

平成 23 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：H23-難治-一般-180
研究期間：平成 23 年 4 月 1 日から平成 24 年 3 月 31 日まで

第 2 回班会議 議事録

日時：平成 24 年 1 月 28 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、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 23 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」、「遺伝子診断」、「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) 難病認定に対する患者の会及び厚生労働省の動向について（近藤雅雄）

ポルフィリン症の患者会である「さくら友の会」の活動、特にポルフィリン症の難病申請に向けての署名活動について報告した。今後の本研究班の活動目標と見通しについても報告した。

2) 遺伝性ポルフィリン症全国疫学調査（二次調査）の結果報告（続報）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 57 例についてまとめた。回収率は 92%ときわめて高かった。それら 57 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。

3) ポルフィリン症の病型と一般生化学検査所見との関連性 (網中雅仁)

ポルフィリン症患者の一般生化学検査所見から病型ごとの特徴を明らかにし、ポルフィリン症における病型診断の1つの指標となり得る可能性を探ることを目的とした。平成21・22年度報告『遺伝性ポルフィリン症の全国調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究』における、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で用いた検査データの中から一般生化学検査所見を抽出し、検討した。その結果、生化学検査所見が病型診断を補足する1つの指標に成り得る可能性が示唆された。

4) 急性ポルフィリン症の遺伝子解析 –平成23年度の解析例を中心に– (前田直人) について

AIP 疑い3症例およびVP 疑い2症例を解析の対象とした。このうち、AIP 疑い2症例およびVP 疑い1症例では尿中PBG および δ -ALAともに正常で、臨床症状のみからポルフィリン症が疑われた症例であった。このうち、AIPとVPの各1例で遺伝子以上を発見した。以上から急性ポルフィリン症の遺伝子解析の重要性を述べるとともに、スクリーニング検査としては生化学的検査がより有用であると報告した。

5) 異型ポルフィリン症 (VP) の遺伝子診断について (大門 真)

皮膚症状を呈する急性ポルフィリン患者を異型ポルフィリン症と診断し、PPO 遺伝子にミスセンス変異 c.40G>C、p.G14R を同定した。本アミノ酸変異が新規の変異と思われたことを報告した。

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II相試験：安全性確認試験についての説明があった。2012年中には一般臨床で使用可能になるという見通しを報告した。

6) ハーデロポルフィリア症における分子機構の解明のための検討について (竹谷 茂)

CPOX cDNA のホモダイマーとヘテロダイマーを作成し、CPO 活性とハーデロポルフィリンを測定し、本症の病態について考察した。

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、CEP1 家系、VP3 家系、EPP32 家系、HCP1 家系、PCT2 症例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29個の変異が同定されEPPの診断が確定された。3家系において、遺伝子定量 (MLPA 法) によってはじめてエクソン欠失が同定できた。しかし、変異が見つからないEPP家系が3家系あった。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。

8) 当科における骨髄性プロトポルフィリン症患者の集計について (松崎大幸、上出良一)

当科における骨髄性プロトポルフィリン症患者 22 例について、赤血球 PP 値、臨床症状の詳細、肝障害の有無、光線防御について詳細に報告した。赤血球 PP 値の最低値を定常状態と考えれば、ほとんどが 2000 μ g/dl \cdot RBC 以下であり、各々の光線防御の工夫により光線過敏症状や肝障害の発現はみられていないことを強調した。

9) ポルフィリン症の新規治療薬の効果と安全性 (3) 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ために開発した化粧料の組み合わせ (リキッドファンデーション+パウダーファンデーション) を紹介した。さらにより男性患者に使いやすいものとして、新規の化粧料の組み合わせ (リキッドファンデーション+リキッドファンデーション) を紹介した。これら 2 種類の組み合わせを実際に 19 例の患者に使用してもらい、その有効性と安全性を報告した。15 例が EPP で、1 例が VP、1 例が CEP、1 例が AIP、1 例が PCT であった。

10) ポルフィリン症 相談窓口の展開—鑑別診断を中心にして (堀江 裕)

2007 年 4 月—2011 年 3 月の相談内容について報告した。島根県済生会江津総合病院において、診断 24 件、治療 30 件、その他 15 件であった。患者は入院 5 名 (EPP1 例、AIP2 例)、外来 12 名 (AIP3 例、EPP9 例) であった。今後済生会病院の全国 81 病院でポルフィリン症例を理解してもらい、共同研究を予定していることを報告した。さらに「ポルフィリン症」相談窓口 WEB サイトについての詳細を報告した。

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 金沢赤十字病院皮膚科部長

研究要旨

2009年度に行った遺伝性ポルフィリン症の一次調査の結果をふまえて、個々の症例の臨床所見・治療内容等について二次調査を行い、比較的調査票の回収が多かった骨髄性プロトポルフィリン症および晩発性皮膚ポルフィリン症について集計・解析した。その結果、骨髄性プロトポルフィリン症では10歳までに光線過敏症状で発症した症例が72%であったのに対して、約40%の例が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の合併率が約30%にみられたことが明らかになった。晩発性皮膚ポルフィリン症については、従来報告と同様に基礎にアルコール性肝炎や慢性C型肝炎などの肝疾患があり、65歳以降に光線過敏症状を初発症状として発症していた。以上の結果から、特に骨髄性プロトポルフィリン症について、早期発見および肝障害予防についての対策が重要な課題であることが強く示唆された。

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

一次調査結果に基づき、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および晩発性皮膚ポルフィリン症について集計、解析した。2011年12月末までに回収された二次調査票は、骨髄性プロトポルフィリン症57例（15医療機関、回収率は92%）、晩発性

皮膚ポルフィリン症 6 例（5 医療機関、回収率 33%）であった。他の 5 疾患については、いずれも 1 例のみが回収された。

骨髄性プロトポルフィリン症 57 例の内訳は、男 34 例、女 23 例、発症年齢は 5 歳以下が 17 例、6 歳から 10 歳が 24 例、11 歳以上が 9 例であり、全体の 72% は 10 歳までに発症していた。発症から診断確定までの期間は、3 年以内が 25 例に対して 4 年以上が 23 例（40%）あり、中には 25 年以上要した例も 3 例あった。35 例中光線過敏症状がみられたのは 37 例（66%）、露光部の淡褐色斑、小瘢痕は 30 例（86%）と高率であったが、手指背の苔癬化は 14 例（25%）、多毛は 2 例（3%）と少なかった。合併症では、肝疾患の合併が 5 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。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、16 例（28%）であった。血中プロトポルフィリン量が 1000 μ g/dl RBC 未満の 15 例では肝障害は 1 例のみに伴っていたが、1000 μ g/dl RBC では 36% の EPP 患者に肝障害がみられた。また、血液中ヘモグロビンの減少が 16 例（46%）にみられた。

治療に関しては、皮膚症状に対して 40 例（71%）においてサンスクリーン等による遮光が行われていたが、残りの 29% の患者には遮光が行われていなかった。肝障害に対してはウルソデオキシコール酸、シメチジンが試みられていた。

晩発性皮膚ポルフィリン症の 6 例の内訳は、全例が 65 歳以上の男性で、発症年齢はいずれも 60 歳以降であった。臨床症状では、全例に光線過敏症状がみられ、露光部の淡色素沈着および瘢痕は 4 例（67%）、多毛は

2 例（33%）にみられた。全例に肝疾患の合併があり、内訳はアルコール性肝炎 3 例、慢性 C 型肝炎 2 例、原発性胆汁性肝硬変 1 例であった。

検査所見では、全例に尿中ウロポルフィリン量の増加がみられた。肝逸脱酵素に関しては、全例に ALP と GTP の増加がみられ、ALT 増加が 2 例、AST の増加が 3 例にみられた。

治療に関しては、全例にサンスクリーンの使用などの遮光が行われ、他にはシメチジン内服が 2 例、瀉血療法が 1 例であった。

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。

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 3 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 46% にみられた。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注意を喚起する必要であると考えられた。

治療については、71% の患者に遮光指導が行われていたが、一方で 29% の患者は特に治療され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。

一方、晩発性皮膚ポルフィリン症については、近年その発症が減少している傾向にあると考えられる。いずれの症例でも、従来同様にアルコール性肝障害を含めた肝疾患が基礎疾患にあり、光線過敏症状により発症して診断されていた。

E. 結論

今回、遺伝性プロフィリン症の二次調査を行った結果、特に骨髄性プロトポルフィリン症について、早期診断の必要性が再確認され、今後肝障害を未然に防ぐための対策が重要な課題であることが明らかになった。

I. 研究発表

1. 論文発表

① 川原 繁：光線防御 光線過敏症患者の遮光指導 *Visual Dermatology*, 2011; 10: 488-489

2. 学会発表

① Kawara S, Kawada A, Nakano H: Clinical and genetic study of 18 patients from eight families with erythropoietic protoporphyria. 22nd World Congress of Dermatology, 2011 May, Seoul.

② 川原 繁、川田 暁、上出良一、中野 創、近藤雅雄：骨髄性プロトポルフィリン症の疫学二次調査結果報告 第 33 回日本光医学・光生物学会. 2011 年 7 月, 茨木市.

③ 川原 繁、川田 暁、中野 創：骨髄異形成症候群を伴った骨髄性プロトポルフィリン症の 1 例. 第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 2011 年 10 月, 那覇市.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

遺伝性ポルフィリン症第1例報告(1920年)から91年間(2010年)の累積

研究代表者 近藤雅雄 東京都市大学 人間科学部教授

研究協力者 網中雅仁 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室講師

研究要旨

平成21年度本研究報告において、1920年に初めて国内で遺伝性ポルフィリン症が報告されてから2008年12月までの累積調査を行い、報告した。今回は、さらに2年分の追加調査を行った結果、総患者報告数は2010年12月末までの91年間に926症例を見出した。そこで、前回と同様、病型別に年齢・性・地理的分布、発症要因、臨床症状、初期診断、治療および予後などにつき、追加集計を行った。

本研究によって本邦の遺伝性ポルフィリン症の実態解明及び年度別動向など、難病としてのポルフィリン症研究において大変貴重なデータを得ることができた。

A. 研究目的

ポルフィリン症を「病気の主座がポルフィリン代謝の異常にある一群の疾患」と定義する。本症は他の先天性代謝異常症と同じく極めてまれな疾患であるが、その特異的な症状のため、古くから(世界最初の報告例は1876年)知られ、注目されてきた。本症は1923年にAE Garrodにより先天性代謝異常症の代表的疾患として取り上げられて以来、現在までに8病型が知られている。

本症の分類は酵素異常がどの臓器に発現するかによって、肝性と赤芽球性に大別される。しかし、一般的には皮膚の光線過敏症状を主とする皮膚型ポルフィリン症(先天性赤芽球性ポルフィリン症; CEP、赤芽球性プロトポルフィリン症; EPP、肝赤芽球性ポルフィリン症; HEP、晩発性皮膚ポルフィリン症; PCT)と急性の神経症状を主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、多様性ポルフィリン症; VP、遺伝性コブポルフィリン症; HCP、 δ -アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症; ADP)として分類されることが多い。

本研究では、大正9年(1920)に報告された第1例から2010年12月までに、ポルフィリン症として報告された926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、病型別に諸情報を整理し(ADPについては情報不足のため除いた)、年齢・性・地理的分布、発症要因、臨床症状、初期診断、治療および予後などにつき、前報以後に得られた新知見を投入しながら臨床統計的検討を行った。

B. 研究方法

2010年12月までに医学中央雑誌に遺伝性ポルフィリン症として記載されたすべての報告について、抄録や原著論文を一つひとつ精査し、その中から、ポルフィリン症として記載するのが適当でないとされたもの(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、日本国内で報告された日本人の全報告例についてまとめた。

C. 結果および考察

1) 疫学統計

a. 病型別・性別・報告年代別頻度 (表1、図1)

遺伝性ポルフィリン症として確定した926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。

しかし、1976 年以降、急性ポルフィリン症各型の報告数が少なくなっている。最近の5年間では14 症例の報告があるのみである。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に達するものと思われる。しかし、希少疾患であることは疑いえない。

なお、926 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。

患者の報告比率 (図2) では PCT が 35%、EPP が 22%であり、全報告の 50%以上が皮膚型ポルフィリン症であった。急性ポルフィリン症の中では AIP が 21%、VP、HCP が 5～6%と一番多かった。

表1 日本におけるポルフィリン症患者報告例数(病型別, 年代別)

1920年1月～2010年12月

病型別	1920～1955	1956～1965	1966～1975	1976～1985	1986～1995	1996～2005	2006～2010	計	本邦第一例報告年
CEP	12(3:9)	4(2:2)	10(5:5)	3(2:1)	4(2:2)	1(1:0)	2(0:2)	36(15:21)	1920
EPP	0(0:0)	2(2:0)	23(13:10)	39(26:13)	42(28:14)	64(39:25)	33(29:4)	203(137:66)	1964
小計	12(3:9)	6(4:2)	33(18:15)	42(28:14)	46(30:16)	65(40:25)	35(29:6)	239(152:87)	
AIP	2(0:2)	36(9:27)	65(11:54)	31(3:28)	31(4:27)	28(5:23)	5(0:5)	198(32:166)	1932
VP	0(0:0)	9(1:8)	17(5:12)	11(0:11)	9(1:8)	8(3:5)	2(0:2)	56(10:46)	1962
HCP	0(0:0)	0(0:0)	21(3:17)*1	1(1:0)	4(3:1)	11(3:8)	4(3:1)	41(13:27)*1	1966
分類不明†	8(2:6)	11(3:8)	7(2:5)	10(3:7)	13(3:10)	6(3:2)*1	3(1:2)	58(17:40)*1	
小計	10(2:8)	56(13:43)	110(21:88)*1	53(7:46)	57(11:46)	53(14:38)*1	14(4:10)	353(72:279)*2	
PCT	0(0:0)	3(3:0)	41(39:2)	145(137:5)*3	76(65:11)	43(40:3)	20(16:4)	328(300:25)*3	1957
HEP	0(0:0)	0(0:0)	1(1:0)	3(2:1)	0(0:0)	1(1:0)	1(0:1)	6(4:2)	1972
小計	0(0:0)	3(3:0)	42(40:2)	148(139:6)*3	76(65:11)	44(41:3)	21(16:5)	334(304:27)*3	
計	22(5:17)	65(20:45)	185(79:105)*1	243(174:66)*3	179(106:73)	162(95:66)*1	70(49:21)	926(528:393)*5	

†原論文から得られた情報が不足のため、AIP、VP、HCPのいずれかに決定ができなかったものをこの項に集めた。

したがって、この型は本稿だけ用いられる便宜的なものである。*性別不明(数字は例数を示す)、(男:女)

CEP: 先天性赤芽球性ポルフィリン症、EPP: 赤芽球性プロトポルフィリン症、AIP: 急性間歇性ポルフィリン症、VP: 異型ポルフィリン症

HCP: 遺伝性コプロポルフィリン症、PCT: 晩発性皮膚ポルフィリン症、HEP: 肝赤芽球性ポルフィリン症

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。

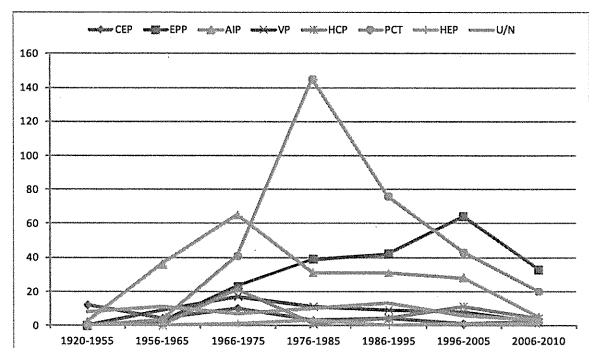


図1. 病型別年次推移

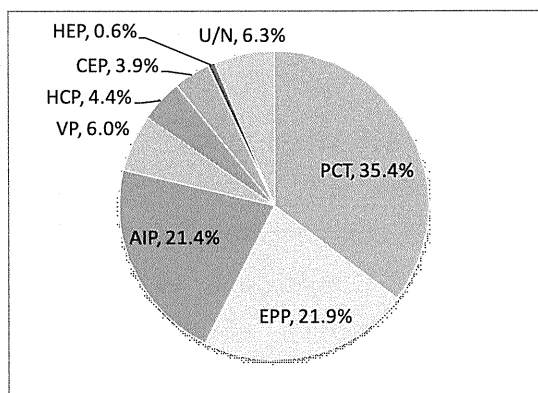


図2. 各病系別患者頻度

b. 年齢別報告数 (図3)

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、注目に値する。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・増悪には遺伝的障害のほかに、別の多くの誘発因子 (表 10 参照) が加わることが重要である。

c. 同胞発症・血族結婚の頻度 (表2)

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多い。これは、個々の報告の不完全さ、論文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 (不顕性遺伝子保有者) 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、わが国では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。

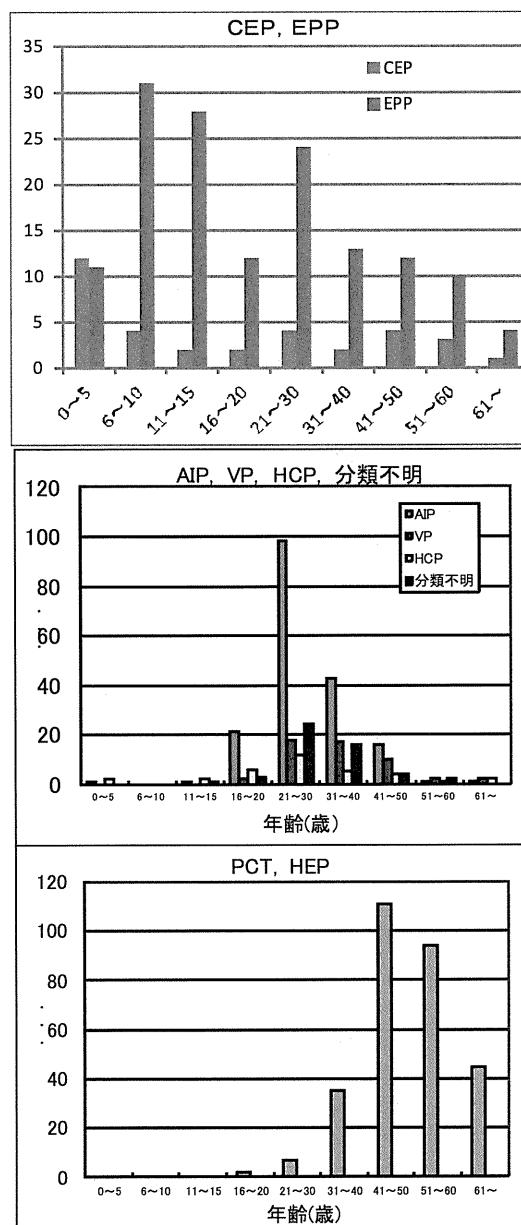


図3 ポルフィリン症の年齢別頻度

表2 同胞発症と血族結婚の頻度

	同胞発症				
	+		-		
	+	-	+	-	
CEP	2	16	4	12	
EPP	1	78	0	75	
AIP	8	73	4	107	
VP	0	8	1	45	
HCP	1	16	1	19	
AP	0	6	0	45	
PCT	0	3	1	299	
HEP	0	3	0	3	

d. ポルフィリン症の地理的分布 (表3)

都道府県別分布は(論文などの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。すなわち、東京、神奈川、新潟、大阪、長崎など、ポルフィリン症研究者のいる都県で多くの報告が見られる。

表3 ポルフィリン症の地理的分布

病型	赤芽球型			急性型			皮膚脱発型			計
	赤芽球型	急性型	皮膚脱発型	赤芽球型	急性型	皮膚脱発型	赤芽球型	急性型	皮膚脱発型	
北海道	1	7	20	28						
青森県	3	1	6	10						
岩手県	0	0	3	3						
宮城県	4	9	14	27						
秋田県	2	6	5	13						
山形県	0	4	0	4						
福島県	2	2	3	7						
茨城県	1	1	1	3						
栃木県	3	2	3	8						
群馬県	2	7	3	12						
埼玉県	2	3	1	6						
千葉県	7	5	2	14						
東京都	42	63	39	144						
神奈川県	10	18	23	51						
新潟県	2	40	5	47						
富山県	1	2	1	4						
石川県	11	4	6	21						
福井県	0	1	1	2						
山梨県	0	0	3	3						
長野県	2	8	8	18						
岐阜県	0	6	1	7						
静岡県	4	4	5	13						
愛知県	9	12	5	26						
三重県	8	6	14	28						
小計	116	211	170	497						
滋賀県	0	0	1	1						
京都府	7	9	6	24						
大阪府	9	25	14	48						
兵庫県	7	6	13	26						
奈良県	0	0	3	3						
和歌山県	4	2	2	8						
鳥取県	1	13	7	21						
島根県	0	2	1	3						
岡山県	4	10	6	20						
広島県	6	2	10	18						
山口県	0	3	12	15						
徳島県	2	4	1	7						
香川県	2	5	2	9						
愛媛県	3	0	1	4						
高知県	2	5	5	12						
福岡県	19	14	18	51						
佐賀県	1	0	3	4						
長崎県	21	8	40	69						
熊本県	8	6	2	16						
大分県	0	6	1	7						
宮崎県	3	6	5	14						
鹿児島県	21	12	5	38						
沖縄県	3	3	3	9						
県不明	0	1	1	2						
小計	123	142	164	429						
総計	239	353	334	926						

赤芽球性: CEP, EPP, 急性: AIP, VP, HCP, 分類不明, 皮膚脱発性: PCT, HEP

国際的に、英国の患者報告数と比較した結果(表4)では、各病型において患者の発現頻度が一致していたことから、地理的偏りは殆どないものと思われる。したがって、この地理的分布ではかなりの頻度にて、診断し得ていない患者が多数存在するものと思われる。

表4 ポルフィリン症患者数の日英比較(1992年現在)

	日本(例数)	英国(例数)	日本(%)	英国(%)
PCT	303	949	37	39
AIP	188	599	23	25
EPP	154	356	19	15
VP	54	193	7	8
HCP	37	40	4	2
CEP	34	36	4	2
Others	57	255	7	9
Total	827	2428	100	100

GElder, Univ. Wales College of Medicine, UK

ポルフィリン症は世界中に存在するが、発見されているのは1割にも満たない。表は1992年時点での比較である。

2) 臨床統計—臨床症状の検討—

ポルフィリン症の臨床症状の特徴から、皮膚型ポルフィリン症は皮膚科で見いだされることが多いが、内科(消化器内科)、小児科(血液、消

化器内科)で発見されることもある。一方、急性ポルフィリン症は神経内科、消化器科、精神科などを初診とすることが多く、一部は急性腹症として救急外来、外科、婦人科を最初に受診することも少なくない。

a. 皮膚型ポルフィリン症の臨床症状(表5)

皮膚型ポルフィリン症の皮膚症状の程度は蓄積するポルフィリン体の種類によって皮膚症状の程度が大きく異なり、CEPが最も激しく、次いでPCT、EPPの順である。CEPでは皮膚病変以外に多毛・剛毛、爪の変形、耳、鼻や指の部分的欠損、赤色歯牙、脾腫が注目される。PCTでは肝障害がほぼ必発であり、大多数の症例で血清鉄の上

表5 皮膚型ポルフィリン症の臨床症状

	CEP (36例中)	EPP (203例中)	PCT (328例中)	HEP (6例中)	計 (573例中)
皮膚症状					
日光過敏症	33	135	71	2	241
紅斑	31	35	208	0	274
水疱、びらん	27	24	83	0	134
潰瘍	16	19	114	1	150
痂皮	34	64	186	1	285
癬痕	34	64	206	1	305
色素沈着	8	1	43	0	52
脱失	16	14	18	0	48
肥厚・強皮症様癬痕	13	6	92	0	111
脆弱性	16	2	42	0	60
多毛・剛毛	6	1	3	0	10
脱毛					
骨軟骨の欠損脱落 (爪の変形、鼻・耳・指の欠損)	19	4	5	0	28
赤色歯牙	23	1	0	0	24
赤色尿	32	1	71	0	104
貧血	9	11	7	2	29
脾腫	8	5	6	1	20
肝 肝硬変	0	8	15	0	23
肝 肝機能障害	7	47	299	6	359
糖代謝異常	0	0	20	0	20
その他(消化器、神経症状など)	0	9	10	2	21

昇を認める。また、表6に示したように、PCT患者の約29%(98例/337例)の肝生検による組織学的所見では慢性肝炎、肝硬変、肝癌が多い。さらに、1987年にC型肝炎ウイルス(HCV)の抗体検査が可能になって以来、PCT患者のC型肝炎合併の報告例が高率

表6 PCT(337例)中、肝生検を施行した98例の病理組織学的診断

	98例中	HCV抗体 陽性例 (61例中)
肝硬変	15	
慢性肝炎		
活動型	24	14
非活動型	12	2
アルコール型	12	5
その他	26	
肝 癌	13	1
脂肪変性	20	1
詳細不明	7	24
合計	129	47

*重複診断あり

(我々の調査では85%に陽性が見られた)で見られ、詳細は不明であるが、その因果関係は今後の問題点の一つである。

b. 急性ポルフィリン症の臨床症状 (表7~9)

急性ポルフィリン症は多彩な症状が種々の組合せで、急性または亜急性に出現し、増悪・緩解を見るのが特徴である。表7にその自覚的初発症状を、表8に初診時の他覚的所見を、表9に全経過中に見られた症状をまとめた。

自覚的初発症状では神経症状よりは腹痛、嘔吐などの腹部症状が先行することが多いが、まれには意識障害、痙攣などで初発することがあり、表には入れていないが、不眠とか不安感、あるいは胸部絞扼感とか腰背痛などが初発症状と考えられるものも見られた。また、集計には現れてこなかったが、分裂症、うつ症など精神症状として扱われているものの中に急性ポルフィリン症が見逃されていたという報告もあり、注意を要する。

全経過を通じての症状も従来の報告と変わるところはないが、例えば、腹痛だけで終始すると

表7 急性ポルフィリン症の自覚的初発症状

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	計 (353例中)
消化器症状					
腹痛	165	37	31	45	278
嘔吐	76	29	26	26	157
便秘	38	14	10	19	81
下痢	8	1	4	0	13
神経症状					
脱力および運動麻痺	25	18	13	6	62
四肢知覚障害	23	11	10	1	45
言語障害	1	4	1	1	7
嚔下障害	1	3	1	0	5
痙攣	5	1	4	5	15
意識障害	1	0	1	0	2
皮膚症状					
日光紅斑	0	14	3	1	18
色素沈着	0	11	4	0	15
暗褐色尿	35	16	12	11	74

表8 急性ポルフィリン症の他覚的症狀(1)

—初発時症状の主たるもの—

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	計 (353例中)
腹部症状					
圧痛	38	6	7	4	55
イレウス症状	34	0	3	2	39
神経症状					
末梢性運動麻痺	35	15	10	14	74
四肢知覚障害(表在性)	20	10	11	9	50
異常知覚	7	2	0	0	9
反射亢進	4	1	2	1	8
減弱消失	14	7	6	8	35
意識障害	16	5	7	4	32
痙攣、てんかん発作	13	1	8	5	27
脳神経麻痺	8	4	2	2	16
膀胱直腸障害	7	1	0	0	8
精神障害					
幻覚、妄想、せん妄	14	1	2	2	19
ヒステリー	4	0	1	0	5
循環器障害					
高血圧	23	14	10	4	51
頻脈	16	13	10	4	43
皮膚症状					
日光紅斑	0	7	3	0	10
色素沈着	1	13	3	1	18
その他					
肝障害	16	9	6	4	35
暗褐色尿	46	14	11	7	78

いう症例もあり、診断上、注意を要する。また、ポルフィリン症といえば、尿の着色が有名であるが、暗褐色尿を見ることは比較的少なく353例中132例(37%)にすぎず、注意しないと診断を誤ることになる。表8、9の自律神経症状としては著明な発汗を認めるものが多く見られた。その他、比較的まれな症状として、デファンス、運動失調、低血圧、分裂病様精神症状などが見られた。

表9 急性ポルフィリン症の他覚的症狀(2)

—全経過中にみられたもの—

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	計 (353例中)
腹部症状					
圧痛	52	7	9	10	78
イレウス	42	2	4	4	52
神経症状					
末梢性運動麻痺	102	25	15	25	167
四肢知覚障害(表在性)	72	15	13	18	118
異常知覚	23	4	2	1	30
深部反射亢進	12	1	3	1	17
減弱消失	54	10	8	18	90
病的反射	5	0	2	2	9
意識障害	53	9	11	12	85
痙攣、てんかん発作	33	5	14	11	63
脳神経麻痺	28	5	5	5	43
球麻痺	40	8	1	13	62
膀胱直腸障害	39	2	1	1	43
筋萎縮	31	5	2	1	39
自律神経症状	30	8	4	5	47
精神障害					
幻覚、妄想	51	4	3	4	62
ヒステリー	16	0	1	0	17
循環器障害					
高血圧	87	20	11	10	128
頻脈	85	17	10	7	119
内分泌代謝異常					
電解質異常(SIADH含む)	45	2	2	4	53
糖代謝異常	19	2	0	2	23
甲状腺機能異常	6	3	1	2	12
皮膚症状					
日光紅斑	0	10	3	0	13
色素沈着	1	19	3	1	24
爪・指などの変形・欠損	0	0	0	0	0
その他					
肝障害	45	13	6	7	71
暗褐色尿	90	19	11	12	132

c. 発症、増悪の誘因 (表10)

急性ポルフィリン症では種々の薬剤その他により発症、増悪することが知られている。とくに薬剤に関してはフェノバルビタール、ヒダントインなどの絶対的禁忌なものから、症例によって、安全とも禁忌とも報告されているものまで複雑であり、日常診療に際しては十分な注意が必要である。

PCTでは328例中253例(77%)が飲酒歴を有し、PCTの病因論上アルコールの占める役割が重要な課題となっている。諸外国では前立腺癌や更年期障害の治療、あるいは避妊目的でエストロゲン投与による発症例が多い。また、後天性免疫不全症候群(AIDS)患者のPCTが多く、HIVやHCV

の感染はPCTの誘発因子となっている。EPPでは強い紫外線曝露が誘因となることが多い。

ない。

表10 発症、増悪の誘因

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	PCT (328例中)	計 (681例中)
フェノバルビタール	24	7	12	3	1	47
解熱、鎮痛、鎮痙剤	26	1	1	2	3	33
妊娠、月経、分娩	33	2	2	2	1	40
ビール	6	1	1	0	0	8
眠剤	3	1	0	0	0	4
アルコール	4	1	0	1	253	259
血液透析	0	0	0	3	9	12
その他	10	1	2	0	14	27
小計	106	14	18	11	281	430
不明	92	42	23	47	47	251

d. 初期診断 (表11)

ポルフィリン症は従来からまれな疾患とされ、また日常の臨床検査では発見されにくいことから、誤診や診断の遅れにより治療の時期を失することが少なくない。とくに急性ポルフィリン症では皮膚症状の出るものは少なく、急激な腹痛にみまわれることが多いため、イレウス、虫垂炎、急性膵炎、結石などを含む急性腹症などと誤診されることが多く、これらの約1/4では誤って開腹手術を受けている。つわり、ヒステリー、Guillain-Barre 症候群なども十分に注意することが必要である。

表11 初期診断(急性ポルフィリン症)

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	計 (353例中)
急性腹症	50	13	12	19	94
イレウス	28	3	3	5	39
虫垂炎	15	0	1	3	19
ヒステリー、心因性反応	15	0	0	0	15
妊娠悪阻	6	1	1	2	10
急性膵炎	9	2	1	1	13
てんかん	2	0	7	3	12
急性胃炎、胃・十二指腸潰瘍	4	0	2	2	8
肝障害	4	1	1	0	6
Guillain-Barre症候群	2	2	0	0	4
軸捻転(卵巣)	2	0	0	1	3
胆石	1	1	0	0	2
子宮外妊娠	2	0	0	0	2
スモン	2	0	0	0	2
日光皮膚炎	0	1	1	0	2
腎・尿路結石	1	0	0	0	1
ミエロパチー	1	0	0	0	1
その他	1	0	2	0	3

その他の中には脳炎、脳腫瘍、筋萎縮症、腹部てんかん、潰瘍性大腸炎、心因性疼痛、うつ病、心身症、慢性収縮性心膜炎などの病名も見られた。皮膚型ポルフィリン症では致命的な誤診に至るものは少なく、CEP、EPPでは初めに日光皮膚炎と診断されることが大部分であり、PCTでは肝障害、肝硬変としてフォローされているものが少なく

e. 治療と予後

1) 治療 (表12, 13)

皮膚型ポルフィリン症のうち、CEPでは外用薬が、EPPではβ-カロチンが、PCTでは断酒、瀉血が遮光と共に治療の主体をなしている。PCTに関してはHCVとの関与が示されるようになってからはインターフェロンの投与が試みられるようになってきている。最近10年間で16例に投与され、肝機能の改善と同時に尿中ポルフィリンの減少が報告されているが、効果については必ずしも一定してなく、皮疹の抑制、鉄やポルフィリンの除去には瀉血が良いとする報告が多い。

急性ポルフィリン症ではグルコースを主体とする大量の補液が治療の中心となり、疼痛のコントロールにはクロルプロマジンが用いられている。最近では急性発作に対してシメチジンの投与に関する報告が13例あり、そのうち9例に症状の改善がみられている。また、国外ではヘム・アルギニン酸、ヘマチン静注療法が比較的原因療法に近いものとして利用されているが、本剤は国内では市販されていない関係から、報告数は少ない。

表12 皮膚型ポルフィリン症の治療内容

	CEP (36例中)	EPP (203例中)	HEP (6例中)	PCT (328例中)	計 (573例中)
ステロイド	0	3	1	6	10
β-カロチン	1	18	0	3	22
ビタミン(主としてE)	1	1	0	21	23
皮膚外用薬(ステロイド)	16	6	0	25	47
瀉血	0	0	0	64	64
クロロキン	0	0	0	4	4
Ca-EDTA	0	0	0	11	11
インターフェロン	0	0	0	16	16
シメチジン	0	3	0	4	7
肝庇護剤	0	0	0	2	2
ヒトヘミン	0	1	0	0	1
PCG	0	2	0	0	2
その他(ノボリンR、ウルソ)	0	0	0	1	1

表13 急性ポルフィリン症の主たる治療薬

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	計 (353例中)
補液(+グルコース)	82	27	26	19	154
クロルプロマジン	59	15	19	12	105
AMP、ATP	14	3	3	0	20
ステロイド	28	4	2	4	38
ビタミン(主としてB群)	22	1	0	4	27
ACTH	8	0	0	0	8
ワグスティグミン	6	0	0	0	6
Ca剤	5	0	0	0	5
チトクロームC	5	2	5	0	12
血漿交換	1	0	0	2	3
シメチジン	10	1	1	1	13
ヘム・アルギニン酸、ヘマチン	2	1	1	1	5

2) 予後 (表 14)

急性ポルフィリン症は知識の普及による早期

表 14 ポルフィリン症の予後

	軽快	不変～悪化	死亡	不明数	剖検数
CEP	7	22	4	4	1
EPP	46	21	18	117	7
HEP	1	0	4	1	0
小計	54	43	26	122	8
AIP	113	8	47	27	27
VP	34	6	9	7	4
HCP	32	2	1	6	0
分類不明	27	9	10	10	3
小計	206	25	67	50	34
PCT	128	96	5	102	4
計	388	164	98	274	46

発見、血漿交換、人工呼吸器などの普及により死亡する症例が減少し、軽快する例が多いが、いまだに死の転帰をとるものの割合も高い。一方、PCTでは不変、または増悪する例の割合が高く、C型肝炎との合併率が高いことなどから、今後肝癌死亡例が増加することが予想される。HEPでは予後が悪く6例中4例が死の転帰(主に肝不全)をとっている。EPPでは血中PP値が高い例ほど肝障害を起こす可能性が高く、肝硬変、肝不全により予後は悪い。

D. 結論

わが国において、1920年にCEPが初めて報告されてから2010年12月までに926例を見出した。これらの症例は発症者の報告であり、遺伝的素質を持ちながら未発症者または医師が報告していない症例、および誤診症例などは含まれていない。これら926例について、原著や症例報告書に記載してある内容についてまとめたが、ポルフィリン症の実態解明としての情報があまりにも少ない中、本報告は非常に参考になるデータと思われる。

本症は世界中に存在し、その希少性および深刻な症状から注目されているが、その実態について

は不明である。海外においてのポルフィリン症に関する統計報告はほとんど見当たらず、国家的な集計はない。したがって、今回の調査は、国際的にも大変参考になるデータであり、本研究にて集計されたデータは国際的に広く利用されるものと思われる。また、いまだに報告例が見られない東南アジアなどの途上国にても、今後診断されることが推測され、このような意味からも社会的意義は高い。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yasuma A, Ochiai T, Azuma M, Nishiyama H, kikuchi K, Kondo M, Handa H : Exogenous coproporphyrin III production from *Corynebacterium aurimucosum* and *Microbacterium oxydans* in eruthrasma lesions. *Journal of Medical Microbiology* 60:1038-1042, 2011.
- 2) Kondo M: Abnormal porphyrin metabolism, Aminolevulinic Acid - Science, Technology and Application in Agriculture and Healthcare, inpress, 2011
- 3) 近藤雅雄、網中雅仁、石塚昌宏；遺伝性ポルフィリン症の生化学診断法および診断基準案の作成:ALA-porphyrin-science 1:印刷中、2011.
- 4) 近藤雅雄：臨床検査ガイド2001～2012～これだけは必要な検査のすすめかた・データのよみかた、pp.961～964、文光堂、2011.

2. 学会発表

- 1) 太田麗、佐野悠樹、井上克司、石塚昌宏、田中徹、近藤雅雄：鉄によるALA由来のPPIX蓄積抑制効果の検討、第1回ポルフィリン-ALA学会年会2011.5.7,p.11, 2011.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

ポルフィリン症の病型と一般生化学検査所見との関連性

研究協力者 網中雅仁 聖マリアンナ医科大学 予防医学教室講師

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

平成 21、22 年度報告『遺伝性ポルフィリン症の全国調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究』における、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に用いた検査資料の中から一般生化学検査所見を抽出し、ポルフィリン症の病型との関連性について検討を行った。

その結果、肝機能に関連した AST、ALT、 γ -GTP および造血機能に関連した血清鉄 (Fe)、鉄飽和率 (TSAT) において病型ごとの特徴を見出すことができた。これにより、ポルフィリン症における病型診断の 1 つの指標になり得る可能性が明らかになった。また、各病型の病態機序解明に重要な意味を持つのではないかと示唆された。

A. 研究目的

ポルフィリン症は先天的あるいは後天的な原因によってヘム代謝に関連する 8 つの酵素活性が異常低下することで生体中のポルフィリンが過剰産生される疾患である。ポルフィリン症は 8 病型に分類され、患者の発症リスクや QOL、治療法を検討する上で病型の確定診断が重要となる。

病型の診断法には、尿や血液、糞便中のポルフィリン濃度および酵素活性などの生化学検査所見と問診によって診断する方法と遺伝子診断による方法がある。しかし、ポルフィリン症が稀少疾患であることから遺伝子診断のみならず、生化学検査においても診断が可能な医療機関は限られているのが現状である。

本研究では、このような現状を踏まえ、特異な検査を用いることなく一般生化学検査の所見からポルフィリン症の病型診断の指標を見出すことができないか解析をおこなった。

本研究では既に確定診断がなされたポルフィリン症患者の一般生化学検査の結果を活用し、病型との関連性の有無について検討を試みた。

B. 研究方法

平成 21、22 年度報告『遺伝性ポルフィリン症の全国調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究』における、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に用いた対象 536 検体のうち、一般生化学検査の提供が得られ、かつ検査データの揃っていた 355 検体の解析をおこなった。対象は急性ポルフィリン症である急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) 138 例、異型ポルフィリン症 (VP) 16 例、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) 15 例、皮膚型ポルフィリン症である晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) 45 例、赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) 36 例の 5 病型であった。なお、対象となった患者には平成 21、22 年度報告書に示したように同意の上で、本研究が遂行された。

データの解析には、SPSS PASW Statistics 18 を用いた。

C. 結果

本研究では、検査データの揃っていたポルフィ

リン症5病型の一般生化学検査について比較検討をおこなった。その結果、表1に示したように、肝機能に関連するAST、ALT、 γ -GTPおよび造血機能に関連する血清鉄(Fe)、鉄飽和率(TSAT)において病型ごとの特徴が見られた。急性ポルフィリン症3病型において、AIPではASTおよびALTが高値であった一方、 γ -GTPおよび造血系の検査値は基準範囲であった。VPではALTおよび γ -GTPで高値であった一方、ASTは基準範囲であり、造血機能検査ではTSATで低値を認めた。HCPでは肝機能検査に特異な高値を認めなかったが、造血機能検査のFeおよびTSATにおいて高値であった。皮膚型ポルフィリン症2病型においてPCTでは γ -GTP、ALT、AST、Fe、TSATで高値であった。EPPでは γ -GTP、ALT、ASTで高値を認めたが、造血機能検査に特異な変化はなかった。

ポルフィリン代謝産物と一般生化学検査所見との関連性について検討をおこなった。尿中ウロポルフィリン、コプロポルフィリンI、コプロポルフィリンIII、尿中ALA、血液中プロトポルフィリン、亜鉛プロトポルフィリンの各濃度とAST、ALT、 γ -GTP、Fe、総鉄結合能(TIBC)、フェリチン、TSATの間の全てにおいて相関は認められなかった。

各病型におけるAST、ALT、 γ -GTP、Fe、TIBC、TSATについて因子分析を実施した。その結果、AIPおよびPCT、EPPではAST、ALT、 γ -GTPの間に因子を認めた一方、VP、HCP、PCTではFe、TIBC、TSATに因子を認めた。

肝機能と造血機能の検査項目の間に因子は認められなかった。

D. 考察

ポルフィリン症は8病型に分類されることが知られている。ポルフィリン症では急性ポルフィリン症および皮膚型ポルフィリン症という病態によって大別されるほか、関連する酵素活性の異常が影響する臓器によって肝性ポルフィリン症と骨髄性ポルフィリン症に大別できる。本研究で検討した5病型は、肝性ポルフィリン症としてAIP、VP、HCP、PCTが、骨髄性ポルフィリン症としてEPPが分類できる。本研究結果からは、肝性ポルフィリン症であるHCPにおいて肝機能への影響が少ないうえに因子分析から肝機能検査間の関連性も見出すことができなかった。一方、EPPやPCTでは肝機能への影響が大きく因子分析から肝機能検査間の関連性も見出された。ポルフィリン症では特にPCTをはじめとしてHCV感染が多くの症例から報告されており¹⁾、HCV感染のPCT患者にIF- α を投与することで、症状の改善や尿中ポルフィリン濃度の低下、酸化ストレスの軽減も確認されている²⁾。以上のことから、HCV感染が本研究における肝機能検査値にも影響を与えることも懸念された。一方、ポルフィリン濃度とALT、AST、 γ -GTP、Fe、TIBC、フェリチン、TSATとの間に相関が認められなかったが、これは前述のPCT患者の治療とポルフィリン濃度との関連性で認められたように、ポルフィリン濃度は診断時の症状や治療効果によって変化

表1 ポルフィリン症の病型ごとの肝機能および造血機能に関する検査結果

	n	肝機能			造血機能		
		AST(IU/L)	ALT(IU/L)	γ -GTP(IU/L)	血清鉄(Fe) (μ g/dL)	総鉄結合能(TIBC) (μ g/dL)	飽和率(%)
AIP	138	123.2 \pm 305.8	94.2 \pm 196.1	48.9 \pm 69.9	93.4 \pm 43.9	343.3 \pm 108.0	27.2
VP	16	37.6 \pm 23.0	42.2 \pm 29.1	100.6 \pm 151.2	65.2 \pm 38.9	409.0 \pm 115.2	15.1
HCP	15	29.6 \pm 13.1	36.2 \pm 22.9	70.9 \pm 26.9	229.5 \pm 60.1	282.0 \pm 80.7	81.3
PCT	45	64.1 \pm 32.7	76.8 \pm 43.2	197.6 \pm 234.2	177.1 \pm 63.5	283.2 \pm 76.2	62.5
EPP	36	60.8 \pm 76.1	66.5 \pm 91.6	88.1 \pm 156.4	101.1 \pm 55.2	389.9 \pm 52.4	25.9
基準範囲		10~40	5~35	0~60	70~140	240~430	20~40%

するが、肝機能や造血機能への影響は、ポルフィリン濃度とは異なり、症状と直接的には変化しないものではないかと推察した。

病型ごとに因子分析をおこなった結果、ポルフィリン症における肝機能検査値と造血機能検査値に共通因子を認めず、別々の要因によって変動することが明らかになった。つまり、肝機能検査値と造血機能検査値の変化を組み合わせることで病型診断の指標に成り得る可能性見出すことができた。これらのことは、各病型における病態機序解明に有用であることも示唆される。

近藤ら³⁾はポルフィリン症では遺伝子診断のみならず、生化学検査においても診断可能な医療機関が限られている現状を踏まえ、尿中ポルフィリン濃度による病型診断について検討をおこなっている。本研究成果は、これらの診断法を補足していくための1つの指標になり得るのではないかと考えている。

E. 結論

ポルフィリン症5病型の一般生化学検査について調べたところ、肝機能検査であるAST、ALT、 γ -GTPと造血機能検査であるFe、TIBC、TSATに特徴ある変化を見出した。

AIPでは、ASTとALTの上昇、VPではALT、 γ -GTPの上昇とTSATの低下、HCPではALT、 γ -GTPの微増とFe、TSATの上昇、PCTではAST、ALT、 γ -GTPの上昇とFe、TSATの上昇、EPPではAST、ALT、 γ -GTPの上昇が特徴であった。

問診や尿中ポルフィリン濃度排泄パターンによる診断法を補足する1つの指標に成り得る可能性を見出した。さらに、各病型の病態機序解明に重要な示唆を与えた。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 網中雅仁、近藤雅雄、高田礼子、山内 博. ポルフィリン症の病型と一般生化学検査所見との関連性. 第82回日本衛生学会総会. 京都 2012.3.25
- 2) 網中雅仁、近藤雅雄、高田礼子、山内 博. ポルフィリアの病型に見られた一般生化学検査結果の特徴について. 第21回日本臨床環境医学会総会. 新潟 2012.6.1 (予定)

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

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

研究分担者 中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座准教授

研究要旨

我が国においては遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断による確定診断が十分なされておらず、患者実数の把握、病態解明あるいは遺伝カウンセリングにおいて大きく支障をきたしている。そこで、皮膚型ポルフィリンの症例を全国から収集し、分子遺伝学的解析を行った。その結果、本邦の骨髄性プロトポルフィリン症では依然として新たな遺伝子変異が見つかり、遺伝子診断の必要性が確認された。また、従来の方法では変異検出が困難な症例において、エクソン定量解析法 MLPA 法を行い、ゲノム DNA レベルでのエクソン欠失を同定した。さらに異型ポルフィリン症の遺伝子診断も行い確定診断を得たが、本疾患は臨床症状や生化学的検査のみで診断することは非常に困難であり、遺伝子診断による確定診断が必須であると考えられる。遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断は、重篤な合併症を予防するためにも、症例の収集と並行して今後も継続的に施行されるべきと思われる。

A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症は先天的なポルフィリン代謝の異常により生じる、非常にまれな遺伝性疾患である。本症は 8 病型に分類されてきたが、最近、アミノレブリン酸合成酵素 2 型の異常による骨髄性プロトポルフィリン症、X 連鎖優性プロトポルフィリン症も知られ、9 病型になった。これらは臨床的に皮膚の光線過敏症状を主とする皮膚型ポルフィリン症と急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症とに大別されるが、遺伝子診断を行わなければ、確定診断が難しいものも含まれ、診療上の問題となっている。現在、全ての病型で原因遺伝子が明らかになっているが、本邦においては散発的に遺伝子変異検索が行われてきた

ものの、患者実数の把握、病態解明あるいは遺伝カウンセリングにおいて著しく支障があった。

そこで昨年度までの厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業において、骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）31 家系について分子遺伝学的検索を行い、以下のことを明らかにしてきた；1）通常の遺伝子変異検索法を用いて 31 家系中 25 家系で FECH 遺伝子変異が同定できたが 6 家系では変異が確認できなかった。2）新規のエクソン定量解析法 MLPA 法を行い、変異未検出の 6 家系中 1 家系においてエクソン欠失変異を同定した。3）2 家系において未発症の潜在的患児を検出した。4）発症を規定する遺伝子多型 IVS3-48C の頻度が欧

米人に比して日本人では 7 倍高く、本邦における本疾患の罹患率が高いことが推定された。5) 遺伝子診断で変異が同定出来なかった症例の一部でフェロケラターゼ (FECH) 酵素活性の低下を生化学的に確認し、確定診断し得た。6) 異型ポルフィリン症 (VP) 3 家系についてプロトポルフィリンノーゲン酸化酵素遺伝子の変異を同定し、診断を確定した。7) 遺伝性コプロポルフィリン症についてコプロポルフィリンノーゲン酸化酵素遺伝子の変異を同定し、診断を確定した。

以上の結果をふまえ、本年度は 1) さらに症例を収集し、遺伝子変異の性質と病態との関係を分析し、遺伝子診断の妥当性を検証する。2) 変異を同定し得なかった EPP 症例において、新規の変異検索法による解析を行う。

B. 研究方法

皮膚型ポルフィリン症患者ならびに家族の末梢血 DNA を採取し、PCR 法を用いて疾患原因遺伝子を増幅し、オートシーケンサーで塩基配列を決定した。一部の症例では末梢血白血球由来 RNA を採取し、一次構造解析を行った。また、ゲノム DNA における当該遺伝子のエクソンのコピー数を定量するために、MLPA 法を用いて解析を行った。遺伝子変異解析にあたって、倫理面ではヘルシンキ宣言や、政府および関連学会が制定した遺伝子解析研究に関するガイドライン等を順守した。また、研究実施施設における倫理委員会の承認も得た。

C. 結果

1) 本研究で新たに 5 家系の EPP 症例を収

集し、FECH 遺伝子変異解析を行った。その結果、3 家系で FECH 遺伝子に変異を同定し得た。そのうち新規変異は 2 例であった。また、これまでと同様、イントロン 3 に存在する遺伝子多型 IVS3-48C が発症を規定していることが再確認された。ゲノム DNA レベルで変異が同定できなかった症例において、RNA の一次構造解析を行ったところ、エクソン単位での欠失が明らかになり、さらに今回 MLPA 法を用いてゲノム DNA における当該エクソンのコピー数を、従来法では変異が不明であった家系例について定量解析したところ、2 家系においてゲノム DNA レベルでのエクソン欠失が明らかになった (図 1)。

2) 臨床的に皮膚ポルフィリン症が疑われたがいずれの病型か不明であった 1 症例について遺伝子診断を行い、VP であることが判明した。

D. 考察

1) EPP の遺伝子診断では依然新規の変異が同定されており、症状の程度、特に生命予後を左右する肝障害と変異の種類との関係を明らかを明らかにするため、さらに症例を収集し、遺伝子変異解析を行う必要があると考えられる。また、MLPA 法によって、従来法では検出不能であったゲノム DNA レベルでのエクソン欠失を同定し得るようになったため、今後、遺伝子診断の精度を上げることができると思われる。

2) 臨床的に病型診断ができなかったポルフィリン症において、遺伝子診断によって VP であると確定診断を得ることができた。VP はまれな病型であり、臨床症状も個々の症例によって皮膚症状や神経症状の重症度

が極めて多彩である。そのため正確な診断がなされていない症例が潜在している可能性が極めて高いと考えられる。

E. 結論

遺伝性ポルフィリン症は病型診断が難しく、診断確定のためには遺伝子変異検索による原因遺伝子の変異同定が必須である。また、致死性肝障害など重篤な合併症があり得るが、遺伝子診断により診断が確定できれば、生活指導等によって合併症を防ぎえるため、特に、骨髄性プロトポルフィリン症の家系例では、未発症の若年者は遺伝子診断によって診断を確定し、必要に応じて合併症の予防策を講じるべきである。従って、遺伝性ポルフィリン症の遺伝子診断は、症例の収集と並行して今後も継続的に施行されるべきと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中野創. 遺伝性皮膚ポルフィリン症の遺伝子診断. *Visual Dermatology* (2011) 10 巻 5 号 p459-61.
- 2) 古市恵、牧野輝彦、松永憲治、中野創、澤村大輔、清水忠道. フェロケラターゼ遺伝子解析により診断した骨髄性プロトポルフィリン症. *皮膚科の臨床* (2011) 53 巻 7 号 p1043-6.
- 3) 舛岡恵津子、尾藤利憲、岡昌宏、中野創、錦織千佳子. 遺伝子解析により診断した異型ポルフィリン症の 1 例. *皮膚科の臨*

床

2. 学会発表

- 1) Hajime Nakano. What's New in the Porphyrins-in Asia. *The World Photodermatology Day*: May 24 2011. Seoul, Korea.
- 2) 中野創. 骨髄性プロトポルフィリン症の遺伝子診断: 本邦 30 家系の解析. 遺伝医学合同学会 2011. 平成 23 年 6 月 19 日、京都市.
- 3) 中野創、川原繁、上出良一、川田暁. 骨髄性プロトポルフィリン症における定量的遺伝子解析によるフェロケラターゼ遺伝子変異の新規同定. 第 33 回日本光医学・光生物学会. 平成 22 年 7 月 23 日、大阪市.
- 4) 中野創、川原繁、上出良一、川田暁、錦織千佳子、清水忠道、穉山雄一郎、赤坂英二郎、金子高英、澤村大輔. 遺伝性皮膚ポルフィリン症の遺伝子診断. 第 63 回日本皮膚科学会西部支部学術大会. 平成 23 年 10 月 8-9 日、宜野湾市.

3. 著書

なし。

F. 知的財産の出願・登録状況

なし。