<症例報告>

重篤な肝障害を来した骨髄性プロトポルフィリン症の 1 例

穴井 盛靖¹⁾ 宮瀬 志保^{1)*} 石貫 敬子¹⁾ 東野奈津己¹⁾
岩下 博文¹⁾ 伊藤 隆明²⁾ 藤山 重俊¹⁾

要旨：症例は 42 歳男性。10 歳時に近医で骨髄性プロトポルフィリン症 (Erythropoietic protoporphyria : EPP) と診断され、20 歳、40 歳時に EPP による肝障害、腹痛で入院歴あり、安静で改善した。2014 年 6 月に腹痛、便秘、黄疸が出現し、EPP 急性発作の診断で入院となった。遮光下で安静、緩下剤の投与を行うも改善せず、T-Bil の上昇 (17.1 mg/dL) を認めた。入院 5 日目から Hemin の投与を行い、投与終了後より徐々に T-Bil は低下、腹痛は改善傾向となった。

以降は増悪なく入院 30 日目に退院となり、退院 2 カ月後の採血では肝機能、T-Bil は正常化していた。肝障害を伴う急性発作が出現し、治療に難渋した EPP の 1 例を経験したので報告する。

索引用語： EPP 肝障害 Hemin FECH 遺伝子
骨髄性プロトポルフィリン症

はじめに

骨髄性プロトポルフィリン症 (Erythropoietic protoporphyria : EPP) はヘム合成経路に關与するフェロキラーターゼ (FECH) 遺伝子の異常により発症する、常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。生体にプロトポルフィリン IX (PP-IX) が蓄積し、光線過敏症、貧血などの症状や、一部の症例では重篤な肝障害が出現する。EPP に著効する治療法は現在のところ存在せず、予防が重要と考えられている。

今回、我々は肝障害を伴う急性発作が出現、治療に難渋し Hemin を用いた治療を行った EPP の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者：42 歳、男性。

主訴：黄疸、腹痛。

既往歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙；20 本/日×12 年間、飲酒；ビール 1500 ml + 焼酎 720 ml、2 日/週。

家族歴：長男 EPP。

現病歴：小児期から光線過敏があり、10 歳時に近医

で EPP と診断されるも、腹痛や黄疸の症状は認めなかった。20 歳時に著明な肝障害が出現し近医に入院したが、数週間で改善した。30 歳代から年 1-2 回の全身倦怠感を自覚していたが、受診はしていなかった。40 歳時に黄疸、腹痛で近医より当科に紹介され、黄疸を伴う肝障害、麻痺性イレウスを認め、遮光環境下での安静、下剤投与で症状は軽快した。その後数カ月は通院していたが、症状が発現しなかったため通院を自己中断していた。2014 年 6 月に再度黄疸、腹痛が出現し、EPP 急性発作の診断で入院となった。

入院時現症：身長 173.8 cm、体重 62.2 kg、血圧 142/80 mmHg、脈拍数 70 回/min、体温 36.4℃、眼瞼結膜に貧血なし眼球結膜、皮膚に黄染あり。腹部：平坦・軟。全体的に持続的に自発痛あり。腹膜刺激症状なし。

腸蠕動音減弱。圧痛なし。弾性硬の肝臓を右肋骨下に 1 横指触知した。

入院時検査所見 (Table 1)：血液検査所見では T-Bil 13.7 mg/dL、Alb 3.6 g/dL、AST 98 IU/L、ALT 137 IU/L、ALP 516 IU/L、 γ -GTP 408 IU/L と高度の黄疸を伴う肝障害を認めた。プロトポルフィリンは 10072 μ g/dL と上昇していた。

腹部造影 CT では肝脾腫と腸管内にガス、液体の貯留像が認められた。腹部エコーでは肝腫大があり、実質エコーは粗で形態的には慢性肝炎であった。

臨床経過 (Fig. 1)：腹痛は腹部全体に時間により強弱があるものの 1 日中持続する痛みであった。強い腹

1) くまもと森都総合病院肝臓・消化器内科

2) 熊本大学大学院生命科学研究部機能病理学分野

*Corresponding author: miyase@k-shinto.or.jp

<受付日2015年9月9日><採択日2016年3月5日>

Table 1 Laboratory data on admission

Hematology		Biochemistry			
WBC	9400 / μ L	T-Pro	6.7 g/dL	NH3	60 μ g/dL
Baso	0.1 %	Alb	3.6 g/dL	BUN	12.1 mg/dL
Eo	0.6 %	T-Bil	13.7 mg/dL	Crea	0.45 mg/dL
Neut	82.3 %	D-Bil	8.7 mg/dL	CRP	0.98 mg/dL
Lymph	10.3 %	AST	98 IU/L	Na	133 mEq/L
Mono	6.7 %	ALT	137 IU/L	K	4.2 mEq/L
RBC	486×10^4 / μ L	ALP	516 IU/L	Ca	8.8 mg/dL
Hb	12.7 g/dL	γ -GTP	408 IU/L	Protoporphyrin	10072 μ g/dL
Plt	11.2×10^4 / μ L	LDH	113 IU/L		
		CPK	12 IU/L		
Coagulation				Urine	
PT	96.2 %			Coproporphyrin	
PT-INR	1.02				628 μ g/g $\cdot$ Cre

Fig. 1 Clinical course of the patient after admission.

痛と不眠を主体とした精神症状があり、入院時より遮光下でグルコース療法を開始したが改善はなかった。症状は薬剤不応であり、また入院3日目には黄疸の増強 (T-Bil 17.1 mg/dL) が認められたため患者と家族の強い希望もあり、同意を得て入院5日目より4日連続の Hemin の投与を行った。投与中も黄疸の上昇, AST,

ALT は不変で, PT の低下を認めたが, 投与終了後以降は肝機能, 腹痛は改善傾向となった。入院 22 日目に肝生検を施行した (Fig. 2)。

肝組織は肉眼的に黒色を呈していた。門脈域は拡大し, 架橋構造を伴いつつ放射状の線維化と細胆管の増生を認めた。中等度のリンパ球主体の炎症反応があり,

Fig. 2 Histological findings of the liver.

(A) Gross appearance of the liver tissue from (a) this patient, characterized by black color, and (b) a patient with hepatitis.

(B), (C) Expansion of portal areas accompanied by radial fibrosis and hyperplasia of cholangioles with a bridge structure (B: HE, C: Azan-Mallory).

(D) Hepatocytes were vacuolated with degeneration (HE).

(E) Green-brown deposits were observed in hepatocytes and Kupffer cells (HE).

(F) Deposits showed double refraction in polarized light.

一部好中球，好酸球も認めた。肝細胞は空胞状に変性し，緑褐色調の沈着物が肝細胞や Kupffer 細胞，毛細胆管内に貯留し，毛細胆管は拡張像とともに腺腔様構造が形成されていた。沈着物は偏光顕微鏡による重屈折性を示し，ポルフィリン代謝物と考えられた。マロリー・デンク小体や肝細胞の風船状腫大などアルコール性変化を示唆する所見は認めなかった。以後も症状の増悪は認めず，入院 30 日目に退院となった。退院後 2 カ月の血液検査では T-Bil, AST, ALT, PT は正常化していた，同意を得て家族内の遺伝子検索を行った。

家系図 (Fig. 3)：発端者は *FECH* 遺伝子変異に加え対立アレルに low expression allele である IVS3-48C (図中 C) を有していた。長男も同様の遺伝子を有しており EPP を発症しているが，肝障害は現在まで見られていない。長女は *FECH* 遺伝子変異を持つものの対立アレルに low expression allele を有さず，無症候性キャリアである。両親に *FECH* 遺伝子変異はなかった。

考 察

EPP は *FECH* 酵素活性の低下により PP-IX が蓄積し，

光線過敏症，貧血，肝障害などを来す不完全常染色体優性遺伝疾患である¹⁾²⁾。PP-IX の作用波長は 400 nm をピークとする長波長紫外線 (UVA) とそれより長波長側の可視光線である。今回の症例の患者は紫外線の暴露が増える夏季に腹痛，黄疸の症状が出現しており，光線暴露が誘引で発症していると考えられる。光線暴露を抑えることが予防に重要である¹⁾。

EPP はほとんどの場合 *FECH* 遺伝子変異に加え，対立アレルに low expression allele (遺伝子発現が低下したアレル) を有した場合に発症する³⁾。家系内発生とともに突然変異による発症も報告されており⁴⁾，本症例は両親に *FECH* 遺伝子変異はなく，突然変異によるものが考えられた。また，low expression allele である IVS3-48C の発現頻度が白人は 11.3% 以下であるのに対して日本人は 43.3%⁵⁾ から 45.2%⁶⁾⁷⁾ と 4 倍以上高く，浸透率は白人では低いと報告されており，日本人の発症頻度は白人より高いと考えられる。

肝内に蓄積したプロトポルフィリンが結晶化されて胆汁中に排出されることで肝障害，胆石を認める⁸⁾⁹⁾。しかし EPP の数%に予後不良な重篤な肝障害を来す

Ferrichelatase (FECH) gene
 M: Mutation W: Wild type
 C: IVS3-48C (low expression allele)
 T: IVS3-48T (normal expression allele)

Fig. 3 Family tree of this patient.

The mutant FECH gene, present in this patient, was absent from his parents, suggesting a de novo mutation of the FECH gene. His son also had the mutant FECH gene and the low expression allele, and he developed EPP.

ことが知られており、国内でも EPP で肝不全が進行した症例が数件報告されている¹⁰⁾¹¹⁾。Schneider-Yin らの報告では、108 例の EPP 症例のうち、ミスセンス変異を有する 19 例には肝障害の併発はなかったが、ナンセンス変異やエクソン欠失など酵素活性がほとんど失われるような変異をもつ 89 症例中 18 例に肝障害を認めたと報告している¹²⁾。今回の症例で IVS8-36del1111 (incl. ex.8) とエクソンの欠失を認めており、肝障害が出現しやすい変異と考えられる。本症例の病理組織ではポルフィリン代謝産物と思われる構造物を含有する胆汁栓を多数認めており、高度の肝障害、黄疸を反映していた。長男も同様の遺伝子を有するため、将来的に肝障害を来す可能性が考えられる。今後は日常生活で日光暴露を避け、成人後はアルコールや喫煙など増悪要因を控える必要がある。

国内では Hemin を急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) や異型ポルフィリン症に対して用いた報告が数例あり¹³⁾、いずれの症例でも症状の改善を認めている。また、海外では EPP に対して Hemin を用い、改善を認めた報告がある¹⁴⁾。今回の症例は Hemin 投与終了後から徐々に症状の改善を認めたものの、Hemin の効果によるものかは不明である。ヘムアルギニン製剤である

Fig. 4 Biochemical pathway for the synthesis of heme.

ALAS=aminolevulinic acid synthase, ALAD=ALA dehydratase, PBGD=porphobilinogen deaminase, UROS=uroporphyrinogen III synthase, UROD=uroporphyrinogen III decarboxylase, CPO=coproporphyrinogen oxidase, PPO=protoporphyrinogen oxidase, FECH=ferrichelatase.

Hemin はネガティブフィードバックによりヘム合成経路の律速酵素である δ -アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS) 活性を低下させ、ポルフィリン症患者におけるポルフィリン体蓄積を低減させる作用をもつ (Fig. 4)¹⁵⁾。しかし、ヘムによるネガティブフィードバックは肝などに存在する ALAS1 に対して作用するが、赤芽球に存在する ALAS2 には作用しない¹⁶⁾。EPP におけるヘム合成経路の主座は骨髄であり、そのため EPP に対しての Hemin の効果は AIP に対する効果より乏しい可能性が考えられる。

Abitobol は EPP モデルマウスに対してヘムアルギニン製剤を投与したところ貧血や肝障害の改善を認めなかったと報告した¹⁷⁾。現時点では EPP に対する Hemin の治療効果は不明確であり、今後の症例蓄積が待たれる。

結 語

重篤な肝障害を伴う急性発作を来し Hemin を投与した EPP の1例を報告した。現時点では、EPP に対する有効な治療法は存在せず、肝不全が進行した場合の治療法は肝移植しかない。よって、本疾患においては種々の増悪因子を回避し、急性発作の発症を予防することが重要であるとともに、定期受診や症状早期の受診を行う必要があると考えられる。また、家族の遺伝子検索で子供の将来の EPP 発症の可能性を精査し、十分な説明を行うことも必要である。

謝辞：遺伝子検査に関してご尽力頂いた弘前大学皮膚科の中野 創先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 中野 創. ヘム合成経路とポルフィリン症. MB Derma 2012 ; 191 : 25—30
- 2) Balwani M, Desnick RJ. The porphyrias: advances in diagnosis and treatment. Blood 2012; 120: 4496—4504
- 3) 中野 創. 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断. 日皮会誌 2009 ; 119 : 1225—1230
- 4) Morais P, Mota A, Baudrier T, et al. Erythropoietic protoporphyria: a family study and report of a novel mutation in the FECH gene. Eur J Dermatol 2011; 21: 479—483
- 5) Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, et al. Contribution of a common signal-nucleotide poly-

- morphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyria. Autos. Am J Hum Genet 2006; 78: 2—14
- 6) Schmitt C, Ducamp S, Gouya L, et al. Inheritance in erythropoietic protoporphyria. Pathol Biol 2010; 58: 372—380
- 7) Nakano H, Nakano A, Toyomaki Y, et al. Novel ferrochelatase mutations in Japanese patients with erythropoietic protoporphyria: high frequency of the splice site modulator IVS3-48 C polymorphism in the Japanese population. J Invest Dermatol 2006; 126: 2717—2719
- 8) Casanova-Gonzalez MJ, Trapero-Marugan M, Jones EA, et al. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: A concise review. World J Gastroenterol 2010; 16: 4526—4531
- 9) 清水 宏. ポルフィリン症. 「あたらしい皮膚科学」 清水 宏編, 中山書店, 東京, 2011, p282—285
- 10) 三長孝輔, 萱原隆久, 上田佳秀, 他. 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 2011 ; 108 : 799—804
- 11) 嶋崎宏明, 有馬裕子, 中野卓二, 他. 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 2010 ; 51 : 175—118
- 12) Schneider-Yin X, Gouya L, Meier-Weinand A, et al. New insights into the pathogenesis of erythropoietic protoporphyria and their impact on patient care. Eur J Pediatr 2000; 159: 719—725
- 13) 諏佐真治, 大門 真, 近藤雅雄, 他. 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. Porphyrins 1996 ; 5 : 357—362
- 14) Dellon ES, Szczepiorkowski ZM, Dzik WH, et al. Treatment of recurrent allograft dysfunction with intravenous hematin after liver transplantation for erythropoietic protoporphyria. Transplantation 2002; 73: 911—915
- 15) Singal AK, Paker C, Bowden C, et al. Liver transplantation in the management of porphyria. Hepatology 2014; 60: 1082—1089
- 16) Barman-Aksözen J, Minder EI, Schubiger C, et al. In ferrochelatase-deficient protoporphyria patients, ALAS2 expression is enhanced and erythrocytic protoporphyrin concentration correlates with iron availability. Blood Cells 2015; 54: 71—77
- 17) Abitbol M, Puy H, Sabaté JM, et al. Ursodesoxycholic acid and heme-arginate are unable to im-

prove hematopoiesis and liver injury in an
erythropoietic protoporphyria mouse model.
Physiological Research 2006; 55: 93—101

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

A case of erythropoietic protoporphyria with severe liver damage

Moriyasu Anai¹⁾, Shiho Miyase^{1)*}, Keiko Ishinuki¹⁾, Natsumi Tsukano¹⁾,
Hirofumi Iwashita¹⁾, Takaaki Ito²⁾, Shigetoshi Fujiyama¹⁾

This report describes a patient with erythropoietic protoporphyria (EPP) and severe liver damage. A 42-year-old man who had been diagnosed with EPP at age 10 years was admitted to our hospital for an EPP storm, accompanied by stomachache, constipation and jaundice. Laxatives under light shielding showed no improvement in symptoms and his total bilirubin was elevated to 17.1 mg/dl. Five days after admission, he was administered injections of hemin, an iron-containing protein used to manage porphyria attacks, for a further 5 days. Subsequently, his total bilirubin declined and his stomachache was relieved. Three months after hemin treatment, his liver function and jaundice normalized.

Key words: EPP liver damage Hemin FECH gene Liver biopsy

Kanzo 2016; 57: 227—232

1) Department of Gastroenterology and Hepatology, Kumamoto Shinto General Hospital

2) Department of Pathology and Experimental Medicine, Kumamoto University Graduate School of Medical Sciences

*Corresponding author: miyase@k-shinto.or.jp