

マルホ皮膚科セミナー

2019年7月15日放送

「第69回日本皮膚科学会中部支部学術大会 ③

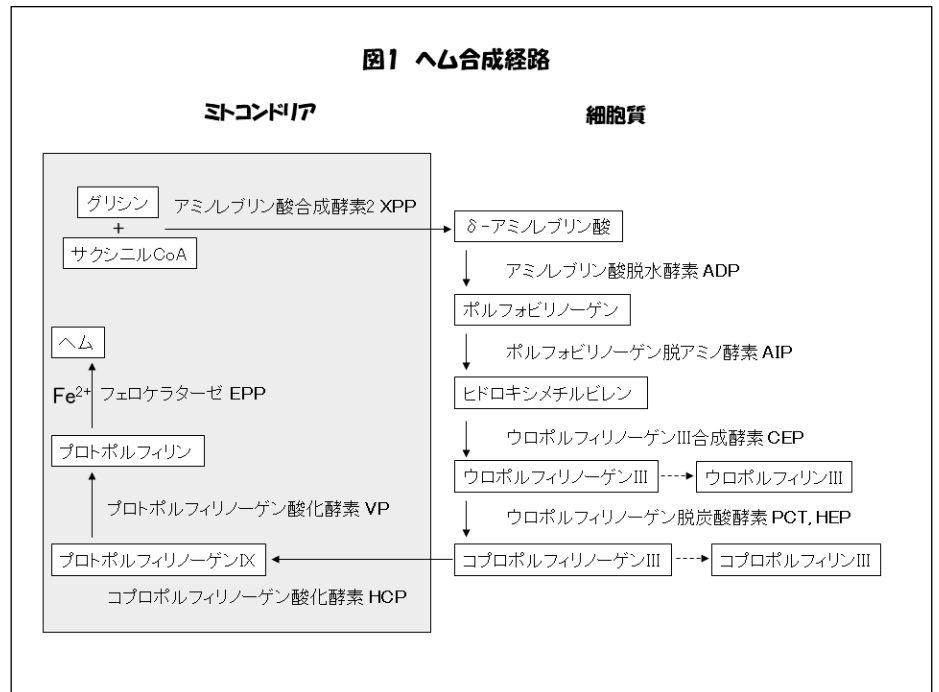
シンポジウム1-3 皮膚ポルフィリン症：未来への展望」

弘前大学大学院 皮膚科
准教授 中野 創

ポルフィリン症

概念

ポルフィリン症はヘム合成経路に関わる8つの酵素の活性異常のため、ポルフィリン体あるいはその前駆物質が蓄積することによって皮膚症状、消化器症状、神経精神症状その他を生じる疾患の総称である。現在、原因となる酵素に対応して、9つの病型に分類されている(図1、表1)。このうち光線過敏を主体とする皮膚症状を有する病型を皮膚ポルフィリン症と呼んでいる。ヘム合成経路の最終産物ヘムはアポ蛋白と結合してヘム蛋白を形成する。ヘム蛋白にはヘモグロビンほか生体内で必須かつ重要な働きを有するものが多く含まれている(表2)。



分類

現在ポルフィリン症は生命を脅かす可能性のある、急性の消化器症状や神経症状を伴う急性型と、皮膚症状を主体とした皮膚型に分類されている。表1に示した急性型のうち、急性間欠性ポルフィリン症とアミノレブリン酸合成酵素欠損型ポルフィリン症は皮膚症状を呈さないため、皮膚科医がプライマリーに診療に関わることはないかもしれない。しかし、生命予後不良となり得る急性ポルフィリン症の一型として認知しておくことは重要である。

表1 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
皮膚型	1 先天性骨髄性ポルフィリン症(CEP)	ウロポルフィノーゲン合成酵素	常劣
	2 骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)	フェロケラターゼ	常優
	3 X連鎖優性プロトポルフィリン症(XDPP)	アミレブリン酸合成酵素2	X連
	4 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)	ウロポルフィノーゲン脱炭酸酵素	常優
	5 肝性骨髄性ポルフィリン症(HEP)	ウロポルフィノーゲン脱炭酸酵素	常劣
	6 急性間欠性ポルフィリン症(AIP)	ポルフォビノーゲン脱アミノ酵素	常優
急性型	7 アミレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)	アミレブリン酸脱水酵素	常劣
	8 異型ポルフィリン症(VP)	プロトポルフィノーゲン酸化酵素	常優
	9 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)	コプロポルフィノーゲン酸化酵素	常優

常劣: 常染色体性劣性遺伝: 常優: 常染色体性優性遺伝: X連: X染色体連鎖.

表2. ヘムタンパク

ヘモグロビン	血中での酸素運搬
ミオグロビン	筋肉内での酸素貯蔵
チトクローム c	電子伝達系の必須分子
チトクローム P-450	薬物等の解毒
カタラーゼ	過酸化水素の分解

疫学

2010年の調査では、本邦で最も報告が多いポルフィリン症は晩発性皮膚ポルフィリン症であり、骨髄性プロトポルフィリン症がこれに次いだ¹⁾。ただし、晩発性皮膚ポルフィリン症は大部分が後天性と考えられるため、遺伝性ポルフィリン症の中で最も報告が多いのは骨髄性プロトポルフィリン症である。

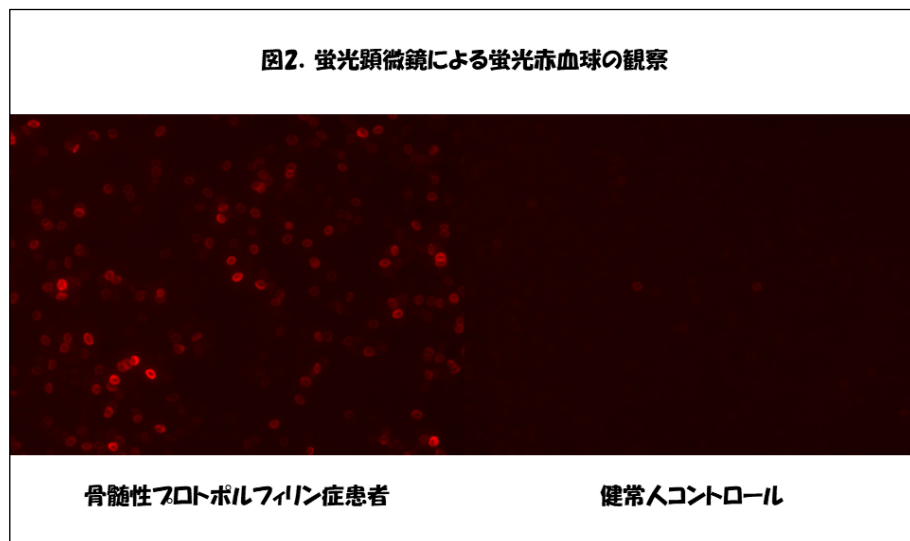
診断

診断は皮膚症状、消化器症状、神経精神症状の確認と生体由来検体内ポルフィリン体の証明によるが、臨床症状は病型によって、また、同一病型であっても個々の症例によって症状の質的、量的な程度が異なっている。従って、病型診断は時として困難であり、最終的に遺伝子診断が必要になることが多い。生体由来検体中のポルフィリン体を証明する場合、本邦では末梢血と尿が用いられるが、重要な点は、表3に掲げた項目をすべて測定することである。例えば、光線過敏症が明らかで、ポルフィリン症が疑われている患者の

表3. 定量的ポルフィリン体検査項目

赤血球(全)プロトポルフィリン
赤血球コプロポルフィリン
尿中ポルフォビノーゲン
尿中δ-アミレブリン酸
尿中コプロポルフィリン
尿中ウロポルフィリン

末梢血赤血球中のプロトポルフィリン体が正常上限の3倍程度であったとする。その場合、頻度の点から骨髄性プロトポルフィリン症が先ず考えられるが、この程度の異常所見であれば異型ポルフィリン症の患者でも認められることがある。従って、両者の鑑別のためには尿中ポルフィリン体も同時に検索してある必要があり、前者の場合、尿中ポルフィリン体は通常陰性であるが、後者では尿中ウロポルフィリン、コプロポルフィリンが高値を示すことから両者を鑑別することができる。蛍光顕微鏡があれば、骨髄性プロトポルフィリン症や先天性骨髄性ポルフィリン症では蛍光を発する赤血球を直接観察できるので、簡便な検査ではあるが診断上非常に有用である（図2）。



骨髄性プロトポルフィリン症

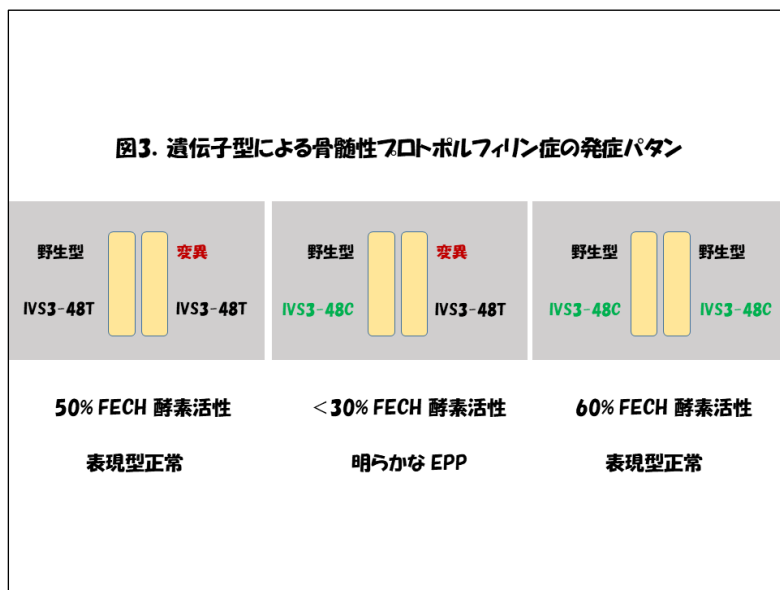
概念

骨髄性プロトポルフィリン症はヘム代謝系の最終段階で働くフェロケラターゼ (FECH) の活性低下によって、プロトポルフィリンが蓄積するために発症する。本疾患は常染色体優性遺伝性疾患であり、FECH をコードする FECH 遺伝子の変異が原因である。臨床症状は光線過敏を主徴とするが、数%の症例で重篤な肝障害を来し得るため、的確な診断と経過観察を要する疾患である。ポルフィリン体検査では赤血球プロトポルフィリンの増加が認められる一方、尿中ポルフィリン体は陰性である。肝障害併発例では生化学検査上、胆汁うっ滞型の肝機能障害が認められる。治療の基本は光線防御であるが、光線性皮膚炎が生じた場合はステロイド外用剤を用いる。肝機能障害があればグリチルリチン、胆汁うっ滞があればデオキシコール酸が処方される。予後は良好だが、肝不全を生じると肝移植、さらには骨髄移植を行わないと救命できない。

疾患発現の遺伝学的機序

本疾患は浸透率の低い常染色体優性遺伝性疾患であることが古くから知られていた。一般的に、常染色体優性遺伝性疾患において浸透率が低いとは、2つある遺伝子の一方に病的遺伝子変異を有していても、発症する割合が低いという意味である。骨髄性プロトポルフィリン症の場合、2つある FECH 遺伝子の一方に病的変異が存在しても、それだけでは FECH の

酵素活性が 50%に保たれるために発症はしない (図 3 左パネル)。骨髄性プロトポルフィリン症として発症するためには、一方の FECH 遺伝子に病的変異があり、かつ、もう一方の FECH 遺伝子のイントロン 3 に IVS3-48T>C という遺伝子多型が存在する必要がある (図 3 中央パネル)。この遺伝子多型はスプライシング異常を介してナンセンス介在性 RNA 分解を招来し、結果的に FECH 遺伝子の発現を一定レベルまで低下させることが実験的に証明されている²⁾。この遺伝子多型を両方のアリルに有していても酵素活性が 60%程度に保たれるので、通常は発症しない (図 3 右パネル)。この遺伝子多型は欧米人と比較して日本人で頻度が高いことが明らかになっている³⁾。



骨髄性プロトポルフィリン症と肝障害

骨髄性プロトポルフィリン症で臨床的に問題になるのは肝障害の合併である。FECH 遺伝子にどのような変異が生じると肝障害を併発しやすいのかを調べる研究がこれまで行われてきた。FECH の酵素活性がほとんど失われるような遺伝子変異が生じた場合は、肝障害を併発する可能性が大きいことが報告されている。ただし、FECH の酵素活性が部分的に保たれるようなアミノ酸置換を生じる遺伝子変異でも肝障害を生じる場合がある。また、FECH 遺伝子のアミノ酸置換を生じるミスセンス変異であっても、ある患者では光線過敏のみが生じ、別の家系の患者では光線過敏と肝障害を生じるという事例も存在する。また、ひとつの家系内で、同じ FECH 遺伝子の変異であっても兄弟のひとりが光線過敏のみを生じ、もうひとりは光線過敏と肝障害を併発しているという家系内での異質性を示した症例も存在する。したがって、現状では遺伝子変異の種類から肝障害を併発するかどうかを推測することは困難である。

骨髄性プロトポルフィリン症の新しい病型

① X連鎖優性プロトポルフィリン症

本病型は骨髄性プロトポルフィリン症のなかで、FECH 遺伝子に変異が同定されなかった症例の中から分離されたものである⁴⁾。原因遺伝子は ALAS2 遺伝子であり、本遺伝子は赤芽球系細胞で特異的に発現しているアミノレブリン酸合成酵素 2 をコードしている。遺伝子変異の位置が特徴的であり、ALAS2 酵素の C 末端側に酵素活性が上昇するような、いわゆる機能獲得型変異が生じ、そのためヘム生合成が活性化されることにより発症する。臨床症状は骨髄性プロトポルフィリン症と共通であるため、確定診断を得るためには遺伝子診断が

必要である。本病型は非常にまれであり、本邦ではこれまで1家系が報告されているのみである⁵⁾。X連鎖性遺伝という性質上、女性のALAS2変異保有者は臨床症状を明らかに発現するものと、軽微な症状にとどまるものと様々である。

② 不全型骨髄性プロトポルフィリン症

上述した通り、FECH遺伝子の遺伝子多型IVS3-48T>Cをホモ接合性に有していても光線過敏は通常生じない。しかし、IVS3-48T>Cのホモ接合体の一部の個体では、FECH遺伝子の病的変異は同定されないものの、明らかな光線過敏を有し、赤血球中プロトポルフィリン値の上昇を認める場合があり、不全型骨髄性プロトポルフィリン症として報告されている⁶⁾。

“自分は光に弱い体質だ”と感じながらも特に検査も受けずにいる光線過敏の症例の中には不全型骨髄性プロトポルフィリン症が含まれているのではないかと推測され、目下精査中である。

③ CLPX 遺伝子変異による骨髄性プロトポルフィリン症

最近、骨髄性プロトポルフィリン症の原因遺伝子CLPXが新たに同定された⁷⁾。本遺伝子はClpXという蛋白分子をコードするが、この蛋白分子はδアミノレブリン酸合成酵素の安定性を制御する機能が明らかになっている。ClpXに変異が生じるとδアミノレブリン酸合成酵素の量が増加し、結果的にヘム生合成系が活性化されるために発症することが証明されている。本邦ではこの病型はまだ同定されていない。

おわりに

遺伝性ポルフィリン症のなかで最も頻度の高い骨髄性プロトポルフィリン症について、肝障害の合併、X連鎖優性遺伝の病型、不全型の存在、CLPX遺伝子変異による新しい病型について概説した。ポルフィリン症の正しい診断のためには遺伝子診断が必要であり、弘前大学皮膚科ではすべての病型について遺伝子診断を随時受け付けている。

●文 献

- 1) Kondo M, Yano Y, Urata G, Porphyrins in Japan: Compilation of all cases reported through 2010, ALA-Porphyrin Sci. 2012;2:73-82 (in Japanese).
- 2) Gouya L, Puy H, Robreau AM, et al. The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyria is modulated by expression of wildtype FECH. Nat Genet. 2002;30(1):27-8.
- 3) Nakano H, Nakano A, Toyomaki Y, 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.* 2006;126(12):2717-9.

4) Whatley SD, Ducamp S, Gouya L 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.* 2008;83(3):408-14.

5) Ninomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H et al. X-linked dominant protoporphyria: The first reported Japanese case. *J Dermatol.* 2016;43(4):414-8.

6) Mizawa M, Makino T, Nakano H et al. Incomplete erythropoietic protoporphyria caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene. *Br J Dermatol.* 2016;174(1):172-5.

7) Yien YY, Ducamp S, van der Vorm LN et al. Mutation in human CLPX elevates levels of δ -aminolevulinate synthase and protoporphyrin IX to promote erythropoietic protoporphyria. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2017 19;114(38):E8045-E8052.