

1) データの管理・保管について

患者および医師の個人名など、個人情報に関わる情報と測定データは別途管理している。プライバシーに関わる情報は紙の場合は鍵のかかる保管庫で管理しており、電子媒体による情報は研究分担者個人のパーソナルコンピュータ上およびフラッシュメモリでのバックアップにて管理している。研究の終了と同時に、必要に応じてシュレッダーにより裁断、あるいは電氣的に消去する予定である。なお、測定データの管理は個人が特定できないようにID番号等で管理している。

2) インフォームド・コンセントについて

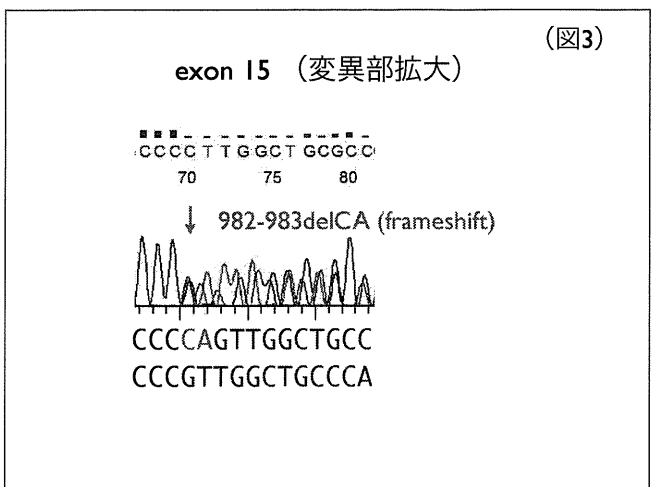
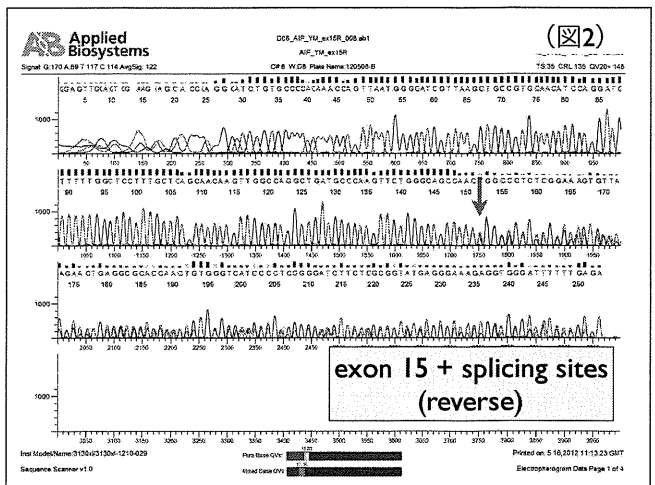
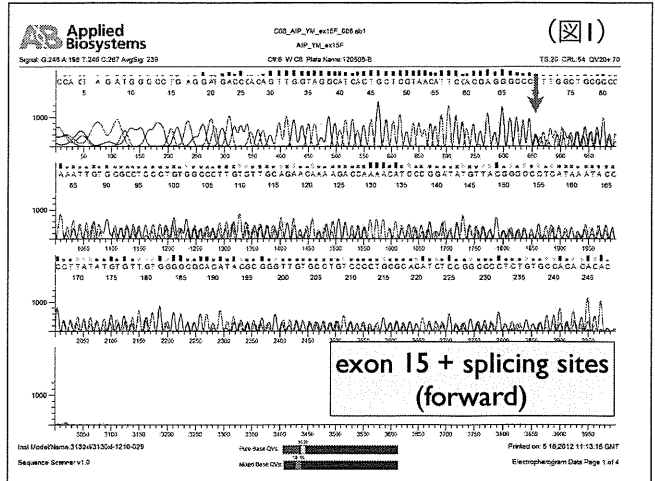
本研究における遺伝子解析にあたっては、あらかじめ本研究の目的・内容・方法について記載された「説明書」、「同意書」および「同意撤回書」を作成しているが、例外として、患者側から遺伝子解析依頼のあった場合にはそれぞれの担当主治医から患者本人または家族の同意を得ていただくことも認めている。患者及び家族の解析結果については本疾患が遺伝性疾患であることを鑑みて、当人の要求があった場合には担当主治医を介してのみ報告するものとし、それ以外の方法では一切報告していない。

C. 研究結果

1) AIP症例について (図1,2,3)

AIP疑いとして解析した2家系3例中1家系1例にHMBS遺伝子変異が確認された。変異はエクソン15: 982-983delCAの欠失変異であり、frameshiftによりこのコドン以下30番目が終止コドンとなる結果、この遺伝子から生じた蛋白は酵素蛋白としての活性を失っているものと推定された。

他の1家系2症例にはいずれもHMBS遺伝子の変異は認められず、AIPは否定的と考えられた。なお、この2症例では発作時にも生化学的に異常所見はみられていない。

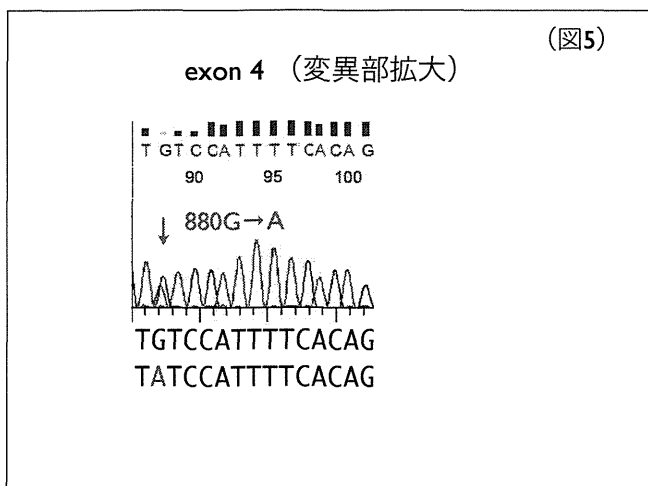
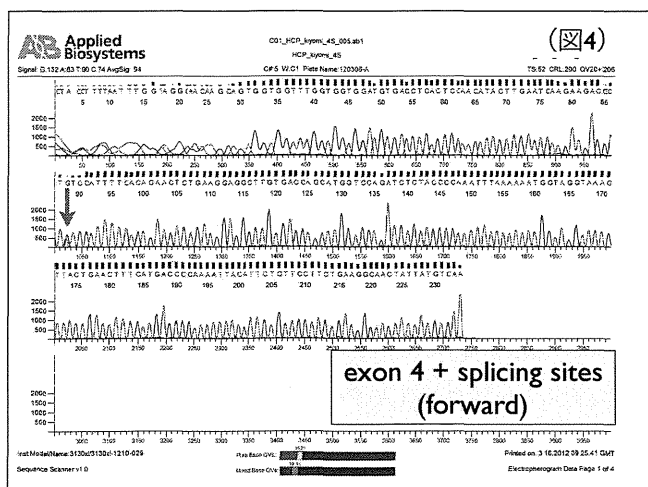


2) HCP症例について (図4,5)

解析し得た1症例でCPOX遺伝子に変異が確認された。症例は光線過敏症を有し臨床経過からHCP強く疑われるT都在住の女性である。本症例ではCPOX遺伝子エクソン4、880G→A変異が認

められた。この変異により294番目のコドンがGTC (Val) からATC (Ile) となり、酵素活性の低下した異常タンパクが翻訳されるものと推測された。同部位の遺伝子配列について、ヒト、マウス、ゼブラフィッシュ、レオウトモナス等の塩基配列と比較したとこと、ほ乳類でよく保存されている領域であることが判明した。

なお、これらの結果は、本研究で得られたこれまでの結果とともに、第16回日本肝臓学会大会、および「ポルフィリン症」医学・福祉共同研究講演会、鳥取県西部医師会臨床内科医会において、「急性ポルフィリン症について」と題して内科医師を主たる対象に情報として提供した。さらに今後、当研究班によるポルフィリン症ホームページにおいて「急性ポルフィリン症の診断」に関する情報としても順次提供してゆく予定である。



D. 考察

当研究班のこれまでの研究成果から、本邦AIP症例のHMBS遺伝子変異には、わが国特有の、いわゆるホットスポットといえるような変異はなく、各家庭でそれぞれ異なる変異をもつことが示されている。急性ポルフィリン症における遺伝子解析は、診断の確定のみならず、家系内保因者の早期発見や将来の発症予防、あるいは変異がないことの確認により患者家族の精神的苦悩の除去もしくは緩和にも有効であると考えられる。

ポルフィリン症の診断は従来より生化学的手法により行なわれ、その結果判定に疑診、いわゆるグレイゾーンがあった（偽陽性もしくは偽陰性）。あるいは、生化学的所見を欠くにもかかわらず臨床症状のみからポルフィリン症と診断され、それによって不適切な治療や無益な日常生活上の制限を受けたりすることがあったと推測される。ポルフィリン症における責任酵素遺伝子の解析はこうした従来の診断法の欠点を克服し、もはやポルフィリン症診断のgold standardと考えてよいと思われる。ただし、遺伝子変異は発症の必要条件ではあるが、変異をもつ個体が必ずしも発症するわけではなく、患者にとっては十分条件（後天的因子、すなわち環境因子の関与が想定される）についても今後さらに検討がなされ、ポルフィリン症ホームページなどで逐次情報公開されてゆくことが必要となろう。

その一方で、ポルフィリン症の遺伝子解析ではいわゆるホットスポットがなく、現在、1症例につきその責任遺伝子の各エクソン一つ一つについて塩基配列を決定してゆくという方法でしか行えないため、疾患スクリーニングを目的とした場合にはきわめて非効率的な手段であるといわざるをえない。事実、今年度の解析症例4例中、2例（これらのいずれも生化学的に異常を示さなかった点は特筆すべきである）において遺伝子変異はみられなかった。しかしながら、こうした遺伝子解析の煩雑な手法に対しては現時点で解決案

はなく、今後ともこの手技を変更することはできず、また、そのために解析可能な施設も限られると思われる。疾患スクリーニングについては、現在の生化学的方法を凌駕する、より正確でより効率的な方法の開発が望まれる所以である。

本研究では引き続き順次遺伝子解析を行ってゆく方針であるが、現時点では最も解析症例数の多いAIPにしてもその発見した変異の数は昨年度までの実績を加味してもまだ10家系17症例にとどまる。国際的に変異部位などの比較が可能と考えられる20家系以上の解析を目標としているので解析症例数の達成率としてはまだ満足できるものではないが、もともと発生頻度の少ない疾患であり、解決法として、今後も継続して地道に症例を集積しながら研究を行ってゆく必要がある。幸い、本研究分担者には国内各地から急性ポルフィリン症が疑われる症例の遺伝子解析の依頼が相次いでおり、解析可能症例数はさらに増えるものと期待される。

E. 結論

本研究でAIPの疑われた3症例およびHCPの疑われた1症例を解析しえた。急性ポルフィリン症における遺伝子解析は診断の確定のみならず、家系内保因者の早期発見や将来の発症予防、あるいは変異の有無、すなわち疾患の遺伝の可能性を確認することで患者家族の精神的苦悩の除去もしくは緩和にも有効であることが再確認された。また、この結果をふまえ、ポルフィリン症ホームページなどを介して新しい情報を提供することが可能となる。

これまで広く報道されてきた鳥取県のプロトポルフィリン症の兄弟例でも知られたように、ポルフィリン症は患者のQOLを著しく損なわしめ、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疾患である。このため、本症と診断された患者たちは不安な日々

を過ごすことを余儀なくされている。本研究を継続し、この難治性疾患の克服に向けて研究を一步でも前進させてゆく必要がある。

F. 健康危険情報

(総括研究報告書を参照)

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下. 日本臨牀社、2012、pp176-181

2) ALAD欠損性ポルフィリン症 (ADP)

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下. 日本臨牀社、2012、pp182-184

3) 異型 (多様性) ポルフィリン症 (VP)

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下. 日本臨牀社、2012、pp185-187

4) 遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 先天性代謝異常症候群 (第2版) 下. 日本臨牀社、2012、pp188-190

5) 肝赤芽球性ポルフィリン症

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第2版) I. 日本臨牀社、2013、pp466-468

6) 急性間欠性ポルフィリン症

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第2版) I. 日本臨牀社、2013、pp469-475

7) 異型 (多様性) ポルフィリン症

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第2版) I. 日本臨牀社、2013、pp476-478

8) ALAD欠損性ポルフィリン症

前田直人

新領域別症候群シリーズ. 血液症候群 (第2版) I. 日本臨牀社、2013、pp479-481

2. 学会発表

- 1) 前田直人、村脇義和、堀江 裕. 急性ポルフィリン症における遺伝子解析の意義. 第16回日本肝臓学会大会 JDDW 2012 (2012年10月、神戸) (ワークショップ)

3. その他

- 1) 急性ポルフィリン症の臨床と遺伝子解析. 「ポルフィリン症」医学・福祉共同研究講演会 (2012年9月、大阪)
- 2) B型肝炎/ポルフィリン症・ちょっとした話題の種-. 鳥取県西部医師会臨床内科医会 (2012年11月、米子)

H. 知的所有権の出願・登録状況

特になし

遺伝性皮膚ポルフィリン症の臨床研究

研究分担者 上出良一 東京慈恵会医科大学附属第三病院 皮膚科

研究要旨

1. 慈恵医大附属第三病院で経験した骨髄性プロトポルフィリン症の 25 例中 16 例で遺伝子診断をおこなった。
2. 珍しい病型である異型ポルフィリン症の 1 例について生化学的、遺伝子的検討を行い紙上発表した。

A. 研究目的

皮膚型ポルフィリン症患者、特に骨髄性プロトポルフィリン症患者の光線過敏症状の臨床、ポルフィリン体を含む生化学的検査、遺伝子検索を関連つけて検討し、適切な光線防御対策の指導を行うと共に、ガイドライン作成に資する。

B. 研究方法

日光曝露状況と生じた光線過敏症状の関連を詳細に聴取し、ポルフィリン体の多寡と症状の軽重の関連を見る。光線過敏症状、ポルフィリン値、肝障害の関連を見る。光線過敏症状の軽重と突然変異の関連を見る。

C. 研究結果

当科では 23 家系、25 症例の骨髄性プロトポルフィリン症の患者を経験した。赤血球プロトポルフィリン値は 108~8,578 $\mu\text{g}/\text{dlRBC}$ で、ほとんどが 2,000 $\mu\text{g}/\text{dlRBC}$ 以下であった。肝障害は 3 名に見られた。

遺伝子解析を 16 名について行ったが、突然変

異の種類と臨床症状に相関は認めなかった。

D. 考察、結論

普段の赤血球中プロトポルフィリン値を参考にして、必要な光線防御の徹底度合いを指導できることが分かり、ガイドライン作成に織り込むことができる。

同じ遺伝子変異を持つ同胞間でも赤血球中プロトポルフィリン値や光線過敏症状に差が認められることが多く、この理由については今後、フェロケラターゼ酵素活性の測定を行い、epigenetic な影響を考慮する必要がある。

E. 研究発表

1. 松崎大幸，上出良一，中野創：当科における骨髄性プロトポルフィリン症の集計，第 34 回光医学光生物学会（神戸）にて口頭発表。学会奨励賞（医学領域）授賞
2. 山田英明，中尾由絵，中野創，澤村大輔，上出良一：異型ポルフィリン症の 1 例，臨皮 66, 865-869, 2012

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

ポルフィリン症例相談窓口の全国展開

研究分担者 堀江 裕 島根県済生会江津総合病院 消化器科

研究要旨

平成14年4月から開始した、ポルフィリン症例相談窓口の内容をまとめ、ポルフィリン症例のガイドブックを作成した。あわせて診断治療できる若手の先生の育成を行った。

A. 研究目的

ポルフィリン症は難病であり、また診断と治療に難渋することが多い。そのため、疾患を理解している医師および医療従事者が少なく、誤診されたり、禁止薬剤で増悪したりすることが多い。今回、メール、ファックスなどにより全国からポルフィリン症例の相談窓口を開設して相談に応じ、さらに講演会で普及に努め、ガイドブックの作製を行う。

B. 研究方法

今年度は、相談窓口で肝性ポルフィリン症例と骨髄性ポルフィリン症例の診断と治療例の典型例をまとめて28ページの冊子を作成する。24年6月と10月の全国学会に合わせて研修会を行い情報交換する。また8月下旬に大阪に済生会の7病院の院長ならびに担当者を集めて、専門家の講義を聞く会を設ける。

C. 研究結果

ガイドブックは、25年3月末日までに1000部刊行予定であり、全国のポルフィリン関連施設、済生会関連施設などへ配布予定である。予定した講演会、会合はすべて開催した。かねて懸案であった肝性ポルフィリン症例の、特効薬である、ヘミン（ノルモサン）は、ヨーロッパで使用されているポルフィリン症の発作を治める薬

であるが、25年5月に厚労省の認可が下りる予定であり、発作に対して一般に本邦でも使用可能になる。

D. 研究発表

報告文献

- 1) 堀江 裕；先天性ポルフィリン症例：272-273、2013. 中山書店。先天性代謝異常ガイドブック。総編集 遠藤文夫； 専門編集 山口清次、大浦敏博、奥山虎之
- 2) 堀江 裕、近藤雅雄；骨髄性プロトポルフィリン症。血液症候群（第2版）、別冊、日本臨床。461-465、2013。
- 3) 近藤雅雄、堀江 裕；先天性ポルフィリン症（Gunter症）血液症候群（第2版）。別冊日本臨床。456-460、2013。
- 4) 堀江 裕；ポルフィリン症例の相談窓口の全国展開。ポルフィリン症ガイドブック。
- 5) 堀江 裕；肝性ポルフィリン症 臨床病態学（第2版）肝疾患。北村聖 総編集。P 147-148、2013。
- 6) 堀江 裕。今日の神経疾患治療指針第2版。医学書院 編集 水澤英洋 ほか P. 770-773、2013

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

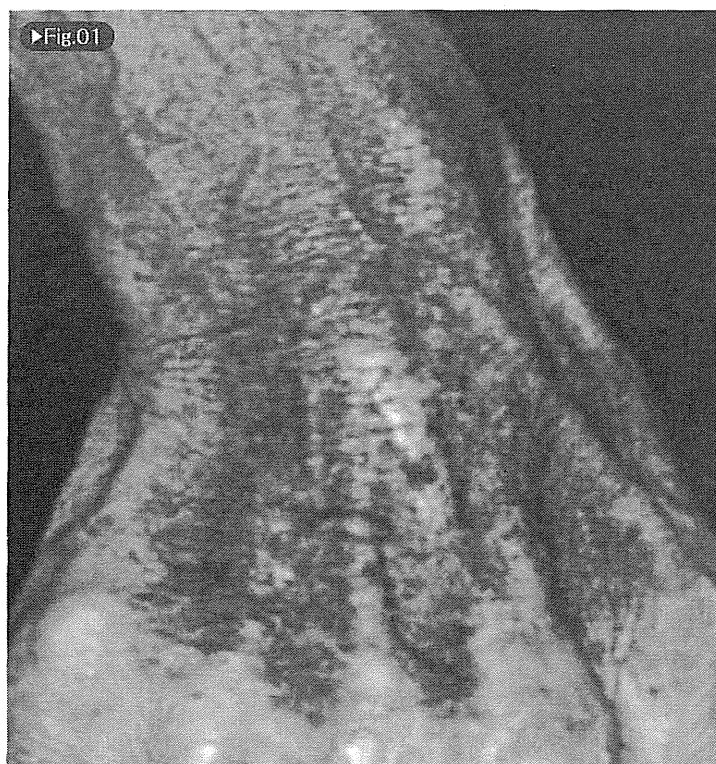
著書氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
中野 創	FILE 72 本当はポルフィリン症.	宮地良樹	誤診されている皮膚疾患	メディカルレビュー	東京	2013	308-311
Akira Kawada, Shigeru Kawara, Hajime Nakano	Erythropoietic Protoporphyrria	Naoki Oiso	Current Genetics in Dermatology	INTECH	Open Access	2013	87-96
堀江 裕	先天性ポルフィリン症	遠藤文夫	先天性代謝異常ハンドブック	中山書店	東京	2013	272-273
堀江 裕	ポルフィリン症相談ガイドブック	堀江 裕	ポルフィリン症相談ガイドブック	社会福祉法人恩賜財団済生会		2013	1-25

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
前田 直人	急性間欠性ポルフィリン症(AIP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		176-181	2012
前田 直人	ALAD欠損性ポルフィリン症(ADP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		182-184	2012
前田 直人	異型(多様性)ポルフィリン症(VP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		185-187	2012
前田 直人	遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		188-190	2012
中野 創	晩発性皮膚ポルフィリン症(家族性)(fPCT)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		193-197	2012
中野 創	肝赤芽球性ポルフィリン症(HEP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		198-201	2012
中野 創	先天性赤芽球性ポルフィリン症(OEP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		202-206	2012
中野 創	赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		207-211	2012
前田 直人	肝赤芽球性ポルフィリン症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		466-468	2012
前田 直人	急性間欠性ポルフィリン症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		469-475	2012
前田 直人	多様性(異型)ポルフィリン症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		476-478	2012
前田 直人	ALAD欠損性ポルフィリン症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.20先天性代謝異常症候群(第2版)下		479-481	2012
中野 創	遺伝子診断と皮膚疾患	日皮会誌	122(8)	2057-2063	2012
中野 創	多様化する光線過敏症 ヘム合成経路とポルフィリン症	MB Derma	191	25-30	2012
中野 創	肝障害と晩発性皮膚ポルフィリン症	Visual Dermatology	11	1168-1172	2012
Senkottuvelan Kadirvela, Kazumichi Furuyama, Hideo Harigaeb, Kiriko Kanekoc, Yoshiko Tamaid, Yoji Ishida, Shigeki Shibahara	The carboxyl-terminal region of erythroid-specific 5-aminolevulinate synthase acts as an intrinsic modifier for its catalytic activity and protein stability	Experimental Hematology	40	477-486	2012
Rie Ohba, Kazumichi Furuyama, Kenichi Yoshida, Tohru Fujiwara, Noriko Fukuhara, Yasushi Onishi, Atsushi Manabe, Etsuro Ito, Keiya Ozawa, Seiji Kojima, Seishi Ogawa, Hideo Harigae	Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS)	Ann Hematol	92	1-9	2013
近藤雅雄、矢野雄三、浦田郡平	日本の遺伝性ポルフィリン症~1920年(第1例報告)から91年間(2010年)の集計~	ALA-Porphyrin Science	2	73-82	2012
山田英明、中尾由絵、中野 創、 澤村大輔、上出良一	異型ポルフィリン症の1例	臨床皮膚科	66	865-869	2012
近藤雅雄、堀江 裕	先天性ポルフィリン症(Günther症)	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.21血液症候群(第2版)		456-460	2012
近藤雅雄、堀江 裕	骨髄性プロトポルフィリン症	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.21血液症候群(第2版)		461-465	2012

IV. 主な研究成果の刊行物・別冊

しみ
誤診？
本当は
ポルフィリン症

弘前大学大学院医学研究科皮膚科学 中野 創

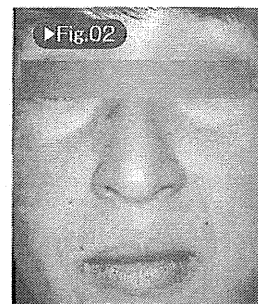


！ 誤診されやすい背景

“しみ”という症候名は色素沈着をきたすさまざまな疾患に対して用いられる。したがって、背景となる病態も多岐にわたる。慢性に生じる非特異的な“しみ”をいかにして特異的診断に結びつけるかが重要であろう。

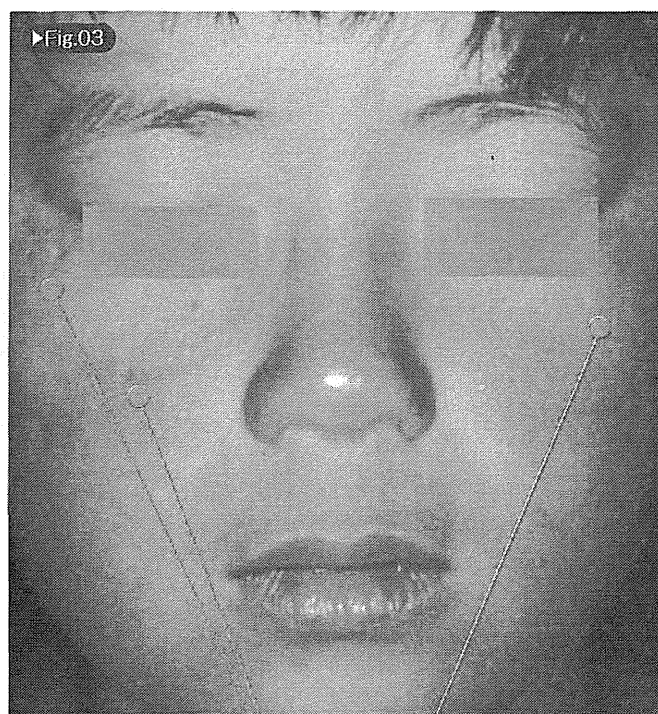
❓ ポルフィリン症と誤診されやすいしみ（日光皮膚炎後色素沈着）とは

Fig.02 のようなびまん性の色素沈着を示す症例はポルフィリン症の除外が必要になる。光感作物質への曝露も考慮したほうがよい。



■ポルフィリン症の臨床像

ポルフィリン症とはヘム合成系にかかわる複数の酵素のいずれかの活性低下によって、ポルフィリン体またはその前駆体が蓄積することによって光線過敏、神経症状、消化器症状などをきたす疾患群である。これらのうち骨髄性プロトポルフィリン症など多くは光線過敏が明らかな場合が多いが、異型ポルフィリン症は潜伏期にはほとんど症状がなく、ポルフィリン体も陰性が微増に留まることもあり注意を要する。ポルフィリン症で見られる色素沈着は通常びまん性であるが、組織障害がくり返されると Fig.01 のごとくしみ様所見を呈することがある。Fig.03 の症例は骨髄性プロトポルフィリン症。露光部に色素沈着がびまん性に生じている。陥凹性小癬痕の存在が過去の水泡形成を示唆している。



癬痕性小陥凹

! 鑑別疾患

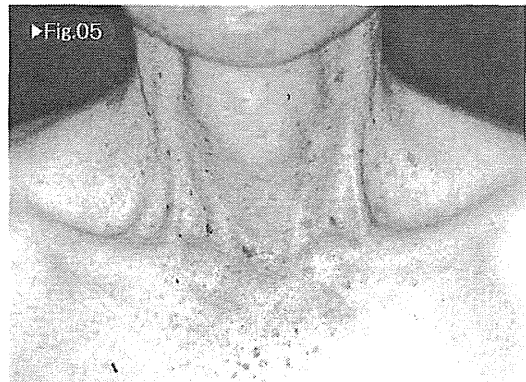
①しみ（肝斑）

中年女性の“しみ”としてありふれたものだが、色素斑と健常部の境界が明らかなで、限局した色素沈着である。



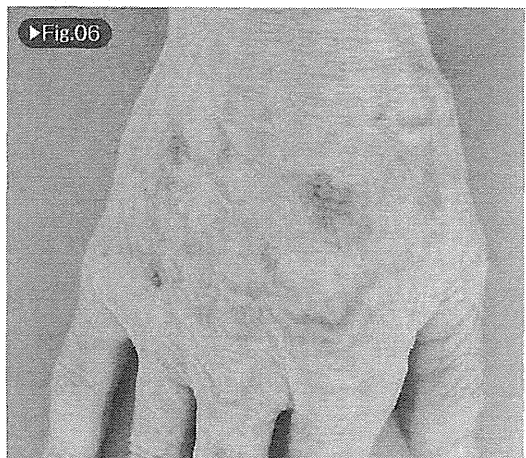
②しみ（色素性乾皮症）

顔面、頸部、および前胸部のいわゆるVエリアに色素斑が散在しており、光線の影響であることが明らかであるが、皮疹の性状は点状、斑状の色素斑である。遺伝子診断によって色素性乾皮症と診断した。



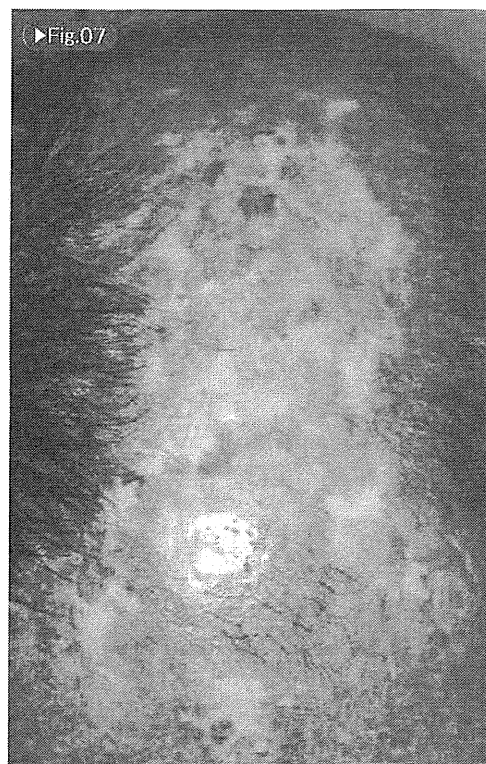
③しみ（老人性色素斑）

いわゆる“しみ”のひとつであり、過去の光線曝露が影響していることは間違いないが、これ自体でポルフィリン症が疑われることは通常ない。



① ほかのポルフィリン症の皮膚症状を探す

Fig.01 の症例の頭部である。萎縮性の皮膚に点状の色素斑と脱色素斑が散在している。尿中ポルフィリン体が著明高値であり、晩発性皮膚ポルフィリン症と診断した。



① コアエッセンス

ポルフィリン症は急性の光線過敏ののちにびまん性色素沈着を生じるのが一般的であるが、慢性に経過して組織障害をくり返すと点状ないし斑状色素沈着を生じ、“しみ”のような所見を呈することがある。

Erythropoietic Protoporphyrria

Akira Kawada, Shigeru Kawara and Hajime Nakano

Additional information is available at the end of the chapter

<http://dx.doi.org/10.5772/54132>

1. Introduction

The porphyrias are metabolism diseases caused by the deficiency of a specific enzyme in the heme biosynthetic pathway. Porphyrias have been classified into bone marrow and liver types on the basis of the predominant site of porphyrin production site. Recent classification of porphyrias shows acute porphyria and cutaneous porphyria according to the condition of signs (Table 1). Erythropoietic protoporphyria (EPP; OMIM 177000) is an autosomal dominant disease of porphyrin metabolism caused by decreased activity of the ferrochelatase (FECH; E.C. 4.99.1.1) that is the terminal enzyme in the heme biosynthetic pathway (Fig. 1). This type of porphyria was first described in 1953 by Kosenow and Treibs and this description was completed in 1961 by Magnus et al.¹ Decrease in FECH activity causes excess protoporphyrin induction, leading to photosensitivity of the skin and liver dysfunction. Photosensitivity starting from childhood makes quality of life low and liver dysfunction may lead to hepatic failure and death. In this session, we describe (1) clinical features of EPP, (2) genetic characteristics of EPP, and (3) mice models of EPP.

2. The clinical features of EPP

2.1. Skin

Suspicion of EPP should be raised by the history of screaming or skin pain in a child on going outdoors.² However, it is very difficult to suspect EPP if clinical manifestation are minimum. The characteristics of photosensitivity in EPP are first a burning, stinging sensation appearing immediately at sun exposure followed by erythema, edema and purpura.¹ We reported a 1-year-old male infant with EPP who showed only erythema after sun exposure (Fig. 2).³ Infant patients are unable to complain the abnormal sensations and pain. Cutaneous signs are characterized with erythema, swelling, papules, vesicles, small blood blisters, crusts, and scars. Scar, the most distinct skin lesion, is small, polygonal or linear, depressed or slightly elevated (Figs. 3 and 4). With the progression of the disease and

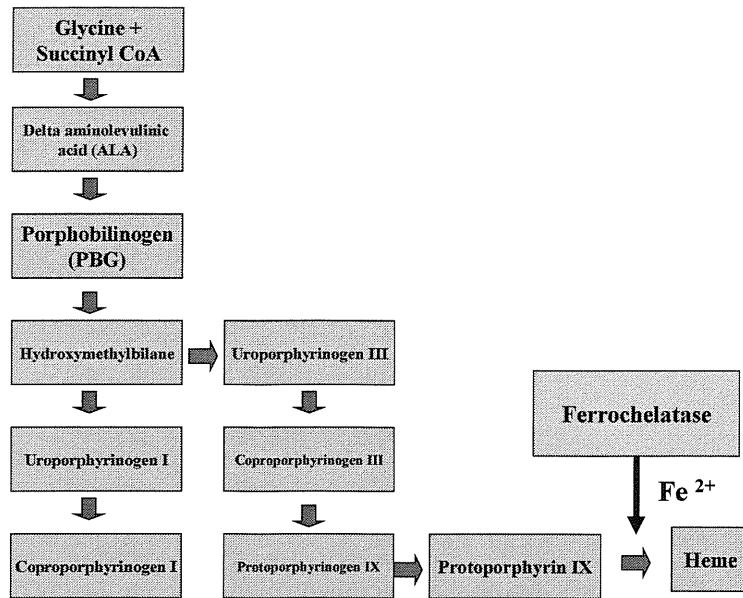


Figure 1. Heme biosynthetic pathway.



Figure 2. Clinical picture of a 1-year-old male baby with erythropoietic protoporphyria. Redness and swelling were seen on the face.



Figure 3. Clinical picture of a 14-year-old boy with erythropoietic protoporphyria. Depressed scars were seen on the face.

if sun exposure is not avoided, chronic lesions develop progressively with skin thickening (waxy lichenification on the dorsa of the hands) and scarring (pseudorhagades formation in the lips).¹

Minder performed a systematic review of treatment options for dermal photosensitivity in EPP.⁴ Sixteen of 25 relevant studies dealt with β -carotene. However, the results from β -carotene were strongly contradictory and efficacy was inversely correlated with study quality.⁴ Afamelanotide, an α -melanocyte-stimulating hormone analogue, was reported to be effective for EPP.⁵ Afamelanotide, making melanin density of the skin increase, was effective for photosensitivity from artificial light and sunlight in 5 EPP patients.⁵ Moreover, Petersen reported that oral treatment with a high daily dosage of zinc sulphate during the spring and summer reduced light sensitivity and pain in 71% of 14 EPP patients.⁶ They speculated that zinc treatment in EPP patients may have provided antioxidant protection of cellular membranes against the deleterious photodynamic effects of protoporphyrin IX (PPIX) accumulation.⁶ Photoprotection against visible light that absorbs PPIX is still a mainstream in the care of EPP patients, although these novel approaches were reported. However, some reports raised awareness about vitamin D deficiency due to sun avoidance in EPP. Spelt reported that 46% of 48 Dutch EPP patients showed decreased level of serum



Figure 4. Clinical picture of a 14-year-old boy with erythropoietic protoporphyria. Whitish swelling scars were seen on the back of the hand.

25-hydroxyvitamin D.⁷ Vitamin D deficiency was high in male patients and correlated with the severity of EPP.⁷ Holme also reported that 17% was deficient and 63% was insufficient in serum 25-hydroxyvitamin D levels of 201 United Kingdom (UK) patients with EPP.⁸ Then, we should care for vitamin D deficiency in EPP patients performing strict photoprotection.

2.2. Liver

Mild abnormalities of liver function may be detected in about 10% of patients of EPP and liver failure affects about 5-20%.^{2,9} Excess PP with any origin is excreted by the liver into bile and enters an enterohepatic circulation.¹⁰ Excess PP becomes insoluble in bile and exerts cholestatic effects, structural changes from mild inflammation to fibrosis and cirrhosis.¹⁰ Liver diseases include cholelithiasis, gallstones, biochemical abnormalities (aspartate amino transferase (AST), alanine amino transferase (ALT), gamma-glutamyl transpeptidase (gamma-GTP), alkaline phosphatase (ALP)), cirrhosis, and terminal liver failure. PP deposition in hepatocytes is invariable, whereas histological evidence of damage is less common; electron microscopy shows ultrastructural damage in most patients with EPP.¹⁰

Liver transplantation for liver failure in EPP patients started in 1980. Dowman investigated 5 UK cases receiving liver transplant for EPP-related liver diseases.¹¹ Two patients died at 44

and 95 months from causes unrelated to liver disease, while 3 patients were alive at 22.4 years, 61 months and 55 months after liver plant.¹¹ In spite of a good long-term survival, a high rate of postoperative biliary stricturing requiring multiple biliary interventions was seen.¹¹ Wahlin also investigated that 35 liver transplants for protoporphyric liver disease in 31 European patients between 1983 and 2008.¹² The overall rate of disease recurrence in the graft was high (69%), although they showed good survival rates, 77% at 1 year and 66% at 5 and 10 years.¹²

As liver transplant does not correct the constitutional deficiency of FECH, there is a risk of recurrence of liver disease even after liver transplant due to continuing overproduction of protoporphyrin.⁹ Then, bone marrow transplantation may be considered in liver allograft recipients in the future.

2.3. Biochemistry and blood test

Increase of PP in the blood and stool is the most specific in EPP. However, urinary porphyrins (uroporphyrin, coproporphyrin, porphobilinogen, δ -aminolevulinic acid) remain as normal levels. Many patients with EPP have an apparent mild anemia with a microcytic hypochromic blood film.² However, administration of iron is not recommended since iron sometimes exacerbate the porphyria.

3. Genetic characteristics of EPP

EPP is a disease caused by decreased activity of the ferrochelatase (FECH; E.C. 4.99.1.1) that is the final enzyme in the heme biosynthetic pathway. The *FECH* gene contains 11 exons and spans about 45 kb of genomic DNA on chromosome 18q21.3, and its cDNA sequence encodes for 423 amino acids (GenBank no. D00726). The mode of inheritance is primarily autosomal dominant, and the clinical penetrance is low. In the dominant type of EPP, different degrees of enzyme deficiency are seen between patients and asymptomatic gene carriers, *i.e.*, symptomatic patients usually have less than 50% of the normal activity, whereas the asymptomatic ones show approximately 50% of the normal activity.¹³

Gouya reported that (1) coinheritance of a *FECH* gene defect and a wild-type low-expressed allele is generally involved in the clinical expression of EPP; (2) the low-expressed allelic variant was associated with a partial 5' haplotype [-251G IVS1-23T IVS2_{usatA9}] that may be ancestral and was present in an estimated 10% of a control group of Caucasian origin; and (3) haplotyping allows the absolute risk of developing the disease to be predicted for those inheriting *FECH* EPP mutations.¹³ Mutations of *FECH* gene in EPP are highly heterogeneous and specific for each family members. Minder studied the association between "null allele" mutation and liver complication in 1112 EPP patients.¹⁴ All 18 EPP patients who had severe liver complication showed a "null allele" mutation, whereas 20 patients with a missense mutation did not have liver complication till the time of study.¹⁴ This study indicates that a significant genotype-phenotype correlation between "null allele" mutation and liver disorder in EPP.

Genetic variants in the *FECH* gene include more than 175 mutations and 538 single-nucleotide polymorphisms (SNPs).¹⁵ The functionality of these SNPs may reduce the level of transcription of the *FECH* gene contributing to the triggering of EPP.¹⁵ A common low expression allele, IVS3-48T>C, is seen in 10% of European Caucasians. Most EPP patients (~90%) have a *FECH* loss-of-function mutation *in cis* and the common low expression allele *in trans*, resulting in 15-25% of normal *FECH* activity.¹⁶ As described above, mutations of *FECH* gene in EPP are highly family-specific. There have been many variations of *FECH* gene mutations reported in various countries.

Nakano firstly identified two novel mutations in two Japanese families using direct sequence analysis of the entire coding region of the *FECH* gene.¹⁷ The proband in the first family was heterozygous for a 3-bp deletion from nucleotide positions 853 to 855 in exon 8, designated delCAA⁸⁵³.¹⁷ Pedigree analysis of the other family members showed that the mother and two sisters, all asymptomatic, were heterozygous for this mutation.¹⁷ Restriction fragment polymorphism analysis indicated that the proband was homozygous for the IVS3-48C polymorphism, while other family members, asymptomatic carriers, had a wild-type T at position IVS3-48 *in trans* to the mutated allele.¹⁷ They concluded that the IVS3-48C polymorphism in one allele and a deleterious mutation (delCAA⁸⁵³) in the other allele caused a phenotype of EPP. In the second family, all three members having symptoms of EPP showed the C⁶⁸³→T mutation in combination with the trans IVS3-48C polymorphism.¹⁷ These results from the analysis of two Japanese families indicated that the intronic IVS3-48C polymorphism in the non-mutated allele is a distinct determinant of the EPP phenotype. Their further investigation of the frequency of IVS-48C polymorphism in 104 Japanese controls revealed that the genotypic frequency of IVS3-48C/C was 0.192, that was over 10 times those of European countries (0-0.017).¹⁷ These differences may affect the prevalence and penetrance of EPP in Japan.

In UK, Whatley identified large deletions of the *FECH* gene in 19 (58%) of 33 unrelated UK patients with EPP using gene dosage analysis by quantitative PCR; (1) six deletions (c.1-7887-IVS1+ 2425insTTCA; c.1-9629-IVS1+ 2437; IVS2-1987-IVS4+352del; c.768-IVS7+ 244del; IVS7+2784-IVS9+108del; IVS6+2350-TGA+95del), (2) five breakpoints in intronic repeat sequences (AluSc, AluSq, AluSx, L1MC4), and (3) large insertion-deletion (Del Ex3-4).¹⁸ Berroeta reported a UK case with late onset of EPP and identified a mutation (1001C→T; P334L).¹⁹

In Canada, Piero identified a 10,376 bp deletion (c.1-7887_67+2422del) including a portion of the upstream intergenic region, the promoter, the exon 1 and a portion of intron 1 in a Canadian EPP patient of Italian origin.²⁰ Li also reported that a Canadian EPP patient had a novel large deletion [c.1-9628_67+2871del12566 bp] and three polymorphisms [c.1-251A>G, c.68-23C>T and c.315-48T>C] *in trans* to the deletion in *FECH* gene.²¹

In China, Zhou identified a novel IVS1+1G→C mutation of the *FECH* gene in a Chinese EPP family.²² Fong identified a recurrent splice site mutation, c.67+1G>C, and a novel nonsense mutation, p.Y191X, in 2 unrelated Chinese families.²³ Their investigation revealed that the allele frequency of IVS3-48C in Hong Kong population (28%) was lower than that of