

今回われわれは、発症から16年と長期にわたって治療に難渋した急性間欠性ポルフィリン症の一例を報告した。やや特異な例ではあるが、病院を転々とする間に急性発作に対する適切な処置が十分になされず、結果として神経症状が進行したものと考えられる。ポルフィリン症は一般にまれな疾患と考えられるが、比較的年齢の若い女性で原因不明の腹痛を訴える患者に遭遇した場合には、鑑別疾患のひとつとして念頭におくべきであろう。急性間欠性ポルフィリン症の急性発作は時として致死的であり、また本例のように発作の繰り返しにより神経症状は徐々に進行しうる。根本的な治療法はまだないが、早期の診断と早期の対症的治療、そして誘因の回避を含めた生活指導を含めた定期的観察が重要である。

出生時

ポルフィリン症

中野 創

*1

いずれの病型も、光線に曝露されなければ皮膚症状は現れない。軽症例では、自身の光線過敏を病的とは自覚しないこともある。

EPP : erythropoietic protoporphyria

CEP : congenital erythropoietic porphyria

*2

軽症例では紅斑の後、色素沈着を残して治癒するが、光線過敏が著明な場合は水疱、びらんも加わる。光線性爪甲剥離がみられることもある。

*3

急性の紅斑治癒後や慢性期に、瘙痒を訴える場合がある。

*4

EPP では、肝機能障害の有無を定期的にモニタリングすることが必要である。

*5

臨床診断がある程度決定されていれば、検索実施施設への末梢血送付で遺伝子変異検索が十分に検索可能である。
弘前大学皮膚科ホームページ：
<http://www.med.hirosaki-u.ac.jp/derma/index.html>

病理組織所見

露光部真皮上層の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着が、光線過敏を示すポルフィリン症に共通してみられる特徴である。

① 耳介部の陥凹性小癬痕



このような陳旧性の皮膚症状であっても、肝障害を伴っていた。

概念

- ポルフィリン症は、ヘモグロビンやシトクロムの前駆物質であるヘムを合成する代謝経路に関与する酵素群のいずれかの活性低下によって、ポルフィリン中間代謝物が蓄積するために生じる代謝異常症と定義される。
- 酵素異常が一次的に存在する臓器によって、骨髄性と肝性とに分けられる。
- 光線過敏を有し小児期に発症するポルフィリン症^{*1}のなかでは骨髄性プロトポルフィリン症（EPP）が最多であり、先天性骨髄性ポルフィリン症（CEP）、その他の先天性ポルフィリン症はきわめてまれである。

症状

- EPP は常染色体優性遺伝性疾患であるが、自覚症状が出現するのは幼小児期以降である。
- 露光部に初めは刺激感や疼痛を伴う紅斑を生じる（急性期）^{*2}。
- 急性期の症状が治癒した後には小陥凹、癬痕、苔癬化、多毛がみられる（慢性期）^{*3}。患児および家族が光線過敏を意識して日光曝露を避けている場合は、これら慢性期の症状が診断の参考になる（①）。
- 数%に重篤な肝障害を伴う点が重要で、日光への強い曝露や薬剤の摂取が誘因となることがある。
- CEP では、出生後まもなく強い光線過敏を呈する。著明な紅斑、浮腫の後、高度の癬痕を残して治癒するが、鼻尖、耳介の欠損や手指の脱落に至る場合もある。
- 赤色歯牙や脾腫がみられる。

検査所見^{*4}

- EPP では、赤血球および糞便中プロトポルフィリン値が高値になる一方、尿中ポルフィリン体は正常ないし正常上限程度にとどまり、この点で他の光線過敏性ポルフィリン症と鑑別できる。
- CEP では、異性体 I 型ポルフィリンが血液、尿および便中で高値を示す。
- ほとんどの CEP や EPP の一部では貧血を認め、溶血性貧血であるが、EPP が骨髄異形成症候群に併発したという報告があるので、貧血がみられた場合は質的診断が必要である。
- 尿中ポルフィリン体の排泄が増加する病型（CEP な

ど)では、赤色尿を認める。

- 現在、EPPを含む先天性ポルフィリン症の遺伝子診断が行われ、確定診断や遺伝カウンセリング上、非常に有用である*5。

鑑別診断

- すべての光線過敏症が鑑別疾患*6の対象になりうる。ポルフィリン症は、原則としてポルフィリン体が陽性であるので、鑑別はさほど困難ではない。
- 光線過敏を示す膠原病*7も、臨床的に重要な鑑別疾患である。

治療

- 遺伝性のポルフィリン症では可能な限り光線を遮断し、光線過敏症状を生じさせないように努めることが重要である*8。
- EPPに併発した肝障害は、小児科、内科との連携のもとに、徹底した遮光に加え、肝機能の定期的モニタリングによって重篤化を防ぐことを最大の目標にする。
- 紅斑が主体の皮疹に対しては、病変部位に応じたステロイド外用薬を用いる(2)。びらんを伴う皮疹には、創傷治癒促進外用薬と外用抗菌薬との混合剤を用いる。掻痒のコントロールのために、抗ヒスタミン内服薬を使用する。
- 酸化ビタミンの予防的投与も行われている。活性酸素除去が期待されるが経験的投与である。
- EPPの肝障害に対しては、胆石溶解薬や陰イオン交換樹脂の有効性が報告されている。

生活指導

- ポルフィリン症の作用波長(400nm～)を効果的に遮断でき、かつ外観に優れたサンスクリーン剤は、現在市販されているものには存在しない。したがって、つば広の帽子や長袖シャツ、長ズボンなどの着用により物理的に光線を遮断する方法に頼らざるをえないのが現状である¹⁾。
- 作用波長光線はガラスも透過するので、室内あるいは車内においても光線曝露には十分留意すべきである。
- また、他の疾患にかかった場合などに投薬を受ける際は、ポルフィリン症を悪化させることが知られている薬剤*9を避けるべきである。

文献


- 1) 上出良一. 光線過敏症. 皮膚臨床 2009; 51: 1380-6.



アドバイス

- 本症は浸透率の低い常染色体優性遺伝性疾患で、家族内に無症候性キャリアが存在する。
- したがって、EPP家系における家族全員を対象とした遺伝子診断が必要である¹⁾。

PAS: periodic acid-Schiff reaction (過ヨウ素酸シヨフ反応)


*6  色素性乾皮症、種痘様水疱症、薬剤性光線過敏、多形日光疹などが、鑑別すべき疾患としてあげられる。

*7 エリテマトーデス、皮膚筋炎。

*8 後天的な誘因が考えられる症例ではその同定に努め、排除する必要がある。

処方例

紅斑
<ul style="list-style-type: none"> ●ヒドロコルチゾン(ロコイド[®]軟膏) 顔面、頸部に1日2回外用 ●ベタメタゾン(アンテベート[®]軟膏) 手指背その他に1日2回外用
びらん
<ul style="list-style-type: none"> ●アズレン(アズノール[®]軟膏)・ナジフロキサシン(アクアチム[®]軟膏) 等量混合 1日2回外用
掻痒
<ul style="list-style-type: none"> ●セチリジン(ジルテック[®]錠10mg) 1錠 分1 就寝前
光線過敏
<ul style="list-style-type: none"> ●トコフェロール(ユベラ[®]錠 100mg) 3錠 分3食後 ●アスコルビン酸(シナール[®]顆粒1g/1包) 3包 分3食後
肝障害
<ul style="list-style-type: none"> ●ウルソデオキシコール酸(ウルソ[®]錠100mg) 6錠 分3食後 ●コレステラミン(クエストラン[®]散9g/1回1包 1日2~3回)

*9  バルビツール酸、スルホンアミド、その他。現在、ポルフィリン症患者友の会のホームページ上に禁忌薬剤などのリストが公開されており、必要に応じて参照できる。さくら友の会ホームページ: <http://www.sakuratomonokai.com>

2.

Abnormal Porphyrin Metabolism

Masao Kondo

Porphyrias are a group of disorders, which induce excess production of porphyrins, as well as cause their accumulation in the tissues. They also increase the excretion of metabolites, as a result of inherited or acquired deficiencies in the activities of the enzymes of the heme biosynthetic pathway. There are 8 types of porphyria. Like other congenital metabolic disorders, this disorder is very rare, has attracted attention for a long time because of its specific symptoms. Porphyria manifests a wide variety of symptoms, including cutaneous, psychoneurotic, gastrointestinal, and endocrine; endogenous and exogenous environmental factors influence the manifestation of these symptoms. Therefore, acute porphyria may be fatal because of false and/or delayed diagnosis. A poor prognosis may be anticipated. Therefore, it is important that we have accurate knowledge of porphyria. This article reviews on the abnormal porphyrin metabolic disorder.

2.1 Introduction

Heme is synthesized by the cooperative activity of eight enzymes localized in intracellular mitochondria and soluble fractions (Fig. 1).^{1,2)} It is involved in such processes as detoxification and cellular respiration as a prosthetic group of heme proteins, including hemoglobin and cytochrome P-450. 5-aminolevulinic acid (ALA) synthase (ALAS), the first enzyme in the heme biosynthetic pathway, has two isozymes: erythroid-specific enzyme (ALAS-2 on chromosome X), which is expressed only in erythroid cells, and non-specific enzyme (ALAS-1 on chromosome 3), which is expressed in all organs, including the liver. Regulation of the activities of these isozymes is tissue specific. ALAS-1 is the rate-limiting enzyme in the production of heme in the liver and is controlled via negative-feedback regulation by the intracellular uncommitted heme pool. ALAS-2 is not inhibited by heme.^{3,4)}

The porphyrias are a group of inherited or acquired metabolic disorders resulting from a deficiency in one of the eight enzymes involved in the biosynthesis of heme. Each enzyme deficiency leads to an increased production and accumulation of porphyrin-related metabolites, and leading to excessive excretion of these metabolites in the urine, plasma, or stool.^{5,6)}

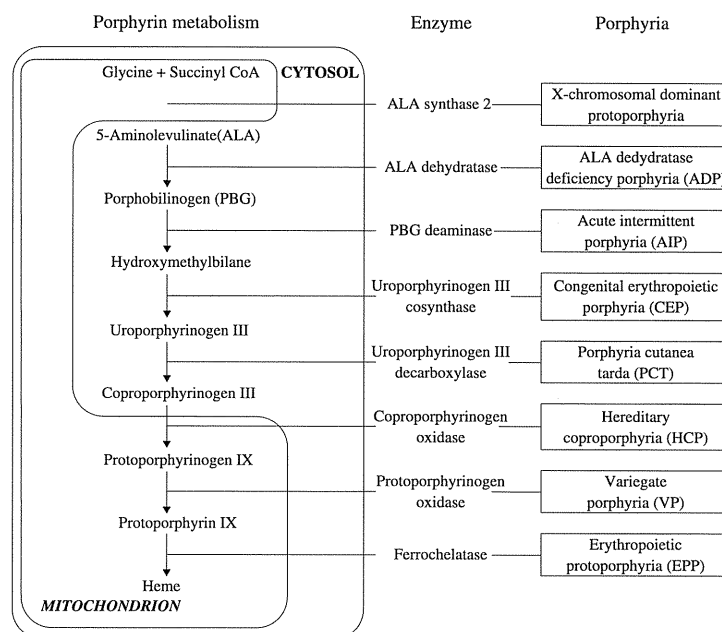


Fig. 1 The pathway of heme biosynthesis and enzymatic deficiencies leading to specific types of porphyria

2.2 Overview of Porphyrias

2.2.1 Classification

In 1923, the idea that porphyrias resulted from inborn errors of metabolism was proposed by A. E. Garrod.⁷⁾ Since then, eight types of porphyria have been discovered.^{5,6)} Porphyrias occurring in hepatocytes are classified as hepatic porphyrias, and porphyrias occurring in bone marrow erythroblasts are classified as erythropoietic porphyrias. Clinically, porphyrias that cause mainly neurological symptoms are classified as acute porphyrias, whereas those that cause mainly skin photosensitivity are classified as cutaneous porphyrias (Table 1).⁸⁾

2.2.2 Differential Diagnosis

Porphyrias are diagnosed by the detection of porphyrin-related metabolites in the urine, blood, plasma, or stool (Fig. 2). In some cases, diagnosis requires measurement of enzyme activity and gene studies.⁹⁻¹¹⁾

2.2.3 Pathological Conditions

Cutaneous porphyrias present with various types of skin symptoms due to phototoxicity associated with light exposure.

Table 1 Classification of porphyrias⁸⁾

Porphyrias		Enzyme defect	Inheritance	Clinical features		Biochemical signs	
Classification	Condition			Skin	Neurologic	Porphyryns and its precursors	
Erythropoietic	Cutaneous	Congenital erythropoietic porphyria (CEP)	UROS	Recessive	+++	—	UP I (Urine, Blood)
		Erythropoietic protoporphyria (EPP)	FECH	Dominant	+ - +++	—	FP (Blood)
		Hepatoerythropoietic porphyria (HEP)	UROD	Recessive	+++	—	UP III (Urine), ZP (Blood)
		Porphyria cutanea tarda (Familial) (f-PCT)	UROD	Dominant	+ - +++	—	UP III (Urine), isoCP (Feces)
		Porphyria cutanea tarda (Sporadic) (s-PCT)	UROD	Unknown	+ - +++	—	UP III (Urine), isoCP (Feces)
Hepatic	Acute	Variagate porphyria (VP)	PROX	Dominant	+ - +++	++	ALA, PBG, UP III (Urine), PP, XP (Feces)
		Hereditary coproporphyria (HCP)	CPO	Dominant	— - +++	++	ALA, PBG, CP III (Urine), CP (Feces)
		Acute intermittent porphyria (AIP)	PBGD	Dominant	—	++	ALA, PBG (Urine)
		ALAD deficiency porphyria (ADP)	ALAD	Recessive	—	++	ALA (Urine)

Abbreviations used: UP, uroporphyrin; CP, coproporphyrin; ALA, 5-aminolevulinate; PBG, porphobilinogen; FP, Free erythrocyte protoporphyria; ZP, Zinc chelated protoporphyria; PP, protoporphyria XI

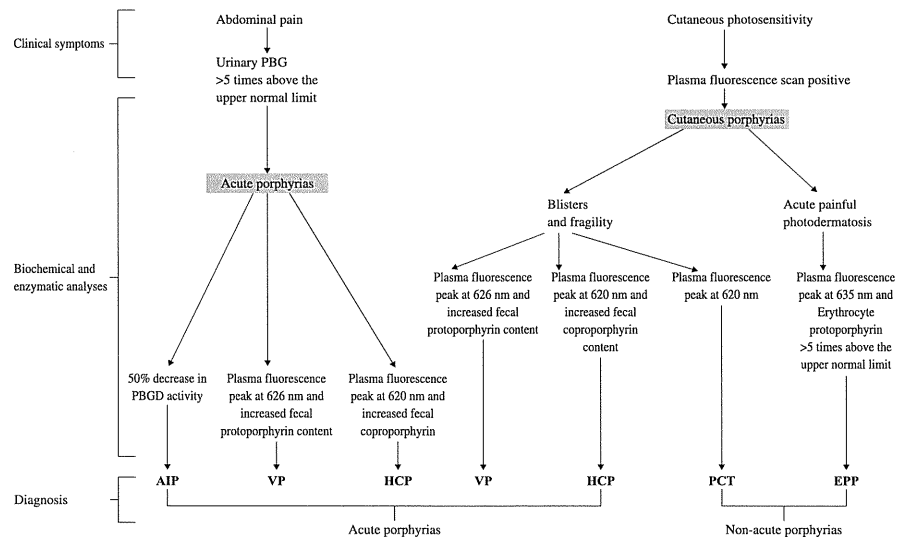


Fig. 2 A flowchart illustrates the diagnostic strategy for porphyrias (except for rare homozygous forms)⁹⁾

Acute porphyrias occur commonly in females between adolescence and middle age; factors such as various kinds of drugs; reproductive events, including menstruation and childbearing; contraceptive pill ingestion; infection; starvation; and stress are invariably involved in triggering the development of the disease. The pathological conditions characteristically present with a broad spectrum of symptoms of the neurologic, gastrointestinal, endocrine, and circulatory systems.¹²⁾ Administration of ALA to a patient with abnormal porphyrin metabolism may lead to exacerbations.

2.2.4 Treatment

Acute porphyrias are treated by drip infusion of large amounts of glucose. Concurrently, chlorpromazine is given for pain, painful numbness, and insomnia; pro-

pranolol for hypertension and tachycardia; and diazepam or chloral hydrate for convulsions. Intravenous administration of hematin or heme arginate has been reported to be effective in improving clinical symptoms and abnormal porphyrin metabolism.^{13,14)} Cimetidine, which suppresses hepatic ALAS activity, has been reported to be efficacious to such an extent that it corrects abnormal metabolism.^{15,16)}

In cutaneous porphyria, care should be taken to avoid skin injury and exposure to sun light.

2.2.5 Incidence

Acute intermittent porphyria (AIP) is common in Northern Europe (most common in Sweden): the estimated incidence per 100,000 inhabitants is 1. Variegate porphyria (VP) is common in Southern African caucasians: the estimated incidence per 1000 inhabitants is 3.¹⁷⁾ EPP has been reported worldwide, with prevalence between 1:75,000 and 200,000. Although the incidences of porphyrias are somewhat biased, depending on the type, all eight types are distributed worldwide. In Japan, by 2008 a total of 898 cases had been reported since the first case report in 1920.¹⁸⁾

2.2.6 Gene Mutation and Diversity

ALA dehydratase (ALAD) deficiency porphyria (ADP), congenital erythropoietic porphyria (CEP), and hepatoerythropoietic porphyria (HEP) are autosomal recessive disorders. Patients with these porphyrias are clinically and biochemically homozygous, whereas their parents are clinically asymptomatic heterozygotes. In porphyrias, not only the autosomal recessive forms but also the autosomal dominant forms (acute intermittent porphyria (AIP), erythropoietic protoporphyria (EPP), hereditary coproporphyria (HCP), and variegate porphyria (VP)) do not result from a single mutation; in many cases they result from different mutations, depending on family lines. Such multiple mutations are as diverse as point mutations, additions, and deletions, with large numbers of mutation sites in each. Only rarely have homozygous cases been reported in heterozygous forms of autosomal dominant porphyria.

2.3 Acute Porphyrias

The acute porphyrias are AIP, VP, HCP, and ADP. When exposed to some environmental factor in addition to drugs or stresses, genetically predisposed people acutely or subacutely manifest multifarious symptoms of the gastrointestinal, neurologic, circulatory, endocrine, and metabolic systems (gene–environment interaction) (Table 2). For acute porphyrias, administration of large amounts of glucose is a common effective treatment. This is presumably because high doses of glucose suppress the activity of ALAS, the first enzyme in the heme biosynthetic

Table 2 Classifications of the acute porphyrias highlighting important clinical and epidemiological aspects at a glance²⁾

Acute porphyrias	incidence	Age of onset	Important aspects
Acute intermittent porphyria	0.5–1 per 100,000	second to fourth decade of life; very rarely before puberty	most common acute porphyria in the world; acute neuro-logical attacks but no photosensitivity/cutaneous symptoms
Variegate Porphyria	approx. 1 per 300 in South Africa; relatively rare elsewhere	second to third decade of life; usually not before puberty	skin symptoms similar to PCT and acute attacks similar to AIP can occur (neurocutaneous porphyria); founder mutations identified in South Africa and Chile
Hereditary coproporphyria	very rare (<50 cases reported)	usually not before puberty	acute attacks similar to AIP and cutaneous symptoms including erythema and blistering can occur (neurocutaneous porphyria)
ALAD deficiency porphyria	extremely rare (<10 cases reported)	early and late onset have been described	neurological symptoms similar to AIP can occur; no photosensitivity/cutaneous symptoms

pathway, thereby reducing the production of porphyrin metabolites (the glucose effect).^{19,20)} In these acute hepatic porphyrias have increased risks of hepatocellular carcinoma^{21,22)} and chronic renal failure.²³⁾

2.3.1 Acute Intermittent Porphyria (AIP)

1) Etiology and Symptoms

AIP is the most prevalent form of acute porphyria. In AIP, decreased porphobilinogen deaminase (PBGD) (hydroxymethylbilane synthase, uroporphyrinogen I synthase) activity and heme levels trigger the de-repression mechanism, leading to excretion of ALA and porphobilinogen (PBG) from the liver in large amounts. Extensive accumulation of ALA and PBG, in the acute phase of AIP, provokes gastrointestinal symptoms such as abdominal pain and vomiting, often accompanied by peripheral neuropathy manifested as numbness and adynamia of the extremities. Although abdominal pain is almost inevitable and severe, objective findings such as tenderness and muscular guarding are seldom observed, so that AIP often mimics ileus or even hysteria. Peripheral neuropathy is almost inevitable, causing such symptoms as adynamia and numbness of the extremities. In addition, central nervous system symptoms such as disturbance of consciousness and convulsion, as well as psychiatric symptoms such as anxiety, depression, delirium, and hallucination, may occur, sometimes leading to misdiagnosis as schizophrenia. In extremely serious cases symptoms of bulbar paralysis may occur; this can be fatal. Circulatory symptoms such as hypertension and tachycardia are also often noted early and clearly reflect the clinical course. In addition, abnormal lipid metabolism, disturbance of carbohydrate metabolism, thyroid dysfunction, ectopic and inappropriate secretion of antidiuretic hormone, and growth hormone abnormalities commonly occur. Most of these symptoms are based on abnormalities of the nervous system, including the autonomic nervous system. No cutaneous symptoms are noted.

2) Diagnosis and differentiation

When a female patient between puberty and middle age acutely or subacutely develops abdominal pain or peripheral neuropathy of unknown cause, an acute porphyria should be suspected and urinary ALA and PBG should be measured. The urinary PBG level remains elevated in remission. Healthcare providers should be aware early that AIP mimics acute abdomen and the like (Table 3), causing patients to be subjected to polysurgery. Being a very rare disorder with vague presentation, the diagnosis is often missed by clinicians.⁸⁾

Table 3 Initial diagnosis of acute porphyrias⁸⁾

Acute abdomen	Liver dysfunction
Ileus	Neuropathy
Appendicitis	Guillain-Barre syndrome
Psychogenetic disorders (hysteria)	Ovarian volvulus
Pancreatitis	Ectopic pregnancy
Epilepsy	Gallstone
Hyperemesis gravidarum	Others
Acute peptic ulcer	

3) Treatment and prognosis

AIP is treated by administering fluids and glucose in large amounts. Concurrently, individual symptoms are treated by symptomatic therapy. Extreme caution should be taken to ensure proper administration of medications. The prognosis of AIP is excellent as long as early diagnosis is performed and use of contraindicated medications is avoided.

2.3.2 Variegate Porphyria (VP)

In VP, the levels of all the porphyrins ranging from ALA to protoporphyrin XI (PPXI) are elevated because of a deficiency in PPOX (protoporphyrinogen oxidase). VP presents with medical and neurologic symptoms similar to those of AIP, as well as cutaneous symptoms similar to those of porphyria cutanea tarda (PCT); all of these can develop to different degrees. Acute and cutaneous symptoms are treated in accordance with the treatments for AIP and cutaneous porphyrias, respectively.

2.3.3 Hereditary Coproporphyrin (HCP)

HCP presents mainly with acute symptoms similar to those of AIP, but HCP symptoms are often milder. HCP symptoms include cutaneous symptoms, which must be differentiated from those of VP. In severe cases (in homozygotes, enzyme activity is only 2% to 10% of normal), harderoporphyrin levels are increased in the urine and feces. In the acute phases, urinary ALA and PBG levels are increased, returning to normal in remission. Fecal crude protein levels are continuously elevated.

2.3.4 ALAD Deficiency Porphyria (ADP)

ADP is an extremely rare disease: only 7 cases have been reported to date worldwide. ADP is an inherited ALAD deficiency in which mutations of both alleles result in a decrease (to less than a few percent of normal) in hepatic ALAD activity, triggering overproduction of ALA. ADP symptoms, including diverse acute symptoms, are difficult to distinguish from those of AIP.

2.4 Cutaneous Porphyrias

The cutaneous porphyrias are CEP, EPP, HEP, and PCT, all of which present with broad spectra of symptoms of photosensitive dermatosis, as well as liver damage (Table 4).

Table 4 Classification of the cutanea porphyrias highlighting important clinical and epidemiological aspects at a glance²⁾

Cutanea porphirias	incidence	Age of onset	Important aspects
Porphyria cutanea tarda	most common porphyria worldwide	third to fourth decade of life; usually not before puberty	most frequent type of porphyria worldwide; acquired and hereditary variants exist; moderate to severe photosensitivity; cutaneous symptoms include vesicles and bullae, erosion, crusts, milia, scarring, hyperpigmentation, and hypertrichosis; undistinguishable from VP
Erythropoietic protoporphyria	second-highest incidence of the cutaneous porphyrias	early childhood (1–4 years); late onset extremely rare	cutaneous symptoms include erythema, edema, purpura, skin thickening, waxy scars; usually no blistering; in approximately 5% of the cases severe liver disease can occur
Congenital erythropoietic porphyria	very rare (approx. 150 cases reported)	infancy/first decade of life	very severe clinical course; vesicles and bullae, erosions, excoriation, exulceration, crusts, milia, scarring, hyperpigmentation, and hypertrichosis; mutilation; hemolytic anemia; hepatosplenomegaly; porphyrin deposition in bones and teeth (erythrodontia)
Hepatoerythropoietic porphyria	extremely rare (approx. 25 cases reported)	early infancy	recessive variant of PCT; reported in the USA and Europe; markedly increased photosensitivity and severe clinical course possible; vesicles and bullae, erosions, excoriation, crusts, millia, scarring, and hypertrichosis; mutilation can occur

2.4.1 Congenital Erythropoietic Porphyria (CEP) (Gunther's disease²⁴⁾)

CEP, which presents as the most severe photosensitivity of all the porphyrias, is one of the rarest diseases and is caused by the overproduction of type 1 isomer due to deficiencies in uroporphyrinogen III synthase (UROS). Skin bullae, which develop soon after birth, are severe and are accompanied by ischemia and red urine. In addition to skin lesions, CEP symptoms include finger contracture; nail

deformation; defects in the nose, ears, and fingers; hypertrichosis; erythrodontia (exhibiting red fluorescence of the teeth under UV irradiation); splenomegaly; hemolytic anemia; and scleral involvement. Some cases of late-onset CEP have also been reported. No effective therapy for CEP has been established.²⁵⁾

2.4.2 Erythropoietic Protoporphyrin (EPP)

1) Concept

EPP manifests as skin photosensitivity in infancy, characterized by pain, redness, and swelling immediately after exposure to sunlight. Liver damage is also common in EPP.²⁶⁾

2) Etiology and Symptoms

In EPP, decreased ferrochelatase (FECH) activity produces excessive PPXI in the erythroblasts. PPXI appears in the red blood cells and plasma and is excreted from the liver to the bile and feces, resulting in skin sensitivity, cholelithiasis, and liver damage. Autopsy examination almost always shows hepatic cirrhosis but seldom shows bullae or cicatrization. Symptoms similar to those of angioedema, including stinging (burning), itching, erythema, and swelling, occur at the site of light exposure. Moreover, during the chronic phase, symptoms of skin rash, such as pigmentation, hypertrichosis, and linear scarring due to skin fragility, are commonly noted.

3) Diagnosis and Differentiation

In EPP, only PPXI levels in the blood and feces are markedly increased.

Detection of fluorescent erythrocytes (even in carriers) and recognition of light hemolysis serve as useful adjuncts to diagnosis. A liver biopsy sample of an EPP patient with concurrent liver damage shows red fluorescence under UV irradiation.

4) Treatment and Prognosis

To treat EPP, protection from light is of primary importance. In addition, administration of substances such as β -carotene, cholestyramine resin, cimetidine, hematicin, and cholic acid, as well as plasmapheresis, has been attempted, but none has proved to be reliable. EPP patients free of liver damage have a relatively good prognosis.

2.4.3 Hepatoerythropoietic Porphyria (HEP)

HEP is one of the rarest forms of porphyria in the world and is characterized by abnormal porphyrin metabolism in both the liver and the bone marrow. HEP is considered a homozygous form of familial PCT (fPCT) because of the very low uroporphyrinogen decarboxylase (UROD) activity (7% to 8% of normal). HEP presents with severe photosensitive dermatosis as the main symptom, immediately after birth.^{27,28)}

2.4.4 Porphyrin Cutanea Tarda (PCT)

1) Concept

PCT is the most prevalent form of cutaneous porphyria and is characterized by abnormal porphyrin metabolism caused by reduced hepatic UROD activity of the fourth enzyme involved in hepatic heme synthesis, accompanied by photodermatitis and liver damage. Two types of PCT are known: familial PCT (fPCT) and sporadic PCT (sPCT).²⁹⁾

2) Etiology

Whereas fPCT is associated with mutations in the UROD gene, such mutations are not present in sPCT. The mechanism of action underlying sPCT is still unclear. In fPCT, UROD activity is almost lost because of a deficiency on one allele; thus only the enzyme activity from the normal allele is detected, resulting in a UROD activity of 50% of normal. However, there are many carriers who do not develop fPCT despite having the gene associated with fPCT; this suggests that the development of fPCT involves factors such as excessive intake of alcohol, estrogen, and iron, as may be the case in sPCT.³⁰⁾ Virus infection, such as hepatitis C and HIV, are also suspected of being contributing factors.³¹⁾

3) Symptoms and Examination

PCT characteristically presents with cutaneous symptoms such as solar dermatitis and skin fragility, facilitating the formation of bullae and thereby resulting in erosion, cicatrization, and pigmentation. In rare cases, such PCT symptoms are complicated by sclerodermatous changes. Liver damage occurs, with symptoms such as iron deposition, fat changes, necrosis, chronic inflammatory change, deposition of porphyrin-like needle crystals, and fibrosis; these are likely to lead to liver cirrhosis and liver cell carcinoma.

4) Diagnosis and Differentiation

fPCT is common in adult females, and sPCT in middle-aged males. Histopathological examination by skin rash biopsy characteristically shows deposition of periodic acid-Schiff (PAS)-positive substances around the blood vessels in the superficial dermis and bulla formation at the dermoepidermal interface, together with deposition of immunoglobulin and complement at the interface. Urine and liver biopsy samples exhibit red fluorescence under UV irradiation. Urinary uroporphyrin (UP) and heptacarboxyl porphyrin (7P) levels are increased.³²⁾

5) Treatment and Prevention

In mild cases of PCT, urinary porphyrin levels return to normal only when the causal factors are eliminated. Phlebotomy is performed in patients with markedly high urinary levels of porphyrin. In addition, administration of deferoxamine as an iron chelating agent and of interferon in hepatitis C virus-complicated PCT has been reported to be effective.^{33,34)}

2.5 Other Aspects of Abnormal Porphyrin Metabolism

It is widely known that abnormal porphyrin metabolism is triggered by many factors, including hepatic disorders, blood disorders, hypermetabolism, and endocrine disorders; poisoning with heavy metals such as lead; halogenated aromatic hydrocarbons such as dioxin and hexachlorobenzene (HCB); and numerous pharmaceuticals, such as phenobarbital, ceftrimide, griseofulvin, and carbamazepine (Table 5).³⁵⁾

Table 5 Causes of secondary porphyrinuria

<p>· Anemias Dys erythropoietic, Aplastic, Hemolytic, Pernicious</p>
<p>· Leukemias/lymphomas AML, CML, ALL, CLL, Hodgkin's disease</p>
<p>· Chemicals and drugs Barbiturates, benzene, estrogen, ethanol, carbamazepine, carbon tetrachloride, halogenated aromatic hydrocarbons, heavy metal (As, Pb, Hg etc), phenytoin, progestagens</p>
<p>· Hereditary conjugated hyperbilirubinemias Dubun-Johnson and Rotor's syndromes</p>
<p>· Liver disease Alcoholic, cholestatic, chronic hepatitis, cirrhosis, viral hepatitis (especially hepatitis C)</p>
<p>· Miscellaneous causes Blonde baby syndrome, diabetes mellitus, infectious diseases, myocardial infarction, pregnancy, starvation, etc</p>

Secondary porphyrinurias are the most common causes of increased porphyrins in the urine. These increases are mild-to-moderate in degree (less than threefold above upper limit of normal), usually mainly due to coproporphyrins. Stool porphyrins are generally normal.

Abbreviations used: ALL, acute lymphocytic leukemia; ALM, acute myelocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; CML, chronic myelocytic leukemia; As, arsenic; Hg, mercury; Pb, lead

Acknowledgments

This work has been supported by grants from the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan. The authors thank Ms. Keiko Inoue for preparing the manuscript.

References

- 1) Heinemann IU, Jahn M, Jahn D. The biochemistry of heme biosynthesis. *Arch Biochem Biophys*, 2008; 474: 238–251.
- 2) van Tuyl van Serooskerken A-M, Poblete-Gutierrez P, Frank J. The porphyrias: Clinic, diagnostics, novel investigative tools and evolving molecular therapeutic strategies. *Skin Pharmacol Physiol*, 2010; 23: 18–28.
- 3) Bishop DF, Henderson AS, Astrin KH. Human delta-aminolevulinic synthase: assignment of the housekeeping gene to 3p21 and the erythroid-specific gene to the X chromosome. *Genomics*, 1990; 7: 207–214.
- 4) Smith SJ, Cox TM. Translational control of erythroid delta aminolevulinic synthase in immature human erythroid cells by heme. *Cell Mol Biol*, 1997; 43: 103–114.

- 5) Sassa S. Modern diagnosis and management of the porphyria. *Br J Haematol*, 2006; 135: 281–292.
- 6) Puy H, Gouya L, Deybach JC. Porphyrins. *Lancet*, 2010; 375: 924–937.
- 7) Garrd AE. *Inborn errors of metabolism*. Hodder & Stoughton, London, 1923.
- 8) Kondo M. Porphyrin in Japan: The past, present, and future. *Porphyrias*, 2009; 18: 1–6.
- 9) Minder EI, Schnider-Yin X. The porphyrias. In: Blan N *et al.* eds. *Physician's Guide to the laboratory diagnosis of metabolic diseases*, 2nd edn. Springer-Verlag, pp591–613.
- 10) Zaide E, Bickers DR. Clinical laboratory methods for diagnosis of the porphyrias. *Clin Dermatol*, 1998; 16: 277–293.
- 11) Kondo M. Measurements meaning of substrates oh heme biosynthesis. *Porphyrias*, 2003; 12: 73–88.
- 12) Kondo M, Yano Y, Shirataka M, Urata G, Sassa S. Porphyrin in Japan: Compilation of all cases reported through 2002. *Int J Hematol*, 2004; 79: 448–456.
- 13) Mustajoki P, Nordmann Y. Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks. *Arch Intern Med*, 1993; 153: 2004–2008.
- 14) Anderson KE, Collins S. Open-label study of hemin for acute porphyria: Clinical practice implications. *Am J Med*, 2006; 119: 19–24.
- 15) Horie Y, Udagawa M, Hirayama C. Clinical usefulness of cimetidine for treatment of acute intermittent porphyria preliminary report. *Clin Chim Acta*, 1987; 167: 267–271.
- 16) Yamamoto S, Hirano Y, Horie Y. Cimetidine reduces erythrocyte protoporphyrin in erythropoietic protoporphyria. *Am J Gastroenterol*, 1993; 188: 1465–1466.
- 17) Hift RJ, Meissner PN. An analysis of 112 acute porphyric attacks in Cape Town, South Africa: evidence and acute intermittent porphyria and variegate porphyria differ in susceptibility and severity. *Medicine* (Baltimore), 2005; 84: 48–60.
- 18) Kondo M, Yano Y, Urata G. Porphyrin in Japan, 1920–2008. *Porphyrias*, 2009; 18 (4): 5–11.
- 19) Doss M, Sixel-Dietrich F, Verspohl F. “Glucose effect” and rate limiting function of uroporphyrinogen synthase on porphyrin metabolism in hepatocyte culture: relationship with human acute hepatic porphyrias. *J Clin Chem Clin Biochem*, 1985; 23 (9): 505–513.
- 20) Schoenfeld N, Greenblat Y, Epstein O, Beigel Y, Atsmon A. Impairment of induction of delta-aminolevulinic acid synthase by gluconeogenic amino acid and carbohydrates in vitro. *Metabolism*, 1985; 34 (2): 106–111.
- 21) Kauppinen R, Mustajoki P. Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*, 1988; 57: 117–120.
- 22) Andant C, Puy H, Faiver J, Deybach J.C. Acute hepatic porphyria and primary liver cancer. *N Engl J Med*, 1998; 338: 1853–1854.
- 23) Laiwah AA, Mactier R, McColl KE, Moor MR, Goldberg A. Early-onset chronic renal failure as a complication of acute intermittent porphyria. *Q J Med*, 1983; 52: 92–98.
- 24) Madan P, Schaaf CP, Vardhan P, Bhayana S, Chandra P, Anderson K.E. Hans Gunter and his disease. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2007; 23: 261–263.
- 25) Kondo M, Yano Y, Urata G, Takamura N. Congenital erythropoietic porphyria in Japan: Compilation of all reported through 2005. *Porphyrias*, 2005; 14 (2): 69–84.
- 26) Casanova-Gonzales MJ, Trapero-Marugan M, Jones EA, Moreno-Otero R. Liver disease and erythropoietic protoporphyria: A concise reviews. *World J Gastroenterol*, 2010; 16 (36): 4526–4531.
- 27) Toback AC, Sassa S, Poh-Fitzpatrick MB, Schechter J, Zaider E, Harber LC, Kappas A. Hepatoerythropoietic porphyria: clinical, biochemical, and enzymatic studies in a three-generation family lineage. *New Engl J Med*, 1987; 316 (11): 645–650.
- 28) Kondo M, Ito Y. Idiopathic porphyria suspected of being hepatoerythropoietic porphyria. *Porphyrias*, 1999; 8: 81–86.
- 29) Kondo M, Horie Y, Hirata K, Furuyama K, Tuge M, Fujita H, Sassa S, Urata G. Clinical and biochemical analyses of porphyria cutanea tarda. *Porphyrias*, 2004; 13: 93–104.
- 30) Kondo M, Shimizu Y. The effects of ethanol, estrogen, and hexachlorobenzene on the activities of hepatic δ -aminolevulinic acid synthase, δ -aminolevulinic acid dehydratase, and uroporphyrinogen decarboxylase in male rats. *Arch Toxicol*, 1986; 59: 141–145.
- 31) Kondo M, Horie Y, Okano J, Kitamura A, Maeda N, Kawasaki H. High prevalence of hepatitis C virus infection in Japanese patients with porphyria cutanea tarda. *Hepatology*, 1997; 26: 24.
- 32) Nishioka E, Funasaka Y, Bito T, Ito A, Tani M, Kawahara A, Yoon S, Kondo M, Ichihashi M. Porphyrin cutanea tarda with menopausal exacerbation: The possible role of menstruation as natural phlebotomy. *J Am Acad Dermatol*, 2003; 49: 547–550.

- 33) Shieh S, Cohen JL, Lim H.W. Management of porphyria cutanea tarda in the setting of chronic renal failure: a case report and review. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 42 (4): 645–652.
- 34) Okano J, Horie Y, Kawasaki H, Kondo M. Interferon treatment of porphyria cutanea tarda associated with chronic hepatitis type C. *Hepato-Gastroenterology*, 1997; 44: 525–528.
- 35) Bonkovsky HL., Barnard GF. Diagnosis of porphyric syndromes: A Practical approach in the era of molecular biology. *Sem Liv Dis*, 1998; 18 (1): 57–65.

● 6. 尿検査

尿ポルフィリン体とその前駆物質

近藤雅雄・矢野雄三

■ デシジョンレベル (表 1)

表 1 デシジョンレベル

		考えられる疾患	診断上参考にすべき事項
ALA	軽～中等度増 著 増	AIP 寛解期, 潜在性 AIP 鉛中毒 鉄欠乏性貧血 急性ポルフィリン症 (AIP, ADP, VP, HCP) の急性期 鉛中毒	既往歴, 家族歴, 尿中 PBG 値など 血中鉛, 赤血球中 ZP 値 貧血, 赤血球中 ZP 値 尿中 PBG, 血液・糞中ポルフィリン値 臨床症状 (神経症状, 皮膚症状など) 血中鉛量
PBG	軽～中等度増 著 増	AIP 寛解期, 潜在性 AIP 急性ポルフィリン症 (AIP, VP, HCP) の急性期	既往歴, 家族歴, 尿中 ALA 値, 尿中ポルフィリン値, 臨床症状 (神経症状, 皮膚症状など)
UP	軽～中等度増 著 増	HCP, AIP, HEP 溶血性貧血, 鉛中毒 CEP, VP PCT 多ハロゲン化芳香族化合物中毒	貧血, 赤血球 FP 値 臨床症状 (日光過敏症, 赤色尿など) 赤血球中 UP, CP 値, 日光過敏症, 赤色尿 皮膚症状, 肝障害, C 型肝炎の合併原因物質の検索, 職場～住環境など
7P	著 増	PCT, VP, CEP, HEP 多ハロゲン化芳香族化合物中毒	(上記) (上記)
CP I	微 増 軽～中等度増 著 増	Dubin-Johnson 症候群, Roter 症候群 各種ポルフィリン尿症 (表 5 参照) 肝臓障害, PCT 鉛中毒, 溶血性貧血, EPP CEP, HEP	肝障害, 黒色肝など 原因物質の検索, 職場～住環境など 赤血球中 ZP, FP 値 臨床症状 (日光過敏症, 肝障害など)
CP III	微 増 軽～中等度増 著 増	各種ポルフィリン尿症 AIP, HEP, 鉛中毒 鉛中毒, HCP, VP	原因物質の検索, 職場～住環境など (上記), 臨床症状 (神経症状, 皮膚症状など) (上記)

報告者および測定法の違いにより基準値に大きな幅があることなどの理由で、デシジョンレベルを数値で表示することは困難である。そこで、便宜上、微増 (1~2 倍)、軽～中等度増 (ALA, PBG : 2~5 倍, UP, CP : 2~10 倍) および著増とする。

ALA : δ-アミノレブリン酸, PBG : ポルホピリノーゲン, UP : ウロポルフィリン, 7P : ヘプタカルボキシルポルフィリン, CP : コプロポルフィリン, FP : 遊離型プロトポルフィリン, ZP : 亜鉛結合型プロトポルフィリン, AIP, ADP, VP, HCP, HEP, CEP, PCT, EPP は表 3 参照。

表 2 尿中ポルフィリンおよびその前駆物質の基準値

報告者および機関	ALA	PBG	UP	CP
Mauzerall and Granick	2.5mg/日>	1mg/日>		
Watson	0.3mg/日>	0	10~30 μ g/日	100~250 μ g/日
佐々木	1.8mg/日>	0.9mg/日>	0~1.68 μ g/日	28~250 μ g/日
浦田	0.8~2.8mg/l	0~0.8mg/l	5~30 μ g/日	50~120 μ g/日
佐々	2.1mg/日>	2.2mg/日>	0~21 μ g/日	100~250 μ g/日
SRL	5mg/l>	2mg/日>	20 μ g/日>	100 μ g/日>
BML	5mg/l>	2mg/日>	2~25 μ g/g Cr	8~168 μ g/g Cr
住金バイオサイエンス	2mg/日>	2mg/日>	20 μ g/日>	110 μ g/日>
近藤	3mg/g Cr>	2mg/g Cr>	30 μ g/g Cr>	200 μ g/g Cr>

これら尿中ポルフィリン関連物質の量が減少する疾患というのは特になく、高値の場合に問題となる。

CP I/III異性体の比率は通常1以下である。Cr:クレアチニン。

■ 基準値 (表 2)

尿中出现するポルフィリンとその前駆物質は主に骨髓赤芽球および肝のポルフィリン代謝(またはヘム合成)経路の過程で生産される中間体あるいは中間体由来の酸化物である。その測定という場合にはポルフィリン前駆体(ALA, PBG)およびポルフィリン体(UP, 7P, CP I型とIII型)の分画分析が臨床上重要となる。プロトポルフィリンは溶解度が低いため尿中には出現しない。

1. ALA および PBG

ALAの測定はイオン交換カラム・比色法からHPLC法に変わりつつあるが、PBGはイオン交換カラムを用いた比色法が一般的である。

基準値は測定法や検査機関により異なる。ALAはHPLC(高速液体クロマトグラフィー)および比色法ともに5mg/日以下、PBGは2mg/日以下と考えてよい。

2. UP, CP, 7P

ポルフィリンの測定はポルフィリン特有のスペクトルから直接判断する方法、溶媒抽出法、薄層クロマトグラフィー法など分析目的により多数が報告されているが、どれも夾雑物の影響を受けるために注意を要する。正確な分析にはHPLCによる分画分析が望ましい。

基準値は報告者によりかなりな幅があるが、これは試料の前処理および測定法の違いによる。基準値はおのおの1日量としてUP:30 μ g, CP:250 μ g, 7P:10 μ g以下と考えてよい。

■ 測定上の注意¹⁾

1. ALA, PBGの測定

1) ALAはアルカリ性だと分解するので、保存する場合はpH4~6に調整する。

2) PBGは明るい室温下に長時間放置するとポルフィリノーゲンに変化し、PBG量が減少するので、新鮮尿または凍結尿で測定する。Watson-Schwartz法では尿中PBGが5mg/l以上でピンク色、9mg/l以上で紅色となり急性ポルフィリン症(AIP, VP, HCP)が疑われるが、ウロビリノーゲン、インドール化合物が混入している場合には偽陽性となる。

2. UP, CP, 7Pの測定

1) HPLC法などで直接測定を行う場合は新鮮尿中の90%以上が蛍光のない還元型のポルフィリノーゲンであるため、ヨウ素を含む酢酸液などでポルフィリンに変換させたのちに測定する。

2) 尿中pHにより測定値が変化するので、pHを一定にする。

3) ポルフィリンは光により分解しやすいので必ず遮光する。

4) 尿は冷暗所で24時間尿を集め、その一部を用いる。

5) スポット尿での測定値は尿中クレアチニン濃度で補正する。

■ 検査によって何がわかるか

表1, 3にあげたような疾患の診断に重要である。

表3 尿中ポルフィリン代謝産物の異常高値を示す疾患

ポルフィリン症 (略語)		障害酵素	血液	尿	糞便	参考 (臨床症状)	
赤芽球性	皮膚型	先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)	UROS	CP, ZP	UP > CP	CP	日光過敏症, 赤色尿
		赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)	FeC	FP	肝障害により CP I	PP	日光過敏症, 肝障害
		肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	UROD	FP, CP	UP, 7P	PP, iso-CP	日光過敏症, 肝障害
		晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	UROD	正常	UP, 7P	iso-CP, CP > PP	日光過敏症, 肝障害
急性	肝性	ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP)	ALAD	正常	ALA, CP III	CP, PP	神経症状
		急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	PBGD	正常	ALA, PBG	PP > CP	神経症状
		遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)	CPO	正常	CP III, ALA, PBG	CP > PP	神経症状, 日光過敏症
		多様性ポルフィリン症 (VP)	PPO	正常	CP > UP, ALA, PBG	PP > CP, X-P	神経症状, 日光過敏症
鉛中毒			ZP > FP	CP III, ALA	CP, PP	曝露歴, 貧血, 末梢神経症状	
鉄欠乏性貧血			ZP > FP	ALA	PP > CP	貧血	
溶血性貧血			FP > ZP	UP, 7P	PP > CP	貧血	

UROS: ウロポルフィリノーゲンIII合成酵素, FeC: フェロキラーターゼ, UROD: ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素, ALAD: δ-アミノレブリン酸脱水酵素, PBGD: ポルホビリノーゲン脱アミノ酵素, CPO: コプロポルフィリノーゲン酸化酵素, PPO: プロトポルフィリノーゲン酸化酵素. (文献2,3)より引用)

■ どのようなときに検査するか

1. ALA, PBG

ALAは急性ポルフィリン症や鉛中毒が疑われるときには必須の検査である。

PBGは急性ポルフィリン症(AIP, VP, HCP)においてのみ増量し、診断的価値が高い。また、本症では急性～亜急性に出現する腹痛、嘔吐、ニューロパチーなどを特徴とするため、表4に示した疾患と誤診されることも少なくない。特に若い女性で、このような症状をみるときは、本症を疑い、尿中PBGを検査する。

2. UP, CP, 7P

原因不明の光線過敏症で、皮膚露出部に紅斑、水疱形成、瘢痕形成、色素沈着、皮膚脆弱性などをみる場合は、皮膚型のポルフィリン症を疑い、尿中ポルフィリンを測定する。鑑別診断には血液および糞便中のポルフィリン量も分画測定する必要がある。新生児、乳児で赤色尿(おしめが赤くなる)をみるときは遺伝性ポルフィリン症(特にCEP)を疑い、尿中ポルフィリンの分画分析を行う。

■ 異常となる疾患/異常となる薬物

1. ALA

急性ポルフィリン症の急性期、鉛中毒などで著増する。

2. PBG

ADPを除いた急性ポルフィリン症に特異的に出現する。AIPでは寛解期、潜在性のものでも軽度～中等度増量する。鉛中毒では正常である。

3. UP

CEP, VP, PCTで著増する。HCPの急性期では軽度～中等度増加、AIPでも症状の進行に従って増加する。

4. 7P

PCT, VP, CEP, HEPで増量するが、UPの方が多量。ただし、ポルフィリン症の中で最も頻度の高いPCTの判定には重要である。

5. CP

CEP, HCP, VPで著増する。HCP, VPのCPはIII型異性体が著増するが、CEPではI型異性体が著増するので鑑別が可能である。鉛中毒では中等度III型異性体が増量する。

その他、ポルフィリン尿症(表5)ではCPが微増～中等度増量する。Dubin-Johnson症候群ではI/III異性体比率が健常値と完全に逆転する。

■ 検査の総合評価

ポルフィリン症や鉛中毒などのポルフィリン代謝異常症の病型診断は尿中ポルフィリン関連

表4 急性ポルフィリン症の際、誤診されやすい疾患

急性腹症	妊娠悪阻
イレウス	末梢神経炎
結石(胆嚢, 腎, 尿管)	Guillain-Barré 症候群
虫垂炎	ヒステリー・心因反応
消化性潰瘍	てんかん
急性膀胱炎	うつ症
卵巣軸捻転	その他
子宮外妊娠	
肝障害	

(文献4)より引用)

物質の測定だけでなく、血液および糞便中のポルフィリン量も併せて検査し、総合的に判断することによって可能となる(表3)。それでも確定できない場合は、血液中の酵素活性または遺伝子診断により判定する。

■ 予想外の値が得られた場合にはどうするか

鉛中毒の場合は鉛中毒特有の鉛蒼白、貧血、歯肉の鉛線、伸筋麻痺、好塩基性斑点白血球などがみられるが、尿中ALA、CP IIIの増量と臨床症状(腹痛、神経症状など)から急性ポルフィリン症(特にHCP)との鑑別が問題となることがある。職場環境などから鉛中毒が疑われる場合には、血中のZPと尿中ALAを測定し、高値の場合には血中鉛量の測定が必要であるが、この場合は体内鉛量(血中鉛、動員試験値など)と健康影響が量-影響(反応)関係にあることが必要である。

■ 異常値がみられた場合の検査の進め方と対応

ALAのみが異常高値を示した場合は急性ポルフィリン症または鉛中毒が疑われ、血中鉛、ZP、ALAD活性、尿中ポルフィリンなどを測定し、これらの鑑別診断を行う。

ALA、PBGがともに異常高値を示した場合は急性ポルフィリン症(AIP、VP、HCP)と考えられ、尿、血液、糞便中のポルフィリンを測定し、鑑別診断する。使用薬剤については禁忌となる薬剤が多く、また、安全と考えられている薬剤であっても、症例によっては症状を増悪することがあるので、薬剤使用の場合は十分な注意を要する⁵⁾。

ポルフィリン分画が異常高値を示した場合は皮膚型または急性ポルフィリン症の鑑別を行い、原因となる誘発因子があればこれを取り除

表5 ポルフィリン尿症を起こす疾患および薬物

1. 体質性黄疸	Dubin-Johnson 症候群, Roter 病
2. 肝胆道疾患	閉塞性黄疸, 胆汁うっ滞症, アルコール性肝障害, 急性・慢性肝炎, 肝硬変, 原発性胆汁性肝硬変, 肝癌, 薬物性肝障害, ヘモクロマトーシスなど
3. 血液疾患	悪性貧血, 溶血性貧血, 鉄欠乏性貧血, 鉄芽球性貧血, 白血病など
4. 代謝疾患	糖尿病, 甲状腺機能亢進症など
5. ビタミン欠乏症	ナイアシン, ビタミン B ₂ , B ₆ 欠乏など
6. 金属, 薬剤, 化学物質曝露	重金属(鉛, 水銀, ヒ素, 銅, 鉄, 錫, 金, 銀, 亜鉛, タリウム, ベリリウムなど), 多ハロゲン化芳香族化合物(HCB, PCBなど), アリル基含有化合物, 四塩化炭素, フェノバルビタール, Sedormid®, カルバマゼピン, フェンスクシミド, DDC, ビル, アルコール, トリクロロエチレンなど

ポルフィリン尿症はポルフィリン症としての症状を欠き、何らかの機序により尿中のポルフィリン(多くはCP)が増加するものをいう。(文献4)より引用)

く。また、各病状に応じた対症療法を行うとともに家族歴の聴取を行いキャリアの早期診断をする。

文 献

- 1) 近藤雅雄: ポルフィリン, ポルフィリン前駆体の測定法, 特集ポルフィリン症, 日本臨牀 53: 1357-1382, 1995
- 2) Kondo, M., Yano, Y., Shirataka, M. et al.: Porphyria in Japan: compilation of all cases reported through 2002. Int J Hematol 79: 448-456, 2004
- 3) 近藤雅雄: ポルフィリン症. 医学のあゆみ 190(13): 1123-1127, 1999
- 4) 矢野雄三, 近藤雅雄: ポルフィリン, ヘム. 日本臨牀(別冊: 先天性代謝異常症候群(下)), p.121-135, 1998
- 5) 近藤雅雄, 中山 健, 矢野雄三: ポルフィリン症と薬剤. ポルフィリン 8(2): 87-96, 1999

光線過敏を伴うポルフィリン症

川原 繁*

Key words

光線過敏症、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、肝障害

症例のポイント

- ・ポルフィリン症とは、ヘムの代謝経路における酵素の障害により種々の症状を呈する疾患群である。
- ・光線過敏を伴うポルフィリン症の中で、わが国に比較的多いのは、小児期に発症する骨髄性プロトポルフィリン症(erythropoietic protoporphyria, 以下, EPP)と、中年以降に発症する晩発性皮膚ポルフィリン症(porphyrria cutanea tarda, 以下, PCT)である。
- ・15歳男子のEPPと、70歳男性のPCTを報告した。
- ・EPPでは、ときに重篤な肝障害を合併し、致死的経過をたどることがあるため、早期診断が重要である。

症例1 15歳、男。

初診 2006年3月。

主訴 日光曝露後に生じる顔と手の灼熱感と発赤、腫脹。

家族歴 兄に同症あり。

既往歴 特記事項なし。

現病歴 3歳ごろから、戸外で遊んだ後、顔と手にちくちくとした疼痛と発赤・腫脹が生じ、数日で軽快したという。その後は放置していたが、2006年2月中旬、スキーに行った夜から、顔に疼痛

を伴った発赤とびらんを生じたため、当科を受診した。

現症 初診時、両頬に淡い紅斑があり、多数の淡褐色小色素斑および浅い虫食い状の癬痕がみられた(図1)。鼻翼の先端には痂皮を付着した紅斑がみられた。手背にも少数の小褐色斑がみられた(図2)。

臨床検査成績 RBC $484 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Hb 11.6 mg/dl, Ht 35.2%。白血球数およびその分画、血小板数に異常なし。ALT 43 IU/l, AST 65 IU/l。血中プロトポルフィリン $3,534 \mu\text{g}/\text{dl}$ RBC (基準値は30～86)。尿中ウロポルフィリン $42 \mu\text{g}/\text{g-CRE}$ (基準値は36以下)、コプロポルフィリンは $66 \mu\text{g}/\text{g-CRE}$ (基準値は170以下)。

病理組織学的所見 左手背の小褐色斑から生検した。H-E染色像では、真皮上層の血管を取り囲むように弱好酸性の無構造物が認められ、その周囲には少数のリンパ球浸潤がみられた(図3)。好酸性無構造物はPAS染色陽性であった(図4)。

鑑別診断 小児期に発症する光線過敏症が鑑別診断としてあげられる。

色素性乾皮症：光線過敏および皮膚癌が生じやすいことを特徴とする常染色体劣性遺伝性疾患で、全部で8群が知られている。わが国ではA群とバリエーション群が多く、前者では乳児期から重篤な光線過敏を示し、光線テストでは、最少紅斑量(MED)の著しい短縮および紅斑反応の遷延化がみられる。

* Kawara, Shigeru (准教授) 近畿大学医学部皮膚科学教室(〒589-8511 大阪狭山市大野東377-2)