

学位論文内容の要旨

論文提出者氏名	論文審査担当者
鈴木進一	主査教授 東 治 人 副査教授 林 秀 行 副査教授 田 窪 孝 行 副査教授 樋 口 和 秀
主論文題名 Urinary Uroporphyrin and Coproporphyrin Monitoring for the Assessment of Future Cancer Risk in Porphyria (尿中へム前駆体量測定によるポルフィリン症患者の発癌リスク評価)	
学位論文内容の要旨	
《目 的》 遺伝性ポルフィリン症はへム合成酵素活性の異常低下を原因とする先天性代謝異常症であり、患者の体内にへム前駆体(ポルフィリン)が蓄積することによって多彩な症状を示すことが知られている。近年、患者体内に蓄積されたポルフィリンは活性酸素を生成、放出し細胞障害を起こす事が証明され、ポルフィリンの蓄積が遺伝性ポルフィリン症患者における発癌の危険因子と考えられるようになってきている。しかし、遺伝性ポルフィリン症患者の発癌リスクを客観的に評価する方法については現在まで報告がない。本研究では遺伝性ポルフィリン症患者の家系における癌死亡率、尿中ポルフィリン濃度、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性を調べ、遺伝性ポルフィリン症患者の発癌リスクを評価し、発癌予防に役立つための指標検索を行った。	

《方 法》

我々が以前より、この調査を実施していた九州在住の急性間欠性ポルフィリン症 4 家系と多様性ポルフィリン症 5 家系における癌死亡率を面談と調査票によって調査し、2007 年の日本人癌死亡率と比較することで両ポルフィリン症家系における癌死亡のオッズ比を求めた。前述した急性間欠性ポルフィリン症の 1 家系から 6 人、多様性ポルフィリン症の 1 家系から 5 人の 11 人(非急性期にある男 5 人、女 6 人、年齢 5-73 歳)を選択し、赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性、尿中ウロポルフィリン、コプロポルフィリン(CP- I and III)を測定した。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)を、また赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は Meyer らの方法を用いて測定した。本研究はヘルシンキ宣言の趣旨に沿った倫理的配慮とポルフィリン研究会の承認によって行われた。統計学的データ処理は PASW(旧 SPSS)ver.17.0 で行った。

《結 果》

急性間欠性ポルフィリン症家系における過去の死因を調査したところ 14 例中 5 例が癌(直腸癌 2 例、胃癌 2 例、胆嚢癌 1 例)による死亡と判明した。多様性ポルフィリン症家系における過去の死因を調査したところ 26 例中 17 例が癌(胃癌 7 例、肝臓癌 4 例、子宮癌 2 例、直腸癌 1 例、大腸癌 1 例、胆嚢癌 1 例、膀胱癌 1 例)による死亡と判明した。多様性ポルフィリン症家系では 2007 年の日本人癌死亡率と比較して有意に癌死亡率(オッズ比 4.33、95%信頼区間 1.91-9.81、 $p<0.01$)が高かった。尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比が多様性ポルフィリン症患者において一定倍率より大きくなる割合を陽性率(感度)、急性間欠性ポルフィリン症患者において大きくなる割合を偽陽性率(1-特異度)としてプロットした ROC 曲線において感度+特異度-1 が最大となる尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比は 6.0 となり感度 0.6、特異度 1(偽陽性率 0)であった。また、多様性ポルフィリン症家系では尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比 >6.0 となる割合が有意に高かった(χ^2 検定 $p=0.026$)。赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性は急性間欠性ポルフィリン症患者と多様性ポルフィリン症患者で有意差がなかった。

《考 察》

急性間欠性ポルフィリン症は赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性低下を原因とする疾患であるが、非急性期においては赤血球ポルフォビリノーゲンデアミナーゼ活性の有意な低下は認められなかった。多様性ポルフィリン症はプロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ活性低下を原因とする疾患でありプロトポルフィリノーゲンIXをはじめとするポルフィリンが過剰産生される。ポルフィリンの水溶性はその化学組成に含まれるカルボキシル基の数に依存しており、5-8個を擁するウロポルフィリンは高い水溶性を示しほとんどが尿中排泄される。一方でカルボキシル基が4個のコプロポルフィリン(CP- I and III)は脂溶性の性質も併せ持つため高い脂溶性を示す。このため尿中排泄されずに糞便排泄されるプロトポルフィリノーゲンIXとともに胆汁排泄、腸肝循環、糞便排泄、などウロポルフィリンとは異なる体内蓄積傾向を示し、活性酸素などが関与して組織障害や発癌を引き起こすと考えられている。我々は本研究から多様性ポルフィリン症では癌死亡率が有意に高いこと、また、尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比 >6.0 となる割合が有意に高いことを判明し、そのため尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比(>6.0)が発癌リスクを示唆する指標として有用であることを見出した。近年、ポルフィリン症患者には急性発作発症を防ぐための教育が行われ、また10%グルコース投与やヒトヘミン(海外商品名:NORMOSANG™ 国内未承認)投与などの急性期治療も確立され、発癌予防が次の課題とされている。本研究結果より定期的な採尿検査を行い、尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比を観察することでポルフィリン症における発癌リスクを評価しリスク管理に活用できることは、今後のポルフィリン症の臨床において極めて有用であると考えられる。

審査結果の要旨および担当者

報告番号	甲第	号	氏名	鈴木進一
論文審査担当者			主査教授 東 治 人	
			副査教授 林 秀 行	
			副査教授 田 窪 孝 行	
			副査教授 樋 口 和 秀	
主論文題名				
Urinary Uroporphyrin and Coproporphyrin Monitoring for the Assessment of Future Cancer Risk in Porphyria				
(尿中ヘム前駆体量測定によるポルフィリン症患者の発癌リスク評価)				
論文審査結果の要旨				
<p>遺伝性ポルフィリン症患者では体内に過剰蓄積したヘム前駆体(ポルフィリン)の光毒性が発癌を誘発していると考えられている。しかし、遺伝性ポルフィリン症患者の発癌リスクを客観的に評価する方法については報告がない。本研究では急性間欠性ポルフィリン症4家系と多様性ポルフィリン症5家系を調査し、多様性ポルフィリン症家系は日本人癌死亡率と比較して有意に癌死亡率が高く(オッズ比 4.33、95%信頼区間 1.91-9.81、$p < 0.01$)、尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比>6.0となる頻度が急性間欠性ポルフィリン症家系と比較して有意に高い(χ^2検定 $p=0.026$)ことを明らかにした。ポルフィリンの水溶性はポルフィリン分子が持つカルボキシル基の数に依存しており、5-8個を擁するウロポルフィリンは高い水溶性を示し、体内蓄積せず迅速に尿中排泄される。一方でカルボキシル基が4個のコプロポルフィリンは脂溶性の性質も持つため一部が体内蓄積し、発癌リスクを高められていると考えられている。そのため、尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比>6.0は遺伝性ポルフィリン症患者における将来の発癌リスクを示唆する指標として有用であると考えられる。</p>				

申請者らは、本研究結果より定期的な採尿検査を行い尿中コプロポルフィリン/ウロポルフィリン比を観察することでポルフィリン症患者の将来的な発癌リスクを評価しリスク管理に活用することができると考えている。本研究は、ポルフィリン症の疾患活動性や経過観察のための新たな評価法の開発に重要な知見を提供しており、長期予後や発癌リスク管理法の確立につながるものといえる。

以上により、本論文は本学大学院学則第 11 条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 56(1): 23-28, 2010