

## 肝障害を伴ったポルフィリン症

### —シメチジン投与の影響—

山本晋一郎

肝障害を伴ったポルフィリン症 2 例を呈示し、シメチジンの投与効果について検討した。症例 1 は 57 歳男性で顔面の皮疹と日光過敏症のため入院。尿中ウロポルフィリン 2200  $\mu\text{g}/\text{l}$  と著増がみられ肝機能も中等度のトランスアミナーゼの上昇がみられた。瀉血により尿中ウロポルフィリンは正常化し肝機能の改善もみられた。症例 2 は 74 歳、女性で日光過敏症が 2 年間持続し、その後黄疸がみられたため入院した。血清ビリルビンは 13.9  $\text{mg}/\text{dl}$  と増加し、胆道系酵素の上昇を認めた。赤血球中プロトポルフィリンは 16227  $\mu\text{g}/\text{dl}$  と著増を認めた。患者は 1 年半後に肝不全で死亡した。第 1 例は晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)、第 2 例は骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP) と診断された。ヒスタミン  $\text{H}_2$  受容体拮抗薬シメチジンを 800  $\text{mg}/\text{日}$  2 週間投与し、投与前後のポルフィリン体の変化を検討した。PCT、EPP ともに各々尿ウロポルフィリン、赤血球中プロトポルフィリンの低下がみられ、シメチジンがポルフィリン症の新しい治療薬となりうる可能性が示唆された。

(平成 6 年 4 月 1 日採用)

## Porphyria with Liver Dysfunction: Report of Two Cases and Cimetidine Therapy

Shinichiro Yamamoto

Two cases of porphyria with liver involvement were reported and the effects of oral cimetidine administration was also examined. Case 1 was a 57-year-old man who was admitted because of redness and photosensitivity of his face. His urinary uroporphyrin level was elevated to 2200  $\mu\text{g}/\text{l}$  and a moderate increase in serum transaminases was noted. Phlebotomy reduced urinary uroporphyrin and liver function improved. Case 2 was a 74-year-old woman who was hospitalized because of jaundice. She had been photosensitive for the past two years before admission. Her serum bilirubin level was 13.9  $\text{mg}/\text{dl}$  with elevation of biliary tract enzymes. Her erythrocyte protoporphyrin level was markedly elevated to 16,227  $\mu\text{g}/\text{dl}$ . The patient was died as a result of hepatic failure one and half years after admission. Thus, case 1 was diagnosed as porphyria cutanea tarda (PCT) and case 2 as erythropoietic protoporphyrin (EPP). Cimetidine, a histamine  $\text{H}_2$ -receptor antagonist, was administered to both patients at doses of 800  $\text{mg}/\text{day}$  for two weeks.

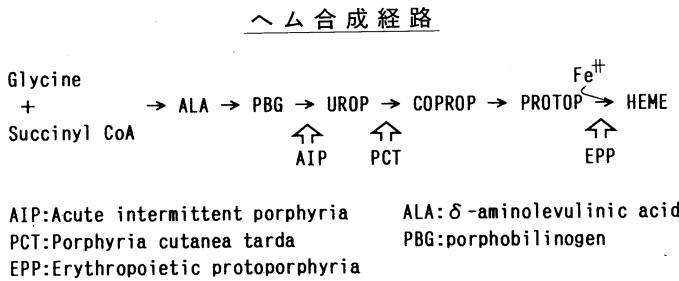
Urinary uroporphyrin and erythrocyte protoporphyrin levels were decreased in each case. Thus, cimetidine may be useful in the treatment of porphyrias. (Accepted on April 1, 1994) *Kawasaki Igakkaishi* 20(2):131-138, 1994

**Key Words** ① **Porphyria cutanea tarda** ② **Erythropoietic protoporphyrin**  
③ **Liver dysfunction** ④ **Cimetidine**

はじめに

ポルフィリン症はヘム合成経路に関与する酵素活性の思常により生じる。ヘム合成経路は **Figure 1** に示しているが、代謝中間体としてのポルフィリン前駆体またはポルフィリン異性体の過剰産生を特徴とする。ポルフィリン症は

**Table 1** に示すように8種類に分類され、さらに、それらは骨髄性と肝性に2大別される。ポルフィリン症は本邦では人口10万人に対し0.38人の有病率といわれ<sup>1)</sup>、1984年までの本邦での集計例は444例で男性64%、女性36%である。疾患別では晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)が46%、ついで急性間歇性ポルフィリン症(AIP)が24%、プロトポルフィリン症(EPP)が14%であると報告されている<sup>2)</sup>。今回PCTとEPPの各1例を経験した。δ-アミノレブリン酸合成酵素阻害作用をもつとされるシメチジンを投与しポルフィリン体およびその前駆物質が低下するか否か検討した結果を報告する。



**Fig. 1.** Metabolic pathway of heme synthesis and related enzymes

**Table 1.** Classification of porphyrias

疾患名	略語	欠損酵素	頻度
1. Congenital erythropoietic porphyria (先天性骨髄性ポルフィリン症)	CP	Uroporphyrinogen III Cosynthetase	稀
2. Erythropoietic protoporphyrin (骨髄性プロトポルフィリン症)	EPP	Ferrochelatase	やや多い
3. ALA dehydratase deficiency porphyria		ALA dehydratase	ごく稀
4. Acute intermittent porphyria (急性間歇性ポルフィリン症)	AIP	PBG deaminase	多い
5. Hereditary coproporphyrin (遺伝性コプロポルフィリン症)	HCP	Coproporphyrinogen oxidase	稀
6. Variegate porphyria (異型ポルフィリン症)	VP	Protoporphyrinogen oxidase	稀
7. Porphyria cutanea tarda (晩発性皮膚ポルフィリン症)	PCT	Uroporphyrinogen decarboxylase	多い
8. Hepatoerythropoietic porphyria (骨髄肝性プロトポルフィリン症)	EHPP	Uroporphyrinogen decarboxylase	稀

{ 骨髄型: CP, EPP, EHPP  
 { 肝臓型: AIP, VP, HCP, PCT

(Kappas. A)

## 症 例

主 訴：顔面の紅斑

既往歴：昭和59年肝障害を指摘，日本酒2合/日 20年，タバコ20本/日 40年．輸血(-)，薬物アレルギー(-)

家族歴：特記事項なし

症例 1 57歳，男性．晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)

現病歴：昭和60年春頃から両手背に小指爪甲大の水疱が出現した．痛みや搔痒感もなく放置していた．その後顔面に水疱，びらんを伴う紅斑が出現したため昭和61年1月当院に入院した．

入院時現症：身長 170 cm，体重 53 kg，血圧 112/70 mmHg，脈拍 72/分，体温 36°C，眼球結膜は黄染なし．顔面には鼻背，頬部に紅斑，水疱を認め一部に痂皮の形成や色素沈着 (Fig. 2a) が認められた．心肺には異常なし．肝は右季肋下2cm 触知，圧痛(-)，脾腫および腹水は認めず神経学的異常所見はなか



Fig. 2. Changes of face pigmentation and erythema of case 1  
 a. On admission (1986. 1), Moderate erythema, edema and pigmentation was noted.  
 b. Six years later from admission (1992. 6), no skin erosion was noted because of avoidance of sun-exposure.

Table 2. Laboratory data on admission of case 1

RBC	379 × 10 <sup>4</sup>	$\gamma$ GTP	58 IU/l	Na	141 mEq/l
Hb	12.0 g/dl	LDH	89 IU/l	K	3.9 mEq/l
Ht	35.7 %	ChE	264 IU/dl	Cl	104 mEq/l
WBC	5400	GPT	105 IU/l	IgG	1,863 mg/dl
Plat	10.1 × 10 <sup>4</sup>	GOT	88 IU/l	IgA	242 mg/dl
SP	8.1 g/dl	Crn	1.9 mg/dl	IgM	154 mg/dl
A/G	0.97	BUN	16 mg/dl	S-Fe	133 $\mu$ g/dl
Alb	4.0 g/dl	UrA	3.6 mg/dl	TIBC	281 $\mu$ g/dl
glb	4.1 g/dl	Amy	198 IU/l	S. I.	47.3 %
Bil	0.6 mg/dl	ESR	50 mm/h	HBsAg	(-)
AlP	84 IU/l			AFP	4 ng/ml
Chol	185 IU/l			CEA	1.1 ng/ml
urine	Coprop. 1,840 $\mu$ g/l (100 >) Urop. 2,200 $\mu$ g/l (5-30) PBG 300 $\mu$ g/l (800 >)				
blood	Coprop. 4.79 $\mu$ g/dl RBC (0.5-2.0) Urop. 0.00 $\mu$ g/dl RBC				
faces	Coprop (+) Protop (-)				

った。

### 入院時検査成績 (Table 2)

肝機能検査で GPT 105 IU/l, GOT 88 IU/l と軽度の異常を認める他, 尿中ウロポルフィリンは 2200  $\mu\text{g/l}$  と著増を示し, コプロポルフィリンも 1840  $\mu\text{g/l}$  と増加が認められた. 尿は赤色調を示し紫外線ランプを当てると **Figure 3** に示すような葡萄酒様の赤色がみられた.

### 入院後経過

入院後皮疹に対しては鎮痛剤 Bufexamac を含むクリーム (アンダーム), Hydrocortisone

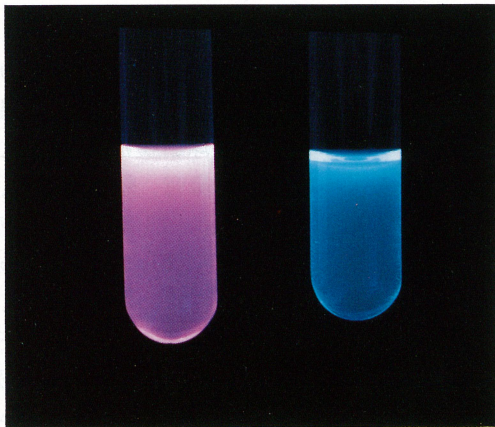


Fig. 3. Urine on admission fluoresced reddishly under the fluorescent lamp. left: patient right: normal control

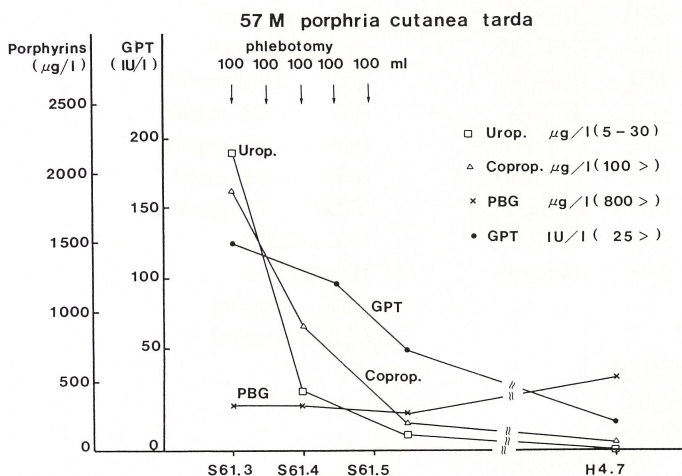


Fig. 4. Clinical course of case 1. Repeated phlebotomy reduced the uroporphyrin level with clinical improvements.

butyrate を含む軟膏 (コロイド) の処置, 遮光, 安静等により水疱は1週間で消失した. また外出時には P-aminobenzoic acid を含むクリーム (ウィルソン) の外用を行った. しかし乍ら入院中には尿中コプロポルフィリン, ウロポルフィリンの低下は認めず, 2月23日退院した. 退院後外来において瀉血を5回くりかえしたところ (**Fig. 4**), 尿中ポルフィリン体は著明な低下を示し, 肝機能も改善がみられた. その後患者は来院しなかった. 昭和63年8月オートバイ乗用中転倒し頸椎損傷を来し歩行が全く不能となった. この間日光に暴露することはなく顔面の紅斑や水疱の出現はなかった. 平成4年6月30日 (初診より6年後) 患者の協力により採血する機会があった. この時の検査成績では GPT 28 IU/l, GOT 29 IU/l, 尿中ウロポルフィリン 15  $\mu\text{g/day}$  (正常値2-20), コプロポルフィリン 74  $\mu\text{g/day}$  (正常値160<) といずれも正常値を示していた. 顔面も **Figure 2 b** に示すようにびらん, 痂皮, 色素沈着はなく手背の紅斑, 色素沈着は認めなかった. ただ HCV 抗体 (第2世代) は陽性で HCVRNA 4 (+), genotype II 型 (特殊免疫研三代俊治博士の御好意により測定) であった. 肝生検は本例で施行しておらず肝病変の詳細は不明である.

### 症例 2 74歳, 女性. 骨髄性プロトポルフィリン症 (EPP)

主訴: 黄疸

既往歴: 特記すべきことなし

家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 平成元年10月孫の運動会に行き顔面にやけど様の紅斑が出現した. その後も外出後に顔面の紅斑, 水疱, 痂皮がくりかえし出現していた. 平成3年4月顔面の黄染に気づき4月25日入院した.

入院時現症: 身長 140 cm, 体重 38 kg, 血圧 140/80

mmHg, 脈拍 60/分, 体温 35.6°C, 皮膚および眼球結膜は黄染がみられた. 顔面は軽度の色素沈着がみられ眼窩と口のまわりに癩痕様の変化が認められた (Fig. 5). 心肺には異常なく, 腹部は平垣で肝は右肋弓下 3 cm 触知し弾性硬



Fig. 5. Face pigmentation and hyperkeratotic papules were noticed around her mouth. (case 2)

で圧痛を軽度認めた. 脾は触知せず腹水は認めなかった. 神経学的異常は認めなかった.

#### 入院時検査成績 (Table 3)

血清ビリルビンは 13.9 mg/dl と中等度の黄疽がみられ AIP,  $\gamma$ -GTP 等の胆道系酵素の増加が顕著であった. HBsAg, HCVAb は共に陰性でウイルス性肝炎の関与は否定された. 尿中ウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンはいずれも中等度の増加を示し赤血球中プロトポルフィリンは 16227  $\mu$ g/dl と極めて高値であった. 便中のプロトポルフィリンも 481  $\mu$ g/g dry weight と正常値の10倍以上の増加がみられた.

#### 入院後経過 (Fig. 6)

入院後の血清ビリルビンの推移を Figure 6 に示す. 入院後血清ビリルビンは5月はじめに 16.7 mg/dl とさらに増加を認めたため Hydrocortisone 500 mg を開始し漸減しながら 6月14日まで使用した. 血清ビリルビンは 5.8 mg/dl に低下した. 7月13日から7月17日までを ursodeoxycholic acid (UDCA) を 600 mg を投与すると血清ビリルビンはむしろ増悪したため中止した. 中止後血清ビリルビンは 3 mg/dl と低下し7月から11月まで著明に黄疽は軽快した. 12月になり血清ビリルビンは再び上昇がみられ平

成 4年1月18日には 12.6 mg/dl となった. 同日より Prednisolone 30 mg の経口投与を開始し2月26日にはビリルビンは 6.1 mg/dl と軽快した. その後プレドニン 5mg に減量し維持療法を行ったが6月にはビリルビンが 10 mg/dl を越えたため6月29日から7月13日まで Cimetidine (タガメット) を 1日 800 mg 経口投与した. タガメット投与前の血清ビリルビン 10.4 mg/dl から投与後 6.7 mg/dl まで一時的な低下を示した. しかしながら8月にはいり黄疽の急速な増加がみられ8月28日に

Table 3. Laboratory data on admission of case 2

WBC	9,400	GOT	130 U
RBC	260 $\times$ 10 <sup>4</sup>	GPT	215 U
Hb	6.6 g/dl	Bil	13.9 mg/dl
Ht	19.4 %		(0.59 %)
Plat	42.9 $\times$ 10 <sup>4</sup>	LDH	516 U
SP	7.8 g/dl	$\gamma$ GTP	1,608 U
Alb	40 g/dl	AIP	680 U
A/G	1.05	Na	137 mEq/l
Chol	187 mg/dl	K	4.2 mEq/l
TG	57 mg/dl	Cl	106 mEq/l
ZTT	14.4	HBsAg	(-)
TTT	4.4	HCV-Ab	(-)
Urine: Coprop.	533 (160 $>$ ) $\mu$ g/day		
Urop.	209 (2-20) $\mu$ g/day		
PBG	0.6 (2.0 $>$ ) mg/day		
$\delta$ -ALA	1.9 (5.0 $>$ ) mg/day		
Blood: Coprop.	10 (1 $>$ ) $\mu$ g/dl		
Protop.	16,227 (30-86) $\mu$ g/dl of RBC		
Feces: Coprop.	11 (29 $>$ ) $\mu$ g/g Dry Wt.		
Urop.	2 (1 $>$ ) $\mu$ g/g Dry Wt.		
Protop.	481 (45 $>$ ) $\mu$ g/g Dry Wt.		

74 F Erythropoietic protoporphyria

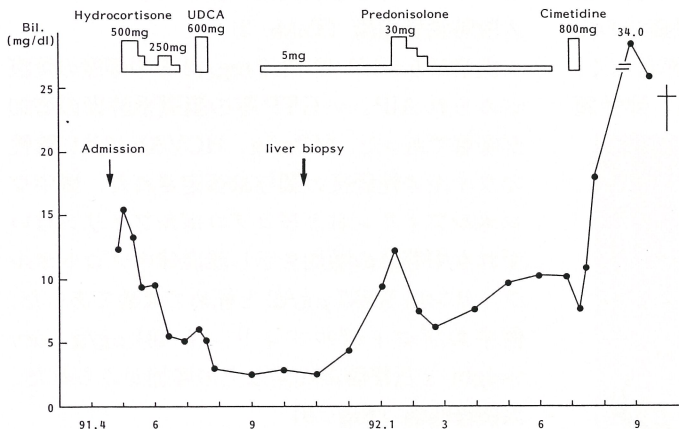


Fig. 6. Clinical course of Case 2

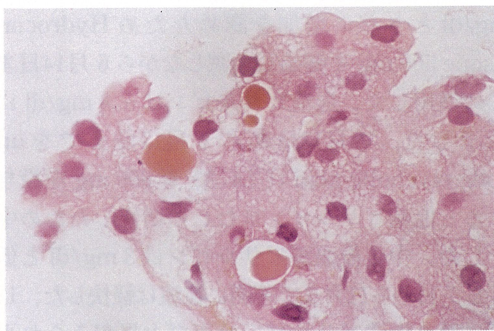


Fig. 7. Liver biopsy of case 2 showing red-dish brown pigment depositions within bile canaliculi (arrow). (HE ×1000)

は血清ビリルビンは34.0 mg/dlとなった。この頃より患者の意識レベルの低下が著しく9月4日死亡した。剖検は許可されなかった。Figure 7は平成3年10月26日に採取した肝生検組織である。肝小葉はわずかに改築傾向を示していたが、肝硬変の状態までは進展していなかった。門脈域は比較的厚い線維化により拡張しリンパ球の浸潤が軽度みられた。肝実質は毛細胆管の拡張を認め胆栓およびオレンジ色の色素(Fig. 7)がみられた。また巣状壊死が散在し不規則な再生現象も認められた。上記所見から骨髄性プロトポルフィリン症と診断された。

#### シメチジン投与の影響について

症例1のPCTおよび症例2のEPP例に対し

てタガメットを1日4錠(800 mg) 2週間経口投与し、投与前後の尿中および赤血球中のポルフィリン体の測定を行った。Table 4にその結果を示す。PCT例においてはタガメット投与開始時正常値であったが尿中コプロポルフィリン、ウロポルフィリンは低下傾向を示した。これに対してEPP例では赤血球中プロトポルフィリンは16227  $\mu\text{g}/\text{dl}$ から11602  $\mu\text{g}/\text{dl}$ へと著明に低下が認められた。

#### 考 察

ポルフィリン症はヘム生成に関与する8種類の酵素の先天性な生成障害によりポルフィリンまたはその前駆物質が体内に異常に蓄積し日光皮膚炎、赤色尿、腹痛、脱力や知覚障害などの臨床症状を特徴とする<sup>3)</sup>。日常臨床上ポルフィリン症に遭遇することは稀である。今回PCTとEPPの典型例を呈示し、さらに $\delta$ -アミノレブリン酸合成酵素 $\delta$ -aminolevulinic acid synthetase(ALA-S)活性を低下しヘムの分解を抑制する作用をもつ<sup>4)</sup>といわれるシメチジンの経口投与の効果についても検討した。PCT, EPPともに光線過敏症を呈するポルフィリン症であり、症例1に示したような典型的な顔面の皮疹が認められた。この症例は瀉血により尿中ポルフィリン体の低下がみられた。さらに偶然の事故による頸椎損傷のため日光に暴露される機会がなくなりFigure 2bに示したように顔面の皮疹、色素沈着は完全に消失した尿中ポルフィリン体も正常値となっていた。PCTにおいて肝機能障害を伴うことは通常よく認められ病因論上アルコール摂取との関連がある<sup>5)</sup>といわれている。本症例ではアルコール常用の他にHCV抗体陽性であったが感染経路やPCTとの病因論的な関係は不明である。堀江(私信)によればPCTにHCV

**Table 4.** Changes of porphyrins after cimetidine administration in PCT and EPP

	PCT (63 M)		EPP (74 F)	
	前	後	前	後
Urine Coprop. (160>)	74	35↓	533	463
Uropor. (2-20)	15	2>↓	209	228
PBG (2.0>)	1.1	1.0	0.6	0.8
δALA (5.0>)	3.1	3.8	1.9	3.2
Blood Coprop. (1>)	0	0	10	13
Protop. (30-86)	67	24	16,227	11,602↓

**Table 5.** Reported cases of EPP with jaundice in Japan

症例	赤血球中 PP (μg/dl RBC) 正常 30-70	糞便中 PP (μg/g DW) 正常 3-15	血清ビリルビン (mg/dl)	予後	報告者
1. 26M	1,458.7	37.3 mg/day	22.2	生存	井林 1975
2. 16M	1,031	385	40<	死亡	堀口 1981
3. 34M	6,020	15.1	67	死亡	成田 1988
4. 31M	12,200	15.7	19	死亡	Atari 1989
5. 26M	6,377	15.5 nmol/g	5.5	生存	Watanabe 1991
6. 74F	16,227	481	34.0	死亡	山本 1994

抗体陽性者が多くみられる傾向があるとのこと  
で PCT と C 型肝炎との関連は今後の検討課題  
であると思われる。症例 2 は黄疸を合併した  
EPP 例である。Table 5 に本邦における EPP と  
黄疸合併例の報告を示す。本症例を含め 6 例の  
報告<sup>5)~9)</sup> がみられ、年齢では 10~20 代の若年に多  
く、本例を除き全員男性であった。赤血球中プ  
ロトポルフィリン (PP) や糞便中 PP は全例高  
値を示し血清ビリルビンは堀口ら<sup>5)</sup> と本症例で 30  
mg/dl を越える高度の黄疸がみられた。予後は  
6 例中 4 例が死亡しており、黄疸を伴った EPP  
では予後がよくないことを示唆している。今回  
肝組織中に胆栓とは異なる赤褐色の色素沈着を  
認めたが、電顕的には特徴的な針状毛髪様結晶  
を示すといわれており<sup>6),8)</sup>、プロトポルフィリン  
そのものであると考えられている。EPP の治療  
について日光遮蔽、β-カロチン投与、ブドウ糖、  
ステロイドが主体であったがいづれも対症療法  
の域を出ない<sup>1)</sup> といわれている。堀江ら<sup>3)</sup> はシメ  
チジンを急性間歇性ポルフィリン (AIP) 治療  
にはじめて応用し良好な効果を得たことを報告  
している。すなわち AIP において欠損酵素の前  
の物質である ALA と PBG (Fig. 1) がシメチ

ジン投与により有意の低下がみられたと述べて  
いる。ポルフィリン症では二次的に ALA-S 活性  
が増加しているため PCT ではウロポルフィリン  
(UROP)、EPP ではプロトポルフィリン (PP)  
(Fig. 1) の増加がみられる。従って肝臓の cyto-  
chrome P 450 と結合しヘムの分解を抑制する作  
用をもつシメチジンは 2 次的に δ-アミノプリン  
酸合成酵素活性 (ALA-S) を低下させるため  
UROP や PP も減少すると考えられた。現在ま  
でに PCT や EPP にシメチジンを使った報告は  
全く認められていない。PCT については UROP  
の低下は示したもののシメチジン投与前の UROP  
は正常値内であるため有意の低下とすることは  
できない。UROP が高値を示す急性期でのシメ  
チジン投与効果を検討することが今後の課題で  
あると思われる。EPP 例についてはすでに一部  
報告した<sup>10),11)</sup> が明らかな PP と低下と血清ビリ  
ルビンの一時的な改善効果がみられシメチジン  
が今後ポルフィリン症に対する新しい治療法と  
して認められるものと思われる。

## 結 語

肝障害を伴った PCT および EPP の各 1 例を呈示した。またシメチジンの経口投与によりポルフィリン体の低下を認め、シメチジンがポルフィリン症の新しい治療法となりうる事が示唆された。

症例 1 については浜崎洋一郎先生、症例 2 については北野裕一、柴本忠俊先生のご協力を深謝する。また、シメチジン投与につき有益なご助言をいただいた鳥取大学第二内科 堀江 裕講師に厚く感謝する。また写真撮影および肖像使用の許可をいただいた患者 F. K 氏(第 1 例) および M. M 氏(第 2 例) に対し心よりお礼申し上げる。

## 文 献

- 1) 矢野雄三, 近藤雅雄, 浦田郡平: ポルフィリン症. 日本臨床 41: 1005-1015, 1983
- 2) 堀江 裕: 肝疾患とポルフィリン代謝異常. 西部肝臓フォーラム 3: 42-59, 1991
- 3) 川崎寛中, 堀江 裕, 今岡友紀: 急性間欠性ポルフィリン症とプロトポルフィリン症の 2 例の生化学検査所見について. 臨床消化器内科 4: 605-612, 1989
- 4) Horie Y, Udagawa M, Hirayama C: Clinical usefulness of cimetidine for the treatment of acute intermittent porphyria—a preliminary report. Clin Chim Acta 167: 267-271, 1987
- 5) 井林 博, 本松利治, 富崎忠雄, 坂本 茂, 遠城寺宗徳, 松坂俊光: 胆汁性肝硬変様病変を呈した erythropoietic protoporphyria (EPP): protoporphyria erythrohepatica? 代謝 12: 1147-1155, 1975
- 6) 堀口正彦, 井戸健一, 野上和加博, 古杉 讓, 田中昌宏, 吉田行雄, 関 秀一, 山中桓夫, 酒井秀朗, 木村 健, 松本三郎: 肝硬変を伴った Erythropoietic protoporphyria の 1 例. 肝臓 22: 91-101, 1981
- 7) 成田和美 川口 哲, 勝屋弘明, 竹川博之, 金子文秀, 浜田哲夫: 肝不全により死亡したプロトポルフィリン症の 1 例. 臨床と研究 65: 3245-3247, 1988
- 8) Atari E, Segawa K, Motoori T, Oka S, Okudaira M: An autopsy case of erythropoietic protoporphyria with liver cirrhosis. Kitasato Med 19: 445-451, 1989
- 9) Watanabe M, Ohgami T, Nonaka S, Yoshida H, Tanaka M: A case of erythropoietic protoporphyria with severe liver dysfunction suggesting a close relationship between erythrocyte protoporphyrin levels and those of  $\gamma$ -GTP. The Journal of Dermatol 18: 610-612, 1991
- 10) Yamamoto S, Hirano Y, Horie Y: Cimetidine reduces erythrocyte protoporphyrin in erythropoietic protoporphyria. Am J Gastroenterol 88: 1465-1466, 1993
- 11) Yamamoto S: Response to Dr. Tanigawa. Am J Gastroenterol 89: 811-812, 1994