

201324157A

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：新病型の診断法と  
新しい診療ガイドラインの確立に関する研究

平成 25 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中 野 創

平成 26 (2014) 年 3 月

## 目 次

### I. 総括研究報告

- 遺伝性ポルフィリン症：新病型の診断法と新しい診療ガイドラインの確立に関する研究…………… 1  
中野 創

### II. 分担研究報告

1. 遺伝性ポルフィリン症の光線過敏に対する新規治療薬の開発と有用性の検討…………… 7  
川田 暁
2. 遺伝性ポルフィリン症患者の診断・治療後の自覚症状等生活習慣実態調査…………… 9  
近藤雅雄
3. 急性ポルフィリン症の遺伝子変異解析に関する研究……………15  
前田直人
4. ポルフィリン症の症例解析とガイドライン作成……………19  
上出良一
5. 急性間欠性ポルフィリン症（AIP）病因遺伝子異常の解析……………21  
大門 眞
6. ポルフィリン症患者の分子生物学的解析とガイドライン作成に関する研究……………23  
竹谷 茂
7. ALAS2 遺伝子の新規転写調節領域の同定……………25  
古山和道
8. 遺伝性ポルフィリン症例の全国での診断治療体制の確立の研究……………29  
堀江 裕

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表……………31

### IV. 主な研究成果の刊行物・別冊……………35

略語及び用語の定義一覧

略語	省略していない表現 (英)	省略していない表現 (日)
AP	Acute porphyria	急性ポルフィリン症
AIP	Acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
HCP	Hereditary coproporphyrria	遺伝性コプロポルフィリン症
VP	Variegate porphyria	多様性ポルフィリン症
CEP	Congenital erythropoietic porphyria	先天性赤芽球性ポルフィリン症
ADP	ALAD deficiency porphyria	ALAD 欠損性ポルフィリン症
EPP	Erythropoietic porphyria	赤芽球性プロトポルフィリン症
PCT	Porphyria cutanea tarda	晩発性皮膚ポルフィリン症
HEP	Hepato-erythropoietic porphyria	肝・骨髄性ポルフィリン症
XLDP	X-linked dominant protoporphyrin	X連鎖優性プロトポルフィリン症
ALAS	$\delta$ -Aminolevulinic acid synthase	$\delta$ -アミノブリン酸合成酵素
ALAD	$\delta$ -Aminolevulinic acid dehydratase	$\delta$ -アミノブリン酸合脱水酵素
HMBS	Hydroxymethylbilane synthase	ハイドロキシメチルビリラン合成酵素
PBGD	Porphobilinogen deaminase	ポルホビリノーゲン脱アミノ酵素
UROS	Uroporphyrinogen synthase	ウロポルフィリノーゲン合成酵素
UROD	Uroporphyrinogen decarboxylase	ウロポルフィリノーゲン脱炭素酵素
FECH	Freeochelatase	フェロケラターゼ
ALA	$\delta$ -Aminolevulinic acid	$\delta$ -アミノレブリン酸
PBG	Porphobilinogen	ポルホビリノーゲン
HMB	Hydroxymethylbilane	ハイドロキシメチルビリラン

# I. 総括研究報告

## 遺伝性ポルフィリン症：新病型の診断法と

## 新しいガイドラインの確立に関する研究

研究代表者：中野 創 弘前大学大学院医学研究科皮膚科学講座

### 研究要旨

遺伝性ポルフィリン症の新規家系 18 例を収集し、遺伝子診断により 14 例で確定診断を得ることができた。新病型 X 連鎖優性プロトポルフィリン症が疑われた症例 4 例について遺伝子診断を行ったが、変異は同定されなかった。新規に変異解析を検討すべき遺伝子発現調節領域が *ALAS2* に同定され、遺伝子診断の検索対象が広がった。アンケート調査によって、ポルフィリン症患者の QOL が非常に低いことが判明したが、新しいサンスクリーン剤使用法の有用性が認められ、患者 QOL の上昇に資すると期待された。診断・治療の困難さを克服するために、利便性の高い診断・治療ガイドラインの確立が必要である。新規症例が未だに一定数潜在していたことから、今後も症例の集積と確定診断例の分析が必要である。

### 分担研究者

川田 暁 近畿大学医学部皮膚科教授  
近藤雅雄 東京都市大学生命科学教授  
前田直人 山陰労災病院内科第二内科部長  
上出良一 東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科教授  
大門 真 弘前大学医学研究科内分泌代謝内科学教授  
竹谷 茂 京都工芸繊維大学、工芸科学研究科教授  
古山和道 東北大学医学部分子生物学分野准教授  
2013 年 9 月 1 日より  
岩手医科大学医学部、生化学講座教授  
堀江 裕 済生会江津総合病院病院長

### 研究協力者

赤坂英二郎 弘前大学医学部皮膚科助教  
難波栄二 鳥取大学生命機能研究支援センター  
遺伝子探索分野教授  
諏佐真治 山形大学医学部内科学第三講座助教  
網中雅仁 聖マリアンナ医科大学予防医学教室  
講師  
足立智英 東京都済生会中央病院部長  
川原 繁 金沢赤十字病院部長  
落合香織 北社会保険病院消化器内科医長

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症はヘム代謝系に関わる 8 つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって生じる疾患群である。本疾患群は最近加わった新たな病型である X 連鎖優性プロトポルフィリン症 (XLDP) を加え、現在 9 つの病型に分か

れており、光線過敏症状、消化器症状、神経精神症状のいずれかを種々の程度に組み合わせて発症する。これらの疾患は遺伝性であり、従って、現時点では根本的治療がなく、対症療法で治療されている。急性の消化器症状や神経精神症状を呈する病型や重度の肝障害を合併する病型では死の転帰をとることもあり、光線過敏症状が主体の病型では既存のサンスクリーン剤が無効であるために、日常の光線曝露が制限され、患者のQOLが著しく低い。さらに、遺伝性ポルフィリン症は経験することがまれな疾患であり、定形的な症状を示さないことが多いため、正確に診断されていない症例が多いことが本研究班によるこれまでの研究で明らかになった。前年度の本研究において、新病型XLDPの遺伝学的および生化学的診断法を確立し、9つ全ての病型の確定診断を可能にする環境を整備した。今年度は、より正確な診断とエビデンスに基づいた適切な治療が行われることを目的として、遺伝性ポルフィリン症の新規症例の収集を継続するとともに、新しいガイドライン策定のための情報収集を行った。また、遺伝子診断の妥当性を検証し、あるいは重篤な合併症併発の遺伝学的背景を調べるために、分子生物学的診断法の新規開発も行った。さらに光線過敏症の原因となる光線を効果的に防御するために新しいサンスクリーン剤の開発も検討した。得られた研究成果を社会に還元する目的で、情報ネットワーク整備にも取り組んだ。

## B. 研究方法

1. 遺伝性ポルフィリン症の新規症例の確定診断と情報分析（分担研究者全員）：全国ポルフィリン代謝障害友の会（名称：さくら友の会）やポルフィリン症診療医師の全国ネットワーク等を通じて紹介された遺伝性ポルフィリン症家系の計29家系について、臨床症状および検査成績を分析し、確定診断のために遺伝子診断を行った。また、遺伝性ポルフィリン症患者の診断・治療後に自覚症状等がどのように変化するかを明らか

にするために、全国ポルフィリン代謝障害患者会に所属するポルフィリン症患者61名を対象として、病型別に年齢・性・地理的分布、発症年齢、発症要因、自覚症状、合併症および食生活等の生活習慣についてのアンケート調査を行った。

2. 新しいガイドラインの作成準備（分担研究者全員）：本邦では未だポルフィリン症診療のガイドラインが制定されていないため、海外におけるポルフィリン症診療の実態を参考に、これまでに得られている知見と照合しつつ、本邦の診療実態に合わせたガイドライン制定のための資料収集を行った。

3. 分子生物学的診断法の新規開発（古山、竹谷）：XLDPは遺伝子変異に基づくALAS2酵素の活性上昇により発症するため、遺伝子発現が亢進するような状態ではALAS2酵素の活性上昇により、XLDPが発症する可能性がある。そこでALAS2の転写調節領域の機能解析を行った。

4. 新しいサンスクリーン剤の開発（川田、上出）：これまでに実用化されているサンスクリーン剤は単剤では光線防御効果に乏しいため、2種類を組み合わせる使用することによる有効性について、27例の遺伝性ポルフィリン症患者を被験者として有効性と安全性を検討した。

5. 遺伝性ポルフィリン症情報ネットワークの整備（近藤、堀江）：国民全般はもちろん、一般医家においても遺伝性ポルフィリン症の認知度は未だ低いため、更なる啓蒙のために、既存のさくら友の会ホームページの充実を図るとともに、ポルフィリン症について平易に解説した患者向けの疾患解説を作成する。

6. 倫理面への配慮：全ての被験者からインフォームド・コンセントを得るとともに、ヘルシンキ宣言、政府および関連学会が制定した遺伝子を含む生体由来検体の解析研究に関する指針、ガイドライン等を遵守した。また、研究実施施設における倫理委員会の承認も得た。

## C. 研究結果

1. 遺伝性ポルフィリン症の新規症例の確定診断と情報分析：臨床的にポルフィリン症が疑われたベトナム人1家系を含む18家系において遺伝子診断あるいは生化学的診断を行い、14家系で遺伝子変異を同定し、確定診断を得た。その内訳はEPP7家系、異型ポルフィリン症2家系、急性間欠性ポルフィリン症4家系、先天性ポルフィリン症1例であった。臨床的にEPPが疑われたが、原因遺伝子である*FECH*遺伝子に変異が同定できなかった家系が4例あり、これらはXLDPである可能性があったため、*ALAS2*遺伝子の変異を検索したが、病的変異は同定されなかった。遺伝子診断の結果と臨床知見とを統合して分析したところ、EPPにおいては大部分の確定診断症例で、赤血球プロトポルフィリン値が正常上限（86  $\mu\text{g/dL RBC}$ ）の5倍以上であった。一方、明らかな光線過敏がありながら、*FECH*遺伝子および*ALAS2*遺伝子のいずれにも変異を認めなかった上述の4家系では赤血球プロトポルフィリン値がおおむね200  $\mu\text{g/dL RBC}$ 未満と軽度上昇にとどまっていた。

2. 新しいガイドラインの作成準備：遺伝性ポルフィリン症の診断・治療に資する本邦初の診療ガイドラインを確立するために、これまでの臨床的知見を分析するとともに、海外のポルフィリン診療の実態を分析した。海外においては患者および医療従事者を対象とした主な団体としてAmerican Porphyria Foundation, British Porphyria Association, European Porphyria Networkがあり、インターネット上で診断や治療に関する情報提供を行っていることがわかった。ガイドラインとしては海外の学術雑誌に英文で2種類が公表されており、診断・治療の要点とともに急性症状を誘発する危険性のある薬剤リストなど、実地診療に有用な情報を記載していた。

3. 分子生物学的診断法の新規開発：XLDPの原因遺伝子*ALAS2*の遺伝子発現を調節する領域の機能解析を行ったところ、第1イントロンに、赤

芽球特異的な転写を調節する事で知られるGATA1転写因子の結合配列を中心とした赤芽球特異的転写促進領域を同定した。先天性鉄芽球性貧血の患者では、同領域に変異が見つかり、機能的に重要な役割であると考えられた。

4. 新しいサンスクリーン剤の開発：光線過敏に対する新規予防薬の開発を行なった。すでに開発済みの化粧料の組み合わせの2種類を27例の遺伝性ポルフィリン症患者に使用してもらい、その有効性を全例で確認できた。また、6か月以上、最長2.5年の使用においても副作用がみられず、長期使用の安全性が確認された。

5. 遺伝性ポルフィリン症情報ネットワークの整備：さくら友の会の既存のインターネット・ホームページの情報を最新のものに更新した。また、ポルフィリン症の理解を深めると共に、難病指定を推進するため、啓蒙用の電子媒体「ポルフィリン症 難病指定に向けて—症例や治療をわかりやすく解説—」をDVDとして作成し、関係各方面に配布した。

## D. 考察

平成25年度に日本人14家系が新規に確定診断され、非常にまれな疾患とされながら、未だに潜在的な家系が少なくないことが判明した。XLDPの確定診断例は現在まで本邦には存在せず、EPP, XLDPのいずれでもないと考えられる症例については、遺伝性かどうかも含めて今後とも病因・病態解明のための研究が必要であろう。VP症例のように遺伝子診断を行って初めて確定診断を行い得た事例があり、今後も症例の集積を行って正しい診断の元に、適切な医療を供給できるようにする努力が必要である。今回検討された光線防御のためのサンスクリーンは患者QOLの向上に資すると思われる。昨年度と同様、海外の症例の遺伝子診断も成功しており、国際的貢献も今後視野に入れてゆくことも検討される。遺伝性ポルフィリン症の障害は診断・治療後においても深刻であり、いつまた発症するのかについての不安、生

命の不安，遺伝の不安，社会復帰の不安，日常生活の不安，学習環境の不安，人間関係の不安等々様々な不安を抱えており，診断後もこの点を深く認識することが重要である．ガイドライン作りもこの点を盛り込む必要がある．新規症例の紹介が増え，情報ネットワーク整備が奏功したものと評価する．

## E. 結論

潜在的な遺伝性ポルフィリン症患者が相当数存在すると考えられ，遺伝子診断及び生化学的診断による確定診断を継続する必要があると考えられる．根治的治療がないため，更なる病態解明のためにポルフィリン症の臨床研究が継続される必要がある．

## F. 健康危険情報

なし．

## G. 研究発表

### 1) 国内

論文・著書・電子媒体発表

1. 中野 創：光線過敏症．今日の治療指針 2014 年版．福井次矢ら編，医学書院，2013：p1103-1104.
2. 中野 創：FILE 72 本当はポルフィリン症．誤診されている皮膚疾患．宮地良樹編．メディカルレビュー社，2013：p308-311.
3. 近藤雅雄，網中雅仁：赤芽球 5-アミノレブリン酸合成酵素の異常とポルフィリン代謝，ALA-Porphyrin Science：印刷中，2013.
4. 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（I），一その他の血液疾患を含めて一，第 2 版，461-465，日本臨牀社，2013.
5. 近藤雅雄，堀江 裕：先天性ポルフィリン症，血液症候群（I），一その他の血液疾患を含めて一，第 2 版，456-460，日本臨牀社，2013.
6. 近藤雅雄，網中雅仁：遺伝性コプロポルフィリン症，血液症候群（I），一その他の血液疾患を含めて一，第 2 版，482-485，日本臨牀社，2013.
7. 網中雅仁，高田礼子，近藤雅雄：鉛中毒によるポルフィリン症，血液症候群（I），一その他の血液疾患を含めて一，第 2 版，490-493，日本臨牀社，2013.
8. 近藤雅雄： $\delta$  アミノレブリン酸，内科，111(6):1301，2013.
9. 近藤雅雄：ポルフィリン（コプロポルフィリン，プロトポルフィリン，ポルホビリノゲン），内科，111（6）：1302-1303，2013.
10. 近藤雅雄：ポルフィリン体とその前駆物質，臨床検査ガイド 2013-2014，989-992，文光堂，2013.
11. 近藤雅雄：ポルフィリン症，内科学書，424-430，中山書店，2013.
12. 佐藤純子，上出良一：光線過敏症検査，皮膚科の臨床，55（12），1528-1535，2013.
13. 前田直人：肝赤芽球性ポルフィリン症．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.
14. 前田直人：急性間欠性ポルフィリン症．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.
15. 前田直人：異型（多様性）ポルフィリン症．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.
16. 前田直人：ALAD 欠損性ポルフィリン症．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.
17. 堀江 裕：先天性ポルフィリン症，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
18. 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.
19. 近藤雅雄，堀江 裕；先天性ポルフィリン症



(Gunt her 症) 血液症候群 (第 2 版).

別冊日本臨床. 456-460, 2013.

20. 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, 147-148, 2013.
21. 堀江 裕: ポルフィリン症. 今日の神経疾患治療指針 第 2 版. 医学書院, 水澤英洋ほか編. 770-773, 2013.
22. 堀江 裕: 「ポルフィリン症 難病指定に向けて—症例や治療をわかりやすく解説—」 DVD

学会発表

1. 中野 創: 皮膚科領域の遺伝子診断. 第 1 回福島皮膚科スプリングセミナー. 2013 年 5 月 17 日, 福島.
2. 中野 創: 臨床医のための遺伝子診断. 第 112 回日本皮膚科学会総会学術大会. 2013 年 6 月 14 日, 横浜.
3. 中野 創: 遺伝性疾患の検査法. 第 112 回日本皮膚科学会総会学術大会. 2013 年 6 月 15 日, 横浜.
4. 近藤雅雄: 難病としての遺伝性ポルフィリン症の現状, せたがや福祉区民学会. 第 4 回大会, 要旨集 p.42, 2013, 東京.
5. 近藤雅雄: ヘム生合成調節機序と代謝異常, 第 3 回ポルフィリン ALA 学会年回プログラム・要旨集, p.10, 2013, 東京.
6. 近藤雅雄: 我が国のポルフィリン症の現状と未来, 平成 25 年度済生会医学・福祉共同研究発表会, 2013, 大阪.
7. 網中雅仁, 近藤雅雄, 高田礼子, 山内 博: 新たなポルフィリン症病型分類を踏まえた一般生化学検査所見と病型との関連性, 第 72 回日本公衆衛生学会, 三重.
8. 網中雅仁, 近藤雅雄, 高田礼子: 高齢者に対する抗酸化食材を用いた酸化ストレス抑制効果, 第 22 回日本臨床環境医学会学術集会, 2013, 東京.
9. 太田 麗, 石塚昌宏, 佐野悠樹, 井上克司, 田中徹, 近藤雅雄: ALA 由来の PPIX の蓄積は鉄の投与により抑制される, 第 37 回鉄バイオサイエンス学会学術集会, 抄録集 p.52, 2013, 東京.
10. 古山和道: ヘム (鉄-プロトポルフィリン IX) が関与する細胞内クロストーク機構 シンポジウム「生体金属が関与する細胞内クロストークの新展開」. 第 86 回日本生化学会大会, 2013 年, 横浜.
11. 上出良一: 光線過敏症と鑑別が必要な疾患, 日本皮膚科学会総会, 2013 年 6 月 16 日. 横浜.
12. 加藤麻衣子, 川田 暁, 川原 繁, 上出良一, 浅野 新, 寺村 崇: 遺伝性ポルフィリン症に対する新規光線防御剤の有用性 -第 3 報-. 第 77 回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 2014 年 2 月 15-16 日, 東京.
13. 立林めぐ美, 大磯直毅, 吉田益喜, 川田 暁, 中野 創, 松尾仁子: 晩発性皮膚ポルフィリン症の 1 例. 第 65 回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 2013 年 11 月 9-10 日, 鹿児島.
14. 前田直人: 山陰地方で経験したポルフィリン症例と一考察. 第 100 回日本消化器病学会中国支部例会, 2013 年 11 月 30 日, 米子.
15. 前田直人: 急性ポルフィリン症の診断-遺伝子解析の実際-. 平成 25 年度済生会医学・福祉共同研究「ポルフィリン症」講演会, 2013 年 9 月 1 日, 大阪.
16. 竹谷 茂: ヘムによるヘム合成調節と調節因子の作用機序. 第 86 回生化学会大会 (シンポジウム), 2013 年 9 月, 横浜.

## 2) 海外

論文著書等発表

1. Kawada A, Kawara S, Nakano H : Erythropoietic protoporphyria. Current Genetics in Dermatology, InTech, Croatia, 2013 : 97-104.
2. Kaneko K, Furuyama K, Fujiwara T,

- Kobayashi R, Ishida H, Harigae H, Shibahara S : Identification of the novel erythroid-specific enhancer for ALAS2 gene and its loss-of-function mutation associated with congenital sideroblastic anemia. *Haematologica*. in press
3. Furuyama K, Yamamoto M : Differential regulation of 5-aminolevulinate synthase isozymes in vertebrates. Ferreira GC, Kadish KM, Smith KM, Guillard R edited, *Handbook of Porphyrin Science*, 2013 ; 27 : 2-41.
  4. Ohba R, Furuyama K, Yoshida K, Fujiwara T, Fukuhara N, Onishi Y, Manabe A, Ito E, Ozawa K, Kojima S, Ogawa S, Harigae H : Clinical and genetic characteristics of congenital sideroblastic anemia: comparison with myelodysplastic syndrome with ring sideroblast (MDS-RS). *Ann Hematol*. 2013;92:1-9.
  5. Ono R, Masaki T, Takeuchi S, Shimizu A, Tanioka M, Kambe N, Matsue H, Kamide R, Nishigori C: "Three school-age cases of xeroderma pigmentosum variant type." *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2013;29(3):132-139.
  6. Susa S, Daimon M, Kato T, Maeda N. A novel G168X mutation and a recurrent 730-731delCT mutation of the porphobilinogen deaminase gene in Japanese patients with acute intermittent porphyria. *Blood Cells Mol Dis*. 2013;51:130-131.
- 学会発表
1. Teramura T, Mizuno M, Asano H, Kawara S, Kamide R, Kawada A. A novel medical application of cosmetics in the treatment of visible-light photosensitivity reactions in Porphyria patients. 22nd Conference of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, Rio de Janeiro, 2013.10.30-11.01.
- H. 知的所有権の出願・取得状況(予定を含む)  
なし。

## Ⅱ. 分担研究報告

## 遺伝性ポルフィリン症の光線過敏に対する新規治療薬の開発と有用性の検討

研究分担者：川田 暁 近畿大学医学部皮膚科

研究分担者：上出 良一 慈恵医大第三病院皮膚科

### 研究要旨

遺伝性ポルフィリン症の主な臨床症状である光線過敏に対する新規治療薬の開発を行なった。すでに開発済みの化粧料の組み合わせの2種類を27例の遺伝性ポルフィリン症患者に使用してもらい、その有効性と長期使用の安全性を確認できた。さらに1種類の新規化粧料を開発し、遺伝性ポルフィリン症患者に使用を開始した。

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症のうち骨髄性プロトポルフィリン症と先天性骨髄性ポルフィリン症では、臨床症状として光線過敏が重要である。光線過敏は患者にとってきわめて苦痛をもたらすものであり、QOLを低下させる。特に青少年患者では屋外及び社会活動が制限されるため、光線過敏に対する治療薬が望まれてきた。2010年度から本研究班は新規治療薬を開発し、その有用性を検討してきた。本研究では、遺伝性ポルフィリン症の光線過敏の新規治療薬をさらに開発し、その有効性と安全性を検討することを目的とする。

### B. 研究方法

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

まずポルフィリン症において主に有害な光が波長410nmの可視光であることは、すでに知られている。この光を防御する指数の算定方法は2009年度にすでに開発した。2010-2011年度に

はこの方法を用いて、すでに市販されている光防御効果をもつ化粧料の評価(1番目)を行い、比較検討した。次に、この方法で検討した化粧料のうち、最もポルフィリン症に有用と思われるものを、より多くの患者に使用してもらった。さらにより使用感の良い2番目の化粧料を開発し、その有用性を検討した。2012年度は1番目と2番目の化粧料の比較検討を行った。

使用する試料は、既に市販されているものであり、安全性と有用性が確認されている。また多くの正常人において日常的に使用されていて、安全性が担保されているため、倫理的には問題が生じない。

### C & D. 研究結果及び考察

まず2010年度に開発した、ポルフィリンに対する防御効果のある2種類の化粧料の組み合わせ(リキッド+パウダー、以下L+P)と2011年度に開発した別の2種類の化粧料の組み合わせ(リキッド+リキッド、以下L+L)を、引き続きより多くの遺伝性ポルフィリン症患者に使用していただいた。さらに新たに使用感の改良を図った1種類の化粧料(BBクリーム)を開発した。これは従

来のものと違い1種類の化粧品のみで有効であり、より使用が簡便になる。この3番目のものも遺伝性ポルフィリン症患者に使用していただいた。

これらの有効性と長期使用安全性を評価・比較した。試料を6ヵ月以上使用した、ポルフィリン症患者27例について検討した。その内訳は男性15例、女性12例であった。疾患としては23例が骨髄性プロトポルフィリン症、2例が多様性ポルフィリン症、1例が先天性赤芽球性ポルフィリン症、1例が晩発性皮膚ポルフィリン症であった。また副作用は全例で認めなかった。最長2.5年の使用でも副作用は認めなかった。

L+Pは女性には問題なく使用されていた。しかし、男性では使用が困難であり、L単独またはL+Lに変更する傾向が引き続きみられた。L単独またはL+Lを使用中の患者の一部にBBクリームの使用を開始した。L+P、L単独、L+Lでは有効性に差はなかった。しかし塗布方法、塗り心地、外観には個々で差があった。個々の症例に合わせた化粧料の選択が重要であると考えられた。

## E. 結論

本研究によって、遺伝性ポルフィリン症患者に対する新規治療薬2種類の開発が確立した。さらに多数例のポルフィリン症患者において、本治療薬2種類の有効性と長期使用安全性が示され、有用性が確認できた。それぞれに特徴があり、患者にとって選択肢になることが示された。さらにより利便性が良くかつ有用であることが期待される第3の化粧料を開発し、使用を開始した。この研究が継続されれば、さらに多くのポルフィリン症患者がこの治療薬を使用することが可能とな

り、患者のQOL向上に寄与すると考えられる。

## G. 研究発表

### 1. 口頭発表 3件

原著論文及び著書による発表 0件

それ以外の発表 0件

そのうち主もの

論文及び著書発表 なし

### 2. 学会発表

Teramura T, Mizuno M, Asano H, Kawara S, Kamide R, Kawada A. A novel medical application of cosmetics in the treatment of visible-light photosensitivity reactions in Porphyria patients. 22nd Conference of the International Federation of Societies of Cosmetic Chemists, Rio De Janeiro, 2013.10.30-11.01

立林めぐ美, 大磯直毅, 吉田益喜, 川田 暁, 中野 創, 松尾仁子. 晩発性皮膚ポルフィリン症の1例. 65回日本皮膚科学会西部支部学術大会, 鹿児島, 2013.11.09-10

加藤麻衣子, 川田 暁, 川原 繁, 上出良一, 浅野 新, 寺村 崇. 遺伝性ポルフィリン症に対する新規光線防御剤の有用性-第3報-. 77回日本皮膚科学会東京支部学術大会, 東京, 2014.02.15-16

### 7. 知的所有権の出願・取得状況

なし

## 遺伝性ポルフィリン症患者の診断・治療後の自覚症状等生活習慣実態調査

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

遺伝性ポルフィリン症は稀少性および重篤な症状から国際的に注目されてきたが、その実態については不明な点が多い。そこで、本研究課題「遺伝性ポルフィリン症：新病型の診断法と新しいガイドラインの確立に関する研究」遂行にあたり、ポルフィリン症患者の診断・治療後の生活習慣等実態を知るために、全国ポルフィリン代謝障害患者会に所属するポルフィリン症患者 61 名を対象として、病型別に年齢・性・地理的分布、発症年齢、発症要因、自覚症状、合併症および食生活等の生活習慣についてのアンケート調査を行った。その結果、ポルフィリン症患者の病態および生活習慣等の実態が部分的に把握され、難治性疾患としてのポルフィリン症研究遂行において貴重な結果を得た。

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症患者の診断・治療後の生活実態等を把握する目的で、1997年に全国ポルフィリン代謝障害患者の会（さくら友の会）が設立されてから2013年までに会員として加入している患者95名のうち、協力をいただいた61名について、病型別に諸情報を整理し、年齢・性・地理的分布、発症要因、自覚症状、合併症および食生活等生活習慣についての調査研究を行った。

### B. 研究方法

全国ポルフィリン代謝障害患者の会の会員の協力を得て、患者61名（急性間歇性ポルフィリン症(AIP)16例、多様性ポルフィリン症(VP)9例、遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)2例、赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)、先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)、分類不明の急性ポルフィリン症(AP)および晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)1例)の賛同を得て、病型別に患者の年齢、性、発症要因、自覚症状、家族歴、身長、体重、血圧、糖尿病、肝臓障害の有無、飲酒、喫煙、日常の食生活および運動習慣などについての

アンケート調査を行った。

下記にアンケートの一部を示した。

#### 生活習慣調査

1. 現在の職業：\_\_\_\_\_
2. 勤務時間は：1日約 \_\_\_\_\_ 時間
3. 日常生活でストレスは有・無  
その主な原因は何ですか \_\_\_\_\_
4. 合併症はありますか有・無  
あれば考えられるものを全てあげてください \_\_\_\_\_

ー以下アンダーラインの箇所に○印またはご記述下さいー

5. 健康状態についてお聞きします。  
・身長 \_\_\_\_\_ cm、 体重 \_\_\_\_\_ Kg  
・血圧が高い・やや高い・正常、  
・糖尿病が有・無  
・肝臓が悪いといわれたことが有・無・わからない  
・コレステロールが高いといわれたことが有・無・わからない  
・胃潰瘍や十二指腸潰瘍で治療を受けたことが有・無・わからない  
・心電図検査で異常があるとされたことが有・無・わからない  
・皮膚や骨が弱いといわれたことが有・無・わからない  
・その他、現在自覚症状は \_\_\_\_\_
6. 生活習慣についてお聞きします。  
・飲酒歴 \_\_\_\_\_ /日 (有る場合は種類 \_\_\_\_\_)

- ・喫煙歴      本/年
  - ・普段の食生活で肉類はほぼ毎日・週3-5回・週1-2回・めったに食べない
  - ・魚類はほぼ毎日・週3-5回・週1-2回・めったに食べない
  - ・野菜はほぼ毎日・週3-5回・週1-2回・めったに食べない
  - ・味つけは濃い方が好き・薄味が好き・どちらとも言えない
  - ・お茶・コーヒー・ココアをよく飲む・・・      回/1日
  - ・日常運動する習慣が有りますか（徒歩でも結構です）・・・有・無
  - ・その他日常、習慣としているものが有れば記入下さい
7. 薬剤歴についてお聞きします。市販薬でも結構です。
- A. 常備薬が有りますか？
- B. これまでに服用した薬でなんともなかったものが有りますか？
- C. これまでに服用して気分が悪くなったものが有りますか？
8. その他日常生活上、心に引っかかることなど何でもご記入ください。
9. その他、患者会に対する要望など自由にご記入下さい。

(倫理面への配慮)

1) データの管理・保管

患者の個人名などの個人情報にかかわる情報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にて管理しており、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及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した。なお測定データの管理はすべて個人が特定できないように ID 番号にて管理した。

2) インフォームド・コンセントについて

患者会およびその会員である患者本人または家族の同意をすべて得ている。

C. 結果

1. 病型別・性別・地理的分布・発症年齢

患者の性別分布を表1に示した。表より、全病型について男性よりも女性の方が多く、急性ポルフィリン症 (AIP、VP、HCP、

表1. 患者の性別(人数)

	全体	男	女
AIP	16	1	16
VP	9	1	7
HCP	2	0	2
EPP	28	13	15
CEP	2	0	2
AP	3	0	3
PCT	1	0	1
総数	61	15	46

表2. 地理的分布(人数)

	AIP	VP	HCP	EPP	CEP	AP	PCT	計
北海道								0
青森県								0
岩手県	1							1
宮城県								0
秋田県								0
山形県	1							1
福島県								0
茨城県								0
栃木県								0
群馬県	1							1
埼玉県		1		2				3
千葉県	2							2
東京都	1	2		7		1	1	12
神奈川県	3				1	1		5
新潟県								0
富山県	1			1				2
石川県								0
福井県								0
山梨県								0
長野県				1				1
岐阜県			1					1
静岡県				1				1
愛知県	2		1	3				6
三重県								0
滋賀県				1				1
京都府		1						1
大阪府	1			2				3
兵庫県				4				4
奈良県								0
和歌山県								0
鳥取県				1				1
島根県		1						1
岡山県								0
広島県				1				1
山口県								0
徳島県				1				1
香川県								0
愛媛県								0
高知県								0
福岡県		1		1	1			3
佐賀県								0
長崎県								0
熊本県						1		1
大分県								0
宮崎県								0
鹿児島県				2				2
沖縄県								0
記入なし	4	2						6
計	17	8	2	28	2	3	1	61

および AP) は 94%であった。EPP では性差が殆ど認められなかった。

都道府県別では、東京が圧倒的に多く、全患者の約 20%を占め、続いて愛知、神奈川、兵庫の順であった(表 2)。表 3 に病型別発症年齢を示したが、皮膚型ポルフィリン症 (EPP、CEP) では乳幼児期および学童期に発症が多いのに比して、急性ポルフィリン症では思春期以降の発症が特徴的であった。

表 3. 病型別発症年齢

年齢	AIP	VP	HCP	EPP	CEP	AP	PCT	計
0~5	0	0	1	15	2	0	0	18
6~10	0	0	0	11	0	0	0	11
11~15	0	0	1	1	0	0	0	2
16~20	6	2	0	1	0	1	1	11
21~30	4	3	0	0	0	1	0	8
31~40	2	0	0	0	0	0	0	2
41~50	1	0	0	0	0	1	0	2
UK	4	3	0	0	0	0	0	7
計	17	8	2	28	2	3	1	61

## 2. 発症要因・合併症・家族歴

患者の発症要因を表 4 にまとめた。皮膚型ポルフィリン症の代表である EPP では幼児期、学童期における遠足、野球、運動会、海水浴などが原因で発症しており、日光が誘因であることが明白である。しかし、急性ポルフィリン症は思春期以降の各種ストレス、医薬品、妊娠、出産後などが発症に関与していた。また、HCP の一例は出生後の無影灯による全身のやけどが誘因となり、尿中のコプロポルフィリン測定により、HCP の診断に至った例もあった。本例については、その後の研究によって、父親がコプロポルフィリノーゲン酸化酵素遺伝子の異常を有する不顕性遺伝子保有者であることがわかった。

表 4. 発症要因

病型	例数	発症要因
AIP	16	原因不明、アルコール摂取、ストレス、生理、シンナー、痛みのストレス、不妊治療の際のホルモン療法、妊娠、風薬
VP	9	出産後2例、薬(サルファ剤の服用)
HCP	2	ストレス(いじめ)、出生後の無影灯暴露
EPP	28	日光26例、遠足の後、野球、運動会、海水浴
CEP	2	生後、日光
PCT	1	日光

表 5 に合併症を示した。表より、EPP では肝障害の合併が 28 例中 10 例 (36%) にみられた。糖尿病については AIP (49 歳、女性) および VP (39 歳、女性) で各々 1 例ずつ見られた、脂質異常については AIP 6 例 (37.5%)、VP 1 例 (11%)、AP 1 例 (33%)、HCP 1 例 (50%)、EPP 3 例 (13%) および CEP 2 例 (100%) にみられた。

心電図の異常に対しては AIP 2 例、EPP 3 例、AP 2 例、VP 2 例および HCP 1 例にみられた。皮膚・骨が弱いと言われたことがあると回答した者は、AIP 4 例 (25%)、EPP 12 例 (42%)、AP 2 例 (67%)、VP 3 例 (33%)、HCP 1 例 (50%) および CEP 2 例 (100%) てあった。その他、ポルフィリン症特有の合併症がみられた。

また、61 例中 55 例の患者が現在ストレスを抱えていると回答した。家族歴については CEP の 1 例を除いてすべて家族歴があると回答した。

表 5. 合併症

病型	例数	発症要因
AIP	16	胃潰瘍、溶血性貧血、不整脈、中心性橋脱髄、うつ病、脂質代謝異常症、脱力、神経麻痺、高血圧症、貧血、むくみ
VP	9	二次性副腎皮質機能低下症、高血圧症、糖尿病、骨粗鬆症、狭心症
HCP	2	若年性ミオクロー、パニック諸侯群、副腎皮質過形成
EPP	28	肝障害、肝硬変、てんかん、心室・心房中隔欠損症、高血圧症、胆石、貧血
CEP	2	脾腫、肝機能障害、溶血性貧血、胆石、爪の変形、肝硬変、網膜はく離
PCT	1	肝障害

## 3. 診断・治療後の体格指数 (BMI)

体格指数 (body mass index, BMI) を表 6 に示した。BMI 25 を超えた肥満型が 6 例に対して、BMI 18.5 以下が EPP 26 例中 15 例、AIP が 15 例中 3 例および VP が 8 例中 1 例であり、EPP にやせ型が多いことがわかった。このことは栄養学上重大であり、治療後の栄養指導の重要性が示された。

表 6. 体格指数 (BMI)

	例数	平均値	標準偏差	範囲
AIP	15	20.9 ± 2.49		17.5~25.7
VP	8	23 ± 2.89		18.4~27.4
HCP	1			27.3
AP	3	22 ± 4.33		19.1~27
EPP	26	18.5 ± 3.69		14.3~26.6
CEP	2			19.8, 23.4



#### 4. 診断・治療後の自覚症状

患者は診断・治療後、自宅にて日常の生活を営んでいる者ばかりであるが、現在自覚症状を有するヒトがAIP 7例(44%)、VP 5例(56%)、HCP 1例(50%)、EPP 10例(36%)、CEP 2例(100%)およびAP 3例(100%)で、総計47%であった。すなわち、2人に1人が表7に示した何らかの自覚症状を持っており、その症状は多岐にわたっていた。これらのことは、これまで不明であったが、日常生活および社会復帰に大きな支障をきたしていることが伺える。

表7. 自覚症状

病型	例数	自覚症状を持つ例数	自覚症状
AIP	16	7	脱力感、疲労感、貧血、肩こり、うつ、指先・足にしびれ、不整脈、むくみ、物忘れ
VP	9	5	腹痛、便秘、脱力、皮膚の色素沈着、背部痛、倦怠感、微熱、動悸、寒冷じんましん、疲労感、吐き気、頭痛、嘔吐、腹部違和感、不眠、血圧上昇、尿排泄違和
HCP	2	1	腹痛、手足のしびれ、微熱
EPP	28	10	暑いと手と顔が熱い、傷が治りにくい、顔が腫れぼったい、手指の腫れ、顔の赤み、色素沈着、便秘、パニック
CEP	2	2	手指機能障害、皮膚潰瘍、全身倦怠感、手指拘縮、しびれ、微熱、めまい、頭痛、下腹部痛、左脇腹痛
AP	3	3	軽い腹痛、背部痛、便秘と下痢の繰り返し、脱力、四肢感覚障害、慢性胃炎、骨密度低下、吐き気、胃もたれ、脱力、視力低下、歩行困難、幻聴・幻覚、身体の痛み、足がつる、花粉症

#### 5. 診断・治療後の生活習慣

飲酒は61例のうち、7例(11%)がたまにと回答しており、殆どの患者に禁酒が見られた。喫煙に対しては9例(15%)に見られたが、その量は1日数本~20本で、禁煙にも心がけている様子が分かった。運動習慣のある者は61例中26例(43%)であった。皮膚型では日光から皮膚を防御するため、屋内並びに夜間の活動が多い。飲料については61例中39例(64%)が日常的に摂取し、その他、コーヒー、ココアの摂取が見られ、水分を積極的に摂取する傾向が見られた。日常の食生活、とくに蛋白源となる食品の嗜好として、肉類と魚類の摂取について調査した結果、肉類>魚類が24例、肉類<魚類が8例、肉類=魚類等量

が29例であり、肉類の嗜好が多いことが分かった。肉類は肝臓への負担が考えられ、できれば魚類の方に移行する指導の必要性を感じた。

#### 6. 診断・治療後の患者の自由意見

患者の自由記述について、主なものを以下に示した。

##### 1) 皮膚型ポルフィリン症患者の意見

- (1) 健常者に病気のことを話しても理解してもらえず、軽くみられることが多い。早く難病認定になるよう出来ることがあれば協力したい。
- (2) 3歳で発症してから孤独な気持ちで過ごす。機会があったら、EPPの方と情報交換したい。
- (3) 現在、通院している医師のポルフィリン症知識について不安、(有料でもいいので)相談窓口があったらいいと思う。
- (4) 病院のネットワークの必要性。
- (5) 入退院や、病気のことで転校した。病気への理解を伝えたい。
- (6) 病気のことでもいろいろ知りたい。2年前に流産。産婦人科の先生は皮膚が弱いことを言い当てたが、皮膚科の先生は関係ないと言われた。病型が何かわからない。
- (7) 男子なので外遊びを禁じるとストレスがたまる。友達もいなくなり、休み時間も一人でいることが多くなり心配。
- (8) 二番目の娘が同じ症状。運動会やプールはかわいそうだった。この病気のことをもっと多くの人に知ってもらいたい。
- (9) 娘を妊娠中、蕁麻疹がひどく皮膚科で紫外線を当てる治療をした。そのこととポルフィリン症発症に因果関係があるのか後悔している。娘の症状を日光だと感じつつ、診断がつくまで4年、これもまた後悔される。もっと多くの人に知ってもらい。娘の将来に悩みは尽きない。
- (10) 小学生の頃は、人と違うことが嫌で学校行事に参加。しかし、なかなか行動がコントロールできず、(長袖を脱ぐなど)痛みを苦しめら

- れる。中学前に東京女子医大にて診断。それから積極的遮光でなんとか過ごしている。もっと病気のことを多くの人にしてもらいたい。
- (11) 小学校の頃は、長袖長ズボンで学校は送り迎え。娘は一人暮らしをしている。いつ発症するかと思うと心配。肝機能についても心配。初潮を迎えると貧血があった。
- (12) 息子の病気が一体どのようなものなのか困惑のうちに当会を知って心強かった。小学生なので、日陰の体育ならみんなとできるのか？と思う。日光を避ける生活がいかに大変か実感。「太陽が怖い」と落ち込んで学校を休んだことも。これからの成長で心が心配。
- (13) 自覚症状が増加していると感じている。現在の生活を改善すべき。今度アドバイスを頂きたい。ポルフィリン症の説明に正式の文書などがあると、いいと思う。なかなか理解されない。
- (14) 周囲の人々への説明や、子どもまたその親たちへの対応。今後の進学先へ伝え方、理解をお願いする場合のアドバイスなどがほしい。
- (15) 血中プロトポルフィリン値が8月は13,000を超えた。現在は7,000~8,000で落ち着いている。まだ12歳、肝機能障害がこの先出るか心配。

## 2) 急性ポルフィリン症患者の意見

- (1) 日常生活を規則正しくすれば、予防できるとあったが、毎月1回以上入院している。学校は送り迎え、体育見学、腹痛嘔吐がない時でも微熱あり。入院中は絶食その後通常の半量。とても心配。
- (2) 最近、尿量が少なく、色が濃かったり、回数が多くなったりしているので、泌尿器科に行っている。ポルフィリン症との関係はあるのか？
- (3) 息子が2人いるが、遺伝するのか心配。患者会のホームページに記載されている禁忌薬をプリントして開業医にみせた。スムーズで助かった。
- (4) 妊娠の度に体調が悪くなり、2番目の子は未熟児、3番目の子は死産した。その後、子宮筋腫で手術。地方の医師ではなかなか病名を理解してもらえない。新しいことが発見されたり、注意することなどわかっただけなら知らせてほしい。
- (5) 親戚がキャリアかどうか調べてもらうために病院へ行ったが、知らないと言われた。まずは病名を内科医には知ってもらいたい。
- (6) 歯医者に行き麻酔をかけるとき塩酸リドカインが禁忌薬と判明。医師と相談したが、冷たく扱われた。相談する人がいない。
- (7) 娘が2人おり、検査を受けさせたいが、高額で躊躇する。自分は結婚、出産後、発症したため夫の理解が得られない。子供たちには理解のある伴侶を願う。
- (8) 近所の開業医では診てもらえない。子供がほしいが、産後どうなるかと不安。患者会の会合で他の患者さんから話をきいてみたい。
- (9) いつも頭がぼーっとし、発作が繰り返し出現。同じ状態が続くのかと思うと不安。
- (10) 重い発作の度に孤独感を味わう。医者、周囲の無理解、中途半端な知識を埋めるべくいちいち説明する。その反面、自分でも発作が治まると病気のことを忘れてしまいそうである。

## D. 結論

全国ポルフィリン代謝障害患者の会およびその会員の協力を得て、現在自宅にて社会生活を送っている61名の患者に対して、病型別に患者の性、年齢、出身、発症要因、自覚症状、家族歴、身長、体重、血圧、糖尿病、肝臓障害の有無、飲酒、喫煙、日常の食生活および運動習慣等についてのアンケート調査を行い、患者の診断・治療後の生活の実態を知ることができた。本疾患は、殆どが常染色体優性遺伝病であり、家族の代表が患者の会に入会していることから1家系に約5名前後、加入率が50%として換算すると、全国で推計800

名前後の患者乃至はそのキャリアが存在するものと思われる。今回の調査研究において、ポルフィリン症自体の多彩な症状に加えて、多彩な合併症および自覚症状を有することが分かった。また、患者が記載した自由意見を掲載したが、本疾患の障害は診断・治療後においても深刻であり、いつまた発症するのかについての不安、いのちの不安、遺伝の不安、社会復帰の不安、生活の不安、学習環境の不安、人間関係の不安等々、重大であることが改めて理解された。

## E. 研究発表

### 1. 論文・著書発表

- 1) 近藤雅雄、網中雅仁：赤芽球 5-アミノレブリン酸合成酵素の異常とポルフィリン代謝、ALA-Porphyrin Science 3:印刷中、2013.
- 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（I）、—その他の血液疾患を含めて—、第 2 版、461-465、日本臨牀社、2013.
- 3) 近藤雅雄、堀江裕：先天性ポルフィリン症、血液症候群（I）、—その他の血液疾患を含めて—、第 2 版、456-460、日本臨牀社、2013.
- 4) 近藤雅雄、網中雅仁：遺伝性コプロポルフィリン症、血液症候群（I）、—その他の血液疾患を含めて—、第 2 版、482-485、日本臨牀社、2013.
- 5) 網中雅仁、高田礼子、近藤雅雄：鉛中毒によるポルフィリン症、血液症候群（I）、—その他の血液疾患を含めて—、第 2 版、490-493、日本臨牀社、2013.
- 6) 近藤雅雄： $\delta$  アミノレブリン酸、内科 111(6),1301, 2013.
- 7) 近藤雅雄：ポルフィリン（コプロポルフィリ

ン、プロトポルフィリン、ポルホビリノゲン）、内科 111（6）：1302-1303、2013.

- 8) 近藤雅雄：ポルフィリン体とその前駆物質、臨床検査ガイド 2013-2014、989-992、文光堂、2013
- 9) 近藤雅雄：ポルフィリン症、内科学書、424-430、中山書店、2013.

## 2. 学会発表

- 1) 近藤雅雄：難病としての遺伝性ポルフィリン症の現状、せたがや福社区民学会、第 4 回大会、要旨集 p.42, 2013、東京.
- 2) 近藤雅雄：ヘム生合成調節機序と代謝異常、第 3 回ポルフィリン ALA 学会年回プログラム・要旨集、p.10, 2013、東京.
- 3) 近藤雅雄：我が国のポルフィリン症の現状と未来、平成 25 年度済生会医学・福祉共同研究発表会、2013、大阪.
- 4) 網中雅仁、近藤雅雄、高田礼子、山内 博：新たなポルフィリン症病型分類を踏まえた一般生化学検査所見と病型との関連性、第 72 回日本公衆衛生学会、三重.
- 5) 網中雅仁、近藤雅雄、高田礼子：高齢者に対する抗酸化食材を用いた酸化ストレス抑制効果、第 22 回日本臨床環境医学会学術集会、2013、東京.
- 6) 太田麗、石塚昌宏、佐野悠樹、井上克司、田中徹、近藤雅雄：ALA 由来の PPIX の蓄積は鉄の投与により抑制される、第 37 回鉄バイオサイエンス学会学術集会、抄録集 p.52, 2013、東京.

## F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 急性ポルフィリン症の遺伝子変異解析に関する研究

研究分担者 前田 直人 山陰労災病院第二内科部長

### 研究要旨

本研究では本邦の急性ポルフィリン症の実態解明に寄与することを目的に、急性間欠性ポルフィリン症（acute intermittent porphyria: AIP）の責任酵素であるヒドロキシメチルビレンシンターゼ（HMBS）、および異型ポルフィリン症（variegated porphyria: VP）の責任酵素であるプロトポルフィリノゲンオキシダーゼ（PPOX）の遺伝子解析を行った。その結果、VP1家系1例において新規の遺伝子変異を見いだした。一方、生化学的に異常なく臨床症状のみから急性ポルフィリン症が疑われた症例（AIP疑いの2家系2例）の解析では遺伝子変異は認められなかった。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にも有効であることが示された。さらにこうした結果をもとに、第100回日本消化器病学会中国支部例会、および済生会医学・福祉共同研究「ポルフィリン症」講演会等において、医療従事者（主として医師）を対象に急性ポルフィリン症に関する情報提供を行い、本疾患を広く啓蒙することができた。

### A. 研究目的

遺伝性ポルフィリン症は、ヘム合成系に関与する8つの酵素のいずれかの活性が遺伝的に欠損することにより、ポルフィリン前駆体あるいは各段階のポルフィリン体が体内に過剰蓄積し種々の臨床症状を呈する疾患群である。AIPはヘム合成酵素のヒドロキシメチルビレンシンターゼ（HMBS）の活性低下により前段階の $\delta$ -アミノレブリン酸（ $\delta$ -ALA）やポルフォビリノゲン（PBG）が体内に過剰蓄積し、それらの有する神経毒性によって急性症状や神経障害を呈する疾患である。一方、VPは同じくヘム合成系酵素であるプロトポルフィリノゲンオキシダーゼ（PPOX）の活性低下により、 $\delta$ -ALAおよびPBGのみならず難溶性のプロトポルフィリンの皮膚沈着により皮膚症状をも呈する疾患である。分担研究者は本研究全体の中において、本邦AIPおよびVP症例につきそれぞれの責任遺伝子を解析するとともにDNAレ

ベルでの家族解析を行い、診断の確定とその家系内未発症保因者の発掘を通じて、本邦急性ポルフィリン症の実態解明に寄与することを目的とした。

### B. 研究方法

本年度は、済生会中央病院、東京通信病院、および四天王寺病院にてそれぞれ急性ポルフィリン症（AIPあるいはVP）が疑われた計3家系3症例を対象とし、順次解析を進めた。

遺伝子解析の方法として、末梢血DNAを用い、AIP疑い症例ではHMBS遺伝子の各エクソン（1～15）を含む領域を、VP症例ではPPOX遺伝子の各エクソン（1～13）を含む領域をそれぞれにつきPCR増幅したのち、オートシーケンサーにより塩基配列を決定し、変異の有無を確認した。

（倫理面への配慮）

1) データの管理・保管について