

F. ポルフィリン症 porphyria



Essence

- ヘム合成に必要な酵素が先天的あるいは後天的に障害されているために、ポルフィリン体などの中間生成物が肝臓や皮膚などに蓄積し、症状を呈した病態の総称。
- 肝性と骨髄性に大別される。
- 皮膚症状は、水疱を伴う光線過敏症が主。

分類・病因

ポルフィリンはポルフィリン環をもつ分子の総称で、グリシンとスクシニル CoA からヘムが生合成される過程の中間代謝産物をさす。この生合成は種々の細胞内で行われるが、とくに肝と骨髄で活発である。肝では P450 などの代謝酵素がヘム蛋白として存在し、骨髄では赤血球ヘモグロビン中のヘムとして合成される。よって、ポルフィリン症は肝性と骨髄性に大別され、その中でさらに障害される酵素によって細かく分類されている (図 17.19)。表 17.3 に代表的な病型を示す。

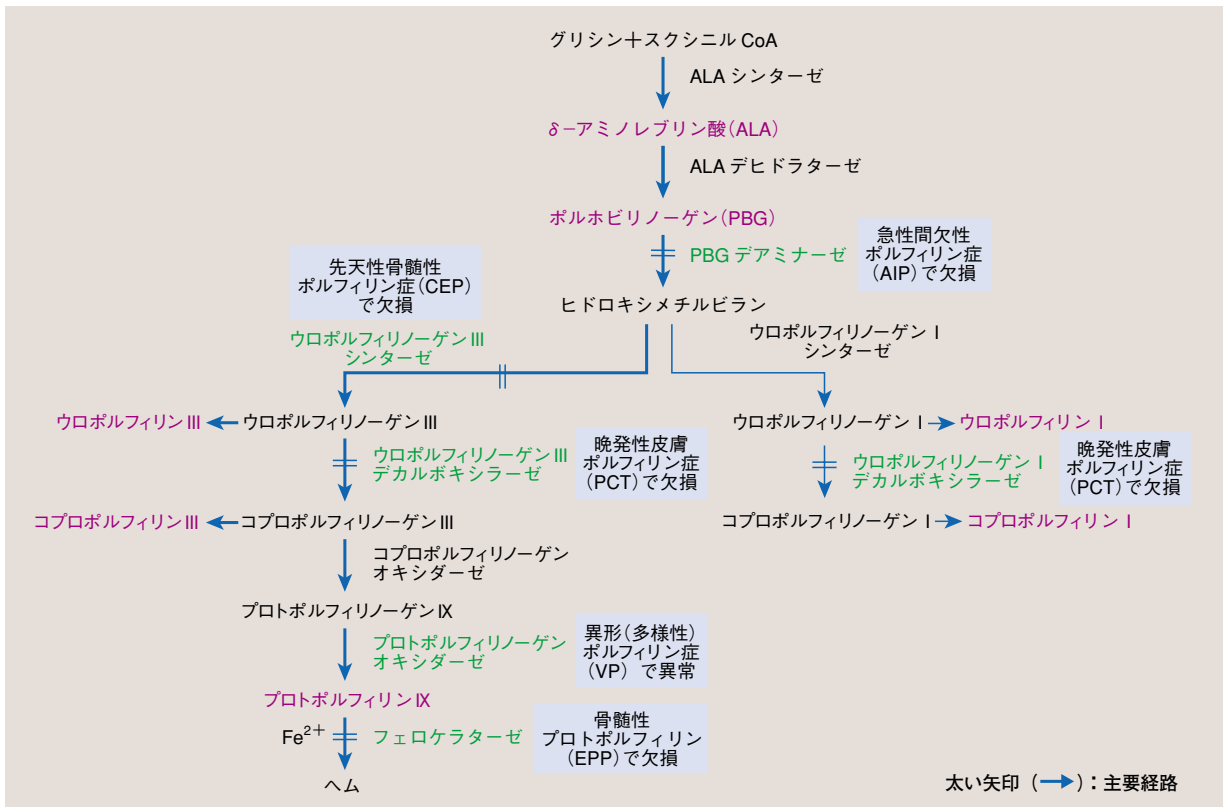


図 17.19 ポルフィリン代謝経路と作用酵素

表 17.3 主なポルフィリン症候群の病型

ポルフィリン症	光線過敏症	ポルフィリン蓄積部位	欠損酵素	遺伝形式
骨髄性 先天性骨髄性ポルフィリン症 (CEP)	+	尿, 糞便, 赤血球	ウロポルフィリノーゲン III シンターゼ	常染色体劣性
骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP)	+	糞便, 赤血球	フェロクターゼ	常染色体優性
急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	-	-	ポルホピリノーゲン デアミナーゼ	常染色体優性
肝性 異型(多様性)ポルフィリン症 (VP)	+	尿, 糞便	プロトポルフィリノーゲン オキシダーゼ	常染色体優性
晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	+	尿, 糞便	ウロポルフィリノーゲン デカルボキシラーゼ	家族内発症のものは 常染色体優性

臨床所見としては、ポルフィリン体の性質から皮膚症状と神経症状が主となる。まず、光エネルギーを吸収して活性化し、活性酸素を産生して細胞毒性を起こすため、光線過敏症の皮膚症状を呈する。そして、とくに δ -アミノレブリン酸 (δ -ALA) は血液脳関門を容易に通過して神経毒作用を起こす。

1. 先天性骨髄性ポルフィリン症 congenital erythropoietic porphyria ; CEP

★

症状

生後まもなく光線過敏症（水疱，膿疱，潰瘍，やがて瘢痕）で発症する。中間生成物が排出されるため，ワイン色の尿や黒紫色の糞便をみる。赤血球や歯，骨にも蓄積し，Wood 灯を照射すると紅色の蛍光をきたす。溶血性貧血により脾腫などを認める。

病因

先天的にウロポルフィリノーゲン III シンターゼが欠乏しており，このため別経路を介してウロポルフィリン I，コプロポルフィリン I が造血組織で大量につくられる（図 17.19 参照）。これが皮膚や赤血球に蓄積し，光エネルギーを吸収して細胞膜を破壊する。常染色体劣性遺伝でまれである。

2. 骨髄性プロトポルフィリン症 erythropoietic protoporphyria ; EPP

★

症状

通常 10 歳頃までに軽度の光線過敏症（熱感，疼痛，潮紅，浮腫，蕁麻疹）で発症する。前述の CEP と同様に溶血性貧血

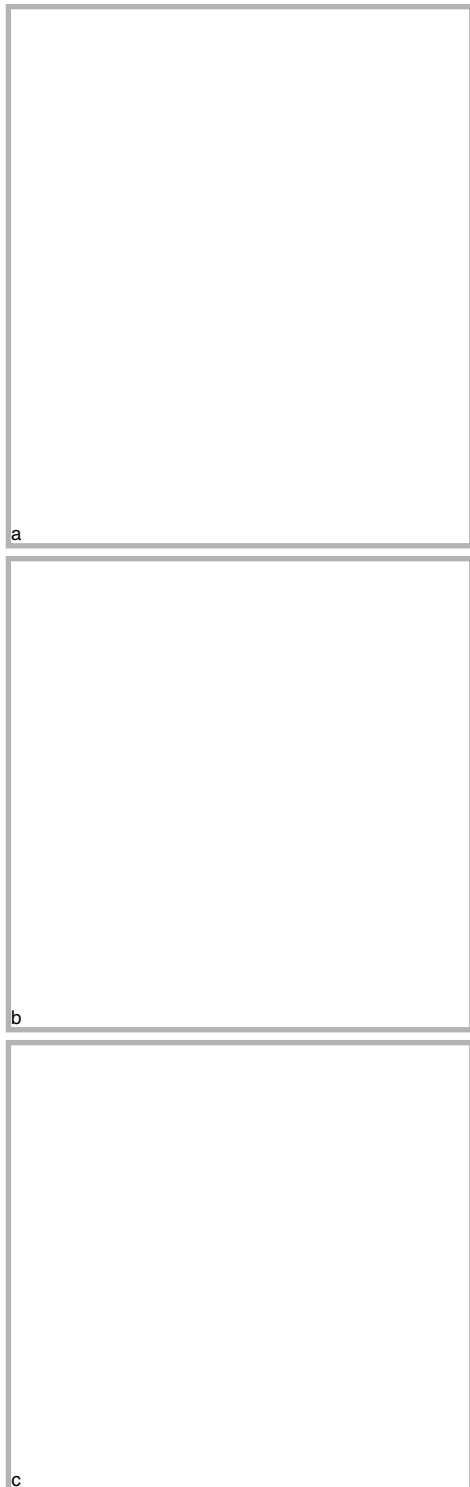


図 17.20 晩発性皮膚ポルフィリン症 (porphyria cutanea tarda)
a: 顔. b: 手背. c: 前腕. いずれの部位にも水疱, 軽度の癬痕, 萎縮, 色素沈着を認める. これらの症状が日光照射により繰り返される.

もみられるが軽度である. 肝内で蓄積したプロトポルフィリンが結晶化して胆汁中に排泄されるため, 軽度の肝障害と胆石を認める.

病因

ヘム合成経路の最後の酵素である FECH (フェロケラターゼ) 遺伝子の先天的な異常による. プロトポルフィリンⅨのヘムへの転換が行われず, これが生体内, 主に骨髄で赤血球系に蓄積して発症する (図 17.19 参照). 血清や胆汁, 糞便中で増加を認める. ポルフィリン症の中では PCT (後述) に次いで頻度が高い. 常染色体優性遺伝である.

診断・治療

若年者で光線過敏症をきたし, 血中や便中のプロトポルフィリン増加を認めれば確定診断できる. 皮膚症状は β カロチン投与, 皮膚のタンニングによる光線防御能を高めることも有効である.

3. 急性間欠性ポルフィリン症

acute intermittent porphyria ; AIP

ふだんは症状を現さないが, 薬剤や性ホルモン, ストレスなどを誘因として急激に発症する. 常染色体優性遺伝で, 思春期以降の若い女性に好発する. ポルホビリノーゲンデアミナーゼ (PBGD) の活性低下によりポルフィリン体の前駆物質であるポルホビリノーゲンおよび δ -ALA が蓄積するため皮膚症状を欠くが, 精神症状や末梢神経症状, 腹部症状を認める.

4. 異型 (多様性) ポルフィリン症

variegate porphyria ; VP

常染色体優性遺伝の肝性ポルフィリン症である. プロトポルフィリンデアミナーゼの異常による. 臨床的には後述の PCT に類似するが, 遺伝性コプロポルフィリン症よりは症状が軽い.

5. 晩発性皮膚ポルフィリン症

porphyria cutanea tarda ; PCT

★

症状

春～夏に日光照射部位 (顔面, 手背など) ないし外傷によっ

て水疱を形成する。軽度癬痕，萎縮，色素沈着をもって消退し，これが反復する（図 17.20）。ウロポルフィリンの排泄による赤色尿や AIP のような腹部症状，顔面の多毛，肝障害を伴う場合がある。

病因

肝におけるウロポルフィリノーゲンデカルボキシラーゼの活性が低下しているため，中間生成物のウロポルフィリンなどが肝臓や皮膚に蓄積する（図 17.19 参照）。アルコールの長期摂取，肝炎，肝癌，血液透析，薬剤（エストロゲン，ヘキサクロロベンゼン，鉄剤，SU 薬など）が誘因となる。家族内発症をきたす症例もあり，この場合，常染色体優性遺伝である。中年以降の男性や長年飲酒を続けていた者に多い。

病理所見

表皮下水疱を認める。内皮細胞が障害され，血管周囲に PAS 陽性物質が検出される。

検査所見

肝生検においてポルフィリンの赤色蛍光を認める。ウロポルフィリンの尿中排泄増加もみられる。

治療

禁酒，遮光，瀉血（2～3 週で 300～500 ml），鉄キレート剤，肝庇護療法，重曹内服などを行う。

G. 糖尿病における皮膚変化 skin changes associated with diabetes

分類

糖尿病によって，さまざまな皮膚病変が発症したり誘発されたりするが，これらの症候は，糖尿病の代謝異常に直接関連して皮膚症状が増悪し発症する直接デルマドロームと，代謝異常とは直接関連しない間接デルマドロームとに大別される。以下に主なものを解説する。

a. 直接デルマドローム

1. 糖尿病性壊疽 diabetic gangrene ★

微小血管障害や動脈硬化症を背景として足趾や足底，手指に