

#### 4. その他、今後の会議日程など

- 1) 厚生労働省、難治性疾患克服研究説明会 班長会議 9月25日(班長のみ出席、内容についてはメールにて連絡)
- 2) 次回班会議 12月12日(土) 班会議 13:00~17:00、懇親会 17:00~(予定)  
場所 東京、各研究の進捗状況・成果を中間発表する。  
出席者: 分担研究者ならびに研究協力者ほか関係者

## 第2回班会議 議事録および研究成果発表会

日時: 平成21年12月12日(土) 13:00~17:00

場所: 品川イーストワンタワー会議室(小会議室) 東京都港区港南2-16-1 電話03-6718-9117

出席者: (敬称略)

分担研究者: 上出良一、中野 創、前田直人、高村 昇、川田 暁、大門 真、近藤雅雄

研究協力者: 川原繁(近畿大学医学部)、竹谷 茂(京都工芸繊維大学)、林田直美(長崎大学大学院医歯薬総合研究科)、井上克司、高橋 究(SBI アラプロモ株式会社)、落合香織(さいたま赤十字病院消化器内科)

欠席者: 堀江 裕

### 議 題

司会進行: 近藤雅雄

#### I. 挨拶: 難治性疾患克服研究事業についての現状についての説明(近藤雅雄)

平成21年度に新たに追加がなされた特定疾患などの紹介ならびに研究奨励分野における厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の取組の現状についての説明および今後の展望について紹介された。また、本課題研究についての国の取組についての紹介があった。

#### II. 研究の進捗状況、研究成果の発表会

以下の課題について、担当分担研究者および研究協力からプレゼンテーションが行われ、同時に質疑が交わされた。

##### 1. 疫学調査研究について(座長: 高村 昇)

- 1) 全国医師会調査について.....高村 昇(長崎大学大学院医歯薬総合研究科)  
全国都道府県および大学病院へのアンケートの内容の紹介および協力依頼を行った胸の紹介があり、現在返事待ちであることが述べられた。
- 2) 全国病院調査について.....川原 繁(近畿大学医学部皮膚科)  
厚労省全国疫学調査班と協力し、第一次調査を行った旨の紹介があった。また、有病率策定のための方法など疫学研究について紹介された。また、ポルフィリン症の診断基準(臨床的、生化学的診断など)などの提案がなされた。
- 3) 日本国内患者の臨床統計について.....近藤雅雄(東京都市大学人間科学部)  
本邦で報告された症例について、1920年から2008年12月までに報告された898例の患者のデータを基に、報告年代別、地域別、年齢別頻度、臨床症状(自覚症状、他覚症状)、初期診断、検査データ、誘発因子、治療方法、予後などの集計結果が報告された。

##### 2. 診断法の開発研究について(座長: 川原 繁)

- 1) 遺伝子診断（病型診断）について……………中野 創（広作大学医学部皮膚科）  
皮膚型および急性型ポルフィリン症の遺伝子異常の実態について、他数の自験例を基に紹介された。
- 2) 生化学分析（鑑別診断）について……………近藤雅雄（東京都市大学人間科学部）  
診断のために採取された尿、血液、糞便中のポルフィリン分析法を新たに開発し、8病型のポルフィリン症の確定鑑別診断の方法を確立させた。
- 3) スクリーニング試験について……………高橋 究（SBI アラプロモ株式会社）  
ポルフィリン症の早期診断の方法として、臨床の現場にて誰でも簡単にスクリーニングできる簡易検出機器を開発し、同時に分光学的手法を用いて、鑑別診断可能な判定システムの思索について紹介された。

### 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（座長：前田直人）

#### 1) 皮膚型ポルフィリン症について

##### (1) 骨髄性プロトポルフィリン症本邦 20 家系 32 症例の遺伝子変異解析と文献的考察

……………中野 創（弘前大学医学部皮膚科）

皮膚型ポルフィリン症、特に頻度の多い骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子変異の特徴を示され、欧米にはない日本における特徴を明らかにした。また、皮膚症状を呈するすべてのポルフィリン症（骨髄性プロトポルフィリン症、先天性ポルフィリン症、肝性骨髄性ポルフィリン症、遺伝性子コプロポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症、異型ポルフィリン症）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、紹介された。

##### (2) 骨髄性プロトポルフィリン症と晩発性皮膚ポルフィリン症

……………上出良一（慈恵会医科大学皮膚科）

皮膚型ポルフィリン症の誘発因子、診断・治療における総説を行い、特に光過敏症に対する防御について新たな説を提出した。

##### (3) 骨髄性プロトポルフィリン症

……………川原 繁（近畿大学医学部皮膚科）

皮膚型ポルフィリン症の自験例について、特に多数の骨髄性プロトポルフィリン症の臨床症状の特徴、治療などの詳細な報告がなされた。

#### 2) 急性ポルフィリン症について

##### (1) 急性間欠性ポルフィリン症の遺伝子解析

……………前田直人（鳥取大学医学部内科）

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ついて、本邦 7 家系 1 症例の解析を行い、生化学的に診断し得なかった症例についても遺伝子異常を見出した。

##### (2) 急性間欠性ポルフィリン症の遺伝子解析

……………大門 真（山形大学医学部内科）

急性発作により死の転帰をとる急性間欠性ポルフィリン症の病因遺伝子異常の解析を行い、神経症状の経過および治療について紹介された。

#### 3) 皮膚型ポルフィリン症の新規治療薬の開発

……………川田 暁（近畿大学医学部皮膚科）

皮膚型ポルフィリン症の光線過敏に対する新規治療薬の開発を行い、患者の QOL 向上に貢献することを紹介した。

4) 誘発因子における国際比較 (次年度に行う)

全国疫学調査が現在進行中であり、その結果を見て検討することとなった。

5) 診断法の正確さ、簡便さについての検証 (次年度に行う)

臨床診断、生化学診断、遺伝子診断などさらに症例数を増加させ、検討する必要がある、引き続き継続審議となった。

6) 治療成績、治療薬物、予後等の実態について (次年度に行う)

全国疫学調査結果がすべて出揃ったところで、本研究内容について検討することとなった。

4. 患者・医療従事者ネットワークの確立研究について (近藤雅雄)

「相談窓口」の全国展開について全国済生会病院を中心として展開中であることの説明があった。また、WEB を介しての相談窓口を開設した結果、ヒット数が非常に高く、患者ならびに医師の関心度が高いことが紹介された。

5. 疾患マニュアルの作成について (近藤雅雄)

現時点では、進行中の研究があり、疾患マニュアルの作成にはさらに時間が必要であるとの見解から、次年度に検討することとなった。

Ⅲ. 次年度の公募について (川田暁)

次年度の研究体制と内容についての説明が近畿大学医学部皮膚科学教室の川田暁教授よりなされた。引き続き同じ課題にて申請することとなった。

Ⅳ. 懇親会 17:30~21:00

品川イーストワンタワー1階にて分担研究者および研究協力者が、次年度も引き続きポルフィリン症患者の診断、治療のための研究を継続して行うことための意思決定と研究発表内容についての議論を懇親会の場に移して行った。

## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

遺伝性ポルフィリン症に関する全国疫学調査（第一報）

研究分担者 川田 暁 近畿大学医学部皮膚科教授  
高村 昇 長崎大学医歯薬総合研究所教授  
研究協力者 川原 繁 近畿大学医学部皮膚科准教授

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査（一次調査）を行った。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。

A. 研究目的

従来、わが国における遺伝性ポルフィリン症の疫学調査は行われたことがなく、患者数、臨床型、重症度、予後などについては不明であった。そこで、今回、我々は遺伝性ポルフィリン症の6疾患、すなわち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（先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症、赤芽球性（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）について、全国の患者数および患者状況の調査を行い、病態解明ならびに治療法開発のための基礎資料ならびに治療法開発のための基礎資料とすることにした。今年度は、疫学調査の内、一次調査を行った。

B. 研究方法

対象疾患は、目的で述べた6疾患とした。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。

回答された調査票を元に、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することとした。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）を遵守して実施した。一次調査票の回収には、個人情報保護シールを同封した。

## C. 結果

抽出された医療機関は、内科 982、小児科 846、皮膚科 781 であり、それぞれの一次調査票の回収率は内科 37.1%、小児科 55.0%、皮膚科 51.5% であった。

調査票の集計の後、全国疫学マニュアルの計算方法に基づいて推定患者数を計算した結果、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 人となり、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 人となり、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、208.0 人であった。

## D. 考察

本研究により、昨年 1 年間に全国の医療機関を受診したポルフィリン症の推計患者数が明らかにされた。このような全国規模の疫学調査は過去に例がなく、わが国におけるポルフィリン症の実態を解明する上で、有意義な資料となると考えられる。

今回の集計では、その他の急性ポルフィリン症と診断された症例が数例報告された。急性ポルフィリン症の主な 3 型は、類似した臨床像と検査所見を示すことがあり、正確な診断は、しばしば困難とされ、遺伝子検索が必要なことも珍しくない。今後、より簡便な診断方法の開発が必要と考えられた。

ポルフィリン症患者は、診断確定後継続的に医療機関を受診していないことがあり、今回の調査のように調査期間を 1 年間に区切った場合、得られた推計患者数は、必ずしもわが国におけるポルフィリン症の有病率を表すものではないと考えられる。わが国におけるポルフィリン症患者の実

態をより正確に明らかにするためには、複数年度において疫学調査を繰り返し行うことが必要と考えられた。

さらに、今後に予定している二次調査を行うことにより、各ポルフィリン症患者のより詳細な実態、その病態、予後等が明らかになると考えられた。

## E. 結論

今回の疫学調査により 2009 年の 1 年間に医療機関を受診したポルフィリン症の推計患者数が約 208 人であることを明らかにした。

今後は、一次調査の結果をふまえて、二次調査、すなわち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を記す調査票記載を依頼し、得られた結果を今後のポルフィリン症の診断と治療に関する研究の基礎資料とする予定である。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 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.

### 2. 学会発表：

1) 中野 創, 上出良一, 川原 繁, 川田 暁ほか。骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断：本邦 16 家系の解析結果。108 回日本皮膚科学会総会，2009. 4. 24-26

2) 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。2009. 7. 24-25

3) 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。60 回日本皮膚科学会中部支部学術大会，2009. 10. 10-11

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

資料：遺伝性ポルフィリン症 全国臨床疫学調査（一次調査）ご協力のお願い

遺伝性ポルフィリン症 全国臨床疫学調査（一次調査）  
ご協力のお願い

当該診療科責任者殿

2009年11月

平成21年度厚生労働省の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班

研究代表者 近藤雅雄（東京都市大学）

調査担当者 高村 昇（長崎大学）

川田 暁（近畿大学）

川原 繁（近畿大学）

特定疾患の疫学に関する研究班

研究代表者 永井正規（埼玉医科大学）

中村好一（自治医科大学）

拝啓

時下、ますます御清祥のこととお慶び申し上げます。

このたび、厚生労働省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班では、遺伝性ポルフィリン症のわが国における実態を把握するために全国疫学調査を実施することになりました。遺伝性ポルフィリン症には、別紙のようにいくつかの疾患が含まれますが、いずれも小児期から発症し、しばしばQOLを著しく障害され、時には生命予後に関わることもある疾患群です。これらの疾患の早期診断および治療法の開発のためには、わが国における患者数の実態を把握することが必要不可欠と考えられます。

つきましては、ご多忙中のところ誠に恐縮でございますが、同封の葉書に2008年1年間（2008年1月1日～12月31日）の貴診療科における該当疾患の患者数をご記入の上、ご返送をお願いいたします。ポルフィリン症の診断は、同封しました当研究班が作成した診断基準（案）に沿ってお願いいたします。また、急性ポルフィリン症については、分類が困難な場合、すなわち遺伝子検査を行わないとはっきりしない場合もあると思われ、その場合は分類不能の急性ポルフィリン症としてください。

該当患者がない場合でも、患者数推定のために、「0. なし」に○をつけていただき、ご返送ください。該当患者ありの場合は、お知らせいただいた例数に基づき、後日、個人調査票（二次調査票）を送らせていただきますので、あわせてご協力のほどをお願い申し上げます。

わが国の遺伝性ポルフィリン症の現状を把握するために是非とも調査にご協力いただきたいと存じます。よろしくお願い申し上げます。

なお、この件に関しまして、ご不明の点などがございましたら、下記宛てにお問い合わせください。

問い合わせ先：〒589-8511 大阪府大阪狭山市大野東 377-2

近畿大学医学部皮膚科

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査事務局

川原 繁

TEL：072-366-0221 FAX：072-368-2120

敬具

遺伝性ポルフィリン症 全国疫学調査 一次調査票

記載医師名： \_\_\_\_\_ 記載年月日： \_\_\_\_月 \_\_\_\_日

貴施設名： \_\_\_\_\_ 貴診療科： \_\_\_\_\_科

患者の有無 (ありの場合は例数を記入して下さい。なしの場合も0に丸をつけてください。)

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)	0. なし	1. あり 男 例、女 例
遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)	0. なし	1. あり 男 例、女 例
異型ポルフィリン症(VP)	0. なし	1. あり 男 例、女 例
赤芽球性(骨髄性)プロポルフィリン症(EPP)	0. なし	1. あり 男 例、女 例
先天性赤芽球性(骨髄性)ポルフィリン症(HCP)	0. なし	1. あり 男 例、女 例
晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)	0. なし	1. あり 男 例、女 例
分類不能の急性ポルフィリン症	0. なし	1. あり 男 例、女 例

2010年1月20日までにご返送ください。



# 「遺伝性ポルフィリン症に関する全国疫学調査」 研究計画書

## 1. 研究の背景・目的

わが国において、厚生労働省による特定疾患治療研究事業が昭和47年度から実施されている。平成20年4月の時点で、130疾患が該当している。しかし、希少、難治、治療法未確立でありながら特定疾患の指定がなされていない難病が多数あり、それらの疾患を適切に治療研究事業に組み入れ、患者への援助、研究事業の推進を図ることは極めて重要である。そこで、厚生労働省は、平成21年度から新たに131疾患を対象に特定疾患治療研究事業の奨励分野として認定し、その実態調査ならびに診断と治療に関する研究事業を推進することになった。

遺伝性ポルフィリン症には、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（先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症、赤芽球性（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。これらの疾患は、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を示し、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、時に肝不全を合併する、いずれも時に重篤な経過をたどる疾患である。

そこで、今回、我々は遺伝性ポルフィリン症の6疾患について、全国の患者数および患者状況の調査を行い、病態解明ならびに治療法開発のための基礎資料とすることにした。

## 2. 対象疾患および選択基準

対象疾患は、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、先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症、赤芽球性（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の6疾患である。各々の疾患の概要については、添付資料1に示す。

## 3. 倫理的配慮

疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）を遵守して実施する。具体的な手続きについては「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）に示されている以下の手順で行う。

- (1) ポルフィリン症ホームページにて、調査に関する情報公開を行う。
- (2) 二次調査にあたっては、調査実務担当施設において、倫理審査を受ける。  
一次調査は後述のように個人単位ではなく集計値のみの収集であり、倫理審査は要しない。
- (3) 調査対象の医療機関は倫理指針上の研究者には該当しないので、それぞれの医療機関における倫理審査は必ずしも必要としない。
- (4) 個々の患者に関する情報は匿名化して収集する。調査は人体試料を用いない、既存資料のみの観察研究に該当するため、必ずしも個々の患者のインフォームドコンセントは要しない。

## 4. 研究実施手順

- (1) 一次調査（添付資料2、3、4）

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、上記マニュアル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

る研究班作成、資料3)、および患者数を問う調査票(資料4)を送付する。返信用に葉書および個人情報保護シールを同封する。

## (2) 二次調査(添付資料5、6、7、8)

一次調査にて診療している患者が存在する施設に対して、生年月、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を記す調査票記載を依頼する。各施設には、第二次調査個人表の“調査対象者番号”とカルテ番号対応表(資料6)を送付し、個人調査票(資料7)には個人名やIDなどは記載せず、調査対象者番号で収集する。各施設においては、第二次調査個人表の“調査対象者番号”とカルテ番号対応表を鍵のかかるところに厳重に保管するよう依頼し、調査期間の終了とともに、シュレッダー等により破棄してもらう。

さらに、二次調査を依頼した施設には、疫学調査を案内したポスター(資料8)を送付し、外来等に掲示して疫学調査の意義と個人情報保護について周知する。

## 5. データの集積、保存、管理

収集された調査票はパスワード保護されたコンピューターデータベースに入力され集計される。調査票は調査期間終了後1年間保存された後、廃棄する。

## 6. 統計解析

全国の有病率推計は「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」に基づいて行う。その他の集計を含め、Excel、SPSS等の表計算、統計ソフトを用いて実施する。

## 7. 研究期間

倫理審査委員会承認後から5年間とし、進捗状況により適宜短縮する。

## 8. 研究実施体制

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班」

厚生労働省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班、

研究代表者: 近藤雅雄(東京都市大学人間科学部)

分担研究者: 川田 暁(近畿大学医学部皮膚科)、高村 昇(長崎大学医学部)

協力研究者: 川原 繁(近畿大学医学部皮膚科)

特定疾患の疫学に関する研究班

研究代表者 永井正規(埼玉医科大学)

分担研究者 中村好一(自治医科大学)

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

全国疫学研究事務局

〒589-8511

大阪狭山市大野東377-2

近畿大学医学部皮膚科内

## 遺伝性ポルフィリン症について

### 【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、抗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、生体機能の根幹反応に関与する重要な生命色素である。

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型を生じる。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。しかし、実際の発症には遺伝的素因のみならず、環境（後天的）因子が重要な要素となることが知られている。

### 【主な症状】

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；AIP、異型ポルフィリン症；VP、遺伝性コプロポルフィリン症；HCP）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（赤芽球性）ポルフィリン症；CEP、骨髄性（赤芽球性）プロトポルフィリン症；EPP、晩発性皮膚ポルフィリン症；PCT）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の多彩な症状を示す。

他方、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の光線過敏症を呈する。CEPでは、癬痕形成が著明になり、時に鼻梁や耳介が脱落する。

### 【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、CEPの小児例では赤色歯牙もみられる。さらに、EPPの一部では、急性肝不全および肝硬変など肝障害を伴うことがある。また、EPPを除いたすべての病型にて発症時に赤色尿が出現する。

### 【診断】

臨床症状および血液中または尿中のポルフィリン体を測定することにより、診断が確定される。表1には、各病型別の臨床症状の特徴と検査結果を示す。

## 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute Intermittent Porphyria: AIP) の 診断基準 (案)

### 1. 臨床所見

- ① 思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ② 種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘 (消化器症状)
- ③ 四肢脱力、けいれん、精神異常 (精神神経症状)
- ④ 高血圧、頻脈、発熱など (自律神経症状)
- ⑤ 他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状 (光線過敏症) はみられない。

### 2. 検査所見 (発作時)

- ① 尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA) : 正常値の 5-30 倍 (検討中)
- ② 尿中ポルフォビリノゲン (PBG) : 正常値の 10-60 倍 (検討中)  
(緩解期には ALA、PBG が高値 (正常上限の 2 倍以上) を示す)

### 3. 除外診断

- ① 器質的病変を基盤とする急性腹症
- ② イレウス
- ③ 虫垂炎
- ④ ヒステリー
- ⑤ 鉛中毒症
- ⑥ 他のポルフィリン症

### 4. 参考事項

- ① 家族歴がある。
- ② 上記症状の既往がある。
- ③ 発作の誘因 (ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス) がある。  
★代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

#### 〈診断の判定〉

1 の臨床症状のいずれか、および 2 の①、②を満たし、3 の除外診断のいずれでもないものを急性間欠性ポルフィリン症とする。

## 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyrria: HCP) の 診断基準 (案)

### 1. 臨床所見

- ① 思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ② 種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘 (消化器症状)
- ③ 四肢脱力、けいれん、精神異常 (精神神経症状)
- ④ 高血圧、頻脈、発熱など (自律神経症状)
- ⑤ 皮膚症状 (光線過敏症) がみられることがある。

### 2. 検査所見 (発作時)

- ① 尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA) の著明増加
- ② 尿中ポルフォビリノゲン (PBG) の著明増加
- ③ 尿中ウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンの著明増加

- ④ 赤血球中プロトポルフィリンは正常  
(ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す)

### 3. 除外診断

- ① 器質的病変を基盤とする急性腹症 (胆石発作、尿路結石など)
- ② イレウス
- ③ 虫垂炎
- ④ ヒステリー
- ⑤ 鉛中毒症
- ⑥ 他のポルフィリン症

### 4. 参考事項

- ① 家族歴がある.
- ② 上記症状の既往がある.
- ③ 発作の誘因 (ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス) がある.
- ④ 糞便中コプロポルフィリンの増加

#### <診断の判定>

1 の臨床症状のいずれか、および 2 の①から④を満たし、3 の除外診断のいずれでもないものを遺伝性コプロポルフィリン症とする.

## 異型ポルフィリン症 (Variegate Porphyria: VP) の診断基準 (案)

### 1. 臨床所見

- ① 思春期以降に発症する. 発症は急性のことが多い.
- ② 種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘 (消化器症状)
- ③ 四肢脱力、けいれん、精神異常 (精神神経症状)
- ④ 高血圧、頻脈、発熱など (自律神経症状)
- ⑤ 皮膚症状 (光線過敏症)

### 2. 検査所見 (発作時)

- ① 尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸 (ALA) の著明増加
- ② 尿中ポルフォビリノゲン (PBG) の著明増加
- ③ 尿中ウロポルフィリンおよびコプロポルフィリンの著明増加
- ④ 赤血球中プロトポルフィリンは正常  
(ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す)

### 3. 除外診断

- ① 器質的病変を基盤とする急性腹症 (胆石発作、尿路結石など)
- ② イレウス
- ③ 虫垂炎
- ④ ヒステリー
- ⑤ 鉛中毒症
- ⑥ 他のポルフィリン症

### 4. 参考事項

- ① 家族歴がある.
- ② 上記症状の既往がある.

- ③ 発作の誘因（ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス）がある。
- ④ 糞便中コプロポルフィリンの増加

〈診断の判定〉

1の臨床症状のいずれか、および2の①～④を満たし、3の除外診断のいずれでもないものを異型ポルフィリン症とする。

赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症（Erythropoietic protoporphyria, EPP）の  
診断基準（案）

1. 臨床症状

- ① 光線過敏症状：日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2. 臨床所見

- ① 皮膚症状  
露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
- ② 肝機能障害

3. 検査所見

- ① 赤血球中プロトポルフィリンの著明な増加
- ② 尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲
- ③ 赤血球蛍光が陽性
- ④ 光溶血現象が陽性
- ⑤ 露光部皮膚の血管周囲におけるPAS陽性物質の沈着

4. 除外診断

- ① 鉄芽球性貧血症
- ② 鉄欠乏性貧血
- ③ 溶血性貧血
- ④ 他のポルフィリン症
- ⑤ 他の光線過敏性疾患（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など）

〈診断の判定〉

1の臨床症状、および3の①および②を満たし、4の除外診断のいずれでもない場合、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症と診断する。

晩発性皮膚ポルフィリン症（Porphyria cutanea tarda, PCT）の診断基準（案）

1. 臨床症状

- ① 光線過敏症状：日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2. 臨床所見

- ① 皮膚症状  
露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癬痕、色素沈着、多毛
- ② 肝機能障害

### 3. 検査所見

- ① 尿中ウロポルフィリン、ヘプタカルボキシルポルフィリンの増加
- ② 尿中ポルフォビリノーゲン・ $\delta$ -アミノレブリン酸は正常範囲
- ③ 赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲
- ④ 露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

### 4. 除外診断

- ① 他の光線過敏性疾患（多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型蕁麻疹など）
- ② 他のポルフィリン症
- ③ 偽ポルフィリン症（臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。）
- ④ 多ハロゲン芳香族化合物（ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど）

### 5. 参考事項

- ① 誘発の原因（飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など）

#### （診断の判定）

1 の臨床症状、および 3-①から③を満たし、4 の除外診断のいずれでもない場合、晩発性皮膚ポルフィリン症と診断する。

## 先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症（Congenital erythropoietic porphyria, CEP）の診断基準（案）

### 1. 臨床症状

- ① 光線過敏症状：出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

### 2. 臨床所見

- ① 皮膚症状  
露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朵、手指の脱落、多毛
- ② 赤色歯牙
- ③ 脾腫

### 3. 検査所見

- ① 尿中のウロポルフィリン、コプロポルフィリンの増加
- ② 血液中のウロポルフィリンの増加
- ③ 溶血性貧血
- ④ 赤血球蛍光が陽性

### 4. 除外診断

- ① 光線過敏性皮膚疾患：色素性乾皮症、種痘様水疱症など
- ② 他のポルフィリン症

#### （診断の判定）

1 の臨床症状、および 3-①および③を満たし、4 の除外診断のいずれでもない場合、先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症と診断する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「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

研究分担者 高村 昇 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科教授

研究要旨

ポルフィリン症の日本における症例数を把握することを目的として、都道府県医師会会員を対象としたアンケート調査を開始した。得られた結果は解析の上、後の疫学研究、臨床研究の基盤データベースを作成する予定である。

A. 研究目的

ポルフィリン症の日本における症例数を把握し、今後の疫学研究、臨床研究の基盤データベースを作成することを目的としている。

B. 研究方法

アンケート票を作成し、都道府県の医師会を通じて会員に発送する。あわせて各大学病院にアンケート票を送付して回答を得る。得られた結果を集計し、重複を除いたうえでポルフィリン症例を推定する。

C. 結果および考察

現在アンケート用紙が返送され始めており、データ回収の上、集計を行う予定である。反応のない都道府県に対しては、個別に連絡を行い、回収率の向上を図る。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし



資料：「遺伝性ポルフィリン症の患者数調査」への御協力依頼

日本医師会会長殿

「遺伝性ポルフィリン症の患者数調査」への御協力依頼

拝啓

時下、ますますご健勝のこととお喜び申し上げます。

さて、私共はこのたび、厚生労働科学研究費の難治性疾患克服研究事業として、「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」）というテーマで研究を開始しており、全国における遺伝性ポルフィリン症の患者数調査を行っているところです。

つきましては、都道府県医師会にお願いして、会員の皆さまにアンケート用紙を送付させていただきたいと思っております。

別途都道府県医師会に対しては調査の協力を依頼いたしますが、今後の調査に対して御協力を賜りますよう、お願いいたします。

敬具

研究代表者

東京都市大学人間科学部

学部長 近藤雅雄

本研究に関する問い合わせ先・アンケート用紙送付先

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4

長崎大学医歯薬学総合研究科

放射線疫学分野

教授 高村 昇

TEL: 095-819-7170

FAX: 095-819-7172

E-mail: [takamura@nagasaki-u.ac.jp](mailto:takamura@nagasaki-u.ac.jp)

都道府県医師会会長殿

「遺伝性ポルフィリン症の患者数調査」への御協力依頼

拝啓

時下、ますますご健勝のこととお喜び申し上げます。

さて、私共はこのたび、厚生労働科学研究費の難治性疾患克服研究事業として、「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」）というテーマで研究を開始しており、全国における遺伝性ポルフィリン症の患者数調査を行っているところです。

つきましては、都道府県医師会にお願いして、会員の皆さまにアンケート用紙を送付させていただきたいと思っております。

お手数とは存じますが、会報等に折り込む等、御協力いただきますよう、よろしく願いいたします。

なお、御不明な点がございましたら、下記連絡先に御連絡いただきましたら幸甚です。

敬具

研究代表者

東京都市大学人間科学部

学部長 近藤雅雄

本研究に関する問い合わせ先・アンケート用紙送付先

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4

長崎大学医歯薬学総合研究科

放射線疫学分野

教授 高村 昇

TEL: 095-819-7170

FAX: 095-819-7172

E-mail: [takamura@nagasaki-u.ac.jp](mailto:takamura@nagasaki-u.ac.jp)

## 「遺伝性ポルフィリン症の患者数調査」についての調査のお願い

私共はこのたび、厚生労働科学研究費の難治性疾患克服研究事業として、「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」）というテーマで研究を開始しており、全国における遺伝性ポルフィリン症の患者数調査を行っているところであります。これまで、遺伝性ポルフィリン症の患者数を全国的に調査したものはなく、今後の難病指定に向けて、ぜひその数を把握できれば、と考えております。

そこで医師会会員の先生方におかれましては、大変お手数ですが現在診療されている中で以下の疾患に該当される方がおられましたら、それぞれの患者さんについて①性別、②年齢、③具体的な症状（簡単に記載させていただいて結構です）、④尿、または血液によるポルフィリン体、酵素活性測定の有無、をご記入の上、下記連絡先までFAX、郵送か、Eメールにて御連絡いただきましたら幸いです。

なお、ポルフィリン症の最終診断には尿、血液のポルフィリン体や酵素の測定が必要となります（別紙御参照下さい）。もし、先生方でポルフィリン症を疑われる症例を御存じで、上記の測定を希望される方がいらっしゃいましたら、御一報ください。当方で測定の上、結果をご報告申し上げます。

以上、大変お手数ですが、どうぞ御協力いただきますよう、よろしく願いいたします。ご不明な点がございましたら、いつでも下記連絡先に御連絡いただきましたら幸いです。

研究代表者

東京都市大学人間科学部

学部長 近藤雅雄

### 本研究に関する問い合わせ先・アンケート用紙送付先

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4

長崎大学医歯薬学総合研究科

放射線疫学分野

教授 高村 昇

TEL: 095-819-7170

FAX: 095-819-7172

E-mail: [takamura@nagasaki-u.ac.jp](mailto:takamura@nagasaki-u.ac.jp)

## 調査票

以下の疾患について、現在先生が診療されているようでしたら、①疾患名、②性別、③年齢、④具体的な症状（簡単に記載させていただいて結構です）、⑤尿、または血液によるポルフィリン体、酵素活性測定の有無について御回答ください。また、D、⑥尿、または血液によるポルフィリン体、酵素活性測定希望の有無、についてご記入下さい。複数の患者さんを診療されている場合には、お手数ですが、それぞれの患者さんについてご記入ください。なお、それぞれのポルフィリン症についての臨床的特徴については、別紙に記載するとおりです。

該当する患者さんの記入をされた先生方におかれましては、お手数ですが回答票を下記連絡先まで郵送、FAXまたはEメールで 月 日（曜日）までにご回答いただきますよう、お願いいたします。なお、御不明な点がありましたら、いつでもお問い合わせください。

### 対象疾患

1. 急性間欠性ポルフィリン症（AIP）
2. 異型ポルフィリン症（VP）
3. 遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）
4. 肝赤芽球性ポルフィリン症（HEP）
5. 先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）
6. 赤芽球性コプロポルフィリン症（EPP）

### 研究代表者

東京都市大学人間科学部  
学部長 近藤雅雄

### 本研究に関する問い合わせ先・アンケート用紙送付先

〒852-8523 長崎県長崎市坂本 1-12-4

長崎大学医歯薬学総合研究科

放射線疫学分野

教授 高村 昇

TEL: 095-819-7170

FAX: 095-819-7172

E-mail: [takamura@nagasaki-u.ac.jp](mailto:takamura@nagasaki-u.ac.jp)