

表 2 ポルフィリン症の病型と原因遺伝子

病 型	原因遺伝子産物	遺伝形式
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合成酵素	常劣
赤芽球性プロトポルフィリン症	フェロケラターゼ	常優
X連鎖優性プロトポルフィリン症	アミノレブリン酸合成酵素2	X優
急性間欠性ポルフィリン症	ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素	常優
アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症	アミノレブリン酸脱水素酵素	常劣
多様性ポルフィリン症	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素	常優
遺伝性コプロポルフィリン症	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素	常優
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	常優
肝性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	常劣

常劣：常染色体性劣性遺伝，常優：常染色体性優性遺伝，X優：X染色体連鎖優性，赤字：光線過敏を生じる病型。

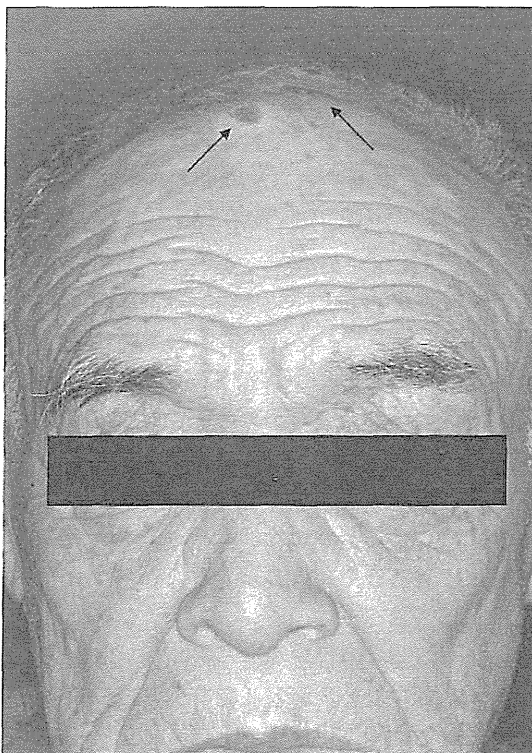


図 1 晩発性皮膚ポルフィリン症
顔面のびまん性色素沈着に痂皮を伴うびらん（矢印）を認める。
アルコール性肝障害を併発。

酸化物であるニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン酸 (NADP) はナイアシンから生成されるので、ナイアシンあるいはトリプトファン¹⁾の欠乏は生体の維持に障害を与える。ナイアシンの



図 2 ペラグラ
前胸部のいわゆる“V領域”に色素沈着を伴う紅斑がみられる。

欠乏をきたす要因は表 3 に掲げたように多様である。古典的なペラグラはトウモロコシを主食としたトリプトファン欠乏によるものであるが、現在この病型はほとんどみることがなく、アルコール多飲に伴う栄養障害や薬剤性のものがほとんどである。したがって、古典的ペラグラ以外の原因によるペラグラ類似の皮膚障害はペラグラ様皮膚炎 (pellagra-like dermatitis) と称される場合がある。表 3 の要因のうち先天性のものは Hartnup 病であるが、本疾患は常染色体劣性遺伝性のトリプトファン代謝障害であり、小腸刷子縁や腎近位尿細管で発現する中性アミノ酸輸送体 B(0) AT1 をコードする *SLC6A19* 遺伝子の変異に

表 3 ナイアシン欠乏をきたす要因

先天性	Hartnup 病
	低栄養
食餌不適正	トウモロコシ食
	モロコシ食
	アルコール依存症
	神経性食思不振症
	アトピー性皮膚炎の食事制限
吸収障害	クローン病
	十二指腸-回腸炎
	胃腸吻合
	胃下垂
	慢性大腸炎
	重症潰瘍性大腸炎
	限局性回腸炎
	肝硬変
	消化管結核
	ツェリアック病
後天性	代謝性過剰消費
	カルチノイド症候群
	6-メルカプトプリン
	5-フルオロウラシル
	アザチオプリン
	カルバマゼピン
	クロラムフェニコール
	エチオナミド
	ヒダントイン
	イソニアジド
フェニトイン	
薬剤性	フェノバルビタール
	プロチオナミド
	ビラジナミド

(Wan P, et al. : Br J Dermatol 164 : 1188-1200, 2011³⁾より引用改変)

よって発症する。ペラグラの皮膚症状は原因のいかににかかわらず光線過敏が主体である。顔面、前胸部、手背などの露光部に紅斑を生じ、灼熱感を伴う。これらの皮膚病変が治癒するとびまん性の色素沈着を生じる(図2)。頸部に生じた色素沈着は最初の報告者の名を冠してカザールの頸帯(Casal's necklace)とよばれる。色素沈着の病態は光線過敏による皮膚の炎症後のメラニン色素沈着であるが、ペラグラでなぜ光線過敏を生じるのかはわかっていない。NAD, NADPを補酵素とする酵素の活性低下により、光線曝露された皮膚における組織修復や活性酸素除去能が傷害されているためと推測されている。診断は臨床症状と血

中ナイアシン低値により決定されるが、表3に示されるとおりに背景となる要因が多彩であるので注意が必要である。鑑別診断としてはポルフィリン症が挙げられるが、血中ならびに尿中ポルフィリン体の測定が有用である。

●POEMS 症候群

POEMS 症候群は多発性神経症 (polyneuropathy), 臓器肥大 (organomegaly), 内分泌異常症 (endocrinopathy), M タンパク血症 (M-proteinemia) および皮膚症状 (skin changes) をきたす症候群であり, Crow-Fukase 症候群ともよばれる³⁾。未だ病因は明らかではないが, 本症候群は形質細胞の腫瘍性増殖を基盤とする腫瘍随伴症候群に位置づけられている。診断基準が定められており, 皮膚症状は副症状 (minor criteria) に含まれるが, 確定診断に必須ではない。しかし, びまん性の色素沈着は皮膚症状のなかでは重要な位置を占める(図3)。POEMS 症候群患者が色素沈着を呈する割合は76%であるという⁴⁾。色素沈着は全身性, びまん性であり, 掌蹠, 口唇, 乳輪および外陰部にも生じる。病理学的に表皮基底層のメラニン増加が示されている。POEMS 症候群でなぜ色素沈着が生じるかは不明だが, 乳輪や外陰の色素沈着の増強を考え合わせると, 内分泌異常との関連があるのかもしれない。POEMS 症候群の皮膚変化には色素沈着以外にも診断基準に列記されているとおり, 多毛, 糸球体様血管腫, 浮腫, 肢端紫藍症, 潮紅および白色爪甲がみられるが, 皮膚硬化も重要な所見である。全身性強皮症でもびまん性色素沈着を生じるので, 皮膚硬化を伴ったPOEMS 症候群は全身性強皮症と鑑別が困難な場合がある⁵⁾。皮膚の色素沈着のみを観察してPOEMS 症候群の診断を得ることは難しいが, 随伴する血管腫などに注意すれば正しい診断に近づくことができるだろう。



図 3 POEMS 症候群

体幹のびまん性色素沈着は気がつきにくい，乳輪の色素増強が明らかである．多発性血管腫（矢印）が散在．

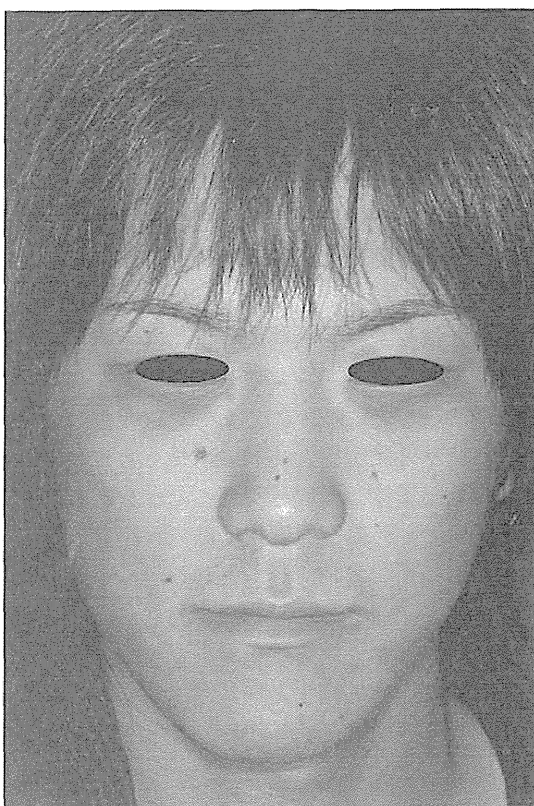


図 4 Addison 病

顔面にびまん性の色素沈着がみられる．

●Addison 病

Addison 病は慢性に経過する原発性副腎皮質

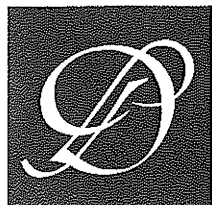
機能不全であり，副腎皮質ホルモンの分泌低下により，異疲労，体重減少，低血糖，低血圧，電解質異常などの全身症状を生じる疾患である．副腎皮質ホルモンの分泌低下により，下垂体へのネガティブフィードバックが機能しないため，ACTH や LPH の分泌が亢進するためにメラノサイトが刺激され，色素沈着が生じる．色素沈着は全身にびまん性に生じるが，顔面その他の露光部（図 4）や関節背面などの被刺激部位で増強され，口唇や歯肉，結膜，膈などの粘膜面や掌蹠，爪甲にも生じる点が特徴的である．手指屈側の色素沈着は皮膚の皺隙に沿って強調される．色素沈着は 8 割以上の症例で認められ，Addison 病の初発症状である場合が 3 割程度であるので，早期診断に役立つ．

まとめ

以上，びまん性色素沈着を生じる疾患の主要なものにつき概説したが，病因，病態が多岐にわたるので，診断にあたっては随伴する症状を注意深く観察することが肝要である．

文 献

- 1) 中野 創：晩発性皮膚ポルフィリン症（家族性）（IPCT）．別冊日本臨牀 新領域別症候群シリーズ No. 20 先天性代謝異常症候群（第 2 版）下一病因・病態研究，診断・治療の進歩一．日本臨牀社，大阪，pp193-197，2012
- 2) Wan P, Moat S, Anstey A : Pellagra : a review with emphasis on photosensitivity. Br J Dermatol 164 : 1188-1200, 2011
- 3) Dispenzieri A : POEMS syndrome : update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol 87 : 805-814, 2012
- 4) Barete S, Mouawad R, Choquet S, et al. : Skin manifestations and vascular endothelial growth factor levels in POEMS syndrome : impact of autologous hematopoietic stem cell transplantation. Arch Dermatol 146 : 615-623, 2010
- 5) Hasegawa M, Orito H, Yamamoto K, et al. : Skin sclerosis as a manifestation of POEMS syndrome. J Dermatol 39 : 922-926, 2012



◆特集／皮膚診療スキルアップ 30 ポイント
遺伝性角化症のスキルアップ
「分類と診断のポイント、最近の話題」

中野 創*

Key words : 遺伝性角化症 (hereditary keratoderma), 遺伝性掌蹠角化症 (hereditary palmoplantar keratoderma), Vörner 型掌蹠角化症 (Vörner type palmoplantar keratoderma), Papillon-Lefèvre 症候群 (Papillon-Lefèvre syndrome), Cowden 病 (Cowden disease)

Abstract 遺伝性掌蹠角化症 (PPK) は遺伝性角化症の主要な一角を占める。びまん性 PPK において Thost-Unna 型 PPK と Vörner 型 PPK とを臨床的に区別するのは難しく、生検が必須である。Epidermolytic hyperkeratosis があれば Vörner 型 PPK であることが多く、KRT9 遺伝子に変異が見つかる。KRT6C 遺伝子の変異ではびまん性と巣状のいずれの PPK をも呈しうる。最近、点状 PPK の原因遺伝子として AAGAB 遺伝子と COL14A1 遺伝子が新規に同定された。Papillon-Lefèvre 症候群には歯牙病変と掌蹠過角化が軽度にとどまる症例があり、注意を要する。遺伝性角化症以外にも掌蹠に過角化病変を生じるものいくつかあり、鑑別疾患の念頭に置かれるべきである。遺伝子診断による変異の同定が遺伝性角化症の確定診断に決定的な役割を果たすが、これに先立つ臨床診断がより重要である。正しい診断を導くための資料として、病的遺伝子変異が同定された症例について、臨床所見の詳細が蓄積されるべきである。

遺伝性角化症の分類

遺伝性角化症は表皮の過角化性病変を生じる遺伝性疾患の一群であり、遺伝性皮膚疾患の重要な一角を占める疾患群である。これらのなかには日常診療において比較的普通にみられる尋常性魚鱗癬や毛孔性苔癬が含まれる一方、Papillon-Lefèvre 症候群のように遺伝性皮膚疾患を専門に扱う皮膚科医にとってはよく知られた疾患であるが、通常の外来皮膚科診療ではほとんど診察の機会がない疾患まで含まれている。近年、分子遺伝学の発展によって、非常に稀な遺伝性角化症であっても原因遺伝子が次々と明らかになっており、専門施設であれば遺伝子診断が比較的容易になっている。しかし、それでもなお、遺伝性角化症において遺伝子変異同定の成功率は必ずしも高いとは言

えない。その最も大きな理由は、臨床診断が難しいからと言える。症候群の一部分症として過角化病変が生じているような疾患、例えば Richner-Hanhart 症候群は、高チロシン血症を基盤として掌蹠の過角化病変、羞明および精神発達遅滞を呈する、非常に稀な疾患である。しかし、これらの臨床所見がそろっていれば遺伝子診断で変異を同定できることが多い。一方、掌蹠に限局性の潮紅を伴うびまん性過角化が生じている掌蹠角化症 (palmoplantar keratoderma ; PPK) の場合は、まず Thost-Unna 型 PPK と Vörner 型 PPK が考えられるが、これらを臨床症状のみで区別することは難しい。皮膚生検を行えば後者ではいわゆる epidermolytic hyperkeratosis (EH) が観察されるので、その場合はケラチン 9 (keratin 9 ; KRT9) 遺伝子に変異を同定できる。問題は EH がみられない場合であり、この場合は過去の報告に従い、まずケラチン 1 (keratin 1 ; KRT1) 遺伝子を調べるが、本遺伝子に変異が同定される症例は実際上

* Hajime NAKANO, 〒036-8562 弘前市在府町
5 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座、
准教授

表 1. 遺伝性角化症の分類と原因遺伝子：掌蹠角化症

分類	病型	原因遺伝子
1. 表皮過角化のみを認めるもの		
a) 過角化が掌蹠に限局するもの		
常染色体優性遺伝	Thost-Unna 型 Vörner 型 巣状(focal) 線状(striate) 点状(punctate)	<i>KRT1, (KRT6C)</i> <i>KRT9, KRT1</i> <i>DSG1, KRT1, KRT16, KRT6C</i> <i>DSG1, DSP, KRT1</i> <i>AAGAB, (COL14A1)</i>
常染色体劣性遺伝	常染色体劣性表皮融解性	不明
b) 過角化が掌蹠を越えるもの		
常染色体優性遺伝	Sybert 型 Greither 型 優性 Meleda 型	不明 不明 不明
常染色体劣性遺伝	Meleda 病 Gamborg-Nielsen 型 長島型	<i>SLURP-1</i> 不明 不明
2. 表皮過角化以外の随伴症状を伴うもの		
常染色体優性遺伝	指端断節性掌蹠角化症 食道癌を伴う掌蹠角化症 口囲角化を伴う掌蹠角化症 指趾硬化型掌蹠角化症 脱毛を伴う掌蹠角化症 先天性厚硬爪甲症	<i>LOR, GJB2</i> <i>RHBDF2</i> <i>TRPV3</i> 不明 <i>GJB2, GJB6</i> <i>KRT6A, KRT6B, KRT16, KRT17</i>
常染色体劣性遺伝	Papillon-Lefèvre 症候群 Richiner-Hanhart 症候群 Naxos 病 皮膚脆弱症候群 眼瞼囊腫と乏毛を伴う掌蹠角化症	<i>CTSC</i> <i>TAT</i> <i>JUP</i> <i>PKP1</i> <i>WNT10A</i>
ミトコンドリア遺伝	神経性難聴を伴う掌蹠角化症	<i>MTTS1</i>

皆無と言っていい。従って、遺伝子診断が広く行われるようになった今日でも、依然として臨床診断を正確に行う努力が必要であり、殊に皮膚生検はたいへん有力な情報をもたらすので、遺伝子診断を行ううえでも必須と言える。本稿では筆者がこれまで経験した遺伝性角化症のうち、遺伝性掌蹠角化症を中心に臨床上有用と思われる知見をいくつか紹介したい。

遺伝性掌蹠角化症

遺伝性掌蹠角化症は表皮の過角化のみを認めるものと、それ以外に随伴症状を伴うものとにまず大別するのが分かりやすい(表1)。

1. 表皮過角化のみを認める PPK

ここに分類される PPK はさらに過角化が掌蹠

に限局するものと、掌蹠を越えるものに分類される。日常診療上、より多く遭遇するのは後者のほうである。

a) 過角化が掌蹠に限局する PPK

これらのなかで、掌蹠にびまん性過角化を生じる Thost-Unna 型と Vörner 型以外は非常に稀な病型と言える。前述のように Thost-Unna 型と Vörner 型とを鑑別するためにはまず皮膚生検を施行し、病理組織学的に EH の有無を調べることが必要である。ただし、Vörner 型では指趾背側の関節面に表皮肥厚を認める場合があり knuckle pad と呼ばれ、必発ではないものの診断上重要な所見である¹⁾。本所見があれば病理組織検査ができない事情があっても Vörner 型として *KRT9* 遺伝子から変異検索を進めてもよいであろう。

Vörner 型 PPK において注意すべき点としては、*KRT9* 遺伝子に変異を確認した症例において両足第 5 趾の離断が生じたことが挙げられる²⁾。掌蹠角化症その他の疾患において指趾の絞扼が生じて離断に至る症候を pseudoainhum と呼び、指端断節性 PPK (Vohwinkel syndrome) などではしばしば認められる所見であるが、Vörner 型 PPK でも生じうるので、絞扼の兆候があればレチノイドなど過角化を低減させる治療を考慮すべきであろう。Thost-Unna 型では過去に *KRT1* 遺伝子に変異が見つかったが、掌蹠に限局した PPK で病理組織上、EH を認めない症例に *KRT1* 遺伝子に変異が同定されたものは 2 例の報告があるのみで³⁾⁴⁾、実際、極めて稀と思われる。Thost-Unna 型 PPK の存在意義が今後問われるであろう。逆に、*KRT1* 遺伝子に変異が見つかった PPK で病理組織学的評価がなされている症例においては、EH が確認されているものがほとんどである。また、掌蹠以外の部位にも皮疹を認める場合が多い。*KRT1* 遺伝子は水疱型先天性魚鱗癬様紅皮症の原因遺伝子であるので、掌蹠の過角化病変で表皮融解性の変化が生じるのは納得がいく。*KRT1* 遺伝子に変異が認められた PPK の報告のなかには、掌蹠以外の部位に皮疹があるかどうかを記載していないものもあり、今後詳細に検討されるべきである。また、*KRT1* 遺伝子変異が同定された PPK の症例は EH の有無に関わらず、有棘細胞に電顕上 tonotubules が観察されることが報告されており、診断の一助となろう³⁾。近年、我々はびまん性の足蹠過角化を示した症例において、ケラチン 6C (*keratin 6C*; *KRT6C*) 遺伝子にヘテロ接合性のミスセンス変異を同定した⁵⁾。本症例(発端者)における足蹠の過角化は一見、Thost-Unna 型や Vörner 型 PPK のそれと区別しがたいものであったが、手掌には小さな胼胝を認めるのみであった点がむしろ特異であった。発端者の足蹠の病理組織には EH がみられなかった。ところが、発端者の長男が長時間の歩行の後に孤発性の胼胝を生じ、さらに、ときを置いて別

の機会に診察した。足底に多発性胼胝を有する女性が発端者の姉であることが分かった。そこで後述する限局性の PPK の可能性を考え *KRT6* 遺伝子群の変異を検索したところ、過角化病変を有する個体すべてに *KRT6C* 遺伝子の変異を同定した。なお、本家系の発端者は鉄工であり、足底に荷重がかかるという労働環境によりびまん性の過角化が生じたものと推測している。以上のことから、Thost-Unna 型の足蹠過角化を示す家族歴のない孤発性の PPK では *KRT6C* 遺伝子の変異が原因である可能性も考慮されるべきである。遺伝子診断で確定診断できるようになっている現在、びまん性の掌蹠限局性 PPK の分類は原因遺伝子の違いに基づいてさらに整理されるべきと考える。

限局性の掌蹠過角化を呈する PPK のうち点状 (punctate) PPK 以外の限局性 PPK には従来、円形、線状、貨幣状、などと形容されるものが含まれていたが、遺伝子診断がなされていない古い症例の呼称がそのまま踏襲されてきたという経緯がある。これらのうち、線状 (striate) PPK は、臨床的に手指屈側の長軸方向に生じる線状の過角化が特徴的であるため、あえて亜型として独立して分類しておく臨床的価値がある。しかし、線状の過角化がみられるのは手指のみであり、本病型の足蹠に生じる過角化は荷重部に限局した focal なものである。従って、手指に線状の過角化を認めない症例でびまん性の掌蹠角化と表現できないものは、報告者の恣意的な分類によって円形あるいは貨幣状などと記載されてきたと思われる。これを踏まえて表 1 では線状と点状以外のびまん性でない PPK はあえて巢状 (focal) PPK として一括してある。巢状 PPK の原因遺伝子のうち、*KRT6C* 遺伝子は近年新たに同定されたものであるが、前述のように同一家系内で表現型が異なる場合がある。ただし、同様の巢状過角化とともに爪甲肥厚その他の随伴症状を生じる *KRT6A* や *KRT6B* 遺伝子変異による巢状 PPK と異なり、*KRT6C* 遺伝子の変異によるものでは爪甲肥厚はあっても軽度である。*KRT1* 遺伝子の変異はびまん性の

PPKを生じる一方、巣状あるいは線状PPKいずれも報告があるが、症例が少ないために遺伝子型と表現型との関係は明らかになっていない。これはDSG遺伝子の変異によって生じるPPKについても同様のことが言える。

ごく最近、点状PPKの原因遺伝子が相次いで報告されたことは遺伝性角化症のトピックスであろう。点状PPKは掌蹠に鶏眼様の過角化病変が散在するのが特徴である。独立して原因遺伝子を決定した2つのグループはそれぞれ18および3家系の点状PPKにおいてAAGAB遺伝子に複数の変異を同定した⁶⁾⁷⁾。AAGAB遺伝子がコードするタンパク分子alpha-and gamma-adaptin binding protein p34はRab様GPTaseドメインを有する細胞質タンパクであり、クラスリン・アダプタータンパク複合体と結合することから、膜輸送に関与していると考えられている。培養ケラチノサイトHaCaT細胞で本タンパクをノックダウンすると細胞分裂が亢進し、このとき上皮細胞増殖因子受容体(epidermal growth factor receptor; EGFR)の発現増加とチロシンリン酸化の亢進を伴っているという⁶⁾。一方、中国人の4世代にわたる大規模な点状PPK家系において、COL14A1遺伝子にヘテロ接合性のミスセンス変異が同定されている⁸⁾。COL14A1遺伝子がコードするXIV型コラーゲンは真皮で発現がみられる一方、表皮では検出されない⁹⁾。COL14A1遺伝子の変異が点状過角化の形成とどう関係があるのかは不明であり、今後の症例の蓄積が待たれる。

b) 過角化が掌蹠を越えるPPK

過角化が掌蹠を越えるPPKで随伴症状を欠くもののうち、原因遺伝子が判明しているのはMeleda病のみである。ここに分類されるPPKで本邦において症例数が最も多いと考えられているのは長島型PPKであり、掌蹠角化症全体を通じて最も多とされる¹⁰⁾。長島型PPKでみられる掌蹠の過角化は軽度である場合がほとんどであり、指趾掌蹠の皮丘皮溝が消失するほどの過角化をきたすことは通常ない。しかし、過角化の範囲は肘頭

や膝蓋に及びうる。また、ほとんどの症例で掌蹠多汗を認める。過角化の分布から、本病型はMeleda病のごく軽症例であるという考えもあったが、興味深いことにKabashimaらによれば長島型PPKの症例において、Meleda病の原因遺伝子であるSLURP-1遺伝子に変異はなかったという¹¹⁾。

2. 表皮過角化以外の随伴症状を伴うPPK

表皮過角化以外の随伴症状を伴うPPKはいずれも非常に稀なものであるが、随伴症状を含めて典型的症状がそろっていれば、診断自体は決定できることが多い。ここに属するPPKのうちPapillon-Lefèvre症候群(Papillon-Lefèvre syndrome; PLS)について、近年重要な知見が得られた。PLSは若年性歯周囲炎と掌蹠の高度な過角化を主徴とする常染色体性優性遺伝性疾患である。原因遺伝子はCTSC遺伝子であるが、本遺伝子がコードするタンパクであるカテプシンC(cathepsin C; CTSC)はシステインプロテアーゼであり、ライソゾーム酵素として主に免疫系細胞に存在し、生体の炎症反応や細菌に対する防御反応において重要な役割を担っている¹²⁾。これまで、PLSにおける歯牙病変は非常に高度であり、思春期までには全永久歯が脱落する症例が大部を占めると思われていたが、我々および国外の研究者の遺伝子変異解析によって、永久歯のほとんどが残存する症例が存在することが明らかになってきた¹³⁾。また、PLSの掌蹠角化はびまん性に生じ、角化も高度であり、病変の範囲も手足関節より中枢側に及ぶ広範囲なものが典型的であるが、歯牙病変が軽度にとどまる症例のなかには掌蹠の過角化が、上述した巣状PPKの過角化病変の軽度なものと見まがうような所見を呈する症例が示されている¹³⁾¹⁴⁾。従って、臨床症状が軽度にすぎないPLSは、遺伝子診断によって確定診断される以前は、Meleda病疑い例などとして正確な診断がなされていなかった可能性がある。今後はCTSC遺伝子変異検索の対象症例が広がり、非定型的PSLの報告が増えるであろう。

過角化病変を併発しうる遺伝性疾患

最後に、遺伝性角化症ではないが、過角化病変を生じるために診断に苦慮する可能性がある遺伝性疾患を紹介したい。Cowden 病は *PTEN* 遺伝子変異による常染色体性優性遺伝性疾患で、甲状腺その他の臓器に悪性腫瘍を生じやすい疾患である。本症は皮膚科的には外毛根鞘腫を生じることや、歯肉に乳頭腫様の変化を認めることで有名であるが、手足に疣状の過角化を生じることもしばしば知られている¹⁵⁾。個々の過角化病変は、ウイルス性疣贅にみられるような点状出血を示さないが、Cowden 病の可能性を考慮しないと生検も施行されず、正しく診断されないことがある。先天性無痛無汗症 (congenital insensitivity to pain with anhidrosis ; CIPA) は *NTKRI* 遺伝子の変異による常染色体性劣性遺伝性疾患であり、生来、温痛覚を欠くために外傷を多発し、発汗低下のために運動によって急激な体温上昇をきたす疾患である。筆者の解析例では、歯牙の欠損と手足の過角化の存在から、当初は Papillon-Lefèvre 症候群が疑われ、その後の検討により CIPA が考えられ、遺伝子診断で確定した症例がある¹⁶⁾。また、過角化病変を呈しうる全く意外な遺伝性疾患として骨髄性プロトポルフィリン症を挙げるが、本症は遺伝性ポルフィリン症であり、通常は過角化病変を生じることはないものの、劣性遺伝性の症例の一部で季節性の手掌過角化を呈することが報告されている¹⁷⁾。

おわりに

以上述べたとおり、遺伝性角化症は臨床診断自体が難しい場合が多々あり、そのため、常に適切な鑑別診断が想起されとは限らない。従って、むしろ非定型的症例こそ積極的に遺伝子診断を行い、病的遺伝子変異が同定された症例については臨床所見の詳細を記録、報告して皮膚科医全体で情報を共有できることが望ましいと考える。

文献

- 1) 濱田尚宏 : Vörner 型掌蹠角化症. *MB Derma*, 142 : 49-54, 2008.
- 2) Umegaki N, Nakano H, Tamai K, et al : Vörner type palmoplantar keratoderma : novel *KRT9* mutation associated with knuckle pad-like lesions and recurrent mutation causing digital mutilation. *Br J Dermatol*, 165 : 199-201, 2011.
- 3) Grimberg G, Hausser I, Muller FB, et al : Novel and recurrent mutations in the 1B domain of keratin 1 in palmoplantar keratoderma with tonotubules. *Br J Dermatol*, 160 : 446-449, 2009.
- 4) Kimonis V, DiGiovanna JJ, Yang JM, et al : A mutation in the V1 end domain of keratin 1 in non-epidermolytic palmar-plantar keratoderma. *J Invest Dermatol*, 103 : 764-769, 1994.
- 5) Akasaka E, Nakano H, Nakano A, et al : Diffuse and focal palmoplantar keratoderma can be caused by a keratin 6c mutation. *Br J Dermatol*, 165 : 1290-1292, 2011.
- 6) Pohler E, Mamai O, Hirst J, et al : Haploinsufficiency for *AAGAB* causes clinically heterogeneous forms of punctate palmoplantar keratoderma. *Nature Genet*, 44 : 1272-1276, 2012.
- 7) Giehl KA, Eckstein GN, Pasternack SM, et al : Nonsense mutations in *AAGAB* cause punctate palmoplantar keratoderma type Buschke-Fischer-Brauer. *Am J Hum Mut*, 91 : 754-759, 2012.
- 8) Guo BR, Zhang X, Chen G, et al : Exome sequencing identifies a *COL14A1* mutation in a large Chinese pedigree with punctate palmoplantar keratoderma. *J Med Genet*, 49 : 563-568, 2012.
- 9) Agarwal P, Zwolanek D, Keene DR, et al : Collagen XII and XIV, new partners of cartilage oligomeric matrix protein in the skin extracellular matrix suprastructure. *J Biol Chem*, 287 : 22549-22559, 2012.
- 10) 三橋善比古 : 掌蹠角化症. 最新皮膚科学大系 第7巻 角化異常性疾患 (玉置邦彦編), 中山書店, pp. 128-149, 2002.
- 11) Kabashima K, Sakabe J, Yamada Y, et al : "Nagashima-type" keratosis as a novel entity in the palmoplantar keratoderma category. *Arch Dermatol*, 144 : 375-379, 2008.
- 12) 中野 創 : Papillon-Lefèvre 症候群. *MB Derma*, 142 : 45-48, 2008.

- 13) Castori M, Madonna S, Giannetti L, et al : Novel CTSC mutations in a patient with Papillon-Lefèvre syndrome with recurrent pyoderma and minimal oral and palmoplantar involvement. *Br J Dermatol*, **160** : 881-883, 2009.
- 14) 松浦大輔ほか：遺伝子診断で確定診断した Papillon-Lefèvre 症候群. 第 22 回角化症研究会記録集, pp.72-75, 2012.
- 15) Nishizawa A, Satoh T, Watanabe R, et al : Cowden syndrome : a novel mutation and over-looked glycogenic acanthosis in gingiva. *Br J Dermatol*, **160** : 1116-1118, 2009.
- 16) Holme SA, Whatley SD, Roberts AG, et al : Seasonal palmar keratoderma in erythropoietic protoporphyria indicates autosomal recessive inheritance. *J Invest Dermatol*, **129**:599-605, 2009.
- 17) Sayyahfar S, Chavoshzadeh Z, Khaledi M, et al : Congenital insensitivity to pain with anhidrosis mimicking palmoplantar keratoderma. *Pediatr Dermatol*.(in press)

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⁵⁾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⁶⁾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

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

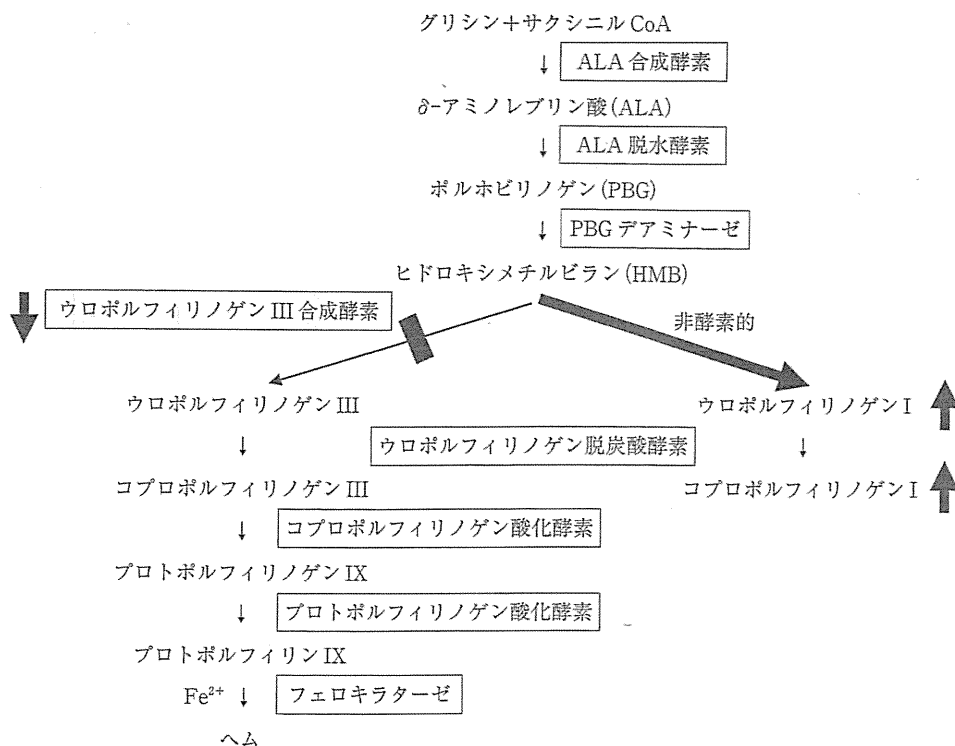


図1 ヘム合成経路と CEP の代謝障害

赤血球の異常

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性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^{1,10)}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	男	三重	-	+		+	+	+	+	-	母系の祖先に皮膚病で死亡した者があるともいい詳細不明
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, 瘢痕形成を反復し生後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⁹⁾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

表3 CEPの血液・生化学的検査値(文献⁹⁾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ノゲン(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こ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 Porphyria. 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 Haematoporphyrie. *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)
フェロケラターゼ(FeC)	プロトポルフィリンIX(PP) +Fe ↓	骨髄性プロトポルフィリン症(EPP) ※
	ヘム	

*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	TBil	AST	ALT	GGT	予後
1	50	男性	26,117	9.9	98	72	153	肝不全死
2	37	男性	21,259	14.8	202	187	275	肝不全死
3	29	男性	11,191	3.8	168	199	463	肝不全死
4	27	男性	6,224	8.5	85	122	253	肝不全死
5	21	男性	5,778	6.6	66	61	106	生存
6	61	女性	3,945	0.39	30	34	199	生存
7	23	女性	3,261	0.4	19	15	16	生存
8	20	女性	1,962	0.6	19	15	11	生存
9	28	女性	1,598	0.4	28	31	48	生存
10	10	女性	1,225	0.5	33	36	14	生存

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

5. 臨床病型と症状

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

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

6. 検査所見

一般検査では赤血球プロトポルフィリン(PP)の測定が最も迅速で簡便である。PPは胆汁を経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^{4,5)}。内科や消化器科を訪れる患者群と日光過敏症から皮膚科を訪れる患者群は異なっている可能性がある。皮膚科領域では、溶血試験や蛍光試験を行うこともある。

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

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

7. 確定診断

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

8. 治療と予後

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

微粒子酸化チタンなどの紫外線散乱剤を主な成分とする日焼け止めが有効である。しかし、光線過敏症の重症度はそれぞれの患者によって異なるので、家族や教育関係者との、きめ細かい連携で乗り切っていくことが必要である。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) Downman JK, et al: UK experience of liver transplantation for erythropoetic protoporphyria. J Inherited Metab Dis 34(2): 539-545, 2011.

II

赤血球の異常

II 赤血球の異常

ポルフィリン代謝異常 先天性ポルフィリン代謝異常
肝性ポルフィリン代謝異常

遺伝性コプロポルフィリン症

Hereditary coproporphyria

近藤雅雄¹
網中雅仁²

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

1. 概念・定義

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

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

2. 頻度と疫学

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

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

3. 病因

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

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