

先天性ポルフィリン症

1. 疾患名ならびに病態

先天性ポルフィリン症

ヘム合成系に関わる9つの酵素のいずれかの活性異常により、生体内にポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによってさまざまな病的症状を呈する先天代謝異常であり、いずれの酵素が関与するかによって、9の病型に分類される(表1)。これら9病型は皮膚症状を主体とする皮膚型と神経精神症状や消化器症状を生じる急性型との2つに大別される。皮膚型には先天性赤芽球性ポルフィリン症、赤芽球性プロトポルフィリン症、X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、および肝性赤芽球性ポルフィリン症が含まれる。急性型には急性間欠性ポルフィリン症、アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症、多様性ポルフィリン症(異型)、および遺伝性コプロポルフィリン症が含まれる。先天性ポルフィリン症の主要症状は皮膚症状、神経精神症状、および消化器症状といわれるが、実際には病型によってこれらの症状の発現の程度は異なる。特に、急性型は発作性に神経精神症状、および消化器症状を生じるが、発症には酵素の活性異常に加えて何らかの誘因(薬剤、飲酒、飢餓、月経などの性ホルモン変化、過労などのストレス等)が関与するのが特徴である。また、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は光線過敏症を含めた皮膚症状を発現しない。

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	遺伝形式
皮膚型	1 先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)	<i>UROS</i>	常潜
	2 赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)	<i>FECH, CLPX</i>	常顕
	3 X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(XLEPP)	<i>ALAS2</i>	X連
	4 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)	<i>UROD</i>	常顕
	5 肝性赤芽球性ポルフィリン症(HEP)	<i>UROD</i>	常潜
急性型	6 急性間欠性ポルフィリン症(AIP)	<i>HMBS</i>	常顕
	7 アミノレブリン酸脱水素酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)	<i>ALAD</i>	常潜
	8 多様性ポルフィリン症(VP)	<i>PPOX</i>	常顕
	9 遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)	<i>CPOX</i>	常顕

常潜, 常染色体潜性遺伝; 常顕, 常染色体顕性遺伝; X連, X染色体連鎖性遺伝.

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

小児期に認められる症状で最初に現れるのは光線過敏症である。屋外で日光に曝露されたのちに露光部皮膚に紅斑、水疱が生じ、のちに痂皮化し色素沈着を残して治癒する。最も光線過敏症の程度が強い病型は先天性赤芽球性ポルフィリン症であり、紅斑、水疱、びらんを生じ、これらを反復すると治癒後に瘢痕形成を生じ、鼻尖や耳介の欠損、短指症、指尖脱落、手指拘縮などの不可逆的变化を生じる。赤芽球性プロトポルフィリン症は強い光線過敏症状を呈するが、不可逆的な皮疹を残すことは少なく、頬部の陥凹性小瘢痕にとどまることが多い。病型により注意すべき随伴症状があり、先天性赤芽球性ポルフィリン症では乳児のおむつが着色していることによって赤色尿に気づかれることがある。本病型では歯牙の着色、溶血性貧血、脾腫がみられる。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症では肝障害がみられ、肝不全に至り肝移植が必要になる症例がある。急性型のポルフィリン症は、小児期に発症するのはまれであるが、発症するとすれば何らかの誘因で腹痛、嘔吐などの消化器症状、けいれん、末梢神経障害、うつ症状などの精神神経症状および高血圧などの諸症状が発作性に生じてくる。発作間欠期には無症状であり、病因遺伝子の保因者でも誘因がなければ発症しない場合が多い。

◇ 診断の時期と検査法

乳幼児期に光線過敏症状が生じたときに診断されることが多い。類似の症状を呈する色素性乾皮症や種痘様水疱症などほかの光線過敏症との鑑別が必要になる。ポルフィリン症と診断するためには、生体内にポルフィリン体あるいは前駆体が蓄積していることを確認する必要がある。通常、末梢血中の赤血球と尿を検体とする。赤血球中および尿中のポルフィリン体あるいは前駆体の定量パターンによっていずれの病型かは推測可能であるが、便中のポルフィリン体を調べるとより有用な知見が得られる。国内の臨床検査受託会社では取り扱いがなく、海外への発注になる。最終的に遺伝子診断が必要になる場合が多いが、急性型では誘因の回避により発症を予防することができるので、発症前の遺伝子診断を行う場合がある。

◇ 経過観察のための検査法

先天性赤芽球性プロトポルフィリン症では貧血や脾機能亢進による汎血球減少のモニタリングのために末梢血血算が必要である。赤芽球性プロトポルフィリン症と X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症、急性型ポルフィリン症では肝障害のモニタリングが必要である。

◇ 治療法

主として予防的治療が主体となる。皮膚症状を呈する病型では遮光が重要である。先天性赤芽球性ポルフィリン症では光線防御によって指端脱落や拘縮などの不可逆的皮膚障害を予防できると考えられる。赤芽球性プロトポルフィリン症と X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症の場合、光線過敏性皮膚障害によって血中プロトポルフィリン濃度が上昇するために肝障害が生じると考えられていることから、遮光が重要である。日光照射を防ぐためのつば広の帽子、長袖であるが通気性の良好なシャツなどを着用する。中波長紫外線や可視光線の防御に効果的なサンスクリーンを露光部皮膚に塗布する。肝障害が生じた場合は利胆剤や肝庇護剤が用いられる。光線過敏が生じた場合の治療は日光皮膚炎、いわゆる日焼けに準

じて、紅斑にはステロイド外用、びらんには抗菌剤や上皮化促進剤の外用を行う。急性型が小児期に発症することは多くないが、急性症状が生じた場合にはヘミン製剤が用いられる。

◇ 合併症および障がいとその対応

先天性赤芽球性ポルフィリン症に皮膚の短指症や耳介欠損が生じた場合はそれぞれ整形外科や形成外科での治療が必要になる。脾腫が生じた場合は小児外科での治療を要する。輸血依存性の重症例に対しては骨髄移植が必要な場合もある。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症で肝障害が生じた場合は小児科での治療が必要になる。急性症状が生じた場合は救急外来での対応が必要になる。また、ポルフィリン体の作用波長の最大のピークは 400 nm 付近にあり、さらに長波長側の 560-600 nm にわたるより低いピークがある、この作用波長は無影灯その他の照明ランプに含まれる。従って、光線過敏を生じる病型のポルフィリン症の患児が外科手術を受ける場合は、手術時の照明によって術野の光線過敏を生じる可能性があるため、ライトにフィルターを装着するなどの対策を要するが、その目的で使用できるフィルターが入手可能である(カプトン® 200H ポリイミドフィルム、東レ・デュポン株式会社)。急性型のポルフィリン症は一般的に思春期以降に発症するため、小児での発症は稀であると認識されている。しかしながら、小児での発症例は報告されており、成人疾患としての認識や症状が腸炎や痙攣を伴う脳症などの一般的な小児疾患と誤診されることから、小児期に未診断であったり、診断が遅れたりしている可能性は否定できない。小児では発作時に痙攣を伴うことがあり、主要な抗痙攣薬は急性発作を増悪させるので、これらの薬剤の投与によって重篤化する場合がある。ポルフィリン症の急性発作は生命を脅かす可能性があり、未治療では永続的な神経障害、不可逆的な肝疾患の発症につながる可能性があるため、適切な認識と早期診断が重要である。また、急性症状が頻発する場合は、RNA 干渉治療薬のギボシランで発症を抑制することが可能になった。小児への投与は禁忌でないが、小児を対象とした臨床試験が実施されていないので、それを踏まえて投与は慎重に検討する必要がある。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

皮膚症状を呈する病型では引き続き皮膚科での診療を継続する。皮膚以外の病変がある場合には、各々の成人診療の関係する科へ紹介して引き続き診療を継続する必要がある。具体的には先天性赤芽球性ポルフィリン症に皮膚の短指症や耳介欠損が生じた場合はそれぞれ整形外科や形成外科、脾腫が生じた場合は外科で脾摘も考慮すべきである。赤芽球性プロトポルフィリン症や X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症で肝不全を生じた場合、肝移植や骨髄移植が必要となるため消化器外科および血液内科での対応を要する。一般にこれら移植術は成人期に行われる。急性型ポルフィリン症は、消化器内科、代謝内科、神経内科で経過観察されることが多いので小児期発症例では小児期診療科から転科が必要である。成人期移行とともに症状に応じて経過観察のために上記診療科へ紹介が望ましい。

◇ 成人期の診療の概要

皮膚症状そのものの予後は概ね良好である。ただし、光線曝露の反復により鼻尖耳介欠損や指端の離断などが生じると不可逆である。先天性赤芽球性ポルフィリン症において脾機能

亢進による汎血球減少が起こる可能性に留意し、末梢血血算をモニタリングする必要がある。脾腫が生じた場合は脾摘が考慮される。赤芽球性プロトポルフィリン症やX連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症では定期的な肝機能障害のモニタリングが必要であるが、肝不全を合併すると予後不良である。万一肝不全を生じた場合、救命のためには肝移植が必要である。ただし、根治的には骨髄移植を要する。急性型ポルフィリン症は、急性発作の予防が第一になる。特定の薬剤によって急性症状が誘発されることが明らかになっているので、禁忌薬剤のリストを患者に持参させ、何らかの別の疾患で医療機関を受診した際には自身がポルフィリン症であることを告げるよう指導する。遺伝子診断で未発症の病因遺伝子の保因者である場合は、発症の誘因回避を指導し、他疾患で受診する際は、必ず主治医に病因遺伝子の保因者であることを伝えるよう指導する。重篤な発作により慢性的な疼痛が生じると長期にオピオイドなどの鎮痛剤を使用する場合もある。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

皮膚型ポルフィリン症の場合、幼年期の経験に基づき、青年期以降は光線曝露を意識的に回避して、光線過敏症を生じないように行動する症例が多い。特に赤芽球性プロトポルフィリン症では成人期以降、ほとんど光線過敏症を発症せずに生活している患者が少なくない。ただし、光線過敏症状を繰り返すと、血中プロトポルフィリン値の上昇により、肝障害をきたして肝移植、骨髄移植を要する患者も少数ながら存在するため、遮光に努めることが予後に重要な因子である。一方、急性型ポルフィリン症は、女性の月経が誘因となって発症することが知られている。発症には個人差があるが、月経周期にともない腹痛などの急性症状が重篤化するならば、一時的にゴナドトロピン放出ホルモン(GnRH)類似体を用いて発作予防を含めた治療が必要になる。また、特定の薬剤投与が誘因となって急性症状を生じるので、ポルフィリン症以外の病気の治療にも常に注意が必要である。異型ポルフィリン症では肝癌の合併が多い。急性型では急性症状が発作性に生じるため、患者は不安を感じて生活していることが多い。

◇ 生殖の問題

一般にポルフィリン症では妊娠出産に問題はないとされるが、急性型ポルフィリン症で、妊娠出産にともなうストレスが誘因となって急性症状を生じた例が一部報告されている。また、海外では妊娠高血圧症候群、妊娠糖尿病、在胎週数に対する低出生体重児のリスクが報告されており、妊娠、出産時は慎重な経過観察が必要である。加えて、分娩時などで投与される薬剤にも注意が必要である。病型の決定や遺伝形式の判別のために遺伝子診断で責任遺伝子の病的変異が同定できれば、遺伝カウンセリングの際に非常に有用な情報となる。

◇ 社会的問題

皮膚型の場合、屋外での活動は限定されるが、どの程度の強さの光線に曝露されるかによって屋外活動の可否が決定される。基本的には屋外での就労は回避されるべきと考えられるが、遮光が適切であれば、ある程度の日光曝露は受容可能と考えられる。ポルフィリン症の光線過敏を引き起こす光線の波長は中波長紫外線から可視光線におよび、これらはガラスを透過するので、日中の長距離運転は避けるべきである。急性型は、誘因を回避して急性症

状を生じないように管理できれば、健常人と変わらない生活も可能である。重篤な発作により不可逆性の神経障害が後遺症として残ると、慢性の疲労感や疼痛などで著しく生活が制限されることから、誘因の回避による発症予防が重要になる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

【指定難病】重症度分類をもとにしたスコアリングにより重症と認定されれば医療費助成の対象となる。

<重症度分類>

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

- ①患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。
- ②手指の機能全廃又はそれに準じる障害。
- ③直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部痙痛発作がある場合。
- ④直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。
- ⑤直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。
- ⑥CHILD分類でClass B以上の肝機能障害を認める場合。
- ⑦血中ヘモグロビン濃度が10.0g/dL未満となる溶血性貧血。
- ⑧急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、多様性ポルフィリン症については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

◇ 生活支援

日光を避ける目的で、通学ではスクールバスが利用できるような配慮が必要である。主に先天性赤芽球性ポルフィリン症で手指の拘縮等により運動障害があれば、身体障害と認定される。

◇ 社会支援

日光を避けて生活する患児が周囲から奇異な目でみられることが無いよう、社会にポルフィリン症を認知してもらえるように啓蒙する必要がある。患者家族とポルフィリン症を専門とする医師とが参加する“ポルフィリン症さくら友の会”が組織されており、定期刊行物などによってポルフィリン症に関する情報交換がなされている。

【参考文献】

1. 近藤政雄：指定難病 日本のポルフィリン症2 臨床研究編. 東京, 2023
2. 近藤政雄：指定難病 日本のポルフィリン症3 臨床医編. 東京, 2023
3. Chakraborty A, Muranjan M, Karande S, Kharkar V.: J Postgrad Med. 2023
4. Mantel A, et al.: J Inherit Metab Dis. 2023
5. Cassiman D, et al. J Inherit Metab Dis. 2022

【文責】

日本小児皮膚科学会小児慢性疾病対策委員会