

# ポルフィリン症の生化学的診断

近 藤 雅 雄

日本皮膚科学会雑誌 第107巻 第1号 第1-8頁 (平成9年1月) 別刷  
Reprinted from the Japanese Journal of Dermatology  
Vol.107, No. 1, pp. 1-8, January 1997



表1 ポルフィリン症の分類

分類	ポルフィリン症病	遺伝形式(常染色体)	障害酵素	染色体上の遺伝子座	発症年齢	性差	主要症状	生化学的所見	患者数 ~1992, 1	本邦第一例報告年
赤芽球性皮膚型	CEP	劣性	UROD	10q25.2- q26.3	出生時	♀=♂	光線過敏症	ポルフィリン	33(17:16)	1920
	EPP	優性	FeC	18q21.3	幼児期~ 思春期	♀=♂	光線過敏症	ポルフィリン	94(32:62)	1964
肝型	PCT 家族性 散発性	優性	UROD	1p34	幼児期	♀>♂	光線過敏症	ポルフィリン	0	未発見
		なし	UROD	1p34	中年以降	♀<♂			230(14:214)	1957
	HEP	劣性	UROD	1p34	幼児期	?	光線過敏症	ポルフィリン	4(1:3)	1972
急性	AIP	優性	PBGD	11q24.1- q24.2	思春期~ 中年	♀>♂	神経症状	ALA, PBG	145(117:26)	1932
	ADP	劣性	ALAD	9q32- q34	幼児期	?	神経症状	ALA, PBG	0	未発見
	VP	優性	PPO	1q22	思春期~ 中年	♀>♂	神経症状 光線過敏症	ALA, PBG ポルフィリン	40(34:6)	1962
	HCP	優性	CPO	3q12	思春期~ 中年	♀>♂	神経症状 光線過敏症	ALA, PBG ポルフィリン	23(17:5)	1966

患者数(♀:♂)は本邦第一例報告1920年から1992年1月までに報告された数であり、この他分類不明の急性ポルフィリン症43例(31:11)を含めると総数612例(263:343)である。性別不明は6例である。HEPとADPの性差は例数が少なく不明

が同じ症状を呈する患者のぶどう酒の様に赤い色素を尿中から分離し、その構造を決定してからポルフィリンの生化学、臨床医学が急速に進展し、1960~1970年代には各遺伝性ポルフィリン症の発見および酵素異常が次々と明らかにされた<sup>8)</sup>。

ポルフィリン症は、ヘム合成系酵素の活性が異常に減少しているために生じる代謝異常症であり、8つの病型が知られている(表1)。これらの病型はポルフィリン代謝異常がおもにどこかの臓器に発現しているのかによって肝性と赤芽球性に、あるいは臨床的立場からその主要症状の違いにより急性と皮膚型に分類される。

### ポルフィリン症の生化学的診断

ポルフィリンは化学構造上、側鎖の持つカルボキシル基数の違いによる溶解性の差と、すべてのポルフィリンに共通な特有の赤色蛍光とを利用して測定される。ポルフィリンは尿、血液、糞便、および組織中から、健常人ではウロポルフィリン、コプロポルフィリン、プロトポルフィリンの3種類がおもに検出されるが、ポルフィリン症の病型によって特有のポルフィリン類が出現し、同症の鑑別診断に極めて重要な情報を与える。現在、生体材料中のポルフィリン量を測定する専用の簡易分析機器、呈色液、またはテストペーパーといったものは開発されていないが、HPLC分析はポルフィリン症の自動鑑別診断を可能にした(後述)。すなわち、微量の生体試料からのポルフィリン分析ではポルフィリンが光照射や過酸化物によって分解され易

いため、前処理をできるだけ最小限にとどめ、ポルフィリン類を短時間に正確に分離して定量することが重要であり、これらの条件を満たす最も理想的な方法がHPLC法である。

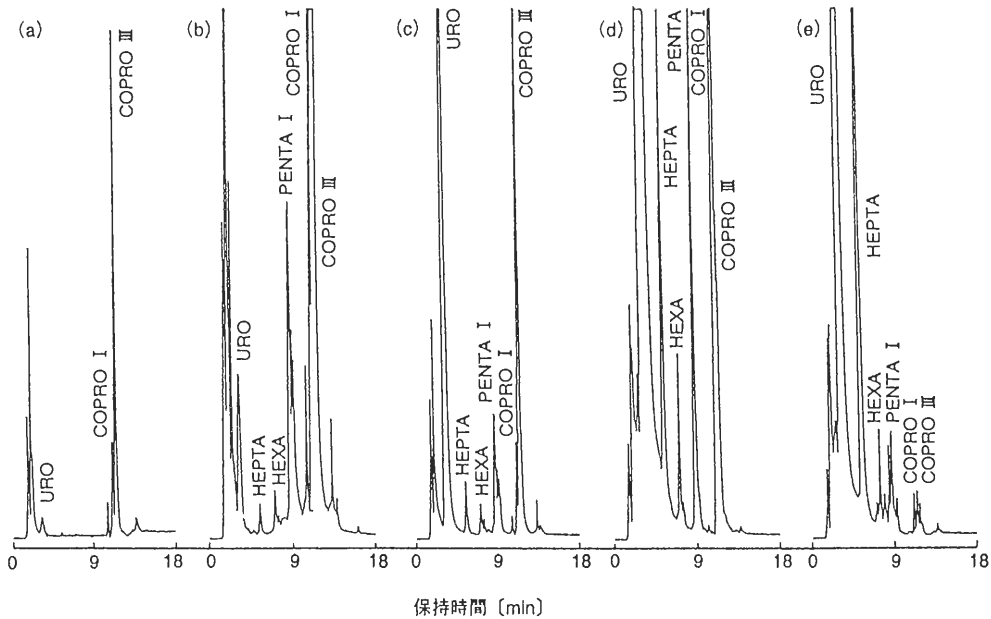
### 1. HPLCによるポルフィリンの分析<sup>9)~12)</sup>

尿、血液、糞便中のポルフィリン類は逆相カラムとアセトニトリル系の移動相(溶離液)を用いたHPLC分析によりカルボキシル基数の多い順(水溶性の高い順)、およびI型とIII型の順で溶出するので、これを蛍光検出器で測定する。

#### 1) 尿中ポルフィリン分析

皮膚型ポルフィリン症患者では尿中に過剰のポルフィリンを排泄するため、尿自体が暗赤色を呈することがある。これに暗室でウッド灯(400nm付近の長波長紫外線が照射されるランプ)を照射すると鮮明な赤色蛍光が見られるが尿中には多くの蛍光物質があり、確定および鑑別診断はHPLC法で行う。

尿中のポルフィリンノーゲンをヨウ素/酢酸液などで完全に酸化<sup>13)</sup>させた後、一定量(10μl)を逆相カラムに注入する。アセトニトリル系溶離液によって尿中ポルフィリンは10分以内に分離し、これを蛍光検出器(Ex=404nm, Em=620nm)で測定する。図2にポルフィリン代謝異常症患者の尿中ポルフィリンの典型的なクロマトグラフを示した。その他、尿中ポルフィリン分析としてポルフィリン特有の吸収波長または蛍光波長を利用し、スペクトルを直接とる方法<sup>14)~16)</sup>、レーザー法<sup>17)18)</sup>、TLC法<sup>19)</sup>、Dowexイオン交換樹脂を用い



(a) 健常者, (b) 急性鉛中毒患者, (c) 急性間欠性ポルフィリン症患者, (d) 先天性赤芽球性ポルフィリン症患者, (e) 晩発性皮膚ポルフィリン症患者  
 カラム(Econosphere C18, 4.6mm×150mm)に注入した尿量は, (a) 2.5μl, (b)~(e)は1.25 μlに相当する。図中の略号は図20・2と同様

図2 ポルフィリン代謝異常症患者の尿中ポルフィリンのクロマトグラム例

たカラムクロマトグラフィー法<sup>20)</sup>, およびマイクロプレートリーダー法<sup>12)21)</sup>が知られている。

### 2) 赤血球中ポルフィリン分析

赤血球中に存在する総ポルフィリンの70~90%は亜鉛結合型プロトポルフィリン (ZP) であり, 残りの殆どが赤血球遊離型プロトポルフィリン (FP) である。このFP, ZPはHPLC法<sup>22)</sup>により5分以内に分離する。これを蛍光検出器(励起波長420nm, 蛍光波長630nm)にて検出する。その他, 総ポルフィリンおよびZP測定を目的とした溶媒抽出法, ヘマトフルオロメーター法などの簡易法が各種開発されている<sup>23)~25)</sup>。

### 3) 血漿中ポルフィリン分析

微量の血漿を10mMリン酸緩衝液-0.9%食塩水, pH 7.4などで希釈した後, 直接400nmの励起光で580~700nmの蛍光スペクトルを測定する方法<sup>26)27)</sup>が利用されている。鑑別診断にはHPLC法を用いる<sup>11)</sup>。

### 4) 糞便中ポルフィリン分析

糞中のポルフィリン測定はHPLC<sup>28)</sup>による分離定量法が望ましいが, Holtiの簡便法<sup>29)</sup>もスクリーニングとして利用されている。

### 2. ALA および PBG の測定

ポルフィリンの前駆物質であるALAとポルホピリンノーゲン (PBG)は急性ポルフィリン症や鉛中毒症の鑑別診断に重要な測定意義を持つが, 皮膚型ポルフィリン症の診断にはポルフィリン測定の方が重要であり紙面の都合上参考文献だけを記載する<sup>10)11)30)31)</sup>。

### 3. ポルフィリン代謝産物の正常値と異常値の臨床的意義

ヘム合成系酵素の先天的, 後天的異常によって赤芽球または肝由来のポルフィリン代謝産物が尿, 糞便, 赤血球中に増量する(表2)。肝性ポルフィリン症の場合, 肝ヘム合成系酵素の障害はヘムによる抑制解除の機構によりALAS活性が上昇し<sup>1)~3)</sup>, 障害酵素までの各種中間代謝産物が過剰蓄積され, 尿中に大量排泄される。赤芽球性ポルフィリン症の場合はおもに異常酵素の基質が大量に血液, 尿, 糞便中に出現する。

#### 1) 尿中ポルフィリンの増量する疾患

尿中ポルフィリンは赤芽球性プロトポルフィリン症(EPP)を除いたすべてのポルフィリン症で増量し, そのパターンの変化から鑑別診断が可能である。最近, 先天性赤芽球性ポルフィリン症(CEP)患者の尿およ

表2 ポルフィリン症の特徴的な生化学所見

ポルフィリン症	酵素障害	増量するポルフィリン代謝産物		
		尿	赤血球	糞便
ADP	ALAD	ALA, COPRO III	正常範囲内	正常範囲内
AIP	PBGD	ALA, PBG, PENTA	正常範囲内	PROTO>COPRO
CEP	UROS	URO I, COPRO I	COPRO I, ZP	COPRO I
PCT	UROD	URO III, HEXA III	正常範囲内	HEXA, PENTA, iso-COPRO COPRO>PROTO
HEP	UROD	URO III, HEXA III	FP, COPRO	PROTO, iso-COPRO
HCP	CPO	COPRO III, ALA, PBG	正常範囲内	COPRO III>COPRO I>PROTO
VP	PPO	COPRO III, URO III, ALA, PBG	正常範囲内	PROTO>COPRO, X-porphyrin
EPP	FeC	肝障害により COPRO I	FP	PROTO (正常の20倍以上)

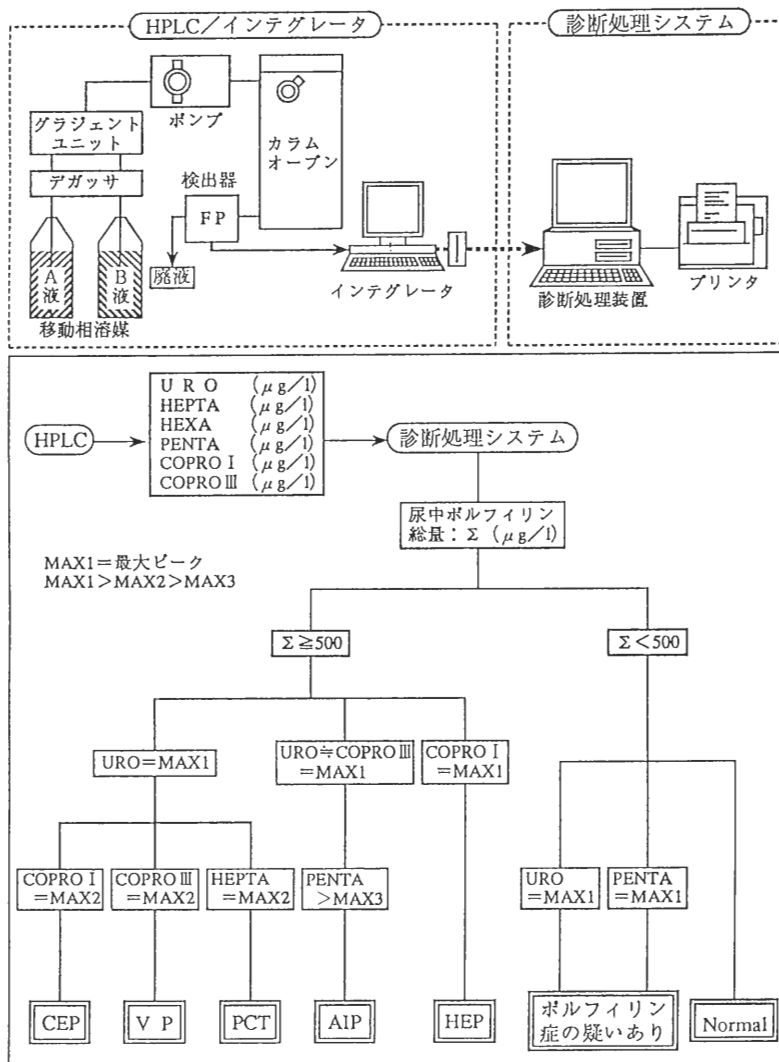


図3 診断システムの構成図と診断ルール

表3 赤血球ヘム合成諸酵素活性値の変動する疾患

I. 高値を示す疾患
1. ALAD: 溶血性貧血, 鉄欠乏性貧血, 鉄芽球性貧血
2. PBGD: EPP, CEP, 溶血性貧血, 鉄欠乏性貧血 鉄芽球性貧血, 鉛中毒, 肝硬変
3. UROS: EPP, 溶血性貧血 鉄芽球性貧血, 鉛中毒
4. UROD: HCP, 溶血性貧血, 鉄芽球性貧血
II. 低値を示す疾患
1. ALAD: ADP, 先天性チロシン血症, 鉛中毒, 糖尿病, アルコール多飲, 晩発性皮膚ポルフィリン 症, 腎不全, 肝硬変, 多ハロゲン化芳香族化 合物暴露
2. PBGD: AIP
3. UROS: CEP
4. UROD: PCT (家族性), HEP, CEP, VP, 鉛中毒, 多ハロゲン化芳香族化合物暴露

下線を引いた疾患はとくに確定診断に重要

び血漿中から HPLC 分析によって URO I のハイドロキシ誘導体が 3 個発見されている<sup>32)</sup>が, 生理的意義については不明である。

### 2) 糞便中ポルフィリンの増量する疾患

糞便中には疾患により未同定のポルフィリンを含め総計20種類近くのポルフィリンが出現する。この殆どの物質が腸内フローラによって生産または側鎖の変化が生じたものと推測される<sup>28)</sup>。糞便ポルフィリンは急性間欠性ポルフィリン症 (AIP), ALAD 欠損性ポルフィリン症 (ADP) を除いたすべてのポルフィリン症において増量, パターン変化が認められ, 鑑別診断が可能である<sup>28)</sup>。さらに, 晩発性皮膚ポルフィリン症 (PCT), 肝赤芽球性ポルフィリン症 (HEP) ではイソコプロポルフィリンが, 多様性ポルフィリン症 (VP) ではポルフィリン-ペプチド結合物である X-ポルフィリン<sup>33)</sup>が各々特異的に増量し, 重要な診断的意義を持つ。

### 3) 赤血球中ポルフィリンの増量する疾患

EPP および HEP 患者のプロトポルフィリンは赤血球遊離型であり不顕性遺伝子保有者 (キャリア) でも高値であることが多い。この遊離型は血漿中にも出現し, 皮膚や肝などの組織に沈着するため, 光線過敏症や肝障害を誘発する原因となる。一方, 鉛中毒や鉄欠乏性貧血で増量するプロトポルフィリンは Zn 結合型であり, これはヘモグロビンと結合し, 血漿中には出現しない<sup>34)</sup>。

### 4) ALA および PBG の増量する疾患

ADP のように ALAD の著明な活性低下があると,

血清および尿中に大量の ALA が出現する<sup>35)</sup>。また, 急性ポルフィリン症の急性発作時には肝 ALAS 活性の上昇が確認され, その結果として, 尿中に ALA や PBG が大量出現する。しかし, 症状が寛解すると減少するので, 予後判定が可能である。これら尿中 ALA の増量する疾患ではほぼ共通した神経症状が出現する。急性ポルフィリン症の急性発症時には PBG も増加し, 寛解期で減少する。ただし, AIP では寛解期でも増量している。

### 4. ポルフィリン症自動鑑別診断装置

ポルフィリン症の尿, 糞便, 血中には各病型に特有のポルフィリン排泄パターンが見られる<sup>36)</sup>。これを HPLC で精密分析し, 各種ポルフィリン誘導体の量と質の違いから各種疾患におけるポルフィリンのパターンを解析し, データー処理によってポルフィリン代謝異常症を無侵襲に約10分で診断できる全自動鑑別診断法が開発されている<sup>37)</sup>。図3に診断システムと診断結果を出力するまでのフローを示したが, 本システムは HPLC/データー処理装置でポルフィリンの定性・定量分析を行った後, フロッピーディスクを介してデータを診断処理装置に取り込み, 診断を行うものである。すなわち, 10 $\mu$ l の尿が HPLC に自動的に注入され, ポルフィリンのパターンと量を分析, これをデーター処理し, 具体的にポルフィリン症の病型を表示する。他の分析方法によって得られたデータもキーボードから診断処理装置に入力することができる。

### 5. ポルフィリン症の酵素学的診断

本邦で発見されたポルフィリン症患者総数は約612例<sup>38)</sup>であるが, キャリアはこの数倍存在するものと思われる。キャリアの早期発見はポルフィリン症の発症予防において極めて重要であるが, その実態については殆ど不明である。キャリアの確定診断には, 当該病型の責任酵素の活性測定が必要である。この酵素活性の測定にはおもに血液細胞, 肝細胞, 各種培養細胞など微量の臨床材料が用いられるが, 測定法および活性値は統一されておらず, 異常値を判定するには必ず対照値が必要である。赤血球中のヘム合成酵素活性の測定意義について表3にまとめた<sup>39)</sup>が, 8つのヘム合成系酵素の活性測定法と臨床的意義<sup>40)</sup>および遺伝子診断<sup>41)</sup>についての詳細は文献を参照されたい。

### 結 語

この10年間でポルフィリンの測定は溶媒抽出法から HPLC 法の時代に一変し, ポルフィリン代謝異常症の生化学的診断技術が飛躍的に発展した。ポルフィリン

症に関する情報(医学中央雑誌によると1995, 12までに1,134件の報告がある)は日本皮膚科学会の継続的な皮膚科研修講習会<sup>(2)(43)</sup>などにより, 皮膚科領域での報告が年ごとに増大し, 今後も, 環境の変化と共に患者数

文

は増加するものと思われる。本疾患においては早期発見が極めて重要であり, 本稿で述べたポルフィリン症の生化学的診断の積極的な臨床応用を期待したい。

献

- 1) Kappas A, Sassa S, Galbraith RA, Nordmann Y: The porphyrias. In: The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease, Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds), 7th, Edn. McGraw-Hill, New York, 1995, 2103-2159.
- 2) Fujita H 編: Regulation of Heme Protein Synthesis. Alph Med Press, Ohio, 1994.
- 3) Sassa S, Nagai T: The role of heme in gene expression, *Int J Hematol*, 63: 167-178, 1996.
- 4) 近藤雅雄: 天然色素ポルフィリンの科学, 現代化学, 291(6): 49-55, 1995.
- 5) 永井 正, 山本雅之: ポルフィリン・ヘム生合成の分子生物学—非特異型および赤血球型 ALA シンターゼ遺伝子の発現とその調節, ポルフィリン・ヘムの生命科学—遺伝病・がん・工学応用などへの展開—, ポルフィリン研究会編, 現代化学, 増刊27, 東京化学同人, 1995, 33-40.
- 6) 赤木玲子, 高川真徳, 藤田博美: ポルフィリン症の分子生物学, ポルフィリン・ヘムの生命科学—遺伝病・がん・工学応用などへの展開—, ポルフィリン研究会編, 現代化学, 増刊27, 東京化学同人, 1995, 128-135.
- 7) 藤田博美, 永井 正: 先天性ヘム代謝異常の分子生物学, 生化学, 65: 8-25, 1993.
- 8) 矢野雄三, 近藤雅雄, 浦田郡平: ポルフィリン症の疫学—ポルフィリン症研究の歴史とわが国における患者分析—, ポルフィリン・ヘムの生命科学—遺伝病・がん・工学応用などへの展開—, ポルフィリン研究会編, 現代化学, 増刊27, 東京化学同人, 1995, 136-144.
- 9) 近藤雅雄: ポルフィリン・ポルフィリン前駆体の測定法概論, 特集ポルフィリン症, 日本臨床, 53(6): 45-51, 1995.
- 10) 近藤雅雄: ポルフィリンの検査法, 検査と技術, 22: 411-418, 1994.
- 11) 近藤雅雄: 尿・血液・糞便中ポルフィリンおよびδ-アミノレブリン酸, ポルフォピリノーゲン. 特集ポルフィリン症, 日本臨床, 53(6): 52-58, 1995.
- 12) 近藤雅雄: 尿中ポルフィリンのスクリーニング法. 特集ポルフィリン症, 日本臨床, 53(6): 65-70, 1995.
- 13) Kondo M, et al: Urinary coproporphyrin pattern analysis in patients with Dubin-Johnson syndrome by high-performance liquid chromatography, *Bull Inst Publ Health*, 38: 37-42, 1989.
- 14) Valcarcel M, et al: Direct quantification of coproporphyrins and uroporphyrins in urine by derivative synchronous fluorescence spectroscopy, *Clin Chem*, 35: 1508-1512, 1989.
- 15) Zuijderhoudt FMJ, Dorresteyn-de Bok, teValde K: Evaluation of a first-line spectrophotometric screening test for increased urine porphyrin excretion, *Ann Clin Biochem*, 32: 186-189, 1995.
- 16) Schwartz S, et al: Direct spectrophotometric determination of porphyrin in diluted urine, *Ann Clin Res*, 9: 156-161, 1976.
- 17) Huie CW, et al: Rapid screening of porphyrins using flow-injection analysis and visible laser fluorimetry, *Anal Chim Acta*, 254: 189-196, 1991.
- 18) Jones RM, Lamb JH, Lim CK: Urinary porphyrin profiles by laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry without the use of classical matrices, *Rap Comm Mass Spectr*, 9: 921-923, 1995.
- 19) Henderson MJ: Thin-layer chromatography of free porphyrins for diagnosis of porphyria, *Clin Chem*, 35: 1043-1044, 1989.
- 20) Leahy DT, Brien TG: A simple method for the separation and quantification of urinary porphyrins, *J Clin Pathol*, 35: 1232-1235, 1982.
- 21) 近藤雅雄: マイクロプレート蛍光法を用いた新しい尿中ポルフィリンの測定法, 医学のあゆみ, 156: 491-492, 1991.
- 22) 坂井 公, 竹内幸子, 荒木高明, 他: HPLC による血中プロトポルフィリン測定法の検討, 標準液調整の協定と4施設での血液試料の測定結果の比較, 産業医学, 34: 236-242, 1992.
- 23) Sassa S, et al: Studies in lead poisoning: I. Microanalysis of erythrocyte protoporphyrin levels by spectrophotometry in the detection of chronic lead intoxication in the subclinical range, *Biochem Med*, 8: 135-148, 1973.
- 24) Lamola AA, Yamane T: Zinc protoporphyrin in the erythrocytes of patients with lead intoxication and iron deficiency anemia, *Science*, 186: 936-938, 1974.
- 25) Rimington C, Cripps DJ: Biochemicl and

- fluorescence microscopy screening tests for erythropoietic protoporphyria, *Lancet*, 1: 624-626, 1965.
- 26) Poh-Fitzpatrick MB: A plasma porphyrin fluorescence marker for variegate porphyria, *Arch Dermatol*, 116: 543-547, 1980.
- 27) Silva VD, Simonin S, Deybach JC, Puy H, Nordmann Y: Variegate porphyria: Diagnostic value of fluorometric scanning of plasma porphyrins, *Clin Chim A*, 238: 163-168, 1995.
- 28) 近藤雅雄: 糞便ポルフィリンの測定と臨床的意義, *ポルフィリン*, 2: 85-91, 1993.
- 29) Holti G, et al: An investigation of porphyria cutanea tarda, *Q J Med*, 27: 1-17, 1958.
- 30) 友国勝麿: 尿中  $\delta$ -アミノレブリン酸(スクリーニング法). 特集ポルフィリン症, *日本臨床*, 53(6): 71-76, 1995.
- 31) Watson CJ, Schwartz S: A simple test for urinary porphobilinogen, *Proc Soc Exp Biol Med*, 47: 393-394, 1941.
- 32) Gu G, Lim CK: Preparation and separation of hydroxy derivatives of uroporphyrin I by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection, *J Chromatogr A*, 722: 245-248, 1996.
- 33) Jamani A, Pudek M, Schniber WE: Liquid-chromatographic assay of urinary PBG, *Clin Chem*, 35: 471-475, 1989.
- 34) 近藤雅雄, 広沢実一: 高速液体クロマトグラフィーによる赤血球ポルフィリンの高感度迅速測定法, *臨床化学*, 17: 36-39, 1988.
- 35) 藤田博美, 石田信宏, 赤木玲子:  $\delta$ -アミノレブリン酸脱水酵素欠乏症. 特集ポルフィリン症, *日本臨床*, 53(6): 96-105, 1995.
- 36) 近藤雅雄: ポルフィリン代謝異常症の鑑別診断について. *日本臨床代謝学会記録*, 27: 192-193, 1990.
- 37) 藤岡裕二, 柳沢 久, 近藤雅雄: ポルフィリン症の生化学的診断法—尿中ポルフィリンパターン解析によるポルフィリン症自動鑑別診断システムの検討—. 特集ポルフィリン症, *日本臨床*, 53(6): 96-105, 1995.
- 38) Kondo M, Yano Y: Porphyria in Japan. In: Regulation of Heme Protein Synthesis. (ed by Fujita H), 125-132, AlphaMed Press, Ohio, 1994.
- 39) 近藤雅雄: 赤血球中ポルフィリン合成酵素. 特集ポルフィリン症, *日本臨床*, 53(6): 59-64, 1995.
- 40) 近藤雅雄: ポルフィリンの臨床化学. *ポルフィリン・ヘムの生命化学—遺伝病, がん工学応用などへの展開—*, ポルフィリン研究会編, 現代化学, 増刊27, 東京化学同人, 1995, 177-191.
- 41) 大門 真, 佐々木英夫: ポルフィリン症のDNA診断法. 特集ポルフィリン症, *日本臨床*, 53(6): 90-95, 1995.
- 42) 三浦 隆: ポルフィリン症の臨床, *日本皮膚科学会皮膚科講習会*, 日本皮膚学会教育委員会刊, 1982.
- 43) 野中薫雄: 代謝異常と光線過敏症. 前実積研修講習会必須 B コース, *日本皮膚科学会専門医委員会刊*, 1994.



## Biological Diagnostic Technique of Porphyria

Masao Kondo

Department of Nutrition and Biochemistry, The Institute of Public Health, Japan

(Received and accepted for publication September 25, 1996)

Porphyrias are a clinically diverse group of diseases stemming from inherited deficiencies of enzymes in the heme biosynthetic pathway. Depending on the clinical expression of the enzyme defect, porphyrias are classified as either erythropoietic or hepatic. They are further classified into eight subtypes according to causative enzyme defect, clinical presentation, and over-produced substrate. Contrary to the belief that porphyrias are of relatively rare occurrence, there has recently been a proliferation of reported cases, apparently as a result of growing clinician interest, advances in biochemical and molecular biological research, and improvement and refinement of diagnostic techniques. Unfortunately, however, porphyrias may still be misdiagnosed. Early detection and identification are important for the treatment; accordingly, determination of porphyrins and their precursors is of paramount therapeutic importance. It follows that determination of porphyrins and their precursors in clinical materials is of pivotal importance in establishing the diagnosis of porphyrias. While porphyrins can easily be separated and extracted by the solvent-extraction method or various chromatographic procedures to provide information of diagnostic importance, high-performance liquid chromatography (HPLC) is most effective for the separation and determination of porphyrins for differential diagnostic purposes. Where there is the need for a definite diagnosis, determination of activities of enzymes involved in heme biosynthesis or in erythrocytes or lymphocytes and/or genetic diagnosis would be the most reliable ways of addressing the problem. These diagnostic techniques, however, are based on highly specialized scientific knowledge and discipline and are not therefore suitable for general application. This paper provides a description of the most widely used biologic diagnostic criteria and the underlying diagnostic techniques in current use.

(Jpn J Dermatol 106: 1~8, 1997)

**Key words:** porphyria, diagnosis, HPLC

---