厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

ポルフィリン症の症例分析、遺伝子変異解析、ガイドライン作成

研究分担者　中野　創（弘前大学皮膚科）、大門　眞（弘前大学内分泌糖尿病内科）

研究要旨
ポルフィリン症が疑われた21家系、27人に対し遺伝子診断を行い、10人に病的遺伝子変異を同定し、病型の確定診断を得た。赤芽球性プロトポルフィリン症が疑われたが、遺伝子診断によってX連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症と判明した症例が1例あった。ポルフィリン症のすべての病型について包括的に扱ったガイドラインは内外に存在せず、作成が必要である。

A．研究目的

ポルフィリン症は皮膚症状、消化器症状、神経症状の発現を主徴とする遺伝性疾患の一群であり、現在 10 病型に分類されている。病型ごとに治療法や予後が異なるため、病型診断が重要であるが、臨床症状やポルフィリン体検査所見から病型を決定することは難しく、遺伝子診断で決定されているのが実情である。また、ポルフィリン症自体が明確に診断されないまま経過している症例も散見される。そこで、全国からポルフィリン症疑いの症例を収集し、遺伝子診断による確定診断を行う。現在、学会で承認されたポルフィリン症ガイドラインが存在しないため、ガイドライン作成委員会を組織し、記載内容を検討した。

B．研究方法

患者およびその家族、血縁者から末梢血を採取し、DNA、RNA を抽出し、サンガー法によって当該遺伝子の塩基配列を決定した。エクソン欠損を検出するために MLPA 法を施行した。ガイドライン記載すべき診断、治療等の文献は PubMed、医学中央雑誌等で収集した。

（倫理面への配慮）

遺伝子診断の被検者あるいは保護者から書面での説明と同意を得た。本研究は弘前大学医学部倫理委員会の承認を得、ヘルシンキ宣言に則り行われた。

C．研究結果

遺伝子診断：ポルフィリン症が疑われた 21 家系、27 人に対し、遺伝子診断を行った。臨床診断の内訳は赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）11、先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）1、晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）1、多様性ポルフィリン症（VP）1、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）1、遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）1、病型不明ポルフィリン症 3 家系であった。これらのうち EPP8 家系で FECH に病的変異が同定された。8 つの変異のうち新規なものは 6 種類であった。EPP と臨床的に診断された 1 家系では、ALAS2 遺伝子に病的変異が同定され、X 連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症と確定診断（XLEPP）された。VP と臨床診断された家系では PPOX 遺伝子に新規の変異が同定された。

ガイドライン作成：インターネット上のデータベースをもとにポルフィリン症の文献を調べたところ、海外には急性ポルフィリン症の急性症状の対処、治療について解説されたガイドラインは存在するが、各ポルフィリン症の病型を網羅した包括的なガイドラインは存在しない。治療に関しては、急性症状に対して用いられるヘミン製剤およびギボシランナトリウムについてはエビデンスレベルの高い文献があるので高い推奨度を付与できる。一方、その他の治療に関しては大部分が症例報告やケーススタディーであった。

D．考察

EPP が疑われた症例であっても、遺伝子診断の結果 XLEPP であった家系があったため、病型の確定診断には遺伝子診断が非常に有用と考えられる。遺伝子診断によって変異が同定されなかった症例では、尿中のコプロポルフィリンが上昇している例が多く、これらの症例はポルフィリン尿症であり、真のポルフィリン症ではない可能性がある。急性症状に対し第 1 選択となる治療が使用できるようになったことから、これらについてガイドラインに記載する必要がある。

E．結論

ポルフィリン症の病型確定には遺伝子診断が必要であり、継続して症例を収集することが求め

られる。ポルフィリン症の全病型について包括的に記載されたガイドラインが国内外に存在しないことから、作成が必要である。

F．研究発表

1. 論文発表

1. 中野創．ポルフィリン症総論．臨床光皮膚科学．錦織千佳子ら編集．南江堂．東京．pp124-141，2021.
2. Hagiwara S, Nishida N, Ida H, Ueshima K, Minami Y, Takita M, Aoki T, Morita M, Chishina H, Komeda Y, Yoshida A, Park AM, Sato M, Kawada A, Nakano H, Nakagawa H, Kudo M. Role of phlebotomy in the treatment of liver damage related to erythropoietic porphyria. Sci Rep. 2022 Apr 12;12(1):6100.
3. Suzuki H, Namiki T, Enzan N, Tanaka A, Nakano H. Novel mutation in the UROS gene causing congenital erythropoietic porphyria in an elderly Japanese female. J Dermatol. 2022 Feb 28
4. Fukui T, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Kabashima K, Nakano H. Analysis of the mechanism underlying a mild phenotype of hereditary coproporphyria due to a homozygous missense mutation in the transcription initiation codon of the coproporphyrinogen III oxidase gene. J Dermatol Sci. 2020 Nov;100(2):156-159.
5. 大門　眞、急性ポルフィリン症。希少疾患ライブラリー、CareNet.com（https://www.carenet.com/report/library/general/rare/ap.html）, 2022.
6. 大門　眞、ポルフィリン症。内科学　第 12 版, 朝倉書店,pp　IV-443-448, 2022.

2. 学会発表

1. 中野創．代謝異常疾患における皮膚病変の特徴．ポルフィリン症．第 120 回日本皮膚科学会総会 教育講演 60．2021 年 6 月 13 日．

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得
   なし。
2. 実用新案登録
   なし。
3. その他
   なし。