

平成 22 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：H22-難治-一般-180
研究期間：平成 22 年 5 月 18 日から平成 23 年 3 月 31 日まで

第 1 回班会議 議事録

日時：平成 22 年 8 月 28 日（土）13：30～19：00
場所：品川イーストワンタワー、貸会議室 21F「ミーティングルーム I」
東京都品川区区品川 電話 03-6718-9117
出席者：近藤雅雄、川原 繁、前田直人、大門 真、竹谷 茂、中野 創、高村 昇、
上出良一、川田 暁、網中雅仁、（敬称略）

議 題

1. はじめに

研究の趣旨、内容、日程などが報告された。

平成 22 年度の研究を引き継ぐこととなった。当分野の研究期間は原則として 1 年間（平成 22 年度）までとなっている。前年度の目標である「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の発表と質疑討論

1) 平成 21 年度研究総括報告について（近藤雅雄）

ポルフィリン症の概要、患者実態調査に関する研究、スクリーニング法の開発、生化学診断法の開発、診断基準の作成、治療法及び治療指針作成に関する研究、遺伝子解析による患者の実態解明に関する研究、患者の QOL 向上及び相談窓口の全国ネットワーク構築に関する研究について報告された。

2) 遺伝性ポルフィリン症全国疫学調査（一次調査）の結果報告について（川原繁）

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）を満たす患者数を問う調査票を送付した。一次調査から得られた患者の実数を、
急性間欠性ポルフィリン症 ・ 遺伝性コプロポルフィリン症 ・ 異型ポルフィリン症 ・ 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 ・ その他のポルフィリン症について報告した。今後二次調査を行う予定である。

3) 骨髄性プロトポルフィリン症の臨床研究について (川原 繁)

骨髄性プロトポルフィリン症の臨床症状と血中プロトポルフィリン量における検討結果を報告した。

4) 急性間欠性ポルフィリン症における遺伝子解析の意義 (前田直人) について

これまでAIPの遺伝子解析の経緯、今回新たな症例に対してHMBS遺伝子を解析した結果、遺伝子解析の意義などを報告した。AIPにおける遺伝子解析は、診断の確定のみならず、家系内保因者の発見とその発症予防や早期治療、あるいは変異の有無を明らかにすることで患者・家族の精神的苦悩の緩和や除去にも有用であることを報告した。

5) 急性間欠性ポルフィリン症における遺伝子解析の意義について (大門 真)

AIPの2家系にて病因遺伝子であるHMBS遺伝子の異常を検出することが出来た。本疾患患者さんの遺伝子異常の解析を効率的に行うための、解析システムが構築できたことを報告した。

さらに本邦でのヘムアルギニンの使用へ向けて急性ポルフィリン症のヘムアルギニン治療の臨床治験が行われていることを報告した。第I相試験：安全性及び薬物動態の検討、第II相試験：有効性及び安全性の検討、第III相試験：安全性確認試験についての説明があった。

6) EPP患者の解析と分子機構について (竹谷 茂)

EPPの症状の差異が遺伝子の違いで説明可能かどうかについての研究成果を報告した。特に保因者と患者、重症と軽症、人種による違いについての研究結果を報告した。

7) 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断：現状と展望について (中野 創)

皮膚型遺伝性ポルフィリン症のすべての病型の遺伝子診断をセットアップしたことを報告した。解析した結果、日本人25家系において18個の変異が同定されEPPの診断が確定され、新規変異が13個であったことを報告した。今後変異が同定できないEPP家系についてエクソンコピー数を定量するシステムを確立すること、変異が同定できないEPP家系についてFECH酵素活性の低下を確認することを課題として報告した。

8) 皮膚型ポルフィリン症患者におけるQOL評価について (高村 昇)

皮膚型ポルフィリン症患者のQOLや精神的健康度を評価することを目的として、医療機関に通院している患者および対照群に対する質問紙郵送法による横断調査を行うことを説明した。特に属性把握、SF-36v2 (健康関連QOLを測定する包括的尺度)、skindex-16 (皮膚疾患に特化した疾患特異的尺度)、GHQ-12 (精神健康調査) を対象とすることを説明した。

9) 皮膚ポルフィリン症の患者向けパンフレット案について (上出良一)

初めてポルフィリン症と診断された方々のための「ポルフィリン症 Q&A」

を呈示した。症状の詳細、原因、遺伝の有無、診断、治療法、光線の種類、光線防御、日光に当たった時の対処法、注意する薬剤、患者会についての説明があった。

10) EPP に対するサンスクリーン剤の予防的効果について (川田 暁)

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における光線防御の重要性をまず説明した。ポルフィリン症の光防御の問題点として、可視光をブロックする必要があること、従来のサンスクリーン剤は無効であること、可視光をブロックするものが必要であることを述べ、現況では適正なものがないため、新規開発が必要であることを説明した。その後新規治療薬としてのサンスクリーン剤の開発状況を説明した。

11) 本研究班としてのホームページの開設について (全員)

本研究班としてのホームページを開設することを提案した。まず医療従事者向けのものを、次いで一般向けのものを作成することを決定した。

12) 市民公開講座について (全員)資料参照

耳介の班会議の前後に市民公開講座を開催することを決定した。

4. その他、今後の会議日程など

1. 次回班会議 平成 23 年 1 月 8 日 (土) 班会議 13:00~17:00、懇親会 17:00~ (予定)

場所 大阪、各研究の進捗状況をプレゼンする。

出席者: 分担研究者ならびに研究協力者ほか関係者

平成 22 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：H22-難治-一般-180
研究期間：平成 22 年 5 月 18 日から平成 23 年 3 月 31 日まで

第 2 回班会議 議事録

日時：平成 23 年 1 月 8 日（土）13：30～19：00
場所：大阪、梅田スカイビル（新梅田シティ）22 階
大阪府大阪市北区大淀中 1-1 電話 06-6440-3901
出席者：近藤雅雄、川原 繁、前田直人、大門 真、竹谷 茂、中野 創、高村 昇、
上出良一、川田 暁、網中雅仁（敬称略）

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 22 年度）までとなっている。前年度の目標である「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の発表と質疑討論

1) 遺伝性ポルフィリン症全国疫学調査（二次調査）の中間報告について（川原繁）

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）を満たす患者数を問う調査票を送付した。一次調査から得られた患者の実数を、急性間欠性ポルフィリン症・遺伝性コプロポルフィリン症・異型ポルフィリン症・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・その他のポルフィリン症について報告した。さらに二次調査を施行し、得られた骨髄性プロトポルフィリン症 29 例についてまとめた。それら 29 例の性別、年齢分布、発症から診断までの期間、家族歴、皮膚症状、血清プロトポルフィリン値、肝疾患、貧血の有無、光防御について報告した。

2) ポルフィリン症患者および未発症血縁者における尿中ポルフィリンと酸化ストレスの関連性（網中雅仁）

病型別のポルフィリン症患者における酸化ストレスの特徴を明らかにするため

に、ポルフィリン症患者と未発症血縁者における酸化ストレスの影響を比較検討した。さらに PCT 患者の治療前後における酸化ストレスの変化を検討した。具体的には尿中ポルフィリン (CP および CP I/III) と酸化ストレス (8-OHdG) との関連性を検討した。

3) Protoporphyrin の蓄積機構に関する分子的検討 (竹谷 茂)

骨髄性プロトポルフィリン症ではプロトポルフィリンの蓄積が本態の 1 つであり、プロトポルフィリンの蓄積機構を解明することがきわめて重要である。そこで癌の δ -aminolevulinic acid (ALA) 誘因性光力学的療法の分子機構と応用を検討した。まずフェロケラターゼを強発現させた各種細胞の、ALA による光損傷に対する効果と ALA によるプロトポルフィリン IX の蓄積を検討した。さらに各種キノロン系抗菌薬と heme oxygenase のそれらに対する効果を検討した。

4) 遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断 2010 (中野 創)

皮膚型遺伝性ポルフィリン症のすべての病型の遺伝子診断をセットアップしたことを報告した。解析した結果、CEP1 家系、VP3 家系、EPP31、HCP1 家系の遺伝子診断を実施した。解析した日本人 31 家系において 24 個の変異が同定され EPP の診断が確定された。新規変異は 17 個であった。

今後変異が同定できない EPP 家系についてエクソンコピー数を定量するシステムを確立すること、変異が同定できない EPP 家系について FECH 酵素活性の低下を確認することを課題として報告した。

さらに最近遺伝子診断で確定診断されたポルフィリン症についての検討結果を報告した。

5) 皮膚型ポルフィリン症における QOL 評価 (高村 昇)

一般的に難病患者の QOL (Quality of Life : 生活の質) の低下が指摘されており、疾患ごとの QOL の把握が重要といわれているが、国内におけるポルフィリン症患者の QOL 評価はなされていない。そこで日光暴露を避けるために制約の多い生活を余儀なくされている皮膚型ポルフィリン症患者の QOL や精神的健康度を評価することを目的に本研究が実施された。皮膚型ポルフィリン症患者に対して、SF-36v2 : MOS Short - Form 36 - Item Survey、Skindex-16、GHQ-12 : The General Health Questionnaire を施行し、対象群と比較検討した。

6) 骨髄性プロトポルフィリン症の光防御 (川田 暁)

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における光線防御の重要性をまず説明した。ポルフィリン症の光防御の問題点として、可視光をブロックする必要があること、従来のサンスクリーン剤は無効であること、可視光をブロックするものが必要であることを述べ、現況では適正なものがないため、新規開発が必要であることを説明した。骨髄性プロトポルフィリン症患者の特性に適応させた新規治療薬としてのサンスクリーン剤を報告した。このサンスクリーン剤は、すでに市販され一般人において高価と安全性が確認されている 2 種類のファンデーション剤を組み合わせたものである。実際に骨髄性プロトポルフィリン症患者に 6 ヶ月間使用していただき、その効果と安全性を検討した。その結果、光防御効果と実用性が確認できた。今後の問題点としてより多くの症例での効果と実用性の確認、長期使用試験による安全性の確認、安定的な供給へのアプ

ローチが挙げられた。

7) ポルフィリン症の診断・治療の手引き (班員及び研究協力者全員)

7-1) ポルフィリン症の診断基準案 (近藤雅雄)

まず診断法及び診断基準作成に関する研究として、尿検体の蛍光スペクトル計測系を用いたスクリーニング法を提示した。次いで HPLC による 2～8カルボキシルポルフィリンおよび I、III型異性体の同時分析法を新規開発し、血液、尿、糞便中ポルフィリン測定による鑑別診断法を作成した。さらに検体総数 879 件 (CEP : 60、AIP : 131、HCP:48、VP : 35、AIP : 256、EPP : 93、HEP : 2、PCT:36、Normal : 133) のポルフィリン測定データを用いて、診断基準の作成を行なった。診断基準は急性ポルフィリン症と皮膚ポルフィリン症とに分けて作成した。併せて診断フローと鑑別診断についても報告した。

7-2) 急性間欠性ポルフィリン症の病態と診断 (前田直人)

ヘム合成経路における各種酵素の役割、遺伝性ポルフィリン症の病型・臨床症状・検査所見を概説した。次いで急性間欠性ポルフィリン症の臨床症状として、消化器症状 (腹痛、嘔吐、便秘)、神経・精神症状 (四肢脱力・麻痺、けいれん、精神症状)、自律神経症状 (高血圧、頻脈、発熱、発汗) が主なものである。次に誘因として誘発薬剤、喫煙、飲酒、飢餓、ストレス、感染症、性、年齢、妊娠、出産が重要である。生化学的には尿中、糞便中のポルフィリン値によって病型が鑑別できる。AIPに関してはポルフィリン症の中でいち早くその責任酵素であるPBGD (=HMBS) 遺伝子がクローニングされ、欧米を中心としてこれまでに欠失変異や挿入変異、ミスセンス変異、スプライシング変異を含めて270余りの遺伝子変異が報告されている。HMBS遺伝子の解析では確定診断が可能であり、また、いったん遺伝子変異が明らかになれば、従来は困難であった家系内の潜在性未発症保因者の正確な把握とその将来の発症予測・予防が可能となる。

7-3) 急性間欠性ポルフィリン症の治療 (大門 真)

治療方針としては、根本治療はなく、発症の予防 (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。急性期 (発作時) の治療としては、まず本症を増悪させ得る薬物の投与を中止する。症状等より軽症発作と判断された場合は、生理食塩水に溶解したブドウ糖液をまず静脈内投与する。中等度～重症と判断される場合は、ヘミン (ヘマチン、ヘム アルブミン、あるいは、ヘム アルギニン) の投与を考慮する。間欠期 (非発作時) の治療としては一次病変と二次病変の予防に分けられる。一次病変の予防としては、適切な栄養補給・ポルフィリン症を誘発させることが知られている薬物、あるいは化学物質の使用の回避・ホルモン剤の投与などが挙げられる。二次病変の予防としては、早期からの精神科的治療及び効果的な痛みへの治療が重要である。

7-4) 皮膚ポルフィリン症の予防と治療(上出良一)

ポルフィリン症患者の QOL を考慮した光線防御について述べた。最近の皮膚ポルフィリン症患者における実際的な光防御の方法として、帽子や衣服による物理的防御が重要である。特に衣服は暑さにも配慮したものが望ましい。さらに光防御の際に注意すべき点として、詳細な問診で光線過敏症状の程度を把握すること、肝障害の有無を確認すること、赤血球中のプロトポルフィリン値を確認することが重要である。光線過敏症状としては、急性症状として灼熱感、腫脹、紅斑、水疱・血疱、びらん、痂皮が、慢性症状として皮膚脆弱性、萎縮性瘢痕、線状瘢痕などが挙げられる。

骨髄性プロトポルフィリン症患者に対する指導のポイントとして、最も注意すべきは不用意に急激大量あるいは連日日光を浴びることを避けることである。溶血した赤血球から大量のプロトポルフィリンが漏出し、肝臓に蓄積して急性肝不全を生じることがあるからである。治療としては、発赤腫脹などの急性皮膚症状に対しては、直ちに冷水で冷やし、副腎皮質ステロイドホルモンで炎症を抑制する。

ポルフィリン体の光化学反応で発生する一重項酸素の消去と色素による光線防御を目的としてのβカロテン内服は本症でも試みて良いと思われる。肝障害に対してはプロトポルフィリンの過剰産生抑制（洗浄赤血球輸血，ヘマチン投与），胆汁中排泄の促進（ウルソデスオキシコール酸），腸肝循環の抑制（コレステラミン）などが行われる。高度の胆汁うっ滞で肝不全に到った場合は肝移植の適応となる。貧血に対する鉄剤の投与は急激な症状悪化をもたらすため禁忌である。貧血には輸血で対応する。

遺伝相談に関しては無症候性キャリアが存在するため、家族の遺伝子解析が重要である。社会的活動として、患者会の全国ポルフィリン代謝障害友の会「さくら友の会」がある。

平成 21 年度研究総括報告について（近藤雅雄）

ポルフィリン症の概要、患者実態調査に関する研究、スクリーニング法の開発、生化学診断法の開発、診断基準の作成、治療法及び治療指針作成に関する研究、遺伝子解析による患者の実態解明に関する研究、患者の QOL 向上及び相談窓口の全国ネットワーク構築に関する研究について報告された。

4) 急性間欠性ポルフィリン症における遺伝子解析の意義（前田直人）について

これまで AIP の遺伝子解析の経緯、今回新たな症例に対して *HMB5* 遺伝子を解析した結果、遺伝子解析の意義などを報告した。AIP における遺伝子解析は、診断の確定のみならず、家系内保因者の発見とその発症予防や早期治療、あるいは変異の有無を明らかにすることで患者・家族の精神的苦悩の緩和や除去にも有用であることを報告した。

5) 急性間欠性ポルフィリン症における遺伝子解析の意義について (大門 真)

AIPの2家系にて病因遺伝子であるHMBS遺伝子の異常を検出することが出来た。本疾患患者さんの遺伝子異常の解析を効率的に行うための、解析システムが構築できたことを報告した。

さらに本邦でのヘムアルギニンの使用へ向けて急性ポルフィリン症のヘムアルギニン治療の臨床治験が行われていることを報告した。第I相試験：安全性及び薬物動態の検討、第II相試験：有効性及び安全性の検討、第III相試験：安全性確認試験についての説明があった。

6) EPP患者の解析と分子機構について (竹谷 茂)

EPPの症状の差異が遺伝子の違いで説明可能かどうかについての研究成果を報告した。特に保因者と患者、重症と軽症、人種による違いについての研究結果を報告した。

7)

8) 皮膚型ポルフィリン症患者におけるQOL評価について (高村 昇)

皮膚型ポルフィリン症患者のQOLや精神的健康度を評価することを目的として、医療機関に通院している患者および対照群に対する質問紙郵送法による横断調査を行うことを説明した。特に属性把握、SF-36v2(健康関連QOLを測定する包括的尺度)、skindex-16(皮膚疾患に特化した疾患特異的尺度)、GHQ-12(精神健康調査)を対象とすることを説明した。

9) 皮膚ポルフィリン症の患者向けパンフレット案について (上出良一)

初めてポルフィリン症と診断された方々のための「ポルフィリン症 Q&A」を呈示した。症状の詳細、原因、遺伝の有無、診断、治療法、光線の種類、光線防御、日光に当たった時の対処法、注意する薬剤、患者会についての説明があった。

10) EPPに対するサンスクリーン剤の予防的効果について (川田 暁)

11) 本研究班としてのホームページの開設について (全員)

本研究班としてのホームページを開設することを提案した。まず医療従事者向けのものを、次いで一般向けのものを作成することを決定した。

12) 市民公開講座について (全員) ……………資料参照

耳介の班会議の前後に市民公開講座を開催することを決定した。

4. その他、今後の日程など

1. ポルフィリン症市民講座開催について (資料プログラム参照)

平成23年1月9日(日) 10:00~11:45(予定)

場所 大阪、梅田スカイビル(新梅田シティ)22階。

出席者：ポルフィリン症患者及びその家族、一般市民、分担研究者ならびに研究協力者ほか関係者

平成 22 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：H22-難治-一般-180
研究期間：平成 22 年 5 月 18 日から平成 23 年 3 月 31 日まで

ポルフィリン症市民講座 報告書

日時：平成 23 年 1 月 9 日（日）10：00～12：30
場所：大阪、梅田スカイビル（新梅田シティ）22 階
大阪府大阪市北区大淀中 1-1 電話 06-6440-3901
添付資料：ポスター及び写真
出席者：45 名（ポルフィリン症患者及びその家族、一般市民、分担研究者ならびに研究協力者ほか関係者）

1. はじめに（川田 暁）

まず「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」（班長：川田 暁）は、平成 22 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）によって組織され、研究活動を行っている。本研究班は平成 21 年度（班長：近藤雅雄）から開始されている。本研究班の活動の 1 つとして市民講座の開催を決定した。遺伝性ポルフィリン症はきわめて稀な疾患であるため、本症に対する正確な情報が得られにくいのが現状である。特に患者自身やその家族も、正確な情報入手することがきわめて困難であり、疾患を正しく理解することに苦勞している。そこで、今回日本皮膚科学会におけるポルフィリン症のエキスパートの先生方に講演していただき、まず患者とその家族に疾患について正しく理解していただくことを第一の目的とした。次いで遺伝性ポルフィリン症に対して関心のある一般の人々にも門戸を開き、本疾患の希少性や重要性を訴えることを第二の目的とした。

2. ポルフィリン症とは（近藤雅雄）

ポルフィリン症の概要、患者実態調査に関する研究、スクリーニング法の開発、生化学診断法の開発、診断基準の作成、治療法及び治療指針作成に関する研究、遺伝子解析による患者の実態解明に関する研究、患者の QOL 向上及び相談窓口の全国ネットワーク構築に関する研究などを解説した。

3. 急性ポルフィリン症の診断について（大門 真）

ヘム合成経路における各種酵素の役割、遺伝性ポルフィリン症の病型・臨床症状・検査所見を概説した。次いで急性ポルフィリン症の誘因と臨床症状を説明した。特に臨床症状としては、消化器症状、神経・精神症状、自律神経症状が主なものである。ポルフィリン体の生化学的検査と遺伝子による診断を述べた。

4. 急性ポルフィリン症の治療について（前田直人）

治療方針としては、発症の予防（誘因の回避・除去）と対症療法が基本である。特に誘因である、薬剤、喫煙、飲酒、飢餓、ストレス、感染症、性、年齢、妊娠、出産について注意を払うことも重要である。

治療としては、生理食塩水に溶解したブドウ糖液の静脈内投与が第一である。中等度及び重症の場合は、ヘミン（ヘマチン、ヘム アルブミン、あるいは、ヘム アルギニン）の投与を考慮する。現在本邦では治験中である。

5. 皮膚ポルフィリン症の診断 (川原 繁)

骨髄性プロトポルフィリン症について、疫学・臨床症状・検査方法について概説した。臨床症状としては皮膚症状が重要である。特に可視光露光後の痛みと紅斑・水疱・浅い癬痕が特徴的である。また肝疾患の合併についても十分注意を払う必要がある。血中プロトポルフィリン値と肝機能検査を定期的に行う。プロトポルフィリン値が高値の場合は遮光や肝機能に万全の注意が必要である。

6. 皮膚ポルフィリン症の治療と予防 (上出良一)

ポルフィリン症患者のQOLを考慮した光線防御について概説した。皮膚ポルフィリン症患者における実際的な光防御の方法として、帽子や衣服による物理的防御が重要である。特に衣服は暑さにも配慮したものが望ましい。さらに光防御の際に注意すべき点として、最も注意すべきは不用意に急激大量あるいは連日日光を浴びることを避けることである。溶血した赤血球から大量のプロトポルフィリンが漏出し、肝臓に蓄積して急性肝不全を生じることがあるからである。治療としては、発赤腫脹などの急性皮膚症状に対しては、直ちに冷水で冷やし、副腎皮質ステロイドホルモンで炎症を抑制する。

7. 全国ポルフィリン代謝異常症患者の会「さくら友の会」の活動について (近藤雅雄)

本症の社会的活動として、患者会の存在がある。全国ポルフィリン代謝異常症患者の会「さくら友の会」という名称で継続的に活動を行っている。本会の沿革、目的、構成会員、実際の活動について解説した。

Ⅱ. 分担研究報告

遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査に関する研究

研究分担者 川原 繁 近畿大学医学部皮膚科

研究要旨

遺伝性プロフィリン症の一次調査の結果をふまえて、個々の症例の臨床像・治療内容等について二次調査を行った。その結果、二次調査票が比較的多く回収された骨髄性プロトポルフィリン症（34例、回収率55%）について、10歳までに光線過敏症状で発症した症例が76%であったのに対して約半数の例で発症後早期に診断されていないこと、急性肝不全による死亡例を含めて肝障害合併例が約4分の1にみられたことが明らかになった。今後、他の遺伝性ポルフィリン症についても解析を進める。

A. 研究目的

本研究の目的は、2009年度の本邦における遺伝性ポルフィリン症の一次調査の結果をふまえて、急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、異型ポルフィリン症、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、その他のポルフィリン症の各ポルフィリン症患者における臨床症状、検査所見、治療内容などについて二次調査を行い、わが国における遺伝性ポルフィリン症の現状を明らかにし、今後の診断および治療に関するガイドラインに有用な情報を提供することである。

B. 研究方法

一次調査により、各ポルフィリン症患者を診療している医療機関に各疾患別の個人調査票（別表1）を送付し、郵送により回

収して解析する。

（倫理面への配慮）

疫学調査は、疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）を遵守して行った。

また、本調査は、近畿大学医学部の倫理委員会の審査による承諾を受けた上で実施した。

C. 研究結果

今年度は、遺伝性ポルフィリン症の内、骨髄性プロトポルフィリン症について集計、解析した。2011年1月末までに回収された二次調査票は、34例（13医療機関）、回収率は55%であった。

34例の内訳は、男23例、女11例、発症年齢は5歳以下が15例、6歳から10歳が11例、11歳以上が6例であった。発症から診断確定までの期間は、3年以内が18例に

対して4年以上が16例あり、中には25年以上要した例も2例あった。34例中光線過敏症状がみられたのは28例(82%)、露光部の淡褐色斑、小癬痕は29例(85%)と高率であったが、手指背の苔癬化は8例(24%)、多毛は1例(3%)と少なかった。合併症では、肝疾患の合併が3例にあり、内1例は急性肝不全により死去していた。

検査所見では、全例に血中プロトポルフィリン量の増加がみられたが、その値は500未満から7000以上まで幅広く分布した。肝逸脱酵素に関しては、ALT、AST、 γ -GTPのいずれかが上昇していたのは、8例(24%)であった。血清総ビリルビンは5例(15%)にみられた。末梢血ヘモグロビンの減少は15例(44%)にみられた。

治療に関しては、26例(76%)についてサンスクリーン等による遮光が行われていた。薬物療法が行われているのは5例であり、その内容はシメチジン、ウルソデオキシコール酸の内服等であった。

骨髄性プロトポルフィリン症を除く他のポルフィリン症については、二次調査票の回収率が低いため、今後再度請求して回収率を高める予定である。

D. 考察

骨髄性プロトポルフィリン症の多くが小児期に光線過敏症状をきっかけに発症することが確認された。しかし、光線過敏症状が出現してから診断確定までには4年以上要している例が少なくなく、急性肝不全に進行して初めて診断されている例もあり、早期診断が行われていないこと、その結果として不幸な転帰をたどる例があることが明らかになった。

血中プロトポルフィリン量は全例で増加していたが、その程度は種々であった。肝逸脱酵素・血清ビリルビンの上昇が15-24%にみられ、本疾患の約2割に肝機能障害を伴うことが確認された。末梢血ヘモグロビンの減少が44%にもみられた。本疾患では貧血治療薬としての鉄剤投与が悪化因子となることが知られているので、ヘモグロビン減少例に対して鉄剤を投与しないようにという注意喚起が必要であると考えられた。

治療については、76%の患者に遮光指導が行われていたが、一方で24%の患者には特に治療していないという実態が明らかになった。

以上から、わが国における骨髄性プロトポルフィリン症の臨床像と治療についてかなり明らかになり、問題点も浮き上がってきた。

今後、さらに二次調査票の回収を進め、本疾患において、特に肝疾患の合併を誘発する因子などについて検討したい。

また、骨髄性プロトポルフィリン症を除く他のポルフィリン症についても二次調査票の回答結果を集計して、検討する予定である。

E. 結論

今回、遺伝性プロトポルフィリン症の二次調査を行った結果、骨髄性プロトポルフィリン症について、10歳までに光線過敏症状で発症した症例が76%であったのに対して約半数の例で発症後早期に診断されていないこと、急性肝不全による死亡例を含めて肝障害合併例が約4分の1にみられたことが明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文・著書など発表

- ① 川原 繁：光線過敏を伴うポルフィリン症. 皮膚病診療 32：385-388, 2010
- ② 川原 繁：皮膚ポルフィリン症の診断と治療. 日本医事新報 4507：65-58, 2010
- ③ 川原 繁：手背の色素沈着と瘢痕
Medicina 48：84-86, 2011
- ④ 川原 繁. 骨髄性プロトポルフィリン症ハンドブック. 2011.

2. 学会発表

- ① 川原 繁, 川田 暁, 上出良一, 中野 創, 前田直人, 高村 昇, 近藤雅雄：皮膚ポルフィリン症に関する全国疫学調査結果報告(第一報). 第32回日本光医学・光生物学会, 2010年7月, 東京

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

骨髓性（赤芽球性）プロトポルフィリン症（EPP） 二次調査表

所在地

貴施設名

記載者名

担当科

記載年月日

調査対象者番号 別紙対応表参照	性別	1. 男	生年月日	(1. 明, 2. 大, 3. 昭, 4. 平) 年 月 日 (歳)		
		2. 女	居住地	都・道・府・県		
推定発症年月日	年 月	貴院初診年月		年 月		
診断した医療機関	1. 貴院, 2. 他施設, 3. 不明		確定診断年月	年 月		
家族内同症	1. あり (具体的に)、				2. なし	
臨床症状	光線過敏		1. あり 2. なし			
皮膚所見	顔面の色素斑・小癬痕		1. あり 2. なし			
	手指関節背面の苔癬化		1. あり 2. なし			
	多毛		1. あり 2. なし			
赤色尿	1. あり 2. なし 3. 不明					
合併症	肝疾患		1. あり (具体的に) 2. なし			
	他の合併症		1. あり (具体的に) 2. なし			
検査所見 (直近の値)	赤血球プロトポルフィリン量		μg/dl RBC			
	赤血球蛍光		1. 陽性 2. 陰性 3. 未検			
	光溶血現象		1. 陽性 2. 陰性 3. 未検			
	病理検査		血管周囲にPAS 陽性物質の沈着	1. あり 2. なし 3. 未検		
	血液検査所見		赤血球数	万/ml		
			ヘモグロビン	mg/dl		
			ヘマトクリット	%		
	血液生化学検査所見		ALT	IU/l	AST	IU/l
			ALP	IU/l	γ-GTP	IU/l
			T-Bil	mg/dl	血清鉄	μg/dl
肝生検	1. あり (日時 年 月、診断) 2. なし					
FECH遺伝子検査	1. あり 2. なし					
治療	サンスクリーンの使用		1. あり、 2. なし			
	他の治療		1. あり (具体的に) 2. なし			
受診状況	1. 主に外来 2. 主に入院 3. 入院と外来 4. 転院 5. 不明 最終受診日 平成 年 日					

遺伝性ポルフィリン症の生化学診断法および生化学診断基準の作成

研究分担者 近藤雅雄 東京都市大学人間科学部教授

研究要旨

ポルフィリン症の診断には臨床症状、血液検査、肝機能検査、遺伝子診断、酵素診断、生化学診断、光化学的検査、病理学的検査など多項目の検査があるが、この中で最も鑑別・確定診断として有効なのが血液、尿尿中のポルフィリンおよびその前駆体（ δ -アミノレブリン酸, ALA, ポルフォビリノーゲン, PBG）の検査である。しかし、これらの測定は一般検査項目として行われておらず、また、ポルフィリン関連物質の測定機関が少なく、さらに研究室によって診断基準が異なっていることから、診断が遅れる事が多く、患者の QOL を著しく阻害している。国際的にも、未だに診断基準のないのが現状である。

ポルフィリン症は、ポルフィリンの検査から直接本症を確定診断できるシステムは無く、臨床症状から、ポルフィリン症を疑ってから、漸くポルフィリンの検査を行うのが一般的である。そこで、本研究では、ポルフィリン症診断として、各病における典型的な臨床症状をまとめると同時にポルフィリン関連物質測定値から診断できるよう、患者から得られる血液、尿、糞便中の各種ポルフィリン関連物質の測定法並びに測定値（生化学検査データ）をまとめ、診断基準案とした。ポルフィリン分析法としては昨年度開発した各種ポルフィリンの同時自動高速液体クロマトグラフィー分析法によって健常者及びポルフィリン症患者の血液および尿尿中のポルフィリン測定を行い、生化学的診断基準を作成した。

A. はじめに

昨年度の本研究において、生体試料中の異性体を含めた全ポルフィリン分析を開発した。すなわち、生体試料として尿と血漿を用い、前処理操作および高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いて、移動相の溶媒およびグラジエント条件、分離時間、分離カラムを検討し、異性体を含む全ポルフィリンの正確な分離分析法の開発を新規試みた結果、異性体を含めたウロポルフィリン（UP）からプロトポルフィリンIX（PPIX）までのポルフィリン濃度を正確に測定できる方法を確認した。そこで、今年度は、遺伝性ポルフィリン症6病型、すなわち、急性ポルフィリン症として急性間欠性ポルフィリン症（AIP）131検体、異型ポルフィリン症（VP）35検体、遺伝性コプロポルフィリン症

（HCP）48検体の3病型、皮膚ポルフィリン症として晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）36検体、先天性赤芽球生ポルフィリン症（CEP）60検体、赤芽球生プロトポルフィリン症（EPP）93検体の3病型、および健常者133検体、そう検体数536の血液、尿および糞中のポルフィリン関連物質を測定値し、同時に臨床症状の統計学的主要症状（平成21年度報告：ポルフィリン症の臨床統計）から、6病型の診断基準の作成を行った。

B. 研究方法

1. 患者試料

臨床症状からポルフィリン症が疑われた患者に、診断のために必要であることの同意を得て得

た血液、尿、糞便を試料とし、測定まで、 -80°C に保存した。採取した試料は北海道から沖縄まで全国に至る。

2. 試薬

Porphyrin Acid Chromatographic Marker Kit (uroporphyrin I (UP I), heptaporphyrin (7P), hexaporphyrin (6P), pentaporphyrin (5P), coproporphyrin I (CP I) 異性体, mesoporphyrin (Meso) を含む、以下 Kit と略)、uroporphyrin III (UP III), coproporphyrin III (CP III) は Frontier Scientific, Inc. より購入した。アセトニトリルは HPLC 用、その他はすべて試薬特級品を使用した。

3. 試料の調製

1) 試料の採取・保存

ポルフィリンは光により分解し易いので尿、血液、糞便などの試料は必ず遮光する。

尿はスポット尿を用い、クレアチニン単位で補正した。血液はヘパリン加血液または洗浄赤血球を用いた。ポルフィリン定量値は単位赤血球量 (ml または dIRBC) 当りで表した。血漿は全血液状態に比べ、光りによるポルフィリン分解を受けやすいのでただちに遮光保存した。糞 1 回量を用い、1 g 乾燥重量で表した。これら、ポルフィリン測定に用いる試料は遮光して -20°C 以下に保存した。これによって長期間安定である。

(1) 尿中 ALA、PBG の測定

尿中 ALA と PBG の測定は急性ポルフィリン症、鉛中毒、先天性チロシン血症の診断に重要である。ALA、PBG はイオン交換樹脂への特異的な吸着と、ピロール化合物に特異的に反応するエールリッヒ試薬による発色とを利用し、この濃度を分光光度計で測定した。

(2) 尿中ポルフィリン分析

尿については酢酸 ($0.05\% \text{I}_2$ を含む) にて 2 倍に希釈したものを直接 HPLC カラムに $10 \mu\text{l}$ 注入した。

(3) 赤血球中ポルフィリン分析

ヘパリン加血液 0.05ml に DMF 溶液 2.5ml を加え攪拌した後、 $3,000 \text{rpm}$ 、10 分間遠心し、その上清を $20 \mu\text{l}$ を逆相カラム ($4.6 \times 150 \text{mm}$, 5μ) に注入する。溶離液は 50mM テトラブチルアンモニウム溶液 ($\text{pH} 7.5$) とアセトニトリルの混液 ($34:66$) を用い、流速 1ml/分 、 40°C で保持した。赤血球内に存在する FP、ZP は 5 分以内に分離し、これを蛍光検出器の励起波長 420nm 、蛍光波長 630nm にて検出した (FP の吸収極大: $\text{Ex}=403 \text{nm}$, $\text{Em}=619 \text{nm}$, ZP の吸収極大: $\text{Ex}=419 \text{nm}$, $\text{Em}=577 \text{nm}$)。

(4) 血漿、糞便及び組織中ポルフィリン分析

著者らの方法で、血漿 1ml に酢酸エチル-酢酸 ($4/1$, v/v) 溶液にて総ポルフィリンを抽出したのち、HPLC 分析した。

4. HPLC 分析条件

システムは Shimadzu LC-10A VP を用い、カラムは Shiseido CAPCELL PAK C18 AG120、検出器は RF-10AXL 蛍光検出器 (Ex : 406nm , Em : 609nm) を用いた。移動相は A 液: 12.5% アセトニトリル・ 1M 酢酸アンモニウム混合液 ($\text{pH} 5.15$)、B 液: 80% アセトニトリル・ 50mM 酢酸アンモニウム混合液 ($\text{pH} 5.15$) を用い、A 液で 5 分間 hold し、A/B ($100/0$) - A/B ($65/35$) 35 分 Linear グラジエント、A/B ($65/35$) - A/B ($0/100$) 1 分 Linear グラジエント、B 液で 9 分間 hold し、A/B ($0/100$) - A/B ($100/0$) 1 分 Linear グラジエント、A 液で 9 分間 hold した。測定は、流速 1.0ml/min 、温度 40°C で行った。

C. 研究結果

1. 急性ポルフィリン症と尿中 ALA および PBG

表 1 に AIP 73 例、VP 7 例、HCP 14 例、健常者 32 例の尿中 ALA および PBG の平均値、標準偏差、最大値、最小値を示した。表より、ALA の健常値の平均値に対する比率は平均 AIP、HCP、VP の順で高く、各々 21.4 倍、8.1 倍、4.3 倍と高値であつ

た。PBGは同様に89.3倍、23.5倍、6.6倍で、ALAよりも高値であった。また、最低値もALAが2.6倍、1.5倍、1.2倍、PBGが9.5倍、1.5倍、1.4倍と健常値よりも高値であった。この関係を図1に示した。

表1. 健常者及び急性ポルフィリン症の尿中ALA, PBG量
(1) 健常値

	ALA	PBG
n	32	23
Mean	1412.9	672.3
SD	470.0	568.5
Max	2820.0	2690.0
Min	468.2	70.0

(2) 急性ポルフィリン症

	ALA			PBG		
	AIP	HCP	VP	AIP	HCP	VP
n	51	14	7	73	12	6
Mean	30197	11468	6137	60007	15789	4411
SD	26213	18323	3162	38284	17277	4606
max	124200	69200	9950	179231	45300	13400
min	3663	2160	1665	6387	980	947

(3) 急性ポルフィリン症の尿中ALA, PBG量の健常値比

	ALA			PBG		
	AIP	HCP	VP	AIP	HCP	VP
n	64	14	7	83	13	6
Mean	21.4	8.1	4.3	89.3	23.5	6.6
SD	18.6	13.0	2.2	56.9	25.7	6.9
max	87.9	49.0	7.0	266.6	67.4	19.9
min	2.6	1.5	1.2	9.5	1.5	1.4

(n:例数、(3)の値は健常値の平均値に対する倍率を示す)

急性ポルフィリン症/健常者比

	AIP	HCP	VP
ALA	21.4	8.1	4.3
PBG	89.3	23.5	6.6

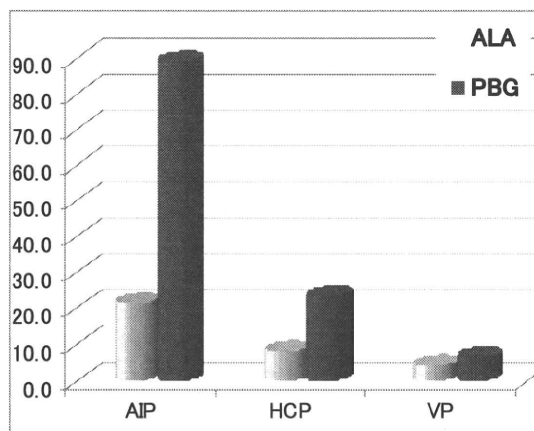


図1. 急性ポルフィリン症の尿中ALAおよびPBG

2. 尿中ポルフィリンの分画測定

標準ポルフィリン溶液のHPLCパターンを図2に示した。図は、カルボキシル数の多い順に出現

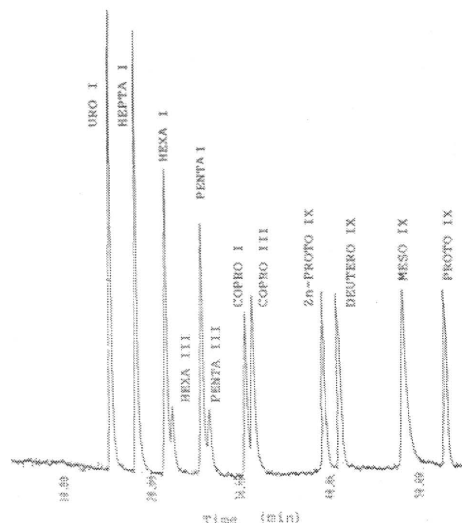


図2. 各種ポルフィリンのHPLCパターン

し、URO Iから7, 6, 5, 4, 3, 2, カルボキシルポルフィリン、並びに2カルボキシルポルフィリンである Zn-PROTO, DEUTERO, MESO, PROTO を示した。HPLC分析はそれぞれのピークが出現する保持時間(横軸)にて、未知の物質を同定し、定量する方法である。本法の保持時間に対する同時再現や標準物質による検量直線の再現性等、すべて

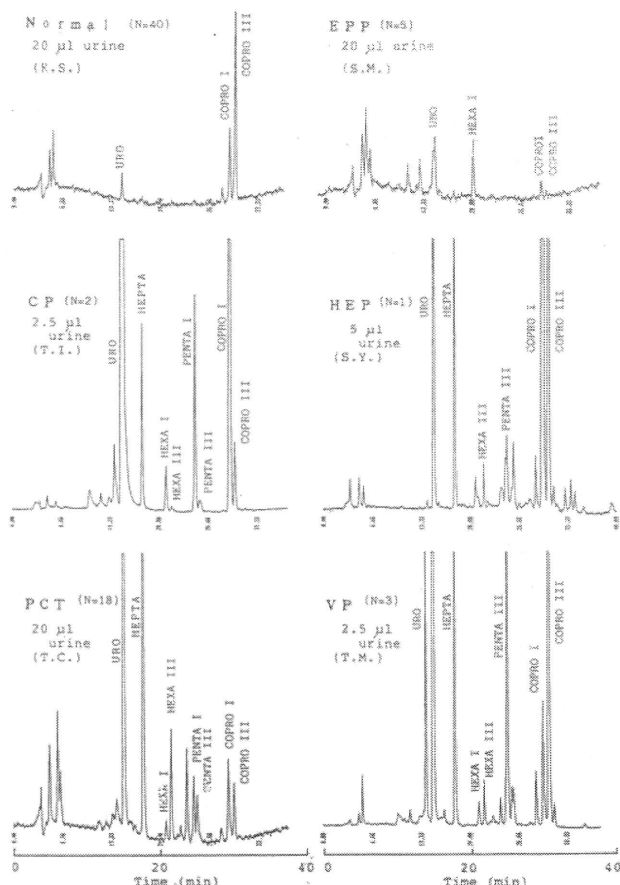


図3. 各種ポルフィリン症の典型的な尿中ポルフィリンHPLCパターン

の点において極めて精密、再現性のいい方法であり、すでに多くの論文に記載され、ポルフィリン分析には本法が広く用いられている。本法を用いて、各種ポルフィリン症の尿中ポルフィリンの出現パターンを見たのが、図3である。

表3は左から、健常者、CP (CEP)、PCT、EPP、HEP (肝骨髄性ポルフィリン症)、VP の典型的な尿中ポルフィリンの HPLC パターンを示す。クロマトの図より、健常者においても UP、CP が少量出現するがポルフィリン症患者ではすべての病型に

において尿中ポルフィリンが増量し、健常者よりも減少することはあり得ない。図のパターンから、CEP では I 型ポルフィリンが優位、PCT では URO、HEPTA が優位、HEP では CP I、III が優位、VP では UP、HEPTA、PENTA、CP の III 型が有意であり、それぞれの病型で異なっていることが一目瞭然である。本法では 6 病型の鑑別確定診断に有用である。

表2に各種ポルフィリン症の尿中ポルフィリン平均値、標準偏差、最大値、最小値、表3に尿中ポルフィリンの平均値を抽出して示した。

表2. 各種ポルフィリン症の尿中ポルフィリンの平均値、標準偏差、最大値、最小値

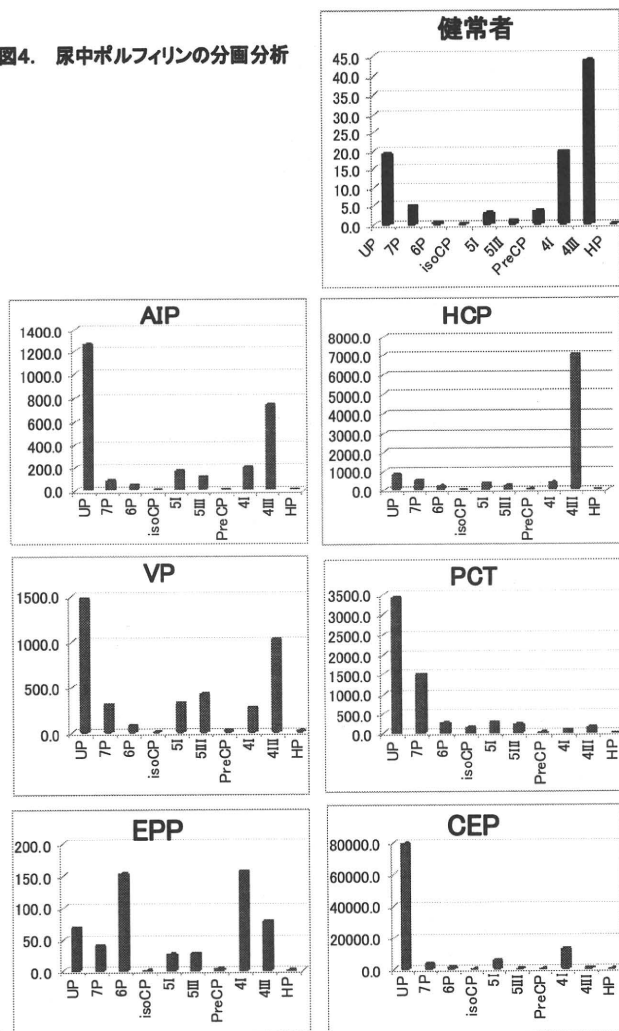
健常者	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	95	86	35	29	67	39	31	97	98	29	98	97
Mean	19.1	5.0	0.6	0.1	3.0	1.1	3.4	19.8	43.7	0.1	90.4	0.6
SD	24.3	6.7	1.7	0.4	3.5	1.4	2.7	13.7	36.2	0.2	66.1	0.4
Max	196.0	55.2	9.0	2.2	14.7	5.9	12.6	77.9	199.1	0.9	385.7	2.8
Min	1.6	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.5	0.6	0.0	7.2	0.1
AIP	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	65	62	47	14	56	48	19.0	65	61	16	65	61
Mean	1260.4	84.7	49.2	0.6	170.0	117.4	6.9	201.9	737.8	3.7	2507.6	0.5
SD	1420.7	111.4	80.6	0.7	307.0	239.6	6.1	644.0	2467.2	3.5	4146.8	1.3
Max	6863.0	586.0	455.0	1.8	2043.2	1494.4	19.8	5141.1	19392.7	14.3	31251.2	8.4
Min	179.2	8.0	2.7	0.0	12.4	6.5	0.6	4.7	13.9	0.0	509.1	0.1
HCP	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	20	20	19	4	21	21	5	21	21	5	21	21
Mean	805.6	485.0	191.2	1.2	348.3	200.2	19.0	364.3	7017.0	7.1	9338.6	0.1
SD	800.1	530.3	190.2	2.4	345.9	209.4	15.8	402.8	8160.4	10.3	9566.8	0.1
Max	3377.7	1775.0	612.0	4.8	1203.5	688.9	37.1	1818.9	34875.7	24.7	39879.7	0.4
Min	32.8	0.0	6.7	0.0	12.9	4.3	2.7	40.4	112.3	0.0	241.8	0.0
VP	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	10	10	9	4	11	10	4	11	10	3	11	10
Mean	1466.2	308.6	78.6	0.0	327.3	423.5	22.0	271.4	1023.0	13.6	3603.3	0.2
SD	2646.7	504.0	81.2	0.0	434.4	947.0	12.5	419.5	1201.2	21.7	4752.6	0.2
Max	8682.5	1395.9	209.2	0.0	1263.2	3075.5	38.5	1403.6	3509.1	38.7	15921.4	0.7
Min	33.5	2.8	0.0	0.0	2.6	2.3	8.1	13.1	159.0	0.2	226.2	0.0
PCT	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	42	42	40	10	40	24	6	42	41	6	41	41
Mean	3418.9	1489.2	252.5	131.8	282.1	214.0	10.4	76.0	136.7	0.0	5906.9	0.7
SD	3726.7	1853.4	261.5	85.7	266.7	245.5	6.1	47.7	143.4	0.0	5851.2	0.4
Max	18133.5	11581.6	962.7	294.3	936.2	1039.9	20.4	209.2	896.0	0.0	31926.9	1.5
Min	116.5	68.2	9.0	13.3	11.8	12.9	3.3	10.4	14.1	0.0	247.3	0.1
CEP	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	11	11	10	3	11	6	3	11	8	3	10	7
Mean	79484.8	3236.2	1232.1	0.0	5418.3	189.5	3.1	12546.2	668.5	0.0	100141.9	20.6
SD	65469.9	3165.5	1740.2	0.0	6335.3	232.8	5.3	9926.8	534.0	0.0	71927.8	11.1
Max	205903.7	11913.1	6097.6	0.0	23579.5	546.8	9.2	38861.4	1707.6	0.0	226431.2	30.6
Min	663.4	47.4	326.6	0.0	221.8	0.0	0.0	1087.8	43.2	0.0	2092.2	4.5
EPP	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
n	37	35	29	9	27	14	15	37	37	6	42	37
Mean	68.0	39.1	151.7	0.5	25.8	27.6	3.2	156.2	78.1	0.7	431.0	1.5
SD	169.1	80.3	727.5	1.5	44.0	61.3	2.9	396.6	127.7	1.2	974.8	1.2
Max	1035.6	451.6	3930.9	4.6	183.3	223.5	8.7	2144.7	708.9	2.9	4886.3	4.2
Min	7.1	1.1	0.2	0.0	0.0	0.0	0.4	4.9	4.0	0.0	2.2	0.1

表3. 各種ポルフィリン症の尿

	UP	7P	6P	isoCP	5I	5III	PreCP	4I	4III	HP	Total P	CPI/III
健常者	19.1	5.0	0.6	0.1	3.0	1.1	3.4	19.8	43.7	0.1	90.4	0.6
AIP	1260.4	84.7	49.2	0.6	170.0	117.4	6.9	201.9	737.8	3.7	2507.6	0.5
HCP	805.6	485.0	191.2	1.2	348.3	200.2	19.0	364.3	7017.0	7.1	9338.6	0.1
VP	1466.2	308.6	78.6	0.0	327.3	423.5	22.0	271.4	1023.0	13.6	3603.3	0.2
PCT	3418.9	1489.2	252.5	131.8	282.1	214.0	10.4	76.0	136.7	0.0	5906.9	0.7
CEP	79484.8	3236.2	1232.1	0.0	5418.3	189.5	3.1	12546.2	668.5	0.0	100141.9	20.6
EPP	68.0	39.1	151.7	0.5	25.8	27.6	3.2	156.2	78.1	0.7	431.0	1.5

表 2, 3 より各々のポルフィリン症の特徴がみられ、これを図 4 に示した。

図4. 尿中ポルフィリンの分画分析



横軸:各種ポルフィリン、縦軸:ポルフィリン量 $\mu\text{g/g}$ クレアチニン

図 3 の各種ポルフィリン症の HPLC パターンでも示したが、ポルフィリン症によってパターンが異なることが鑑別確定診断には重要である。また、急性ポルフィリン症では病型鑑別にも重要であり、図 5 に健常者に対する倍率を示した。

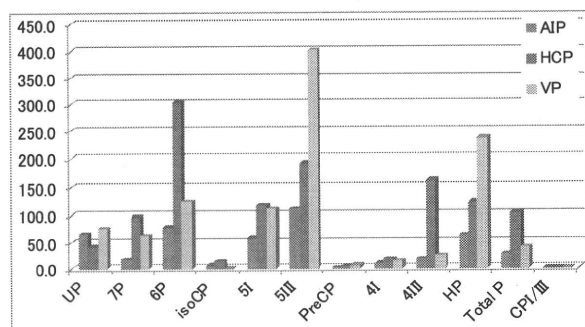


図 5 急性ポルフィリン症の尿中各ポルフィリンの健常者に対する倍率

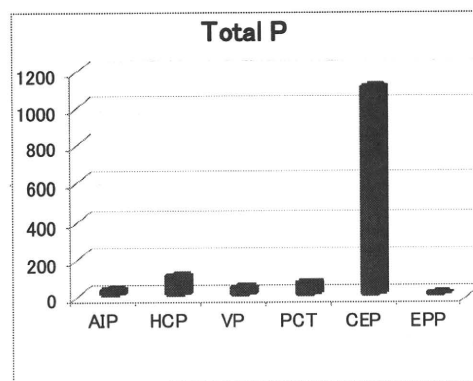


図6. 各種ポルフィリン症の尿中総ポルフィリン量
健常値に対する倍率:AIP 28倍、HCP 103倍、VP 40倍
PCT 65倍、CEP 1108倍、EPP 5倍

また、各々の病型の各ポルフィリン値総量と健常値に対する比率を図 6 に示した。図より、CEP が健常者の平均値の 1108 倍と圧倒的に高く、最も少ないのが EPP の 5 倍であった。EPP は脂溶性の PROTO が増量し、尿中ポルフィリンはあまり増加しないが、肝障害に伴って増量する。PCT は長期飲酒、エストロゲン、鉄などによって誘発される病型で、我が国において発見されているのはすべてポルフィリン症の中で唯一後天性のポルフィリン症で、放置すると肝硬変、肝臓がんに移行するが、適切な対症療法によっては尿中ポルフィリンが減少し、正常に回復するユニークな病型で、未だにその発症機序は不明である。

3. 血液中ポルフィリンの分画測定

表 4 に赤芽球性ポルフィリン症 (EPP, CEP) の血液中ポルフィリンの平均値、標準偏差、最大値、

表4. 赤芽球性ポルフィリン症の血中ポルフィリン量 ($\mu\text{g/dlRBC}$)

健常者	CP	FEP	ZPP	Total	FPP/ZPP
n	23	27	27	27	27
Mean	1.7	12.6	62.3	76.3	0.2
SD	0.6	15.5	31.0	43.0	0.1
Max	2.9	67.8	142.8	172.3	0.7
Min	0.6	2.1	20.0	23.7	0.0
EPP	CP	FEP	ZPP	Total	FPP/ZPP
n	43	43	39	39	43
Mean	7.4	4637.4	282.1	4900.7	28.3
SD	9.3	3972.7	244.6	4131.6	33.6
Max	41.1	19398.7	883.3	20166.7	134.8
Min	0.9	179.1	33.2	191.7	3.8
CEP	CP	FEP	ZPP	Total	FPP/ZPP
n	8	9	8	8	8
Mean	57.1	156.3	275.9	393.6	0.3
SD	7.3	289.5	296.1	325.4	0.1
Max	65.8	924.0	805.0	958.8	0.5
Min	45.8	38.8	98.0	194.2	0.1