

急性間欠性ポルフィリン症

天理よろづ相談所病院 総合内科
シニアレジデント 小路 幹人

監修：天理よろづ相談所病院 佐田 竜一

分野：血液
テーマ：検査・治療

症例 74歳女性

【主訴】

腹痛・倦怠感

【現病歴】

40年前に腹痛・便秘・腹部膨満感を頻回に繰り返し、時に意識障害もあり、精査の結果、急性間欠性ポルフィリン症と診断された。

確定診断後も1年に1－2回程度で同症状を繰り返していたが、34年前からは特別な治療なく病状が安定し、入院3ヶ月前に当院に紹介された。毎月定期的に通院していたが、入院1ヶ月前から心窩部痛、便秘、嘔気が出現しては自然消退することを繰り返すようになっていた。

入院1週間前より全身倦怠感と下肢脱力感が出現したため入院した。

症例 74歳女性

【既往歴】 急性間欠性ポルフィリン症(34歳時他院で遺伝子診断),
慢性腎不全, 高血圧, 脂質異常症, 高尿酸血症

【内服薬】 プロプラノロール, ロサルタン, アムロジピン,
アロプリノール, ポリスチレンスルホン酸, ロスバスタチン,
沈降炭酸カルシウム, ゾルピデム, 球形吸着炭

【アレルギー】 食べ物なし. 喘息なし.

【嗜好歴】 30歳まで機会飲酒, 喫煙10本/日. 以降は飲酒・喫煙なし.

【家族歴】 母・母方祖父が急性間欠性ポルフィリン症の臨床診断,
長男が急性間欠性ポルフィリン症の遺伝子診断.

症例 74歳女性

- 【身体所見】 150 cm/49 kg, 体温 36.4°C, 血圧 136/79 mmHg,
脈拍 76 /min 整, 呼吸数 16 /min, SpO₂ 97%(room air)
- <頭頸部> 眼瞼結膜蒼白なし, 眼球結膜黄染なし,
頸部リンパ節腫脹なし, 頸静脈怒張なし
- <胸部> 心音整, 明らかな心雑音なし. 呼吸音清
- <腹部> 膨隆, 軟, 腸蠕動音正常, 心窩部・下腹部に圧痛あり,
反跳痛なし, 肝脾腫なし, 波動・振水音あり
- <四肢> 下腿に圧痕性浮腫あり, 明らかな皮疹なし
- <神経> 上下肢の徒手筋力検査で低下なし.
両膝以遠で触覚・温痛覚低下
深部腱反射はアキレス腱・膝蓋腱反射で低下

一般検査結果

血液検査		検査値
Hb	10.8	g/dL
Ht	32.3	%
Plt	36.3	$\times 10^4/\mu\text{L}$
WBC	10.34	$\times 10^3/\mu\text{L}$
Ly	15.5	%
Mono	6.3	%
Eo	3.1	%
Baso	0.4	%
Neu	74.7	%
BUN	38.9	mg/dL
Cre	2.9	mg/dL
UA	7.6	mg/dL
T-cho	186	mg/dL
ChE	116	U/L
TP	5.3	g/dL
Alb	2.4	g/dL

検査値	
LDH	271 U/L
AST	28 U/L
ALT	8 U/L
T-Bil	0.2 mg/dL
γ -GTP	13 U/L
ALP	426 U/L
Na	139 mmol/L
K	4.0 mmol/L
Cl	105 mmol/L
CRP	0.12 mg/dL
HCO3	24 mmol/L

尿検査

蛋白	(2+)
潜血	(+/-)
UTP/Cr	3.0 g/gCr

腹水検査		検査値
外観	黄色透明	
pH	7.6	
比重	1.011	
細胞数	0.42	$\times 10^3/\mu\text{L}$
好中球	3	%
TP	1.5	g/dL
Alb	0.8	g/dL
LDH	85	U/L
Amy	40	U/L
TG	18	U/L
ADA	2.4	U/L
一般培養	陰性	
細胞診	悪性所見なし	

転院後3ヶ月間で血液・尿の検査データに大きな変化はなし

Clinical Questions

- ① ポルフィリン症とは？
- ② ポルフィリン症の診断は？
- ③ 急性ポルフィリン症の治療と発作予防は？

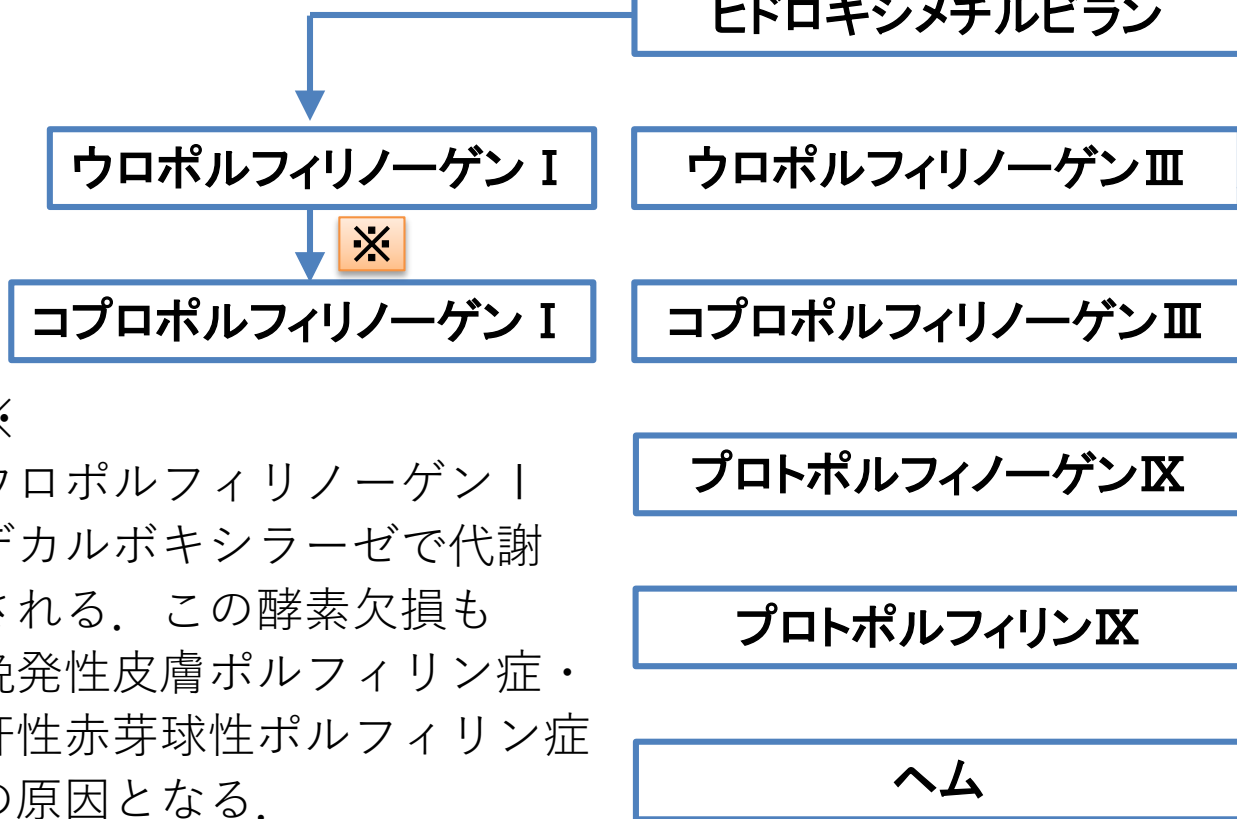


ポルフィリン症とは？：概論1

- **ヘム合成経路**に関わる酵素の異常により，ポルフィリンあるいはその前駆体が蓄積することで発症する代謝性疾患。
- ヘム合成経路はグリシンとスクシニルCoAをヘムに変換する8つの酵素から構成される(次スライド)。
- ポルフィリン症は，一部例外(晩発性皮膚ポルフィリン症)を除き**遺伝性**(常染色体優性or劣性,X連鎖性)である。

ヘム合成経路

一部は代謝酵素に関係なく
自発的に環状構造を形成



※
ウロポルフィリノーゲン I
デカルボキシラーゼで代謝
される。この酵素欠損も
晩発性皮膚ポルフィリン症・
肝性赤芽球性ポルフィリン症
の原因となる。

代謝酵素

酵素欠損と対応する疾患名

ALAシンターゼ

X連鎖プロトポルフィリン症
X連鎖鉄芽球性貧血

ALAデヒドラターゼ

ALAデヒドラターゼ欠損
ポルフィリン症

PBGデアミナーゼ

急性間欠性ポルフィリン症

ウロポルフィリノーゲン III
シンターゼ

先天性赤芽球性
ポルフィリン症

ウロポルフィリノーゲン III
デカルボキシラーゼ

晩発性皮膚ポルフィリン症
肝性赤芽球性ポルフィリン症

コプロポルフィリノーゲン
オキシターゼ

遺伝性
コプロポルフィリン症

プロトポルフィノーゲン
オキシターゼ

多様性ポルフィリン症

フェロケラターゼ

赤芽球性
プロトポルフィリン症

ポルフィリン症とは？：概論2

- ヘムは約80％は骨髄の赤芽球系細胞，残りの大部分は肝細胞で合成されている。
The Lancet 375.9718 (2010): 924-937.
- ヘム合成過程のポルフィリン中間代謝産物が蓄積する臓器により，肝性と赤芽球性に分類されるが，両者で症状は一部重複している。
British journal of haematology 176.4 (2017): 527-538.
- 急性ポルフィリン症と皮膚ポルフィリン症との症状別到大別するほうが臨床的には理解しやすい。

主要なポルフィリン症の分類

急性ポルフィリン症

神経内臓症状

(腹痛，末梢神経障害，
精神的变化など)



疾患

- ・急性間欠性ポルフィリン症
 - ・ALAD欠損性ポルフィリン症
- (以下2疾患は皮膚症状合併あり)
- ・遺伝性コプロポルフィリン症
 - ・多様性ポルフィリン症

皮膚ポルフィリン症

皮膚症状が主

(光線過敏症±水疱)



疾患

- ・先天性赤芽球性ポルフィリン症
- ・赤芽球性プロトポルフィリン症
- ・肝赤芽球性ポルフィリン症
- ・晩発性皮膚ポルフィリン症

Up to Date “Acute intermittent porphyria: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis”

Journal of dermatological science 93.1 (2019): 65-67.

各病型に対応する症状

ALA-porphyrin
science 1.2 (2012):
73-82.より引用

ポルフィリン症				遺伝形式	主要症状		生化学的所見
分類	病型*		略称		皮膚症状	神経症状	ポルフィリン代謝産物の異常増量
赤芽球性肝性	皮膚型	先天性赤芽球性ポルフィリン症	CEP	劣性	+++	-	尿、血液中UP I
		赤芽球性プロトポルフィリン症	EPP	優性	+~++	-	血液中FP
		肝赤芽球性ポルフィリン症	HEP	劣性	+++	-	尿中UP III、血液中ZP
		晩発性皮膚ポルフィリン症(家族性)	fPCT	優性	+~+++	-	尿中UP III、糞中isoCP
		晩発性皮膚ポルフィリン症(散発性)	sPCT	不明	+~+++	-	尿中UP III、糞中isoCP
	急性	多様性ポルフィリン症	VP	優性	+~++	++	尿中ALA, PBG, UP III、糞中PP、XP
		遺伝性コプロポルフィリン症	HCP	優性	-~++	++	尿中ALA, PBG, CP III、糞中CP
		急性間歇性ポルフィリン症	AIP	優性	-	++	尿中ALA, PBG
		ALAD欠損性ポルフィリン症	ADP	劣性	-	++	尿中ALA

CEP: Congenital erythropoietic porphyria, EPP: Erythropoietic protoporphyria, HEP: Hepatoerythropoietic porphyria,

PCT: Porphyria cutanea tarda, VP: Variegate porphyria, HCP: Hereditary coproporphyria, AIP: Acute intermittent porphyria,

ADP: Delta-aminolevulinic acid dehydratase porphyria

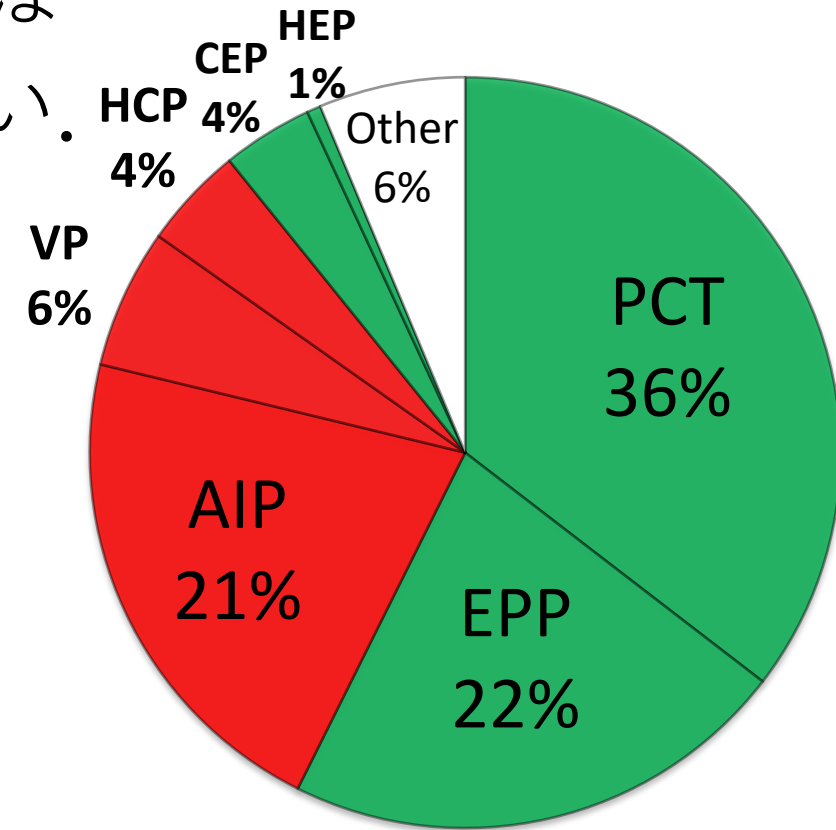
PP: protoporphyrin, FP: free-PP, ZP: zinc-PP, CP: coproporphyrin, UP: uroporphyrin, ALA: delta-aminolevulinic acid, PBG: porphobilinogen

ポルフィリン症の頻度と好発年齢

➤ **急性ポルフィリン症**(AIP, VP, HCP)は
思春期～妊娠可能な中年期の女性に多い。

➤ **皮膚ポルフィリン症**のうち、
PCTは30歳以降の男性に多い。
EPPは6～30歳に多い(男>女)。

➤ 急性ポルフィリン症では、**発症から
診断まで平均15年**と報告されている。



日本でのポルフィリン症926例
(1920年～2010年12月)

ALA-porphyrin science 1.2 (2012): 73-82.

The American journal of medicine 127.12 (2014): 1233-1241.

Clinical Questions

- ① ポルフィリン症とは？
- ② ポルフィリン症の診断は？
- ③ 急性ポルフィリン症の治療と発作予防は？



ポルフィリン症の診断の契機

- 急性ポルフィリン症は腹痛症状初発が多い(AIPで9割).
けいれんや四肢麻痺などの中枢神経症状, さらに高血圧や頻脈, 多汗などの自律神経症状を伴う場合もある.
- 皮膚ポルフィリン症では日光過敏症状が多く, 皮膚所見から診断につながることが多い.
- 症状と血液・尿・便中のポルフィリン体を評価して判断するが, 個々の症例で差異あり, 最終的には遺伝子診断が必要になることが多い.

ポルフィリン症の診断は？

一般に定量検査可能な検体項目(ポルフィリン症関連)

(2020年10月時点)

- ・ 血中プロトポルフィリン
- ・ 血中コプロポルフィリン
- ・ 尿中ポルフォビリノーゲン
- ・ 尿中 δ -アミノレブリン酸
- ・ 尿中コプロポルフィリン
- ・ 尿中ウロポルフィリン



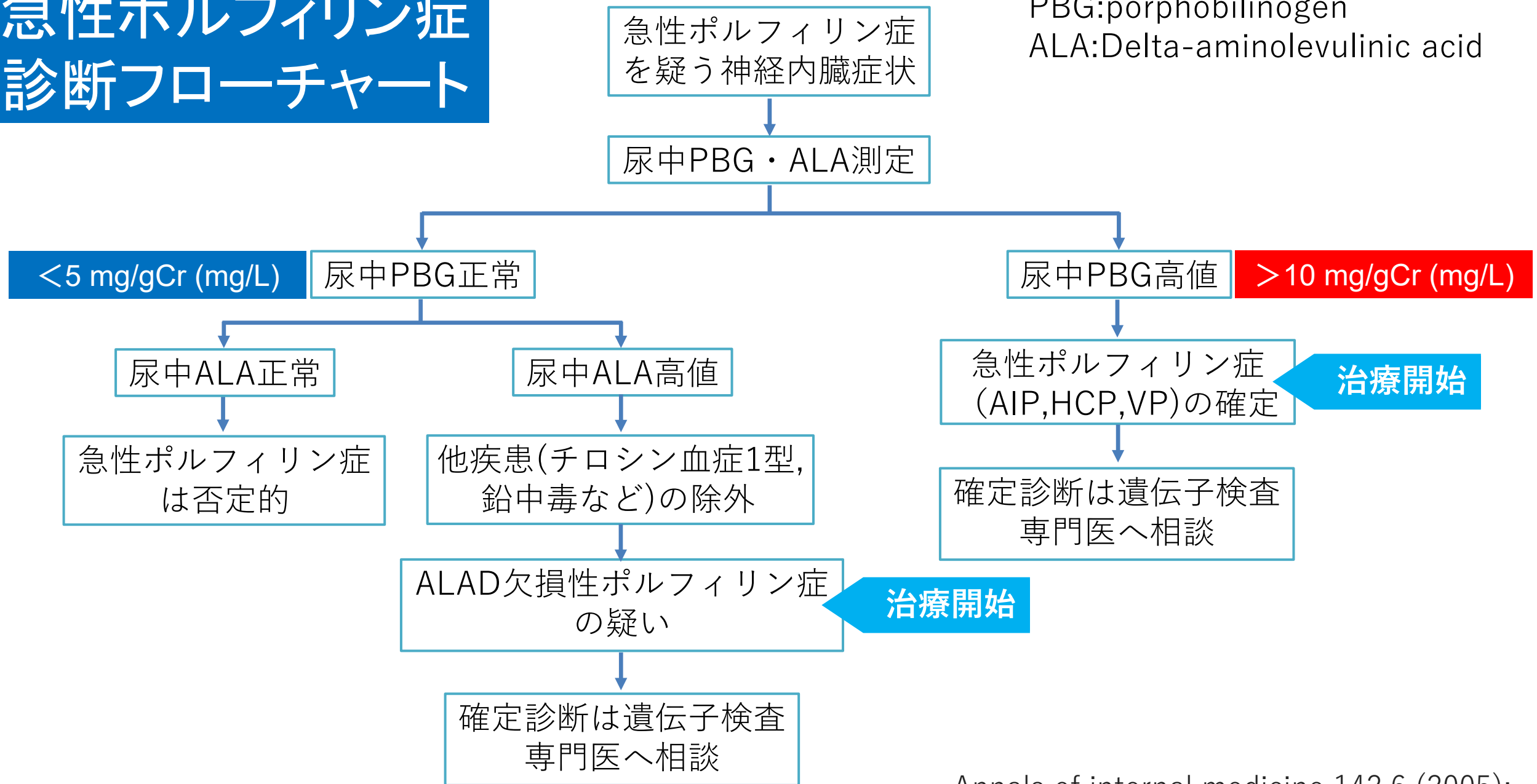
ポルフィリン症患者尿の色調変化
尿中ポルフィリンが光と反応し、
黄→赤褐色(A→B)へ変化する。

British Journal of Haematology, 2017,
176, 527-538.

※鑑別に必要な糞便中ポルフィリン体のルーチン検査は困難

急性ポルフィリン症 診断フローチャート

PBG:porphobilinogen
ALA:Delta-aminolevulinic acid



Annals of internal medicine 142.6 (2005):
439-450.より日本の保険診療に基づき改変

皮膚ポルフィリン症 診断フローチャート

UP : uroporphyrin, PBG:porphobilinogen, CP:coproporphrin



光線過敏＋
慢性経過の水疱形成

尿
血液
便検査

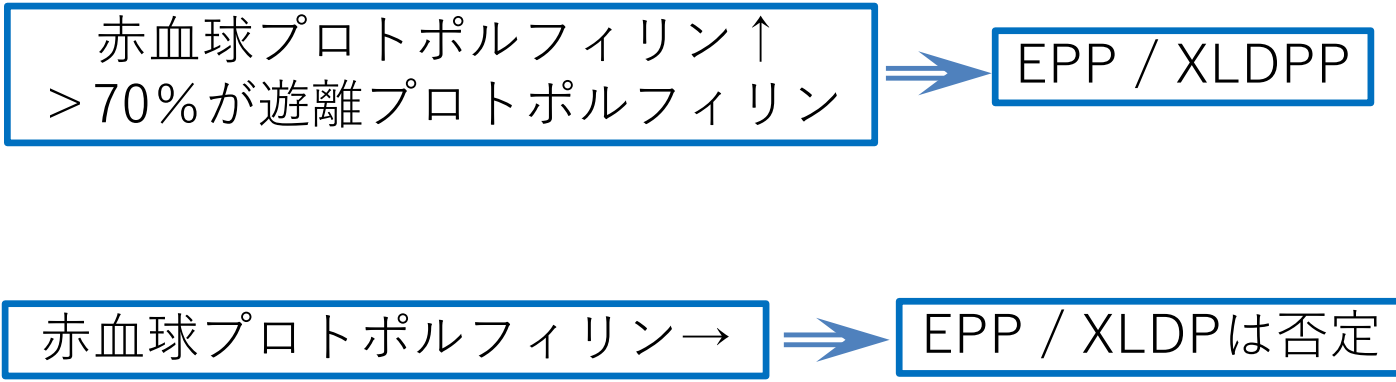
尿	UP→	UP↑	PBG ↑ /→ UP ↑ /→ CP III ↑	PBG ↑ /→ UP ↑ /→ CP III ↑ /→	UP I ↑ CP I ↑
	↓	↓	↓	↓	↓
	PCTは否定	PCT/HEP	HCP	VP	CEP

※血液検査での血漿ポルフィリン蛍光発光法スキャン，
便検査での便中ポルフィリンが各疾患の鑑別に有用だが
ルーチンでの検査は困難，確定診断は遺伝子検査になる．



急性の皮膚疼痛後に
顕在化する
非水疱性光線過敏症

血液検査



画像はUp to dateより引用

Acta dermato-venereologica 96.7 (2016):
868-872.より日本の保険診療に基づき改変

Clinical Questions

- ① ポルフィリン症とは？
- ② ポルフィリン症の診断は？
- ③ 急性ポルフィリン症の治療と
発作予防は？



急性ポルフィリン症の初期治療

生命を脅かす危険があり，迅速な治療を要することがある．

① 増悪させうる薬剤の回避や中止（とても重要!）

リスクとなる薬剤を調べた上で確実に回避する．

② ヘミン静注(3~4mg/kg/dayを4日間投与，最大250mg/day)

急性ポルフィリン症の疑いなら尿PBG増加を確認時点で開始．再発例は疑わしい症状があれば開始．

③ グルコース負荷(軽症例orヘミン投与開始まで)

300g/day以上を目標に経口or10%ブドウ糖液静注で補充．

低Na血症合併例もあり，電解質異常には注意が必要．

ヘミン(ノーモサング®)

作用

薬価：103,144円/250mg

ヘム枯渇で肝ALAシンターゼ合成にpositive feedbackがかかっている急性発作時に、ヘム補充により、negative feedbackをかけ、症状の原因となるALA・PBG過剰産生を抑制する。

副作用

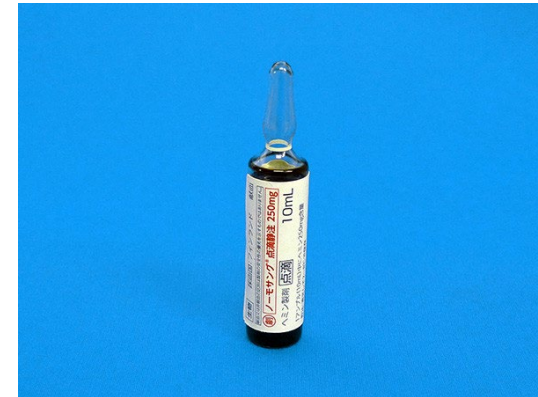
注射部位の静脈炎リスク，頻回投与での鉄過剰など

投与方法(注射部位反応の副作用多く，注意が必要)

中心静脈or末梢なら太い血管を選択(可能なら末梢は毎回交換)。

本剤必要量を生食100mlに溶解．インラインフィルターを使用(黒色で目視による異物混入の確認が困難なため)し，30分以上かけて投与。

投与後，生食100mlで後押しする．(最初に10mLを3，4回急速注入した後，残りを15分かけて点滴静注)



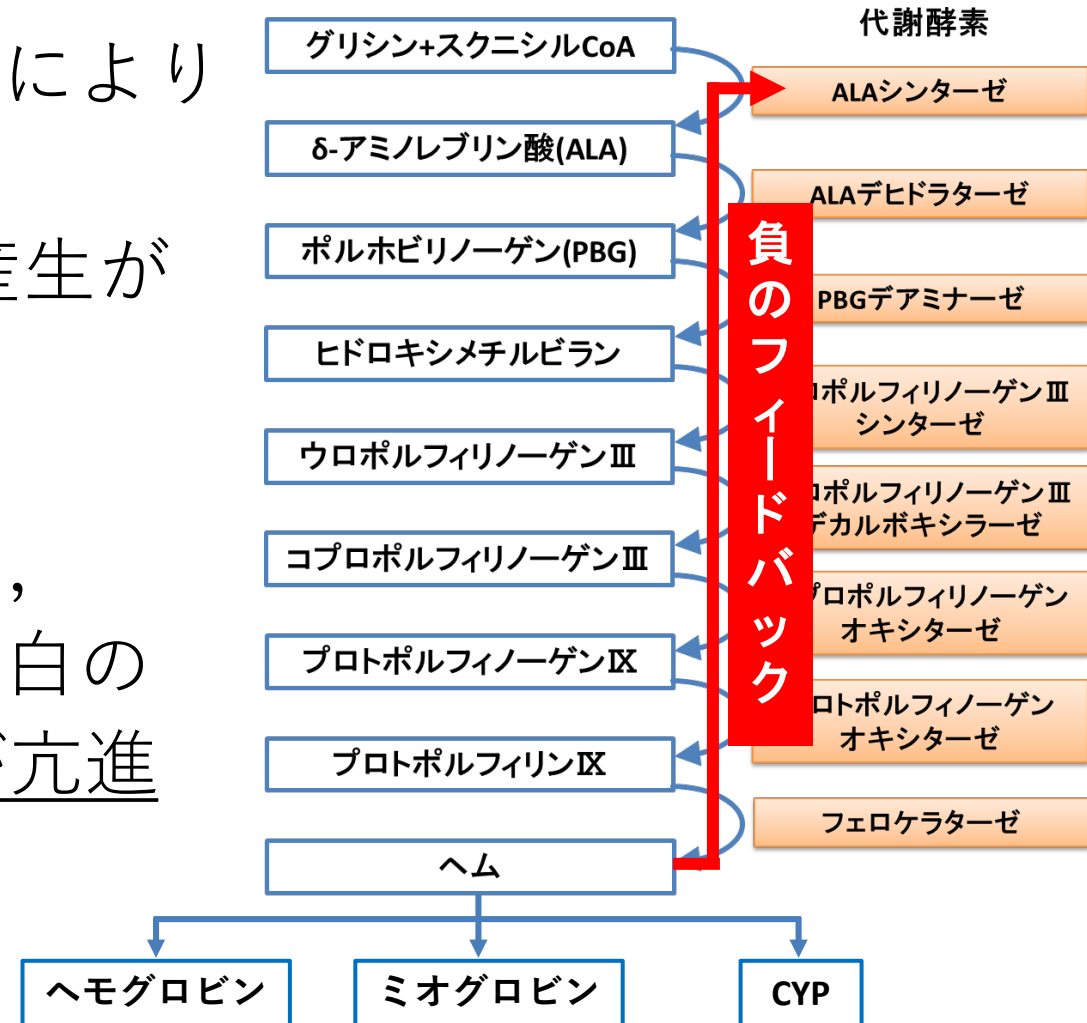
ノーモサング点滴静注250mg 添付文書より

症状	比較的安全	安全でない
疼痛 (主に腹痛)	オピオイド系(ペチジン, モルヒネ), アセトアミノフェンなど	ブチルスコポラミン, ペンタゾシン
嘔気	クロルプロマジン, サイクリジン, オンダンセトロン	メトクロプラミド
便秘	センナ, ラクツロース	
高血圧/頻脈	β 遮断薬	ヒドララジン
尿閉	導尿	
不眠	ロラゼパム	フルニトラゼパム
痙攣	低Na血症合併あれば補正. レベチラセタム, ジアゼパム(少量のみ可, 少なからず急性ポ ルフィリン症の増悪リスクあり)	フェニトイン

または, The American Porphyria Foundation(www.porphyrifoundation.com)
やEuropean Porphyria Network (www.porphyria-europe.com)を参照.

急性ポルフィリン症の増悪因子

- 肝臓でのALAシンターゼ産生は、ヘムにより負のフィードバックを受けている。
ヘムが枯渇すると、ALAシンターゼ産生が抑制されず、代謝産物が蓄積する。
- ヘムは、ヘモグロビン、ミオグロビン、Cytochrome P450(CYP)などのヘム蛋白の合成に必要とされる。ヘム蛋白需要が亢進することで、ヘム枯渇につながる。



急性ポルフィリン症の増悪因子

- 薬剤
- アルコールと喫煙
- 性ホルモン(特にプロゲステロン)
- 低栄養, 飢餓
- ストレス(感染, 心理的, 運動など)

これらの回避が
急性発作の予防

増悪因子：各論1



薬剤

急性ポルフィリン症の重要な増悪因子の1つ．薬剤の代謝で肝臓のCYPが消費され，肝臓のALAシンターゼ産生が亢進する．

ポルフィリン症で安全とされる薬剤は多く検討されており，

- ・ The American Porphyria Foundation (www.porphyrifoundation.com)
- ・ European Porphyria Network (www.porphyria-europe.com)

などは頻繁に更新されており，使用薬剤の参考になる．

Up to Date “Acute intermittent porphyria: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis”

増悪因子：各論2



アルコールと喫煙

飲酒・喫煙でCYP消費され，ヘム蛋白需要が亢進する．

性ホルモン

急性ポルフィリン症発作は思春期後の女性に多く，
プロゲステロンレベルが最も高い月経周期の黄体期と
相関するとされる．

プロゲステロンは肝臓のCYPを強力に誘導する．
→GnRHアナログでの排卵抑制による発作予防効果

Up to Date “Acute intermittent porphyria: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis”

増悪因子：各論3



低栄養・飢餓・ストレス

カロリーや炭水化物の摂取量減少に伴い，ALAシンターゼ産生が増加する機序が報告されている。

飢餓とストレスは，肝ヘムオキシゲナーゼを誘発し，肝ヘムを分解・枯渇させてALAシンターゼ産生に寄与する。

Up to Date “Acute intermittent porphyria: Pathogenesis, clinical features, and diagnosis”

ちなみに・・・皮膚ポルフィリン症の治療

- 皮膚ポルフィリン症では、各疾患で特異的治療は分かれるが、遮光が基本となる。
- 原因となる光の作用波長は405nmをピークとしてUVA（320-400nm）の長波長側から可視光領域に及ぶ。
市販の日焼け止めは可視光波長への効果乏しく、帽子、衣類(長袖・長ズボン)、手袋などによる物理的遮光がよい。

The New England Journal of Medicine 2017 Aug 31;377(9):862-872.

本症例の経過

- 腹水穿刺や画像検査から他疾患を除外しつつ，AIP疑いとして
 - ・ブドウ糖負荷(食事で250g摂取と毎食後に50%糖液40ml投与)
 - ・腹部症状に対してクロルプロマジン (The American Porphyria Foundation参照)で経過を見た.
- しかし，入院後に自律神経症状と思われる尿閉が出現し，提出しておいた尿中PBG高値(21.2 mg/gCr)と合わせて，AIP急性発作と診断した.
- ヘミンによる治療を開始，治療4日目には，尿閉・腹部症状も改善，腹水も利尿薬調整で改善した.
- 急性発作の誘因は，転院前後の頻回長距離移動がストレス負荷となった可能性を考えた.

Take home message

- ポルフィリン症を疑う契機は
 - ・ 慢性的に反復する腹痛や自律神経症状
 - ・ 慢性的な日光過敏と水疱形成 である。
- 急性ポルフィリン症を疑う際は、尿中PBGとALAがスクリーニングツールとなる。
皮膚ポルフィリン症は詳細な血液・尿検査が必要である。
- ポルフィリン症では、特定の治療のみならず、その増悪因子を調べる。特に不用意な薬剤使用が誘因となることが多く、使用薬剤には注意が必要である。