

3,000 μ g/dlRBC 以上の場合は、より徹底的な光線防御を行わないと、偶発的過剰曝露で急激に重篤な肝障害を生じる。最近は、一般的にも様々な紫外線防御グッズも市販されており、それらをうまく用いることで、余り奇異な感じを持たれない外観での光線防御が可能となった。なお、ポルフィリン症では作用波長が 405nm を中心とした波長であり、UVA の長波長領域と可視光線領域にあるので、一般的な UVB を対象としたサンスクリーン剤は効果がない。PA 値の高いサンスクリーン剤を厚く塗布することが多少有効である。

貧血を伴う場合、安易に鉄剤を投与すると、急激に肝障害が起こるので禁忌であることを知らせる必要がある。

D. 考察

赤血球中プロトポルフィリン値を参考に具体的な光線防御対策を指導することは、光線曝露による発赤腫脹などの皮膚症状防止と、肝障害予防に役立つと共に、過剰な防御による QOL 低下を避けることができる。

E. 結論

適正な光線防御指導が患者・家族の QOL を保つ上で大切であり、今後、手引きを完成させ、冊子やインターネットコンテンツとして広くアクセスできる体制を構築したい。

F. 研究論文

1. 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,

ポルフィリン 18(4):1-4, 2010.

G. 学会発表

なし。

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし。

皮膚型ポルフィリン症患者におけるQOLの評価に関する研究

研究分担者 高村 昇 長崎大学医歯薬学総合研究科・教授

研究要旨

皮膚ポルフィリン症患者の QOL を適切に評価することは、積極的かつ具体的な支援対策を検討する際の一助になると思われ、長期にわたり患者を支えていくためには必須である。そこで筆者らは皮膚ポルフィリン症患者の QOL 調査を行った。症例数はまだ不十分であるが、皮膚疾患特異的な QOL が一般的な精神的健康度と関連している可能性が示唆され、今後解析症例の積み重ねが重要であると考えられた。

A. 研究目的

皮膚型ポルフィリン症は、日光曝露による光線過敏症(紅斑、水疱、腫脹)、色素沈着、瘢痕などの皮膚症状を主体とした多彩な臨床症状が特徴的で、多様な生活上の困難をもたらす疾患である。病型によって症状に差異があるものの、ポルフィリン症患者の中には体力の著しい低下や日常生活上の制約によって、通常の社会生活を送ることに困難を抱える者もいる。身体的、精神的苦痛のみならず、経済的、社会的側面においても困難に直面することが多く、加えて慢性的な経過を辿る疾患であるため療養生活も長期に及ぶ。さらに、ポルフィリン症患者の抑うつや不安のレベルが一般住民よりも高いことを示す調査¹⁾も散見され、ポルフィリン症患者の QOL (Quality of Life: 生活の質)ならびに精神的健康度が低下している状況が推察できる。しかし、国内はもとより、海外でも皮膚ポルフィリン症患者の QOL 評価を包括的に行った報告は極めて少ない。その背景には、希少疾患であるがために必然的に対象者が限られてしまうことや、臨床データベースが整備されていないために実態調査が実施できないといった理由が考えられる。

皮膚ポルフィリン症患者の QOL を適切に評価することは、積極的かつ具体的な支援対策を検討す

る際の一助になると思われ、長期にわたり患者を支えていくためには必須である。そこで筆者らは皮膚ポルフィリン症患者の QOL 調査を行ったので、報告する。

B. 研究方法

研究に先立ち、長崎大学大学院医歯薬学総合研究科研究倫理委員会の承認を得た(承認番号:10022468)。対象者は、皮膚型ポルフィリン症と診断された患者とした。質問紙は皮膚型ポルフィリン症患者の診療に携わる医師から患者に直接配布し、回答を得た。属性として、年齢、性別、家族同居の有無、症状を自覚した年齢、皮膚型ポルフィリン症と診断された年齢、受診状況、既往症を聴取した。患者の皮膚症状に対する QOL 評価には、皮膚疾患特異的 QOL 尺度である Skindex-29 の短縮版であり、かつ皮膚疾患患者を対象に広く活用されている Skindex-16 を使用した。8 つの健康概念を測定するための複数の質問項目で構成された MOS 36-item short-form health survey (SF-36)、一般的な精神的健康度を評価する 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) を使用し、皮膚ポルフィリン症患者の

QOLと精神的健康度の評価を行った。

C. 研究結果

現時点で8名(男性6名、女性2名)からの回答を得た。GHQ 高値群と低値群を比較したところ、高値群では Skindex の機能スコア(Functioning score)が有意に高かった。また、SF-36 と Skindex-16 のスコアを単相関で比較したところ、Skindex-16 の総スコアは、SF-36 の総スコア($r=-0.854$, $p=0.007$)、日常役割機能(身体)(Role physical: $r=-0.731$, $p=0.040$)、体の痛み(Bodily pain: $r=-0.866$, $p=0.005$)、全体的健康感(General health: $r=-0.823$, $p=0.012$)とそれぞれ有意に相関していた。また、Skindex-16 の症状スコアは SF-36 の体の痛み($r=-0.792$, $p=0.019$)と、感情スコアは SF-36 の総スコア($r=-0.844$, $p=0.008$)、体の痛み($r=-0.923$, $p=0.001$)、全体的健康感($r=-0.767$, $p=0.026$)と、機能スコアは日常役割機能(身体)($r=-0.709$, $p=0.049$)、全体的健康感($r=-0.767$, $p=0.026$)とそれぞれ有意に相関していた。

D. 考察

今後対象数を増やしたうえで、マッチングさせた比較対照群との比較検討を行う予定である。QOL の向上を目指した支援対策を検討するためにも、皮膚ポルフィリン症患者の QOL の実態把握は急務である。本研究では皮膚症状が中心の皮膚ポルフィリン症患者を対象としているが、国内におけるポルフィリン症患者の臨床データベースが整えば、他のタイプのポルフィリン症患者にも対象を拡大し、ポルフィリン症患者全体の QOL 評価を行っていくことが必要であると考えられる。

E. 結論

皮膚型ポルフィリン症患者における QOL 評価を行い、皮膚疾患特異的な QOL が一般的な精神的健康度と関連している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Vasilkova O, Mikhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Leptin is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol* in press
2. Nakazato M, Maeda T, Takamura N, Wada M, Yamasaki H, Johnston KE, Tamura T. Relation of body mass index to blood folate and total homocysteine concentrations in Japanese adults. *Eur J Nutr* in press
3. Hashikawa K, Osaki M, Ye Z, Tomita M, Abe Y, Honda S, Takamura N, Shindo H, Aoyagi K. Factors associated with radiographic osteoarthritis of the knee among community-dwelling Japanese women: the Hizen-Oshima Study. *J Orthop Sci* in press
4. Taira Y, Hayashida N, Brahmanandhan GM, Nagayama Y, Yamashita S, Takahashi J, Gutevitc A, Kozlovsky A, Urazalin M, Takamura N. Current concentration of artificial radionuclides and estimated radiation doses around the Chernobyl Nuclear Power Plant, the

- Semipalatinsk Nuclear Testing Site, and in Nagasaki. **J Rad Res** in press
5. Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Zubareva IA, Kozlovsky A, Yamashita S, Takamura N. Prevalence of antithyroid antibodies and thyroid-stimulating hormone concentration in young people. **Clin Chem Lab Med** in press
 6. Vasilkova O, Mikhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Testosterone is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. **Clin Chem Lab Med** in press
 7. Abe Y, Takamura N, Ye Z, Tomita M, Osaki M, Kusano Y, Nakamura T, Aoyagi K, Honda S. Quantitative ultrasound and radiographic absorptiometry are associated with vertebral deformity in Japanese women: the Hizen-Oshima Study. **Osteoporosis Int** in press
 8. Akilzhanova A, Meirmanov S, Zhunussova T, Nakashima M, Takamura N, Akanov Z, Masadykov A, Sandybaev M, Ramankulov E, Yamashita S, Sekine I. Mutational screening of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer in the Kazakhstan population. **Breast J** in press
 9. Takamura N, Hayashida N, Maeda T. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. **JAMA** 304(22):2481-2, 2010.
 10. Fukahori S, Matsuse H, Takamura N, Tsuchida T, Kawano T, Fukushima C, Hideaki S, Kohno S. Body mass index positively correlated with forced expiratory volume in 1 second / forced vital capacity in population with relatively low prevalence of obesity. **Chin Med J** 123(10):2792-96, 2010.
 11. Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya I, Vasiltsova O, Kozlovsky A, Omiya M, Yamashita S, Takamura N. Evaluation of ¹³⁷Cs body burden in inhabitants of Bryansk Oblast, Russian Federation, where a high incidence of thyroid cancer was observed after the accident at the Chernobyl Nuclear Power Plant. **Radiat Prot Dosimetry** 141(1):36-42, 2010.
 12. Sekitani Y, Hayashida N, Kadota K, Yamasaki H, Abiru N, Nakazato M, Maeda T, Ozono Y, Takamura N. White blood cell count and cardiovascular biomarkers of atherosclerosis. **Biomarkers** 15(5):454-60, 2010.
 13. Takahashi M, Saenko V, Rogounovitch TI, Kawaguchi T, Drozd VM, Takigawa-Imamura H, Akulevich NM, Ratanajaraya C, Mitsutake N, Takamura N, Danilova LI, Lushchik ML, Demidchik YE, Heath S, Yamada R, Lathrop M, Matsuda F, Yamashita S. The FOXE1 locus is a major genetic determinant for radiation-related thyroid carcinoma in Chernobyl. **Hum Mol Genet** 19(12):2516-23, 2010.
 14. Takamura N, Hayashida N, Hagane K, Kadota K, Yamasaki H, Abiru N, Ozono Y, Kamihira S, Ishibashi K, Nakazato M, Maeda T. Leptin:high molecular weight adiponectin ratio is independently correlated with carotid intima-media

thickness in men, but not in women.

Biomarkers 15(4):340-4, 2010.

15. Brahmanandhan GM, Hayashida N, Taira Y, Malathi J, Khanna D, Selvasekarapandian U, Matsuda N, Takamura N. Urinary iodine concentrations in the high background radiation areas of Kanyakumari district, Tamilnadu, India. **Endocr J** 57(1):87-91, 2010.

2. 学会発表
特になし。

- H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし。

あなたの健康について

このアンケートはあなたがご自分の健康をどのように考えているかをおうかがいするものです。あなたが毎日をどのように感じ、日常の活動をどのくらい自由にできるかを知るうえで参考になります。お手数をおかけしますが、何卒ご協力のほど宜しくお願い申し上げます。

以下のそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに印 (☑) をつけてください。

問1 あなたの健康状態は？ (一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

最高に良い	とても良い	良い	あまり 良くない	良くない
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問2 1年前と比べて、現在の健康状態はいかがですか。
(一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

1年前より、 はるかに良い	1年前よりは、 やや良い	1年前と、 ほぼ同じ	1年前ほど、 良くない	1年前より、 はるかに悪い
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問3 以下の質問は、日常よく行われている活動です。あなたは健康上の理由で、こうした活動をするのがむずかしいと感じますか。むずかしいとすればどのくらいですか。
(ア〜コまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

とても むずかしい	少し むずかしい	ぜんぜん むずかしく ない
▼	▼	▼

- ア) 激しい活動、例えば、一生けんめい走る、
重い物を持ち上げる、激しいスポーツをするなど..... 1 2 3
- イ) 適度の活動、例えば、家や庭のそうじをする、
1〜2時間散歩するなど..... 1 2 3
- ウ) 少し重い物を持ち上げたり、運んだりする
(例えば買い物袋など) 1 2 3
- エ) 階段を数階上までのぼる..... 1 2 3
- オ) 階段を1階上までのぼる..... 1 2 3
- カ) 体を前に曲げる、ひざまずく、かがむ..... 1 2 3
- キ) 1キロメートル以上歩く..... 1 2 3
- ク) 数百メートルくらい歩く..... 1 2 3
- ケ) 百メートルくらい歩く..... 1 2 3
- コ) 自分でお風呂に入ったり、着がえたりする..... 1 2 3

問4 過去1カ月間に、仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって、身体的な理由で次のような問題がありましたか。（ア～エまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい）

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
▼	▼	▼	▼	▼

- ア) 仕事やふだんの活動をする
時間をへらした 1 2 3 4 5
- イ) 仕事やふだんの活動が
思ったほど、できなかつた 1 2 3 4 5
- ウ) 仕事やふだんの活動の内容に
よっては、できないものが
あつた 1 2 3 4 5
- エ) 仕事やふだんの活動をする
ことがむずかしかつた
(例えばいつもより努力を
必要としたなど) 1 2 3 4 5

問5 過去1カ月間に、仕事やふだんの活動（家事など）をするにあたって、心理的な理由で（例えば、気分がおちこんだり不安を感じたりしたために）、次のような問題がありましたか。（ア～ウまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい）

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
▼	▼	▼	▼	▼

- ア) 仕事やふだんの活動を
する時間をへらした 1 2 3 4 5
- イ) 仕事やふだんの活動が
思ったほど、できなかつた 1 2 3 4 5
- ウ) 仕事やふだんの活動が
いつもほど、集中して
できなかつた 1 2 3 4 5

問6 過去1カ月間に、家族、友人、近所の人、その他の仲間とのふだんのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、どのくらい妨げられましたか。

(一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

ぜんぜん、 さまた 妨げられ なかった	わずかに、 さまた 妨げられた	少し、 さまた 妨げられた	かなり、 さまた 妨げられた	非常に、 さまた 妨げられた
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問7 過去1カ月間に、体の痛みをどのくらい感じましたか。

(一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

ぜんぜん なかった	かすかな 痛み	軽い 痛み	中くらい の痛み	強い 痛み	非常に 激しい痛み
▼	▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	<input type="checkbox"/> 6

問8 過去1カ月間に、いつもの仕事（家事も含みます）が痛みのために、どのくらい妨げられましたか。

(一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

ぜんぜん、 さまた 妨げられな かった	わずかに、 さまた 妨げられた	少し、 さまた 妨げられた	かなり、 さまた 妨げられた	非常に、 さまた 妨げられた
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問9 次にあげるのは、過去1カ月間に、あなたがどのように感じたかについての質問です。
 (ア〜ケまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

	いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
	▼	▼	▼	▼	▼
ア) 元気いっぱいでしたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
イ) かなり神経質でしたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
ウ) どうにもならないくらい、 気分がおちこんでいましたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
エ) おちついていて、 おだやかな気分でしたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
オ) 活力(エネルギー)に あふれていましたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
カ) おちこんで、ゆううつな 気分でしたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
キ) 疲れはてていましたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
ク) 楽しい気分でしたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5
ケ) 疲れを感じましたか.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問10 過去1カ月間に、友人や親せきを訪ねるなど、人とのつきあいが、身体的あるいは心理的な理由で、時間的にどのくらい妨げられましたか。
 (一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

いつも	ほとんど いつも	ときどき	まれに	ぜんぜん ない
▼	▼	▼	▼	▼
<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5

問 11 次にあげた各項目はどのくらいあなたにあてはまりますか。(ア～エまでのそれぞれの質問について、一番よくあてはまるものに☑印をつけて下さい)

まったく そのとおり	ほぼ あてはまる	何とも 言えない	ほとんど あてはまら ない	ぜんぜん あてはまら ない
▼	▼	▼	▼	▼

- ア) 私は他の人に比べて病気になるやすいと思う 1 2 3 4 5
- イ) 私は、人並みに健康である 1 2 3 4 5
- ウ) 私の健康は、悪くなるような気がする 1 2 3 4 5
- エ) 私の健康状態は非常に良い 1 2 3 4 5

これでこのアンケートはおわりです。
ご協力ありがとうございました。

⇒ 続いて、アンケート3にお進みください

**次の質問は、過去1週間にあなたがもっとも悩まされた
皮膚の症状について伺うものです。**

0:まったく悩まされなかった、6:いつも悩まされた、として、もっとも当てはまる0~6の番号に○を付けてください。

過去1週間に次のようなことによって悩まされることが、
どのくらいひんぱんにありましたか？

	まったく 悩まされなかった				いつも 悩まされた			
	↓			↓			↓	
	0	1	2	3	4	5	6	
1. 皮膚にかゆみがある	0	1	2	3	4	5	6	
2. 皮膚に灼熱感(ヒリヒリする感じ)や、 刺すような(チクチクする)感じがある	0	1	2	3	4	5	6	
3. 皮膚に痛みがある	0	1	2	3	4	5	6	
4. 皮膚に刺激感がある	0	1	2	3	4	5	6	
5. 皮膚の症状が長引いたり、繰り返し悪く なったりすることがある	0	1	2	3	4	5	6	
6. 皮膚の症状がもっと悪くなるのではないか、 もっと広がったり、あとが残るのではないか、 予測がつかない、などの心配がある	0	1	2	3	4	5	6	
7. 皮膚の症状の見た目が気になる	0	1	2	3	4	5	6	
8. 皮膚の症状に対していらだちや挫折感を感じる	0	1	2	3	4	5	6	
9. 皮膚の症状を恥ずかしく思う	0	1	2	3	4	5	6	
10. 皮膚の症状がうっとうしい	0	1	2	3	4	5	6	
11. 皮膚の症状のために憂うつな気分になる	0	1	2	3	4	5	6	
12. 皮膚の症状のために人づきあいが変わった (例:家族、友人、親しい人など)	0	1	2	3	4	5	6	
13. 皮膚の症状のため人の輪には入りづらい	0	1	2	3	4	5	6	
14. 皮膚の症状のために愛情や好意をおもてに 出すのがむずかしい	0	1	2	3	4	5	6	
15. 皮膚の症状のため日常生活に支障がある	0	1	2	3	4	5	6	
16. 皮膚の症状のために仕事や、余暇を楽しむ ことがむずかしい	0	1	2	3	4	5	6	

すべての項目に回答しましたか? はい ・ いいえ

⇒ 続いて、アンケート4にお進みください

アンケート4

心身の健康状態についておたずねします。

この1ヶ月間のあなたの全般的な健康状態についておうかがいします。最もあてはまると思う答えの番号を○で囲んでください。

- (1) 心配事のために睡眠が減ったことがありますか
0. ない 1. いつもより多くはない 2. いつもより多い
3. 特に多い
- (2) いつも緊張していますか
0. ない 1. いつもより多くはない 2. いつもより多い
3. 特に多い
- (3) ものごとに集中できますか
0. いつもよりできる 1. いつもと同じ
2. いつもより出来ない 3. いつもよりずっとできない
- (4) なにか有益な役割を果たしていると感じますか
0. いつもより多い 1. いつもと同じ
2. いつもより少ない 3. いつもよりずっと少ない
- (5) 自分の問題に立ち向かうことができますか
0. いつもよりできる 1. いつもと同じ
2. いつもよりできない 3. いつもよりずっとできない
- (6) 物事について決断できると感じますか
0. いつもよりできる 1. いつもと同じ
2. いつもよりできない 3. いつもよりずっとできない

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診断・治療の手引き(案)作成に関する研究

研究代表者 川田 暁 近畿大学医学部教授

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、現在までに8病型が知られている。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参考にして、本研究班によって作成した。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が進行中であり、まだ確定されていない。そこで、現在まで得られた情報を参考にして、本研究班によって作成した。

分担研究者

上出良一 慈恵医大第三病院皮膚科教授
川原 繁 近畿大学医学部皮膚科准教授
近藤雅雄 東京都市大学人間科学部教授
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
竹谷 茂 京都工芸繊維大学大学院応用
生物学部門細胞分子工学講座教授
中野 創 弘前大学医学部皮膚科准教授
前田直人 鳥取大学医学部消化器内科講師

1. はじめに

川田 暁 近畿大学医学部

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。本症は患者のQOLを著しく損ない、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。本症は極めてまれな疾患であるが故に、医療従事者の間でも認知度は低い。そこで医療従事者に本症の正しい情報をより多くかつ正確に知ってもらうために、本手引きを作成することにした。従来疾患ごとの論文総説、成書の記載はあったが、このように一元的にまとめたものはなかった。したがって、今回作成したものは最新のポルフィリン症についての医学的情報が全て網羅されており、きわめて貴重なものと考え、今後行なわれるさらなる患者の実態調査をふまえて、より詳細か

つ正確なものとして、次年度に作成・一般公開する予定である。

2. 遺伝性ポルフィリン症の概念と疫学

東京都市大学 人間科学部 近藤雅雄

I. ポルフィリン症総論

ポルフィリン症はポルフィリン代謝系酵素の遺伝的(一部非遺伝的なものもある)障害によりポルフィリン代謝産物の過剰産生、組織内蓄積、また排泄増加を起こす一連の疾患群であり、常染色体性の優性と劣性の遺伝が確認されている¹⁻³⁾。ポルフィリン症は医聖といわれるヒポクラテスにより紀元前 460 年ころにすでに記載されているが⁴⁾、今日的には 1874 年 Schultz による症例報告が初めてである⁵⁾。その後、1912 年、有機化学者の H.Fischer⁶⁾ によるポルフィリンの同定、構造決定からポルフィリン症研究が急速に進展し、現在ではヘム合成系の酵素障害の部位差により 8 病型が見いだされている。ヘムは細胞内のミトコンドリアと可溶画分に局在する 8 個の酵素の共同作業によって合成され(図 1)、ヘモグロビン、チトクローム-P450 などのヘム蛋白の補欠分子族として、細胞呼吸や解毒機構などに関与する。ヘム合成の最初の酵素 δ-アミノレブリン酸(ALA)合成酵素(ALAS)には赤血球系細胞でのみ発現している赤血球型酵素(ALAS-E)と、肝臓等すべての臓器で発現している非特異型酵素(ALAS-N)の二つのアイソザイムが存在し、その調節には組織特異性がある。

1. 分類(表 1)

本症は 1923 年、AE.Garrod⁷⁾ 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。

2. 鑑別診断(表 2)

骨髄性ポルフィリン症、肝性ポルフィリン症とともに尿・血液・糞便中のポルフィリン測定による。酵素活性の測定や遺伝子診断が必要となる場合もある⁸⁾。

3. 病態

皮膚型ポルフィリン症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。

急性ポルフィリン症は遺伝的酵素障害があっても一生発症しない場合が多く、AIP の発症者は全体の約 10%程度と推定されている。思春期から中年期の女性に多い。臨床的に発症するには各種薬剤、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。これらは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)などであることから、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。

4. 治療

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、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、抱水クロラールなどを投与する。禁忌薬剤の使用は避ける。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。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。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。

5. 疫学、頻度

AIP はスウェーデンを中心とする北欧に多く、人口 10 万人に対し 1.5 人の頻度といわれている。VP は南アフリカの白人に多く、人口 1000 人に 3 人の頻度といわれ、病型により多少の偏りはあるが、いずれの病型も、全世界に分布する。本邦では 1920 年の最初の報告以来、2008 年までに 898 例(表 1)が報告⁹⁾されている。

表 3 は日本と英国のポルフィリン症患者数を示した。わが国のポルフィリン症患者は 1920 年に初めて紹介されてから 1990 年には 611 例の患者が報告¹⁰⁾されているのに対して、英国の同年の疫学データ (D. Blake 博士より提供)では、約 4 倍の 2428 例が報告されている。英国の疫学調査の詳細は不明だが、各病型数はわが国と驚くほど一値していることが示された。すなわち、EPP、PCT AI、VP は完全に、またはほぼ一致した。これらの結果は、おらく各国においても同じ傾向と推測される。これに対し、CEP および HCP はわが国の方が患者数の割合が 2~2.5 倍多いことがわかった。

1) 本邦のポルフィリン症の疫学

大正 9 年(1920)に佐藤ら¹¹⁾によって初めて先天性ポルフィリン症が報告されたが、疫学的調査の報告は少ない。報告された第 1 例から今日までにポルフィリン症として報告された症例について、本邦におけるポルフィリン症の実

態を把握すべく、7 病型についての諸情報を整理し(ADP については情報不足のため除いた)、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示す。調査方法は医学中央雑誌にポルフィリン症として記載されたすべての原著の中から、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。すなわち、1920 年から 2008 年 12 月までに報告された全報告例についてまとめた。

(1) 病型別・性別・報告年代別頻度(表 4)

遺伝性ポルフィリン症として確定した 898 例につき、病型別、性別および報告年代ごとにまとめた。年代区分は、ポルフィリン生合成系が解明されるまでを~1955、生合成系の解明から ALAS 測定による酵素学的診断の幕開けまでの時期を 1956~1965、生合成系各段階の酵素学的研究の進歩により、ほぼ現在の病型分類が確定した時期を 1966~1975 とした。その後の 1976~1985 および 1986~1995 は高速液体クロマトグラフィーによるポルフィリン症の生化学的診断および酵素活性測定による病型診断が比較的ポピュラーになり、診断がより厳密になると共に、ポルフィリン代謝系の病態解明が盛んとなった時代といえ、1996 以降は他の遺伝性疾患と同様に遺伝子診断による時期といえる。

報告年代と病型別頻度の推移を見ると、各病型とも本邦での第 1 例報告年次から報告数が増加しているが、特に、ポルフィリン生合成系の解明と同時に各病型のポルフィリン症の報告数が増加し、1966~1975 では急性ポルフィリン症の報告が主流となり、それにやや遅れて

EPP、PCT などの皮膚型ポルフィリン症の報告が増加している。

しかし、ここ 20 年、急性ポルフィリン症各型の報告数が少なくなっている。これは本症の発症数の減少を示すものではなく、すでに単なる症例報告のみでは報告する価値が認められない時代に入っていることを反映していると考えられる。または、希少疾患ということで誤診されているものと思われる。したがって、未報告例、潜在例を含めた実数は、本報告書に現れたものの数倍～10 数倍に達するものと思われる。

なお、898 例中 58 例の急性ポルフィリン症についてはデータ不足により分類不明型の急性ポルフィリン症とした。

(2) 年齢別報告数

病型ごとに年齢別発症頻度が異なっていた。すなわち、CEP の約半数が幼年～若年に多く、この内 7 例は 16～40 歳に発症しており、注目し値する。EPP は 6～30 歳に多く (男>女)、また、PCT は 30 歳以降の男性に多かった。急性ポルフィリン症では思春期から中年期の女性に多く見られた。CEP を除いていずれも常染色体優性に遺伝することが知られているが、このような年齢差、性差は本症発症機構および発症の予防を考える上で重要であり、急性ポルフィリン症に代表されるごとく、本症の発症には遺伝的酵素障害のほかに、別の発症誘因が加わることが必要である。

(3) 同胞発症・血族結婚の頻度 (表 5)

遺伝的疾患にもかかわらず、血族結婚も同胞発症も見られない孤発例の報告が少なくない。これは、個々の報告の不完全さ、医学中央雑誌による資料面での検討という制約にもよるが、著者らの経験からしても、潜在患者のまま無症候性に経過する同胞が少なくないことも事実であり、ここでも誘発因子の有無が重要な意味

を持っていると考えられる。PCT に関しては、従来から同胞発症の報告は少なく、これまでに同胞発症を見たものは 3 例にすぎない。遺伝子機構、発症要因も含めて詳細な検討が必要である。

(4) ポルフィリン症の地理的分布 (表 6)

都道府県別分布は (資料の関係上患者の出身地ではなく、症例報告者の所属する都道府県になっている)、各病型とも全国から報告されているが、研究者、医療施設の分布による偏りがかなりあると考えられる。日英比較⁵⁾では、各病型において患者の発現頻度が一致していることから、地理的偏りは殆どないものと思われることから、かなりの頻度にて診断し得ていない患者が存在するものと思われる。

6. 遺伝子変異と多様性

常染色体劣性遺伝を示す ADP、CEP および HEP は臨床的、生化学的にホモ接合体であり、患者の両親は臨床的に無症状のヘテロ接合体である。ポルフィリン症では常染色体劣性遺伝に限らず、常染色体優性遺伝を示す病型 (AIP、EPP、HCP、VP) の変異も単一でなく、患者家系によって異なる場合が多く、点変異、挿入、欠失と多岐にわたり、その変異部位も多数存在する。また、常染色体優性遺伝を示すヘテロ接合体の病型において、稀にホモ接合体が報告されている。

II. 骨髄性ポルフィリン症

1. 先天性骨髄性ポルフィリン症 (Congenital erythropoietic porphyria; CEP)

Günter 病とも呼ばれ、ポルフィリン症の中では最も激烈な光線過敏症を呈する極めて稀な疾患である。病因は UROS の異常による I 型異性体の過剰生産である。皮膚の水疱は重症で、生後まもなく始まり、貧血と赤色尿 (図 2) を

伴う。皮膚病変以外に手指の拘縮、爪の変形、鼻・耳・指の欠損、多毛、赤色歯牙（紫外線照射により赤色蛍光を認める）、脾腫、溶血性貧血、強膜病変などが挙げられる。遅発例も報告されている。特に有効な治療法はなく、対症療法（遮光、感染合併皮膚病変に抗生剤など）が行われる。骨髄移植の有効例も報告されている。

2. 骨髄性プロトポルフィリン症 (Erythropoietic protoporphyria; EPP)

1) 概念

小児期の皮膚光線過敏症として発症し、太陽光線被曝直後の疼痛、発赤、腫脹を特徴とするが、肝障害を起こすことが多い。

2) 病因・症候

FECH 活性の減少によって赤芽球内に PP が大量生産され、赤血球から血漿中に出現し、肝から胆汁や糞便中へ排泄され、皮膚の光線過敏や胆石症、肝障害の原因となる。剖検例では殆ど常に肝硬変症が存在する。水疱や瘢痕形成はあまり見られない。光被曝部位にぴりぴりとした痛み（灼熱感）、そう痒感、紅斑、腫脹など、血管性浮腫に似た症状が現れる。また、慢性期には色素沈着、多毛、皮膚脆弱性による線状瘢痕等の皮疹が診られる事が多い。発病しない保因者もいる。

3) 診断・鑑別

血液および糞便中の PP だけが著明に増量する。蛍光赤血球の検出（保因者でも検出される）（図 3-1）および光溶血現象の確認が有用な補助診断となる。肝障害を合併した EPP の肝生検標本は紫外線照射により赤色蛍光（図 3-2）を呈する。

4) 治療・予後

遮光が最も重要である。β-カロチン、コレス

チラミン樹脂、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。

3. 肝・骨髄性ポルフィリン症 (Hepato-erythropoietic porphyria; HEP)

HEP は肝性と骨髄性の双方の生化学的性質をもつ世界でも極めて稀なポルフィリン症である。HEP 患者の UROD 活性が正常の 7～8% であることから、家族性 PCT (fPCT) のホモ接合体として考えられる。生後直後から重篤な光線過敏性皮膚炎を主症状として発症する。UROD 活性の著明な減少により UP および 7P が過剰生産され、また、赤芽球では過剰の PP が生産される。

III. 肝性ポルフィリン症

1. 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute intermittent porphyria; AIP)

1) 概念

遺伝的素因のある人に薬剤その他何らかの誘因が加わって、急性～亜急性に消化器症状、神経症状、循環器症状、内分泌・代謝異常等、多彩な症状をみる。

2) 病因・症候

PBGD 活性低下とヘム減少による de-repression 機構の結果、ALA、PBG が大量に生産される。急性期には腹痛・嘔吐などの消化器症状で発症し、四肢のしびれ・脱力などの末梢神経障害を伴うことが多い。腹痛は殆ど必発で激しいわりに圧痛・デファンスなど他覚的所見に乏しく、しばしばイレウス、さらにはヒステリーに間違われる。神経症状は、末梢神経障害がほぼ必発で四肢の脱力・シビレ等を診る。その他、意識障害・痙攣等の中樞神経症状や不穏・うつ症・せん妄・幻覚等精神症状をきたすこともあり、