	25	1	4
骨軟骨の欠損脱落	25	10	40
赤色歯牙	22	20	91
赤色尿	34	34	100
貧 血	26	12	46
蛍光赤血球	25	6	24
脾 腫	14	8	57
肝機能障害	9	5	56
強膜病変	25	5	20

II

赤血球の異常

表3 CEPの血液・生化学的検査値(文献¹⁾より引用)

	n	平均値	範 囲		n	平均値	範 囲
RBC	14	355	191-510	Fe	4	84	50-105
Hb	13	9.9	6-14.2	T-Bil	4	0.7	0.4-1.2
Ht	3	38.5	29.6-48	TP	4	7.5	6.7-8.4
MCH	12	31	23.1-40.3	A/G	4	1.2	0.6-1.8
MCV	3	118	87.3-166.1	Alb	4	3.6	2-4.5
MCHC	3	27	15.6-33.8	GOT	4	48	10-100
WBC	12	7,442	4,900-11,800	GPT	4	29	4-50
Neu	9	46	22.5-74	LDH	3	1,364	349-2,520
Ly	9	44	19.5-75.5	ALP	3	272	4.1-790
Eo	7	6	0-23.4				
Mo	8	6	1-20.9				
Pl	3	20	15.4-27				

n: 例数.

によってuro'gen Iおよびコプロポルフィリンゲン(copro'gen)I型異性体が過剰生産され(uro'gen I>copro'gen I),これが尿中に大量出現するため, I型ポルフィリンの測定が重要となる. 尿中に大量のI型ポルフィリンが出現する疾患はCEPだけであり, 鑑別診断に重要である¹⁰⁾.

6. 治療と予後

特に有効な治療法はない. 皮膚病変の進展を防ぐためには, 他の皮膚型ポルフィリン症と同様に遮光するとともに外傷を起ささないよう注意することが大切である. ポルフィリンの過剰な蓄積による溶血や皮膚症状を改善することを

目的として、脾摘、ヘマチン療法¹¹⁾、活性炭療法¹²⁾および外用薬などが試みられている。活性炭療法には無効例も報告されており¹³⁾、いずれも著効を認めていない。1991年に初めて骨髄移植が10歳の重症CEP患者に試みられたが¹⁴⁾、11カ月後に呼吸器感染症とサイトメガロウイ

ルスによる脳症の合併により死亡している。また、Thomasら¹⁵⁾は生後22カ月の重症患者に計2回の骨髄移植を行った結果、臨床症状が劇的に改善、尿中URO Iも治療前の1/20量に減少し、1年以上生存している症例を報告している。

■ 文 献

- 1) 近藤雅雄ほか：本邦で報告された先天性赤芽球性ポルフィリン症の全症例解析. *Porphyria* 14(2): 69-84, 2005.
- 2) Kappas A, et al: The Porphyrin. In: *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease* (ed by Scriver CR, et al), p2103-2159, McGraw-Hill, New York, 1995.
- 3) 古山和道, 佐々 茂：ヘム合成と鉄代謝. *生化学* 75: 179-186, 2003.
- 4) Günther H: Die Haematoporphyrin. *Dtsch Arch Klin Med* 105: 89-146, 1911.
- 5) 佐藤 彰, 高橋 寛：未ダ記載セラレザル一種ノ家族的貧血症カ偽血色素尿性貧血症(一名, 「ポルフィリン」尿性貧血症. *児科雑誌* 239: 47, 1920.
- 6) 近藤雅雄, 網中雅仁：遺伝性ポルフィリン症第1例報告(1920)から91年間(2010年)の累積. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)平成23年度総括・分担研究報告書, p24-30, 2012.
- 7) Fritsch C, et al: Congenital erythropoietic porphyria. *J Am Acad Dermatol* 36: 594-610, 1997.
- 8) Desnick RJ, Astrin KH: Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment. *Br J Haematol* 117: 779-795, 2002.
- 9) To-Figueras, et al: ALAS2 acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria. *Blood* 111(6): 1443-1451, 2011.
- 10) 近藤雅雄ほか：尿中I型ポルフィリンの著明な増量によって確定診断された先天性赤芽球性ポルフィリン症. *Porphyria* 18(4): 1-4, 2009.
- 11) Rank JM, et al: Hematin therapy in late onset of congenital erythropoietic porphyria. *Br J Haematol* 75: 617-622, 1990.
- 12) Pimstone N, et al: Therapeutic efficacy of oral charcoal in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med* 316: 390-393, 1987.
- 13) Minder EI, et al: Lack of effect of oral charcoal in congenital erythropoietic porphyria. *N Engl J Med* 330: 1092-1094, 1994.
- 14) Kauffman L, et al: Bone-marrow transplantation for congenital erythropoietic porphyria. *Lancet* 337: 1510-1511, 1991.
- 15) Thomas C, et al: Correction of congenital erythropoietic porphyria by bone marrow transplantation. *J Pediatr* 129: 453-456, 1996.

II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常
骨髄性ポルフィリン代謝異常

骨髄性プロトポルフィリン症

Erythropoietic protoporphyria

Key words : 骨髄性プロトポルフィリン症, フェロケラターゼ, 日光過敏症,
胆汁うっ滞症, 抗菌剤

堀江 裕¹
近藤 雅雄²

II

赤血球の異常

1. 概 念

骨髄性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria: EPP)はヘム合成系の最後の8番目の酵素であり, ミトコンドリア内に局在し, プロトポルフィリンIXから鉄をキレートしてヘムを合成するフェロケラターゼ(ferrochelatase: FeC, EC 4.99.1.1)活性の約50%の低下による先天性の代謝異常と定義される(表1)。第1番目の δ -アミノレブリン酸酵素(ALAS)の活性低下は鉄芽球性貧血と称して, 従来ポルフィリン症例には含まれなかったが, ALAS活性に非赤芽球性(ALAS 1)と赤芽球性(ALAS 2)の2種類があり, ALAS 2とFeC活性が同時に低下するX染色体プロトポルフィリン症(X-EPP)例が最近報告されている¹⁾。ポルフィリン症例は肝性と骨髄性に分けられるが, EPPは小児科領域の最も遭遇する機会の多い骨髄性ポルフィリン症の代表であり, かつ青年期から中年での肝障害を合併するポルフィリン症である。遺伝形式は常染色体優性遺伝形式をとる。

2. 分 類

ポルフィリン症例は光線過敏症を呈する皮膚型ポルフィリン症と腹痛, 嘔吐などの消化器症状, 循環器症状, 神経症状などを呈する神経性(肝性)ポルフィリン症例に分類される(表2)。EPPは皮膚症状を主症状とするので皮膚型ポルフィリン症に分類されるが, 肝不全になって腹

痛が生じるのが特徴である。肝性ポルフィリン症例では急性間欠性ポルフィリン症例(AIP)と δ -アミノレブリン酸脱水酵素(ADP)症例は皮膚障害を欠くが, 他の異型ポルフィリン症例(VP), 遺伝性コプロポルフィリン症例(HCP)は皮膚症状を伴っている。皮膚症状のみで腹痛を伴わないPCTは, 肝性ポルフィリン症に分類され, ポルフィリン症例では最も頻度が高い。先天性ポルフィリン症例(CEP), 肝骨髄ポルフィリン症例(HEP), EPP症例の3型が小児期に発症する。前2者は常染色体劣性遺伝形式をとり, 極めてまれであり, EPPが最も臨床の場で遭遇することが多い。

3. 病 態

EPPはヘム合成酵素群の最後の8番目のFeCの酵素遺伝子(FECH)変異により酵素活性の50%低下によって引き起こされる病態である。FECH遺伝子は第18番染色体の長腕18q21.3に局在し, 11のエクソンからなる。従来, 常染色体優性遺伝とされていたが, 遺伝子異常があっても発症しない例(無症候性キャリア)の存在から, 不完全優性遺伝疾患と考えられてきた。FECH遺伝子の一方のアレルに遺伝子変異が存在し, 更に片方のアレルのイントロン3に遺伝子多型IVS3-48Cが存在すると, スプライシング異常を起こす頻度が高まり, 結果として早期停止コドンを生じるために, ナンセンス変異依存性mRNA分解機構によってFECH mRNA量

¹Yutaka Horie: Gastrointestinal Unit, Shimane Prefectural Saiseikai Gotsu General Hospital 鳥根県済生会江津総合病院 消化器科 ²Masao Kondo: Faculty of Human Life Sciences, Tokyo City University Hospital 東京都市大学人間科学部

表1 ポルフィリン-ヘムの生合成系

酵素(略語)	中間体	ポルフィリン症(略称)
ALA合成酵素(ALAS)	グリシン+サクシニル-CoA ↓	X染色体プロトポルフィリン症(X-EPP)
ALA脱水酵素(ALAD)	δ-アミノレブリン酸(ALA) ↓	ALA脱水酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)
ヒドロキシメチルピラン合成酵素(HMBS)	ポルホピリノーゲン(PBG) ↓	急性間欠性ポルフィリン症(AIP)
ウロポルフィリノーゲンIII合成酵素(UROS)	[ヒドロキシメチルピラン] ↓	先天性ポルフィリン症(CEP) ※
ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)	ウロポルフィリノーゲンIII ↓	肝骨髄ポルフィリン症(HEP) ※ 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)
コプロポルフィリノーゲン酸化酵素(CPO)	コプロポルフィリノーゲンIII ↓	遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)
プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PPO)	プロトポルフィリノーゲンIX ↓	異型ポルフィリン症(VP)
フェウケラターゼ(FeC)	プロトポルフィリンIX(PP) +Fe ↓ ヘム	骨髄性プロトポルフィリン症(EPP) ※

※幼小児期発症ポルフィリン症.

表2 ポルフィリン症の臨床分類

A. 神経性ポルフィリン症例
1. ADP欠損ポルフィリン症
2. 急性間欠性ポルフィリン症
B. 神経皮膚ポルフィリン症
1. 異型ポルフィリン症
2. 遺伝性コプロポルフィリン症
C. 皮膚型ポルフィリン症
1. 晩発性皮膚ポルフィリン症
2. 先天性ポルフィリン症
3. 骨髄性プロトポルフィリン症
4. 肝骨髄ポルフィリン症
5. X染色体関連プロトポルフィリン症

が低下することが判明している³⁾.

FECH 遺伝子変異と同時に、IVS3-48C の遺伝子型と合わせて調べると無症候性キャリアか否かが鑑別できるとされている。欧米に比して IVC3-48C 遺伝子多型は我が国では4倍高いといわれており、EPPの浸透率(penetration)が高

いとされている。更に予後を規定する重篤な肝障害に進展する症例に対して、特異的な遺伝子変異が存在するか否かは現在のところ不明である。EPPは皮膚障害や肝障害が10歳前後の学童期から発症するので、内分泌ホルモンの関与が推定される。EPPは、小児科や皮膚科で診断され、内科や消化器科で肝障害が治療される疾患であり、遮光と肝障害対策が問題となる。

4. 疫学

我が国におけるEPPは、ポルフィリン症例の中で、PCTについて2番目に多い疾患である。1920年1月から2010年12月までに926例のポルフィリン症例の報告があり、PCTが328例(35.4%)、EPPが203例(21.9%)、AIPが198例(21.4%)を占めている。PCTは小児科ではみられないので、事実上小児科領域ではEPPが最も多い²⁾。

表3 EPP症例のPP値と肝機能検査

No	年齢	性別	PP	T.Bil	AST	ALT	GGT	予後
1	50	男性	26,117	9.9	98	72	153	肝不全死
2	37	男性	21,259	14.8	202	187	275	肝不全死
3	29	男性	11,191	3.8	168	199	463	肝不全死
4	27	男性	6,224	8.5	85	122	253	肝不全死
5	21	男性	5,778	6.6	66	61	106	生存
6	61	女性	3,945	0.39	30	34	199	生存
7	23	女性	3,261	0.4	19	15	16	生存
8	20	女性	1,962	0.6	19	15	11	生存
9	28	女性	1,598	0.4	28	31	48	生存
10	10	女性	1,225	0.5	33	36	14	生存

EPP: 骨髄性プロトポルフィリン症, PP: 赤血球プロトポルフィリン($\mu\text{g}/\text{dL RBC}$).

II

赤血球の異常

5. 臨床病型と症状

EPPは従来 FeC欠損症例の常染色体異常症例のみであったが、ヘム合成酵素の律速酵素であるALAS活性とFeC活性の両者が低下している、X染色体関連骨髄性プロトポルフィリン症例(X-linked EPP)の存在が明らかにされた。

EPPは、幼児期から小児期における光線過敏症状(日光曝露後、顔面や四肢などの露光部にかゆみやチクチクする痛み)で発症する。水泳や運動会などの夏場に発症が多い。日光曝露部の褐色の色素沈着、水疱、紅斑などがみられる。EPPの10-20%に肝障害がみられるが、一般に赤血球PPが $1,000 \mu\text{g}/\text{dL RBC}$ を超えると肝機能検査で肝障害が顕在化する可能性がある。肝障害は骨髄で過剰生産されたPPが、肝臓へのPPの沈着によって生じ、胆汁うっ滞型であり腹痛や背部痛が生じるが、そのメカニズムは不明である。胆汁うっ滞症では感染症にかかりやすく、胆石症も合併しやすい。不明熱があったら敗血症などを疑う。すべての日光過敏症、色素性乾皮症などとの鑑別が重要である。

6. 検査所見

一般検査では赤血球プロトポルフィリン(PP)の測定が最も迅速で簡便である。PPは胆汁を經由して便中に排泄されるので、尿中ポルフィリン体を測定しても無意味である。PPは便中にも排泄されるが、商用ベースで測定され

ていないので、赤血球PPを測定するのが最も確実な診断検査法である。著者らはポルフィリン症例の相談窓口を開設しているが、相談を受けた、肝機能検査のはっきりしたEPP症例と年齢、性別、肝機能検査、予後を表3に示した。男性5例、女性5例でPP値の増加例から順に表示した。経過観察すると男性4人は肝不全で死亡し、女性には死亡例はなかった。PPが $5,000 \mu\text{g}/\text{dL RBC}$ を超えると、肝障害が進行するが、 $4,000$ 以下ではAST、ALTは正常値であった。一般に女性の肝不全例の相談の経験はないので、肝不全例が男性になぜ多いのか、解明する必要がある⁴⁵⁾。内科や消化器科を訪れる患者群と日光過敏症から皮膚科を訪れる患者群は異なっている可能性がある。皮膚科領域では、溶血試験や蛍光試験を行うこともある。

EPPの鑑別診断として皮膚症状を合併する肝性ポルフィリン症例で、VPでは便中PPとCPが増加し、HCPでは主にCPが増加するので、PPが増加するEPPと明確に鑑別できる。糞便中ポルフィリン体定量測定は、我が国では聖マリアンナ医科大学予防医学教室で可能であり、商用レベルでも海外の研究施設に検査依頼することが多い。鉄欠乏性貧血ではPPが $150 \mu\text{g}/\text{dL RBC}$ 程度の上昇がみられるので鑑別診断が必要である。一般肝機能検査も赤血球PPとともにチェックする。胆石症が合併することもある。皮膚科領域では日光過敏性疾患のすべてが鑑別診断の対象になる。皮膚型ポルフィリン症

以外では色素性乾皮症, 種痘様水疱症, 薬剤性日光過敏症, 多形日光疹などを鑑別する必要がある。

7. 確定診断

EPPの確定診断には赤血球PPの測定が必須である。更に家系調査のために、欠損酵素であるFECH解析が必要である。ヘテロのFECH遺伝子の変異でFeC活性は約50%低下するが、酵素測定は一般的でない。FECH遺伝子の確定したもう一方の、反対側アレルのイントロン3の遺伝子多型である、IVS3-48Cの存在を同時に測定して、家族内診断を進めることが、今後の経過観察に極めて重要である。EPPの遺伝子診断は弘前大学皮膚科や鳥取大学機能病態内科学で行っている。

8. 治療と予後

皮膚症状を繰り返し、肝障害が進展すると、致死的になるので、平素から徹底した遮光対策が最も重要である。日光紫外線対策に熱心なオーストラリアの一般人に学べという意見もある²⁾。EPPの作用波長は可視光線から長波長紫外線に存在するので、その対策が重要であり、日焼け止め(サンスクリーン)の使用が有効であるが十分とはいえない。紫外線カットの衣服や下着などが市販されている。紫外線吸収剤は主に380nm以下の紫外線を主に遮断するため、

微粒子酸化チタンなどの紫外線散乱剤を主な成分とする日焼け止めが有効である。しかし、光線過敏症の重症度はそれぞれの患者によって異なるので、家族や教育関係者との、きめ細かい連携で乗り切っていくことが必要である。また共同生活のなかで周囲の理解が求められるので、医療側も患者の検査値をこまめにチェックして、相談する必要がある。

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

日常の日光遮断対策と肝機能検査の経過観察が必須である。肝疾患の予防が生命予後の鍵を握っている。アルコールや、ストレス、徹夜、過労などを避けることが重要である。男性例では肝不全で死亡する例が多く、女性は肝不全例が少ないことから、女性ホルモンが増悪を抑制する因子になっている可能性がある。

文献

- 1) Whatley SD, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyria, anemia or iron overload. *Am J Hum Genet* 83(3): 408-414, 2008.
- 2) 近藤雅雄, 網中雅仁: 遺伝性ポルフィリン症第1例報告(1920)から91年間(2010)の累積. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服事業)平成23年度総括分担研究報告書, p24-30, 2012.
- 3) Gouya I, et al: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wild type FECH. *Nat Genet* 30: 27-28, 2002.
- 4) 嶋崎宏明ほか: 著明な肝障害を伴ったプロトポルフィリン症の1例. *肝臓* 51: 175-182, 2010.
- 5) 三長孝輔ほか: 急速に進行する肝不全を呈した骨髄性プロトポルフィリン症の1例. *日消誌* 108: 799-804, 2011.
- 6) Asada N, et al: Recovery from acute cholestasis associated with erythropoietic protoporphyria treated by antibiotics. *Clin Chim Acta* 282: 197-201, 1999.
- 7) Tsuchiyama T, et al: Improvement of hepatic protoporphyrin accumulation after antibiotic treatment. *Dig Dis Sci* 45(12): 2411-2413, 2000.
- 8) Wahlin S, et al: Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria in Europe. *Liver Transpl*

- 17(9): 1021-1026, 2011.
- 9) Dowman JK, et al: UK experience of liver transplantation for erythropoetic protoporphyria. J Inherited Metab Dis 34(2): 539-545, 2011.



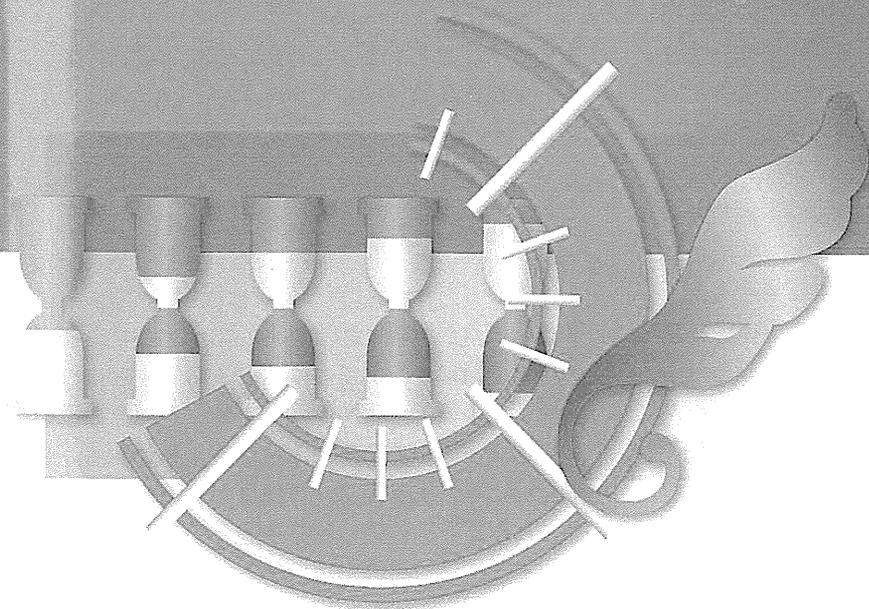
赤血球の異常

特集

見逃したくない皮膚症状 ～全身疾患を診断するための考え方

企画・編集 宮地良樹

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



8

Vol.33 No.8

内科系総合雑誌 モダンフィジシャン
Modern Physician

6 びまん性色素沈着

中野 創^{*}
なか の はじめ

ポイント

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

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

* 弘前大学大学院医学研究科 皮膚科学講座

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

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

●ポルフィリン症

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

表 1 びまん性メラニン色素沈着をきたす生理的变化または疾患

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

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

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

●ペラグラ

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