

ルフィリン症と診断された年齢、受診状況、既往症を聴取した。患者の皮膚症状に対する QOL 評価には、皮膚疾患特異的 QOL 尺度である Skindex-29 の短縮版であり、かつ皮膚疾患患者を対象に広く活用されている Skindex-16 を使用した。8 つの健康概念を測定するための複数の質問項目で構成された MOS 36-item short-form health survey (SF-36)、全般的な精神的健康度を評価する 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) を使用し、皮膚ポルフィリン症患者の QOL と精神的健康度の評価を行った。

C. 研究結果

現時点で 8 名（男性 6 名、女性 2 名）からの回答を得た。GHQ 高値群と低値群を比較したところ、高値群では Skindex の機能スコア (Functioning score) が有意に高かった。また、SF-36 と Skindex-16 のスコアを単相関で比較したところ、Skindex-16 の総スコアは、SF-36 の総スコア ($r=-0.854$, $p=0.007$)、日常役割機能 (身体) (Role physical: $r=-0.731$, $p=0.040$)、体の痛み (Bodily pain: $r=-0.866$, $p=0.005$)、全体的健康感 (General health: $r=-0.823$, $p=0.012$) とそれぞれ有意に相関していた。また、Skindex-16 の症状スコアは SF-36 の体の痛み ($r=-0.792$, $p=0.019$) と、感情スコアは SF-36 の総スコア ($r=-0.844$, $p=0.008$)、体の痛み ($r=-0.923$, $p=0.001$)、全体的健康感 ($r=-0.767$, $p=0.026$) と、機能スコアは日常役割機能 (身体) ($r=-0.709$, $p=0.049$)、全体的健康感 ($r=-0.767$, $p=0.026$) とそれぞれ有意に相関していた。

D. 考察

今後対象数を増やしたうえで、マッチングさせた比較対照群との比較検討を行う予定である。QOL の向上を目指した支援対策を検討するためにも、皮膚ポルフィリン症患者の QOL の実態把握は急務である。本研究では皮膚症状が中心の皮膚ポルフィリン症患者を対象としているが、国内におけるポルフィリン症患者の臨床データベースが整えば、他のタイプのポルフィリン症患者にも対象を拡大し、ポルフィリン症患者全体の QOL 評価を行っていくことが必要であると考えられる。

E. 結論

皮膚型ポルフィリン症患者における QOL 評価を行い、皮膚疾患特異的な QOL が全般的な精神的健康度と関連している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Masunaga T, Kozlovsky A, Lyzikov A, Takamura N, Yamashita S. Mental Health Status among Younger Generation around Chernobyl. **Arch Med Sci** in press
2. Yagura C, Takamura N, Goto Y, Sugihara H, Sota T, Oka S, Shimoda T, Yoshizumi K. Cardiorespiratory fitness and metabolic markers in healthy young adult men. **J Phys Ther Sci** in press

3. Vasilkova O, Mikhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Leptin is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. **Acta Diabetol** 48(4):291-5, 2011.
4. Hayashida N, Sekitani Y, Kozlovsky A, Rafalsky R, Gutevich O, Daniliuk A, Yamashita S, Takamura N. Screening for ¹³⁷Cs body burden due to Chernobyl accident in Korosten city, Zhitomir, Ukraine: 1996-2008. **J Rad Res** 52(5):629-33, 2011.
5. Nakazato M, Maeda T, Takamura N, Wada M, Yamasaki H, Johnston KE, Tamura T. Relation of body mass index to blood folate and total homocysteine concentrations in Japanese adults. **Eur J Nutr** 50(7):581-5, 2011.
6. Norimatsu T, Osaki M, Tomita M, Ye Z, Abe Y, Honda S, Kanagae M, Mizukami S, Takamura N, Kusano Y, Shindo H, Aoyagi K. Longitudinal study to identify factors predicting health-related quality of life in knee osteoarthritis among community-dwelling women in Japan: The Hizen-Oshima Study. **Orthopedics** 34(9):e535-40, 2011.
7. Matsuda N, Brahmanandhan GM, Yoshida M, Takamura N, Suyama A, Koguchi Y, Juto N, Raj YL, Winsley G, Selvasekarapandian S. Background radiation and individual dosimetry in the costal area of Tamil Nadu, India. **Radiat Prot Dosimetry** 146(1-3):314-7, 2011.
8. Akilzhanova A, Meirmanov S, Zhunussova T, Nakashima M, Takamura N, Akanov Z, Masadykov A, Sandybaev M, Ramankulov E, Yamashita S, Sekine I. Mutational screening of the BRCA1 gene in sporadic breast cancer in the Kazakhstan population. **Breast J** 17(3):328-330, 2011.
9. Irie S, Hayashida N, Shinkawa T, Taira Y, Sekitani Y, Teraoka S, Hashiguchi K, Yoshida K, Morishita M, Takamura N. Suitability of tartrate-resistant acid phosphatase type 5b as a screening marker for bone mineral density in community-dwelling elderly individuals. **Tohoku J Exp Med** 224(2):105-10, 2011.
10. Sekitani Y, Hayashida N, Karevskaya IV, Zubareva IA, Kozlovsky A, Yamashita S, Takamura N. Prevalence of antithyroid antibodies and thyroid-stimulating hormone concentration in young people. **Clin Chem Lab Med** 49(4):747-9, 2011.
11. Abe Y, Takamura N, Ye Z, Tomita M, Osaki M, Kusano Y, Nakamura T, Aoyagi K, Honda S. Quantitative ultrasound and radiographic absorptiometry are associated with vertebral deformity in Japanese women: the Hizen-Oshima Study. **Osteoporosis Int** 22(4):1167-73, 2011.
12. Minematsu K, Takamura N, Goto K, Honda S, Aoyagi K, Moji K, Tsunawake N. A proposed method for the evaluation of body fat in Japanese adults that predicts obesity. **Nutr Res** 31(2):113-21, 2011.
13. Nakazato M, Takamura N, Kadota K, Yamasaki H, Mukae H, Kusano Y,

Nakashima K, Ozono Y, Aoyagi K, Kohno S, Maeda T. The association between atherosclerosis and plasma homocysteine concentration in the general population residing on remote islands in Japan. **Acta Med Nagasaki** 55(1): 47-54, 2011.

14. Hashikawa K, Osaki M, Ye Z, Tomita M, Abe Y, Honda S, Takamura N, Shindo H, Aoyagi K. Factors associated with radiographic osteoarthritis of the knee among community-dwelling Japanese women: the Hizen-Oshima Study. **J Orthop Sci** 16(1):51-5, 2011.
15. Vasilkova O, Mikhort T, Sanec I, Sharshakova T, Hayashida N, Takamura N. Testosterone is an independent determinant of bone mineral density in men with type 2 diabetes mellitus. **Clin Chem Lab Med** 49(1):99-103, 2011.
16. Taira Y, Hayashida N, Brahmanandhan GM, Nagayama Y, Yamashita S, Takahashi J, Gutevite A, Kozlovsky A, Urazalin M, Takamura N. Current concentration of artificial radionuclides and estimated radiation doses around the Chernobyl Nuclear Power Plant, the Semipalatinsk Nuclear Testing Site, and in Nagasaki. **J Rad Res** 52(1):88-95, 2011.

17. 学会発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

遺伝性ポルフィリン症の診断・治療の手引き(案)作成に関する研究

研究代表者 川田 暁 近畿大学医学部教授

研究要旨

ポルフィリン症はヘム合成系酵素の遺伝的あるいは後天的障害によってポルフィリン代謝関連産物の過剰産生、組織内蓄積、排泄増加を起こす一連の疾患群で、現在までに8病型が知られている。臨床的には急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症と皮膚の光線過敏症を主とする皮膚型ポルフィリン症に分類される。急性ポルフィリン症は思春期から中年期の女性に多く発症し、各種薬剤、月経・妊娠・分娩・ピル服用、感染、飢餓、ストレスなどの誘発要因が必ず関与する。皮膚型ポルフィリン症は光曝露による光毒作用によって、種々の形の皮膚症状が発現する。

診断については、全国疫学研究、生化学的・分子生物学的研究、臨床症状と各種検査データとの関係などを参考にして、本研究班によって作成した。治療指針については、現在疫学研究、臨床症状と検査データとの関係、治験等、治療指針作成に関する研究が進行中であり、まだ確定されていない。そこで、現在まで得られた情報を参考にして、本研究班によって作成した。両者とも2010年度に作成し、2011年度に改訂した。

分担研究者

上出良一 慈恵医大第三病院皮膚科教授
川原 繁 近畿大学医学部皮膚科准教授
近藤雅雄 東京都市大学人間科学部教授
大門 真 山形大学医学部第三内科准教授
高村 昇 長崎大学大学院医歯薬研究科教授
竹谷 茂 京都工芸繊維大学大学院応用
生物学部門細胞分子工学講座教授
中野 創 弘前大学医学部皮膚科准教授
前田直人 鳥取大学医学部消化器内科講師

1. はじめに

川田 暁 近畿大学医学部

遺伝性ポルフィリン症はヘム合成系に関与する7つの酵素のいずれかが遺伝的に障害されることによって発症する代謝異常症である。本症は患者のQOLを著しく損ない、また疾病に対する根本的治療はいまだなく、適切な対処がなされない場合には重篤な後遺症を残し、あるいは致死的ともなりうる。本症は極めてまれな疾患であるが故に、医療従事者の間でも認知度は低い。そこで2010年度に本研究班は、医療従事者に本症の正しい情報をより多くかつ正確に知ってもらうために、本手引きを作成することにした。従来疾患ごとの論文総説、成書の記載はあったが、このように一元的にまとめたものはなかった。2011年度にはこれを参考にして、内容に手を加え、より詳細かつ有用なものとした。したがって、今回作成したものは最新のポルフィリン症についての医学的情報が

全て網羅されており、きわめて貴重なものと考ええる。今後行なわれるさらなる患者の実態調査をふまえて、より詳細かつ正確なものとして、次年度に一般公開する予定である。

I. ポルフィリン症総論

ポルフィリン症はポルフィリン代謝系酵素の遺伝的（一部非遺伝的なものもある）障害によりポルフィリン代謝産物の過剰産生、組織内蓄積、また排泄増加を起こす一連の疾患群であり、常染色体性の優性と劣性の遺伝が確認されている¹⁻³⁾。ポルフィリン症は医聖といわれるヒポクラテスにより紀元前 460 年ころにすでに記載されているが⁴⁾、今日的には 1874 年 Schultz による症例報告が初めてである⁵⁾。その後、1912 年、有機化学者の H.Fischer⁶⁾ によるポルフィリンの同定、構造決定からポルフィリン症研究が急速に進展し、現在ではヘム合成系の酵素障害の部位差により 8 病型が見いだされている。ヘムは細胞内のミトコンドリアと可溶画分に局在する 8 個の酵素の共同作業によって合成され（図 1）、ヘモグロビン、チトクローム-P450 などのヘム蛋白の補欠分子族として、細胞呼吸や解毒機構などに関与する。ヘム合成の最初の酵素 δ-アミノレブリン酸 (ALA) 合成酵素 (ALAS) には赤血球系細胞でのみ発現している赤血球型酵素 (ALAS-E) と、肝臓等すべての臓器で発現している非特異型酵素 (ALAS-N) の二つのアイソザイムが存在し、その調節には組織特異性がある。

1. 分類 (表 1)

本症は 1923 年、A.E.Garrod⁷⁾ により代表的な先天性代謝異常疾患の一つとして提唱されて以来、現在までに 8 病型が知られている。ポルフィリン代謝異常が肝細胞内で起これば肝性ポルフィリン症、骨髄赤芽球内で起これば骨髄（赤芽球）性ポルフィリン症と分類される。また、臨床的には急性の神経症状を主とする急性ポルフィリン症と皮膚の光線過敏症を主とす

る皮膚型ポルフィリン症に分類される。

2. 鑑別診断 (表 2)

骨髄性ポルフィリン症、肝性ポルフィリン症ともに尿・血液・糞便中のポルフィリン測定による。酵素活性の測定や遺伝子診断が必要となる場合もある⁸⁾。

3. 病態

皮膚型ポルフィリン症は光曝露による光毒作用によって、種々の形の皮膚症状が発現する。

急性ポルフィリン症は遺伝的酵素障害があっても一生発症しない場合が多く、AIP の発症者は全体の約 10% 程度と推定されている。思春期から中年期の女性に多い。臨床的に発症するには各種薬剤、月経・妊娠・分娩・ピル服用、感染、飢餓、ストレスなどの誘発要因が必ず関与する。これらは①チトクローム P-450 合成を誘導する物質、②ALAS 以外のヘム合成系の酵素を直接阻害する物質、③ALAS の過剰生産を促進する物質、④ヘムオキシゲナーゼの産生を促進する要因（飢餓、発熱、ストレス、感染、低酸素等）などであることから、遺伝的障害のために低下しながらも辛うじて平衡が保たれていたヘムプールが、さらに強いヘム需要に晒された結果、発症すると考えられている。

4. 治療

急性ポルフィリン症については、大量の点滴、ブドウ糖の投与を行うとともに、疼痛、有痛性のしびれ、不眠などにはクロロプロマジン、高血圧、頻脈などにはプロプラノロールなどを、痙攣にはジアゼパム、抱水クロラールなどを投与する。禁忌薬剤の使用は避ける。ヘマチンやヘムアルギニンの静脈内投与が臨床症状とポルフィリン代謝異常の改善に有効と報告され

ているが、日本では市販されていない。また、シメチジンには肝 ALAS 活性抑制作用があり、代謝異常の是正も含めて有効と報告されている。重症の場合には血漿交換が適応となる。皮膚型ポルフィリンについては、遮光とともに、外傷を起こさないように注意する。CEP、EPP では光曝露による急性症状を起こし易く、遮光を常に心がける。PCT ではアルコールなどの誘発因子があればこれを除去する。

5. 疫学、頻度

AIP はスウェーデンを中心とする北欧に多く、人口 10 万人に対し 1.5 人の頻度といわれている。VP は南アフリカの白人に多く、人口 1000 人に 3 人の頻度といわれ、病型により多少の偏りはあるが、いずれの病型も、全世界に分布する。本邦では 1920 年の最初の報告以来、2008 年までに 898 例(表 1) が報告⁹⁾ されている。

表 3 は日本と英国のポルフィリン症患者数を示した。わが国のポルフィリン症患者は 1920 年に初めて紹介されてから 1990 年には 611 例の患者が報告¹⁰⁾ されているのに対して、英国の同年の疫学データ (D. Blake 博士より提供) では、約 4 倍の 2428 例が報告されている。英国の疫学調査の詳細は不明だが、各病型数はわが国と驚くほど一値していることが示された。すなわち、EPP、PCT AI、VP は完全に、またはほぼ一致した。これらの結果は、おそらく各国においても同じ傾向と推測される。これに対し、CEP および HCP はわが国の方が患者数の割合が 2~2.5 倍多いことがわかった。

1) 本邦のポルフィリン症の疫学

大正 9 年(1920)に佐藤ら¹¹⁾ によって初めて先天性ポルフィリン症が報告されたが、疫学的調査の報告は少ない。報告された第 1 例から今日までにポルフィリン症として報告された症例について、本邦におけるポルフィリン症の実

態を把握すべく、7 病型についての諸情報を整理し(ADP については情報不足のため除いた)、病型別に年齢・性・地理的分布、発症要因、臨床症状、初期診断、ポルフィリン検査値、治療および予後などにつき示す。調査方法は医学中央雑誌にポルフィリン症として記載されたすべての原著の中から、ポルフィリン症として記載するのが適当でないと思われたもの(例えば、他疾患に併発した一過性のポルフィリン尿症、ポルフィリン症の診断基準をみたしていないもの、ポルフィリン症の可能性が高いが検査所見の記述が不十分なものなど)を除き、これに著者らによる未発表の自験症例を加えた。すなわち、1920 年から 2008 年 12 月までに報告された全報告例についてまとめた。

(1) 病型別・性別・報告年代別頻度(表 4)

遺伝性ポルフィリン症として確定した 898 例につき、病型別、性別および報告年代ごとにまとめた。年代区分は、ポルフィリン生合成系が解明されるまでを~1955、生合成系の解明から ALAS 測定による酵素学的診断の幕開けまでの時期を 1956~1965、生合成系各段階の酵素学的研究の進歩により、ほぼ現在の病型分類が確定した時期を 1966~1975 とした。その後の 1976~1985 および 1986~1995 は高速液体クロマトグラフィーによるポルフィリン症の生化学的診断および酵素活性測定による病型診断が比較的ポピュラーになり、診断がより厳密になると共に、ポルフィリン代謝系の病態解明が盛んとなった時代といえ、1996 以降は他の遺伝性疾患と同様に遺伝子診断による時期といえる。

報告年代と病型別頻度の推移を見ると、各病型とも本邦での第 1 例報告年次から報告数が増加しているが、特に、ポルフィリン生合成系の解明と同時に各病型のポルフィリン症の報告数が増加し、1966~1975 では急性ポルフィリン症の報告が主流となり、それにやや遅れて

EPP、PCT などの皮膚型ポルフィリン症の報告が増加している。

しかし、ここ 20 年、急性ポルフィリン症各型の報告数が少なくなっている。これは本症の発症数の減少を示すものではなく、すでに単なる症例報告のみでは報告する価値が認められない時代に入っていることを反映していると考えられる。または、希少疾患ということで誤診されているものと思われる。したがって、未報告例、潜在例を含めた実数は、本報告書に現れたものの数倍～10 数倍に達するものと思われる。

なお、898 例中 58 例の急性ポルフィリン症についてはデータ不足により分類不明型の急性ポルフィリン症とした。

(2) 年齢別報告数

病型ごとに年齢別発症頻度が異なっていた。すなわち、CEP の約半数が幼年～若年に多く、この内 7 例は 16～40 歳に発症しており、注目に値する。EPP は 6～30 歳に多く (男>女)、また、PCT は 30 歳以降の男性に多かった。急性ポルフィリン症では思春期から中年期の女性に多く見られた。CEP を除いていずれも常染色体優性に遺伝することが知られているが、このような年齢差、性差は本症発症機構および発症の予防を考える上で重要であり、急性ポルフィリン症に代表されるごとく、本症の発症には遺伝的酵素障害のほか、別の発症誘因が加わることが必要である。

(3) 同胞発症・血族結婚の頻度 (表 5)

遺伝的疾患にもかかわらず、血族結婚も同胞発症も見られない孤発例の報告が少なくない。これは、個々の報告の不完全さ、医学中央雑誌による資料面での検討という制約にもよるが、著者らの経験からしても、潜在患者のまま無症候性に経過する同胞が少なくないことも事実であり、ここでも誘発因子の有無が重要な意味

を持っていると考えられる。PCT に関しては、従来から同胞発症の報告は少なく、これまでに同胞発症を見たものは 3 例にすぎない。遺伝子機構、発症要因も含めて詳細な検討が必要である。

(4) ポルフィリン症の地理的分布 (表 6)

都道府県別分布は (資料の関係上患者の出身地ではなく、症例報告者の所属する都道府県になっている)、各病型とも全国から報告されているが、研究者、医療施設の分布による偏りがかなりあると考えられる。日英比較⁵⁾では、各病型において患者の発現頻度が一致していることから、地理的偏りは殆どないものと思われることから、かなりの頻度にて診断し得ていない患者が存在するものと思われる。

6. 遺伝子変異と多様性

常染色体劣性遺伝を示す ADP、CEP および HEP は臨床的、生化学的にホモ接合体であり、患者の両親は臨床的に無症状のヘテロ接合体である。ポルフィリン症では常染色体劣性遺伝に限らず、常染色体優性遺伝を示す病型 (AIP、EPP、HCP、VP) の変異も単一でなく、患者家系によって異なる場合が多く、点変異、挿入、欠失と多岐にわたり、その変異部位も多数存在する。また、常染色体優性遺伝を示すヘテロ接合体の病型において、稀にホモ接合体が報告されている。

II. 骨髄性ポルフィリン症

1. 先天性骨髄性ポルフィリン症 (Congenital erythropoietic porphyria; CEP)

Günter 病とも呼ばれ、ポルフィリン症の中では最も激烈な光線過敏症を呈する極めて稀な疾患である。病因は UROS の異常による I 型異性体の過剰生産である。皮膚の水疱は重症で、生後まもなく始まり、貧血と赤色尿 (図 2) を

伴う。皮膚病変以外に手指の拘縮、爪の変形、鼻・耳・指の欠損、多毛、赤色歯牙（紫外線照射により赤色蛍光を認める）、脾腫、溶血性貧血、強膜病変などが挙げられる。遅発例も報告されている。特に有効な治療法はなく、対症療法（遮光、感染合併皮膚病変に抗生剤など）が行われる。骨髄移植の有効例も報告されている。

2. 骨髄性プロトポルフィリン症 (Erythropoietic protoporphyria;EPP)

1) 概念

小児期の皮膚光線過敏症として発症し、太陽光線被曝直後の疼痛、発赤、腫脹を特徴とするが、肝障害を起こすことが多い。

2) 病因・症候

FECH 活性の減少によって赤芽球内に PP が大量生産され、赤血球から血漿中に出現し、肝から胆汁や糞便中へ排泄され、皮膚の光線過敏や胆石症、肝障害の原因となる。剖検例では殆ど常に肝硬変症が存在する。水疱や瘢痕形成はあまり見られない。光被曝部位にぴりぴりとした痛み（灼熱感）、そう痒感、紅斑、腫脹など、血管性浮腫に似た症状が現れる。また、慢性期には色素沈着、多毛、皮膚脆弱性による線状瘢痕等の皮疹が診られる事が多い。発病しない保因者もいる。

3) 診断・鑑別

血液および糞便中の PP だけが著明に増量する。蛍光赤血球の検出（保因者でも検出される）（図 3-1）および光溶血現象の確認が有用な補助診断となる。肝障害を合併した EPP の肝生検標本は紫外線照射により赤色蛍光（図 3-2）を呈する。

4) 治療・予後

遮光が最も重要である。β-カロチン、コレス

チラミン樹脂、シメチジン、ヘマチン、コール酸などの投与および血漿交換等が試みられているが、確実なものはない。肝障害のない EPP は予後が比較的良好である。

3. 肝・骨髄性ポルフィリン症 (Hepato-erythropoietic porphyria;HEP)

HEP は肝性と骨髄性の双方の生化学的性質をもつ世界でも極めて稀なポルフィリン症である。HEP 患者の UROD 活性が正常の 7～8% であることから、家族性 PCT(fPCT)のホモ接合体として考えられる。生後直後から重篤な光線過敏性皮膚炎を主症状として発症する。UROD 活性の著明な減少により UP および 7P が過剰生産され、また、赤芽球では過剰の PP が生産される。

III. 肝性ポルフィリン症

1. 急性間欠性ポルフィリン症 (Acute intermittent porphyria; AIP)

1) 概念

遺伝的素因のある人に薬剤その他何らかの誘因が加わって、急性～亜急性に消化器症状、神経症状、循環器症状、内分泌・代謝異常等、多彩な症状をみる。

2) 病因・症候

PBGD 活性低下とヘム減少による de-repression 機構の結果、ALA、PBG が大量に生産される。急性期には腹痛・嘔吐などの消化器症状で発症し、四肢のしびれ・脱力などの末梢神経障害を伴うことが多い。腹痛は殆ど必発で激しいわりに圧痛・デファンスなど他覚的所見に乏しく、しばしばイレウス、さらにはヒステリーに間違われる。神経症状は、末梢神経障害がほぼ必発で四肢の脱力・シビレ等を診る。その他、意識障害・痙攣等の中樞神経症状や不穏・うつ症・せん妄・幻覚等精神症状をきたすこともあり、

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 Coproporphyria;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 の先天的欠損であり、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) と散发性 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—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 hematoporphyrinuria oligochromemia porphyrinurea (Megalosplenica congenita), Am J Dis Child. 32:325-333.

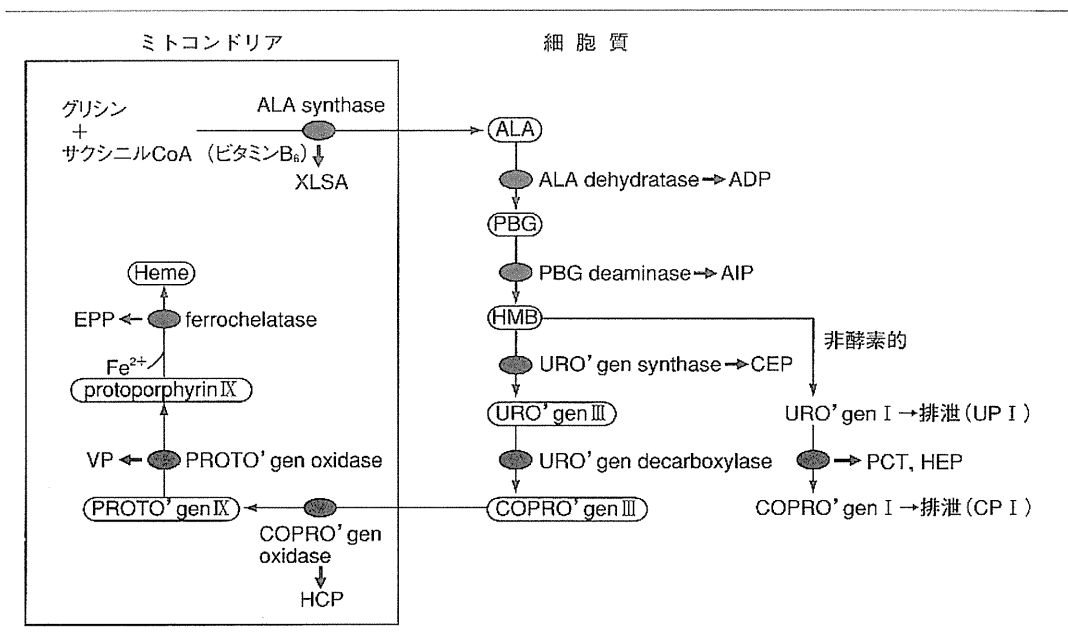


図1 ヘム合成系酵素と遺伝子異常症

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			酵素異常	染色体座位	遺伝形式	発症年齢	本邦患者数(♂:♀) ~2002.12	本邦第1例報告年	
分類	病型	略称							
肝	急性	急性間欠性ポルフィリン症	AIP	PBGD	11q24.1 -q24.2	優性	16~50	188(33:153) ^{a2}	1932
		ALAD欠損性ポルフィリン症	ADP	ALAD	9q34	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
皮膚	慢性	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
		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	皮膚型	先天性赤芽球性ポルフィリン症	CEP	UROS	10q25.2 -q26.3	劣性	0~	34(15:19)	1920
		赤芽球性プロトポルフィリン症	EPP	FECH	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)^{a)}を含めると総数827例(463:358)^{b)}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

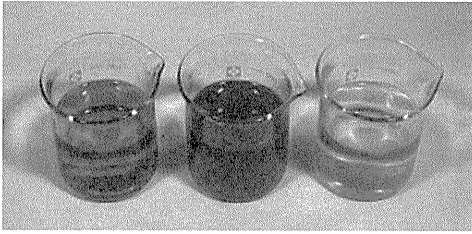
表6 ポルフィリン症の地理的分布

	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



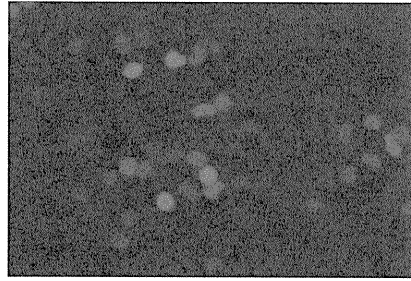
②



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とも左と仲は患者の、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

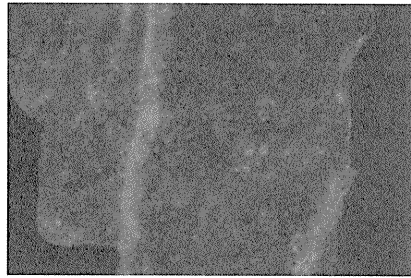


図3. 骨髄性プロトポルフィリン症患者の①赤血球と
②肝組織の赤色蛍光

表7 急性ポルフィリンと誤診され易い疾

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す必要があると考えられた。

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 Coproporphyria: 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 Porphyria: 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)
ポルホビリノゲン(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 Protoporphyria, 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、露光部の癬痕、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尿中ポルホピリノゲン・ 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

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