

200936182A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査  
ならびに診断・治療法の開発に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 近藤雅雄

平成 22 (2010) 年 5 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査  
ならびに診断・治療法の開発に関する研究

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 近藤 雅 雄

平成 22 (2010) 年 5 月

# 目次

## I. 総括研究報告

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究

近藤雅雄（東京都市大学人間科学部）…………… 1

（資料）班会議議事録及び研究成果中間発表会

## II. 分担研究報告

### 1. 遺伝性ポルフィリン症に関する全国疫学調査（第一報）

川田 暁、川原 繁（近畿大学医学部）

高村 昇（長崎大学大学院医歯薬研究科）…………… 21

（資料）遺伝性ポルフィリン症 全国臨床疫学調査（一次調査）

### 2. 「遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究」における疫学研究の推進について

高村 昇（長崎大学大学院医歯薬総合研究科）…………… 33

（資料）「遺伝性ポルフィリン症の患者数調査」

### 3. 本邦において報告された遺伝性ポルフィリン症：1920～2008

近藤雅雄（東京都市大学人間科学部）…………… 45

### 4. 遺伝性ポルフィリン症の生化学診断法および診断基準の作成

近藤雅雄（東京都市大学人間科学部）…………… 51

### 5. 遺伝性ポルフィリン症の簡易診断機器の試作・開発研究

近藤雅雄（東京都市大学人間科学部）

井上克司（SBI アラプロモ株式会社）…………… 55

### 6. 皮膚型ポルフィリン症の遺伝子変異検出法の開発および実態

中野 創（弘前大学大学院医学研究科）…………… 57

### 7. 遺伝子解析による急性間欠性ポルフィリン症の実態解明に関する研究

前田直人（鳥取大学医学部）…………… 59

### 8. 急性ポルフィリン症の病因遺伝子異常解析

大門 真（山形大学医学部）…………… 63

### 9. 遺伝性ポルフィリン症の光線過敏に対する新規治療薬の開発の検討

川田 暁（近畿大学医学部）

上出良一（東京慈恵会医科大学）…………… 67

### 10. 遺伝性ポルフィリン症の相談窓口の全国展開に関する研究

堀江 裕（済生会江津総合病院）

近藤雅雄（東京都市大学人間科学部）…………… 69

### 11. 遺伝性ポルフィリン症診断基準作成に関する研究…………… 73

### 12. 遺伝性ポルフィリン症治療指針作成に関する研究…………… 79

## III. 研究成果の刊行に関する一覧表…………… 85

## IV. 研究成果の刊行物・別冊…………… 87

略語及び用語の定義一覧

略語	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AP	Acute porphyria	急性ポルフィリン症
AIP	Acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
HCP	Hereditary coproporphyria	遺伝性コプロポルフィリン症
VP	Variegate porphyria	多様性ポルフィリン症
CEP	Congenital erythropoietic porphyria	先天性赤芽球性ポルフィリン症
ADP	ALAD deficiency porphyria	ALAD 欠損性ポルフィリン症
EPP	Erythropoietic protoporphyria	赤芽球性プロトポルフィリン症
PCT	Porphyria cutanea tarda	晩発性皮膚ポルフィリン症
HEP	Hepato-erythropoietic porphyria	肝・骨髄性ポルフィリン症
ALAS	$\delta$ -Aminolevulinic acid synthase	$\delta$ -アミノレブリン酸合成酵素
ALAD	$\delta$ -Aminolevulinic acid dehydratase	$\delta$ -アミノレブリン酸脱水酵素
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ハイドロキシメチルピラン合成酵素
PBGD	Porphobilinogen deaminase	ポルホビリノーゲン脱アミノ酵素
UROS	Uroporphyrinogen synthase	ウロポルフィリノーゲン合成酵素
UROD	Uroporphyrinogen decarboxylase	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素
FECH	Ferrochelatase	鉄導入酵素
ALA	$\delta$ -Aminolevulinic acid	$\delta$ -アミノレブリン酸
PBG	Porphobilinogen	ポルホビリノーゲン
HMB	Hydroxymethylbilane	ハイドロキシメチルピラン

# I . 総括研究報告

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の  
開発に関する研究

研究代表者 近藤雅雄 東京都市大学人間科学部教授

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症はヘム合成系に関与する酵素群のいずれかの遺伝的障害に起因する代謝異常症である。これまでに幾度となく報道された鳥取県の骨髄性プロトポルフィリン症の兄弟例のように本症は患者のQOLを著しく損なわせ、また根本的治療はいまだないために適切な対処がなされない場合には重篤な後遺症を残し、場合により致命的ともなりうる。このため患者たちは世間の偏見とともに不安な日々を過ごすことを余儀なくされている。しかしながら、日常診療においては比較的遭遇することのまれな疾患であるが故に一般の関心は低く、これまで組織的、体系的にその実態は明らかにされたことはなかった。

本研究では、本症が遺伝性疾患であることを鑑み研究期間中を通じて常に患者の人権擁護に十分配慮しながら、まずあらためて広く全国疫学調査を行い、その疫学的、臨床的背景を可及的に明らかにする。それとともに、同意の得られた個々の患者についての遺伝子解析および生化学的分析を行う過程で、あわせて新しい診断法の開発、さらに患者QOLを重視した治療法の開発も行う。

また、患者の日々の不安の軽減を図る目的で、患者相互間や医療従事者が参加できる相談窓口やネットワークを整備、強化する。

最終的には、得られた研究成果をまとめて医療従事者向けの「疾患マニュアル」を作成し、わが国における今後のポルフィリン症診療の総合的なレベルアップに資する。

分担研究者

上出良一 東京慈恵会医科大学皮膚科 教授  
川田 暁 近畿大学医学部皮膚科 教授  
大門 真 山形大学医学部第三内科 准教授  
高村 昇 長崎大学大学院医歯薬研究科 教授  
中野 創 弘前大学医学部皮膚科 准教授  
堀江 裕 済生会江津総合病院 院長  
前田直人 鳥取大学医学部消化器内科 講師

研究協力者

井上克司 SBI アラプロモ(株)研究開発部 部長  
落合香織 さいたま赤十字病院 医師  
川原 繁 近畿大学医学部皮膚科 准教授  
澤村大輔 弘前大学大学院医学研究科 講師  
諏佐真治 山形大学医学部第三内科 助教  
竹谷 茂 京都工芸繊維大学大学院 教授

A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症はヘム合成系に関与する7つの酵素のいずれかが遺伝的に障害されることによって発症する代謝異常症である。本症は、幾度も報道（2009年3月8日付け朝日新聞社会面など）された鳥取県の骨髄性プロトポルフィリン症の兄弟例でも知られたように、患者のQOLを著しく損なわせ、また疾病に対する根本的治療はいまだなく、適切な対処がなされない場合には重篤な後遺症を残し、あるいは致命的ともなりうるため、本症と診断された患者たちは不安な日々を過ごすことを余儀なくされている。本症は全世界に分布するが、わが国においては年間発症症例数が

数十例という極めてまれな疾患であるが故に関心は低く、実際には数百例の患者がいると推定され、また発症要因をもつ遺伝子キャリアはさらにその数十倍存在すると考えられているにもかかわらず、これまで組織的、体系的にその実態が明らかにされることはなかった。

本研究ではまず、これまで蓄積された各研究者の個々の情報に加えてさらに広く全国疫学調査をあらためて行い、疾患の分布、発症誘因とその状況、重症度、診断法、治療法、合併症、予後などを詳細に検討することによって、わが国におけるポルフィリン症患者および診療の現状を把握する。

各患者に対しては、十分なインフォームド・コンセントの下、本人及びその家族の遺伝子解析を中心とした家系調査を詳細に行い、より正確な患者数および遺伝子キャリアの実態を把握する。

調査で得られたデータから誘発因子、診断、治療法に関して、比較的研究の進んだ欧米の状況を参考に、わが国でのポルフィリン症診療における問題点を抽出して改善策を検討し、ホームページあるいは「疾患マニュアル」の作成等によって医療従事者への情報提供ならびに疾患の啓蒙を行う。

同時に患者間および専門医との「患者の会」あるいは「ポルフィリン症相談窓口」なるネットワークを構築し、本症に苦しむ患者及びその家族へ心身ともに十分にサポートできる体制を整備強化する。

以上の点で本研究は独創的であり、その一方で、従来よりポルフィリン症の研究や診療に従事してきた研究者らによってなされるため、研究遂行過程において、遺伝子工学や生化学手法を用いた新たな診断法の開発、およびより効率のよい治療法の開発へ向けての研究を包含する。

## B. 研究方法

本研究遂行に当たり、厚生労働科学研究費難治

性疾患克服研究事業研究奨励分野の研究の趣旨から「治療のための指針またはそれに順ずるものを取りまとめ、疾病の実態把握に努めること」とあることから、交付申請に記載した3年計画を前倒しして行うことになったが、当然1年間ではクリアできない分野（疫学調査など）があり、そこで、今回「全国疫学調査」、「診断法の開発ならびに診断基準の作成」、「遺伝子解析による実態解明」、「治療法の開発ならびに治療指針の作成」、「患者のQOLの向上および相談窓口の開設」についての調査研究を行い、本報告書に現時点で得られた研究成果を報告する。

### （倫理面への配慮）

#### 1) データの管理・保管について

患者および医師の個人名など、個人情報に関わる情報と測定データは別途管理する。プライバシーに関わる情報は紙あるいは電子媒体で鍵のかかる保管庫で管理し、研究の終了と同時に焼却あるいは電氣的に消去する。測定データの管理は個人が特定できないようにID番号で管理した。

#### 2) インフォームド・コンセントについて

本研究におけるデータの収集および解析にあたっては、あらかじめ本研究の目的・内容・方法について記載された「説明書」、「同意書」および「同意撤回書」を作成し、それぞれの担当主治医により患者本人または家族の同意を得た上で行った。患者及び家族の解析結果については本疾患が遺伝性疾患であることを鑑みて、当人の要求があった場合にのみ担当主治医を介して報告するものとし、それ以外の場合は一切報告しない。

#### 3) 情報公開について

解析によって得られた新知見の公表にあたっては患者およびその家族のプライバシーを尊重し、連結不可能匿名化するなど個人情報の厳格な保護に留意した。

## C. 研究結果および考察

遺伝性ポルフィリン症の疾患概念の確立を目指し①患者の実態調査に関する研究、②診断基準の作成に関する研究、③遺伝子解析による患者の実態解明に関する研究、④治療に関する研究、⑤疾患マニュアルの作成に関する研究、⑥患者の相談窓口の全国ネットワークの構築に関する研究を中心として行った。

### 1. 患者の実態調査に関する研究

本研究は患者の実態調査として、①全国疫学調査研究並びに②本邦において学会発表や論文にポルフィリン症として記載された、すべての報告の中から、ポルフィリン症として記載するのが適当でないと思われたもの（例えば、他疾患に併発した一過性のポルフィリン尿症、ポルフィリン症の診断基準をみたしていないもの、ポルフィリン症の可能性が高いが検査所見の記述が不十分なものなど）を除き、これに著者らによる未発表の自験症例を加えた患者総数を出し、得られた諸情報を整理し、病型別に年齢・性・地理的分布、発症要因、臨床症状、初期診断、ポルフィリン検査値、治療および予後などにつき、臨床統計的検討を行った。

#### 1) 全国疫学調査研究

川原、川田、高村は、厚生労働省難治性疾患克服研究事業「特定疾患の疫学に関する研究」班、永井正規研究代表者および中村好一教授（自治医科大学）先生の協力・指導を得て、我が国の内科、皮膚科、および小児科を標榜する全病院の中から、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」（2006年8月厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班）に示された方法によって抽出した医療機関に対して、2009年1月1日から2009年12月31日までに診療を行った調査対象6疾患の診断基準（案）（遺伝性ポルフィリン症の全国

疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究班作成）、および患者数を問う調査票を送付した（一次調査）。回答された調査票から上記マニュアルによりわが国における遺伝性ポルフィリン症患者数を推定した。

その結果、2009年1年間に全国の医療機関を受診した推計患者数は、急性間欠性ポルフィリン症12.1人、異型ポルフィリン症7.1人、遺伝性コプロポルフィリン症2.8人、その他の急性ポルフィリン症が13.5人であり、急性ポルフィリン症の合計は35.5人であった。一方、先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症1.3人、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症109.1人、晩発性皮膚ポルフィリン症62.1人であり、皮膚ポルフィリン症の合計は172.5人であった。したがって、ポルフィリン症全体では、推計患者数が208.0人であった。今後、各ポルフィリン症患者における重症度、診療状況、発症年月、病型、診断の根拠となる症候の有無などについて二次調査を行う予定である。

また、高村は、ポルフィリン症の有無に関するアンケート調査票を作成し、日本医師会長ならびに都道府県医師会長を通じて全国医師会会員に配布して回答を得る方法の2方法にて、全国疫学調査研究を展開しているが、結果はまだである。したがって、結果ならびに考察については継続研究として次年度に報告したい。

#### 2) 本邦において報告された全ポルフィリン症の臨床統計 2008

近藤は、大正9年(1920)に本邦において初めてポルフィリン症として報告された第1例から医学中央雑誌等(2008年12月現在)にポルフィリン症として記載されたすべての原著を調査した結果、2008年12月までに患者総数898例を見出した。これら報告の諸情報を整理し、病型別に年齢・性・地理的分布、発症誘発因子、臨床症状、初期診断、ポルフィリン検査値、治療方法および

予後などにつき、集計を行い、わが国におけるポルフィリン症の趨勢を明らかにした。これらの結果は、遺伝性ポルフィリン症の実態調査とまではいえないが、本症の動向を知る大きな手がかりとなり、このような研究は海外では行われていない。

## 2. 診断基準の作成に関する研究

近藤は「生化学的診断法および診断基準の作成」という課題で、診断を目的として患者から採取された尿、便、血液を試料として、約 20 種類存在するポルフィリン異性体の自動迅速簡易分析を開発し、8 病型の鑑別診断法を確立させた。これら診断については一般臨床検査機関では行っていないことから、将来的には次の井上が報告する簡易測定機器を用いて臨床現場にてスクリーニングを行い、ポルフィリン症が疑われた患者に対して、ポルフィリンの精密分析を行い鑑別確定診断し、診断された患者については、遺伝子診断によって家系調査などの早期診断を行うことが望ましい。現在、得られた膨大な生化学的データを基に、次年度では診断基準の作成を行う予定である。

近藤・井上は、「遺伝性ポルフィリン症の簡易診断機器の試作開発研究」と題して、日常の臨床現場にて医師が診断を目的として採取される血液や尿に直接特殊な光を照射し、ポルフィリンの有無を判定する機器の試作を行い、これを開発した。機器はペンライト方式のもので、遠紫外線照射によってポルフィリン特有の赤色蛍光を検出するもので、誰でも簡単にポルフィリンを検出でき、早期診断に有用である。現在、さらにポルフィリン症の病型によって特異的に出現するポルフィリン異性体を高感度で検出できる病型判定機器の試作を行っている。これが開発されれば、高価な高速液体クロマトグラフィを用いる必要がなく、直ちに鑑別診断が可能であり、患者の早期診断に有用である。開発には数年必要である。

## 3. 遺伝子解析による診断法の確立および患者の実態解明に関する研究

中野は「皮膚型ポルフィリン症の遺伝子変異検出法の開発およびその実態」と題し、研究を行った。その結果、(1)現在まで収集した骨髄性プロトポルフィリン症 20 家系、32 症例の検体を解析し、次のことを明らかにした。①20 家系中 15 家系において原因遺伝子であるフェロキラーゼの遺伝子異常を明らかにした。②この遺伝子診断によって 3 家系において未発症の患児を検出した。③本疾患の発症を左右する遺伝子多型が欧米と比較して、日本人集団に 7 倍多いことを見出した。したがって、日本人は本疾患の罹患率が高いと推定できた。④遺伝子診断で変異が確定できなかった症例については、本症の病因酵素であるフェロキラーゼ酵素活性を測定することによって診断を確定しえた。

(2)異型ポルフィリン症 2 家系において原因遺伝子であるプロトポルフィリンノーゲン酸化酵素の遺伝子異常を明らかにした。

(3)その他光線過敏症をきたすポルフィリン症のすべて(先天性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、肝性骨髄性ポルフィリン症)のそれぞれの原因遺伝子について、遺伝子変異検出法を確立した。

前田は「遺伝子解析による急性間欠性ポルフィリン症の実態解明に関する研究」と題し、縁戚関係のない本邦 7 家系 11 症例を見出し、解析した。解析した中には、血液生化学的にはポルフィリン症は否定的でありながら臨床症状のみから急性間欠性ポルフィリン症を疑われて解析依頼となったもの(2 家系 3 症例)も含まれていた。その結果、世界でも報告のないヒドロキシメチルピラン合成酵素(HMBS)遺伝子変異を新たに見出すと同時に、5 種類の変異を見出した。これらの変異はそれぞれ家系ごとに異なっており、変異がみられた内 2 家系において家族解析を行ったところ、どちらの家系も次世代への変異の遺伝は認めら

れなかった。また、臨床症状のみで急性間欠性ポルフィリン症を疑われた 2 家系 3 症例では HMBS 遺伝子の変異は確認できなかった。これらの結果から、本邦急性間欠性ポルフィリン症症例の HMBS 遺伝子変異には、わが国特有の、いわゆるホットスポットといえるような変異はなく、各家系でそれぞれ異なる変異をもつことが明らかになった。また、急性間欠性ポルフィリン症における遺伝子解析は、診断の確定のみならず、家系内保因者の早期発見や将来の発症予防、あるいは変異がないことで患者家族の精神的苦悩の除去にも有効であると考えられる。一方、血液生化学的に AIP が否定的な症例では遺伝子解析でも変異が認められなかったことから、現時点では、疾患スクリーニングを目的とした遺伝子解析はきわめて非効率な手段であることから、より効率的なスクリーニング方法の開発が望まれた。したがって、診断に際してはポルフィリン症かどうかを判別するスクリーニング法の開発（すでに上記井上によって報告）によって陽性反応が出たものに対して、生化学的診断（上記近藤が報告）を行い鑑別診断し、その次に遺伝子診断によって家系診断を行うことによって、確定および早期診断することが可能である。

大門は「急性間欠性ポルフィリン症の病因遺伝子異常解析」と題し、2 例の遺伝子を解析した。症例 1 は世界で報告されていない新規の異常で、HMBS 遺伝子の 502 番目塩基グアニンがチミンに変異していた。本変異は 168 番目のコドンであるグリシンを終止コドンに変化させることから病因変異と考えられた。また、症例 2 は同遺伝子の 728-729 番目の塩基シトシン、チミンの欠損を認めた。本変異は、フレームシフトを引き起こし、6 アミノ酸残基 C 端側で終止コドンとなることから、本疾患の病因変異と考えられた。

以上の結果から、本症に対する病態機序の解明及び早期確定診断の確立が今後可能であり、さらに症例数を増やして検討することが望まれる。ま

た、本症の遺伝子異常が欧米と異なっていることが初めてわかり、本邦独自の検討がさらに必要であることがわかった。したがって、本邦におけるポルフィリン症の実態解明として、次年度の中心的な課題となることが望まれ、次年度への継続が必要である。

#### 4. 治療に関する研究

川田、上出、川原は「ポルフィリン症の新規治療薬の開発」と題し、遺伝性ポルフィリン症のうち骨髄性プロトポルフィリン症と先天性骨髄性ポルフィリン症は光線過敏の治療が生命を左右することから、その治療法の開発は急務である。そこで、光に当たっても症状を出現させない予防的な外用剤を新規開発した。今後、症例数を増やして患者に臨床応用し、その実績を積むことが必要である。

治療指針の作成については、現在各 8 病型に分けて、自験例ならびに全国疫学調査による調査を行っているところであり、次年度またはそれ以降に作成される予定である。

#### 急性ポルフィリン症に対する治療の現状

##### ～緊急を要する治療薬の開発研究～

急性ポルフィリン症は、急性発症時に適切な治療を施さなければ通常の日常生活が困難になるだけではなく、最終的には呼吸筋麻痺や肝不全等の臓器不全に陥り死にいたる可能性が高い疾患でもある。

諸外国では治療薬としてヘミン製剤が承認されているが（現在 27 ヶ国）、国内では未だ承認されていない。そのため、国内ではブドウ糖の大量投与が一般的に行われているが、症状の程度により効果が一定ではなく、予後は決して良好とは言えない。基本的には発作発症時の症状を抑えるための対症療法が中心となる。病状を悪化させることがわかっている薬物を使用しないように注意して治療することが大切である。疼痛、腹痛には

麻薬性鎮痛剤、不安、神経症にはクロナゼパムやクロルプロマジン、高血圧にはプロプラノロールなどが用いられるが、使用可能な薬剤は少ない。以下に、急性ポルフィリン症に対する効果が報告されている治療方法を調査した。

#### (1) ブドウ糖

標準的な治療内容としてはブドウ糖を一日量として 300g~500g 静脈内投与する方法である。ただし、大量のブドウ糖投与により低 Na 血症のリスクが高まるため注意が必要である。また、症状が軽度であれば効果があるが、重篤な状態ではあまり効果が期待できない。

ブドウ糖を大量に投与すると、肝のヘム生合成経路における ALAS 活性が抑制される。その結果、ALA、PBG 等のポルフィリン前駆体の産生が減少し、急性ポルフィリン症の症状改善につながる。逆に飢餓は ALA 合成酵素を誘導して本症を悪化させる。

#### (2) シメチジン

シメチジンはチトクローム P-450 の阻害作用を有することが知られている。肝臓のチトクローム P-450 合成が阻害されること、及びヘムを分解する酵素であるヘム酸化酵素活性を間接的に阻害することでヘムの代謝が減少する。これにより肝のヘムプール量が増え、ALAS が抑制されることで症状が改善する。堀江らはシメチジン 800g/日の投与で効果があったと報告しているが、シメチジンの効果には個人差があるとの報告もある。

#### (3) LH-RH アナログ

女性の急性ポルフィリン症患者においては月経周期に伴い、急性発作を発症する症例が少ない。そこで、LH-RH アナログ製剤により無月経を招来することにより、発作を予防できたとの報告がある。

#### (4) 錫プロトポルフィリン

錫プロトポルフィリン (Sn-PP) はヘム酸化酵素阻害作用を有する。これにより細胞内のヘム濃度を上昇させ、ヘム製剤を投与した場合と同様に ALAS 活性を抑制する。また、ヘミン製剤と併用することによりその効果を持続させることが示されている。ただし、Sn-PP は光により励起され、活性酸素を発生するので、治療中は光線過敏性皮膚炎の防止のための遮光が必要である。

#### (5) ヘミン製剤

ヘミン製剤を静脈内投与することにより、ヘムが肝臓から吸収され、肝臓のヘムプール量が増える。その結果、ALAS の合成が抑制され、尿中及び血中の ALA や PBG の濃度が迅速に低下する。急性ポルフィリン症の治療としては病態に即した治療法であり、欧米では第一選択薬である。

しかし、日本国内における治療はブドウ糖の大量投与が一般的であるが、ブドウ糖の大量投与は症状が重症である場合、効果が低く、予後不良である。

そこで、ヘミン製剤でもヘム-アルギニン複合体はその安定性の高い濃厚液で、同種同効薬の Panhematin® にみられる静脈炎や凝固線溶系障害のような問題はほとんど報告されておらず、欧州等、世界 27 ヶ国で使用されている安全な薬剤として広く汎用されている。投与後、肝臓に取り込まれヘム生合成経路の ALAS を抑制することで、症状の原因となっている ALA や PBG の低下を来す。ヘム-アルギニン複合体製剤はブドウ糖やシメチジンのように間接的にヘムプールの量を増加させる作用と比べて、直接、肝臓のヘムプール量を上昇させて ALAS を抑制することから、投与後短時間で効果が認められることが多くの論文で報告されている。一方、重症になればなるほど急性ポルフィリン症に対する効果が低く、治療開始は早期であればあるほど予後の経過がよいことが示されている。よって、迅速に尿中のヘム前駆体濃度を測定し、急性ポルフィリン症と診断され

た時点で、病型の判定まで待つことなく、速やかに本剤を使用可能とすることが、患者のベネフィットとなると考えるが、現在、国内では未承認薬となっている。早急な開発が望まれる。

## 5. 遺伝性ポルフィリン症の疾患マニュアルの作成に関する研究

疾患マニュアル作成に対し、本研究班による第1回班会議にて検討した結果、現状において疾患概念、症状、合併症、発症予防と治療について以下のごとく案を作成した。これらの課題については、今後の本研究班の研究成果を踏まえて修正を重ね、本症の定義として、パンフレットの作成・公表を行った。

### 1) 疾患概念

ヘム (heme) は、赤血球中のヘモグロビンや肝の薬物代謝酵素であるチトクローム P-450、酸化酵素であるカタラーゼといった「ヘム蛋白」の構成成分であり、生体機能の根幹的生化学反応に関与する重要な生体色素である。

細胞内におけるヘムの生合成には8つの酵素が段階的に関与しているが、遺伝性ポルフィリン症はこの酵素群のいずれかの障害が原因となって種々の病態を生じる先天性代謝性疾患である。どの段階での酵素が障害されているかによって過剰に蓄積するポルフィリン体および臓器が異なるため、それぞれに異なった病態を生じる。現在ではこれら酵素についてはすべて遺伝子のクローニングが終了しており、したがってポルフィリン症各病型の遺伝子診断も可能となっているが、実際の発症には遺伝的素因のみならず、医薬品やストレスなどの環境（後天的）因子が重要な要素となる。

### 2) 症状

ポルフィリン症は、臨床的立場からその症状の違いによって、急性神経症状を主徴とする急性ポ

ルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症、異型ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症）と皮膚光線過敏症を呈する皮膚ポルフィリン症（先天性骨髄性ポルフィリン症、骨髄性プロトポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症）とに分類される。

急性ポルフィリン症では、消化器三大徴候といわれる腹痛、嘔吐、便秘などの腹部自律神経症状のほか、けいれんや四肢麻痺などの中枢神経症状、さらに高血圧や頻脈などの自律神経症状など、症状が多様なことからその鑑別には内科、神経科、精神科などで苦慮することも多い。

一方、皮膚ポルフィリン症においては、日光暴露後に顔面や上肢にちくちくとした疼痛を伴う発赤、腫脹、時にびらんや水疱形成など特徴的な光線過敏症を呈し、主として皮膚科領域で診療されることが多い。

### 3) 合併症

急性ポルフィリン症では診断の遅れや不適切な治療により、呼吸筋麻痺などで死亡することがある。また、皮膚ポルフィリン症では光線過敏による皮膚障害、頭皮や顔貌の変化がみられ、先天性骨髄性ポルフィリン症の小児例では赤色歯牙もみられる。全病型において知能障害はみられず、肝障害も骨髄性プロトポルフィリン症の一部を除いては比較的軽度である。また、骨髄性プロトポルフィリン症を除いたすべての病型にて発症時に赤色尿が出現する。

### 4) 発症予防と治療

ポルフィリン症に対する根本的治療はなく、誘発因子の回避および対症療法が基本となる。

急性ポルフィリン症では禁忌薬物の使用を避けるほか、ストレス、飢餓、妊娠、過剰飲酒なども誘因となるため注意が必要である。皮膚ポルフィリン症では紫外線などの光線を避けることが最も重要である。

発症後の治療として、急性ポルフィリン症ではヘムアルギネート製剤が有効であるがわが国では未承認である。骨髄性プロトポルフィリン症における肝不全は治療に抵抗し、予後不良である。

また、今回、全国疫学調査を踏まえ、ポルフィリン症の診断基準を以下に作成した。診断基準作成に当たっては、各研究成果の結果、本研究班全員の合意を得て、わが国においてよくみられる6病型について、本報告集 11、「遺伝性ポルフィリン症診断基準作成に関する研究」にて基準案として作成し、添付した。

## 6. 患者の相談窓口の全国ネットワーク構築に関する研究

堀江は、ポルフィリン症は診断と治療が困難であり、全国的にも専門の医師が極めて少なく、本症例を診断しても、近くに診てもらえる病院がないため患者は日本列島を駆けまわらなければならない。そこで、自身が所属する済生会は全国に80を超える病院を有する法人組織であり、その連絡協力体制を本症の診断と治療に適用すれば、患者の裨益するところ大きいものがあると考え「遺伝性ポルフィリン症の相談窓口の全国展開に関する研究」と題し、臨床研究を企画した。

まず、ポルフィリン症例の啓蒙活動として専門家を招いて講演会を行いポルフィリン症の全国的な診断と治療に理解のある医師の養成を試みると同時に、学会、院長会を通して消化器、肝臓、神経内科などの専門家である医師を窓口にして今回、インターネットによる相談窓口WEBサイトを開設すると同時にポルフィリン症の患者の会と連携し、患者の会のホームページとリンクさせ、患者の診断と治療に寄与する方法を開発した。構成のポイントはポルフィリン症の理解を深め、相談、助言、紹介を行う。さらにポルフィリン症に関する最新情報を提供し、相談患者と情報を共有することを目的とした。すなわち、

①ポルフィリン症とは？：認知度が低いポルフィ

リン症について、済生会グループを通じて広く啓発する。

- ②患者が相談できるサイト：全国のポルフィリン症患者の相談、不安解消、適切な助言、紹介などを行う。
- ③ポルフィリン症 Q& A：全国のポルフィリン症患者の相談、不安解消、適切な助言、紹介などを行う。
- ④最新「ポルフィリン症」情報：新着・最新情報の提供
- ⑤相談患者の情報の共有：全国の済生会にて共有・適切な受け入れ体制づくり。

これらの結果、新潟、東京、大阪、広島、島根の済生会病院を中心として、現在、相談を受けて患者の振り分けを行い、情報を受診し、会員限定（無料）で相談内容の返事を送信している。インターネット上に開設した相談窓口では、本研究の開始と同時に毎月ヒット数が増加し、その対応に奔走されている。また、ネットの効果もあり、今まででは想定できなかった事例や遠方の患者からの相談も多く見られる。今後は、これら情報を活かすためにも、更なる詳細な情報収集が必要なため、ネット上から相談しやすく、全国の病院と協力できる医師との情報共有や相談者の詳細な情報収集システムへの作成等、早急に改善する案件が出現し、次年度の継続が必要である。

## D. 研究評価等について

### 1. 達成度について

本研究では、厚生労働科学研究費難治性疾患克服研究事業研究奨励分野の研究の趣旨から「治療のための指針またはそれに順ずるものを取りまとめ、疾病の実態把握に努めること」とあることから、当初の交付申請に記載した3年計画を前倒しして行うことになったが、全国疫学調査研究などについては1年間ではクリアできないことがわかった。しかしながら、当研究費によってポルフィリン症の実態把握について1年間で得た研究成

果から、ある程度達成できたと自負する。すなわち、今回①全国疫学調査、②診断法の開発ならびに診断基準の作成、③遺伝子解析による実態解明、④治療法の開発ならびに治療指針の作成、⑤疾患マニュアルの作成に関する研究、⑥患者のQOLの向上および相談窓口の全国ネットワーク構築について、ポルフィリン症研究の経験のある8施設の分担研究者と連携し、研究協力者を含めると11施設からなる壮大なプロジェクト研究の成果は非常に高く評価されるものと確信し、今後詳細な実態把握についてはさらなる検討が必要である。以下に各分野における達成度評価を記載した。

### 1) 全国疫学調査研究

本課題については、難治性疾患克服研究事業の「特定疾患の疫学に関する研究」班、永井正規研究代表者および中村好一自治医科大学教授の指導を得て、現在1次調査を行ったところであり、今後の2次調査の検討も含めて、次年度も継続する必要がある。また、全国医師会医師へのアンケート調査も平行して行っているところであるが、時間的に今年度内での全解析は困難であり、詳細な解析は次年度となる。一方、わが国において文献的に報告された患者の実態については、1920年に第1例が報告されてから2008年12月までに898例の報告を見出し、本症の年度別患者報告数ならびに年齢・性・地理的分布、発症誘発因子、自覚・他覚症状、初期診断、ポルフィリン検査値、治療方法および予後等の分析は終了した。

### 2) 診断法の開発ならびに診断基準の作成

遺伝子診断法および生化学診断法についてはほぼ確立することができた。また、尿、血液中のポルフィリンの有無を臨床の現場にて直ちに判定する簡易検出器の試作を試み、これを開発した。これによって、早期診断が可能となると思われるが、尿や血液中にポルフィリンが増量しない急性間欠性ポルフィリン症やポルフィリン症のキャ

リアの早期診断については今後の課題である。

一方、診断基準については、膨大な生化学分析結果から8病型に分類し、各々の生化学的特徴からその検査データを統計学的に整理し、診断基準の作成を試みているところである。これらのデータと臨床症状との関係も併せて検討する必要から、その結果は次年度またはそれ以降まで継続されることが望ましい。今回は全国疫学調査遂行に対して、我が国にてよくみられる6病型のポルフィリン症の診断基準案を11施設からなる本プロジェクト研究班にて作成することができた（前述）。今後、疫学調査による実態調査結果を踏まえてさらに修正、検討する必要がある。

### 3) 遺伝子解析による実態解明

#### a) 皮膚型ポルフィリン症

光線過敏症をきたすポルフィリン症のすべて(CEP、EPP、HCP、PCT、HEP)のそれぞれの原因遺伝子について、遺伝子変異検出法を確立し、初期の目標はおおむね達成できた。本研究の成果はEPPの罹患率が日本において高いことを示し、国際的なインパクトが非常に高く、英文学術雑誌に投稿準備中である。また、遺伝性ポルフィリン症の患者数や予後については未だその全貌が明らかでなく、さらなる分子遺伝学的調査によって実態を把握し、発症予防や重篤な病状への進展を抑えるべく研究推進すべきである。

#### b) 急性ポルフィリン症

本研究において、急性間欠性ポルフィリン症症例もしくはその疑診例に対する病因遺伝子解析の方法はすでに確立されているが、その手技は煩雑であり、依然として解析可能な施設は限られる。一方、本研究で見出された新規の急性間欠性ポルフィリン症症例については必要に応じて遺伝子解析を行っているが、現時点ではその数はまだ9家系13症例にとどまる。国際的に変異部位などの比較が可能と考えられる20家系以上を目標と

しているので解析症例数の達成率としてはまだ5割程度であるが、もともと発生頻度の少ない疾患であり、解決法としては、今後も継続して症例を集積しながら研究を行う必要がある。

#### 4) 治療法の開発ならびに治療指針の作成

治療指針は確立していないが、遺伝子異常であることから、本研究では対症療法としての治療法の確立を試みた。まず、皮膚型ポルフィリン症の光線過敏に対する外用治療薬の開発を行い、良好な成績を得たが、患者への試行は今後の課題である。また、急性ポルフィリン症に対してはヘム製剤の投与が諸外国にては承認され使用されているが、わが国では未承認薬であり、現在その認可に向けた治験が開始されようとしているところである。本研究においても、治験が開始されてから、治療の成果検討に入る予定である。それによって、急性ポルフィリン症の治療指針が作成されるものとなるが、これには行政的な許認可も含め時間がかかりそうである。

#### 5) 疾患マニュアル作成に関する研究

本研究班において、2回の班会議並びにメールにて検討した結果、現段階にてよく見られるポルフィリン症6病型について診断基準を作成すると同時に、ポルフィリン症に対する疾患概念、症状、合併症、発症予防と治療についての基準案を作成した。これを基に、現在全国疫学調査研究として全国の医師会、大学病院などへの調査依頼が進行中であり、今後、全国第2次調査を含めて、さらに検討を要する。次年度中には研究班としてまとめ、一般に公開する予定である。

#### 6) 患者の会との連携と患者のQOLの向上

全国ポルフィリン代謝障害患者の会「通称：さくら友の会」（代表：本研究代表者：近藤雅雄）は1997年に開設され、現在8病型90名の会員から成り、本邦唯一のポルフィリン症患者の会）と

連携し、患者からの本研究の趣旨説明を行うと同時に患者のQOLを向上するための生活習慣の管理についての相談や患者手帳、各種パンフレットなどの作成指導などを行った。本研究が患者の会と連携して遂行されたことは評価に値する。

#### 7) 患者の相談窓口の全国ネットワークの構築とその開設

WEB公開時から現在に至るまで、ページビュー数は増加傾向にあることから、関心度の高さが想定される。最も関心度が高いのは「医師とのやり取り相談事例」であり、この症状がいかにかいあるかや予測できる。アクセス解析によるデータでは東京→大阪→広島→熊本→福岡→名古屋→京都に順でアクセス数が高かった。また、リピータセッション数も2~5回の方が上位を占め、かなり関心度が高いことがわかった。

#### 2. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

①全国疫学調査、②診断法の開発ならびに診断基準の作成、③遺伝子解析による実態解明、④治療法の開発ならびに治療指針の作成、⑤疾患マニュアルの作成に関する研究、⑥患者のQOLの向上並びに患者の相談窓口の全国ネットワークの構築に関する研究について、本報告書の3. 研究結果及び考察ならびに4. 研究評価の達成度に示したが、日本において初めてポルフィリン症のプロジェクト研究が行われたこと、しかも厚生労働科学研究費補助金の難治性克服研究事業として初めて国家予算にて1年間ではあるが研究奨励分野として行われたことは極めて重要であり、その成果は極めて大きい。しかし、本プロジェクト研究は当然1年間では十分とは言えず、今後の継続を期待する。遺伝性ポルフィリン症は国際的にも有名な疾患であり、難病として重大な病気であるが、これらの総合的な検討は海外ではあまりなく、そ

の意味からも、今後、本研究班の研究が世界で注目されることであろう。特に、患者の立場に立った総合的研究ということで、本研究は遂行されており、今後の難病研究の在り方としてもそのモデルとして注目されることであろう。さらに、今回得た研究成果は学術的・国際的・社会的意義は極めて高いものと確信している。

### 3. 今後の展望について

現在までに、本研究によって解明することができた内容は非常に多く、またその内容も患者の立場に立った研究ということにて、目を見張るものがある。特に、診断学において、生化学診断、遺伝子診断の確立はわが国の独創性が高く、また、わが国においてこれまでに報告された遺伝性ポルフィリン症の全症例分析は世界でない。しかしながら、現在における実際の患者の実態については、全国疫学調査研究としてスタートしたばかりにて、これらの結果が出るためには継続して研究を進める必要がある。さらに、治療指針の作成のための治療研究については、急性ポルフィリン症については未承認薬（ヘム製剤）の治験がまだスタートしておらず、精神・神経症状発症の機序解明の問題などを含め、今後継続して行う必要がある。さらに、皮膚型ポルフィリン症における光線過敏症の予防、致死的となる肝障害の機序やその治療など問題はまだまだ山積している。患者のQOLの向上、早期診断、治療、予防などを含め、今後さらに継続して行う必要がある。

### 4. 研究内容の効率性について

今回、わが国において、これまでに異なった分野にて、それぞれポルフィリン症研究の経験を持つ研究者を厚生労働科学研究費にて分担研究として8施設を募り、さらに、研究協力者として新たに3施設、合計11施設との共同研究を行い、研究の効率化を図った。また、患者の会と連携して研究の有効性などの議論を重ね、多課題から成る

分野の研究を遂行するにいたった。したがって、本研究では疫学、診断学、臨床医学、基礎医学の各専門家から成るプロジェクトを構築し、それぞれの専門家が精力的に研究を行い、それぞれの研究の進捗状況の発表会など合計2回にわたる班会議にて議論を重ね、現在の問題点を共有することによって、研究の効率化を図ることができたことは、今後、遺伝性ポルフィリン症のまだ不明の分野（特に治療法の開発）や患者のQOL向上に大きな光明をもたらすものと思われる。今後の継続的な発展が期待される。

### E. 結論

遺伝性ポルフィリン症は極めて希少性が高く、これまで本症のわが国における実態はほとんど不明であった。しかし、今回難治性疾患として初めて難治性疾患克服研究事業の研究奨励分野として、フィジビリティスタディとして採用され、診断基準の作成、統一的な基準を用いた患者数の把握などを通じ、まずは疾患概念の確立を目指すという、本研究事業の初期の目的は十分に達成することができたと確信する。

さらに、本研究は遺伝子診断による潜在的未発症者の検出という、発症予防手段の具体的方法を確立できたため、人命を救いえる、かつ、医療経済上有用な情報をもたらす研究といえる。従って、さらに多くの患者を対象として今後も研究を展開すべきと考えられる。

### F. 健康危険状況

なし

### G. 研究発表

プロジェクト研究のスタートの年としては以下の研究発表が行われたにすぎないが、今後、国内外にて、学会報告や原著論文として多くの業績が期待される。

## 1. 論文発表

1. Kondo M, Kubo T; Porphyria in Japan: The past, present, and future (Mini review), : Porphyrins, 18(2,3):1-6, 2009.
2. 近藤雅雄、上出良一、石塚昌宏; 尿中 I 型ポルフィリンの著明な増量によって確定診断された先天性赤芽球性ポルフィリン症の 1 例、Porphyrins, 18(4):1-4, 2009.
3. 近藤雅雄、矢野雄三、浦田郡平; 本邦において報告されたポルフィリン症: 1920~2008、Porphyrins, 18(4):5-11, 2009.
4. 川原 繁: 紫外線とポルフィリン症. 太陽紫外線防御研究委員会学術報告. 19: 49-54, 2009.
5. 中野創: 皮膚科セミナリウム 3. 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断. 日皮会誌 119 巻 7 号 p1225-1230, 2009.
6. 近藤雅雄、矢野雄三: ポルフィリン体とその前駆物質、臨床検査ガイド 2009~2010~これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた、Medical Practice 編集委員会編、p. 978-981, 文光堂、2009.
7. 近藤雅雄: ポルフィリン代謝異常症、改定第 7 版、内科学書 vol. 5 内分泌疾患、代謝・栄養疾患、pp. 399-405, 中山書店、2009.
8. 近藤雅雄: ポルフィリン体、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp772-775、日本臨床、2009.
9. 近藤雅雄:  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp776-779、日本臨床、2009.
10. 近藤雅雄: デルタアミノレブリン酸合成酵素 (ALAS)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp780-783、日本臨床、2009.
11. 近藤雅雄: ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp787-789、

日本臨床、2009.

12. 近藤雅雄: ウロポルフィリノーゲン III 合成酵素 (UROS)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp790-792、日本臨床、2009.
13. 近藤雅雄: ポルホビリノーゲン (PBG)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp793-796、日本臨床、2009.
14. 近藤雅雄: ポルホビリノーゲン・デアミナーゼ (PBGD)、広範囲血液・尿化学検査免疫学的検査、その数値をどう読むか、第 7 版、pp797-800、日本臨床、2009.
15. 近藤雅雄: ポルフィリン症と肝障害、日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌 23(1):42, 2009.
16. 中野創: ポルフィリン症. 小児科臨床ピクシス. 馬場直子編. 中山書店 印刷中.
17. 中野創: ポルフィリン症. 皮膚疾患診療実践ガイド pp517-520. 文光堂. 2009.

## 2. 学会発表

1. 近藤雅雄: 本邦における先天性ポルフィリン症の現状と患者支援について、第 79 回日本衛生学会総会(東京)、日本衛生学雑誌 64(2):564, 2009.
2. 近藤雅雄、堀江裕、前田直人、村脇義和: ポルフィリン症の実態調査、第 38 回日本肝臓学会西部会(米子)2009. 12、肝臓 50:suppl(3):A724, 2009. 12
3. 堀江裕、足立加津彦、大谷英之、藤井康善、前田直人、村脇義和、近藤雅雄: 急性間欠性ポルフィリン症の 2 例、第 38 回日本肝臓学会西部会(米子)2009. 12、肝臓 50:suppl(3):A724, 2009. 12
4. 川原 繁、川田 暁、竹原和彦: 骨髄性プロトポルフィリン症の 1 例. 第 60 回日本皮膚科学会中部支部学会(京都)2009. 10.
5. 諏佐真治、他: 急性間欠性ポルフィリン症 2

例の遺伝子解析；第 82 回日本内分泌学会学術  
総会（前橋）2009. 4.

6. 中野創ほか：骨髄性プロトポルフィリン症の  
遺伝子診断：本邦 18 家系の解析結果. 第 31 回  
日本光医学・光生物学会（大阪）2009. 7.

7. 笹屋晴代, 川原 繁, 川田 暁：近畿大学  
皮膚科における骨髄性プロトポルフィリン症  
13 例の検討、31 回光医学・光生物学会（大  
阪）2009. 7.

8. Kondo, M；Metabolic study of 5-ALA, View  
points from glucose effect on 5-ALA  
synthesis, Cosmo Oil/SBI ALA promo workshop,  
Qatar, 2009.10.5

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 資料：班会議（第1回、第2回）議事録、中間研究成果発表会

平成21年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究  
課題番号：H21-難治-一般-127  
研究機関：平成21年6月15日から平成22年3月31日まで

### 第1回班会議 議事録

日時：平成21年8月21日（金）15：30～19：00  
場所：品川プリンスホテル、アネックスタワー7F「ヤフーカフェ」  
東京都港区高輪4-10-30 電話03-5421-7868（市川氏）  
出席者：堀江 裕、上出良一、川原 繁、中野創、前田直人、近藤雅雄  
欠席者：高村 昇、川田 暁、大門 真（敬称略）  
配布資料：

1. 事務局資料：①厚生労働省通達（事務次官通達、評価結果、事前評価結果、研究留意事項）、②交付申請書、③分担研究者予算配分額、④分担研究者および事務連絡先、⑤疾患概要、⑥医療費概要、⑦ポルフィリン症～疾患マニュアル執筆要領
2. 堀江先生資料：①ポルフィリン症相談窓口WEBサイト開設、②急性ポルフィリア治療のポイント
3. 高村先生資料：患者数調査依頼書等
4. 中野先生資料：EPPの遺伝子診断（日皮会誌）、EPP18家計の遺伝子変異解析（ppt）
5. 大門先生資料：急性ポルフィリン症の遺伝子解析
6. 川原先生資料：遺伝性ポルフィリン症全国臨床疫学調査（一次調査）ご協力をお願い
7. 近藤資料：本邦臨床統計集「ポルフィリン症」（日本臨床）別冊

### 議 題

#### 1. はじめに

研究の趣旨、内容、日程などが報告された。

当分野の研究期間は原則として1年間（平成21年度）までとなっており、この間に少なくとも「治療のための指針またはそれに準ずるものを取りまとめ、疾病の実態把握に努めること」から、本研究期間内に「疫学調査」、「診断基準」、「治療指針」をまとめ、これを報告する。また、次年度に向けた班研究継続の検討も合わせて行う。

#### 2. 分担研究者の研究紹介

各出席研究者の現在のポルフィリン症に関する研究について紹介された。

#### 3. 交付申請書記載研究内容について各分担研究者の研究内容と意見交換及び分担責任者の決定

##### 1) 疫学研究について（高村、川田、川原、近藤）

疫学調査協力体制について

- (1) 高村先生案の都道府県医師会会長宛の疫学調査については以下の書式の修正を行うことが望ましいことが出された。
  1. 協力依頼文章の最初ページは（2）の川原先生案（一次調査）と同じく、依頼者を右上に明記すること。
  2. 2ページ目3段落において、ポルフィリン症を疑う疾患におけるポルフィリン体及び酵素活性の測定は本研究班にては行わないこと。
  3. 3ページ目の調査票の3行目“D”を削除、また対象疾患の6. 赤芽球性コプロポルフィリン症を赤芽球（性プロトポルフィリン症に修正すること。さらに赤芽球性については（骨髄性）も加え

ること。(例：先天性赤芽球（骨髄）性ポルフィリン症）。PCTを加えること。

4. 臨床的特徴については、前田班員にその案をお願いし、メールにて審議すること。
5. 4 ページ目の回答表については上部に宛先 FAX を大きく記載すること。およびポルフィリン体および酵素活性測定の希望の有無を削除すること。

(2) 川原先生案の一次調査について

1. 一次調査お願いの依頼者名に「特定疾患の疫学に関する研究班班長 永井正規」を加えること。そのために近藤が永井先生への協力の依頼を後日行うこと。
2. 4 ページ目の回答はがきについて、骨髄性を赤芽球（骨髄）性と改めること。返送期日を 11 月 30 日とすること。調査は過去 5 年間（平成 17 年度以降）に見いだされた患者についての調査を行う。また、PCT を追記する。

(3) 近藤案の臨床統計（本邦臨床統計集「ポルフィリン症」（日本臨床）別冊参照）

国内にて報告された（医学中央雑誌記載、自験例など）ポルフィリン症患者の臨床統計を 2000 年以降行い、2008 年 12 月までのデータを作成する。

2) 診断法の開発研究について（前田）

- (1) 遺伝子診断（病型診断）について（中野、前田、大門）
- (2) 生化学分析（鑑別診断）について（近藤）
- (3) 骨髄性ポルフィリン症（EPP, CEP）の早期診断法の開発について（川原、川田）
- (4) スクリーニング試験について（近藤、井上）

各々の研究を行い、診断基準の作成を行う。まとめは前田班員が行う。

3) 診療における発症誘因因子、診断・治療法に関する研究について（全員：堀江）

- (1) 遺伝子異常（遺伝子多様性）と発症について（中野（EPP）、前田（VP, AIP）、大門（AIP, HCP））
- (2) 誘発因子における国際比較  
国際比較は二次調査の結果行い、今年度は各病型における誘発因子を明らかにする。
- (3) 診断法の正確さ、簡便さについて検証する。
- (4) 治療成績、治療薬物、予後等の実態について調査する。
- (5) 治療法の開発について（上出、川田、川原；EPP, CEP, PCT, VP, HCP）検討する。

4) 予防法について新規追加し、調査研究検討を行う。

5) 患者・医療従事者ネットワークの確立研究について（堀江）……………配布資料参照

「相談窓口」の全国展開について

全国済生会病院 80 か所及び班員所属病院等を追加する。

6) 「疾患マニュアル」の作成について（全員）……………配布資料参照

例えば、「ポルフィリン症診療の手引き 2009 年版」のような簡単なものを前田班員が案を作成し、メールにて審議する。

近藤作成案については、「日本臨床」に趣意書を書き、日本臨床から出版できるようにお願いする。