

## 254 ポルフィリン症

### ○ 概要

#### 1. 概要

ヘム代謝系に関わる8つの酵素のいずれかの活性低下により、ポルフィリン体あるいはその前駆体が蓄積することによって発症する、まれな遺伝性疾患である。現在、9つの病型に分けられる。病態の大部分が不明であり、根治療法がない。各病型間で症状にオーバーラップがあり、診断が非常に難しく、確定診断には遺伝子診断が重要である。

#### 2. 原因

遺伝子変異の関与は確実であるが、病態についてはかなりの部分が未解明である。

#### 3. 症状

光線過敏(日焼け、熱傷様症状)、消化器症状(激しい腹痛、下痢、便秘、嘔吐、肝不全)、神経症状(痙攣、麻痺、意識障害)が主である。一度発症すれば、これらの症状は生涯続く。

#### 4. 治療法

光線防御、近年、急性症状に対してヘミン投与などの対症療法を行うことができるようになった。また、RNA 干渉治療薬ギボンランが使用できるようになった。

#### 5. 予後

全身熱傷様症状、消化器症状、神経症状を起こすと予後不良である。肝不全例では肝移植が必要になる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(令和元年度医療費受給者証保持者数)  
100人未満
2. 発病の機構  
不明(遺伝子変異の関与が示唆される。)
3. 効果的な治療方法  
未確立
4. 長期の療養  
必要
5. 診断基準  
あり(研究班作成の診断基準あり。)
6. 重症度分類  
研究班作成の重症度分類を用い、重症を対象とする。

○ 情報提供元

「神経皮膚症候群におけるアンメットニーズを満たす多診療科連携診療体制の確立」  
研究代表者 神戸大学大学院医学研究科 教授 錦織 千佳子

## <診断基準>

以下の急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)、赤芽球性プロトポルフィリン症(骨髄性プロトポルフィリン症)、先天性赤芽球性ポルフィリン症(先天性骨髄性ポルフィリン症)、晩発性皮膚ポルフィリン症、X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(X連鎖優性プロトポルフィリン症)、肝性赤芽球性ポルフィリン症(肝性骨髄性ポルフィリン症)と診断されたものを対象とする。

### I. 急性ポルフィリン症の診断基準

#### 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、痙攣、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 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の3倍以上
- ②尿中ポルフォビリノーゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の10倍以上  
(緩解期にはALA、PBGが高値(正常上限の2倍以上)を示す。)

##### 3) 遺伝子検査

ヒドロキシメチルビラン合成酵素(hydroxymethylbilane synthase)(ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素)遺伝子(HMBS)の異常を認める。

##### 4) 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解離性障害、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

##### 5) 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<sup>\*</sup>、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、抗痙攣薬、経口避妊薬、エストロゲン製剤などが知られている。

## <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを急性間欠性ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、及び2)の①、②双方を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。
- B. 1)の臨床所見のいずれか、及び3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。

## 2. 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyrinemia: 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、痙攣、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 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の1.5倍以上  
ポルフォビリノーゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の2倍以上
- 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倍以上  
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の3倍以上
- 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) 遺伝子検査

コプロポルフィリン酸化酵素(coproporphyrinogen oxidase)遺伝子(CPOX)の異常を認める。

### 4) 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解離性障害、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

### 5) 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

### <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを遺伝性コプロポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、及び2)の①から③を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの。
- B. 1)の臨床所見のいずれか、及び3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。

## 3. 多様性ポルフィリン症(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、痙攣、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 $\delta$ -アミノレブリン酸(ALA)の著明な増加: 正常値平均値の1.5倍以上  
ポルフォビリノーゲン(PBG)の著明な増加: 正常値平均値の1.5倍以上
- 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倍以上  
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の4倍以上
- 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) 遺伝子検査

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(protoporphyrinogen oxidase)遺伝子(*PPOX*)の異常を認める。

## 4) 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解離性障害、⑤鉛中毒症、⑥他のポルフィリン症

## 5) 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

## <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)とする。

- A. 1)の臨床所見のいずれか、及び2)の①から③を全て満たし、4)の除外診断を否定できるもの。
- B. 1)の臨床所見のいずれか、及び3)を満たし、4)の除外診断を否定できるもの。

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

PEG: ポルフォピリノーゲン、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

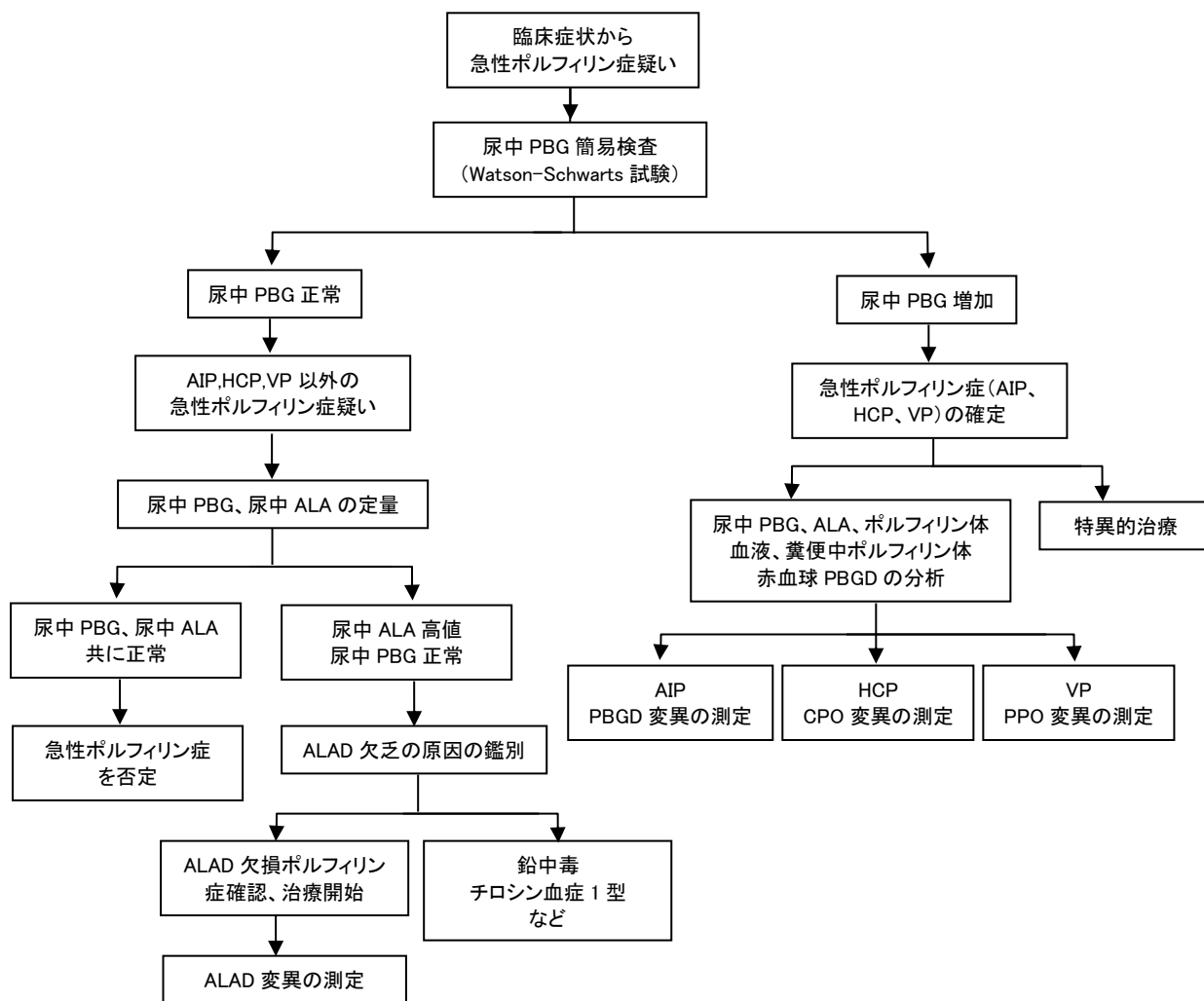


図1 急性ポルフィリン症診断フロー

## II. 皮膚型ポルフィリン症の診断基準

### 1. 赤芽球性プロトポルフィリン症(骨髄性プロトポルフィリン症)(Erythropoietic Protoporphyrinemia: 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倍以上
- 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) 遺伝子検査

フェロケラターゼ(ferrochelatase)遺伝子(*FECH*)の異常を認める。

#### 5) 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。)

#### <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを赤芽球性プロトポルフィリン症(骨髄性プロトポルフィリン症)とする。

- A. 1)の臨床症状、及び3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。
- B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

### 2. 晩発性皮膚ポルフィリン症(Porphyrin 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倍以上  
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倍以上
- ②尿中ポルフォビリノーゲン・ $\delta$ -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) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase) 遺伝子 (*UROD*) の異常を認める。

#### 5) 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)によるもの

#### 6) 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)

#### <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを晩発性皮膚ポルフィリン症とする。

- A. 1)の臨床症状、及び3)の①から③の全てを満たし、5)の除外診断を否定できるもの。
- B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

### 3. 先天性赤芽球性ポルフィリン症(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 倍以上  
コプロポルフィリンの著明な増加: 正常値平均値の 60 倍以上
- 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) 遺伝子検査

ウロポルフィリノーゲンⅢ合成酵素 (uroporphyrinogen III synthase) 遺伝子 (*UROS*) の異常を認める。

#### 5) 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



#### <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを先天性赤芽球性ポルフィリン症(先天性骨髄性ポルフィリン症)とする。

A. 1)の臨床症状、及び3)の①、③の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

#### 4. X連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(X連鎖骨髄性プロトポルフィリン症、X連鎖優性プロトポルフィリン症) (X-linked Erythropoietic Protoporphyrria: XLEPP)

##### 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倍以上

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)遺伝子検査

デルタアミノレブリン酸合成酵素2型( $\delta$ -aminolevulinatase 2)遺伝子(ALAS2)の異常を認める。

##### 5)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)

#### <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものをX連鎖赤芽球性プロトポルフィリン症(X連鎖優性プロトポルフィリン症)とする。

A. 1)の臨床症状、及び3)の①、④の双方を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

B. 2)の臨床所見のいずれか、及び4)を満たし、5)の除外診断を否定できるもの。

#### 5. 肝性赤芽球性ポルフィリン症(肝性骨髄性ポルフィリン症)(Hepatoerythropoietic Porphyria: HEP)

##### 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倍以上  
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倍以上
- ②尿中ポルフォビリノーゲン・ $\delta$ -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) 遺伝子検査

ウロポルフィリンノーゲン脱炭酸酵素 (uroporphyrinogen decarboxylase) 遺伝子 (*UROD*) の病的変異をホモ接合性に認める。

### 5) 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
- 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)

### 6) 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)

#### <診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを肝性赤芽球性ポルフィリン症 (肝性骨髄性ポルフィリン症) とする。

- A. 1) の臨床症状、及び3) の①から③の全てを満たし、5) の除外診断を否定できるもの。
- B. 2) の臨床所見のいずれか、及び4) を満たし、5) の除外診断を否定できるもの。

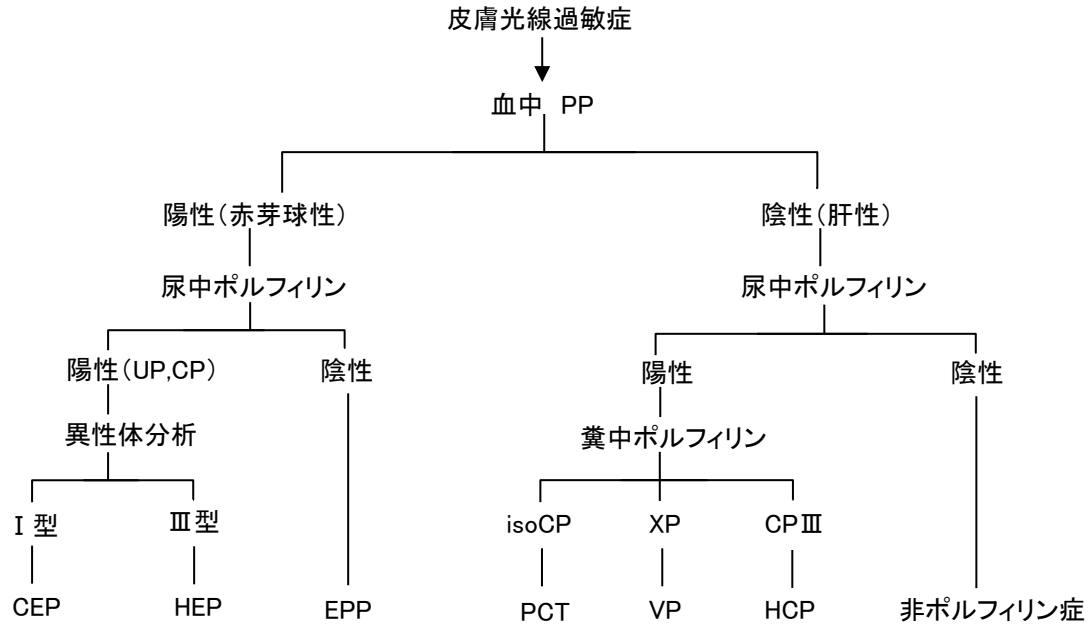


図2 皮膚型ポルフィリン症の鑑別診断

表2. ポルフィリン症の分類と特徴的な生化学的所見

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

分類	ポルフィリン症病型	障害酵素	尿中ポルフィリン及びその前駆体	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	AIP	HMBS	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
	臓	VP	PPOX	CP III, UP III, ALA, PBG	正常範囲内	PP > CP, XP	CP III, PP
		HCP	CPOX	CP III, ALA, PBG	正常範囲内	CP III	CP III
皮膚型	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)
	骨髓型	CEP	UROS	UP I > CP I	CP, PP (ZP)	CP I	UP I, CP I
		EPP	FECH	肝障害により CP I	PP (FP)	PP	PP (FP)

## <重症度分類>

重症を対象とする。

以下の臨床症状のいずれか1項目以上を有するものを重症とする。

- ① 患者の手掌大以上の大きさの水疱・びらんを伴う日光皮膚炎がある場合。
- ② 手指の機能全廃又はそれに準じる障害。
- ③ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腹部痙痛発作がある場合。
- ④ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の脱水症状を伴う下痢を認める場合。
- ⑤ 直近1年間で2回以上入院加療を要する程度の腸閉塞症状を呈する便秘を認める場合。
- ⑥ CHILD 分類で ClassB 以上の肝機能障害を認める場合。
- ⑦ 血中ヘモグロビン濃度が 10.0g/dL 未満となる溶血性貧血。
- ⑧ 急性間欠性ポルフィリン症、遺伝性コプロポルフィリン症、多様性ポルフィリン症(異型ポルフィリン症)については、脱力、意識障害、球麻痺症状、低ナトリウム血症を認める場合。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。