

ポルフィリン症診療ガイドライン 2025

ポルフィリン症診療ガイドライン策定委員会

清水忠道¹⁾ 三澤 恵²⁾ 謙佐真治³⁾ 足立智英⁴⁾ 国定 充⁵⁾ 川原 繁⁶⁾
赤坂英二郎⁷⁾ 森脇真一⁸⁾ 錦織千佳子⁹⁾ 川田 晓¹⁰⁾

1. ガイドライン作成の背景と目標

本診療ガイドライン策定委員会は、厚生労働省難治性疾患政策研究事業の一環として発足したものである。ポルフィリン症はヘム代謝系に関わる9つの酵素のいずれかの活性低下あるいは上昇により、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、まれな代謝性疾患である^{1,2)}。現在、9つの病型に分けられるが、各病型間で臨床症状に重複があり、その多くは遺伝的背景に依存するため確定診断には遺伝子診断が重要である。また、責任遺伝子は知られているものの、病態の大部分が不明であり、根治療法がなく、肝不全例では肝移植が必要になるなど重大な転機をたどることもある³⁾。しかし、これまでポルフィリン症の診療ガイドラインは日本皮膚科学会を含め国内臨床医学系学会の承認を得たものが存在しなかった。そのため本診療ガイドラインでは、診断と重症度判定基準は厚生労働省研究班で提唱されたものに準じ、CQについては evidence based medicine (EBM) に基づく推奨度を記載し、国内外から発表された新しい知見を踏まえてポルフィリン症の診療を行うための指針を作成した。なお、略称一覧を表1に記載した。今後、診断技術や治療法の進歩に伴い改訂を行っていく必要があると思われる。

2. ガイドラインの位置づけ

本委員会は厚生労働科学研究費補助金事業（難治性

疾患政策研究事業）（平成28年度～令和7年度）の班員、研究協力者および日本皮膚科学会より委嘱された委員らにより構成され、2023年から委員会および書面審議を行い、本ガイドラインを作成した。その後パブリックコメントを募り、日本皮膚科学会ガイドライン委員会、理事会の承認を得て発表した。本ガイドラインは現時点における我が国のポルフィリン症の基本的、標準的診療の目安を示すものである。

3. 免責事項

本ガイドラインは本報告書作成の時点で入手可能なデータをもとに、ガイドライン作成委員の意見を集約的にまとめたものであるが、今後の研究結果によっては本報告書中の結論または勧告の変更を余儀なくされる可能性がある。また特定の患者および特定の状況によっては本ガイドラインから逸脱することも容認される。したがって治療を施した医師は、本ガイドラインを遵守したというだけでは過失責任を免れることはできないし、本ガイドラインからの逸脱を必ずしも過失とみなすこともできない。

4. 利益相反

本ガイドライン策定に要した費用はすべて日本皮膚科学会が負担しており、特定の団体、企業、製薬会社などから支援を受けてはいない。また、策定委員は、本ガイドラインの原稿作成、会議参加等に対する報酬を受け取っていない。なお、ガイドライン策定委員が関連特定薬剤の開発などに関与していた場合は、当該治療の推奨度判定に関与しないこととした。以下の項目についてガイドライン策定委員および各委員の一親等内の親族が、ポルフィリン症の診断・治療に関係する企業から何らかの報酬を得たかを申告した。対象期間は2022年1月1日から、2024年12月31日までとした。1. 役員、顧問報酬、2. 株式の利益、3. 特許権使用料、4. 講演料など、5. 原稿料など、6. 臨床研究費（受託研究費、共同研究費、治験研究費など）、7.

- 1) 富山大学学術研究部医学系皮膚科学（委員長）
- 2) 富山大学学術研究部医学系皮膚科学（事務局長）
- 3) 山形大学看護学科臨床看護学講座
- 4) 東京都済生会中央病院総合診療内科・神経内科
- 5) はりま姫路総合医療センター皮膚科
- 6) ソフィアひふ科
- 7) 弘前大学皮膚科
- 8) 大阪医科大学皮膚科
- 9) 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野/兵庫県赤十字血液センター
- 10) 近畿大学名誉教授

表1 略称一覧

略称	英語表記	日本語表記
ADP	aminolevulinate dehydratase deficiency porphyria	アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症
AHP	acute hepatic porphyria	急性肝性ポルフィリン症
AIP	acute intermittent porphyria	急性間欠性ポルフィリン症
ALA	δ -aminolevulinic acid	δ -アミノレブリン酸
ALAD	aminolevulinate dehydratase	アミノレブリン酸脱水酵素
ALAS	δ -aminolevulinic acid synthase	δ -アミノレブリン酸合成酵素
ATP	adenosine triphosphate	アデノシン三リン酸
CEP	congenital erythropoietic porphyria	先天性赤芽球性ポルフィリン症
CKD	chronic kidney disease	慢性腎臓病
CLPX	caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X	
CP	coproporphyrin	コプロポルフィリン
CPOX	coproporphyrinogen oxidase	コプロポルフィリノーゲン酸化酵素
CYP	cytochrome P450	シトクロム P450
EPP	erythropoietic protoporphyrin	赤芽球性プロトポルフィリン症
FAH	fumarylacetoacetate hydrolase	フマリルアセト酢酸ヒドローゼ
FECH	ferrochelatase	フェロケラターゼ
fPCT	familial porphyria cutanea tarda	家族性晩発性皮膚ポルフィリン症
GABA	γ -aminobutyric acid	γ アミノ酪酸
GATA1	GATA-binding factor 1	
GnRH	gonadotropin releasing hormone	性腺刺激ホルモン放出ホルモン
HCC	hepatocellular carcinoma	肝細胞癌
HCP	hereditary coproporphyrin	遺伝性コプロポルフィリン症
HCV	hepatitis C virus	C型肝炎ウイルス
HEP	hepatoerythropoietic porphyria	肝性赤芽球性ポルフィリン症
HFE	human homeostatic iron regulator	鉄恒常性調節因子
HMB	hydroxymethylbilane	ヒドロキシメチルビラン
HMBS	hydroxymethylbilane synthase	ヒドロキシメチルビラン合成酵素
MDS	myelodysplastic syndromes	骨髄異形性症候群
PAKD	porphyrin associated kidney disease	ポルフィリン関連腎臓病
PBG	porphobilinogen	ポルフォビリノーゲン
PBGD	porphobilinogen deaminase	ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素
PCT	porphyria cutanea tarda	晩発性皮膚ポルフィリン症
PEPT2	peptide transporter 2	ペプチドトランスポーター2
PPOX	protoporphyrinogen oxidase	プロトポルフィリノーゲン酸化酵素
PRES	posterior reversible encephalopathy syndrome	可逆性後白質脳症症候群
sPCT	sporadic porphyria cutanea tarda	孤発性晩発性皮膚ポルフィリン症
UP	uroporphyrin	ウロポルフィリン
UROD	uroporphyrinogen decarboxylase	ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素
UROS	uroporphyrinogen III synthase	ウロポルフィリノーゲンⅢ合成酵素
VP	variegate porphyria	多様性ポルフィリン症
XLP	X-linked protoporphyrin	X連鎖性ポルフィリン症

奨学寄付金、8. 企業などの寄付講座、9. 旅費、贈答品などの受領、開示内容等については、下記 URL を参照。

URL https://www.dermatol.or.jp/modules/guideline/index.php?content_id=25

5. エビデンスレベルと推奨度の決定事項

エビデンスレベルと推奨度決定基準については、日本皮膚科学会編「皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第2版」⁴⁾にて採用された基準を参照して作成した。

エビデンスレベルの分類

- I システマティックレビュー、メタアナリシス
- II 1つ以上のランダム化比較試験
- III 非ランダム化比較試験(統計処理のある前後比較試験を含む)
- IV 分析疫学的研究(コホート研究や症例対照研究)
- V 記述研究(症例報告や症例集積研究)
- VI 専門委員会や専門家個人の意見

表2 ポルフィリン症の病型と原因遺伝子

病型		ポルフィリン代謝酵素	原因遺伝子/遺伝子座	遺伝形式
急性 ポル フィリン 症	肝 性	急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	PBG 脱アミノ酵素 (PBGD)	HMBG1/11q23.3 常顕
		アミノレブリン酸脱水酵素欠損性 ポルフィリン症 (ADP)	ALA 脱水酵素 (ALAD)	ALAD/9q34 常潜
		多様性ポルフィリン症 (VP)	プロトポルフィリノーゲン 酸化酵素 (PPOX)	PPOX/1q22-23 常顕
		遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)	コプロポルフィリノーゲン 酸化酵素 (CPOX)	CPOX/3q12 常顕
皮膚 ポル フィリン 症	赤 芽球 性	晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	ウロポルフィリノーゲン 脱炭酸酵素 (UROD)	UROD/1p34 後天性 (type I)/ 常顕 (type II)/ 不明 (type III)
		肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	ウロポルフィリノーゲン 脱炭酸酵素 (UROD)	UROD/1p34 常潜
		先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)	ウロポルフィリノーゲンⅢ 合成酵素 (UROS)	UROS/10q25.2-q26.3 常潜
		赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)	フェロケラターゼ (FECH) Caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X (CLPX)	FECH/18q21.3 CLPX/15q22.31 常顕/常潜
		X 連鎖性ポルフィリン症 (XLP)	ALA 合成酵素 2型 (ALAS2)	ALAS2/Xp11.21 X 連

常潜、常染色体潜性遺伝；常顕、常染色体顕性遺伝；X 連、X 染色体連鎖性遺伝。

推奨度の分類

- A 行うよう強く推奨する (少なくとも1つの有効性を示すレベルIもしくは良質のレベルIIのエビデンスがある)。
- A* 行うよう推奨する (Aに相当する有効性のエビデンスがあるが、副作用などを考慮すると推奨度が劣る)。
- B 行うよう推奨する (少なくとも1つ以上の有効性を示す質の劣るレベルIIか良質のレベルIIIあるいは非常に良質のIVのエビデンスがある)。
- C1 選択肢の一つとして推奨する (質の劣るIII~IV、良質な複数のV、あるいは委員会が認めるVIのエビデンスがある)。
- C2 十分な根拠がないので (現時点では) 推奨しない (有効のエビデンスがない、あるいは無効であるエビデンスがある)。
- D 行わないよう推奨する (無効あるいは有害であることを示す良質のエビデンスがある)。

6. 定義・概念

ヘムはヘモグロビンをはじめ、ミオグロビン、シトクロムc、シトクロムP450 (CYP)、カタラーゼ、一酸化窒素合成酵素、ペルオキシダーゼなどを構成する生体機能の維持に重要な高分子であり、ヘムを合成す

る系はヘム合成経路と呼ばれる⁵⁾。ヘムはいくつかの種類のポルフィリン体を経て合成されることからポルフィリン代謝系とも呼ばれる。この系には9つの酵素が関与しており、最初のδ-アミノレブリン酸合成酵素 (ALAS) が律速酵素となって、ヘムの生成が制御されている。ポルフィリン症はヘム合成経路に関わる9つの酵素のいずれかの活性異常により、ヘム産生量の減少と同時に生体内にポルフィリン体あるいはその前駆物質が大量に生産、蓄積することによってさまざまな病的症状を呈する一群のポルフィリン代謝異常症である^{6,7)}。いずれの酵素が関与するかによって、現在では9の病型に分類される (表2)。これら9病型は臨床症状によって神経精神症状や消化器症状を主体とする急性ポルフィリン症と、皮膚症状を主体とする皮膚ポルフィリン症との2つに大別される。

各酵素活性の異常は遺伝的背景に依存するものが多いが、晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) のように飲酒やC型肝炎など後天的因子によるものもある。

急性ポルフィリン症には急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)、多様性ポルフィリン症 (VP)、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) およびアミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP) が含まれる。皮膚ポルフィリン症には先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)、赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)、X連鎖性ポルフィリン症 (XLP)、PCT、および肝性赤芽

球性ポルフィリン症（HEP）が含まれる。ポルフィリン症の主要症状は皮膚症状、神経精神症状、および消化器症状といわれるが、実際には病型によってこれらの症状の発現の程度は異なる。特に、急性ポルフィリン症は発作性に神経精神症状、および消化器症状を生じるが、発症には酵素の活性異常に加えて何らかの誘因（薬剤、飲酒、飢餓、月経などの性ホルモン変化、過労などのストレス等）が関与するのが特徴である。また、AIP と ADP は光線過敏症を含めた皮膚症状を発現しない。

7. 診断基準、重症度分類

7.1. 皮膚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（骨髓性プロトボルフィリン症）(Erythropoietic Protoporphria : EPP)

(1) 臨床症状

光線過敏症状：光線曝露中から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、顔面の虫食い状小瘢痕、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：基準値上限の3倍以上⁸⁾

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) 遺伝学的検査

フェロケラターゼ (FECH) 遺伝子に病的バリアントを認め、対側のアリルに遺伝子多型 IVS3-48C がある。もしくは Caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X (CLPX) 遺伝子に病的バリアントを認める。

(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他の光線過敏症（種痘様水疱症、多形日光疹、慢性光線性皮膚炎など）

＜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（骨髓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を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

B. (2) の臨床所見のいずれか、及び (4) を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

2) 晚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：光線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、露光部の瘢痕、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：基準値上限の3倍以上⁸⁾

尿中ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加

②尿中ポルフォビリノーゲン・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) 遺伝学的検査

家族性 PCT ではウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD) 遺伝子の病的バリアントをヘテロ接合性に認める。

(5) 除外診断

①他の光線過敏症（多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、光線過敏型蕁麻疹など）

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）がある。

<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を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。
- B. (2) の臨床所見のいずれか、及び (4) を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

3) 先天性赤芽球性ポルフィリン症（先天性骨髓性ポルフィリン症）(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、短時間の光線曝露により、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尿中ウロポルフィリンの著明な増加
- 尿中コプロポルフィリンの著明な増加
- ②赤血球中コプロポルフィリンの著明な増加
- ③溶血性貧血
- ④赤血球蛍光が陽性

(4) 遺伝学的検査

ウロポルフィリノーゲン III 合成酵素 (UROS) 遺伝子に病的バリアントを認める。

(5) 除外診断

- ①光線過敏症：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（先天性骨髓性ポルフィリン症）とする。

- A. (1) の臨床症状、及び (3) の①、③の双方を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。
- B. (2) の臨床所見のいずれか、及び (4) を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

4) X 連鎖性ポルフィリン症（X 連鎖骨髓性プロトボルフィリン症、X 連鎖優性プロトボルフィリン症）(X-linked Protoporphria : XLP)

(1) 臨床症状

光線過敏症状：光線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、顔面の虫食い状小瘢痕、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赤血球中プロトボルフィリンの著明な増加
- 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) 遺伝学的検査

δ-アミノレブリン酸合成酵素 2 型 (ALAS2) 遺伝子に病的バリアントを認める。

(5) 除外診断

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

<診断のカテゴリー>

以下のいずれかを満たすものを X 連鎖性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) の各疾患を否定できるもの。
- B. (2) の臨床所見のいずれか、及び (4) を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

5) 肝性赤芽球性ポルフィリン症 (Hepatoerythropoietic Porphyria : HEP)

(1) 臨床症状

光線過敏症状：光線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、露光部の瘢痕、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
- 尿中ヘプタカルボキシルポルフィリンの著明な増加
- ②尿中ポルフォビリノーゲン・δ-アミノレブリン酸は正常範囲
- ③赤血球中プロトボルフィリンの増加

表3 急性ポルフィリン症の誘因

1) 誘因
感染、過労、手術、外傷、妊娠、月経、飢餓、過度の精神的ストレス、甲状腺ホルモン
2) 誘発剤
バルビツール酸、スルホンアミド、メプロバメート、ジフェニルヒダントイン、クロルジアゼポキシド、アルコール、クロロキン、スルホナール、トリオナール、麦角、スルホニル尿素、メチルドーパ、ピラゾロン、グルテチミド、イミプラミン、エストロゲン、ゲストゲン、5β-ヒドロキシステロイド、クロラムフェニコール、メトキシミド、ペニタゾシン
3) 発症剤
セドルミド、アリルイソプロピルアセトアミド、3',5'-ジカルボエトキシ-1,4-ジヒドロコリジン、カルバマゼピン、グリセオフルビン、ヘキサクロロベンゼン、メフェニトイント、フェンススキシミド

ポルフィリン・ヘムの生命科学 現代科学増刊 1995; 27: 145-153 を参考に作成

④露光部皮膚の血管周囲における PAS 陽性物質の沈着

(4) 遺伝学的検査

ウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素 (UROD) 遺伝子の両アリルに病的バリアントを認める。

(5) 除外診断

①他の光線過敏症 (多形日光疹、慢性光線性皮膚炎、光線過敏型蕁麻疹など)

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、ヘキサクロロベンゼンなど)

(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) がある。

<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とする。

A. (1) の臨床症状、及び (3) の①から③を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

B. (2) の臨床所見のいずれか、及び (4) を満たし、(5) の各疾患を否定できるもの。

7.2. 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皮膚症状 (光線過敏症) はみられない。

(2) 検査所見 (発作時)^{8,9)}

①尿中 δ-アミノレブリン酸 (ALA) の著明な増加: 基準値上限の 3 倍以上

②尿中ポルフォビリノーゲン (PBG) の著明な増加: 基準値上限の 5 倍以上

(寛解期には ALA、PBG が高値 (基準値上限の 2 倍以上) を示す。)

(3) 遺伝学的検査

ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 (PBGD) (別名: ヒドロキシメチルビラン合成酵素 (HMBS)) 遺伝子に病的バリアントを認める。

(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★、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酸系薬剤、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 (表 3, CQ8)。

<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) の各疾患を否定できるもの。

B. (1) の臨床所見のいずれか、及び (3) を満たし、(4) の各疾患を否定できるもの。

2) 遺伝性コプロポルフィリン症 (Hereditary Coproporphyrinosis : 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 δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：基準値上限の 1.5 倍以上

尿中ポルフォビリノーゲン（PBG）の著明な増加：基準値上限の 2 倍以上

②尿中ウロポルフィリンの著明な増加：基準値上限の 2 倍以上

尿中コプロポルフィリンの著明な増加：基準値上限の 3 倍以上

③赤血球中プロトポルフィリンは正常

（ただし、寛解期には尿中ALA、PBGは正常範囲内を示す）

(3) 遺伝学的検査

コプロポルフィリノーゲン酸化酵素（CPOX）遺伝子に病的バリアントを認める。

(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

＜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) の各疾患を否定できるもの。

B. (1) の臨床所見のいずれか、及び (3) を満たし、(4) の各疾患を否定できるもの。

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 δ-アミノレブリン酸（ALA）の著明な増加：基準値上限の 1.5 倍以上

尿中ポルフォビリノーゲン（PBG）の著明な増加：基準値上限の 1.5 倍以上

②尿中ウロポルフィリンの著明な増加：基準値上限の 2 倍以上

尿中コプロポルフィリンの著明な増加：基準値上限の 4 倍以上

③赤血球中プロトポルフィリンは正常

（ただし、寛解期には尿中ALA、PBGは正常範囲内を示す）

(3) 遺伝学的検査

プロトポルフィリノーゲン酸化酵素（PPOX）遺伝子に病的バリアントを認める。

(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、プロトポルフィリンの増加。

＜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) の各疾患を否定できるもの。

B. (1) の臨床所見のいずれか、及び (3) を満たし、(4) の各疾患を否定できるもの。

4) アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ALAD deficient porphyria : ADP)

(1) 臨床所見

①幼少期から発症することが多い。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）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：基準値上限の 8 倍以上

②尿中コプロポルフィリンの著明な増加：基準値上限の 8 倍以上

③尿中ポルフォビリノーゲン（PBG）：正常から基準値上限の 5 倍まで

④赤血球亜鉛結合型プロトポルフィリンの著明な増加

(3) 遺伝学的検査

ALA 脱水酵素（ALAD）遺伝子に病的バリアントを認める。

(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チロシン尿症、⑦他のポルフィリン

(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。

PBG の増加は見られないことが多い。

＜診断のカテゴリー＞

以下のいずれかを満たすものをアミノレブリン酸脱水酵素欠損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を満たし、(4) の各疾患を否定できるもの。

B. (1) の臨床所見のいずれか、及び (3) を満たし、(4) の各疾患を否定できるもの。

7.3. 重症度分類

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 Class B 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 10.0 g/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、異型ポルフィリン、アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症について、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。

8. 疫学

本邦では 1920 年に佐藤らが初めて報告して以来、2010 年 12 月までの 91 年間に 926 例のポルフィリン症が報告されている¹⁰⁾。最も多い病型は晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）の 328 例（35.4%）、次いで赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）が 203 例（21.9%）、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）が 198 例（21.4%）である。肝性赤芽球性ポルフィリン症（HEP）は 6 例（0.6%）、アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症（ADP）は 1 例（0.1%）と稀な病型である。2009 年に行われた厚生労働省のポルフィリン症研究班（研究代表者：近藤雅雄）の全国疫学調査¹¹⁾では、年間推定患者数は 208.0 人であり、EPP が 109.1 人と最多であった。その後の動向をみる目的で、令和元年度神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立研究班において、2018 年 9 月～2019 年 8 月までの 1 年間に診療された皮膚ポルフィリン症患者を再度疫学調査した結果、皮膚ポルフィリン症全体で 197 名、EPP 患者数は 179 名と推計された¹²⁾。日本国内の地域分布では西日本に多い傾向にある。PCT の大部分はアルコールなどが原因の後天性であり、海外での家族性 PCT (fPCT) は 20～30% とされている。本邦において fPCT は 4 家系しか知られておらず、そのうち 1 例のみでウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素（UROD）遺伝子の病的バリアントがみいだされている¹³⁾。また、2008 年に新型ポルフィリン症として報告された X 連鎖性ポ

ルフィリン症 (XLP) も本邦で 1 家系 3 例報告されているのみである¹⁴⁾。

一方、国際的にはいずれの病型も全世界的に分布するが、病型により偏りがある。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 人の頻度とされており、多様性ポルフィリン症 (VP) は南アフリカに多く人口 1,000 人に 3 人の頻度と言われている¹⁵⁾。しかし、その頻度は必ずしも明確ではない。その理由として、本症が稀な疾患であること、急性ポルフィリン症では急性期と間欠期があり、間欠期には無症状なことが多いこと、AIP に代表されるように遺伝的素因を持っていても誘因とされる要因が加わらないと発症しない場合もあること、EPP でみられるように非常に軽微な光線過敏症状が一過性にみられるにすぎない場合は見逃されてしまう可能性があることなどが考えられている¹⁶⁾。

9. 病因・病態

遺伝性ポルフィリン症は、ヘム合成経路の酵素異常によりポルフィリン体やその前駆体が体内に大量に产生・蓄積することで、多彩な症状を発症する希少な遺伝性疾患である。ヘムの合成には 9 つの酵素が関与するが、これらの酵素の活性低下もしくは活性上昇をもたらす遺伝子の病的バリアントが遺伝性ポルフィリン症の原因である^{1,5)}。ヘム生合成はミトコンドリア内でグリシンとサクシニル CoA から最初の酵素であるアミノレブリン酸合成酵素 (ALAS) の働きにより、δ-アミノレブリン酸 (ALA) が生成される。ALA は一度細胞質内に移動し、複数の酵素反応を経てコプロポルフィリノーゲン III を生成する。コプロポルフィリノーゲン III は再びミトコンドリア内に移動して、最終的にヘムを生成する (図 1)¹⁾。ALAS は肝臓など全ての臓器で発現している非特異型酵素 (ALAS1) と、赤血球系細胞のみで発現している赤血球型酵素 (ALAS2) の 2 つのアイソザイムが存在し¹⁷⁾、ALAS2 遺伝子の病的バリアントは X 連鎖性ポルフィリン症 (XLP) の病因となる。ポルフィリン症の臨床症状は障害された代謝酵素の前段階のポルフィリン体、およびポルフィリン前駆体と呼ばれる有毒な中間体の蓄積によって生じる¹⁸⁾。

＜皮膚ポルフィリン症＞

光線過敏症状を主体とする皮膚症状の発症機序は皮膚組織の赤血球や線維芽細胞に蓄積したポルフィリン

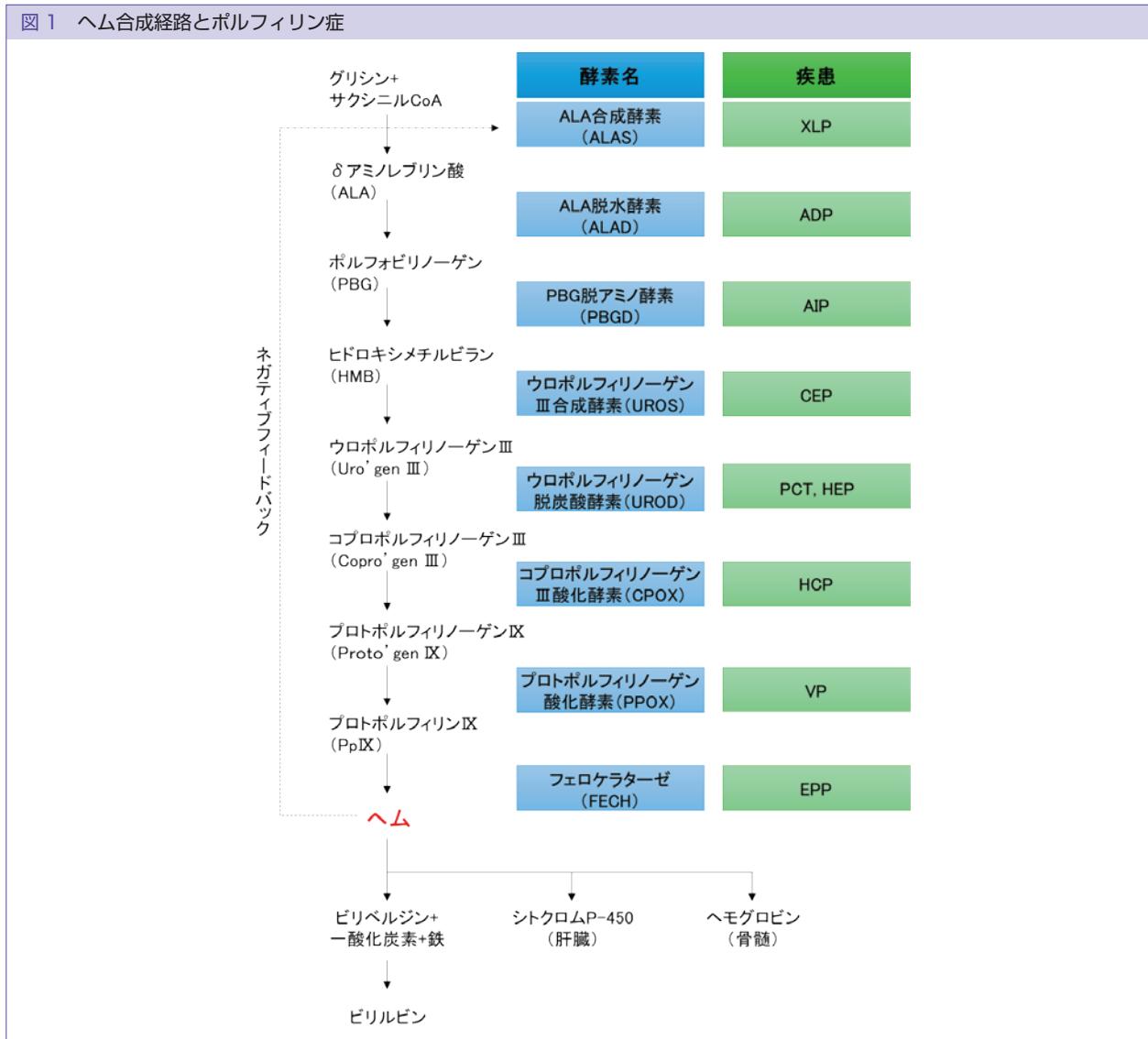
体に、表皮を透過した光線が照射されることにより生じる。光線を吸収したポルフィリン体が酸素分子を元に活性酸素種や過酸化脂質を発生させる。この活性酸素種が赤血球や線維芽細胞の細胞膜を傷害するとともに、インターロイキン (IL)-1 や IL-6 などの炎症性サイトカインやコラゲナーゼの増加を引き起こし^{19,20)}、さらには蛋白質などの生体高分子や毛細血管内皮を傷害することにより紅斑、水疱などの皮膚症状が生じると考えられている。

1) 赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)

EPP の原因遺伝子はフェロケラターゼ (FECH) 遺伝子および Caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X (CLPX) 遺伝子である。本症の大多数は FECH 遺伝子の病的バリアントにより生じ、常染色体顕性であるが浸透率は低く、欧米では 10% 程度とされる。この低い浸透率の理由として、多くの EPP は FECH の活性が 30% に低下することにより発症するため、FECH 遺伝子の病的バリアントに加えて、もう一方のアリルの FECH 遺伝子のインtron 3 領域に FECH mRNA 産生を減少させる遺伝子多型 (IVS3-48C) が存在することが必要になるためと報告されている²¹⁾。日本人の IVS3-48C のアリル頻度は約 45% であり、欧米人の約 6 倍高い²²⁾。このことは、日本人 EPP の浸透率が欧米に比べて高いことを示唆している。また、通常 FECH 遺伝子に病的バリアントがない場合、IVS3-48C を両アリルに有していても無症状であるが、本邦の一部の患者で光線過敏症と軽度の赤血球中プロトポルフィリン增加を認める症例が存在し、不全型 EPP として報告されている²³⁾。一方、FECH 遺伝子の両方のアリルに病的バリアントを持つ常染色体潜性遺伝の EPP の報告もある²⁴⁾。

EPP においてプロトポルフィリンは全体の約 80% が骨髄の赤芽球系細胞で产生され、残り 20% 弱が肝臓で产生される³⁾。造血過程を経て循環血に流入した成熟赤血球は多量の遊離プロトポルフィリンを含んでおり、一部のプロトポルフィリンは血漿中でアルブミンと結合して存在する。このプロトポルフィリンは肝臓に取り込まれて、大部分は未変化体のまま胆汁中に分泌されて腸管に排出されるが、そこで一部は吸収されて肝臓に取り込まれ (腸肝循環)、残りは糞便に排泄される。

EPP の原因酵素である FECH はプロトポルフィリンに鉄をキレートしヘムを产生する酵素であるが、鉄以外の金属も利用でき、ヘモグロビン化後の残りのプ



Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL: Porphyria, N Engl J Med 2017;377:862-872. より一部改変し転載

プロトポルフィリンに亜鉛をキレートする触媒作用もある。EPPではFECH活性が低下しているため、ヘム合成も亜鉛結合型プロトポルフィリンの生成も制限される²⁵⁾。その結果EPPではプロトポルフィリン総量が著しく増加し、その内訳は金属をキレートしていない遊離プロトポルフィリンが85~100%と優位であると報告されている^{6,26)}。

多量のプロトポルフィリンを含む赤血球が皮膚の毛細血管で光線曝露を受けると、プロトポルフィリンが光励起されて活性酸素種を発生する。この活性酸素種は赤血球や血管内皮細胞をはじめ、周囲の組織に損傷を与えることにより紅斑、紫斑、水疱などの皮膚病変を形成する^{27~31)}。この反応に補体の活性化や肥満細胞

の脱顆粒が関与していることも示唆されている。また、肝臓での処理能力を超える量のプロトポルフィリンが肝臓に蓄積すると、脂溶性であるプロトポルフィリンは微小胆管、あるいは肝細胞内で結晶化し、胆汁うっ滞性肝障害を惹起する。これが長時間持続することで肝線維症、さらには肝不全に至ると考えられているが、肝不全に至る症例はEPPの数%であり、不可逆な肝障害を誘導する特定の因子は不明である³⁾。常染色体潜性遺伝性EPPでは常染色体顯性遺伝性EPPに比べFECH酵素活性が低く、かつ肝障害を併発する割合が高いこと³²⁾、赤血球中プロトポルフィリンが1,500 mg/dLRBC以上の場合に肝障害のリスクが高くなること³³⁾、肝機能障害発症例の方が非発症例より赤血球中

プロトポルフィリンが有意に高値であり、重症例の方が軽～中等症例と比較して赤血球中プロトポルフィリンが有意に高値であること³⁴⁾から、赤血球中プロトポルフィリン値が高いほど肝障害を生じるリスクが高いと想定される (CQ11)。

またEPPの新しい原因として近年報告されたCLPXはヘム合成経路における最初の酵素であるALASのうち、赤芽球系で特異的に発現しているALAS2の合成・分解を調整する酵素である³⁵⁾。CLPXの活性低下により、ヘム合成経路が活性化することでプロトポルフィリンの増加を生じEPPを発症する。現時点では本邦での報告例はない。

2) 晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)

PCTはウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)が遺伝的または後天的に活性低下をきたし大量に生じたウロポルフィリノーゲンが、肝臓で酸化されウロポルフィリン(UP)となり、UPが皮膚に蓄積することにより光線過敏症を生じる疾患である。後天的因子で発症する孤発性PCT(sporadic PCT:sPCTもしくはI型PCT)とURODの遺伝子変異による家族性PCT(familial PCT:fPCTもしくはII型PCT)に大別される³⁶⁾。本邦ではその大部分がsPCTである。fPCTはUROD遺伝子の病的バリエントによる常染色体顕性遺伝性疾患である。sPCTでは肝臓UROD酵素活性のみが約20%低下するが、fPCTでは赤血球、皮膚線維芽細胞など全ての組織で酵素活性が約50%低下し、肝臓UROD活性は約80%低下すると報告されている^{36,37)}。稀な病型として家族内発生があるにもかかわらずURODの活性低下が肝臓でのみみられるものをIII型PCTに分類することもある³⁸⁾。III型PCTではUROD遺伝子変異はみつかっていない。

sPCTを誘発する因子としてアルコール過剰摂取、喫煙、エストロゲン製剤の服用、鉄負荷、C型肝炎ウイルス(HCV)感染、HIV感染、芳香族炭化水素、ヘキサクロロベンゼン、ダイオキシン、血液透析などがある^{38～41)}。このような因子が直接あるいは間接的にURODの活性を阻害して、UPの蓄積を促進している⁴²⁾。また、多くのPCT患者が鉄の負荷を受けている。鉄は活性酸素を介してUPなどのポルフィリン体産生を促進するほか、細胞内のALAレベルを上昇させることが知られている⁴³⁾。鉄負荷を伴う肝障害が基盤にあり、それに伴ってUROD活性の低下が起こることでポルフィリン体の生成が過剰になり、その結果皮膚の光線過敏が引き起こされると考えられている⁴⁴⁾。

ヘモクロマトーシスの原因遺伝子である鉄恒常性調節因子(HFE)遺伝子病的バリエントのPCTへの関与も報告されているが、本邦での報告はない⁴²⁾。なお、fPCTであってもUROD酵素活性は理論上50%残存しており、発症にはsPCTと同様URODの酵素活性を直接あるいは間接的に阻害する後天的因子が関与していると考えられている。

3) 先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)

CEPはウロポルフィリノーゲンIII合成酵素(UROS)の遺伝的活性低下により、造血器系、その他全身性にポルフィリン体が蓄積することにより発症する常染色体潜性遺伝性疾患である。通常はUROSをコードするUROS遺伝子の病的バリエントにより生じるが、赤血球や巨核球分化に重要な転写因子であるGATA-binding factor 1(GATA1)遺伝子の病的バリエント^{45,46)}やALAS2遺伝子の病的バリエント⁴⁷⁾も報告されている。CEP患者のUROS活性は正常の約1～35%に低下する⁴⁸⁾。UROS活性の低下のため、ヒドロキシメチルビラン(HMB)が蓄積するが、HMBは非酵素的にヘム合成に利用されないI型ポルフィリン異性体(ウロポルフィリンI:UP1、コプロポルフィリンI:CP1)に変換され、体内に蓄積、最終的に糞尿中に排泄される(I型が85%以上)。これらのポルフィリン体のため、皮膚において光線過敏を生じる。また、赤血球を脆弱化させ、溶血性貧血を引き起こすため、二次性の脾機能亢進が引き起こされ、汎血球減少を生じる。UROSの酵素活性の減少の程度は光線過敏症状の重症度と相関している⁴⁹⁾。

4) X連鎖性ポルフィリン症 (XLP)

XLPはALAS2をコードするALAS2遺伝子が原因遺伝子の極めて稀なX連鎖性遺伝性疾患である。ALAS2のカルボキシル末端(C末端)に酵素活性を上昇させる機能獲得型(gain-of-function)変異を生じることにより、ヘム合成経路が活性化されプロトポルフィリンの産生が増加し^{50,51)}、EPPと同様の皮膚症状を示す⁵⁰⁾。しかし、EPPと異なりFECH活性は正常であるため、プロトポルフィリン総量は著しく増加するが、金属をキレートしていない遊離プロトポルフィリンは50～85%にとどまり²⁵⁾、亜鉛結合型プロトポルフィリンが増加するのが特徴的とされる¹⁴⁾。また、女性がALAS2遺伝子の病的バリエントを一方のX染色体にもつ場合、X染色体の不活性化の作用により、軽症から男性患者と同程度の症状まで幅広い表現型を示す^{50,51)}。

5) 肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)

HEP は UROD をコードする UROD 遺伝子の両アリルに病的バリアントをもつ常染色体潜性遺伝性疾患である⁵²⁾。HEP では肝、赤血球、その他の臓器において UROD 活性低下がみられ、光線過敏症と尿中の UP 大量排泄をきたすポルフィリン症である⁵²⁾。HEP では赤血球中 UROD 活性が 30% 以下であり、活性がおよそ 50% である fPCT に比べて低いため、fPCT と異なり、HEP では赤血球に大量のプロトポルフィリンが蓄積されているが、大部分が亜鉛をキレートした亜鉛結合型プロトポルフィリンである。

<急性ポルフィリン症>

ポルフィリン症はヘム合成経路における障害された代謝酵素の前段階のポルフィリン体、およびポルフィリン前駆体により様々な症状を生じる。特にポルフィリン前駆体であるALAは神経毒性があるため¹⁸⁾、ALAの過剰産生・蓄積により、臨床的に重度の急性腹痛、吐き気、嘔吐、便秘、筋力低下、末梢神経障害、頻脈、高血圧、頭痛、意識障害等の多彩な急性神経内臓症状を呈する。また、この疾患の発症には、遺伝的酵素障害のみが関与しているのではなく、各種薬剤、サプリメント、月経・妊娠・分娩、ピル服用、感染、飢餓、ストレス、飲酒などの後天的因子（表3）の存在が必要である。遺伝的素因に後天的因子が加わることで急性発作を間欠的に繰り返すのが、この疾患の最大の特徴である。

急性ポルフィリン症は、急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)、アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP)、多様性ポルフィリン症 (VP) および遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP) に分類される。AIP、VP および HCP は常染色体顕性遺伝で、ADP は常染色体潜性遺伝である。ADP はこれまでの報告例が 10 例未満と非常に稀であり、本邦では未だに明らかな症例報告はない。いずれも誘因により急性発作時にALAが著増するのが特徴で、それ原因となる酵素が異なり、体内で増加するポルフィリン体およびポルフィリン前駆体の程度や症状も病型によって異なる（表4、5）。

急性ポルフィリン症において、ポルフィリン前駆体、ポルフィリン体の過剰産生・蓄積の程度はヘムの需要度に依存する。ヘム合成経路の下流に部分的欠陥のある酵素が存在しても、ヘムの需要が低い場合は、最初の律速酵素である ALAS1 が経路の律速段階として維

持され、中間体の蓄積は最小限となる。しかし、ヘムの需要が増加するような誘導条件下では、ALAS1 の発現が増加し、欠陥のある酵素反応が律速段階となり、ALA の異常蓄積をもたらす。さらに、HCP と VP では、コプロポルフィリノーゲン III とプロトポルフィリノーゲン IX の蓄積が、それぞれ肝ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素 (PBGD) の機能を阻害することからALAの異常蓄積をもたらす⁵³⁾。すなわち後天的因子によりヘム合成の需要が高まる状態になると急性発作を生じる。また、その誘因として薬剤は重要であるが、機序として選択的にポルフィリン合成系の誘導物質として酵素負荷をかける場合や、ポルフィリン生合成酵素を直接障害する場合などがある。

ポルフィリン前駆体が中枢神経系と末梢神経系の両方に機能不全を引き起こす機序は十分に理解されておらず、様々な機序が想定されている。2つの主要な仮説にALAの神経毒性説とヘム欠乏説がある。前者の病態として2つのメカニズムが想定されており、一つはALAの直接神経毒素としての作用である。ALAは血液脳関門を越えることができ、培養中のグリア細胞および神経細胞に有毒であることが知られている⁵⁴⁾。鉄の存在下で、ALAは酸化を受けて酸素ラジカルを放出し^{55, 56)}、神経に直接損傷を与える可能性がある^{57~59)}。in vitro の研究でALAが神経細胞死を誘発することが示されている⁶⁰⁾。二つ目は、ALAとγアミノ酪酸 (GABA) には類似構造があり、ALAがGABAアゴニストとして作用する機序である⁶¹⁾。GABAは中枢神経系の主要な抑制性神経伝達物質であり、GABA受容体は腸蠕動と平滑筋の緊張を調節するために腸神経叢にも存在する。in vitro の研究では、ALAによってGABA受容体を介したシグナル伝達が誘導され、急性発作に見られるイレウスのような症状につながる可能性がある^{62, 63)}。さらに、in vivo の研究では、ALAがGABAを介し松果体からのメラトニン放出を阻害する可能性が示されている⁶⁴⁾。一方、ヘム欠乏説は、ヘムの欠乏がミトコンドリアのシトクロムおよび電子輸送に必要なヘムタンパク質の機能低下につながり、リン酸化障害やニューロンおよびグリア細胞におけるアデノシン三リン酸 (ATP) 産生の減少、軸索輸送のための Na^+/K^+ ポンプ機能障害、神経系における他の ATP 介在シグナル伝達の障害など、いくつかの下流イベントを引き起こすという考えである⁶⁵⁾。ヘム治療が急性発作を速やかに寛解させることはこの説を支持している。

表4 ポルフィリン症の発症年齢と臨床的特徴

病型	発症年齢	臨床所見	神経内臓 症状	皮膚 症状	貧血	肝障害
急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)	20～30歳代 思春期前の発症は通常ない	急性神経系発作 皮膚症状はない 合併症：肝細胞癌	++	-	-	-/+
アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP)	小児期、成人期のどちらも報告あり	急性神経系発作 皮膚症状はない	++	-	-/+	-
多様性ポルフィリン症 (VP)	20～30歳代 思春期前の発症は通常ない	軽度から中等度の光線過敏 露光部皮膚に限局した皮膚の脆弱性、水疱、びらん、痂皮、稜粒腫、瘢痕、色素沈着、多毛 急性神経系発作 合併症：肝細胞癌	++	-/+	-	-/+
遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)	思春期前の発症は通常ない	皮膚の変化はVPより稀 軽度から中等度の光線過敏 露光部皮膚に限局した皮膚の脆弱性、水疱、びらん、痂皮、稜粒腫、瘢痕、色素沈着 急性神経系発作 合併症：肝細胞癌	++	-/+	-	-/+
晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT)	40～50歳代 思春期前の発症は通常ない	軽度から中等度の光線過敏 露光部皮膚に限局した皮膚の脆弱性、水疱、びらん、痂皮、稜粒腫、瘢痕、色素沈着、強皮症様硬化、多毛 合併症：肝硬変、肝細胞癌	-	+	-	+
肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)	幼小児期	中等度から高度な光線過敏 露光部皮膚に限局した皮膚の脆弱性、水疱、びらん、痂皮、稜粒腫、瘢痕、色素沈着、多毛、指趾離断	-	++	-/+	+
先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)	乳児期、幼小児期	中等度から非常に高度な光線過敏 露光部皮膚に限局した皮膚の脆弱性、水疱、びらん、痂皮、稜粒腫、瘢痕、色素沈着、多毛	-	++	+	-
赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP)	幼小児期	中等度から高度の光線過敏 自覚症状：光線曝露直後からの灼熱感、チクチク感、痛み 他覚症状：びまん性紅斑、浮腫、苔癬化、炎症後色素沈着、陥凹性小瘢痕 稀に点状出血、紫斑、さらに稀に水疱 合併症：胆石症、肝不全	-	++	-/+	-/+
X連鎖性ポルフィリン症 (XLP)	幼小児期	中等度から高度の光線過敏 自覚症状：光線曝露直後からの灼熱感、チクチク感、痛み 他覚症状：びまん性紅斑、浮腫、苔癬化、炎症後色素沈着、陥凹性小瘢痕 稀に点状出血、紫斑、さらに稀に水疱 合併症：胆石症、肝不全	-	++	-/+	-/+

Muschalek W, et al. J Dtsch Dermatol Ges. 2022; 20 (3) : 316-331., Stölzel U, et al. Gastroenterology. 2019; 157 (2) : 365-381. e4., Singal AK, Mol Genet Metab. 2019; 128 (3) : 271-281. を参考に作成

有の症状もある。

10. 症状

ポルフィリン症は皮膚症状、消化器症状、精神神経症状からなる3つの主症状が種々の程度に組み合わさったものとなる（表4）^{37,66}。皮膚症状はほぼ全てが光線過敏に起因し、多くの病型に共通した臨床症状を呈する。消化器症状や精神神経症状は急性ポルフィリン症のみでみられる症状である。さらに、各病型に特

＜皮膚ポルフィリン症＞

皮膚症状は急性期と慢性期に大別される。急性期の皮膚症状は基本的に日光皮膚炎に類似する。症状の重症度は病型により異なるが、光線曝露後に刺激感、紅斑、浮腫、水疱、びらん、痂瘍、紫斑、爪甲剥離が経過とともに順次出現する。慢性期の皮膚症状は瘙痒、

表5 急性ポルフィリン症の自覚的初発症状

	AIP (198例中)	VP (56例中)	HCP (41例中)	分類不明 (58例中)	計 (353例中)
消化器症状					
腹痛	165	37	31	45	278
嘔吐	76	29	26	26	157
便秘	38	14	10	19	81
下痢	8	1	4	0	13
神経症状					
脱力および運動麻痺	25	18	13	6	62
四肢知覚障害	23	11	10	1	45
言語障害	1	4	1	1	7
嚥下障害	1	3	1	0	5
痙攣	5	1	4	5	15
意識障害	1	0	1	0	2
皮膚症状					
日光紅斑	0	14	3	1	118
色素沈着	0	11	4	0	15
暗褐色尿	35	16	12	11	74

近藤雅雄：日本のポルフィリン症③臨床医編, p63-72 : 2023 より転載

瘢痕、色素沈着、色素脱出、皮膚脆弱性、油性光沢皮膚、苔癬化、稗粒腫、多毛、瘢痕性脱毛、口周偽亀裂、強皮症様硬化、眼瞼外反、指趾離断、鼻尖耳介欠損、石灰化などである。慢性期の皮膚症状は非常に多彩であるが、これら全てがみられる訳ではなく、急性期の症状による。一般的に先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)、赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)、および晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)では皮膚症状が強く生じ、その程度は CEP>PCT>EPP である。CEP と PCT は水疱病変を生じることが多いが、EPP では痛みを伴う光線過敏症状が多く、水疱は比較的生じにくい^{37,67)}。これは沈着するポルフィリンの種類によって光毒反応の程度(ウロポルフィリン(UP)>コプロポルフィリン(CP)>プロトポルフィリン)が異なることによる⁶⁸⁾。

1) 赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)

EPP の発症時期は光線曝露の増える乳幼児期以降であるが、本邦の報告では中央値 6 歳(0~25 歳)⁶⁹⁾である。軽症例では日焼けとして見逃されている場合もある。短時間の光線曝露でも皮膚の灼熱感、チクチク感、痛みを生じる。これらの自覚症状は紅斑などの他覚症状なしに生じる場合もあり、光線曝露後 30 分から 1 時間後に症状がでる場合もある⁷⁰⁾。急性期の皮膚症状は顔面などの露光部にびまん性紅斑と浮腫である。稀に紫斑や点状出血がみられることがある^{71~73)}。通常水疱は伴わない^{37,67)}。慢性期の皮膚症状として陥凹性小瘢痕、線状瘢痕、蠟様肥厚、苔癬化を認める。顔面、特

に頬部に油性の光沢を帯びるのが特徴的とされる。発症初期から光線防御が適切になされている場合、陥凹性小瘢痕が頬部に少数みられるのみの場合もある。下口唇に浮腫性紅斑、びらんを生じる場合や、長時間の日光曝露後に光線性爪甲剥離症をきたすこともある。一方、稗粒腫、強皮症様変化、赤色歯牙は認めない。赤血球中プロトポルフィリン値が高いほど、皮膚症状が強く生じる傾向にある。

肝機能障害が最も注意すべき合併症であり、約 30% の症例で血中トランスマニラーゼの上昇を認め、数% が肝不全に至る。胆石症を約 20% に生じるとされる⁷⁴⁾。また、軽度の貧血が約 40% 程度にみられる⁷⁵⁾。神経症状を呈した EPP も少数ながら報告されており、これは肝障害併発例に多く注意を要する⁷⁴⁾。

2) 晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)

孤発性 PCT(sPCT) は中年以降に発症することが多いが、家族性 PCT(fPCT) の多くは 20 歳までに発症する⁴⁴⁾。皮膚症状と肝障害が特徴的であり、神経症状はない。急性期の光線過敏症状として紅斑、水疱、びらん、痂皮などが、慢性期の症状として瘙痒、瘢痕、脆弱皮膚、稗粒腫、色素沈着などを生じる。さらに、一部の患者では、強皮症様硬化や多毛もみられる^{76,77)}。顔面領域の石灰化およびびまん性光線性弾性線維症も報告されている。なお、ほとんど光線過敏の自覚がない症例から、高度の皮膚症状を呈する症例まで症状の幅は広い。過剰な UP により、尿が茶色または赤褐色を呈する¹⁾。皮膚症状以外では、基礎にある肝障害など

の合併症に応じた症状を呈する。PCTは肝細胞癌を発症する率が高いとされる⁴⁴⁾。

3) 先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)

CEPの症状の特徴は生涯にわたる重度の光線過敏とそれによる皮膚の脆弱性である。多くの患者では生後まもなくより非常に強い光線過敏症状を生じる⁶⁶⁾。赤色尿と歯牙の赤褐色の着色（赤色歯牙）も初期症状としてみられることが多く、早期診断につながる特徴的な症状である^{66,78,79)}。光線過敏に基づく紅斑、水疱、びらん、痂瘍を生じ、治癒後の線維化や瘢痕形成が著しい。激しい皮膚炎を繰り返すと爪の変形、手指・耳介・鼻尖・眼瞼の欠損を生じ、瘢痕性脱毛、色素沈着、色素脱出などもみられる⁸⁰⁾。CEP患者では多毛を生じ、CEPモデルマウスでも皮膚付属器の増生がみられるが⁸¹⁾、その機序については明らかになっていない。

また、CEPでは血液学的疾患を伴うことも特徴であり、溶血性貧血とそれに伴う脾腫を生じる。二次性の脾腫による脾機能亢進を生じると、汎血球減少をきたし、貧血の悪化、出血傾向、易感染性を伴うようになる。稀ではあるが眼症状として角膜、結膜、強膜病変を生じることがあり、重症例では失明も起こりうる⁸²⁾。硬組織にもポルフィリン体が沈着するため、赤色歯牙、骨粗鬆症、骨異常を生じ、骨痛を伴う⁸³⁾。赤色歯牙はCEPに特徴的にみられる症状であり、主に乳歯にみられる。また、乳幼児の歯に暗所で遠紫外線を照射すると、歯牙が赤色蛍光を発する⁷⁹⁾。

CEPの重症度は、子宮内胎児水腫から成人発症の軽度の光線過敏症状まで多岐にわたる^{84,85)}。発症年齢が10歳以降であった患者は、10歳未満で発症した患者より臨床症状が軽度で予後が良好であったとの報告もある⁸⁶⁾。

4) X連鎖性ポルフィリン症 (XLP)

XLPの臨床症状はEPPとほぼ同様で、乳幼児期に発症し、短時間の光線曝露により疼痛もしくは灼熱感を伴う紅斑を生じる。慢性期には顔や手背などの露光部に苔癬化や陥凹性小瘢痕を生じる⁷²⁾。水疱性病変などの重度の炎症性変化や重度の慢性変化は稀であると考えられている。臨床症状のみでEPPとXLPを区別することは難しく、診断には遺伝子解析が必要である¹⁴⁾。EPPと比較して赤血球中プロトポルフィリン値がやや高い傾向にあり、その結果、皮膚症状も重症で、肝障害を生じる割合が高いと推定されている^{50,87)}。肝硬変を発症し、肝不全に進行する場合がある。

5) 肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)

HEPは幼少期から発症し、かつ重度の皮膚症状を呈する。臨床症状はPCTとCEPの特徴を併せ持つ皮膚症状を呈する⁸⁸⁾。強い光線過敏症状を呈し、急性の皮膚症状として紅斑、水疱、びらん、瘙痒、疼痛などがみられる。これら急性の皮膚症状は小児期以降に軽快する例が報告されている⁸⁹⁾。また、露光部皮膚の脆弱性や多毛、色素沈着を呈する。強皮症様皮膚硬化がみられる場合もある⁹⁰⁾。水疱やびらんの形成・治癒を繰り返し皮膚の瘢痕が高度になると、手指の離断や指節骨短縮、顔面・耳介の拘縮や変形、骨融解や関節変形が生じうる⁸⁹⁾。赤色尿を認め、赤色歯牙がみられることがある。

50%以上の症例で貧血がみられるが⁸⁹⁾、輸血を必要とするような高度な貧血は少ない。しかし、溶血性貧血である場合もあり、脾腫を伴う症例もある。神経系の症状として発達障害や痙攣が報告されている^{91,92)}。

遺伝子診断が実施されるようになってからは、軽症例の報告も散見され^{89,93)}、軽症例では発症年齢がやや遅めであり、光線過敏を自覚しない場合もある。

<急性ポルフィリン症>

1) 急性発作

4つの急性ポルフィリン症はいずれも重度の神経障害により、腹部症状 (Güntherの三徴候：腹痛、嘔吐、便秘)、神経症状、精神症状の三徴候を特徴とする急性発作を呈する¹⁾。しかし、アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP) を除く急性ポルフィリン症は一般的に疾患の浸透率が低く、遺伝因子を保有していても大半は無症候で経過する⁹⁴⁾。発症例は一般的に女性に多く、発作は通常、月経の開始後に始まり、閉経後は稀である。最も一般的な症状とその頻度を表5に示す。

急性発作では、80%以上の症例でびまん性に重篤な腹痛を認める⁹⁵⁾。筋性防御や反跳痛などの腹部所見は顕著でなく、通常、吐き気、嘔吐、便秘を伴う。他の疾患の合併がなければ、腹部画像検査は腸のイレウス徴候を除いて正常を示す。これらの消化器症状は内臓自律神経系の障害によって生じるが、多くが激痛であるため、急性腹症と誤診され探索的に外科的処置が行われることも稀ではない。症状は数日かけて増強し、1~2週間で徐々に改善する。

神経症状は急性発作の最大70%に生じ⁹⁵⁾、末梢神経系、中枢神経系、自律神経系のいずれも障害を生じうる⁹⁶⁾。末梢神経障害の最も一般的な症状は、近位筋に

始まり遠位筋に進行する脱力である。異常感覚やしづれなどの感覚障害は患者の約半数に発生する。症状の進行度は様々だが、数日以内に弛緩性四肢麻痺と呼吸筋麻痺が急速に進行する症例もあり、人工呼吸器管理が必要となる場合もある。中枢神経障害は急性発作の50～75%に見られ、頭痛、不安、睡眠覚醒障害、慢性疲労症候群など軽度のものから、うつ病、双極性スペクトラム、妄想、昏睡に至るまで多彩な精神状態が含まれる⁹⁷⁾。痙攣発作は急性発作の最大20%にみられる。その他に視力障害、バビンスキー徵候、眼振および小脳運動失調、可逆性後白質脳症症候群（posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES）⁹⁸⁾を呈した症例が報告されている。自律神経障害は前述の腹部症状に加えて、頻脈、高血圧を引き起こす。

臨床検査では、急性発作の約25～60%で低ナトリウム血症を認める。内分泌学的に抗利尿ホルモン不適合分泌症候群を生じており、自律神経を含めた視床下部の調節障害が原因と考えられている。

2) 慢性症状

患者の大多数は、生涯に1～数回の急性発作しか経験しない。しかし、ごく一部の症例では頻繁に発作を繰り返す。EXPLORE自然史研究では、再発発作の患者の65%で痛み、疲労、不安、吐き気などの慢性症状を訴え、46%で日常的に症状が持続していた⁹⁹⁾。本邦でも同様に急性ポルフィリン症の慢性症状が報告されている¹⁰⁰⁾。これらの患者は、うつ病、不安、不眠症の割合が高く、生活の質が大幅に低下し^{99,101)}、尿中アミノレブリン酸（ALA）とポルフォビリノーゲン（PBG）の値は持続的に上昇していた¹⁰²⁾。慢性症状が頻繁な重度の急性発作によるものか、または持続的に上昇したALAによる不可逆的な神経傷害によるものかは不明である。

また長期的なリスクとして、肝癌を含む慢性肝疾患および腎疾患の発症が報告されている^{100,103,104)}。これらのリスクは、臨床的に無症候性のポルフィリン前駆体が増加している患者については明確に調査されていないが、リスクが高まる可能性があり、定期的な経過観察が必要である。

なおVPとHCPでは、皮膚に過剰に蓄積されたポルフィリン体が光線に曝露され光線過敏症状を生じる²⁾。この皮膚症状はAIP、ADPでは認められない。

表6 皮膚ポルフィリン症の鑑別疾患

1. 遺伝性
 - ・色素性乾皮症
 - ・Hurtnap病
2. 代謝性
 - ・ベラグラ
 - ・鉄欠乏性貧血
3. 外因性
 - ・薬剤性光線過敏症
4. 特発性
 - ・日光皮膚炎
 - ・多形日光疹
 - ・日光尋麻疹
 - ・慢性光線性皮膚炎
 - ・種痘様水疱症
5. 自己免疫疾患
 - ・水疱性類天疱瘡
6. 膠原病
 - ・全身性皮膚エリテマトーデス
 - ・強皮症
7. その他
 - ・偽ポルフィリン症

11. 診断のための各種検査

＜皮膚ポルフィリン症＞

皮膚ポルフィリン症の正確な診断には、光線過敏症状を含む臨床症状や発症年齢から皮膚ポルフィリン症を疑うことが重要である。光線過敏症状を示す様々な疾患を鑑別するため速やかにスクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査で異常を認めた場合は、更に病型診断のため生化学的検査、遺伝子検査を行う。

1) スクリーニング検査

皮膚ポルフィリン症の鑑別疾患には、ほぼ全ての光線過敏症および光線により増悪する疾患が挙げられる（表6）。光線試験はこれらの鑑別の第一歩として有用である。ポルフィリン症ではUVAや可視光線の照射で紅斑が誘発されることもあるが、異常所見がみられない場合もある。Genovese Gら¹⁰⁵⁾は赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）20例およびX連鎖性ポルフィリン症（XLP）1例に対して光線過敏試験を実施したところ、UVAでは9例（42.9%）、可視光では8例（38.1%）の患者で過敏性を認めたと報告している。また、EPPやXLPでは患者末梢血の塗抹標本を蛍光顕微鏡下で観察すると、赤血球が蛍光を発する蛍光赤血球が観察される。また、患者末梢血に光線を照射することで溶血を生じる光溶血試験が陽性になりスクリーニング検査として有用である。なお先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）患者の骨髄でみられる正常芽細胞の50～

表7 病型別ポルフィリン体および前駆体プロフィール

病型	病期	赤血球	尿	糞便
ALP	急性期	N	ALA, PBG, UP, CP	UP>CP
	潜伏期	N	ALA, PBG	—
ADP		Pp IX	ALA, UP, CP	CP, Pp IX
VP	急性期	N, (Pp IX)	ALA, PBG, UP, CP	Pp IX>CP, XP
	潜伏期	N	N	—
HCP	急性期	N, (Pp IX)	CP III, ALA, PBG	CP III
	潜伏期	N	N, (ALA, PBG)	CP III
PCT		N	UP>CP, 7P	CP>UP, isoCP
HEP		Pp IX	UP>CP, isoCP, 7P	isoCP
CEP		UP I, CP I	UP I, CP I	UP I, CP I
EPP		Pp IX	N (CP)	Pp IX
XLP		Pp IX	N	Pp IX

括弧内は時に上昇するものを示す。ALA: δ -aminolevulinic acid, CP: coproporphyrin, isoCP: isocoproporphyrin, N: normal, PBG: porphobilinogen, Pp IX: protoporphyrin, UP: uroporphyrin, XP: X-porphyrin, 7P: 7-carboxylporphyrin

中野 創: 臨床光皮膚科学, p124-130, 2021, 中野 創: 日本臨牀 別冊先天代謝異常症候群(下), p198-201, 2012 を参考に作成

70%では大量のポルフィリン体が含まれており蛍光を発するが¹⁰⁶⁾、末梢の赤血球で蛍光を発するものは少数のみである¹⁰⁷⁾。これは溶血により赤血球中から血漿中へポルフィリンが流出するためと推測されている。肝性赤芽球性ポルフィリン症(HEP)患者では尿に長波長紫外線を照射するとピンク色の蛍光が観察される。

病理組織検査では、真皮表皮境界部および真皮毛細血管周囲にPAS陽性物質の沈着が認められる³⁸⁾。また晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)やHEPでは表皮下水疱の形成がみられる。さらに、直接免疫蛍光法では、血管壁に免疫グロブリンの沈着が認められる^{108~110)}。しかしこれらの病理組織所見は非特異的であるため、皮膚ポルフィリン症患者の皮膚脆弱性や創傷治癒遅延などを考慮すると、皮膚生検を避けた方がよい場合もある³⁷⁾。

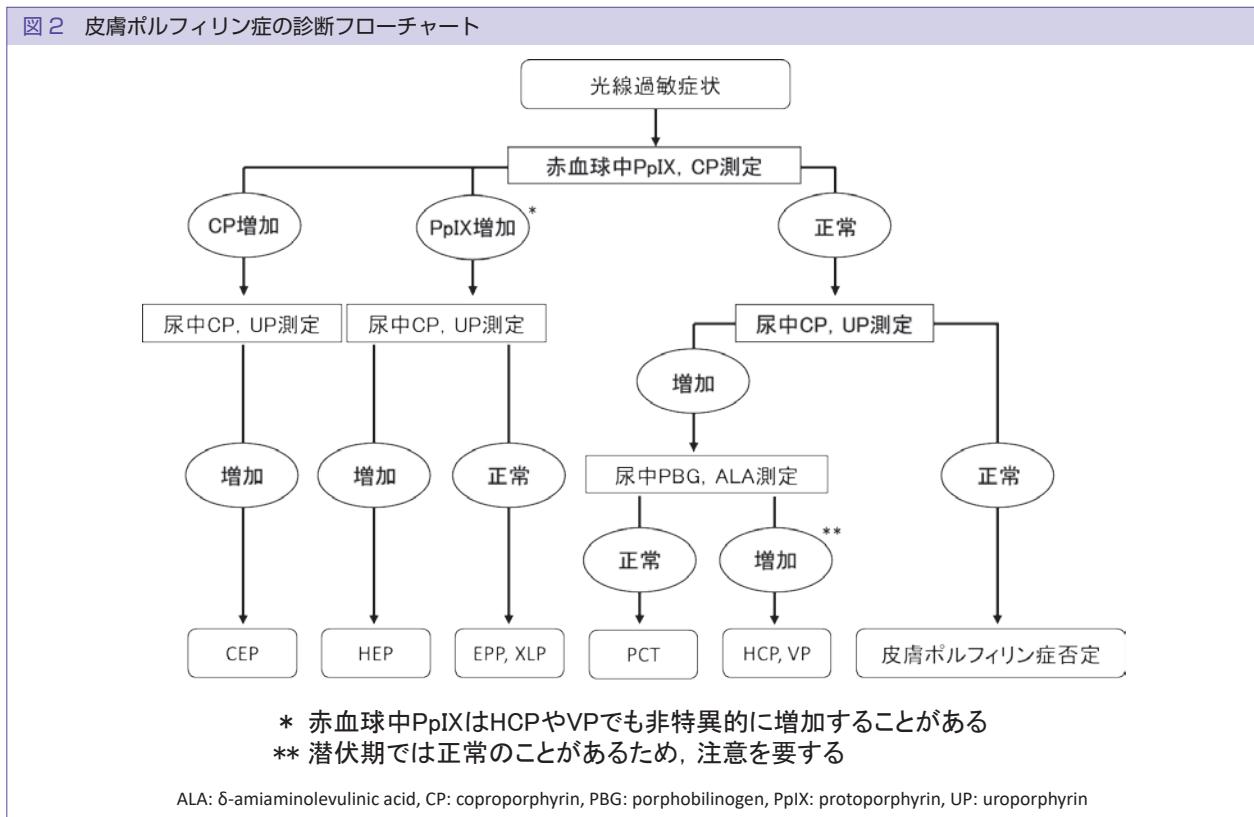
2) 生化学的検査

ポルフィリン症は生体内にポルフィリン体、あるいはそれらの前駆体の蓄積が証明されるのが原則である。ポルフィリン症の病型診断の際には、血液検査で赤血球プロトポルフィリン、赤血球コプロポルフィリン(CP)を、尿検査で尿中CP、尿中ウロポルフィリン(UP)、尿中ポルフォビリノーゲン(PBG)、尿中 δ -アミノレブリン酸(ALA)を測定することが望ましい¹¹¹⁾(CQ1)。血液、尿にどの種類のポルフィリン体もしくは前駆体が出現しているかによって病型をある程

度推定できる(表7、図2)^{111,112)}。

赤血球中プロトポルフィリン値の上昇がみられ、尿中のポルフィリン体が陰性であれば頻度的にはEPPが最も疑われる。プロトポルフィリンは胆汁を経由して便に排泄されるため、尿中ポルフィリン体は陰性、糞便中に多量のプロトポルフィリンが検出される。また、XLPもEPPと同様、赤血球中プロトポルフィリン値は上昇し、尿中のポルフィリン体は陰性であるが、EPPと比較してプロトポルフィリンがやや高い傾向にあるとされる^{50,87)}。また、HEPでも赤血球中プロトポルフィリン値が上昇するが血漿中UPも上昇し、尿中にUPとCPが検出される。

尿中ポルフィリン体が陽性の場合、ポルフィリン症の中では頻度的にPCTが疑われる。PCTでみられる尿中ポルフィリン体は主に尿中UP(I型異性体>III型異性体)の上昇であり³⁹⁾、尿中CPも上昇するがUPを上回ることはない。尿中ALA、尿中PBGは検出されないため、皮膚症状を伴う急性ポルフィリン症(遺伝性コプロポルフィリン症(HCP)、多様性ポルフィリン症(VP))との鑑別は可能である³⁸⁾。赤血球中ポルフィリン体は正常であるが、血漿中にはUPが大量に認められる¹¹³⁾。7-カルボキシルポルフィリンが尿中で検出され、診断に有用である。糞便中にCPやイソコプロポルフィリンが検出され、イソコプロポルフィリンは特異性が高い^{39,114)}。しかし、7-カルボキシルポル



フィリンおよび糞便中ポルフィリン体に関しては、現在日本国内の臨床検査受託会社で測定できる会社はない。

CEPでは、赤血球中に高濃度のUPIおよびCPIが検出され⁸⁰⁾、これらは尿中および糞便中に排出される。尿中に多量のI型ポルフィリン体が出現するのはCEPのみである。

3) 遺伝学的検査

遺伝学的検査は病型まで確定できる有用な検査であり(CQ2)、原因遺伝子に病的変異を同定できれば、確定診断に至る。現在、9つ全ての原因遺伝子について検索可能である。遺伝学的検査は診断確定のみならず、家系内の無症候性キャリアの同定や、発症前EPP患者の同定、出生前診断も可能であり様々な場面で有用である^{115~117)}。遺伝子解析は弘前大学皮膚科、かずさDNA研究所で施行されている。

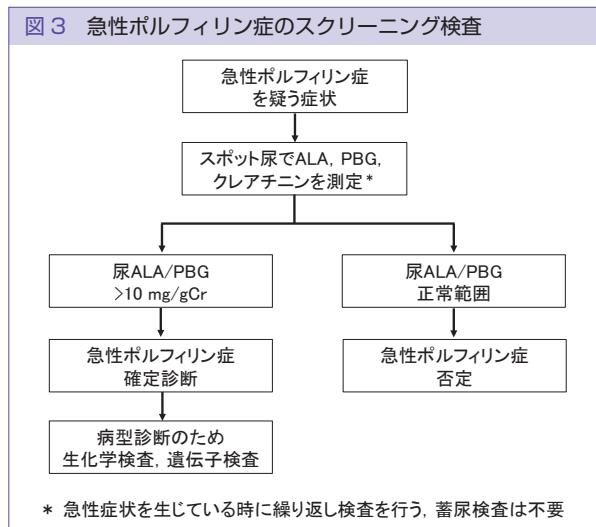
EPP患者ではフェロケラターゼ(FECH)遺伝子に病的バリアントがあり、ほとんどの症例でもう一方のアリルに遺伝子多型(IVS3-48C)を伴っている。また、Caseinolytic mitochondrial matrix peptidase chaperone subunit X(CLPX)遺伝子の病的バリアントでもEPPを生じる^{35,118)}が、本邦での報告は未だない。ブ

ロトポルフィリンの上昇にもかかわらずFECH遺伝子に病的バリアントが特定されない患者が約4%存在すると報告されている¹¹⁹⁾。その場合、XLPやCLPX遺伝子の病的バリアントによるEPP、両アリルのIVS3-48Cによる不全型EPPの可能性などを考慮する。

家族性PCT(fPCT)ではウロポルフィリノーゲン脱炭酸酵素(UROD)遺伝子に病的バリアントが同定されるが、浸透率が低いためUROD遺伝子の病的バリアントを有していても必ずしも発症するわけではない。CEPはUROS遺伝子に病的バリアントが同定されるが、赤血球や巨核球分化に重要な転写因子であるGATA-binding factor 1(GATA1)遺伝子^{45,46)}やアミノレブリン酸合成酵素2(ALAS2)遺伝子⁴⁷⁾の病的バリアントによる症例も報告されている。XLPの確定診断にはALAS2遺伝子の、HEPの確定診断にはUROD遺伝子の遺伝子検査が有用であるが、本邦では病的バリアントが同定されたHEP症例の報告はない。

<急性ポルフィリン症>

急性ポルフィリン症の早期かつ正確な診断には、まず臨床医が適切に病歴を取得し、身体所見から急性ポルフィリン症を疑うことから始まる。そして、一旦、



Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M: AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review, Gastroenterology. 2023; 164(3): 484-491 より一部改変し転載

急性ポルフィリン症が疑われたら速やかにスクリーニング検査を実施する。スクリーニング検査で異常を認めた場合は、更に病型診断のため生化学的検査、遺伝子検査を行う（図3）。

1) スクリーニング検査

急性ポルフィリン症の初期診断は、急性発作時に尿中 ALA, PBG, クレアチニンの測定を行う (CQ1)。急性ポルフィリン症は、急性発作時に尿中 ALA の著明な上昇を認める。また、アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症 (ADP) を除くすべての急性ポルフィリン症は、同時に尿中 PBG の上昇を認める。急性発作の間は尿中 ALA と PBG の上昇は持続し、いずれも少なくとも基準値上限の 5 倍以上の値を示す。これらの値は十分に高いため、24 時間の蓄尿検査は必ずしも必要ではなくスポット尿の測定のみで十分確認できる。但し、尿濃縮度の違いを調整するため、尿中 ALA と PBG の測定とともに尿クレアチニンの測定を同時にを行い、排泄量を補正する。急性発作時の尿中 ALA, PBG は非常に高い値を示すため、症候性の急性ポルフィリン症の診断にはその測定のみで十分であり、これまで明らかな判定値は示されていなかった。最近、アメリカ消化器病学会の専門家らは、尿中 ALA または PBG が 10 mg/gCr を超えれば確定診断しており¹²⁰、ある程度の判断の目安となる。

尿中 ALA, PBG は測定のタイミングが重要である。患者がヘムで治療されていない限り、尿中 ALA と

PBG は急性発作後の数日間は上昇し続ける。急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) 患者の研究では、ALA と PBG は急性発作後数カ月から数年間尿中で上昇したままである可能性が示唆された¹²¹。しかし、HCP または VP 患者では急性発作後に急速に低下する可能性がある。また、無症候の AIP 患者を散発的に尿中 ALA, PBG の検査をしたところ、15~44% が正常値を示していた^{122, 123}。HCP と VP では、同じかそれ以上の割合で、非発作時に正常値を示す可能性が高い。これらの患者では、無症候の期間は尿中 ALA, PBG の上昇を認めないため、急性発作中に繰り返し検査を行う必要がある。但し、急性発作を頻繁に再発する急性ポルフィリン症の患者では、尿中 ALA と PBG は通常、急性発作の間でも持続して上昇する¹⁰²。急性発作を示唆する症状が頻繁にある患者において、尿中 ALA と PBG が正常であれば、症状の病因として急性ポルフィリン症の可能性は低い。

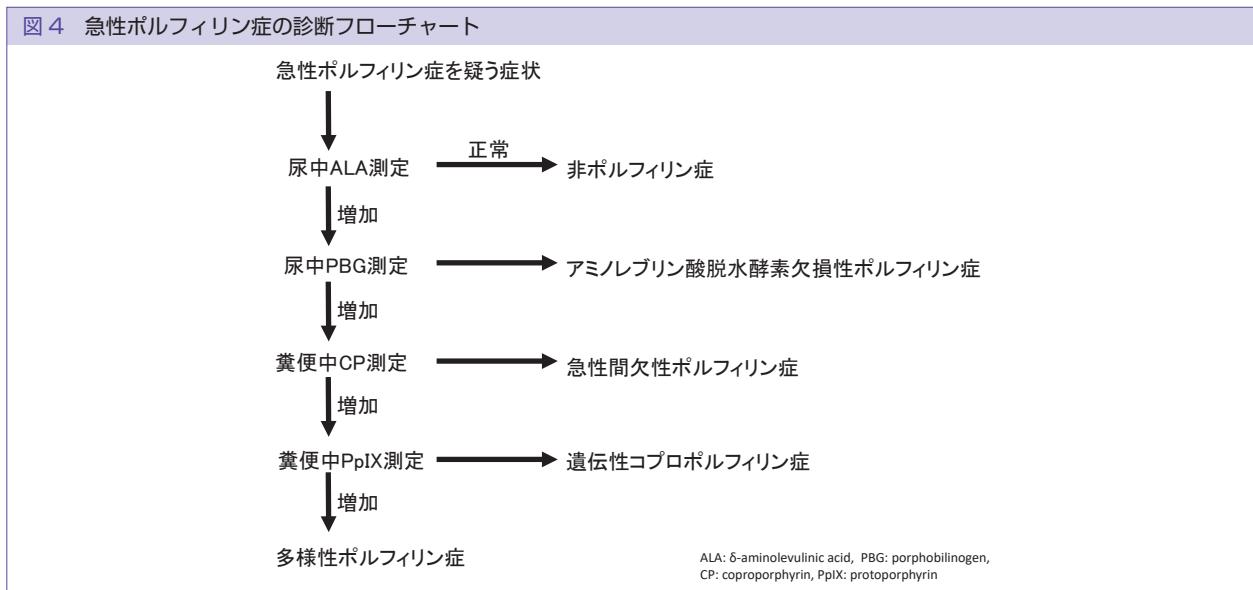
参考

急性発作においては、迅速かつ早期の診断、治療が重要である。しかし、尿中 ALA, PBG の測定は各医療施設で不可能であり、検査機関に依頼となるため結果がでるまで数日を要する。迅速検査に定性的尿 PBG 検出方法である Watson-Schwartz テスト¹²⁴が古くから知られているが、試薬の供給が中断されたためほとんどの医療施設では使用できない。

2) 生化学的検査

スクリーニング検査で急性ポルフィリン症と診断されたならば、第 2 段階として尿、糞便、赤血球中のポルフィリン体を測定し、病型診断を試みる（図4）。検体はできる限り急性発作期でヘムの治療が行われる前に採取する。各急性ポルフィリン症のそれぞれの検査の特徴を表7に示す¹²⁵。ADP は他の急性ポルフィリン症と異なり PBG の上昇がないこと、赤血球中プロトポルフィリンが上昇することで鑑別ができる。AIP は糞便中のポルフィリン体の排泄増加を認めないことから他の急性ポルフィリン症と鑑別できる。HCP では、糞便中の CPIII が著しく上昇する。通常、糞便中のプロトポルフィリンの排泄増加を認めないことから VP と鑑別できる。VP は糞便中にプロトポルフィリンと CP の両者が増加するが、プロトポルフィリン優位に排泄量が増加するのが特徴である。

尿中ポルフィリン体は、急性ポルフィリン症のスクリーニング検査として単独で使用すべきではない。尿中ポルフィリン体の軽度および非特異的上昇は、後述



内科学第12版 2022 第IV巻 16章朝倉書店より一部改変して転載

の二次ポルフィリン尿症でも認められ、しばしば急性ポルフィリン症と誤って解釈され誤診につながる危険性がある。

3) 遺伝学的検査

遺伝学的検査は、生化学検査で急性ポルフィリン症と診断された患者に対して、病型を確定診断するために行う(CQ2)。今のところ生化学的診断がなされていない患者に対しての遺伝学的検査の有用性は示されておらず、初期スクリーニング検査には推奨されない。

急性ポルフィリン症の原因遺伝子は、ポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素(PBGD)、アミノレブリン酸脱水酵素(ALAD)、プロトポルフィリノーゲン酸化酵素(PPOX)、およびコプロポルフィリノーゲン酸化酵素(CPOX)の4つの遺伝子が同定されている。全遺伝子のシークエンシングを実行すると、95~99%の症例を特定できる。令和4年度診療報酬改定において、AIP、VP、HCPがD006-4遺伝学的検査の対象疾患に追加された。現在、かずさDNA研究所で検査を受託している。

急性ポルフィリン症の遺伝子変異保因者の多くは生涯にわたり症候性発作を経験しない⁹⁴⁾。そのため家系内に遺伝子変異の潜在性未発症者が存在する可能性がある。急性ポルフィリン症患者の病原性遺伝子変異が同定されたら、家族に遺伝子カウンセリングで病気と遺伝的背景について情報を提供した上で、未発症のうちに遺伝子検査を行うことが推奨される。潜在性未発症者は遺伝的状態の知識により、ライフスタイルで誘

因を回避し、特定の薬の潜在的リスクを事前に知ることができる。

12. 合併症

<皮膚ポルフィリン症>

皮膚ポルフィリン症における皮膚症状そのものの予後は概ね良好である。ただし、光線曝露の反復により鼻尖耳介欠損や指端の離断などが生じると不可逆である。また合併症として貧血や肝機能障害がみられ、肝機能障害から肝不全に進展した場合は予後不良となる。一方、赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)や肝性赤芽球性ポルフィリン症(HEP)では発達障害や痙攣などの神経系症状も少數ではあるが報告されており注意を要する^{74, 91, 92)}。

1) 肝機能障害

EPPでは肝機能障害が最も注意すべき合併症で25~51.6%でみられる^{126, 127)}。また胆石症を約20%に生じるとされる⁷⁴⁾。肝障害を併発し、進行した場合は黄疸、易疲労感などがみられる。約30%の症例で血中トランスアミラーゼの上昇を認め、数%が肝不全に至る。肝不全に至った場合は、肝移植が行われ長期生存例が増えているが、骨髄からの過剰なプロトポルフィリン供給は改善されないため、多くの症例で肝障害の再発を生じ、再移植が必要であった症例の報告もある。

晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)においても肝障害が特徴的な合併症であり、神経障害はみられない。肝所見としては非特異的な脂肪変性から肝硬変、さら

に癌に至る極めて多岐にわたる肝障害を伴う¹²⁸⁾。肝硬変への移行や肝細胞癌の合併も他の肝性ポルフィリン症と比較し最も頻度が高い¹²⁶⁾。これについてはC型肝炎ウイルス(HCV)などの感染が原因によることも考えられるが詳細は不明である。なお、PCTの臨床症状と肝障害の程度は必ずしも一致しない¹²⁸⁾。

X連鎖性ポルフィリン症(XLP)でもEPPと同様に肝障害を合併することがあり、またEPPよりその合併率、重症度は高い傾向にある^{129, 130)}。

HEPでも肝機能障害を伴うことがある。

2) 貧血

EPPでは小球性小色素性貧血がみられることがある、その頻度は21~51.8%^{75, 126, 127)}と報告されている。PCTでは鉄負荷を反映して血清鉄、フェリチン値が高値を示す。重度の貧血を合併した場合には輸血が有用であるが、鉄剤は症状を悪化させることがあるため慎重な検討が必要である。

先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)ではウロポルフィリノーゲンIII合成酵素(UROS)活性低下の程度に応じた溶血性貧血が特徴であり、胎児期から溶血性貧血がみられる。溶血のために骨髄で赤血球過形成が生じ貧血が目立たない軽症症例から慢性的に輸血が必要な重症症例まで症状に幅がある^{127, 131)}。発症年齢が5歳以下の患者は新生児黄疸、輸血依存性溶血性貧血、血小板減少症および脾腫などの重篤で進行性の血液学的症状を呈する可能性が高いと報告されている⁷⁸⁾。二次性的脾機能の亢進により汎血球減少をきたし、貧血、出血傾向および易感染性の重症度に予後は左右される¹³²⁾。10歳以降に主に皮膚症状で発症した患者は、臨床的に重要な血液学的症状を呈さないことが多い⁷⁸⁾。血液学的合併症はCEPの予後不良の主な予測因子である⁷⁸⁾。HEPでも50%以上の症例で貧血がみられ⁸⁹⁾、貧血は溶血性貧血である場合もあり、脾腫を伴うこともある。

＜急性ポルフィリン症＞

近年、急性ポルフィリン症の合併症として、神経障害の他に肝細胞癌(HCC)、慢性腎臓病(CKD)の合併が多く報告されている。患者の長期管理において定期的な評価、経過観察が重要である。

1) 肝細胞癌(HCC)

急性間欠性ポルフィリン症(AIP)とHCCの関連は、1984年に初めて報告され、その後いくつかの研究により、急性ポルフィリン症の患者におけるHCCの

相対リスク(RR)及び標準化発生率(SIR)が推定された^{133~138)}。ノルウェーの全国的コホート研究では、急性ポルフィリン症患者のHCCの年間発生率は0.35%で、非急性ポルフィリン症の対象集団と比較して、調整済みハザード比が108(95%信頼区間:56~207)と大幅に高かった¹³⁹⁾。また、スウェーデンのポルフィリン症登録データベースに登録された1,244名の急性ポルフィリン症患者を用いたコホート研究でも、調整済みハザード比は38(95%信頼区間:24.3~59.3)と高い値を示した¹⁰³⁾。本邦でも大規模診療データベースを用いた後ろ向きコホート研究で、肝の線維化、肝硬変とともに、HCCの頻度が高いことが示されている¹⁰⁰⁾。急性ポルフィリン症の患者でHCCの発症が多い要因として、δ-アミノレブリン酸(ALA)の酸化ストレスの誘導による肝細胞のアポトーシス、DNA損傷、ミトコンドリア機能障害、発がん関連タンパク質の発現変化などが示唆されている¹³¹⁾。

多くの研究でHCCの診断時の平均年齢は60歳以上であり、尿中ポルフォビリノーゲン(PBG)濃度の上昇と急性発作による入院の既往は、HCCの発症リスクの増加と関連していた¹⁰³⁾。急性発作の既往のある50歳以上の急性ポルフィリン症の患者は、毎年HCCのスクリーニングを受けることで、早期にHCCを検出することができる可能性がある。これらのリスクは、臨床的に無症候性のポルフィリン前駆体が増加している患者については明確に調査されていないが、リスクが高まる可能性については念頭に置く必要がある。

2) 慢性腎臓病(CKD)

症候性の急性ポルフィリン症の患者では、潜在性のキャリアに比して慢性的に腎機能障害を生じることが明らかになっている¹⁰⁴⁾。この腎機能低下は緩徐に進行し、ポルフィリン関連腎臓病(Porphyrin-associated kidney disease: PAKD)とも呼ばれ、いくつかの要因が関与している可能性が示唆されている¹⁴⁰⁾。主たる要因として考えられているのが、ポルフィリン前駆体の直接的な腎毒性である。過剰なALAは強力な酸化剤として細胞内で鉄と酵素と反応し、スーパーオキシド(O²⁻)やヒドロキシルラジカル(HO)を生成することが知られているが^{141, 142)}、この酸化ストレスによって細胞内のミトコンドリアが酸化的に損傷され、ミトコンドリア機能障害を生じることがいくつかの研究で示されている^{143~145)}。腎臓においても、培養細胞を用いた研究でALA、PBGがヒト腎上皮細胞にアポトーシスの活性化、オートファジーや小胞体ストレス、炎症

や線維化促進因子の分泌、細胞間接着因子などの変化を及ぼすことが示され¹⁰⁴⁾、加えて、急性ポルフィリン症患者の腎生検から、組織学的に慢性の尿細管間質性障害を生じていることが報告されている^{104, 146~148)}。

また、ALAは血管収縮作用も併せ持ち、急性発作時に血管収縮を起こす。過度のALAの存在は血管痙攣性の腎血管病変を引き起こし、血管内腔の狭窄に伴う慢性血管障害と組織虚血につながる可能性がある。これらの影響は、急性ポルフィリン症患者の腎生検の病理所見で糸球体硬化症として示されている^{104, 146)}。

ポルフィリン前駆体の直接的な腎毒性以外の要因として、急性ポルフィリン症の急性発作に伴う高血圧、電解質異常（特に低ナトリウム血症）、脱水などが腎臓に負担をかける可能性がある。加えて、急性ポルフィリン症の患者では高血圧が頻繁にみられ、長期間の高血圧は腎血管にダメージを与え、CKDを引き起こす可能性がある。しかしながら、フランスのAIP患者と無症候性保因者を対象とした観察研究において、急性発作の既往が高血圧と無関係にCKDの緩徐な進行と有意な関連性を示したことから¹³¹⁾、PAKDと高血圧関連の腎硬化症はそれぞれに注意が必要である。

無症候性保因者のCKDの罹患率は、健常者と変わりないとされているが、近位尿細管に発現しているALAの輸送体として作用するペプチドトランスポーター2（PEPT2）の特定の変異体については、無症候性であっても、AIP患者におけるCKDの重症度に大きな影響を与えることが疫学調査で示されている¹⁴⁹⁾。

無症候性保因者で原因不明の慢性腎臓病を認めた場合はPAKDの可能性を検討する必要がある。

13. 鑑別診断

＜皮膚ポルフィリン症＞

1) 病型の鑑別

ほぼ全ての光線過敏症および光線により増悪する疾患が挙げられる¹¹¹⁾（表6）。また、皮膚症状を示すポルフィリン症の他病型との鑑別は常に必要となる¹⁵⁰⁾。また鉄欠乏性貧血でも赤血球中プロトポルフィリン値が150 μg/dL RBC程度の上昇がみられるので鑑別診断の対象になる¹⁵¹⁾。

X連鎖性ポルフィリン症（XLP）と赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）は臨床的に区別することはできない。EPPとXLPではともに赤血球中プロトポルフィリン値の上昇がみられるが、EPPではその大部分は遊離プロトポルフィリンであり、XLPでは遊離プロ

トポルフィリンと亜鉛結合型プロトポルフィリンの両方が上昇する。しかし、本邦では遊離プロトポルフィリンを商業ベースで測定できないため、両者の鑑別には遺伝学的検査が必要となる。

晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）の皮膚症状からは遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）、多様性ポルフィリン症（VP）が鑑別に上がる。PCTは尿中にα-アミノレブリン酸（ALA）を認めない。またPCTの皮膚症状が高度になると、先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）の皮膚症状と区別することが難しくなる。特に、後述する後天性に生じるCEPの皮膚症状および尿中ポルフィリンプロファイルがPCTに類似することがある¹⁵²⁾。CEPでは赤血球ポルフィリン濃度が著しく上昇する点が鑑別点となる。

2) 後天性ポルフィリン症

高齢発症のEPPの場合は、骨髄異形成症候群（MDS）などに伴う後天性EPPを考慮する必要がある¹⁵³⁾。骨髄の赤芽球系幹細胞に、フェロケラターゼ（FECH）の変異あるいはFECH遺伝子が局在する18番染色体が欠失した異常クローニングが生じるために発症する。後天性の遺伝子あるいは染色体の異常であるので、ゲノムDNAにはFECH遺伝子の病的バリエントは検出されないが、骨髄検査で病因が解明できる場合がある¹⁵⁴⁾。またMDSにより後天性に生じたCEPの報告もある¹⁵⁵⁾。これらの疾患では併発する骨髄疾患が改善されれば、光線過敏症状も軽快する。

3) 偽ポルフィリン症

PCTの鑑別疾患として偽ポルフィリン症がある（表8、CQ8）。偽ポルフィリン症の臨床症状はPCTに似るが、ポルフィリン体の増加はみられない、もしくはわずかな上昇のみである¹⁵⁶⁾。血液透析、薬剤が主な誘因であるが、日焼けサロンでのタンニング後に生じたとの報告もある¹⁵⁷⁾。原因として様々な種類の薬剤が報告されているが、近年イマチニブが誘因である症例の報告が増加している。

＜急性ポルフィリン症＞

1) 病型の鑑別

図4に急性ポルフィリン症の鑑別診断のフローチャートを示す¹⁵⁸⁾。症状から急性ポルフィリン症が疑われる患者でスクリーニング結果が陽性であれば、病型の鑑別には糞便中のポルフィリン体の測定が有用である。アミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症（ADP）は他の急性ポルフィリン症と異なりポル

表8 偽ポルフィリン症の原因

- 1) 紫外線曝露
PUVA, タンニングマシン, 長時間の日光曝露
- 2) 薬剤
分子標的薬（イマチニブ, スニチニブ), NSAID (ジクロフェナク, ケトプロフェン, ナブロキセン, ジフルニサル, ロフェコキシブ), 抗不整脈薬 (アミオダロン), 利尿薬 (トラセミド, フロセミド), 経口血糖降下剤 (メトホルミン), 抗菌剤 (シプロフロキサシン, テトラサイクリン, ナリジクス酸, β -ラクタム), 抗真菌剤 (ポリコナゾール), 免疫抑制剤 (シクロスボリン), サルファ剤 (ダブソン), ビタミン剤 (ビリドキシン), 乾癬治療薬 (ソラレブ)
- 3) その他
慢性腎不全, 血液透析, クロロフィル, ビール酵母, コカコーラ

表9 ポルフィリン尿症（コプロポルフィリン尿症）

- 1) 先天性代謝異常症
遺伝性チロシン血症, Dubin-Johnson 症候群, Rotor 症候群
- 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, 急性肝炎, 慢性肝炎, 肝硬変, 原発性胆汁性肝硬変, 肝細胞癌
- 3) 血液疾患
鉄欠乏性貧血, 悪性貧血, 溶血性貧血, 悪性リンパ腫, 白血病
- 4) 代謝性疾患
糖尿病, 甲状腺機能亢進症, ビタミン B₂欠乏症, ビタミン B₆欠乏症, ナイアシン欠乏症
- 5) 化学物質曝露
鉛, ヒ素, 水銀, ハロゲン化芳香族化合物 (PCB, ダイオキシン等), アリル基含有化合物, フェノバルビタール, カルバマゼピン, ピル, アルコール, トリクロロエチレン

中野 創：臨床光皮膚科学 2021；124-130. を参考に作成

フォビリノーゲン (PBG) の上昇がないことで鑑別ができ, 急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) は糞便中のポルフィリン体の排泄増加を認めないことから鑑別できる。HCP は糞便中のコプロポルフィリン (CP) III が著しく上昇し, プロトポルフィリンの排泄増加を認めないことから VP と鑑別できる。糞便中にプロトポルフィリンの排泄が認められたならば VP と診断する。しかし現在, 国内で商業ベースの糞便中ポルフィリン体測定が不可能であるため, 病型の鑑別には遺伝学的検査が必要となる。

2) 二次性ポルフィリン尿症 (コプロポルフィリン尿症)
急性ポルフィリン症の診断に, ポルフィリン前駆体のALA や PBG でなく, 尿ポルフィリン体を用いてスクリーニングした場合は誤診につながることがある。なぜなら, ある種の疾患, 薬物, あるいは化学物質の曝露などで, ポルフィリン症とは無関係にポルフィリン体, 特に CPI および III の尿中排泄量が, 軽度から中等度に増加する場合があるからである^{159, 160)}。これらは吸收・排泄などを含めた広義のポルフィリン代謝異常と言えるが, 二次性ポルフィリン尿症 (コプロポルフィリン尿症) として分類される (表9, CQ8)。いくつかの肝胆道系障害では, ポルフィリン体の胆道排泄が減少するため, CP の尿中排泄量が増加する¹⁶¹⁾。ア

ルコールと P-450 誘導系薬剤は, 通常, ポルフィリン体 (特に CP) を胆汁に輸送する有機アニオントランスポーターを阻害することで, ポルフィリン体の胆道排泄を減少させ尿中への排泄を増加させる^{162, 163)}。

二次性ポルフィリン尿症は, 尿中 ALA, PBG が正常又はわずかな上昇に留まっていることを確認することで, 急性ポルフィリン症と鑑別が可能であるが, 鉛中毒と遺伝性チロシン血症では, ALA の尿中排泄量の増加と, 急性ポルフィリン症と類似した症状を呈するため注意が必要である¹⁶⁴⁾。

3) 鉛中毒

過剰な鉛は, ADP で欠損するアミノレブリン酸脱水酵素 (ALAD) の機能を阻害する¹⁶⁵⁾。そのため, ADP と同様に生化学検査では尿中の ALA が単独で高値を示し, PBG の値は正常範囲を示す。症状は, 数週間以上かけて人格変化, 頭痛, 腹痛, 嘔吐, 便秘, 脱力, それに伴う足のしびれや感覚消失などを生じるが, 急性ポルフィリン症と異なり, 伸筋麻痺による下垂手の末梢神経症状が特徴的である。急性ポルフィリン症とは血中の鉛濃度を測定することで鑑別が可能である。

4) 遺伝性チロシン血症

遺伝性チロシン血症は, フマリルアセト酢酸ヒドローゼ (FAH) 遺伝子の突然変異によるチロシン異化

障害を起こす常染色体潜性の遺伝性疾患である。FAH 機能に欠陥のある患者は、ALAD を阻害する肝細胞にフマリルアセト酢酸およびサクシニルアセトンが異常に蓄積する¹⁶⁶⁾。生化学検査では、尿中のALA 値が上昇しているが、PBG は正常である。臨床的には、遺伝性チロシン血症は乳児期または幼児期に現れるが、急性肝性ポルフィリン症（AHP）は思春期前に発症することはめったにない¹⁶⁷⁾。

14. 治療・予防

＜皮膚ポルフィリン症＞

1) 遮光

皮膚ポルフィリン症の皮膚症状のほぼ全てが光線過敏に起因し、光線曝露がなければ皮膚症状は生じない。そのため、いずれの病型においても遮光指導が予防的治療の根幹となる。ポルフィリン体の吸収波長のピークは405 nm 付近にあり、長波長側の可視光線の580～680 nm 付近になだらかなで低いピークがある。この作用波長を含む光は窓ガラスを透過し、また日常生活で使用する人工光源にも含まれることを留意した遮光を行う必要がある。外出時はつばの広い帽子や遮光効果のある衣類などで物理的遮光を行う。また、サンスクリーン剤を用いる場合は波長特性を考慮した製剤（酸化亜鉛や酸化鉄など紫外線散乱剤を含むサンスクリーン剤など）であれば有用である（CQ5）。また、室内の人工光源でも光線過敏を生じうる。長時間手術時の無影灯によって皮膚の熱傷や腸管損傷を生じた例が報告されており^{168), 169)}、光源からポルフィリン体の主たる吸収波長を除去するフィルターの使用を考慮する必要がある（CQ7）。自動車運転中の窓を通した光線曝露にも注意しなければならない。一方で、遮光の影響により赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）患者の約50% でビタミンD 欠乏症を伴っていたとの報告もある¹⁷⁰⁾。定期的に血清中ビタミンD 値を測定し⁸⁾、必要に応じサプリメントや食事療法で補充することが望まれる（CQ10）。また、EPP では完全に光線を遮断するよりも、色素沈着が生じhardening効果（光線に対する耐性現象）を誘導できる程度の光線曝露をした方がよいとの考え方もあり、短時間の光線曝露に容認性のある症例では考慮の余地がある^{171), 172)}。

急性の光線過敏症状に対しては紅斑には副腎皮質ステロイド外用薬を、びらん面に対しては抗菌薬軟膏などで治療を行う。慢性期の皮膚症状に対しては有効な対処法がなく、極力これらを生じさせないように予防

に努める必要がある。以下に病型ごとの治療と予防について述べる。

2) 各病型の治療・予防

・赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）

EPP ではこれまで遮光に加えベータカロテン内服が有効であるとして用いられてきた^{173), 174)}。これはベータカロテンが皮膚に沈着し、太陽光が真皮に到達する量を減らすことを期待したものである。しかし本邦ではベータカロテンは内服薬ではなく、食品添加物として認められているため治療目的で内服することは勧められない（CQ6）。また、少数ではあるがシメチジン内服¹⁷⁵⁾、ならびにシメチジンとラクツロース内服併用¹⁷⁶⁾が皮膚障害や肝機能障害に対して有効との報告もある（CQ4）。なお、シメチジンまたはシメチジンとラクツロース内服は保険適用外使用のため、その点には留意が必要である。

重症の貧血を生じた場合は輸血が有用であるが、鉄剤の投与はEPP の症状を悪化させることがあるため慎重に検討する必要がある（CQ9）。肝障害を起こした場合は、グリチルリチン酸内服や利胆剤としてウルソデオキシコール酸内服¹⁷⁷⁾が行われる（CQ4）。肝不全に至った場合は肝移植が行われ長期生存例も増えているが、骨髄からの過剰なプロトポルフィリンの供給は持続するため、移植された肝臓にはいずれプロトポルフィリンが蓄積する¹⁷⁸⁾。したがって、肝移植に引き続いて骨髄移植を行うのが理想的とされている。

本邦では未承認であるが、欧米ではメラノコルチン1受容体作動薬であるアファメラノチドが治療薬として承認されている¹⁷⁹⁾。アファメラノチドは皮下インプラント製剤である。色素沈着誘発薬に分類され、メラニン形成の促進や炎症および線維化を抑制する効果が報告されている¹⁸⁰⁾。本邦では同じく選択的メラノコルチン1受容体作動薬の内服薬であるMT-7117（一般名：dersimelagon）の開発が進められており¹⁸⁰⁾、EPP およびX 連鎖性ポルフィリン症（XLP）を適応症として国際共同第3相臨床試験が行われている。

EPP およびXLP においては急性ポルフィリン症での発作誘発薬剤（表3）を避ける必要はない⁶⁶⁾。

・晩発性皮膚ポルフィリン症（PCT）

遮光と同時に、ウイルス性肝炎、アルコール摂取や薬剤などPCT の増悪・誘発因子が確認できる場合は、できる限りそれらを除去する必要がある。また、PCT では瀉血療法が有効であり¹⁸¹⁾（CQ3），特に鉄過剰状態の患者では有効とされる。2～3週に1回、300～500 mL

の瀉血を行い、ヘモグロビン 10~11 g/dL、血清鉄 50~60 µg/dL、尿中ウロポルフィリンが 50~100 µg/day、血清フェリチンを 15~20 ng/mL に至るまで反復継続するのが一般的である。ポルフィリン体が正常域に到達するまでに瀉血療法終了後半年から 1 年程度必要なため、それまでは遮光を継続する。

また、PCT 患者の約 60% は C 型肝炎ウイルス (HCV) 感染が合併していると報告されている¹⁾。C 型肝炎治療は 2014 年にインターフェロン製剤を用いない直接作用型抗ウイルス薬治療が保険収載され、現在では持続的なウイルス制御が可能になっている¹⁸²⁾。HCV の根絶により PCT の治癒が示唆された症例も報告されている^{183, 184)}。Combalia らは瀉血などの治療に抵抗性の活動性 PCT を有する HCV 感染患者 16 人にこの抗ウイルス薬治療を行い、HCV に制御と共に尿中ポルフィリン体の正常化と皮膚症状の改善が得られたと報告している¹⁸⁵⁾。

欧米では PCT に対して低用量ヒドロキシクロロキン (1 日 100 mg を週 2 回) や低用量クロロキン (1 日 125 mg を週 2 回) が使用される^{186, 187)}。これらは肝細胞内ポルフィリン体の尿中排泄を増加させることで、肝臓から過剰なポルフィリン体を除去する作用がある。貧血や重度の心疾患のため瀉血が難しい症例ではよい適応となる。鉄キレート剤¹⁸⁸⁾やシメチジン^{189, 190)}の有効性も報告されている。貧血を伴っている場合でも、鉄剤投与は PCT を悪化させる可能性があるので注意を要する。

PCT は約 90% の症例で初期治療に反応するが、再発の可能性もある¹⁾。アルコール摂取や喫煙の継続は再発のリスクである¹⁾。また、エストロゲン製剤の服用は PCT の誘因であるが、エストロゲンホルモン補充療法が必要な場合は、PCT の寛解が得られた後、経皮エストロゲン製剤であれば安全に投与できるとされる¹⁹¹⁾。再発の早期発見と再治療のため、尿中のウロポルフィリン (UP) 値を定期的に測定することが推奨される。

・先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP)

CEP ではより皮膚と眼の光線防御の徹底が重要となる。脆弱皮膚の保護のために外傷を避けるよう指導し、指端脱落や拘縮などの不可逆的な皮膚障害に対しては、外科的治療が必要になる場合もある。眼症状の予防として、外出時は紫外線から可視光までを効果的に遮断するサングラスを着用する。角膜潰瘍、強膜炎、眼瞼炎を生じた場合は抗生素含有点眼剤や軟膏で治療する。外反眼瞼の患者では、角膜を損傷から保護するために眼瞼の矯正手術が必要になる場合もある⁸⁶⁾。な

お、Badminton M ら¹⁹²⁾は CEP の光線過敏症状にベータカロテンを内服し、12 例中有効であったのは 2 例のみで、6 例では無効のため中止されたと報告している。

溶血性貧血とそれに伴う造血亢進に対しては輸血が効果的であり、ポルフィリン産生の抑制効果があるが、一方で長期間にわたる場合は鉄負荷が問題となる。鉄負荷は肝硬変、ネフローゼ症候群、心機能障害につながる可能性がある⁸⁶⁾。また、長期的な輸血ではヘモグロビン濃度を一定に保つために輸血の頻度を増やす必要性が出てくる。これは、脾臓機能亢進症による溶血、または頻繁な輸血による抗体の発現が原因であると推測されている¹⁶⁸⁾。脾摘は脾腫を伴う症例の光線過敏と貧血の改善に一定の効果があるが、CEP の血液学的合併症やポルフィリン産生に対して長期的な改善は期待できないとされる¹⁹³⁾。

CEP では骨疾患における血清ビタミン D の影響は、現在のところ不明であるが⁸⁶⁾、骨の脱灰を防ぐために食事療法に加えてビタミン D の補給が推奨され、骨粗鬆症の患者ではビスフォスフォネート製剤の投与が考慮される場合もある⁸⁶⁾。

唯一の根治的な治療は骨髄移植であり、骨髄移植成功例では光線過敏や貧血の改善も得られる。骨髄移植は一般に輸血依存性の重症例に対して施行され、これまで 20 例以上の症例が報告されており、20 年間以上寛解生存している症例も報告されている¹⁹⁴⁾。しかし、骨髄移植後の重度の移植片対宿主病や肝不全、敗血症による死亡例も報告されている¹⁹⁴⁾。

CEP を疑われる患者に新生児黄疸がみられた場合は、光線過敏を起こす可能性があるため光線療法を行わず保存的に管理を行う^{86, 195)}。また、CEP の女性から生まれた新生児の新生児黄疸の管理にも同様の予防措置が必要である。これは新生児が遺伝子の病的バリアントを引き継いでいるなかつたとしても子宮内での母体ポルフィリノーゲンの胎盤移行により、一時的に光感受性が亢進する可能性があるためである^{86, 196)}。

・X 連鎖性ポルフィリン症 (XLP)

XLP の治療は EPP の治療に準ずる。EPP では鉄補充は症状の悪化を引き起こす可能性があるが、XLP の場合、鉄補充はプロトポルフィリン濃度を低下させ症状を改善する⁶⁶⁾ (CQ9)。十分な鉄が基質として存在すると、フェロケラターゼ (FECH) によるプロトポルフィリンのヘムへの変換が促進されるためと考えられている^{197, 198)}。

・肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP)

HEPは急性の高度な光線過敏症状を生じうる病型であり重度の皮膚損傷や指端脱落などの恐れが高いため、長波紫外線を含む光線曝露を厳重に避ける。PCTで効果が認められる瀉血やクロロキンは、本疾患では鉄過剰がないため通常無効である¹⁹⁹⁾。しかし、クロロキン投与が有効であった症例や瀉血で臨床症状及び生化学データが改善したという症例報告もある¹¹⁶⁾。また、鉄負荷やエスロトゲン製剤などのPCTで誘因と考えられている因子や肝臓シトクロムP450(CYP)を誘導する薬剤を避けることが必要である²⁰⁰⁾。

＜急性ポルフィリン症＞

急性ポルフィリン症には4病型が存在するが、急性発作に対する治療、および急性発作の予防については共通である。したがって、病型別に分けることなく述べる。皮膚症状に対する対処は皮膚ポルフィリン症の項を参照されたい。

治療

1) 誘因回避

病因・病態の項でも述べられているように急性ポルフィリン症発症には遺伝的素因とともに誘因とされる後天性因子が存在する。発症後の急性発作再発についても同様であり、発作時に誘因が持続、残存していれば、まず誘因を除去することが必要である。誘因は表3に示す因子が知られており^{95, 201, 202)}、中でも薬剤は急性発作発症の誘因として非常に重要である²⁰³⁾(CQ8)。急性発作治療のために使用されてしまう可能性があり、その際には発作をさらに悪化させるため十分な注意が必要である。約1,000の薬剤にポルフィリン症急性発作を誘発する危険性があるとされている²⁰⁴⁾。危険とされている代表的薬剤には表3に示している薬剤があるが²⁰⁵⁾、その他にも多数の薬剤があるため、

The Drug Database (<http://www.drugs-porphyria.org>)

APF Drug Database (<https://porphyriafoundation.org/drugdatabase/>)/?Drugs/)

Drugs in Porphyria - Welsh Medicines Advice Service (<https://www.wmic.wales.nhs.uk/specialist-services/drugs-in-porphyria/>)

Porphyria Drug List (<http://porphyriadrugs.com>)など薬剤の安全性について検索できるWeb siteあるいは薬剤リストを参照すると良い。

2) 急性発作（ヘム治療）

経静脈的ヘミン投与は急性発作に最も有効と考えら

れる(CQ12)。エビデンスとしてヘミンの有効性を立証する大規模な二重盲検無作為化試験はなく、小規模な無作為化試験と観察研究に留まっているが、最も有効と考えられている^{9, 95, 206)}。ヘミン製剤は、本邦および欧州などで用いられているheme arginate(商品名：ノーモサンゲ)、米国で用いられているhematinの2種類がある。投与されたヘミンは肝臓に取り込まれ、減少しているヘム・プールが補充されることにより、律速段階となっているαアミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)にネガティブ・フィードバックをかけ、ポルフィリン前駆体の生成を抑制する^{9, 206)}。投与方法は3~4 mg/kg/day(保険適用: 3 mg/kg/day, 4日間、1日量最大250 mg)を点滴静注する。有効性は70~80%と報告されており^{95, 207)}、発作開始からできるだけ早期の投与がより有効とされている⁹⁵⁾。投与時の副作用として静脈炎、血管炎が報告されている^{9, 95, 206)}。また、投与総量が多くなると鉄過剰が起きることがあり、注意が必要である²⁰⁶⁾。

3) ブドウ糖投与

ブドウ糖負荷はALAS1を抑制し、ポルフィリン前駆体を減少させ急性発作に有効である^{9, 206)}。ただ、ALAS1抑制作用は弱いため、ブドウ糖負荷単独で治療可能な場合は軽症発作に限られる⁹⁾。中等症以上の発作治療にはヘミン製剤が必要であり、ブドウ糖はヘミン製剤と併用して投与する。文献的にはブドウ糖300~500 g/日の投与が必要とされているが⁹⁾、末梢からの輸液では困難であり、中心静脈投与以外の投与では可能な限り多量の投与を行うことになる。同時に投与する水分量も多くなるため、電解質異常などが生じない様に適切な管理が必要である^{9, 206)}。

4) シメチジン投与

シメチジンはCYPs阻害作用があり、CYPs阻害作用を介してALAS1を抑制すると考えられている⁹⁾。シメチジンの急性発作への有効性は症例報告、小規模な観察研究で報告されているのみであり、明確なエビデンスはない。シメチジン投与は保険適用外使用のため、その点には留意が必要である。

5) 対症療法

急性発作時には、強い腹痛、その他の疼痛、嘔気、高血圧、頻脈、低ナトリウム血症などの電解質異常、末梢神経障害、意識障害、けいれんなど様々な症状が生じる。ヘミン、ブドウ糖投与など急性発作自体への治療により、これらの症状も徐々に改善するが、それぞれの症状に対する対処が必要である。

・腹痛

一般に急性発作時の腹痛は非常に強く、早急な対処が必要である。軽度の腹痛に留まっている場合にはアセトアミノフェン、NSAIDsでの治療も可能だが、腹痛が強い場合にはオピオイドの使用が必要になる場合が多い。モルヒネ、ブレネルオフィン、フェンタニルなどが安全に使用できる薬剤である。当然、ヘミン投与により急性発作が改善すれば腹痛も改善するため、腹痛に対する対症療法だけでなく、速やかなヘミン投与が重要である。スコポラミン（ブスコパン）、ペンタゾシンは使用してはならない。

・嘔気、嘔吐

嘔気、嘔吐も腹痛とともに頻繁に起きる症状である。プロクロルペラジン、オンドンセトロンなどが安全に使用できる薬剤である。日常頻用されているメトクロプラミドは危険とするデータと安全とするデータが混在しており、避けることが望ましい。

・高血圧

高血圧は、急性発作時にも認めるが、長期的にも出現することが多く、慢性腎臓病（CKD）とも関連するため適切なコントロールが必要である。治療は通常の高血圧の治療と同様であり、かなり多くの薬剤が安全に使用可能である。

—使用可能な降圧薬²⁰⁸⁾—

アムロジピン、ニフェジピン、ニモジピン、バルサルタン、テルミサルタン、ロサルタン、イルベサルタン、カンデサルタン、アテノロール、ビソプロロール、カルベジロール、ラベタロール、メトプロロール、ピンドロール、プロプラノロール、ソタロール、ラミプリル、ペリンドプリル、リシノプリル、エナラプリル、カプトプリル、ドキサゾシン、プラゾシン、テラゾシン、フロセミド

・末梢神経障害

神経障害は急性ポルフィリン症の主要な病態である。末梢神経障害が悪化すると、単なるしびれ、筋力低下に留まらず、四肢麻痺、呼吸筋麻痺に至る場合もある。末梢神経障害の最も重要な治療はヘミン等を用いた急性発作の適切な治療であり、ヘミンにより末梢神経障害の改善が報告されている⁹⁵⁾。今後、ギボシランなどにより急性発作再発を減少させることができれば、末梢神経障害の予後改善が期待される。末梢神経障害に伴い、神経痛としての疼痛が残存する場合があり、疼痛に対する対処も必要である。神経痛に対してはガバペンチン、プレガバリンが用いられる²⁰⁹⁾。

・けいれん

重症の急性発作時にはけいれん発作が生じることもある。けいれんの抑制には通常の治療と同様ジアゼパムを使用する。抗てんかん薬としてはレベチラセタム、ラコサミド、ラモトリギン、ガバペンチンが用いられる。古くから使用されているカルバマゼピン、フェニトイン、フェノバルビタールを使用してはならない⁹⁾。けいれん重積に対して深鎮静を行う場合はプロポフォール、ミダゾラムを使用する。

・光線過敏

急性ポルフィリン症の中で遺伝性コプロポルフィリン症（HCP）、多様性ポルフィリン症（VP）は皮膚症状として光線過敏を認めることがある。光線過敏に対しては、基本的には遮光で対処する。通常のサンスクリーン剤では不十分なことが多く、酸化亜鉛、あるいは酸化チタン含有の製剤が推奨され、物理的な遮蔽による遮光が最も有効である²¹⁰⁾。また、後述するギボシランの皮膚症状への予防効果は検証されていない。

予防

急性発作に対する対処と同様に、誘因の回避は急性発作の予防にも重要である。誘因回避に向けた生活指導を行い、実行を促すことが求められる。女性ホルモン製剤は急性発作の誘因となるため使用は避けるべきであり、月経に伴い急性発作が頻発する場合には、性腺刺激ホルモン放出ホルモン（GnRH）製剤による月経コントロールも検討が必要である^{9,95)}。

1) ヘム持続投与

ヘミン製剤を急性発作発症予防のために使用する場合がある。急性発作が起きていない期間に1、2週間に1回ヘミン製剤を投与する方法で有効性が示唆されており、発作回数が多く、不規則に起きる症例で適した方法である^{9,206)}。長期間継続すると静脈炎により、血管アクセスが困難になったり鉄過剰が生じたりする危険性がある^{9,206)}。また、この投与法は保険適用外使用のため慎重な判断が必要である。

2) ギボシラン

ギボシラン（Givosiran）は、RNA干渉を利用して肝臓で ALAS1 の mRNA を選択的に切断、分解することにより ALAS1 発現を抑制し、ポルフィリン中間代謝産物である δ-アミノレブリン酸（ALA）、ポルフォビリノーゲン（PBG）を低下させる。それにより、急性ポルフィリン症の発作発症を抑制する²¹¹⁾（CQ13）。

ギボシランの第3相無作為化二重盲検試験（ENVISION）では、二重盲検期間においてギボシランはプラ

セボに比して急性発作の頻度を有意に減少させた。また、発作発症の原因になる尿中ALA、およびPBGを有意に低下させた。投与期間中、ヘミンの使用回数、日常の疼痛スコアもプラセボに比して有意に減少させた²¹²⁾。ENVISION試験においては6ヵ月間の二重盲検期間に続き、30ヵ月間の非盲検継続投与期間が設けられており、ギボシラン群については二重盲検期間と同様に急性発作、ヘミン使用回数とも減少しており、プラセボからギボシランに移行したクロスオーバー群でもギボシラン投与開始後は有意に発作回数が減少し、ヘミン使用回数ともギボシラン群と同等に減少した。尿中ALA、PBGレベルもギボシラン群と同等に低下していた²¹³⁾。

このENVISION試験の結果により、本邦でも2021年から投与可能となっている。現在の治療の中では、急性発作予防には最も有効と考えられる。投与は、2.5mg/kg、月1回皮下投与を継続する。

安全性については、ENVISION試験では注射部位反応、嘔気、倦怠感、肝機能障害、腎機能障害が報告されており、死亡例の報告はない²¹²⁾。長期的な安全性について確認されておらず、腎機能障害²¹¹⁾、高ホモシテイン血症²¹⁴⁾が報告されている。

3) 肝臓移植

肝臓移植は、治癒が期待できる唯一の効果的治療法である^{9,206)}。少数の重篤な患者に肝移植が施行された報告では、ALA、PBGは正常化し、急性発作が消失した。38例の急性間欠性ポルフィリン症（AIP）患者に肝移植が行われた報告では、約16年間の観察期間中に9例（24%）の患者が死亡したが、1年および5年生存率はそれぞれ92%、82%であり、他の代謝性疾患で肝

臓移植を受けた患者との比較でも同等の生存率を示していた。また、末梢神経障害による症状の改善も認められた²¹⁵⁾。一方で、肝臓提供のドナーの不足、高侵襲手術、生涯免疫抑制療法、肝動脈血栓症の発生が高率であるなどの制限があるため²¹⁶⁾、頻回に急性発作を繰り返す重篤な患者でしか行われていない^{206,215)}。

15. 結語

ポルフィリン症はポルフィリン代謝系の酵素異常で発症する代謝異常症である。皮膚ポルフィリン症では臨床的には光線曝露のたびに繰り返す光線過敏症状、急性ポルフィリン症では発作性に神経精神症状および消化器症状を呈するのが特徴である。ポルフィリン症の診断は一次スクリーニングとして、血液や尿を用いた前駆体測定を行い、病型診断では遺伝学的検査を駆使してなされる。ポルフィリン症はいまだ対症療法が中心ではあるものの、適切に診断および光線防御を行うことが予後の改善のためにも重要である。例えば、先天性赤芽球性ポルフィリン症（CEP）においては光線防御によって指端脱落や拘縮などの不可逆的皮膚障害を、赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）およびX連鎖性ポルフィリン症（XLP）においては光線過敏症状だけでなく肝障害を予防しうる。また、急性ポルフィリン症の急性発作は生命を脅かす可能性があり、未治療では永続的な神経障害、不可逆的な肝疾患の発症につながる可能性があるため、いずれのポルフィリン症においても適切な認識と早期診断が重要である。今回策定したポルフィリン症診療ガイドラインが日常診療の場において役立つことを期待する。

16. クリニカルクエスチョン（CQ）

本ガイドラインにおけるクリニカルクエスチョン（CQ）の一覧と、それに対する推奨度を表10に示す。

CQ1. ポルフィリン体および前駆体の測定は病型診断に有用か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
C1	IV	スクリーニングテストとして、急性腹症や光線過敏患者について、ポルフィリン症に該当するかの診断に用いることは有用

解説：ポルフィリン症の診断では生体内にポルフィリン体、あるいはそれらの前駆体の蓄積が証明されるのが原則である。急性腹症や光線過敏などの臨床症状からポルフィリン症が疑われる場合、血液検査で赤血球中プロトポルフィリン、赤血球コプロポルフィリン

（CP）およびクレアチニンを、尿検査で尿中CP、尿中ウロポルフィリン（UP）、尿中ポルフォビリノーゲン（PBG）、尿中δ-アミノレブリン酸（ALA）を測定することが望ましい¹¹¹⁾。

皮膚ポルフィリン症においては、赤血球中プロトポ

表 10 クリニカルクエスチョン (CQ) 一覧と推奨度

CQ No.	Clinical question	推奨度
1	ポルフィリン体および前駆体の測定は病型診断に有用か？	C1
2	遺伝学的検査はポルフィリン症の病型診断に有用か？	B
3	瀉血療法は晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) の治療に有効か？	B
4	赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) の肝障害に、シメチジン、シメチジン+ラクツロースやウルソデオキシコール酸は有効か？	C1
5	遮光 (サンスクリーンの使用) は皮膚ポルフィリン症の予防に有効か？	C1
6	ベータカロテンの内服は赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) の予防に有効か？	C2
7	開胸・開腹を伴う外科手術時に術野の遮光は有効か？	B
8	薬歴を調べることはポルフィリン症の管理において有用か？	B
9	赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) の貧血に鉄剤投与は有効か？	C2
10	赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) 患者のビタミンD欠乏症、骨粗鬆症に対して活性型ビタミンD投与は有効か？	C1
11	赤血球中のプロトポルフィリン量は赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) に伴う肝障害と関連があるか？	B
12	急性ポルフィリン症の急性発作時は早期にヘミン製剤を投与すべきか？	B
13	急性肝性ポルフィリン症 (AHP) にギボシランを投与すべきか？	A

A: 行うよう強く推奨する B: 行うよう推奨する C1: 選択肢の一つとして推奨する C2: 十分な根拠がないので推奨しない
D: 行わないよう推奨する

ルフィリンもしくはCPが検出されれば赤芽球性ポルフィリン症である赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP), X連鎖性ポルフィリン症 (XLP), 先天性赤芽球性ポルフィリン症 (CEP), 肝性赤芽球性ポルフィリン症 (HEP) が疑われる(図2)。赤血球中ポルフィリン体が陰性で尿中CP, UPが陽性の場合は肝性ポルフィリン症である晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) もしくは皮膚症状を伴う遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP), 多様性ポルフィリン症 (VP) が疑われる。

皮膚ポルフィリン症の病型鑑別については、赤血球中プロトポルフィリンもしくはCP値測定に基づいた特異度および敏感度を検討した報告はないものの、カーディフ研究所における過去20年間のEPP診断のレビューにおいて424人のEPP患者全員で赤血球中プロトポルフィリンの増加が認められたと報告されている²¹⁷⁾。また、457人のPCT患者全員で尿中UPおよび7-カルボキシルポルフィリンの上昇が認められている²¹⁷⁾。しかし、現在日本国内の臨床検査受託会社で7-カルボキシルポルフィリンおよび糞便中ポルフィリン

体を測定できる会社はない。

尿中PBGの上昇はADPを除く急性ポルフィリン症に特徴的な所見である¹⁾。急性ポルフィリン症においては急性発作時の随時尿でALA, PBG, クレアチニンを測定し、尿中ALAまたはPBGが10mg/gCrを超えるれば急性ポルフィリン症と診断できる¹²⁰⁾(図3)。急性ポルフィリン症の診断が確定した後、急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), HCP, VPの病型鑑別を検討する(図4)。病型診断において糞便中ポルフィリン値の測定を要するが、前述の通り現在日本国内で測定できる臨床検査受託会社や施設はない。尿中ポルフィリン値についてはポルフィリン症以外の疾患でも高値を示す場合があるため^{159, 160)}(表9)、本検査の特異度および敏感度は低いとされている。それゆえ尿中ポルフィリン値のみではポルフィリン症の正確な病型鑑別の根拠となりにくいことも考慮する¹⁵⁹⁾。

皮膚ポルフィリン症および急性ポルフィリン症いずれにおいても、最終的な病型診断については次項に述べる遺伝学的検査での補完を要する²¹⁷⁾。

CQ2. 遺伝学的検査はポルフィリン症の病型診断に有用か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
B	IV	ポルフィリン症の中での鑑別診断として遺伝学的検査は有用

解説：一次スクリーニングとして血液や尿を用いたポルフィリン前駆体の測定は一定の有用性はあるものの、臨床症状が非特異的で前駆体の上昇が認められなかつたものなどでは、ポルフィリン症間の鑑別として

遺伝学的検査は有用である¹⁵⁰⁾。急性間欠性ポルフィリン症 (AIP)、遺伝性コプロポルフィリン症 (HCP)、多様性ポルフィリン症 (VP) の遺伝学的検査の感度はそれぞれポルフォビリノーゲン脱アミノ酵素

(PBGD) ; 98.1%, コプロポルフィリノーゲン酸化酵素 (CPOX) ; 96.9%, プロトポルフィリノーゲン酸化酵素 (PPOX) ; 100%^{150,218)}, 皮膚ポルフィリン症の赤芽球性プロトポルフィリン症 (EPP) (フェロケラターゼ (FECH)) では 93.9% と診断的有用性の高さが報告されている²¹⁹⁾. またポルフィリン症における病的バリアントは点変異だけではなく、いくつかのエクソンを含む比較的大きい遺伝子領域の欠失も認められる. その場合はダイレクトシークエンスのみでなく、Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) 等の gene dosage analysis による検討も必要になる^{220,221)}. また EPP の場合、病的バリアントと対側アレルの一塩基多型 (IVS3-48C) により FECH 活性が低下し、これが臨床症状を引き起こすのに重要な役割を担っていることが知られている. 特に日本人ではこの一塩基多型を有する割合が高いため (欧州白人 ; 11%,

北アフリカ ; 2.7%, 日本人 ; 43%), ダイレクトシークエンスにより病的バリアントが検出されない場合はこの多型のホットスポットに焦点を合わせた解析も重要である^{22,222)}. 一方、ポルフィリン症の遺伝学的検査では以下の点に留意する必要がある. ひとつは目的遺伝子に病的バリアントが検出されない場合でもその疾患の否定はできないことである. もうひとつは、浸透率が低いとされる常染色体顕性のポルフィリン症では、目的遺伝子に病的バリアントが検出されても、その対側アレルの一塩基多型が病的ではない場合は、典型的な臨床症状を呈さない点である^{223,224)}. このように遺伝学的検査は患者の診断確定に有用な検査であるが、これ以外にも血縁者内の未発症者や子孫における再発率の推測においても有用である. しかし、遺伝学的検査を適正に運用するためには、本検査を支える遺伝カウンセリング体制の整備などが同時に必要となる¹⁵⁰⁾.

CQ3. 滉血療法は晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT) の治療に有効か?

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
B	IV	滉血療法は PCT に有効であり、治療の選択肢として挙げられる.

解説：PCT に対する滉血療法は、体内の鉄貯蔵量と肝臓の鉄含有量を減らす目的で、Ippen^{225,226)}により初めて試みられ、その後 PCT の治療法の一つとしてその有用性が確認されている. その方法は、2~3 週に 1 回、300~500 mL の滉血を行い、ヘモグロビン 10~11 g/dL、血清鉄 50~60 μg/dL、尿中ウロポルフィリンが 50~100 μg/day、血清フェリチンを 15~20 ng/mL に至るまで反復継続するという手技が一般的である. 治療効果は、臨床症状ならびに尿中ウロポルフィリン値の経時的減少を確認することにより判定する.

PCT に対する滉血療法の有用性を検討した無作為化比較試験 (RCT) ではなく、有用性ならびに再発について検討した症例集積研究がいくつかある. Epstein ら²²⁷⁾は、PCT 患者 20 例に対して 3~8.5 カ月かけて 2,500~8,500 mL の滉血を行い、全例で臨床検査上の改善を認めている. さらに 20 例中 18 例について経過観察を行い、18 例中 2 例が再発したと報告した. Lundvall²²⁸⁾は、PCT 患者 44 例に対して週に 400~500 mL の滉血を尿中ウロポルフィリン量が 1 日 1 mg またはそれ以下になるまで実施し、皮膚の脆弱性や潰瘍が消失したと報告した. その後の経過観察により 9 例 (20%) に臨床検査上の再発を認めている. Singal ら²²⁹⁾は、25 例の PCT 患者に対して滉血療法を血清中のポ

ルフィリン量が 0.9 μg/dL、皮膚症状が消失するまで行い、その後の経過観察で 7 例 (29%) が臨床検査上の再発を認めている.

本邦では、PCT 患者に対して滉血療法に関する多数の症例を集積した報告はなく、症例報告が散見されるのみである. 三浦ら²³⁰⁾は、52 歳男性の PCT 患者に滉血療法を試み、1 ないし 2 週間隔で 100 または 200 mL の滉血を 16 回、総量 2,160 mL 行った結果、尿中ポルフィリン排泄が正常になったと報告した. 野中ら²³¹⁾は、55 歳男性患者に滉血療法を行い、尿中ポルフィリンの著しい減少を認めている. 島本ら²³²⁾は、57 歳男性患者に滉血療法を行い、滉血開始前の尿中ウロポルフィリン値が 1,390 μg/day から滉血開始 1 カ月後に 158 μg/day と著しい低下が認められたが、臨床症状が消失しないため継続中と報告した. 岡山ら²³³⁾は、53 歳男性患者に約 1 年間、4~8 週おきに 1 回 250~300 mL の滉血を計 11 回、総量 3,000 mL の滉血療法を行い、倦怠感や食欲不振などの自覚症状、露出部の色素沈着、水疱などの皮膚症状の消失がみられたと報告している. 滉血開始 6 カ月後には尿中ウロポルフィリン、コプロポルフィリンの排泄量は基準値内になり、その後も維持していたと述べている. 福島ら²³⁴⁾は、66 歳男性患者に 400 mL の滉血を 2 週間に 1 回、計 6 回行った結果、

びまん性の色素沈着が改善し、検査上フェリチンが351 ng/dL から 70.5 ng/dL に低下し、肝機能障害も改善したと報告した。Salameh ら¹⁸¹⁾は、瀉血療法後の再発に関してメタ解析を行っている。3つの症例蓄積研究、症例数は計88例を検討し、1~6年間の観察期間中に18例（20.5%）に再発が認められたと報告している。

瀉血療法の問題点として、多くの報告者が述べているように、モニタリングの煩雑さがある。さらに本邦では、瀉血療法の診療報酬は、「真性多血症、続発性多

血症またはインターフェロンや肝庇護療法に抵抗性のあるC型慢性感染に対して行った場合に限り、250点が算定されること」と定められており、PCTに対して瀉血療法を行う場合、保険適用外診療に該当する。

以上、PCTに対して瀉血療法は有用な治療法の1つであることは確立していると考えられる。なお、PCTの発症を誘発する因子として、エタノール、エストロゲン、鉄剤、C型肝炎ウイルス（HCV）などが知られており、それらの誘因に対する適切な治療が優先されると考えられる。

CQ4. 赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）の肝障害に、シメチジン、シメチジン+ラクツロースやウルソデオキシコール酸は有効か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
C1	V	シメチジン、シメチジン+ラクツロースやウルソデオキシコール酸はいずれも有効なことがあります、EPP治療の選択肢のひとつとして挙げることができる。

解説

シメチジン内服、ならびにシメチジンとラクツロース内服併用の有効性について

ヒスタミンH2レセプター拮抗薬であるシメチジンは、肝のδ-アミノレブリン酸合成酵素（ALAS）の活性を抑制することから、当初は急性間欠性ポルフィリン症（AIP）患者へのシメチジン800mg/日内服の有効性が報告された²³⁵⁾。Tamamoto ら¹⁷⁵⁾よりEPP患者へのシメチジンの投与は赤血球中プロトポルフィリン量を低下させるとの報告があり、それ以降、EPPに対するシメチジンの有効性に関して症例報告が少数散見される。Tu ら²³⁶⁾は、18歳未満のEPP患者でシメチジン内服を過去3年以上続けた3例をレトロスペクティブに検討し、いずれも光線過敏症状ならびに皮膚障害、赤血球中プロトポルフィリン量、および肝機能の改善が認められたと報告した。Heerfordt ら²³⁷⁾は、EPP患者18例に対して春また夏から冬になる前までシメチジンを1日800mgまたは1,600mg内服して、その有効性と安全性を検討した。18例中3例はめまい等の副作用で治療を中断したが、15例では内服4カ月後には平均で赤血球中プロトポルフィリン量は治療前の20%に減少、15例中11例で光線過敏症状が軽快したと報告した。血液検査、肝酵素の値に有意な変化はみられなかった。一方、Yasuda ら²³⁸⁾は、マウスを用いた実験によりシメチジンにALASの活性を抑制する効果がないことを示している。

シメチジンとラクツロースの併用療法については、

Fujimori ら¹⁷⁶⁾の症例報告があるのみである。その報告によると、21歳男性のEPP患者で18歳の頃から腹痛発作と肝機能障害があり、肝線維症を合併していた。初めにウルソデオキシコール酸内服とブドウ糖の点滴を行ったが効果不十分であったため、シメチジン内服とプロトポルフィリンの再吸収を制限するためにラクツロース内服を追加した。その結果、黄疸、肝機能障害、腹部症状は改善した。シメチジン/ラクツロース内服を追加してから1.5年後に再度肝生検を行ったところ、門脈周囲の線維症とプロトポルフィリン沈着の顕著な減少が認められたと報告している。なお、ラクツロースは高アンモニア血症の治療薬として用いられるが、その機序は大腸におけるアンモニア産生菌の発育を抑制することにあるとされる。しかし、その後、同様の治療成績報告はない。

ウルソデオキシコール酸内服の有効性について

ウルソデオキシコール酸は、ヒト胆汁酸に含まれる成分の1つで、胆汁分泌を促進する作用をもつ。EPP患者における肝障害、または肝硬変に対するウルソデオキシコール酸内服の有効性を検討した報告は症例報告レベルで数例あるのみである。Gross ら¹⁷⁷⁾は、EPP8例にウルソデオキシコール酸内服を行い、臨床検査上の改善は認められたが、倦怠感などの臨床症状の改善がほぼみられなかったことから、ウルソデオキシコール酸による肝内胆汁うっ滞に対する治療はEPPにおける肝疾患の初期段階にのみ有効である可能性を報告した。Choi ら²³⁹⁾は、グリセオフルビン誘発EPPマウ

スモデルに対してウルソデオキシコール酸の投与により、肝細胞保護および胆汁分泌促進効果を有する可能性があることを示唆した。一方、Abitbol ら²⁴⁰⁾は、フェロケラターゼ遺伝子欠損 EPP マウスモデルに対してウルソデオキシコール酸投与とヘムアルギン酸注射の効果を検討した結果、マウスのプロトポルフィリン症が改善しなかったと報告した。

CQ5. 遮光（サンスクリーンの使用）は皮膚ポルフィリン症の予防に有効か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
C1	IV	波長特性を考慮したサンスクリーン剤であれば、皮膚ポルフィリン症患者に使用することは光線過敏症状の予防に有効である。

解説：皮膚ポルフィリン症、特に赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）で体内に蓄積するプロトポルフィリンは、405 nm 付近に吸収波長のピークが存在する。1990 年代前半 *in vitro* の試験として、20% 酸化亜鉛と着色酸化鉄を組み合わせたものが UVA 領域から可視光領域までの防御に有効と報告され²⁴¹⁾、その後 2000 年代になり *in vivo* の試験において 4% 二酸化チタンと 5% 酸化亜鉛混合のサンスクリーン剤の同領域の防御への有効性が報告された。最近では Teramura らが 23 人の日本人の EPP 患者を対象に酸化チタンや酸化鉄を含有するメークアップベースをサンスクリーン剤として使用した臨床試験が行われ、78% の有効性が報告されている²⁴²⁾。

一般に紫外線防御の指標として使用されている sun protection factor (SPF) は UVB の波長領域である

以上よりシメチジン、シメチジン+ラクツロースやウルソデオキシコール酸の EPP に対する効果について十分な情報はないものの、重篤な副作用のリスクがほとんどないことから、行っても良い治療法の一つと考えられる。なお、これらの内服療法はいずれも EPP に対しては保険適用外使用のため、その点には留意が必要である。

280~315 (320) nm の光に対する防御指標であり、EPP 患者における遮光効果は反映しない。そのため可視領域の波長による光線過敏症患者に対する遮光効果を予測する指標として、SPF を可視光領域である 600 nm まで対応できるように調整した photosensitivity protection factor (PPF) が提案されている²⁴³⁾。さらにプロトポルフィリンの吸収波長である 408 nm の光に対する遮光効果の指標として porphyrin protection factor も提案されている²⁴²⁾。EPP 患者の光線過敏症状の予防においては 408 nm 周囲の波長を防御できる、300~450 nm をカバーする PPF を有するサンスクリーン剤の使用が有効であると考えられる。しかし、現在のサンスクリーン剤では PPF の表記は一般化されていないため、どの製品が可視光領域まで防御できるかは個別に検討する必要がある。

CQ6. ベータカロテンの内服は赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）の予防に有効か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
C2	II	EPP に対してベータカロテンの内服療法の有効性はある程度認められているが、本邦では内服薬ではなく、食品添加物として認められているため、治療目的で内服することは勧められない。

解説：1970 年 Mathews-Roth ら¹⁷³⁾は EPP 3 例にビタミン A の前駆体であるベータカロテンを投与し、光線過敏症状が軽減したことを報告して以来、ベータカロテンの内服が EPP の光線過敏症状に対する効果を検討した報告が多数ある。そのメカニズムは、ベータカロテンが皮膚に沈着し、太陽光が真皮に到達する量を減らすことにある。ベータカロテンの 1 日内服量は報告によって 15~300 mg、投与期間は 2 カ月から 4 カ月以上と幅が大きく、さらに有効であったという報告

ではその有効率が 36% から 100% と幅広い。

ベータカロテンを用いた無作為化比較試験は、ベータカロテンが皮膚に沈着すると黄橙色になり、被験者や研究者の最終的な盲検化が困難という問題がある。Corbett ら¹⁷⁴⁾が行った無作為化比較試験では、11 人の EPP 患者に対して 4 カ月間ベータカロテンを毎日 100 mg 内服した場合とプラセボとの間で、患者が報告した光線過敏症状に差はみられなかったと報告した。対照群を含まない研究 8 件^{244~251)}を集計すると、231 例

のEPP患者のうち、85%の患者は光線過敏性の低下を示し、15%は光線過敏性の変化がほとんどない、または全くないと報告したが、治療中に悪化を報告した患者はみられなかった²⁵²⁾。2つの研究^{245, 249)}では、治療中の赤血球中プロトポルフィリン量を調査し、ベータカロテン内服による変化は認められなかった。

本邦では、ベータカロテンは食品衛生法第10条に基づく食品添加物として指定されている。その許容上限摂取量は決められていないが、サプリメントとして一般的に得られるものは1錠あたり1.8~15 mgであり、1日1錠の摂取が推奨されている。内閣府食品安全委員会からの通知によると、欧州食品安全機関および米国食品栄養委員会は、単離ベータカロテンの許容上限摂取量(UL)のための正確な数値を設定するに十分な

ヒトの介入試験による科学的データが入手できていないと結論付けている。英国では、ビタミンおよびミネラルに関する英国専門家委員会よりサプリメント投与の「安全上限」として1日当たり7 mgが推奨されている。ドイツ語圏の国々の栄養協会（ドイツ、オーストリアおよび、スイスの栄養協会）は、全ての給源からの1日当たり最大10 mgまでのベータカロテン摂取は安全であると結論付けている。

EPPの治療としてベータカロテンを内服する場合、成人で60~180 mg/日の内服が必要とされるが、本邦で入手できる栄養補助食品としてのベータカロテンの摂取量には及ばないため、EPPの光線過敏予防を目的としたベータカロテンの内服は推奨されない。

CQ7. 開胸・開腹を伴う外科手術時に術野の遮光は有効か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
B	V	手術室で使用されている天井照明や無影灯、光学医療器などは可視光領域の波長を発するため、開胸・開腹を伴う外科手術時の術野の遮光は必要である。

解説：手術室で使用されている天井照明や無影灯、また術中に用いる光学医療器などから出る光はすべて可視光領域の波長を含むため、開胸・開腹時の術野へのこれらの光の曝露は可能な限り回避されるべきである。赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)患者に対して肝移植が実施された際に術中に使用された機器の光による重篤な皮膚の熱傷を生じた症例の報告や^{168, 253)}、EPP患者20名の手術症例の後方視的検討にて、手術室で遮光フィルターを用いていなかった2名の患者のうち、1名で皮膚の熱傷および多発腸管損傷を生じ、肝移植後敗血症により死亡したとの報告もある^{168, 169)}。本邦でも約3時間の無影灯曝露により紅斑、びらんを生じた多様性ポルフィリン症(VP)の症例が報告されている²⁵⁴⁾。急性間欠性ポルフィリン症(AIP)

およびアミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症(ADP)以外のポルフィリン症患者では光線過敏を起こしうるため、これらの患者に対する開胸・開腹手術時はブルーライト領域(380~460 nm)全域の光に對してアクリル板を用いた遮光を行う必要がある^{3, 255)}。Wahlinらは様々なフィルターを用いて470 nm以下の遮光効果と術野の照度のバランスを検討して、61011(Reflectiv SA, Cretil, France)を用いたものが最善であったと報告している²⁵⁶⁾。本邦ではルミクール1905(株式会社ヤマヒラ、日本)やDF-Y(光伸光学工業、日本)が前述の61011に該当するが、フィルターのみであると術野も含めてすべて赤色調の光彩になるため、手術の際には他の光の併用などの工夫も必要となる。

CQ8. 薬歴を調べることはポルフィリン症の管理において有用か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
B	IV	ポルフィリン症の発作を誘発する薬剤があり、またポルフィリン尿症や偽ポルフィリン症も薬剤により生じることがあるため、薬歴の管理は必要である。

解説：急性ポルフィリン症では薬剤により急性発作が誘発されることが知られている。WangらはFDAの有害事象報告システム(FAERS)を用いて、ポルフィリン症に関連する薬剤として52種を同定してい

る²⁵⁷⁾。この中には、リトナビルなどの抗ウイルス薬、抗菌薬、抗真菌薬のポリコナゾール、抗結核薬のリファンピシン、抗てんかん薬、バルビツール酸系薬剤、循環作用動薬、経口避妊薬、プロゲステロン製剤、局所麻

酔薬などが含まれている。またチトクロムP450(CYP450)は肝細胞でアミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)の合成を促進するため、CYP450を誘導する薬剤は急性ポルフィリン症における発作の誘因となりうる^{120, 257)}。そのため、これらの薬剤は急性ポルフィリン症、とくに急性間欠性ポルフィリン症(AIP)患者には禁忌とされている。また、これらの禁忌薬剤の中には、ジクロフェナクNa、ブチルスルコラミン、二トライゼバム、カルバマゼピン、トリメトブリム、フロセミド、リドカインなど使用頻度が高い薬剤も含まれていることにも注意が必要である²⁵⁸⁾。ポルフィリン症に対する薬剤の安全性については、ウェブサイトで確認することができる²⁵⁹⁾。

また薬剤の摂取は尿中ポルフィリン体の上昇の原因にもなりうる。これらはポルフィリン尿症と呼ばれ、ヘム合成系の酵素異常に起因する遺伝性ポルフィリン症とは区別する。尿中に検出されるポルフィリン体は通常コプロポルフィリンであるが、コプロポルフィリ

ンを胆汁中に輸送する陰イオン輸送体を阻害する薬物が、尿中ポルフィリン排泄量の増加、すなわちポルフィリン尿症の原因となる。一般的な例としては、アルテスナート、バルサラジド、ベナゼプリル、クロルプロパミド、コルチゾール、デメチルクロルテトラサイクリン、ジフルニサル、フラボノイド類、イルベサルタン、メフェナム酸、ニタゾキサニド、ベンシクロビル、プロベネシド、スチリペントール、テルミサルタン、バルサルタンなどがある^{162, 163)}。

さらに、晩発性皮膚ポルフィリン症(PCT)に類似した光線過敏症状を呈するが血液、尿、糞便中にポルフィリン体が検出されない疾患として偽ポルフィリン症(表8)がある²⁶⁰⁾。偽ポルフィリン症はしばしば薬剤性に生じ、ナプロキセン、テトラサイクリン、フルオロキノロン、ポリコナゾール、フロセミド、クロルダリドン、ヒドロクロロチアジド・トリアムテレン、アミオダロン、シクロスボリンなどが原因薬剤として知られている²⁶¹⁾。

CQ9. 赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)の貧血に鉄剤投与は有効か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
C2	V	EPPやX連鎖性ポルフィリン症(XLP)では貧血の管理が必要である。鉄剤投与は、EPPでは症状悪化の可能性があり慎重な検討が必要だが、XLPでは有効であると考えられる。

解説：EPPやXLPの患者では、30～60%に軽度の小球性低色素性貧血が認められる^{75, 262, 263)}。これらの貧血は表現型としては鉄欠乏性貧血と一致するが、貧血が直接的に鉄欠乏に由来するものなのか、もしくは慢性炎症を反映したものなのか、統一した見解は得られていなかった^{75, 197, 198, 263～267)}。Barman-AksözenらはEPP患者67人の血液を検査し、EPP患者ではコントロールと比較して、血清フェリチンとヘプシジンが有意に低値であり亜鉛結合型プロトポルフィリンと可溶性トランスフェリン受容体は高値であることを示した¹⁹⁸⁾。またBossiらは、EPP患者8人の検討で、コントロールと比較して血清フェリチン値が有意に低値であったと報告している。これら結果から、EPPにおける小球性低色素性貧血は、鉄欠乏で生じているとの見方が有力である^{198, 268)}。EPPで血清鉄や血清フェリチン値が低下する理由は解明されていないが、腸管での鉄吸収の低下や、腸管における鉄の喪失が原因と考えられている^{266, 269)}。EPPではフェロケラターゼ(FECH)酵素活性が低下しているため、代償的にヘム合成系の最初の

酵素で律速酵素であるアミノレブリン酸合成酵素2(ALAS2)の発現が増加しており、それによりさらなるプロトポルフィリンの蓄積を引き起こす¹⁹⁸⁾。またALAS2発現は血清鉄と正の相関があり、鉄剤投与はさらなるALAS2発現上昇とプロトポルフィリンの蓄積を引き起こす可能性がある。実際に鉄剤投与によりEPPの症状が悪化するという報告もみられる^{263, 270, 271)}。すなわちEPP患者では鉄欠乏はプロトポルフィリンの蓄積を制御しEPPの症状に対して保護的に働いていると考えられている¹⁹⁸⁾。それゆえEPPにおける鉄欠乏性貧血に対する鉄剤投与は慎重に検討すべきである。ただし、日常生活に支障をきたすような高度の貧血症状がある、もしくはヘモグロビン10 g/dL以下、血清フェリチン10 µg/L以下のEPP患者においては、血清フェリチンが100 µg/Lを超えないように低用量での鉄剤投与を検討してもよいと考えられる^{75, 198, 263～267)}。鉄剤を投与する際は、鉄剤投与による光線過敏悪化のリスクと貧血改善によるベネフィットを十分に検討し、血液内科医の管理のもと行うべきであ

る。また、鉄欠乏性貧血のリスクを考慮すると、年1回程度貧血および鉄関連マーカーを確認するべきであると思われる^{75, 262, 263)}。一方、XLP患者では、FECH酵

素活性は正常であり鉄剤投与で赤血球中プロトポルフィリン値が低下し症状の改善が見込めるため、鉄剤を投与する意義があると考えられる^{197, 263, 272, 273)}。

CQ10. 赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）患者のビタミンD欠乏症、骨粗鬆症に対して活性型ビタミンD投与は有効か？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
C1	IV	ポルフィリン症の多くは光線過敏症状を有するため、厳密な遮光が必要となる。それに伴い高率にビタミンD欠乏や骨粗鬆症を呈するため、適切なフォローを行い、ビタミンD欠乏の患者には活性型ビタミンDの投与を検討してもよい。

解説：EPPにおける主たる皮膚症状は、光線曝露後数分で生じる有痛性の光線過敏症状であるため、EPP患者は厳密な遮光が必要である。ビタミンDは生体内でのカルシウム恒常性や抗腫瘍物質として重要なホルモンであり、その80～100%は日光の存在下で合成される。EPP患者において、遮光によりビタミンD欠乏が生じるかを検討した研究がいくつか存在する^{274～279)}。オランダ人およびドイツ人のEPP患者を対象とした横断的研究では、EPP患者の29～72%で遮光によりビタミンD欠乏がみられた^{274～278)}。特に男性では女性に比して有意に血清ビタミンD値が低かった（女性平均75 nmol/L、男性平均55 nmol/L）²⁷⁸⁾。また、赤血球中プロトポルフィリン値と血清中ビタミンD値（sVitD）は負の相関がみられた²⁷⁸⁾。イギリス人EPP患者201人を対象とした前向き研究では、63%にビタミンD欠乏がみられた。この研究では、UVB照射による“hardening”を行っている患者では、ビタミンD欠乏は29%と少なく、日照時間の少ない冬季は夏季に比べてビタミンD欠乏が顕著であった。赤血球中プロトポルフィリン値とsVitDは有意な負の相関があり、また日光曝露後の光線過敏が発症するまでの時間とsVitDの間に

逆相関がみられた²⁷⁹⁾。オランダ人およびドイツ人のEPP患者230名を対象としたコホート研究では、ビタミンD投与群では非投与群と比べて有意にsVitD3が高かったが、αメラノサイト刺激ホルモン投与はsVitD3濃度に影響を与えたなかった²⁷⁴⁾。また、Biewengaらは、44人のオランダ人EPP患者の23%で骨粗鬆症がみられ、対照群の1%に比較して有意に高かったと報告している²⁷⁵⁾。このようにEPP患者ではビタミンD欠乏および骨粗鬆症が高率にみられるため、定期的にsVitDおよび骨密度等をモニタリングし、必要に応じ活性化VitD3製剤や食事療法で補正することが望まれる。欧州におけるEPPおよびX連鎖性ポルフィリン症（XLP）のガイドラインでも、最低でも年に1回sVitDを測定することが推奨されている⁸⁾。EPP以外のポルフィリン症ではビタミンD欠乏について評価した大規模研究はないが、急性間欠性ポルフィリン症（AIP）およびアミノレブリン酸脱水酵素欠損性ポルフィリン症（ADP）以外のポルフィリン症では光線過敏をきたし遮光が必要であることから、EPPと同様にビタミンD欠乏に対する適切なフォローが必要と考えられる。

CQ11. 赤血球中のプロトポルフィリン量は赤芽球性プロトポルフィリン症（EPP）に伴う肝障害と関連があるか？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
B	V	赤血球中のプロトポルフィリン量とEPPに伴う肝障害の関連を示すデータは十分ではないが、EPPに伴う肝障害のモニタリングに赤血球中プロトポルフィリン量を用いることが勧められる。

解説：EPPに肝疾患を伴うことはよく知られており、10～20%に胆石症、20%に肝胆道系酵素の上昇を伴う軽度の肝障害を合併し、肝障害を伴うEPP患者の5%程度が急性肝不全または肝硬変などに進行すると

報告されている²⁸⁰⁾。我が国でも、Kondoら²⁸¹⁾はEPP 154例を集積し、内35例（22.7%）に肝機能障害、6例（3.9%）に肝硬変を合併していたと報告している。

2009年に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が行った疫学調査結果²⁸²⁾では、EPP57例中16例(28.1%)に血清ビリルビンやトランフェラーゼ上昇などの肝機能障害を伴っていた。さらに、赤血球中プロトポルフィリン量との関連性を検討した結果、赤血球中プロトポルフィリン量が1,000 µg/dL以上42例中15例(35.7%)に肝機能障害が認められたが、1,000 µg/dL未満では肝機能障害は15例中1例(6.7%)のみであったことから、赤血球中プロトポルフィリン量が1,000 µg/dL未満を維持することが望ましいと推測された。さらに、Mizawaら³⁴⁾は本邦におけるEPP 127例を集計し、肝機能障害を合併したEPP患者では、合併のない患者と比較して赤血球中プロトポルフィリン量が有意に高値であると報告した。

欧米における赤血球中プロトポルフィリン量と肝障害の関連を検討した報告は少ないが、Bloomer³³⁾は、赤血球中プロトポルフィリン量が1,500 µg/dL以上持続する患者では肝生検による評価が必要と述べている。

CQ12. 急性ポルフィリン症の急性発作時は早期にヘミン製剤を投与すべきか？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
B	III	急性ポルフィリン症と診断されている患者が急性発作を生じた際は、速やかにヘミン製剤を投与することが勧められる。

解説：急性ポルフィリン症の急性発作は、ヘムが体内で相対的に欠乏することでアミノレブリン酸合成酵素1(ALAS1)の活性が亢進し、ポルフィリン前駆物質であるアミノレブリン酸(ALA)やポルフォビリノーゲン(PBG)が過剰に生成・蓄積される結果、神経系に毒性を及ぼして発症する¹⁾。外部からのヘム補充は、肝臓でのALAS1発現を迅速に低下させ、これらの有害な前駆物質の生成を減少させる効果がある²⁸³⁾。そのため、適切なヘミン製剤の投与開始は、ALAとPBGレベルの正常化、症状の改善、さらには長期の神経学的合併症の発症リスク低減につながる。

急性発作時に、治療介入がない、あるいは遅れた場合、前駆物質の増加が持続し、より強い症状や不可逆的な神経損傷が発生するリスクが高まる。その結果、四肢麻痺や呼吸不全、さらには生命に関わる状態に至る可能性がある²⁸⁴⁾。発作の進行を早急に抑えるには、発作が確認された時点で速やかにヘミン製剤を投与することが最も効果的である。早期のヘミン製剤投与により、神経損傷の進行を防ぎ、予後を改善することが可能である²⁸⁵⁾。

また、Balwaniら¹¹⁹⁾は、肝機能障害のあるEPP患者は、正常な肝機能患者と比較して赤血球中プロトポルフィリンレベルの中央値が有意に高く(2,016 µg/dL対1,510 µg/dL)、赤血球中プロトポルフィリン量が2,000 µg/dLを越える患者では、肝疾患のモニタリングをよりしっかりと行うべきと結論づけている。Anstey&Hift³⁾も、EPPにおける肝障害を検討し、軽症の肝障害を伴うEPP患者では肝酵素の測定に加えて赤血球中プロトポルフィリン量の測定も必要と述べている。

以上から、EPPの肝障害と赤血球中プロトポルフィリン量の関連に関するデータは十分とは言えないが、EPP患者の診療に携わった専門医の意見を加味して、肝疾患のモニタリングに赤血球中プロトポルフィリン量を測定することが有用であり、種々の治療により赤血球中プロトポルフィリン量を低くすることが肝障害の発症や急速な悪化を予防することにつながると考えられる。

ヘミン製剤はALAとPBGの過剰産生と蓄積を迅速に改善するが、症状の緩和はこれらの前駆物質の減少に依存する。早期のヘミン製剤投与の有効性は、多くの小規模な無作為化試験や観察研究で実証されている^{285)~293)}。更に、多くの国際的な診療ガイドラインでは、急性ポルフィリン症の急性発作に対するヘミン製剤の早期投与が強く推奨されている。例えば、国際ポルフィリン症ネットワーク(International Porphyria Network)²⁹⁴⁾やアメリカ合衆国の希少疾患データベースによるガイドライン²⁹⁵⁾では、ヘミン製剤が急性発作に対する標準治療として位置づけられている。これらのガイドラインには、ヘミン製剤の投与が発作を速やかに緩和し、合併症を予防するための最善策であることが明記されている。

以上のように、急性ポルフィリン症の急性発作時に、速やかなヘミン製剤の投与が推奨される根拠として、①病態生理的なメカニズム、②合併症の予防、③早期治療の重要性、④ガイドラインによる推奨が挙げられる。現在国内で承認されている治療薬はheme arginate(商品名：ノーモサンゲ)であり、通常、体重1 kg

あたり 3 mg の用量を 1 日 1 回、4 日間連続で点滴静注

する。

CQ13. 急性肝性ポルフィリン症 (AHP) にギボシランを投与すべきか？

推奨度	エビデンスレベル	推奨文
A	II	発作を繰り返す急性肝性ポルフィリン症患者にはギボシランを投与することが強く推奨される。

解説：ギボシランは RNA 干渉を利用し、急性肝性ポルフィリン症 (AHP) の律速段階の酵素である δ-アミノレブリン酸合成酵素 1 (ALAS1) 発現を抑制することにより、ポルフォビリノーゲン (PBG), δ-アミノレブリン酸 (ALA) を減少させ、AHP の急性発作を抑制する薬剤である²⁹⁶⁾。第 3 相無作為化二重盲検試験である ENVISION 試験は、試験開始前に少なくとも 2 回以上の複合ポルフィリン症発作が起きた AHP 患者を対象として実施され、ギボシラン群では複合ポルフィリン症の年間平均発症率がプラセボ群と比較して 74% 減少した。また、尿中 PBG, ALA は投与前と比較してギボシラン群では、それぞれ 91%, 86% 減少と有意に減少した²¹²⁾。ENVISION 試験では 6 カ月間の二重盲検期間の後、プラセボ群もギボシラン投与となる 30 カ月間の延長投与期間が設けられており、プラセボからギボシランに切り替わった群でも、複合ポルフィリン症発作は 92% 減少しており、急性発作が抑制されている²¹³⁾。長期的な有効性については検証されていないが、第 1/2 相試験から投与を継続されている試験では、16 名の急性間欠性ポルフィリン症 (AIP) 患者に 48 カ月以上ギボシランが投与され、急性発作 97%, ヘミン投与は 96% 減少し、ALA, PBG は投与前値からそれぞれ 95%, 98% 減少していた。QOL においても有意な改善を認めている。副作用として腹痛、咽頭痛、注射部位反応を認めたが、重大な副作用はなかったと報告されている²⁹⁷⁾。治験後の臨床使用での報告でも同様に有効性、安全性が示され、11 名の AIP 患者に投与した報告では尿中 PBG は全員、ALA9 名 (82%) の患者で低下し、それぞれ、投与前から PBG 75.0%, ALA 71.6% 低下しており、QOL も有意に改善していた。副作用は報告されていない²⁹⁸⁾。28 名の AIP 患者に平均 30 カ月投与した報告では、ALA は全員、PBG は 60% の患者が正常範囲内まで低下した。75% の患者で慢性、急性症状とも改善し、急性発作は投与前 2.9 回から 0.4 回に有意に減少した。9 名の患者は急性発作の再発があり、3 名はヘミン投与を受けている。QOL スコアは改善した。最も多い副作用として全身倦怠感

があり、2 名の患者で投与を中止されている。軽度の肝機能障害、腎機能障害も認めたが、生命の危険に至るような重大な副作用はなかった²⁹⁹⁾。安全性についてはホモシチンの上昇²¹⁴⁾、肝機能障害、腎機能障害が報告されており^{211, 214)}、今後、長期的な安全性の検討が必要である。

文献

- 1) Bissell DM, Anderson KE, Bonkovsky HL: Porphyria, N Engl J Med, 2017; 377: 862-872.
- 2) Puy H, Gouya L, Deybach JC: Porphyrias, Lancet, 2010; 375: 924-937.
- 3) Anstey AV, Hift RJ: Liver disease in erythropoietic protoporphyrinia: insights and implications for management, Gut, 2007; 56: 1009-1018.
- 4) 土田哲也, 古賀弘志, 宇原 久ほか: 皮膚悪性腫瘍診療ガイドライン 第 2 版, 日皮会誌, 2015; 125: 5-75.
- 5) 近藤雅雄: 総論, 近藤雅雄: 日本のポルフィリン症②臨床研究編, 東京, 2023, 3-6.
- 6) Anderson KE, et al: Disorders of heme biosynthesis: X-linked sideroblastic anemia and the porphyrias, In: Scriver CR, et al (eds): *Metabolic and molecular bases of inherited disease*, 8th Ed, New York, McGraw Hill, 2001, 2991-3062.
- 7) Sassa S: Modern diagnosis and management of the porphyria, Br J Haematol, 2006; 135: 281-292.
- 8) Dickey AK, Naik H, Keel SB, et al: Evidence-based consensus guidelines for the diagnosis and management of erythropoietic protoporphyrinia and X-linked protoporphyrinia, J Am Acad Dermatol, 2023; 89: 1227-1237.
- 9) Anderson KE: Acute hepatic porphyrias: Current diagnosis & management, Mol Genet Metab, 2019; 128: 219-227.
- 10) 近藤雅雄, 矢野雄三, 浦田群平: 日本の遺伝性ポルフィリン症 1920 年 (第 1 例報告) から 91 年間 (2010 年) の集計, ALA-Porphyr Sci, 2012; 1: 73-82.
- 11) 川田 晓, 高村 昇, 川原 繁: 遺伝性ポルフィリン症に関する全国疫学調査 (第 1 報), 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・治療法の開発に関する研究 平成 21 年度総括・分担研究報告書, 2010, 21-43.
- 12) 川原 繁: 皮膚ポルフィリン症 最近の話題提供, Derma, 2021; 315: 50-56.
- 13) Matsui A, Akasaka E, Rokunohe D, Matsuzaki Y, Sawamura D, Nakano H: The first Japanese case of

- familial porphyria cutanea tarda diagnosed by a UROD mutation, *J Dermatol Sci*, 2019; 93: 65–67.
- 14) Ninomiya Y, Kokunai Y, Tanizaki H, Akasaka E, Nakano H, Moriaki S: X-linked dominant protoporphyrinia: the first reported Japanese case, *J Dermatol*, 2016; 43: 414–418.
- 15) 矢野雄三, 近藤雅雄, 浦田郡平: ポルフィリン症研究の歴史とわが国における患者の分析. ポルフィリン・ヘムの生命科学, 現代化学増刊, 1995; 27: 136–144.
- 16) 近藤雅雄: 臨床概論, 近藤雅雄: 日本のポルフィリン症③臨床医編, 東京, 2023, 22–32.
- 17) 古道一道, 佐々 茂: ヘム合成系と鉄代謝, 生化学, 2003; 75: 179–186.
- 18) Gerischer LM, Scheibe F, Nümann A, Köhnlein M, Stölzel U, Meisel A: Acute porphyrias - a neurological perspective, *Brain Behav*, 2021; 11: e2389.
- 19) Karim Z, Lyoumi S, Nicolas G, Deybach JC, Gouya L, Puy H: Porphyrias: A 2015 update, *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2015; 39: 412–425.
- 20) van Serooskerken AM, Poblete-Gutierrez P, Frank J: The porphyrias: clinic, diagnostics, novel investigative tools and evolving molecular therapeutic strategies, *Skin Pharmaol Physiol*, 2010; 23: 18–28.
- 21) Gouya L, Puy H, Robreau AM, et al: The penetrance of dominant erythropoietic protoporphyrinia is modulated by expression of wildtype FECH, *Nat Genet*, 2002; 30: 27–28.
- 22) Nakano H, Nakano A, Toyomaki Y, et al: Novel ferrochelatase mutations in Japanese patients with erythropoietic protoporphyrinia: high frequency of the splice site modulator IVS3-48C polymorphism in the Japanese population, *J Invest Dermatol*, 2006; 126: 2717–2719.
- 23) Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T: Incomplete erythropoietic protoporphyrinia caused by a splice site modulator homozygous IVS3-48C polymorphism in the ferrochelatase gene, *Br J Dermatol*, 2016; 174: 172–175.
- 24) Goerz G, Bunselmeyer S, Bölsen K, Schürer NY: Ferrochelatase activities in patients with erythropoietic protoporphyrinia and their families, *Br J Dermatol*, 1996; 134: 880–885.
- 25) Gou EW, Balwani M, Bissell DM, et al: Pitfalls in erythrocyte protoporphyrin measurement for diagnosis and monitoring of protoporphyrinas, *Clin Chem*, 2015; 61: 1453–1456.
- 26) Gouya L, Puy H, Lamoril J, et al: Inheritance in erythropoietic protoporphyrinia: a common wild-type ferrochelatase allelic variant with low expression accounts for clinical manifestation, *Blood*, 1999; 93: 2105–2110.
- 27) Heerfordt IM, Wulf HC: Protoporphyrin IX in the skin measured noninvasively predicts photosensitivity in patients with erythropoietic protoporphyrinia, *Br J Dermatol*, 2016; 175: 1284–1289.
- 28) Schnait FG, Wolff K, Konrad K: Erythropoietic protoporphyrinia-submicroscopic events during the acute photosensitivity flare, *Br J Dermatol*, 1975; 92: 545–557.
- 29) Fingar VH: Vascular effects of photodynamic therapy, *J Clin Laser Med Surg*, 1996; 14: 323–328.
- 30) Sandberg S, Brun A: Light-induced protoporphyrin release from erythrocytes in erythropoietic protoporphyrinia, *J Clin Invest*, 1982; 70: 693–698.
- 31) Wolff K, Höningmann H, Rauschmeier W, Schuler G, Pechlaner R: Microscopic and fine structural aspects of porphyrias, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1982; 100: 17–28.
- 32) Holme SA, Anstey AV, Whatley SD, Elder GH, Badminton MN: A homozygous mutation in the ferrochelatase gene underlies erythropoietic protoporphyrinia associated with palmar keratoderma - reply, *Br J Dermatol*, 2009; 161: 966–967.
- 33) Bloomer JR: The liver in protoporphyrinia, *Hepatology*, 1988; 8: 402–407.
- 34) Mizawa M, Hara H, Makino T, Shimizu T: Clinical, genetic, and epidemiological findings of erythropoietic protoporphyrinia in Japan, *Photomed Photobiol*, 2023; 43: 7–15.
- 35) Yien YY, Ducamp S, van der Vorm LN, et al: Mutation in human CLPX elevates levels of δ-aminolevulinate synthase and protoporphyrin IX to promote erythropoietic protoporphyrinia, *Proc Natl Acad Sci USA*, 2017; 114: E8045–E8052.
- 36) Elder GH, Sheppard DM, De Salamanca RE, Olmos A: Identification of two types of porphyria cutanea tarda by measurement of erythrocyte uroporphyrinogen decarboxylase, *Clin Sci (Lond)*, 1980; 58: 477–484.
- 37) Muschalek W, Hermasch MA, Poblete-Gutiérrez P, Frank J: The porphyrias, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2022; 20: 316–331.
- 38) Singal AK: Porphyria cutanea tarda: recent update, *Mol Genet Metab*, 2019; 128: 271–281.
- 39) Frank J, Poblete-Gutierrez P: Porphyria cutanea tarda - when skin meets liver, *Best Pract Res Clin Gastroenterol*, 2010; 24: 735–745.
- 40) Patel TS, Teterina Mohammed E: Porphyria cutanea tarda associated with hepatitis C, *N Engl J Med*, 2021; 384: e86.
- 41) Tchernitchko D, Robréau AM, Lefebvre T, Lamoril J, Deybach JC, Puy H: Comprehensive cytochrome P450 CYP1A2 gene analysis in French caucasian patients with familial and sporadic porphyria cutanea tarda, *Br J Dermatol*, 2012; 166: 425–429.
- 42) Singal AP, Phillips JD: Porphyria cutanea tarda, In: Ferreira GC (eds): *Handbook of porphyrin science*, Hackensack, NJ, USA, World Scientific Publishing, 2014.
- 43) Ryan Caballes F, Sendi H, Bonkovsky HL: Hepatitis C, porphyria cutanea tarda and liver iron: an update, *Liver Int*, 2012; 32: 880–893.
- 44) Sarkany RP: The management of porphyria cutanea tarda, *Clin Exp Dermatol*, 2001; 26: 225–232.
- 45) Phillips JD, Steensma DP, Pulsipher MA, Spangrude GJ, Kushner JP: Congenital erythropoietic porphyria due to a mutation in GATA1: the first trans-acting mutation

- causative for a human porphyria, *Blood*, 2007; 109: 2618–2621.
- 46) Di Pierro E, Russo R, Karakas Z, et al: Congenital erythropoietic porphyria linked to GATA1-R216W mutation: challenges for diagnosis, *Eur J Haematol*, 2015; 94: 491–497.
- 47) To-Figueras J, Ducamp S, Clayton J, et al: ALAS2 acts as a modifier gene in patients with congenital erythropoietic porphyria, *Blood*, 2011; 118: 1443–1451.
- 48) Desnick RJ, Astrin KH: Congenital erythropoietic porphyria: advances in pathogenesis and treatment, *Br J Haematol*, 2002; 117: 779–795.
- 49) Kappas A, et al: The porphyria, In: Scriver CR, et al (eds): *Metabolic and molecular basis of inherited disease*, New York, McGraw Hill, 1995, 2103–2159.
- 50) Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyrina without anemia or iron overload, *Am J Hum Genet*, 2008; 83: 408–414.
- 51) Ducamp S, Schneider-Yin X, de Rooij F, et al: Molecular and functional analysis of the C-terminal region of human erythroid-specific 5-aminolevulinic synthase associated with X-linked dominant protoporphyrina (XLDPP), *Hum Mol Genet*, 2013; 22: 1280–1288.
- 52) Elder GH, Smith SG, Herrero C, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: a new uroporphyrinogen decarboxylase defect or homozygous porphyria cutanea tarda?, *Lancet*, 1981; 1: 916–919.
- 53) Meissner P, Adams P, Kirsch R: Allosteric inhibition of human lymphoblast and purified porphobilinogen deaminase by protoporphyrinogen and coproporphyrinogen. A possible mechanism for the acute attack of variegate porphyria, *J Clin Invest*, 1993; 91: 1436–1444.
- 54) Helson L, Braverman S, Mangiardi J: Delta-aminolevulinic acid effects on neuronal and glial tumor cell lines, *Neurochem Res*, 1993; 18: 1255–1258.
- 55) Di Mascio P, Teixeira PC, Onuki J, et al: DNA damage by 5-aminolevulinic and 4,5-dioxovaleric acids in the presence of ferritin, *Arch Biochem Biophys*, 2000; 373: 368–374.
- 56) Douki T, Onuki J, Medeiros MH, Bechara EJ, Cadet J, Di Mascio P: DNA alkylation by 4,5-dioxovaleric acid, the final oxidation product of 5-aminolevulinic acid, *Chem Res Toxicol*, 1998; 11: 150–157.
- 57) Hermes-Lima M: How do Ca²⁺ and 5-aminolevulinic acid-derived oxyradicals promote injury to isolated mitochondria?, *Free Radic Biol Med*, 1995; 19: 381–390.
- 58) Costa CA, Trivelato GC, Pinto AM, Bechara EJ: Correlation between plasma 5-aminolevulinic acid concentrations and indicators of oxidative stress in lead-exposed workers, *Clin Chem*, 1997; 43: 1196–1202.
- 59) Carneiro RC, Reiter RJ: Melatonin protects against lipid peroxidation induced by delta-aminolevulinic acid in rat cerebellum, cortex and hippocampus, *Neuroscience*, 1998; 82: 293–299.
- 60) Percy VA, Lamm MC, Taljaard JJ: delta-Aminolevulinic acid uptake, toxicity, and effect on [¹⁴C] gamma-aminobutyric acid uptake into neurons and glia in culture, *J Neurochem*, 1981; 36: 69–76.
- 61) Wang B: The acute hepatic porphyrias, *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021; 6: 24.
- 62) Brennan MJ, Cantrill RC: δ -Aminolevulinic acid is a potent agonist for GABA autoreceptors, *Nature*, 1979; 280: 514–515.
- 63) Muller WE, Snyder SH: delta-Aminolevulinic acid: influences on synaptic GABA receptor binding may explain CNS symptoms of porphyria, *Ann Neurol*, 1977; 2: 340–342.
- 64) Puy H, Deybach JC, Bogdan A, et al: Increased delta aminolevulinic acid and decreased pineal melatonin production. A common event in acute porphyria studies in the rat, *J Clin Invest*, 1996; 97: 104–110.
- 65) Gandhi Mehta RK, Caress JB, Rudnick SR, Bonkovsky HL: Porphyric neuropathy, *Muscle Nerve*, 2021; 64: 140–152.
- 66) Stölzel U, Doss MO, Schuppan D: Clinical guide and update on porphyrias, *Gastroenterology*, 2019; 157: 365–381.e4.
- 67) Dickey AK, Leaf RK, Balwani M: Update on the porphyrias, *Annu Rev Med*, 2024; 75: 321–335.
- 68) 近藤雅雄：ポルフィリン-ヘム代謝異常 概論, 日本臨牀, 2012; 20: 167–175.
- 69) Mizawa M, Makino T, Nakano H, Sawamura D, Shimizu T: Erythropoietic protoporphyrina in a Japanese population, *Acta Derm Venereol*, 2019; 99: 634–639.
- 70) Lecluse AL, Kuck-Koot VC, van Weelden H, et al: Erythropoietic protoporphyrina without skin symptoms—you do not always see what they feel, *Eur J Pediatr*, 2008; 167: 703–706.
- 71) Frank J, Poblete-Gutierrez P: Delayed diagnosis and diminished quality of life in erythropoietic protoporphyrina: results of a cross-sectional study in Sweden, *J Intern Med*, 2011; 269: 270–274.
- 72) Frank J, Poblete-Gutierrez P, Neumann NJ: Photosensitivity in the elderly—think of late-onset protoporphyrina, *J Invest Dermatol*, 2013; 133: 1467–1471.
- 73) Meinholt M, Booken N, Faulhaber J, Goerdt S, Goebeler M: Transient burning, urticarial erythema at the cheeks evolving aftersun exposure, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2009; 7: 379–381. (Article in German)
- 74) Lecha M, Puy H, Deybach JC: Erythropoietic protoporphyrina, *Orphanet J Rare Dis*, 2009; 4: 19.
- 75) Holme SA, Worwood M, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN: Erythropoiesis and iron metabolism in dominant erythropoietic protoporphyrina, *Blood*, 2007; 110: 4108–4110.
- 76) Langer E, Weidenthaler-Barth B, Steinbrink K: Blistering of the hands following a manicure at a nail salon, *J Dtsch Dermatol Ges*, 2018; 16: 1058–1060.
- 77) Albert AA, Frank J: 58-year-old male with blistering on the back of the hands and dark urine: Preparation for

- the specialist examination: Part 37, *Hautarzt*, 2019; 70: 41–44.
- 78) Katugampola RP, Badminton MN, Finlay AY, et al: Congenital erythropoietic porphyria: a single-observer clinical study of 29 cases, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 901–913.
- 79) Ciftci V, Kilavuz S, Bulut FD, Mungan HN, Bisgin A, Dogan MC: Congenital erythropoietic porphyria with erythrodontia: a case report, *Int J Paediatr Dent*, 2019; 29: 542–548.
- 80) To-Figueras J, Erwin AL, Aguilera P, Millet O, Desnick RJ: Congenital erythropoietic porphyria, *Liver Int*, 2024; 44: 1842–1855.
- 81) Bishop DF, Johansson A, Phelps R, et al: Uroporphyrinogen III synthase knock-in mice have the human congenital erythropoietic porphyria phenotype, including the characteristic light-induced cutaneous lesions, *Am J Hum Genet*, 2006; 78: 645–658.
- 82) Altiparmak UE, Oflu Y, Kocaoglu FA, Katircioglu YA, Duman S: Ocular complications in 2 cases with porphyria, *Cornea*, 2008; 27: 1093–1096.
- 83) Pullon HW, Bellingham AJ, Humphreys S, Cundy TF: The osteodystrophy of congenital erythropoietic porphyria, *Bone*, 1991; 12: 89–92.
- 84) Daïkha-Dahmane F, Dommergues M, Narcy F, et al: Congenital erythropoietic porphyria: prenatal diagnosis and autopsy findings in two sibling fetuses, *Pediatr Dev Pathol*, 2001; 4: 180–184.
- 85) Verstraeten L, Van Regemorter N, Pardou A, et al: Biochemical diagnosis of a fatal case of Günther's disease in a newborn with hydrops foetalis, *Eur J Clin Chem Clin Biochem*, 1993; 31: 121–128.
- 86) Katugampola RP, Anstey AV, Finlay AY, et al: A management algorithm for congenital erythropoietic porphyria derived from a study of 29 cases, *Br J Dermatol*, 2012; 167: 888–900.
- 87) Seager MJ, Whatley SD, Anstey AV, Millard TP: X-Linked dominant protoporphyrria: a new porphyria, *Clin Exp Dermatol*, 2014; 39: 35–37.
- 88) Bickers DR, Frank J: The porphyrias, In: Freedberg IM, et al (eds): *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*, 6th ed, New York, McGraw-Hill, 2003, 1435–1466.
- 89) Cantatore-Francis JL, Cohen-Pfeffer J, Balwani M, et al: Hepatoerythropoietic porphyria misdiagnosed as child abuse: cutaneous, arthritic, and hematologic manifestations in siblings with a novel UROD mutation, *Arch Dermatol*, 2010; 146: 529–533.
- 90) Fujimoto A, Brazil JL: Hepatoerythropoietic porphyria in a woman with short stature and deformed hands, *Am J Med Genet*, 1992; 44: 496–499.
- 91) Parsons JL, Sahn EE, Holden KR, Pai GS: Neurologic disease in a child with hepatoerythropoietic porphyria, *Pediatr Dermatol*, 1994; 11: 216–221.
- 92) Berenguer J, Blasco J, Cardenal C, et al: Hepatoerythropoietic porphyria: neuroimaging findings, *AJNR Am J Neuroradiol*, 1997; 18: 1557–1560.
- 93) Armstrong DK, Sharpe PC, Chambers CR, Whatley SD, Roberts AG, Elder GH: Hepatoerythropoietic porphyria: a missense mutation in the UROD gene is associated with mild disease and an unusual porphyrin excretion pattern, *Br J Dermatol*, 2004; 151: 920–923.
- 94) Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al: Acute intermittent porphyria: predicted pathogenicity of HMBS variants indicates extremely low penetrance of the autosomal dominant disease, *Hum Mutat*, 2016; 37: 1215–1222.
- 95) Anderson KE, Bloomer JR, Bonkovsky HL, et al: Recommendations for the diagnosis and treatment of the acute porphyrias, *Ann Intern Med*, 2005; 142: 439–450.
- 96) Pischik E, Kauppinen R: Neurological manifestations of acute intermittent porphyria, *Cell Mol Biol*, 2009; 55: 72–83.
- 97) Duque-Serrano L, Patarroyo-Rodriguez L, Gotlib D, Molano-Eslava JC: Psychiatric aspects of acute porphyria: a comprehensive review, *Curr Psychiatry Rep*, 2018; 20: 5.
- 98) Zheng X, Liu X, Wang Y, et al: Acute intermittent porphyria presenting with seizures and posterior reversible encephalopathy syndrome: two case reports and a literature review, *Medicine (Baltimore)*, 2018; 97: e11665.
- 99) Gouya L, Ventura P, Balwani M, et al: EXPLORE: A prospective, multinational, natural history study of patients with acute hepatic porphyria with recurrent attacks, *Hepatology*, 2020; 71: 1546–1558.
- 100) Horie Y, Yasuoka Y, Adachi T: Clinical features of acute attacks, chronic symptoms, and long-term complications among patients with acute hepatic porphyria in Japan: a real-world claims database study, *Orphanet J Rare Dis*, 2023; 18: 384.
- 101) Naik H, Stoecker M, Sanderson SC, Balwani M, Desnick RJ: Experiences and concerns of patients with recurrent attacks of acute hepatic porphyria: a qualitative study, *Mol Genet Metab*, 2016; 119: 278–283.
- 102) Sardh E, Harper P, Balwani M, et al: Phase 1 trial of an RNA interference therapy for acute intermittent porphyria, *N Engl J Med*, 2019; 380: 549–558.
- 103) Lissing M, Vassiliou D, Floderus Y, et al: Risk of primary liver cancer in acute hepatic porphyria patients: a matched cohort study of 1244 individuals, *J Intern Med*, 2022; 291: 824–836.
- 104) Pallet N, Mami I, Schmitt C, et al: High prevalence of and potential mechanisms for chronic kidney disease in patients with acute intermittent porphyria, *Kidney Int*, 2015; 88: 386–395.
- 105) Genovese G, Maronese CA, Moltrasio C, et al: Ultraviolet A phototest positivity is associated with higher free erythrocyte protoporphyrin IX concentration and lower transferrin saturation values in erythropoietic protoporphyrria, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2022; 38: 141–149.
- 106) Gross S: Hematologic studies on erythropoietic porphyria: a new case with severe hemolysis, chronic thrombocytopenia, and folic acid deficiency, *Blood*, 1964;

- 23: 762–775.
- 107) De Verneuil H, Moreau-Gaudry F: Congenital erythropoietic porphyria, In: Karl K, Kevin S, Roger G (eds): *The porphyrin handbook*, Academic Press, 2003, 43–65.
- 108) Timonen K, Kariniemi AL, Niemi KM, Teppo AM, Tenhunen R, Kauppinen R: Vascular changes in erythropoietic protoporphyria: histopathologic and immunohistochemical study, *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 489–497.
- 109) Maynard B, Peters MS: Histologic and immunofluorescence study of cutaneous porphyrias, *J Cutan Pathol*, 1992; 19: 40–47.
- 110) Scholnick PL, Epstein J, Marver HS: The molecular basis of the action of chloroquine in porphyria cutanea tarda, *J Invest Dermatol*, 1973; 61: 226–232.
- 111) 中野 創: ポルフィリン症総論, 臨床光皮膚科学, 東京, 南江堂, 2021, 124–130.
- 112) 中野 創: ポルフィリン症 (HEP), 日本臨牀, 2012; 20: 198–201.
- 113) Adjarov D, Kerimova M: Effective control of patients with porphyria cutanea tarda by measuring plasma uroporphyrin, *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 254–257.
- 114) Lambrecht RW, Thapar M, Bonkovsky HL: Genetic aspects of porphyria cutanea tarda, *Semin Liver Dis*, 2007; 27: 99–108.
- 115) Mizawa M, Makino T, Furukawa F, et al: The 6-year follow-up of a Japanese patient with silent erythropoietic protoporphyria, *JAAD Case Rep*, 2017; 3: 169–171.
- 116) Phillips JD, Whitby FG, Stadtmauer BM, Edwards CQ, Hill CP, Kushner JP: Two novel uroporphyrinogen decarboxylase (URO-D) mutations causing hepatocerebrovascular porphyria (HEP), *Transl Res*, 2007; 149: 85–91.
- 117) Ged C, Ozalla D, Herrero C, et al: Description of a new mutation in hepatocerebrovascular porphyria and prenatal exclusion of a homozygous fetus, *Arch Dermatol*, 2002; 138: 957–960.
- 118) Ducamp S, Luscieti S, Ferrer-Cortès X, et al: A mutation in the iron-responsive element of ALAS2 is a modifier of disease severity in a patient suffering from CLPX associated erythropoietic protoporphyria, *Haematologica*, 2021; 106: 2030–2033.
- 119) Balwani M, Naik H, Anderson KE, et al: Clinical, biochemical, and genetic characterization of North American patients with erythropoietic protoporphyria and X-linked protoporphyria, *JAMA Dermatol*, 2017; 153: 789–796.
- 120) Wang B, Bonkovsky HL, Lim JK, Balwani M: AGA clinical practice update on diagnosis and management of acute hepatic porphyrias: expert review, *Gastroenterology*, 2023; 164: 484–491.
- 121) Marsden JT, Rees DC: Urinary excretion of porphyrins, porphobilinogen and δ-aminolaevulinic acid following an attack of acute intermittent porphyria, *J Clin Pathol*, 2014; 67: 60–65.
- 122) Andersson C, Thunell S, Floderus Y, et al: Diagnosis of acute intermittent porphyria in northern Sweden: an evaluation of mutation analysis and biochemical methods, *J Intern Med*, 1995; 237: 301–308.
- 123) Kauppinen R, Von und zu Fraunberg M: Molecular and biochemical studies of acute intermittent porphyria in 196 patients and their families, *Clin Chem*, 2002; 48: 1891–1900.
- 124) Pierach CA, Cardinal R, Bossenmaier I, Watson CJ: Comparison of the Hoesch and the Watson-Schwartz tests for urinary porphobilinogen, *Clin Chem*, 1977; 23: 1666–1668.
- 125) 近藤雅雄, 綱中雅仁, 石塚昌宏: 遺伝性ポルフィリン症の生化学診断法および診断基準案の作成, *ALA-Porphyrin Science*, 2012; 1: 33–43.
- 126) 近藤雅雄: 晩発性皮膚ポルフィリン症, 近藤雅雄: 日本のポルフィリン症③臨床医編, 東京, 2023, 44–48.
- 127) 中野 創: ポルフィリン-ヘム代謝異常, 先天性赤芽球性プロトポルフィリン症 (CEP), 日本臨牀, 2012; 20: 202–206.
- 128) Lim HW, Mascaro JM: The porphyrias and hepatocellular carcinoma, *Dermatol Clin*, 1995; 13: 135–142.
- 129) 中野 創: ポルフィリン症各論 X 連鎖性赤芽球性プロトポルフィリン症 (XLEPP), 臨床光皮膚科学, 東京, 南江堂, 2021, 135.
- 130) 近藤雅雄: X 連鎖性赤芽球性プロトポルフィリン症, XLPP, 近藤雅雄: 日本のポルフィリン症③臨床医編, 東京, 2023, 61–62.
- 131) Menezes PR, Trufen CEM, Lichtenstein F, Pellegrina DVDS, Reis EM, Onuki J: Transcriptome profile analysis reveals putative molecular mechanisms of 5-aminolevulinic acid toxicity, *Arch Biochem Biophys*, 2023; 738: 109540.
- 132) 中野 創: ポルフィリン症各論 赤芽球性ポルフィリン症 (CEP), 臨床光皮膚科学, 東京, 南江堂, 2021, 131–132.
- 133) Lithner F, Wetterberg L: Hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria, *Acta Med Scand*, 1984; 215: 271–274.
- 134) Kauppinen R, Mustajoki P: Acute hepatic porphyria and hepatocellular carcinoma, *Br J Cancer*, 1988; 57: 117–120.
- 135) Andersson C, Bjersing L, Lithner F: The epidemiology of hepatocellular carcinoma in patients with acute intermittent porphyria, *J Intern Med*, 1996; 240: 195–201.
- 136) Andant C, Puy H, Bogard C, et al: Hepatocellular carcinoma in patients with acute hepatic porphyria: frequency of occurrence and related factors, *J Hepatol*, 2000; 32: 933–939.
- 137) Innala E, Andersson C: Screening for hepatocellular carcinoma in acute intermittent porphyria: a 15-year follow-up in northern Sweden, *J Intern Med*, 2011; 269: 538–545.
- 138) Sardh E, Wahlin S, Björnstedt M, Harper P, Andersson DE: High risk of primary liver cancer in a cohort of 179 patients with acute hepatic porphyria, *J Inherit Metab Dis*, 2013; 36: 1063–1071.
- 139) Baravelli CM, Sandberg S, Aarsand AK, Nilsen RM, Tollånes MC: Acute hepatic porphyria and cancer risk:

- a nationwide cohort study, *J Intern Med*, 2017; 282: 229–240.
- 140) Ricci A, Guida CC, Manzini P, Cuoghi C, Ventura P: Kidney involvement in acute hepatic porphyrias: pathophysiology and diagnostic implications, *Diagnostics (Basel)*, 2021; 11: 2324.
- 141) Rocha ME, Dutra F, Bandy B, et al: Oxidative damage to ferritin by 5-aminolevulinic acid, *Arch Biochem Biophys*, 2003; 409: 349–356.
- 142) Oteiza PI, Bechara EJ: 5-Aminolevulinic acid induces lipid peroxidation in cardiolipin-rich liposomes, *Arch Biochem Biophys*, 1993; 305: 282–287.
- 143) Hermes-Lima M, Castilho RF, Valle VG, Bechara EJ, Vercesi AE: Calcium-dependent mitochondrial oxidative damage promoted by 5-aminolevulinic acid, *Biochim Biophys Acta*, 1992; 1180: 201–206.
- 144) Vercesi AE, Castilho RF, Meinicke AR, Valle VG, Hermes-Lima M, Bechara EJ: Oxidative damage of mitochondria induced by 5-aminolevulinic acid: role of Ca^{2+} and membrane protein thiols, *Biochim Biophys Acta*, 1994; 1188: 86–92.
- 145) Laafi J, Homedan C, Jacques C, et al: Pro-oxidant effect of ALA is implicated in mitochondrial dysfunction of HepG2 cells, *Biochimie*, 2014; 106: 157–166.
- 146) Andersson C, Wikberg A, Stegmayr B, Lithner F: Renal symptomatology in patients with acute intermittent porphyria. A population-based study, *J Intern Med*, 2000; 248: 319–325.
- 147) Onozato ML, Tojo A, Kamijo A, et al: Tubulointerstitial nephritis associated with acute intermittent porphyria, *Clin Nephrol*, 2001; 55: 171–174.
- 148) Marsden J, Chowdhury P, Wang J, et al: Acute intermittent porphyria and chronic renal failure, *Clin Nephrol*, 2008; 69: 339–346.
- 149) Tchernitchko D, Tavernier Q, Lamoril J, et al: A variant of peptide transporter 2 predicts the severity of porphyria-associated kidney disease, *J Am Soc Nephrol*, 2017; 28: 1924–1932.
- 150) Whatley SD, Badminton MN: Role of genetic testing in the management of patients with inherited porphyria and their families, *Ann Clin Biochem*, 2013; 50: 204–216.
- 151) 堀江 裕, 近藤雅雄: 骨髓性プロトポルフィリン症, *日本臨牀*, 2013; 21: 461–465.
- 152) Berry AA, Desnick RJ, Astrin KH, Shabbeer J, Lucky AW, Lim HW: Two brothers with mild congenital erythropoietic porphyria due to a novel genotype, *Arch Dermatol*, 2005; 141: 1575–1579.
- 153) Goodwin RG, Kell WJ, Laidler P, et al: Photosensitivity and acute liver injury in myeloproliferative disorder secondary to late-onset protoporphyria caused by deletion of a ferrochelatase gene in hematopoietic cells, *Blood*, 2006; 107: 60–62.
- 154) Yoshioka A, Fujiwara S, Kawano H, et al: Late-onset Erythropoietic protoporphyria associated with myelodysplastic syndrome treated with azacitidine, *Acta Derm Venereol*, 2018; 98: 275–277.
- 155) Kontos AP, Ozog D, Bichakjian C, Lim HW: Congenital erythropoietic porphyria associated with myelodysplasia presenting in a 72-year-old man: report of a case and review of the literature, *Br J Dermatol*, 2003; 148: 160–164.
- 156) Green JJ, Manders SM: Pseudoporphyria, *J Am Acad Dermatol*, 2001; 44: 100–108.
- 157) 中野 創: 遺伝性皮膚疾患, *Derma*, 2018; 268: 295–302.
- 158) 大門 真: ポルフィリン症, 矢崎義雄, 小室一成: 内科学, 第IV卷, 第12版, 東京, 朝倉書店, 2022, 443–448.
- 159) Doss MO: Porphyrinurias and occupational disease, *Ann N Y Acad Sci*, 1987; 514: 204–218.
- 160) Gibson PR, Grant J, Cronin V, Blake D, Ratnaike S: Effect of hepatobiliary disease, chronic hepatitis C and hepatitis B virus infections and interferon-alpha on porphyrin profiles in plasma, urine and faeces, *J Gastroenterol Hepatol*, 2000; 15: 192–201.
- 161) 堀江 裕, 北岡修二, 但馬史人, 川谷俊夫, 川崎寛中: 二次性ポルフィリン尿症, *日本臨床*, 1995; 53: 1513–1517.
- 162) An G, Wang X, Morris ME: Flavonoids are inhibitors of human organic anion transporter 1 (OAT1)-mediated transport, *Drug Metab Dispos*, 2014; 42: 1357–1366.
- 163) Duan P, Li S, Ai N, Hu L, Welsh WJ, You G: Potent inhibitors of human organic anion transporters 1 and 3 from clinical drug libraries: discovery and molecular characterization, *Mol Pharm*, 2012; 9: 3340–3346.
- 164) Bissell DM, Lai JC, Meister RK, Blanc PD: Role of delta-aminolevulinic acid in the symptoms of acute porphyria, *Am J Med*, 2015; 128: 313–317.
- 165) Lubran MM: Lead toxicity and heme biosynthesis, *Ann Clin Lab Sci*, 1980; 10: 402–413.
- 166) Gentz J, Johansson S, Lindblad B, Lindstedt S, Zetterström R: Excretion of delta-aminolevulinic acid in hereditary tyrosinemia, *Clin Chim Acta*, 1969; 23: 257–263.
- 167) Balwani M, Singh P, Seth A, et al: Acute intermittent porphyria in children: a case report and review of the literature, *Mol Genet Metab*, 2016; 119: 295–299.
- 168) Shehade SA, Chalmers RJ, Prescott RJ: Predictable and unpredictable hazards of erythropoietic protoporphyria, *Clin Exp Dermatol*, 1991; 16: 185–187.
- 169) McGuire BM, Bonkovsky HL, Carithers RL Jr, et al: Liver transplantation for erythropoietic protoporphyria liver disease, *Liver Transpl*, 2005; 11: 1590–1596.
- 170) Spelt JM, de Rooij FW, Wilson JH, Zandbergen AA: Vitamin D deficiency in patients with erythropoietic protoporphyria, *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33: S1–S4.
- 171) Collins P, Ferguson J: Narrow-band UVB (TL-01) phototherapy: an effective preventative treatment for the photodermatoses, *Br J Dermatol*, 1995; 132: 956–963.
- 172) Sivaramakrishnan M, Woods J, Dawe R: Narrowband ultraviolet B phototherapy in erythropoietic protoporphyria: case series, *Br J Dermatol*, 2014; 170: 987–988.
- 173) Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LC, Kass EH: Beta-carotene as a photoprotective agent in erythropoietic protoporphyria, *N Engl J Med*, 1970; 282: 1231–1234.

- 174) Corbett MF, Herxheimer A, Magnus IA, Ramsay CA, Kobza-Black A: The long term treatment with beta-carotene in erythropoietic protoporphyrina: a controlled trial, *Br J Dermatol*, 1977; 97: 655–662.
- 175) Yamamoto S, Hirano Y, Horie Y: Cimetidine reduces erythrocyte protoporphyrin in erythropoietic protoporphyrina, *Am J Gastroenterol*, 1993; 88: 1465–1466.
- 176) Fujimori N, Komatsu M, Tanaka N, et al: Cimetidine/lactulose therapy ameliorates erythropoietic protoporphyrina-related liver injury, *Clin J Gastroenterol*, 2017; 10: 452–458.
- 177) Gross U, Frank M, Doss MO: Hepatic complications of erythropoietic protoporphyrina, *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 1998; 14: 52–57.
- 178) Anstey AV, Hift RJ: Liver disease in erythropoietic protoporphyrina: insights and implications for management, *Postgrad Med J*, 2007; 83: 739–748.
- 179) Langendonk JG, Balwani M, Anderson KE, et al: Afamelanotide for erythropoietic protoporphyrina, *N Engl J Med*, 2015; 373: 48–59.
- 180) 佐藤篤史, 山元康王, 諸熊賢治, 宮代昌彦, 鈴木毅: 新規 MC1R 作動薬 MT-7117 (dersimelagon phosphoric acid) の創製, *Medchem News*, 2023; 33: 122–126.
- 181) Salameh H, Sarairah H, Rizwan M, Kuo YF, Anderson KE, Singal AK: Relapse of porphyria cutanea tarda after treatment with phlebotomy or 4-aminoquinoline antimalarials: a meta-analysis, *Br J Dermatol*, 2018; 179: 1351–1357.
- 182) 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会: C型肝炎治療ガイドライン(第8.3版) 2024年5月. https://www.jsh.or.jp/lib/files/medical/guidelines/jsh_guidlines/C_v8.3_20240605.pdf, 2024. 08. 23 接続
- 183) Sheikh MY, Wright RA, Burruss JB: Dramatic resolution of skin lesions associated with porphyria cutanea tarda after interferon-alpha therapy in a case of chronic hepatitis C, *Dig Dis Sci*, 1998; 43: 529–533.
- 184) Nihei T, Kiniwa Y, Mikoshiba Y, Joshita S, Okuyama R: Improvement of porphyria cutanea tarda following treatment of hepatitis C virus by direct-acting antivirals: A case report, *J Dermatol*, 2019; 46: e149–e151.
- 185) Combalia A, To-Figueras J, Laguno M, Martínez-Rebolledo M, Aguilera P: Direct-acting antivirals for hepatitis C virus induce a rapid clinical and biochemical remission of porphyria cutanea tarda, *Br J Dermatol*, 2017; 177: e183–e184.
- 186) Ashton RE, Hawk JL, Magnus IA: Low-dose oral chloroquine in the treatment of porphyria cutanea tarda, *Br J Dermatol*, 1984; 111: 609–613.
- 187) Singal AK, Kormos-Hallberg C, Lee C, et al: Low-dose hydroxychloroquine is as effective as phlebotomy in treatment of patients with porphyria cutanea tarda, *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2012; 10: 1402–1409.
- 188) Pandya AG, Nezafati KA, Ashe-Randolph M, Yalamanchili R: Deferasirox for porphyria cutanea tarda: a pilot study, *Arch Dermatol*, 2012; 148: 898–901.
- 189) Horie Y, Tanaka K, Okano J, et al: Cimetidine in the treatment of porphyria cutanea tarda, *Intern Med*, 1996; 35: 717–719.
- 190) Fujita Y, Sato-Matsumura KC: Effective treatment for porphyria cutanea tarda with oral cimetidine, *J Dermatol*, 2010; 37: 677–679.
- 191) Bulaj ZJ, Franklin MR, Phillips JD, et al: Transdermal estrogen replacement therapy in postmenopausal women previously treated for porphyria cutanea tarda, *J Lab Clin Med*, 2000; 136: 482–488.
- 192) Badminton MN, Elder GH: Management of acute and cutaneous porphyrias, *Int J Clin Pract*, 2002; 56: 272–278.
- 193) Small P, Dickson R: The radiological features of congenital porphyria, *Br J Radiol*, 1970; 43: 732–734.
- 194) Besnard C, Schmitt C, Galmiche-Rolland L, et al: Bone marrow transplantation in congenital erythropoietic porphyria: sustained efficacy but unexpected liver dysfunction, *Biol Blood Marrow Transplant*, 2020; 26: 704–711.
- 195) Singh DK, Rai R: Congenital erythropoietic porphyria, *Indian Pediatr*, 2008; 45: 865–866.
- 196) Hallai N, Anstey A, Mendelsohn S, et al: Pregnancy in a patient with congenital erythropoietic porphyria, *N Engl J Med*, 2007; 357: 622–623.
- 197) Landefeld C, Kentouche K, Gruhn B, et al: X-linked protoporphyrina: iron supplementation improves protoporphyrin overload, liver damage and anaemia, *Br J Haematol*, 2016; 173: 482–484.
- 198) Barman-Akssezen J, Girelli D, Aurizi C, et al: Disturbed iron metabolism in erythropoietic protoporphyrina and association of GDF15 and gender with disease severity, *J Inherit Metab Dis*, 2017; 40: 433–441.
- 199) 中野創: 肝性赤芽球性ポルフィリン症(HEP), *臨床光皮膚科学*, 東京, 南江堂, 2021, 137.
- 200) Rudnick S, Phillips J, Bonkovsky H: Porphyrias Consortium of the rare diseases clinical research network. Hepatoerythropoietic porphyria. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al (eds): *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993–2024.
- 201) Edel Y, Mamet R, Cohen S, Shephelovich D, Levi A, Sagiv I: The clinical importance of early acute hepatic porphyria diagnosis: a national cohort, *Intern Emerg Med*, 2021; 16: 133–139.
- 202) Kizilaslan EZ, Ghadge NM, Martinez A, et al: Acute intermittent porphyria's symptoms and management: a narrative review, *Cureus*, 2023; 15: e36058.
- 203) Stein PE, Badminton MN, Rees DC: Update review of the acute porphyrias, *Br J Haematol*, 2017; 176: 527–538.
- 204) Thunell S, Pomp E, Brun A: Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias, *Br J Clin Pharmacol*, 2007; 64: 668–679.
- 205) 近藤雅雄: ポルフィリン代謝異常, 小川聰: 内科学書改訂第7版, 東京, 中山書店, 2009, 399–405.
- 206) Longo M, Paolini E, Meroni M, Dongiovanni P: Cutting-edge therapies and novel strategies for acute intermittent porphyria, *Br J Clin Pharmacol*, 2020; 99: 102–112.

- tent porphyria: Step-by-step towards the solution, *biomedicines*, 2022; 10: 648.
- 207) Anderson KE, Collins S: Open-label study of hemin for acute porphyria: clinical practice implications, *Am J Med*, 2006; 119: 801.e19-e24.
- 208) 2024 SAFE LIST: Drugs that are considered to be SAFE for use in the acute porphyrias. <https://www.wmic.wales.nhs.uk/specialist-services/drugs-in-porphyria/>
- 209) Kazamel M, Pischik E, Desnick RJ: Pain in acute hepatic porphyrias: updates on pathophysiology and management, *Front Neurol*, 2022; 13: 1004125.
- 210) Balwani M: Erythropoietic protoporphyrria and X-linked protoporphyrria: pathophysiology, genetics, clinical manifestations, and management, *Mol Genet Metab*, 2019; 128: 298-303.
- 211) Syed YY: Givosiran: A review in acute hepatic porphyria, *Drugs*, 2021; 81: 841-848.
- 212) Balwani M, Sardh E, Ventura P, et al: Phase 3 trial of RNAi therapeutic givosiran for acute intermittent porphyria, *N Engl J Med*, 2020; 382: 2289-2301.
- 213) Kuter DJ, Bonkovsky HL, Monroy S, et al: Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: final results of the randomized phase III ENVISION trial, *J Hepatol*, 2023; 79: 1150-1158.
- 214) Ventura P, Sardh E, Longo N, et al: Hyperhomocysteinaemia in acute hepatic porphyria (AHP) and implications for treatment with givosiran, *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2022; 16: 879-894.
- 215) Lissing M, Nowak G, Adam R, et al: Liver transplantation for acute intermittent porphyria, *Liver Transpl*, 2021; 27: 491-501.
- 216) Dowman JK, Gunson BK, Mirza DF, Bramhall SR, Badminton MN, Newsome PN: Liver transplantation for acute intermittent porphyria is complicated by a high rate of hepatic artery thrombosis, *Liver Transpl*, 2012; 18: 195-200.
- 217) Woolf J, Marsden JT, Degg T, et al: Best practice guidelines on first-line laboratory testing for porphyria, *Ann Clin Biochem*, 2017; 54: 188-198.
- 218) Whatley SD, Mason NG, Woolf JR, Newcombe RG, Elder GH, Badminton MN: Diagnostic strategies for autosomal dominant acute porphyrias: retrospective analysis of 467 unrelated patients referred for mutational analysis of the HMBS, CPOX, or PPOX gene, *Clin Chem*, 2009; 55: 1406-1414.
- 219) Whatley SD, Mason NG, Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN: Molecular epidemiology of erythropoietic protoporphyrria in the U.K., *Br J Dermatol*, 2010; 162: 642-646.
- 220) Barbaro M, Kotajärvi M, Harper P, Floderus Y: Identification of an AluY-mediated deletion of exon 5 in the CPOX gene by MLPA analysis in patients with hereditary coproporphyrria, *Clin Genet*, 2012; 81: 249-256.
- 221) Whatley SD, Mason NG, Holme SA, Anstey AV, Elder GH, Badminton MN: Gene dosage analysis identifies large deletions of the FECH gene in 10% of families with erythropoietic protoporphyrria, *J Invest Dermatol*, 2007; 127: 2790-2794.
- 222) Gouya L, Martin-Schmitt C, Robreau AM, et al: Contribution of a common single-nucleotide polymorphism to the genetic predisposition for erythropoietic protoporphyrria, *Am J Hum Genet*, 2006; 78: 2-14.
- 223) Chen B, Solis-Villa C, Hakenberg J, et al: Acute Intermittent Porphyria: Predicted Pathogenicity of HMBS Variants Indicates Extremely Low Penetrance of the Autosomal Dominant Disease, *Hum Mutat*, 2016; 37: 1215-1222.
- 224) Yasuda M, Chen B, Desnick RJ: Recent advances on porphyria genetics: Inheritance, penetrance & molecular heterogeneity, including new modifying/causative genes, *Mol Genet Metab*, 2019; 128: 320-331.
- 225) Horkay I: The treatment of porphyria cutanea tarda (PCT) by Ippen's method, *Dermatol Monatsschr*, 1971; 157: 175-179.
- 226) Ippen H: Treatment of porphyria cutanea tarda by phlebotomy, *Semin Hematol*, 1977; 14: 253-259.
- 227) Epstein JH, Redeker AG: Porphyria cutanea tarda. A study of the effect of phlebotomy, *N Engl J Med*, 1968; 279: 1301-1304.
- 228) Lundvall O: Phlebotomy treatment of porphyria cutanea tarda, *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*, 1982; 100: 107-118.
- 229) Singal AK, Gou E, Rizwan M, et al: Relapse of porphyria cutanea tarda after achieving remission with phlebotomy or low dose hydroxychloroquine, *Hepatology*, 2015; 1231A-1232A.
- 230) 三浦 隆, 西抜和喜夫, 只木大六: 晩発性皮膚ポルフィリン症の瀉血療法, *臨皮*, 1978; 32: 677-681.
- 231) 野中薫雄, 大神太郎, 吉田和徳ほか: 晩発性皮膚ポルフィリン症の5例, *西日本皮膚*, 1983; 45: 383-392.
- 232) 島本順子, 片岡和洋, 水野正晴ほか: 晩発性皮膚ポルフィリン症の1例, *西日本皮膚*, 1984; 46: 503-507.
- 233) 岡山昭彦, 中村東樹, 丸山俊博ほか: 瀉血療法が有効であった晩発性皮膚ポルフィリン症の1例, *肝臓*, 1986; 27: 100-105.
- 234) 福島彩乃, 小幡祥子, 市村佳子ほか: 晩発性皮膚ポルフィリン症の1例, *臨皮*, 2015; 69: 491-496.
- 235) Horie Y, Udagawa M, Hirayama C: Clinical usefulness of cimetidine for the treatment of acute intermittent porphyria-a preliminary report, *Clin Chim Acta*, 1987; 167: 267-271.
- 236) Tu JH, Sheu SL, Teng JM: Novel Treatment Using Cimetidine for Erythropoietic Protoporphyrria in Children, *JAMA Dermatol*, 2016; 152: 1258-1261.
- 237) Heerfordt IM, Lerche CM, Wulf HC: Cimetidine for erythropoietic protoporphyrria, *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2022; 38: 102793.
- 238) Yasuda M, Lee S, Gan L, Bergonia HA, Desnick RJ, Phillips JD: Cimetidine Does Not Inhibit 5-Aminolevulinic Acid Synthase or Heme Oxygenase Activity: Implications for Treatment of Acute Intermittent Porphyria and Erythropoietic Protoporphyrria, *Biomolecules*, 2023;

- 14: 27.
- 239) Choi SW, Han JH, Lim KT, et al: Effect of ursodeoxycholic acid on experimental hepatic porphyria induced by griseofulvin, *J Korean Med Sci*, 1991; 6: 146-156.
- 240) Abitbol M, Puy H, Sabaté JM, Guénet JL, Deybach JC, Montagutelli X: Ursodesoxycholic acid and heme-arginate are unable to improve hematopoiesis and liver injury in an erythropoietic protoporphyrin mouse model, *Physiol Res*, 2006; 55: S93-S101.
- 241) Kaye ET, Levin JA, Blank IH, Arndt KA, Anderson RR: Efficiency of opaque photoprotective agents in the visible light range, *Arch Dermatol*, 1991; 127: 351-355.
- 242) Teramura T, Mizuno M, Asano H, et al: Prevention of photosensitivity with action spectrum adjusted protection for erythropoietic protoporphyrin, *J Dermatol*, 2018; 45: 145-149.
- 243) Moseley H, Cameron H, MacLeod T, Clark C, Dawe R, Ferguson J: New sunscreens confer improved protection for photosensitive patients in the blue light region, *Br J Dermatol*, 2001; 145: 789-794.
- 244) Farr PM, Diffey BL, Matthews JN: Inhibition of photosensitivity in erythropoietic protoporphyrin with terfenadine, *Br J Dermatol*, 1990; 122: 809-815.
- 245) Baart de la Faille H, Suurmond D, Went LN, van Steveninck J, Schothorst AA: β -carotene as a treatment for photohypersensitivity due to erythropoietic protoporphyrin, *Dermatologica*, 1972; 145: 389-394.
- 246) Krook G, Haeger-Aronsen B: Erythrohepatic protoporphyrin and its treatment with beta-carotene, *Acta Derm Venereol*, 1974; 54: 39-44.
- 247) Mathews-Roth MM, Pathak UA, Fitzpatrick TB, Harber LC, Kass EH: Beta-carotene as an oral photoprotective agent in erythropoietic protoporphyrin, *JAMA*, 1974; 228: 1004.
- 248) Zaynoun ST, Hunter JA, Darby FJ, Zarembski P, Johnson BE, Fraim-Bell W: The treatment of erythropoietic protoporphyrin. Experience with beta-carotene, *Br J Dermatol*, 1977; 97: 663-668.
- 249) Thomsen K, Schmidt H, Fischer A: Beta-carotene in erythropoietic protoporphyrin: 5 years' experience, *Dermatology*, 1979; 159: 82-86.
- 250) von Laar J, Stahl W, Bolsen K, Goerz G, Sies H: Beta-carotene serum levels in patients with erythropoietic protoporphyrin on treatment with the synthetic all-trans isomer or a natural isomeric mixture of beta-carotene, *J Photochem Photobiol B*, 1996; 33: 157-162.
- 251) Mathews-Roth MM, Pathak MA, Fitzpatrick TB, Harber LH, Kass EH: Beta carotene therapy for erythropoietic protoporphyrin and other photosensitivity diseases, *Arch Dermatol*, 1977; 113: 1229-1232.
- 252) Heerfordt IM, Lerche CM, Philipsen PA, Wulf HC: Experimental and approved treatments for skin photosensitivity in individuals with erythropoietic protoporphyrin or X-linked protoporphyrin: A systematic review, *Biomed Pharmacother*, 2023; 158: 114132.
- 253) Herbert A, Corbin D, Williams A, Thompson D, Buckels J, Elias E: Erythropoietic protoporphyrin: unusual skin and neurological problems after liver transplantation, *Gastroenterology*, 1991; 100: 1753-1757.
- 254) 棚岡恵理子, 尾藤利憲, 岡 昌宏, 中野 創, 錦織千佳子: 遺伝子解析により診断した異型ポルフィリン症の1例, *皮膚臨床*, 2011; 53: 277-282.
- 255) Meerman L, Verwer R, Slooff MJ, et al: Perioperative measures during liver transplantation for erythropoietic protoporphyrin, *Transplantation*, 1994; 57: 155-158.
- 256) Wahlin S, Srikanthan N, Hamre B, Harper P, Brun A: Protection from phototoxic injury during surgery and endoscopy in erythropoietic protoporphyrin, *Liver Transpl*, 2008; 14: 1340-1346.
- 257) Wang Q, Zhuang JL, Han B, Chen M, Zhao B: Drug-associated porphyria: a pharmacovigilance study, *Orphanet J Rare Dis*, 2024; 19: 286.
- 258) 難病情報センターHP, ポルフィリン症 (指定難病254). <https://www.nanbyou.or.jp/entry/5546>
- 259) Porphyria Drug List. <https://www.porphyriadrugs.com>
- 260) Suarez SM, Cohen PR, DeLeo VA: Bullous photosensitivity to naproxen: "pseudoporphyrin", *Arthritis Rheum*, 1990; 33: 903-908.
- 261) Quaiser S, Khan R, Khan AS: Drug induced pseudoporphyrin in CKD: A case report, *Indian J Nephrol*, 2015; 25: 307-309.
- 262) Schmidt H, Snitker G, Thomsen K, Lintrup J: Erythropoietic protoporphyrin. A clinical study based on 29 cases in 14 families, *Arch Dermatol*, 1974; 110: 58-64.
- 263) Barman-Aksözen J, Minder EI, Schubiger C, Biolcati G, Schneider-Yin X: In ferrochelatase-deficient protoporphyrin patients, ALAS2 expression is enhanced and erythrocytic protoporphyrin concentration correlates with iron availability, *Blood Cells Mol Dis*, 2015; 54: 71-77.
- 264) Delaby C, Lyoumi S, Ducamp S, et al: Excessive erythrocyte PPIX influences the hematologic status and iron metabolism in patients with dominant erythropoietic protoporphyrin, *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2009; 55: 45-52.
- 265) Lyoumi S, Abitbol M, Andrieu V, et al: Increased plasma transferrin, altered body iron distribution, and microcytic hypochromic anemia in ferrochelatase-deficient mice, *Blood*, 2007; 109: 811-818.
- 266) Bossi K, Lee J, Schmeltzer P, et al: Homeostasis of iron and hepcidin in erythropoietic protoporphyrin, *Eur J Clin Invest*, 2015; 45: 1032-1041.
- 267) Bentley DP, Meek EM: Clinical and biochemical improvement following low-dose intravenous iron therapy in a patient with erythropoietic protoporphyrin, *Br J Haematol*, 2013; 163: 289-291.
- 268) Dickey AK, Naik H, Keel SB, et al: Evidence-based consensus guidelines for the diagnosis and management of erythropoietic protoporphyrin and X-linked protoporphyrin, *J Am Acad Dermatol*, 2023; 89: 1227-1237.
- 269) Gulec S, Anderson GJ, Collins JF: Mechanistic and regulatory aspects of intestinal iron absorption, *Am J Physiol*

- Gastrointest Liver Physiol, 2014; 307: G397–G409.
- 270) Minder EI, Haldemann AR, Schneider-Yin X: Exacerbation of erythropoietic protoporphyrin by hyperthyroidism, *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33: S465–S469.
- 271) Milligan A, Graham-Brown RA, Sarkany I, Baker H: Erythropoietic protoporphyrin exacerbated by oral iron therapy, *Br J Dermatol*, 1988; 119: 63–66.
- 272) Whatley SD, Ducamp S, Gouya L, et al: C-terminal deletions in the ALAS2 gene lead to gain of function and cause X-linked dominant protoporphyrin without anemia or iron overload, *Am J Hum Genet*, 2008; 83: 408–414.
- 273) Dandekar T, Stripecke R, Gray NK, et al: Identification of a novel iron-responsive element in murine and human erythroid delta-aminolevulinic acid synthase mRNA, *EMBO J*, 1991; 10: 1903–1909.
- 274) Kluijver LG, Nekouei Shahraki M, Wagenmakers MAEM, et al: The effects of cholecalciferol and afamelanotide on vitamin D levels in erythropoietic protoporphyrin: a multicentre cohort study, *Br J Dermatol*, 2024; 191: 357–364.
- 275) Biewenga M, Matawlie RHS, Friesema ECH, et al: Osteoporosis in patients with erythropoietic protoporphyrin, *Br J Dermatol*, 2017; 177: 1693–1698.
- 276) Heerfordt IM, Lerche CM, Philipsen PA, Wulf HC: The effect of vitamin D recommendations on serum 25-hydroxyvitamin D level in patients with erythropoietic protoporphyrin, *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*, 2022; 93: 111477.
- 277) Wensink D, Wagenmakers MAEM, Qi H, Wilson JHP, Langendonk JG: Objective light exposure measurements and circadian rhythm in patients with erythropoietic protoporphyrin: A case-control study, *Mol Genet Metab*, 2022; 135: 215–220.
- 278) Spelt JMC, de Rooij FWM, Wilson JHP, Zandbergen AAM: Vitamin D deficiency in patients with erythropoietic protoporphyrin, *J Inherit Metab Dis*, 2010; 33: S1–S4.
- 279) Holme SA, Anstey AV, Badminton MN, Elder GH: Serum 25-hydroxyvitamin D in erythropoietic protoporphyrin, *Br J Dermatol*, 2008; 159: 211–213.
- 280) Casanova-González MJ, Trapero-Marugán M, Jones EA, Moreno-Otero R: Liver disease and erythropoietic protoporphyrin: a concise review, *World J Gastroenterol*, 2010; 16: 4526–4531.
- 281) Kondo M, Yano Y, Shirataki M, Urata G, Sassa S: Porphyrias in Japan: compilation of all cases reported through 2002, *Int J Hematol*, 2004; 79: 448–456.
- 282) 川原 繁: 遺伝性ポルフィリン症の全国疫学調査に関する研究. 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・治療法の開発に関する研究 平成22年度総括・分担研究報告書 (研究代表者 川田 晓) 2011, 27–29.
- 283) Bonkowsky HL, Tschudy DP, Collins A, et al: Representation of the overproduction of porphyrin precursors in acute intermittent porphyria by intravenous infusions of hematin, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1971; 68: 2725–2729.
- 284) Herrick AL, McColl KE, Moore MR, Cook A, Goldberg A: Controlled trial of haem arginate in acute hepatic porphyria, *Lancet*, 1989; 1: 1295–1297.
- 285) Bissell DM: Treatment of acute hepatic porphyria with hematin, *J Hepatol*, 1988; 6: 1–7.
- 286) Watson CJ, Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R: Postulated deficiency of hepatic heme and repair by hematin infusions in the “inducible” hepatic porphyrias, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1977; 74: 2118–2120.
- 287) Lamon JM, Frykholm BC, Hess RA, Tschudy DP: Hematin therapy for acute porphyria, *Medicine (Baltimore)*, 1979; 58: 252–269.
- 288) Pierach CA, Bossenmaier I, Cardinal R, Weimer M, Watson CJ: Hematin therapy in porphyric attacks, *Klin Wochenschr*, 1980; 58: 829–832.
- 289) Mustajoki P, Nordmann Y: Early administration of heme arginate for acute porphyric attacks, *Arch Intern Med*, 1993; 153: 2004–2008.
- 290) Kostrzewska E, Gregor A: Acute hepatic porphyrias. Detection, prophylaxis and treatment, *Mater Med Pol*, 1996; 28: 5–7.
- 291) McColl KE, Moore MR, Thompson GG, Goldberg A: Treatment with haematin in acute hepatic porphyria, *Q J Med*, 1981; 50: 161–174.
- 292) Mustajoki P, Tenhunen R, Tokola O, Gothöni G: Haem arginate in the treatment of acute hepatic porphyrias, *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1986; 293: 538–589.
- 293) Bonkowsky HL, Healey JF, Lourie AN, Gerron GG: Intravenous heme-albumin in acute intermittent porphyria: evidence for repletion of hepatic hemoproteins and regulatory heme pools, *Am J Gastroenterol*, 1991; 86: 1050–1056.
- 294) International Porphyria Network. <https://newporphyrianet.org/en/content/laboratory-diagnosis>
- 295) The Porphyrias Consortium (UAS). <https://pc.rarediseasesnetwork.org/resources/-researchers-clinicians/diagnosis-porphyrinas>
- 296) Scott LJ: Givosiran: first approval, *Drugs*, 2020; 80: 335–339.
- 297) Sardh E, Balwani M, Rees DC, et al: Long-term follow-up of givosiran treatment in patients with acute intermittent porphyria from a phase 1/2, 48-month open-label extension study, *Orphanet J Rare Dis*, 2024; 19: 365.
- 298) Guida CC, Nardella M, Del Mar Ys Perez A, et al: Effectiveness and tolerability of givosiran for the management of acute hepatic porphyria: a monocenter real-life evaluation, *Mol Genet Metab Rep*, 2024; 40: 101111.
- 299) Kubisch I, Wohmann N, Wissniowski TT, et al: German real-world experience of patients with diverse features of acute intermittent porphyria treated with givosiran, *J Clin Med*, 2024; 13: 6779.