（様式 乙8）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

論 文 提 出 者 氏 名	論 文 審 査 担 当 者
田 中 宏 明	主 査 教 授 河 野 公 一 副 査 教 授 花 房 俊 昭 副 査 教 授 鈴 木 廣 一 副 査 教 授 田 窪 孝 行 副 査 教 授 樋 口 和 秀

主論文題名

Long-Term Follow-up of Erythrocyte Porphobilinogen Deaminase Activity in a Patient With Acute Intermittent Porphyria: The Relationship between the Enzyme Activity and Abdominal Pain Attacks

（急性間欠性ポルフィリン症患者における赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ酵素活性の長期観察－腹痛発作との関連性－）

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目 的》

急性間欠性ポルフィリン症（AIP）は急性の神経症状を起こす遺伝性疾患で、尿中のヘム前駆体（デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲン、ウロポルフィリン）上昇や赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性低下を伴うことが知られている。

AIP の神経症状としては幻覚、錯乱など精神症状、弛緩性四肢麻痺などの末梢神経症状、腹痛発作が知られているが、中でも腹痛発作が多く、発作全体の 90%以上を占めている。腹痛発作の発症は患者の栄養状態や薬物内服との関係が指摘されているものの、発作の予見方法については現在まで報告がない。

本研究では AIP の腹痛発作発生とデルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲン、ウロポルフィリン、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の関係を調べ、AIP 患者の腹痛発作発症を予見し、その予防に役立てるための指標検索を行った。

《方 法》

AIP の 29 歳、男性患者 1 名を 4 年間にわたって調査した。調査期間中にデルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲン、ウロポルフィリン、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性を 1 回/月測定し、腹痛発作の発症歴、労働環境などの生活状態との関係を検索した。

ウロポルフィリンは高速液体クロマトグラフィー法（JASCO 社製 LC-800）、デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲンは Urata-Granik 法、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は Meyer らの方法によって測定した。

《結 果》

対象患者は 4 年の調査期間中に 6 回の腹痛発作を認めた。デルタアミノレブリン酸は観察期間中 51±15mg/ℓ、範囲 35-100mg/ℓであった。ポルフォビリノーゲンは観察期間中 85±16mg/ℓ、範囲 60-130mg/ℓであった。いずれも腹痛発作に関係すると思われる 1SD 超の増減（標準偏差を超える増減）は認められなかった。

ウロポルフィリンは観察期間中 1.0±0.1mg/ℓ、範囲 0.8-1.2mg/ℓであった。ウロポルフィリンと腹痛発作

の関係では 1SD を超える増加を認めた部分もあったが、その関係は明確とはいえなかった。

デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲン、ウロポルフィリンに関しては患者の状態改善に伴う変化を特に認めなかった。

赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は観察期間中 18.4±2.3nmol UP/mℓRBC/hr、範囲 14.5-22.5nmol UP/mℓRBC/hr であった。赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の 1SD を超える低下を含む 10-20%の低下傾向は腹痛発作直前まで継続して認められた。特に 1SD を超える低下は短期間における頻回の腹痛発作と明確に一致して認められた。また患者の生活状態改善後、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は大幅に上昇し正常参考値下限程度に達した。

《考察と結語》

ウロポルフィリンは Rover らの報告している正常参考値と比較すると 10 倍以上高値であった。またウロポルフィリンは腹痛発作後に上昇する傾向があるため過去の発作を評価するのに有効と思われた。

AIP 患者を 2 年間観察した Aarsand らの報告によると同一患者内でのデルタアミノレブリン酸の変動幅は 50%、ポルフォビリノーゲン 70%と本研究の結果とほぼ一致していた。デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲンは友国らの報告している正常参考値と比較すると 10 倍以上高値であった。しかし腹痛発作との関係は明確でなかったため慢性・急性期を通しての一般的な指標として有効と思われた。

赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は Santos らの報告している正常参考値と比較すると低値であった。Kostrzewska らの報告によると腹痛発作の極期には赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は上昇するが、非発作時・回復期には低下傾向を示す。このことは本研究で非発作時の AIP 患者を長期的に観察して得られた、腹痛発作の直前まで赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の低下傾向が継続し、腹痛発作の直前に最も低値を示す現象を支持するものである。以上のことから赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の低下は腹痛発作の発症を予測するのにウロポルフィリン、デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲンよりも有効な指標になると考えられる。

AIP は稀な疾患であり、多くの患者は専門家による適切な治療を受けているものと思われるが、急性期における頻回の発作や不十分な日常生活指導・管理は生命に危険な場合もある。本研究のように赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の測定を頻回（1 回/月）に行い期間平均値からの下方乖離を評価することによって腹痛発作の発症予測やその予防が可能になると考えられる。

（様式　乙9）

審査結果の要旨および担当者

報告番号	乙　第　　号	氏　名	田中宏明
論文審査担当者		主査　教授　河野　公一 副査　教授　花房　俊昭 副査　教授　鈴木　廣一 副査　教授　田窪　孝行 副査　教授　樋口　和秀	

主論文題名

Long-Term Follow-up of Erythrocyte Porphobilinogen Deaminase Activity in a Patient With Acute Intermittent Porphyria: The Relationship between the Enzyme Activity and Abdominal Pain Attacks

（急性間欠性ポルフィリン症患者における赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ酵素活性の長期観察－腹痛発作との関連性－）

論文審査結果の要旨

急性間欠性ポルフィリン症（AIP）は急性の神経症状を起こす遺伝性疾患で、尿中のヘム前駆体（デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲン、ウロポルフィリン）上昇や赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性低下を伴うことが知られている。AIP の神経症状としては腹痛発作が多く、発作全体の90％以上を占めているが発作の予見方法については現在まで報告がない。

申請者はAIPの29歳、男性患者1名を4年間にわたって調査し、腹痛発作発生とデルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲン、ウロポルフィリン、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の関係を調べ、AIP患者の腹痛発作発症を予見し、その予防に役立てるための指標検索を行った。

その結果、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の 1SD（標準偏差の範囲）を超える低下を含む10-20％の低下の継続が腹痛発作の直前まで認められた。特に1SDを超える低下は短期間における頻回の腹痛発作と明確に一致した。また患者の労働環境などの生活状態改善と一致して赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は大幅に上昇し正常参考値の下限域に達した。

以上の結果より申請者は、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性が AIP 患者の腹痛発作発症を予測するのにウロポルフィリン、デルタアミノレブリン酸、ポルフォビリノーゲンよりも有効な指標であり、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性測定を頻回（1 回/月）に行い期間平均値からの下方乖離を評価することによって AIP 患者の腹痛発作の発症予測やその予防が可能であると考えた。

本研究はAIP患者の生活状態と赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の関係やその長期的観察による腹痛発作発症予見の可能性を指摘したものであり、有意義と考えられる。

以上により、本論文は本学学位規程第3条第2項に定めるところの博士（医学）の学位を授与するに値するものと認める。

（主論文公表誌）

Bulletin of the Osaka Medical College　53(3):　155-160, 2007