

さらには分裂症と誤診されることもある。重篤な場合には球麻痺症状を来して死亡することもある。高血圧・頻脈等の循環器症状も早期から良く見られる症状で、経過をよく反映する。また、脂質代謝異常、糖代謝異常、甲状腺機能異常・異所性抗利尿ホルモン分泌異常、成長ホルモンの異常等もよく診られる。これらの症状は、その大部分が自律神経を含む神経系の異常に基づいている。皮膚症状はない。

3) 診断・鑑別

思春期から中年期の女性に原因不明の腹痛、末梢神経障害などが急性～亜急性に出現してきたら急性ポルフィリン症を疑い、尿中 ALA、PBG の測定を行う。尿中 PBG は間欠期も高値である。早期には急性腹症などと間違えられることが多く(表7)、また Polysurgery も多いので注意を要する。

4) 治療・予後

大量の補液、ブドウ糖の投与などとともに各症状については対症療法となる。薬剤の使用に際しては十分に注意し、適切に使用する。早期に診断し、禁忌薬剤の使用を避ければ予後は良好である。

2. 多様性(異型)ポルフィリン症 (Variegate porphyria;VP)

PPOX の異常により、ALA から PP までのすべてのポルフィリン類が増量する。AIP と同様の内科的・神経内科的諸症状をおよび PCT に類似した皮膚症状を診るが、両者の程度は症例によって異なる。治療は、急性症状については AIP に、皮膚症状については皮膚ポルフィリン症に準じる。

3. 遺伝性コプロポルフィリン症(Hereditary Coproporphria;HCP)

AIP と類似の急性症状を主とするが、それより

は軽症のことが多い。皮膚症状がみられ、VP との鑑別が必要となる。重症例(ホモ接合体で酵素活性が正常の 2~10%)では、尿尿中にハルデロポルフィリンが増加する。急性期に尿中の ALA、PBG の増加がみられるが、緩解期では正常化する。糞便 CP は持続的に高値を示す。

4. ALAD 欠損性ポルフィリン症(ALAD Deficiency Porphyria;ADP)

現在までに世界中で6例の報告しかないという、極めて稀な疾患である。ALAD の先天性欠損であり、双方の対立遺伝子の異常の結果、肝の ALAD 活性が正常の数%以下になり、フィードバックにより肝 ALAS の誘導が生じ、ALA が過剰生産される。症状は AIP と区別し難く、種々の急性症状を診る。

5. 晩発性皮膚ポルフィリン症(Porphyrria cutanea tarda;PCT)

1) 概念

PCT は肝 UROD 活性の減少に基づくポルフィリン代謝異常症であり、家族性 PCT(fPCT)と散発性 PCT(sPCT) が知られ、皮膚光線過敏症と肝障害を合併する。

2) 病因

fPCT は UROD 遺伝子の異常によるが、sPCT には変異がない。fPCT は一方の対立遺伝子の異常によって UROD 活性が殆ど失われ、正常な遺伝子由来の酵素活性だけが検出されるので UROD 活性は正常の 50%である。しかし、病因遺伝子を持ちながら発症しない保因者が多数いることから、発症には sPCT と同様アルコール、エストロゲン、鉄の過剰摂取などの関与が知られている。

3) 症候・検査

PCT の皮膚症状は日光皮膚炎と共に皮膚の脆

弱性が特徴的で容易に水疱を形成し、糜爛、癬痕化、色素沈着などをきたす。まれに強皮症様変化も合併する。肝障害は鉄沈着、脂肪変化、壊死、慢性の炎症性変化およびポルフィリン様の針状結晶の沈着、繊維化が見られ、肝硬変および肝細胞癌を起こすことがある。

4) 診断・鑑別

fPCTは成人後の女性に多く、sPCTは中年男性に多く発症する。皮疹部生検における病理組織学的特徴は真皮上層血管周囲のPAS陽性物質の沈着、表皮真皮境界部の水疱形成、また、同部位に免疫グロビン、補体の沈着を診る。尿および肝生検標本は紫外線照射により赤色蛍光を呈する。尿中のUP、7Pが増量する。

5) 治療・予防

軽症例では誘因を除去するだけで尿中ポルフィリンが正常化する。著しく高値の場合は瀉血療法を行う。また、鉄キレート剤としてデスフェリオキサミンが、HCV合併PCTではインターフェロン投与の有効性が報告されている。

IV. 文献

- 1) Anderson KE et al: Disorders of heme biosynthesis X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias. In: Scriver CR et al eds. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York NY: McGraw-Hill; 2001: 2991
- 2) 矢野雄三、近藤雅雄: ポルフィリン・ヘム、先天代謝異常症候群一遺伝子解析の進歩と成果 (下巻) 別冊日本臨床、領域別症候群シリーズ No.19、日本臨床社、1998、p119
- 3) 近藤雅雄他: 特集ポルフィリン症、日本臨床社、1995
- 4) Rimington C. (1993) Was Hippocrates the first to describe a case of acute porphyria ?. Int J Biochem 25:1351-1352
- 5) Schultz JH (1874) Ein fall von Pemphigus leprosus compliciert durch Lepra visceralis. Inaug dissertation. Crief wald.
- 6) Fischer H, Hilmer H, Lindner F, Putzer B (1925) Zur kenntnis der naturlichen porphyrine. Hoppe-Seyler's zeitschrift f. Physiol. Chemie 150:40
- 7) Garrod AE: Inborn errors of metabolism. Hodder&Stoughton, London, 1923.
- 8) 近藤雅雄: ポルフィリン症の生化学的診断、日本皮膚科学会研修委員会刊、1996
- 9) Kondo M et al: Porphyria in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol. 2004;79:448
- 10) 矢野雄三、近藤雅雄、浦田郡平、白鷹増男 (1993) ポルフィリン症、本邦 臨床統計集 (下巻)、日本臨床 51 増刊 p.347-362.
- 11) Sato A, Takahashi H (1926) A new form of congenital hematoporphyria oligochromemia porphyrinurea (Megalosplenica congenita), Am J Dis Child. 32:325-333.

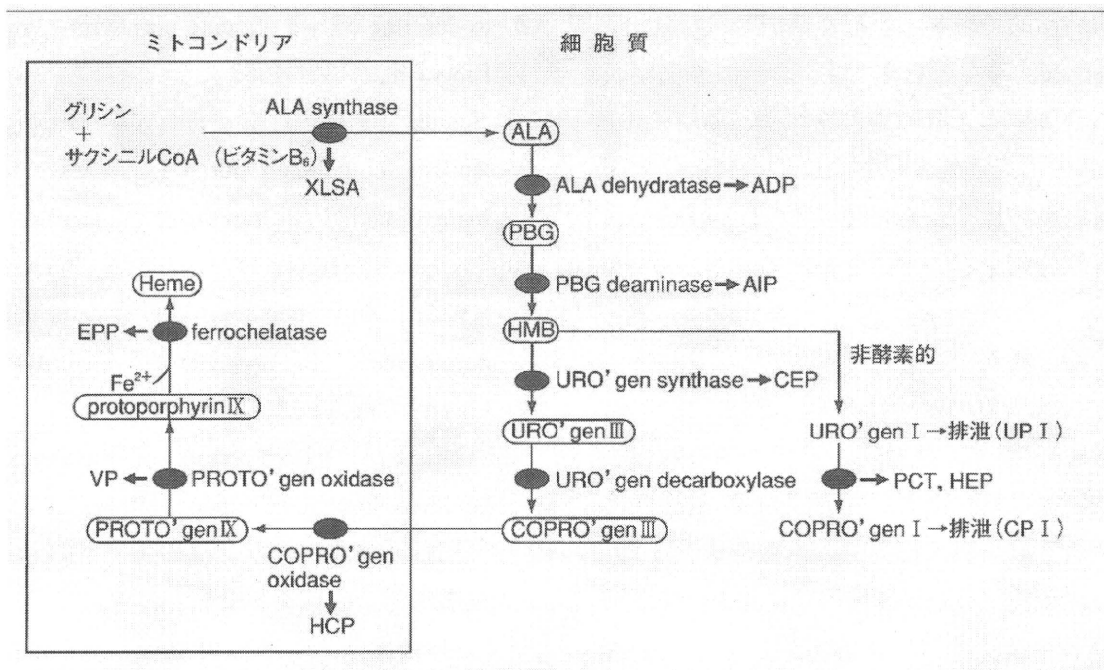


図1 ヘム合成系酵素と遺伝子異常症

ヘム合成には8個の酵素が関与するが、ヘム合成の最初の酵素であるALA synthaseを除く7つの酵素異常をポルフィリン症という。これら酵素の障害は基質の過剰生産を招くため、体内にこれら代謝産物が増量・蓄積される。ポルフィリン前駆体であるALA、PBGが増量する場合はおもに神経症状が、またポルフィリンが増量する場合は主として光線過剰症状が出現する。また、ALA synthaseの減少は環状鉄芽球の出現を起こし、強い貧血が生じる。ポルフィリン症の略称については表1参照。

XLSA: X-linked sideroblastic anemia, ALA: δ -aminolevulinic acid, PBG: porphobilinogen, URO'gen: uroporphyrinogen, COPRO'gen: coproporphyrinogen, PROTO'gen: protoporphyrinogen, UP: uroporphyrin, CP: coproporphyrin, HMB: hydroxymethylbilane.

表1. ポルフィリン症の分類、遺伝形式および患者数

ポルフィリン症			酵素	染色体	遺伝	発症	本邦患者数	本邦第
分類	病型	略称	異常	座位	形式	年齢	(♂:♀) ~2002.12	1例報告年
肝急	急性間欠性ポルフィリン症	AIP	PBGD	11q24.1	優性	16~50	188(33:153) ^{a2}	1932
	ALAD欠損性ポルフィリン症	ADP	ALAD	-q24.2	劣性	幼児期	1(0:1) ^b	1995 ^d
	多様性ポルフィリン症	VP	PROX	1q22	優性	20~50	54(10:44)	1962
	遺伝性コプロポルフィリン症	HCP	CPO	3q12	優性	16~50	37(10:26) ^{a1}	1966
	家族性晩発性皮膚ポルフィリン症	fPCT	UROD	1p21	優性	成人後	0	未発見
皮膚	散発性晩発性皮膚ポルフィリン症	sPCT	UROD	1p21	なし	中年~	303(278:23) ^{a2}	1957
	肝赤芽球性ポルフィリン症	HEP	UROD	1p21	劣性	幼児期	5(4:1) ^c	1972
骨髄性	先天性赤芽球性ポルフィリン症	CEP	UROS	10q25.2	劣性	0~	34(15:19)	1920
	赤芽球性プロトポルフィリン症	EPP	FECH	-q26.3 18q21.3	優性	0~	154(98:56)	1964

患者数は本邦で初めて報告された1920年から2002年12月までの総数であり、この他分類不明の急性ポルフィリン症51例(13:35)^{a1}を含めると総数827例(463:358)^{a6}である。これら各病型の頻度(%)は英国(~1996年までに総数約2428例が報告)と驚くほど一致していることがわかっている。

a)性別不明は6例。b)詳細不明。c)遺伝子、酵素活性の異常は調べられていない。また生化学的診断も不十分であり、EPPの肝障害型と推測される。d)詳細不明。

表2. ポルフィリン症の特徴的な生化学および主要な臨床所見

ポルフィリン症 病型	生化学的所見 (増量するポルフィリン代謝関連産物)			主要症状			
	尿	赤血球	糞便	皮膚	神経・消化器	肝	
急性	AIP	ALA, PBG, UPⅢ>CPⅢ>5P	正常範囲内	正常範囲内	-	++	-~+
	ADP	ALA, CPⅢ, UPⅢ	PP	CP, PP	-	++	-~+
	VP	ALA, PBG, UPⅢ>CPⅢ>5P	正常範囲内	PP>CP, XP	+~++	++	+
	HCP	ALA, PBG, CPⅢ>UPⅢ	正常範囲内	CPⅢ	±~++	++	+
皮膚型	PCT	UPⅢ>7PⅢ>5P, isoCP	正常範囲内	CP>PP, isoCP, 6P, 5P	+~++++	-	+~++++
	HEP	UPⅢ>7PⅢ>CPⅢ	PP (FP, ZP)	PP, isoCP	+++	-	+
	CEP	UPⅠ>CPⅠ>5P	CPⅠ, ZP	CPⅠ	+++	-	-~+
	EPP	肝障害により CPⅠ	FP>>ZP	PP(正常の20倍以上)	+~++	-	-~++

各病型により出現するポルフィリンの総量およびポルフィリン・パターンが異なる。AIPでは緩解期でも尿中PBGの増量を見る。主要症状として、EPPを除いた全病型において赤色尿が診られる。5P:pentacarboxyl porphyrin, 6P:hexacarboxyl porphyrin, 7P:heptacarboxyl porphyrin, XP:X-porphyrin peptide, PP:protoporphyrin, FP:free-PP, ZP:zinc-PP, CP:coproporphyrin, UP:uroporphyrin

表3. 日本とイギリスにおけるポルフィリン症患者報告数

	日本(例数)	英国(例数)	日本(%)	英国(%)
PCT	303	949	37	39
AIP	188	599	23	25
EPP	154	356	19	15
VP	54	193	7	8
HCP	37	40	4	2
CEP	34	36	4	2
Others	57	255	7	9
Total	827	2428	100	100

G.Elder:Univ.Wales College of Medicine. UK

表4 日本におけるポルフィリン症患者報告例数(病型別, 年代別)

1920年1月~2008年12月

病型別	1920~1955	1956~1965	1966~1975	1976~1985	1986~1995	1996~2005	2006~2008	計	本邦第一例報告年
CEP	12(3:9)	4(2:2)	10(5:5)	3(2:1)	4(2:2)	1(1:0)	1(0:1)	35(15:20)	1920
EPP	0(0:0)	2(2:0)	23(13:10)	39(26:13)	42(28:14)	64(39:25)	19(16:3)	189(124:65)	1964
小計	12(3:9)	6(4:2)	33(18:15)	42(28:14)	46(30:16)	65(40:25)	20(16:4)	224(139:85)	
AIP	2(0:2)	36(9:27)	65(11:54)	31(3:28)	31(4:27)	28(5:23)	5(0:5)	198(32:166)	1932
VP	0(0:0)	9(1:8)	17(5:12)	11(0:11)	9(1:8)	8(3:5)	0(0:0)	54(10:44)	1962
HCP	0(0:0)	0(0:0)	21(3:17)*1	1(1:0)	4(3:1)	11(3:8)	4(3:1)	41(13:27)*1	1966
分類不明†	8(2:6)	11(3:8)	7(2:5)	10(3:7)	13(3:10)	6(3:2)*1	3(1:2)	58(17:40)*1	
小計	10(2:8)	56(13:43)	110(21:88)*1	53(7:46)	57(11:46)	53(14:38)*1	12(4:8)	351(72:277)*2	
PCT	0(0:0)	3(3:0)	41(39:2)	145(137:5)*3	76(65:11)	43(40:3)	9(8:1)	317(292:22)*3	1957
HEP	0(0:0)	0(0:0)	1(1:0)	3(2:1)	0(0:0)	1(1:0)	1(0:1)	6(4:2)	1972
小計	0(0:0)	3(3:0)	42(40:2)	148(139:6)*3	76(65:11)	44(41:3)	10(8:2)	323(296:24)*3	
計	22(5:17)	65(20:45)	185(79:105)*1	243(174:66)*3	179(106:73)	162(95:66)*1	42(28:14)	898(507:386)*5	

†原論文から得られた情報が不足のため、AIP, VP, HCPのいずれかに決定ができなかったものをこの項に集めた。

したがって、この型は本稿だけ用いられる便宜的なものである。*性別不明(数字は例数を示す)、(男:女)

CEP:先天性赤芽球性ポルフィリン症、EPP:赤芽球性プロトポルフィリン症、AIP:急性間欠性ポルフィリン症、VP:多様性ポルフィリン症、HCP:遺伝性コプロポルフィリン症、PCT:晩発性皮膚ポルフィリン症、HEP:肝赤芽球性ポルフィリン症

表5 同胞発症と血族結婚の頻度

	同胞発症			
	+		-	
	+	-	+	-
CEP	2	16	4	12
EPP	1	78	0	75
AIP	8	73	4	107
VP	0	8	1	45
HCP	1	16	1	19
AP	0	6	0	45
PCT	0	3	1	299
HEP	0	3	0	3

表6 ポルフィリン症の地理的分布

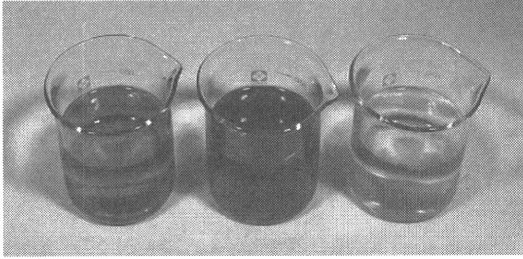
	病 型			計
	赤芽球型	急性型	皮膚晩発型	
北海道	1	7	18	26
青森県	3	1	6	10
岩手県	0	0	3	3
宮城県	4	9	14	27
秋田県	2	6	5	13
山形県	0	4	0	4
福島県	2	2	2	6
茨城県	1	1	1	3
栃木県	3	2	3	8
群馬県	2	7	3	12
埼玉県	2	3	1	6
千葉県	7	5	2	14
東京都	41	62	36	139
神奈川県	10	18	23	51
新潟県	2	40	4	46
富山県	0	2	1	3
石川県	11	4	6	21
福井県	0	1	1	2
山梨県	0	0	3	3
長野県	2	8	8	18
岐阜県	0	6	1	7
静岡県	4	4	3	11
愛知県	7	12	5	24
三重県	7	6	13	26
小計	111	210	162	483

	病 型			計
	赤芽球型	急性型	皮膚晩発型	
滋賀県	0	0	1	1
京都府	7	9	8	24
大阪府	5	25	13	43
兵庫県	7	5	13	25
奈良県	0	0	3	3
和歌山県	3	2	2	7
鳥取県	1	13	7	21
島根県	0	2	0	2
岡山県	4	10	6	20
広島県	6	2	10	18
山口県	0	3	12	15
徳島県	2	4	1	7
香川県	2	5	2	9
愛媛県	3	0	1	4
高知県	2	5	5	12
福岡県	18	14	18	50
佐賀県	1	0	3	4
長崎県	20	8	40	68
熊本県	7	6	2	15
大分県	0	6	1	7
宮崎県	3	6	5	14
鹿児島県	19	12	4	35
沖縄県	3	3	3	9
県不明	0	1	1	2
小計	113	141	161	415
総計	224	351	323	898

赤芽球性: CEP, EPP、急性: AIP, VP, HCP, 分類不明,

皮膚晩発性: PCT, HEP

①



②

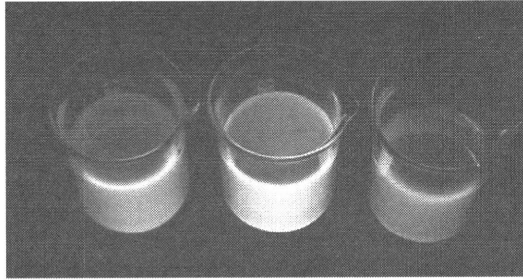
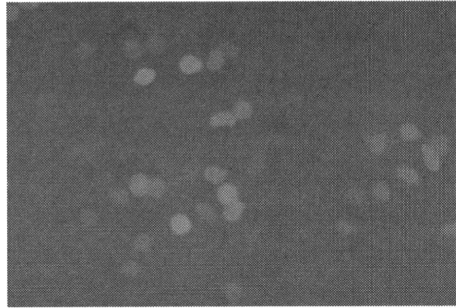


図2. 先天性骨髄性ポルフィリン症患者の赤色尿
(①)とその蛍光(②)。

①、②とも左と中は患者の、右は健常者尿、
患者の尿は遠紫外線照射下にて強い赤色蛍光を発する

①



②

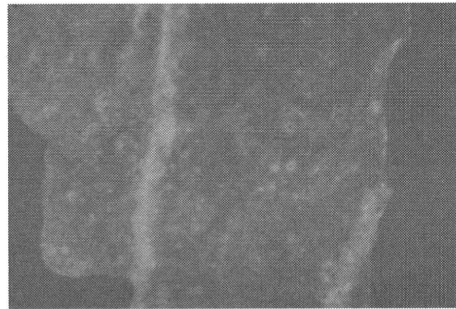


図3. 骨髄性プロトポルフィリン症患者の①赤血球と
②肝組織の赤色蛍光

表7 急性ポルフィリン症と誤診され易い疾患

急性腹症	子宮外妊娠
イレウス	卵巣軸捻転
胆石	妊娠悪阻
尿路結石	末梢神経炎
虫垂炎	ギラン・バレー症候群
消化器潰瘍	ヒステリー
急性膵炎	てんかん

3. 遺伝性ポルフィリン症の疫学調査（一次調査）

川原 繁 近畿大学医学部

1. はじめに

従来、わが国における遺伝性ポルフィリン症の疫学調査は行われたことがなく、患者数、臨床型、重症度、予後などについては不明であった。そこで、我々は遺伝性ポルフィリン症の6疾患、すなわち急性ポルフィリン症（急性間欠性ポルフィリン症、異型ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症）と皮膚光線過敏症を呈する皮膚ポルフィリン症（先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症、晩発性皮膚ポルフィリン症）について、2009年に全国の医療機関を受診した患者数の調査（一次調査）を行った。

2. 研究目的

対象疾患は、目的で述べた6疾患とした。我が国の内科、皮膚科、および小児科を標榜する全病院の中から、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」（2006年8月厚生労働省難治性疾患克服研究事業 特定疾患の疫学に関する研究班）に示された方法によって抽出した医療機関に対して、2009年1月1日から2009年12月31日までに診療を行った調査対象6疾患の診断基準（案）（遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査ならびに診断・治療法の開発に関する研究班作成）、および患者数を問う調査票を送付した。回答された調査票を元に、上記マニュアルによりわが国における遺伝性ポルフィリン症患者数を推定することとした。

（倫理面への配慮）

疫学研究に関する倫理指針（文部科学省、厚生労働省）を遵守して実施した。一次調査票の回収には、個人情報保護シールを同封した。

4. 結果

抽出された医療機関は、内科 982、小児科 846、皮膚科 781 であり、それぞれの一次調査票の回収率は内科 37.1%、小児科 55.0%、皮膚科 51.5%であった。

調査票の集計の後、全国疫学マニュアルの計算方法に基づいて推定患者数を計算した結果、急性間欠性ポルフィリン症 12.1 人、異型ポルフィリン症 7.1 人、遺伝性コプロポルフィリン症 2.8 人、その他の急性ポルフィリン症が 13.5 人となり、急性ポルフィリン症の合計は 35.5 人であった（図1）。一方、先天性赤芽球性（骨髄性）ポルフィリン症 1.3 人、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症 109.1 人、晩発性皮膚ポルフィリン症 62.1 人となり、皮膚ポルフィリン症の合計は 172.5 人であった。したがって、ポルフィリン症全体では、208.0 人であった。

4. 考察

本研究により、2009年の1年間に全国の医療機関を受診したポルフィリン症の推計患者数が明らかにされた。このような全国規模の疫学調査は過去に例がなく、わが国におけるポルフィリン症の実態を解明する上で、有意義な資料となると考えられる。

今回の集計では、その他の急性ポルフィリン症と診断された症例が数例報告された。急性ポルフィリン症の主な3型は、類似した臨床像と検査所見を示すことがあり、正確な診断は、しばしば困難とされ、遺伝子検索が必要なことも珍しくない。今後、より簡便な診断方法の開発が必要と考えられた。

ポルフィリン症患者は、診断確定後継続的に医療機関を受診していないことがあり、今回の調査のように調査期間を1年間に区切った場合、得られた推計患者数は、必ずしもわが国におけるポルフィリン症の有病率を表すものではないと考えられる。わが国におけるポルフィリン症患者の実態をより正確に明らかにする

ためには、複数年度において疫学調査を繰り返し行うことが必要と考えられた。

さらに、今後に予定している二次調査を行うことにより、各ポルフィリン症患者のより詳細な実態、その病態、予後等が明らかになると考えられた。

5. 結論

今回の疫学調査により 2009 年の 1 年間に医療機関を受診したポルフィリン症の推計患者数が約 208 人であることを明らかにした。

4. ポルフィリン症の診断基準 (案)

近藤雅雄 東京都市大学 人間科学部

ポルフィリン症の診断には臨床症状、血液検査、肝機能検査、遺伝子診断、酵素診断、生化学診断、光化学的検査、病理学的検査など多項目の検査があるが、この中で最も鑑別・確定診断として有効なのが血液、尿尿中のポルフィリンおよびその前駆体 (ALA, PBG) の検査である。しかし、過去から現在、いまだに一般検査として行われていないことから、ポルフィリン症診断の遅滞が患者の QOL を著しく侵害している。また、検査機関が少なく、研究室によって診断基準が異なっていることも混乱を招いている。国際的な診断基準のないのが現状である。したがって、我が国においてはポルフィリンの検査から直接ポルフィリン症を確定診断できるシステムは無く、臨床症状から、ポルフィリン症を疑ってポルフィリンの検査を行うのが一般的であることから、本項目では、ポルフィリン症診断として、臨床症状並びにポルフィリンの検査項目とその値についてまとめた。

I. 急性ポルフィリン症の診断基準案

1. 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute Intermittent Porphyria: AIP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘 (消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常 (精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など (自律神経症状)
- ⑤他のポルフィリン症とは異なり皮膚症状 (光線過敏症) はみられない。

2) 検査所見 (発作時)

- ①尿中 δ -アミノレブリン酸 (ALA) の著明な増加: 正常値平均値の 3~90 倍 (平均約 20 倍)
- ②尿中ポルホビリノゲン (PBG) の著明な増加: 正常値平均値の 10~270 倍 (平均約 90 倍)
(緩解期には ALA、PBG が高値 (正常上限の 2 倍以上) を示す)

3) 除外診断

- ①器質的病変を基盤とする急性腹症、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

4) 参考事項

- ①家族歴がある。
- ②上記症状の既往がある。
- ③発作の誘因 (ある種の薬物★、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス) がある。
★代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

〈診断の判定〉

- 1) の臨床症状のいずれか、および 2 の①、②を満たし、3 の除外診断のいずれでもないものを急性間欠性ポルフィリン症とする。

2. 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphria: HCP)

1) 臨床所見

- ①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
- ②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘 (消化器症状)
- ③四肢脱力、けいれん、精神異常 (精神神経症状)
- ④高血圧、頻脈、発熱など (自律神経症状)
- ⑤皮膚症状 (光線過敏症) がみられることがある。

2) 検査所見 (発作時)

- ①尿中 δ -アミノレブリン酸 (ALA) の著明な増加: 正常値平均値の 1.5~50 倍 (平均約 8 倍)
ポルホビリノゲン (PBG) の著明な増加: 正常値平均値の 2~70 倍 (平均約 25 倍)
- ②尿中ウロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の 2~180 倍 (平均約 40 倍)
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の 3~800 (平均約 160 倍)

③赤血球中プロトポルフィリンは正常
(ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す)

3) 除外診断

①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎
④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

4) 参考事項

①家族歴がある。
②上記症状の既往がある。
③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
④糞便中コプロポルフィリンの増加:正常値平均値の約 360 倍

(診断の判定)

1) の臨床症状のいずれか、および 2 の①から④を満たし、3 の除外診断のいずれでもないものを遺伝性コプロポルフィリン症とする。

3. 異型ポルフィリン症 (Variegate Porphyrria: VP)

1) 臨床所見

①思春期以降に発症する。発症は急性のことが多い。
②種々の程度の腹痛、嘔吐、便秘(消化器症状)
③四肢脱力、けいれん、精神異常(精神神経症状)
④高血圧、頻脈、発熱など(自律神経症状)
⑤皮膚症状(光線過敏症)

2) 検査所見(発作時)

①尿中δ-アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加:正常値平均値の 1.5~10 倍(平均約 5 倍)
ポルホピリノゲン(PBG)の著明な増加:正常値平均値の 1.5~20 倍(平均約 10 倍)
②尿中ウロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の 2~500 倍(平均約 80 倍)

コプロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の 4~80 倍(平均約 25 倍)

③赤血球中プロトポルフィリンは正常
(ただし、緩解期には尿中 ALA、PBG は正常範囲内を示す)

3) 除外診断

①器質的病変を基盤とする急性腹症(胆石発作、尿路結石など)、②イレウス、③虫垂炎、④ヒステリー、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

4) 参考事項

①家族歴がある。
②上記症状の既往がある。
③発作の誘因(ある種の薬物、生理前や妊娠、出産など性ホルモンのアンバランス、タバコ、アルコール、感染症、カロリー摂取不足、各種ストレス)がある。
④糞便中コプロポルフィリンの著明な増加:正常値平均値の約 80 倍

(診断の判定)

1) の臨床症状のいずれか、および 2 の①~④を満たし、3 の除外診断のいずれでもないものを異型ポルフィリン症とする。

II. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準案

1. 赤芽球性(骨髄性)プロトポルフィリン症 (Erythropoietic Protoporphyrria, EPP)

1) 臨床症状

光線過敏症状:日光曝露後に露光部に疼痛を伴った発赤、腫脹を示す。症状が強い場合は水疱・びらんを呈する。

2) 臨床所見

①皮膚症状:露光部の発赤、腫脹、顔面の虫食い状小癬痕、色素沈着、手指関節背の苔癬化、多毛
②肝機能障害

3) 検査所見

①赤血球中プロトポルフィリンの著明な増

加：正常値平均値の 15～1540 倍（平均約 370 倍）

②尿中ポルフィリン前駆体及びポルフィリン体は正常範囲

③赤血球蛍光が陽性

④光溶血現象が陽性

⑤露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

4) 除外診断

①鉄芽球性貧血症、②鉄欠乏性貧血、③溶血性貧血、④他のポルフィリン症、⑤他の光線過敏性疾患（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎など）

（診断の判定）

1) の臨床症状、および 3 の①および②を満たし、4 の除外診断のいずれでもない場合、赤芽球性（骨髄性）プロトポルフィリン症と診断する。

2. 晩発性皮膚ポルフィリン症（Porphyria Cutanea Tarda, PCT）

1) 臨床症状

光線過敏症状：日光曝露後に露光部に痒みを伴った発赤、腫脹を示す。

2) 臨床所見

①皮膚症状：露光部の発赤、水疱、びらん、露光部の癢痕、色素沈着、多毛

②肝機能障害

3) 検査所見

①尿中ウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 6～950 倍（平均約 180 倍）

ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 10～2400 倍（平均約 300 倍）

②尿中ポルホビリノゲン・ δ -アミノレブリン酸は正常範囲

③赤血球中プロトポルフィリン・コプロポルフィリンは正常範囲

④露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物

質の沈着

4) 除外診断

①他の光線過敏性疾患（多形日光疹、慢性光線過敏性皮膚炎、光線過敏型薬疹など）

②他のポルフィリン症

③偽ポルフィリン症（臨床症状、病理所見は晩発性皮膚ポルフィリン症と類似するが、ポルフィリンの代謝異常を伴わない。）

④多ハロゲン芳香族化合物（ダイオキシン、PCB、ヘキサクロルベンゼンなど）

5) 参考事項

①誘発の原因（飲酒、鉄剤、エストロゲン製剤、経口避妊薬など）

（診断の判定）

1) の臨床症状、および 3 - ①から③を満たし、4 の除外診断のいずれでもない場合、晩発性皮膚ポルフィリン症と診断する。

3. 先天性骨髄性ポルフィリン症（Congenital Erythropoietic Porphyria, CEP）

1) 臨床症状

光線過敏症状：出生後まもなくからみられ、短時間の日光曝露により、露光部に紅斑、水疱、びらん、潰瘍などを生じる。

2) 臨床所見

①皮膚症状：露光部の紅斑、水疱、びらん、露光部の色素沈着、色素脱失、鼻、耳朶、手指の脱落、多毛

②赤色歯牙

③脾腫

3) 検査所見

①尿中のウロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 35～11000 倍（平均約 4200 倍）

コプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の 60～2000 倍（平均約 700 倍）

②血液中のコプロポルフィリンの著明な増加：正常値平均値の約 30 倍

③溶血性貧血

④赤血球蛍光が陽性

4) 除外診断

①光線過敏性皮膚疾患：色素性乾皮症、種痘様水疱症など

②他のポルフィリン症

(診断の判定)

1) の臨床症状、および3-①および③を満たし、4の除外診断のいずれでもない場合、先天性骨髄性(赤芽球性)ポルフィリン症と診断する。

表1 急性ポルフィリン症3型の生化学異常

	尿						糞便			
	PBG, ALA		UP		CPⅢ		CPⅢ		PP	
	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期	急性期	寛解期
AIP	著増	軽度～中程度増	軽度～中程度増加	正常	軽度～中程度増加	正常	正常	正常	正常	正常
VP	著増	正常	軽度～中程度増加	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加
HCP	著増	正常	著増	正常	著増	軽度～中程度増加	著増	軽度～中程度増加	正常	正常

PBG: ポルフォビリノーゲン、ALA: δ-アミノレブリン酸、UP: ウロポルフィリン CPⅢ: コプロポルフィリンⅢ、PP: プロトポルフィリン

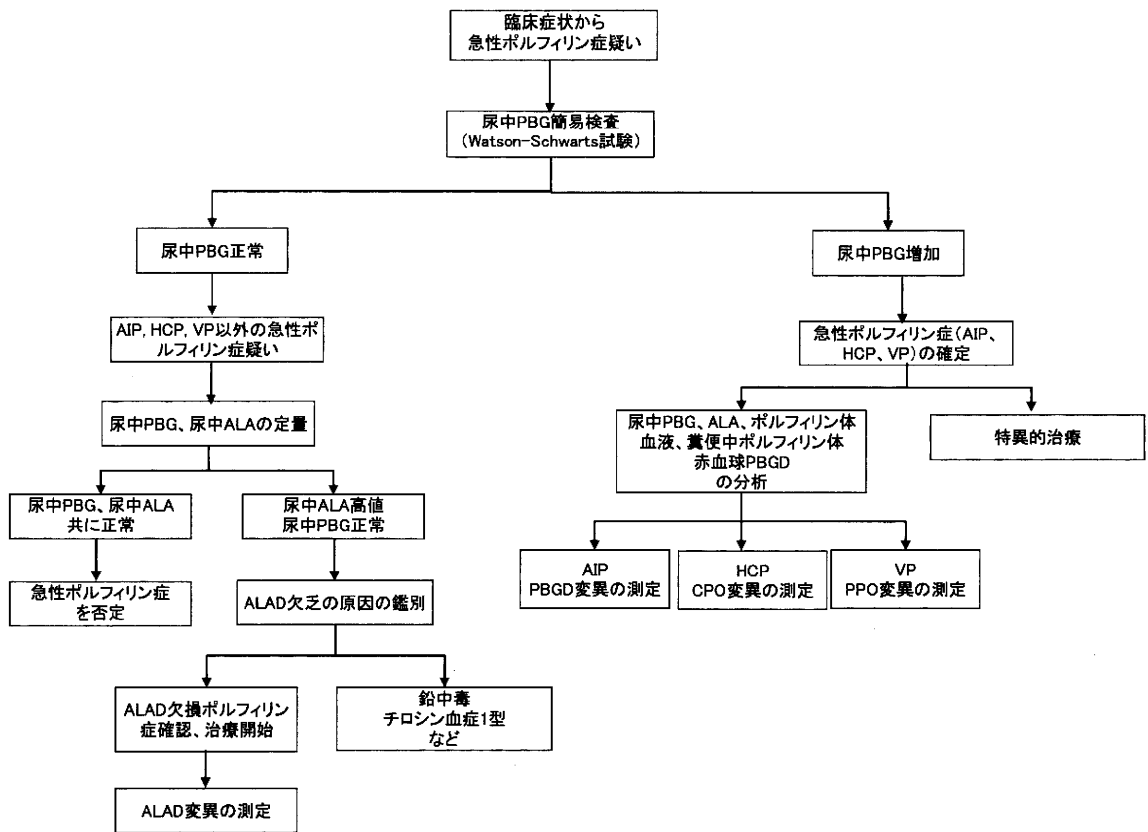


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

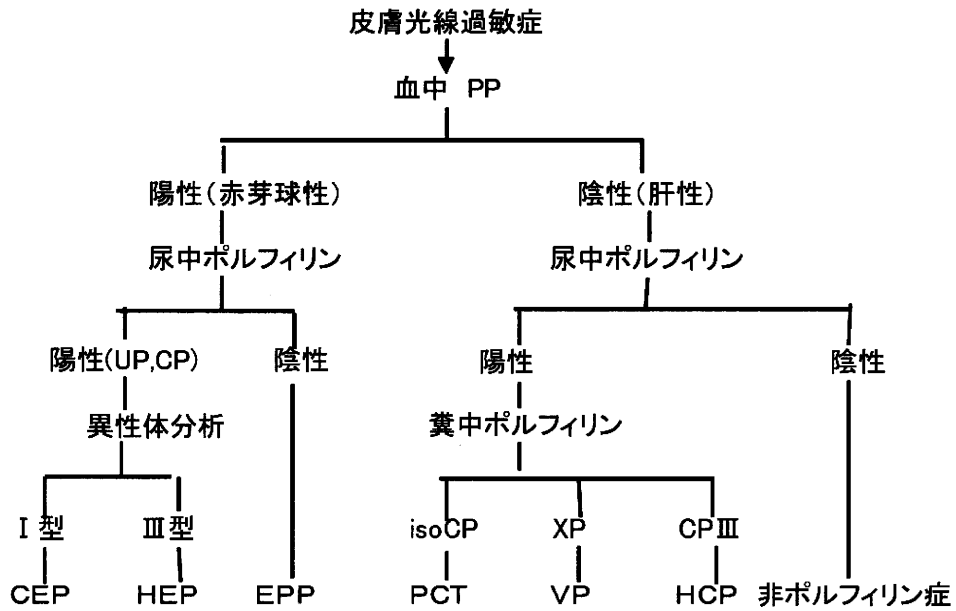


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

分類	ポルフィリン	障害酵素	尿中ポルフィリンおよびその前駆体	赤血球中ポルフィリン	糞便中ポルフィリン	血漿中ポルフィリン	
急性	肝臓	AIP	PBDD	ALA, PBG	正常範囲内	正常範囲内	ALA, PBG
		ADH	ALAD	ALA, UP, CP III	PP	CP, PP	ALA, CP III, PP
		VP	PPO	CP III, UP III, ALA, PBG	正常範囲内	PP > CP, XP	CP III, PP
		HCP	CPO	CP III, ALA, PBG	正常範囲内	CP III	CP III
皮膚型	骨髄型	PCT	UROD	UP, 7P	正常範囲内	CP > PP, isoCP	UP, 7P
		HEP	UROD	UP, 7P	PP (FP, ZP)	isoCP	UP, PP (FP)
		CEP	UROS	UP I > CP I	CP, PP (ZP)	CP I	UP I, CP I
		EPP	FeC	肝障害により CP I	PP (FP)	PP	PP (FP)

XP: X-porphyrin peptide, FP: free protoporphyrin, ZP: zinc-protoporphyrin

5.急性ポルフィリン症 (特に急性間欠性ポルフィリン症について)

5-1.急性間欠性ポルフィリン症の診断

前田直人 鳥取大学医学部

【急性間欠性ポルフィリン症の位置づけ】

歴史的にポルフィリン症は、ポルフィリン体の過剰産生が主として肝細胞で起こるかあるいは骨髓造血細胞で起こるかによって、肝性と骨髓性(赤芽球性)とに分類される。肝性ポルフィリン症には AIP、ADP、VP、HCP および PCT の 5 病型、骨髓性には CEP、EPP が含まれ、また、両方の組織でポルフィリン体の過剰産生がみられるものとして HEP がある。一方、臨床的立場からは、その症状の違いにより、急性神経症状を主徴とする急性ポルフィリン症と皮膚光線過敏症を主徴とする皮膚ポルフィリン症とに分類されている。急性症状はときに致死性であるため、後者の分類がより実用的と考えられる。

【発症の誘因および病態】

急性間欠性ポルフィリン症 (acute intermittent porphyria; AIP) は、ヘム合成系における 3 番目の酵素である porphobilinogen deaminase (PBGD、別名 hydroxymethylbilane synthase; HMBS) の先天的(遺伝的)活性低下に起因する★1)。常染色体優性遺伝形式をとる。遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) および異型性ポルフィリン症 (VP) とともに急性ポルフィリン症に分類されるが、遺伝性ポルフィリン症のなかでは南アフリカとチリを除いて世界各地で最も頻度の高い病型である。

AIP では他の急性ポルフィリン症と同様、消化器三大徴候といわれる腹痛、便秘、嘔吐などの腹部自律神経症状のほか、けいれんや四肢麻痺などの中枢神経症状、さらに高血圧や頻脈、多汗などの自律神経症状を呈する。症状が多彩でそれぞれが非特異的なことから、しばしば急性腹症やイレウス、虫垂炎、ヒステリーなどと誤診され、その鑑別には内科、神経科、精神科など各科で苦慮することが多い。ちなみに、

AIP には HCP、VP と異なり皮膚症状(光線過敏症)はみられない。AIP では HMBS 活性低下により δ -ALA や PBG といったポルフィリン前駆物質が増加するのであって、より下流の酵素欠損によって生成する光線感受性のポルフィリン体 (photosensitizing porphyrin) は増加しないからである。

急性発作の特徴である神経系の異常は、現在のところ、肝で合成される δ -ALA もしくは他の代謝産物による神経毒であると考えられている。発作の誘因として、種々の薬物、性ホルモンのアンバランス(生理前や妊娠、出産)、飲酒、喫煙、感染症、カロリー摂取不足(肝 hemeoxygenase の誘導)などが指摘されている。発作誘発のメカニズムとして、ヘム蛋白のひとつである肝 cytochrome P450 の誘導(=ヘム産生増加)および hemeoxygenase の誘導(=ヘム消費亢進)、あるいは酵素障害によるヘム合成阻害など、結果として ALAS が誘導される状況が基礎にあることを理解しておく。

遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こりやすさは様々である。すなわち、同じ変異保因者でも年齢や性、発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。たとえば、現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく、一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には、経産婦、中年以前の男性、赤色尿、尿中 PBG 陽性、5 年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

なお、代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られているが、個々の薬物の安全性確認については関連サイトを利用するとよい
[<http://www.sakuratomonokai.com/>]
[<http://www.drugs-porphyrin.org/>].

【症状】

急性発作の多くは 30 歳代に発症し、思春期前および閉経後にみられることはきわめてまれである。男性より女性に多く発症する。患者のほとんどは 1 回もしくは数回の発作を経験

したのちほぼ完全に回復するが、10%未満の患者では再発する。

急性発作は不安や多動、不眠などの行動変化を含む前駆症状で始まる。症状が激しいわりには理学的所見に乏しく、ヒステリーなどと誤診されることも少なくない。患者はしばしば脱水や電解質異常をきたす。SIADHに起因する低ナトリウム血症をみとめ、重症例ではけいれんを起こす。

診断のつかないまま症状を改善する目的で、誘発因子となるある種の薬物が不適切に用いられた場合、急性症状はさらに増悪する。神経症状はたいてい運動障害であり、初期の段階では腕や足の筋肉痛がみられる。筋力低下は足よりも腕、とくに近位筋より始まる。筋力低下は進行性であり、やがて四肢麻痺へと進行し、さらに約20%の症例で呼吸筋麻痺と球麻痺により死に至る。その一方で麻痺からの回復は緩徐であり、一部の症例で非可逆的な後遺症を残す。錐体路徴候や小脳症候群、一過性の失明、意識障害が生じることもある。したがってAIPの診療においては早期診断および早期治療がきわめて重要となる。

【生化学検査】(表1)

症状および既往歴、生活歴(誘発因子含む)、家族歴などから急性ポルフィリン症が疑われた場合、最初に検査すべきは尿中PBGである★2)。急性期では、尿中PBGおよびALAは急性ポルフィリン症3病型すべてにおいて増加しており(表1)、特にAIPで高値を示し、またその持続も他の2病型より長い。一方、尿中のウロポルフィリンおよびコプロポルフィリン増加は非特異的なため鑑別には役立たない。また、3病型ともに発作間欠期(寛解期)においては、尿中および糞便中のポルフィリン体濃度は概ね正常値を示す。これら3病型の鑑別には一般的な尿および糞便の生化学検査では必ずしもクリアカットな結果が得られないうえ、治療上はそれぞれの病型で特異的なものはないため、治療にあたっては急性ポルフィリン症として一括して扱って問題ない。鑑別法としてHPLC分析や赤血球中のPBGD酵素活性測定も

可能ではあるが一般的ではない。

いずれにせよ、尿中PBGが正常上限の10倍以上を示す場合には急性ポルフィリン症の発症を考え、直ちに治療を開始すべきである。

【遺伝子解析】(図1)

従来より、上記のようにAIPの臨床診断には尿中 δ -ALAやPBGを測定する生化学的手法が用いられており、急性期の迅速な診断やその後の緩解期における患者管理に広く利用されてきた。しかしながら、年齢や病期、病勢の強弱、あるいは個体差などにより、その結果判定には必然的に疑診、いわゆるグレイゾーンが存在する。こうしたことを背景に近年の遺伝子工学の進歩を受け、ポルフィリン症においても責任酵素遺伝子の解析が行われるようになった。

AIPに関してはポルフィリン症の中でいち早くその責任酵素であるPBGD(=HMBS)遺伝子がクローニングされ★3)、欧米を中心としてこれまでに欠失変異や挿入変異、ミスセンス変異、スプライシング変異を含めて270余りの遺伝子変異が報告されている。HMBS遺伝子の解析ではグレイゾーンのない確定診断が可能であり、また、いったん遺伝子変異が明らかになれば、従来は困難であった家系内の潜在性未発症保因者の正確な把握とその将来の発症予測・予防が可能となる★4)。遺伝子解析は遺伝性ポルフィリン症診断におけるgold standardとさえいえる★5,6)。現在わが国ではポルフィリン症の遺伝子解析が可能な施設は限られているが、平成22年度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の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究」班によれば、AIPについてはこれまでに全国各地の18家系で解析が行われている(図1)。

遺伝子解析の欠点として、解析用設備に加えて手技の煩雑性、費用や時間など、病気のスクリーニングあるいは初期診断には適さないといった点があげられ、疾患スクリーニングを目的とするにはきわめて非効率的といわざるを得ない。したがって、現在のところ、AIPを含めたポルフィリン症の診断にあたっては、まず

臨床的および生化学的に可能な限り病型を絞り込み、そのうえでその病型の責任酵素についての遺伝子解析を行って確定診断を得る、というのが妥当な診断手順と考えられる。

【文献】

★1) Anderson KE, et al. The porphyrias. In: Scriver CR, et al. (eds): The metabolic and molecular bases of inherited disease, 8th ed. vol 1. New York: McGraw-Hill; 2001.

★2) Anderson KE, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias. *Ann Intern Med* 2005; 142: 439-50.

★3) Grandchamp B, et al. Tissue-specific expression of porphobilinogen deaminase. Two isoenzymes from a single gene. *Eur J Biochem* 1987; 162: 105-10.

★4) Sassa S, Kappas A. Molecular aspects of the inherited porphyrias. *J Intern Med* 2000; 247: 169-78

★5) Maeda N, et al. Two deletion mutations in the hydroxymethylbilane synthase gene in two unrelated Japanese patients with acute intermittent porphyria. *J Hum Genet* 45:263-8, 2000.

★6) Maeda N, et al. Three novel mutations in the protoporphyrinogen oxidase gene in Japanese patients with variegate porphyria. *Clin Biochem* 33:495-500, 2000.

【図1の説明】

本邦 AIP 症例の解析結果. 2010年10月現在、わが国では AIP 18 家系において遺伝子解析が行われている。平成 22 年度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の全国疫学調査ならびに診断・治療の開発に関する研究」班第 2 回班会議より。

表 1 急性ポルフィリン症の生化学的特徴(急性期)

Porphyria	尿中				糞便中		
	δ-ALA	PBGD	UP	CP	UP	CP	PP
AIP	++++	+++	+	+	~	~	~
HCP	++	++	+++	+++	+	+++	~
VP	+++	+++	++	+++	~	+	+++

AIP: acute intermittent porphyria, 急性間欠性ポルフィリン症

HCP: hereditary coproporphyria, 遺伝性コプロポルフィリン症

VP: variegate porphyria, 異型(多様性)ポルフィリン症

δ-ALA: δ-aminolevulinic acid, δ-アミノレブリン酸

PBG: porphobilinogen, ポルホビリノゲン

UP: uroporphyrin, ウロポルフィリン

CP: coproporphyrin, コプロポルフィリン

PP: protoporphyrin, プロトポルフィリン

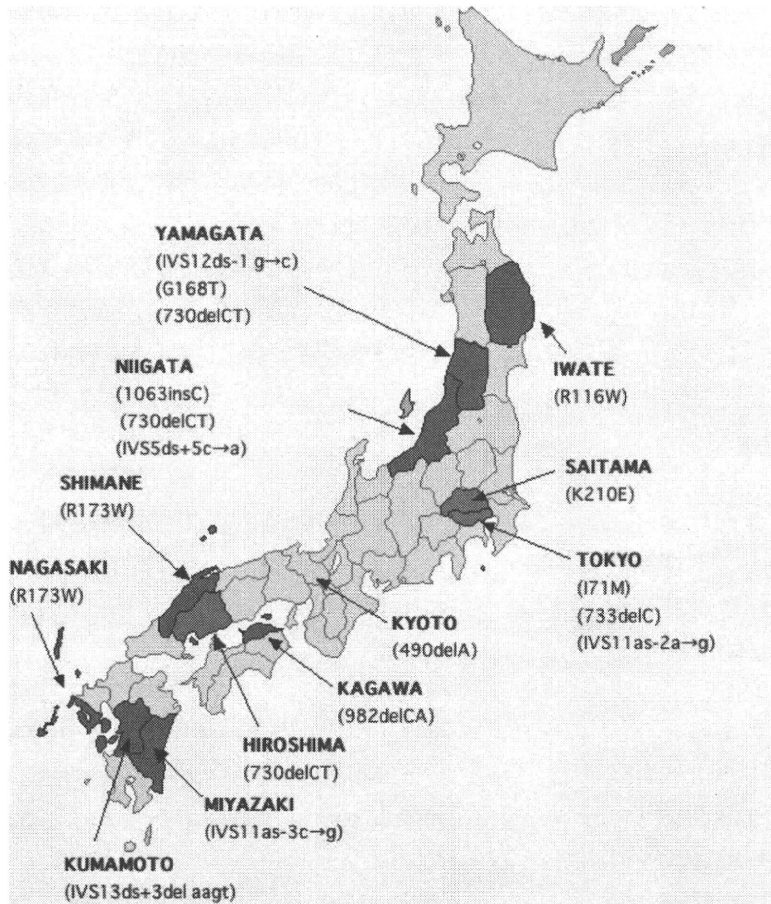


図 1. AIP 日本地図 2010. 10

5-2.急性間欠性ポルフィリン症の治療

大門 真 山形大医学部

治療方針

根本治療はなく、発症の回予防（誘因の回避・除去）と対症療法が基本である。

日常生活における発症予防として、タバコ、アルコール、誘発薬剤、排卵誘発剤などを避け、適切なカロリー摂取を心がける。代表的な発作誘発薬剤としてバルビツール系薬剤、サルファ剤、抗けいれん薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている（別紙参照）。急性発作は重篤であり処置を誤れば致命的ともなることから、危険が予測される薬物の投与に当たっては別の薬物を選択するか、緊急もしくは危険を上回る効果が望める場合に限り、尿中PBGをみながら使用すべきである。

なお、急性ポルフィリン症の遺伝子変異保因者における薬物起因性急性発作の起こり易さは様々である。すなわち、同じ変異保因者でも年齢や性、発作の既往や生化学データなどによりそれぞれ薬物に対する感受性が異なる。たとえば、現在発症している保因者に対しては誘発薬物の影響はより大きく、一方思春期以前で未発症の保因者では影響は小さいと予想される。より具体的には、経産婦、中年以前の男性、赤色尿、尿中PBG陽性、5年以内の発症歴などが増悪因子とされる。

1. 急性期（発作時）治療

まず、AIPを増悪させ得る薬物の投与を中止する。症状等より軽症発作と判断された場合は、生理食塩水に溶解した10%-20%のブドウ糖液をまず静脈内投与する。疾患の重症度を評価する為、適時、MRIを含めた神経学的な評価を行う。興奮、嘔吐、便秘、高血圧、頻脈、痛み、及び、感染症を、ポルフィリン症を誘導しない薬物で治療し、体液量をモニターし、電解質異常、特に低ナトリウム血症を是正する。必要に応じて、呼吸の支持療法、及び、早期の人工呼吸管理を行う。急性発作が中等度~重症と判断される場合は、ヘミン（ヘマチン、ヘムアルブ

ミン、あるいは、ヘムアルギニン）の投与を考慮する。ヘミン治療は、急性神経内臓発作を軽減させ、また、麻痺に陥ることを防ぐための、特異的な治療法である（本邦では、現在、ヘミン製剤は保険認可されておらず、個人輸入での使用となる。現在、保険収載をめざしての臨床治験の準備中である。）。発作が、長期に及び栄養摂取が不十分なばいば、完全静脈栄養(Total parenteral nutrition)も含めた、適切な栄養補給を行う；

具体的な治療法としては、下記を適宜組み合わせ用いる。

1) 発作の改善を目的とした治療

- アルコールやタバコ等の肝性ポルフィリン症を増悪させ得る全ての薬物の投与を即時中止する(回避すべき薬物や環境の項、参照)。
- 必要に応じて、エネルギー摂取バランスを回復させる。経口摂取が不可能な場合は、完全静脈栄養(TPN)を行う。
- グルコースの静脈内投与。軽症発作の場合は、1日当たり最低400グラムの炭水化物の供給を目標にグルコースの静脈内投与を行う。グルコースを中心とした補液が有効である詳細な機序は不明だが、ALASの酵素活性を抑制し急性発作を改善させると言われている。本邦で、最も一般的に行われている治療法。インスリンを併用するとさらに効果が増す。投与二日後でも、改善が満足できるものでない場合は、ヘミン製剤の静脈内投与が欧米では推奨されているが、本邦ではヘミン製剤は未承認（治験中）。
- ヘムアルギニン（フィンランド、Leiras社）あるいは塩酸ヘマチン（米国、Abott社）。Normosang®注（国内未承認：ヘムアルギネート製剤であり、すでにフランスなど欧州各国で承認され高い有効性が認められている。わが国では、現在、治験中） 1回 3mg/kg 1日 1

活性測定も可能)

以下にヘム合成終末酵素系の活性測定法を示す。

1. Ferrochelatase 活性測定法：**検体**：ヒト末梢リンパ球細胞 (2×10^6) を 10 mM Tris-HCl, pH 8.0/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離 (600 x g, 10 min) を行って得た細胞懸濁液。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 8.0/0.1% Tween 20/ 1 mM sodium palmitate/mesoporphyrin IX (20 nmol)/zinc acetate (40 nmol)/細胞懸濁液 (+/-)。**反応**：37 度、60 分、**HPLC 分析**：反応液に 70% methanol/30% dimethylsulfoxide (0.5 ml) を加えて混合後、高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。上清 (10 μ l) を用いて C18 カラム装着 HPLC 分析を行う。溶媒：10% 1 M 酢酸アンモニウム, pH 5.18/90% methanol。**検出**：吸光度 400 nm の吸収もしくは蛍光 580 nm (400 nm 活性化) の強度
2. URO-D 活性測定、**検体**：(a) ヒト末梢リンパ球細胞 (2×10^6) を 10 mM Tris-HCl, pH 7.5/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離 (600 x g) を行って得た細胞懸濁液、(b) 赤血球溶解液、(c) DE52 などの陰イオン交換樹脂の小カラムを通して、脱ヘモグロビンをを行った赤血球溶解液 **基質調製**：暗所操作、1 mM uroporphyrin I 溶液にアマルガム (Sigma 社製) を少量加えて強攪拌して退色させた後、終濃度 50-100 mM 2-mercaptoethanol を加えて低速遠心後、上清を 6M リン酸にて中和して、直ちに使用。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 7.5, uroporphyrinogen (20 nmol)/細胞懸濁液。**反応**：暗所 37 度、60 分反応後、5 分間照射する。**HPLC 分析**：反応液 2N HCl (0.5 ml) を加えて混合後、高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。上清 (10 μ l) を C18 カラム装着 HPLC 分析する。溶媒：50% 20 mM Potassium phosphate, pH 5.0/50% methanol。**検出**：吸光度 400 nm の吸収もしくは蛍光 610 nm (400 nm 活性化) の蛍光強度。
3. CPOX 活性測定法：**検体**：ヒト末梢リンパ球細胞 (2×10^6) を 10 mM Tris-HCl, pH 7.5/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離を行って得た細胞懸濁液。**基質調製**：暗所操作；1 mM coproporphyrin III/ 0.02 NaOH にアマルガム (Sigma 社製) を加えて強攪拌して退色させた後、50-100 mM 2-mercaptoethanol を加えて低速遠心後、上清を 6M リン酸にて中和して、直ちに使用。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 7.5 coproporphyrinogen (20 nmol), 細胞懸濁液 (+/-)。**反応**：暗所 37 度、60 分、**HPLC 分析**：反応液に 70% methanol/30% dimethylsulfoxide (0.5 ml) を加えて混合後、光照射 (5-10 分)、高速の遠心分離 (10,000 x g, 10 min, 4 度) を行う。上清 (10 μ l) を取り出し、C18 カラム装着 HPLC 分析を行う。溶媒：10% 1 M 酢酸アンモニウム, pH 5.18/90% methanol。**生成物の検出 (protoporphyrin)**：蛍光 620 nm (400 nm 活性化) の強度
4. PPOX 活性測定法：**検体**：ヒト末梢リンパ球細胞 (2×10^6) を 10 mM Tris-HCl, pH 7.5/ 10% glycerol に懸濁して音波破碎した後、低速の遠心分離 (600 x g) を行って得た細胞懸濁液。**基質調製**：暗所操作；1 mM protoporphyrin IX/ 0.1 NaOH にアマルガム (Sigma 社製) を加えて強攪拌して退色させた後、50-100 mM 2-mercaptoethanol を加えて低速遠心後、上清を 6M リン酸にて中和して、直ちに使用。**反応液** (0.15 ml)：100 mM Tris-HCl, pH 7.5 /protoporphyrinogen (20 nmol)/細胞懸濁液 (+