

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

研究分担者 川田 暁 近畿大学医学部皮膚科教授
上出良一 慈恵医大第三病院皮膚科教授

研究要旨

遺伝性ポルフィリン症の主な臨床症状である光線過敏の新規治療薬の開発を行った。防御指数の算定方法を新たに開発し、化粧品が光線防御効果を有することを確認し、実際に患者へ応用できることが示唆された。

A. 研究目的

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、主な臨床症状として光線過敏が知られている。光線過敏は患者にとってきわめて苦痛であり、QOLを低下させる。特に青少年患者では屋外及び社会活動が制限されるため、光線過敏の治療薬が望まれてきた。

本研究では、遺伝性ポルフィリン症の光線過敏の新規治療薬を開発することを目的とする。

B. 研究方法

光線過敏の治療薬としては、光に当たっても症状を出現させない予防的なものが望ましい。そこで、ポルフィリンに当たって様々な有害事象を起こす光を防御する外用剤を開発する。

まずポルフィリン症において有害な光が410 nm光であることはすでに知られているので、この光を防御する指数の算定方法を開発する。次にこの方法を用いて、すでに市販されている光防御効果をもつ化粧料の評価を行い、比較検討する。この研究は試料と測定器械のみを使用する。患者・正常人・動物について検討することはないため、倫理的には問題が生じない。

C. 結果

まず種々の検討の結果、410 nm光を防御する指数の算定方法を新規に開発した。

次にこの方法を用いて、すでに市販されている光防御効果をもつ4種類の化粧料の評価を行った。そしてポルフィリンに対する防御指数を算定した。その結果、試料1は6.8、試料2は5.7、試料3は2.4、試料4は1.4と算定された。したがって個々の化粧料によってポルフィリンに対する防御効果が大きく異なることが判明した。

D. 考察

この方法は一定条件下の実験室で行うことが可能であり、ヒトや動物などを用いる必要がないため、きわめて実用的であり、得られたデータも信頼性が高い。

防御効果の結果から、光防御を有する化粧料が実際の遺伝性ポルフィリン症患者へ応用できることが示唆された。

E. 結論

本研究によって、遺伝性ポルフィリン症患者に対する新規治療薬の開発の基礎が確立した。来年

度にこの研究が継続されれば、患者自身がこの治療薬を使用することが可能となり、患者のQOL向上に寄与することを確信している。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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.

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

分担研究者 堀江 裕 済生会江津総合病院院長
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

ポルフィリン症は診断と治療が極めて困難であり、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さんに与える精神的苦痛は計り知れない。一方、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、患者さんの裨益するところ大きいものがあると考え、ポルフィリン症例の相談窓口の全国展開をめざして臨床研究を企画した。そこで、インターネットによる相談窓口 WEB サイトを開発し、患者さんの診断と治療に寄与する方法を開発した。その結果、極めて関心度が高いことが分かった。そこで、さらに情報を充実させ、患者への手助けとなり、同時にこちらへも新たな情報を収集することにより、治療に向けてさらに貢献が期待できることがわかった。本研究は患者の QOL 向上にも十分に貢献できることがわかった。

A. 研究目的

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日本列島を駆けまわらなければならない。一方、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、患者さんの裨益するところ大きいものがあると考えた。かかる構想のもとポルフィリン症例の相談窓口の全国展開をめざして臨床研究を企画した。

B. 研究方法

我々は平成14年4月から平成16年5月まで鳥取県費の病院で、平成16年6月から20年3月まで島根県済生会江津総合病院においてポルフィリン症の相談窓口を設置して患者さんのあらゆる相談に対応してきた。相談の内容は診断と治療に関するもの以外に、ポルフィリン症か否かの診

断の入り口に関する質問も多く、尿血液便のどれを測定すべきか不明な医師も多いことが判明した。まずポルフィリン関連物質の測定をしてもらってから、相談に乗りましょうという応答例も多く、勤務時間内では電話でも時間をとるので、時間外にファックスや手紙での対応に限らせてもらって対応することにした。その経験から、患者さんを診察治療する病院が絶対的に不足しており、全国から我々の病院へ受診する患者さんが後を絶たない現況であり、全国どこでも患者さんがみてもらえる体制の必要性が生じてきた。今回その問題を解決する目的で、全国展開している、済生会病院の中で数病院を選び情報を共有し、診断と治療を行うこととした。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た。それらの参加者として、学会、院長会で顔なじみの消化器、肝臓、神経内科などの専門家である先生方を窓口にして今回、イ

インターネットによる相談窓口 WEB サイトを開設し、患者さん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、紹介をおこなう。さらにポルフィリンに関する最新情報を提供し、相談患者さん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作り。

C. 研究結果および考察

参加が得られた病院は、新潟、東京、大阪、広島、島根の済生会 5 病院であった。現在、相談を受けて患者さんの振り分けを行い、情報を受診し、会員限定（無料）で相談内容の返事を送信した。

昨年の 11 月より相談窓口をインターネット上に開設し、開始した 3 月中旬まで 1 カ月間に 10 件以上の相談があった。その後、本研究が開始されてから、急激にヒット数も大増加し、今日現在に向けて増加の傾向にある。

最も関心の高いページは「ポルフィリン症の相談」の患者から先生への生の問合せ内容のやり取りである。しかし、ここに掲載されているのは公開を承諾された一部の患者の情報のみで、実際にはこの 10 倍の問合せがある。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、全国の病院と協力いただける先生との情報共有や相談者の詳細な情報収集システムへ早急に改善する必要がある。

相談内容は確定診断の得られている症例で肝性ポルフィリン症例と骨髄性プロトポルフィリン症例の治療とポルフィリン症と鑑別を要する疾患に分類され相談窓口の実をあげている。

ここに、直接相談のあった東京近辺の患者さんと東京に向いて相談をうけ、都内の病院を紹介した事例を挙げる。

相談事例

1. 東京都在住 30 代女性

1 年前から腹痛、背中痛み、吐き気、腰や首の痛みがあり、病院を転々するも原因不明。7 年前に血尿がでて、子宮内膜症の手術歴あり。3 年前に結婚し、第 1 子出産。その後昨年 10 月から不妊治療にホルモン剤使用したところ、上記症状出現。ポルフィリン症を疑い、尿中 P B G (ポルフィビリノーゲン) が 35m g / d l (正常 5 以下) と増加しており、急性間欠性ポルフィリン症といわれて、本システムに相談。患者さんとは東京で面談し、水分と糖分を十分摂取する方針を伝え、シメチジンを内服し、東京で経過を観察することにして現在にいたっている。

2. 熊本県在住 40 代女性

日光過敏症が 20 歳代からあり、診断不明で膠原病に準じた病気として病院を転々としてきた。ポルフィリン症ではないかとかかりつけ医師に示唆を受け、精査希望で相談あり。赤血球プロトポルフィリンの測定をお願いし、第二報を待った。その結果、112 μ g / d l RBC (正常 80 以下) であり、ポルフィリン症ではないと判断しその旨伝えた。

3. 埼玉県在住 50代女性

骨髄性プロトポルフィリン症。島根県済生会江津総合病院で1週間検査入院した後、東京都済生会中央病院を受診し、今後の経過観察を含めた診察を高木誠院長先生にお願いして今日に至っている。

新患者さんの発見

済生会肝臓疾患の研究会（世話人：東京都済生会中央病院消化器科部長 塚田信廣先生）が20年10月の消化器病学会に合わせて開催され、たまたまポルフィリン症の症状について、ミニレクチャを行ったところ、福岡県済生会福岡総合病院消化器科の徳松誠先生が30代の女性で原因不明の患者さんのポルフィリン症を疑い尿中ポルフィリン前駆物質およびポルフィリン体の検査をした結果、急性間欠性ポルフィリン症例であったことが判明した。済生会の組織を介して診断できた第一例である

以上から、われわれは従来の全国からのポルフィリン症相談窓口をインターネットにより済生会病院に拡げて行うシステム作りを試みた。今回の目的は、相談及びその後の患者さんのフォロー体制を整備することにある。

また、済生会理事長である炭谷茂氏の院長会議にて、済生会の設立からの、社会福祉法人として将来的に取り組むべき課題を示されたが、難病に対する取り組みも重要なテーマであると考えられる。

1) 達成度について

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「先生とのやり取り相談事例」であり、この症状がいかにかいろいろな条件や症状があり、患者が不安に思っているかが予測できる。

以下はアクセス解析によるデータ

(1) アクセスの多い地域別順位

東京→大阪→広島→熊本→福岡→名古屋→京都

(2) リピータセッション数

2~5回の方が上位を占めていることから、かなり関心度が高いことがいえる。

(3) 滞在時間

1~10分が3割近くを占め、このサイトに来る方は、じっくりと読む傾向である（一般の観光サイトは30秒までである）。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究は国内患者向けであるが、上記「達成度」で示したごとく、学術的というよりはむしろ社会的意義の方がきわめて高く、ほかの難病についても大変参考になると思われる。国際的にも有用と思われる。

3) 今後の展望について

関心度が高く、ほかにこのような情報を提供しているサイトは見当たらない。関心度が高い以上は、さらに情報を充実させ、患者への手助けとなり、同時にこちらへも新たな情報を収集することにより、治療に向けてさらに貢献が期待できる。

4) 研究内容の効率性について

本研究の患者側にたった内容として、極めて重要であり、インターネットを介した相談窓口の効率性をさらに高め、患者の早期診断、治療並びにQOLへと発展させることが可能であり、効率的である。

D. 結論

インターネットによる相談窓口WEBサイトを開設し、患者さんの診断と治療に寄与する方法を開発した。その結果、極めて関心度が高いことが分かった。そこで、さらに情報を充実させ、患

者への手助けとなり、同時にこちらへも新たな情報を収集することにより、治療に向けてさらに貢献が期待できることがわかった。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 堀江裕、上村朝輝、高木誠、岡上武、隈井浩治、南尚佳：先天生体謝疾患「ポルフィリン症」の相談窓口の全国展開、第 62 回済生会学会、2009.10
- 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～臨床統計 2008、第 38 回日本肝臓学会西部会 2009.12.4、米子市、肝臓 50:suppl(3): A724、2009.
- 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 2009.12.4、米子市、肝臓 50:suppl(3): A724、2009.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

遺伝性ポルフィリン症診断基準作成に関する研究

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

ポルフィリン症はヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によってポルフィリン代謝関連産物の過剰産生、組織内蓄積、排泄増加を起こす一連の疾患群である。現在までに8病型が知られている。ポルフィリン代謝異常が肝細胞内で起これば肝性ポルフィリン症、骨髄赤芽球内で起これば骨髄（赤芽球）性ポルフィリン症と分類される。また、臨床的には急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症と皮膚の光線過敏症を主とする皮膚型ポルフィリン症に分類される。

急性ポルフィリン症（AIP, ADP, HCP, VP）は思春期から中年期の女性に多く発症し、各種薬剤、月経・妊娠・分娩・ピル服用、感染、飢餓、ストレスなどの誘発要因が必ず関与する。皮膚型ポルフィリン症（CEP, EPP, HEP, PCT）は光曝露による光毒作用によって、種々の形の皮膚症状が発現する。

診断基準については、全国疫学研究、生化学的・分子生物学的研究、臨床症状と各種検査データとの関係などを基に、現在診断基準作成に関する研究を継続中である。そこで、本内容については本研究班によって現在までに達成された諸情報をもとにポルフィリン症診断基準案を作成した。

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

- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘または下痢（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 δ -アミノレブリン酸（ALA）：正常値の5-20倍
- ②尿中ポルホビリノゲン（PBG）：正常値の20-60倍（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

ポルフィリン症の診断基準案

A. 急性ポルフィリン症

1. 急性間欠性ポルフィリン症（Acute Intermittent Porphyria: AIP）

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。

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。

2. 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyria: HCP)

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、便秘または下痢（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 δ -アミノレブリン酸 (ALA) およびポル
ホビリノゲン (PBG) の著明増加
- ②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
- ③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。

3. 異型ポルフィリン症 (Variegate Porphyria: VP)

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、便秘または下痢（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 δ -アミノレブリン酸 (ALA) およびポル
ホビリノゲン (PBG) の著明増加
- ②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
- ③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。

表1 急性ポルフィリン症3型の生化学異常

	尿						糞便				
	PBG、ALA		UP		CPIII		CPIII		PP		
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常	正常

PBG：ポルフィobilノーゲン、ALA：δ-アミノレブリン酸、UP：ウロポルフィリン CPIII：コプロポルフィリンⅢ、PP：プロトポルフィリン

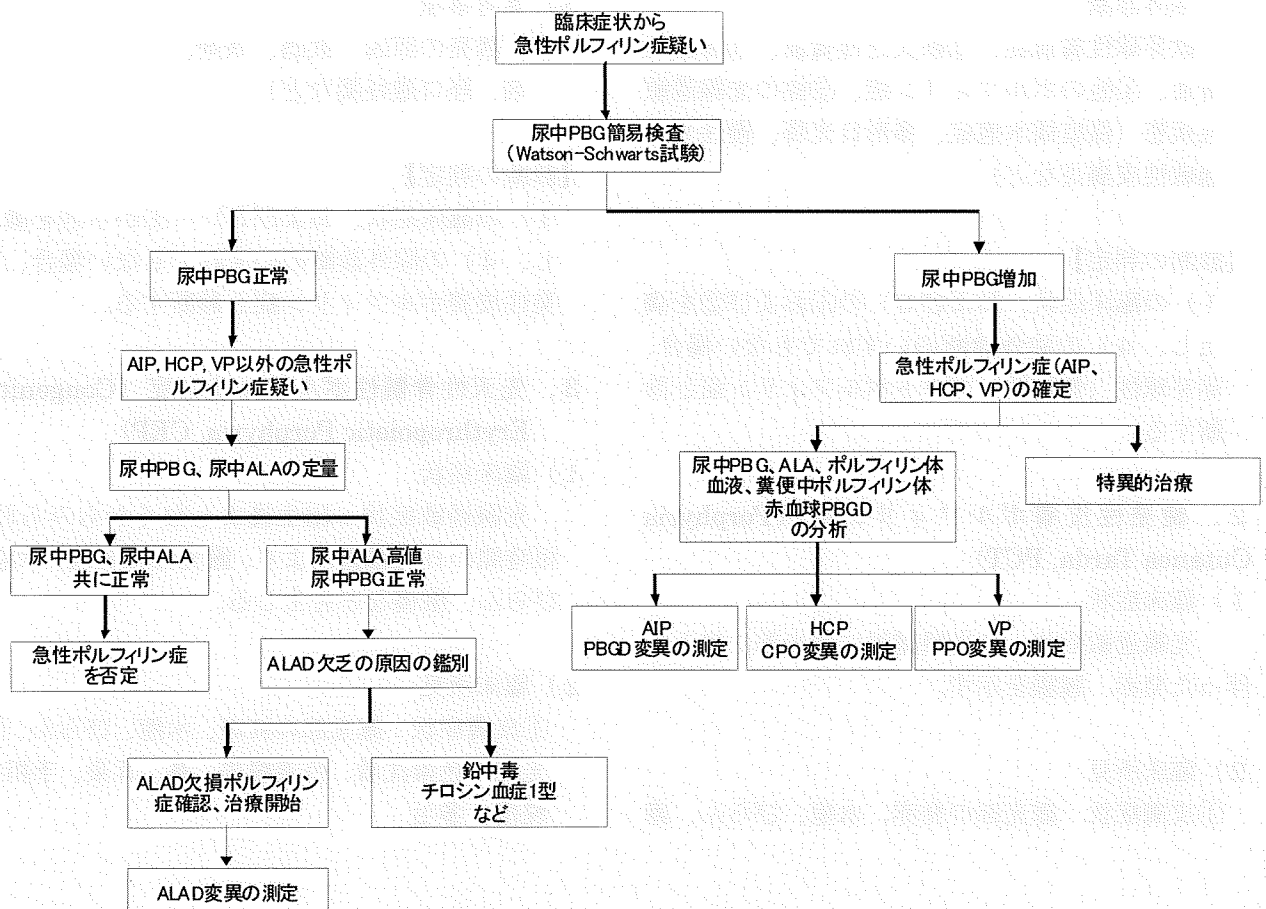


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

B. 皮膚型ポルフィリン症

1. 赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症（Erythropoietic Protoporphyrin, EPP）

1) 臨床症状

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。

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症（Porphyria Cutanea Tarda, PCT）

1) 臨床症状

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尿中ポルホビリノゲン・ δ -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。

3. 先天性骨髄性ポルフィリン症（Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP）

1) 臨床症状

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

- 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、先天性骨髄性(赤芽球性)ポルフィリン症と診断する。

4) 除外診断

表 2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

分類	ポルフィリン症病型	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン
急性 肝臓	A I P	PBDD	ALA, PBG, 5P	正常範囲内	正常範囲内	ALA, PBG
	A D H	ALAD	ALA, UP, CP III	PP	CP, PP	ALA, CP III, PP
	V P	PPO	CP III, UP III, ALA, PBG	正常範囲内	PP > CP, XP	CP III, PP
	H C P	CPO	CP III, ALA, PBG	正常範囲内	CP III	CP III
皮膚型	P C T	UROD	UP, 7P	正常範囲内	CP > PP, isoCP	UP, 7P
	H E P	UROD	UP, 7P	PP (FP, ZP)	isoCP	UP, PP (FP)
	C E P	UROS	UP I > CP I	CP, PP (ZP)	CP I	UP I, CP I
	E P P	FeC	肝障害により CP I	PP (FP)	PP	PP (FP)

XP: X-porphyrin peptide, FP: free protoporphyrin, ZP: zinc-protoporphyrin

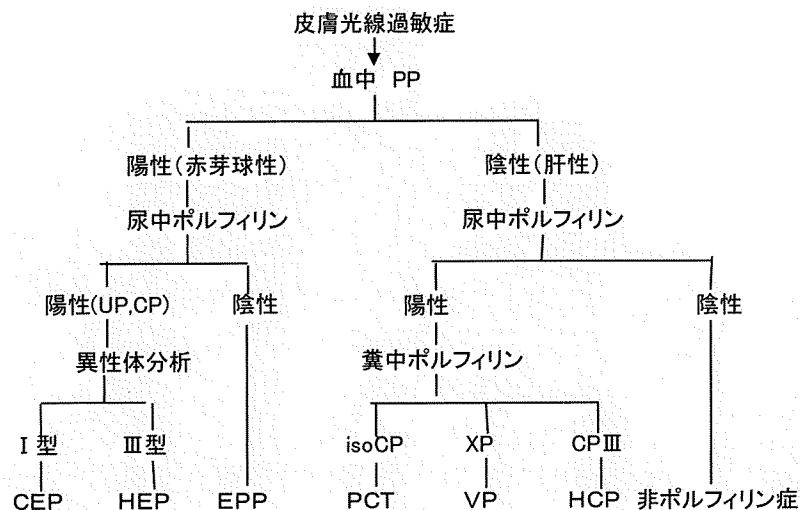


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

遺伝性ポルフィリン症治療指針作成に関する研究

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

ポルフィリン症はヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によってポルフィリン代謝関連産物の過剰産生、組織内蓄積、排泄増加を起こす一連の疾患群である。本症は1923年、AE. Garrodにより代表的な先天性代謝異常疾患の一つとして提唱されて以来、現在までに8病型が知られている。ポルフィリン代謝異常が肝細胞内で起これば肝性ポルフィリン症、骨髄赤芽球内で起これば骨髄（赤芽球）性ポルフィリン症と分類される。また、臨床的には急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症と皮膚の光線過敏症を主とする皮膚型ポルフィリン症に分類される。

急性ポルフィリン症（AIP, ADP, HCP, VP）は思春期から中年期の女性に多く発症し、各種薬剤、月経・妊娠・分娩・ピル服用、感染、飢餓、ストレスなどの誘発要因が必ず関与する。その理由は①チトクロームP-450合成を誘導する物質、②ALAS以外のヘム合成系の酵素を直接阻害する物質、③ALASの過剰産生を促進する物質、④ヘムオキシゲナーゼの産生を促進する要因（飢餓、発熱、ストレス、感染、低酸素等）などによって、遺伝的障害のために低下しながらも辛うじて平衡が保たれていたヘムプールが、さらに強いヘム需要に晒された結果、発症すると考えられている。皮膚型ポルフィリン症（CEP, EPP, HEP, PCT）は光曝露による光毒作用によって、種々の形の皮膚症状が発現する。

治療指針については、現在疫学研究、臨床症状と検査データとの関係、治験等、治療指針作成に関する研究を進行中であり確定されていない。そこで、本内容については現在まで広く有用されてきた内容についてまとめ、本研究班における治療指針案とした。

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

ポルフィリン症の治療指針案

1. 急性ポルフィリン症

急性ポルフィリン症については、大量の点滴、ブドウ糖の投与を行うとともに、疼痛、有痛性

のしびれ、不眠などにはクロルプロマジンを、高血圧、頻脈などにはプロプラノロールなどを、痙攣にはジアゼパム、抱水クロラルなどを投与する。薬剤の使用に際しては十分に注意し、適切に使用する。早期に診断し、禁忌薬剤（別紙）の使用を避ければ予後は良好である。ヘマチンやヘムアルギニンの静脈内投与が臨床症状とポルフィリン代謝異常の改善に有効と報告されているが、日本では市販されていない。また、シメチジンには肝ALAS活性抑制作用があり、代謝異常の是正も含めて有効と報告されている。重症の場合には血漿交換が適応となる。

【病態】

急性間欠性ポルフィリン症（AIP）に代表される急性ポルフィリン症では、発症は急性で、①種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘、②四肢脱力、けいれん、精神異常、③高血圧、頻脈、発熱など多彩な神経内臓症状を呈し、しばしば急性腹症やイレウス、虫垂炎、ヒステリーなどと誤診される。

発作の誘因として、種々の薬物、性ホルモンのアンバランス（生理前や妊娠、出産）、飲酒、喫煙、感染症、カロリー摂取不足（肝hemeoxygenaseの誘導）などが指摘されている。発作誘発のメカニズムとして、ヘム蛋白のひとつである肝cytochrome P450の誘導（＝ヘム産生増加）およびhemeoxygenaseの誘導（＝ヘム消費亢進）、あるいは酵素障害によるヘム合成阻害など、結果としてALASが誘導される状況にあることを理解しておく。

【診断】

診断のポイントは症状からまず本症を疑うことである。上記症状を呈し、かつ急性期の尿中 δ -アミノレブリン酸（ALA）、および尿中ポルフォビリノゲン（PBG）が高値であれば急性ポルフィリン症と考えて治療を開始する。尿中PBG過剰は、等量のErllich試薬（2% paradimethyl aminobenzaldehyde in 100ml 6M hydrochloric acid）の添加により尿が赤色化することで示される。さらに、2倍量のクロロフォルムを添加振盪してもPBGは溶出されずに分離する。また、赤血球中のPBGD活性が50%以下を示す。

近年、ポルフィリン症では各病型の確定診断の目的で責任酵素の遺伝子解析が可能となっているが、本邦では現在解析可能な施設は限られている。

【治療方針】

根本治療はなく、発症予防（誘因の回避・除去）と対症療法が基本である。

日常生活における発症予防として、タバコ、アルコール、誘発薬剤、排卵誘発剤などを避け、適切なカロリー摂取を心がける。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（別紙参照）。急性発作は重篤であり処置を誤れば致命的ともなることから、危険が予測される薬物の投与に当たっては別の薬物を選択するか、緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限って、尿中PBGをみながら使用するべきである。

なお、急性ポルフィリン症の遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こり易さは様々である。すなわち、同じ変異保因者でも年齢や性、発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。たとえば、現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく、一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には、経産婦、中年以前の男性、赤色尿、尿中PBG陽性、5年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

発症時の具体的な治療法として、下記を適宜組み合わせる。なお、重症例では呼吸管理を含めた集中治療が必要となる。

1. 急性期治療

- 1) 尿中ALA、PBG排泄促進およびカロリー補充の目的で、10%ブドウ糖液3,000～4,000 mL/日点滴する。
- 2) 肝ALAS活性抑制の目的で、タガメット注 1回 200mg 1日4回点滴または静注（保険適応外）する。
- 3) 外因性ヘムによるネガティブフィードバックの目的で、Normosang®注（国内未承認） 1

回 3mg/kg 1日1回 緩徐に静注4-7日間投与する。

(ヘムアルギネート製剤であるNormosang®はすでにフランスなど欧州各国で承認され高い有効性が認められている。わが国では未承認であるが、2008年末にようやく国内開発に関するライセンス契約がシミック(株)により締結された。)

2. 対症療法

1) 腹痛、嘔吐、頭痛、不安

コントミン注 1回 10-50 mg筋注 1日4回まで。軽症には、コントミン錠 1日 25-50 mg分2-4内服。激しい疼痛には、塩酸ペチジン注 50mg皮下、筋注または緩徐に静注、あるいは、モルヒネ注 5-10mg皮下注を適宜使用する。

2) けいれん

(低Na血症を伴う場合が多いため電解質の補正に留意する)

ホリゾン注 1回5-10 mg筋注または緩徐に静注 必要に応じて3~4時間ごと。

(注意:ジアゼパムは誘発薬剤の扱いで、緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限る。このため、AIPの治療においてはけいれんのコントロールに最も難渋する)

3) 高血圧、頻脈

インデラル錠30-60 mg 分 3内服

2. 皮膚ポルフィリン症

皮膚型ポルフィリンについては、遮光とともに、外傷を起こさないように注意する。CEP、EPP では光曝露による急性症状を起こし易く、遮光を常に心がける。EPPではβ-カロチン、コレステラミン樹脂、シメチジン、ヘマチン、コール酸などの投与および血漿交換等が試みられているが、確実なものはない。肝障害のないEPPは予後が比較的良好であるが、肝障害がある場合は肝不全を起こすことがあるので十分に注意

する。PCT ではアルコールなどの誘発因子があればこれを除去する。PCTの軽症例では誘因を除去するだけで尿中ポルフィリンが正常化する。著しく高値の場合は瀉血療法を行う。また、鉄キレート剤としてデスフェリオキサミンが、HCV合併PCTではインターフェロン投与の有効性が報告されている。

【病態】

主要な皮膚型ポルフィリン症には3型ある。骨髄性プロトポルフィリン症(EPP)はフェロケラターゼの遺伝子異常によって発症する。幼小児期からの光線過敏と肝機能障害が主な臨床症状である。光線過敏はポルフィリンに吸収される可視光によって起こる。またこの可視光に曝露されると、肝機能障害が悪化し、時に肝不全を発症し、生命的予後に関わる。

先天性骨髄性ポルフィリン症(CEP)はウロポルフィノーゲンIII・コシンセターゼの遺伝子異常によって発症する。生後すぐからの強い光線過敏、溶血性貧血、脾腫が主な臨床症状である。光線過敏が繰り返されると潰瘍や瘢痕を生じ、さらに顔の変形などもきたす。

晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)はウロポルフィノーゲン・デカルボキシラーゼの活性低下によって発症する。中高年で大量の飲酒歴がある場合やC型肝炎患者に好発する。光線過敏と肝機能障害が主な臨床症状である。

【診断】

診断のポイントはまず光線過敏によって本症を疑うことである。光線過敏症状を呈した場合、赤血球・糞便プロトポルフィリン、尿中δ-アミノレブリン酸、尿中ポルフォビリノゲン、尿中コプロポルフィリン、尿中ウロポルフィリンを検査する。EPPでは赤血球・糞便プロトポルフィリンが高値であり、尿中ポルフィリンは正常値である。CEPでは、赤血球と尿中にウロポルフィ

リンIとコプロポルフィリンIの増加がみられる。PCTでは、尿中ウロポルフィリンが高値である。また、EPPは、一部の施設において遺伝子解析による確定診断が可能である。

【治療方針】

根本治療はなく、光線防御、悪化因子の回避・除去、対症療法が基本である。

日常生活における光線防御としては、ポルフィリンを吸収する可視光を避けることが重要である。そのためにはまず日光の照射量の多い正午前後1時間の外出や屋外活動を控える。次に日傘、帽子、長袖・長ズボン、可視光をブロックするサングラスなどを着用する。そしてサンスクリーン剤を用いる。しかし、通常のサンスクリーン剤は紫外線をブロックするものがほとんどであり、現在ポルフィリン症に適したサンスクリーン剤は市販されていない。

悪化因子としてのアルコール、疲労、睡眠不

足、ストレスなどを避ける。規則正しい日常生活を送ることを心がける。

肝機能異常がある場合は、定期的な肝機能検査を行い、症状に応じた治療を行う。また日光曝露後の肝不全の発症に注意する。

1. EPPの治療

1) β -カロチン、コレステラミン樹脂、シメチジン、ヘマチン、コール酸などの投与

2) 血漿交換

2. PCTの治療

1) 瀉血療法

2) デスフェリオキサミン：鉄キレート剤として使用

3) インターフェロン投与：HCV 合併PCTでの有効性が報告されている。

いずれの治療も保険適応がなく、効果が不確実なことが多い。

(別紙)

急性ポルフィリン症と薬剤

禁忌と考えられている薬剤	
鎮痛剤	ブスコバン®、ペンタジン®
解熱剤	ピラゾロン誘導体:アミピリン、アンチピリン
向精神薬	バルビツレート、アトラキシン®、ドリデン®、ネルボン®、バラミン®、スルホナール、セドルドル、アダリン®、アルビノール®、ロヒプノール®、ノクタン®、アプロナール配合薬、パルギリン、カルジアゾール、コラミン®、アンフェタミン、メジパール
抗けいれん薬	アレビアチン®、ミノアレビアチン®、テグレート®、マイソリン®、ミロンチン、セロンチン、オスポロット®、メサントイン®、ザロンチン®、抱水クロラール
麻酔薬	フルロキセン、アルファキサロン、酢酸アルファドロン、クロロホルム、コカイン、エトレン®、リドカイン、ベントレン®、チアミラール、チオペンタール、エトイン、アミノグルテチミド、メスクシミド、パラメタジオン、フェンサクシミド、トリノメタジオン、フルファキセン、エンフルラン、塩酸リドカイン
降圧薬(利尿薬)	アプレゾリン®、アルドメット®、カタプレス®、アルダクトンA®、ラシックス®、ダイクロトライド®
消炎・鎮痛薬	ボルタレン®、トランコパール®、オパイリン®、シンナミン®、メナミン®、メフェネシン
抗菌薬	サルファ剤、コリスチン、エリトロマイシン、ウイントマイロン®、イソニアジド、ピラジナミド、アルビオシン、フラジール®、グリセオフルビン
内分泌薬	ラスチン®、トリナーゼ®、ダイヤビニース®、女性ホルモン製剤、経口避妊薬
その他	プリンペラン®、ダシクリン、プロベネシド、麦角アルカロイド、テオフィリン、ブルスファン、ロイケリン®
これらのなかには、臨床的にも実験的にも危険性が証明されているものから、実験室レベルで危険性が示唆されているにすぎないものまでである。	
安全と考えられている薬剤	
疼痛(腹痛・四肢痛のみ)	クロルプロマジン、オピスタン®、モルヒネ、プロバンサイン®、プロプラノロール、(シメチジン)
悪心・嘔吐	プロマジン、クロルプロマジン、ボナミン®、ミグタミン®
便秘	ネオスチグミン®、プロスチグミン®
高血圧・頻脈	プロプラノロール、レセルピン、イスマリン®、トランデート®、ニトロプルシド、臭化ジエチルアンモニウム、オルミジン
精神症状・不安・不眠	クロルプロマジン、プロマジン、トリフロペラジン®、ノバミン®、リタリン®、センシバル®、(セルシン®、コントール®、トフラニール®、トリプタノール®)
けいれん	(セルシン®、リポトリール®、デパケン®)
解熱・鎮痛薬	アスピリン、ピリナジン®
抗ヒスタミン薬	ピレチア®、ベナドリール®、アレルギン®、ミグタミン®
抗炎症・鎮痛薬	インドメタシン、ポンタール®、ブルフェン®、ナイキサン®、コルヒチン、(フェニルブタゾン)
抗菌薬	ストレプトマイシン、ペニシリン、セフェム、セファレキシム、ゲンタマイシン、(クロロマイセチン®、テトラサイクリン、リファンピシン、フラダンチン®)、プリマキン、キニン
心臓薬	アトロピン、ジギタリス、ニトログリセリン
利尿薬	サイアザイド、ルネトロン®、ダイアモックス®、ザリルガン
麻酔薬	プロカイン、シタネスト®、テトラカイン、マーカイン®、フェンタネスト®、笑気ガス®、麻酔用エーテル、ドロペリドール、シクロプロパン、(フローセン®、エポントール®、ケタミン)、フェンタニール、セボフルレン、ブピバカイン、プロピトカイン、ハタロン、硫酸アトロピン、ファモチジン、プロボフォール、ベクロニウム、ハロセン、エンフルレン
筋弛緩薬	スキサメニウム、デカメニウム、d-ツボクラリン、ガラミン®、(ミオブロック®)
内分泌薬	インスリン、フェンホルミン、メチオジール®、プロバジール®、オキシトシン
その他	ペニシラミン、ヘパリン、ジクマロール、アドレナリン、ステロイドホルモン、クロフィプレート、AMP、ATP、ビタミンB、ビタミンC、ビタミンE、アクチノマイシンD、ビンブラスチン、シスプラチン、ブレオマイシン、(EDTA、エンドキサン®)
()内のものは一応安全とされているが、危険とする報告もあり、すべての薬剤使用についての十分な経過観察が必要	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する 一覧表

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
近藤雅雄	ポルフィリン代謝異常症	小川聡	内科学書	中山出版	東京	2009	399-405
近藤雅雄	ポルフィリン体とその前駆物質	和田攻	臨床検査ガイド	文光堂	東京	2009	978-981
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	日本臨床	大阪	2009	772-775
近藤雅雄	δ-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	日本臨床	大阪	2009	776-779
近藤雅雄	δ-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	日本臨床	大阪	2009	780-783
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	日本臨床	大阪	2009	787-789
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	日本臨床	大阪	2009	790-792
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	日本臨床	大阪	2009	793-796
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	日本臨床	大阪	2009	797-800
中野 創	ポルフィリン症	馬場直子	小児科臨床ピクシス	中山書店	東京	2009	
前田直人	急性間欠性ポルフィリン症	山口徹	今日の治療指針	医学書院	東京	2009	605-606

雑誌

発表者 氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kondo M	Porphyria in Japan: The past, present, and future(Mini Rview)	Porphyryns	18(2,3)	1-6	2009
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	Porphyryns	18(4)	1-4	2009
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	Porphyryns	18(4)	5-11	2009
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
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(7)	1225-1230	2009

IV. 主な研究成果の 刊行物・別冊